

【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 6 部門第 1 区分

【発行日】平成28年3月10日 (2016.3.10)

【公表番号】特表2015-508156(P2015-508156A)

【公表日】平成27年3月16日 (2015.3.16)

【年通号数】公開・登録公報2015-017

【出願番号】特願2014-554887(P2014-554887)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/574	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/405	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 K	31/17	(2006.01)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 K	31/255	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/4188	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 Q	1/70	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N	33/574	A
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/405	
A 6 1 K	37/66	G
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	11/00	

A 6 1 P	13/08	
A 6 1 K	31/17	
A 6 1 K	31/198	
A 6 1 K	31/255	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/395	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4188	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	35/12	
C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 Q	1/70	
G 0 1 N	33/53	N

【手続補正書】

【提出日】平成28年1月21日(2016.1.21)

【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】

腫瘍溶解性ウイルスを含む、癌を有するかまたは癌を有することが疑われる患者における癌を処置するための医薬であって、以下の段階により腫瘍溶解性ウイルス治療に対する応答性に関して評価される患者に処置期間にわたって投与されることを特徴とする、医薬

：
 (a) 第一の時点およびその後の第二の時点で1つまたは複数のTh1バイオマーカーおよび/またはTh2バイオマーカーのレベルを測定する段階、および

(b) 第一の時点および第二の時点で1つまたは複数のTh1バイオマーカーおよび/またはTh2バイオマーカーのレベルを比較する段階であって、第一の時点と比較して第二の時点での、1つもしくは複数のTh1バイオマーカーの減少、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカーの増加が、患者が腫瘍溶解性ウイルスによる処置に対して非応答性であることを示す、段階。

【請求項 2】

非応答者であることが判定された患者において、Th1刺激剤と併用される、請求項1に記載の医薬。

【請求項 3】

癌が、原発性脳腫瘍、転移性脳腫瘍、肺癌、乳癌、および前立腺癌からなる群より選択される、請求項1または2に記載の医薬。

【請求項 4】

癌が低悪性度または高悪性度の神経膠腫である、請求項3に記載の医薬。

【請求項 5】

癌が高悪性度の神経膠腫である、請求項4に記載の医薬。

【請求項 6】

以下を含む、癌を有するかまたは癌を有することが疑われる患者における癌を処置するための医薬：

- (a) Th1サイトカイン、または1つもしくは複数のTh1サイトカインの産生を増加させる剤；
- (b) 腫瘍溶解性ウイルス；および任意で
- (c) 調節性T細胞を抑制する、および/または細胞媒介性免疫応答を刺激する剤。

【請求項 7】

サイトカイン、または1つもしくは複数のTh1サイトカインの産生を増加させる剤が、組換え型IL-12p70、組換え型IFN- γ 、レブラミド、およびレナリドミドからなる群より選択される、請求項6に記載の医薬。

【請求項 8】

腫瘍溶解性ウイルスがデルタ-24-RGDなどのアデノウイルスである、請求項6または7に記載の医薬。

【請求項 9】

調節性T細胞を抑制する剤が、テモゾロミド（4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペントアザピシクロ[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-オキサザホスフィナン-2-アミン2-オキサイド）、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]）、およびブスルファン（ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネート）からなる群より選択される、請求項6～8のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 10】

細胞媒介性免疫応答を刺激する剤が、CTLA-4アンタゴニスト、好ましくはイピリムマブまたはトレメリムマブ、PD-1/PD-L1受容体アンタゴニスト、好ましくはMDX-1106、MK-3475、AMP-224、ピジリズマブ、またはMDX-1105、B7-H3に特異的に結合する抗体、好ましくはMGA271、およびインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤、好ましくはD-1-メチル-トリプトファン（Lunate）から選択される、請求項6～8のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

ウイルスが、多数の腫瘍部位への注射などの腫瘍内投与される、静脈内もしくは動脈内などの血管内投与される、または神経幹細胞もしくは間葉幹細胞などのウイルス産生幹細胞担体中で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項6～10のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 12】

ウイルスが1回用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 13】

ウイルスが 1×10^6 から 1×10^{13} プラーク形成単位（pfu）、好ましくは 1×10^7 から 1×10^{11} 、より好ましくは 1×10^8 から 1×10^{12} pfuの用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 14】

Th1免疫表現型を生じる剤および腫瘍溶解性アデノウイルスの組み合わせを含む、患者における原発性または転移性脳腫瘍を処置するための医薬。

【請求項 15】

Th1免疫表現型を生じる剤が、IL-12p70、IL-2、IFN- γ 、レブラミド、レナリドミド、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-1106、MK-3475、AMP-224、ピジリズマブ、MDX-1105、MGA271、D-1-メチル-トリプトファン（Lunate）、テモゾロミド、シクロホスファミド、CCNU、BCNU、塩酸メルファラン、ブスルファン、メクロレタミン、クロラムブシル、イフォスファミド、ストレプトゾシン、ダカルバジン、チオテパ、アルトレタミン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、BMS-663513、CP-870,893、OX40（CD134）アゴニスト、CDX-1127、CD47/SIRP アンタゴニスト、(9S, 10S, 12R)-2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-ヒドロキシ-10-(ヒドロキシメチル)-9-メチル-9,12-エボキシ-1H-ジイ

ンドロ [1,2,3-fg:321k1]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、11-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-14,19-ジオキサ-5,7,26-トリアザ-テトラシクロ[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]ヘプタコサ-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-デカエン、3-[(3R,4R)-4-メチル-3-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル、(3R)-3-シクロペンチル-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル、N-(シアノメチル)-4-[2-(4-モルフォリノアニリノ)ピリミジン-4-イル]ベンズアミド、2-[1-エチルスルホニル-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル]アセトニトリル、およびN-tert-ブチル-3-{5-メチル-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イルアミノ}-ベンゼンスルホンアミドからなる群より選択される、請求項14に記載の医薬。

【請求項16】

剤がウイルスの前に患者に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項15に記載の医薬。

【請求項17】

剤がウイルスの後に患者に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項15に記載の医薬。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

ある局面において、腫瘍溶解性ウイルスは、デルタ-24-RGDなどのアデノウイルスである。デルタ-24-RGDなどの腫瘍溶解性アデノウイルスは、肺、乳腺、前立腺、肉腫、および神経膠腫幹様細胞を含む多様な細胞株において複製能を有する。従って、たとえば、デルタ-24-RGDなどの腫瘍溶解性アデノウイルスは、癌を処置するために、ウイルスの複製を許容する任意の癌を有する対象に投与されうる。

[本発明1001]

以下の段階を含む、癌を有するかまたは癌を有することが疑われる患者の腫瘍溶解性ウイルスに対する応答を予測する方法：

(a) 対照と比べ、患者の試験試料中の1つもしくは複数のTh1バイオマーカー、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカー、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体の発現レベルを決定する段階、

(b) 試験試料中の1つもしくは複数のTh1バイオマーカー、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカー、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する1つまたは複数の抗体の発現レベルを、対照試料中の発現レベルと比較する段階であって、対照試料と比べ、試験試料中の1つもしくは複数のTh1バイオマーカー、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカー、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体の発現レベルの変化によって、腫瘍溶解性ウイルスに対する患者の処置の応答を予測する段階。

[本発明1002]

対照と比べ、試験試料において1つもしくは複数のTh1バイオマーカーが低レベルである、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカーが高レベルである、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体が高レベルであると判定された場合に、患者が腫瘍溶解性ウイルス処置に応答しない可能性がある、本発明1001の方法。

[本発明1003]

対照と比べ、試験試料において1つもしくは複数のTh1バイオマーカーが高レベルである、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカーが低レベルである、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体が低レベルであると判定された場合に、

患者が腫瘍溶解性ウイルス処置に応答する可能性がある、本発明1001の方法。

[本発明1004]

段階 (b) が、

腫瘍溶解性ウイルスによる処置に応答性である同じ癌を有する対象からの1つもしくは複数のTh1バイオマーカー、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカー、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体のレベルと比べ、試験試料中の1つもしくは複数のTh1バイオマーカー、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカー、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体のレベルを検出する段階であって、処置に応答性である同じ癌を有する対象における1つもしくは複数のTh1バイオマーカー、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカー、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体のレベルと比較して、試験試料中の1つもしくは複数のTh1バイオマーカーが低レベルであれば、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカーが高レベルであれば、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体が高レベルであれば、患者が腫瘍溶解性ウイルスによる処置に応答しない可能性があることを示す、段階を含む、本発明1001~1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

1つまたは複数のTh1バイオマーカーが、IL-12p70を含み、任意でIL-1、IL-2、IL-8、IL-18、IFN-、TNF-、TNF-、GM-CSF、切断型カスパーゼ-3、ネオプテリン、および2-ミクログロブリンからなる群より選択される少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個の追加のバイオマーカーを含む、本発明1001~1004のいずれかの方法。

[本発明1006]

1つまたは複数のTh2バイオマーカーが、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、TGF-およびリン酸化STAT3からなる群より選択される、本発明1001~1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

1つまたは複数の腫瘍関連抗原が、BRAF、CABYR、CRISP3、CSAG2、CTAG2、DHFR、FTHL17、GAGE1、LDHC、MAGEA1、MAGEA3、MAGEA4、MAGEB6、MAPK1、MICA、MUC1、NLRP4、NYESO1、P53、PBK、PRAME、SOX2、SPANXA1、SSX2、SSX4、SSX5、TSGA10、TSSK6、TULP2、XAGE2、およびZNF165からなる群より選択される、本発明1001~1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

1つまたは複数の腫瘍関連抗原が、NLRP4を含み、任意でCABYR、MAGEA1、MAGEA3、MAGEB6、NYESO1、PBK、SSX2、SSX5、およびZNF165からなる群より選択される少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、または少なくとも8個の腫瘍関連抗原を含む、本発明1007の方法。

[本発明1009]

1つまたは複数のTh1バイオマーカーおよび1つまたは複数のTh2バイオマーカーのレベルが決定されて、対照と比較される、本発明1001~1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

1つまたは複数のTh1バイオマーカーのレベルおよび1つまたは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体のレベルが決定されて、対照と比較される、本発明1001~1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

患者が腫瘍溶解性ウイルスに応答する可能性があるとして判定された場合に、患者に腫瘍溶解性ウイルスを投与する段階をさらに含む、本発明1001~1010のいずれかの方法。

[本発明1012]

患者においてTh1表現型を生じる剤が、ウイルスと共に患者へ、同時に、個別に、または連続的に同時投与される、本発明1011の方法。

[本発明1013]

腫瘍溶解性ウイルス処置に応答しない可能性がある」と判定された患者へ、患者においてTh1表現型を生じる剤と腫瘍溶解性ウイルスとを、同時に、個別に、または連続的に同時投与する段階をさらに含む、本発明1001～1010のいずれかの方法。

[本発明1014]

剤が、イピリマブまたはトレメリマブなどのCTLA-4アンタゴニスト、MDX-1105、MDX-1106、MK-3475、AMP-224、ピジリズマブなどのPD-1/PD-L1受容体アンタゴニスト、MGA271などの抗B7-H3抗体、D-1-メチル-トリプトファンなどのインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 阻害剤、BMS-663513などのCD137アゴニスト、CP-870,893などのCD40アゴニスト、OX40 (CD134) アゴニスト、CDX-1127などのCD27アゴニスト、またはCD47/SIRPアンタゴニストである、本発明1012または1013の方法。

[本発明1015]

剤が、(9S, 10S, 12R)-2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-ヒドロキシ-10-(ヒドロキシメチル)-9-メチル-9,12-エポキシ-1H-ジインドロ [1,2,3-fg:321k1]ピロロ [3,4-i] [1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン; 11-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-14,19-ジオキサ-5,7,26-トリアザ-テトラシクロ [19.3.1.1(2,6).1(8,12)]ヘプタコサ-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-デカエン; 3-[(3R,4R)-4-メチル-3-[メチル(7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル; (3R)-3-シクロペンチル-3-[4-(7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル; N-(シアノメチル)-4-[2-(4-モルフォリノアニリノ)ピリミジン-4-イル]ベンズアミド; 2-[1-エチルスルホニル-3-[4-(7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル]アセトニトリル; またはN-tert-ブチル-3-{5-メチル-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-ベンゼンスルホンアミドなどの JAK-2、JAK-3、STAT-3、またはSTAT-5阻害剤である、本発明1012または1013の方法。

[本発明1016]

剤が、GM-CSF、IL-2、IL-12、IL-18、およびインターフェロン- からなる群より選択されるTh1サイトカイン、またはレナリドミドもしくはボマリドミドなどのTh1サイトカインの産生を刺激する剤である、本発明1012または1013の方法。

[本発明1017]

患者においてTh1表現型を生じる剤が、腫瘍溶解性ウイルスの投与前に、腫瘍溶解性ウイルスの投与と同時に、または腫瘍溶解性ウイルスの投与後に投与されるが、好ましくは腫瘍溶解性ウイルスの投与前に投与される、本発明1012～1016のいずれかの方法。

[本発明1018]

試験試料が腫瘍溶解性ウイルスの投与前に患者から得られる、本発明1001～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]

1つもしくは複数のTh1バイオマーカー、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカー、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体のレベルが、第一の時点で得られた少なくとも第一の試験試料および第二の時点で得られた第二の試験試料において測定される、本発明1001～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

第一の試料が、腫瘍溶解性ウイルスの投与前に得られ、第二の試料が該ウイルスの投与後に得られる、本発明1019の方法。

[本発明1021]

第二の試料において決定された発現レベルが第一の試料において決定された発現レベルと比較され、かつ

第一の試料と比較した第二の試料における、1つもしくは複数のTh1バイオマーカーのレベルの減少、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカーのレベルの増加、および/または1つもしくは複数の腫瘍関連抗原に対する抗体のレベルの増加が、患者が腫瘍溶解性ウイルスに応答しないことを示す、本発明1020の方法。

[本発明1022]

患者がウイルスに応答していないことが判定された場合に、患者においてTh1表現型を生じる剤を投与する段階をさらに含む、本発明1021の方法。

[本発明1023]

試験試料が腫瘍生検、脳脊髄液（CSF）、リンパ、血液、血漿、血清、滑液、または尿試料である、本発明1001～1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

試験試料が血清試料である、本発明1023の方法。

[本発明1025]

腫瘍溶解性ウイルスが、デルタ-24、デルタ-24-RGD、ICOVIR-5、ICOVIR-7、Onyx-015、ColoAd1、H101、またはAD5/3-D24-GMCSFなどのアデノウイルス、レオウイルス、OncoVEX GMCSFなどの単純ヘルペスウイルス、ニューカッスル病ウイルス、麻疹ウイルス、インフルエンザウイルスなどのレトロウイルス、ワクシニアウイルスなどのポックスウイルス、粘液腫ウイルス、水疱性口内炎ウイルスなどのラブドウイルス、セネカバレーウイルス（SVV-001）などのピコルナウイルス、コクサッキーウイルス、またはパルボウイルスである、本発明1001～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

ウイルスが、癌細胞選択性を増加させるための1つまたは複数の遺伝子改変を含む、本発明1025の方法。

[本発明1027]

腫瘍溶解性ウイルスがアデノウイルスである、本発明1025または1026の方法。

[本発明1028]

アデノウイルスが、デルタ-24またはデルタ-24-RGDである、本発明1027の方法。

[本発明1029]

ウイルスが腫瘍内注射、静脈内もしくは動脈内注射などの血管内注射によって、または神経幹細胞もしくは間葉幹細胞などのウイルス産生幹細胞担体中で投与される、本発明1001～1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

患者がヒトである、本発明1001～1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

以下の段階を含む、癌を有するかまたは癌を有することが疑われる患者における癌を処置する方法：

（a）処置期間中に腫瘍溶解性ウイルスを投与する段階、

（b）第一の時点およびその後の第二の時点で1つまたは複数のTh1バイオマーカーおよび/またはTh2バイオマーカーのレベルを測定する段階、

（c）第一の時点および第二の時点で1つまたは複数のTh1バイオマーカーおよび/またはTh2バイオマーカーのレベルを比較する段階であって、第一の時点と比較して第二の時点での、1つもしくは複数のTh1バイオマーカーの減少、および/または1つもしくは複数のTh2バイオマーカーの増加が、患者が腫瘍溶解性ウイルスによる処置に対して非応答性であることを示す、段階。

[本発明1032]

患者が非応答者であることが判定された場合に、Th1刺激剤を腫瘍溶解性ウイルスと共に患者へ同時投与する段階をさらに含む、本発明1031の方法。

[本発明1033]

癌が、原発性脳腫瘍、転移性脳腫瘍、肺癌、乳癌、および前立腺癌からなる群より選択される、本発明1001～1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

癌が低悪性度または高悪性度の神経膠腫である、本発明1033の方法。

[本発明1035]

癌が高悪性度の神経膠腫である、本発明1034の方法。

[本発明1036]

以下を患者に投与する段階を含む、癌を有するかまたは癌を有することが疑われる患者における癌を処置する方法：

(a) Th1サイトカイン、または1つもしくは複数のTh1サイトカインの産生を増加させる剤；

(b) 腫瘍溶解性ウイルス；および任意で

(c) 調節性T細胞を抑制する、および/または細胞媒介性免疫応答を刺激する剤。

[本発明1037]

サイトカイン、または1つもしくは複数のTh1サイトカインの産生を増加させる剤が、組換え型IL-12p70、組換え型IFN- γ 、レブラミド、およびレナリドミドからなる群より選択される、本発明1036の方法。

[本発明1038]

腫瘍溶解性ウイルスがデルタ-24-RGDなどのアデノウイルスである、本発明1036または1037の方法。

[本発明1039]

調節性T細胞を抑制する剤が、テモゾロミド（4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペントアザピシクロ[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-オキサザホスフィナン-2-アミン2-オキサイド）、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]）、およびブスルファン（ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネート）からなる群より選択される、本発明1036～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

細胞媒介性免疫応答を刺激する剤が、CTLA-4アンタゴニスト、好ましくはイピリムマブまたはトレメリムマブ、PD-1/PD-L1受容体アンタゴニスト、好ましくはMDX-1106、MK-3475、AMP-224、ビジリズマブ、またはMDX-1105、B7-H3に特異的に結合する抗体、好ましくはMGA271、およびインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤、好ましくはD-1-メチル-トリプトファン（Lunate）から選択される、本発明1036～1038のいずれかの方法。

[本発明1041]

ウイルスが、多数の腫瘍部位への注射などの腫瘍内、静脈内もしくは動脈内などの血管内によって、または神経幹細胞もしくは間葉幹細胞などのウイルス産生幹細胞担体中で投与される、本発明1036～1040のいずれかの方法。

[本発明1042]

ウイルスが1回用量で投与される、本発明1001～1041のいずれかの方法。

[本発明1043]

ウイルスが 1×10^6 から 1×10^{13} プラーク形成単位（pfu）、好ましくは 1×10^7 から 1×10^{13} 、より好ましくは 1×10^8 から 1×10^{12} pfuの用量で投与される、本発明1001～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

Th1免疫表現型を生じる剤および腫瘍溶解性アデノウイルスを患者に同時投与する段階を含む、患者における原発性または転移性脳腫瘍を処置する方法。

[本発明1045]

Th1免疫表現型を生じる剤が、IL-12p70、IL-2、IFN- γ 、レブラミド、レナリドミド、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-1106、MK-3475、AMP-224、ビジリズマブ、MDX-1105、MGA271、D-1-メチル-トリプトファン（Lunate）、テモゾロミド、シクロホスファミド、CCNU、BCNU、塩酸メルファラン、ブスルファン、メクロレタミン、クロラムブシル、イフォスファミド、ストレプトゾシン、ダカルバジン、チオテパ、アルトレタミン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、BMS-663513、CP-870,893、OX40（CD134）アゴニスト、CDX-1127、CD47/SIRP アンタゴニスト、(9S, 10S, 12R)-2,3,9,10,11,12-

ヘキサヒドロ-10-ヒドロキシ-10-(ヒドロキシメチル)-9-メチル-9,12-エポキシ-1H-ジインドロ [1,2,3-fg:321k1]ピロロ [3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、11-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-14,19-ジオキサ-5,7,26-トリアザ-テトラシクロ[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]ヘプタコサ-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-デカエン、3-[(3R,4R)-4-メチル-3-[メチル(7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル、(3R)-3-シクロペンチル-3-[4-(7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル、N-(シアノメチル)-4-[2-(4-モルフォリノアニリノ)ピリミジン-4-イル]ベンズアミド、2-[1-エチルスルホニル-3-[4-(7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル]アセトニトリル、およびN-tert-ブチル-3-{5-メチル-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イルアミノ}-ベンゼンスルホンアミドからなる群より選択される、本発明1044の方法。

[本発明1046]

剤がウイルスの前に患者に投与される、本発明1045の方法。

[本発明1047]

剤がウイルスの後に患者に投与される、本発明1045の方法。