

【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2月24日(2023.2.24)

【国際公開番号】WO2019/089755

【公表番号】特表2021-500932(P2021-500932A)

【公表日】令和3年1月14日(2021.1.14)

【出願番号】特願2020-544346(P2020-544346)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/01(2006.01)

A 6 1 K 35/768(2015.01)

A 6 1 K 47/04(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 35/04(2006.01)

C 1 2 N 15/31(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 7/01 Z N A

A 6 1 K 35/768

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

C 1 2 N 15/31

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和3年10月27日(2021.10.27)

【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】

ケモカイン受容体、またはその機能的断片もしくは機能的バリエーションをコードする外因性核酸を含む腫瘍溶解性ウイルス。

40

【請求項2】

A 5 2 R 遺伝子の変異または欠失または部分的欠失を含む、ウイルスゲノムの改変をさらに含む、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項3】

前記A 5 2 R 遺伝子の前記欠失を含む、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項4】

前記ケモカイン受容体が、CXCR受容体、CCR受容体、CXCR3受容体およびXCR受容体、またはこれらの任意の組み合わせのうち少なくとも1つをさらに含む、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項5】

50

前記ケモカイン受容体が、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CX3CR1、XCR1、またはこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つをさらに含む、請求項4に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項6】

前記ケモカイン受容体が、CXCR4またはCCR2を含む、請求項5に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項7】

サイトカインをコードする外因性核酸、サイトカイン受容体をコードする外因性核酸、およびケモカインをコードする外因性核酸のうちの少なくとも1つをさらに含む、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

10

【請求項8】

F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、N1L、K7R、およびその機能的断片もしくは機能的バリエーションのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失をさらに含む、請求項1から7のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項9】

前記ウイルスが、請求項1から8のいずれか一項に記載の改変を含まない腫瘍溶解性ウイルスであって、他の点では同一である腫瘍溶解性ウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強のうちの少なくとも1つを示す、請求項1から8のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

20

【請求項10】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、レオウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含む、請求項1から9のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項11】

前記腫瘍溶解性ウイルスが前記ポックスウイルスである、請求項10に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

30

【請求項12】

前記ポックスウイルスがワクシニアウイルスである、請求項11に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項13】

前記ウイルスが全身送達に適している、請求項1から12のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項14】

前記ウイルスゲノムがチミジンキナーゼ遺伝子を含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項15】

チミジンキナーゼ遺伝子が前記ウイルスゲノムから欠失している、または部分的に欠失している、請求項14に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

40

【請求項16】

(a) ケモカイン受容体またはその機能的バリエーションをコードする外因性核酸であって、前記ケモカイン受容体がCXCR4またはそのバリエーションである、外因性核酸；

(b) ウイルスA52R遺伝子の変異または欠失または部分的欠失；および

(c) ウイルスチミジンキナーゼ遺伝子の変異または欠失または部分的欠失を含む、腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項17】

(a) ケモカイン受容体またはその機能的バリエーションをコードする外因性核酸であって

50

前記ケモカイン受容体がCCR2またはそのバリエーションである、外因性核酸；
(b) ウイルスA52R遺伝子の変異または欠失または部分的欠失；および
(c) ウイルスチミジンキナーゼ遺伝子の変異または欠失または部分的欠失
を含む、腫瘍溶解性ウイルス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0124】

10

本開示の新規の特徴(feature)は、添付した特許請求の範囲に詳細に示されている。本開示の特徴および利点についてのより一層の理解は、本開示の原理が利用される例示的な実施形態を示す以下の詳細な記載、およびその添付の図面を参照することによって得られる。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

ケモカイン受容体をコードする外因性核酸、ヒアルロナンを分解することができる膜結合タンパク質、ヒアルロナンを分解することができる微生物タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせを含む、改変された腫瘍溶解性ウイルス。

20

(項目2)

ケモカイン受容体をコードする前記外因性核酸を含み、前記ケモカイン受容体が、CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つを含む、項目1に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目3)

前記膜結合タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、項目1または2に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目4)

前記膜結合タンパク質が膜結合ヒアルロニダーゼを含む、項目3に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目5)

前記膜結合ヒアルロニダーゼがPH-20を含む、項目4に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

30

(項目6)

前記PH-20がGP1アンカー型である、項目5に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目7)

前記微生物タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、前記微生物タンパク質が、分泌型ヒアルロニダーゼを含む、項目1に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目8)

前記分泌型ヒアルロニダーゼが、HysA、lin、sko、およびrvのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目7に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

40

(項目9)

前記微生物タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、項目1または2に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目10)

前記微生物タンパク質がHysAを含む、項目9に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目11)

前記ウイルスのゲノムに改変をさらに含み、前記改変がエンベロープ細胞外型(EEV)

50

）の前記ウイルスの産生を増強する、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 1 2）

前記ウイルスのゲノムに前記改変を含み、前記改変が、B 5 R 遺伝子の変異または欠失を含む、項目 9 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 1 3）

前記ウイルスのゲノムに前記改変を含み、前記改変が、B 5 R 遺伝子の S C R 領域に変異または欠失を含み、前記 S C R 領域が、S C R 1、S C R 3、S C R 4、またはそれらの任意の組み合わせを含み、前記 S C R 領域が S C R 2 を含まない、項目 9 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 1 4）

前記 B 5 R 遺伝子の前記欠失を含み、前記欠失が、前記 B 5 R 遺伝子の部分的欠失である、項目 1 2 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 1 5）

前記ウイルスのゲノムに改変をさらに含み、前記改変が、前記ウイルスの複製を増強し、前記ウイルスの腫瘍細胞殺滅能力を増加させ、またはそれらの任意の組み合わせである、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 1 6）

前記ウイルスのゲノムに前記改変を含み、前記改変が、A 5 2 R 遺伝子の変異または欠失を含む、項目 1 5 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 1 7）

前記 A 5 2 R 遺伝子の前記欠失を含む、項目 1 6 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 1 8）

前記ウイルスのゲノムに少なくとも 1 つの追加の改変をさらに含み、前記追加の改変が、さらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含む、項目 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 1 9）

前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含み、前記さらなるウイルス遺伝子が、F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、および N 1 L、ならびにその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 1 8 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 2 0）

少なくとも 1 つの追加の外因性核酸をさらに含む、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 2 1）

前記少なくとも 1 つの追加の外因性核酸が、N F B シグナル伝達をモジュレートし、腫瘍において間質液圧（I F P）の低下を促進し、S T A T 3 媒介性遺伝子活性化をモジュレートし、T 細胞活性化を促進し、ウイルス感染細胞への N K 細胞の誘引を促進し、ウイルス感染細胞の代謝プログラムをモジュレートし、ウイルス感染細胞による脂肪酸の取り込みをモジュレートし、M D S C の治療標的化を促進し、またはそれらの任意の組み合わせである、タンパク質またはその断片をコードする核酸配列を含む、項目 2 0 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

（項目 2 2）

前記少なくとも 1 つの追加の外因性核酸が、H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする核酸を含む、項目 2 0 または 2 1 に記載の改変された腫瘍溶解性

10

20

30

40

50

ウイルス。

(項目 23)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸

を含む、項目 2 から 22 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 24)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 12 から 22 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 25)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、および

(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 12 から 22 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 26)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(c) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 12 から 22 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 27)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) F 13 L、A 36 R、A 34 R、A 33 R、B 8 R、B 18 R、S P I - 1、S P I - 2、B 15 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 41 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはパリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目 19 から 22 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 28)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) F 13 L、A 36 R、A 34 R、A 33 R、B 8 R、B 18 R、S P I - 1、S P I - 2、B 15 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 41 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはパリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目 19 から 22 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 29)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(c) F 13 L、A 36 R、A 34 R、A 33 R、B 8 R、B 18 R、S P I - 1、S P I - 2、B 15 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 41 L、K 7 R、もしくは N 1 L、その機能的ドメインのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 22 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 30)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、

(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに

(c) F 13 L、A 36 R、A 34 R、A 33 R、B 8 R、B 18 R、S P I - 1、S P I - 2、B 15 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 41 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはパリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

10
20
30
40
50

を含む、項目 19 から 22 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 3 1)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
 (b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
 (c) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、もしくは N 1 L、その機能的ドメインのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 19 から 22 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 3 2)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
 (b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
 (c) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
 (d) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 19 から 22 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 3 3)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
 (b) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも 1 つの追加の外因性核酸

を含む、項目 22 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 3 4)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに
 (b) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも 1 つの追加の外因性核酸

を含む、項目 22 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 3 5)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
 (b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに
 (c) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも 1 つの追加の外因性核酸

を含む、項目 22 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 3 6)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
 (b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
 (c) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも 1 つの追加の外因性核酸

を含む、項目 22 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 3 7)

10

20

30

40

50

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(c) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエ
ントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なく
とも1つの追加の外因性核酸

を含む、項目22に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 3 8)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(c) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(d) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
フラクタルカイン、C C L 5、その機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエ
ントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なく
とも1つの追加の外因性核酸

を含む、項目22に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 3 9)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(c) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、
(d) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S
P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、もしくはN 1 L、お
よびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエ
ントのうちの少なくとも1つ、また
はそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠
失、ならびに

(e) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
フラクタルカイン、C C L 5、その機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエ
ントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なく
とも1つの追加の外因性核酸

を含む、項目22に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 0)

前記ヒアルロニダーゼが P H - 2 0 を含む、項目23から39のいずれか一項に記載の
改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 1)

前記ヒアルロニダーゼが H y s A を含む、項目23から39のいずれか一項に記載の改
変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 2)

A 5 2 R の前記変異または欠失を含む、項目23から41のいずれか一項に記載の改変
された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 3)

ウイルス V H 1 タンパク質をコードする外因性核酸をさらに含む、項目1から42のい
ずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 4)

前記ウイルス V H 1 タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、前記外因性核酸が
ボックスウイルスのゲノム由来であり、前記ボックスウイルスはワクシニアウイルスでは
ない、項目43に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 5)

前記ボックスウイルスが、麻疹ウイルス、ポリオウイルス、ボックスウイルス、ワクシ
ニアウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口
内炎ウイルス、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、セネカウイルス、レンチウイ

10

20

30

40

50

ルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含む、項目 4 4 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 6)

前記ウイルスゲノムがチミジンキナーゼ遺伝子を含む、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 7)

チミジンキナーゼ遺伝子が前記ウイルスゲノムから欠失している、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 8)

前記ウイルスゲノムが単純ヘルペスウイルス由来のチミジンキナーゼ遺伝子を含む、項目 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 9)

項目 1 から 4 8 のいずれか一項に記載の改変を含まない腫瘍溶解性ウイルスであって、他の点では同一である腫瘍溶解性ウイルスと比較して、前記ウイルスが、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達を増強を示す、項目 1 から 4 8 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 5 0)

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、レオウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含む、項目 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 5 1)

前記腫瘍溶解性ウイルスが前記ポックスウイルスである、項目 5 0 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 5 2)

前記ポックスウイルスがワクシニアウイルスである、項目 5 0 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 5 3)

腫瘍溶解性ワクシニアウイルスであって、以下：

(a) 前記ウイルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強する改変、

(b) 前記ウイルスの全身送達を増強する改変、

(c) 前記ウイルスの腫瘍特異的複製を増強する改変、ならびに

(d) 前記ウイルスの免疫回避を増強する改変

のうちの少なくとも 2 つを含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 4)

腫瘍の細胞外マトリックス (E C M) の分解を増強するタンパク質またはその断片をコードする外因性核酸を含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 5)

前記 E C M の分解を増強する前記タンパク質またはその前記断片がヒアルロニダーゼである、項目 5 4 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 6)

前記ヒアルロニダーゼが膜結合ヒアルロニダーゼまたは微生物ヒアルロニダーゼを含み、前記膜結合ヒアルロニダーゼが P H - 2 0 である、項目 5 5 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 7)

前記 P H - 2 0 が G P I アンカー型である、項目 5 6 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 8)

前記ヒアルロニダーゼが微生物ヒアルロニダーゼを含み、前記微生物ヒアルロニダーゼが H y s A である、項目 5 5 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

10

20

30

40

50

(項目 5 9)以下：(a) 前記ウイルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強する改変、(b) 前記ウイルスの全身送達を増強する改変、(c) 前記ウイルスの腫瘍特異的複製を増強する改変、ならびに(d) 前記ウイルスの免疫回避を増強する改変のうちの少なくとも1つをさらに含む、項目54から58のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。(項目 6 0)ケモカイン受容体をコードする外因性核酸を含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルスであって、前記ウイルスからの前記ケモカイン受容体の発現が前記ウイルスの全身送達を増強する、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。(項目 6 1)前記ケモカイン受容体が、CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つを含む、項目60に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。(項目 6 2)前記ケモカイン受容体をコードする前記外因性核酸を含み、以下：(a) 腫瘍のECMの分解を増強する改変、および(b) EEV型の前記ウイルスの産生を増強する改変のうちの少なくとも1つをさらに含む、項目60または61に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。(項目 6 3)腫瘍溶解性ワクシニアウイルスであって、EEV型の前記ウイルスの産生を増強する前記ウイルスのゲノムにおける第1の改変、ならびに以下のさらなる改変：(a) 前記ウイルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強する改変、(b) 前記ウイルスの全身送達を増強する改変、(c) 前記ウイルスの腫瘍特異的複製を増強する改変、ならびに(d) 前記ウイルスの免疫回避を増強する改変のうちの少なくとも1つを含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。(項目 6 4)前記第1の改変が、B5R遺伝子の変異または欠失を含み、前記欠失が、完全または部分的な欠失を含み、前記B5R遺伝子のSCR領域における前記変異または欠失、前記SCR領域がSCR1、SCR3、SCR4、またはそれらの任意の組み合わせを含み、前記SCR領域がSCR2を含まない、項目63に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。(項目 6 5)さらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含み、前記さらなるウイルス遺伝子が、F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、およびA52R、ならびにその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目53から64のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。(項目 6 6)NF- κ Bシグナル伝達をモジュレートし、間質液圧(IFP)の低下を促進し、STAT3媒介性遺伝子活性化をモジュレートし、T細胞活性化を促進し、ウイルス感染細胞へのNK細胞の誘引を促進し、ウイルス感染細胞の代謝プログラムをモジュレートし、ウイルス感染細胞による脂肪酸の取り込みをモジュレートし、MDS-Cの治療標的化を促進し、またはそれらの任意の組み合わせである、タンパク質またはその断片をコードする核酸配列をさらに含む、項目53から65のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

10

20

30

40

50

(項目 6 7)

少なくとも1つの追加の外因性核酸が、H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする核酸を含む、項目 6 6 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 6 8)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

10

(項目 6 9)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 7 0)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、および

(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 7 1)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(c) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

20

(項目 7 2)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも1つ、また

またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

30

(項目 7 3)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも1つ、また

またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

40

(項目 7 4)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(c) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうち少なくとも1つ、また

またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

50

(項目75)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(c) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、S
PI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、
およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうちの少なくとも1つ、ま
たはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記
欠失
を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目76)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(b) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(c) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、S
PI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、
およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうちの少なくとも1つ、ま
たはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記
欠失
を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目77)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(c) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(d) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、S
PI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、
およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうちの少なくとも1つ、ま
たはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記
欠失
を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目78)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸
、ならびに
(b) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、フ
ラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーション
のうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも
1つの追加の外因性核酸
を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目79)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに
(b) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、
フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的断片もしくはドメインもしくはバリエーション
のうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくと
も1つの追加の外因性核酸
を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目80)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに
(c) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、
フラクタルカイン、CCL5、その機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのう
ちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも1つ
の追加の外因性核酸

10

20

30

40

50

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 8 1)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
 (b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
 (c) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
 フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーション
 のうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも
 1 つの追加の外因性核酸

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 8 2)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
 (b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、および
 (c) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
 フラクタルカイン、C C L 5、その機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションの
 うちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも 1 つ
 の追加の外因性核酸

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 8 3)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
 (b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
 (c) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
 (d) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
 フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーション
 のうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも
 1 つの追加の外因性核酸

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 8 4)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
 (b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
 (c) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、
 (d) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S
 P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、
 およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーションのうちの少なくとも 1 つ、ま
 たはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルスゲノムの前記変異または前記
 欠失、ならびに

(e) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
 フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエーション
 のうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも
 1 つの追加の外因性核酸

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 8 5)

ケモカイン受容体、ヒアルロナンを分解することができるタンパク質、またはそれらの
 任意の組み合わせをコードする外因性核酸を含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 8 6)

ヒアルロナンを分解することができる前記タンパク質を含み、前記タンパク質が P H -
 2 0 または H y s A を含む、項目 8 5 に記載の改変された腫瘍溶解性ワクシニアウイルス

。

(項目 8 7)

A 5 2 R 遺伝子の変異または欠失を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 8 8)

10

20

30

40

50

A 5 2 R 遺伝子の前記欠失を含む、項目 8 7 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。
(項目 8 9)

ケモカイン受容体、ヒアルロナンを分解することができるタンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードする外因性核酸をさらに含む、項目 8 7 または 8 8 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 0)

前記ケモカイン受容体をコードする前記外因性核酸を含み、前記ケモカイン受容体が、C X C R 4 または C C R 2 を含む、項目 8 9 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 1)

ヒアルロナンを分解することができる前記タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、前記タンパク質が、膜結合ヒアルロニダーゼまたは分泌型ヒアルロニダーゼを含む、項目 8 9 または 9 0 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 2)

前記膜結合ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸を含み、前記膜結合ヒアルロニダーゼが P H - 2 0 である、項目 9 1 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 3)

前記 P H - 2 0 が G P I アンカー型である、項目 9 2 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 4)

前記分泌型ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸を含み、前記分泌型ヒアルロニダーゼが H y s A である、項目 9 1 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 5)

K 7 R 遺伝子の変異または欠失を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 6)

前記 K 7 R 遺伝子の前記欠失を含む、項目 9 5 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 7)

サイトカインをコードする外因性核酸、サイトカイン受容体をコードする外因性核酸、およびケモカインをコードする外因性核酸のうち少なくとも 1 つをさらに含む、項目 9 5 または 9 6 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 8)

前記サイトカインをコードする前記外因性核酸を含み、前記サイトカインが I L 1 5 を含む、項目 9 7 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 9)

前記サイトカイン受容体をコードする前記外因性核酸を含み、前記サイトカイン受容体が I L 1 5 - R を含む、項目 9 7 または 9 8 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 1 0 0)

前記ケモカインをコードする前記外因性核酸を含み、前記ケモカインが C C L 5 を含む、項目 9 7 から 9 9 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 1 0 1)

H M G B 1、P I A S 3、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはパリアントのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする外因性核酸をさらに含む、項目 9 7 から 1 0 0 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 1 0 2)

F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはパリアントのうち少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失をさらに含む、項目 9 7 から 1 0 1 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 1 0 3)

10

20

30

40

50

IL15およびIL15-R をコードする外因性核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目104)

IL15およびCCL5をコードする外因性核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目105)

IL15、IL15-R、ITAC、フラクタルカイン、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはパリアントのうち少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする外因性核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目106)

前記ウイルスが、ナチュラルキラー細胞の活性化および誘引の増強を示す、項目95から105のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目107)

前記ウイルスが、項目1から52および87から106のいずれか一項に記載の改変を含まないワクシニアウイルスであって、他の点では同一であるワクシニアウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強のうち少なくとも1つを示す、項目1から52および87から106のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目108)

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ボックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、レオウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含む、項目1から52および87から107のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目109)

前記腫瘍溶解性ウイルスが前記ボックスウイルスである、項目108に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目110)

前記ボックスウイルスがワクシニアウイルスである、項目109に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目111)

前記ウイルスが、項目108から110のいずれか一項に記載の改変を含まないワクシニアウイルスであって、他の点では同一であるワクシニアウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強のうち少なくとも1つを示す、項目108から110のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目112)

前記ウイルスが全身送達に適している、項目1から52および87から111のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目113)

前記ウイルスが、項目53から86のいずれか一項に記載の改変を含まないワクシニアウイルスであって、他の点では同一であるワクシニアウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強のうち少なくとも1つを示す、項目53から84のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目114)

前記ウイルスが全身送達に適している、項目53から85のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目115)

前記ウイルスが免疫回避を行うことができる、項目53から85のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目116)

10

20

30

40

50

全身送達が、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 1 1 4 または 1 1 5 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 1 1 7)

前記非経口投与が静脈内注射を含む、項目 1 1 6 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 1 1 8)

前記ウイルスが腫瘍内送達に適している、項目 5 3 から 8 5 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 1 1 9)

ウイルス V H 1 タンパク質をコードする外因性核酸をさらに含む、項目 5 3 から 8 5 および 1 1 3 から 1 1 8 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 1 2 0)

前記ウイルス V H 1 タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、前記外因性核酸がボックスウイルスのゲノム由来であり、前記ボックスウイルスはワクシニアウイルスではない、項目 1 1 9 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 1 2 1)

前記ボックスウイルスが、ベータエントモボックスウイルス、セタボックスウイルス、セルビドボックスウイルス、ガンマエントモボックスウイルス、レポリボックスウイルス、スイボックスウイルス、モルシボックスウイルス、クロコジリドボックスウイルス、アルファエントモボックスウイルス、カプリボックスウイルス、アピボックスウイルス、パラボックスウイルスを含む、項目 1 2 0 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 1 2 2)

前記ウイルスゲノムがチミジンキナーゼ遺伝子を含む、項目 5 3 から 8 5 および 1 1 3 から 1 2 1 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 1 2 3)

チミジンキナーゼ遺伝子が前記ウイルスゲノムから欠失している、項目 1 2 2 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 1 2 4)

単純ヘルペスウイルス由来のチミジンキナーゼ遺伝子をさらに含む、項目 5 3 から 8 5 および 1 1 3 から 1 2 3 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 1 2 5)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項で定義されている改変された腫瘍溶解性ウイルス、または項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含む医薬組成物。

(項目 1 2 6)

可溶化剤および賦形剤をさらに含む、項目 1 2 5 に記載の医薬組成物。

(項目 1 2 7)

前記賦形剤が、緩衝剤、安定剤、抗酸化剤、結合剤、希釈剤、分散剤、速度制御剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、可塑剤、防腐剤のうちの1つもしくは複数、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 1 2 6 に記載の医薬組成物。

(項目 1 2 8)

前記賦形剤が、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、ミオイノシトール、ソルビトール、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 1 2 7 に記載の医薬組成物。

(項目 1 2 9)

防腐剤を含まない、項目 1 2 5 から 1 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 3 0)

防腐剤、希釈剤、および担体のうちの1つまたは複数を含み、項目 1 2 5 から 1 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

(項目 1 3 1)

追加の活性成分またはその塩をさらに含む、項目 1 2 5 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 3 2)

前記可溶化剤が滅菌水である、項目 1 2 5 から 1 3 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 3 3)

追加の活性成分を含み、前記追加の活性成分が、さらなる腫瘍溶解性ウイルスである、項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 3 4)

対象に腫瘍溶解性ウイルスを全身送達させた場合に前記ウイルスの治療効果を増強する方法であって、項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項で定義されている改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の全身投与を含む、方法。

(項目 1 3 5)

前記全身投与が、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 1 3 4 に記載の方法。

(項目 1 3 6)

前記非経口投与が静脈内注射を含む、項目 1 3 5 に記載の方法。

(項目 1 3 7)

改変された腫瘍溶解性ウイルスを操作するプロセスであって、

(i) 項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項で定義されている 1 つまたは複数の改変を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルス DNA 骨格ベクターを得るステップ、(i i) 前記改変された腫瘍溶解性ウイルス DNA ベクターをさらに改変して、操作された DNA ベクターを産生するステップ、(i i i) 哺乳動物細胞に前記操作された DNA ベクターをトランスフェクトするステップ、(i v) ウイルス複製に適した条件下で前記哺乳動物細胞を培養するステップ、ならびに (v) ウイルス粒子を採取するステップを含む、プロセス。

(項目 1 3 8)

腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを操作するプロセスであって、

(i) 項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている 1 つまたは複数の改変を含む、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス DNA 骨格ベクターを得るステップ、(i i) 前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス DNA ベクターをさらに改変して、操作された DNA ベクターを産生するステップ、(i i i) 哺乳動物細胞に前記操作された DNA ベクターをトランスフェクトするステップ、(i v) ウイルス複製に適した条件下で前記哺乳動物細胞を培養するステップ、ならびに (v) ウイルス粒子を採取するステップを含む、プロセス。

(項目 1 3 9)

(i) 項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルス DNA ベクターを生成するステップ、(i i) 哺乳動物細胞に前記改変された腫瘍溶解性ウイルス DNA ベクターをトランスフェクトするステップ、(i i i) ウイルス複製に適した条件下で前記哺乳動物細胞を培養するステップ、ならびに (i v) ウイルス粒子を採取するステップを含む、項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項で定義されている改変された腫瘍溶解性ウイルスを産生するプロセス。

(項目 1 4 0)

(i) 項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項に記載の改変を含む、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス DNA ベクターを生成するステップ、(i i) 哺乳動物細胞に前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス DNA ベクターをトランスフェクトするステップ、(i i i) ウイルス複製に適した条件下で前記哺乳動物細胞を培養するステップ、なら

10

20

30

40

50

びに (i v) ウイルス粒子を採取するステップを含む、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ウイルスを産生するプロセス。

(項目 1 4 1)

前記哺乳動物細胞が、H e L a 細胞、2 9 3 細胞、またはV e r o 細胞を含む、項目 1 3 7 から 1 4 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 1 4 2)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含むキット。

10

(項目 1 4 3)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、容器と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含むキット。

(項目 1 4 4)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、がんを処置するためのキット。

20

(項目 1 4 5)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、容器と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、がんを処置するためのキット。

30

(項目 1 4 6)

前記がんが、固形腫瘍、白血病、またはリンパ腫である、項目 1 4 2 から 1 4 5 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 1 4 7)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、腫瘍を処置するためのキット。

40

(項目 1 4 8)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されてい

50

る医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、容器と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、腫瘍を処置するためのキット。

(項目 1 4 9)

前記腫瘍が、固形腫瘍、白血病、またはリンパ腫である、項目 1 4 7 または 1 4 8 に記載のキット。

(項目 1 5 0)

前記対象が前記処置を必要としている、項目 1 4 2 から 1 4 9 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 1 5 1)

前記対象がヒトである、項目 1 4 2 から 1 5 0 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 1 5 2)

投与するための前記指示が、全身投与のための指示を含む、項目 1 4 2 から 1 5 1 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 1 5 3)

前記全身投与が、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 1 5 2 に記載のキット。

(項目 1 5 4)

前記非経口投与が静脈内注射を含む、項目 1 5 3 に記載のキット。

(項目 1 5 5)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含む、腫瘍を処置する方法。

(項目 1 5 6)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 で定義されている医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含み、前記腫瘍が、固形腫瘍、白血病、またはリンパ腫である、項目 1 5 5 に記載の方法。

(項目 1 5 7)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含む、がんを処置する方法。

(項目 1 5 8)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含み、前記がんが、固形腫瘍、白血病、またはリンパ腫である、項目 1 5 7 に記載の方法。

(項目 1 5 9)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含み、さらなる療法の投与をさらにも含む、項目 1 5 5 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 0)

前記さらなる療法が、化学療法、放射線、追加のウイルスによる腫瘍溶解性ウイルス療

10

20

30

40

50

法、免疫調節タンパク質による処置、CAR T細胞療法、抗がん剤、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目159に記載の方法。

(項目161)

前記さらなる療法が、抗CD33抗体およびその可変領域、抗CD11b抗体およびその可変領域、COX2阻害剤、サイトカイン、ケモカイン、抗CTLA4抗体もしくはその抗原結合断片、抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片、抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片、またはTLRアゴニストを含む、免疫調節剤の投与を含む、項目159に記載の方法。

(項目162)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法が、前記抗がん剤の投与を含み、前記抗がん剤が化学療法剤である、項目159に記載の方法。

10

(項目163)

前記化学療法剤がプロドラッグである、項目162に記載の方法。

(項目164)

前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、改変されたワクシニアウイルス、またはそれを含む前記医薬組成物と組み合わせて前記プロドラッグを投与すると、前記プロドラッグが活性化型に変換される、項目163に記載の方法。

(項目165)

前記プロドラッグがガンシクロビルを含む、項目164に記載の方法。

(項目166)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法が、併せてまたは逐次的に投与される、項目159から165のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目167)

前記さらなる療法の逐次的投与を含み、前記さらなる療法が、項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与する前に投与される、項目166に記載の方法。

(項目168)

前記さらなる療法の逐次的投与を含み、前記さらなる療法が、項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与した後に投与される、項目167に記載の方法。

30

(項目169)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量をがん細胞に投与するステップを含む、がん細胞において毒性作用を生じさせる方法。

40

(項目170)

前記がん細胞が対象に存在する、項目169に記載の方法。

(項目171)

前記対象が、前記がん細胞に前記毒性作用をもたらす方法を必要とする、項目170に記載の方法。

(項目172)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量をがん細胞に投与することによって、対象に存在する前記がん

50

細胞において毒性作用を生じさせるステップを含む、前記対象を処置する方法。

(項目 1 7 3)

前記対象が前記処置を必要としている、項目 1 7 2 に記載の方法。

(項目 1 7 4)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量を投与することによって、対象のがん細胞に感染させるステップを含み、前記投与が全身投与である、前記対象におけるがんを処置する方法。

(項目 1 7 5)

前記全身投与が、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 1 7 4 に記載の方法。

(項目 1 7 6)

前記非経口投与が静脈内注射を含む、項目 1 7 5 に記載の方法。

(項目 1 7 7)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、または項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルスに感染した細胞を投与するステップを含む、対象におけるがんを処置する方法。

(項目 1 7 8)

前記がんが、黒色腫、肝細胞癌、乳がん、肺がん、腹膜がん、前立腺がん、膀胱がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、腎癌、膵臓がん、上皮癌、胃がん、結腸癌、十二指腸がん、膵臓腺癌、中皮腫、多形性神経膠芽腫、星細胞腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、肝細胞癌、胆管肉腫、膵臓腺癌、頭頸部扁平上皮癌、結腸直腸がん、腸型胃腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、骨肉腫、上皮性卵巣癌、急性リンパ芽球性リンパ腫、骨髄増殖性新生物、または肉腫を含む、項目 1 5 5 から 1 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 9)

がん細胞が、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌、または子宮からなる群から選択される、前記対象の臓器に存在する、項目 1 5 5 から 1 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 0)

がんが転移性である、項目 1 5 5 から 1 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 1)

項目 4 8 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、またはそれを含む医薬組成物を化学療法プロドラッグと組み合わせて投与するステップを含む、対象におけるがんを処置する方法。

(項目 1 8 2)

項目 1 2 4 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、またはそれを含む医薬組成物を化学療法プロドラッグと組み合わせて投与するステップを含む、対象におけるがんを処置する方法。

(項目 1 8 3)

(i) 項目 4 8 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、またはそれを含む医薬組成物を投与するステップ、(i i) 対象から単離された第 1 および第 2 の生体試料中のウイルス力価をアッセイするステップであって、前記第 1 の生体試料ががん細胞を含み、前記第 2 の生体試料が非がん細胞を含む、ステップ、ならびに(i i i) 前記ウイルス力価が前記第 2 の試料において前記第 1 の試料と等しいかまたはそれよりも高い場合、化学療法プロドラッグを投与するステップであって、前記化学療法プロドラッグの投与が、前記対象における前記改変された腫瘍溶解性ウイルスの複製の阻害をもたらす、ステップを含む、前記対象におけるがんを処置する方法。

10

20

30

40

50

(項目 1 8 4)

(i) 項目 1 2 4 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはそれを含む医薬組成物を投与するステップ、(i i) 対象から単離された第 1 および第 2 の生体試料中のウイルス力価をアッセイするステップであって、前記第 1 の生体試料ががん細胞を含み、前記第 2 の生体試料が非がん細胞を含む、ステップ、ならびに(i i i) 前記ウイルス力価が前記第 2 の試料において前記第 1 の試料と等しいかまたはそれよりも高い場合、化学療法プロドラッグを投与するステップであって、前記化学療法プロドラッグの投与が、前記対象における前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの複製の阻害をもたらす、ステップを含む、前記対象におけるがんを処置する方法。

(項目 1 8 5)

腫瘍溶解性ウイルスに基づくがん療法の有効性を増加させる、項目 1 5 5 から 1 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 6)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、約 10^{-6} PFU/mL ~ 約 10^{-10} PFU/mL の前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含む投与量で投与される、項目 1 5 5 から 1 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 7)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、約 5×10^{-9} PFU/mL の前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含む投与量で投与される、項目 1 5 5 から 1 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 8)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、独立して、第 1 の期間に初期用量で、第 2 の期間に中間用量で、第 3 の期間に高用量で投与される、項目 1 5 5 から 1 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 9)

前記初期、前記中間、および前記高用量の投与を独立して含み、前記初期用量が前記中間用量よりも低く、前記中間用量が前記高用量よりも低い、項目 1 8 8 に記載の方法。

(項目 1 9 0)

前記第 1、第 2、および第 3 の期間が各々、約 1 週間 ~ 約 3 週間である、項目 1 8 8 または 1 8 9 に記載の方法。

(項目 1 9 1)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、および前記医薬組成物が、独立して、約 1 mL ~ 約 5 mL、約 5 mL ~ 10 mL、約 15 mL ~ 約 20 mL、約 25 mL ~ 約 30 mL、約 30 mL ~ 約 50 mL、約 50 mL ~ 約 100 mL、約 100 mL ~ 150 mL、約 150 mL ~ 約

10

20

30

40

50

200 mL、約200 mL～約250 mL、約250 mL～約300 mL、約300 mL～約350 mL、約350 mL～約400 mL、約400 mL～約450 mL、約450 mL～500 mL、約500 mL～750 mL、または約750 mL～1000 mLの体積で投与される液体剤形を含む、項目155から190のいずれか一項に記載の方法。

(項目192)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、液体剤形、固体剤形、吸入可能な剤形、鼻腔内剤形、リポソーム製剤、ナノ粒子を含む剤形、微粒子を含む剤形、ポリマー剤形、またはそれらの任意の組み合わせで投与される、項目155から191のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目193)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、または約12週間の期間、投与される、項目155から192のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目194)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、毎日1回、毎日2回、1週間毎に1回、2週間毎に1回、または3週間毎に1回投与される、項目155から193のいずれか一項に記載の方法。

(項目195)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、静脈内、腹腔内、または腫瘍内注射によって投与される、項目155から194のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目196)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、ボラス注射または緩徐注入として投与される、項目155から195のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目197)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物の前記投与が、第1の用量の投与から約1時間～約3日後に第1のピークウイルス量、および約3日～約10日後に第2のピー

50

クウイルス量をもたらす、項目 155 から 196 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 198)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法の、約 1 週間、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 6 週間、約 7 週間、約 8 週間、約 9 週間、約 10 週間、または約 12 週間の期間、投与される、項目 155 から 197 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 199)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法の、毎日 1 回、1 週間毎に 1 回、2 週間毎に 1 回、または 3 週間毎に 1 回投与される、項目 155 から 198 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 200)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法の、液体剤形、固体剤形、吸入可能な剤形、鼻腔内剤形、リポソーム製剤、ナノ粒子を含む剤形、微粒子を含む剤形、ポリマー剤形、またはそれらの任意の組み合わせで投与される、項目 155 から 199 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 201)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法の、経口、静脈内、腫瘍内注射により、または放射線により投与される、項目 155 から 200 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 202)

項目 1 から 52 および 87 から 112 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 53 から 86 および 113 から 124 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 125 から 133 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の、それを必要とする対象への投与を含み、前記対象がヒトである、項目 155 から 201 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 203)

項目 1 から 52 および 87 から 112 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 53 から 86 および 113 から 124 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 125 から 133 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の、それを必要とする前記対象への投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与する前に、前記対象ががんと診断されている、項目 155 から 202 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 204)

項目 1 から 52 および 87 から 112 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 53 から 86 および 113 から 124 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 125 から 133 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の、それを必要とする前記対象への、前記さらなる療法と組み合わせた投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、もしくは前記医薬組成物または前記さらなる療法を投与する前に、前記対象ががんと診断されている、項目 155 から 203 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 205)

項目 1 から 52 および 87 から 112 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 53 から 86 および 113 から 124 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 125 から 133 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の、それを必要とする前記対象への投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与する前に、前記対象が腫瘍と診断されている、項目 155 から 202 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 206)

項目 1 から 52 および 87 から 112 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 53 から 86 および 113 から 124 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 125 から 133 のいずれか一項で定義されてい

10

20

30

40

50

る医薬組成物の、それを必要とする前記対象への、前記さらなる療法と組み合わせた投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、もしくは前記医薬組成物または前記さらなる療法を投与する前に、前記対象ががんと診断されている、項目155から202および205のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50