(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516649
(P2025-516649A)
(43)公表日　令和7年5月30日(2025.5.30)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4985(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4985		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｕ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｈ０４５

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全65頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-566593(P2024-566593)
(86)(22)出願日　令和5年5月12日(2023.5.12)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月11日(2024.11.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/066920
(87)国際公開番号　WO2023/220703
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　63/341,361
(32)優先日　令和4年5月12日(2022.5.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　509012625
ジェネンテック， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ １
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(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
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＳＨＰ２阻害剤およびＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストを含む方法および組成物

(57)【要約】
ＳＨＰ２阻害剤（例えば、化合物１）およびＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）を含む併用療法、およびそのような併用療法を使用する方法が本明細書で提供される。別の態様では、肺がん、頭頸部がんまたは黒色腫の処置を必要とする患者における肺がん、頭頸部がんまたは黒色腫を処置する方法であって、処置期間中に、本明細書に記載の（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、（ｂ）ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書に提供される。

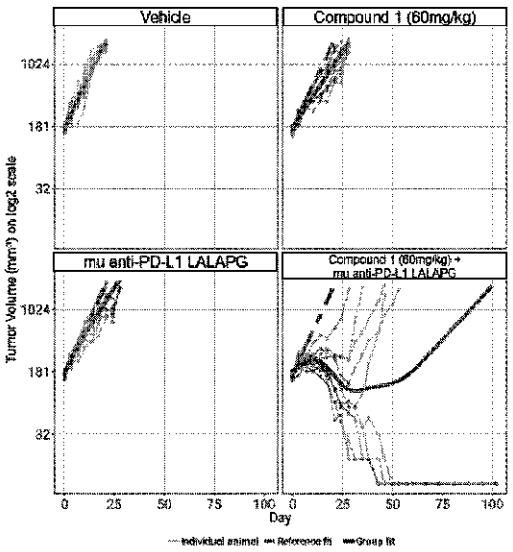
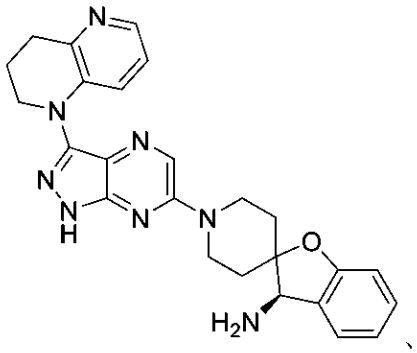


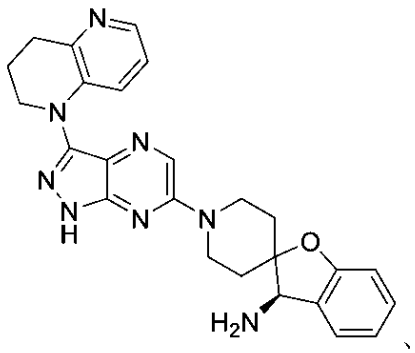
FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
併用療法であって、
（ａ）化合物１
【化４】



またはその薬学的に許容され得る塩と、
（ｂ）ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストと、
を含む、併用療法。
【請求項２】
前記ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、請求項１に記載の併用療法。
【請求項３】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、アテゾリズマブである、請求項１または２に記載の併用療法。
【請求項４】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、アテゾリズマブが前記第１の２１日サイクルの１日目に投与される、請求項３に記載の併用療法。
【請求項５】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＢＩＤ投与され、アテゾリズマブが前記第１の２１日サイクルの１日目に投与される、請求項３に記載の併用療法。
【請求項６】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、請求項１～５のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項７】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が約５ｍｇ～１００ｍｇの量で投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項８】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、請求項１～７のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項９】
アテゾリズマブが、約８００ｍｇ～約１４００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、請求項３～８のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１０】
アテゾリズマブが、各サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量で投与される、請求項３～９のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１１】

前記第１の２１日サイクルの開始前に、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が投与され、続いてアテゾリズマブが８４０ｍｇの量で投与される、請求項５～１０のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１２】
前記併用療法が、それを必要とする患者に投与され、前記患者が肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を有する、請求項１～１１のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１３】
前記患者が、ＰＤ－Ｌ１陽性である、請求項１２に記載の併用療法。
【請求項１４】
前記患者が、ＰＤ－Ｌ１－ｈｉｇｈである、請求項１２または１３に記載の併用療法。
【請求項１５】
前記患者が、ＰＤ－Ｌ１－ｌｏｗである、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１６】
前記ＰＤ－Ｌ１陽性が、ＰＤ－Ｌ１免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって判定される、請求項１３～１５のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１７】
前記患者が、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）、またはＢＲＡＦ　ＷＴ黒色腫を有する、請求項１２～１５のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１８】
肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置を必要とする患者における肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を処置する方法であって、処置期間中に、
（ａ）化合物１
【化５】



またはその薬学的に許容され得る塩と、
（ｂ）ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストと、
を含む、有効量の併用療法を投与することを含む、方法。
【請求項１９】
前記ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、アテゾリズマブである、請求項１８に記載の方法。
【請求項２１】
前記処置期間が、
（ａ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、
（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブを投与することと、
を含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】

前記処置期間が、
（ａ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＢＩＤ投与することと、
（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブを投与することと、
を含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２３】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、請求項１８～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、約５ｍｇ～１００ｍｇの量で投与される、請求項１８～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、請求項１８～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
アテゾリズマブが、約８００ｍｇ～約１４００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、請求項２０～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
アテゾリズマブが、各サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量で投与される、請求項２０～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記方法が、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を第１のサイクルの開始前に投与し、続いてアテゾリズマブを８４０ｍｇの量で投与することを含む慣らし期間を更に含む、請求項２０～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記慣らし期間が、１～１４日間を含む、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記慣らし期間が１４日間であり、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブが前記慣らし期間の１日目に投与される、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３１】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、前記慣らし期間の８日目から開始してＱＤ投与される、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３２】
前記患者がＰＤ－Ｌ１陽性である、請求項１８～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記患者がＰＤ－Ｌ１－ｈｉｇｈである、請求項１８～２８または３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記患者がＰＤ－Ｌ１－ｌｏｗである、請求項１８～２８または３２～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記ＰＤ－Ｌ１陽性が、ＰＤ－Ｌ１免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって判定される、請求項１８～２８または３２～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項１８～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記頭頸部がんが、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である、請求項１８～３５のいず

れか一項に記載の方法。
【請求項３８】
前記黒色腫が、ＢＲＡＦ　ＷＴ黒色腫である、請求項１８～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置を必要とする患者における肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を処置する方法であって、有効量の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む処置レジメンを前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項４０】
前記ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、アテゾリズマブである、請求項３９または４０に記載の方法。
【請求項４２】
（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、前記第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤ投与され、
（ｂ）アテゾリズマブが、前記第１の２１日サイクルの１日目に１２００ｍｇの量で投与される、
請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、請求項３９～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
前記肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項３９～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
前記頭頸部がんが、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である、請求項３９～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記黒色腫が、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である、請求項３９～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を処置するための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とアテゾリズマブとを含む併用療法の使用。
【請求項４８】
（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与することと、
（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブを投与することと、
を含む投薬レジメンを更に含む、請求項４７に記載の使用。
【請求項４９】
（ａ）約５０ｍｇ～５００ｍｇの化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与することと、
（ｂ）約１２００ｍｇのアテゾリズマブを前記第１の２１日サイクルの１日目に投与することと、
を更に含む、請求項４７または４８に記載の使用。
【請求項５０】
肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を処置するための医薬品を製造するための、化合物

１またはその薬学的に許容され得る塩とアテゾリズマブとを含む併用療法の使用。
【請求項５１】
（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与することと、
（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、
を更に含む、請求項５０に記載の使用。
【請求項５２】
（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与することと、
（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブを投与することと、
を更に含む、請求項５０または５１に記載の使用。
【請求項５３】
（ａ）約５０ｍｇ～５００ｍｇの化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与することと、
（ｂ）約１２００ｍｇのアテゾリズマブを前記第１の２１日サイクルの１日目に投与することと、
を更に含む、請求項５０～５２のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５４】
投薬レジメンが、２サイクル以上を含む、請求項５０～５３のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５５】
化合物１が、約５ｍｇ～１００ｍｇの量で投与される、請求項４７～５４のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５６】
化合物１が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、請求項４７～５５のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５７】
前記肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項４７～５６のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５８】
前記頭頸部がんが、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である、請求項４７～５６のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５９】
前記黒色腫が、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である、請求項４７～５６のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６０】
肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置における使用のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とアテゾリズマブとを含む、併用療法。
【請求項６１】
（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、
（ｂ）アテゾリズマブが前記第１の２１日サイクルの１日目にＱ３Ｗ投与される、
請求項６０に記載の併用療法。
【請求項６２】
（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、
（ｂ）アテゾリズマブが前記第１の２１日サイクルの１日目に投与される、
請求項６０または６１に記載の併用療法。
【請求項６３】
（ａ）約５０ｍｇ～５００ｍｇの化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が第１の

２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、
（ｂ）約１２００ｍｇのアテゾリズマブが前記第１の２１日サイクルの１日目に投与される、
請求項６０～６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
投薬レジメンが、２サイクル以上を含む、請求項６０～６３のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項６５】
化合物１が、約５ｍｇ～１００ｍｇの量で投与される、請求項６０～６４のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項６６】
化合物１が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、請求項６０～６５のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項６７】
前記肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項６０～６６のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項６８】
前記頭頸部がんが、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である、請求項６０～６６のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項６９】
前記黒色腫が、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である、請求項６０～６６のいずれか一項に記載の併用療法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
ＳＨＰ２阻害剤（例えば、化合物１）およびＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）を含む併用療法、ならびにそのような併用療法を使用する方法が本明細書に提供される。
【０００２】
配列表
本出願は、ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して提出されたＡＳＣＩＩテキスト形式の配列表のコンピュータ可読形式（ＣＲＦ）を参照により組み込む。ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して提出された配列表テキストファイル、表題Ｐ３７２６６＿ＳＥＱ＿ＬＩＳＴＩＮＧ＿ＳＴ２６．ｔｘｔ、ファイルサイズ１８キロバイト、２０２３年４月２５日作成。
【背景技術】
【０００３】
タンパク質チロシンリン酸化は、がんの病因において中心的な役割を果たす。ＳＨＰ２（Ｓｒｃ相同性－２ドメイン含有タンパク質チロシンホスファターゼ－２）は、ＰＴＰＮ１１遺伝子によってコードされるタンパク質チロシンホスファターゼであり、ＲＡＳ／Ｒａｆ／ＭＡＰＫ、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ、Ｊａｋ／ＳＴＡＴおよびＰＤ－１／ＰＤＬ－１経路（Ｊ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ．２０２０；６３：１１３６８－１１３９６）等のいくつかの細胞内発癌性シグナル伝達経路の中心ノードとして機能する。ＳＨＰ２の機能変異の獲得および／または過剰発現、遺伝子発達疾患（例えば、ヌーナン症候群）および様々なタイプのがん（例えば、乳がん、黒色腫、非小細胞肺腺癌（ＮＳＣＬ）およびその他）に関連している（Ｅｕｒ　Ｊ　Ｍｅｄ　Ｇｅｎｅｔ．２０１５；５８（１０）：５０９－２５；Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｒｅｓ．２０２０；１５２：１０４５９５－１０４６０５）。基礎条件下では、ＳＨＰ２は、ＳＨＰ２の触媒活性が抑制された自己阻害型配座で存在する。白血病において、よりまれには固形腫瘍において検出されているＳＨＰ２における体細胞のミスセンス変異は、ＳＨＰ２の自己阻害型立体配座を不安定化し、それにより、異常な過剰活性化をもたらす。

したがって、肺がん、頭頸部がん、および他の固形腫瘍等のがんを処置するための効果的な治療法および併用療法が必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００４】

【非特許文献１】Ｊ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ．２０２０；６３：１１３６８－１１３９６
【非特許文献２】Ｅｕｒ　Ｊ　Ｍｅｄ　Ｇｅｎｅｔ．２０１５；５８（１０）：５０９－２５
【非特許文献３】Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｒｅｓ．２０２０；１５２：１０４５９５－１０４６０５

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本明細書では、当技術分野におけるこれらおよび他の課題に対する解決策が提供される。

【０００６】

一態様では、（ａ）本明細書に記載の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、（ｂ）本明細書に記載のＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む併用療法が本明細書に提供される。

【０００７】

別の態様では、肺がん、頭頸部がんまたは黒色腫の処置を必要とする患者における肺がん、頭頸部がんまたは黒色腫を処置する方法であって、処置期間中に、本明細書に記載の（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、（ｂ）ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態では、頭頸部がんは、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ：ｈｅａｄ　ａｎｄ　ｎｅｃｋ　ｓｑｕａｍｏｕｓ　ｃｅｌｌ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）である。いくつかの実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦ野生型（ＷＴ）黒色腫である。

【０００８】

別の態様では、肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置を必要とする患者における肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を処置する方法であって、有効量の本明細書に記載の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む処置レジメンを患者に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態では、頭頸部がんは、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である。いくつかの実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦ野生型（ＷＴ）黒色腫である。

【０００９】

更に別の態様では、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がんまたは黒色腫を処置するための、本明細書に記載の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法の使用（Ｕ１）が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態では、頭頸部がんは、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である。いくつかの実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦ野生型（ＷＴ）黒色腫である。

【００１０】

更に別の態様では、肺がん、頭頸部がんまたは黒色腫を処置するための医薬品を製造するための、本明細書に記載の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法の使用（Ｕ５）が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態では、頭頸部がんは、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である。いくつかの実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦ野生型（ＷＴ）黒色腫である。

【００１１】

更に別の態様では、肺がん、頭頸部がんまたは黒色腫の処置における使用のための、本明細書に記載の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態では、頭頸部がんは、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である。いくつかの実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦ野生型（ＷＴ）黒色腫である。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

任意の特定の要素または行為の説明を容易に識別するために、参照番号の最上位桁は、その要素が最初に導入される図番号を指す。

【００１３】

【図１】図１は、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＥＭＴ６乳癌に対する化合物１および抗ＰＤ－Ｌ１併用療法の個々の腫瘍体積に対する効果を示す。

【００１４】

【図２】図２は、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＥＭＴ６乳癌に対する化合物１および抗ＰＤ－Ｌ１併用療法の成長コントラスト分析を示す。

【００１５】

【図３】図３は、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＥＭＴ６乳癌に対する化合物１および抗ＰＤ－Ｌ１併用療法の個々の腫瘍ＡＵＣに基づく成長を示す。

【００１６】

【図４Ａ】図４Ａは、処置の７日後のＥＭＴ６の個々の腫瘍体積およびＭＨＣ－Ｉ発現を示す。

【００１７】

【図４Ｂ】図４Ｂは、化合物１＋／－抗ＰＤ－Ｌ１群の処置が腫瘍におけるＭＨＣ－ＩおよびＰＤ－Ｌ１のＭＦＩを７日間の処置後のビヒクル群に対して増加させることを示す（ＭＨＣ－Ｉ（ｐ＝０．０３５４、ｐ＝０．００４４）ＰＤ－Ｌ１（ｐ＝０．０１２７、ｐ＝０．００１８））。

【００１８】

【図５Ａ】図５Ａは、ビヒクル群（Ｐ＝０．００７２、Ｐ＝０．００９８）と比較して、化合物１＋／－抗ＰＤ－Ｌ１群の処置で減少した腫瘍微小環境のＴＡＭ集団を示す。ＭＤＳＣは、ビヒクル群に対して化合物１＋／－抗ＰＤ－Ｌ１群処置で処置したマウスの腫瘍微小環境において減少した（ｐ＝０．００５８、ｐ＝０．００８３）。

【００１９】

【図５Ｂ】図５Ｂは、ビヒクル群（Ｐ＝０．００５８、ｐ＝０．００８）と比較して、化合物１＋／－抗ＰＤ－Ｌ１群処置で処置したマウスの腫瘍微小環境においてＣＤ８　Ｔ細胞集団の頻度が増加したことを示す。ＣＤ４　Ｔ細胞集団およびＮＫ細胞の頻度は、化合物１＋／－抗ＰＤ－Ｌ１で処置したマウスの腫瘍微小環境において、ビヒクル群（ＣＤ４（ｐ＝０．００６７、ｐ＝０．００２）およびＮＫ（ｐ＝０．０１３、ｐ＝０．０２４）と比較して増加した。

【００２０】

【図６Ａ】図６Ａは、ビヒクル群（ＩＦＮｇ（ｐ＝０．０００２、ｐ＝０．０００１）、ＴＮＦａ（ｐ＝０．００１６、ｐ＝０．００３５））と比較して、化合物１＋／－抗ＰＤ－Ｌ１群処置においてＩＦＮｇまたはＴＮＦａを発現するＣＤ８集団の頻度の増加があったことを例示する。化合物１＋抗ＰＤ－Ｌ１群で処置したマウスでは、ビヒクルに対してＣＤ８発現ＧＺＭＢの頻度が増加した（ｐ＝０．０１３７）。ビヒクル群と比較して、化合物１＋／－抗ＰＤ－Ｌ１群においてＣＤ８集団の多機能性の増加（ＩＦＮｇおよびＴＮＦａの共発現）が観察された（Ｐ＝０．０００８、Ｐ＝０．００１１）。

【００２１】

【図６Ｂ】図６Ｂは、化合物１＋抗ＰＤ－Ｌ１で処置したマウスが、ビヒクル群（ＫＩ－６７（ｐ＝０．０１２７）、ＣＤ６９（ｐ＝０．０００９）、ＩＣＯＳ（ｐ＝０．００１

））と比較して、活性化マーカーを発現するＣＤ８　Ｔ細胞集団の総数を増加させることを示す。

【発明を実施するための形態】

【００２２】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。例えば、Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，ＤＩＣＴＩＯＮＡＲＹ　ＯＦ　ＭＩＣＲＯＢＩＯＬＯＧＹ　ＡＮＤ　ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ　ＢＩＯＬＯＧＹ　２ｎｄ　ｅｄ．，Ｊ．Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹ　１９９４）；Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ　ＣＬＯＮＩＮＧ，Ａ　ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ　ＭＡＮＵＡＬ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇｓ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ（Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇｓ　Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ　１９８９）を参照されたい。本発明の実施においては、本明細書に記載されるものと類似したまたは同等の任意の方法、装置、および材料を使用することができる。

【００２３】

以下の定義は、本明細書で頻繁に用いられる特定の用語の理解を容易にするために提供されており、本開示の範囲を限定することを意味するものではない。本明細書で言及されている全ての参照文献は、その全体が参照により組み込まれる。

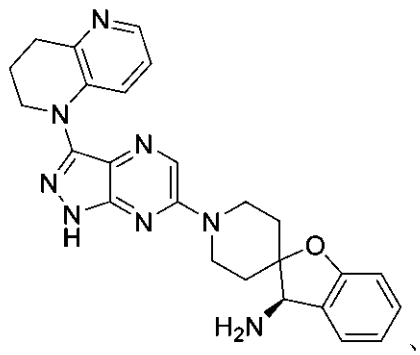
【００２４】

本明細書で使用される場合、特に明記されていない限り、「約」および「およそ」という用語は、組成物または剤形の成分の用量、量、または重量パーセントを指すときには、指定された用量、量、または重量パーセントから得られるものと同等の薬理的効果を提供するために、当業者によって認識される用量、量、または重量パーセントを意味する。同等の用量、量、または重量パーセントは、指定された用量、量、または重量パーセントの３０％、２０％、１５％、１０％、５％、１％、またはそれ未満以内であり得る。

【００２５】

「化合物１」は、構造：

【化１】



、

を有し、化学名（Ｒ）－１’－（３－（３，４－ジヒドロ－１，５－ナフチリジン－１（２Ｈ）－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］－３－アミンを有する化合物を指す。

【００２６】

「薬学的に許容され得る」という用語は、動物、例えばヒトに適切に投与された場合に、副作用、アレルギー反応、または他の副反応を生み出さない、分子実体および組成を指す。

【００２７】

本発明の化合物は、薬学的に許容され得る塩等の塩の形態であってもよい。「薬学的に許容され得る塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。「薬学的に許容され得る酸付加塩」とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等の無機酸と共に形成される

、遊離塩基の生物学的有効性および性質を保持し、かつ生物学的または別様において望ましい塩を意味し、有機酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボニン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸等の有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸の部類から選択され得る。

【００２８】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」という用語は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等の無機塩基から誘導されるものを含む。具体的な塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容され得る有機無毒性塩基に由来する塩としては、一級、二級、および三級アミン、天然に存在する置換アミン、環式アミン、および塩基性イオン交換樹脂を含む置換アミン、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等の塩が挙げられる。具体的な有機無毒性塩基としては、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインが挙げられる。

【００２９】

いくつかの実施形態では、塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、重硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、マロン酸塩、キシナホ酸塩、アスコルビン酸塩、オレイン酸塩、ニコチン酸塩、サッカリン酸塩、アジピン酸塩、ギ酸塩、グリコール酸塩、パルミチン酸塩、Ｌ－乳酸塩、Ｄ－乳酸塩、アスパラギン酸塩、リンゴ酸塩、Ｌ－酒石酸塩、Ｄ－酒石酸塩、ステアリン酸塩、フロ酸塩（例えば、２－フロ酸塩または３－フロ酸塩）、ナパジシル酸塩（ナフタレン－１，５－ジスルホン酸塩、またはナフタレン－１（スルホン酸）－５－スルホン酸塩）、エジシル酸塩（エタン－１，２－ジスルホン酸塩、またはエタン－１－（スルホン酸）－２－スルホン酸塩）、イソチオン酸塩（２－ヒドロキシエチルスルホン酸塩）、２－メシチレンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、２，５－ジクロロベンゼンスルホン酸塩、Ｄ－マンデル酸塩、Ｌ－マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、安息香酸塩、アジピン酸塩、エシル酸塩、マロン酸塩、メシチル酸塩（２－メシチレンスルホン酸塩）、ナプシル酸塩（２－ナフタレンスルホン酸塩）、カンシル酸塩（カンファー１０－スルホン酸塩、例えば（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファー－スルホン酸塩）、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、馬尿酸（２－（ベンゾイルアミノ）酢酸塩）、オロチン酸塩、キシル酸塩（ｐ－キシレン－２－スルホン酸塩）、およびパモ酸塩（２，２’－ジヒドロキシ－１，１’－ジナフチルメタン－３，３’－ジカルボン酸塩）から選択される。

【００３０】

「阻害する」および「低減／減少させる」という用語、またはこれらの用語のあらゆる変形は、所望の結果を達成するための、測定可能なあらゆる低減／減少または完全な阻害を含む。例えば、約、最大で約、または少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはそれ以上、またはこれらの任意の範囲変数の減少、通常と比較しての活性の低下が存在し得る。

【００３１】
「ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト」、「ＰＤ－Ｌ１阻害剤」、および「ＰＤ－Ｌ１遮断抗体」という用語は、本明細書では互換的に使用され、ＰＤ－Ｌ１とその結合パートナーのうちのいずれか１つ以上、例えば、ＰＤ－１および／またはＢ７－１との相互作用に起因するシグナル伝達を低減する、遮断する、阻害する、消失させる、または妨害する分子を指す。いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１および／またはＢ７－１への結合を阻害する。いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、ならびにＰＤ－Ｌ１とその結合パートナーのうちの１つ以上、例えば、ＰＤ－１および／またはＢ７－１との相互作用に起因するシグナル伝達を減少させる、遮断する、阻害する、抑止する、または干渉する他の分子を含む。一例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、機能不全のＴ細胞を機能不全にしないようにする（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する）ように、ＰＤ－Ｌ１を介するシグナル伝達を介してＴリンパ球上で発現される細胞表面タンパク質によってまたはそれを介して媒介される負の共刺激性シグナルを低減する。いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストはＰＤ－Ｌ１に結合する。いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体）である。例示的な抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体としては、アテゾリズマブ、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）、ＳＨＲ－１３１６、ＣＳ１００１、エンバホリマブ、ＴＱＢ２４５０、ＺＫＡＢ００１、ＬＰ－００２、ＣＸ－０７２、ＩＭＣ－００１、ＫＬ－Ａ１６７、ＡＰＬ－５０２、コシベリマブ、ロダポリマブ、ＦＡＺ０５３、ＴＧ－１５０１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＢＣＤ－１３５、ＡＫ－１０６、ＬＤＰ、ＧＲ１４０５、ＨＬＸ２０、ＭＳＢ２３１１、ＲＣ９８、ＰＤＬ－ＧＥＸ、ＫＤ０３６、ＫＹ１００３、ＹＢＬ－００７およびＨＳ－６３６が挙げられる。好ましい態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、アテゾリズマブである。
【００３２】
「プログラム死リガンド１」および「ＰＤ－Ｌ１」という用語は、本明細書では、天然配列のヒトＰＤ－Ｌ１ポリペプチドを指す。天然配列ＰＤ－Ｌ１ポリペプチドは、Ｕｎｉｐｒｏｔ受託番号Ｑ９ＮＺＱ７で提供される。例えば、天然配列ＰＤ－Ｌ１は、Ｕｎｉｐｒｏｔ受託番号Ｑ９ＮＺＱ７－１（アイソフォーム１）に記載のアミノ酸配列を有し得る。別の例において、天然配列ＰＤ－Ｌ１は、Ｕｎｉｐｒｏｔ受託番号Ｑ９ＮＺＱ７－２（アイソフォーム２）に記載のアミノ酸配列を有し得る。更に別の例において、天然配列ＰＤ－Ｌ１は、Ｕｎｉｐｒｏｔ受託番号Ｑ９ＮＺＱ７－３（アイソフォーム３）に記載のアミノ酸配列を有し得る。ＰＤ－Ｌ１はまた、当技術分野において「プログラム細胞死１リガンド１」、「ＰＤＣＤ１ＬＧ１」、「ＣＤ２７４」、「Ｂ７－Ｈ」、および「ＰＤＬ１」とも称される。
【００３３】
Ｋａｂａｔナンバリングシステムは、一般に、可変ドメイン中の残基（およそ軽鎖の残基１～１０７および重鎖の残基１～１１３）を指す場合に使用される（例えば、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））。「ＥＵナンバリングシステム」または「ＥＵ指標」は、一般に、免疫グロブリン重鎖定常領域における残基について言及する際に使用される（例えば、上記のＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．で報告されるＥＵ指標）。「ＫａｂａｔにおけるようなＥＵインデックス」は、ヒトＩｇＧ１ ＥＵ抗体の残基ナンバリングを指す。
【００３４】
本明細書の目的では、「アテゾリズマブ」は、ＰＤ－Ｌ１に結合し、配列番号１の重鎖

配列および配列番号２の軽鎖配列を含むＦｃ操作ヒト化非グリコシル化ＩｇＧ１カッパ免疫グロブリンである。アテゾリズマブは、Ｆｃ領域アミノ酸残基のＥＵナンバリングを使用して重鎖上の２９７位に単一のアミノ酸置換（アスパラギンをアラニンへ）（Ｎ２９７Ａ）を含み、Ｆｃ受容体への最小限の結合を有する非グリコシル化抗体をもたらす。アテゾリズマブは、２０１５年１月１６日に発行されたＷＨＯ Ｄｒｕｇ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｎｏｎｐｒｏｐｒｉｅｔａｒｙ Ｎａｍｅｓ ｆｏｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｕｂｓｔａｎｃｅｓ），Ｐｒｏｐｏｓｅｄ ＩＮＮ：Ｌｉｓｔ １１２，Ｖｏｌ．２８，Ｎｏ．４にも記載されている（４８５頁を参照）。

【００３５】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号１または配列番号１の配列と少なくとも９５％の配列同一性（例えば、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、（ｂ）配列番号２の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性（例えば、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列もしくは配列番号２を含むＶＬ、または（ｃ）（ａ）に記載のＶＨおよび（ｂ）に記載のＶＬを含む。

【００３６】

一実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下を含むアテゾリズマブを含む：

（ａ）重鎖（ＶＨ）アミノ酸配列：

ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳ
ＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮ
ＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩ
ＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳ
ＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ
ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹ
ＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴ
ＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤ
ＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ
ＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号１）、および

（ｂ）軽鎖（ＶＬ）アミノ酸配列：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２）。

【００３７】

「がん」という用語は、身体の一部における異常細胞の制御されていない分裂によって引き起こされる疾患を指す。一例では、がんは、肺がんである。別の例では、がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ：ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ）である。一例では、がんは、頭頸部がんである。別の例では、がんは、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である。一例では、がんは、黒色腫である。別の例では、がんは、ＢＲＡＦ野生型（ＷＴ）黒色腫である。

【００３８】

本明細書で使用される場合、「処置すること」は、有効量の治療剤（例えば、アテゾリズマブまたは化合物１）または治療剤の組み合わせ（例えば、アテゾリズマブおよび化合物１）による有効ながん処置を含む。処置は、第一選択処置（例えば、患者は以前に処置されていない可能性がある、または事前の全身療法を受けたことがない）または第二選択

処置もしくはそれ以降の治療であり得る。例えば、患者は、がん性細胞の増殖の低減（または破壊）、疾患に起因する症候の軽減、疾患に罹患している者の生活の質の向上、疾患の処置に必要な他の薬物治療の用量の低減、および／または患者の生存期間の延長を含むが、これらに限定されない、本明細書に記載のがんに関連する１つ以上の症候が軽減または排除された場合、「処置」に成功する。

【００３９】

疾患の「進行の遅延」という用語は、本明細書に記載のがんの発症を先延ばしにする、妨げる、遅延させる、遅らせる、安定化する、および／または延期することを指す。この遅延は、処置されている本明細書に記載のがんおよび／または患者の病歴に応じて、様々な時間長であり得る。当業者には明らかであるように、十分または有意な遅延は、患者ががんを発症しないという点で予防を事実上包含し得る。

【００４０】

本明細書において、「有効量」は、治療結果を達成する本明細書に記載の治療剤（例えば、アテゾリズマブおよび／または化合物１）の量を指す。いくつかの例では、治療剤または治療剤の組み合わせの有効量は、本明細書に提供される臨床エンドポイントを達成する薬剤または薬剤の組み合わせの量である。本明細書における有効量は、患者の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに患者における所望の応答を誘発する薬剤の能力等の要因に応じて異なり得る。有効量は、治療上有益な作用が処置の何らかの毒性作用または有害作用を上回るものでもある。いくつかの実施形態では、有効量の薬物は、がん細胞の数を減少させ、腫瘍サイズを低減させ、がん細胞の末梢器官への浸潤を阻害し（すなわち、遅らせるか、または停止し）、腫瘍転移を阻害し（すなわち、遅らせるか、または停止し）、腫瘍成長を阻害し（すなわち、遅らせるか、または停止し）、および／または疾患に関連する症候のうちの１つ以上を軽減する効果を有し得る。有効量を１回以上の投与で投与することができる。本明細書に記載の薬物、化合物、医薬組成物または併用療法の有効量は、直接的または間接的に治療的処置を達成するのに十分な量であり得る。

【００４１】

「客観的奏効率」または「ＯＲＲ」は、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って治験責任医師によって決定される、３４週間離れた２回の連続した機会における確定された完全奏効または部分奏効を有する患者の割合を指す。

【００４２】

「奏効期間」または「ＤＯＲ」とは、記録された客観的奏効の最初の発生から、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って治験責任医師によって決定された疾患の進行、または何らかの原因による死亡のうち、いずれか早い方までの時間を指す。

【００４３】

「無増悪生存」または「ＰＦＳ」とは、登録から、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１を使用して治験責任医師が決定した、最初の記録された疾患の進行の発生または何らかの原因による死亡のうち、いずれか早い方の日付までの時間を指す。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「完全奏効」および「ＣＲ」は、全ての標的病変の消失および（該当する場合）腫瘍マーカーレベルの正常化を指す。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「部分奏効」および「ＰＲ」は、１つ以上の非標的病変の持続および／または（適用可能な場合）腫瘍マーカーレベルの正常限界を超える維持を指す。ＰＲは、ＣＲの不存在下での標的病変の直径の合計の３３０％の低減、新たな病変、および非標的病変における明確な進行も指し得る。

【００４６】

「投与期間」または「サイクル」とは、本明細書に記載の１つ以上の薬剤（例えば、化合物１およびアテゾリズマブ）の投与を含む期間、および本明細書に記載の１つ以上の薬剤の投与を含まない任意の期間を指す。例えば、サイクルは合計２１日間とすることができ、サイクルの各日に本明細書に記載の１つ以上の薬剤（例えば、化合物１およびアテゾ

リズマブ）の投与を含む。別の例では、サイクルは合計２８日間とすることができ、２１日間および７日間の休薬期間にわたる本明細書に記載の１つ以上の薬剤（例えば、化合物１およびアテゾリズマブ）の投与を含む。「休薬期間」は、本明細書に記載の薬剤の少なくとも１つ（すなわち、化合物１およびアテゾリズマブ）が投与されない期間を指す。一実施形態では、休薬期間は、本明細書に記載の薬剤（すなわち、化合物１およびアテゾリズマブ）のいずれも投与されない期間を指す。本明細書で提供される休薬期間は、いくつかの例では、化合物１またはアテゾリズマブではない別の薬剤の投与を含むことができる。このような場合には、休薬期間中の別の薬剤の投与は、本明細書に記載の薬剤の投与の妨害になったり、不利益を与えたりすべきではない。一例では、本明細書で使用されるサイクルは、休薬期間のない２１日間のサイクルを指す。

【００４７】

「投薬レジメン」とは、１つまたは複数のサイクルを含む、本明細書に記載の薬剤の投与期間を指し、各サイクルは、本明細書に記載の薬剤の投与を異なる回数または異なる量で含むことができる。

【００４８】

「ＱＤ」は、本明細書に記載の薬剤を１日１回投与することを指す。

【００４９】

「ＢＩＤ」は、本明細書に記載の薬剤を１日２回投与することを指す。

【００５０】

「Ｑ３Ｗ」は、本明細書に記載の薬剤を３週間に１回投与することを指す。

【００５１】

「ＰＯ」は、本明細書に記載の薬剤の経口投与を指す。

【００５２】

「ＩＶ」は、本明細書に記載の任意の薬剤の静脈内投与を指す。

【００５３】

等級付けされた有害事象とは、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥによって確立された重症度の等級付け尺度を指す。一実施形態では、有害事象は、以下の表に従って等級付けされる。

【表３】

グレード	重症度
1	軽症；症候がないまたは軽度の症候がある；臨床所見または診断的所見のみ；もしくは介入を要さない
2	中等症；最小限、局所的、または非侵襲的介入を要する；もしくは、年齢相応の手段的日常生活動作の制限[a]
3	重症または医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；もしくは、身の回りの日常生活動作の制限[b、c]
4	生命を脅かす結果または緊急治療を要する[d]
5	有害事象に関連した死亡[d]

【００５４】

「患者」という用語は、ヒト患者を指す。患者は成人であってもよい。

【００５５】

「抗体」という用語は、具体的には、それらが所望の生物学的活性を示す限り、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体等）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および抗体断片を包含する。一例では、抗体は完全長モノクローナル抗体である。

【００５６】

本明細書で使用される場合、ＩｇＧ「アイソタイプ」または「サブクラス」という用語は、それらの定常領域の化学的および抗原的特性によって定義される免疫グロブリンのサブクラスのうちのいずれかを意味する。

【００５７】
それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、抗体（免疫グロブリン）は、異なるクラスに割り当てられ得る。免疫グロブリンには５つの主なクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭがあり、これらのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、およびＩｇＡ２に更に分けられる場合がある。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、α、γ、ε、γ、およびμと呼ばれる。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造および三次元立体配置は周知であり、一般的に、例えば、Ｃｅｌｌｕｌａｒ ａｎｄ Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，４ｔｈ ｅｄ．（Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ，Ｃｏ．，２０００）に記載されている。抗体は、抗体と１以上の他のタンパク質もしくはペプチドとの共有的または非共有的結合により形成される、より大きな融合分子の一部であってもよい。

【００５８】
「全長抗体」、「インタクトな抗体」、および「全抗体」という用語は、以下に記載の抗体断片ではない、その実質的にインタクトな形態の抗体を指すために本明細書で同義に使用される。この用語は、Ｆｃ領域を含む抗体を指す。

【００５９】
「Ｆｃ領域」という用語は、本明細書では定常領域の少なくとも一部分を含有する免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するために使用される。この用語は、ネイティブ配列Ｆｃ領域と変異体Ｆｃ領域を含む。一態様では、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、Ｃｙｓ２２６から、またはＰｒｏ２３０から、重鎖のカルボキシル末端までに及ぶ。しかしながら、宿主細胞によって産生される抗体は、重鎖のＣ末端から１つ以上の、特に１つまたは２つのアミノ酸の翻訳後開裂を受けてもよい。したがって、完全長重鎖をコードする特定の核酸分子の発現によって宿主細胞によって産生される抗体は、完全長重鎖を含み得るか、または完全長重鎖の切断されたバリアントを含み得る。これは、重鎖の最後の２つのＣ末端アミノ酸がグリシン（Ｇ４４６）とリジン（Ｋ４４７）である場合にも当てはまる。したがって、Ｆｃ領域のＣ末端リジン（Ｋ４４７）、またはＣ末端グリシン（Ｇ４４６）およびリジン（Ｋ４４７）が存在してもよく、または存在していなくてもよい。Ｆｃ領域を含む重鎖のアミノ酸配列は、別途示されない限り、本明細書ではＣ末端リジン（Ｋ４４７）なしで示される。一態様では、本明細書に開示される抗体に含まれる、本明細書で明記したＦｃ領域を含む重鎖は、更なるＣ末端グリシン－リジンジペプチド（Ｇ４４６およびＫ４４７）を含む。一態様では、本明細書に開示される抗体に含まれる、本明細書で明記したＦｃ領域を含む重鎖は、更なるＣ末端グリシン残基（Ｇ４４６）を含む。一態様では、本明細書に開示される抗体に含まれる、本明細書で明記したＦｃ領域を含む重鎖は、更なるＣ末端リジン残基（Ｋ４４７）を含む。一実施形態では、Ｆｃ領域は、重鎖の単一アミノ酸置換Ｎ２９７Ａを含む。本明細書で特に明記されない限り、Ｆｃ領域または定常領域におけるアミノ酸残基のナンバリングは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ，１９９１に記載されるような、ＥＵナンバリング方式（ＥＵインデックスとも呼ばれる）に従う。

【００６０】
「ネイキッド抗体」は、異種部分（例えば、細胞傷害性部分）または放射性標識にコンジュゲートしていない抗体を指す。ネイキッド抗体は、薬学的組成物で存在してもよい。

【００６１】
「抗体断片」は、好ましくはその抗原結合領域を含む、インタクトな抗体の一部を含む。いくつかの例では、本明細書に記載の抗体断片は、抗原結合断片である。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、およびＦｖ断片、ダイアボディ、直鎖状抗体、一本鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖ）、ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【００６２】
「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、実質的に均一な抗体の集合から得られる抗体を指し、すなわち、例えば、天然に存在する変異またはモノクローナル抗体調製物の製造中に生じる変異を含む、可能性のあるバリアント抗体（そのようなバリアントは一般的に少量存在する）を除いて、集合を構成する個々の抗体は同一であるおよび／または同じエピトープを結合する。様々な決定基（エピトープ）に対する様々な抗体を通常含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対するものである。したがって、修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集合から得られる抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするように解釈すべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組換えＤＮＡ法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部または一部を含むトランスジェニック動物を利用する方法を含むがこれらに限定されない種々の技術によって作製されてもよい。
【００６３】
本明細書で使用される場合、「超可変領域」または「ＨＶＲ」という用語は、配列において超可変性であり、抗原結合特異性を決定する、抗体可変ドメインの領域、例えば「相補性決定領域」（ＣＤＲ）のそれぞれを指す。
【００６４】
一般に、抗体は６つのＣＤＲを含み、３つがＶＨにあり（ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３）、３つがＶＬにある（ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、ＣＤＲ－Ｌ３）。本明細書における例示的なＣＤＲとしては、
（ａ）アミノ酸残基２６－３２（Ｌ１）、５０－５２（Ｌ２）、９１－９６（Ｌ３）、２６－３２（Ｈ１）、５３－５５（Ｈ２）および９６－１０１（Ｈ３）で生じる超可変ループ（Ｃｈｏｔｈｉａ　ａｎｄ　Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））；
（ｂ）アミノ酸残基２４－３４（Ｌ１）、５０－５６（Ｌ２）、８９－９７（Ｌ３）、３１－３５ｂ（Ｈ１）、５０－６５（Ｈ２）および９５－１０２（Ｈ３）に生じるＣＤＲ（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ　Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（１９９１））；ならびに
（ｃ）アミノ酸残基２７ｃ－３６（Ｌ１）、４６－５５（Ｌ２）、８９－９６（Ｌ３）、３０－３５ｂ（Ｈ１）、４７－５８（Ｈ２）および９３－１０１（Ｈ３）で生じる抗原接触（ＭａｃＣａｌｌｕｍ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６））が挙げられる。
【００６５】
特に指示がない限り、ＣＤＲは、上記Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．に従い決定される。当業者は、ＣＤＲの表記は、上記Ｃｈｏｔｈｉａ、上記ＭｃＣａｌｌｕｍ、または、任意の他の、科学的に認可された命名システムに従い決定することができることを理解するであろう。
【００６６】
「フレームワーク」または「ＦＲ」は、相補性決定領域（ＣＤＲ）以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのＦＲは、一般的に４つのＦＲドメイン：ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３およびＦＲ４からなる。したがって、ＣＤＲおよびＦＲ配列は、一般的に、ＶＨ（またはＶＬ）において次の配列で出現する：ＦＲ１－ＣＤＲ－Ｈ１（ＣＤＲ－Ｌ１）－ＦＲ２－ＣＤＲ－Ｈ２（ＣＤＲ－Ｌ２）－ＦＲ３－ＣＤＲ－Ｈ３（ＣＤＲ－Ｌ３）－ＦＲ４。
【００６７】
「Ｋａｂａｔにおけるような可変ドメイン残基ナンバリング」または「Ｋａｂａｔにおけるようなアミノ酸位置ナンバリング」という用語、およびそれらの変形は、Ｋａｂａｔ

ｅｔ　ａｌ．，（上記参照）における抗体の編集物の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用されるナンバリングシステムを指す。このナンバリング方式を使用して、実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変ドメインのＦＲもしくはＨＶＲの短縮、またはそれへの挿入に対応する、より少ないアミノ酸または追加のアミノ酸を含み得る。例えば、重鎖可変ドメインは、Ｈ２の残基５２の後に単一のアミノ酸挿入（Ｋａｂａｔに従う残基５２ａ）を含み、重鎖ＦＲ残基８２の後に挿入された残基（例えば、Ｋａｂａｔに従う残基８２ａ、８２ｂ、および８２ｃ等）を含み得る。残基のＫａｂａｔナンバリングは、所与の抗体に対して、抗体の配列と「標準の」Ｋａｂａｔによってナンバリングされた配列との相同領域での整列によって決定され得る。

【００６８】

「パッケージ添付文書」との用語は、治療製品の市販パッケージに通常含まれる指示を指すために用いられ、このような治療製品に関する適応症、使用、投薬量、投与、併用療法、禁忌および／または警告に関する情報を含有する。

【００６９】

本明細書で使用される場合、「と組み合わせて」とは、別の処置様式に加えて１つの処置様式、例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）および化合物１またはその薬学的に許容され得る塩の投与を含む処置レジメンの投与を指す。したがって、「と組み合わせて」とは、患者への他の処置様式の投与前、投与中、または投与後の１つの処置様式の投与を指す。

【００７０】

１つ以上の他の薬物と「同時に」投与される薬物は、同一処置サイクル中、１つ以上の他の薬物と同じ処置日に、また必要に応じて１つ以上の他の薬物と同じ時間に投与される。例えば、３週間ごとに付与されるがん療法の場合、同時に投与される薬物はそれぞれ、３週間のサイクルの１日目に投与される。

【００７１】

併用療法

化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストを含む併用療法（組成物）が本明細書に提供される。

【００７２】

いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。様々な抗ＰＤ－Ｌ１抗体が本明細書において企図され、記載される。本明細書の例のいずれにおいても、単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒトＰＤ－Ｌ１、例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｑ９ＮＺＱ７－１に示されるようなヒトＰＤ－Ｌ１、またはそのバリアントに結合することができる。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１との間および／またはＰＤ－Ｌ１とＢ７－１との間の結合を阻害することができる。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’－ＳＨ断片、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ断片、および（Ｆａｂ’）２断片片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はヒト化抗体である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト抗体である。例示的な抗ＰＤ－Ｌ１抗体としては、アテゾリズマブ、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）、ＳＨＲ－１３１６、ＣＳ１００１、エンバホリマブ、ＴＱＢ２４５０、ＺＫＡＢ００１、ＬＰ－００２、ＣＸ－０７２、ＩＭＣ－００１、ＫＬ－Ａ１６７、ＡＰＬ－５０２、コシベリマブ、ロダポリマブ、ＦＡＺ０５３、ＴＧ－１５０１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＢＣＤ－１３５、ＡＫ－１０６、ＬＤＰ、ＧＲ１４０５、ＨＬＸ２０、ＭＳＢ２３１１、ＲＣ９８、ＰＤＬ－ＧＥＸ、ＫＤ０３６、ＫＹ１００３、ＹＢＬ－００７およびＨＳ－６３６が挙げられる。本発明の方法において有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびそれらを作製する方法の例は、国際公開第２０１０／０７７６３４号および米国特許第８２１７１４９号に記載されており、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に援用される。好ましい一実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含む。より

好ましい実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブである。
【００７３】
いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、
（ａ）それぞれ、ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨ（配列番号３）、ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４）およびＲＨＷＰＧＧＦＤＹ（配列番号５）のＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２およびＨＶＲ－Ｈ３配列、ならびに
（ｂ）それぞれ、ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ（配列番号６）、ＳＡＳＦＬＹＳ（配列番号７）およびＱＱＹＬＹＨＰＡＴ（配列番号８）のＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２およびＨＶＲ－Ｌ３配列を含む。
【００７４】
一実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、
（ａ）以下のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域（ＶＨ）：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号９）、および
（ｂ）以下のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域（ＶＬ）：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０）を含む。
【００７５】
いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号９の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性（例えば、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列、もしくは配列番号９の配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号１０の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性（例えば、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列、もしくは配列番号１０の配列を含むＶＬドメイン；または（ａ）のＶＨおよび（ｂ）のＶＬを含む。
【００７６】
一実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下を含むアテゾリズマブを含む：
（ａ）重鎖アミノ酸配列：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号１）、および
（ｂ）軽鎖アミノ酸配列：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２）。

【００７７】
いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はアベルマブ（ＣＡＳ登録番号：１５３７０３２－８２－８）である。ＭＳＢ００１０７１８Ｃとしても知られるアベルマブは、ヒトモノクローナルＩｇＧ１抗ＰＤ－Ｌ１抗体（Ｍｅｒｃｋ　ＫＧａＡ、Ｐｆｉｚｅｒ）である。
【００７８】
いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、デュルバルマブ（ＣＡＳ登録番号：１４２８９３５－６０－７）である。ＭＥＤＩ４７３６としても知られるデュルバルマブは、国際公開第２０１１／０６６３８９号および米国特許出願公開第２０１３／０３４５５９号に記載されている、Ｆｃ最適化ヒトモノクローナルＩｇＧ１カッパ抗ＰＤ－Ｌ１抗体（ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）である。
【００７９】
いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＭＤＸ－１１０５（Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）である。ＢＭＳ－９３６５５９としても知られているＭＤＸ－１１０５は、国際公開第２００７／００５８７４号に記載されている抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。
【００８０】
いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＬＹ３３００００５４（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＳＴＩ－Ａ１０１４（Ｓｏｒｒｅｎｔｏ）である。ＳＴＩ－Ａ１０１４はヒト抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＫＮ０３５（Ｓｕｚｈｏｕ　Ａｌｐｈａｍａｂ）である。ＫＮ０３５は、ラクダファージディスプレイライブラリーから生成されたシングルドメイン抗体（ｄＡＢ）である。
【００８１】
いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（例えば、腫瘍微小環境中のプロテアーゼによって）切断されると、抗体抗原結合ドメインを活性化して、例えば、非結合性立体部位を除去することによって、その抗原を結合させることができるようにする、切断可能な部位またはリンカーから構成される。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＣＸ－０７２（ＣｙｔｏｍＸ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）である。
【００８２】
いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、６つのＨＶＲ配列（例えば、３つの重鎖ＨＶＲおよび３つの軽鎖ＨＶＲ）、および／または米国特許出願公開第２０１６０１０８１２３号、国際公開第２０１６／０００６１９号、国際公開第２０１２／１４５４９３号、米国特許第９，２０５，１４８号、国際公開第２０１３／１８１６３４号、または国際公開第２０１６／０６１１４２号に記載される抗ＰＤ－Ｌ１抗体からの重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む。
【００８３】
なお更なる特定の態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、低下したまたは最小のエフェクター機能を有する。なお更に具体的な一態様では、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしのＦｃ突然変異」またはグリコシル化突然変異から生じる。なお更なる事例では、エフェクターなしのＦｃ突然変異は、定常領域内のＮ２９７ＡまたはＤ２６５Ａ／Ｎ２９７Ａ置換である。なお更なる例では、エフェクターレスＦｃ変異は、定常領域内のＮ２９７Ａ置換である。いくつかの例では、単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、非グリコシル化されている。抗体のグリコシル化は、典型的には、Ｎ結合型またはＯ結合型のいずれかである。Ｎ結合型とは、炭水化物部分のアスパラギン残基の側鎖への結合を指す。トリペプチド配列であるアスパラギン－Ｘ－セリンおよびアスパラギン－Ｘ－スレオニン（ここで、Ｘは、プロリン以外の任意のアミノ酸である）は、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列である。よって、ポリペプチドにおけるこれらトリペプチド配列のいずれかの存在が、潜在的なグリコシル化部位を作る。Ｏ結合型グリコシル化とは、糖類、Ｎ－アセチルガラクトサミン、ガラクトース、またはキシロースのうちの１つのヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはトレオニンへの結合を指すが、５－ヒドロキシプロリンまたは５－ヒドロキシリジンも使用され得る。抗体からのグリコシル化

部位の除去は、（Ｎ結合型グリコシル化部位について）上述のトリペプチド配列のうちの１種が除去されるようにアミノ酸配列を改変することによって好都合に達成される。この改変は、グリコシル化部位内のアスパラギン、セリンまたはトレオニン残基の別のアミノ酸残基（例えば、グリシン、アラニンまたは保存的置換）との置換によって行われ得る。

【００８４】

一態様では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法が本明細書に提供される。一実施形態では、本明細書に記載の併用療法は、本明細書に記載の特定の種類の肺がん、頭頸部がん、および／または黒色腫の処置に有用である。一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣである。一実施形態では、頭頸部がんは、ＨＮＳＣＣである。一実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。一実施形態では、化合物１は、遊離塩基である。別の実施形態では、化合物１は、化合物１の薬学的に許容され得る塩である。

【００８５】

一態様では、最初の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与される化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、抗ＰＤ－Ｌ１抗体とを含む併用療法（例えば、組成物）が本明細書に提供される。

【００８６】

一態様では、最初の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与される化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、第１の２１日サイクルの１日目にＱ３Ｗ投与されるアテゾリズマブとを含む併用療法が本明細書に提供される。

【００８７】

一態様では、最初の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与される化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、第１の２１日サイクルの１日目にＱ２Ｗ投与されるアテゾリズマブとを含む併用療法が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、アテゾリズマブは、８４０ｍｇの量でＱ２Ｗ投与される。そのような一実施形態では、アテゾリズマブは添付文書に従ってＱ２Ｗ投与される。

【００８８】

本明細書に記載の併用療法の一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、固定用量のＱＤ投与として投与される。一実施形態では、投与は経口（ＰＯ）であり、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、錠剤またはカプセル剤として製剤化される。そのような一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、フィルムコーティング錠として製剤化（および投与）される。別のそのような実施形態では、化合物１は、カプセル剤として投与される。

【００８９】

本明細書に記載の併用療法の一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ～２５０ｍｇ、５ｍｇ～２００ｍｇ、５ｍｇ～１５０ｍｇ、５ｍｇ～１２５ｍｇ、５ｍｇ～１２０ｍｇ、５ｍｇ～１１０ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、５ｍｇ～８０ｍｇ、５ｍｇ～７５ｍｇ、５ｍｇ～６０ｍｇ、５ｍｇ～５０ｍｇ、５ｍｇ～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、５ｍｇ～１０ｍｇ、２０ｍｇ～２５０ｍｇ、２０ｍｇ～２００ｍｇ、２０ｍｇ～１５０ｍｇ、２０ｍｇ～１００ｍｇ、２０ｍｇ～８０ｍｇ、２０ｍｇ～７５ｍｇ、２０ｍｇ～６０ｍｇ、２０ｍｇ～４０ｍｇ、４０ｍｇ～２５０ｍｇ、４０ｍｇ～２００ｍｇ、４０ｍｇ～１５０ｍｇ、４０ｍｇ～１００ｍｇ、４０ｍｇ～８０ｍｇ、４０ｍｇ～６０ｍｇ、６０ｍｇ～２５０ｍｇ、６０ｍｇ～２００ｍｇ、６０ｍｇ～１５０ｍｇ、６０ｍｇ～１００ｍｇ、または６０ｍｇ～８０ｍｇ　ＱＤの量で投与される。

【００９０】

本明細書に記載の併用療法の一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ～２５０ｍｇ、５ｍｇ～２００ｍｇ、５ｍｇ～１５０ｍｇ、５ｍｇ～１２５ｍｇ、５ｍｇ～１２０ｍｇ、５ｍｇ～１１０ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、５ｍｇ～８０ｍｇ、５ｍｇ～７５ｍｇ、５ｍｇ～６０ｍｇ、５ｍｇ～５０ｍｇ、５ｍｇ～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、５ｍｇ～１０ｍｇ、２０ｍｇ～２５０ｍｇ、２０ｍｇ～２００ｍｇ、

２０ｍｇ～１５０ｍｇ、２０ｍｇ～１００ｍｇ、２０ｍｇ～８０ｍｇ、２０ｍｇ～７５ｍｇ、２０ｍｇ～６０ｍｇ、２０ｍｇ～４０ｍｇ、４０ｍｇ～２５０ｍｇ、４０ｍｇ～２００ｍｇ、４０ｍｇ～１５０ｍｇ、４０ｍｇ～１００ｍｇ、４０ｍｇ～８０ｍｇ、４０ｍｇ～６０ｍｇ、６０ｍｇ～２５０ｍｇ、６０ｍｇ～２００ｍｇ、６０ｍｇ～１５０ｍｇ、６０ｍｇ～１００ｍｇ、または６０ｍｇ～８０ｍｇ　ＢＩＤの量で投与される。

【００９１】

別の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇ、１００ｍｇ、１２０ｍｇまたは１５０ｍｇ　ＱＤの量で投与される。別の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇ、１００ｍｇ、１２０ｍｇまたは１５０ｍｇ　ＢＩＤの量で投与される。別の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約２０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇまたは８０ｍｇ　ＱＤの量で投与される。別の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約２０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇまたは８０ｍｇ　ＢＩＤの量で投与される。

【００９２】

本明細書に記載の併用療法の一実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは添付文書に従って投与される。好ましい実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストはアテゾリズマブである。

【００９３】

一般的な提案として、ヒトに投与されるＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）の治療有効量は、１回以上の投与によるかどうかにかかわらず、患者の体重の約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの範囲となる。

【００９４】

いくつかの例示的実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、または約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、例えば、毎日、毎週、２週間ごと、３週間ごと、または４週間ごとに投与される。

【００９５】

一例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１３００ｍｇ、約１４００ｍｇ、または約１５００ｍｇの用量でヒトに投与される。いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、３週間ごとに約１０００ｍｇ～約１４００ｍｇ（例えば、３週間ごとに約１１００ｍｇ～約１３００ｍｇ、例えば、３週間ごとに約１１５０ｍｇ～約１２５０ｍｇ）の用量で投与され得る。

【００９６】

好ましい一実施形態では、本明細書に記載の併用療法は、本明細書に記載の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含み、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、または４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で患者に静脈内投与される。好ましい一実施形態では、本明細書に記載の併用療法は、本明細書に記載の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含み、アテゾリズマブは患者に静脈内で約１２００ｍｇの用量でＱ３Ｗ投与される。

【００９７】

一実施形態では、本明細書に記載の併用療法は、肺がんを処置するために使用される。特定の一実施形態では、併用療法は、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブを含み、併用療法は、肺がんを処置するためのものである。そのような一

実施形態では、肺がんは非小細胞肺癌腫（ＮＳＣＬＣ）である。そのような一実施形態では、ＮＳＣＬＣは局所進行性または転移性ＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲまたはＡＬＫの変化を有さない。

【００９８】

一実施形態では、本明細書に記載される併用療法は、頭頸部がんを処置するために使用される。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である。特定の一実施形態では、併用療法は、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブを含み、併用療法は、ＨＮＳＣＣを処置するためのものである。そのような一実施形態では、ＨＮＳＣＣは、中咽頭、口腔、喉頭、または下咽頭を含む再発性または転移性のＨＮＳＣＣである。

【００９９】

一実施形態では、本明細書に記載の併用療法は、黒色腫を処置するために使用される。特定の一実施形態では、併用療法は、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブを含み、併用療法は、黒色腫を処置するためのものである。そのような一実施形態では、黒色腫は、局所的に進行した黒色腫または転移性（例えば、再発性またはデノボ（ｄｅ　ｎｏｖｏ）ステージＩＶ）黒色腫である。別のそのような実施形態では、黒色腫は、切除不能な局所進行型（例えば、ステージＩＩＩ）皮膚黒色腫である。そのような実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦ　ＷＴ黒色腫である。

【０１００】

更に別の態様では、本明細書に記載の肺がんの処置に有用な併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含み、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、アテゾリズマブが、第１の２１日サイクルの１日目にＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細書に提供される。一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣである。

【０１０１】

更に別の態様では、本明細書に記載の頭頸部がんの処置に有用な併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含み、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、アテゾリズマブが、第１の２１日サイクルの１日目にＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細書に提供される。一実施形態では、頭頸部がんは、ＨＮＳＣＣである。

【０１０２】

更に別の態様では、本明細書に記載の黒色腫の処置に有用な併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含み、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、アテゾリズマブが、第１の２１日サイクルの１日目にＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細書に提供される。一実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１０３】

更に別の態様では、本明細書に記載の肺がんの処置に有用な併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含み、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤ投与され、アテゾリズマブが、第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。

【０１０４】

更に別の態様では、本明細書に記載の頭頸部がんの処置に有用な併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含み、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤ投与され、アテゾリズマブが、第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細書に提供される。一実施形態では、頭頸部がんは、ＨＮＳＣＣである。

【０１０５】
更に別の態様では、本明細書に記載の黒色腫の処置に有用な併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含み、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤ投与され、アテゾリズマブが、第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細書に提供される。一実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。
【０１０６】
更に別の態様では、肺がんの処置における使用のための化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、アテゾリズマブが第１の２１日サイクルの１日目にＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細に提供される。一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣである。
【０１０７】
更に別の態様では、頭頸部がんの処置における使用のための化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、アテゾリズマブが第１の２１日サイクルの１日目にＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細に提供される。一実施形態では、頭頸部がんは、ＨＮＳＣＣである。
【０１０８】
更に別の態様では、黒色腫の処置における使用のための化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、アテゾリズマブが第１の２１日サイクルの１日目にＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細に提供される。一実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。
【０１０９】
更に別の態様では、肺がんの処置における使用のための化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤ投与され、アテゾリズマブが第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細に提供される。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。
【０１１０】
更に別の態様では、頭頸部がんの処置における使用のための化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤ投与され、アテゾリズマブが第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細に提供される。一実施形態では、頭頸部がんは、ＨＮＳＣＣである。
【０１１１】
更に別の態様では、黒色腫の処置における使用のための化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤ投与され、アテゾリズマブが第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、併用療法が本明細に提供される。一実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。
【０１１２】
処置方法
肺がん（例えば、ＮＳＣＬＣ）、頭頸部がん（例えば、ＨＮＳＣＣ）または黒色腫（例えば、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫）の処置を必要とする患者においてそれらを処置する方法

も本明細書に提供される。一実施形態では、本方法は、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む、有効量の併用療法を投与することを含む。別の実施形態では、本方法は、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む、有効量の併用療法を投与することを含む。

【０１１３】

一態様では、肺がんの処置を必要とする患者における肺がんを処置する方法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む、有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書に提供される。別の態様では、肺がんの処置を必要とする患者における肺がんを処置する方法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とアテゾリズマブとを含む、有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書に提供される。一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣである。

【０１１４】

一態様では、頭頸部がんの処置を必要とする患者における頭頸部がんを処置する方法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む、有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書に提供される。別の態様では、頭頸部がんの処置を必要とする患者における頭頸部がんを処置する方法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とアテゾリズマブとを含む、有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書に提供される。一実施形態では、頭頸部がんは、ＨＮＳＣＣである。

【０１１５】

一態様では、黒色腫の処置を必要とする患者における黒色腫を処置する方法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む、有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書に提供される。別の態様では、黒色腫の処置を必要とする患者における黒色腫を処置する方法であって、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とアテゾリズマブとを含む、有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書に提供される。一実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１１６】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、固定用量のＱＤ投与として投与される。本明細書に記載の方法の別の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、固定用量のＢＩＤ投与として投与される。一実施形態では、投与は経口（ＰＯ）であり、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、錠剤またはカプセル剤として製剤化される。一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ～２５０ｍｇ、５ｍｇ～２００ｍｇ、５ｍｇ～１５０ｍｇ、５ｍｇ～１２５ｍｇ、５ｍｇ～１２０ｍｇ、５ｍｇ～１１０ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、５ｍｇ～８０ｍｇ、５ｍｇ～７５ｍｇ、５ｍｇ～６０ｍｇ、５ｍｇ～５０ｍｇ、５ｍｇ～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、５ｍｇ～１０ｍｇ、２０ｍｇ～２５０ｍｇ、２０ｍｇ～２００ｍｇ、２０ｍｇ～１５０ｍｇ、２０ｍｇ～１００ｍｇ、２０ｍｇ～８０ｍｇ、２０ｍｇ～７５ｍｇ、２０ｍｇ～６０ｍｇ、２０ｍｇ～４０ｍｇ、４０ｍｇ～２５０ｍｇ、４０ｍｇ～２００ｍｇ、４０ｍｇ～１５０ｍｇ、４０ｍｇ～１００ｍｇ、４０ｍｇ～８０ｍｇ、４０ｍｇ～６０ｍｇ、６０ｍｇ～２５０ｍｇ、６０ｍｇ～２００ｍｇ、６０ｍｇ～１５０ｍｇ、６０ｍｇ～１００ｍｇ、または６０ｍｇ～８０ｍｇ　ＱＤの量で投与される。

【０１１７】

別の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、錠剤として製剤化され、約５ｍｇ～１００ｍｇ　ＱＤの量で投与される。一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約１０ｍｇの量でＱＤ投与される。一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約２０ｍｇの量でＱＤ投与される。一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約４０ｍｇの量でＱＤ投与される。一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約６０ｍｇの量

でＱＤ投与される。一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約８０ｍｇの量でＱＤ投与される。

【０１１８】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ～２５０ｍｇ、５ｍｇ～２００ｍｇ、５ｍｇ～１５０ｍｇ、５ｍｇ～１２５ｍｇ、５ｍｇ～１２０ｍｇ、５ｍｇ～１１０ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、５ｍｇ～８０ｍｇ、５ｍｇ～７５ｍｇ、５ｍｇ～６０ｍｇ、５ｍｇ～５０ｍｇ、５ｍｇ～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、５ｍｇ～１０ｍｇ、２０ｍｇ～２５０ｍｇ、２０ｍｇ～２００ｍｇ、２０ｍｇ～１５０ｍｇ、２０ｍｇ～１００ｍｇ、２０ｍｇ～８０ｍｇ、２０ｍｇ～７５ｍｇ、２０ｍｇ～６０ｍｇ、２０ｍｇ～４０ｍｇ、４０ｍｇ～２５０ｍｇ、４０ｍｇ～２００ｍｇ、４０ｍｇ～１５０ｍｇ、４０ｍｇ～１００ｍｇ、４０ｍｇ～８０ｍｇ、４０ｍｇ～６０ｍｇ、６０ｍｇ～２５０ｍｇ、６０ｍｇ～２００ｍｇ、６０ｍｇ～１５０ｍｇ、６０ｍｇ～１００ｍｇ、または６０ｍｇ～８０ｍｇ　ＢＩＤの量で投与される。

【０１１９】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、アテゾリズマブは、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、または約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、例えば、毎日、毎週、２週間ごと、３週間ごと、または４週間ごとに投与される。

【０１２０】

一例では、アテゾリズマブは、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１３００ｍｇ、約１４００ｍｇ、または約１５００ｍｇの用量でヒトに投与される。いくつかの例では、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１０００ｍｇ～約１４００ｍｇ（例えば、３週間ごとに約１１００ｍｇ～約１３００ｍｇ、例えば、３週間ごとに約１１５０ｍｇ～約１２５０ｍｇ）の用量で投与され得る。

【０１２１】

本明細書に記載の方法の好ましい一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は本明細書に記載されるように投与され、アテゾリズマブは患者に静脈内に約１２００ｍｇの用量でＱ３Ｗ投与される。

【０１２２】

一実施形態では、本明細書に記載の方法は、慣らし期間を更に含む。慣らし期間は、約１～１４日の長さであり得る。そのような一実施形態では、慣らし期間は１４日間を含む。別のそのような実施形態では、慣らし期間は１４日間であり、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブが慣らし期間の１日目に投与される。そのような一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、慣らし期間の８日目に単独で投与され、その後ＱＤ投与される。

【０１２３】

本明細書で提供される方法は、投薬レジメンの一部として、本明細書に記載の併用療法の投与を含み得る。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、１回以上のサイクルを含む。別の実施形態では、投薬レジメンは、少なくとも２サイクルを含む。別の態様では、本明細書で提供される投薬レジメンは、２、３、４、５、６、８、１０、１２、１６、１８、２０、２４、３０、３６、４２、４８、５４、６０、６６または７２回のサイクルを含む。更に別の実施形態では、投薬レジメンは、約２～７２、２～６６、２～６０、２～５４、２～４８、２～４２、２～３６、２～３０、２～２４、２～１８、２～１２または２～６回のサイクルを含む。一実施形態では、投薬レジメンは、所望の応答（例えば、ＰＦＳ、ＯＳ、ＯＲＲ、および／またはＤＯＲ）が所望の転帰に達するまでの（例えば、

本明細書に記載の対照と比較して、ＰＦＳ、ＯＳ、ＯＲＲ、および／またはＤＯＲが増加）、本明細書に記載の併用療法の任意の回数のサイクルでの投与を含む。別の実施形態では、投薬レジメンは、毒性が発現するか、またはその他患者が更なる投与を妨げる１つまたは複数の有害事象（ＡＥ）を経験するまで、任意の回数のサイクルでの本明細書に記載の併用療法の投与を含む。更に別の実施形態では、投薬レジメンは、疾患進行までの任意のサイクル数での本明細書に記載の併用療法の投与を含む。

【０１２４】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、患者には、合計で１～５０用量、例えば、１～５０用量、１～４５用量、１～４０用量、１～３５用量、１～３０用量、１～２５用量、１～２０用量、１～１５用量、１～１０用量、１～５用量、２～５０用量、２～４５用量、２～４０用量、２～３５用量、２～３０用量、２～２５用量、２～２０用量、２～１５用量、２～１０用量、２～５用量、３～５０用量、３～４５用量、３～４０用量、３～３５用量、３～３０用量、３～２５用量、３～２０用量、３～１５用量、３～１０用量、３～５用量、４～５０用量、４～４５用量、４～４０用量、４～３５用量、４～３０用量、４～２５用量、４～２０用量、４～１５用量、４～１０用量、４～５用量、５～５０用量、５～４５用量、５～４０用量、５～３５用量、５～３０用量、５～２５用量、５～２０用量、５～１５用量、５～１０用量、１０～５０用量、１０～４５用量、１０～４０用量、１０～３５用量、１０～３０用量、１０～２５用量、１０～２０用量、１０～１５用量、１５～５０用量、１５～４５用量、１５～４０用量、１５～３５用量、１５～３０用量、１５～２５用量、１５～２０用量、２０～５０用量、２０～４５用量、２０～４０用量、２０～３５用量、２０～３０用量、２０～２５用量、２５～５０用量、２５～４５用量、２５～４０用量、２５～３５用量、２５～３０用量、３０～５０用量、３０～４５用量、３０～４０用量、３０～３５用量、３５～５０用量、３５～４５用量、３５～４０用量、４０～５０用量、４０～４５用量、または４５～５０用量のアテゾリズマブが投与される。好ましい一実施形態では、用量は静脈内投与される。

【０１２５】

特定の実施形態では、本明細書に記載の併用療法の治療剤（例えば、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩、およびアテゾリズマブ）は、当技術分野で公知の任意の適切な方法で投与され得る。例えば、アテゾリズマブは、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩として連続的に（異なる日に）、または同時に（同日または同じ処置サイクル中に）投与され得る。一実施形態では、アテゾリズマブは、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩の投与後に投与される。いくつかの例では、アテゾリズマブは、化合物１の投与後に投与され、またはその薬学的に許容され得る塩は同日に投与され得る。一実施形態では、アテゾリズマブは、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を投与した後、同日に投与され得る。例えば、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、各サイクルの１日目にアテゾリズマブを投与する前に各サイクルの１日目に投与することができ、次いで、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、２１日サイクルの次の２０日間ＱＤ投与される。

【０１２６】

好ましい実施形態では、アテゾリズマブは静脈内投与される。一例では、アテゾリズマブは６０分かけて静脈内投与され得、初回注入が許容され得る場合、その後の注入は全て３０分かけて送達され得る。いくつかの例では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、静脈内プッシュまたはボーラスとして投与されない。

【０１２７】

一実施形態では、アテゾリズマブは、以下の表に従って投与される。

【表４】

初回注入	その後の注入
・ アテゾリズマブ注入前の前投薬は許可されない。 ・ バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）を、注入前６０分以内に測定しなければならない。 ・ アテゾリズマブを、６０（±１５）分にわたり注入しなければならない。 ・ 臨床上適応がある場合、バイタルサインを、注入中、１５（±５）分ごと、および注入後、３０（±１０）分に記録しなければならない。 ・ 患者には、注入後の症候の遅延の可能性について知らせ、そのような症候を発症した場合、研究医師に連絡するように指示しなければならない。	・ 患者が以前の注入で注入関連反応を経験した場合、抗ヒスタミン剤、解熱剤、および／または鎮痛剤による前投薬は、治験責任医師の裁量でその後の投薬のために投与され得る。 ・ バイタルサインを注入前の６０分以内に測定しなければならない。 ・ アテゾリズマブは、以前の注入が注入関連反応を伴わずに忍容された場合は３０（±１０）分かけて注入され、患者が以前の注入で注入関連反応を経験した場合は６０（±１５）分かけて注入されなくてはならない。 ・ 患者が以前の注入で注入関連反応を経験した場合、または臨床上適応がある場合、バイタルサインを注入中および注入後３０（±１０）分に測定しなければならない。

【０１２８】

また、肺がん（例えば、ＮＳＣＬＣ）、頭頸部がん（例えば、ＨＮＳＣＣ）または黒色腫（例えば、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫）の処置を必要とする患者において肺がん（例えば、ＮＳＣＬＣ）、頭頸部がん（例えば、ＨＮＳＣＣ）または黒色腫（例えば、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫）を処置するための方法であって、有効量の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）を含む処置レジメンを患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。そのような方法の別の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書に記載のＱＤで、および本明細書に記載の量（例えば、５ｍｇ～１００ｍｇ）で投与される。そのような方法の別の実施形態では、アテゾリズマブは、本明細書に記載のＱ３Ｗで、および本明細書に記載の量（例えば１２００ｍｇ）で投与される。別のそのような実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブは、処置レジメンの開始前に、本明細書に記載の慣らし期間の構成要素として投与される。そのような方法では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブは、本明細書に記載されるように投与され得る。

【０１２９】

さらに、肺がんの処置を必要とする患者において肺がんを処置するための方法であって、有効量の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）とを含む処置レジメンを患者に投与することを含む方法が、本明細書に提供される。そのような方法の別の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書に記載のＱＤで、および本明細書に記載の量（例えば、５ｍｇ～１００ｍｇ）で投与される。そのような方法の別の実施形態では、アテゾリズマブは、本明細書に記載のＱ３Ｗで、および本明細書に記載の量（例えば１２００ｍｇ）で投与される。別のそのような実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブは、処置レジメンの開始前に、本明細書に記載の慣らし期間の構成要素として投与される。そのような方法では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブは、本明細書に記載されるように投与され得る。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。

【０１３０】

なお更に、本明細書に記載の頭頸部がんの処置を必要とする患者において頭頸部がんを処置する方法であって、有効量の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）とを含む処置レジメンを患者に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。そのような方法の別の実施形態で

は、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書に記載のＱＤで、および本明細書に記載の量（例えば、５ｍｇ～１００ｍｇ）で投与される。そのような方法の別の実施形態では、アテゾリズマブは、本明細書に記載のＱ３Ｗで、および本明細書に記載の量（例えば１２００ｍｇ）で投与される。別のそのような実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブは、処置レジメンの開始前に、本明細書に記載の慣らし期間の構成要素として投与される。そのような方法では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブは、本明細書に記載されるように投与され得る。一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。

【０１３１】

また、本明細書に記載の黒色腫の処置を必要とする患者において黒色腫を処置するための方法であって、有効量の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）とを含む処置レジメンを患者に投与することを含む方法が、本明細書に提供される。そのような方法の別の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書に記載のＱＤで、および本明細書に記載の量（例えば、５ｍｇ～１００ｍｇ）で投与される。そのような方法の別の実施形態では、アテゾリズマブは、本明細書に記載のＱ３Ｗで、および本明細書に記載の量（例えば１２００ｍｇ）で投与される。別のそのような実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブは、処置レジメンの開始前に、本明細書に記載の慣らし期間の構成要素として投与される。そのような方法では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブは、本明細書に記載されるように投与され得る。一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１３２】

いくつかの例では、本明細書に記載の処置レジメンは、１つ以上の追加の療法の投与を含み、追加の療法は、１つ以上の副作用制限剤（例えば、処置の副作用の発生および／または重症度を軽減することを意図した薬剤、例えば、抗悪心剤、胃酸抑制剤、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾンまたは同等物、例えば１～２ｍｇ／ｋｇ／日の用量）、ホルモン補充薬（複数可）等）である。

【０１３３】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、患者は、ＰＤ－Ｌ１陽性またはＰＤ－Ｌ１状態について評価される。一実施形態では、ＰＤ－Ｌ１陽性またはＰＤ－Ｌ１状態は、ＩＨＣに基づく試験によって評価される。一実施形態では、患者は、ＰＤ－Ｌ１陽性である。一実施形態では、患者は、ＰＤ－Ｌ１　ｈｉｇｈ状態で評価されたＮＳＣＬＣを有する。別の実施形態では、患者は、ＰＤ－Ｌ１　ｌｏｗ状態で評価されたＮＳＣＬＣを有する。そのような一実施形態では、患者は、ＥＧＦＲおよびＡＬＫ野生型状態のＮＳＣＬＣを有する。

【０１３４】

ＰＤ－Ｌ１の発現は、本明細書に記載されている使用のための方法および組成物のいずれかに従って処置された患者において評価され得る。使用のための方法および組成物は、患者から得られた生物学的試料（例えば、腫瘍試料）中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルを決定することを含み得る。他の例では、患者から得られた生物学的試料（例えば、腫瘍試料）中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、処置開始前または処置開始後に決定されている。ＰＤ－Ｌ１発現は、任意の適切なアプローチを使用して決定され得る。例えば、ＰＤ－Ｌ１発現は、米国特許出願公開第２０１８／００３０１３８号および第２０１８／００３７６５５号に記載されているように決定され得る。任意の適切な腫瘍試料、例えばホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）腫瘍試料、保管腫瘍試料、新鮮腫瘍試料または凍結腫瘍試料が使用され得る。

【０１３５】

例えば、ＰＤ－Ｌ１の発現は、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを発現する腫瘍浸潤免疫細胞に含まれる腫瘍試料の割合に関して、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを発現する腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞の割合として、および／または検出可能なＰＤ－Ｌ１発現

レベルを発現する腫瘍試料中の腫瘍細胞の割合として決定され得る。前述の例のいずれにおいても、腫瘍浸潤免疫細胞によって構成される腫瘍試料のパーセンテージは、患者から得られた腫瘍試料の切片において、腫瘍浸潤免疫細胞によって覆われる腫瘍領域のパーセンテージ（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２抗体）を使用してＩＨＣによって評定されるように）に関してであり得ることが理解されるべきである。例えば、ＳＰ１４２（Ｖｅｎｔａｎａ）、ＳＰ２６３（Ｖｅｎｔａｎａ）、２２Ｃ３（Ｄａｋｏ）、２８－８（Ｄａｋｏ）、Ｅ１Ｌ３Ｎ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、４０５９（ＰｒｏＳｃｉ，Ｉｎｃ．）、ｈ５Ｈ１（Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｅｌｌ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）および９Ａ１１を含む任意の適切な抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用してもよい。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＳＰ１４２である。他の例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＳＰ２６３である。

【０１３６】

いくつかの例では、患者から得られる腫瘍試料は、腫瘍試料中の１％未満の腫瘍細胞、腫瘍試料中の１％以上の腫瘍細胞、腫瘍試料中の１％～５％未満の腫瘍細胞、腫瘍試料中の５％以上の腫瘍細胞、腫瘍試料中の５％～５０％未満の腫瘍細胞または腫瘍試料中の５０％以上の腫瘍細胞において、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有する。

【０１３７】

いくつかの例では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の１％未満、腫瘍試料の１％超、腫瘍試料の１％～５％未満、腫瘍試料の５％超、腫瘍試料の５％～１０％未満、または腫瘍試料の１０％超を構成する腫瘍浸潤免疫細胞中の検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有する。

【０１３８】

いくつかの例では、腫瘍試料は、表Ａおよび／または表Ｂにそれぞれ示される診断評定のための基準に従って、腫瘍浸潤免疫細胞および／または腫瘍細胞におけるＰＤ－Ｌ１陽性についてスコア化され得る。

【０１３９】

【表Ａ】

表Ａ．腫瘍浸潤免疫細胞（ＩＣ）ＩＨＣ診断基準

ＰＤ－Ｌ１診断評価	ＩＣスコア
識別可能なＰＤ－Ｌ１染色がいずれも存在しない または 腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、および連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の１％未満を占める腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＩＣ０
腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、および連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の１％以上～５％未満を占める腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＩＣ１
腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、および連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の５％以上～１０％未満を占める腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＩＣ２
腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、および連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の１０％以上を占める腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＩＣ３

【０１４０】

【表Ｂ】

表Ｂ．腫瘍細胞（ＴＣ）ＩＨＣ診断基準

ＰＤ－Ｌ１診断評価	ＴＣスコア
識別可能なＰＤ－Ｌ１染色がいずれも存在しない または 腫瘍細胞の１％未満における任意の強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＴＣ０
腫瘍細胞の１％以上～５％未満における任意の強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＴＣ１
腫瘍細胞の５％以上～５０％未満における任意の強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＴＣ２
腫瘍細胞の５０％以上における任意の強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＴＣ３

【０１４１】

本明細書に記載の併用療法を投与することによって、本明細書に記載の患者において腫瘍増殖を阻害する方法または腫瘍退縮を生じる方法もまた、本明細書に提供される。一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブを、本明細書に記載される１回以上の２１日サイクルで投与することを含む併用療法を投与することによって、腫瘍成長の阻害を必要とする患者において腫瘍成長を阻害する方法が本明細書に提供される。

【０１４２】

一実施形態では、本明細書に記載の１回以上の２１日サイクルで、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とアテゾリズマブとを投与することを含む併用療法を投与することによって、本明細書に記載の肺がん（例えば、ＮＳＣＬＣ）、頭頸部がん（例えば、ＨＮＳＣＣ）、または黒色腫（例えば、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫）を有する患者における腫瘍退縮を生じさせるかまたは改善する方法が本明細書に提供される。

【０１４３】

さらに、本明細書に記載の肺がん（例えば、ＮＳＣＬＣ）、頭頸部がん（例えば、ＨＮＳＣＣ）または黒色腫（例えば、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫）の処置のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブを含む本明細書に記載の併用療法（組成物）の使用が本明細書に提供される。

【０１４４】

一実施形態では、本明細書に記載の肺がんの処置のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法（組成物）の使用（Ｕ１）が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、本明細書に記載の局所進行性ＮＳＣＬＣまたは転移性ＮＳＣＬＣである。

【０１４５】

一実施形態では、本明細書に記載の頭頸部がんの処置のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法（組成物）の使用（Ｕ２）が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。

【０１４６】

一実施形態では、本明細書に記載の黒色腫の処置のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法（組成物）の使用（Ｕ３）が本明細書に提供される。一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１４７】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法の使用（Ｕ４）であって、（ｉ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１ま

たはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、を含む投薬レジメンを含む、使用が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、使用は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、使用は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、使用は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１４８】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法の使用（Ｕ５）であって、（ｉ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５～１００ｍｇの化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇのアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、を含む投薬レジメンを含む、使用が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、本明細書に記載のサイクルを２回以上含む。そのような一実施形態では、使用は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、使用は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、使用は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１４９】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置のための医薬品の製造のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法の使用（Ｕ６）が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、使用は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、使用は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、使用は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１５０】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置のための医薬品の製造のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法の使用（Ｕ７）であって、（ｉ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、を含む投薬レジメンを更に含む、使用が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、使用は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、使用は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、使用は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１５１】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置のための医薬品の製造のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法の使用（Ｕ７）であって、（ｉ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５～１００ｍｇの化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇのアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、を含む投薬レジメンを含む、使用が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、本明細書に記載のサイクルを２回以上含む。そ

のような一実施形態では、使用は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、使用は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、使用は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１５２】

一実施形態では、本明細書に記載の肺がんの処置における使用（Ｕ１）のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法（組成物）が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、本明細書に記載の局所進行性ＮＳＣＬＣまたは転移性ＮＳＣＬＣである。

【０１５３】

一実施形態では、本明細書に記載の頭頸部がんの処置における使用（Ｕ２）のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法（組成物）が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。

【０１５４】

一実施形態では、本明細書に記載の黒色腫の処置における使用（Ｕ３）のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法（組成物）が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１５５】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置における使用（Ｕ４）のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法であって、（ｉ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、を含む投薬レジメンを含む、併用療法が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、処置は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、処置は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、処置は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１５６】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置における使用（Ｕ５）のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法であって、（ｉ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５～１００ｍｇの化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇのアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、を含む投薬レジメンを含む、併用療法が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、本明細書に記載のサイクルを２回以上含む。そのような一実施形態では、処置は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、処置は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、処置は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１５７】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置のための医薬品の

製造における使用（Ｕ６）のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、処置は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、処置は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、処置は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１５８】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置のための医薬品の製造における使用（Ｕ７）のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法であって、（ｉ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、を含む投薬レジメンを含む、併用療法が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、処置は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、処置は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、処置は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１５９】

さらに、本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置のための医薬品の製造における使用（Ｕ７）のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む本明細書に記載の併用療法であって、（ｉ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５～１００ｍｇの化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇのアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、を更に含む、投薬レジメンを含む、併用療法が本明細書に提供される。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、本明細書に記載のサイクルを２回以上含む。そのような一実施形態では、処置は、肺がんの処置を含む。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載のＮＳＣＬＣである。別のそのような実施形態では、処置は、頭頸部がんの処置を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、本明細書に記載のＨＮＳＣＣである。別のそのような実施形態では、処置は、本明細書に記載の黒色腫の処置を含む。そのような一実施形態では、黒色腫は、本明細書に記載されるＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。

【０１６０】

併用処置の開発は、例えば、許容され得る毒性を維持しつつ有効性の改善につながり得る併用療法のための作用物質の選択を含めて、課題を有している。１つの特定の課題は、併用の漸増的な毒性を識別する必要性である。本明細書に記載の方法の一実施形態では、本明細書に記載の併用療法（例えば、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩、およびアテゾリズマブ）は、時差投薬スケジュールを含む投薬レジメンで投与される。そのような一実施形態では、患者は、対照（例えば、ＳＯＣ療法、本明細書に記載の１つの薬剤（例えば、化合物１もしくはその薬学的に許容され得る塩、またはアテゾリズマブ）単独による処置）に匹敵する有害事象（ＡＥ：ａｄｖｅｒｓｅ　ｅｖｅｎｔ）の数またはグレードの低下を有する。

【０１６１】

有害事象が発生した場合、次の４つの選択肢が存在すると一般的に理解されている：（１）任意の付随療法を用いてそのまま処置を継続；（２）投薬レジメンにおける１つ以上の薬剤の用量を調整；（３）投薬レジメンにおける１つ以上の薬剤の投与を一時中断；または、（４）投薬レジメンにおける１つ以上の薬剤の投与を中止。一実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩の量は変更されない。別の実施形態では、投与さ

れるアテゾリズマブの量は変更されない。一実施形態では、アテゾリズマブの投与が中断される場合、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩の次の投与は、アテゾリズマブの投与が再開されるのと同じ日に行われる。

【０１６２】

本明細書に記載の患者は、本明細書に記載のもの等の１つ以上の有害事象（ＡＥ）を経験する可能性がある。一実施形態では、本明細書に記載の患者は、末梢浮腫、骨髄抑制（例えば、血小板減少症および／または貧血）、胃腸毒性（例えば、下痢、悪心および／または嘔吐）、発疹、肝臓トランスアミナーゼの上昇、心筋症、眼毒性または光毒性を経験する。別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、注入関連反応（ＩＲＲ）および免疫介在性肝炎、間質性肺炎、大腸炎、膵炎、真性糖尿病、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体炎、ギラン・バレー症候群、筋無力症症候群または重症筋無力症、髄膜脳炎、心筋炎、腎炎および筋炎のうちの１つ以上を経験する。免疫介在性反応は、任意の器官系を伴い得、血球貪食性リンパ組織球症（ＨＬＨ）およびマクロファージ活性化症候群（ＭＡＳ）をもたらし得る。そのような一実施形態では、患者は、心臓毒性、肺毒性、腎毒性、血栓塞栓性毒性、または眼毒性のうちの１つ以上を経験しない。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の患者に、以下を含む１つ以上の併用療法を投与することもできる：（ａ）経口避妊薬；（ｂ）ホルモン補充療法；（ｃ）予防的または治療的な抗凝固療法（例えば、安定な用量のワーファリンまたは低分子量ヘパリン）；ワクチン接種（インフルエンザ、ＣＯＶＩＤ－１９等）、ただし、生弱毒化ワクチンは許可されていない；（ｄ）食欲刺激剤として投与される酢酸メゲストロール；（ｅ）ミネラルコルチコイド（例えば、フルドロコルチゾン）；（ｆ）慢性閉塞性肺疾患または喘息のために投与される吸入または低用量コルチコステロイド；（ｇ）起立性低血圧または副腎皮質機能不全のために投与される低用量コルチコステロイド；（ｈ）緩和的放射線療法（例えば、既知の骨転移の処置または疼痛の症候性軽減）；（ｉ）局所療法（例えば、外科手術、定位的放射線手術、放射線療法、高周波アブレーション）；（ｊ）抗ヒスタミン薬、解熱薬および／または鎮痛薬による前投薬（例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン）、および／またはH_2受容体アンタゴニスト（例えば、ファモチジン、シメチジン）。

【０１６４】

本明細書に記載の患者は、特定の実施形態では、（ａ）強力／中程度のＣＹＰ３Ａ４阻害剤（例えば、アタザナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、エリスロマイシン、トロレアンドマイシン、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、アプレピタント、コニバプタン、フルボキサミン、ジルチアゼム、ネファゾドン、ミベフラジル、ベラパミル、およびグレープフルーツジュースまたはグレープフルーツサプリメント）；（ｂ）強力／中程度のＣＹＰ３Ａ４誘導剤（例えば、リファンピン、カルバマゼピン、フェニトイン、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、エファビレンツ、ネビラピン、エトラビリン、モダフィニル、ハイパーフォリン（セントジョーンズワート）およびシプロテロン）；（ｃ）化学療法；（ｄ）ホルモン療法；（ｅ）免疫療法；（ｆ）放射線療法；（ｇ）薬草療法）；（ｈ）生弱毒化ワクチン；全身免疫賦活剤（例えば、インターフェロンおよびＩＬ－２）；（ｉ）プロトンポンプ阻害剤；（ｊ）カンナビジオール生成物；または（ｋ）H_2遮断薬および制酸薬を含む併用治療を受けなくてもよい。

【０１６５】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、本明細書に記載の患者は、以下のいずれかを有する局所進行性または転移性固形腫瘍（例えば、本明細書に記載のＮＳＣＬＣ、ＨＮＳＣＣ、黒色腫）を有する：（ａ）少なくとも１つの利用可能な標準療法後に進行するか、または（ｂ）承認された標準療法が無効もしくは容認できないことが証明されているか、または不適切であると考えられる。

【０１６６】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、患者は肺がんを有し、事前の全身療法を受けていない。そのような一実施形態では、肺がんは、本明細書に記載の局所進行性または転移性肺がんである。

【０１６７】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、患者はＮＳＣＬＣを有し、事前の全身療法を受けていない。そのような一実施形態では、ＮＳＣＬＣは、本明細書に記載の局所進行性または転移性ＮＳＣＬＣである。

【０１６８】

本明細書に記載の方法の別の実施形態では、患者は、本明細書に記載のＮＳＣＬＣを有し、ＥＧＦＲおよび／またはＡＬＫの変化がない。そのような一実施形態では、患者試料（例えば、腫瘍組織の生検）を、ＥＧＦＲおよび／またはＡＬＫの変化の有無について試験する。別のそのような実施形態では、患者は、ＰＤ－Ｌ１陽性である。そのような実施形態では、患者は、本明細書に記載されるようＩＨＣ分析を行うことによってＰＤ－Ｌ１陽性であると判定される。

【０１６９】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、本明細書に記載の患者は、組織学的に確認された再発性または転移性頭頸部がんを有する。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、中咽頭、口腔、喉頭、または下咽頭を含む。そのような一実施形態では、頭頸部がんは、治癒的療法に適していないと考えられる中咽頭、口腔、喉頭、または下咽頭を含む。本明細書に記載の方法の別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の頭頸部がんを有し、頭頸部がんを処置するための事前の全身療法を受けていない。本明細書に記載の方法の別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、頭頸部がんを有し、中咽頭癌について局所ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）の存在／非存在についての試験を受けたことがある。

【０１７０】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、本明細書に記載の患者は、組織学的に確認された再発性または転移性のＨＮＳＣＣを有する。そのような一実施形態では、ＨＮＳＣＣは、中咽頭、口腔、喉頭、または下咽頭を含む。そのような一実施形態では、ＨＮＳＣＣは、治癒的療法に適していないと考えられる中咽頭、口腔、喉頭、または下咽頭を含む。本明細書に記載の方法の別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載されるＨＮＳＣＣを有し、かつ、ＨＮＳＣＣを処置するための事前の全身療法を受けていない。本明細書に記載の方法の別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、ＨＮＳＣＣを有し、中咽頭癌について局所ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）の存在／非存在についての試験を受けたことがある。

【０１７１】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の黒色腫を有し、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１療法を含む事前処置に対してまたはその後に疾患が進行している。

【０１７２】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載のＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫を有し、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１療法を含む事前処置に対してまたはその後に疾患が進行している。

【０１７３】

一実施形態では、本明細書に記載の患者は、既知で未処置のまたは活動性の中枢神経系（ＣＮＳ）転移（進行しているか、または対症療法のために抗痙攣薬もしくはコルチコステロイドを必要とする）を有していない。患者は、そのような患者が処置されたＣＮＳ転移の病歴を有する場合、本明細書に記載の方法を使用して処置してもよく、そのような患者は以下を有する：（１）ＣＮＳ外の測定可能または評価可能な疾患；（２）頭蓋内出血または脊髄出血の既往なし；（３）ＣＮＳ転移の治療としてのコルチコステロイドに対する継続的な必要性がなく、コルチコステロイドは、本明細書に記載の併用療法の投与の２

週間前に中止され、ＣＮＳ転移に起因する進行中の症候はない；（４）本明細書に記載のサイクル１の１日目の前の７日間以内の定位放射線照射または１４日間以内の全脳放射線照射なし；および（５）ＣＮＳ向け治療の完了とスクリーニング放射線学的研究との間の暫定的な進行の証拠はない。

【０１７４】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、本明細書に記載の患者は、軟髄膜疾患または癌性髄膜炎を有さない。別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、制御されていない高血圧を有していない。別の実施形態では、本明細書に記載の患者は活動性結核感染症を有さない。別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、ＨＢＶについて積極的に処置されていない。

【０１７５】

本明細書に記載の方法の別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、スクリーニング眼科検査時に、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、中心性漿液性網膜症（ＣＳＲ）、ＲＶＯもしくはＣＳＲの素因、または網膜症を含む眼科疾患を有していない。

【０１７６】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の処置開始前４週間以内に、診断以外の主要な外科的処置を受けていない。

【０１７７】

本明細書に記載の方法の別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、重症筋無力症、筋炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、抗リン脂質抗体症候群、ウェゲナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、ギラン・バレー症候群、または多発性硬化症を含むがこれらに限定されない、活動性自己免疫疾患もしくは免疫不全、またはそれらの病歴を有していない。いくつかの実施形態では、そのような自己免疫疾患を有する患者は、以下の場合、本明細書に記載される方法に従って処置することができる：

・そのような患者が、自己免疫関連甲状腺機能低下症の病歴を有し、甲状腺補充ホルモンで処置されている；

・そのような患者が、制御された１型糖尿病を有し、インスリンレジメンで処置されている；

・そのような患者は、皮膚症状のみ（例えば、乾癬性関節炎を有する患者は除外される）を伴う湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬または白斑を有し、（ｉ）発疹は患者の体表面積の１０％未満を覆い、（ｉｉ）処置は低効力の局所コルチコステロイドのみを使用し、（ｉｉｉ）過去１２ヶ月以内にソラレン＋紫外線Ａ照射、メトトレキサート、レチノイド、生物学的薬剤、経口カルシニューリン阻害剤、または高効力もしくは経口のコルチコステロイドを必要とする基礎疾患の急性増悪の発生はなかった。

【０１７８】

本明細書に記載の方法の別の実施形態では、患者は、特発性肺線維症、器質化肺炎（例えば、閉塞性細気管支炎）、薬物誘発性間質性肺炎もしくは特発性間質性肺炎の病歴、または胸部コンピュータ断層撮影スキャンのスクリーニングでの活動性間質性肺炎の証拠を有していない。

【０１７９】

別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、内分泌感受性がん（例えば、前立腺がん、子宮内膜がん、ホルモン受容体陽性乳がん）に対するゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストまたはアンタゴニストを用いたホルモン療法を除いて、本明細書に記載の併用療法の投与前３週間以内に抗がん療法としての化学療法、免疫療法、または生物学的療法による処置を受けておらず、または本明細書に記載の併用療法の投与前２週間以内に内分泌療法を受けていない。

【０１８０】

本明細書に記載の方法の別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の処置前の１４日以内または５回の薬物消失半減期のいずれか長い方の期間内にH_2遮断

薬または制酸薬による事前処置を受けていない。本明細書に記載の方法の別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の処置前の１４日以内または５回の薬物消失半減期のいずれか長い方の期間内に、軽度または中程度のＣＹＰ３Ａ４阻害剤または軽度または中程度のＣＹＰ３Ａ４誘導剤による事前処置を受けていない。

【０１８１】

キット

本明細書に記載の併用療法は、投与のための本明細書に記載の１つ以上の薬剤を含むキットとして提供され得る。一実施形態では、キットは、本明細書に記載のアテゾリズマブと組み合わせて投与するための化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を含む。別の実施形態では、キットは、アテゾリズマブと共に包装された化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を含み、該キットは、各薬剤の別々の処方された投与量を含む。

【０１８２】

化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）とを含む製造品またはキットも本明細書に提供される。いくつかの例では、製造品は、本明細書に記載されるような肺がん、頭頸部がんまたは黒色腫を処置するためにＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストを使用するための説明書を含む添付文書を更に含む。そのような一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣである。そのような一実施形態では、頭頸部がんはＨＮＳＣＣである。そのような一実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である。一実施形態では、製造品は、本明細書に記載のＮＳＣＬＣ、ＨＮＳＣＣまたはＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫を本明細書に記載の患者において処置するために、アテゾリズマブを化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と組み合わせて使用するための説明書を含む添付文書を更に含む。

【０１８３】

いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）および化合物１またはその薬学的に許容され得る塩は、同じ容器または別々の容器に入っている。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、袋、およびシリンジが挙げられる。容器は、ガラス、プラスチック（ポリ塩化ビニルもしくはポリオレフィン等）、または金属合金（ステンレス鋼もしくはハステロイ等）等の様々な材料から形成され得る。いくつかの例では、容器は、製剤を保持し、容器上のラベルまたは容器に関連するラベルは、使用上の指示を示し得る。製造品またはキットは、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、シリンジ、および使用説明書付きの添付文書を含む、商業的観点および使用者の観点から望ましい他の材料を更に含み得る。いくつかの例では、製造品は、１つ以上の別の薬剤（例えば、更なる化学療法剤または抗新生物剤）を更に含む。１つ以上の薬剤に好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、袋、およびシリンジが挙げられる。

【０１８４】

本明細書に記載の製造品またはキットのいずれかは、本明細書に記載の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩、および／またはＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）を、本明細書に記載の方法のいずれかに従って患者に投与するための説明書を含む場合がある。

【０１８５】

実施形態

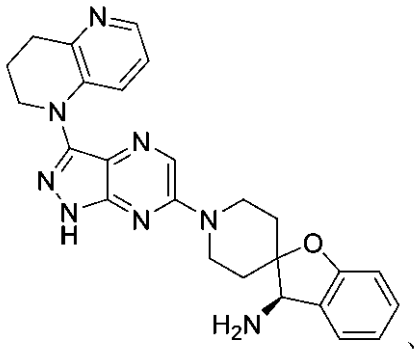
以下に、本発明の例示的な実施形態を提供する。

【０１８６】

実施形態１．併用療法であって、

（ａ）化合物１

【化２】



、

またはその薬学的に許容され得る塩と、
（ｂ）ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストと、
を含む、併用療法。

【０１８７】

実施形態２．前記ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、実施形態１に記載の併用療法。

【０１８８】

実施形態３．前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体がアテゾリズマブである、実施形態１または２に記載の併用療法。

【０１８９】

実施形態４．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、アテゾリズマブが前記第１の２１日サイクルの１日目に投与される、実施形態３に記載の併用療法。

【０１９０】

実施形態５．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＢＩＤ投与され、アテゾリズマブが前記第１の２１日サイクルの１日目に投与される、実施形態３に記載の併用療法。

【０１９１】

実施形態６．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、実施形態１～５のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１９２】

実施形態７．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が約５ｍｇ～１００ｍｇの量で投与される、実施形態１～６のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１９３】

実施形態８．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、実施形態１～７のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１９４】

実施形態９．アテゾリズマブが約８００ｍｇ～約１４００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、実施形態３～８のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１９５】

実施形態１０．アテゾリズマブが、各サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量で投与される、実施形態３～９のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１９６】

実施形態１１．前記第１の２１日サイクルの開始前に、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が投与され、続いてアテゾリズマブが８４０ｍｇの量で投与される、実施形態５～１０のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１９７】

実施形態１２．前記併用療法が、それを必要とする患者に投与され、前記患者が肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を有する、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１９８】

実施形態１３．前記患者が、ＰＤ－Ｌ１陽性である、実施形態１２に記載の併用療法。

【０１９９】

実施形態１４．前記患者が、ＰＤ－Ｌ１－ｈｉｇｈである、実施形態１２または１３に記載の併用療法。

【０２００】

実施形態１５．前記患者が、ＰＤ－Ｌ１－ｌｏｗである、実施形態１２～１４のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２０１】

実施形態１６．前記ＰＤ－Ｌ１陽性が、ＰＤ－Ｌ１免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって判定される、実施形態１３～１５のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２０２】

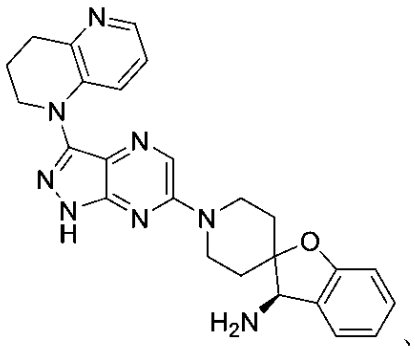
実施形態１７．前記患者が、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）、またはＢＲＡＦ　ＷＴ黒色腫を有する、実施形態１２～１５のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２０３】

実施形態１８．肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置を必要とする患者における肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を処置する方法であって、処置期間中に、

（ａ）化合物１

【化３】



またはその薬学的に許容され得る塩と、

（ｂ）ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストと、

を含む、有効量の併用療法を投与することを含む、方法。

【０２０４】

実施形態１９．ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、実施形態１８に記載の方法。

【０２０５】

実施形態２０．前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体がアテゾリズマブである、実施形態１８に記載の方法。

【０２０６】

実施形態２１．前記処置期間が、

（ａ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、

（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブを投与することと、

を含む、実施形態２０に記載の方法。

【０２０７】

実施形態２２．前記処置期間が、
（ａ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＢＩＤ投与することと、
（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブを投与することと、
を含む、実施形態２０に記載の方法。
【０２０８】
実施形態２３．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、実施形態１８～２２のいずれか１つに記載の方法。
【０２０９】
実施形態２４．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、約５ｍｇ～１００ｍｇの量で投与される、実施形態１８～２３のいずれか１つに記載の方法。
【０２１０】
実施形態２５．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、実施形態１８～２４のいずれか１つに記載の方法。
【０２１１】
実施形態２６．アテゾリズマブが、約８００ｍｇ～約１４００ｍｇの量でＱ３Ｗ投与される、実施形態２０～２５のいずれか１つに記載の方法。
【０２１２】
実施形態２７．アテゾリズマブが、各サイクルの１日目に約１２００ｍｇの量で投与される、実施形態２０～２６のいずれか１つに記載の方法。
【０２１３】
実施形態２８．前記方法が、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩を第１のサイクルの開始前に投与し、続いてアテゾリズマブを８４０ｍｇの量で投与することを含む慣らし期間を更に含む、実施形態２０～２７のいずれか１つに記載の方法。
【０２１４】
実施形態２９．前記慣らし期間が、１～１４日間を含む、実施形態２８に記載の方法。
【０２１５】
実施形態３０．前記慣らし期間が１４日間であり、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩およびアテゾリズマブが前記慣らし期間の１日目に投与される、実施形態２８または２９に記載の方法。
【０２１６】
実施形態３１．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、前記慣らし期間の８日目から開始してＱＤ投与される、実施形態２９または３０に記載の方法。
【０２１７】
実施形態３２．前記患者がＰＤ－Ｌ１陽性である、実施形態１８～２８のいずれか１つに記載の方法。
【０２１８】
実施形態３３．前記患者がＰＤ－Ｌ１－ｈｉｇｈである、実施形態１８～２８または３２のいずれか１つに記載の方法。
【０２１９】
実施形態３４．前記患者がＰＤ－Ｌ１－ｌｏｗである、実施形態１８～２８または３２～３３のいずれか１つに記載の方法。
【０２２０】
実施形態３５．前記ＰＤ－Ｌ１陽性が、ＰＤ－Ｌ１免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって判定される、実施形態１８～２８または３２～３４のいずれか１つに記載の方法。
【０２２１】
実施形態３６．前記肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、実施形態１８～３５のいずれか１つに記載の方法。
【０２２２】

実施形態３７．前記頭頸部がんが、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である、実施形態１８～３５のいずれか１つに記載の方法。

【０２２３】

実施形態３８．前記黒色腫が、ＢＲＡＦ　ＷＴ黒色腫である、実施形態１８～３５のいずれか１つに記載の方法。

【０２２４】

実施形態３９．肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置を必要とする患者における肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を処置する方法であって、有効量の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストとを含む処置レジメンを前記患者に投与することを含む、方法。

【０２２５】

実施形態４０．ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、実施形態３９に記載の方法。

【０２２６】

実施形態４１．抗ＰＤ－Ｌ１抗体がアテゾリズマブである、実施形態３９または４０に記載の方法。

【０２２７】

実施形態４２．（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、前記第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤ投与され、

（ｂ）アテゾリズマブが、前記第１の２１日サイクルの１日目に１２００ｍｇの量で投与される、

実施形態４１に記載の方法。

【０２２８】

実施形態４３．化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、実施形態３９～４２のいずれか１つに記載の方法。

【０２２９】

実施形態４４．前記肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、実施形態３９～４３のいずれか１つに記載の方法。

【０２３０】

実施形態４５．前記頭頸部がんが、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である、実施形態３９～４３のいずれか１つに記載の方法。

【０２３１】

実施形態４６．前記黒色腫が、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である、実施形態３９～４３のいずれか１つに記載の方法。

【０２３２】

実施形態４７．本明細書に記載の肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を処置するための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とアテゾリズマブとを含む併用療法の使用（Ｕ１）。

【０２３３】

実施形態４８．投薬レジメンであって、（ａ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブを投与することと、を含む投薬レジメンを更に含む、実施形態４７に記載の使用。

【０２３４】

実施形態４９．（ａ）前記第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５０ｍｇ～５００ｍｇの化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇのアテゾリズマブを投与することと、を更に含む、実施形態４７または４８に記載の使用。

【０２３５】

実施形態５０．肺がん、頭頸部がん、または黒色腫を処置するための医薬品を製造するための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩と、アテゾリズマブとを含む併用療法の使用（Ｕ５）。

【０２３６】

実施形態５１．（ａ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブをＱ３Ｗ投与することと、を含む投薬レジメンを更に含む、実施形態５０に記載の使用。

【０２３７】

実施形態５２．（ａ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目にアテゾリズマブを投与することと、を含む投薬レジメンを更に含む、実施形態５０または５１に記載の使用。

【０２３８】

実施形態５３．（ａ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５０ｍｇ～５００ｍｇの化合物１またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇのアテゾリズマブを投与することと、を更に含む、実施形態５０～５２のいずれか１つに記載の使用。

【０２３９】

実施形態５４．投薬レジメンが、２サイクル以上を含む、実施形態５０～５３のいずれか１つに記載の使用。

【０２４０】

実施形態５５．化合物１が、約５ｍｇ～１００ｍｇの量で投与される、実施形態４７～５４のいずれか１つに記載の使用。

【０２４１】

実施形態５６．化合物１が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、実施形態４７～５５のいずれか１つに記載の使用。

【０２４２】

実施形態５７．前記肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、実施形態４７～５６のいずれか１つに記載の使用。

【０２４３】

実施形態５８．前記頭頸部がんが、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である、実施形態４７～５６のいずれか１つに記載の使用。

【０２４４】

実施形態５９．前記黒色腫が、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である、実施形態４７～５６のいずれか１つに記載の使用。

【０２４５】

実施形態６０．肺がん、頭頸部がん、または黒色腫の処置における使用のための、化合物１またはその薬学的に許容され得る塩とアテゾリズマブとを含む、併用療法。

【０２４６】

実施形態６１．（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、（ｂ）アテゾリズマブが、前記第１の２１日サイクルの１日目にＱ３Ｗ投与される、実施形態６０に記載の併用療法。

【０２４７】

実施形態６２．（ａ）化合物１またはその薬学的に許容され得る塩が、第１の２１日サイクルの１～２１日目にＱＤ投与され、（ｂ）アテゾリズマブが、前記第１の２１日サイクルの１日目に投与される、実施形態６０または６１に記載の併用療法。

【０２４８】

実施形態６３．（ａ）第１の２１日サイクルの１～２１日目に約５０ｍｇ～５００ｍｇ

の化合物１またはその薬学的に許容され得る塩がＱＤ投与され、（ｂ）前記第１の２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇのアテゾリズマブが当紆余される、実施形態６０～６２のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２４９】

実施形態６４．投薬レジメンが、２サイクル以上を含む、実施形態６０～６３のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２５０】

実施形態６５．化合物１が、約５ｍｇ～１００ｍｇの量で投与される、実施形態６０～６４のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２５１】

実施形態６６．化合物１が、約５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは１００ｍｇの量で投与される、実施形態６０～６５のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２５２】

実施形態６７．前記肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、実施形態６０～６６のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２５３】

実施形態６８．前記頭頸部がんが、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）である、実施形態６０～６６のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２５４】

実施形態６９．前記黒色腫が、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫である、実施形態６０～６６のいずれか１つに記載の併用療法。

【０２５５】

以下の実施例は、限定ではなく、例示として提示されている。

【実施例】

【０２５６】

実施例１：インビトロおよびインビボでの特性評価

【０２５７】

薬剤。化合物１を、６０ｍｇ／ｋｇの濃度で５０ｍＭクエン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ３．０）に製剤化した。抗ＰＤ－Ｌ１　ｍＡｂ（Ｍｕ　ＩｇＧ２ａ抗ＰＤ－Ｌ１、以下、抗ＰＤ－Ｌ１と称する）および抗ｇｐ１２０アイソタイプ対照（Ｍｕ　ＩｇＧ１抗ｇｐ１２０；以下、アイソタイプ対照と称する）を、２０ｍＭ酢酸ヒスチジン、２４０ｍＭスクロース、０．０２％　Ｔｗｅｅｎ　２０（商標）、ｐＨ５．５の緩衝液中の溶液として製剤化した。経口投与ビヒクル対照は、５０ｍＭクエン酸ナトリウム緩衝液、ｐＨ３．０であった。

【０２５８】

細胞株。ＥＭＴ６乳癌細胞株をインビトロで培養し、対数増殖期に採取し、インビボ接種のために、Ｍａｔｒｉｇｅｌ（商標）（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；カリフォルニア州サンノゼ）を体積比１：１で含有するハンクス平衡塩類溶液（ＨＢＳＳ）に再懸濁した。動物にそれぞれ、乳腺（５個、左）中に１００ｍＬの体積で０．１×10^6個の細胞を接種した。

【０２５９】

マウス腫瘍モデル。１４１～１９６mm^3の範囲の腫瘍を有する１０．６週齢のＢａｌｂ／ｃマウスを、それぞれ１０匹のマウスからなる４つの研究群に均等に分配した。全ての群にわたる平均腫瘍体積は、投薬開始時に１６５mm^3であった。平均開始重量は、１９．９４ｇであった。全ての濃度を２０ｇの平均体重に基づいて計算し、１０％の体重減少または体重増加について調整した。様々な群のマウスは、表１に記載の処置レジメンを受けた。マウスに、合計２８日間、または罹患の最初の徴候時に、または体重減少が投与開始時の体重の２０％以上であった場合に安楽死させるまで投薬した。この研究は、２８日間を超えて、処置の中止後、応答の持続性をチェックするために延長され、１０２日目

に終了し、残りのマウスは全て安楽死させた。

【０２６０】

【表１】

表１．処置レジメン

群番号	処置	用量レベル（ｍｇ／ｋｇ）	投薬量（ｕｌ）	経路	スケジュール	投薬期間（日）
1	ビヒクル；アイソタイプｇｐ１２０ ｍＡｂ	0，10／5	200／100	PO、IV／IP	QD、BIW	0－21
2	化合物1	60	100	PO	QD、BIW	0－27
3	抗ＰＤ－Ｌ１（6Ｅ11．1．9 ＬＡＬＡＰＧ）	10／5	100	IV／IP	BIW	0－24
4	化合物１＋抗ＰＤ－Ｌ１	60，10／5	200／100	PO、IV／IP	QD、BIW	0－27

【０２６１】

腫瘍および体重の測定。腫瘍体積を、Ｕｌｔｒａ Ｃａｌ－ＩＶノギス（モデル５４－１０－１１１；Ｆｒｅｄ Ｖ．Ｆｏｗｌｅｒ Ｃｏ．；マサチューセッツ州ニュートン）を使用して２つの垂直寸法（長さおよび幅）で測定し、腫瘍体積を以下の式に従って計算した：

腫瘍サイズ（mm^3）＝（より長い測定値×より短い測定値^2）×０．５

【０２６２】

研究中にそれらの開始体積に対して５０％超退縮した腫瘍を部分奏効者（ＰＲ）として分類し、完全退縮に対応する最終腫瘍体積を有する腫瘍を完全奏効者（ＣＲ）として分類した。動物の体重を、Ａｄｖｅｎｔｕｒａ Ｐｒｏ ＡＶ８１２スケール（Ｏｈａｕｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ；ニュージャージー州パインブルック）を使用して測定し、各群の体重の変化率を計算し、プロットした（図４を参照）。パーセント重量変化を、以下の式を使用して計算した。

体重変化（％）＝［（現在の体重／初回体重）－１）×１００］

【０２６３】

成長分析および群比較。腫瘍は一般に指数関数的成長を示すため、分析前に腫瘍体積を自然対数変換に供した。Ｒ（バージョン３．６．２）（Ｒ統計コンピューティング財団；オーストリア国ウィーン）のカスタマイズされた関数のパッケージを使用して、腫瘍増殖の分析および比較を行い、これは、オープンソースパッケージ（例えば、ｌｍｅ４、ｍｇｃｖ、ｇａｍｍ４、ｍｕｌｔｃｏｍｐ、ｓｅｔｔｉｎｇ、およびｐｌｙｒ）からのソフトウェアと、ｔｉｄｙｖｅｒｓｅ（例えば、ｍａｇｒｉｔｔｒ、ｄｐｌｙｒ、ｔｉｄｙｒ、およびｇｇｐｌｏｔ２）からのいくつかのパッケージとが統合されている（Ｆｏｒｒｅｓｔ ｅｔ ａｌ．；Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２０２０；８０（２２）：５０８９－９７）。０（最小）から８mm^3（最大値）までの全ての生腫瘍体積測定値を、完全な腫瘍非存在を反映すると判断して、自然対数変換の前に８mm^3に変換した。次いで、一般化された加法混合モデル（ＧＡＭＭ）を適用して、自動的に生成されたスプライン基底を有する回帰スプラインを使用して、経時的な変換された腫瘍体積の変化を記述した。このアプローチは、同じ研究対象からの反復測定および研究終了前の中程度の脱落の両方に対処する。

【０２６４】

腫瘍成長阻害率（ＴＧＩ：ｔｕｍｏｒ ｇｒｏｗｔｈ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）は、処置群の曲線下面積（ＡＵＣ）と、腫瘍体積を元の尺度に逆変換して、開始腫瘍負荷量を補正し、共通の期間にわたって平均化した後の参照群との間の百分率差を表す。陽性値は抗腫瘍効果を示し、１００％は静止を示し、１００％超の値は退縮を示す（陰性値は腫瘍促進効果を示す）。９５％信頼区間は、パラメトリックブートストラッピングを使用して、

データのフィッティングされたモデルおよび変動性測定値に基づく。成長コントラストは、処置群と参照群の適合間の曲線下面積（ＡＵＣ）に基づく成長速度（時間積分されたエンドポイントゲイン（ｅＧａｌＴ：ｅｎｄｐｏｉｎｔ　Ｇａｉｎ　Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ　ｉｎ　Ｔｉｍｅ））の差を表す。ＡＵＣベースの成長速度を計算するために、群ＡＵＣ値を開始時腫瘍負荷量に対して補正し、勾配等価正規化に供した。腫瘍が対数線形増殖（すなわち、フィッティングは自然対数スケール上の線である）を示す場合、ＡＵＣの勾配当量正規化は、適合の勾配の計算をもたらす。腫瘍が非対数線形成長（すなわち、適合は自然対数スケールで湾曲している）を示す場合、勾配当量正規化は、当てはめのために観察されたベースライン補正ＡＵＣを得るために必要な一定の対数線形成長速度の計算をもたらす。数学的には、この正規化は、各推定ベースライン補正ＡＵＣ値を共通の研究期間の二乗の半分で割ることによって達成され、１日当たりの自然対数単位の単位をもたらす。ビヒクル対照は、０の成長コントラスト（ＧＲ）値に対応する。ＧＲ値が負であるほど、抗腫瘍効果は大きくなる。９５％信頼区間は、データの適合モデルおよび変動性測定値に基づく。

【０２６５】

選択された１日目ＡＵＣからその最終測定時点までの各個々の腫瘍の増殖速度は、最初に腫瘍体積を自然対数変換に供した後のこの時間範囲における腫瘍体積プロファイルのＡＵＣから計算される。ＡＵＣから成長速度を得るために、この期間に関連する腫瘍負荷量を開始するためにＡＵＣを補正し、次いで、勾配等価正規化に供する。ベースライン補正されたＡＵＣ値は、この正規化工程において指定された期間の二乗の半分で除算される。このメトリックのデフォルト単位は、元のスケールでの指数関数的増加が自然対数スケールで線形であるので、１日当たりの自然対数単位である。正の値は増殖を示し、負の値は退縮を示し、０は静止を示す。値がより正の値であるほど、腫瘍がより速く成長している。値が負の値であるほど、腫瘍の退縮が速くなる。個々のＡＵＣに基づく成長速度は、群比較の目的のために計算されない。

【０２６６】

抗腫瘍効果を、化合物１の単剤（６０ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ、ＱＤ）、抗ＰＤ－Ｌ１（１０ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ、最初の用量、次いで５ｍｇ／ｋｇ、ＩＰ、週２回、または化合物１と抗ＰＤ－Ｌ１との組み合わせによる処置後のＥＭＴ６乳癌を有するＢａｌｂ／ｃマウスにおいて評価した。単剤処置は有効性をもたらさず、化合物１はビヒクル対照に対して４７％のＴＧＩおよび－０．０３３ＧＲをもたらし、抗ＰＤ－Ｌ１は３０％のＴＧＩおよび－０．０２２ＧＲをもたらした。対照的に、化合物１と抗ＰＤ－Ｌ１との組み合わせは、ビヒクル対照に対して、２０日間の投薬後に腫瘍静止に近い抗腫瘍応答の増強を示し、９２％のＴＧＩおよび－０．０９８ＧＲをもたらした。さらに、１／１０　ＰＲおよび５／１０　ＣＲを用いた２８日間の投薬処置の中止後、持続的な抗腫瘍効果が観察された（図１、図２、図３を参照）。体重の変化率によって判定したところ、全ての処置は忍容性が良好であった。

【０２６７】

【表２】

表２．ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＥＭＴ６乳癌に対する化合物１および抗ＰＤ－Ｌ１併用療法の効果のまとめ

番号	群名称	成長コントラスト、ＬＮ（下、上）	レガシー％ＴＧＩ（下、上）	ＰＲ	ＥＯＳ　ＣＲ
1	ビヒクル	0．000（0．000，0．000）	0（0，0）	0（0．0%）	0（0．0%）
2	化合物１	−0．033（−0．075，0．009）	47（14，67）	0（0．0%）	0（0．0%）
3	抗ＰＤ−Ｌ１	−0．018（−0．061，0．024）	30（−8，55）	0（0．0%）	0（0．0%）
4	化合物１＋抗ＰＤ−Ｌ１	−0．098（−0．142，−0．054）	92（81，103）	1（10．0%）	5（50．0%）

ＣＩ＝信頼区間；ＣＲ＝完全奏効者；ＰＲ＝部分奏効者；ＥＯＳ＝研究終了；ＴＧＩ＝腫瘍成長阻害；％ＴＧＩ＝ＡＵＣに基づく腫瘍成長阻害の割合（式についてはデータ分析のセクションを参照）。
ビヒクル対照は５０ｍＭクエン酸ナトリウム緩衝液、ＰＨ３．０である。

【０２６８】

腫瘍免疫プロファイリング。抗腫瘍免疫を、ビヒクルおよびアイソタイプ対照抗体、単一薬剤化合物１（６０ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ、ＱＤ）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（１０ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ、最初の用量、次いで５ｍｇ／ｋｇ、ＩＰ、週に２回）、または化合物１と抗ＰＤ－Ｌ１との組み合わせのいずれかによる７日間の処置後の腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞のフローサイトメトリー免疫プロファイリングによってＥＭＴ６乳房腫瘍において評価した。

【０２６９】

ＭＨＣ－ＩおよびＰＤ－Ｌ１の発現について評価した腫瘍細胞（ＣＤ４５陰性細胞）は、化合物１単独および抗ＰＤ－Ｌ１と組み合わせた処置群において、ビヒクル群のものに対して、ＭＨＣ－Ｉ（それぞれｐ＝０．０３５４およびｐ＝０．００４４）およびＰＤ－Ｌ１（それぞれｐ＝０．０１２７およびｐ＝０．００１８）の両方の発現の平均蛍光強度（ＭＦＩ）の有意な増加があったことを明らかにした（図４を参照）。

【０２７０】

化合物１単独または抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて処置したマウス由来の腫瘍では、ビヒクル群に対して、ＭＤＳＣ（それぞれｐ＝０．００５８およびｐ＝０．００８３）およびＴＡＭ（それぞれｐ＝０．００７２およびｐ＝０．００９８）の頻度が低下した（図５Ａ）。さらに、ビヒクル群に対して、化合物１単独または抗ＰＤ－Ｌ１と組み合わせて処置したマウスの腫瘍微小環境におけるマクロファージのＭ１集団（それぞれｐ＝０．００３３およびｐ＝０．０１６２）の頻度の増加およびマクロファージのＭ２集団（それぞれｐ＝０．００３６およびｐ＝０．０００７）の代償的減少、ならびに組み合わせ（ｐ＝０．００３３）におけるＭ１／Ｍ２比の増加があった。骨髄由来樹状細胞（ＤＣ）は、いずれの処置群においても変化を示さなかった。これらのデータは、化合物１によるＳＨＰ２阻害が腫瘍ＭＤＳＣを減少させ、ＴＡＭの表現型を歪めてより炎症誘発性になることを実証している。

【０２７１】

ＴおよびＮＫ細胞活性に対するＳＨＰ２阻害の効果を決定するために、ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞ならびにＮＫ細胞集団を含む腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）を評価した。化合物１と抗ＰＤ－Ｌ１の組み合わせ群では、化合物１単独または抗ＰＤＬ１抗体と組み合わせて処置したマウスでは、ビヒクル群（ＣＤ８、ｐ＝０．００５８およびｐ＝０．００８；ＣＤ４、ｐ＝０．００６７およびｐ＝０．００２；ＮＫ、それぞれｐ＝０．０１３およびｐ＝０．０２４）と比較して増加した（図５Ｂ）。

【０２７２】

腫瘍由来Ｔ細胞からのインターフェロンガンマ（ＩＦＮｇ）、腫瘍壊死因子アルファ（

ＴＮＦａ）およびグランザイムＢ（ＧＺＭＢ）を含むサイトカインおよびエフェクター分子の発現を、ＰＭＡ／イオノマイシン（図６Ａ）を使用する再刺激条件下で評価することによって、ＴＩＬの活性化状態を評価した。化合物１単独または抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて処置したマウス由来の腫瘍由来ＣＤ８$^+$Ｔ細胞上のＩＦＮｇおよびＴＮＦａの両方の発現は、ビヒクル群（ＩＦＮｇ、ｐ＝０．０００２およびｐ＝０．０００１；ＴＮＦａ、それぞれｐ＝０．００１６およびｐ＝０．００３５）に対して増加し（図６Ａ）、これらのＴ細胞がより活性であることと一致した。化合物１および抗ＰＤ－Ｌ１で処置したマウス由来の腫瘍におけるＧＺＭＢを発現するＣＤ８$^+$Ｔ細胞の頻度も、ビヒクル群に対して増加した（ｐ＝０．０１３７）。（図６Ａ）。腫瘍浸潤ＣＤ８$^+$Ｔ細胞（ＩＦＮｇおよびＴＮＦａを発現する）の多機能性は、ビヒクル群に対して、マウスを化合物１単独または抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて処置した場合に増加した（それぞれｐ＝０．０００８およびｐ＝０．００１１）。

【０２７３】

Ｔ細胞活性化および疲弊のマーカーも評価して、化合物１単独または抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせた化合物１によるＳＨＰ２阻害が腫瘍内のＣＤ８$^+$Ｔ細胞の表現型を変化させたかどうかを決定した。化合物１および抗ＰＤＬ１抗体で処置したマウス由来の腫瘍は、活性化マーカーＫｉ－６７（ｐ＝０．０１２７）、ＣＤ６９（ｐ＝０．０００９）およびＩＣＯＳ（ｐ＝０．００１）を発現するＣＤ８$^+$Ｔ細胞の総数の増加を示した（図６Ｂ）。これらのデータは、化合物１単独または抗ＰＤ－Ｌ１と組み合わせた化合物１によるＳＨＰ２阻害が、ＥＭＴ６腫瘍においてＮＫ細胞ならびにＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞活性化の有意な増加をもたらすことを実証している。

【０２７４】

これらの研究は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせた６０ｍｇ／ｋｇ、ＱＤでの化合物１によるＳＨＰ２阻害が、ＥＭＴ６同系腫瘍モデルにおいて有意な抗腫瘍活性を実証することを集合的に実証する。２８日間の投薬間隔中に観察された抗腫瘍活性の増加に加えて、研究終了時（１０２日目）に６／１０（６０％）のＯＲＲおよび５／１０（５０％）のＣＲを有する永続的奏効者の数の増加もあった。これらのデータは、ＳＨＰ２阻害剤化合物１を抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせることが、ＥＭＴ６同系腫瘍モデルにおいて忍容性が高く、有効な併用レジメンであることを実証した。

【０２７５】

これらのデータは、ＳＨＰ２阻害剤化合物１を抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせることが、腫瘍細胞において観察される薬力学的変化、ならびに単剤単独に対してかなりの数の動物において集合的に深く持続的な腫瘍阻害を促進する腫瘍微小環境を通じて抗腫瘍免疫応答を促進することを実証している。

【０２７６】

実施例２：

【０２７７】

化合物１は、０．７ｎＭの５０％（ＩＣ５０）の阻害濃度を有する組換えヒトＳＨＰ２の強力なアロステリック阻害剤である。これは、多数の非臨床がんモデルにおいて特徴付けられている。化合物１はまた、細胞ベースのアッセイにおいてＳＨＰ２の強力な阻害剤であることが実証されている。細胞におけるＳＨＰ２阻害を、ＥＧＦＲ増幅ＫＹＳＥ－５２０細胞において１．３ｎＭのＩＣ５０値でＴｈｒ２０２／Ｔｙｒ２０４におけるＥＲＫ１／２リン酸化のレベルを測定することによって決定した。一連のキナーゼ、受容体、イオンチャネルおよび輸送体に対する選択性の包括的な評価は、化合物１がＳＨＰ２を選択的に阻害することを実証した。

【０２７８】

化合物１の抗増殖効果は、２Ｄおよび足場非依存性３Ｄフォーマットを使用して複数のがん細胞株において評価されている。ＮＳＣＬＣ、食道扁平上皮癌、結腸直腸癌、膵管腺癌、胆管癌、および２Ｄまたは３Ｄアッセイで試験した他の腫瘍細胞株のパネルの中で、化合物１は、１ｎＭ未満のＩＣ５０値で多数の細胞株の増殖を阻害した。抗増殖効果は、

ＲＡＳ／ＭＡＰＫシグナル伝達経路に様々な異常を有する細胞株で見られた。これらのインビトロ結果は、化合物１が様々な腫瘍タイプにわたって広範な抗腫瘍効果の可能性を有することを示唆している。

【０２７９】

化合物１はまた、複数の異種移植モデルにおいてインビボ抗腫瘍活性について試験されている。単一薬剤化合物１の経口投与は、例えばＫＲＡＳ変異ＮＳＣＬＣ（ＮＣＩ－Ｈ３５８）およびＥＧＦＲ増幅食道扁平上皮癌（ＫＹＳＥ－５２０）のヒト腫瘍異種移植モデルにおいて有意な抗腫瘍効果を示した。用量依存的な抗腫瘍活性が、十分に忍容された用量レベルで認められた。薬物動態、薬力学および効力の比較は、ＳＨＰ２阻害の程度および持続時間が抗腫瘍活性のレベルと直接相関することを示した。まとめると、これらのインビトロおよびインビボ研究は、抗腫瘍剤としての化合物１の臨床評価を裏付けている。

【０２８０】

アテゾリズマブは、ＰＤ－Ｌ１を標的とし、ＰＤ－Ｌ１と、その受容体であるＰＤ－１およびＢ７－１（ＣＤ８０としても知られる。両方ともＴ細胞上に発現される阻害性受容体として機能する）との間の相互作用を阻害するヒト化ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。アテゾリズマブによるＰＤ－Ｌ１結合の治療的遮断は、腫瘍特異的Ｔ－細胞応答の大きさおよび質を増強し、抗腫瘍活性の改善をもたらすことが示されている。アテゾリズマブは、Ｆｃ受容体への結合が最小限であり、したがって、検出可能なＦｃエフェクター機能および活性化エフェクターＴ細胞の関連する抗体－媒介性クリアランスを排除する。

【０２８１】

アテゾリズマブは、非臨床モデルおよびがん患者の両方において抗腫瘍活性を示し、多種多様な悪性腫瘍における潜在的な治療法として研究されている。アテゾリズマブは、単剤として進行がんにおいて、またアジュバント療法の状況において、ならびに化学療法、標的療法およびがん免疫療法と組み合わせて研究されている。アテゾリズマブは、局所進行性または転移性尿路上皮癌腫、ＮＳＣＬＣ、小細胞肺がん腫、トリプルネガティブ乳がん、黒色腫および肝細胞癌腫の処置のために（単剤としておよび／または他の抗がん療法と組み合わせて）承認されている。

【０２８２】

アテゾリズマブとの併用療法の理論的根拠。腫瘍免疫療法の分野で出現している有望な臨床データは、がんに対するＴ細胞応答の増強に焦点を当てた療法が、進行性悪性腫瘍を有する患者において有意な生存利益をもたらし得ることを実証している。ＰＤ－Ｌ１経路は、慢性感染症やがん等の慢性抗原刺激状態において免疫応答を一時的に弱める免疫チェックポイントとして機能する。ＰＤ－Ｌ１経路の中断は、腫瘍特異的Ｔ細胞免疫を回復させるための１つの経路を表す。

【０２８３】

非臨床薬力学（ＰＤ）および有効性研究において、チェックポイント阻害（抗ＰＤ－Ｌ１）と組み合わせたＳＨＰ２阻害剤化合物１（６０ｍｇ　ＱＤで）は、ＥＭＴ６乳がん同系モデルにおける腫瘍微小環境の炎症状態の増加をもたらし、より強い抗腫瘍応答をもたらす免疫系による腫瘍の効果的な関与を可能にした。（実施例１を参照）。腫瘍細胞では、化合物１＋抗ＰＤ－Ｌ１は腫瘍ＭＨＣ　ＩおよびＰＤ－Ｌ１発現を増加させた。化合物１は単独で、または抗ＰＤ－Ｌ１と組み合わせて、ＭＤＳＣおよびＴＡＭの減少をもたらした。さらに、残りのＴＡＭは炎症促進性Ｍ１表現型に向かって歪んでいた。化合物１単独および抗ＰＤ－Ｌ１と組み合わせて、ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞ならびに腫瘍に存在するＮＫ細胞の増加も促進した。化合物１と抗ＰＤ－Ｌ１との組み合わせは、増殖性マーカーＫｉ－６７およびＣＤ６９ならびにＴ細胞成熟マーカーＩＣＯＳ１の増加を含む、腫瘍におけるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の活性化状態の増加を促進した。化合物１および抗ＰＤ－Ｌ１は、ＥＭＴ６腫瘍モデルにおいて強力な併用有効性を示し、いずれかの単剤に対してより深くより持続的な応答をもたらす。

【０２８４】

高いＰＤ－Ｌ１発現は、免疫チェックポイント阻害剤（ＣＰＩ）療法に対する応答を予

測することができる。ＰＤ－Ｌ１発現の増加、腫瘍細胞への抗原提示、およびＣＤ８＋Ｔ細胞の浸潤および活性化の増強を促進するその能力により、ＳＨＰ２阻害は腫瘍におけるＰＤ－Ｌ１遮断と相乗作用し得る。アテゾリズマブは、進行した悪性腫瘍を有する患者において活性を実証した。客観的応答は、例えば、肺がん（例えば、ＮＳＣＬＣ）、尿路上皮癌、ＲＣＣ、黒色腫（例えば、ＢＲＡＦＴ　ＷＴ黒色腫）、結腸直腸がん、頭頸部がん（例えば、ＨＮＳＣＣ）、胃がん、乳がんおよび肉腫を含む広範囲の悪性腫瘍にわたって観察されている。

【０２８５】

抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１活性に応答する疾患特異的悪性腫瘍を有する患者は、本明細書に記載の併用療法から利益を得る可能性が高い。一次処置設定におけるＰＤ－Ｌ１陽性ＮＳＣＬＣおよびＰＤ－Ｌ１陽性転移性頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）は抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１剤に反応性であり、単剤抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１療法は、利益を提供することが示されている認識されている標準治療レジメンである。これらの疾患には複数の処置タイプが利用可能であるが（化学療法、免疫療法）、これらの患者は、満たされていないニーズが高い不治の疾患を有する。

【０２８６】

第二選択またはそれ以降の転移性処置の状況におけるＢＲＡＦＶ６００野生型（ＢＲＡＦ　ＷＴ）黒色腫の患者も処置される。これらの患者は不治の疾患を有し、抗ＣＴＬＡ４処置の有無にかかわらず、抗ＰＤ－Ｌ１療法の使用後に承認された治療法はない。典型的には、これらの患者は追加のＣＰＩ処置で処置され得る。研究により、奏効率の範囲（４％～３６％）が示されており、これは、再処置がいくらかの限定された利益をもたらし得ることを示している。アテゾリズマブへの化合物１の添加は、更なる抗腫瘍活性を提供し得る。

【０２８７】

アテゾリズマブは、一般に忍容性が良好であった。免疫介在性の可能性がある原因が免疫療法剤と一致する有害事象（発疹、インフルエンザ様疾患の内分泌不全症、肝炎または高トランスアミナーゼ血症、間質性肺炎、大腸炎、および重症筋無力症を含む）が観察されている。

【０２８８】

化合物１およびアテゾリズマブは、放射線写真データおよび臨床状態の統合評価後に治験責任医師によって決定される許容できない毒性または臨床的利益の喪失まで投与される（例えば、疾患に続発する疼痛等の症候性の悪化）。化合物１およびアテゾリズマブによる処置は、明らかな放射線撮影による疾患進行を超えて継続し得る。

【０２８９】

一例では、本明細書に記載の化合物１とアテゾリズマブの組み合わせによる処置は、１４日間の慣らし期間とそれに続く本明細書に記載の処置期間とからなる。慣らし期間中、患者は、以下に概説するように、１日目および８日目に処置を受ける。

・１日目：化合物１錠剤６０ｍｇ　ＰＯ　ＱＤ、続いてアテゾリズマブ８４０ｍｇ　ＩＶ

・８日目：化合物１カプセル剤６０ｍｇ　ＰＯ　ＱＤ

【０２９０】

１４日間の慣らし期間が完了すると、患者は処置期間に入る。サイクル１の１日目から開始して、以下に概説するように、患者は２１日サイクルで処置を受ける。

・化合物１カプセル剤（割り当てられた用量、例えば、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ）、各サイクルの１～２１日目にＰＯ　ＱＤ投与

・各サイクルの１日目にアテゾリズマブ１２００ｍｇ　ＩＶ

【０２９１】

アテゾリズマブと組み合わせた化合物１の活性は、ＯＲＲ、ＤＯＲ、ＰＦＳ、ＰＦＳレート、およびＯＳレートについて、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って評価される。

【０２９２】

選択基準：患者は、本明細書に記載の処置のための以下の基準を満たさなければならな

い：
・インフォームドコンセント書類の署名時の年齢が１８歳以上
・ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１による測定疾患
・ＥＣＯＧパフォーマンスステータス０または１
・平均余命１２週間以上
・処置開始前１４日以内に得られた十分な血液学的機能および終末器官機能：
ｏＡＮＣ≧１．５×１０^{9}／Ｌ（１５００／ｍＬ）
ｏＷＢＣ≧２，５００／ｍＬ
ｏリンパ球数≧０．５×１０^{9}／Ｌ（５００／ｍＬ）
ｏ血小板数≧１００×１０^{9}／Ｌ（１００，０００／ｍＬ）
ｏヘモグロビン≧９０ｇ／Ｌ（９ｇ／ｄＬ）
ｏ血清アルブミン≧２５ｇ／Ｌ（２．５ｇ／ｄＬ）
ｏＡＳＴ、ＡＬＴ、およびＡＬＰ≦２．５×ＵＬＮ、ただし、以下の例外がある。
・記録された肝臓転移を有する患者：ＡＳＴおよびＡＬＴ≦５×ＵＬＮ
・記録された肝臓転移または骨転移を有する患者：ＡＬＰ≦５×ＵＬＮ
ｏ総ビリルビン≦１．５×ＵＬＮ、ただし、以下の例外がある。
・既知のギルバート病患者：総ビリルビン≦３×ＵＬＮ
ｏ測定または計算されたクレアチニンクリアランス≧５０ｍＬ／分（Ｃｏｃｋｃｒｏｆｔ－Ｇａｕｌｔ式を使用して計算）：
【数１】

$$\frac{(140-\text{年齢})\times(\text{kg単位の体重})\times(\text{雌の場合は}0.85)}{72\times(\text{mg／dL単位の血清クレアチニン})}$$

・スクリーニング時の陰性ＨＩＶ検査
・スクリーニング時のＢ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）陰性
・スクリーニング時のＢ型肝炎表面抗体（ＨＢｓＡｂ）陽性検査、または以下のいずれかを伴うスクリーニング時のＨＢｓＡｂ陰性：
ｏ総Ｂ型肝炎コア抗体（ＨＢｃＡｂ）陰性
ｏ陽性の全ＨＢｃＡｂ検査とそれに続く定量的Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）ＤＮＡ＜５００ＩＵ／ｍＬ
ｏＨＢＶ　ＤＮＡ検査を、ＨＢｓＡｇ検査陰性、ＨＢｓＡｂ検査陰性、および総ＨＢｃＡｂ検査陽性の患者に対して実施しなければならない。
・スクリーニング時にＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）抗体検査陰性、またはスクリーニング時にＨＣＶ抗体検査陽性後、ＨＣＶ　ＲＮＡ検査陰性
ｏＨＣＶ　ＲＮＡ検査を、ＨＣＶ抗体検査が陽性の患者に対して行われなければならない。
・組織学的に確認された局所進行性または転移性の固形腫瘍であって、少なくとも１つの利用可能な標準治療後に進行しているか、または承認された標準療法が無効もしくは容認できないことが証明されているもの、標準療法が不適切であると考えられているもの、または治験薬が認識されている標準治療であるもの
【０２９３】
ＮＳＣＬＣのための追加の選択基準
・組織学的に確認された局所進行性または転移性ＮＳＣＬＣ
・局所進行性または転移性ＮＳＣＬＣに対する事前の全身療法なし（補助療法は許容される）
・中央検査室または現場検査室の試験によって評価されるＥＧＦＲおよびＡＬＫの変化ならびにＰＤ－Ｌ１状態の決定に適した代表的な腫瘍検体の利用可能性
・ＥＧＦＲおよびＡＬＫの変化または患者が標的治療剤にアクセスすることができる他の既知の発癌性ドライバー変異の非存在

・ＰＤ－Ｌ１陽性
【０２９４】
ＨＮＳＣＣの追加の選択基準
・治癒的療法に適していないと考えられる中咽頭、口腔、喉頭、または下咽頭を含む組織学的に確認された再発性または転移性のＨＮＳＣＣ
・中咽頭癌に対する局所ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）状態試験の既知の結果
・再発性または転移性のＨＮＳＣＣに対する事前の全身療法なし
・中央検査室または現場の実験室のＩＨＣに基づく試験によって評価されるＰＤ－Ｌ１状態の決定に適した代表的な腫瘍検体の利用可能性
・ＰＤ－Ｌ１陽性
【０２９５】
黒色腫の追加の選択基準
・米国がん合同委員会（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｊｏｉｎｔ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ　ｏｎ　Ｃａｎｃｅｒ）第８版によって定義された、抗ＰＤ－１療法または抗ＰＤ－Ｌ１療法を含む処置中またはその後に進行した、組織学的に確認された局所進行性または転移性（再発性またはデノボス（ｄｅ　ｎｏｖｏ）ステージＩＶ）または切除不能な局所進行性（ステージＩＩＩ）皮膚ＢＲＡＦ　ＷＴ黒色腫（臨床検査改善法（ＣＬＩＡ：Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ　Ａｍｅｎｄｍｅｎｔｓ）または同等に認定された研究室での局所有効性試験によって実証されたもの）
・患者は研究登録時に進行性疾患を有していなければならない。
【０２９６】
除外基準：以下の基準のいずれかを満たす患者は除外される：
・症候性、未処置、または活発に進行する中枢神経系（ＣＮＳ）転移。
・処置されたＣＮＳ病変を有する無症候性患者は、以下の基準の全てが満たされるならば適格である：
ｏＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１による測定可能な疾患はＣＮＳ外に存在しなければならない。
ｏ患者は頭蓋内出血または脊髄出血の病歴がない。
ｏ患者は、処置前７日以内に定位放射線療法、処置前１４日以内に全脳放射線療法、または処置前２８日以内に神経外科的切除を受けていない
ｏＣＮＳ疾患の治療としてのコルチコステロイドの継続的な必要性はない。
ｏ患者が抗痙攣療法を受けている場合、用量は安定であると見なされる。
ｏ転移は小脳またはテント上領域に限定される（すなわち、中脳、橋、延髄、または脊髄への転移がない）。
ｏＣＮＳ向け処置の完了と研究処置の開始との間の中間進行の証拠はない。
・軟膜疾患または癌性髄膜炎
・スクリーニング眼科検査における、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、中心性漿液性網膜症（ＣＳＲ）、ＲＶＯもしくはＣＳＲの素因、または網膜症を含む眼科疾患の病歴または所見
・制御されていない高血圧
・正常な施設内下限未満または５０％未満の左室駆出率
・キメラもしくはヒト化抗体または融合タンパク質に対する重症アレルギーアナフィラキシー反応の病歴
・チャイニーズハムスター卵巣細胞生成物またはアテゾリズマブ製剤の任意の成分に対する既知の過敏症
・化合物１製剤の任意の成分に対する既知のアレルギーまたは過敏症
・制御されていない胸水、心膜滲出液、または反復性の排液治療を必要とする腹水（毎月１回またはより頻繁に）
・ウイルス性もしくはその他の肝炎、現在のアルコール乱用、または硬変を含む、臨床的に顕著な肝疾患の病歴

・制御されていないまたは症候性の高カルシウム血症（イオン化カルシウム＞１．５ｍｍｏｌ／Ｌ、カルシウム＞１２ｍｇ／ｄＬ、または補正カルシウム＞ＵＬＮ）
・重症筋無力症、筋炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、抗リン脂質抗体症候群、ウェゲナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、ギラン・バレー症候群、または多発性硬化症を含むがこれらに限定されない自己免疫疾患または免疫不全が活動が活動性であるもの、またはその病歴、ただし、以下を除く：
ｏ甲状腺補充ホルモンを服用している自己免疫関連甲状腺機能低下症の既往歴を有する患者は、研究に適格である。
ｏインスリンレジメンを受けている、制御された１型糖尿病患者は研究に適格である。
ｏ湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬、または皮膚症状のみを伴う白斑（例えば、乾癬性関節炎を有する患者は除外される）を有する患者は、以下の条件の全てが満たされるならば、研究に適格である：
・発疹が覆っている体表面積は１０％未満でなければならない
・疾患はベースラインで十分に制御されており、低効力の局所コルチコステロイドのみを必要とする
・過去１２ヶ月以内にソラレン＋紫外線Ａ照射、メトトレキサート、レチノイド、生物学的薬剤、経口カルシニューリン阻害剤、または高効力もしくは経口コルチコステロイドを必要とする基礎症状の急性増悪の発生がない。
・特発性肺線維症、器質化肺炎（例えば、閉塞性細気管支炎）、薬物誘発性間質性肺炎、もしくは特発性間質性肺炎の病歴、またはスクリーニング胸部コンピュータ断層撮影（ＣＴ）スキャンでの活動性間質性肺炎の証拠
・放射線領域における放射線間質性肺炎（線維症）の既往歴は許容される
・活動性結核
・診断以外の処置前４週間以内の主要な外科的処置
・事前の同種異系幹細胞または固形臓器移植
・ＨＢＶのための抗ウイルス療法による現在の処置
・化学療法、免疫療法、生物学的療法、または３週間以内もしくは処置前の５回の薬物消失半減期のいずれか短い方の抗がん療法としての治験薬による処置；または内分泌感受性がん（例えば、前立腺がん、子宮内膜がん、ホルモン受容体陽性乳がん）に対するゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストもしくはアンタゴニストを用いたホルモン療法を除く、処置前２週間以内の内分泌療法
・処置前の１４日以内または５回の薬物消失半減期のいずれか長い方の期間内の強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤または強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤による処置
・研究薬の開始に先立つ２週以内の治療用経口またはＩＶ抗生物質による処置
・本研究で調査中のがんおよび転移または死亡のリスクが無視できる（例えば、５年ＯＳ率＞９０％）悪性腫瘍、例えば適切に処置された子宮頸部上皮内癌腫、非黒色腫皮膚癌腫、限局性前立腺がん、上皮内乳管癌腫、またはステージＩ子宮がんを除いて、スクリーニング前５年以内の悪性腫瘍の病歴
・異常なＥＣＧの病歴または存在
・処置前の４週間以内の弱毒化生ワクチンによる処置
・フリデリシアの式を使用することによって補正されたＱＴ間隔（ＱＴｃＦ）＞４４０ｍｓであり、少なくとも２つのＥＣＧが３０分超離れていることによって実証される
・心室性不整脈の病歴または構造的心疾患（例えば、重症左室収縮機能不全、左室肥大）、冠動脈心疾患（症候性または診断試験によって実証された虚血を伴う）、臨床的に有意な電解質異常（例えば、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）、または原因不明の突然死もしくはＱＴ延長症候群の家族歴等の心室性不整脈の危険因子
・ＱＴ間隔を延ばすことが十分に知られた投薬による現在の処置
・研究薬の開始前の１４日以内のH_2遮断薬または制酸薬による処置または５回の薬物消失半減期のいずれか長い方

・処置前の１４日以内または５回の薬物消失半減期のいずれか長い方の期間内の軽度もしくは中程度のＣＹＰ３Ａ４阻害剤または軽度もしくは中程度のＣＹＰ３Ａ４誘導剤（詳細はセクション４．４．２．４を参照）による処置

・処置前の１４日以内の任意の薬草療法による処置または５つの薬物消失半減期のうちのいずれか長い方

【０２９７】

以下の表に列挙される免疫不全または自己免疫疾患の病歴を有する患者は、研究への参加から除外される。この除外に対する可能な例外は、自己免疫疾患の臨床的疑いが低い、アトピー性疾患または小児関節痛等の実体の病歴を有する患者であり得る。安定した用量の甲状腺補充ホルモンを受ける自己免関連甲状腺機能低下症の病歴を有する患者は、この研究に適格であり得る。さらに、感染因子の処置時に消散した急性感染性疾患の一過性の自己免疫症状は排除されない（例えば、急性ライム関節炎）。

【表５】

自己免疫疾患および免疫不全		
急性散在性脳脊髄炎	後天性表皮水疱症	オルド甲状腺炎
アジソン病	妊娠性類天疱瘡	天疱瘡
ＡＮＫＡ陽性血管炎	巨細胞性動脈炎	悪性貧血
強直性脊椎炎	糸球体腎炎	結節性多発動脈炎
抗リン脂質抗体症候群	グッドパスチャー症候群	多発性関節炎
再生不良性貧血	グレーブス病	多発性軟骨炎
自己免疫性溶血性貧血	ギラン・バレー症候群	多腺性自己免疫症候群
自己免疫性肝炎	橋本病	多発性筋炎
自己免疫性副甲状腺機能低下症	ＩｇＡ腎症	原発性胆汁性肝硬変
自己免疫性下垂体炎	炎症性腸疾患	乾癬
自己免疫性心筋炎	間質性膀胱炎	ライター症候群
自己免疫性卵巣炎	川崎病	壊疽性膿皮症
自己免疫性精巣炎	ランバート・イートン筋無力症候群	反応性関節炎
自己免疫性血小板減少性紫斑病	エリテマトーデス	関節リウマチ
ベーチェット病	ライム病－慢性	サルコイドーシス
水疱性類天疱瘡	メニエル症候群	強皮症
セリアック病	混合性結合組織病	シェーグレン症候群
慢性疲労症候群	モーレン潰瘍	全身硬直症候群
慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	モルフェア	高安動脈炎
チャーグ・ストラウス症候群	多発性硬化症	潰瘍性大腸炎
クローン病	重症筋無力症	白斑
皮膚筋炎	神経性筋強直症	フォークト・小柳・原田病
１型糖尿病	眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調	ウェゲナー肉芽腫症
自立神経失調症	視神経炎	

【０２９８】

研究処置製剤、包装および取扱い。化合物１は、カプセル剤（１０ｍｇおよび２５ｍｇ）および錠剤（２０ｍｇ）として供給される。化合物１は、カプセル剤または錠剤の形態で経口投与される。処置期間中、化合物１は、各２１日サイクルの１～２１日目に毎日ほぼ同じ時間に服用しなければならない。カプセル剤または錠剤を、完全に嚥下しなければ

ならず、噛んだり、砕いたり、開封したりしてはならない。服用し忘れた用量は、計画された投薬時間の４時間後まで投与され得る。化合物１の用量を服用し忘れた場合（すなわち、予定投薬時間後４時間以内に服用されなかった）、またはその用量を服用したときに嘔吐が起こった場合、次の予定された用量で投与を再開しなければならない。

【０２９９】

別段の指示がない限り、化合物１を、約２４０ｍＬの水と共に絶食状態（食事または軽食の１時間前または２時間後）に摂取しなければならない。患者は外来ベースで自己投与する。患者は、放射線写真データおよび臨床状態の統合評価後に治験責任医師によって決定される許容できない毒性または臨床的利益の喪失まで化合物１を受ける（詳細についてはセクション３．１．３を参照）。

【０３００】

アテゾリズマブは、１２００ｍｇ／２０ｍＬバイアル内のＩＶ製剤として供給される。アテゾリズマブは、化合物１の投与後、各２１日サイクルの１日目に１２００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与される。アテゾリズマブ投与の開始は、化合物１の経口投与後約３０分でなければならない。アテゾリズマブの投与は、訓練された人員ならびに潜在的に重篤な反応を管理するための適切な機器および薬剤に直ちにアクセスできる監視された設定で行われる。アテゾリズマブ注入は、本明細書に概説される説明書に従って投与される。アテゾリズマブの用量変更は許可されない。

【０３０１】

本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の１４日間の慣らし期間に参加し、そのような患者は、慣らし期間の１日目に８４０ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与されるアテゾリズマブを受ける。用量設定段階および用量拡大段階の処置期間中、全ての患者は、許容できない毒性または臨床的利益の喪失まで、各２１日サイクルの１日目に１２００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与されるアテゾリズマブを受ける。

【０３０２】

アテゾリズマブは、化合物１の投与後に投与される。アテゾリズマブ注入は、化合物１の投与の３０分後に開始しなければならない。

【０３０３】

アテゾリズマブの投与は、訓練された人員ならびに潜在的に重篤な反応を管理するための適切な機器および薬剤に直ちにアクセスできる監視された設定で行われる。アテゾリズマブ注入は、表３に概説される説明書に従って投与される。

【０３０４】

１回目およびその後のアテゾリズマブ注入の投与

【表６】

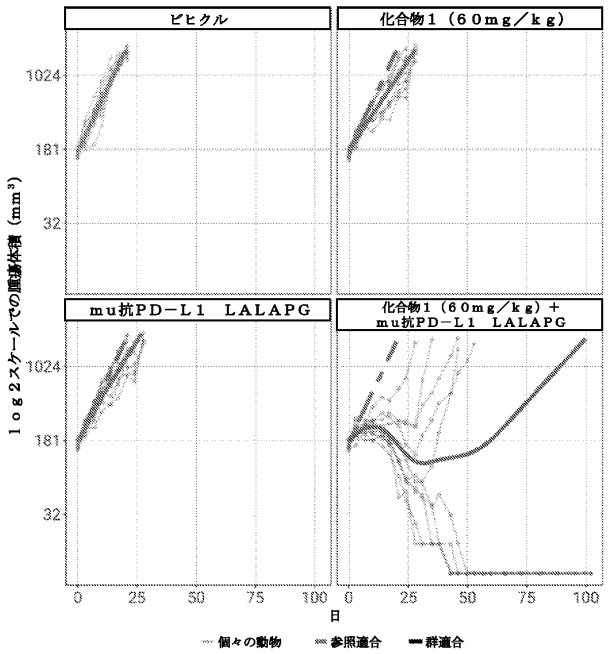
初回注入	その後の注入
・ アテゾリズマブ注入前の前投薬は許可されない。 ・ バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）を、注入前６０分以内に測定しなければならない。 ・ アテゾリズマブを、６０（±１５）分にわたり注入しなければならない。 ・ 臨床上適応がある場合、バイタルサインを、注入中、１５（±５）分ごと、および注入後、３０（±１０）分に測定しなければならない。 ・ 患者には、注入後の症候の遅延の可能性について知らせ、そのような症候を発症した場合、研究医師に連絡するように指示しなければならない。	・ 患者が以前の注入で注入関連反応を経験した場合、抗ヒスタミン剤、解熱剤、および／または鎮痛剤による前投薬は、治験責任医師の裁量でその後の投薬のために投与され得る。 ・ バイタルサインを注入前の６０分以内に測定しなければならない。 ・ アテゾリズマブは、以前の注入が注入関連反応を伴わずに忍容された場合は３０（±１０）分かけて注入され、患者が以前の注入で注入関連反応を経験した場合は６０（±１５）分かけて注入されなくてはならない。 ・ 患者が以前の注入で注入関連反応を経験した場合、または臨床上適応がある場合、バイタルサインを注入中および注入後３０（±１０）分に測定しなければならない。

【０３０５】
許可された治療。患者は、研究中に以下の治療法を使用することが許される。
・経口避妊薬
・ホルモン補充療法
・予防的または治療的抗凝固療法（安定用量のワーファリンまたは低分子量ヘパリン等）
・しかしながら、生弱毒化ワクチンのワクチン接種は許可されていない
・酢酸メゲストロール
・ミネラルコルチコイド（例えば、フルドロコルチゾン）
・吸入または低用量コルチコステロイド
・低用量コルチコステロイド
・以下に概説する緩和的放射線療法（例えば、既知の骨転移の処置または疼痛の症候性軽減）：
・抗ヒスタミン剤、解熱剤、および／または鎮痛剤による前投薬は、治験責任医師の裁量で、２回目以降のアテゾリズマブ注入のためにのみ投与され得る。
【０３０６】
注入に関連する症状を経験する患者は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン、および／またはH_2受容体アンタゴニスト（例えば、ファモチジン、シメチジン）、または現場の標準慣行による同等の薬物を用いた対症療法処置され得る。呼吸困難、低血圧症、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、酸素飽和度低下、または呼吸促拍によって現れる重篤な点滴関連事象は、臨床的に適応がある支持療法（例えば、酸素補充およびb_2アドレナリン作用性アゴニスト）によって管理されなければならない。
【０３０７】
注意を要する治療。全身性コルチコステロイド、免疫抑制薬、およびＴＮＦ－ａ阻害剤は、アテゾリズマブによる処置の潜在的に有益な免疫学的効果を減弱させ得る。したがって、全身性コルチコステロイド、免疫抑制薬、またはＴＮＦ－ａ阻害剤が日常的に投与される状況では、抗ヒスタミン剤を含む代替物を検討しなければならない。
【０３０８】
禁止される治療。以下の併用療法の使用は、以下に記載されるように禁止される：
・治験治療（治験実施計画書で定められた研究処置以外）は、処置前の３週間以内または５回の薬物消失半減期以内に禁止される。
・がんの処置を目的とした併用療法（限定されないが、化学療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法、および薬草療法を含む）は、保健当局が承認しているか実験的であるかにかかわらず、処置前および処置中に禁止される。
・生ワクチン、弱毒化ワクチン
・全身免疫賦活剤（インターフェロンおよびＩＬ－２を含むがこれらに限定されない）
・プロトンポンプ阻害剤
・カンナビジオール生成物
・強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤または強力なＣＹＰ３Ａ４誘導剤
【０３０９】
慣らし期間中の全ての患者について、慣らし期間前の１４日間または５回の薬物消失半減期のいずれか長い方の期間内に以下の併用療法の使用を禁止する。
・H_2遮断薬および制酸薬
・軽度または中程度のＣＹＰ３Ａ４阻害剤または軽度または中程度のＣＹＰ３Ａ４誘導剤
・全ての薬草療法
【０３１０】
化合物１に関連するリスク。化合物１の投与は、以下を含む可逆的かつ監視可能な事象に関連している：末梢浮腫、骨髄抑制（例えば、血小板減少症、貧血）、胃腸毒性（例えば、下痢、悪心および嘔吐）、肝トランスアミナーゼの上昇および発疹。

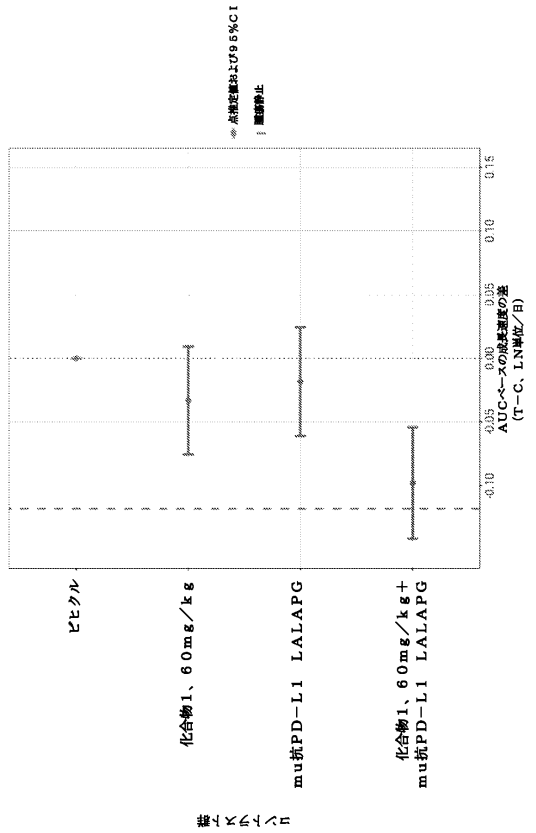
【０３１１】
ＭＡＰＫ経路クラス阻害剤に関連するリスク。ＭＡＰＫ経路阻害剤の投与は、心筋症、網膜症、心筋症、ＣＰＫ増加、血栓塞栓事象、光毒性、および生殖毒性に関連している。化合物１を用いた非臨床安全性試験は、心臓、肺、腎臓、血栓塞栓性または眼毒性の証拠を示さなかった。
【０３１２】
アテゾリズマブに関連するリスク。アテゾリズマブは、以下のようなリスクと関連している：注入関連反応（ＩＲＲ）および免疫介在性肝炎、間質性肺炎、大腸炎、膵炎、真性糖尿病、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体炎、ギラン・バレー症候群、筋無力症症候群または重症筋無力症、髄膜脳炎、心筋炎、腎炎および筋炎。免疫介在性反応は、任意の器官系を伴い得、血球貪食性リンパ組織球症（ＨＬＨ）およびマクロファージ活性化症候群（ＭＡＳ）をもたらし得る。
【０３１３】
有害事象。有害事象は、原因の属性にかかわらず、併用療法ｄｈで本明細書に記載の薬剤を投与された臨床試験対象における任意の不都合な医学的事象を指すと本明細書で定義される。「重症」および「重篤」という用語は、同義語ではない。重症度とは、有害事象の強度（例えば、軽症、中等度、もしくは重症と評価されるかまたはＮＣＩ　ＣＴＣＡＥによる；セクション５．３．３を参照）を指し、その事象自体は比較的軽微な医学的意義（例えば、それ以上の所見のない重症の頭痛）のものであってもよい。
【０３１４】
監視すべき有害事象としては、末梢浮腫、下痢、呼吸困難、肝炎またはＡＬＴもしくはＡＳＴの上昇、間質性肺炎、何らかの血栓塞栓性事象、全身性エリテマトーデス、過敏症を示唆する事象（例えば、ＩＲＲ、ＣＲＳ、ＨＬＨ、およびＭＡＳ）、腎炎、眼毒性（例えば、ブドウ膜炎、網膜炎、視神経炎）、心臓障害（例えば、心房細動、心筋炎、心膜炎）、血管炎、自己免疫性溶血性貧血および重症皮膚反応（例えば、スティーブンス・ジョンソン症候群、水疱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症）が挙げられる。
【０３１５】
本明細書および特許請求の範囲を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ／ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ、およびｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）という語は、文脈上矛盾する場合を除き、非限定的な意味で使用される。本明細書に記載の実施形態は、「からなる」および／または「から本質的になる」実施形態を含むものと理解される。
【０３１６】
値の範囲が提供される場合、文脈が明確な別段の指示がない限り、範囲の上限および下限と、その記載された範囲内の任意の他の記載された値または介在する値との間の、下限の単位の１０分の１までの各介在値が、本明細書に包含されるものと理解されたい。より小さい範囲に独立して含めることができるこれらの小さい範囲の上限および下限もまた、記載された範囲における具体的に除かれる限界値を条件として、本明細書に包含される。記載された範囲に限界値の一方または両方が含まれる場合、それらの含まれる限界値のいずれかまたは両方を除く範囲もまた、本明細書に含まれる。
【０３１７】
本明細書に記載された発明の多くの修正および他の実施形態は、これらの発明が、前述の説明および関連する図面に提示された教示の恩恵を受けて関連する当業者には思い浮かぶであろう。したがって、本発明は、開示された具体的な実施形態に限定されるべきではなく、変更および他の実施形態は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されていることを理解されたい。本明細書には特定の用語が用いられているが、それらは包括的および説明的意味でのみ使用されているのであって、限定を目的としない。

【図面】

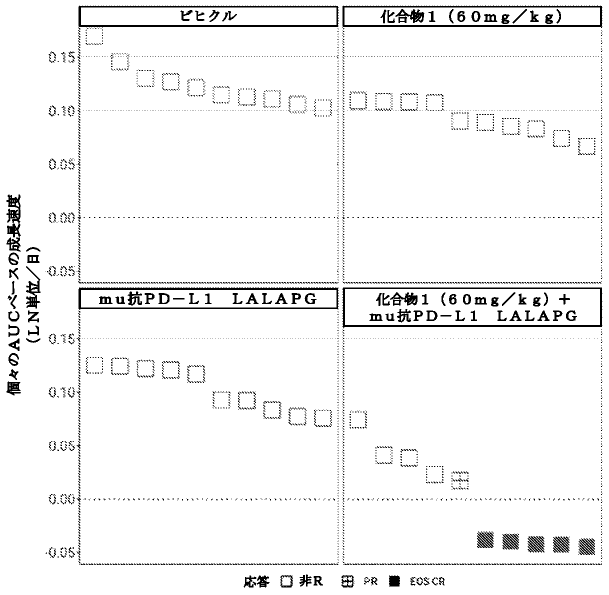
【図１】



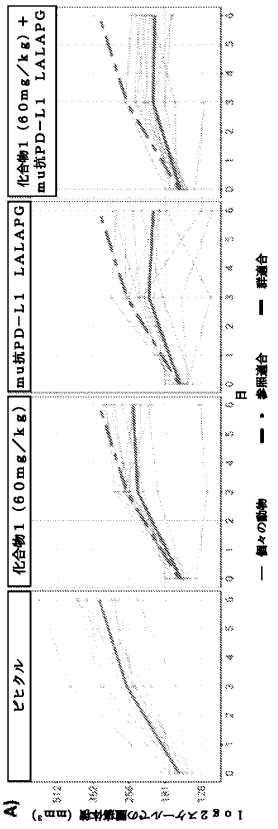
【図２】



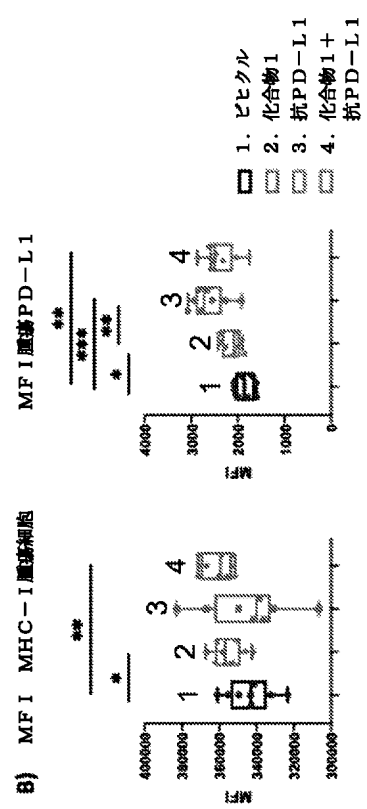
【図３】



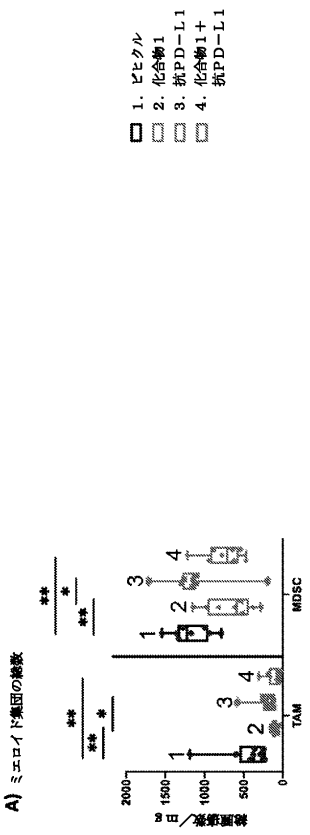
【図４Ａ】



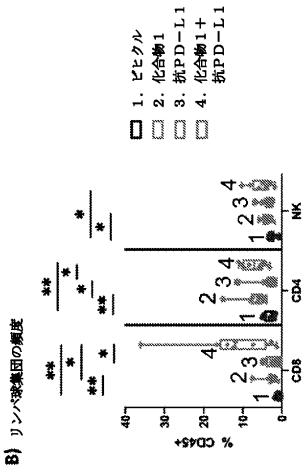
【図４Ｂ】



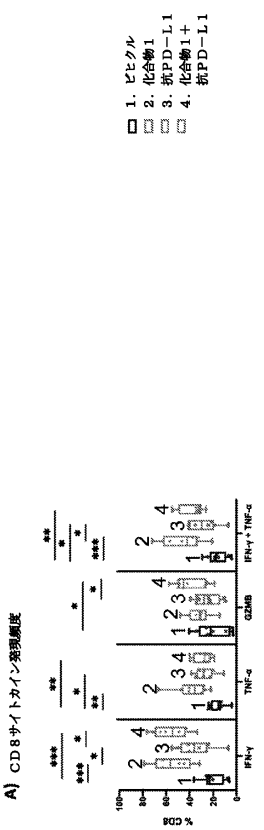
【図５Ａ】



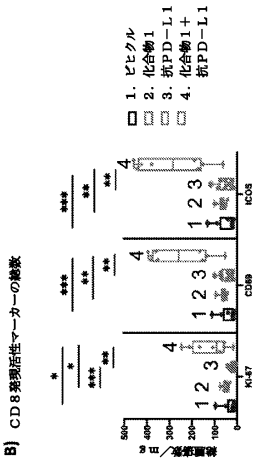
【図５Ｂ】



【図６Ａ】



【図６Ｂ】



【配列表】
<u>２０２５５１６６４９０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066920

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4985 A61K39/395 A61K45/06 A61P35/00
ADD.

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)
C07K A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/061706 A1 (RELAY THERAPEUTICS INC [US]) 1 April 2021 (2021-04-01)	1-12, 18-20, 23-25, 36,37, 39-41, 43-45, 47,50, 55-58, 60,65-68
Y	paragraphs [0049], [0081], [00105], [00118], [00119] page 17, lines 17-18	1-69

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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
22 August 2023	31/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gradassi, Giulia

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066920

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WILLIAMS BRET ET AL: "Abstract 3327: Discovery and characterization of the potent, allosteric SHP2 inhibitor GDC-1971 for the treatment of RTK/RAS driven tumors | Cancer Research | American Association for Cancer Research", PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING 2022 APR 8-13, 13 April 2022 (2022-04-13), XP093074737, Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/3327/701428/Abstract-3327-Discovery-and-characterization-of> the whole document -----	1-69
Y	US 2022/127271 A1 (WAN HUIXIN [CN] ET AL) 28 April 2022 (2022-04-28) claims; example 8 -----	1-69
Y	AKINLEYE AKINTUNDE ET AL: "Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics", JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY, vol. 12, no. 1, 5 September 2019 (2019-09-05), XP055785954, DOI: 10.1186/s13045-019-0779-5 Retrieved from the Internet: URL:http://link.springer.com/article/10.1186/s13045-019-0779-5/fulltext.html> page 4, left-hand column, paragraph 5 - page 6, left-hand column, paragraph 3 -----	1-69
X,P	Anonymous: "A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-1971 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors", , 2 August 2022 (2022-08-02), XP093074356, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT05487235?A=1&B=1&C=merged#StudyPageTop [retrieved on 2023-08-16] the whole document -----	1-69

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066920

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/066920

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021061706 A1	01-04-2021	AR 120082 A1	02-02-2022
		AU 2020354475 A1	05-05-2022
		BR 112022005349 A2	14-06-2022
		CA 3154862 A1	01-04-2021
		CN 114450287 A	06-05-2022
		EP 4034539 A1	03-08-2022
		IL 291285 A	01-05-2022
		JP 2022548792 A	21-11-2022
		KR 20220066923 A	24-05-2022
		TW 202126660 A	16-07-2021
		US 2021085677 A1	25-03-2021
		WO 2021061706 A1	01-04-2021
US 2022127271 A1	28-04-2022	CN 111153901 A	15-05-2020
		CN 114751903 A	15-07-2022
		EP 3878853 A1	15-09-2021
		JP 2022506887 A	17-01-2022
		KR 20210089716 A	16-07-2021
		US 2022127271 A1	28-04-2022
		WO 2020094104 A1	14-05-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61K	*9/48*	*(2006.01)*	A61K	9/20		
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61K	9/48		
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00		
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	A61P	17/00		
			C07K	16/28	ZNA	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 エン－ウォン， ジェニファー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， ジェネンテック， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ラローチャ， パブロ サエンス－ロペス
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， ジェネンテック， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ラウ， ジェフリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， ジェネンテック， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ソディル， ニコル
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， ジェネンテック， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 アダムキーウィチ， ジョアン アイリーン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， ジェネンテック， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 マダロ， ダニーロ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， ジェネンテック， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 マーチャント， マーク アンドリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， ジェネンテック， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 パトゥリア， ガウラブ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， ジェネンテック， インコーポレイテッド 気付

Fターム（参考） 4C076 AA36 AA53 BB01 BB11 BB13 CC01 CC15 CC18 CC27
4C084 AA19 MA02 MA16 MA35 MA37 MA52 MA66 NA14 ZA02 ZA59 ZA89 ZB26 ZC41 ZC75
4C085 AA13 AA14 BB31 CC22 CC23 EE03 GG02 GG06 GG08
4C086 AA01 AA02 CB22 GA07 GA09 MA02 MA04 MA16 MA35 MA37 MA52 MA66 NA14 ZA02 ZA59 ZA89 ZB26 ZC41 ZC75
4H045 AA11 AA30 DA76 EA22 EA28