

【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4年4月19日(2022.4.19)

【国際公開番号】WO2019/199859

【公表番号】特表2021-520789(P2021-520789A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2020-555043(P2020-555043)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/01(2006.01)

10

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 35/761(2015.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 1 2 N 15/34(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

20

C 1 2 N 15/12(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 7/01 Z N A

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 L

30

C 1 2 N 15/34

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和4年4月8日(2022.4.8)

【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

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

変更された E 1 a タンパク質をコードする E 1 A 領域と、
 アデノウイルス死タンパク質 (A D P) をコードし、少なくとも3つの E 3 遺伝子のコード配列中に変更を含み、前記少なくとも3つの E 3 遺伝子のうちの少なくとも1つが 1 2 . 5 k、 6 . 7 k および 1 9 k から選択され、前記変更が、前記コードされるタンパク質の発現を妨げる、 E 3 領域と、
 E 4 o r f 6 / 7 コード配列の変更または欠失を含む E 4 領域であって、前記変更が、そ

50

の E 2 F 結合部位を無効にするかもしくは損なう、および/または E 2 F 相互作用を損なう、および/または核局在化シグナルを欠失するかもしくは損なう、E 4 領域と
を含む、組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 2】

前記改変された E 1 a タンパク質が、
L X C X E モチーフの欠失、
残基 2 ~ 1 1 の欠失、
C 1 2 4 G 置換、
Y 4 7 H 置換、
Y 4 7 H 置換および C 1 2 4 G 置換、または
Y 4 7 H 置換、C 1 2 4 G 置換および残基 2 ~ 1 1 の欠失
を含む、請求項 1 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

10

【請求項 3】

前記少なくとも 3 つの E 3 遺伝子が、1 2 . 5 k、6 . 7 k および 1 9 k を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 4】

前記 1 2 . 5 k、6 . 7 k および 1 9 k 遺伝子が欠失している、請求項 3 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 5】

前記 1 2 . 5 k、6 . 7 k および 1 9 k 遺伝子が、開始コドンの変異、未熟停止コドンを導入する変異、または両方を含む、請求項 3 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

20

【請求項 6】

前記少なくとも 3 つの E 3 遺伝子が、R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 7】

前記 R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k 遺伝子が欠失している、請求項 6 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 8】

前記 R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k 遺伝子が、開始コドンの変異、未熟停止コドンを導入する変異、または両方を含む、請求項 6 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

30

【請求項 9】

前記少なくとも 3 つの E 3 遺伝子が、1 2 . 5 k、6 . 7 k、1 9 k、R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 10】

前記 1 2 . 5 k、6 . 7 k、1 9 k、R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k 遺伝子が欠失している、請求項 9 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 11】

前記 1 2 . 5 k、6 . 7 k、1 9 k、R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k 遺伝子が、開始コドンの変異、未熟停止コドンを導入する変異、または両方を含む、請求項 9 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

40

【請求項 12】

E 4 o r f 3 の欠失をさらに含む、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 13】

F K 5 0 6 結合タンパク質 (F K B P) に融合された標的化リガンドと、野生型 F K B P - ラパマイシン結合 (F R B) タンパク質またはラパログに結合可能な変異体 F R B タンパク質に融合されたアデノウイルスファイバータンパク質とをさらにコードする、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 14】

50

前記標的化リガンドが、単一ドメイン抗体である、請求項 13 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 15】

前記単一ドメイン抗体が、EGFR に対して特異的である、請求項 14 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 16】

肝臓からアデノウイルスを脱標的化するための少なくとも 1 つの改変を含む、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 17】

ヘキソタンパク質中に変異を含む、請求項 16 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。 10

【請求項 18】

前記ヘキソン変異が、E451Q 変異である、請求項 17 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 19】

肝臓特異的マイクロRNA のための 1 つまたは複数の結合部位をさらに含む、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 20】

前記肝臓特異的マイクロRNA のための前記 1 つまたは複数の結合部位が、E1A の 3' - UTR 中に位置する、請求項 19 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 21】 20

前記肝臓特異的マイクロRNA が miR-122 である、請求項 19 または請求項 20 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 22】

キメラファイバータンパク質をコードする、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 23】

前記キメラファイバータンパク質が、第 1 のアデノウイルス血清型由来のファイバーシャフトと、第 2 のアデノウイルス血清型由来のファイバーノブとを含む、請求項 22 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 24】 30

前記第 1 のアデノウイルス血清型が Ad5 であり、前記第 2 のアデノウイルス血清型が、Ad3、Ad9、Ad11、Ad12、Ad34 または Ad37 である、請求項 23 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 25】

前記第 1 のアデノウイルス血清型が Ad5 であり、前記第 2 のアデノウイルス血清型が Ad34 である、請求項 23 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 26】

前記 Ad34 ファイバーノブが、CD46 との結合を妨げる、または阻害する改変を含む、請求項 25 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 27】 40

RGD ペプチドを含むように改変されたファイバータンパク質をコードする、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 28】

異種オープンリーディングフレーム (ORF) をさらに含む、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 29】

前記異種 ORF が、レポーター遺伝子を含む、請求項 28 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 30】 50

前記異種 ORF が、治療用遺伝子を含む、請求項 28 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

ム。

【請求項 3 1】

前記異種 ORF が、自己切断ペプチドコード配列および前記 ADP コード配列と同じリーディングフレーム内に、それと作動可能に連結している、請求項 2 8 から 3 0 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 3 2】

前記自己切断ペプチドが、2 A ペプチドである、請求項 3 1 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 3 3】

前記 2 A ペプチドが、ブタテッシュウウイルス - 1 (P T V 1) 2 A (P 2 A) ペプチド、口蹄疫ウイルス (F M D V) 2 A (F 2 A) ペプチド、ウマ鼻炎 A ウイルス (E R A V) 2 A (E 2 A) ペプチドまたは Those a a s i g n a ウイルス (T a V) 2 A (T 2 A) ペプチドを含む、請求項 3 2 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。 10

【請求項 3 4】

前記レポーター遺伝子が、蛍光タンパク質をコードする、請求項 2 9 および 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 3 5】

前記改変された E 1 a タンパク質が、L X C X E モチーフの欠失を含み；
前記 E 3 領域が、E 3 遺伝子 1 2 . 5 k、6 . 7 k、1 9 k、R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k の各々のコード配列における改変を含み、前記改変が、前記コードされるタンパク質の発現を妨げる；および 20

前記ゲノムが、自己切断ペプチドコード配列および前記 ADP コード配列と同じリーディングフレーム内に、それと作動可能に連結している異種 ORF を含む、請求項 1 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 3 6】

前記 E 3 領域が、E 3 遺伝子 1 2 . 5 k、6 . 7 k、1 9 k、R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k の各々の欠失を含む、請求項 3 5 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 3 7】

前記 E 4 o r f 6 / 7 コード配列の欠失を含む、請求項 3 5 から 3 6 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。 30

【請求項 3 8】

Y P e t - P 2 A - A D P 融合タンパク質をコードする、請求項 3 5 から 3 7 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 3 9】

肝臓からアデノウイルスを脱標的化するための少なくとも 1 つの改変を含む、請求項 3 5 から 3 8 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 4 0】

ヘキソタンパク質中に変異を含む、請求項 3 9 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 4 1】

前記ヘキソン変異が、E 4 5 1 Q 変異である、請求項 4 0 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。 40

【請求項 4 2】

前記ゲノムが、キメラファイバータンパク質をコードし、前記キメラファイバータンパク質が、第 1 のアデノウイルス血清型由来のファイバーシャフトと、第 2 のアデノウイルス血清型由来のファイバーノブとを含む、請求項 3 5 から 4 1 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 4 3】

第 1 のアデノウイルス血清型が、A d 5 であり、前記第 2 のアデノウイルス血清型が、A d 3、A d 9、A d 1 1、A d 1 2、A d 3 4 または A d 3 7 である、請求項 4 2 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。 50

【請求項 4 4】

前記第 1 のアデノウイルス血清型が、A d 5 であり、前記第 2 のアデノウイルス血清型が、A d 3 4 である、請求項 4 3 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 4 5】

キャプシド交換型アデノウイルスをコードする、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 4 6】

前記組換えアデノウイルスゲノムが、A d 5 ゲノムである、請求項 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 4 7】

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 57 または配列番号 59 に対して少なくとも 95% 同一である、請求項 1 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

10

【請求項 4 8】

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 57 または配列番号 59 に対して少なくとも 99% 同一である、請求項 1 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

20

【請求項 4 9】

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 57 または配列番号 59 を含む、請求項 1 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 5 0】

請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムを含む、単離された細胞。

30

【請求項 5 1】

請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムまたは請求項 5 0 に記載の単離された細胞と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

【請求項 5 2】

請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムを含む単離されたアデノウイルス。

【請求項 5 3】

請求項 5 2 に記載の組換えアデノウイルスと、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

【請求項 5 4】

腫瘍細胞の生存度を阻害する方法における使用のための、請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムもしくは請求項 5 2 に記載のアデノウイルスを含む組成物、または請求項 5 1 もしくは請求項 5 3 に記載の組成物であって、前記方法は、前記腫瘍細胞を、請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム、請求項 5 2 に記載のアデノウイルスまたは請求項 5 1 もしくは請求項 5 3 に記載の組成物と接触させることを含む、組成物。

40

【請求項 5 5】

前記方法が、i n v i t r o 法である、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記方法が、i n v i v o 法であり、前記腫瘍細胞を接触させることが、治療有効量の

50

、前記組換えアデノウイルスゲノム、前記アデノウイルスまたは前記組成物を、腫瘍を有する被験体に投与することを含む、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

被験体における腫瘍の進行を阻害するかまたは腫瘍の体積を低減させる方法における使用のための、請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムもしくは請求項 5 2 に記載のアデノウイルスを含む組成物、または請求項 5 1 もしくは請求項 5 3 に記載の組成物であって、前記方法は、前記被験体に、請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の前記組換えアデノウイルスゲノム、請求項 5 2 に記載のアデノウイルスまたは請求項 5 1 もしくは請求項 5 3 に記載の組成物を投与し、それによって、前記被験体における腫瘍の進行を阻害するか、または腫瘍の体積を低減させることを含む、組成物。

10

【請求項 5 8】

被験体におけるがんを処置する方法における使用のための、請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムもしくは請求項 5 2 に記載の組換えアデノウイルスを含む組成物、または請求項 5 1 もしくは請求項 5 3 に記載の組成物であって、前記方法は、前記被験体に、請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム、請求項 5 2 に記載の組換えアデノウイルスまたは請求項 5 1 もしくは請求項 5 3 に記載の組成物を投与し、それによって、前記被験体におけるがんを処置することを含む、組成物。

【請求項 5 9】

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号 2、配列番号 6、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 5 5、配列番号 5 6 または配列番号 5 8 に対して少なくとも 9 5 % 同一である、組換えアデノウイルスゲノム。

20

【請求項 6 0】

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号 2、配列番号 6、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 5 5、配列番号 5 6 または配列番号 5 8 に対して少なくとも 9 9 % 同一である、請求項 5 9 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

【請求項 6 1】

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号 2、配列番号 6、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 5 5、配列番号 5 6 または配列番号 5 8 を含む、請求項 5 9 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

30

【請求項 6 2】

請求項 5 9 から 6 1 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムを含む単離されたアデノウイルス。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 3】

配列番号 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 2、5 3、5 4、5 5、5 6、5 7、5 8 および 5 9 のうちいずれか 1 つに対して少なくとも 9 5 % 同一であるヌクレオチド配列を有する組換えアデノウイルスゲノムも記載される。配列番号 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 2、5 3、5 4、5 5、5 6、5 7、5 8 および 5 9 のうちいずれか 1 つに対して少なくとも 9 5 % 同一であるヌクレオチド配列によってコードされる組換えアデノウイルスが、さらに記載される。

40

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

50

改変された E 1 a タンパク質をコードする E 1 A 領域と、
アデノウイルス死タンパク質 (A D P) をコードし、 1 2 . 5 k、 6 . 7 k、 1 9 k、
R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k から選択される少なくとも 3 つの E 3 遺伝子のコード
配列中に改変を含み、前記改変が、前記コードされるタンパク質の発現を妨げる、 E 3
領域と、

E 4 o r f 6 / 7 コード配列の欠失を含む E 4 領域と
を含む、組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2)

前記改変された E 1 a タンパク質が、

L X C X E モチーフの欠失、

残基 2 ~ 1 1 の欠失、

C 1 2 4 G 置換、

Y 4 7 H 置換、

Y 4 7 H 置換および C 1 2 4 G 置換、または

Y 4 7 H 置換、 C 1 2 4 G 置換および残基 2 ~ 1 1 の欠失

を含む、項目 1 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 3)

前記少なくとも 3 つの E 3 遺伝子が、 1 2 . 5 k、 6 . 7 k および 1 9 k を含む、項目
1 または項目 2 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 4)

前記 1 2 . 5 k、 6 . 7 k および 1 9 k 遺伝子が欠失している、項目 3 に記載の組換え
アデノウイルスゲノム。

(項目 5)

前記 1 2 . 5 k、 6 . 7 k および 1 9 k 遺伝子が、開始コドンの変異、未熟停止コドン
を導入する変異、または両方を含む、項目 3 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 6)

前記少なくとも 3 つの E 3 遺伝子が、 R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k を含む、項目
1 または項目 2 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 7)

前記 R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k 遺伝子が欠失している、項目 6 に記載の組換
えアデノウイルスゲノム。

(項目 8)

前記 R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k 遺伝子が、開始コドンの変異、未熟停止コドン
を導入する変異、または両方を含む、項目 6 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 9)

前記少なくとも 3 つの E 3 遺伝子が、 1 2 . 5 k、 6 . 7 k、 1 9 k、 R I D 、 R I D
および 1 4 . 7 k を含む、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイル
スゲノム。

(項目 1 0)

前記 1 2 . 5 k、 6 . 7 k、 1 9 k、 R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k 遺伝子が欠
失している、項目 9 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 1 1)

前記 1 2 . 5 k、 6 . 7 k、 1 9 k、 R I D 、 R I D および 1 4 . 7 k 遺伝子が、
開始コドンの変異、未熟停止コドンを導入する変異、または両方を含む、項目 9 に記載の
組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 1 2)

E 4 o r f 3 の欠失をさらに含む、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の組換えアデ
ノウイルスゲノム。

(項目 1 3)

F K 5 0 6 結合タンパク質 (F K B P) に融合された標的化リガンドと、野生型 F K B

10

20

30

40

50

P - ラパマイシン結合 (F R B) タンパク質またはラパログに結合可能な変異体 F R B タンパク質に融合されたアデノウイルスファイバータンパク質とをさらにコードする、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 1 4)

前記標的化リガンドが、単一ドメイン抗体である、項目 1 3 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 1 5)

前記単一ドメイン抗体が、E G F R に対して特異的である、項目 1 4 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 1 6)

肝臓からアデノウイルスを脱標的化するための少なくとも 1 つの改変を含む、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 1 7)

ヘキソタンパク質中に変異を含む、項目 1 6 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 1 8)

前記ヘキソン変異が、E 4 5 1 Q 変異である、項目 1 7 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 1 9)

肝臓特異的マイクロRNAのための 1 つまたは複数の結合部位をさらに含む、項目 1 6 から 1 8 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 0)

前記肝臓特異的マイクロRNAのための前記 1 つまたは複数の結合部位が、E 1 A の 3 ' - U T R 中に位置する、項目 1 9 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 1)

前記肝臓特異的マイクロRNAが m i R - 1 2 2 である、項目 1 9 または項目 2 0 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 2)

キメラファイバータンパク質をコードする、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 3)

前記キメラファイバータンパク質が、第 1 のアデノウイルス血清型由来のファイバーシャフトと、第 2 のアデノウイルス血清型由来のファイバーノブとを含む、項目 2 2 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 4)

前記第 1 のアデノウイルス血清型が A d 5 であり、前記第 2 のアデノウイルス血清型が、A d 3、A d 9、A d 1 1、A d 1 2、A d 3 4 または A d 3 7 である、項目 2 3 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 5)

前記第 1 のアデノウイルス血清型が A d 5 であり、前記第 2 のアデノウイルス血清型が A d 3 4 である、項目 2 3 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 6)

前記 A d 3 4 ファイバーノブが、C D 4 6 との結合を妨げる、または阻害する改変を含む、項目 2 5 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 7)

R G D ペプチドを含むように改変されたファイバータンパク質をコードする、項目 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 8)

異種オープンリーディングフレーム (O R F) をさらに含む、項目 1 から 2 7 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 2 9)

10

20

30

40

50

前記異種ORFが、レポーター遺伝子を含む、項目28に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目30)

前記異種ORFが、治療用遺伝子を含む、項目28に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目31)

前記異種ORFが、自己切断ペプチドコード配列および前記ADPコード配列と同じリーディングフレーム内に、それと作動可能に連結している、項目28から30のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目32)

前記自己切断ペプチドが、2Aペプチドである、項目31に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目33)

前記2Aペプチドが、ブタテッシュウウイルス-1(PTV1)2A(P2A)ペプチド、口蹄疫ウイルス(FMDV)2A(F2A)ペプチド、ウマ鼻炎Aウイルス(ERAV)2A(E2A)ペプチドまたはThosea asignaウイルス(TaV)2A(T2A)ペプチドを含む、項目32に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目34)

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号13、配列番号14、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号57または配列番号59に対して少なくとも95%同一である、項目1に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目35)

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号13、配列番号14、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号57または配列番号59に対して少なくとも99%同一である、項目1に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目36)

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号13、配列番号14、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号57または配列番号59を含む、項目1に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目37)

項目1から36のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムを含む、単離された細胞。

(項目38)

項目1から36のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムまたは項目37に記載の単離された細胞と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

(項目39)

項目1から36のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムを含む単離されたアデノウイルス。

(項目40)

項目39に記載の組換えアデノウイルスと、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

(項目41)

腫瘍細胞の生存度を阻害する方法であって、前記腫瘍細胞を、項目1から36のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム、項目39に記載のアデノウイルスまたは項目38もしくは項目40に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

10

20

30

40

50

(項目 4 2)

in vitro法である、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記方法が、in vivo法であり、前記腫瘍細胞を接触させることが、治療有効量の、前記組換えアデノウイルスゲノム、前記アデノウイルスまたは前記組成物を、腫瘍を有する被験体に投与することを含む、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 4)

被験体における腫瘍の進行を阻害するかまたは腫瘍の体積を低減させる方法であって、前記被験体に、治療有効量の、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の前記組換えアデノウイルスゲノム、項目 3 9 に記載のアデノウイルスまたは項目 3 8 もしくは項目 4 0 に記載の組成物を投与し、それによって、前記被験体における腫瘍の進行を阻害するか、または腫瘍の体積を低減させることを含む、方法。

10

(項目 4 5)

被験体におけるがんを処置する方法であって、前記被験体に、治療有効量の、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノム、項目 3 9 に記載の組換えアデノウイルスまたは項目 3 8 もしくは項目 4 0 に記載の組成物を投与し、それによって、前記被験体におけるがんを処置することを含む、方法。

(項目 4 6)

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号 2、配列番号 6、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 5 5、配列番号 5 6 または配列番号 5 8 に対して少なくとも 9 5 % 同一である、組換えアデノウイルスゲノム。

20

(項目 4 7)

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号 2、配列番号 6、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 5 5、配列番号 5 6 または配列番号 5 8 に対して少なくとも 9 9 % 同一である、項目 4 6 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

(項目 4 8)

前記ゲノムの前記ヌクレオチド配列が、配列番号 2、配列番号 6、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 5 5、配列番号 5 6 または配列番号 5 8 を含む、項目 4 6 に記載の組換えアデノウイルスゲノム。

30

(項目 4 9)

項目 4 6 から 4 8 のいずれか一項に記載の組換えアデノウイルスゲノムを含む単離されたアデノウイルス。

40

50