

【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19年7月12日(2007.7.12)

【公開番号】特開2007-20586(P2007-20586A)

【公開日】平成19年2月1日(2007.2.1)

【年通号数】公開・登録公報2007-004

【出願番号】特願2006-287210(P2006-287210)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 7/04 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 K 39/275 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/66 (2006.01)

A 6 1 K 39/12 (2006.01)

A 6 1 K 39/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 7/04 Z N A

C 1 2 N 5/00 B

C 1 2 P 21/08

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 39/275

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/00 A

A 6 1 K 35/66

A 6 1 K 39/12

A 6 1 K 39/02

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月29日(2007.5.29)

【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】**

修飾チミジンキナーゼ (T K) 遺伝子および / または修飾 H A 遺伝子、ならびに修飾 F 3 遺伝子または中断された F 3 遺伝子座を含む、組換えワクシニアウイルス。

【請求項 2】

(a) F 3 遺伝子、ならびに (b) T K 遺伝子および / または H A 遺伝子が不活性化されている、請求項 1 に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 3】

少なくとも F 3 遺伝子の中への異種核酸の挿入により不活性化されている、請求項 1 または 2 に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 4】

前記 F 3 遺伝子および前記 T K 遺伝子が異種核酸の挿入により不活性化されている、請求項 2 に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 5】

前記ワクシニアウイルスが L i s t e r 株である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 6】

その株が L I V P 株である、請求項 5 に記載の組換えウイルス。

【請求項 7】

前記 F 3 遺伝子の修飾が F 3 遺伝子または相当する遺伝子座内の N o t I 部位にある、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 8】

前記修飾が、ワクシニアウイルス L I V P 株 D N A の F 3 遺伝子の 3 5 番または H i n d I I I - F 断片内の 1 4 7 5 番にある、請求項 7 に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 9】

前記 T K 、 H A および / または F 3 遺伝子が、タンパク質をコードする異種核酸の挿入を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 10】

前記異種核酸が、タンパク質をコードする核酸と作動可能なように連結されている調節配列を含む、請求項 8 に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 11】

前記調節配列がワクシニアウイルス初期 / 後期プロモーター p 7 . 5 を含む、請求項 10 に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 12】

前記調節配列が初期 / 後期ワクシニア p E / L プロモーターを含む、請求項 10 または 11 に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 13】

前記異種核酸が、検出可能なタンパク質または検出可能なシグナルを誘導し得るタンパク質をコードする、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の組換えワクシニアウイルス。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組換えワクシニアウイルスを含む、宿主細胞。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組換えワクシニアウイルスを含む、腫瘍細胞。

【請求項 16】

医薬上許容されるビヒクル中に請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組換えワクシニアウイルスを含む、医薬組成物。

【請求項 17】

全身投与用に製剤されている、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

静脈内投与用に製剤されているか、または送達ビヒクル中に製剤されている、請求項 1

1 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む組成物；および
抗癌薬
を含む、組合せ剤。

【請求項 20】

前記抗癌薬が化学療法化合物である、請求項 19 に記載の組合せ剤。

【請求項 21】

前記抗癌薬が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、プラチナ配位錯体、アントラセンジオン、置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤および抗癌多糖類から選択される、請求項 20 に記載の組合せ剤。

【請求項 22】

前記抗癌薬が、ガンシクロビル、5 - フルオロウラシル、6 - メチルプリンデオキシリボシド、セファロsporin - ドキソルピシン、4 - [(2 - クロロエチル) (2 - メスロキシ (mesuloxyl) エチル) アミノ] ベンゾイル - L - グルタミン酸、アセトミノフェン、インドール - 3 - 酢酸、CB 1954、7 - エチル - 10 - [4 - (1 - ピペリジノ) - 1 - ピペリジノ] カルボニルオキシカンプトテシン、ビス - (2 - クロロエチル) アミノ - 4 - ヒドロキシフェニルアミノメタノン 28、1 - クロロメチル - 5 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ベンズ [e] インドール、エピルピシン - グルクロニド、5' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、シトシンアラビノシド、およびリナマリンから選択される、請求項 19 に記載の組合せ剤。

【請求項 23】

前記化合物およびウイルスが、2 個の組成物中に別々にパッケージングされる、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の組合せ剤。

【請求項 24】

前記化合物およびウイルスが、単一の組成物としてパッケージングされる、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の組合せ剤。

【請求項 25】

動物において免疫特権細胞を排除するための方法であって、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物を動物に投与し、それにより、前記ウイルスが免疫特権細胞に集積することで、それらの細胞の排除またはそれらの数の減少をもたらす自己免疫を媒介することを含む、方法。

【請求項 26】

前記免疫特権細胞が腫瘍細胞である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

免疫特権細胞または組織を排除するための、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 28】

ワクシニアの修飾 TK および HA 遺伝子、ならびに修飾 F3 遺伝子またはその F3 遺伝子に相当する遺伝子座を含む、組換えボックスウイルス。

【請求項 29】

遺伝子療法またはワクチン療法用の医薬組成物の製造のための、(a) 請求項 1 ~ 13 および 28 のいずれか一項に記載の組換えウイルス、または (b) 修飾 F3 遺伝子、TK 遺伝子または HA 遺伝子を有する組換えワクシニアウイルスの、使用。

【請求項 30】

前記遺伝子療法が癌遺伝子療法である、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

動物において免疫特権細胞または組織を排除するための薬剤の製剤を目的とした微生物の使用であって、

その微生物が免疫特権細胞に集積し；

その微生物が、免疫特権細胞または組織を含まない器官および組織には毒性レベルまで集積しない、使用。

【請求項 3 2】

癌の処置のための請求項 1 9 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の組合せ剤の使用。

【請求項 3 3】

癌の処置のための薬剤の処方のための請求項 1 9 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の組合せ剤の使用。

【請求項 3 4】

ポリペプチドもしくはRNAまたは生産化合物の生産のための方法であって、

(a) そのポリペプチドもしくはRNAをコードする核酸を含むか、または産物として化合物を産生する微生物を担癌動物に投与すること；なお、

その微生物は免疫特権細胞に集積し；かつ

その微生物は、免疫特権細胞または組織を含まない器官および組織には毒性レベルまで集積しないものであり；

(b) その動物から腫瘍組織を採取すること；そして

(c) その腫瘍からポリペプチドもしくはRNAまたは化合物を単離することを含む、方法。

【請求項 3 5】

前記微生物が真核細胞、原核細胞またはウイルスである、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記微生物が細胞質内ウイルスまたは弱毒細菌である、請求項 3 4 または請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記細菌が弱毒ビブリオ菌株、大腸菌株、リステリア菌株、サルモネラ菌株および連鎖球菌株の中から選択される、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記動物が非ヒト動物である、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

ポリペプチド、RNA分子または細胞内化合物と、そのポリペプチド、RNA分子または化合物と特異的に反応する抗体とを同時に生産するための方法であって、

a) 前記化合物、ポリペプチドまたはRNA分子を発現または産生する微生物を担癌動物に投与すること；そして

b) その動物の血清から抗体を単離することを含む、方法。

【請求項 4 0】

ステップ (a) の後に

その動物から腫瘍組織を採取すること；そして

その腫瘍組織から前記ポリペプチド、RNA分子または細胞内化合物を単離することを含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記動物が非ヒト動物である、請求項 3 9 または 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記微生物が細菌、哺乳類細胞またはウイルスである、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記微生物が免疫特権細胞に集積し；かつ

前記微生物が、免疫特権細胞または組織を含まない器官および組織には毒性レベルまで集積しない、

請求項 3 9 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記微生物がポックスウイルス、ヘルペスウイルス、アデノウイルスおよびシンドビスウイルスの中から選択されるウイルスである、請求項 39 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記微生物が細胞質内ウイルスまたは真核細胞である、請求項 39 ~ 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記細胞が免疫細胞である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記細胞が幹細胞である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記微生物が、レポーター遺伝子構築物をコードする DNA 分子を含む、請求項 34 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記レポーター遺伝子構築物が、検出可能なタンパク質または検出可能なシグナルを誘導もしくは生成するタンパク質をコードする、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記タンパク質がルシフェラーゼまたは蛍光タンパク質である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記レポーター遺伝子構築物が生物発光生成系をコードし、さらに所望により蛍光タンパク質をコードする、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 52】

前記微生物が哺乳類細胞である、請求項 34 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

前記微生物が細菌細胞である、請求項 34 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

前記微生物がウイルスである、請求項 34 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記ウイルスがワクシニアウイルスである、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記ワクシニアウイルスが L I V P 株である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記細菌が弱毒コレラ菌である、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 58】

前記腫瘍が固形腫瘍である、請求項 34 ~ 57 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

動物において免疫特権細胞または組織を排除するための方法であって、少なくとも 2 種の微生物を投与することを含み、それらの微生物は同時に、逐次にまたは間欠的に投与され、それらの微生物が免疫特権細胞に集積し、それによりその動物が免疫特権細胞または組織に対して自己免疫化される、方法。

【請求項 60】

前記免疫特権細胞または組織が腫瘍細胞を含む、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

免疫特権細胞または組織の排除のための薬剤の製剤を目的とした少なくとも 2 種の微生物の使用であって、それらの微生物が免疫特権細胞に集積し、それによりその動物が免疫特権細胞または組織に対して自己免疫化され、そして、少なくとも 1 種の微生物が請求項 1 ~ 14 および 22 のいずれかに記載の組換えウイルスである、使用。

【請求項 6 2】

前記免疫特権細胞または組織が腫瘍細胞を含む、請求項 6 1 に記載の使用。

【請求項 6 3】

免疫特権細胞または組織の排除のために動物に投与することを目的に製剤された少なくとも 2 種の微生物を含む組合せ剤であって、微生物の 1 種が、請求項 1 ~ 1 3 および 2 2 のいずれか一項に記載の組換えウイルスである、組合せ剤。

【請求項 6 4】

前記免疫特権細胞または組織が腫瘍細胞を含む、請求項 6 3 に記載の組合せ剤。

【請求項 6 5】

前記微生物が個別の組成物として製剤される、請求項 6 3 に記載の組合せ剤。

【請求項 6 6】

各微生物が単位投与形として製剤およびパッケージングされる組成物中に含まれる、請求項 6 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組合せ剤を含むキット。

【請求項 6 7】

免疫特権組織または細胞において異種核酸によりコードされる産物に対する抗体の生産のための方法であって、

(a) 選択されたタンパク質または R N A をコードする核酸を含む微生物を、免疫特権組織または細胞を含む動物に投与すること；そして

(b) 動物の血液または血清から、そのタンパク質または R N A に対する抗体を単離すること

を含む、方法。

【請求項 6 8】

前記動物が非ヒト動物である、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記動物がヒト動物である、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記免疫特権組織または細胞が腫瘍細胞を含む、請求項 6 7 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記免疫特権組織において産生される産物が腫瘍抗原を含む、請求項 6 7 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記微生物が真核細胞、細菌またはウイルスである、請求項 6 7 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記微生物が哺乳類細胞である、請求項 6 7 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記微生物が弱毒細胞質内ウイルスである、請求項 6 7 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記微生物が弱毒ポックスウイルスである、請求項 6 7 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記微生物がワクシニアウイルスである、請求項 6 7 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記ウイルスが L i s t e r 株である、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記ウイルスが L I V P 株である、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記ウイルスが L I V P (配列番号 3 4) の F 3 遺伝子または F 3 遺伝子座に相当する遺伝子座において挿入を含む、請求項 7 4 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 0】

被験体において免疫特権細胞または組織の増殖を阻害する方法であって、

(a) 被験体に、検出可能な遺伝子産物をコードする修飾微生物 (その修飾微生物は、免疫特権組織または細胞に集積する) を投与すること ;

(b) 被験体に、その微生物の病原性を軽減する治療物質を投与すること ;

(c) 被験体における検出可能な遺伝子産物の存在を、その検出可能な遺伝子産物が実質的に被験体の免疫特権組織または細胞だけに存在するようになるまでモニタリングすること ; そして

(d) 治療化合物の投与を終了または中止し、それにより微生物が病原性を増し、免疫特権細胞または組織の増殖が阻害されること

を含む、方法。

【請求項 8 1】

免疫特権細胞または組織の増殖が、免疫特権細胞に対する免疫応答を誘導または増強することにより阻害される、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記治療化合物が、細胞溶解またはアポトーシスをもたらす微生物によりコードされている 1 以上の遺伝子の発現を低下させる、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 3】

動物に請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のワクシニアウイルスを投与することを含む、動物において、免疫特権細胞または組織を排除するための治療方法であって、そのワクシニアウイルスが免疫特権細胞に集積し、非罹患器官および組織には集積せず、そして動物において毒性が低く、結果として免疫特権細胞において細胞膜の漏出をもたらし、それにより、その動物がそれらの細胞またはそれらの細胞の産物に対する自己抗体を産生する、方法。

【請求項 8 4】

前記非罹患器官が卵巣または精巣を含む、請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記免疫特権細胞または組織が腫瘍細胞を含む、請求項 8 3 または請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記ワクシニアウイルスが L I V P 株である、請求項 8 3 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記ワクシニアウイルスが治療産物を含むかまたは発現する、請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記ワクシニアウイルスが治療産物をコードする核酸を含む、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記自己抗体が抗腫瘍抗体を含む、請求項 8 3 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 0】

癌を処置するための請求項 1 9 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の組合せ剤の使用。

【請求項 9 1】

癌を処置するための薬剤の製剤のための請求項 1 9 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の組合せ剤の使用。

【請求項 9 2】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の組換えワクシニアウイルスを含む、ワクチン。

【請求項 9 3】

天然痘に対する予防接種のための請求項 9 2 に記載のワクチンの使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 3】

本明細書において、優先的な集積とは、第一の場所に、第二の場所における集積よりも高いレベルで微生物が集積することをさす。よって、正常組織または器官に対して腫瘍などの免疫特権組織に優先的集積する微生物とは、微生物が正常組織または器官に集積するよりも高いレベルで腫瘍などの免疫特権組織に集積する微生物をさす。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 4】

本明細書において、抗癌薬または化合物（「抗腫瘍薬または抗新生物薬」と互換的に用いられる）とは、抗癌処置に用いられる薬剤または化合物をさす。これらには、単独または他の化合物とともに用いた場合に、新生物性疾患、腫瘍および癌に関連する臨床症状または診断マーカーを緩和する、軽減する、改善する、予防するまたはその緩解状態に置くもしくは維持することができ、かつ、本明細書で提供される方法、組合せおよび組成物において使用できるいずれの薬剤も含まれる。抗新生物薬の例としては、単独もしくは組み合わせて用いられる、かつ／またはアルキル化剤、代謝拮抗物質、ある種の天然物、プラチナ錯体、アントラセンジオン、置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、ある種のホルモン、アンタゴニストおよび抗癌多糖類などの他の薬剤と組み合わせて用いられる、本明細書で提供される微生物が挙げられる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 0】

i i . 外因的遺伝子発現

本明細書で提供される微生物はまた、1 以上の外因性遺伝子を発現する能力を有し得る。遺伝子発現は遺伝子によりコードされるタンパク質の発現、および／または遺伝子によりコードされる RNA 分子の発現を含み得る。いくつかの態様では、これらの微生物は外因性遺伝子の産物を腫瘍から採取できるよう十分高いレベルとする外因性遺伝子を発現することができる。内因性遺伝子の発現は構成的プロモーターにより、または誘導プロモーターにより制御することができる。発現はまた、その微生物により発現される 1 以上のタンパク質または RNA 分子によって左右され得る。誘導プロモーター系の例としては、酵母 GAL 4 DNA 結合ドメインと、また単純ヘルペスウイルスタンパク質 VP 1 6 の活性化ドメインと融合されているプロゲステロン受容体を含むキメラ転写因子、および 1 以上の外因性遺伝子と連結されているアデノウイルス主要後期 E 1 B T A T A ボックスの上流の一連の GAL 4 認識配列を含む合成プロモーターが挙げられ、この例の系では、被験体に RU 4 8 6 を投与すれば、外因性遺伝子を誘導することができる。発現される外因性遺伝子としては、治療遺伝子産物をコードする遺伝子、画像化に使用できる遺伝子産物などの検出可能な遺伝子産物をコードする遺伝子、採取しようとする遺伝子産物をコードする遺伝子、採取しようとする抗体の抗原をコードする遺伝子が挙げられる。本明細書で提供される微生物はインビボおよびインビトロで遺伝子を発現させるのに使用できる。タ

ンパク質の例としては、レポータータンパク質（大腸菌 - ガラクトシダーゼ、 - グルクロニダーゼ、キサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ）、検出を補助するタンパク質、すなわち検出可能なタンパク質または検出可能なシグナルを誘導し得るタンパク質（例えば、ルシフェラーゼ、緑色および赤色蛍光タンパク質、トランスフェリン受容体）、腫瘍治療に有用なタンパク質（シュドモナス A 内毒素、ジフテリア毒、p 53、Arf、Bax、腫瘍壊死因子 - 、HSV TK、大腸菌プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、アンギオスタチン、エンドスタチン、種々のサイトカイン類）および他の多くのタンパク質が挙げられる。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0245

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0245】

投与間隔は様々であり得る。投与間隔は、投与回数に関して記載したようなモニタリングステップ、被験体が免疫応答を具備する期間、被験体が正常組織から微生物をクリアランスする期間、または腫瘍もしくは転移微生物が増殖する期間を含む様々な因子のいずれかの関数であり得る。一例では、この間隔は被験体が免疫応答を具備する期間の関数であってもよく、例えば、この間隔は被験体が免疫応答を具備する期間よりも長く、例えば、約 1 週間より長く、約 10 日より長く、約 2 週間より長く、または約 1 ヶ月より長くて良い；別の例では、この間隔は被験体が免疫応答を具備する期間よりも短くてよく、例えば、約 1 週間より短く、約 10 日より短く、約 2 週間より短く、または約 1 ヶ月より短くて良い。別の例では、この間隔は被験体が正常組織から微生物を除去する期間の関数であってもよく、例えば、この間隔は被験体が正常組織から微生物を除去する期間よりも長く、例えば、約 1 日より長く、約 2 日より長く、約 3 日より長く、約 5 日より長く、または約 1 週間より長い。別の例では、この間隔は腫瘍または転移における微生物増殖の期間の関数であってもよく、例えば、この間隔は、検出可能なマーカーを発現する微生物を投与した後に腫瘍または転移において検出可能なシグナルが生じる期間よりも長くてよく、例えば、約 3 日、約 5 日、約 1 週間、約 10 日、約 2 週間、または約 1 ヶ月である。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0251

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0251】

投与間隔は、当業者が決定できるような、所望の作用を達成するいずれの期間であってもよい。種々の微生物の投与間隔の選択は、モニタリングステップの結果、被験体が免疫応答を具備する期間、被験体が正常組織から微生物を除去する期間、または腫瘍または転移における微生物増殖の期間を含む、同じ微生物の投与間隔を選択するためのものと類似のパラメーターに従って決定することができる。一例では、この間隔は被験体が免疫応答を具備する期間の関数であってもよく、例えば、この間隔は被験体が免疫応答を具備する期間よりも長くてよく、例えば、約 1 週間より長く、約 10 日より長く、約 2 週間より長く、または約 1 ヶ月より長くて良い；別の例では、この間隔は被験体が免疫応答を具備する期間よりも短くてよく、例えば、約 1 週間より短く、約 10 日より短く、約 2 週間より短く、または約 1 ヶ月より短くて良い。別の例では、この間隔は被験体が正常組織から微生物を除去する期間の関数であってもよく、例えば、この間隔は被験体が正常組織から微生物を除去する期間よりも長くてよく、例えば約 1 日より長く、約 2 日より長く、約 3 日より長く、約 5 日より長く、または約 1 週間より長くて良い。別の例では、この間隔は、腫瘍または転移における微生物増殖の期間の関数であってもよく、例えば、この間隔は、検出可能なマーカーを発現する微生物を投与した後、腫瘍または転移において検出可能なシグナ

ルが生じる期間よりも長くてよく、例えば、約 3 日、約 5 日、約 1 週間、約 10 日、約 2 週間、または約 1 ヶ月である。一例では、まずウイルスを投与し、このウイルスを投与して約 5 日後に細菌を投与すればよい。別の例では、まずウイルスを投与し、被験体の腫瘍においてウイルスによりコードされている検出可能な遺伝子産物が検出される際に、場合によっては、ウイルスによりコードされている検出可能な遺伝子産物が被験体の腫瘍でのみ検出される場合に細菌を投与すればよい。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0306

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0306】

本明細書で提供されるキットはまた、被験体に微生物を投与するための当技術分野で公知の装置も含み得る。薬物またはワクチンを投与するための様々な装置はいずれも、本明細書で提供されるキットに含めることができる。装置の例としては、皮下針、静脈針、カテーテル、無針注射装置、吸入器、および点眼瓶などの液体分注器が挙げられる。一般に、キットの微生物を投与するための装置は、そのキットの微生物に適合性のあるものであり、例えば、高圧注射装置などの無針注射装置は、高圧注射によって損傷を受けない微生物とともにキットに含めることができるが、高圧注射によって損傷を受ける微生物とともに、一般に、キットに含めない。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0388

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0388】

実施例 10

化膿連鎖球菌投与後に腫瘍の発達が阻害される

本実施例および以下の実施例は、腫瘍にコロニー形成させるための細菌細胞の使用；コロニー形成を定量するための細胞におけるレポーターの使用；腫瘍阻害のためのコロニー化弱毒細菌細胞の使用を実証するものである。細菌およびウイルスは同時投与するか、または逐次投与する。細菌の前にウイルスを投与すると、細菌による腫瘍内コロニー形成が高まる。プロドラッグを活性化する酵素を発現する細菌を投与し、それによりコロニー形成した細胞を標的化する。