



(43) 国際公開日
2006 年 11 月 2 日 (02.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/115170 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 35/76 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C12N 7/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/308317
- (22) 国際出願日: 2006 年 4 月 20 日 (20.04.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-123776 2005 年 4 月 21 日 (21.04.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学
法人名古屋大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPO-
RATION NAGOYA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒4648601
愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西山 幸廣
(NISHIYAMA, Yukihiro) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名
古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学
内 Aichi (JP). 藤本 保志 (FUJIMOTO, Yasushi) [JP/JP];
〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大

学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 五島 典 (GOSHIMA,
Fumi) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不
老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 中
島 務 (NAKASHIMA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒4648601 愛
知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古
屋大学内 Aichi (JP). 水野 照和 (MIZUNO, Terukazu)
[JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番
国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP).

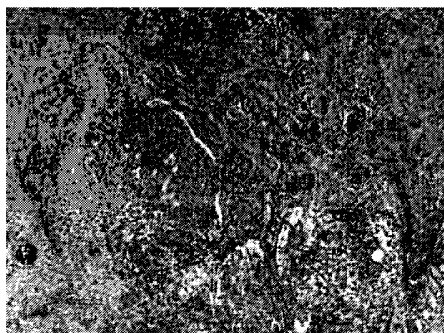
(74) 代理人: 大野 聖二, 外(OHNO, Seiji et al.); 〒1006036
東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 5 号 霞が関ビル
3 6 階 大野総合法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

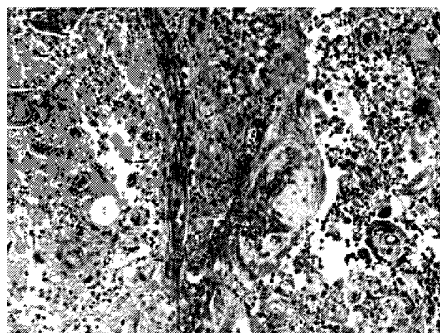
[続葉有]

(54) Title: HSV1-HF10 VIRUS THERAPY FOR HEAD-AND-NECK CANCER

(54) 発明の名称: 頭頸部癌に対するHSV1-HF10ウイルス療法



× 40



× 100

(57) Abstract: Disclosed is a method for treating human head-and-neck cancer by using a herpes simplex virus mutant having inactivated UL56 gene. Also disclosed is a pharmaceutical composition for use in this method. Preferably, the herpes simplex virus mutant is herpes simplex virus type 1 strain HF10. A clinical trial for study purposes is made on a patient with head-and-neck cancer by inoculating the pharmaceutical composition comprising attenuated herpes simplex virus to the patient at a subcutaneous tumor site. As a result, it is confirmed that the virus can produce an anti-tumor effect without adversely affecting the patient.

(57) 要約: 本発明は、UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを用いてヒトの頭頸部癌を治療する方法、ならびにかかる方法に用いる医薬組成物が開示される。好ましくは、変異単純ヘルペスウイルスは単純ヘルペスウイルスタイプ1 HF10株である。頭頸部癌を有する患者について、皮下腫瘍部位に弱毒化単純ヘルペスウイルスからなる本発明の医薬組成物を接種する研究的臨床試験を行い、ウイルスが患者に有害な影響を与えることなく腫瘍抑制効果を示すことが確認された。



WO 2006/115170 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

頭頸部癌に対するHSV1-HF10ウイルス療法

技術分野

[0001] 本発明は、弱毒化ヘルペスウイルスを用いるヒトの頭頸部癌の治療に関する。

背景技術

[0002] 頭頸部癌は、I-XII脳神経のすべてが関与しうること、呼吸、嚥下、発声などの生存に関わる機能を障害しやすいこと、顔面や頸部という露出部の変形を伴う可能性があることが特徴である。ゆえにその治療法選択においては臓器温存、機能温存が重視される一方で、局所制御が最大の課題でもある。頭頸部癌は化学療法のみでは治癒を達成することが困難である。また、外科手術による頭頸部癌の治療では機能障害や変形が問題となって、放射線療法では照射線量の限界や照射後の唾液分泌不全や嚥下障害などが問題となって、いずれもその適用が制限されたり、その効果が十分に得られない例が多い。また、アデノウイルス変異株を用いた頭頸部癌治療の臨床試験も行われているが、十分な治療成績を挙げているとはいえない。したがって、頭頸部癌を治療するための新たな治療法の開発が望まれている。

[0003] 近年、弱毒化ウイルスを利用して癌の退縮をはかるという方法が開発され、欧米でも臨床試験段階にある。この方法は癌細胞が正常細胞より増殖が激しいこと、インターフェロンに非感受性であること、特定の癌遺伝子に変異・活性化があることなどを利用したものである。これらの性質をもつ癌細胞は、多くの場合ウイルスの増殖に対して許容性が高く、HSVに対しても高い感受性を示す。したがって、弱毒化ウイルスを直接癌細胞に感染させると、ウイルスは癌細胞内で増殖し、その癌細胞を破壊して癌を退縮させることが可能であると考えられる。

[0004] そのような治療法の1つとして、弱毒化単純ヘルペスウイルス(HSV)を用いる方法が提案されている。このウイルスは、以下のような有用な特性を有する: 1) HSVはほとんどすべての種類の細胞に感染することができる、2) HSVの感染能力は他のウイルス、例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)等より高い、3) HSVゲノムのすべての基本的な配列が解明されている、4) HSVは低用量で感染細胞を死滅

させることができる、5)HSVに対する抗ウイルス剤が利用可能である。

- [0005] 外来性自殺遺伝子が組み込まれている単純ヘルペスウイルス(HSV)タイプ1の弱毒化変異体が癌の治療に有効であることが開示されている(特開2002-218975)。また、ある種の遺伝子が不活化されている単純ヘルペスウイルス弱毒化変異体が、腫瘍細胞を接種したヌードマウスの生存期間を延長させることが報告されている(Teshigahara, et al., J. Surg. Oncol., 85: 42-47, 2004、特表平2004-535798)。しかし、このような変異単純ヘルペスウイルスが実際にヒトの頭頸部癌の治療において有効性を有するかについては、予測することができなかった。

- [0006] 本明細書において引用される参考文献は以下のとおりである。これらの文献に記載される内容はすべて本明細書の一部としてここに引用する。

特許文献1:特開2002-218975

特許文献2:特表平2004-535798

非特許文献1:J. Surg. Oncol., 85: 42-47, 2004

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明は、頭頸部癌の新たな治療方法および治療剤を提供することを目的とする。
課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者らは、頭頸部癌を有する患者について、皮下腫瘍部位に弱毒化単純ヘルペスウイルスを接種する研究的臨床試験を行い、ウイルスが患者に有害な影響を与えることなく腫瘍抑制効果を示すことを見いだした。

- [0009] 本発明は、UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを有効成分とする、ヒトの頭頸部癌を治療するための医薬組成物を提供する。本発明はまた、UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを有効成分とする、ヒトの頭頸部癌の放射線療法の効果を増強するための医薬組成物を提供する。本発明はさらに、UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを有効成分とする、ヒトの頭頸部癌の化学療法の効果を増強するための医薬組成物を提供する。別の観点においては、本発明は、UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを癌部に投与することにより、ヒトの頭頸部癌を治療する方法、ヒトの頭

頸部癌の放射線療法の効果を増強する方法、およびヒトの頭頸部癌の化学療法の効果を増強する方法を提供する。本発明の方法および医薬組成物においては、変異単純ヘルペスウイルスは好ましくは単純ヘルペスウイルスタイプ1 HF10株である。

図面の簡単な説明

- [0010] 図1は、本発明において用いたHSV HF10の構造の図解を示す。
- 図2は、本発明の医薬組成物による治療の経過を示す。
- 図3は、本発明の医薬組成物を投与した組織のHE染色および抗HSV染色の結果を示す。
- 図4は、本発明の医薬組成物による治療の経過を示す。
- 図5は、本発明の医薬組成物を投与した組織のHE染色の結果を示す。
- 図6は、本発明の医薬組成物を投与した組織の抗HSV染色の結果を示す。
- 図7は、本発明の医薬組成物を投与した組織のHSV非感染部分の抗HSV染色の結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

- [0011] 単純ヘルペスウイルスのUL56蛋白質は、ゴルジ装置およびエンドソームに局在するテールアンカータイプII膜蛋白質である。UL56蛋白質の機能はまだよく解明されていないが、神経毒性に関連性があると考えられている。
- [0012] UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスは、既知の方法によりUL56遺伝子の一部を突然変異または欠失させるか、UL56遺伝子中に別の遺伝子断片を挿入することにより作製することができる。このような方法の例としては、相同性を持たせた遺伝子部位で目的とする変異部位を挟んだ遺伝子鎖を作成して遺伝子導入する相同性遺伝子導入法などが挙げられる。また、UL56遺伝子が不活化されている自然発生の変異体を用いてもよい。
- [0013] このような変異体の1つの好ましい例はHF10株である(例えば、Arch Virol., 148 (4): 813-825, 2003を参照)。HF10株は遺伝子組み換えを行っていない自然発生型の弱毒化変異ウイルスとして見いだされたクローンであり、感染細胞において広範な細胞膜融合を引き起こす。HF10のゲノム構造は図1に示される。HF10は中枢

神経侵襲性に関与する遺伝子UL56の欠損を始め少なくとも4つのアクセサリー遺伝子が欠損しており、病原性が著しく低減しているが、腫瘍細胞における増殖能は極めて高い(野生株の100倍以上)。HF10は、結腸癌、乳癌、黒色腫および肉腫に由来する腫瘍細胞を接種したヌードマウスの生存期間を延長させることが報告されている(J. Surg. Oncol., 85: 42-47, 2004)。また、HF10はマウスに腹腔内接種したときに無毒性であった。

[0014] 本発明のUL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスは、既知の方法により増殖させることができる。例えば、アフリカミドリザル腎細胞由来であるVero細胞が細胞変性効果(cytopathic effect)を示していることを確認し、これを採集し、連続した3回の凍結融解の操作を加えた後、遠心分離にて細胞成分を沈殿させてウイルス含有上清液を採取する。増殖させた変異単純ヘルペスウイルスは、滅菌水、滅菌生理食塩水または適当なバッファー中に懸濁させて、注射液として製剤化することができる。製剤にはさらに、安定化剤、保存剤などを加えてもよい。

[0015] 本発明の変異単純ヘルペスウイルスを有効成分とする医薬組成物は、頭頸部癌の治療剤として有用である。本発明の医薬組成物は、腫瘍部位に直接接種することにより投与することができる。本発明により治療する頭頸部癌としては、例えば、舌癌、口腔底癌や歯肉癌を含む口腔癌、口唇癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、甲状腺癌、耳下腺癌、顎下腺癌等が挙げられる。頭頸部癌は一般に、体表に近い部位あるいは開口すれば容易に到達できる部位に病変があることを特徴とするため、ウイルスの投与が容易であり、ウイルス療法の効果が有効に発揮されると期待される。開口のみでは到達できない上咽頭、下咽頭、喉頭に関しては、内視鏡下注入法が有用である。これは喉頭ファイバー下に腫瘍を明視下に局所注入針を用いてウイルスを注入する方法であり、患者への負担も侵襲も軽いため連日の繰り返し投与も可能である。また、本発明のウイルス療法と、放射線療法や化学療法を併用してもよい。ウイルス療法との併用によって相乗効果が得られ、局所制御率を向上させることにより、機能温存療法を発展させうる。併用療法の際には連日行われる放射線治療を中断することなく行うためにウイルス投与はできるだけ患者への侵襲がない方法で行う必要がある。その点でも開口のみで、あるいは喉頭ファイバー下に注入でき

る本治療法は手術室などの施設を必要とせず、患者負担の軽い治療法である。

[0016] 以下の実施例に示されるように、局所進行再発頭頸部扁平上皮癌に対してHSV-1 HF10を局所投与したところ、HF10の投与により軽度の発熱が起きた可能性があるが、他は明らかな副作用は認めなかった。癌細胞が壊死した部分に一致してHF10の感染が確認され、HF10の抗腫瘍効果がヒトにおいても確認できた。

[0017] 本発明の変異単純ヘルペスウイルスを有効成分とする医薬組成物は、非常に弱毒化されており、その神経毒性は非常に低下しているので、患者における副作用はほとんど生じないであろうと考えられる。万一、若干の有害な事象が生じたとしても、弱毒化ヘルペスウイルスはアシクロビルやガンシクロビル等の抗ヘルペス剤に高度な感受性をもつため、安全のために患者にこのような薬剤を投与することが可能である。

[0018] 本明細書において明示的に引用される全ての特許および参考文献の内容は全て本明細書の一部としてここに引用する。また、本出願が有する優先権主張の基礎となる出願である日本特許出願2005-123776号の明細書および図面に記載の内容は全て本明細書の一部としてここに引用する。

[0019] 以下に実施例により本発明をより詳細に説明するが、これらの実施例は本発明の範囲を制限するものではない。

実施例

[0020] HSV-1 HF10の作成

ワクチン製造用のSPF鶏受精卵を用い、ニワトリ胎児初代培養細胞を宿主細胞としてウイルスを感染させ、迷入ウイルスの存在が否定されている牛血清、カナマイシンを加えた培養液で培養した。ウイルスはマスターウイルスバンクをMOI0.01pfu/cellで感染させ、無血清下に24時間培養後、培養上清を回収した。培養されたウイルスに対し、日本薬局方一般試験法の無菌試験法、マイコプラズマ否定試験法に乗っ取った無菌検査を行った。また、外来性ウイルスを否定するためにHIV、EBV、CMV、HBVについてはPCR法にて否定試験を行い、さらに発熱性試験およびエンドトキシン試験も行った。1x10⁶ pfu/mlのウイルス溶液を調整し、-80℃に貯蔵した。投与時には、ウイルス溶液を1x10⁴ pfu/mlに希釈して使用した。

[0021] 投与方法

1回 10^4 – 10^5 /mlのHF10を数箇所において原発病巣、またはリンパ節転移病巣内に注入した。3日間連続で3回同じ部位に注入を行った。被験者の定量的グロブリン、白血球分画、血小板、凝固能、生化学検査一般、抗HSV抗体価、腫瘍マーカー、クレアチニンクリアランス、免疫学的検査を週に2回、2ヶ月にわたり実施した。なお、効果判定は「固形癌化学療法直接効果判定基準」を参考にし、評価指標に基づいて判定した。摘出組織について、浸潤単核球細胞の同定と免疫組織化学的検討を行った。

[0022] 症例1

58歳男性、下咽頭癌再発rT4N2cM1

既往歴:特記すべきものなし。

現病歴:2003年2月頃より嚥下困難、疼痛、嗄声出現。前医にて化学療法・放射線治療を受けたのちの再発し、その後手術を6度にわたり受けるも治癒せず、咽頭皮膚瘻も形成。左鎖骨上皮膚にも転移増大してきた。2004年7月13日よりHSV HF10による治療を開始した。

[0023] 1×10^4 PFUのHF10を鎖骨上皮膚転移巣(40x33x28mm)に対して3日間連続局所投与した。投与後2日目より10日間、37度台の発熱が継続したが、その後沈静化した。そのほかには特記すべき有害事象はみとめなかった。治療の経過を図2に示す。

[0024] 腫瘍の大きさは7日後に45x40x38mm、15日後に55x44x34mm、21日後には55x50x33mmと増大傾向を認め、臨床的效果判定ではPD(進行)と評価された。病理学的検討を図3に示す。1:HE染色、2:HSV-1免疫染色、3:ネガティブコントロール。ウイルス抗原は証明できなかったものの、病理学的には局注部分には腫瘍細胞壊死部分が認められ、非局注部と比べて目立っており、これはHF10による効果の可能性が高いと考えられる。

[0025] 症例2

79才女性。舌癌再発rT0N2bM0

2003年11月初旬から舌痛。2004年1月に舌癌T2N1M0と診断され、動注化学療法、放射線治療を受けたが、2004年8月に頸部再発を来した。手術不能であったため

動注化学療法併用放射線治療をうけたが腫瘍残存あり。

- [0026] 2004年11月にHSV HF10による治療を開始した。この時点において、左上内深頸リンパ節転移は頸動脈、皮膚に浸潤し、頤下皮膚に19×10mmの皮膚転移を認めた。HF10を 1×10^5 PFUを一日一回、頤下皮膚転移巣にたいして3日連続で局所投与した(合計 3×10^5 PFU)。
- [0027] 3日目より37.5度-38度の発熱を7日間認めたが、その後は解熱した。本症例は舌癌頸部転移による口腔底及び喉頭の浮腫が高度に認められたため、嚥下障害を生じており、試験11日目に誤嚥性肺炎を併発した。そのため試験14日目に緊急気管切開施行し、同時に頤下皮膚転移巣を摘出した。治療の経過を図4に示す。
- [0028] 摘出時の腫瘍径は20×12mmであった。臨床的効果判定はNC(不変)と評価された。病理標本中には壊死部分を多く認め、そこではエオジン好性で核が不明瞭になるか消失している所見を認めた。また、多核細胞の出現と炎症細胞の浸潤を認めた(図5)。さらに抗HSV-1抗体を用いた免疫染色を施行すると、壊死部に一致してHSVの存在が証明された(図6)。一方、HF10の感染していない部分では分裂細胞を多く認め、活発に増殖している癌組織が認められた(図7)。
- [0029] 臨床試験中の同時期に他の転移巣は明らかな増大傾向を認めていたが、局所注射部位では増殖が抑えられていた。摘出標本の病理学的検討から、局注した部位に壊死部分に一致してHSV抗体が認められたことから、ヒト頭頸部扁平上皮癌において、HF10によって癌細胞が壊死することが確認された。すなわち、HF10の抗腫瘍効果がヒトにおいて確認できた。

[0030] 症例3

64才男性。下咽頭扁平上皮癌(rT0N2cM1)

頸部切開により喉頭下咽頭を部分摘出し、化学療法および放射線療法を行った。その後再発し、頸部リンパ節ならびに頸部、前胸部、および鎖骨上領域の皮膚への転移が認められた(rT0N3M1)。治療開始時における皮膚転移巣の大きさは0.9×0.9cmであった。HF10(1×10^5 PFU/0.5ml)を皮膚転移巣に1日に1回、3日間注入した。注入後数日間、軽度の発熱があった。試験中、他の臨床知見の変化は認められなかった。注入部位の結節の寸法を測定し、接種から15日目にこれを切除した。切除

時の皮膚転移巣の大きさは 0.8×0.9 cmであった。一方、非注入部の結節は急速に増大していた。標本を10%バッファ加パラホルムアルデヒドで固定し、パラフィンブロックに包埋し、切片を作成した。HSV-1に対するポリクローナル抗体およびCD4またはCD8に対するモノクローナル抗体を用いて免疫染色を行った。抗HSV IgGおよびIgMのタイターには変化がなかった。切除した皮膚転移巣の病理検査により、腫瘍細胞の壊死および線維組織の形成が認められた。興味深いことに、ほとんどのHF10感染腫瘍細胞は明確な核を有していなかった。HF10を注入した小結節では、CD4ポジティブまたはCD8ポジティブ細胞の浸潤は未処理の小結節よりはるかに多かった。さらに、抗HSV-1を用いた免疫組織化学染色により、扁平上皮癌にウイルスが感染していることが確認できた。すなわち、ヒト頭頸部扁平上皮癌において、HF10感染と一致して、癌細胞が壊死することが確認された。

[0031] なお、症例1－3のいずれもHF10投与後1週間の微熱が持続した。HF10投与の影響であることは否定できないが、患者が苦痛を訴えることはなかった。そのほか、血液生化学的にあるいはウイルス抗体価の変動などの点では副作用は認めなかった。

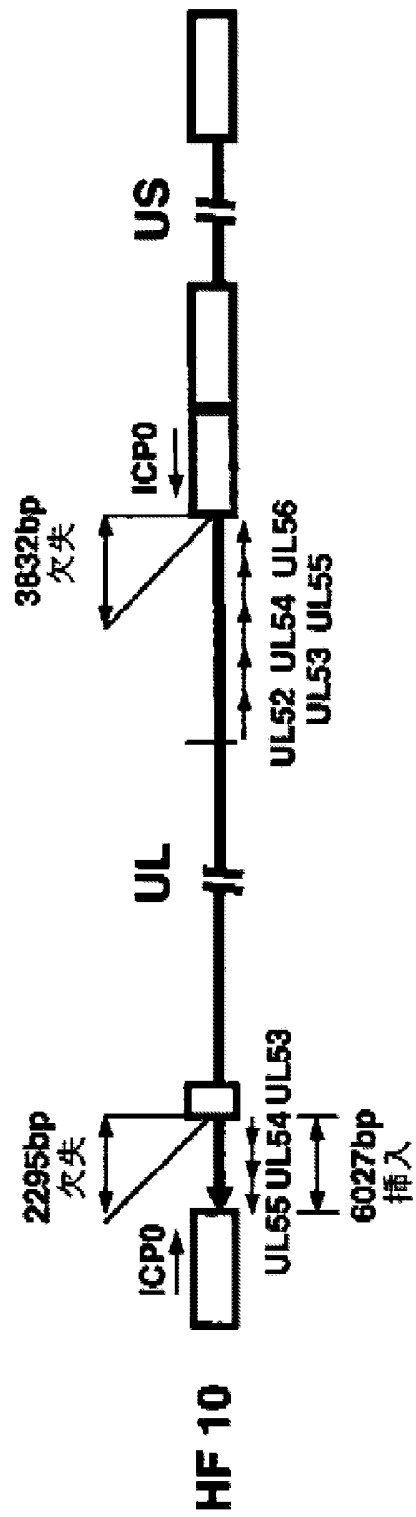
産業上の利用可能性

[0032] 本発明の弱毒化変異単純ヘルペスウイルスを有効成分とする医薬組成物は、ヒトの頭頸部癌の治療に有効である。

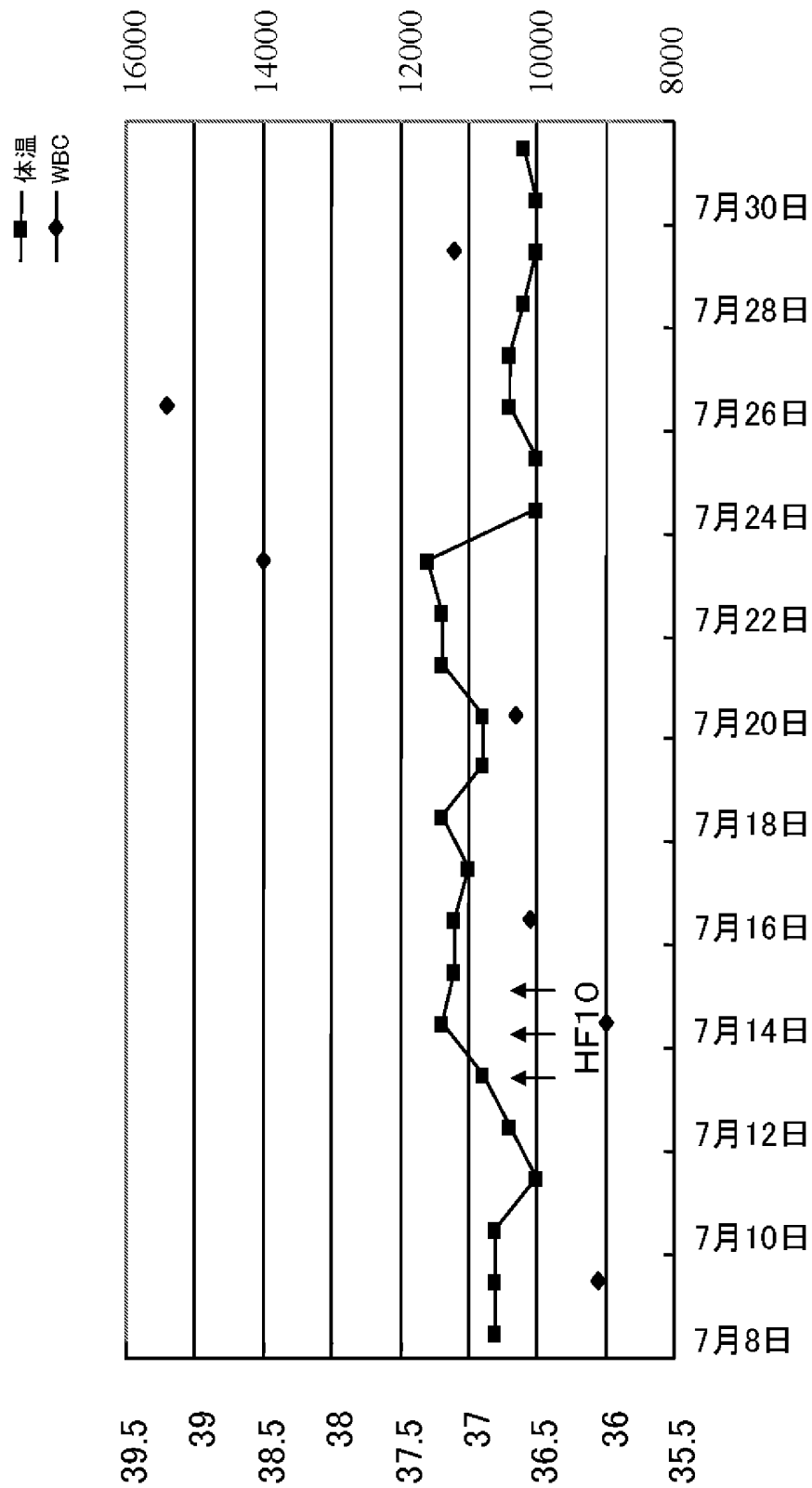
請求の範囲

- [1] UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを有効成分とする、ヒトの頭頸部癌を治療するための医薬組成物。
- [2] UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを有効成分とする、ヒトの頭頸部癌の放射線療法の効果を増強するための医薬組成物。
- [3] UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを有効成分とする、ヒトの頭頸部癌の化学療法の効果を増強するための医薬組成物。
- [4] 変異単純ヘルペスウイルスが単純ヘルペスウイルスタイプ1 HF10株である、請求項1－3のいずれかに記載の医薬組成物。
- [5] UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを癌部に投与することによりヒトの頭頸部癌を治療する方法。
- [6] UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを癌部に投与することによりヒトの頭頸部癌の放射線療法の効果を増強する方法。
- [7] UL56遺伝子が不活化されている変異単純ヘルペスウイルスを癌部に投与することによりヒトの頭頸部癌の化学療法の効果を増強する方法。
- [8] 変異単純ヘルペスウイルスが単純ヘルペスウイルスタイプ1 HF10株である、請求項5－7のいずれかに記載の方法。

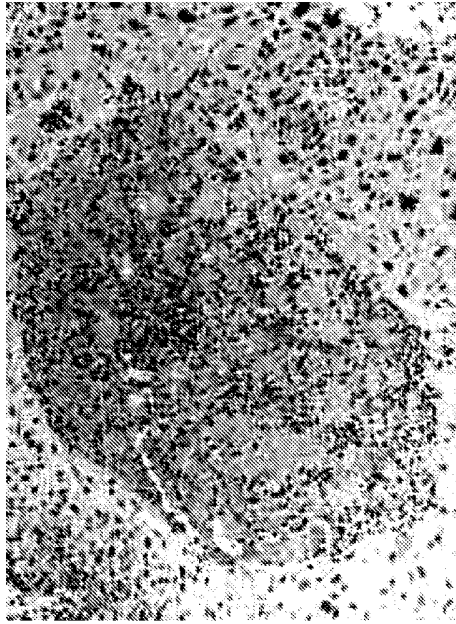
[図1]



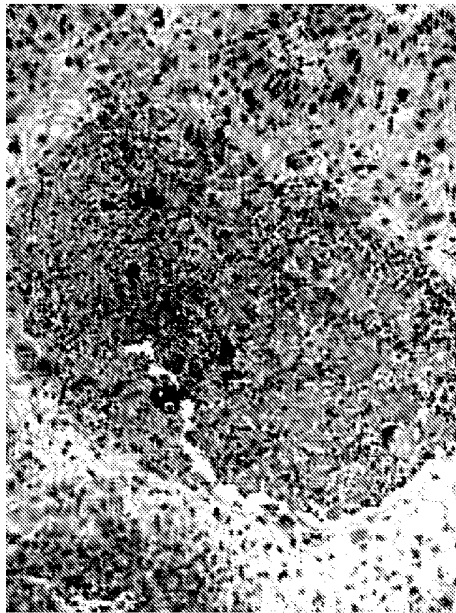
[図2]



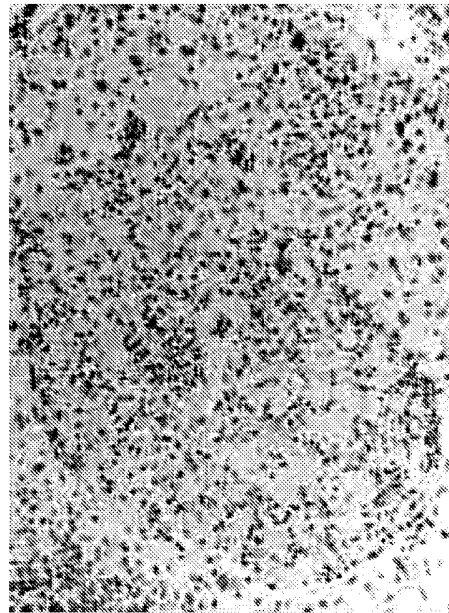
[図3]



2



1

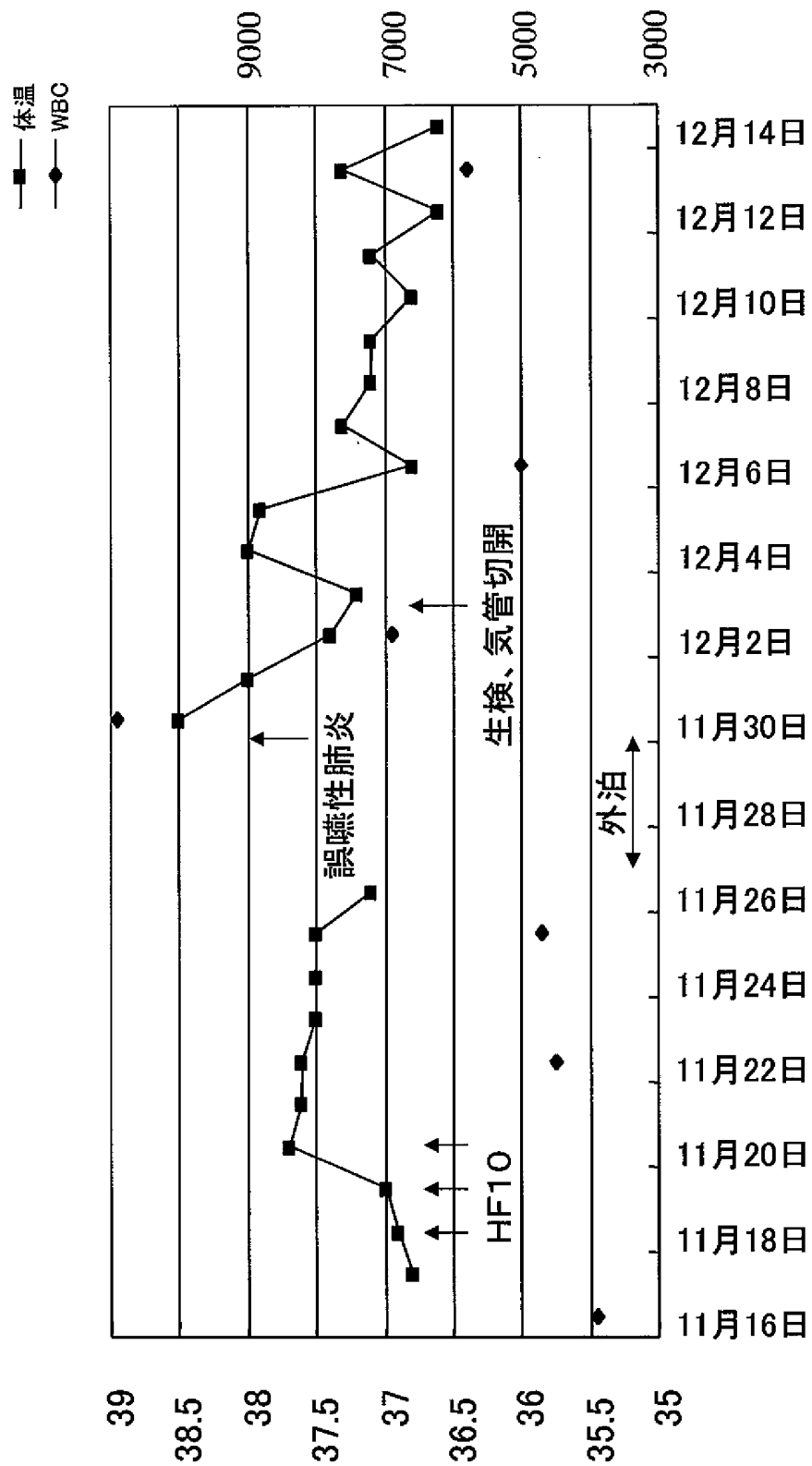


3

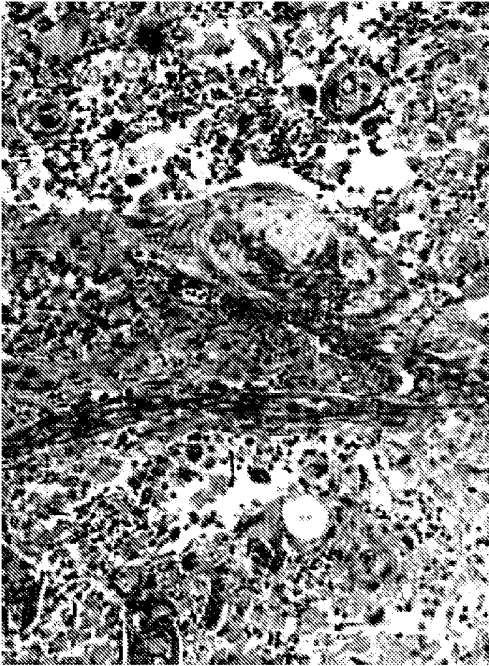
- 1 HE 染色
- 2 HSV-1 免疫染色
- 3 negative control

(すべて×100)

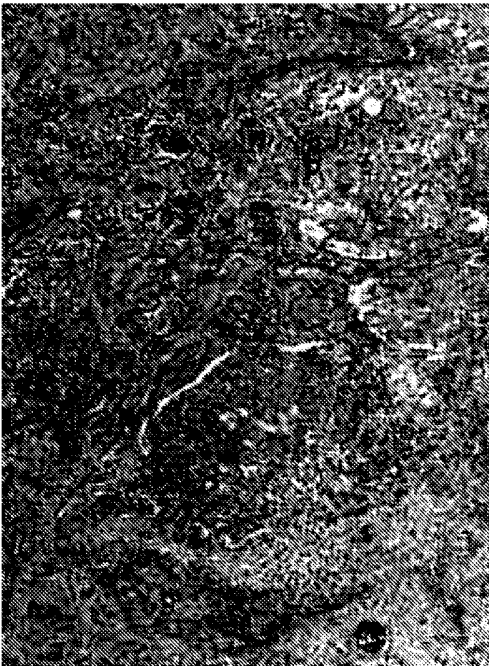
[図4]



[図5]

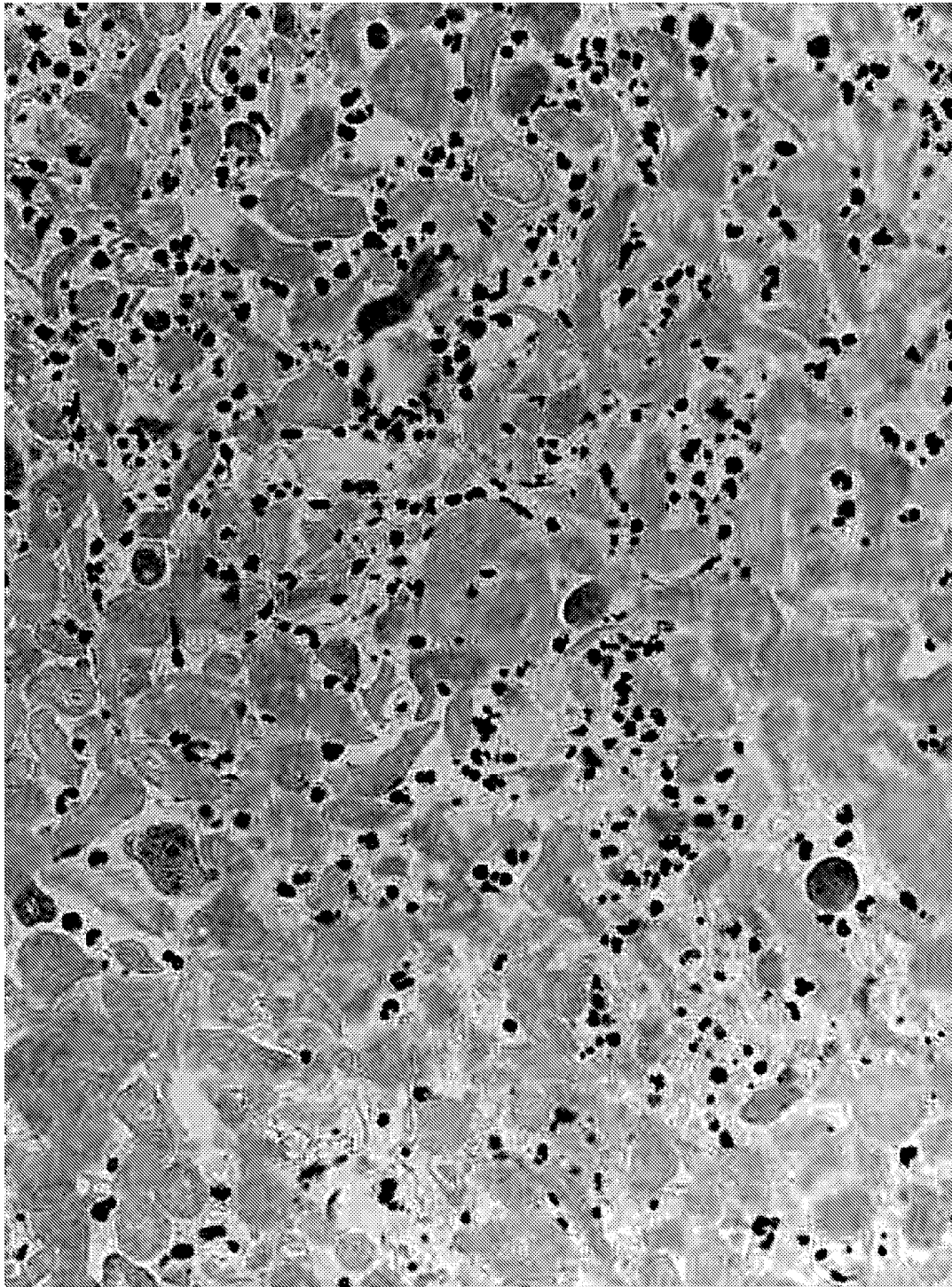


× 100



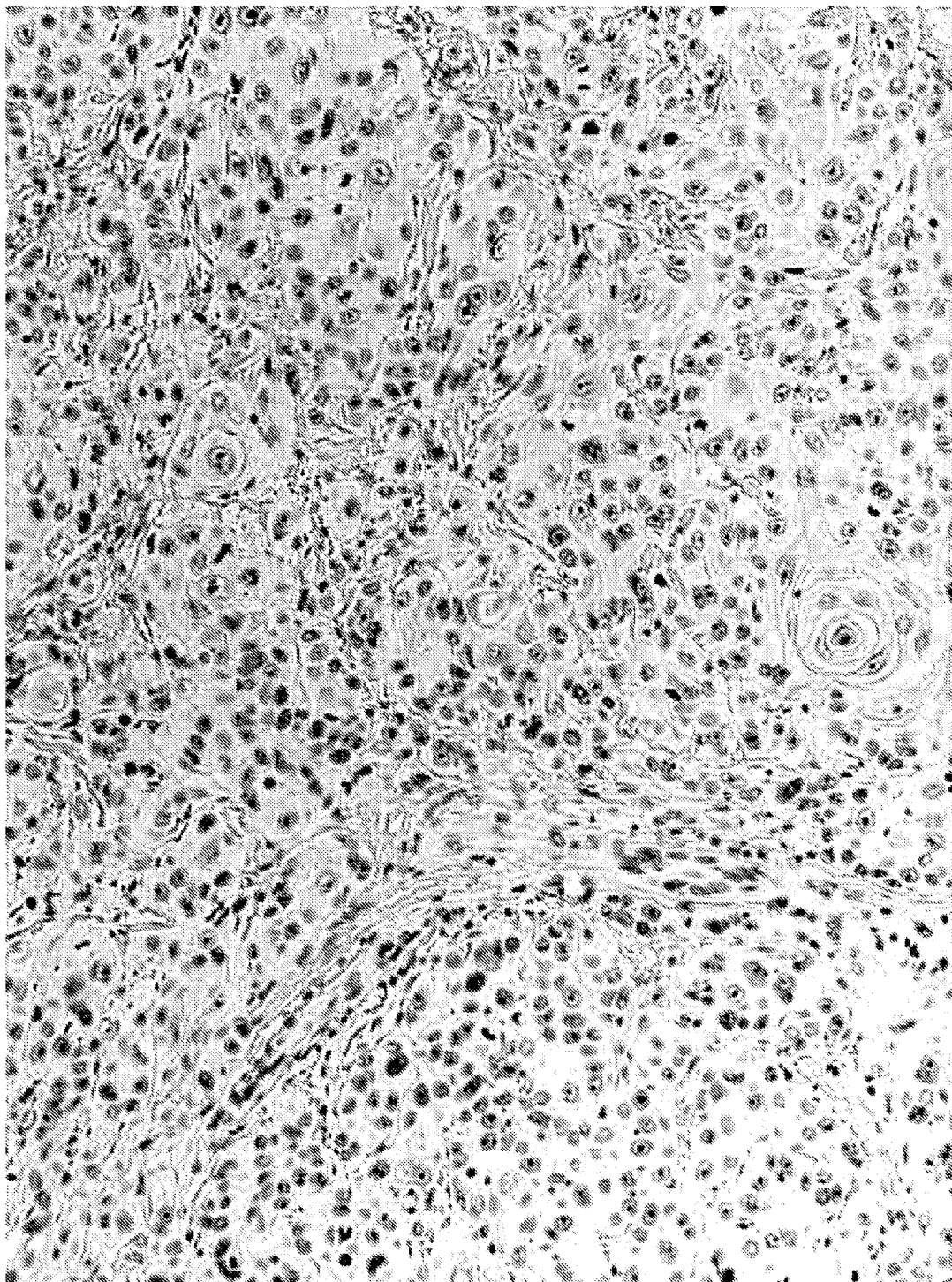
× 40

[図6]



× 200

[図7]



× 100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308317

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K35/76(2006.01), **A61P35/00**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C12N7/04**
(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K35/76, A61P35/00, A61P43/00, C12N7/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN),
JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ayako SUGIURA et al., 'Tanjun Herpesvirus Hen'i Kabu o Mochiita Kokei Shuyo ni Taisuru oncolytic virus therapy', The Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan, Inc. Kaiho, (2004), 107, (9 special extra issue), pages 909 to 910, full text	1-4
X	Yukihiro NISHIYAMA et al., 'Tokushu Virus Vector: Saishin no Wadai 2. Herpesvirus no Igakuteki Riyo - Idenshi Chiryo to Gan Chiryo eno Oyo -', Virus, (2003), 53(2), pages 155 to 162, full text; page 159, left column, line 12 to right column, line 12 (particularly, right column, lines 10 to 12)	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 June, 2006 (22.06.06)

Date of mailing of the international search report
04 July, 2006 (04.07.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308317

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004-535798 A (M's Science Corp.), 02 December, 2004 (02.12.04), Full text; Claims 8, 60; Par. No. [0194]; examples & WO 02/92826 A2 & EP 1387694 A2 & US 2004/228876 A1	1-4
A	Hidehito KIMATA et al., 'Herpesvirus HF10 ni yoru Nyugan Chiryo no Saishin Kenkyu', Japanese Journal of Clinical Medicine, (2004), 62(5), pages 987 to 993, full text	1-4
A	Hidehito KIMATA et al., 'Hen'i Tanjun Herpes virus "HF10" o Mochiita Gan Chiryo', Journal of Japan Surgical Society, (15 March, 2004 (15.03.04)), 105, special extra issue, page 305, SF-098-1, full text	1-4
A	Hidehito KIMATA et al., 'Hen'i Tanjun Herpes virus HF10 o Mochiita Daichogan Fukumaku Hashu ni Taisuru Chiryo', Journal of Japan Surgical Society, (30 April, 2003 (30.04.03)), 104, special extra issue, page 343, PS1014-3, full text	1-4
A	JP 2002-218975 A (Yukihiro NISHIYAMA), 06 August, 2002 (06.08.02), Full text; Claims; Par. No. [0022]; examples 1 to 3 (Family: none)	1-4
A	DATABASE CAPLUS ON STN, (2005), ABSTRACT NO. 2005:69114, ABSTRACT & KIM, SH. et al., 'COMBINATION OF MUTATED HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1 (G207 VIRUS) WITH RADIATION FOR THE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK', EUR.J.CANCE, (1995 JAN.), 41(2), pages 313 to 322	1-4
A	WONG, RJ. et al., 'CYTOKINE GENE TRANSFER ENHANCES HERPES ONCOLYTIC THERAPY IN MURINE SQUAMOUS CARCINOMA', HUMAN GENE THERAPY, (2001), 12(3), pages 253 to 265	1-4
A	DATABASE MEDLINE ON STN, (2001), ABSTRACT NO. 2001388262, ABSTRACT & WONG, RJ. et al., 'EFFECTIVE TREATMENT OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA BY AN ONCOLYTIC HERPES SIMPLEX VIRUS', J.AM.COLL.SURG., (2001), 193(1), pages 12 to 21	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308317

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5 - 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 to 8 involve embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308317

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K35/76 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C12N7/04 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K 35/76, A61P 35/00, A61P 43/00, C12N 7/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (STN), C Aplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN), JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	杉浦彩子他 ‘単純ヘルペスウイルス変異株を用いた固形腫瘍に対する oncolytic virus therapy’ 日本耳鼻咽喉科学会会報, (2004) 107 (9 増刊号) P.909-910 文献全体	1 - 4

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 2 . 0 6 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

0 4 . 0 7 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

4 C

8 8 2 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	西山幸廣他 ‘特集 ウイルスベクター：最新の話題 2. ヘルペスウイルスの医学的利用 ―遺伝子治療と癌治療への応用―’ ウイルス, (2003) 53(2) P.155-162 文献全体; P.159 左欄第 12 行―右欄第 12 行 (特に右欄第 10-12 行)	1 - 4
X	JP 2004-535798 A (株式会社エムズサイエンス) 2004.12.02 文献全体; 請求項 8,60、【0194】、実施例 & WO 02/92826 A2 & EP 1387694 A2 & US 2004/228876 A1	1 - 4
A	木全秀人他 ‘ヘルペスウイルス HF 1 0 による乳癌治療の最新研究’ 日本臨床, (2004) 62(5) P.987-993 文献全体	1 - 4
A	木全秀人他 ‘変異単純ヘルペスウイルス “HF10” を用いた癌治療’ 日本外科学会雑誌, (2004.03.15) 105 臨時増刊号 P.305 SF-098-1 文献全体	1 - 4
A	木全秀人他 ‘変異単純ヘルペスウイルス HF10 を用いた大腸癌腹膜播種に対する治療’ 日本外科学会雑誌, (2003.04.30) 104 臨時増刊号 P.343 PS1014-3 文献全体	1 - 4
A	JP 2002-218975 A (西山幸廣) 2002.08.06 文献全体; 特許請求の範囲、【0022】、実施例 1-3 (ファミリーなし)	1 - 4
A	DATABASE CAPLUS ON STN, (2005) ABRSTRACT NO. 2005:69114 ABSTRACT & KIM, SH ET AL. ‘COMBINATION OF MUTATED HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1 (G207 VIRUS) WITH RADIATION FOR THE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK’ EUR. J. CANCER, (1995 JAN.) 41(2) P.313-322	1 - 4
A	WONG, RJ ET AL. ‘CYTOKINE GENE TRANSFER ENHANCES HERPES ONCOLYTIC THERAPY IN MURINE SQUAMOUS CARCINOMA’ HUMAN GENE THERAPY, (2001) 12(3) P.253-265	1 - 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	DATABASE MEDLINE ON STN, (2001) ABSTRACT NO. 2001388262 ABSTRACT & WONG, RJ ET AL. 'EFFECTIVE TREATMENT OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA BY AN ONCOLYTIC HERPES SIMPLEX VIRUS' J. AM. COLL. SURG., (2001) 193(1) P.12-21	1 - 4

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。