

【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3部門第2区分

【発行日】令和2年11月5日(2020.11.5)

【公表番号】特表2019-533015(P2019-533015A)

【公表日】令和1年11月14日(2019.11.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-046

【出願番号】特願2019-538097(P2019-538097)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/761	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/763	(2015.01)
A 6 1 K	35/765	(2015.01)
A 6 1 K	35/766	(2015.01)
A 6 1 K	35/768	(2015.01)
C 1 2 N	7/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/01	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/70	(2006.01)
C 1 2 N	15/10	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	35/761	Z N A
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	35/763	
A 6 1 K	35/765	
A 6 1 K	35/766	
A 6 1 K	35/768	
C 1 2 N	7/00	
C 1 2 N	15/01	Z
C 1 2 N	7/01	
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 Q	1/70	
C 1 2 N	15/10	2 0 0 Z

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月11日(2020.9.11)

【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】

がん患者を処置するための組み合わせ物であって、

少なくとも1種の第1の腫瘍溶解性ウイルスを含有する第1の組成物であって、前記患者に第1の期間中投与されることを特徴とする、第1の組成物と、

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスとは異なる少なくとも1種の第2の腫瘍溶解性ウイルス

を含有する第2の組成物であって、前記患者に第2の期間中投与されることを特徴とする、第2の組成物と
を含む、組み合わせ物。

【請求項2】

前記第2の組成物が、前記第1の組成物が投与された後24時間～24週間の間に投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記第2の組成物が、前記第1の組成物が投与された後1週間～6週間の間に投与されることを特徴とする、請求項2に記載の組み合わせ物。

【請求項4】

前記第1の組成物が、前記第1の期間中、複数回投与されることを特徴とし、前記第2の組成物が、前記第2の期間中、複数回投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記第1および第2の組成物が、経口で、経鼻で、静脈内に、動脈内に、皮内に、皮下に、筋内に、腹腔内に、胸膜内に、腔内に、尿道内に、腫瘍内に、頭蓋内に、脊髄内に、またはin vitroで、前記第1もしくは第2の腫瘍溶解性ウイルスを感染させた細胞担体の手段により投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項6】

前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルスが、約 1×10^4 TCID50～約 1×10^{11} TCID50の投与量で存在する、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項7】

前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルスが、細胞移入に必要なそれらの宿主細胞表面受容体において異なっている、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項8】

細胞移入に必要な前記宿主細胞表面受容体が、CD155、インテグリン21、インテグリンV3、インテグリンV6、ICAM-1、CD55、CXADR、CD46、JAM-1、PVRL1、PVRL4、CD150、L-SIGN、VLDVR、NRAMP2、シアル酸、PGSL-1(別名CD162)、SCARB2(スカベンジャー受容体クラスB、メンバー2)、アネキシンII、DC-SIGN(樹状細胞特異的ICAM3結合ノンインテグリン)、hPVR(ヒトポリオウイルス受容体)、CD34+、LDLR(低密度リボタンパク質受容体)、JAM(接合部接着分子)またはヘパリン硫酸である、請求項7に記載の組み合わせ物。

【請求項9】

前記第1および第2の組成物各々が、複数の腫瘍溶解性ウイルスを含有する、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項10】

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび前記第2の腫瘍溶解性ウイルスが独立して、ヒトエンテロウイルス、レオウイルス、パラミクソウイルス、ラブドウイルス、トガウイルス、ヘルペスウイルス、パルボウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスおよびハイブリッドウイルスから選択される、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項11】

がん患者を処置するための組成物であって、前記組成物が、少なくとも1種の第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび第2の腫瘍溶解性ウイルスを含み、前記組成物が、第1の期間中投与されることを特徴とし、前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルスが、細胞移入に必要なそれらの宿主細胞表面受容体において異なっている、組成物。

【請求項12】

前記組成物が、前記第1の期間中、複数回投与されることを特徴とする、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物が、経口で、経鼻で、静脈内に、動脈内に、皮内に、皮下に、筋内に、腹腔内に、胸膜内に、腔内に、尿道内に、腫瘍内に、頭蓋内に、脊髄内に、または *in vitro* で、前記第1もしくは第2の腫瘍溶解性ウイルスを感染させた細胞担体の手段により投与されることを特徴とする、請求項11に記載の組成物。

【請求項14】

前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルス各々が、約 1×10^4 T C I D 50 ~ 約 1×10^{11} T C I D 50 の投与量で存在する、請求項11に記載の組成物。

【請求項15】

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび第2の腫瘍溶解性ウイルスの細胞移入に必要な前記宿主細胞表面受容体が独立して、CD155、インテグリン21、インテグリンV3、インテグリンV6、ICAM-1、CD55、CXADR、CD46、JAM-1、PVRL1、PVRL4、CD150、L-SIGN、VLDR、NRAMP2、シアル酸、PGSL-1(別名CD162)、SCARB2(スカベンジャー受容体クラスB、メンバー2)、アネキシンII、DC-SIGN(樹状細胞特異的ICAM3結合ノンインテグリン)、hPVR(ヒトポリオウイルス受容体)、CD34+、LDLR(低密度リポタンパク質受容体)、JAM(接合部接着分子)またはヘパリン硫酸から選択される、請求項11に記載の組成物。

【請求項16】

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび前記第2の腫瘍溶解性ウイルスが独立して、ヒトエンテロウイルス、レオウイルス、パラミクソウイルス、ラブドウイルス、トガウイルス、ヘルペスウイルス、パルボウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスおよびハイブリッドウイルスから選択される、請求項11に記載の組成物。

【請求項17】

最適化腫瘍溶解性ウイルスを生成する方法であって、

(i) 突然変異誘発を受けたウイルスを創出するために、合成リボヌクレオシドまたはリボヌクレオチドアナログの存在下、第1の細胞培養物で第1の腫瘍溶解性ウイルスを培養することと、

(ii) 前記最適化腫瘍溶解性ウイルスを特定するために、連続希釀を使用して第2の細胞培養物で前記突然変異誘発を受けたウイルスを培養することとを含む、方法。

【請求項18】

前記合成リボヌクレオシドアナログが、リバビリン；5-アザシチジン；5-フルオロウラシル；5-アザ-5,6-ジヒドロ-2-デオキシシチジン；N4-アミノシチジン；N1-メチル-N4-アミノシチジン；3,N4-エテノシチジン；3-メチルシチジン；5-ヒドロキシシチジン；N4-ジメチルシチジン；5-(2-ヒドロキシエチル)-シチジン；5-クロロシチジン；5-プロモシチジン；N4-メチル-N4-アミノシチジン；5-アミノシチジン；5-ニトロソシチジン；5-(ヒドロキシアルキル)-シチジン；5-(チオアルキル)-シチジンおよびシチジングリコール；5-ヒドロキシリジン；3-ヒドロキシエチルウリジン；3-メチルウリジン；O2-メチルウリジン；O2-エチルウリジン；5-アミノウリジン；O4-メチルウリジン；O4-エチルウリジン；O4-イソブチルウリジン；O4-アルキルウリジン；5-ニトロソウリジン；5-(ヒドロキシアルキル)-ウリジン；5-(チオアルキル)-ウリジン；1,N6-エテノアデノシン；3-メチルアデノシン；N6-メチルアデノシン；8-ヒドロキシグアノシン；O6-メチルグアノシン；O6-エチルグアノシン；O6-イソプロピルグアノシン；3,N2-エテノグアノシン；O6-アルキルグアノシン；8-オキソ-グアノシン；2,N3-エテノグアノシン；または8-アミノグアノシンである、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記合成リボヌクレオシドまたはリボヌクレオチドアナログが、約0.02mM ~ 約0.5mMの量で前記第1の細胞培養物と共に存在する、請求項17に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記第2の細胞培養物が、前記第1の細胞培養物とは異なり、前記最適化腫瘍溶解性ウイルスの所望の標的である細胞を含有する、請求項17に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記突然変異誘発を受けたウイルスが、約12時間～約36時間の第1の期間後に前記第1の細胞培養物から収集される、請求項17に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスが、約0.05PFU/細胞～約0.50PFU/細胞の量で前記第1の細胞培養物に添加される、請求項17に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記最適化腫瘍溶解性ウイルスが抗体への抵抗性を有するように、前記第1の腫瘍溶解性ウイルスもまた、前記抗体の存在下、前記第1の細胞培養物で培養される、請求項17に記載の方法。

【請求項 2 4】

ステップ(i)および(ii)が、連続的に繰り返され、ステップ(iii)の前記最適化腫瘍溶解性ウイルスが、各後続の繰返しにつきステップ(i)の前記第1の腫瘍溶解性ウイルスとして使用される、請求項17に記載の方法。

【請求項 2 5】

参照細胞に関する参照ウイルスから、標的細胞に関する合成標的化ウイルスを生成する方法であって、

所与のアミノ酸をコードする前記参照ウイルスにおける所与の位置の各コドンにつき、前記標的細胞における前記所与のアミノ酸をコードする各コドンのコドン頻度を特定することと、

前記標的細胞における前記所与のアミノ酸につき、前記参照ウイルスにおける前記コドンに最もよく対応するコドンを選択することと、

前記参照ウイルスにおける前記所与の位置に適合する前記合成標的化ウイルスにおける位置に、前記標的細胞における前記所与のアミノ酸につき選択されたコドンを使用することと

を含む、方法。

【請求項 2 6】

前記参照ウイルスが、腫瘍溶解性ウイルスである、請求項25に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記合成標的化ウイルスが、前記参照ウイルスと80%未満の同一性を有する、請求項25に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記参照ウイルスにおける前記コドンに最もよく対応する、前記標的細胞における前記所与のアミノ酸についての前記コドンが、(a)前記合成標的化ウイルスにおけるコドン対と前記参照ウイルスにおけるコドン対との間のコドン頻度の差を最小限にすることと；(b)前記選択されたコドンにおけるゆらぎを最小限にすることにより選択される、請求項25に記載の方法。

【請求項 2 9】

請求項25から28のいずれかに記載の方法に従って產生される、合成標的化ウイルス。

【請求項 3 0】

第1の腫瘍溶解性ウイルスの濃度を患者の腫瘍溶解性ウイルスへの感受性の指標とする方法であって、前記方法が、

前記患者から得た腫瘍細胞を第1の腫瘍溶解性ウイルスに感染させることと、

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスの濃度を決定するために、感染した前記腫瘍細胞を培養することと
を含み、

前記濃度が閾値より大きい場合、前記患者が前記第1の腫瘍溶解性ウイルスに感受性であることを示す、方法。

【請求項31】

前記閾値が、 10^6 T C I D 50 / mL である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記腫瘍細胞が、手術または生検のいずれかにより収集される、請求項30に記載の方法。

【請求項33】

前記腫瘍細胞が、感染される前に、細胞培養培地中に懸濁される、請求項30に記載の方法。

【請求項34】

前記感染した腫瘍細胞が、約5% CO₂を含有する雰囲気における約35～約45の温度でのインキュベーションにより約24時間～約72時間の期間培養される、請求項30に記載の方法。

【請求項35】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ヒトエンテロウイルス、レオウイルス、パラミクソウイルス、ラブドウイルス、トガウイルス、ヘルペスウイルス、パルボウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスまたはハイブリッドウイルスである、請求項30に記載の方法。

【請求項36】

有効量の少なくとも1種の第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび第2の腫瘍溶解性ウイルスを含有する組成物であって、前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルスが、細胞移入に必要なそれらの宿主細胞表面受容体において異なっている、組成物。

【請求項37】

前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルス各々が、約 5×10^7 T C I D 50～約 2×10^8 T C I D 50の投与量で存在する、請求項36に記載の組成物。

【請求項38】

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび第2の腫瘍溶解性ウイルスの細胞移入に必要な前記宿主細胞表面受容体が独立して、CD155、インテグリン21、インテグリンV3、インテグリンV6、ICAM-1、CD55、CXADR、CD46、JAM-1、PVRL1、PVRL4、CD150、L-SIGN、VLDR、NRAMP2、シアル酸、PGSL-1(別名CD162)、SCARB2(スカベンジャー受容体クラスB、メンバー2)、アネキシンII、DC-SIGN(樹状細胞特異的ICAM3結合ノンインテグリン)、hPVR(ヒトポリオウイルス受容体)、CD34+、LDLR(低密度リポタンパク質受容体)、JAM(接合部接着分子)またはヘパリン硫酸から選択される、請求項36に記載の組成物。

【請求項39】

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび前記第2の腫瘍溶解性ウイルスが独立して、ヒトエンテロウイルス、レオウイルス、パラミクソウイルス、ラブドウイルス、トガウイルス、ヘルペスウイルス、パルボウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスまたはハイブリッドウイルスから選択される、請求項36に記載の組成物。

【請求項40】

少なくとも前記第1の腫瘍溶解性ウイルスが、請求項25から28のいずれかに記載の方法に従って產生される合成標的化ウイルスである、請求項36に記載の組成物。

【請求項41】

少なくとも1種の第1の腫瘍溶解性ウイルスを含む、がん患者を処置するための組成物であって、前記組成物が、前記患者に第1の期間中投与されることを特徴とし、前記組成物が、前記第1の腫瘍溶解性ウイルスとは異なる少なくとも1種の第2の腫瘍溶解性ウイルスと組み合わせて投与されることを特徴とし、前記第2の腫瘍溶解性ウイルスが、前記患者に第2の期間中投与されることを特徴とする、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】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

本明細書で説明する腫瘍溶解性ウイルス組成物は、化学療法、免疫療法、放射線療法、薬物療法または細胞移植との組合せで投与することができる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

がん患者を処置する方法であって、

前記患者に、有効量の少なくとも1種の第1の腫瘍溶解性ウイルスを含有する第1の組成物を第1の期間中投与することと、

前記患者に、有効量の、前記第1の腫瘍溶解性ウイルスとは異なる少なくとも1種の第2の腫瘍溶解性ウイルスを含有する第2の組成物を第2の期間中投与することとを含む、方法。

(項目2)

前記第2の組成物が、前記第1の組成物が投与された後24時間～24週間の間に投与される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記第2の組成物が、前記第1の組成物が投与された後1週間～6週間の間に投与される、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記第1の組成物が、前記第1の期間中、複数回投与され、前記第2の組成物が、前記第2の期間中、複数回投与される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記第1および第2の組成物が、経口で、経鼻で、静脈内に、動脈内に、皮内に、皮下に、筋内に、腹腔内に、胸膜内に、腔内に、尿道内に、腫瘍内に、頭蓋内に、脊髄内に、またはin vitroで、前記第1もしくは第2の腫瘍溶解性ウイルスを感染させた細胞担体の手段により投与される、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルスが、約 1×10^4 T C I D 50～約 1×10^{11} T C I D 50の投与量で存在する、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルスが、細胞移入に必要なそれらの宿主細胞表面受容体において異なっている、項目1に記載の方法。

(項目8)

細胞移入に必要な前記宿主細胞表面受容体が、CD155、インテグリン²1、インテグリン^V3、インテグリン^V6、ICAM-1、CD55、CXADR、CD46、JAM-1、PVRL1、PVRL4、CD150、L-SIGN、VLDVR、NRAMP2、シアル酸、PGSL-1(別名CD162)、SCARB2(スカベンジャー受容体クラスB、メンバー2)、アネキシンII、DC-SIGN(樹状細胞特異的ICAM3結合ノンインテグリン)、hPVR(ヒトポリオウイルス受容体)、CD34+、LDLR(低密度リボタンパク質受容体)、JAM(接合部接着分子)またはヘパリン硫酸である、項目7に記載の方法。

(項目9)

前記第1および第2の組成物各々が、複数の腫瘍溶解性ウイルスを含有する、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび前記第2の腫瘍溶解性ウイルスが独立して、ヒトエンテロウイルス、レオウイルス、パラミクソウイルス、ラブドウイルス、トガウイルス、ヘルペスウイルス、パルボウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスおよびハイブリッドウイルスから選択される、項目1に記載の方法。

(項目11)

がん患者を処置する方法であって、

前記患者に、有効量の少なくとも1種の第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび第2の腫瘍溶解性ウイルスを含有する第1の組成物を第1の期間中投与するステップであって、前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルスが、細胞移入に必要なそれらの宿主細胞表面受容体において異なる、ステップ

を含む、方法。

(項目12)

前記第1の組成物が、前記第1の期間中、複数回投与される、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記第1の組成物が、経口で、経鼻で、静脈内に、動脈内に、皮内に、皮下に、筋内に、腹腔内に、胸膜内に、腔内に、尿道内に、腫瘍内に、頭蓋内に、脊髄内に、またはin vitroで、前記第1もしくは第2の腫瘍溶解性ウイルスを感染させた細胞担体の手段により投与される、項目11に記載の方法。

(項目14)

前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルス各々が、約 1×10^4 TCID₅₀～約 1×10^{11} TCID₅₀の投与量で存在する、項目11に記載の方法。

(項目15)

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび第2の腫瘍溶解性ウイルスの細胞移入に必要な前記宿主細胞表面受容体が独立して、CD155、インテグリン₂₋₁、インテグリン_{V-3}、インテグリン_{V-6}、ICAM-1、CD55、CXADR、CD46、JAM-1、PVRL1、PVRL4、CD150、L-SIGN、VLDR、NRAMP2、シアル酸、PGSL-1(別名CD162)、SCARB2(スカベンジャー受容体クラスB、メンバー2)、アネキシンII、DC-SIGN(樹状細胞特異的ICAM3結合ノンインテグリン)、hPVR(ヒトポリオウイルス受容体)、CD34+、LDLR(低密度リポタンパク質受容体)、JAM(接合部接着分子)またはヘパリン硫酸から選択される、項目11に記載の方法。

(項目16)

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび前記第2の腫瘍溶解性ウイルスが独立して、ヒトエンテロウイルス、レオウイルス、パラミクソウイルス、ラブドウイルス、トガウイルス、ヘルペスウイルス、パルボウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスおよびハイブリッドウイルスから選択される、項目11に記載の方法。

(項目17)

最適化腫瘍溶解性ウイルスを生成する方法であって、

(i) 突然変異誘発を受けたウイルスを創出するために、合成リボヌクレオシドまたはリボヌクレオチドアナログの存在下、第1の細胞培養物で第1の腫瘍溶解性ウイルスを培養することと、

(ii) 前記最適化腫瘍溶解性ウイルスを特定するために、連続希釀を使用して第2の細胞培養物で前記突然変異誘発を受けたウイルスを培養することとを含む、方法。

(項目18)

前記合成リボヌクレオシドアナログが、リバビリン；5-アザシチジン；5-フルオロウラシル；5-アザ-5,6-ジヒドロ-2-デオキシシチジン；N4-アミノシチジン；N1-メチル-N4-アミノシチジン；3,N4-エテノシチジン；3-メチルシチジン；5-ヒドロキシシチジン；N4-ジメチルシチジン；5-(2-ヒドロキシエチル)-シチジン；5-クロロシチジン；5-プロモシチジン；N4-メチル-N4-アミノシ

チジン；5 - アミノシチジン；5 - ニトロソシチジン；5 - (ヒドロキシアルキル) - シチジン；5 - (チオアルキル) - シチジンおよびシチジングリコール；5 - ヒドロキシリジン；3 - ヒドロキシエチルウリジン；3 - メチルウリジン；O 2 - メチルウリジン；O 2 - エチルウリジン；5 - アミノウリジン；O 4 - メチルウリジン；O 4 - エチルウリジン；O 4 - イソブチルウリジン；O 4 - アルキルウリジン；5 - ニトロソウリジン；5 - (ヒドロキシアルキル) - ウリジン；5 - (チオアルキル) - ウリジン；1, N 6 - エテノアデノシン；3 - メチルアデノシン；N 6 - メチルアデノシン；8 - ヒドロキシグアノシン；O 6 - メチルグアノシン；O 6 - エチルグアノシン；O 6 - イソプロピルグアノシン；3, N 2 - エテノグアノシン；O 6 - アルキルグアノシン；8 - オキソ - グアノシン；2, N 3 - エテノグアノシン；または8 - アミノグアノシンである、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記合成リボヌクレオシドまたはリボヌクレオチドアナログが、約0.02mM～約0.5mMの量で前記第1の細胞培養物と共に存在する、項目17に記載の方法。

(項目20)

前記第2の細胞培養物が、前記第1の細胞培養物とは異なり、前記最適化腫瘍溶解性ウイルスの所望の標的である細胞を含有する、項目17に記載の方法。

(項目21)

前記突然変異誘発を受けたウイルスが、約12時間～約36時間の第1の期間後に前記第1の細胞培養物から収集される、項目17に記載の方法。

(項目22)

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスが、約0.05PFU/細胞～約0.50PFU/細胞の量で前記第1の細胞培養物に添加される、項目17に記載の方法。

(項目23)

前記最適化腫瘍溶解性ウイルスが抗体への抵抗性を有するように、前記第1の腫瘍溶解性ウイルスもまた、前記抗体の存在下、前記第1の細胞培養物で培養される、項目17に記載の方法。

(項目24)

ステップ(i)および(ii)が、連続的に繰り返され、ステップ(ii)の前記最適化腫瘍溶解性ウイルスが、各後続の繰返しにつきステップ(i)の前記第1の腫瘍溶解性ウイルスとして使用される、項目17に記載の方法。

(項目25)

参照細胞に関する参照ウイルスから、標的細胞に関する合成標的化ウイルスを生成する方法であって、

所与のアミノ酸をコードする前記参照ウイルスにおける所与の位置の各コドンにつき、前記標的細胞における前記所与のアミノ酸をコードする各コドンのコドン頻度を特定することと、

前記標的細胞における前記所与のアミノ酸につき、前記参照ウイルスにおける前記コドンに最もよく対応するコドンを選択することと、

前記参照ウイルスにおける前記所与の位置に適合する前記合成標的化ウイルスにおける位置に、前記標的細胞における前記所与のアミノ酸につき選択されたコドンを使用することと

を含む、方法。

(項目26)

前記参照ウイルスが、腫瘍溶解性ウイルスである、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記合成標的化ウイルスが、前記参照ウイルスと80%未満の同一性を有する、項目25に記載の方法。

(項目28)

前記参照ウイルスにおける前記コドンに最もよく対応する、前記標的細胞における前記

所与のアミノ酸についての前記コドンが、(a)前記合成標的化ウイルスにおけるコドン対と前記参照ウイルスにおけるコドン対との間のコドン頻度の差を最小限にすることと；(b)前記選択されたコドンにおけるゆらぎを最小限にすることにより選択される、項目25に記載の方法。

(項目29)

項目25から28のいずれかに記載の方法に従って產生される、合成標的化ウイルス。

(項目30)

患者の腫瘍溶解性ウイルスへの感受性を特定するための方法であって、前記患者から得た腫瘍細胞を第1の腫瘍溶解性ウイルスに感染させることと、前記第1の腫瘍溶解性ウイルスの濃度を決定するために、感染した前記腫瘍細胞を培養することと、

前記濃度が閾値より大きい場合、前記患者が前記第1の腫瘍溶解性ウイルスに感受性であると特定することとを含む、方法。

(項目31)

前記閾値が、 10^6 T C I D 50 / mL である、項目30に記載の方法。

(項目32)

前記腫瘍細胞が、手術または生検のいずれかにより収集される、項目30に記載の方法。

(項目33)

前記腫瘍細胞が、感染される前に、細胞培養培地中に懸濁される、項目30に記載の方法。

(項目34)

前記感染した腫瘍細胞が、約5%CO₂を含有する雰囲気における約35～約45の温度でのインキュベーションにより約24時間～約72時間の期間培養される、項目30に記載の方法。

(項目35)

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ヒトエンテロウイルス、レオウイルス、パラミクソウイルス、ラブドウイルス、トガウイルス、ヘルペスウイルス、パルボウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスまたはハイブリッドウイルスである、項目30に記載の方法。

(項目36)

有効量の少なくとも1種の第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび第2の腫瘍溶解性ウイルスを含有する組成物であって、前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルスが、細胞移入に必要なそれらの宿主細胞表面受容体において異なる、組成物。

(項目37)

前記第1および第2の腫瘍溶解性ウイルス各々が、約 5×10^7 T C I D 50～約 2×10^8 T C I D 50の投与量で存在する、項目36に記載の組成物。

(項目38)

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび第2の腫瘍溶解性ウイルスの細胞移入に必要な前記宿主細胞表面受容体が独立して、CD155、インテグリン21、インテグリンV3、インテグリンV6、ICAM-1、CD55、CXADR、CD46、JAM-1、PVRL1、PVRL4、CD150、L-SIGN、VLDR、NRAMP2、シアル酸、PGSL-1(別名CD162)、SCARB2(スカベンジャー受容体クラスB、メンバー2)、アネキシンII、DC-SIGN(樹状細胞特異的ICAM3結合ノンインテグリン)、hPVR(ヒトポリオウイルス受容体)、CD34+、LDLR(低密度リポタンパク質受容体)、JAM(接合部接着分子)またはヘパリン硫酸から選択される、項目36に記載の組成物。

(項目39)

前記第1の腫瘍溶解性ウイルスおよび前記第2の腫瘍溶解性ウイルスが独立して、ヒトエンテロウイルス、レオウイルス、パラミクソウイルス、ラブドウイルス、トガウイルス

、ヘルペスウイルス、パルボウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスまたはハイブリッドウイルスから選択される、項目36に記載の組成物。

(項目40)

少なくとも前記第1の腫瘍溶解性ウイルスが、項目25から28のいずれかに記載の方法に従って產生される合成標的化ウイルスである、項目36に記載の組成物。