(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-539246
(P2023-539246A)
(43)公表日　令和5年9月13日(2023.9.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4406(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4406		４Ｃ０５５
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０６３
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*37/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04		４Ｃ０８６

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全101頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-513297(P2023-513297)
(86)(22)出願日　令和3年8月24日(2021.8.24)
(85)翻訳文提出日　令和5年4月21日(2023.4.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/047380
(87)国際公開番号　WO2022/046792
(87)国際公開日　令和4年3月3日(2022.3.3)
(31)優先権主張番号　63/070,173
(32)優先日　令和2年8月25日(2020.8.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　512123949
フヤバイオ インターナショナル，エルエルシー
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 ９２１３０、サン ディエゴ市、ハイ ブラフ ドライブ １２５３１、 １３８号
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　ビソネット，レイド ピー．
アメリカ合衆国、 カリフォルニア州 ９２１３０、サンディエゴ市、ハイ ブラフ ドライブ １２５３１、１３８号
(72)発明者　シーザリオ，ローズマリー エム．
アメリカ合衆国、 カリフォルニア州 ９２１３０、サンディエゴ市、ハイ ブラフ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　腫瘍微小環境の遺伝的調節のための方法及び組成物

(57)【要約】
【解決手段】
ＨＤＡＣ阻害剤（ＨＤＡＣｉ）並びに／又はＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／若しくはＰＤ－１阻害剤、並びに／又はＣＴＬＡ－４阻害剤を含む治療が本明細書に提供される。本明細書に提供される併用療法は、キット又は組成物又は医薬組成物であり得る。また、併用療法を使用してがんを治療する方法も本明細書で提供される。
【選択図】図１

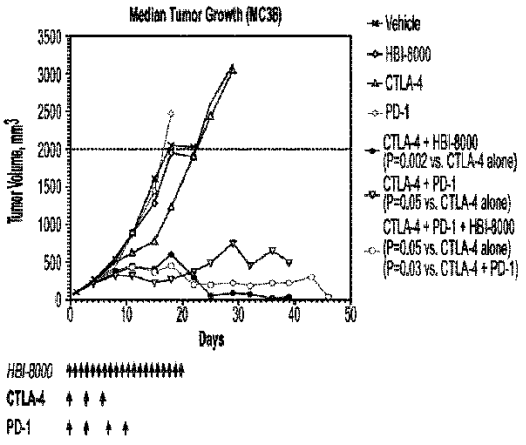
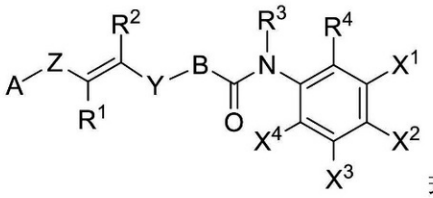


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
免疫チェックポイント阻害剤療法に応答するように腫瘍微小環境を構成する必要がある患者における腫瘍微小環境を構成する方法であって、前記方法が、前記患者に、腫瘍微小環境構成量の、
式Ｉ：
【化１】



式Ｉ、

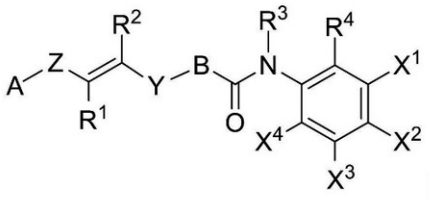
の化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ａが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、
Ｂが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、
Ｙが、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、
Ｚが、結合又はＣ１－Ｃ４アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、
Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、独立して、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、
Ｒ^{3}が、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、
Ｒ^{4}が、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、
Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りが、独立して、水素であり、
ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、
化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を投与することを含む、方法。
【請求項２】
前記式Ｉの化合物が、クラスＩ、クラスＩＩ又はその両方の選択的ヒストンデアセチラ

ーゼ阻害剤である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記式Ｉの化合物が、
【化２】



（ＨＢＩ－８０００）又はその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記式Ｉの化合物の前記投与が、前記腫瘍微小環境において１つ以上の免疫チェックポイントの発現を増加させる、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記方法が、免疫チェックポイント阻害剤を前記患者に投与することをさらに含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＶＩＳＴＡ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－Ｌ２、Ｂ７－１（ＣＤ８０）、Ｂ７－２（ＣＤ８６）、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）、Ｂ７－Ｈ２、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＣＤ２７０、ＴＮＦＲＳＦ１４）、ガレクチン９、ガレクチン３、ＣＥＡＣＡＭ１（ＣＤ６６ａ）、ＯＸ－２（ＣＤ２００）、ＰＶＲ（ＣＤ１５５）、ＰＶＲＬ２（ネクチン－２、ＣＤ１１２）、ＦＧＬ－１、ＰＥＣＡＭ－１、ＴＳＧ－６、ＣＤ４７、スタビリン－１（Ｃｌｅｖｅｒ－１）、ニューロピリン１、ニューロピリン２、ＣＤ１５８（ファミリー）、ＩＧＳＦ２（ＣＤ１０１）、ＣＤ１５５、ＧＩＴＲＬ、ＣＤ１３７Ｌ、ＯＸ４０Ｌ、ＬＩＧＨＴ、ＣＤ７０、ＰＤ－１、ＲＧＭＢ、ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２）、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、Ｔｉｍ－３、ＣＤ２００Ｒ、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ１１２Ｒ（ＰＶＲＩＧ）、ＬＡＧ－３（ＣＤ２２３）、ＰＥＣＡＭ－１、ＣＤ４４、ＳＩＲＰα（ＣＤ１７２ａ）又はそれらの組合せの阻害剤を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記阻害剤が、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、モノクローナル抗体、ヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体若しくはキメラヒト化抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの断片若しくはバリアントを含む、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記方法が、前記患者におけるヒストンデアセチラーゼの発現を停止させることをさらに含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記ヒストンデアセチラーゼがＨＤＡＣ１０を含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記１つ以上の免疫チェックポイントが、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ８６、ＣＤ２７６／Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ２４４、リンパ球活性化遺伝子－３（ＬＡＧ－３）、Ｉｇ及びＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（ＴＩＧＩＴ）、エクト－５’－ヌクレオチダーゼ（ＮＴ５Ｅ／ＣＤ７３）、シグナル調節タンパク質α（ＳＩＲＰα）、活性化Ｔ細胞の核内因子４（ＮＦＡＴＣ４）、ポリオウイルス受容体（ＣＤ１５５）又はそれらの任意の組合せを含む、請求項４に記載の方法。

【請求項１１】
前記１つ以上の免疫チェックポイントが、ＣＤ２７６／Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ２４４、ＮＴ５Ｅ／ＣＤ７３又はそれらの任意の組合せを含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記式Ｉの化合物の前記投与が、１つ以上の適応免疫遺伝子の発現を増加させる、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記適応免疫遺伝子が、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）、インターロイキン２受容体α（ＩＬ２Ｒα）／ＣＤ２５、ＧＺＭＢ（グランザイムＢ）、ＩＲＦ４、及びケモカイン（Ｃ－Ｘ３－Ｃモチーフ）受容体１（ＣＸＣ３Ｒ１）、ケモカイン（ＣＸＣモチーフ）受容体６（ＣＸＣＲ６）、ＣＸＣＲ３又はそれらの任意の組合せを含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記適応免疫遺伝子の前記発現が、前記患者への前記式Ｉの化合物の初回投与後７日間までに増加される、請求項１２又は１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記式Ｉの化合物の前記投与が、１つ以上のナチュラルキラー（ＮＫ）細胞機能遺伝子の発現を増加させる、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記ＮＫ細胞機能遺伝子が、ＧＺＭＢ、キラー細胞レクチン様受容体Ｄ１（ＫＬＲＤ１／ＣＤ９４）、キラー細胞レクチン様受容体Ｃ２（ＮＫＧ２ｃ／ＫＬＲＣ２）、ナチュラルキラー細胞顆粒タンパク質７（ＮＫＧ７）、キラー細胞レクチン様受容体Ｋ１（ＫＬＲＫ１）又はそれらの任意の組合せを含む、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記式Ｉの化合物の前記投与が、１つ以上のＭＨＣクラスＩ遺伝子の発現を増加させる、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記ＭＨＣクラスＩ遺伝子が、Ｈ２－Ｄ１、Ｈ２－Ｋ１又はその両方を含む、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記式Ｉの化合物の前記投与が、１つ以上のＭＨＣクラスＩＩ遺伝子の発現を増加させる、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記ＭＨＣクラスＩＩ遺伝子が、Ｈ２－Ａａ、Ｈ２－Ｅｂ１又はその両方を含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
患者の腫瘍微小環境での１つ以上の免疫チェックポイントの発現を増加させる方法であって、前記方法が、前記患者に、免疫チェックポイント発現増加量の式Ｉ：
【化３】



式Ｉ、

の化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ａが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－NH_2基、－NO_2基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ

１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、

Ｂが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、

Ｙが、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、

Ｚが、結合又はＣ１－Ｃ４アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、独立して、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{3}が、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{4}が、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、

Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りが、独立して、水素であり、

ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を投与することを含む、方法。

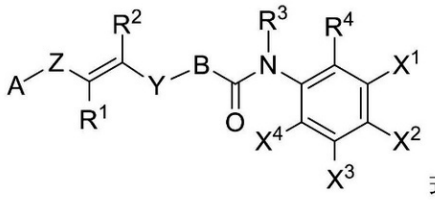
【請求項２２】

前記１つ以上の免疫チェックポイントの発現を増加させることが、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ８６、ＣＤ２７６／Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ２４４、リンパ球活性化遺伝子－３（ＬＡＧ－３）、Ｉｇ及びＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（ＴＩＧＩＴ）、エクト－５’－ヌクレオチダーゼ（ＮＴ５Ｅ／ＣＤ７３）、シグナル調節タンパク質α（ＳＩＲＰα）、活性化Ｔ細胞の核内因子４（ＮＦＡＴＣ４）、ポリオウイルス受容体（ＣＤ１５５）のうちの１つ以上又はそれらの任意の組合せの前記発現を増加させることを含む、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

患者の腫瘍微小環境での１つ以上の適応免疫遺伝子の発現を増加させる方法であって、前記方法が、前記患者に、適応免疫遺伝子発現増加量の、式Ｉ：

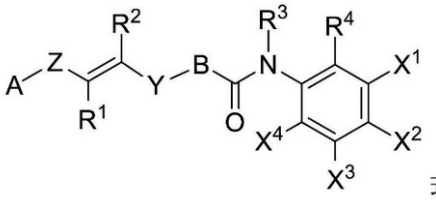
【化４】



式Ｉ、

の化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ａが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、
Ｂが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、
Ｙが、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、
Ｚが、結合又はＣ１－Ｃ４アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、
Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、独立して、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、
Ｒ^{3}が、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、
Ｒ^{4}が、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、
Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りが、独立して、水素であり、
ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を投与することを含む、方法。
【請求項２４】
前記適応免疫遺伝子が、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）、インターロイキン２受容体α（ＩＬ２Ｒα）／ＣＤ２５、ＧＺＭＢ（グランザイムＢ）、ＩＲＦ４、及びケモカイン（Ｃ－Ｘ３－Ｃモチーフ）受容体１（ＣＸＣ３Ｒ１）、ケモカイン（ＣＸＣモチーフ）受容体６（ＣＸＣＲ６）、ＣＸＣＲ３又はそれらの任意の組合せを含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
患者の腫瘍微小環境での１つ以上のナチュラルキラー（ＮＫ）細胞機能遺伝子の発現を増加させる方法であって、前記方法が、前記患者に、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞機能遺伝子発現増加量の、
式Ｉ：

【化５】



式Ｉ、

の化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ａが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、

Ｂが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、

Ｙが、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、

Ｚが、結合又はＣ１－Ｃ４アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、独立して、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{3}が、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{4}が、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、

Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りが、独立して、水素であり、

ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を投与することを含む、方法。

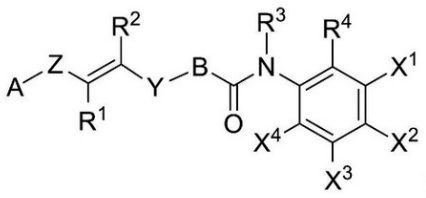
【請求項２６】

前記ＮＫ細胞機能遺伝子が、ＧＺＭＢ、キラー細胞レクチン様受容体Ｄ１（ＫＬＲＤ１／ＣＤ９４）、キラー細胞レクチン様受容体Ｃ２（ＮＫＧ２ｃ／ＫＬＲＣ２）、ナチュラルキラー細胞顆粒タンパク質７（ＮＫＧ７）、キラー細胞レクチン様受容体Ｋ１（ＫＬＲＫ１）又はそれらの任意の組合せを含む、請求項２４に記載の方法。

【請求項２７】

患者の腫瘍微小環境での１つ以上のＭＨＣクラスＩ遺伝子の発現を増加させる方法であって、前記方法が、前記患者に、ＭＨＣクラスＩ遺伝子発現増加量の、式Ｉ：

【化６】



式Ｉ、

の化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ａが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、

Ｂが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、

Ｙが、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙ（Ｗ３）の水素結合アクセプタとしての酸素原子との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、

Ｚが、結合又はＣ１－Ｃ４アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、独立して、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{3}が、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{4}が、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、

Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りが、独立して、水素であり、

ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を投与することを含む、方法。

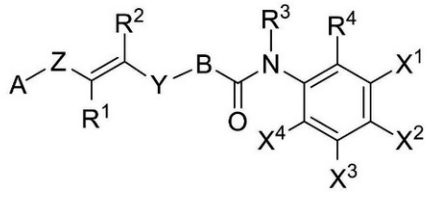
【請求項２８】

前記ＭＨＣクラスＩ遺伝子が、Ｈ２－Ｄ１、Ｈ２－Ｋ１又はその両方を含む、請求項２６に記載の方法。

【請求項２９】

患者の腫瘍微小環境での１つ以上のＭＨＣクラスＩＩ遺伝子の発現を増加させる方法であって、前記方法が、前記患者に、ＭＨＣクラスＩＩ遺伝子発現増加量の、式Ｉ：

【化７】


式Ｉ、

の化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ａが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、

Ｂが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、

Ｙが、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙ（Ｗ３）の水素結合アクセプタとしての酸素原子との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、

Ｚが、結合又はＣ１－Ｃ４アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、独立して、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{3}が、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{4}が、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、

Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りが、独立して、水素であり、

ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を投与することを含む、方法。

【請求項３０】

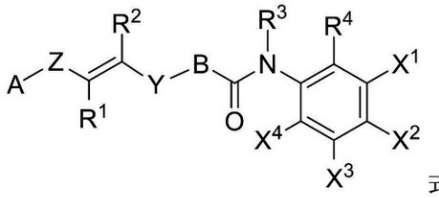
前記腫瘍微小環境での１つ以上のＭＨＣクラスＩＩ遺伝子の発現を増加させることが、Ｈ２－Ａａ、Ｈ２－Ｅｂ１又はその両方の発現を増加させることを含む、請求項２８に記載の方法。

【請求項３１】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、ＨＢＩ－８０００、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、モセチノスタット、ギビノスタット、プラシノスタット（ｐｒａｃｔｉｎｏｓｔａｔ）、キシノスタット、アベキシノ

スタット、ｃｈｒ－３９９６又はＡＲ－４２である、請求項２１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記方法が、免疫チェックポイント阻害剤を前記患者に投与することをさらに含む、請求項２１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＶＩＳＴＡ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－Ｌ２、Ｂ７－１（ＣＤ８０）、Ｂ７－２（ＣＤ８６）、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）、Ｂ７－Ｈ２、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＣＤ２７０、ＴＮＦＲＳＦ１４）、ガレクチン９、ガレクチン３、ＣＥＡＣＡＭ１（ＣＤ６６ａ）、ＯＸ－２（ＣＤ２００）、ＰＶＲ（ＣＤ１５５）、ＰＶＲＬ２（ネクチン－２、ＣＤ１１２）、ＦＧＬ－１、ＰＥＣＡＭ－１、ＴＳＧ－６、ＣＤ４７、スタビリン－１（Ｃｌｅｖｅｒ－１）、ニューロピリン１、ニューロピリン２、ＣＤ１５８（ファミリー）、ＩＧＳＦ２（ＣＤ１０１）、ＣＤ１５５、ＧＩＴＲＬ、ＣＤ１３７Ｌ、ＯＸ４０Ｌ、ＬＩＧＨＴ、ＣＤ７０、ＰＤ－１、ＲＧＭＢ、ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２）、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、Ｔｉｍ－３、ＣＤ２００Ｒ、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ１１２Ｒ（ＰＶＲＩＧ）、ＬＡＧ－３（ＣＤ２２３）、ＰＥＣＡＭ－１、ＣＤ４４、ＳＩＲＰα（ＣＤ１７２ａ）又はそれらの組合せの阻害剤を含む、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記方法が、前記患者におけるヒストンデアセチラーゼの発現を停止させることをさらに含む、請求項２１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記患者での前記ヒストンデアセチラーゼの発現を停止することが、ヒストンデアセチラーゼを含み、ＨＤＡＣ１０の発現を停止することを含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記式Ｉの化合物の前記腫瘍微小環境構成量が、投与あたり約５ｍｇよりも多い量である、請求項１～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記式Ｉの化合物の前記腫瘍微小環境構成量が、投与あたり約５ｍｇ～約５０ｍｇの量である、請求項１～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
投与あたり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの量で免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、請求項１～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの量で存在する、請求項１～３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記式Ｉの化合物の前記腫瘍環境構成量が、１つ以上の免疫チェックポイント、適応免疫遺伝子、ＮＫ細胞機能遺伝子、ＭＨＣクラスＩ遺伝子、ＭＨＣクラスＩＩ遺伝子又はそれらの任意の組合せの前記発現を増加させるのに十分な量であり、前記１つ以上の免疫チェックポイント、前記適応免疫遺伝子、前記ＮＫ細胞機能遺伝子、前記ＭＨＣクラスＩ遺伝子、前記ＭＨＣクラスＩＩ遺伝子の阻害の程度が、前記式Ｉの化合物を投与されない患者の腫瘍微小環境に対して、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約１００％、少なくとも約１５０％、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約２０倍又は少なくとも約２５倍である、請求項１～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
治療有効量のＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤又はＣＴＬＡ－４阻害剤と、治療有効量の式Ｉ：

【化８】



式Ｉ、

の化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ａは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、

Ｂは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、

Ｙは、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、

Ｚが、結合又はＣ１－Ｃ４アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、独立して、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{3}が、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{4}が、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、

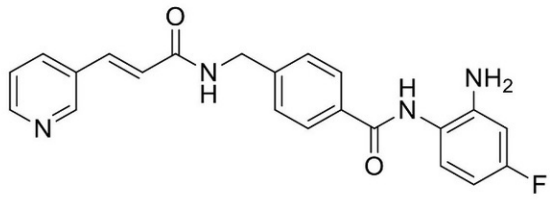
Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りが、独立して、水素であり、

ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物又はその薬学的に許容され得る塩と、を含む、組合せ。

【請求項４２】

前記式Ｉの化合物が、

【化９】


（ＨＢＩ－８０００）

又はその薬学的に許容され得る塩である、請求項４１に記載の組合せ。

【請求項４３】

前記式Ｉの化合物が、Ｎ－（２－アミノ－４－フルオロフェニル）－４－［［［（２Ｅ）－１－オキソ－３－（３－ピリジニル）－２－プロペン－１－イル］アミノ］メチル］ベンゾアミドである、請求項４１又は４２に記載の組合せ。

【請求項４４】

前記式Ｉの化合物が、約５ｍｇよりも多い量で存在する、請求項４１～４３のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項４５】

前記式Ｉの化合物が、約５ｍｇ～約５０ｍｇの量で存在する、請求項４１～４４のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項４６】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤が、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、モノクローナル抗体、ヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体若しくはキメラヒト化抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの断片若しくはバリアントを含む、請求項４１～４５のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項４７】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤が、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ又はＢＭＳ－９３６５５９を含むヒト化抗体である、請求項４１～４６のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項４８】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤が、投与あたり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの量で投与されるヒト化抗体である、請求項４１～４７のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項４９】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤が、投与あたり約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの量で投与されるヒト化抗体である、請求項４１～４７のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項５０】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤が、投与あたり約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ又は約２０ｍｇ／ｋｇの量で投与されるヒト化抗体である、請求項４１～４７のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項５１】

前記組合せが、がん患者への投与に好適である、請求項４１～５０のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項５２】

請求項４１～５１のいずれか一項に記載の組合せと、薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項５３】

請求項４１～５１のいずれか一項に記載の組合せ又は請求項５２に記載の医薬組成物と、必要に応じて薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む、キット。

【請求項５４】

がんを治療するための方法であって、前記方法が、治療有効量の、請求項４１～５１のいずれか一項に記載の組合せ又は請求項５２に記載の医薬組成物を、その必要があるがん患者に投与することを含む、方法。

【請求項５５】

前記がんが、扁平上皮がん、非扁平上皮がん、非小細胞肺がん（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ、ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん、黒色腫、肝細胞がん、腎細胞がん、卵巣がん、頭頸部がん、尿路上皮がん、乳がん、前立腺がん、神経膠芽腫、大腸がん、膵がん、リンパ腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫又は悪性末梢神経鞘腫（ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｓｈｅａｔｈ ｔｕｍｏｒ、ＭＰＮＳＴ）からなる群から選択される固形腫瘍がんである、請求項５４に記載の方法。

【請求項５６】

前記がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肝細胞がん、黒色腫、卵巣がん、乳がん、膵がん、腎細胞がん又は大腸がんである、請求項５４に記載の方法。

【請求項５７】

前記がんが、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、ホジキンリンパ腫、リードスタンバーグ疾患、多発性骨髄腫（ＭＭ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）又は慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）である、請求項５４に記載の方法。

【請求項５８】

前記がん患者が治療未経験である、請求項５４～５７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５９】

前記がん患者が、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肝細胞がん、黒色腫、卵巣がん、乳がん、膵がん、腎細胞がん又は大腸がんについて治療が未経験である、請求項５４～５７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６０】

前記式Ｉの化合物が、一次療法として前記がん患者に投与される、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６１】

前記式Ｉの化合物が、二次療法、三次療法、四次療法、五次療法又は六次療法として前記がん患者に投与される、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６２】

前記式Ｉの化合物が、少なくとも１つの以前の抗がん療法による治療後に、前記がん患者に投与される、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６３】

前記少なくとも１つの以前の抗がん療法が、化学療法、放射線療法、手術、標的療法、免疫療法又はそれらの組合せを含む、請求項６２に記載の方法。

【請求項６４】

前記がんが、少なくとも１つの抗がん剤に対して耐性がある、請求項５４～６３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６５】

前記式Ｉの化合物と、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤又はＣＴＬＡ－４阻害剤とが、前記患者に同時に、又は順次投与される、請求項５４～６４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６６】

前記式Ｉの化合物が、週２～３回投与される、請求項５４～６５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６７】

前記式Ｉの化合物が毎日投与される、請求項５４～６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
式Ｉの化合物とＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤又はＣＴＬＡ－４阻害剤のうちの１つ以上との組合せが、投与レジメンの１日目に投与される、請求項５４～６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤、前記ＰＤ－１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤が、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらのバリアントである、請求項５４～６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７０】
前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤が、ＰＤ－１阻害抗体、ＰＤ－Ｌ１阻害抗体又はＣＴＬＡ－４阻害抗体である、請求項５４～６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
前記ＰＤ－１阻害抗体、前記ＰＤ－Ｌ１阻害抗体又は前記ＣＴＬＡ－４阻害抗体が、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＳＴＩ－Ａ１０１０、ＳＴＩ－Ａ１０１１、ＳＴＩ－Ａ１０１２、ＳＴＩ－Ａ１０１３、ＳＴＩ－Ａ１０１４又はＳＴＩ－Ａ１０１５（Ｓｏｒｒｅｎｔｏ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）のうちの１つ以上を含む、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記ＰＤ－１阻害抗体、前記ＰＤ－Ｌ１阻害抗体又は前記ＣＴＬＡ－４阻害抗体が、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ又はＢＭＳ－９３６５５９のうちの１つ以上を含む、請求項７０に記載の方法。
【請求項７３】
前記組合せが、レジメンとして前記患者に投与される、請求項５４～７２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７４】
前記レジメンが、疾患の進行又は許容できない毒性が生じるまで繰り返される、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記レジメンが、連続投与期間中に少なくとも１日の休薬期間を含む、請求項７３に記載の方法。
【請求項７６】
前記組合せのうちの前記式Ｉの化合物が、前記レジメンにて１週あたり２～３回投与され、前記ＰＤ－１阻害抗体、前記ＰＤ－Ｌ１阻害抗体又は前記ＣＴＬＡ－４阻害抗体が２～３週間ごとに投与される、請求項７３～７５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７７】
前記組合せのうちの前記式Ｉの化合物が、前記レジメンにて２１日間にわたり１日１回投与され、前記ＰＤ－１阻害抗体、前記ＰＤ－Ｌ１阻害抗体又は前記ＣＴＬＡ－４阻害抗体が２～３週間ごとに投与される、請求項７３～７５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７８】
がんを治療する前記方法が、前記患者の前記がんの転移を阻害し、前記患者の腫瘍又は腫瘍量を低減し、前記患者の前記がんの既に存在している転移を阻害し、前記患者の前記がんの疾患進行までの時間を延長し、前記患者の生存期間を延長し、前記患者の無増悪生存期間を増加させる、請求項５４～７７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７９】
骨髄由来免疫抑制性細胞（ＭＤＳＣ）又は調節性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ細胞）のレベルを低減させる必要がある患者におけるＭＤＳＣ又はＴｒｅｇ細胞のレベルを低減させるため、インビボでナチュラルキラー（ＮＫ）又は細胞傷害性Ｔ細胞の活性を高めるため、又はが

ん患者における抗体依存細胞介在性細胞傷害性を高めるための方法であって、前記方法が、その必要がある患者に、治療有効量の請求項１～５１のいずれか一項に記載の組合せ又は請求項５２に記載の医薬組成物を投与することと、前記投与後のＭＤＳＣのレベルを決定することと、を含む、方法。

【請求項８０】

がんを治療するための方法であって、治療有効量の、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣｉ）とＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤又はＣＴＬＡ－４阻害剤との組合せを、治療の必要があり、そのがんがＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤又はＣＴＬＡ－４阻害剤を用いて以前に治療されたことがある患者に投与することを含む、方法。

【請求項８１】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤を用いて治療した後の前記がんが部分奏効を生じたが、後に疾患の進行とともに前記ＰＤ－１、前記ＰＤ－Ｌ１又は前記ＣＴＬＡ－４に対する耐性を発症している、請求項８０に記載の方法。

【請求項８２】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤を用いて治療した後の前記がんが安定状態を生じたが、後に疾患の進行とともに前記ＰＤ－１、前記ＰＤ－Ｌ１又は前記ＣＴＬＡ－４に対する耐性を発症している、請求項８０に記載の方法。

【請求項８３】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤を用いて治療した後の前記がんが完全奏効を生じたが、後に進行とともに前記ＰＤ－１、前記ＰＤ－Ｌ１又は前記ＣＴＬＡ－４に対する耐性を発症している、請求項８０に記載の方法。

【請求項８４】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤を用いた治療後の前記がんが、治療に対する奏効を何ら生じなかった、請求項８０に記載の方法。

【請求項８５】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤が、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの断片若しくはバリアントである、請求項８０～８４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８６】

前記ＰＤ－１阻害剤、前記ＰＤ－Ｌ１阻害剤又は前記ＣＴＬＡ－４阻害剤が抗体を含む、請求項８０～８４のいずれか一項に記載の方法。

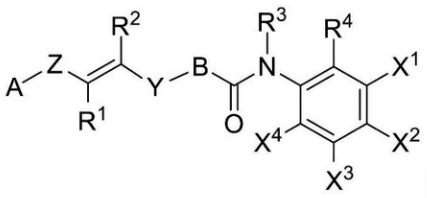
【請求項８７】

前記抗体が、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＳＴＩ－Ａ１０１０、ＳＴＩ－Ａ１０１１、ＳＴＩ－Ａ１０１２、ＳＴＩ－Ａ１０１３、ＳＴＩ－Ａ１０１４又はＳＴＩ－Ａ１０１５のうちの１つ以上を含む、請求項８６に記載の方法。

【請求項８８】

前記ＨＤＡＣ阻害剤が、式Ｉ：

【化１０】



式Ｉ、

の化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ａが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、

Ｂが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、

Ｙが、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、

Ｚが、結合又はＣ１－Ｃ４アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、独立して、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{3}が、水素又はＣ１－Ｃ４アルキル基であり、

Ｒ^{4}が、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、

Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りが、独立して、水素であり、

ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つが、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項８０～８７のいずれか一項に記載の方法。

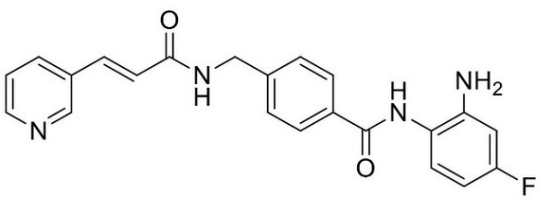
【請求項８９】

前記ＨＤＡＣ阻害剤が、Ｎ－（２－アミノ－４－フルオロフェニル）－４－［［［（２Ｅ）－１－オキソ－３－（３－ピリジニル）－２－プロペン－１－イル］アミノ］メチル］ベンゾアミドである、請求項８０～８７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９０】

前記ＨＤＡＣ阻害剤が、式：

【化１１】



（ＨＢＩ－８０００）

又はその薬学的に許容され得る塩を有する、請求項８０～８７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９１】

前記ＨＤＡＣ阻害剤が、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、ベリノス

タット、エンチノスタット、モセチノスタット、ギビノスタット、プラシノスタット（ｐｒａｃｔｉｎｏｓｔａｔ）、キシノスタット、アベキシノスタット、ｃｈｒ－３９９６及びＡＲ－４２からなる群のうちの１つ以上から選択される、請求項８０～８７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９２】

治療される前記がんが、前立腺がん、皮膚がん、卵巣がん、心臓、胎盤、骨格筋及び肺を含む非リンパ実質器官のがん、乳がん、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンＢ細胞リンパ腫、ＰＴＣＬ、腺腫、扁平上皮がん、咽頭がん、唾液腺がん、胸腺腫及び胸腺がんなどの種々のリンパ腫を含む頭頸部がん、白血病、網膜がん、食道がん、多発性骨髄腫、黒色腫、大腸がん、肺がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、胆嚢がん、肝臓がん、甲状腺濾胞がん、胃がん、非小細胞肺がん、神経膠腫、尿路上皮がん（ｕｒｏｔｈｅｉａｌ ｃａｎｃｅｒ）、膀胱がん、前立腺がん、腎細胞がん、炎症性腺管がん、及び多形神経膠芽腫のうちの１つ以上である、請求項８０～９１のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（相互参照）

本願は、２０２０年８月２５日に出願された米国仮出願第６３／０７０，１７３号の恩典を主張し、ここに本明細書の一部を構成するものとしてその内容全体を援用する。

【０００２】

本発明は、とりわけチェックポイント阻害剤の中でもＨＤＡＣ阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤及びＣＴＬＡ－４阻害剤の組合せ並びにがん治療におけるかかる組合せの使用に関する。

【背景技術】

【０００３】

がんは、世界規模で罹患率及び死亡率の主要因である。多くの種々のがんタイプに対する標準治療は長年にわたって大幅に改善されてきているものの、現在の標準治療は、がん治療を改善させる効果的な治療への必要を依然として満たしていない。細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ｔ－ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ４、ＣＴＬＡ－４）並びにプログラム細胞死受容体－１（ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ ｃｅｌｌ ｄｅａｔｈ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－１、ＰＤ－１）及びそのリガンドであるＰＤ－Ｌ１を標的とするがん免疫療法薬の臨床使用によって、多くのがんタイプの治療における標準治療以上の改善がもたらされてきた。これらのチェックポイント阻害剤によってかかる特定のがんでは臨床的奏効の改善がもたらされたが、永続的な臨床的奏効は患者のうちおよそ１０～４５％でのみ生じる。加えて、かなりの数の腫瘍は、耐性があるか難治性となるかのいずれかである。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ｈｉｓｔｏｎｅ ｄｅａｃｅｔｙｌａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ、ＨＤＡＣｉ）などのエピジェネティック修飾因子は、一部の血液悪性腫瘍の治療では結果を出しているが、固形腫瘍に対する活性を実証する前臨床データにもかかわらず、この結果は単剤療法としては臨床に応用されていない。したがって、例えば、がん治療に対する併用治療を含む新規治療の当該技術分野における必要が存在している。当該技術分野におけるこれらの課題及びその他の課題にたいする解決策が本明細書に提供される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

とりわけ、ＨＤＡＣ阻害剤（ＨＤＡＣｉ）並びにＰＤ－Ｌ１及び／又はＰＤ－１阻害剤を含み、さらにはＣＴＬＡ－４阻害剤と組み合わせた組合せが本明細書に提供される。組合せは、式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１及び／又はＰＤ－１阻害剤を含み、さらにはＣＴＬＡ－４阻害剤と組み合わせられる。ある特定の例では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤及び／又はＣＴＬＡ－４阻害剤は抗体である。いくつかの実施形態では、組合せはＨ

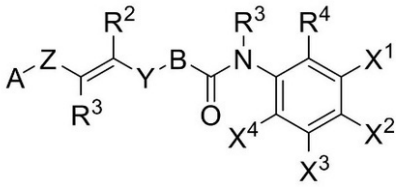
ＤＡＣ阻害剤（ＨＤＡＣｉ）、ＰＤ－Ｌ１阻害剤及びＣＴＬＡ－４阻害剤である。いくつかの実施形態では、組合せはＨＤＡＣ阻害剤（ＨＤＡＣｉ）、ＰＤ－１阻害剤及びＣＴＬＡ－４阻害剤である。

【０００５】

本開示の第１の態様では、治療有効量のＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ２７６阻害剤、治療有効量の式Ｉ：

【０００６】

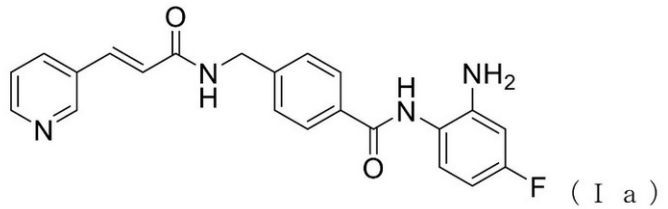
【化１】



の化合物であって、式中、Ａは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、Ｂは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、Ｙは、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、Ｚは、結合又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、Ｒ^{3}は、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、Ｒ^{4}は、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基で必要に応じて置換されたＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りは、独立して、水素であり、ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物、又はそれらの任意の組合せを含む組合せが本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物は、式Ｉａ：

【０００７】

【化２】



（Ｉａ）

（Ｉａ）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物は、Ｎ－（２－アミノ－４－フルオロフェニル）－４－［［［（２Ｅ）－１－オキソ－３－（３－ピリジニル）－２－プロペン－１－イル］アミノ］メチル］ベンゾアミドである。いくつかの実施形態では、当該ＰＤ－Ｌ１阻害剤、当該ＰＤ－１阻害剤、当該ＣＴＬＡ－４阻害剤及び／又は当該ＣＤ２７６阻害剤は、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの断片若しくはバリアントである。いくつかの実施形態では、当該ＰＤ－Ｌ１阻害剤、当該ＰＤ－１阻害剤、当該ＣＴＬＡ－４阻害剤及び／又は当該ＣＤ２７６阻害剤のうち少なくとも１つが抗体である。いくつかの実施形態では、当該阻害抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、当該阻害抗体は、ヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体又はキメラヒト化抗体を含む。いくつかの実施形態では、当該阻害抗体はヒト抗体又はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、当該阻害抗体は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの量で存在する。いくつかの実施形態では、当該阻害抗体は、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの量で存在する。いくつかの実施形態では、当該阻害抗体は、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ又は約２０ｍｇ／ｋｇ約の量で存在する。いくつかの実施形態では、当該組合せは、がん患者への非経口投与に好適である。いくつかの実施形態では、当該非経口投与は静脈内（ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ、ＩＶ）投与を含む。

【０００８】

本開示の別の態様は、本明細書に記載の実施形態のうちいずれか１つの組合せと、薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む、医薬組成物を含む。

【０００９】

本開示の別の態様は、本明細書に記載の実施形態のうちいずれか１つの組合せ又は本明細書に記載の実施形態の医薬組成物を含むキットを含む。いくつかの実施形態では、キットは少なくとも１つの投与デバイスをさらに含む。いくつかの実施形態では、キットの構成要素は滅菌されている。

【００１０】

本開示の別の態様は、がんを治療するための方法を含み、当該方法が、治療有効量の、本明細書に記載の実施形態のうちいずれか１つの組合せ又は本明細書に記載の実施形態の医薬組成物を、その必要がある対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、当該対象は変異ＢＲＡＦ遺伝子を有する。いくつかの実施形態では、当該がんは、扁平上皮がん、非扁平上皮がん、非小細胞肺がん（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ、ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん、黒色腫、肝細胞がん、腎細胞がん、卵巣がん、頭頸部がん、尿路上皮がん、乳がん、前立腺がん、神経膠芽腫、大腸がん、膵がん、リンパ腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫又は悪性末梢神経鞘腫（ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｓｈｅａｔｈ ｔｕｍｏｒ、ＭＰＮＳＴ）からなる群から選択される固形腫瘍がんである。いくつかの実施形態では、当該がんは非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肝細胞がん、黒色腫、卵巣がん、乳がん、膵がん、腎細胞がん又は大腸がんである。いくつかの実施形態では、当該がんはリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（Ｎｏｎ－Ｈｏ

ｄｇｋｉｎ’ｓ ｌｙｍｐｈｏｍａ、ＮＨＬ）、ホジキンリンパ腫、リードスタンバーグ疾患、多発性骨髄腫（ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ、ＭＭ）、急性骨髄性白血病（ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ ｌｅｕｋｅｍｉａ、ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ｃｈｒｏｎｉｃ ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ ｌｅｕｋｅｍｉａ、ＣＭＬ）、急性リンパ性白血病（ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ、ＡＬＬ）又は慢性リンパ性白血病（ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ、ＣＬＬ）である。いくつかの実施形態では、当該がん患者は治療未経験である。いくつかの実施形態では、当該がん患者は、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肝細胞がん、黒色腫、卵巣がん、乳がん、膵がん、腎細胞がん又は大腸がんについて治療が未経験である。いくつかの実施形態では、当該組合せは一次療法として当該がん患者に投与される。いくつかの実施形態では、当該組合せは、二次治療、三次治療、四次治療、五次治療又は六次治療として当該がん患者に投与される。いくつかの実施形態では、当該組合せは、少なくとも１種の抗がん療法を含む治療後に当該がん患者に投与される。いくつかの実施形態では、当該抗がん療法は、化学療法、放射線療法、手術、標的療法、免疫療法又はそれらの組合せを含む。いくつかの実施形態では、当該がんは少なくとも１種の抗がん剤に耐性がある。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物及び当該組合せの当該阻害剤は同時に、又は順次投与される。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物は１週間に２～３回投与される。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物は毎日投与される。いくつかの実施形態では、当該ＰＤ－Ｌ１阻害剤、当該ＰＤ－１阻害剤、当該ＣＴＬＡ－４阻害剤及び／又は当該ＣＤ２７６阻害剤並びに当該式Ｉの化合物は、投与レジメンの１日目に同時投与される。いくつかの実施形態では、当該組合せはレジメンとして当該患者に投与される。いくつかの実施形態では、当該レジメンは疾患の進行又は許容できない毒性が生じるまで繰り返される。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、連続投与期間中に少なくとも１日の休薬期間を含む。いくつかの実施形態では、当該組合せの当該式Ｉの化合物は当該レジメンでは１週間に２～３回投与され、当該ＰＤ－Ｌ１阻害剤、当該ＰＤ－１阻害剤、当該ＣＴＬＡ－４阻害剤及び／又は当該ＣＤ２７６阻害剤は２～３週間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、当該組合せの当該式Ｉの化合物は、当該レジメンでは２１日間は１日１回（「ＱＤ」）投与され、当該阻害抗体は、２～３週間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、がんを治療する当該方法は、当該患者の当該がんの転移を阻害する。いくつかの実施形態では、がんを治療する当該方法は、当該患者の腫瘍又は腫瘍量を減少させる。いくつかの実施形態では、がんを治療する当該方法は、当該患者の既に存在している当該がんの転移を阻害する。いくつかの実施形態では、がんを治療する当該方法は、当該患者の当該がんの疾患進行までの時間を延長する。いくつかの実施形態では、がんを治療する当該方法は、当該患者の生存期間を延長する。いくつかの実施形態では、がんを治療する当該方法は、当該患者の無増悪生存期間を増大させる。

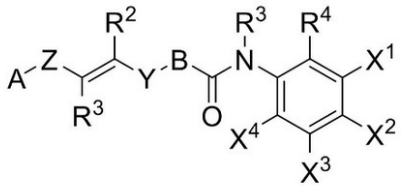
【００１１】

本開示の別の態様は、治療有効量の、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣ阻害剤）並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤の組合せを、治療の必要があり、そのがんがチェックポイント阻害剤で以前に治療されたことがある対象に投与することを含む、がんを治療するための方法を含む。がんを治療するための方法は、治療有効量の、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ２７６阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣ阻害剤）又はそれらの任意の組合せを、治療の必要があり、そのがんがチェックポイント阻害剤で以前に治療されたことがある対象に投与することを含む。

【００１２】

本開示の別の態様は、治療有効量の、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ２７６阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣ阻害剤）又はそれらの任意の組合せを、治療の必要があり、変異ＢＲＡＦ遺伝子を含む対象に投与することを含む、がんを治療するための方法を含む。がんを治療するための方法であって、がんの治療の必要がある対象に、治療有効量の式Ｉ：

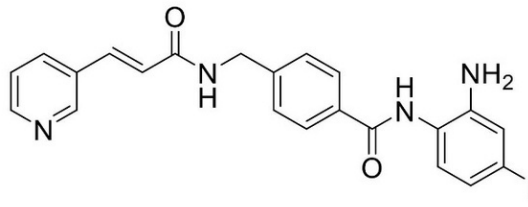
【００１３】
【化３】



（Ｉ）

（Ｉ）
の化合物であって、式中、Ａは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、Ｂは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、Ｙは、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、Ｚは、結合又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、Ｒ^{3}は、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、Ｒ^{4}は、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りは、独立して、水素であり、ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物と、１つ以上の阻害抗体を投与することを含み、当該１つ以上の阻害抗体が、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ２７６阻害剤又はそれらの任意の組合せを含み、当該１つ以上の阻害抗体が、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの量で存在する、方法。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物は、式Ｉａ：
【００１４】

【化４】


（Ｉａ）

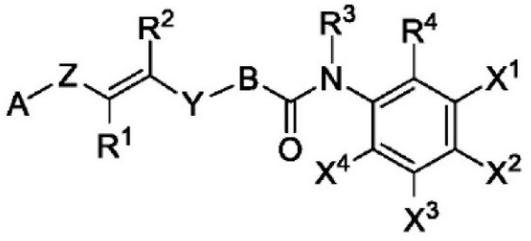
（Ｉａ）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物は、Ｎ－（２－アミノ－４－フルオロフェニル）－４－［［［（２Ｅ）－１－オキソ－３－（３－ピリジニル）－２－プロペン－１－イル］アミノ］メチル］ベンゾアミドである。いくつかの実施形態では、当該１つ以上の阻害抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、当該１つ以上の阻害抗体は、ヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体又はキメラヒト化抗体を含む。いくつかの実施形態では、当該阻害抗体はヒト抗体又はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、当該がんは、扁平上皮がん、非扁平上皮がん、非小細胞肺がん（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ　ｃｅｌｌ　ｌｕｎｇ　ｃａｎｃｅｒ、ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん、黒色腫、肝細胞がん、腎細胞がん、卵巣がん、頭頸部がん、尿路上皮がん、乳がん、前立腺がん、神経膠芽腫、大腸がん、膵がん、リンパ腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫又は悪性末梢神経鞘腫（ｍａｌｉｇｎａｎｔ　ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｓｈｅａｔｈ　ｔｕｍｏｒ、ＭＰＮＳＴ）からなる群から選択される固形腫瘍がんである。いくつかの実施形態では、当該がん患者は治療未経験である。いくつかの実施形態では、当該がん患者は、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肝細胞がん、黒色腫、卵巣がん、乳がん、膵がん、腎細胞がん又は大腸がんについて治療が未経験である。いくつかの実施形態では、当該組合せは一次療法として当該がん患者に投与される。いくつかの実施形態では、当該組合せは、二次治療、三次治療、四次治療、五次治療又は六次治療として当該がん患者に投与される。いくつかの実施形態では、当該組合せは、少なくとも１種の抗がん療法を含む治療後に当該がん患者に投与される。いくつかの実施形態では、当該抗がん療法は、化学療法、放射線療法、手術、標的療法、免疫療法又はそれらの組合せを含む。いくつかの実施形態では、当該がんは少なくとも１種の抗がん剤に耐性がある。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物及び当該組合せの当該阻害剤は同時に、又は順次投与される。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物は１週間に２～３回投与される。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物は毎日投与される。いくつかの実施形態では、当該ＰＤ－Ｌ１阻害剤、当該ＰＤ－１阻害剤、当該ＣＴＬＡ－４阻害剤及び／又は当該ＣＤ２７６阻害剤並びに当該式Ｉの化合物は、投与レジメンの１日目に同時投与される。いくつかの実施形態では、当該ＰＤ－Ｌ１阻害剤、当該ＰＤ－１阻害剤、当該ＣＴＬＡ－４阻害剤及び／又は当該ＣＤ２７６阻害剤並びに当該式Ｉの化合物は、レジメンとして当該患者に投与される。いくつかの実施形態では、当該レジメンは疾患の進行又は許容できない毒性が生じるまで繰り返される。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、連続投与期間中に少なくとも１日の休薬期間を含む。いくつかの実施形態では、当該式Ｉの化合物は１週間に２～３回投与され、当該ＰＤ－Ｌ１阻害剤、当該ＰＤ－１阻害剤、当該ＣＴＬＡ－４阻害剤及び／又は当該ＣＤ２７６阻害剤は２～３週間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、当該組合せの当該式Ｉの化合物は、当該レジメンでは２１日間は１日１回（「ＱＤ」）投与され、当該阻害抗体は、２～３週間ごとに投与される。

【００１５】

本開示の別の態様は、治療有効量の１）ＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤と、２）治療有効量のＣＴＬＡ－４阻害剤と、３）治療有効量の式Ｉ：

【００１６】

【化５】



I

の化合物であって、

式中、Ａは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、

式中、Ｂは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、

式中、Ｙは、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、

式中、Ｚは、結合又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、

式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、

式中、Ｒ^{3}は、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、

式中、Ｒ^{4}は、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、

式中、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りは、独立して、水素であり、ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物と、を含む、組合せを提供する。

【００１７】

一実施形態では、式Ｉの化合物は、ＨＢＩ－８０００又はチダミドと称されるＮ－（２－アミノ－４－フルオロフェニル）－４－［［［（２Ｅ）－１－オキソ－３－（３－ピリジニル）－２－プロペン－１－イル］アミノ］メチル］ベンゾアミドである。

【００１８】

別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの断片若しくはバリアントである。

【００１９】
さらに別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は抗体である。
【００２０】
さらに別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害抗体は、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＳＴＩ－Ａ１０１０、ＳＴＩ－Ａ１０１１、ＳＴＩ－Ａ１０１２、ＳＴＩ－Ａ１０１３、ＳＴＩ－Ａ１０１４又はＳＴＩ－Ａ１０１５（Ｓｏｒｒｅｎｔｏ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）から選択される。
【００２１】
別の実施形態では、ＰＤ－１阻害剤は、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの断片若しくはバリアントである。
【００２２】
さらに別の実施形態では、ＰＤ－１阻害剤は抗体である。
【００２３】
さらに別の実施形態では、ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、ＲＥＧＮ２８１０（ＳＡＲ－４３９６８４とも知られている）、ＰＤＲ００１、ＳＨＲ－１２１０又はＭＥＤＩ０６８０から選択される。
【００２４】
別の実施形態では、ＣＴＬＡ－４阻害剤は、小分子化合物、核酸、ペプチド、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの断片若しくはバリアントである。
【００２５】
さらに別の実施形態では、ＣＴＬＡ－４阻害剤は抗体である。
【００２６】
さらに別の実施形態では、ＣＴＬＡ－４抗体はイピリムマブである。
【００２７】
本明細書に記載の組合せと、薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む、医薬組成物は別の態様である。
【００２８】
本明細書に記載の組合せ又は医薬組成物を含むキットはさらに別の態様である。
【００２９】
治療有効量の本明細書に記載の組合せ又は医薬組成物を、その必要がある患者に投与することでがんを治療する方法は、さらに別の態様である。
【図面の簡単な説明】
【００３０】
本発明の新規特徴は、添付の特許請求の範囲に詳細に記載されている。本発明の特徴及び利点の良好な理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を記載している以下の詳細な説明、及び添付の図面を参照することによって得られるであろう。
【図１】式Ｉの化合物、ＣＴＬＡ－４阻害抗体及びＰＤ－１阻害抗体の組合せを含む治療群における腫瘍体積中央値を示す。各治療の投薬は、グラフ下の矢印で表示されている。
【図２】図１と同一の実験群のカプラン・マイヤー生存曲線を示す。
【図３Ａ】黒色腫における式Ｉの化合物及びニボルマブを含む併用療法から得られる月数といった観点での無増悪生存期間（「ＰＦＳ」）の確率を示す。
【図３Ｂ】ニボルマブ単剤療法、イピリムマブ単剤療法又はニボルマブ＋イピリムマブ併用療法によって治療される患者のＰＦＳを示す。
【図４】ニボルマブと組み合わせた式Ｉの化合物を投与されたチェックポイント阻害剤（「ＣＰＩ」）未処置の対象を示す。
【図５】式Ｉの化合物及びＰＤ－１阻害抗体で治療された黒色腫対象の治療投与計画の総時間、中止理由及び最良奏効率を示す。
【図６Ａ】式Ｉの化合物、ＰＤ－１阻害抗体並びに式Ｉの化合物とＰＤ－１阻害抗体の組

合せの投与に応答した免疫遺伝子活性化を示す。
【図６Ｂ】式Ｉの化合物単独又はＰＤ－１阻害抗体単独と比較した、併用療法で治療した実験群の生存期間における改善を示す。
【図７Ａ】単剤療法として式Ｉの化合物が使用された場合、再発及び難治性末梢性Ｔ細胞リンパ腫（「ＲＲ／ＰＴＣＬ」）患者の推定ＰＦＳを示す。
【図７Ｂ】単剤療法として式Ｉの化合物が使用された場合、再発及び難治性末梢性Ｔ細胞リンパ腫（「ＲＲ／ＰＴＣＬ」）患者の推定生存曲線を示す。
【図８Ａ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｂ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｃ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｄ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｅ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｆ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｇ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｈ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｉ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｊ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。
【図８Ｋ】ＩＣＩ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療されたマウスの腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を示す。同系ＭＣ３８（Ａ～Ｄ）、ＲＥＮＣＡ（Ｅ＆Ｆ）、ＣＴ２６（Ｇ＆Ｈ）及びＡ２０（Ｉ＆Ｊ）腫瘍をＣ５７ＢＬ／６又はＢＡＬＢ／ｃマウスに移植し、平均腫瘍体積が約１００ｍｍ３になるまで成長させた。次いで、動物を同等の平均腫瘍体積を有する群に無作為化し、表示された治療薬で治療した。図８Ｋで示されたデータは、表示されている治療開始後の日にちでの各治療群の腫瘍体積中央値（図８Ａ、図８Ｃ、図８Ｅ、図８Ｇ及び図８Ｉ）及び動物ごとの個々の腫瘍体積（図８Ｂ、図８Ｄ、図８Ｆ、図８Ｈ及び図８Ｊ）を表す。
【図９Ａ】ＰＤ－１　Ａｂ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せによって調節された免疫細胞型及び経路を示す。
【図９Ｂ】ＰＤ－１　Ａｂ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せによって調節された免疫細胞型及び経路を示す。同系ＭＣ３８腫瘍をＣ５７ＢＬ／６マウスに移植し、平均腫瘍体積が約１００ｍｍ３になるまで成長させた。次いで、マウスを同等の平均腫瘍体積を有する２０匹のマウスの群に無作為化し、表示された治療薬で治療した。７日目、１４日目及び１７日目に２０匹のマウスを　　殺し、腫瘍を切除してホルマリンで固定し、パラフィンに包埋した。次いで腫瘍切片を、方法に記載されるｎＣｏｕｎｔｅｒ遺伝子発現解析のために処理した。図９Ａは、各治療群について、７日目、１４日目及び１７日目にＰＤ－１　Ａｂ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せによって調節されたＴＭＥの免疫細胞型のプロットである。図９Ｂは、ＰＤ－１　Ａｂ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せによって調節された免疫チェックポイント（ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＣＤ８６、ＣＤ２７６及びＣＤ２４４）データは、７日目、１４日目及び１７日目での各遺伝子のｍＲＮＡ発現レベルを示す。統計学的有意性は曲線で表示された通りである。抗腫瘍応答に従い、個々のマウスをタグ付けした。赤丸（●）は、７５％を超えるＴＧＩを表し、緑

色の逆三角形（▼）は２５％～７５％のＴＧＩを表し、ＴＧＩ未満の２５％には青色の四角形（□）をマウスに割り当てた。
【図１０】ＴＮＦα、ＫＬＲＤ１、ＣＣＲ５、ＣＣＬ２、ＣＤ１３７及びＩＲＦ４の発現解析を示す。図２に記載される実験及びデータ解析。
【図１１】ＰＤ－１　Ａｂ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せによって調節されたＴＭＥ免疫応答関連マーカを示す。ビヒクル、ＨＢＩ－８０００群、ＰＤ－１　Ａｂ群、ＨＢＩ－８０００とＰＤ－１　Ａｂの組合せの群におけるマウスから単離された腫瘍におけるＩＬ－２Ｒα、ＣＤ８α、ＣＣＲ１、ＥＮＴＰＤ１、ＧＺＭＢ及びＰＲＦ１の発現。
【図１２】サイトカイン／ケモカイン受容体の発現を示し、ＭＨＣクラスＩ及びクラスＩＩは、ＰＤ－１　Ａｂ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せによって調節される。ｎＣｏｕｎｔｅｒデータ解析（方法及び図２に説明）は、ビヒクル治療群と比較して、ＰＤ－１　Ａｂ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せで治療された腫瘍におけるＩＬ－７Ｒ、ＣＸＣＲ６、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＲ３、Ｈ２－Ａａ、Ｈ２－Ｅｂ１、Ｈ２－Ｄ１及びＨ２－Ｋ１の発現の有意差を特定した。
【図１３】ＩＣＩ（ＰＤ－Ｌ１　Ａｂ）＋ＨＢＩ－８０００はＰＤ－１　Ａｂ療法への耐性を逆転させ、ＰＤ－１　Ａｂ療法でＭＣ３８腫瘍が進行するマウスを救済することを示す。ＭＣ３８腫瘍を移植されたマウスを１８～２１日間にわたり一次療法としてＰＤ－１　Ａｂで治療し、その時点で安定又は腫瘍成長を示すマウスを、ビヒクル、ＨＢＩ－８０００、ＰＤ－１　Ａｂ、ＰＤ－１　Ａｂ＋ＨＢＩ－８０００、ＰＤ－Ｌ１　Ａｂ及びＰＤ－Ｌ１　Ａｂ＋ＨＢＩ－８０００を含む、１～６匹の二次治療群に無作為化した。示されたデータは、各治療コホートにおける動物あたりの個々の腫瘍体積を表す。
【図１４Ａ】各腫瘍サンプルについて１７日目にＰＤ－１　Ａｂ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せによって調節された腫瘍微小環境（ＴＭＥ）における異なる免疫細胞型の生の存在量を示すヒートマップを示す。オレンジ色は高い存在量を示し、青色は低い存在量を示す。
【図１４Ｂ】コントロール群と比較して、各治療群について１７日目にＰＤ－１　Ａｂ、ＨＢＩ－８０００又はそれらの組合せによって調節されたＴＭＥにおける免疫経路型の指示されている全体的な有意性スコア及び奏効なし（２５％未満のＴＧＩ）対奏効群（７５％を超えるＴＧＩ）及び部分奏効群（７５％未満、２５％を超えるＴＧＩ）対奏効群で調節された免疫経路型の指示されている全体的な（治療にかかわらない全ての群）有意性スコアのヒートマップを示す。指示されている全体的な有意性統計により、遺伝子セットの遺伝子がコントロールに対して上方制御又は下方制御される程度が測定される。赤色は、遺伝子が共変量で広範囲にわたり過剰発現を呈していることを表し、青色は、広範囲にわたる過小発現を有する遺伝子セットを表す。左のＹ軸は、種々の免疫経路型を表す。
【図１５】図９の判例及び方法セクションに記載のＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　ｎＣｏｕｎｔｅｒ　ＰａｎＣａｎｃｅｒ免疫プロファイリングパネルを使用し、ビヒクル、ＨＢＩ－８０００、ＰＤ－１　Ａｂ及びＨＢＩ－８０００とＰＤ－１　Ａｂとの組合せで処理されたＭＣ３８腫瘍におけるＬＡＧ－３、ＴＩＧＩＴ、ＮＴ５Ｅ、ＳＩＲＰα、ＮＦＡＴＣ４及びＣＤ１５５の発現解析を示す。
【図１６】ビヒクル、ＨＢＩ－８０００、ＰＤ－１　Ａｂ及びＨＢＩ－８０００とＰＤ－１　Ａｂとの組合せで治療されたマウスから採取したＭＣ３８腫瘍におけるＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＮＫＧ７、ＫＬＲＣ２及びＫＬＲＫ１の発現を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３１】
定義
本明細書に引用される全ての特許、特許出願、出願公開及び他の刊行物は、本明細書の一部を構成するものとしてその内容全体が援用される。特段規定しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び化学用語は、本発明が属する当業者により一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載の化学構造及び化学式は、化学分野で公知の化学原子価の標準規則に従って構築される。記載の構造とその構造に与えられた名称と

の間に不一致が存在する場合には、記載された構造はより大きな重みが与えられることになる。構造の、又は構造の一部分の立体化学が、表された構造に、又は表された構造の一部分に表示されていない場合、表された構造は、可能なその立体異性体の全てを包含するものとして解釈されるべきである。

【００３２】

本明細書に記載のものと類似又は同等である任意の方法、装置又は物質は、本発明の実施に使用され得る。以下の説明は、本明細書に頻繁に使用されるある特定の用語の理解を促進させるために提供され、本開示の範囲を制限しようとするものではない。本明細書の用語に複数の定義が存在する場合には、特段明記しない限りは本章の定義が優先される。本明細書に使用される見出しは体系化のみを目的としており、本明細書に記載の本発明を限定するためのものでは決してない。

【００３３】

「ＰＤ－Ｌ１阻害剤」といった用語は、ＰＤ－Ｌ１（例えば、プログラム細胞死１リガンド；ＰＤ－Ｌ１（ＣＤ２７４）；ＧＩ：３００８８８４３）と共通する少なくとも１つのエピトープを有するバリアント、アイソフォーム、ヒトＰＤ－Ｌ１の種ホモログ（例えば、マウス）及び類似体を含む、活性、受容体であるＰＤ－１へのＰＤ－Ｌ１の結合、又はＰＤ－Ｌ１の発現を減少、阻害、遮断、抑制若しくはこれに干渉する部分（例えば、化合物、核酸、ポリペプチド、抗体）を指す。ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、例えば化合物（小分子化合物）、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）及びそれらの断片又はバリアントなどの分子及び高分子を含む。そのため、本明細書に使用されるＰＤ－Ｌ１阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１活性、ＰＤ－１へのその結合又はその発現を弱める任意の部分を指す。ＰＤ－Ｌ１阻害剤の有効性は、例えば５０％の阻害剤濃度（５０％阻害濃度又はIC_{50}）で測定することができる。ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、本明細書に記載の例示的な化合物及び組成物を含む。ＰＤ－Ｌ１阻害抗体は、本明細書に記載のモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であるＰＤ－Ｌ１阻害剤を指す。

【００３４】

「デュルバルマブ」、「アベルマブ」、「アテゾリズマブ」、「ＢＭＳ－９３６５５９」、「ＳＴＩ－Ａ１０１０」、「ＳＴＩ－Ａ１０１１」、「ＳＴＩ－Ａ１０１２」、「ＳＴＩ－Ａ１０１３」、「ＳＴＩ－Ａ１０１４」、「ＳＴＩ－Ａ１０１５」は、当該技術分野で理解されるような平易で通常の意味に従って使用される。

【００３５】

「ＰＤ－１阻害剤」といった用語は、ＰＤ－Ｌ１（例えば、プログラム細胞死タンパク質１；ＰＤ－１（ＣＤ２７９）；ＧＩ：１４５５５９５１５）と共通する少なくとも１つのエピトープを有するバリアント、アイソフォーム、ヒトＰＤ－１の種ホモログ（例えば、マウス）及び類似体を含む、ＰＤ－１の活性又は発現を減少、阻害、遮断、抑制又はこれに干渉する部分（例えば、化合物、核酸、ポリペプチド、抗体）を指す。ＰＤ－１阻害剤は、例えば化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）及びそれらの断片又はバリアントなどの分子及び高分子を含む。そのため、本明細書に使用されるＰＤ－１阻害剤は、ＰＤ－１活性又は発現を弱める任意の部分を指す。ＰＤ－１阻害剤の有効性は、例えば５０％の阻害剤濃度（５０％阻害濃度又はIC_{50}）で測定することができる。ＰＤ－１阻害剤は、本明細書に記載の例示的な化合物及び組成物を含む。ＰＤ－１抗体は、本明細書に記載のモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であるＰＤ－１阻害剤を指す。

【００３６】

「ニボルマブ」、「ペムブロリズマブ」、「ピディリズマブ」、「ＡＭＰ－２２４」、「ＲＥＧＮ２８１０」、「ＰＤＲ　００１」、「ＳＨＲ－１２１０」、「ＳＡＲ－４３９６８４」及び「ＭＥＤＩ０６８０」は、当該技術分野で理解されるような平易で通常の意味に従って使用される。

【００３７】

「ＣＴＬＡ－４阻害剤」といった用語は、ＣＴＬＡ－４と共通する少なくとも１つのエピトープを有するバリアント、アイソフォーム、ヒトＣＴＬＡ－４の種ホモログ（例えば、マウス）及び類似体を含む、ＣＴＬＡ－４の活性又はその発現を減少、阻害、遮断、抑制又はこれに干渉する部分（例えば、化合物、核酸、ポリペプチド、抗体）を指す。ＣＴＬＡ－４阻害剤は、例えば化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）及びそれらの断片又はバリアントなどの分子及び高分子を含む。そのため、本明細書に使用されるＣＴＬＡ－４阻害剤は、ＣＴＬＡ－４活性又は発現を弱める任意の部分を指す。ＣＴＬＡ－４阻害剤の有効性は、例えば５０％の阻害剤濃度（５０％阻害濃度又はＩＣ$_{50}$）で測定することができる。ＣＴＬＡ－４阻害剤は、本明細書に記載の例示的な化合物及び組成物を含む。ＣＴＬＡ－４抗体は、本明細書に記載のモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であるＣＴＬＡ－４阻害剤を指す。

【００３８】

「イピリムマブ」といった用語は、当該技術分野で理解されるような平易で通常の意味に従って使用される。

【００３９】

「ＣＤ２７６阻害剤」といった用語は、ＣＤ２７６と共通する少なくとも１つのエピトープを有するバリアント、アイソフォーム、ヒトＣＤ２７６の種ホモログ（例えば、マウス）及び類似体を含む、ＣＤ２７６（Ｂ７－Ｈ３とも称される）の活性又はその発現を減少、阻害、遮断、抑制又はこれに干渉する部分（例えば、化合物、核酸、ポリペプチド、抗体）を指す。ＣＤ２７６阻害剤は、例えば化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）及びそれらの断片又はバリアントなどの分子及び高分子を含む。そのため、本明細書に使用されるＣＤ２７６阻害剤は、ＣＤ２７６活性又は発現を弱める任意の部分を指す。ＣＤ２７６阻害剤の有効性は、例えば５０％の阻害剤濃度（５０％阻害濃度又はＩＣ$_{50}$）で測定することができる。ＣＤ２７６阻害剤は、本明細書に記載の例示的な化合物及び組成物を含む。ＣＤ２７６抗体は、本明細書に記載のモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であるＣＤ２７６阻害剤を指す。

【００４０】

「ポリペプチド」及び「タンパク質」は本明細書に互換的に使用され、少なくとも２つ以上のアミノ酸を含む任意の分子を指す。

【００４１】

「阻害抗体」といった用語は、基質又は標的の活性を阻害するのに十分な強度を有する基質又は標的に結合するモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体を指す。本明細書に使用される場合、阻害抗体は、ＰＤ－Ｌ１阻害抗体、ＰＤ－１阻害抗体、ＣＴＬＡ－４阻害抗体及び／又はＣＤ２７６阻害抗体を含む。

【００４２】

「有効量」といった用語は、記載の目的を達成するのに十分であるか、それ以外の場合には投与される効果を得る治療量（例えば、本明細書に提供されている組合せ又は本明細書に記載の抗がん剤などの別の活性剤）を指す。有効量は、所与の疾患、障害若しくは病状及び／又はそれらに関連する症状の進行、発症、再発、重症度及び／又は持続期間を減少及び／又は寛解させるのに十分であり得るか、あるいはポリペプチド（例えば、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）の活性又は結合のレベルを減少させるのに十分であり得る。有効量は、例えば所与の疾患、障害若しくは病状の進行（ａｄｖａｎｃｅｍｅｎｔ）若しくは進行（ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ）の減少若しくは寛解、所与の疾患、障害若しくは病状の再発、発症若しくは発病などの治療的便益を提供するのに十分な量、及び／又は別の治療の予防効果若しくは治療効果を改善若しくは高めるのに十分な量、を指す「治療有効量」であり得る。治療有効量の本明細書に記載の組成物は、別の治療薬の治療有効性を高めることができる。

【００４３】

「レジメン」といった用語は、本明細書に記載の疾患、障害又は病状を治療するための１つ以上の治療（例えば、本明細書に記載の組合せ又は本明細書に記載の抗がん剤などの別の活性剤）の投薬及び投与のタイミングについてのプロトコールを指す。レジメンは、当該技術分野で公知である有効投与期間及び休薬期間を含むことができる。有効投与期間は、本明細書に記載の組合せ及び組成物の投与並びにかかる組合せ及び組成物の有効性持続期間を含む。本明細書に記載のレジメンの休薬期間は、化合物が一切有効投与されない期間を含み、ある特定の例では、かかる化合物の有効性が最小であり得る期間を含む。本明細書に記載のレジメンでの有効投与と休薬の組合せは、本明細書に記載の組合せ及び組成物の有効性及び／又は投与期間を増加させることができる。

【００４４】

「治療（ｔｈｅｒａｐｉｅｓ）」及び「治療（ｔｈｅｒａｐｙ）」といった用語は、疾患、障害若しくは病状又は１つ以上のそれらの症状の予防、治療、管理及び／又は寛解に使用され得る１つ以上の何らかのプロトコール、方法及び／又は薬剤を指す。ある特定の例では、この用語は本明細書に記載の抗がん剤などの活性剤を指す。「治療」及び「治療」といった用語は、抗ウイルス療法、抗菌療法、抗真菌療法、抗がん療法、生物学的療法、支持療法及び／又は当業者（例えば、医師などの医療専門家）に公知である、疾患、障害若しくは病状又は１つ以上のそれらの症状を治療、管理、予防又は寛解する上で有用な他の治療を指す。

【００４５】

「患者」又は「対象」といった用語は、ヒト、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、類人猿、ヤギ、ヒツジ、ウシ又はシカなどの哺乳動物を指す。一般には、本明細書に記載の患者はヒトである。

【００４６】

「阻害（ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）」、「阻害する（ｉｎｈｉｂｉｔ）」、「阻害する（ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ）」は、ポリペプチドの活性、結合若しくは発現、又は疾患、障害若しくは病状若しくはそれらの症状の減少若しくは寛解を指す。ここで使用される阻害は、刺激の部分的な若しくは完全な遮断、活性化若しくは結合の減少、予防又は遅延、又はタンパク質若しくは酵素活性若しくは結合の不活性化、脱感作若しくは下方制御を含み得る。

【００４７】

本明細書に記載の抗体は、ポリクローナル抗体又はモノクローナル抗体であり得、異種型、同種型又は同系型及びそれらの修飾バーション（例えば、ヒト化又はキメラ）を含む。「抗体」は、特定の分子抗原に結合可能であり、ポリペプチド鎖の２つの同一の対から構成される免疫グロブリンクラスであるＢ細胞のポリペプチド産物を意味することを意図している。この場合、ポリペプチド鎖の各対は、１つの重鎖（約５０～７０ｋＤａ）と１つの軽鎖（約２５ｋＤａ）とを有し、各鎖の各アミノ末端部分は、約１００～約１３０以上のアミノ酸の可変領域を含み、各鎖の各カルボキシ末端部分は定常領域を含む（Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ（ｅｄ．）（１９９５）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ．：Ｋｕｂｙ（１９９７）Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照されたい）。本明細書に記載の抗体が結合することができる特異的な分子抗原としては、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４及びそれらのエピトープが挙げられる。

【００４８】

「モノクローナル抗体」といった用語は、抗原の特定のエピトープと免疫反応可能な１種の抗原結合部位を含有する抗体分子の集団を指すが、その一方で「ポリクローナル抗体」といった用語は、特定の抗原と相互作用可能な複数種の抗原結合部位を含有する抗体分子の集団を指す。モノクローナル抗体は、これが免疫反応する特定の抗原の単一結合親和性を典型的には示す。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、例えばハイブリドーマ法（例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ．，Ｎａｔｕｒｅ

，２５６：４９５－９７（１９７５）；Ｈｏｎｇｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ，１４（３）：２５３－２６０（１９９５）、Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２ｎｄ ｅｄ．１９８８）；Ｈａｍｍｅｒｌｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，ｉｎ：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ５６３－６８１（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８１））、組換えＤＮＡ法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）、ファージディスプレイ技術（例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏ／．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）；Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍａｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍａｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）；Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）；及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）を参照されたい）並びにヒト免疫グロブリン遺伝子座又はヒト免疫グロブリン配列をコードする遺伝子の一部又は全てを有する動物でのヒト又はヒト様抗体を産生するための技術（例えば、国際公開１９９８／２４８９３号；同１９９６／３４０９６号；同１９９６／３３７３５号；同１９９１／１０７４１号；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：２５５１（１９９３）；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６２：２５５－２５８（１９９３）；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｙｅａｒ ｉｎ ｌｍｍｕｎｏｌ．７：３３（１９９３）；米国特許第５，５４５，８０７号；同５，５４５，８０６号；同５，５６９，８２５号；同５，６２５，１２６号；同５，６３３，４２５号及び同５，６６１，０１６号；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：７７９－７８３（１９９２）；Ｌｏｎ ｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－８５９（１９９４）；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８１２－８１３（１９９４）；Ｆｉｓｈｗｉｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：８４５－８５１（１９９６）；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：８２６（１９９６）；及びＬｏｎｂｅｒｇ ａｎｄ Ｈｕｓｚａｒ，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３（１９９５）を参照されたい）を含む、種々の技術によって作製されることができる。

【００４９】

本明細書のモノクローナル抗体はまた、重鎖及び／若しくは軽鎖の一部分が特定種に由来する、又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体の対応する配列に同一又は相同であるが、一方で、１つ以上の鎖の残部は、これらが所望の生物学的活性を呈する限りは、別の種に由来する、又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体及びかかる抗体の断片の対応する配列に同一又は相同である「キメラ」抗体（免疫グロブリン）を含む（米国特許第４，８１６，５６７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，ｐｐ．６８５１－６８５５（１９８４））。「１つ以上のヒト化抗体」は、本明細書に記載のキメラ抗体のサブセットと見なされ得る。

【００５０】

抗体又はその機能断片に関連して使用される場合（例えば、「１つ以上のヒト化抗体」）、「ヒト」といった用語は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に対応するヒト可変領域又はその一部分を有する抗体又は機能断片を指す。かかるヒト生殖系列免疫グロブリン配列は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２に記載されている。本明細書の観点では、ヒト抗体は本明細書に記載のＰＤ－Ｌ１又はそのバリアントに

結合する抗体を含み得る。

【００５１】

ある特定の例では、ヒト抗体は、ヒトで産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体、及び／又は本明細書に開示されるヒト抗体を作製するための技術のうちのいずれかを使用して作製された抗体である。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリを含む、当該技術分野で公知である種々の技術を使用して産生され得る。Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１（１９９１）；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍａｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１（１９９１）。Ｃｏｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，ｐ．７７（１９８５）；Ｂｏｅｍｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７（１）：８６－９５（１９９１）に記載の方法は、ヒトモノクローナル抗体の調製にも利用可能である。ｖａｎ Ｄｉｊｋ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２：３６８－７４（２００１）も参照されたい。ヒト抗体は、抗原性変化に応答してかかる抗体を産生するように修飾されているが、それらの内在遺伝子座は無効化されているトランスジェニック動物（例えば、免疫化ゼノマウス）に抗原を投与することで調製され得る（例えば、ゼノマウス技術に関する米国特許第６，０７５，１８１号及び同６，１５０，５８４号を参照されたい）。ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術を介して産生されたヒト抗体に関する、例えばＬｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０３：３５５７－３５６２（２００６）も参照されたい。

【００５２】

「ヒト化抗体」は、ヒト細胞によって作製される抗体に非常に酷似するように変性された可変領域又は可変領域と定常領域を有する非ヒト細胞によって作製された抗体を指す。例えば、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列で見出されたアミノ酸を組み込むために非ヒト抗体アミノ酸配列を変性することによる。本発明のヒト化抗体は、例えばＣＤＲにヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされていないアミノ酸残基を含むことができる（例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的変異原性によって、又はインビボでの体細胞突然変異によって導入される突然変異）。ヒト化抗体は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖系列に由来するＣＤＲ配列がヒトフレームワーク配列上に移植された抗体もまた含むことができる。

【００５３】

非ヒト（例えば、マウス）抗体のヒト化型は、非ヒト免疫グロブリン由来の最小配列を有する抗体である。一実施形態では、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域の残基が、所望の特異性、親和性及び／又は能力を有するマウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長目などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域の残基に置換されるヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク（「ＦＲ」）残基は、対応する非ヒト残基で置換される。さらには、ヒト化抗体は、レシピエント抗体又はドナー抗体では見出されない残基を含み得る。これらの修飾は、結合親和性などの抗体性能をさらに向上させるために行われ得る。一般には、ヒト化抗体は、超可変ループのうちの全て、又は実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリン配列の超可変ループに対応している少なくとも１つの、典型的には２つの可変ドメインのうちの実質的に全てを含み、ＦＲ領域は、結合親和性、異性化、免疫原性などの抗体性能を改善する１つ以上の個々のＦＲ残基置換を含むことかできるものの、ＦＲ領域の全て又は実質的に全ては、ヒト免疫グロブリン配列のＦＲ領域である。これらのＦＲ中のアミノ酸置換の数は、典型的にはＨ鎖では６以下であり、Ｌ鎖では３以下である。ヒト化抗体は、必要に応じてヒト免疫グロブリンであり得る免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部分もまた含み得る。例示的な方法及びヒト化抗体としては、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）；及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６（１９９２）；Ｖａｓｗａｎｉ ａｎｄ Ｈａｍｉｌ

ｔｏｎ，Ａｎｎ．Ａｌｌｅｒｇｙ．Ａｓｔｈｍａ＆Ｉｍｍｕｎｏｌ．１：１０５－１１５（１９９８）；Ｈａｒｒｉｓ，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ ２３：１０３５－１０３８（１９９５）；Ｂｕｒｌｅ ａｎｄ Ｇｒｏｓｓ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．５：４２８－４３３（１９９４）；並びに米国特許第６，９８２，３２１号及び同７，０８７，４０９号に記載のものが挙げられる。

【００５４】

抗体に関連して使用される場合、「機能断片」といった用語は、断片が由来する抗体としての結合活性の一部分又はその全てを保持する重鎖又は軽鎖ポリペプチドを含む抗体の一部を指す。かかる機能断片としては、例えばＦｄ、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）、Ｆ（ａｂ）$_2$、Ｆ（ａｂ’）$_2$、一本鎖Ｆｖ（ＳｃＦｖ）、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ及びミニボディが挙げられ得る。他の機能断片としては、例えばかかる機能断片が結合活性を保持する限りは、重鎖若しくは軽鎖ポリペプチド、可変領域ポリペプチド又はＣＤＲポリペプチド若しくはその部分が挙げられる。例えば、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８９）；Ｍｙｅｒｓ（ｅｄ．），Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ａ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒ，Ｉｎｃ．；Ｈｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃｓ，２２：１８９－２２４（１９９３）；Ｐｈｉｃｋｔｈｕｎ ａｎｄ Ｓｋｅｒｒａ，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．，１７８：４９７－５１５（１９８９）及びＤａｙ，Ｅ．Ｄ．，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ－Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ（１９９０）．Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，１９９５に記載されているかかる抗体結合断片が見出され得る。

【００５５】

抗体に関連して使用される場合、「重鎖」といった用語は、約５０～７０ｋＤａのポリペプチド鎖を指し、アミノ末端部分は約１２０～約１３０以上のアミノ酸の可変領域を含み、定常領域を含むカルボキシ末端部分を含む。定常領域は、重鎖定常領域のアミノ酸配列に基づき、アルファ（α）、デルタ（δ）、イプシロン（ε）、ガンマ（γ）及びミュー（μ）と称される５つの異なる型のうちの１つであり得る。異なる重鎖はサイズが異なっている。すなわち、α、δ及びγはおよそ４５０個のアミノ酸を含有するが、μ及びεはおよそ５５０個のアミノ酸を含有する。軽鎖と組み合わせられた場合、これらの重鎖の異なる型によって、５つの周知のクラスの抗体であるＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ及びＩｇＭ（ＩｇＧの４つのサブクラスであるＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４）がそれぞれ発生する。重鎖はヒト重鎖であり得る。

【００５６】

抗体に関連して使用される場合、「軽鎖」といった用語は、約２５ｋＤａのポリペプチド鎖を指し、アミノ末端部分は約１００～約１１０以上のアミノ酸の可変領域を含み、定常領域を含むカルボキシ末端部分を含む。軽鎖のおよその長さは２１１～２１７アミノ酸である。定常ドメインのアミノ酸配列に基づき、ラムダ（λ）のカッパ（κ）と称される２つの異なる型が存在する。軽鎖アミノ酸配列は当該技術分野で周知である。軽鎖はヒト軽鎖であり得る。

【００５７】

「可変ドメイン」又は「可変領域」といった用語は、軽鎖又は重鎖のアミノ末端に一般には配置されており、重鎖では約１２０～約１３０個のアミノ酸長を有し、軽鎖では約１００～約１１０個のアミノ酸長を有する抗体の軽鎖又は重鎖の一部分を指すが、これらはその特定の抗原にとっての各特定の抗体の結合及び特異性で使用される。可変ドメインは、異なる抗体間の配列では広範囲にわたり異なり得る。配列の可変性はＣＤＲに集中しているが、可変ドメインの可変性が小さい部分はフレームワーク領域（ＦＲ）と称される。

軽鎖及び重鎖のＣＤＲは、主に抗体と抗原との相互作用を担う。本明細書に使用されるアミノ酸位置のナンバリングは、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　ｉｎｔｅｒｅｓｔ．（Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．）５ｔｈ　Ｅｄ．にあるようなＥＵインデックスによる。可変領域はヒト可変領域であり得る。

【００５８】

ＣＤＲは、免疫グロブリン（Ｉｇ又は抗体）ＶＨ　β－シートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域（Ｈ１、Ｈ２若しくはＨ３）のうちの１つ、又は抗体ＶＬ　β－シートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域（Ｌ１、Ｌ２若しくはＬ３）を指す。したがって、ＣＤＲはフレームワーク領域配列内に分散されている可変領域配列である。ＣＤＲ領域は当業者に周知であり、例えば抗体可変（Ｖ）ドメイン内で最も超可変性が高い領域としてＫａｂａｔにより定義されている（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６（１９７７）；Ｋａｂａｔ，Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５（１９７８））。ＣＤＲ領域配列はまた、保存されているβ－シートフレームワークの一部ではないこれらの残基としてＣｈｏｔｈｉａにより構造的に定義されており、したがって異なる立体構造に適合可能である（Ｃｈｏｔｈｉａ　ａｎｄ　Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））。どちらの用語も当該技術分野にて認知されている。カノニカルな抗体可変ドメイン内のＣＤＲの位置は、多数の構造を比較することで決定されている（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３：９２７－９４８（１９９７）；Ｍｏｒｅａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　２０：２６７－２７９（２０００））。超可変領域内の残基の数は、様々な抗体で異なっているため、カノニカルな位置に対するさらなる残基は、標準的な可変ドメインのナンバリングスキームにおける残基番号の隣に、慣習的にはａ、ｂ、ｃなどでナンバリングされる（上記Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７））。かかる命名法は、同様に当業者に周知である。

【００５９】

例えば、ＣＤＲは、Ｋａｂａｔ（超可変）、Ｃｈｏｔｈｉａ（構造的）又はＭａｃＣａｌｌｕｍ（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６））の命名のいずれかに従い、以下の表１に規定のように定義される：

【００６０】

【表１】

表１　ＣＤＲの定義

	Ｋａｂａｔ[1]	Ｃｈｏｔｈｉａ[2]	ＭａｃＣａｌｌｕｍ[3]	ループ位置
V_H ＣＤＲ１	３１－３５	２６－３２	３０－３５	Ｂ鎖とＣ鎖の連結
V_H ＣＤＲ２	５０－６５	５３－５５	４７－５８	Ｃ’鎖とＣ’’鎖の連結
V_H ＣＤＲ３	９５－１０２	９６－１０１	９３－１０１	Ｆ鎖とＧ鎖の連結
V_L ＣＤＲ１	２４－３４	２６－３２	３０－３６	Ｂ鎖とＣ鎖の連結
V_L ＣＤＲ２	５０－５６	５０－５２	４６－５５	Ｃ’鎖とＣ’’鎖の連結
V_L ＣＤＲ３	８９－９７	９１－９６	８９－９６	Ｆ鎖とＧ鎖の連結

[1]残基のナンバリングは、上記Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．の命名法に従う。
[2]残基のナンバリングは、上記Ｃｈｏｔｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．の命名法に従う。

【００６１】

「がん」といった用語は、未制御の細胞成長を特徴とする哺乳動物のいずれかの生理学的状態を指す。本明細書に記載のがんは、固形腫瘍及び血液（ｈｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａｌ）（血液（ｂｌｏｏｄ））がんを含む。「血液がん」は任意の血行性がんを指し、例えば骨髄腫、リンパ腫及び白血病を含む。「固形腫瘍」又は「腫瘍」は、病変、並びに悪性か良性かにかかわらず腫瘍性の細胞成長及び増殖、並びに異常な組織成長で生じる全ての

全がん性細胞及びがん性細胞及び組織を指す。本明細書に使用される場合、「腫瘍性」は、悪性か良性かにかかわらず、異常な組織成長で生じる調節不全又は未制御であるいずれかの型の細胞成長を指す。

【００６２】

「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」又は「治療」といった用語は、低減など、任意の客観的又は主観的パラメータを含む、疾患、病態又は病状の進行、重症度及び／又は持続期間の成功又は寛解；軽快；症状の減少又は損傷、病態若しくは病状を患者にとってさらに許容されるものとすること；変性又は変性率の遅延；変性の最終点をあまり衰弱させないものとすること；又は患者の身体的若しくは精神的健康の改善のうち、任意の徴候を指す。

【００６３】

「高める」といった用語は、投与又は接触前のタンパク質又は細胞と比較すると、本明細書に記載の組合せの投与又は接触後のタンパク質又は細胞の機能又は活性における増大又は改善を指す。

【００６４】

「投与する」といった用語は、経口投与、粘膜投与、局所投与、坐薬投与、静脈内投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、くも膜下腔内投与、鼻腔内投与又は皮下投与などの経路により本明細書に記載の組合せ又は組成物を対象に送達させる行為を指す。非経口投与としては、静脈内投与、筋肉内投与、細動脈内投与、皮内投与、皮下投与、腹腔内投与、脳室内投与及び頭蓋内投与が挙げられる。投与は、疾患、障害若しくは病状又はその症状の発病後に一般には行われるが、ある特定の例では、疾患、障害若しくは病状又はその症状の発病前に行われ得る（例えば、かかる疾患、障害若しくは病状の傾向がある患者への投与）。

【００６５】

「同時投与」といった用語は、２つ以上の薬剤の投与を指す（例えば、本明細書の組合せ及び本明細書に記載の抗がん剤などの別の活性剤）。同時投与のタイミングは、投与される組合せ及び組成物の一部に依存しており、同時での投与、又は例えば、化学療法、ホルモン療法、放射線療法又は免疫療法などのがん治療といった１つ以上のさらなる治療の投与直前若しくは投与直後を含み得る。本発明の化合物は単独で投与することができ、又は患者に同時投与することができる。同時投与は、個別に、又は組み合わせて（２つ以上の化合物又は薬剤）、化合物を同時に、又は順次投与することを含むことを意味する。したがって、調製はまた、所望の場合には他の活性物質と組み合わせられ得る（例えば、代謝分解を減少するため）。本明細書に記載の化合物は、がんを治療するという点で有用であると知られている他の活性剤と互いに組み合わせて使用され得る。

【００６６】

「抗がん剤」といった用語は、平易で通常の意味に従って使用され、抗腫瘍特性又は細胞の成長若しくは増殖を阻害する能力を有する組成物を指す。いくつかの実施形態では、抗がん剤は化学療法剤である。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、がんを治療する方法で有用性を有すると本明細書で明らかにされている薬剤である。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、ＦＤＡ又はＵＳＡ以外の国の同様の規制当局によって承認されたがんを治療するための薬剤である。

【００６７】

「化学療法剤」又は「化学療法薬」といった用語は、平易で通常の意味に従って使用され、抗腫瘍特性又は細胞の成長若しくは増殖を阻害する能力を有する化学組成物又は化合物を指す。「化学療法」は、本明細書に記載の化学療法剤又は抗がん剤の投与を含む治療又はレジメンを指す。

【００６８】

「ハロ」、「ハロゲン」及び「ハロゲン化物」といった用語は、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ及び－Ｉを指す。

【００６９】

「アルキル」といった用語は、特段明記しない限り、不飽和基を有さない直鎖（例えば、非分岐）若しくは分岐炭素鎖（又は炭素）又はその組合せを単独で、又は別の置換基の一部として指すが、これは一価、二価及び多価の基を含み得る。本明細書に定義されるアルキルは、炭素原子の数（例えば、Ｃ１－Ｃ１０は、１～１０個の炭素を意味する）で示され得る本明細書のアルキルは、Ｃ１－Ｃ１０、Ｃ１－Ｃ８、Ｃ１－Ｃ６及びＣ１－Ｃ４の長さを含む。「ペルフルオロアルキル」は、アルキル鎖の水素の全てがフルオロで置換されているアルキルを指す。

【００７０】

「アルコキシ」といった用語は、酸素リンカー（－Ｏ－）を介して分子の残り部分に結合されるアルキル基（例えば、Ｃ１－Ｃ１０、Ｃ１－Ｃ８、Ｃ１－Ｃ６及びＣ１－Ｃ４）を指す。例示的なアルコキシ基は、式－ＯＲであって、式中、Ｒは分岐アルキル又は直鎖アルキルである式を有する基を含む。「ペルフルオロアルコキシル」部分は、アルキル鎖の水素の全てがフルオロで置換されているアルコキシを指す。

【００７１】

「アミノアルキル」といった用語は、１つ以上の水素原子がアミノ基で置換されているアルキル基（例えば、Ｃ１－Ｃ１０、Ｃ１－Ｃ８、Ｃ１－Ｃ６及びＣ１－Ｃ４）を指す。

【００７２】

「アルキルアミノ」といった用語は、窒素リンカー（－ＮＲ－）を介して分子の残り部分に結合されるアルキル基（例えば、Ｃ１－Ｃ１０、Ｃ１－Ｃ８、Ｃ１－Ｃ６及びＣ１－Ｃ４）を指す。例示的なアルキルアミノ基としては、Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－エチルアミノ、Ｎ－イソプロピルアミノなどが挙げられる。

【００７３】

「アシル」といった用語は、式－Ｃ（Ｏ）Ｒであって、式中、Ｒは置換又は非置換アルキル、ハロアルキル又はアミノ基である式を有する部分を指す。「アシルアミノ」といった用語は、結合したアミノ基を有するアシル部分を指し、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノなどを含む。

【００７４】

「アルキルチオ」といった用語は、硫黄リンカー（－Ｓ－）を介して分子の残り部分に結合されるアルキル基（例えば、Ｃ１－Ｃ１０、Ｃ１－Ｃ８、Ｃ１－Ｃ６及びＣ１－Ｃ４）を指す。例示的なアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどが挙げられる。

【００７５】

「複素環」又は「複素環の」といった用語は、飽和又は不飽和状態であり、かつ１つ以上のヘテロ原子（例えば、Ｎ、Ｏ又はＳ）を含有する３～１５員の安定した単環式基を指す。例示的な複素環としては、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、オキセタニル、アゼチジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

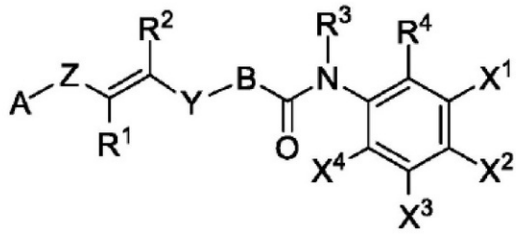
１．組成物

【００７６】

例えばがんを含む種々の疾患、障害及びそれらの症状を治療するために有用である組合せ（例えば、併用治療及び組成物）が本明細書に提供される。本明細書に記載の組合せは、ＨＤＡＣ阻害剤並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤、並びにさらにはＣＴＬＡ－４阻害剤を含む。非限定的な一例では、式ＩのベンズアミドＨＤＡＣ阻害剤が提供され、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤及びＣＴＬＡ－４阻害剤の例が本明細書に記載される。一態様では、治療有効量のＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤と、ＣＴＬＡ－４阻害剤と、治療有効量の式Ｉ：

【００７７】

【化６】



I

の化合物であって、

式中、

Ａは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、

Ｂは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、

Ｙは、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、

Ｚは、結合又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、

Ｒ^{3}は、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、

Ｒ^{4}は、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、

Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りは、独立して、水素であり、

ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物と、を含む、組合せである。

【００７８】

ある特定の例では、Ａは、フェニル基又はハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基、フェニル基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基である。Ａは、－Ｎ－、－Ｓ－又は－

Ｏ－部分を含有する複素環基（例えば、５～１０員の複素環基）であり得る。ある特定の例では、Ａは、例えば、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イムダゾリル（ｉｍｄａｚｏｌｙｌ）、ピラゾリジニル、ピラゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピペリジニル、ジアジニル、テトラゾリル、トリアジニル、テトラジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、アゾカニル又はアゾチニルといった１個、２個、３個、４個以上の窒素ヘテロ原子を有する５～１０員のＮ－複素環部分である。Ａは、飽和又は不飽和の５～１０員Ｎ－複素環部分であり得る。ある特定の例では、Ａは、例えばピリジンなどの６員のＮ－複素環部分である。

【００７９】

ある特定の実施形態では、Ｂはフェニルである。Ｂは、例えば、ハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－NO_2、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ又はC_1－C_4アルキルなどの小部分で必要に応じて置換されたフェニルであり得る。いくつかの実施形態では、Ｂはハロゲンで置換されたフェニルである。他の実施形態では、Ｂは電子供与基（ｅｌｅｃｔｒｏｎ　ｄｏｎａｔｉｎｇ　ｇｒｏｕｐ、ＥＤＧ）で置換される。さらに他の実施形態では、Ｂは電子吸引基（ｅｌｅｃｔｒｏｎ　ｗｉｔｈｄｒａｗｉｎｇ　ｇｒｏｕｐ、ＥＷＧ）で置換されたフェニルである。さらに別の実施形態では、ＢはC_1－C_4アルキルで置換されたフェニルである。Ｂは、メチル置換フェニル、エチル置換フェニル又はプロピル置換フェニルであり得る。Ｂは、メトキシ置換フェニル、エトキシ置換フェニル又はプロポキシ置換フェニルであり得る。

【００８０】

ある特定の例では、Ｙは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－CH_2－である。ある特定の実施形態では、Ｚは結合である。Ｚは、メチレン部分、エチレン部分又はプロピレン部分であり得る。いくつかの実施形態では、Ｚは－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－SO_2－である。

【００８１】

R^1及びR^2は、ある特定の例では両方とも水素である。R^1及びR^2は、両方ともC_1－C_4アルキルであり得る。例えば、R^1及びR^2は両方ともメチル、エチル又はプロピルであり得る。ある特定の例では、R^1及びR^2の一方が水素の場合には、他方はC_1－C_4アルキル（例えば、メチル）である。R^3は水素であり得る。他の実施形態では、R^3はC_1－C_4アルキル（例えば、メチル又はエチル）である。

【００８２】

R^4は－NH_2であり得る。ある特定の例では、R^4は－NH_2であり、この場合X^1、X^2、X^3又はX^4のうちの１つはハロゲンである。R^4が－NH_2の場合、X^2又はX^3はハロゲンであり得る。一実施形態では、R^4は－NH_2であり、X^2はハロゲンである。かかる例では、X^2は－Ｆであり得る。

【００８３】

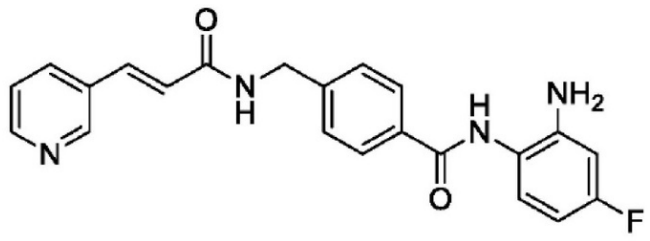
別の実施形態では、R^1、R^2及びR^3は水素であり、この場合、Ｚは結合であり、R^4は－NH_2であり、Ｙは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－CH_2－である。かかる実施形態では、Ａは上記複素環部分であり得、Ｂはフェニルであり得る。X^1、X^2、X^3又はX^4は、ハロゲン（例えば、－Ｆ）又は－NH_2であり得る。

【００８４】

式Ｉの化合物は、その両方があらゆる目的のために本明細書の一部を構成するものとしてそれらの内容全体を援用する米国特許第７，２４４，７５１号及び７，５５０，４９０号に実質的に記載される化合物であり得る。一実施形態では、式Ｉの化合物は、Ｎ－（２－アミノ－４－フルオロフェニル）－４－［［［（２Ｅ）－１－オキソ－３－（３－ピリジニル）－２－プロペン－１－イル］アミノ］メチル］ベンゾアミドである。別の実施形態では、式Ｉの化合物は以下に記載の式Ｉａ

【００８５】

【化７】



Ia

を有する。

【００８６】

本明細書に記載の式Ｉの化合物は、その薬学的に許容され得る塩、薬学的に許容され得る立体異性体、プロドラッグ、エナンチオマー、ジアステレオマー、水和物、共結晶及び多形を含む。

【００８７】

ある特定の例では、組合せは、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ又は約２００ｍｇよりも多い量で存在する式Ｉ（例えば、Ｉａ）の化合物を含む。組合せは、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ又は約１０ｍｇよりも多い量で存在する式Ｉの化合物を含み得る。ある特定の例では、式Ｉの化合物は、約５ｍｇ超又は約１０ｍｇよりも多い量で存在する。組合せは、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約２５ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約５ｍｇ～約２５ｍｇ、約５ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約２５ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ又は約１００ｍｇ～約２００ｍｇよりも多い量で存在する式Ｉの化合物を含み得る。

【００８８】

組合せは、少なくとも約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ又は約２００ｍｇの量で存在する化合物を含み得る。組合せは、少なくとも約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ又は約１０ｍｇの量で存在する式Ｉの化合物を含み得る。ある特定の例では、式Ｉの化合物は、少なくとも約５ｍｇ又は少なくとも約１０ｍｇの量で存在する。組合せは、少なくとも約１ｍｇ～約１０ｍｇ、少なくとも約１ｍｇ～約２５ｍｇ、少なくとも約１ｍｇ～約５０ｍｇ、少なくとも約５ｍｇ～約１０ｍｇ、少なくとも約５ｍｇ～約２５ｍｇ、少なくとも約５ｍｇ～約５０ｍｇ、少なくとも約１０ｍｇ～約２５ｍｇ、少なくとも約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、少なくとも約５０ｍｇ～約１００ｍｇ又は少なくとも約１００ｍｇ～約２００ｍｇの量で存在する式Ｉの化合物を含み得る。

【００８９】

組合せは、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ又は約２００ｍｇの量で存在する化合物を含み得る。組合せは、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ又は約１０ｍｇの量で存在する式Ｉの化合物を含み得る

。ある特定の例では、式Ｉの化合物は、約５ｍｇ又は約１０ｍｇの量で存在する。組合せは、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約２５ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約５ｍｇ～約２５ｍｇ、約５ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約２５ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ又は約１００ｍｇ～約２００ｍｇの量で存在する式Ｉの化合物を含み得る。

【００９０】

式Ｉの化合物は、患者の体重に対し、本明細書に記載の組合せで存在し得る（例えば、ｍｇ／ｋｇ）。いくつかの例では、式Ｉの化合物は、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇに相当する量で存在する。他の例では、式Ｉの化合物は、約１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇに相当する量で存在する。

【００９１】

ＰＤ－Ｌ１阻害剤

本明細書に記載の組合せで有用なＰＤ－Ｌ１阻害剤は、ＰＤ－１へのＰＤ－Ｌ１の結合、ＰＤ－Ｌ１の活性又は発現を阻害、遮断、抑制又はこれに干渉可能ないずれかの分子を含む。特に、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、小分子化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの機能断片若しくはバリアントであり得る。一例では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は小分子化合物（例えば、約１０００Ｄａ未満の分子量を有する化合物）である。一実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＣＡ－１７０（ＡＵＰＭ－１７０；Ｃｕｒｉｓ　Ｉｎｃ．）である。他の例では、本明細書に記載の組合せで有用なＰＤ－Ｌ１阻害剤は、核酸及びポリペプチドを含む。ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、本明細書の一部を構成するものとしてその内容全体をあらゆる目的のために援用する、米国特許出願公開第２０１４／０２９４８９８号に例示されるものなどのポリペプチド（例えば、大環状ポリペプチド）であり得る。一例では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、ＳｃＦｖ又はそれらの機能断片である。別の例では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＰＤ－Ｌ１阻害抗体である。ＰＤ－Ｌ１阻害抗体は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であり得る。ある特定の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はモノクローナル抗体である。

【００９２】

ＰＤ－Ｌ１抗体は、例えばヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体又はキメラヒト抗体などの本明細書に例示されるものを含むがこれらに限定されない、全ての既知の型の抗体及びそれらの機能断片を含む。

【００９３】

一実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はヒト抗体である。別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はマウス抗体である。さらに別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はキメラ抗体である。さらに別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はヒト抗体である。さらに別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はキメラヒト化抗体である。ＰＤ－Ｌ１阻害抗体は

ヒト抗体又はヒト化抗体であり得る。ＰＤ－Ｌ１阻害抗体は、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＳＴＩ－Ａ１０１０、ＳＴＩ－Ａ１０１１、ＳＴＩ－Ａ１０１２、ＳＴＩ－Ａ１０１３、ＳＴＩ－Ａ１０１４又はＳＴＩ－Ａ１０１５であり得る。いくつかの実施形態では、２つ以上のＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載の式Ｉの化合物と組み合わせて投与される。

【００９４】

ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はデュルバルマブであり得る。デュルバルマブは、免疫チェックポイント阻害活性及び抗腫瘍性活性を潜在的に有する、ＰＤ－Ｌ１に対するＦｃ最適化モノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、デュルバルマブはＰＤ－Ｌ１に結合し、これによって、活性化されたＴ細胞上で発現され得る、ＰＤ－Ｌ１の受容体であるＰＤ－１への結合及びその活性化を遮断する。これによって、Ｔ細胞の不活化を逆転させて免疫系を活性化し、ＰＤ－Ｌ１発現腫瘍細胞に対する細胞傷害性Ｔリンパ球（ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ　Ｔ－ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ、ＣＴＬ）応答を発揮することができる。デュルバルマブのＦｃ領域は、抗体依存性細胞傷害作用（ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ、ＡＤＣＣ）又は補体依存性細胞傷害作用（ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ、ＣＤＣ）のいずれかを誘導しないように修飾される。

【００９５】

ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はアベルマブであり得る。アベルマブは、免疫チェックポイント阻害活性及び抗腫瘍性活性を潜在的に有する、ＰＤ－Ｌ１に対するヒト免疫グロブリンＧ１（ＩｇＧ１）モノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、アベルマブはＰＤ－Ｌ１に結合し、ＰＤ－Ｌ１とその受容体であるＰＤ－１との相互作用を妨げる。これは、ＰＤ－１及びその下流のシグナル伝達経路の活性化を阻害する。これは、ＰＤ－Ｌ１過剰発現腫瘍細胞を標的とする細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）の活性化を通じて免疫機能を回復させることができる。アベルマブは、ＰＤ－Ｌ１発現腫瘍細胞に対して抗体依存性細胞傷害作用（ＡＤＣＣ）応答を誘導させると考えられる。

【００９６】

ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はアテゾリズマブであり得る。アテゾリズマブは、免疫チェックポイント阻害活性及び抗腫瘍性活性を潜在的に有する、タンパク質リガンドＰＤ－Ｌ１に対するＦｃ最適化ヒトモノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、アテゾリズマブはＰＤ－Ｌ１に結合し、新生物に対するＴ細胞介在性免疫応答を高め、かつＴ細胞不活化を逆転させ得る、活性化されたＴ細胞上で発現されるＰＤ－Ｌ１の受容体であるＰＤ－１への結合及びその活性化を遮断する。加えて、ＰＤ－Ｌ１に結合することで、アテゾリズマブはまた、Ｔ細胞介在性免疫応答をさらに高めることができる、活性化されたＴ細胞上で発現されるＢ７．１へのＰＤ－Ｌ１の結合を妨げると考えられる。アテゾリズマブのＦｃ領域は、抗体依存性細胞傷害作用（ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ、ＡＤＣＣ）又は補体依存性細胞傷害作用（ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ、ＣＤＣ）のいずれかを誘導しないように修飾される。

【００９７】

ＰＤ－Ｌ１阻害抗体はＢＭＳ－９３６５５９であり得る。ＢＭＳ－９３６５５９は、免疫チェックポイント阻害活性を潜在的に有する、ＰＤ－Ｌ１に対する完全ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、ＢＭＳ－９３６５５９はＰＤ－Ｌ１に結合し、ＰＤ－１とＣＤ８０との両方への結合を阻害する。

【００９８】

ＰＤ－Ｌ１阻害抗体は、ＳＴＩ－Ａ１０１０、ＳＴＩ－Ａ１０１１、ＳＴＩ－Ａ１０１２、ＳＴＩ－Ａ１０１３、ＳＴＩ－Ａ１０１４又はＳＴＩ－Ａ１０１５であり得る。ＳＴＩ－Ａ１０１０、ＳＴＩ－Ａ１０１１、ＳＴＩ－Ａ１０１２、ＳＴＩ－Ａ１０１３、ＳＴＩ－Ａ１０１４及びＳＴＩ－Ａ１０１５（Ｓｏｒｒｅｎｔｏ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）は、それぞれＰＤ－Ｌ１に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。

【００９９】
ＰＤ－１阻害剤
本明細書に記載の組合せで有用なＰＤ－１阻害剤は、ＰＤ－１の活性又は発現を阻害、遮断、抑制又はこれに干渉可能ないずれかの分子を含む。特に、ＰＤ－１阻害剤は、小分子化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの機能断片若しくはバリアントであり得る。一例では、ＰＤ－１阻害剤は小分子化合物（例えば、約１０００Ｄａ未満の分子量を有する化合物）である。他の例では、本明細書に記載の組合せで有用なＰＤ－１阻害剤は、核酸及びポリペプチドを含む。ＰＤ－１阻害剤は、本明細書の一部を構成するものとしてその内容全体をあらゆる目的のために援用する、米国特許出願公開第２０１４／０２９４８９８号に例示されるものなどのポリペプチド（例えば、大環状ポリペプチド）であり得る。一例では、ＰＤ－１阻害剤は抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、ＳｃＦｖ又はそれらの機能断片である。一例では、ＰＤ－１阻害剤はＡＭＰ－２２４（ＧＳＫ）である。
【０１００】
ＡＭＰ－２２４は、ＰＤ－１リガンドプログラム細胞死リガンド２（ＰＤ－Ｌ２）の細胞外ドメイン及びヒトＩｇＧのＦｃ領域を含む組換え融合タンパク質である。ある特定のがんは、部分的に、かついかなる特定の理論にも束縛されるものではないがＰＤ－１とＢ７－Ｈ１との間の相互作用によって免疫系を回避及び抑制することができる。ＡＭＰ－２２４は、この相互作用を遮断すると考えられており、したがって免疫抑制を克服すると考えられる。
【０１０１】
別の例では、ＰＤ－１阻害剤はＰＤ－１抗体である。ＰＤ－１阻害抗体は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であり得る。ある特定の実施形態では、ＰＤ－１阻害抗体はモノクローナル抗体である。
【０１０２】
ＰＤ－１抗体は、例えばヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体又はキメラヒト抗体などの本明細書に例示されるものを含むがこれらに限定されない、全ての既知の型の抗体及びそれらの機能断片を含む。
【０１０３】
一実施形態では、ＰＤ－１阻害抗体はヒト抗体である。別の実施形態では、ＰＤ－１阻害抗体はマウス抗体である。さらに別の実施形態では、ＰＤ－１阻害抗体はキメラ抗体である。さらに別の実施形態では、ＰＤ－１阻害抗体はヒト抗体である。さらに別の実施形態では、ＰＤ－１阻害抗体はキメラヒト化抗体である。ＰＤ－１阻害抗体はヒト抗体又はヒト化抗体であり得る。ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、ＲＥＧＮ２８１０、ＰＤＲ　００１又はＭＥＤＩ０６８０であり得る。いくつかの実施形態では、２つ以上のＰＤ－１抗体は、本明細書に記載の式Ｉの化合物と組み合わせて投与される。
【０１０４】
ＰＤ－１抗体はニボルマブであり得る。ニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯとして市販されている）は、免疫強化活性を有する、ＰＤ－１に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、ニボルマブはその同族リガンドによってＰＤ－１に結合してＰＤ－１の活性化を遮断し、腫瘍細胞又は病原体に対するＴ細胞及び細胞介在性免疫応答の活性化を生じさせる。
【０１０５】
ＰＤ－１抗体はペムブロリズマブであり得る。ペムブロリズマブ（ＭＫ－３４７５、ＫＥＹＴＲＵＤＡとして市販される）は、免疫強化活性を潜在的に有する、ヒト細胞表面受容体であるＰＤ－１に対するヒト化モノクローナルＩｇＧ４抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、ペムブロリズマブは、活性化されたＴ細胞の表面上に発現された阻害シグナル伝達受容体であるＰＤ－１に結合し、その同族リガンドによってＰＤ－１への結合及びＰＤ－１の活性化を遮断する。結合及び活性の遮断によって、腫

瘍細胞に対するＴ細胞介在性免疫応答の活性化が生じる。
【０１０６】
ＰＤ－１抗体はピディリズマブであり得る。ピディリズマブ（ＣＴ－０１１）は、免疫調節活性及び抗腫瘍活性を有するヒトＰＤ－１に対するヒト化モノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、ピディリズマブは受容体であるＰＤ－１とそのリガンドとの間の相互作用を遮断し、リンパ球、主にエフェクター／メモリーＴ細胞におけるアポトーシスプロセスの減弱及びＮＫ細胞の抗腫瘍活性の増大を生じさせる。
【０１０７】
ＰＤ－１抗体はＲＥＧＮ２８１０であり得る。ＲＥＧＮ２８１０は、免疫チェックポイント阻害活性及び抗腫瘍活性を潜在的に有する、ＰＤ－１に対するヒトモノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、ＲＥＧＮ２８１０はＰＤ－１に結合し、その同族リガンドへの結合を阻害し、その下流シグナル伝達経路の活性化を妨げる。これは、細胞傷害性Ｔ細胞の活性化を通じて免疫機能を回復することができる。
【０１０８】
ＰＤ－１抗体はＰＤＲ　００１であり得る。ＰＤＲ　００１は、免疫チェックポイント阻害活性及び抗腫瘍活性を有する、ＰＤ－１に対する完全ヒト化モノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、ＰＤＲ　００１は活性化されたＴ細胞上に発現されるＰＤ－１に結合し、その同族リガンドとの相互作用を遮断する。リガンド結合の阻害は、ＰＤ－１介在性シグナル伝達を妨げ、Ｔ細胞の活性化及び腫瘍細胞に対するＴ細胞介在性免疫応答の誘導の両方を生じさせる。
【０１０９】
ＰＤ－１抗体はＭＥＤＩ０６８０（ＡＭＰ－５１４）であり得、これは免疫調節活性及び抗腫瘍活性を潜在的に有する、ＰＤ－１に対するモノクローナル抗体である。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、ＭＥＤＩ０６８０はＰＤ－１及びその下流シグナル伝達経路の活性化を阻害すると考えられる。この阻害により、ＰＤ－１過剰発現腫瘍細胞に対するＴ細胞及び細胞介在性免疫応答の両方の活性化を通じて免疫機能を回復することができる。
【０１１０】
ＣＴＬＡ－４阻害剤
本明細書に記載の組合せで有用なＣＴＬＡ－４阻害剤は、ＣＴＬＡ－４の活性又は発現を阻害、遮断、抑制又はこれに干渉可能ないずれかの分子を含む。特に、ＣＴＬＡ－４阻害剤は、小分子化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの機能断片若しくはバリアントであり得る。一例では、ＣＴＬＡ－４阻害剤は小分子化合物（例えば、約１０００Ｄａ未満の分子量を有する化合物）である。他の例では、本明細書に記載の組合せで有用なＣＴＬＡ－４阻害剤は、核酸及びポリペプチドを含む。ＣＴＬＡ－４阻害剤はポリペプチド（例えば、大環状ポリペプチド）であり得る。一例では、ＣＴＬＡ－４阻害剤は抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、ＳｃＦｖ又はそれらの機能断片である。一例では、ＣＴＬＡ－４阻害剤はイピリムマブである。
【０１１１】
別の例では、ＣＴＬＡ－４阻害剤はＣＴＬＡ－４抗体である。ＣＴＬＡ－４抗体は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であり得る。ある特定の実施形態では、ＣＴＬＡ－４抗体はモノクローナル抗体である。
【０１１２】
ＣＴＬＡ－４抗体は、例えばヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体又はキメラヒト抗体などの本明細書に例示されるものを含むがこれらに限定されない、全ての既知の型の抗体及びそれらの機能断片を含む。
一実施形態では、ＣＴＬＡ－４抗体はヒト抗体である。別の実施形態では、ＣＴＬＡ－

４抗体はマウス抗体である。さらに別の実施形態では、ＣＴＬＡ－４抗体はキメラ抗体である。さらに別の実施形態では、ＣＴＬＡ－４抗体はヒト抗体である。さらに別の実施形態では、ＣＴＬＡ－４抗体はキメラヒト化抗体である。ＣＴＬＡ－４抗体はヒト抗体又はヒト化抗体であり得る。ＣＴＬＡ－４抗体は、本明細書に記載の式Ｉの化合物と組み合わせて投与され得る。

【０１１３】

ＣＤ２７６阻害剤

ＣＤ２７６（Ｂ７－Ｈ３）は比較的新しく発見されたが、免疫チェックポイントファミリーの重要メンバーである。ＣＤ２７６は、活性／炎症性の「免疫学的に活性化した」腫瘍微小環境（ｔｕｍｏｒ　ｍｉｃｒｏ－ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔｓ、ＴＭＥ）の抗原提示細胞で発現され、ＣＤ８$^{+}$細胞傷害性Ｔ細胞を抑制する。ＣＤ２７６発現は、本明細書に記載の式Ｉの化合物の投与で上方制御される。本明細書に記載の組合せで有用なＣＤ２７６阻害剤は、ＣＤ２７６の活性又は発現を阻害、遮断、抑制又はこれに干渉可能ないずれかの分子を含む。特に、ＣＤ２７６阻害剤は、小分子化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの機能断片若しくはバリアントであり得る。一例では、ＣＤ２７６阻害剤は小分子化合物（例えば、約１０００Ｄａ未満の分子量を有する化合物）である。他の例では、本明細書に記載の組合せで有用なＣＤ２７６阻害剤は、核酸及びポリペプチドを含む。ＣＤ２７６阻害剤はポリペプチド（例えば、大環状ポリペプチド）であり得る。一例では、ＣＤ２７６阻害剤は抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、ＳｃＦｖ又はそれらの機能断片である。

【０１１４】

別の例では、ＣＤ２７６阻害剤はＣＤ２７６抗体である。ＣＤ２７６抗体は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であり得る。ある特定の実施形態では、ＣＤ２７６抗体はモノクローナル抗体である。

【０１１５】

ＣＤ２７６抗体は、例えばヒト抗体、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体又はキメラヒト抗体などの本明細書に例示されるものを含むがこれらに限定されない、全ての既知の型の抗体及びそれらの機能断片を含む。

【０１１６】

一実施形態では、ＣＤ２７６抗体はヒト抗体である。別の実施形態では、ＣＤ２７６抗体はマウス抗体である。さらに別の実施形態では、ＣＤ２７６抗体はキメラ抗体である。さらに別の実施形態では、ＣＤ２７６抗体はヒト抗体である。さらに別の実施形態では、ＣＤ２７６抗体はキメラヒト化抗体である。ＣＤ２７６抗体はヒト抗体又はヒト化抗体であり得る。ＣＤ２７６抗体は、本明細書に記載の式Ｉの化合物と組み合わせて、又は本明細書に記載の他の組成物のうちのいずれかと組み合わせて投与され得る。

【０１１７】

ＰＤ－Ｌ１阻害抗体、ＰＤ－１阻害抗体、ＣＴＬＡ－４阻害抗体及び／又はＣＤ２７６阻害抗体（本明細書では「阻害抗体」と称されるもののうちのいずれか１つ）は、任意の抗体アイソタイプのものであり得る。アイソタイプといった用語は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラスを指す。所与の抗体又は機能断片の重鎖は、抗体又は機能断片のクラスであるＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＤ又はＩｇＥを決定する。各クラスは、κ軽鎖又はλ軽鎖のいずれかを有し得る。サブクラスといった用語は、サブクラスを識別する重鎖のアミノ酸配列におけるわずかな差を指す。ヒトにおいては、ＩｇＡの２つのサブクラス（サブクラス　ＩｇＡ１及びＩｇＡ２）があり、ＩｇＧの４つのサブクラス（サブクラス　ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４）がある。かかるクラス及びサブクラスは当業者に周知である。

【０１１８】

有用な阻害抗体は、基質の活性を阻害するのに十分な強度でその基質に結合する（例えば、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４及び／又はＣＤ２７６）。本明細書に使用され

る結合といった用語は、複合体を形成する分子間の相互作用を指す。相互作用は例えば、水素結合、イオン結合、疎水性相互作用及び／又はファンデルワールス相互作用を含む非共有結合であり得る。複合体はまた、共有又は非共有の結合、相互作用又は力によって一緒に保持されている２つ以上の分子の結合を含む。抗体又はその機能断片の結合は、例えば酵素結合免疫吸着測定法又は当業者に周知の多くの方法のうちのいずれか１つを使用して検出され得る。

【０１１９】

阻害抗体又は機能断片上の単一抗原結合部位と標的分子の単一エピトープとの間の全ての非共有結合強度は、エピトープに対する抗体又は機能断片の親和性である。一価の抗原に対する抗体又はその機能断片の解離（k_{-1}）に対する会合（k_1）の比（k_1/k_{-1}）は、親和性の尺度である会合係数Ｋである。Ｋ値は、抗体又は機能断片と抗原との異なる複合体では異なり、k_1とk_{-1}との両方に依存している。本発明の抗体又は機能断片の会合係数Ｋは、本明細書に提供されるいずれかの方法又は当業者に周知の他のいずれかの方法を使用して決定され得る。

【０１２０】

１つの結合部位での親和性は、抗体又は機能断片と抗原との間の相互作用の真の強度を常に反映するわけではない。複数の反復抗原決定因子を含有する複合抗原が、複数の結合部位を含有する抗体と接触する場合、１つの部位でのかかる抗体又は機能断片と抗原との相互作用は、第２の部位での反応確率を上昇させる。多価の抗体と抗原との間のかかる複数の相互作用の強度は、結合活性と呼ばれる。抗体又は機能断片の結合活性は、個々の結合部位の親和性というよりも、結合能のより良い尺度であり得る。例えば、高い結合活性は五量体ＩｇＭ抗体で時に見られるような低い親和性を補うことができる。これは、ＩｇＧよりも低い親和性を有し得るが、その多価性から生じるＩｇＭの高い結合活性によって抗体を抗原に効果的に結合させることができる。

【０１２１】

阻害抗体又はその機能断片の特異性は、１つのみの抗原と反応する個々の抗体又はその機能断片の能力を指す（例えば、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１及びＣＴＬＡ－４の単一エピトープ）。抗原の一次構造、二次構造若しくは三次構造又は抗原の異性型における差を識別することができる場合には、抗体又は機能断片は特異的であると考えることができる。

【０１２２】

阻害抗体は、その必要がある患者の体重に関する尺度としての量で存在し得る。例えば、阻害抗体は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ又は約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇの量で存在し得る。阻害抗体は、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ又は約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇの量で存在し得る。阻害抗体は、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ又は約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの量で存在し得る。阻害抗体は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ又は約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの量で存在し得る。

【０１２３】

さらに他の実施形態では、阻害抗体は、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ又は約５０ｍｇ／ｋｇの量で存在し得る。

阻害抗体は、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ又は約３０ｍｇ／ｋｇの量で存在し得る。阻害抗体は、約３ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ又は約３０ｍｇ／ｋｇの量で存在し得る。

【０１２４】

阻害抗体は、約１ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約４０ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ又は約２００ｍｇの量で組合せ中に存在し得る。阻害抗体は、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１３００ｍｇ、約１４００ｍｇ、約１５００ｍｇ、約１６００ｍｇ、約１７００ｍｇ、約１８００ｍｇ、約１９００ｍｇ又は約２０００ｍｇの量で組合せ中に存在し得る。阻害抗体は、約１０００ｍｇ～約２０００ｍｇの量の組合せで存在し得る。阻害抗体は、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１０ｍｇ～約２０ｍｇ、約２５ｍｇ～約５０ｍｇ、約３０ｍｇ～約６０ｍｇ、約４０ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ、約７５ｍｇ～約１５０ｍｇ、約１００ｍｇ～約２００ｍｇ、約２００ｍｇ～約５００ｍｇ、約５００ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１０００ｍｇ～約１２００ｍｇ、約１０００ｍｇ～約１５００ｍｇ、約１２００ｍｇ～約１５００ｍｇ又は約１５００～約２０００ｍｇの量で組合せ中に存在し得る。

【０１２５】

阻害抗体は、約０．１ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ、約２ｍｇ／ｍＬ、約３ｍｇ／ｍＬ、約４ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ、約６ｍｇ／ｍＬ、約７ｍｇ／ｍＬ、約８ｍｇ／ｍＬ、約９ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ、約２００ｍｇ／ｍＬ、約２５０ｍｇ／ｍＬ、約３００ｍｇ／ｍＬ、約４００ｍｇ／ｍＬ又は約５００ｍｇ／ｍＬの量で組合せ中に存在し得る。一実施形態では、阻害抗体は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬ又は約５０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で組合せで存在する。

【０１２６】

ある特定の例では、阻害抗体の治療有効量は、阻害抗体とともに提供される添付文書に提供される量として決定されている。添付文書といった用語は、ＦＤＡ又はＵＳＡ以外の国の同様の規制当局によって承認された医薬品の市販パッケージに習慣的に含まれ、例えばかかる医薬品の使用に関する用法、用量、投与、禁忌及び／又は警告についての情報を含む、説明書を指す。

【０１２７】

本明細書に記載の式Ｉの化合物は、ＰＤ－Ｌ１及び／又はＰＤ－１阻害剤、並びにＣＴＬＡ－４阻害剤の量と相乗的な量で提供され得る。相乗的といった用語は、本明細書に記載の組合せ（例えば、本明細書に記載の抗がん剤などの別の活性剤との同時投与を含む、式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１及び／若しくはＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤）又は各個々の治療又はレジメンの相加効果よりもさらに効果的である本明細書に記載のものなどのレジメンの組合せを指す。

【０１２８】

本明細書に記載の組合せの相乗効果によって、組合せの成分（例えば、式Ｉの化合物、又はＰＤ－Ｌ１阻害剤、又はＰＤ－１阻害剤、又はＣＴＬＡ－４阻害剤）のうちの１つ以上をより低い用量で使用することが可能となる。相乗効果によって、本明細書に記載の疾患、障害又は病状を有する対象に、投与される治療（例えば、式Ｉの化合物、又はＰＤ－Ｌ１阻害剤、又はＰＤ－１阻害剤、又はＣＴＬＡ－４阻害剤）のうちの少なくとも１つの

投与回数を少なくすることが可能となる。かかる用量の減少及び投与回数の減少によって、治療の有効性を低減させることなく、対象に治療（例えば、式Ｉの化合物、又はＰＤ－Ｌ１阻害剤、又はＰＤ－１阻害剤、又はＣＴＬＡ－４阻害剤）のうちの少なくとも１つの投与に関連する毒性を低減させることができる。本明細書に記載の相乗効果によって、いずれかの使用と関連する有害作用又は望ましくない副作用を回避又は低減させる。

【０１２９】

２．医薬組成物

本明細書に記載の組合せは、患者に、経口投与、粘膜投与（例えば、経鼻、吸入、肺、舌下、膣、頬側若しくは直腸）、非経口投与（例えば、皮下、静脈内、ボーラス投与、筋肉内若しくは動脈内）、局所投与（例えば、点眼薬若しくは他の点眼用製剤）、経皮投与又は経皮的投与を含むがこれらに限定されない、本明細書に記載の患者への経路を介する投与に好適な医薬組成物として提供され得る。

【０１３０】

例示的な剤形としては、錠剤；カプレット；カプセル（例えば、ゼラチン製カプセル）；カシェ剤；トローチ；坐薬；粉末；ゲル；患者への非経口投与に好適な液体剤形；及び患者への非経口投与に好適な液体剤形を提供するために再構成され得る滅菌された固体（例えば、結晶固体又は非晶質固体）が挙げられる。

【０１３１】

本明細書に記載の医薬組成物及び剤形は、典型的には１つ以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、薬学の当業者に周知である。特定の賦形剤が医薬組成物又は剤形への組み込みに好適であるかどうかは、例えば意図された患者への投与経路といった種々の要因に依存している。本明細書に記載の医薬組成物は、特定の製剤中で活性成分が分解し得る速度を減少させることができる安定剤、滑剤、緩衝剤及び崩壊剤などの他の薬剤を含むことができる。

【０１３２】

本明細書に記載の医薬組成物は、ある特定の例では、本明細書に提供される量で、本明細書に記載の組合せ（例えば、本明細書に記載の抗がん剤などの抗がん剤）中の活性剤以外のさらなる活性剤を含み得る。

【０１３３】

一実施形態では、式Ｉの化合物は、錠剤又はカプセルなどの経口剤形で提供される。別の実施形態では、式Ｉの化合物は、非経口投与に好適な液体中に再懸濁され得る粉末（例えば、凍結乾燥粉末）として供給される。

【０１３４】

本明細書に記載のＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤及びＣＴＬＡ－４阻害剤は、患者へのそれらの投与に簡便な形態で、又はこれらを促進させる形態で提供され得る。例えば、阻害剤が本明細書に記載の阻害抗体である場合、阻害剤は非経口投与向けに即時使用できる溶液として製剤化することができる。他の例では、例えば阻害抗体を含む阻害剤は、非経口投与に好適な液体に再懸濁され得る粉末（例えば、凍結乾燥粉末）として製剤化され得る。一実施形態では、組合せは静脈内投与用に製剤化された阻害抗体を含む。さらに別の実施形態では、組合せは、経口剤形（例えば、錠剤又はカプセル）として製剤化された式Ｉの化合物及び静脈内投与用に製剤化された阻害抗体を含む。

【０１３５】

本明細書に記載の組合せは、非制御対応物によって獲得されるもの以上に薬物療法を改善するという目的を有する、放出制御医薬品として提供され得る。放出制御製剤は、薬物の活性を延長し、投薬回数を減少し、かつ対象のコンプライアンスを増大させることができる。加えて、放出制御製剤は、作用開始時間又は薬物の血中レベルなどの他の特性に影響を与えるために使用され得、それによって副（例えば、有害）作用の発生に影響を与え得る。

【０１３６】

３．キット

本明細書に記載の組合せ及び医薬組成物は、キットの一部として提供され得る。かかるキットは例えば、組合せの投与について、患者のコンプライアンスを改善し、又は調製の正確さ若しくは調製の容易さを改善することができる。キットは、化合物が本明細書に記載の製剤中に供給されている場合には、式Ｉの化合物を含む。

【０１３７】

本発明のキットは、同一の又は異なる処方を有する本明細書に記載の組合せを含むことができる。本明細書に記載のキット中の組合せの各成分は、別々の個別の容器で供給され得る。代替的には、又は追加的には、本明細書に記載の組合せの成分は、単一の容器で供給され得る。かかる例では、容器は、例えばＩＶバッグ、アンプル又はシリンジなど、その必要がある患者に投与する準備ができている容器であり得る。一実施形態では、キット中の式Ｉの化合物は、経口投与のために製剤化されている（例えば、錠剤、カプセル又はサシェ）。

【０１３８】

本明細書に記載のキットの内容物は、滅菌形態で提供され得る。キット及びその内容物は、必要がある対象に投与する準備ができている形態で提供され得る。かかる例では、キットの組合せの成分は製剤として供給され、必要に応じて、投与がユーザによる行為をほとんど必要としない、又はさらなる行為を必要としないように投与デバイスで供給される。キットが投与デバイスを含む場合には、かかるデバイスは、シリンジ、ポンプ、バッグ、カップ、吸入器、点眼器、パッチ、クリーム又は注射器などではあるがこれらに限定されない、本明細書に記載の投与経路について当業者に既知であり理解されているデバイスを含む。

【０１３９】

４．方法

本明細書に記載の組合せ、医薬組成物及びキットは、例えばがんなどの疾患、障害の治療又は疾患及び障害の症状の軽減若しくは除去に有用である。本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の組合せ及び医薬組成物の投与に関係しており、かかる組合せ及び医薬組成物は本明細書に記載のキットの形態で提供され得ることが理解されるべきである。その必要がある患者に、治療有効量の本明細書に記載の組合せを投与することでがんを治療する方法が、本明細書に提供される。その必要がある患者に、治療有効量の本明細書に記載の組合せを投与することでがんを管理する方法もまた本明細書に提供される。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、組合せはがんを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、がんは本明細書に記載のがんである。

【０１４１】

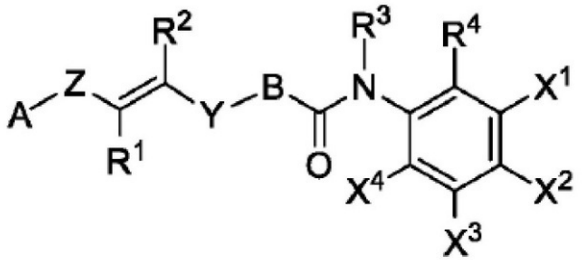
いくつかの実施形態では、組合せはＨＤＡＣ阻害剤（ＨＤＡＣｉ）、ＰＤ－Ｌ１阻害剤及びＣＴＬＡ－４阻害剤である。いくつかの実施形態では、組合せはＨＤＡＣ阻害剤（ＨＤＡＣｉ）、ＰＤ－１阻害剤及びＣＴＬＡ－４阻害剤である。

【０１４２】

本明細書に記載の方法に有用な組合せは、式Ｉ：

【０１４３】

【化８】



I

の化合物であって、
式中、
Ａは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環基からなる群から選択される１～４個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基又は複素環基であり、
Ｂは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アミノアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アシルアミノ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ペルフルオロアルキルオキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群から選択される１～３個の置換基で必要に応じて置換されたフェニル基であり、
Ｙは、直鎖であり、－ＣＯ－を含む部分であって、環Ｂの重心（Ｗ１）、環Ａの重心（Ｗ２）と部分Ｙの水素結合アクセプタとしての酸素原子（Ｗ３）との距離がそれぞれ、Ｗ１－Ｗ２＝約６．０Å、Ｗ１－Ｗ３＝約３．０Å～約６．０Å及びＷ２－Ｗ３＝約４．０Å～約８．０Åである部分であり、
Ｚは、結合又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり、
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、
Ｒ^{3}は、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基であり、
Ｒ^{4}は、水素又は－ＮＨ$_2$基であり、
Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、ハロゲン基、－ＯＨ基、－ＮＨ$_2$基、－ＮＯ$_2$基、－ＣＮ基、－ＣＯＯＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アミノアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ基、Ｃ２－Ｃ４アシル基、Ｃ２－Ｃ４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４ペルフルオロアルキルオキシ基又はハロゲン基若しくはＣ１－Ｃ４アルキル基で必要に応じて置換されたＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニル基であるが、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}の残りは、独立して、水素であり、
ただしＲ^{4}が水素である場合には、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}又はＸ^{4}のうちの１つは、－ＮＨ$_2$基、アミノアルキル基又はアルキルアミノ基である、化合物を含む。

【０１４４】

本明細書に記載の方法に有用な式Ｉの化合物は、実質的に上に記載されている化合物を含む。ある特定の例では、本明細書に提供される方法でがんを治療するために使用される式Ｉの化合物は、Ｒ^1、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は水素である化合物を含む。ある特定の例では、Ｙは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_2$－である。ある特定の例では、Ｒ^{3}は上記Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル

であり得る。式ＩのＡは、５～１０員の複素環部分であり得る。特に、上記のように、式Ｉの化合物の有用な実施形態は、Ａは例えば、５又は６員の複素環部分などのＮ－複素環である化合物を含む。Ａは、ある特定の例ではピリジニルであり得る。

【０１４５】

本明細書に記載の方法で有用な式Ｉの化合物は、R^4は－NH_2であり、その量は０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ又は２０ｍｇ／ｋｇである、少なくともX^1、X^2、X^3又はX^4は－NH_2又はハロゲンである化合物であり得る。ある特定の例では、本明細書に記載の方法で使用するための式Ｉの化合物は、R^4は－NH_2であり、X^1、X^2、X^3又はX^4のうちの少なくとも１つはハロゲン（例えば、－Ｆ）である。一実施形態では、式Ｉの化合物は上記の式Ｉの構造を有する化合物である。

【０１４６】

本明細書に記載の方法で使用するためのＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤及びＣＴＬＡ－４阻害剤は本明細書に記載の阻害剤である。例えば、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤及びＣＴＬＡ－４阻害剤は、小分子化合物、核酸、ポリペプチド、抗体、ペプチボディ、ダイアボディ、ミニボディ、一本鎖可変断片（ＳｃＦｖ）又はそれらの機能断片若しくはバリアントであり得る。他の例では、阻害剤は上記阻害抗体であり得る。

【０１４７】

標的がん

がんは固形腫瘍であり得る。がんは血液がんであり得る。ある特定の例では、当該がんは、扁平上皮がん、非扁平上皮がん、非小細胞肺がん（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ、ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん、黒色腫、肝細胞がん、腎細胞がん、卵巣がん、頭頸部がん、尿路上皮がん、乳がん、前立腺がん、神経膠芽腫、大腸がん、膵がん、リンパ腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫又は悪性末梢神経鞘腫（ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｓｈｅａｔｈ ｔｕｍｏｒ、ＭＰＮＳＴ）からなる群から選択される固形腫瘍である。

【０１４８】

特定の実施形態では、がんは非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肝細胞がん、黒色腫、卵巣がん、乳がん、膵がん、腎細胞がん又は大腸がんから選択される固形腫瘍である。がんは、非小細胞肺がん（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ、ＮＳＣＬＣ）であり得る。がんは肝細胞がんであり得る。がんは黒色腫であり得る。がんは卵巣がんであり得る。がんは乳がんであり得る。がんは膵がんであり得る。がんは腎細胞がんであり得る。がんは大腸がんであり得る。

【０１４９】

治療有効量の、式Ｉの化合物及び阻害抗体を含む本明細書に記載の組合せを投与することでＮＳＣＬＣを治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣはステージＩＩＡ又はステージＩＩＢである。ＮＳＣＬＣはステージＩＩＩＡ又はステージＩＩＩＢがんであり得る。ＮＳＣＬＣはステージＩＶがんであり得る。本明細書に記載のがんのステージは、当該技術分野で良好で理解されるように、悪性腫瘍がんの進行度の表記の対がん米国合同委員会のＴＮＭ分類によって記載されている。当業者は、他のステージ分類システムが利用可能であり、本明細書に記載の方法に適用可能である。ある特定の例では、方法は、式Ｉの化合物及び阻害抗体を含む本明細書に記載の組合せを投与することで、ステージＩＩＩＡ又はステージＩＩＩＢ ＮＳＣＬＣを治療する方法である。

【０１５０】

治療有効量の、式Ｉの化合物及び阻害抗体を含む本明細書に記載の組合せを投与することで黒色腫を治療する方法が本明細書に一層さらに提供される。いくつかの実施形態では、黒色腫はステージＩＩＡ、ステージＩＩＢ又はＩＩＣがんである。別の実施形態では、黒色腫はステージＩＩＩＡ、ステージＩＩＩＢ又はステージＩＩＣがんである。さらに別の実施形態では、黒色腫はステージＩＶがんである。一態様では、方法は、治療有効量の

、式Ｉの化合物及び阻害抗体を含む本明細書に記載の組合せを投与することでステージＩＩ（例えば、ステージＩＩＡ、ステージＩＩＢ又はステージＩＩＣ）の黒色腫を治療する方法である。

【０１５１】

治療有効量の、式Ｉの化合物及び阻害抗体を含む本明細書に記載の組合せを投与することで乳がんを治療する方法もまた本明細書に提供される。乳がんは、ＨＥＲ２陰性乳がんであり得る。乳がんは、ＨＥＲ２陽性乳がんであり得る。乳がんは、トリプルネガティブ乳がんであり得る。いくつかの実施形態では、乳がんはステージＩＡ又はステージＤ３がんである。別の実施形態では、乳がんはステージＩＩＡ又はステージＩＩＢである。さらに別の実施形態では、乳がんはステージＩＩＩＡ、ステージＩＩＩＢ又はステージＩＩＩＣである。さらに別の実施形態では、乳がんはステージＩＶがんである。

【０１５２】

他の実施形態では、がんはリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（骨髄性白血病（ＮＨＬ）、リードスタンバーグ疾患、多発性骨髄腫（ＭＭ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＩＶＩＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）又は慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）から選択される血液がんである。ある特定の実施形態では、がんはホジキンリンパ腫又はリードスタンバーグ疾患である。

【０１５３】

本明細書に記載の組合せは、診断後の任意の時点でがん患者に投与され得る。例えば、がん患者は治療を受けていない場合（例えば、診断されたがんへのがん治療を受けたことがない）があり得る。がん患者は、あるがんへの治療は受けたことがないが、例えば転移又は悪性腫瘍によって生じる１つ以上の他のがんと診断され得る。がん患者は、１つ以上のがんについて免疫チェックポイントが未処置であり得る。がん患者は、難治性がんを有し得る。ある特定の例では、本明細書に記載の組合せは、その必要がある患者に一次療法（例えば、治療を受けていないがん患者に投与される一次療法）として投与される。

【０１５４】

ただし、がん罹患率及び死亡率は、多くの場合、有効的ではない治療又は１つ以上のがん治療への耐性が増加している、若しくは１つ以上のがん治療にとって難治性となったがんに関連する。本明細書に記載の組合せはしたがって、二次治療、三次治療、四次治療、五次治療、六次治療又はそれ以上の治療として、その必要がある患者に投与され得る。本明細書に記載の組合せは、少なくとも１つの抗がん療法又は抗がん剤で治療されたことがあるがん患者に投与され得る。ある特定の例では、患者は例えば、化学療法、放射線療法、手術、標的療法、免疫療法又はそれらの組合せを含む少なくとも１つの抗がん療法を受けたことがある。患者は、少なくとも１つの抗がん剤を用いた治療に耐性がある／難治性があるがんを有し得る。

【０１５５】

本明細書のがんを治療する方法は、（ＲＥＣＩＳＴ又は他の基準により定義されるように）チェックポイント阻害剤を用いて治療されたことがある対象及び治療に対する奏効を何ら経験したことがない、又は部分奏効若しくは安定状態を経験したが、進行とともに治療への耐性が生じている対象、又は治療への完全奏効を経験したことがあるが、進行とともに治療への耐性が生じている対象の治療を含む。耐性は、治療中の進行又は治療に対する奏効の欠如として定義されている。かかる阻害抗体治療の失敗は、例えば限定するものではないが、ＨＢＩ－８０００又はＨＤＡＣ１、ＨＤＡＣ２又はＨＤＡＣ３のうちの１つ以上から選択されるがん関連のクラスＩＨＤＡＣを阻害するＨＤＡＣ阻害剤など、ＨＤＡＣ阻害剤と組み合わせた阻害抗体を用いた治療であり得る。いくつかの例では、ＨＤＡＣ阻害剤はまた、クラスＩＩｂ　ＨＤＡＣ１を阻害する。

【０１５６】

効果判定基準

ＲＥＣＩＳＴ：

ＲＥＣＩＳＴは、臨床試験及び診療での患者の奏効、安定性及び進行を評価するために

国際的に認められている、確立された基準又は水準のセットである。元来は２０００年に公開され、欧州がん研究・治療機構及び米国国立がん研究所及びカナダＮＣＩ臨床試験グループの共同研究として２００９年に改訂された（Ｅｉｓｅｎｈａｕｅｒ ＥＡ，ｅｔａｌ．；Ｎｅｗ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ ｓｏｌｉｄ ｔｕｍｏｒｓ：ｒｅｖｉｓｅｄ ＲＥＣＩＳＴ ｇｕｉｄｅｌｉｎｅ（ｖｅｒｓｉｏｎ １．１）；Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ２００９；４５：２２８－４７））。ＲＥＣＩＳＴは、伝統的に化学療法への奏効の評価に利用されている。

標的病変の評価：

完全奏効（ＣＲ）：全ての標的病変の消失；部分奏効（ＰＲ）：参照としてベースライン合計ＬＤをとった場合、標的病変のＬＤ（最大径）の合計の少なくとも３０％の減少；安定状態（Ｓｔａｂｌｅ Ｄｉｓｅａｓｅ、ＳＤ）：治療を開始してから参照として最小合計ＬＤをとった場合、ＰＲに該当するのに十分な縮小とＰＤに該当するのに十分な増大とどちらも存在しない；進行（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｖｅ Ｄｉｓｅａｓｅ、ＰＤ）：治療を開始してから、記録された最小合計ＬＤを参照としてとった場合、標的病変のＬＤの合計において少なくとも２０％の増大又は１つ以上の新規病変の出現。

非標的病変の評価

完全奏効（ＣＲ）：全ての非標的病変の消失及び腫瘍マーカレベルの正常化；不完全な奏効／安定状態（ＳＤ）：１つ以上の標的病変の残存及び／又は正常範囲を超える腫瘍マーカレベルの維持；進行（ＰＤ）：１つ以上の新規病変の出現及び／又は既存の非標的病変の明白な進行

他の効果判定基準

他の効果判定基準としては、２００９年にＷｏｌｃｈｏｋ ｅｔ ａｌ．によって定義された免疫関連効果判定基準又はｉＲＥＣＩＳＴ（Ｗｏｌｃｈｏｋ ＪＤ，ｅｔ ａｌ．；Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ：Ｉｍｍｕｎｅ－Ｒｅｌａｔｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ．Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２００９；１５（２３）：７４１２－２０）及び改訂された国際ワーキンググループ効果判定基準（Ｃｈｅｓｏｎ ＢＤ ｅｔ ａｌ，．Ｒｅｖｉｓｅｄ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｌｙｍｐｈｏｍａ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２００７；２５：５７９－５８６）が挙げられる。

【０１５７】

がんを治療する方法は、治療有効量の、本明細書に記載され、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む組合せを投与することで細胞成長を阻害するための方法を含む。

【０１５８】

治療有効量の、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む本明細書に記載の組合せを投与することで、必要のある患者においてがんの転移を阻害する方法もまた本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、転移は少なくとも約５％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％又は約１００％阻害される。

【０１５９】

別の態様では、治療有効量の、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む、本明細書に記載の組合せを投与することで、その必要のあるがん患者における既に存在している腫瘍転移を減少させる方法である。いくつかの実施形態では、既に存在している腫瘍転移は少なくとも約５％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％又は約１００％減少される。

【０１６０】

さらに別の態様では、がんを治療する方法は、治療有効量の、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む本

明細書に記載の組合せを投与することで腫瘍量を減少させるための方法もまた提供する。いくつかの実施形態では、腫瘍量は少なくとも約５％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％又は約１００％減少される。

【０１６１】

別の態様では、がんを治療する方法は、治療有効量の、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む本明細書に記載の組合せを投与することで個体における腫瘍量を減少させるための方法もまた提供する。いくつかの実施形態では、腫瘍量は少なくとも約５％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％又は約１００％減少される。

【０１６２】

本明細書に記載のがんを治療する方法は、ある特定のステージ（本明細書に記載のステージＩＩＩ及びＩＶがんなどのがんの進行ステージを含む）の疾患進行までの時間を増加させるか、それ以外の場合では延長するための方法もまた提供する。疾患進行までの時間は、治療有効量の、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む、本明細書に記載の組合せを投与することで、患者にて延長され得る。いくつかの実施形態では、増加は治療なしの疾患進行までの時間と本明細書に記載の組合せを用いた治療ありの疾患進行までの時間との比較である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、少なくとも１週間、２週間、３週間、４週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年以上であってその中の値を含む、疾患進行までの時間を延長する。

【０１６３】

本明細書に記載のがんを治療する方法は、本明細書に記載のがんであると診断された患者の生存期間（全生存期間を含む）を増加させるか、それ以外の場合では延長するための方法もまた提供する。患者生存期間は、治療有効量の、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む、本明細書に記載の組合せを投与することで延長され得る。いくつかの実施形態では、増加は治療なしの生存期間と本明細書に記載の組合せを用いた治療ありの生存期間との比較である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、少なくとも１週間、２週間、３週間、４週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年、２年以上であってその中の値を含む、生存期間を延長する。

【０１６４】

本明細書に記載のがんを治療する方法は、本明細書に記載のがんであると診断された患者の無増悪生存期間を増加させるための方法もまた提供する。患者無増悪生存期間は、治療有効量の、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む、本明細書に記載の組合せを投与することで延長され得る。いくつかの実施形態では、増加は治療なしの無増悪生存期間と本明細書に記載の組合せを用いた治療ありの無増悪生存期間との比較である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、少なくとも１週間、２週間、３週間、４週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年、２年以上であってその中の値を含む、無増悪生存期間を増加させる。

【０１６５】

有効量の、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む、本明細書に記載の組合せを投与することで、その必要がある患者における骨髄由来免疫抑制細胞（ｍｙｅｌｏｉｄ－ｄｅｒｉｖｅｄ　ｓｕｐｐｒｅｓｓｏｒ　ｃｅｌｌ、ＭＤＳＣ）のレベルを低下させる方法もまた本明細書に提供される。ＭＤＳＣの減少は、本明細書に記載のがんの治療に有益であり得る。ヒト患者におけるＭＤＳＣのレベルは、本明細書に記載の組合せの投与前、投与中及び投与後に測定

され得る。いくつかの実施形態では、患者におけるＭＤＳＣの投与前の量と投与後の量とを比較することが有用であり得る。投与後のＭＤＳＣの量、レベル又は数の減少は、例えば本明細書に記載のがんの治療における組合せの有効性を示し得る。ＭＤＳＣレベルは、本明細書に記載の組合せを用いた本明細書に記載の治療又はレジメンの経過にわたり監視され得る。かかる例では、投与の経過中の種々の時点でのＭＤＳＣレベルは、レジメンの有効性を示し得る。

【０１６６】

その必要がある患者中のＴｒｅｇ細胞のパーセンテージ又はレベルを減少させる方法もまた、本明細書に提供される。かかる方法は、本明細書に記載の式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む、本明細書に記載の組合せの有効量を投与することを含む。Ｔｒｅｇ細胞の減少は、本明細書に記載のがんの治療に有益であり得る。ヒト患者におけるＴｒｅｇ細胞のレベルは、本明細書に記載の組合せの投与前、投与中及び投与後に測定され得る。いくつかの実施形態では、患者におけるＴｒｅｇ細胞の投与前の量と投与後の量とを比較することが有用であり得る。投与後のＴｒｅｇ細胞の量、レベル又は数の減少は、例えば本明細書に記載のがんの治療における組合せの有効性を示し得る。Ｔｒｅｇ細胞レベルは、本明細書に記載の組合せを用いた本明細書に記載の治療又はレジメンの経過にわたり監視され得る。かかる例では、投与の経過中の種々の時点でのＴｒｅｇ細胞レベルは、レジメンの有効性を示し得る。

【０１６７】

本明細書に記載の組合せは、ナチュラルキラー（ｎａｔｕｒａｌ　ｋｉｌｌｅｒ、ＮＫ）細胞の活性を高める方法で有用であり得る。本明細書に記載の組合せは、細胞傷害性Ｔ細胞の活性を高める方法で有用であり得る。活性を高める方法は、ＮＫ細胞又は細胞傷害性Ｔ細胞を、本明細書に記載の組合せであって、接触前のその活性に対し、ＮＫ細胞又は細胞傷害性Ｔ細胞の活性を高める組合せと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、ＮＫ細胞又は細胞傷害性Ｔ細胞の高められた活性は、本明細書に記載の組合せが投与されたがん患者におけるものである。

【０１６８】

本明細書に記載の組合せは、本明細書に記載の組合せの投与時に、がん患者における抗体依存性細胞介在性傷害作用もまた高めることができる。

【０１６９】

本明細書に記載の組合せは、各治療（例えば、式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤）の投与であって、これが同時に又は順次行われる（いずれの順序でも）投与を含むことができる。一実施形態では、式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤は、同時に（例えば、互いに少なくとも１～５分間以内に）投与される。別の実施形態では、式Ｉの化合物並びにＰＤ－Ｌ１阻害剤及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤は、順次（例えば、互いに少なくとも１０分間、１５分間、３０分間、１時間、２時間、５時間、１０時間、１２時間、１日間、２日間、５日間、７日間、１４日間又は２１日間以内に）投与される。

【０１７０】

式Ｉの化合物は、例えば１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、週１回（ＱＷ）、週２回（ＢＩＷ）、週３回（ＴＩＷ）又は毎月（ＱＭ）など、３ヶ月間ＢＩＷなどの連続ベースで、又は断続的なベースで定期的に投与され、その１ヶ月後に再開することができる。例えば、式Ｉの化合物は１日２回投与され得る。式Ｉの化合物は週３回投与され得る。ある特定の例では、式Ｉの化合物は週に２～３回投与される。別の実施形態では、式Ｉの化合物は１日１回投与される。化合物は、約１日間～約７日間、１日間～約１４日間、１日間～約２１日間、１日間～約２８日間にわたって１日１回、又は疾患進行若しくは許容できない毒性が生じるまで毎日投与され得る。さらに大きな耐性によってさらに多くの、又はより頻繁な投与が可能となり得る場合には、式Ｉの化合物の投与は、患者の耐性に部分的には依存し得る。代替的には、患者が式Ｉの化合物に対して不十分な耐性を示す場合

には、より少ない量での化合物又はより少ない回数での投薬が実施され得る。式Ｉの化合物は、本明細書に記載の任意のレジメンで投与され得る。

【０１７１】

例えば、式Ｉの化合物は、１日１回、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ又は約２００ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週２回、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ又は約２００ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週３回、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ又は約２００ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週１回、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ又は約２００ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、２週間に１回、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ又は約２００ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、１日１回、約５ｍｇ又は約１０ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週２回、約５ｍｇ又は約１０ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週３回、約５ｍｇ又は約１０ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週１回、約５ｍｇ又は約１０ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、２週間に１回、約５ｍｇ又は約１０ｍｇの量で投与され得る。式Ｉの化合物の投与は連続的であり得る。式Ｉの化合物の投与は断続的であり得る。

【０１７２】

例えば、式Ｉの化合物は、１日１回、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約２５ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約５ｍｇ～約２５ｍｇ、約５ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約２５ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ又は約１００ｍｇ～約２００ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週２回、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約２５ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約５ｍｇ～約２５ｍｇ、約５ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約２５ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ又は約１００ｍｇ～約２００ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週３回、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約２５ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約５ｍｇ～約２５ｍｇ、約５ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約２５ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ又は約１００ｍｇ～約２００ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週１回、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約２５ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約５ｍｇ～約２５ｍｇ、約５ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約２５ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ又は約１００ｍｇ～約２００ｍｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、２週間に１回、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約２５ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約５ｍｇ～約２５ｍｇ、約５ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約２５ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ又は約１００ｍｇ～約２００ｍｇの量で投与され得る。

式Ｉの化合物の投与は連続的であり得る。式Ｉの化合物の投与は断続的であり得る。

【０１７３】

例えば、式Ｉの化合物は、１日１回、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、又は約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週２回、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は０．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週３回、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週１回、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。一例では、式Ｉの化合物は、１日１回、約１５ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。別の例では、式Ｉの化合物は、約２０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。さらに別の例では、式Ｉの化合物は、約０．００１ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１７５ｍｇ／ｋｇ又は約２００ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。式Ｉの化合物の投与は連続的であり得る。式Ｉの化合物の投与は断続的であり得る。

【０１７４】

例えば、式Ｉの化合物は、１日１回、約１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は

、週２回、約１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週３回、約１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、週１回、約１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は、２週間に１回、約１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。一例では、式Ｉの化合物は、１日１回、約１５ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。別の例では、式Ｉの化合物は、約２０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。さらに別の例では、式Ｉの化合物は、約０．００１ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１７５ｍｇ／ｋｇ又は約２００ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。式Ｉの化合物の投与は連続的であり得る。式Ｉの化合物の投与は断続的であり得る。

【０１７５】

本明細書に使用される場合、毎日といった用語は、式Ｉの化合物などの本明細書に記載の組合せの治療化合物が、ある一定期間にわたって１日につき１回又は複数回投与されるということを述べようと意図している。連続的といった用語は、式Ｉの化合物などの本明細書に記載の組合せの治療化合物が、少なくとも１０日間～５２週間の連続期間にわたって毎日投与される。本明細書に使用される場合、断続的又は断続的にといった用語は、定期的又は不規則的な間隔のいずれかで停止及び開始することを意味することを意図している。例えば、式Ｉの化合物などの本明細書に記載の組合せの治療化合物の断続的投与は、週に１日間～６日間にわたる投与（例えば、週に２～３回又は１日１回）、周期（例えば、連続する２～８週間にわたり毎日投与、続いて少なくとも１日間の非投与を含む休薬期間）又は例えば１日おきでの投与を含む。

【０１７６】

阻害剤が阻害抗体である場合、これは、添付文書に提供されるものなど確立されたレジメンに従って投与され得る。阻害抗体は、本明細書に記載の量で投与され得、週１回、２週間に１回（Ｑ２Ｗ）、３週間に１回（Ｑ３Ｗ）又は４週間に１回（Ｑ４Ｗ）投与され得る。一実施形態では、阻害抗体は２週間に１回又は４週間に１回投与される。別の実施形態では、阻害抗体は２週間に１回投与される。さらに別の実施形態では、阻害抗体は３週間に１回投与される。さらに別の実施形態では、阻害抗体は少なくとも３週間にわたって週２回投与される。さらに別の実施形態では、阻害抗体は４週間に１回投与される。

【０１７７】

例えば、阻害抗体は、週１回、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ（例えば０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇを含む）の量で投与され得る。例えば、阻害抗体は、

２週間に１回、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ（例えば０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇを含む）の量で投与され得る。例えば、阻害抗体は、４週間に１回、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ（例えば０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇを含む）の量で投与され得る。例えば、阻害抗体は、４週間に２回（Ｂ４Ｗ）、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ（例えば０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇを含む）の量で投与され得る。例えば、阻害抗体は、３週間に１回、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ（例えば０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇを含む）の量で投与され得る。例えば、阻害抗体は、２週間に１回、約１０００ｍｇ～約２０００ｍｇ（例えば、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇを含む）の量で投与され得る。例えば、阻害抗体は、３週間に１回、約１０００ｍｇ～約２０００ｍｇ（例えば、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇを含む）の量で投与され得る。例えば、阻害抗体は、４週間に１回、約１０００ｍｇ～約２０００ｍｇ（例えば、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇを含む）の量で投与され得る。阻害抗体の投与は、連続的であり得る。阻害抗体の投与は、断続的であり得る。

【０１７８】

阻害抗体は、約１０分間、約２０分間、約３０分間、約４０分間、約５０分間又は約６０分間以上にわたる静脈内注入として投与され得る。阻害抗体は、１週間に１回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、５週間に１回又はそれ以上の週の間に１回、約６０分間にわたる静脈内注入として投与され得る。阻害抗体は、２週間に１回、約６０分間にわたる静脈内注入として投与され得る。阻害抗体は、３週間に１回、約６０分間にわたる静脈内注入として投与され得る。阻害抗体は、４週間に１回、約６０分間にわたる静脈内注入として投与され得る。阻害抗体は、添付文書に従い、静脈内注入として投与され得る。阻害抗体の投与は、連続的であり得る。阻害抗体の投与は、断続的であり得る。

【０１７９】

本明細書に記載の組合せは、レジメンで投与され得る。レジメンは、所定の期間（例えば、投与時間）にわたって、式Ｉの化合物と阻害抗体などの抗体との治療有効量を提供するように構成され得る。レジメンは、本明細書に記載の組合せの成分のそれぞれによる副作用又は望ましくない合併症を制限又は防止するように構成され得る。レジメンは、組合せの両方の治療の効果の増加（例えば、相乗効果）をもたらす様式で構成され得る。がんを治療するのに有用なレジメンは、必要に応じて繰り返され得る任意の投与日数を含み得る。投与期間は、少なくとも１つの治療の投与を一切含まない休薬期間で中断することができる。例えば、レジメンは２日間、３日間、５日間、７日間、１０日間、１５日間、２１日間、２８日間以上を含む投与期間を含み得る。これらの期間は繰り返され得る。例えば、レジメンが１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回以上繰り返される場合には、レジメンは上記の一連の日数を含むことができる。

【０１８０】
レジメンは、少なくとも１つの治療が患者にそれ以上投与されない場合には、少なくとも１日間、２日間、３日間、５日間、７日間、１０日間以上の休薬期間を含み得る。休薬期間は、例えば薬物に対する患者の反応を監視することで、又は治療の有効性を測定することで決定され得る。休薬期間は、単回治療に適用可能であり、その結果、本明細書に記載の組合せの１つのみの治療が休薬期間に中断されるが、他の治療は依然として投与される。休薬期間は、対象が休薬期間中の一連の期間に治療を受けないようにするため、対象に投与される治療の全てに適用され得る。
【０１８１】
本明細書に記載の組合せを使用するがん治療向けの本明細書に記載のレジメンは、疾患進行又は許容できない毒性が生じるまで継続され得る。
【０１８２】
本明細書に記載の組合せの投与用レジメンは、例えば週２回又は週３回の式Ｉの化合物の投与、並びにＰＤ－Ｌ１及び／又はＰＤ－１阻害剤＋ＣＴＬＡ－４阻害剤の投与を含む。例えば、式Ｉの化合物は、約２１日間にわたって１日１回投与され得、本明細書に記載の阻害抗体は、２週間に１回又は４週間に１回投与され得る。例えば、式Ｉの化合物は週２回又は週３回投与され得、本明細書に記載の阻害抗体は２週間に１回投与され得る。別の例示的なレジメンでは、式Ｉの化合物は週２回又は週３回投与され得、阻害抗体は２週間又は３週間にわたって週２回投与され得る。さらに別の例示的なレジメンでは、式Ｉの化合物は週２回又は週３回投与され得、阻害抗体は４週間に１回投与され得る。さらに別の例示的なレジメンでは、式Ｉの化合物は週２回投与され得、本明細書に記載の阻害剤は２週間に１回、３週間に１回又は４週間に１回投与され得る。ある特定の例では、かかるレジメンは、２週間に１回、３週間に１回又は４週間に１回投与される阻害抗体の投与を含む。さらに別の例示的なレジメンでは、式Ｉの化合物は週３回投与され得、本明細書に記載の阻害剤は、２週間に１回、３週間に１回又は４週間に１回投与され得る。ある特定の例では、かかるレジメンは、２週間に１回、３週間に１回又は４週間に１回投与される阻害抗体の投与を含む。ある特定の例では、かかるレジメンは１日１回投与される式Ｉの化合物の投与を含む。ある特定の例では、かかるレジメンは少なくとも２１日間にわたって１日１回投与される式Ｉの化合物の投与を含む。さらに別の例示的なレジメンでは、式Ｉの化合物は１日１回又は週１回投与され得、阻害剤（例えば、阻害抗体）は２週間に１回、３週間に１回又は４週間に１回投与される。
【０１８３】
レジメンは、本明細書に記載の式Ｉの化合物とともに阻害抗体の投与用レジメンであり得る。阻害抗体を含む例示的な一レジメンでは、式Ｉの化合物は週２回又は週３回投与され得、阻害抗体は、例えば添付文書に提供された処方情報に従って投与される。別の例示的なレジメンでは、阻害抗体はレジメンの１日目に約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの量で、かつ疾患進行又は許容できない毒性が生じるまで２週間に１回投与され、式Ｉの化合物は同一期間にわたって週２回又は週３回投与される。別の例示的なレジメンでは、阻害抗体はレジメンの１日目に約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの量で、かつ疾患進行又は許容できない毒性が生じるまで３週間に１回投与され、式Ｉの化合物は同一期間にわたって週２回又は週３回投与され、阻害抗体は、かかるレジメンの経過中に例えば週２回又は週３回投与される式Ｉの化合物とともに４週間に１回投与され、阻害抗体は、かかるレジメンの経過中に例えば週２回又は週３回投与される式Ｉの化合物とともに２週間に１回投与され得る。さらに別の例示的なレジメンでは、阻害抗体は、かかるレジメンの経過中に例えば１日１回又は週１回投与される式Ｉの化合物とともに２週間に１回又は４週間に１回投与され得る。かかるレジメンは上記のように繰り返され得る（例えば、１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回以上の回数）。
【０１８４】
阻害抗体を含む別の例示的なレジメンでは、式Ｉの化合物は１日１回投与され得、阻害抗体は、例えば添付文書に提供された処方情報に従って投与される。別の例示的なレジメ

ンでは、阻害抗体はレジメンの１日目に約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの量で、かつ疾患進行又は許容できない毒性が生じるまで２週間に１回投与され、式Ｉの化合物は同一期間にわたって１日１回投与される。別の例示的なレジメンでは、阻害抗体はレジメンの１日目に約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの量で、かつ疾患進行又は許容できない毒性が生じるまで３週間に１回投与され、式Ｉの化合物は同一期間にわたって１日１回投与され、阻害抗体は、かかるレジメンの経過中に１日１回投与される式Ｉの化合物とともに４週間に１回投与され、阻害抗体は、かかるレジメンの経過中に１日１回投与される式Ｉの化合物とともに２週間に１回投与され得る。かかるレジメンは上記のように繰り返され得る（例えば、１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回以上の回数）。

【０１８５】

がん治療のための本明細書に記載の組合せは、本明細書に記載の組合せ中に存在するもの以外の他の活性剤（例えば、抗がん剤）と同時投与され得ることもまた理解されるべきである。上に規定した例示的なレジメンを含む本明細書に記載の組合せの投与用レジメンは、必要に応じてかかる活性剤の投与を含むように変更され得る。例えば抗がん剤といったかかる活性剤の投与は、１日１回、週１回、月１回、１日２回、週２回、週３回、２週間に１回、３週間に１回若しくは４週間に１回、又は例えば添付文書中に規定されたかかる抗がん剤についての処方情報に従って実施され得る。例示的な抗がん剤としては、アビラテロン、エース－１１、アクラルビシン、アシビシン、アコダゾール塩酸塩、アクロニン、アクチノマイシン、アシルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アドリアマイシン、アルデスロイキン、ａｌｌｔｒａｎｓ－レチノイン酸（ａｌｌｔｒａｎｓ－ｒｅｔｉｎｏｉｃａｃｉｄ、ＡＴＲＡ）；アルトレタミン；アンバムスチン；アンボマイシン；アメタントロンアセタート；アミドックス；アミフォスチン；アミノグルテチミド；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；アンタレリクス；アントラマイシン；アフィジコリングリシナート；アプリン酸；ａｒａ－ＣＤＰ－ＤＬ－ＰＴＢＡ；アルギニンデアミナーゼ；ＡＲＲＹ－１６２；ＡＲＲＹ－３００；ＡＲＲＹ－１４２２６６；ＡＳ７０３０２６；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン１；アキシナスタチン２；アキシナスタチン３；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；アザシチジン；ＡＺＤ８３３０；アゼテパ；アゾトマイシン；バラノール；バチマスタット；ＢＡＹ１１－７０８２；ＢＡＹ４３－９００６；ＢＡＹ８６９７６６；ベンダムスチン；ベンゾクロリン；ベンゾデパ；ベンゾイルスタウロポリン；β－アレチン；ベタクラマイシンＢ；ベツリン酸；ｂ－ＦＧＦ阻害剤；ビカルトアミド；ビサントレン；ビサジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビスナフィドジメシラート；ビストラテン；ビサントレン塩酸塩；ブレオマイシン；ブレオマイシンスルファート；ブスルファン；ビゼレシン；ブレフラート；ボルテゾミブ；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシイミン；ブリオスタチン；カクチノマイシン；カルステロン；カルシポトリオール；カルホスチン；カンプトテシン誘導体；カペシタビン；カルボキサミド－アミノ－トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；ＣａＲｅｓｔＭ３；ＣＡＲＮ７００；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルビシン塩酸塩；カルゼレシン；カスタノスペルミン；セクロピン；セデフィンゴール；セレコキシブ；セトロレリクス；クロリン：クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；クロラムブシル；クロロフシン：シロレマイシン；シスプラチン；ＣＩ－１０４０；シス－ポルフィリン；クラドリビン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシン；コリスマイシン；コンブレタスタチンＡ４；コンブレタスタチン類似体；コナゲニン；クランベシジン８１６；クリスナトール；クリスナトールメシラート；クリプトフィシン８；クリプトフィシン誘導体；クラシンＡ；シクロペンタアントラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；シクロホスファミド；シタラビン；シタラビンオクホスファート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノマイシン；ダウノマイシン塩酸塩；デカルバジン（ｄｅｃａｒｂａｚｉｎｅ）；ダクリキシマブ；ダサチニブ；

デシタビン；デヒドロジデムニンＢ；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキサン；デクスベラパミル；デクスオルマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシラート；ジアジコン；ジデムニンＢ；ジドックス；ジエチルロルスペルミジン；ジヒドロ５アザシチジン；ジヒドロタキソール；９－ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；ドラセトロン；ドセタキセル；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンシトラート；ドロモスタノロンプロピオナート；ドロナビノール；デュアゾマイシン；デュオカルマイシンＳＡ；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エダトレキサート；エフロルニチン塩酸塩；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；エピルビシン：エピルビシン塩酸塩；エプリステリド；エルブロゾール；エリブリン；エソルビシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンホスフェートナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；エトポシドホスフェート；エトプリン；エキセメスタン；ファドロゾール；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェレンチニド；フィリグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フロクスウリジン；フルダラビンリン酸エステル；フルダラビン；フルオロダウノルビシン塩酸塩；ホルフェニメクス；ホルメスタン；フルオロウラシル；フロキソウリジン；フルロシタビン；ホスキドン；ホストリエチンナトリウム；ホストリエチン；ホテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；ガリウムナイトラート；ガロシタブン；ガニレリックス；ゲラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；ゲルダナマイシン；ゴッシホール；ＧＤＣ－０９７３；ＧＳＫ１１２０２１２／トラメチニブ；ヘルセプチン；ヒドロキシウレア；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセタミド；ヒペリチン；イバンドロン酸；イブルチニブ；イダルビシン；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；カンホスファミド；イルモフォシン；イプロプラチン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン；イマチニブ（例えば、ＧＬＥＥＶＥＣ）；イミキモド；イオベングアン；ヨードドキソルビシン；イポメアノール；イリノテカン；イリノテカン塩酸塩；イルソグラジン；シオベンガゾール；シオホモハリコンドリンＢ；イタセトロン；イルモフォシン；インターロイキンＩＩ（組換えインターロイキンＩＬ－２又はｒ１Ｌ．ｓｕｂ．２）；インターフェロンα－２ａ；インターフェロンα－２ｂ；インターフェロンα－ｎ１；インターフェロンα－ｎ３；インターフェロンβ－ｌａ；インターフェロンγ－１ｂ；ジャスプラキノール化物；カハラリドＦ；ラメラリンＮトリアセタート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；レンチナンスルファート；レプトールスタチン；レトロゾール；リュープロレリン；レバミゾール；リアロゾール；リッソクリナミド７；ロバプラチン；ロムブリチン；ロメトレゾール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリビン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；ランレオチドアセタート；ラパチニブ；レトロゾール；リューコボリン；リュープロリドアセタート；リアロゾール塩酸塩；ロメトレゾールナトリウム；ロムスチン；レナリドミド；レンバチニブ；ロソキサントロン塩酸塩；ＬＹ２９４００２；ポマリドミド；マイタンシン；マンノスタチンＡ；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；メノガリル；メルバロン；メタレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；ＭＩＦ阻害剤；ミフェプリストン；ミルテフォリン；ミリモスチム；ミドグアゾン；ミトラクトール；ミトナフィド；ミトキサントロン；モファロテン；モルフラモスチム；モピダモール；マイカペルオキシドＢ；ミリアプロン；マイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；メゲストロールアセタート；メレンゲストールアセタート；メルファラン；メルカプトプリン；メソトレキサート；メソトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；メトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；ミトマルシン；ミトマイシン；ミトスペル：ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；マイコフェノール酸ナファレリン；ナグレスチプ；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ネリドロン酸ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調整剤；ナイトロオキシド抗酸化剤；ニトルリン；ノコダゾール；ノガラマイシン；オブリメルセン（ＧＥＮＡＳＥＮＳＥ）；オクトレオチド；オキセノン

；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導剤；オルマプラチン；オキシスラン；オキサーロプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシン；パミドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクシン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリスルファートナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセタート；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；ピロカルピン塩酸塩；ピラルビシン；ピリトレキシム；プラセチンＡ；プラセチンＢ；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロスタグランジンＪ２；ピラゾロアクリジン；パクリタキセル；ＰＤ０３５９０１；ＰＤ１８４３５２；ＰＤ３１８０２６；ＰＤ９８０５９；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシンスルファート；ＰＫＣ４１２；ピポブロマン；ピポスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポドフィロトキシン；ポリフェノールＥ；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン；プロカルバジン塩酸塩；プロマイシン；プロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；ラルチトレキセド；ラモセトロン；脱メチル化レテリプチン；リゾキシン；リツキシマブ；ＲＩＩレチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビジノンＢ１；ルボキシル；リボプリン；ロミデプシン；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；サイントピン；サクロフィトールＡ；サルグラモスチム；セムスチン；シゾフィラン；ソブゾキサン；ボロカプテイトナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソネルミン；ソラフェニブ；スニチニブ；スパルフォス酸；スピカマイシンＤ；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンギスタチン１；スポンギスタチン２；スポンギスタチン３；スポンギスタチン４；スポンギスタチン５；スポンギスタチン６；スポンギスタチン７；スポンギスタチン８；及びスポンギスタチン９；スクアラミン；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；ＳＢ２３９０６３；セルメチニブ／ＡＺＤ６２４４；シムトラゼン；ＳＰ６００１２５；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タラゾテン；タコガランナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；チマルファシン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；チラパザミン；チタノセンビクロリド；トプセンチン；トレミフェン；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリチリビン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チルホスチン；タリソマイシン；ＴＡＫ－７３３；タキソテール；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；トレミフェンシトラート；トラスツズマブ；トレストロンアセタート；トリチリビンホスファート；トリメトレキサート；トリメトレキサートグルクロナート；トリプトレリン；ツブロゾール塩酸塩；腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（ＴＲＡＩＬ）；ＵＢＣ阻害剤；ウベニメックス；Ｕ０１２６；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；バリオリンＢ；ベラレゾール；ベラミン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシン；ビンブラスチン；ビンブラスチンスルファート；ビンクリスチンスルファート；ビンデシン；ビンデシンスルファート；ビネピジンスルファート；ビングリシナートスルファート；ビンロイロシンスルファート；ビノレルビンタルトラート；ビンロシジンスルファート；ビンゾリジンスルファート；ボロゾール；ウォルトマンニン；ＸＬ５１８；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；ジノスタチンスチマラマー；ジノスタチン；．及びゾルビシン塩酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８６】

他の例示的な抗がん剤としては、エルブロゾール（例えば、Ｒ－５５１０４）；ドラス

タチン１０（例えば、ＤＬＳ－１０及びＮＳＣ－３７６１２８）；ビボブリンイセチオナート（例えば、ＣＩ－９８０）；ＮＳＣ－６３９８２９；ディスコデルモライド（例えば、ＮＶＰ－ＸＸ－Ａ－２９６）；ＡＢＴ－７５１（Ａｂｂｏｔｔ；例えば、Ｅ－７０１０）；アルトリルチンＡ；アルトリルチンＣ）；セマドチン塩酸塩（例えば、ＬＵ－１０３７９３及びＮＳＣ－Ｄ－６６９３５６）；エポチロンＡ；エポチロンＢ；エポチロンＣ；エポチロンＤ；エポチロンＥ；エポチロンＦ；エポチロンＢＮ－オキシド；エポチロンＡＮ－オキシド；１６－アザ－エポチロンＢ；２１－アミノエポチロンＢ；２１－ヒドロキシエポチロンＤ；２６－フルオロエポチロン；アウリスタチンＰＥ（例えば、ＮＳＣ－６５４６６３）；ソルブリドチン（例えば、ＴＺＴ－１０２７）；ＬＳ－４５５９－Ｐ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ；例えば、ＬＳ－４５７７）；ＬＳ－４５７８（Ｐｈａｒｍａｃｉａ；例えば、ＬＳ－４７７－Ｐ）；ＬＳ－４４７７（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）；ＬＳ－４５５９（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）；ＲＰＲ－１１２３７８（Ａｖｅｎｔｉｓ）；ＤＺ－３３５８（Ｄａｉｉｃｈｉ）；ＦＲ－１８２８７７（Ｆｕｊｉｓａｗａ；例えば、ＷＳ－９２６５Ｂ）；ＧＳ－１６４（Ｔａｋｅｄａ）；ＧＳ－１９８（Ｔａｋｅｄａ）；ＫＡＲ－２（Ｈｕｎｇａｒｉａｎ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）；ＢＳＦ－２２３６５１（ＢＡＳＦ；例えば、ＩＬＸ－６５１及びＬＵ－２２３６５１）；ＳＡＨ－４９９６０（Ｌｉｌｌｙ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＳＤＺ－２６８９７０（Ｌｉｌｌｙ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＡＭ－９７（Ａｒｍａｄ／Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ）；ＡＭ－１３２（Ａｒｍａｄ）；ＡＭ－１３８（Ａｒｍａｄ／Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ）；ＩＤＮ－５００５（Ｉｎｄｅｎａ）；クリプトフィシン５２（例えば、ＬＹ－３５５７０３）；ＡＣ－７７３９（Ａｊｉｎｏｍｏｔｏ；例えば、ＡＶＥ－８０６３Ａ及びＣＳ－３９．ＨＣ１）；ＡＣ－７７００（Ａｊｉｎｏｍｏｔｏ；例えば、ＡＶＥ－８０６２；ＡＶＥ－８０６２Ａ；ＣＳ－３９－Ｌ－Ｓｅｒ．ＨＣ１；及びＲＰＲ－２５８０６２Ａ）；ビチレブアミド；ツブリシンＡ；カナデンソール；ＣＡ－１７０（Ｃｕｒｉｓ，Ｉｎｃ．）；センタウレイジン（例えば、ＮＳＣ－１０６９６９）；Ｔ－１３８０６７（Ｔｕｌａｒｉｋ；例えば、Ｔ－６７；ＴＬ－１３８０６７及びＴＩ－１３８０６７）；ＣＯＢＲＡ－１（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ；例えば、ＤＤＥ－２６１及びＷＨＩ－２６１）；Ｈ１０（Ｋａｎｓａｓ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）；Ｈ１６（Ｋａｎｓａｓ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）；オンコシジンＡｌ（例えば、ＢＴＯ－９５６及びＤＩＭＥ）；ＤＤＥ－３１３（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）；フィジアノリドＢ；ラウリマリド；ＳＰＡ－２（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）；ＳＰＡ－１（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ；例えば、ＳＰＩＫＥＴ－Ｐ）；３－ＩＡＡＢＵ（Ｃｙｔｏｓｋｅｌｅｔｏｎ／Ｍｔ．Ｓｉｎａｉ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ；例えば、ＭＦ－５６９）；ナルコシン（例えば、ＮＳＣ－５３６６）；ナスカピン；Ｄ－２４８５１（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）；Ａ－１０５９７２（Ａｂｂｏｔｔ）；ヘミアステリン；３－ＢＡＡＢＵ（Ｃｙｔｏｓｋｅｌｅｔｏｎ／Ｍｔ．Ｓｉｎａｉ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ；例えば、ＭＦ－１９１）；ＴＭＰＮ（Ａｒｉｚｏｎａ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）；バナドセンアセチルアセトナート；Ｔ－１３８０２６（Ｔｕｌａｒｉｋ）；モンサトロール；イナノシン（例えば、ＮＳＣ－６９８６６６）；３－ＩＡＡＢＥ（Ｃｙｔｏｓｋｅｌｅｔｏｎ／Ｍｔ．Ｓｉｎａｉ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）；Ａ－２０４１９７（Ａｂｂｏｔｔ）；Ｔ－６０７（Ｔｕｉａｒｉｋ；例えば、Ｔ－９００６０７）；ＲＰＲ－１１５７８１（Ａｖｅｎｔｉｓ）；エリュテロビン（例えば、デスメチルエリュテロビン；デサエチルエリュテロビン；イソエリュテロビンＡ；Ｚ－エリュテロビン）；カリバエオシド；カリバエオリン；ハリコドリンＢ；Ｄ－６４１３１（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）；Ｄ－６８１４４（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）；ジアゾナミドＡ；Ａ－２９３６２０（Ａｂｂｏｔｔ）；ＮＰＩ－２３５０（Ｎｅｒｅｕｓ）；タッカロノリド Ａ；ＴＵＢ－２４５（Ａｖｅｎｔｉｓ）；Ａ－２５９７５４（Ａｂｂｏｔｔ）；ジオゾスタチン；（－）－フェニラヒスチン（例えば、ＮＳＣＬ－９６Ｆ０３７）；Ｄ－６２６３８（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）；Ｄ－６２６３６（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）；ミオセベリンＢ；Ｄ－４３４１１（Ｚｅｎｔａ

ｒｉｓ；例えば、Ｄ－８１８６２）；Ａ－２８９０９９（Ａｂｂｏｔｔ）；Ａ－３１８３１５（Ａｂｂｏｔｔ）；ＨＴＩ－２８６（例えば、ＳＰＡ－１１０；トリフルオロ酢酸塩）（Ｗｙｅｔｈ）；Ｄ－８２３１７（Ｚｅｎｔａｒｉｓ）；Ｄ－８２３１８（Ｚｅｎｔａｒｉｓ）；ＳＣ－１２９８３（ＮＣＩ）；レスベラスチンホスファートナトリウム；ＢＰＲ－ＯＹ－００７（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｈｅａｌｔｈ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ）；及び ＳＳＲ－２５０４１１（Ｓａｎｏｆｉ））；ゴセレリン；リュープロレリン；トリプトリド；ホモハリングトニン；トポテカン；イトラコナゾール；デオキシアデノシン；セルトラリン；ピタバスタチン；クロファジミン；５－ノニルオキシトリプタミン５；ベムラフェニブ；ダブラフェニブ；ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ）；エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ）；セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ）；ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ）；パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ）；バンデタニブ（ＣＡＰＲＥＬＳＡ）；アファチニブ／ＢＩＢＷ２９９２；ＣＩ－１０３３／カネルチニブ；ネタチニブ／ＨＫＩ－２７２；ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－２８５；ＡＳＴ－１３０６；ＡＲＲＹ３３４５４３；ＡＲＲＹ－３８０；ＡＧ－１４７８；ダコミチニブ／ＰＦ２９９８０４；ＯＳＩ－４２０／デスメチルエルロチニブ；ＡＺＤ８９３１；ＡＥＥ７２６；ペリチニブ／ＥＫＢ－５６９；ＣＵＤＣ－１０１；ＷＺ８０４０；ＷＺ４００２；ＷＺ３１４６；ＡＧ－４９０；ＸＬ６４７；ＰＤ１５３０３５；５－アザチオプリン；５－アザ－２’－デオキシシチジン；１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン（１７－ＡＡＧ）；２０－ｅｐｉ－１，２５ジヒドロキシビタミンＤ３；５ エチニルウラシル；及びＢＭＳ－５９９６２６が挙げられる。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の組合せは、特定のがんに対する活性が知られている上記の抗がん剤（例えば、膵がんを治療するための本明細書に記載の組合せと同時投与されるゲムシチビン（ｇｅｍｃｉｔｉｂｉｎｅ））と同時投与される。上記抗がん剤は、濃度、量のある特定の症状（例えば、ある特定のがん）を治療する場合に、及び当該技術分野で既知である治療レジメンを使用する場合に使用するために承認され得る。

【０１８８】

本発明の種々の実施形態の活性に実質的に影響を与えない変更は、本明細書に提供される本発明の定義の範囲内にも含まれるということが理解される。

【０１８９】

<u>エピジェネティック修飾因子とＨＢＩ－８０００</u>

細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）を標的とする免疫チェックポイント阻害剤（ＩＣＩ）及びプログラム細胞死受容体／リガンド－１（ＰＤ－１）／（ＰＤ－Ｌ１）系を用いた治療は、多くのがんタイプに対して有効である。ただし、部分的には無反応性又は獲得された耐性を理由とし、全員がＩＣＩへの永続的な奏効を経験するわけではない。腫瘍微小環境内のエピジェネティックな変化は、免疫療法への応答を変化することがある。ＩＣＩと組み合わせた場合、クラスＩ選択的ＨＤＡＣ阻害剤は免疫応答を再活性化させる。発明者らは、免疫学的に免疫学的に不活性なものから、免疫学的に活性化した（ｈｏｔ）のものまで腫瘍微小環境を再プログラムするために、エピジェネティック免疫調節剤としてＨＢＩ－８０００を使用した。発明者らは、前臨床同系マウス腫瘍免疫療法モデルでこれを試験した。

【０１９０】

ＭＣ３８及びＣＴ２６マウス結腸がん、ＲＥＮＣＡ腎線がん、Ａ２０ Ｂ細胞リンパ腫及び４Ｔ１ 乳腺がん腫細胞（Ｃ５７ＢＬ／６；ＣＴ２６、Ａ２０のＭＣ３８及びＢＡＬＢ／ｃの４Ｔ１）といった細胞株を使用し、８週齢のメスのマウスに同系腫瘍を作成した。治療開始前に腫瘍を約１００ｍｍ^{3}に成長させた。単独でＨＢＩ－８０００（経口）を用いて、又はＰＤ－１抗体、ＰＤ－１Ｌ抗体又はＣＴＬＡ－４抗体と組み合わせて用いて（腹腔内）、マウスを毎日処置した。ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ ｎＣｏｕｎｔｅｒ Ｐａｎ Ｃａｎｃｅｒ免疫プロファイリングパネルを使用し、単独でＨＢＩ－８０００を用いて、又はＩＣＩと組み合わせて、処置されたＭＣ３８腫瘍の免疫応答関連遺伝子の発現を複数

の時点で評価した。

【０１９１】

単剤のＩＣＩ療法と比較すると、ＨＢＩ－８０００はＰＤ－１、ＰＤ－１リガンド又はＣＴＬＡ－４のいずれかを標的とするＩＣＩ抗体の活性を増大させ、複数の前臨床モデルでは腫瘍退縮を大幅に増加させた（ｐ＜０．０５）。処置されたＭＣ３８腫瘍の遺伝子発現解析は、樹状細胞及び抗原提示細胞機能の増強、自然免疫スコア及び適応免疫スコアの改善、並びに複数の重要な免疫応答関連遺伝子及び主要な組織適合性クラスＩ及びＩＩ分子の調節を伴う、免疫チェックポイントのｍＲＮＡ発現における著しい変化を明らかにした。

【０１９２】

これらの発見は、ＨＢＩ－８０００は腫瘍微小環境のエピジェネティック修飾を媒介し、ＩＣＩの有効性の改善がもたらされる。

【０１９３】

ＡＴＣＣ（Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ）からＭＣ３８及びＣＴ２６同系マウス結腸がん、ＲＥＮＣＡ腎線がん及び４Ｔ１　乳腺がん腫細胞を得て、Ｃｏｖａｎｃｅ（Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ）からＡ２０細胞を得た。細胞を継代し、ベンダーによって提供されるプロトコールを使用した。ＨＵＹＡ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ　ＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌによってＨＢＩ－８０００を供給した。ＨＢＩ－８０００（ＨＵＹＡ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を、脱イオン水中１０％ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン及び１０％プロピレングリコール（ｐＨ　２．５）に処方した。投与溶液を毎週新しく調製し、４℃で保存した。２１日間にわたって、５０ｍｇ／ｋｇのＨＢＩ－８０００を用いて動物に毎日経口で投与した。

【０１９４】

マウスのＰＤ－１（クローン　ＲＰＭ－１４）、ＰＤＬ－１（クローン　１０Ｆ．９Ｇ２）及びＣＴＬＡ－４（クローン　９Ｈ１０）に対するモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を、Ｂｉｏ－Ｘ－Ｃｅｌｌ（Ｗｅｓｔ　Ｌｅｂａｎｏｎ，ＮＨ）から購入した。各投与日に滅菌リン酸緩衝生理食塩水で抗体投与溶液を調製し、４℃で保存した。３週間にわたってＰＤ－１抗体（Ａｂ）又はＰＤ－Ｌ１　Ａｂ（１０ｍｇ／ｋｇ）を用いて週２回、マウスに腹腔内注射した。ＣＴＬＡ－４　Ａｂ（２．５ｍｇ／ｋｇ）を、１日目、４日目及び７日目に腹腔内投与した。

【０１９５】

全ての動物調査研究は、チャールズ・リバー社の動物実験委員会（ＭＣ３８、ＣＴ２６、４Ｔ１）及びチャンピオンズ・オンコロジー社（ＲＥＮＣＡ）によって承認され、監督された。チャールズ・リバー社（Ｍｏｒｒｉｓｖｉｌｌｅ，ＮＣ）から取得した全てのマウスは、腫瘍を移植した時にはメス及び８週齢であった。ＭＣ３８腫瘍については、１ｘ１０^{6}個のＭＣ３８細胞（０．１ｍＬの細胞懸濁液）をＣ５７ＢＬ／６マウスの右側腹部に皮下移植した。ＣＴ２６腫瘍については、３ｘ１０^{5}個のＣＴ２６腫瘍細胞（０．１ｍＬの細胞懸濁液）をＢＡＬＢ／ｃマウスの右側腹部に皮下注射した。Ａ２０腫瘍については、１ｘ１０^{6}個のＡ２０細胞（０．１ｍＬの細胞懸濁液）をＢＡＬＢ／ｃマウスの右側腹部に皮下移植した。４Ｔ１腫瘍については、１ｘ１０^{6}個の４Ｔ１細胞（０．１ｍＬの細胞懸濁液）をＢＡＬＢ／ｃマウスの乳腺脂肪体に同所移植した。１００ｍｍ３の平均体積に達するまで腫瘍成長を監視し、この時点でマウスを種々の治療群へと無作為化した（０日目）。１日目に治療を開始した。式：腫瘍体積（ｍｍ３）＝（ｗ＾２ｘｌ）／２であって、式中、ｗ＝腫瘍の幅、ｌ＝腫瘍の長さ（ｍｍ）である式に従い、ノギス測定を使用して算出した。

【０１９６】

ＰＤ－１抗体不全又は安定状態のモデルを確立するため、３週間にわたって週２回、１５０匹のマウスを一次抗ＰＤ－１　Ａｂ（５ｍｇ／ｋｇ、腹腔内投与）で最初に処置した。腫瘍を有し、進行の遅延又は安定状態（進行の遅延について、安定状態は腫瘍体積の著しい変化がない３つの連続測定として定義）のいずれかを呈するマウスをその後、ビヒク

ル、ＨＢＩ－８０００、ＰＤ－１　Ａｂ、ＰＤ－１　Ａｂ＋ＨＢＩ－８０００、ＰＤ－Ｌ１　Ａｂ及びＰＤ－Ｌ１　Ａｂ＋ＨＢＩ－８０００を含む二次療法群（ｎ＝１０匹／群）に再登録した。

【０１９７】

ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　ｎＣｏｕｎｔｅｒ　ＰａｎＣａｎｃｅｒ免疫プロファイリングパネル遺伝子発現試験

ＨＢＩ－８０００（５０ｍｇ／ｋｇ、毎日）、抗ＰＤ－１（１０ｍｇ／ｋｇ、週２回）又はＨＢＩ－８０００＋抗ＰＤ－１の組合せ（５０ｍｇ／ｋｇ、毎日、１０ｍｇ／ｋｇ、週２回）を用いて７日間、１４日間又は１７日間処置された同系Ｃ５７ＢＬ／６マウスから単離された、切除ＭＣ３８腫瘍（ｎ＝２０動物／処置）を使用して遺伝子発現試験を行った。試験終了時、処置マウスからの腫瘍サンプルを採取し、２４時間にわたってホルマリンで固定し、ＥｔＯＨに移し、続いてホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを調製した。ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから腫瘍切片（５～１０μｍ）を調製し、ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ）によって推奨されているプロトコールを使用して４～６枚のスライドから掻爬された組織から総ＲＮＡを単離した。発現解析のため、ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓによって開発され、提供されたｎＣｏｕｎｔｅｒ　ＰａｎＣａｎｃｅｒ免疫プロファイリングパネルを最初に選択し、さらに２０個の遺伝子をＰａｎｅｌ　Ｐｌｕｓ　Ｃｏｄｅｓｅｔとして加えた。ＨＢＩ－８０００＋／－ＩＣＩ治療によって、さらなる遺伝子が調節されると予測した。ｎＣｏｕｎｔｅｒ　ＦＬＥＸシステムを使用し、製造業者の説明に従ってｎＣｏｕｎｔｅｒアッセイを実施した。

【０１９８】

ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．によって提供されるｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアを使用し、遺伝子発現データを解析した。製造業者によって推奨されているように、生データを内部合成ポジティブコントロールの幾何平均値及びハウスキーピング遺伝子の幾何平均値に正規化した。ｎＣｏｕｎｔｅｒ　ＰａｎＣａｎｃｅｒ免疫プロファイリングパネル＋データセットから、ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓのｎＳｏｌｖｅｒ解析ソフトウェア４．０は、細胞型スコア、経路スコア、ヒートマップ及び個々の遺伝子正規化データを生成した。細胞型スコアは、各細胞型について、平均を０にセンタリングすることで所与の細胞型のマーカ遺伝子を使用して細胞集団を定量化する。免疫細胞型存在量は同一尺度で比較することができる。同じ方法を使用して免疫関連経路スコアを生成した。経路中の複数の遺伝子からのデータを単一スコアにまとめることで、経路解析について治療間での比較が可能となった。

【０１９９】

個々の遺伝子について正規化された遺伝子発現データをｎＳｏｌｖｅｒからエクスポートし、腫瘍増殖抑制パーセント（％ＴＧＩ）で注釈をつけ、次にＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　７．０４にインポートした。％ＴＧＩを使用し、動物を奏効なし（ＴＧＩ＜２５％）、部分奏効群（ＴＧＩ　２５～７５％）及び奏効群（ＴＧＩ＞７５％）といった３カテゴリに分類した。各マウスについての遺伝子発現データを色分け（ＴＧＩ＜２５％、ＴＧＩ　２５～７５％、ＴＧＩ＞７５％）し、腫瘍応答について遺伝子発現を追跡し、遺伝子発現変化を腫瘍応答と相関するかどうかを決定するためにこれを使用した。

【０２００】

両側統計学的解析を使用し、グループ間の腫瘍サイズの差異を評価した。Ｐｒｉｓｍ　ｖｅｒ．７．０４（ＧｒａｐｈＰａｄ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用し、統計試験を実施した。結果は、Ｐ＞０．０５では有意ではない（ｎｓ）、０．０１≦Ｐ＜０．０５では有意である（＊）、０．００１≦Ｐ＜０．０１では非常に有意である（＊＊）及びＰ＜０．００１では極めて有意であるものとして報告されている。

【０２０１】

ＨＢＩ－８０００と、マウスのＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１及びＣＴＬＡ－４に対するアンタゴニストｍＡｂとを組み合わせることで、抗腫瘍応答を高め、腫瘍退縮がもたらされる。

【０２０２】
ＨＢＩ－８０００がＰＤ－（Ｌ）１免疫チェックポイント系を阻害する抗腫瘍効果を増大させるかどうかを試験するために、本発明者らはＭＣ３８同系腫瘍を有するマウスをＨＢＩ－８０００、マウスのＰＤ－１　Ａｂ又はＨＢＩ－８０００＋ＰＤ－１　Ａｂを用いて処置した（図８Ａ、図８Ｂ）。図８Ｂは、個々のマウスでの腫瘍成長を示す。加えて、本発明者らは、ＭＣ３８腫瘍を有するマウスをＨＢＩ－８０００、マウスＰＤ－Ｌ１　Ａｂ又はＨＢＩ－８０００＋ＰＤ－Ｌ１　Ａｂで治療した（図８Ｃ、図８Ｄ）。単剤（ＨＢＩ－８０００、ＰＤ－１　Ａｂ又はＰＤ－Ｌ１　Ａｂ）での治療は、腫瘍成長又は生存期間に著しく影響を与えない（データを示さず）。腫瘍退縮（すなわち、検出可能な腫瘍が存在しない）は、単剤コホートのうちいずれかに見られず、全ての腫瘍は試験全体を通して成長し続けた。対照的に、ＰＤ－１　Ａｂ又はＰＤ－Ｌ１　Ａｂのいずれかと ＨＢＩ－８０００との組合せは、腫瘍成長及び進行での統計学的な有意性並びに再生可能な相乗的減少又は遅延を生み出した（図８Ａ、図８Ｃ）。これらの結果を補強するために、本発明者らは他の３つの同系腫瘍モデルに自らの調査を拡張した。同一のモダリティでＲＥＮＣＡ又はＡ２０腫瘍を有するマウスを処置し、同様の結果を得た。単剤ＨＢＩ－８０００、ＰＤ－１　Ａｂ（ＲＥＮＣＡ、図８Ｅ、図８Ｆ）又はＰＤ－Ｌ１　Ａｂ（Ａ２０、図８Ｉ、図８Ｊ）は、腫瘍成長中央値又は生存期間のいずれかに著しい影響を与えない。ただしＭＣ３８モデルで見られるように、ＰＤ－１　Ａｂ又はＰＤ－Ｌ１　Ａｂのいずれかと ＨＢＩ－８０００との組合せは、腫瘍成長及び進行における著しい、かつ相乗的な減少又は遅延を生み出し、重要なことには腫瘍退縮を有するマウスの数における増加を生み出す。最終的には、本発明者らは、ＣＴ２６モデルにおけるＨＢＩ－８０００、マウスのＣＴＬＡ－４　Ａｂ又はＨＢＩ－８０００＋ＣＴＬＡ－４　Ａｂを試験した（図８Ｇ、図８Ｈ）。ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１を標的とするＩＣＩと同様に、ＣＴＬＡ－４　Ａｂ単独では腫瘍成長に著しい影響を与えなかった。ＨＢＩ－８０００とＣＴＬＡ－４　Ａｂとの組合せは、腫瘍進行における大幅に著しい遅延を生み出し、腫瘍を有するマウスの２０％は完全退縮を経験した。

【０２０３】
まとめると、マウスの腫瘍モデル又はＩＣＩ　Ａｂに関係なく、単剤療法は試験したモデルのうちのいずれかにおける腫瘍成長を阻害／退縮させなかった。ＨＢＩ－８０００と組み合わせられた全ての治療では、本発明者らは治療後の腫瘍退縮を観察し、腫瘍のサブセットは進行又は完全退縮における著しい遅延を示した。データは、ＨＤＡＣｉ　ＨＢＩ－８０００とＩＣＩ　Ａｂとの組合せは、複数の動物モデルで非常に有効であったことを示している。

【０２０４】
ＨＢＩ－８０００は、ＴＭＥをエピジェネティックに再プログラムし、抗原提示の増強、樹状細胞機能及びエフェクター細胞の抗腫瘍細胞傷害性を示す遺伝子の発現を増大させる。

【０２０５】
ＩＣＩとの併用療法では、ＨＢＩ－８０００の作用機構を調査するために、大多数のマウス（ｎ＝２０／群）にＭＣ３８腫瘍を移植し、統計解析を十分に行った。腫瘍を有するが未処置であるベースライン群を治療開始の１日前に　　殺した。各治療群のマウス（ｎ＝２０）を治療開始の７日後、１４日後及び１７日後に　　殺した。ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ ｎＣｏｕｎｔｅｒ　ＰａｎＣａｎｃｅｒ免疫プロファイリングパネル解析によって、免疫応答関連遺伝子を、免疫応答（すなわち、細胞型、経路）の一要素を表すものとして選択された「遺伝子セット」へとクラスタリングすることが可能となり、図９Ａに散布図として表されている抗腫瘍応答の高レベル図を提供する。全てのスコアはＰＤ－１　Ａｂ＋ＨＢＩ－８０００の併用剤コホートで上昇したが、７日目という早期に、ＰＤ－１　Ａｂ又はＨＢＩ－８０００の組合せのいずれかを単独で細胞型スコアのサブセットを増強したことは注目すべきことである。疲弊したＣＤ８　Ｔ細胞及び好中球のスコアは、ＰＤ－１　Ａｂによって主に増強された。対照的に、ＨＢＩ－８０００は樹状細胞、マクロファージ

、ＮＫ細胞、細胞傷害性細胞及びＣＤ４５細胞に対応するスコアを増強し、ＨＢＩ－８０００単独ではＴＭＥ内部の免疫関連遺伝子発現において多大な調整又は初回刺激効果を有することを表し、これはＩＣＩ療法がさらに有効であるようにＴＭＥを再プログラムすることを示唆する。

【０２０６】

新規腫瘍選択的Ｔ細胞クローンの新たな産生は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１チェックポイント遮断への応答における重要な因子であり得る。予備試験からのデータはＨＢＩ－８０００の単独又はＰＤ－１　Ａｂとの組合せが免疫応答の早期段階又は初回刺激段階における多大な効果を有すると示唆したことから、本発明者らは、樹状細胞機能、抗原プロセシング及びＭＨＣクラスＩＩ抗原提示に関連する遺伝子の発現における変化を調査した。一貫して、単剤ＨＢＩ－８０００処置腫瘍における遺伝子発現解析は、これらの遺伝子セット内でのＨＢＩ－８０００＋ＩＣＩ　Ａｂ併用療法に対する応答と少なくとも部分的な共クラスタリングを示した（図１４Ａ）。ＨＢＩ－８０００はまた、ＭＨＣクラスＩ抗原の発現及び提示レベルでの併用療法とも共クラスタリングしたが、これはエフェクターＴ細胞の認識及び腫瘍細胞の死滅にとって重要である（図１４Ｂ）。示された免疫細胞型スコア対治療及び腫瘍応答の教師なし階層型クラスタリング（図１４Ａ）は、これらのスコアを表す遺伝子発現変化がＰＤ－１　Ａｂ＋ＨＢＩ－８０００併用コホートでは、及び奏効群対奏効なしでは最も顕著であったことを示した（図１４Ｂ）。解析によって、適応応答対自然応答細胞型の分離クラスタリングもまた実証された。驚くべきことではなかったが、ＰＤ－１　Ａｂ＋ＨＢＩ－８０００併用療法は、高い奏効率（ＴＧＩ＞７５％）を表す遺伝子発現セットと共クラスタリングしたが、これは適応免疫細胞型及び自然免疫細胞型の両方で観察された。ＨＢＩ－８０００はまた、サイトカイン、ケモカイン及びそれらの受容体と、及び適応免疫関連遺伝子と関連する遺伝子セットの発現を調節するという点でＨＢＩ－８０００／ＰＤ－１　Ａｂと共クラスタリングした。データは、抗腫瘍免疫応答の複数の面に寄与するクラスＩ／ＩＩ選択的ＨＤＡＣｉはＴＭＥ内での遺伝子発現パターンをエピジェネティックに調節することができ、それによってエフェクターＴ細胞及びＢ細胞の初回刺激、関連するサイトカイン及び対応する受容体の発現時に結果として生じるシフトを用いたＴ細胞による腫瘍細胞の認識並びに自然免疫応答及び適応免疫応答の両方の増大をもたらすことを示唆している。ヒートマップデータである以下の表２も参照されたい。

【０２０７】

【表２】

表2 図１４Ｂのヒートマップデータ

部分奏効対奏効なし	ＡＰＤ－１対コントロール	ＨＢＩ－８０００対コントロール	奏効対奏効なし	ＡＰＤ－１＋ＨＢＩ－８０００対コントロール	遺伝子クラスタ
０．７	１．５	１．８	２	２．７	サイトカイン及び受容体
０．５	１．５	１．８	２	２．７	自然
０．５	１．５	１．５	２	２．７	ＴＬＲ
０．５	１．５	２	２	２．７	接着
０．７	１．５	１．８	１．５	２．７	がんの進行
１	１．８	１．８	２	３	液性
１	１．５	１．８	１．８	２．８	マクロファージ機能
－０．５	１．７	２	１．８	２．７	適応
－１．５	１．５	１．８	１．８	２．７	炎症
－１．５	１．５	１．８	１．８	２．８	トランスポータ機能
－１．５	１．５	１．８	１．８	２．８	白血球機能
０．５	１．５	１．８	１．８	２	アポトーシス
０．５	１．３	１．５	１．２	２	細胞周期
－２	１．５	１．３	１．６	２．２	病原体受容体
－１．５	１．５	１．３	１．３	２	老化
０．５	１	１．５	２	２．５	インターロイキン
０．５	１	１．５	２	２．５	ケモカイン及び受容体
０．５	１	１．５	２	２．５	ＴＮＦスーパーファミリー
０．５	１	１．５	２	２．５	Ｂ細胞機能
０．５	１	１．７	２．２	２．７	ＣＤ分子
０．７	１．２	１．５	２．２	２．５	Ｔ細胞機能
０．５	１．５	１．５	１．８	１．８	クラスＩ　ＭＨＣ介在性抗原プロセス
０．５	１．５	１．５	２	１．８	インターフェロン
１．５	１．５	１．５	２．５	２	ＮＫ細胞機能
０．５	１．５	０	２	２．８	補体経路
－２	１	１．５	０	２	基本細胞機能
１．５	１．８	１．８	３	２．８	ＭＨＣ
１．５	１．８	１．８	２．５	２．８	抗原プロセシング
０．５	１．８	１．８	２	２．８	樹状細胞機能
１．５	１．５	１．８	４	２．８	ＭＨＣクラスＩＩ抗原提示
１．５	１．８	１	４	２．８	ＣＤ２８ファミリーによる共刺激
１	１．５	３	２	３	ミクログリア機能

【０２０８】

単独で、又はＰＤ－１　Ａｂと組み合わせられたＨＢＩ－８０００は、ＴＭＥ内でいくつかの免疫チェックポイントの変化を誘導する。

【０２０９】

ＭＣ３８　ＴＭＥの免疫チェックポイントで観察された変化を図９Ｂに示す。データのプロットは、奏効群、安定状態及び進行者をそれぞれ表すため、各個々の動物について見られ、腫瘍増殖抑制率を、７５％を超えるもの、２５％～７５％のもの又は２５％未満のものとして例示する目的のために任意に設定した腫瘍増殖抑制率を表すために色分けする。本発明者らは、免疫チェックポイントであって、これらの発現レベルが抗腫瘍有効性及

び腫瘍退縮と相関するＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４及びＣＤ８６（ＣＤ２８Ｌ）の発現の増加を観察した（図９Ｂ）。本発明者らはまた、免疫チェックポイントであるＣＤ２７６／Ｂ７－Ｈ３及びＣＤ２４４（図９Ｂ）、並びにリンパ球活性化遺伝子－３（ＬＡＧ－３）、Ｉｇ及びＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（Ｔ ｃｅｌｌ ｉｍｍｕｎｏｒｅｃｅｐｔｏｒ ｗｉｔｈ Ｉｇ ａｎｄ ＩＴＩＭ ｄｏｍａｉｎｓ、ＴＩＧＩＴ）、エクト－５’－ヌクレオチダーゼ（ＮＴ５Ｅ／ＣＤ７３）、シグナル調節タンパク質α（ｓｉｇｎａｌ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｐｒｏｔｅｉｎ α、ＳＩＲＰα）、活性化Ｔ細胞の核内因子４（ｎｕｃｌｅａｒ ｆａｃｔｏｒ ｏｆ ａｃｔｉｖａｔｅｄ Ｔ ｃｅｌｌｓ ４、ＮＦＡＴＣ４）及びポリオウイルス受容体（ＣＤ１５５；図１５）の発現における統計学的に有意な変化を観察した。上記遺伝子の発現の調節は、ＭＣ３８腫瘍を有するマウスの抗腫瘍応答と相関する非炎症性（免疫学的に不活性）ＴＭＥから炎症性（免疫学的に活性化した（ｈｏｔ））ＴＭＥまでのシフトを示す。

【０２１０】

単独で、又はＰＤ－１ Ａｂと組み合わせられたＨＢＩ－８０００は、共刺激剤、細胞傷害性のマーカ、サイトカイン及び関連受容体並びにＭＨＣを含む、ＴＭＥの免疫マーカの変化を誘導する。

【０２１１】

種々の免疫経路、細胞型機能スコア及び免疫チェックポイントマーカにおけるＨＢＩ－８０００、ＰＤ－１ Ａｂ又はそれらの組合せの効果を解析することに加え、本発明者らは、自然免疫又は適応免疫のいずれかに関連する多くの個々の遺伝子におけるＨＢＩ－８０００、ＰＤ－１ Ａｂ又はそれらの組合せの効果を調べた（図１０～１２及び追加の図１５、図１６）。ＰＤ－１ Ａｂによって主に調節される遺伝子は、ＣＤ８ａ（図１１）、誘導性Ｔ細胞共刺激剤（ＩＣＯＳ／ＣＤ２７８）及びＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ（図１６）を含んでいた。ＰＤ－１ Ａｂは、ＣＸＣＲ６（図１２）、ＩＣＯＳ、ＣＤ４０及びそのリガンドであるＣＤ４０Ｌ／ＣＤ１５４（図１６）を含む、Ｔ細胞の動員、メモリー及びＣＤ８ Ｔ細胞の応答に関与する遺伝子の発現における変化のためのドライバであった。ｎＣｏｕｎｔｅｒデータの本発明者らの解析（図１１）は、グランザイムＢ（ｇｒａｎｚｙｍｅ Ｂ、ＧＺＭＢ）及びパーフォリン－１（ｐｅｒｆｏｒｉｎ－１、ＰＲＦ１）での増加とともに、高められたＴエフェクター及びインターフェロン－γ遺伝子と集合的に一致するＴエフェクター及びインターフェロン－γ遺伝子スコアの増加を示したが、これは既存の免疫能力の増加を反映したものである。

【０２１２】

多くの遺伝子の調節が生じたが、これはＴＭＥの炎症状態がＨＢＩ－８０００＋ＰＤ－１ Ａｂとの組合せに全面的に依存していた。例としては、腫瘍反応性エフェクター細胞の増加マーカであり、例えばエクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ－１（ｅｃｔｏｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅ ｔｒｉｐｈｏｓｐｈａｔｅ ｄｉｐｈｏｓｐｈｏｈｙｄｒｏｌａｓｅ－１（ＥＮＴＰＤ１／ＣＤ３９、図１１）といったエフェクターＴ細胞分化の初期事象にとって重要である、共刺激剤 ＣＤ８６（図９Ｂ）、化学誘引物質受容体 Ｃ－Ｃケモカイン受容体（ｃｈｅｍｏａｔｔｒａｃｔａｎｔ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ Ｃ－Ｃ ｃｈｅｍｏｋｉｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ、ＣＣＲ）５（図１０）及びＣＣＲ１（図１１）、ＰＲＦ１（図１１）並びにエフェクターメモリーＴ細胞前駆細胞（インターロイキン７受容体［ＩＬ７Ｒ］及びインターフェロン調節因子４［ＩＲＦ４］、それぞれ図１２、図１０）が挙げられる。ＨＢＩ－８０００はＣＤ８ Ｔ細胞及びＮＫ細胞の活性及び機能を高めるため、ＨＢＩ－８０００によって主に調節される関連遺伝子は非常に重要である。ＰＤ－１ Ａｂ単独ではない、ＨＢＩ－８０００単独では、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７（図１０）及び腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα、図１０）、インターロイキン２受容体α（ＩＬ２Ｒα）／ＣＤ２５及びＧＺＭＢ（図１１）、ＩＲＦ４（図１０）並びにケモカイン（Ｃ－Ｘ３－Ｃモチーフ）受容体１（ＣＸＣ３Ｒ１）、ケモカイン（ＣＸＣモチーフ）受容体（ＣＸＣＲ）６及びＣＸＣＲ３（図１２）、初期サイトカイン又はＣＤ８ エフェクター応答、腫瘍浸潤リンパ球（ｔｕｍｏｒ ｉｎｆｉｌｔｒａｔｉｎｇ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ

、ＴＩＬ）の動員、エフェクター細胞分化並びにエフェクターメモリーに関連する遺伝子の発現における変化を駆動する。

【０２１３】

重要なことには、多くの遺伝子は抗腫瘍応答においては比較的早期（７日目）にＨＢＩ－８０００単独で調節された（例えば、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、ＣＤ８６、ＴＮＦα、ＣＣＲ５、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２（ｃｈｅｍｏｋｉｎｅ（Ｃ－Ｃ ｍｏｔｉｆ）ｌｉｇａｎｄ ２、ＣＣＬ２）、ＩＬ２Ｒα／ＣＤ２５［それぞれ、図１０、図９ｂ、図１０、図１０、図１０、図１１］並びにＣＣＲ１及びＧＺＭＢ［図１１］）。ＮＫ細胞機能及び自然免疫に対して好ましい効果を有するＨＢＩ－８０００の報告と一致することであるが、本発明者らは、ＨＢＩ－８０００単独で、又はＰＤ－１ Ａｂと組み合わせられた状態で、ＧＺＭＢ（図１１）、キラー細胞レクチン様受容体Ｄ１（ｋｉｌｌｅｒ ｃｅｌｌ ｌｅｃｔｉｎ ｌｉｋｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｄ１、ＫＬＲＤ１／ＣＤ９４；図１０）及びキラー細胞レクチン様受容体Ｃ２（ｋｉｌｌｅｒ ｃｅｌｌ ｌｅｃｔｉｎ ｌｉｋｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｃ２、ＮＫＧ２ｃ／ＫＬＲＣ２）、ナチュラルキラー細胞顆粒タンパク質７（ｎａｔｕｒａｌ ｋｉｌｌｅｒ ｃｅｌｌ ｇｒａｎｕｌｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ７、ＮＫＧ７）並びにキラー細胞レクチン様受容体Ｋ１（ｋｉｌｌｅｒ ｃｅｌｌ ｌｅｃｔｉｎ ｌｉｋｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｋ１、ＫＬＲＫ１；図１６）の発現を調節したことを観察した。最終的に、かつ抗原提示機構に関連し、抗原提示又は腫瘍細胞認識を支援する全てのスコアで見られる上方シフトと一致することであるが、本発明者らは、ＨＢＩ－８０００単独で（Ｈ２－Ｄ１、Ｈ２－Ｋ１）又はＨＢＩ－８０００とＰＤ－１ Ａｂとの組合せ（Ｈ２－Ａａ、Ｈ２－Ｅｂ１）に主に応答して、いくつかのＭＨＣクラスＩ遺伝子（Ｈ２－Ｄ１、Ｈ２－Ｋ１）及びクラスＩＩ遺伝子（Ｈ２－Ａａ、Ｈ２－Ｅｂ１）（図１２）の発現における増加を観察した。これは、重要な知見であり、ＩＣＩへの耐性の既知の機構の逆転、すなわちＣＤ８エフェクターＴ細胞による腫瘍細胞認識並びに新生抗原を含む腫瘍抗原の未処置の新たな抗腫瘍免疫細胞への提示を妨害するＭＨＣクラスＩ及びクラスＩＩ分子の損失に関連している。

【０２１４】

ＩＣＩと組み合わせられたＨＢＩ－８０００によって、獲得耐性及び進行がもたらされる、安定状態モデルでの単剤ＩＣＩ療法で進行しているマウスが救出される。

【０２１５】

ＩＣＩ療法を受けているヒトがん患者は、多くの場合一過性の応答又は安定状態を経験するが、最終的には多くの努力が向けられる課題である耐性及び進行を発症する。遺伝子発現データは、ＨＢＩ－８０００単独でかなりの数の免疫関連経路スコア及び遺伝子の好ましい変化を誘導するため、本発明者らは、単剤ＩＣＩ療法を単独で、又はＩＣＩとの組合せで最初に処置されたマウスにおける進行を停止又はさらには逆転させるＨＢＩ－８０００の能力を調べた。獲得耐性でのＨＢＩ－８０００＋ＩＣＩの効果を調査するため、本発明者らは、単剤のＰＤ－１ Ａｂ又はＰＤ－Ｌ１ Ａｂを用いて最初に処置（一次）した腫瘍を有するマウスが、４つの成長パターン：およそ２０％が急速な進行を経験し、およそ２０％が完全退縮を経験し、およそ６０％が安定した腫瘍成長（著しい変化を伴わない３つの連続する腫瘍体積測定として定義）又は進行の遅延（急速な成長及び進行に対して）であって、臨床状況にいくらか近似するパターンを示す、頻繁な観察に基づくモデルを開発した。上記モデルを使用し、本発明者らは、腫瘍を有するマウスの大規模コホートをＰＤ－１ Ａｂ単独で処置した。安定状態又は進行の遅延についての基準に達した際には、図１３に示されるようにマウスを６つの治療群に無作為化した。本発明者らは、治療の停止（ビヒクル）、ＰＤ－１ Ａｂを用いた処置の継続又はＨＢＩ－８０００を組み合わせたＰＤ－１ Ａｂの処置の継続の効果を比較した。本発明者らはまた、単独で、又はＨＢＩ－８０００と組み合わせてＰＤ－Ｌ１ Ａｂを用いてマウスを処置した際の相互標的であるＰＤ－Ｌ１に対するｍＡｂの効果を比較した。代表的な一実験の結果を図１３に示す。ＰＤ－１ Ａｂ療法ができないマウスでは、ＨＢＩ－８０００は二次療法として中程度に活性であり、試験終了時に２匹のマウスでは完全奏効、３匹のマウスでは部分奏効

があった。ただしＰＤ－１　Ａｂの第２過程では、腫瘍成長に著しい影響を与えることができなかった。ＰＤ－Ｌ１　Ａｂ単独での処置により提供された全体的な腫瘍成長で見られた中程度の遅延は著しいものではなかったが、１つの完全奏効群（腫瘍退縮）及び４つの部分奏効群があった。ＨＢＩ－８０００と組み合わせられた抗ＰＤ－１療法の第２過程では、抗ＰＤ－１単独での療法と比較すると、腫瘍成長における遅延は生じなかった。対照的に、ＨＢＩ－８０００と抗ＰＤ－Ｌ１との併用療法は、腫瘍成長を大幅に（ｐ＜０．０５）阻害しており、あるＩＣＩ療法で進行しているマウスが、ＨＢＩ－８０００と組み合わせられた代替ＩＣＩから利益を得たことを確認した。

【０２１６】

ＩＣＩと組み合わせた場合、クラスＩ選択的ＨＤＡＣ阻害剤は免疫応答を再活性化させる。近年の報告を基にした場合、ＨＢＩ－８０００は、ＴＭＥを再プログラムして免疫学的に不活性又は非応答性腫瘍を、免疫学的に活性化した腫瘍又は応答性腫瘍に転換させるエピジェネティック免疫調節剤として機能し、腫瘍免疫療法の前臨床同系マウスモデルにおけるこの仮定を試験した。抗腫瘍免疫にとって重要ないくつかの免疫経路を調節するＨＤＡＣｉとしてのＨＢＩ－８０００の能力は、ＴＭＥエピゲノムでのこうした変化がＩＣＩに対する全体的な奏効を大幅に改善し得ることを示した。これは、ベンズアミドのクラスＩ選択的ＨＤＡＣｉは、ＩＣＩの抗腫瘍有効性を改善するようにＴＭＥエピゲノムを再プログラムすることができるという蓄積された証拠と一致している（７、３５～３８、５０、５１）。実際に、試験された３つのＩＣＩ（ＰＤ－１　Ａｂ、ＰＤ－Ｌ１　Ａｂ及びＣＴＬＡ－４）のうちのいずれかと組み合わせられたＨＢＩ－８０００は、腫瘍増殖抑制率を高めたことを示した。ｎＣｏｕｎｔｅｒデータは、ＨＢＩ－８０００の活性は、適応免疫機能と自然免疫機能の両方を伸展したことを示唆している。これは、免疫Ｔ細胞炎症性ＴＭＥに関連するいくつかの免疫チェックポイント分子の発現において、本発明者らが観察した変化と一致している。興味深いことに、観察された遺伝子発現応答は３つのパターン（表１）、すなわち、ｉ）ＰＤ－１　Ａｂ及び組合せによって主に駆動されたもの、ｉｉ）ＨＢＩ－８０００によって主に駆動されたもの、及びｉｉｉ）主に、又は全面的に組合せによって調節されたもの、に従っており、これはこれらの遺伝子の発現誘導時のＨＢＩ－８０００と抗ＰＤ－１との間の協同作用を示していた。注目すべきことには、ＣＤ２７６／Ｂ７－Ｈ３及びＣＤ２４４／２Ｂ４（図９Ｂ）並びにＣＤ７３／ＮＴ５Ｅ（図１５）は、主にＨＢＩ－８０００によって調節されるがＰＤ－１　Ａｂの付加による寄与はほとんどなく、又は全くなく、さらにはＨＤＡＣｉによるＴＭＥでのエピジェネティック再プログラム又は「初回刺激」効果を示唆していた。

【０２１７】

ＰＤ－１　Ａｂ単独で、ＰＤ－１　Ａｂと組み合わせて、ＨＢＩ－８０００は、ＨＢＩ－８０００との免疫療法の組合せにとって潜在的な標的を提供する、いくつかの免疫チェックポイントの発現を変化させる。興味深いことに、これは、どちらの薬剤も単独では十分ではなかったことから、多くの場合ではＨＢＩ－８０００とＰＤ－１　Ａｂとの協同効果であると考えられる。ただしいくつかの場合では、例えばＣＤ２７６／Ｂ７－Ｈ３及びＣＤ２４４／２Ｂ４などでは、発現の増加はＨＢＩ－８０００単独で媒介されている。ＣＤ２７６は抗原提示細胞で発現され、Ｔ細胞活性化及び機能の阻害に重要な役割を果たしている。ＨＢＩ－８０００によるＣＤ２７６／Ｂ７－Ｈ３発現の増加は、ＨＢＩ－８０００による観察された樹状細胞の増大及び関連する抗原提示機構と相関している可能性がある。これはまた、自然免疫応答にも影響を与え、ＮＫ介在性細胞傷害性から腫瘍細胞を保護し得る。ＣＤ２４４は、主に阻害シグナル伝達及びＴ細胞疲弊を媒介するように機能すると思われる活性化特性と阻害特性の両方を有するシグナル伝達リンパ球活性化分子（ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ　ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ、ＳＬＡＭ）ファミリーの免疫調節受容体であり、免疫療法にとって別の潜在的な標的を提供する。

【０２１８】

腫瘍浸潤性リンパ球は、いくつかのがんタイプにおける生存便益及び免疫療法に対する

応答に関連する。ヒトがん細胞に対するＣＤ８　Ｔ細胞ＴＩＬ応答を維持するための要件は、腫瘍内部のＣＤ８　Ｔ細胞の別個の亜集団である幹細胞様Ｔ細胞の存在に依存し得る。幹細胞様Ｔ細胞は、ＴＣＦ１、ＩＬ７Ｒ及びＩＬ２Ｒα／ＣＤ２５（本発明者らのｎＣｏｕｎｔｅｒデータで観察される変化）並びに共刺激分子であるＣＤ２８、ＣＤ２２６及びＣＤ２の発現により表される。幹細胞様Ｔ細胞は、高レベルのグランザイム、パーフォリン及びチェックポイント分子を発現するＣＤ８エフェクターＴ細胞に最終的には分化する。これらの幹細胞様Ｔ細胞は、腫瘍内部の高密度の抗原提示細胞ニッチに存在しており、これらの構造を形成できない腫瘍はＴ細胞による広範囲の浸潤を受けない。さらには、進行を有する患者はこれらの免疫ニッチを欠いている。ＨＢＩ－８０００により駆動されたＭＨＣクラスＩ及びＩＩ遺伝子両方の発現における増加とともに、樹状細胞の増加、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩの抗原提示機構スコアは、これらの抗原提示細胞ニッチの形成及び維持に寄与することができ、これによってＴＭＥにおけるＣＤ８　Ｔ細胞ＴＩＬ応答がもたらされる。実施に、ＰＤ－１　Ａｂ又はＰＤ－Ｌ１　Ａｂと組み合わせられたＨＢＩ－８０００は、治療された腫瘍のより高レベルのインターフェロン、グランザイム、パーフォリン及びチェックポイント分子とともに、ＴＩＬにおけるＣＤ８の発現における増加を誘導した（図１１）。ＨＢＩ－８０００と組み合わせられたレジメンにおける免疫チェックポイント活性の増加が腫瘍若しくは免疫細胞で直接誘導されたエピジェネティック変化の結果又はＴＭＥサイトカイン／ケモカインプロファイルにおけるシフトの結果である場合、これは不明瞭のままである。ただし、現在のデータは、ＨＢＩ－８０００が、幹細胞様及びエフェクターＣＤ８細胞集団の両方を拡大及び維持するために必須であるＴＭＥエピゲノムを変化させ、細胞傷害性細胞、ＮＫ　ＣＤ５６ｄｉｍ、ＣＤ８及びＣＤ８対疲弊ＣＤ８スコアにおける増加によって反映されるように、より多くの活性化ＣＤ８エフェクター細胞をもたらすことを示唆している。

【０２１９】

適応腫瘍耐性の重要かつ十分理解されていない機構は、アポトーシス機構のエピジェネティック又は突然変異サイレンシングである。免疫原性腫瘍細胞死は、腫瘍選択的エフェクターＴ細胞の初回刺激及びクローン増殖を駆動させることができるが、これは最終的には、腫瘍細胞を死滅させる細胞溶解性細胞の能力である。ＨＢＩ－８０００は、多数の腫瘍細胞及び腫瘍細胞株における細胞周期の停止及びアポトーシスを直接誘導することができる［ＮＣＩ－６０パネル（データは示されない］が、これはまた、アポトーシス促進性タンパク質に対する発現のバランスをゆがめ、それによってアポトーシス応答を引き起こすことで多くの抗がん剤の細胞傷害活性を増強することも示されている。他のクラスＩ選択的ＨＤＡＣｉの免疫調節活性を記載している現在のデータ及び現在の報告に基づき、作用時に少なくとも２つの機構：ｉ）免疫エフェクター細胞による抗原提示及び腫瘍細胞の認識をブーストすることを含む、免疫調節活性の誘導並びにｉｉ）免疫原性細胞死、が存在しており、これらは、新生抗原の放出及びＴ細胞初回刺激と新規腫瘍選択的エフェクターＴ細胞クローンの新たな産生とにおける潜在的な増加をもたらす。堅牢かつ永続的な抗腫瘍免疫応答は、新規腫瘍選択的Ｔ細胞クローンの産生に依存しており、疲弊Ｔ細胞の再活性化又は再プログラミングには必ずしも依存していないという証拠が蓄積している。疲弊Ｔ細胞に対するＣＤ８エフェクターＴ細胞の比において観察されたシフトは、新規腫瘍選択的Ｔ細胞の流入を反映していることがある。

【０２２０】

ＩＣＩ及び腫瘍進行に対する耐性モデルを使用した場合、本発明者らはＩＣＩと組み合わせられた二次ＨＢＩ－８０００は、ＩＣＩ療法ができなかった一定の割合のマウスを救済することを見出した（図１３）。免疫系が耐性がん細胞を標的とすることが可能であるＨＢＩ－８０００の能力は、免疫応答の抗原提示及びクローン再増殖におけるその推定される効果、若しくは疲弊Ｔ細胞の再活性化を高めるその能力、又はその両方に部分的には起因し得る。最終的には、ＨＢＩ－８０００及び他のクラスＩ選択的ＨＤＡＣｉは、抗腫瘍応答又は自己免疫応答を誘発するために必要とされる免疫原性（炎症誘発性）シグナル伝達の閾値を獲得することに寄与する調節機構をエピジェネティックに変化させ得る。

【０２２１】
クラスＩ　ＨＤＡＣを標的とすることに加え、ＨＢＩ－８０００は、抗腫瘍免疫応答に対する適応耐性に関与しているクラスＩＩ　ＨＤＡＣ１０の活性を阻害する。近年の試験では、ＨＤＡＣ１０のノックダウンは、免疫療法バイオマーカにおけるＨＤＡＣ阻害剤の効果を再現した。したがって、ＨＤＡＣ１、ＨＤＡＣ２及びＨＤＡＣ３を阻害することに加えてＨＤＡＣ１０を標的にすることで、エピジェネティック調節剤及びＴＭＥのプライマーとしてのＨＢＩ－８０００の役割に対するさらなる支援を提供することができる。
【０２２２】
まとめると、本発明者らのデータは、ＴＭＥにおけるクラスＩＨＤＡＣ阻害剤の効果についてのさらに深い理解を提供する。ここで表された前臨床データと一致しているが、ニボルマブと組み合わせたＨＢＩ－８０００の臨床データは、黒色腫、腎細胞がん及び非小細胞肺がん（ｈｔｔｐｓ：／／ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ｃｔ２／ｓｈｏｗ／ＮＣＴ０２７１８０６６）を有する患者におけるＨＢＩ－８０００によるニボルマブ活性の増強を示唆している。この場合、応答の永続性及び持続性は、治療休止後であっても上昇すると考えられる。このことは、以前にＩＣＩを用いた治療が上手くいかなかった患者で臨床的奏効を生じさせるチェックポイント阻害剤とともにＨＤＡＣｉを使用しようとする他の試みとは対照的である（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ａｓｃｏｐｏｓｔ．ｃｏｍ／Ｎｅｗｓ／５９８９４）。現在の前臨床データによって、臨床設定でニボルマブと組み合わせたＨＢＩ－８０００の有効性及び永続性をさらに説明することができる。さらなる試験は、細胞解析及び分子解析を通じて患者サンプルを調べることで、ＨＢＩ－８０００により誘発された応答の永続性をより良好に理解することに主眼を置いている。
【０２２３】
略語：
Ａｂ　抗体
【０２２４】
ＣＴＬＡ－４　細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４
【０２２５】
ＣＣＬ２　ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２
【０２２６】
ＣＣＲ　ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）受容体
【０２２７】
ＣＸＣＲ　ケモカイン（ＣＸＣモチーフ）受容体
【０２２８】
ＣＸＣ３Ｒ１　ケモカイン（Ｃ－Ｘ３－Ｃモチーフ）受容体１
【０２２９】
ＥＮＴＰＤ１　エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ－１
【０２３０】
ＧＺＭＢ　グランザイムＢ
【０２３１】
ＨＤＡＣ　ヒストンデアセチラーゼ
【０２３２】
ＨＤＡＣｉ　ヒストンデアセチラーゼ阻害剤
【０２３３】
ＩＣＩｓ　免疫チェックポイント阻害剤
【０２３４】
ＩＣＯＳ　誘導性Ｔ細胞共刺激剤
【０２３５】
ＩＬ２Ｒα　インターロイキン２受容体α
【０２３６】
ＩＬ７Ｒ　インターロイキン７受容体

【０２３７】
ＩＲＦ４　インターフェロン調節因子４
【０２３８】
ＫＬＲＣ２　キラー細胞レクチン様受容体Ｃ２
【０２３９】
ＫＬＲＤ１　キラー細胞レクチン様受容体Ｄ１
【０２４０】
ＫＬＲＫ１　キラー細胞レクチン様受容体Ｋ１
【０２４１】
ＬＡＧ－３　リンパ球活性化遺伝子－３
【０２４２】
ｍＡｂ　モノクローナル抗体
【０２４３】
ＭＨＣ　主要組織適合性複合体
【０２４４】
ＮＫ　ナチュラルキラー
【０２４５】
ＮＫＧ７　ナチュラルキラー細胞顆粒タンパク質７
【０２４６】
ＮＦＡＴＣ４　活性化Ｔ細胞の核内因子４
【０２４７】
ＮＴ５Ｅ　エクト－５’－ヌクレオチダーゼ
【０２４８】
ＰＤ－１　プログラム細胞死受容体－１
【０２４９】
ＰＤ－Ｌ１　プログラム細胞死受容体－１リガンド１
【０２５０】
ＰＲＦ１　パーフォリン－１
【０２５１】
ＳＩＲＰα　シグナル調節タンパク質α
【０２５２】
ＴＧＩ　腫瘍増殖抑制率
【０２５３】
ＴＩＧＩＴ　Ｉｇ及びＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体
【０２５４】
ＴＩＬ　腫瘍浸潤リンパ球
【０２５５】
ＴＭＥ　腫瘍微小環境
【０２５６】
ＴＮＦα　腫瘍壊死因子α
【０２５７】

【表３】

免疫系機能	治療	ＨＢＩ－８０００			抗ＰＤ１			コンボ		
	遺伝子	Ｄ７	Ｄ１４	Ｄ１７	Ｄ７	Ｄ１４	Ｄ１７	Ｄ７	Ｄ１４	Ｄ１７
自然免疫	ＣＣＬ２	＋	＋	－	－	－	－	＋	＋	＋
抗原提示	Ｈ２－Ａａ	＋	＋	－	＋	＋	－	＋	＋	＋
	Ｈ２－ＥＢ１	＋	＋	－	＋	＋	－	＋	＋	＋
	Ｈ２－Ｄ１	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
	Ｈ２－Ｋ１	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	－	＋
	ＣＣＲ５	＋	＋	－	－	＋	－	＋	＋	＋
チェックポイント分子	ＰＤ－１	－	－	－	＋	＋	＋	＋	＋	＋
	ＰＤ－Ｌ１	＋	－	－	＋	＋	＋	＋	＋	＋
	ＣＴＬＡ４	＋	－	－	＋	＋	＋	＋	＋	＋
	ＣＤ８６	－	－	－	－	－	－	－	－	－
共刺激	４－１ＢＢ	＋	＋	＋	＋	－	－	＋	＋	－
エフェクター応答	ＴＮＦα	＋	＋	＋	＋	＋	－	＋	＋	＋
	ＫＬＲＤ１	＋	－	－	＋	－	－	＋	＋	＋
	ＩＬ－２Ｒα	＋	＋	－	＋	－	－	＋	＋	＋
	ＣＤ８α	－	－	－	＋	－	－	＋	＋	＋
	ＣＣＲ１	＋	＋	＋	＋	＋	－	＋	＋	＋
	ＥＮＴＰＤ１	＋	－	－	＋	－	－	＋	＋	＋
	ＧＺＭｂ	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
	ＰＲＦ１	＋	＋	－	＋	＋	＋	＋	＋	＋
メモリーＴ細胞	ＩＬ－７Ｒ	＋	－	－	－	－	－	＋	＋	＋
	ＣＸＣＲ６	＋	－	－	＋	－	＋	＋	＋	＋
	ＣＸ３ＣＲ１	＋	＋	＋	＋	＋	－	＋	＋	＋
	ＣＸＣＲ３	－	－	－	＋	－	－	＋	－	＋

【０２５８】

本明細書は開示の実施形態を参照して記載されているが、当業者は、上に詳細が記載されている特定の例及び試験は本発明の単なる例示であることを容易に理解するであろう。種々の変更は、本発明の精神から逸脱しない限り行われ得ることを理解されたい。したがって、本発明は以下の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【実施例】

【０２５９】

以下の実施例は、例示目的のみのために含まれており、本発明の範囲を制限しようとするものではない。

【０２６０】

実施例１

治療の選択肢としてがん免疫療法を追求することについての理論的解釈は、腫瘍が自己（正常組織）としてではなく、非自己（ウイルス感染細胞などの病原体の免疫検出に類似する）として認識され得るという長年の証拠によって推し進められてきた。免疫系は、理想的には活性化され、腫瘍細胞を効果的に攻撃かつこれを除去する免疫系によって異質であると認識され得る腫瘍細胞上に表示された分子の早期検出を主に通じ、非自己として腫瘍を見なす。多くの工程は、抗腫瘍免疫細胞が、現在免疫学的に炎症している、又は「免疫学的に活性化した」腫瘍内部で悪性細胞に侵入（浸潤）かつ結合することができる活性化免疫応答に先行しなければならない。これは、一般にはがん免疫サイクル（Ｃｈｅｎ

ｅｔ　ａｌ．）と称される。ただし腫瘍細胞は、経時的に適応することができ、抗腫瘍免疫応答を回避又はこれに対して耐性を有するようになる。多くのかかる耐性機構が現在知られており、現状で承認されている免疫療法はこれらの耐性機構の一部を遮断するために開発された。例えば、ＣＴＬＡ－４リガンド（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標）、イピリムマブ）、ＰＤ－１受容体（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標）、ニボルマブ；Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標）、ペムブロリズマブ及び他のもの）又はそのリガンドＰＤ－Ｌ１（Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標）、アテゾリズマブ；及び他のもの）に対する抗体はこれらの免疫チェックポイントを標的とし、少なくとも患者の一部では、ＣＴＬＡ－４／Ｂ７．１及びＢ７．２免疫チェックポイント阻害系又はＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１チェックポイント阻害系を介して媒介された抗腫瘍耐性を軽減する。抗体を標的とする免疫チェックポイントの使用によって患者便益が著しく改善し、種々のがんにおける顕著な臨床的奏効が産生されるが、かなりの数の患者は、先天的に耐性がある、又は耐性を発症した腫瘍を有し、これらの腫瘍は非炎症性であり、免疫細胞浸潤（ＴＩＬ）を欠き、免疫学的には「免疫学的に不活性」であると称され、最終的には疾患は進行する。こうした理由のため、これらのチェックポイント阻害剤と他の免疫調節剤と薬物との合理的な組合せは、永続的奏効の割合及び患者生存期間を改善するには不可欠である（Ｗｅｓｔ　ＡＣ　ａｎｄ　Ｊｏｈｎｓｔｏｎｅ　ＲＷ．（２０１４）Ｎｅｗ　ａｎｄ　ｅｍｅｒｇｉｎｇ　ＨＤＡＣ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ　ｆｏｒ　ｃａｎｃｅｒ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１２４（１）：３０－３９を参照されたい）。

【０２６１】

ＨＢＩ－８０００は、ＤＮＡ配列を変化させることなく、遺伝子の発現を上方又は下方に変化させることができ、それによってがん細胞にて異常であり、停止され、又は過剰発現される遺伝子の発現を変性させる能力を有するエピジェネティック調節剤としてのヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣｉ）である［Ｗｅｓｔ　ａｎｄ　Ｊｏｈｎｓｔｏｎｅ，２０１４］。近年、多くの腫瘍耐性機構への好ましい効果を介して抗腫瘍免疫を高める一部のＨＤＡＣｉ（例えば、ＨＢＩ－８０００）の能力について記載している複数の報告が存在している。ＨＤＡＣｉは、活性にし、抗腫瘍免疫を駆動する免疫細胞浸潤物を有する炎症性又は「免疫学的に活性化した」免疫腫瘍環境を回復することができる。

【０２６２】

腫瘍微小環境（「ＴＭＥ」）でのＨＤＡＣｉ　ＨＢＩ－８０００の免疫調節効果は、十分に証明されている。ＨＢＩ－８０００投与によって、ＣＤ８＋Ｔ細胞及びＮＫ細胞の流入を増加させ、それらの機能を改善する。ＨＢＩ－８０００投与はまた、制御性Ｔ細胞（ＴＲＥＧ）及び骨髄由来免疫抑制性細胞（ｍｙｅｌｏｉｄ－ｄｅｒｉｖｅｄ　ｓｕｐｐｒｅｓｓｏｒ　ｃｅｌｌ、ＭＤＳＣ）の数及び活性を低減し、Ｍ２（抑制性）からＭ１（抗腫瘍）マクロファージへの転換を促進する。ＨＢＩ－８０００投与はまた、免疫学的に不活性なものから免疫学的に活性化したものへの転換を表すいくつかの他の重要な免疫サインとともに、「非炎症性」腫瘍におけるＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１発現を増加させる。奏効群の数と同様に、このプロセスは早期に開始し、経時的に増加する。ＨＢＩ－８０００は、ＴＭＥにおける樹状細胞スコア及びサインの好ましい変化、抗原提示の好ましい変化、プロセシング、並びに例えばＭＨＣクラスＩ及びクラスＩＩの発現といったディスプレイ経路を駆動する（腫瘍回避の機構）。ＨＢＩ－８０００は、「疲弊」ＣＤ８　Ｔ細胞に対する活性ＣＤ８＋エフェクターＴ細胞の比、並びに細胞傷害性スコア及びサインを増加させるが、これは不活性腫瘍選択的Ｔ細胞の再活性化を暗示している。ＨＢＩ－８０００は、腫瘍細胞自体における変化を駆動し、抗腫瘍免疫応答に対してこれらを初回刺激及び感作してアポトーシススコア及びサインを増加させる。これは、腫瘍細胞を死滅させるのに必要とされるアポトーシス機構の再発現を示している。ＴＭＥ変化を駆動するＨＢＩ－８０００は、全体的な抗腫瘍免疫応答に寄与するＮＫ細胞とＭ１マクロファージ（自然免疫系）のどちらの存在及び活性も増加させる。

【０２６３】

抗ＣＴＬＡ－４及び抗ＰＤ－１チェックポイント阻害抗体と組み合わせたＨＢＩ－８０

００の有効性を決定するため、メスのＣ５７ＢＬ／６マウスの同系ＭＣ３８結腸腺がんを使用して試験を実施した。本試験は、投薬を開始した試験１日目に、１１個の群（皮下ＭＣ３８腫瘍を有するメスのＣ５７ＢＬ／６マウスのうちｎ＝９又は８、平均体積：１０６ｍｍ^3～１１１ｍｍ^3）からなる。ビヒクル（１０％のヒドロキシプロピル－（３－シクロデキストリン、ＤＩ水の１０％のプロピレングリコール、ｐＨ２．５）及びＨＢＩ－８０００（５０ｍｇ／ｋｇ）を２１日間にわたって１日１回経口で投与（ｐ．ｏ．）した（１日１回×２１日間）。抗ＣＴＬＡ－４を、１日目、４日目及び７日目に２．５ｍｇ／ｋｇの用量で腹腔内投与（ｉ．ｐ．）した。抗ＰＤ－１を、２週間にわたって週２回（ｂｉｗｘ２）で、５ｍｇ／ｋｇをｉ．ｐ．投与した。

【０２６４】

【表４】

表２

群番号	動物番号	処置１	処置２	処置３
1	8	ビヒクル		
2	9	HBI-8000 50 mg/kg; qdx21		
3	8	CTLA-4 mAb 2.5 mg/kg; d1, d4, d7		
4	8	PD-1 mAb 5 mg/kg; biw x 2		
5	8	CTLA-4 mAb 2.5 mg/kg; d1, d4, d7	HBI-8000 50 mg/kg; qdx21	
6	9	CTLA-4 mAb 2.5 mg/kg; d1, d4, d7	PD-1 mAb 5 mg/kg; biw x 2	
7	8	CTLA-4 mAb 2.5 mg/kg; d1, d4, d7	PD-1 mAb 5 mg/kg; biw x 2	HBI-8000 50 mg/kg; qdx21

ＣＴＬＡ－４　ｍＡｂ＝ハイブリドーマクローン　９Ｈ１０

ＰＤ－１　ｍＡｂ＝ハイブリドーマクローン　ＲＭＰＩ－１４

【０２６５】

動物を、腫瘍体積が３０００ｍｍ^{3}に達した時又は試験最終日（４３日目）のどちらか早い日に安楽死させ、エンドポイントまでの時間（ｔｉｍｅ　ｔｏ　ｅｎｄｐｏｉｎｔ、ＴＴＥ）を計算した。処置成績を、処置したマウス対コントロールマウスについて、ＴＴＥ中央値のパーセント増加として定義した腫瘍成長遅延パーセント（％ＴＧＤ）から決定した。治療群間の差は、ログランク生存時間解析を使用し、Ｐ＜０．０５で統計学的に有

意であると見なした。完全退縮（ＣＲ）応答及び部分退縮（ＰＲ）応答についてもマウスを監視した。体重（ｂｏｄｙ　ｗｅｉｇｈｔ、ＢＷ）測定及び処置関連（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｒｅｌａｔｅｄ、ＴＲ）副作用の臨床徴候についての頻繁な観察により、処置の忍容性を評価した。

【０２６６】

これらの試験結果を図１に示す。式Ｉの化合物、本明細書に記載のＣＴＬＡ－４阻害剤及び本明細書に記載のＰＤ－１阻害剤を含む３剤併用療法により、統計学的に有意な腫瘍体積減少がもたらされた。３剤併用群の対象はまた、試験終了時に４０～５０％の生存率を示した（図２を参照されたい）。まとめると、これらの結果は、式Ｉの化合物が３剤併用療法の活性を高めることを示している。

【０２６７】

実施例２

図３Ａは、黒色腫における式Ｉの化合物及びニボルマブを含む併用療法から得られる月数といった観点での無増悪生存期間（「ＰＦＳ」）の確率を示す。この確率を、ニボルマブ単剤療法、イピリムマブ単剤療法又はニボルマブ＋イピリムマブ併用療法で治療された患者のＰＦＳを示している、Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅで発表された結果から生成した（図３Ｂを参照されたい）。併用療法の図３Ｂでのプロットの「テーリング」は、ニボルマブとイピリムマブとの間の相乗効果を示唆している。

【０２６８】

この仮説を試験するため、黒色腫（「ＭＥＬ」）に罹患している２０名の患者（これらの患者のうちの１５名は、一次治療を表していた）と、腎細胞がん（「ＲＣＣ」）に罹患している１１名の患者と、非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）に罹患している１３名の患者に、ニボルマブと式Ｉの化合物とを組み合わせて投与した。試験前に、標準的な投与量のニボルマブと式Ｉの化合物とを組み合わせた漸増投与量を投与することで、ニボルマブの式Ｉの化合物の種々の用量・用法の安全性プロファイルを試験した。３０ｍｇ（週２回）を定めた。２０名のＭＥＬ患者のプロファイルを表３に示す。

【０２６９】

【表５】

表３　チェックポイント未処置の黒色腫患者（Ｎ＝２０）	
特性	
男性／女性、ｎ（％）	１３／７（６５／３５）
年齢中央値、年（範囲）	６４．５（２８－７９）
＜６５、ｎ（％）	１０（５０）
６６－７５	６（３０）
＞７５	４（２０）
ＥＣＯＧスコア、ｎ（％）	
０	１３（６５）
１	７（３５）
試験開始時のステージ、ｎ（％）	
Ｍ１ａ	５（２５）
Ｍ１ｂ	１２（６０）
Ｍ１ｃ	３（１５）
上昇ＬＤＨ、ｎ（％）	２（１０）
腫瘍量中央値（標的病変）、ｍｍ（範囲）	３８（１０－１６７）
診断からの時間中央値、月（範囲）	１３．８（０．７－６６．１）
ＢＲＡＦステータス、ｎ（％）	
変異	４（２０）
野生型	１（５）
不明	１５（７５）
手術前、ｎ（％）	１７（８５）
放射線治療前、ｎ（％）	６（３０）
全身療法前、ｎ（％）[a]	
化学療法	１（５）
免疫療法（ＰＤ－（Ｌ）１阻害剤を除く）	３[b]（１５）
その他	２[c]（１０）
脚注： ａ．２名の対象が複数の療法を受けた ｂ．イピリムマブ（２）；細胞免疫療法（１） ｃ．ベムラフェニブ（１）；１名の対象がＭＥＫ阻害剤＆ＢＲＡＦ阻害剤を受けた	

【０２７０】

８週間ごとにイメージング試験を行い、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って腫瘍応答を評価した。客観的な奏効率（Ｏｂｊｅｃｔｉｖｅ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｒａｔｅ、ＯＲＲ）、病勢コントロール率（Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｃｏｎｔｒｏｌ　Ｒａｔｅ、ＤＣＲ）及び標準疾患（Ｓｔａｎｄａｒｄ　Ｄｉｓｅａｓｅ、ＳＤ）について腫瘍を観察した。イメージング試験の結果を表４にまとめる。これらの結果を図４にてさらに詳述する。図４の瀑状プロットは、ニボルマブと組み合わせた式Ｉの化合物を投与されたＣＰＩ未処置の対象を示す。各棒は、パーセントでの変化といった観点で測定された、標的病変径の合計によって定義されるように、単一の患者での最良の奏効を表す（ベースラインは０％変化である）。腫瘍サイズの＋２０％増加及び腫瘍サイズの－３０％減少の範囲内の棒は、安定状態であると考えられる。本試験の対象のさらなる特性を表５にまとめる。また、転移分布を特徴とするＰＦＳを表６に、転移部位を特徴とするＰＦＳの分布を表７にまとめる。

【０２７１】

ＭＥＬ対象の群を、治療レジメ（ｒｅｇｉｍｅ）、中止理由及び最良ＯＲＲでの総時間について解析した。対象のＢＲＡＦ遺伝子の状態も記述する。結果を図５のスイマープロットにまとめる。全ての治療は、「２Ｌ」と記載がない限り、一次治療であった。

【０２７２】
【表６】

表４				
第Ｉｂ／ＩＩ相	ＭＥＬ	ＲＣＣ	ＮＳＣＬＣ	合計
登録	２０	１１	１３	４４
評価可能	１８	９	８	３５
ＯＲＲ	６７％	３３％	３８％	５１％
ＳＤ	２８％	４４％	３８％	３４％
ＤＣＲ	９４％	７８％	７５％	８６％

【０２７３】

【表７】

表５　対象の特性

対象	ＢＲＡＦ Ｍｕｔ	ＰＤ－Ｌ１	Ｔｘ前	最後のＳｙｓｔ Ｔｘからの日数	ベースライン特性 ＬＤＨ	Ｍカテゴリ	転移部位	Ｔｘの日数 ＨＢＩ－８０００	ニボルマブ	最良奏効	ＰＤ又は死亡までの日数	治療Ｄ／Ｃ理由
０９０２０１			放射線	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｂ	肺	６６９	６８７	ＰＲ	７２４＋	
０９０４０８			放射線	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｂ	肺、リンパ節	８１	５７	ＰＲ	５２５＋	
０１０７１６	Ｗｔ	陰性	イピリムマブ	１２１	正常	Ｍ１ａ	リンパ節	４８７＋	４８７＋	ＰＲ	４８７＋	
０９０３０４			なし	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｂ	肺	４５９	４１９	ＳＤ	４５９＋	
０９０７２４	Ｗｔ		なし	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｃ	膵臓	４２７＋	４２７＋	ＰＲ	４２７＋	
０９０７２３	Ｐｏｓ		切除	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｂ	肺、リンパ節	４０	２５３	ＰＲ	３８３＋	
０９０７３１	Ｗｔ		なし	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ａ	リンパ節	３６１＋	３６１＋	ＰＲ	３６１＋	
０９０７２７	Ｗｔ		なし	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｂ	肺	１０９	３３６	ＣＲ	３５５＋	
０９０７２１			なし	Ｎ／Ａ	高	Ｍ１ｃ	肝臓、肺	１６９	１４１	ＰＲ	３４３＋	
０９０７３３	Ｖ６００Ｅ		なし	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｂ	肺	３４１＋	３４１＋	ＣＲ	３４１＋	
０９０７３２			なし	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｃ	肺、副腎、リンパ節	１８７	２９５	ＰＲ	２９２＋	ＰＩ決定
０１０７１９		不明	なし	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｃ	肝臓、肺、リンパ節	９７	１６９	ＳＤ	１９７	臨床ＰＤ
０９０４０６			放射線	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ａ	筋肉	１０９	４６	ＣＲ	１７８	ＰＩ裁量、ＰＤの日付＝死亡
０９０７２２			なし	Ｎ／Ａ	高	Ｍ１ｂ	肺	３１	１６９	ＳＤ	１６８＋	ＨＢＩ－８０００が８週間未満であることから、ＯＲＲには含まれない
０９０７１１			外科手術	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｃ	肝臓	１１０	１８３	ＳＤ	１６８	
０９０７３０	Ｐｏｓ		なし	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ａ	軟組織	１６３	１６９	ＳＤ	１６３	臨床的進行によりＤ／Ｃ
０９０７２８	Ｐｏｓ		なし	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｂ	肺、軟組織	１３７	１４１	ＳＤ	１３７	臨床的進行によりＤ／Ｃ
０９０３０２			ベムラフェニブ／ＴＩＬ	３０	正常	Ｍ１ｂ	肺	１０９	１２７	ＰＲ	１１０	
０９０７１７	Ｐｏｓ		ＴＫＩ	３３４	正常	Ｍ１ｂ	肺	８１	８５	ＰＤ	５７	

【０２７４】

【表８】

表６　転移分布によるＰＦＳ				
ＰＦＳ（日数）	Ｎ＝１９	Ｍ１ａ	Ｍ１ｂ	Ｍ１ｃ
＞４００	ｎ＝５	１	３	１
２００－４００	ｎ＝６	１	３	２
１００－２００	ｎ＝７	２	３	２
＜１００	ｎ＝１		１	

【０２７５】
【表９】

表７　転移部位によるＰＦＳの分布					
Ｍステージ	Ｎ	ＰＦＳ日数			
		＞４００	２００－４００	１００－２００	＜１００
Ｍ１ａ	４	１	１	２	０
Ｍ１ｂ	１０	３	３	３	１
Ｍ１ｃ	５	１	１	２	０

【０２７６】
実施例３
以前に免疫チェックポイント治療を受けた黒色腫患者における式Ｉの化合物及びニボルマブを含む併用療法の効果を試験するため、さらなる試験を行った。これらの試験では、８名の患者が評価可能であった。８名の患者のうち２名がＰＲを示した。８名の患者のうち４名がＳＤを示した。さらには、この群ではＯＲＲは２５％であったが、ＤＣＲは７５％であった。この試験の患者は、ＮＲＡＳが陽性である腫瘍を有していた。さらには、患者のＬＤＨは高く、ＰＤ－Ｌ１発現レベルは不明であった。この患者は、手術、放射線、イピリムマブ＋ニボルマブ、ニボルマブ維持、Ｔ－ｖｅｃ及びペムブロリズマブ、ＴＩＬ＋高投与量のＩＬ－２を含む広範な治療を以前に受けていた。この患者は、５４日間ＰＲを達成し、２４９日間にわたって治療を続けた。ＰＲは、腫瘍のエピジェネティック効果を示唆している。本試験での患者の特性及び結果の概要を表８にまとめる。これらの結果に基づき、黒色腫－未処置の患者から収集したデータ（図５）と組み合わせて、ＢＲＡＦ／ＭＥＫ阻害剤（ＢＲＡＦ変異を有する患者では）が作用しなかった患者に、式Ｉの化合物とニボルマブとの併用治療を二次治療として使用することを推奨する。
【０２７７】

【表１０－１】

表８　チェックポイント阻害剤によって治療した患者の特性及び結果の概要

対象	ＢＲＡＦ Ｍｕｔ	ＰＤ－Ｌ１	全身Ｔｘ前（最良奏効）	最終全身Ｔｘからの日数	ベースライン特性 ＬＤＨ	Ｍカテゴリ	転移部位	Ｔｘの日数 ＨＢＩ－８００	ニボルマブ	最良奏効	ＰＤ又は死亡までの日数	治療Ｄ／Ｃ理由
０１０７１７	Ｗｔ		イピリムマブ×４（ＰＲ）ペムブロリズマブ×２９（ＳＤ）	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ａ	リンパ節、軟組織	９８	１１２	ＳＤ	１１２	臨床的進行ホスピスでのＣＨＦの死亡
０９０７２０	Ｖ６００Ｒ		イピリムマブ（ＰＤ）ペムブロリズマブ（ＰＤ）ダブラフェニブ／トラメチニブ（ＰＤ）　フルダラビン／シクロホスファミド／ＩＬ－２（ＰＤ）ベムラフェニブ／コビメチニブ（毒性）	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ｃ	肝臓、リンパ節	５５	５７	ＰＤ	５５	
０９０７２９	Ｖ６００Ｅ		アジュバントインターフェロン　ＴＩＬ　ベムラフェニブ　ネオアジュバントペムブロリズマブ	８ヶ月	正常	Ｍ１ａ	軟組織	４４４＋	４４４＋	ＰＲ	４４４＋	
０９０７３７	Ｗｔ		アジュバントインターフェロン　ニボルマブ／イピリムマブ＋ニボル	４ヶ月	高	Ｍ１ａ	腎門部腫瘤　骨盤腫瘤　皮下腫瘤　リンパ節	１９９	２０９	ＰＲ	３５８＋	

【０２７８】

【表１０－２】

			マブ Ｔ－Ｖｅｃ ペムブロリズマブ ＴＩＬ＋高投与量ＩＬ－２								
０９０７３８	Ｖ６００Ｋ		ダブラフェニブ／トラメチニブ ペムブロリズマブ ２年間イピリムマブ／ペムブロリズマブ×４ ペムブロリズマブ	１４ヶ月	正常	Ｍ１ｃ	リンパ節、肝臓	２０１	２２５	ＳＤ	２４３	試験の治療とは関連がない死亡
０９０７３９	不明		ペムブロリズマブ（ＳＤ） ペムブロリズマブ＋イピリムマブ（ＳＤ）	Ｎ／Ａ	正常	Ｍ１ａ	軟組織リンパ節	１０３	１１３	ＳＤ	１３３＋	Ｐｔは、他の治療を追求するために試験を退いた

【０２７９】

実施例４

式Ｉの化合物、ニボルマブ及び式Ｉの化合物とニボルマブとの組合せの忍容性を試験した。３０ｍｇ（週２回）の式Ｉの化合物の第ＩＩ相臨床用量・用法を適用した。利用可能な有害事象（「ＡＥ」）データである治療下で発現した有害事象（「ＴＥＡＥ」）を有する６３名の対象のうち、５２％が治療に関連すると考えられた（「ＴＲＡＥ」）。ＴＲＡＥのうち、４７パーセントが式Ｉの化合物及びニボルマブ（「ＮＩＶＯ」）との組合せに関連し、３９％が式Ｉの化合物単独に関連し、１４％がＮＩＶＯ単独に関連していた。それほど多くはないが、ＮＩＶＯ単独に関連するＴＲＡＥはリパーゼの増加（ｎ＝６）、発疹（ｎ＝１０）、ＴＳＨの増加（ｎ＝５）、アミラーゼの増加（ｎ＝４）であった。さらには、グレード３のＡＥのうち、倦怠感、頭痛、下痢、悪心、嘔吐のみが症候性であり、他は無症候性であった。１名の対象におけるグレード３の倦怠感は、低投与量の経口ステロイドに応答した。別の対象における倦怠感は、薬物のみを控えることで解消され、介入を一切必要としなかった。グレード３の下痢は、市販薬により解消した。グレード３の頭痛は市販薬に応答し、その後の投薬では再発しなかった。加えて、悪心及び嘔吐は経口薬に応答した。ＡＥはどれもオンコロジー治療での管理にとっては困難なものではなく、誰も治験責任医師による医学的懸念を生じさせるものはいなかった。他の無症候性ＡＥは血液検査の以上であったが、大半は治療を必要としなかった。症状を伴うＡＥを計測した場合、ニボルマブ＋式Ｉの化合物では、２０名の対象のうち４名のみが臨床的に著しいＡＥを経験した。この試験の所見を以下の表９にまとめる。

【０２８０】

【表１１】

表９　ＨＢＩ－８０００＋ＮＩＶＯの忍容性プロファイル

５％以上のＴＲＡＥ発生頻度及び対象の数ｎ（Ｎの％）

	関連								
ＡＥ用語	式Ｉの化合物＋ＮＩＶＯ			式Ｉの化合物			ＮＩＶＯ		
	Ｇ１～２	Ｇ３	Ｇ４	Ｇ１～２	Ｇ３	Ｇ４	Ｇ１～２	Ｇ３	Ｇ４
倦怠感	２４（３８）	４（６）	０	０	０	０	０	０	０
下痢	１９（３０）	３（５）	０	０	０	０	４（６）	１（２）	０
リンパ球減少	６（１０）	１（２）	０	０	０	０	０	０	０
好中球減少	４（６）	２（３）	０	８（１３）	５（８）	１（２）	０	０	０
ＷＢＣ減少	６（１０）	１（２）	０	１１（１７）	１（２）	０	０	０	０
血小板減少	１０（１６）	０	０	２３（３７）	３（５）	０	０	０	０
貧血	０	０	０	１４（２２）	１（２）	０	０	０	０
低リン血症（Ｈｙｐｏｐｈｏｓｐａｔｅｍｉａ）	０	０	０	６（１０）	４（６）	０	０	０	０

【０２８１】

実施例５

式Ｉの化合物、ＰＤ－１阻害抗体並びに式Ｉの化合物及びＰＤ－１阻害抗体の投与に応答した免疫遺伝子活性化を、ＭＣ３８腫瘍モデルを使用して調べた。結果を図６Ａにまとめる。これらの結果は、式Ｉの化合物とＰＤ－１阻害抗体との組合せが、腫瘍微小環境での免疫遺伝子発現を相乗的に活性化したことを示す。図６Ｂは、式Ｉの化合物単独又はＰＤ－１阻害抗体単独と比較した、併用療法で治療した実験群の生存期間における改善をまとめる。

【０２８２】

実施例６

再発及び難治性末梢性Ｔ細胞リンパ腫（「ＲＲ／ＰＴＣＬ」）については、単剤療法として式Ｉの化合物を使用した。この試験のため、４０ｍｇ（週２回）の用量・用法が承認された。結果の概要を表１０に示す。これらの結果を、ＲＲ／ＰＴＣＬについていくつかの公知の治療の有効性／履歴評価基準と比較した（表１１を参照されたい）。前治療の後の時間は９６時間であった（ロミデプシンの第ＩＩ相治験については２２２日間に対する）。実験の推定ＰＦＳ及びＯＳを図７Ａ～図７Ｂに示す。これらの結果について、ＰＤの日付は治験責任医師の判断によるものであった。ＰＦＳ中央値（月数）は７．６であった。

【０２８３】

【表１２】

表１０　実施例６結果の概要	
患者	数
第ＩＩ相　登録合計	５５
評価可能合計	４３
完全奏効	４
部分奏効	１６
安定状態	１２
ＯＲＲ	４６％
ＤＣＲ	７４％
医薬品医療機器総合機構（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　ａｎｄ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ａｇｅｎｃｙ、ＰＭＤＡ）目標ＯＲＲ	３０％

【０２８４】
【表１３】

表１１　ＲＲ／ＰＴＣＬ治療についての有効性対履歴評価基準	
ＲＲ／ＰＴＣＬ治療	ＯＲＲ
Ｅｐｉｄａｚａ（中国）（ＰＭＳ）	２８％（３５％）
フォロデシン	２２％
プララトレキサート	４５％
ロミデプシン	４３％

【０２８５】
実施例７
再発及び難治性高悪性度成人Ｔ細胞リンパ腫（「ＲＲ／ＡＴＬ」）については、単剤療法として式Ｉの化合物を使用した。この試験のため、４０ｍｇ（週２回）の用量・用法が承認された。結果の概要を表１２に示す。これらの結果を、ＲＲ／ＡＴＬについていくつかの公知の治療の有効性／履歴評価基準と比較した（表１３を参照されたい）。前治療の後の時間は８８時間であった（レナリドミドの第ＩＩ相治験については２３４日間に対する）。全ての患者は、モガムリズマブ（「モガ」）を以前に受けていた（モガ患者において、レナリドミドＯＲＲは１８％であった）。
【０２８６】

【表１４】

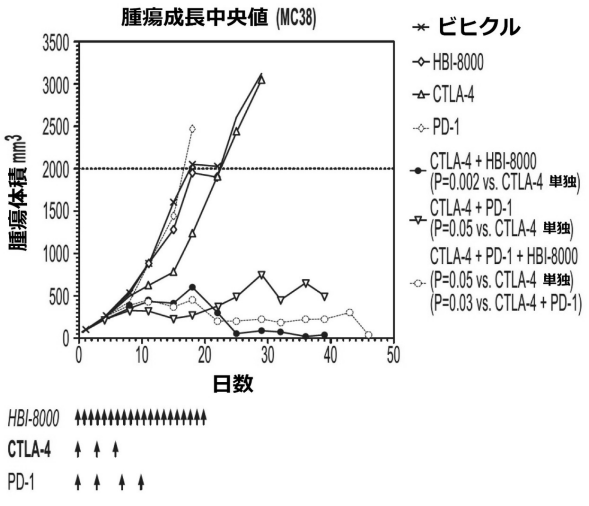
表１２　実施例７結果の概要	
患者	数
第ＩＩ相　登録合計	２３
評価可能合計	２０
部分奏効	８
安定状態	４
ＯＲＲ	４０％
ＤＣＲ	６０％
医薬品医療機器総合機構（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　ａｎｄ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ａｇｅｎｃｙ、ＰＭＤＡ）目標ＯＲＲ	３０％

【０２８７】
【表１５】

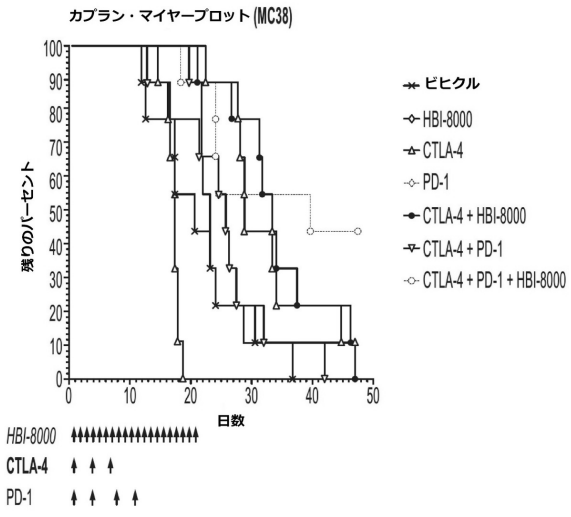
表１３　ＲＲ／ＡＴＬ治療についての有効性対履歴評価基準	
ＲＲ／ＰＴＣＬ治療	ＯＲＲ
式Ｉの化合物　第Ｉ相	７５％
モガムリズマブ	５０％
レナリドミド	４２％

【０２８８】
本明細書には本発明の好ましい実施形態が示され、説明されているが、かかる実施形態は例としてのみ提供されることは当業者には明らかとなるであろう。当業者にとっては、多数の変形、変更及び置換は、本発明から逸脱することがない限り、ここで行われる。本発明の実践時に、本明細書に記載の本発明の実施形態に対する種々の代替形態が利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は発明の範囲を定義するものであり、これらの特許請求の範囲内の方法及び構造並びにこれらの同等物をこれによって包含することを意図している。

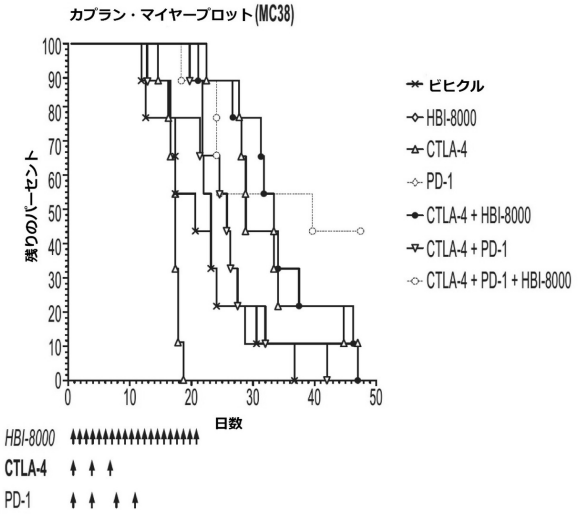
【図面】
【図１】



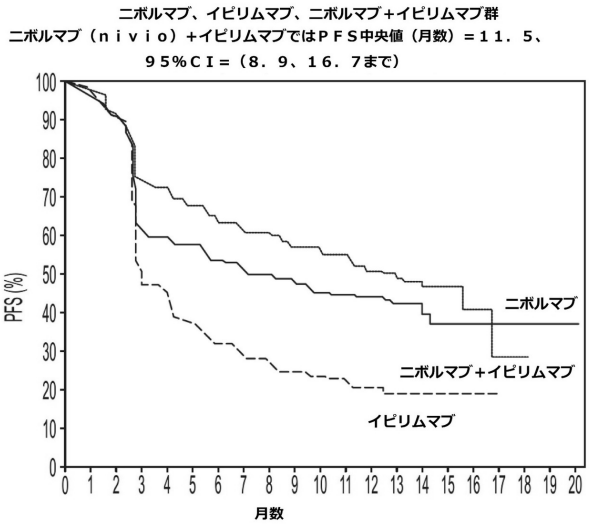
【図２】



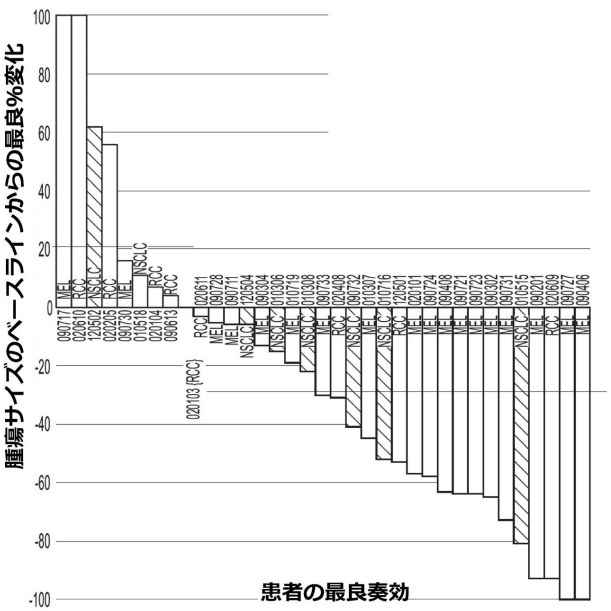
【図３Ａ】


カプラン・マイヤープロット(MC38)
残りのパーセント
日数
ビヒクル
HBI-8000
CTLA-4
PD-1
CTLA-4 + HBI-8000
CTLA-4 + PD-1
CTLA-4 + PD-1 + HBI-8000
HBI-8000
CTLA-4
PD-1

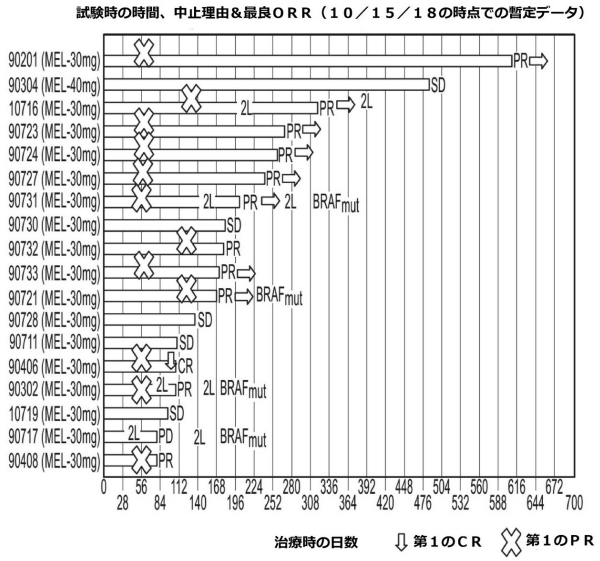
【図３Ｂ】


ニボルマブ、イピリムマブ、ニボルマブ＋イピリムマブ群
ニボルマブ（ｎｉｖｏ）＋イピリムマブではＰＦＳ中央値（月数）＝１１．５、
９５％ＣＩ＝（８．９、１６．７まで）
PFS (%)
月数
ニボルマブ
ニボルマブ＋イピリムマブ
イピリムマブ

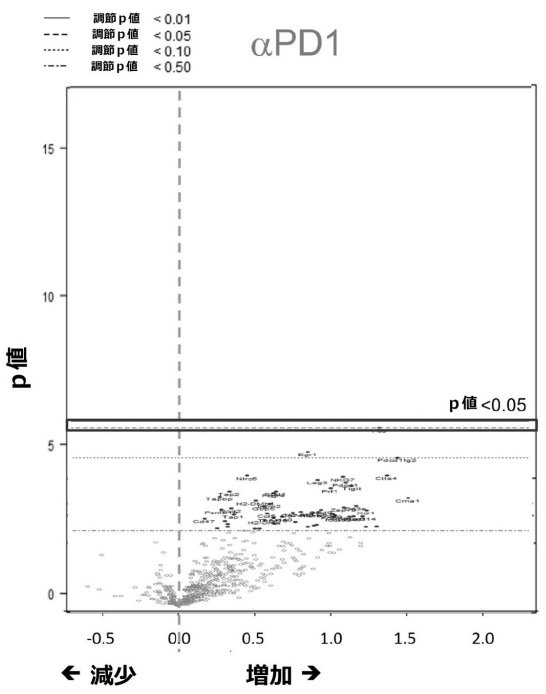
【図４】


腫瘍サイズのベースラインからの最良%変化
患者の最良奏効

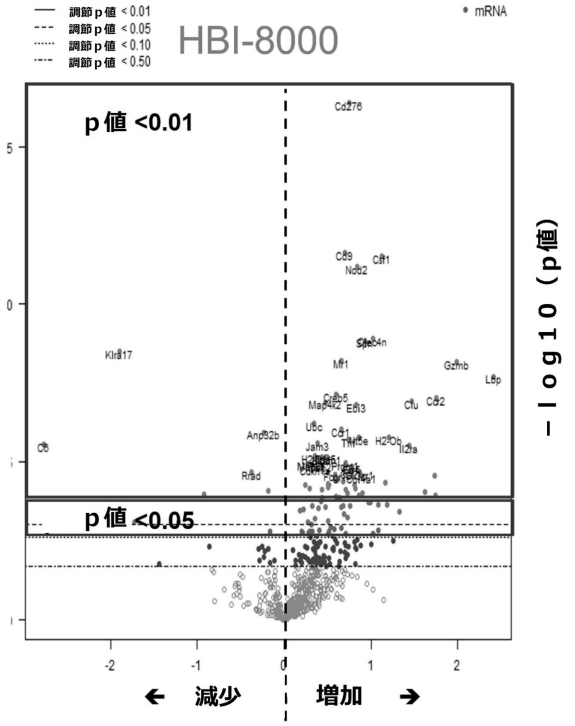
【図５】


試験時の時間、中止理由＆最良ＯＲＲ（１０／１５／１８の時点での暫定データ）
治療時の日数
第１のＣＲ
第１のＰＲ

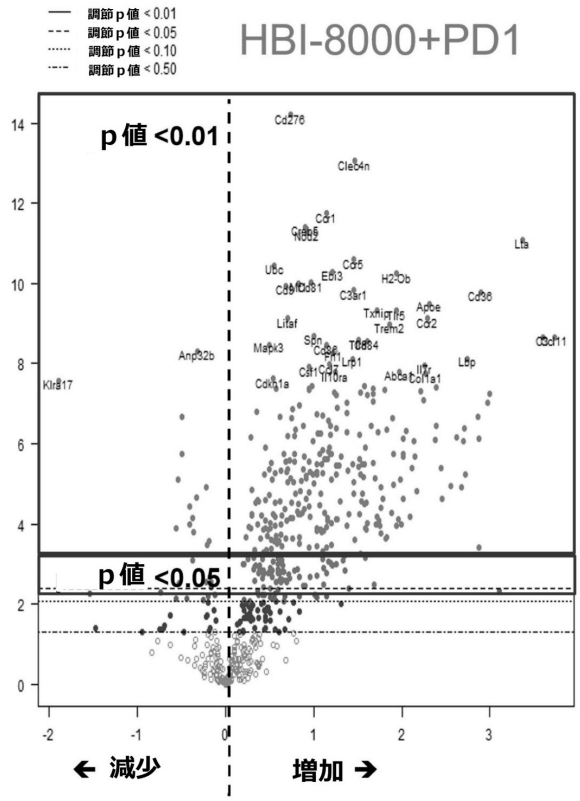
【図６Ａ－１】



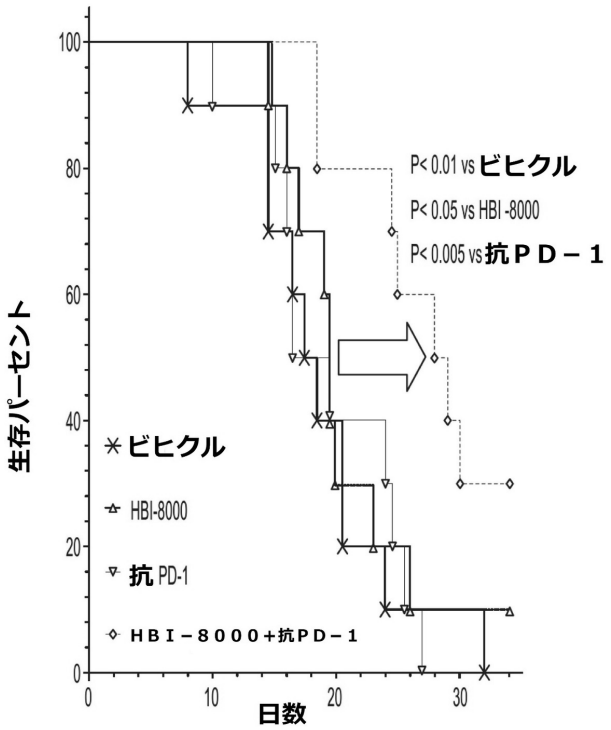
【図６Ａ－２】



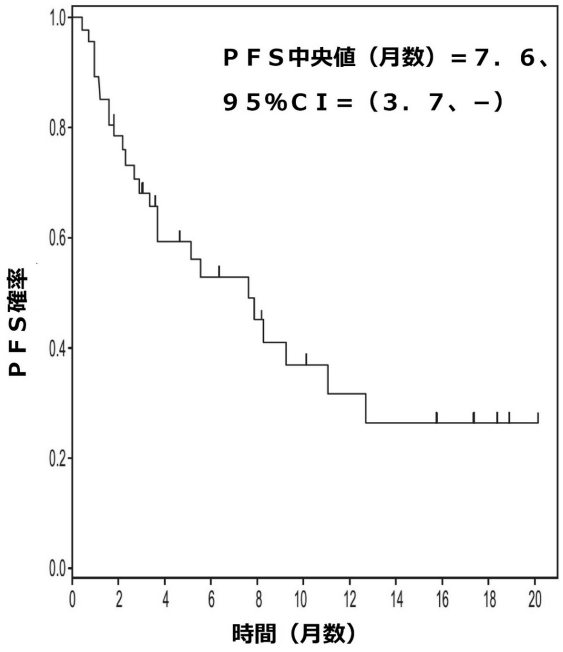
【図６Ａ－３】



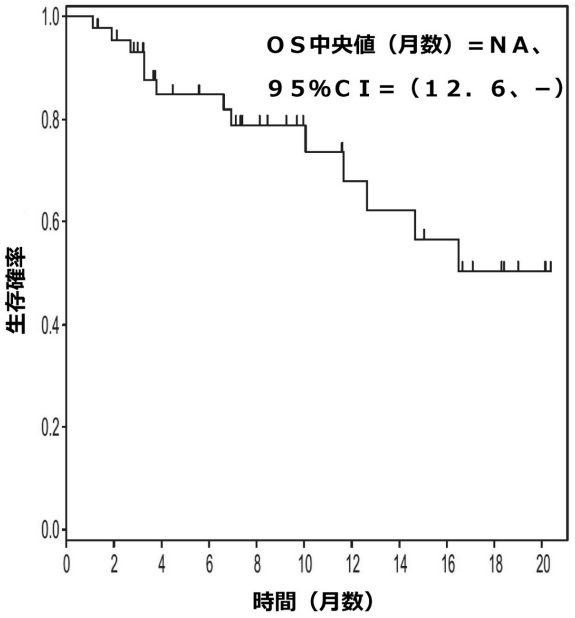
【図６Ｂ】



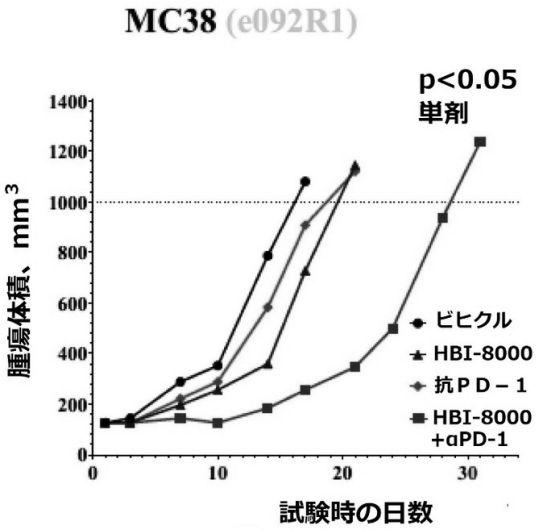
【図７Ａ】



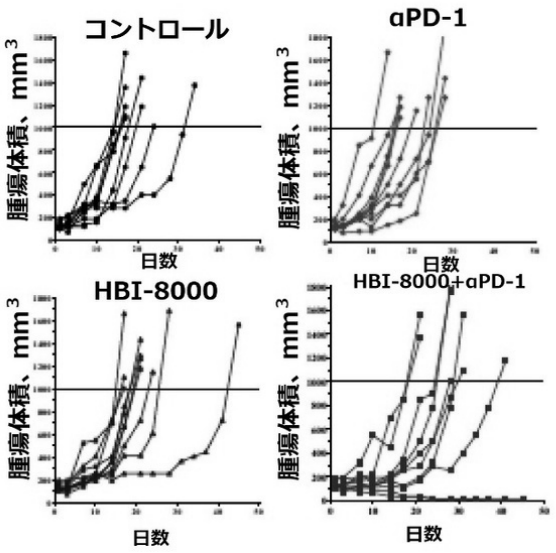
【図７Ｂ】



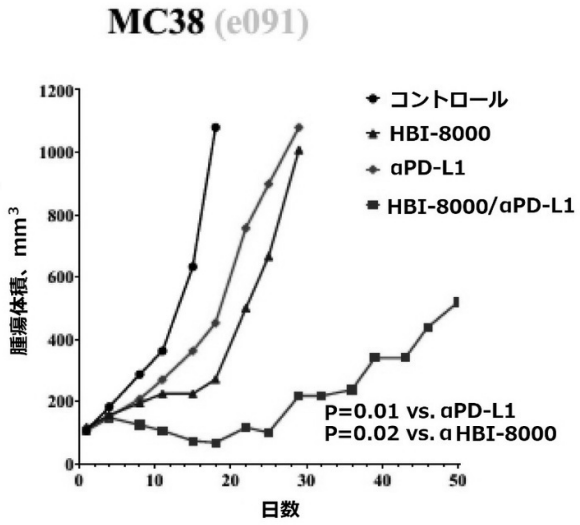
【図８Ａ】



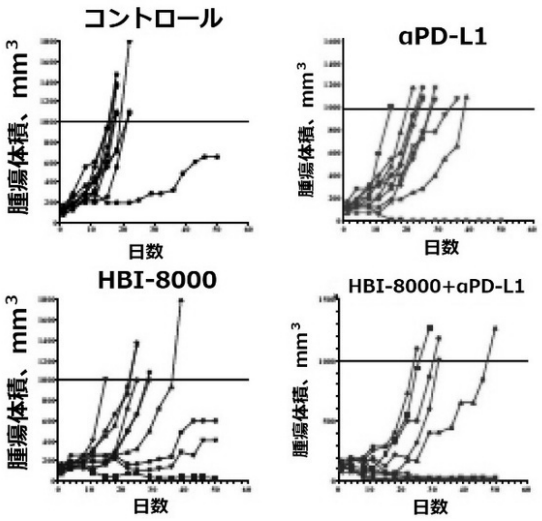
【図８Ｂ】



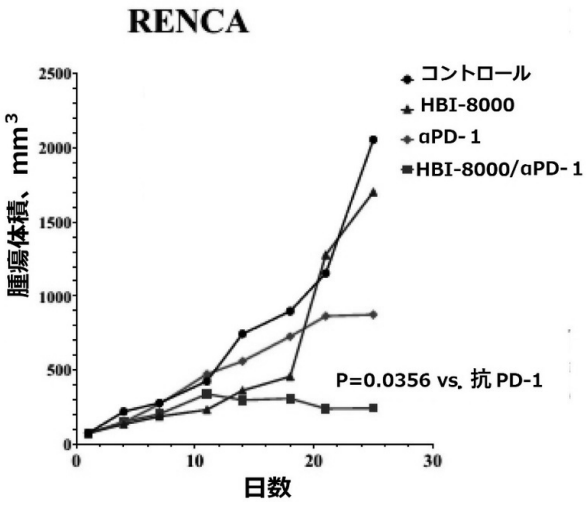
【図８Ｃ】



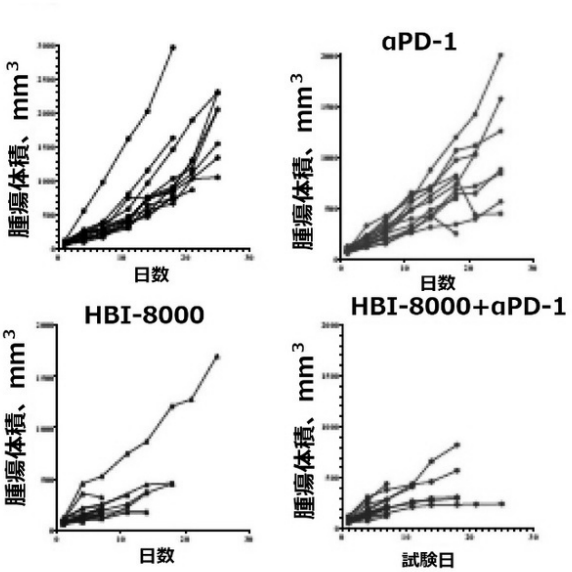
【図８Ｄ】



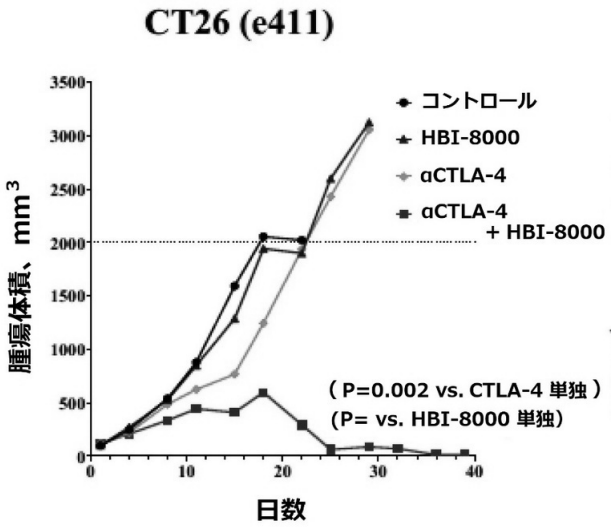
【図８Ｅ】



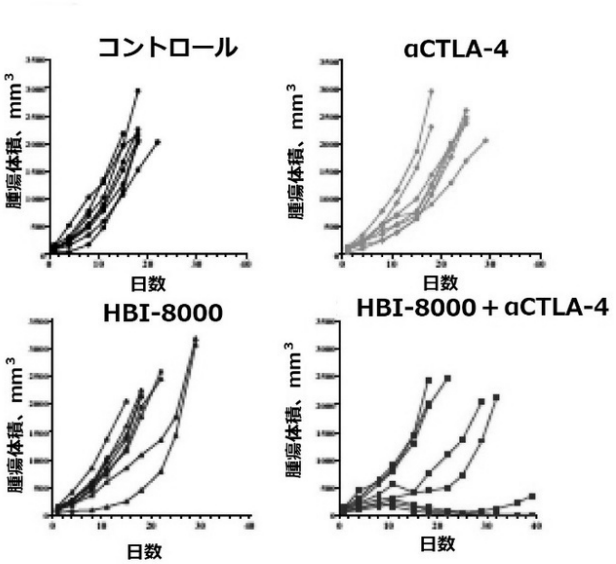
【図８Ｆ】



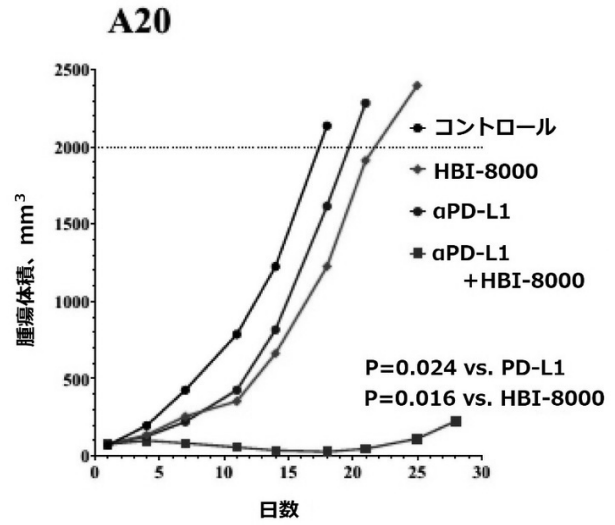
【図８Ｇ】



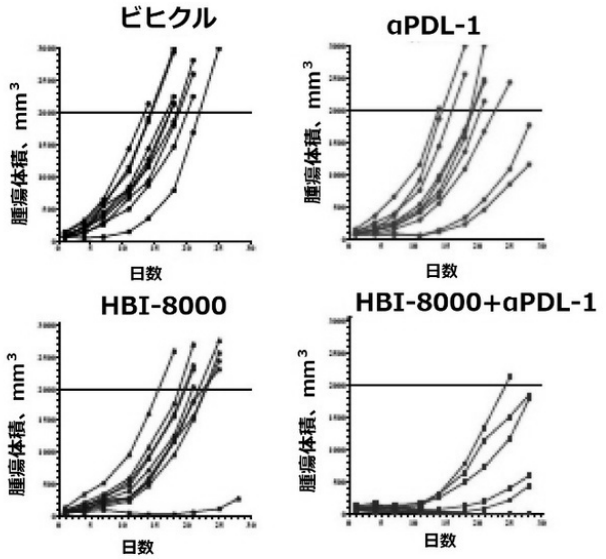
【図８Ｈ】



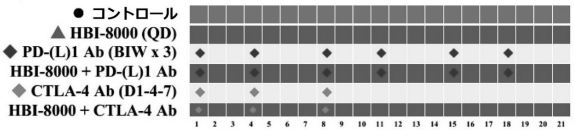
【図８Ｉ】



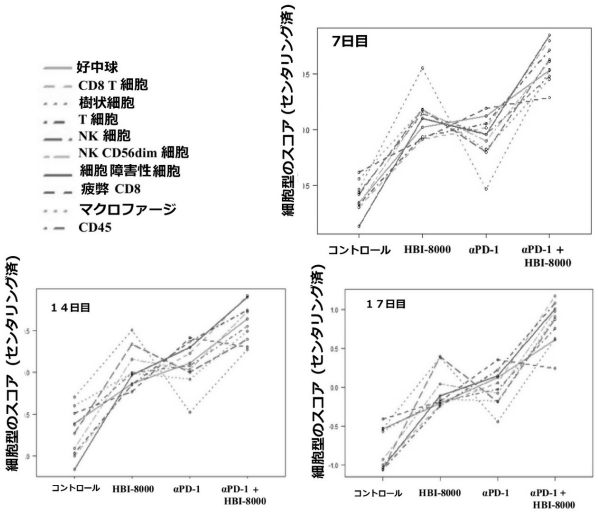
【図８Ｊ】



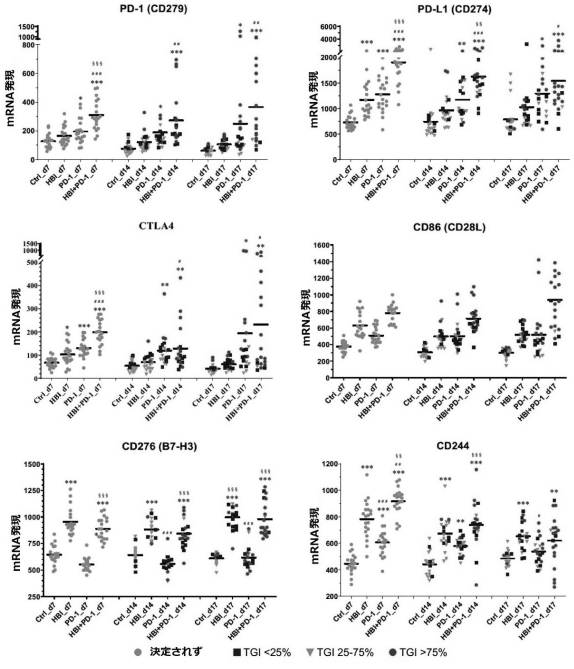
【図８Ｋ】



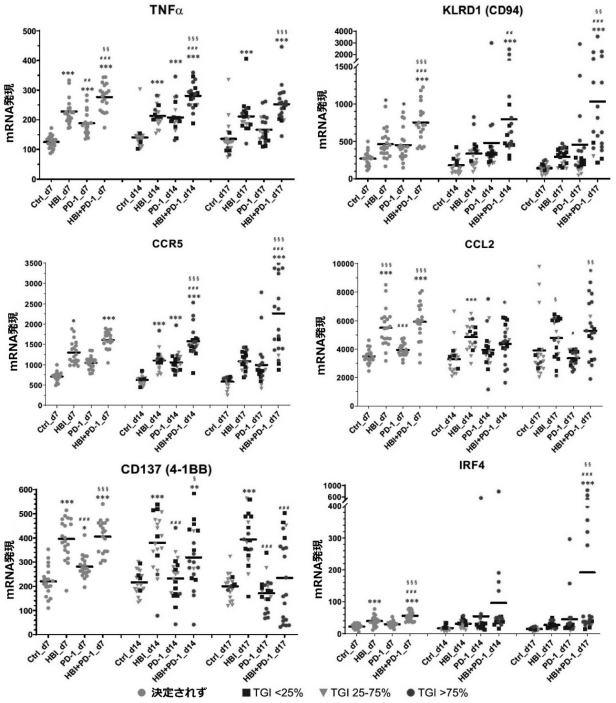
【図９Ａ】



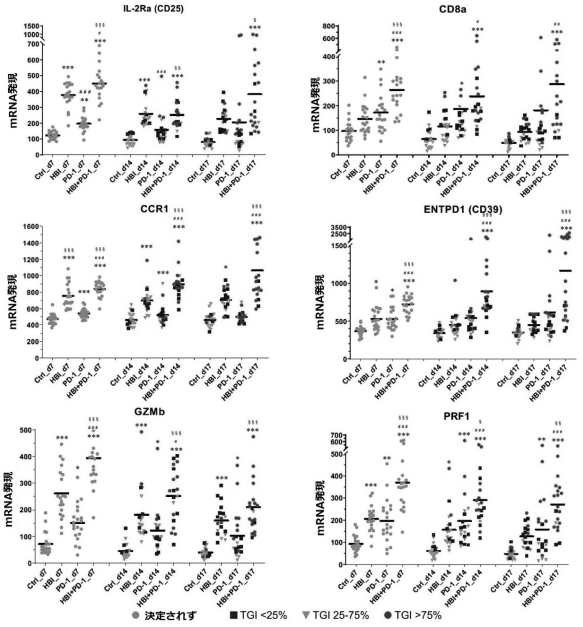
【図９Ｂ】



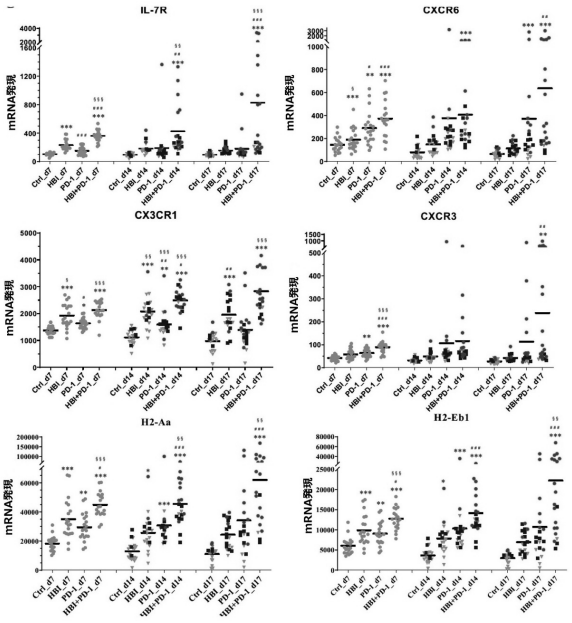
【図１０】



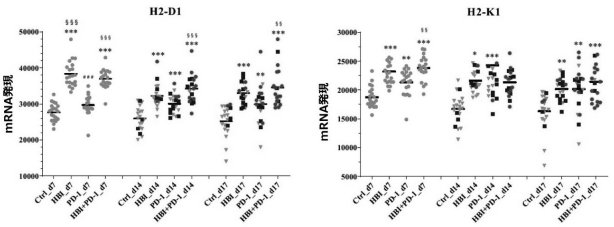
【図１１】



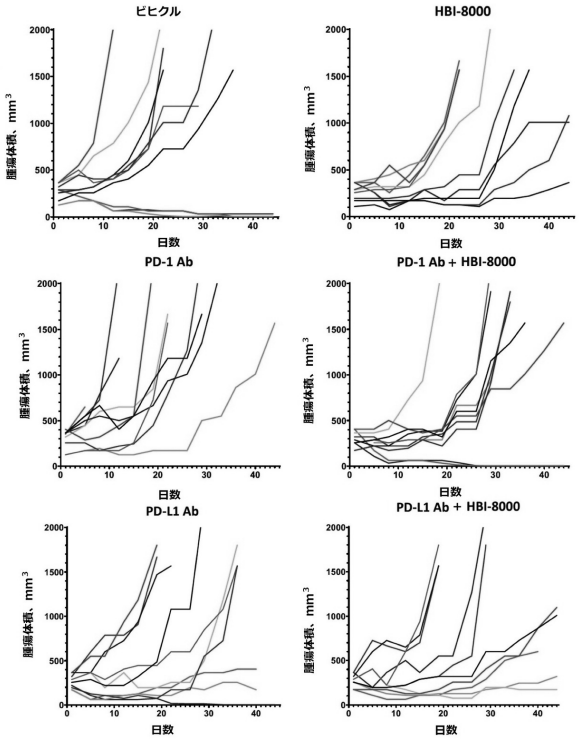
【図１２－１】



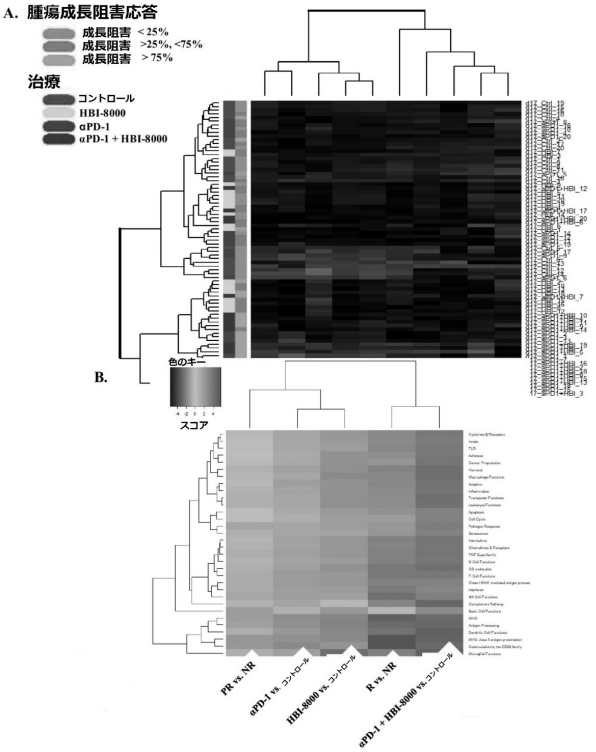
【図１２－２】



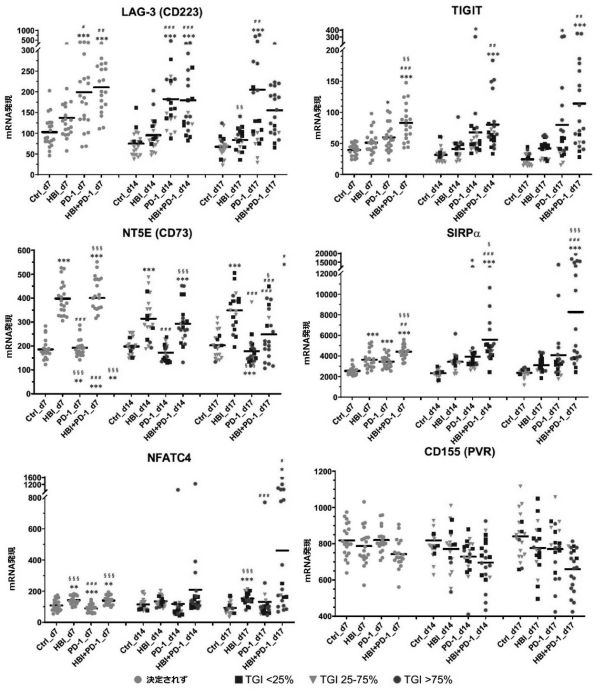
【図１３】



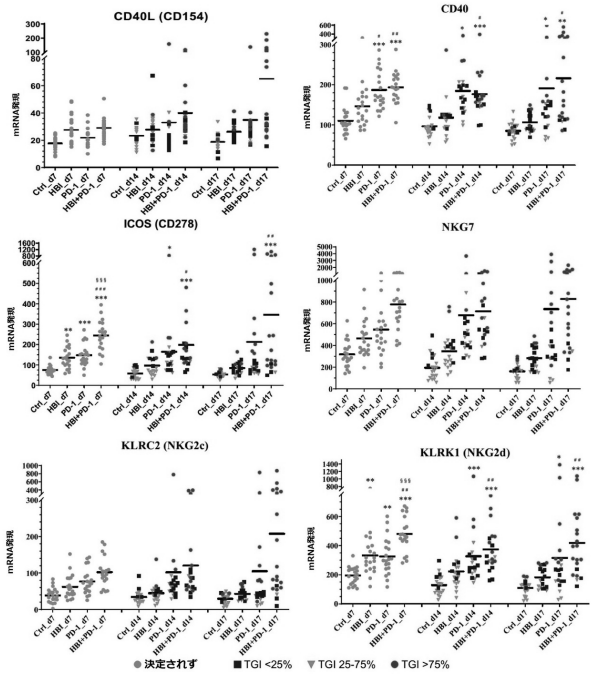
【図１４】


A. 腫瘍成長阻害応答
成長阻害 < 25%
成長阻害 >25%, <75%
成長阻害 > 75%
治療
コントロール
HBI-8000
αPD-1
αPD-1 + HBI-8000
B.
色のキー
スコア
PR vs. NR
αPD-1 vs. コントロール
HBI-8000 vs. コントロール
R vs. NR
αPD-1 + HBI-8000 vs. コントロール

【図１５】


LAG-3 (CD223)
TIGIT
NT5E (CD73)
SIRPα
NFATC4
CD155 (PVR)
mRNA発現
決定されず
TGI <25%
TGI 25-75%
TGI >75%

【図１６】


CD40L (CD154)
CD40
ICOS (CD278)
NKG7
KLRC2 (NKG2c)
KLRK1 (NKG2d)
mRNA発現
決定されず
TGI <25%
TGI 25-75%
TGI >75%

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/47380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/4709; A61K 31/522; A61K 35/17 (2022.01)
CPC - A61K 31/00; A61K 31/4709; A61K 31/506

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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/0211103 A1 (GNT BIOTECH AND MEDICALS CORPORATION) 11 July 2019 (11.07.2019), especially: para [0007]; para [0009]; para [0038]; para [0078].	1-3
P/A	PubChem-SID-447413215, Modify Date: 28 November 2021 (28.11.2022), pg 2, figure.	1-3
A	US 7,550,490 B2 (LU et al.) 23 June 2009 (23.06.2009), especially: abstract; col 7, ln 28-34; col 8, ln 45-60, Example 2.	1-3
A	MCCAW et al. "Modulation of antitumor immunity with histone deacetylase inhibitors", Immunotherapy. 2017. 9(16), pp 1359-1372, especially: abstract.	1-3

☐ 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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 January 2022	FEB 18 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/47380

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

3. ☒ Claims Nos.: 4-20, 32-40, 44-79, 88-92
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/47380

–BOX III - LACK OF UNITY–

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-3, directed to a method of configuring a tumor microenvironment in a patient in need thereof to respond to an immune checkpoint inhibitor therapy, the method comprising: administering to the patient a tumor microenvironment configuring amount of a composition comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group II: Claims 21-22 and 31 (in part), directed to a method of increasing an expression of one or more immune checkpoints in a tumor microenvironment of a patient, the method comprising administering to said patient a composition comprising an immune checkpoint expression increasing amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group III: Claims 23-24 and 31 (in part), directed to a method of increasing an expression of one or more adaptive immunity genes in a tumor microenvironment of a patient, the method comprising administering to said patient an adaptive immunity gene expression increasing amount of a composition comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group IV: Claims 25-26 and 31 (in part), directed to a method of increasing an expression of one or more natural killer (NK) cell function genes in a tumor microenvironment of a patient, the method comprising administering to said patient a natural killer (NK) cell function gene expression increasing amount of a composition comprising a compound of formula I, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group V: Claims 27-28 and 31 (in part), directed to a method of increasing an expression of one or more MHC class I genes in a tumor microenvironment of a patient, the method comprising administering to said patient a MHC class I gene expression increasing amount of a composition comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group VI: Claims 29-30 and 31 (in part), directed to a method of increasing an expression of one or more MHC class II genes in a tumor microenvironment of a patient, the method comprising administering to said patient an MHC class II gene expression increasing amount of a composition comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group VII: 41-43 and 80-87, directed to a combination comprising a therapeutically effective amount of a PD-1, PD-L1, or CTLA-4 inhibitor and a therapeutically effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a method for treating cancer comprising administering a therapeutically effective amount of a combination of a histone deacetylase inhibitor (HDACi) and a PD-1, PD-L1, or CTLA-4 inhibitor to a patient in need of treatment and whose cancer has been previously treated with a PD-1, PD-L1, or CTLA-4 inhibitor.

Special Technical Features

The inventions listed as Groups I-VII do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Group I requires a method of configuring a tumor microenvironment in a patient in need thereof to respond to an immune checkpoint inhibitor therapy, which is not required by Groups II-VII

Group II requires a method of increasing an expression of one or more immune checkpoints, which is not required by Groups I or III-VII.

Group III requires a method of increasing an expression of one or more adaptive immunity genes, which is not required by Groups I-II or IV-VII.

Group IV requires a method of increasing an expression of one or more natural killer (NK) cell function genes, which is not required by Groups I-III or V-VII.

Group V requires a method of increasing an expression of one or more MHC class I genes, which is not required by Groups I-IV or VI-VII.

Group VI requires a method of increasing an expression of one or more MHC class II genes, which is not required by Groups I-V or VII.

Group VII requires a combination comprising a therapeutically effective amount of a PD-1, PD-L1, or CTLA-4 inhibitor and a therapeutically effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a method for treating cancer comprising administering a therapeutically effective amount of a combination of a histone deacetylase inhibitor (HDACi) and a PD-1, PD-L1, or CTLA-4 inhibitor, which is not required by Groups I-VI.

Shared Common Features

The only feature shared by Groups I-VII that would otherwise unify the groups is administering a compound of formula I to a patient with cancer. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 7,550,490 B2 to Lu et al. (hereinafter 'LU').

–continued on next page–

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/47380

–from previous page–

Lu teaches administering a compound of formula I to a patient with cancer (col 7, ln 28-34, The novel compounds of this invention have differentiation-inducing effects and thus are useful as therapeutic treatment or improving agents related to differentiation and/or proliferation-related disorders such as cancer) wherein A is an unsubstituted heterocyclic group; B is phenyl; Y is a moiety comprising -CO- which is linear and in which the distances between the centroid of ring B (W1), the centroid of ring A (W2) and an oxygen atom as a hydrogen bond acceptor in the moiety Y (W3) are: W1-W2=about 6.0 A, W -W3=about 3.0 A to about 6.0 A, and W2-W3=about 4.0 A to about 8.0 A, respectively; Z is a bond; R1 and R2 are hydrogen; R3 is hydrogen; R4 is -NH2; one of Xl-, X2, X3, or X4 is halogen, while the others of X1, X2, X3, or X4 are independently hydrogen (col 8, ln 45-60, Example 2; see also instant specification pg 6, para 1-2, In some embodiments, said compound of formula I has the structure of formula Ia).

The only feature shared by Groups I-VI that would otherwise unify the groups is administering a compound of formula I to a patient with cancer to make changes to a tumor microenvironment. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is obvious over Lu in view of the article entitled "Modulation of antitumor immunity with histone deacetylase inhibitors" by McCaw et al. (hereinafter 'MCCAW').

Lu teaches administering a compound of formula I to a patient with cancer (col 7, ln 28-34, The novel compounds of this invention have differentiation-inducing effects and thus are useful as therapeutic treatment or improving agents related to differentiation and/or proliferation-related disorders such as cancer) wherein A is an unsubstituted heterocyclic group; B is phenyl; Y is a moiety comprising -CO- which is linear and in which the distances between the centroid of ring B (W1), the centroid of ring A (W2) and an oxygen atom as a hydrogen bond acceptor in the moiety Y (W3) are: W1-W2=about 6.0 A, W -W3=about 3.0 A to about 6.0 A, and W2-W3=about 4.0 A to about 8.0 A, respectively; Z is a bond; R1 and R2 are hydrogen; R3 is hydrogen; R4 is -NH2; one of Xl-, X2, X3, or X4 is halogen, while the others of X1, X2, X3, or X4 are independently hydrogen (col 8, ln 45-60, Example 2; see also instant specification pg 6, para 1-2, In some embodiments, said compound of formula I has the structure of formula Ia), but Lu does not specifically teach administering a compound of formula I to make changes to a tumor microenvironment. However, McCaw teaches HDAC inhibitors for treating cancer (abstract, Histone deacetylase inhibitors possess a broad array of antitumor activities) and McCaw further teaches administering an HDAC inhibitor to make changes to a tumor microenvironment (abstract, Herein, we sequentially focus on each stage of the antitumor immune response- from dendritic cell activation and migration, antigen uptake and presentation, T-cell activation and differentiation and the enactment of antitumor effector functions within the tumor microenvironment. In particular, we will discuss how various inhibitors have different effects depending on cellular activation, experimental design and specific histone deacetylases being targeted ? and how these changes impact the outcome of an antitumor immune response) and it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art to combine McCaw with Lu because Lu teaches HDAC inhibitors to treat cancer (abstract, The present invention is related to the preparation and pharmaceutical use of novel benzamide derivatives as defined in the specification of formula (I) as histone deacetylase inhibitors (HDACI), their preparations and the methods of using these compounds or their pharmaceutically acceptable salt in the treatment of cell proliferative diseases, e.g. cancer) and McCaw teaches that HDAC inhibitors can cause changes in the tumor microenvironment and that those changes can impact the antitumor response (abstract, Histone deacetylase inhibitors possess a broad array of antitumor activities... Herein, we sequentially focus on each stage of the antitumor immune response- from dendritic cell activation and migration, antigen uptake and presentation, T-cell activation and differentiation and the enactment of antitumor effector functions within the tumor microenvironment. In particular, we will discuss how various inhibitors have different effects depending on cellular activation, experimental design and specific histone deacetylases being targeted - and how these changes impact the outcome of an antitumor immune response) and using the HDAC inhibitors of Lu with the analysis of McCaw could enhance the effectiveness of the treatment of Lu.

The only feature shared by Groups III-VI that would otherwise unify the groups is a method of administering a compound of formula I to a patient with cancer to increase expression of one or more genes in a tumor microenvironment. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is obvious over Lu in view of McCaw.

–continued on next page–

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/47380

--from previous page--

Lu teaches administering a compound of formula I to a patient with cancer (col 7, ln 28-34, The novel compounds of this invention have differentiation-inducing effects and thus are useful as therapeutic treatment or improving agents related to differentiation and/or proliferation-related disorders such as cancer) wherein A is an unsubstituted heterocyclic group; B is phenyl; Y is a moiety comprising -CO- which is linear and in which the distances between the centroid of ring B (W1), the centroid of ring A (W2) and an oxygen atom as a hydrogen bond acceptor in the moiety Y (W3) are: W1-W2=about 6.0 A, W -W3=about 3.0 A to about 6.0 A, and W2-W3=about 4.0 A to about 8.0 A, respectively; Z is a bond; R1 and R2 are hydrogen; R3 is hydrogen; R4 is -NH2; one of XI-, X2, X3, or X4 is halogen, while the others of X1, X2, X3, or X4 are independently hydrogen (col 8, ln 45-60, Example 2; see also instant specification pg 6, para 1-2, In some embodiments, said compound of formula I has the structure of formula Ia), but Lu does not specifically teach administering a compound of formula I to increase expression of one or more genes in a tumor microenvironment. However, McCaw teaches HDAC inhibitors for treating cancer (abstract, Histone deacetylase inhibitors possess a broad array of antitumor activities) and McCaw further teaches administering an HDAC inhibitor to make changes to a tumor microenvironment (abstract, Herein, we sequentially focus on each stage of the antitumor immune response- from dendritic cell activation and migration, antigen uptake and presentation, T-cell activation and differentiation and the enactment of antitumor effector functions within the tumor microenvironment. In particular, we will discuss how various inhibitors have different effects depending on cellular activation, experimental design and specific histone deacetylases being targeted ? and how these changes impact the outcome of an antitumor immune response) and wherein HDAC inhibitors increase the expression of genes (pg 1359, para 2, In addition, the activities of HDACs can indirectly promote gene-specific DNA methylation [4], another epigenetic mechanism for controlling gene expression; see also pgs 1363-1364, Table 2 and Table 4). It would have been obvious to a person having ordinary skill in the art to combine McCaw with Lu because Lu teaches HDAC inhibitors to treat cancer (abstract, The present invention is related to the preparation and pharmaceutical use of novel benzamide derivatives as defined in the specification of formula (I) as histone deacetylase inhibitors (HDACI), their preparations and the methods of using these compounds or their pharmaceutically acceptable salt in the treatment of cell proliferative diseases, e.g. cancer) and McCaw teaches that HDAC inhibitors can cause changes in the tumor microenvironment and that those changes can impact the antitumor response (abstract, Histone deacetylase inhibitors possess a broad array of antitumor activities... Herein, we sequentially focus on each stage of the antitumor immune response- from dendritic cell activation and migration, antigen uptake and presentation, T-cell activation and differentiation and the enactment of antitumor effector functions within the tumor microenvironment. In particular, we will discuss how various inhibitors have different effects depending on cellular activation, experimental design and specific histone deacetylases being targeted - and how these changes impact the outcome of an antitumor immune response) and using the HDAC inhibitors of Lu with the analysis of McCaw could enhance the effectiveness of the treatment of Lu.

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups. Groups I-VII therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note item 4: Claims 4-20, 32-40, 44-79 and 88-92 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Claim 28 depends from claim 26, and claim 30 depends from claim 28, but these appear to be typographical errors. For the purposes of completing this ISR claim 28 was assumed to depend from claim 27 and claim 30 was assumed to depend from claim 29.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	N	
Ａ６１Ｋ	*31/167(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	D	
Ａ６１Ｋ	*31/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/167		
Ａ６１Ｋ	*31/4045(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/395		
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4045		
Ａ６１Ｋ	*31/4184(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ａ６１Ｋ	*31/343(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4184		
Ｃ０７Ｄ	*213/56 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/343		
Ｃ０７Ｄ	*515/08 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	213/56		
Ｃ０７Ｄ	*209/14 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	515/08		
Ｃ０７Ｄ	*401/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	209/14		
Ｃ０７Ｄ	*235/08 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/04		
Ｃ０７Ｄ	*307/85 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	235/08		
		Ｃ０７Ｄ	307/85		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(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,BB,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,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,ZM,ZW

ドライブ １２５３１、１３８号

(72)発明者 グデノフ，ロバート

アメリカ合衆国、 カリフォルニア州 ９２１３０、サンディエゴ市、ハイ ブラフ ドライブ １２５３１、１３８号

(72)発明者 ショジャエイ，ファーボッド

アメリカ合衆国、 カリフォルニア州 ９２１３０、サンディエゴ市、ハイ ブラフ ドライブ １２５３１、１３８号

(72)発明者 ギリングス，ミレイユ

アメリカ合衆国、 カリフォルニア州 ９２１３０、サンディエゴ市、ハイ ブラフ ドライブ １２５３１、１３８号

Ｆターム（参考） 4C055 AA01 BA01 CA02 CA06 CA34 CB04 CB11 DA01
4C063 AA01 BB01 CC29 DD12 EE01
4C084 AA19 AA23 MA02 NA05 NA14 ZB09 ZB26 ZB27 ZC75
4C085 AA13 AA14 EE03
4C086 AA01 AA02 BA05 BC13 BC17 BC39 BC42 CB31 GA07 GA08
MA02 MA03 MA04 NA05 NA14 ZB09 ZB26 ZB27 ZC75
4C206 AA01 AA02 HA16 MA02 MA03 MA14 NA05 NA14 ZB09 ZB26
ZB27 ZC75