

【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8月22日(2022.8.22)

【国際公開番号】WO2020/037206

【公表番号】特表2021-533789(P2021-533789A)

【公表日】令和3年12月9日(2021.12.9)

【出願番号】特願2021-507972(P2021-507972)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/01(2006.01)

C 1 2 N 15/39(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 35/04(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 7/01 Z N A

C 1 2 N 15/39

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 T

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年8月12日(2022.8.12)

【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】

(a) 可溶性のプログラム細胞死タンパク質1(PD1)と(b) インターロイキン12(IL-12)またはインターロイキン2(IL-2)とをコードする発現カセットを1つまたは複数含み、複製可能である、組換え腫瘍溶解性ウイルスであって、任意で、(c) 可溶性のプログラム細胞死タンパク質1(PD1)と(d) インターロイキン12(IL-12)とをコードする発現カセットを1つまたは複数含む、組換え腫瘍溶解性ウイルス。

40

【請求項2】

突然変異可溶性のPD1(mutPD1)と、任意でインターロイキン12(IL-12)またはインターロイキン2(IL-2)とをコードする発現カセットを1つまたは複数含み、複製可能であり、かつ、該mutPD1が抗PD1抗体によるmutPD1の認識を妨げる、組換え腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項3】

(a) 突然変異可溶性のPD1(mutPD1)とインターロイキン12(IL-12)とをコードする発現カセットを1つまたは複数含む、

(b) 前記mutPD1が、抗PD1抗体による抗体認識を妨げる突然変異をCDループ中に含有

50

する、

(c) 前記mutPD1が、本請求項の(b)記載のmutPD1であり、D85Gを含む点突然変異をCDループ中に含有する、または

(d) 前記mutPD1が、本請求項の(c)記載のmutPD1であり、ペンプロリズマブによって認識されない、

請求項2記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項4】

(a) 可溶性PD1がヒトPD1の細胞外領域を含む、または

(b) 可溶性PD1がヒトPD1の前記細胞外領域を含み、前記ヒトPD1の前記細胞外領域およびIL-2またはIL-12が、単一の発現カセットにおいてコードされている、

請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項5】

可溶性のT細胞免疫グロブリンとムチンドメイン含有3(TIM3)とをコードする発現カセットを1つまたは複数含む、組換え腫瘍溶解性ウイルスであって、任意で、前記可溶性TIM3がマウスTIM3の細胞外領域を含む、腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項6】

(a) 前記発現カセットが、1つまたは複数のウイルスプロモーターの制御下にある、

(b) 本請求項の(a)記載の腫瘍溶解性ウイルスであって、かつ、前記1つまたは複数のウイルスプロモーターが、合成初期/後期ボックスウイルスプロモーターである、

(c) 請求項1または2に従属する場合の、本請求項の(b)記載の腫瘍溶解性ウイルスであって、かつ、前記合成初期/後期ボックスウイルスプロモーターが、SEQ ID NO: 20と少なくとも90%同一である、

(d) 粘液腫ウイルス、レオウイルス、単純ヘルペスウイルス、ニューカッスル病ウイルス、麻疹ウイルス、レトロウイルス、ボックスウイルス、ラウドウイルス、ピコルナウイルス、コクサッキーウイルス、およびパルボウイルスからなる群より選択されるウイルスである、

(e) 粘液腫ウイルスである、

(f) 請求項1または2記載のウイルスであって、粘液腫ウイルスであり、(i)粘液腫ゲノム中にウイルスM153Rオープンリーディングフレームにおいて；またはM135遺伝子とM136遺伝子との間に、PD1の細胞外領域、IL-2および/またはIL-12の発現カセットが組み込まれている、

(g) 本請求項の(f)記載の腫瘍溶解性ウイルスであって、(i) PD1の前記細胞外領域が、M135遺伝子とM136遺伝子との間に組み込まれている、または(ii) IL-12の前記細胞外領域が、前記粘液腫ゲノム中に前記ウイルスM153Rオープンリーディングフレームにおいて組み込まれている、

(h) 本請求項5記載のウイルスであって、粘液腫ウイルスであり、可溶性TIM3が、粘液腫ゲノム中にウイルスM153Rオープンリーディングフレームにおいて組み込まれている

(i) 本請求項の(f)または(h)記載の腫瘍溶解性ウイルスであって、かつ、マーカー遺伝子をさらに含む、

(j) 請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルスであって、本請求項の(i)によってさらに規定され、前記マーカー遺伝子が高感度緑色蛍光タンパク質(eGFP)である、

(k) 請求項1または2記載のウイルスであって、粘液腫ウイルスであり、かつ、IL-12が膜貫通ドメインに融合されている、

(l) 本請求項の(j)記載の腫瘍溶解性ウイルスであって、かつ、前記膜貫通ドメインがSEQ ID NO: 12によってコードされている、または

(m) 本請求項の(k)記載の腫瘍溶解性ウイルスであって、かつ、SEQ ID NO: 13によってコードされている、

請求項1、2または5記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項7】

10

20

30

40

50

請求項1、2、または5記載の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物。

【請求項8】

それを必要とする対象における疾患を処置する方法における使用のための、請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルス、または請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物。

【請求項9】

(a) 前記疾患ががんである、

(b) 前記疾患ががんであり、前記がんがプログラム死リガンド1(PDL1)の増大した発現を有する、

(c) 前記疾患ががんであり、前記対象が、増大したPDL1を発現するがんを有すると判定されている、または

(d) 前記疾患ががんであり、前記がんがPDL1の増大した発現を有さない、

請求項8記載の使用のための、腫瘍溶解性ウイルス、または腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物。

【請求項10】

以下の工程を含む、それを必要とする対象における疾患を処置する方法における使用のための、請求項1または2記載の腫瘍溶解性粘液腫ウイルス：

(a) PDL1の過剰発現について該対象を試験する工程；および

(b) PDL1の増大した発現を有する対象へ、請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルスの治療有効量を投与する工程。

【請求項11】

(a) 前記疾患ががんである、

(b) 前記疾患ががんであり、前記がんがプログラム死リガンド1(PDL1)の増大した発現を有する、または

(c) 前記疾患ががんであり、前記がんがPDL1の増大した発現を有さない、

請求項10記載の使用のための、腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項12】

それを必要とする対象における疾患を処置する方法における使用のための、請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルス、または請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物。

【請求項13】

以下の工程を含む、それを必要とする対象における疾患を処置する方法における使用のための、請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルス；

(a) GAL9の過剰発現について該対象を試験する工程；および

(b) GAL9の増大した発現を有する対象へ、請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルスの治療有効量を投与する工程。

【請求項14】

前記疾患ががんである、請求項12または13に記載の方法における使用のための請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルス、または請求項12記載の方法における使用のための請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物。

【請求項15】

(a) 前記疾患が、黒色腫、腎臓がん、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、頭頸部がん、脳がん、白血病、前立腺がん、膀胱がん、および卵巣がんから選択されるがんである、

(b) 前記疾患ががんであり、前記がんが黒色腫である、または

(c) 前記疾患ががんであり、前記がんが転移性黒色腫である、

請求項8記載の方法における使用のための、請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルス、または、請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物；請求項10記載の方法における使用のための、請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルス；請求項12記載の方法における使用のための、請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルス、または、請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物；または、請求項13記載の方法における使用のための、請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルス。

10

20

30

40

50

【請求項16】

- (a) 前記腫瘍溶解性ウイルスを、動脈内に、静脈内に、腹腔内に、または腫瘍内に投与する、
- (b) 前記腫瘍溶解性ウイルスを2回またはそれ以上投与する、
- (c) 方法が、少なくとも第2の抗がん療法を前記対象に実施する工程をさらに含む、
- (d) 本請求項の(c)記載の方法であって、前記組換えウイルスの投与と同時にまたは連続的に、前記第2の抗がん療法を実施する、
- (e) 本請求項の(c)記載の方法であって、前記第2の抗がん療法が免疫調節薬である、
- (f) 本請求項の(c)記載の方法であって、前記第2の抗がん療法が、免疫療法、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、またはサイトカイン療法である、
- (g) 本請求項の(f)記載の方法であって、前記免疫療法が免疫チェックポイント阻害物質療法である、
- (h) 本請求項の(g)記載の方法であって、前記免疫チェックポイント阻害物質療法が、PD1、PDL1、またはCTLA4に対して作製された抗体を用いる処置を含む、または
- (i) 本請求項の(h)記載の方法であって、前記抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはイピリムマブである、
- 請求項8記載の方法における使用のための、請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルス、または、請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物；請求項10記載の方法における使用のための、請求項1または2記載の腫瘍溶解性ウイルス；請求項12記載の方法における使用のための、請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルス、または、請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物；または、請求項13記載の方法における使用のための、請求項5記載の腫瘍溶解性ウイルス。

10

20

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

[本発明1001]

(a)可溶性のプログラム細胞死タンパク質1(PD1)と(b)インターロイキン12(IL-12)とをコードする発現カセットを1つまたは複数含み、複製可能である、組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

30

[本発明1002]

突然変異可溶性のPD1(mutPD1)と(b)インターロイキン12(IL-12)とをコードする発現カセットを1つまたは複数含み、複製可能であり、かつ、該mutPD1が抗PD1抗体によるmutPD1の認識を妨げる、本発明1001の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1003]

前記mutPD1が、抗PD1抗体による抗体認識を妨げる突然変異をCDループ中に含有する、本発明1002の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

40

[本発明1004]

前記mutPD1が、D85Gを含む点突然変異をCDループ中に含有する、本発明1003の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1005]

前記mutPD1がペンブロリズマブによって認識されない、本発明1004の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1006]

可溶性PD1がヒトPD1の細胞外領域を含む、本発明1001または1002の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1007]

50

ヒトPD1の前記細胞外領域およびIL-12が、単一の発現カセットにおいてコードされている、本発明1006の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1008]

前記発現カセットが、1つまたは複数のウイルスプロモーターの制御下にある、本発明1001または1002の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1009]

前記1つまたは複数のウイルスプロモーターが、合成初期/後期ボックスウイルスプロモーターである、本発明1008の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1010]

前記合成初期/後期ボックスウイルスプロモーターが、SEQ ID NO: 20と少なくとも90%同一である、本発明1009の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

10

[本発明1011]

(i) 粘液腫ゲノム中にウイルスM153Rオープンリーディングフレームにおいて；またはM135遺伝子とM136遺伝子との間に、PD1の細胞外領域およびIL-12の発現カセットが組み込まれている、本発明1001または1002の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1012]

PD1の前記細胞外領域が、M135遺伝子とM136遺伝子との間に組み込まれている、本発明1011の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1013]

前記IL-12が、前記粘液腫ゲノム中に前記ウイルスM153Rオープンリーディングフレームにおいて組み込まれている、本発明1011の腫瘍溶解性ウイルス。

20

[本発明1014]

マーカー遺伝子をさらに含む、本発明1011の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1015]

IL-12が膜貫通ドメインに融合されている、本発明1014の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1016]

前記膜貫通ドメインがSEQ ID NO: 12によってコードされている、本発明1015の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1017]

SEQ ID NO: 13によってコードされている、本発明1016の腫瘍溶解性ウイルス。

30

[本発明1018]

本発明1001または1002の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物。

[本発明1019]

本発明1001もしくは1002の腫瘍溶解性ウイルスまたは本発明1018の薬学的組成物の有効量を投与する工程を含む、それを必要とする対象における疾患を処置する方法。

[本発明1020]

前記疾患ががんである、本発明1019の方法。

[本発明1021]

前記がんがプログラム死リガンド1(PDL1)の増大した発現を有する、本発明1020の方法。

40

[本発明1022]

前記対象が、増大したPDL1を発現するがんを有すると判定されている、本発明1020の方法。

[本発明1023]

前記がんがPDL1の増大した発現を有さない、本発明1020の方法。

[本発明1024]

前記がんが、黒色腫、腎臓がん、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、頭頸部がん、脳がん、白血病、前立腺がん、膀胱がん、および卵巣がんである、本発明1020の方法。

[本発明1025]

前記がんが黒色腫である、本発明1020の方法。

50

[本発明1026]

前記黒色腫が転移性黒色腫である、本発明1025の方法。

[本発明1027]

前記腫瘍溶解性ウイルスを、動脈内に、静脈内に、腹腔内に、または腫瘍内に投与する、本発明1019の方法。

[本発明1028]

前記腫瘍溶解性ウイルスを2回またはそれ以上投与する、本発明1019の方法。

[本発明1029]

少なくとも第2の抗がん療法を前記対象に実施する工程をさらに含む、本発明1019の方法。

[本発明1030]

前記組換えウイルスの投与と同時にまたは連続的に、前記第2の抗がん療法を実施する、本発明1029の方法。

[本発明1031]

前記第2の抗がん療法が免疫調節薬である、本発明1029の方法。

[本発明1032]

前記第2の抗がん療法が、免疫療法、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、またはサイトカイン療法である、本発明1029の方法。

[本発明1033]

前記免疫療法が免疫チェックポイント阻害物質療法である、本発明1032の方法。

[本発明1034]

前記免疫チェックポイント阻害物質療法が、PD1、PDL1、またはCTLA4に対して作製された抗体を用いる処置を含む、本発明1033の方法。

[本発明1035]

前記抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはイピリムマブである、本発明1034の方法。

[本発明1036]

前記抗体がペンブロリズマブである、本発明1051の方法。

[本発明1037]

以下の工程を含む、それを必要とする対象における疾患を処置する方法：

(a) PDL1の過剰発現について該対象を試験する工程；および

(b) PDL1の増大した発現を有する対象へ、本発明1001または1002の腫瘍溶解性ウイルスの治療有効量を投与する工程。

[本発明1038]

前記疾患ががんである、本発明1037の方法。

[本発明1039]

前記がんがプログラム死リガンド1(PDL1)の増大した発現を有する、本発明1038の方法。

[本発明1040]

前記がんがPDL1の増大した発現を有さない、本発明1038の方法。

[本発明1041]

前記がんが、黒色腫、腎臓がん、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、頭頸部がん、脳がん、白血病、前立腺がん、膀胱がん、および卵巣がんである、本発明1038の方法。

[本発明1042]

前記がんが黒色腫である、本発明1038の方法。

[本発明1043]

前記黒色腫が転移性黒色腫である、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記腫瘍溶解性ウイルスを、動脈内に、静脈内に、腹腔内に、または腫瘍内に投与する、本発明1037の方法。

10

20

30

40

50

[本発明1045]

前記腫瘍溶解性ウイルスを2回またはそれ以上投与する、本発明1037の方法。

[本発明1046]

少なくとも第2の抗がん療法を前記対象に実施する工程をさらに含む、本発明1037の方法。

[本発明1047]

前記組換えウイルスの投与と同時にまたは連続的に、前記第2の抗がん療法を実施する、本発明1046の方法。

[本発明1048]

前記第2の抗がん療法が免疫調節薬である、本発明1046の方法。

[本発明1049]

前記第2の抗がん療法が、化学療法、免疫療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、またはサイトカイン療法である、本発明1046の方法。

[本発明1050]

前記免疫療法が免疫チェックポイント阻害物質療法である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記免疫チェックポイント阻害物質療法が、PD1、PDL1、またはCTLA4に対して作製された抗体を用いる処置を含む、本発明1050の方法。

[本発明1052]

前記抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはイピリムマブである、本発明1051の方法。

[本発明1053]

可溶性のT細胞免疫グロブリンとムチンドメイン含有3(TIM3)とをコードする発現カセットを1つまたは複数含む、組換え腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1054]

可溶性TIM3がマウスTIM3の細胞外領域を含む、本発明1053の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1055]

前記発現カセットが、1つまたは複数のウイルスプロモーターの制御下にある、本発明1053の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1056]

前記1つまたは複数のウイルスプロモーターが、合成初期/後期ポックスウイルスプロモーターである、本発明1056の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1057]

粘液腫ウイルス、レオウイルス、単純ヘルペスウイルス、ニューカッスル病ウイルス、麻疹ウイルス、レトロウイルス、ポックスウイルス、ラブドウイルス、ピコルナウイルス、コクサッキーウイルス、およびパルボウイルスからなる群より選択される、本発明1053の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1058]

粘液腫ウイルスである、本発明1057の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1059]

粘液腫ゲノム中にウイルスM153Rオープンリーディングフレームにおいて組み込まれている、本発明1058の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1060]

マーカー遺伝子をさらに含む、本発明1059の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1061]

前記マーカー遺伝子が高感度緑色蛍光タンパク質(eGFP)である、本発明1060の腫瘍溶解性ウイルス。

[本発明1062]

本発明1053の腫瘍溶解性ウイルスの薬学的組成物。

[本発明1063]

10

20

30

40

50

本発明1053の腫瘍溶解性ウイルスまたは本発明1062の薬学的組成物の有効量を投与する工程を含む、それを必要とする対象における疾患を処置する方法。

[本発明1064]

前記疾患ががんである、本発明1063の方法。

[本発明1065]

前記がんが、黒色腫、腎臓がん、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、頭頸部がん、脳がん、白血病、前立腺がん、膀胱がん、および卵巣がんである、本発明1070の方法。

[本発明1066]

前記がんが黒色腫である、本発明1065の方法。

[本発明1067]

前記黒色腫が転移性黒色腫である、本発明1066の方法。

[本発明1068]

前記腫瘍溶解性ウイルスを、動脈内に、静脈内に、腹腔内に、または腫瘍内に投与する、本発明1067の方法。

[本発明1069]

前記腫瘍溶解性ウイルスを2回またはそれ以上投与する、本発明1068の方法。

[本発明1070]

少なくとも第2の抗がん療法を前記対象に実施する工程をさらに含む、本発明1069の方法。

[本発明1071]

前記組換えウイルスの投与と同時にまたは連続的に、前記第2の抗がん療法を実施する、本発明1070の方法。

[本発明1072]

前記第2の抗がん療法が免疫調節薬である、本発明1071の方法。

[本発明1073]

前記第2の抗がん療法が、免疫療法、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、またはサイトカイン療法である、本発明1072の方法。

[本発明1074]

前記免疫療法が免疫チェックポイント阻害物質療法である、本発明1073の方法。

[本発明1075]

前記免疫チェックポイント阻害物質療法が、PD1、PDL1、またはCTLA4に対して作製された抗体を用いる処置を含む、本発明1074の方法。

[本発明1076]

前記抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはイピリムマブである、本発明1075の方法。

[本発明1077]

以下の工程を含む、それを必要とする対象における疾患を処置する方法：

(a) GAL9の過剰発現について該対象を試験する工程；および

(b) GAL9の増大した発現を有する対象へ、本発明1053の腫瘍溶解性ウイルスの治療有効量を投与する工程。

[本発明1078]

前記疾患ががんである、本発明1077の方法。

[本発明1079]

前記がんが、黒色腫、腎臓がん、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、頭頸部がん、脳がん、白血病、前立腺がん、膀胱がん、および卵巣がんである、本発明1086の方法。

[本発明1080]

前記がんが黒色腫である、本発明1079の方法。

[本発明1081]

前記黒色腫が転移性黒色腫である、本発明1080の方法。

[本発明1082]

10

20

30

40

50

前記腫瘍溶解性ウイルスを、動脈内に、静脈内に、腹腔内に、または腫瘍内に投与する、本発明1077の方法。

[本発明1083]

前記腫瘍溶解性ウイルスを2回またはそれ以上投与する、本発明1077の方法。

[本発明1084]

少なくとも第2の抗がん療法を前記対象に実施する工程をさらに含む、本発明1077の方法。

[本発明1085]

前記組換えウイルスの投与と同時にまたは連続的に、前記第2の抗がん療法を実施する、本発明1084の方法。

[本発明1086]

前記第2の抗がん療法が免疫調節薬である、本発明1084の方法。

[本発明1087]

前記第2の抗がん療法が、化学療法、免疫療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、またはサイトカイン療法である、本発明1084の方法。

[本発明1088]

前記免疫療法が免疫チェックポイント阻害物質療法である、本発明1087の方法。

[本発明1089]

前記免疫チェックポイント阻害物質療法が、PD1、PDL1、またはCTLA4に対して作製された抗体を用いる処置を含む、本発明1088の方法。

[本発明1090]

前記抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはイピリムマブである、本発明1089の方法。

[本発明1091]

前記抗体がペンブロリズマブである、本発明1089の方法。

[本発明1092]

ヒトPD1の前記細胞外領域およびIL-12が、複数の発現カセットにおいてコードされている、本発明1006の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1093]

IL-12が融合タンパク質としてコードされており、IL-12 サブユニットおよびIL-12 サブユニットが可動性リンカーを介して連結されている、本発明1092の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1094]

前記可動性リンカーが配列(GGGGS)_nを有する、本発明1093の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1095]

2つの別個のDNA構築物から前記IL-12 サブユニットおよびIL-12 サブユニットを発現する、本発明1092の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1096]

単一のDNA構築物から別個のプロモーターの制御下で前記IL-12 サブユニットおよびIL-12 サブユニットを発現する、本発明1092の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1097]

単一のDNA構築物から別個のプロモーターの制御下で前記IL-12 サブユニットおよびIL-12 サブユニットを発現する、本発明1092の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1098]

前記IL-12が、SEQ ID NO: 7および8と少なくとも90%相同である配列を含む、本発明1001の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

[本発明1099]

前記突然変異可溶型のPD1が、SEQ ID NO: 5と少なくとも90%相同である配列を含む、本発明1002の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

10

20

30

40

50

[本発明1100]

前記IL-12 サブユニットが、SEQ ID NO: 7と少なくとも90%相同である配列を含み、かつ前記IL-12 サブユニットが、SEQ ID NO 8と少なくとも90%相同である配列を含む、本発明1095の組換え腫瘍溶解性粘液腫ウイルス。

本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。しかし、詳細な説明および具体例は、本開示の好ましい態様を示すが、説明のために与えられるに過ぎないことが理解されるべきであり、何故ならば、本開示の精神および範囲内の様々な変更および改変がこの詳細な説明から当業者に明らかとなると考えられるためである。

10

20

30

40

50