

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-513505

(P2024-513505A)

(43)公表日 令和6年3月25日(2024.3.25)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全63頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-562225(P2023-562225)	(71)出願人	517282078
(86)(22)出願日	令和4年4月7日(2022.4.7)		ビヨンドスプリング ファーマシューテ
(85)翻訳文提出日	令和5年12月11日(2023.12.11)		ィカルズ, インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/023793		アメリカ合衆国 ニュー ヨーク 1 0 0
(87)国際公開番号	WO2022/216908		0 5 ニュー ヨーク 3 9 ス フロア リ
(87)国際公開日	令和4年10月13日(2022.10.13)		バティー ストリート 2 8
(31)優先権主張番号	63/173,015	(74)代理人	110002860
(32)優先日	令和3年4月9日(2021.4.9)		弁理士法人秀和特許事務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ファン, ラン
(31)優先権主張番号	63/214,010		アメリカ合衆国 ニュー ヨーク 1 0 0
(32)優先日	令和3年6月23日(2021.6.23)		0 5 ニュー ヨーク 3 9 ス フロア リ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	モハンラル, ラモン
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		アメリカ合衆国 ニュー ヨーク 1 0 0
	最終頁に続く		0 5 ニュー ヨーク 3 9 ス フロア リ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 腫瘍を治療するための組成物及び方法

(57)【要約】

本明細書で開示されるのは、がん又は腫瘍に関連する疾患又は病態を治療する、予防する、又は寛解させる方法である。いくつかの実施形態では、その方法は、式(I)の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含み、がん又は腫瘍は、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性である、又は抵抗性になる。

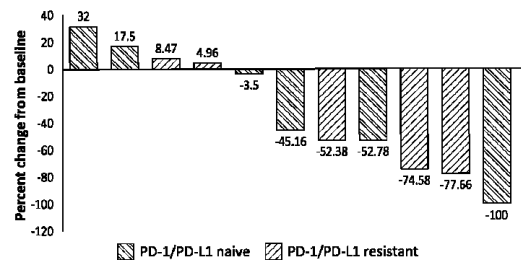


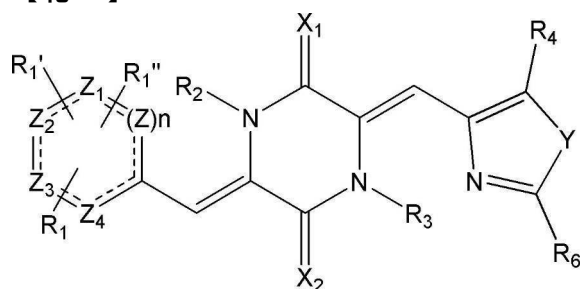
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象におけるがんを治療する方法であって、
前記対象に、式 (I) の化合物

【化 1】



(I)

又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式中：

R₁、R₄、及び R₆ が、それぞれ個別に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 C₁ - C₂₄ アルキル、不飽和 C₁ - C₂₄ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R₇、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル-CH₂CO-R₇ からなる群より選択され、R₇ が、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 C₁ - C₂₄ アルキル、不飽和 C₁ - C₂₄ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

R₁' 及び R₁'' が、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 C₁ - C₂₄ アルキル、不飽和 C₁ - C₂₄ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R₇、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル-CH₂CO-R₇ からなる群より選択され、R₇ が、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 C₁ - C₂₄ アルキル、不飽和 C₁ - C₂₄ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

R、R₁' 及び R₁'' が、互いに共有結合する、又は互いに共有結合せず；

R₂、R₃、及び R₅ が、それぞれ個別に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 C₁ - C₁₂ アルキル、不飽和 C₁ - C₁₂ アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群より選択され；

m が、ゼロ、1 又は 2 に等しい整数であり；

X₁ 及び X₂ が個別に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選択され、且つ

Y が、NR₅、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基及び置換メチレン基からなる群より選択され；

Z (個別の n それぞれについて、ゼロでない場合)、並びに Z₁、Z₂、Z₃ 及び Z₄

が、炭素原子、硫黄原子、窒素原子又は酸素原子からそれぞれ選択され；

破線結合が、単結合又は二重結合のいずれかであることができ、

前記がんが、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤による前治療に抵抗性である方法。

【請求項2】

前記がんが、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性であった腫瘍である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記腫瘍が、前記1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤による前記前治療の後に進行したものである、請求項2に記載の方法。

10

【請求項4】

前記腫瘍が、前記1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の初期治療レジメンに反応しなかったものである、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

追加の化学療法剤を投与することをさらに含む、請求項1～4のいずれか一項の方法。

【請求項6】

前記追加の化学療法剤が、前記式(I)の化合物を前記対象に投与する前に投与される、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記追加の化学療法剤がタキサンである、請求項5に記載の方法。

20

【請求項8】

前記タキサンがドセタキセルである、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記がんが抵抗性であった前記1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、CTLA-4阻害剤、又はそれらの組み合わせである、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

前記対象が抵抗性であった前記1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1阻害剤である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

30

前記対象が抵抗性であった前記1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤が、PD-L1阻害剤である、請求項9に記載の方法。

【請求項12】

前記対象が抵抗性であった前記1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤が、CTLA-4阻害剤である、請求項9に記載の方法。

【請求項13】

前記対象が抵抗性であった前記1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤が、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、イビリムマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、スパルタリズマブ、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項14】

前記がんが抵抗性であった前記1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ及びイビリムマブである、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記がんが、乳がん、膀胱がん、神経膠腫、膠芽腫、頭頸部がん、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、再発小細胞肺癌(SCLC)、大腸がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、腎細胞がん、前立腺がん、肝がん、結腸がん、膵臓がん、卵巣がん、リンパ腫、又は皮膚T細胞リンパ腫、転移性黒色腫、肝細胞がん、悪性胸膜中皮腫、尿路上皮がん、食道がん、メルケル細胞がん、子宮内膜がん、基底細胞がん、又はメラノーマから選択される、請

50

求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記がんが再発小細胞肺癌（SCLC）である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記対象に免疫チェックポイント阻害剤を共投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記共投与される 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、CTLA-4 阻害剤、又はそれらの組み合わせである、請求項 1 7 に記載の方法。

10

【請求項 1 9】

前記共投与される 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤が、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、イピリムマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、スパルタリズマブ、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

PD-1 抗体及びCTLA-4 抗体を投与することを含む、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記PD-1 抗体がニボルマブであり、前記CTLA-4 抗体がイピリムマブである、請求項 2 0 に記載の方法。

20

【請求項 2 2】

前記ニボルマブが最初に投与され、それに続いてイピリムマブが投与される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記ニボルマブが、イピリムマブと同じ日に投与される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記ニボルマブ及び前記イピリムマブが、2 週間ごとに同じ日に投与される請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記ニボルマブ及び前記イピリムマブが、3 週間ごとに同じ日に投与される請求項 2 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 6】

前記ニボルマブ及び前記イピリムマブが、3 週間ごとに同じ日に 4 回投与される請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記ニボルマブが約 100mg ～ 600mg の範囲で投与される、請求項 2 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記ニボルマブが約 240mg ～ 480mg の範囲で投与される、請求項 2 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 2 9】

前記共投与される 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び前記式（I）の化合物が、4 回の投与サイクルの間に投与される、請求項 1 7 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記対象が、21 日ごとに、前記共投与される 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式（I）の化合物の投与を受ける、請求項 1 7 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

放射線を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載

50

の方法。

【請求項 3 2】

前記放射線が、前記式 (I) の化合物を前記対象に投与する前に投与される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

P D - 1 又は P D - L 1 の阻害剤及び追加の化学療法剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

P D - 1 又は P D - L 1 の阻害剤及び放射線を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3 5】

P D - 1 又は P D - L 1 の阻害剤及び C T L A - 4 阻害剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 6】

C T L A - 4 阻害剤及び放射線を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記式 (I) の化合物が、約 $5 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 150 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量で投与される、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記式 (I) の化合物が、約 $20 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 30 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量で投与される、請求項 3 7 に記載の方法。

20

【請求項 3 9】

前記式 (I) の化合物が、経口、舌下、口腔内、皮下、静脈内、鼻腔内、腫瘍内、局所、経皮、皮内、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、直腸内、又は眼内投与される、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記式 (I) の化合物が、1 4 日投薬サイクルの 1 日目に投与される、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記式 (I) の化合物が、2 1 日投薬サイクルの 1 日目に投与される、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 2】

前記式 (I) の化合物が、プリナブリン、(3 Z, 6 Z) - 3 - (フェニル - 2, 3, 4, 5, 6 - d₅) - メチレン - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3 Z, 6 Z) - 3 - (フェニル - 2, 3, 4, 5, 6 - d₅) - メチレン - d - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3 Z, 6 Z) - 3 - (フェニルメチレン - d) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン - d) ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3 Z, 6 Z) - 3 - (フェニル - 2, 3, 4, 5, 6 - d₅) - メチレン - d - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン - d) ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3 Z, 6 Z) - 3 - (フェニルメチレン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン - d) ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3 Z, 6 Z) - 3 - (フェニル - 2, 3, 4, 5, 6 - d₅) - メチレン - d - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン - d) ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3 Z, 6 Z) - 3 - (4 - フルオロ - (フェニル - 2, 3, 5, 6 - d₄)) - メチレン - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3 Z, 6 Z) - 3 - (4 - フルオロ - (フェニル - 2, 3, 5, 6 - d₄)) - メチレン - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1 H - イミダ

40

50

ゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;(3Z,6Z)-3-(3-フルオロベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;(3Z,6Z)-3-(3-ベンゾイルベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;(3Z,6Z)-3-(3-(4-フルオロベンゾイル)ベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;(3Z,6Z)-3-(3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;(3Z,6Z)-3-(3-メトキシベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;(3Z,6Z)-3-(3-(トリフルオロメチレンジデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;及びその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1~41のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項43】

前記式(I)の化合物が、プリナブリン又はその薬学的に許容される塩である、請求項1~42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

前記腫瘍の質量が約50%~約100%減少する、請求項2~4のいずれか一項に記載の方法。

20

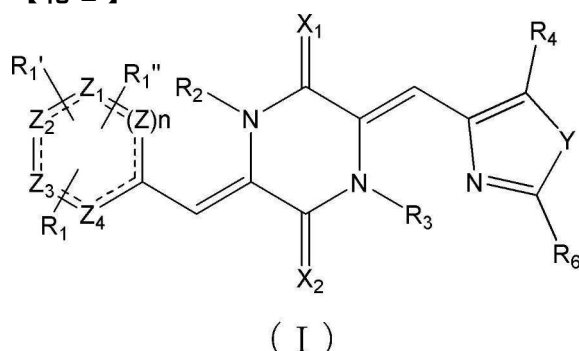
【請求項45】

前記腫瘍量が約50%~約70%減少する、請求項44に記載の方法。

【請求項46】

対象における進行がんを止める又は逆転させる方法であって、
式(I)の化合物

【化2】



30

又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式中：

R₁、R₄、及びR₆が、それぞれ個別に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和C₁-C₂₄アルキル、不飽和C₁-C₂₄アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R₇、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル-CH₂CO-R₇からなる群より選択され、R₇が、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和C₁-C₂₄アルキル、不飽和C₁-C₂₄アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

40

R₁'及びR₁''が、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並び

50

に飽和 $C_1 - C_{24}$ アルキル、不飽和 $C_1 - C_{24}$ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-CO-O-R_7$ 、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル- CH_2CO-R_7 からなる群より選択され、 R_7 が、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 $C_1 - C_{24}$ アルキル、不飽和 $C_1 - C_{24}$ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

10

R 、 R_1 ' 及び R_2 " が、互いに共有結合する、又は互いに共有結合せず；

R_2 、 R_3 、及び R_5 が、それぞれ個別に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 $C_1 - C_{12}$ アルキル、不飽和 $C_1 - C_{12}$ アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群より選択され；

m が、ゼロ、1 又は 2 に等しい整数であり；

X_1 及び X_2 が個別に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選択され、且つ

Y が、 NR_5 、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基及び置換メチレン基からなる群より選択され；

20

Z (個別の n それぞれについて、ゼロでない場合)、並びに Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 が、炭素原子、硫黄原子、窒素原子又は酸素原子からそれぞれ選択され；

破線結合が、単結合又は二重結合のいずれかであることができ、

前記対象が、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤による前治療に抵抗性であった方法。

【請求項 47】

チェックポイント阻害剤療法に抵抗性を示した対象におけるがんを治療する方法であって、

30

1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性を示したがんをもつ対象を特定すること；並びに

前記対象にプリナブリン及び 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤を共投与すること、

を含み、

前記 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1、PD-L1 又は CTLA-4 の阻害剤である

方法。

【請求項 48】

前記 PD-1 の阻害剤がニボルマブであり、 1 mg/kg で投与される、請求項 47 に記載の方法。

40

【請求項 49】

前記 CTLA-4 の阻害剤がイピリムマブであり、 3 mg/kg で投与される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 50】

前記プリナブリンが、約 $13.5\text{ mg/m}^2 \sim$ 約 30 mg/m^2 の投与量で、21 日サイクルの 1 日目に投与される、請求項 47 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

関連出願の相互参照

本特許出願は、2021年6月23日に提出された米国仮出願第63/214010号及び2021年4月9日に提出された米国仮出願第63/173015号に対する優先権の利益を主張する。前述の出願はいずれも、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に完全に組み込まれる。

【0002】

本開示は化学及び医学の分野に関する。より詳細には、本開示は、プリナブリンを含む組成物、及び治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒトのがんには多くの遺伝的な変化やエピジェネティックな変化があり、免疫系によって認識される可能性があるネオアンチゲンを生成する (Sjoberg et al., 2006)。Tリンパ球及びBリンパ球からなる適応免疫系は、多様な腫瘍抗原に反応する幅広い能力及び優れた特異性をもち、強力な抗がん能を有する。

【0004】

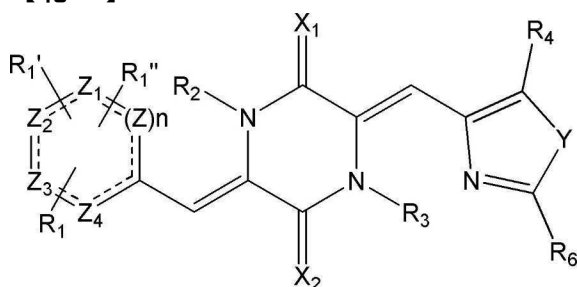
最近のがん免疫療法の研究では、関連する抗原に対する適応免疫応答を仲介し、免疫チェックポイント阻害剤などの特異的な免疫刺激剤を提供することによって、抗腫瘍免疫を増強するアプローチに多大な努力が注がれている。大多数の患者にとってがんは依然として不治の病であるが、がん療法に使用できる効果的な治療薬及び治療レジメンを開発することが特に必要とされている。免疫チェックポイント阻害剤の投与を受けている患者は、最初はこれらのチェックポイント阻害剤に反応するが、後にこれらのチェックポイント阻害剤に反応しなくなる (抵抗性になる) ことがあったり、投与開始時からこれらのチェックポイント阻害剤に反応しないことがある (「非反応者 (non-responders)」)。

【発明の概要】

【0005】

本明細書に記載のいくつかの態様は、対象におけるがんを治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、対象に、式 (I) の化合物

【化1】



(I)

又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式中：R₁、R₄、及びR₆は、それぞれ個別に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C₁–C₂₄アルキル、不飽和C₁–C₂₄アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、–CO–O–R₇、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル–CH₂CO–R₇からなる群より選択され、R₇は、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和C₁–C₂₄アルキル、不飽和C₁–C₂₄アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル

基から選択され； R_1' 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 $C_1 - C_{24}$ アルキル、不飽和 $C_1 - C_{24}$ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-CO-O-R_7$ 、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル $-CH_2CO-R_7$ からなる群より選択され、 R_7 は、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 $C_1 - C_{24}$ アルキル、不飽和 $C_1 - C_{24}$ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され； R 、 R_1' 及び R_2 は、互いに共有結合する、又は互いに共有結合せず； R_3 、 R_4 、及び R_5 は、それぞれ個別に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 $C_1 - C_{12}$ アルキル、不飽和 $C_1 - C_{12}$ アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群より選択され； m は、ゼロ、1 又は 2 に等しい整数であり； X_1 及び X_2 は個別に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選択され、且つ Y が、 NR_5 、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基及び置換メチレン基からなる群より選択され； Z （個別の n それぞれについて、ゼロでない場合）、並びに Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は、炭素原子、硫黄原子、窒素原子又は酸素原子からそれぞれ選択され；破線結合は、単結合又は二重結合のいずれかであることができ、がんは、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤による前治療に抵抗性である。

10

20

【0006】

いくつかの実施形態では、対象は、免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性がある腫瘍を有する。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤を使用した後、進行した腫瘍。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤に反応しなかった腫瘍。いくつかの実施形態では、本方法は、追加の化学療法剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、追加の化学療法剤は、式 (I) の化合物を対象に投与する前に投与される。いくつかの実施形態では、追加の化学療法剤はタキサンである。いくつかの実施形態では、タキサンはドセタキセルである。いくつかの実施形態では、対象が抵抗性であった 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、CTLA-4 阻害剤、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、対象が抵抗性であった 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 阻害剤である。いくつかの実施形態では、対象が抵抗性であった 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 阻害剤である。いくつかの実施形態では、対象が抵抗性であった 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 阻害剤である。いくつかの実施形態では、対象が抵抗性であった 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、イピリムマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、スパルタリズマブ、又はそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、対象が抵抗性であった 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ及びイピリムマブである。いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、膀胱がん、神経膠腫、膠芽腫、頭頸部がん、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、再発小細胞肺癌 (SCLC)、大腸 (colorectal) がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、腎細胞がん、前立腺がん、肝がん、結腸がん、膵臓がん、卵巣がん、リンパ腫、又は皮膚 T 細胞リンパ腫、又はメラノーマから選択される。いくつかの実施形態では、がんは再発小細胞肺癌 (SCLC) である。

30

40

【0007】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象に免疫チェックポイント阻害剤を共投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、共投与される 1 つ又は複数の免疫チェック

50

ポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、CTLA-4阻害剤、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、共投与される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、イピリムマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、スパルタリズマブ、又はそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、PD-1抗体及びCTLA-4抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態では、PD-1抗体はニボルマブであり、CTLA-4抗体はイピリムマブである。いくつかの実施形態では、ニボルマブは最初に投与され、それに続いてイピリムマブが投与される。いくつかの実施形態では、ニボルマブは、イピリムマブと同じ日に投与される。いくつかの実施形態では、ニボルマブ及びイピリムマブは、2週間ごとに同じ日に投与される。いくつかの実施形態では、ニボルマブ及びイピリムマブは、3週間ごとに同じ日に投与される。いくつかの実施形態では、ニボルマブ及びイピリムマブは、3週間ごとに同じ日に4回投与される。いくつかの実施形態では、ニボルマブは約100mg～600mgの範囲で投与される。いくつかの実施形態では、ニボルマブは約240mg～480mgの範囲で投与される。いくつかの実施形態では、共投与される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物は、4回の投与サイクルの間に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、21日ごとに、共投与される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の投与を受ける。いくつかの実施形態では、本方法は、放射線を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、放射線は、式(I)の化合物を対象に投与する前に投与される。

10

20

【0008】

いくつかの実施形態では、本方法は、PD-1又はPD-L1の阻害剤及び追加の化学療法剤を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、PD-1又はPD-L1の阻害剤及び放射線を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、PD-1又はPD-L1の阻害剤及びCTLA-4阻害剤を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、CTLA-4阻害剤及び放射線を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、約5mg/m²～150mg/m²の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、約20mg/m²～約30mg/m²の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、経口、舌下、口腔内、皮下、静脈内、鼻腔内、腫瘍内、局所、経皮、皮内、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、直腸内、又は眼内投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、14日投薬サイクルの1日目に投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、21日投薬サイクルの1日目に投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、プリナブリン、(3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d₅)-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d₅)-メチレン-d-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z)-3-(フェニルメチレン-d)-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d₅)-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z)-3-(フェニルメチレン)-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d₅)-メチレン-d-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z)-3-(4-フルオロ- (フェニル-2, 3, 5, 6-d₄))-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z)-3-(4-フルオロ- (フェニル-2, 3, 5, 6-d₄))-メチレン-6-((5-(tert-

30

40

50

tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;
 (3Z,6Z)-3-(3-フルオロベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;
 (3Z,6Z)-3-(3-ベンゾイルベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;
 (3Z,6Z)-3-(3-(4-フルオロベンゾイル)ベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;
 (3Z,6Z)-3-(3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;
 (3Z,6Z)-3-(3-メトキシベンジリデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;
 (3Z,6Z)-3-(3-(トリフルオロメチレンジデン)-6-(5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン;
 及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、プリナブリン又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、腫瘍の質量(mass)は約50%~約100%減少する。いくつかの実施形態では、腫瘍量は約50%~約70%減少する。

10

【0009】

いくつかの態様は、対象における進行がんを止める又は逆転させる方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物を投与することを含み、対象は、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤による前治療に抵抗性であった。いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、プリナブリン又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、方法は、追加の化学療法剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、PD-1又はPD-L1の阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、CTLA-4阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、放射線を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、PD-1又はPD-L1の阻害剤及びCTLA-4阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、進行性の疾患は腫瘍である。いくつかの実施形態では、腫瘍の質量は約50%~約100%減少する。いくつかの実施形態では、腫瘍量は約50%~約70%減少する。いくつかの実施形態では、放射線は、式(I)の化合物を投与した後に投与される。いくつかの実施形態では、放射線は、式(I)の化合物を投与した前に投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、放射線を投与した後に単回投与として投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、放射線を投与した後に2回投与で投与される。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、ベースラインと比較した標的病変における最良総合効果のウォーターフォールプロットを示す。

40

【図2A】図2Aは、各サイクルの平均赤血球沈降速度(ESR)の対数変換値のプロットを示す。

【図2B】図2Bは、各サイクルの平均高感度C反応性タンパク質(CRP)の対数変換値のプロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本開示は、対照におけるがん又は腫瘍を治療する、寛解させる、又は予防するための免疫チェックポイント阻害剤療法に対する非反応を逆転させる、又は反応を増強するための方法及び治療用組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物は、式(I)の化合物を使用して、がん又は他の腫瘍性状態を治療する、進行

50

の遅延させる、再発を予防する、又はその症状を軽減するのに有用である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物はプリナブリンである。プリナブリン、（3Z，6Z）－3－ベンジリデン－6－{[5－（2－メチル－2－プロパニル）－1H－イミダゾール－4－イル]メチレン}－2，5－ピペラジンジオンで、天然化合物フェニルアヒスチンの合成アナログである。プリナブリンは、樹状細胞によるT細胞などのエフェクター細胞に対する抗原プロセッシング及び抗原提示を効率的に促進し、樹状細胞のリンパ節への遊走を促し、そこで腫瘍特異的抗原が樹状細胞によって提示されて、免疫エフェクター細胞を刺激する。樹状細胞をプリナブリンに暴露すると、樹状細胞の成熟が誘導され、T細胞を刺激する能力が著しく向上する。

【0012】

10

本明細書に開示のいくつかの実施形態は、先行する免疫腫瘍学療法、例えば、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤による療法に初期には反応したが、不応になったがん対象への、式（I）の化合物（例えば、プリナブリン）の投与を含む。本明細書に記載のように、驚いたことに、プリナブリンが、そのような不応性のがんに対して有効であることが発見された。

【0013】

本明細書に開示のいくつかの実施形態は、先行する免疫腫瘍学療法、例えば、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤による療法に初期反応がなかったがん対象（非反応者）への、式（I）の化合物（例えば、プリナブリン）の投与を含む。本明細書に記載のように、驚いたことに、プリナブリンをチェックポイント阻害剤に加えることが、非反応者において有効であることが発見された。

20

【0014】

本開示をさらに説明する前に、本開示は、当然のことながら様々でありうるので、記載の特定の実施形態に限定されないことが理解されるべきである。また、本開示の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることになるので、本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明するためだけのものであり、限定すること意図したものではないことも理解されるべきである。本明細書に記載の方法は、事象の記載の順序と同様に、論理的に可能な、記載の事象の任意の順序で実施することができる。

【0015】

値の範囲が規定されている場合、文脈が明らかにそうでないと指し示さない限り、その範囲の上限及び下限と、当該範囲内の他の記載された又は介在する値との間で、下限の単位の10分の一までの各介在値は、開示の範囲内に包含されると理解される。これらのより小さな範囲の上限および下限は、独立してより小さな範囲に含めることができ、開示の範囲内にも包含され、記述された範囲内の任意の具体的に排除された制限に従う。記載の範囲が境界の一方または両方を含む場合、これらの含まれる境界の一方または両方を除く範囲も開示に含まれる。

30

【0016】

本明細書で言及される刊行物はすべて、その刊行物の引用に関連する方法及び／又は材料を開示及び記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で論じる刊行物は、本出願の出願日前の開示のためにのみ提供される。本明細書のいかなる記載も、本開示が、先行開示によってそのような公開に先行する権利がないことを認めるものとして解釈されるべきではない。さらに、提供された公開の日は、独自に確認する必要がある実際の公開日と異なる場合がある。

40

【0017】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で 사용되는場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈上明らかにそうでない限り、複数への参照を包含することに留意しなければならない。さらに、任意の要素を除外するように特許請求の範囲が起案される場合があることにも留意する。したがって、この記述は、特許請求の範囲の要素の列挙に関連して「のみ（solely）」、「のみ（only）」などのような排他的な用語の使用、又は「否定的」限定の使用のため先行詞（antecedent basis）として

50

の役割を果たすことを意図している。

【0018】

定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語はすべて、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。すべての特許、出願、公開出願、及びその他の刊行物は、参照によりその全体が組み込まれる。本明細書における用語の定義が複数存在する場合、別段の記載がない限り、この項における定義が優先する。

【0019】

本明細書において「薬剤」という用語は、化学化合物、化学化合物の混合物、生物学的高分子 (macromolecule)、又は生物学的材料から作られた抽出物を示すために使用される。

【0020】

本明細書で使用される「アンタゴニスト」という用語は、受容体（例えば、免疫チェックポイント受容体）と結合して細胞活性を遮断できる化合物を意味する。アンタゴニストは、直接受容体に結合するリガンドでありうる。あるいは、アンタゴニストは、例えば、（a）受容体に直接結合する別の分子と複合体を形成することによって、又は（b）別の方法で他の化合物が受容体に直接結合するような別の化合物を改変する結果によって、受容体と間接的に結合する。

【0021】

本明細書で使用される「寛解する」という用語は、特定の病態の特徴的な症状又は臨床徴候の程度、重症度、頻度、及び／又は可能性の何らかの減少を意味する。

【0022】

「抗体」又は「抗体部分」という用語は、エピトープに適合し、それを認識する特定の形状をもつポリペプチド鎖含有分子構造を包含することを意図し、1つ又は複数の非共有結合性相互作用が、分子構造とエピトープの間の複合体を安定化する。本開示で使用される抗体は、ポリクローナル抗体であってもよく、モノクローナル抗体であってもよい。抗体には、遊離抗体及びそれに由来する抗原結合断片、並びに複合体、例えば、ペグ化抗体、薬物、放射性同位体、又は毒素複合体なども含まれる。特定のエピトープ、又はエピトープの組み合わせに対するモノクローナル抗体により、マーカーを発現する細胞集団を標的とすること、及び／又は除去することが可能になる。モノクローナル抗体を使用して、マーカー（複数可）を発現している細胞集団をスクリーニングする様々な技術を利用することができ、例として、抗体でコーティングした磁気ビーズを用いた磁気分離、固体マトリックス（すなわち、プレート）に付着させた抗体を用いた「パニング」、及びフローサイトメトリーなどが挙げられる（例えば、米国特許第5,985,660号；及び Morrison et al., Cell, 96:737-49 (1999) を参照）。これらの技術により、特定の細胞集団のスクリーニング、生検試料の免疫組織化学、がん細胞によって血液及び他の生体液に放出されるマーカーの存在の検出などが可能になる。また、そのような抗体のヒト化バージョンも本開示の範囲内である。ヒト化抗体は抗原性が低いので、ヒトにおける生体内での適用に特に有用である。

【0023】

「がん (cancer)」、「新生物 (neoplasm)」、及び「がん腫 (carcinoma)」という用語は、本明細書で交換可能に使用されて、比較的自律的な増殖を示し、その結果細胞増殖の制御が著しく失われることを特徴とする異常増殖表現型を示す細胞を意味する。一般に、本出願において検出又は治療の対象となる細胞としては、前がん細胞（例えば、良性細胞）、悪性細胞、前転移性細胞、転移性細胞、非転移性細胞が挙げられる。がん性細胞の検出は特に興味深い。

【0024】

本明細書で使用される「免疫チェックポイント阻害剤」という用語は、免疫チェックポイント経路の阻害剤（アンタゴニスト）として作用する分子（例えば、小分子、ペプチド

10

20

30

40

50

、ポリペプチド、タンパク質、抗体、抗体断片など）を意味する。経路の阻害には、免疫チェックポイント経路の一部である受容体又はシグナル伝達分子への結合を通じた経路の遮断が含まれる。

【0025】

「ポリペプチド」という用語は、本明細書において、ポリペプチド配列のネイティブタンパク質、断片、又はアナログを意味する総称として使用される。したがって、ネイティブなタンパク質断片及びアナログは、ポリペプチド属（genus）の一種（species）である。

【0026】

「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、あらゆる全ての溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌及び抗真菌剤、等張（isotonic）剤及び吸収遅延剤などを包含する。そのような媒体及び薬剤を薬学的に活性な物質に使用することは、当該技術分野で周知である。従来の媒体又は薬剤が有効成分と不適合でない限り、治療用組成物におけるその使用が企図される。さらに、当該技術分野で一般に使用されているような様々なアジュバントを含めることができる。医薬組成物に様々な成分を含めることに関する考察は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Pressに記載されており、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。薬学的に許容される賦形剤は、単糖又は単糖誘導体であってもよい。

【0027】

本明細書で使用される「対象」という用語は、ヒト又はヒト以外の哺乳動物、例えばイヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ヒト以外の霊長類又は鳥、例えばニワトリ、並びに他の脊椎動物又は無脊椎動物を意味する。

【0028】

「哺乳動物」という用語は、通常の生物学的な意味で使用される。したがって、具体的には、類人猿（simians）（チンパンジー、エイブ、サル）及びヒトを含む霊長類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、げっ歯類、ラット、マウス、モルモットなどが挙げられるが、それらに限定されない。

【0029】

本明細書で使用される「有効量」又は「治療有効量」という用語は、疾患又は病態の1つ又は複数の症状をある程度緩和する、又は発症の可能性を低減するのに有効な治療薬の量を意味し、疾患又は病態を治療することを含みうる。

【0030】

本明細書で使用される「治療する」、「治療」又は「治療すること」は、予防目的及び／又は治療目的のために、対象に化合物又は医薬組成物を投与することを意味する。「予防的治療（prophylactic treatment）」という用語は、まだ疾患又は病態の症状を示していないが、特定の疾患若しくは病態に罹患しやすい、又はそうでなければ罹患のリスクがある対象を治療し、それにより患者が疾患又は病態を発症する可能性を低減することを意味する。「療法的治療（therapeutic treatment）」という用語は、すでに疾患又は病態に罹患している対象に治療を施すことを意味する。

【0031】

本明細書において使用される場合、「化学療法剤」という用語は、転移若しくは新生物の増殖を減少させる、予防する、軽減する、制限する、且つ／若しくは遅延させる、若しくは新生物の壊死若しくはアポトーシス若しくはその他の機序によって直接的に腫瘍性細胞を殺傷する薬剤、又は腫瘍性疾患をもつ対象において転移若しくは新生物の増殖を減少させる、予防する、軽減する、制限する、且つ／又は遅延させるために、他の方法により薬学的に有効な量で使用できる薬剤を意味する。化学療法剤としては、例えば、フルオロピリミジン；ピリミジンヌクレオシド；プリンヌクレオシド；葉酸代謝拮抗剤、白金系薬

剤；アントラサイクリン／アントラセンジオン；エピポドフィロトキシシン；カンプトテシン；ホルモン；ホルモン複合体；抗ホルモン；酵素、タンパク質、ペプチド並びにポリクローナル抗体及び／又はモノクローナル抗体；ピンカアルカロイド；タキサン；エポチロン；抗微小管剤；アルキル化剤；代謝拮抗剤；トポイソメラーゼ阻害剤；抗ウイルス剤；並びに他のさまざまな細胞毒性剤及び細胞静止剤が挙げられるが、それらに限定されない。

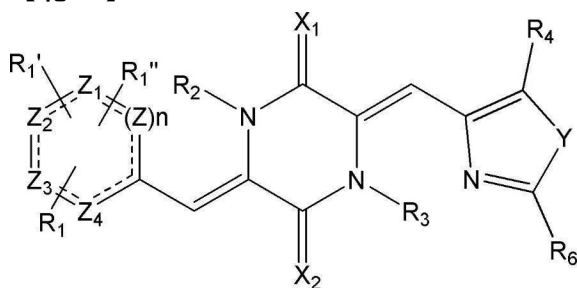
【0032】

化合物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のがん又は腫瘍を治療するための化合物及び治療用組成物は、式（I）で表される化合物を含む：

10

【化2】



(I)

20

【0033】

式（I）のいくつかの実施形態では、 R_1 、 R_4 、及び R_6 は、それぞれ個別に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 C_1-C_{24} アルキル、不飽和 C_1-C_{24} アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-CO-O-R_7$ 、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル $-CH_2CO-R_7$ からなる群より選択され、 R_7 は、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 C_1-C_{24} アルキル、不飽和 C_1-C_{24} アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択される。

30

【0034】

式（I）のいくつかの実施形態では、 R_1' 及び R_1'' は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 C_1-C_{24} アルキル、不飽和 C_1-C_{24} アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-CO-O-R_7$ 、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル $-CH_2CO-R_7$ からなる群より選択され、 R_7 は、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 C_1-C_{24} アルキル、不飽和 C_1-C_{24} アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択される。

40

【0035】

式（I）のいくつかの実施形態では、 R 、 R_1' 及び R_1'' は、互いに共有結合する、又は互いに共有結合しない。

【0036】

式（I）のいくつかの実施形態では、 R_2 、 R_3 、及び R_5 は、それぞれ個別に、水素

50

原子、重水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 $C_{1}-C_{12}$ アルキル、不飽和 $C_{1}-C_{12}$ アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群より選択される。

【0037】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 m は、ゼロ、1 又は 2 に等しい整数である。

【0038】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 X_1 及び X_2 は個別に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選択される。

【0039】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 Y は、 NR_5 、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基及び置換メチレン基からなる群より選択される。

【0040】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 Z (個別の n それぞれについて、ゼロでない場合)、並びに Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は、炭素原子、硫黄原子、窒素原子又は酸素原子からそれぞれ選択され；破線結合は、単結合又は二重結合のいずれかであってよい。

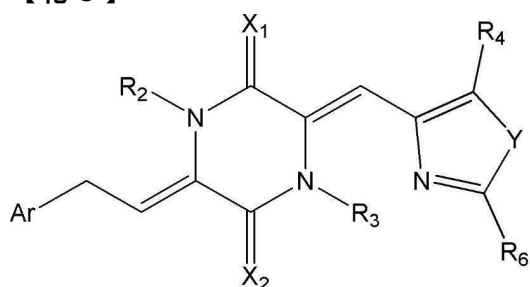
【0041】

式 (I) の化合物は、米国特許第 7,064,201 号及び同第 7,919,497 号に詳述されている方法及び手順に従って容易に調製することができ、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0042】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、式 (II) で表されるデヒドロフェニラヒスチンである：

【化 3】



(II)

【0043】

式 (II) のいくつかの実施形態では、 R_2 及び R_3 は、それぞれ個別に、水素原子；ハロゲン原子；次の残基のモノ置換、多置換若しくは非置換、直鎖若しくは分枝鎖バリエーション： $C_{1}-C_{12}$ アルキル、 $C_{1}-C_{12}$ アルケニル、アシル、及びアルコキシ；並びに次の残基のモノ置換、多置換若しくは非置換バリエーション：シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アミノ、ニトロ、及びスルホニルからなる群より選択される；又は R_2 は Ar に結合する。

【0044】

式 (II) のいくつかの実施形態では、 R_4 及び R_6 は、それぞれ個別に、水素；ハロゲン；ヒドロキシル；次の残基のモノ置換、多置換又は非置換、直鎖又は分枝鎖バリエーション： $C_{1}-C_{24}$ アルキル、 $C_{2}-C_{24}$ アルケニル、 $C_{2}-C_{24}$ アルキニル、アルコキシ、アシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルオキシ、カルボニルオキシ、エステル、アリールアルコキシ、アルコキシ、及びアルキルチオ；次の残基のモノ置換、多置換又は非置換バリエーション：アシルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロシクロアルキル、カルボニル、アミノ、

アミノカルボニル、アミド、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、アジド、フェニル、ヒドロキシル、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオキシルホニル、チオフエン、カルボキシ、及びシアノからなる群より選択される。

【0045】

式(I I)のいくつかの実施形態では、 X_1 及び X_2 は個別に、酸素原子、硫黄原子、及び R_5 基で置換された窒素原子からなる群より選択される。

【0046】

式(I I)のいくつかの実施形態では、 R_5 は、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和 $C_{1-C_{12}}$ アルキル、不飽和 $C_{1-C_{12}}$ アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群より選択される。

10

【0047】

式(I I)のいくつかの実施形態では、 Y は、 NR_5 、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基、及び置換メチレン基からなる群より選択される。

【0048】

式(I I)のいくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、3、又は4である。

【0049】

式(I I)のいくつかの実施形態では、 A_r は、1～3つの環を含む環式又は多環式のアリール又はヘテロアリール環系である。いくつかの実施形態では、前記系の各環は個別に、5、6、7、又は8員環である。いくつかの実施形態では、前記系の各環は個別に、酸素、硫黄、及び窒素からなる群より選択される0、1、2、3、又は4つのヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、前記系の各環は、任意選択で、水素；ハロゲン；ヒドロキシル；次の残基のモノ置換、多置換又は非置換、直鎖又は分枝鎖バリエーション： $C_{1-C_{24}}$ アルキル、 $C_{2-C_{24}}$ アルケニル、 $C_{2-C_{24}}$ アルキニル、アルコキシ、アシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルオキシ、カルボニルオキシ、エステル、アリールアルコキシ、アルコキシ、及びアルキルチオ；次の残基のモノ置換、多置換又は非置換バリエーション：アシルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロシクロアルキル、カルボニル、アミノ、アミノカルボニル、アミド、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、アジド、フェニル、ヒドロキシル、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオフエン、オキシスルホニル、スルホニル、カルボキシ、及びシアノ；並びにジオキソール、ジチオール、オキサチオール、ジオキシン、ジチン及びオキサチンからなる群より選択される任意選択で置換縮合環からなる群より選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換される。

20

30

【0050】

式(I I)の化合物は、米国特許第7,064,201号及び同第7,919,497号に詳述されている方法及び手順に従って容易に調製することができ、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0051】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、プリナブリン、(3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d₅)-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2, 5-ジオン；(3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d₅)-メチレン-d-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2, 5-ジオン；(3Z, 6Z)-3-(フェニルメチレン-d)-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2, 5-ジオン；(3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d₅)-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2, 5-ジオン；(3Z, 6Z)-3-(フェニルメチレン)-6-((5-(tert-

40

50

-ブチル) - 1H-イミダゾール-4-イル) メチレン-d) ピペラジン-2, 5-ジオン;
 (3Z, 6Z) - 3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d₅) - メチレン-d-6
 - ((5-(tert-ブチル) - 1H-イミダゾール-4-イル) メチレン-d) ピペ
 ラジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z) - 3-(4-フルオロ-(フェニル-2, 3,
 5, 6-d₄)) - メチレン-6 - ((5-(tert-ブチル) - 1H-イミダゾール
 - 4-イル) メチレン) ピペラジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z) - 3-(4-フル
 オロ-(フェニル-2, 3, 5, 6-d₄)) - メチレン-6 - ((5-(tert-ブ
 チル) - 1H-イミダゾール-4-イル) メチレン-d) ピペラジン-2, 5-ジオン;
 (3Z, 6Z) - 3-(3-フルオロベンジリデン) - 6 - ((5-(tert-ブチル)
) - 1H-イミダゾール-4-イル) メチレン-d) ピペラジン-2, 5-ジオン; (3
 Z, 6Z) - 3-(3-ベンゾイルベンジリデン) - 6 - ((5-(tert-ブチル)
 - 1H-イミダゾール-4-イル) メチレン-d) ピペラジン-2, 5-ジオン; (3Z
 , 6Z) - 3-(3-(4-フルオロベンゾイル) ベンジリデン) - 6 - ((5-(te
 rt-ブチル) - 1H-イミダゾール-4-イル) メチレン-d) ピペラジン-2, 5-
 ジオン; (3Z, 6Z) - 3-(3-(4-メトキシベンゾイル) ベンジリデン) - 6 -
 ((5-(tert-ブチル) - 1H-イミダゾール-4-イル) メチレン-d) ピペラ
 ジン-2, 5-ジオン; (3Z, 6Z) - 3-(3-メトキシベンジリデン) - 6 - ((
 5-(tert-ブチル) - 1H-イミダゾール-4-イル) メチレン-d) ピペラジン
 - 2, 5-ジオン; (3Z, 6Z) - 3-(3-(トリフルオロメチレンジデン) - 6 -
 ((5-(tert-ブチル) - 1H-イミダゾール-4-イル) メチレン-d) ピペラ
 ジン-2, 5-ジオン; 及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

10

20

【0052】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物はプリナブリンである。いくつかの実施形
 態では、式(I)の化合物はプリナブリン-水和物である。いくつかの実施形態では、式
 (I)の化合物はプリナブリンの塩形態である。

【0053】

免疫チェックポイント阻害剤

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、式(I)の
 化合物と共投与することができる。免疫チェックポイント経路及び免疫チェックポイント
 阻害剤化合物によるそのような経路の遮断について述べた総説が、Pardoll
 によってNature Reviews Cancer (April, 2012)、
 252~264頁に示されており、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる
 。免疫チェックポイント阻害剤化合物は、抗腫瘍免疫応答をダウンレギュレートする内在
 性免疫チェックポイント経路の1つ又は複数を遮断することによって抗腫瘍活性を示す。
 典型的には、免疫チェックポイント経路の阻害又は遮断は、チェックポイント受容体とリ
 ガンドの相互作用を免疫チェックポイント阻害剤化合物で阻害して、ダウンレギュレーシ
 ョンシグナル及び結果として生じる抗腫瘍応答低下を減少させる、又は除去するものであ
 る。

30

【0054】

本開示のいくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤化合物は、免疫チェッ
 クポイント受容体と、免疫チェックポイント受容体の対応するリガンドとの間のシグナル
 伝達相互作用を阻害する。免疫チェックポイント阻害剤化合物は、免疫チェックポイント
 受容体(受容体のいくつかの例としては、CTLA-4、PD-1、LAG-3、TIM
 -3、BTLA、及びKIRが含まれる)の阻害(拮抗作用)により、又は免疫チェック
 ポイント受容体のリガンド(リガンドのいくつかの例としては、PD-L1及びPD-L
 2が含まれる)の阻害より、免疫チェックポイント経路の活性化を遮断することによって
 作用することができる。そのような実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤化合物の
 効果は、腫瘍微小環境における免疫系の抗腫瘍応答の特定の側面のダウンレギュレーシ
 ョンを減少させる、又は除去することである。

40

【0055】

50

プログラム死 (Programmed Death) 1 (PD-1) タンパク質は、T細胞調節因子の広範な (extended) CD28/CTLA-4ファミリーの阻害メンバーである (Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170: 711-8; これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。CD28ファミリーの他のメンバーとしては、CD28、CTLA-4、ICOS及びBTLAが挙げられる。PD-1は、他のCD28ファミリーメンバーに特徴的な対になっていないシステイン残基を欠き単量体として存在することが示唆されている。PD-1は、活性化B細胞、T細胞、及び単球に発現する。

【0056】

PD-1遺伝子は55 kDaのI型膜貫通タンパク質をコードしている (Agata et al. (1996) Int Immunol. 8: 765-72、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。構造的にはCTLA-4に似ているが、PD-1にB7-1及びB7-2との結合に重要なMYPYモチーフを欠く。PD-1に対する2つのリガンド、PD-L1 (B7-H1) 及びPD-L2 (B7-DC) が明らかにされており、PD-1に結合するとT細胞の活性化をダウンレギュレートすることが示されている (Freeman et al. (2000) J. Exp. Med. 192: 1027-34; Carter et al. (2002) Eur. J. Immunol. 32: 634-43; これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。PD-L1とPD-L2はともにPD-1に結合するB7ホモログであるが、他のCD28ファミリーメンバーには結合しない。PD-L1は、種々のヒトがん中に大量に存在する (Dong et al. (2002) Nat. Med. 8: 787-9は、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

【0057】

PD-1は、TCRシグナルを負に調節する免疫抑制タンパク質として知られている (Ishida, Y. et al. (1992) EMBO J. 11: 3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) Immunol. Immunother. 56 (5): 739-745; これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。PD-1とPD-L1の間の相互作用は、免疫チェックポイントとして作用でき、例えば、腫瘍浸潤リンパ球の減少、T細胞受容体を介した増殖の減少、及び／又はがん性細胞による免疫回避につながりうる (Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81: 281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54: 307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10: 5094-100; これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。免疫抑制は、PD-1とPD-L1又はPD-L2との局所相互作用を阻害することによって逆転させることができ、その効果はPD-1とPD-L2との相互作用も阻害されたときには相加的である (Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99: 12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170: 1257-66; これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

【0058】

免疫チェックポイント受容体である細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4 (CTLA-4) はT細胞に発現し、T細胞活性化のレベルを低下させるシグナル伝達経路に参与している。CTLA-4は、CD80及びCD86の競合結合及び隔離 (sequestration) を通してT細胞活性化を抑制しうると考えられている。さらに、CTLA-4はTreg細胞の免疫抑制活性の増強に参与していることが示されている。

【0059】

免疫チェックポイント受容体プログラム細胞死 (programmed death) 1 (PD-1) は、抗原への長時間の曝露により活性化T細胞によって発現される。PD

10

20

30

40

50

ー 1 とその既知の結合リガンドである P D - L 1 及び P D - L 2 との結合は、主に腫瘍微小環境内で起こり、抗腫瘍特異的 T 細胞応答のダウンレギュレーションをもたらす。P D - L 1 と P D - L 2 はともに、腫瘍細胞に発現することが知られている。腫瘍での P D - L 1 及び P D - L 2 の発現は、生存転帰の低下と相関している。

【 0 0 6 0 】

免疫チェックポイント受容体である T 細胞膜タンパク質 3 (T I M - 3) は、T h 1 細胞及び T c 1 細胞に発現しているが、他の T 細胞には発現していない。T I M - 3 とそのリガンドであるガレクチン - 9 との相互作用は、T h 1 細胞死シグナルを生じさせる。T I M - 3 は T 細胞の疲弊を維持する役割を果たすことが報告されており、T I M - 3 の遮断は疲弊 T 細胞の活性が回復させることが示されている。

10

【 0 0 6 1 】

免疫チェックポイント受容体である B 及び T リンパ球アテニュエーター (B T L A) 受容体は、休止及び活性化 B 細胞及び T 細胞の両方に発現している。B T L A がそのリガンド H V E M (ヘルペスウイルス侵入メディエーター) と結合した際のその活性化は、T 細胞の活性化と増殖の両方のダウンレギュレーションをもたらされる。H V E M は、ある特定の腫瘍 (例えばメラノーマ) 及び腫瘍関連内皮細胞で発現している。

【 0 0 6 2 】

キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (K I R) として知られる免疫チェックポイント受容体は、NK 細胞及び一部の T 細胞に発現する多型受容体ファミリーであり、ナチュラルキラー (N K) 細胞に関連する免疫寛容の調節因子として機能する。ある特定の K I R 受容体を阻害剤化合物で遮断すると、NK 細胞の活性の増加を通して腫瘍の破壊が促進される。

20

【 0 0 6 3 】

本開示のいくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤化合物は、有機小分子 (分子量 1 0 0 0 ダルトン未満)、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、抗体、抗体断片、又は抗体誘導体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤化合物は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体、具体的にはヒト又はヒト化モノクローナル抗体である。

【 0 0 6 4 】

免疫チェックポイント経路を遮断するためのモノクローナル抗体、抗体断片、及び抗体誘導体は、体細胞ハイブリダイゼーション技術及びハイブリドーマ法を含むがそれらに限定されない、当業者に公知のいくつかの方法のいずれかによって調製することができる。ハイブリドーマの作製については、Antibodies, A Laboratory Manual, Harlow and Lane, 1988, Cold Spring Harbor Publications, New York に記載されており、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ヒトモノクローナル抗体は、米国特許第 5, 223, 409 号、同第 5, 403, 484 号、同第 5, 571, 698 号、同第 6, 582, 915 号、及び同第 6, 593, 081 号に記載されている方法によって、ヒト免疫グロブリン遺伝子のファージディスプレイライブラリーをスクリーニングすることによって同定及び単離することができ、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。モノクローナル抗体は、米国特許第 6, 331, 415 号 (Cabilly) に記載されている一般的な方法を用いて調製することができ、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

40

【 0 0 6 5 】

一例として、ヒトモノクローナル抗体は X e n o M o u s e (商標) (アブジェニックス (A b g e n i x)、カリフォルニア州フリーモント)、又は X e n o M o u s e 由来の B 細胞のハイブリドーマを用いて調製することができる。X e n o M o u s e は、米国特許第 6, 162, 963 号 (Kucherlapati) に記載されているように、機能的なヒト免疫グロブリン遺伝子を有するマウス宿主であり、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

50

【0066】

免疫チェックポイント抗体の調製及び使用のための方法は、以下の例示的な刊行物に記載されている。抗CTLA-4抗体の作製及び治療用途は、米国特許第7,229,628号(Allison)、米国特許第7,311,910号(Linsley)、及び米国特許第8,017,144号(Korman)に記載され、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。抗PD-1抗体の作製及び治療用途は、米国特許第8,008,449号(Korman)及び米国特許出願公開第2011/0271358号(Freeman)に記載され、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。抗PD-L1抗体の作製及び治療用途は、米国特許第7,943,743号(Korman)に記載され、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。抗TIM-3抗体の作製及び治療用途は、米国特許第8,101,176号(Kuchroo)及び米国特許第8,552,156号(Tagayanagi)に記載され、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。抗LAG-3抗体の作製及び治療用途は、米国特許出願公開第2011/0150892号(Thudium)及び国際公開番号(International Publication Number)第2014/008218号(Lonberg)に記載され、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。抗KIR抗体の作製及び治療用途は、米国特許第8,119,775号(Moretta)に記載され、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。BTLAによって調節される阻害経路を遮断する抗体(抗BTLA抗体)の作製は、米国特許第8,563,694号(Mataraza)に記載され、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

【0067】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、又はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の結合リガンドである。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4阻害剤である。

【0068】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、第1の免疫チェックポイント阻害剤及び第2の免疫チェックポイント阻害剤を含み、第1の免疫チェックポイント阻害剤は、第2の免疫チェックポイント阻害剤と異なる。いくつかの実施形態では、第1及び第2の免疫チェックポイント阻害剤は、独立して、PD-1、PD-L1又はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態では、第1の免疫チェックポイント阻害剤はPD-1阻害剤であり、第2の免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4阻害剤である。

30

【0069】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、イピリムマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、スパルタリズマブ、又はそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤としては、17D8、2D3、4H1、5C4(本明細書においてニボルマブとも呼ぶ)、4A11、7D3及び5F4から選択できる抗PD-1 HuMAbが挙げられうる。それらはすべて、米国特許第8,008,449号に記載されており、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、抗PD-1 HuMAbは、3G10、12A4(本明細書においてBMS-936559とも呼ぶ)、10A5、5F8、10H10、1B12、7H1、11E6、12B7、及び13G4から選択することができ、それらはすべて、米国特許第7,943,743号に記載されており、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【0070】

50

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、薬学的に許容される製剤に組み込むことができる。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、薬学的に許容される水性製剤に組み込まれる。許容される水性製剤の例としては、乳酸リンゲル液などの等張緩衝液かつ pH 4.5～8 に調整された生理食塩水が挙げられる。

【0071】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤化合物は薬学的に許容されるリポソーム製剤に組み込まれ、その製剤は、パッシブ (passive) リポソーム製剤又は標的リポソーム製剤である。抗体の好適なリポソーム製剤を調製するための方法の例は、米国特許第 5,399,331 号 (Loughrey)、米国特許第 8,304,565 号 (Wu) 及び米国特許第 7,780,882 号 (Chang) に記載されており、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0072】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は抗体であってよい。いくつかの実施形態では、抗体は、使用前に水性再溶解溶媒で再溶解される、乾燥した凍結乾燥固体である。いくつかの実施形態では、抗体は薬学的に許容される製剤に組み込まれ、薬学的に許容される製剤は腫瘍に直接注射される。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤抗体は薬学的に許容される製剤に組み込まれ、薬学的に許容される製剤は腫瘍を取り囲む腫瘍周囲領域に注射される。腫瘍周囲領域には抗腫瘍免疫細胞が入っていてもよい。いくつかの実施形態では、抗体は薬学的に許容される製剤に組み込まれ、薬学的に許容される製剤は静脈内注射又は注入で投与される。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤抗体は薬学的に許容される製剤に組み込まれ、薬学的に許容される製剤は、皮下注射又は皮内注射で投与される。いくつかの実施形態では、抗体は薬学的に許容される製剤に組み込まれ、薬学的に許容される製剤は腹腔内注射又は腹腔洗浄 (lavage) によって投与される。

20

【0073】

本開示の特定の方法又は治療的組合せに組み込まれる免疫チェックポイント阻害剤化合物の正確な量は、例えば、対象の身体的及び臨床的状态、投与の方法、製剤の内容、免疫チェックポイント阻害剤化合物の物理的及び化学的性質、意図される投与レジメン又は順序などの当該技術分野で公知の要素に応じて変わりうる。しかし、当業者は、そのような要素を十分に考慮して、適切な量を容易に決めることができる。

30

【0074】

化学療法剤

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は追加の化学療法剤と共投与される。いくつかの実施形態では、追加の化学療法剤は、次からなる群より選択される。アビラテロン、酢酸塩、アビトレキサート (メトトレキサート)、アブラキサン (パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、AC-T、ADE、アドートラスツズマブエムタンシン、アドリアマイシン (ドキソルビシン塩酸塩)、アフアチニブジマレイン酸塩、アフィニトール (エベロリムス)、アキンゼオ (ネツピタント及びパロノセトロン塩酸塩)、アルダラ (イミキモド)、アルデスロイキン、アレセンサ (アレクチニブ)、アレクチニブ、アレムツズマブ、アリムタ (ペメトレキセド二ナトリウム)、アロキシ (パロノセトロン塩酸塩)、アンボクロリン (クロラムブシル)、アンボクロリン (クロラムブシル)、アミノレブリン酸、アナストロゾール、アプレピタント、アレディア (パミドロン酸二ナトリウム)、アリミデックス (アナストロゾール)、アロマシン (エクセメスタン)、アラノン (ネララビン)、三酸化ヒ素、アルゼラ (オフアツムマブ)、エルウィニア・クリサンセミ (Erwinia chrysanthemi) 由来アスパラギナーゼ、アバスチン (ベバシズマブ)、アキシチニブ、アザチジン、BEACOPP、ベセナム (カルムスチン)、ベレオダク (ベリノスタット)、ベリノスタット、ベンダムスチン塩酸塩、BEP、ベバシズマブ、ベキサロテン、ベキサール (トシツモマブ及びヨウ素 I 131 トシツモマブ)、ピカルタミド、BiCNU (カ

40

50

ルムスチン)、ブレオマイシン、ブリナツモマブ、ビーリンサイト(ブリナツモマブ)、
 ボルテゾミブ、ボスリフ(ボスチニブ)、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン、ブス
 ルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ-S-マレート、CAF、キャンパス(アレ
 ムツズマブ)、カンプトサル(イリノテカン塩酸塩)、カペシタビン、CAPOX、カ
 ラック(フルオロウラシル-外用薬)、カルボプラチン、カルボプラチン-タキソール、
 カルフィルゾミブ、カルムブリス(カルムスチン)、カルムスチン、カルムスチン留置用
 剤、カソデックス(ビカルタミド)、Ceenu(ロムスチン)、セリチニブ、セルビジ
 ン(ダウノルビシン塩酸塩)、サーバリックス(遺伝子組み換えHPV二価ワクチン)、
 セツキシマブ、クロラムブシル、クロラムブシル-プレドニゾン、CHOP、シスプラチ
 ン、クラフェン(シクロホスファミド)、クロファラビン、クロファレックス(クロファ
 ラビン)、クロラル(クロファラビン)、CMF、コビメチニブ、コメトリック(カボ
 ザンチニブ-S-マレート)、COPDAC、COPP、COPP-ABV、コスメゲン
 (ダクチノマイシン)、コトリック(コビメチニブ)、クリゾチニブ、CVP、シクロホ
 スファミド、サイフォス(イホスファミド)、サイラムザ(ラムシルマブ)、シタラビン
 、シタラビンリポソーム、サイトサーU(シタラビン)、シトキサン(シクロホスファミ
 ド)、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダコジェン(デシタビン)、ダクチノマイシン、
 ダラツムマブ、ダラザレックス(ダラツムマブ)、ダサチニブ、ダウノルビシン塩酸塩、
 デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デポサイト(シタ
 ラビンリポソーム)、デキサメタゾン、デクスラゾキサン塩酸塩、ジヌツキシマブ、ドセ
 タキセル、ドキシル(ドキソルビシン塩酸塩リポソーム)、ドキソルビシン塩酸塩、ドキ
 ソルビシン塩酸塩リポソーム、ドクス-SL(ドキソルビシン塩酸塩リポソーム)、エフ
 デックス(フルオロウラシル-外用薬)、エリテック(ラスブリカーゼ)、エレンス(エ
 ピルビシン塩酸塩)、エロツズマブ、エロキサチン(オキサリプラチン)、エルトロンボ
 パグオラミン、エメンド(アプレピタント)、エンプリシティ(エロツズマブ)、エンザ
 ルタミド、エピルビシン塩酸塩、エポック、アービタックス(セツキシマブ)、エリブリ
 ンメシル酸塩、エリベッジ(ビスモデギブ)、エルロチニブ塩酸塩、エルビナーゼ(エル
 ウィニア・クリサンセミ(Erwinia chrysanthemi)由来アスパラギ
 ナーゼ)、エトボホス(エトボシドリン酸塩)、エトボシド、エトボシドリン酸塩、エバ
 セット(ドキソルビシン塩酸塩リポソーム)、エベロリムス、エビスタ(ラロキシフェン
 塩酸塩)、エクセメスタン、5-FU(フルオロウラシル注射液)、5-FU(フルオロ
 ウラシル-外用薬)、フェアストン(トレミフェン)、ファリーダック(パノピノスタッ
 ト)、フェソロデックス(フルベストラント)、FEC、フェマーラ(レトロゾール)、
 フィルグラスチム、フルダラ(フルダラビンリン酸塩)、フルダラビンリン酸塩、フルオ
 ロプレックス(フルオロウラシル-外用薬)、フルオロウラシル注射液、フルオロウラシ
 ル-外用薬、フルタミド、フォレックス(メトトレキサート)、フォレックスPFS(メ
 トトレキサート)、FOLFIRI、フォルフィリーババシズマブ、フォルフィリーセツ
 キシマブ、FOLFIRINOX、FOLFOX、フォロチン(プララトレキサート)、
 FU-LV、フルベストラント、ガーダシル(遺伝子組み換えHPV4価ワクチン)、ガ
 ーダシル9(遺伝子組み換えHPV9価ワクチン)、ガザイバ(オビヌツズマブ)、ゲフ
 イチニブ、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムシタビン-シスプラチン、ゲムシタビン-オキサリ
 プラチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ジェムザール(ゲムシタビン塩酸塩)、ジオト
 リフ(Gilotrif)(アフアチニブジマレイン酸塩)、グリーベック(イマチニブ
 メシル酸塩)、グリアデル(カルムスチン留置用剤)、グリアデルウエハー(グリアデル
 waffer)(カルムスチン留置用剤)、グルカルピダーゼ、ゴセレリン酢酸塩、ハラ
 ヴェン(エリ布林メシル酸塩)、ハーセプチン(トラスツズマブ)、HPV二価ワクチ
 ン、遺伝子組み換え、HPV9価ワクチン、遺伝子組み換え、HPV4価ワクチン、遺伝
 子組み換え、ヒカムチン(トポテカン塩酸塩)、ハイパー(Hyper)-CVAD、イ
 ブランズ(パルボシクリブ)、イブリツモマブ、チウキセタン、イブルチニブ、ICE、
 イクルシグ(ボナチニブ塩酸塩)、イダマイシン(イダルビシン塩酸塩)、イデラリシブ
 、イフェックス(IfeX)(イホスファミド)、イホスファミド、IL-2(アルデス

10

20

30

40

50

ロイキン)、イマチニブメシル酸塩、イムブルピカ(イブルチニブ)、イミキモド、イム
 リジック(タリモジンラヘルパレブベク)、インライタ(アキシチニブ)、インターフェ
 ロン $\alpha-2b$ 、遺伝子組み換え、インターロイキン-2(アルデスロイキン)、イントロ
 ンA(遺伝子組み換えインターフェロン $\alpha-2b$)、ヨウ素E131トシツモマブ及びト
 シツモマブ、イレッサ(ゲフィチニブ)、イリノテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩リポ
 ソーム、イストダックス(ロミデプシン)、イキサベピロン、イキサゾミブクエン酸塩、
 イグゼンプラ(イキサベピロン)、ジャカフィ(Jakafi)(ルキソリチニブリン酸
 塩)、ジェブタナ(カバジタキセル)、カドサイラ(アドートラスツズマブエムタンシ
 ン)、ケオキシフェン(ラロキシフェン塩酸塩)、ケピバンス(パリフェルミン)、カイブ
 ロリス(カルフィルゾミブ)、ランレオチド酢酸塩、ラパチニブジトシル酸塩、レナリド
 ミド、レンバチニブメシル酸塩、レンビマ(レンバチニブメシル酸塩)、レトロゾール、
 ロイコボリンカルシウム、ロイケラン(クロラムブシル)、リユープロリド酢酸塩、レブ
 ラン(アミノレプリン酸)、リンホリジン(クロラムブシル)、リポドックス(ドキシソ
 ルビシン塩酸塩リポソーム)、ロムスチン、ロンサーフ(トリフルリジン及びチピラシル塩
 酸塩)、ルブロン(リユープロリド酢酸塩)、リユープロンデポ剤(リユープロリド酢酸
 塩)、リユープロンデポ剤-小児用(リユープロリド酢酸塩)、リユープロンデポ剤-3
 か月(リユープロリド酢酸塩)、リユープロンデポ剤-4か月(リユープロリド酢酸塩)
 、リムパーザ(オラパリブ)、マルキボ(Marqibo)(ピンクリスチン硫酸塩リポ
 ソーム)、マツレン(Matulane)(プロカルバジン塩酸塩)、メクロレタミン塩
 酸塩、メガス(メゲストロール酢酸塩)、メゲストロール酢酸塩、メキニスト(トラメ
 チニブ)、メルカプトプリン、メスナ、メスネックス(Mesnex)(メスナ)、メタ
 ゾラストン(テモゾロミド)、メトトレキサート、メトトレキサートLPF(メトトレキ
 サート)、メキサート(メトトレキサート)、メキサート-AQ(メトトレキサート)、
 マイトマイシンC、ミトキサントロン塩酸塩、ミトジトレックス(マイトマイシンC)、
 MOPP、モゾビル(プレリキサホル)、マスタゲン(メクロレタミン塩酸塩)、ムタマ
 イシン(マイトマイシンC)、ミレラン(ブスルファン)、ミロサル(Mylosar)
)(アザシチジン)、マイロターグ(ゲムツズマブオゾガマイシン)、ナノ粒子パクリタ
 キセル(パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤)、ナベルビン(ビノレルビン酒
 石酸塩)、ネシツムマブ、ネララビン、ネオサル(Neosar)(シクロホスファミド)
)、ネツピタント及びパロノセトロン塩酸塩、ニューボジェン(フィルグラスチム)、ネ
 クサバル(ソラフェニブトシル酸塩)、ニロチニブ、ニンラーロ(イキサゾミブクエン
 酸塩)、ノルバデックス(タモキシフェンクエン酸塩)、エヌプレート(ロミプロスチム)
)、オビヌツズマブ、オドムゾ(ソニデギブ)、OEPA、オフアツムマブ、OFF、オ
 ラパリブ、オマセタキシンメベスクシナート、オンキャスパー(ペグアスパラガーゼ)、
 オンダンセトロン塩酸塩、オニバイド(イリノテカン塩酸塩リポソーム)、オンタク(O
 ntak)(デニロイキンジフチトクス)、OPPA、オシメルチニブ、オキサリプラチ
 ン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、PAD、パルボシ
 クリブ、パリフェルミン、パロノセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩及びネツピタン
 ト、パミドロン酸二ナトリウム、パニツムマブ、パノビノスタット、パラプラット(カル
 ボプラチン)、パラプラチン(カルボプラチン)、パゾパニブ塩酸塩、PCV、ペグアス
 パラガーゼ、ペグインターフェロン $\alpha-2b$ 、ペグ(PEG)-イントロン(ペグインタ
 ーフェロン $\alpha-2b$)、ペメトレキセド二ナトリウム、パージェタ(ペルツズマブ)、ペ
 ルツズマブ、プラチノール(シスプラチン)、プラチノール-AQ(シスプラチン)、プ
 レリキサホル、ポマリドミド、ポマリスト(ポマリドミド)、ポナチニブ塩酸塩、ポー
 ラーザ(ネシツムマブ)、プララトレキサート、プレドニゾン、プロカルバジン塩酸塩、
 プロロイキン(アルデスロイキン)、プロリア(デノスマブ)、プロマクタ(エルトロン
 ポバグオラミン)、プロベンジ(シプリューセル-T)、プリネトール(メルカプトプリ
 ン)、プリキサン(メルカプトプリン)、二塩化ラジウム223、ラロキシフェン塩酸塩
 、ラムシルマブ、ラスブリカーゼ、R-CHOP、R-CVP、遺伝子組み換えヒトパピ
 ローマウイルス(HPV)2価ワクチン、遺伝子組み換えヒトパピローマウイルス(HP

10

20

30

40

50

V) 9 価ワクチン、遺伝子組み換えヒトパピローマウイルス (HPV) 4 価ワクチン、遺伝子組み換えインターフェロン α -2b、レゴラフェニブ、R-EPOCH、レブリミド (レナリドミド)、リウマトレックス (メトトレキサート)、リツキシマブ、ロラピタント塩酸塩、ロミデプシン、ロミプロスチム、ルビドマイシン (ダウノルビシン塩酸塩)、ルキシロチニブリン酸塩、スクレロゾール (Sclerosol) 胸膜内エアゾール (タルク)、シルトキシマブ、シプリューセル-T、ソマチュリンデポ剤 (ランレオチド酢酸塩)、ソニデギブ、ソラフェニブトシル酸塩、スプリセル (ダサチニブ)、スタンフォードV、滅菌タルクパウダー (タルク)、ステリタルク (タルク)、スチバーガ (レゴラフェニブ)、スニチニブリンゴ酸塩、スーテント (スニチニブリンゴ酸塩)、シラトロン (ペグインターフェロン α -2b)、シルヴァント (シルトキシマブ)、シノビル (サリドマイド)、シンリボ (オマセタキシンメペスクシナート)、タブロイド (チオグアニン)

10

、
TAC、タフィンラー (ダブラフェニブ)、タグリッソ (オシメルチニブ)、タルク、タリモジンラヘルパレブベク、タモキシフェンクエン酸塩、タラビンPFS (シタラビン)、タルセバ (エルロチニブ塩酸塩)、タルグレチン (ベキサロテン)、タシグナ (ニロチニブ)、タキソール (パクリタキセル)、タキソテル (ドセタキセル)、テモダール (テモゾロミド)、テモゾロミド、テムシロリムス、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トラク (Tolak) (フルオロウラシル-外用薬)、トポサル (Toposar) (エトポシド)、トポテカン塩酸塩、トレミフェン、トリセル (テムシロリムス)、トシツモマブ及びヨードI131、トシツモマブ、トーテクト (Totecht) (デクスラゾキサン塩酸塩)、TPF、トラベクテジン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレアンダ (ベンダムスチン塩酸塩)、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩、トリセノックス (三酸化ヒ素)、タイケルブ (ラパチニブジトシル酸塩)、ユニツキシニン (ジヌツキシマブ)、ウリジン三酢酸塩、VAC、バンデタニブ、VAMP、バルビ (ロラピタント塩酸塩)、ベクティビックス (パニツムマブ)、VeIP、ベルバン (ビンブラスチン硫酸塩)、ベルケイド (ボルテゾミブ)、ベルサル (Velsar) (ビンブラスチン硫酸塩)、ベムラフェニブ、ベプシド (エトポシド)、ビアデュール (Viadur) (リュープロリド酢酸塩)、ビダーザ (アザシチジン)、ビンブラスチン硫酸塩、ビンカサル (Vincasar) PFS (硫酸ビンクリスチン)、硫酸ビンクリスチン、ビンクリスチン硫酸塩リボソーム、ビノレルビン酒石酸塩、VIP、ビスモデギブ、ビストガード (Vistogard) (ウリジン三酢酸塩)、ボラクサゼ (グルカルピダーゼ)、ポリノスタット、ヴォトリエント (パゾパニブ塩酸塩)、ウェルコボリン (ロイコボリンカルシウム)、ザルコリ (クリゾチニブ)、ゼローダ (カペシタビン)、XELIRI、XELOX、エックスジェバ (Xgeva) (デノスマブ)、ゾーフィゴ (二塩化ラジウム223)、イクスタンジ (エンザルタミド)、ヤーボイ (イピリムマブ)、ヨンデリス (トラベクテジン)、ザルトラップ (ジブ (Ziv) -アフリベルセプト)、ザルシオ (フィルグラスチム)、ゼルボラフ (ベムラフェニブ)、ゼヴァリン (イブリツモマブ チウキセタン)、ジネカード (デクスラゾキサン塩酸塩)、ジブ (Ziv) -アフリベルセプト、ゾフラン (オンダンセトロン塩酸塩)、ゾラデックス (ゴセレリン酢酸塩)、ゾレドロン酸、ゾリンザ (ポリノスタット)、ゾメタ (ゾレドロン酸)、ザイデリグ (Zydelig) (イデラリシブ)、ジカディア (セリチニブ)、並びにザイティガ (アビラテロン酢酸塩)。

20

30

40

【0075】

いくつかの実施形態では、追加の化学療法剤はドセタキセルである。

【0076】

放射線療法

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は放射線と共投与される。いくつかの実施形態では、放射線は、外部照射療法又は内照射療法から選択することができる。いくつかの実施形態では、外部照射療法は、3次元原体照射療法 (3D-CRT)、強度変調放射線療法 (IMRT)、陽子線治療、画像誘導放射線療法 (IGRT)、定位放射線療法 (

50

S R T)、又はそれらの組み合わせから選択することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、術中放射線療法(I O R T)、全身放射線療法、放射線免疫療法、放射線増感剤、放射線防護剤、又はそれらの組み合わせから選択することができる。

【0077】

使用及び治療の方法

態様においては、本開示は、式(I)の化合物(例えば、プリナブリン)、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって、対象におけるがん又は腫瘍を治療する、予防する、又は寛解させるための方法及び治療用組成物を提供し、対象は、免疫チェックポイント阻害剤による前治療に抵抗性であった。いくつかの実施形態は、対象を、以前の免疫チェックポイント阻害剤療法に抵抗性であったとして特定すること、及び式(I)の化合物(例えば、プリナブリン)を次いで投与することを含む。

10

【0078】

いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、PD-1阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、PD-L1阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、PD-L2阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、CTLA-4阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象、2つの異なる免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性を示した場合に、式(I)の化合物を投与することを含む。2つの異なる免疫阻害剤は、CTLA-4受容体阻害剤、PD-1受容体阻害剤、LAG-3受容体阻害剤、TIM-3受容体阻害剤、BTLA受容体阻害剤、KIR受容体阻害剤、PD-L1阻害剤又はPD-L2阻害剤から選択することができる。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、PD-1阻害剤及びCTLA-4阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、PD-L1阻害剤及びCTLA-4阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、及びCTLA-4阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。

20

30

【0079】

いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、LAG-3阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、TIM-3阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、BTLA阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、KIR阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、抗KIR受容体抗体はリリルマブである。いくつかの実施形態では、方法は、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、遮断抗体に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象が、抗CTLA-4受容体抗体による治療に失敗した後に、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、腫瘍を有する対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体はイピリムマブ又はトレメリムマブである。いくつかの実施形態では、方法は、対象が、抗PD-1受容体抗体による治療に失敗した後に、式(I)の化合物の治療有効量を投与することによって、腫瘍を有する対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、センプリマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、又はニボルマブである。

40

【0080】

50

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、化学療法剤と共投与される。いくつかのそのような実施形態では、式 (I) の化合物は、化学療法剤の投与の後、例えば、化学療法剤の投与の少なくとも 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、1 日、2 日、又は 3 日後に投与される。いくつかの実施形態では、化学療法剤はドセタキセルである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、追加の化学療法剤とともに、又はそれなしで、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤と共投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、追加の化学療法剤とともに、又はそれなしで、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤とともに、又はそれなしで、放射線と共投与される。いくつかのそのような実施形態では、式 (I) の化合物は、放射線療法の後、例えば、放射線療法の投与の少なくとも 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、1 日、2 日、又は 3 日後に投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、放射線が投与されるのと同じ日に放射線とともに投与することができる。いくつかの実施形態では、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、式 (I) の化合物及び放射線の投与の前に投与することができる。いくつかの実施形態では、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、式 (I) の化合物、追加の化学療法剤、及び放射線の投与の前に投与することができる。他の実施形態では、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、式 (I) の化合物並びに追加の化学療法剤及び／又は放射線の投与の後に投与される。

10

【0081】

本明細書において使用される場合、「共投与する」、「共投与すること」又は「共投与」という用語は、実際にいつどのように投与されるかに関係なく、対象に同時に生物学的効果を有する 2 つ以上の薬剤又は療法を意味する。1 つの実施形態では、薬剤又は療法は同時に (simultaneously) 投与される。1 つのそのような実施形態では、併用しての投与は、単一剤形で薬剤を配合することによって達成される。別の実施形態では、薬剤又は療法は順次投与される。いくつかの実施形態では、投与は、一定の期間、例えば、30 分、1 時間、2 時間、1 日、2 日、3 日、又は 1 週間で隔てることができる。1 つの実施形態では、薬剤は経口など同じ経路を通して投与される。別の実施形態では、薬剤は、一方を経口投与し、もう一方を静脈内投与するなど、異なる経路を通して投与される。

20

【0082】

免疫チェックポイント阻害剤が共投与されるいくつかの実施形態では、がん又は腫瘍を有する対象を治療するための方法は、対象が 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤を投与された後に、治療有効量の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含むことができる。いくつかの実施形態では、対象におけるがん又は腫瘍細胞の増殖を抑制する方法は、対象が 1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤を投与された後に、治療有効量の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、細胞集団の細胞性免疫応答を増大させるための方法は、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤を投与した後に、治療有効量の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含むことができる。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、CTLA-4 受容体阻害剤化合物と共投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、PD-1 又は PD-L1 受容体阻害剤化合物と共投与される。

40

【0084】

いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及びLAG-3 受容体阻害剤化合物を共投与することによって、対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及びTIM-3 受容体阻害剤化合物を共投与することによって、対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及びBTLA 受容体阻害剤化合物を共投与することによって、対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及びKIR 受容体阻害剤化合物を共投与することによって、対象を治療する

50

ことを含む。いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及び PD-L1 阻害剤化合物を共投与することによって、対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及び PD-L2 阻害剤化合物を共投与することによって、対象を治療することを含む。

【0085】

本開示のいくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及び免疫チェックポイント経路の遮断抗体を共投与することによって、対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 CTLA-4 受容体抗体を共投与することによって、対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 PD-1 受容体抗体を共投与することによって、対象を治療することを含む。

10

【0086】

いくつかの実施形態では、方法は、腫瘍を有する対象に、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 LAG-3 受容体抗体を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、腫瘍を有する対象に、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 TIM-3 受容体抗体を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、腫瘍を有する対象に、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 BTLA 受容体抗体を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、腫瘍を有する対象に、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 KIR 受容体抗体を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、抗 KIR 受容体抗体はリリルマブである。いくつかの実施形態では、方法は、腫瘍を有する対象に、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 PD-1 抗体を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、抗 PD-1 抗体は、センプリマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、又はニボルマブである。いくつかの実施形態では、方法は、腫瘍を有する対象に、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 PD-L1 抗体を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、腫瘍を有する対象に、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 PD-L2 抗体を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、腫瘍を有する対象に、治療有効量の式 (I) の化合物及び抗 CTLA-4 抗体を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、抗 CTLA-4 抗体はイピリムマブ又はトレメリムマブである。

20

【0087】

いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及び追加の化学療法剤を共投与することによって、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学療法剤はタキサンである。いくつかの実施形態では、タキサンはドセタキセルである。

30

【0088】

いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式 (I) の化合物及び放射線療法を共投与することによって、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性を示した対象を治療することを含む。

【0089】

いくつかの実施形態では、以前の免疫チェックポイント阻害剤療法が失敗したがんをもつ対象を治療する方法は、式 (I) の化合物を含む治療的組み合わせを施すことを含む。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物はプリナブリンである。いくつかの実施形態では、治療的組み合わせは追加の化学療法剤を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学療法剤はドセタキセルである。いくつかの実施形態では、治療的組み合わせは放射線を含む。いくつかの実施形態では、治療的組み合わせは、プリナブリン、化学療法剤、及び放射線を含む。いくつかの実施形態では、治療的組み合わせは、プリナブリン、PD-1 又は PD-L1 の阻害剤、及び追加の化学療法剤を含む。いくつかの実施形態では、治療的組み合わせは、プリナブリン、PD-1 又は PD-L1 の阻害剤、及び放射線療法を含む。いくつかの実施形態では、治療的組み合わせは、プリナブリン、PD-1 又は PD-L1 阻害剤及び CTLA-4 阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、治療的組み合わせは、プリナブリン、PD-1 又は PD-L1 阻害剤、CTLA-4 阻害剤、及び追加の化学療法

40

50

法剤を含む。いくつかの実施形態では、治療的組み合わせは、プリナブリン、PD-1又はPD-1阻害剤、CTLA-4阻害剤、及び放射線療法を含む。

【0090】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物を投与することを含む、対象における進行がんを止める又は逆転させるための方法。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物を、上記のように1つ又は複数の追加の化学療法剤、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤、及び／又は放射線と共投与することを含む。

【0091】

いくつかの実施形態では、本開示は、乳がん、膀胱がん、膠芽腫、転移性脳腫瘍、頭頸部がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、大腸がん、消化器がん、胃食道(gastroesophageal)がん、腎細胞がん、前立腺がん、肝がん、結腸がん、膵臓がん腫瘍、卵巣がん腫瘍、リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、肉腫、多発性骨髄腫、転移性黒色腫、肝細胞がん、悪性胸膜中皮腫、尿路上皮がん、食道がん、メルケル細胞がん、子宮内膜がん、基底細胞がん又はメラノーマを治療するための方法を提供する。

【0092】

いくつかの実施形態では、本開示は、固形腫瘍を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、乳がん腫瘍、膀胱がん腫瘍、膠芽腫腫瘍、転移性脳腫瘍、頭頸部がん腫瘍、非小細胞肺がん腫瘍、小細胞肺がん腫瘍、大腸がん腫瘍、消化管間質腫瘍、胃食道がん、腎細胞がん腫瘍、前立腺がん腫瘍、肝がん腫瘍、結腸がん腫瘍、膵臓がん腫瘍、卵巣がん腫瘍、リンパ腫腫瘍、皮膚T細胞リンパ腫腫瘍、肉腫腫瘍、多発性骨髄腫腫瘍、転移性黒色腫腫瘍、肝細胞がん腫瘍、悪性胸膜中皮腫腫瘍、尿路上皮がん腫瘍、食道がん腫瘍、メルケル細胞がん腫瘍、子宮内膜がん腫瘍、基底細胞がん腫瘍、又はメラノーマ腫瘍を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、免疫抑制腫瘍を治療するための方法を提供する。免疫抑制腫瘍は、例えば、Treg細胞、骨髄由来抑制細胞(MDSC)、M2マクロファージなどの免疫抑制関連細胞又は、誘導性一酸化窒素合成酵素(iNOS)、PD-L1などの免疫抑制因子を含有する腫瘍である。

【0093】

いくつかの実施形態では、がんは、PD-1の結合リガンドを発現するがん細胞を含む。いくつかの実施形態では、PD-1の結合リガンドはPD-L1である。いくつかの実施形態では、PD-1の結合リガンドはPD-L2である。

【0094】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のがんを治療する方法は、PD-1の結合リガンドを発現するがん細胞を特定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のがんを治療する方法は、PD-L1を発現するがん細胞を特定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のがんを治療する方法は、PD-L2を発現するがん細胞を特定することをさらに含む。

【0095】

いくつかの実施形態では、PD-1の結合リガンドを発現するがん細胞を特定することは、結合リガンドの存在を検出するためのアッセイを使用することを含む。適用可能なアッセイの例としては、Dakoから入手可能なPD-L1 IHC 22C3 pharmDxキット及びPD-L1 IHC 28-8 pharmDxが挙げられるが、これらに限定されない。

【0096】

いくつかの実施形態では、がんは、CTLA-4の結合リガンドを発現するがん細胞を含む。いくつかの実施形態では、CTLA-4の結合リガンドはB7.1又はB7.2である。

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のがんを治療する方法は、CTLA-4の結合リガンドを発現するがん細胞を特定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、

本明細書に記載のがんを治療する方法は、B 7 . 1 又は B 7 . 2 を発現するがん細胞を特定することをさらに含む。

【0098】

いくつかの実施形態では、がんは、頭頸部がん、肺がん、胃がん (stomach cancer)、結腸がん、膵臓がん、前立腺がん、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、卵巣がん、子宮頸がん、メラノーマ、膠芽腫を含む神経膠腫、骨髄腫、リンパ腫、肉腫、多発性骨髄腫、又は白血病である。いくつかの実施形態では、がんは、腎細胞がん、悪性メラノーマ、非小細胞肺がん (NSCLC)、卵巣がん、ホジキンリンパ腫又は扁平上皮がんである。いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、結腸がん、直腸がん、肺がん、前立腺がん、メラノーマ、白血病、卵巣がん、胃がん (gastric cancer)、腎細胞がん、肝がん、膵臓がん、リンパ腫及び骨髄腫から選択される。いくつかの実施形態では、がんは固形腫瘍又は血液がんである。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、がんは、PD-1、PD-L1、又はPD-L2を発現する細胞を検出可能なレベルで有しない。

【0100】

いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、結腸がん、神経膠腫、転移性脳腫瘍、直腸がん、肺がん、前立腺がん、メラノーマ、白血病、卵巣がん、胃がん (gastric cancer)、腎細胞がん、肝がん、膵臓がん、リンパ腫、肉腫、多発性骨髄腫、及び骨髄腫から選択される。いくつかの実施形態では、がんは固形腫瘍又は血液がんである。

20

【0101】

いくつかの実施形態では、対象は、動物、例えば、哺乳動物、ヒトであってよい。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0102】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、薬学的に許与される溶液に組み込まれる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は注射剤に組み込まれる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I) の化合物を注射部位又はその近傍に実質的に維持する注射剤に組み込まれる。

【0103】

本開示の特定の方法又は治療的組み合わせに組み込まれる式 (I) の化合物の正確な量は、例えば、対象の身体的及び臨床的状态、投与の方法、製剤の含量、意図される投与レジメン又は順序などの当該技術分野で公知の要素に従って変わりうる。したがって、すべての可能な用途に対して治療上有効な式 (I) の化合物の量を具体的に記載することは現実的ではない。しかし、当業者は、そのような要素を十分に考慮して、適切な量を容易に決めることができる。

30

【0104】

いくつかの実施形態は、チェックポイント阻害剤療法に抵抗性を示した対象におけるがんを治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤療法に抵抗性であるがんをもつ対象を特定すること、並びに対象にプリナブリン及び1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤を共投与することを含み、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1又はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態では、PD-1の阻害剤はニボルマブであり、1mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、CTLA-4の阻害剤はイピリムマブであり、3mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、プリナブリンは、約13.5mg/m²～約30mg/m²の投与量で、21日サイクルの1日目に投与される。いくつかの実施形態では、がんは再発進展型 (extensive-stage) 小細胞肺がん (SCLC) である。いくつかの実施形態では、がんは以前に、白金製剤ベースの化学療法に反応しないと特定された。いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤及びCTLA-4阻害剤は、21日サイクルの1日目に投与することができる。いくつかの実施形態では、対象は、1、2、3、又は4回の治療サイクルを施される。いくつかの実施形態で

40

50

は、対象は、PD-1阻害剤及びプリナブリンの5回以上の投与治療サイクルを2週間ごとに行われうる。

【0105】

投与

本明細書に記載の医薬組成物の投与は、経口、舌下、口腔内、皮下、静脈内、鼻腔内、腫瘍内、局所、経皮、皮内、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、直腸内、又は眼内を含むが、それらに限定されない、同様の効用をもたらす薬剤に対して認められている投与方法のいずれかを介することができる。経口及び非経口投与は、好ましい実施形態の主題である適応症の治療において慣用的である。

【0106】

本明細書に記載の組成物は、単位剤形で提供することができる。本明細書において使用される場合、「単位剤形」とは、動物、好ましくは哺乳動物対象に適切な医療慣行に従って1回の投与で投与するのに適した量の化合物又は組成物を含有する組成物である。しかし、単一(single)剤形又は単位剤形の調製は、その剤形が1日1回又は治療1コース当たり1回投与されることを意味するものではない。そのような剤形は、1日に1回、2回、3回又はそれより多く投与されることが企図され、一定時間(例えば、約30分から約2~6時間)にわたって注入として投与されてもよく、又は持続注入(continuous infusion)として投与されてもよく、治療の過程で2回以上投与されてもよい(但し、単回投与は特に除外されない)。当業者であれば、製剤は治療の全過程を具体的に企図しておらず、そのような決定は、製剤よりもむしろ治療の当業者に委ねられていることを認識するであろう。

【0107】

上記のように有用な組成物は、投与の様々な経路、例えば、経口、舌下、口腔内、鼻、直腸、局所(経皮及び皮内を含む)、眼、脳内、頭蓋内、髄腔内、動脈内、静脈内、筋肉内、又は他の非経口の投与経路に向けた様々な好適な形態のいずれかであってよい。当業者であれば、経口及び経鼻には、吸入により投与され、利用可能な方法論を用いて作られる組成物が含まれることを理解するであろう。所望の特定の投与経路に応じて、当該技術分野で周知の種々の薬学的に許容可能な担体を使用することができる。薬学的に許容される担体としては、例えば、固体又は液体の充填剤、希釈剤、ハイドロトロピー剤(hydrotropies)、界面活性剤、及びカプセル化物質が含まれる。化合物又は組成物の阻害活性を実質的に妨げない任意選択の薬学的に活性な材を含めることができる。化合物又は組成物と併せて使用される担体の量は、化合物の単位投与量当たりの投与に実用的な量の物質を提供するのに十分である。本明細書に記載の方法に有用な剤形を作るための技術及び組成物は、以下の参考文献に記載されており、それらはすべて参照により本明細書に組み込まれる: Modern Pharmaceuticals, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 及び Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)。

【0108】

錠剤、カプセル剤(例えば、固形ゲルカプセル剤及び液状ゲルカプセル剤)、顆粒、並びに散剤(bulk powders)などの固形形態を含む、さまざまな経口剤形を使用することができる。錠剤は、好適な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色料、香味料、流動性誘発剤(flow-inducing agents)、及び融解剤を含有する、圧縮錠剤、粉薬錠剤(tablet triturates)、腸溶コーティング、糖衣コーティング、フィルムコーティング、又は多重圧縮錠剤とすることができる。液体経口剤形には、好適な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味剤、融解剤、着色料及び香味料を含有する、水溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒から再溶解した溶液及び/又は懸濁液、並びに発泡性顆粒から再溶解した発泡性製剤が含まれる。

【0109】

経口（peroral）投与用の単位剤形の調製に適した薬学的に許容される担体は、当該技術分野で周知である。典型的には、錠剤は、不活性希釈剤として、炭酸カルシウムや、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース、セルロースなどの従来の薬学的に適合性のあるアジュバント；デンプンや、ゼラチン、スクロースなどの結合剤；デンプンや、アルギン酸、クロスカルメロースなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムや、ステアリン酸、タルクなどの滑沢剤を含む。粉末混合物の流動特性を改善するために、二酸化ケイ素などの流動化剤を使用することができる。FD&C色素などの着色料を、見た目のために添加することができる。アスパルテームや、サッカリン、メントール、ペパーミント、フルーツフレーバーなどの甘味料及び香味料は、チュアブル錠剤の有用なアジュバントである。典型的には、カプセル剤は、上記に開示の1つ又は複数の固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、味や、コスト、保存安定性のような二次的な考慮事項に依存し、それらは重要ではなく、当業者によって容易に行うことができる。

10

【0110】

経口組成物はまた、液剤、エマルジョン、懸濁液なども含む。そのような組成物の調製に適した薬学的に許容される担体は、当該技術分野で周知である。シロップ剤、エリキシル剤、エマルジョン、及び懸濁液用の担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトール及び水が挙げられる。懸濁液の場合、典型的な懸濁化剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アビセル（AVICEL）RC-591、トラガカント及びアルギン酸ナトリウムが挙げられ；典型的な湿潤剤としては、レシチン及びポリソルベート80が挙げられ；典型的な保存剤としては、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。経口液体組成物はまた、上記に開示の甘味剤、香味剤及び着色剤などの1つ又は複数の成分を含有することができる。

20

【0111】

そのような組成物はまた、従来の方法、典型的にはpH又は時間依存性コーティングによってコーティングすることができ、その結果対象組成物は、所望の局所適用の近傍で、又は所望の作用を延長するために様々な時間で、消化管内に放出される。典型的には、そのような剤形としては、1つ又は複数のセルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、オイドラギットコーティング、ワックス及びシェラック（shellac）が挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0112】

本明細書に記載の組成物は、任意選択で追加の薬物活性剤を含むことができる。

【0113】

対象化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物としては、舌下、口腔内及び経鼻剤形が挙げられる。典型的には、そのような組成物は、スクロースや、ソルビトール、マンニトールなどの可溶性充填物質；及びアカシアや、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤の1つ又は複数を含む。上記に開示の流動化剤、滑沢剤、甘味料、着色料、酸化防止剤及び香味料も含むことができる。

40

【0114】

局所眼科用剤での使用のために製剤化される液体組成物は、局所的に眼に投与できるように製剤化される。快適性（comfort）は可能な限り最大できるが、製剤上の考慮（例えば、薬物の安定性）により、最適未満の快適性にせざるをえない場合もある。快適性を最大にできない場合、液体が局所眼科用剤使用として患者に忍容可能ように液体を製剤化することができる。さらに、眼科的に許容される液体は、単回使用のために包装（packaged）することができる、又は複数回の使用にわたって異物混入を防ぐために防腐剤を含有することができる。

【0115】

50

眼科適用では、生理食塩水を主要なビヒクルとして使用して、溶液及び医薬品（*medicaments*）が調製されることが多い。眼科用溶液は、適切な緩衝系を用いて快適な pH に維持することが好ましい。製剤はまた、従来の薬学的に許容される防腐剤、安定剤及び界面活性剤を含有することもできる。

【0116】

本明細書に開示の医薬組成物に使用できる防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀及び硝酸フェニル水銀が挙げられるが、これらに限定されない。有用な界面活性剤は、例えば、ツイーン 80 である。同様に、本明細書に開示の眼科用製剤には、様々な有用なビヒクルを使用することができる。それらのビヒクルとしては、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及び精製水が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0117】

必要に応じて、又は都合がよければ、張性調整剤（*Tonicity adjustors*）を添加することができる。これらには、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、及びグリセリン、又は他の好適な眼科的に許容される張性調整剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0118】

得られる製剤が眼科的に許容される限り、pH を調整するための様々な緩衝剤及び手段を使用することができる。多くの組成物では、pH は 4～9 であろう。従って、緩衝剤としては、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液が挙げられる。これらの製剤の pH を調整するために、必要に応じて酸又は塩基を使用することができる。

20

【0119】

眼科的に許容される酸化防止剤としては、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0120】

眼科用製剤に含むことができる他の賦形剤成分はキレート剤である。有用なキレート剤はエデト酸二ナトリウムであるが、それに代えて、又はそれとともに、他のキレート剤を使用することもできる。

30

【0121】

局所使用の場合、本明細書に開示の組成物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液又は懸濁液などが使用される。局所用製剤は一般に、医薬担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存系、皮膚軟化剤で構成される。

【0122】

静脈内投与の場合、本明細書に記載の組成物は、生理食塩水やブドウ糖溶液など、薬学的に許容される希釈剤に溶解又は分散させることができる。NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl、及びクエン酸を含むが、これらに限定されない好適な賦形剤を、所望の pH を達成するために含めることができる。様々な実施形態では、最終組成物の pH は、2～8、好ましくは 4～7 の範囲である。酸化防止賦形剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドナトリウム、スルホキシレート、チオ尿素及び EDTA などを挙げることもできる。いくつかの実施形態では、静脈内送達に利用される賦形剤としては、Kolliphor HS15（ポリオキシル 15 ヒドロキシステアレート又は Solutol HS-15）、プロピレングリコール及び水中 5% ブドウ糖液（D5W）を挙げることもできる。最終的な静脈内投与組成物中にみられる好適な賦形剤の他の非限定的な例としては、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、及びブドウ糖や、マンニトール、デキストランなどの炭水化物を挙げることもできる。さらなる許容可能な賦形剤は、Powell, et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, PDA J Pharm Sci and Te

40

50

ch 1998, 52 238-311及びNema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332に記載されており、それらはともに参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、及びクロロブタノールを含むが、それらに限定されない抗菌剤を、静菌性又は静真菌性の溶液を得るために含めることができる。

【0123】

静脈内投与用組成物は、投与の直前に、滅菌水や、生理食塩水、水中ブドウ糖液などの好適な希釈剤で再溶解されるもう1つの固体 (one more solids) の形態で介護者 (care givers) に提供することができる。他の実施形態では、組成物は、非経口的にすぐに投与できる溶液で提供される。さらに他の実施形態では、組成物は、投与前にさらに希釈される溶液で提供される。本明細書に記載の化合物と別の薬剤との組み合わせを投与することを含む実施形態では、その組み合わせは混合物として介護者に提供してもよく、又は介護者が投与前に2つの薬剤を混合してもよく、又は2つの薬剤は別々に投与してもよい。

【0124】

本明細書に記載の活性化合物の実際の投与量は、特定の化合物及び治療される病態に依存し、適切な投与量の選択は、十分に当業者の知識の範囲内である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、約 1 mg/m^2 ~ 約 50 mg/m^2 の投与量で投与することができる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、体表面積の約 $1 \sim 50 \text{ mg/m}^2$ の範囲の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、約 1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、1 ~ 5、1 ~ 6、1 ~ 7、1 ~ 8、1 ~ 9、1 ~ 10、1 ~ 11、1 ~ 12、1 ~ 13、1 ~ 13.75、1 ~ 14、1 ~ 15、1 ~ 16、1 ~ 17、1 ~ 18、1 ~ 19、1 ~ 20、1 ~ 22.5、1 ~ 25、1 ~ 27.5、1 ~ 30、1.5 ~ 2、1.5 ~ 3、1.5 ~ 4、1.5 ~ 5、1.5 ~ 6、1.5 ~ 7、1.5 ~ 8、1.5 ~ 9、1.5 ~ 10、1.5 ~ 11、1.5 ~ 12、1.5 ~ 13、1.5 ~ 13.75、1.5 ~ 14、1.5 ~ 15、1.5 ~ 16、1.5 ~ 17、1.5 ~ 18、1.5 ~ 19、1.5 ~ 20、1.5 ~ 22.5、1.5 ~ 25、1.5 ~ 27.5、1.5 ~ 30、2.5 ~ 2、2.5 ~ 3、2.5 ~ 4、2.5 ~ 5、2.5 ~ 6、2.5 ~ 7、2.5 ~ 8、2.5 ~ 9、2.5 ~ 10、2.5 ~ 11、2.5 ~ 12、2.5 ~ 13、2.5 ~ 13.75、2.5 ~ 14、2.5 ~ 15、2.5 ~ 16、2.5 ~ 17、2.5 ~ 18、2.5 ~ 19、2.5 ~ 20、2.5 ~ 22.5、2.5 ~ 25、2.5 ~ 27.5、2.5 ~ 30、2.5 ~ 7.5、3 ~ 4、3 ~ 5、3 ~ 6、3 ~ 7、3 ~ 8、3 ~ 9、3 ~ 10、3 ~ 11、3 ~ 12、3 ~ 13、3 ~ 13.75、3 ~ 14、3 ~ 15、3 ~ 16、3 ~ 17、3 ~ 18、3 ~ 19、3 ~ 20、3 ~ 22.5、3 ~ 25、3 ~ 27.5、3 ~ 30、3.5 ~ 6.5、3.5 ~ 13.75、3.5 ~ 15、2.5 ~ 17.5、4 ~ 5、4 ~ 6、4 ~ 7、4 ~ 8、4 ~ 9、4 ~ 10、4 ~ 11、4 ~ 12、4 ~ 13、4 ~ 13.75、4 ~ 14、4 ~ 15、4 ~ 16、4 ~ 17、4 ~ 18、4 ~ 19、4 ~ 20、4 ~ 22.5、4 ~ 25、4 ~ 27.5、4 ~ 30、5 ~ 6、5 ~ 7、5 ~ 8、5 ~ 9、5 ~ 10、5 ~ 11、5 ~ 12、5 ~ 13、5 ~ 13.75、5 ~ 14、5 ~ 15、5 ~ 16、5 ~ 17、5 ~ 18、5 ~ 19、5 ~ 20、5 ~ 22.5、5 ~ 25、5 ~ 27.5、5 ~ 30、6 ~ 7、6 ~ 8、6 ~ 9、6 ~ 10、6 ~ 11、6 ~ 12、6 ~ 13、6 ~ 13.75、6 ~ 14、6 ~ 15、6 ~ 16、6 ~ 17、6 ~ 18、6 ~ 19、6 ~ 20、6 ~ 22.5、6 ~ 25、6 ~ 27.5、6 ~ 30、7 ~ 8、7 ~ 9、7 ~ 10、7 ~ 11、7 ~ 12、7 ~ 13、7 ~ 13.75、7 ~ 14、7 ~ 15、7 ~ 16、7 ~ 17、7 ~ 18、7 ~ 19、7 ~ 20、7 ~ 22.5、7 ~ 25、7 ~ 27.5、7 ~ 30、7.5 ~ 12.5、7.5 ~ 13.5、7.5 ~ 15、8 ~ 9、8 ~ 10、8 ~ 11、8 ~ 12、8 ~ 13、8 ~ 13.75、8 ~ 14、8 ~ 15、8 ~ 16

、8～17、8～18、8～19、8～20、8～22.5、8～25、8～27.5、8～30、9～10、9～11、9～12、9～13、9～13.75、9～14、9～15、9～16、9～17、9～18、9～19、9～20、9～22.5、9～25、9～27.5、9～30、10～11、10～12、10～13、10～13.75、10～14、10～15、10～16、10～17、10～18、10～19、10～20、10～22.5、10～25、10～27.5、10～30、11.5～15.5、12.5～14.5、7.5～22.5、8.5～32.5、9.5～15.5、15.5～24.5、5～35、17.5～22.5、22.5～32.5、25～35、25.5～34.5、27.5～32.5、2～20、2.5～22.5、又は9.5～21.5 mg/m²の体表面積の範囲の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、体表面積の約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40 mg/m²の範囲の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、体表面積の約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40 mg/m²未満の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、体表面積の約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 mg/m²超の投与量で投与される。

10

20

30

40

50

【0125】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の投与量は、約5 mg～300 mg、5 mg～200 mg、7.5 mg～200 mg、10 mg～100 mg、15 mg～100 mg、20 mg～100 mg、30 mg～100 mg、40 mg～100 mg、10 mg～80 mg、15 mg～80 mg、20 mg～80 mg、30 mg～80 mg、40 mg～80 mg、10 mg～60 mg、15 mg～60 mg、20 mg～60 mg、30 mg～60 mg、又は約40 mg～60 mgである。いくつかの実施形態では、投与される式(I)の化合物は、約20 mg～60 mg、27 mg～60 mg、20 mg～45 mg、又は27 mg～45 mgである。いくつかの実施形態では、投与される式(I)の化合物は、約5 mg～7.5 mg、5 mg～9 mg、5 mg～10 mg、5 mg～12 mg、5 mg～14 mg、5 mg～15 mg、5 mg～16 mg、5 mg～18 mg、5 mg～20 mg、5 mg～22 mg、5 mg～24 mg、5 mg～26 mg、5 mg～28 mg、5 mg～30 mg、5 mg～32 mg、5 mg～34 mg、5 mg～36 mg、5 mg～38 mg、5 mg～40 mg、5 mg～42 mg、5 mg～44 mg、5 mg～46 mg、5 mg～48 mg、5 mg～50 mg、5 mg～52 mg、5 mg～54 mg、5 mg～56 mg、5 mg～58 mg、5 mg～60 mg、7 mg～7.7 mg、7 mg～9 mg、7 mg～10 mg、7 mg～12 mg、7 mg～14 mg、7 mg～15 mg、7 mg

0

$g \sim 3.2 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 3.4 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 3.6 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 3.8 \text{ mg}$ 、 2.7 mg
 $g \sim 4.0 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 4.2 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 4.4 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 4.6 \text{ mg}$ 、 2.7 mg
 $g \sim 4.8 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 5.0 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 5.2 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 2.7 mg
 $g \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 5.8 \text{ mg}$ 、 $2.7 \text{ mg} \sim 6.0 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 3.2 \text{ mg}$ 、 3.0 mg
 $g \sim 3.4 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 3.6 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 3.8 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 4.0 \text{ mg}$ 、 3.0 mg
 $g \sim 4.2 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 4.4 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 4.6 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 4.8 \text{ mg}$ 、 3.0 mg
 $g \sim 5.0 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 5.2 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 3.0 mg
 $g \sim 5.8 \text{ mg}$ 、 $3.0 \text{ mg} \sim 6.0 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 3.4 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 3.6 \text{ mg}$ 、 3.3 mg
 $g \sim 3.8 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 4.0 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 4.2 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 4.4 \text{ mg}$ 、 3.3 mg
 $g \sim 4.6 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 4.8 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 5.0 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 5.2 \text{ mg}$ 、 3.3 mg
 $g \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 5.8 \text{ mg}$ 、 $3.3 \text{ mg} \sim 6.0 \text{ mg}$ 、 3.6 mg
 $g \sim 3.8 \text{ mg}$ 、 $3.6 \text{ mg} \sim 4.0 \text{ mg}$ 、 $3.6 \text{ mg} \sim 4.2 \text{ mg}$ 、 $3.6 \text{ mg} \sim 4.4 \text{ mg}$ 、 3.6 mg
 $g \sim 4.6 \text{ mg}$ 、 $3.6 \text{ mg} \sim 4.8 \text{ mg}$ 、 $3.6 \text{ mg} \sim 5.0 \text{ mg}$ 、 $3.6 \text{ mg} \sim 5.2 \text{ mg}$ 、 3.6 mg
 $g \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 $3.6 \text{ mg} \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 $3.6 \text{ mg} \sim 5.8 \text{ mg}$ 、 $3.6 \text{ mg} \sim 6.0 \text{ mg}$ 、 4.0 mg
 $g \sim 4.2 \text{ mg}$ 、 $4.0 \text{ mg} \sim 4.4 \text{ mg}$ 、 $4.0 \text{ mg} \sim 4.6 \text{ mg}$ 、 $4.0 \text{ mg} \sim 4.8 \text{ mg}$ 、 4.0 mg
 $g \sim 5.0 \text{ mg}$ 、 $4.0 \text{ mg} \sim 5.2 \text{ mg}$ 、 $4.0 \text{ mg} \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 $4.0 \text{ mg} \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 4.0 mg
 $g \sim 5.8 \text{ mg}$ 、 $4.0 \text{ mg} \sim 6.0 \text{ mg}$ 、 $4.3 \text{ mg} \sim 4.6 \text{ mg}$ 、 $4.3 \text{ mg} \sim 4.8 \text{ mg}$ 、 4.3 mg
 $g \sim 5.0 \text{ mg}$ 、 $4.3 \text{ mg} \sim 5.2 \text{ mg}$ 、 $4.3 \text{ mg} \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 $4.3 \text{ mg} \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 4.3 mg
 $g \sim 5.8 \text{ mg}$ 、 $4.2 \text{ mg} \sim 6.0 \text{ mg}$ 、 $4.5 \text{ mg} \sim 4.8 \text{ mg}$ 、 $4.5 \text{ mg} \sim 5.0 \text{ mg}$ 、 4.5 mg
 $g \sim 5.2 \text{ mg}$ 、 $4.5 \text{ mg} \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 $4.5 \text{ mg} \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 $4.5 \text{ mg} \sim 5.8 \text{ mg}$ 、 4.5 mg
 $g \sim 6.0 \text{ mg}$ 、 $4.8 \text{ mg} \sim 5.0 \text{ mg}$ 、 $4.8 \text{ mg} \sim 5.2 \text{ mg}$ 、 $4.8 \text{ mg} \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 4.8 mg
 $g \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 $4.8 \text{ mg} \sim 5.8 \text{ mg}$ 、 $4.8 \text{ mg} \sim 6.0 \text{ mg}$ 、 $5.0 \text{ mg} \sim 5.2 \text{ mg}$ 、 5.0 mg
 $g \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 $5.0 \text{ mg} \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 $5.0 \text{ mg} \sim 5.8 \text{ mg}$ 、 $5.0 \text{ mg} \sim 6.0 \text{ mg}$ 、 5.2 mg
 $g \sim 5.4 \text{ mg}$ 、 $5.2 \text{ mg} \sim 5.6 \text{ mg}$ 、 $5.2 \text{ mg} \sim 5.8 \text{ mg}$ 、又は $5.2 \text{ mg} \sim 6.0 \text{ mg}$ であ
る。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物の投与量は、約 5 mg 、約 10 mg 、約
 12.5 mg 、約 13.5 mg 、約 15 mg 、約 17.5 mg 、約 20 mg 、約 22.5
 mg 、約 25 mg 、約 27 mg 、約 30 mg 、約 40 mg 、約 50 mg 、約 60 mg 、約
 70 mg 、約 80 mg 、約 90 mg 、約 100 mg 、約 125 mg 、約 150 mg 、又は
約 200 mg 超である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物の投与量は、およそ
、約 5 mg 、約 10 mg 、約 12.5 mg 、約 13.5 mg 、約 15 mg 、約 17.5 mg
、約 20 mg 、約 22.5 mg 、約 25 mg 、約 27 mg 、約 30 mg 、約 40 mg 、
約 50 mg 、約 60 mg 、約 70 mg 、約 80 mg 、約 90 mg 、約 100 mg 、約 12
 5 mg 、約 150 mg 、又は約 200 mg 未満である。

【0126】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与量は、約
 $100 \mu\text{g} \sim$ 約 1000 mg 、約 $500 \mu\text{g}$ 未満から約 800 mg 、約 $1.0 \text{ mg} \sim$ 約 6
 00 mg 、約 $100 \text{ mg} \sim$ 約 600 mg 、又は約 $200 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg}$ とすることがで
きる。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与量は
、投与1回当たり約 $240 \text{ mg} \sim$ 約 480 mg とすることができる。いくつかの実施形態
では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与量は約 240 mg である。いく
つかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与量は約 480 m
 g である。

【0127】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、約 100 mg
 $/\text{kg} \sim$ 約 $5000 \text{ mg}/\text{kg}$ の範囲の投与量で投与することができる。いくつかの実
施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、約 $100 \sim 1000 \text{ mg}/$
 kg の範囲の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェッ
クポイント阻害剤は、約 $100 \sim 200$ 、 $100 \sim 300$ 、 $100 \sim 400$ 、 $100 \sim 5$
 00 、 $100 \sim 600$ 、 $100 \sim 700$ 、 $100 \sim 800$ 、 $100 \sim 900$ 、 $100 \sim 1$
 000 、 $100 \sim 1100$ 、 $100 \sim 1200$ 、 $100 \sim 1300$ 、 $100 \sim 1375$ 、

100～1400、100～1500、100～1600、100～1700、100～1800、100～1900、100～2000、100～2250、100～2500、100～2750、100～3000、150～200、150～300、150～400、150～500、150～600、150～700、150～800、150～900、150～1000、150～1100、150～1200、150～1300、150～1375、150～1400、150～1500、150～1600、150～1700、150～1800、150～1900、150～2000、150～2250、150～2500、150～2750、150～3000、250～2000、250～3000、250～4000、250～5000、250～600、250～700、250～800、250～900、250～1000、250～1100、250～1200、250～1300、250～1375、250～1400、250～1500、250～1600、250～1700、250～1800、250～1900、250～2000、250～2250、250～2500、250～2750、250～3000、250～750、300～400、300～500、300～600、300～700、300～800、300～900、300～1000、300～1100、300～1200、300～1300、300～1375、300～1400、300～1500、300～1600、300～1700、300～1800、300～1900、300～2000、300～2250、300～2500、300～2750、又は300～3000 mg/kgの範囲の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は100 mgの投与量で投与される。

10

20

30

40

50

【0128】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与量は、約0.5 mg～3000 mg、0.5 mg～2500 mg、0.5 mg～2000 mg、0.5 mg～1500 mg、0.5 mg～1000 mg、0.5 mg～500 mg、0.5 mg～200 mg、0.75 mg～200 mg、1.0 mg～100 mg、1.5 mg～100 mg、2.0 mg～100 mg、3.0 mg～100 mg、4.0 mg～100 mg、1.0 mg～80 mg、1.5 mg～80 mg、2.0 mg～80 mg、3.0 mg～80 mg、4.0 mg～80 mg、1.0 mg～60 mg、1.5 mg～60 mg、2.0 mg～60 mg、3.0 mg～60 mg、又は約4.0 mg～60 mgである。いくつかの実施形態では、投与される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、約20 mg～60 mg、27 mg～60 mg、20 mg～45 mg、又は27 mg～45 mgである。いくつかの実施形態では、投与される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、約5 mg～7.5 mg、5 mg～9 mg、5 mg～10 mg、5 mg～12 mg、5 mg～14 mg、5 mg～15 mg、5 mg～16 mg、5 mg～18 mg、5 mg～20 mg、5 mg～22 mg、5 mg～24 mg、5 mg～26 mg、5 mg～28 mg、5 mg～30 mg、5 mg～32 mg、5 mg～34 mg、5 mg～36 mg、5 mg～38 mg、5 mg～40 mg、5 mg～42 mg、5 mg～44 mg、5 mg～46 mg、5 mg～48 mg、5 mg～50 mg、5 mg～52 mg、5 mg～54 mg、5 mg～56 mg、5 mg～58 mg、5 mg～60 mg、7 mg～7.7 mg、7 mg～9 mg、7 mg～10 mg、7 mg～12 mg、7 mg～14 mg、7 mg～15 mg、7 mg～16 mg、7 mg～18 mg、7 mg～20 mg、7 mg～22 mg、7 mg～24 mg、7 mg～26 mg、7 mg～28 mg、7 mg～30 mg、7 mg～32 mg、7

[illegible]

mg ~ 48 mg、27 mg ~ 50 mg、27 mg ~ 52 mg、27 mg ~ 54 mg、27
 mg ~ 56 mg、27 mg ~ 58 mg、27 mg ~ 60 mg、30 mg ~ 32 mg、30
 mg ~ 34 mg、30 mg ~ 36 mg、30 mg ~ 38 mg、30 mg ~ 40 mg、30
 mg ~ 42 mg、30 mg ~ 44 mg、30 mg ~ 46 mg、30 mg ~ 48 mg、30
 mg ~ 50 mg、30 mg ~ 52 mg、30 mg ~ 54 mg、30 mg ~ 56 mg、30
 mg ~ 58 mg、30 mg ~ 60 mg、33 mg ~ 34 mg、33 mg ~ 36 mg、33
 mg ~ 38 mg、33 mg ~ 40 mg、33 mg ~ 42 mg、33 mg ~ 44 mg、33
 mg ~ 46 mg、33 mg ~ 48 mg、33 mg ~ 50 mg、33 mg ~ 52 mg、33
 mg ~ 54 mg、33 mg ~ 56 mg、33 mg ~ 58 mg、33 mg ~ 60 mg、36
 mg ~ 38 mg、36 mg ~ 40 mg、36 mg ~ 42 mg、36 mg ~ 44 mg、36
 mg ~ 46 mg、36 mg ~ 48 mg、36 mg ~ 50 mg、36 mg ~ 52 mg、36
 mg ~ 54 mg、36 mg ~ 56 mg、36 mg ~ 58 mg、36 mg ~ 60 mg、40
 mg ~ 42 mg、40 mg ~ 44 mg、40 mg ~ 46 mg、40 mg ~ 48 mg、40
 mg ~ 50 mg、40 mg ~ 52 mg、40 mg ~ 54 mg、40 mg ~ 56 mg、40
 mg ~ 58 mg、40 mg ~ 60 mg、43 mg ~ 46 mg、43 mg ~ 48 mg、43
 mg ~ 50 mg、43 mg ~ 52 mg、43 mg ~ 54 mg、43 mg ~ 56 mg、43
 mg ~ 58 mg、42 mg ~ 60 mg、45 mg ~ 48 mg、45 mg ~ 50 mg、45
 mg ~ 52 mg、45 mg ~ 54 mg、45 mg ~ 56 mg、45 mg ~ 58 mg、45
 mg ~ 60 mg、48 mg ~ 50 mg、48 mg ~ 52 mg、48 mg ~ 54 mg、48
 mg ~ 56 mg、48 mg ~ 58 mg、48 mg ~ 60 mg、50 mg ~ 52 mg、50
 mg ~ 54 mg、50 mg ~ 56 mg、50 mg ~ 58 mg、50 mg ~ 60 mg、52
 mg ~ 54 mg、52 mg ~ 56 mg、52 mg ~ 58 mg、52 mg ~ 60 mg、10
 0 mg ~ 200 mg、200 mg ~ 300 mg、300 mg ~ 400 mg、400 mg ~
 500 mg、500 mg ~ 1000 mg、1000 mg ~ 2000 mg、又は1000 m
 g ~ 3000 mg である。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイン
 ト阻害剤の投与量は、約1 mg、5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5 mg
 、約15 mg、約17.5 mg、約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg
 、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90
 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、又は約200 mg 超である。いくつ
 かの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与量は、およそ、約
 5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5 mg、約15 mg、約17.5 mg、
 約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg、約30 mg、約40 mg、約5
 0 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 m
 g、約150 mg、又は約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約
 1000 mg、約2000 mg、又は約3000 mg 未満である。

【0129】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の初期投与量は
 1日目に1 mg であり、それに続いて、第2の免疫チェックポイント阻害剤の投与量は3
 mg である。

【0130】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、1つ又は複数の免疫チェックポイント
 阻害剤の投与前に投与される。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、1つ又は
 複数の免疫チェックポイント阻害剤と同時に投与される。いくつかの実施形態では、式（
 I）の化合物は、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の後に投与される。

【0131】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、1つ又は複数の免疫チェックポイント
 阻害剤の投与の約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.
 5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時
 間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時
 間、18時間、19時間、20時間、24時間、30時間、36時間、40時間、又は4

8 時間後に投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、24 時間、30 時間、36 時間、40 時間、又は 48 時間前に投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、24 時間、30 時間、36 時間、40 時間、又は 48 時間未満後に投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、24 時間、30 時間、36 時間、40 時間、又は 48 時間超後に投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約 1 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、24 時間、30 時間、36 時間、40 時間、又は 48 時間超前に投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約 1 分～5 分、1 分～10 分、1 分～15 分、1 分～20 分、1 分～25 分、1 分～30 分、0.25 時間～0.5 時間、0.25～0.75 時間、0.25～1 時間、0.5 時間～1 時間、0.5 時間～2 時間、0.5 時間～2.5 時間、1 時間～2 時間、1 時間～3 時間、1 時間～5 時間、1 時間～24 時間、1 分～24 時間、又は 1 分～2 時間、1 日～2 日、1 日～3 日、1 日～4 日、1 日～5 日、又は 1 日～6 日後に投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約 1 分～5 分、1 分～10 分、1 分～15 分、1 分～20 分、1 分～25 分、1 分～30 分、0.25 時間～0.5 時間、0.25～0.75 時間、0.25～1 時間、0.5 時間～1 時間、0.5 時間～2 時間、0.5 時間～2.5 時間、1 時間～2 時間、1 時間～3 時間、1 時間～5 時間、1 時間～24 時間、1 分～24 時間、又は 1 分～2 時間、1 日～2 日、1 日～3 日、1 日～4 日、1 日～5 日、又は 1 日～6 日前に投与される。

10

20

30

40

【0132】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の前に投与される場合、式 (I) の化合物は、1 つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約 1 分～5 分、1 分～10 分、1 分～15 分、1 分～20 分、1 分～25 分、1 分～30 分、0.25 時間～0.5 時間、0.25～0.75 時間、0.25～1 時間、0.5 時間～1 時間、0.5 時間～2 時間、0.5 時間～2.5 時間、1 時間～2 時間、1 時間～3 時間、1 時間～5 時間、1 時間～24 時間、1 分～1 時間、1 分～2 時間、1 分～5 時間、1 分～24 時間、1 日～2 日、1 日～3 日、1 日～4 日、1 日～5 日、又は 1 日～6 日前に投与される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物

50

は、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、30時間、36時間、40時間、48時間、4日、5日、6日、又は7日前に投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、30時間、36時間、40時間、48時間、4日、5日、6日、又は7日未満前に投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与の約1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、30時間、36時間、40時間、48時間、3日、4日、5日、6日、又は7日超前に投与される。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間に1回の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間に2回の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルにおいて1週間に1回の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルにおいて1週間に2回の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、21日治療サイクルの1日目、8日目、及び15日目の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与は、プリナブリンを投与する前に1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与は、プリナブリンを投与した後に1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与は、式(I)の化合物と同時に1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、この段落に記載の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、独立して、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、又は第8の免疫チェックポイント阻害剤であってよい。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間毎日、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、2週間、3週間、又は4週間毎日、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療(weekly treatment)の1日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目及び2日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、及び3日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の

20

30

40

50

共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目、及び4日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目、4日目、及び5日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、及び6日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、3日目、及び5日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤組成物及び式(I)の化合物の共投与を含む。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の治療サイクルは同じであってよい。他の実施形態では、式(I)の化合物及び1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の治療サイクルは異なることができる。例えば、いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の治療サイクルは21日であるのに対し、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の治療サイクルは14日である。いくつかの実施形態では、各投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、同じであることもでき、異なることもできる。いくつかの実施形態では、第1の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、残りの投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤と異なる。いくつかの実施形態では、第1の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、第2の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤と同じである、又は異なる。いくつかの実施形態では、第1の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、第3の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤と同じである、又は異なる。いくつかの実施形態では、第1の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤組成物は、第4の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤と同じである、又は異なる。いくつかの実施形態では、第1の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、第5の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤と同じである、又は異なる。いくつかの実施形態では、第1の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、第6の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤と同じである、又は異なる。いくつかの実施形態では、第1の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、第7の投与日に使用される1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤と同じである、又は異なる。

10

20

30

【0134】

いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、3週間に1回の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤（例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、又は第8）の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間に1回の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間に2回の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルにおいて1週間に1回の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルにおいて1週間に2回の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルにおいて毎週3回（例えば、1、2、3日目、又は1、3、5日目）の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュー

40

50

ルは、21日治療サイクルの1日目、8日目、及び15日目の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。この段落に記載の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤は、独立して、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、又は第8の1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤であってよい。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間毎日、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、2週間、3週間、又は4週間毎日、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤組成物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目及び2日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、及び3日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、3日目、5日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目、及び4日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目、4日目、及び5日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、及び6日目における1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。

10

20

【0135】

いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、3週間に1回の式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間に1回の式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間に2回の式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルにおいて1週間に1回の式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルにおいて1週間に2回の式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルにおいて1週間毎に3回(例えば、1、2、3日目、又は1、3、5日目)の式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、21日治療サイクルの1日目における式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、21日治療サイクル1日目及び8日目における式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、21日治療サイクルの1日目、8日目、及び15日目における式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、1週間毎日、における式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、2週間、3週間、又は4週間毎日、式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目における式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目及び2日目におけるプリナブリンの投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、及び3日目における式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、3日目、5日目における式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目、及び4日目における式(I)の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目、4日目、及び5日目における式(I)の化合物の投与を含む。治療スケジュールは、週単位の治療の1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、及び6日目に

30

40

50

おける式 (I) の化合物の投与を含む。

【0136】

治療サイクルは、レジメンが臨床的に寛容される限り繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の免疫チェックポイント阻害剤及び式 (I) の化合物の治療サイクルは、 n 回繰り返され、 n は 2 ~ 30 の範囲の整数である。いくつかの実施形態では、 n は、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 である。いくつかの実施形態では、新しい治療サイクルは、前の治療サイクルの完了直後に行われうる。いくつかの実施形態では、新しい治療サイクルは、前の治療サイクルの完了から一定期間後に行われうる。いくつかの実施形態では、新しい治療サイクルは、前の治療サイクルの完了後の 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、又は 7 週間後に行われうる。

10

【0137】

本明細書に開示の組成物の投与は、経口、皮下、口腔内、皮下、静脈内、鼻腔内、腫瘍内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、直腸内、胃内、又は眼内を含むが、それらに限定されない、同様の効用をもたらす薬剤に対して認められている投与方法を介することができる。経口及び非経口投与は、いくつかの実施形態の主題である適応症の治療において慣用的である。

【0138】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、他の治療薬と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、化学療法や、放射線、生物製剤療法などの治療と組み合わせて投与又は使用することができる。

20

【実施例】

【0139】

本開示をさらに説明するために、下記の実施例が含まれる。これらの例は、当然のことながら、本開示を具体的に限定するものとして解釈されるべきではない。請求項の範囲内におけるこれらの実施例の変形は、当業者の範囲内であり、本明細書に記載され、特許請求されている本開示の範囲内にあるとみなされる。読者は、本開示及び当該技術分野のスキルを持ち合わせている当業者は、網羅的な例なしでも、本開示を調製及び使用できることを認識するであろう。

【0140】

実施例 1

進行性又は転移性疾患に対するドセタキセルを含まない全身療法レジメン及び／又は PD-1 / PD-L1 チェックポイント阻害剤療法による治療を 1 ~ 2 回受けた後に進行し、且つ少なくとも 1 つの測定可能な肺病変をもつ進行性又は転移性 NSCLC 患者における第 3 相ランダム化単盲検実薬対照試験を行った。この試験には次の 2 つの治療群を含めた：実験群（ドセタキセル + プリナブリン [DP]）及び対照群（ドセタキセル + プラセボ [D]）。

30

【0141】

21 日サイクルの 1 日目に、すべての患者（DP 群及び D 群）に $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ のドセタキセルを、1 時間（ ± 10 分）かけて静脈内注入（IV）によって治療した。1 日目と 8 日目に、DP 群にランダムに割り付けられた患者はプリナブリン（D5W で希釈）療法を受けた。1 日目と 8 日目に、D 群にランダムに割り付けられた患者は D5W の投与を受けた。1 日目にドセタキセル注入開始の 2 時間（ ± 10 分）後から 60 分（ ± 10 分）かけてプリナブリン及び D5W を IV 注入し、8 日目にも再度注入した。デキサメタゾン（ 16 mg 、 8 mg を 1 日 2 回、又は施設基準（institution standard）の通り、IV 投与又は経口投与）を、ドセタキセル注入の前日、当日（1 日目）、及び翌日（2 日目）に投与した。デキサメタゾンによる前投薬は、ドセタキセルを投与した場合にのみ必要であった。

40

【0142】

プラチナダブレット及び 13 サイクルの抗 PD-1 療法による治療に失敗した DP 群の患者の群の 1 名の患者は、29 サイクル（1 サイクル 21 日）の療法で疾患の安定を達成

50

した。したがって、驚くべきことに、ドセタキセル＋プリナブリン療法は、免疫チェックポイント阻害剤療法に抵抗性を示した患者においてさえも有効であることが示された。

【0143】

実施例2

用量漸増第Ⅰ相試験において、プラチナ製剤をベースとした前化学療法で進行した再発進展型（*extensive-stage*）小細胞肺癌（*SCLC*）をもつ患者を3＋3デザインを用いて登録した。主要目的は、用量制限毒性（*DLT*）及び推奨第2相用量（*RP2D*）を決定することであった。少なくとも2サイクルの療法を受けた場合に、患者を*DLT*について評価可能とし、*DLT*期間は最初の6週間と定義した。副次的評価項目は、*ORR*、*PFS*及び*irAE*の頻度であった。相関分析には、炎症性バイオマーカー：*hsCRP*、*ESR*、*SAA*及びハプトグロビンを含めた。治療スキーマを表1に示す。

10

【表1】

表1 治療スキーマ

1日目、1～4サイクル目（サイクル＝21日）	
ニボルマブ	1 mg / kg
イピリムマブ	3 mg / kg
プリナブリン	(－1) 13.5 mg / m ²
	(開始) 20 / m ²
	(＋1) 30 mg / m ²
1日目、5＋サイクル目（サイクル＝14日）	
ニボルマブ	240 mg
プリナブリン	上記の通り

20

【0144】

患者に、ニボルマブ（1 mg / kg）、イピリムマブ（3 mg / kg）及びプリナブリン（用量漸増スキーマの通り）を各21日サイクルの1日目にIV投与した。4サイクルの終了後、患者は、進行又は許容できない毒性が認められるまで、2週間ごとのニボルマブ（240 mg）及びプリナブリンによる療法を続けた。少なくとも2サイクルの療法を受けた場合に、患者を*DLT*について評価可能とし、*DLT*期間は*C1D1*から最初の6週間と定義した。

【0145】

17名の患者が登録された（1名の患者は治療前に同意を撤回、16名は安全性について評価可能）。年齢中央値は59歳（範囲43～78歳）、9名が男性で、10名が以前にチェックポイント阻害剤（*CPI*）療法を受けたことがあった。8名（50％）の患者をプリナブリンの投与量レベル1（20 mg / m²）で、8名の患者を30 mg / m²のプリナブリン（レベル2）で投与し、投与量レベル2を*RP2D*と決めた。*DLT*が2例あり、1例はレベル1（グレード3の意識障害が＜24時間続く）、1例はレベル2（グレード3のインフュージョンリアクション）であった。8名（50％）の患者に少なくとも1名のグレード3以上の治療関連*AE*があったが、治療関連の死亡はなかった。最も多くみられた治療関連*AE*（全グレード）は、悪心（10例；63％）、インフュージョンリアクション（8例；50％）、嘔吐（7例；44％）、下痢（7例；44％）、及び疲労（6例、32％）であった。7名（44％）の患者に少なくとも1つの≧グレード3の治療関連*AE*があったが、治療関連の死亡はなかった。2名（13％）の患者にステロイドを必要とする≧グレード3の*irAE*（下痢1名、高トランスアミナーゼ血症1名）があったが、ともにレベル1であり、レベル2ではなかった。データカットオフ時点で、以前にチェックポイント阻害剤（*CPI*）を受けなかった患者では3名の患者が部分奏効を示し（3 / 6；50％）、以前のチェックポイント阻害剤（*CPI*）治療が失敗した後に疾患の進行を示した評価可能な7名の患者では3名の患者が部分奏効を示した（3 / 7；43％）。この3名の患者は、3か月間、5か月間（まだ今も治療中）、及び18か月間治療を続けた。3名の*CPI*抵抗性の患者では、腫瘍縮小率は52％、75％、及び78％であった。治療関連事象をさらに表2に記載する。

30

40

50

【表 2】

表 2 治療関連有害事象

	全グレード	≧グレード3
悪心	10 (63%)	0
インフュージョンリアクション	8 (50%)	1 (6%)
嘔吐	7 (44%)	0
下痢	7 (44%)	1 (6%)
疲労	6 (32%)	1 (6%)
発熱	4 (25%)	0
発疹	3 (19%)	0
高血圧	3 (19%)	1 (6%)

10

【0146】

図 1 は、ベースラインと比較した標的病変における最良総合効果のウォーターフォールプロットを示す。

【0147】

13名の患者が有効性について評価可能であった（同意撤回1名、無関係な原因による死亡1名、DLTのため交代1名）；6名の患者がPRであった（ORR 46%）。PD-1/PD-L1療法を受けていない患者ではPRが3名であった（3/6；50%）。PD-1/PD-L1抵抗性患者ではPRが3名であった（3/7；43%）。この3名の患者は、3か月間、5か月間（まだ今も治療中）、及び18か月間治療を続けた。

20

【0148】

高感度C反応性タンパク質[h s C R P]、赤血球沈降速度[E S R]、血清アミロイドA[S A A]のレベルは、各サイクルの1日目に全血で測定した。図2A及び2Bは、各サイクルの平均の対数変換値のプロットを示す。h s C R P、E S R及びS A Aのレベルは、4サイクル目あたりで一時的に上がり、その後ベースライン値に戻った。

【0149】

ニボルマブ及びイピリムマブと組み合わせたプリナブリンは、安全であり、良好な忍容性を示した。驚くべきことに、C P I療法に抵抗性を示す患者においてさえも、C P I療法と組み合わせたプリナブリンが有効であることが示された。

【0150】

30

実施例 3

これは、標準治療としての抗PD-1/PD-L1 mAb治療で疾患が進行した7種類の転移性又は局所進行性がんの1つをもつ対象における、放射線/免疫療法レジメンと組み合わせて投与したプリナブリンの安全性及び忍容性を評価し、試験レジメンの客観的奏効率を評価する非盲検単一施設試験である。7種の標的となるがん種は次の通りである：膀胱がん、メラノーマ、メルケル細胞がん、MSI-Hがん（組織型問わず）、非小細胞肺癌、腎細胞がん、及び小細胞肺癌。

【0151】

試験コホートは腫瘍の種類別であった。この試験には、上記の7つの腫瘍タイプの7つの試験コホートがあった。抗PD-1/PD-L1 mAb治療サイクルを本試験の被験者の治療サイクルとして設定した。

40

【0152】

第1b相の被験者はすべて、1サイクル目で放射線治療(RT)+プリナブリン+抗PD-1/PD-L1 mAbの3種併用治療を受け、続いて2サイクル目以降は、疾患の進行又は許容できない毒性の発現、試験治療の中止又は本試験の中断まで、抗PD-1/PD-L1 mAbとプリナブリンの併用治療を受ける（下表参照）。1サイクル目に1日目から短期間の局所強化放射線療法(RT)を行う。いずれのレジメンでも2サイクル目において、治療する医師(treating doctor)の裁量により、他の未治療の病変を標的として、任意選択の連続RTを行うことができる。プリナブリンは、いずれの抗PD-1/PD-L1レジメンの1サイクル目の1日目と4日目に投与されること

50

になり、2サイクル目で任意選択のRTが行われた場合は、2サイクル目の4日目にも投与される。プリナブリンは、3サイクル目以降の1日目に投与される。抗PD-1/PD-L1 mAbは、すべての治療サイクルの1日目に（さらに抗PD-1/PD-L1 mAbとしてアベルマブ又はデュルバルマブ又はニボルマブを含むレジメンの場合は、15日目（Q4W）にも）投与される。被験者は、前治療で失敗したのと同じ抗PD-1/PD-L1 mAbの投与を受け続けなければならない。

【表3】

表3 第1b相/第2相：試験薬/レジメン

第1b相/第2相： 試験薬/レジメン	サイクル の長さ	放射線療法 (RT)	プリナブリン 30mg/m ² (開始投与量) 又は 20mg/m ²	抗PD-1/PD-L1 mAb
RTX+ プリナブリン+ アベルマブ	1サイクル =4週間	C1D1~3 (8Gy×3分割)	C1D1、4 C2D1 C2D4	アベルマブ(800mg)： 毎サイクルのD1、15
RTX+ プリナブリン+ デュルバルマブ	1サイクル =4週間	又は C1D1~4 (12.5Gy×4分割)	(C2D1にRTの場合、任意選択) C3以降D1	デュルバルマブ(10mg/kg)： 毎サイクルのD1、15
RTX+ プリナブリン+ ニボルマブ	1サイクル =4週間	又は C1D1~5 (4Gy×5分割)		ニボルマブ(240mg)： 毎サイクルのD1、15
RTX+ プリナブリン+ アテゾリズマブ	1サイクル =3週間	C2D1 (任意選択)		アテゾリズマブ(1200mg)： 毎サイクルのD1
RTX+ プリナブリン+ ペムブロリズマブ	1サイクル =3週間			ペムブロリズマブ(200mg)： 毎サイクルのD1

C=サイクル、D=日、mAb=モノクローナル抗体、PD=疾患の進行、RT=放射線療法

【0153】

本試験は、抗PD-1/PD-L1 mAbの全投与及びRTと組み合わせた30mg/m²のプリナブリンで開始する。観察される毒性によっては、必要に応じて、プリナブリンの20mg/m²という低投与量レベルが検討される。FDA医薬品添付文書(drug inserts)準ずる抗PD-1又はPD-L1抗体の投与量は、第1b相で変更されない。

【0154】

最小毒性投与量(MTD)が決定されると、7つのがん種コホートそれぞれにおける安全性及び有効性のさらなる知見を得るため、追加の10名の患者を登録し、推奨第2相投与量(RP2D)を決定する。RP2Dは、安全性と臨床エビデンス(例えばPK/PDデータなど)の総合性の両方に基づいて選択され、必ずしもMTDではない。投与量設定におけるMTD/RP2Dでの投与を受ける患者はコホート拡大にロールオーバーされる。抗PD-1/PD-L1 mAbの投与量は、各適応症に対するFDAの推奨に従うことになり、その拡大においても変更されない。

【0155】

第2相：

【0156】

選ばれた腫瘍の種類をもつ被験者は、RT及び抗PD-1/PD-L1 mAbと組み合わせて、プリナブリンのMTD/RP2Dの投与を受けるように集められる。抗PD-1/PD-L1 mAbの投与量は、FDA推奨に準ずることとし、本試験で変更されない。1:1の比で2つの治療群の1つにランダムに割り付けられる。ランダム化は、転移の数(オリゴ(<=3対>3)及びECOG 0~1対2)で層別化される。

【0157】

A群：放射線療法＋プリナブリン＋抗PD-1／PD-L1 mAb（実験）

【0158】

B群：放射線療法＋抗PD-1／PD-L1 mAb（対照）

【0159】

A群の被験者は、1サイクル目に3種併用投与を、2サイクル目以降は、プリナブリンと抗PD-1／PD-L1 mAbの2種併用投与を受ける（下表を参照）。

【0160】

B群の被験者には、1サイクル目にRTと抗PD-1／PD-L1 mAbの組み合わせレジメンを受け、それに続いて2サイクル目以降は抗PD-1／PD-L1 mAb単独の投与を受ける（下表参照）。

【0161】

疾患の進行、許容できない毒性の発現、試験治療からの離脱、又はこの試験の中止まで治療は続く。実験的組み合わせ群は対照群よりも悪いとは予想されないので、無益性モニタリングは予定されていない。

【0162】

1サイクル目に、1日目から短期間の局所強化RTを行う。担当医師の裁量で、他の未治療病変に対する任意選択の連続RTが認められる（2サイクル目Q4W；2サイクル目Q3W）。治療割り付けに基づいて、プリナブリンは、被験者に、各治療サイクルの1日目に投与される、且つ／又は抗PD-1／PD-L1 mAbは各治療サイクルの1日目に（抗PD-1／PD-L1 mAbとしてアベルマブ若しくはデュルバルマブ若しくはニボルマブを含んだレジメンの場合は15日目〔Q4W〕にも）される。

【0163】

第1b相及び第2相の被験者に対して、毒性は、あらかじめ定められた投与量変更指示に従って、治療の中断、投与量の減量及び／又は治療の中止によって管理される。

【表4】

表4：第2相のみ：試験薬／レジメン

第2相のみ： 試験薬／レジメン	サイクル の長さ	放射線療法（RT）	プリナブリン 30mg/m ² （開始投与量） 又は 20mg/m ²	抗PD-1／PD-L1 mAb
RTX＋アベルマブ	1サイクル ＝4週間	C1D1～3 （8Gy×3分割） 又は	N/A ^a	アベルマブ （800mg）： 毎サイクルのD1、15
RTX＋デュルバルマブ	1サイクル ＝4週間	C1D1～4 （12.5Gy×4分割）		デュルバルマブ （10mg/kg）： 毎サイクルのD1、15
RTX＋ニボルマブ	1サイクル ＝4週間	又は C1D1～5 （4Gy×5分割）		ニボルマブ （240mg）： 毎サイクルのD1、15
RTX＋アテゾリズマブ	1サイクル ＝3週間	C2D1（任意選択）		アテゾリズマブ （1200mg）： 毎サイクルのD1
RTX＋ペムブロリズマブ	1サイクル ＝3週間			ペムブロリズマブ （200mg）： 毎サイクルのD1

C＝サイクル、D＝日、mAb＝モノクローナル抗体、N/A＝該当なし、PD＝疾患の進行、RT＝放射線療法

a. N/Aが付いたプリナブリンは第2相のB群にのみ適用され、A群には適用されない。プリナブリンは、A群の被験者には、上記第1b相／第2相：試験薬／レジメン表に列挙された日に投与される。

【0164】

放射線療法（RT）の実行

放射線療法は、担当放射線腫瘍科医（treating radiation oncologist）の裁量で、2D／従来の技術、3次元原体照射療法、強度変調放射線療法（IMRT）、定位放射線手術（SRSS）又は陽子線治療（PBT）のいずれかを用いる外部照射を使用して実行される。

【0165】

放射線療法（RT）は3つのレジメンのうちの1つで行われる：1サイクル目の1～3日目（3分割）、1～4日目（4分割）、又は1～5日目（5分割）の8 Gy×3分割、12.5 Gy×4分割、及び／又は4 Gy×5分割。腫瘍及び病変に対するRTレジメンの選択は、担当放射線腫瘍科医の裁量に任されている。RTは最大5つの腫瘍病変を標的とし、いずれの放射線レジメンも同時に又は順次使用されうる。任意選択の連続RTは、担当放射線腫瘍科医の裁量に任されており、上記と同じレジメン（2サイクル目Q4W；2サイクル目Q3W）で他の未治療病変を標的とすることが妥当とされる。治療は、脳及び骨を含むリンパ節や臓器のあらゆる病変に対しても行うことができる。少なくとも1つの測定可能な病変は、試験期間中、疾患評価のために未治療のままとする。しかし、反応の評価は、RT投与を受けた腫瘍病変及び骨病変には依存しない。脳転移は治療され、irRECIST奏効評価には使用されない。

【0166】

患者が少なくとも1回の放射線を受けた後に放射線に起因する毒性を発現した場合、残りの放射線治療を中止してもよく、AEを記録する。分割の数は3～5であるので、患者は少なくとも1分割から最大で5分割まで受ける可能性がある。最初の分割当たり処方線量は変更されないが、送達される総線量を単に減らすことは可能である。患者は、放射線治療の各サイクルの終了時に、担当放射線腫瘍科医の診察を受ける。

【0167】

PD-1又はPD-L1投与：被験者は、前治療で失敗したのと同じ抗PD-1／PD-L1 mAbの治療を受ける。抗PD-1／PD-L1 mAbは、上記の第1b相及び第2相で指定されたFDAの推奨に従って投与される。抗PD-1／PD-L1 mAbの治療サイクルを被験者の本試験の治療サイクルとなる。以下の適応症に対して現在までに承認されている抗PD-1／PD-L1 mAbのリストをここに示す。

【0168】

メルケル細胞がんアベルマブ、ペムブロリズマブ、腎細胞がん：ペムブロリズマブ、ニボルマブ、膀胱がん：デュルバルマブ、MSI-Hがん（組織型問わず）：ペムブロリズマブ、ニボルマブ、非小細胞肺がん：ペムブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、小細胞肺がん：ペムブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、メラノーマ：ニボルマブ又はペムブロリズマブ単剤。

【0169】

承認されている抗PD-1／PD-L1 mAbはいずれも、本試験に使用することができる。抗PD-1／PD-L1 mAbの投与量及び投与経路：アベルマブ800 mgをQ4Wで1日目及び15日目に1時間かけてIVアテゾリズマブ1200 mgをQ3Wで最初の投与は1時間IV、忍容性が良好であればその後の投与は30分かけて注入してもよい、デュルバルマブ10 mg/kgをQ4W1で日目及び15日目に1時間かけてIV、ニボルマブ240 mgをQ4Wで1日目及び15日目に30～60分かけてIV、ペムブロリズマブ200 mgをQ3Wで30分かけてIV。抗PD-1／PD-L1 mAbは、該当する場合、RTの休息期間後（少なくとも3時間、遅くとも12時間以内）、及びプリナブリンの注入前に投与される。承認済み各抗PD-1又はPD-L1 mAbの治療投与及び毒性管理については、FDA製品添付文書に従う。

【0170】

プリナブリンの投与

プリナブリンは、1サイクル目の1日目及び4日目にプリナブリンを静脈内投与されることになり、2サイクル目に任意選択でRTを行う場合は、プリナブリンは2サイクル目の

1日目及び4日目にもプリナブリンを投与される。任意選択のRTは常に2サイクル目の1日目に行われる。プリナブリンは常に3サイクル目以降の1日目に投与される。

【0171】

第1b相試験では、2つのプリナブリン投与量レベルが検討されうる。30mg/m²でのプリナブリン投与量レベルが第1b相試験で最初に試験される。忍容性が認められない場合は、20mg/m²の投与量が検討される。

【0172】

30mg/m²投与量レベルでのプリナブリンの場合、±10分のウインドウで60分のIV注入が推奨される。20mg/m²投与量レベルでのプリナブリンの場合、±5分のウインドウで30分のIV注入が推奨される。体表面積(BSA)が2.4m²を超える患者の場合、プリナブリンの最大BSAである2.4m²を用いて投与量を算出する。

10

【0173】

プリナブリンは、抗PD-1又はPD-L1 mAbの注入完了の1～2時間後（適用できる場合）、又は放射線療法 of 少なくとも3時間後（ただし12時間以内）に投与される。

【0174】

安全性及び有効性の評価

NCI-CTCAEバージョン5.0に従って、試験全体を通して安全性及び忍容性を評価する。治験薬が安全に投与されていることを確認するため、治験薬投与前にバイタルサイン、身体検査、安全性試験結果（血液、化学及び尿検査）を試験治療前に行って、試験治療が安全に行われていることを確認する必要がある。

20

【0175】

腫瘍評価は、免疫関連（immune-related）固形がんの治療効果判定（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors）（irRECIST）と改変（modified）固形がんの治療効果判定（RECIST）1.1の両方に基づいて治験責任医師（investigator）によって実施される。治験責任医師（investigator）による治療の決定はirRECISTに基づいて行われる。

【0176】

腫瘍評価は、スクリーニング期間、及び27週間（Q3W投与期間）、9週間（±1週間）ごと、又は24週間（Q4W投与期間）、8週間（±1週間）ごとに実施され、その後、治療サイクル及びフォローアップ期間にかかわらず、治療フェーズの治療サイクル中は12週間ごとに実施される。胸部、腹部、骨盤、及び他の既知の疾患部位のコンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴画像法（MRI）スキャンは、スクリーニング時（1サイクル目／1日目の前28日以内）、すべての腫瘍評価時点、及び臨床的に必要なときに行われる。RT投与された病変は奏効評価には使用されない。少なくとも1つの測定可能な腫瘍病変は、治療全体の疾患奏効評価のためにRT未治療のままにされる。

30

【0177】

疾患の進行なしに治療を中止する被験者も、疾患の進行が記録される、又は別の抗がん療法が開始されるまで、手順／評価のスケジュールに従って腫瘍評価を受ける。

40

【0178】

その時点での腫瘍評価が疾患進行（PD）であれば、治療を継続することになり、免疫関連疾患進行（irPD）を確認するために、少なくとも4週間後に腫瘍評価を再び行う。

【0179】

試験対象集団：次の7種のがんのうちの1つに対して、以前の標準的なPD-1又はPD-L1レジメン＋／－化学療法又は抗CTLA4が奏効しない、又はその治療後に再発した進行期がんの被験者：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞がん、膀胱がん、メルケル細胞がん、MSI-Hがん（既往歴は問わず）、及びメラノーマ。

【0180】

50

治療期間：疾患の進行、許容できない毒性（すなわち、D L T）の発現、試験治療からの離脱又はこの試験の中止まで治療は継続される。

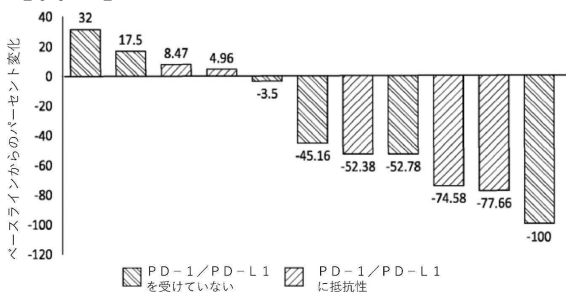
【0181】

試験の継続期間：スクリーニング期間：最長28日間。治療期間：試験治療は、疾患の進行（推定2～6か月）、許容できない毒性（すなわち、D L T）の発現、試験治療からの離脱又は本試験の中止まで継続される。フォローアップ期間：試験フォローアップは、治療終了時来院及びフォローアップ来院で構成される。治療終了時来院は、試験治療の最終投与から30日以内に行われ、次いでフォローアップ来院期間に移行する。12週（±1週間）ごとのフォローアップ来院は、被験者が同意を撤回する、又は試験依頼者（s p o n s o r）が試験を中止するまで、被験者が生存している限り継続する。フォローアップ期間では、疾患の進行（及び試験治療からの離脱）以外の理由で中止した被験者は、疾患の進行が判定され、患者がさらなる抗悪性腫瘍投薬（m e d i c a t i o n）を受けるまで、試験評価のため、且つCT、MRI、又は陽電子放出断層撮影（P E T）／CTスキャンによる疾患の評価ために、約12週間ごとに来院を続ける、又は疾患の進行により治療を中止した被験者は、生存状況について追跡調査を受ける。

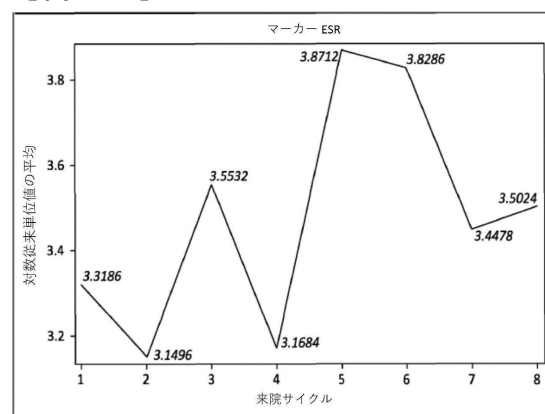
10

【図面】

【図1】



【図2A】



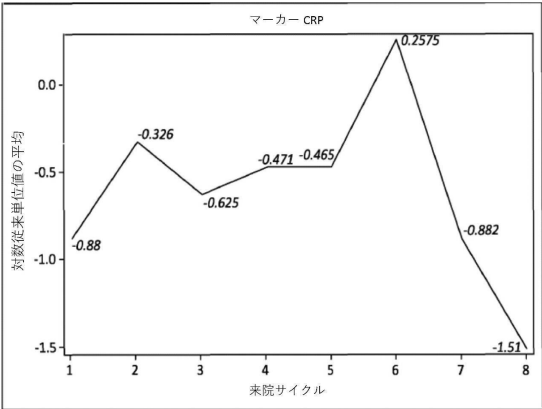
20

30

40

50

【図 2 B】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/023793
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPOQUE – Database: PATENW; STN – Databases: REGISTRY, HCAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE; INTERNET – Espacenet, Pubmed, ClinicalTrials.gov Keywords: cancer, plinabulin, immune checkpoint inhibitors, nivolumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, pembrolizumab, pidilizumab, ipilimumab, BMS936559, durvalumab, spartalizumab and other similar terms searched. Substructure search of Formula (I) carried out in STN Espacenet, Auspat and Internal Databases: Applicant/Inventors names searched.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 June 2022		Date of mailing of the international search report 21 June 2022
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Andrea La AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832949

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2022/023793
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018/140600 A1 (MARINE BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF QINGDAO CO., LTD) 24 May 2018 See [0012]-[0016] and Example 14	1-50
X	US 2007/0078138 A1 (PALLANDINO et al.) 05 April 2007 See [0010]-[0020], [0023]-[0032] and Examples	1-50
X	CN 110240592 A (MARINE BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF QINGDAO CO., LTD) 17 September 2017 & English Translation retrieved from Espacenet See [0008]-[0016] and Example 16	1-50
X	WO 2016/144635 A1 (BEYONDSRING PHARMACEUTICALS, INC.) 15 September 2016 See [0005]-[0010], [0018], [0054] and Examples	1-50
X	WO 2016/144636 A1 (BEYONDSRING PHARMACEUTICALS, INC.) 15 September 2016 See [0005]-[0008], [0013], [0049]-[0051] and Examples	1-50
X	Mita, M., M., <i>et al.</i> , "Phase 1 First-in-Human Trial of the Vascular Disrupting Agent Plinabulin (NPI-2358) in Patients with Solid Tumors or Lymphomas", Clinical Cancer Research, 2010 Dec 1, Vol 16, No. 23, pp. 5892-99 See Abstract and Results	1-50
X	WO 2015/051543 A1 (BEYONDSRING PHARMACEUTICALS, INC.) 16 April 2015 See pg 2 ln 5-14, pg 6 ln 5-11 and Examples	1-50
X	Nereus Pharmaceuticals, Inc., "Phase 1/2 Study of Vascular Disrupting Agent NPI-2358 + Docetaxel in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer", ClinicalTrials.gov, NCT00630110, 16 Aug 2011, <URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00630110 > [retrieved online 1 June 2022] See Study Description	1-50
X	WO 2016/130839 A1 (BEYONDSRING PHARMACEUTICALS, INC.) 18 August 2016 See [0012], [0013], [0024], [0025], [0057], [0058], [0064] and Examples 3 and 7	1-50
X	Bazhenova, L., "Nivolumab in Combination With Plinabulin in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)", ClinicalTrials.gov, NCT02812667 version 7, 21 Feb 2021, <URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02812667?V_7=View#StudyPageTop > [retrieved online 1 June 2022] See Study Description	1-50
X	Malhotra, J., "A Phase I/II Study of Nivolumab, Ipilimumab and Plinabulin in Patients With Recurrent Small Cell Lung Cancer", ClinicalTrials.gov, NCT03575793 version 9, 15 Apr 2020, <URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03575793?V_9=View#StudyPageTop > [retrieved online 1 June 2022] See Study Description	1-50
Malhotra, J., Abstract 8570: "A phase I trial of plinabulin in combination with nivolumab and ipilimumab in patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC): Big Ten Cancer Research Consortium (BTCRC-LUN17-127) study", Journal of Clinical Oncology, vol. 39, no. 15, 28 May 2021, DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8570 Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2022/023793
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	See Abstract	1-50
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/023793	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 2018/140600 A1	24 May 2018	US 2018140600 A1	24 May 2018
		US 10434098 B2	08 Oct 2019
		CN 106279039 A	04 Jan 2017
		CN 106279039 B	11 Jan 2019
		EP 3312163 A1	25 Apr 2018
		EP 3312163 B1	05 May 2021
		WO 2016192586 A1	08 Dec 2016
US 2007/0078138 A1	05 April 2007	US 2007078138 A1	05 Apr 2007
		US 7919497 B2	05 Apr 2011
		AU 2003302721 A1	09 Jul 2004
		AU 2003302721 B2	08 Oct 2009
		AU 2005212399 A1	25 Aug 2005
		AU 2005212399 B2	22 Sep 2011
		BR 0313363 A	09 Aug 2005
		BR PI0506655 A	08 May 2007
		CA 2494049 A1	01 Jul 2004
		CA 2553630 A1	25 Aug 2005
		CN 1684955 A	19 Oct 2005
		CN 1934101 A	21 Mar 2007
		CN 1934101 B	12 Oct 2011
		CN 101633655 A	27 Jan 2010
		CN 101633655 B	30 Apr 2014
		CO 5721010 A2	31 Jan 2007
		EP 1529044 A2	11 May 2005
		EP 1529044 B1	03 Oct 2007
		EP 1711487 A1	18 Oct 2006
		EP 1926724 A1	04 Jun 2008
		HK 1078080 A1	03 Mar 2006
		HK 1084388 A1	28 Jul 2006
		IL 166628 A	30 Aug 2012
		JP 2006511534 A	06 Apr 2006
		JP 4616649 B2	19 Jan 2011
		JP 2007520565 A	26 Jul 2007
		KR 20050083610 A	26 Aug 2005
		KR 101049100 B1	15 Jul 2011
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/023793	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		KR 20110039500 A	18 Apr 2011
		KR 101184374 B1	20 Sep 2012
		KR 20060124743 A	05 Dec 2006
		KR 101228104 B1	01 Feb 2013
		MX PA05001217 A	16 May 2005
		NZ 538433 A	29 Feb 2008
		NZ 548659 A	28 Jan 2011
		US 2005090667 A1	28 Apr 2005
		US 7064201 B2	20 Jun 2006
		US 2006217553 A1	28 Sep 2006
		US 7674903 B2	09 Mar 2010
		US 2005197344 A1	08 Sep 2005
		US 7935704 B2	03 May 2011
		US 2006223823 A1	05 Oct 2006
		US 7956058 B2	07 Jun 2011
		US 2011245260 A1	06 Oct 2011
		US 8247552 B2	21 Aug 2012
		US 2012277251 A1	01 Nov 2012
		US 8618292 B2	31 Dec 2013
		US 2006223822 A1	05 Oct 2006
		WO 2004054498 A2	01 Jul 2004
		WO 2005077940 A1	25 Aug 2005
		WO 2007035841 A1	29 Mar 2007
		ZA 200501616 B	30 Nov 2005
		ZA 200607151 B	30 Apr 2008
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/023793	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
CN 110240592 A	17 September 2017	CN 110240592 A	17 Sep 2019
WO 2016/144635 A1	15 September 2016	WO 2016144635 A1	15 Sep 2016
		AU 2016229294 A1	28 Sep 2017
		AU 2016229294 B2	04 Nov 2021
		AU 2021290270 A1	27 Jan 2022
		BR 112017018954 A2	15 May 2018
		CA 2978567 A1	15 Sep 2016
		CL 2017002241 A1	02 Apr 2018
		CN 107530341 A	02 Jan 2018
		CN 107530341 B	01 Oct 2021
		EP 3265090 A1	10 Jan 2018
		HK 1249052 A1	26 Oct 2018
		HK 1250008 A1	23 Nov 2018
		JP 2018507249 A	15 Mar 2018
		JP 6769982 B2	14 Oct 2020
		KR 20170131491 A	29 Nov 2017
		MX 2017011374 A	23 Jan 2018
		RU 2017131430 A	09 Apr 2019
		SG 10202008673W A	29 Oct 2020
		SG 11201707127V A	28 Sep 2017
		US 2018036304 A1	08 Feb 2018
		US 10238650 B2	26 Mar 2019
		US 2019328727 A1	31 Oct 2019
		US 10668063 B2	02 Jun 2020
		US 2020289503 A1	17 Sep 2020
		US 11045467 B2	29 Jun 2021
		US 2021275524 A1	09 Sep 2021
WO 2016/144636 A1	15 September 2016	WO 2016144636 A1	15 Sep 2016
		AU 2016229295 A1	28 Sep 2017
		AU 2016229295 B2	04 Nov 2021
		AU 2021254549 A1	18 Nov 2021
		BR 112017018964 A2	22 May 2018
		CA 2978679 A1	15 Sep 2016
CL 2017002242 A1	02 Apr 2018		
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/023793	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		CN 107530340 A	02 Jan 2018
		CN 107530340 B	08 Jun 2021
		EP 3265091 A1	10 Jan 2018
		HK 1249051 A1	26 Oct 2018
		HK 1250007 A1	23 Nov 2018
		JP 2018507245 A	15 Mar 2018
		JP 6904570 B2	21 Jul 2021
		JP 2021091695 A	17 Jun 2021
		KR 20170123642 A	08 Nov 2017
		MX 2017011375 A	23 Jan 2018
		NZ 749857 A	27 Nov 2020
		RU 2017131448 A	08 Apr 2019
		SG 11201707128T A	28 Sep 2017
		US 2018042921 A1	15 Feb 2018
		US 10076518 B2	18 Sep 2018
		US 2019000841 A1	03 Jan 2019
		US 10357491 B2	23 Jul 2019
		ZA 201706035 B	18 Dec 2019
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/023793	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2015/051543 A1	16 April 2015	WO 2015051543 A1	16 Apr 2015
		AU 2013402794 A1	12 May 2016
		AU 2013402794 B2	27 Feb 2020
		BR 112016007946 A2	12 Sep 2017
		CA 2926771 A1	16 Apr 2015
		CN 105705148 A	22 Jun 2016
		CN 105705148 B	23 Mar 2021
		EP 3076972 A1	12 Oct 2016
		EP 3076972 B1	06 Oct 2021
		IL 244984 A	01 May 2022
		JP 2016536352 A	24 Nov 2016
		JP 6411523 B2	24 Oct 2018
		KR 20160078987 A	05 Jul 2016
		KR 102225371 B1	10 Mar 2021
		MX 2016004441 A	28 Oct 2016
		NZ 719049 A	26 Jun 2020
		RU 2016112608 A	16 Nov 2017
		SG 11201602637Q A	30 May 2016
		US 2016250209 A1	01 Sep 2016
		US 10596169 B2	24 Mar 2020
US 2020281921 A1	10 Sep 2020		
ZA 201602380 B	25 May 2022		
WO 2016/130839 A1	18 August 2016	WO 2016130839 A1	18 Aug 2016
		AU 2016219204 A1	24 Aug 2017
		AU 2016219204 B2	21 Jan 2021
		AU 2021202416 A1	20 May 2021
		BR 112017016902 A2	27 Mar 2018
		CA 2975729 A1	18 Aug 2016
		CL 2017002050 A1	13 Apr 2018
		CN 107427510 A	01 Dec 2017
EP 3256130 A1	20 Dec 2017		

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2022/023793	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		HK 1247816 A1	05 Oct 2018
		IL 253784 A	30 Sep 2021
		JP 2018508572 A	29 Mar 2018
		JP 2021050247 A	01 Apr 2021
		KR 20170117113 A	20 Oct 2017
		MX 2017010338 A	20 Dec 2017
		NZ 734256 A	22 Feb 2019
		NZ 750444 A	26 Mar 2021
		RU 2017127966 A	12 Mar 2019
		SG 11201706281Y A	28 Sep 2017
		US 2018028531 A1	01 Feb 2018
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT, JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,
LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO
,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,Z
M,ZW

バティー ストリート 2 8

(72)発明者 トンラ, ジェームス アール.
アメリカ合衆国 ニュー ヨーク 1 0 0 0 5 ニュー ヨーク 3 9 ス フロア リバティー ストリ
ート 2 8

F ターム (参考)	4C084	AA19 AA23 NA05 ZB261 ZB262 ZC412 ZC751
	4C085	AA14 BB01 BB11 EE03 GG02
	4C086	AA01 AA02 BA02 BC48 GA07 MA02 MA04 MA52 MA55 MA56
		MA57 MA58 MA59 MA60 MA66 NA05 NA14 ZB26 ZC51