

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成29年12月28日(2017.12.28)

【公表番号】特表2016-540505(P2016-540505A)

【公表日】平成28年12月28日(2016.12.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-070

【出願番号】特願2016-533143(P2016-533143)

【国際特許分類】

C 1 2 N	7/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/761	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
C 4 0 B	40/06	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	7/00	Z N A
A 6 1 K	35/761	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	48/00	
C 4 0 B	40/06	
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成29年11月20日(2017.11.20)

【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】

アデノウイルスゲノムの非必須領域中に挿入された異種核酸を含む、複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルスであって、前記核酸は、転写制御エレメントに作動可能に連結したOX40(CD134)アゴニストをコードする配列を含む、複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項2】

複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスである、請求項1に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項3】

前記アデノウイルスが、E3遺伝子領域の一部または全部の欠失を含む、請求項2に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項4】

前記異種核酸が、前記アデノウイルスのE3が欠失した前記遺伝子領域に挿入されている、請求項3に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項5】

前記OX40アゴニストがOX40リガンド(OX40L)(gp36)である、請求項1～4のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項6】

OX40Lをコードする前記核酸が、GenBank受託番号NP_003317.1

に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも 95% 同一な配列を有するポリペプチドをコードする、請求項 5 に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 7】

O X 4 0 L をコードする前記核酸が、N C B I 参照配列：N M _ 0 0 3 3 2 6 . 3 の核酸配列またはそれと少なくとも 95% 同一な配列を有する、請求項 6 に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 8】

前記アデノウイルスが、ヒトアデノウイルス 5 型、またはヒトアデノウイルス 5 型構成成分を含むハイブリッドである、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 9】

前記アデノウイルスが、デルタ - 2 4 またはデルタ - 2 4 - R G D である、請求項 8 に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 10】

前記アデノウイルスが、I C O V I R - 5 、I C O V I R - 7 、O N Y X - 0 1 5 、C o l o A d 1 、H 1 0 1 および A D 5 / 3 - D 2 4 - G M C S F から選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 11】

前記アデノウイルスゲノムが、腫瘍抗原をコードする 1 または複数の異種核酸配列を含み、それによって、前記アデノウイルスが、その表面上に前記腫瘍抗原を発現する、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 12】

前記腫瘍抗原が、M A G E - 1 、M A G E - 2 、M A G E - 3 、C E A 、チロシナーゼ、ミッドカイン、B A G E 、C A S P - 8 、 - カテニン、C A - 1 2 5 、C D K - 1 、E S O - 1 、g p 7 5 、g p 1 0 0 、M A R T - 1 、M U C - 1 、M U M - 1 、p 5 3 、P A P 、P S A 、P S M A 、r a s 、t r p - 1 、H E R - 2 、T R P - 1 、T R P - 2 、I L 1 3 R アルファ、I L 1 3 R アルファ 2 、A I M - 2 、A I M - 3 、N Y - E S O - 1 、C 9 o r f 1 1 2 、S A R T 1 、S A R T 2 、S A R T 3 、B R A P 、R T N 4 、G L E A 2 、T N K S 2 、K I A A 0 3 7 6 、I N G 4 、H S P H 1 、C 1 3 o r f 2 4 、R B P S U H 、C 6 o r f 1 5 3 、N K T R 、N S E P 1 、U 2 A F 1 L 、C Y N L 2 、T P R 、S O X 2 、G O L G A 、B M I 1 、C O X - 2 、E G F R v I I I 、E Z H 2 、L I C A M 、リビン、リビン、M R P - 3 、ネスチン、O L I G 2 、A R T 1 、A R T 4 、B - サイクリン、G 1 i 1 、C a v - 1 、カテプシン B 、C D 7 4 、E - カドヘリノン、E p h A 2 / E c k 、F r a - 1 / F o s 1 1 、G A G E - 1 、ガングリオシド / G D 2 、G n T - V 、 1 , 6 - N 、K i 6 7 、K u 7 0 / 8 0 、P R O X 1 、P S C A 、S O X 1 0 、S O X 1 1 、サバイビン、U P A R および W T - 1 またはそれらの免疫原性ペプチドからなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 13】

前記異種核酸が、前記アデノウイルスのヘキソン遺伝子の超可変領域 5 に挿入されている、または前記アデノウイルスのファイバー遺伝子のH I ループ領域に挿入されている、請求項 1 2 に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 14】

前記アデノウイルスが、前記アデノウイルスの前記ファイバー遺伝子の前記H I ループ領域に挿入されたE G F R v I I I もしくはその免疫原性ペプチドをコードする異種核酸および / または前記アデノウイルスの前記ヘキソン遺伝子の前記超可変領域 5 に挿入されたN Y - E S O - 1 もしくはその免疫原性ペプチドをコードする異種核酸を含む、請求項 1 2 に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスおよ

び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

I L - 1 2 p 7 0 、 I L - 2 、 I F N - 、 レナリドミド、 テモゾロミド (4 - メチル - 5 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 6 , 8 - ペンタアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 2 , 7 , 9 - トリエン - 9 - カルボキサミド) 、 シクロホスファミド ((R S) - N , N - ビス (2 - クロロエチル) - 1 , 3 , 2 - オキサアザホスフィナン 2 - アミン 2 - オキシド) 、 ロムスチン (C C N U ; N - (2 - クロロエチル) - N ' - シクロヘキシル - N - ニトロソウレア) 、 ビス - クロロエチルニトロソウレア (B C N U) 、 塩酸メルファラン (4 [ビス (クロロエチル) アミノ] フェニルアラニン) 、 ブスルファン (ブタン - 1 , 4 - ジイルジメタンスルホネート) 、 メクロレタミン (ナイトロジエンマスター) 、 クロラムブシル、 イホスファミド、 ストレプトゾシン、 ダカルバジン (D T I C) 、 チオテバ、 アルトレタミン (ヘキサメチルメラミン) 、 シスプラチニン、 カルボプラチニン、 オキサリプラチニン、 イピリムマブ、 トレメリムマブ、 M D X - 1 1 0 6 、 M K - 3 4 7 5 、 A M P - 2 2 4 、 ピディリズマブおよび M D X - 1 1 0 5 からなる群から選択される 1 または複数の T h 1 刺激剤をさらに含む、 請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記 T h 1 刺激剤が、 I F N - またはテモゾロミドである、 請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための組成物であって、 請求項 1 から 1 4 のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスまたは請求項 1 5 から 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、 組成物。

【請求項 19】

前記患者が、 原発性または転移性の脳がん、 黒色腫、 腺癌、 胸腺腫、 リンパ腫、 肉腫、 肺がん、 肝臓がん、 結腸がん、 非ホジキンリンパ腫、 ホジキンリンパ腫、 白血病、 子宮がん、 乳がん、 前立腺がん、 卵巣がん、 子宮頸がん、 膀胱がん、 腎臓がんおよび膵臓がんから選択されるがんを有する、 請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記患者が、 低レベルまたは高レベルの神経膠腫を有する、 請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

腫瘍内、 血管内に投与されるか、 または神経幹細胞担体もしくは間葉系幹細胞担体において投与されることを特徴とする、 請求項 18 から 20 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 22】

腫瘍内投与されることを特徴とする、 請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

1 0 ⁸ ~ 1 0 ¹³ プラーク形成単位 (p f u) の用量で、 1 回または複数回投与されることを特徴とする、 請求項 18 から 22 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 24】

有効量の前記組成物が、 腫瘍塊中または脈管構造中へ注射されることを特徴とする、 請求項 22 または 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

腫瘍成長が、 注射された腫瘍および少なくとも 1 つの注射されていない腫瘍の両方において低減される、 請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記患者が、 2 0 未満の I L - 1 2 対 I L - 4 比率を示す、 請求項 18 から 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための組合せ物であって、 有効併用量の (i) 請求項 1 から 1 4 のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノ

ウイルスまたは請求項 15 に記載の医薬組成物、および (i i) Th1 刺激剤を含み、前記患者に共投与されることを特徴とする、組合せ物。

【請求項 28】

前記 Th1 刺激剤が、IL-12p70、IL-2、IFN-、レナリドミド、テモゾロミド (4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペンタアザビシクロ [4.3.0]ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキサミド)、シクロホスファミド ((RS)-N,N-ビス(2-クロロエチル)-1,3,2-オキサアザホスフィナン-2-アミン-2-オキシド)、ロムスチン (CCNU; N-(2-クロロエチル)-N'-シクロヘキシル-N-ニトロソウレア)、ビス-クロロエチルニトロソウレア (BCNU)、塩酸メルファラン (4[ビス(クロロエチル)アミノ]フェニルアラニン)、ブスルファン (ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネート)、メクロレタミン (ナイトロジエンマスター)、クロラムブシル、イホスファミド、ストレプトゾシン、ダカルバジン (DTIC)、チオテバ、アルトレタミン (ヘキサメチルメラミン)、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-1106、MK-3475、AMP-224、ピディリズマブおよびMDX-1105からなる群から選択される、請求項 27 に記載の組合せ物。

【請求項 29】

前記 Th1 刺激剤が、IFN- またはテモゾロミドである、請求項 28 に記載の組合せ物。

【請求項 30】

前記 Th1 刺激剤が、前記複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスの前に投与されることを特徴とする、請求項 27 から 29 のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 31】

アデノウイルスが、デルタ-24 またはデルタ-24-RGD であり、前記OX40アゴニストが、OX40リガンド (OX40L) (gp36) である、請求項 27 から 30 のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 32】

前記患者がヒトである、請求項 18 から 31 のいずれか一項に記載の組合せ物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

関連の実施形態では、1 または複数の Th1 刺激剤が、対象においてがん (例えば、神経膠芽腫) を処置するために、上記のような 1 または複数の免疫細胞刺激受容体アゴニストを発現する複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルスと共に投与される。一部の実施形態では、対象は、約 20 未満の IL-12 / IL-4 比率を有する (即ち、Th2 インターロイキンパターンを示す)。他の実施形態では、対象は、約 20 よりも高い IL-12 / IL-4 比率を有する (即ち、Th1 インターロイキンパターンを示す)。Th1 刺激剤には、限定ではないが以下が含まれる: (i) Th1 サイトカイン、例えば、IL-12p70、IL-2 および IFN-、(ii) Th1 サイトカインの産生を増加させる薬剤、例えば、REVILIMID (レナリドミド)、(iii) 調節性 T 細胞を抑制する薬剤 (例えば、アルキル化剤、例えば、テモゾロミド (4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペンタアザビシクロ [4.3.0]ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキサミド)、シクロホスファミド ((RS)-N,N-ビス(2-クロロエチル)-1,3,2-オキサアザホスフィナン-2-アミン-2-オキシド)、ロムスチン (CCNU; N-(2-クロロエチル)-N'-シクロヘキシル-N-ニトロソウレア)、ビス-クロロエチルニトロソウレア (BCNU)、塩酸メルファラン (4[ビス(クロロエチル)アミノ]フェニルアラニン)、ブスルファン (ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネート)、メクロレタミン (ナイトロジエンマスター)、クロラムブシル、イホスファミド、ストレプトゾシン、ダカルバジン (DTIC)、チオテバ、アルトレタミン (ヘキサメチルメラミン)、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-1106、MK-3475、AMP-224、ピディリズマブおよびMDX-1105からなる群から選択される: (i) Th1 サイトカイン、例えば、IL-12p70、IL-2 および IFN-、(ii) Th1 サイトカインの産生を増加させる薬剤、例えば、REVILIMID (レナリドミド)、(iii) 調節性 T 細胞を抑制する薬剤 (例えば、アルキル化剤、例えば、テモゾロミド (4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペンタアザビシクロ [4.3.0]ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキサミド)、シクロホスファミド ((RS)-N,N-ビス(2-クロロエチル)-1,3,2-オキサアザホスフィナン-2-アミン-2-オキシド)、ロムスチン (CCNU; N-(2-クロロエチル)-N'-シクロヘキシル-N-ニトロソウレア)、ビス-クロロエチルニトロソウレア (BCNU)、塩酸メルファラン (4[ビス(クロロエチル)アミノ]フェニルアラニン)、ブスルファン (ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネート)、メクロレタミン (ナイトロジエンマスター)、クロラムブシル、イホスファミド、ストレプトゾシン、ダカルバジン (DTIC)、チオテバ、アルトレタミン (ヘキサメチルメラミン)、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-1106、MK-3475、AMP-224、ピディリズマブおよびMDX-1105からなる群から選択される。

ミノ]フェニルアラニン)、ブスルファン(ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネット)、メクロレタミン(ナイトロジエンマスター)、クロラムブシル、イホスファミド、ストレプトゾシン、ダカルバジン(DTIC)、チオテパ、アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン)、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチン(oxaliplatin)）ならびに(i.v.)細胞媒介性免疫応答を刺激する薬剤(例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-1106、MK-3475、AMP-224、ピディリズマブおよびMDX-1105)。本発明の複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルスとの共投与に好ましいTh1刺激剤には、IFN-（好ましくは組換え）およびテモゾロミドが含まれる。本発明の複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルスおよびTh1刺激剤は、がんを処置するために、がんを有する対象に、別々に、同時にまたは連続して投与され得る。一実施形態では、Th1刺激剤が対象に投与され、その後、複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルスが投与される。他の関連の実施形態では、各々、他方と組み合わせて対象においてがんを処置するのに有効な量の、(i)Th1刺激剤および(ii)本明細書に記載されるような、1または複数の免疫細胞刺激受容体アゴニストを発現する複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスを含む、組成物またはキットが、提供される。好ましい実施形態では、組成物またはキットは、(i)組換えIFN-、テモゾロミド、CCNU、BCNU、塩酸メルファランおよびブスルファンからなる群から選択されるTh1刺激剤、ならびに(ii)OX40アゴニスト(例えば、OX40L)を発現する複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス(例えば、デルタ-24またはデルタ-24-RGD)を含む。

【手続補正3】

【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】

本発明の他の実施形態は、本出願を通して論じられる。本発明の一態様に関して論じられる任意の実施形態は、本発明の他の態様にも同様に適用され、逆もまた然りである。本明細書に記載される各実施形態は、本発明の全ての態様に適用可能な本発明の実施形態であると理解される。本明細書で論じられる任意の実施形態は、本発明の任意の方法または組成物に関して実行され得、逆もまた然りであることが、企図される。さらに、本発明の組成物およびキットは、本発明の方法を達成するために使用され得る。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

アデノウイルスゲノムの非必須領域中に挿入された異種核酸を含む、複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルスであって、前記核酸は、転写制御エレメントに作動可能に連結したOX40(CD134)アゴニストをコードする配列を含む、複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルス。

(項目2)

複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスである、項目1に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性ウイルス。

(項目3)

前記アデノウイルスが、E3遺伝子領域の一部または全部の欠失を含む、項目2に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目4)

前記異種核酸が、前記アデノウイルスのE3が欠失した前記遺伝子領域に挿入されている、項目3に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目5)

前記OX40アゴニストがOX40リガンド(OX40L)(gp36)である、前記

項目のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目6)

OX40Lをコードする前記核酸が、GenBank受託番号NP_003317.1に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも95%同一な配列を有するポリペプチドをコードする、項目5に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目7)

OX40Lをコードする前記核酸が、NCBI参照配列:NM_003326.3の核酸配列またはそれと少なくとも95%同一な配列を有する、項目6に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目8)

前記アデノウイルスが、ヒトアデノウイルス5型、またはヒトアデノウイルス5型構成成分を含むハイブリッドである、前記項目のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目9)

前記アデノウイルスが、デルタ-24またはデルタ-24-RGDである、項目8に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目10)

前記アデノウイルスが、ICOVIR-5、ICOVIR-7、ONYX-015、CO10Ad1、H101およびAD5/3-D24-GMCSFから選択される、項目1から8のいずれか一項に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目11)

前記アデノウイルスゲノムが、腫瘍抗原をコードする1または複数の異種核酸配列を含み、それによって、前記アデノウイルスが、その表面上に前記腫瘍抗原を発現する、項目1から10のいずれか一項に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目12)

前記腫瘍抗原が、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、CEA、チロシナーゼ、ミッドカイン、BAGE、CASp-8、-カテニン、CA-125、CDK-1、ESO-1、gp75、gp100、MART-1、MUC-1、MUM-1、p53、PAP、PSA、PSMA、ras、trp-1、HER-2、TRP-1、TRP-2、IL13Rアルファ、IL13Rアルファ2、AIM-2、AIM-3、NY-ESO-1、C9orf1 12、SART1、SART2、SART3、BRAP、RTN4、GLEA2、TNKS2、KIAA0376、ING4、HSPH1、C13orf24、RBPSUH、C6orf153、NKTR、NSEP1、U2AF1L、CYNL2、TPR、SOX2、GOLGA、BMI1、COX-2、EGFRvIII、EZH2、LICAM、リビン、リビン、MRP-3、ネスチン、OLIG2、ART1、ART4、B-サイクリン、G1i1、Cav-1、カテプシンB、CD74、E-カドヘリシン、EphA2/Eck、Fra-1/Fos1 1、GAGE-1、ガングリオシド/GD2、GnT-V、1,6-N、Ki67、Ku70/80、PROX1、PSCA、SOX10、SOX11、サバイビン、UPARおよびWT-1またはそれらの免疫原性ペプチドからなる群から選択される、項目11に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目13)

前記異種核酸が、前記アデノウイルスのヘキソン遺伝子の超可変領域5に挿入されている、または前記アデノウイルスのファイバー遺伝子のHIL-1領域に挿入されている、項目12に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目14)

前記アデノウイルスが、前記アデノウイルスの前記ファイバー遺伝子の前記HIL-1領域に挿入されたEGFRvIIIもしくはその免疫原性ペプチドをコードする異種核酸および/または前記アデノウイルスの前記ヘキソン遺伝子の前記超可変領域5に挿入されたNY-ESO-1もしくはその免疫原性ペプチドをコードする異種核酸を含む、項目1

2に記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルス。

(項目15)

前記項目のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスおよび薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(項目16)

IL-12p70、IL-2、IFN-、レナリドミド、テモゾロミド(4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペンタアザビシクロ[4.3.0]ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキサミド)、シクロホスファミド((RS)-N,N-ビス(2-クロロエチル)-1,3,2-オキサアザホスフィナン2-アミン2-オキシド)、ロムスチン(CCNU;N-(2-クロロエチル)-N'-シクロヘキシル-N-ニトロソウレア)、ビス-クロロエチルニトロソウレア(BCNU)、塩酸メルファラン(4[ビス(クロロエチル)アミノ]フェニルアラニン)、ブスルファン(ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネート)、メクロレタミン(ナイトロジエンマスター)、クロラムブシル、イホスファミド、ストレプトゾシン、ダカルバジン(DTIC)、チオテバ、アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン)、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリチブリムマブ、トレメリムマブ、MDX-1106、MK-3475、AMP-224、ピディリズマブおよびMDX-1105からなる群から選択される1または複数のTh1刺激剤をさらに含む、項目15に記載の医薬組成物。

(項目17)

前記Th1刺激剤が、IFN-またはテモゾロミドである、項目16に記載の医薬組成物。

(項目18)

がんの処置を必要とする患者においてがんを処置する方法であって、項目1から14のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスまたは項目15から17のいずれか一項に記載の組成物を、前記患者に投与するステップを含む、方法。

(項目19)

前記患者が、原発性または転移性の脳がん、黒色腫、腺癌、胸腺腫、リンパ腫、肉腫、肺がん、肝臓がん、結腸がん、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、白血病、子宮がん、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、膀胱がん、腎臓がんおよび脾臓がんから選択されるがんを有する、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記患者が、低レベルまたは高レベルの神経膠腫を有する、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記アデノウイルスが、腫瘍内、血管内に投与されるか、または神経幹細胞担体もしくは間葉系幹細胞担体において投与される、項目18から20のいずれかに記載の方法。

(項目22)

前記アデノウイルスが、腫瘍内投与される、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記アデノウイルスが、 $10^8 \sim 10^{13}$ ブラーカ形成単位(pfu)の用量で、1回または複数回投与される、項目18から22のいずれかに記載の方法。

(項目24)

腫瘍塊中または脈管構造中への有効量の前記アデノウイルスの注射を含む、項目22または23に記載の方法。

(項目25)

腫瘍成長が、注射された腫瘍および少なくとも1つの注射されていない腫瘍の両方において低減される、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記患者が、20未満のIL-12対IL-4比率を示す、項目18から25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

がんの処置を必要とする患者においてがんを処置する方法であって、有効併用量の（i）項目1から14のいずれかに記載の複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスまたは項目15に記載の組成物、および（ii）Th1刺激剤を、前記患者に共投与するステップを含む、方法。

（項目28）

前記Th1刺激剤が、IL-12p70、IL-2、IFN-、レナリドミド、テモゾロミド（4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペンタアザビシクロ[4.3.0]ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキサミド）、シクロホスファミド（（RS）-N,N-ビス（2-クロロエチル）-1,3,2-オキサアザホスフィナン2-アミン2-オキシド）、ロムスチン（CCNU；N-（2-クロロエチル）-N’-シクロヘキシル-N-ニトロソウレア）、ビス-クロロエチルニトロソウレア（BCNU）、塩酸メルファラン（4[ビス（クロロエチル）アミノ]フェニルアラニン）、ブスルファン（ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネート）、メクロレタミン（ナイトロジエンマスター）、クロラムブシリル、イホスファミド、ストレプトゾシン、ダカルバジン（DTIC）、チオテバ、アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン）、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-1106、MK-3475、AMP-224、ピディリズマブおよびMDX-1105からなる群から選択される、項目27に記載の方法。

（項目29）

前記Th1刺激剤が、IFN- またはテモゾロミドである、項目28に記載の方法。

（項目30）

前記Th1刺激剤が、前記複製コンピテントな腫瘍溶解性アデノウイルスの前に投与される、項目27から29のいずれか一項に記載の方法。

（項目31）

アデノウイルスが、デルタ-24またはデルタ-24-RGDであり、前記OX40アゴニストが、OX40リガンド（OX40L）（g p 36）である、項目27から30のいずれか一項に記載の方法。

（項目32）

前記患者がヒトである、項目18から31のいずれか一項に記載の方法。