

【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5年1月19日(2023.1.19)

【国際公開番号】WO2020/142725

【公表番号】特表2022-516318(P2022-516318A)

【公表日】令和4年2月25日(2022.2.25)

【年通号数】公開公報(特許)2022-034

【出願番号】特願2021-538996(P2021-538996)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/88(2006.01)

C 1 2 N 15/11(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 35/768(2015.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 9/127(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

20

C 1 2 N 15/52(2006.01)

C 1 2 N 5/09(2010.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 0 7 K 14/82(2006.01)

C 1 2 N 7/01(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/88 Z

C 1 2 N 15/11 Z Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 35/768

30

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/24

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/52 Z

C 1 2 N 5/09

C 1 2 N 15/63 Z

C 0 7 K 14/82

40

C 1 2 N 7/01

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月28日(2022.12.28)

【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】

腫瘍溶解性ウイルスをコードする合成RNAウイルスゲノムを含む、脂質ナノ粒子(LNP)。

## 【請求項 2】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、一本鎖RNA(ssRNA)ウイルスである、請求項 1 に記載のLNP。

## 【請求項 3】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ポジティブセンス(+)-センス)ssRNAウイルスである、請求項 1 に記載のLNP。

## 【請求項 4】

前記(+)-センスssRNAウイルスが、表 1 に列挙されるものから選択される、請求項 3 に記載のLNP。

## 【請求項 5】

前記(+)-センスssRNAウイルスが、ピコルナウイルスである、請求項 3 に記載のLNP。

## 【請求項 6】

前記ピコルナウイルスが、Seneca Valleyウイルス(SVV)またはCoxsackieウイルスである、請求項 5 に記載のLNP。

## 【請求項 7】

前記SVVが、野生型SVV-A(配列番号1)、S177A-SVVA変異体(配列番号2)、SVV-IR2変異体(配列番号3)、及びSVV-IR2-S177A変異体(配列番号4)から選択されるSVV-Aである、請求項 6 に記載のLNP。

## 【請求項 8】

前記Coxsackieウイルスが、CVB3、CVA21、及びCVA9から選択される、請求項 6 に記載のLNP。

## 【請求項 9】

前記Coxsackieウイルスが、配列番号27を含む修飾CVA21ウイルスである、請求項 6 に記載のLNP。

## 【請求項 10】

細胞への前記LNPの送達、前記細胞によるウイルス粒子の産生をもたらす、前記ウイルス粒子が、感染性及び溶解性である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のLNP。

## 【請求項 11】

合成RNAウイルスゲノムが、外因性ペイロードタンパク質をコードする異種ポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のLNP。

## 【請求項 12】

外因性ペイロードタンパク質をコードする組換えRNA分子をさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のLNP。

## 【請求項 13】

前記外因性ペイロードタンパク質が、蛍光タンパク質、酵素タンパク質、サイトカイン、ケモカイン、細胞表面受容体と結合することができる抗原結合分子、または細胞表面受容体のリガンドである、請求項 11 または 12 に記載のLNP。

## 【請求項 14】

(a) 前記サイトカインが、IL-12、GM-CSF、IL-18、IL-2、及びIL-36 から選択される、

(b) 前記細胞表面受容体のリガンドが、Flt3リガンドまたはTNFSF14である、

(c) 前記ケモカインが、CXCL10、CCL4、CCL21、及びCCL5から選択される、

(d) 前記抗原結合分子が、免疫チェックポイント受容体と結合して阻害することができる、

10

20

30

40

50

( e ) 前記免疫チェックポイント受容体が、PD - 1である、または  
( f ) 前記抗原結合分子が、腫瘍抗原と結合することができ、必要に応じて、前記抗原結合分子が、二重特異性T細胞会合分子 ( BiTE ) もしくは二重特異性軽T細胞会合分子 ( LiTE ) であり、必要に応じて、前記腫瘍抗原が、DLL3もしくはEpCAMである、

請求項13に記載のLNP。

【請求項15】

前記合成RNAウイルスゲノム及び/または前記組換えRNA分子が、マイクロRNA ( miRNA ) 標的配列 ( miR - TS ) カセットを含み、前記miR - TSカセットが、1つ以上のmiRNA標的配列を含む、請求項1~14のいずれか1項に記載のLNP

10

【請求項16】

( a ) 前記1つ以上のmiRNAが、miR - 124、miR - 1、miR - 143、miR - 128、miR - 219、miR - 219a、miR - 122、miR - 204、miR - 217、miR - 137、及びmiR - 126から選択される、

( b ) 前記miR - TSカセットが、miR - 124標的配列の1つ以上のコピー、miR - 1標的配列の1つ以上のコピー、及びmiR - 143標的配列の1つ以上のコピーを含む、

( c ) 前記miR - TSカセットが、miR - 128標的配列の1つ以上のコピー、miR - 219a標的配列の1つ以上のコピー、及びmiR - 122標的配列の1つ以上のコピーを含む、

20

( d ) 前記miR - TSカセットが、miR - 128標的配列の1つ以上のコピー、miR - 204標的配列の1つ以上のコピー、及びmiR - 219標的配列の1つ以上のコピーを含む、または

( e ) 前記miR - TSカセットが、miR - 217標的配列の1つ以上のコピー、miR - 137標的配列の1つ以上のコピー、及びmiR - 126標的配列の1つ以上のコピーを含む、

請求項15に記載のLNP。

【請求項17】

前記LNPが、カチオン性脂質、1つ以上のヘルパー脂質、及びリン脂質 - ポリマー複合体を含む、請求項1~16のいずれか1項に記載のLNP。

30

【請求項18】

前記カチオン性脂質が、DLiNDMA、DLin - KC2 - DMA、DLin - MC3 - DMA ( MC3 )、COATSOME ( 登録商標 ) SS - LC ( 旧名称 : SS - 18 / 4PE - 13 )、COATSOME ( 登録商標 ) SS - EC ( 旧名称 : SS - 33 / 4PE - 15 )、COATSOME ( 登録商標 ) SS - OC、COATSOME ( 登録商標 ) SS - OP、ジ ( ( Z ) - ノン - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L - 319 )、またはN - ( 2 , 3 - ジオレオイルオキシ ) プロピル ) - N , N , N - トリメチルアンモニウムクロリド ( DOTAP ) である、請求項17に記載のLNP。

40

【請求項19】

前記カチオン性脂質が、COATSOME ( 登録商標 ) SS - OCを含み、前記1つ以上のヘルパー脂質が、コレステロール ( Chol ) 及びDSPCを含み、前記リン脂質 - ポリマー複合体が、DPG - PEG2000を含む、請求項18に記載のLNP。

【請求項20】

前記SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2Kの比率 ( 総脂質含有量のパーセンテージとして ) が、A : B : C : Dであり、A = 40% ~ 60%、B = 10% ~ 25%、C = 20% ~ 30%、及びD = 0% ~ 3%であり、A + B + C + D = 100%である、請求項19に記載のLNP。

【請求項21】

50

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、A:B:C:Dであり、A=45%~50%、B=20%~25%、C=25%~30%、及びD=0%~1%であり、A+B+C+D=100%である、請求項19に記載のLNP。

【請求項22】

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約49:22:28.5:0.5である、請求項19に記載のLNP。

【請求項23】

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、A:B:C:Dであり、A=45%~50%、B=10%~15%、C=35%~40%、及びD=1%~2%であり、A+B+C+D=100%である、請求項19に記載のLNP。

10

【請求項24】

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、49:11:38.5:1.5である、請求項19に記載のLNP。

【請求項25】

請求項1~24のいずれか1項に記載の複数の脂質ナノ粒子を含む、治療用組成物。

【請求項26】

前記複数のLNPが、約50nm~約120nmの平均サイズを有する、請求項25に記載の治療用組成物。

20

【請求項27】

前記治療用組成物を対象に投与すると、前記組換えRNAポリヌクレオチドが前記対象の標的細胞に送達され、前記組換えRNAポリヌクレオチドが、前記対象の前記標的細胞を溶解することができる感染性腫瘍溶解性ウイルスを産生する、請求項25~26のいずれか1項に記載の治療用組成物。

【請求項28】

前記組成物が、静脈内または腫瘍内送達のために製剤化される、請求項27に記載の治療用組成物。

30

【請求項29】

前記標的細胞が、がん性細胞である、請求項27に記載の治療用組成物。

【請求項30】

がん性腫瘍の成長を阻害することを必要とする対象において、がん性腫瘍の成長を阻害するための、請求項25~29のいずれか1項に記載の治療用組成物であって、前記組成物の投与が、前記腫瘍の成長を阻害する、前記治療用組成物。

【請求項31】

前記投与が、腫瘍内または静脈内である、請求項30に記載の治療用組成物。

【請求項32】

前記がんが、肺癌、肝臓癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、髄質芽細胞腫、またはメラノーマである、請求項30または31に記載の治療用組成物。

40

【請求項33】

前記がんが、神経内分泌癌、治療中に出現する神経内分泌前立腺癌、肝細胞癌腫(HCC)、小細胞肺癌または非小細胞肺癌である、請求項30~32のいずれか1項に記載の治療用組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0430

【補正方法】変更

50

## 【補正の内容】

## 【0430】

本開示の好適な実施形態が本明細書に示され記載されたが、そのような実施形態は、ほんの一例として提供されることが当業者に自明であろう。当業者は、多数の変化形、変更、及び置換を本開示から逸脱することなく想定するであろう。本明細書に記載される本開示の実施形態に対する種々の代替手段が、本開示の実施において採用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本開示の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲に含まれる方法及び構造、ならびにそれらの等価物が、それにより包含されることが意図される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

10

## (項目1)

腫瘍溶解性ウイルスをコードする合成RNAウイルスゲノムを含む、脂質ナノ粒子(LNP)。

## (項目2)

前記腫瘍溶解性ウイルスが、一本鎖RNA(ssRNA)ウイルスである、項目1に記載のLNP。

## (項目3)

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ポジティブセンス(+)-センスssRNAウイルスである、項目1に記載のLNP。

## (項目4)

前記(+)-センスssRNAウイルスが、表1に列挙されるものから選択される、項目3に記載のLNP。

20

## (項目5)

前記(+)-センスssRNAウイルスが、ピコルナウイルスである、項目3に記載のLNP。

## (項目6)

前記ピコルナウイルスが、Seneca Valleyウイルス(SVV)またはCoxsackieウイルスである、項目5に記載のLNP。

## (項目7)

前記SVVが、野生型SVV-A(配列番号1)、S177A-SVV変異体(配列番号2)、SVV-IR2変異体(配列番号3)、及びSVV-IR2-S177A変異体(配列番号4)から選択されるSVV-Aである、項目6に記載のLNP。

30

## (項目8)

前記Coxsackieウイルスが、CVB3、CVA21、及びCVA9から選択される、項目6に記載のLNP。

## (項目9)

前記Coxsackieウイルスが、配列番号27を含む修飾CVA21ウイルスである、項目6に記載のLNP。

## (項目10)

細胞への前記LNPの送達、前記細胞によるウイルス粒子の産生をもたらす、前記ウイルス粒子が、感染性及び溶解性である、項目1~9のいずれか1項に記載のLNP。

40

## (項目11)

合成RNAウイルスゲノムが、外因性ペイロードタンパク質をコードする異種ポリヌクレオチドをさらに含む、項目1~10のいずれか1項に記載のLNP。

## (項目12)

外因性ペイロードタンパク質をコードする組換えRNA分子をさらに含む、項目1~10のいずれか1項に記載のLNP。

## (項目13)

前記外因性ペイロードタンパク質が、蛍光タンパク質、酵素タンパク質、サイトカイン、ケモカイン、細胞表面受容体と結合することができる抗原結合分子、または細胞表面受

50

容体のリガンドである、項目 1 1 または 1 2 に記載の L N P。

(項目 1 4)

前記サイトカインが、I L - 1 2、G M - C S F、I L - 1 8、I L - 2、及び I L - 3 6 から選択される、項目 1 3 に記載の L N P。

(項目 1 5)

前記細胞表面受容体のリガンドが、F l t 3 リガンドまたは T N F S F 1 4 である、項目 1 3 に記載の L N P。

(項目 1 6)

前記ケモカインが、C X C L 1 0、C C L 4、C C L 2 1、及び C C L 5 から選択される、項目 1 3 に記載の L N P。

(項目 1 7)

前記抗原結合分子が、免疫チェックポイント受容体と結合して阻害することができる、項目 1 3 に記載の L N P。

(項目 1 8)

前記免疫チェックポイント受容体が、P D - 1 である、項目 1 7 に記載の L N P。

(項目 1 9)

前記抗原結合分子が、腫瘍抗原と結合することができる、項目 1 3 に記載の L N P。

(項目 2 0)

前記抗原結合分子が、二重特異性 T 細胞会合分子 ( B i T E ) または二重特異性軽 T 細胞会合分子 ( L i T E ) である、項目 1 9 に記載の L N P。

(項目 2 1)

前記腫瘍抗原が、D L L 3 または E p C A M である、項目 1 9 または 2 0 に記載の L N P。

(項目 2 2)

前記合成 R N A ウイルスゲノム及び / または前記組換え R N A 分子が、マイクロ R N A ( m i R N A ) 標的配列 ( m i R - T S ) カセットを含み、前記 m i R - T S カセットが、1 つ以上の m i R N A 標的配列を含む、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の L N P。

(項目 2 3)

前記 1 つ以上の m i R N A が、m i R - 1 2 4、m i R - 1、m i R - 1 4 3、m i R - 1 2 8、m i R - 2 1 9、m i R - 2 1 9 a、m i R - 1 2 2、m i R - 2 0 4、m i R - 2 1 7、m i R - 1 3 7、及び m i R - 1 2 6 から選択される、項目 2 2 に記載の L N P。

(項目 2 4)

前記 m i R - T S カセットが、m i R - 1 2 4 標的配列の 1 つ以上のコピー、m i R - 1 標的配列の 1 つ以上のコピー、及び m i R - 1 4 3 標的配列の 1 つ以上のコピーを含む、項目 2 3 に記載の L N P。

(項目 2 5)

前記 m i R - T S カセットが、m i R - 1 2 8 標的配列の 1 つ以上のコピー、m i R - 2 1 9 a 標的配列の 1 つ以上のコピー、及び m i R - 1 2 2 標的配列の 1 つ以上のコピーを含む、項目 2 3 に記載の L N P。

(項目 2 6)

前記 m i R - T S カセットが、m i R - 1 2 8 標的配列の 1 つ以上のコピー、m i R - 2 0 4 標的配列の 1 つ以上のコピー、及び m i R - 2 1 9 標的配列の 1 つ以上のコピーを含む、項目 2 3 に記載の L N P。

(項目 2 7)

前記 m i R - T S カセットが、m i R - 2 1 7 標的配列の 1 つ以上のコピー、m i R - 1 3 7 標的配列の 1 つ以上のコピー、及び m i R - 1 2 6 標的配列の 1 つ以上のコピーを含む、項目 2 3 に記載の L N P。

(項目 2 8)

前記 L N P が、カチオン性脂質、1 つ以上のヘルパー脂質、及びリン脂質 - ポリマー複

10

20

30

40

50

合体を含む、項目 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の LNP。

(項目 29)

前記カチオン性脂質が、DLinDMA、DLin-KC2-DMA、DLin-MC3-DMA (MC3)、COATSOME (登録商標) SS-LC (旧名称: SS-18/4PE-13)、COATSOME (登録商標) SS-EC (旧名称: SS-33/4PE-15)、COATSOME (登録商標) SS-OC、COATSOME (登録商標) SS-OP、ジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)9-(4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘプタデカンジオエート(L-319)、またはN-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド(DOTAP)から選択される、項目 28 に記載の LNP。

10

(項目 30)

前記ヘルパー脂質が、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DLPE)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)、及びコレステロールから選択される、項目 28 または 29 に記載の LNP。

(項目 31)

前記カチオン性脂質が、1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン(DOTAP)であり、中性脂質が、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DLPE)または1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)である、項目 28 に記載の LNP。

20

(項目 32)

前記リン脂質-ポリマー複合体が、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ(ポリエチレングリコール)](DSPE-PEG)、1,2-ジパルミトイル-rac-グリセロールメトキシポリエチレングリコール(DPG-PEG)、1,2-ジステアロイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(DSG-PEG)、1,2-ジステアロイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(DSG-PEG)、1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(DMG-PEG)、及び1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(DMG-PEG)、または1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ(ポリエチレングリコール)](DSPE-PEG-アミン)から選択される、項目 28 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の LNP。

30

(項目 33)

前記リン脂質-ポリマー複合体が、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ(ポリエチレングリコール)-5000](DSPE-PEG5K)、1,2-ジパルミトイル-rac-グリセロールメトキシポリエチレングリコール-2000(DPG-PEG2K)、1,2-ジステアロイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン-5000(DSG-PEG5K)、1,2-ジステアロイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン-2000(DSG-PEG2K)、1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン-5000(DMG-PEG5K)、及び1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン-2000(DMG-PEG2K)から選択される、項目 28 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の LNP。

40

(項目 34)

前記カチオン性脂質が、COATSOME (登録商標) SS-OC を含み、前記 1 つ以上のヘルパー脂質が、コレステロール(Chol)及びDSPCを含み、前記リン脂質-ポリマー複合体が、DPG-PEG2000を含む、項目 28 に記載の LNP。

(項目 35)

前記SS-OC: DSPC: Chol: DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のバ

50

ーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 40\% \sim 60\%$ 、 $B = 10\% \sim 25\%$ 、 $C = 20\% \sim 30\%$ 、及び $D = 0\% \sim 3\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目34に記載のLNP。

(項目36)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 45\% \sim 50\%$ 、 $B = 20\% \sim 25\%$ 、 $C = 25\% \sim 30\%$ 、及び $D = 0\% \sim 1\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目34に記載のLNP。

(項目37)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約49:22:28.5:0.5である、項目34に記載のLNP。

10

(項目38)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 40\% \sim 60\%$ 、 $B = 10\% \sim 30\%$ 、 $C = 20\% \sim 45\%$ 、及び $D = 0\% \sim 3\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目34に記載のLNP。

(項目39)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 40\% \sim 60\%$ 、 $B = 10\% \sim 30\%$ 、 $C = 25\% \sim 45\%$ 、及び $D = 0\% \sim 3\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目34に記載のLNP。

20

(項目40)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 45\% \sim 55\%$ 、 $B = 10\% \sim 20\%$ 、 $C = 30\% \sim 40\%$ 、及び $D = 1\% \sim 2\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目34に記載のLNP。

(項目41)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 45\% \sim 50\%$ 、 $B = 10\% \sim 15\%$ 、 $C = 35\% \sim 40\%$ 、及び $D = 1\% \sim 2\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目34に記載のLNP。

30

(項目42)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、49:11:38.5:1.5である、項目34に記載のLNP。

(項目43)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約 $A : B : C : D$ であり、 $A = 45\% \sim 65\%$ 、 $B = 5\% \sim 20\%$ 、 $C = 20\% \sim 45\%$ 、及び $D = 0\% \sim 3\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目34に記載のLNP。

40

(項目44)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約 $A : B : C : D$ であり、 $A = 50\% \sim 60\%$ 、 $B = 5\% \sim 15\%$ 、 $C = 30\% \sim 45\%$ 、及び $D = 0\% \sim 3\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目34に記載のLNP。

(項目45)

前記SS-OC:DSPC:Chol:DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約 $A : B : C : D$ であり、 $A = 55\% \sim 60\%$ 、 $B = 5\% \sim 15\%$ 、 $C = 30\% \sim 40\%$ 、及び $D = 1\% \sim 2\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ であ

50

る、項目34に記載のLNP。

(項目46)

前記SS-OC: DSPC: Chol: DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約A: B: C: Dであり、 $A = 55\% \sim 60\%$ 、 $B = 5\% \sim 10\%$ 、 $C = 30\% \sim 35\%$ 、及び $D = 1\% \sim 2\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目34に記載のLNP。

(項目47)

前記SS-OC: DSPC: Chol: DPG-PEG2Kの比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、58: 7: 33.5: 1.5である、項目34に記載のLNP。

10

(項目48)

前記LNPが、表5から選択される脂質製剤を含む、項目1~42のいずれか1項に記載のLNP。

(項目49)

ヒアルロンタンが、前記LNPの表面と複合される、項目1~48のいずれか1項に記載のLNP。

(項目50)

項目1~49のいずれか1項に記載の複数の脂質ナノ粒子を含む、治療用組成物。

(項目51)

前記複数のLNPが、約50nm~約500nm、約150nm~約500nm、約200nm~約500nm、約300nm~約500nm、約350nm~約500nm、約400nm~約500nm、約425nm~約500nm、約450nm~約500nm、または約475nm~約500nmの平均サイズを有する、項目50に記載の治療用組成物。

20

(項目52)

前記複数のLNPが、約50nm~約120nmの平均サイズを有する、項目50に記載の治療用組成物。

(項目53)

前記複数のLNPが、約50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、または約120nmの平均サイズを有する、項目50に記載の治療用組成物。

30

(項目54)

前記複数のLNPが、約100nmの平均サイズを有する、項目50に記載の治療用組成物。

(項目55)

前記複数のLNPが、約40mV~約-40mV、約20mV~約-20mV、約10mV~約-10mV、約5mV~約-5mV、または約20mV~約-40mVの間の平均ゼータ電位を有する、項目50~54のいずれか1項に記載の治療用組成物。

(項目56)

前記複数のLNPが、約-20mV未満、約-30mV未満、約-35mV未満、または約-40mV未満の平均ゼータ電位を有する、項目50~54のいずれか1項に記載の治療用組成物。

40

(項目57)

前記複数のLNPが、約-50mV~約-20mV、約-40mV~約-20mV、または約-30mV~約-20mVの間の平均ゼータ電位を有する、項目56に記載の治療用組成物。

(項目58)

前記複数のLNPが、約-30mV、約-31mV、約-32mV、約-33mV、約-34mV、約-35mV、約-36mV、約-37mV、約-38mV、約-39mV、または約-40mVの平均ゼータ電位を有する、項目56または57に記載の治療用組

50

成物。

(項目 5 9)

前記治療用組成物を対象に投与すると、前記組換えRNAポリヌクレオチドが前記対象の標的細胞に送達され、前記組換えRNAポリヌクレオチドが、前記対象の前記標的細胞を溶解することができる感染性腫瘍溶解性ウイルスを産生する、項目50～58のいずれか1項に記載の治療用組成物。

(項目 6 0)

前記組成物が、静脈内または腫瘍内送達のために製剤化される、項目59に記載の治療用組成物。

(項目 6 1)

前記標的細胞が、がん性細胞である、項目59に記載の治療用組成物。

(項目 6 2)

がん性腫瘍の成長を阻害することを必要とする対象において、がん性腫瘍の成長を阻害する方法であって、前記がん性腫瘍の成長を阻害することを必要とする対象に、項目50～61のいずれか1項に記載の治療用組成物を投与することを含み、前記組成物の投与が、前記腫瘍の成長を阻害する、前記方法。

(項目 6 3)

前記投与が、腫瘍内または静脈内である、項目62に記載の方法。

(項目 6 4)

前記がんが、肺癌、肝臓癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、髄質芽細胞腫、またはメラノーマである、項目62または63に記載の方法。

(項目 6 5)

前記がんが、神経内分泌癌である、項目62～64のいずれか1項に記載の方法。

(項目 6 6)

腫瘍溶解性ウイルスをコードする合成RNAウイルスゲノムを含む、組換えRNA分子。

(項目 6 7)

前記コードされた腫瘍溶解性ウイルスが、一本鎖RNA(ssRNA)ウイルスである、項目66に記載の組換えRNA分子。

(項目 6 8)

前記ssRNAウイルスが、ポジティブセンス(+) - センス)またはネガティブセンス(-) - センス)ssRNAウイルスである、項目67に記載の組換えRNA分子。

(項目 6 9)

前記(+) - センスssRNAウイルスが、ピコルナウイルスである、項目68に記載の組換えRNA分子。

(項目 7 0)

前記ピコルナウイルスが、Seneca Valleyウイルス(SVV)またはCoxsackieウイルスである、項目69に記載の組換えRNA分子。

(項目 7 1)

前記SVVが、野生型SVV-A(配列番号1)、S177A-SVV変異体(配列番号2)、SVV-IR2変異体(配列番号3)、またはSVV-IR2-S177A変異体(配列番号4)から選択されるSVV-Aである、項目70に記載の組換えRNA分子。

(項目 7 2)

前記Coxsackieウイルスが、CVB3、CVA21、及びCVA9から選択される、項目70に記載の組換えRNA分子。

(項目 7 3)

前記Coxsackieウイルスが、配列番号27を含む修飾CVA21ウイルスである、項目70に記載の組換えRNA分子。

10

20

30

40

50

## (項目 7 4)

前記腫瘍溶解性ウイルスをコードするポリヌクレオチド配列に挿入されたマイクロRNA (miRNA) 標的配列 (miR-TS) カセットをさらに含み、前記miR-TSカセットが、1つ以上のmiRNA標的配列を含み、細胞内の対応するmiRNAのうちの1つ以上の発現が、前記細胞内の前記コードされたウイルスの複製を阻害する、項目66~73のいずれか1項に記載の組換えRNA分子。

## (項目 7 5)

前記1つ以上のmiRNAが、miR-124、miR-1、miR-143、miR-128、miR-219、miR-219a、miR-122、miR-204、miR-217、miR-137、及びmiR-126から選択される、項目74に記載の組換えRNA分子。

10

## (項目 7 6)

前記miR-TSカセットが、miR-124標的配列の1つ以上のコピー、miR-1標的配列の1つ以上のコピー、及びmiR-143標的配列の1つ以上のコピーを含む、項目75に記載の組換えRNA分子。

## (項目 7 7)

前記miR-TSカセットが、miR-128標的配列の1つ以上のコピー、miR-219a標的配列の1つ以上のコピー、及びmiR-122標的配列の1つ以上のコピーを含む、項目75に記載の組換えRNA分子。

## (項目 7 8)

前記miR-TSカセットが、miR-128標的配列の1つ以上のコピー、miR-204標的配列の1つ以上のコピー、及びmiR-219標的配列の1つ以上のコピーを含む、項目75に記載の組換えRNA分子。

20

## (項目 7 9)

前記miR-TSカセットが、miR-217標的配列の1つ以上のコピー、miR-137標的配列の1つ以上のコピー、及びmiR-126標的配列の1つ以上のコピーを含む、項目75に記載の組換えRNA分子。

## (項目 8 0)

前記組換えRNA分子が、非ウイルス送達ビヒクルによって細胞に導入されると、複製可能な腫瘍溶解性ウイルスを産生することができる、項目66~79のいずれか1項に記載の組換えRNA分子。

30

## (項目 8 1)

前記細胞が、哺乳動物細胞である、項目80に記載の組換えRNA分子。

## (項目 8 2)

前記細胞が、哺乳動物対象に存在する哺乳動物細胞である、項目81に記載の組換えRNA分子。

## (項目 8 3)

複製可能なウイルスが、cox sackieウイルス、ポリオウイルス、Seneca valleyウイルス、lassaウイルス、マウス白血病ウイルス、A型インフルエンザウイルス、B型インフルエンザウイルス、ニューカッスル病ウイルス、麻疹ウイルス、sindbisウイルス、及びmarabaウイルスからなる群から選択される、項目66~82のいずれか1項に記載の組換えRNA分子。

40

## (項目 8 4)

前記1つ以上のmiR-TSカセットが、1つ以上の必須ウイルス遺伝子の5'非翻訳領域(UTR)または3'UTRに組み込まれる、項目74に記載の組換えRNA分子。

## (項目 8 5)

前記1つ以上のmiR-TSカセットが、1つ以上の非必須遺伝子の5'非翻訳領域(UTR)または3'UTRに組み込まれる、項目84に記載の組換えRNA分子。

## (項目 8 6)

前記組換えRNA分子が、核酸ベクターに挿入される、項目66~85のいずれかに記

50

載の組換えRNA分子。

(項目 8 7)

前記核酸ベクターが、レプリコンである、項目 1 4 1 に記載の組換えRNA分子。

(項目 8 8)

合成RNAウイルスゲノムが、外因性ペイロードタンパク質をコードする異種ポリヌクレオチドをさらに含む、項目 6 6 ~ 8 7 に記載の組換えRNA分子。

(項目 8 9)

前記外因性ペイロードタンパク質が、蛍光タンパク質、酵素タンパク質、サイトカイン、ケモカイン、細胞表面受容体と結合することができる抗原結合分子、または細胞表面受容体と結合することができるリガンドである、項目 8 8 に記載の組換えRNA分子。

10

(項目 9 0)

前記サイトカインが、IL - 1 2、GM - CSF、IL - 1 8、IL - 2、及びIL - 3 6 から選択される、項目 8 9 に記載の組換えRNA分子。

(項目 9 1)

前記細胞表面受容体のリガンドが、Flt 3 リガンドまたはTNFSF 1 4 である、項目 8 9 に記載の組換えRNA分子。

(項目 9 2)

前記ケモカインが、CXCL 1 0、CCL 4、CCL 2 1、及びCCL 5 から選択される、項目 8 9 に記載の組換えRNA分子。

(項目 9 3)

前記抗原結合分子が、免疫チェックポイント受容体と結合して阻害することができる、項目 8 9 に記載の組換えRNA分子。

20

(項目 9 4)

前記免疫チェックポイント受容体が、PD - 1 である、項目 9 3 に記載の組換えRNA分子。

(項目 9 5)

前記抗原結合分子が、腫瘍抗原と結合することができる、項目 8 9 に記載の組換えRNA分子。

(項目 9 6)

前記抗原結合分子が、二重特異性T細胞会合分子(BiT E)または二重特異性軽T細胞会合分子(LiT E)である、項目 9 5 に記載の組換えRNA分子。

30

(項目 9 7)

前記腫瘍抗原が、DLL 3 またはE p C A M である、項目 9 5 または 9 6 に記載の組換えRNA分子。

(項目 9 8)

組換えDNA分子であって、5'から3'の、プロモーター配列、5'接合部切断配列、項目 6 6 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の組換えRNA分子をコードするポリヌクレオチド配列、及び3'接合部切断配列を含む、前記組換えDNA分子。

(項目 9 9)

前記プロモーター配列が、T 7 プロモーター配列である、項目 9 8 に記載の組換えDNA分子。

40

(項目 1 0 0)

前記5'接合部切断配列が、リボザイム配列であり、前記3'接合部切断配列が、リボザイム配列である、項目 9 8 または 9 9 に記載の組換えDNA分子。

(項目 1 0 1)

前記5'リボザイム配列が、ハンマーヘッド型リボザイム配列であり、前記3'リボザイム配列が、デルタ肝炎ウイルスリボザイム配列である、項目 1 0 0 に記載の組換えDNA分子。

(項目 1 0 2)

前記5'接合部切断配列が、リボザイム配列であり、前記3'接合部切断配列が、制限酵

50

素認識配列である、項目 98 または 99 に記載の組換え DNA 分子。

(項目 103)

前記 5' リボザイム配列が、ハンマーヘッド型リボザイム配列、ピストル型リボザイム配列、または修飾ピストル型リボザイム配列である、項目 102 に記載の組換え DNA 分子。

(項目 104)

3' 制限酵素認識配列が、IIS 型制限酵素認識配列である、項目 102 または 103 に記載の組換え DNA 分子。

(項目 105)

前記 IIS 型認識配列が、SapI 認識配列である、項目 104 に記載の組換え DNA 分子。

10

(項目 106)

前記 5' 接合部切断配列が、RNAseH プライマー結合配列であり、前記 3' 接合部切断配列が、制限酵素認識配列である、項目 98 または 99 に記載の組換え DNA 分子。

(項目 107)

項目 66 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の組換え RNA 分子を産生する方法であって、項目 98 ~ 106 のいずれか 1 項に記載の DNA 分子のインビトロ転写と、得られる組換え RNA 分子の精製と、を含む、前記方法。

(項目 108)

前記組換え RNA 分子が、前記合成 RNA ウイルスゲノムによってコードされる前記腫瘍溶解性ウイルスに対して天然である 5' 及び 3' 末端を含む、項目 107 に記載の方法。

20

(項目 109)

哺乳動物対象への投与に好適な、有効量の項目 66 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の組換え RNA 分子と、担体と、を含む、組成物。

(項目 110)

項目 66 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の組換え RNA 分子を含む、粒子。

(項目 111)

前記粒子が、生分解性である、項目 110 に記載の粒子。

(項目 112)

前記粒子が、ナノ粒子、エクソソーム、リボソーム、及びリボプレックスからなる群から選択される、項目 111 に記載の粒子。

30

(項目 113)

前記エクソソームが、無傷エクソソームまたは空のエクソソームに由来する修飾エクソソームである、項目 112 に記載の粒子。

(項目 114)

前記ナノ粒子が、カチオン性脂質、1 つ以上のヘルパー脂質、及びリン脂質 - ポリマー複合体を含む、脂質ナノ粒子 (LNP) である、項目 112 に記載の粒子。

(項目 115)

前記カチオン性脂質が、DLinDMA、DLin-KC2-DMA、DLin-MC3-DMA (MC3)、COATSOME (登録商標) SS-LC (旧名称: SS-18/4PE-13)、COATSOME (登録商標) SS-EC (旧名称: SS-33/4PE-15)、COATSOME (登録商標) SS-OC、COATSOME (登録商標) SS-OP、ジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)9-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘプタデカンジオエート(L-319)、またはN-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド(DOTAP)から選択される、項目 114 に記載の粒子。

40

(項目 116)

前記ヘルパー脂質が、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DLPE)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC)、1

50

、 2 - ジオレオイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン ( D O P E )、及びコレステロールから選択される、項目 1 1 4 または 1 1 5 に記載の粒子。

(項目 1 1 7)

前記カチオン性脂質が、 1, 2 - ジオレオイル - 3 - トリメチルアンモニウム - プロパン ( D O T A P ) であり、前記中性脂質が、 1, 2 - ジラウロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン ( D L P E ) または 1, 2 - ジオレオイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン ( D O P E ) である、項目 1 1 4 に記載の粒子。

(項目 1 1 8)

前記リン脂質 - ポリマー複合体が、 1, 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - [ アミノ ( ポリエチレングリコール ) ] ( D S P E - P E G )、 1, 2 - ジパルミトイル - r a c - グリセロールメトキシポリエチレングリコール ( D P G - P E G )、 1, 2 - ジステアロイル - r a c - グリセロ - 3 - メチルポリオキシエチレン ( D S G - P E G )、 1, 2 - ジステアロイル - r a c - グリセロ - 3 - メチルポリオキシエチレン ( D S G - P E G )、 1, 2 - ジミリストイル - r a c - グリセロ - 3 - メチルポリオキシエチレン ( D M G - P E G )、及び 1, 2 - ジミリストイル - r a c - グリセロ - 3 - メチルポリオキシエチレン ( D M G - P E G )、または 1, 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - [ アミノ ( ポリエチレングリコール ) ] ( D S P E - P E G - アミン ) から選択される、項目 1 1 4 ~ 1 1 6 のいずれか 1 項に記載の粒子。

(項目 1 1 9)

前記リン脂質 - ポリマー複合体が、 1, 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - [ アミノ ( ポリエチレングリコール ) - 5 0 0 0 ] ( D S P E - P E G 5 K )、 1, 2 - ジパルミトイル - r a c - グリセロールメトキシポリエチレングリコール - 2 0 0 0 ( D P G - P E G 2 K )、 1, 2 - ジステアロイル - r a c - グリセロ - 3 - メチルポリオキシエチレン - 5 0 0 0 ( D S G - P E G 5 K )、 1, 2 - ジステアロイル - r a c - グリセロ - 3 - メチルポリオキシエチレン - 2 0 0 0 ( D S G - P E G 2 K )、 1, 2 - ジミリストイル - r a c - グリセロ - 3 - メチルポリオキシエチレン - 5 0 0 0 ( D M G - P E G 5 K )、及び 1, 2 - ジミリストイル - r a c - グリセロ - 3 - メチルポリオキシエチレン - 2 0 0 0 ( D M G - P E G 2 K ) から選択される、項目 1 1 4 ~ 1 1 8 のいずれか 1 項に記載の粒子。

(項目 1 2 0)

前記カチオン性脂質が、 C O A T S O M E ( 登録商標 ) S S - O C を含み、前記 1 つ以上のヘルパー脂質が、コレステロール ( C h o l ) 及び D S P C を含み、前記リン脂質 - ポリマー複合体が、 D P G - P E G 2 0 0 0 を含む、項目 1 1 4 に記載の粒子。

(項目 1 2 1)

前記 S S - O C : D S P C : C h o l : D P G - P E G 2 K の比率 ( 総脂質含有量のパーセンテージとして ) が、 A : B : C : D であり、 A = 4 0 % ~ 6 0 %、 B = 1 0 % ~ 2 5 %、 C = 2 0 % ~ 3 0 %、及び D = 0 % ~ 3 % であり、 A + B + C + D = 1 0 0 % である、項目 1 2 0 に記載の粒子。

(項目 1 2 2)

前記 S S - O C : D S P C : C h o l : D P G - P E G 2 K の比率 ( 総脂質含有量のパーセンテージとして ) が、 A : B : C : D であり、 A = 4 5 % ~ 5 0 %、 B = 2 0 % ~ 2 5 %、 C = 2 5 % ~ 3 0 %、及び D = 0 % ~ 1 % であり、 A + B + C + D = 1 0 0 % である、項目 1 2 0 に記載の粒子。

(項目 1 2 3)

前記 S S - O C : D S P C : C h o l : D P G - P E G 2 K の比率 ( 総脂質含有量のパーセンテージとして ) が、約 4 9 : 2 2 : 2 8 . 5 : 0 . 5 である、項目 1 2 0 に記載の粒子。

(項目 1 2 4)

前記 S S - O C : D S P C : C h o l : D P G - P E G 2 K の比率 ( 総脂質含有量のパ

10

20

30

40

50

ーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 40\% \sim 60\%$ 、 $B = 10\% \sim 30\%$ 、 $C = 20\% \sim 45\%$ 、及び $D = 0\% \sim 3\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目120に記載の粒子。

(項目125)

前記 $SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2K$ の比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 40\% \sim 60\%$ 、 $B = 10\% \sim 30\%$ 、 $C = 25\% \sim 45\%$ 、及び $D = 0\% \sim 3\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目120に記載の粒子。

(項目126)

前記 $SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2K$ の比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 45\% \sim 55\%$ 、 $B = 10\% \sim 20\%$ 、 $C = 30\% \sim 40\%$ 、及び $D = 1\% \sim 2\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目120に記載の粒子。

10

(項目127)

前記 $SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2K$ の比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $A : B : C : D$ であり、 $A = 45\% \sim 50\%$ 、 $B = 10\% \sim 15\%$ 、 $C = 35\% \sim 40\%$ 、及び $D = 1\% \sim 2\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目120に記載の粒子。

(項目128)

前記 $SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2K$ の比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $49 : 11 : 38.5 : 1.5$ である、項目120に記載の粒子。

20

(項目129)

前記 $SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2K$ の比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約 $A : B : C : D$ であり、 $A = 45\% \sim 65\%$ 、 $B = 5\% \sim 20\%$ 、 $C = 20\% \sim 45\%$ 、及び $D = 0\% \sim 3\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目120に記載の粒子。

(項目130)

前記 $SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2K$ の比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約 $A : B : C : D$ であり、 $A = 50\% \sim 60\%$ 、 $B = 5\% \sim 15\%$ 、 $C = 30\% \sim 45\%$ 、及び $D = 0\% \sim 3\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目120に記載の粒子。

30

(項目131)

前記 $SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2K$ の比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約 $A : B : C : D$ であり、 $A = 55\% \sim 60\%$ 、 $B = 5\% \sim 15\%$ 、 $C = 30\% \sim 40\%$ 、及び $D = 1\% \sim 2\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目120に記載の粒子。

(項目132)

前記 $SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2K$ の比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、約 $A : B : C : D$ であり、 $A = 55\% \sim 60\%$ 、 $B = 5\% \sim 10\%$ 、 $C = 30\% \sim 35\%$ 、及び $D = 1\% \sim 2\%$ であり、 $A + B + C + D = 100\%$ である、項目120に記載の粒子。

40

(項目133)

前記 $SS - OC : DSPC : Chol : DPG - PEG2K$ の比率(総脂質含有量のパーセンテージとして)が、 $58 : 7 : 33.5 : 1.5$ である、項目120に記載の粒子。

(項目134)

前記LNPが、表5から選択される脂質製剤を含む、項目110～133のいずれか1項に記載の粒子。

(項目135)

50

前記カチオン性脂質が、1, 2 - ジオレオイル - 3 - トリメチルアンモニウム - プロパン (DOTAP) であり、前記中性脂質が、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DLPE) または 1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DOPE) である、項目 114 に記載の粒子。

(項目 136)

リン脂質 - ポリマー複合体をさらに含み、前記リン脂質 - ポリマー複合体が、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - ポリ (エチレングリコール) (DSPE - PEG) または 1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - [アミノ (ポリエチレングリコール)] (DSPE - PEG - アミン) である、項目 114 または 135 に記載の粒子。

10

(項目 137)

ヒアルロン酸が、前記 LNP の表面と複合される、項目 110 ~ 136 のいずれか 1 項に記載の粒子。

(項目 138)

ペイロード分子をコードする第 2 の組換え RNA 分子をさらに含む、項目 110 ~ 136 のいずれか 1 項に記載の粒子。

(項目 139)

前記第 2 の組換え RNA 分子が、レプリコンである、項目 138 に記載の粒子。

(項目 140)

項目 114 ~ 139 のいずれか 1 項に記載の複数の脂質ナノ粒子を含む、治療用組成物。

20

(項目 141)

前記複数の LNP が、約 50 nm ~ 約 500 nm、約 150 nm ~ 約 500 nm、約 200 nm ~ 約 500 nm、約 300 nm ~ 約 500 nm、約 350 nm ~ 約 500 nm、約 400 nm ~ 約 500 nm、約 425 nm ~ 約 500 nm、約 450 nm ~ 約 500 nm、または約 475 nm ~ 約 500 nm の平均サイズを有する、項目 140 に記載の治療用組成物。

(項目 142)

前記複数の LNP が、約 50 nm ~ 約 120 nm の平均サイズを有する、項目 140 に記載の治療用組成物。

(項目 143)

前記複数の LNP が、約 50 nm、60 nm、70 nm、80 nm、90 nm、100 nm、110 nm、または約 120 nm の平均サイズを有する、項目 140 に記載の治療用組成物。

30

(項目 144)

前記複数の LNP が、約 100 nm の平均サイズを有する、項目 140 に記載の治療用組成物。

(項目 145)

前記複数の LNP が、約 20 mV ~ 約 - 20 mV、約 10 mV ~ 約 - 10 mV、約 5 mV ~ 約 - 5 mV、または約 20 mV ~ 約 - 40 mV の間の平均ゼータ電位を有する、項目 140 ~ 144 のいずれか 1 項に記載の治療用組成物。

40

(項目 146)

前記複数の LNP が、約 - 20 mV 未満、約 - 30 mV 未満、約 - 35 mV 未満、または約 - 40 mV 未満の平均ゼータ電位を有する、項目 140 ~ 144 のいずれか 1 項に記載の治療用組成物。

(項目 147)

前記複数の LNP が、約 - 50 mV ~ 約 - 20 mV、約 - 40 mV ~ 約 - 20 mV、または約 - 30 mV ~ 約 - 20 mV の間の平均ゼータ電位を有する、項目 146 に記載の治療用組成物。

(項目 148)

前記複数の LNP が、約 - 30 mV、約 - 31 mV、約 - 32 mV、約 - 33 mV、約

50

- 34 mV、約 - 35 mV、約 - 36 mV、約 - 37 mV、約 - 38 mV、約 - 39 mV、または約 - 40 mVの平均ゼータ電位を有する、項目141または146に記載の治療用組成物。

(項目149)

対象への前記組成物の送達、カプセル化組換えRNA分子を標的細胞に送達し、前記カプセル化組換えRNA分子が、前記標的細胞を溶解することができる感染性ウイルスを産生する、項目140～148のいずれか1項に記載の治療組成物。

(項目150)

前記組成物が、静脈内または腫瘍内送達のために製剤化される、項目149に記載の治療用組成物。

(項目151)

前記標的細胞が、がん性細胞である、項目150に記載の治療用組成物。

(項目152)

項目66～97のいずれか1項に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、無機粒子。

(項目153)

前記無機粒子が、金ナノ粒子(GNP)、金ナノロッド(GNR)、磁気ナノ粒子(MNP)、磁気ナノチューブ(MNT)、カーボンナノホーン(CNH)、カーボンフラーレン、カーボンナノチューブ(CNT)、リン酸カルシウムナノ粒子(CPNP)、メソポーラスシリカナノ粒子(MSN)、シリカナノチューブ(SNT)、または星状中空シリカナノ粒子(SHNP)からなる群から選択される、項目152に記載の無機粒子。

(項目154)

ペイロード分子をコードする第2の組換えRNA分子をさらに含む、項目150に記載の無機粒子。

(項目155)

前記第2の組換えRNA分子が、レプリコンである、項目154に記載の粒子。

(項目156)

項目152～155のいずれか1項に記載の無機粒子を含む組成物であって、前記粒子の平均直径が、約500 nm未満である、約50 nm～500 nmである、約250 nm～約500 nmであるか、または約350 nmである、前記組成物。

(項目157)

がん性細胞を殺傷する方法であって、前記がん性細胞を、項目1～49、110～139、または152～155のいずれか1項に記載の粒子、項目66～97のいずれか1項に記載の組換えRNA分子またはその組成物に、前記粒子を前記がん性細胞に細胞内送達するのに十分な条件下で曝露することを含み、前記カプセル化ポリヌクレオチドによって産生される複製可能なウイルスが、前記がん性細胞の殺傷をもたらす、前記方法。

(項目158)

前記複製可能なウイルスが、非がん性細胞で産生されない、項目157に記載の方法。

(項目159)

前記方法が、インピボ、インピトロ、またはエクスピボで実施される、項目157または158に記載の方法。

(項目160)

対象においてがんを治療する方法であって、前記がんに罹患している対象に、有効量の、項目1～49、110～139、または152～155のいずれか1項に記載の粒子、項目66～97のいずれか1項に記載の組換えRNA粒子、またはその組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目161)

前記粒子またはその組成物が、静脈内、鼻腔内、吸入剤として投与されるか、または腫瘍に直接的に注入される、項目160に記載の方法。

(項目162)

前記粒子またはその組成物が、前記対象に繰り返し投与される、項目160または16

10

20

30

40

50

1に記載の方法。

(項目163)

前記対象が、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウマ、非ヒト霊長類、またはヒトである、項目160～162のいずれかに記載の方法。

(項目164)

前記がんが、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、大腸癌、結腸癌、膵臓癌、肝臓癌、胃癌、頭頸部癌、甲状腺癌、悪性神経膠腫、神経膠芽腫、メラノーマ、B細胞慢性リンパ球性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、肉腫、神経芽細胞腫、神経内分泌癌、横紋筋肉腫、髄芽細胞腫、膀胱癌、及び辺縁帯リンパ腫(MZL)から選択される、項目160～163のいずれかに記載の方法。

10

(項目165)

前記肺癌が、小細胞肺癌または非小細胞肺癌である、項目164に記載の方法。

(項目166)

前記肝臓癌が、肝細胞癌腫(HCC)である、項目164に記載の方法。

(項目167)

前記前立腺癌が、治療中に出現する神経内分泌前立腺癌である、項目164に記載の方法。

(項目168)

前記がんが、神経内分泌癌である、項目150～167のいずれかに記載の方法。

20

30

40

50