

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7013387号

(P7013387)

(45)発行日 令和4年1月31日(2022.1.31)

(24)登録日 令和4年1月21日(2022.1.21)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4406(2006.01)

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 39/395

M

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 14 (全80頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-559736(P2018-559736)

(86)(22)出願日 平成29年5月11日(2017.5.11)

(65)公表番号 特表2019-519498(P2019-519498

A)

(43)公表日 令和1年7月11日(2019.7.11)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/032218

(87)国際公開番号 WO2017/197153

(87)国際公開日 平成29年11月16日(2017.11.16)

審査請求日 令和2年5月8日(2020.5.8)

(31)優先権主張番号 62/436,361

(32)優先日 平成28年12月19日(2016.12.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/335,044

(32)優先日 平成28年5月11日(2016.5.11)

最終頁に続く

(73)特許権者 512123949

フヤ バイオサイエンス インターナシヨ

ナル エルエルシー

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9

2 1 3 0、サン ディエゴ市、ハイ ブラ

フ ドライブ 1 2 5 3 1、 1 3 8 号

(74)代理人 100097456

弁理士 石川 徹

(72)発明者 レイド ビー・ ビッソンネッテ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2

0 0 9 カールスバッド プラザ デ ラス

フロレス 2 2 0 6

(72)発明者 アラン ローランド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2

1 3 1 サン ディエゴ エデノアクス ス

最終頁に続く

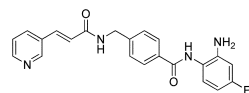
(54)【発明の名称】 H D A C 阻害剤と P D - 1 阻害剤との組み合わせ療法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び P D - 1 阻害剤を含む薬学的組成物であって、該式 I の化合物が、下記である、前記薬学的組成物：

## 【化 1】



。

## 【請求項 2】

前記式 I の化合物が、約 5 m g を超える量で、又は約 5 m g ~ 約 5 0 m g の量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3】

前記 P D - 1 阻害剤が、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片 ( S c F v )、もしくはその断片もしくはバリエーション； A M P - 2 2 4 ；抗体；モノクローナル抗体；ヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、もしくはキメラヒト化抗体、又はニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、 R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4 としても知られている)、 P D R 0 0 1、 S H R - 1 2 1 0、もしくは M E D I 0 6 8 0 である、請求項 1 に記載の薬

学的組成物。

【請求項 4】

前記 P D - 1 阻害剤が、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g の量；約 0 . 5 m g / k g ~ 約 5 m g / k g の量；又は、約 1 m g / k g、約 2 m g / k g、約 3 m g / k g、もしくは約 5 m g / k g の量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記薬学的組成物が、がん患者への投与に好適である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を含む、キット。

10

【請求項 7】

前記式 I の化合物及び前記 P D - 1 阻害剤が、前記キット中の個々の容器に供給され；

前記式 I の化合物及び前記 P D - 1 阻害剤が、異なる製剤を含み；

前記式 I の化合物が、経口投与用に製剤化され；

前記 P D - 1 阻害剤が、非経口投与、静脈内（ I V ）投与用に製剤化され；

前記キットが、少なくとも 1 つの投与デバイスをさらに含み；

ここで、前記キット中の構成要素が、滅菌されている、請求項 6 に記載のキット。

【請求項 8】

前記がんが、扁平上皮癌、非扁平上皮癌、非小細胞肺癌（ N S C L C ）、小細胞肺癌、メラノーマ、肝細胞癌、腎細胞癌、卵巣癌、頭頸部癌、尿路上皮癌、乳癌、前立腺癌、膠芽細胞腫、結腸直腸癌、膵臓癌、リンパ腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、もしくは悪性末梢鞘腫瘍（ M P N S T ）；非小細胞肺癌（ N S C L C ）、肝細胞癌、メラノーマ、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、もしくは結腸直腸癌であるか；又は

20

前記がんが、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ N H L ）、ホジキンリンパ腫、リードステルベルグ病、多発性骨髄腫（ M M ）、急性骨髄性白血病（ A M L ）、慢性骨髄性白血病（ C M L ）、急性リンパ性白血病（ A L L ）、又は慢性リンパ性白血病（ C L L ）である、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記がん患者が、非小細胞肺癌（ N S C L C ）、肝細胞癌、メラノーマ、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、又は結腸直腸癌に対して治療未経験である、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 10】

前記薬学的組成物が、

前記化合物を前記 P D - 1 阻害剤と組み合わせて、一次治療として前記がん患者に投与するように；又は

前記化合物を前記 P D - 1 阻害剤と組み合わせて、二次、三次、四次、五次、又は六次治療として前記がん患者に投与するように；又は

前記化合物を前記 P D - 1 阻害剤と組み合わせて、少なくとも 1 つの抗癌治療による治療後に前記がん患者に投与するように使用され；

ここで、該抗癌治療が、化学療法、放射線療法、外科手術、標的療法、免疫療法、又はこれらの組み合わせであり、かつ

40

前記がんが、少なくとも 1 つの抗癌剤に耐性があり；又は

前記化合物及び前記 P D - 1 阻害剤が、同時に又は連続的に投与される、請求項 1 ~ 5、8 及び 9 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記化合物が、1 週間に 2 ~ 3 回投与される；又は

前記化合物が、毎日投与される；又は

前記 P D - 1 阻害剤及び前記化合物が、投与レジメンの 1 日目に併用投与される、請求項 1 ~ 5 及び 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

50

前記薬学的組成物が、前記化合物を前記 P D - 1 阻害剤と組み合わせて、レジメンとして前記患者に投与するように使用され；

ここで、該レジメンが、疾患の進行又は許容不可能な毒性まで繰り返されるか；又は

該レジメンが、連続投与期間の間に少なくとも 1 日の休止期間を含むか；又は

前記化合物が、該レジメンにおいて 1 週間に 2 ～ 3 回投与され、かつ前記 P D - 1 阻害剤が、2 ～ 3 週間毎に投与されるか；又は

前記化合物が、前記レジメンにおいて 2 1 日間 1 日 1 回投与され、かつ前記 P D - 1 阻害剤が、2 ～ 3 週間毎に投与される、請求項 1 1 に記載の薬学的組成物。

#### 【請求項 1 3】

前記がんの治療が、

前記患者の前記がんの転移を阻害する；

前記患者の腫瘍又は腫瘍負荷を減少させる；

前記患者における前記がんの既存の転移を阻害する；

前記患者の前記がんの疾患の進行までの時間を延長する；

前記患者の生存を延長させる；又は

前記患者の無増悪生存期間を増加させる、請求項 1 ～ 5 及び 8 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

#### 【請求項 1 4】

前記薬学的組成物が、

( i ) それを必要とする患者において骨髓由来サブレッサー細胞 ( M D S C ) のレベルを低下させる；

( i i ) それを必要とする患者において調節性 T 細胞 ( T r e g 細胞 ) のレベルを低下させる；

( i i i ) がん患者におけるインビボでのナチュラルキラー ( N K ) の活性又は細胞傷害性 T 細胞活性を増強する；又は

( i v ) がん患者における抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性を増強するためものであり；  
かつ

該薬学的組成物が、前記化合物を P D - 1 阻害剤と組み合わせて該患者に投与するように使用される、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本発明は、2 0 1 6 年 5 月 1 1 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 3 3 5 , 0 4 4 号および 2 0 1 6 年 1 2 月 1 9 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 4 3 6 , 3 6 1 号の優先権を主張するものであり、これらは、全ての表、図、および特許請求の範囲を含めて、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、H D A C i および P D - 1 阻害剤の組み合わせ、ならびにがんの治療におけるこのような組み合わせの使用に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0 0 0 3】

発明の背景

がんは、世界的に罹患率および死亡率の重要な原因である。多くの異なるがん型の治療基準が長年にわたって大幅に改善されているが、現行の治療基準は、がんの治療を改善するための有効な治療の必要性を依然として満たしていない。細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 ( C T L A - 4 )、ならびにプログラム細胞死受容体 - 1 ( P D - 1 ) およびそのリガンド P D - L 1 を標的とする免疫腫瘍剤の臨床使用は、多くのがん型の治療における治療基準にわたって改善をもたらしている。これらのチェックポイント阻害剤は、この

10

20

30

40

50

ようなある特定のがんにおいて改善された臨床応答を生成しているが、持続的な臨床応答は、約 10 ~ 45 % の患者においてのみ起こる。さらに、かなりの数の腫瘍は、耐性であるか、または不応性になる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (HDA Ci) などのエピジェネティック修飾因子は、いくつかの血液悪性腫瘍の治療に成功しているが、固形腫瘍に対する活性を示す前臨床データにもかかわらず、この結果は単独療法として臨床には移行していない。したがって、当該技術分野において、例えば、がんの治療のための組み合わせ療法を含む、新しい療法が必要とされている。本明細書に提供されるものは、当該技術分野におけるこれらおよび他の問題に対する解決策である。

#### 【発明の概要】

#### 【0004】

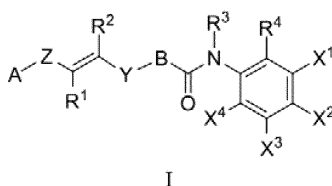
#### 概要

本明細書において、とりわけ、HDA Ci 阻害剤 (HDA Ci) および PD - 1 阻害剤を含む組み合わせが提供される。この組み合わせには、式 I の化合物および PD - 1 阻害剤が含まれる。場合によっては、PD - 1 阻害剤は、PD - 1 抗体である。

#### 【0005】

第 1 の態様では、治療有効量の PD - 1 阻害剤および治療有効量の式 I の化合物を含む組み合わせであり、

#### 【化 1】



。A は、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、フェニル、および複素環基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換される、フェニルまたは複素環基である。B は、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、およびフェニルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換される、フェニルである。Y は、直鎖である -CO- を含む部分であり、環 B の重心 (W<sub>1</sub>) と、環 A の重心 (W<sub>2</sub>) と、当該部分 Y における水素結合受容体としての酸素原子 (W<sub>3</sub>) との間の距離は、それぞれ、W<sub>1</sub> - W<sub>2</sub> = 約 6 . 0 、 W<sub>1</sub> - W<sub>3</sub> = 約 3 . 0 ~ 約 6 . 0 、 および W<sub>2</sub> - W<sub>3</sub> = 約 4 . 0 ~ 約 8 . 0

である。Z は、結合または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキレン、-O-、-S-、-NH-、-CO-、-CS-、-SO-、または -SO<sub>2</sub>- である。R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルである。R<sup>3</sup> は、水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルである。R<sup>4</sup> は、水素または -NH<sub>2</sub> である。X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> のうちの 1 つは、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキルオキシ、またはハロゲンまたは C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルで任意に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシカルボニルであるが、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> の他のものは、独立して、水素であるが、ただし、R<sup>4</sup> が水素である場合に、X<sup>1</sup>

、 $X^2$ 、 $X^3$ 、または $X^4$ のうちの1つは、 $-NH_2$ 、アミノアルキル基、またはアルキルアミノ基である。

【0006】

一実施形態において、式Iの化合物は、N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-4-[[[(2E)-1-オキソ-3-(3-ピリジニル)-2-プロペン-1-イル]アミノ]メチル]ベンズアミド(本明細書ではHBI-8000と称する)またはチダミドである。

【0007】

別の実施形態において、PD-1阻害剤は、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片(ScFv)、またはそのバリエーションである。

10

【0008】

さらに別の実施形態において、PD-1阻害剤は、抗体である。

【0009】

さらに別の実施形態において、PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810(SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMEDI0680から選択される。

【0010】

別の態様では、本明細書に記載される組み合わせと、薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む薬学的組成物がある。

20

【0011】

さらに別の態様では、本明細書に記載される組み合わせまたは薬学的組成物を含むキットがある。

【0012】

さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせまたは薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与することによってがんを治療するための方法がある。

【0013】

一実施形態において、本方法に含まれる組み合わせは、式Iの化合物およびPD-1抗体を含む。PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810(SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMEDI0680であり得る。

30

【0014】

さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせまたは薬学的組成物を投与することによって、骨髓由来サプレッサー細胞(MDSC)のレベルの軽減を必要とする患者におけるそのレベルを軽減させるための方法がある。

【0015】

さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせまたは薬学的組成物を投与することによって、調節性T細胞(Treg細胞)のレベルの軽減を必要とする患者におけるそのレベルを軽減させるための方法がある。

【0016】

別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせまたは薬学的組成物を投与することによって、がん患者におけるインビボでのナチュラルキラー(NK)の活性または細胞傷害性T細胞活性を増強するための方法がある。

40

【0017】

別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせまたは薬学的組成物を投与することによって、がん患者における抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性を増強するための方法である。

【0018】

さらに別の態様では、治療を必要とし、そのがんがPD-L1阻害剤でこれまでに治療されたことがある対象に投与される、治療有効量のヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDA

50

C 阻害剤) および P D - 1 の組み合わせを使用して、疾患、障害を治療する、または例えばがんなどの疾患および障害の症状を緩和もしくは排除するための方法がある。

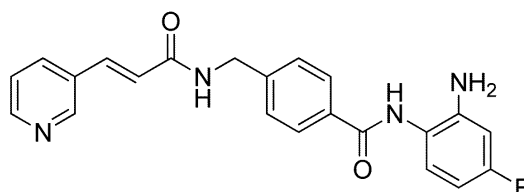
【 0 0 1 9 】

他の態様では、本明細書に開示される方法は、対象における原発性腫瘍の転移を低減または防止する。

【 0 0 2 0 】

本明細書に記載される方法は、治療有効量の、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤および P D - 1 阻害剤の組み合わせを投与することを含む。この実施形態の一態様では、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、1 つ以上の式 I の化合物である。この実施形態のいくつかの態様では、式 I の化合物は、以下の構造を有する：

【 化 2 】



【 0 0 2 1 】

さらに別の態様では、式 I の化合物は、N - ( 2 - アミノ - 4 - フルオロフェニル ) - 4 - [ [ [ ( 2 E ) - 1 - オキソ - 3 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - プロペン - 1 - イル ] アミノ ] メチル ] ベンズアミドである。いくつかの態様では、式 I の化合物は、約 5 m g を超える量または約 5 ~ 5 0 m g の量で投与される。

【 0 0 2 2 】

いくつかの態様では、P D 1 阻害剤は、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片 ( S c F v )、またはそのバリエーションである。いくつかの態様では、P D - 1 阻害剤は、A M P - 2 4、またはモノクローナル抗体などの抗体、例えば、ニボルマブ、ペンプロリズマブ、ピジリズマブ、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4 としても知られている)、P D R 0 0 1、S H R - 1 2 1 0、または M E D I 0 6 8 0 などのヒト抗体またはヒト化抗体を含む。いくつかの態様では、P D - 1 抗体は、約 1 m g / k g、2 m g / k g、3 m g / k g、または 5 m g / k g の量で投与される。

【 0 0 2 3 】

いくつかの態様では、治療されるがんは、前立腺、皮膚、卵巣癌；心臓、胎盤、骨格筋、および肺を含む非リンパ様実質性臓器の癌；乳癌；マンツル細胞リンパ腫、非ホジキン B 細胞リンパ腫、P T C L、腺腫、扁平上皮癌、喉頭癌、唾液腺癌、胸腺腫、および胸腺癌などの種々のリンパ腫を含む頭頸部癌；白血病；網膜の癌；食道の癌；多発性骨髄腫；メラノーマ；結腸直腸癌；肺癌；子宮頸癌；子宮内膜癌；胆嚢癌；肝臓癌；甲状腺濾胞癌；胃癌；非小細胞肺癌；神経膠腫；尿路上皮癌；膀胱癌；前立腺癌；腎細胞癌；浸潤性腺管癌；ならびに多形性膠芽腫のうちの 1 つ以上である。

【 0 0 2 4 】

さらに他の態様では、H D A C 阻害剤と P D - 1 阻害剤の組み合わせを使用して転移を低減または予防するための方法であって、その組み合わせを、原発性腫瘍の治療より前に、同時に、その後、またはそれらの組み合わせが投与される。原発性腫瘍の治療には、放射線、外科手術、化学療法、免疫療法、標的療法、ホルモン療法、幹細胞移植、凍結療法、レーザー療法、および精密医療のうちの 1 つ以上が含まれ得る。原発性腫瘍には、乳房、肺、膀胱、皮膚、腸、結腸、腎臓、卵巣、脾臓、前立腺、脳、胃、甲状腺、頭頸部、胃食道管、結合組織または他の非上皮組織、リンパ球、または子宮のがんが含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、原発性腫瘍は、トリプルネガティブであり得る進行性転移性乳癌である乳癌である。いくつかの態様では、H D A C i を単

10

20

30

40

50

独で使用して、その組み合わせを用いて治療する前に腫瘍を一定期間プライミングする。プライミングの期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、1週間超、2週間、2週間超、3週間、または3週間超であり得る。プライミングのいくつかの態様では、H D A C i は、その組み合わせを用いた治療の前に、2週間毎にまたは3週間毎に投与される。

#### 【0025】

さらなる態様では、本明細書の開示は、( i ) 原発性腫瘍の転移を減少させるための使用；( i i ) がんの再発を予防または遅延すること；( i i i ) 疾患または腫瘍のない生存時間を延長すること；( i v ) 全生存期間を延長すること；( v ) 治療の頻度を減少させること；( v i ) がんの1つ以上の症状を軽減すること、および( v i i ) 腫瘍負荷を減少させることのためのキットを含む。このキットには、H D A C i および P D - 1 阻害剤が含まれる。キットのいくつかの態様では、H D A C i および P D - 1 阻害剤は、別々の製剤を含む。いくつかの態様では、P D - 1 阻害剤および H D A C i は、異なる容器にある。キットには、投与のための使用説明書ならびに / または試薬および医療デバイスが含まれ得る。

10

#### 【0026】

別の態様では、本明細書の開示は、H D A C i および P D - 1 阻害剤の組み合わせを用いて原発性癌を有する対象を治療するための方法を提供し、その結果、以下のうちの1つ以上が生じる：( i ) 腫瘍転移を低減または遅らせる；( i i ) がんの再発を予防または遅延させる；( i i i ) 疾患または腫瘍のない生存時間を延長する；( i v ) 全生存期間を増加させる；( v ) 治療の頻度を減少させる；( v i ) がんの1つ以上の症状または上記の組み合わせを緩和する；ならびに( v i i ) 腫瘍負荷を減少させる。この方法のいくつかの実施形態において、患者は、P D - L 1 チェックポイント阻害剤でこれまでに治療されたことがある。

20

#### 【0027】

本明細書に開示される方法のいくつかの態様では、減少した転移は、副腎、脳、および / または脊髄、骨、肺、肝臓、および / または胸膜、胃腸管、腹膜、筋肉、リンパ節、および皮膚のうちの1つ以上の転移である。

#### 【0028】

本明細書に開示される方法のさらに他の態様では、転移を減少または予防するための方法であり、この組み合わせで治療される対象の原発性腫瘍または二次腫瘍が、乳房、肺、膀胱、皮膚、腸、結腸、腎臓、卵巣、脾臓、前立腺、肝臓、脳、胃、甲状腺、頭頸部、胃食道管、骨髄、リンパ球、結合組織または他の非上皮組織、および子宮のがんである。この方法のいくつかの態様では、がんは、トリプルネガティブの乳癌である。

30

#### 【0029】

本方法のいくつかの態様では、本方法は、対象への E - セレクチン阻害剤、またはプレリキサホル、または E - セレクチン阻害剤とプレリキサホルの組み合わせによる治療をさらに含む。本方法のいくつかの態様では、E - セレクチン阻害剤および / またはプレリキサホルは、H D A C i および P D - 1 の組み合わせより前に、同時に、またはその後に、またはその前に、同時に、もしくはその後の組み合わせで投与される。

40

#### 【0030】

本方法のいくつかの態様では、治療は、 $\alpha$  インテグリン阻害剤、またはエタラシズマブ、インテツムマブ、もしくはアビツズマブを含む群からの抗体、または  $\alpha$  インテグリン阻害剤と、エタラシズマブ、エタラシズマブ、インテツムマブ、もしくはアビツズマブを含む群からの抗体との組み合わせで対象を治療することをさらに含む。この実施形態の他の態様では、治療は、対象をマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤で治療することをさらに含み、当該マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤は、H D A C i および P D - 1 阻害剤より前に、同時に、またはその後に、またはその前に、同時に、もしくはその後の組み合わせで投与される。

#### 【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 3 1 】

【図 1】本明細書の実施例 1 に記載される研究に記載される研究における全ての群における時間（日数、x 軸）に対する腫瘍体積の中央値（ $\text{mm}^3$ 、y 軸）を示す。

【 0 0 3 2 】

【図 2】本明細書の実施例 1 に記載される研究における  $50 \text{ mg / kg}$  の化合物（HBI-8000）で処置したマウスにおける時間（日数、x 軸）に対する腫瘍体積の中央値（ $\text{mm}^3$ 、y 軸）としての群の腫瘍増殖を示す。

【 0 0 3 3 】

【図 3】は、本明細書の実施例 1 に記載される研究において試験した全ての群についての生存率（カプランマイヤー）を示す。

10

【 0 0 3 4 】

【図 4】本明細書の実施例 1 に記載される研究において  $50 \text{ mg / kg}$  の化合物（HBI-8000）で処置したマウスの生存率（カプランマイヤー）を示す。

【 0 0 3 5 】

【図 5】本明細書の実施例 2 に記載される研究における全ての群に時間（日数、x 軸）に対する腫瘍体積の中央値（ $\text{mm}^3$ 、y 軸）としての群の腫瘍増殖を示す。

【 0 0 3 6 】

【図 6】本明細書の実施例 2 に記載される研究において試験した全ての群についての生存率（カプランマイヤー）を示す。

【 0 0 3 7 】

20

【図 7】本明細書の実施例 2 における各動物に対するエンドポイントを研究するまでの個々の時間を示す。

【 0 0 3 8 】

【図 8】本明細書の実施例 3 に記載される研究における生存率（カプランマイヤー）を示す。

【 0 0 3 9 】

【図 9】本明細書の実施例 3 における各動物に対するエンドポイントを研究するまでの個々の時間を示す。

【 0 0 4 0 】

【図 10】本明細書の実施例 4 に記載される研究のための転移性肺病巣の数を示す。

30

【 0 0 4 1 】

【図 11】全ての研究群における中央値腫瘍体積曲線を示す。

【発明を実行するための形態】

【 0 0 4 2 】

#### 詳細な説明

##### 定義

全ての特許、出願、公開された出願、および他の刊行物は、その全体が参照により組み込まれる。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載される化学構造および式は、化学技術において知られている化学原子価の標準規則に従って構築される。描写された構造とその構造に与えられた名前との間に相違がある場合、描写された構造はより重視されるべきである。構造または構造の一部の立体化学が、示された構造または図示された構造の一部に示されていない場合、示された構造は、その可能な立体異性体の全てを包含するものとして解釈されるべきである。

40

【 0 0 4 3 】

本明細書に記載されたものと類似または等価な任意の方法、デバイス、および材料は、本発明の実施において使用することができる。以下の定義は、本明細書において頻繁に使用される特定の用語の理解を容易にするために提供され、本開示の範囲を限定するものではない。本明細書の用語の定義が複数ある場合は、特に断りのない限り、このセクションの定義が優先される。本明細書で使用される見出しは、組織的な目的のみのためであり、本

50



明細書に記載される発明を決して限定するものではない。

【0044】

「PD-1阻害剤」という用語は、ヒトPD-1（例えば、マウス）のバリエーション、アイソフォーム、種相同体、およびPD-1を有する少なくとも1つの共通エピトープを有する類似体を含む、PD-1（例えば、プログラム細胞死1リガンド；PD-1（CD279）；GI：145559515）の活性または発現を低下させ、阻害し、遮断し、無効にする、または妨害する部分（例えば、化合物、核酸、ポリペプチド、抗体）を指す。PD-1阻害剤は、例えば、化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ScFv）、ならびにその断片またはバリエーションなどの分子および巨大分子を含む。したがって、本明細書で使用されるPD-1阻害剤は、PD-1の活性または発現を拮抗する任意の部分（例えば、50%の阻害剤濃度（最大阻害剤濃度の半分またはIC<sub>50</sub>）によって測定することができる。PD-1阻害剤は、本明細書に記載される例示的な化合物および組成物を含む。PD-1抗体は、本明細書に記載されるモノクローナルまたはポリクローナル抗体であるPD-1阻害剤を指す。

10

【0045】

「ニボルマブ」、「ペンブロリズマブ」、「ビジリズマブ」、「AMP-224」、「REGN2810」、「PDR001」、「SHR-1210」、「SAR-439684」、および「MED10680」という用語は、当該技術分野で理解されているように、それらの単純かつ通常の意味に従って使用される。

20

【0046】

「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語は、本明細書では互換的に使用され、少なくとも2個以上のアミノ酸を含む任意の分子を指す。

【0047】

「有効量」という用語は、記載された目的を達成する、またはそうでなければそれが投与される効果に達するのに十分である治療剤（例えば、本明細書に記載される組み合わせまたは本明細書に記載される抗癌剤などの別の活性薬剤）の量を指す。有効量は、所与の疾患、障害、もしくは病態および/またはそれに関連する症状の進行、発生、再発、重症度および/または持続時間を低減および/または改善するのに十分であり得るか、またはポリペプチド（例えば、PD-1）の活性のレベルを低下させるのに十分であり得る。有効量は、「治療有効量」であり得、例えば、所与の疾患、障害、もしくは病態の進歩または進行の軽減または改善、所与の疾患、障害、もしくは病態の再発、発症、もしくは発病の軽減または改善などの治療的利益を提供する、および/または別の治療法の予防的もしくは治療的効果（複数可）を改善または増強するために十分な量を指す。本明細書に記載される組成物の治療有効量は、別の治療剤の治療効果を高めることができる。

30

【0048】

「レジメン」という用語は、疾患、障害、または病態を治療するための1つ以上の治療剤（例えば、本明細書に記載される組み合わせまたは本明細書に記載される抗癌剤などの別の活性薬剤）の投与を投与するおよびタイミングを決めるプロトコルを指す。レジメンは、当該技術分野で知られているように、有効な投与期間および休止期間を含み得る。有効な投与期間には、本明細書に記載される組み合わせおよび組成物の投与ならびにそのような組み合わせおよび組成物の有効性の持続時間が含まれる。本明細書に記載されるレジメンの休止期間には、化合物が積極的に投与されない期間が含まれ、場合によっては、そのような化合物の有効性が最小限であり得る期間も含まれる。本明細書に記載されるレジメンにおける有効な投与と休薬の組み合わせは、本明細書に記載される組み合わせおよび組成物の投与の効力および/または持続時間を増加させることができる。

40

【0049】

「療法（therapies）」および「療法（therapy）」という用語は、疾患、障害、もしくは病態、またはその1つ以上の症状の予防、治療、管理、および/または改善に使用することができる任意のプロトコル（複数可）、方法（複数可）、および/ま

50

たは薬剤（複数可）を指す。場合によっては、この用語は、本明細書に記載される抗癌剤などの他の活性剤を指す。「療法」および「療法」という用語は、抗ウイルス療法、抗細菌療法、抗真菌療法、抗癌療法、生物学的療法、支持療法、および／あるいは当業者、例えば医師などの医学の専門家に知られている疾患、障害、もしくは病態、またはその１つ以上の症状の治療、管理、予防、または改善に有用な他の療法を指す。

【 0 0 5 0 】

「患者」または「対象」という用語は、ヒト、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、類人猿、ヤギ、ヒツジ、ウシ、またはシカなどの哺乳動物を指す。一般に、本明細書に記載される患者はヒトである。

【 0 0 5 1 】

「阻害」、「阻害する」、「阻害している」という用語は、ポリペプチドの活性もしくは発現の低下、または疾患、障害、もしくは病態、またはそれらの症状の軽減もしくは改善を指す。ここで使用されるような阻害は、刺激を部分的または完全に遮断し、活性化を減少、防止、または遅延させるか、またはタンパク質もしくは酵素の活性を不活性化、脱感作、または下方制御することを含み得る。

【 0 0 5 2 】

本明細書に記載される抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナルであり得、異種、同種、もしくは同系の形態およびそれらの修飾されたバージョン（例えば、ヒト化またはキメラ）を含み得る。「抗体」とは、特定の分子抗原に結合することができ、２つの同一のポリペプチド鎖の対で構成され、免疫グロブリンクラスのポリペプチド内のＢ細胞のポリペプチド産物を意味することを意図しており、各対は、１つの重鎖（約 50 ~ 70 kDa）および１つの軽鎖（約 25 kDa）を有し、各鎖の各アミノ末端部分は、約 100 ~ 約 130 個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含み、各鎖の各カルボキシ末端部分は、定常領域を含む（Borrebäck (ed.) (1995) *Antibody Engineering*, Second Edition, Oxford University Press., Kuby (1997) *Immunology*, Third Edition, W. H. Freeman and Company, New York を参照されたい）。本明細書に記載される抗体によって結合することができる特定の分子抗原には、PD-1 およびそのエピトープが含まれる。

【 0 0 5 3 】

「モノクローナル抗体（複数可）」という用語は、抗原の特定のエピトープと免疫反応することができる１つの種の抗原結合部位を含む抗体分子の集団を指し、「ポリクローナル抗体（複数可）」という用語は、特定の抗原と相互作用することができる複数の種の抗原結合部位を含む抗体分子の集団を指す。モノクローナル抗体は、典型的には、それが免疫反応する特定の抗原に対して単一の結合親和性を示す。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ法（例えば、Kohler and Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975)、Hongo et al., *Hybridoma*, 14(3):253-260 (1995)、Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed., 1988)、Hammerling et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981))、組換えDNA法（例えば、米国特許第 4,816,567 号を参照）、ファージディスプレイ技術（例えば、Clackson et al., *Nature*, 352:624-628 (1991)、Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992)、Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004)、Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004)、Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004)、および Lee et al., *J. Immunol. Meth*

10

20

30

40

50

ods 284(1-2):119-132(2004)を参照、ならびにヒト免疫グロブリン遺伝子座の一部もしくは全部またはヒト免疫グロブリン配列をコードする遺伝子を有する動物においてヒトまたはヒト様抗体を産生するための技術(例えば、WO1998/24893、WO1996/34096、WO1996/33735、WO1991/10741、Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551(1993)、Jakobovits et al., Nature 362:255-258(1993)、Bruggemann et al., Year in Immunol. 7:33(1993)、米国特許第5,545,807号、同第5,545,806号、同第5,569,825号、同第5,625,126号、同第5,633,425号、および同第5,661,016号、Marks et al., Bio/Technology 10:779-783(1992)、Lonberg et al., Nature 368:856-859(1994)、Morrison, Nature 368:812-813(1994)、Fishwild et al., Nature Biotechnol. 14:845-851(1996)、Neuberger, Nature Biotechnol. 14:826(1996)、および Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93(1995)を含む、様々な技術によって作製され得る。

#### 【0054】

本明細書中のモノクローナル抗体はまた、重鎖および/または軽鎖の一部が、特定の種に由来する抗体または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同性である「キメラ」抗体(免疫グロブリン)も含むが、鎖(複数可)の残りは、別の種に由来する抗体または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列、およびそのような抗体の断片(それらが所望の生物学的活性を示す限り)に対応する配列と同一または相同性である(米国特許第4,816,567号、Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, pp. 6851-6855(1984))。「ヒト化抗体(複数可)」は、本明細書に記載されるキメラ抗体のサブセットとして考えられ得る。

#### 【0055】

「ヒト」という用語は、抗体またはその機能的断片(例えば、「ヒト化抗体(複数可)」)に関して使用される場合、ヒト生殖細胞系免疫グロブリンに対応するヒト可変領域またはその一部分を有する抗体またはその機能的断片を指す。このようなヒト生殖系列免疫グロブリン配列は、Kabat et al.(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242に記載されている。本発明の文脈におけるヒト抗体は、本明細書に記載されるPD-1またはそのバリエーションに結合する抗体を含み得る。

#### 【0056】

場合によっては、ヒト抗体は、ヒトによって産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体であり、および/または本明細書に開示されるヒト抗体を作製するための技術のいずれかを用いて作製されている。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーを含む当該技術分野で既知の様々な技術を用いて産生され得る。Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381(1991)、Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581(1991)。Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77(1985)、Boemer et al., J. Immunol., 147(1):86-95(1991)に記載される方法もまた、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である。van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 2:368-74(2001)も参照されたい。ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答してそ

のような抗体を産生するように修飾されているが、内因性遺伝子座が無効化されているトランスジェニック動物、例えば免疫化されたゼノマウスに抗原を投与することにより調製することができる（例えば、XENOMOUSE技術に関しては、米国特許第6,075,181号および同第6,150,584号を参照されたい）。ヒトB細胞ハイブリドーマ技術によって生成されたヒト抗体に関しては、例えば、Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) も参照されたい。

#### 【0057】

「ヒト化抗体」は、ヒト細胞によって作製され得る抗体により密接に類似するように改変された可変または可変および定常領域を有する非ヒト細胞によって作製された抗体を指す。例えば、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に見出されるアミノ酸を組み込むように非ヒト抗体アミノ酸配列を改変することによって。本発明のヒト化抗体は、例えば、CDR中に、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされていないアミノ酸残基（例えば、インピトロでのランダムもしくは部位特異的突然変異誘発またはインピボでの体細胞突然変異によって導入された変異）を含むことができる。ヒト化抗体はまた、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列上に移植された抗体を含むことができる。

#### 【0058】

非ヒト（例えばネズミ）抗体のヒト化形態は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含む抗体である。一実施形態において、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域からの残基が、所望の特異性、親和性、および/または能力を有する、マウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域からの残基によって置換されているヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク（「FR」）残基は、対応する非ヒト残基によって置換されている。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体に見出されない残基を含み得る。これらの改変は、結合親和性などの抗体性能をさらに改良するために行うことができる。一般に、ヒト化抗体は、実質的に全ての少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインを含み、超可変ループの全てまたは実質的にすべてが非ヒト免疫グロブリン配列のものに対応し、FR領域は、ヒトの免疫グロブリン配列のものであるが、FR領域は、抗体の性能、例えば結合親和性、異性化、免疫原性などを改善する1つ以上の個々のFR残基置換を含むことができる。FRにおけるこれらのアミノ酸置換の数は、典型的にはH鎖では6以下、L鎖では3以下である。ヒト化抗体は、任意に、ヒト免疫グロブリンであり得る免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部を含むこともできる。例示的な方法およびヒト化抗体には、Jones et al., Nature 321:522-525 (1986)、Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)、およびPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)、Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998)、Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995)、Burle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994)、ならびに米国特許第6,982,321号および同第7,087,409号によって記載されるものが含まれる。

#### 【0059】

「機能的断片」という用語は、抗体に関して使用される場合、その断片が由来する抗体として結合活性の一部または全てを保持する重鎖または軽鎖ポリペプチドを含む抗体の一部を指す。そのような機能的断片は、例えば、Fd、Fv、Fab、F(ab')、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab')<sub>2</sub>、一本鎖Fv (ScFv)、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、およびミニボディを含むことができる。他の機能的断片は、例えば、そのような機能的断片が結合活性を保持する限り、重鎖または軽鎖ポリペプチド、可変領域ポリペプチド、またはCDRポリペプチドもしくはその一部を含むことができる。そのような抗体結

10

20

30

40

50

合断片は、例えば、Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989)、Myers (ed.), *Molec. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference*, New York: VCH Publisher, Inc., Huston et al., *Cell Biophysics*, 22: 189 - 224 (1993)、Pluckthun and Skerra, *Meth. Enzymol.*, 178: 497 - 515 (1989)、および Day, E. D., *Advanced Immunochimistry*, Second Ed., Wiley-Liss, Inc., New York, NY (1990). *Antibody Engineering*, Second Edition, Oxford University Press, 1995に見出され記載され得る。

10

#### 【0060】

「重鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、約50～70 kDaのポリペプチド鎖を指し、アミノ末端部分は、約120～130個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域および定常領域を含むカルボキシ末端部分を含む。定常領域は、重鎖定常領域のアミノ酸配列に基づいて、アルファ( )、デルタ( )、イプシロン( )、ガンマ( )、およびミュー(μ)領域と称される、5つの異なる種類のうちの1つであり得る。異なる重鎖はサイズが異なる： 、 、および は約450個のアミノ酸を含むが、μおよびは約550個のアミノ酸を含む。軽鎖と組み合わせる場合、これらの異なる種類の重鎖は、5つの公知のクラスの抗体、IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMを生じ、それぞれ、4つのサブクラスのIgG、すなわち、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を含む。重鎖は、ヒト重鎖であり得る。

20

#### 【0061】

「軽鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、約25 kDaのポリペプチド鎖を指し、アミノ末端部分は約100～約110個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域、および定常領域を含むカルボキシ末端部分を含む。軽鎖のおおよその長さは、211～217アミノ酸である。定常ドメインのアミノ酸配列に基づくラムダ( )のカッパ( )と称される2つの異なる種類がある。軽鎖アミノ酸配列は、当該分野で公知である。軽鎖は、ヒト軽鎖であり得る。

30

#### 【0062】

「可変ドメイン」または「可変領域」という用語は、軽鎖または重鎖のアミノ末端に一般に位置し、重鎖では約120～130アミノ酸、軽鎖では約100～110アミノ酸の長さを有する、抗体の軽鎖または重鎖の一部を指し、それぞれの特定の抗体のその特定の抗原に対する結合および特異性に使用される。可変ドメインは、異なる抗体間で配列が大きく異なっているが、配列の可変性はCDRに集中しているが、可変ドメイン中の可変が少ない部分はフレームワーク領域(FR)と呼ばれる。軽鎖および重鎖のCDRは、抗体と抗原との相互作用に主に関与する。本明細書で使用されるアミノ酸位置の番号付けは、Kabat et al. (1991) *Sequences of proteins of immunological interest*のように、EUインデックスに従う。(米国保健福祉省、Washington, D. C.) 第5版の改訂。可変領域は、ヒト可変領域であり得る。

40

#### 【0063】

CDRは、免疫グロブリン(Igまたは抗体)VH - シートフレームワークの非フレームワーク領域内の3つの超可変領域(H1、H2、またはH3)のうちの1つ、または抗体VL - シートフレームワークの非フレームワーク領域内の3つの超可変領域(L1、L2、またはL3)のうちの1つを指す。したがって、CDRは、フレームワーク領域配列内に点在する可変領域配列である。CDR領域は当業者に公知であり、例えば、Kabatが、抗体可変(V)ドメイン内の最も超可変性の領域であると定義している(Kabat et al., *J. Biol. Chem.* 252: 6609 - 6616 (1977))、

50

Kabat, Adv. Prot. Chem. 32: 1-75 (1978))。CDR領域配列はまた、保存されたシートフレームワークの一部ではなく、したがって異なる立体配座に適合することができる残基としてChothiaによって構造的に定義されている(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987))。両方の用語は、当該分野において十分に認識されている。カノニカル抗体可変ドメイン内のCDRの位置は、多数の構造の比較によって決定されている(Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273: 927-948 (1997)、Morea et al., Methods 20: 267-279 (2000))。超可変領域内の残基の数は異なる抗体で変化するので、カノニカル可変ドメイン番号付けスキームにおいて残基番号の隣にa、b、cなどでカノニカル位置に対する追加の残基が通常付番される(Al-Lazikani et al., 上記参照 (1997))。そのような命名法は、当業者には同様に公知である。

#### 【0064】

例えば、Kabat (超可変性)、Chothia (構造的)、またはMacCallum (J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))の名称のいずれに従って定義されたCDRを、以下の表1に示す。

#### 【0065】

表1: CDRの定義

【表1】

		Kabat <sup>1</sup>	Chothia <sup>2</sup>	MacCallum <sup>3</sup>	ループの場所
V <sub>H</sub>	CDR 1	31-35	26-32	30-35	B鎖とC鎖を連結する
V <sub>H</sub>	CDR 2	50-65	53-55	47-58	C'鎖とC''鎖を連結する
V <sub>H</sub>	CDR 3	95-102	96-101	93-101	F鎖とG鎖を連結する
V <sub>L</sub>	CDR 1	24-34	26-32	30-36	B鎖とC鎖を連結する
V <sub>L</sub>	CDR 2	50-56	50-52	46-55	C'鎖とC''鎖を連結する
V <sub>L</sub>	CDR 3	89-97	91-96	89-96	F鎖とG鎖を連結する

<sup>1</sup> 残基番号付けは、上記のKabatらの命名法に従う

<sup>2</sup> 残基番号付けは、上記のChothiaらの命名法に従う

#### 【0066】

「がん」という用語は、調節されていない細胞増殖を特徴とする哺乳動物における任意の生理学的状態を指す。本明細書に記載されるがんは、固形腫瘍および血液学的(血液)がんを含む。「血液学的癌」は、任意の血液由来癌を指し、例えば、骨髄腫、リンパ腫、および白血病を含む。「固形腫瘍」または「腫瘍」は、悪性または良性のいずれかの病変および新生細胞の増殖および増殖、ならびに異常な組織増殖をもたらす全ての前癌性および癌性の細胞および組織を指す。本明細書で使用される「新生物」は、異常な組織増殖をもたらす悪性または良性のいずれかの形態の調節不全または調節されていない細胞増殖を指す。

#### 【0067】

「治療している」または「治療」という用語は、軽減；寛解；症状を減少させる、もしくは患者がより耐容可能な傷害、病変、もしくは病態を生じさせること；変性もしくは衰退の速度を遅延させること；衰弱させることなく最終点を変性させること；または患者の身体的もしくは精神的健康を改善させることなどのような客観的または主観的パラメータを含む、疾患、病変または病態の進行、重症度、および/または持続時間の成功または改善

の任意の指標を指す。

【 0 0 6 8 】

「増強する」という用語は、投与または接触前のタンパク質または細胞と比較して、本明細書に記載される組み合わせの投与またはそれとの接触後のタンパク質または細胞の機能または活性の増加または改善を指す。

【 0 0 6 9 】

「投与している」という用語は、経口、粘膜、局所、座薬、静脈内、非経口、腹腔内、筋肉内、病巣内、くも膜下腔内、鼻腔内、または皮下投与などの経路によって、本明細書に記載される組み合わせまたは組成物を対象に送達する行為を指す。非経口投与には、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、および頭蓋内投与が含まれる。投与は、一般に、疾患、障害、もしくは病態、またはその症状の発症後に起こるが、場合によっては、疾患、障害、もしくは病態、またはその症状（例えば、そのような疾患、障害、もしくは病態を起こす傾向がある患者に対する投与）の前に起こり得る。

【 0 0 7 0 】

「共投与」という用語は、2種以上の薬剤（例えば、本明細書に記載される組み合わせおよび本明細書に記載される抗癌剤などの別の活性薬剤）の投与を指す。共投与のタイミングは、投与される組み合わせおよび組成物の一部に依存し、1つ以上の追加の治療、例えば化学療法、ホルモン療法、放射線療法、または免疫療法などの癌療法の投与と同時に、直前または直後の投与を含み得る。本発明の化合物は、患者に単独で投与することもできるし、同時投与することもできる。共投与は、化合物を個別にまたは（1種を超える化合物または薬剤を）組み合わせると同時にまたは連続して投与することを含むことを意味する。したがって、調製物は、所望される場合、（例えば、代謝分解を減少させるために）他の活性物質と組み合わせることもできる。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載される特定のキナーゼを発現する細胞に関連する疾患を治療するのに有用であることが知られている他の活性薬剤、または単独では有効ではあり得ないが、活性剤の有効性の一因となり得る補助剤と、互いに組み合わせ使用することができる。

【 0 0 7 1 】

「抗癌剤」という用語は、その通常の意味に従って使用され、抗新生物特性または細胞の増殖または増殖を阻害する能力を有する組成物を指す。実施形態において、抗癌剤は化学療法剤である。実施形態において、抗癌剤は、がんを治療する方法において有用性を有する本明細書において特定される薬剤である。実施形態において、抗癌剤は、がんを治療するために、米国以外の国のFDAまたは同様の規制当局によって承認された薬剤である。

【 0 0 7 2 】

「化学療法剤」または「化学療法剤」という用語は、その通常の意味に従って使用され、抗新生物特性または細胞の増殖または増殖を阻害する能力を有する化学組成物または化合物を指す。「化学療法」は、本明細書に記載される化学療法剤または抗癌剤の投与を含む療法またはレジメンを指す。

【 0 0 7 3 】

「ハロ」、「ハロゲン」、および「ハロゲン化物」という用語は、- F、- Cl、- Br、および- Iを指す。

【 0 0 7 4 】

それ自体で、または別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、特に明記しない限り、不飽和をもたない直鎖（すなわち、非分枝鎖）または分岐鎖炭素鎖（または炭素）、またはこれらの組み合わせを指し、モノ-、ジ-、および多価ラジカルを含み得る。本明細書で定義されるアルキルは、その炭素原子の数によって示すことができる（すなわち、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>は1~10個の炭素を意味する）。本明細書においてアルキルは、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>の長さを含むことができる。「ペルフルオロアルキル」は、アルキル鎖中の全ての水素がフルオロで置換されているアルキルを指す。

【 0 0 7 5 】

「アルコキシ」という用語は、酸素リンカー（-O-）を介して分子の残りに結合したアルキル基（例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル）を指す。例示的なアルコキシ基には、式-O R（式中、Rは分枝鎖または直鎖アルキルである）を有する基が含まれる。「ペルフルオロアルコキシ」部分は、アルキル鎖中の全ての水素がフルオロで置換されているアルコキシを指す。

【0076】

「アミノアルキル」という用語は、1個以上の水素原子がアミノ基で置換されているアルキル基（例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル）を指す。

【0077】

「アルキルアミノ」という用語は、窒素リンカー（-NR-）を介して分子の残りに結合したアルキル基（例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル）を指す。例示的なアルキルアミノ基には、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-イソプロピルアミノなどが含まれる。

【0078】

「アシル」という用語は、式：-C(O)R（式中、Rは、置換または非置換のアルキル、ハロアルキル、またはアミノ基である）を有する部分を指す。「アシルアミノ」という用語は、結合したアミノ基を有するアシル部分を指し、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノなどの部分を含む。

【0079】

「アルキチオ（alkythio）」という用語は、硫黄リンカー（-S-）を介して分子の残りに結合したアルキル基（例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル）を指す。例示的なアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどが挙げられる。

【0080】

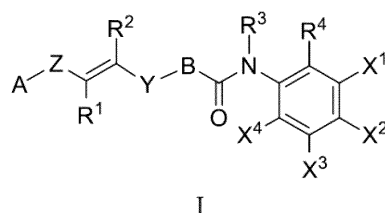
「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、飽和または不飽和であり、1個以上のヘテロ原子（例えば、N、O、またはS）を含む安定した3～15員の単環式基を指す。例示的な複素環としては、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、オキセタニル、アゼチジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

組成物

【0081】

本明細書において、例えば、がんを含む様々な疾患、障害、およびそれらの症状を治療するのに有用な組み合わせ（例えば、併用療法および組成物）が提供される。本明細書に記載される組み合わせは、以下に記載されるような、式IのベンズアミドHDA C阻害剤およびPD-1阻害剤を含む。一態様では、治療有効量のPD-1阻害剤および治療有効量の式Iの化合物を含む組み合わせがあり、

【化3】



式中、

Aは、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコシカルボニ



ル、フェニル、および複素環式基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換される、フェニルまたは複素環式基であり、

B は、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、およびフェニルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換される、フェニルであり、

Y は、直鎖である -CO- を含む部分であり、環 B の重心 (W<sub>1</sub>) と、環 A の重心 (W<sub>2</sub>) と、当該部分 Y における水素結合受容体としての酸素原子 (W<sub>3</sub>) との間の距離は、それぞれ、W<sub>1</sub> - W<sub>2</sub> = 約 6.0、W<sub>1</sub> - W<sub>3</sub> = 約 3.0 ~ 約 6.0、および W<sub>2</sub> - W<sub>3</sub> = 約 4.0 ~ 約 8.0 であり、

Z は、結合または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン、-O-、-S-、-NH-、-CO-、-CS-、-SO-、または -SO<sub>2</sub>- であり、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>3</sup> は、水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>4</sup> は、水素または -NH<sub>2</sub> であり、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> または X<sup>4</sup> のうちの 1 つは、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキルオキシ、またはハロゲンもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルで任意に置換される C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニルであるが、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> の他のものは、独立して、水素であり、

ただし、R<sup>4</sup> が水素である場合、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> の 1 つは、-NH<sub>2</sub>、アミノアルキル基、またはアルキルアミノ基である。

#### 【0082】

場合によっては、A は、フェニルであるか、またはハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、フェニル、または複素環式基で任意に置換されるフェニルである。A は、-N-、-S-、または -O- 部分を含む複素環式基 (例えば、5 ~ 10 員の複素環式基) であり得る。場合によっては、A は、例えば、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピペリジニル、ジアジニル、テトラゾリル、トリアジニル、テトラジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、アゾカニル、またはアゾチニルなどの 1 個、2 個、3 個、4 個、またはそれ以上の窒素ヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員の N - 複素環部分である。A は、飽和または不飽和 5 ~ 10 員 N - 複素環部分であり得る。場合によっては、A は、6 員の N - ヘテロ環式部分、例えば、ピリジンである。

#### 【0083】

ある特定の実施形態において、B はフェニルである。B は、例えば、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルなどの小さな部分で任意に置換されたフェニルであり得る。いくつかの実施形態において、B は、ハロゲンで置換されたフェニルである。他の実施形態において、B は、電子供与基 (EDG) で置換されている。さらに他の実施形態において、B は、電子求引基 (EWG) で置換されたフェニルである。さらに別の実施形態において、B は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルで置換されたフェニルである。B は、メチル、エチル、またはプロピルで置換されたフェニルであり得る。B は、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシで置換されたフェニルであり得る。

## 【 0 0 8 4 】

場合によっては、Yは $-C(O)NH-CH_2-$ である。ある特定の実施形態において、Zは結合である。Zは、メチレン、エチレン、またはプロピレン部分であり得る。いくつかの実施形態において、Zは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ である。

## 【 0 0 8 5 】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、場合によっては、両方とも水素である。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はともに、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり得、例えばR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はともに、メチル、エチル、またはプロピルであり得る。場合によっては、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>の一方が水素である場合、他方はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル（例えば、メチル）である。R<sup>3</sup>は、水素であり得る。他の実施形態において、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である。

10

## 【 0 0 8 6 】

R<sup>4</sup>は、 $-NH_2$ であり得る。場合によっては、R<sup>4</sup>は $-NH_2$ であり、式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、またはX<sup>4</sup>のうちの1つはハロゲンである。R<sup>4</sup>が $-NH_2$ である場合、X<sup>2</sup>またはX<sup>3</sup>はハロゲンであり得る。一実施形態において、R<sup>4</sup>は $-NH_2$ であり、X<sup>2</sup>はハロゲンである。このような場合、X<sup>2</sup>は、 $-F$ であり得る。

## 【 0 0 8 7 】

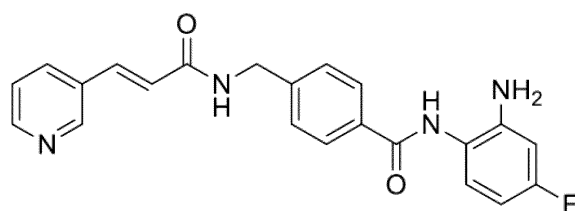
別の実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は水素であり、式中、Zは結合であり、R<sup>4</sup>は $-NH_2$ であり、Yは $-C(O)NH-CH_2-$ である。このような実施形態において、Aは、上記の複素環式部分であり得、Bは、フェニルであり得る。X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、またはX<sup>4</sup>は、ハロゲン（例えば、 $-F$ ）または $-NH_2$ であり得る。

20

## 【 0 0 8 8 】

式Iの化合物は、米国特許第7,244,751号および同第7,550,490号に実質的に記載されている化合物であり得、その両方は、全ての目的のためにそれらの全体が本明細書に組み込まれる。一実施形態において、式Iの化合物は、N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-4-[[[(2E)-1-オキソ-3-(3-ピリジニル)-2-プロペン-1-イル]アミノ]メチル]ベンズアミドである。別の実施形態において、式Iの化合物は、以下に示す式Iaを有する。

## 【化4】



Ia

30

## 【 0 0 8 9 】

本明細書に記載される式Iの化合物には、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な立体異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、ジアステレオマー、水和物、共結晶、およびそれらの多形が含まれる。

40

## 【 0 0 9 0 】

場合によっては、この組み合わせは、約1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、80mg、85mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、または200mgを超える量で存在する式I（例えば、Ia）の化合物を含む。この組み合わせは、約1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、または10mgを超える量で存在する式Iの化合物を含み得る。ある特定の例において、式Iの化合物は、約5mgまたは約10mgを超える量で存在する。この組み合わせは、約1mg～約10mg、1mg～約25mg、1mg～約

50

50 mg、5 mg ~ 約 10 mg、5 mg ~ 約 25 mg、5 mg ~ 約 50 mg、10 mg ~ 約 25 mg、10 mg ~ 約 50 mg、50 mg ~ 約 100 mg、または 100 mg ~ 約 200 mg を超える量で存在する式 I の化合物を含み得る。

【0091】

この組み合わせは、少なくとも約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、または 200 mg の量で存在する化合物を含み得る。この組み合わせは、少なくとも約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、または 10 mg の量で存在する式 I の化合物を含み得る。場合によっては、式 I の化合物は、少なくとも約 5 mg または約 10 mg の量で存在する。この組み合わせは、少なくとも約 1 mg ~ 約 10 mg、1 mg ~ 約 25 mg、1 mg ~ 約 50 mg、5 mg ~ 約 10 mg、5 mg ~ 約 25 mg、5 mg ~ 約 50 mg、10 mg ~ 約 25 mg、10 mg ~ 約 50 mg、50 mg ~ 約 100 mg、または 100 mg ~ 約 200 mg の量で存在する式 I の化合物を含み得る。

10

【0092】

この組み合わせは、約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、または 200 mg の量で存在する化合物を含み得る。この組み合わせは、約 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、または 10 mg の量で存在する式 I の化合物を含み得る。場合によっては、式 I の化合物は、約 5 mg または約 10 mg の量で存在する。この組み合わせは、約 1 mg ~ 約 10 mg、1 mg ~ 約 25 mg、1 mg ~ 約 50 mg、5 mg ~ 約 10 mg、5 mg ~ 約 25 mg、5 mg ~ 約 50 mg、10 mg ~ 約 25 mg、10 mg ~ 約 50 mg、50 mg ~ 約 100 mg、または 100 mg ~ 約 200 mg の量で存在する式 I の化合物を含み得る。

20

【0093】

式 I の化合物は、患者の体重（すなわち、mg / kg）に関して本明細書に記載される組み合わせで存在し得る。場合によっては、式 I の化合物は、約 0.0001 mg / kg ~ 約 200 mg / kg、0.001 mg / kg ~ 約 200 mg / kg、0.01 mg / kg ~ 約 200 mg / kg、0.01 mg / kg ~ 約 150 mg / kg、0.01 mg / kg ~ 約 100 mg / kg、0.01 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、0.01 mg / kg ~ 約 25 mg / kg、0.01 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、または 0.01 mg / kg ~ 約 5 mg / kg、0.05 mg / kg ~ 約 200 mg / kg、0.05 mg / kg ~ 約 150 mg / kg、0.05 mg / kg ~ 約 100 mg / kg、0.05 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、0.05 mg / kg ~ 約 25 mg / kg、0.05 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、または 0.05 mg / kg ~ 約 5 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 200 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 150 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 100 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 25 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、または 0.5 mg / kg ~ 約 5 mg / kg に相当する量で存在する。他の例において、式 I の化合物は、約 1 mg / kg ~ 約 200 mg / kg、1 mg / kg ~ 約 150 mg / kg、1 mg / kg ~ 約 100 mg / kg、1 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、1 mg / kg ~ 約 25 mg / kg、1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、または 1 mg / kg ~ 約 5 mg / kg に相当する量で存在する。

30

40

【0094】

本明細書に記載される組み合わせにおいて有用な PD - 1 阻害剤には、PD - 1 の活性または発現を阻害し、遮断し、無効にする、または妨害することができる任意の分子が含まれる。特に、PD - 1 阻害剤は、小分子化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチドイ、二重特異性抗体、ミニボディ、一本鎖可変断片（ScFv）、またはその機能断片もしくはバリエーションであり得る。一例では、PD - 1 阻害剤は、小分子化合物（例えば、約

50

1000Da未満の分子量を有する化合物)である。他の例では、本明細書に記載される組み合わせにおける有用なPD-1阻害剤には、核酸およびポリペプチドが含まれる。PD-1阻害剤は、米国特許出願公開第2014/0294898号に例示されているようなポリペプチド(例えば、大環状ポリペプチド)であり得、これは、その全体が全ての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。一例では、PD-1阻害剤は、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、ScFv、またはその機能的断片である。一例では、PD-1阻害剤は、AMP-224(GSK)である。

【0095】

AMP-224は、PD-1リガンドプログラム細胞死リガンド2(PD-L2)の細胞外ドメインおよびヒトIgGのFc領域を含む組換え融合タンパク質である。ある特定の

10

【0096】

別の例では、PD-1阻害剤は、PD-1抗体である。PD-1抗体は、モノクローナルまたはポリクローナル抗体であり得る。ある特定の実施形態において、PD-1抗体は、モノクローナル抗体である。

【0097】

PD-1抗体には、例えば、ヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはキメラヒト化抗体などの本明細書に例示されているものを含むが、これらに限定されない、全ての既知のタイプの抗体およびその機能的断片が含まれる。

20

【0098】

一実施形態において、PD-1抗体は、ヒト抗体である。別の実施形態において、PD-1抗体は、マウス抗体である。さらに別の実施形態において、PD-1抗体は、キメラ抗体である。さらに別の実施形態において、PD-1抗体は、ヒト化抗体である。さらに別の実施形態において、PD-1抗体は、キメラヒト化抗体である。PD-1抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体であり得る。PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810、PDR001、またはMED10680であり得る。いくつかの実施形態において、2つ以上のPD-1抗体は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせて投与される。

30

【0099】

PD-1抗体は、ニボルマブであり得る。ニボルマブ(OPDIVOとして市販されている)は、免疫賦活活性を有するPD-1に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも拘束されることなく、ニボルマブは、その同族リガンドによるPD-1に結合し、PD-1の活性化を阻害し、T細胞の活性化および腫瘍細胞または病原体に対する細胞性免疫応答を生じる。

【0100】

PD-1抗体は、ペンブロリズマブであり得る。ペンブロリズマブ(KEYTRUDAとして市販されているMK-3475)は、潜在的な免疫増強活性を有するヒト細胞表面受容体PD-1に対するヒト化モノクローナルIgG4抗体である。いかなる特定の理論にも拘束されることなく、ペンブロリズマブは、活性化T細胞の表面上に発現する阻害性シグナル伝達受容体であるPD-1に結合し、その同族リガンドによるPD-1への結合および活性化を阻害する。結合および活性の遮断は、腫瘍細胞に対するT細胞媒介免疫応答の活性化をもたらす。

40

【0101】

PD-1抗体は、ピジリズマブであり得る。ピジリズマブ(CT-011)は、免疫調節および抗腫瘍活性を有するヒトPD-1に対するヒト化モノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも拘束されることなく、ピジリズマブは、受容体PD-1とそのリガンドとの相互作用を遮断し、リンパ球、主にエフェクター/メモリT細胞におけるアポトー

50

シス過程の減弱およびNK細胞の抗腫瘍活性の増強をもたらす。

【0102】

PD-1抗体は、REGN2810であり得る。REGN2810は、潜在的な免疫チェックポイント阻害および抗新生物活性を有するPD-1に対するヒトモノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも拘束されることなく、REGN2810は、PD-1に結合し、その同族リガンドへの結合を阻害し、その下流のシグナル伝達経路の活性化を妨げる。これは、細胞傷害性T細胞の活性化を介して免疫機能を回復させることができる。

【0103】

PD-1抗体は、PDR001であり得る。PDR001は、免疫チェックポイント阻害および抗新生物活性を有するPD-1に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも拘束されることなく、PDR001は、活性化T細胞上に発現するPD-1に結合し、その同族リガンドとの相互作用を遮断する。リガンド結合の阻害は、PD-1媒介シグナル伝達を妨げ、T細胞活性化および腫瘍細胞に対するT細胞媒介性免疫応答の誘導をもたらす。

10

【0104】

PD-1抗体は、MEDI0680であり得る。MEDI0680(AMP-514)は、潜在的な免疫調節活性および抗新生物活性を有するPD-1に対するモノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも拘束されることなく、MEDI0680は、PD-1およびその下流シグナル伝達経路の活性化を阻害するようである。この阻害は、T細胞およびPD-1を過剰発現する腫瘍細胞に対する細胞媒介性免疫応答の活性化を介して免疫機能を回復させることができる。

20

【0105】

PD-1抗体は、任意の抗体アイソタイプであり得る。アイソタイプという用語は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラスを指す。所与の抗体または機能性断片の重鎖は、その抗体または機能的断片のクラスを決定する：IgM、IgG、IgA、IgDまたはIgE。各クラスは、または軽鎖のいずれかを有し得る。サブクラスという用語は、サブクラスを識別する重鎖のアミノ酸配列のわずかな違いを指す。ヒトには、IgA(サブクラスIgA1およびIgA2)の2つのサブクラスがあり、IgGの4つのサブクラス(サブクラスIgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4)が存在する。そのようなクラスおよびサブクラスは、当業者に公知である。

30

【0106】

有用なPD-1抗体は、PD-1の活性を阻害するのに十分な強度でPD-1に結合する。本明細書で使用する結合は、複合体を形成する分子間の相互作用を指す。相互作用は、例えば、水素結合、イオン結合、疎水性相互作用、および/またはファンデルワールス相互作用を含む非共有相互作用であり得る。複合体は、共有結合または非共有結合、相互作用または力によって一緒に保持された2つ以上の分子の結合も含むことができる。抗体またはその機能的断片の結合は、例えば酵素結合免疫吸着アッセイまたは当業者に公知の多くの方法のいずれか1つを用いて検出することができる。

【0107】

PD-1抗体または機能性断片上の単一の抗原結合部位とPD-1などの標的分子の単一エピトープとの間の非共有結合相互作用全体の強度は、抗体またはそのエピトープにおける機能性断片の親和性である。一価抗原に対する抗体またはその機能的断片の会合( $k_1$ )対解離( $k_{-1}$ )の比( $k_1/k_{-1}$ )は、親和性の尺度である会合定数Kである。Kの値は、抗体または機能的断片および抗原の異なる複合体について異なり、 $k_1$ および $k_{-1}$ の両方に依存する。本発明の抗体または機能性断片の会合定数Kは、本明細書で提供される任意の方法または当業者に公知の任意の他の方法を用いて決定することができる。

40

【0108】

1つの結合部位における親和性は、抗体または機能的断片と抗原との間の相互作用の真の強度を必ずしも反映しない。複数の反復抗原決定基を含む複雑な抗原が複数の結合部位を含む抗体と接触すると、このような抗体または機能的断片の1つの部位での抗原との相互

50

作用は、第2の部位での反応の可能性が高まるであろう。多価抗体と抗原との間のそのような複数の相互作用の強度は、結合活性 (a v i d i t y) と呼ばれる。抗体または機能的断片の結合活性は、その個々の結合部位の親和性よりも、その結合能力のより良い尺度であり得る。例えば、高親和性は、I g G よりも低い親和性を有し得る五量体 I g M 抗体で時々見られるような低親和性を補うことができるが、その多価から生じる I g M の高い結合活性は、抗原に効果的に結合することを可能にする。

#### 【0109】

PD-1 抗体またはその機能的断片の特異性は、1つの抗原 (例えば、PD-1 の単一エピトープ) と反応する個々の抗体またはその機能的断片の能力を指す。抗体または機能的断片は、それが抗原の一次、二次、もしくは三次構造または抗原の異性体形態における差異を識別できる場合に特異的であると考えられ得る。

10

#### 【0110】

PD-1 抗体は、それを必要とする患者の体重に関する尺度としての量で存在することができる。例えば、PD-1 抗体は、約 0.1 mg / kg ~ 約 30 mg / kg、0.1 mg / kg ~ 約 25 mg / kg、0.1 mg / kg ~ 約 20 mg / kg、0.1 mg / kg ~ 約 15 mg / kg、0.1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、0.1 mg / kg ~ 約 7.5 mg / kg、0.1 mg / kg ~ 約 5 mg / kg、0.1 mg / kg ~ 約 2.5 mg / kg、または約 0.1 mg / kg ~ 約 1 mg / kg の量で存在することができる。PD-1 抗体は、約 0.5 mg / kg ~ 約 30 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 25 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 20 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 15 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 7.5 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 5 mg / kg、0.5 mg / kg ~ 約 2.5 mg / kg、または約 0.5 mg / kg ~ 約 1 mg / kg の量で存在することができる。PD-1 抗体は、約 0.5 mg / kg ~ 約 5 mg / kg または約 0.1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg の量で存在することができる。PD-1 抗体は、約 0.5 mg / kg ~ 約 15 mg / kg または約 0.1 mg / kg ~ 約 20 mg / kg の量で存在することができる。

20

#### 【0111】

さらに他の実施形態において、PD-1 抗体は、約 0.1 mg / kg、0.5 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kg、または 30 mg / kg の量で存在することができる。PD-1 抗体は、約 1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、または 5 mg / kg の量で存在することができる。

30

#### 【0112】

PD-1 抗体は、約 1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、80 mg、90 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg、1500 mg、1600 mg、1700 mg、1800 mg、1900 mg、または 2000 mg の量で組み合わせで存在することができる。PD-1 抗体は、約 1 mg ~ 約 10 mg、10 mg ~ 約 20 mg、25 mg ~ 約 50 mg、30 mg ~ 約 60 mg、40 mg ~ 約 50 mg、50 mg ~ 約 100 mg、75 mg ~ 約 150 mg、100 mg ~ 約 200 mg、200 mg ~ 約 500 mg、500 mg ~ 約 1000 mg、約 1000 mg ~ 約 1200 mg、1000 mg ~ 約 1500 mg、1200 mg ~ 約 1500 mg、または 1500 mg ~ 約 2000 mg の量で組み合わせで存在することができる。

40

#### 【0113】

PD-1 抗体は、約 0.1 mg / mL、0.5 mg / mL、1 mg / mL、2 mg / mL、3 mg / mL、4 mg / mL、5 mg / mL、6 mg / mL、7 mg / mL、8 mg / mL、9 mg / mL、10 mg / mL、15 mg / mL、20 mg / mL、25 mg / mL、30 mg / mL、40 mg / mL、50 mg / mL、60 mg / mL、70 mg / mL

50

L、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、150 mg/mL、200 mg/mL、250 mg/mL、300 mg/mL、400 mg/mL、または500 mg/mLの量で組み合わせで存在することができる。一実施形態において、PD-1抗体は、約1 mg/mL～約10 mg/mL、5 mg/mL～約10 mg/mL、5 mg/mL～約15 mg/mL、10 mg/mL～約25 mg/mL、20 mg/mL～約30 mg/mL、25 mg/mL～約50 mg/mL、または50 mg/mL～約100 mg/mLの量で組み合わせで存在することができる。

【0114】

場合によっては、PD-1抗体の治療有効量は、PD-1抗体が提供される添付文書に提供される量として決定される。添付文書という用語は、米国以外の国のFDAまたは同様の規制当局によって承認された医薬品の市販パッケージに慣習的に含まれている指示書を指し、これには、例えば、使用法、用量、投与、禁忌、および/またはそのような医薬品の使用に関する警告が含まれる。

10

【0115】

本明細書に記載される式Iの化合物は、PD-1阻害剤の量と相乗作用のある量で提供することができる。相乗作用という用語は、本明細書に記載される組み合わせ（例えば、本明細書に記載される抗癌剤などの別の活性剤との同時投与を含む、式Iの化合物とPD-1阻害剤の化合物）またはそれぞれの個々の治療法もしくはレジメンの相加効果よりも効果的である本明細書に記載されているようなレジメンの組み合わせを指す。

【0116】

20

本明細書に記載される組み合わせの相乗効果は、組み合わせの構成要素の1つ以上（例えば、式Iの化合物またはPD-1阻害剤）のより低い用量の使用を可能にすることができる。相乗効果は、投与された治療剤（例えば、式Iの化合物またはPD-1阻害剤）のうちの少なくとも1つを、本明細書に記載される疾患、障害、または病態を有する対象にあまり頻繁に投与することが不可能である。そのようなより低い投薬量および減少した投与頻度は、治療の有効性を軽減させることなく、対象への治療剤（例えば、式Iの化合物またはPD-1阻害剤）のうちの少なくとも1つの投与に関連する毒性を軽減させることができる。本明細書に記載される相乗効果は、任意の療法の使用に関連する有害なまたは望ましくない副作用を回避または軽減する。

【0117】

30

薬学的組成物

本明細書に記載される組み合わせは、経口、粘膜（例えば、鼻、吸入、肺、舌下、膣、頬、または直腸）、非経口（例えば、皮下、静脈内、ボラス注射、筋肉内、または動脈内）、局所（例えば、点眼剤または他の眼科用調製物）、患者への経皮または経皮投与が含まれるが、これらに限定されない、患者への本明細書に記載される任意の経路による投与に好適な薬学的組成物として提供され得る。

【0118】

剤形の例には、錠剤；カプレット；カプセル（例えば、ゼラチンカプセル）；カシェ；ロゼンジ；座薬；粉剤；ゲル；患者への非経口投与に好適な液体剤形；および患者への非経口投与に好適な液体剤形を提供するために再構成され得る滅菌固体（例えば、結晶または非晶質固体）が含まれる。

40

【0119】

本明細書に記載される薬学的組成物および剤形は、典型的には、1つ以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、薬学分野の当業者に公知である。特定の賦形剤が薬学的組成物または剤形への組み込みに好適であるかどうかは、例えば、患者への意図された投与経路などの様々な要因に依存する。本明細書に記載される薬学的組成物は、活性成分が特定の製剤において分解することができる速度を低下させることができる安定剤、潤滑剤、緩衝剤、および崩壊剤のような他の薬剤を含むことができる。

【0120】

本明細書に記載される薬学的組成物は、場合によっては、本明細書で提供される量で、本

50

明細書に記載された組み合わせにあるもの以外の追加の活性剤（例えば、本明細書に記載されるものなどの抗癌剤）を含むことができる。

【0121】

一実施形態において、式 I の化合物は、錠剤またはカプセル剤などの経口剤形で提供される。別の実施形態において、式 I の化合物は、非経口投与に好適な液体中に再懸濁することができる粉末（例えば、凍結乾燥粉末）として供給される。

【0122】

本明細書に記載される PD - 1 阻害剤は、患者への投与に都合がよい、または患者への投与を容易にする形態で提供することができる。例えば、PD - 1 阻害剤が本明細書に記載される PD - 1 抗体である場合、PD - 1 阻害剤は、非経口投与のためのすぐに使用できる溶液として製剤化され得る。他の例において、例えば PD - 1 抗体を含む PD - 1 阻害剤は、非経口投与に好適な液体中に再懸濁することができる粉末（例えば、凍結乾燥粉末）として製剤化され得る。一実施形態において、この組み合わせは、静脈内投与用に製剤化された PD - 1 抗体を含む。さらに別の実施形態において、この組み合わせは、経口剤形（例えば、錠剤またはカプセル剤）として製剤化された式 I の化合物と、静脈内投与用に製剤化された PD - 1 阻害剤と、を含む。

10

【0123】

本明細書に記載される組み合わせは、それらの制御されていない対応物によって達成される薬物療法よりも薬物療法を改善することを目標とする制御放出医薬品として提供することができる。制御放出製剤は、薬物の活性を延長し、投薬頻度を減少させ、対象のコンプライアンスを増加させることができる。加えて、制御放出製剤を使用して、作用の開始時間または薬物の血中濃度などの他の特性に影響を与え、したがって副作用（例えば有害作用）の発生に影響を及ぼすことができる。

20

【0124】

キット

本明細書に記載される組み合わせおよび薬学的組成物は、キットの一部として提供することができる。そのようなキットは、例えば、患者のコンプライアンスを改善するか、または組み合わせを投与するための正確性または調製の容易性を改善することができる。キットは、式 I の化合物を含み、ここで、化合物は、本明細書に記載される製剤中に供給される。このキットはまた、本明細書に記載される PD - 1 阻害剤も含む。このキットには、AMP - 224 が含まれ得る。いくつかの実施形態において、キットは、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、またはMEDI0680などの本明細書に記載される PD - 1 抗体を含む。キットは、本明細書に記載されるがん患者などの、それを必要とする患者への組み合わせの投与に有用な添付文書または他の情報（例えば、処方情報）を含むことができる。

30

【0125】

本発明のキットは、同一または異なる製剤を有する本明細書に記載される組み合わせ（例えば、式 I の化合物および PD - 1 抗体）を含むことができる。キット中の本明細書に記載される組み合わせの各構成要素は、別個の個々の容器で供給することができる。代替的または追加的に、本明細書に記載される組み合わせの構成要素は、単一の容器に供給され得る。このような場合、容器は、例えば、IV バッグ、アンプル、またはシリンジなどの、それを必要とする患者に投与するための準備ができていない容器であり得る。一実施形態において、キット中の式 I の化合物は、経口投与（例えば、錠剤、カプセル、またはサシェ）のために製剤化される。PD - 1 阻害剤は、例えば粉末（例えば、凍結乾燥粉末）として、または非経口投与用の溶液として供給することができる。場合によっては、PD - 1 阻害剤は、例えば、静脈内投与による非経口投与のために製剤化された本明細書に記載される PD - 1 抗体である。

40

【0126】

本明細書に記載されるキットの内容物は、滅菌形態で提供することができる。キットおよ

50



びその内容物は、必要とする対象に投与するための準備が整った形態で提供することができる。このような場合、キットの組み合わせの構成要素は、製剤として、および任意に、投与がユーザによるさらなる措置をほとんど必要としないように投与デバイス中に供給される。キットが投与デバイスを含む場合、そのようなデバイスには、注射器、ポンプ、バッグ、カップ、吸入器、点滴器、パッチ、クリーム、または注入器などであるが、これらに限定されない、本明細書に記載される投与経路については、当業者であれば既知であり、理解されるデバイスを含む。

#### 【 0 1 2 7 】

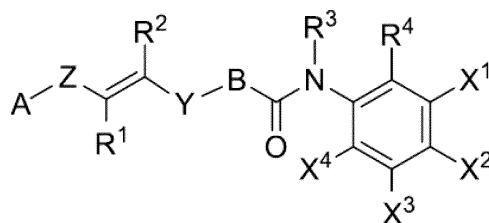
##### 方法

本明細書に記載される組み合わせ、薬学的組成物、およびキットは、疾患、障害の治療、または例えばがんなどの疾患および障害の症状の緩和または除去に有用である。本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される組み合わせおよび薬学的組成物の投与に関するものであり、そのような組み合わせおよび薬学的組成物は、本明細書に記載されるキットの形態で提供することができることを理解されたい。治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを、それを必要とする患者に投与することによって、がんを治療する方法が本明細書に提供される。また、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを、それを必要とする患者に投与することによって、がんを管理する方法も本明細書に提供される。

#### 【 0 1 2 8 】

本明細書に記載される方法において有用な組み合わせは、式 I の化合物を含み、

#### 【 化 5 】



I

式中、

A は、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、フェニル、および複素環式基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換される、フェニルまたは複素環基であり、

B は、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、およびフェニルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換される、フェニルであり、

Y は、直鎖である -CO- を含む部分であり、環 B の重心 (W<sub>1</sub>) と、環 A の重心 (W<sub>2</sub>) と、当該部分 Y における水素結合受容体としての酸素原子 (W<sub>3</sub>) との間の距離は、それぞれ、W<sub>1</sub> - W<sub>2</sub> = 約 6.0、W<sub>1</sub> - W<sub>3</sub> = 約 3.0 ~ 約 6.0、および W<sub>2</sub> - W<sub>3</sub> = 約 4.0 ~ 約 8.0 であり、

Z は、結合または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキレン、-O-、-S-、-NH-、-CO-、-CS-、-SO-、または -SO<sub>2</sub>- であり、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり、

R<sup>3</sup> は、水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり、

R<sup>4</sup> は、水素または -NH<sub>2</sub> であり、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> または X<sup>4</sup> のうちの 1 つは、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキルオキシ、またはハロゲンもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルで任意に置換される C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシカルボニルであるが、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> の他のものは、独立して、水素であり、

ただし、R<sup>4</sup> が水素である場合、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> の 1 つは、-NH<sub>2</sub>、アミノアルキル基、またはアルキルアミノ基である。

10

#### 【0129】

本明細書に記載される方法において有用な式 I の化合物には、上に実質的に記載される化合物が含まれる。場合によっては、本明細書で提供される方法においてがんを治療するために使用される式 I の化合物は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> が水素である化合物を含む。場合によっては、Y は -C(O)NH-CH<sub>2</sub>- である。場合によっては、R<sup>3</sup> は、上記の C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり得る。式 I の A は、5 ~ 10 員の複素環部分であり得る。特に、上記のように、式 I の化合物の有用な実施形態は、A が N-複素環である化合物、例えば 5 または 6 員複素環部分などを含む。A は、場合によっては、ピリジニルであり得る。

#### 【0130】

本明細書に記載される方法において有用な式 I の化合物は、R<sup>4</sup> が -NH<sub>2</sub> であり、少なくとも X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> が、-NH<sub>2</sub> またはハロゲンである、化合物であり得る。場合によっては、本明細書に記載される方法で使用するための式 I の化合物は、R<sup>4</sup> が -NH<sub>2</sub> であり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> のうちの少なくとも 1 つがハロゲン（例えば、-F）である、化合物を含む。一実施形態において、式 I の化合物は、上記の式 I a の化合物である。

20

#### 【0131】

本明細書に記載される方法で使用するための PD-1 阻害剤は、本明細書に記載される PD-1 阻害剤である。例えば、PD-1 阻害剤は、小分子化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片 (ScFv)、またはそれらの機能的断片もしくはバリエーションであり得る。一例では、PD-1 阻害剤は、AMP-224 である。他の例では、PD-1 阻害剤は、上記の PD-1 抗体であり得る。一例では、本明細書に記載される方法で使用するための PD-1 抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684 としても知られている)、PDR001、SHR-1210、または MEDI0680 である。

30

#### 【0132】

このような方法で使用するための組み合わせを構成する式 I の化合物および PD-1 阻害剤は、本明細書に記載される量で各治療剤を含み、本明細書に記載されるように投与されることが理解されるべきである。例えば、式 I の化合物は、約 5 mg ~ 約 50 mg または約 5 mg ~ 約 100 mg の量でそれを必要とする患者に投与される組み合わせで存在することができる。別の例として、PD-1 阻害剤は、例えば、約 0.1 mg/kg ~ 約 10 mg/kg または約 0.1 mg/kg ~ 約 20 mg/kg の量で存在する PD-1 抗体であり得る。これらの量は単なる例示であって、本明細書に記載される組み合わせで存在することができる各治療剤の量をいかなる方法においても制限しない。

40

#### 【0133】

また、本明細書に記載される方法で使用するための組み合わせが、上記のようなキットとして提供され得ることも理解される。このようなキットには、本明細書に記載されるような組み合わせの各構成要素、および任意に、例えば容器および上記のような投与デバイスを含む追加のキット構成要素が含まれる。

#### 【0134】

がんは、固形腫瘍であり得る。がんは、血液癌であり得る。場合によっては、がんは、扁

50

平上皮細胞癌、非扁平上皮癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、メラノーマ、肝細胞癌、腎細胞癌、卵巣癌、頭頸部癌、尿路上皮癌、乳癌、前立腺癌、膠芽細胞腫、結腸直腸癌、膵臓癌、リンパ腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、または悪性末梢鞘腫瘍（MPNST）からなる群から選択される固形腫瘍がんである。

【0135】

特定の実施形態において、がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）、肝細胞癌、メラノーマ、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、または結腸直腸癌から選択される固形腫瘍である。がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）であり得る。がんは、肝細胞癌であり得る。がんは、メラノーマであり得る。がんは、卵巣癌であり得る。がんは、乳癌であり得る。がんは、膵臓癌であり得る。がんは、腎細胞癌であり得る。がんは、結腸直腸癌であり得る。

10

【0136】

治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによってNSCLCを治療する方法が、本明細書に提供され、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによってNSCLCを治療することを含む。いくつかの実施形態において、NSCLCは、IIA期またはIIB期である。NSCLCは、IIIA期またはIIIB期のがんであり得る。NSCLCは、IV期のがんであり得る。本明細書に記載されるがんの病期分類は、当技術分野で十分に理解されているように、悪性腫瘍のがんの病期分類の表記の米国癌合同委員会TNM分類によって記載されている。当業者は、他の病期分類システムが利用可能であり、本明細書に記載される方法に適用可能であることを容易に理解するであろう。場合によっては、本方法は、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む、本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、IIIA期またはIIIB期のNSCLCを治療する方法である。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、IIIAまたはIIIB期のNSCLCを治療することを含む。さらに別の態様では、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む、本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、IV期のNSCLCを治療する方法である。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、IV期のNSCLCを治療することを含む。

20

30

【0137】

治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、肝細胞癌を治療する方法が、本明細書にさらに提供され、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、肝細胞癌を治療することを含む。いくつかの実施形態において、肝細胞癌は、II期のがんである。別の実施形態において、肝細胞癌は、IIIA期、IIIB期、またはIIIC期のがんである。さらに別の実施形態において、肝細胞癌は、IVA期またはIVB期のがんである。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、II期（例えば、IIIA、IIIB、またはIIIC期）の肝細胞癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001

40

50

、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、III期（例えば、IIIA、IIB、またはIIC期）の肝細胞癌を治療することを含む。さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、IV期（例えば、IVA期またはIVB期）の肝細胞癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、IV期（例えば、IVA期またはIVB期）の肝細胞癌を治療することを含む。

10

#### 【0138】

治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、メラノーマを治療する方法が、本明細書になおさらに提供され、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、メラノーマを治療することを含む。いくつかの実施形態において、メラノーマは、IIA、IIB、またはIIC期のがんである。別の実施形態において、メラノーマは、IIIA期、IIB期、またはIIC期のがんである。さらに別の実施形態において、メラノーマは、IV期のがんである。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、II期（例えば、IIA、IIB、またはIIC期）のメラノーマを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、III期（例えば、IIIA、IIB、またはIIC期）のメラノーマを治療することを含む。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、III期（例えば、IIIA、IIB、またはIIC期）のメラノーマを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、III期（例えば、IIIA、IIB、またはIIC期）のメラノーマを治療することを含む。さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、IV期のメラノーマを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、IV期のメラノーマを治療することを含む。

20

30

40

#### 【0139】

さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、卵巣癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、卵巣癌を治療することを含む。

50

。いくつかの実施形態において、卵巣癌は、FIGO卵巣癌の病期分類基準によって定義されるI期のがんである。卵巣癌は、IA、IB、またはIC（例えば、IC1、IC2、またはIC3）期のがんであり得る。別の実施形態において、卵巣癌は、II期のがんである。卵巣癌は、IIA期またはIIB期のがんであり得る。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、I（例えば、IA、IB、IC1、IC2、またはIC3）期の卵巣癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、I期（例えば、IA、IB、IC1、IC2、またはIC3期）の卵巣癌を治療することを含む。別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、II期（例えば、IIAまたはIIB期）の卵巣癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、II期（例えば、IIAまたはIIB期）の卵巣癌を治療することを含む。

10

#### 【0140】

20

治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、乳癌を治療する方法もまた、本明細書に提供され、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、乳癌を治療することを含む。乳癌は、HER2陰性乳癌であり得る。乳癌は、HER2陽性乳癌であり得る。乳癌は、トリプルネガティブ乳癌であり得る。いくつかの実施形態において、乳癌は、IA期またはIB期のがんである。別の実施形態において、乳癌は、IIA期またはIIB期のがんである。さらに別の実施形態において、乳癌は、IIIA期、IIIB期またはIIIC期のがんである。さらに別の実施形態において、乳癌は、IV期のがんである。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、I期（例えば、IAまたはIB期）の乳癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、I期（例えば、IAまたはIB期）の乳癌を治療することを含む。別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、II期（例えば、IIAまたはIIB期）の乳癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、II期（例えば、IIAまたはIIB期）の乳癌を治療することを含む。さらに別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、III期（例えば、IIIA、IIIB、またはIIIC期）の乳癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様

30

40

50

では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせて AMP - 224 を投与することによって、III 期（例えば、IIIA、IIB、または IIC 期）の乳癌を治療することを含む。さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、IV 期の乳癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684 としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせて AMP - 224 を投与することによって、IV 期の乳癌を治療することを含む。

#### 【0141】

膵臓癌を治療する方法が本明細書に提供される。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、膵臓癌を治療することを含み、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684 としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせて AMP - 224 を投与することによって、膵臓癌を治療することを含む。いくつかの実施形態において、膵臓癌は、局所的に進行し、外科的に切除されるかまたは切除されていない膵臓癌、または転移性の膵臓腺癌である。いくつかの実施形態において、膵臓癌は、IA 期または IB 期のガンである。別の実施形態において、膵臓癌は、IIA 期または IIB 期のガンである。さらに別の実施形態において、膵臓癌は、III 期のガンである。さらに別の実施形態において、膵臓癌は、IV 期のガンである。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、I 期（例えば、IA または IB 期）の膵臓癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684 としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせて AMP - 224 を投与することによって、I 期（例えば、IA または IB 期）の膵臓癌を治療することを含む。別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって II 期（例えば、IIA または IIB 期）の膵臓癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684 としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせて AMP - 224 を投与することによって、II 期（例えば、IIA または IIB 期）の膵臓癌を治療することを含む。さらに別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、III 期の膵臓癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684 としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせて AMP - 224 を投与することによって、III 期の膵臓癌を治療することを含む。さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、IV 期の膵臓癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684 としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせて AMP - 224 を投与することによって、IV 期の膵臓癌を治療することを含む。

#### 【0142】

治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、腎細胞癌を治療する方法が、本明細書にさらに提供され、この組み合わせは、式Ⅰの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Ⅰの化合物と組み合わせ、AMP-224を投与することによって、腎細胞癌を治療することを含む。いくつかの実施形態において、腎細胞癌は、Ⅰ期のがんである。別の実施形態において、腎細胞癌は、Ⅱ期のがんである。さらに別の実施形態において、腎細胞癌は、Ⅲ期のがんである。さらに別の実施形態において、腎細胞癌は、Ⅳ期のがんである。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、Ⅰ期の腎細胞癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Ⅰの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Ⅰの化合物と組み合わせ、AMP-224を投与することによって、Ⅰ期の腎細胞癌を治療することを含む。別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、Ⅱ期の腎細胞癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Ⅰの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Ⅰの化合物と組み合わせ、AMP-224を投与することによって、Ⅱ期の腎細胞癌を治療することを含む。さらに別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、Ⅲ期の腎細胞癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Ⅰの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Ⅰの化合物と組み合わせ、AMP-224を投与することによって、Ⅲ期の腎細胞癌を治療することを含む。さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、Ⅳ期の腎細胞癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Ⅰの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Ⅰの化合物と組み合わせ、AMP-224を投与することによって、Ⅳ期の腎細胞癌を治療することを含む。

#### 【0143】

治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、結腸直腸癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式Ⅰの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。方法もまた、本明細書に提供される。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Ⅰの化合物と組み合わせ、AMP-224を投与することによって、結腸直腸癌を治療することを含む。いくつかの実施形態において、結腸直腸癌は、Ⅰ期のがんである。別の実施形態において、結腸直腸癌は、ⅡA期、ⅡB期、またはⅡC期のがんである。さらに別の実施形態において、結腸直腸癌は、ⅢA期、ⅢB期、またはⅢC期のがんである。さらに別の実施形態において、結腸直腸癌は、ⅣA期またはⅣB期のがんである。場合によっては、結腸直腸癌は、がんのグレードによってさらに特徴付けられる。結腸直腸癌は、本明細書で提供される病期のいずれにおいても、グレード1、グレード2、グレード3、またはグレード4のがんであり得る。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、Ⅰ期の結

10

20

30

40

50

腸直腸癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684 としても知られている)、PDR001、SHR-1210、または MEDI0680 から選択される PD-1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせ、AMP-224 を投与することによって、I 期の結腸直腸癌を治療することを含む。別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって I I 期 (例えば、I I A、I I B、または I I C 期) の結腸直腸癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684 としても知られている)、PDR001、SHR-1210、または MEDI0680 から選択される PD-1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせ、AMP-224 を投与することによって、I I 期 (例えば、I I A、I I B、または I I C 期) の結腸直腸癌を治療することを含む。さらに別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、I I I 期 (例えば、I I I A、I I I B、または I I I C 期) の結腸直腸癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684 としても知られている)、PDR001、SHR-1210、または MEDI0680 から選択される PD-1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせ、AMP-224 を投与することによって、I I I 期 (例えば、I I I A、I I I B、または I I I C 期) の結腸直腸癌を治療することを含む。さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、I V 期 (例えば、I V A または I V B 期) の結腸直腸癌を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684 としても知られている)、PDR001、SHR-1210、または MEDI0680 から選択される PD-1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせ、AMP-224 を投与することによって、I V 期 (例えば、I V A または I V B 期) の結腸直腸癌を治療することを含む。

#### 【0144】

他の実施形態において、がんは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、ホジキンリンパ腫、リードステルベルグ病、多発性骨髄腫 (MM)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性リンパ球性白血病 (ALL)、または慢性リンパ球性白血病 (CLL) である。ある特定の実施形態において、がんは、ホジキンリンパ腫またはリードステルベルグ病である。

#### 【0145】

ある特定の実施形態において、がんを治療する方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、NHL を治療する方法を含み、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684 としても知られている)、PDR001、SHR-1210、または MEDI0680 から選択される PD-1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせ、AMP-224 を投与することによって、NHL を治療することを含む。NHL は、例えば Ann Arbor 病期分類システムによるその病期によって特徴付けることができる。NHL は、NHL (例えば、濾胞性リンパ腫 (FL) ; リンパ形質細胞性リンパ腫 (LL) ; 辺縁帯リンパ腫 (MZL) または原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫) または進行性 NHL (例えば、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) ; I I I 期の濾胞性大細胞リンパ腫 ; 未分化大細胞リンパ腫 ; 節外性 NK - T 細胞リンパ腫 ; リンパ腫様肉芽腫症 ; 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 ; 末梢 T 細胞リンパ腫 ; 血管内大型 B 細胞リンパ腫 ; パーキットリンパ腫 ; リンパ芽球性リンパ腫 ; 成人 T 細胞白血病 / リンパ腫 ; またはマントル細胞リンパ腫) であり得る。いくつかの実施形態において、NHL は、I 期 (例えば、I (I) 期 (胸腺) または I (E



期（リンパ系））のがんである。別の実施形態において、NHLは、II期（例えば、II（I）期（リンパ節）またはII（E）期（近くの器官））のがんである。さらに別の実施形態において、NHLは、III期（例えば、III期（I）期（リンパ節）、III（E）期（近くの器官）、III（S）期（脾臓）、またはIII（ES）期（近くの器官および脾臓））のがんである。さらに別の実施形態において、NHLは、IV期のがんである。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、I期（例えば、I（I）またはI（E）期）のNHLを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。10

別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、I期（例えば、I（I）またはI（E）期）のNHLを治療することを含む。別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによってII期（例えば、II（I）またはII（E）期）のNHLを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、II期（例えば、II（I）またはII（E）期）のNHLを治療することを含む。さらに別の態様では、本方法は、治療有効量の20

本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、III期（例えば、III（I）、III（E）、III（S）、またはIII（ES）期）のNHLを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、III期（例えば、III（I）、III（E）、III（S）、またはIII（ES）期）のNHLを治療することを含む。さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、IV期のNHLを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、IV期のNHLを治療することを含む。30

#### 【0146】

別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、ホジキンリンパ腫を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでAMP-224を投与することによって、ホジキンリンパ腫を治療することを含む。ホジキンリンパ腫は、古典的または結節性リンパ球優勢であり得る。いくつかの実施形態において、ホジキンリンパ腫は、リード-ステルベルグ細胞を含み、リード-ステルベルグ病を引き起こし得る。いくつかの実施形態において、ホジキンリンパ腫は、I期のがんである。別の実施形態において、ホジキンリンパ腫は、II期のがんである。さらに別の実施形態において、ホジキンリンパ腫は、III期のがんである。さらに別の実施形態において、ホジキンリンパ腫は、IV期のがんである。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、I期のホジキンリンパ腫を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても40

10

20

30

40

50

知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、I期のホジキンリンパ腫を治療することを含む。別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、II期のホジキンリンパ腫を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810(SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、III期のホジキンリンパ腫を治療することを含む。さらに別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、IV期のホジキンリンパ腫を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810(SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、IV期のホジキンリンパ腫を治療することを含む。

#### 【0147】

さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、慢性リンパ球性白血病(CLL)を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810(SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、CLLを治療することを含む。CLLは、RaiシステムまたはBinetシステムに従って病期分類され得る。例えば、一実施形態において、CLLは、Rai I期のがんである。別の実施形態において、CLLは、Rai II期のがんである。さらに別の実施形態において、CLLは、Rai III期のがんである。さらに別の実施形態において、CLLは、Binet A期のがんである。CLLは、Binet B期のがんであり得る。CLLは、Binet C期のがんであり得る。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、Rai I期のCLLを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810(SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせてAMP-224を投与することによって、Rai II期のCLLを治療することを含む。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合

10

20

30

40

50

わせを投与することによって、R a i I I I期のC L Lを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4としても知られている)、P D R 0 0 1、S H R - 1 2 1 0、またはM E D I 0 6 8 0から選択されるP D - 1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでA M P - 2 2 4を投与することによって、R a i I I I期のC L Lを治療することを含む。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、R a i I V期のC L Lを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4としても知られている)、P D R 0 0 1、S H R - 1 2 1 0、またはM E D I 0 6 8 0から選択されるP D - 1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでA M P - 2 2 4を投与することによって、R a i I V期のC L Lを治療することを含む。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、B i n e t A期のC L Lを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4としても知られている)、P D R 0 0 1、S H R - 1 2 1 0、またはM E D I 0 6 8 0から選択されるP D - 1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでA M P - 2 2 4を投与することによって、B i n e t A期のC L Lを治療することを含む。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、B i n e t B期のC L Lを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4としても知られている)、P D R 0 0 1、S H R - 1 2 1 0、またはM E D I 0 6 8 0から選択されるP D - 1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでA M P - 2 2 4を投与することによって、B i n e t B期のC L Lを治療することを含む。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、B i n e t C期のC L Lを治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4としても知られている)、P D R 0 0 1、S H R - 1 2 1 0、またはM E D I 0 6 8 0から選択されるP D - 1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでA M P - 2 2 4を投与することによって、B i n e t C期のC L Lを治療することを含む。

#### 【0148】

さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、急性リンパ性白血病(A L L)を治療する方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4としても知られている)、P D R 0 0 1、S H R - 1 2 1 0、またはM E D I 0 6 8 0から選択されるP D - 1抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式Iの化合物と組み合わせでA M P - 2 2 4を投与することによって、A L Lを治療することを含む。A L Lは、世界保健機関(W H O)の分類に従って特徴付けることができる。A L Lは、T細胞リンパ芽球性白血病であり得る。A L Lは、B細胞リンパ芽球性白血病であり得る。A L Lは、以下から選択される再発性遺伝的異常を有するB細胞リンパ芽球性白血病であり得る：

t ( 9 ; 2 2 ) ( q 3 4 ; q 1 1 . 2 )、B C R - A B L 1を伴うBリンパ芽球性白血病／リンパ腫、

t ( v ; 1 1 q 2 3 ) M L L再構成を伴うBリンパ芽球性白血病／リンパ腫、

t ( 1 2 ; 2 1 ) ( p 1 3 ; q 2 2 ) T E L - A M L 1 ( E T V 6 - R U N X 1 )を伴うBリンパ芽球性白血病／リンパ腫、

高2倍体性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫、

低2倍体性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫、

10

20

30

40

50

t ( 5 ; 1 4 ) ( q 3 1 ; q 3 2 ) I L 3 - I G H を伴う B リンパ芽球性白血病 / リンパ腫、または

t ( 1 ; 1 9 ) ( q 2 3 ; p 1 3 . 3 ) T C F 3 - P B X 1 を伴う B リンパ芽球性白血病 / リンパ腫。

【 0 1 4 9 】

さらに別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、慢性骨髄性白血病 ( C M L ) を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 ( SAR - 439684 としても知られている )、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせる AMP - 224 を投与することによって、CML を治療することを含む。CML は、疾患の段階によって特徴付けることができる。一実施形態において、CML は、慢性期の CML である (例えば、患者は、その血液または骨髄において約 10 % 未満の芽球を有する)。別の実施形態において、CML は、加速期の CML である (例えば、患者は、( 1 ) 10 % 超の芽球を有するが、その血液または骨髄では 20 % 未満の芽球を有する、( 2 ) 少なくとも約 20 % の白血球 ( W B C ) 数を含む、好塩基球数、( 3 ) 高い W B C 数、( 4 ) 高もしくは低血小板数、または ( 5 ) 白血病細胞における染色体変化を有する)。さらに別の実施形態において、CML は、急性転化期の CML である (例えば、患者がその血液または骨髄に 20 % 超の芽球を有する)。一態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、CML を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 ( SAR - 439684 としても知られている )、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせる AMP - 224 を投与することによって、慢性期の CML を治療することを含む。別の態様では、本方法は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、加速期の CML を治療する方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 ( SAR - 439684 としても知られている )、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせる AMP - 224 を投与することによって、急性転化期の CML を治療することを含む。

【 0 1 5 0 】

治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、AML を治療する方法もまた、本明細書に提供され、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 ( SAR - 439684 としても知られている )、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含む。別の態様では、本方法は、本明細書に記載される式 I の化合物と組み合わせる AMP - 224 を投与することによって、AML を治療することを含む。AML は、例えば、WHO 分類システムによって特徴付けることができる。一実施形態において、AML は、以下に示すものを含む、ある特定の遺伝的異常を有することを特徴とする：

染色体 8 と 2 1 との間の転座を伴う AML、

染色体 1 6 における転座または逆位を伴う AML、

染色体 9 と 1 1 との間の転座を伴う A M L 、  
 染色体 1 5 と 1 7 との間の転座を伴う A P L ( M 3 ) 、  
 染色体 6 と 9 との間の転座を伴う A M L 、  
 染色体 3 における転座または逆位を伴う A M L 、または  
 染色体 1 と 2 2 との間の転座を伴う A M L ( 巨核芽球 ) 。

#### 【 0 1 5 1 】

A M L は、骨髓異形成に関連する変化を有すると特徴付けることができる。A M L は、これまでの抗癌治療（例えば、化学療法または放射線療法）に関連するものとして特徴付けることができる。A M L は、上記の W H O グループに該当しないと考えられる A M L として特徴付けることができ、例えば、以下を含む：

10

最小分化を伴う A M L ( M 0 ) 、  
 成熟を伴わない A M L ( M 1 ) 、  
 成熟を伴う A M L ( M 2 ) 、  
 急性骨髓単球性白血病 ( M 4 ) 、  
 急性単球性白血病 ( M 5 ) 、  
 急性赤血球性白血病 ( M 6 ) 、  
 急性巨核芽球性白血病 ( M 7 ) 、  
 急性好塩基球性白血病、または  
 線維症を伴う急性汎髄症。

#### 【 0 1 5 2 】

20

本明細書に記載される組み合わせは、診断後の任意の時点でがん患者に投与することができる。例えば、がん患者は、治療未経験であり得る（すなわち、診断されたがんのがん治療を受けていない）。がん患者は、あるがんに対して治療未経験であり得るが、例えば、転移または悪性腫瘍に起因する 1 つ以上の他のがんと診断され得る。がん患者は、1 つ以上のがんに対して未知の免疫チェックポイントであり得る。がん患者は、難治性のがんを有し得る。場合によっては、本明細書に記載される組み合わせを、それを必要とする患者への一次治療（例えば、治療未経験のがん患者に投与される第 1 治療）として投与する。

#### 【 0 1 5 3 】

しかしながら、がんの罹患率および死亡率は、効果のない治療またはがんが 1 つ以上のがん治療に耐性を示すかまたは難治性になることと関連することが多い。したがって、本明細書に記載される組み合わせは、治療の二次、三次、四次、五次、六次、またはそれ以上の治療として、それを必要とする患者に投与することができる。本明細書に記載される組み合わせは、少なくとも 1 つの抗癌治療または抗癌剤で治療されているがん患者に投与することができる。場合によっては、患者は、例えば、化学療法、放射線療法、外科手術、標的療法、免疫療法、またはそれらの組み合わせを含む少なくとも 1 つの抗癌治療を受けている。患者は、少なくとも 1 つの抗癌剤による治療に耐性 / 難治性のがんを有し得る。

30

#### 【 0 1 5 4 】

本明細書においてがんを治療する方法は、P D - L 1 チェックポイント阻害剤で治療され、治療への応答がない、部分応答、もしくは安定した疾患に対する応答を経験していないが、その後、疾患の進行を伴う治療に耐性になるか、または治療への完全な応答を経験したが、その後、疾患の進行（R E C I S T または他の基準によって定義される）に伴う治療に耐性になる、対象を治療することを含む。耐性は、治療中の疾患の進行または治療に対する応答の欠如として定義される。このような P D - 1 阻害剤抗体治療の失敗は、H B I - 8 0 0 0、または H D A C 1、H D A C 2、もしくは H D A C 3 のうちの 1 つ以上から選択されるがん関連クラス I H D A C を阻害する H D A C 阻害剤などであるが、これらに限定されない、H D A C 阻害剤と組み合わせた P D - L 1 で治療することができる。場合によっては、H D A C 阻害剤はまた、クラス I I b H D A C 1 0 を阻害する。H B I - 8 0 0 0 は、H D A C 1、2、3、および 1 0 の低ナノモル濃度を阻害することが報告されている（Z h i - Q i a n g N i n g e t a l . , C a n c e r C h e m o t h e r P h a r m a c o l ( 2 0 1 2 ) 6 9 : 9 0 1 - 9 0 9 を参照）。それはまた

40

50

、HDAC8および11での活性を有する。Ningらはまた、HBI-8000がHDAC1、2、3、8、10、および11でEntinostatよりも活性であることを報告している。さらに、HBI-8000は、連続投与・経口投与pK(t<sub>1/2</sub>約17時間)を可能にする良好な薬物動態プロファイルおよび安全性プロファイルを有する。

【0155】

応答基準

【0156】

RECIST:

【0157】

RECISTは、一連の確立された基準または標準であり、臨床試験および臨床業務における患者の応答、安定性、および進行を評価するために国際的に認められている。元々、2000年に公表され、2009年に改訂され(Eisenhauer EAら; 固形腫瘍における新しい応答基準: RECISTガイドライン(バージョン1.1)改訂、Eur J Cancer 2009; 45: 228-47)、欧州癌研究治療期間、米国国立癌研究所、および国立がん研究所カナダ臨床試験グループの共同努力として、RECISTは、伝統的に化学療法に対する応答の評価に利用されている。

10

【0158】

標的病変の評価:

【0159】

完全応答(CR): 全ての標的病変の消失; 部分応答(PR): 標的病変のLD(最長径)の合計が少なくとも30%減少し、ベースライン総和LDを基準とする; 安定性疾患(SD): 治療開始以来、最小の総和LDを基準として、PRの資格を得るための十分な収縮も、PDの資格を得るための十分な増加もない; 進行性疾患(PD): 治療開始以来記録された最小の総和LDまたは1つ以上の新しい病変の出現を基準として、標的病変のLDの合計が少なくとも20%増加する。

20

【0160】

非標的病変の評価

【0161】

完全応答(CR): 全ての非標的病変の消失および腫瘍マーカーレベルの正常化; 不完全な応答/安定性疾患(SD): 1つ以上の非標的病変(複数可)の持続性または/および正常な限度を超える腫瘍マーカーレベルの維持; 進行性疾患(PD): 1つ以上の新しい病変の出現および/または既存の非標的病変の明白な進行。

30

【0162】

他の対応基準

【0163】

他の応答基準には、2009年にWolchokらによって定義されるように、免疫関連応答基準またはiRECIST(Wolchok JD, et al.; Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. Clin Cancer Res 2009; 15(23): 7412-20)および改訂された国際ワーキンググループ応答基準(Cheson BD et al., Revised response criteria for malignant lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 579-586)が含まれる。

40

【0164】

がんを治療する方法には、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、細胞増殖を阻害するための方法が含まれ、この組み合わせは、本明細書に記載される、式Iの化合物と、PD-1阻害剤と、を含む。一例では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。別の例では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、細胞増殖を阻害するための方法であり、この組み合わせは、式Iの化

50

合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。

【0165】

治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、がんの転移の阻害を必要とする患者におけるそれを阻害するための方法もまた、本明細書に提供され、この組み合わせは、本明細書に記載される、式Iの化合物と、PD-1阻害剤と、を含む。一例では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。別の例では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、がんの転移の阻害を必要とする患者におけるそれを阻害するための方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。いくつかの実施形態において、転移は、少なくとも約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%阻害される。

10

【0166】

別の態様では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、既存の腫瘍転移の減少を必要とするがん患者におけるそれを減少させる方法であり、この組み合わせは、本明細書に記載される、式Iの化合物と、PD-1阻害剤と、を含む。一例では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。別の例では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、既存の腫瘍転移の減少を必要とするがん患者におけるそれを減少させる方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。いくつかの実施形態において、既存の腫瘍転移は、少なくとも約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%減少する。

20

【0167】

さらに別の態様では、がんを治療する方法はまた、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、個体における腫瘍負荷を減少させるための方法も提供し、この組み合わせは、本明細書に記載される、式Iの化合物と、PD-1阻害剤と、を含む。一例では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。別の例では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、個体における腫瘍負荷を減少させるための方法であり、この組み合わせは、式Iの化合物と、nニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍負荷は、少なくとも約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%減少する。

30

【0168】

別の態様では、がんを治療する方法はまた、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、対象における腫瘍負荷を減少させるための方法も提供し、この組み合わせは、本明細書に記載される、式Iの化合物と、PD-1阻害剤と、を含む。一例では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。別の例では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、個体における腫瘍負荷を減少させる方法があり、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR-439684としても知られている)、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍負荷は、少なくとも約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%減少する。

40

50

## 【 0 1 6 9 】

本明細書に記載されるがんを治療する方法はまた、ある特定の段階（本明細書に記載されるⅠⅠⅠおよびⅠⅤ期のがんなどの進行した段階のがんを含む）の疾患の進行までの時間を増加させるか、そうでなければ延長する方法も提供する。疾患の進行までの時間は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって患者において延長され得、この組み合わせは、本明細書に記載される、式Ⅰの化合物と、PD-1阻害剤と、を含む。一例では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。別の例では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、患者における疾患の進行までの時間を増加させるための方法であり、この組み合わせは、式Ⅰの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。いくつかの実施形態において、増加は、本明細書に記載される組み合わせによる治療を行わない疾患の進行と、治療を行う疾患の進行までの時間との比較である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、疾患の進行までの時間を少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、1年またはそれ以上延長し、これには、その中の値が含まれる。

10

## 【 0 1 7 0 】

本明細書に記載されるがんを治療する方法はまた、本明細書に記載されるがんと診断された患者の生存（全生存を含む）を増加させるか、そうでなければ延長するための方法も提供する。患者の生存は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって延長され得、この組み合わせは、本明細書に記載される、式Ⅰの化合物と、PD-1阻害剤と、を含む。一例では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。別の例では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、患者の生存を延長させる方法であり、この組み合わせは、式Ⅰの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。いくつかの実施形態において、増加は、本明細書に記載される組み合わせによる治療を行わない生存と治療を行う生存との比較である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、生存を少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、1年、2年、またはそれ以上延長し、これには、その中の値が含まれる。

20

30

## 【 0 1 7 1 】

本明細書に記載されるがんを治療する方法はまた、本明細書に記載されるがんと診断された患者の無増悪生存期間を増加させるための方法も提供する。患者の無増悪生存期間は、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって患者において延長され得、この組み合わせは、本明細書に記載される、式Ⅰの化合物と、PD-1阻害剤と、を含む。一例では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。別の例では、治療有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、がんと診断された患者の無増悪生存期間を増加させるための方法であり、この組み合わせは、式Ⅰの化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR-439684としても知られている）、PDR001、SHR-1210、またはMED10680から選択されるPD-1抗体と、を含む。いくつかの実施形態において、増加は、本明細書に記載される組み合わせによる治療を行わない無増悪生存期間と、それによる治療を行う無増悪生存期間との比較である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、無増悪生存期間を少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、1年、2年、またはそれ以上増加させ、これには、その中の値が含まれる。

40

## 【 0 1 7 2 】

有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、骨髓由来サプレッサ

50



ー細胞（MDS C）のレベルの低下を必要とする患者におけるそのレベルを低下させるための方法もまた、本明細書に提供され、この組み合わせは、本明細書に記載される、式 I の化合物と、PD - 1 阻害剤と、を含む。別の例では、有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、骨髓由来サブレッサー細胞（MDS C）のレベルの低下を必要とする患者におけるそのレベルを低下させるための方法であり、式 I の化合物または PD - 1 阻害剤の単独での投与と比較して、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684 としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 阻害剤と、を含む。MDS C の減少は、本明細書に記載されるがんの治療に有益であり得る。ヒト患者における MDS C のレベルは、本明細書に記載される組み合わせの投与前、投与中、および投与後に測定することができる。いくつかの実施形態において、患者における MDS C の投与前および投与後の量を比較することが有用であり得る。投与後の MDS C の量、レベル、または数の減少は、例えば、本明細書に記載されるがんの治療における組み合わせの有効性を示すことができる。MDS C レベルは、本明細書に記載される治療またはレジメンの過程にわたって、本明細書に記載される組み合わせでモニターすることができる。このような場合、投与過程の様々な時点での MDS C レベルの判定は、レジメンの有効性を示すことができる。

10

#### 【0173】

Treg 細胞の割合またはレベルの低下を必要とする患者においてその割合またはレベルを低下させる方法も、本明細書に提供される。このような方法には、有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することを含み、この組み合わせは、本明細書に記載される、式 I の化合物と、PD - 1 阻害剤と、を含む。一例では、PD - 1 阻害剤は、AMP - 224 である。別の例では、有効量の本明細書に記載される組み合わせを投与することによって、Treg 細胞の割合またはレベルの低下を必要とする患者においてその割合またはレベルを低下させる方法であり、この組み合わせは、式 I の化合物と、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684 としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 抗体と、を含み、この投与は、投与前のレベルと比較して患者における Treg 細胞の割合またはレベルを低下させる。Treg 細胞の減少は、本明細書に記載されるがんの治療に有益であり得る。ヒト患者における Treg 細胞のレベルは、本明細書に記載される組み合わせの投与前、投与中、および投与後に測定することができる。いくつかの実施形態において、患者における Treg 細胞の投与前および投与後の量を比較することが有用であり得る。投与後の Treg 細胞の量、レベル、または数の減少は、例えば、本明細書に記載されるがんの治療における組み合わせの有効性を示すことができる。Treg 細胞レベルは、本明細書に記載される治療またはレジメンの過程にわたって、本明細書に記載される組み合わせでモニタリングすることができる。このような場合、投与過程の様々な時点での Treg 細胞レベルの判定は、レジメンの有効性を示すことができる。

20

30

#### 【0174】

本明細書に記載される組み合わせは、ナチュラルキラー（NK）細胞の活性を増強する方法において有用であり得る。本明細書に記載される組み合わせはまた、細胞傷害性 T 細胞の活性を増強する方法において有用であり得る。増強する方法には、NK 細胞または細胞傷害性 T 細胞を、本明細書に記載される組み合わせと接触させることを含み、この組み合わせは、接触前のその活性と比較して NK 細胞または細胞傷害性 T 細胞の活性を増強する。いくつかの実施形態において、NK 細胞または細胞傷害性 T 細胞の増強された活性は、本明細書に記載される組み合わせを投与されたがん患者にある。NK 細胞または細胞傷害性 T 細胞の活性を増強するのに有用なそのような組み合わせは、AMP - 224 を含むことができる。他の例では、NK 細胞または細胞傷害性 T 細胞の活性を増強するための方法に有用な本明細書に記載される組み合わせは、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810（SAR - 439684 としても知られている）、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 から選択される PD - 1 を含む。

40

50

## 【 0 1 7 5 】

本明細書に記載される組み合わせはまた、本明細書に記載される組み合わせの投与時にがん患者において抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性を増強させることができる。

## 【 0 1 7 6 】

本明細書に記載される組み合わせは、各治療剤（例えば、式 I の化合物および P D - 1 阻害剤）の投与を含み得、この投与は、同時にまたは連続的に（いずれかの順序で）実施される。一実施形態において、式 I の化合物および P D - 1 阻害剤は、同時に（例えば、互いに少なくとも 1 ~ 5 分以内に）投与される。別の実施形態において、式 I の化合物および P D - 1 阻害剤は、連続的に（例えば、互いに少なくとも 10 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、5 時間、10 時間、12 時間、1 日、2 日、5 日、7 日、14 日、または 21 日以内に）投与される。

10

## 【 0 1 7 7 】

一例では、式 I の化合物は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4 としても知られている)、P D R 0 0 1、S H R - 1 2 1 0、または M E D I 0 6 8 0 から選択される P D - 1 抗体と同時に投与される。別の例では、式 I の化合物は、ニボルマブの投与前に投与することができる。別の例では、式 I の化合物は、ペンブロリズマブの投与前に投与することができる。別の例では、式 I の化合物は、ピジリズマブの投与前に投与することができる。別の例では、式 I の化合物は、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4 としても知られている) の投与前に投与することができる。さらに別の例では、式 I の化合物は、P D R 0 0 1 の投与前に投与することができる。さらに別の例では、式 I の化合物は、M E D I 0 6 8 0 の投与前に投与することができる。別の例では、式 I の化合物は、ニボルマブの投与後に投与することができる。別の例では、式 I の化合物は、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、または S H R - 1 2 1 0 の投与後に投与することができる。別の例では、式 I の化合物は、ピジリズマブ、アテゾリズマブ、または S H R - 1 2 1 0 の投与後に投与することができる。別の例では、式 I の化合物は、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4 としても知られている) の投与後に投与することができる。さらに別の例では、式 I の化合物は、P D R 0 0 1 の投与前後に投与することができる。さらに別の例では、式 I の化合物は、M E D I 0 6 8 0 の投与後に投与することができる。

20

## 【 0 1 7 8 】

別の例では、式 I の化合物は、A M P - 2 2 4 と同時に投与される。さらに別の例では、式 I の化合物は、A M P - 2 2 4 の投与前に投与される。さらに別の例では、式 I の化合物は、A M P - 2 2 4 の投与後に投与される。

30

## 【 0 1 7 9 】

式 I の化合物は、例えば、1 日 1 回 ( Q D )、1 日 2 回 ( B I D )、週 1 回 ( Q W )、週 2 回 ( B I W )、週 3 回 ( T I W )、または月 1 回 ( Q M ) 投与することができる。例えば、式 I の化合物は、1 日 2 回投与することができる。式 I の化合物は、週 3 回投与することができる。場合によっては、式 I の化合物は、1 週間に 2 ~ 3 回投与される。他の実施形態において、式 I の化合物は、1 日 1 回投与される。化合物は、約 1 日 ~ 約 7 日、1 日 ~ 約 14 日、1 日 ~ 約 21 日、1 日 ~ 約 28 日、または疾患の進行または許容不可能な毒性まで毎日 1 日 1 回投与することができる。式 I の化合物の投与は、部分的には、より大きな耐性がより多いまたはより頻繁な投与を可能にし得る患者の耐受性に依存し得る。あるいは、患者が式 I の化合物に対して耐性が低い場合、化合物の投与量を少なくするか、投与回数を少なくすることができる。化合物の投与は、最大の治療効果が達成されたときに中断することもでき、その後、別の投与スケジュールで投与するが、さらなる投与が正当化されるときに再開する。式 I の化合物は、本明細書に記載される任意のレジメンで投与することができる。

40

## 【 0 1 8 0 】

例えば、式 I の化合物は、約 1 m g、2 m g、3 m g、4 m g、5 m g、10 m g、15 m g、20 m g、25 m g、30 m g、35 m g、40 m g、45 m g、50 m g、60

50

mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、または200 mgの量で1日1回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、または200 mgの量で週2回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、または200 mgの量で週3回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、または200 mgの量で週1回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、85 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、または200 mgの量で2週間隔で投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約5 mgまたは約10 mgの量で1日1回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約5 mgまたは約10 mgの量で週2回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約5 mgまたは約10 mgの量で週3回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約5 mgまたは約10 mgの量で週1回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約5 mgまたは約10 mgの量で2週間隔で投与することができる。式Iの化合物の投与は、連続的であり得る。式Iの化合物の投与は、断続的であり得る。

#### 【0181】

例えば、式Iの化合物は、約1 mg～約10 mg、1 mg～約25 mg、1 mg～約50 mg、5 mg～約10 mg、5 mg～約25 mg、5 mg～約50 mg、10 mg～約25 mg、10 mg～約50 mg、50 mg～約100 mg、または100 mg～約200 mgの量で1日1回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約1 mg～約10 mg、1 mg～約25 mg、1 mg～約50 mg、5 mg～約10 mg、5 mg～約25 mg、5 mg～約50 mg、10 mg～約25 mg、10 mg～約50 mg、50 mg～約100 mg、または100 mg～約200 mgの量で週2回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約1 mg～約10 mg、1 mg～約25 mg、1 mg～約50 mg、5 mg～約10 mg、5 mg～約25 mg、5 mg～約50 mg、10 mg～約25 mg、10 mg～約50 mg、50 mg～約100 mg、または100 mg～約200 mgの量で週3回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約1 mg～約10 mg、1 mg～約25 mg、1 mg～約50 mg、5 mg～約10 mg、5 mg～約25 mg、5 mg～約50 mg、10 mg～約25 mg、10 mg～約50 mg、50 mg～約100 mg、または100 mg～約200 mgの量で週1回投与することができる。例えば、式Iの化合物は、約1 mg～約10 mg、1 mg～約25 mg、1 mg～約50 mg、5 mg～約10 mg、5 mg～約25 mg、5 mg～約50 mg、10 mg～約25 mg、10 mg～約50 mg、50 mg～約100 mg、または100 mg～約200 mgの量で2週間隔で投与することができる。式Iの化合物の投与は、連続的であり得る。式Iの化合物の投与は、断続的であり得る。

#### 【0182】

例えば、式Iの化合物は、約0.0001 mg/kg～約200 mg/kg、0.001 mg/kg～約200 mg/kg、0.01 mg/kg～約200 mg/kg、0.01 mg/kg～約150 mg/kg、0.01 mg/kg～約100 mg/kg、0.01 mg/kg～約50 mg/kg、0.01 mg/kg～約25 mg/kg、0.01 mg/kg～約10 mg/kg、または0.01 mg/kg～約5 mg/kg、0.05 mg/kg

20

## 30

50

g ~ 約 50 mg / kg の量で投与することができる。さらに別の例では、式 I の化合物は、約 0.001 mg / kg、0.01 mg / kg、0.05 mg / kg、0.1 mg / kg、0.5 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kg、40 mg / kg、50 mg / kg、60 mg / kg、70 mg / kg、80 mg / kg、90 mg / kg、100 mg / kg、125 mg / kg、150 mg / kg、175 mg / kg、または 200 mg / kg の量で投与することができる。式 I の化合物の投与は、連続的であり得る。式 I の化合物の投与は、断続的であり得る。

#### 【0184】

本明細書で使用される場合、毎日という用語は、式 I の化合物などの本明細書に記載される組み合わせの治療化合物が、ある期間中、毎日 1 回または 1 回より多く投与することを意味することが意図される。連続という用語は、式 I の化合物などの本明細書に記載される組み合わせの治療化合物が、少なくとも 10 日間 ~ 52 週間の間断されない期間にわたって毎日投与されることを意味することが意図される。本明細書で使用される間欠的または断続的という用語は、規則的または不規則のいずれかの間隔で停止および開始することを意味することが意図される。例えば、式 I の化合物などの本明細書に記載される組み合わせの治療化合物の断続的投与には、1 週間あたり 1 ~ 6 日間（例えば週 2 ~ 3 回または 1 日 1 回）、サイクル（例えば、2 ~ 8 週間連続して毎日投与し、次いで、少なくとも 1 日投与しない休止期間）、または例えば、1 日おきの投与が含まれる。

#### 【0185】

PD-1 阻害剤が PD-1 抗体である場合、添付文書に提供されているような確立されたレジメンに従って投与することができる。PD-1 抗体は、本明細書に記載の量で投与することができ、週 1 回、2 週間に 1 回（2 週間隔で）、または 3 週間に 1 回（3 週間隔で）投与することができる。一実施形態において、PD-1 抗体は、2 週間または 3 週間に 1 回投与される。別の実施形態において、PD-1 抗体は、2 週間隔で投与される。さらに別の実施形態において、PD-1 抗体は、3 週間隔で投与される。さらに別の実施形態において、PD-1 抗体は、週 2 回少なくとも 3 週間投与される。

#### 【0186】

例えば、ニボルマブは、約 0.1 ~ 約 10 mg / kg（例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg を含む）の量で週 1 回投与することができる。例えば、ニボルマブは、約 0.1 ~ 約 10 mg / kg（例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg を含む）の量で 2 週間隔で投与することができる。例えば、ニボルマブは、約 0.1 ~ 約 10 mg / kg（例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg を含む）の量で 4 週間隔で投与することができる。例えば、ニボルマブは、約 0.1 ~ 約 10 mg / kg（例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg を含む）の量で 4 週間に 2 回（4 週間毎に 2 回）投与することができる。例えば、ニボルマブは、約 0.1 ~ 約 10 mg / kg（例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg を含む）の量で 3 週間隔で投与することができる。ニボルマブの投与は、連続的であり得る。ニボルマブの投与は、断続的であり得る。

#### 【0187】

ニボルマブは、約 10、20、30、40、50、または 60 分もしくはそれ以上にわたって静脈内注入として投与することができる。ニボルマブは、1、2、3、4、5 週間毎

10

20

30

40

50

もしくはそれ以上毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ニボルマブは、2週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ニボルマブは、3週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ニボルマブは、4週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ニボルマブは、添付文書に従って静脈内注入として投与することができる。ニボルマブの投与は、連続的であり得る。ニボルマブの投与は、断続的であり得る。

#### 【0188】

例えば、ペンブロリズマブは、約0.5～約20mg/kg（例えば、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kgを含む）の量で投与することができる。例えば、ペンブロリズマブは、約0.5～約20mg/kg（例えば、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kgを含む）の量で週1回投与することができる。例えば、ペンブロリズマブは、約0.5～約20mg/kg（例えば、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kgを含む）の量で2週間隔で投与することができる。例えば、ペンブロリズマブは、約0.5～約20mg/kg（例えば、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kgを含む）の量で3週間隔で投与することができる。例えば、ペンブロリズマブは、約0.5～約20mg/kg（例えば、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kgを含む）の量で4週間隔で投与することができる。ペンブロリズマブの投与は、連続的であり得る。ペンブロリズマブの投与は、断続的であり得る。

#### 【0189】

ペンブロリズマブは、約10、20、30、40、50、または60分もしくはそれ以上にわたって静脈内注入として投与することができる。ペンブロリズマブは、1、2、3、4、5週間毎もしくはそれ以上毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ペンブロリズマブは、2週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ペンブロリズマブは、3週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ペンブロリズマブは、4週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ペンブロリズマブは、添付文書に従って投与することができる。ペンブロリズマブの投与は、連続的であり得る。ペンブロリズマブの投与は、断続的であり得る。

#### 【0190】

例えば、ピジリズマブは、約0.1～約30mg/kg（例えば、0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kgを含む）の量で週1回投与することができる。例えば、ピジリズマブは、約0.1～約30mg/kg（例えば、0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kgを含む）の量で2週間隔で投与することができる。例えば、ピジリズマブは、約0.1～約30mg/kg（例えば、0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kgを含む）の量で3週間隔で投与することができる。例えば、ピジリズマブは、約0.1～約30mg/kg（例えば、0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kgを含む）の量で4週間隔で投与することができる。ペンブロリズマブの投与は、連続的であり得る。ペンブロリズマブの投与は、断続的であり得る。

mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kgを含む)の量で3週間隔で投与することができる。例えば、ピジリズマブは、約0.1~約30 mg/kg(例えば、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kgを含む)の量で4週間隔で投与することができる。ピジリズマブの投与は、連続的であり得る。ピジリズマブの投与は、断続的であり得る。

10

#### 【0191】

ピジリズマブは、約10、20、30、40、50、または60分もしくはそれ以上にわたって静脈内注入として投与することができる。ピジリズマブは、1、2、3、4、5週間毎もしくはそれ以上毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ピジリズマブは、2週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ピジリズマブは、3週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ピジリズマブは、4週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。ピジリズマブの投与は、連続的であり得る。ピジリズマブの投与は、断続的であり得る。

#### 【0192】

20

例えば、AMP-224は、約1~約50 mg/kg(例えば、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kgを含む)の量で週1回投与することができる。例えば、AMP-224は、約1~約50 mg/kg(例えば、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kgを含む)の量で2週間隔で投与することができる。例えば、AMP-224は、約1~約50 mg/kg(例えば、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kgを含む)の量で3週間隔で投与することができる。例えば、AMP-224は、約1~約50 mg/kg(例えば、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kgを含む)の量で4週間隔で投与することができる。AMP-224の投与は、連続的であり得る。AMP-224の投与は、断続的であり得る。

30

#### 【0193】

AMP-224は、約10、20、30、40、50、または60分もしくはそれ以上にわたって静脈内注入として投与することができる。AMP-224は、1、2、3、4、5週間毎もしくはそれ以上毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。AMP-224は、2週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。AMP-224は、3週間毎に2回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。AMP-224は、6週間毎に3回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。AMP-224の投与は、連続的であり得る。AMP-224の投与は、断続的であり得る。

40

#### 【0194】

例えば、REGN2810(SAR-439684としても知られている)は、約0.1~約30 mg/kg(例えば、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kgを含む)の量で2週間隔で投与することができる。例えば、REGN2810(SAR-439684とし

50

10

## 20

30

## 40

50



/ kg、25 mg / kg、30 mg / kgを含む)の量で4週間隔で投与することができる。PDR001の投与は、連続的であり得る。PDR001の投与は、断続的であり得る。

【0197】

PDR001は、約10、20、30、40、50、または60分もしくはそれ以上にわたって静脈内注入として投与することができる。PDR001は、1、2、3、4、5週間毎もしくはそれ以上毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。PDR001は、2週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。PDR001は、3週間毎に2回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。PDR001は、3週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。PDR001の投与は、連続的であり得る。PDR001の投与は、断続的であり得る。

10

【0198】

例えば、MED10680は、約0.5～約30 mg / kg (例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kgを含む)の量で週1回投与することができる。例えば、MED10680は、約0.5～約30 mg / kg (例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kgを含む)の量で2週間隔で投与することができる。例えば、MED10680は、約0.5～約30 mg / kg (例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kgを含む)の量で3週間隔で投与することができる。例えば、MED10680は、約0.5～約30 mg / kg (例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kgを含む)の量で4週間隔で投与することができる。MED10680の投与は、連続的であり得る。MED10680の投与は、断続的であり得る。

20

30

【0199】

MED10680は、約10、20、30、40、50、または60分もしくはそれ以上にわたって静脈内注入として投与することができる。MED10680は、1、2、3、4、5週間毎もしくはそれ以上毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。MED10680は、2週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。MED10680は、3週間毎に2回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。MED10680は、3週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。MED10680の投与は、連続的であり得る。MED10680の投与は、断続的であり得る。

40

【0200】

例えば、SHR-1210は、約0.5～約20 mg / kg (例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kgを含む)の量で週1回投与することができる。例えば、SHR-1210は、約0.5～約20 mg / kg (例えば、0.1 mg / kg、0.3 mg / kg、0.5 mg / kg、0.7 mg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kgを含む)の量で2週間隔で投与することができる。SHR-1210の投与は、連続的であり得る。SHR-1210の投与は、断続的であり得る。

50

kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kgを含む)の量で2週間隔で投与することができる。例えば、SHR-1210は、約0.5~約20 mg/kg(例えば、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kgを含む)の量で3週間隔で投与することができる。例えば、SHR-1210は、約0.5~約20 mg/kg(例えば、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.7 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kgを含む)の量で4週間隔で投与することができる。SHR-1210の投与は、連続的であり得る。SHR-1210の投与は、断続的であり得る。

10

#### 【0201】

SHR-1210は、約10、20、30、40、50、または60分もしくはそれ以上にわたって静脈内注入として投与することができる。SHR-1210は、1、2、3、4、5週間毎もしくはそれ以上毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。SHR-1210は、2週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。SHR-1210は、3週間毎に2回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。SHR-1210は、3週間毎に1回、約60分間にわたって静脈内注入として投与することができる。SHR-1210の投与は、連続的であり得る。SHR-1210の投与は、断続的であり得る。

20

#### 【0202】

本明細書に記載される組み合わせは、レジメンで投与することができる。レジメンは、所定の期間(例えば、投与時間)にわたり、治療有効量の式Iの化合物およびPD-1阻害剤(例えば、PD-1抗体)を提供するように構成することができる。レジメンは、本明細書に記載される組み合わせの各構成要素の副作用または望ましくない合併症を制限または防止するように構成することができる。レジメンは、組み合わせの両方の療法に対する効果(例えば、相乗作用)が増加する方法で構成することができる。がんを治療するのに有用なレジメンは、必要に応じて繰り返すことができる任意の投与日数を含み得る。投与期間は、少なくとも1つの療法の投与を含まない休止期間によって中断してもよい。例えば、レジメンは、2、3、5、7、10、15、21、28日、またはそれ以上を含む投与期間を含み得る。これらの期間は、繰り返すことができる。例えば、レジメンは、レジメンが1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13回、またはそれ以上繰り返される場合に、前述のように、設定された日数を含むことができる。

30

#### 【0203】

レジメンは、少なくとも1つの療法がもはや患者に投与されない、少なくとも1、2、3、5、7、10日、またはそれ以上の休止期間を含むことができる。休止期間は、例えば、薬物に対する患者の反応をモニタリングすることによって、または治療の有効性を測定することによって決定することができる。休止期間は、本明細書に記載される組み合わせの1つの療法のみが休止期間に中止されるが、他の療法(複数可)が依然として施されるように、単一の療法に適用可能であり得る。休止期間は、対象が、休止期間中に一定期間、治療を受けないように、対象に投与される全ての療法に適用され得る。

40

#### 【0204】

本明細書に記載される組み合わせを用いてがんを治療するための本明細書に記載されるレジメンは、疾患の進行または許容不可能な毒性まで続けることができる。

#### 【0205】

本明細書に記載される組み合わせの投与レジメンには、例えば、式Iの化合物の週2回または週3回の投与およびPD-1阻害剤の投与が含まれる。例えば、式Iの化合物は、1日1回約21日間投与することができ、本明細書に記載されるPD-1抗体は、2週間隔

50

または4週間隔で)投与することができる。例えば、式Iの化合物は、週2回または週3回投与することができ、本明細書に記載されるPD-1抗体は、2週間隔で投与することができる。別の例示的なレジメンでは、式Iの化合物は、週2回または週3回投与することができ、PD-1抗体は、週2回または3週間隔で投与することができる。さらに別の例示的なレジメンでは、式Iの化合物は、週2回または週3回投与することができ、PD-1抗体は、3週間隔で投与することができる。さらに別の例示的なレジメンでは、式Iの化合物は、週2回投与することができ、本明細書に記載されるPD-1阻害剤は、週1回、2週間隔、または3週間隔で投与することができる。場合によっては、そのようなレジメンには、週1回、2週間隔、または3週間隔で投与されたPD-1抗体の投与が含まれる。さらに別の例示的なレジメンでは、式Iの化合物は、週3回投与することができ、本明細書に記載されるPD-1阻害剤は、週1回、2週間隔、または3週間隔で投与することができる。場合によっては、そのようなレジメンには、週1回、2週間隔、または3週間隔で投与されたPD-1抗体の投与が含まれる。場合によっては、そのようなレジメンには、1日1回投与された式Iの化合物の投与が含まれる。場合によっては、そのようなレジメンには、1日1回少なくとも2日間投与された式Iの化合物の投与が含まれる。さらに別の例示的なレジメンでは、式Iの化合物は、1日1回または週1回投与することができ、PD-1阻害剤(例えば、PD-1抗体)は、週1回、2週間隔、または3週間隔で投与される。

10

**【0206】**

レジメンは、本明細書に記載される式Iの化合物とペンブロリズマブの投与のためのレジメンであり得る。ペンブロリズマブを含む1つの例示的なレジメンでは、式Iの化合物は、週2回または週3回投与することができ、ペンブロリズマブは、例えば、添付文書に提供される処方情報に従って投与される。別の例示的なレジメンでは、ペンブロリズマブは、レジメンの1日目に約1mg/kg~約10mg/kgの量で投与され、その後、疾患の進行または許容不可能な毒性まで週2回少なくとも3週間投与され、式Iの化合物が同じ期間にわたって週2回または週3回投与される。別の例示的なレジメンでは、ペンブロリズマブは、レジメンの1日目に約1mg/kg~約10mg/kgの量で投与され、その後、疾患の進行または許容不可能な毒性まで3週間隔で1回投与され、式Iの化合物が同じ期間にわたって週2回または週3回投与される。ペンブロリズマブは、式Iの化合物とともに週2回3週間隔投与することができ、式Iの化合物は、例えば、このようなレジメンの過程において週2回または週3回投与される。ペンブロリズマブは、式Iの化合物とともに週1回3週間隔投与することができ、式Iの化合物は、例えば、このようなレジメンの過程において週2回または週3回投与される。さらに別の例示的なレジメンでは、ペンブロリズマブは、式Iの化合物とともに週1回3週間隔投与することができ、式Iの化合物は、例えば、このようなレジメンの過程において1日1回または週1回投与される。そのようなレジメンは、上記のように(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12回、またはそれ以上)繰り返すことができる。

20

30

**【0207】**

ペンブロリズマブを含む別の例示的なレジメンでは、式Iの化合物は、1日1回投与することができ、ペンブロリズマブは、例えば、添付文書に提供される処方情報に従って投与される。別の例示的なレジメンでは、ペンブロリズマブは、レジメンの1日目に約1mg/kg~約10mg/kgの量で投与され、その後、疾患の進行または許容不可能な毒性まで週2回少なくとも3週間投与され、式Iの化合物が同じ期間にわたって1日1回投与される。別の例示的なレジメンでは、ペンブロリズマブは、レジメンの1日目に約1mg/kg~約10mg/kgの量で投与され、その後、疾患の進行または許容不可能な毒性まで3週間隔で1回投与され、式Iの化合物が同じ期間にわたって1日1回投与される。ペンブロリズマブは、式Iの化合物とともに週2回3週間隔投与することができ、式Iの化合物は、例えば、このようなレジメンの過程において1日1回投与される。ペンブロリズマブは、式Iの化合物とともに週1回3週間隔投与することができ、式Iの化合物は、例えば、このようなレジメンの過程において1日1回投与される。そのようなレジメンは、上

40

50

記のように（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12回、またはそれ以上）繰り返すことができる。

#### 【0208】

レジメンは、本明細書に記載される式Ⅰの化合物とニボルマブの投与のためのレジメンであり得る。ニボルマブを含む1つの例示的なレジメンでは、式Ⅰの化合物は、週2回または週3回投与することができ、ニボルマブは、例えば、添付文書に提供される処方情報に従って投与される。別の例示的なレジメンでは、ニボルマブは、1日目に約1 mg / kg ~ 約5 mg / kg の量で投与され、その後、疾患の進行または許容不可能な毒性まで週2回3週間投与され、式Ⅰの化合物が同じ期間にわたって週2回または週3回投与される。さらに別の例示的なレジメンでは、ニボルマブは、1日目に約1 mg / kg ~ 約5 mg / kg の量で投与され、その後、疾患の進行または許容不可能な毒性まで2週間隔で投与され、式Ⅰの化合物が同じ期間にわたって週2回または週3回投与される。さらに別の例示的なレジメンでは、ニボルマブは、2週間隔で投与することができ、式Ⅰの化合物は、例えば、このようなレジメンの過程において週2回または週3回投与される。さらに別の例示的なレジメンでは、ニボルマブは、2週間隔で投与することができ、式Ⅰの化合物は、例えば、このようなレジメンの過程において1日1回または週1回投与される。そのようなレジメンは、上記のように（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12回、またはそれ以上）繰り返すことができる。

10

#### 【0209】

ニボルマブを含む別の例示的なレジメンでは、式Ⅰの化合物は、1日1回投与することができ、ニボルマブは、例えば、添付文書に提供される処方情報に従って投与される。別の例示的なレジメンでは、ニボルマブは、1日目に約1 mg / kg ~ 約5 mg / kg の量で投与され、その後、疾患の進行または許容不可能な毒性まで週2回3週間投与され、式Ⅰの化合物が同じ期間にわたって1日1回投与される。さらに別の例示的なレジメンでは、ニボルマブは、1日目に約1 mg / kg ~ 約5 mg / kg の量で投与され、その後、疾患の進行または許容不可能な毒性まで2週間隔で投与され、式Ⅰの化合物が同じ期間にわたって1日1回投与される。さらに別の例示的なレジメンでは、ニボルマブは、2週間隔で投与することができ、式Ⅰの化合物は、例えば、このようなレジメンの過程において1日1回投与される。そのようなレジメンは、上記のように（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12回、またはそれ以上）繰り返すことができる。

20

30

#### 【0210】

がんを治療するための本明細書に記載される組み合わせは、本明細書に記載される組み合わせ（例えば、抗癌剤）に存在するもの以外の他の活性薬剤と同時投与することができることも理解されるべきである。上記の例示的なレジメンを含む、本明細書に記載される組み合わせの投与のためのレジメンは、そのような活性薬剤の投与を含むように必要に応じて変更することができる。このような活性薬剤、例えば抗癌剤の投与は、例えば抗癌剤の投与は、1日1回、週1回、月1回、1日2回、週2回、週3回、2週間隔、3週間隔、または4週間隔で、または例えば、添付文書に記載されるそのような抗癌剤の処方情報に従って行うことができる。例示的な抗癌剤としては、ABRAXANE；アビラテロン；ace-11；アクリルピシン；アシピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アクチノマイシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼルジン；アドリアマイシン；アルデスロイキン；全てのトランス-レチノイン酸（ATRA）；アルテラミン；アンバムステイン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミドックス；アミホスチン；アミノグルテチミド；アミノレプリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；アンタレリックス；アントラマイシン；アフィジコリングリシネート；アブリン酸；ara-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；ARRY-162；ARRY-300；ARRY-142266；AS703026；アスパラギナーゼ；アスペリン；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；アザシチジン；AZD8330；アゼチパ；アゾトマイシン；バラノー

40

50

ル；バチマスタット；B A Y 1 1 - 7 0 8 2；B A Y 4 3 - 9 0 0 6；B A Y 8 6 9 7 6  
 6；ペンダムスチン；ベンゾクロリン；ベンゾデパ；ベンゾイルスタウロスポリン；ペー  
 タ - アレチン；ベタクラマイシン B；ベツリン酸；b - F G F 阻害剤；ピカルタミド；ピ  
 スアントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビスナフィドジメシレート  
 ；ピストラチン A；塩酸ピスアントレン；プレオマイシン；硫酸プレオマイシン；ブスル  
 ファン；ビゼレシン；プレフラート；ボルテゾミブ；ブレキナールナトリウム；プロピリ  
 ミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；プリオスタチン；カクチノマイシン；カ  
 ラステロン；カルシポトリオール；カルホスチン C；カンプトテシン誘導体；カペシタピ  
 ン；カルボキサミド - アミノ - トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；C a R e  
 s t M 3；C A R N 7 0 0；カラセミド；カルベチマー；カルボブラチン；カルムスチ  
 ン；塩酸カルピシン；カルゼレジン；カスタノスペルミン；セクロピン B；セデフィンゴ  
 ール；セレコキシブ；セトロレリックス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンアミド  
 ；シカプロスト；クロラムブシル；クロロフシン；サイロレマイシン；シスプラチン；C  
 I - 1 0 4 0；シス - ポルフィリン；クラドリピン；クロミフェン類似体；クロトリマゾ  
 ール；コリスマイシン A；コリスマイシン B；コンプレタスタチン A 4；コンプレタスタ  
 チン類似体；コナゲニン；クラムベシジン 8 1 6；クリスナトール；クリスナトールメシ  
 レート；クリプトフィシン 8；クリプトフィシン A 誘導体；クラシン A；シクロペンタア  
 ントラキノノ類；シクロプラタム；シピマイシン；シクロホスファミド；シタラビン；シ  
 タラビンオクホスフェート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダカルバジン；ダクチノマ  
 イシン；ダウノルピシン；塩酸ダウノルピシン；デカルバジン；ダクリシマブ；ダサチニ  
 ブ；デシタピン；デヒドロジデムニン B；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスフ  
 アミド；デキサゾキサニ；デクスベラパミル；デキソルマブラチン；デザグアニン；デザ  
 グアニンメシレート；ジアジクオン；ジデムニン B；ジドックス；ジエチルノルスペルミ  
 ン；ジヒドロ 5 アザシチジン；ジヒドロタクソール；9 - ジオキサマイシン；ジフェニル  
 スピロムスチン；ドコサノール；ドラセトン；ドセタキセル；ドキシソルピシン；塩酸ド  
 キソルピシン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロ  
 ピオン酸ドロモスタノン；ドロナビノール；デュアゾマイシン；デュオカルマイシン S A  
 ；エブセレン；エコムスティン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エダトレキサート；  
 塩酸エフロルニチン；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エルサミトルシン；エ  
 ンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルピシン；塩酸エピルピシン；エ  
 プリスチリド；エルプロゾール；エリブリン；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リ  
 ン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エ  
 トプリン；エキセメスタン；ファドロゾール；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェ  
 ンレチニド；フィルグラスチム；フィナスチリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；  
 フルアセロン；フロクスウリジン；フルダラビンホスフェート；フルダラビン；塩酸フル  
 オロダウノルピシン；ホルフェニメキス；ホルメスタン；フルオロウラシル；フラックス  
 ウリジン；フルロシタピン；ホスキドン；フォストリエシンナトリウム；フォストリシ  
 ン；ホテムスチン；ガドリニウムテクキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタピン；ガニレリ  
 クス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタピン；ゲルダナマイシン；ゴシポール；G D C - 0  
 9 7 3；G S K 1 1 2 0 2 1 2 / トラメチニブ；ハーセプチン；ヒドロキシウレア；ヘプ  
 スルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン  
 酸；イブルチニブ；イダルピシン；塩酸イダルピシン；イホスファミド；カンホスファミ  
 ド；イルモホシン；イプロプラチン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；  
 イロマスタット；イミダゾピリドン；イマチニブ（例えば、G L E E V E C）；イミキモ  
 ド；ヨーベンゲアン；ヨードドキシソルピシン；イポメアノール；イリノテカン；塩酸イリ  
 ノテカン；イルソグラジン；イソベンザゾール；イソホロンハリコンドリノ B；イタセト  
 ロン；イイモホシン；インターロイキン I L - 2（組換えインターロイキン I I または r  
 l l 2 を含む）；インターフェロンアルファ - 2 a；インターフェロンアルファ - 2 b；  
 インターフェロンアルファ - n 1；インターフェロンアルファ - n 3；インターフェロン  
 ベータ - 1 a；インターフェロンガンマ - 1 b；ジャスプラキノリド；カハラリド F；ラ

10

20

30

40

50

メララミンNトリアセテート；ランレオチド；ライナマイシン；レノグラスチム；硫酸  
 レンチナン；レプトスタチン；レトロゾール；リユープロレリン；レバミゾール；レナリド  
 ミド；レンパチニブ；リアロゾール；リソクリンアミド7；ロバブラチン；ロンブリシ  
 ン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロゾキサントロン；ロバスタチン；ロキソリピン；ル  
 ーテテカン；ルテチウムデキサフィリン；リゾフィリン；酢酸ランレオチド；ラパチニブ  
 ；レトロゾール；ロイコポリン；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソ  
 ールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロキサントロン；ポマリドマイド；LY294002；  
 マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリ  
 リシン阻害剤；メノガリル；メルバロン；メレレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミ  
 ド；MIF阻害剤；ミフェプリストン；ミルテフォシン；ミリモスチム；ミトグアゾン；  
 ミトラクトール；ミトナフィド；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；  
 モピダモール；マイケルベルオキシドB；ミリオボロン；メイタンシン；塩酸メクロレタ  
 ミン；酢酸メゲストロール；メレンゲストロールアセテート；メルファラン；メルカプト  
 プリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ（*meturedepa*）；  
 ミトイドマイド；ミトカルシン；ミトクロムミン；ミトギリン；  
 マイトマルシン；マイトマイシン；ミトスパー；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコ  
 フェノール酸；ナファレリン；ナグレスチップ（*nagrestip*）；ナパビン；ナフ  
 テルピン；ナトグラスチム；ネダブラチン；ネモルピシン；ネリドロ酸；ニルタミド；  
 ニサマイシン；酸化窒素調節剤；ニトロキシド抗酸化剤；ニトリルン；ノコダゾール；ノ  
 ガラマイシン；オブリメルセン（GENASENSE）；オクトレオチド；オキセノン；  
 オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン  
 ；経口サイトカイン誘導剤；オルマブラチン；オキシラン；オキサロプラチン；オセテロ  
 ン；オキサリプラチン；オキサウママイシン；パラオアミン；パルミトイルリソキシ  
 ン；パミドロ酸；パナキトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリチジン；ペグス  
 パルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾ  
 ール；ペルフルブロン；パーコサミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェ  
 ニルアセテート；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシ  
 ン；ピリトレキシム；プラセインA；プラセインB；ポルフィロマイシン；プレドニゾン  
 ；プロスタグランジンJ2；ピラゾロアクリジン；パクリタキセル；PD035901；  
 PD184352；PD318026；PD98059；ペリオマイシン；ペンタムスチ  
 ン；硫酸ペロマイシン；PKC412；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサ  
 ントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポドフィロトキシン；ポリフェノールE；ポ  
 ルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン；塩酸  
 プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；ラルチトレキ  
 セド；ラモセトロン；レチエリチジン脱メチル化；リゾキシシン；リツキシマブ；RIE  
 レチンアミド；ロゲットイミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビジ  
 ノンB1；ルボキシル；リボプリン；ロミデプシン；サフィンゴール；塩酸サファンゴル；サ  
 ントピン；サルコフィトールA；サルグラモスチム；セムスチン；シゾフィラン；ソブ  
 ゾキサン；ボロカブテートナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソネル  
 ミン；ソラフェニブ；スニチニブ；スパルホス酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；脾  
 臓ペプチド；スポンジスタチン1；スポンジスタチン2；スポンジスタチン3；スポンジ  
 スタチン4；スポンジスタチン5；スポンジスタチン6；スポンジスタチン7；スポン  
 ジスタチン8；およびスポンジスタチン9；スクアラミン；スチピアミド；ストロメリ  
 シン阻害剤；スルフィノシン；スラディスタ；スラミン；スワインソニン；SB239063；  
 セルメチニブ/AZD6244；シムトラジン；SP600125；酒石酸ナトリウム；  
 スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロプラチン；ストレプトギグリン；ス  
 トレプトゾシン；スルフォヌール；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウ  
 ロムスチン；タザロテン；テコガラナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テモ  
 ポリン；テモゾロマイド；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タ  
 リブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；チマルファシン；チモポエチン受容  
 体アゴニ

10

20

30

40

50

スト；チモトリナン；チラパザミン；チタノセン二塩化物；トップセンチン；トレミフェン；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チルホスチン；タリソマイシン；TAK-733；タキソテル；テガフル；トルロキサントロン塩酸塩；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテバ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；トラスツズマブ；トレストロンアセテート；トリシリピンホスフェート；トリメトレキセート；トリメトレキセートグルクロン酸塩；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）；UBC阻害剤；ウベニメクス；UO126；ウラシルマスタード；ウレデバ；バプレオチド；バリオリンB；ベラレゾール；ベラミン；ベルテボルフィン；ピノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシン；ピンブラスチン；硫酸ピンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ピンデシン；硫酸ピンデシン；硫酸ピネピジン；硫酸ピングリシネート；硫酸ピンロイロシン；酒石酸ピノレルピン；硫酸ピンロシジン；硫酸ピンゾリジン；ボロゾール；ウォルトマンニン；XL518；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；ジノスタチンステマラマー；ジノスタチン；塩酸ゾルピシンが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0211】

他の例示的な抗癌剤には、エルプロゾール（例えば、R-55104）；ドラスタチン10（例えば、DLS-10およびNSC-376128）；ミボプリンイセチオネート（例えば、CI-980）；NSC-639829；ディスコデルモライド（例えば、NVP-XX-A-296）；ABT-751（Abbott；例えば、E-7010）；アルトリチンA；アルトリチンC；塩酸セマドチン（例えば、LU-103793およびNSC-D-669356）；エボチロンA；エボチロンB；エボチロンC；エボチロンD；エボチロンE；エボチロンF；エボチロンB N-オキシド；エボチロンA N-オキシド；16-アザ-エボチロンB；21-アミノエボチロンB；21-ヒドロキシエボチロンD；26-フルオロエボチロン；オーリスタチンPE（例えば、NSC-654663）；ソブリドン（例えば、TZT-1027）；LS-4559-P（Pharmacia；例えば、LS-4577）；LS-4578（Pharmacia；例えば、LS-477-P）；LS-4477（Pharmacia）；LS-4559（Pharmacia）；RPR-112378（Aventis）；DZ-3358（Daiichi）FR-182877（Fujisawa；例えば、WS-9265B）；GS-164（Takeda）；GS-198（Takeda）；KAR-2（Hungarian Academy of Sciences）；BSF-223651（BASF；例えば、ILX-651およびLU-223651）；SAH-49960（Lilly/Novartis）；SDZ-268970（Lilly/Novartis）；AM-97（Armada/Kyowa Hakko）；AM-132（Armada）；AM-138（Armada/Kyowa Hakko）；IDN-5005（Indena）；クリプトフィシン52（例えば、LY-355703）；AC-7739（Ajinomoto；例えば、AVE-8063AおよびCS-39.HCl）；AC-7700（Ajinomoto；例えば、AVE-8062；AVE-8062A；CS-39-L-Ser.HCl；RPR-258062A）；ピチレプアミド；ツブリシンA；カナデンソール；CA-170（Curis, Inc.）；センタウレイジン（例えば、NSC-106969）；T-138067（Tularik；例えば、T-67；TL-138067およびTI-138067）；COBRA-1（Parker Hughes Institute；例えば、DDE-261およびWHI-261）；H10（Kansas State University）；H16（Kansas State University）；オンコシジンA1（例えば、BTO-956およびDIME）；DDE-313（Parker Hughes Institute）；フィジアノライドB；ラウリマリド；SPA-2（Parker Hughes Institute）；SPA-1（Parker Hughes Institute；例えばSPIKET-P）；3-IAABU（細胞骨格/Mt. Sinai School of Medicine；例えばMF-

10

20

30

40

50

569) ; ナルコシン (例えば、NSC - 5366) ; ナスカピン ; D - 24851 (Asta Medica) ; A - 105972 (Abbott) ; ヘミアステリン ; 3 - B A A B U (細胞骨格 / Mt . Sinai School of Medicine ; 例えば、MF - 191) ; TMPN (Arizona State University) ; バナドセンアセチルアセトネート ; T - 138026 (Tularik) ; モンサトロール ; イナノシン (例えば、NSC - 698666) ; 3 - I A A B E (Cytoskeleton / Mt . Sinai School of Medicine) ; A - 204197 (Abbott) ; T - 607 (Tularik ; 例えば、T - 900607) ; R P R - 115781 (Aventis) ; エールテロピン (例えば、デスメチルロイテロピン ; デサオレテロピン ; イソセレウロピン A ; および Z - エリユーテロピン) ; カリビオシド ; カリバエリン ; ハリコンドリン B ; D - 64131 (Asta Medica) ; D - 68144 (Asta Medica) ; ジアゾナミド A ; A - 293620 (Abbott) ; N P I - 2350 (Nereus) ; タカロノライド A ; T U B - 245 (Aventis) ; A - 259754 (Abbott) ; ジオスタスタチン ; ( - ) - フェニルヒスチジン (例えば、NSCL - 96F037) ; D - 62638 (Asta Medica) ; D - 62636 (Asta Medica) ; ミヨセベリン B ; D - 43411 (Zentaris ; 例えば、D - 81862) ; A - 289099 (Abbott) ; A - 318315 (Abbott) ; H T I - 286 (例えば、SPA - 110 ; トリフルオロ酢酸塩) (Wyeth) ; D - 82317 (Zentaris) ; D - 82318 (Zentaris) ; S C - 12983 (NCI) ; レバベスタチンリン酸ナトリウム ; B P R - O Y - 007 (National Health Research Institutes) ; および S S R - 250411 (Sanofi) ; ゴセレリン ; ロイプロリド ; トリプトライド ; ホモハリングトニン ; トポテカン ; イトラコナゾール ; デオキシアデノシン ; セルトラリン ; ピタバスタチン ; クロファジミン ; 5 - ノニルオキシトリプタミン ; ベムラフェニブ ; ダブラフェニブ ; ゲフィチニブ (IRESSA) ; エルロチニブ (TARCEVA) ; セツキシマブ (ERBITUX) ; ラパチニブ (TYKERB) ; パニツムマブ (VECTIBIX) ; バンデタニブ (CAPRELSA) ; アファチニブ / B I B W 2992 ; C I - 1033 / カネルチニブ ; ネラチニブ / H K I - 272 ; C P - 724714 ; T A K - 285 ; A S T - 1306 ; A R R Y 334543 ; A R R Y - 380 ; A G - 1478 ; ダコミチニブ / P F 299804 ; O S I - 420 / デスメチルエルロチニブ ; A Z D 8931 ; A E E 726 ; ペリチニブ / E K B - 569 ; C U D C - 101 ; W Z 8040 ; W Z 4002 ; W Z 3146 ; A G - 490 ; X L 647 ; P D 153035 ; 5 - アザチオプリン ; 5 - アザ - 2' - デオキシシチジン ; 17 - N - アリルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシン (17 - AAG) ; 20 - エピ - 1 , 25 ジヒドロキシビタミン D3 ; 5 エチニルウラシル ; および B M S - 599626 が含まれる。

#### 【0212】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される組み合わせは、上記の抗癌剤と共投与され、抗癌剤は、特定のがんに対する既知の活性を有する (例えば、膵臓癌を治療するために本明細書に記載される組み合わせで同時投与されるゲムシタビン)。上記の抗癌剤は、ある特定の適応症 (例えば、特定の癌) を、濃度、量、および当該技術分野で公知の治療レジメンを用いて治療する際の使用について承認され得る。

#### 【0213】

本発明の様々な実施形態の活性に実質的に影響を及ぼさない修飾も、本明細書で提供される本発明の定義内に含まれることが理解される。したがって、以下の実施例は、本発明を説明することを意図するが、本発明を限定するものではない。

#### 【実施例】

#### 【0214】

実施例：

実施例 1 :



## 【0215】

本発明の実施例では、HBI-8000を単独療法として、および5mg/kgの抗PD-1と組み合わせて試験した。この実験には、ビヒクル処置群およびPD-1阻害剤抗体の単独療法群が含まれ、効力の分析のための対照群として役立った。研究が47日目に終了するまで、腫瘍を週2回測定した。各動物は、その腫瘍が1000mm<sup>3</sup>のエンドポイント腫瘍体積に達したとき、または研究の最終日のいずれか早い方に達したときに殺処分し、各マウスのエンドポイントまでの時間(TTE)を計算した。処置応答は、処置マウス対対照マウスに対するエンドポイントまでの時間(TTE)の中央値の増加率として定義される腫瘍増殖遅延率(TGD(%))の分析から、ならびに群間の生存のログランクの有意差および回帰反応によって決定した。

10

## 【0216】

マウス：雌C57BL/6マウス(Charles River Laboratories)は8週齢であり、研究の1日目に体重(BW)範囲は15.4~22.0gであった。動物は、不飲水(逆浸透、1ppmのCl)、ならびに18.0%の粗タンパク質、5.0%の粗脂肪、および5.0%の粗繊維からなるNIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet(登録商標)を与えられた。マウスを、20~22(68~72°F)および40~60%湿度で12時間の照明サイクルにおいて、静電マイクロソレーターの放射線照射したEnrich-o'cobs(商標)Laboratory Animal Beddingに収容した。

20

## 【0217】

腫瘍細胞：MC38マウス結腸癌腫細胞を、10%ウシ胎仔血清および2mMグルタミン、100単位/mLのペニシリンGナトリウム、100μg/mLの硫酸ストレプトマイシン、および25μg/mLのゲンタマイシンを補充したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中で維持した。細胞培養物を、5%CO<sub>2</sub>および95%大気雰囲気中、37で、加湿されたインキュベーターで、組織培養フラスコ中で維持した。

## 【0218】

腫瘍移植：細胞を、対数増殖期に採取し、冷DMEM中に再懸濁した。各マウスに、1×10<sup>6</sup>細胞(0.1mLの細胞懸濁液)を右脇腹に皮下接種した。腫瘍の平均体積が所望の100~150mm<sup>3</sup>の範囲に近づくにつれて、腫瘍を成長をモニタリングするために2次元でキャリパーで測った。腫瘍負荷を、式を使用して計算した：

30

## 【数1】

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

式中、腫瘍の、w = 幅(mm)、l = 長さ(mm)である。腫瘍重量は、1mgが腫瘍体積の1mm<sup>3</sup>と等しいという仮定で推定されてもよい。研究の1日目として表される腫瘍移植から14日後に、75~221mm<sup>3</sup>の個々の腫瘍体積を有する動物を、11の群(n = 10匹/群)に分類し、群平均腫瘍体積は130~133mm<sup>3</sup>であった。

## 【0219】

40

試験物質：HUYA Bioscience InternationalからHBI-8000(ロット番号1384:0033)を提供した。抗体抗PD-1 RMP1-14(ロット番号5611-10/0615)をBioXcellから購入した。

## 【0220】

投与溶液：抗体投与溶液を毎日新たに調製し、4で保存した。HBI-8000を0.1%Tween 80中の0.2%CMC(カルボキシメチルセルロース)に溶解した。抗PD-1抗体投与溶液は、ストックのアリコート(6.48mg/mL)を滅菌PBS中に0.5mg/mLになるまで希釈することによって調製し、10mL/kgの投与体積中に5mg/kgの投与量を得た。

## 【0221】

50

C57BL/6マウスの6つの群に、表2に示されるプロトコルに従って投与した。全ての用量は、上記のように調製した。HBI-8000を、1日1回21日間(qd×21)経口投与(po.)した。投与は、動物の体重あたりに調整した。抗体レジメンは、5mg/kgで、週2回3週間(biwk×3)腹腔内(ip)投与し、投与は、動物の体重あたりに調整した。

【0222】

表2：

【表2】

群	治療	頻度
群1	ビヒクル(2%CMC：0.1%Tween 80)	経口投与、1日1回×21
群2	20mg/kgのHBI-8000	経口投与、1日1回×21
群3	50mg/kgのHBI-8000	経口投与、1日1回×21
群4	5mg/kgのPD-1阻害剤抗体	腹腔内、週2回×3
群5	20mg/kgのHBI-8000+ 5mg/kgのPD-1阻害剤抗体	経口投与、1日1回×21 腹腔内、週2回×3
群6	50mg/kgのHBI-8000+ 5mg/kgのPD-1阻害剤抗体	経口投与、1日1回×21 腹腔内、週2回×3

【0223】

腫瘍増殖遅延：腫瘍を、キャリパーを用いて週2回測定し、各動物は、その腫瘍が1000mm<sup>3</sup>の体積に達したとき、または研究の終わり(47日目)のいずれか早い時点で殺処分した。エンドポイントの腫瘍体積について研究を終了した動物を、殺処分の日付とともに腫瘍進行(TP)について殺処分したものとして文書化した。分析のためのエンドポイントまでの時間(TTE)は、各マウスについて以下の式によって計算した：

【数2】

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{エンドポイントの}) - b}{m}$$

式中、TTEは日数で表され、エンドポイントの体積はmm<sup>3</sup>で表され、bは切片であり、mはログ変換された腫瘍増殖データセットの線形回帰によって得られた線の傾きである。データセットは、分析に使用されたエンドポイントの体積を超えた最初の観察と、このエンドポイントの体積の達成の直前の3回の連続観察とからなった。計算されたTTEは、通常、動物が腫瘍負荷のために殺処分した日であるTP日より小さい。エンドポイントの体積に達していない腫瘍を有する動物には、研究の最終日と等しいTTE値を割り当てた。ログ変換された計算されたTTEがエンドポイントに到達する前の日の前、または腫瘍体積のエンドポイントに到達した日を超えた場合、線形補間を行ってTTEを近似した。事故(NTRa)または原因不明の理由(NTRu)によるNTR(治療に関連しない)死として分類されたいかなる動物も、TTE計算(および全てのさらなる分析)から除外した。TR(治療に関連する)死、またはNTRm(転移によって治療に関連しない死)と分類された動物は、死亡の日と等しいTTE値を割り当てた。

【0224】

治療の結果：治療の結果は、対照群と比較した治療群において、治療群のエンドポイントまでの時間(TTE)の中央値の増加として定義される腫瘍増殖遅延(TGD)から評価された：

【数 3】

$$TGD = T - C$$

日数で、または対照群の T T E の中央値の割合として表した：

【数 4】

$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

10

式中、T = 治療群の T T E の中央値、および C = 指定された対照群の T T E の中央値。

【0 2 2 5】

治療有効性：治療有効性は、研究における最終日に残っている動物の腫瘍体積から決定することができる。M T V ( n ) は、腫瘍がエンドポイントの体積に達していない残っている動物数 ( n ) における研究最終日の腫瘍体積の中央値として定義された。治療有効性はまた、研究中に観察された回帰反応の発生率および大きさから決定され得る。治療は、動物の腫瘍の部分的退行 ( P R ) または完全退行 ( C R ) を引き起こし得る。P R 反応において、腫瘍体積は、研究の経過の間における 3 回の連続した測定については、1 日目の体積の 5 0 % 以下であり、これらの 3 回の測定のうちの 1 回以上については 1 3 . 5 m m <sup>3</sup> 以上であった。C R 反応において、腫瘍体積は、研究の経過の間における 3 回の連続した測定については 1 3 . 5 m m <sup>3</sup> 未満であった。研究の終了時において C R 反応を有する動物は、さらに、無腫瘍生存者 ( T F S ) として分類される。動物を、回帰反応についてモニタリングした。

20

【0 2 2 6】

統計：Windows 6 . 0 7 用の P r i s m ( G r a p h P a d ) は、基本図形による報告および統計的分析に使用した。全生存経験を評価するロジランク検定を用いて、2 つの群の T T E 値間の有意差を分析した。ロジランク分析は、N T R 死亡と評価されたものを除き、群内の全ての動物のデータを含む。有意水準 P = 0 . 0 5 で両側統計学的分析を行った。群中央値腫瘍体積を時間の関数としてプロットした。腫瘍負荷のために動物が研究を終了したとき、その動物について記録された最終腫瘍体積を、その後の時点における体積中央値を計算するために使用したデータに含めた。 Kaplan-Meier プロットは、研究において各群に残っている動物の割合を時間に対して示す。

30

【0 2 2 7】

実施例 1 の動物を、表 1 に記載されるプロトコルに従って処置した。図 1 は、全ての研究群の腫瘍増殖曲線の中央値を示し、図 2 は、単一薬剤およびビヒクル対照に対する 5 0 m g / k g の H B I - 8 0 0 0 と P D - 1 阻害剤抗体との組み合わせにおける腫瘍体積の中央値を示す。5 0 m g / k g の H B I - 8 0 0 0 と P D - 1 阻害剤抗体との組み合わせは、統計学的に有意な腫瘍増殖阻害をもたらした。図 3 は、全ての群の Kaplan-Meier プロットを示し、図 4 は、単一の薬剤対照に対する 5 0 m g / k g の H B I - 8 0 0 0 と P D - 1 阻害剤抗体との組み合わせにおける K a p l a n M e i e r プロットを示す。5 0 m g / k g の H B I - 8 0 0 0 と P D - 1 阻害剤抗体との組み合わせは、統計学的に有意な生存利益をもたらした。表 3 は、T T E および T G D ( % ) について計算された値を記載する。

40

【0 2 2 8】

表 3 : T T E の中央値および T G D ( % ) ( 実施例 1 )

【表 3】

群	n	治療レジメン		TTEの中央値	TGD (%)
		薬剤 1	薬剤 2		
1	10	ビヒクル	—	20.5	—
2	10	HBI-8000(20mpk)	—	18.9	—8
3	10	HBI-8000(50mpk)	—	22.8	11
4	10	抗 PD-1	—	22.0	7
5	10	HBI-8000(20mpk)	抗 PD-1	26.1	27
6	10	HBI-8000(50mpk)	抗 PD-1	28.7	40

10

## 【0229】

実施例 2：

## 【0230】

本発明の実施例では、HBI-8000を単独療法として、および5mg/kgの抗PD-1と組み合わせて試験した。この実験には、ビヒクル処置群およびPD-1阻害剤抗体の単独療法群が含まれ、効力の分析のための対照群として役立った。研究が50日目に終了するまで、腫瘍を週2回測定した。各動物は、その腫瘍が1000mm<sup>3</sup>のエンドポイント腫瘍体積に達したとき、または研究の最終日のいずれか早い方に達したときに殺処分し、各マウスのエンドポイントまでの時間(TTE)を計算した。処置応答は、処置マウス対対照マウスに対するエンドポイントまでの時間(TTE)の中央値の増加率として定義される腫瘍増殖遅延率(TGD(%))の分析から、ならびに群間の生存のログランクの有意差および回帰反応によって決定した。

20

## 【0231】

マウス：この実施例で使用される動物の詳細は、段落[00216]に見出すことができる。

## 【0232】

腫瘍細胞培養：この実施例で使用される腫瘍細胞の詳細は、段落[00217]に見出すことができる。

30

## 【0233】

腫瘍移植および測定：この実施例で使用される腫瘍移植および腫瘍増殖の測定の詳細は、段落[00218]に見出すことができる。この実施例では、各マウスに、5×10<sup>5</sup>細胞(0.1mLの細胞懸濁液)を右脇腹に皮下接種した。

## 【0234】

試験物質：この実施例で使用される試験物質の詳細は、段落[00219]に見出すことができる。

## 【0235】

投与溶液：この実施例で使用される投与溶液の詳細は、段落[00220]に見出すことができる。

40

## 【0236】

処置：C57BL/6マウス(n=10)の4つの群に、表4中のプロトコルに従って投与した。特に記載がない限り、1日目に投与を開始した。HBI-8000を、50mg/kgで経口投与した。PD-1阻害剤抗体を、5mg/kgで腹腔内投与した。ビヒクル(0.2%カルボキシメチルセルロース：脱イオン水中の0.1%Tween 80)に、経口投与した。全ての薬剤は、個々の動物の体重当たりに調整された10mL/kgの投与体積で送達された。

## 【0237】

50

表 4 :

【表 4】

群	治療	頻度
群 1	ビヒクル (2%CMC : 0.1%Tween 80)	経口投与、1日1回 × 21
群 2	50mg/kg の HBI-8000	経口投与、1日1回 × 21
群 3	5mg/kg の PD-1 阻害剤抗体	腹腔内、週 2 回 × 3
群 4	50mg/kg の HBI-8000 + 5mg/kg の PD-1 阻害剤抗体	経口投与、1日1回 × 21 腹腔内、週 2 回 × 3

10

## 【0238】

腫瘍増殖遅延：腫瘍増殖遅延の測定および計算の詳細は、段落 [00223] に見出すことができる。

## 【0239】

治療の結果：治療の結果の測定および計算の詳細は、段落 [00224] に見出すことができる。

## 【0240】

治療有効性：治療有効性の測定および計算の詳細は、段落 [00225] に見出すことができる。

20

## 【0241】

統計：この研究で使用されている統計およびソフトウェアの詳細は、段落 [00226] に見出すことができる。図 5 は、全ての群についての腫瘍体積の中央値の測定を示し、図 6 は、 Kaplan-Meier プロットを示し、研究において各群の残っている動物の割合を時間に対して示す。表 6 は、各治療群における TTE および TGD (%) について計算された値を記載する。

## 【0242】

実施例 2 の動物を、表 4 に記載されるプロトコルに従って処置した。図 5 は、全ての試験群の腫瘍増殖曲線の中央値を示し、50mg/kg の HBI-8000 と PD-1 阻害剤抗体との組み合わせは、腫瘍増殖阻害に関して統計学的有意性に近づいた。図 6 は、全ての群の Kaplan-Meier プロットを示し、50mg/kg の HBI-8000 と PD-1 阻害剤抗体との組み合わせは、単一の薬剤と同様にビヒクルに対して統計的に有意な生存利益をもたらした。図 7 は、実施例 7 の全ての群のエンドポイントに対する個別の時間を示す。表 5 は、TTE および TGD (%) について計算された値を記載する。

30

## 【0243】

表 5

表 5 : TTE の中央値および TGD (%) (実施例 2)

【表 5】

群	n	治療レジメン		TTE の中央値	TGD (%)
		薬剤 1	薬剤 2		
1	10	ビヒクル	—	16.3	—
2	10	HBI-8000 (50 mpk)	—	19.4	19
3	10	抗 PD-1	—	18.0	11
4	10	HBI-8000 (50 mpk)	抗 PD-1	28.5	75

40

50

## 【 0 2 4 4 】

## 実施例 3

## 【 0 2 4 5 】

このモデルでは、PD - L 1 チェックポイント阻害剤抗体を用いて第 1 選択で処置された動物の割合は、完全な腫瘍退行を経験する。しかしながら、PD - L 1 阻害剤抗体で第 1 選択で処置された動物の同様の割合は、急速な腫瘍進行を経験する。このような方法で処置された動物のバランスは、腫瘍の進行の遅延、または安定した疾患を経験し、これは、PD - L 1 阻害剤抗体療法を受けている多数のヒトがん患者の状況に近似した結果であり、すなわち、過渡の部分反応を経験し、安定した疾患を含むが、PD - 1 阻害剤抗体療法に失敗すると耐性を生じ、急速に進行する。この実施例では、第 2 選択療法として単独で及び PD - 1 阻害剤抗体 R M P I - 1 4 と組み合わせた H B I - 8 0 0 0 の有効性を、免疫応答性 C 5 7 B L / 6 マウスの M C 3 8 ネズミ結腸癌腫同系モデルにおける PD - L 1 阻害剤抗体の第 1 選択療法の後に腫瘍が進行した動物における腫瘍増殖遅延 ( T G D ) を引き起こす能力について評価した。したがって、PD - L 1 阻害剤抗体療法に失敗したヒト患者のための診療所での必要性に取り組む。

10

## 【 0 2 4 6 】

皮下 M C 3 8 腫瘍 ( 治療開始時に平均腫瘍体積 : 1 1 4 m m <sup>3</sup> ) を有する雌 C 5 7 B L / 6 マウスを、PD - L 1 阻害剤抗体治療の第 1 選択療法で治療し、5 m g / k g で、週 2 回 2 週間 ( 週 2 回 × 2 ) 腹腔内 ( i p ) 投与した。腫瘍が失敗基準を満たし、腫瘍体積が 2 回連続して増加し、腫瘍体積が < 5 0 0 m m <sup>3</sup> であることが示されたとき、これらは、6 つの群 ( 1 群当たり n = 1 0 ) のマウスからなる第 2 選択療法有効性研究で再導入された。健康回復の日を示し、マウス ( これは各群に対して正規化された ) によって異なる D 1 で投与が開始された。第 2 選択療法は、以下の通りであった。ビヒクルを、経口投与 ( p . o . ) した。H B I - 8 0 0 0 を、5 0 m g / k g で経口投与した。PD - 1 阻害剤抗体および抗 P D L - 1 は、5 m g / k g で腹腔内に ( i . p ) 投与した。群 1 のマウスは対照の役割を果たし、脱イオン水 ( ビヒクル ) 中の 0 . 2 % カルボキシメチルセルロース : 0 . 1 % T w e e n 8 0 を 1 日 1 回 2 1 日間 ( q d × 2 1 ) 投与した。群 2 には、H B I - 8 0 0 0 を 1 日 1 回 2 1 日間施した。群 3 には、PD - L 1 阻害剤抗体の第 2 コースを週 2 回 2 週間施した。群 4 には、H B I - 8 0 0 0 を 1 日 1 回 2 1 日間施し、PD - L 1 阻害剤抗体を週 2 回 2 週間施した。群 5 には、抗 PD - 1 を週 2 回 2 週間施した。群 6 には、H B I - 8 0 0 0 を 1 日 1 回 2 1 日間施し、抗 PD - 1 を週 2 回 2 週間施した。研究のエンドポイントは、腫瘍体積が 1 5 0 0 m m <sup>3</sup> であるか、または 4 5 日間のいずれか早い方の腫瘍体積であった。腫瘍体積エンドポイントに達した時点で、個々の動物が研究を終了する D 4 4 まで、腫瘍の測定を週 2 回行った。

20

30

## 【 0 2 4 7 】

マウス : 最初の PD - 1 阻害剤抗体処置の開始時に、雌 C 5 7 B L / 6 マウス ( C h a r l e s R i v e r ) は 8 週齢であり、BW 範囲は 1 8 . 1 ~ 2 4 . 1 g であった。動物は、不飽和 ( 逆浸透、1 p p m の C l ) 、ならびに 1 8 . 0 % の粗タンパク質、5 . 0 % の粗脂肪、および 5 . 0 % の粗繊維からなる N I H 3 1 M o d i f i e d a n d I r r a d i a t e d L a b D i e t ( 登録商標 ) を与えられた。マウスを、2 0 ~ 2 2 ( 6 8 ~ 7 2 ° F ) および 4 0 ~ 6 0 % 湿度で 1 2 時間の照明サイクルにおいて、静電マイクロソレーターの放射線照射した E n r i c h - o ' c o b s ( 商標 ) B e d d i n g に収容した。

40

## 【 0 2 4 8 】

腫瘍移植および測定 : この実施例で使用される腫瘍移植および腫瘍増殖の測定の詳細は、段落 [ 0 0 2 1 8 ] に見出すことができる。この実施例では、各マウスに、5 × 1 0 <sup>5</sup> 細胞 ( 0 . 1 m L の細胞懸濁液 ) を右脇腹に皮下接種した。

## 【 0 2 4 9 】

試験物質 : H U Y A B i o s c i e n c e I n t e r n a t i o n a l から H B I - 8 0 0 0 ( ロット番号 1 3 8 4 : 0 0 3 3 ) を提供した。PD - 1 阻害剤抗体 R M P I - 1

50

4 (ロット番号 5611-10/0615) および PDL-1 抗体 10F.9G2 (抗 PDL-1、ロット番号 5786-7-8/0815) を Bio X cell (West Lebanon, NH) から購入した。全ての薬剤は、プロトコルの指示に従って調製した。

#### 【0250】

投与溶液：0.2% CMC：0.1% Tween 80 で希釈することにより HBI-8000 を調製し、5 mg/mL の投与溶液を得た。投与溶液を毎週新たに調製し、4 で保存した。PD-1 阻害剤抗体投与溶液は、ストックのアリコート (8.62 mg/mL) を滅菌 PBS 中に 0.5 mg/mL になるまで希釈することによって調製した。投与溶液を週 2 回調製し、4 で保存した。抗 PDL-1 抗体投与溶液は、ストックのアリコート (5.37 mg/mL) を滅菌 PBS 中に 0.5 mg/mL になるまで希釈することによって調製した。抗 PDL-1 抗体投与溶液を週 2 回調製し、4 で保存した。

10

#### 【0251】

処置：この研究の最初の PD-L1 阻害剤抗体の失敗部分については、150 の C57BL/6 マウスに、5 mg/kg で第 1 選択の PD-L1 阻害剤抗体を腹腔内投与した。再登録の基準を満たした動物は、有効性研究を構成し、これには、腫瘍体積が 2 回連続して増加し、腫瘍体積が 500 mm<sup>3</sup> 未満である動物が含まれた。利用可能になった最初の 60 匹の動物を、全ての群が満たされるまで順番に 6 つの有効性群に入れ、これは、第 1 選択の投与の開始後、16 日または 22 日のいずれかに発生した。有効性研究のために、C57BL/6 マウス (n = 10) の 6 つの群に、表 6 中のプロトコルに従って投与した。第 2 選択療法は、各個々の動物の登録日である 1 日目に開始した。

20

#### 【0252】

表 6：

#### 【表 6】

群	治療	頻度
群 1	ビヒクル (2% CMC：0.1% Tween 80)	経口投与、1 日 1 回 × 21
群 2	50 mg/kg の HBI-8000	経口投与、1 日 1 回 × 21
群 3	5 mg/kg の PD-L1 阻害剤抗体	腹腔内、週 2 回 × 3
群 4	50 mg/kg の HBI-8000 + 5 mg/kg の PD-L1 阻害剤抗体	経口投与、1 日 1 回 × 21 腹腔内、週 2 回 × 3
群 5	5 mg/kg の PD-1 阻害剤抗体	腹腔内、週 2 回 × 3
群 6	50 mg/kg の HBI-8000 + 5 mg/kg の PD-1 阻害剤抗体	経口投与、1 日 1 回 × 21 腹腔内、週 2 回 × 3

30

#### 【0253】

腫瘍増殖遅延：腫瘍増殖遅延の測定および計算の詳細は、段落 [00223] に見出すことができる。

40

#### 【0254】

治療の結果：治療の結果の測定および計算の詳細は、段落 [00224] に見出すことができる。

#### 【0255】

治療有効性：研究に使用された治療有効性の測定および計算の詳細は、段落 [00225] に見出される。

#### 【0256】

統計：この研究で使用された統計とソフトウェアの詳細は、段落 [00226] に見出す

50

ことができる。受けた治療に対する無反応（NR）、部分反応（PR）、および完全反応（CR）と分類された各群の反応を集計した。全ての群についての平均腫瘍体積測定値を得て、研究において各群に残っている動物の割合を時間に対して示す、カプランマイヤープロットについてのデータを得た。

#### 【0257】

実施例3の動物を、表6に記載されるプロトコルに従って処置した。図8は、全ての研究群における腫瘍増殖曲線の中央値を示す。図8は、全ての群のカプランマイヤープロットを示し、50mg/kgのHBI-8000とPD-1阻害剤抗体との組み合わせは、単一の薬剤と同様にビヒクルに対して統計的に有意な生存利益をもたらした。図9は、実施例3の全ての群のエンドポイントまでの個別の時間を示す。表7は、TTEおよびTGD（%）について計算された値を記載する。

#### 【0258】

表7

#### 【表7】

治療群	TTEの中央値	平均TC	TGD (%)	NR	PR	CR
ビヒクル	9.8	0.0	0.0	8	2	0
HBI-8000	11.4	3.0	31.8	8	1	1
PD-1 Ab	13.8	10.4	106.3	6	2	2
PD-1 Ab + HBI-8000	24.2	10.1	103.3	3	1	6
PD-L1 Ab	17.7	8.5	86.7	5	3	2
PD-L1 Ab + HBI-8000	14.7	3.8	39.2	6	4	0

#### 【0259】

#### 実施例4

#### 【0260】

この実施例4では、BALB/cマウスの4T1マウス乳癌腫異種移植モデルにおいて、単独で、および抗PD-1 RMP1-14（抗PD-1）と組み合わせて投与されたHBI-8000によって誘導された抗腫瘍応答が特徴付けられた。肺転移に対するこれらの療法の影響を評価した。

#### 【0261】

処置は、確立された4T1腫瘍を有するBALB/cマウスの（D）1日目に開始した。HBI-8000を経口投与し（po）、抗PD-1を腹腔内（ip）単回投与レベルで投与した。試験薬剤を、単独で、およびHBI-8000と組み合わせて投与した。対照動物は、ビヒクルを受けた。この研究は、転移巣のエンドポイントが達成された時点で14日目に終了した。処置応答は、14日目に残っている動物から採取した転移数に基づいて決定した。

#### 【0262】

マウス：雌BALB/cマウス（BALB/cAnNcr1、Charles River）は研究の1日目で7週齢であり、体重（BW）範囲は14.7～20.7gであった。動物は、不断水（逆浸透、1ppmのCl）、ならびに18.0%の粗タンパク質、5.0%の粗脂肪、および5.0%の粗繊維からなるNIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet（登録商標）を与えられた。マウスを、20～22（68～72°F）および40～60%湿度で12時間の照明サイクルにおいて、静電マイクロソーターの放射線照射したEnrich-o'cobs（商標）Beddingに収容した。

#### 【0263】



腫瘍細胞培養：4 T 1 乳癌細胞株を、10 %ウシ胎児血清、2 mMグルタミン、100 単位 / mL のペニシリンナトリウム G、25  $\mu$ g / mL のゲンタマイシン、および 100  $\mu$ g / mL の硫酸ストレプトマイシンを含む RPMI 培地中で、対数期中期まで増殖させた。細胞を、5 % CO<sub>2</sub> および 95 % 大気雰囲気中、37 °C で、加湿されたインキュベーターで、組織培養フラスコ中で培養した。

#### 【0264】

インビボ移植および腫瘍増殖：4 T 1 腫瘍細胞を、指数関数的増殖の間に採取し、PBS 中に再懸濁した。各試験マウスに、 $1 \times 10^6$  細胞 (0.1 mL の細胞懸濁液) を乳房脂肪パッドに同所的に注射した。腫瘍の平均サイズが 80 ~ 120 mm<sup>3</sup> の目標範囲に近づくにつれて、腫瘍増殖をモニタリングした。

10

#### 【0265】

試験剤：HUYA Bioscience International, LLC は HBI-8000 (ロット番号 1384:0033) を提供した。抗 PD-1 RMP-14 (抗 PD-1、ロット番号 5792-599016J1) は Bio X cell (West Lebanon, NH) から購入した。全ての薬剤は、プロトコルの指示に従って調製した。この研究で使用されたビヒクルは、脱イオン水中の 0.2 % カルボキシメチルセルローズ：0.1 % Tween 80 であった。0.2 % CMC：0.1 % TW80 で希釈することによって、HBI-8000 を調製し、5 mg / mL の投与溶液を得た。投与溶液を毎週新たに調製し、4 °C で保存した。抗 PD-1 抗体投与溶液を、ストックのアリコート (6.37 mg / mL) を滅菌 PBS 中 0.5 mg / mL になるまで希釈することによって調製した。投与溶液を投与の各日に調製し、4 °C で保存した。

20

#### 【0266】

処置：研究の 1 日目において、確立された 4 T 1 腫瘍を有するマウスは、以下に要約された治療計画に従って投与を開始した。全ての薬剤は、10 mL / kg の投与体積で投与し、体積は個体の BW に従って調整した。

群 1 には、有効性対照の役割を果たし、ビヒクルを毎日 13 日間 (1 日 1 回  $\times$  13) 経口投与した。

群 2 には、50 mg / kg で HBI-8000 を 1 日 1 回 13 日間経口投与した。

群 3 には、5 mg / kg で抗 PD-1 を週 2 回 2 週間 (週 2 回  $\times$  2) 腹腔内投与した。

群 4 には、50 mg / kg で HBI-8000 を 1 日 1 回 13 日間経口投与し、5 mg / kg で抗 PD-1 を週 2 回 2 週間腹腔内投与した。

30

#### 【0267】

エンドポイント：転移数

#### 【0268】

研究の最終日である 14 日目に肺転移性病巣を計数することによって結果を分析した。イソフルラン麻酔を用いて動物をエンドポイントで殺処分し、転移を同定するために剖検を行った。総数は、左肺内に計数された病巣の数に、右肺の上、中、下、および肺中葉に計数された病巣の数を加えることによって得られた。パーセント阻害は、指定対照群の転移病巣の数と薬剤処置群の転移病巣の数との間の差として定義され、指定対照群の一定の割合の転移病巣の数として表した：

40

#### 【数 5】

(薬物処置された病巣の数の

$$\text{阻害 (\%)} = \frac{\text{対照病巣の数} - \text{薬物処置された病巣の数}}{\text{対照病巣の数}} \times 100$$

#### 【0269】

結果：群 1 対照動物の 14 日目の肺転移性病巣数は  $35.0 \pm 2.17$  であった (図 10)。HBI-8000 単独療法は、-26 % の有意でない阻害をもたらした。抗 PD-1 による単独療法は、30 % の阻害をもたらした。HBI-8000 と抗 PD-1 との併用

50

療法は、統計学的に有意である 72 % の病巣抑制を生じた。結果を図 10 に示す。

【0270】

実施例 5

【0271】

本実施例では、HBI-8000 を単独療法として、および 10 mg / kg の抗 PD-1 抗体または 10 mg / kg の PD-L1 抗体のいずれかと組み合わせて試験した。使用したモデルは、腎細胞癌 (RCC) の RENCA 同種モデルであった。この実験には、ビヒクル処置群および PD-1 阻害剤抗体の単独療法群が含まれ、有効性の分析のための対照群に役立った。研究が 25 日目に終了するまで、腫瘍を週 2 回測定した。治療応答は、腫瘍増殖遅延率 (TGD (%)) の分析から決定した。

10

【0272】

マウス：この実施例で使用される動物の詳細は、段落 [00216] に見出すことができるものと同様である。

【0273】

腫瘍細胞培養：この実施例で使用される腫瘍細胞の詳細は、段落 [00217] に見出すことができるものと同様である。

【0274】

腫瘍移植および測定：この実施例で使用される腫瘍移植および腫瘍増殖の測定の詳細は、段落 [00218] で見出すことができるものと同様である。この実施例では、各マウスに、 $1 \times 10^6$  の RENCA 細胞 (0.1 mL の細胞懸濁液) を右脇腹に皮下接種した。

20

【0275】

試験物質：この実施例で使用される試験物質の詳細は、段落 [00219] に見出すことができる。

【0276】

投与溶液：この実施例で使用される投与溶液の詳細は、段落 [00220] に見出すことができる。

【0277】

処置：皮下 RENCA 腫瘍 (治療開始時の平均腫瘍体積：62 mm<sup>3</sup>) を有する雌 BALB / c マウスの 6 つの群を、表 8 のプロトコルに従って処置した。特に記載がない限り、1 日目に投与を開始した。HBI-8000 を、50 mg / kg で経口投与した。PD-1 および PD-L1 阻害剤抗体を、10 mg / kg で腹腔内投与した。ビヒクル (0.2 % カルボキシメチルセルロース：脱イオン水中の 0.1 % Tween 80) に、経口投与した。全ての薬剤は、個々の動物の体重当りに調整された 10 mL / kg の投与体積で送達された。

30

【0278】

表 8：

40

【表 8】

群	治療	頻度
群 1	ビヒクル (2%CMC : 0.1%Tween 80)	経口投与、1日1回 × 21
群 2	50 mg / kg の HBI-8000	経口投与、1日1回 × 21
群 3	10 mg / kg の PD-L1 阻害剤抗体	腹腔内、週 2 回 × 3
群 4	50 mg / kg の HBI-8000 + 10 mg / kg の PD-L1 阻害剤抗体	経口投与、1日1回 × 21 腹腔内、週 2 回 × 3
群 5	10 mg / kg の PD-1 阻害剤抗体	腹腔内、週 2 回 × 3
群 6	50 mg / kg の HBI-8000 + 10 mg / kg の PD-1 阻害剤抗体	経口投与、1日1回 × 21 腹腔内、週 2 回 × 3

10

## 【0279】

腫瘍増殖遅延：腫瘍増殖遅延の測定および計算の詳細は、段落 [00223] に見出すことができる。

20

## 【0280】

治療の結果：治療の結果の測定および計算の詳細は、段落 [00224] に見出すことができる。

## 【0281】

治療有効性：研究に使用された治療有効性の測定および計算の詳細は、段落 [00225] に見出される。

## 【0282】

統計：この研究で使用された統計とソフトウェアの詳細は、段落 [00226] に見出すことができる。受けた治療に対する無反応 (NR)、部分反応 (PR)、および完全反応 (CR) と分類された各群の反応を集計した。全ての群についての平均腫瘍体積測定値を得て、研究において各群の残っている動物の割合を時間に対して示す、カプランマイヤープロットについてのデータを得た。

30

## 【0283】

実施例 5 の動物を、表 8 に記載されるプロトコルに従って処置した。図 11 は、全ての試験群の腫瘍増殖曲線の中央値を示し、50 mg / kg の HBI-8000 と PD-1 阻害剤抗体との組み合わせは、統計学的に有意であり、腫瘍増殖阻害の点でビヒクル (P = 0.026) または PD-1 抗体単独療法 (P = 0.036) のいずれかと異なった。

## 【0284】

実施例 6 - HDAC 酵素阻害アッセイ

## 【0285】

HDAC アイソタイプのチダミド阻害の選択性および効力のアッセイは、ヒト組換え HDAC タンパク質を使用し、Ningらに記載されるように行う。全ての酵素反応物を、HDAC アッセイ緩衝液 (BPS カタログ番号 50031)、5 μg の BSA、HDAC 基質、精製された組換え HDAC 酵素、および試験化合物を所定の濃度で含む 50 μl の反応混合物中、室温で 17 時間インキュベートする。酵素反応後、50 μl の 29 HDAC 現像液 (BPS カタログ番号 50030) を各ウェルに添加し、プレート室温でさらに 20 分間インキュベートする。蛍光強度は、BioTek (Winooski, VT, USA) からの Synergy (商標) 2 マイクロプレートリーダーを用いて、360 nm の励起および 460 nm の発光で測定される。各化合物の濃度は二重に行う。濃度反応阻害曲線を分析することにより、IC<sub>50</sub> 値を決定する。

40

50

## 【 0 2 8 6 】

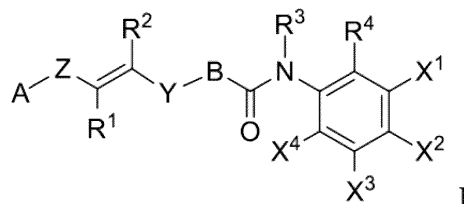
本発明は、開示された実施形態を参照して説明されているが、当業者は、上に詳述した特定の実施例および研究が、本発明の単なる例示であることを容易に理解するであろう。本発明の精神から逸脱することなく様々な修正を行うことができることを理解されたい。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

( 態 様 1 )

治療有効量の P D - 1 阻害剤および治療有効量の式 I の化合物を含む組み合わせであって、

( 化 1 )



式中、

A は、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、フェニル、および複素環式基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換される、フェニルまたは複素環式基であり、

B は、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、およびフェニルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換される、フェニルであり、

Y は、直鎖である -CO- を含む部分であり、環 B の重心 (W1) と、環 A の重心 (W2) と、当該部分 Y における水素結合受容体としての酸素原子 (W3) との間の距離は、それぞれ、W1 - W2 = 約 6.0、W1 - W3 = 約 3.0 ~ 約 6.0、および W2 - W3 = 約 4.0 ~ 約 8.0 であり、

Z は、結合または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン、-O-、-S-、-NH-、-CO-、-CS-、-SO-、または -SO<sub>2</sub>- であり、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、独立して、水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sub>3</sub> は、水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sub>4</sub> は、水素または -NH<sub>2</sub> であり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> または X<sub>4</sub> のうちの 1 つは、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ペルフルオロアルキルオキシ、またはハロゲンもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルで任意に置換される C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニルであるが、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、または X<sub>4</sub> の他のものは、独立して、水素であり、

ただし、R<sub>4</sub> が水素である場合、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、または X<sub>4</sub> の 1 つは、-NH<sub>2</sub>、アミノアルキル基、またはアルキルアミノ基である、組み合わせ。

( 態 様 2 )

Z は結合である、態様 1 に記載の組み合わせ。

( 態様 3 )

R 3 は水素である、態様 1 または 2 に記載の組み合わせ。

( 態様 4 )

A はピリジニルである、態様 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

( 態様 5 )

X 2 はハロゲンである、態様 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

( 態様 6 )

X 2 は - F である、態様 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

( 態様 7 )

R 1 及び R 2 は、独立して、水素である、態様 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

( 態様 8 )

R 3 は水素である、態様 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

( 態様 9 )

R 4 は - NH 2 である、態様 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

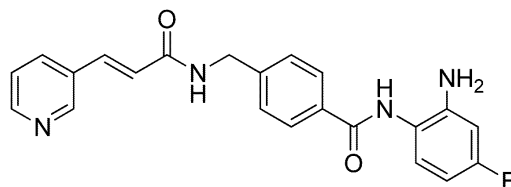
( 態様 10 )

Y は - C ( O ) NH - CH 2 である、態様 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

( 態様 11 )

前記式 I の化合物が、以下の式を有する、態様 1 に記載の組み合わせ

( 化 2 )



—

( 態様 12 )

前記式 I の化合物は、N - ( 2 - アミノ - 4 - フルオロフェニル ) - 4 - [ [ [ ( 2 E ) - 1 - オキソ - 3 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - プロペン - 1 - イル ] アミノ ] メチル ] ベンズアミドである、態様 1 に記載の組み合わせ。

( 態様 13 )

前記式 I の化合物は、約 5 m g を超える量で存在する、態様 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

( 態様 14 )

前記式 I の化合物は、約 5 ~ 約 50 m g の量で存在する、態様 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

( 態様 15 )

前記 P D - 1 阻害剤は、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片 ( S c F v )、またはその断片もしくはバリエーションである、態様 1 に記載の組み合わせ。

( 態様 16 )

前記 P D - 1 阻害剤は、A M P - 224 である、態様 15 に記載の組み合わせ。

( 態様 17 )

前記 P D - 1 阻害剤は、抗体である、態様 15 に記載の組み合わせ。

( 態様 18 )

前記 P D - 1 抗体は、モノクローナル抗体である、態様 17 に記載の組み合わせ。

( 態様 19 )

10

20

30

40

50

前記 P D - 1 抗体は、ヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはキメラヒト化抗体を含む、態様 17 に記載の組み合わせ。

(態様 20)

前記 P D - 1 抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体である、態様 19 に記載の組み合わせ。

(態様 21)

前記 P D - 1 抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (SAR - 439684 としても知られている)、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 を含む、態様 15、18、または 20 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

(態様 22)

前記 P D - 1 抗体は、約 0.1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg の量で存在する、態様 15 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

(態様 23)

前記 P D - 1 抗体は、約 0.5 mg / kg ~ 約 5 mg / kg の量で存在する、態様 15 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

(態様 24)

前記 P D - 1 抗体は、約 1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、または 5 mg / kg の量で存在する、態様 15 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

(態様 25)

前記組み合わせは、がん患者への投与に好適である、態様 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ。

(態様 26)

態様 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組み合わせと、薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

(態様 27)

態様 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組み合わせまたは態様 26 に記載の薬学的組成物を含む、キット。

(態様 28)

前記組み合わせの前記式 I の化合物および前記 P D - 1 阻害剤は、前記キット中の個々の容器に供給される、態様 27 に記載のキット。

(態様 29)

前記組み合わせの前記式 I の化合物および前記 P D - 1 阻害剤は、異なる製剤を含む、態様 27 または 28 に記載のキット。

(態様 30)

前記組み合わせの前記式 I の化合物は、経口投与のために製剤化される、態様 27 ~ 29 のいずれか 1 項に記載のキット。

(態様 31)

前記 P D - 1 阻害剤前記組み合わせは、非経口投与のために製剤化される、態様 27 ~ 30 のいずれか 1 項に記載のキット。

(態様 32)

前記非経口投与は、静脈内 (IV) 投与を含む、態様 31 に記載の方法。

(態様 33)

少なくとも 1 つの投与デバイスをさらに含む、態様 27 ~ 32 のいずれか 1 項に記載のキット。

(態様 34)

前記キット中の構成要素は、滅菌されている、態様 27 ~ 33 のいずれか 1 項に記載のキット。

(態様 35)

がんを治療するための方法であって、治療有効量の態様 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組み合わせまたは態様 26 に記載の薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する

10

20

30

40

50

ことを含む、方法。

( 態様 3 6 )

前記がんは、扁平上皮癌、非扁平上皮癌、非小細胞肺癌 ( NSCLC )、小細胞肺癌、メラノーマ、肝細胞癌、腎細胞癌、卵巣癌、頭頸部癌、尿路上皮癌、乳癌、前立腺癌、膵芽細胞腫、結腸直腸癌、膵臓癌、リンパ腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、または悪性末梢鞘腫瘍 ( MPNST ) からなる群から選択される固形腫瘍がんである、態様 3 5 に記載の方法。

( 態様 3 7 )

前記がんは、非小細胞肺癌 ( NSCLC )、肝細胞癌、メラノーマ、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、または結腸直腸癌である、態様 0 に記載の方法。

10

( 態様 3 8 )

前記がんは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫 ( NHL )、ホジキンリンパ腫、リードステルベルグ病、多発性骨髄腫 ( MM )、急性骨髄性白血病 ( AML )、慢性骨髄性白血病 ( CML )、急性リンパ性白血病 ( ALL )、または慢性リンパ性白血病 ( CLL ) である、態様 3 5 に記載の方法。

( 態様 3 9 )

前記がん患者は、治療未経験である、態様 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 態様 4 0 )

前記がん患者は、非小細胞肺癌 ( NSCLC )、肝細胞癌、メラノーマ、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、または結腸直腸癌に対して治療未経験である、態様 3 9 に記載の方法。

20

( 態様 4 1 )

前記組み合わせは、一次治療として前記がん患者に投与される、態様 3 5 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 態様 4 2 )

前記組み合わせは、二次、三次、四次、五次、または六次治療として前記がん患者に投与される、態様 3 5 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 態様 4 3 )

前記組み合わせは、少なくとも 1 つの抗癌治療による治療後に前記がん患者に投与される、態様 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

( 態様 4 4 )

前記抗癌治療は、化学療法、放射線療法、外科手術、標的療法、免疫療法、またはこれらの組み合わせを含む、態様 4 3 に記載の方法。

( 態様 4 5 )

前記がんは、少なくとも 1 つの抗癌剤に耐性がある、態様 3 5 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 態様 4 6 )

前記組み合わせの前記式 I の化合物および前記 PD - 1 阻害剤は、同時にまたは連続的に投与される、態様 3 5 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 態様 4 7 )

前記式 I の化合物は、1 週間に 2 ~ 3 回投与される、態様 3 5 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

( 態様 4 8 )

前記式 I の化合物は、毎日投与される、態様 3 5 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 態様 4 9 )

PD - 1 阻害剤および前記式 I の化合物は、投与レジメンの 1 日目に併用投与される、態様 3 5 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 態様 5 0 )

前記 PD - 1 阻害剤は、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片 ( ScFv )、またはそのパリアント

50

である、態様 35 ~ 48 に記載の組み合わせ。

(態様 51)

前記 PD - 1 阻害剤は、AMP - 224 である、態様 50 に記載の方法。

(態様 52)

前記 PD - 1 阻害剤は、PD - 1 抗体である、態様 50 に記載の方法。

(態様 53)

前記 PD - 1 抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、REGN2810 (また、SAR - 439684 としても知られている)、PDR001、SHR - 1210、または MEDI0680 を含む、態様 51 に記載の方法。

(態様 54)

前記組み合わせは、レジメンとして前記患者に投与される、態様 35 に記載の方法。

(態様 55)

前記レジメンは、疾患の進行または許容不可能な毒性まで繰り返される、態様 54 に記載の方法。

(態様 56)

前記レジメンは、連続投与期間の間に少なくとも 1 日の休息期間を含む、態様 54 に記載の方法。

(態様 57)

前記組み合わせの前記式 I の化合物は、前記レジメンにおいて 1 週間に 2 ~ 3 回投与され、前記 PD - 1 抗体は、2 ~ 3 週間毎に投与される、態様 54 に記載の方法。

(態様 58)

前記組み合わせの前記式 I の化合物は、前記レジメンにおいて 21 日間 1 日 1 回投与され、前記 PD - 1 抗体は、2 ~ 3 週間毎に投与される、態様 54 に記載の方法。

(態様 59)

前記がんを治療する方法は、前記患者の前記がんの転移を阻害する、態様 35 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 60)

前記がんを治療する方法は、前記患者の腫瘍または腫瘍負荷を減少させる、態様 35 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 61)

前記がんを治療する方法は、前記患者の前記がんの既存の転移を阻害する、態様 35 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 62)

前記がんを治療する方法は、前記患者の前記がんの疾患の進行までの時間を延長する、態様 35 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 63)

前記がんを治療する方法は、前記患者の生存を延長させる、態様 35 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 64)

前記がんを治療する方法は、前記患者の無増悪生存期間を増加させる、態様 35 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 65)

骨髄由来サプレッサー細胞 (MDS C) のレベルの低下を必要とする患者におけるそのレベルを低下させるための方法であって、治療有効量の態様 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組み合わせまたは態様 26 に記載の薬学的組成物をそれを必要とする患者に投与することと、前記投与後の MDS C のレベルを判定することと、を含む、方法。

(態様 66)

調節性 T 細胞 (Treg 細胞) のレベルの低下を必要とする患者におけるそのレベルを低下させる方法であって、治療有効量の態様 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組み合わせまたは態様 26 に記載の薬学的組成物をそれを必要とする患者に投与することと、前記投

10

20

30

40

50



与後の T r e g 細胞のレベルを判定することと、を含む、方法。

( 態様 6 7 )

がん患者におけるインビボでのナチュラルキラー ( N K ) の活性または細胞傷害性 T 細胞活性を増強するための方法であって、治療有効量の態様 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせまたは態様 2 6 に記載の薬学的組成物を、前記患者に投与することを含み、前記組み合わせは、前記組み合わせの非存在と比較して前記 N K または細胞傷害性 T 細胞の活性を増加させる、方法。

( 態様 6 8 )

がん患者における抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性を増強するための方法であって、治療有効量の態様 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせまたは態様 2 6 に記載の薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。

10

( 態様 6 9 )

がんを治療するための方法であって、治療有効量の、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 ( H D A C 阻害剤 ) および P D - 1 阻害剤の組み合わせを、治療を必要とし、かつそのがんが P D - L 1 阻害剤でこれまでに治療されたことがある対象に投与することを含む、方法。

( 態様 7 0 )

P D - L 1 阻害剤による治療後の前記がんは、部分的応答をもたらしたが、後に疾患の進行に伴って P D - L 1 に対する耐性を生じる、態様 6 9 に記載の方法。

( 態様 7 1 )

P D - L 1 阻害剤による治療後のがんは、安定した疾患をもたらしたが、後に疾患の進行に伴って P D - L 1 に対する耐性を生じる、態様 6 9 に記載の方法。

20

( 態様 7 2 )

P D - L 1 阻害剤による治療後のがんは、完全な応答をもたらしたが、後に疾患の進行に伴って P D - L 1 に対する耐性を生じる、態様 6 9 に記載の方法。

( 態様 7 3 )

P D - L 1 阻害剤による治療後のがんは、治療に応答しない、態様 6 9 に記載の方法。

( 態様 7 4 )

前記 P D - 1 阻害剤は、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片 (例えば、S c F v)、またはその断片もしくはバリエーションである、態様 6 9 ~ 7 3 に記載の方法。

30

( 態様 7 5 )

前記 P D - 1 阻害剤は、抗体を含む、態様 6 9 ~ 7 4 に記載の方法。

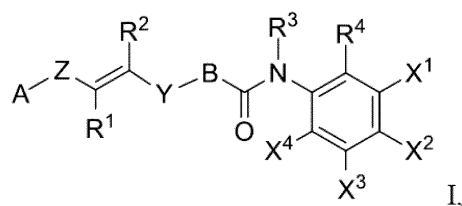
( 態様 7 6 )

前記抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、R E G N 2 8 1 0 ( S A R - 4 3 9 6 8 4 としても知られている)、P D R 0 0 1、S H R - 1 2 1 0、または M E D I 0 6 8 0 のうちの 1 つ以上を含む、態様 7 5 に記載の方法。

( 態様 7 7 )

前記 H D A C 阻害剤は、以下の式 I の化合物を含み、

( 化 3 )



40

式中、

A は、ハロゲン、- O H、- N H<sub>2</sub>、- N O<sub>2</sub>、- C N、- C O O H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、

50

C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アシルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキチオ ( a l k y t h i o )、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、フェニル、および複素環基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換される、フェニルまたは複素環式基であり、

B は、ハロゲン、- O H、- N H<sub>2</sub>、- N O<sub>2</sub>、- C N、- C O O H、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アミノアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アシルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、およびフェニルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換される、フェニルであり、

10

Y は、直鎖である - C O - を含む部分であり、環 B の重心 ( W 1 ) と、環 A の重心 ( W 2 ) と、当該部分 Y における水素結合受容体としての酸素原子 ( W 3 ) との間の距離は、それぞれ、W 1 - W 2 = 約 6 . 0 、W 1 - W 3 = 約 3 . 0 ~ 約 6 . 0 、および W 2 - W 3 = 約 4 . 0 ~ 約 8 . 0 であり、

Z は、結合または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン、- O -、- S -、- N H -、- C O -、- C S -、- S O -、または - S O<sub>2</sub> - であり、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、

R<sup>3</sup> は、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、

R<sup>4</sup> は、水素または - N H<sub>2</sub> であり、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> または X<sup>4</sup> のうちの 1 つは、ハロゲン、- O H、- N H<sub>2</sub>、- N O<sub>2</sub>、- C N、- C O O H、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アミノアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アシルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ペルフルオロアルキルオキシ、またはハロゲンもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルで任意に置換される C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシカルボニルであるが、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> の他のものは、独立して、水素であり、

20

ただし、R<sup>4</sup> が水素である場合、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、または X<sup>4</sup> の 1 つは、- N H<sub>2</sub>、アミノアルキル基、またはアルキルアミノ基である、態様 6 9 ~ 7 6 に記載の方法。

( 態様 7 8 )

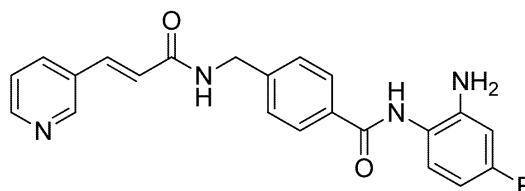
前記 H D A C 阻害剤は、N - ( 2 - アミノ - 4 - フルオロフェニル ) - 4 - [ [ [ ( 2 E ) - 1 - オキソ - 3 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - プロペン - 1 - イル ] アミノ ] メチル ] ベンズアミドである、態様 7 7 に記載の方法。

30

( 態様 7 9 )

前記 H D A C 阻害剤は、以下の式を有する、態様 7 7 に記載の方法

( 化 4 )



40

。

( 態様 8 0 )

前記 H D A C 阻害剤は、ポリノスタット、ロミデプシン、パノピノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、モセチノスタット、ジビノスタット、プラクチノスタット、キシノスタット、アベキシノスタット、c h r - 3 9 9 6、および A R - 4 2 からなる群のうちの 1 つ以上から選択される、態様 6 9 ~ 7 6 に記載の方法。

( 態様 8 1 )

治療される前記がんは、前立腺、皮膚、卵巣癌；心臓、胎盤、骨格筋、および肺を含む

50

非リンパ様実質性臓器の癌；乳癌；マンツル細胞リンパ腫、非ホジキン B 細胞リンパ腫、P T C L、腺腫、扁平上皮癌、喉頭癌、唾液腺癌、胸腺腫、および胸腺癌などの種々のリンパ腫を含む頭頸部癌；白血病；網膜の癌；食道の癌；多発性骨髄腫；メラノーマ；結腸直腸癌；肺癌；子宮頸癌；子宮内膜癌；胆嚢癌；肝臓癌；甲状腺濾胞癌；胃癌；非小細胞肺癌；神経膠腫；尿路上皮癌；膀胱癌；前立腺癌；腎細胞癌；浸潤性腺管癌；ならびに多形性膠芽腫のうちの 1 つ以上である、態様 6 9 ~ 8 0 に記載の方法。

(態様 8 2 )

対象における原発性腫瘍の転移を低減するための方法であって、前記治療が治療有効量の、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤および P D - 1 阻害剤の組み合わせを投与することを含む、方法。

(態様 8 3 )

対象における原発性腫瘍の転移を低減するための方法であって、前記治療が治療を必要とする前記対象に、治療有効量の態様 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の組み合わせを投与することを含む、方法。

(態様 8 4 )

前記原発性腫瘍の前記治療が、放射線、外科手術、化学療法、免疫療法、標的療法、ホルモン療法、幹細胞移植、凍結療法、レーザー療法、および精密医療からなる群の 1 つ以上を含む、態様 8 2 または 8 3 に記載の方法。

(態様 8 5 )

前記組み合わせは、前記原発性腫瘍の治療前に、同時に、その後に、または 3 つ全ての組み合わせで投与される、態様 8 4 に記載の方法。

(態様 8 6 )

前記組み合わせの投与前に、前記 H D A C 阻害剤は、ある期間中単独で投与される、態様 8 2 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 8 7 )

減少した転移が、副腎、脳、脊髄、骨、肺、肝臓、および/または胸膜、胃腸管、腹膜、筋肉、リンパ節、および皮膚のうちの 1 つ以上への転移である、態様 8 2 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 8 8 )

前記原発性腫瘍は、乳房、肺、肝臓、膀胱、皮膚、脳、腸、結腸、腎臓、卵巣、膵臓、前立腺、胃、甲状腺、頭頸部、胃食道管、結合組織または他の非上皮性組織、骨髄性細胞、リンパ細胞、または子宮のがんである、態様 8 2 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 8 9 )

前記原発性腫瘍は、進行性転移性乳癌である乳癌である、態様 8 8 に記載の方法。

(態様 9 0 )

前記乳癌は、三重陰性である、態様 8 9 に記載の方法。

(態様 9 1 )

治療は、E - セレクチン阻害剤、またはプレリキサホル、または E - セレクチン阻害剤とプレリキサホルの組み合わせで前記対象を治療することをさらに含む、態様 8 9 または 9 0 に記載の方法。

(態様 9 2 )

前記 E - セレクチン阻害剤、または前記プレリキサホル、または E - セレクチン阻害剤とプレリキサホルの前記組み合わせは、前記 H D A C i および P D - 1 の組み合わせより前に、同時に、またはその後に、または 3 つ全ての組み合わせで与えられる、態様 9 1 に記載の方法。

(態様 9 3 )

治療は、 $\gamma$  インターグリン阻害剤、またはエタラシズマブ、インテツムマブ、もしくはアビツズマブを含む群からの抗体、または  $\gamma$  インターグリン阻害剤と、エタラシズマブ、エタラシズマブ、インテツムマブ、もしくはアビツズマブを含む群からの抗体との組み合わせで前記対象を治療することをさらに含む、態様 8 9 または 9 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50

( 態様 9 4 )

前記  $\nu$  インターグリン阻害剤、またはエタラシズマブ、エタラシズマブ、インテツムマブ、もしくはアビツズマブを含む群からの前記抗体、または E - セレクチン阻害剤と、エタラシズマブ、エタラシズマブ、インテツムマブ、もしくはアビツズマブを含む群からの抗体の前記組み合わせは、H D A C i および P D - 1 の組み合わせより前、同時に、またはその後に、または 3 つ全ての組み合わせで与えられる、態様 9 3 に記載の方法。

( 態様 9 5 )

治療は、前記対象をマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤で治療することをさらに含む、態様 8 9 または 9 0 に記載の方法。

( 態様 9 6 )

前記マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤は、H D A C i および P D - 1 の組み合わせより前に、同時に、またはその後に、または 3 つ全ての組み合わせで与えられる、態様 9 2 に記載の方法。

( 態様 9 7 )

前記 H D A C 阻害剤は、ポリノスタット、ロミデブシン、パノビノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、モセチノスタット、ジビノスタット、プラクチノスタット、キシノスタット、アベキシノスタット、c h r - 3 9 9 6、および A R - 4 2 を含む群のうちの 1 つ以上から選択される、態様 8 2 に記載の方法。

( 態様 9 8 )

対象における原発性または二次性のがんを治療するための方法であって、前記治療により ( i ) がん細胞の数の減少、( i i ) 腫瘍体積の減少、( i i i ) 腫瘍退行率の増加、( i v ) 末梢器官へのがん細胞の浸潤の減少または減速、( v ) 腫瘍転移の減少または減速、( v i ) 腫瘍増殖の減少または阻害、( v i i ) がんの発生および / もしくは再発の予防または遅延、ならびに / または疾患もしくは腫瘍がない生存期間の延長、( v i i i ) 全生存期間の増加、( i x ) 治療頻度の減少、( x ) がん負荷の軽減、ならびに ( X I ) 前記がんに関連する症状のうちの 1 つ以上の軽減、のうちの 1 つ以上の結果が生じ、前記治療が治療有効量の態様 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせを、治療を必要とする前記対象に投与することを含む、方法。

( 態様 9 9 )

前記組み合わせは、前記原発性腫瘍の治療より前、同時に、その後に、または前記原発性腫瘍の治療より前、同時、およびその後の組み合わせで投与される、態様 9 8 に記載の方法。

( 態様 1 0 0 )

前記原発性腫瘍の治療は、放射線、外科手術、化学療法、免疫療法、標的療法、ホルモン療法、幹細胞移植、凍結療法、レーザー療法、および精密医療からなる群のうちの 1 つ以上を含む、態様 9 8 に記載の方法。

( 態様 1 0 1 )

前記組み合わせの投与前に、前記 H D A C 阻害剤は、単一の薬剤として一定期間投与される、態様 9 8 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 態様 1 0 2 )

前記原発性腫瘍は、乳房、肺、膀胱、皮膚、腸、結腸、腎臓、肝臓、脳、卵巣、膵臓、前立腺、胃、甲状腺、頭頸部、胃食道管、結合組織または他の非上皮性組織、骨髄性細胞、リンパ細胞、および子宮のがんである、態様 9 8 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

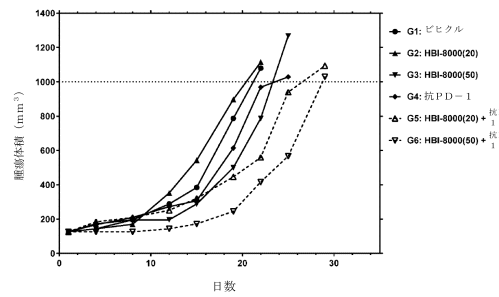
40

50

## 【図面】

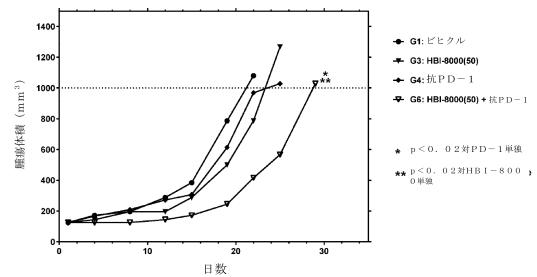
## 【図 1】

図 1 腫瘍体積の中央値（実施例 1、全ての群における）



## 【図 2】

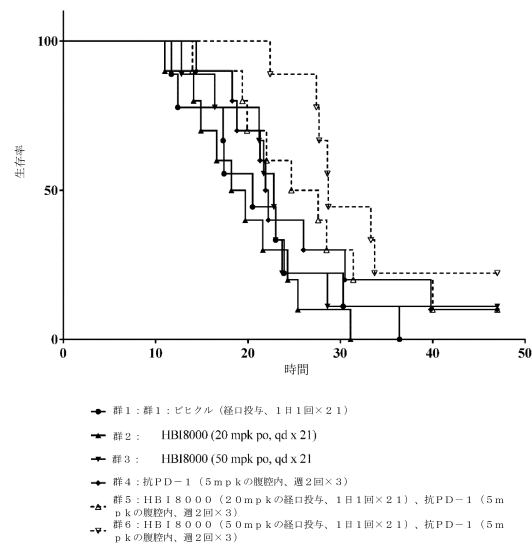
図 2 腫瘍体積の中央値（実施例 1、HBI-8000、50 mpk 群）



10

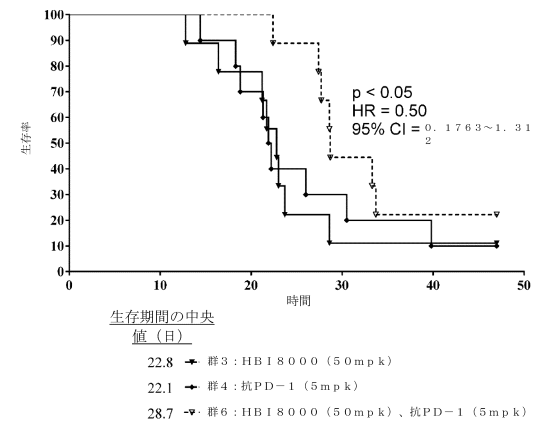
## 【図 3】

図 3 カプランマイヤー生存プロット（実施例 1、全ての群）



## 【図 4】

図 4: カプランマイヤー生存プロット（実施例 1、HBI-8000、50 mpk 群）



20

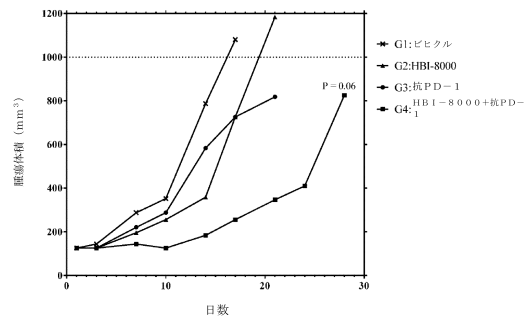
30

40

50

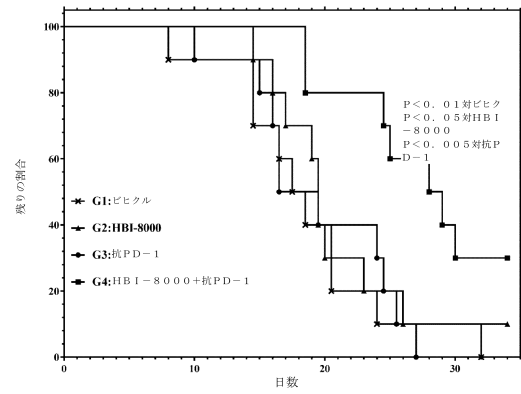
【図 5】

図 5：腫瘍体積の中央値（実施例 2、全ての群）



【図 6】

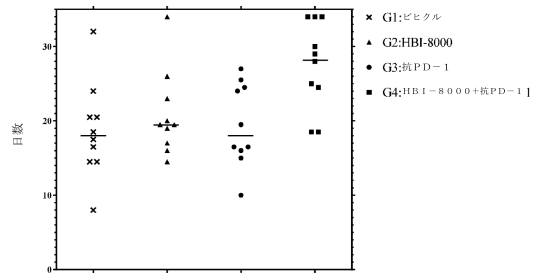
図 6： Kaplan-Meier 生存プロット（実施例 2、全ての群）



10

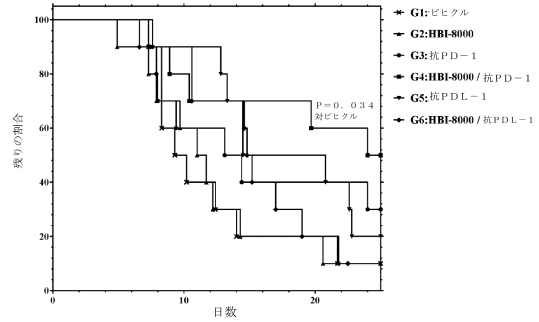
【図 7】

図 7：各動物に対するエンドポイントを研究するまでの個々の時間（実施例 2、全ての群）



【図 8】

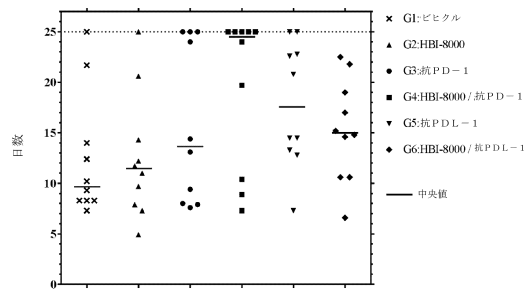
図 8： Kaplan-Meier 生存プロット（実施例 3、全ての群）



20

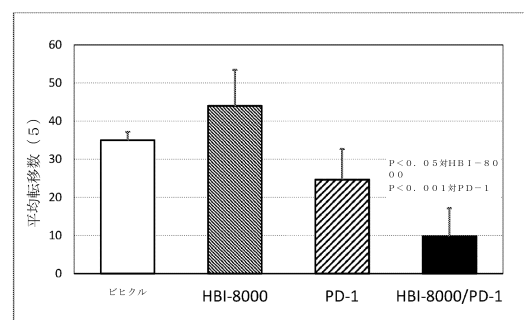
【図 9】

図 9：各動物に対するエンドポイントを研究するまでの個々の時間（実施例 3、全ての群）



【図 10】

図 10：転移性肺病巣の数（実施例 4、全ての群）



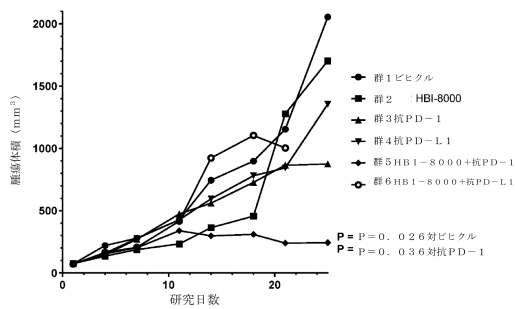
30

40

50

【 図 1 1 】

図 1 1 : 腫瘍体積の中央値 (実施例 5、全ての群)



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類

**A 6 1 P 35/02 (2006.01)**

F I

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

トリート 1 0 6 9 6

(72)発明者 ミレイレ ギリングス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ スイート 1 3 8 ハイ ブラッ

ドライブ 1 2 5 3 1

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 7 1 6 2 ( W O , A 1 )

Cancer Chemotherapy and Pharmacology , 2012年 , 69(4) , pp.901-909

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )