(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-530487
(P2021-530487A)
(43)公表日　令和3年11月11日(2021.11.11)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	105Z	4C065
A61K 31/437	(2006.01)	C07D	471/04	CSP	4C084
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	31/437		4C086
A61P 35/02	(2006.01)	A61K	45/00		
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/02		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 127 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-500587 (P2021-500587)
(86)(22)出願日　令和1年7月11日 (2019.7.11)
(85)翻訳文提出日　令和3年3月5日 (2021.3.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/041351
(87)国際公開番号　WO2020/014445
(87)国際公開日　令和2年1月16日 (2020.1.16)
(31)優先権主張番号　62/696,440
(32)優先日　平成30年7月11日 (2018.7.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/737,250
(32)優先日　平成30年9月27日 (2018.9.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

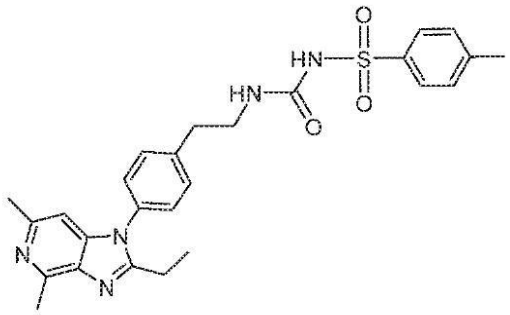
(71)出願人　520401712
アリーズ　セラピューティクス,　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２２１０,　ボストン,　サマー　ストリート　６４５,　スイート　１０１
(71)出願人　513043352
株式会社ＡｓｋＡｔ
愛知県名古屋市中村区名駅三丁目２２番８号
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＥＰ４阻害剤およびその合成

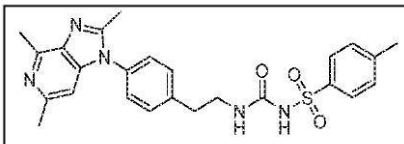
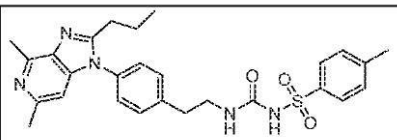
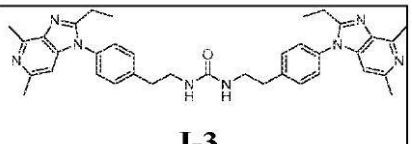
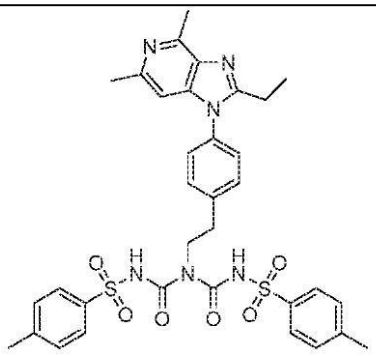
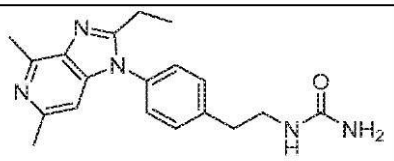
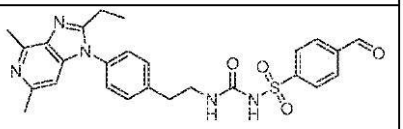
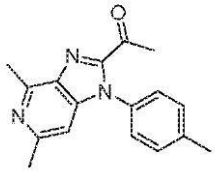
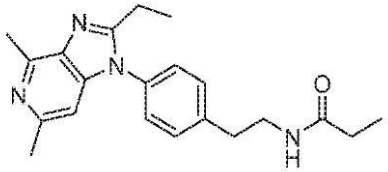
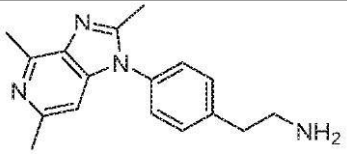
(57)【要約】
本発明は増殖性障害を処置するための、Ｎ－（（４－（２－エチル－４，６－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）フェネチル）カルバモイル）－４－メチルベンゼンスルホンアミド組成物、およびその使用を提供する。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩは結晶形である。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩは、その内容がそれら全体において参照により本明細書に組み込まれる米国特許第７，９６０，４０７号および第９，２６５，７５６号に記載されているような、多形形態Ａである。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物ＩＩ：
【化６２】

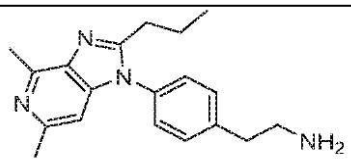


II

またはその薬学的に受容可能な塩、および
【化６３－１】

 **I-1**	 **I-2**	 **I-3**
 **I-4**	 **I-5**	 **I-6**
 **I-7**	 **I-8**	 **I-9**

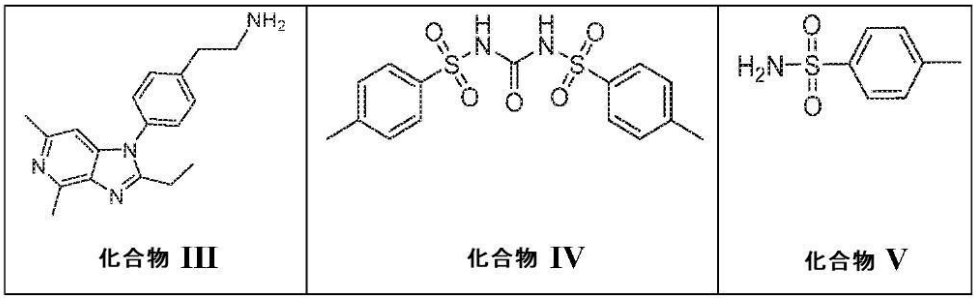
【化６３－２】

 **I-10**		

からなる群から選択される１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【請求項２】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される１つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される２つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される３つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される４つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される５つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される６つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項８】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される７つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項９】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される８つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１０】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される９つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１１】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、もしくはＩ－１０のそれぞれ、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１２】
Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１３】
Ｉ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１または１２に記載の組成物。
【請求項１４】

【化６４】



からなる群から選択される１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項１から１３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１５】

不純物化合物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、もしくはＩＩＩ－Ｖのそれぞれ、またはその薬学的に受容可能な塩が、独立して、約０．５未満の重量パーセント、および／または面積パーセントＨＰＬＣ、および／または量パーセントＨＰＴＬＣである、請求項１から１４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１６】

不純物化合物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、もしくはＩＩＩ－Ｖのそれぞれ、またはその薬学的に受容可能な塩が、独立して、約０．２未満の重量パーセント、および／または面積パーセントＨＰＬＣ、および／または量パーセントＨＰＴＬＣである、請求項１から１５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１７】

全有機不純物が、約２．０％未満の重量パーセント、および／または面積パーセントＨＰＬＣ、および／または量パーセントＨＰＴＬＣである、請求項１から１６のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１８】

前記全有機不純物が、化合物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸ、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群から選択される１つまたは複数の化合物を含む、請求項１７に記載の組成物。

【請求項１９】

約０．０１～１．０重量パーセントの量の水をさらに含む、請求項１から１８のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２０】

約０．０１～０．５重量パーセントの量の酢酸エチルをさらに含む、請求項１から１９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２１】

約０．０１～０．２重量パーセントの量のアセトニトリルをさらに含む、請求項１から２０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２２】

請求項１から２１のいずれか一項に記載の組成物、および薬学的に受容可能なアジュバント、キャリア、またはビヒクルを含む、医薬組成物。

【請求項２３】

患者においてがんを処置するための方法であって、前記患者に請求項２２に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項２４】

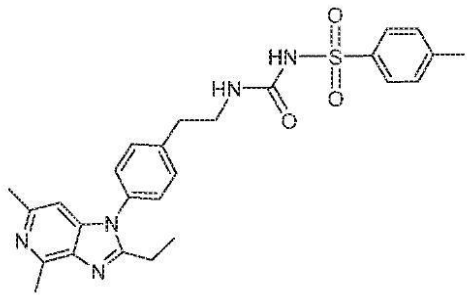
がん免疫療法剤を投与することをさらに含む、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

前記がん免疫療法剤が、Ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ　Ｄｅａｔｈ－１（ＰＤ－１）受容体に

特異的に結合し、ＰＤ－１活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記がんが、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、直腸結腸がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、膵臓がん、肝臓がん、肝細胞がん、神経芽細胞腫、他の固形腫瘍または他の血液がんである、請求項２３から２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
請求項２２に記載の医薬組成物および前記がん免疫療法剤が単一剤形で投与される、請求項２４から２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
請求項２２に記載の医薬組成物および前記がん免疫療法剤が別個の剤形で投与される、請求項２４から２６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】
本発明は、ＥＰ４阻害剤：Ｎ－（（４－（２－エチル－４，６－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）フェネチル）カルバモイル）－４－メチルベンゼンスルホンアミドおよびその合成に関する。
【背景技術】
【０００２】
プロスタグランジンは、炎症に伴う疼痛、発熱および他の症状の媒介因子である。プロスタグランジンＥ２（ＰＧＥ２）は、炎症状態において検出される主要なエイコサノイドである。加えて、ＰＧＥ２はまた、様々な生理学的および／または病理学的状態、例えば、痛覚過敏、子宮収縮、消化のぜん動、覚醒、胃酸分泌の抑制、血圧、血小板機能、骨代謝、血管新生などにも関与している。
異なる薬理学的特性を示す４種のＰＧＥ２受容体サブタイプ（ＥＰ１、ＥＰ２、ＥＰ３およびＥＰ４）が存在する。ＥＰ４サブタイプであるＧｓ共役受容体は、ｃＡＭＰ産生ならびにＰＩ３ＫおよびＧＳＫ３βシグナル伝達を刺激し、多種多様な組織に分配され、PGE_2媒介性生物学的事象における主要な役割を示唆している。Ｎ－（（４－（２－エチル－４，６－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）フェネチル）カルバモイル）－４－メチルベンゼンスルホンアミドを含む様々なＥＰ４阻害剤は、例えば、その内容がそれら全体において参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２００２／０３２９００、ＷＯ２００５／０２１５０８、ＵＳ６，７１０，０５４、およびＵＳ７，２３８，７１４に以前に記載されている。このような化合物の合成の改善に対する必要性が未だに対処されていない。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【特許文献１】国際公開第２００２／０３２９００号
【特許文献２】国際公開第２００５／０２１５０８号
【特許文献３】米国特許第６，７１０，０５４号明細書
【特許文献４】米国特許第７，２３８，７１４号明細書
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
Ｎ－（（４－（２－エチル－４，６－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）フェネチル）カルバモイル）－４－メチルベンゼンスルホンアミド（本明細書の化合物ＩＩ）の組成物はいくらかの不純物を含み得ることが現在判明している。

【化１】

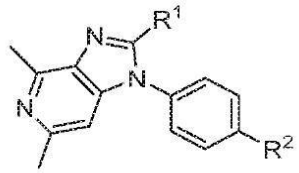


II

【０００５】

一態様では、本発明は、式Ｉの化合物：

【化２】



I

（式中、R^1およびR^2のそれぞれは本明細書で定義された通りである）またはその薬学的に受容可能な塩である、化合物ＩＩの不純物を提供する。別の態様では、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、および式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を提供する。

【０００６】

別の態様では、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、および関連した中間体を合成するための方法を提供する。

【０００７】

本出願に記載されている化合物ＩＩ、および薬学的に受容可能な塩またはその組成物は、増殖性障害を処置するのに有用である。いくつかの実施形態において、増殖性障害は本明細書に記載されている通りである。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】図１は、ＣＴ－２６腫瘍を保持するＢＡＬＢ／Ｃマウスにおける成長動態を表している。ＣＴ－２６腫瘍を保持するＢＡＬＢ／Ｃマウスを、ビヒクル（０．５％メチルセルロースおよびＩｇＧ２ａ）、抗ＰＤ－１、または化合物Ｘを、１５ｍｇ／ｋｇＱＤおよびＢＩＤで、単独でまたは抗ＰＤ－１と組み合わせて処置した。平均腫瘍体積（mm^3）および平均の標準誤差（ｎ＝１０／群）が示されている。

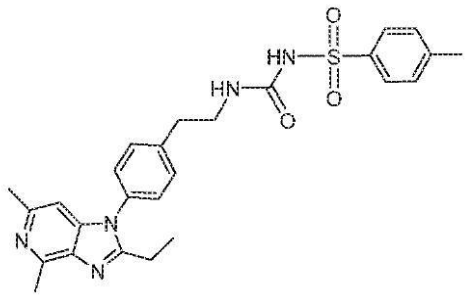
【０００９】

【図２】図２は、腫瘍を保持するマウスのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ曲線を表している。ビヒクル（０．５％メチルセルロースおよびＩｇＧ２ａ）、抗ＰＤ－１、または化合物Ｘを、１５ｍｇ／ｋｇＱＤおよびＢＩＤで、単独でまたは抗ＰＤ－１と組み合わせて処置した腫瘍保持マウスのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ曲線。マウスは腫瘍接種後から９９日モニターし、動物は腫瘍サイズが３０００mm^3を超えた時点で屠殺した。

【００１０】

【図３】図３は、４Ｔ１腫瘍を保持するＢＡＬＢ／Ｃマウスにおける腫瘍成長動態を表している。４Ｔ１腫瘍を保持するＢＡＬＢ／Ｃマウスは、ビヒクル、抗ＣＴＬＡ４、または化合物Ｘを、１５ｍｇ／ｋｇＢＩＤで、単独でまたは抗ＣＴＬＡ４１と組み合わせて処置した。平均腫瘍体積（mm^3）および平均の標準誤差（ｎ＝１０／群）が示されている。

【００１１】
【図４】図４は腫瘍保持マウス研究のＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ曲線を表している。ビヒクル、抗ＣＴＬＡ４、または化合物Ｘを１５ｍｇ／ｋｇＢＩＤで、単独でまたは抗ＣＴＬＡ４と組み合わせて処置した腫瘍保持マウスのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ曲線。マウスは腫瘍接種後、４１日間モニターし、動物は腫瘍サイズが３０００ｍｍ^{3}を超えた時点で屠殺した。
【００１２】
【図５】図５は、ビヒクル（０．５％メチルセルロースおよびＰＢＳ）、抗ＰＤ１、または化合物Ｘを１５ｍｇ／ｋｇＢＩＤで、単独でまたは抗ＰＤ１と組み合わせて処置した、ＣＴ－２６腫瘍を保持するＢＡＬＢ／Ｃマウスを表す。平均腫瘍体積（ｍｍ^3）および平均の標準誤差（ｎ＝７／群）が示される。
【００１３】
【図６】図６は、ビヒクル（０．５％メチルセルロースおよびＰＢＳ）、抗ＰＤ１、または化合物Ｘを１５ｍｇ／ｋｇＢＩＤで、単独でまたは抗ＰＤ１と組み合わせて処置した、４Ｔ１腫瘍を保持するＢＡＬＢ／Ｃマウスを表す。平均腫瘍体積（ｍｍ^3）および平均の標準誤差（ｎ＝７／群）が示される。
【００１４】
【図７】図７は、ビヒクル（０．５％メチルセルロースおよびＰＢＳ）、抗ＰＤ１、または化合物Ｘ（ＣＰＤ－Ｘ）を１５ｍｇ／ｋｇＢＩＤで、単独でまたは抗ＰＤ１と組み合わせて処置したＢＡＬＢ／ｃマウスにおいて成長させたＣＴ－２６腫瘍の免疫細胞の組成を表している。制御性Ｔ細胞（ａ）、樹状細胞（ｂ）、活性化Ｔ細胞（ｃ）および活性化ＰＤ－１高Ｔ細胞（ｄ）のパーセンテージが示されている。ビヒクルを処置群と比較するスチューデントのｔ検定を使用してｐ値を決定した；＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
１．本発明のある種の態様の一般的説明
当業者であれば、活性のある医薬品（「ＡＰＩ」または「原薬」）の不純物プロファイルはあらゆる医薬用製品の重要な態様であると認識している。よって、合成または分解から生じる不純物は、ＡＰＩ純度のモニタリングおよび規制基準の順守につながるという意味で有用である。
【００１６】
ある種の実施形態において、本発明は、化合物ＩＩ（グラピプラントとしても公知）
【化３】



II

およびその中の１種または複数の不純物化合物（すなわち、不純物）を含む組成物を提供する。
【００１７】
いくつかの実施形態では、化合物ＩＩは結晶形である。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩは、その内容がそれら全体において参照により本明細書に組み込まれる米国特許第７，９６０，４０７号および第９，２６５，７５６号に記載されているような、多形形態Ａである。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩの多形形態Ａは、２シータ°９

．８、１３．２、１３．４、１３．７、１４．１、１７．５、１９．０、２１．６、２４．０および２５．７＋／－０．２において主要ピークを含む、Ｃｕ　Ｋα放射線での照射により得られる粉末Ｘ線回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩの多形形態Ａは、それが約１６０℃で吸熱性事象を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）を特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩの多形形態Ａは、約９．９、約１３．５、約１４．３、約１６．１、約１７．７、約２１．８、約２４．１４、および約２５．８において２-シータ度で表される特徴的ピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを示す。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩの多形形態Ａは、約１５５～１７０℃で吸熱／発熱を示した示差走査熱量測定プロファイルを示す。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩの多形形態Ａは、約３０℃～約１５０℃に加熱した場合、０．５～０．６％の質量損失を示す熱重量分析を示す。

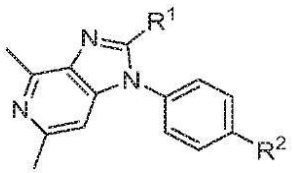
【００１８】

ある種の実施形態において、本発明は、患者において増殖性障害を処置するための方法であって、患者に、本明細書に記載されている医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、このような不純物は、本明細書に記載されている式Ｉの化合物、および化合物ＩＩＩ～Ｖ、またはその薬学的に受容可能な塩を含み、各変数は本明細書で定義された通りであり、実施形態に記載されている。いくつかの実施形態において、このような組成物は本明細書に記載されているものを含み、各変数は本明細書で定義された通りであり、実施形態に記載されている。

【００１９】

一態様では、本発明は、式Ｉの化合物：

【化４】



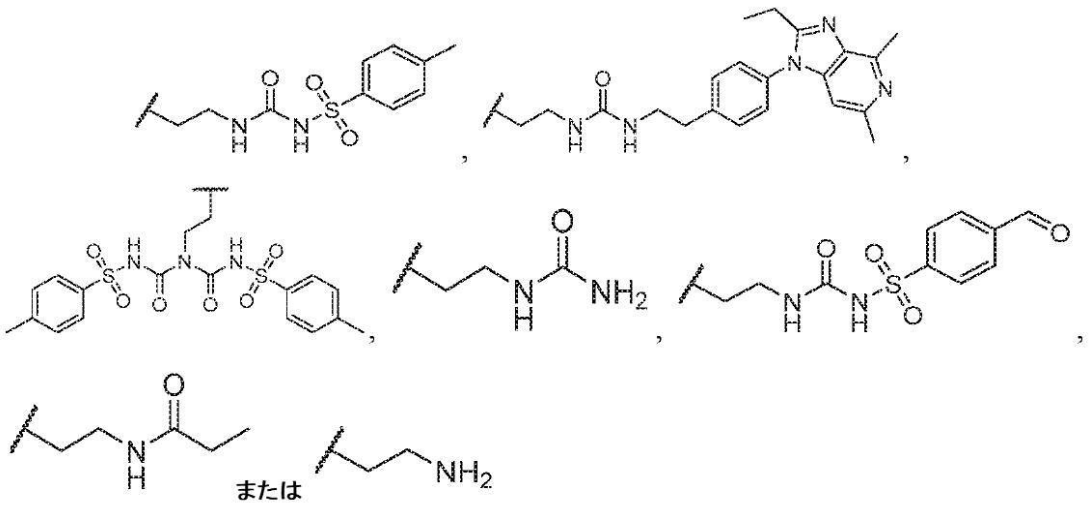
Ｉ

（式中、

R^1は、メチル、エチル、プロピル、または－Ｃ（Ｏ）CH_3であり、

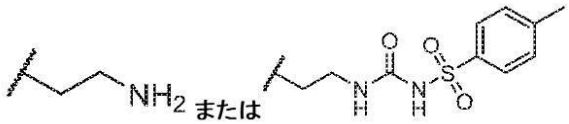
R^2は、メチル、

【化５】



であり、ただし、R^1がエチルの場合、R^2は、

【化６】



ではない）
またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【００２０】

２．定義

本発明の化合物は、上で一般に記載されているものを含み、本明細書において開示されているクラス、部分クラスおよび種によってさらに例示される。本明細書で使用する場合、特に示さない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ、第７５版、元素周期表ＣＡＳ版に従って特定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、それぞれの全内容が参照により本明細書に組み込まれている、「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ、Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９年および「Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、第５版、編：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．およびＭａｒｃｈ，　Ｊ．、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１年に記載されている。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「ＥＰ４活性を阻害する薬剤」または「ＥＰ４阻害剤」という用語は、ＥＰ４受容体の生物学的活性を減少させるまたは減衰させる薬剤を指す。このような薬剤は、タンパク質、例えば、抗ＥＰ４抗体、核酸、アミノ酸、ペプチド炭水化物、小分子（有機または無機）、あるいは細胞中に存在するＥＰ４受容体の量を減少させること、またはＥＰ４受容体の結合もしくはシグナル伝達活性を低下させることのいずれかによりＥＰ４受容体の活性を低下させる任意の他の化合物または組成物を含むことができる。

【００２２】

本明細書で使用される場合、用語「ＥＰ４受容体活性」または「ＥＰ４活性」は、PGE_2刺激によるｃＡＭＰレベルのＥＰ４媒介性増加を指す。

【００２３】

本明細書で使用される場合、用語「選択的ＥＰ４阻害剤」とは、当技術分野で公知の標準的方法により決定された場合、ＥＰ１、ＥＰ２、またはＥＰ３活性の阻害に対するIC_{50}の１０分の１以下、好ましくは１００分の１以下のIC_{50}でＥＰ４活性を阻害する薬剤である。

【００２４】

本明細書で使用される場合、用語「測定可能な親和性」または「測定可能な程度に阻害する」とは、本明細書に記載されているＥＰ４阻害剤、またはその塩もしくは組成物およびＥＰ４を含むサンプルと、前記化合物またはその組成物の非存在下でＥＰ４を含む同等のサンプルとの間のＥＰ４活性における測定可能な変化を指す。

【００２５】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に受容可能な塩」は、妥当な医療的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒトおよび下等動物の組織に接触させて使用するのに好適であり、かつ妥当な利益／リスク比に見合う塩を意味する。薬学的に受容可能な塩は、当技術分野において周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらが、参照により本明細書に組み込まれている、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１９７７年、６６巻、１～１９頁に薬学的に受容可能な塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、好適な無機酸および有機酸、ならびに

無機塩基および有機塩基から誘導されるものを含む。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と共に、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と共に、またはイオン交換などの当技術分野において使用されている他の方法を使用することにより形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、二グルコン酸塩、ドデシル硫酸酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【００２６】

適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩およびN^+（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4$塩が含まれる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらに、薬学的に受容可能な塩には、適切な場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、（$C_{1\sim6}$アルキル）スルホン酸イオンおよびアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成される、非毒性のアンモニウム陽イオン、四級アンモニウム陽イオン、およびアミン陽イオンが含まれる。

【００２７】

特に明記しない限り、本明細書において図示されている構造は、該構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー異性体および幾何（または立体構造）異性体）、例えば、各不斉中心に関してＲおよびＳ立体配置、ＺおよびＥ二重結合異性体、ならびにＺおよびＥ立体構造異性体を含むことがやはり意図される。したがって、本化合物の単一立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー異性体および幾何（または立体構造）異性体混合物が、本発明の範囲内にある。特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体が、本発明の範囲内にある。

【００２８】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」は、所望の生物学的応答を導き出す物質（例えば、治療剤、組成物、および／または製剤）の量を意味する。いくつかの実施形態において、物質の治療有効量は、疾患、状態、または障害に罹患しているまたはそれらに感受性の高い対象に投薬レジメンの一部として投与された場合、疾患、状態、または障害を処置する、診断する、予防する、および／またはそれらの発症を遅延させるのに十分な量である。本技術分野の当業者であれば認識しているように、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される物質、標的細胞または組織などの因子に応じて様々となり得る。例えば、疾患、状態、または障害を処置するための製剤中の化合物の有効量は、疾患、状態、または障害の１つまたは複数の症状または特徴を軽減する、回復させる、緩和する、阻害する、予防する、発症を遅延させる、それらの重症度を減少させるおよび／またはそれらの発症率を減少させる量である。いくつかの実施形態において、「治療有効量」は、ＤＮＡ－ＰＫに関連する疾患または障害の１つまたは複数の症状を処置するのに十分である、化合物、または化合物を含有する組成物の少なくとも最小量である。

【００２９】

用語「処置する」または「処置すること」とは、本明細書で使用する場合、疾患もしくは障害、または疾患もしくは障害の１つもしくは複数の症状を、部分的にまたは完全に軽

減する、阻害する、その発症を遅延させる、予防する、回復させるおよび／または緩和することを指す。本明細書で使用する場合、用語「処置」、「処置する」および「処置している」は、本明細書に記載されている疾患もしくは障害、または疾患もしくは障害の１つもしくは複数の症状を部分的または完全に軽減する、阻害する、それらの発症を遅延させる、予防する、回復させるおよび／または緩和することを指す。いくつかの実施形態において、処置は、１つまたは複数の症状が発症した後に、行われてもよい。いくつかの実施形態において、用語「処置すること」は、疾患または障害の進行を予防するまたは停止することを含む。他の実施形態では、処置は、症状のない状態で施してもよい。例えば、処置は、感受性の高い個体に、症状の発症前に（例えば、症状歴に照らし合わせて、および／または遺伝的もしくは他の感受性因子に照らし合わせて）行われてもよい。処置はまた、症状が治癒した後に、例えば、これらの再発を予防または遅延させるために、継続されてもよい。よって、いくつかの実施形態において、用語「処置すること」は、疾患または障害の再燃または再発を予防することを含む。

【００３０】

「単位剤形」という表現は、本明細書で使用する場合、処置される対象にとって適切な治療製剤の物理的に個別の単位を指す。しかし、本発明の組成物の１日あたりの合計使用量は、妥当な医療的判断の範囲内で、主治医により決定されることが理解されよう。任意の特定の対象または生物に対する具体的な有効な用量レベルは、処置される障害および障害の重症度、使用される具体的な活性剤の活性、使用される具体的な組成物、対象の年齢、体重、一般的な健康、性別および食事、投与時間、および使用される具体的な活性剤の排出速度、処置の期間、使用される具体的な化合物（複数可）と組み合わせてまたは同時に使用される薬物および／または追加の治療法を含めた様々な因子、ならびに医療分野において周知の同様の因子に依存する。

【００３１】

本明細書で使用する場合、用語「ＨＰＬＣの面積パーセント」または「面積パーセントＨＰＬＣ」は、ＨＰＬＣクロマトグラムにおけるピークの面積パーセンテージを指す。いくつかの実施形態において、面積パーセンテージは、ＨＰＬＣクロマトグラムにおける組成物の総面積に対するものである。いくつかの実施形態において、面積パーセンテージは、ＨＰＬＣクロマトグラムにおいて化合物ＩＩの面積に対するものである。いくつかの実施形態において、ＨＰＬＣ法は実施例に記載されている通りである。

【００３２】

本明細書で使用する場合、用語「ＨＰＴＬＣの量パーセント」または「量パーセントＨＰＴＬＣ」とは、高性能薄層クロマトグラフィー（ＨＰＴＬＣ）で測定した場合の構成成分の量パーセンテージを指す。いくつかの実施形態において、量パーセンテージは、ＨＰＴＬＣクロマトグラムにおける組成物の総量に対するものである。いくつかの実施形態において、量パーセンテージは、ＨＰＴＬＣクロマトグラムにおいて化合物ＩＩの量に対するものである。いくつかの実施形態において、ＨＰＴＬＣ法は実施例に記載されている通りである。

【００３３】

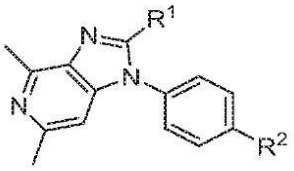
用語「重量パーセント」は、本明細書で使用する場合、非塩形態に基づき計算した構成成分の重量パーセンテージを指す。化合物ＩＩの重量パーセンテージは、組成物の総重量に対する、非塩形態の化合物ＩＩの重量パーセントを指す。いくつかの実施形態において、不純物または全有機不純物の重量パーセンテージは、組成物の総重量に対する、不純物または全有機不純物の重量パーセントを指す。いくつかの実施形態において、不純物または全有機不純物の重量パーセンテージは、組成物内の化合物ＩＩの重量に対する、不純物または全有機不純物の重量パーセントを指す。

３．例示的化合物の説明

【００３４】

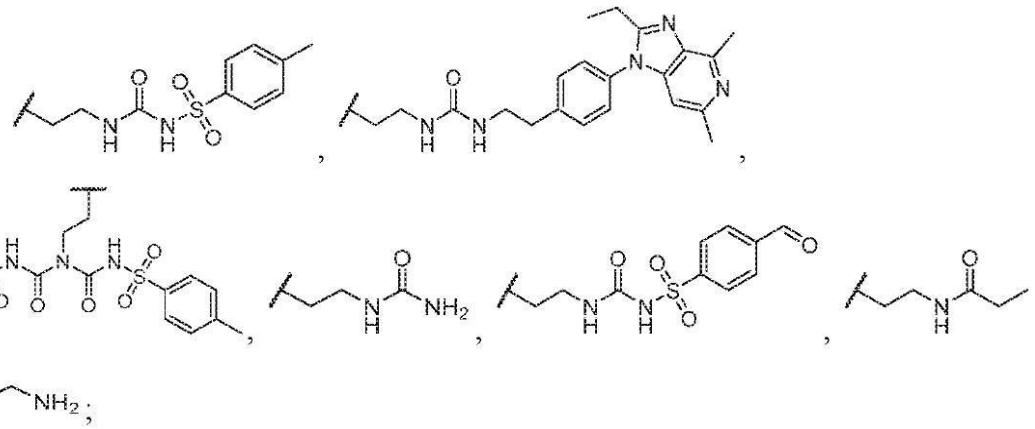
ある種の不純物化合物が化合物ＩＩを含む組成物中に存在し得ることが現在判明している。

【００３５】
１つの態様に従い、本発明は、式Ｉの化合物：
【化７】



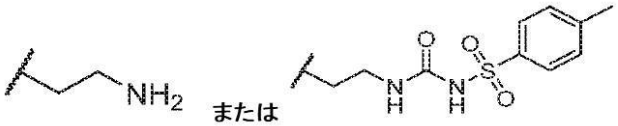
Ｉ

（式中、
Ｒ[1]は、メチル、エチル、プロピル、または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ[3]であり、
Ｒ[2]は、メチル、
【化８】



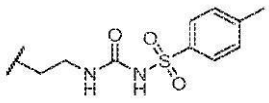
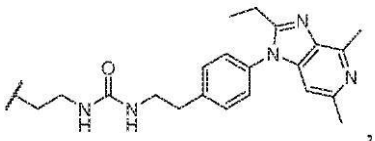
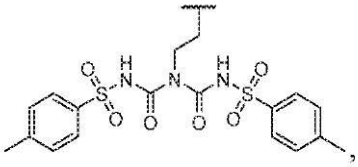
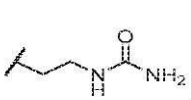
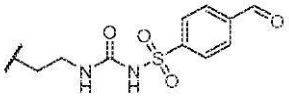
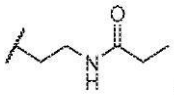
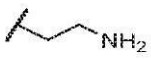
または ;

であり、ただし、Ｒ[1]がエチルの場合、Ｒ[2]は、
【化９】



ではない）
またはその薬学的に受容可能な塩である不純物化合物を提供する。
【００３６】
上記に一般的に定義されているように、Ｒ[1]はメチル、エチル、プロピル、または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ[3]である。
【００３７】
いくつかの実施形態において、Ｒ[1]はメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ[1]はエチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ[1]はプロピルである。いくつかの実施形態において、Ｒ[1]は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ[3]である。いくつかの実施形態において、Ｒ[1]は、メチル、プロピル、または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ[3]である。
【００３８】
上記に一般的に定義されているように、Ｒ[2]はメチル、

【化１０】


,

,

,

,

,

または


である。

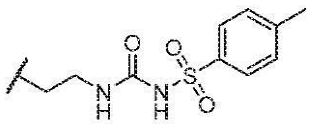
【００３９】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}はメチルである。

【００４０】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、

【化１１】

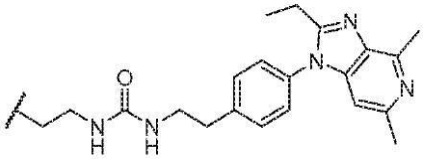


である。

【００４１】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、

【化１２】

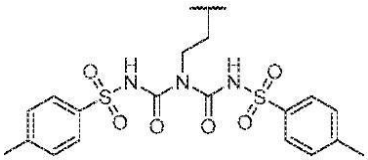


である。

【００４２】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、

【化１３】

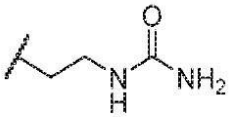


である。

【００４３】

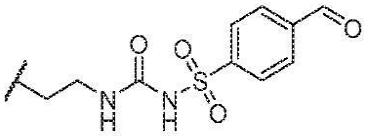
いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、

【化１４】

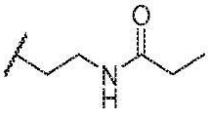


である。

【００４４】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、
【化１５】



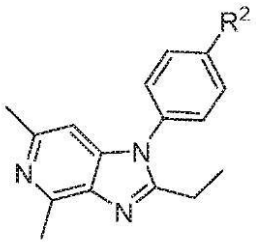
である。
【００４５】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、
【化１６】



である。
【００４６】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、
【化１７】

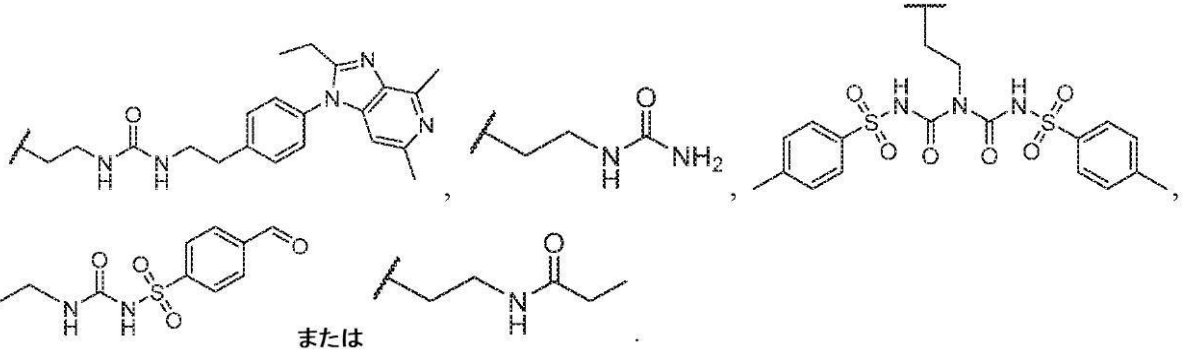


である。
【００４７】
いくつかの実施形態において、本発明は、式Ｉ－ａの化合物
【化１８】



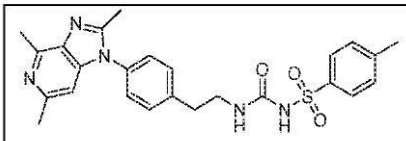
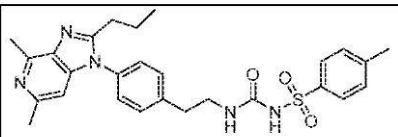
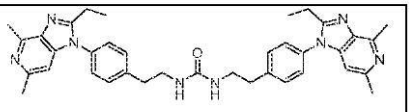
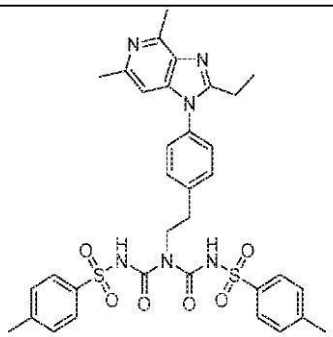
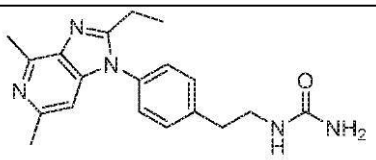
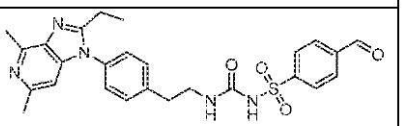
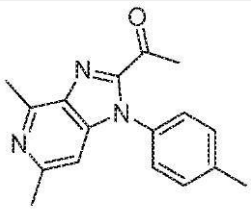
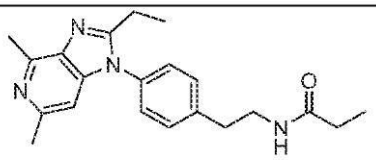
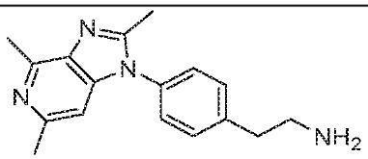
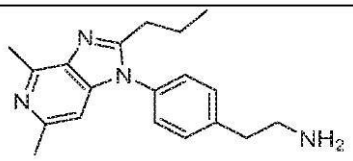
I-a

（式中、Ｒ^{2}は、
【化１９】

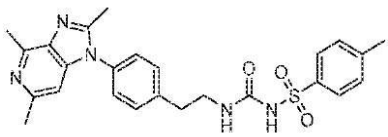


である）
またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。
【００４８】

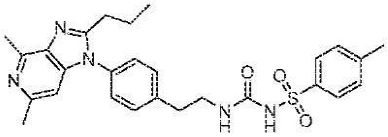
いくつかの実施形態において、式ＩまたはＩ－ａの化合物は、表１から選択される。
表１．式ＩまたはＩ－ａの例示的な化合物。
【化２０】

 **I-1**	 **I-2**	 **I-3**
 **I-4**	 **I-5**	 **I-6**
 **I-7**	 **I-8**	 **I-9**
 **I-10**		

【００４９】
いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｉ－１：
【化２１】

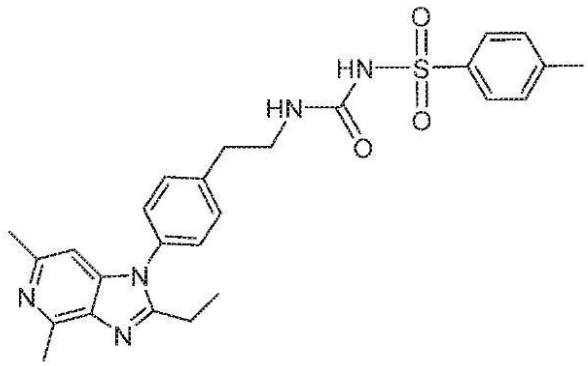


またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。
【００５０】
いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｉ－２：
【化２２】



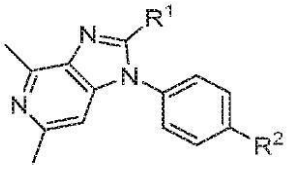
またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

４．例示的組成物の説明
【００５１】
別の態様では、本発明は、化合物ＩＩ：
【化２３】



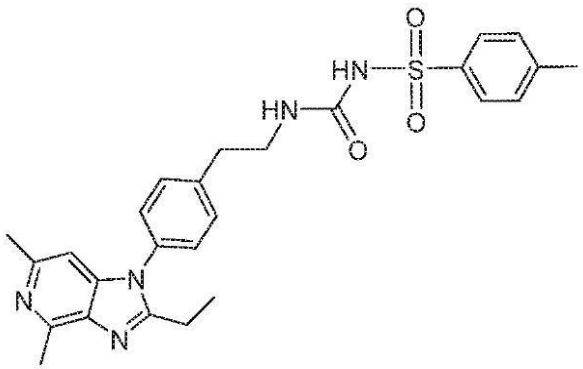
II

またはその薬学的に受容可能な塩、および少なくとも１つの式Ｉの化合物：
【化２４】



I

またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物（式中、R^1およびR^2のそれぞれは、個々におよび組み合わせて、上記に記載されている実施形態において定義されている通りである）を提供する。
【００５２】
いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、および少なくとも１つの式Ｉ－ａによる化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物（式中、R^2は上記に記載されている実施形態において定義されている通りである）を提供する。
【００５３】
別の態様では、本発明は、化合物ＩＩ：
【化２５】



またはその薬学的に受容可能な塩、および表１から選択される少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を提供する。

【００５４】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される１つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００５５】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される２つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００５６】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される３つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００５７】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される４つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００５８】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される５つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００５９】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される６つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００６０】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される７つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００６１】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される８つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００６２】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される９つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００６３】
いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０のそれぞれ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。
【００６４】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される１つまたは複数の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００６５】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される１つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００６６】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される２つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００６７】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される３つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００６８】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される４つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００６９】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される５つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７０】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される６つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７１】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０のそれぞれ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７２】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－５、Ｉ－６、またはＩ－７からなる群から選択される１つまたは複数の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７３】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－５、Ｉ－６、またはＩ－７からなる群から選択される１つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７４】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびＩ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される２つの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７５】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－５、Ｉ－６、およびＩ－７のそれぞれ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７６】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選

択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；およびＩ－５、Ｉ－６、およびＩ－７から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７７】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－１、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７８】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－２、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００７９】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－３、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００８０】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－４、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００８１】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－５、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００８２】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－６、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００８３】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－７、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００８４】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－８、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００８５】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－９、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

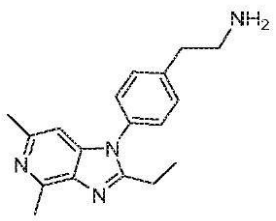
【００８６】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－１０、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００８７】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＩＩ：

【化２６】



、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００８８】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉの１つまたは複数の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００８９】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩

；式Ｉ－ａの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００９０】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；表１から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００９１】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

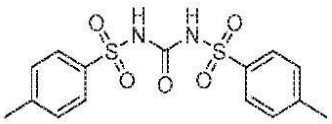
【００９２】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００９３】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＶ：

【化２７】



、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００９４】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＶ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００９５】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉ－ａの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＶ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００９６】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；表１から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＶ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００９７】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＶ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

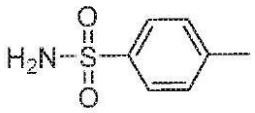
【００９８】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＶ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【００９９】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物Ｖ：

【化２８】



、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１００】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物Ｖ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉ－ａの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物Ｖ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；表１から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物Ｖ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物Ｖ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

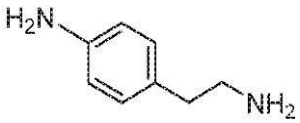
【０１０４】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物Ｖ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩ：

【化２９】



、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉ－ａの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；表１から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

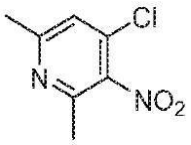
【０１１０】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩ：

【化３０】



、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉ－ａの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；表１から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

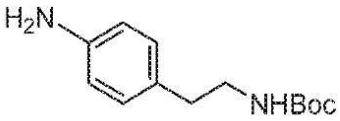
【０１１６】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩＩ：

【化３１】



、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩＩ、もしくは

その薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉ－ａの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；表１から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

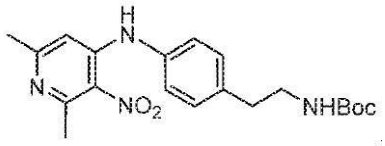
【０１２２】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＶＩＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＸ：

【化３２】



、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＸ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；式Ｉ－ａの化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＸ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；表１から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＸ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＸ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩；Ｉ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＸ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、本発明は、上記表１に表されている化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｉ－１、またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｉ－２、またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を提供する。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、本発明は、上記の表１に描示される少なくとも１つの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を提供する。前記組成物は、上記の表１に描示される化合物のうちの１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０もしくはその薬学的に受容可能な塩を含むことができ、必要に応じて化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含み得る。前記組成物は、必要に応じて、化合物ＩＩＩ－ＩＸのうちの１、２、３、４、５、６、または７、もしくはその薬学的に受容可能な塩も含み得る。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、、本発明は、上記の表１に描示される化合物のうちの１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０またはその薬学的に受容可能な塩；化合物ＩＩ－ＩＸのうちの１、２、３、４、５、６、または７、もしくはその薬学的に受容可能な塩；および化合物ＩＩ、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を提供する。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８、９８．５、９９．０、９９．５、９９．８、９９．９、９９．９５、または９９．９９９重量パーセントの量で含む。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を、少なくとも約９５重量パーセントの量で含む。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を、少なくとも約９８重量パーセントの量で含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８、９８．５、９９．０、９９．５、９９．８、９９．９、または９９．９５面積パーセントＨＰＬＣの量で含む。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を、少なくとも約９５面積パーセントＨＰＬＣの量で含む。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を、少なくとも約９８面積パーセントＨＰＬＣの量で含む。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８、９８．５、９９．０、９９．５、９９．８、または９９．９量パーセントＨＰＴＬＣの量で含む。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を、少なくとも約９５量パーセントＨＰＴＬＣの量で含む。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を、少なくとも約９８量パーセントＨＰＴＬＣの量で含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物は、５．０、４．０、３．０、２．０、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．２５、１、０．７５、０．５、０．２５、０．２、０．１、０．０１、０．００５、または０．００１重量パーセント以下の全有機不純物を含む。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約５．０重量パーセント未満である。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約２．０重量パーセント未満である。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約０．０５～２．０、０．０５～１．９、０．０５～１．８、０．０５～１

．７、０．０５～１．６、０．０５～１．５、０．０５～１．４、０．０５～１．３、０．０５～１．２、０．０５～１．１、０．０５～１．０、０．１～２．０、０．１５～２．０、０．２～２．０、０．２５～２．０、０．３～２．０、０．４～２．０、０．５～２．０、０．６～２．０、０．７～２．０、０．８～２．０、０．９～２．０、または１．０～２．０重量パーセントである。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物は、５．０、４．０、３．０、２．０、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．２５、１、０．７５、０．５、０．２５、０．２、０．１５、０．１、または０．０５面積パーセントＨＰＬＣ以下の全有機不純物を含む。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約５．０面積パーセントＨＰＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約２．０～５．０、２．０～４．５、２．０～４．０、２．０～３．８、２．０～３．６、２．０～３．５、２．０～３．２、２．０～３．０、２．０～２．９、２．０～２．８、２．０～２．７、２．０～２．６、２．０～２．５、２．０～２．４、２．０～２．３、２．０～２．２、または２．０～２．１面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約２．０面積パーセントＨＰＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約０．０５～２．０、０．０５～１．９、０．０５～１．８、０．０５～１．７、０．０５～１．６、０．０５～１．５、０．０５～１．４、０．０５～１．３、０．０５～１．２、０．０５～１．１、０．０５～１．０、０．１～２．０、０．１５～２．０、０．２～２．０、０．２５～２．０、０．３～２．０、０．４～２．０、０．５～２．０、０．６～２．０、０．７～２．０、０．８～２．０、０．９～２．０、または１．０～２．０面積パーセントＨＰＬＣである。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物は、５．０、４．０、３．０、２．０、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．４、１．３、１．２、１．１、１、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、または０．１量パーセントＨＰＴＬＣ以下の全有機不純物を含む。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約５．０量パーセントＨＰＴＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約２．０～５．０、２．０～４．５、２．０～４．０、２．０～３．８、２．０～３．６、２．０～３．５、２．０～３．２、２．０～３．０、２．０～２．９、２．０～２．８、２．０～２．７、２．０～２．６、２．０～２．５、２．０～２．４、２．０～２．３、２．０～２．２、または２．０～２．１量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約２．０量パーセントＨＰＴＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、全有機不純物の量は、約０．１～２．０、０．１～１．９、０．１～１．８、０．１～１．７、０．１～１．６、０．１～１．５、０．１～１．４、０．１～１．３、０．１～１．２、０．１～１．１、０．１～１．０、０．１～２．０、０．２～２．０、０．３～２．０、０．４～２．０、０．５～２．０、０．６～２．０、０．７～２．０、０．８～２．０、０．９～２．０、または１．０～２．０量パーセントＨＰＴＬＣである。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、全有機不純物は、式Ｉの化合物を含む。いくつかの実施形態では、全有機不純物は、Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０から選択される１つまたは複数の化合物を含む。いくつかの実施形態では、全有機不純物は、化合物ＩＩＩ－ＩＸから選択される１つまたは複数の化合物を含む。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、それぞれの有機不純物は、独立に、約１．０、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、０．１５、０．１、または０．０５面積パーセントＨＰＬＣ以下である。いくつかの実施形態では、有機不純物Ｉ－１、

Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸのそれぞれは、独立に、約０．５面積パーセントＨＰＬＣ以下である。いくつかの実施形態では、有機不純物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸのそれぞれは、独立に、約０．２面積パーセントＨＰＬＣ以下である。いくつかの実施形態では、Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸから選択される有機不純物は、独立に、存在しないか、または約０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、０．２～０．３、０．０５～０．２、０．１～０．２、０．１５～０．２、０．０５～０．１５、または０．０５～０．１面積パーセントＨＰＬＣである。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、それぞれの有機不純物は、独立に、約１．０、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、または０．１量パーセントＨＰＴＬＣ以下である。いくつかの実施形態では、有機不純物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸのそれぞれは、独立に、約０．５量パーセントＨＰＴＬＣ以下である。いくつかの実施形態では、有機不純物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸのそれぞれは、独立に、約０．２量パーセントＨＰＴＬＣ以下である。いくつかの実施形態では、Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸから選択される有機不純物は、独立に、存在しないか、または約０．２～０．５、０．３～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４、０．２～０．３、０～０．２、０～０．１、または０．１～０．２量パーセントＨＰＴＬＣである。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、それぞれの有機不純物は、独立に、約１．０、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、０．１５、０．１、または０．０５重量パーセント以下である。いくつかの実施形態では、有機不純物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸのそれぞれは、独立に、約０．５重量パーセント以下である。いくつかの実施形態では、有機不純物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸのそれぞれは、独立に、約０．２重量パーセント以下である。いくつかの実施形態では、Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－ＩＸから選択される有機不純物は、独立に、存在しないか、または約０．０２～０．１８、０．０３～０．１７、０．０４～０．１６、０．０５～０．１５、０．０６～０．１４、０．０７～０．１３、０．０８～０．１２、０．０９～０．１、０．１～０．２、０．１～０．１５、または０．１５～０．２重量パーセントである。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－１もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、０．０５～０．１５、０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、または０．２～０．３面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－１もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、または０．４５面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－１もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５面積パーセントＨＰＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－１もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１～０．２、０．２～０．５、０．３～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４、０．２～０．３、または０．３～０．４量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では

、化合物Ｉ－１もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１、０．２、０．３、または０．４量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－１もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１量パーセントＨＰＴＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－１もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、０．０５～０．１５、０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、または０．２～０．３重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－１もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、または０．４５重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－１もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５重量パーセント未満である。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－２もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、または０．０５～０．１５面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－２もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、または０．２面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－２もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５面積パーセントＨＰＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－２もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１～０．２または０～０．２量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－２もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１量パーセントＨＰＴＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－２もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、または０．０５～０．１５重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－２もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、または０．２重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－２もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５重量パーセント未満である。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－３もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、０．０５～０．１５、０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、または０．２～０．３面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－３もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、または０．４５面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－３もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５面積パーセントＨＰＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－３もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１～０．２、０．２～０．５、０．３～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４、０．２～０．３、または０．３～０．４量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－３もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１、０．２、０．３、または０．４量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－３もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１量パーセントＨＰＴＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－３もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、０．０５～０．１５、０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、または０．２～０．３重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－３もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、または０．４５重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－３もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５重量パーセント未満である。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－４もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、または０．０５～０．１５面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－４もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、または０．２面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－４もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５面積パーセントＨＰＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－４もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１～０．２または０～０．２量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－４もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１量パーセントＨＰＴＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－４もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、または０．０５～０．１５重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－４もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、または０．２重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－４もしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５重量パーセント未満である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、０．０５～０．１５、０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、または０．２～０．３面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、または０．４５面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５面積パーセントＨＰＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１～０．２、０．２～０．５、０．３～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４、０．２～０．３、または０．３～０．４量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１、０．２、０．３、または０．４量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１量パーセントＨＰＴＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、０．０５～０．１５、０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、または０．２～０．３重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、または０．４５重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５重量パーセント未満である。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、または０．０５～０．１５面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｖもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、または０．２面積パーセントＨＰＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｖもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５面積パーセントＨＰＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｖもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１～０．２または０～０．２量パーセントＨＰＴＬＣである。いくつかの実施形態では、化合物Ｖもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．１量パーセントＨＰＴＬＣ未満である。いくつかの実施形態では、化合物Ｖもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５～０．２、０．１～０．２、または０．０５～０．１５重量パーセントである。いくつかの実施形態では、化合物Ｖもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５、０．１、０．１５、または０．２重量パーセントである

。いくつかの実施形態では、化合物Ｖもしくはその薬学的に受容可能な塩の量は、約０．０５重量パーセント未満である。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物は、１つまたは複数の遺伝毒性不純物を含有する。いくつかの実施形態において、組成物中の遺伝毒性不純物のそれぞれは、独立して、約１５ｐｐｍ以下である。いくつかの実施形態において、組成物中の遺伝毒性不純物のそれぞれは、独立して、約１０ｐｐｍ以下である。いくつかの実施形態において、組成物中の遺伝毒性不純物のそれぞれは、独立して、約１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｐｐｍ、または１ｐｐｍ未満である。いくつかの実施形態において、組成物は約１５ｐｐｍ以下の全遺伝毒性不純物を含む。いくつかの実施形態において、組成物は約１０ｐｐｍ以下の全遺伝毒性不純物を含む。いくつかの実施形態において、組成物は約１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｐｐｍ、または約１ｐｐｍ未満の全遺伝毒性不純物を含む。いくつかの実施形態において、遺伝毒性不純物は化合物ＶＩである。いくつかの実施形態において、遺伝毒性不純物は化合物ＶＩＩである。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、組成物は、約０．０１～１．０重量パーセントの量の残留水を含む。いくつかの実施形態において、残留水は約０～０．２、０．２～０．４、０．４～０．６、０．６～０．８、または０．８～１重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留水は約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、または０．９重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留水は約０．１重量パーセント未満である。いくつかの実施形態において、残留水は約０．１重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留水は約０．２重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留水含有量は実施例に記載されている水のカールフィッシャー電量滴定法（Ｃｏｕｌｏｍｅｔｒｉｃ　Ｋａｒｌ　Ｆｉｓｃｈｅｒ　Ｔｉｔｒａｔｉｏｎ）（蒸発法）により測定される。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、組成物は、約０．０１～０．５、０．０５～０．２、０．１～０．２、０．０５～０．１５、０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、または０．２～０．３重量パーセントの量で残留溶媒を含む。いくつかの実施形態において、残留溶媒は約０．０５、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、または０．４５重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留溶媒は約０．０５重量パーセント未満である。いくつかの実施形態において、残留溶媒含有量は、実施例に記載されているキャピラリーＧＣ法で測定される。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、組成物は、残留溶媒酢酸エチルを約０．０５～０．２、０．１～０．２、０．０５～０．１５、０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、または０．２～０．３重量パーセントの量で含む。いくつかの実施形態において、残留溶媒酢酸エチルは約０．０５、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、または０．４５重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留溶媒酢酸エチルは約０．０５重量パーセント未満である。いくつかの実施形態において、残留溶媒酢酸エチルは約０．１重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留溶媒酢酸エチルは約０．０５～０．１重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留溶媒酢酸エチルは約０．１～０．１５重量パーセントである。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、組成物は約０．０５～０．２、０．１～０．２、または０．０５～０．１５重量パーセントの量で残留溶媒アセトニトリルを含む。いくつかの実

施形態において、残留溶媒アセトニトリルは約０．０５、０．１、０．１５、または０．２重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留溶媒アセトニトリルは約０．０５重量パーセント未満である。いくつかの実施形態において、残留溶媒アセトニトリルは約０．１重量パーセントである。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、組成物は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、化合物ＩＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－５、またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、組成物は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、化合物Ｉ－６、またはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－７、またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、組成物は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、化合物ＩＶ、またはその薬学的に受容可能な塩、および化合物Ｉ－４、またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、本発明は、上記および本明細書に記載されている任意の化合物を単離した形態で提供する。本明細書で使用する場合、用語「単離した」は、化合物が、その化合物の通常の環境に存在し得る他の構成成分から分離された形態で提供されることを意味する。ある種の実施形態において、単離した化合物は固体形態である。いくつかの実施形態において、単離した化合物は適切なＨＰＬＣ法で決定された場合、少なくとも約５０％の純度を有する。ある種の実施形態において、適切なＨＰＬＣ法で決定された場合、単離した化合物は少なくとも約６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、９９％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、９９．９％、９９．９５％、９９．９９％、または９９．９９９％の純度を有する。パーセント純度は、所望の化合物の重量パーセント（％ｗ／ｗ）により、ＨＰＬＣクロマトグラムの総面積に対する面積％により、または当技術分野で公知の他の方法により測定することができる。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、組成物は錠剤である。いくつかの実施形態において、錠剤中の化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩は、ＨＰＬＣクロマトグラムの総面積に対して、ＨＰＬＣの少なくとも約９５面積パーセントの量である。いくつかの実施形態において、上記に記載されている、錠剤中の有機不純物の量は、ＨＰＬＣクロマトグラムの総面積に対して、ＨＰＬＣの約０．５％面積パーセント以下である。

【０１５８】

開示化合物は、当技術分野で公知の任意の手段で精製することができる。このような手段として、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィー；中圧液体クロマトグラフィー（ＭＰＬＣ）；高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）；分取ＨＰＬＣ（分取ＨＰＬＣ）；フラッシュクロマトグラフィー（ＦＣ）；液体クロマトグラフィー（ＬＣ）；超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）；薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）；分取ＴＬＣ（分取ＴＬＣ）；液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ－ＭＳ、ＬＣＭＳまたはＬＣ／ＭＳ）；再結晶化；沈殿；摩砕；蒸留；誘導体化；酸塩基抽出などが挙げられる。

【０１５９】

化合物に対する用語「精製された」、「精製された形態で」または「単離および精製された形態で」とは、合成プロセス（例えば、反応混合物から）、またはその天然の供給源または組合せから単離された後の前記化合物の物理的状態を指す。よって、化合物に対する用語「精製された」、「精製された形態」または「単離および精製された形態」とは、本明細書に記載されているまたは当業者に周知の精製プロセス（複数可）（例えば、クロマトグラフィー、再結晶化など）から、ｉｎ　ｖｉｖｏもしくは医薬用途に好適であり、および／または本明細書に記載されているもしくは当業者に周知の標準的分析技術による

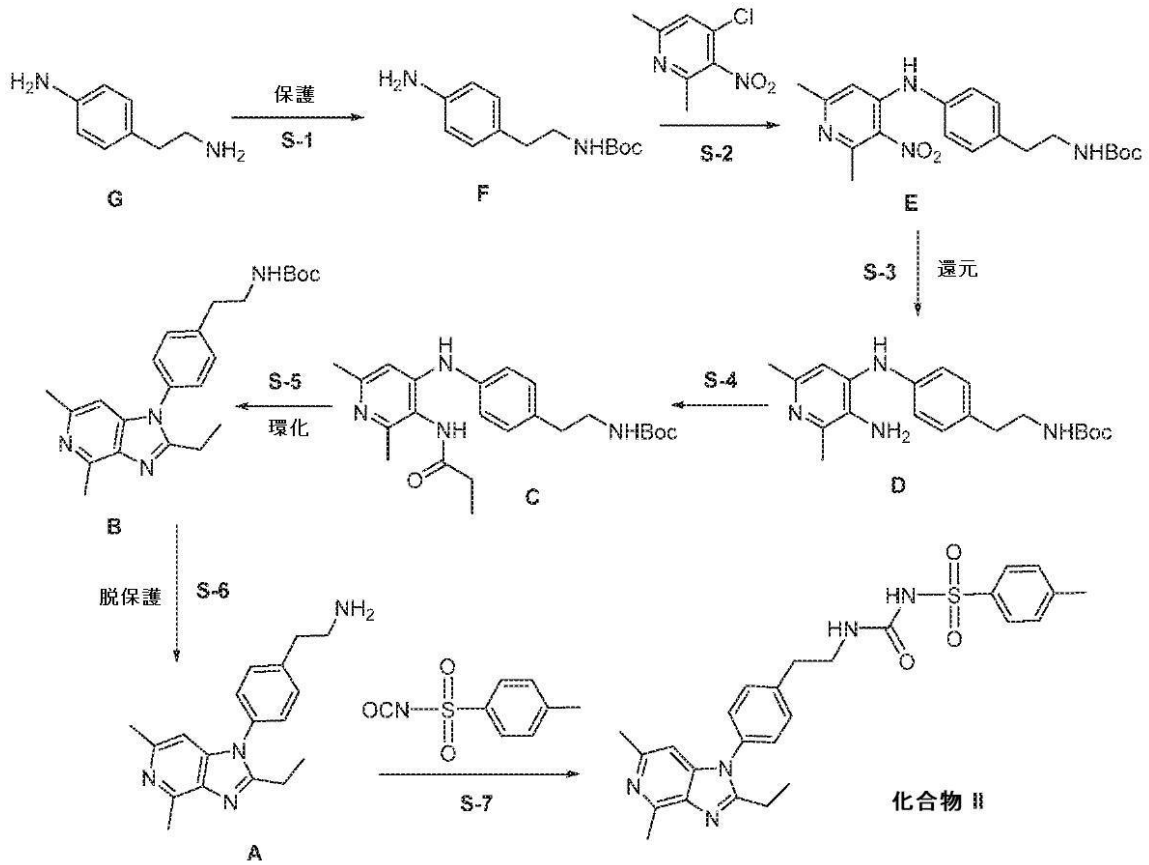
特徴付けを可能にするのに十分な純度で得た後の前記化合物（あるいはその互変異性体もしくは立体異性体、または前記化合物、前記立体異性体、もしくは前記互変異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物）の物理的状態を指す。

５．化合物ＩＩおよび関連する中間体の合成の説明

【０１６０】

いくつかの実施形態において、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩は、スキーム１に従い合成される：

【化３３】



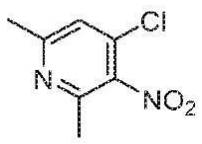
【０１６１】

ステップＳ－１において、化合物Ｇ、またはその塩のアルキルアミノ部分は、Ｂｏｃ（ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）保護基で保護されて、化合物Ｆ、またはその塩を得る。適切なＢｏｃ保護試薬および反応条件は当業者には周知であり、例えば、Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, 4th Edition, John Wiley & Sons, 2007を参照されたい。いくつかの実施形態において、ステップＳ－１は、化合物ＧとＢｏｃ$_2$Ｏとの間の反応を含む。いくつかの実施形態において、ステップＳ－１は溶媒ＴＨＦを含む。いくつかの実施形態において、ステップＳ－１は約１５～２０℃における反応である。

【０１６２】

ステップＳ－２において、化合物Ｆ、またはその塩を、

【化３４】



とカップリングして、化合物Ｅ、またはその塩を得る。いくつかの実施形態において、ステップＳ－２は、化合物Ｅの塩酸塩をもたらす。適切なカップリング反応物条件は当業者

には周知である。いくつかの実施形態において、ステップＳ－２は溶媒ＥｔＯＨを含む。いくつかの実施形態において、ステップＳ－２は約２０℃での反応である。

【０１６３】

ステップＳ－３において、化合物Ｅ、またはその塩のニトロ部分を、アミノ部分へと還元させて、化合物Ｄ、またはその塩を得る。いくつかの実施形態において、ステップＳ－３の出発材料化合物Ｅは塩酸塩である。いくつかの実施形態において、ステップＳ－３は化合物Ｄ塩酸塩をもたらす。適切な還元剤および条件は当業者に周知であり、例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 2018を参照されたい。いくつかの実施形態において、ステップＳ－３は、化合物ＥとＨ$_2$との間の反応を含む。いくつかの実施形態において、ステップＳ－３は水素付加触媒を含む。いくつかの実施形態において、水素付加触媒はＰｄ／Ｃである。いくつかの実施形態において、ステップＳ－３は溶媒ＥｔＯＨを含む。いくつかの実施形態において、化合物ＥとＨ$_2$との間の反応は約２０℃における反応である。いくつかの実施形態において、化合物ＥとＨ$_2$との間の反応の後に約５０℃での蒸留が続く。

【０１６４】

ステップＳ－４において、化合物Ｄ、またはその塩のアミノ部分をプロピオニル基で保護して、化合物Ｃ、またはその塩を得る。適切なプロピオニル保護試薬は当業者には周知であり、例えば、Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, 4th Edition, John Wiley & Sons, 2007を参照されたい。いくつかの実施形態において、ステップＳ－４は、化合物Ｄとプロピオン酸無水物との間の反応を含む。いくつかの実施形態において、化合物Ｄとプロピオン酸無水物との間の反応は約２０℃における反応である。いくつかの実施形態において、ステップＳ－４は塩基を含む。いくつかの実施形態において、塩基はＮＥｔ$_3$である。いくつかの実施形態において、ステップＳ－４は溶媒ＴＨＦを含む。

【０１６５】

ステップＳ－５において、化合物Ｃ、またはその塩に、環化を行い、化合物Ｂ、またはその塩を得る。環化試薬を促進する適切な条件は当業者に周知である。いくつかの実施形態において、ステップＳ－５は塩基を含む。いくつかの実施形態において、塩基は水性ＮａＯＨである。いくつかの実施形態において、ステップＳ－５は溶媒ＥｔＯＨを含む。いくつかの実施形態において、ステップＳ－５は約３５℃での反応である。

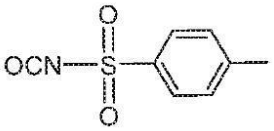
【０１６６】

ステップＳ－６において、化合物Ｂ、またはその塩中のＢｏｃ保護基を除去して、化合物Ａ、またはその塩を得る。脱保護を促進する適切な条件は当業者には周知であり、例えば、Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, 4th Edition, John Wiley & Sons, 2007を参照されたい。いくつかの実施形態において、ステップＳ－６は酸を含む。いくつかの実施形態において、酸は水性ＨＣｌである。いくつかの実施形態において、ステップＳ－６は溶媒ＥｔＯＨを含む。いくつかの実施形態において、ステップＳ－５は約７７～８０℃での反応である。いくつかの実施形態において、脱保護反応の後に蒸留が続く。いくつかの実施形態において、蒸留の後に塩基、例えば、水性ＮＨ$_3$の添加が続く。いくつかの実施形態において、反応混合物は活性炭素と共に撹拌し、これに続いて濾過する。

【０１６７】

ステップＳ－７において、化合物Ａ、またはその塩を、化合物

【化３５】



とカップリングして、化合物ＩＩ、またはその塩を得る。適切なカップリング反応条件は

当業者には周知である。いくつかの実施形態において、ステップＳ－７は溶媒CH_2Cl_2を含む。いくつかの実施形態において、ステップＳ－７はほぼ室温における反応である。

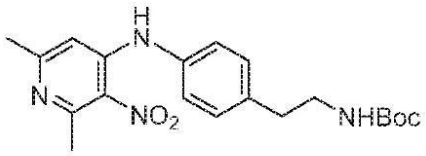
【０１６８】

当業者であれば、化合物ＩＩ、またはその塩は、結晶多形形態で調製することができることを認識している。化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩の結晶多形形態の例は、その内容がそれら全体において参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２００６０９５２６８、および米国特許第７，９６０，４０７号および第９，２６５，７５６号に記載されている。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｅ：

【化３６】



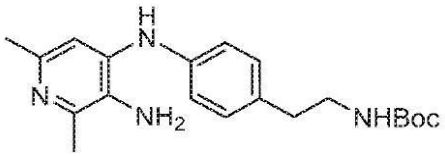
E

またはその塩を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は化合物Ｅの塩酸塩を提供する。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｄ：

【化３７】



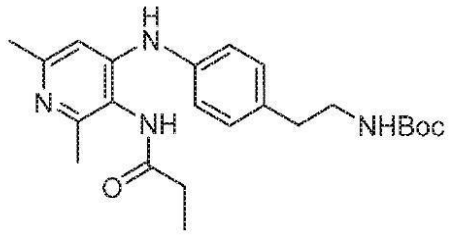
D

またはその塩を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は化合物Ｄの塩酸塩を提供する。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｃ：

【化３８】



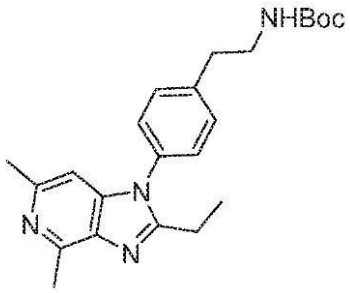
C

またはその塩を提供する。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｂ：

【化３９】



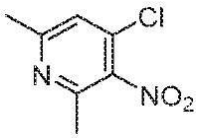
B

またはその塩を提供する。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｅを調製するための方法であって、（１）化合物Ｆを提供するステップ、および（２）化合物Ｆを

【化４０】

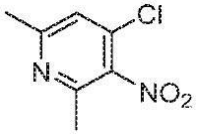


と反応させるステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物Ｆを提供するステップは化合物Ｇの－ＮＨ$_2$基をＢｏｃ保護基で保護することを含む。いくつかの実施形態において、本方法の溶媒および条件は、上記ステップＳ－１およびＳ－２に対して記載されている通りである。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｄを調製するための方法であって、（１）化合物Ｅを提供するステップおよび（２）化合物Ｅの－ＮＯ$_2$基を－ＮＨ$_2$基へと還元させるステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物Ｅを提供するステップは、化合物Ｆを、

【化４１】

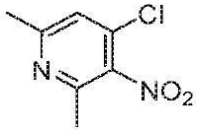


と反応させることを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｇの－ＮＨ$_2$基をＢｏｃ保護基で保護することを含む、化合物Ｆを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法の溶媒および条件は上記ステップＳ－１、Ｓ－２、およびＳ－３に対して記載されている通りである。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｃを調製するための方法であって、（１）化合物Ｄを提供するステップ、および（２）化合物Ｄの－ＮＨ$_2$基をプロピオニル基で保護するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物Ｄを提供するステップは、化合物Ｅの－ＮＯ$_2$基を－ＮＨ$_2$基へと還元することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｆを、

【化４２】



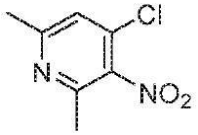
と反応させることを含む、化合物Ｅを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形

態において、本方法は、化合物Ｇの－ＮＨ$_2$基をＢｏｃ保護基で保護することを含む、化合物Ｆを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法の溶媒および条件は、上記ステップＳ－１、Ｓ－２、Ｓ－３、およびＳ－４に対して記載されている通りである。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ｂを調製するための方法であって、（１）化合物Ｃを提供するステップ、および（２）化合物Ｃを環化するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物Ｃを提供するステップは、化合物Ｄの－ＮＨ$_2$基をプロピオニル基で保護することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｅの－ＮＯ$_2$基を－ＮＨ$_2$基へと還元することを含む、化合物Ｄを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｆを、

【化４３】

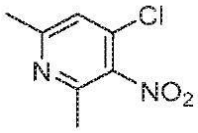


と反応させることを含む、化合物Ｅを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｇの－ＮＨ$_2$基をＢｏｃ保護基で保護することを含む、化合物Ｆを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法の溶媒および条件は、上記ステップＳ－１、Ｓ－２、Ｓ－３、Ｓ－４、およびＳ－５に対して記載されている通りである。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物Ａを調製するための方法であって、（１）化合物Ｂを提供するステップ、および（２）化合物ＢのＢｏｃ保護基を除去するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物Ｂを提供するステップは、化合物Ｃを環化することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｄの－ＮＨ$_2$基をプロピオニル基で保護することを含む、化合物Ｃを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｅの－ＮＯ$_2$基を－ＮＨ$_2$基へと還元することを含む、化合物Ｄを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｆを、

【化４４】

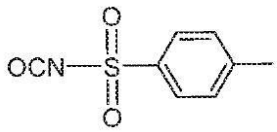


と反応させることを含む、化合物Ｅを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｇの－ＮＨ$_2$基をＢｏｃ保護基で保護することを含む、化合物Ｆを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法の溶媒および条件は、上記ステップＳ－１、Ｓ－２、Ｓ－３、Ｓ－４、Ｓ－５、およびＳ－６に対して記載されている通りである。

【０１７８】

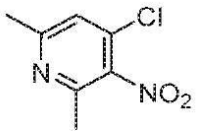
いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩを調製するための方法であって、（１）化合物Ｂを提供するステップ、（２）化合物ＢのＢｏｃ保護基を除去して、化合物Ａを得るステップ、および（３）化合物Ａを、

【化４５】



と反応させるステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物Ｂを提供するステップは、化合物Ｃを環化することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｄの－ＮＨ$_2$基をプロピオニル基で保護することを含む、化合物Ｃを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｅの－ＮＯ$_2$基を－ＮＨ$_2$基へと還元することを含む、化合物Ｄを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｆを、

【化４６】



と反応させることを含む、化合物Ｅを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物Ｇの－ＮＨ$_2$基をＢｏｃ保護基で保護することを含む、化合物Ｆを提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法の溶媒および条件は、上記ステップＳ－１、Ｓ－２、Ｓ－３、Ｓ－４、Ｓ－５、Ｓ－６、およびＳ－７に対して記載されている通りである。

６．分析、製剤、および投与

６．１．分析

【０１７９】

化合物ＩＩ、例えば、上記表１に示されている化合物、または立体異性体もしくはその薬学的に受容可能な塩の合成中にある種の不純物が生じることが発見された。各不純物の単離および特徴付けは、いくつかの目的に対して有用である。一般的に、医薬組成物は、薬物品質および純度に対して規定された標準を満たす高レベルの純度を必要とする。例えば、化合物ＩＩの合成において、製造の分解物または副産物を含む不純物が多くの場合形成され、これらは、化合物ＩＩの治療効果を妨害し、および／または十分高い量で存在する場合有毒性になり得る。よって、このような不純物の存在および量を決定し、立体化学的純度を含めた、化合物ＩＩの化学純度をモニターする能力を有することが望ましい。これを行うため、不純物を同定、単離、および化学的に特徴付けることが重要であり、これらの不純物は、化合物ＩＩの純度を確認する標準物質として、クロマトグラフィー法で使用することができる。

【０１８０】

したがって、一態様では本発明は、開示化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法であって、例えば、以下の実施例で示されている条件下で適切な出発材料または材料を接触させて、化合物またはその薬学的に受容可能な塩を調製することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、参照標準として、および／またはサンプル、例えば、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩のサンプル中の不純物の存在を決定する方法において有用である。

【０１８１】

本発明はまた、不純物を決定するための方法であって、一組の条件下で、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む基準溶液をＨＰＬＣカラムに注入して、第１のＨＰＬＣクロマトグラムを得るステップであって、基準溶液中に存在する化合物の量および／または化学的同一性が公知であるステップ、前記一組の条件下で、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩を含むサンプル溶液をＨＰＬＣカラムに注入して、第２のＨＰＬＣクロマトグラムを得るステップ、ならびにサンプル溶液中の化合物の存在および／または量を決定するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、基準溶液は複数回注入する。いくつかの実施形態において、決定するステップは、第１のＨＰＬＣクロマトグラムにおけるピークの保持時間と、第２のＨＰＬＣクロマトグラムにおけるピークとを比較して、サンプル溶液中の化合物の存在を決定することを含む。他の実施形態では、決定するステップは、ＨＰＬＣクロマトグラム上でサンプル溶液のピーク面積および基準溶液のピーク面積を定量化し、これらからサンプル溶液中の化合物の量を推定

することを含む。いくつかの実施形態において、ＨＰＬＣカラムは逆相カラムであり、カラムは、水、アセトニトリル、過塩素酸、またはこれらの混合物を含む移動相を使用して溶出される。いくつかの実施形態において、ＨＰＬＣカラムは逆相カラムであり、カラムは水、アセトニトリル、リン酸、ナトリウム過塩素酸塩、またはこれらの混合物を含む移動相を使用して溶出される。

【０１８２】

本発明はまた、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩から本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、材料を含有し、式Ｉの公知の化学構造を有する基準化合物が加えられたサンプル溶液を単一または一連の注入でＨＰＬＣカラムに注入するステップ、ＨＰＬＣクロマトグラムを得るステップ、ならびに材料中の化合物の存在および／または量を決定するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、ＨＰＬＣカラムは逆相カラムであり、カラムは、水、アセトニトリル、過塩素酸、またはこれらの混合物を含む移動相を使用して溶出される。いくつかの実施形態において、ＨＰＬＣカラムは逆相カラムであり、カラムは、水、アセトニトリル、リン酸、ナトリウム過塩素酸塩、またはこれらの混合物を含む移動相を使用して溶出される。本方法は、不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を書面形式で記録することをさらに含み得る。

【０１８３】

本発明はまた、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩から本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、単一または一連の注入で、材料が溶解された溶液をＨＰＬＣカラムに注入し、ＨＰＬＣクロマトグラムを得るステップ、式Ｉの構造を有することが公知の化合物の材料中の量を決定するステップ、および材料中の不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を書面形式で記録するステップを含む方法を提供する。ある場合には、材料中の化合物の量は、（ｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物の対照クロマトグラム上でのピークに対応するクロマトグラム上のピークを同定すること、（ｉｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物の相対的保持時間に対応するクロマトグラム上のピークを同定すること、および／または（ｉｉｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物の公知の量のスパイクに対応するクロマトグラム上のピークを同定することにより決定される。いくつかの実施形態において、ＨＰＬＣカラムは逆相カラムであり、カラムは、水、アセトニトリル、過塩素酸、またはこれらの混合物を含む移動相を使用して溶出される。いくつかの実施形態において、ＨＰＬＣカラムは逆相カラムであり、カラムは、水、アセトニトリル、リン酸、ナトリウム過塩素酸塩、またはこれらの混合物を含む移動相を使用して溶出される。

【０１８４】

本発明はまた、不純物を決定するための方法であって、一組の条件下で、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む基準溶液をＨＰＴＬＣプレート上に適用して、第１のＨＰＴＬＣクロマトグラムを得るステップであって、基準溶液中に存在する化合物の量および／または化学的同一性が公知であるステップ、前記一組の条件下で、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩を含むサンプル溶液をＨＰＴＬＣプレートに適用して、第２のＨＰＴＬＣクロマトグラムを得るステップ、ならびにサンプル溶液中の化合物の存在および／または量を決定するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、基準溶液は複数回分析される。いくつかの実施形態において、決定するステップは、第１のＨＰＴＬＣクロマトグラムにおける構成成分および第２のＨＰＴＬＣクロマトグラムにおける構成成分の保持時間を比較して、サンプル溶液中の化合物の存在を決定することを含む。他の実施形態では、決定するステップは、ＨＰＴＬＣクロマトグラム上でサンプル溶液の構成成分および基準溶液の構成成分を定量化し、これらからサンプル溶液中の化合物の量を推定することを含む。いくつかの実施形態において、ＨＰＴＬＣプレートはシリカゲルであり、塩化メチレンおよびアセトニトリル、またはこれらの混合物を含む移動相を使用して溶出される。

【０１８５】

本発明はまた、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩から本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、材料を含有し、式Ｉの公知の化学構造を有する基準化合物が加えられたサンプル溶液をＨＰＴＬＣプレート上に適用するステップ、ＨＰＴＬＣクロマトグラムを得るステップ、ならびに材料中の化合物の存在および／または量を決定するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、ＨＰＴＬＣプレートはシリカゲルであり、塩化メチレンおよびアセトニトリル、またはこれらの混合物を含む移動相を使用して溶出される。本方法は、不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を書面形式で記録することをさらに含み得る。

【０１８６】

本発明はまた、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩から本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、材料が溶解した溶液をＨＰＴＬＣプレート上に適用し、ＨＰＴＬＣクロマトグラムを得るステップ、式Ｉの構造を有することが公知の化合物の材料中の量を決定するステップ、ならびに材料中の不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を書面形式で記録するステップを含む方法を提供する。ある場合には、材料中の化合物の量は、（ｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物の対照クロマトグラム上での構成成分に対応する化合物をクロマトグラム上で同定すること、（ｉｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物の相対的保持時間に対応する構成成分をクロマトグラム上で同定すること、および／または（ｉｉｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物の公知の量のスパイクに対応する構成成分をクロマトグラム上で同定することにより決定される。いくつかの実施形態において、ＨＰＴＬＣプレートはシリカゲルであり、塩化メチレンおよびアセトニトリル、またはこれらの混合物を含む移動相を使用して溶出される。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、本発明は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、以下により完全に記載されている様々な分析法（例えば、ＨＰＬＣ、ＨＰＴＬＣ、ＧＣ、ＳＦＣ、ＬＣＭＳ）における基準または標準としてのその使用を可能にするだけ十分な純度で提供する。いくつかの実施形態において、化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも０．５％の純度、少なくとも１％の純度、少なくとも５％の純度、少なくとも１０％の純度、少なくとも１５％の純度、少なくとも２５％の純度、少なくとも５０％の純度、少なくとも７５％の純度、少なくとも９５％の純度、または少なくとも９７％の純度で単離され得る。いくつかの実施形態において、化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、単離され、および／または固体として包装される。

【０１８８】

別の態様では、本発明は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の存在および／または量を決定するための方法を提供する。例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、化合物ＩＩの合成中、不純物として形成され得る。本明細書で使用する場合、用語「不純物」とは、化合物ＩＩの貯蔵中に生じた分解物および／または化合物ＩＩの製造のための化学反応において形成された副産物を指すことができる。一実施形態では、本方法は、一組の条件下で、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む基準溶液をＨＰＬＣカラムに注入して、第１のＨＰＬＣクロマトグラムを得るステップであって、基準溶液中に存在する式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の量および／または化学的同一性が公知であるステップ、同じ一組の条件下で、化合物ＩＩを含むサンプル溶液をＨＰＬＣカラムに注入して、第２のＨＰＬＣクロマトグラムを得るステップ、および第１のＨＰＬＣクロマトグラムを第２のＨＰＬＣクロマトグラムと比較して、不純物（式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）の存在および／または量を決定するステップを含む。別の実施形態では、本方法は、一組の条件下で、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む基準溶液をＨＰＴＬＣプレート上に適用して、第１のＨＰＴＬＣクロマトグラムを得るステップであって、基準溶液中に存在する式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の量および／または化学的同一性が公知であるステップ、同じ一組の条件下で、化合物ＩＩを含むサンプル溶液をＨＰＴＬＣプレート

上に適用して、第２のＨＰＴＬＣクロマトグラムを得るステップ、ならびに第１のＨＰＴＬＣクロマトグラムを第２のＨＰＴＬＣクロマトグラムと比較して、不純物（式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）の存在および／または量を決定するステップを含む。基準溶液は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩のサンプル（例えば、固体サンプル）を第１の溶媒に溶解することにより形成してもよいし、サンプル溶液は、固体サンプルを第２の溶媒に溶解することにより形成されてもよい。いくつかの実施形態において、基準溶液は追加の化合物（複数可）を含有してもよく、追加の化合物（複数可）の量および／または同一性もまた公知である。一実施形態では、サンプル（例えば、サンプル溶液）は化合物ＩＩを含んでもよい。本発明は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する疑いがある他のサンプルを包含してもよいことを理解されたい。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、サンプル溶液中の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の存在は、第１のＨＰＬＣクロマトグラムにおけるピークの保持時間を、第２のＨＰＬＣクロマトグラムにおけるピークの保持時間と比較することにより決定することができる。例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む標準溶液は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩に対応し、特定の保持時間を有するピークを有するクロマトグラムを生成し得る。次いで、サンプル溶液を標準溶液と同じ条件下でＨＰＬＣカラムに注入し、生成したクロマトグラムを検討して、ピークが、標準溶液のＨＰＬＣクロマトグラムにおける式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩に対応するピークと同じ保持時間で存在するかどうか決定することができる。このようなピークの存在は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩がサンプル中に存在することを示唆し得る。別の実施形態では、サンプル溶液中の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の量は、第１のＨＰＬＣクロマトグラムにおけるピークの面積を、第２のＨＰＬＣクロマトグラムにおけるピークの面積と比較し、これらから、サンプル溶液中の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の含有量を計算することにより決定することができる。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩから本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、材料を含有し、本明細書に記載の式Ｉの公知の化学構造を有する基準化合物、またはその薬学的に受容可能な塩が加えられたサンプル溶液をＨＰＬＣカラムに注入し、ＨＰＬＣクロマトグラムを得て、材料中の化合物の存在および／または量を決定する方法を提供する。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、サンプル溶液中の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の存在は、第１のＨＰＴＬＣクロマトグラムにおける構成成分の保持時間を、第２のＨＰＴＬＣクロマトグラムにおける構成成分の保持時間と比較することによって決定することができる。例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む標準溶液は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩に対応し、特定の保持時間を有する構成成分を有するクロマトグラムを生成することができる。次いで、標準溶液と同じ条件下で、サンプル溶液をＨＰＴＬＣプレート上に適用し、生成したクロマトグラムを検討して、構成成分が、標準溶液のＨＰＴＬＣクロマトグラムにおける式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩に対応する構成成分と同じ保持時間で存在するかどうか決定することができる。このような構成成分の存在は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩がサンプル中に存在することを示唆することができる。別の実施形態では、サンプル溶液中の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の量は、第１のＨＰＴＬＣクロマトグラムにおける構成成分の量を、第２のＨＰＴＬＣクロマトグラムにおける構成成分の量と比較し、これらから、サンプル溶液中の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の含有量を計算することによって決定することができる。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩから本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、材料を含有し、本明細書に記載されている、式Ｉの公知の化学構造を有する基準化合物、またはその薬学的に受容可能な塩が加えられたサンプル溶液を、ＨＰＴＬＣプレート上に適用し、ＨＰＴＬＣクロマトグラムを得て材料中の化合物の存在および／または量を、決定する方法を提供する。

【０１９３】

本発明の方法は、材料中の不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を書面形式で記録することをさらに含み得る。

【０１９４】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩから本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、材料が溶解された溶液をＨＰＬＣカラムに注入し、ＨＰＬＣクロマトグラムを得て、本明細書に記載されている、式Ｉの構造を有することが公知の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の材料中の量を決定する方法を提供する。次いで、材料中の不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を記録することができる。材料中の化合物の量は、（ｉ）対照クロマトグラム上のピークに対応するクロマトグラム上のピークを同定すること、（ｉｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩の相対的保持時間に対応するクロマトグラム上のピークを同定すること、および／または（ｉｉｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩の公知の量のスパイクに対応するクロマトグラム上のピークを同定することにより決定することができる。

【０１９５】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩから本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、材料が溶解された溶液をＨＰＴＬＣプレート上に適用し、ＨＰＴＬＣクロマトグラムを得て、本明細書に記載されている、式Ｉの構造を有することが公知の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の材料中の量を決定する方法を提供する。次いで、材料中の不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を記録することができる。材料中の化合物の量は、（ｉ）対照クロマトグラム上での構成成分に対応するクロマトグラム上で構成成分を同定すること、（ｉｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩の相対的保持時間に対応する構成成分をクロマトグラム上で同定すること、および／または（ｉｉｉ）式Ｉの構造を有することが公知の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩の公知の量のスパイクに対応する構成成分をクロマトグラム上で同定することにより決定することができる。

【０１９６】

本発明のいくつかの実施形態は、化合物ＩＩを含むサンプル中の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の量および／または存在を決定するのに有用であり得る。サンプルは新たに製造された材料のサンプルであってもよいし、またはサンプルは所与の期間の間貯蔵されていたものであってもよい。一実施形態では、化合物ＩＩのサンプルは貯蔵され、本明細書に記載されている方法を使用して定期的に分析して、例えば、化合物ＩＩの分解により形成されていた可能性がある、サンプル中の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の存在および／または量を決定することができる。ある場合には、サンプルは、ストレスがかかった条件下、すなわち化合物ＩＩの分解を意図的に促進する、例えば、高温および／または高湿気の条件下に配置してもよく、サンプルは本明細書に記載されている方法を使用して、定期的に分析して、サンプル中の、式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の存在および／または量を決定する。

６．２．薬学的に受容可能な組成物

【０１９７】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書で以下に詳細に記載されている、提供された組成物、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【０１９８】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、および１つまたは複数の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【０１９９】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、および１つまたは複数の式Ｉ－ａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【０２００】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、および表１から選択される１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【０２０１】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、ならびにＩ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、ならびに薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、ならびにＩ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、ならびに薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－８、Ｉ－９、およびＩ－１０からなる群から選択される１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、ならびにＩ－５、Ｉ－６、およびＩ－７からなる群から選択される１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、ならびに薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【０２０４】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、化合物ＩＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、化合物ＩＶ、またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、化合物Ｖ、またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【０２０７】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物中の化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩は、本明細書に記載されている量で存在する。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８、９８．５、９９．０、９９．５、９９．８、９９．９、９９．９５、または９９．９９９重量パーセントの量で存在する。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８、９８．５、９９．０、９９．５、９９．８、９９．９、または９９．９５面積パーセントＨＰＬＣの量で存在する。いくつかの実施形態において、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも約９５

、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８、９８．５、９９．０、９９．５、９９．８、または９９．９量パーセントＨＰＴＬＣの量で存在する。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物中の有機不純物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－Ｖのそれぞれ、またはその薬学的に受容可能な塩は、本明細書に記載されている量で存在する。いくつかの実施形態において、有機不純物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－Ｖのそれぞれ、またはその薬学的に受容可能な塩は、個々に、存在しないか、または約０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、０．２～０．３、０．０５～０．２、０．１～０．２、０．１５～０．２、０．０５～０．１５、または０．０５～０．１面積パーセントＨＰＬＣで存在する。いくつかの実施形態において、有機不純物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－Ｖのそれぞれ、またはその薬学的に受容可能な塩は、個々に、存在しないか、または約０．２～０．５、０．３～０．５、０．４～０．５、０．２－０．４、０．２～０．３、０～０．２、０～０．１、または０．１～０．２量パーセントＨＰＴＬＣで存在する。いくつかの実施形態において、有機不純物Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、Ｉ－６、Ｉ－７、Ｉ－８、Ｉ－９、Ｉ－１０、およびＩＩＩ－Ｖのそれぞれ、またはその薬学的に受容可能な塩は、個々に、存在しないか、または約０．０２～０．１８、０．０３～０．１７、０．０４～０．１６、０．０５～０．１５、０．０６～０．１４、０．０７～０．１３、０．０８～０．１２、０．０９～０．１、０．１～０．２、０．１～０．１５、または０．１５～０．２重量パーセントで存在する。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、本発明は、活性成分としての化合物Ｉ－１、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、活性成分としての化合物Ｉ－２、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、化合物Ｉ－１もしくはＩ－２、またはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８、９８．５、９９．０、９９．５、９９．８、９９．９、９９．９５、または９９．９９９重量パーセントの量で存在する。いくつかの実施形態において、化合物Ｉ－１もしくはＩ－２、またはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８、９８．５、９９．０、９９．５、９９．８、９９．９、または９９．９５面積パーセントＨＰＬＣの量で存在する。いくつかの実施形態において、化合物Ｉ－１もしくはＩ－２、またはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８、９８．５、９９．０、９９．５、９９．８、または９９．９量パーセントＨＰＴＬＣの量で存在する。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されている医薬組成物は、本明細書に記載されている量の水および１種または複数の残留溶媒を含む。いくつかの実施形態において、水は約０～０．２、０．２～０．４、０．４～０．６、０．６～０．８、または０．８～１重量パーセントである。いくつかの実施形態において、残留溶媒（例えば、酢酸エチルおよびアセトニトリル）は、約０．０１～０．５、０．０５～０．２、０．１～０．２、０．０５～０．１５、０．２～０．５、０．２５～０．５、０．３～０．５、０．３５～０．５、０．４～０．５、０．２～０．４５、０．２～０．４、０．２～０．３５、または０．２～０．３重量パーセントである。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、本明細書の医薬組成物はがん免疫療法剤を含む。

【０２１２】
ある種の実施形態において、本発明の医薬組成物中の化合物ＩＩの量は、生体サンプルまたは患者において、ＥＰ４活性、またはその突然変異体を測定可能な程度に阻害するのに有効であるような量である。ある種の実施形態において、本発明の医薬組成物中の化合物Ｉ－１の量は、生体サンプルまたは患者において、ＥＰ４活性、またはその突然変異体を測定可能な程度に阻害するのに有効であるような量である。ある種の実施形態において、本発明の医薬組成物中の化合物Ｉ－２の量は、生体サンプルまたは患者において、ＥＰ４活性、またはその突然変異体を測定可能な程度に阻害するのに有効であるような量である。ある種の実施形態において、本発明の医薬組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与向けに製剤化される。いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、患者へ経口投与向けに製剤化される。

【０２１３】
用語「患者」とは、本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【０２１４】
用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクル」とは、共に製剤化される、本化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバントまたはビヒクルを指す。本発明の組成物中で使用することができる、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルには、以下に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースをベースとする物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。

【０２１５】
本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、直腸により、経鼻により、頬により、経膣により、または埋め込まれたレザーバーを介して投与することができる。用語「非経口的」には、本明細書で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射または注入技法が含まれる。好ましくは、本組成物は、経口的に、腹腔内にまたは静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射可能な形態は、水性または油性の懸濁液剤とすることができる。これらの懸濁液剤は、好適な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技法に従い、製剤化することができる。滅菌注射調製物はまた、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液剤として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射用滅菌溶液剤または懸濁液剤とすることもできる。使用することができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張性の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発油が、溶媒または懸濁媒体として、慣用的に使用される。

【０２１６】
この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を用いてよい。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、とりわけポリオキシエチル化型のオリーブ油またはヒマシ油などの、天然の薬学的に受容可能な油と同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液または懸濁液剤はまた、エマルション剤および懸濁液剤を含む、薬学的に受容可能な剤形の製剤化に一般に使用される、カルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤などの、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有してもよい。薬学的に受容可能な固体、液体または他の剤形の製造において一般に使用される、Ｔｗｅｅｎｓ、Ｓｐａｎｓおよび他の乳化剤、または生体利用率の向上剤などの

、他の一般に使用される界面活性剤もまた、製剤化の目的で使用することができる。

【０２１７】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、以下に限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液剤または溶液剤を含めた、任意の経口的に許容される剤形で、経口により投与することができる。経口使用向けの錠剤の場合、一般に使用されるキャリアには、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、通常、加えられる。カプセル剤形態での経口投与の場合、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁液剤が経口使用に必要な場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と一緒にされる。所望の場合、ある種の甘味剤、着香剤または着色剤も添加されてもよい。

【０２１８】

代替的に、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸投与向けの坐剤の形態で投与されてもよい。これらは、薬剤を、室温では固体であるが、直腸温度では液体となり、したがって、直腸で溶融して薬物を放出する、好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。このような物質には、カカオ脂、ビーワックスおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【０２１９】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、とりわけ、処置の標的が、眼、皮膚または腸管下部の疾患を含めた、局所施用により容易に接近可能な領域または器官を含む場合、局所的に投与することもできる。好適な局所製剤は、これらの領域または器官の各々向けに容易に調製される。

【０２２０】

腸管下部向けの局所施用は、直腸の坐剤製剤（上を参照されたい）または好適な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチ剤もまた、使用されてもよい。

【０２２１】

局所施用の場合、提供される薬学的に受容可能な組成物は、１つまたは複数のキャリア中に懸濁または溶解された活性構成成分を含有する好適な軟膏剤で製剤化されてもよい。本発明の化合物の局所投与向けキャリアには、以下に限定されないが、鉱物油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が含まれる。代替的に、提供される薬学的に受容可能な組成物は、１種または複数の薬学的に受容可能なキャリアに懸濁または溶解した活性構成成分を含有する、好適なローション剤またはクリーム剤で製剤化され得る。好適なキャリアには、以下に限定されないが、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

【０２２２】

眼用途の場合、提供される薬学的に受容可能な組成物は、等張性のｐＨ調整した滅菌生理食塩水中のマイクロ化懸濁液剤として、または好ましくは、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を含むかまたは含まない、等張性のｐＨ調整した滅菌生理食塩水中の溶液剤として製剤化されてもよい。代替的に、眼用途の場合、薬学的に受容可能な組成物は、ワセリンなどの軟膏剤中で製剤化されてもよい。

【０２２３】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、経鼻用エアゾールまたは吸入によって投与されてもよい。このような組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技法に準拠して調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、生体利用率を向上させるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の慣用的な可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液剤として調製されてもよい。

【０２２４】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与向けに製剤化される。このような製剤は、食物と共に、または食物なしに投与されてもよい。いくつかの実施

形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物なしに投与される。他の実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物と一緒に投与される。

【０２２５】

単一剤形の組成物を生成するためにキャリア物質と一緒にされ得る、本発明の化合物の量は、処置される宿主、投与の特定の様式に応じて様々となろう。好ましくは、提供される組成物は、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の間となる阻害剤の投与量が、これらの組成物を服用する患者に投与され得るよう製剤化されるべきである。

【０２２６】

任意の特定の患者のための具体的な投与量および処置レジメンは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物組合せ、ならびに処置を行う医師の判断および処置を受ける特定の疾患の重症度を含めた、様々な因子に依存することもやはり理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存するであろう。

６．３．投与

【０２２７】

いくつかの実施形態において、本明細書の医薬組成物は、単一剤形として単一組成物で投与される。本明細書に記載されている、本明細書の医薬組成物は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、および１つまたは複数の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含み得る。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は本明細書に記載されている通りである。いくつかの実施形態において、本明細書の医薬組成物は、１つまたは複数の化合物ＩＩＩ－Ｖ、またはその薬学的に受容可能な塩をさらに含む。いくつかの実施形態において、本明細書の医薬組成物は水、および／または１つもしくは複数の残留溶媒をさらに含む。また本明細書に記載されているように、いくつかの実施形態において、本発明は、活性成分としての化合物Ｉ－１、またはその薬学的に受容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、活性成分としての化合物Ｉ－２、またはその薬学的に受容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されているような化合物ＩＩ、またはその薬学的塩もしくは組成物、およびがん免疫療法剤は、単一剤形として単一組成物で投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されているような化合物ＩＩ、またはその薬学的塩もしくは組成物、およびがん免疫療法剤は、複数投与量レジメンとして別個に投与される。複数投与量レジメンとして投与される場合、２種の薬剤は同時に、逐次的にまたは互いにある時間内に、例えば、互いに１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１８、２０、２１、２２、２３、または２４時間内に投与されてもよい。いくつかの実施形態において、２種の薬剤は、２４時間より長く間をあけて、複数投与量レジメンとして投与される。

【０２２９】

本明細書で使用する場合、用語「組合せ」、「組み合わせた」および関連用語は、本発明による治療剤の同時投与または逐次投与を指す。例えば、化合物ＩＩ、またはその薬学的塩もしくは組成物は、別個の単位剤形で、がん免疫療法剤と同時にもしくは逐次に投与されてもよく、または単一の単位剤形でがん免疫療法剤と同時に投与されてもよい。したがって、本発明は、化合物ＩＩ、またはその薬学的塩もしくは組成物、がん免疫療法剤、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

【０２３０】

単一剤形を生成するためにキャリア物質と一緒にされ得る、化合物ＩＩおよびがん免疫療法剤の量は、処置される宿主および投与の特定の様式に応じて様々となる。好ましくは、本発明の組成物は、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の間となる各薬剤の投与量が投与され得るよう製剤化されるべきである。

【０２３１】

いくつかの実施形態において、化合物ＩＩおよびがん免疫療法剤は相乗的に作用することができる。したがって、各薬剤の量は、その治療剤だけしか利用しない単剤療法において必要となる量未満となる。このような組成物において、各薬剤の通常投与される量の約５０％～約１００％の間の投与量を投与することができる。いくつかの実施形態において、各薬剤は、各薬剤の通常投与される量の約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、または約９５％の投与量で投与される。本明細書で使用する場合、語句「通常投与される」とは、ＦＤＡの承認を受けている治療剤が、ＦＤＡのラベルインサートに従う投薬に対して承認された量を意味する。

【０２３２】

本発明の組成物中に存在する各薬剤の量は、唯一の活性剤として該治療剤を含む組成物で通常投与される量以下となる。いくつかの実施形態において、本開示の組成物中の各薬剤の量は、唯一の治療活性剤として該薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約５０％～１００％の範囲となる。

【０２３３】

いくつかの実施形態において、記載される化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは組成物および／またはがん免疫療法剤またはその医薬組成物はまた、補綴物、人工弁、脈管移植片、ステントおよびカテーテルなどの、埋込式医療用装具をコーティングするための組成物に取り込ませることもできる。脈管ステントは、例えば、再狭窄（損傷後の脈管壁の再狭小化）の克服に使用されてきた。しかし、ステント、または他の埋込式装具を使用する患者は、凝塊形成または血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない作用は、キナーゼ阻害剤を含む、薬学的に受容可能な組成物によりこれらのデバイスを予めコーティングすることにより予防または軽減することができる。記載される化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは組成物および／またはがん免疫療法剤またはその医薬組成物によりコーティングされた埋込式装具は、本発明の別の実施形態である。

１種または複数の他の治療剤との共投与

【０２３４】

処置される特定の状態、または疾患に依存して、その状態を処置するために通常投与される追加の治療剤も、この発明の組成物において存在し得る。本明細書において使用する場合、特定の疾患、または状態を処置するために通常投与される追加の治療剤は、「処置される疾患、または状態のために適切である」として公知である。

【０２３５】

いくつかの実施形態において、本発明は、開示されている疾患または状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与するステップ、および本明細書に記載されているものなどの、有効量の１種または複数の追加の治療剤を同時にまたは逐次に共投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、１種の追加の治療剤を共投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、２種の追加の治療剤を共投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、開示化合物および追加の治療剤（単数または複数）を組み合わせると、相乗的に作用する。

【０２３６】

本発明の化合物はまた、公知の治療プロセス、例えば、ホルモンまたは放射線の投与と組み合わせて使用され得る。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、放射線増感剤として、特に、放射線治療に対して乏しい感受性を示す腫瘍の処置のために使用される。

【０２３７】

本発明の化合物は、単独で投与するか、または１種もしくは複数の他の治療化合物と組み合わせて投与することができ、可能な併用療法は、一定の組み合わせの形態、または本発明の化合物と１種もしくは複数の他の治療化合物との投与が交互であるか、または互いに独立している形態、または一定の組み合わせと１種もしくは複数の他の治療化合物との

組み合わせた投与の形態をとり得る。本発明の化合物は、それ以外に、またはそれに加えて、特に、腫瘍治療のために、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科手術介入、またはこれらの組み合わせと組み合わせて、投与することができる。上で記載されたように、他の処置ストラテジーの文脈で、補助的な治療と同様に、長期間の治療が可能である。他の可能な処置は、腫瘍退縮後の患者の状態を維持するための治療、またはさらに、例えばリスクがある患者における化学予防治療である。

【０２３８】

１種または複数の他の治療剤は、複数投与量レジメンの一部として、本発明の化合物または組成物とは別個に投与されてもよい。代わりに、１種または複数の他の治療剤薬剤は、単一組成物中に本発明の化合物と一緒に混合された単一剤形の一部であってもよい。複数投与量レジメンとして投与される場合、１種または複数の他の治療剤および本発明の化合物または組成物は、同時に、逐次的にまたは互いにある時間内に、例えば、互いに１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１８、２０、２１、２２、２３、または２４時間内に投与されてもよい。いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤および本発明の化合物または組成物は、２４時間より長く間をあけて複数投与量レジメンとして投与される。

【０２３９】

本明細書で使用する場合、用語「組合せ」、「組み合わせた」および関連用語は、本発明による治療剤の同時投与または逐次投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別個の単位剤形で、１種または複数の他の治療剤と同時にもしくは逐次にまたは単一単位剤形で一緒に投与されてもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物、１種または複数の他の治療剤、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

【０２４０】

単一剤形を生成するためにキャリア物質と一緒にされ得る、本発明の化合物および１種または複数の他の治療剤の（上記に記載されている追加の治療剤を含むような組成物中の）量は、処置される宿主および投与の特定の様式に応じて様々となろう。好ましくは、本発明の組成物は、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の間となる本発明の化合物の投与量が投与され得るよう製剤化されるべきである。

【０２４１】

１種または複数の他の治療剤を含むような組成物において、１種または複数の他の治療剤および本発明の化合物は相乗的に作用することができる。したがって、このような組成物中の１種または複数の他の治療剤の量は、その治療剤だけしか利用しない単剤療法において必要となる量未満であってよい。このような組成物において、１種または複数の他の治療剤の０．０１～１，０００μｇ／ｋｇ体重／日の間の投与量を投与することができる。

【０２４２】

本発明の組成物中に存在する１つまたはそれより多くの他の治療剤の量は、唯一の活性な薬剤としてその治療剤を含む組成物で通常投与される量以下であり得る。好ましくは、本開示の組成物中の１つまたはそれより多くの他の治療剤の量は、唯一の治療上活性な薬剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約５０％から１００％の範囲である。いくつかの実施形態において、１つまたはそれより多くの他の治療剤は、その薬剤について通常投与される量の、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、または約９５％の投薬量で投与される。本明細書中で使用される場合、語句「通常投与される」とは、ＦＤＡの承認を受けている治療剤が、ＦＤＡラベルインサートにより投薬について承認されている量を意味する。

【０２４３】

本発明の化合物またはその医薬組成物はまた、補綴物、人工弁、脈管移植片、ステントおよびカテーテルなどの、埋込式医療用装具をコーティングするための組成物に取り込ませることもできる。脈管ステントは、例えば、再狭窄（損傷後の脈管壁の再狭小化）の克

服に使用されてきた。しかし、ステント、または他の埋込式装具を使用する患者は、凝塊形成または血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない作用は、キナーゼ阻害剤を含む、薬学的に受容可能な組成物によりこれらのデバイスを予めコーティングすることにより予防または軽減することができる。本発明の化合物によりコーティングされた埋込式装具は、本発明の別の実施形態である。

例示的な他の治療剤

【０２４４】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＰＡＲＰ阻害剤は、オラパリブ（Ｌｙｎｐａｒｚａ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ルカパリブ（Ｒｕｂｒａｃａ（登録商標）、ＣｌｏｖｉｓＯｎｃｏｌｏｇｙ）；ニラパリブ（Ｚｅｊｕｌａ（登録商標）、Ｔｅｓａｒｏ）；タラゾパリブ（ＭＤＶ３８００／ＢＭＮ６７３／ＬＴ００６７３、Ｍｅｄｉｖａｔｉｏｎ／Ｐｆｉｚｅｒ／Ｂｉｏｍａｒｉｎ）；ベリパリブ（ＡＢＴ－８８８、ＡｂｂＶｉｅ）；およびＢＧＢ－２９０（ＢｅｉＧｅｎｅ，Ｉｎｃ．）から選択される。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＨＤＡＣ阻害剤は、ボリノスタット（Ｚｏｌｉｎｚａ（登録商標）、Ｍｅｒｃｋ）；ロミデプシン（Ｉｓｔｏｄａｘ（登録商標）、Ｃｅｌｇｅｎｅ）；パノビノスタット（Ｆａｒｙｄａｋ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ベリノスタット（Ｂｅｌｅｏｄａｑ（登録商標）、Ｓｐｅｃｔｒｕｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；エンチノスタット（ＳＮＤＸ－２７５、Ｓｙｎｄａｘ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）（ＮＣＴ００８６６３３３）；およびチダミド（Ｅｐｉｄａｚａ（登録商標）、ＨＢＩ－８０００、Ｃｈｉｐｓｃｒｅｅｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｃｈｉｎａ）から選択される。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は、ＣＤＫ阻害剤、例えば、ＣＤＫ４／ＣＤＫ６阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、パルボシクリブ（Ｉｂｒａｎｃｅ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ）；リボシクリブ（Ｋｉｓｑａｌｉ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；アベマシクリブ（Ｌｙ２８３５２１９、Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）；およびトリラシクリブ（Ｇ１Ｔ２８、Ｇ１ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）から選択される。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はホスファチジルイノシトール３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、イデラリシブ（Ｚｙｄｅｌｉｇ（登録商標）、Ｇｉｌｅａｄ）、アルペリシブ（ＢＹＬ７１９、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、タセリシブ（ＧＤＣ－００３２、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）；ピクチリシブ（ＧＤＣ－０９４１、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）；コパンリシブ（ＢＡＹ８０６９４６、Ｂａｙｅｒ）；デュベリシブ（旧名称ＩＰＩ－１４５、Ｉｎｆｉｎｉｔｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ＰＱＲ３０９（Ｐｉｑｕｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）；およびＴＧＲ１２０２（旧名称ＲＰ５２３０、ＴＧ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）から選択される。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は、プラチンとも呼ばれている白金ベース治療薬である。プラチンは、これらが主に急速に再生している細胞、例えば、がん細胞においてＤＮＡ修復および／またはＤＮＡ合成を阻害するようＤＮＡの架橋を引き起こす。いくつかの実施形態において、白金ベース治療薬は、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）；カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ；また、Ｔｅｖａ；Ｐｆｉｚｅｒ）；オキサリプラチン（Ｅｌｏｘｉｔｉｎ（登録商標）

Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）；ネダプラチン（Ａｑｕｐｌａ（登録商標）、Ｓｈｉｏｎｏｇｉ）、ピコプラチン（Ｐｏｎｉａｒｄ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；およびサトラプラチン（ＪＭ－２１６、Ａｇｅｎｎｉｘ）から選択される。

【０２４９】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はタキサン化合物であり、タキサン化合物は、細胞分裂に不可欠な微小管の破壊を引き起こす。いくつかの実施形態において、タキサン化合物は、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ；Ｄｏｃｅｆｒｅｚ（登録商標）、Ｓｕｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、アルブミン結合パクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標）；Ａｂｒａｘｉｓ／Ｃｅｌｇｅｎｅ）、カバジタキセル（Ｊｅｖｔａｎａ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）、およびＳＩＤ５３０（ＳＫ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｃｏ．）（ＮＣＴ００９３１００８）から選択される。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はヌクレオシド阻害剤、または正常なＤＮＡ合成、タンパク質合成、細胞複製を妨げる、さもなければ急速に増殖する細胞を阻害する治療剤である。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、ヌクレオシド阻害剤は、トラベクテジン（グアニジンアルキル化剤、Ｙｏｎｄｅｌｉｓ（登録商標）、Ｊａｎｓｓｅｎ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ）、メクロレタミン（アルキル化剤、Ｖａｌｃｈｌｏｒ（登録商標）、Ａｋｔｅｌｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標）、Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ；Ｖｉｎｃａｓａｒ（登録商標）、Ｔｅｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ；Ｍａｒｑｉｂｏ（登録商標）、Ｔａｌｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；テモゾロミド（アルキル化剤５－（３－メチルトリアゼン－１－イル）－イミダゾール－４－カルボキサミド（ＭＴＩＣ）に対するプロドラッグ、Ｔｅｍｏｄａｒ（登録商標）、Ｍｅｒｃｋ）；シタラビン注射（ａｒａ－Ｃ、抗代謝性シチジンアナログ、Ｐｆｉｚｅｒ）；ロムスチン（アルキル化剤、ＣｅｅＮＵ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ；Ｇｌｅｏｓｔｉｎｅ（登録商標）、ＮｅｘｔＳｏｕｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）；アザシチジン（シチジンのピリミジンヌクレオシドアナログ、Ｖｉｄａｚａ（登録商標）、Ｃｅｌｇｅｎｅ）；オマセタキシンメペサクシネート（セファロタキシンエステル）（タンパク質合成阻害剤、Ｓｙｎｒｉｂｏ（登録商標）；Ｔｅｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；アスパラギナーゼＥｒｗｉｎｉａ　ｃｈｒｙｓａｎｔｈｅｍｉ（アスパラギンを枯渇する酵素、Ｅｌｓｐａｒ（登録商標）、Ｌｕｎｄｂｅｃｋ；Ｅｒｗｉｎａｚｅ（登録商標）、ＥＵＳＡ　Ｐｈａｒｍａ）；エリブリンメシル酸塩（微小管阻害剤、チューブリンベースの抗有糸分裂剤、Ｈａｌａｖｅｎ（登録商標）、Ｅｉｓａｉ）；カバジタキセル（微小管阻害剤、チューブリンベースの抗有糸分裂剤、Ｊｅｖｔａｎａ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）；カパセトリン（チミジル酸シンターゼ阻害剤、Ｘｅｌｏｄａ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；ベンダムスチン（二官能性メクロレタミン誘導体、鎖間ＤＮＡ架橋を形成すると考えられている、Ｔｒｅａｎｄａ（登録商標）、Ｃｅｐｈａｌｏｎ／Ｔｅｖａ）；イクサベピロン（エポチロンＢの半合成アナログ、微小管阻害剤、チューブリンベースの抗有糸分裂剤、Ｉｘｅｍｐｒａ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）；ネララビン（デオキシグアノシンアナログのプロドラッグ、ヌクレオシド代謝阻害剤、Ａｒｒａｎｏｎ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；クロファラビン（clorafabine）（リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤のプロドラッグ、デオキシシチジンの競合阻害剤、Ｃｌｏｌａｒ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）；ならびにトリフルリジンおよびチピラシル（チミジンベースのヌクレオシドアナログおよびチミジンホスホリラーゼ阻害剤、Ｌｏｎｓｕｒｆ（登録商標）、Ｔａｉｈｏ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ）から選択される。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はキナーゼ阻害剤またはＶＥＧＦ－Ｒアンタゴニストである。本発明において有用な承認されたＶＥＧＦ阻害剤およびキナーゼ阻害剤として、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体；ラムシルマブ（Ｃｙｒａｍｚａ（登録商標）、Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）、抗ＶＥＧＦＲ－２抗体およびｚｉｖ－アフリバーセプト（ＶＥＧＦ　Ｔｒａｐとしても公知）（Ｚａｌｔｒａｐ（登録商標）；Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ／Ｓａｎｏｆｉ）、ＶＥＧＦＲ阻害剤、例えば、レゴラフェニブ（Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標）、Ｂａｙｅｒ）；バンデタニブ（Ｃａｐｒｅｌｓａ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；アキシチニブ（Ｉｎｌｙｔａ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ）；およびレンバチニブ（Ｌｅｎｖｉｍａ（登録商標）、Ｅｉｓａｉ）；Ｒａｆ阻害剤、例えば、ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標）、Ｂａｙｅｒ　ＡＧ　ａｎｄ　Ｏｎｙｘ）；ダブラフェニブ（Ｔａｆｉｎｌａｒ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；およびベムラフェニブ（Ｚｅｌｂｏｒａｆ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）；ＭＥＫ阻害剤、例えば、コビメチニブ（cobimetanib）（Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標）、Ｅｘｅｌｅｘｉｓ／Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）；トラメチニブ（Ｍｅｋｉｎｉｓｔ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤、例えば、イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ニロチニブ（Ｔａｓｉｇｎａ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ダサチニブ（Ｓｐｒｙｃｅｌ（登録商標）、ＢｒｉｓｔｏｌＭｙｅｒｓＳｑｕｉｂｂ）；ボスチニブ（Ｂｏｓｕｌｉｆ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ）；およびポナチニブ（Ｉｎｃｌｕｓｉｇ（登録商標）、Ａｒｉａｄ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；Ｈｅｒ２およびＥＧＦＲ阻害剤、例えば、ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｅｖａ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ／Ａｓｔｅｌｌａｓ）；ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；アファニチブ（Ｇｉｌｏｔｒｉｆ（登録商標）、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）；オシメルチニブ（活性化ＥＧＦＲを標的とする、Ｔａｇｒｉｓｓｏ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；およびブリガチニブ（Ａｌｕｎｂｒｉｇ（登録商標）、Ａｒｉａｄ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ｃ－ＭｅｔおよびＶＥＧＦＲ２阻害剤、例えば、カボザンチニブ（cabozanitib）（Ｃｏｍｅｔｒｉｑ（登録商標）、Ｅｘｅｌｅｘｉｓ）；およびマルチキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ（Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ）；パゾパニブ（Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＡＬＫ阻害剤、例えば、クリゾチニブ（Ｘａｌｋｏｒｉ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ）；セリチニブ（Ｚｙｋａｄｉａ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；およびアレクチニブ（Ａｌｅｃｅｎｚａ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）；ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、イブルチニブ（Ｉｍｂｒｕｖｉｃａ（登録商標）、Ｐｈａｒｍａｃｙｃｌｉｃｓ／Ｊａｎｓｓｅｎ）；ならびにＦｌｔ３受容体阻害剤、例えば、ミドスタウリン（Ｒｙｄａｐｔ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）が挙げられる。

【０２５３】

開発中の、および本発明において使用することができる他のキナーゼ阻害剤およびＶＥＧＦ－Ｒアンタゴニストとして、チボザニブ（Ａｖｅｏ　Ｐｈａｒｍａｅｃｕｔｉｃａｌｓ）；バタラニブ（Ｂａｙｅｒ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ルシタニブ（Ｃｌｏｖｉｓ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ）；ドビチニブ（ＴＫＩ２５８、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；チアウアニブ（Ｃｈｉｐｓｃｒｅｅｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）；ＣＥＰ－１１９８１（Ｃｅｐｈａｌｏｎ）；リニファニブ（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）；ネラチニブ（ＨＫＩ－２７２、Ｐｕｍａ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）；ラドチニブ（Ｓｕｐｅｃｔ（登録商標）、ＩＹ５５１１、Ｉｌ－Ｙａｎｇ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、Ｓ．Ｋｏｒｅａ）；ルキソリチニブ（Ｊａｋａｆｉ（登録商標）、Ｉｎｃｙｔｅ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）；ＰＴＣ２９９（ＰＴＣ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；ＣＰ－５４７，６３２（Ｐｆｉｚｅｒ）；フォレチニブ（Ｅｘｅｌｅｘｉｓ、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；クイザルチニブ（Ｄａｉｉｃｈｉ　Ｓａｎｋｙｏ）およびモテサニブ（Ａｍｇｅｎ／Ｔ

ａｋｅｄａ）が挙げられる。
【０２５４】
いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はｍＴＯＲ阻害剤であり、ｍＴＯＲ阻害剤は細胞増殖、血管新生およびグルコース取り込みを阻害する。いくつかの実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、エベロリムス（Ａｆｉｎｉｔｏｒ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；テムシロリムス（Ｔｏｒｉｓｅｌ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ）；およびシロリムス（Ｒａｐａｍｕｎｅ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ）である。
【０２５５】
いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はプロテアソーム阻害剤である。本発明に有用な承認されたプロテアソーム阻害剤として、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標）、Ｔａｋｅｄａ）；カルフィルゾミブ（Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）；およびイキサゾミブ（Ｎｉｎｌａｒｏ（登録商標）、Ｔａｋｅｄａ）が挙げられる。
【０２５６】
いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は成長因子アンタゴニスト、例えば、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）、または上皮成長因子（ＥＧＦ）またはその受容体（ＥＧＦＲ）のアンタゴニストである。本発明において使用することができる承認されたＰＤＧＦアンタゴニストとして、オララツマブ（Ｌａｒｔｒｕｖｏ（登録商標）；Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）が挙げられる。本発明において使用することができる承認されたＥＧＦＲアンタゴニストとして、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標）、Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）；ネシツムマブ（Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標）、Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）；およびオシメルチニブ（活性化ＥＧＦＲを標的とする、Ｔａｇｒｉｓｓｏ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）が挙げられる。
【０２５７】
いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はアロマターゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、アロマターゼ阻害剤は、エキセメスタン（Ａｒｏｍａｓｉｎ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ）；アナスタゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）およびレトロゾール（Ｆｅｍａｒａ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）から選択される。
【０２５８】
いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はヘッジホッグ経路のアンタゴニストである。本発明において使用することができる承認されたヘッジホッグ経路阻害剤として、ソニデジブ（Ｏｄｏｍｚｏ（登録商標）、Ｓｕｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；およびビスモデギブ（Ｅｒｉｖｅｄｇｅ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）が挙げられ、両方とも基底細胞癌の処置のためのものである。
【０２５９】
いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は葉酸阻害剤である。本発明において有用な、承認された葉酸阻害剤として、ペメトレキセド（Ａｌｉｍｔａ（登録商標）、Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）が挙げられる。
【０２６０】
いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はＣＣケモカイン受容体４（ＣＣＲ４）阻害剤である。本発明において有用となり得る、現在検討中のＣＣＲ４阻害剤として、モガムリズマブ（Ｐｏｔｅｌｉｇｅｏ（登録商標）、協和発酵キリン株式会社、日本）が挙げられる。
【０２６１】
いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＤＨ）阻害剤である。本発明において使用することができる、現在検討中のＩＤＨ阻害剤として、ＡＧ１２０（Ｃｅｌｇｅｎｅ；ＮＣＴ０２６７７９２２）；ＡＧ２２１（Ｃｅｌｇｅｎｅ、ＮＣＴ０２６７７９２２；ＮＣＴ０２５７７４０６）；ＢＡＹ１４

３６０３２（Ｂａｙｅｒ、ＮＣＴ０２７４６０８１）；ＩＤＨ３０５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ、ＮＣＴ０２９８７０１０）が挙げられる。

【０２６２】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はアルギナーゼ阻害剤である。本発明に使用することができる、現在検討中のアルギナーゼ阻害剤として、急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群（ＮＣＴ０２７３２１８４）および固形腫瘍（ＮＣＴ０２５６１２３４）に対して第１相臨床試験において現在検討中のＡＥＢ１１０２（ペグ化組換えアルギナーゼ、Ａｅｇｌｅａ　Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；ならびにＣＢ－１１５８（Ｃａｌｉｔｈｅｒａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）が挙げられる。

【０２６３】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はグルタミナーゼ阻害剤である。本発明において使用することができる、現在検討中のグルタミナーゼ阻害剤として、ＣＢ－８３９（Ｃａｌｉｔｈｅｒａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）が挙げられる。

【０２６４】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は、腫瘍抗原、すなわち、腫瘍細胞の細胞表面上に発現するタンパク質に結合する抗体である。本発明において使用することができる、腫瘍抗原に結合する、承認された抗体として、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＢｉｏｇｅｎＩｄｅｃ）；オファツムマブ（抗ＣＤ２０、Ａｒｚｅｒｒａ（登録商標）、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；オビヌツズマブ（抗ＣＤ２０、Ｇａｚｙｖａ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、イブリツモマブ（抗ＣＤ２０およびイットリウム－９０、Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標）、Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ダラツムマブ（抗ＣＤ３８、Ｄａｒｚａｌｅｘ（登録商標）、Ｊａｎｓｓｅｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）、ジヌツキシマブ（抗糖脂質ＧＤ２、Ｕｎｉｔｕｘｉｎ（登録商標）、Ｕｎｉｔｅｄ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；トラスツズマブ（抗ＨＥＲ２、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；アドートラスツズマブエムタンシン（抗ＨＥＲ２、エムタンシンに融合、Ｋａｄｃｙｌａ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；およびペルツズマブ（抗ＨＥＲ２、Ｐｅｒｊｅｔａ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；ならびにブレンツキシマブベドチン（抗ＣＤ３０－薬物コンジュゲート、Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標）、Ｓｅａｔｔｌｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）が挙げられる。

【０２６５】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はトポイソメラーゼ阻害剤である。本発明において有用な、承認されたトポイソメラーゼ阻害剤として、イリノテカン（Ｏｎｉｖｙｄｅ（登録商標）、Ｍｅｒｒｉｍａｃｋ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；トポテカン（Ｈｙｃａｍｔｉｎ（登録商標）、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）が挙げられる。本発明において使用することができる、現在検討中のトポイソメラーゼ阻害剤として、ピクサントロン（Ｐｉｘｕｖｒｉ（登録商標）、ＣＴＩ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａ）が挙げられる。

【０２６６】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は抗アポトーシスタンパク質、例えば、ＢＣＬ－２の阻害剤である。本発明において使用することができる、承認された抗アポトーシス剤として、ベネトクラックス（Ｖｅｎｃｌｅｘｔａ（登録商標）、ＡｂｂＶｉｅ／Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；およびブリナツモマブ（Ｂｌｉｎｃｙｔｏ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）が挙げられる。臨床試験を受けており、本発明において使用することができる、アポトーシスタンパク質を標的とする他の治療剤として、ナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３、Ａｂｂｏｔｔ）、ＢＣＬ－２阻害剤（ＮＣＴ０２０７９７４０）が挙げられる。

【０２６７】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はアンドロゲン受容体阻害剤である。本発明において有用な、承認されたアンドロゲン受容体阻害剤として、エンザ

ルタミド（Ｘｔａｎｄｉ（登録商標）、Ａｓｔｅｌｌａｓ／Ｍｅｄｉｖａｔｉｏｎ）が挙げられ、承認されたアンドロゲン合成阻害剤として、アビラテロン（Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）、Ｃｅｎｔｏｃｏｒ／Ｏｒｔｈｏ）が挙げられ、承認された性腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）受容体アンタゴニスト（デガラリクス、Ｆｉｒｍａｇｏｎ（登録商標）、ＦｅｒｒｉｎｇＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）が挙げられる。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）であり、ＳＥＲＭは、エストロゲンの合成または活性を妨げる。本発明において有用な、承認されたＳＥＲＭとして、ラロキシフェン（Ｅｖｉｓｔａ（登録商標）、Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）が挙げられる。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は骨吸収阻害剤である。骨吸収を阻害する承認された治療薬は、デノスマブ（Ｘｇｅｖａ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）であり、これは、ＲＡＮＫＬに結合し、破骨細胞、これらの前駆体、および破骨細胞様巨大細胞の表面上に見出され、骨転移を伴う固形腫瘍における骨病理を媒介する、その受容体ＲＡＮＫへの結合を阻止する抗体である。骨吸収を阻害する、他の承認された治療剤として、ビスホスホネート、例えば、ゾレドロン酸（Ｚｏｍｅｔａ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）が挙げられる。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は、２つの主要なｐ５３抑制タンパク質、ＭＤＭＸとＭＤＭ２との間の相互作用の阻害剤である。本発明において使用することができる、現在検討中のｐ５３抑制タンパク質阻害剤として、ＭＤＭＸおよびＭＤＭ２に等価に結合して、これらとｐ５３との相互作用を撹乱するステープルペプチド、ＡＬＲＮ－６９２４（Ａｉｌｅｒｏｎ）が挙げられる。ＡＬＲＮ－６９２４は、ＡＭＬ、進行性骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）および末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）（ＮＣＴ０２９０９９７２；ＮＣＴ０２２６４６１３）の処置に対して、臨床試験において現在評価中である。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は、トランスフォーミング成長因子－ベータ（ＴＧＦ－ベータまたはＴＧＦβ）の阻害剤である。本発明において使用することができる、現在検討中のＴＧＦ－ベータタンパク質の阻害剤として、乳房、肺、肝細胞、結腸直腸、膵臓、前立腺および腎臓がん（ＮＣＴ０２９４７１６５）を含めた、様々ながんの処置に対して臨床で試験されている抗ＴＧＦ－ベータ抗体、ＮＩＳ７９３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）が挙げられる。いくつかの実施形態において、ＴＧＦ－ベータタンパク質阻害剤は、フレソリムマブ（ＧＣ１００８；Ｓａｎｏｆｉ－Ｇｅｎｚｙｍｅ）であり、フレソリムマブは、黒色腫（ＮＣＴ００９２３１６９）；腎臓細胞癌（ＮＣＴ００３５６４６０）；および非小細胞肺がん（ＮＣＴ０２５８１７８７）に対して現在検討中である。さらに、いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、ＴＧＦ－ベータトラップ、例えば、Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978に記載されているものなどである。固形腫瘍の処置に対して現在臨床試験中の１つの治療用化合物は、Ｍ７８２４（ＭｅｒｃｋＫｇａＡ－旧名称ＭＳＢ００１１４５９Ｘ）であり、Ｍ７８２４は、二重特異性、抗ＰＤ－Ｌ１／ＴＧＦβトラップ化合物（ＮＣＴ０２６９９５１５）；および（ＮＣＴ０２５１７３９８）である。Ｍ７８２４は、ＴＧＦβ「トラップ」として機能する、ヒトＴＧＦ－ベータ受容体ＩＩの細胞外ドメインに融合したＰＤ－Ｌ１に対する完全ヒトＩｇＧ１抗体で構成される。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は、グレンバツムマブベドチン－モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）（Ｃｅｌｌｄｅｘ）、細胞傷害性ＭＭＡＥに結合した抗糖タンパク質ＮＭＢ（ｇｐＮＭＢ）抗体（ＣＲ０１１）から選択される。ｇｐＮＭＢは、がん細胞の転移能力に関連する複数の種類の腫瘍型により過剰発現される

タンパク質である。

【０２７３】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤は、抗増殖性化合物である。このような抗増殖性化合物には、以下に限定されないが、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン薬；トポイソメラーゼＩ阻害剤；トポイソメラーゼＩＩ阻害剤；微小管活性化合物；アルキル化化合物；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化過程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；ＭＭＰ阻害剤；ｍＴＯＲ阻害剤；抗新生物抗代謝拮抗物質；白金化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的とする／低下させる化合物、およびさらには抗血管新生化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン薬；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的応答調節剤；抗増殖抗体；ヘパラナーゼ阻害剤；Ｒａｓ発がんアイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液悪性疾患の処置に使用される化合物；Ｆｌｔ－３を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物；Ｈｓｐ９０阻害剤（１７－ＡＡＧ（１７－アリルアミノゲルダナマイシン、ＮＳＣ３３０５０７）、１７－ＤＭＡＧ（１７－ジメチルアミノエチルアミノ－１７－デメトキシ－ゲルダナマイシン、ＮＳＣ７０７５４５）、ＩＰＩ－５０４、ＣＮＦ１０１０、ＣＮＦ２０２４、ＣＮＦ１０１０（Ｃｏｎｆｏｒｍａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓから）など）；テモゾロミド（Ｔｅｍｏｄａｌ（登録商標））；キネシンスピンドルタンパク質阻害剤（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅからのＳＢ７１５９９２もしくはＳＢ７４３９２１、またはＣｏｍｂｉｎａｔｏＲｘからのペンタミジン／クロルプロマジンなど）；ＭＥＫ阻害剤（Ａｒｒａｙ ＢｉｏＰｈａｒｍａからのＡＲＲＹ１４２８８６、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａからのＡＺＤ$_{6}$２４４、ＰｆｉｚｅｒからのＰＤ１８１４６１およびロイコボリンなど）が含まれる。

【０２７４】

用語「アロマターゼ阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、エストロゲン産生、例えば基質であるアンドロステンジオンおよびテストステロンの、それぞれ、エストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。この用語には、以下に限定されないが、ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン、ならびに特に非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールが含まれる。エキセメスタンは、商標名Ａｒｏｍａｓｉｎ（商標）で上市されている。フォルメスタンは、商標名Ｌｅｎｔａｒｏｎ（商標）で上市されている。ファドロゾールは、商標名Ａｆｅｍａ（商標）で上市されている。アナストロゾールは、商標名Ａｒｉｍｉｄｅｘ（商標）で上市されている。レトロゾールは、商標名Ｆｅｍａｒａ（商標）またはＦｅｍａｒ（商標）で上市されている。アミノグルテチミドは、商標名Ｏｒｉｍｅｔｅｎ（商標）で上市されている。アロマターゼ阻害剤である化学治療剤を含む本発明の組合せは、乳房腫瘍などのホルモン受容体陽性腫瘍の処置に特に有用である。

【０２７５】

用語「抗エストロゲン」とは、本明細書で使用する場合、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用を拮抗する化合物に関する。この用語には、以下に限定されないが、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩が含まれる。タモキシフェンは、商標名Ｎｏｌｖａｄｅｘ（商標）で上市されている。ラロキシフェン塩酸塩は、商標名Ｅｖｉｓｔａ（商標）で上市されている。フルベストラントは、商標名Ｆａｓｌｏｄｅｘ（商標）で投与することができる。抗エストロゲンである化学治療剤を含む本発明の組合せは、乳房腫瘍などのエストロゲン受容体陽性腫瘍の処置に特に有用である。

【０２７６】

用語「抗アンドロゲン」は、本明細書で使用する場合、アンドロゲンホルモンの生物学

的作用を阻害することが可能な任意の物質に関し、以下に限定されないが、ビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ（商標））を含む。用語「ゴナドレリンアゴニスト」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、アバレリックス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンが含まれる。ゴセレリンは、商標名Ｚｏｌａｄｅｘ（商標）で投与することができる。

【０２７７】

用語「トポイソメラーゼＩ阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシアンおよびそのアナログである９－ニトロカンプトテシン、およびマクロ分子である、カンプトテシンコンジュゲートＰＮＵ－１６６１４８が含まれる。イリノテカンは、例えば、商標Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（商標）で、例えば上市されている形態で、投与することができる。トポテカンは、商標名Ｈｙｃａｍｐｔｉｎ（商標）で上市されている。

【０２７８】

用語「トポイソメラーゼＩＩ阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ドキソルビシン（Ｃａｅｌｙｘ（商標）などのリポソーム製剤を含む）、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシンなどのアントラサイクリン、アントラキノンであるミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシンであるエトポシドおよびテニポシドが含まれる。エトポシドは、商標名Ｅｔｏｐｏｐｈｏｓ（商標）で上市されている。テニポシドは、商標名ＶＭ２６－Ｂｒｉｓｔｏｌで上市されている。ドキソルビシンは、商標名Ａｃｒｉｂｌａｓｔｉｎ（商標）またはＡｄｒｉａｍｙｃｉｎ（商標）で上市されている。エピルビシンは、商標名Ｆａｒｍｏｒｕｂｉｃｉｎ（商標）で上市されている。イダルビシンは、商標名Ｚａｖｅｄｏｓ（商標）で上市されている。ミトキサントロンは、商標名Ｎｏｖａｎｔｒｏｎで上市されている。

【０２７９】

用語「微小管活性剤」は、以下に限定されないが、パクリタキセルおよびドセタキセルなどのタキサン；ビンブラスチンまたはビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチンまたはビンクリスチン硫酸塩およびビノレルビンなどのビンカアルカロイド；ディスコデルモライド；コチシンおよびエポチロンおよびそれらの誘導体を含めた、微小管安定化化合物、微小管脱安定化化合物および微小管重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、商標名Ｔａｘｏｌ（商標）で上市されている。ドセタキセルは、商標名Ｔａｘｏｔｅｒｅ（商標）で上市されている。ビンブラスチン硫酸塩は、商標名Ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎ Ｒ．Ｐ（商標）で上市されている。ビンクリスチン硫酸塩は、商標名Ｆａｒｍｉｓｔｉｎ（商標）で上市されている。

【０２８０】

用語「アルキル化剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素（ＢＣＮＵまたはＧｌｉａｄｅｌ）が含まれる。シクロホスファミドは、商標名Ｃｙｃｌｏｓｔｉｎ（商標）で上市されている。イホスファミドは、商標名Ｈｏｌｏｘａｎ（商標）で上市されている。

【０２８１】

用語「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「ＨＤＡＣ阻害剤」は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物に関する。これには、以下に限定されないが、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（ＳＡＨＡ）が含まれる。

【０２８２】

用語「抗新生物抗代謝拮抗物質」には、以下に限定されないが、５－フルオロウラシルまたは５－ＦＵ、カペシタビン、ゲムシタビン、ＤＮＡ脱メチル化化合物（５－アザシチジンおよびデシタビンなど）、メトトレキセートおよびエダトレキセートおよび葉酸アンタゴニスト（ペメトレキセドなど）が含まれる。カペシタビンは、商標名Ｘｅｌｏｄａ（商標）で上市されている。ゲムシタビンは、商標名Ｇｅｍｚａｒ（商標）で上市されている。

【０２８３】

用語「白金化合物」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、カルボプ

ラチン、シスプラチン、シスプラチナムおよびオキサリプラチンが含まれる。カルボプラチンは、例えば、商標名Ｃａｒｂｏｐｌａｔ（商標）で、例えば上市されている形態で投与することができる。オキサリプラチンは、例えば、商標名Ｅｌｏｘａｔｉｎ（商標）で、例えば上市されている形態で、投与することができる。

【０２８４】

用語「タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性；またはタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする／低下させる化合物；あるいはさらには抗血管新生化合物」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ａ）血小板由来成長因子受容体（ＰＤＧＦＲ）を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけイマチニブ、ＳＵ１０１、ＳＵ６６６８およびＧＦＢ－１１１などのＮ－フェニル－２－ピリミジン－アミン誘導体などのＰＤＧＦ受容体を阻害する化合物などの、ＰＤＧＦＲを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｂ）線維芽成長因子受容体（ＦＧＦＲ）を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｃ）インスリン様成長因子受容体Ｉ（ＩＧＦ－ＩＲ）を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけＩＧＦ－Ｉ受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはＩＧＦ－Ｉ受容体もしくはその成長因子の細胞外ドメインを標的とする抗体などの、ＩＧＦ－ＩＲを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｄ）Ｔｒｋ受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、それらの活性を低下させるまたは阻害する化合物、あるいはエフリンＢ４阻害剤、ｅ）ＡｘＩ受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｆ）Ｒｅｔ受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｇ）イマチニブなどのＫｉｔ／ＳＣＦＲ受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｈ）ｃ－Ｋｉｔ受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけイマチニブなどのｃ－Ｋｉｔ受容体を阻害する化合物などの、ＰＤＧＦＲファミリーの一部である、Ｃ－ｋｉｔ受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｉ）イマチニブまたはニロチニブ（ＡＭＮ１０７）などのＮ－フェニル－２－ピリミジン－アミン誘導体；ＰＤ１８０９７０；ＡＧ９５７；ＮＳＣ６８０４１０；ＰａｒｋｅＤａｖｉｓからのＰＤ１７３９５５；またはダサチニブ（ＢＭＳ－３５４８２５）などの、ｃ－Ａｂｌファミリーメンバーおよびその遺伝子融合産物を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物などの、ｃ－Ａｂｌファミリーのメンバー、その遺伝子融合産物（例えばＢＣＲ－Ａｂｌキナーゼ）および変異体を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｊ）セリン／トレオニンキナーゼのタンパク質キナーゼＣ（ＰＫＣ）およびＲａｆファミリー、ＭＥＫ、ＳＲＣ、ＪＡＫ／ｐａｎ－ＪＡＫ、ＦＡＫ、ＰＤＫ１、ＰＫＢ／Ａｋｔ、Ｒａｓ／ＭＡＰＫ、ＰＩ３Ｋ、ＳＹＫ、ＴＹＫ２、ＢＴＫおよびＴＥＣファミリーのメンバー、ならびに／またはミドスタウリンなどのスタウロスポリン誘導体を含む、サイクリン依存性キナーゼファミリー（ＣＤＫ）のメンバーを標的とする、それらの活性を低下させるまたは阻害する化合物（さらなる化合物の例には、ＵＣＮ－０１、サフィンゴール、ＢＡＹ４３－９００６、ブリオスタチン１、ペリフォシン（Ｐｅｒｉｆｏｓｉｎｅ）；ルルモフォシン（ｌｌｍｏｆｏｓｉｎｅ）；ＲＯ３１８２２０およびＲＯ３２０４３２；ＧＯ６９７６；ｌｓｉｓ３５２１；ＬＹ３３３５３１／ＬＹ３７９１９６；イソキノリン化合物；ＦＴＩ；ＰＤ１８４３５２またはＱＡＮ６９７（Ｐ１３Ｋ阻害剤）またはＡＴ７５１９（ＣＤＫ阻害剤）が含まれる）、ｋ）メシル酸イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（商標））またはチルホスチン（ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ）（チルホスチンＡ２３／ＲＧ－５０８１０；ＡＧ９９；チルホスチンＡＧ２１３；チルホスチンＡＧ１７４８；チルホスチンＡＧ４９０；チルホスチンＢ４４；チルホスチンＢ４４（＋）鏡像異性体；チルホスチンＡＧ５５５；ＡＧ４９４；チルホスチンＡＧ５５６、ＡＧ９５７など）およびアダホスチン（４－｛［（２，５－ジヒドロキシフェニル）メチル］アミノ｝－安息香酸アダマンチルエステル；ＮＳＣ６８０４１０、アダホスチン）を含めた、タンパク質－チロシンキナーゼ阻害剤を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物などの、タンパク質チロシンキナ

ーゼ阻害剤を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｌ）上皮成長因子受容体ファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけ、ＥＧＦ受容体、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３およびＥｒｂＢ４などのＥＧＦ受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーを阻害する、またはＥＧＦもしくはＥＧＦ関連リガンドに結合する化合物、タンパク質あるいは抗体、ＣＰ３５８７７４、ＺＤ１８３９、ＺＭ１０５１８０；トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標））、Ｉｒｅｓｓａ、タルセバ、ＯＳＩ－７７４、Ｃｌ－１０３３、ＥＫＢ－５６９、ＧＷ－２０１６、Ｅ１．１、Ｅ２．４、Ｅ２．５、Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３またはＥ７．６．３および７Ｈ－ピロロ－［２，３－ｄ］ピリミジン誘導体などの受容体チロシンキナーゼ（ホモ二量体またはヘテロ二量体としてのＥＧＦＲ$_1$、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４）およびその変異体の上皮成長因子ファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｍ）ｃ－Ｍｅｔを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけｃ－Ｍｅｔ受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはｃ－Ｍｅｔの細胞外ドメインを標的とするもしくはＨＧＦに結合する抗体などの、ｃ－Ｍｅｔ受容体を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｎ）以下に限定されないが、ＰＲＴ－０６２０７０、ＳＢ－１５７８、バリシチニブ、パクリチニブ、モメロチニブ、ＶＸ－５０９、ＡＺＤ－１４８０、ＴＧ－１０１３４８、トファシチニブおよびルキソリチニブを含めた、１種または複数のＪＡＫファミリーメンバー（ＪＡＫ１／ＪＡＫ２／ＪＡＫ３／ＴＹＫ２および／またはｐａｎ－ＪＡＫ）を標的とする、そのキナーゼ活性を低下させるまたは阻害する化合物、ｏ）以下に限定されないが、ＡＴＵ－０２７、ＳＦ－１１２６、ＤＳ－７４２３、ＰＢＩ－０５２０４、ＧＳＫ－２１２６４５８、ＺＳＴＫ－４７４、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、ＰＦ－４６９１５０２、ＢＹＬ－７１９、ダクトリシブ、ＸＬ－１４７、ＸＬ－７６５およびイデラリシブを含めた、ＰＩ３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）を標的とする、そのキナーゼ活性を低下させるまたは阻害する化合物、ならびにｑ）以下に限定されないが、シクロパミン、ビスモデギブ、イトラコナゾール、エリスモデギブおよびＩＰＩ－９２６（サリデギブ）を含む、ヘッジホッグタンパク質（Ｈｈ）またはスムーズンド受容体（ＳＭＯ）経路のシグナル伝達作用を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物などのタンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはトレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤が含まれる。

【０２８５】

用語「ＰＩ３Ｋ阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３Ｋ－Ｃ２α、ＰＩ３Ｋ－Ｃ２β、ＰＩ３Ｋ－Ｃ２γ、Ｖｐｓ３４、ｐ１１０－α、ｐ１１０－β、ｐ１１０－γ、ｐ１１０－δ、ｐ８５－α、ｐ８５－β、ｐ５５－γ、ｐ１５０、ｐ１０１およびｐ８７を含む、ホスファチジルイノシトール－３－キナーゼファミリーにおける１種または複数の酵素に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。本発明において有用なＰＩ３Ｋ阻害剤の例には、以下に限定されないが、ＡＴＵ－０２７、ＳＦ－１１２６、ＤＳ－７４２３、ＰＢＩ－０５２０４、ＧＳＫ－２１２６４５８、ＺＳＴＫ－４７４、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、ＰＦ－４６９１５０２、ＢＹＬ－７１９、ダクトリシブ、ＸＬ－１４７、ＸＬ－７６５およびイデラリシブが含まれる。

【０２８６】

用語「Ｂｃｌ－２阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ＡＢＴ－１９９、ＡＢＴ－７３１、ＡＢＴ－７３７、アポゴシポール、Ａｓｃｅｎｔａのｐａｎ－Ｂｃｌ－２阻害剤、クルクミン（およびそのアナログ）、デュアルＢｃｌ－２／Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤（Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ゲナセンス（Ｇ３１３９）、ＨＡ１４－１（およびそのアナログ；ＷＯ２００８１１８８０２を参照されたい）、ナビトクラックス（およびそのアナログ、ＵＳ７３９０７９９を参照されたい）、ＮＨ－１（Ｓｈｅｎａｙｎｇ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、オバトクラックス（およ

びそのアナログ、ＷＯ２００４１０６３２８を参照されたい）、Ｓ－００１（Ｇｌｏｒｉａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＴＷシリーズの化合物（Ｕｎｉｖ．ｏｆ　Ｍｉｃｈｉｇａｎ）およびベネトクラックスを含む、Ｂ細胞リンパ腫２タンパク質（Ｂｃｌ－２）に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、Ｂｃｌ－２阻害剤は、低分子治療剤である。いくつかの実施形態において、Ｂｃｌ－２阻害剤は、ペプチド模倣薬である。

【０２８７】

用語「ＢＴＫ阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ＡＶＬ－２９２およびイブルチニブを含めた、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０２８８】

用語「ＳＹＫ阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ＰＲＴ－０６２０７０、Ｒ－３４３、Ｒ－３３３、Ｅｘｃｅｌｌａｉｒ、ＰＲＴ－０６２６０７およびフォスタマチニブを含めた、脾臓チロシンキナーゼ（ＳＹＫ）に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０２８９】

ＢＴＫ阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせて、このような化合物により処置可能な状態は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている、ＷＯ２００８０３９２１８およびＷＯ２０１１０９０７６０に見出すことができる。

【０２９０】

ＳＹＫ阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせて、このような化合物により処置可能な状態は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている、ＷＯ２００３０６３７９４、ＷＯ２００５００７６２３およびＷＯ２００６０７８８４６に見出すことができる。

【０２９１】

ＰＩ３Ｋ阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせて、このような化合物により処置可能な状態は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている、ＷＯ２００４０１９９７３、ＷＯ２００４０８９９２５、ＷＯ２００７０１６１７６、ＵＳ８１３８３４７、ＷＯ２００２０８８１１２、ＷＯ２００７０８４７８６、ＷＯ２００７１２９１６１、ＷＯ２００６１２２８０６、ＷＯ２００５１１３５５４およびＷＯ２００７０４４７２９に見出すことができる。

【０２９２】

ＪＡＫ阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせて、このような化合物により処置可能な状態は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている、ＷＯ２００９１１４５１２、ＷＯ２００８１０９９４３、ＷＯ２００７０５３４５２、ＷＯ２０００１４２２４６およびＷＯ２００７０７０５１４に見出すことができる。

【０２９３】

さらなる抗血管新生化合物には、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係な、その活性に対して別の機構を有する化合物、例えば、サリドマイド（Ｔｈａｌｏｍｉｄ（商標））およびＴＮＰ－４７０が含まれる。

【０２９４】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに有用なプロテアソーム阻害剤の例には、以下に限定されないが、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン－３－ガレート（ＥＧＣＧ）、サリノスポラミドＡ、カルフィルゾミブ、ＯＮＸ－０９１２、ＣＥＰ－１８７７０およびＭＬＮ９７０８が含まれる。

【０２９５】

タンパク質または脂質ホスファターゼを標的とする、それらの活性を低下させるまたは阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ１、ホスファターゼ２ＡまたはＣＤＣ２５の阻害剤（オカダ酸またはその誘導体など）である。

【０２９６】

細胞分化過程を誘発する化合物には、以下に限定されないが、レチノイン酸、α－、γ－もしくはδ－トコフェロールまたはα－、γ－もしくはδ－トコトリエノールが含まれる。

【０２９７】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤という用語には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、Ｃｏｘ－２阻害剤、５－アルキル置換２－アリールアミノフェニル酢酸および誘導体（セレコキシブ（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ（商標））、ロフェコキシブ（Ｖｉｏｘｘ（商標））、エトリコキシブ、バルデコキシブなど）、または５－アルキル－２－アリールアミノフェニル酢酸（５－メチル－２－（２’－クロロ－６’－フルオロアニリノ）フェニル酢酸、ルミラコキシブなど）が含まれる。

【０２９８】

用語「ビスホスホネート」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、エトリドン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸が含まれる。エトリドン酸は、商標名Ｄｉｄｒｏｎｅｌ（商標）で上市されている。クロドロン酸は、商標名Ｂｏｎｅｆｏｓ（商標）で上市されている。チルドロン酸は、商標名Ｓｋｅｌｉｄ（商標）で上市されている。パミドロン酸は、商標名Ａｒｅｄｉａ（商標）で上市されている。アレンドロン酸は、商標名Ｆｏｓａｍａｘ（商標）で上市されている。イバンドロン酸は、商標名Ｂｏｎｄｒａｎａｔ（商標）で上市されている。リセドロン酸は、商標名Ａｃｔｏｎｅｌ（商標）で上市されている。ゾレドロン酸は、商標名Ｚｏｍｅｔａ（商標）で上市されている。用語「ｍＴＯＲ阻害剤」は、シロリムス（Ｒａｐａｍｕｎｅ（登録商標））、エベロリムス（Ｃｅｒｔｉｃａｎ（商標））、ＣＣＩ－７７９およびＡＢＴ５７８などの、ラパマイシンの哺乳動物標的（ｍＴＯＲ）を阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物に関する。

【０２９９】

用語「ヘパラナーゼ阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、ヘパリン硫酸分解を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物を指す。この用語には、以下に限定されないが、ＰＩ－８８が含まれる。用語「生物学的応答調節剤」とは、本明細書で使用する場合、リンホカインまたはインターフェロンを指す。

【０３００】

Ｈ－Ｒａｓ、Ｋ－ＲａｓまたはＮ－Ｒａｓなどの、用語「Ｒａｓ発がんアイソフォームの阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、Ｒａｓを標的とする、その腫瘍活性を低下させるまたは阻害する化合物、例えば、Ｌ－７４４８３２、ＤＫ８Ｇ５５７またはＲ１１５７７７（Ｚａｒｎｅｓｔｒａ（商標））などの「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」を指す。用語「テロメラーゼ阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、テロメラーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物を指す。テロメラーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけテロメスタチンなどのテロメラーゼ受容体を阻害する化合物である。

【０３０１】

用語「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、メチオニンアミノペプチダーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物を指す。メチオニンアミノペプチダーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物には、以下に限定されないが、ベンガミドまたはその誘導体が含まれる。

【０３０２】

用語「プロテアソーム阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、プロテアソームを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物を指す。プロテアソームを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物には、以下に限定されないが、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（商標））およびＭＬＮ３４１が含まれる。

【０３０３】

用語「マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または（「ＭＭＰ」阻害剤）には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、コラーゲンペプチド模倣阻害剤および

非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣阻害剤であるバチマスタットおよびその経口的に生体利用可能なアナログであるマリマスタット（ＢＢ－２５１６）、プリノマスタット（ＡＧ３３４０）、メタスタット（ＮＳＣ６８３５５１）、ＢＭＳ－２７９２５１、ＢＡＹ１２－９５６６、ＴＡＡ２１１、ＭＭＩ２７０ＢまたはＡＡＪ９９６が含まれる。

【０３０４】

用語「血液悪性疾患の処置において使用される化合物」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ＦＭＳ様チロシンキナーゼ型受容体（Ｆｌｔ－３Ｒ）を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物である、ＦＭＳ様チロシンキナーゼ阻害剤；インターフェロン、１－β－Ｄ－アラビノフラノシルシトシン（１－β－Ｄ－ａｒａｂｉｎｏｆｕｒａｎｓｙｌｃｙｔｏｓｉｎｅ）（ａｒａ－ｃ）およびビスルファン；および未分化リンパ腫キナーゼを標的とする、低下させるまたは阻害する化合物であるＡＬＫ阻害剤が含まれる。

【０３０５】

ＦＭＳ様チロシンキナーゼ型受容体（Ｆｌｔ－３Ｒ）を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけ、ＰＫＣ４１２、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、ＳＵ１１２４８およびＭＬＮ５１８などの、Ｆｌｔ－３Ｒ受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体である。

【０３０６】

用語「ＨＳＰ９０阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ＨＳＰ９０の内在性ＡＴＰアーゼ活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物；ユビキチンプロテアソーム経路により、ＨＳＰ９０クライアントタンパク質を分解する、標的とする、低下させるまたは阻害する化合物が含まれる。ＨＳＰ９０の内在性ＡＴＰアーゼ活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけ、１７－アリルアミノ，１７－デメトキシゲルダナマイシン（１７ＡＡＧ）、ゲルダナマイシン誘導体、他のゲルダナマイシン関連化合物などのＨＳＰ９０のＡＴＰアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体；ラジシコールおよびＨＤＡＣ阻害剤である。

【０３０７】

用語「抗増殖性抗体」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標））、トラスツズマブ－ＤＭ１、エルビタックス、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、ＰＲＯ６４５５３（抗ＣＤ４０）および２Ｃ４抗体が含まれる。抗体とは、これらが所望の生物活性を示す限り、無傷モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも２種の無傷抗体から形成された多重特異的抗体、および抗体断片を意味する。

【０３０８】

急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置の場合、本発明の化合物は、標準白血病治療法と組み合わせて、とりわけＡＭＬの処置に使用される治療法と組み合わせて使用することができる。特に、本発明の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ならびに／またはダウノルビシン、アドリアマイシン、Ａｒａ－Ｃ、ＶＰ－１６、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボ白金およびＰＫＣ４１２などの、ＡＭＬの処置に有用な他の薬物と組み合わせて投与することができる。

【０３０９】

他の抗白血病性化合物には、例えば、ピリミジンアナログであるＡｒａ－Ｃが含まれ、これは、デオキシシチジンの２’－アルファ－ヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体である。同様に、ヒポキサンチン、６－メルカプトプリン（６－ＭＰ）およびリン酸フルダラビンのプリンアナログも含まれる。酪酸ナトリウムおよびスベロイルアニリドヒドロキサム酸（ＳＡＨＡ）などの、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物は、ヒストンデアセチラーゼとして公知の酵素の活性を阻害する。具体的なＨＤＡＣ阻害剤には、ＭＳ２７５、ＳＡＨＡ、ＦＫ２２８（以前のＦＲ９０１２２８）、トリコスタチンＡ、ならびにＮ－ヒドロキシ－３－［

４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチル］－アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロパンアミドまたはその薬学的に受容可能な塩およびＮ－ヒドロキシ－３－［４－［（２－ヒドロキシエチル）｛２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］－アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドまたはその薬学的に受容可能な塩、とりわけ乳酸塩を含めるがこれらに限定されない、ＵＳ６，５５２，０６５に開示されている化合物が含まれる。ソマトスタチン受容体アンタゴニストとは、本明細書で使用する場合、オクトレオチドおよびＳＯＭ２３０などの、ソマトスタチン受容体を標的とする、処理するまたは阻害する化合物を指す。腫瘍細胞に損傷を与える手法とは、電離放射線などの手法を指す。上記およびこれ以降に言及されている用語「電離放射線」は、電磁光線（Ｘ線およびガンマ線など）または粒子（アルファ粒子およびベータ粒子など）のどちらか一方として発生する電離放射線を意味する。電離放射線は、以下に限定されないが、放射線療法で供給され、当技術分野において公知である。Ｈｅｌｌｍａｎ、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　Ｒａｄｉａｔｉｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｙ、Ｃａｎｃｅｒ、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ、Ｄｅｖｉｔａら（編）、第４版、１巻、２４８～２７５頁（１９９３年）を参照されたい。

【０３１０】

同様に、ＥＤＧ結合剤およびリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤が含まれる。用語「ＥＤＧ結合剤」とは、本明細書で使用する場合、ＦＴＹ７２０などのリンパ球の再循環をモジュレートする免疫抑制薬のクラスを指す。用語「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」とは、以下に限定されないが、フルダラビンおよび／またはシトシンアラビノシド（ａｒａ－Ｃ）、６－チオグアニン、５－フルオロウラシル、クラドリビン、６－メルカプトプリン（とりわけ、ＡＬＬに対してはａｒａ－Ｃアゴニストと組み合わせて）、ならびに／あるいはペントスタチンを含めた、ピリミジンまたはプリンヌクレオシドアナログを指す。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、とりわけヒドロキシ尿素または２－ヒドロキシ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン誘導体である。

【０３１１】

同様に、１－（４－クロロアニリノ）－４－（４－ピリジルメチル）フタラジンまたはその薬学的に受容可能な塩、１－（４－クロロアニリノ）－４－（４－ピリジルメチル）フタラジンコハク酸塩などのＶＥＧＦの化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体；Ａｎｇｉｏｓｔａｔｉｎ（商標）；Ｅｎｄｏｓｔａｔｉｎ（商標）；アントラニル酸アミド；ＺＤ４１９０；ＺＤ$_{6}$４７４；ＳＵ５４１６；ＳＵ６６６８；ベバシズマブ；またはｒｈｕＭＡｂおよびＲＨＵＦａｂなどの抗ＶＥＧＦ抗体もしくは抗ＶＥＧＦ受容体抗体、ＭａｃｕｇｏｎなどのＶＥＧＦアプタマー；ＦＬＴ－４阻害剤、ＦＬＴ－３阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２　ＩｇＧＩ抗体、Ａｎｇｉｏｚｙｍｅ（ＲＰＩ４６１０）およびベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））が、特に含まれる。

【０３１２】

光線力学療法とは、本明細書で使用する場合、がんを処置または予防するために、感光性化合物として公知のある種の化学品を使用する治療法を指す。光線力学療法の例には、Ｖｉｓｕｄｙｎｅ（商標）およびポルフィマーナトリウムなどの化合物を用いる処置が含まれる。

【０３１３】

血管新生抑制性ステロイドとは、本明細書で使用する場合、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、１１－α－エピヒドロコチゾール、コルテキソロン、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサタサゾンなどの、血管新生を遮断または阻害する化合物を指す。

【０３１４】

コルチコステロイドを含有するインプラントは、フルオシノロンおよびデキサタサゾンなどの化合物を指す。

【０３１５】

他の化学治療用化合物には、以下に限定されないが、植物アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト；生物学的応答調節剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；ｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡ；あるいは様々な化合物、または他のもしくは未知の作用機序を有する化合物が含まれる。

【０３１６】

コード番号、一般名または商標名により特定される活性化合物の構造は、標準抄録「Ｔｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｉｎｄｅｘ」の実版から、またはデータベース、例えば、Ｐａｔｅｎｔｓ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（例えば、ＩＭＳ　Ｗｏｒｌｄ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ）から採用することができる。

例示的がん免疫療法剤

【０３１７】

いくつかの実施形態において、１種または複数の他の治療剤はがん免疫療法剤である。本明細書で使用される場合、用語「がん免疫療法剤」は、被験体において免疫応答を向上させる、刺激する、および／または上方調節するのに有効な薬剤を指す。いくつかの実施形態において、本発明の化合物とのがん免疫療法剤の投与は、がんを処置する上で相乗効果を有する。

【０３１８】

腫瘍免疫剤は、例えば、低分子薬物、抗体、または生物学的もしくは低分子であり得る。生物学的腫瘍免疫剤の例としては、がんワクチン、抗体、およびサイトカインが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、モノクローナル抗体は、ヒト化抗体またはヒト抗体である。

【０３１９】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｔ細胞の（ｉ）刺激（共刺激を含む）受容体のアゴニスト、または（ｉｉ）阻害（共阻害を含む）シグナルのアンタゴニストであり、これらの両方が、抗原特異的Ｔ細胞応答の増幅をもたらす。

【０３２０】

刺激分子および阻害分子の特定のものは、免疫グロブリンスーパーファミリー（ＩｇＳＦ）のメンバーである。共刺激受容体または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの１つの重要なファミリーは、Ｂ７ファミリーであり、これは、Ｂ７－１、Ｂ７－２、Ｂ７－Ｈ１（ＰＤ－Ｌ１）、Ｂ７－ＤＣ（ＰＤ－Ｌ２）、Ｂ７－Ｈ２（ＩＣＯＳ－Ｌ）、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、Ｂ７－Ｈ５（ＶＩＳＴＡ）、およびＢ７－Ｈ６を含む。共刺激受容体または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの別のファミリーは、コグネイトＴＮＦ受容体ファミリーメンバーに結合する分子のＴＮＦファミリーであり、これは、ＣＤ４０およびＣＤ４０Ｌ、ＯＸ－４０、ＯＸ－４０Ｌ、ＣＤ７０、ＣＤ２７Ｌ、ＣＤ３０、ＣＤ３０Ｌ、４－１ＢＢＬ、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＴＲＡＩＬ／Ａｐｏ２－Ｌ、ＴＲＡＩＬＲ１／ＤＲ４、ＴＲＡＩＬＲ２／ＤＲ５、ＴＲＡＩＬＲ３、ＴＲＡＩＬＲ４、ＯＰＧ、ＲＡＮＫ、ＲＡＮＫＬ、ＴＷＥＡＫＲ／Ｆｎ１４、ＴＷＥＡＫ、ＢＡＦＦＲ、ＥＤＡＲ、ＸＥＤＡＲ、ＴＡＣＩ、ＡＰＲＩＬ、ＢＣＭＡ、ＬＴβＲ、ＬＩＧＨＴ、ＤｃＲ３、ＨＶＥＭ、ＶＥＧＩ／ＴＬ１Ａ、ＴＲＡＭＰ／ＤＲ３、ＥＤＡＲ、ＥＤＡ１、ＸＥＤＡＲ、ＥＤＡ２、ＴＮＦＲ１、リンホトキシンα／ＴＮＦβ、ＴＮＦＲ２、ＴＮＦα、ＬＴβＲ、リンホトキシンα１β２、ＦＡＳ、ＦＡＳＬ、ＲＥＬＴ、ＤＲ６、ＴＲＯＹ、ＮＧＦＲを含む。

【０３２１】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｔ細胞活性化を阻害するサイトカイン（例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＴＧＦ－β、ＶＥＧＦ、および他の免疫抑制性サイトカイン）、または免疫反応を刺激するための、Ｔ細胞活性化を刺激するサイトカインである。

【０３２２】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物と腫瘍免疫剤との組み合わせ物は、Ｔ細胞応答を刺激し得る。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、（ｉ）Ｔ細胞活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）（例えば、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ガレクチン９、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＢＴＬＡ、ＣＤ６９、ガレクチン－１、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ１１３、ＧＰＲ５６、ＶＩＳＴＡ、２Ｂ４、ＣＤ４８、ＧＡＲＰ、ＰＤ１Ｈ、ＬＡＩＲ１、ＴＩＭ－１、およびＴＩＭ－４）；または（ｉｉ）Ｔ細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト（例えば、Ｂ７－１、Ｂ７－２、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、４－１ＢＢＬ、ＩＣＯＳ、ＩＣＯＳ－Ｌ、ＯＸ４０、ＯＸ４０Ｌ、ＧＩＴＲ、ＧＩＴＲＬ、ＣＤ７０、ＣＤ２７、ＣＤ４０、ＤＲ３およびＣＤ２８Ｈ）である。

【０３２３】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＮＫ細胞の阻害受容体のアンタゴニスト、またはＮＫ細胞の活性化受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、リリルマブなどの、ＫＩＲのアンタゴニストである。

【０３２４】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、マクロファージまたは単球を阻害または枯渇する薬剤であり、ＣＳＦ－１Ｒアンタゴニスト（例えば、ＲＧ７１５５（ＷＯ１１／７００２４、ＷＯ１１／１０７５５３、ＷＯ１１／１３１４０７、ＷＯ１３／８７６９９、ＷＯ１３／１１９７１６、ＷＯ１３／１３２０４４）またはＦＰＡ－００８（ＷＯ１１／１４０２４９；ＷＯ１３１６９２６４；ＷＯ１４／０３６３５７）が挙げられるＣＳＦ－１Ｒアンタゴニスト抗体）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２５】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、正の共刺激受容体を連結するアゴニスト性剤、阻害性の受容体、アンタゴニスト、および抗腫瘍Ｔ細胞の頻度を全身的に増大させる１つまたはそれより多くの薬剤を介してシグナル伝達を減衰させる遮断剤、腫瘍微小環境内の異なる免疫抑制経路に打ち勝つ（例えば、阻害受容体の関与を遮断する（例えば、ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１相互作用）、Ｔｒｅｇｓを枯渇もしくははは阻害する（例えば、抗ＣＤ２５モノクローナル抗体（例えば、ダクリズマブ（ｄａｃｌｉｚｕｍａｂ））を使用して、またはエキソビボ抗ＣＤ２５ビーズ枯渇により）、ＩＤＯなどの代謝酵素を阻害する、あるいはＴ細胞のエネルギーまたは枯渇を逆転／防止する）薬剤、ならびに先天性免疫活性化および／または炎症を腫瘍部位で誘発する薬剤から選択される。

【０３２６】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＣＴＬＡ－４アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＴＬＡ－４アンタゴニストは、アンタゴニスト性ＣＴＬＡ－４抗体である。いくつかの実施形態において、アンタゴニスト性ＣＴＬＡ－４抗体は、ＹＥＲＶＯＹ（イピリムマブ）またはトレメリムマブ（ｔｒｅｍｅｌｉｍｕｍａｂ）である。

【０３２７】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＰＤ－１アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１アンタゴニストは、注入により投与される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、プログラム細胞死－１（ＰＤ－１）受容体に特異的に結合し、そしてＰＤ－１活性を阻害する、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１アンタゴニストは、アンタゴニスト性ＰＤ－１抗体である。いくつかの実施形態において、アンタゴニスト性ＰＤ－１抗体は、ＯＰＤＩＶＯ（ニボルマブ）、ＫＥＹＴＲＵＤＡ（ペムブロリズマブ）、またはＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４；ＷＯ２０１２／１４５４９３）である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ピディリズマブ（ｐｉｄｉｌｉｚｕｍａｂ）（ＣＴ－０１１）であり得る。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＩｇＧ１のＦｃ部分に融合したＰＤ－Ｌ２（Ｂ７－ＤＣ）の細胞外ドメインからなる、ＡＭＰ－２２４と呼ばれる組換えタンパク質である。

【０３２８】
いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＰＤ－Ｌ１アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１アンタゴニストは、アンタゴニスト性ＰＤ－Ｌ１抗体である。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（ＲＧ７４４６；ＷＯ２０１０／０７７６３４）、デュルバルマブ（ｄｕｒｖａｌｕｍａｂ）（ＭＥＤＩ４７３６）、ＢＭＳ－９３６５５９（ＷＯ２００７／００５８７４）、およびＭＳＢ００１０７１８Ｃ（ＷＯ２０１３／７９１７４）である。
【０３２９】
いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＬＡＧ－３アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＬＡＧ－３アンタゴニストは、アンタゴニスト性ＬＡＧ－３抗体である。いくつかの実施形態において、ＬＡＧ３抗体は、ＢＭＳ－９８６０１６（ＷＯ１０／１９５７０、ＷＯ１４／０８２１８）、またはＩＭＰ－７３１もしくはＩＭＰ－３２１（ＷＯ０８／１３２６０１、ＷＯ００９／４４２７３）である。
【０３３０】
いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）アゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）アゴニストは、アゴニスト性ＣＤ１３７抗体である。いくつかの実施形態において、ＣＤ１３７抗体は、ウレルマブ（ｕｒｅｌｕｍａｂ）またはＰＦ－０５０８２５６６（ＷＯ１２／３２４３３）である。
【０３３１】
いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＧＩＴＲアゴニストである。いくつかの実施形態において、ＧＩＴＲアゴニストは、アゴニスト性ＧＩＴＲ抗体である。いくつかの実施形態において、ＧＩＴＲ抗体は、ＢＭＳ－９８６１５３、ＢＭＳ－９８６１５６、ＴＲＸ－５１８（ＷＯ００６／１０５０２１、ＷＯ００９／００９１１６）、またはＭＫ－４１６６（ＷＯ１１／０２８６８３）である。
【０３３２】
いくつかの実施形態において、がん免疫療法剤は、インドールアミン（２，３）－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＩＤＯアンタゴニストは、エパカドスタット（ＩＮＣＢ０２４３６０、Ｉｎｃｙｔｅ）；インドキシモド（ＮＬＧ－８１８９、ＮｅｗＬｉｎｋ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）；カプマチニブ（capmanitib）（ＩＮＣ２８０、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＧＤＣ－０９１９（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）；ＰＦ－０６８４０００３（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＢＭＳ：Ｆ００１２８７（Ｂｒｉｓｔｏｌ－ＭｙｅｒｓＳｑｕｉｂｂ）；Ｐｈｙ９０６／ＫＤ１０８（Ｐｈｙｔｏｃｅｕｔｉｃａ）；キヌレニンを分解する酵素（Ｋｙｎａｓｅ、ＫｙｎＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；およびＮＬＧ－９１９（ＷＯ０９／７３６２０、ＷＯ００９／１１５６６５２、ＷＯ１１／５６６５２、ＷＯ１２／１４２３７）から選択される。
【０３３３】
いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＯＸ４０アゴニストである。いくつかの実施形態において、ＯＸ４０アゴニストは、アゴニスト性ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態において、ＯＸ４０抗体は、ＭＥＤＩ－６３８３またはＭＥＤＩ－６４６９である。
【０３３４】
いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＯＸ４０Ｌアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＯＸ４０Ｌアンタゴニストは、アンタゴニスト性ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態において、ＯＸ４０Ｌアンタゴニストは、ＲＧ－７８８８（ＷＯ０６／０２９８７９）である。
【０３３５】
いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＣＤ４０アゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＤ４０アゴニストは、アゴニスト性ＣＤ４０抗体である。いくつか

の実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＣＤ４０アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＤ４０アンタゴニストは、アンタゴニスト性ＣＤ４０抗体である。いくつかの実施形態において、ＣＤ４０抗体は、ルカツムマブ（ｌｕｃａｔｕｍｕｍａｂ）またはダセツズマブ（ｄａｃｅｔｕｚｕｍａｂ）である。

【０３３６】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＣＤ２７アゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＤ２７アゴニストは、アゴニスト性ＣＤ２７抗体である。いくつかの実施形態において、ＣＤ２７抗体は、バーリルマブ（ｖａｒｌｉｌｕｍａｂ）である。

【０３３７】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＭＧＡ２７１（Ｂ７Ｈ３に対して）（ＷＯ１１／１０９４００）である。

【０３３８】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、アバゴボマブ（ａｂａｇｏｖｏｍａｂ）、アデカツムマブ（ａｄｅｃａｔｕｍｕｍａｂ）、アフツズマブ（ａｆｕｔｕｚｕｍａｂ）、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトクス（ａｎａｔｕｍｏｍａｂ　ｍａｆｅｎａｔｏｘ）、アポリズマブ（ａｐｏｌｉｚｕｍａｂ）、アテゾリマブ（ａｔｅｚｏｌｉｍａｂ）、アベルマブ（ａｖｅｌｕｍａｂ）、ブリナツモマブ（ｂｌｉｎａｔｕｍｏｍａｂ）、ＢＭＳ－９３６５５９、カツマキソマブ（ｃａｔｕｍａｘｏｍａｂ）、デュルバルマブ、エパカドスタット（ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ）、エプラツズマブ（ｅｐｒａｔｕｚｕｍａｂ）、インドキシモド（ｉｎｄｏｘｉｍｏｄ）、イノツズマブオゾガマイシン、インテルムマブ（ｉｎｔｅｌｕｍｕｍａｂ）、イピリムマブ、イサツキシマブ（ｉｓａｔｕｘｉｍａｂ）、ランブロリズマブ（ｌａｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ）、ＭＥＤ１４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ニボルマブ、オビヌツズマブ（ｏｂｉｎｕｔｕｚｕｍａｂ）、オカラツズマブ（ｏｃａｒａｔｕｚｕｍａｂ）、オファツムマブ、オラタツマブ（ｏｌａｔａｔｕｍａｂ）、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ（ｔｉｃｉｌｉｍｕｍａｂ）、サマリズマブ（ｓａｍａｌｉｚｕｍａｂ）、またはトレメリムマブである。

【０３３９】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、免疫刺激薬である。例えば、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１阻害性軸を遮断する抗体は、活性化された腫瘍反応性Ｔ細胞を開放することができ、免疫療法に感受性があるとは従来、考えられていなかった一部の腫瘍タイプを含めた、増加している数の腫瘍組織学における永続的な抗腫瘍応答を誘発することが臨床試験において示された。例えば、Ｏｋａｚａｋｉ，Ｔ．ら（２０１３年）Ｎａｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４巻、１２１２～１２１８頁；Ｚｏｕら（２０１６年）Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．８巻を参照されたい。抗ＰＤ－１抗体であるニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ、ＯＮＯ－４５３８、ＭＤＸ１１０６およびＢＭＳ－９３６５５８としても公知）は、以前の抗血管新生治療法の間またはその後に、疾患進行を経験したＲＣＣを有する患者における、全生存率を改善させる可能性を示した。

【０３４０】

いくつかの実施形態において、免疫調節治療剤は、腫瘍細胞のアポトーシスを特異的に誘発する。本発明において使用することができる承認を受けている免疫調節治療剤には、ポマリドミド（Ｐｏｍａｌｙｓｔ（登録商標）、Ｃｅｌｇｅｎｅ）；レナリドマイド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（登録商標）、Ｃｅｌｇｅｎｅ）；インゲノールメブテート（Ｐｉｃａｔｏ（登録商標）、ＬＥＯ　Ｐｈａｒｍａ）が含まれる。

【０３４１】

他の実施形態において、免疫調節治療剤はがんワクチンである。いくつかの実施形態において、がんワクチンは、シプリューセル－Ｔ（Ｐｒｏｖｅｎｇｅ（登録商標）、Ｄｅｎｄｒｅｏｎ／Ｖａｌｅａｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）（無症候性または最小限の症候性転移性の去勢抵抗性（ホルモン不応性）前立腺がんの処置に承認を受けている

）；およびタリモジンラヘルパレプベク（Ｉｍｌｙｇｉｃ（登録商標）、ＢｉｏＶｅｘ／Ａｍｇｅｎ、以前はＴ－ＶＥＣとして公知であった）（黒色腫における、切除不能な皮膚、皮下および節病巣の処置に承認を受けた、遺伝子修飾した腫瘍溶解性ウイルス治療法）から選択される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、肝細胞癌（ＮＣＴ０２５６２７５５）および黒色腫（ＮＣＴ００４２９３１２）に対する、ＧＭ－ＣＳＦを発現するよう操作されているチミジンキナーゼ－（ＴＫ－）欠損ワクシニアウイルスである、ペキサスチモジンデバシレプベク（ＰｅｘａＶｅｃ／ＪＸ－５９４、ＳｉｌｌａＪｅｎ／以前のＪｅｎｎｅｒｅｘ　Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）などの腫瘍溶解性ウイルス治療法；ペラレオレップ（Ｒｅｏｌｙｓｉｎ（登録商標）、Ｏｎｃｏｌｙｔｉｃｓ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）（結腸直腸がん（ＮＣＴ０１６２２５４３）；前立腺がん（ＮＣＴ０１６１９８１３）、頭頸部扁平上皮細胞がん（ＮＣＴ０１１６６５４２）、膵臓腺癌（ＮＣＴ００９９８３２２）および非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）（ＮＣＴ００８６１６２７）を含めた多数のがんにおける、ＲＡＳにより活性化されていない細胞では複製しない呼吸器腸管孤立ウイルス（レオウイルス）の変異体）；卵巣がん（ＮＣＴ０２０２８１１７）、結腸直腸がん、膀胱がん、頭頸部扁平上皮癌および唾液腺がん（ＮＣＴ０２６３６０３６）などの転移性または進行性上皮腫瘍における、エナデノツシレブ（ＮＧ－３４８、ＰｓｉＯｘｕｓ、以前はＣｏｌｏＡｄ１として公知であった）（Ｔ細胞受容体ＣＤ３タンパク質に特異的な完全長ＣＤ８０および抗体断片を発現するよう操作されているアデノウイルス）；黒色腫（ＮＣＴ０３００３６７６）、および腹膜疾患、結腸直腸がんまたは卵巣がん（ＮＣＴ０２９６３８３１）における、ＯＮＣＯＳ－１０２（Ｔａｒｇｏｖａｘ／以前のＯｎｃｏｓ）（ＧＭ－ＣＳＦを発現するよう操作されているアデノウイルス）；ＧＬ－ＯＮＣ１（ＧＬＶ－１ｈ６８／ＧＬＶ－１ｈ１５３、Ｇｅｎｅｌｕｘ　ＧｍｂＨ）（癌性腹膜炎（ＮＣＴ０１４４３２６０）；卵管がん、卵巣がん（ＮＣＴ０２７５９５８８）において、それぞれ、ベーターガラクトシダーゼ（ベーターｇａｌ）／ベーターグルコロニダーゼまたはベーターｇａｌ／ヒトナトリウムヨウ素共輸送体（ｈＮＩＳ）を発現するよう操作されているワクシニアウイルスが検討された）；あるいは膀胱がん（ＮＣＴ０２３６５８１８）における、ＣＧ００７０（Ｃｏｌｄ　Ｇｅｎｅｓｙｓ）（ＧＭ－ＣＳＦを発現するよう操作されているアデノウイルス）から選択される。

【０３４２】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＪＸ－９２９（ＳｉｌｌａＪｅｎ／以前のＪｅｎｎｅｒｅｘ　Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）（プロドラッグである５－フルオロシトシンを細胞毒性薬５－フルオロウラシルに変換することが可能な、シトシンデアミナーゼを発現するよう操作されている、ＴＫおよびワクシニア成長因子欠損ワクシニアウイルス）；ＴＧ０１およびＴＧ０２（Ｔａｒｇｏｖａｘ／以前のＯｎｃｏｓ）（難治性ＲＡＳ変異を標的とするペプチドをベースとする免疫療法剤）；およびＴＩＬＴ－１２３（ＴＩＬＴ　Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）（Ａｄ５／３－Ｅ２Ｆ－デルタ２４－ｈＴＮＦα－ＩＲＥＳ－ｈＩＬ２０と表される操作されたアデノウイルス）；およびＶＳＶ－ＧＰ（ＶｉｒａＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）（リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）のグリコタンパク質（ＧＰ）を発現するよう操作されており、抗原特異的ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞応答を向上するよう設計されている抗原を発現するようさらに操作され得る、水泡性口内炎ウイルス（ＶＳＶ））から選択される。

【０３４３】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、キメラ抗原受容体すなわちＣＡＲを発現するよう操作されているＴ細胞である。このようなキメラ抗原受容体を発現するよう操作されているＴ細胞は、ＣＡＲ－Ｔ細胞と呼ばれる。

【０３４４】

結合ドメインからなるＣＡＲが構築され、このドメインは、細胞表面抗原に特異的なモノクローナル抗体から誘導される、天然リガンドである一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）であって、Ｔリンパ球において活性化シグナルを生じることが可能な、ＴＣＲに由来するＣＤ３－ゼータシグナル伝達ドメインなどの、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の機能端部であるエン

ドドメインに融合している、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）から誘導され得る。抗原に結合すると、このようなＣＡＲは、エフェクター細胞における内因性シグナル伝達経路にリンクし、ＴＣＲ複合体により開始されるものと類似の活性シグナルを生じる。

【０３４５】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、米国特許第８，９０６，６８２号（Ｊｕｎｅ、その全体が参照により本明細書に組み込まれている）に記載されているものの１つであり、この特許は、抗原結合ドメイン（ＣＤ１９に結合するドメインなど）を有する細胞外ドメインであって、Ｔ細胞抗原受容体複合体ゼータ鎖（ＣＤ３ゼータなど）の細胞内シグナル伝達ドメインに融合している、細胞外ドメインを含むよう操作されているＣＡＲ－Ｔ細胞を開示している。ＣＡＲは、Ｔ細胞において発現する場合、抗原結合特異性に基づいて、抗原認識の方向を変えることができる。ＣＤ１９の場合、抗原は、悪性Ｂ細胞上で発現する。２００を超える臨床試験が、現在、幅広い範囲の適応症において、ＣＡＲ－Ｔを使用して、進行中である［ｈｔｔｐｓ：／／ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ｃｔ２／ｒｅｓｕｌｔｓ？ｔｅｒｍ＝ｃｈｉｍｅｒｉｃ＋ａｎｔｉｇｅｎ＋ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ＆ｐｇ＝１］。

【０３４６】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体γ（ＲＯＲγｔ）のアクチベーターである。ＲＯＲγｔは、ＣＤ４＋（Ｔｈ１７）およびＣＤ８＋（Ｔｃ１７）Ｔ細胞のタイプ１７エフェクターサブセットの分化および維持、ならびにＮＫ細胞などの、ＩＬ－１７を発現する自然免疫細胞部分集合の分化において、重要な役割を有する転写因子である。いくつかの実施形態において、のアクチベーターは、固形腫瘍（ＮＣＴ０２９２９８６２）の処置に関する臨床試験において現在評価されているＬＹＣ－５５７１６（Ｌｙｃｅｒａ）である。

【０３４７】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）のアゴニストまたはアクチベーターである。ＴＬＲの好適なアクチベーターは、ＳＤ－１０１（Ｄｙｎａｖａｘ）などのＴＬＲ９のアゴニストまたはアクチベーターを含む。ＳＤ－１０１は、濾胞性Ｂ細胞および他のリンパ腫（ＮＣＴ０２２５４７７２）に関して現在、検討されている免疫刺激性ＣｐＧである。本発明において使用することができるＴＬＲ８のアゴニストまたはアクチベーターには、頭頸部の扁平上皮細胞がん（ＮＣＴ０２１２４８５０）および卵巣がん（ＮＣＴ０２４３１５５９）に関して、現在、検討中のモトリモド（ＶＴＸ－２３３７、ＶｅｎｔｉＲｘ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）が含まれる。

【０３４８】

本発明において使用され得る他の腫瘍免疫剤としては、ウレルマブ（ＢＭＳ－６６３５１３、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、抗ＣＤ１３７モノクローナル抗体；バーリルマブ（ＣＤＸ－１１２７、Ｃｅｌｌｄｅｘ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、抗ＣＤ２７モノクローナル抗体；ＢＭＳ－９８６１７８（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、抗ＯＸ４０モノクローナル抗体；リリルマブ（ＩＰＨ２１０２／ＢＭＳ－９８６０１５、Ｉｎｎａｔｅ　Ｐｈａｒｍａ、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、抗ＫＩＲモノクローナル抗体；モナリズマブ（ｍｏｎａｌｉｚｕｍａｂ）（ＩＰＨ２２０１、Ｉｎｎａｔｅ　Ｐｈａｒｍａ、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）抗ＮＫＧ２Ａモノクローナル抗体；アンデカリキシマブ（ａｎｄｅｃａｌｉｘｉｍａｂ）（ＧＳ－５７４５、Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、抗ＭＭＰ９抗体；ＭＫ－４１６６（Ｍｅｒｃｋ　＆　Ｃｏ．）、抗ＧＩＴＲモノクローナル抗体が挙げられる。

【０３４９】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、エロツズマブ、ミファムルチド、ｔｏｌｌ様受容体のアゴニストまたはアクチベーター、およびＲＯＲγｔのアクチベーターから選択される。

【０３５０】

いくつかの実施形態において、免疫刺激治療剤は、組換えヒトインターロイキン１５（

ｒｈＩＬ－１５）である。ｒｈＩＬ－１５は、診療所において、黒色腫および腎細胞癌（ＮＣＴ０１０２１０５９およびＮＣＴ０１３６９８８８）、ならびに白血病（ＮＣＴ０２６８９４５３）に対する治療剤として、試験されている。いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、組換えヒトインターロイキン１２（ｒｈＩＬ－１２）である。いくつかの実施形態において、ＩＬ－１５ベースの免疫治療剤は、ヘテロ二量体ＩＬ－１５（ｈｅｔＩＬ－１５、Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ａｄｍｕｎｅ）であり、これは、可溶性ＩＬ－１５結合タンパク質ＩＬ－１５受容体α鎖に複合体化した、内因性ＩＬ－１５の合成形態からなる融合複合体（ＩＬ１５：ｓＩＬ－１５ＲＡ）であり、これは、黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺がんおよび頭頸部扁平上皮癌（ＮＣＴ０２４５２２６８）に関して、第１相臨床試験で試験されている。いくつかの実施形態において、組換えヒトインターロイキン１２（ｒｈＩＬ－１２）は、ＮＭ－ＩＬ－１２（Ｎｅｕｍｅｄｉｃｉｎｅｓ、Ｉｎｃ．）、ＮＣＴ０２５４４７２４、またはＮＣＴ０２５４２１２４である。

【０３５１】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｊｅｒｒｙ Ｌ．Ａｄａｍｓ ｅｔ．ａｌ．，“Ｂｉｇ ｏｐｐｏｒｔｕｎｉｔｉｅｓ ｆｏｒ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｉｎ ｉｍｍｕｎｏ－ｏｎｃｏｌｏｇｙ，”Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ２０１５，Ｖｏｌ．１４，ｐａｇｅｓ ６０３－６２２に記載されるものから選択され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｊｅｒｒｙ Ｌ．Ａｄａｍｓ ｅｔ．ａｌの表１に記載される例から選択される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｊｅｒｒｙ Ｌ．Ａｄａｍｓ ｅｔ．ａｌの表２に列挙されるものから選択される腫瘍免疫的標的を標的化する、低分子である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｊｅｒｒｙ Ｌ．Ａｄａｍｓ ｅｔ．ａｌの表２に列挙されるものから選択される低分子薬剤である。

【０３５２】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｐｅｔｅｒ Ｌ．Ｔｏｏｇｏｏｄ，“Ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｉｍｍｕｎｏ－ｏｎｃｏｌｏｇｙ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ａｇｅｎｔｓ，”Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２０１８，Ｖｏｌ．２８，ｐａｇｅｓ ３１９－３２９に記載される低分子腫瘍免疫剤から選択され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｐｅｔｅｒ Ｌ．Ｔｏｏｇｏｏｄに記載される経路を標的化する薬剤である。

【０３５３】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｓａｎｄｒａ Ｌ．Ｒｏｓｓ ｅｔ ａｌ．，“Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｔ ｃｅｌｌ ｅｎｇａｇｅｒ（ＢｉＴＥ（Ｒ））ａｎｔｉｂｏｄｙ ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｓ ｃａｎ ｍｅｄｉａｔｅ ｂｙｓｔａｎｄｅｒ ｔｕｍｏｒ ｃｅｌｌ ｋｉｌｌｉｎｇ”，ＰＬｏＳ ＯＮＥ １２（８）：ｅ０１８３３９０に記載されるものから選択され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、二重特異的Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ（登録商標））抗体構築物である。いくつかの実施形態において、二重特異的Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ（登録商標））抗体構築物は、ＣＤ１９／ＣＤ３二重特異的抗体構築物である。いくつかの実施形態において、二重特異的Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ（登録商標））抗体構築物は、ＥＧＦＲ／ＣＤ３二重特異的抗体構築物である。いくつかの実施形態において、二重特異的Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ（登録商標））抗体構築物は、Ｔ細胞を活性化させる。いくつかの実施形態において、二重特異的Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ（登録商標））抗体構築物は、Ｔ細胞を活性化させ、これは、細胞間接着分子１（ＩＣＡＭ－１）および巻き添え（ｂｙｓｔａｎｄｅｒ）細胞のＦＡＳの上方調節を誘導するサイトカインを放出する。いくつかの実施形態において、二重特異的Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ（登録商標））抗体構築物は、Ｔ細胞を活性化させ、これは、巻き添え細胞溶解の誘導をもたらす。いくつかの実施形態において、巻き添え細胞は、固形腫瘍内にある。いくつかの実施形態において、溶解する巻き添え細胞

は、ＢｉＴＥ（登録商標）により活性化されたＴ細胞の近隣にある。いくつかの実施形態において、巻き添え細胞は、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）ネガティブがん細胞を含む。いくつかの実施形態において、巻き添え細胞は、ＥＧＦＲネガティブがん細胞を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ１軸および／またはＣＴＬＡ４を遮断する抗体である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、エキソビボで増殖した腫瘍浸潤Ｔ細胞である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Ｔ細胞を腫瘍関連表面抗原（ＴＡＡｓ）と直接接続させる、二重特異的抗体構築物またはキメラ抗体受容体（ＣＡＲ）である。

例示的な免疫チェックポイント阻害剤

【０３５４】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、本明細書中に記載されるような免疫チェックポイント阻害剤である。

【０３５５】

用語「チェックポイント阻害剤」は、本明細書で使用する場合、がん細胞が患者の免疫系を回避するのを阻止するのに有用な作用剤に関する。抗腫瘍免疫破壊の主な機序の１つは「Ｔ細胞の疲弊」として公知であり、これは、阻害性受容体の上方調節をもたらす抗原への長期曝露に起因する。これらの阻害性受容体は、無差別な免疫反応を予防するために、免疫チェックポイントとして働く。

【０３５６】

ＰＤ－１、および細胞毒性Ｔ－リンパ球抗原４（ＣＴＬＡ－４、ＢおよびＴリンパ球アテニュエータ（ＢＴＬＡ；ＣＤ２７２）、Ｔ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン－３（Ｔｉｍ－３）、リンパ球活性化遺伝子－３（Ｌａｇ－３；ＣＤ２２３）などの共阻害性受容体は、チェックポイント調節因子と称されることが多い。それらは、細胞周期進行および他の細胞内シグナル伝達過程が進行するべきかを細胞外情報が指令することを可能にする、分子「ゲートキーパー」として働く。

【０３５７】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はＰＤ－１への抗体である。ＰＤ－１は、プログラム細胞死１受容体（ＰＤ－１）に結合して、この受容体が阻害性リガンドＰＤＬ－１に結合するのを阻止し、こうして、腫瘍が宿主の抗腫瘍免疫応答を抑制する能力を無効にする。

【０３５８】

１つの局面において、チェックポイント阻害剤は、生物学的治療剤または低分子である。別の局面において、チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、融合タンパク質またはそれらの組合せである。さらなる局面において、チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４、ＰＤＬ１、ＰＤＬ２、ＰＤ１、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４、ＣＤ１６０、ＣＧＥＮ－１５０４９、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、Ａ２ａＲ、Ｂ－７ファミリーのリガンドまたはそれらの組合せから選択されるチェックポイントタンパク質を阻害する。追加的な局面において、チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４、ＰＤＬ１、ＰＤＬ２、ＰＤ１、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４、ＣＤ１６０、ＣＧＥＮ－１５０４９、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、Ａ２ａＲ、Ｂ－７ファミリーのリガンドまたはそれらの組合せから選択されるチェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する。ある局面において、チェックポイント阻害剤は、免疫刺激剤、Ｔ細胞成長因子、インターロイキン、抗体、ワクチンまたはそれらの組合せである。さらなる局面において、インターロイキンはＩＬ－７またはＩＬ－１５である。特定の局面において、インターロイキンは、グリコシル化ＩＬ－７である。追加的な局面において、ワクチンは樹状細胞（ＤＣ）ワクチンである。

【０３５９】

チェックポイント阻害剤には、免疫系の阻害経路を統計的に有意な方法で、遮断または阻害する任意の薬剤が含まれる。このような阻害剤は、低分子阻害剤を含むことができる

、あるいは免疫チェックポイント受容体に結合して遮断または阻害する抗体またはその抗原結合断片、あるいは免疫チェックポイント受容体リガンドに結合して遮断または阻害する抗体を含むことができる。遮断または阻害のために標的とされ得る例示的な免疫チェックポイント分子には、以下に限定されないが、ＣＴＬＡ－４、ＰＤＬ１、ＰＤＬ２、ＰＤ１、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４（ＣＤ２ファミリーの分子に属し、ＮＫ、γδおよびメモリＣＤ８$^{+}$（αβ）Ｔ細胞のすべてに発現する）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５とも称される）、ＣＧＥＮ－１５０４９、ＣＨＫ１およびＣＨＫ２キナーゼ、Ａ２ａＲおよび様々なＢ－７ファミリーのリガンドが含まれる。Ｂ７ファミリーのリガンドには、以下に限定されないが、Ｂ７－１、Ｂ７－２、Ｂ７－ＤＣ、Ｂ７－Ｈ１、Ｂ７－Ｈ２、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、Ｂ７－Ｈ５、Ｂ７－Ｈ６およびＢ７－Ｈ７が含まれる。チェックポイント阻害剤には、ＣＴＬＡ－４、ＰＤＬ１、ＰＤＬ２、ＰＤ１、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４、ＣＤ１６０およびＣＧＥＮ－１５０４９のうちの１つまたは複数に結合して、その活性を遮断または阻害する、抗体もしくはその抗原結合断片、他の結合タンパク質、生物治療剤または低分子が含まれる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、トレメリムマブ（ＣＴＬＡ－４ブロッキング抗体）（抗ＯＸ４０）、ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体（抗Ｂ７－Ｈ１；ＭＥＤＩ４７３６）、ＭＫ－３４７５（ＰＤ－１ブロッカー）、ニボルマブ（抗ＰＤ１抗体）、ＣＴ－０１１（抗ＰＤ１抗体）、ＢＹ５５モノクローナル抗体、ＡＭＰ２２４（抗ＰＤＬ１抗体）、ＢＭＳ－９３６５５９（抗ＰＤＬ１抗体）、ＭＰＬＤＬ３２８０Ａ（抗ＰＤＬ１抗体）、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ（抗ＰＤＬ１抗体）およびイピリムマブ（抗ＣＴＬＡ－４チェックポイント阻害剤）が含まれる。チェックポイントタンパク質リガンドには、以下に限定されないが、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＣＤ２８、ＣＤ８６およびＴＩＭ－３が含まれる。

【０３６０】

特定の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１アンタゴニストおよびＣＴＬＡ－４アンタゴニストから選択される。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標））、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標））およびペムブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ（抗ＰＤ－１抗体、Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）；ペムブロリズマブ（抗ＰＤ－１抗体、Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標）、Ｍｅｒｃｋ）；イピリムマブ（抗ＣＴＬＡ－４抗体、Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）；デュルバルマブ（抗ＰＤ－Ｌ１抗体、Ｉｍｆｉｎｚｉ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；およびアテゾリズマブ（抗ＰＤ－Ｌ１抗体、Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）から選択される。

【０３６１】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ランブロリズマブ（ＭＫ－３４７５）、ニボルマブ（ＢＭＳ－９３６５５８）、ピジリズマブ（ＣＴ－０１１）、ＡＭＰ－２２４、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＢＭＳ－９３６５５９、イピリムマブ、リリルマブ（ｌｉｒｌｕｍａｂ）、ＩＰＨ２１０１、ペムブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））またはトレメリムマブからなる群より選択される。

【０３６２】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ＲＥＧＮ２８１０（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）（基底細胞癌（ＮＣＴ０３１３２６３６）；ＮＳＣＬＣ（ＮＣＴ０３０８８５４０）；皮膚扁平上皮癌（ＮＣＴ０２７６０４９８）；リンパ腫（ＮＣＴ０２６５１６６２）；および黒色腫（ＮＣＴ０３００２３７６）を有する患者において試験された抗ＰＤ－１抗体）；びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫および多発性骨髄腫に関する臨

床試験中の、ピジリズマブ（ＣｕｒｅＴｅｃｈ）（ＣＴ－０１１としても公知であり、ＰＤ－１に結合する抗体）；非小細胞肺がん、メルケル細胞癌、中皮腫、固形腫瘍、腎がん、卵巣がん、膀胱がん、頭頸部がん、および胃がんに関する臨床試験中の、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ／Ｍｅｒｃｋ　ＫＧａＡ）（ＭＳＢ００１０７１８Ｃとしても公知であり、完全ヒトＩｇＧ１抗ＰＤ－Ｌ１抗体）；または非小細胞肺がん、黒色腫、トリプルネガティブ乳がんおよび進行性、または転移性固形腫瘍に関する臨床試験中の、ＰＤＲ００１（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）（ＰＤ－１に結合する阻害性抗体）である。トレメリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６；Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ）は、中皮腫、結腸直腸がん、腎臓がん、乳がん、肺がんおよび非小細胞肺がん、膵臓導管腺癌、膵臓がん、生殖細胞がん、頭頸部の扁平上皮細胞がん、肝細胞癌、前立腺がん、子宮内膜がん、肝臓における転移性がん、肝臓がん、大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、卵巣がん、子宮頸がん、転移性未分化甲状腺がん、尿路上皮がん、卵管がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、軟組織肉腫および黒色腫を含めた、いくつかの適応症に関する臨床試験において検討された、ＣＴＬＡ－４に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。ＡＧＥＮ－１８８４（Ａｇｅｎｕｓ）は、進行性固形腫瘍（ＮＣＴ０２６９４８２２）について、第１相臨床試験において現在検討中の、抗ＣＴＬＡ４抗体である。

【０３６３】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、Ｔ細胞免疫グロブリンムチン含有タンパク質－３（ＴＩＭ－３）の阻害剤である。本発明において使用することができるＴＩＭ－３阻害剤には、ＴＳＲ－０２２、ＬＹ３３２１３６７およびＭＢＧ４５３が含まれる。ＴＳＲ－０２２（Ｔｅｓａｒｏ）は、固形腫瘍（ＮＣＴ０２８１７６３３）において現在、検討中の抗ＴＩＭ－３抗体である。ＬＹ３３２１３６７（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）は、固形腫瘍（ＮＣＴ０３０９９１０９）において現在、検討中の抗ＴＩＭ－３抗体である。ＭＢＧ４５３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）は、進行性悪性腫瘍（ＮＣＴ０２６０８２６８）において現在、検討中の抗ＴＩＭ－３抗体である。

【０３６４】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ある種のＴ細胞およびＮＫ細胞上の免疫受容体である、ＩｇおよびＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体、すなわちＴＩＧＩＴの阻害剤である。本発明において使用することができるＴＩＧＩＴ阻害剤には、ＢＭＳ－９８６２０７（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、抗ＴＩＧＩＴモノクローナル抗体（ＮＣＴ０２９１３３１３）；ＯＭＰ－３１３Ｍ３２（Ｏｎｃｏｍｅｄ）；および抗ＴＩＧＩＴモノクローナル抗体（ＮＣＴ０３１１９４２８）が含まれる。

【０３６５】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、リンパ球活性化遺伝子－３（ＬＡＧ－３）の阻害剤である。本発明において使用することができるＬＡＧ－３阻害剤には、ＢＭＳ－９８６０１６およびＲＥＧＮ３７６７およびＩＭＰ３２１が含まれる。抗ＬＡＧ－３抗体である、ＢＭＳ－９８６０１６（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）は、神経膠芽腫および膠肉腫（ＮＣＴ０２６５８９８１）において、現在、検討されている。ＲＥＧＮ３７６７（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）もまた、抗ＬＡＧ－３抗体であり、悪性腫瘍（ＮＣＴ０３００５７８２）において現在、検討中である。ＩＭＰ３２１（Ｉｍｍｕｔｅｐ　Ｓ．Ａ．）は、ＬＡＧ－３－Ｉｇ融合タンパク質であり、黒色腫（ＮＣＴ０２６７６８６９）；腺癌（ＮＣＴ０２６１４８３３）；および転移性乳がん（ＮＣＴ００３４９９３４）において検討されている。

【０３６６】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、ＯＸ４０アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のＯＸ４０アゴニストには、転移性腎臓がん（ＮＣＴ０３０９２８５６）ならびに進行性がんおよび新生物（ＮＣＴ０２５５４８１２；ＮＣＴ０５０８２５６６）における、ＰＦ－０４５１８６００／ＰＦ－８６００（Ｐｆｉｚｅｒ）（アゴニスト性抗ＯＸ４０抗体）；がんの第１相臨床試験（ＮＣＴ０２５２８３５７

）におけるＧＳＫ３１７４９９８（Ｍｅｒｃｋ）（アゴニスト性抗ＯＸ４０抗体）；進行性固形腫瘍（ＮＣＴ０２３１８３９４およびＮＣＴ０２７０５４８２）におけるＭＥＤＩ０５６２（Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）（アゴニスト性抗ＯＸ４０抗体）；結腸直腸がん（ＮＣＴ０２５５９０２４）、乳がん（ＮＣＴ０１８６２９００）、頭頸部がん（ＮＣＴ０２２７４１５５）および転移性前立腺がん（ＮＣＴ０１３０３７０５）を有する患者における、ＭＥＤＩ６４６９（アゴニスト性抗ＯＸ４０抗体）（Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ならびに進行性がん（ＮＣＴ０２７３７４７５）におけるＢＭＳ－９８６１７８（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）（アゴニスト性抗ＯＸ４０抗体）が含まれる。

【０３６７】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、ＣＤ１３７（４－１ＢＢとも呼ばれる）アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のＣＤ１３７アゴニストには、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＮＣＴ０２９５１１５６）、ならびに進行性がんおよび新生物（ＮＣＴ０２５５４８１２およびＮＣＴ０５０８２５６６）における、ウトミルマブ（ＰＦ－０５０８２５６６、Ｐｆｉｚｅｒ）（アゴニスト性抗ＣＤ１３７抗体）；黒色腫および皮膚がん（ＮＣＴ０２６５２４５５）ならびに神経膠芽腫および膠肉腫（ＮＣＴ０２６５８９８１）におけるウレルマブ（ＢＭＳ－６６３５１３、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）（アゴニスト性抗ＣＤ１３７抗体）が含まれる。

【０３６８】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、ＣＤ２７アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のＣＤ２７アゴニストには、扁平上皮細胞頭頸部がん、卵巣癌、結腸直腸がん、腎細胞がんおよび神経膠芽腫（ＮＣＴ０２３３５９１８）、リンパ腫（ＮＣＴ０１４６０１３４）、ならびに神経膠腫および星状細胞腫（ＮＣＴ０２９２４０３８）におけるバルリルマブ（ＣＤＸ－１１２７、Ｃｅｌｌｄｅｘ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）（アゴニスト性抗ＣＤ２７抗体）が含まれる。

【０３６９】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、グルココルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体（ＧＩＴＲ）アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のＧＩＴＲアゴニストには、悪性黒色腫および他の悪性固形腫瘍（ＮＣＴ０１２３９１３４およびＮＣＴ０２６２８５７４）におけるＴＲＸ５１８（Ｌｅａｐ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）（アゴニスト性抗ＧＩＴＲ抗体）；固形腫瘍およびリンパ腫（ＮＣＴ０２７４０２７０）におけるＧＷＮ３２３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）（アゴニスト性抗ＧＩＴＲ抗体）；進行性がん（ＮＣＴ０２６９７５９１およびＮＣＴ０３１２６１１０）におけるＩＮＣＡＧＮ０１８７６（Ｉｎｃｙｔｅ／Ａｇｅｎｕｓ）（アゴニスト性抗ＧＩＴＲ抗体）；固形腫瘍（ＮＣＴ０２１３２７５４）におけるＭＫ－４１６６（Ｍｅｒｃｋ）（アゴニスト性抗ＧＩＴＲ抗体）、ならびに進行性固形腫瘍（ＮＣＴ０２５８３１６５）におけるＭＥＤＩ１８７３（Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）（ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメインを有するアゴニスト性六量体ＧＩＴＲリガンド分子）が含まれる。

【０３７０】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、誘発性Ｔ細胞共刺激剤（ＩＣＯＳ、ＣＤ２７８としても公知）アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のＩＣＯＳアゴニストには、リンパ腫（ＮＣＴ０２５２０７９１）におけるＭＥＤＩ－５７０（Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ）（アゴニスト性抗ＩＣＯＳ抗体）；第１相試験（ＮＣＴ０２７２３９５５）における、ＧＳＫ３３５９６０９（Ｍｅｒｃｋ）（アゴニスト性抗ＩＣＯＳ抗体）；第１相試験（ＮＣＴ０２９０４２２６）における、ＪＴＸ－２０１１（Ｊｏｕｎｃｅ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）（アゴニスト性抗ＩＣＯＳ抗体）が含まれる。

【０３７１】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、キラーＩｇＧ様受容体（ＫＩＲ）阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のＫＩＲ阻害剤には、白血病（ＮＣＴ０１６８７３８７、ＮＣＴ０２３９９９１７、ＮＣＴ０２４８１２９７、ＮＣＴ０

２５９９６４９）、多発性骨髄腫（ＮＣＴ０２２５２２６３）およびリンパ腫（ＮＣＴ０１５９２３７０）における、リリルマブ（ＩＰＨ２１０２／ＢＭＳ－９８６０１５、Ｉｎｎａｔｅ　Ｐｈａｒｍａ／Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）（抗ＫＩＲ抗体）；骨髄腫（ＮＣＴ０１２２２２８６およびＮＣＴ０１２１７２０３）における、ＩＰＨ２１０１（１－７Ｆ９、Ｉｎｎａｔｅ　Ｐｈａｒｍａ）；ならびにリンパ腫（ＮＣＴ０２５９３０４５）における、ＩＰＨ４１０２（Ｉｎｎａｔｅ　Ｐｈａｒｍａ）（長い細胞質尾部の３つのドメイン（ＫＩＲ３ＤＬ２）に結合する抗ＫＩＲ抗体）が含まれる。

【０３７２】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、ＣＤ４７とシグナル調節タンパク質アルファ（ＳＩＲＰａ）との間の相互作用のＣＤ４７阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のＣＤ４７／ＳＩＲＰａ阻害剤には、第１相試験（ＮＣＴ０３０１３２１８）における、ＡＬＸ－１４８（Ａｌｅｘｏ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）（ＣＤ４７に結合してＣＤ４７／ＳＩＲＰａ媒介性シグナル伝達を阻止する（ＳＩＲＰａ）のアンタゴニスト性変異体）；第１相の臨床試験（ＮＣＴ０２８９０３６８およびＮＣＴ０２６６３５１８）における、ＴＴＩ－６２１（ＳＩＲＰａ－Ｆｃ、Ｔｒｉｌｌｉｕｍ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）（ＳＩＲＰａのＮ末端ＣＤ４７結合ドメインとヒトＩｇＧ１のＦｃドメインとを連結させることにより生成する可溶性組換え融合タンパク質は、ヒトＣＤ４７に結合して、ヒトＣＤ４７がその「私を食べないで（ｄｏ　ｎｏｔ　ｅａｔ」）シグナルをマクロファージに送るのを阻止することにより作用する）；白血病（ＮＣＴ０２６４１００２）における、ＣＣ－９０００２（Ｃｅｌｇｅｎｅ）（抗ＣＤ４７抗体）；ならびに結腸直腸の新生物および固形腫瘍（ＮＣＴ０２９５３７８２）、急性骨髄性白血病（ＮＣＴ０２６７８３３８）およびリンパ腫（ＮＣＴ０２９５３５０９）における、Ｈｕ５Ｆ９－Ｇ４（Ｆｏｒｔｙ　Ｓｅｖｅｎ，Ｉｎｃ．）が含まれる。

【０３７３】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、ＣＤ７３阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のＣＤ７３阻害剤には、固形腫瘍（ＮＣＴ０２５０３７７４）における、ＭＥＤＩ９４４７（Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ）（抗ＣＤ７３抗体）；および固形腫瘍（ＮＣＴ０２７５４１４１）における、ＢＭＳ－９８６１７９（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）（抗ＣＤ７３抗体）が含まれる。

【０３７４】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、インターフェロン遺伝子タンパク質の刺激因子（ＳＴＩＮＧ、膜貫通タンパク質１７３またはＴＭＥＭ１７３としても公知）のアゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のＳＴＩＮＧのアゴニストには、リンパ腫（ＮＣＴ０３０１０１７６）における、ＭＫ－１４５４（Ｍｅｒｃｋ）（アゴニスト性合成環式ジヌクレオチド）；ならびに第１相試験（ＮＣＴ０２６７５４３９およびＮＣＴ０３１７２９３６）における、ＡＤＵ－Ｓ１００（ＭＩＷ８１５、Ａｄｕｒｏ　Ｂｉｏｔｅｃｈ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ）（アゴニスト性合成環式ジヌクレオチド）が含まれる。

【０３７５】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、ＣＳＦ１Ｒ阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のＣＳＦ１Ｒ阻害剤には、結腸直腸がん、膵臓がん、転移性および進行性がん（ＮＣＴ０２７７７７１０）ならびに黒色腫、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞頭頸部がん、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）および卵巣がん（ＮＣＴ０２４５２４２４）における、ペキシダルチニブ（ＰＬＸ３３９７、Ｐｌｅｘｘｉｋｏｎ）（ＣＳＦ１Ｒ低分子阻害剤）；ならびに膵臓がん（ＮＣＴ０３１５３４１０）、黒色腫（ＮＣＴ０３１０１２５４）および固形腫瘍（ＮＣＴ０２７１８９１１）における、ＩＭＣ－ＣＳ４（ＬＹ３０２２８５５、Ｌｉｌｌｙ）（抗ＣＳＦ－１Ｒ抗体）；ならびに進行性固形腫瘍（ＮＣＴ０２８２９７２３）における、ＢＬＺ９４５（４－［２（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－ベンゾチアゾール－６－イルオキシル］－ピリジン－２－カルボン酸メチルアミド、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）（ＣＳＦ１Ｒの経口利用可能な阻

害剤）が含まれる。
【０３７６】
本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、ＮＫＧ２Ａ受容体阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のＮＫＧ２Ａ受容体阻害剤には、頭頸部の新生物（ＮＣＴ０２６４３５５０）および慢性リンパ球性白血病（ＮＣＴ０２５５７５１６）における、モナリズマブ（ＩＰＨ２２０１、Ｉｎｎａｔｅ　Ｐｈａｒｍａ）（抗ＮＫＧ２Ａ抗体）が含まれる。
【０３７７】
いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブまたはピジリズマブから選択される。
７．化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用
【０３７８】
いくつかの実施形態において、本発明は、患者において増殖性障害を処置するための方法であって、患者に、本明細書に記載されている医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩、および１つもしくは複数の式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、本明細書の医薬組成物は、１つもしくは複数の化合物ＩＩ－Ｖ、またはその薬学的に受容可能な塩をさらに含む。いくつかの実施形態において、本明細書の医薬組成物は、水、および／または１種もしくは複数の残留溶媒をさらに含む。また本明細書に記載されているように、いくつかの実施形態において、本発明は、活性成分としての化合物Ｉ－１、またはその薬学的に受容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、活性成分としての化合物Ｉ－２、またはその薬学的に受容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。
【０３７９】
いくつかの実施形態において、本発明は、患者において増殖性障害を処置するための方法であって、患者に、本明細書に記載されているような化合物ＩＩ、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは組成物を、本明細書に記載されているようながん免疫療法剤と組み合わせて投与するステップを含む方法を提供する。
【０３８０】
いくつかの実施形態において、増殖性障害は本明細書に記載されているようなものから選択されるがんである。いくつかの実施形態において、患者は、免疫療法で処置された、または処置を受けているまたは処置すべきがん患者である。いくつかの実施形態において、がん患者は、本発明の処置を受ける時点で、妊娠しておらず、授乳もしていない。いくつかの実施形態において、がん患者は、本発明の処置を受ける時点で、受胎していない。
【０３８１】
本明細書で使用する場合、用語「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」、「処置する（ｔｒｅａｔ）」および「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」とは、本明細書に記載されているような疾患もしくは障害、または１つもしくは複数のそれらの症状を逆転させる、軽減する、それらの発症を遅延させる、またはそれらの進行を阻害することを指す。いくつかの実施形態において、処置は、１つまたは複数の症状が発症した後に、行われてもよい。他の実施形態において、処置は、症状の非存在下で行われてもよい。例えば、処置は、症状の発症前に、感受性の高い個体に行われてもよい（例えば、症状歴に照らし合わせて、および／または遺伝的もしくは他の感受性因子に照らし合わせて）。処置はまた、症状が治癒した後に、例えば、その再発を予防または遅延させるために、継続されてもよい。
【０３８２】
いくつかの実施形態において、がんは、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、直腸結腸がん、乳がん、胃がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、膵臓がん、肝臓がん、肝細胞がん、神経芽細胞腫、他の固形腫瘍または他

の血液がんである。

【０３８３】

いくつかの実施形態において、がんは非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態において、がんは進行したおよび／または転移性ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態において、がんは卵巣がんである。いくつかの実施形態において、がんは乳がんである。いくつかの実施形態において、がんは頭頸部がんである。いくつかの実施形態において、がんは直腸結腸がん（ＣＲＣ）である。いくつかの実施形態において、がんは進行したまたは進行性のマイクロサテライト安定（ＭＳＳ）ＣＲＣである。

【０３８４】

ＮＳＣＬＣ患者

いくつかの実施形態において、がん患者はＮＳＣＬＣ患者である。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は免疫療法で処置された。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者はＰＤ－１／Ｌ１免疫療法で処置された。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は最低１２週間ＰＤ－１／Ｌ１免疫療法で処置された。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は最低１２週間付与されたＰＤ－１／Ｌ１免疫療法において進行していた（別名、ＰＤ－１／Ｌ１後ＮＳＣＬＣ腺癌（ｐｏｓｔ－ＰＤ－１／Ｌ１　ＮＳＣＬＣ　ａｄｅｎｏｃａｒｃｉｎｏｍａ）患者）。

【０３８５】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者はＮＳＣＬＣの病理学的に診断された腺癌組織学を有する。

【０３８６】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、ＲＥＣＩＳＴ１．１（固形腫瘍における応答評価基準（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｉｎ　Ｓｏｌｉｄ　Ｔｕｍｏｒｓ））にしたがって臨床的におよび／またはＸ線検査で進行している、進行した（ステージＩＩＩｂ）および転移性（ステージＩＶ）の患者である。

【０３８７】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は少なくとも１８歳である。

【０３８８】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は公知のＰＤ－Ｌ１陽性状態（＞１％）を有する。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者はＲＥＣＩＳＴ１．１による測定可能病変を有する。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、最低１２週間付与された、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１アンタゴニストによる過去の免疫療法処置から進行がある。いくつかの実施形態において、過去の免疫療法は、化学療法と共にまたは化学療法なしで付与され、任意の系統で使用された。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、進行後、１つの追加の系統の介入化学療法がある。

【０３８９】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者はＥＣＯＧ０～１のパフォーマンスステータスを有する。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者はＥＣＯＧパフォーマンスステータスグレード０を有する。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者はＥＣＯＧパフォーマンスステータスグレード１を有する。ＥＣＯＧパフォーマンスステータスは、Oken M, Creech R, Tormey D, et al. "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group" Am J Clin Oncol. 1982; 5:649-655で論じられている。ＥＣＯＧパフォーマンスステータスグレード０は、完全に活動的であり、疾患前の動作をすべて制限なしで実行することができる患者を指す。ＥＣＯＧパフォーマンスステータスグレード１は、肉体的に激しい活動には制限があるが、歩行および軽いまたは座って行う性質の作業、例えば、軽い家事、事務などを行うことができる患者を指す。

【０３９０】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、以下の通り、十分な骨髄、腎臓、および肝臓機能を有する（療法開始の７日以内）：

・好中球絶対数（ＡＮＣ）≧１０００／μＬ；および／または
・ヘモグロビン＞９ｇ／ｄｌ；および／または
・血小板数＞７５，０００／μＬ；および／または
・血清クレアチニン≦１．５×正常上限（ＵＬＮ）、もしくはクレアチニンレベル＞１．５×施設ＵＬＮ（Ｃｏｃｋｃｒｏｆｔ－Ｇａｕｌｔ式を使用）を有する被験体に対して糸球体濾過率（ＧＦＲ）≧４０ｍＬ／分；および／または
・血清全ビリルビン≦１．５×ＵＬＮ、もしくは全ビリルビンレベル＞１．５ＵＬＮを有する被験体に対して直接ビリルビン≦ＵＬＮ；および／または
・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）≦２．５×ＵＬＮ（または肝臓転移が存在する場合≦５×）。

【０３９１】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、過去の療法からのすべての臨床的に有意な進行中の有害事象（ＡＥ）について、グレード１またはベースラインまで回復している。

【０３９２】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、クローン病および潰瘍性大腸炎、または非感染性間質性肺疾患を含めた、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）の最近の病歴（最近１２カ月内）を有さない。

【０３９３】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、有害事象の管理のために使用する以外は、処置開始前の３日以内にまたは研究中のいかなる時点においても、非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）またはシクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）阻害剤の現行の使用はない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者はアスピリン製品を使用していない、または予防的心血管用量でのみこれを使用する。

【０３９４】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、連続的な全身免疫抑制療法を必要とする、消化管（ＧＩ）潰瘍もしくは大腸炎（ＩＢＤ以外）または臨床的に有意な自己免疫疾患（すなわち重篤）を最近（最近１２カ月以内）または現在有さない。

【０３９５】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、ＰＤ－１抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴を持たない。

【０３９６】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置の計画された最初の用量前の３０日以内に生ワクチンを受けていない。

【０３９７】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の２週以内にコルチコステロイド（＞１０ｍｇの一日プレドニゾン当量）または他の免疫抑制薬物のいずれかによる連続的な全身的処置を必要とする任意の状態を有さない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、活動性自己免疫疾患の非存在下で、吸入または局所的ステロイドおよび１０ｍｇまでの一日プレドニゾン当量の生理学的補充用量を取っている。

【０３９８】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は公知のＥＧＦＲ、ＡＬＫ、またはＲＯＳ遺伝子変更を有さない。

【０３９９】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は喫煙歴を有する。

【０４００】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、無制御なまたは命にかかわる症候性の併発疾患（公知の症候性ＨＩＶ、症候性Ｂ型肝炎およびＣ型肝炎、または活動性結核［ＴＢ］を含む）を有さない。

【０４０１】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置開始の３週間以内に化学療法または研究用薬剤またはデバイスを受けていない、または大手術もしくは全身放射線を受けていない、または本発明の処置の開始前、これらのうちのいずれかの合併症から不十分な治癒または回復を有した。
【０４０２】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置開始前の３年以内に潜在的に命にかかわる第２の悪性疾患を有さない。
【０４０３】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は臨床的に不安定な中枢神経系（ＣＮＳ）／脳転移（処置したまたは安定したＣＮＳ転移は許容される）を有さない。
【０４０４】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、寛解のために許容された病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）を除いて、任意の他の同時進行の抗腫瘍性処置を行っていない。
【０４０５】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、これらに限定されないが、
・脳血管系障害／脳卒中（登録前＜６カ月）；および／または
・心筋梗塞（登録前＜６カ月）；および／または
・不安定な狭心症；および／または
・うっ血性心不全（≧ニューヨーク心臓協会心機能分類（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｈｅａｒｔ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ）クラスＩＩ）；および／または
・薬物を必要とする重度の心不整脈
を含む、臨床的に有意な（すなわち、活動性）心血管疾患を有さない。
【０４０６】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、強力なＣＹＰ３Ａ４またはＰ－糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤の同時投与を必要とする医学的状態を有さない。
【０４０７】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は妊娠または授乳していない、または本発明の処置中に受胎する予定はない。
【０４０８】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、進行したまたは転移性ＰＤ－１／Ｌ１後非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）腺癌を有する。
【０４０９】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、任意のＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１チェックポイント阻害剤で最低１２週間過去に処置したことのあるＮＳＣＬＣと診断された成人患者である。
【０４１０】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、グラピプラン、１日２回（ＢＩＤ）３００ｍｇの開始用量レベルで処置される。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は２年までの間グラピプランおよびペムブロリズマブで処置される。
【０４１１】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は組織学的に確認された非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）腺癌を有する成人患者である。
【０４１２】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、同時進行の化学放射線療法による治癒的意図の処置に適していない進行した（ステージＩＩＩｂ）疾患を有し、転移性の（ステージＩＶ）患者である。
【０４１３】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は最低１２週間ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１アンタゴニストを投与後、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１にしたがって臨床的におよび／またはＸ線検査で進行している。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は化学療法と共に免疫療法を受けた。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は化学療法を伴わない免疫療法を受けた。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は任意の系統での免疫療法を受けた。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は１つ以下の免疫療法の過去のレジメンを受けた。

【０４１４】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、現地の研究者／放射線学により評価されたように、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従い測定可能病変を有する。いくつかの実施形態において、以前に照射された領域に位置する病変は、このような病変において進行が実証された場合、測定可能と考えられる。

【０４１５】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、複数のコア生検のための気管支鏡、胸腔鏡または経皮的生検（１つの生検当たり最低３通りの経路）を介して安全に到達できる疾患を有する。

【０４１６】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス０～１を有する。

【０４１７】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、以下の表Ａに定義されているような十分な器官機能を有する。

【０４１８】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、処置開始前の３日以内にまたは処置中のいかなる時点においても、ＮＳＡＩＤ（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン）、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）を使用しない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、ＡＥの管理のため、処置開始前の３日以内にまたは処置中のいずれかの時点において、ＮＳＡＩＤ（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン）、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）を使用する。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、予防的心血管用量に限定されたアスピリン製品を使用する。

【０４１９】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、公知の上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）、またはＲＯＳ遺伝子変更を有さない。

【０４２０】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は公知のＢＲＡＦ遺伝子変異を有さない。

【０４２１】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は喫煙歴を有する（生涯の煙草の本数＞１００本）。

【０４２２】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、ＰＤ－１／Ｌ１抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴を持たない。

【０４２３】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、処置前の４週以内に研究用薬剤を含む過去の全身抗がん療法を受けていない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、過去の療法によるすべてのＡＥから≦グレード１またはベースラインまで回復している。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は≦グレード２ニューロパシーを有する。

【０４２４】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置開始の２週間以内に過去の放射線療法を受けていない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、すべての放射線関連の毒性から回復し、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺炎に罹ったことがない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、非中枢神経系（ＣＮＳ）疾患に対する待機的放射線（≦２週間の放射線療法）に対して１週間のウォッシュアウトを有する。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、寛解のみのために許容された病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）を除いて、本発明の処置中任意の抗腫瘍性処置を受けない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置開始前に、手術を受け、ならびに介入に由来する毒性および／または合併症から完全に回復している。

【０４２５】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は実験処置の最初の用量前の３０日以内に生ワクチンを受けていない。

【０４２６】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置前および処置中に強力なＣＹＰ３Ａ４またはＰ－糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を摂取しない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、強力なＣＹＰ３Ａ４またはＰ－糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を摂取していたが、本発明の処置の投薬前の≧５半減期以内に他の薬物に移行している。

【０４２７】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の４週以内に研究用薬剤の研究に参加しない、または参加していない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の４週以内に研究用デバイスを使用していない。

【０４２８】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は免疫不全の診断を有さない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の７日以内に、慢性全身ステロイド療法（１０ｍｇの一日プレドニゾン当量を超える投薬）、または任意の他の形態の免疫抑制療法を受けない。

【０４２９】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は本発明の処置の最初の用量前の３年以内に積極的な処置を進めているまたは必要とする公知の追加の潜在的に命にかかわる悪性疾患を有さない。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は皮膚の基底細胞癌を有する。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は皮膚の扁平上皮癌を有する。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は潜在的に治癒的療法を受けてきた上皮内癌（すなわち、乳癌、上皮子宮頸がん）を有する。

【０４３０】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、公知の活動性のＣＮＳ転移および／または癌性髄膜炎を有さない（臨床的に安定したおよび／または以前に処置した不活性なＣＮＳ転移は許容される）。

【０４３１】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、過去２年間全身的処置を必要とする活動性自己免疫疾患（つまり、疾患修飾薬、コルチコステロイドまたは免疫抑制薬物の使用を伴う）を有さない。いくつかの実施形態において、全身的処置は補充療法（つまり、副腎不全または下垂体不全に対するチロキシン、インスリン、または生理学的コルチコステロイド補充療法）ではない。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患は炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎である。

【０４３２】

いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、ステロイドを必要とする（非感染性）肺炎の病歴を有さない、または現行の肺炎を有する。

【０４３３】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、全身療法を必要とする活動性感染症を有さない。
【０４３４】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、最近の（最近１２カ月以内）または現行のＧＩ潰瘍または大腸炎または非免疫大腸炎を有さない。
【０４３５】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症の公知の病歴を有さない。
【０４３６】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、Ｂ型肝炎または公知の活動性Ｃ型肝炎ウイルス感染症の公知の病歴を有さない。
【０４３７】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、臨床的に有意な（すなわち、活動性）心血管疾患：脳血管系障害／脳卒中（登録前＜６カ月）、心筋梗塞（登録前＜６カ月）、不安定狭心症、うっ血性心不全（≧ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスＩＩ）、または無制御な心不整脈を有さない。
【０４３８】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置との協調を妨げる公知の精神障害または物質乱用障害を有さない。
【０４３９】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置前に妊娠試験が陽性である、妊娠の可能性がある女性（ＷＯＣＢＰ）ではない。
【０４４０】
いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣ患者は、本発明の処置の予測される期間内に授乳していない、または受胎する、または子供の父親になることが予想されていない。
【０４４１】
ＣＲＣ患者
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は組織学的に確認された進行した、転移性、または進行性の直腸結腸がん（ＣＲＣ）である。いくつかの実施形態において、マイクロサテライト安定疾患（ＭＳＳ）は過去のＰＣＲまたは免疫組織化学の結果に基づく。
【０４４２】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は少なくとも１８歳である。
【０４４３】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、第一選択の５－ＦＵベースの療法において進行している、療法を拒絶した、または５－ＦＵベースの療法に耐えられない。
【０４４４】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、ＲＥＣＩＳＴ１．１（固形腫瘍における応答評価基準）の通り測定可能病変を有する。
【０４４５】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者はＥＣＯＧ０～１のパフォーマンスステータスを有する。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者はＥＣＯＧパフォーマンスステータスグレード０を有する。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者はＥＣＯＧパフォーマンスステータスグレード１を有する。
【０４４６】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、以下の通り、十分な骨髄、腎臓、および肝臓機能を有する（療法開始の７日以内）：
・好中球絶対数（ＡＮＣ）≧１０００／μＬ；および／または
・ヘモグロビン＞９ｇ／ｄｌ；および／または
・血小板数＞７５，０００／μｌ；および／または

・血清クレアチニン≦１．５×正常上限（ＵＬＮ）、もしくはクレアチニンレベル＞１．５×施設ＵＬＮ（Ｃｏｃｋｃｒｏｆｔ－Ｇａｕｌｔ式を使用）を有する被験体に対して糸球体濾過率（ＧＦＲ）≧４０ｍＬ／分；および／または
・血清全ビリルビン≦１．５×ＵＬＮ、もしくは全ビリルビンレベル＞１．５ＵＬＮを有する被験体に対して直接ビリルビン≦ＵＬＮ；および／または
・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）≦２．５×ＵＬＮ（または肝臓転移が存在する場合、≦５×）。

【０４４７】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、過去の療法によるすべての臨床的に有意な進行中の有害事象（ＡＥ）について、グレード１またはベースラインまで回復している。

【０４４８】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置開始の少なくとも３週間前には過去の処置（他の研究用療法を含む）を完了している。

【０４４９】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、または抗ＰＤ－Ｌ２治療抗体で処置されていない。

【０４５０】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、ＡＥの管理のために使用する以外は、本発明の処置開始前の３日以内にまたは本発明の処置中のいかなる時点でも、非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）またはシクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）阻害剤を使用していない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、任意のアスピリン製品を使用しない、または予防的心血管用量でのみこれを使用する。

【０４５１】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、クローン病および潰瘍性大腸炎、または非感染性間質性肺疾患を含む、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）の最近の（最近１２カ月以内）病歴を有さない。

【０４５２】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、連続的な全身免疫抑制療法を必要とする、最近（最近１２カ月以内）または現行の消化管（ＧＩ）潰瘍または大腸炎（ＩＢＤ以外）または臨床的に有意な自己免疫疾患（すなわち重篤）を有さない。

【０４５３】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の２週以内に、コルチコステロイド（＞１０ｍｇの一日プレドニゾン当量）または他の免疫抑制薬物のいずれかによる連続的な全身的処置を必要とする任意の状態を有さない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、臨床的に活動性のある有意な（重篤）自己免疫疾患の非存在下で、吸入または局所的ステロイドおよび１０ｍｇまでの一日プレドニゾン当量の生理学的補充用量を摂取している。

【０４５４】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、キメラ抗体またはヒト化抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴を持たない。

【０４５５】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の３０日以内に生ワクチンを受けていない。

【０４５６】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、寛解のみのために許容された病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）を除いて、任意の他の同時進行の抗腫瘍性処置を受けていない。

【０４５７】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、無制御なまたは命にかかわる症候性の併

発疾患（公知の症候性ＨＩＶ、症候性Ｂ型肝炎およびＣ型肝炎、または活動性結核［ＴＢ］を含む）を有さない。

【０４５８】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置開始の３週間以内に大手術もしくは全身放射線を受けていない、または本発明の処置の開始前、手術または放射線の合併症から不十分な治癒または回復をしている。

【０４５９】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は最近３年以内に潜在的に命にかかわる第２の悪性疾患を有さない。

【０４６０】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、臨床的に不安定な中枢神経系（ＣＮＳ）／脳転移（処置したまたは安定したＣＮＳ転移は許容される）を有さない。

【０４６１】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、これらに限定されないが：
・脳血管系障害／脳卒中（登録前＜６カ月）；および／または
・心筋梗塞（登録前＜６カ月）；および／または
・不安定な狭心症；および／または
・うっ血性心不全（≧ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスＩＩ）；および／または
・薬物を必要とする重度の心不整脈
を含む、臨床的に有意な（すなわち、活動性）心血管疾患を有さない。

【０４６２】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、強力なＣＹＰ３Ａ４またはＰ－糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤の同時投与を必要とする医学的状態を有さない。

【０４６３】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、進行したまたは進行性のＭＳＳ　ＣＲＣを有する。

【０４６４】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、グラピプラン、開始用量３００ｍｇの１日２回（ＢＩＤ）の経口投与で処置される。

【０４６５】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者はグラピプラン３００ｍｇ、ＢＩＤ経口投与、およびペムブロリズマブ２００ｍｇ、３週ごとの（Ｑ３Ｗ）ＩＶ投与で処置される。

【０４６６】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、ＭＳＳである、組織学的に確認された進行した、転移性、または進行性のＣＲＣを有する成人患者である。いくつかの実施形態において、マイクロサテライト安定性は、施設標準に従い、過去のポリメラーゼ連鎖反応法（ＰＣＲ）、Ｎｅｘｔ－Ｇｅｎ配列決定、または免疫組織化学の結果に基づく。

【０４６７】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者はそのうちの少なくとも１つがフルオロウラシルを含んだ、進行したまたは転移性ＣＲＣに対する少なくとも２回の過去の系統の療法を受けた。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は補助療法を受け、その完了から６カ月以内に進行が生じている。

【０４６８】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、現地の研究者／放射線学により評価されたように、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従い測定可能病変を有する。いくつかの実施形態において、以前に照射された領域に位置する病変は、このような病変において進行が実証された場合、測定可能と考えられる。

【０４６９】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、複数のコア生検のために安全に入手できる到達可能な腫瘍を有する。

【０４７０】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、Ｅａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス０～１を有する。
【０４７１】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、以下の表Ａに定義されているような十分な器官機能を有する。
【０４７２】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、経口の錠剤を嚥下および吸収することができる。
【０４７３】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、閉経していない、避妊している女性であるか、または男性である。
【０４７４】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、または抗ＰＤ－Ｌ２薬剤による、または別の刺激性または共阻害性Ｔ－細胞受容体（例えば、ＣＴＬＡ－４、ＯＸ４０、ＣＤ１３７）を対象とする薬剤による過去の療法を受けていない。
【０４７５】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置開始前の３日以内にまたは本発明の処置中のいかなる時点においても、ＮＳＡＩＤ（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン）、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）を使用しない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置のＡＥの管理のため、ＮＳＡＩＤ（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン）、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）を使用する。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は予防的心血管用量に限定されたアスピリン製品を使用する。
【０４７６】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、キメラ抗体またはヒト化抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴を持たない。
【０４７７】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置前の４週以内に（または５半減期、どちらか短い方）研究用薬剤を含む全身抗がん療法を過去に受けていない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、過去の療法によるすべてのＡＥから≦グレード１またはベースラインまで回復している。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は≦グレード２ニューロパシーを有する。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は大手術を受け、本発明の処置開始前に、介入に由来する毒性および／または合併症から完全に回復している。
【０４７８】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置開始の２週間以内に過去の放射線療法を受けていない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、すべての放射線関連の毒性から回復し、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺炎に罹ったことがない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は非中枢神経系（ＣＮＳ）疾患に対する待機的放射線（≦２週間の放射線療法）に対して１週間のウォッシュアウトを有する。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置と同時進行的に抗腫瘍性処置を受けない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は寛解のみのための病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）のための抗腫瘍処置を受ける。
【０４７９】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の３０日以内に生ワクチンを受けていない。
【０４８０】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、強力なＣＹＰ３Ａ４またはＰ－糖タンパ

ク質阻害剤もしくは誘導剤を摂取しない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は強力なＣＹＰ３Ａ４またはＰ－糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を摂取していたが、本発明の処置の投薬前の≧５半減期以内に他の薬物に移行している。

【０４８１】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の４週以内に研究用薬剤の研究に参加しない、または参加していない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の４週以内に研究用デバイスを使用していない。

【０４８２】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は免疫不全の診断を有さない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置の最初の用量前の７日以内に、慢性全身ステロイド療法（１０ｍｇの一日プレドニゾン当量を超える投薬）、または任意の他の形態の免疫抑制療法を受けない。

【０４８３】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置の開始前の３年以内に、進行するまたは積極的な処置を必要とした公知の追加の潜在的に命にかかわる悪性疾患を有さない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は皮膚の基底細胞癌を有する。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は皮膚の扁平上皮癌を有する。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、上皮内癌（例えば、乳癌、上皮子宮頸がん）を有し、潜在的に治癒的な療法を受けている。

【０４８４】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は公知の活動性ＣＮＳ転移および／または癌性髄膜炎を有さない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、脳転移を以前に処置したことがあり、放射線学的には安定している、すなわち、反復画像化により少なくとも４週間の間進行の証拠がなく（反復画像化は、実験スクリーニング中に実施されるべきであることに注目されたい）、および／または臨床的に安定しており、本発明の処置の最初の用量前の少なくとも１４日以内にステロイド処置の必要がない。

【０４８５】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置の開始前の２年間に全身的処置（すなわち、疾患修飾薬、コルチコステロイドまたは免疫抑制薬物の使用を伴う）を必要とする活動性自己免疫疾患を有さない。いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は本発明の処置の開始前の２年間に補充療法（例えば、副腎不全または下垂体不全に対するチロキシン、インスリン、または生理学的コルチコステロイド補充療法）を受けている。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患は、これらに限定されないが、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。

【０４８６】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、ステロイドを必要とする（非感染性）肺炎の病歴を有さない、または現行の肺炎を有する。

【０４８７】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、全身療法を必要とする活動性感染症を有さない。

【０４８８】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、最近の（本発明の処置開始から１２カ月以内）または現行のＧＩ潰瘍または非免疫大腸炎を有さない。

【０４８９】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症の公知の病歴を有さない。

【０４９０】

いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、Ｂ型肝炎または公知の活動性Ｃ型肝炎ウイルス感染症の公知の病歴を有さない。

【０４９１】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、臨床的に有意な（すなわち、活動性）心血管疾患：脳血管系障害／脳卒中（登録前＜６カ月）、心筋梗塞（登録前＜６カ月）、不安定狭心症、うっ血性心不全（≧ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスＩＩ）、または無制御な心不整脈を有さない。
【０４９２】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置との協調を妨げる公知の精神障害または物質乱用障害を有さない。
【０４９３】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置前に妊娠試験が陽性である、妊娠の可能性がある女性（ＷＯＣＢＰ）ではない。
【０４９４】
いくつかの実施形態において、ＣＲＣ患者は、本発明の処置中に、授乳していない、または受胎する、または子供の父親になることが予想されていない。
【０４９５】
がん
がんには、一実施形態では、非限定的に、白血病（例えば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病）、真性多血症、リンパ腫（例えば、ホジキン病または非ホジキン病）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、重鎖病および固形腫瘍（肉腫および癌腫など）（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫（lymphangioendotheliosarcoma）、滑液膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞腫、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頚がん、子宮がん、精巣がん、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮性癌、神経膠腫、星状細胞腫、多形膠芽細胞腫（ＧＢＭ、神経膠芽腫としても公知）、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経鞘腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫および網膜芽細胞腫）である。
【０４９６】
いくつかの実施形態において、がんは、神経膠腫、星状細胞腫、多形膠芽細胞腫（ＧＢＭ、神経膠芽腫としても公知）、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経鞘腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫または網膜芽細胞腫が含まれる。
【０４９７】
いくつかの実施形態において、がんは、聴神経鞘腫、星状細胞腫（例えば、グレードＩ－毛様細胞性星細胞腫、グレードＩＩ－低悪性星状細胞腫、グレードＩＩＩ－退形成性星細胞腫もしくはグレードＩＶ－神経膠芽腫（ＧＢＭ））、脊索腫、ＣＮＳリンパ腫、頭蓋咽頭腫、脳幹グリオーマ、上衣腫、混合型神経膠腫、視神経膠腫、上衣下腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、乏突起神経膠腫、下垂体腫瘍、原始神経外胚葉性（ＰＮＥＴ）腫瘍または神経鞘腫である。いくつかの実施形態において、がんは、脳幹グリオーマ、頭蓋咽頭腫、上衣腫、若年性毛様細胞性星細胞腫（ＪＰＡ）、髄芽腫、視神経膠腫、松果体腫瘍、未分化神経外胚葉性腫瘍（ＰＮＥＴ）またはラブドイド腫瘍などの、成人よりも子供に一般的に見出されるタイプである。いくつかの実施形態において、患者は成人のヒトである。いくつかの実施形態において、患者は子供または小児患者である。
【０４９８】
がんには、別の実施形態では、非限定的に、中皮腫、胆管道（肝臓および胆管）、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭部または頚部のがん、皮下または眼内黒色腫、卵巣がん、結

腸がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、胃腸管（胃、結腸直腸および十二指腸）、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頚部癌、膣癌、外陰部の癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系のがん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織の肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、精巣がん、慢性または急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓がんまたは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸椎腫瘍（spinal axis tumor）、脳幹グリオーマ、下垂体腺種、副腎皮質がん、胆嚢がん、多発性骨髄腫、胆管細胞癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、または上述のがんのうちの１つまたは複数の組合せが含まれる。

【０４９９】

いくつかの実施形態において、がんは、肝細胞癌、卵巣がん、卵巣上皮がんまたは卵管がん；乳頭状漿液嚢胞腺癌または子宮体部漿液性腺癌（ＵＰＳＣ）；前立腺がん；精巣がん；胆嚢がん；肝臓胆管癌；軟部組織および骨滑膜肉腫；横紋筋肉腫；骨肉腫；軟骨肉腫；ユーイング肉腫；未分化甲状腺がん；副腎皮質腺腫；膵臓がん；膵管腺癌または膵臓腺癌；胃腸管／胃（ＧＩＳＴ）がん；リンパ腫；頭頚部の扁平上皮癌（ＳＣＣＨＮ）；唾液腺がん；神経膠腫または脳がん；神経線維腫症１型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；または髄芽腫から選択される。

【０５００】

いくつかの実施形態において、がんは、肝細胞癌（ＨＣＣ）、肝芽腫、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵管がん、乳頭状漿液嚢胞腺癌、子宮体部漿液性腺癌（ＵＰＳＣ）、肝臓胆管癌、軟部組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質腺腫、膵臓がん、膵管腺癌、膵臓腺癌、神経膠腫、神経線維腫症１型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または髄芽腫から選択される。

【０５０１】

いくつかの実施形態において、がんは、肉腫、癌腫またはリンパ腫などの固形腫瘍である。固形腫瘍は、嚢胞または液状領域を通常は含まない、異常な組織の塊を一般に含む。いくつかの実施形態において、がんは、腎細胞癌または腎臓がん；肝細胞癌（ＨＣＣ）または肝芽腫または肝臓がん；黒色腫；乳がん；結腸直腸癌または結腸直腸がん；結腸がん；直腸がん；肛門がん；非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）または小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）などの肺がん；卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌または卵管がん；乳頭状漿液嚢胞腺癌または子宮体部漿液性腺癌（ＵＰＳＣ）；前立腺がん；精巣がん；胆嚢がん；肝臓胆管癌；軟部組織および骨滑膜肉腫；横紋筋肉腫；骨肉腫；軟骨肉腫；ユーイング肉腫；未分化甲状腺がん；副腎皮質癌；膵臓がん；膵管腺癌または膵臓腺癌；胃腸管／胃（ＧＩＳＴ）がん；リンパ腫；頭頚部の扁平上皮癌（ＳＣＣＨＮ）；唾液腺がん；神経膠腫または脳がん；神経線維腫症１型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；または髄芽腫から選択される。

【０５０２】

いくつかの実施形態において、がんは、腎細胞癌、肝細胞癌（ＨＣＣ）、肝芽腫、結腸直腸腫、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌、卵管がん、乳頭状漿液嚢胞腺癌、子宮体部漿液性腺癌（ＵＰＳＣ）、肝臓胆管癌、軟部組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質癌、膵臓がん、膵管腺癌、膵臓腺癌、神経膠腫、脳がん、神経線維腫症１型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または髄芽腫から選択される。

【０５０３】

いくつかの実施形態において、がんは、肝細胞癌（ＨＣＣ）、肝芽腫、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌、卵管がん、乳頭状漿液嚢胞腺癌、子宮体部漿液性腺癌（ＵＰＳＣ）、肝臓胆管癌、軟部組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質癌、膵臓がん、膵管腺癌、膵臓腺癌、神経膠腫、神経線維腫症１型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血

症または髄芽腫から選択される。

【０５０４】

いくつかの実施形態において、がんは肝細胞癌（ＨＣＣ）である。いくつかの実施形態において、がんは肝芽腫である。いくつかの実施形態において、がんは結腸がんである。いくつかの実施形態において、がんは直腸がんである。いくつかの実施形態において、がんは、卵巣がんまたは卵巣癌である。いくつかの実施形態において、がんは卵巣上皮がんである。いくつかの実施形態において、がんは卵管がんである。いくつかの実施形態において、がんは乳頭状漿液嚢胞腺癌である。いくつかの実施形態において、がんは子宮体部漿液性腺癌（ＵＰＳＣ）である。いくつかの実施形態において、がんは肝臓胆管癌である。いくつかの実施形態において、がんは、軟部組織および骨滑膜肉腫である。いくつかの実施形態において、がんは横紋筋肉腫である。いくつかの実施形態において、がんは骨肉腫である。いくつかの実施形態において、がんは未分化甲状腺がんである。いくつかの実施形態において、がんは副腎皮質癌である。いくつかの実施形態において、がんは、膵臓がんまたは膵管腺癌である。いくつかの実施形態において、がんは膵臓腺癌である。いくつかの実施形態において、がんは神経膠腫である。いくつかの実施形態において、がんは悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）である。いくつかの実施形態において、がんは神経線維腫症１型関連ＭＰＮＳＴである。いくつかの実施形態において、がんはワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、がんは髄芽腫である。

【０５０５】

いくつかの実施形態において、がんは、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、胚芽腫、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、唇および口腔がん、肝臓がん、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、肺がん、リンパ腫、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性の乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、ＮＵＴ遺伝子を含む正中管癌、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍（Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation）、松果体芽腫、下垂体の腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫（Pleuropulmonary Blastoma）、乳がん、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、明細胞腎臓細胞癌、腎盂がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）、胃がん、テント上未分化神経外胚葉性腫瘍、Ｔ細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎盂尿

管の移行性細胞がん、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の未知の原発性、稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍である。

【０５０６】

ある種の実施形態において、がんは、膀胱がん、乳がん（ＴＮＢＣを含む）、子宮頸がん、直腸結腸がん、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、食道の腺癌、神経膠芽腫、頭頸部がん、白血病（急性および慢性）、低悪性度の神経膠腫、肺がん（腺癌、非小細胞肺がん、および扁平上皮癌を含む）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、黒色腫、多発性骨髄腫（ＭＭ）、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん（腎臓の明細胞癌および腎臓乳頭状細胞癌を含む）、および胃がんから選択される。

【０５０７】

いくつかの実施形態において、がんは、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、直腸結腸がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、膵臓がん、肝臓がん、肝細胞がん、神経芽細胞腫、他の固形腫瘍または他の血液がんである。

【０５０８】

いくつかの実施形態において、がんは、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、直腸結腸がん、多発性骨髄腫、またはＡＭＬである。

【０５０９】

本発明は、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）関連固形腫瘍、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）－１６に陽性な治癒不能固形腫瘍および成人Ｔ細胞白血病（これは、ヒトＴ細胞性白血病ウイルスＩ型（ＨＴＬＶ－Ｉ）により引き起こされ、白血病細胞におけるＨＴＬＶ－Ｉのクローン組込みを特徴とするＣＤ４＋Ｔ細胞白血病の非常に侵襲性の形態である（ｈｔｔｐｓ：／／ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ｃｔ２／ｓｈｏｗ／ｓｔｕｄｙ／ＮＣＴ０２６３１７４６を参照されたい））、ならびに胃がん、鼻咽頭癌、子宮頚がん、膣がん、疣状がん、頭頸部の扁平上皮癌およびメルケル細胞癌におけるウイルス関連腫瘍（ｈｔｔｐｓ：／／ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ｃｔ２／ｓｈｏｗ／ｓｔｕｄｙ／ＮＣＴ０２４８８７５９を参照されたい。ｈｔｔｐｓ：／／ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ｃｔ２／ｓｈｏｗ／ｓｔｕｄｙ／ＮＣＴ０２４０８８６；ｈｔｔｐｓ：／／ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ｃｔ２／ｓｈｏｗ／ＮＣＴ０２４２６８９２もまた参照されたい）を含めた、ウイルス関連がんの診断、予後および処置のための方法および組成物をさらに特徴とする。

【０５１０】

いくつかの実施形態において、本発明は、それを必要とする患者において腫瘍を処置するための方法であって、患者に、化合物IIまたはその薬学的な塩もしくは組成物および本明細書に記載されているようながん免疫療法剤を投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、腫瘍は、本明細書に記載されているがんのいずれかを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍は黒色腫がんを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍は乳がんを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍は肺がんを含む。いくつかの実施形態において腫瘍は小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍は非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を含む。

【０５１１】

いくつかの実施形態において、腫瘍は、腫瘍のさらなる成長を抑止することにより処置される。いくつかの実施形態において、腫瘍は、処置前の腫瘍のサイズに比べて、少なくとも５％、１０％、２５％、５０％、７５％、９０％または９９％、腫瘍のサイズ（例えば、体積または塊）を退縮させることにより処置される。いくつかの実施形態において、腫瘍は、処置前の腫瘍の量に比べて、少なくとも５％、１０％、２５％、５０％、７５％、９０％または９９％、患者における腫瘍の量を低減させることにより処置される。

【０５１２】

本発明の方法による化合物および組成物は、がんを処置する、またはそれらの重症度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与することができる。必要な正確な量は、被験体の人種、年齢および全身状態、疾患または状態の重症度、具体的な薬剤、その投与形式などに応じて、被験体ごとに様々となろう。本発明の方法に従う化合物および組成物は、投与を容易にするため、および投与量を均質とするために、投与量単位形態で好ましくは製剤化される。「投与量単位形態」という表現は、本明細書で使用する場合、処置される患者にとって適切な、物理的に個別の薬剤の単位を指す。しかし、化合物および組成物の１日あたりの合計使用量は、妥当な医療的判断の範囲内で、主治医により決定されることが理解されよう。任意の特定の患者または生物に対する具体的に有効な用量レベルは、処置される障害および障害の重症度、使用される具体的な化合物の活性、使用される具体的な組成物、患者の年齢、体重、一般的な健康、性別および食事、投与時間、投与経路、および使用される具体的な化合物の排出速度、処置の期間、使用される具体的な化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物を含めた様々な因子、ならびに医療分野において周知の同様の因子に依存する。用語「患者」とは、本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【０５１３】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、処置されている疾患または状態の重症度に応じて、経口的に、直腸により、非経口的に、嚢内に、膣内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤またはドロップ剤によるなど）、口腔により、経口噴霧剤または点鼻薬などとして、ヒトおよび他の動物に投与することができる。ある種の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るため、１日あたり、１回または複数回で、１日あたり約０．０１ｍｇ／被験体の体重のｋｇ～約５０ｍｇ／被験体の体重のｋｇ、および好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／被験体の体重のｋｇの投与量レベルで、経口的または非経口的に投与することができる。

【０５１４】

経口投与向けの液状剤形には、以下に限定されないが、薬学的に受容可能なエマルション剤、マイクロエマルション剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液状剤形は、例えば、水、またはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの他の溶媒、可溶化剤ならびに乳化剤などの、当技術分野において一般に使用される不活性な希釈剤を含有することができる。不活性な希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、着香剤および芳香剤などのアジュバントを含むことができる。

【０５１５】

公知技術に従い、好適な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、注射調製物、例えば注射可能な水性または油性の滅菌懸濁液剤を製剤化することができる。滅菌注射調製物はまた、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液剤として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射用滅菌溶液剤、懸濁液剤またはエマルション剤とすることもできる。使用することができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液，Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張性の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発油が、溶媒または懸濁媒体として、従来、使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

【０５１６】

注射可能な製剤は、使用前に、例えば、細菌保持フィルターでろ過することにより、または滅菌水もしくは他の注射可能な滅菌媒体中に溶解または分散することができる滅菌固体組成物の形態の殺菌剤を配合することにより、滅菌され得る。

【０５１７】
本明細書に記載の化合物の作用を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を減速させることが望ましいことが多い。これは、水への溶解度が乏しい、結晶性物質またはアモルファス性物質の液体懸濁液の使用により行うことができる。次に、化合物の吸収速度は、この溶出速度に依存し、ひいては、結晶サイズおよび結晶形態に依存することがある。代替として、非経口的に投与される化合物形態の吸収遅延は、油性ビヒクル中に化合物を溶解または懸濁することにより行われる。ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に、本化合物のマイクロ封入マトリックスを形成させることにより、注射可能なデポ剤形態が作製される。化合物とポリマーとの比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が含まれる。注射可能なデポ製剤もまた、身体組織と適合可能なリポソームまたはマイクロエマルション中に本化合物を捕捉することにより調製される。

【０５１８】
直腸または膣投与向けの組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが、身体温度では液体であり、したがって、直腸または膣腔において融解し、活性化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックスなどの、好適な非刺激性賦形剤またはキャリアと混合することにより調製することができる坐剤である。

【０５１９】
経口投与向けの固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含む。このような固形剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも１腫の不活性な薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア、ならびに／あるいはａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの保湿剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、バレイショデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートおよび炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶解遅延剤、ｆ）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、ｈ）カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、およびｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの剤形はまた、緩衝化剤を含んでもよい。

【０５２０】
同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用されてもよい。錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固形剤形は、腸溶コーティング剤、および医薬調合分野において周知の他のコーティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて調製することができる。それらは、乳白剤を必要に応じて含んでもよく、これらは、腸管のある部分において、必要に応じて遅延させて、活性成分（単数または複数）を単独で、または優先的に放出するような組成物とすることもできる。使用され得る埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコール（ｐｏｌｅｔｈｙｌｅｎｅ　ｇｌｙｃｏｌ）などの賦形剤を使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用されてもよい。

【０５２１】
活性化合物はまた、上記のような１種または複数の賦形剤とのマイクロ封入形態にあることもできる。錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固形剤形は、腸溶コーティング剤、放出制御用コーティング剤、および医薬調合分野において周知の他のコー

ティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて調製することができる。このような固形剤形では、活性化合物はスクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも１種の不活性な希釈剤と混合されてもよい。このような剤形はまた、通常実務のように、不活性な希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよびマイクロクリスタリンセルロースなどの錠剤化用滑沢剤および他の錠剤化助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの剤形はまた、緩衝化剤を含んでもよい。それらは、乳白剤を必要に応じて含んでもよく、これらは、腸管のある部分において、必要に応じて遅延させて、活性成分（単数または複数）を単独で、または優先的に放出するような組成物とすることもできる。使用され得る埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。

【０５２２】

本発明の化合物の局所または経皮投与向け剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、噴霧剤、吸入薬またはパッチ剤が含まれる。活性構成成分は、滅菌条件下において、必要となることがある、薬学的に受容可能なキャリアおよび任意の必要な保存剤または緩衝化剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤および点眼剤も、本発明の範囲内にあることがやはり企図されている。さらに、本発明は、身体への化合物の制御送達の提供という追加の利点を有する、経皮パッチ剤の使用を企図する。このような剤形は、適切な媒体中に本化合物を溶解または分注することにより作製することができる。吸収促進剤はまた、本化合物が皮膚を通過する流動を増大させるために使用することもできる。速度は、速度制御膜を設けることによるか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に本化合物を分散させることによるかのどちらか一方によって、制御することができる。

【０５２３】

以下の実施例は、例証的目的のためのみに提供され、いかなる方法によっても本発明を制限すると解釈されないものとする。

例証

【０５２４】

以下の実施例において、ある種の例示的な実施形態で表されているように、化合物は、以下の一般的手順に従い調製される。一般的な方法は本発明のある化合物の合成を表しているが、以下の一般的方法、および当業者に公知の他の方法は、本明細書に記載されている、すべての化合物ならびにこれらの化合物のそれぞれのサブクラスおよび種に適用することができることを認識されたい。

【０５２５】

本発明のある種の化合物に適用可能な調製の方法は、それぞれの全内容が参照により本明細書に組み込まれるＵＳ７，３５４，９３４、ＷＯ００／５６７２９、ＵＳＳＮ６０／２３２，８９１、およびＵＳＳＮ６０／２３４，５１０、ならびにAn, H.; Wang, T.; Mohan, V.; Griffey, R. H.; Cook, P. D. Tetrahedron 1998, 54, 3999-4012に開示されている。当業者は、単に所定の実験だけを使用してこのような開示された方法を変化させて、本発明の化合物の調製、試験、および分析の交互の手段を提供することできる。

【実施例】

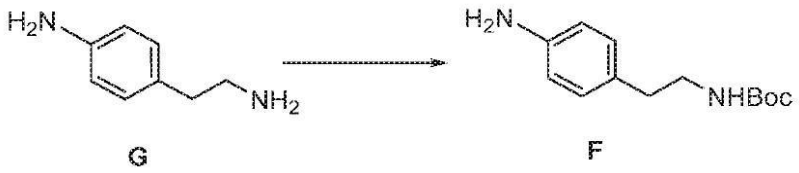
【０５２６】

（実施例１）

化合物ＩＩの調製

１．化合物Ｆの調製

【化４７】



G F

出発材料および試薬：

【表１】

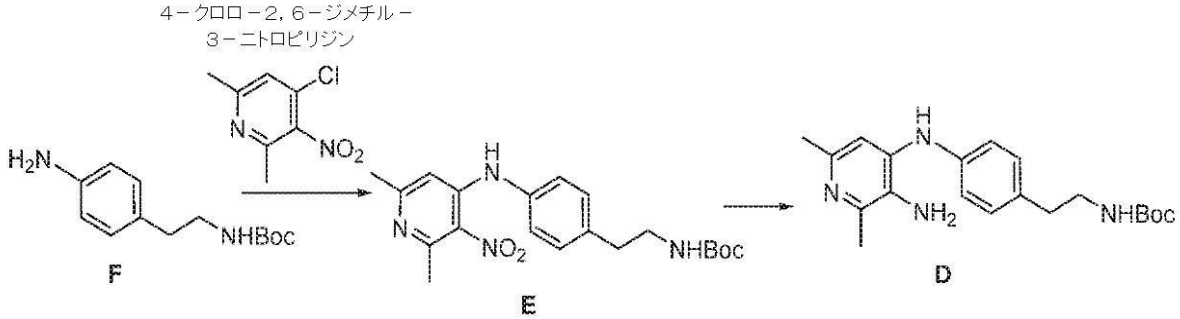
	化合物	当量	Mol	FW	量
1	Boc_2O (Boc 無水物)	1.00	15.86	218.25	3.469 kg
2	THF*				6.5 L
3	化合物 G	1.00	15.86	136.19	2.16 kg
4	THF(テトラヒドロフラン)				15.5 L
5	MCH(メチルシクロヘキサン)				33.5 L
6	MCH				3 L

＊ THFは、使用前に過酸化物固着剤で試験した。

不活化したガラスライニング１００Ｌ反応器に化合物Ｇ（３）を入れ、これに続いてＴＨＦ（４）を入れた。滴下漏斗に、Boc_2OのＴＨＦ中溶液（１および２）を入れた。温度を１５～２０℃の間で保ちながら、Boc_2O溶液を５５分間にわたり化合物Ｇの溶液に加えた。添加中に、高粘度の白色懸濁液が形成された。投入の終わりに、透明な黄色がかった溶液が形成され、後者を２０℃で１６時間撹拌した。ＨＰＬＣによると、ＩＰＣ（「インプロセスコントロール」）用サンプルは、変換＞９８％を示し、ワークアップを開始した。ジャケット温度５０℃および２００～１５０ｍｂａｒの真空で、約８０％の溶媒（１７．５Ｌ）を留去した。ＭＣＨ（５）を透明な黄色の溶液に２０℃で加えた。生成物が沈殿し始め、懸濁液を０～３℃に冷却した。３０分間撹拌後、この温度で生成物を濾別し、生成したケーキをＭＣＨ（６）で洗浄した。生成物をロータバップで、槽温度５０℃および３００～１０ｍｂａｒで乾燥させて、化合物Ｆ：白色から黄色がかった固体を、純度９３．４７％ａ／ａＧＣおよび収率８１．９％で生成した。

２．化合物ＥおよびＤの調製

【化４８】



試薬および量：

【表２】

	試薬	Eq	分子量	量
1	4-クロロ-2,6-ジメチル-3-ニトロピリジン	1	186.6	2.39 kg
2	化合物Ｆ	1	236.31	3.008 kg
3	EtOH			29 L
4	MeOH			10 L
5	Pd/C 5%			0.154 kg[6] L
6	H_2			10 L
7	EtOH			1200 L
8	EtOAc			2x6 L
9	EtOAc			44 L
10	MCH			2x8 L
11	4-クロロ-2,6-ジメチル-3-ニトロピリジン			0.03 kg
12	4-クロロ-2,6-ジメチル-3-ニトロピリジン			0.175 kg
13	化合物Ｆ			0.03 kg
14	化合物Ｆ			0.016 kg

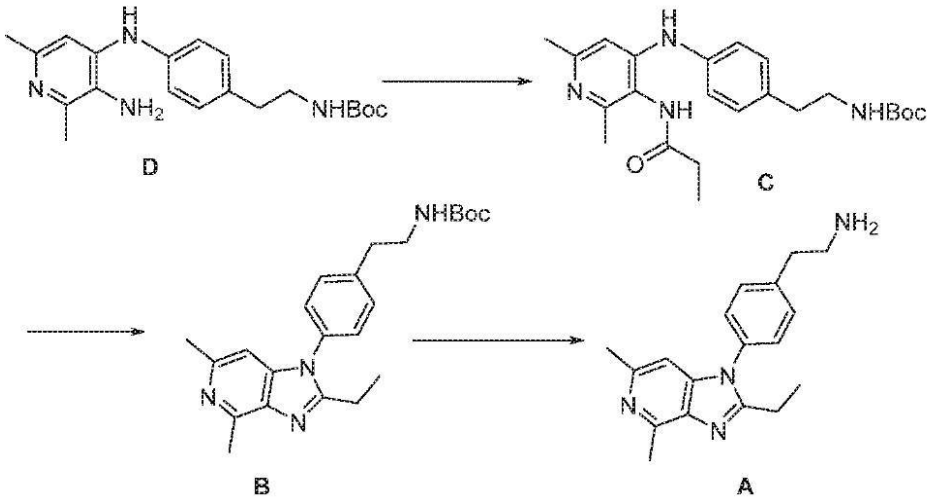
【０５２７】

不活化したガラスライニング１００Ｌ反応器に、４－クロロ－２，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（１）および化合物Ｆ（２）を入れ、これに続いてＥｔＯＨ（３）を入れた。透明な黄色の溶液を２０℃で１８時間撹拌し、ＩＰＣ用サンプルは、ＨＰＬＣによると、変換が未だ完了していないことを示した（化合物Ｆ：４．５１％；４－クロロ－２，６－ジメチル－３－ニトロピリジン：０．２３％）。少量の４－クロロ－２，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（１１）を加え、溶液を追加の２．３０時間撹拌した。ＨＰＬＣによると第２のＩＰＣは、過剰の化合物Ｆ（４．３％）に関して最小量の変化を示した。４－クロロ－２，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（１２）を加え、溶液を２０℃で追加の２時間撹拌した（加えた４－クロロ－２，６－ジメチル－３－ニトロピリジンの量（１１＋１２）は２０５ｇ（８．６モル％）であった）。ＨＰＬＣによると、第３のＩＰＣは、４－クロロ－２，６－ジメチル－３－ニトロピリジンが過剰であった（２．６％）ことを示した。化合物Ｆ（１３）を加え、溶液を１４時間撹拌した。ＨＰＬＣによると、第４のＩＰＣは、４－クロロ－２，６－ジメチル－３－ニトロピリジンが依然として過剰であった（２．０％）ことを示した。残りの化合物Ｆ（１４）を加え、反応混合物を４時間撹拌した。懸濁液を滴下漏斗に移し、反応器をＭｅＯＨ（４）で洗浄した。反応器を洗浄し、乾燥させ、不活化した。Ｐｄ／Ｃ（５）を入れ、一緒にしたメタノールの溶液を再度反応器に移した。滴下漏斗をＭｅＯＨ（６）ですすぎ、反応器に移した。反応器を不活化し、混合物を２０℃で１５時間、１２５０ｍｂａｒ下で水素添加した（７）。H_2雰囲気をN_2で置き換え、ＨＰＬＣによるとＩＰＣ用サンプルは変換の完了を示した。触媒を濾別し、生成した濾液をインライン濾過して、生成物の溶液を得た。フィルターケーキをＥｔＯＨ（８）で洗浄した。生成物溶液（６５Ｌ）を反応器に入れ、ＭｅＯＨ／ＥｔＯＨを５０℃のジャケット温度および１００ｍｂａｒで部分的に留去した。４０Ｌの溶媒を留去した後、生成物は結晶化し始めた。ＥｔＯＡｃ（９）を懸濁液に２０℃で加えた。懸濁液

を０℃に冷却し、１時間撹拌し、次いで濾過した。フィルターケーキを氷冷のＥｔＯＡｃ（１０）で洗浄し、$Ｎ_2$下、槽温度５０℃および３００～１０ｍｂａｒで乾燥させて、化合物Ｄ：白色固体を純度９１．６７％ＧＣおよび収率８７％で生成した。

３．化合物Ｃ、Ｂ、およびＡの調製

【化４９】



試薬および量：

【表３】

	試薬	Eq	分子量	量
1	化合物D	1	392.92	4.41 kg
2	THF			44 L
3	NEt_3（トリエチルアミン）	3		4.7 L
4	プロピオン酸無水物	2		2.89 L
5	EtOH			15 L
6	EtOH			15 L
7	NaOH 3M			20 L
8	TBME（メチル-ter-ブチルエーテル）			40 L
9	TBME			18 L
10	EtOH			7.5 L
11	HCl 2M			18 L
12	水			21.5 L
13	NH_3, 25%			8 L
14	CH_2Cl_2			44 L
15	CH_2Cl_2			18 L
16	活性炭			0.7 kg
17	セライト			1.05 kg
18	CH_2Cl_2			12 L
19	CH_2Cl_2			20 L
20	TBME			21 L
21	TBME			21 L
22	TBME			4 L
23	TBME			20 L

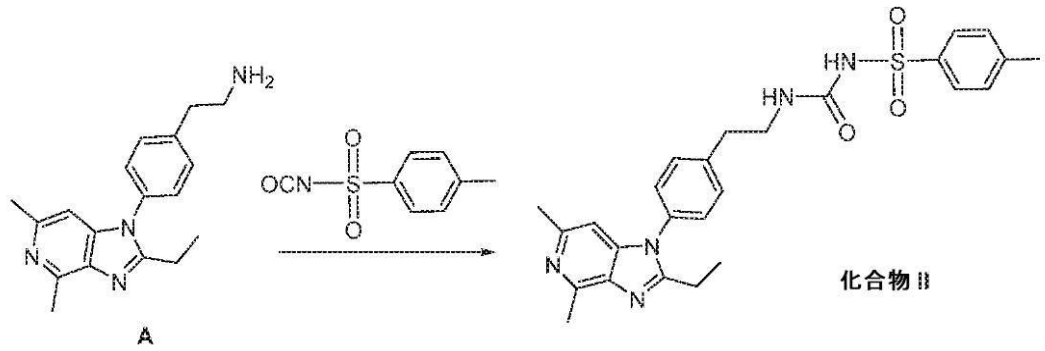
【０５２８】

不活化したガラスライニング１００Ｌ反応器に化合物Ｄ（１：４．４１ｋｇ）を入れ、これに続いてＴＨＦ（２）およびＮＥｔ$_3$（３）を入れた。プロピオン酸無水物（４）を懸濁液に５分間にわたり加えた。顕著な発熱は観察されなかった。添加中、温度を２０℃で保持した。白色懸濁液を２０℃で１６時間撹拌し、ＨＰＬＣによるとＩＰＣ用サンプルは９８％までの変換を示した。ＴＨＦ（３１Ｌ）をジャケット温度５５℃および１５０～２１０ｍｂａｒで留去した。第１の部分のＥｔＯＨ（５）を加え、さらに溶媒（１５Ｌ）を留去した。第２の部分のＥｔＯＨ（６）を加え、さらに１５Ｌの溶媒を留去した。３Ｍ ＮａＯＨ（７）を２０～２５℃で加え、透明な黄色がかった溶液を３５℃で１６時間撹拌した。ＨＰＬＣによると、ＩＰＣ用サンプルは９３％の変換を示した。３５℃で追加の

２４時間撹拌後、ＨＰＬＣによると、ＩＰＣ用サンプルは９９．３％の変換を示した。透明な黄色の溶液をＴＢＭＥ（８および９）で２回抽出した。一緒にした有機相をジャケット温度５５℃および２２０ｍｂａｒで濃縮した。５８Ｌの溶媒の蒸留後、ＥｔＯＨ（１０）を加え、追加の１５Ｌの溶媒を留去した。ＨＣｌ　２Ｍ（１１）を２０～２５℃で２０分間にわたり加えた。透明な溶液を１．３時間７７～８０℃に加熱した。ＨＰＬＣによると、ＩＰＣ用サンプルは変換の完了を示した。ＥｔＯＨ（１５Ｌ）をジャケット温度５５℃および９０ｍｂａｒで留去した。２３℃で、混合物をH_2O（１２）で希釈した。NH_3 ２５％（１３）を１７～１９℃で２０分間にわたり加えた。ｐＨが約１０であったので、生成した溶液をCH_2Cl_2（１４および１５）で２回抽出した。一緒にした有機相を活性炭（１６）と共に、２０～２５℃で１８時間撹拌した。懸濁液をセライト（１７）上で濾過し、フィルターケーキをCH_2Cl_2（１８）で洗浄した。反応器を洗浄し、インライン濾過後、生成物溶液を反応器に移した。溶液をジャケット温度５５℃および５００～３５０ｍｂａｒで濃縮した。３８ＬのCH_2Cl_2の蒸留後、さらなるCH_2Cl_2（１９）を加えて、共沸の蒸留を確実にした。さらに２１Ｌの蒸留後、ＴＢＭＥ（２０）を３回に分けて加えた。さらに３３Ｌの蒸留後、追加のＴＢＭＥ（２１）を２回に分けて加え、蒸留を継続した。さらに２０Ｌの蒸留後、ＮＭＲによると、ＩＰＣ用サンプルは、ＴＢＭＥに対してCH_2Cl_2含有量１３モル％を示した。ジャケット温度５５℃および３２０ｍｂａｒで、ＴＢＭＥ（２３）を４回に分けて加えた。さらに２０Ｌの蒸留後、ＮＭＲによると、ＩＰＣ用サンプルは、ＴＢＭＥに対して４モル％のCH_2Cl_2含有量を示した。白色懸濁液を０℃に冷却し、この温度で６０分間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをＴＢＭＥ（２２）で洗浄した。生成物を２０Ｌフラスコに移し、４５℃（外部温度）および５ｍｂａｒで乾燥させて、２．３６４ｋｇの化合物Ａ：無色から黄色の固体を、純度９９．３％ＨＰＬＣおよび収率７１％で得た。

４．化合物ＩＩの調製

【化５０】



【０５２９】

化合物Ａのジクロロメタン中溶液に、等モルのｐ－トルエンスルホニルイソシアネートを加える。生成した混合物を室温で３時間撹拌する。溶媒の除去後、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出するシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製して、化合物ＩＩを生成する。調製の例および化合物ＩＩの特徴付けは、その内容がそれ全体において本明細書に組み込まれる、一部の刊行物、例えば、ＷＯ２００６０９５２６８に見出すことができる。

４．１．多形形態Ａの調製（米国特許第７，９６０，４０７号に記載されている通り）

ステップ１：粗製の非晶質生成物

【０５３０】

機械撹拌装置、温度計、および２個の滴下漏斗を備えた４口丸底フラスコを水槽に浸す（水槽温度１８℃）。フラスコ内で、化合物ＡおよびトリエチルアミンのCH_2Cl_2中溶液に、内部温度を２８℃未満に維持した滴下漏斗の１つから、イソシアン酸ｐ－トシルをゆっくりと滴下添加する。生成した溶液を室温で撹拌し、次いで、内部温度を２２℃未満に維持しながらクエン酸水溶液を滴下添加する。生成した混合物を室温で激しく撹拌し

、次いで、ＮａＯＨ水溶液を滴下添加する。添加完了後、溶液のｐＨ値が５～５．５であることを確認する。次いで、層を分離し、水層をCH_2Cl_2で再抽出し、有機層を一緒にする。有機層をクエン酸水溶液とＮａＯＨ水溶液の混合物で洗浄する。層を分離後、水層をCH_2Cl_2で再抽出し、有機層を一緒にする。生成した有機層にNa_2SO_4および木炭を加え、混合物を室温で穏やかに撹拌する。混合物を、セライトパッドを介して濾過した後、これを濃縮して、粗生成物を得る。

ステップ２：多形形態Ａへの変換およびその精製

【０５３１】

機械撹拌装置、温度計および還流冷却器を備えた丸底、４口フラスコを水槽に浸す。フラスコ内で、高温の（４０℃）アセトンを粗製の化合物ＩＩに加える（ステップ１）。混合物を窒素雰囲気下、５０℃で撹拌し、次いで、ゆっくりと室温に冷却する。アセトンを加え、混合物を窒素雰囲気下、室温で撹拌する。紙フィルターを介して結晶を濾過し、アセトンで洗浄し、窒素ガスを流すことにより乾燥させて、表題化合物の結晶を得、これを以下の手順でさらに精製する。

【０５３２】

機械撹拌装置、温度計および還流冷却器を備えたステンレス３口反応器を水槽に浸す。フラスコ内で、上記化合物のアセトン中混合物（懸濁液）を５０℃で撹拌し、次いで室温に冷却する。アリコートを取り出し、結晶を吸引により収集し、ＨＰＬＣ分析用サンプルを調製して結晶の純度を決定する。混合物を窒素雰囲気下、室温で撹拌する。紙フィルターを使用して、結晶を濾別し、アセトンで洗浄し、窒素ガスを流すことにより乾燥させ、減圧下４０℃で乾燥させる。生成物を以下の手順でさらに精製する。

【０５３３】

機械撹拌装置、温度計および還流冷却器を備えた丸底、４口フラスコを水槽に浸す。フラスコ内で、アセトンを上述の結晶に加える。混合物を窒素雰囲気下、５０℃で撹拌し、次いで、ゆっくりと室温に冷却する。アリコートを取り出し、結晶を吸引で収集して、ＨＰＬＣ分析用のサンプルを調製して、結晶の純度を決定する。混合物を窒素雰囲気下室温で撹拌する。結晶を、紙フィルターを介して濾過し、アセトンで洗浄し、窒素ガスを流すことにより乾燥させ、減圧下４０℃で乾燥させて、表題化合物、多形形態Ａを得る。

４．２．プロトコール２（米国特許第７，９６０，４０７号に記載されている通り）

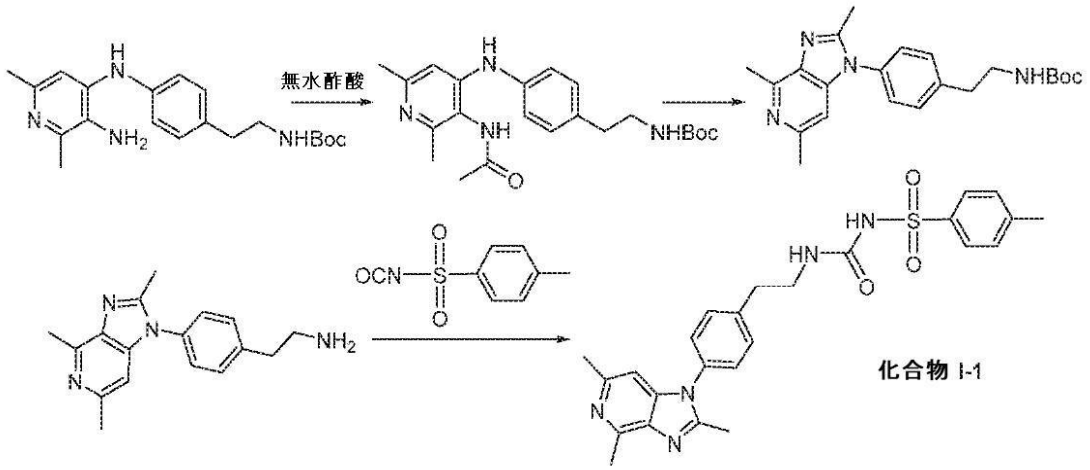
【０５３４】

清潔な、乾燥した３口丸底フラスコに化合物ＡおよびCH_2Cl_2を入れる。温度を２１℃未満に保ちながら、CH_2Cl_2に溶解したイソシアン酸トシルを反応物に加え、撹拌する。ＨＰＬＣにより反応物が完了したとみなされたら、活性炭を加える。生成したスラリーを、０．５ミクロンフィルターを介して濾過してほこりのない３口丸底フラスコに取り、CH_2Cl_2でフィルターを洗浄する。反応物を撹拌可能な最小容量まで大気濃縮し、内部温度５８℃～６２℃が達成されるまで、ほこりのないアセトンによる置換を継続する。反応物を少なくとも３０℃に冷却し、化合物ＩＩ多形形態Ａのシードを加える。反応物を２０℃～２５℃の間で造粒させる。反応を０℃～５℃へ冷却し、造粒した後、反応物をほこりのないフィルター上で濾過する。０℃～５℃に冷却したほこりのないアセトンで２回固体を洗浄する。湿ったケーキをほこりのない３口丸底のフラスコに戻し、ほこりのない酢酸エチルを加える。スラリーを少なくとも７５℃に加熱し、しばらくの間保持する。反応物を少なくとも３０℃に冷却し、固体をほこりのないフィルター上で濾過する。固体をほこりのない酢酸エチルで洗浄する。湿ったケーキを同じほこりのない３口丸底フラスコに戻し、ほこりのない酢酸エチルを加える。スラリーを少なくとも７５℃に加熱し、しばらくの間保持する。反応物を少なくとも３０℃に冷却し、固体をほこりのないフィルター上で濾過する。固体をほこりのない酢酸エチルで洗浄する。生成物を４５℃～５０℃に乾燥させて、表題生成物、多形形態Ａを生成する。

【０５３５】

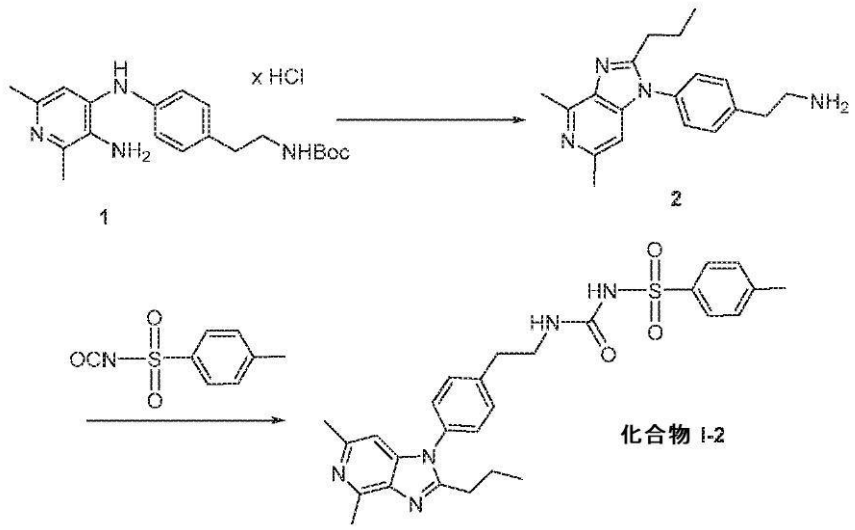
上記方法により生成した粒径は、ミリングを必要としない粒径を生成する。単純な手動ふるいプロセスによりあらゆる塊を除去する。０．０２７８インチ開口を有するほこりの

ない＃２５手動ふるいを介して、生成物を手動で篩い分けする。
４．３プロトコール３（米国特許第９，２６５，７５６号に記載されている通り）
【０５３６】
化合物Ａの多形形態Ａを、１：２ジクロロメタン／アセトン（ｖ／ｖ）中化合物Ａの形態Ｊのスラリーにより２５℃で調製する。化合物Ａの形態Ｊは、未確認の量の水を有するジクロロメタン（ＤＣＭ）溶媒和物である。形態Ｊの結晶は、化合物Ａを２：１ジクロロメタン／ｎ－ヘプタン（２：１）中に沈殿させることにより調製する。調製の実施例は、例えば、その内容がそれ全体において本明細書に組み込まれる米国特許第９，２６５，７５６号に見出すことができる。
（実施例２）
メチル誘導体不純物：化合物Ｉ－１
【０５３７】
化合物ＩＩ生成物において、不純物は分子質量４７７ダルトンを有することが判明した。これは化合物ＩＩの分子質量より１４ダルトン少ない。不純物を単離した。ＬＣ－ＭＳおよびＮＭＲを含む分析技術を使用することによりこれは化合物Ｉ－１として同定されている。不純物の形成は、化合物ＩＩの合成に使用されているプロピオン酸無水物中の無水酢酸の不純物が原因であり得ると考えられる。化合物Ｉ－１の例示的合成は以下のスキーム２に示されている。
スキーム２
【化５１】



（実施例３）
プロピル誘導体不純物：化合物Ｉ－２
【０５３８】
不純物は、化合物ＩＩの生成物のＨＰＬＣ上で、ＲＲＴ１．０６で観察された。ＬＣ－ＭＳおよびＮＭＲを含む分析技術を使用して、不純物を化合物Ｉ－２と同定した。これは、以下のスキーム３で示されている通り、独立した合成により確認された。
スキーム３

【化５２】



【０５３９】

２５０ｍＬの３Ｎフラスコに、化合物１（５．０ｇ、１当量）を入れ、窒素下で撹拌を開始した。ＴＨＦ（５０ｍＬ、１０ｖｏｌ）を入れ、これに続いてトリエチルアミン（５．３３ｍＬ、３当量）を入れた。反応混合物を氷浴で０～５℃に冷却した。内部温度を０～１５℃に維持しながら、酪酸無水物（４．２ｍＬ、２当量）を３０分間にわたり滴下添加した。室温で２時間撹拌し、ＨＰＬＣでモニターした。反応混合物をロータバップ上で約２０ｍＬに濃縮し、２００ｐｆエタノール（３×１７．５ｍＬ）と同時蒸発させた。水酸化ナトリウムの３Ｎ溶液（２２．５ｍＬ）を入れ、反応物を加熱還流（約７６℃）させた。還流で８時間保持し、室温に冷却した。ＨＰＬＣにより反応をモニターした。反応混合物をＭＴＢＥ（２×３５ｍＬ）で抽出した。一緒にした有機層を約２５ｍＬ（５ｖｏｌ）に濃縮した。エタノール（１０ｍＬ、２ｖｏｌ）で同時蒸着した。反応混合物を２ＮＨＣｌ（２０ｍＬ）で希釈し、７６℃で３時間の還流に設定した。反応をＨＰＬＣによりモニターした。反応は完了まで進まなかったので（約２５％ＳＭが依然として残留）、６時間の還流後、追加の２Ｎ　ＨＣｌ（約５ｍｌ）を加え、反応物を追加の１３時間還流させながら撹拌した。ＨＰＬＣによりモニターされた通り、反応が完了した。反応混合物をロータバップ上で約３０ｍＬに濃縮し、２５ｍＬの水を加え、約３０ｍＬへと同時蒸着した。約２５ｍＬの５０％ＮａＯＨを加え、１５分間撹拌した。ｐＨは約１１であると観察された。反応混合物をＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出し、一緒にした有機物を乾燥させ、濾過し、濃縮した。ＭＴＢＥ（３×２５ｍＬ）で約２０ｍＬへと同時蒸着した。０～５℃に冷却し、ヘプタン（２５ｍｌ）で希釈した。０℃で６時間撹拌し、濾過し、ヘプタンで洗浄した。高真空下、３０℃で乾燥させた。

【０５４０】

２５０ｍＬ　３Ｎフラスコに、化合物２（２．５ｇ、１当量）のブチル誘導体を入れ、窒素下で撹拌を開始した。ＤＣＭ（３７．５ｍＬ、１５ｖｏｌ）を入れ、内容物を－５～０℃に冷却した。内部温度０～５℃を維持しながら、イソシアン酸ｐ－トルエンスルホニル（１．３ｍＬ、１当量）を３０分間にわたり滴下添加した。－５～０℃で４時間撹拌し、ＨＰＬＣでモニターした。反応混合物を５％$NaHCO_3$（２５ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水層をＤＣＭ（１×２５ｍｌ）で抽出した。一緒にした有機層を水で洗浄し、ロータバップ上で濃縮した。ＭＴＢＥ（３×１０ｍＬ）で同時蒸着した。ヘプタンで希釈し、ｏ／ｎ室温で撹拌した。０℃に３時間冷却し、濾過した。フィルターケーキをヘプタンで洗浄し、フィルター上で１時間乾燥させて、化合物Ｉ－２を生成した：５ｇ（濃度調節収率：３．０５ｇ）；収率：７４％；ＨＰＬＣ純度：９８．１％；ｑＮＭＲによる濃度：６０．９％。

（実施例４）

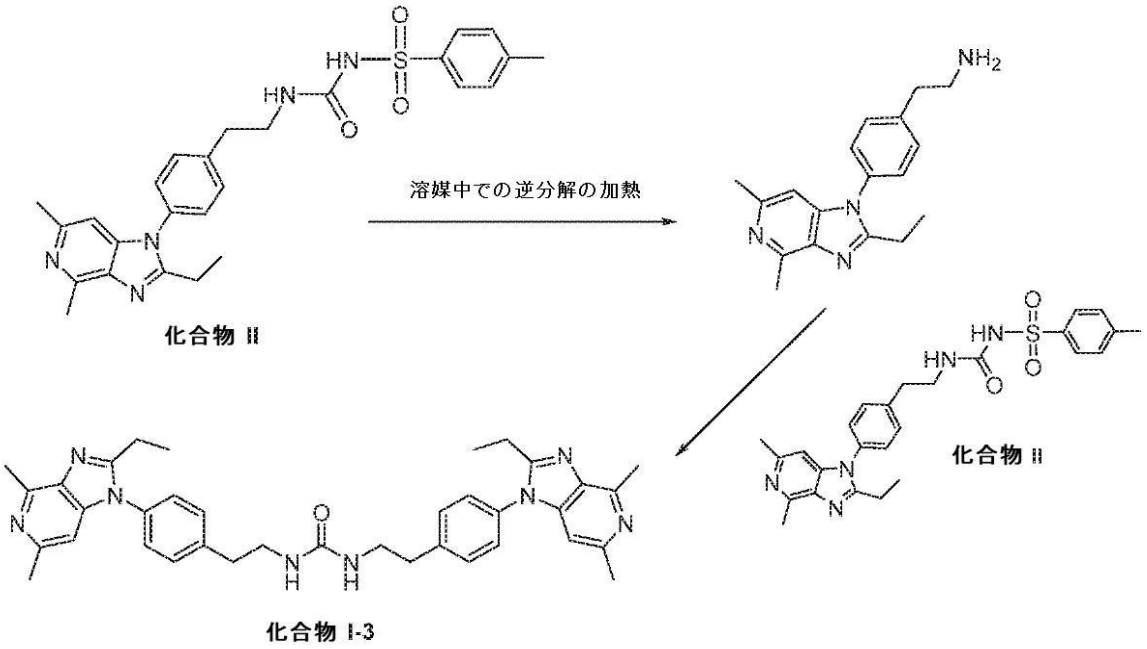
ダイマー不純物：化合物Ｉ－３

【０５４１】

化合物ＩＩの生成物において、ｍ／ｚ３０８．１８１１３において主要な二価イオンおよびｍ／ｚ６１５．３５４８６においてその対応する一価イオンを示す不純物が発見された。不純物を単離し、ＬＣ－ＭＳおよびＮＭＲを含む分析技術を使用することにより、化合物Ｉ－３と同定した。不純物の形成は、化合物ＩＩの合成のステップＳ－７における化合物ＩＩの逆分解が原因となり得ると考えられている。化合物Ｉ－３の例示的な合成は以下のスキーム４に示されている。

スキーム４

【化５３】



（実施例５）

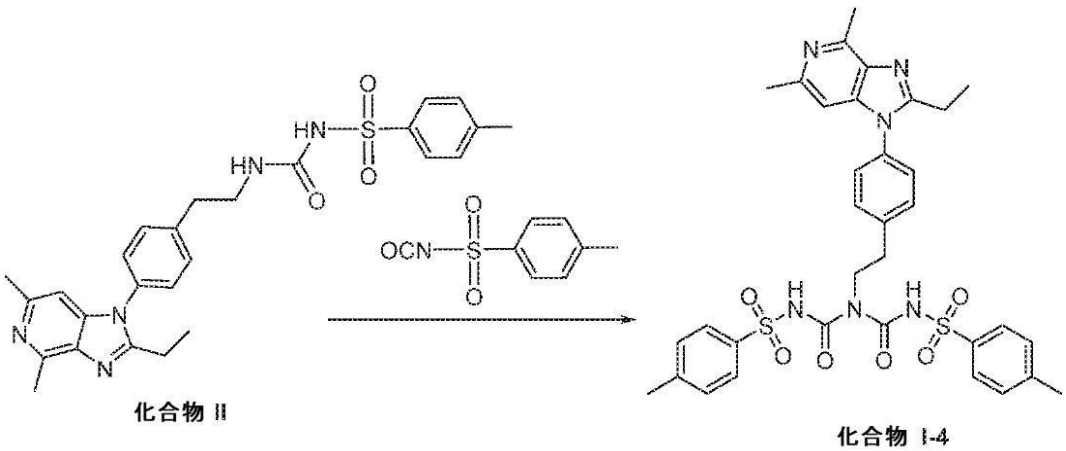
二重添加不純物：化合物Ｉ－４

【０５４２】

化合物ＩＩ生成物において、不純物は化合物Ｉ－４と同定された。不純物は、反応媒体中に存在する際の、イソシアン酸ｐ－トルエンスルホニルの過剰反応または化合物ＩＩの過剰加熱により、化合物ＩＩの合成のステップＳ－７において形成され得ると考えられている。化合物Ｉ－４の例示的合成は以下のスキーム５に示されている。

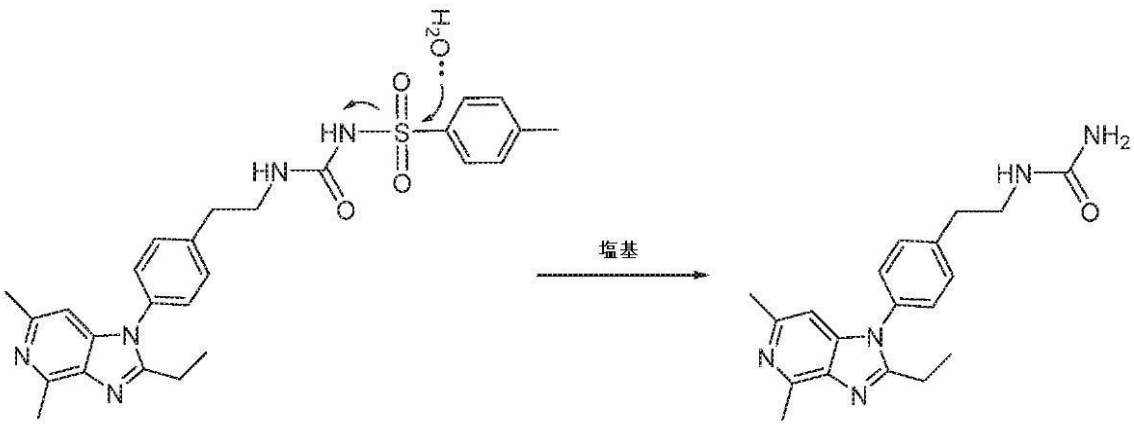
スキーム５

【化５４】



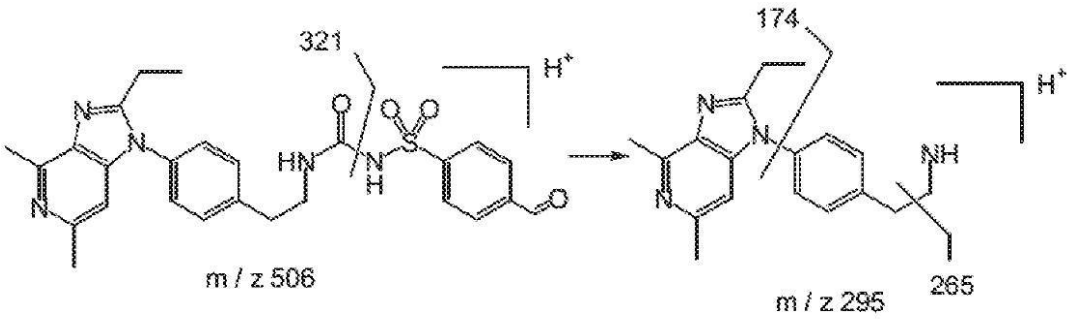
（実施例６）

分解物：化合物Ｉ－５
【０５４３】
化合物ＩＩ生成物において、不純物は、ＭＳ－ＭＳを含む分析技術を使用することにより化合物Ｉ－５と同定された。不純物は、塩基性条件下での化合物ＩＩの分解により形成され得ると考えられている。あらゆる特定の理論に拘束されることなく、分解の機序は以下のスキーム６に示されている。ＭＳ－ＭＳは、不純物のｍ／ｚは３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$であることを示した。これは、独立した合成で確認された。
スキーム６
【化５５】



化合物 II　　化合物 I-5

（実施例７）
分解物：化合物Ｉ－６
【０５４４】
化合物ＩＩ生成物において、不純物は、ＬＣ－ＭＳおよびＭＳ－ＭＳを含む分析技術を使用することにより化合物Ｉ－６と同定された。不純物は、酸性条件での化合物ＩＩの光誘起分解により形成され得ると考えられている。ＭＳ－ＭＳは、不純物のｍ／ｚが５０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$であり、これは化合物ＩＩのｍ／ｚより１４ダルトン重いことを示した。ＭＳ－ＭＳはまた、すべての断片ピークは化合物ＩＩのものと同じであったが、１４ダルトンの追加はｐ－トルエンスルホニル部分におけるものであったことを示した。ＭＳ－ＭＳスペクトルに基づく、提案されたＭＳ－ＭＳ衝突誘起フラグメンテーションが以下のスキーム７に示されている。
スキーム７
【化５６】

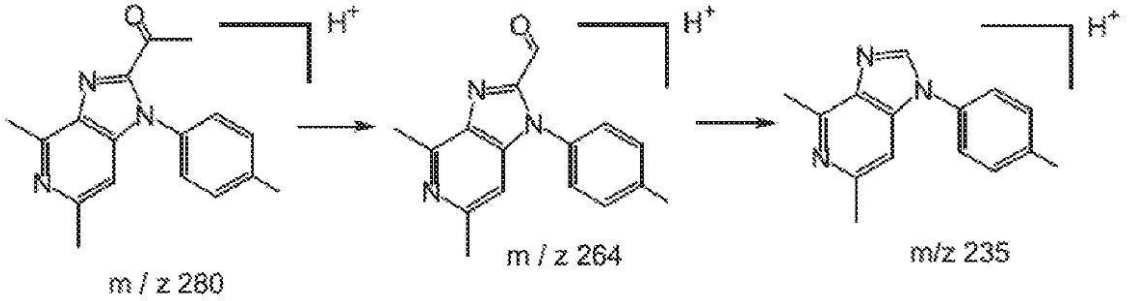


（実施例８）
分解物：化合物Ｉ－７
【０５４５】
化合物ＩＩ生成物において、不純物は、ＬＣ－ＭＳおよびＭＳ－ＭＳを含む分析技術を

使用することにより化合物Ｉ－７と同定された。不純物は酸性条件での化合物ＩＩの光誘起分解により形成され得ると考えられている。ＭＳ－ＭＳは、不純物のｍ／ｚは２８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$であることを示した。ＭＳ－ＭＳスペクトルに基づく、提案されたＭＳ－ＭＳ衝突誘起フラグメンテーションが以下のスキーム８に示されている。

スキーム８

【化５７】



（実施例９）

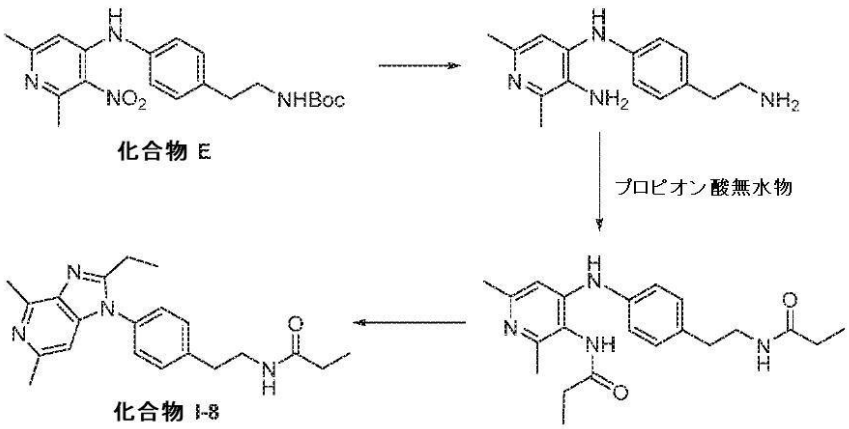
アミド不純物：化合物Ｉ－８

【０５４６】

化合物ＩＩ生成物において、不純物は化合物Ｉ－８と同定された。不純物は、化合物ＩＩの合成のステップＳ－５において形成され得るものであり、化合物Ｅの－ＮＨＢｏｃ基を－NH_2基へと脱保護し、これがステップＳ－４のプロピオン酸無水物と反応したことに起因すると考えられる。化合物Ｉ－８の例示的合成が以下のスキーム９に示されている。

スキーム９

【化５８】



（実施例１０）

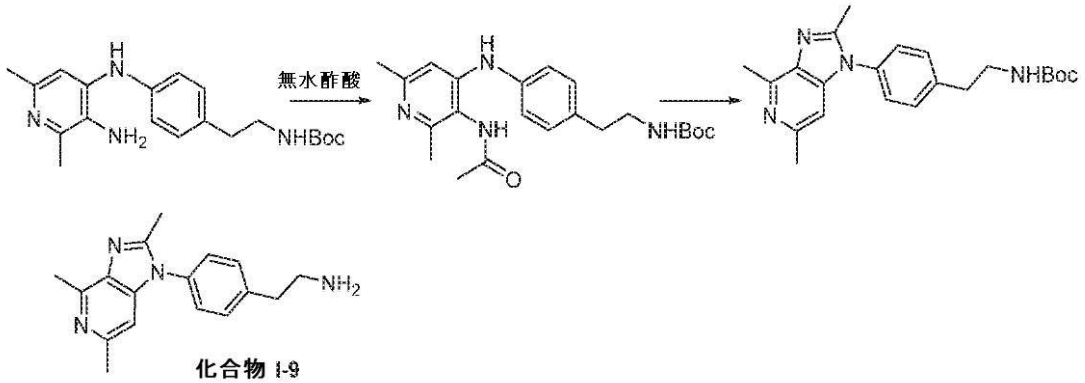
メチル誘導体不純物：化合物Ｉ－９

【０５４７】

化合物ＩＩ生成物は不純物：化合物Ｉ－９を含み得る。不純物の形成は、化合物ＩＩの合成に使用されているプロピオン酸無水物中の無水酢酸の不純物に起因し得ると考えられる。化合物Ｉ－９の例示的合成は以下のスキーム１０に示されている。

スキーム１０

【化５９】



化合物 I-9

（実施例１１）

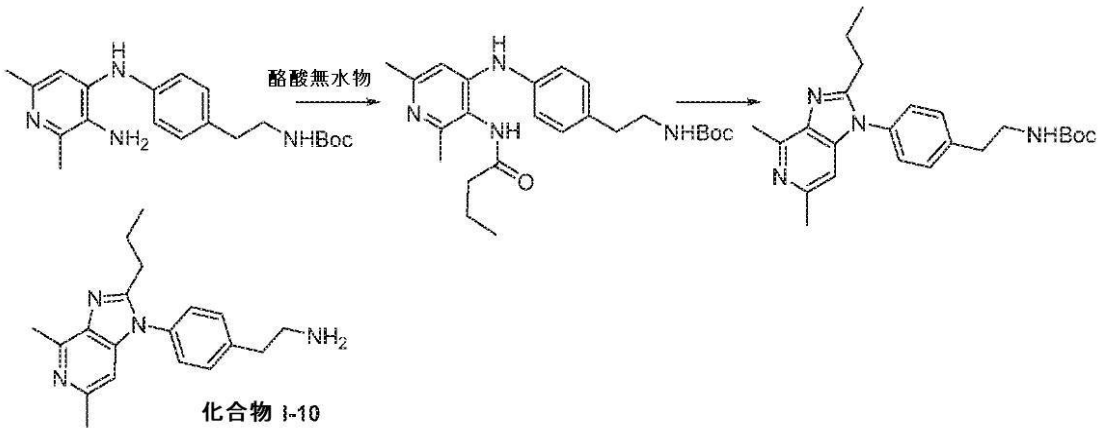
プロピル誘導体不純物：化合物Ｉ－１０

【０５４８】

化合物ＩＩ生成物は、不純物：化合物Ｉ－１０を含み得る。不純物の形成は、化合物ＩＩの合成に使用されているプロピオン酸無水物中の酪酸無水物の不純物に起因し得ると考えられる。化合物Ｉ－１０の例示的合成は以下のスキーム１１に示されている。

スキーム１１

【化６０】



化合物 I-10

（実施例１２）

分析法

１２．１．組成物サンプルを分析するためのＨＰＬＣ法

【表４】

カラム:	Waters Atlantis T3 3 µm 4.6 x 150 mm
カラム温度:	45° C
注入量:	10 µL
流速:	1.0 mL/分
検出:	UV @248 nm
移動相:	A: 10mM酢酸アンモニウム(水2L当たり約1.55gの酢酸アンモニウム) B: アセトニトリル
溶解する溶媒	50/50水/アセトニトリル

純度評価のための勾配条件：

【表５】

時間(分)	溶媒A(%)	溶媒B(%)
初期値	95	5
2	95	5
14	5	95
15	5	95
15.1	95	5
20	95	5

例示的保持時間：

【表６】

化合物	保持時間(分)	相対的保持時間
化合物II	9.57	1
化合物I-1	9.1	
化合物I-2		1.06
化合物I-3	10.4	
化合物I-4	11.72	
化合物I-5		5.1/10.2
化合物I-6		4.5/10.5
化合物I-7		11.6/10.5
化合物I-8	9.7	
化合物I-9	7.3	
化合物I-10		
化合物III	7.8	
化合物IV	9.49	
化合物V		
化合物VI		
化合物VII		
化合物VIII		
化合物IX		

１２．２．原薬サンプルの純度を分析するためのＨＰＬＣ法

【表７】

カラム:	Inertsil Phenyl-3、4.6 x 250 mm、3 μm粒径
カラム温度:	40° C
検出:	210nmでのUV
流速:	1.5 mL/分
注入量:	10 μL
溶解する溶媒:	70/30 (v/v) 水/アセトニトリル
移動相:	A: 水中0.5%過塩素酸 B: アセトニトリル

勾配条件：

【表８】

時間(分)	溶媒A(%)	溶媒B(%)
初期値	70	30
23	70	30
38	10	90
43	10	90
44	70	30
60	70	30

【０５４９】

この方法は、その意図する目的を満たすのに適した正確さおよび精度を示し、特異的であり、安定していることが示される。本方法は、０．０５％のレベルで、公知の分解生成物、前駆体、および合成不純物をモニタリングすることが可能である。

１２．３．ヘッドスペースサンプリングを使用したキャピラリーガスクロマトグラフィー（ＤＭＡＣ方法）

【０５５０】

キャピラリーＧＣ方法は、残留溶媒を決定するために使用することができる。この方法は確立されており、０．０１％のレベルで酢酸エチルおよびアセトニトリルをモニタリングすることが可能である。

ガスクロマトグラフィー条件：

【表９】

ガスクロマトグラフ:	HPにHP−6850、PEに6890または同等品 カラム:30m×0.32mm×1.8μm DB−624または同等品
検出器:	水素炎イオン化検出器(FID)
検出器温度:	260°C
インジェクター温度:	180°C
キャリアガス:	ヘリウム、40℃において約1.6mL/分 分割比約30:1
オーブン温度:	40℃で5分間、2℃/分で90℃へ、90℃で0分間保持、30℃/分で225℃へ、225℃で2分間保持

ヘッドスペース条件：

【表１０】

オートサンプラー:	HP-7694
サンプル温度:	約105° C
加熱時間:	60分間または平衡に到達するまで
注入:	約2mL、バイアル1個当たり注入1回
トランスファーライン温度:	約115° C
ループ温度:	110° C
GCサイクル時間:	45分
注入時間:	1.0分
ループ平衡化:	0.05分
ループフィル:	0.20分
圧縮化:	0.33分
バイアル平衡化:	30分
振盪:	高
キャリア圧力:	約11 psi
バイアル圧力:	約21 psi
ループサイズ:	2 mL
標準濃度:	250mg分析物/50mL N,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)ストック溶液。1.0、0.1、0.05、0.01、0.005、および0.001mg分析物/mL DMACへとさらに希釈
サンプル濃度:	40 mg + 4.0 mL DMAC

オートサンプラー	Perkin Elmer Turbomatrix 110
オーブン温度	105° C
針温度	110°C
加熱時間	60分間または平衡に到達するまで
注入量	0.18mL、バイアル1個当たり注射1回
トランスファーライン温度	115° C
サーモスタット時間	30分
針引抜き時間	0.5分
GCサイクル時間	45分
注入モード	容量
圧縮化時間	1.5分
振盪機	On
キャリア圧力	約15 psi
作動モード:	一定
標準濃度	250mg分析物/50mL DMACストック溶液。1.0、0.1、0.05、0.01、0.005、および0.001mg分析物/mL DMACへとさらに希釈
サンプル濃度	40 mg + 4.0 mL DMAC

１２．４．水のカールフィッシャー電量滴定法（蒸発法）

【０５５１】

サンプルの含水量は、電量的に生成したヨウ素を使用するカールフィッシャー滴定法により決定される。エンドポイントに到達するために必要とされるヨウ素の量を、必要とされるヨウ素を生成するために使用される電流により決定する。蒸発方法では、水を電解滴定セルに運ぶ乾燥窒素のスイープ下でサンプルを加熱する。自動滴定装置を使用して水を電気化学的に滴定し、装置が含水量を計算する。

【０５５２】

装置および試薬：

１．標準的実験装置
２．蒸発炉付きの自動電量測定カールフィッシャー滴定装置、例えば、水蒸発装置（炉）モデルＶＡ－０６または同等品を有する、ＭｉｔｓｕｂｉｓｈｉモデルＣＡ－０６
３．カソードおよびアノード溶液、例えば、Ａｑｕａｓｔａｒ　Ｃｏｕｌｏｍａｔ　ＣおよびＣｏｕｌｏｍａｔ　Ａ、ＥＭ　Ｓｃｉｅｎｃｅ製
４．チューブの乾燥のための乾燥剤、例えば、マグネシウム過塩素酸塩
５．乾燥窒素
【０５５３】
手順：
１．製造者の指示書に従い、装置マニュアルに記載されている通り、装置を設定し、これに続いて適切な起動手順（例えば、電源投入前、ＣＡ－０６の始動、窒素流速度の調節、電極のオン、ボートの調整）または同等の手順を行う。サンプルに対して炉を適切な温度に設定する。
２．公知の含水量を含有する適切な標準物質を使用して性能チェックを行う。装置が許容される精度限界内で含水量を計算するように徹底する。
３．以下の計算に従い適量のサンプルを秤量して、白金ボート（または適切なサンプルホルダー）に入れる：
必要とされるサンプル（ミリグラム）＝１００ｍｇ／理論的％H_2O
４．サンプル重量を記す。（それが適当であれば、重量を滴定装置に入れる。）
５．サンプルを炉に移す（水蒸発装置）。
６．滴定順序を開始し、装置の自動フィーチャーを使用して水蒸気を滴定する。
７．滴定した水のマイクログラム数を記す。（自動の計算を実施した場合、％H_2Oを記す。）
【０５５４】
計算：
含水量が自動的に計算されない場合、以下の方程式を使用して結果を得る。
【数１】

$$水(\%) = \frac{水(マイクログラム)}{サンプル(mg)} \times \frac{1\,mg}{1000マイクログラム} \times 100$$

【０５５５】
（実施例１３：進行したまたは転移性のＰＤ－１／Ｌ１後非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）腺癌を有する患者における、グラピプラン、ＥＰ４阻害剤、およびペムブロリズマブ、ＰＤ－１チェックポイント阻害剤のフェーズ１ｂ／２実験）
全体的設計：本実験は、最低１２週間の間ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１チェックポイント阻害剤のいずれかで以前に処置していた、ＮＳＣＬＣと診断された成人患者において、ペムブロリズマブと組み合わせたグラピプランの安全性および効力を評価するための多施設、非盲検、単一アーム、フェーズ１ｂ／２実験である。参加者登録および連続的な安全性評価はｍＴＰＩモデルにより指示される。用量の漸増および漸減に対する決定は、参加する実験研究者およびスポンサーで構成される安全性審査委員会（ＳＲＢ）によりなされる。実験開始時にＳＲＢにより低下されない限り、グラピプラン開始用量は、１日２回３００ｍｇ（ＢＩＤ）である。用量の漸増および確認は、選択された用量のいずれかで処置した１４名の参加者が許容されると判明した後、終了する。連続的な安全性評価フェーズに続いて、全治験サイズ２５名までの追加の参加者が登録して効力を評価する。完全奏効（ＣＲ）を達成するものを含む参加者は、２年までまたは参加者が臨床的悪化、許容不可能な毒性、または同意撤回を伴う疾患進行を経験するまでグラピプランおよびペムブロリズマブによる処置を受けることができ、これに続いて、これらの実験処置の最後の日から３０日および９０日後に処置終了追跡診察を行う。
・参加者らはサイクル１、第１日目にグラピプランおよびペムブロリズマブで処置する。
・ＰＫサンプルを実施計画（ＳｏＥ）に示されている通り採取する。

・腫瘍評価用スキャンは、すべての参加者に対して、最初の３サイクルは処置開始から８週間ごとに（＋／－７日）、次いでその後は１２週ごとに（＋／－７日）および研究者の裁量で評価される。
・参加者は併用処置の間通常の食事を維持するように指導され、食物は、類似のクラスの薬物（ＣＯＸ－２阻害剤）において共通の軽度ＧＩ　ＡＥを低減することが公知であるため、グラピプランを食物と共に定期的に摂取することが促される。投薬後ＰＫサンプルを採取する場合、朝の食物摂取をその日の薬物投与日誌に記録する。
・強制的腫瘍生検は、サイクル１、第１日目の前におよびサイクル１の終点とサイクル３の終点との間、理想的には同じ腫瘍由来の、反復生検に対して安全とみなされた、１０名までの評価可能な参加者のサブセットで収集される。第３の腫瘍生検は、入手が安全であり、スポンサーに相談の上、腫瘍評価について部分奏効を有する生検サブグループ内の任意の参加者において、ＲＥＣＩＳＴｖ１．１応答記録の１カ月以内に収集される。
【０５５６】
主な組み入れ基準：
１．組織学的に確認された非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）腺癌を有する男性および女性の成人患者（インフォームドコンセント署名日に年齢≧１８歳）。
２．化学放射線療法が同時進行している、治癒的意図の処置に適していない進行した（ステージＩＩＩｂ）疾患および転移性（ステージＩＶ）の患者。過去の処置レジメンの数に対する制限はない。
３．患者は、最低１２週間の間ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１アンタゴニストの投与を受けた後、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１にしたがって臨床的におよび／またはＸ線検査で進行していなければならない。注釈：免疫療法は、化学療法と共にまたは化学療法なしで付与されていてもよく、任意の系統で使用されていてもよいが、ただし、許容される免疫療法の過去のレジメンは１つ以下とする。
４．現地の研究者／放射線学により評価されたＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従う測定可能病変を有する。以前に照射された領域に位置する病変は、このような病変において進行が実証された場合、測定可能と考えられる。
５．生検サブグループ（１０名の参加者）に対して、複数のコア生検のための気管支鏡、胸腔鏡または経皮的生検（１回の生検当たり最低３通りの経路）を介して安全に到達できる疾患であり、参加者は実験で新しく得た生検からの組織を提供する意志がある。
６．Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス０～１を有する。
７．以下の表Ａで定義されているような十分な器官機能を有する。
８．閉経していない女性およびすべての男性については避妊を使用する意志がある。
９．治験に対して文書によるインフォームドコンセントを提供する意志があり、それが可能である。

【表Ａ】

表A:十分な器官機能の実験値

系	実験値
血液	
ANC	≥1500/μL
血小板	≥75,000/μL
ヘモグロビン	≧9.0g/dLまたは≧5.6mmol/L[1]
腎臓	
クレアチニン、または クレアチニンクリアランス(単位:mL/分)の測定値または計算値[2] (クレアチニンまたはCrClの代わりにGFRも使用することができる)	≦1.5×ULN、または クレアチニンレベル>1.5×施設ULNを有する参加者には≧40mL/分
肝臓	
全ビリルビン	≦1.5×ULN、または全ビリルビンレベル>1.5×ULNを有する参加者には直接ビリルビン≦ULN
AST(SGOT)およびALT(SGPT)	≦2.5×ULN(肝臓転移を有する参加者には≦5×ULN)
凝固	
INRまたはPT aPTT	≦1.5×ULN、参加者が抗凝血剤療法を受けていない限り(PTまたはaPTTは抗凝血剤の意図した使用の治療域内にあるとする)

ALT(SGPT)=アラニンアミノトランスフェラーゼ(血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ); ANC=好中球絶対数; aPTT=活性化部分的トロンボプラスチン時間; AST(SGOT)=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ); CrCl=クレアチニンクリアランス; GFR=糸球体濾過率; INR=国際正規化比; PT=プロトロンビン時間; ULN=正常上限。

[1]最近2週間以内に、エリスロポエチン依存なし、および濃縮赤血球(pRBC)輸血なしで基準を満たさなければならない。

[2]クレアチニンクリアランス(単位:ml/分)はCockcroft-Gault式で予測するものとする。

注釈:この表は、処置を受けるための資格を定義する実験値要件を含む;実験値要件は特定の化学療法の投与に対する地方の規制およびガイドラインに適応させるべきである。

【０５５７】

主な除外基準：

１．ＡＥの管理のために使用されている、またはさもなければ医学的指導者の認可を得ている場合を除いて、処置開始前の３日以内または実験中のいずれかの時点における、ＮＳＡＩＤ（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン）、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）の現行の使用。スポンサーと相談した場合を除いて、アスピリン製品は、予防的心血管用量に限定される。

２．公知の上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）、またはＲＯＳ遺伝子変更を有する任意の患者。

３．公知のＢＲＡＦ遺伝子変異を有する任意の患者。

４．喫煙歴を有さない任意の患者（生涯の煙草の本数≦１００本）は、登録前にスポンサ

ーに相談すべきである。
５．ＰＤ－１／Ｌ１抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴。
６．処置前の４週以内に研究用薬剤を含む過去の全身抗がん療法を受けている。注釈：参加者は、過去の療法によるすべてのＡＥから≦グレード１またはベースラインまで回復している。≦グレード２ニューロパシーを有する参加者は、スポンサーとの相談後、適格となり得る。
７．実験処置開始の２週間以内に過去の放射線療法を受けている。参加者は、すべての放射線関連の毒性から回復しており、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺炎に罹ったことがないことが必要である。非中枢神経系（ＣＮＳ）疾患に対する待機的放射線（≦２週間の放射線療法）に対して１週間のウォッシュアウトが許される。
注釈：寛解のみのために許容された病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）を除いて、他の同時進行の抗腫瘍性処置は実験に対して許されない。
注釈：参加者が手術を受けた場合、参加者は、実験処置を開始する前の介入に由来する毒性および／または合併症から完全に回復していなければならない。
８．実験処置の最初の用量前の３０日以内に生ワクチンを受けている。
９．強力なＣＹＰ３Ａ４またはＰ－糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を服用している参加者は、投薬前の≧５半減期以内に他の薬物に移行することができる場合を除いて、実験から除外される。
１０．研究用薬剤の研究に現在参加しているもしくは参加していた、または実験処置の最初の用量前の４週以内に研究用デバイスを使用していた。注釈：研究用実験の追跡フェーズに入った参加者は、過去の研究用薬剤の最終用量から４週間後である場合に限り参加可能である。
１１．実験処置の最初の用量前の７日以内に、免疫不全の診断を受けている、または慢性全身ステロイド療法（１０ｍｇの一日プレドニゾン当量を超える投薬）または任意の他の形態の免疫抑制療法を受けている。
１２．過去３年以内に、進行しているまたは積極的な処置を必要とする、公知の追加の潜在的に命にかかわる悪性疾患を有する。注釈：潜在的に治癒的療法を受けた、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、または上皮内癌（例えば、乳癌、上皮子宮頸がん）を有する参加者は除外されないものとする。
１３．公知の活動性ＣＮＳ転移および／または癌性髄膜炎を有する（臨床的に安定したおよび／または以前に処置した不活性なＣＮＳ転移は許容される）。
１４．過去２年間の間に全身的処置を必要とする（すなわち、疾患修飾薬、コルチコステロイドまたは免疫抑制薬物の使用を伴う）活動性自己免疫疾患を有する。補充療法（例えば、副腎不全または下垂体不全に対するチロキシン、インスリン、または生理学的コルチコステロイド補充療法）は全身的処置の形態とは考えられていないので、許容される。自己免疫疾患は、これらに限定されないが、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。
１５．ステロイドを必要とする（非感染性）肺炎の病歴を有する、または現行の肺炎を有する。
１６．全身療法を必要とする活動性感染症を有する。
１７．最近の（最近１２カ月）または現行のＧＩ潰瘍もしくは大腸炎または非免疫性大腸炎。
１８．ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症の公知の病歴を有する。
１９．Ｂ型肝炎または公知の活動性Ｃ型肝炎ウイルス感染症の公知の病歴を有する。
２０．臨床的に有意な（すなわち、活動性）心血管疾患：脳血管系障害／脳卒中（登録前＜６カ月）、心筋梗塞（登録前＜６カ月）、不安定狭心症、うっ血性心不全（≧ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスＩＩ）、または無制御な心不整脈。
２１．処置する研究者の見解により、実験の結果を混乱させ得る、参加者の全実験期間の参加を妨げ得る、または参加者の参加への関心があまりない任意の状態、療法、または検査所見の異常の履歴または現在の証拠を有する。

２２．実験の必要条件との協調を妨げる公知の精神障害または物質乱用障害を有する。
２３．処置前、妊娠試験が陽性である、妊娠の可能性がある女性（ＷＯＣＢＰ）。
２４．予測される実験期間内に授乳している、または受胎する、または子供の父親になることが予想される。

【０５５８】

参加者数：

・米国内のおよそ３～６の実験センターからおよそ３０名の患者がスクリーニングされて、２５名の参加者をこの実験に登録する。登録は、実験処置の最初の用量の開始時と定義される。

・最初のサイクル（すなわち、用量制限毒性［ＤＬＴ］期間）の間にＡＥ以外の理由で処置から離脱した参加者は差し替えられる

【０５５９】

介入群および期間：

【０５６０】

１サイクルの処置は３週間ごと（Ｑ３Ｗ）と定義される。

・参加者はサイクル１第１日目から開始して、グラピプランとペムブロリズマブの組合せを受ける。

・グラピプランの用量は、ＢＩＤで経口投与される３００ｍｇである（１日用量は８～１２時間の間隔で、好ましくは食物と共に摂取する）。

・ペムブロリズマブ用量は２００ｍｇ、ＩＶ、Ｑ３Ｗである。

・用量およびスケジュール調節、コルチコステロイド投与、およびモニタリングプランはプロトコールに記載されている。

・最初のサイクルにおいてＤＬＴを有する参加者は、これらの毒性が改善するまでグラピプランとペムブロリズマブのこれらの両方の用量をそのままにとどめ、スポンサーと相談した場合を除いて、グラピプランのこれらの既存の用量を５０ｍｇＢＩＤまたは１００ｍｇＢＩＤだけ減少させる。

・最初のサイクル後、治療により発現した、許容できない最初の有害事象（ＴＥＡＥ）を経験した参加者は、これらの毒性が改善するまでグラピプランおよびペムブロリズマブのこれらの用量をそのままにとどめ、これらの既存のグラピプラン用量を５０ｍｇＢＩＤ分だけ減らす。ＴＥＡＥの性質によっては、グラピプラン投与を投与２週間／休み１週間のスケジュールに切り替えることも研究者により考慮されるものとする。

・グラピプラン用量を１５０ｍｇＢＩＤ未満に低減しなければならない任意の参加者は、グラピプラン処置を停止するが、臨床上の利益が実証される場合にはペムブロリズマブを受け続けることができる。

【０５６１】

５日間またはそれよりも長い間、グレード２またはそれよりも高い消化不良を有する参加者は、研究者の判断で、症状が軽減するまで、グラピプランの用量の２時間後に摂取する経口ＢＩＤでのラニチジン７５ｍｇを開始することができる。

【０５６２】

追加の用量調節およびモニタリングプランはプロトコールに記載されている。

【０５６３】

ＣＲを達成するものを含む参加者は、臨床的悪化、許容不可能な毒性、または同意撤回を伴う疾患進行を経験するまでグラピプランおよびペムブロリズマブの投与を受け、これに続いてこれらの実験処置の最終日から３０日および９０日後に処置終了追跡診察が行われる。

【０５６４】

各参加者に対する実験期間は、２８日までの実験への組み込みのためのスクリーニング期間、２１日ごとに最大３５サイクル（２年まで）繰り返される組合せ処置サイクルの過程、ならびに実験処置投与の最終日から３０日および９０日後の処置終了追跡診察を含むことになる。処置終了から９０日目の追跡診察が実験診察の終点と考えられる。

【０５６５】
すべての参加者に対する用量の漸減は安全性規定が示す任意の時間に行われる（例えば、最初の６名の参加者のうちの４名またはそれよりも多くの参加者がＤＬＴを経験するなど）。すでに登録し、重篤なＡＥなしに薬物を受けている参加者は、スポンサーと相談後、元の用量レベルで追加の用量を受けることが許されてもよい。
【０５６６】
予想される登録期間は１５カ月である。実験停止日は、すべての参加者が１６週の処置を完了した（すなわち、第２の腫瘍評価まで）または実験処置を止めた日付のいずれかと定義される。実験停止日後、実験処置を継続して受ける参加者は観察が続けられ、すべての参加者が実験処置を止めた時点で適当な統計分析（安全性、薬物暴露および活性に対するリスティングまたは表の更新）が実施される。
【０５６７】
統計的検討事項：
サンプルサイズの決定：併用の副作用プロファイルはペムブロリズマブ単独の場合と類似していると予想される。
【０５６８】
ｍＴＰＩ設計に対して推奨されるサンプルサイズは、ｎ＝ｋ＊（ｄ＋１）である（Ji and Wang, J Clin Oncol. 2013;31(14):1785-91）。８名の被験体に１つの用量レベル（ｋ＝８）が投薬され、２つの用量が試験される場合（ｄ＝２）、２４名の被験体が必要と予測される。１つの用量が試験される場合、ｎ＝１６の被験体が必要と予測される。選択された用量のいずれかで処置した１４名の参加者が受容可能と判明した後で、用量漸増および確認は終了する。連続的な安全性評価フェーズ後、全治験サイズ２５名までの追加の被験体を評価して、効力の推定値を確立する。多重度に対する正式な仮説検定または調節は存在しない。
【０５６９】
一般的な統計手法：安全性パラメーターの記述的分析を、処置した集団全体（少なくとも１つの用量のグラピプランに曝露されたすべての参加者と定義される）に実施する。ＴＥＡＥの種類、頻度、重症度および関連性をMedical Dictionary for Regulatory Activities（ＭｅｄＤＲＡ）に従い分析する。米国国立癌研究所の有害事象の一般用語基準（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃｏｍｍｏｎ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ａｄｖｅｒｓｅ Ｅｖｅｎｔｓ）（ＮＣＩ－ＣＴＣＡＥ）ｖ５．０に従い実験の異常を分析する。
【０５７０】
薬物動態学的分析：グラピプランのＰＫパラメーターは、用量レベルおよび最終用量からの時間により、記述統計学を使用して要約される。グラピプランの血漿ＰＫは、ＣｍａｘおよびＡＵＣ　ＰＫパラメーターに対して記載される。任意の追加のＰＫ分析は統計分析プラン（ＳＡＰ）に記載される。
【０５７１】
集団ＰＫおよび曝露－応答分析：本実験からのデータは、集団ＰＫ分析における過去の実験から収集したデータと共に含まれる。ＰＫパラメーターに対する共変量の影響（例えば、体重、年齢、性別、人種、および併用薬）は、必要および適当な場合調査される。
【０５７２】
追加の探索的ＰＫおよび／または曝露－応答モデリングを、必要に応じてデータに適用することができる。
【０５７３】
ＰＫおよび／または任意の集団ＰＫの結果または曝露－応答分析は、臨床研究報告とは別に報告されてもよい。
【０５７４】
効力分析：抗腫瘍効力データは、スクリーニングにおいておよび実験処置中の最低１つの他の時間点において疾患評価を受けた参加者を含む評価可能な奏効集団について記述に

より提示される。
【０５７５】
以下の推定値および信頼区間（ＣＩ）は、いくつかのシナリオの下でのＯＲＲ推定値の精度の概説を提供することを意図する。
１／２５の被験体が奏効した場合、平均（９５％ＣＩ）は０．０４（０．００２０、０．１７６１）である。
２／２５の被験体が奏効した場合、平均（９５％ＣＩ）は０．０８（０．０１４４、０．２３１０）である。
３／２５の被験体が奏効した場合、平均（９５％ＣＩ）は０．１２（０．０３３５、０．２８１７）である。
４／２５の被験体が奏効した場合、平均（９５％ＣＩ）は０．１６（０．０５６６、０．３２９６）である。
５／２５の被験体が奏効した場合、平均（９５％ＣＩ）は０．２０（０．０８２３、０．３７５４）である。
８／２５の被験体が奏効した場合、平均（９５％ＣＩ）は０．３２（０．１７０３、０．５０３６）である。
【０５７６】
（実施例１４：進行したまたは進行性のマイクロサテライト安定（ＭＳＳ）直腸結腸がん（ＣＲＣ）を有する患者における、グラピプラン、ＥＰ４阻害剤、およびペムブロリズマブ、ＰＤ－１チェックポイント阻害剤のフェーズ１ｂ実験）
全体的設計：本実験は、進行したまたは進行性のＭＳＳ　ＣＲＣを有する成人患者において、ペムブロリズマブと組み合わせたグラピプランの多施設、非盲検、単一アーム、フェーズ１ｂ、安全性、および効力実験である。これは、グラピプランをＰＤ－１抗体（ペムブロリズマブ）と組み合わせた最初の実験であり、したがって、参加者登録および連続的な安全性評価はｍＴＰＩモデルにより指示されることになる。併用処置期間は３５サイクル（２年まで）からなる。実験はまた、単剤としてのグラピプラン、ならびに以下の併用処置期間にペムブロリズマブと組み合わせたグラピプランの薬力学を評価する目的のための１週間の単剤導入期間を含む。コホート１に登録した参加者は、単剤導入期間中はグラピプランで処置し、コホート１およびコホート２に登録したすべての参加者は、併用処置期間中、グラピプランおよびペムブロリズマブによる処置を受ける。およそ３０名の患者に対して本実験のスクリーニングが計画され、コホート１への登録に対して１５名までの参加者およびコホート２への登録に対して１０名までの参加者が許容される。コホート２への参加者の登録前にコホート１への参加者が登録する。連続的な安全性評価フェーズ後、全治験サイズ２５名までの参加者の追加参加者の登録が評価されて、効力の推定値を確立する。
【０５７７】
単剤導入期間：コホート１
・参加者は、単剤として薬理学的に活性な用量のグラピプランを用いて１週間処置する。グラピプランの開始用量３００ｍｇを１日２回（ＢＩＤ）経口投与する。
・参加者は単剤導入期間中は通常の食事を維持するように指導され、食物は、類似のクラスの薬物（ＣＯＸ－２阻害剤）において一般的な軽度ＧＩ　ＡＥを低減することが公知であるため、グラピプランを食物と共に定期的に摂取することが促される。
・第１日目のグラピプランの最初の用量前にコホート１において反復生検に対して安全とみなされた参加者に対して強制的な処置前腫瘍生検を収集し、単剤導入期間の第５日目と、併用処置期間のサイクル１第１日目のペムブロリズマブの投薬前との間に、理想的には同じ腫瘍から強制的な処置後腫瘍生検を得る。
・ＰＫサンプルは実施計画（ＳｏＥ）に示されている通り採取する。
【０５７８】
併用処置期間：コホート１および２
・コホート１および２のすべての参加者は、サイクル１第１日目から開始して、用量の漸

減が生じない限り、ＢＩＤで経口投与されるグラピプラン開始用量３００ｍｇ、および３週ごとに（Ｑ３Ｗ）ＩＶで２００ｍｇ投与される固定用量のペムブロリズマブで処置される。
・ＰＫサンプルはＳｏＥに示されている通り採取される。
・コホート２において反復生検に対して安全とみなされた参加者に対して、強制的な処置前腫瘍生検はサイクル１第１日目のいずれかの薬剤の最初の用量を受ける前のスクリーニングの間に収集され、強制的な第２の腫瘍生検は、サイクル１の終点と、サイクル３の終点との間に、理想的には同じ腫瘍から収集される。第３の腫瘍生検は、生検がすでに奏効から１カ月以内に得られている、またはさもなければ医学的指導者と相談した場合を除いて、固形腫瘍における応答評価基準バージョン１．１（ＲＥＣＩＳＴｖ１．１）応答記録の１カ月以内に、腫瘍評価に対して部分奏効（ＰＲ）を有する任意の参加者に対して収集される。
・腫瘍評価のためのスキャンは、すべての参加者（コホート１および２）に対して処置開始から最初の３サイクルの間は、８週ごとに（＋／－７日）、次いでその後は１２週ごとに（＋／－７日）、および研究者の裁量により評価される。
・参加者は併用処置の間通常の食事を維持するように指導され、食物は、類似のクラスの薬物（ＣＯＸ－２阻害剤）において一般的な軽度ＧＩ　ＡＥを低減することが公知であるため、グラピプランを食物と共に定期的に摂取することが促される。投薬後ＰＫサンプルを採取する場合、朝の食物摂取をその日の薬物投与日誌に記録する。
【０５７９】
主な組み入れ基準：
１．組織学的に確認された進行した、転移性、または進行性のＣＲＣ（ＭＳＳである）を有する男性および女性の成人患者（インフォームドコンセント署名日に年齢≧１８歳）。マイクロサテライト安定性は、施設標準による、過去のポリメラーゼ連鎖反応法（ＰＣＲ）、Ｎｅｘｔ－Ｇｅｎ配列決定、または免疫組織化学の結果に基づく。
２．患者は、進行したまたは転移性のＣＲＣに対して少なくとも２回の過去の系統の療法を受け、このうち少なくとも１回がフルオロウラシルを含んだ。補助療法は、進行がその完了の６カ月以内に生じた場合のみ、１系統の療法とカウントされる。過去の処置レジメンの数に対する制限はない。
３．現地の研究者／放射線学により評価されたＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従う測定可能病変を有する。以前に照射された領域に位置する病変は、このような病変において進行が実証された場合、測定可能と考えられる。
４．複数のコア生検に対して、安全に到達できる到達可能な腫瘍であり、患者は処置前および処置中に新しく得た生検からの組織を提供する意志がある。
５．Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス０～１を有する。
６．上記表Ａで定義されているような十分な器官機能を有する。
７．経口錠剤を嚥下および吸収することができる。
８．閉経していない女性およびすべての男性については避妊を使用する意志がある。
９．治験に対して文書によるインフォームドコンセントを提供する意志があり、それが可能である。
【０５８０】
主な除外基準：
１．抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、または抗ＰＤ－Ｌ２薬剤を用いた、または別の刺激性もしくは共阻害性Ｔ－細胞受容体（例えば、ＣＴＬＡ－４、ＯＸ４０、ＣＤ１３７）を対象とする薬剤を用いた過去の療法を受けた。
２．ＡＥの管理のために使用した、またはさもなければスポンサーによる承認を受けた場合を除いて、処置開始前の３日以内または実験のいずれかの時点における、ＮＳＡＩＤ（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン）、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）の現行の使用。スポンサーと相談した場合を除いて、アスピリン製品は、予防的心血管用

量に限定されるべきである。
３．キメラ抗体またはヒト化抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴。
４．処置前の４週以内、または５半減期以内のどちらか短い方に、研究用薬剤を含む、過去の全身抗がん療法を受けた。参加者は、過去の療法によるすべてのＡＥから、≦グレード１またはベースラインまで回復していなければならない。≦グレード２ニューロパシーを有する参加者はスポンサーと相談後、適格になり得る。参加者が大手術を受けた場合、この参加者は実験処置の開始前に、介入に由来する毒性および／または合併症から完全に回復していなければならない。
５．実験処置開始の２週間以内に過去の放射線療法を受けている。参加者は、すべての放射線関連の毒性から回復しており、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺炎に罹ったことがない。非中枢神経系（ＣＮＳ）疾患に対する待機的放射線（≦２週間の放射線療法）に対して、１週間のウォッシュアウトが許される。寛解のみのために許容された病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）を除いて、他の同時進行の抗腫瘍性処置は実験に対して許されない。
６．実験薬物の最初の用量前の３０日以内に生ワクチンを受けている。
７．強力なＣＹＰ３Ａ４またはＰ－糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を服用している参加者は、投薬前の≧５半減期以内に他の薬物に移行することができる場合を除いて、実験から除外される。
８．研究用薬剤の研究に現在参加しているもしくは参加していた、または実験処置の最初の用量前の４週以内に研究用デバイスを使用していた。研究用実験の追跡フェーズに入った参加者は、過去の研究用薬剤の最終用量から４週間後である場合に限り参加可能である。
９．実験薬物の最初の用量前の７日以内に、免疫不全の診断を受けている、または慢性全身ステロイド療法（１０ｍｇの一日プレドニゾン当量を超える投薬）または任意の他の形態の免疫抑制療法を受けている。
１０．過去３年以内に、進行しているまたは積極的な処置を必要とする、公知の追加の潜在的に命にかかわる悪性疾患を有する。潜在的に治癒的療法を受けた、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、または上皮内癌（例えば、乳癌、上皮子宮頸がん）を有する参加者は除外されないものとする。
１１．公知の活動性ＣＮＳ転移および／または癌性髄膜炎を有する。脳転移を以前に処置した参加者は参加できるが、ただし、この参加者は放射線学的に安定している、すなわち、反復画像化により少なくとも４週間の間進行の証拠がなく（反復画像化は、実験スクリーニング中に実施されるべきであることに注目されたい）、および／または臨床的に安定しており、実験処置の最初の用量前の少なくとも１４日間の期間、ステロイド処置の必要がないものとする。
１２．過去２年間の間に全身的処置を必要とする（すなわち、疾患修飾薬、コルチコステロイドまたは免疫抑制薬物の使用を伴う）活動性自己免疫疾患を有する。補充療法（例えば、副腎不全または下垂体不全に対するチロキシン、インスリン、または生理学的コルチコステロイド補充療法）は全身的処置の形態とは考えられていないので、許容される。自己免疫疾患は、これらに限定されないが、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。
１３．ステロイドを必要とする（非感染性）肺炎の病歴を有する、または現行の肺炎を有する。
１４．全身療法を必要とする活動性感染症を有する。
１５．最近の（最近１２カ月以内）または現行のＧＩ潰瘍もしくは非免疫大腸炎。
１６．ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症の公知の病歴を有する。
１７．Ｂ型肝炎または公知の活動性Ｃ型肝炎ウイルス感染症の公知の病歴を有する。
１８．臨床的に有意な（すなわち、活動性）心血管疾患：脳血管系障害／脳卒中（登録前＜６カ月）、心筋梗塞（登録前＜６カ月）、不安定狭心症、うっ血性心不全（≧ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスＩＩ）、または無制御な心不整脈。

１９．処置する研究者の見解により、実験の結果を混乱させ得る、参加者の全実験期間の参加を妨げ得る、または参加者の参加への関心があまりない任意の状態、療法、または検査所見の異常の履歴または現在の証拠を有する。
２０．実験の必要条件との協調を妨げる公知の精神障害または物質乱用障害を有する。
２１．処置前、妊娠試験が陽性である、妊娠の可能性がある女性（ＷＯＣＢＰ）。
２２．予測される実験期間内に授乳している、または受胎する、または子供の父親になることが予想される。

【０５８１】

参加者数：米国内のおよそ３～５の実験センターからおよそ３０名の患者がスクリーニングされて、２５名の参加者をこの実験に登録する（コホート１に１５名の参加者およびコホート２に１０名の参加者）。登録は実験薬物の最初の用量の開始時と定義される。単一薬剤導入（コホート１）の間または併用の最初のサイクル（すなわち、用量制限毒性［ＤＬＴ］期間）の間にＡＥ以外の理由で処置から離脱した参加者は差し替えられる。

【０５８２】

処置群および期間：

【０５８３】

１サイクルの処置はＱ３Ｗと定義される。

【０５８４】

ペムブロリズマブ用量は２００ｍｇ、ＩＶ、Ｑ３Ｗとする。
・用量およびスケジュール調節、コルチコステロイド投与、およびモニタリングプランはプロトコールに記載されている。

【０５８５】

グラピプランの用量は、ＢＩＤで経口投与される３００ｍｇである（１日用量は８～１２時間の間隔で、好ましくは食物と共に摂取する）。
・最初のサイクルにおいてＤＬＴを有する参加者は、これらの毒性が改善するまでこれらの用量をそのままにとどめ、スポンサーと相談した場合を除いて、これらの既存の用量を５０ｍｇＢＩＤまたは１００ｍｇＢＩＤだけ減少させる。
・最初のサイクル後、治療により発現した、許容できない最初の有害事象（ＴＥＡＥ）を経験した参加者は、これらの毒性が改善するまでこれらの用量をそのままにとどめ、これらの既存の用量を５０ｍｇＢＩＤ分だけ減らす。ＴＥＡＥの性質によっては、グラピプラン投与を投与２週間／休み１週間のスケジュールに切り替えることも研究者により考慮されるものとする。
・グラピプラン用量を１５０ｍｇＢＩＤ未満に低減しなければならない任意の参加者は、グラピプラン処置を停止するが、臨床上の利益が実証される場合にはペムブロリズマブを受け続けることができる。

【０５８６】

５日間またはそれよりも長い間、グレード２またはそれよりも高い消化不良を有する参加者は、研究者の判断で、腹部の不快感が軽減するまで、グラピプランの用量の２時間後に摂取する経口ＢＩＤでのラニチジン７５ｍｇを開始することができる。

【０５８７】

追加の用量調節およびモニタリングプランはプロトコールに記載されている。

【０５８８】

完全奏効（ＣＲ）を達成するものを含む参加者は、２年までまたは参加者が、疾患進行、許容不可能な毒性、または同意撤回を経験するまでグラピプランおよびペムブロリズマブによる処置を受けることができ、これに続いてこれらの実験薬物の最終日から３０日および９０日後に処置終了追跡診察が行われる。

【０５８９】

各参加者に対する実験期間は、２８日までの実験への組み込みのためのスクリーニング期間、７日間の単剤導入（コホート１に対してのみ）、２１日ごと繰り返される併用処置サイクルの過程、ならびに最終実験薬物投与から３０日および９０日後のすべての参加者

に対する処置終了追跡診察を含むことになる。参加者は、最大３５サイクル（２年まで）実験薬物を受け続けることができる。

【０５９０】

すべての参加者に対する用量漸減は、安全性規定が示す任意の時間に行われる（例えば、最初の５名の参加者のうちの３名またはそれよりも多くの参加者がＤＬＴを経験するなど）。すでに登録し、重篤なＡＥなしに薬物を受けている参加者は、スポンサーと相談後、元の用量レベルで追加の用量を受けることが許されてもよい。

【０５９１】

予想される登録期間は１０カ月である。実験停止日は、すべての参加者が１６週の処置を完了した（すなわち、第２の腫瘍評価まで）または実験薬物を止めた日付のいずれかと定義される。実験停止日後、実験薬物を継続して受ける参加者は観察が続けられ、すべての参加者が実験薬物を止めた時点で適当な統計分析（安全性、薬物暴露および活性に対するリスティングまたは表の更新）を実施する。

【０５９２】

統計的検討事項：

【０５９３】

サンプルサイズの決定：併用の副作用プロファイルはペムブロリズマブ単独の場合と類似していると予想される。

【０５９４】

ｍＴＰＩ設計に対して推奨されるサンプルサイズは、ｎ＝ｋ＊（ｄ＋１）である（Ji and Wang, J Clin Oncol. 2013;31(14):1785-91）。８名の被験体に１つの用量レベル（ｋ＝８）が投薬され、２つの用量が試験される場合（ｄ＝２）、２４名の被験体が必要と予測される。１つの用量が試験される場合、ｎ＝１６名の被験体が必要と予測される。連続的な安全性評価フェーズ後、全治験サイズ２５名までの追加の被験体を評価して、効力の推定値を確立する。多重度に対する正式な仮説検定または調節は存在しない。

【０５９５】

一般的な統計手法：安全性パラメーターの記述的分析を、処置した集団全体（少なくとも１つの用量のグラピプランに曝露されたすべての参加者と定義される）に実施する。具体的には、両方の実験コホートをプールし、コホートごとの分析は実施しない。ＴＥＡＥの種類、頻度、重症度および関連性をMedical Dictionary for Regulatory Activities（ＭｅｄＤＲＡ）に従い分析する。米国国立癌研究所の有害事象の一般用語基準（ＮＣＩ－ＣＴＣＡＥ）ｖ５．０に従い実験の異常を分析する。

【０５９６】

薬物動態学的分析：グラピプランのＰＫパラメーターは、用量レベルおよび最終用量からの時間により、記述統計学を使用して要約される。グラピプランの血漿ＰＫは、ＣｍａｘおよびＡＵＣ　ＰＫパラメーターに対して記載される。任意の追加のＰＫ分析は統計分析プラン（ＳＡＰ）に記載される。

【０５９７】

集団ＰＫおよび曝露－応答分析：本実験からのデータは、集団ＰＫ分析における過去の実験から収集したデータと共に含まれる。ＰＫパラメーターに対する共変量の影響（例えば、体重、年齢、性別、人種、および併用薬）は、必要および適当な場合調査される。

【０５９８】

追加の探索的ＰＫおよび／または曝露－応答モデリングを、必要に応じてデータに適用することができる。

【０５９９】

ＰＫおよび／または任意の集団ＰＫの結果または曝露－応答分析は、臨床研究報告とは別に報告されてもよい。

【０６００】

効力分析：抗腫瘍効力データは、スクリーニングにおいておよび実験処置中の最低１つの他の時間点において疾患評価を受けた参加者を含む評価可能な奏効集団について記述に

より提示される。

【０６０１】

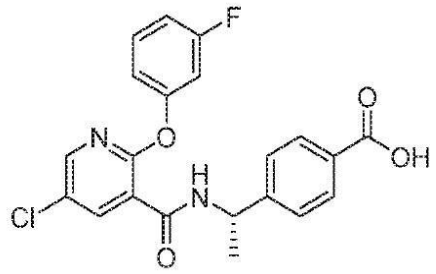
スポンサーの裁量で将来の治験計画を可能にするための非公式の中間分析が行われ、データは、用量発見の決定を可能にする継続ベースで検討される。

【０６０２】

（実施例１５：ＣＴ－２６結腸腺癌マウスモデルにおける化合物Ｘの抗腫瘍活性）

化合物Ｘは、ＥＰ４受容体選択的アンタゴニストであり（例えば、ＵＳ７，２３８，７１４を参照されたい）、以下の式：

【化６１】



またはその薬学的に受容可能な塩を有する。

【０６０３】

ＢＡＬＢ／ｃマウスで成長させたＣＴ－２６マウス結腸腺癌モデルにおいて、単剤としてのおよびマウス抗ＰＤ－１抗体と組み合わせた化合物Ｘの抗腫瘍活性を評価した。マウスは、右の側腹部に、5×10^{5}個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ７１mm^{3}（腫瘍細胞接種から６日後）に到達した時点で投薬を開始した。それぞれ１０匹のマウスを含む８つの別個のコホートにおける投薬レジメンは以下の通りである：

【表１１】

群	処置	投与１回当たりの用量	投与１回当たりの用量体積	投薬計画/日	投与経路
1	ビヒクル(0.5%MC)	--	10ul/g	BIDx3+週	p.o.
	Rat IgG2(イソタイプは合致)	10mg/kg	10ul/g	第１日目、第４日目、第８日目、第11日目、第15日目	i.p.
2	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	第１日目、第４日目、第８日目、第11日目、第15日目	i.p.
3	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	QDx3+週	p.o.
4	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	BIDx3+週	p.o.
5	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	QDx3+週	p.o.
	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	第１日目、第４日目、第８日目、第11日目、第15日目	i.p.
6	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	BIDx3+週	p.o.
	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	第１日目、第４日目、第８日目、第11日目、第15日目	i.p.

【０６０４】

投薬期間中、１５ｍｇ／ｋｇ１日１回（ＱＤ）およびＢＩＤで投薬した化合物Ｘにより処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、ビヒクル処置したマウスととりわけ異なることはなかった（図１）。処置期間中、抗ＰＤ－１と組み合わせて１５ｍｇ／ｋｇＱＤおよびＢＩＤで投薬した化合物Ｘにより処置したマウスにおける腫瘍成長動態もまた単剤抗ＰＤ－１で処置したマウスととりわけ異なることはなかった。各投薬レジメンは、処置期間中および処置を中止した後、各コホートの体重の平均増加により示されている通り、マウスに許容されるものであった。

【０６０５】

処置を中止した後、抗ＰＤ－１と組み合わせて１５ｍｇ／ｋｇＢＩＤでの化合物Ｘにより処置したマウスは、抗ＰＤ－１と比べて成長動態の低減（図１）および生存の改善（図

２）を実証した。腫瘍接種後９９日間マウスを継続してモニターした後、１０匹のうち５匹のマウスが依然生存していた（４匹は腫瘍なし）のに対して、抗ＰＤ－１を単剤として処置した１０匹では１匹のマウスのみが、化合物Ｘでは１０匹のうち１匹のマウスが依然生存し、腫瘍がなかった。これらのデータは抗ＰＤ－１と組み合わせた場合、化合物Ｘは、改善された長期的な抗腫瘍応答をもたらすことを示している。

【０６０６】

ＣＴ２６腫瘍細胞を６匹の腫瘍ナイーブマウス、または以前化合物Ｘおよび抗ＰＤ－１単独もしくはそれらの組合せで処置したＣＴ２６腫瘍保持マウスの完全奏効マウスに接種した。データは、完全奏効を有するマウスは、ナイーブマウスと比べて、ＣＴ２６の成長を低減したことを示しており、これは、治癒したマウスにワクチン効果があったことを示唆している。

【０６０７】

単剤として用いた、およびマウス抗ＰＤ１抗体と組み合わせた化合物Ｘの抗腫瘍活性を追加の実験において、ＢＡＬＢ／ｃマウスで成長させたＣＴ－２６マウス結腸腺癌モデルにおいて評価した。マウスは、右の側腹部に、５×１０^{5}個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ９１ｍｍ^{3}に到達した時点で、投薬を開始した。７匹のマウスをそれぞれ含む４つの別個のコホートの投薬レジメンは以下の通りである：

【表１２】

群	処置	投与１回当たりの用量	投与１回当たりの用量体積	投薬計画/日	投与経路
1	ビヒクル(0.5&MC)	--	10ul/g	BIDx17 日	po
	PBS	--	10ul/g	BIWx4 用量	ip
2	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	BIDx17 日	po
	PBS	--	10ul/g	BIWx4 用量	ip
3	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	BIWx5 用量	ip
	ビヒクル	--	10ul/g	BIDx16 日	po
4	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	BIDx17 日	po
	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	BIWx5 用量	ip

【０６０８】

投薬期間中、１５ｍｇ／ｋｇ１日２回（ＢＩＤ）で投薬した化合物Ｘおよび抗ＰＤ１で処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、ビヒクル群のものよりも低かった（図５）。抗ＰＤ１と組み合わせて１５ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤで投薬した化合物Ｘにより処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、いずれかの単剤で処置したマウスより低かった。各投薬レジメンは、処置期間中、各コホートの体重の平均増加により示されている通り、マウスに許容されるものであった。

【０６０９】

（実施例１６：４Ｔ１乳がんマウスモデルにおける化合物Ｘの抗腫瘍活性）

単剤として用いたおよびマウス抗ＣＴＬＡ４抗体と組み合わせた化合物Ｘ（上記の実施例１５に記載される通りの化合物）の抗腫瘍活性を、ＢＡＬＢ／ｃマウスで成長させた４Ｔ１マウス乳がんモデルにおいて評価した。マウスは、右の側腹部に３×１０^{5}個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ１００ｍｍ^{3}に到達した時点で（腫瘍細胞接種から７日後）投薬を開始した。

【０６１０】

投薬期間中、１５ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤで投薬した化合物Ｘおよび抗ＣＴＬＡ４で処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、ビヒクル処置したマウスと比べて低減した（図３）。さらに、化合物Ｘおよび抗ＣＴＬＡ４を組み合わせて処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、いずれかの薬剤が単独で投薬された場合と比べて低減した。各投薬レジメンは、処置期間中および処置を中止した後、各コホートの体重の平均増加により示されている通り、マウスに許容されるものであった。

【０６１１】

処置を中止した後、抗ＣＴＬＡ４と組み合わせて１５ｍｇ／ｋｇＢＩＤでの化合物Ｘにより処置したマウスは、いずれかの単剤単独の場合と比べて改善された生存率を実証した（図４）。例えば、腫瘍接種後４７日間マウスを継続してモニターした後、組み合わせて処置した１０匹のうち７匹のマウスは依然生存したのに対して、いずれかの単剤を単独で用いて処置したマウスのうち、腫瘍接種の４７日後に生存していたマウスはいない。組み合わせて処置した１０匹のマウスのうちの３匹は腫瘍接種から５５日後の実験終了時にまだ生存していた。これらのデータは、化合物Ｘおよび抗ＣＴＬＡ４の併用は、いずれかの薬剤単独の場合と比べて改善された抗腫瘍応答をもたらすことを示唆している。

【０６１２】

単剤として用いた、およびマウス抗ＰＤ１抗体と組み合わせた化合物Ｘの抗腫瘍活性を、追加の実験において、ＢＡＬＢ／ｃマウスで成長させた４Ｔ１マウス乳がんモデルにおいて評価した。マウスは、右の側腹部に3×10^{5}個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ９７mm^{3}に到達した時点で、投薬を開始した。７匹のマウスそれぞれを含む４つの別個のコホートの投薬レジメンは以下の通りである：

【表１３】

群	処置	投与１回当たりの用量	投与１回当たりの用量体積	投薬計画/日	投与経路
1	ビヒクル(0.5&MC)	--	10ul/g	BIDx20 日	po
	PBS	--	10ul/g	BIWx5 用量	ip
2	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	BIDx20 日	po
	PBS	--	10ul/g	BIWx5 用量	ip
3	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	BIWx6 用量	ip
	ビヒクル	--	10ul/g	BIDx19 日	po
4	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	BIDx20 日	po
	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	BIWx6 用量	ip

【０６１３】

投薬期間中、１５ｍｇ／ｋｇ１日２回（ＢＩＤ）で投薬した化合物Ｘにより処置したマウスの腫瘍成長動態は、ビヒクル群および単独で投薬した抗ＰＤ１のものより低かった（図６）。抗ＰＤ１と組み合わせて、１５ｍｇ／ｋｇＢＩＤで投薬した化合物Ｘにより処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、いずれかの単剤で処置したマウスにおけるものより低かった。各投薬レジメンは、処置期間中、各コホートの体重の平均増加により示されている通り、マウスに許容されるものであった。

【０６１４】

（実施例１７：ＣＴ－２６結腸腺癌マウスモデルにおける免疫細胞組成に対する化合物

Ｘの影響）

単剤として用いたおよびマウス抗ＰＤ１抗体と組み合わせた化合物Ｘ（上記の実施例１５に記載される通りの化合物）の免疫細胞組成をＢＡＬＢ／ｃマウスで成長させたＣＴ－２６マウス結腸腺癌モデルにおいて評価した。マウスは、右の側腹部に、５×１０^{5}個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ８５ｍｍ^{3}に到達した時点で、投薬を開始した。１０匹のマウスをそれぞれ含む４つの別個のコホートの投薬レジメンは以下の通り列挙される：

【表１４】

群	処置	投与１回当たりの用量	投与１回当たりの用量体積	投薬計画/日	投与経路	マウスの数
群 1	ビヒクル (0.5&MC)	---	10ul/g	BIDx7 日	po	10
	PBS	---	5ul/g	Q3Dx3 用量	ip	
群 2	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	BIDx7 日	po	10
	PBS	---	5ul/g	Q3Dx3 用量	ip	
群 3	抗 PD1	10mg/kg	5ul/g	Q3Dx3 用量	ip	10
	ビヒクル	---	10ul/g	BIDx7 日	po	
群 4	化合物 X	15mg/kg	10ul/g	BIDx7 日	po	10
	抗 PD1	10mg/kg	5ul/g	Q3Dx3 用量	ip	

【０６１５】

動物に７日間投薬した後、腫瘍を切除し、これを使用して単一細胞懸濁物を調製した。腫瘍および免疫細胞を表す生細胞を、異なる蛍光タグにコンジュゲートした複数の免疫細胞マーカー（抗ＣＤ４５、抗ＣＤ３、抗ＣＤ４、抗ＣＤ８、抗ＣＤ２５、抗ＦｏｘＰ３、抗ＰＤ－１、抗ＣＤ１１ｃ）を標的とする抗体カクテルで染色した。染色した細胞を４％パラホルムアルデヒド中に固定し、マルチカラーフローサイトメーター（Ｆｏｒｔｅｓｓａ）を使用して定量化した。データをＦｌｏＪｏソフトウエアで分析した。

【０６１６】

化合物Ｘ、抗ＰＤ－１および２種の薬剤の組合せは、制御性Ｔ細胞（ＣＤ４５、ＣＤ４、ＦｏｘＰ３、ＣＤ２５陽性）の有意な低減をもたらした（図７ａ）。単独でおよび抗ＰＤ－１と共に投薬した化合物Ｘは、樹状細胞（ＣＤ４５、ＣＤ１１ｃ陽性）のパーセンテージの増加をもたらしたのに対して、抗ＰＤ－１単独では増加を生じなかった（図７ｂ）。化合物Ｘの抗ＰＤ－１との組合せはまた、ＣＤ２５の発現を評価することにより、活性化Ｔ細胞（ＣＤ４５、ＣＤ３、ＣＤ８）のパーセンテージの増加をもたらしたが、単独で投薬したいずれの薬剤も増加をもたらすことはなかった（図７ｃ）。ＣＤ２５のパーセンテージは、ＰＤ－１のレベルが増加したＴ細胞においてより高かった（図７ｄ）。総合的に、これらの知見は、単独で用いたおよび抗ＰＤ－１抗体と組み合わせた化合物Ｘは、ＣＴ－２６腫瘍の免疫細胞組成を変化させ、炎症促進性の表現型の増加を示すことを実証している。

【図１】

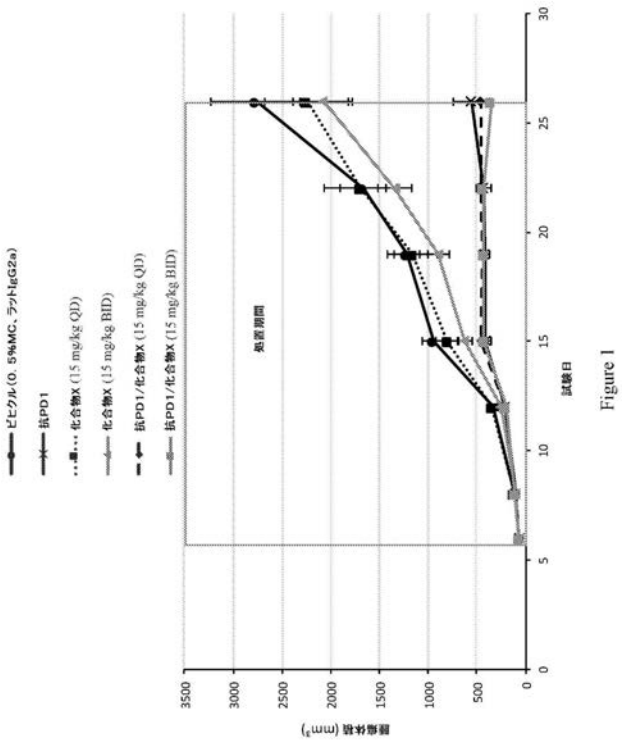
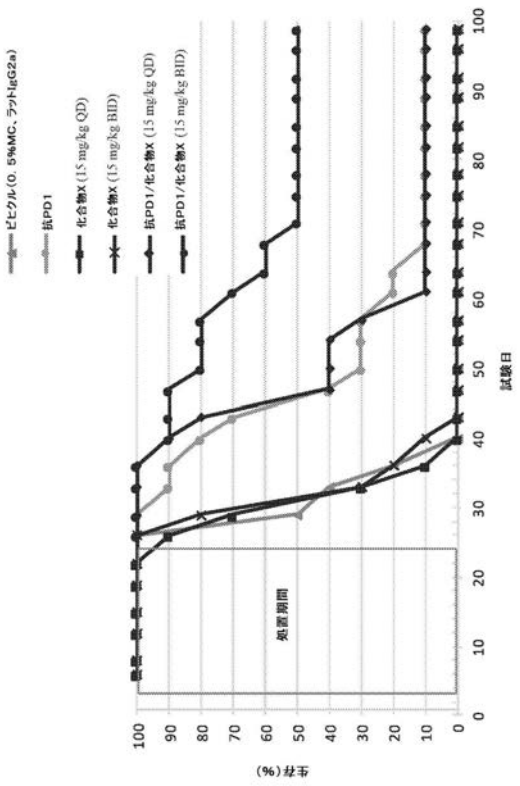


Figure 1

【図２】



【図３】

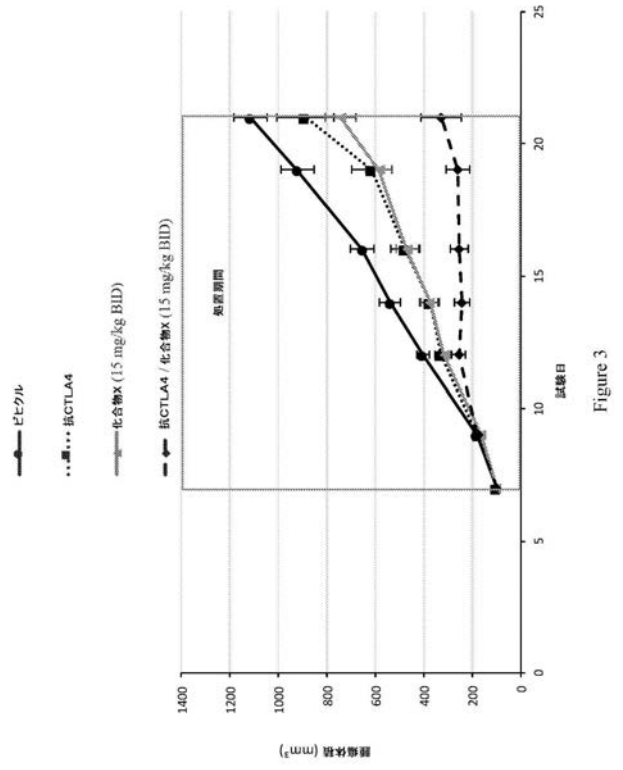
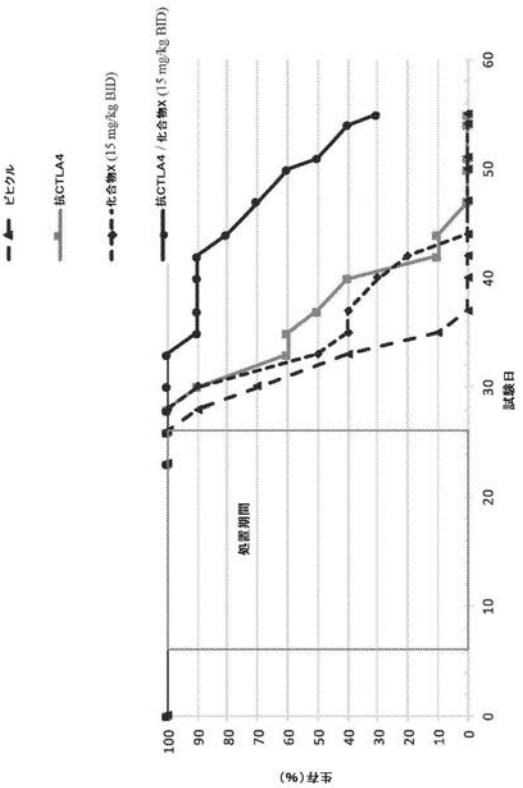


Figure 3

【図４】



【図５】

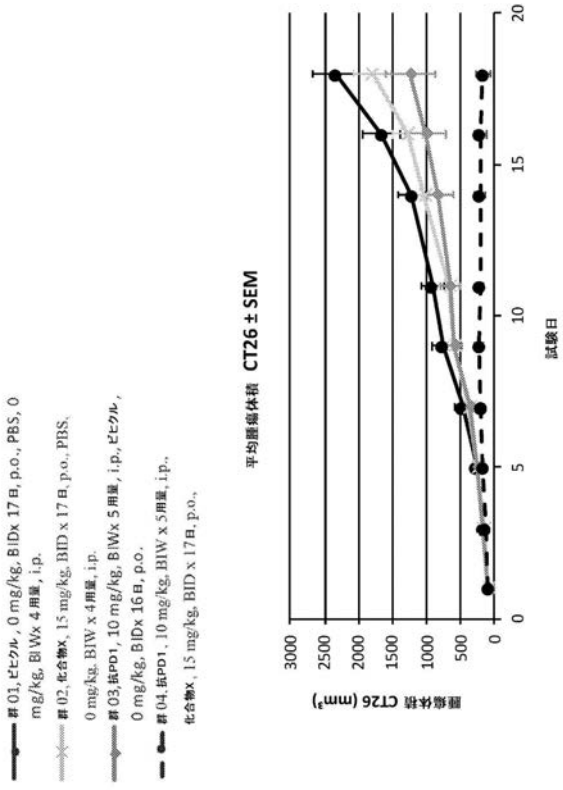


Figure 5

【図６】

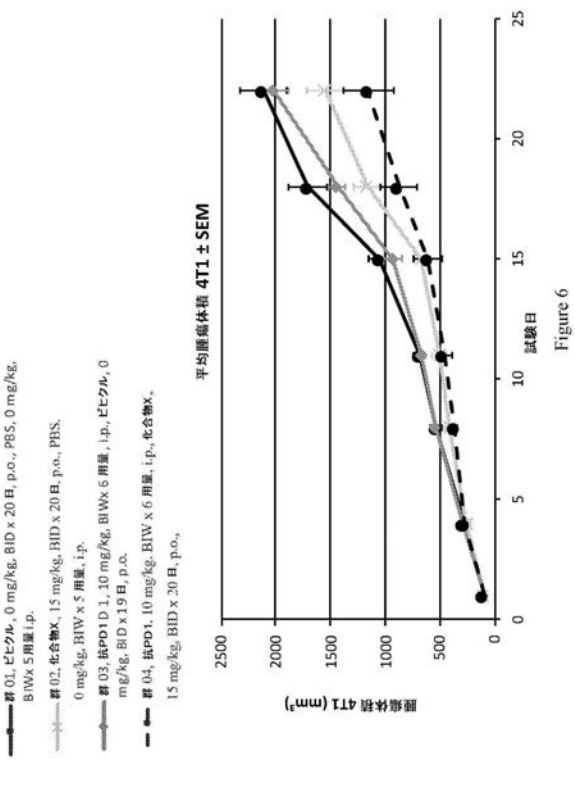


Figure 6

【図７】

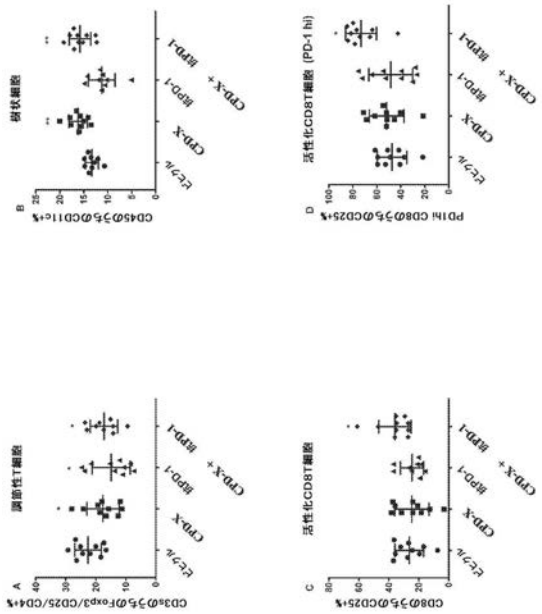


Figure 7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/041351

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/435; A61K 31/4353; A61K 31/437; C07D 471/00; C07D 471/02; C07D 471/04 (2019.01)
CPC - A61K 31/435; A61K 31/4353; A61K 31/437; C07D 471/00; C07D 471/02; C07D 471/04 (2019.08)

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
USPC - 514/303; 514/393; 546/118 (keyword delimited)

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.
A	US 2009/0036495 A1 (AUDOLY) 05 February 2009 (05.02.2009) entire document	1-13
A	US 2009/0018158 A1 (HARUTA et al) 15 January 2009 (15.01.2009) entire document	1-13
A	WO 02/32422 A2 (PFIZER PHARMACEUTICALS INC) 25 April 2002 (25.04.2002) entire document	1-13

☐ 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
"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
04 September 2019	01 OCT 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/041351

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.: 14-28
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:

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.:

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.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
		Ａ６１Ｐ	43/00	１１１

(31)優先権主張番号　62/834,525
(32)優先日　平成31年4月16日(2019.4.16)
(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,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,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本　健策
(72)発明者　マンフレディ，　マーク
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２２１０，　ボストン，　ノーザン　アベニュー　５０，　アリーズ　セラピューティクス，　インコーポレイテッド　気付
(72)発明者　エクセディ，　ジェフリー
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２２１０，　ボストン，　ノーザン　アベニュー　５０，　アリーズ　セラピューティクス，　インコーポレイテッド　気付
(72)発明者　カストロ，　アルフレッド　シー.
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０１８０１，　ウォーバン，　ケリー　ドライブ　１４
(72)発明者　奥村　祥征
愛知県名古屋市中村区名駅三丁目２２番８号　株式会社Ａｓｋａｔ　気付

Ｆターム(参考)　4C065 AA04 BB05 CC01 DD03 EE02 HH02 JJ01 KK09 LL01 PP03
4C084 AA19 NA05 ZB26 ZB27
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZB27
ZC41