

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 29 年 3 月 30 日 (2017.3.30)

【公表番号】特表 2016-510030 (P2016-510030A)

【公表日】平成 28 年 4 月 4 日 (2016.4.4)

【年通号数】公開・登録公報 2016-020

【出願番号】特願 2015-560330 (P2015-560330)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7084 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 K 31/405 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7084

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/405

A 6 1 K 31/4188

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 2 月 27 日 (2017.2.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

(5 - アザシトシン基) - L - (グアニン基) (I)

(式中、L は、リン含有リンカーであり、L におけるリン原子の数が 1 である) またはその薬学的に許容可能な塩と、

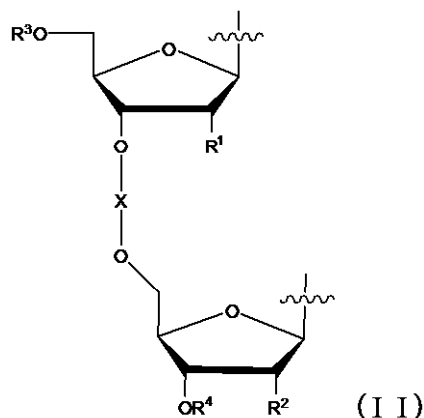
(a) T 細胞活性化剤、

- (b) 癌ワクチン、
- (c) IDO阻害剤、及び
- (d) アジュバント

から選択される1種以上の補助治療成分とを含むことを特徴とする組み合わせ。

【請求項2】

前記式Iの化合物において、Lが、式(I I)：



(式中、 R^1 及び R^2 は、独立して、H、OH、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アシルオキシ基、カーボネート基、カルバメート基、またはハロゲンであり； R^3 は、Hであるか、または R^3 が結合している酸素原子と一緒にあって、エーテル、エステル、カーボネート、またはカルバメートを形成し； R^4 は、Hであるか、または R^4 が結合している酸素原子と一緒にあって、エーテル、エステル、カーボネート、またはカルバメートを形成し；Xは、Xが結合する酸素原子と一緒にあって、ホスホジエステル、ホスホロチオエートジエステル、ボラノホスフェートジエステル、またはメチルホスホネートジエステルを形成する)を有する、請求項1に記載の組み合わせ。

【請求項3】

R^1 及び R^2 が、独立して、H、OH、OMe、OEt、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、OBn、またはFである、請求項2に記載の組み合わせ。

【請求項4】

Xが、Xが結合する酸素原子と一緒にあって、ホスホジエステルを形成する、請求項2または3に記載の組み合わせ。

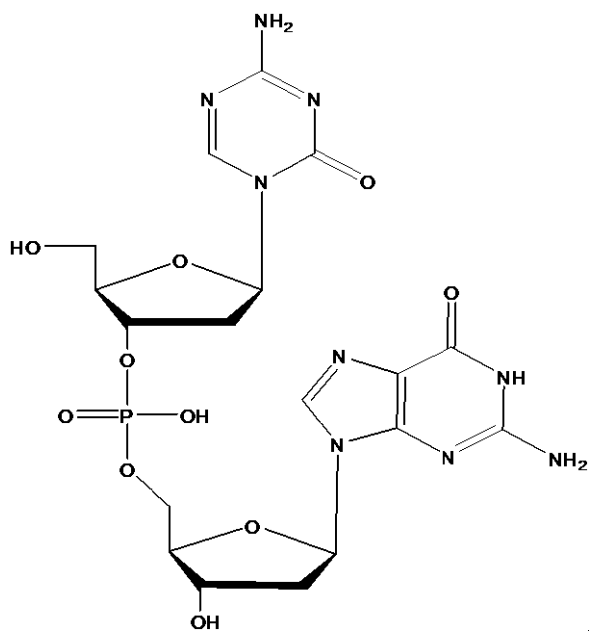
【請求項5】

R^1 及び R^2 が、Hである、請求項2～4のいずれか一項に記載の組み合わせ。

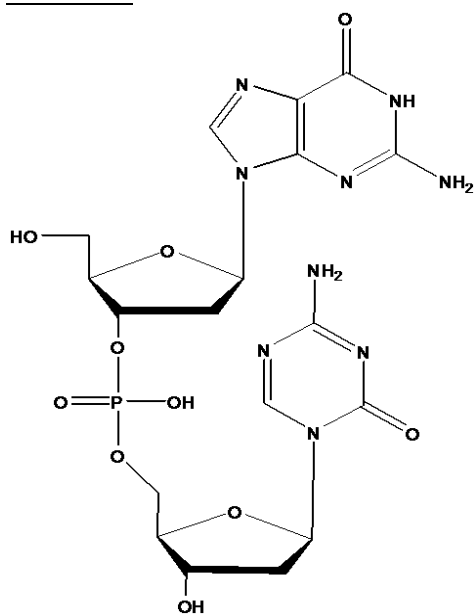
【請求項6】

前記式Iの化合物が、以下のI - (1～44)のいずれか1つである、請求項1～5のいずれか一項に記載の組み合わせ。

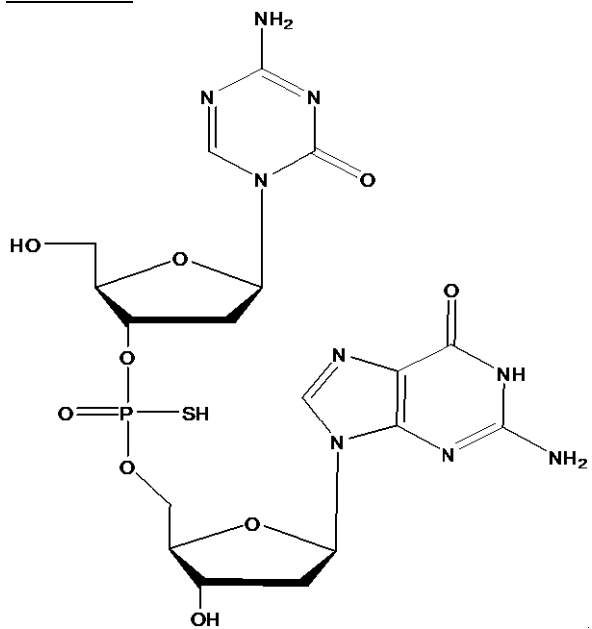
I - 1：

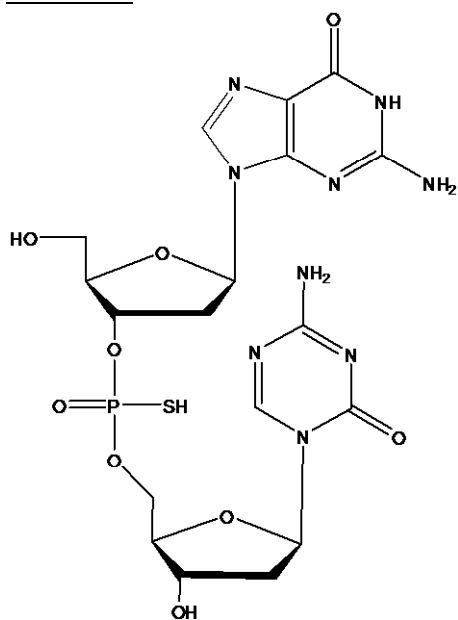
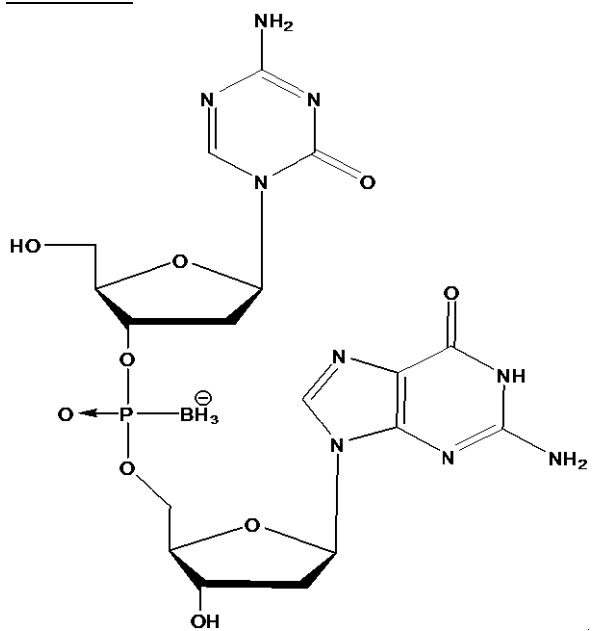


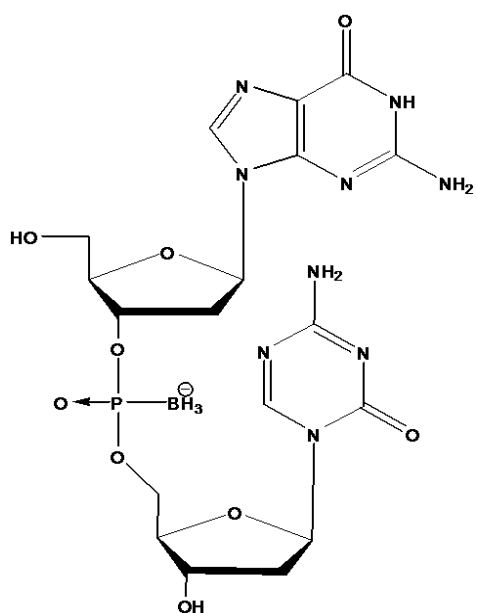
I - 2 :



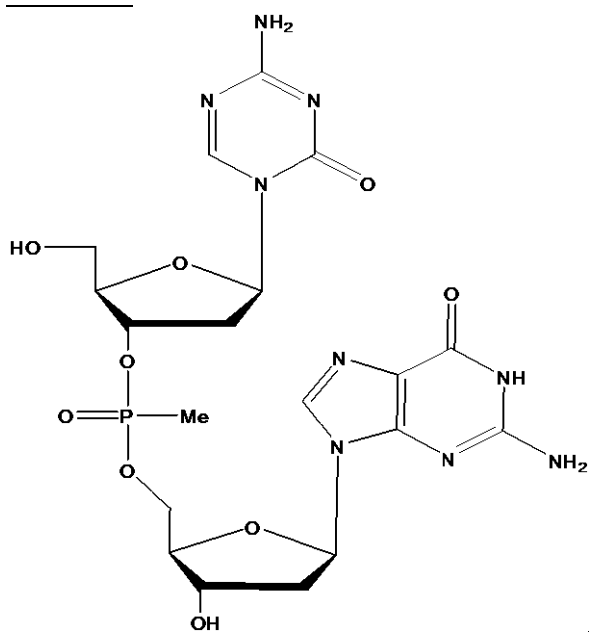
I - 3 :



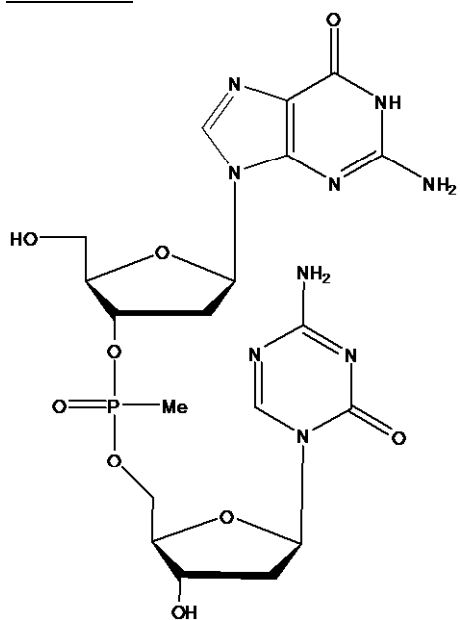
I - 4 :I - 5 :I - 6 :

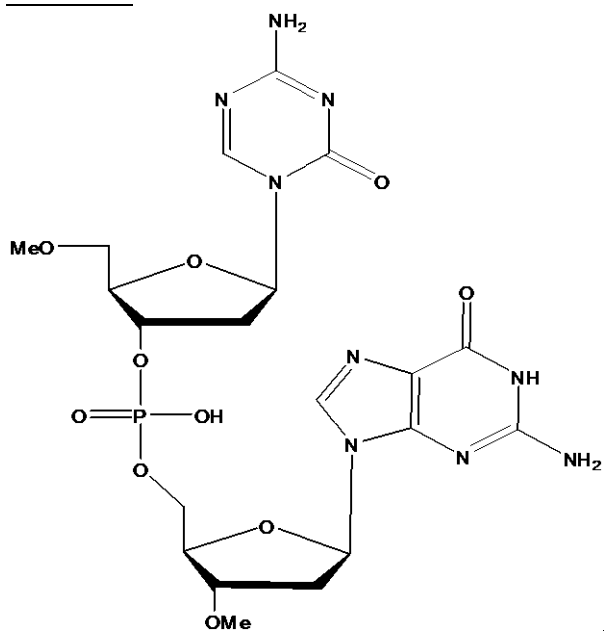
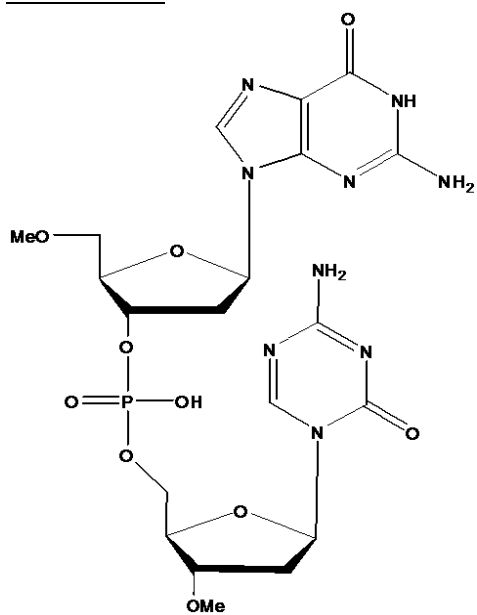


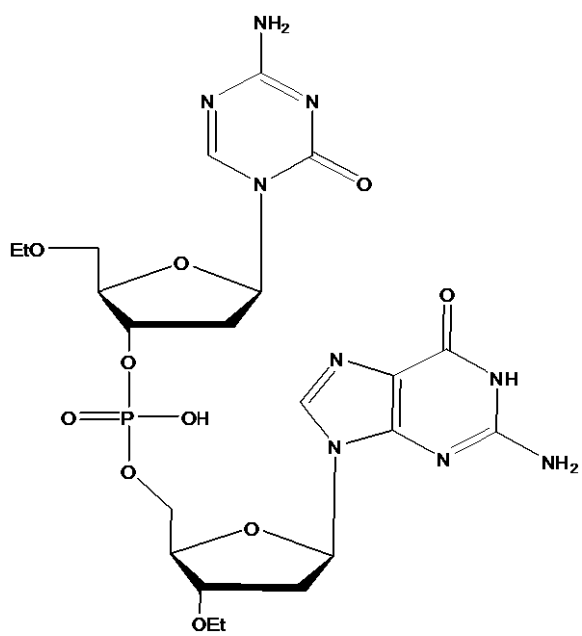
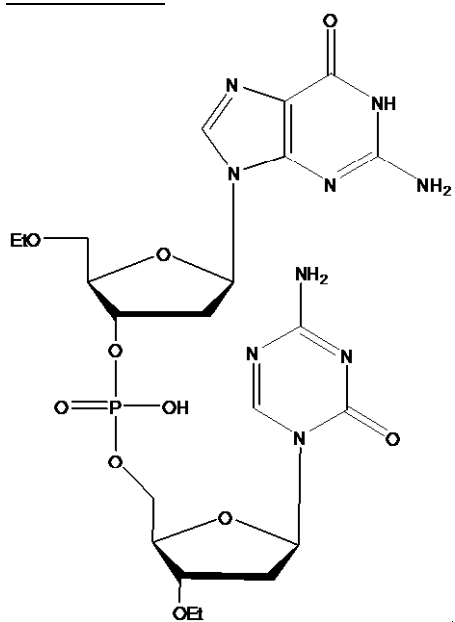
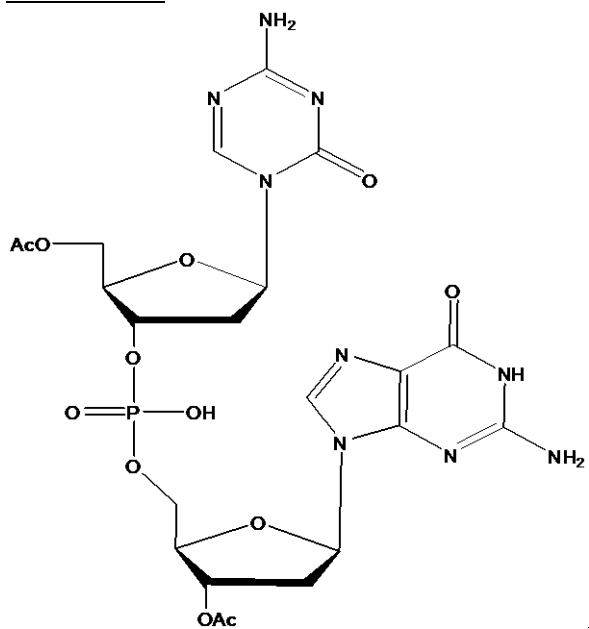
I - 7 :

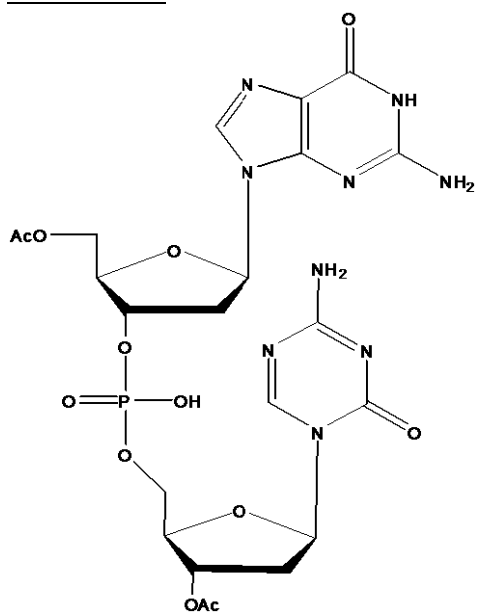
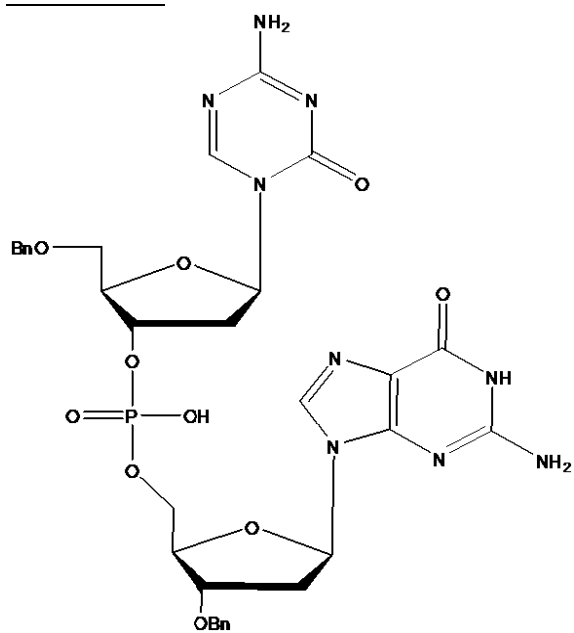


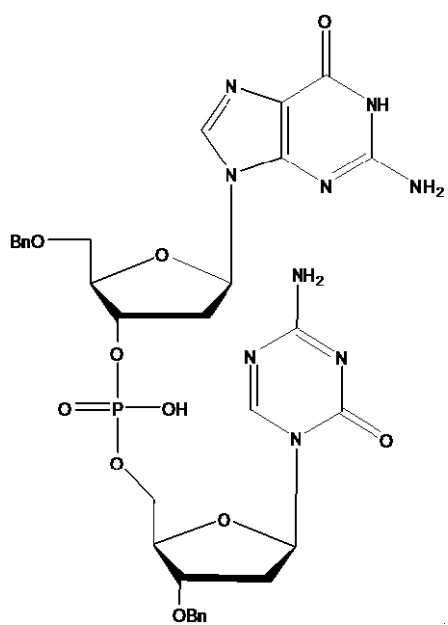
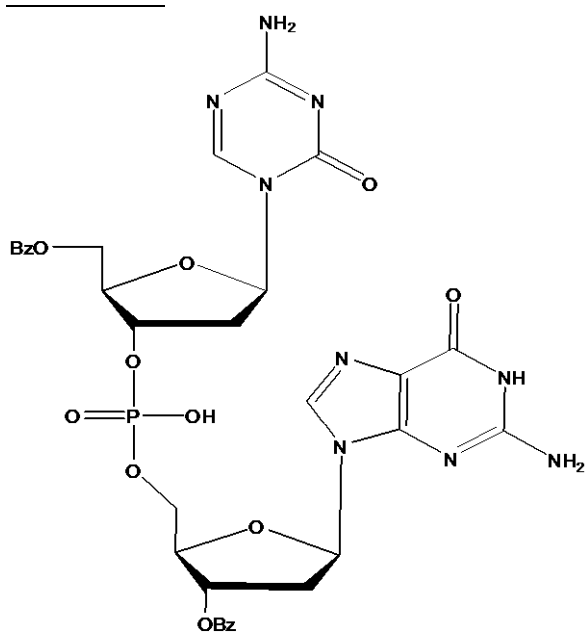
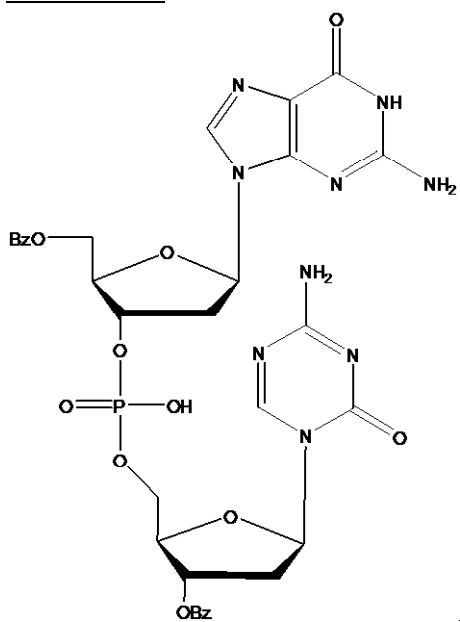
I - 8 :

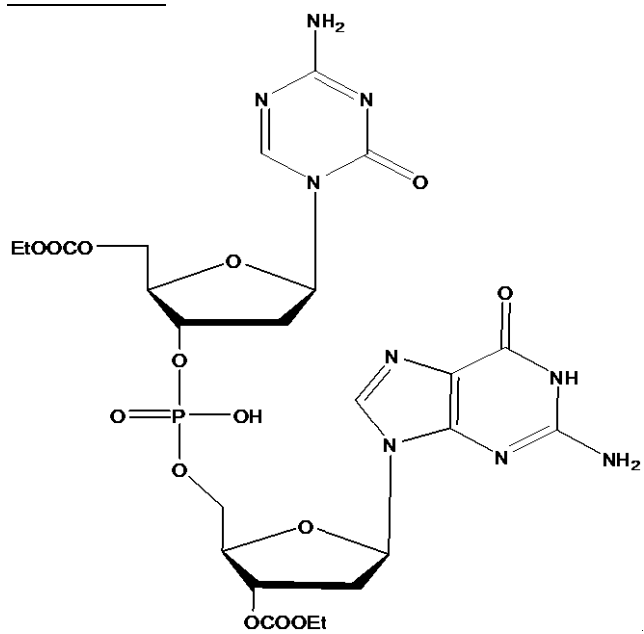
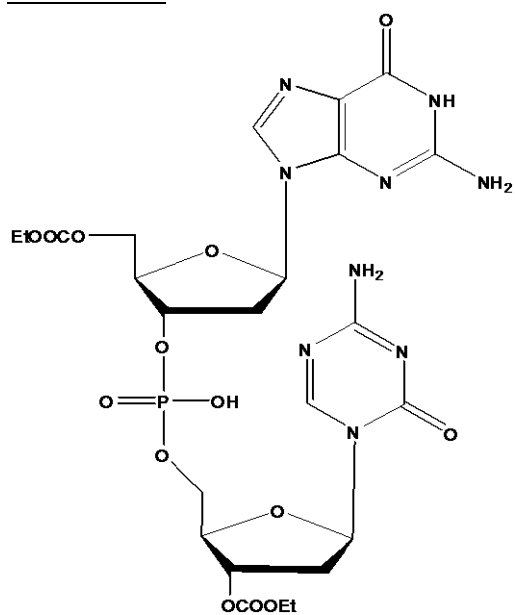


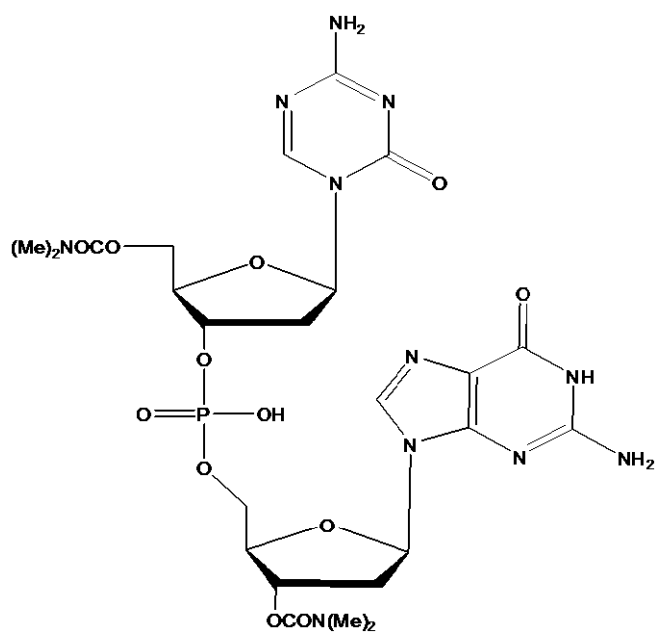
I - 9 :I - 10 :I - 11 :

I - 12 :I - 13 :

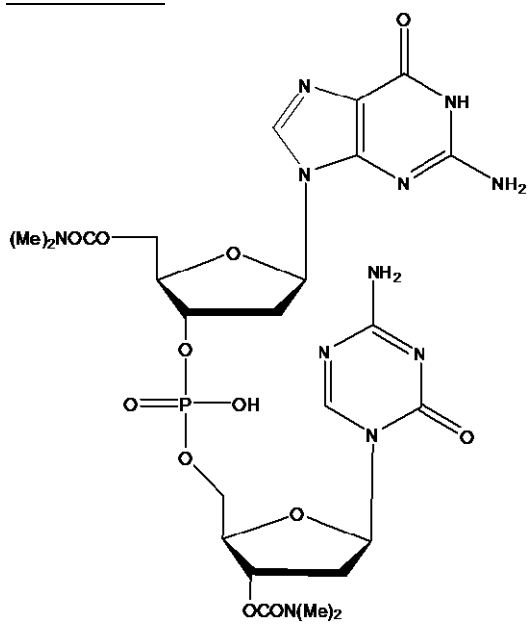
I - 14 :I - 15 :I - 16 :

I - 17 :I - 18 :

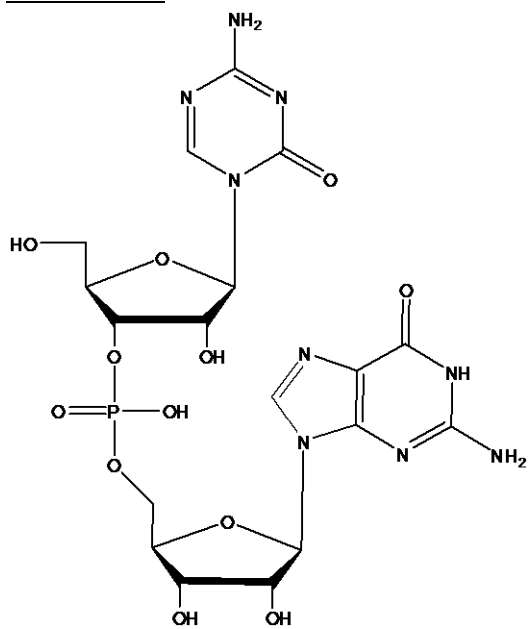
I - 19 :I - 20 :I - 21 :

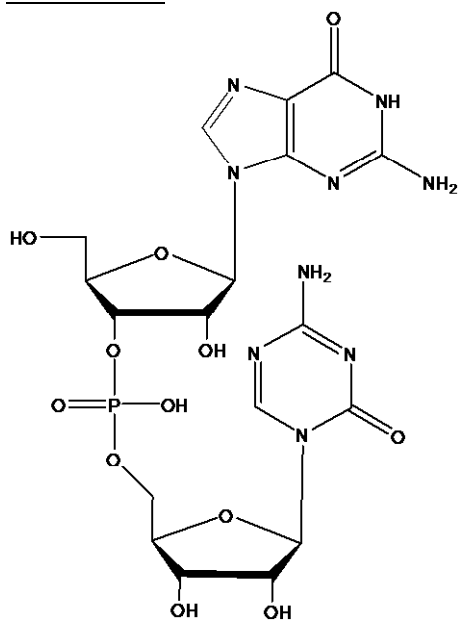
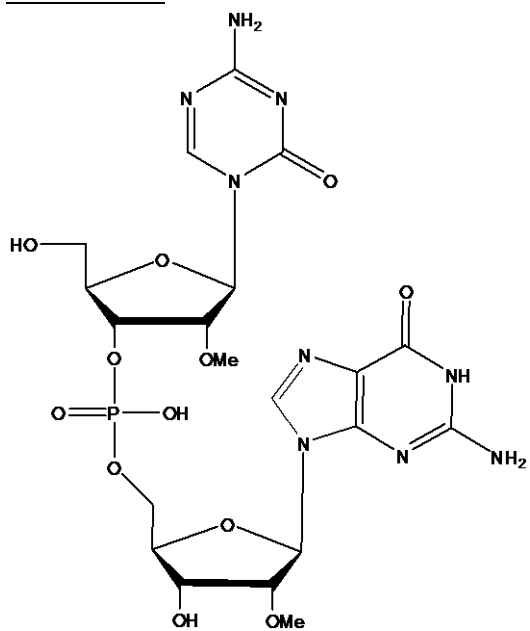


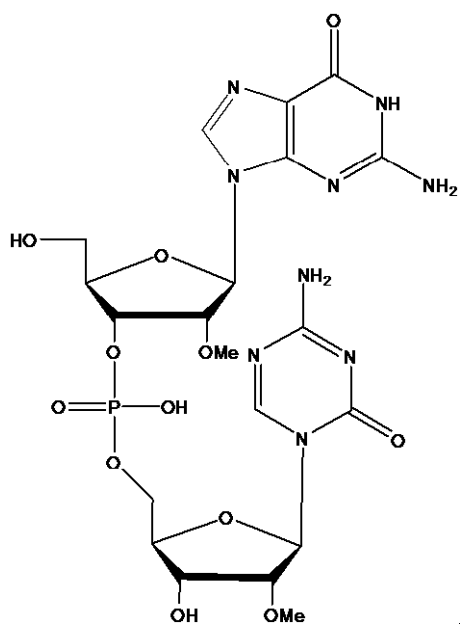
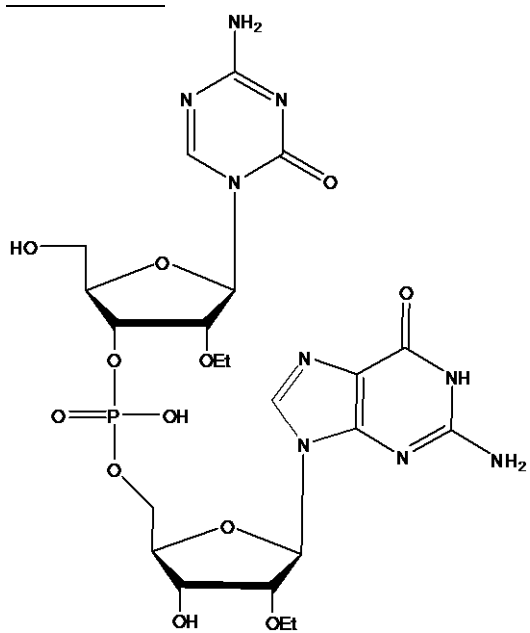
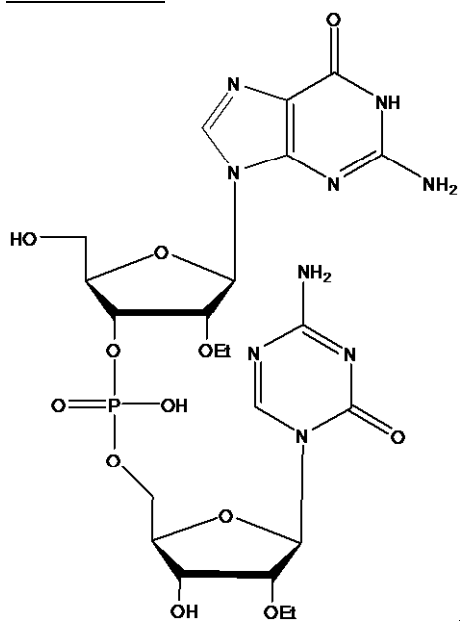
I - 22 :

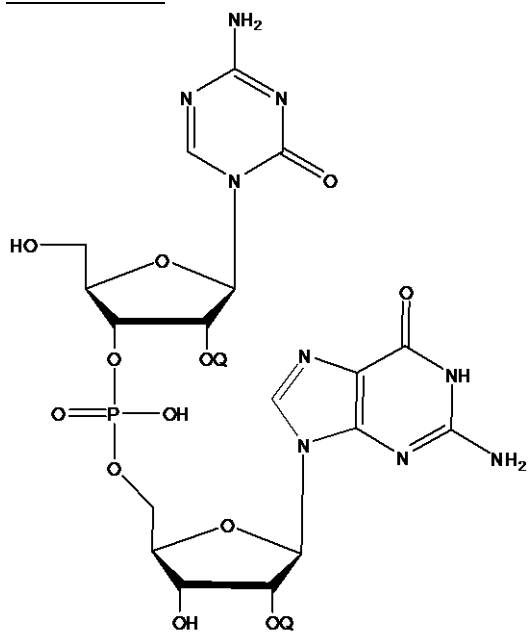
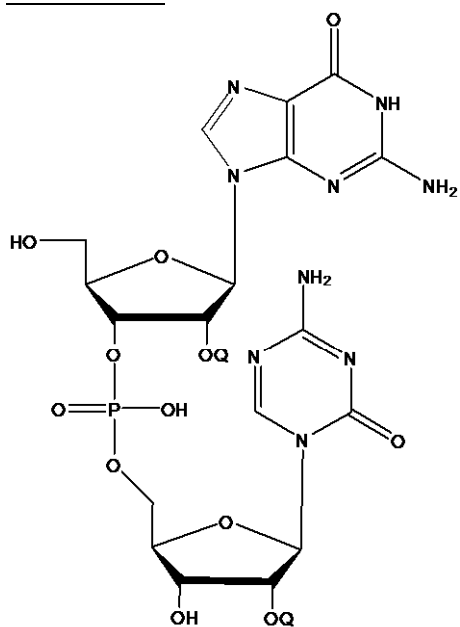


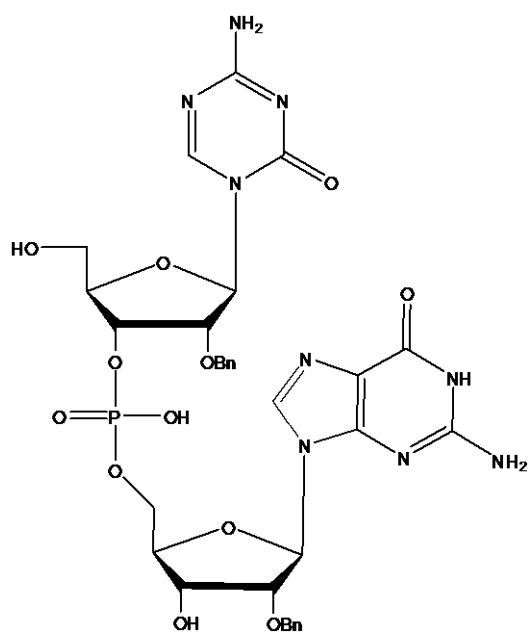
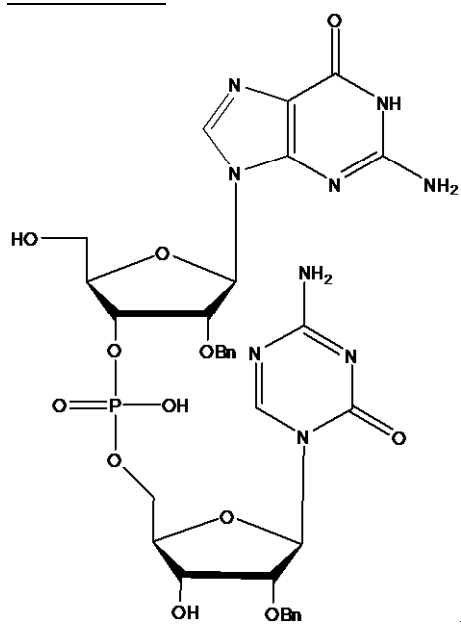
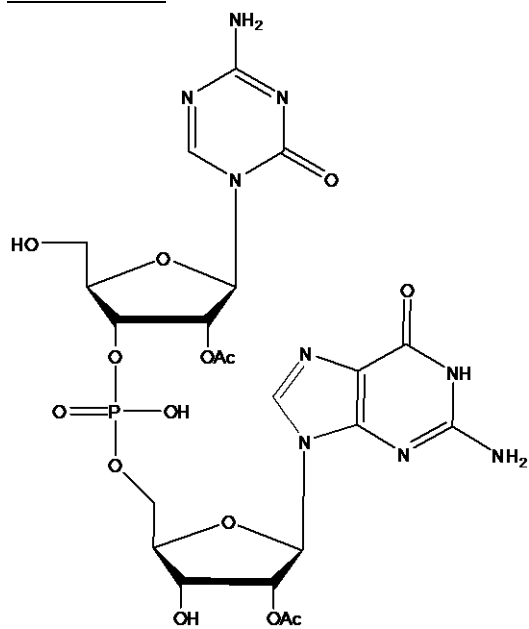
I - 23 :

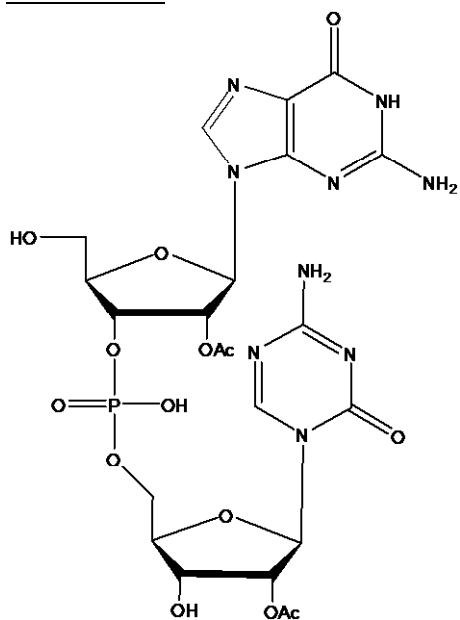
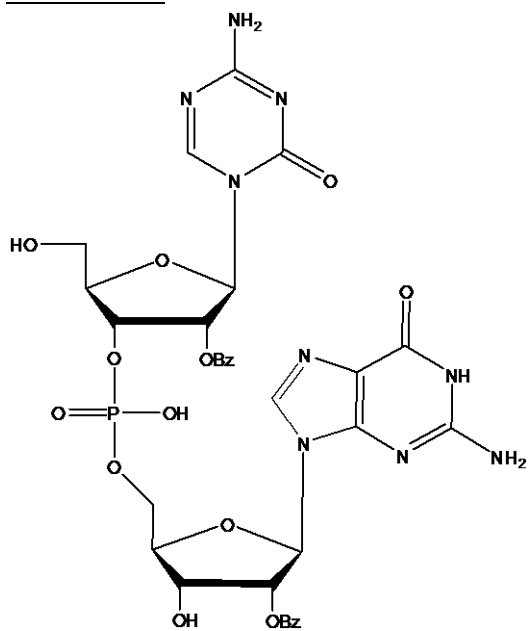


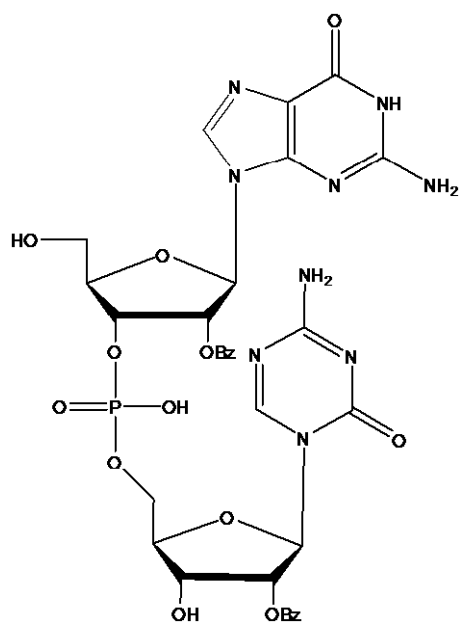
I - 2 4 :I - 2 5 :I - 2 6 :

I - 27 :I - 28 :

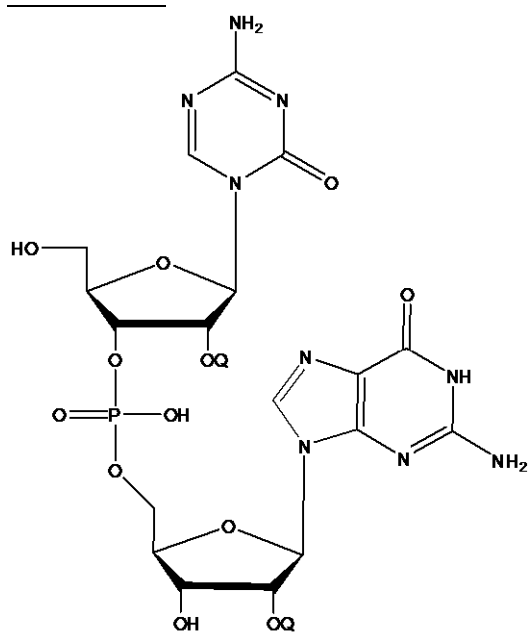
I - 29 : $\text{OQ} = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ I - 30 : $\text{OQ} = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ I - 31 :

I - 3 2 :I - 3 3 :

I - 3 4 :I - 3 5 :I - 3 6 :

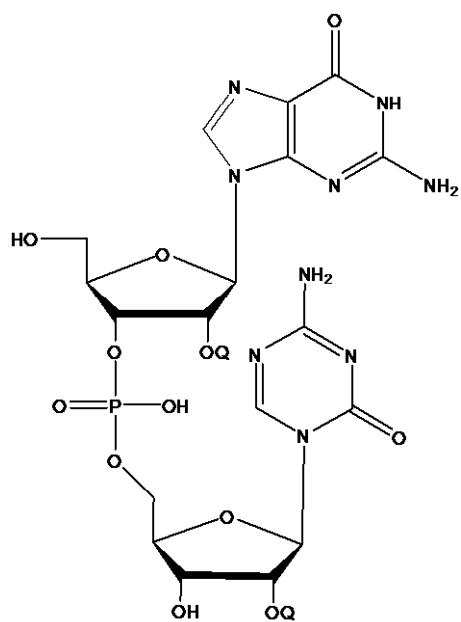


I - 37 :



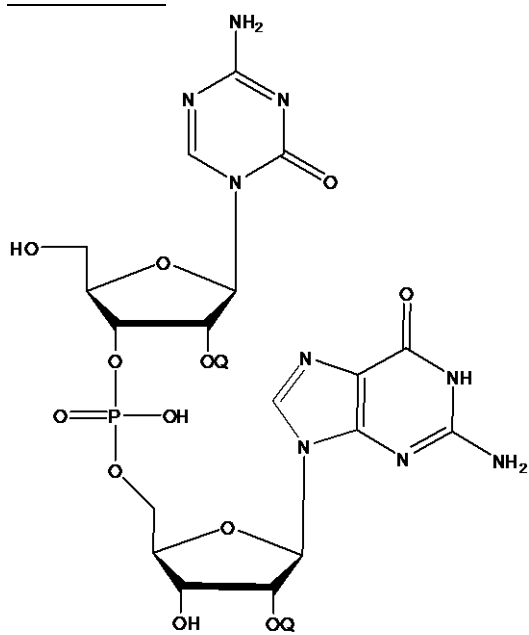
OQ = OCOOEt

I - 38 :



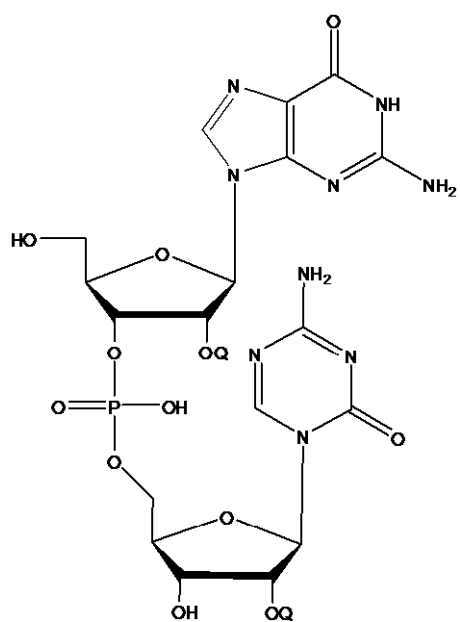
OQ = OCOOEt

I - 39 :



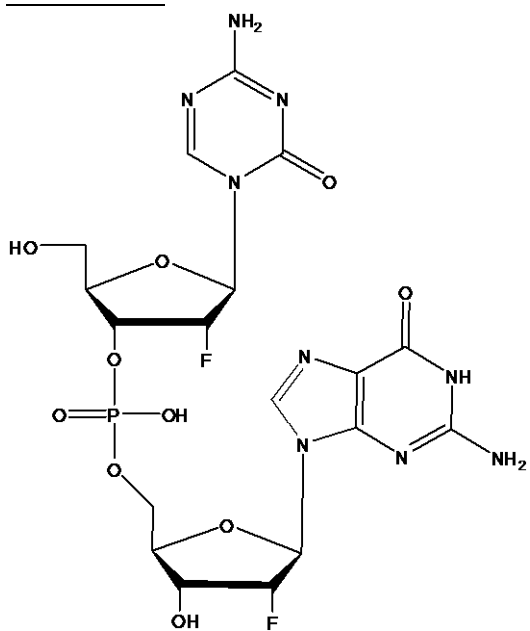
OQ = OCON(Me)₂

I - 40 :

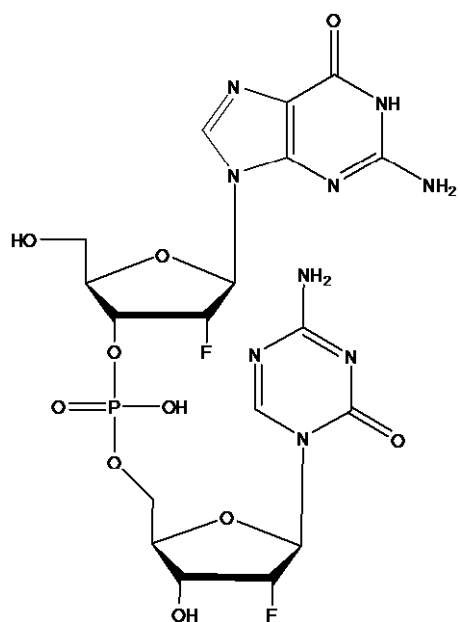


OQ = OCON(Me)₂

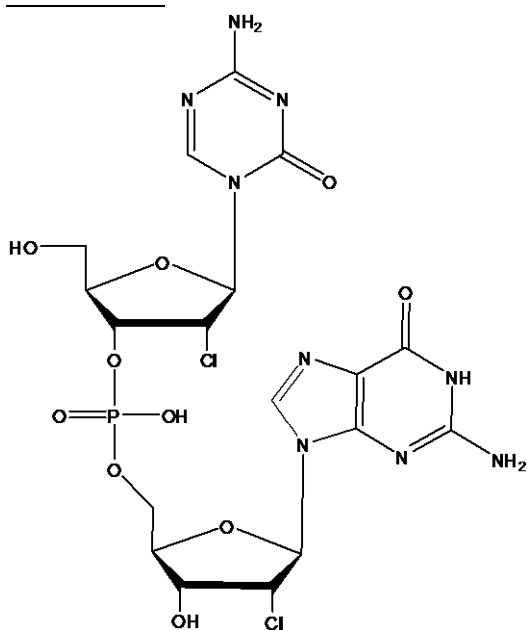
I - 4 1 :



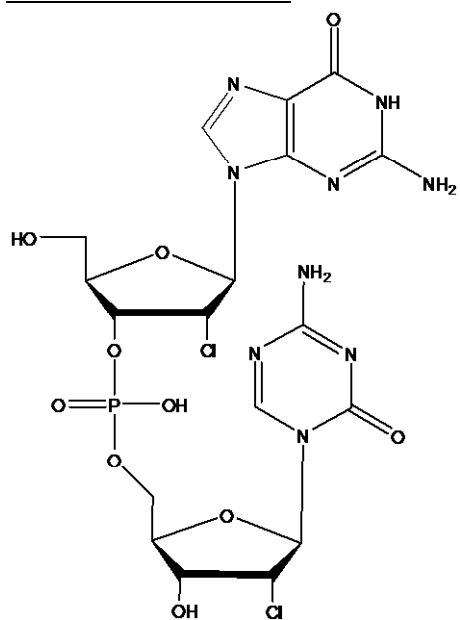
I - 4 2 :



I - 43 :



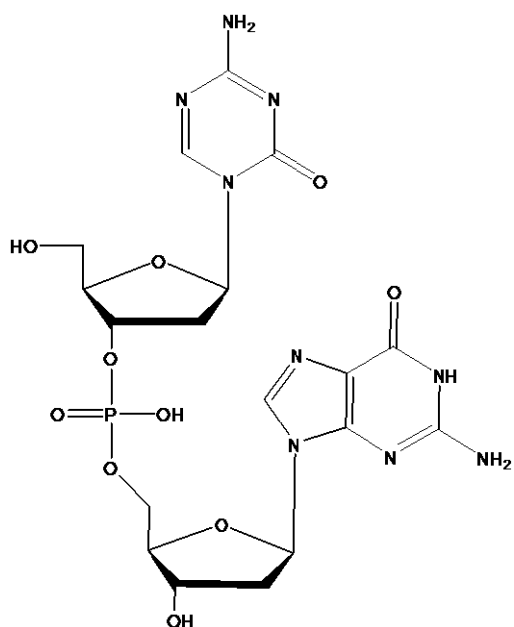
および、I - 44 :



【請求項 7】

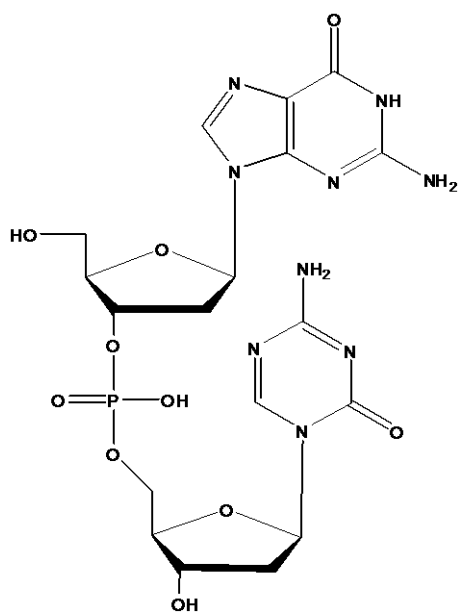
前記式 I の化合物が、

I - 1 :



または

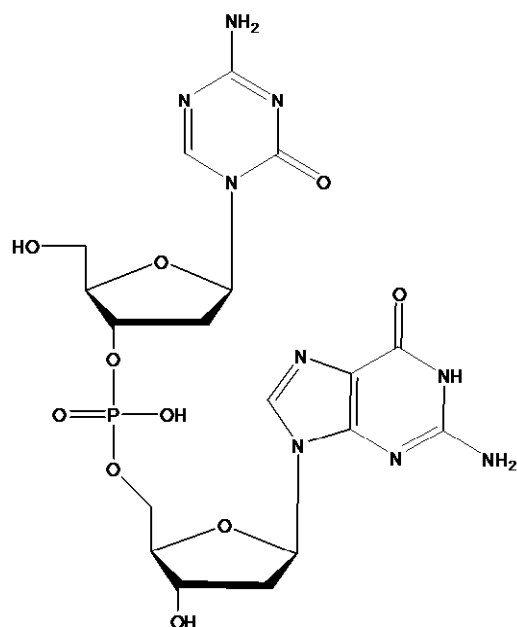
I - 2 :



である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 8】

前記式 I の化合物が、式：



I-1

を有するかまたはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 9】

前記塩が、ナトリウム塩である、請求項 8 に記載の組み合わせ。

【請求項 10】

前記式 I の化合物またはその塩が、製剤の形態であり、約 45% ~ 約 85% のプロピレングリコール、約 5% ~ 約 45% のグリセリン、及び 0% ~ 約 30% のエタノールを含む実質的に無水の溶媒に溶解されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 11】

前記溶媒が、約 65% ~ 約 70% のプロピレングリコール、約 25% ~ 約 30% のグリセリン、及び 0% ~ 約 10% のエタノールを含む、請求項 10 に記載の組み合わせ。

【請求項 12】

前記溶媒が、65% ~ 70% のプロピレングリコール及び 25% ~ 30% のグリセリンを含み、任意の残余がエタノールである、請求項 11 に記載の組み合わせ。

【請求項 13】

前記溶媒が、65% のプロピレングリコール、25% のグリセリン、及び 10% のエタノールである、請求項 10 に記載の組み合わせ。

【請求項 14】

前記溶媒が、約 70% のプロピレングリコール及び約 30% のグリセリンを含み、エタノールは存在しない、請求項 11 に記載の組み合わせ。

【請求項 15】

前記溶媒が、

(a) 45% ~ 85% のプロピレングリコール、5% ~ 45% のグリセリン、及び 0% ~ 30% のエタノール、または

(b) 65% ~ 70% のプロピレングリコール、25% ~ 30% のグリセリン、及び 0% ~ 10% のエタノール

を含む、請求項 10 に記載の組み合わせ。

【請求項 16】

前記式 I の化合物またはその塩が、約 80 mg / mL ~ 約 110 mg / mL の濃度で前記製剤中に存在する、請求項 10 ~ 15 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 17】

前記製剤が、DMSOをさらに含む、請求項10～16のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項18】

前記製剤が、皮下注射による投与に好適である、請求項10～17のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項19】

(a) 請求項1～9のいずれか一項に定義されている式Iの化合物またはその塩を含有する第1容器と、

(b) 請求項10～15のいずれか一項に定義されている実質的に無水の溶媒を含有する第2容器と、

(c) 請求項1に定義されている1種以上の補助治療成分とを備えることを特徴とするキット。

【請求項20】

前記式Iの化合物が、実質的に無水の粉末の形態である、請求項19に記載のキット。

【請求項21】

前記式Iの化合物が、凍結乾燥されている、請求項20に記載のキット。

【請求項22】

前記第1容器が、約80mg～約110mgの前記式Iの化合物またはその塩を含有する、請求項19～21のいずれか一項に記載のキット。

【請求項23】

前記第1容器が、約100mgの前記式Iの化合物またはその塩を含有する、請求項19～22のいずれか一項に記載のキット。

【請求項24】

皮下注射による投与のための説明書をさらに含む、請求項19～23のいずれか一項に記載のキット。

【請求項25】

医薬組成物を調製するためのプロセスであって、請求項1～9のいずれか一項に定義されている式Iの化合物またはその塩を、請求項10～15のいずれか一項に定義されている実質的に無水の溶媒に溶解する工程と、前記溶解した式Iの化合物を請求項1に定義されている1種以上の補助治療成分と組み合わせる工程とを含むことを特徴とする、プロセス。

【請求項26】

以下の予備工程：

(a) 前記式Iの化合物またはその塩をDMSOに溶解して、前記式Iの化合物のDMSO溶液を生成する工程と、

(b) 工程(a)の前記溶液を凍結乾燥して、実質的に無水の粉末としての前記式Iの化合物またはその塩を提供する工程と

をさらに含む、請求項25に記載のプロセス。

【請求項27】

請求項1～9のいずれか一項に定義されている式Iの化合物またはその塩を実質的に無水の粉末の形態で含む医薬組成物を製造するためのプロセスであって、前記式Iの化合物またはその塩をDMSOに溶解して、DMSO溶液を生成する工程と、前記溶液を凍結乾燥して、実質的に無水の粉末としての前記式Iの化合物またはその塩を提供する工程と、次いで、前記粉末を、請求項1に定義されている1種以上の補助治療成分と組み合わせる工程とを含むことを特徴とする、プロセス。

【請求項28】

前記実質的に無水の粉末が、残存DMSOを含む、請求項27に記載のプロセス。

【請求項29】

前記残存DMSOが、前記式Iの化合物またはその塩1gあたり約0.1～約2000mgの量で存在する、請求項28に記載のプロセス。

【請求項 30】

請求項 1～9 のいずれか一項に定義されている式 I の化合物またはその塩及び DMSO から本質的になる実質的に無水の粉末であって、前記 DMSO が、200% w/w の量で存在し、請求項 1 に定義されている 1 種以上の補助治療成分と組み合わせるものであることを特徴とする、粉末。

【請求項 31】

請求項 25～29 のいずれか一項に記載のプロセスによって得ることができるまたは得られる医薬組成物。

【請求項 32】

前記補助治療成分が、T細胞活性化剤を含む、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

【請求項 33】

前記 T細胞活性化剤が、(a) CD137 アゴニスト、(b) CD40 アゴニスト、(c) OX40 アゴニスト、(d) PD-1 mAb、(e) PD-L1 mAb、(f) PD-L2 mAb、(g) CTLA-4 mAb、及び(h) (a)～(g) の組み合わせから選択される抗体である、請求項 32 に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

【請求項 34】

前記抗体が、(a) トレメリマブ、(b) イビリマブ、(c) ニボルマブ、(d) ランブロリズマブ、(e) BMS-936559、(f) MEDI4736、(g) MPDL3280A、及び(h) PF-05082566 から選択される抗体を含む、請求項 33 に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

【請求項 35】

免疫療法において使用するための薬物の製造のための、請求項 1～34 のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物の使用。

【請求項 36】

前記薬物が、皮下投与に適している、請求項 35 に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

【請求項 37】

前記 1 種以上の補助治療成分が、CTLA-4 mAb を含む、請求項 1～36 のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

【請求項 38】

前記 1 種以上の補助治療成分が、イビリマブを含む、請求項 37 に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

【請求項 39】

前記式 I の化合物が、請求項 8 または請求項 9 に定義されているとおりである、請求項 37 または請求項 38 に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

【請求項 40】

前記 1 種以上の補助治療成分が、(a) CTLA-4 mAb 以外の T細胞活性化剤、及び/または(b) 癌ワクチン、及び/または(c) IDO 阻害剤をさらに含む、請求項 37～39 のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0272

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0272】

結果を図 6 に示す：SGI-110 及び抗 CTLA4 抗体の 2 サイクルの逐次投与は有

効であり、抗体の抗腫瘍効果を向上させる。体重測定（図示せず）は、処置が忍容性良好であることを示した。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔 1 〕式 I の化合物：

（ 5 - アザシトシン基 ） - L - （ グアニン基 ）（ I ）

（ 式中、L は、リン含有リンカーであり、L におけるリン原子の数が 1 である ）またはその薬学的に許容可能な塩と、

（ a ）T 細胞活性化剤、

（ b ）癌ワクチン、

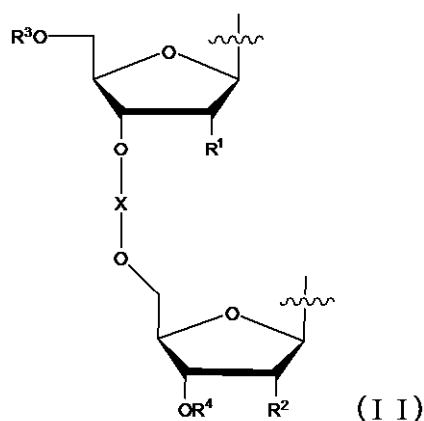
（ c ）IDO 阻害剤、及び

（ d ）アジュバント

から選択される 1 種以上の補助治療成分と

を含むことを特徴とする組み合わせ。

〔 2 〕前記式 I の化合物において、L が、式（ I I ）：



（ 式中、R¹ 及び R² は、独立して、H、OH、アルコキシ基、アルコシアルコキシ基、アシルオキシ基、カーボネート基、カルバメート基、またはハロゲンであり；R³ は、H であるか、または R³ が結合している酸素原子と一緒にあって、エーテル、エステル、カーボネート、またはカルバメートを形成し；R⁴ は、H であるか、または R⁴ が結合している酸素原子と一緒にあって、エーテル、エステル、カーボネート、またはカルバメートを形成し；X は、X が結合する酸素原子と一緒にあって、ホスホジエステル、ホスホロチオエートジエステル、ボラノホスフェートジエステル、またはメチルホスホネートジエステルを形成する）を有する、前記〔 1 〕に記載の組み合わせ。

〔 3 〕R¹ 及び R² が、独立して、H、OH、OMe、OEt、OCH₂CH₂OMe、OBn、または F である、前記〔 1 〕または前記〔 2 〕に記載の組み合わせ。

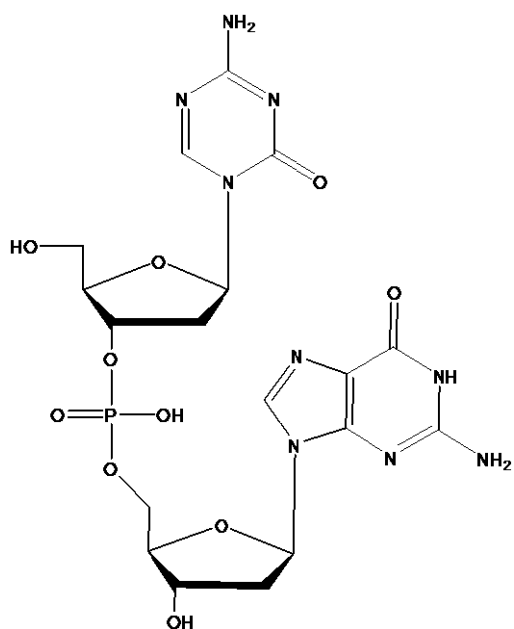
〔 4 〕X が、X が結合する酸素原子と一緒にあって、ホスホジエステルを形成する、前記〔 1 〕～〔 3 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ。

〔 5 〕R¹ 及び R² が、H である、前記〔 1 〕～〔 4 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ

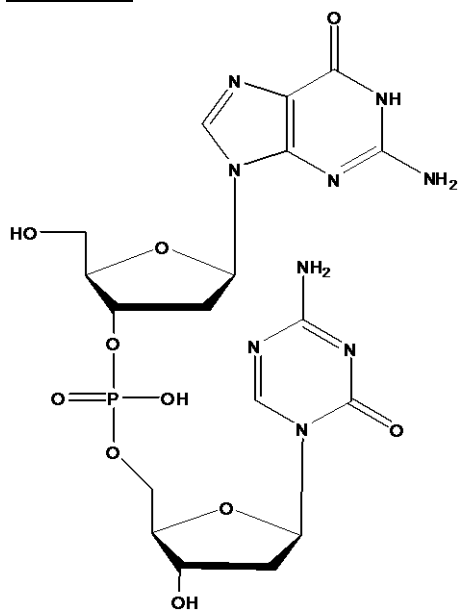
。〔 6 〕前記式 I の化合物が、I - (1 ~ 4 4) のいずれか 1 つである、前記〔 1 〕～〔 5 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ。

〔 7 〕前記式 I の化合物が、

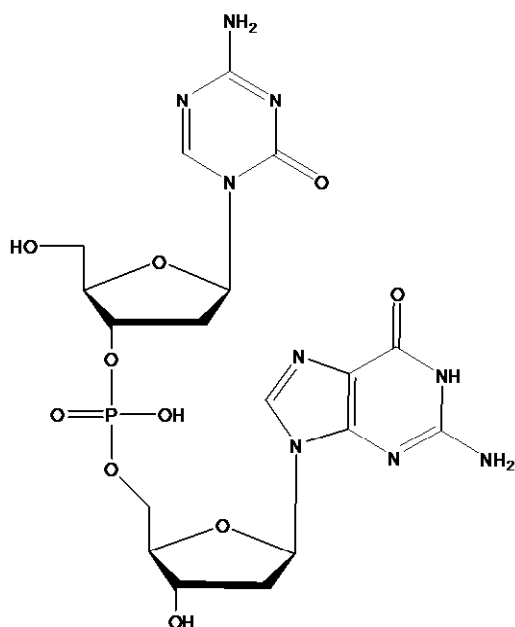
I - 1 :



または
I - 2 :



である、前記〔 1 〕 ~ 〔 6 〕 のいずれか一項に記載の組み合わせ。
〔 8 〕 前記式 I の化合物が、式：



I-1

またはその薬学的に許容可能な塩を有する、前記〔１〕～〔７〕のいずれか一項に記載の組み合わせ。

〔９〕前記塩が、ナトリウム塩である、前記〔８〕に記載の組み合わせ。

〔１０〕前記式Ⅰの化合物またはその塩が、製剤の形態であり、約４５％～約８５％のプロピレングリコール、約５％～約４５％のグリセリン、及び０％～約３０％のエタノールを含む実質的に無水の溶媒に溶解されている、前記〔１〕～〔９〕のいずれか一項に記載の組み合わせ。

〔１１〕前記溶媒が、約６５％～約７０％のプロピレングリコール、約２５％～約３０％のグリセリン、及び０％～約１０％のエタノールを含む、前記〔１０〕に記載の組み合わせ。

〔１２〕前記溶媒が、６５％～７０％のプロピレングリコール及び２５％～３０％のグリセリンを含み、任意の残余がエタノールである、前記〔１１〕に記載の組み合わせ。

〔１３〕前記溶媒が、約６５％のプロピレングリコール、約２５％のグリセリン、及び約１０％のエタノールを含む、前記〔１０〕に記載の組み合わせ。

〔１４〕前記溶媒が、６５％のプロピレングリコール、２５％のグリセリン、及び１０％のエタノールである、前記〔１３〕に記載の組み合わせ。

〔１５〕前記溶媒が、約７０％のプロピレングリコール及び約３０％のグリセリンを含み、エタノールは存在しない、前記〔１１〕に記載の組み合わせ。

〔１６〕前記溶媒が、

(a) ４５％～８５％のプロピレングリコール、５％～４５％のグリセリン、及び０％～３０％のエタノール、または

(b) ６５％～７０％のプロピレングリコール、２５％～３０％のグリセリン、及び０％～１０％のエタノール

を含む、前記〔１０〕に記載の組み合わせ。

〔１７〕前記式Ⅰの化合物またはその塩が、約８０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬ、場合により約１００ｍｇ／ｍＬの濃度で前記製剤中に存在する、前記〔１０〕～〔１６〕のいずれか一項に記載の組み合わせ。

〔１８〕前記製剤が、ＤＭＳＯを、場合により２：１、１：１、０．５：１、０．３：１または０．２～０．３：１のＤＭＳＯ：化合物比で、さらに含む、前記〔１０〕～〔１７〕のいずれか一項に記載の組み合わせ。

〔１９〕前記製剤が、皮下注射による投与に好適である、前記〔１０〕～〔１８〕のいずれか一項に記載の組み合わせ。

〔 2 0 〕 (a) 前記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか一項に定義されている式 I の化合物またはその塩を含有する第 1 容器と、

(b) 前記〔 1 0 〕～〔 1 6 〕のいずれか一項に定義されている実質的に無水の溶媒を含有する第 2 容器と、

(c) 前記〔 1 〕に定義されている 1 種以上の補助治療成分とを備えることを特徴とするキット。

〔 2 1 〕前記式 I の化合物が、実質的に無水の粉末の形態である、前記〔 2 0 〕に記載のキット。

〔 2 2 〕前記式 I の化合物が、凍結乾燥されている、前記〔 2 1 〕に記載のキット。

〔 2 3 〕前記第 1 容器が、約 8 0 m g ～約 1 1 0 m g の前記式 I の化合物またはその塩を含有する、前記〔 2 0 〕～〔 2 2 〕のいずれか一項に記載のキット。

〔 2 4 〕前記第 1 容器が、約 1 0 0 m g の前記式 I の化合物またはその塩を含有する、前記〔 2 0 〕～〔 2 3 〕のいずれか一項に記載のキット。

〔 2 5 〕皮下注射による投与のための説明書をさらに含む、前記〔 2 0 〕～〔 2 4 〕のいずれか一項に記載のキット。

〔 2 6 〕医薬組成物を調製するためのプロセスであって、前記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか一項に定義されている式 I の化合物またはその塩を、前記〔 1 0 〕～〔 1 6 〕のいずれか一項に定義されている実質的に無水の溶媒に溶解する工程と、前記溶解した式 I の化合物を前記〔 1 〕に定義されている 1 種以上の補助治療成分と組み合わせる工程とを含むことを特徴とする、プロセス。

〔 2 7 〕 (a) 前記式 I の化合物またはその塩を D M S O に溶解して、前記式 I の化合物の D M S O 溶液を生成する予備工程と、

(b) 工程 (a) の前記溶液を凍結乾燥して、実質的に無水の粉末としての前記式 I の化合物またはその塩を提供する予備工程とをさらに含む、前記〔 2 6 〕に記載のプロセス。

〔 2 8 〕前記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか一項に定義されている式 I の化合物またはその塩を実質的に無水の粉末の形態で含む医薬組成物を製造するためのプロセスであって、前記式 I の化合物またはその塩を D M S O に溶解して、D M S O 溶液を生成する工程と、前記溶液を凍結乾燥して、実質的に無水の粉末としての前記式 I の化合物またはその塩を提供する工程と、次いで、前記粉末を、前記〔 1 〕に定義されている 1 種以上の補助治療成分と組み合わせる工程とを含むことを特徴とする、プロセス。

〔 2 9 〕前記実質的に無水の粉末が、残存 D M S O を含む、前記〔 2 8 〕に記載のプロセス。

〔 3 0 〕前記残存 D M S O が、前記式 I の化合物またはその塩 1 g あたり約 0 . 1 ～約 2 0 0 0 m g の量で存在する、前記〔 2 9 〕に記載のプロセス。

〔 3 1 〕前記残存 D M S O が、前記式 I の化合物またはその塩 1 g あたり約 0 . 1 ～約 1 0 0 0 m g 、約 0 . 1 ～約 6 0 0 m g 、約 0 . 1 ～約 5 0 0 m g 、約 0 . 1 ～約 4 0 0 m g 、約 0 . 1 ～約 3 0 0 m g または約 2 0 0 ～約 3 0 0 m g の量で存在する、前記〔 3 0 〕に記載のプロセス。

〔 3 2 〕前記残存 D M S O が、前記式 I の化合物またはその塩 1 g あたり 2 0 0 ～3 0 0 m g の量で存在する、前記〔 3 1 〕に記載のプロセス。

〔 3 3 〕前記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか一項に定義されている式 I の化合物またはその塩及び D M S O から本質的になる実質的に無水の粉末であって、前記 D M S O が、2 0 0 % w / w の量で存在し、前記〔 1 〕に定義されている 1 種以上の補助治療成分と組み合わせるものであることを特徴とする、粉末。

〔 3 4 〕前記 D M S O が、約 0 . 1 % ～約 1 0 0 % 、約 0 . 1 % ～約 6 0 % 、約 0 . 1 % ～約 5 0 % 、約 0 . 1 % ～約 4 0 % または約 0 . 1 % ～約 3 0 % w / w の D M S O / 式 I の化合物またはその塩の量で存在する、前記〔 3 3 〕に記載の粉末。

〔 3 5 〕前記 D M S O が、2 0 ～3 0 % w / w の D M S O / 式 I の化合物またはその塩の量で存在する、前記〔 3 4 〕に記載の粉末。

〔 3 6 〕 前記〔 2 6 〕～〔 3 2 〕のいずれか一項に記載のプロセスによって得ることができるまたは得られる医薬組成物。

〔 3 7 〕 前記補助治療成分が、T細胞活性化剤を含む、前記〔 1 〕～〔 1 9 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、前記〔 2 0 〕～〔 2 5 〕のいずれか一項に記載のキット、前記〔 2 6 〕～〔 3 2 〕のいずれか一項に記載のプロセス、前記〔 3 3 〕～〔 3 5 〕のいずれか一項に記載の粉末または前記〔 3 6 〕に記載の組成物。

〔 3 8 〕 前記補助治療成分が、癌ワクチンを含む、前記〔 1 〕～〔 1 9 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、前記〔 2 0 〕～〔 2 5 〕のいずれか一項に記載のキット、前記〔 2 6 〕～〔 3 2 〕のいずれか一項に記載のプロセス、前記〔 3 3 〕～〔 3 5 〕のいずれか一項に記載の粉末または前記〔 3 6 〕に記載の組成物。

〔 3 9 〕 前記補助治療成分が、IDO阻害剤を含む、前記〔 1 〕～〔 1 9 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、前記〔 2 0 〕～〔 2 5 〕のいずれか一項に記載のキット、前記〔 2 6 〕～〔 3 2 〕のいずれか一項に記載のプロセス、前記〔 3 3 〕～〔 3 5 〕のいずれか一項に記載の粉末または前記〔 3 6 〕に記載の組成物。

〔 4 0 〕 前記補助治療成分が、アジュバントを含む、前記〔 1 〕～〔 1 9 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、前記〔 2 0 〕～〔 2 5 〕のいずれか一項に記載のキット、前記〔 2 6 〕～〔 3 2 〕のいずれか一項に記載のプロセス、前記〔 3 3 〕～〔 3 5 〕のいずれか一項に記載の粉末または前記〔 3 6 〕に記載の組成物。

〔 4 1 〕 前記補助治療成分が、(a) T細胞活性化剤及び癌ワクチン、(b) T細胞活性化剤及びIDO阻害剤、または(c) 癌ワクチン及びIDO阻害剤を含み、場合により、前記補助治療成分が、アジュバントをさらに含む、前記〔 1 〕～〔 1 9 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、前記〔 2 0 〕～〔 2 5 〕のいずれか一項に記載のキット、前記〔 2 6 〕～〔 3 2 〕のいずれか一項に記載のプロセス、前記〔 3 3 〕～〔 3 5 〕のいずれか一項に記載の粉末または前記〔 3 6 〕に記載の組成物。

〔 4 2 〕 前記補助治療成分が、T細胞活性化剤、例えばICOS、GITR、MHC、CD80、CD86、ガレクチン9及びLAG-3のためのアゴニストまたは抗体から選択されるT細胞活性化剤を含む、前記〔 1 〕～〔 4 1 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

〔 4 3 〕 前記T細胞活性化剤が、抗体、例えば(a) CD137アゴニスト、(b) CD40アゴニスト、(c) OX40アゴニスト、(d) PD-1 mAb、(e) PD-L1 mAb、(f) PD-L2 mAb、(g) CTLA-4 mAb、及び(h) (a)～(g)の組み合わせから選択される抗体である、前記〔 4 2 〕に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

〔 4 4 〕 前記抗体が、(a) トレメリムマブ、(b) イピリムマブ、(c) ニボルマブ、(d) ランプロリズマブ、(e) BMS-936559、(f) MEDI4736、(g) MPDL3280A、及び(h) PF-05082566から選択される抗体を含む、前記〔 4 3 〕に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

〔 4 5 〕 前記補助治療成分が、CTA癌ワクチンを含み、例えば前記CTA癌ワクチンが、NY-ESO-1、LAGE-1、MAGE-A1、-A2、-A3、-A4、-A6、-A10、-A12、CT7、CT10、GAGE1-6、GAGE1-2、BAGE、SSX1-5、SSX2、HAGE、PRAME、RAGE-1、XAGE-1、MUC2、MUC5B、B7.1/2、CD28、B7-H1、HLA、CD40L及びHMW-MAAから選択されるCTA抗原をベースとし、例えばMAGE-A3（例えば、recMAGE-A3）、NY-ESO-1及びPRAMEをベースとする、前記〔 1 〕～〔 4 4 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

〔 4 6 〕 前記補助治療成分が、IDO阻害剤、例えばINCB24360、1メチルトリプトファン及びNLG919から選択されるIDO阻害剤を含む、前記〔 1 〕～〔 4 5 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

〔 4 7 〕

(a) 骨髄異形成症候群(MDS)、

(b) 癌、

(c) 血液疾患、及び

(d) 異常ヘモグロビン合成関連疾患

から選択される疾患の免疫療法または該疾患を処置するための方法であって、

前記〔 1 〕～〔 4 6 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物を、これを必要とするまたは要求する対象に投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

〔 4 8 〕前記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか一項に記載の式 I の化合物またはその塩が、前記 1 種以上の補助治療成分の投与の前に、一緒にまたは後に投与される、前記〔 4 7 〕に記載の方法。

〔 4 9 〕前記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか一項に記載の式 I の化合物またはその塩が、前記 1 種以上の補助治療成分の投与の前に投与され、前記 1 種以上の補助治療成分が、C T L A - 4 m A b を含む、前記〔 4 8 〕に記載の方法。

〔 5 0 〕前記血液疾患が、白血病である、前記〔 4 7 〕～〔 4 9 〕のいずれか一項に記載の方法。

〔 5 1 〕前記白血病が、急性骨髄性白血病 (A M L)、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ性白血病、及び慢性骨髄性白血病から選択される、前記〔 5 0 〕に記載の方法。

〔 5 2 〕前記 A M L が、高齢者 A M L、初回再発 A M L 及び第 2 再発 A M L から選択される、前記〔 5 1 〕に記載の方法。

〔 5 3 〕前記癌が、乳癌、皮膚癌、骨癌、前立腺癌、肝臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮・非小細胞肺腺癌、脳腫瘍、咽頭、胆嚢、膵臓、直腸、副甲状腺、甲状腺、副腎、神経組織、頭頸部、結腸、胃、気管支の癌、ならびに腎臓癌、基底細胞癌、潰瘍性及び乳頭状の両方のタイプの扁平上皮細胞癌、転移性皮膚癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、骨髄腫、巨細胞腫、小細胞肺腫瘍、胆石、膵島腫瘍、原発性脳腫瘍、急性及び慢性のリンパ球性及び顆粒球性腫瘍、有毛細胞腫瘍、腺腫、過形成、髄様癌、褐色細胞腫、粘膜神経腫、腸神経節細胞腫、過形成角膜神経腫、マルファン症候群様体質腫瘍、ウィルムス腫瘍、精上皮腫、卵巣腫瘍、白金耐性卵巣癌、平滑筋腫瘍、子宮頸部形成異常及び上皮内癌、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、軟部組織肉腫、悪性カルチノイド、局所性皮膚病変、菌状息肉腫、横紋筋肉腫、カボジ肉腫、骨肉腫、悪性高カルシウム血症、腎細胞腫瘍、真性赤血球増加症、腺癌、多形膠芽細胞腫、白血病、リンパ腫、黒色腫、類表皮癌、肝細胞癌腫ならびに固形腫瘍から選択される、前記〔 4 7 〕～〔 5 2 〕のいずれか一項に記載の方法。

〔 5 4 〕前記異常ヘモグロビン合成関連疾患が、鎌状赤血球貧血及び - 地中海貧血から選択される、前記〔 4 7 〕～〔 5 3 〕のいずれか一項に記載の方法。

〔 5 5 〕前記 M D S が、低、中及び高リスク M D S ならびに骨髄増殖性新生物から選択される、前記〔 4 7 〕～〔 4 9 〕のいずれか一項に記載の方法。

〔 5 6 〕治療または予防に用いられる、前記〔 1 〕～〔 4 6 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

〔 5 7 〕免疫療法に用いられる、前記〔 5 6 〕に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

〔 5 8 〕前記〔 4 7 〕～〔 5 6 〕のいずれか一項に定義されている疾患を処置する方法において使用するための、前記〔 1 〕～〔 4 6 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物。

〔 5 9 〕前記〔 4 7 〕～〔 5 5 〕のいずれか一項に定義されている疾患の免疫療法において、または該疾患を処置する方法において使用するための薬物の製造のための、前記〔 1 〕～〔 4 6 〕のいずれか一項に記載の組み合わせ、キット、プロセス、粉末または組成物の使用。

〔 6 0 〕前記製剤、キットまたは組成物を、(a) 1 週間に 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回もしくは 7 回、または (b) 5、6、7、8、9 もしくは 1 0 日間にわたって毎日、または (c) 最大 1 0 日間にわたって毎日、または (d) 5 ~ 1 0 日間にわたって毎

日、または (e) 5 日間にわたって毎日、直後に 2 日間の非投与、次いで、次の 5 日間にわたって毎日、(f) 5 日間にわたって毎日、直後に 2 日間の非投与、続いて前記 1 種以上の補助治療成分の投与、の投薬レジメンに従って、対象に投与することを含む、前記〔 4 7 〕～〔 5 9 〕のいずれか一項に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 6 1 〕前記製剤、キットまたは組成物を、5 日間にわたって毎日、直後に 2 日間の非投与、続いて C T L A - 4 m A b を含む 1 種以上の補助治療成分の投与の投薬レジメンに従って、対象に投与することを含む、前記〔 6 0 〕に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 6 2 〕前記補助治療成分の前記投与が、前記非投与日の直後である、前記〔 6 0 〕または〔 6 1 〕に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 6 3 〕前記投与が、皮下投与である、前記〔 4 7 〕～〔 6 2 〕のいずれか一項に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 6 4 〕前記 1 種以上の補助治療成分が、C T L A - 4 m A b を含む、前記〔 1 〕～〔 6 3 〕のいずれか一項に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 6 5 〕前記 1 種以上の補助治療成分が、イピリムマブを含む、前記〔 6 4 〕に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 6 6 〕前記式 I の化合物が、前記〔 8 〕または前記〔 9 〕に定義されているとおりである、前記〔 6 4 〕または前記〔 6 5 〕に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 6 7 〕前記 1 種以上の補助治療成分が、アジュバントをさらに含む、前記〔 6 4 〕～〔 6 6 〕のいずれか一項に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 6 8 〕前記アジュバントが、病原体認識受容体 (P R R) リガンドである、前記〔 6 7 〕に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 6 9 〕前記アジュバントが、T L R リガンド、例えば T L R 1、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T L R 1 0 及び T L R 1 1 の 1 つ以上のための T L R リガンドを含む、前記〔 6 8 〕に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。

〔 7 0 〕前記 1 種以上の補助治療成分が、(a) C T L A - 4 m A b 以外の T 細胞活性化剤、及び / または (b) 癌ワクチン、及び / または (c) I D O 阻害剤をさらに含む、前記〔 6 4 〕～〔 6 9 〕のいずれか一項に記載の方法、組み合わせ、キット、プロセス、粉末、組成物、または使用。