

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年9月3日(03.09.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/175704 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 39/395 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町
1-2-7 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/008527

(22) 国際出願日: 2020年2月28日(28.02.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2019-035603 2019年2月28日(28.02.2019) JP
特願 2019-112619 2019年6月18日(18.06.2019) JP

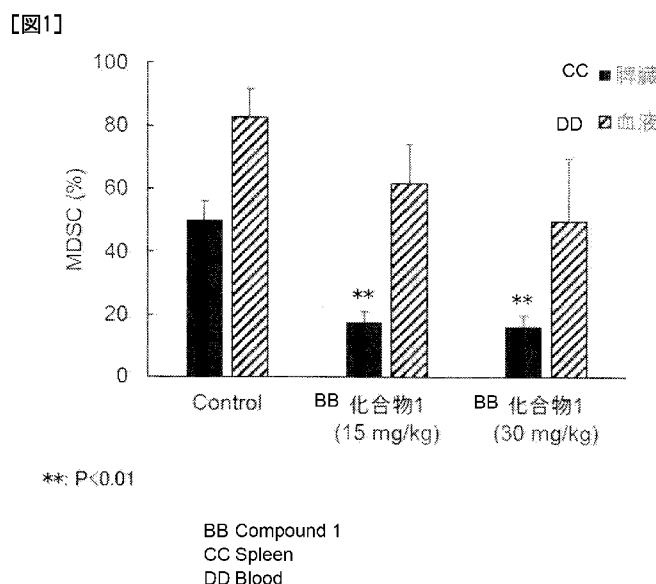
(71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社
(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/

(72) 発明者: 米倉 和比古(YONEKURA, Kazuhiko);
〒1018444 東京都千代田区神田錦町 1-2-7
大鵬薬品工業株式会社内 Tokyo (JP). 平井 洋
(HIRAI, Hiroshi); 〒1018444 東京都千代田区
神田錦町 1-2-7 大鵬薬品工業株式会社内
Tokyo (JP). 松岡 和明(MATSUOKA, Kazuaki);
〒7710194 徳島県徳島市川内町平石夷野 2-2-4
-2 大鵬薬品工業株式会社内 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務
所(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪
府大阪市中央区道修町 1-7-1 北
浜コニシビル Osaka (JP).

(54) Title: CANCER THERAPY USING 3,5-DISUBSTITUTED BENZENE ALKYNYL COMPOUND AND IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR

(54) 発明の名称: 3, 5-ニ置換ベンゼンアルキニル化合物と免疫チェックポイント阻害薬とを用いた癌治療法



(57) Abstract: The present disclosure addresses the problem of providing a new combination therapy that exhibits a superior anti-tumor effect in cancer patients who have a resistance to immune checkpoint inhibitors, said combination therapy involving (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-1-yl(pyrrolidine-1-yl)prop-2-en-1-one or a salt thereof. The present disclosure provides an anti-tumor agent for concomitant admin-

[続葉有]

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

istration with an immune checkpoint inhibitor (excluding pembrolizumab) to cancer patients who have a resistance to immune checkpoint inhibitors, said anti-tumor agent including a (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-1-yl)(pyrrolidine-1-yl)prop-2-en-1-one or a salt thereof as an active component.

(57) 要約: 本開示が解決すべき課題は、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩を用い、免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に対して優れた抗腫瘍効果を示す新たな併用療法を提供することである。本開示は、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩を有効成分として含む、免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブを除く)と併用投与される抗腫瘍剤を提供する。

明 細 書

発明の名称：

3，5－二置換ベンゼンアルキニル化合物と免疫チェックポイント阻害薬
とを用いた癌治療法

技術分野

[0001] [関連出願の相互参照]

本出願は、2019年2月28日に出願された、日本国特許出願第2019-035603号明細書及び2019年6月18日に出願された、日本国特許出願第2019-112619号明細書（これらの開示全体が参照により本明細書中に援用される）に基づく優先権を主張する。

本開示は、抗腫瘍剤、抗腫瘍効果増強剤及びキット製剤に関する。

背景技術

[0002] 線維芽細胞増殖因子（FGF；fibroblast growth factor）は幅広い組織で発現が見られ、細胞の増殖分化を司る増殖因子の一つである。FGFの生理学的活性は、特異的な細胞表面受容体である線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR；fibroblast growth factor receptor）によって媒介される。FGFRは、受容体型のタンパク質チロシンキナーゼファミリーに属し、細胞外リガンド結合ドメイン、1回膜貫通ドメイン及び細胞内チロシンキナーゼドメインから構成されており、これまでに4種類のFGFRが同定されている（FGFR1、FGFR2、FGFR3及びFGFR4）。FGFRは、FGFの結合によって二量体を形成し、リン酸化により活性化される。受容体の活性化は、下流の特定のシグナル伝達分子の動員及び活性化を誘導し、生理機能を発現する。FGF／FGFRシグナル伝達の異常は、ヒトの各種腫瘍との関連性について報告がある。ヒトの腫瘍におけるFGF／FGFRシグナルの異常な活性化は、FGFRの過剰発現及び／又は遺伝子増幅、遺伝子変異、染色体転座・挿入・逆位、遺伝子融合又はリガンドであるFGFの過剰産生に

よるオートクリン又はパラクリン機構に起因するとされている（非特許文献1、2、3及び4）。

[0003] 一方、新しい癌治療法の一つとして、癌免疫療法の開発が進められている。

[0004] 適応的免疫反応の活性化は、抗原ペプチド-MHC complexとT細胞受容体（TCR）の結合により始まる。この結合はさらに共刺激分子であるB7 familyとそのレセプターであるCD28 family間の結合によるcostimulation或いはcoinhibitionによって規定される。すなわち、T細胞が抗原特異的に活性化するためには、2つの特徴的なシグナル伝達イベントを必要とし、B7 familyからの共刺激を受けずに抗原刺激のみを受けたT細胞は不応答状態（anergy）となり、免疫寛容が誘導される。

[0005] 癌細胞はこのしくみを利用し、抗原特異的なT細胞の活性化を抑制することで、免疫監視機構から逃避し、増殖し続ける。そのため、Costimulationの強化やCoinhibitionのブロックにより癌患者の生体内における抗腫瘍免疫応答を誘導させ、腫瘍の免疫逃避を制御することは癌治療に有効であると考えられ、Costimulatory分子（刺激性の共刺激分子）或いはCoinhibitory分子（抑制性の共刺激分子）を標的とした癌免疫療法が種々提案されている（非特許文献5）。例えば、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）の結合を阻害することによりT細胞を活性化する免疫チェックポイント阻害薬としてニボルマブ（ヒトPD-1に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体）が悪性黒色腫等の治療に用いられている（特許文献1、非特許文献6）。また、ニボルマブとは抗体の種類が異なる免疫チェックポイント阻害薬としてペムブロリズマブがあり、悪性黒色腫や非小細胞肺癌等の治療に用いられている（非特許文献6）。

[0006] 3, 5-二置換ベンゼンアルキニル化合物である（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラ

ゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩はFGFR阻害剤として知られており、これまでにFGFR阻害剤と他の抗腫瘍剤との組み合わせが報告されている(特許文献2、3)。FGFR阻害剤と免疫チェックポイント阻害薬を併用投与することについては、例えば、特許文献4ではFGFR阻害剤と抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を併用する方法についての記載がある。

[0007] 免疫チェックポイント阻害薬について多くの症例が報告されており、投与を継続することにより薬剤に対する耐性が生じることが明らかとなり、また、そのメカニズムが研究されている(非特許文献9、10、11)。免疫チェックポイント阻害薬とFGFR阻害剤の使用例としては、例えば、Erdafitinib (JNJ-42756493) の尿路上皮癌を対象とした第II相試験(NCT02365597)ではPD-1又はPD-L1の前治療のある対象にFGFR阻害剤を投与した試験が報告されている。また、抗FGFR3抗体であるVofatamabとペムブロリズマブとの併用試験が進行中である(NCT03123055)。連続した投与としては、FGFR阻害作用を持つマルチキナーゼ阻害剤であるパゾパニブとエベロリムスの併用、Vofatamabとドセタキセルとの併用、アテゾリズマブとを連続的に投与した報告がある(非特許文献12)。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1：国際公開2004/004771号
特許文献2：国際公開2013/108809号
特許文献3：国際公開2017/150725号
特許文献4：国際公開2016/161239号

非特許文献

- [0009] 非特許文献1：Nat. Rev. Cancer 10:116-129 (2010)
非特許文献2：J. Clin. Oncol. 24, 3664-367

1 (2006)

非特許文献3: Mol. Cancer Res. 3, 655-667
(2005)

非特許文献4: Cancer Res. 70, 2085-2094 (2010)

非特許文献5: Nat. Rev. Cancer, 12:252-264 (2012)

非特許文献6: N. Engl. J. Med., 366:2443-2454 (2012)

非特許文献7: The Breast. 37, 126-133 (2018)

非特許文献8: Oncotarget. 8:16052-16074 (2017)

非特許文献9: Cell. 168:707-723 (2017)

非特許文献10: N. Engl. J. Med., 375:819-829 (2016)

非特許文献11: Sci. Transl. Med. 9, eaal3604 (2017)

非特許文献12: JCO Precision Oncology (DOI: 10.1200/P0.18.00117) July 24, 2018

非特許文献13: Cellular Physiology and Biochemistry, 33, p. 633-645 (2014)

非特許文献14: frontiers in Immunology, 9, 2018, Article1310. doi:10.3389/fimmu.2018.01310

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本開示は、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-

イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩を用い、免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に対して、優れた抗腫瘍効果を示す新たな併用療法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、このような現状に鑑み、F G F R阻害活性を有する化合物である (S) -1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (以下、「化合物1」ともいう。) 又はその塩を、免疫チェックポイント阻害薬と併用することにより上記課題を解決し得ることを見出した。

[0012] したがって、本開示は、次の項1~77を提供するものである。

[0013] 項1. (S) -1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩を有効成分として含む、免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) と併用投与される抗腫瘍剤。

[0014] 項2. 免疫チェックポイント阻害薬が、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト及びCD28経路アゴニストからなる群から選ばれる少なくとも1種である項1に記載の抗腫瘍剤。

[0015] 項3. 免疫チェックポイント阻害薬が、PD-1経路アンタゴニストである項1又は2に記載の抗腫瘍剤。

[0016] 項4. PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体及び抗PD-L2抗体からなる群から選ばれる少なくとも1種である項2又は3に記載の抗腫瘍剤。

[0017] 項5. PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体である項2~4のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。

- [0018] 項6. 抗PD-1抗体がニボルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、ティスレリズマブ、BI754091、ドスタリズマブ、ササンリマブ、MGA-012、セトレリマブ、AGEN-2034、ジムベレキマブ、カムレリズマブ、ブジガリマブ又はバルスティリマブであり、好ましくはニボルマブである項4又は5に記載の抗腫瘍剤。
- [0019] 項7. PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-L1抗体である項2～4のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。
- [0020] 項8. 抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである項7に記載の抗腫瘍剤。
- [0021] 項9. CTLA-4経路アンタゴニストが、抗CTLA-4抗体である項2に記載の抗腫瘍剤。
- [0022] 項10. 抗CTLA-4抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである項9に記載の抗腫瘍剤。
- [0023] 項11. 腫瘍が、FGFR経路における異常を有する、項1～10のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。
- [0024] 項12. FGFR経路における異常が、FGFRの過剰発現、FGFRの遺伝子の異常及びFGFRシグナルの異常状態からなる群から選択される少なくとも1種である、項11に記載の抗腫瘍剤。
- [0025] 項13. 当該抗腫瘍剤による治療が、治療中止後、個体において持続性応答をもたらす、項1～12のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。
- [0026] 項14. (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン又はその塩が、免疫チェックポイント阻害薬の前に使用、免疫チェックポイント阻害薬と同時に使用、又は免疫チェックポイント阻害薬の後に使用される、項1～13のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。
- [0027] 項15. (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル

ル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩が、連続的に使用又は間欠的に使用される、項1～14のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。

[0028] 項16. (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩及び免疫チェックポイント阻害薬が同一治療レジメンでの処置において投与される、項1～15のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。

[0029] 項17. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する腫瘍を対象に、

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩を、4 mg、8 mg、12 mg、16 mg及び20 mgからなる群から選択される用量で1日1回投与し、及びニボルマブを1 mg/kg 3週間隔、2 mg/kg 3週間隔、3 mg/kg 3週間隔、80 mg 3週間隔、240 mg 3週間隔、1 mg/kg 2週間隔、2 mg/kg 2週間隔、3 mg/kg 2週間隔、80 mg、2週間隔、及び240 mg 2週間隔からなる群から選択される用量で投与するために用いられる、

項1～6及び11～16のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。

[0030] 項18. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する腫瘍を対象に、

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩を、8 mg、12 mg、16 mg及び20 mgからなる群から選択される用量で1日1回投与し、ニボルマブを240 mg 2週間隔、ニボルマブを240 mg 3週間隔からなる群から選択される用量で投与するために用いられる、

項 17 に記載の抗腫瘍剤。

[0031] 項 19. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する腫瘍を対象に

、

(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン又はその塩を、8 mg、12 mg、16 mg 及び 20 mg からなる群から選択される用量で 1 日 1 回投与し、ニボルマブを 240 mg 2 週間隔で投与するために用いられる、

項 17 に記載の抗腫瘍剤。

[0032] 項 20. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する腫瘍を対象に

、

(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン又はその塩を、4 mg、8 mg、12 mg、16 mg 及び 20 mg からなる群から選択される用量で 1 日 1 回投与し、ニボルマブを 80 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 240 mg 2 週間隔で投与するために用いられる、

項 17 に記載の抗腫瘍剤。

[0033] 項 21. 免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）及び（

S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン又はその塩を有効成分として含む医薬組成物。

[0034] 項 22. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌を治療するための項 21 に記載の医薬組成物。

[0035] 項 23. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌を治療するための抗腫瘍剤を製造するための、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）及び（S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 -

ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0036] 項 2 4. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）と併用投与される抗腫瘍剤を製造するための、(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0037] 項 2 5. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する患者に対し、(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩と併用投与される抗腫瘍剤を製造するための、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）の使用。

[0038] 項 2 6. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌の治療における使用のための免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）と (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩との組合せ。

[0039] 項 2 7. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌の治療における免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）との併用療法による使用のための (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩。

[0040] 項 2 8. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌の治療における (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩。

ル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩との併用療法による使用のための免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) 。

[0041] 項 29. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌を治療するための免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) 及び (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0042] 項 30. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌を免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) との併用療法により治療するための (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0043] 項 31. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌を (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩との併用療法により治療するための免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) の使用。

[0044] 項 32. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌を治療する方法であって、治療有効量の (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩と、治療有効量の免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) とを、それを必要とするヒトに対して投与することを含む、方法。

[0045] 項 33. (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イ

ル) ピロリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン又はその塩を有効成分として含む、免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブを除く)と併用投与される抗腫瘍剤。

[0046] 項34. 免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブを除く)及び(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩を有効成分として含む免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者における癌を治療するための医薬組成物。

[0047] 項35. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌を治療するための項34に記載の医薬組成物。

[0048] 項36. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者における癌を治療するための抗腫瘍剤を製造するための、免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブを除く)及び(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0049] 項37. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブを除く)と併用投与される抗腫瘍剤を製造するための、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0050] 項38. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者に対し、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩と併用投与され

る抗腫瘍剤を製造するための、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）の使用。

[0051] 項 39. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者における癌の治療における使用のための免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）と（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）ピロリジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン又はその塩との組合せ。

[0052] 項 40. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者における癌の治療における免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）との併用療法による使用のための（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）ピロリジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン又はその塩。

[0053] 項 41. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者における癌の治療における（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）ピロリジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン又はその塩との併用療法による使用のための免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）。

[0054] 項 42. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者における癌を治療するための免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）及び（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）ピロリジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0055] 項 43. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者における癌を免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）との併用療法により治療するための（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5

ージメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー 2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0056] 項 4 4. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者における癌を (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー 2-エン-1-オン又はその塩との併用療法により治療するための免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) の使用。

[0057] 項 4 5. 免疫チェックポイント阻害剤を投与したことがない癌患者における癌を治療する方法であって、治療有効量の (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー 2-エン-1-オン又はその塩と、治療有効量の免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) とを、それを必要とするヒトに対して投与することを含む、方法。

[0058] 項 4 6. 腫瘍が、F G F R 経路における異常を有する、項 2 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の組成物、使用、組合せ、(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー 2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0059] 項 4 7. F G F R 経路における異常が、F G F R の過剰発現、F G F R の遺伝子の異常及び F G F R シグナルの異常状態からなる群から選択される少なくとも 1 種である、項 4 6 に記載の組成物、使用、組合せ、(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー 2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

- [0060] 項48. (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩を有効成分として含む、免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有し、F G F R 経路に異常を有しない癌患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）と併用投与される抗腫瘍剤。
- [0061] 項49. 免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）及び (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩を有効成分として含む F G F R 経路に異常を有しない癌を治療するための医薬組成物。
- [0062] 項50. 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌を治療するための項49に記載の医薬組成物。
- [0063] 項51. F G F R 経路に異常を有しない癌を治療するための抗腫瘍剤を製造するための、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）及び (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩の使用。
- [0064] 項52. F G F R 経路に異常を有しない癌患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）と併用投与される抗腫瘍剤を製造するための、(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩の使用。
- [0065] 項53. F G F R 経路に異常を有しない癌患者に対し、(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩と併用投与される抗腫瘍剤を製造す

るための、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）の使用。

[0066] 項54. FGF R経路に異常を有しない癌の治療における使用のための免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）と（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）ピロリジン-1-イル）プロパー2-エン-1-オン又はその塩との組合せ。

[0067] 項55. FGF R経路に異常を有しない癌の治療における免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）との併用療法による使用のための（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）ピロリジン-1-イル）プロパー2-エン-1-オン又はその塩。

[0068] 項56. FGF R経路に異常を有しない癌の治療における（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）ピロリジン-1-イル）プロパー2-エン-1-オン又はその塩との併用療法による使用のための免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）。

[0069] 項57. FGF R経路に異常を有しない癌を治療するための免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）及び（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）ピロリジン-1-イル）プロパー2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0070] 項58. FGF R経路に異常を有しない癌を免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）との併用療法により治療するための（S）-1-（3-（4-アミノ-3-（（3, 5-ジメトキシフェニル）エチニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）ピロリジン-1-イル）プロパー2-エン-1-オン又はその塩の使用。

[0071] 項59. FGF R経路に異常を有しない癌を（S）-1-（3-（4-ア

ミノー３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ
〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）プロパー２
－エン－１－オン又はその塩との併用療法により治療するための免疫チェッ
クポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）の使用。

[0072] 項６０．ＦＧＦＲ経路に異常を有しない癌を治療する方法であって、治療
有効量の（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフ
ェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル
）ピロリジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オン又はその塩と、治療
有効量の免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）とを、そ
れを必要とするヒトに対して投与することを含む、方法。

[0073] 項６１．免疫チェックポイント阻害薬が、ＰＤ－１経路アンタゴニスト、
ＩＣＯＳ経路アゴニスト、ＣＴＬＡ－４経路アンタゴニスト及びＣＤ２８経
路アゴニストからなる群から選ばれる少なくとも１種である項１８～２９の
いずれか１項に記載の組成物、使用、組合せ、（Ｓ）－１－（３－（４－ア
ミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ
〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）プロパー２
－エン－１－オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法
。

[0074] 項６２．免疫チェックポイント阻害薬が、ＰＤ－１経路アンタゴニストで
ある項２１～６１のいずれか１項に記載の組成物、使用、組合せ、（Ｓ）－
１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル
）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）ピロリジン－１
－イル）プロパー２－エン－１－オン若しくはその塩、免疫チェックポイン
ト阻害薬、又は方法。

[0075] 項６３．ＰＤ－１経路アンタゴニストが、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１
抗体及び抗ＰＤ－Ｌ２抗体からなる群から選ばれる少なくとも１種である項
６１又は６２に記載の組成物、使用、組合せ、（Ｓ）－１－（３－（４－ア
ミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ

[3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0076] 項64. PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体である項61～63のいずれか1項に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0077] 項65. 抗PD-1抗体がニボルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、テスレリズマブ、BI754091、ドスタリズマブ、ササンリマブ、MGA-012、セトレリマブ、AGEN-2034、ジムベレキマブ、カムレリズマブ、ブジガリマブ又はバルスティリマブであり、好ましくはニボルマブである項63又は64に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0078] 項66. PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-L1抗体である項61～63のいずれか1項に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0079] 項67. 抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである項64に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ

－2－エン－1－オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0080] 項68. CTLA-4経路アンタゴニストが、抗CTLA-4抗体である項61に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0081] 項69. 抗CTLA-4抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである項68に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0082] 項70. (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン又はその塩及び免疫チェックポイント阻害薬による治療が、治療中止後、個体において持続性応答をもたらす、項21～69のいずれか1項に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0083] 項71. (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン又はその塩が、免疫チェックポイント阻害薬の前に使用、免疫チェックポイント阻害薬と同時に使用、又は免疫チェックポイント阻害薬の後に使用される、項21～70のいずれか1項に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾ

ロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー 2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0084] 項 7 2. (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン又はその塩が、連続的に使用又は間欠的に使用される、項 2 1~7 1 のいずれか 1 項に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬、又は方法。

[0085] 項 7 3. (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン又はその塩及び免疫チェックポイント阻害薬が同一治療レジメンでの処置において投与される、項 2 1~7 1 のいずれか 1 項に記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン若しくはその塩、免疫チェックポイント阻害薬又は方法。

[0086] 項 7 4. (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン又はその塩及びニボルマブが、下記方法により用いられる、項 2 1~6 5 及び 7 0~7 3 のいずれか 1 項記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン若しくはその塩又は免疫チェックポイント阻害薬又は方法：

免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩を、4 mg、8 mg、12 mg、16 mg、20 mg からなる群から選択される用量で 1 日 1 回投与し、及びニボルマブを 1 mg/kg 3 週間隔、2 mg/kg 3 週間隔、3 mg/kg 3 週間隔、80 mg 3 週間隔、240 mg 3 週間隔、1 mg/kg 2 週間隔、2 mg/kg 2 週間隔 1 mg/kg、3 mg/kg 2 週間隔、80 mg 2 週間隔、及び 240 mg 2 週間隔からなる群から選択される用量で投与する。

[0087] 項 75. (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩及びニボルマブが、下記方法により用いられる、項 21~65 及び 70~73 のいずれか 1 項記載の組成物、使用、組合せ、(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン若しくはその塩又は免疫チェックポイント阻害薬又は方法：
免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩を、8 mg、12 mg、16 mg 及び 20 mg からなる群から選択される用量で 1 日 1 回投与し、ニボルマブを 240 mg 2 週間隔、ニボルマブを 240 mg 3 週間隔からなる群から選択される用量で投与する。

[0088] 項 76. (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩及びニ

ニボルマブが、下記方法により用いられる、項21～65及び70～73のいずれか1項記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン若しくはその塩又は免疫チェックポイント阻害薬又は方法：
免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン又はその塩を、8mg、12mg、16mg及び20mgからなる群から選択される用量で1日1回投与し、ニボルマブを240mg 2週間隔で投与する。

[0089] 項77. (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン又はその塩及びニボルマブが、下記方法により用いられる、項21～65及び70～73のいずれか1項記載の組成物、使用、組合せ、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン若しくはその塩又は免疫チェックポイント阻害薬又は方法：
免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン又はその塩を、4mg、8mg、12mg、16mg及び20mgからなる群から選択される用量で1日1回投与し、ニボルマブを80mg 3週間隔を4回投与し、その後5回目からニボルマブを240mg 2週間隔で投与する。

発明の効果

[0090] 本開示によれば、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジ

メトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー 2-エン-1-オン又はその塩を用い、免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に対して優れた抗腫瘍効果を示す新たな併用療法を提供することが可能である。

図面の簡単な説明

[0091] [図1]実施例 1 の結果 (骨髓由来免疫抑制細胞 (M D S C) に対する化合物 1 の影響) を示す。

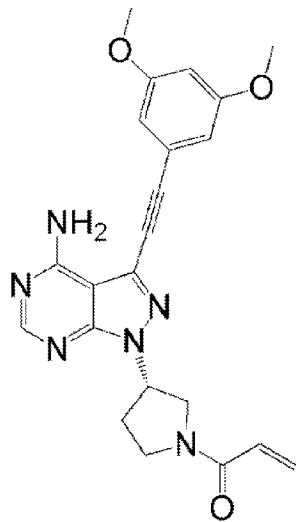
発明を実施するための形態

[0092] 本開示は、F G F R 阻害活性を有する化合物と免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) の併用、すなわち、F G F R 阻害活性を有する化合物を含む、免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) と併用投与される抗腫瘍剤、F G F R 阻害活性を有する化合物を含む抗腫瘍効果増強剤、F G F R 阻害活性を有する化合物と免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) との組み合わせ、免疫チェックポイント阻害薬 (ペムブロリズマブを除く) と併用して行われる腫瘍の治療のための医薬の製造における F G F R 阻害活性を有する化合物の使用等の提供に関する。

[0093] 本開示において、免疫チェックポイント阻害薬との併用により優れた抗腫瘍効果をもたらす (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパー 2-エン-1-オンは、下記の構造を有する二置換ベンゼンアルキニル化合物である。本明細書において、上記化合物を簡便のために「化合物 1」と記載する。化合物 1 は、上記特許文献 2 において実施例化合物 2 として記載されている。化合物 1 又はその塩は、優れた F G F R 阻害作用を有し、F G F R 1、F G F R 3、F G F R 4 のそれぞれの受容体タンパク質チロシンキナーゼの基質ペプチド配列中チロシンへのリン酸化能を阻害することが報告されている (特許文献 2)。

[0094]

[化1]



(I)

[0095] 上記の本開示における化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、特に限定するものではないが、例えば特許文献 2 に記載の製造方法に基づき合成することができる。

[0096] 本開示において、化合物 1 はそのまま、又は薬学的に許容される塩の形態で 사용할 ことができる。化合物 1 の薬学的に許容される塩としては、特に限定するものではないが、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸等の有機酸との付加塩、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩、アルギニン塩等の有機塩基との塩等が挙げられる。

[0097] 本開示における免疫チェックポイント阻害薬は、免疫チェックポイント分子に作用し、対象の生体内における抗腫瘍免疫応答を誘導させ、腫瘍の免疫逃避を制御する作用を有するものである。

[0098] このようなものとしては、例えば、costimulatory 分子（刺激性の共刺激分子）の機能を促進する物質、或いはcoinhibitory 分子（抑制性の共刺激分子）の機能を抑制する物質が挙げられる。免疫チェックポイント分子としては、例えば、B7 family (B7-1、B

7-2、PD-L1、PD-L2等)、CD28 family (CTLA-4、PD-1等)、TNF superfamily (4-1BBL、OX40L)、TNF receptor superfamily (4-1BB、OX40) 分子が挙げられ、免疫チェックポイント阻害薬は免疫チェックポイント分子を標的にした物質を用いることができる。例えば、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト、BTLA経路アンタゴニスト、4-1BB経路アゴニスト等が挙げられる。

[0099] 本開示において、好ましくはPD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト及びCD28経路アゴニストから選ばれる少なくとも1種以上であり、より好ましくはPD-1経路アンタゴニスト及びCTLA-4経路アンタゴニストから選ばれる少なくとも1種以上であり、さらにより好ましくはPD-1経路アンタゴニストである。

[0100] PD-1経路アンタゴニストは、T細胞上に発現するPD-1や、そのリガンドであるPD-L1又はPD-L2による免疫抑制シグナルを阻害するものであり、例えば、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、PD-1細胞外ドメイン、PD-L1細胞外ドメイン、PD-L2細胞外ドメイン、PD-1-Ig (PD-1細胞外ドメインとIgのFc領域との融合タンパク質)、PD-L1-Ig、PD-L2-Ig、PD-1 siRNA、PD-L1 siRNA、PD-L2 siRNA等が挙げられるが、これに限定されるものではない。好ましくは抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は抗PD-L2抗体であり、より好ましくは抗PD-1抗体、又は抗PD-L1抗体である。なかでも、特に好ましくは抗PD-1抗体である。

[0101] また、CTLA-4経路アンタゴニストは、T細胞上に発現するCTLA-4や、そのリガンドであるB7-1 (CD80) やB7-2 (CD86) による免疫抑制シグナルを阻害するものであり、好ましくは抗CTLA-4抗体、CTLA-4細胞外ドメイン、CTLA-4-Ig (CTLA-4細胞外ドメインとIgのFc領域との融合タンパク質) 等が挙げられるが、これに限定されるものではない。好ましくは抗CTLA-4抗体、CTLA-4細胞外ドメイン、又はCTLA-4-Igである。なかでも、特に好ましくは抗CTLA-4抗体である。

胞外ドメインとIgのFC領域との融合タンパク質)、抗B7-1(CD80)抗体、又は抗B7-2(CD86)抗体であり、より好ましくは抗CTLA-4抗体、又はCTLA-4-Igである。なかでも、特に好ましくは抗CTLA-4抗体である。

[0102] これらの抗体には、免疫グロブリン(IgA、IgD、IgE、IgG、IgM、IgY等)、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、一本鎖抗体フラグメント(scFv)、シングルドメイン抗体、Diabody等(Nat. Rev. Immunol., 6:343-357, 2006)が挙げられ、これらはヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ラマ抗体、ニワトリ抗体等のモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体が挙げられる。本開示においては免疫グロブリン(好ましくはIgG等)等が好ましい。また、本開示においては、ヒト抗体又はヒト化抗体が好ましい。本開示においては、モノクローナル抗体が好ましい。

[0103] 好ましくは、ヒト化IgGモノクローナル抗体又はヒトIgGモノクローナル抗体である。

[0104] 本開示において好ましい抗PD-1抗体としては、ニボルマブ(Nivolumab)、セミプリマブ(Cemiplimab)、スパルタリズマブ(Spartalizumab)、ティスレリズマブ(Tislelizumab)、BI754091、ドスタリズマブ(Dostarlimab)、ササンリマブ(Sasanlimab)、MGA-012、セトレリマブ(Cetrelimab)、AGEN-2034、ジムベレキマブ(Zimberelimab)、カムレリズマブ(Cemrelizumab)、ブジガリマブ(Budigalimab)、バルスティリマブ(Balstilimab)等が挙げられる。

[0105] 本開示において好ましい抗PD-L1抗体としては、アテゾリズマブ(Atezolizumab)、デュルバルマブ(Durvalumab)、アベルマブ(Avelumab)、ロダポリマブ(Lodapolimab)、BGB-A333等が挙げられる。

- [0106] 本開示において好ましい抗CTLA-4抗体としては、イピリムマブ（Ipilimumab）、トレメリムマブ（Tremelimumab）等が挙げられる。
- [0107] 本開示における好ましいCTLA-4-Igとしては、アバタセプト等が挙げられる。
- [0108] これらのアゴニストないしアンタゴニストは、通常公知の作製方法により製造できる。
- [0109] また、抗PD-1抗体は、ニボルマブとして、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブとして、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ又はトレメリムマブとして、CTLA-4-Igは、アバタセプトとして既に販売され、また販売予定であり、これを用いることもできる。
- [0110] 本開示においては、免疫チェックポイント阻害薬は、1種単独で用いても、2種以上を組合せて用いてもよい。
- [0111] 本開示において、2種以上の免疫チェックポイント阻害薬を用いる場合、例えば、抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体等の免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせ用いることもできるし、異なる免疫チェックポイント分子に結合可能な二重特異性抗体を用いることもできる。二重特異性抗体としては、PD-1及びCTLA-4の両方に結合可能なものとして、例えば、XmAb20717（PD-1×CTLA-4）が挙げられる。
- [0112] 本開示における治療とは、疾患の治癒もしくは寛解を目的として、又は病勢の進行もしくは再燃の抑制もしくは症状の緩和を目的として行う処置を含む。治療には、外科的処置の前又は後に行う薬剤の投与、又は放射線治療の間又は前後に行う薬剤の投与が含まれる。
- [0113] 治療有効量の免疫チェックポイント分子との間の相互作用を遮断する抗体及び化合物1又はその塩は、限定することなく、癌のステージ及び重症度、同様に、患者の健康に係る他の要因を含むいくつかの要因に依存する。当業者であれば、治療有効量を決定する方法を知っている。

- [0114] 本開示は、ある態様においては、F G F R経路における異常を有する腫瘍に対して用いられる。ある態様では、F G F Rは、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3及びF G F R 4からなる群から選択される。
- [0115] 本開示が適用される腫瘍においては、ある態様においては、F G F R経路における異常を有する腫瘍が好ましい。F G F R経路における異常には、F G F Rの過剰発現、F G F R遺伝子の異常、F G F Rシグナルの異常状態が含まれる。
- [0116] 本開示は、ある態様においては、F G F / F G F Rの異常の有無を問わないが、好ましくはF G F R経路における異常を有する対象に投与されるものである。F G F R遺伝子異常がないような癌腫であっても、化合物1は免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果を促進することが出来る。癌の免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性は、癌の微小環境によっても影響されることが知られている。微小環境には、それに限らないが、c a n c e r a s s o c i a t e d f i b r o b l a s t (C A F) などF G F / F G F Rパスウェイ活性化によって制御される細胞群があり、これらの細胞群が癌の免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を減弱することが知られている。化合物1投与により、C A Fに不活化を含めた微小環境の変化を引き起こすことにより、癌の免疫チェックポイント阻害剤の効果を促進することが考えられる。
- [0117] F G F Rの過剰発現には、例えば、遺伝子発現及び遺伝子産物タンパク質の高発現等が含まれる。F G F Rの発現の有無は、当業者にとって既知の手法により検出されうる。遺伝子発現及び遺伝子産物タンパク質の高発現の検出は、既知の手法、例えば抗体を用いた手法（免疫組織染色、酵素免疫測定法（E L I S A）、フローサイトメトリー、イムノブロットング等）、核酸を用いた手法（i n s i t u h y b r i d i z a t i o n、P C R、ノーザンブロットング等）、及びこれらに共通の原理の基礎を置く手法によって行いうる。検出デバイスは、既知のデバイス（Gene chip、マイクロアレイ等）によって行いうる。

[0118] 本開示は、ある態様においては、F G F R 遺伝子の異常を有している腫瘍に対して用いられる。F G F R 経路における遺伝子の異常には、遺伝子増幅、遺伝子変異、染色体転座・挿入・逆位、遺伝子融合、遺伝子の再構成等が含まれる。腫瘍におけるF G F R 遺伝子の異常は、既にいくつかが当業者にとって利用可能な文献に報告されている（非特許文献7、8）。F G F R 遺伝子の異常は、当業者にとって既知の方法、例えばパイロシーケンス、N G S（次世代シーケンシング）を含むDNAシーケンシング、アレルト異的PCR連鎖反応を含むPCRに基づく方法、マイクロアレイベースの比較ゲノムハイブリダイゼーション（a C G H）、蛍光in situ hybridization法（F I S H）や発色in situ hybridization法（C I S H）等によって検出する。

[0119] また本開示は、ある態様においては、F G F R シグナルが活性化している腫瘍に対して用いられる。F G F R は、F G F の結合によって二量体を形成し、リン酸化により活性化され、これにより下流の特定のシグナル伝達分子の動員及び活性化を誘導し、生理機能を発現する。

[0120] F G F R シグナルの活性化は、当業者にとって既知の手法により検出される。シグナル活性化の検出は、例えばF G F R の基質であるF G F の検出、リン酸化酵素であるF G F R の直接的なリン酸化状態又は酵素活性を含む生物学的活性、F G F R シグナルカスケード下流に存在する細胞内基質及び細胞内タンパク質のリン酸化状態、酵素活性を含む生物学的活性の検出、もしくは遺伝子産物又は遺伝子転写産物の検出によって行いうる。

[0121] 本開示が適用される腫瘍としては、別の態様においては、F G F R 経路に異常を有しない腫瘍も挙げられる。

[0122] 本開示において、化合物1又はその塩の投与日における1日あたりの好ましい投与量としては、例えば、4 m g ~ 1 6 0 m g、4 m g ~ 2 4 m g、1 2 ~ 2 4 m g、1 6 ~ 2 4 m g、2 0 m g 等が挙げられる。より具体的には、投与日における1日あたりの好ましい投与回数、投与量としては、1日1回、4 m g、8 m g、1 2 m g、1 6 m g、2 0 m g 等が挙げられる。別の

態様において投与日における1日あたりの好ましい投与回数、投与量としては、8 mg、12 mg、16 mg、20 mg等が挙げられる。別の態様において投与日における1日あたりの好ましい投与回数、投与量としては、12 mg、16 mg、20 mg等が挙げられる。別の態様において投与日における1日あたりの好ましい投与回数、投与量としては、20 mg等が挙げられる。

[0123] 本開示は、ある態様においては、より強い効果の望まれる癌種（例えば脳腫瘍）の場合には化合物1又はその塩の投与量は1日1回20 mgより多い投与量となることを含む。

[0124] 化合物1又はその塩の1日あたりの投与量を間歇投与する場合、その投与量は、例えば、1日あたり化合物1又はその薬学的に許容される塩として約2～1000 mgであり、好ましくは1日あたり10～500 mgであり、より好ましくは1日あたり20～200 mgであり、さらに好ましくは1日あたり50～160 mgである。

[0125] また、化合物1又はその塩の投与スケジュールは、連日投与、又は間歇投与が挙げられる。

[0126] 本開示において、「連日投与」とは、例えば、21日間連続して投与するスケジュールを1サイクルとした投与スケジュールが挙げられ、1サイクルが終了する毎に休薬期間を設けてもよい。

[0127] 本開示において「間歇投与」とは、1週間に2回以上かつ投与間隔（ある投与日と次の投与日との間隔の日数）を1日以上空ける条件を満たす限り、特に限定されない。

例えば、1週間で1サイクルの投与スケジュールであって、化合物1又はその薬学的に許容される塩が、1サイクル当り1～3日おき（ある投与日と次の投与日との間隔が1～3日）に2回以上投与され、当該サイクルが1回又は2回以上繰り返して実施される、投与スケジュール；

14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、化合物1又はその塩が、1サイクル当り1～3日おき（ある投与日と次の投与日との間隔が1～

3日)に4～7回投与され、当該サイクルが1回又は2回以上繰り返して実施される、投与スケジュール；

14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその塩が、第1日目、第4日目、第8日目及び第11日目に投与される、投与スケジュール；

14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその塩が、第1日目、第3日目、第5日目、第7日目、第9日目、第11日目及び第13日目に投与される、投与スケジュール；

14日間で1サイクルの投与スケジュールであって、1サイクルに含まれる14日間のうち、化合物1又はその塩が、第1日目、第3日目、第5日目、第8日目、第10日目及び第12日目に投与される、投与スケジュール等が挙げられる。

[0128] 本開示の一実施形態において、化合物1又はその薬学的に許容される塩の1日1回160mgを第1日目、第3日目、第5日目、第8日目、第10日目及び第12日目に投与される、投与スケジュールが挙げられる。化合物1又はその塩は120mg、80mg、56mg、36mg、24mg、16mg、8mgまで、減量することができる。

[0129] 本開示において、免疫チェックポイント阻害薬の投与日における1日あたりの投与量としては、化合物1又はその塩による免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果の増強作用の観点から、免疫チェックポイント阻害薬を単独で投与する場合における推奨用量の30～100%が好ましく、より好ましくは50～100%であり、より好ましくは70～100%であり、より好ましくは80～100%であり、より好ましくは90～100%であり、さらに好ましくは100%である。

[0130] 免疫チェックポイント阻害薬を単独で投与する場合の好ましい用量としては、薬剤の種類等により異なるが、例えば、1回1～4mg/kg（体重）、1回2～3mg/kg（体重）、1回2mg/kg（体重）、1回3mg/kg

(体重)等が挙げられる。

具体的には、ニボルマブを単独で投与する場合の好ましい用量としては、1回1～3 mg/kg (体重)又は1回80～240 mg、1回2～3 mg/kg (体重)又は1回160～240 mg、1回2 mg/kg (体重)、1回3 mg/kg (体重)又は1回240 mg等が挙げられる。

別の実施形態において、ニボルマブを単独で投与する場合の好ましい用量としては、1回80～480 mg、1回80 mg、1回240 mg、又は1回480 mg等が挙げられる。

セミプリマブを単独で投与する場合の好ましい用量としては、1回350 mg等が挙げられる。

[0131] アテゾリズマブを単独で投与する場合の好ましい用量としては、1回840～1680 mg、1回840、1200、又は1680 mg等が挙げられる。

[0132] イピリウムマブを単独で投与する場合の好ましい用量としては、1回1.0～10 mg/kg (体重)、1回1.0、3.0、又は10 mg/kg (体重)等が挙げられる。

デュラバルマブを単独で投与する場合の好ましい用量としては、1回5.0～10 mg/kg (体重)、1回10 mg/kg (体重)等が挙げられる。

アベルマブを単独で投与する場合の好ましい用量としては、1回10 mg/kg (体重)、1回800 mg等が挙げられる。

[0133] 本開示におけるニボルマブの投与日における1日あたりの好ましい投与量としては、1回40～480 mg、1回80、240、又は480 mg等が挙げられる。また、ニボルマブの投与間隔は2～4週間隔が好ましく、より好ましくは2～3週間隔であり、さらに好ましくは2週間隔である。

[0134] また、好ましい一実施形態において、ニボルマブの投与量及び投与間隔は、ニボルマブ80 mg又は240 mgを3週間隔で4回投与し、その後5回目からニボルマブ240 mgを2週間隔で投与する。

本開示におけるセミプリマブの投与日における1日あたりの好ましい投与量

としては、1回175～350mg、1回350mg等が挙げられる。また、セミプリマブの投与間隔は2～4週間隔が好ましく、より好ましくは2～3週間隔であり、さらに好ましくは2週間隔である。

[0135] 本開示におけるアテゾリズマブの投与日における1日あたりの好ましい投与量としては、1回420～1680mg、840、1200、1680mg等が挙げられる。また、アテゾリズマブの投与間隔は2～4週間隔が好ましく、より好ましくは2～3週間隔であり、さらに好ましくは3週間隔である。

[0136] 本開示におけるイピリムマブの投与日における1日あたりの好ましい投与量は、1回0.5～10mg/kg（体重）、1回1.0、3.0、又は10mg/kg（体重）等が挙げられる。また、イピリムマブの投与間隔は2～4週間隔が好ましく、より好ましくは2～3週間隔であり、さらに好ましくは3週間隔である。

[0137] 本開示におけるデュラバルマブの投与日における1日あたりの好ましい投与量は、1回5.0～10mg/kg（体重）、1回10mg/kg（体重）等が挙げられる。また、デュラバルマブの投与間隔は2～4週間隔が好ましく、より好ましくは2～3週間隔であり、さらに好ましくは2週間隔である。

[0138] 本開示におけるアベルマブの投与日における1日あたりの好ましい投与量は、1回5.0～10g/kg（体重）、1回10mg/kg（体重）等が挙げられる。また、別の実施形態において、アベルマブの投与日における1日あたりの好ましい投与量は、1回400～800mg、1回800mg等が挙げられる。また、アベルマブの投与間隔は2～4週間隔が好ましく、より好ましくは2～3週間隔であり、さらに好ましくは2週間隔である。

[0139] 本開示における化合物1又はその塩の投与日における1日あたりの投与量、ならびにニボルマブの1日あたりの用量、又は用法及び用量の好ましい組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物1又はその塩を4mg～160mg及びニボルマブを

1回1～4 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回1～3 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回2～3 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回1 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回2 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回3 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回80～240 mg。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回80～480 mg。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回160～480 mg。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回80 mg。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回240 mg。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1回480 mg。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを1 mg/kg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを2 mg/kg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を4 mg～160 mg及びニボルマブを

3 m g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
1 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
2 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
3 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
1 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
2 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
3 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
4 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
2 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
4 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを
8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びニボルマブを

240 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びニボルマブを 80 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 240 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びニボルマブを 240 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 240 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びニボルマブを 80 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びニボルマブを 240 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 1 ~ 4 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 1 ~ 3 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 2 ~ 3 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 1 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 2 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 3 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1

回 80 ~ 240 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 80 ~ 480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 160 ~ 480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 80 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 240 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 回 480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 mg / kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 2 mg / kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 3 mg / kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 mg / kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 2 mg / kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 3 mg / kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 1 mg / kg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 2 mg / kg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びニボルマブを 3

m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ～ 4 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ～ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 2 ～ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 2 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 ～ 2 4 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 ～ 4 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 6 0 ～ 4 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 2 4 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 4 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 m

g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 4 8

0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ～ 4 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ～ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 2 ～ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びニボルマブを 1 回

2 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 回 3 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 回 80～240 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 回 80～480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 回 160～480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 回 80 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 回 240 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 回 480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 mg/kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 2 mg/kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 3 mg/kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 mg/kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 2 mg/kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 3 mg/kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16～24 mg 及びニボルマブを 1 m

g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g

2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

[0140] 本開示における化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりの投与回数、投与量及びニボルマブの 1 日あたりの用量、又は用法及び用量の組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ~ 4 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ~ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 2 ~ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 2 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 ~ 2 4 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 ~ 4 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 1 6 0 ~ 4 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 2 4 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 回 4 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 m g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 1 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ~ 4 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ~ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 2 ~ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 1 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 2 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 ~ 2 4 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 ~ 4 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 1 6 0 ~ 4 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 2 4 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 回 4 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 m g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 1 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 2 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 3 m g / k g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 2 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 8 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びニボルマブを 2 4 0 m g 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 4 8 0 m g 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ～ 4 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びニボルマブを 1 回 1 ～ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びニボルマブを 1 回 2 ～ 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びニボルマブを 1 回 1 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びニボルマブを 1 回 2 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びニボルマブを 1 回 3 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びニボルマブを 1 回 8 0 ～ 2 4 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 1 回 80～480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 1 回 160～480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 1 回 80 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 1 回 240 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 1 回 480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 1 mg/kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 2 mg/kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 3 mg/kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 1 mg/kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 2 mg/kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 3 mg/kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 1 mg/kg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 2 mg/kg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 3 mg/kg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 80 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 240 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 480 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 80 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 240 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 480 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 80 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 240 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 80 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 240 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 240 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 240 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを 80 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びニボルマブを

240 mg 3週間隔を4回投与し、その後5回目からニボルマブを480 mg 4週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回1～4 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回1～3 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回2～3 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回1 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回2 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回3 mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回80～240 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回80～480 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回160～480 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回80 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回240 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1回480 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16 mg 及びニボルマブを1 mg/kg 2週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 2 mg / kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 3 mg / kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 1 mg / kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 2 mg / kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 3 mg / kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 1 mg / kg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 2 mg / kg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 3 mg / kg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 80 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 240 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 480 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 80 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 240 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 480 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 80 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 240 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 80 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 240 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 240 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 240 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 80 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びニボルマブを 240 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 1～4 mg/kg（体重）。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 1～3 mg/kg（体重）。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 2～3 mg/kg（体重）。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 1 mg/kg（体重）。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 2 mg/kg（体重）。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 3 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 80～240 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 80～480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 160～480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 80 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 240 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 回 480 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 mg/kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 2 mg/kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 3 mg/kg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 mg/kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 2 mg/kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 3 mg/kg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 1 mg/kg 4 週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを2mg/kg 4週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを3mg/kg 4週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを80mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを240mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを480mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを80mg 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを240mg 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを480mg 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを80mg 4週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを240mg 4週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを480mg 4週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを80mg 3週間隔を4回投与し、その後5回目からニボルマブを240mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で20mg及びニボルマブを240mg 3週間隔を4回投与し、その後5回目からニボルマブを240mg 2週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 80 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びニボルマブを 240 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 480 mg 4 週間隔。

[0141] 本開示における化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりの投与量、ならびにアテゾリズマブの 1 日あたりの用量、又は用法及び用量の好ましい組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 420 ～ 1680 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 840 ～ 1680 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 840 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 1200 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 1680 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマブを 840 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマブを 1200 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマブを 1680 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマブを 840 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ～ 160 mg 及びアテゾリズマ

ブを 1 2 0 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 4 2 0 ～ 1 6 8 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 8 4 0 ～ 1 6 8 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 8 4 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 1 2 0 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 1 6 8 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 4 2 0 ～ 1 6 8 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを

1回840～1680mg。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びアテゾリズマブを1回840mg。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びアテゾリズマブを1回1200mg。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びアテゾリズマブを1回1680mg。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びアテゾリズマブを840mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びアテゾリズマブを1200mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びアテゾリズマブを1680mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びアテゾリズマブを840mg 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びアテゾリズマブを1200mg 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びアテゾリズマブを1680mg 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を16～24mg及びアテゾリズマブを1回420～1680mg。

本開示における化合物1又はその塩を16～24mg及びアテゾリズマブを1回840～1680mg。

本開示における化合物1又はその塩を16～24mg及びアテゾリズマブを1回840mg。

本開示における化合物1又はその塩を16～24mg及びアテゾリズマブを1回1200mg。

本開示における化合物1又はその塩を16～24mg及びアテゾリズマブを

1 回 1 6 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 3 週間隔。

[0142] 本開示における化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりの投与回数、投与量及びアテゾリズマブの 1 日あたりの用量、又は用法及び用量の組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 4 2 0 ～ 1 6 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 8 4 0 ～ 1 6 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 8 4 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 1 2 0 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 1 6 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 4 2 0 ~ 1 6 8 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 8 4 0 ~ 1 6 8 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 8 4 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 1 2 0 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 1 6 8 0 m g 。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 4 2 0 ~ 1 6 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 8 4 0 ~ 1 6 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 8 4 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 1 2 0 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 1 6 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 8 4 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 1 2 0 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びアテゾリズマブを 1 6 8 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 6 m g 及びアテゾリズマブを 1 回 4 2 0 ~ 1 6 8 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 840～1680 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 840 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 1200 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 1680 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 840 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 1200 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 1680 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 840 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 1200 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアテゾリズマブを 1680 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 420～1680 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 840～1680 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 840 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 1200 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 1 回 1680 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 840 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 1200 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 1680 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 840 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 1200 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアテゾリズマブを 1680 mg 3 週間隔。

[0143] 本開示における化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりの投与量、ならびにイピリムマブの 1 日あたりの用量、又は用法及び用量の好ましい組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 1 回 0.5 ~ 10 mg / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 1 回 1.0 ~ 10 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 1 回 1.0 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 1 回 3.0 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 1 回 10 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブ

を 1.0 mg/kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 1.0 mg/kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 3.0 mg/kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 3.0 mg/kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 10 mg/kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びイピリムマブを 10 mg/kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1 回 0.5 ~ 10 mg/kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1 回 1.0 ~ 10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1 回 1.0 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1 回 3.0 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1 回 10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1.0 mg/kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1.0 mg/kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びイピリムマブを 3.0 mg/kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びイピリムマブを

3. 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1 回 0. 5 ~ 1 0 m g / k g (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1 回 1. 0 ~ 1 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1 回 1. 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1 回 3. 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1 回 1 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1. 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1. 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 3. 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 3. 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ~ 2 4 m g 及びイピリムマブを 1

回 0.5 ~ 10 mg / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1

回 1.0 ~ 10 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1

回 1.0 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1

回 3.0 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1

回 10 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1

.0 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1

.0 mg / kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 3

.0 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 3

.0 mg / kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1

0 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 16 ~ 24 mg 及びイピリムマブを 1

0 mg / kg (体重) 3 週間隔。

[0144] 本開示における化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりの投与回数、投与量及びイピリムマブの 1 日あたりの用量、又は用法及び用量の組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 mg 及びイピリムマブを

1 回 0.5 ~ 10 mg / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 mg 及びイピリムマブを

1 回 1.0 ~ 10 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びイピリムマブを 1 回 1. 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びイピリムマブを 1 回 3. 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びイピリムマブを 1 回 1 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びイピリムマブを 1. 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びイピリムマブを 1. 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びイピリムマブを 3. 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びイピリムマブを 3. 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びイピリムマブを 1 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びイピリムマブを 1 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 1 回 0. 5 ~ 1 0 m g / k g (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 1 回 1. 0 ~ 1 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 1 回 1. 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 1 回 3. 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 1 回 1 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 1. 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 1. 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 3. 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 3. 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 1 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びイピリムマブを 1 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びイピリムマブを 1 回 0. 5 ~ 1 0 m g / k g (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びイピリムマブを 1 回 1. 0 ~ 1 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びイピリムマブを 1 回 1. 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びイピリムマブを 1 回 3. 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びイピリムマブを 1 回 1 0 m g / k g (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びイピリムマブを 1. 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びイピリムマブを 1. 0 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びイピリムマブを 3. 0 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で12mg及びイピリムマブを3.0mg/kg（体重） 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で12mg及びイピリムマブを10mg/kg（体重） 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で12mg及びイピリムマブを10mg/kg（体重） 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを1回0.5～10mg/kg（体重）

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを1回1.0～10mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを1回1.0mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを1回3.0mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを1回10mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを1.0mg/kg（体重） 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを1.0mg/kg（体重） 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを3.0mg/kg（体重） 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを3.0mg/kg（体重） 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを10mg/kg（体重） 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で16mg及びイピリムマブを10mg/kg（体重） 3週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 1 回 0.5 ~ 10 mg / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 1 回 1.0 ~ 10 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 1 回 1.0 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 1 回 3.0 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 1 回 10 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 1.0 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 1.0 mg / kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 3.0 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 3.0 mg / kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 10 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びイピリムマブを 10 mg / kg (体重) 3 週間隔。

[0145] 本開示における化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりの投与量、ならびにデュラバルマブの 1 日あたりの用量、又は用法及び用量の好ましい組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びデュラバルマブを 1 回 5.0 ~ 10 mg / kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びデュラバルマブ

ブを1回10mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を4mg～160mg及びデュラバルマブを10mg/kg（体重） 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を4mg～160mg及びデュラバルマブを10mg/kg（体重） 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を4mg～24mg及びデュラバルマブを1回5.0～10mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を4mg～24mg及びデュラバルマブを1回10mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を4mg～24mg及びデュラバルマブを10mg/kg（体重） 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を4mg～24mg及びデュラバルマブを10mg/kg（体重） 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びデュラバルマブを1回5.0～10mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びデュラバルマブを1回10mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びデュラバルマブを10mg/kg（体重） 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24mg及びデュラバルマブを10mg/kg（体重） 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を16～24mg及びデュラバルマブを1回5.0～10mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を16～24mg及びデュラバルマブを1回10mg/kg（体重）。

本開示における化合物1又はその塩を16～24mg及びデュラバルマブを10mg/kg（体重） 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を16～24mg及びデュラバルマブを

10 mg/kg (体重) 3週間隔。

[0146] 本開示における化合物1又はその塩の投与日における1日あたりの投与回数、投与量及びデュラバルマブの1日あたりの用量、又は用法及び用量の組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びデュラバルマブを1回5.0～10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びデュラバルマブを1回10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びデュラバルマブを10 mg/kg (体重) 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びデュラバルマブを10 mg/kg (体重) 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で8 mg及びデュラバルマブを1回5.0～10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で8 mg及びデュラバルマブを1回10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で8 mg及びデュラバルマブを10 mg/kg (体重) 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で8 mg及びデュラバルマブを10 mg/kg (体重) 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で12 mg及びデュラバルマブを1回5.0～10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で12 mg及びデュラバルマブを1回10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で12 mg及びデュラバルマブを10 mg/kg (体重) 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で12 mg及びデュラバルマブを10 mg/kg (体重) 3週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びデュラバルマブを 1 回 5.0 ~ 10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びデュラバルマブを 1 回 10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びデュラバルマブを 10 mg/kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びデュラバルマブを 10 mg/kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びデュラバルマブを 1 回 5.0 ~ 10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びデュラバルマブを 1 回 10 mg/kg (体重)。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びデュラバルマブを 10 mg/kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びデュラバルマブを 10 mg/kg (体重) 3 週間隔。

[0147] 本開示における化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりの投与量、ならびにアベルマブの 1 日あたりの用量、又は用法及び用量の好ましい組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びアベルマブを 1 回 5.0 ~ 10 g/kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びアベルマブを 1 回 10 mg/kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びアベルマブを 1 回 400 ~ 800 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びアベルマブを 1 回 800 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びアベルマブを

800 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びアベルマブを
800 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びアベルマブを
10 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 160 mg 及びアベルマブを
10 mg / kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びアベルマブを 1
回 5. 0 ~ 10 g / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びアベルマブを 1
回 10 mg / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びアベルマブを 1
回 400 ~ 800 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びアベルマブを 1
回 800 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びアベルマブを 8
00 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びアベルマブを 8
00 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びアベルマブを 1
0 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 mg ~ 24 mg 及びアベルマブを 1
0 mg / kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 12 ~ 24 mg 及びアベルマブを 1 回
5. 0 ~ 10 g / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 12 ~ 24 mg 及びアベルマブを 1 回
10 mg / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 12 ~ 24 mg 及びアベルマブを 1 回

400～800 mg。

本開示における化合物1又はその塩を12～24 mg 及びアベルマブを1回
800 mg。

本開示における化合物1又はその塩を12～24 mg 及びアベルマブを80
0 mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24 mg 及びアベルマブを80
0 mg 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24 mg 及びアベルマブを10
mg/kg (体重) 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を12～24 mg 及びアベルマブを10
mg/kg (体重) 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を16～24 mg 及びアベルマブを1回
5.0～10 g/kg (体重)

本開示における化合物1又はその塩を16～24 mg 及びアベルマブを1回
10 mg/kg (体重)

本開示における化合物1又はその塩を16～24 mg 及びアベルマブを1回
400～800 mg。

本開示における化合物1又はその塩を16～24 mg 及びアベルマブを1回
800 mg。

本開示における化合物1又はその塩を16～24 mg 及びアベルマブを80
0 mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を16～24 mg 及びアベルマブを80
0 mg 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を16～24 mg 及びアベルマブを10
mg/kg (体重) 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を16～24 mg 及びアベルマブを10
mg/kg (体重) 3週間隔。

[0148] 本開示における化合物1又はその塩の投与日における1日あたりの投与回

数、投与量及びアベルマブの1日あたりの用量、又は用法及び用量の組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びアベルマブを1回5.0～10 g/kg（体重）

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びアベルマブを1回10 mg/kg（体重）

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びアベルマブを1回400～800 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びアベルマブを1回800 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びアベルマブを800 mg 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びアベルマブを800 mg 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びアベルマブを10 mg/kg（体重） 2週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で4 mg及びアベルマブを10 mg/kg（体重） 3週間隔。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で8 mg及びアベルマブを1回5.0～10 g/kg（体重）

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で8 mg及びアベルマブを1回10 mg/kg（体重）

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で8 mg及びアベルマブを1回400～800 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で8 mg及びアベルマブを1回800 mg。

本開示における化合物1又はその塩を1日1回で8 mg及びアベルマブを800 mg 2週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアベルマブを 800 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアベルマブを 10 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びアベルマブを 10 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 m g 及びアベルマブを 1 回 5.0 ~ 10 g / k g (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 m g 及びアベルマブを 1 回 10 m g / k g (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 m g 及びアベルマブを 1 回 400 ~ 800 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 m g 及びアベルマブを 1 回 800 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 m g 及びアベルマブを 800 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 m g 及びアベルマブを 800 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 m g 及びアベルマブを 10 m g / k g (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 m g 及びアベルマブを 10 m g / k g (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 m g 及びアベルマブを 1 回 5.0 ~ 10 g / k g (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 m g 及びアベルマブを 1 回 10 m g / k g (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 m g 及びアベルマブを 1 回 400 ~ 800 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアベルマブを 1 回 800 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアベルマブを 800 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアベルマブを 800 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアベルマブを 10 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びアベルマブを 10 mg / kg (体重) 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアベルマブを 1 回 5.0 ~ 10 g / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアベルマブを 1 回 10 mg / kg (体重)

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアベルマブを 1 回 400 ~ 800 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアベルマブを 1 回 800 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアベルマブを 800 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアベルマブを 800 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアベルマブを 10 mg / kg (体重) 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びアベルマブを 10 mg / kg (体重) 3 週間隔。

[0149] 本開示における化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりの投与量、ならびにセミプリマブの 1 日あたりの用量、又は用法及び用量の好ましい

組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びセミプリマブを 1 回 1 7 5 ～ 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びセミプリマブを 1 回 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 1 6 0 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 1 回 1 7 5 ～ 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 1 回 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 4 m g ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 1 回 1 7 5 ～ 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 1 回 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 2 ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 1 回 1 7 5 ～ 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 1

回 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 6 ～ 2 4 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 3 週間隔。

[0150] 本開示における化合物 1 又はその塩の投与日における 1 日あたりの投与回数、投与量及びセミプリマブの 1 日あたりの用量、又は用法及び用量の組合せとしては、以下のものが挙げられる：

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びセミプリマブを 1 回 1 7 5 ～ 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びセミプリマブを 1 回 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 4 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びセミプリマブを 1 回 1 7 5 ～ 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びセミプリマブを 1 回 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 8 m g 及びセミプリマブを 3 5 0 m g 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びセミプリマブを 1 回 1 7 5 ～ 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 1 2 m g 及びセミプリマブを 1 回 3 5 0 m g。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びセミプリマブを 350 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 12 mg 及びセミプリマブを 350 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びセミプリマブを 1 回 175～350 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びセミプリマブを 1 回 350 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びセミプリマブを 350 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 16 mg 及びセミプリマブを 350 mg 3 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びセミプリマブを 1 回 175～350 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びセミプリマブを 1 回 350 mg。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びセミプリマブを 350 mg 2 週間隔。

本開示における化合物 1 又はその塩を 1 日 1 回で 20 mg 及びセミプリマブを 350 mg 3 週間隔。

[0151] 本開示における化合物 1 又はその塩と免疫チェックポイント阻害薬との使用割合は特に限定されないが、好ましくは、100質量部の化合物 1 又はその塩に対し、免疫チェックポイント阻害薬を 10～10000質量部、より好ましくは 100～1000質量部の範囲で設定できる。

[0152] 本開示において、化合物 1 又はその塩を含む剤形中の当該化合物 1 又はその塩の配合割合は特に限定されないが、例えば、100～100000質量%、好ましくは 1000～10000質量%の範囲で適宜設定することができる。本開示において、免疫チェックポイント阻害薬を含む剤形中の当該免

疫チェックポイント阻害薬の配合割合は特に限定されないが、例えば、100～100000質量%、好ましくは1000～10000質量%の範囲で適宜設定することができる。ここで、抗腫瘍剤を複数の剤形に分けて製剤化した実施形態において、上記好ましい配合割合は、有効成分を含む剤形と有効成分を含まない剤形との合計量に対する有効成分の配合割合ではなく、有効成分を含む剤形の質量に対する有効成分の配合割合を意味する。例えば、化合物1又はその塩の配合割合の場合、化合物1又はその塩を含む剤形のみの質量に対する化合物1又はその塩の質量%を意味する。

[0153] 本開示の一実施形態において、本発明の併用療法は、それ以前にホルモン療法、免疫療法（癌ペプチドワクチン療法等）、外科的手術、放射線治療、化学療法剤で治療を受けていない患者、すなわち、治療未経験患者に投与される。他の実施形態において、併用療法は、化学療法剤を用いた、それ以前の治療の後に、持続性の応答を達成するのに失敗した患者に投与される。

[0154] 本開示の一実施形態において、本発明の併用療法は、それ以前の免疫チェックポイント阻害剤の治療経験のない患者に投与される。また、他の実施形態において、併用療法は、FGFR阻害剤による治療経験のある患者に投与される。

[0155] 本開示の一実施形態において、持続性応答とは免疫チェックポイント阻害薬等の免疫療法を対象に行うことにより、癌に対する免疫応答が拡大して維持されることである。持続性応答については例えば、Tリンパ球の免疫チェックポイント阻害剤の結合の測定により行いうる。

[0156] なお、本開示において「推奨用量」とは、臨床試験等により決定された、重篤な副作用を発症せずに安全に使用できる範囲で、最大の治療効果をもたらす投与量であり、具体的には、日本独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）、米国食品医薬品局（FDA；Food and Drug Administration）、欧州医薬品庁（EMA；European Medicines Agency）等の公的機関

や団体により承認・推奨・勧告され、添付文書・インタビューフォーム・治療ガイドライン等に記載された投与量が挙げられ、PMDA、FDA又はEMAのいずれかの公的機関により承認された投与量が好ましい。

[0157] 本開示の抗腫瘍剤の投与スケジュールは、癌種や病期等に応じて適宜選択しうる。

[0158] 化合物1又はその塩の場合は、1日目～21日間〔例えば、3週間（21日間）〕連日投与スケジュールが好ましいが、その後休薬期間があってもよく、より好ましくは3週間（21日間）連日投与である。免疫チェックポイント阻害薬の投与スケジュールは、例えば、2週間～4週間間隔が好ましい。ニボルマブの場合は、2週間～4週間間隔（例えば、2週間又は3週間間隔）で投与する投与スケジュールが好ましく、より好ましくは3週間間隔である。アテゾリズマブの場合は、2週間、3週間、4週間間隔で投与する投与スケジュールが好ましく、より好ましくは3週間間隔である。本開示において、薬剤AのX日間隔での投与とは、薬剤Aを投与した日を day 1とし、その翌日を day 2、さらにその翌日を day 3・・・とした場合に、次に薬剤Aを投与するのが day X+1となることを意味する。また、投与スケジュールを計算する際、「1週間」、「2週間」、「3週間」、「4週間」とは、それぞれ、「7日」、「14日」、「21日」、「28日」を意味する。従って、本開示において、薬剤Aの3週間間隔での投与とは、薬剤Aを投与した日を day 1とした場合に、次に薬剤Aを投与するのが day 2となることを意味する。

[0159] 本開示の抗腫瘍剤の1日の投与回数は、癌種や病期等に応じて適宜選択しうる。ニボルマブ又はアテゾリズマブと併用して投与される場合は、1日1回が好ましい。

[0160] 化合物1又はその塩及び免疫チェックポイント阻害薬の投与順序は、癌種や病期等に応じて適宜選択しうるが、一治療レジメンにおいて、どちらを先に投与しても、同時に投与しても構わない。

[0161] 一実施形態において、化合物1又はその塩は、免疫チェックポイント阻害

剤の効果を増強する。また、他の実施形態においては、免疫チェックポイント阻害剤は化合物 1 又はその塩の作用を増強する。

[0162] 本開示の一実施形態では、PD-L1 の発現の有無を問わないが、好ましくは PD-L1 を 1 % 以上発現している対象に投与されるものであり、さらに好ましくは 50 % 以上発現している対象に投与されるものである。

[0163] 本開示の一実施形態では、PD-L1 発現について陽性の検査結果が出ている腫瘍を有する対象に実施される。PD-L1 発現は、患者から採取された腫瘍試料の FFPE 又は凍結組織切片上での IHC アッセイにおいて診断用の抗ヒト PD-L1 抗体、又はその抗原結合断片を使用して検出することが可能である。通常、医師は、免疫チェックポイント阻害薬及び FGFR 阻害剤の併用投与開始前に対象から採取された腫瘍組織試料を用いて PD-L1 発現を判定するための診断検査を指示すると考えられるが、医師は、例えば、治療サイクルの終了時など、治療開始後に、治療開始前の又は治療開始後の診断検査を指示することができると想定されている。

[0164] 本開示において、「癌」ないし「腫瘍」とは、無秩序な細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理状態を表す。「癌」及び「腫瘍」は本明細書において同意味であり、互換的に使用される。癌には、固形癌及び血液癌が含まれる。例として、癌腫、リンパ腫、白血病、芽腫、肉腫、境界悪性腫瘍（カルチノイド）が含まれるが、これらに限定されない。

[0165] 本開示の併用方法の対象となる癌には、例えば、頭頸部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、小腸癌、大腸癌（結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等）等）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫（悪性胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、清掃中皮腫等）、乳癌、生殖器癌（卵巣癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌等）等）、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、前立腺癌、精巣腫瘍、皮膚癌（悪性黒色腫、表皮癌等）、血液癌（多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病等）、骨・軟部腫瘍、横紋筋肉腫、脳腫瘍、悪性神経鞘腫、神経内分泌腫瘍、甲状腺癌等が挙げられる。ある実施形態においては、膀胱癌、尿路上皮癌、消化

器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、小腸癌、大腸癌（結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等等）、卵巣癌、頭頸部癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌等）が対象となる。なお、ここで癌には、原発巣のみならず、他の臓器（肝臓等）に転移した癌をも含む。また、本開示の抗腫瘍剤は、腫瘍を外科的に摘出した後に再発防止のために行われる術後補助化学療法に用いるものであっても、腫瘍を外科的に摘出するために事前行われる術前補助化学療法に用いるものであってもよい。

[0166] 本開示の一実施形態では、併用方法の対象となる癌には、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、胃癌、腎細胞癌、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、食道癌、尿路上皮癌である。

[0167] 本明細書で使用される場合、「併用（療法）」という用語は、2つ以上の化合物／薬剤（上記で定義した）の組み合わせの使用を含む療法を定義することを意図している。従って、本出願における「併用（療法）」、「組み合わせ」及び「組み合わせて」の化合物／薬剤の使用は、同じ全体的な治療レジメンの一部として投与される化合物／薬剤を意味し得る。2つ以上の化合物／薬剤のそれぞれの薬量は異なり得る：それぞれは、同時に、又は異なる時間に投与され得る。したがって、組み合わせの化合物／薬剤は、同一の医薬製剤（すなわち一緒に）又は異なる医薬製剤（すなわち別々に）のいずれかにおいて、連続して（例えば、前又は後に）又は同時に投与され得ることが理解される。同じ製剤では同時に、単一の製剤としてであるが、同時に異なる医薬製剤では非一体的である。

[0168] 本明細書において「レジメン」、「治療レジメン」とは、薬物治療における薬剤の種類や量、期間、手順などを時系列で示した計画のことであり、各薬剤の投与量や投与方法、投与順、投与日を示すものである。一治療レジメンでの処置としては、例えば、1サイクルの初日に併用する薬剤を同時又は実質的に同時期に投与開始する方法が挙げられる。また、例えば、3週間を1サイクルとして、薬剤Aを先に投与を開始し、一週間後に薬剤Bの投与を開始するが、1サイクルとして実質的に同時に投与する形態も一治療レジメ

ンでの処置に包含される。

[0169] 本開示の化合物 1 又はその塩と免疫チェックポイント阻害剤の治療レジメンにおいては、化合物 1 又はその塩と免疫チェックポイント阻害剤だけでなく、さらに他の薬剤を含むことも可能である。

[0170] 本開示の抗腫瘍剤の投与形態としては特に制限は無く、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には経口剤（錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤等）、注射剤、坐剤、貼付剤、軟膏剤等が例示できる。化合物 1 又はその塩の場合は経口剤が好ましい。抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体又は抗 CTLA-4 抗体の場合は、上記の投与形態が挙げられ、注射剤が好ましい。

[0171] 本開示の抗腫瘍剤は、有効成分である免疫チェックポイント阻害薬及び化合物 1 又はその塩そのものを抗腫瘍剤として用いてもよいし、その投与形態に応じて、薬学的に許容される担体を用いて、通常公知の方法により調製した医薬組成物としてもよい。斯かる担体としては、通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を例示できる。

[0172] 本開示の抗腫瘍剤は、各有効成分の投与形態や投与スケジュールに基づき、各有効成分を複数の剤形に分けて製剤化してもよく、一つの剤形にまとめて製剤化してもよい。また、各製剤を併用投与に適した 1 個のパッケージにまとめて製造販売してもよく、また各製剤を別個のパッケージに分けて製造販売してもよい。医薬組成物の実施形態においても同様である。従って、「免疫チェックポイント阻害薬及び化合物 1 又はその塩を有効成分として含む医薬組成物」には、各有効成分を複数の剤形に分けて製剤化したものも、一つの剤形にまとめて製剤化したものも含まれる。各有効成分を複数の剤形に分けて製剤化した当該医薬組成物には、各製剤を併用投与に適した 1 個のパッケージにまとめたものも、各製剤を別個のパッケージに分けたものも包含される。

- [0173] 本開示は、化合物 1 又はその塩を含む抗腫瘍剤と、癌患者に対して化合物 1 又はその塩と免疫チェックポイント阻害薬が併用投与されることを記載した使用説明書を含むキット製剤に関する。ここで「使用説明書」とは、上記投与量が記載されたものであればよく、法的拘束力の有無を問わないが、上記投与量が推奨されているものが好ましい。具体的には、添付文書、パンフレット等が例示される。また、使用説明書を含むキット製剤とは、キット製剤のパッケージに使用説明書が印刷・添付されているものであっても、キット製剤のパッケージに抗腫瘍剤とともに使用説明書が同封されているものであってもよい。
- [0174] FGF 阻害剤による作用メカニズム、及び免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性の発現を検出する方法として、腫瘍免疫微小環境の調節を調べる方法（非特許文献 13）が挙げられるが、方法は限定されない。
- [0175] 免疫チェックポイント阻害薬の薬効にはがん周囲の微小環境が重要であり、その中の 1 つに CAF (Cancer Associated fibroblast) が重要な役割を果たすことが知られている。FGF は Fibroblast 細胞の増殖を制御する因子であり、そのレセプターである FGF R は FGF によるシグナルを細胞で受け取り細胞増殖を推進する分子である。骨髓由来陽性細胞 (MDSC (Myeloid-derived suppressor cells)) は、病的な条件で腫瘍組織、リンパ節、末梢血に増加する未熟な骨髓細胞であり、強力な免疫抑制活性を有することが知られている。
- [0176] MDSC は免疫チェックポイント阻害薬の効果予測マーカーとなり得る指標、免疫チェックポイント阻害薬に対する患者の耐性に寄与し得ることが報告されている（非特許文献 14）。
- [0177] 本明細書において免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性（抵抗性、難治性ともいう）とは、免疫チェックポイント阻害薬を投与された後に、治療効果が見込まれなくなり、少なくとも一つの臨床評価において病勢の進行が確認された対象の状態、免疫チェックポイント阻害剤に対する不耐応、免疫

チェックポイント阻害剤の投与後の再発、又は免疫チェックポイント阻害薬の治療経験はないが、免疫チェックポイント阻害薬による治療効果が見込まれない対象の状態も含む。ある実施形態においては、薬理試験における免疫チェックポイント阻害薬に対して有効な効果を示さないこと、例えば、有効性を示さないと考えられる細胞株の反応も含むものである。耐性には治療の初めから抗がん剤が有効性を示さない自然耐性と、治療を続けていくうちに最初は有効であった抗がん剤が効かなくなりがんの増悪につながる獲得耐性がある。本明細書において、耐性は自然耐性と獲得耐性の両方の意味を包含する。

[0178] 本明細書において免疫チェックポイント阻害薬に対する不応とは、免疫チェックポイント阻害剤を投与された後に、免疫チェックポイント阻害剤が効果を示さなくなり、効果を発揮しないことを示す。不応を示す原因の一つとして、耐性が原因と考えられる。

[0179] 本開示の抗腫瘍剤は、癌の治療に用いることができる。本明細書に記載される併用療法等の治療レジメンによる治療を受ける癌患者に言及する場合の「抗腫瘍効果」は、例えば、PFS（無増悪生存期間）、DCR（病勢コントロール率）、DOR（奏効期間）、OS（全生存期間）、ORR（客観的奏効率）、DCR（病勢コントロール率）、TTR（初回奏効に至るまでの期間）、PROs（Patient-Reported Outcomes）等の、少なくとも1つの評価を意味する。一実施形態において、固形癌を対象とした場合には本明細書に記載される併用療法に対する腫瘍評価が、RECIST 1.1基準（固形癌効果判定基準）で評価され、抗腫瘍効果はSD（安定）、PR（部分奏効）、CR（完全奏効）、PD（進行）で示される。脳腫瘍の腫瘍評価の場合にはGd-MRI（ガドリウム（Gd）キレート造影剤を用いた増強前及び増強後を含む標準的な脳腫瘍MRIにより実施することもできる。

実施例

[0180] 次に実施例及び参考例を挙げて本開示をさらに詳細に説明するが、本開示

はこれらの実施例により何ら限定されるものではなく、多くの変形が本開示の技術的思想内で当分野において通常の知識を有する者により可能である。

[0181] (参考例) (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン又はその塩とペムブロリズマブの併用による、癌免疫療法耐性癌 (例えば、非小細胞肺癌、食道癌、尿路上皮癌) 患者の臨床試験

本研究は、F G F R 過剰発現癌患者 (例えば、非小細胞肺癌、食道癌) において、日本医薬情報センターに J a p i c C T I - 1 9 5 0 6 3 として登録されている臨床試験に基づき、化合物 1 又はその塩及びペムブロリズマブの併用の有効性及び安全性を評価する。具体的には、患者を所定の期間 (例えば、24 週間)、化合物 1 又はその塩を経口により様々な用量 (例えば、20 mg) を 21 日間投与し、ペムブロリズマブ (例えば、1 回 200 mg) を点滴静注により 3 週毎 (21 日毎) に投与する。1 サイクルを 21 日間として、これを繰り返す。場合によってはプラセボを対照に実施してもよく、付加的にさらなる患者に対し化合物 1 若しくはその塩及び／又はペムブロリズマブを投与してもよい。また、ペムブロリズマブの治療経験がある患者に化合物 1 又はその塩と併用投与してもよい。

[0182] 化合物 1 又はその塩とペムブロリズマブとの併用は、これらの単独療法から予想し得ない治療効果をもたらし得る。例えば、本開示のある実施形態においては、当該併用は、どちらか単独による治療の測定結果のうち少なくとも 1 つと比べ、効果が高いことが見いだされ得る。また、例えば、本開示のある実施形態においては、化合物 1 又はその塩とペムブロリズマブとを併用することにより、相乗効果が得られ得る。

[0183] 以下の測定結果のうちの少なくとも 1 つに従えば、化合物 1 又はその塩及びペムブロリズマブの併用が、いずれかの一方のみよりも効果的であり得る：癌細胞数の減少、腫瘍サイズの引下げ、末梢臓器中への癌細胞浸潤の速度の低下、腫瘍転移又は腫瘍増殖の速度の低下、全奏効率、又は無増悪生存も

しくは生存全体の延長。

[0184] (実施例1) マウス乳癌細胞4 T 1 皮下移植腫モデルにおける腫瘍免疫に対する影響 マウス乳癌株4 T 1 を6週齢の雄性BALB/cAJclマウス皮下に移植した。細胞移植日をDay 0とし翌日(Day 1)より化合物1を15 mg/kg/日の用量にて14日間連日経口投与を行った。最終投与翌日(Day 15)に、腫瘍、脾臓及び末梢血からリンパ球細胞画分を単離し、セルソーターを用いて骨髓由来免疫抑制細胞(MDSC)(CD11b⁺/Gr-1⁺細胞)、CD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞を測定した。また、化合物1の用量を30 mg/kg/日とする以外、上記と同様にしてマウス乳癌細胞4 T 1 皮下移植腫モデルの作製、薬物投与及び各細胞の測定を行った。Controlとして、化合物1を投与しない以外、上記と同様の操作を行った。結果を図1に示す。

[0185] 化合物1の投与は、いずれの用量においても薬剤無投与Controlに比して有意(Student t-test, $P < 0.01$)に脾臓リンパ球細胞画分中のMDSCを減少させた。末梢血リンパ球細胞画分中のMDSCについては、Controlに比して用量依存的な減少傾向を示した。末梢血リンパ球細胞画分中のCD4陽性T細胞、脾臓リンパ球細胞画分及び末梢血リンパ球細胞画分中のCD8陽性T細胞について、Controlに比して用量依存的な増加傾向を示した。

[0186] これらの結果よりin vivoモデルにおいて化合物1のMDSCに対する抑制効果が確認されたことから、化合物1が免疫抑制メカニズムを介した抗腫瘍効果を示す可能性が示された。さらに化合物1投与によりCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞の増加が認められたことから化合物1により担がんマウスにおける免疫活性の活性化が確認された。以上から、化合物1又はその塩と免疫チェックポイント阻害薬を併用することで、抗腫瘍効果を増強することが示唆された。

[0187] 実施例1で用いた4 T 1はFGFR遺伝子異常を有しない乳癌細胞であるが、化合物1投与によりMDSCに対する抑制効果が確認され、CD4陽性

T細胞、CD8陽性T細胞の増加が認められ、化合物1が免疫抑制メカニズムを介した抗腫瘍効果を示すことが示された。また尿路上皮癌患者に抗FGFR3抗体Vofatamabを投与することにより、癌が免疫チェックポイント阻害剤に対して低感受性の“コールド”から高感受性の“ホット”状態に変わることにより、FGFR遺伝子異常が無い患者でもペムブロリズマブ併用によるレスポンスが見られている(W. Choiら、Presented at AACR Bladder cancer: Transforming the Field Special Conference, May 18 – 21, 2019, Denver, USA)。

[0188] (実施例2) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン又はその塩とニボルマブの併用による、固形癌患者の臨床第I相試験

本研究は、固形癌患者において、化合物1又はその塩及びニボルマブの併用の有効性及び安全性を評価する。

患者を所定の期間(例えば、24週間)、化合物1又はその塩を経口により様々な用量(8mg、12mg、16mg、20mg)を21日間投与し、ニボルマブ(1回240mg)を点滴静注により2週毎(14日毎)に投与する、

あるいは、患者を所定の期間(例えば、24週間)、化合物1又はその塩を経口により様々な用量(8mg、12mg、16mg、20mg)を21日間投与し、ニボルマブ(1回80mg)を点滴静注により3週毎(21日毎)に4回投与し、その後5回目からはニボルマブ(1回240mg)を点滴静注により2週毎(14日毎)に投与する、

あるいは、患者を所定の期間(例えば、24週間)、化合物1又はその塩を経口により様々な用量(8mg、12mg、16mg、20mg)を21日間投与し、ニボルマブ(1回240mg)を点滴静注により3週毎(21日毎)に4回投与し、その後5回目からはニボルマブ(1回240mg)を点

滴静注により2週毎（14日毎）に投与する、

化合物1は21日間投与を繰り返す。

場合によっては付加的にさらなる患者に対し化合物1若しくはその塩及び／又はニボルマブを投与してもよい。また、ニボルマブの治療経験がある患者に化合物1又はその塩と併用投与してもよい。

[0189] 化合物1又はその塩とニボルマブとの併用は、これらの単独療法から予想し得ない治療効果をもたらし得る。例えば、本開示のある実施形態においては、当該併用は、どちらか単独による治療の測定結果のうち少なくとも1つと比べ、効果が高いことが見いだされ得る。また、例えば、本開示のある実施形態においては、化合物1又はその塩とニボルマブとを併用することにより、相乗効果が得られ得る。

[0190] 以下の測定結果のうちの少なくとも1つに従えば、化合物1又はその塩及びニボルマブの併用が、いずれかの一方のみよりも効果的であり得る：癌細胞数の減少、腫瘍サイズの引下げ、末梢臓器中への癌細胞浸潤の速度の低下、腫瘍転移又は腫瘍増殖の速度の低下、全奏効率、又は無増悪生存もしくは生存全体の延長。

請求の範囲

- [請求項1] (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩を有効成分として含む、免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する癌患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブを除く）と併用投与される抗腫瘍剤。
- [請求項2] 免疫チェックポイント阻害薬が、PD - 1 経路アンタゴニスト、ICOS 経路アゴニスト、CTLA - 4 経路アンタゴニスト及びCD 28 経路アゴニストからなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項3] 免疫チェックポイント阻害薬が、PD - 1 経路アンタゴニストである請求項 1 又は 2 に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項4] PD - 1 経路アンタゴニストが、抗PD - 1 抗体、抗PD - L 1 抗体及び抗PD - L 2 抗体からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 2 又は 3 に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項5] PD - 1 経路アンタゴニストが、抗PD - 1 抗体である請求項 2 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項6] 抗PD - 1 抗体がニボルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、ティスレリズマブ、BI 754091、ドスタリズマブ、ササンリマブ、MGA - 012、セトレリマブ、AGEN - 2034、ジムベレキマブ、カムレリズマブ、ブジガリマブ又はバルスティリマブである、請求項 4 又は 5 に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項7] 抗PD - 1 抗体がニボルマブである請求項 6 に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項8] PD - 1 経路アンタゴニストが、抗PD - L 1 抗体である請求項 2 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項9] 抗PD - L 1 抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである請求項 8 に記載の抗腫瘍剤。

- [請求項10] C T L A - 4 経路アンタゴニストが、抗C T L A - 4 抗体である請求項2に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項11] 抗C T L A - 4 抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである請求項10に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項12] 腫瘍が、F G F R 経路における異常を有する、請求項1～11のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項13] F G F R 経路における異常が、F G F R の過剰発現、F G F R の遺伝子の異常及びF G F R シグナルの異常状態からなる群から選択される少なくとも1種である、請求項12に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項14] 当該抗腫瘍剤による治療が、治療中止後、個体において持続性応答をもたらす、請求項1～13のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項15] (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩が、免疫チェックポイント阻害薬の前に使用、免疫チェックポイント阻害薬と同時に使用、又は免疫チェックポイント阻害薬の後に使用される、請求項1～14のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項16] (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩が、連続的に使用又は間欠的に使用される、請求項1～15のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項17] (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩及び免疫チェックポイント阻害薬が同一治療レジメンでの処置において投与される、請求項1～16のいずれか1項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項18] 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する腫瘍を対象に、
(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩を、4 mg、8 mg、12 mg、16 mg 及び 20 mg からなる群から選択される用量で 1 日 1 回投与し、及びニボルマブを 1 mg / kg 3 週間隔、2 mg / kg 3 週間隔、3 mg / kg 3 週間隔、80 mg 3 週間隔、240 mg 3 週間隔、1 mg / kg 2 週間隔、2 mg / kg 2 週間隔、3 mg / kg 2 週間隔、80 mg 2 週間隔及び 240 mg 2 週間隔からなる群から選択される用量で投与するために用いられる、
請求項 1 ~ 7 及び 12 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項19] 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する腫瘍を対象に、
(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩を、8 mg、12 mg、16 mg 及び 20 mg からなる群から選択される用量で 1 日 1 回投与し、ニボルマブを 240 mg 2 週間隔、ニボルマブを 240 mg 3 週間隔からなる群から選択される用量で投与するために用いられる、
請求項 18 に記載の抗腫瘍剤。

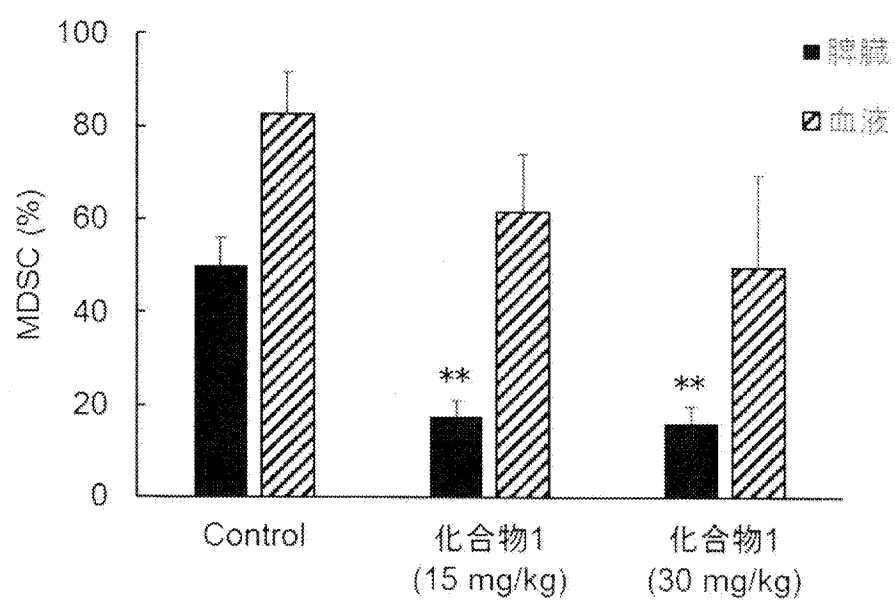
[請求項20] 免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する腫瘍を対象に、
(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩を、8 mg、12 mg、16 mg 及び 20 mg からなる群から選択される用量で 1 日 1 回投与し、ニボルマブを 240 mg 2 週間隔で投与するために用いられる、

請求項 18 に記載の抗腫瘍剤。

[請求項21]

免疫チェックポイント阻害薬に対する耐性を有する腫瘍を対象に、
(S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン又はその塩を、4 mg、8 mg、12 mg、16 mg 及び 20 mg からなる群から選択される用量で 1 日 1 回投与し、ニボルマブを 80 mg 3 週間隔を 4 回投与し、その後 5 回目からニボルマブを 240 mg 2 週間隔で投与するために用いられる、
請求項 18 に記載の抗腫瘍剤。

[図1]



** : P < 0.01

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/008527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K39/395 (2006.01) i, A61K45/00 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i, A61K31/519 (2006.01) i

FI: A61K31/519, A61K45/00, A61K39/395N, A61K39/395D, A61P35/00, A61P43/00111, A61P43/00121, A61K39/395T

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)

Int.Cl. A61K31/519, A61K39/395, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2018-511611 A (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED) 26.04.2018 (2018-04-26), claims 1, 8, paragraphs [0006], [0032], [0053], [0087], [0088]	1-21
Y	WO 2013/108809 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25.07.2013 (2013-07-25), paragraph [0001], table 1, compound 2, tables 3-5	1-21
Y	JP 2018-519327 A (VERASTEM, INC.) 19.07.2018 (2018-07-19), paragraphs [0004], [0018]	10-11
Y	JP 2018-537420 A (CANBAS CO., LTD.) 20.12.2018 (2018-12-20), paragraphs [0067]-[0071]	10-11
A	WO 2017/150725 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08.09.2017 (2017-09-08), entire text	1-21
A	WO 2015/008844 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22.01.2015 (2015-01-22), entire text	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" 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

06.04.2020

Date of mailing of the international search report

14.04.2020

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/008527

JP 2018-511611 A	26.04.2018	US 2016/0287699 A1 claims 1, 8, paragraphs [0006], [0033], [0051], [0083], [0084] WO 2016/161239 A1 EP 3277319 A1 KR 10-2017-0132859 A CN 107889462 A
WO 2013/108809 A1	25.07.2013	US 2014/0343035 A1 claims 1, 8, paragraphs [0006], [0033], [0051], [0083], [0084] EP 2657233 A1 KR 10-2014-0080551 A CN 103958512 A
JP 2018-519327 A	19.07.2018	US 2018/0177788 A1 paragraphs [0004], [0016] EP 3313404 A1 CN 108289892 A KR 10-2018-0100539 A
JP 2018-537420 A	20.12.2018	US 2017/0112894 A1 paragraphs [0120]-[0124] EP 3365354 A1 KR 10-2018-0067679 A CN 108473534 A
WO 2017/150725 A1	08.09.2017	US 2019/0350932 A1 EP 3424505 A1 KR 10-2018-0118719 A
WO 2015/008844 A1	22.01.2015	US 2016/0136168 A1 EP 3023101 A1

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 39/395(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i FI: A61K31/519; A61K45/00; A61K39/395 N; A61K39/395 D; A61P35/00; A61P43/00 111; A61P43/00 121; A61K39/395 T																							
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/519; A61K39/395; A61K45/00; A61P35/00; A61P43/00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年													
日本国実用新案公報	1922-1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971-2020年																						
日本国実用新案登録公報	1996-2020年																						
日本国登録実用新案公報	1994-2020年																						
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2018-511611 A（アステックス、セラピューティックス、リミテッド）26.04.2018 (2018-04-26) 請求項1, 請求項8, [0006], [0032], [0053], [0087]-[0088]</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2013/108809 A1（大鵬薬品工業株式会社）25.07.2013（2013-07-25） [0001], 表1の化合物2, 表3-5</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2018-519327 A（ベラステム・インコーポレーテッド）19.07.2018（2018-07-19） [0004], [0018]</td> <td>10-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2018-537420 A（株式会社 キャンパス）20.12.2018（2018-12-20） [0067]-[0071]</td> <td>10-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017/150725 A1（大鵬薬品工業株式会社）08.09.2017（2017-09-08） 全文</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015/008844 A1（大鵬薬品工業株式会社）22.01.2015（2015-01-22） 全文</td> <td>1-21</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	Y	JP 2018-511611 A（アステックス、セラピューティックス、リミテッド）26.04.2018 (2018-04-26) 請求項1, 請求項8, [0006], [0032], [0053], [0087]-[0088]	1-21	Y	WO 2013/108809 A1（大鵬薬品工業株式会社）25.07.2013（2013-07-25） [0001], 表1の化合物2, 表3-5	1-21	Y	JP 2018-519327 A（ベラステム・インコーポレーテッド）19.07.2018（2018-07-19） [0004], [0018]	10-11	Y	JP 2018-537420 A（株式会社 キャンパス）20.12.2018（2018-12-20） [0067]-[0071]	10-11	A	WO 2017/150725 A1（大鵬薬品工業株式会社）08.09.2017（2017-09-08） 全文	1-21	A	WO 2015/008844 A1（大鵬薬品工業株式会社）22.01.2015（2015-01-22） 全文	1-21
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																					
Y	JP 2018-511611 A（アステックス、セラピューティックス、リミテッド）26.04.2018 (2018-04-26) 請求項1, 請求項8, [0006], [0032], [0053], [0087]-[0088]	1-21																					
Y	WO 2013/108809 A1（大鵬薬品工業株式会社）25.07.2013（2013-07-25） [0001], 表1の化合物2, 表3-5	1-21																					
Y	JP 2018-519327 A（ベラステム・インコーポレーテッド）19.07.2018（2018-07-19） [0004], [0018]	10-11																					
Y	JP 2018-537420 A（株式会社 キャンパス）20.12.2018（2018-12-20） [0067]-[0071]	10-11																					
A	WO 2017/150725 A1（大鵬薬品工業株式会社）08.09.2017（2017-09-08） 全文	1-21																					
A	WO 2015/008844 A1（大鵬薬品工業株式会社）22.01.2015（2015-01-22） 全文	1-21																					
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。																							
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献																							
国際調査を完了した日 06.04.2020		国際調査報告の発送日 14.04.2020																					
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 飯濱 翔太郎 4C 5571 電話番号 03-3581-1101 内線 3452																					

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/008527

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2018-511611	A	26.04.2018	US	2016/0287699	A1	
					Claim1, Claim8, [0006], [0033], [0051], [0083]-[0084]		
				WO	2016/161239	A1	
				EP	3277319	A1	
				KR	10-2017-0132859	A	
				CN	107889462	A	
WO	2013/108809	A1	25.07.2013	US	2014/0343035	A1	
					Claim1, Claim8, [0006], [0033], [0051], [0083]-[0084]		
				EP	2657233	A1	
				KR	10-2014-0080551	A	
				CN	103958512	A	
JP	2018-519327	A	19.07.2018	US	2018/0177788	A1	
					[0004], [0016]		
				EP	3313404	A1	
				CN	108289892	A	
				KR	10-2018-0100539	A	
JP	2018-537420	A	20.12.2018	US	2017/0112894	A1	
					[0120]-[0124]		
				EP	3365354	A1	
				KR	10-2018-0067679	A	
				CN	108473534	A	
WO	2017/150725	A1	08.09.2017	US	2019/0350932	A1	
				EP	3424505	A1	
				KR	10-2018-0118719	A	
WO	2015/008844	A1	22.01.2015	US	2016/0136168	A1	
				EP	3023101	A1	