(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-535528
(P2017-535528A)
(43)公表日　平成29年11月30日(2017.11.30)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/06	(2006.01)	A61K	45/06	ZNA	4B050
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C084
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	4C085
A61K 39/395	(2006.01)	A61P	43/00	111	4C086
A61P 35/02	(2006.01)	A61K	39/395	T	4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 173 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-517730 (P2017-517730)
(86)(22)出願日　平成27年10月2日 (2015.10.2)
(85)翻訳文提出日　平成29年5月23日 (2017.5.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/053799
(87)国際公開番号　WO2016/054555
(87)国際公開日　平成28年4月7日 (2016.4.7)
(31)優先権主張番号　62/059,832
(32)優先日　平成26年10月3日 (2014.10.3)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合　康

最終頁に続く

(54)【発明の名称】組み合わせ治療

(57)【要約】
組み合わせ治療を開示する。組み合わせ治療を、癌性状態および／または障害の処置または予防に使用できる。該組み合わせは、免疫調節剤および第二治療剤を含んでよく、ここで、(ｉ)免疫調節剤は、ＰＤ－１、ＰＤＬ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦＲベータの１以上の阻害剤の一覧から選択されるかまたは免疫調節剤はＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドの１以上のアゴニストからなる共刺激性分子のアクティベーターであり、(ii)第二治療剤が表１に提供する化合物の１以上から選択される薬剤、すなわち、ＬＣＬ　１６１、Ｒａｄ－００１(エベロリムス)、ＣＧＭ０９７、ＬＧＨ－４４７、ＬＪＭ７１６(ヒトモノクローナル抗体)、

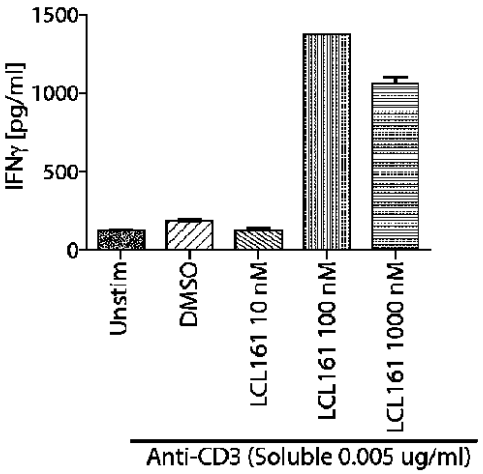


FIG. 7A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象における癌を処置するために使用する免疫調節剤および第二治療剤を含む組み合わせ剤であって、
(ｉ)免疫調節剤が免疫チェックポイント分子の阻害剤または共刺激性分子のアクティベーターまたはこれらの組み合わせであり、
ここで、免疫チェックポイント分子の阻害剤がＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦＲベータの１以上の阻害剤から選択され、
共刺激性分子のアクティベーターがＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドの１以上のアゴニストから選択され；そして
(ii)第二治療剤が、表１に提供する１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；または８)ＦＧＦ受容体阻害剤の１以上から選択される、
組み合わせ剤。
【請求項２】
対象における癌を処置するために使用する免疫調節剤および第二治療剤を含む組み合わせ剤であって、
(ｉ)免疫調節剤が免疫チェックポイント分子の阻害剤または共刺激性分子のアクティベーターまたはこれらの組み合わせであり、
ここで、免疫チェックポイント分子の阻害剤がＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦＲベータの１以上の阻害剤から選択され、
共刺激性分子のアクティベーターがＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドの１以上のアゴニストから選択され；そして
(ii)第二治療剤が
１)(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド；
２)((１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｅ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１２－{(１Ｒ)－２－[(１Ｓ,３Ｒ,４Ｒ)－４－(２－ヒドロキシエトキシ)－３－メトキシシクロヘキシル]－１－メチルエチル}－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３,２９,３５－ヘキサメチル－１１,３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンター－１６,２４,２６,２８－テトラエン－２,３,１０,１４,２０－ペンタオン)；
３)(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－{メチル－[４－(４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルメチル]－アミノ}フェニル)－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－３－オン；
４)Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド；

５)米国８,７３５,５５１号に記載するような、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント；
６)(Ｅ)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(４－(((２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド；
７)(３Ｒ)－３－シクロペンチル－３－[４－(７Ｈ－ピロロ－[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパンニトリル；および／または
８)８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシ－フェニル)－キノキサリン－５－カルボン酸(４－ジメチルアミノメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－アミド
の１以上から選択される、組み合わせ剤。

【請求項３】

免疫調節剤および第二治療剤を対象に投与することを含む、対象における癌を処置する方法であって
(ｉ)免疫調節剤が免疫チェックポイント分子の阻害剤または共刺激性分子のアクティベーターまたはこれらの組み合わせであり
ここで、免疫チェックポイント分子の阻害剤がＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦＲベータの１以上の阻害剤から選択され、
共刺激性分子のアクティベーターがＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドの１以上のアゴニストから選択され；そして
(ii)第二治療剤が、表１に提供する１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；または８)ＦＧＦ受容体阻害剤の１以上から選択され、
それにより癌を処置する、方法。

【請求項４】

免疫調節剤および第二治療剤を対象に投与することを含む、対象における癌を処置する方法であって、
(ｉ)免疫調節剤が免疫チェックポイント分子の阻害剤または共刺激性分子のアクティベーターまたはこれらの組み合わせであり
ここで、免疫チェックポイント分子の阻害剤がＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦＲベータの１以上の阻害剤から選択され、
共刺激性分子のアクティベーターがＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドの１以上のアゴニストから選択され；そして
(ii)第二治療剤が：
１)(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド；
２)((１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｅ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１２－{(１Ｒ)－２－[(１Ｓ,３Ｒ,４Ｒ)－４－(２－ヒドロキシエトキシ)－３－メトキシシクロヘキシル]－１－メチルエチル}－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３,２９,３５－ヘキサメチル－１

１,３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンター１６,２４,２６,２８－テトラエン－２,３,１０,１４,２０－ペンタオン)；
３)(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－{メチル－[４－(４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルメチル]－アミノ}フェニル)－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－３－オン；
４)Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド；
５)米国８,７３５,５５１号に記載するような、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント；
６)(Ｅ)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(４－(((２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド；
７)(３Ｒ)－３－シクロペンチル－３－[４－(７Ｈ－ピロロ－[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパンニトリル；および／または
８)８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシ－フェニル)－キノキサリン－５－カルボン酸(４－ジメチルアミノメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－アミド
の１以上から選択され、
それにより癌を処置する、方法。

【請求項５】

細胞を免疫調節剤および第二治療剤と接触させることを含む、癌細胞の増殖、生存もしくは生存能またはその全てを低減させる方法であって、
(ｉ)免疫調節剤が免疫チェックポイント分子の阻害剤または共刺激性分子のアクティベーターまたはこれらの組み合わせであり、
ここで、免疫チェックポイント分子の阻害剤がＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦＲベータの１以上の阻害剤から選択され、
ここで、共刺激性分子のアクティベーターがＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドの１以上のアゴニストから選択され；および
(ii)第二治療剤が、表１に提供する１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；または８)ＦＧＦ受容体阻害剤の１以上から選択され、
それにより、癌細胞の増殖、生存もしくは生存能またはその全てを低減させる、方法。

【請求項６】

免疫チェックポイント分子の阻害剤が、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭまたはこれらの任意の組み合わせの１以上から選択される、請求項１または２に記載の使用または請求項３～５のいずれかに記載の方法。

【請求項７】

共刺激性分子のアゴニストが、ＯＸ４０、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドの１以上のアゴニストから選択される、請求項１～２または６のいずれかに記載の使用または請求項３～６のいずれかに記載の方法。

【請求項８】

免疫調節剤および第二治療剤を一緒に単一組成物として投与するかまたは別々に２以上

の異なる組成物または投与形態として投与する、請求項１～２または６～７のいずれかに記載の使用または請求項３～７のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
免疫調節剤と第二剤の組み合わせが、同時または第二剤の前もしくは後に投与されるか接触させられる、請求項１～２または６～８のいずれかに記載の使用または請求項３～８のいずれかに記載の方法。
【請求項１０】
免疫チェックポイント分子の阻害剤が、免疫チェックポイント分子に結合する可溶性リガンドまたは抗体もしくはその抗原結合フラグメントである、請求項１～２または６～９のいずれかに記載の使用または請求項８～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
抗体または抗原結合フラグメントがヒトＩｇＧ１もしくはＩｇＧ４からの定常領域またはそれらの改変された形態を含む、請求項１０に記載の使用または方法。
【請求項１２】
改変された定常領域が、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能または補体機能の１以上を増加または低減させるために変異されている、請求項１１に記載の使用または方法。
【請求項１３】
抗体分子が、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する第一結合特異性およびＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する二特異性または多特異性抗体分子である、請求項１０に記載の使用または方法。
【請求項１４】
免疫調節剤がニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブから選択される抗ＰＤ－１抗体である、請求項１～２または６～１３のいずれかに記載の使用または請求項３～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
免疫調節剤がＹＷ２４３.５５.Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＥＤＩ－４７３６、ＭＳＢ－００１０７１８ＣまたはＭＤＸ－１１０５から選択される抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、請求項１～２または６～１３のいずれかに記載の使用または請求項３～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
免疫調節剤が抗ＬＡＧ－３抗体分子である、請求項１～２または６～１３のいずれかに記載の使用または請求項３～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１７】
抗ＬＡＧ－３抗体分子がＢＭＳ－９８６０１６である、請求項１６に記載の使用または方法。
【請求項１８】
免疫調節剤が、配列番号２の重鎖アミノ酸配列および配列番号３の軽鎖アミノ酸配列；または配列番号４の重鎖アミノ酸配列および配列番号５の軽鎖アミノ酸配列を含む抗ＰＤ－１抗体である、請求項１～２または６～１３のいずれかに記載の使用または請求項３～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１９】
免疫調節剤が、配列番号６の重鎖可変アミノ酸配列および配列番号７の軽鎖可変アミノ酸配列を含む抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、請求項１～２または６～１３のいずれかに記載の使用または請求項３～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項２０】
免疫調節剤がＴＩＭ－３阻害剤である、請求項１～２または６～１３のいずれかに記載の使用または請求項３～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項２１】
ＴＩＭ－３阻害剤がＴＩＭ－３に対する抗体分子である、請求項２０に記載の使用また

は方法。
【請求項２２】
癌が血液癌、白血病、リンパ腫または骨髄腫から選択される固形腫瘍または軟組織腫瘍もしくは前記癌のいずれかの転移病巣である、請求項１～２または６～２１のいずれかに記載の使用または請求項３～２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
癌が肺、乳房、卵巣、リンパ系、消化器(例えば、結腸)、肛門、生殖器および泌尿生殖器(例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱細胞、前立腺)、咽頭、ＣＮＳ(例えば、脳、神経またはグリア細胞)、頭頸部、皮膚(例えば、黒色腫)、膵臓、結腸、直腸、腎細胞癌、肝臓、肺、非小細胞性肺癌、小腸または食道から選択される固形腫瘍である、請求項１～２または６～２１のいずれかに記載の使用または請求項３～２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２４】
癌がホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ性白血病または骨髄白血病から選択される血液癌である、請求項１～２または６～２１のいずれかに記載の使用または請求項３～２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２５】
癌が表１に開示する癌から選択される、請求項１～２または６～２１のいずれかに記載の使用または請求項３～２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２６】
対象がヒト(例えば癌を有するかまたは有するリスクがある患者)である、請求項１～２または６～２５のいずれかに記載の使用または請求項３～２５のいずれかに記載の方法。
【請求項２７】
免疫調節剤が、約１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kgまたは約３mg／kgの用量で、例えば、週に１回から２週間、３週間または４週間に１回注射(例えば、皮下または静脈内)により投与される抗ＰＤ－１抗体分子である、請求項１～２または６～２６のいずれかに記載の使用または請求項３～２６のいずれかに記載の方法。
【請求項２８】
抗ＰＤ－１抗体分子が、約１～２０mg／kgの用量で隔週投与される、請求項２７に記載の使用または方法。
【請求項２９】
抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ニボルマブが、２週毎に、約１mg／kg～３mg／kg、例えば、約１mg／kg、２mg／kgまたは３mg／kgの用量で静脈内投与される、請求項２６に記載の使用または方法。
【請求項３０】
抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ニボルマブが、３週間間隔で約２mg／kgの用量で静脈内投与される、請求項２６に記載の使用または方法。
【請求項３１】
免疫調節剤が、ＩＡＰ阻害剤と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３２】
免疫調節剤が、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、乳癌、結腸癌または膵臓癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫または造血障害を処置するために、ＬＣＬ１６１と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃであり、ここで、ＬＣＬ１６１が(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミドである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。

【請求項３３】
ＬＣＬ１６１が、約１０～３０００mg、例えば、約２０～２４００mg、約５０～１８００mg、約１００～１５００mg、約２００～１２００mg、約３００～９００mg、例えば、約６００mg、約９００mg、約１２００mg、約１５００mg、約１８００mg、約２１００mgまたは約２４００mgの経口用量で投与される、請求項３２に記載の使用または方法。ある態様において、ＬＣＬ１６１を週１回または２週毎に１回投与する。
【請求項３４】
免疫調節剤が、ＴＯＲキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３５】
免疫調節剤が、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、肉腫、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織学を有するＮＳＣＬＣ))、黒色腫(例えば、進行型黒色腫)、消化器／胃腸癌、胃癌、神経性癌、前立腺癌、膀胱癌、乳癌；または造血器腫瘍、例えば、リンパ腫または白血病を処置するためにＲａｄ－００１と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃであり、ここで、Ｒａｄ－００１が((１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｅ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１２－{(１Ｒ)－２－[(１Ｓ,３Ｒ,４Ｒ)－４－(２－ヒドロキシエトキシ)－３－メトキシシクロヘキシル]－１－メチルエチル}－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３,２９,３５－ヘキサメチル－１１,３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンタ－１６,２４,２６,２８－テトラエン－２,３,１０,１４,２０－ペンタオン)である、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３６】
免疫調節剤が、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３７】
免疫調節剤が、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍を処置するためにＣＧＭ０９７と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃであり、ここで、ＣＧＭ０９７が(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－{メチル－[４－(４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルメチル]－アミノ}フェニル)－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－３－オンである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３８】
免疫調節剤が、ＰＩＭキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３９】
免疫調節剤が、表１に記載する癌または障害、例えば、造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄白血病または非ホジキンリンパ腫を処置するためにＬＧＨ４４７と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃであり、ここで、ＬＧＨ４４７がＮ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－３－フルオロピコリンアミドである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項４０】
免疫調節剤が、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブ

ロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。

【請求項４１】

免疫調節剤が、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば胃癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、胃癌または消化器／胃腸癌治療を処置するために、ＬＪＭ７１６と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃであり、ここで、ＬＪＭ７１６が米国８,７３５,５５１号に記載するような、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。

【請求項４２】

免疫調節剤が、ＨＤＡＣ阻害剤と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。

【請求項４３】

免疫調節剤が、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、骨癌、小細胞肺癌、呼吸器／胸部癌、前立腺癌、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)、神経性癌、胃癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌または頭頸部癌または肝臓癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、造血障害、骨髄異形成症候群、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)または白血病(例えば、骨髄白血病)を処置するためにＬＢＨ５８９と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃであり、ここで、ＬＢＨ５８９が(Ｅ)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(４－(((２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミドでる、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。

【請求項４４】

免疫調節剤が、ヤヌスキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項２３～３０のいずれかに記載の方法。

【請求項４５】

免疫調節剤が、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、前立腺癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)または白血病(例えば、骨髄白血病、リンパ性白血病)を処置するためにＩＮＣ４２と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃであり、ここで、ＩＮＣ４２４が(３Ｒ)－３－シクロペンチル－３－[４－(７Ｈ－ピロロ－[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパンニトリルである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。

【請求項４６】

癌がＪＡＫ変異、例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異を有するかまたは有するとして同定される、請求項４５に記載の使用または方法。

【請求項４７】

免疫調節剤が、ＦＧＦ受容体阻害剤と組み合わせて使用するニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。

【請求項４８】

免疫調節剤が、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、消化器／胃腸癌；または血液癌を処置するために、ＢＵＷ０７８と組み合わせて使用されるニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃであり、ここで、ＢＵＷ０７８が８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシ－フェニル)－キノキサリン－５－カルボン酸(４－ジメ

チルアミノメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－アミドである、請求項１～２または６～３０のいずれかに記載の使用または請求項３～３０のいずれかに記載の方法。
【請求項４９】
対象における癌を処置するために使用する抗ＰＤ－１抗体または抗ＴＩＭ－３抗体および第二治療剤を含む組み合わせ剤であって、
(ｉ)ＰＤ－１阻害剤がニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブから選択され；
(ii)第二治療剤が：
１)(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド；
２)((１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｅ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１２－{(１Ｒ)－２－[(１Ｓ,３Ｒ,４Ｒ)－４－(２－ヒドロキシエトキシ)－３－メトキシシクロヘキシル]－１－メチルエチル}－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３,２９,３５－ヘキサメチル－１１,３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンタ－１６,２４,２６,２８－テトラエン－２,３,１０,１４,２０－ペンタオン)；
３)(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－{メチル－[４－(４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルメチル]－アミノ}フェニル)－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－３－オン；
４)Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド；
５)米国８,７３５,５５１号に記載するような、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント；
６)(Ｅ)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(４－(((２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド；
７)(３Ｒ)－３－シクロペンチル－３－[４－(７Ｈ－ピロロ－[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパンニトリル；および／または
８)８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシ－フェニル)－キノキサリン－５－カルボン酸(４－ジメチルアミノメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－アミド
の１以上から選択される、組み合わせ剤。
【請求項５０】
対象における癌を処置するために、対象に抗ＰＤ－１抗体または抗ＴＩＭ－３抗体および第二治療剤を投与することを含む、方法であって、
(ｉ)ＰＤ－１阻害剤がニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブから選択され；そして
(ii)第二治療剤が：
１)(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド；
２)((１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｅ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１２－{(１Ｒ)－２－[(１Ｓ,３Ｒ,４Ｒ)－４－(２－ヒドロキシエトキシ)－３－メトキシシクロヘキシル]－１－メチルエチル}－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３,２９,３５－ヘキサメチル－１１,３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンタ－１６,２４,２６,２８－テトラエン－２,３,１０,１４,２０－ペンタオン)；
３)(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－{メチル－[４－(４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルメチル]－アミノ}フェニル)－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－３－オン

；
４)Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド；
５)米国８,７３５,５５１号に記載するような、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント；
６)(Ｅ)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(４－(((２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド；
７)(３Ｒ)－３－シクロペンチル－３－[４－(７Ｈ－ピロロ－[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパンニトリル；および／または
８)８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシ－フェニル)－キノキサリン－５－カルボン酸(４－ジメチルアミノメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－アミド
の１以上から選択され、
それにより癌を処置する、方法。
【請求項５１】
免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)および第二治療剤、例えば、表１に提供する１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；または８)ＦＧＦ受容体阻害剤の１以上から選択される第二治療剤を含む、組成物(例えば、１以上の組成物または投与形態)。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１４年１０月３日出願の米国仮出願番号６２／０５９,８３２号に基づく優先権を主張し、前記出願の内容を、引用によりその全体を本明細書に包含させる。
【０００２】
配列表
本出願は、ASCII形式で電子的に提供され、ここにその全体を引用により包含させる配列表を含む。該ASCIIコピーは、２０１５年１０月１日に作成し、C2160-7006WO_SL.txtなる名称であり、１４,６１８バイトサイズである。
【背景技術】
【０００３】
背景
Ｔ細胞が抗原に対する免疫応答に介在する能力は、２の異なるシグナル伝達相互作用を必要とする(Viglietta, V. et al. (2007) Neurotherapeutics 4:666-675; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339)。第一に、抗原提示細胞(ＡＰＣ)の表面上に整列している抗原が抗原特異的ナイーブＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞に対して提示されていることである。このような提示は、シグナルを、提示抗原に特異的な免疫応答を開始するようＴ細胞に指示するＴ細胞受容体(ＴＣＲ)を経て送達する。第二に、ＡＰＣと異なるＴ細胞表面分子の間の相互作用により介在される種々の共刺激性および阻害性シグナルは、Ｔ細胞の活性化および増殖ならびに最終的にその阻害を誘発することである。
【０００４】
免疫系は、共刺激性および共阻害性リガンドおよび受容体のネットワークにより厳しく制御されている。これらの分子は、Ｔ細胞活性化の第二シグナルを提供し、感染に対する免疫応答を最大にし、同時に自己に対する免疫を限定するために、正および負のシグナルのバランスの取れたネットワークを提供する(Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) J. Exp. Med. 208(3):577-92; Lepenies, B. et al. (2008) Endocrine, Metabolic & Immune Disorders--Drug Targets 8:279-288)。共刺激性シグナルの例は、ＡＰＣのＢ７.１(ＣＤ８０)およびＢ７.２(ＣＤ８６)リガンドとＣＤ４$^{+}$　Ｔリンパ球のＣＤ２８およびＣＴ

ＬＡ－４受容体の結合を含む(Sharpe, A. H. et al. (2002) Nature Rev. Immunol. 2:116-126; Lindley, P. S. et al. (2009) Immunol. Rev. 229:307-321)。Ｂ７．１またはＢ７．２のＣＤ２８への結合はＴ細胞活性化を刺激し、一方Ｂ７．１またはＢ７．２のＣＴＬＡ－４への結合はこのような活性化を阻害する(Dong, C. et al. (2003) Immunolog. Res. 28(1):39-48; Greenwald, R. J. et al. (2005) Ann. Rev. Immunol. 23:515-548)。ＣＤ２８は、Ｔ細胞表面に構成的に発現され(Gross, J., et al. (1992) J. Immunol. 149:380-388)、一方ＣＴＬＡ－４発現は、Ｔ細胞活性化後急速に上方制御される(Linsley, P. et al. (1996) Immunity 4:535-543)。

【０００５】

ＣＤ２８受容体の他のリガンドは、“Ｂ７スーパーファミリー”としても知られる関連Ｂ７分子の群を含む(Coyle, A. J. et al. (2001) Nature Immunol. 2(3):203-209; Sharpe, A. H. et al. (2002) Nature Rev. Immunol. 2:116-126; Collins, M. et al. (2005) Genome Biol. 6:223.1-223.7; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339)。Ｂ７スーパーファミリーのいくつかのメンバーが知られ、Ｂ７．１(ＣＤ８０)、Ｂ７．２(ＣＤ８６)、誘導性共刺激分子リガンド(ＩＣＯＳ－Ｌ)、プログラム死－１リガンド(ＰＤ－Ｌ１；Ｂ７－Ｈ１)、プログラム死－２リガンド(ＰＤ－Ｌ２；Ｂ７－ＤＣ)、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４およびＢ７－Ｈ６を含む(Collins, M. et al. (2005) Genome Biol. 6:223.1-223.7)。

【０００６】

プログラム死１(ＰＤ－１)タンパク質は、Ｔ細胞レギュレーターの拡張ＣＤ２８／ＣＴＬＡ－４ファミリーの阻害性メンバーである(Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170:711-8)。ＣＤ２８ファミリーの他のメンバーは、ＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、ＩＣＯＳおよびＢＴＬＡを含む。ＰＤ－１は、他のＣＤ２８ファミリーメンバーの特徴である不対システインを欠く単量体として存在することが示唆される。ＰＤ－１は活性化Ｂ細胞、Ｔ細胞および単球に発現される。

【０００７】

ＰＤ－１は、５５kDaＩ型膜貫通タンパク質をコードする(Agata et al. (1996) Int Immunol. 8:765-72)。ＣＴＬＡ－４と構造的に類似するが、ＰＤ－１はＢ７－１およびＢ７－２結合に重要なＭＹＰＰＹモチーフ(配列番号１)を欠く。ＰＤ－１の２個のリガンド、ＰＤ－Ｌ１(Ｂ７－Ｈ１)およびＰＤ－Ｌ２(Ｂ７－ＤＣ)が同定されており、これは、ＰＤ－１への結合によりＴ細胞活性化を下方制御することが示されている(Freeman et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1027-34; Carter et al. (2002) Eur. J. Immunol. 32:634-43)。ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２の両者とも、ＰＤ－１に結合するが、他のＣＤ２８ファミリーメンバーに結合しないＢ７ホモログである。ＰＤ－Ｌ１は、多様なヒト癌で豊富である(Dong et al. (2002) Nat. Med. 8:787-9)。

【０００８】

ＰＤ－１は、ＴＣＲシグナルを負に制御する免疫阻害性タンパク質として知られる(Ishida, Y. et al. (1992) EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) Immunol. Immunother. 56(5):739-745)。ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の相互作用は、免疫チェックポイントとして作用でき、これは、例えば、腫瘍浸潤性リンパ球減少、Ｔ細胞受容体介在増殖減少および／または癌性細胞による免疫回避に至り得る(Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100)。免疫抑制は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の局所相互作用の阻止により逆転でき；この効果は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２の相互作用が同様に遮断されたとき、相加的である(Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

免疫応答における免疫チェックポイント経路の重要性に鑑み、免疫系を活性化する新規組み合わせ治療を開発する必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

概要

本発明は、少なくとも一部、免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)を表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤と組み合わせて含む方法および組成物を提供する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４の１以上の阻害剤)を、表１に挙げる１以上の薬剤から選択される第二治療剤と組み合わせ得る(例えば、１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；８)ＦＧＦ受容体阻害剤；９)ＥＧＦ受容体阻害剤；１０)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；１１)ＡＬＫ阻害剤；１２)ＣＤＫ４／６阻害剤；１３)ＰＩ３Ｋ阻害剤；１４)ＢＲＡＦ阻害剤；１５)ＣＡＲ　Ｔ細胞(例えば、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞)；１６)ＭＥＫ阻害剤または１７)ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤の１以上)。ここに記載する組み合わせは、例えば、癌の処置において、増強された抗癌効果、毒性軽減および／または副作用軽減のような、有利な効果を提供できる。例えば、免疫調節剤、第二治療剤または両者は、単剤療法と比較して同じ治療効果を達成するのに必要な低用量で投与できる。それゆえに、前記組み合わせ治療を使用する、癌を含む増殖性障害を処置する組成物および方法を開示する。

【００１１】

よって、ある面において、本発明は、対象における増殖性状態または障害(例えば、癌)を処置(例えば、阻止、軽減、改善または予防)する方法に関する。方法は、対象に免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)および第二治療剤、例えば、表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤を投与し、それにより増殖性状態または障害(例えば、癌)を処置することを含む。ある態様において、免疫調節剤は免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４またはこれらの任意の組み合わせの阻害剤)である。他の態様において、第二治療剤は表１に列記する１以上から選択され、例えば、１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；８)ＦＧＦ受容体阻害剤；９)ＥＧＦ受容体阻害剤；１０)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；１１)ＡＬＫ阻害剤；１２)ＣＤＫ４／６阻害剤；１３)ＰＩ３Ｋ阻害剤；１４)ＢＲＡＦ阻害剤；１５)ＣＡＲ　Ｔ細胞(例えば、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞)；１６)ＭＥＫ阻害剤または１７)ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤の１以上である。免疫調節剤と第二剤の組み合わせを、一緒に単一組成物で投与しても、別々に、２以上の異なる組成物で、例えば、ここに記載するような１以上の組成物または投与形態で投与してもよい。免疫調節剤および第二剤の投与は、任意の順番であり得る。例えば、免疫調節剤を、第二剤と同時に、前にまたは後に投与してよい。

【００１２】

他の面において、本発明は、増殖性(例えば、癌)細胞の活動(例えば、増殖、生存、生存能またはそれらの全て)を低減する方法に関する。方法は、細胞と、免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)および第二治療剤、例えば、表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤を接触させ、それにより細胞の活動を低減させることを含む。ある態様において、免疫調節剤は免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣ

ＴＬＡ－４またはこれらの任意の組み合わせの阻害剤)である。他の態様において、第二治療剤は表１に列記する１以上から選択され、例えば、１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；８)ＦＧＦ受容体阻害剤；９)ＥＧＦ受容体阻害剤；１０)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；１１)ＡＬＫ阻害剤；１２)ＣＤＫ４／６阻害剤；１３)ＰＩ３Ｋ阻害剤；１４)ＢＲＡＦ阻害剤；１５)ＣＡＲ　Ｔ細胞(例えば、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞)；１６)ＭＥＫ阻害剤または１７)ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤の１以上である。

【００１３】

ある態様において、ここに記載する方法をインビトロで使用できる。例えば、インビトロｈＰＢＭＣベースアッセイを、例えば、Wang, C. et al. (2014) Cancer Immunology Research 2:846-856に開示のような、免疫調節剤と第二治療剤の組み合わせシグナルのスクリーニングに使用できる。ある態様において、ここに記載する方法を、インビボで、例えば、動物対象またはモデルにまたは治療プロトコールの一部として実施できる。細胞と免疫調節剤および第二剤との接触は、任意の順番であり得る。ある態様において、細胞を、免疫調節剤と、第二剤と同時に、前にまたは後に接触させる。ある態様において、ここに記載する方法を使用して、例えば、Frederick, D.T. et al. (2013) Clinical Cancer Research 19:1225-31に開示のようにインビトロまたはインビボで腫瘍リンパ球浸潤(ＴＬＩ)を測定する。

【００１４】

ある態様において、方法は、動物モデルにおける、細胞と免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)および／または第二治療剤、例えば、表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤の接触を含む。ある態様において、動物モデルは、ＩＡＰ、ＥＧＦ受容体、ｃＭＥＴ、ＡＬＫ、ＣＤＫ４／６、ＰＩ３Ｋ、ＢＲＡＦ、ＦＧＦ受容体、ＭＥＫおよび／またはＢＣＲ－ＡＢＬを阻害または活性化する変異を有する。ある例示的態様において、動物モデルは、ＭＣ３８マウス結腸癌を移植されたマウスモデルである。他の例示的態様において、動物モデルは、例えば、Ali, K., et al., (2014) Nature 510:407-411に開示のような、ＰＩ３キナーゼの不活性化ｐ１１０δアイソフォーム(例えば、$p110\delta^{D910A}$)を有するマウスモデルである。

【００１５】

ある態様において、免疫表現型を、発現、活性化、シグナル伝達、フローサイトメトリー、ｍＲＮＡ分析、サイトカインレベルおよび／または免疫組織化学の１以上の測定により決定する。ある態様において、免疫表現型を、全身性に、例えば、ＰＢＭＣにおいて、決定する。ある態様において、免疫表現型を、インサイチュで、例えば、腫瘍細胞で決定する。ある態様において、免疫表現型を決定するために、次のパラメータの１以上を特徴付けする：チェックポイント誘導；Ｍ１マクロファージレベルに対するＭ２マクロファージレベル；エフェクターＴ細胞レベルに対する制御性Ｔ細胞レベル；および／またはT_{H1}細胞レベルに対する$T_{H2/H17}$細胞レベル。

【００１６】

他の面において、本発明は、免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)および第二治療剤、例えば、表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤を含む、組成物(例えば、１以上の組成物、製剤または用量製剤)または医薬組み合わせ剤に関する。ある態様において、免疫調節剤は免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４またはこれらの任意の組み合わせの阻害剤)である。他の態様において、第二治療剤は表１に列記する１以上から選択され、例えば、１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤

；８)ＦＧＦ受容体阻害剤；９)ＥＧＦ受容体阻害剤；１０)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；１１)ＡＬＫ阻害剤；１２)ＣＤＫ４／６阻害剤；１３)ＰＩ３Ｋ阻害剤；１４)ＢＲＡＦ阻害剤；１５)ＣＡＲ　Ｔ細胞(例えば、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞)；１６)ＭＥＫ阻害剤または１７)ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤の１以上である。ある態様において、組成物は、薬学的に許容される担体を含む。免疫調節剤および第二剤は、単一組成物中にまたは２以上の異なる組成物として使用され得る。免疫調節剤および第二剤を、同じ投与経路で投与しても、異なる投与経路で投与してもよい。ある態様において、医薬組み合わせ剤は、免疫調節剤および第二剤を別々にまたは一緒に含む。

【００１７】

ある態様において、組成物、製剤または医薬組み合わせ剤は、例えば、増殖性疾患(例えば、ここに記載するような癌)の処置のための、医薬として使用する。ある態様において、免疫調節剤および第二剤を、同時に、例えば、独立して同時にまたは重複する時間間隔内でまたは別々に時間間隔内で投与する。ある態様において、時間間隔は、免疫調節剤および第二剤が合わせて働くことを可能にする。ある態様において、組成物、製剤または医薬組み合わせ剤は、増殖性疾患、例えば、ここに記載するような癌の処置に、併用して治療有効である量を含む。

【００１８】

他の面において、本発明は、増殖性疾患、例えば、癌の処置用医薬の製造における、免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)および第二治療剤、例えば、表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤を含む、組成物(例えば、１以上の組成物、製剤または用量製剤)または医薬組み合わせ剤の使用に関する。ある態様において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４またはこれらの任意の組み合わせの阻害剤)である。他の態様において、第二治療剤は表１に列記する１以上から選択され、例えば、１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；８)ＦＧＦ受容体阻害剤；９)ＥＧＦ受容体阻害剤；１０)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；１１)ＡＬＫ阻害剤；１２)ＣＤＫ４／６阻害剤；１３)ＰＩ３Ｋ阻害剤；１４)ＢＲＡＦ阻害剤；１５)ＣＡＲ　Ｔ細胞(例えば、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞)；１６)ＭＥＫ阻害剤または１７)ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤の１以上である。

【００１９】

免疫調節剤(例えば、ここに記載するような共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)および第二治療剤、例えば、表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤および使用指示を含むキット、例えば、治療用キットも開示する。

【００２０】

ここに記載する方法、組成物、用量製剤およびキットのさらなる特性または態様は、次の１以上を含む：

ある態様において、免疫調節剤は、共刺激性分子のアクティベーターである。ある態様において、共刺激性分子のアゴニストが、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドまたはこれらの任意の組み合わせのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体、その抗原結合フラグメントまたは可溶性融合体)から選択される。

【００２１】

ある態様において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント分子の阻害剤である。ある態様において、免疫調節剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ

－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４および／またはＴＧＦＲベータの阻害剤である。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４またはこれらの任意の組み合わせを阻害する。

【００２２】

阻害性分子の阻害は、ＤＮＡ、ＲＮＡまたはタンパク質レベルで実施され得る。ある態様において、阻害性核酸(例えば、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡ)を使用して、阻害性分子の発現を阻害できる。他の態様において、阻害性シグナルの阻害剤は、ポリペプチド、例えば、可溶性リガンド(例えば、ＰＤ－１－ＩｇまたはＣＴＬＡ－４　Ｉｇ)である。他の態様において、阻害性シグナルの阻害剤は、阻害性分子に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント；例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４および／またはＴＧＦＲベータまたはこれらの組み合わせに結合する抗体またはそのフラグメント(ここでは“抗体分子”とも称する)である。

【００２３】

ある態様において、抗体分子は、完全抗体またはそのフラグメント(例えば、Ｆａｂ、Ｆ(ａｂ’)$_2$、Ｆｖまたは一本鎖Ｆｖフラグメント(ｓｃＦｖ))である。さらに他の態様において、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤおよびＩｇＥの重鎖定常領域から選択される、重鎖定常領域(Ｆｃ)；特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域、より具体的には、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４の重鎖定常領域(例えば、ヒトＩｇＧ１またはＩｇＧ４である)。ある態様において、重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４である。ある態様において、定常領域は、抗体分子の性質を修飾するように改変、例えば、変異されている(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能または補体機能の１以上を増加または削減するため)。

【００２４】

ある態様において、抗体分子は、二特異的または多特異的抗体分子の形態である。ある態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する第一結合特異性および第二結合特異性、例えば、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する。ある態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＴＩＭ－３に結合する。他の態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＬＡＧ－３に結合する。他の態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)に結合する。他の態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＣＥＡＣＡＭ－１に結合する。さらに他の態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＣＥＡＣＡＭ－３に結合する。さらに別の態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＣＥＡＣＡＭ－１に結合する。他の態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に結合する。さらに別の態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ２に結合する。他の態様において、二特異的抗体分子は、ＴＩＭ－３およびＬＡＧ－３に結合する。他の態様において、二特異的抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)およびＬＡＧ－３に結合する。他の態様において、二特異的抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)およびＴＩＭ－３に結合する。前記分子のあらゆる組み合わせを多特異的抗体分子、例えば、三特異的抗体に行ってよく、これは、ＰＤ－１またはＰＤ－１に対する第一結合特異性およびＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＬＡＧ－３ま

たはＰＤ－Ｌ２の１以上に対する第二および第三結合特異性を有する。
【００２５】
ある態様において、免疫調節剤は、ＰＤ－１、例えば、ヒトＰＤ－１の阻害剤である。他の態様において、免疫調節剤は、ＰＤ－Ｌ１、例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１の阻害剤である。ある態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する抗体分子である。ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤は、単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて、例えば、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４の阻害剤と組み合わせて投与し得る。例示的態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＬＡＧ－３阻害剤、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＴＩＭ－３阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて投与する。さらに他の態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＬＡＧ－３阻害剤、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子およびＴＩＭ－３阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－１阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－３阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－３抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子と組み合わせて投与する。免疫調節剤とＰＤ－１阻害剤(例えば、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４および／またはＴＧＦＲの１以上)の他の組み合わせも、本発明の範囲内である。当分野で知られるまたはここに開示する抗体分子のいずれもチェックポイント分子阻害剤の前記組み合わせで使用できる。
【００２６】
免疫チェックポイント分子阻害剤の例
ある態様において、ＰＤ－１阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブから選択される抗ＰＤ－１抗体である。
【００２７】
ある態様において、抗ＰＤ－１抗体はニボルマブである。ニボルマブの別名は、ＭＤＸ－１１０６、ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８またはＢＭＳ－９３６５５８である。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体はニボルマブ(CAS Registry Number: 946414-94-4)である。ニボルマブは、ＰＤ－１を特異的に遮断する完全ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ニボルマブ(クローン５Ｃ４)およびＰＤ－１に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体は、ＵＳ８,００８,４４９号およびＷＯ２００６／１２１１６８号に開示されている。
【００２８】
他の態様において、抗ＰＤ－１抗体はペンブロリズマブである。ペンブロリズマブ(商品名KEYTRUDA、以前はラムブロリズマブ、Ｍｅｒｃｋ　３７４５、ＭＫ－３４７５またはＳＣＨ－９００４７５としても既知)は、ＰＤ－１に結合するヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ペンブロリズマブは、例えば、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44、ＷＯ２００９／１１４３３５号およびＵＳ８,３５４,５０９号に開示されている。
【００２９】
ある態様において、抗ＰＤ－１抗体はピディリズマブである。ピディリズマブ(ＣＴ－

０１１；Cure Tech)は、ＰＤ－１に結合するヒト化ＩｇＧ１ｋモノクローナル抗体である。ピディリズマブおよび他のヒト化抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ＷＯ２００９／１０１６１１号に開示されている。他の抗ＰＤ－１抗体は、ＵＳ８,６０９,０８９号、ＵＳ２０１００２８３３０号および／またはＵＳ２０１２０１１４６４９号に開示されている。他の抗ＰＤ－１抗体は、ＡＭＰ　５１４(Amplimmune)を含む。

【００３０】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤は、イムノアドヘシンである(例えば、定常領域(例えば、免疫グロブリン配列のＦｃ領域)に融合したＰＤ－Ｌｌ またはＰＤ－Ｌ２の細胞外またはＰＤ－１結合部分を含む、イムノアドヘシン)。ある態様において、ＰＤ－１阻害剤は、ＡＭＰ－２２４である。

【００３１】

ある態様において、ＰＤ－Ｌｌ阻害剤は抗ＰＤ－Ｌｌ抗体である。ある態様において、抗ＰＤ－Ｌｌ阻害剤は、ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＥＤＩ－４７３６、ＭＳＢ－００１０７１８ＣまたはＭＤＸ－１１０５から選択される。

【００３２】

ある態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＭＤＸ－１１０５である。ＭＤＸ－１１０５は、ＢＭＳ－９３６５５９としても知られ、ＷＯ２００７／００５８７４号に記載される抗ＰＤ－Ｌｌ抗体である。

【００３３】

ある態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＹＷ２４３.５５.Ｓ７０である。ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０抗体は、ＷＯ２０１０／０７７６３４号に記載される抗ＰＤ－Ｌｌである(ＷＯ２０１０／０７７６３４号のそれぞれ配列番号２０および２１に示す重鎖および軽鎖可変領域配列)。

【００３４】

ある態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、ＭＤＰＬ３２８０Ａ(Genentech/Roche)である。ＭＤＰＬ３２８０Ａは、ＰＤ－Ｌ１に結合するヒトＦｃ最適化ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。ＭＤＰＬ３２８０ＡおよびＰＤ－Ｌ１に対する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許７,９４３,７４３号および米国公開２０１２００３９９０６号に開示される。

【００３５】

他の態様において、ＰＤ－Ｌ２阻害剤は、ＡＭＰ－２２４である。ＡＭＰ－２２４は、ＰＤ－１とＢ７－Ｈ１の相互作用を遮断するＰＤ－Ｌ２　Ｆｃ融合可溶性受容体である(Ｂ７－ＤＣＩｇ；Amplimmune；例えば、ＷＯ２０１０／０２７８２７号およびＷＯ２０１１／０６６３４２号に開示)。

【００３６】

ある態様において、ＬＡＧ－３阻害剤は、抗ＬＡＧ－３抗体分子である。ある態様において、ＬＡＧ－３阻害剤は、下により詳細に記載するＢＭＳ－９８６０１６である。

【００３７】

ある態様において、ＴＩＭ－３阻害剤は、抗ＴＩＭ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＴＩＭ－３抗体分子である。

【００３８】

前記の１以上の免疫チェックポイント分子の阻害剤を、下により具体的に例示する、表１に開示する第二剤の１以上と組み合わせて使用できる。ある態様において、第二剤は、次の１以上から選択される。

１)(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド；

２)((１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｅ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１２－{(１Ｒ)－２－[(１Ｓ,３Ｒ,４Ｒ)－４－(２－ヒドロキシエトキシ)－３－メトキシシクロヘキシル]－１－メチル

エチル}－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３,２９,３５－ヘキサメチル－１１,３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンタ－１６,２４,２６,２８－テトラエン－２,３,１０,１４,２０－ペンタオン)；
３)(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－{メチル－[４－(４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルメチル]－アミノ}フェニル)－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－３－オン；
４)Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド；
５)米国８,７３５,５５１号に記載するような、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント；
６)(Ｅ)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(４－(((２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド；
７)(３Ｒ)－３－シクロペンチル－３－[４－(７Ｈ－ピロロ－[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパンニトリル；および／または
８)８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシ－フェニル)－キノキサリン－５－カルボン酸(４－ジメチルアミノメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－アミド。

【００３９】

組み合わせ治療の例

ある態様において、ＰＤ－１の阻害剤は、例えば、ＵＳ８,００８,４４９号に開示され、ここに開示する配列を有する、例えば、配列番号２の重鎖配列および配列番号３の軽鎖配列(または、それと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定する配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有するニボルマブ(CAS Registry No: 946414-94-4)である。

【００４０】

他の態様において、ＰＤ－１の阻害剤は、例えば、ＵＳ８,３５４,５０９号およびＷＯ２００９／１１４３３５号に開示され、ここに開示する配列を有する、例えば、配列番号４の重鎖配列および配列番号５の軽鎖配列(または、それと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定する配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する、ペンブロリズマブである。

【００４１】

他の態様において、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、例えば、ＷＯ２０１３／０１７９１７４号に開示され、ここに開示する配列を有する、例えば、配列番号６の重鎖配列および配列番号７の軽鎖配列(または、それと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定する配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ(Ａ０９－２４６－２とも称する)である。

【００４２】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブ)を、ここに記載する方法または組成物において使用する。例えば、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ここに記載する、例えば、表１に列記するまたは表１に列記する刊行物に記載される薬剤の１以上、例えば、１)アポトーシス(ＩＡＰ)阻害剤の阻害剤；２)ラパマイシン(ＴＯＲ)キナーゼ標的の阻害剤；３)マウス二重微小染色体２　Ｅ３ユビキチンリガーゼのヒトホモログ(ＨＤＭ２)の阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ヒト上皮細胞増殖因子３(ＨＥＲ３)キナーゼの阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；８)線維芽細胞増殖因子受容体(ＦＧＦ)受容体阻害剤)；９)上皮細胞増殖因子(ＥＧＦ)受容体阻害剤；１０)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；１１)ＡＬＫ阻害剤；１２)ＣＤＫ４／６阻害剤；１３)ＰＩ３Ｋ阻害剤；１４)ＢＲＡＦ阻害剤；１５)ＣＡＲ　Ｔ細胞(例えば、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞)；１６)ＭＥＫ

阻害剤または１７)ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤の１以上と組み合わせて使用する。ある態様において、前記組み合わせの１以上を使用して、障害、例えば、ここに記載する障害(例えば、表１に開示する障害)を処置する。ある態様において、前記組み合わせの１以上を使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。これらの組み合わせの各々を、下により詳細に記載する。

【００４３】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)をＩＡＰ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＩＡＰ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＩＡＰ阻害剤は、ここにまたは表１に引用した文献に開示されるようなＬＣＬ１６１である。ある態様において、ＩＡＰ阻害剤は、例えば、米国特許８,５４６,３３６号に開示される。ある態様において、ＬＣＬ１６１は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような構造を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)をＬＣＬ１６１と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、乳癌、結腸癌または膵臓癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫または造血障害を処置する。

【００４４】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)をＬＣＬ１６１と組み合わせて使用し、ここで、ＬＣＬ１６１は(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミドである。

【００４５】

ある態様において、ＬＣＬ１６１を、約１０～３０００mg、例えば、約２０～２４００mg、約５０～１８００mg、約１００～１５００mg、約２００～１２００mg、約３００～９００mg、例えば、約６００mg、約９００mg、約１２００mg、約１５００mg、約１８００mg、約２１００mgまたは約２４００mgの用量(例えば、経口用量)で投与する。ある態様において、ＬＣＬ１６１を週１回または２週毎に１回投与する。ある態様において、ＬＣＬ１６１を、免疫チェックポイント阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体)の投与前に投与する。例えば、ＬＣＬ１６１を、抗ＰＤ－１抗体投与１日、２日、３日、４日または５日またはそれ以上前に投与してよい。他の態様において、ＬＣＬ１６１を、抗ＰＤ－１抗体と同時または実質的に同時に(例えば、同日に)投与する。さらに別の態様において、ＬＣＬ１６１を、免疫チェックポイント阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体)投与後に投与する。

【００４６】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＴＯＲキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＴＯＲキナーゼ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＴＯＲキナーゼ阻害剤は、ここにまたは表１に引用した文献に開示されるようなＲａｄ－００１である。ある態様において、ＴＯＲキナーゼ阻害剤は、例えば、国際特許公開２０１４／０８５３１８号に開示されている。ある態様において、Ｒａｄ－００１は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような構造を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、Ｒａｄ－００１と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、肉腫、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織を有するＮＳＣＬＣ))、黒色腫(例えば、進行型黒色腫)、消化器／胃腸癌、胃癌、神経性癌、前立腺癌、膀胱癌、乳癌；または造血器腫瘍、例えば、リンパ腫または白血病を処置する。

【００４７】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、Ｒａｄ－００１と組み合わせて使用し、ここで、Ｒａｄ－００１は((１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｅ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１２－{(１Ｒ)－２－[(１Ｓ,３Ｒ,４Ｒ)－４－(２－ヒドロキシエトキシ)－３－メトキシシクロヘキシル]－１－メチルエチル}－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３,２９,３５－ヘキサメチル－１１,３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンタ－１６,２４,２６,２８－テトラエン－２,３,１０,１４,２０－ペンタオン)である。

【００４８】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤は、ここにまたは表１に引用した文献に開示されるようなＣＧＭ０９７。ある態様において、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤は、例えば、国際特許公開２０１１／０７６７８６号に開示される。ある態様において、ＣＧＭ０９７は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用した刊行物に開示するような構造を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＣＧＭ０９７と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍を処置する。

【００４９】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＣＧＭ０９７と組み合わせて使用し、ここで、ＣＧＭ０９７は(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－{メチル－[４－(４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルメチル]－アミノ}フェニル)－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－３－オンである。

【００５０】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＰＩＭキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示するＬＧＨ４４７(ＰＩＭ４４７としても既知)である。ある態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤は、表１に引用する刊行物に開示される。ある態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤は、例えば、国際特許公開２０１０／０２６１２４号、欧州特許出願ＥＰ２３４４４７４号および米国特許公開２０１０／００５６５７６号に開示される。ある態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤は、表１に提供するまたは表１に引用する文献に開示されるような、構造を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＰＩＭキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌または障害、例えば、造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄白血病または非ホジキンリンパ腫を処置する。

【００５１】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＬＧＨ４４７と組み合わせて使用して、ここで、ＬＧＨ４４７はＮ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミドである。

【００５２】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＨＥＲ３キナ

ーゼ阻害剤は、ここにまたは表１に引用した文献に開示されるようなＬＪＭ７１６である。ある態様において、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤は、例えば、国際特許公開２０１２／０２２８１４号および米国特許８,７３５,５５１号に開示される。ある態様において、ＬＪＭ７１６は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような構造を有する。ある態様において、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントは、米国８,７３５,５５１号に記載されるような、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＬＪＭ７１６と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば胃癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、胃癌または消化器／胃腸癌を処置する。

【００５３】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＨＤＡＣ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＨＤＡＣ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＨＤＡＣ阻害剤は、ここにまたは表１に引用した文献に開示されるようなＬＢＨ５８９である。ある態様において、ＨＤＡＣ阻害剤は、例えば、国際特許公開２０１４／０７２４９３号および２００２／０２２５７７号および欧州特許出願ＥＰ１８７０３９９号に開示される。ある態様において、ＬＢＨ５８９は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような構造を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＬＢＨ５８９と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、骨癌、小細胞肺癌、呼吸器／胸部癌、前立腺癌、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)、神経性癌、胃癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌または頭頸部癌または肝臓癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、造血障害、骨髄異形成症候群、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)または白血病(例えば、骨髄白血病)を処置する。

【００５４】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＬＢＨ５８９と組み合わせて使用し、ここで、ＬＢＨ５８９は(Ｅ)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(４－(((２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミドである。

【００５５】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ヤヌスキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ヤヌスキナーゼ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ヤヌスキナーゼ阻害剤は、ここにまたは表１に引用した文献に開示されるようなＩＮＣ４２４である。ある態様において、ヤヌスキナーゼ阻害剤は、例えば、国際特許公開２００７／０７０５１４号および２０１４／０１８６３２号、欧州特許出願ＥＰ２４７４５４５号および米国特許７,５９８,２５７号に開示される。ある態様において、ＩＮＣ４２４は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用した刊行物に開示するような構造を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＩＮＣ４２４と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、前立腺癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)または白血病(例えば、骨髄白血病、リンパ性白血病)を処置する。ある態様において、癌は、ＪＡＫ変異を有するかまたは有するとして同定される。ある態様において、ＪＡＫ変異は、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異である。

【００５６】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤

と組み合わせて)を、ＩＮＣ４２４と組み合わせて使用し、ここで、ＩＮＣ４２４は(３Ｒ)－３－シクロペンチル－３－[４－(７Ｈ－ピロロ－[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパンニトリルである。

【００５７】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＦＧＦ受容体阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＦＧＦ受容体阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＦＧＦ受容体阻害剤は、ここにまたは表１に引用した文献に開示されるようなＢＵＷ０７８またはＢＧＪ３９８である。ある態様において、ＦＧＦ受容体阻害剤、例えば、ＢＵＷ０７８またはＢＧＪ３９８は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、構造(化合物または一般式)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＢＵＷ０７８またはＢＧＪ３９８と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、消化器／胃腸癌；または血液癌を処置する。

【００５８】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＢＵＷ０７８と組み合わせて使用し、ここで、ＢＵＷ０７８は８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシ－フェニル)－キノキサリン－５－カルボン酸(４－ジメチルアミノメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－アミドである。

【００５９】

ある態様において、前記のいずれの組み合わせも、下記第二剤の１以上、例えば、表１に示すさらなる化合物の１以上(例えば、ここに記載するような、ＥＧＦ受容体阻害剤、ｃ－ＭＥＴ阻害剤、ＡＬＫ阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ＣＡＲ　Ｔ細胞阻害剤、ＭＥＫ阻害剤またはＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤の１以上)をさらに含み得る。

【００６０】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＥＧＦ受容体阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＥＧＦ受容体阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＥＧＦ受容体阻害剤は、ＥＧＦ８１６またはここに(例えば、表１に引用する刊行物に)提供されるようなものである。ある態様において、ＥＧＦ受容体阻害剤、例えば、ＥＧＦ８１６は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、構造(化合物または一般式)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＥＧＦ８１６と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、リンパ腫または神経芽腫を処置する。

【００６１】

ある態様において、癌は、ＮＳＣＬＣであり、上皮細胞増殖因子受容体(ＥＧＦＲ)の異常活性化、増幅または変異の１以上により特徴付けられる。ある態様において、癌はＮＳＣＬＣであり、ここで、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲエクソン２０挿入、ＥＧＦＲエクソン１９欠失、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ変異、ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍまたはこれらの任意の組み合わせを有することにより特徴付けられる。ある態様において、組み合わせは、ＮＳＣＬＣの処置において使用するためであり、ここで、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲエクソン２０挿入、ＥＧＦＲエクソン１９欠失、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ変異、ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍまたはこれらの任意の組み合わせを有することにより特徴付けられる。ある態様において、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲのＬ８５８ＲおよびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられ

る。他の態様において、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲのＥＧＦＲエクソン２０挿入およびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる。さらに他の態様において、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲのＥＧＦＲエクソン１９欠失およびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる。他の態様において、ＮＳＣＬＣは、エクソン２０挿入、エクソン１９欠失、Ｌ８５８Ｒ変異、Ｔ７９０Ｍ変異およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるＥＧＦＲ変異を有することにより特徴付けられる。

【００６２】

ある態様において、リンパ腫(例えば、未分化大細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)は、ＡＬＫ転座、例えば、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有するかまたは有するとして同定される。

【００６３】

ある態様において、ＥＧＦ８１６を、約５０～５００mg、例えば、約１００mg～４００mg、約１５０mg～３５０mgまたは約２００mg～３００mg、例えば、約１００mg、１５０mgまたは２００mgの経口用量で投与する。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回もしくは３回で変わり得る。ある態様において、ＥＧＦ８１６を、約１００～２００mgの経口用量で、１日１回投与する。ある態様において、ＥＧＦ８１６を、７５mg、１００mg、１５０mg、２２５mg、１５０mg、２００mg、２２５mg、３００mgまたは３５０mgの用量で投与する。これらの用量を１日１回投与してよい。例えばＥＧＦ８１６を、１日１回１００mgまたは１５０mgの用量で投与し得る。本組み合わせの態様において、ニボルマブを、約１mg／kg～５mg／kg、例えば、３mg／kgの用量で投与し、６０分の時間にわたり、およそ週に１回～２週、３週または４週に１回投与し得る。

【００６４】

他の態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ｃ－ＭＥＴ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤は、ここにまたは表１に引用した文献に開示されるようなＩＮＣ２８０(以前はＩＮＣＢ２８０６０として既知)である。ある態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤、例えば、ＩＮＣ２８０は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、構造(化合物または一般式)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＩＮＣ２８０と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ)、腎臓癌、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)または胃癌を処置する。ある態様において、癌は、ｃ－ＭＥＴ変異(例えば、ｃ－ＭＥＴ変異またはｃ－ＭＥＴ増幅)を有するかまたは有するとして同定される

【００６５】

ある態様において、ＩＮＣ２８０を、約１００～１０００mg、例えば、約２００mg～９００mg、約３００mg～８００mgまたは約４００mg～７００mg、例えば、約４００mg、５００mgまたは６００mgの経口用量で投与する。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回もしくは３回で変わり得る。ある態様において、ＩＮＣ２８０を、約４００～６００mgの経口用量で１日２回投与する。

【００６６】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、Ａｌｋ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、Ａｌｋ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、Ａｌｋ阻害剤は、例えば、ここにまたは表１に引用する刊行物に記載

するような、ＬＤＫ３７８(セリチニブ(ジカディア(登録商標)としても知られる)である。ある態様において、Ａｌｋ阻害剤、例えば、ＬＤＫ３７８は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、構造(化合物または一般式)を有する。

【００６７】

ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＬＤＫ３７８と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、リンパ腫(例えば、未分化大細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)、炎症性筋線維芽細胞腫瘍(ＩＭＴ)または神経芽腫を処置する。ある態様において、ＮＳＣＬＣは、ステージIIIＢまたはIV　ＮＳＣＬＣまたは再発局所進行型または転移ＮＳＣＬＣである。ある態様において、癌(例えば、肺癌、リンパ腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍または神経芽腫)は、ＡＬＫ再配列または転座、例えば、ＡＬＫ融合を有するまたは有するとして同定される。ある態様において、ＡＬＫ融合は、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合、例えば、ここに記載するＥＭＬ４－ＡＬＫ融合である。他の態様において、ＡＬＫ融合は、ＡＬＫ－ＲＯＳ１融合である。ある態様において、癌は、ＲＯＳ１阻害剤またはＡＬＫ阻害剤、例えば、ＬＤＫ３７８以外のＡＬＫ阻害剤で進行したまたは抵抗性もしくは耐性である。ある態様において、癌は、クリゾチニブで進行したまたは抵抗性もしくは耐性である。ある態様において、対象は、ＡＬＫ未処置患者、例えば、ヒト患者である。他の態様において、対象は、ＡＬＫ阻害剤で前処置されている患者、例えば、ヒト患者である。他の態様において、対象は、ＬＤＫ３７８で前処置されている患者、例えば、ヒト患者である。

【００６８】

ある態様において、ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、ＡＬＫ未処置患者に投与する。他の態様において、ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、ＡＬＫ阻害剤で前処置されている患者に投与する。さらに別の態様において、ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、ＬＤＫ３７８で前処置されている患者に投与する。

【００６９】

ある態様において、ＬＤＫ３７８を、約１００～１０００mg、例えば、約１５０mg～９００mg、約２００mg～８００mg、約３００mg～７００mgまたは約４００mg～６００mg、例えば、約１５０mg、３００mg、４５０mg、６００mgまたは７５０mgの経口用量で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、約７５０mg以下、例えば、約６００mg以下、例えば、約４５０mg以下の経口用量で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を食餌と共に投与する。他の態様において、投与は空腹状態下である。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回もしくは３回で変わり得る。ある態様において、ＬＤＫ３７８を連日投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、約１５０mg～７５０mg連日の経口用量で、食餌と共にまたは空腹状態で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、７５０mg連日の経口用量で、空腹状態で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、７５０mg連日の経口用量で、カプセル剤または錠剤で投与する。他の態様において、ＬＤＫ３７８を、約６００mg連日の経口用量で、カプセル剤または錠剤で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、約４５０mg連日の経口用量で、カプセル剤または錠剤で投与する。

【００７０】

ある態様において、ＬＤＫ３７８を約４５０mgの用量で投与し、ニボルマブを約３mg／kgの用量で投与する。他の態様において、ＬＤＫ３７８用量は６００mgであり、ニボルマブ用量は3mg／kgである。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、低脂肪食と共に投与する。

【００７１】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＣＤＫ４／

６阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様においては、例えば、ここにまたは表１に引用する刊行物に記載するような、ＬＥＥ０１１(リボシクリブ(登録商標)としても既知)である。ある態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、ＬＥＥ０１１は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、構造(化合物または一般式)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＬＥＥ０１１と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、神経性癌、黒色腫または乳癌または造血器腫瘍、例えば、リンパ腫を処置する。

【００７２】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＰＩ３Ｋ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、例えば、ここにまたは表１に引用する刊行物に開示される、ＢＫＭ１２０またはＢＹＬ７１９である。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、ＢＫＭ１２０またはＢＹＬ７１９は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、構造(化合物または一般式)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＢＫＭ１２０またはＢＹＬ７１９と組み合わせて使用して、ここに、例えば、表１に記載する癌または障害を処置する。ある態様において、癌または障害は、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、前立腺癌、内分泌癌、卵巣癌、黒色腫、膀胱癌、女性生殖器系癌、消化器／胃腸癌、結腸直腸癌、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ)、頭頸部癌、胃癌、膵臓癌または乳癌；または造血器腫瘍、例えば、白血病、非ホジキンリンパ腫；または造血発生障害から選択される。

【００７３】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＢＲＡＦ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＢＲＡＦ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＢＲＡＦ阻害は、例えば、ここにまたは表１に引用する刊行物に記載するような、ＬＧＸ８１８である。ある態様において、ＢＲＡＦ阻害剤、例えば、ＬＧＸ８１８は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、構造(化合物または一般式)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＬＧＸ８１８と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、黒色腫、例えば、進行型黒色腫、甲状腺癌、例えば、乳頭甲状腺癌または結腸直腸癌を処置する。ある態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異)、ＢＲＡＦ野生型、ＫＲＡＳ野生型または活性化ＫＲＡＳ変異を有するまたは有するとして同定される。癌は、初期、中期または後期であり得る。

【００７４】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞は、表１にまたは表１に引用される文献に開示される、例えば、ＣＴＬ０１９で

ある。ある態様において、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞、例えば、ＣＴＬ０１９は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、構造(化合物または一般式)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＣＴＬ０１９と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍または造血器腫瘍、例えば、リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫を処置する。

【００７５】

ある態様において、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＵＳＡＮ名称TISAGENLECLEUCEL-Tを有する。ＣＴＬ０１９は、ＥＦ－１アルファプロモーター制御下にＣＴＬ０１９導入遺伝子を含む、自己不活性化、複製欠損レンチウイルス(ＬＶ)ベクターでの形質導入により安定な挿入に介在するＴ細胞の遺伝子修飾により製造する。ＣＴＬ０１９は、導入遺伝子陽性Ｔ細胞パーセントに基づき、対象に送達される、導入遺伝子陽性および陰性Ｔ細胞の混合物である。

【００７６】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＭＥＫ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＭＥＫ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＭＥＫ阻害剤は、例えば、ここにまたは表１に引用する刊行物に開示される、ＭＥＫ１６２である。ある態様において、ＭＥＫ阻害剤、例えば、ＭＥＫ１６２は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、構造(化合物または一般式)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＭＥＫ１６２と組み合わせて使用して、表１に記載する癌を処置する。他の態様において、本組合せで処置される癌または障害は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞性肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌、多系統遺伝子障害、消化器／胃腸癌、胃癌または結腸直腸癌；またはリウマチ性関節炎から選択される。ある態様において、癌は、ＫＲＡＳ変異を有するまたは有するとして同定される。

【００７７】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤は、ここに、例えば、表１に開示される。ある態様において、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤は、例えば、ここにまたは表１に引用する刊行物に開示される、ＡＭＮ－１０７(ニロチニブ、商品名タシグナとしても既知)である。ある態様において、ＡＭＮ－１０７は、ここに、例えば、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示するような構造(化合物または一般式)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＡＭＮ－１０７と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、神経性癌、黒色腫、消化器／胃腸癌、結腸直腸癌、頭頸部癌；または造血器腫瘍、例えば、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、リンパ性白血病、骨髄白血病；パーキンソン病；または肺高血圧を処置する。

【００７８】

癌および対象

ここに記載する組成物および方法のある態様において、増殖性障害または状態、例えば、癌は、固形腫瘍、軟組織腫瘍(例えば、血液癌、白血病、リンパ腫または骨髄腫)および前記癌のいずれかの転移病巣を含むが、これらに限定されない。ある態様において、癌は、固形腫瘍である。固形腫瘍の例は、肺、乳房、卵巣、リンパ系、消化器(例えば、結腸)

、肛門、生殖器および泌尿生殖器管(例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱細胞、前立腺)、咽頭、ＣＮＳ(例えば、脳、神経またはグリア細胞)、頭頸部、皮膚(例えば、黒色腫)および膵臓に影響するもののような多様な臓器系の悪性腫瘍、例えば、肉腫、腺癌および癌腫ならびに結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、非小細胞性肺癌、小腸癌および食道癌のような悪性腫瘍を含む腺癌を含むが、これらに限定されない。癌は、初期、中間期、後期または転移癌であり得る。

【００７９】

ある態様において、癌は、表１に開示する癌から選択される。例えば、癌は、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織学を有するＮＳＣＬＣ))、結腸直腸癌、黒色腫(例えば、進行型黒色腫)、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(ＨＮＳＣＣ)、消化器／胃腸癌、胃癌、神経性癌、神経膠芽腫(例えば、多形神経膠芽腫)、卵巣癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、前立腺癌、肝臓癌；乳癌、肛門癌、胃食道癌、甲状腺癌、子宮頸癌；または血液癌(例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ性白血病または骨髄白血病から選択される)から選択され得る。

【００８０】

ある態様において、癌は、結腸癌、例えば、ＩＡＰ、例えば、ヒトＩＡＰを発現する結腸癌である。ヒトＩＡＰファミリーは、例えば、ＮＡＩＰ、ＸＩＡＰ、ｃＩＡＰ１、ｃＩＡＰ２、ＩＬＰ２、ＢＲＵＣＥ、survivingおよびlivinを含む。

【００８１】

ある態様において、癌は、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)、例えば、ＡＬＫ＋　ＮＳＣＬＣである。ここで使用する用語“ＡＬＫ＋非小細胞性肺癌”または“ＡＬＫ＋　ＮＳＣＬＣ”は、活性化(例えば、構成的活性化)未分化リンパ腫キナーゼ活性を有するまたは未分化リンパ腫キナーゼ(ＡＬＫ)遺伝子の再配列または転座を有するＮＳＣＬＣをいう。一般に、一般的ＮＳＣＬＣ集団と比較して、ＡＬＫ＋　ＮＳＣＬＣを有する患者は、一般に若く、軽い(例えば、年＜１０パック)喫煙歴を有するかまたは喫煙歴がなく、低い米国東海岸癌臨床試験グループ活動指標を有するかまたより攻撃的疾患を有し、それゆえに、速い疾患進行を経験する(Shaw et al. J Clin Oncol. 2009; 27(26):4247-4253; Sasaki et al. Eur J Cancer. 2010; 46(10):1773-1780; Shaw et al. N Engl J Med. 2013;368(25):2385-2394; Socinski et al. J Clin Oncol. 2012; 30(17):2055-2062 ; Yang et al. J Thorac Oncol. 2012;7(1):90-97)。

【００８２】

ある態様において、癌、例えば、ＮＳＣＬＣは、ＡＬＫ遺伝子の再配列または転座を有する。ある態様において、ＡＬＫ遺伝子の再配列または転座は、融合(例えば、ＡＬＫプロモーター領域上流の融合)に至る。ある態様において、融合は、キナーゼ活性の構成的活性化をもたらす。

【００８３】

ある態様において、融合は、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合である。ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合タンパク質の例は、Ｅ１３；Ａ２０(Ｖ１)、Ｅ２０；Ａ２０(Ｖ２)、Ｅ６ａ／ｂ；Ａ２０(Ｖ３ａ／ｂ)、Ｅ１４；Ａ２０(Ｖ４)、Ｅ２ａ／ｂ；Ａ２０(Ｖ５ａ／ｂ)、Ｅ１３ｂ；Ａ２０(Ｖ６)、Ｅ１４；Ａ２０(Ｖ７)、Ｅ１５；Ａ２０(“Ｖ４”)またはＥ１８；Ａ２０(Ｖ５)を含むが、これらに限定されない(Choi et al. Cancer Res. 2008; 68(13):4971-6; Horn et al. J Clin Oncol. 2009; 27(26):4232-5; Koivunen et al. Clin Cancer Res. 2008; 14(13):4275-83; Soda et al. Nature. 2007; 448(7153):561-6; Takeuchi et al. Clin Cancer Res. 2008; 14(20):6618-24; Takeuchi et al. Clin Cancer Res. 2009; 15(9):3143-9; Wong et al. Cancer. 2009 Apr 15;115(8):1723-33)。

【００８４】

ある態様において、ＡＬＫ遺伝子は、非ＥＭＬ４パートナーと融合する。ある態様において、融合は、ＫＩＦ５Ｂ－ＡＬＫ融合である。他の態様において、融合は、ＴＦＧ－ＡＬＫ融合である。ＫＩＦ５Ｂ－ＡＬＫおよびＴＦＧ－ＡＬＫ融合の例は、例えば、Takeuc

hi et al. Clin Cancer Res. 2009; 15(9):3143-9, Rikova et al. Cell. 2007; 131(6): 1190-203に着四阿されている。

【００８５】

ＡＬＫ遺伝子再配列もしくは転座またはＡＬＫ遺伝子再配列もしくは転座を有する癌細胞は、例えば、ＡＬＫブレイクアパートプローブを用いて、例えば、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(ＦＩＳＨ)を使用して検出できる。

【００８６】

ここに開示する方法および組成物は、前記癌と関係する転移病巣の処置に有用である。

【００８７】

他の態様において、対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、好ましくは高等霊長類、例えば、ヒト(例えば、ここに記載する障害を有するまたはそのリスクのある患者)である。ある態様において、対象は、免疫応答を増強する必要がある。ある態様において、対象は、ここに記載する障害、例えば、ここに記載するような癌を有するまたは有するリスクがある。ある態様において、対象は、免疫障害であるまたはそのリスクがある。例えば、対象は、化学療法処置および／または放射線療法を受けているかまたは受けた。これとは別にまたはこれに加えて、対象は、感染の結果、免疫障害であるまたはそうなるリスクがある。

【００８８】

ある態様において、対象(例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌)、リンパ腫(例えば、未分化大細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)、炎症性筋線維芽細胞腫瘍または神経芽腫を有する対象)は、他のＡＬＫ阻害剤および／またはＲＯＳ１阻害剤、例えば、クリゾチニブで処置されているまたは処置された。例えば、クリゾチニブを、１日７５０mg以下、例えば、６００mg以下、例えば、４５０mg以下の経口用量で投与できる。

【００８９】

他の態様において、対象または癌(例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌)、リンパ腫(例えば、未分化大細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)、炎症性筋線維芽細胞腫瘍または神経芽腫)は、他のＡＬＫ阻害剤および／またはＲＯＳ１阻害剤、例えば、クリゾチニブで進行するまたは抵抗性または耐性である。

【００９０】

さらに別の態様において、対象または癌(例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌)、リンパ腫(例えば、未分化大細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)、炎症性筋線維芽細胞腫瘍または神経芽腫)は、他のＡＬＫ阻害剤および／またはＲＯＳ１阻害剤、例えば、クリゾチニブで進行するまたは抵抗性もしくは耐性を獲得するリスクがある。

【００９１】

他の態様において、対象または癌は、チロシンキナーゼ阻害剤(ＴＫＩ)、例えば、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性または耐性であるまたは抵抗性または耐性を獲得するリスクがある。

【００９２】

ある態様において、対象または癌は、検出可能なＥＧＦＲ変異、ＫＲＡＳ変異または両者を有しない。

【００９３】

ある態様において、対象は、先にＰＤ－１で処置されている。

【００９４】

ある態様において、対象は、高ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現および／または腫瘍浸潤性リンパ球(ＴＩＬ)＋の１以上を有する腫瘍を有するかまたは有するとして同定される。ある態様において、対象は、高ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現およびＴＩＬ＋を有する腫瘍を有するかまたは有するとして同定される。ある態様において、ここに記載する方法は、さらに、高ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現および／またはＴＩＬ＋の１以上を有する腫瘍を有することに基づく対象の同定をさらに記載する。ある態様において、ここに記載する方法は、さらに、高ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現およびＴＩＬ＋を有する腫瘍を有することに

基づく対象の同定をさらに記載する。ある態様において、ＴＩＬ＋である腫瘍は、ＣＤ８およびＩＦＮγに対して陽性である。ある態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮγの１以上について陽性である細胞の高いパーセンテージを有するまたは有するとして同定される。ある態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮγの全てについて陽性である細胞の高いパーセンテージを有するまたは有するとして同定される。

【００９５】

ある態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮγの１以上について陽性である細胞の高いパーセンテージを有することに基づく対象の同定をさらに記載する。ある態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮγの全てについて陽性である細胞の高いパーセンテージを有することに基づく対象の同定をさらに記載する。ある態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮγの１以上および肺癌、例えば、扁平上皮細胞肺癌または肺腺癌；頭頸部癌；扁平上皮細胞子宮頸癌；胃癌；甲状腺癌；および／または黒色腫の１以上を有するまたは有するとして同定される。ある態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮγの１以上および肺癌、例えば、扁平上皮細胞肺癌または肺腺癌；頭頸部癌；扁平上皮細胞子宮頸癌；胃癌；甲状腺癌；および／または黒色腫の１以上を有することに基づく対象の同定をさらに記載する。

【００９６】

投与量および投与

ここに記載する薬剤の投与量および治療レジメンは、当業者により決定され得る。

【００９７】

ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kgまたは約３mg／kgの用量で、注射(例えば、皮下または静脈内)により投与する。投薬スケジュールは、週１回から２週、３週または４週毎に１回まで変わり得る。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、隔週で約１０～２０mg／kgの用量で投与する。

【００９８】

ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ニボルマブを、２週毎に、約１mg／kg～３mg／kg、例えば、約１mg／kg、２mg／kgまたは３mg／kgの用量で静脈内投与する。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ニボルマブを、３週間間隔で約２mg／kgの用量で静脈内投与する。ある態様において、ニボルマブを、約１mg／kg～５mg／kg、例えば、３mg／kgの用量で投与し、６０分の時間にわたり、およそ週に１回～２週、３週または４週に１回投与し得る。

【００９９】

ここに記載する組み合わせ治療を、対象に全身的に(例えば、経口で、非経腸的に、皮下、静脈内、直腸内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、経皮または吸入または腔内設置)、局所的にまたは鼻、喉および気管支のような粘膜への適用により投与できる。

【０１００】

ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、静脈内投与する。ある態様において、組み合わせ治療において、表１に列記する１以上の薬剤、例えば、ＩＡＰ阻害剤またはＬＣＬ１６１を経口投与する。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、表１に列記した薬剤、例えば、ＩＡＰ阻害剤またはＬＣＬ１６１を、例えば、経口で、投与、少なくとも１日、２日、３日、４日、５日、６日または７日、例えば、３日後に、例えば、静脈内で、投与する。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分を、表１に列記した薬剤、例えば、ＩＡＰ阻害剤またはＬＣＬ１６１を、例えば、経口で、投与する、少なくとも１日、２日、３日、４日、５日、６日または７日、例えば、３日前に、例えば、静脈内で、投与する。さらに別の態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、表１に列記する１以上の薬剤、例えば、ＩＡＰ阻害剤またはＬＣＬ１６１を、例えば、経口で投与するのと同じ日に、例えば、静脈内で投与する。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子および表１に列記する１以上の薬

剤、例えば、ＩＡＰ阻害剤またはＬＣＬ１６１の投与は、これらの薬剤の各々の単剤療法としての投与と比較して、固形腫瘍、例えば、結腸癌の減少の増強をもたらす。ある態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害を達成するのに必要な表１に列記した薬剤、例えば、ＩＡＰ阻害剤またはＬＣＬ１６１の濃度は、単剤療法としての薬剤の治療用量より低い、例えば、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い。他の態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害を達成するのに必要な抗ＰＤ－１抗体分子の濃度は、剤療法としての抗ＰＤ－１抗体分子の治療用量より低い、例えば、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い。

【０１０１】

ここに記載する方法および組成物は、さらなる薬剤または治療モダリティと組み合わせて使用できる。組み合わせ治療を、同時にまたは逐次的に任意の順番で投与できる。抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子および他の治療剤、方法またはモダリティ(例えば、ここに記載するような)のあらゆる組み合わせおよび順番を、使用できる。組み合わせ治療を、活動期障害または寛解期もしくは低活動期疾患の間に投与できる。組み合わせ治療を、他の処置の前に、その処置と同時に、処置後または障害の寛解の間に投与できる。

【０１０２】

ある態様において、ここに記載する方法および組成物を、他の抗体分子、化学療法、他の抗癌治療(例えば、標的化抗癌治療、遺伝子治療、ウイルス治療、ＲＮＡ治療、骨髄移植、ナノ治療または腫瘍溶解剤)、細胞毒性剤、免疫ベースの治療(例えば、サイトカインまたは細胞ベースの免疫療法)、外科手技(例えば、乳腺腫瘍摘出術または乳房切除術)または放射線法または前記のいずれかの組み合わせの１以上と組み合わせて投与する。さらなる治療は、アジュバントまたはネオアジュバント治療の形であり得る。ある態様において、さらなる治療は、酵素阻害剤(例えば、小分子酵素阻害剤)または転移阻害剤である。組み合わせて投与できる細胞毒性剤の例は、微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害できる薬剤、アポトーシスを促進する薬剤、プロテオソーム阻害剤および放射線(例えば、局所または全身照射(例えば、ガンマ照射))を含む。他の態様において、さらなる治療は手術または放射線またはこれらの組み合わせである。他の態様において、さらなる治療は、ｍＴＯＲ経路を標的化する治療、ＨＳＰ９０阻害剤またはチューブリン阻害剤である。

【０１０３】

前記組み合わせとは別にまたはこれに加えて、ここに記載する方法および組成物を、ワクチン、例えば、治療癌ワクチン；または他の形態の細胞免疫療法の１以上と組み合わせて投与できる。

【０１０４】

他の態様において、組み合わせ治療を、オキサリプラチン、ロイコボリンまたは５－ＦＵの１、２または全て(例えば、ＦＯＬＦＯＸ共処置)と組み合わせて使用する。これとは別にまたはこれに加えて、組み合わせは、さらにＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ここに開示するようなＶＥＧＦ阻害剤)を含む。ある態様において、組み合わせで処置する癌は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞性肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌から選択される。癌は、初期、中期または後期であり得る。

【０１０５】

他の態様において、組み合わせ治療を、腎細胞癌および他の固形腫瘍を処置するために、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アクシチニブ)と投与する。

【０１０６】

他の態様において、組み合わせ治療を、４－１ＢＢ受容体ターゲティング剤(例えば、４－１ＢＢ(ＣＤ－１３７)を経るシグナル伝達を刺激する抗体、例えば、ＰＦ－２５６６)と投与する。ある態様において、組み合わせ治療を、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、

アクシチニブ)および４－１ＢＢ受容体ターゲティング剤と組み合わせて投与する。
【０１０７】
ここに記載する全ての刊行物、特許出願、特許および他の引用文献は、その全体を引用により本明細書に包含させる。
【０１０８】
本発明の他の特性、目的および利点は、明細書および図面ならびに特許請求の範囲から明らかである。
【図面の簡単な説明】
【０１０９】
【図１】インビトロでＩＮＣ２８０処置したまたはしていないＥＢＣ－１細胞におけるＰＤ－Ｌ１表面発現のフローサイトメトリーのグラフ表示を示す。ＥＢＣ－１細胞は、ｃＭＥＴ増幅を有する非小細胞性肺癌細胞である。
【０１１０】
【図２】ＩＮＣ２８０処置したまたはしていない腫瘍異種移植モデルにおけるＨｓ．７４６．Ｔ細胞のＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。Ｈｓ．７４６．Ｔ細胞は、ｃ－ＭＥＴ増幅およびｃ－ＭＥＴ変異を有する胃癌細胞である。
【０１１１】
【図３】インビトロでＬＤＫ３７８存在下または非存在下のＨ３１２２細胞におけるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。Ｈ３１２２細胞は、ＡＬＫ転座を有する非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)細胞である。
【０１１２】
【図４】ＬＧＸ８１８処置したまたはしていない腫瘍異種移植モデルにおけるＬＯＸＩＭＶ１細胞(ＢＲＡＦ変異体黒色腫細胞)のＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。
【０１１３】
【図５】ＭＥＫ１６２処置したまたはしていない腫瘍異種移植モデルのＨＥＹＡ８細胞(ＫＲＡＳ変異体卵巣癌細胞)のＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。
【０１１４】
【図６】ＩＮＣ４２４処置したまたはしていない腫瘍異種移植モデルのＵＫＥ－１細胞(ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異体骨髄増殖性新生物細胞)のＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。
【０１１５】
【図７Ａ】非刺激ＰＢＭＣまたは種々の濃度のＬＣＬ１６１もしくはＤＭＳＯ対照で処理した刺激ＰＢＭＣにおけるＩＦＮ－γ産生のグラフ表示を示す。
【０１１６】
【図７Ｂ】非刺激ＰＢＭＣまたは種々の濃度のＬＣＬ１６１もしくはＤＭＳＯ対照で処理した刺激ＰＢＭＣにおけるＩＬ－１０産生のグラフ表示を示す。
【０１１７】
【図８Ａ】非刺激ＰＢＭＣまたは種々の濃度のＬＣＬ１６１もしくはＤＭＳＯ対照の存在下刺激したＰＭＢＣからのＣＤ４＋　Ｔ細胞のＦＡＣＳ分析のグラフ表示を示す。
【０１１８】
【図８Ｂ】非刺激ＰＢＭＣまたは種々の濃度のＬＣＬ１６１もしくはＤＭＳＯ対照の存在下刺激したＰＭＢＣからのＣＤ８＋　Ｔ細胞のＦＡＣＳ分析のグラフ表示を示す。
【０１１９】
【図９】非刺激ＰＢＭＣまたはＬＣＬ１６１もしくはＤＭＳＯで処理した刺激ＰＢＭＣのＣｙＴＯＦマスサイトメトリーのグラフ表示を示す。
【０１２０】
【図１０Ａ】ＭＣ３８細胞を移植したマウスからのＴ細胞に関係する発現署名のグラフ表示を示す。マウスをＬＣＬ１６１、抗マウスＰＤ－１または両者で処置した。対照群において、マウスに媒体およびアイソタイプ(ｍＩｇＧ１)を投与した。
【０１２１】

【図１０Ｂ】ＭＣ３８細胞を移植したマウスからの樹状細胞に関係する発現署名のグラフ表示を示す。マウスをＬＣＬ１６１、抗マウスＰＤ－１または両者で処置した。対照群において、マウスに媒体およびアイソタイプ(ｍＩｇＧ１)を投与した。

【０１２２】

【図１０Ｃ】ＭＣ３８細胞を移植したマウスからのマクロファージに関係する発現署名のグラフ表示を示す。マウスをＬＣＬ１６１、抗マウスＰＤ－１または両者で処置した。対照群において、マウスに媒体およびアイソタイプ(ｍＩｇＧ１)を投与した。

【０１２３】

【図１０Ｄ】ＭＣ３８細胞を移植したマウスからのケモカイン発現署名のグラフ表示を示す。マウスをＬＣＬ１６１、抗マウスＰＤ－１または両者で処置した。対照群において、マウスに媒体およびアイソタイプ(ｍＩｇＧ１)を投与した。

【０１２４】

【図１１Ａ】処置スケジュール例およびＭＣ３８細胞を移植したマウスにおける腫瘍体積のグラフ表示を示す。マウスをＬＣＬ１６１、抗マウスＰＤ－１または両者で処置した。この処置スケジュールにおいて、抗マウスＰＤ－１を、ＬＣＬ１６１投与３日後、投与した。対照群において、マウスに媒体およびアイソタイプ(ｍＩｇＧ１)を投与した。

【０１２５】

【図１１Ｂ】他の処置スケジュール例およびＭＣ３８細胞を移植したマウスにおける腫瘍体積のグラフ表示を示す。マウスをＬＣＬ１６１、抗マウスＰＤ－１または両者で処置した。この処置スケジュールにおいて、ＬＣＬ１６１および抗マウスＰＤ－１を同時に投与した。対照群において、マウスに媒体およびアイソタイプ(ｍＩｇＧ１)を投与した。

【０１２６】

【図１２】ＥＧＦ８１６およびニボルマブで処置するフェーズII治験に酸化する患者の薬物投与順序を示す。

【０１２７】

表の簡単な説明

表１は、ここに記載する免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターおよび／または免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)と組み合わせて投与できる、選択治療剤の要約である。表１は、左から右にむけて次のものを提供する：第二治療剤の名称および／または呼称、化合物構造、化合物を開示する特許公報、適応症／使用の例および一般的構造を示す。

【０１２８】

表２は、ＥＧＦＲ変異非小細胞性肺癌を有する成人患者のＥＧＦ８１６とニボルマブの組み合わせの、フェーズII、多施設、オープンラベル治験における治験目的および関連エンドポイントを示す。

【０１２９】

表３は、ＥＧＦＲ変異非小細胞性肺癌を有する成人患者のＥＧＦ８１６とニボルマブの組み合わせの、フェーズII、多施設、オープンラベル治験における用量および処置スケジュールを示す。

【発明を実施するための形態】

【０１３０】

詳細な記載

免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターおよび／または免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)と表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤の組合せを含む、方法および組成物が開示される。免疫療法単独は、多くの適応症に有効であり得る(例えば、黒色腫)。しかしながら、大部分の患者に対して、治癒的ではない。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４の阻害剤の１以上)を、表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤と組み合わせることができる(例えば、１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲ

キナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；８)ＦＧＦ受容体阻害剤；９)ＥＧＦ受容体阻害剤；１０)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；１１)ＡＬＫ阻害剤；１２)ＣＤＫ４／６阻害剤；１３)ＰＩ３Ｋ阻害剤；１４)ＢＲＡＦ阻害剤；１５)ＣＡＲ　Ｔ細胞(例えば、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞)；１６)ＭＥＫ阻害剤；または１７)ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤から選択される１以上)。ここに記載する組み合わせは、例えば、癌の処置において、増強された抗癌効果、毒性軽減および／または副作用軽減のような、有利な効果を提供できる。例えば、免疫調節剤、第二治療剤または両者は、単剤療法と比較して同じ治療効果を達成するのに必要な低用量で投与できる。

【０１３１】

用語“阻害”または“阻害剤”は、ある分子、例えば、免疫チェックポイント阻害剤のあるパラメータ、例えば、活性の減少をいう。活性、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ｃ－ＭＥＴ、ＡＬＫ、ＣＤＫ４／６、ＰＩ３Ｋ、ＢＲＡＦ、ＦＧＦＲ、ＭＥＴまたはＢＣＲ－ＡＢＬの、例えば、活性の、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％以上の阻害が、例えば、本用語に含まれる。それゆえに、阻害は１００％である必要はない。

【０１３２】

用語“プログラム死１”または“ＰＤ－１”は、アイソフォーム、哺乳動物、例えば、ヒトＰＤ－１、ヒトＰＤ－１の種ホモログおよびＰＤ－１と少なくとも１共通エピトープを含むアナログを含む。ＰＤ－１、例えば、ヒトＰＤ－１のアミノ酸配列は、当分野で知られ、例えば、Shinohara T et al. (1994) Genomics 23(3):704-6; Finger LR, et al. Gene (1997) 197(1-2):177-87参照。

【０１３３】

用語“ＰＤ－リガンド１”または“ＰＤ－Ｌ１”は、アイソフォーム、哺乳動物、例えば、ヒトＰＤ－１、ヒトＰＤ－Ｌ１の種ホモログおよびＰＤ－Ｌ１と少なくとも１共通エピトープを含むアナログを含む。ＰＤ－Ｌ１、例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１のアミノ酸配列は、当分野で知られる。

【０１３４】

用語“リンパ球活性化遺伝子３”または“ＬＡＧ－３”は、全アイソフォーム、哺乳動物、例えば、ヒトＬＡＧ－３、ヒトＬＡＧ－３の種ホモログおよびＬＡＧ－３と少なくとも１共通エピトープを含むアナログを含む。ＬＡＧ－３、例えば、ヒトＬＡＧ－３のアミノ酸およびヌクレオチド配列は、当分野で知られ、例えば、Triebel et al. (1990) J. Exp. Med. 171:1393-1405参照。

【０１３５】

ここで使用する“ＴＩＭ－３”は、Ｔｈ１(Ｔヘルパー１)細胞に発現される膜貫通受容体タンパク質をいう。ＴＩＭ－３は、インビボで免疫および耐容性の調節に役割を有する(Hastings et al., Eur J Immunol. 2009 Sep;39(9):2492-501参照)。

【０１３６】

用語“癌胎児性抗原関連細胞接着分子”または“ＣＥＡＣＡＭ”は、全ファミリーメンバー(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３またはＣＥＡＣＡＭ－５)、アイソフォーム、哺乳動物、例えば、ヒトＣＥＡＣＡＭ、ヒトＣＥＡＣＡＭの種ホモログおよびＣＥＡＣＡＭと少なくとも１共通エピトープを含むアナログを含む。ＣＥＡＣＡＭ、例えば、ヒトＣＥＡＣＡＭのアミノ酸配列は、当分野、例えば、Hinoda et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85 (18), 6959-6963; Zimmermann W. et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84 (9), 2960-2964; Thompson J. et al. (1989) Biochem. Biophys. Res. Commun. 158 (3), 996-1004で知られている。

【０１３７】

さらなる用語を下におよび本願をとおして定義する。

ここで使用する単数表現は、文法的目的物の１または１超(例えば、少なくとも１)を意味する。

【０１３８】

用語“または”は、文脈から明らかに反しない限り、用語“および／または”を意味し、それと相互交換可能に使用する。

【０１３９】

“約”および“およそ”は、一般に測定の性質または精度を考慮して、測定される品質の許容される程度の誤差を意味する。誤差の程度の例は、ある値または値の範囲の２０パーセント(％)内、一般に、１０％内、より一般に、５％内である。

【０１４０】

本発明の組成物および方法は、特定した配列またはそれと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定の配列と少なくとも８５％、９０％、９５％以上同一である配列を有する、ポリペプチドおよび核酸を包含する。アミノ酸配列の文脈において、用語“実質的に同一”は、ここでは、第一および第二アミノ酸配列が、共通構造ドメインおよび／または共通機能的活性を有し得るように、第二のアミノ酸配列における整列アミノ酸残基とｉ)同一であるまたはii)保存的置換である、十分なまたは最小数のアミノ酸残基を含む、第一アミノ酸をいう。例えば、対照配列、例えば、ここに提供する配列と少なくとも約８５％、９０％。９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一性を有する、共通構造ドメインを含むアミノ酸配列である。

【０１４１】

ヌクレオチド配列の文脈において、用語“実質的に同一”は、ここでは、第一および第二ヌクレオチド配列が、共通機能的活性を有するポリペプチドをコードするまたは共通構造ポリペプチドドメインをコードするように、または共通機能的ポリペプチド活性第二の核酸配列における整列ヌクレオチドと同一である十分なまたは最小数のヌクレオチドを含む、第一核酸配列をいう。例えば、対照配列、例えば、ここに提供する配列に、少なくとも約８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一性を有する、ヌクレオチド配列。

【０１４２】

用語“機能的バリアント”は、天然に存在する配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するかまたは実質的に同一のヌクレオチド配列によりコードされ、天然に存在する配列の活性の１以上を有する、ポリペプチドをいう。

【０１４３】

配列間の相同性または配列同一性(これらの用語は、ここで相互交換可能に使用する)の計算は、次のように実施する。

【０１４４】

２アミノ酸配列または２核酸配列のパーセント同一性を決定するために、配列を、最適比較目的で整列させる(例えば、最適アライメントのために、第一および第二のアミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップを入れてよく、非相同配列を比較目的で無視できる)。好ましい態様において、比較目的の対照配列整列の長さは、対照配列の長さの少なくとも３０％、好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、６０％、さらにより好ましくは少なくとも７０％、８０％、９０％、１００％である。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第一配列のある位置が、第二配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占拠されているならば、分子は、その位置で同一である(ここで使用するアミノ酸または核酸“同一性”は、アミノ酸または核酸“相同性”と同一である)。

【０１４５】

２配列間のパーセント同一性は、２配列の最適アライメントのために導入する必要がある、ギャップ数および各ギャップ長を考慮に入れた、配列により共有される同一位置の数の関数である。

【０１４６】

配列の比較および２配列間のパーセント同一性の決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成できる。好ましい態様において、２アミノ酸配列間のパーセント同一を、NeedlemanおよびWunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)アルゴリズムを使用して計算でき、

これは、ＧＣＧソフトウェアパッケージのＧＡＰプログラムに取り込まれており(www.gcg.comで利用可能)、Blossum 62マトリックスまたはＰＡＭ２５０マトリックスおよびギャップ荷重１６、１４、１２、１０、８、６または４および長さ荷重１、２、３、４、５または６を使用する。さらに他の好ましい態様において、２ヌクレオチド配列間のパーセント同一性を、ＧＣＧソフトウェアパッケージにおけるＧＡＰプログラム(http://www.gcg.comから入手可能)を使用して決定し、ＮＷＳｇａｐｄｎａ.ＣＭＰマトリックスおよびギャップ荷重４０、５０、６０、７０または８０および長さ荷重１、２、３、４、５または６を使用する。特に好ましいパラメータのセット(および特に断らない限り使用すべきもの)は、ギャップペナルティ１２、ギャップ伸長ペナルティ４およびフレームシフトギャップペナルティ５の、Blossum 62スコアリングマトリックスである。

【０１４７】

２アミノ酸またはヌクレオチド配列間のパーセント同一性を、ＡＬＩＧＮプログラム(version 2.0)に取り込まれているE. MeyersおよびW. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)のアルゴリズムを使用して決定でき、ＰＡＭ１２０荷重残基表、ギャップ長ペナルティ１２およびギャップペナルティ４を使用する。

【０１４８】

ここに記載する核酸およびタンパク質配列を、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するための、公的データベースに対するサーチを実施する“クエリ配列”として使用できる。このようなサーチは、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のＮＢＬＡＳＴおよびＸＢＬＡＳＴプログラム(version 2.0)を使用して実施できる。ＢＬＡＳＴヌクレオチドサーチは、ＮＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝１００、単語長＝１２を使用して実施でき、本発明の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を得る。ＢＬＡＳＴタンパク質サーチを、ＸＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝５０、単語長＝３で実施でき、本発明のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得る。比較目的のギャップ付きアラインメントを得るために、Gapped BLASTを、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載のように実施できる。ＢＬＡＳＴおよびＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴプログラムを利用するとき、各プログラム(例えば、ＸＢＬＡＳＴおよびＮＢＬＡＳＴ)のデフォルトパラメータを、使用できる。http://www.ncbi.nlm.nih.gov参照。

【０１４９】

ここで使用する用語“低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、高ストリンジェンシーまたは超高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズ”は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件をいう。ハイブリダイゼーション反応を実施するためのガイダンスは、引用により本明細書に包含させるCurrent Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見ることができる。水性および非水性方法がその参考文献に記載され、いずれかを、使用できる。ここに記載する特定のハイブリダイゼーション条件は、次のとおりである：１)約４５℃で６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム(ＳＳＣ)における低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて少なくとも５０℃での０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳの２洗浄(洗浄温度は、低ストリンジェンシー条件で５５℃まで挙げることができる)；２)約４５℃での６×ＳＳＣにおける中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて６０℃で０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳの１以上の洗浄；３)約４５℃で６×ＳＳＣにおける高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて６５℃での０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳの１以上の洗浄；および好ましくは４)超高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、６５℃で０.５Ｍリン酸ナトリウム、７％ＳＤＳ、続いて６５℃での０.２×ＳＳＣ、１％ＳＤＳの１以上の洗浄である。超高ストリンジェンシー条件(４)が好ましい条件であり、特に断らない限り使用すべきものである。

【０１５０】

本発明の分子は、機能に実質的影響を有しない、さらなる保存的または非必須アミノ酸置換を有し得ることは理解される。

【０１５１】

用語“アミノ酸”は、アミノ官能基および酸官能基の両者を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマーに包含され得る、天然または合成の全分子を包含することを意図する。アミノ酸例は、天然に存在するアミノ酸；そのアナログ、誘導体およびコンジナー；バリアント側鎖を有するアミノ酸アナログ；および前記のいずれかの全立体異性体を含む。ここで使用する用語“アミノ酸”は、Ｄ－またはＬ－光学異性体およびペプチド模倣体を含む。

【０１５２】

“保存的アミノ酸置換”は、アミノ酸残基が、類似側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられたものである。類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、ベータ分枝側鎖(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)および芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を有するアミノ酸を含む。

【０１５３】

用語“ポリペプチド”、“ペプチド”および“タンパク質”(単鎖であるならば)は、ここで相互交換可能に使用し、あらゆる長さのアミノ酸のポリマーをいう。ポリマーは直鎖でも分枝鎖でもよく、修飾アミノ酸を含んでよく、非アミノ酸で中断されていてよい。本用語はまた、修飾されている、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化または標識要素とのコンジュゲーションのようなあらゆる他の操作をされている、アミノ酸ポリマーを含む。ポリペプチドは天然源から単離されてよく、真核または原核宿主から組み換え技術により賛成されてよくまたは合成法により製造できる。

【０１５４】

用語“核酸”、“核酸配列”、“ヌクレオチド配列”または“ポリヌクレオチド配列”および“ポリヌクレオチド”は、相互交換可能に使用する。これらは、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドまたはそのアナログの、あらゆる長さの重合形態のヌクレオチドをいう。ポリヌクレオチドは一本鎖でも二本鎖でもよく、一本鎖であるならば、コーディング鎖でも非コーディング(アンチセンス)鎖でもよい。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログのような修飾ヌクレオチドを含み得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド要素により中断され得る。ポリヌクレオチドは、標識要素とのコンジュゲーションによるような、重合化後さらに修飾され得る。核酸は、組み換えポリヌクレオチドまたは天然で生じないまたはゲノム、ｃＤＮＡ、半合成または非天然配置で他のポリヌクレオチドと連結されている合成起源のポリヌクレオチドであり得る。

【０１５５】

ここで使用する用語“単離”は、本来のまたは本来の環境(例えば、天然に存在するならば、その天然環境)から除かれている物質をいう。例えば、天然に存在するポリヌクレオチドまたは生存動物に存在するポリペプチドは、単離されていないが、天然系で並存する物質の一部または全てから人の手により分離された同ポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されている。このようなポリヌクレオチドは、ベクターの一部でありおよび／またはこのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドは組成物の一部であり、このようなベクターまたは組成物が、それが本来見られる環境の一部ではない点で、なお単離されている。

【０１５６】

本発明の種々の面を、さらに詳細に下に記載する。さらなる定義は、本明細書を通して示される。

【０１５７】

抗体分子

ある態様において、抗体分子は、哺乳動物、例えば、ヒト、チェックポイント分子、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＴＩＭ－３に結合する。例えば、抗体分子は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＴＩＭ－３の、エピトープ、例えば、直線状または立体構造的エピトープ(例えば、ここに記載するようなエピトープ)と特異的に結合する。

【０１５８】

ここで使用する用語“抗体分子”は、少なくとも１免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む、タンパク質をいう。用語抗体分子は、例えば、抗体の、完全長、成熟抗体および抗原結合フラグメントを含む。例えば、抗体分は、重(Ｈ)鎖可変ドメイン配列(ここではＶＨと略す)および軽(Ｌ)鎖可変ドメイン配列(ここではＶＬと略す)を含み得る。他の例において、抗体分子は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ(ａｂ’)$_2$、Ｆｃ、Ｆｄ、Ｆｄ’、Ｆｖ、単鎖抗体(例えば、ｓｃＦｖ)、単一可変ドメイン抗体、二重特異性抗体(ＤＡｂ)(二価および二特異的)およびキメラ(例えば、ヒト化)抗体のように、２重(Ｈ)鎖可変ドメイン配列および２軽(Ｌ)鎖可変ドメイン配列を含み、それにより２抗原結合部位を形成し、これは、抗体全体の修飾により製造でき、または組み換えＤＮＡテクノロジーを使用して、デノボで合成されたものであり得る。これらの機能的抗体フラグメントは、その各抗原または受容体と選択的に結合する能力を維持する。抗体および抗体フラグメントは、抗体の、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤおよびＩｇＥおよびあらゆるサブクラス(例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４)を含むが、これらに選択されない、あらゆるクラスの抗体であり得る。本発明の抗体は、モノクローナルでもポリクローナルでもよい。抗体はまた、ヒト、ヒト化、ＣＤＲ移植またはインビトロ産生抗体であり得る。抗体は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４から選択される、重鎖定常領域を有し得る。抗体はまた、例えば、カッパまたはラムダから選択される、軽鎖も有し得る。

【０１５９】

抗原結合フラグメントの例は、(ｉ)Ｆａｂフラグメント、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬおよびＣＨ１ドメインからなる一価フラグメント；(ii)Ｆ(ａｂ’)２フラグメント、ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された２Ｆａｂフラグメントを含む、二価フラグメント；(iii)ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄフラグメント；(iv)抗体の単アームのＶＬおよびＶＨドメインからなるＦｖフラグメント、(ｖ)ＶＨドメインからなる二重特異性抗体(ｄＡｂ)フラグメント；(vi)ラクダ類またはラクダ化可変ドメイン；(vii)一本鎖Ｆｖ(ｓｃＦｖ)、例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426;およびHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883参照)；(viii)単一ドメイン抗体を含む。これらの抗体フラグメントは、当業者に知られる慣用技術を使用して得て、フラグメントを、完全抗体と同じ方法で有用性についてスクリーニングする。

【０１６０】

用語“抗体”は、完全分子ならびにその機能的フラグメントを含む。抗体の定常領域は、抗体の性質を修飾するため、改変、例えば、変異され得る(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能または補体機能の１以上を増加または低減するため)。

【０１６１】

抗体分子はまた単一ドメイン抗体であり得る。単一ドメイン抗体は、相補性決定領域が単一ドメインポリペプチドの一部である、抗体を含み得る。例は、重鎖抗体、軽鎖を天然に欠く抗体、通常の４鎖抗体由来の単一ドメイン抗体、改変抗体および抗体由来のもの以外の単一ドメインスキャフォールドを含むが、これらに限定されない。単一ドメイン抗体は、あらゆる当分野のものまたはあらゆる将来的な単一ドメイン抗体であり得る。単一ドメイン抗体は、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚、サメ、ヤギ、ウサギおよびウシを含むが、これらに限定されないあらゆる種由来であり得る。本発明の他の面によって、単一ドメイン抗体は、軽鎖を欠く重鎖抗体として知られる、天然に存在する単一ドメイン抗体で

ある。このような単一ドメイン抗体は、例えば、ＷＯ９４０４６７８号に開示されている。誤解を避けるために、軽鎖を天然に欠く重鎖抗体由来のこの可変ドメインは、ここでは、４鎖免疫グロブリンの慣用のＶＨと区別するため、ＶＨＨまたはナノボディとして知られる。このようなＶＨＨ分子は、ラクダ科種、例えばラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカおよびグアナコ由来であり得る。ラクダ科以外の他の種は天然に軽鎖を欠く重鎖分子を産生し得、このようなＶＨＨは本発明の範囲内である。

【０１６２】

ＶＨおよびＶＬ領域を、より保存された、“フレームワーク領域”(ＦＲまたはＦＷ)と呼ばれる領域が散在する、“相補性決定領域”(ＣＤＲ)と呼ぶ、超変異性の領域に細分できる。

【０１６３】

フレームワーク領域およびＣＤＲの程度は、多くの方法により厳密に定義されている(Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; およびOxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアを使用するAbM定義参照)。一般的には、例えば、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg参照)。

【０１６４】

ここで使用する用語“相補性決定領域”および“ＣＤＲ”は、抗原特異性および結合親和性を与える抗体可変領域内のアミノ酸の配列をいう。一般に、各重鎖可変領域に３ＣＤＲ(ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３)および各軽鎖可変領域に３ＣＤＲ(ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３)がある。

【０１６５】

あるＣＤＲの厳密なアミノ酸配列境界は、Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (“Ｋａｂａｔ”番号付けスキーム), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (“Ｃｈｏｔｈｉａ”番号付けスキーム)により記載のものを含む、あらゆる数の周知スキームを使用して決定できる。“Ｃｈｏｔｈｉａ”番号付けスキームにより定義するここで使用するＣＤＲを、“超可変ループ”と呼ぶこともある。

【０１６６】

例えば、Ｋａｂａｔ下、重鎖可変ドメイン(ＶＨ)におけるＣＤＲアミノ酸残基を、３１～３５(ＨＣＤＲ１)、５０～６５(ＨＣＤＲ２)および９５～１０２(ＨＣＤＲ３)と番号付けし、軽鎖可変ドメイン(ＶＬ)におけるＣＤＲアミノ酸残基を、２４～３４(ＬＣＤＲ１)、５０～５６(ＬＣＤＲ２)および８９～９７(ＬＣＤＲ３)と番号付けする。Ｃｈｏｔｈｉａ下、ＶＨのＣＤＲアミノ酸を２６～３２(ＨＣＤＲ１)、５２～５６(ＨＣＤＲ２)および９５～１０２(ＨＣＤＲ３)と番号付けし、ＶＬにおけるアミノ酸残基を２６～３２(ＬＣＤＲ１)、５０～５２(ＬＣＤＲ２)および９１～９６(ＬＣＤＲ３)と番号付けする。ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ両者のＣＤＲ定義を合わせることにより、ＣＤＲは、ヒトＶＨにおけるアミノ酸残基２６～３５(ＨＣＤＲ１)、５０～６５(ＨＣＤＲ２)および９５～１０２(ＨＣＤＲ３)およびヒトＶＬにおけるアミノ酸残基２４～３４(ＬＣＤＲ１)、５０～５６(ＬＣＤＲ２)および８９～９７(ＬＣＤＲ３)からなる。

【０１６７】

ここで使用する“免疫グロブリン可変ドメイン配列”は、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成できるアミノ酸配列をいう。例えば、配列は、天然に存在する可変ドメインのアミノ酸配列の全てを含んでも、一部を含んでもよい。例えば、配列は、１、２またはそれ以上のＮ末端またはＣ末端アミノ酸を含んでも、含まなくてもよく、タンパク質構造の形成と適合性である他の改変を含んでよい。

【０１６８】

用語“抗原結合部位”は、ＰＤ－１ポリペプチドまたはそのエピトープと結合する界面を形成する、決定基を含む、抗体分子の部分をいう。タンパク質(またはタンパク質模倣体)に関して、抗原結合部位は、一般に、ＰＤ－１ポリペプチドと結合する界面を形成する、１以上の(少なくとも４アミノ酸またはアミノ酸模倣体の)ループを含む。一般に、抗体分子の抗原結合部位は、少なくとも１または２ＣＤＲおよび／または超可変ループまたはより一般に少なくとも３、４、５または６ＣＤＲおよび／または超可変ループを含む。

【０１６９】

ここで使用する用語“モノクローナル抗体”または“モノクローナル抗体組成物”は、単一分子組成の抗体分子の調製物をいう。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一結合特異性および親和性を示す。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマテクノロジーまたはハイブリドーマテクノロジーを使用しない方法(例えば、組み換え方法)により、製造できる。

【０１７０】

“効率的にヒト”タンパク質は、中和抗体応答、例えば、ヒト抗マウス抗体(ＨＡＭＡ)応答を惹起しないタンパク質をいう。ＨＡＭＡは、例えば、慢性または再発疾患状態、多くの状況下で、例えば、抗体分子を繰り返し投与するならば、問題となり得る。ＨＡＭＡ応答は、反復抗体投与を、血清からの抗体クリアランス増加のために(例えば、Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990))およびまたアレルギー性反応を起こす可能性のために(例えば、LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986))、無効にする可能性がある。

【０１７１】

抗体分子は、ポリクローナル抗体でもモノクローナル抗体でもよい。他の態様において、抗体は、組み換えにより産生されてよく、例えば、ファージディスプレイまたはコンビナトリアル方法によりされる。

【０１７２】

抗体を産生するためのファージディスプレイおよびコンビナトリアル方法は、当分野で知られる(例えば、その全ての内容を引用により本明細書に包含させるLadner et al. 米国特許５,２２３,４０９号；Kang et al. 国際公開ＷＯ９２／１８６１９号；Dower et al. 国際公開ＷＯ９１／１７２７１号；Winter et al. 国際公開ＷＯ９２／２０７９１号；Markland et al. 国際公開ＷＯ９２／１５６７９号；Breitling et al. 国際公開ＷＯ９３／０１２８８号；McCafferty et al. 国際公開ＷＯ９２／０１０４７号；Garrard et al. 国際公開ＷＯ９２／０９６９０号；Ladner et al. 国際公開ＷＯ９０／０２８０９号；Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et al. (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85; Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281; Griffths et al. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; and Barbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982に記載のような)。

【０１７３】

ある態様において、抗体は、完全ヒト抗体(例えば、ヒト免疫グロブリン配列からの抗体を産生するように遺伝子改変されているマウスで製造した抗体)または非ヒト抗体、例えば、齧歯類(マウスまたはラット)、ヤギ、霊長類(例えば、サル)、ラクダ抗体である。好ましくは、非ヒト抗体は、齧歯類(マウスまたはラット抗体)である。齧歯類抗体を産生する方法は、当分野で知られる。

【０１７４】

ヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなく、ヒト免疫グロブリン遺伝子を担持するトランスジェニックマウスを使用して産生できる。目的の抗原で免疫化したこれらのトランスジェニックマウスからの脾細胞を使用して、ヒトタンパク質からのエピトープに特定の親和性を有するヒトｍＡｂを分泌する、ハイブリドーマを産生する(例えば、Wood et al. 国際出願ＷＯ９１／００９０６号、Kucherlapati et al. ＰＣＴ公開ＷＯ９１／１０

７４１号；Lonberg et al. 国際出願ＷＯ９２／０３９１８号；Kay et al. 国際出願９２／０３９１７；Lonberg, N. et al. 1994 Nature 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuaillon et al. 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326)。

【０１７５】

抗体は、可変領域またはその一部、例えば、ＣＤＲが非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスで産生されるものであり得る。キメラ、ＣＤＲ移植およびヒト化抗体は、本発明の範囲内である。非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスで産生され、次いで、ヒトにおける抗原性を低減するために、例えば、可変フレームワークまたは定常領域を修飾した抗体は、本発明の範囲内である。

【０１７６】

キメラ抗体を、当分野で知られる組み換えＤＮＡ技術により産生できる(Robinson et al., 国際特許公開ＰＣＴ／ＵＳ８６／０２２６９号；Akira, et al., 欧州特許出願１８４,１８７号；Taniguchi, M., 欧州特許出願１７１,４９６号；Morrison et al., 欧州特許出願１７３,４９４号；Neuberger et al., 国際出願ＷＯ８６／０１５３３号；Cabilly et al. 米国特許４,８１６,５６７号；Cabilly et al.、欧州特許出願１２５,０２３号；Better et al. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; and Shaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559参照)。

【０１７７】

ヒト化またはＣＤＲ移植抗体は、ドナーＣＤＲで置き換えられた、(重および軽免疫グロブリン鎖の)少なくとも１または２、しかし、一般には全３レシピエントＣＤＲを有する。抗体は、少なくとも非ヒトＣＤＲの一部が置き換えられているかまたはＣＤＲのいくつかが非ヒトＣＤＲで置き換えられていてよい。ヒト化抗体のＰＤ－１への結合に必要な数のＣＤＲを置き換えることのみが必須である。好ましくは、ドナーは、齧歯類抗体、例えば、ラットまたはマウス抗体であり、レシピエントは、ヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークである。一般に、ＣＤＲを提供する免疫グロブリンは、“ドナー”と呼ばれ、フレームワークを提供する免疫グロブリンは、“アクセプター”と呼ばれる。ある態様において、ドナー免疫グロブリンは、非ヒト(例えば、齧歯類)である。アクセプターフレームワークは、天然に存在する(例えば、ヒト)フレームワークまたはコンセンサスフレームワークまたはそれと約８５％以上、好ましくは９０％、９５％、９９％以上同一である配列である。

【０１７８】

ここで使用する用語“コンセンサス配列”は、関連配列のファミリーで最も頻繁に現れるアミノ酸(またはヌクレオチド)から形成される配列である(例えば、Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)参照)。タンパク質のファミリーにおいて、コンセンサス配列における各位置は、該ファミリーのその位置で最も頻繁に現れるアミノ酸により占拠される。２アミノ酸が等頻度で現れるならば、いずれかをコンセンサス配列に包含できる。“コンセンサスフレームワーク”は、コンセンサス免疫グロブリン配列におけるフレームワーク領域をいう。

【０１７９】

抗体は、当分野で知られる方法によりヒト化できる(例えば、その全ての内容を引用により本明細書に包含させる、Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, by Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214およびQueen et al. ＵＳ５,５８５,０８９号、ＵＳ５,６９３,７６１号およびＵＳ５,６９３,７６２号参照)。

【０１８０】

ヒト化またはＣＤＲ移植抗体を、ＣＤＲ移植またはＣＤＲ置換により製造でき、ここで、免疫グロブリン鎖の１、２または全ＣＤＲを置き換え得る。例えば、その全ての内容を

引用により本明細書に包含させる、米国特許５,２２５,５３９号；Jones et al. 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534; Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter ＵＳ５,２２５,５３９号参照。Winterは、本発明のヒト化抗体の製造に使用し得る、ＣＤＲ移植方法を記載し(１９８７年3月２６日出願ＵＫ特許出願ＧＢ２１８８６３８Ａ；Winter ＵＳ５,２２５,５３９号)、この内容を、引用により本明細書に明示的に包含させる。

【０１８１】

また本発明の範囲内にあるのは、特異的アミノ酸が置換、欠失または付加されているヒト化抗体である。ドナーからアミノ酸を選択する基準は、ＵＳ５,５８５,０８９号、例えば、ＵＳ５,５８５,０８９号のカラム１２～１６、例えば、ＵＳ５,５８５,０８９号のカラム１２～１６に記載され、この内容を、引用により本明細書に包含させる。抗体をヒト化する他の技術は、１９９２年１２月２３日公開のPadlan et al. ＥＰ５１９５９６Ａ１号に記載されている。

【０１８２】

抗体分子は、一本鎖抗体であり得る。一本鎖抗体(ｓｃＦＶ)は、改変されていてよい(例えば、Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80; and Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52参照)。単鎖抗体を二量体化または多量体化して、同じ標的タンパク質の異なるエピトープに特異性を有する多価抗体を産生できる。

【０１８３】

さらに他の態様において、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤおよびＩｇＥの重鎖定常領域；特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４の(例えば、ヒト)重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域を有する。他の態様において、抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダの(例えば、ヒト)軽鎖定常領域から選択される、軽鎖定常領域を有する。定常領域は、抗体の性質を修飾するために、改変、例えば、変異され得る(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能および／または補体機能の１以上の増加または低減のため)。ある態様において、抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定できる。他の態様において、抗体はエフェクター細胞を集めずまたは補体を固定しない。他の態様において、抗体は、Ｆｃ受容体への結合能が低減しているかまたは有しない。例えば、Ｆｃ受容体への結合を支持しないアイソタイプまたはサブタイプ、フラグメントまたは他の変異体、例えば、変異誘発されたまたは欠失されたＦｃ受容体結合領域を有する。

【０１８４】

抗体定常領域を改変する方法は、当分野で知られる。改変された機能、例えば細胞のＦｃＲまたは補体のＣ１成分のようなエフェクターリガンドへの改変された親和性を有する抗体は、抗体の定常部分における少なくとも１アミノ酸残基を、異なる残基で置き換えることにより製造できる(例えば、その全ての内容を引用により本明細書に包含させる、ＥＰ３８８,１５１Ａ１号、米国特許５,６２４,８２１号および米国特許５,６４８,２６０号参照)。類似タイプの改変を記載でき、これは、マウスまたは他の種の免疫グロブリンに適用するならば、これらの機能を低減または除去する。

【０１８５】

抗体分子は、誘導体化できまたは他の機能的分子(例えば、他のペプチドまたはタンパク質)に連結できる。ここで使用する“誘導体化”抗体分子は、修飾されているものである。誘導体化の方法は、蛍光部分、ラジオヌクレオチド、毒素、酵素またはビオチンのような親和性リガンドの付加を含むが、これらに限定されない。よって、本発明の抗体分子は、免疫接着分子を含む、誘導体化および他に修飾された形態のここに記載する抗体を含むことを企図する。例えば、抗体分子は、他の抗体(例えば、二特異的抗体または二重特異性抗体)、検出可能剤、細胞毒性剤、薬剤および／または抗体または抗体部分と他の分子の結合を介在できるタンパク質またはペプチド(例えば、ストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグ)のような１以上の他の分子に機能的に連結(化学結合、遺伝子

融合、非共有結合的会合またはその他)し得る。

【０１８６】

１タイプの誘導体化抗体分子を、２以上の抗体(例えば、二特異的抗体を作製するために、同じタイプまたは異なるタイプの)の連結により産生する。適当な架橋剤は、適切なスペーサーにより離された、２つの異なって反応性の基を有するヘテロ二官能性のもの(例えば、ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル)またはホモ二官能性のもの(例えば、ジスクシンイミジル基質)を含む。このようなリンカーは、Pierce Chemical Company, Rockford, Illから入手可能である。

【０１８７】

抗体分子を、他の分子、一般に標識または治療(例えば、細胞毒性または細胞増殖抑制)剤または部分とコンジュゲートし得る。放射性同位体を、診断または治療適用で使用できる。抗ＰＳＭＡ抗体と結合できる放射性同位体は、α－、β－またはγ－エミッターまたはβ－およびγ－エミッターを含むが、これらに限定されない。このような放射性同位体は、ヨウ素(^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ)、イットリウム(^{90}Ｙ)、ルテチウム(^{177}Ｌｕ)、アクチニウム(^{225}Ａｃ)、プラセオジム、アスタチン(^{211}Ａｔ)、レニウム(^{186}Ｒｅ)、ビスマス(^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ)、インジウム(^{111}Ｉｎ)、テクネチウム(^{99}ｍＴｃ)、リン(^{32}Ｐ)、ロジウム(^{188}Ｒｈ)、硫黄(^{35}Ｓ)、炭素(^{14}Ｃ)、トリチウム(^{3}Ｈ)、クロム(^{51}Ｃｒ)、塩素(^{36}Ｃｌ)、コバルト(^{57}Ｃｏまたは^{58}Ｃｏ)、鉄(^{59}Ｆｅ)、セレン(^{75}Ｓｅ)またはガリウム(^{67}Ｇａ)を含むが、これらに限定されない。治療剤として有用な放射性同位体は、イットリウム(^{90}Ｙ)、ルテチウム(^{177}Ｌｕ)、アクチニウム(^{225}Ａｃ)、プラセオジム、アスタチン(^{211}Ａｔ)、レニウム(^{186}Ｒｅ)、ビスマス(^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ)およびロジウム(^{188}Ｒｈ)を含む。例えば、診断に使用する、標識として、有用な放射性同位体は、ヨウ素(^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ)、インジウム(^{111}Ｉｎ)、テクネチウム(^{99}ｍＴｃ)、リン(^{32}Ｐ)、炭素(^{14}Ｃ)およびトリチウム(^{3}Ｈ)または上に挙げた治療同位体の１以上を含む。

【０１８８】

本発明は、放射標識抗体分子およびそれを標識する方法を提供する。ある態様において、抗体分子を標識する方法が開示される。方法は、抗体分子とキレート剤を接触させ、それにより、コンジュゲート抗体を産生することを含む。コンジュゲート抗体を、放射性同位体、例えば、^{111}インジウム、^{90}イットリウムおよび^{177}ルテチウムで放射標識して、標識抗体分子を産生する。

【０１８９】

上記のように、抗体分子を、治療剤にコンジュゲートできる。治療活性放射性同位体は既に述べている。他の治療剤の例は、タキソール、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、マイタンシノイド、例えば、マイタンシノール(米国特許５,２０８,０２０号参照)、ＣＣ－１０６５(米国特許５,４７５,０９２号、５,５８５,４９９号、５,８４６、５４５号参照)およびそのアナログまたはホモログを含む。治療剤は、代謝拮抗剤(例えば、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン)、アルキル化剤(例えば、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、ＣＣ－１０６５、メルファラン、カルムスチン(ＢＳＮＵ)およびロムスチン(ＣＣＮＵ)、シクロホスファミドミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣおよびｃｉｓ－ジクロロジアミン白金(II)(ＤＤＰ)シスプラチン)、アントラサイクリン(例えば、ダウノルビシン(以前はダウノマイシン)およびドキソルビシン)、抗生物質(例えば、ダクチノマイシン(以前はアクチノマイシン)、ブレオマイシン、ミトラマイシンおよびアントラマイシン(ＡＭＣ))およ

び抗有糸分裂剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソールおよびマイタンシノイド)を含むが、これらに限定されない。

【０１９０】

組み合わせ治療

組み合わせ治療(例えば、ここに記載する方法および組成物)は、免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)および第二治療剤、例えば、表１に列記した薬剤の１以上から選択される第二治療剤を含み得る。

【０１９１】

“組み合わせ”または“組み合わせて”により、治療または複数治療剤を同時に適用するおよび／または一緒に送達するために製剤する(例えば、同じ組成物)ことを意味することを意図しないが、これらの方法および組成物は、ここに記載する範囲内である。免疫調節剤および第二治療剤を、１以上の他のさらなる治療または治療剤と同時に、前にまたは後に投与できる。これらの組み合わせにおける薬剤は、任意の順番で投与できる。一般に、各薬剤を、その薬剤について決定された用量でおよび／またはタイムスケジュールで投与する。組み合わせで使用するさらなる治療剤を、一緒に単一組成物としてまたは別々に異なる組成物として投与し得ることもさらに認識される。一般に、組み合わせで使用するさらなる治療剤は、個々にそれらが利用されるレベルを超えないレベルで使用されることが予測される。ある態様において、組み合わせにおいて使用されるレベルは、ここに使用するものより低い。

【０１９２】

ある態様において、組み合わせは、組み合わせ使用または組み合わせ製品に関する指示と共にまたは伴わずに免疫調節剤および第二治療剤の製剤を含む。組み合わせた化合物は、同じまたは異なる業者が製造および／または製剤し得る。組み合わせパートナーは、それゆえに、互いに独立して販売もされる完全に別の医薬投与形態または医薬組成物であり得る。ある態様において、その組み合わせた使用の指示は、(ｉ)医師に渡される前(例えば開示する化合物と他の治療剤を含む“キット”の場合)に；(ii)投与直前に医師自身(または医師の指導の下)に；(iii)医師または医療従事者により患者自身に提供され得る。

【０１９３】

免疫調節剤

ここに開示する組み合わせ治療は、免疫チェックポイント分子の阻害性分子の阻害剤を含み得る。用語“免疫チェックポイント”は、ＣＤ４およびＣＤ８　Ｔ細胞の細胞表面上の分子群をいう。これらの分子は、効率的に抗腫瘍免疫応答を下方制御または阻害する“ブレーキ”として働く。阻害性分子の阻害は、ＤＮＡ、ＲＮＡまたはタンパク質レベルでの阻害により実施できる。ある態様において、阻害性核酸(例えば、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡ)を使用して、阻害性分子の発現を阻害できる。他の態様において、阻害性シグナルの阻害剤は、阻害性分子に結合するポリペプチド、例えば、可溶性リガンドまたは抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【０１９４】

本発明の方法および組成物において有用な免疫チェックポイント分子は、プログラム死１(ＰＤ－１)、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、細胞毒性Ｔリンパ球抗原４(ＣＴＬＡ－４)、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ１、Ｂ７－Ｈ３(ＣＤ２７６)、Ｂ７－Ｈ４(ＶＴＣＮ１)、ＨＶＥＭ(ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ２７０)、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスII、ＧＡＬ９、アデノシン、ＴＧＦＲ(例えば、ＴＧＦＲベータ)を含むが、これらに限定されない。ある態様において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４またはこれらの任意の組み合わせの阻害剤)である。

【０１９５】
他の態様において、ＰＤ－１阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブから選択される抗ＰＤ－１抗体である。
【０１９６】
ある態様において、抗ＰＤ－１抗体はニボルマブである。ニボルマブの別名は、ＭＤＸ－１１０６、ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８またはＢＭＳ－９３６５５８を含む。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ(CAS Registry Number: 946414-94-4)である。ニボルマブは、ＰＤ－１を特異的に遮断する完全ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ニボルマブ(クローン５Ｃ４)およびＰＤ－１に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体は、ＵＳ８,００８,４４９号およびＷＯ２００６／１２１１６８号に開示されている。ある態様において、ＰＤ－１の阻害剤はニボルマブであり、ここに開示する配列(または、それと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定する配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する。
【０１９７】
ニボルマブの重鎖および軽鎖アミノ酸配列は次のとおりである。
重鎖(配列番号２)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
軽鎖(配列番号３)
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
【０１９８】
ある態様において、抗ＰＤ－１抗体はペンブロリズマブである。ペンブロリズマブ(ラムブロリズマブ、ＭＫ－３４７５、ＭＫ０３４７５、ＳＣＨ－９００４７５またはKEYTRUDA(登録商標)とも称する；Merck)は、ＰＤ－１に結合するヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ペンブロリズマブおよび他のヒト化抗ＰＤ－１抗体は、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44、ＵＳ８,３５４,５０９号およびＷＯ２００９／１１４３３５号に開示されている。ある態様において、ＰＤ－１の阻害剤は、例えば、ＵＳ８,３５４,５０９号およびＷＯ２００９／１１４３３５号に開示され、ここに開示する配列(または、それと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定する配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有するを有する、ペンブロリズマブである。
ペンブロリズマブの重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、次のとおりである。
重鎖(配列番号４)
QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK 447
軽鎖(配列番号５)
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL 50

LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

【０１９９】

ある態様において、抗ＰＤ－１抗体は、ピディリズマブである。ピディリズマブ(ＣＴ－０１１；Cure Tech)は、ＰＤ－１に結合するヒト化ＩｇＧ１ｋモノクローナル抗体である。ピディリズマブおよび他のヒト化抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ＷＯ２００９／１０１６１１号に開示されている。

【０２００】

他の抗ＰＤ－１抗体は、数ある中で、例えば、ＵＳ８,６０９,０８９号、ＵＳ２０１００２８３３０号および／またはＵＳ２０１２０１１４６４９号に開示されている、抗ＰＤ－１抗体である、ＡＭＰ　５１４(Amplimmune)を含む。

【０２０１】

ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２阻害剤の例

ある態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、抗体分子である。ある態様において、抗ＰＤ－Ｌｌ阻害剤は、ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＥＤＩ－４７３６、ＭＳＢ－００１０７１８ＣまたはＭＤＸ－１１０５から選択される。

【０２０２】

ある態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＳＢ００１０７１８Ｃである。ＭＳＢ００１０７１８Ｃ(Ａ０９－２４６－２とも称する；Merck Serono)は、ＰＤ－Ｌ１に結合するモノクローナル抗体である。ペンブロリズマブおよび他のヒト化抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＷＯ２０１３／０７９１７４号に開示され、ここに開示する配列(または、それと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定する配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する。ＭＳＢ００１０７１８Ｃの重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、少なくとも次のものを含む。

重鎖可変領域(ＷＯ２０１３／０７９１７４号に開示される配列番号２４)(配列番号６)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS

軽鎖可変領域(ＷＯ２０１３／０７９１７４号に開示される配列番号２５)(配列番号７)
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG
LQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL

【０２０３】

ある態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０である。ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０抗体は、ＷＯ２０１０／０７７６３４号に記載される抗ＰＤ－Ｌｌ(ＷＯ２０１０／０７７６３４号のそれぞれ配列番号２０および２１に示す重鎖および軽鎖可変領域配列)であり、そこに開示する配列(または、それと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定する配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する。

【０２０４】

ある態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、ＭＤＸ－１１０５である。ＭＤＸ－１１０５は、ＢＭＳ－９３６５５９としても知られ、ＷＯ２００７／００５８７４号に記載される抗ＰＤ－Ｌｌ抗体であり、そこに開示する配列(または、それと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定する配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する。

【０２０５】

ある態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、ＭＤＰＬ３２８０Ａ(Genentech/Roche)である。ＭＤＰＬ３２８０Ａは、ＰＤ－Ｌ１に結合するヒトＦｃ最適化ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。ＭＤＰＬ３２８０ＡおよびＰＤ－Ｌ１に対する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許７,９４３,７４３号および米国公開２０１２００３９９０６号に開示され

る。
【０２０６】
他の態様において、ＰＤ－Ｌ２阻害剤は、ＡＭＰ－２２４である。ＡＭＰ－２２４は、ＰＤ－１とＢ７－Ｈ１の相互作用を遮断するＰＤ－Ｌ２　Ｆｃ融合可溶性受容体である(Ｂ７－ＤＣＩｇ；Amplimmune；例えば、ＷＯ２０１０／０２７８２７号およびＷＯ２０１１／０６６３４２号に開示)。
【０２０７】
ＴＩＭ－３阻害剤の例
ある態様において、ここに記載する組み合わせは、ＴＩＭ－３阻害剤を含む。ある態様において、組み合わせを使用して、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液悪性腫瘍を処置する。
【０２０８】
抗ＴＩＭ－３抗体例は米国特許８,５５２,１５６号、ＷＯ２０１１／１５５６０７号、ＥＰ２５８１１１３号および米国公開２０１４／０４４７２８号に開示されている。
【０２０９】
ＬＡＧ－３阻害剤の例
ある態様において、ここに記載する組み合わせは、ＬＡＧ－３阻害剤を含む。ある態様において、組み合わせを使用して、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液悪性腫瘍を処置する。
【０２１０】
ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体は、ＢＭＳ－９８６０１６である。ＢＭＳ－９８６０１６(ＢＭＳ９８６０１６とも称する；Bristol-Myers Squibb)は、ＬＡＧ－３に結合するモノクローナル抗体である。ＢＭＳ－９８６０１６および他のヒト化抗ＬＡＧ－３抗体は、ＵＳ２０１１／０１５０８９２号、ＷＯ２０１０／０１９５７０号およびＷＯ２０１４／００８２１８号に開示される。
【０２１１】
ＣＴＬＡ－４阻害剤の例
ある態様において、ここに記載する組み合わせは、ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む。ある態様において、組み合わせを使用して、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液悪性腫瘍を処置する。
【０２１２】
抗ＣＴＬＡ－４抗体例は、トレメリムマブ(Pfizerから入手可能なＩｇＧ２モノクローナル抗体、以前はチシリムマブ、ＣＰ－６７５,２０６として知られた)；およびイピリムマブ(ＣＴＬＡ－４抗体、ＭＤＸ－０１０、CAS No. 477202-00-9としても既知)を含む。
【０２１３】
ある態様において、組み合わせは、例えば、ここに記載するような、抗ＰＤ－１抗体分子および抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブを含む。使用できる用量例は、約１～１０mg／kg、例えば、３mg／kgの抗ＰＤ－１抗体分子の用量および約３mg／kgの抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブの用量を含む。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、処置後、例えば、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)を併用するまたは併用しない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での黒色腫の処置後、投与する
【０２１４】
他の抗ＣＴＬＡ－４抗体例は、例えば、米国特許５,８１１,０９７号に開示される。
【０２１５】
ある態様において、阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２またはＣＴＬＡ－４に結合する可溶性リガンド(例えば、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ)または抗体または抗体フラグメントである。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を、抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブと組み合わせて投与して、例えば、癌(例えば、黒色腫、例えば、転移黒色腫；肺癌、例えば、非小細胞肺癌；または前立腺癌から選択される癌)を処置できる。

【０２１６】
阻害剤のさらなる組み合わせ
ある態様において、ここに開示する抗ＰＤ－１分子を、例えば、ここに記載するような、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２の１以上の他の阻害剤と組み合わせて投与する。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質またはオリゴペプチドであり得る。
【０２１７】
ある態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、抗ＬＡＧ－３抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与する。他の態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、抗ＴＩＭ－３抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与する。さらに他の態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、抗ＬＡＧ－３抗体および抗ＴＩＭ－３抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与する。ここに引用する抗体の組み合わせを、別々に、例えば、別々の抗体として投与しても、連結された、例えば、二特異的または三特異的抗体分子として投与してもよい。ある態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子および抗ＴＩＭ－３または抗ＬＡＧ－３抗体またはその抗原結合フラグメントを含む二特異的抗体を投与する。ある態様において、ここに引用する抗体の組み合わせを、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、固形腫瘍)の処置のために使用する。前記組み合わせの効力は、当分野で知られる動物モデルで試験できる。例えば、抗ＰＤ－１と抗ＬＡＧ－３の相乗効果を試験するための動物モデルは、例えば、Woo et al. (2012) Cancer Res. 72(4):917-27に記載されている。
【０２１８】
他の態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)の阻害剤と組み合わせて投与する。ある態様において、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)の阻害剤は、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子である。理論に縛られることを望まないが、ＣＥＡＣＡＭ－１およびＣＥＡＣＡＭ－５のような癌胎児性抗原細胞接着分子(ＣＥＡＣＡＭ)は、少なくとも一部、抗腫瘍免疫応答の阻害を介在すると考えられる(例えば、Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529参照)。例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１は、ＴＩＭ－３のヘテロフィリックリガンドとしておよびＴＩＭ－３介在Ｔ細胞耐容性および消耗に役割を有するとして記載されている(例えば、ＷＯ２０１４／０２２３３２号；Huang, et al. (2014) Nature doi:10.1038/nature13848参照)。ある態様において、ＣＥＡＣＡＭ－１とＴＩＭ－３の共遮断が、異種移植結腸直腸癌モデルにおける抗腫瘍免疫応答を増強することが示されている(例えば、ＷＯ２０１４／０２２３３２号；Huang, et al. (2014), supra参照)。他の態様において、ＣＥＡＣＡＭ－１とＰＤ－１の共遮断は、例えば、ＷＯ２０１４／０５９２５１号に記載のように、Ｔ細胞耐容性を減少させる。それゆえに、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤を、ここに記載する他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１および／または抗ＴＩＭ－３阻害剤)と共に使用して、癌、例えば、黒色腫、肺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)、膀胱癌、結腸癌、卵巣癌および他のここに記載するような癌に対する免疫応答を増強できる。
【０２１９】
よって、ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤)と組み合わせて投与する。ある態様において、ＣＥＡＣＡＭの阻害剤は、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子である。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－１阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、抗ＰＤ－１抗体

分子を、ＣＥＡＣＡＭ－３阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－３抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子と組み合わせて投与する。抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体例は、ＷＯ２０１０／１２５５７１号、ＷＯ２０１３／０８２３６６号およびＷＯ２０１４／０２２３３２号に開示され、例えば、モノクローナル抗体３４Ｂ１、２６Ｈ７および５Ｆ４；または、例えば、ＵＳ２００４／００４７８５８号、ＵＳ７,１３２,２５５号およびＷＯ９９／０５２５５２号に記載のようなそれからの組み換え形態である。他の態様において、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体は、例えば、Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529 (DOI:10:1371/journal.pone.0021146)に記載のようにＣＥＡＣＡＭ－５と結合するか、または、例えば、ＷＯ２０１３／０５４３３１号およびＵＳ２０１４／０２７１６１８号に記載のように、ＣＥＡＣＡＭ－１およびＣＥＡＣＡＭ－５と交差反応する。

【０２２０】

共刺激性モジュレーター

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療は、共刺激性分子のモジュレーターを含む。ある態様において、共刺激性モジュレーター、例えば、共刺激性分子のアゴニストは、ＭＨＣクラスＩ分子、ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ性活性化分子(ＳＬＡＭタンパク質)、活性化ＮＫ細胞受容体、ＢＴＬＡ、Ｔｏｌｌリガンド受容体、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、Ｂ７－Ｈ３、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＬＩＧＨＴ、ＨＶＥＭ(ＬＩＧＨＴＲ)、ＫＩＲＤＳ２、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０(ＫＬＲＦ１)、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒｇａｍｍａ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１(ＣＤ２２６)、ＳＬＡＭＦ４(ＣＤ２４４、２Ｂ４)、ＣＤ８４、ＣＤ９６(Ｔａｃｔｉｌｅ)、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９(ＣＤ２２９)、ＣＤ１６０(ＢＹ５５)、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００(ＳＥＭＡ４Ｄ)、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６(ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８)、ＳＬＡＭ(ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３)、ＳＬＡＭ７、ＢＬＡＭＥ(ＳＬＡＭＦ８)、ＳＥＬＰＬＧ(ＣＤ１６２)、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａおよびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合フラグメントまたは可溶性融合)から選択される。

【０２２１】

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療は、共刺激性分子、例えば、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＩＣＯＳおよびＧＩＴＲの共刺激性ドメインを含む、正のシグナルと関係するアゴニストを含む。

【０２２２】

ＧＩＴＲアゴニストの例

ある態様において、ここに記載する組み合わせは、ＧＩＴＲアゴニストを含む。ある態様において、組み合わせを使用して、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液悪性腫瘍を処置する。

【０２２３】

ＧＩＴＲアゴニスト例は、例えば、米国特許６,１１１,０９０号号、欧州特許０９２０５０５Ｂ１号、米国特許８,５８６,０２３号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／００３１１８号および２０１１／０９０７５４号に記載のＧＩＴＲ融合タンパク質または例えば米国特許７,０２５,９６２号、欧州特許１９４７１８３Ｂ１号、米国特許７,８１２,１３５号、米国特許８,３８８,９６７号、米国特許８,５９１,８８６号、欧州特許ＥＰ１８６６３３９

号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２８６８３号、米国特許８,７０９,４２４号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／０３９９５４号、国際公開ＷＯ２０１３／０３９９５４号、米国公開ＵＳ２０１４／００７２５６６号、国際公開ＷＯ２０１５／０２６６８４号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／００７１９０号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３３８２２号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０５５８０８号、ＰＣＴ公開ＷＯ９９／４０１９６号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００１／０３７２０号、ＰＣＴ公開ＷＯ９９／２０７５８号、米国特許６,６８９,６０７号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００６／０８３２８９号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／１１５４５１号、米国特許７,６１８,６３２号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０５１７２６号、国際公開ＷＯ２００４０６０３１９号および国際公開ＷＯ２０１４０１２４７９号に記載の抗ＧＩＴＲ抗体のような、ＧＩＴＲ融合タンパク質および抗ＧＩＴＲ抗体(例えば、二価抗ＧＩＴＲ抗体)を含む。

【０２２４】

ある態様において、ＧＩＴＲアゴニストを、例えば、ＷＯ２０１５／０２６６８４号に記載のように、ＴＬＲアゴニストと組み合わせて使用する

【０２２５】

他の態様において、ＧＩＴＲアゴニストを、例えば、ＷＯ２００４０６０３１９号および国際公開ＷＯ２０１４０１２４７９号に記載のように、ＴＬＲアゴニストと組み合わせて使用する。

【０２２６】

さらなる組み合わせ

他の態様において、組み合わせ治療は、修飾Ｔ細胞、例えば、キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)Ｔ細胞を使用する養子Ｔ細胞免疫療法との組み合わせを含む(例えば、John LB, et al. (2013) Clin. Cancer Res. 19(20): 5636-46により記載されたような)。

【０２２７】

他の態様において、ここに開示する組み合わせ治療はまたサイトカイン、例えば、インターロイキン－２１またはインターロイキン－２も含み得る。ある態様において、ここに記載する組み合わせを、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、固形腫瘍または黒色腫)の処置に使用する。

【０２２８】

組み合わせ治療で使用できる免疫調節剤の例は、例えば、アフツズマブ(Roche(登録商標)から入手可能)；ペグフィルグラスチム(Neulasta(登録商標))；レナリドマイド(ＣＣ－５０１３、レブリミド(登録商標))；サリドマイド(サロミド(登録商標))、アクチミド(ＣＣ４０４７)；およびサイトカイン、例えば、ＩＬ－２１またはＩＲＸ－２(インターロイキン１、インターロイキン２およびインターフェロンγを含むヒトサイトカイン混合物、CAS 951209-71-5、IRX Therapeuticsから入手可能)を含む。

【０２２９】

他の態様において、組み合わせ治療を、対象に、骨髄移植、フルダラビンのような化学療法剤を使用するＴ細胞除去治療、外部ビーム放射線療法(ＸＲＴ)、シクロホスファミドおよび／またはＯＫＴ３またはキャンパスのような抗体の１以上と共に(例えば、前、同時または後に)投与する。ある態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＣＤ２０と反応する薬剤のようなＢ細胞除去治療、例えば、リツキサンの後に投与する。例えば、ある態様において、対象は、高用量の化学療法、続いて末梢血幹細胞移植を用いる標準処置を受け得る。ある態様において、移植後、対象は、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を受ける。さらなる態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、手術の前または後に投与される。

【０２３０】

さらなる組み合わせ治療の他の例は、黒色腫の処置用のデカルバジンを含む。理論に縛られないが、ＰＤ－１遮断と化学療法の組み合わせ使用は、抗原提示経路の腫瘍抗原レベル増加をもたらし得る、大部分の化学療法化合物の細胞毒性作用の結果である、細胞死により促進されると考えられる。細胞死によりＰＤ－１遮断と相乗効果を生じ得る他の組み

合わせ治療は、放射線、手術およびホルモン欠乏である。これらのプロトコールの各々は、宿主における腫瘍抗原供給源を形成する。血管形成阻害剤も、ＰＤ－１遮断と組み合わせ得る。血管形成阻害は、宿主抗原提示経路に腫瘍抗原を供給し得る、腫瘍細胞死に至る。

【０２３１】

組み合わせ治療はまた、二特異的抗体と組み合わせても使用できる。二特異的抗体を使用して、２つの別々の抗原を標的とできる。例えば抗Ｆｃ受容体／抗腫瘍抗原(例えば、Ｈｅｒ－２／ｎｅｕ)二特異的抗体は、マクロファージを腫瘍の部位に標的化するために使用されている。このターゲティングは、効率的に腫瘍特異的応答を活性化する。これらの応答のＴ細胞アームは、ＰＤ－１遮断の使用により増強される。あるいは、抗原は、腫瘍抗原および樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二特異的抗体の使用により、ＤＣに直接送達されてもよい。

【０２３２】

腫瘍は、多種多様な機構により、宿主免疫監視から逃れる。これらの多くの機構は、腫瘍により発現され、免疫抑制的であるタンパク質の不活性化により打破され得る。これらは、とりわけ、ＴＧＦ－ベータ(Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050)、ＩＬ－１０(Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200)およびＦａｓリガンド(Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365)を含む。これらの各々に対する抗体またはその抗原結合フラグメントを、抗ＰＤ－１と組み合わせて使用して、免疫抑制因子の作用を打破し、宿主による腫瘍免疫応答を支持する。

【０２３３】

宿主免疫反応性を活性化するために使用し得る他の抗体を、ここに記載する組み合わせ治療と組み合わせて使用できる。これらは、ＤＣ機能および抗原提示を活性化する樹状細胞の表面分子を含む。抗ＣＤ４０抗体は、Ｔ細胞ヘルパー活性を効率的に置き換えることができ(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)、ＰＤ－１抗体と組み合わせて使用できる(Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40)。ＣＴＬＡ－４(例えば、米国特許５,８１１,０９７)、ＯＸ－４０(Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169)、４－１ＢＢ(Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997)およびＩＣＯＳ(Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266)のような、Ｔ細胞共刺激性分子に対する抗体も、Ｔ細胞活性化レベルの増加のために提供し得る。

【０２３４】

ここに記載する方法の全てにおいて、ＰＤ－１遮断を、腫瘍抗原提示の増強を提供する、サイトカイン処置(例えば、インターフェロン、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－２、ＩＬ－２１)または二特異的抗体治療のような他の形態の免疫療法と組み合わせ得る(例えば、Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123参照)。

【０２３５】

ここに開示する組み合わせ治療を、さらに、癌性細胞、精製腫瘍抗原(組み換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含む)、細胞および免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子を遺伝子導入した細胞のような免疫原と組み合わせ得る(He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28)。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的例は、ｇｐ１００、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴ１および／またはチロシナーゼまたはサイトカインＧＭ－ＣＳＦを発現するように遺伝子導入した腫瘍細胞のペプチドのような、黒色腫抗原のペプチドを含む。

【０２３６】

ＰＤ－１遮断を、ワクチン接種プロトコールと組み合わせ得る。腫瘍に対するワクチン接種の多くの実験的戦略が考案されている(Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; see also Restifo, N.

and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition参照)。これらの戦略の一つにおいて、ワクチンは、自己または同種腫瘍細胞を使用して製造される。これらの細胞性ワクチンは、腫瘍細胞がＧＭ－ＣＳＦを発現するように形質導入されたとき、最も有効であることが示されている。ＧＭ－ＣＳＦは、腫瘍ワクチン接種に対する抗原提示の強力なアクティベーターであることが示されている(Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43)。

【０２３７】

ＰＤ－１遮断を、腫瘍に発現される組み換えタンパク質および／またはペプチドの寄せ集めと組み合わせて、これらのタンパク質に対する免疫応答を産生するために使用できる。これらのタンパク質は、通常、免疫系で自己抗原として見られ、それゆえに、それらに認容性である。腫瘍抗原はまた、染色体のテロメア合成に必要であり、８５％を超えるヒト癌で発現され、限られた体性組織でしか発現されない、タンパク質テロメラーゼも含み得る(Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013)。(これらの体性組織は、種々の手段で免疫攻撃から保護され得る)。腫瘍抗原はまた、タンパク質配列を変えるまたは２個の無関係配列間の融合タンパク質を作る(すなわち、フィラデルフィア染色体におけるｂｃｒ－ａｂｌ)体性変異のため、癌細胞で発現される“ネオ抗原”またはＢ細胞腫瘍からのイディオタイプでもあり得る。

【０２３８】

他の腫瘍ワクチンは、ヒト乳頭腫ウイルス(ＨＰＶ)、肝炎ウイルス(ＨＢＶおよびＨＣＶ)およびカポジヘルペス肉腫ウイルス(ＫＨＳＶ)のようなヒト癌と関連付けられるウイルスからのタンパク質を含み得る。ＰＤ－１遮断と組み合わせて使用し得る他の形態の腫瘍特異的抗原は、腫瘍組織自体から単離した精製ヒートショックタンパク質(ＨＳＰ)である。これらのヒートショックタンパク質は、腫瘍細胞からのタンパク質のフラグメントを含み、これらのＨＳＰは、腫瘍免疫を惹起するための抗原提示細胞の送達に高度に有効である(Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588;Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120)。

【０２３９】

樹状細胞(ＤＣ)は、抗原特異的応答の引き金を引くために使用できる、強力な抗原提示細胞である。ＤＣは、エクスビボで産生され、種々のタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を負荷され得る(Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332)。ＤＣは、同様にこれらの腫瘍抗原を発現するように、遺伝的手段でも形質導入され得る。ＤＣは、免疫化の目的で腫瘍細胞と直接融合もされている(Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336)。ワクチン接種の方法として、ＤＣ免疫化を、より強力な抗腫瘍応答を活性化するために、ＰＤ－１遮断と効率的に組み合わせ得る。

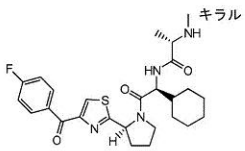
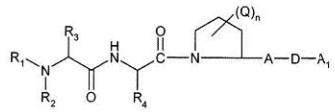
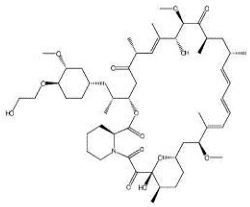
【０２４０】

第二治療剤

第二治療剤は、１)ＩＡＰ阻害剤；２)ＴＯＲキナーゼ阻害剤；３)ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；８)ＦＧＦ受容体阻害剤；９)ＥＧＦ受容体阻害剤；１０)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；１１)ＡＬＫ阻害剤；１２)ＣＤＫ４／６阻害剤；１３)ＰＩ３Ｋ阻害剤；１４)ＢＲＡＦ阻害剤；１５)ＣＡＲ　Ｔ細胞(例えば、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞)；１６)ＭＥＫ阻害剤；または１７)ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤から選択される１以上；例えば、表１に列記する１以上の薬剤であり得る。

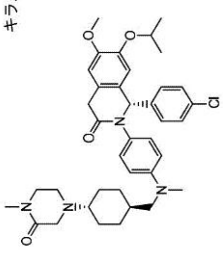
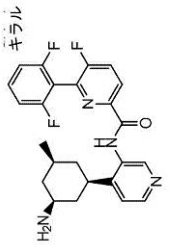
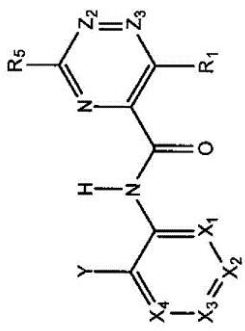
【０２４１】

表１

構造名	名	化合物構造	特許公報	例示的適応症/用途	一般的構造
LCL161			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336 （例えば、WO2008/016893における(2～4頁)参照;式(Ｉ)の化合物、式中、 R_1がH; R_2がC_1-C_4アルキル; R_3がC_1-C_4アルキル; R_4がC_3-C_{10}シクロアルキル; Aがhet; Dが$C(O)$; A1が置換アリール;そしてnが0。 具体的化合物:実施例1における化合物A、パラグラフ[122]、29頁。 具体的化合物の製造:実施例1)。	多発性骨髄腫治療 乳癌治療 膵臓癌治療 造血発生障害治療	
Rad-001	エベロリムス、アフィニトール		WO 2014/085318	間質性肺疾患、小細胞肺癌治療の処置 呼吸器/胸部癌治療 前立腺癌治療 多発性骨髄腫治療 肉腫治療 加齢黄斑変性症、骨癌治療の処置 結節性硬化症、非小細胞性肺癌治療の処置 内分泌癌治療 リンパ腫治療 神経額的医薬（種々雑多） 星状細胞腫治療 頸部癌治療 神経癌治療 白血病治療 免疫抑制剤 移植片拒絶の処置 胃癌治療 黒色腫治療 抗癲癇剤 乳癌治療 膀胱癌治療 腫瘍溶解剤	

【表２】

表１

CGM097	キラル 	WO 2011/076786 (例えば、2～11頁参照)；式(I)の化合物、式中、 ZがCH$_2$； Xがハロゲン； R^{6}およびR'がの各々がR' 0-、ここで、R' がC$_1$-C$_7$アルキル； R^{2}が(R^5)$_2$N-Yでパラ位を置換されているフェニル、ここで、Yが結合、R^{2}の一方がC$_1$-C$_7$アルキル；そしてR^{2}の他方が(R^5)$_2$-N-C$_3$-C$_{12}$シクロアルキル-C$_1$-C$_7$アルキル、ここで、両R5は、それらが結合しているNと一体となって、1N原子含有6員ヘテロ環式環を形成し、ここで、該ヘテロ環式環がオキソおよびC$_1$-C$_7$アルキルで置換されている；そしてnが0。 具体的化合物およびその製造：実施例106、265頁)。	固形腫瘍治療	
PIMキナーゼ阻害剤	キラル 	WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 (例えば、WO2010/026124 (9～10頁)参照；式Iの化合物、式中、 X$_1$、X$_3$およびX$_4$がCR$_2$、ここで、R$_2$が水素； X$_2$がN； Yが置換シクロアルキル； Z$_2$およびZ$_3$がCR$_{12}$、ここで、R$_{12}$が水素またはハロ；そして R$_5$が置換アリール。 具体的化合物およびその製造：実施例70、132頁)	多発性骨髄腫治療 骨髄異形成症候群治療 骨髄白血病治療 非ホジキンリンパ腫治療	
LJM716	ヒトモノクローナル抗体	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551	胃癌治療 食道癌 胃癌 腫瘍溶解剤 乳癌治療 Digestive/消化器癌治療 頭頸部癌治療	

【０２４２】

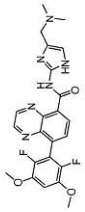
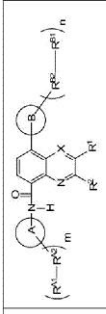
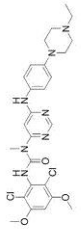
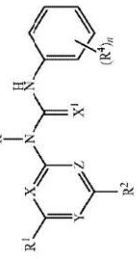
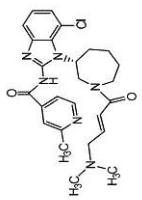
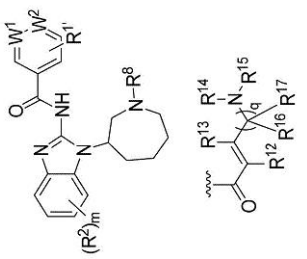
【表３】

表1

LBH589	パノビノスタット		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399 （例えば、WO2002/022577（4～6頁）参照；式（Ｉ）の化合物、式中、 R^1がH； R^2がH； R^3およびR^4がH； R^5が置換ヘテロアリール； XおよびyがH； n^1が1；n^2が1；そしてn^3が0。 具体的化合物が実施例200、63頁）。	小細胞肺癌治療 呼吸器/胸部癌治療 前立腺癌治療 多発性骨髄腫治療 骨髄異形成症候群治療 骨癌治療 非小細胞肺癌治療 内分泌癌治療 リンパ腫治療 神経癌治療 白血病治療 抗HIV剤 免疫抑制剤 移植片拒絶の処置 胃癌治療 黒色腫治療 乳癌治療 膵臓癌治療 結腸直腸癌治療 多形神経膠芽腫治療 骨髄白血病治療 血液癌治療 腎臓癌治療 非ホジキンリンパ腫治療 頭頸部癌治療 造血発生障害治療 肝臓癌治療	
INC424	リン酸ルキソリチニブ ジャカビ	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632 （例えば、WO2007/070514（8～12頁）参照；式Ｉの化合物、式中、 A_1がC； A_2およびTがN； UおよびVがCR_5；ここで、R_5がH； XがN； Yが-D^1-D^2-D^3-D^4で置換されたC_{1-8}アルキレン、ここで、D^1、D^2およびD^3が存在せず、D^4がCN； ZがCy^1、ここで、Cy^1がシクロアルキル； R^1およびR^2がH；そしてnが1。 具体的化合物およびその製造：実施例67、91～93頁）。	前立腺癌治療 リンパ性白血病治療 多発性骨髄腫治療 リンパ腫治療 肺癌治療 カヘキシーの処置 白血病治療 乳癌治療 膵臓癌治療 リウマチ性関節炎、抗乾癬の処置 結腸直腸癌治療 骨髄白血病治療 血液癌治療 T自己免疫性疾患の処置 非ホジキンリンパ腫治療 抗血小板血症 血液学的剤（種々雑多）	

【表４】

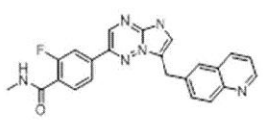
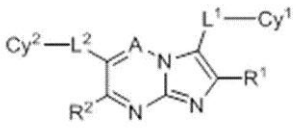
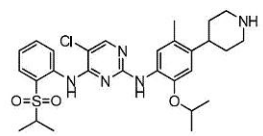
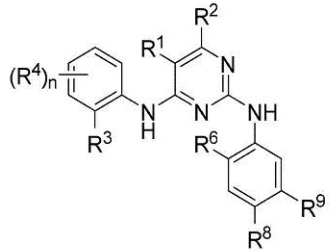
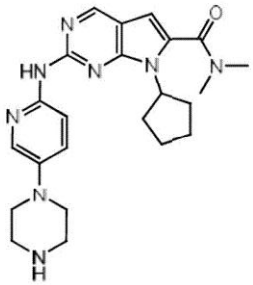
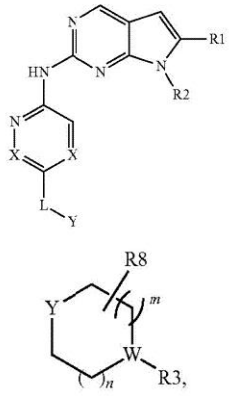
表1

BUM078			WO 2009/141386 US 2010/0105667 （例えば、WO2009/141386（9～10頁）参照；式（１）の化合物、式中、 XがN； R^{1}およびR^{2}が水素； Aがヘテロアリール； R^{41}が-NR^{43}R^{44}、ここで、R^{43}およびR^{44}が各々C$_{1-7}$アルキルおよびR^{42}がアルカンジイル； Bがアリール； R^{80}がハロまたはstraight-鎖 C$_{1-7}$アルコキシおよびR^{81}が直接結合； mが1およびnが4。 具体的化合物およびその製造：実施例127、146頁）	血管形成阻害 シグナル伝達調節	
BGJ398			US 8,552,002 （例えば、実施例145、US 8,552,002のカラム171参照；例えば、カラム6に見られる式（I）に入る。 XがCR^{5}、ここで、R^{5}がH YがN ZがN X^{1}がO R^{1}がリンカー（L1）を介して結合した置換有機部分、 -L1-、ここで、有機部分が4-エチルピペラジニルで置換された環状基（具体的にフェニル）および -L1-がNR^{a}、ここで、R^{a}がH R^{2}が有機部分、具体的にH R^{3}が有機部分、具体的に低級脂肪族、例えば。メチル nが4 R^{4}が具体的にクロロ、クロロ、メトキシ、またはメトキシ）	消化器／胃腸癌治療 血液癌治療 固形腫瘍治療	
EGF816			WO2013/184757 （例えば、実施例5参照；式（5）により一般的に記載 - 請求項7、10、11および12参照。 ・ W^{1}がCR^{1}； ・ W^{2}がN； ・ R^{1}がメチル、R$^{1'}$が水素； ・ R^{2}がクロロ；m=1 ・ R^{8}が構造（h）、q=1 ・ R^{12}、R^{13}、R^{16}およびR^{17}が水素 ・ R^{14}およびR^{15}がメチル）	癌治療 固形腫瘍治療	

【０２４３】

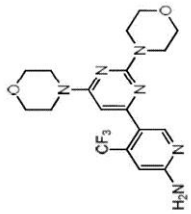
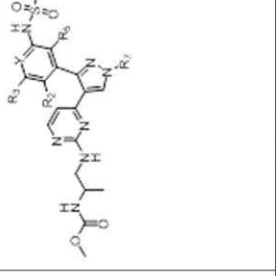
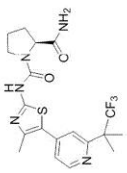
【表５】

表１

INC280			EP2099447; US7,767,675 （例えば、一般にEP2099447の請求項1参照; EP2099447の請求項53およびUS特許7,767,675の請求項4に特定）	非小細胞性肺癌治療 多形神経膠芽腫 治療 腎臓癌治療 固形腫瘍治療 肝臓癌治療	
LDK378	ジカディア		WO2008/073687:US 8,039,479 （例えば、WO2008/073687の実施例7、化合物66参照; US 8,039,479:請求項1の属;請求項5の種 亜種式(2) R^1がハロ; R^2がH; R^3がSO_2R^{12}およびR^{12}がC_{1-6}アルキル; R^4がH (n=1); R^6がイソプロポキシ; R^8およびR^9の一方が$(CR^2)_qY$、ここで、qが0、Yがピペリジニル、他方がC_{1-6}アルキル）	非小細胞性肺癌治療 固形腫瘍治療	
LEE011			US 8,415,355 US 8,685,980 （例えば、US 8,415,355のカラム66、実施例74参照; US 8,415,355のカラム3～4に見られる式(I)により一般的に開示: XがCR9、ここで、R9がH R1がCONR5R6、ここで、R5およびR6がboth C_{1-8}アルキル、具体的にメチル R2がC_{3-14}シクロアルキル、特にシクロペンチル Lが結合 Yが開示の基の一部、ここで、YがN、O、R8が存在、WがN、mおよびnが両者とも1およびR3がH)。 US 8,685,980も参照	リンパ腫治療 神経癌治療 黒色腫治療 乳癌治療 固形腫瘍治療	

【表６】

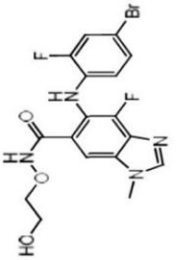
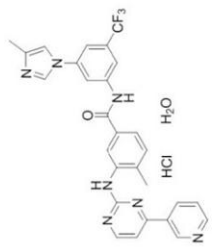
表１

BMK120	ブパルリシブ		WO2007/084786 化学名：4-(トリフルオロメチル)-5-(2,6-ジモルホリノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-アミン （例えば、WO2007/084786（21～22ページ参照）：式（１）の化合物、wここで、 WがｃRw、Rwが水素 R_1が非置換ヘテロシクリル R_2が水素 R_3が置換アルキル R_4が水素 具体的化合物：実施例10（140ページのパラグラフ[0389]） 具体的化合物の製造：実施例10）。	前立腺癌治療 非小細胞性肺癌治療 内分泌癌治療、 白血病治療、卵巣癌治療　鼻色腫治療、膀胱癌治療　腫瘍溶解剤　乳癌治療　女性生殖器系癌治療 消化器／胃腸癌治療 結腸直腸癌治療　多形神経膠芽腫 治療　固形腫瘍治療 非ホジキンリンパ腫治療　造血発生障害治療　頭頸部癌治療	
BYL719			WO 2010/029082: 化学名：(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 2-アミド 1-[4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル]-アミド） （例えば、WO2010/029082参照： ・具体的化合物：55ページの実施例15 ・具体的化合物の製造：55～56頁の実施例15 一般的開示（例えば、138～139の請求項１参照）：式Ｉの化合物、式中、 Aがピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル； R^1が置換C_{0-6}アルキル、ここで、該置換基が独立して１以上、好ましくは１～９の次の重水素、フルオロ、または１または２の次の基C_{3-6}シクロアルキル R^2が水素 R^3がメチル）	胃癌治療　乳癌治療　膵臓癌治療 消化器／胃腸癌治療 固形腫瘍治療 頭頸部癌治療	
LGX818	エンコラフェニブ		WO2011/025927: US 8,501,758 （例えば、化合物構造：WO2011025927の59頁（実施例6/化合物9）参照： US 8,501,758のカラム45参照 R_2がH; R_3がハロ（クロロ） R_4がR_5および$CR_6R_7C_{1-4}$アルキル（メチル）、R_5がハロ（フルオロ） R_7がC_{1-4}アルキル（イソプロピル）;YがCR_8、R_8がH WO2011/025927：６頁の一般的構造および59頁の構造）	非小細胞性肺癌治療 黒色腫治療 結腸直腸癌治療	

【０２４４】

【表７】

表１

CTLO19	Tisagenlecleucel-T	CART-19	WO2012/079000 （例えば、58頁、65頁参照、配列番号12が完全CARおよび配列番号14がCD19 scFv）	リンパ性白血病治療 非ホジキンリンパ腫治療
MEK162	ビニメチニブ		WO03/077914 （例えば、 一般構造：WO03/077914の8～10頁参照； 具体的構造：WO03/077914の70頁（実施例18/化合物2911）参照； R'がハロゲン；R^2が水素 R^3がOR'で置換されたC_1-C_{10}アルキル、R'が水素； R'が水素：R^3がC_1-C_{10}アルキル R^9が-Br：R^3がハロゲン R^{10}が水素：Wが-C(O)NR^4OR^3）	非小細胞性肺癌治療 多系統遺伝子障害、黒色腫治療の処置 卵巣癌治療 消化器／胃腸癌治療 リウマチ性関節炎の処置 結腸直腸癌治療
AMN107	ニロチニブHCl一水和物、タシグナ		WO2004/005281 US 7,169,791 （例えば、WO2004/005281の実施例92；および US 7,169,791の式(I)、請求項1および請求項8参照）	リンパ性白血病治療 抗パーキンソン病剤 神経癌治療 黒色腫治療 消化器／胃腸癌治療 結腸直腸癌治療 骨髄白血病治療 頭頸部癌治療 肺高血圧の処置	 R1は水素 R2はCF_3で置換されているフェニルおよび R4はCH_3

【０２４５】

組み合わせ治療の例

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤を、ここに記載する方法または

組成物において使用する。例えば、ここに記載する免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)；またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体(例えば、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ)(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、表１に列記する１以上の薬剤；例えば、１)アポトーシス(ＩＡＰ)阻害剤の阻害剤；２)ラパマイシン(ＴＯＲ)キナーゼ標的の阻害剤；３)マウス二重微小染色体２　Ｅ３ユビキチンリガーゼのヒトホモログ(ＨＤＭ２)の阻害剤；４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；５)ヒト上皮細胞増殖因子３(ＨＥＲ３)キナーゼの阻害剤；６)ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤；７)ヤヌスキナーゼ阻害剤；８)線維芽細胞増殖因子受容体(ＦＧＦ)受容体阻害剤；９)上皮細胞増殖因子(ＥＧＦ)受容体阻害剤；１０)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；１１)ＡＬＫ阻害剤；１２)ＣＤＫ４／６阻害剤；１３)ＰＩ３Ｋ阻害剤；１４)ＢＲＡＦ阻害剤；１５)ＣＡＲ　Ｔ細胞(例えば、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞)；１６)ＭＥＫ阻害剤または１７)ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤と組み合わせて使用する。ある態様において、前記組み合わせの１以上を使用して、障害、例えば、ここに記載する障害(例えば、表１に開示する障害)を処置する。ある態様において、前記組み合わせの１以上を使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。

【０２４６】

ある態様において、ここに記載する免疫調節剤の１以上を、次のものと組み合わせて使用する。

１)(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド；

２)((１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｅ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１２－{(１Ｒ)－２－[(１Ｓ,３Ｒ,４Ｒ)－４－(２－ヒドロキシエトキシ)－３－メトキシシクロヘキシル]－１－メチルエチル}－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３,２９,３５－ヘキサメチル－１１,３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンター１６,２４,２６,２８－テトラエン－２,３,１０,１４,２０－ペンタオン)；

３)(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－{メチル－[４－(４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルメチル]－アミノ}フェニル)－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－３－オン；

４)　Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド；

５)米国８,７３５,５５１号に記載するような、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント；

６)(Ｅ)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(４－(((２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド；

７)(３Ｒ)－３－シクロペンチル－３－[４－(７Ｈ－ピロロ－[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパンニトリル；および／または

８)　８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシ－フェニル)－キノキサリン－５－カルボン酸(４－ジメチルアミノメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－アミド。

【０２４７】

これらの組み合わせの各々を、下により詳細に記載する。

【０２４８】

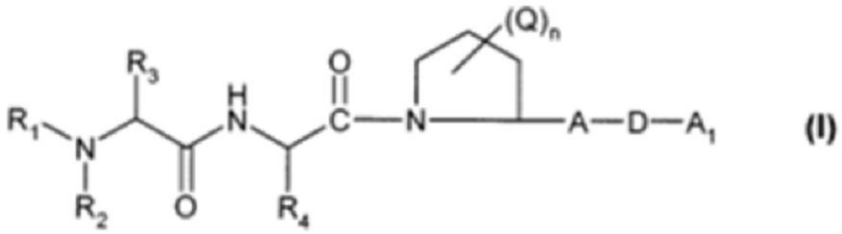
ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)をＩＡＰ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＩＡＰ阻害剤は、表１に開示され、例えば、ＬＣＬ１６１または表１に引用した刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２００８／０１６８９３号(例えば、式(Ｉ)、実施例１および化合物Ａ)、欧州特許２０

５１９９０号および米国特許８,５４６,３３６号に開示される。ある態様において、ＩＡＰ阻害剤は、例えば、国際特許公開ＷＯ２００８／０１６８９３号(例えば、式(Ｉ)、実施例１および化合物Ａ)、欧州特許２０５１９９０号および米国特許８,５４６,３３６号に開示される。ある態様において、ＩＡＰ阻害剤、例えば、ＬＣＬ１６１は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２００８／０１６８９３(例えば、式(Ｉ)、実施例１および化合物Ａ)、欧州特許２０５１９９０および米国特許８,５４６,３３６号に開示されるような構造(化合物または一般)を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)をＬＣＬ１６１と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、乳癌または膵臓癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫または造血障害を処置する。

【０２４９】

ある態様において、ＩＡＰ阻害剤は、式(Ｉ)

【化１】



(I)

〔式中、R_1はH、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニルまたはC_3－C_{10}シクロアルキルであり、該R_1は置換されていなくてもされていてもよく；

R_2はH、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_3－C_{10}シクロアルキルであり、該R_2は置換されていなくてもされていてもよく；

R_3はH、CF_3、C_2F_6、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、CH_2－Ｚであるかまたは

R_2およびR_3は、それらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロ環式環を形成し、該アルキル、アルケニル、アルキニルまたはｈｅｔ環は置換されていなくてもされていてもよく；

ＺはＨ、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、CH_2CI、CH_2FまたはCH_2OHであり；

R_4はC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルケニル、C_{0-10}アルキニル、C_3－C_{10}シクロアルキルであり、ここで、C_{0-10}アルキルまたはシクロアルキル基は置換されていないかまたは置換されており；

Ａはｈｅｔであり、これは、置換されていてもされていなくてもよく；

ＤはC_1－C_7アルキレンまたはC_2－C_9アルケニレン、Ｃ(Ｏ)、Ｏ、NR_7、Ｓ(Ｏ)ｒ、Ｃ(Ｏ)－C_1－C_{10}アルキル、０－C_1－C_{10}アルキル、Ｓ(Ｏ)ｒ－C_rC_{10}アルキル、Ｃ(Ｏ)C_0－C_{10}アリールアルキル、ＯC_0－C_{10}アリールアルキルまたはＳ(Ｏ)ｒC_0－C_{10}アリールアルキルであり、該アルキル基およびアリール基は置換されていなくてもされていてもよく；

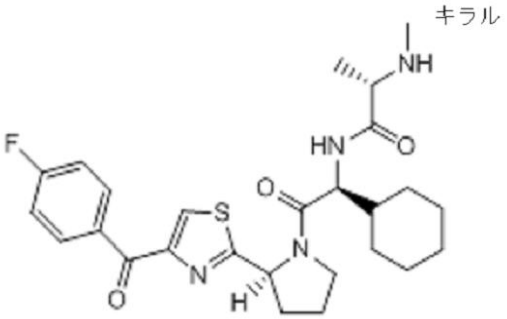
ｒは０、１または２であり；

A_1は、置換または非置換アリールまたは非置換または置換ｈｅｔであり、アリールおよびｈｅｔの置換基は、ハロ、アルキル、低級アルコキシ、NR_5R_6、ＣＮ、NO_2またはSR_5であり；

各Ｑは、独立して、Ｈ、C_1－C_{10}アルキル、C_1－C_{10}アルコキシ、アリールC_1－C_{10}アルコキシ、ＯＨ、Ｏ－C_1－C_{10}アルキル、$(CH_2)_{0-6}$－C_3－C_7シクロアルキル、アリール、アリールC_1－C_{10}アルキル、Ｏ－$(CH_2)_{0-6}$アリール、$(CH_2)_{1-6}$ｈｅｔ、ｈｅｔ、Ｏ－$(CH_2)_{1-6}$ｈｅｔ、－OR_{11}、Ｃ(Ｏ)R_{11}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(R_{11})(R_{12})、Ｎ(R_{11})($R_{12}J_1SR_{11}$、Ｓ(Ｏ)R_{111}Ｓ(

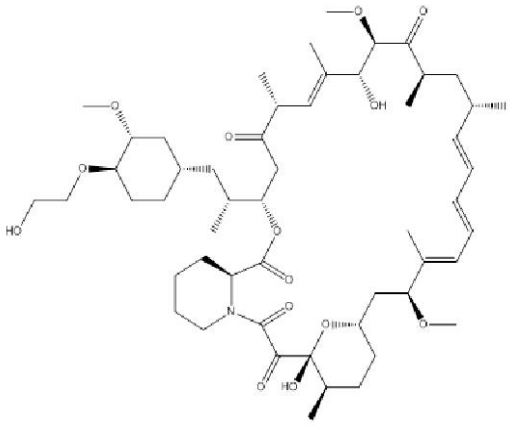
$O)_2R_{11}$、$S(O)_2-N(R_{11})(R_{12})$または$NR_{11}-S(O)_2-(R_{12})$であり、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびアリールは置換されていないかまたは置換されており；
ｎは０、１、２または３、４、５、６または７であり；
ｈｅｔは、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４ヘテロ環原子を含む５～７員単環式ヘテロ環式環またはＮ、ＯおよびＳから選択される１、２または３ヘテロ環原子を含む１つの５～７員単環式ヘテロ環式環を含む８～１２員縮合環系であり、該ｈｅｔは置換されていないかまたは置換されており；
R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈ、C_1-C_{10}アルキル、$(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$シクロアルキル、$(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}$(アリール)$_{1.2}$,$C(O)-C_1-C_{10}$アルキル、$-C(O)-(CH_2)_{1-6}-C_3-C_7$シクロアルキル、$-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}-$アリール、$-C(O)-(CH_2)_{0-6}-O-$フルオレニル、$C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}-$アリール、$C(O)-(CH_2)_{0-6}-$アリール、$C(O)-(CH_2)_{1-6}-$ｈｅｔ、$-C(S)-C_rC_{10}$アルキル、$-C(S)-(CH_2)_{L6}-C_3-C_7$シクロアルキル、$-C(S)-O-(CH_2W$アリール、$-C(S)-(CH_2)_{0-6}-O-$フルオレニル、$C(S)-NH-(CH_2)_{0-6}-$アリール、$-C(S)-(CH_2)_{0-6}-$アリールまたは$C(S)-(CH_2)_{1-6}-$ｈｅｔ、$C(O)R_{11}$、$C(O)NR_{11}R_{12}$、$C(O)OR_{11}$、$S(O)_nR_{11}$、$S(O)_{1n}NR_{11}R_{12}$、ｍ＝１または２、$C(S)R_{11}$、$C(S)NR_{11}R_{12}$、$C(S)OR_{11}$であり、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびアリールは置換されていないかまたは置換されており；またはR_{11}およびR_{12}は、分子の細胞膜を超える輸送を促進する置換基であり、
またはR_{11}およびR_{12}は、窒素原子と一体となってｈｅｔを形成し
ここで、R_{11}およびR_{12}のアルキル置換基はC_1-C_{10}アルキル、ハロゲン、ＯＨ、$O-C_1-C_6$アルキル、$-S-C_1-C_6$アルキル、CF_3または$NR_{11}R_{12}$から選択される１以上の置換基で置換されていなくてもされていてもよく；
R_{11}およびR_{12}の置換シクロアルキル置換基は、C_2-C_{10}アルケン；C_1-C_6アルキル；ハロゲン；ＯＨ；$O-C_1-C_6$アルキル；$S-C_1-C_6$アルキル、CF_3；または$NR_{11}R_{12}$から選択される以上の置換基で置換されており；
R_{11}およびR_{12}の置換ｈｅｔまたは置換アリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシ、ニトロ、$CNO-C(O)-C_rC_4$アルキルおよび$C(O)-O-C_rC_4-$アルキルから選択される１以上の置換基で置換されており；
R_5、R_6およびR_7は、独立して水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキル低級アルキル、$C(O)R_5$；$S(O)R_5C(O)OR_5C(O)NR_5R_6$であり、
R_1基、R_2基、R_3基、R_4基、Ｑ基およびＡ基およびA_1基の置換基は、独立してハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、アリール低級アルキル、アミノ、アミノ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、アミノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、シアノ低級アルキル、カルボキシ、低級カルボアルコキシ、低級アルカノイル、アリーロイル、低級アリールアルカノイル、カルバモイル、Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバミン酸エステル、アミジノ、グアニジン、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、スルホアミノ、スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、スルホネート、スルファニル低級アルキル、アリールスルホンアミド、ハロゲン置換アリールスルホネート、低級アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル；アリール－低級アルキルスルフィニル、低級アルキルアリールスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール－低級アルキルスルホニル、低級アリールアルキル低級アルキルアリールスルホニル、ハロゲン－低級アルキルメルカプト、ハロゲン－低級アルキルスルホニル、ホスホノ(－Ｐ(＝Ｏ)(ＯＨ)$_2$)、ヒドロキシ－低級アルコキシホスホリルまたはジ－低級アルコキシホスホリル、$(R_9)NC(O)-NR_{10}R_{13}$、低級アルキルカルバミン酸エステルまたはカルバメートまたは$-NR_8R_{14}$であり、ここで

、
R_8およびR_{14}は同一でも異なってもよく、独立してＨまたは低級アルキルであるかまたは
R_8およびR_{14}は、Ｎ原子と一体となって、１窒素ヘテロ環原子含有３～８員ヘテロ環式環を形成し、所望により、１または２の窒素、酸素および硫黄から選択されるさらなるヘテロ環原子を含んでいてよく、該ヘテロ環式環は低級アルキル、ハロ、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキル、アミノ、ジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、低級カルボアルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、オキソ、カルバモイル、Ｎ－低級またはＮ,Ｎ－ジ低級アルキルカルバモイル、メルカプトまたは低級アルキルチオで置換されていなくてもされていてもよく；
R_9、R_{10}およびR_{13}は、独立して水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ハロゲン置換アリール、ハロゲン置換アリール低級アルキルである。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。
【０２５０】
ある態様において、ＬＣＬ１６１は、次の構造を有する。
【化２】



【０２５１】
ある態様において、ＬＣＬ１６１は(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミドである。
【０２５２】
ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＴＯＲキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＴＯＲキナーゼ阻害剤は、表１(例えば、Ｒａｄ－００１)または表１に引用した刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号(例えば、化合物Ｂ)に開示される。ある態様において、ＴＯＲキナーゼ阻害剤、例えば、Ｒａｄ－００１は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような、例えば、国際特許公開ＷＯ２０１４／０８５３１８(例えば、化合物Ｂ)構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、Ｒａｄ－００１と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、肉腫、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織学を有するＮＳＣＬＣ))、黒色腫(例えば、進行型黒色腫)、消化器／胃腸癌、胃癌、神経性癌、前立腺癌、膀胱癌、乳癌；または造血器腫瘍、例えば、リンパ腫または白血病を処置する。
【０２５３】
ある態様において、Ｒａｄ－００１は、次の構造を有する。

【化３】



【０２５４】

ある態様において、Ｒａｄ－００１は、((１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｅ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１２－{(１Ｒ)－２－[(１Ｓ,３Ｒ,４Ｒ)－４－(２－ヒドロキシエトキシ)－３－メトキシシクロヘキシル]－１－メチルエチル}－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３,２９,３５－ヘキサメチル－１１,３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンタ－１６,２４,２６,２８－テトラエン－２,３,１０,１４,２０－ペンタオン)である。

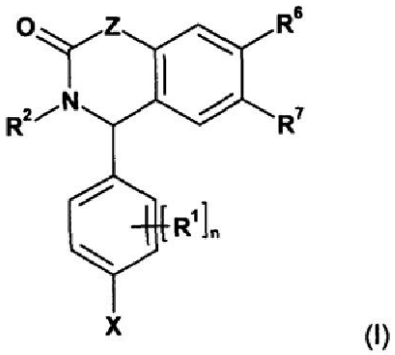
【０２５５】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤は、表１(例えば、ＣＧＭ０９７)または表１に引用した刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２０１１／０７６７８６号(例えば、式(Ｉ)または実施例１０６)に開示される。ある態様において、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤は、例えば、国際特許公開ＷＯ２０１１／０７６７８６号(例えば、式(Ｉ)または実施例１０６)に開示される。ある態様において、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤、例えば、ＣＧＭ０９７は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２０１１／０７６７８６号に開示されるような(例えば、式(Ｉ)または実施例１０６)、構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＣＧＭ０９７と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍を処置する。

【０２５６】

ある態様において、ＨＤＭ２リガーゼ阻害剤は、式(Ｉ)

【化４】



(I)

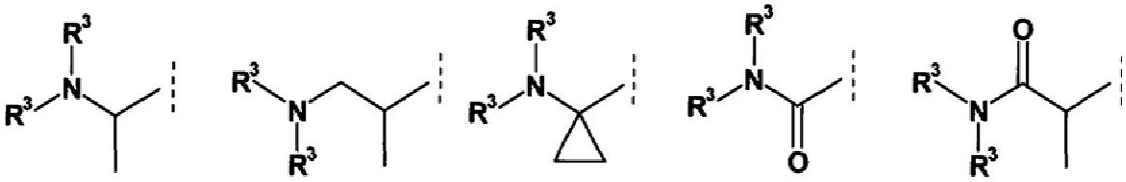
〔式中、

ＺはＣＨ$_2$またはＮ－Ｒ^{4}であり；

Ｘはハロゲンであり；
Ｒ^{4}はＨおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{6}は独立してＨ、Ｒ’Ｏおよび(Ｒ’)$_{2}$Ｎからなる群から選択され；
Ｒ^{7}は独立してＲ’Ｏおよび(Ｒ’)$_{2}$Ｎからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルケニル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルケニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｎ,Ｎ－ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ヘテロシクリル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、アリール－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、アリール－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、ヘテロシクリル－カルボニル、アリール－カルボニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ヘテロシクリル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、アリール－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ヒドロキシル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシ－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、アミノ－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｎ,Ｎ－ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ヘテロシクリル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、アリール－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキルからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロシクリルおよびＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキルは、非置換であるかまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシ、アミノ、ニトロまたはシアノから選択される１～４置換基により置換されており；
各Ｒ^{1}は独立してハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃｄ－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルケニル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシ、アミノ、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ、アミノ－カルボニル－アミノ、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－カルボニル－アミノ、Ｎ.Ｎ－ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－カルボニル－アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－アミノ、アミノ－カルボニル、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－カルボニル、Ｎ,Ｎ－ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－カルボニル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｎ,Ｎ－ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル－Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキルからなる群から選択され；
ｎは０、１または２であり；
Ｒ^{2}は

(Ａ)フェニル、２－ピリジルまたは３－ピリジル(該フェニル、２－ピリジルまたは３－ピリジルは、パラ位(イソキノリノンまたはキナゾリノンに対する)を、$(R^3)_2N-Y-$により置換され、ここで、Ｙは存在しない(結合)かまたは$(R_3)_2N-Y-$は

【化５】



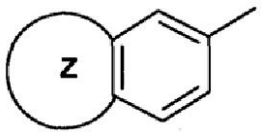
から選択され、該フェニル、２－ピリジルまたは３－ピリジルは、場合によりハロゲン、シアノ、C_1-C_7－アルキル、ハロ－C_1-C_7－アルキル、ヒドロキシル、C_1-C_7－アルコキシまたはヒドロキシ－C_1-C_7－アルキルから選択される１～２のさらなる置換基で置換されていてよい)；

(Ｂ)フェニル、２－ピリジルまたは３－ピリジル(該フェニル、２－ピリジルまたは３－ピリジルは、パラ位(イソキノリノンまたはキナゾリノンに対する)を、シアノ、ハロゲン、ニトロ、C_1-C_7－アルキル、ハロ－C_1-C_7－アルキル、ヒドロキシル－C_1-C_7－アルキル、C_1-C_7－アルコキシ－カルボニル、C_1-C_7－アルキル－カルボニル、C_1-C_7－アルコキシまたは(Ｃ結合)－ヘテロシクリルから選択される置換基で選択され、ここで、(Ｃ結合)－ヘテロシクリルは置換されていないかまたはC_1-C_7－アルキル、ハロ－C_1-C_7－アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1-C_7－アルコキシ、アミノ、ニトロまたはシアノから選択される１～４置換基で置換されており；該フェニル、２－ピリジルおよび３－ピリジルは、場合により、ハロゲン、シアノ、C_1-C_7－アルキル、ハロ－C_1-C_7－アルキル、ヒドロキシル、C_1-C_7－アルコキシ、(Ｃ結合またはＮ結合)ヘテロシクリル－C_1-C_7－アルキルおよびヒドロキシル－C_1-C_7－アルキルから独立して選択される１～２のさらなる置換基で置換されていてよい)；または

(Ｃ)オルト位(イソキノリノンまたはキナゾリノンに対する)をR^3Oで置換され、パラ位またはメタ位を、メチル、クロロ、C_1-C_7－アルキル－カルボニルまたはC_1-C_7－アルコキシ－カルボニル－から選択される置換基で置換されているフェニル；

(Ｄ)

【化６】

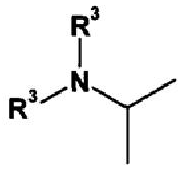


(式中、Ｚは、Ｎ、Ｏ、Ｓから選択される１～３ヘテロ原子を含むフェニルとパラ位およびメタ位で環化している４～６員ヘテロ環式環であり、これは、場合によりハロゲン、シアノ、C_1-C_7－アルキル、ハロ－C_1-C_7－アルキル、ヒドロキシル、C_1-C_7－アルコキシ、ヒドロキシル－C_1-C_7－アルキルから選択される１～２のさらなる置換基で置換されていてよい)

から選択される、(Ｃ結合)－ヘテロ環；

(Ｅ)(イソキノリノンまたはキナゾリノンに対する)５位を

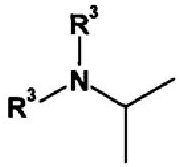
【化７】



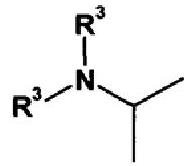
で置換されているピラジン－２－イル：

(Ｆ)(イソキノリノンまたはキナゾリノンに対する)６位を

【化８】



で置換されているピリダジン－３－イル
または
(Ｇ)(イソキノリノンまたはキナゾリノンに対する)５位を
【化９】



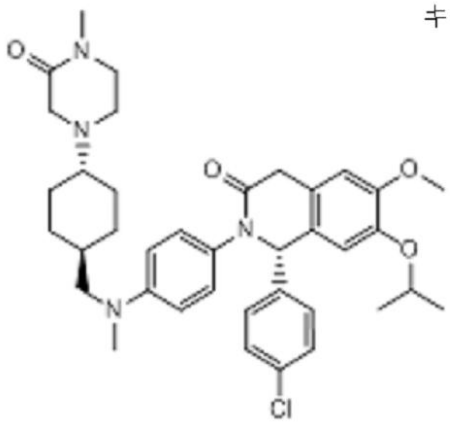
で置換されているピリミジン－２－イル
から選択され、
ここで、各Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、Ｎ、Ｎ－ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、(Ｒ^{5})$_{2}$Ｎ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、(Ｒ^{5})$_{2}$Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、(Ｒ^{5})$_{2}$Ｎ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、(Ｒ^{5})$_{2}$Ｎ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{2}$－シクロアルキル－カルボニル、Ｒ^{5}Ｏ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、Ｒ^{5}Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｒ^{5}Ｏ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｒ^{5}Ｏ－(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル)－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｒ^{5}Ｏ－(ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル)－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、(Ｒ^{5})$_{2}$Ｎ－ＣＯ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシカルボニル－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ヒドロキシカルボニル－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、アミノ－カルボニル－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｒ^{5}Ｏ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－カルボニル、(Ｒ^{5})$_{2}$Ｎ－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｒ^{5}Ｏ－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、アリール－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ヘテロシクリル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、ヘテロシクリル－カルボニル、アリール－カルボニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－カルボニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ヘテロシクリル、アリールから独立して選択され、ここで、アリール、ヘテロシクリルおよびＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキルは、非置換であるかまたはハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－カルボニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル－カルボニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－スルホニル、アミノ－スルホニル、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－スルホニル、Ｎ,Ｎ－ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－スルホニル、アミノ－カルボニル、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－カルボニル、Ｎ,Ｎ－ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ－カルボニル、オキソ＝から選択される１～４置換基で置換されており、
または２Ｒ^{3}は、それらが結合しているＮと一体となって、場合によりＮ、ＯまたはＳから選択される１～４のさらなるヘテロ原子を含んでよい３～９員ヘテロ環式環を形成でき、該ヘテロ環式環は置換されていないかまたはハロゲン、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル、オキソ＝、ヒドロキシル。Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシ、アミノ、Ｎ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル－アミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－Ｃ

$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ、ヒドロキシ－カルボニル、C$_1$－C$_7$－アルコキシ－カルボニル、アミノ－カルボニル、N－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ－カルボニル、N,N－ジ－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ－カルボニル、C$_1$－C$_7$－アルキル－カルボニル、C$_1$－C$_7$－アルキル－スルホニル、ヘテロシクリル、C$_1$－C$_7$－アルキル－カルボニル－アミノ、C$_1$－C$_7$－アルキル－カルボニル－N－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノから選択される１～３置換基で置換されており、
各R^{5}は、独立して、H、C$_1$－C$_7$－アルキル、ヒドロキシ－C$_1$－C$_7$－アルキル、C$_1$－C$_7$－アルキル－カルボニル、C$_1$－C$_7$－アルキル－カルボニル、C$_1$－C$_7$－アルキル－カルボニル－C$_1$－C$_7$－アルキル、アミノ－カルボニル－C$_1$－C$_7$－アルキル、N－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ－カルボニル－C$_1$－C$_7$－アルキル、N,N－ジ－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ－カルボニル－C$_1$－C$_7$－アルキル、C$_1$－C$_7$－アルキル－スルホニル、アミノ－スルホニル、N－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ－スルホニル、N,N－ジ－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ－スルホニル、ヘテロシクリル－カルボニル、アミノ－カルボニル、N－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ－カルボニル、N.N－ジ－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ－カルボニル、C$_3$－C$_{12}$－シクロアルキル－カルボニル、C$_1$－C$_7$－アルコキシ－カルボニル－アミノ－C$_1$－C$_7$－アルキル、C$_1$－C$_7$－アルコキシ－カルボニル－N－C$_1$－C$_7$－アルキル－アミノ－C$_1$－C$_7$－アルキル、C$_1$－C$_7$－アルコキシ－カルボニル、C$_3$－C$_{12}$－シクロアルキル、ヒドロキシ－C$_3$－C$_{12}$－シクロアルキルから選択され、
または２R^5、それらが結合しているNと一体となって、場合によりN、OまたはSから選択される２、３または４のさらなるヘテロ原子を含んでよい３員、４員、５員、６員、７員、８員または９員ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環は置換されていないかまたはC$_1$－C$_7$－アルキル、オキソ＝、C$_1$－C$_7$－アルキル－カルボニル、C$_1$－C$_7$－アルキル－スルホニル、ヒドロキシ－C$_1$－C$_7$－アルキルから独立して選択される１～３置換基で置換されており；
ただし、ZがCH$_2$、nが０または１であり、存在するならば、R^{1}がオルト－クロロであり、R^{2}がパラ－C$_1$－C$_7$－アルキル－フェニル、パラ－(ハロ－C$_1$－C$_7$－アルキル)－フェニル、パラ－C$_1$－C$_7$－アルコキシ－フェニル、パラ－ハロ－フェニル、パラ－ニトロ－フェニル、パラ－(C$_1$－C$_7$－アルコキシ－カルボニル)－フェニル、パラ－(ヒドロキシ－カルボニル)－フェニルであり、ここで、フェニルが、場合により１～２のさらなる置換基で置換されていてよく、該置換基が独立してハロおよびメチルから選択されるならば、
R^{6}およびR^{7}は両者ともエトキシまたはメトキシではない。〕
の化合物またはその互変異性体またはN－オキシドまたは薬学的に許容される塩または溶媒和物である。

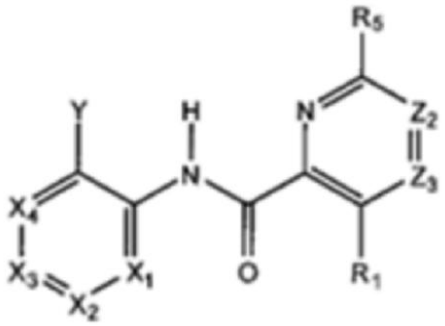
【０２５７】

ある態様において、ＣＧＭ０９７は、次の構造を有する。

【化１０】



【０２５８】
ある態様において、ＣＧＭ０９７は、(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－{メチル－[４－(４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)－ｔｒａｎｓ－シクロヘキシルメチル]－アミノ}フェニル)－１,４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－３－オンである。
【０２５９】
ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＰＩＭキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤は、表１または表１に引用した刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２０１０／０２６１２４号(例えば、式Ｉまたは実施例７０)、欧州特許出願ＥＰ２３４４４７４号および米国特許公開２０１０／００５６５７６号に開示される。ある態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤は、例えば、国際特許公開ＷＯ２０１０／０２６１２４号(例えば、式Ｉまたは実施例７０)、欧州特許出願ＥＰ２３４４４７４号および米国特許公開２０１０／００５６５７６号に開示される。ある態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤、例えば、ＬＧＨ４４７は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２０１０／０２６１２４(例えば、式Ｉまたは実施例７０)、欧州特許出願ＥＰ２３４４４７４および米国特許公開２０１０／００５６５７６に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＰＩＭキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄白血病または非ホジキンリンパ腫を処置する。
【０２６０】
ある態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤は、式(Ｉ)
【化１１】



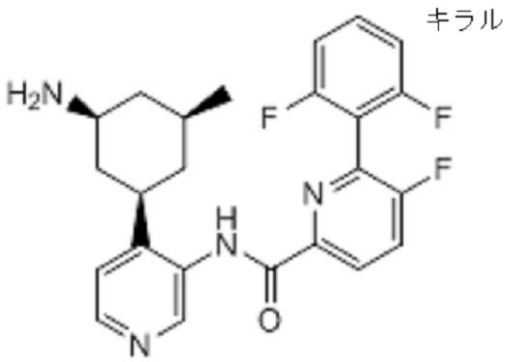
〔式中、
X_1、X_2、X_3およびX_4は、独立してＣＲ２およびＮから選択され；ただし、X_1、X_2、X_3およびX_4の少なくとも１、しかし、２を超えないものがＮであり；
Ｙは、シクロアルキル、部分的不飽和シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該群の各メンバーは、最大４置換基で置換されていてよく；
Z_2およびZ_3は、独立してCR_{12}およびＮから選択され；ただし、Z_2およびZ_3の１を超えて、Ｎであってはならず；
R_1は、水素、－ＮＨR_3、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、シアノおよびニトロからなる群から選択され；
R_2およびR_{12}は、各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、SO_3Hおよび置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよび部分的飽和シクロアルキルからなる群から選択され；
R_3は、水素、－ＣＯ－R_4および置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R_4は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択され；
R_5は、置換または非置換アリール、C_3－C_7シクロアルキル、ヘテロアリール、部分的不飽和シクロアルキルおよびアルキルから選択される基であり、ここで、該置換R_5基の各々は、ハロ、シアノ、アミノ、C_{1-4}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、カルボニル、カルボアルコキシ、アミノカルボキシ、置換アミノカルボニル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニルおよびアルコキシアルキルから選択される４個までの置換基で置換されていてよい。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【０２６１】

ある態様において、ＬＧＨ４４７は、次の構造を有する。

【化１２】



【０２６２】

ある態様において、ＬＧＨ４４７は、Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－３－フルオロピコリンアミドである。

【０２６３】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤は、表１(例えば、ＬＪＭ７１６)または表１に引用した刊行物に開示される。ある態様において、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤は、例えば、国際特許公開２０１２／０２２８１４号および米国特許８,７３５,５５１号に開示される。ある態様において、ＬＪＭ７１６は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるようなモノクローナル抗体である。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＬＪＭ７１６と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば胃癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、胃癌または消化器／胃腸癌治療を処置する。

【０２６４】

ある態様において、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤、例えば、ＬＪＭ７１６は、米国８,７３５,５５１号に記載するような、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントである。他の態様において、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤、例えば、ＬＪＭ７１６は、米国８,７３５,５５１号に記載するような配列番号１２８の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１２９のＣＤＲ２；配列番号１３０のＣＤＲ３；および配列番号１３１の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１３２のＣＤＲ２；および配列番号１３３のＣＤＲ３を含む、例えば、下記ＬＪＭ７１６の重鎖および軽鎖可変領域配列で下線を引いた配列を含む、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある態様において、ＨＥＲ３キナーゼ阻害剤、例えば、ＬＪＭ７１６は、ＨＥＲ３受容体の立体構造的エピトープ、例えば、米国８,７３

５,５５１号の配列番号１のＨＥＲ３受容体の、ドメイン２内のアミノ酸残基２６５～２７７および３１５およびドメイン４内のアミノ酸残基５７１、５８２～５８４、５９６～５９７、６００～６０２および６０９～６１５の立体構造的エピトープを認識する、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【０２６５】

ＬＪＭ７１６の重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、少なくとも下記のものを含む。

重鎖可変領域(米国８,７３５,５５１号に開示のような配列番号１４１)(配列番号８)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS

軽鎖可変領域(米国８,７３５,５５１号に開示のような配列番号１４０)(配列番号９)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK

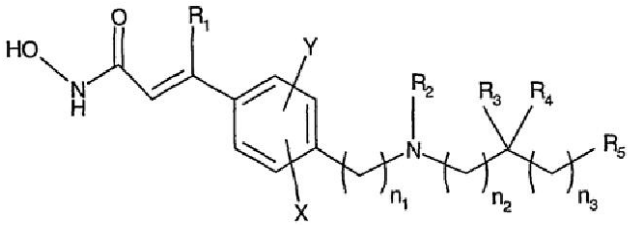
【０２６６】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＨＤＡＣ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＨＤＡＣ阻害剤は、表１(例えば、ＬＢＨ５８９)または表１に引用した刊行物、例えば、国際特許公開２０１４／０７２４９３号および２００２／０２２５７７号(例えば、式(Ｉ)および実施例２００)および欧州特許出願ＥＰ１８７０３９９号に開示される。ある態様において、ＨＤＡＣ阻害剤は、例えば、国際特許公開２０１４／０７２４９３号および２００２／０２２５７７号号(例えば、式(Ｉ)および実施例２００)および欧州特許出願ＥＰ１８７０３９９号号に開示される。ある態様において、ＬＢＨ５８９は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、国際特許公開２０１４／０７２４９３号および２００２／０２２５７７号(例えば、式(Ｉ)および実施例２００)および欧州特許出願ＥＰ１８７０３９９号に開示されるような構造(化合物または一般)を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＬＢＨ５８９と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、骨癌、小細胞肺癌、呼吸器／胸部癌、前立腺癌、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)、神経性癌、胃癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌または頭頸部癌または肝臓癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、造血障害、骨髄異形成症候群、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)または白血病(例えば、骨髄白血病)を処置する。

【０２６７】

ある態様において、ＨＤＡＣ阻害剤は、式(Ｉ)

【化１３】



(I)

〔式中、

R_1はH、ハロまたは直鎖C_1－C_6アルキル(特にメチル、エチルまたはｎ－プロピルであり、該メチル、エチルおよびｎ－プロピル置換基は、非置換であるかまたは下にアルキル置換基について記載する１以上の置換基で置換されている)；

R_2は、H、C_1－C_{10}アルキル、(例えばメチル、エチルまたは－CH_2CH_2－OH)、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル(例えば、シクロプロピルメチル)、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えばベンジル)、ヘテロアリールアルキル

(例えばピリジルメチル)、－(ＣＨ$_2$)$_n$Ｃ(Ｏ)Ｒ$_6$、－(ＣＨ$_2$)$_n$ＯＣ(Ｏ)Ｒ$_6$、アミノアシル、ＨＯＮ－Ｃ(Ｏ)－ＣＨ＝Ｃ(Ｒ$_1$)－アリール－アルキル－および－(ＣＨ$_2$)$_n$Ｒ$_7$から選択され；

Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、同一または異なり、独立してＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、アシルまたはアシルアミノであるかまたはＲ$_3$およびＲ$_4$は、それらが結合している炭素と一体となって、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝ＳまたはＣ＝ＮＲ$_8$であるかまたはＲ$_2$はそれが結合している窒素と一体となっておよびＲ$_3$はそれが結合している炭素と一体となってＣ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ポリヘテロアリール、非芳香族ポリヘテロ環または混合型アリールおよび非アリールポリヘテロ環を形成でき；

Ｒ$_5$は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$シクロアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、アシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えば、ベンジル)、ヘテロアリールアルキル(例えば、ピリジルメチル)、芳香族多環、非芳香族多環、混合型アリールおよび非アリール多環、ポリヘテロアリール、非芳香族ポリヘテロ環および混合型アリールおよび非アリールポリヘテロ環から選択され；

ｎ、ｎ$_1$、ｎ$_2$およびｎ$_3$は、同一または異なり、独立して０～６から選択され、ｎ１が１～６であるとき、各炭素原子は、場合によりかつ独立してＲ$_3$および／またはＲ$_4$で置換されていてよく；

XおよびYは、同一または異なり、独立してＨ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、例えばＣＨ$_3$およびＣＦ$_3$、ＮＯ$_2$、Ｃ(Ｏ)Ｒ$_1$、または$_9$、ＳＲ$_9$、ＣＮおよびＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$から選択され；

Ｒ$_6$は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$シクロアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル(例えば、シクロプロピルメチル)、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えば、ベンジル、２－フェニルエテニル)、ヘテロアリールアルキル(例えば、ピリジルメチル)、または$_{12}$およびＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され；

Ｒ$_7$は、ＯＲ$_{15}$、ＳＲι$_5$、Ｓ(Ｏ)Ｒ$_{16}$、ＳＯ$_2$Ｒ$_{17}$、ＮＲ$_{13}$Ｒι$_4$およびＮＲ$_{12}$ＳＯ$_2$Ｒ$_6$から選択され；

Ｒ$_8$は、Ｈ、または$_{15}$、ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$シクロアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えば、ベンジル)およびヘテロアリールアルキル(例えば、ピリジルメチル)から選択され；

Ｒ$_9$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、例えば、ＣＨ$_3$およびＣＦ$_3$、Ｃ(Ｏ)－アルキル、例えばＣ(Ｏ)ＣＨ$_3$およびＣ(Ｏ)ＣＦ$_3$から選択され；

Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、同一または異なり、独立してＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルおよび－Ｃ(Ｏ)－アルキルから選択され；

Ｒ$_{12}$は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$シクロアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、混合型アリールおよび非アリール多環、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えば、ベンジル)およびヘテロアリールアルキル(例えば、ピリジルメチル)から選択され；

Ｒ$_{13}$およびＲ$_{14}$は、同一または異なり、独立してＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$シクロアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えば、ベンジル)、ヘテロアリールアルキル(例えば、ピリジルメチル)、アミノアシルから選択されるかまたはＲ$_{13}$およびＲ$_{14}$は、それらが結合している窒素と一体となって、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ポリヘテロアリール、非芳香族ポリヘテロ環または混合型アリールおよび非アリールポリヘテロ環であり；

Ｒ$_{15}$は、Ｈ、Ｃｉ－Ｃｅアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$シクロアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび(ＣＨ$_2$)$_m$ＺＲ$_{12}$から選択され；

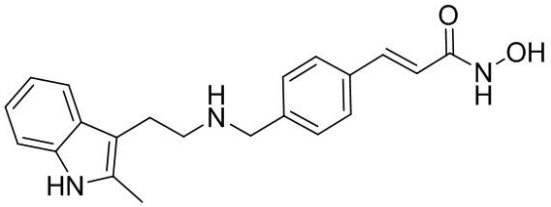
Ｒ$_{16}$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$シクロアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ポリヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロア

リールアルキルおよび(ＣＨ$_2$)$_m$ＺＲ$_{12}$から選択され；
Ｒ$_{17}$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$シクロアルキル、Ｃ$_4$－Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、アリール、芳香族多環、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ポリヘテロアリールから選択され、
ｍは０～６から選択される整数であり；
Ｚは、Ｏ、ＮＲ$_{13}$、ＳおよびＳ(Ｏ)から選択される。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【０２６８】

ある態様において、ＬＢＨ５８９は、次の構造を有する。

【化１４】



【０２６９】

ある態様において、ＬＢＨ５８９は、(Ｅ)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(４－(((２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミドである。

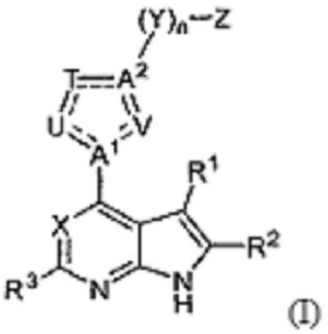
【０２７０】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ヤヌスキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ヤヌスキナーゼ阻害剤は、表１(例えば、ＩＮＣ４２４)または表１に引用した刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２００７／０７０５１４号(例えば、式(Ｉ)または実施例６７)およびＷＯ２０１４／０１８６３２号、欧州特許出願ＥＰ２４７４５４５号および米国特許７,５９８,２５７号に開示される。ある態様において、ヤヌスキナーゼ阻害剤は、例えば、国際特許公開２００７／０７０５１４号(例えば、式(Ｉ)または実施例６７)および２０１４／０１８６３２号、欧州特許出願ＥＰ２４７４５４５号および米国特許７,５９８,２５７号に開示される。ある態様において、ヤヌスキナーゼ阻害剤、例えば、ＩＮＣ４２４は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２００７／０７０５１４号(例えば、式(Ｉ)または実施例６７)およびＷＯ２０１４／０１８６３２号、欧州特許出願ＥＰ２４７４５４５号および米国特許７,５９８,２５７号に開示されるような構造(化合物または一般)を有する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個)を、ＩＮＣ４２４と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、前立腺癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)または白血病(例えば、骨髄白血病、リンパ性白血病)を処置する。ある態様において、癌は、ＪＡＫ変異を有するかまたは有するとして同定される。ある態様において、ＪＡＫ変異は、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異である。

【０２７１】

ある態様において、ヤヌスキナーゼ阻害剤は、式(Ｉ)：

【化１５】



(I)

〔式中、
A^1およびA^2は、独立してCおよびNから選択され；
T、UおよびVは、独立してO、S、N、CR^5およびNR^6から選択され；ここで、A^1、A^2、U、TおよびVにより形成される５員環は芳香族であり；
XはNまたはCR^4であり；
YはC_{1-8}アルキレン、C_{2-8}アルケニレン、C_{2-8}アルキニレン、$(CR^{11}R^{12})p-(C_{3-10}$シクロアルキレン$)-(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p-($アリーレン$)-(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p-(C_{1-10}$ヘテロシクロアルキレン$)-(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})p-($ヘテロアリーレン$)-(CR^{11},R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})pO(CR^{11}R^{12})$、$(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^1(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR"R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$または$(CR^{11}R^{12})pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$であり、ここで、該$C_{1-8}$アルキレン、$C_{2}.{}_8$アルケニレン、$C_{2}-{}_8$アルキニレン、シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンは、場合により－D’－D^2－D^3－D^4から独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
ZはH、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、Ci_{-4}ハロアルキル、ハロスルファニル、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、C_{1-4}シアノアルキル、＝C－R！、＝N－R！、Cy^1、CN、NO_2、OR、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^3$、$OC(O)R^6$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^0C(O)OR^3$、$C(=NR')NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、：５アルキル$)R^b$および$S(O)_2NR^cR^d$であり、ここで、該C_{1-8}アルキル、C_{2-8}アルケニルまたはC_{2-8}アルキニルは、場合によりハロ、C_wアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、Ci_{-4}ハロアルキル、ハロスルファニル、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、Ci_{-4}シアノアルキル、Cy^1、CN、NO_2、OR”、SR”、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR$”、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR℃(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR')NR°R^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR°R^d$、$S(O)_2R^b$、$ONR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{1-6}$アルキル$))R^b$および$S(O)_2NR^cR^d$から独立して選択される１、２、３、４、５または６置換基で置換されていてよく；ここで、ZはHであり、nは１であり；
または－$(Y)_n$－Z部分は、ｉ)該部分が結合しているA^2、ii)TまたはVのR5またはR6およびiii)TまたはVのR5またはR6が結合しているCまたはN原子と一体となって、A^1、A^2、U、TおよびVにより形成された５員環と縮合した４～２０員アリール

、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、該４～２０員アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環は、場合により－(W)$_m$－Qから独立して選択される１、２、３、４または５置換基で置換されていてよく；

WはC$_{1-8}$アルキレニル、C$_{2-8}$アルケニレニル、C$_{2-8}$アルキニレニル、O、S、C(O)、C(O)NR$^{c'}$、C(O)O、OC(O)、OC(O)NR$^{c'}$、NR$^{c'}$、NR$^{c'}$C(O)NR$^{d'}$、S(O)、S(O)NR$^{c'}$、S(O)$_2$またはS(O)$_2$NR$^{c''}$であり；

QはH、ハロ、CN、NO$_2$、Ci$_{-8}$アルキル、C$_{2-}$Sアルケニル、C$_{2-8}$アルキニル、d.$_8$ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで、該C$_{1-8}$アルキル、C$_{2-8}$アルケニル、C$_{2-8}$アルキニル、Ci$_{-8}$ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、場合によりハロ、C$_{1-4}$アルキル、C$_{2-4}$アルケニル、C$_{2-4}$アルキニル、C$_{1-4}$ハロアルキル、ハロスルファニル、C$_{1-4}$ヒドロキシアルキル、C$_{1-4}$シアノアルキル、Cy^2、CN、NO$_2$、OR$^{3'}$、SR$^{a'}$、C(O)R$^{b''}$、C(O)NR$^{c'}$R$^{d'}$、C(O)OR$^{3'}$、OC(O)R$''$、OC(O)NR^{0}R$''$、NR°R$^{d'}$、NR°$'$C(O)R$^{b'}$、NR$^{c''}$C(O)NR°$'$R$^{d''}$、NR°$'$C(O)OR$^{a'}$、S(O)R$^{b''}$、S(O)NR$^{c'}$R$^{d''}$、S(O)$_2$R$^{b>}$、NR°$'$S(O)$_2$R^{b}およびS(O)$_2$NR°$'$R$^{d'}$から独立して選択される１、２、３または４置換基で置換されていてよく；

Cy^{1}およびCy^{2}は、独立してアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、各々、場合によりハロ、C$_{1-4}$アルキル、C$_{2-4}$アルケニル、C$_{2-4}$アルキニル、C$_{1-4}$ハロアルキル、ハロスルファニル、C$_{1-4}$ヒドロキシアルキル、C$_{1-4}$シアノアルキル、CN、NO$_2$、0R$^{a''}$、SR$^{a''}$、C(O)R$^{b''}$、C(O)NR$^{c''}$R$^{d''}$、C(O)OR$^{3''}$、OC(O)R$^{b''}$、OC(O)NR°$''$R$^{d''}$、NR$^{c''}$R$^{d''}$、NR$^{c''}$C(O)R$^{b''}$、NR$^{c''}$C(O)OR$^{a''}$、NR°$''$S(O)R$^{b''}$、NR°$''$S(O)$_2$R$^{b''}$、S(O)R$^{b''}$、S(O)NR$^{c''}$R$^{d''}$、S(O)$_2$R$^{b''}$およびS(O)$_2$NR°$''$R$^{d''}$から独立して選択される１、２、３、４または５置換基で置換されていてよく；

R^1、R^2、R^{3}およびR^{4}は、独立してH、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-4}$アルケニル、C$_{2-4}$アルキニル、C$_{1-6}$ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO$_2$、または^7、SR^7、C(O)R^8、C(O)NR^{9}R^{10}、C(O)OR^{7}OC(O)R^8、OC(O)NR^{9}R^{10}、NR^{9}R^{10}、NR^{9}C(O)R^8、NR^{0}C(O)OR^7、S(O)R^8、S(O)NR^{9}R^{10}、S(O)$_2$R^8、NR^{9}S(O)$_2$R^{8}およびS(O)$_2$NR^{9}R^{10}から選択され；

R^{5}はH、ハロ、C$_{)-4}$アルキル、C$_{2-4}$アルケニル、C$_{2-4}$アルキニル、C$_{N4}$ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO$_2$、または^7、SR^7、C(O)R^8、C(O)NR^{9}R^{10}、C(O)OR^7、OC(O)R^8、OC(O)NR^{9}R^{10}、NR^{9}R^{10}、NR^{9}C(O)R^8、NR^{9}C(O)OR^7、S(O)R^8、S(O)NR^{9}R^{10}、S(O)$_2$R^8、NR^{9}S(O)$_2$R^{8}またはS(O)$_2$NR^{9}R^{10}でありであり；

R^{6}はH、C$_{1-4}$アルキル、C$_{2-4}$アルケニル、C$_{2-4}$アルキニル、C$_{1-4}$ハロアルキル、または^7、C(O)R^8、C(O)NR^{9}R^{10}、C(O)OR^7、S(O)R^8、S(O)NR^{9}R^{10}、S(O)$_2$R^{8}またはS(O)$_2$NR^{9}R^{10}であり；

R^{7}はH、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R^{8}はH、C$_{1-6}$アルキル、Ci$_{-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2.6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R^9およびR^{10}は、独立してH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、$C_{2.6}$アルキニル、C_{1-6}アルキルカルボニル、アリールカルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；
またはR^9およびR^{10}は、それらが結合しているN原子と一体となって、４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R^{11}およびR^{12}は、独立してHおよび－E^1－E^2－E^3－E^4から選択され；
D^1およびE^1は、独立して存在しないか、または独立してC_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、$C_{2.6}$アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルキレンから選択され、ここで、C_{i-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、$C_{2.6}$アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルキレンの各々は、場合によりハロ、CN、NO_2、N_3、SCN、OH、$C_{i.6}$アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$C_{2.8}$アルコキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノおよびC_{2-8}ジアルキルアミノから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
D^2およびE^2は、独立して存在しないか、または独立してC_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、$(C_{1-6}$アルキレン$)_r$－O－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$、$(C_{1-6}$アルキレン$)_r$－S－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$、$(C_{1-6}$アルキレン$)_r$－NR^e－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$、$(C_{,.6}$アルキレン$)_r$－CO－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$、$(C_{1-6}$アルキレン$)_r$－COO－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$、$(C_{1-6}$アルキレン$)_r$－$CONR^e$－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$、$(C_{1-6}$アルキレン$)_r$－SO－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$、$(C_{1-6}$アルキレン$)_r$－SO_2－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$、$(C_{1-6}$アルキレン$)_r$－$SONR^c$－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$および$(C_{1-6}$アルキレン$)_r$－NR^eCONR^f－$(C_{1-6}$アルキレン$)_s$から選択され、ここで、C_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレンおよびC_{2-6}アルキニレンの各々は、場合によりハロ、CN、NO_2、N_3、SCN、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-8}アルコキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、アミノ、$C_{]-6}$アルキルアミノおよび$C_{2.8}$ジアルキルアミノから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
D^3およびE^3は、独立して存在しないか、または独立してC_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルキレンから選択され、ここで、$C_{)-6}$アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルキレンの各々は、場合によりハロ、CN、NO_2、N_3、SCN、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-8}アルコキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノおよびC_{2-8}ジアルキルアミノから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
D^4およびE^4は、独立してH、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、$C)_{-4}$ハロアルキル、ハロスルファニル、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、C_{1-4}シアノアルキル、Cy^1、CN、NO_2、または^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^0$、$OC(O)R^6$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR℃(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^0C(O)OR^0$、$C(=NR')NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{i-6}$アルキル$)R^b$および$S(O)_2NR^cR^d$から選択され、ここで、該C_{1-8}アルキル、C_{2-8}アルケニルまたはC_{2-8}アルキニルは、場合により、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、C_{1-4}ハロアルキル、ハロスルファニル、C_{1-4}ヒドロキシアルキル、

C_{1-4}シアノアルキル、Cy^1、CN、NO_2、または^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR')NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^6$、$NR^0S(O)_2R''$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C,._6$アルキル))R^bおよび$S(O)_2NR^cR^d$から独立して選択される１、２、３、４、５または６置換基で置換されていてよく；

R^aはH、Cy^1、－(C_{1-6}アルキル)－Cy^1、C_{-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニルであり、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニルまたは$C_{2\cdot6}$アルキニルは、場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

R^bはH、Cy^1、－(C_{1-6}アルキル)－Cy'、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$C_{2\cdot6}$アルケニル、C_{2-6}アルキニルであり、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$C_{2\cdot6}$アルケニルまたは$C_{2\cdot6}$アルキニルは、場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

$R^{a'}$および$R^{a''}$は、独立してH、Ci_{-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

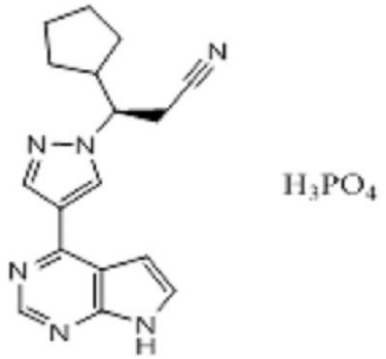
$R^{b'}$および$R^{b''}$は、独立してH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

R^cおよびR^dは、独立してH、Cy^1、－(C_{1-6}アルキル)－Cy'、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニルから選択され、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニルまたはC_{2-6}アルキニル、は、場合によりCy^1、－(C_{1-6}アルキル)－Cy'、OH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキルおよびハロスルファニルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

またはR^cおよびR^dは、それらが結合しているN原子と一体となって、場合によりCy^1、－(C_{1-6}アルキル)－Cy^1、OH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C

$_{1-6}$アルキルおよびハロスルファニルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよい４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
$R^{c'}$および$R^{d'}$は、独立してH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
または$R^{c'}$および$R^{d'}$は、それらが結合しているN原子と一体となって、場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよい４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
$R^{c''}$および$R^{d''}$は、独立してH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
または$R^{c''}$および$R^{d''}$は、それらが結合しているN原子と一体となって、場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよい４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基を形成し；R
R^{j}はH、CN、NO_2またはC_{1-6}アルキルであり；
R^{e}およびR^{f}は、独立してHおよびC_{1-6}アルキルから選択され；
R^{i}はH、CNまたはNO_2であり；
mは０または１であり；
nは０または１であり；
pは０、１、２、３、４、５または６であり；
qは０、１、２、３、４、５または６であり；
rは０または１であり；
sは０または１である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。
【０２７２】
ある態様において、ＩＮＣ４２４は、次の構造を有する。

【化１６】



【０２７３】

ある態様において、ＩＮＣ４２４は、(３Ｒ)－３－シクロペンチル－３－[４－(７Ｈ－ピロロ－[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパンニトリルだる。

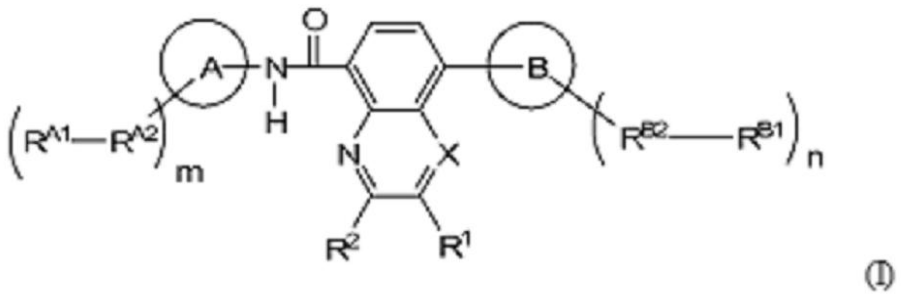
【０２７４】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＦＧＦ受容体阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＦＧＦ受容体阻害剤は、表１(例えば、ＢＵＷ０７８)または表１に引用した刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２００９／１４１３８６号(例えば、式(Ｉ)および実施例１２７)および米国特許公開２０１０／０１０５６６７号に開示される。ある態様において、ＦＧＦ受容体阻害剤、例えば、ＢＵＷ０７８は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２００９／１４１３８６号(例えば、式(Ｉ)および実施例１２７)および米国特許公開２０１０／０１０５６６７号に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、ＦＧＦ受容体阻害剤は、表１(例えば、ＢＧＪ３９８)または表１に引用した刊行物、例えば、米国８,５５２,００２号(例えば、実施例１４５またはカラム６の式(Ｉ))に開示される。ある態様において、ＦＧＦ受容体阻害剤、例えば、ＢＧＪ３９８は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、米国８,５５２,００２(例えば、実施例１４５またはカラム６における式(Ｉ))に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＢＵＷ０７８またはＢＧＪ３９８と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、消化器／胃腸癌；または血液癌を処置する。

【０２７５】

ある態様において、ＦＧＦ受容体阻害剤は、式(Ｉ)

【化１７】



〔式中、

ＸはＮまたはＣＨであり；

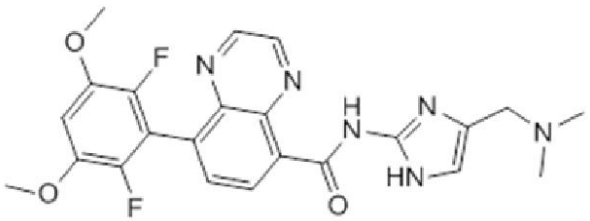
Ｒ[1]は水素、ハロゲン、アルキル、飽和ヘテロシクリルで置換されたアルキルであり、これは置換されていないかまたはアルキル、アミノ、モノ－置換アミノ(ここで、置換基は

、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルからなる群から選択される)、二置換アミノ(ここで、置換基は、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシからなる群から選択される)、置換アルコキシ(ここで、置換基は、ハロおよびアルコキシからなる群から選択される)で置換されており；
R^2は水素、ハロゲン、アルキル、飽和ヘテロシクリルで置換されたアルキルであり、これはは置換されていないかまたはアルキル、アミノ、モノ－置換アミノ(ここで、置換基は、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルからなる群から選択される)、二置換アミノ(ここで、置換基は、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシからなる群から選択される)、置換アルコキシ(ここで、置換基は、ハロおよびアルコキシからなる群から選択される)で置換されており；
Aはアリールまたはヘテロアリールであり；
Bはアリールまたはヘテロアリールであり；
R^{A1}は水素または水素と異なる置換基であり；
R^{A2}は直接結合またはアルカンジイルであり；
R^{B1}は水素または水素と異なる置換基であり；
Rは直接結合またはアミノカルボニルであり；
mは０～３から選択される整数であり；
nは０～５から選択される整数である。〕
の化合物またはその塩、溶媒和物、エステル、Ｎ－オキシドである。

【０２７６】

ある態様において、ＢＵＷ０７８は、次の構造を有する。

【化１８】



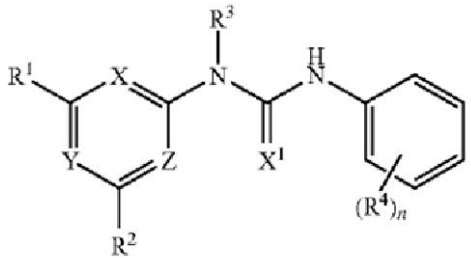
【０２７７】

ある態様において、ＢＵＷ０７８は、８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシ－フェニル)－キノキサリン－５－カルボン酸(４－ジメチルアミノメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)－アミドである。

【０２７８】

ある態様において、ＦＧＦ受容体阻害剤は、次の構造

【化１９】



〔式中、nは０、１、２、３、４または５であり；
Ｘ、ＹおよびＺは、各々独立して、ＮまたはＣ－R^5から選択され、ここで、Ｘ、ＹおよびＺの少なくとも２がＮであり；および
X^1は酸素であり、

R^1、R^2、R^3およびR^4は、存在するならば、有機または無機部分から独立して選択され、ここで、無機部分は、特にハロ、特にクロロ、ヒドロキシル、シアノ、アゾ(N＝N＝N)、ニトロから選択され；
ここで、有機部分は、置換または非置換であり、リンカー、－L^1－を経て結合してよく、有機部分は、特に水素；低級脂肪族(特にC_1、C_2、C_3またはC_4脂肪族)、例えば低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル；アミノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；C(O)Hまたは他のアシル；アシルオキシ；置換ヒドロキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；置換または非置換環状基、例えば環状基(置換であれ非置換であれ)は、シクロアルキル、例えばシクロヘキシル、フェニル、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジル、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、インドリジジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、プテリジン、キノリジジン、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリジン、モルホリニルまたはチオモルホリニルから選択され、例えば、置換低級脂肪族または置換ヒドロキシは、このような置換または非置換環状基で置換されていてよく；
１、２、３、４または５鎖内原子(例えばC、N、OおよびSから選択される)を有する－L^1－および所望により(ｉ)C_1、C_2、C_3またはC_4アルキル、例えば、場合により－O－、－C(O)－または－NR_a－結合で中断および／または終了していてよいアルキル基；－O－；－S－；－C(O)－；シクロプロピル(２鎖内原子を有すると見なす)およびこれらの化学的に適当な組み合わせ；および－NR^a－(ここで、R^aは水素、ヒドロキシ、ヒドロカルビルオキシまたはヒドロカルビルであり、ヒドロカルビルは、場合により－O－または－NH－結合で中断されていてよく、例えば、脂肪族基(例えば、１～７、例えば１、２、３または４炭素原子を有する)、シクロアルキル、特にシクロヘキシル、シクロアルケニル、特にシクロヘキセニルまたは他の炭素環式基、例えばフェニルであってよい)；ここで、ヒドロカルビル部分は置換または非置換であり；
各R^4は同一または異なり、有機または無機部分から選択され、例えば、各R^4は同一または異なり、ハロゲン；ヒドロキシ；保護ヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；C(O)Hまたは他のアシル；アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；場合により１以上のハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護ヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C(O)Hまたは他のアシル、アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾまたはニトロから選択される１または２官能基で置換されていてよいC_1－C_7脂肪族であり；前記ヒドロキシ基、アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、ヒドロキシグアニジノ基、ホルムアミジノ基、イソチオウレイド基、ウレイド基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホ基、スルファモイル基およびカルバモイル基の全ては、続いて、所望により、少なくとも１ヘテロ原子を１以上のC_1－C_7脂肪族基で置換されていてよい。〕
を有するものまたはその塩、エステル、Ｎ－オキシドもしくはプロドラッグである。

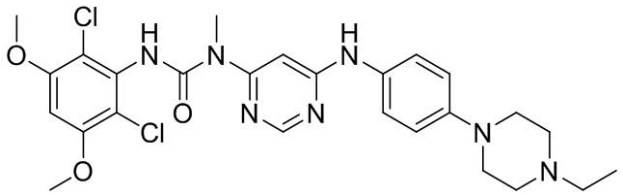
【０２７９】

ある態様において、XはCR^5であり、R^5はHであり；X１は酸素であり；YはNであり；ZはNであり；R^1は置換有機部分であり、４－エチルピペラジニルで置換された環状基(例えば、フェニル)であり、－L^1－はN^{R^a}であり、ここで、N^{R^a}はHであり；R^2は有機部分(例えば、H)であり；R^3は有機部分(例えば、低級脂肪族、例えば、メチル)であり；R^4はクロロまたはメトキシであり；ｎは４である。

【０２８０】

ある態様において、ＢＧＪ３９８は、次の構造を有する。

【化２０】



【０２８１】

ある態様において、ＢＧＪ３９８は、３－(２,６－ジクロロ－３,５－ジメトキシフェニル)－１－(６－((４－(４－エチルピペラジン－１－イル)フェニル)アミノ)ピリミジン－４－イル)－１－メチル尿素である。

【０２８２】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＥＧＦ受容体阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＥＧＦ受容体阻害剤は、表１(例えば、ＥＧＦ８１６)または表１に引用した刊行物、例えば、ＷＯ２０１３／１８４７５７号(例えば、式(５)、請求項７、１０、１１および１２または実施例５)に開示されている。ある態様において、ＥＧＦ受容体阻害剤、例えば、ＥＧＦ８１６は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、ＷＯ２０１３／１８４７５７号(例えば、式(５)、請求項７、１０、１１および１２または実施例５)構造(化合物または一般的構造)に開示されるようなを有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＥＧＦ８１６と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))を処置する。

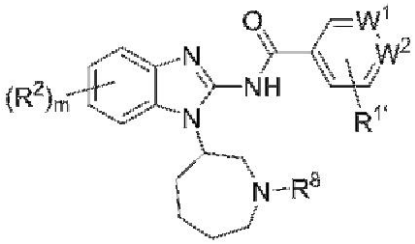
【０２８３】

ある態様において、ＥＧＦ８１６を、約５０～５００mg、例えば、約１００mg～４００mg、約１５０mg～３５０mgまたは約２００mg～３００mg、例えば、約１００mg、１５０mgまたは２００mgの経口用量で投与する。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回もしくは３回で変わり得る。ある態様において、ＥＧＦ８１６を、約１００～２００mgの経口用量で、１日１回投与する。

【０２８４】

ある態様において、ＥＧＦ受容体阻害剤は、式

【化２１】



〔式中、

W^1およびW^2は、独立してＣＲ^{1}またはＮであり；

Ｒ^1、Ｒ$^{1'}$およびＲ^{2}は、独立して水素；ハロ；シアノ；C_{1-6}アルキル；C_{1-6}ハロアルキル；Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４ヘテロ原子を含む５～６員ヘテロアリール；フェニル、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～２ヘテロ原子を含み、場合によりオキソで置換されていてよい５～６員ヘテロシクリル；－Ｘ^1－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^3；－Ｘ^1－Ｏ－Ｃ(Ｏ)Ｒ^3；－Ｘ^1－Ｃ(Ｏ)Ｒ^3；－Ｘ^1－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{4}Ｒ^5；－Ｘ^1－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^4－Ｘ^3－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^3；－Ｘ^1－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^4－Ｘ^3－Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$Ｒ^6；－Ｘ^1－ＮＲ^{4}Ｒ^5；－Ｘ^{1}ＮＲ^4－Ｘ^2－Ｃ(Ｏ)Ｒ^3；－Ｘ^1－ＮＲ^4－Ｘ^2－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^3；－Ｘ^1－ＮＲ^4－Ｘ^2－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{4}Ｒ^5；－Ｘ^1－ＮＲ^4－Ｘ^3－Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$Ｒ^6

；－X^1－$NR^4S(O)_2R^6$；－X^1－$OS(O)_2R^6$；－X^1－OR^3；－X^1－O－X^4－OR^3；－X^1－O－X^4－$S(O)_{0-2}R^6$；－X^1－O－X^4－NR^4R^5；－X^1－$S(O)_{0-2}R^6$；－X^1－$S(O)_{0-2}$－X^3－NR^4R^5；－X^1－C(O)NR^4－X^3－$P(O)R^{6a}R^{6b}$；－X^1－NR^4－X^1－$P(O)R^{6a}R^{6b}$；－X^1－O－X^1－$P(O)R^{6a}R^{6b}$；－X^1－$P(O)R^{6a}$－X^1－NR^4R^5；－X^1－$P(O)R^{6a}R^{6b}$または－X^1－$S(O)_2NR^4R^5$であり；ここで、R^1またはR^2の各フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは置換されていないかまたはOH、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキルおよびC_{1-6}ハロアルコキシから選択される１～３基で置換されており；

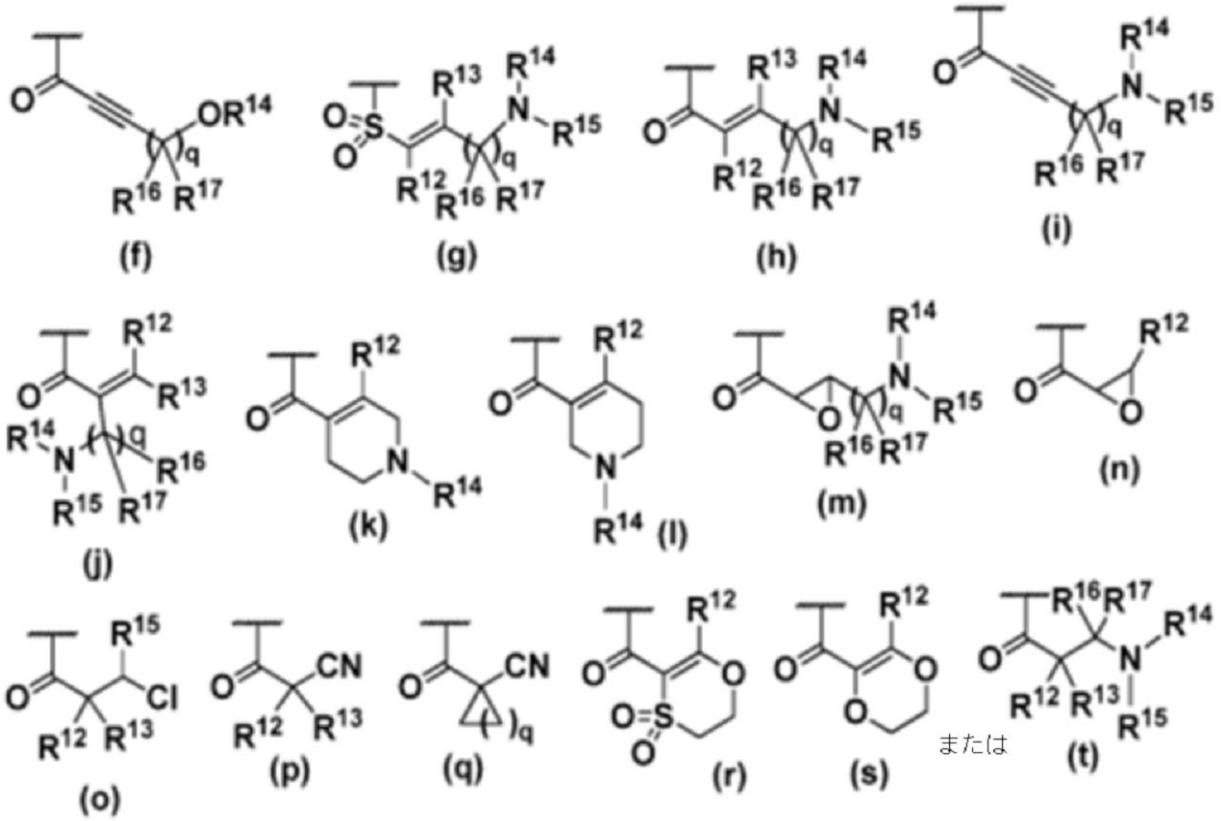
R^3、R^4およびR^5は、独立して水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}ハロアルキルであるか；またはNR^4R^5と一体となったR^4およびR^5Nは、N、O、SおよびPから選択される１～２ヘテロ原子を含み、場合により１～４R^7で置換されていてよい４～７員環を形成でき；

R^6はC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}ハロアルキルであり；

R^{6a}およびR^{6b}は、独立してヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、６～１０員単環式または二環式アリール；N、OおよびSから選択される１～４ヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール；またはN、OおよびSから選択される１～４ヘテロ原子を含み、場合によりオキソで置換されていてよい４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリルであり；

R^8は

【化２２】



であり；

X^1およびX^2は、独立して結合またはC_{1-6}アルキルであり；

X^3はC_{1-6}アルキルであり；

X^4はC_{2-6}アルキルであり；

R^{12}、R^{13}、R^{16}およびR^{17}は、独立して水素またはC_{1-6}アルキルであり；

R^{14}およびR^{15}は、独立して水素；C_{1-6}アルキル；－C(O)O－(C_{1-6}アルキル)；非置換またはC_{1-6}アルキルで置換されたC_{3-7}シクロアルキルであるか；

またはR^{14}およびR^{15}は、NR^{14}R^{15}のNと一体となって、N、O、SおよびPから選択される１～２ヘテロ原子を含み、場合により１～４R^{18}基で置換されていてよい４～７員環を形成し；
R^{7}およびR^{18}は、独立してオキソ、ハロ、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{1-6}$アルコキシであり；
mおよびqは、独立して１～２である。〕
のものまたはその薬学的に許容される塩である。

【０２８５】

ある態様において、R^{1}およびR$^{1'}$は、独立して水素；メチル；ｔ－ブチル；トリフルオロメチル；メトキシ；エトキシ；トリフルオロメトキシ；ジフルオロメトキシ；フルオロ；クロロ；シアノ；ジメチルアミノ；メチルスルホニル；ジメチルホスホリル；テトラゾリル；ピロリル；非置換またはメチル置換フェニル；またはピペリジニルである。

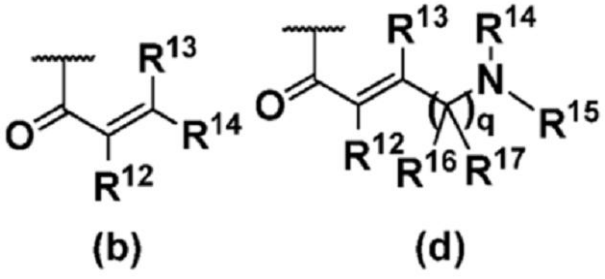
【０２８６】

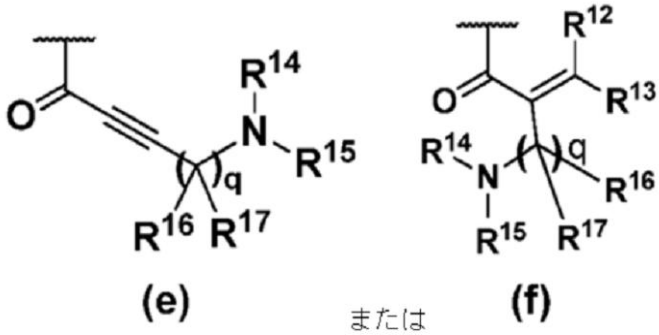
ある態様において、R^{2}は水素；クロロ；メチル；トリフルオロメチル；メトキシ；イソプロポキシ；シアノ；ヒドロキシメチル；メトキシメチル；エトキシメチル；メチルスルホニル；メチルカルボニル；カルボキシ；メトキシカルボニル；カルバモイル；ジメチルアミノメチル；非置換または１～２ヒドロキシ、ハロまたはメトキシで置換されているピロリジニルメチル；モルホリノメチル；非置換または１～２ハロまたはメトキシで置換されているアゼジチニルメチル；ピペリジニルメチル；((４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル)メチル)；((４－アセチルピペラジン－１－イル)メチル)；(１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－カルボニル)；非置換または１～２ヒドロキシで置換されているピロリジニルカルボニル；ピロリジニルエトキシ；(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)メチル；または非置換またはC$_{1-6}$アルキルで置換されている１,２,４－オキサジアゾリルであるか；
あるいは、R^{2}は、－CH$_{2}$－N(CH$_{3}$)－C(O)－CH$_{3}$；－CH$_{2}$－O－(CH$_{2}$)$_{2}$－OCH$_{3}$；－CH$_{2}$－N(CH$_{3}$)－(CH$_{2}$)$_{2}$－SO$_{2}$(CH$_{3}$)；－C(O)NH－(CH$_{2}$)$_{1.2}$－C(O)－OCH$_{3}$；－C(O)NH－(CH$_{2}$)$_{1.2}$－C(O)OH；または－C(O)NH－(CH$_{2}$)$_{2}$－SO$_{2}$(CH$_{3}$)である。

【０２８７】

ある態様において、R^{8}は

【化２３】





であり；
ここで、R^{14}およびR^{15}は、独立して水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-7}シクロアルキルであるか；または$NR^{14}R^{15}$においてR^{14}およびR^{15}はNと一体となって、アゼチジニル、ピペリジル、ピロリジニルまたはモルホリニルを形成してよく；ここで、該アゼチジニルまたはピロリジニルは、場合により１～２ハロ、メトキシまたはヒドロキシルで置換されていてよく；
R^{12}およびR^{13}は、独立して水素、ハロ、シアノ、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}ハロアルキルであり；
R^{16}およびR^{17}は、独立して水素またはC_{1-6}アルキルであるか；またはR^{16}およびR^{17}は、それらが結合している炭素と一体となって、C_{3-6}シクロアルキルを形成できる。

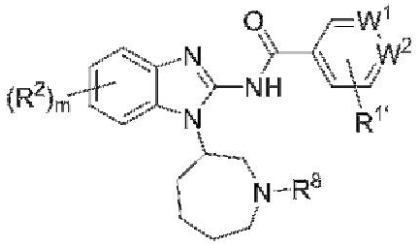
【０２８８】

ある態様において、W^1はCR^1であり；W^2はNであり；R^1はメチルおよび$R^{1'}$は水素であり；R^2はクロロであり；ｍ＝１であり；R^8は部分構造(ｈ)であり、ｑ＝１であり；R^{12}、R^{13}、R^{16}およびR^{17}は水素であり；R^{14}およびR^{15}はメチルである。

【０２８９】

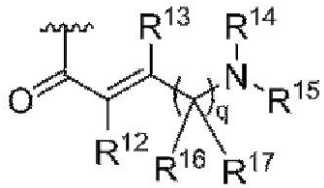
ある態様において、ＥＧＦ受容体阻害剤は、次の構造を有する。

【化２４】



または

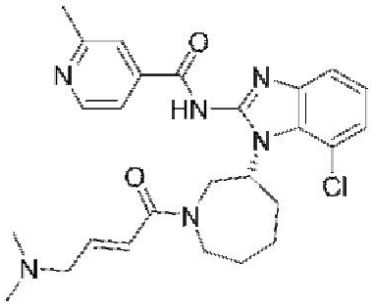
【化２５】



【０２９０】

ある態様において、ＥＧＦ８１６は、次の構造を有する。

【化２６】



【０２９１】

ある態様において、ＥＧＦ８１６は、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドである。

【０２９２】

他の態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ｃ－ＭＥＴ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤は、表１(例えば、ＩＮＣ２８０)または表１に引用した刊行物、例えば、ＥＰ２０９９４４７号(例えば、請求項１または５３)またはＵＳ７,７６７,６７５号(例えば、請求項４)に開示される。ある態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤、例えば、ＩＮＣ２８０は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＩＮＣ２８０と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ)、腎臓癌、肝臓癌または胃癌を処置する。ある態様において、癌は、ｃ－ＭＥＴ変異(例えば、ｃ－ＭＥＴ変異またはｃ－ＭＥＴ増幅)を有するかまたは有するとして同定される

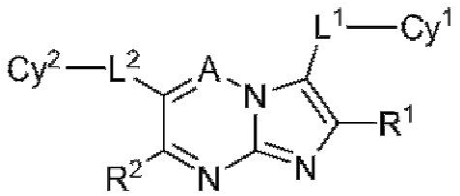
【０２９３】

ある態様において、ＩＮＣ２８０を、約１００～１０００mg、例えば、約２００mg～９００mg、約３００mg～８００mgまたは約４００mg～７００mg、例えば、約４００mg、５００mgまたは６００mgの経口用量で投与する。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回もしくは３回で変わり得る。ある態様において、ＩＮＣ２８０を、約４００～６００mgの経口用量で１日２回投与する。

【０２９４】

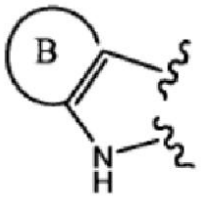
ある態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤は、次の構造

【化２７】



〔式中、
ＡはＮまたはＣＲ^{3}であり；
Ｃｙ^{1}はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、各々場合により１、２、３、４または５－Ｗ－Ｘ－Ｙ－Ｚで置換されていてよく；
Ｃｙ^{2}はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、各々場合により１、２、３、４または５－Ｗ’－Ｘ’－Ｙ’－Ｚ’で置換されていてよく；
Ｌ^{1}は(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{m}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$－(シクロアルキレン)－(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$－(アリーレン)－(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$－(ヘテロシクロアルキレン)－(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$－(ヘテロアリーレン)－(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$Ｏ(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$Ｓ(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$Ｃ(Ｏ)(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{s}$Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{6}(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$Ｃ(Ｏ)Ｏ(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$ＯＣ(Ｏ)(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{6}(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$ＮＲ^{6}(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$ＮＲ^{6}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{6}(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$Ｓ(Ｏ)(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{4}(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{q}$、(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$Ｓ(Ｏ)$_{2}$(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$または(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{p}$Ｓ(Ｏ)$_{2}$ＮＲ^{6}(ＣＲ^{4}Ｒ^{5})$_{q}$であり、ここで、該シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンは、場合によりＣｙ^{3}、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、ハロスルファニル、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、または^{a}、ＳＲ^{a}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、ＮＲ^{c}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b}、ＮＲ^{c}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、ＮＲ^{c}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a}、Ｃ(＝ＮＲ^{g})ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、ＮＲ^{c}Ｃ(＝ＮＲ^{g})ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｐ(Ｒ^{f})$_{2}$、Ｐ(ＯＲ^{e})$_{2}$、Ｐ(Ｏ)Ｒ^{e}Ｒ^{f}、Ｐ(Ｏ)ＯＲ^{e}ＯＲ^{f}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b}、Ｓ(

O)NR^{c}R^{d}、S(O)$_{2}$R^{b}、NR^{c}S(O)$_{2}$R^{b}およびS(O)$_{2}$NR^{c}R^{d}から独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
L^{2}は(CR^{7}R^{8})$_{r}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$－(シクロアルキレン)－(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$－(アリーレン)－(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$－(ヘテロシクロアルキレン)－(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$－(ヘテロアリーレン)－(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$O(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$S(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$C(O)(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$C(O)NR^{9}(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$C(O)O(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$OC(O)(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$OC(O)NR^{9}(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})、NR^{9}(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$NR^{9}C(O)NR^{9}(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$S(O)(CR^{7}R^{8})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$S(O)NR^{7}(CR^{8}R^{9})$_{t}$、(CR^{7}R^{8})$_{s}$S(O)$_{2}$(CR^{7}R^{8})$_{t}$または(CR^{7}R^{8})$_{s}$S(O)$_{2}$NR^{9}(CR^{7}R^{8})$_{t}$であり、ここで、該シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンは、場合によりCy^{4}、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、C$_{1-6}$ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO$_{2}$、N$_{3}$、または^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(＝NR^{g})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(＝NR^{g})NR^{c1}R^{d1}、P(R^{f1})$_{2}$、P(OR^{e1})$_{2}$、P(O)R^{e1}R^{f1}、P(O)OR^{e1}OR^{f1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)$_{2}$R^{b1}、NR^{c1}S(O)$_{2}$R^{b1}およびS(O)$_{2}$NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
R^{1}はHまたは－W”－X”－Y”－Z”であり；
R^{2}はH、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、C$_{1-6}$ハロアルキル、CN、NO$_{2}$、または^{A}、SR^{A}、C(O)R^{B}、C(O)NR^{C}R^{D}、C(O)OR^{A}、OC(O)R^{B}、OC(O)NR^{C}R^{D}、NR^{C}R^{D}、NR^{C}C(O)R^{B}NR^{C}C(O)NR^{C}R^{D}、NR^{C}C(O)OR^{A}、S(O)R^{B}、S(O)NR^{C}R^{D}、S(O)$_{2}$R^{B}、NR^{C}S(O)$_{2}$R^{B}またはS(O)$_{2}$NR^{C}R^{D}であり；
R^{3}はH、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、C$_{1-6}$ハロアルキル、CN、NO$_{2}$、または^{A}、SR^{A}、C(O)R^{B}、C(O)NR^{C}R^{D}、C(O)OR^{A}、OC(O)R^{B}、OC(O)NR^{C}R^{D}、NR^{C}R^{D}、NR^{C}C(O)R^{B}、NR^{C}C(O)NR^{C}R^{D}、NR^{C}C(O)OR^{A}、S(O)R^{B}、S(O)NR^{C}R^{D}、S(O)$_{2}$R^{B}、NR^{C}S(O)$_{2}$R^{B}およびS(O)$_{2}$NR^{C}R^{D}であり；ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはC$_{1-6}$アルキルは、場合によりCy^{5}、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、C$_{1-6}$ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO$_{2}$、N$_{3}$、または^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(＝NR^{g})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(＝NR^{g})NR^{c1}R^{d1}、P(R^{f1})$_{2}$、P(OR^{e1})$_{2}$、P(O)R^{e1}R^{f1}、P(O)OR^{e1}OR^{f1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)$_{2}$R^{b1}、NR^{c1}S(O)$_{2}$R^{b1}およびS(O)$_{2}$NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
またはR^{2}および－L^{2}－Cy^{2}は、連結して、式
【化２８】



の基を形成し、
ここで、環Ｂは縮合アリールまたは縮合ヘテロアリール環であり、各々場合により１、２または３－Ｗ’－Ｘ’－Ｙ’－Ｚ’で置換されていてよく；
R^4およびR^5は、独立してＨ、ハロ、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮおよびNO_2から選択され；
R^7およびR^8は、独立してＨ、ハロ、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮおよびNO_2から選択され；
またはR^7およびR^8は、それらが結合しているＣ原子と一体となって、３員、４員、５員、６員または７員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、各々場合によりハロ、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮおよびNO_2から独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
R^9はＨ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニルまたはC_{2-6}アルキニルであり；
Ｗ、Ｗ’およびＷ”は、独立して存在しないか、または独立してC_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、Ｏ、Ｓ、NR^h、ＣＯ、ＣＯＯ、$CONR^h$、ＳＯ、SO_2、$SONR^h$およびNR^hCONR^iから選択され、ここで、C_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレンおよびC_{2-6}アルキニレンの各々は、場合によりハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノおよびC_{2-8}ジアルキルアミノから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
Ｘ、Ｘ’およびＸ”は、独立して存在しないか、または独立してC_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルキレンから選択され、ここで、C_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルキレンの各々は、場合によりハロ、ＣＮ、NO_2、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-8}アルコキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-8}アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、$C(O)OR^j$、$C(O)NR^hR^i$、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノおよびC_{2-8}ジアルキルアミノから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
Ｙ、Ｙ’およびＹ”は、独立して存在しないか、または独立してC_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、Ｏ、Ｓ、NR^h、ＣＯ、ＣＯＯ、$CONR^h$、ＳＯ、SO_2、$SONR^h$およびNR^hCONR^iから選択され、ここで、C_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレンおよびC_{2-6}アルキニレンの各々は、場合によりハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノおよびC_{2-8}ジアルキルアミノから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
Ｚ、Ｚ’およびＺ”は、独立してＨ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、ＣＮ、NO_2、N_3、または^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$C(=NR^9)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$、$P(R^{f2})_2$、$P(OR^{e2})_2$、$P(O)R^{e2}R^{f2}$、$P(O)OR^{e2}OR^{f2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテ

ロシクロアルキルは、場合によりハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO_2、N_3、またはR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$、$P(R^{f2})_2$、$P(OR^{e2})_2$、$P(O)R^{e2}R^{f2}$、$P(O)OR^{e2}OR^{f2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$および$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から独立して選択される1、2、3、4または5置換基で置換されていてよく；

ここで、2つの隣接する－W－X－Y－Zは、それらが結合している原子と一体となって、場合により縮合4～20員シクロアルキル環または縮合4～20員ヘテロシクロアルキル環を形成してよく、各々場合によりハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO_2、またはR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$C(=NR^{g})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{g})NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1、2または3置換基で置換されていてよく；

ここで、2つの隣接する－W’－X’－Y’－Z’は、それらが結合している原子と一体となって、場合により、縮合4～20員シクロアルキル環または縮合4～20員ヘテロシクロアルキル環を形成してよく、各々、場合によりハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO_2、またはR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$C(=NR^{g})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{g})NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$，$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1、2または3置換基で置換されていてよく；

Cy^4およびCy^5は、独立してアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびheteorシクロアルキルから選択され、おのおの、場合によりハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO_2、N_3、またはR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{g})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{g})NR^{c4}R^{d4}$、$P(R^{f4})_2$、$P(OR^{4})_2$、$P(O)R^{e4}R^{f4}$、$P(O)OR^{e4}OR^{f4}$、$S(O)^{b4}$ $S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$および$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$から独立して選択される1、2、3、4または5置換基で置換されていてよく；

R^AはH、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、場合によりOH、CN、アミノ、ハロおよびC_{1-4}アルキルから独立して選択される1、2または3置換基で置換されていてよく；

R^BはH、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニルまたはC_{2-4}アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、場合によりOH、CN、アミノ、ハロお

よびC$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
R^{C}およびR^{D}は、独立してH、C$_{1-4}$アルキル、C$_{2-4}$アルケニルまたはC$_{2-4}$アルキニルから選択され、ここで、該C$_{1-4}$アルキル、C$_{2-4}$アルケニルまたはC$_{2-4}$アルキニル、は、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロおよびC$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
またはR^{C}およびR^{D}は、それらが結合しているＮ原子と一体となって、４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロおよびC$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
R^{a}、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}およびR^{a4}は、独立してH、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2}$－$_{6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、C$_{1-6}$ハロアルキルおよびC$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
R^{b}、R^{b1}、R^{b2}、R^{b3}およびR^{b4}は、独立してH、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、C$_{1-6}$ハロアルキルおよびC$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
R^{c}およびR^{d}は、独立してH、C$_{1-10}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該C$_{1-10}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、C$_{1-6}$ハロアルキルおよびC$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
またはR^{c}およびR^{d}は、それらが結合しているＮ原子と一体となって、４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、C$_{1-6}$ハロアルキルおよびC$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；
R^{c1}およびR^{d1}は、独立してH、C$_{1-10}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該C$_{1-10}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロ

アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキルおよび$Ｃ_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

または$Ｒ^{c1}$および$Ｒ^{d1}$は、それらが結合しているＮ原子と一体となって、４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキルおよび$Ｃ_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

$Ｒ^{c2}$および$Ｒ^{d2}$は、独立してＨ、$Ｃ_{1-10}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル、$Ｃ_{2-6}$アルケニル、$Ｃ_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリール、ビアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアリールおよびビヘテロアリールから選択され、ここで、該$Ｃ_{1-10}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル、$Ｃ_{2-6}$アルケニル、$Ｃ_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリール、ビアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアリールおよびビヘテロアリールは、各々、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル、$Ｃ_{1-6}$ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アリール、ヘテロアリール、$Ｃ(Ｏ)Ｏ Ｒ^{a4}$、$Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b4}$、$Ｓ(Ｏ)_{2}Ｒ^{b3}$、アルコキシアルキルおよびアルコキシアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

または$Ｒ^{c2}$および$Ｒ^{d2}$は、それらが結合しているＮ原子と一体となって、４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル、$Ｃ_{1-6}$ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アリール、ヘテロアリール、$Ｃ(Ｏ)Ｏ Ｒ^{a4}$、$Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b4}$、$Ｓ(Ｏ)_{2}Ｒ^{b3}$、アルコキシアルキルおよびアルコキシアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

$Ｒ^{c3}$および$Ｒ^{d3}$は、独立してＨ、$Ｃ_{1-10}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル、$Ｃ_{2-6}$アルケニル、$Ｃ_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該$Ｃ_{1-10}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル、$Ｃ_{2-6}$アルケニル、$Ｃ_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキルおよび$Ｃ_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

または$Ｒ^{c3}$および$Ｒ^{d3}$は、それらが結合しているＮ原子と一体となって、４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキルおよび$Ｃ_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

$Ｒ^{c4}$および$Ｒ^{d4}$は、独立してＨ、$Ｃ_{1-10}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル、$Ｃ_{2}$

$_{-6}$アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、該C_{1-10}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキルおよびC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

またはR^{c4}およびR^{d4}は、それらが結合しているＮ原子と一体となって、４員、５員、６員または７員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々、場合によりＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキルおよびC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択される１、２または３置換基で置換されていてよく；

R^{e}、R^{e1}、R^{e2}およびR^{e4}は、独立してＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、(C_{1-6}アルコキシ)－C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；

R^{f}、R^{f1}、R^{f2}およびR^{f4}は、独立してＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{g}はＨ、ＣＮおよびNO_2であり；

R^{h}およびR^{i}は、独立してＨおよびC_{1-6}アルキルから選択され；

R^{j}はＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり；

ｍは０、１、２、３、４、５または６であり；

ｐは０、１、２、３または４であり；

ｑは０、１、２、３または４であり；

ｒは０、１、２、３、４、５または６であり；

ｓは０、１、２、３または４であり；

ｔは０、１、２、３または４であり；

ただし、ＡがＣＨであるならば、Ｌ１はＣＯまたは$(CR^4R^5)_u$(ここで、ｕは１である)以外である。〕

を有するものまたはそのその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

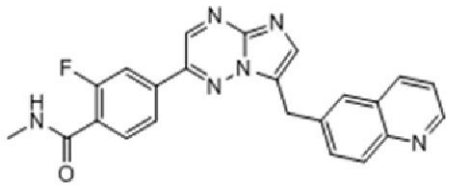
【０２９５】

ある態様において、L^1は$(CR^4R^5)_m$であり、ここで、R^4およびR^5は、独立してＨであり、ｍは１であり；Cy^1はヘテロアリールであり；R^1はＨであり；ＡはＮであり；R^2はＨであり；L^2は$(CR^7R^8)_r$であり、ここで、ｒは０であり；Cy^2は２Ｗ’－Ｘ’－Ｙ’－Ｚ’で置換されたアリールである。

【０２９６】

ある態様において、ＩＮＣ２８０は、次の構造を有する。

【化２９】



【０２９７】

ある態様において、ＩＮＣ２８０は、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－[７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩である。

【０２９８】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、Ａｌｋ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、Ａｌｋ阻害剤は、表１(例えば、ＬＤＫ３７８)または表１に引用した刊行物、例えば、ＷＯ２００８／０７３６８７号(例えば、実施例７／化合物６６)またはＵＳ８,０３９,４７９号(例えば、請求項１または５)(セリチニブ(ジカディア(登録商標)としても知られる)に開示される。ある態様において、Ａｌｋ阻害剤、例えば、ＬＤＫ３７８は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、ＷＯ２００８／０７３６８７号(例えば、実施例７／化合物６６)またはＵＳ８,０３９,４７９号(例えば、請求項１または５)に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。

【０２９９】

ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＬＤＫ３７８と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、リンパ腫(例えば、未分化大細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)、炎症性筋線維芽細胞腫瘍(ＩＭＴ)または神経芽腫を処置する。ある態様において、ＮＳＣＬＣは、ステージIIIＢまたはIVＮＳＣＬＣまたは再発局所進行型または転移ＮＳＣＬＣである。ある態様において、癌(例えば、肺癌、リンパ腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍または神経芽腫)は、ＡＬＫ再配列または転座、例えば、ＡＬＫ融合を有するまたは有するとして同定される。ある態様において、ＡＬＫ融合は、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合、例えば、ここに記載するＥＭＬ４－ＡＬＫ融合である。他の態様において、ＡＬＫ融合は、ＡＬＫ－ＲＯＳ１融合である。ある態様において、癌は、ＲＯＳ１阻害剤またはＡＬＫ阻害剤、例えば、ＬＤＫ３７８以外のＡＬＫ阻害剤で進行したまたは抵抗性もしくは耐性である。ある態様において、癌は、クリゾチニブで進行したまたは抵抗性もしくは耐性である。ある態様において、対象は、ＡＬＫ未処置患者、例えば、ヒト患者である。他の態様において、対象は、ＡＬＫ阻害剤で前処置されている、患者、例えば、ヒト患者である。他の態様において、対象は、ＬＤＫ３７８で前処置されている患者、例えば、ヒト患者である。

【０３００】

ある態様において、ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、ＡＬＫ未処置患者に投与する。他の態様において、ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、ＡＬＫ阻害剤で前処置されている患者に投与する。さらに別の態様において、ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、ＬＤＫ３７８で前処置されている患者に投与する。

【０３０１】

ある態様において、ＬＤＫ３７８を、約１００～１０００mg、例えば、約１５０mg～９００mg、約２００mg～８００mg、約３００mg～７００mgまたは約４００mg～６００mg、例えば、約１５０mg、３００mg、４５０mg、６００mgまたは７５０mgの経口用量で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、約７５０mg以下、例えば、約６００mg以下、例え

ば、約４５０mg以下の経口用量で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を食餌と共に投与する。他の態様において、投与は空腹状態下である。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回もしくは３回で変わり得る。ある態様において、ＬＤＫ３７８を連日投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、約１５０mg～７５０mg連日の経口用量で、食餌と共にまたは空腹状態で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、７５０mg連日の経口用量で、空腹状態で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、７５０mg連日の経口用量で、カプセル剤または錠剤で投与する。他の態様において、ＬＤＫ３７８を、約６００mg連日の経口用量で、カプセル剤または錠剤で投与する。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、約４５０mg連日の経口用量で、カプセル剤または錠剤で投与する。

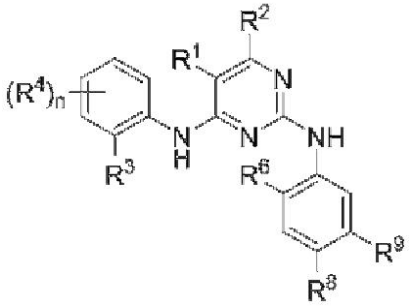
【０３０２】

ある態様において、ＬＤＫ３７８を約４５０mgの用量で投与し、ニボルマブを約３mg／kgの用量で投与する。他の態様において、ＬＤＫ３７８用量は６００mgであり、ニボルマブ用量は3mg／kgである。ある態様において、ＬＤＫ３７８を、低脂肪食と共に投与する。

【０３０３】

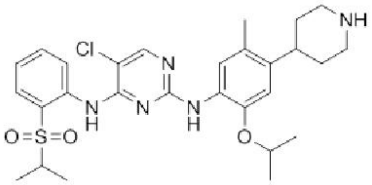
ある態様において、Ａｌｋ阻害剤は、次の構造

【化３０】

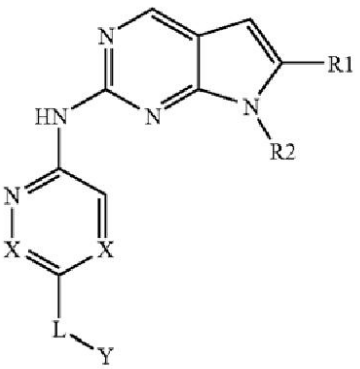


〔式中、
R^1はハロまたはC_{1-6}アルキルであり；
R^2はHであり；
R^3は$(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$であり；
R^4はC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニルまたはC_{2-6}アルキニル；OR^{12}、$NR(R^{12})$、ハロ、ニトロ、SO_2R^{12}、$(CR_2)_pR^{13}$またはXであるか；またはR^4はHであり；
R^6はイソプロポキシまたはメトキシであり；
R^8およびR^9の一方は$(CR_2)_qY$であり、他方はC_{1-6}アルキル、シアノ、$C(O)O_{0-1}R^{12}$、$CONR(R^{12})$または$CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$であり；
Xは$(CR_2)_qY$、シアノ、$C(O)O_{0-1}R^{12}$、$CONR(R^{12})$、$CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$、$CONR(CR_2)_pOR^{12}$、$CONR(CR_2)_pSR^{12}$、$CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$または$(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$であり；
Yはピロリジニル、ピペリジニルまたはアゼチジニルであり、その各々フェニル環に炭素原子を介して結合しており；
R^{12}およびR^{13}は、独立して３～７員飽和または部分的不飽和炭素環式環またはN、Oおよび／またはSを含む５～７員ヘテロ環式環；アリールまたはヘテロアリールであるか；またはR^{12}はHまたはC_{1-6}アルキルであり；
RはHまたはC_{1-6}アルキルであり；
nは０～１であり；
pは０～４であり；
qは０である。〕
を有するかまたはその薬学的に許容される塩である。

【０３０４】
ある態様において、R^2はＨであり；R^3はSO_2R^{12}であり、R^{12}はC_{1-6}アルキルであり；R^4はH(ｎ＝１)であり；R^6はイソプロポキシであり；およびR^8およびR^9の一方は$(CR^2)_qY$であり、ここで、ｑ＝０であり、Ｙはピペリジニルであり、他方はC_{1-6}アルキルである。
【０３０５】
ある態様において、ＬＤＫ３７８は、次の構造を有する。
【化３１】

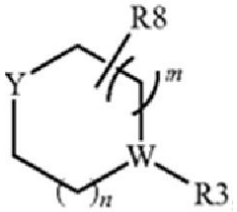


【０３０６】
ある態様において、ＬＤＫ３７８は、５－クロロ－Ｎ２－(２－イソプロポキシ－５－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)－フェニル)－Ｎ４－[２－(プロパン－２－スルホニル)－フェニル]－ピリミジン－２,４－ジアミンまたはその薬学的に許容される塩である。
【０３０７】
ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＣＤＫ４／６阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、表１(例えば、ＬＥＥ０１１)または表１に引用した刊行物、例えば、ＵＳ８,６８５,９８０号またはＵＳ８,４１５,３５５号(例えば、カラム３～４の式(Ｉ)またはカラム６６の実施例７４)に開示される。ある態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、ＬＥＥ０１１は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、ＵＳ８,６８５,９８０号またはＵＳ８,４１５,３５５号(例えば、カラム３～４の式(Ｉ)またはカラム６６の実施例７４)に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＬＥＥ０１１と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、神経性癌、黒色腫または乳癌または造血器腫瘍、例えば、リンパ腫を処置する。
【０３０８】
ある態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、次の構造を有する。
【化３２】

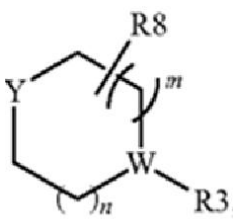


〔式中、
ＸはCR^9またはＮであり；
R^1はC_{1-8}アルキル、ＣＮ、C(O)OR^4または$CONR^5R^6$、５～１４員ヘテロアリール基または３～１４員シクロヘテロアルキル基であり；

R^2はC_{1-8}アルキル、C_{3-14}シクロアルキルまたは５～１４員ヘテロアリール基であり、ここで、R^2は１以上のC_{1-8}アルキルまたはＯＨで置換されていてよく；
Ｌは結合、C_{1-8}アルキレン、Ｃ(Ｏ)またはＣ(Ｏ)ＮＲ^{10}であり、ここで、Ｌは置換されていてもされていなくてもよく；
ＹはＨ、R^{11}、$NR^{12}R^{13}$、ＯＨであるかまたはＹは次の基
【化３３】



の一部であり、ここで、ＹはＣＲ^{9}またはＮであり；ここで、０～３R^8が存在してよく、R^8はC_{1-8}アルキル、オキソ、ハロゲンまたはであるか２以上のR^8は架橋アルキル基を形成してよく；
ＷはＣＲ^{9}またはＮまたはＯであり(ＷがＯであるとき、R^3は存在しない)；
R^3は、Ｈ、C_{1-8}アルキル、C_{1-8}アルキルR^{14}、C_{3-14}シクロアルキル、Ｃ(Ｏ)C_{1-8}アルキル、C_{1-8}ハロアルキル、C_{1-8}アルキルＯＨ、Ｃ(Ｏ)$NR^{14}R^{15}$、C_{1-8}シアノアルキル、Ｃ(Ｏ)R^{14}、C_{0-8}アルキルＣ(Ｏ)C_{0-8}アルキル$NR^{14}R^{15}$、C_{0-8}アルキルＣ(Ｏ)OR^{14}、$NR^{14}R^{15}$、SO_2C_{1-8}アルキル、C_{1-8}アルキルC_{3-14}シクロアルキル、Ｃ(Ｏ)C_{1-8}アルキルC_{3-14}シクロアルキル、C_{1-8}アルコキシまたはＯＨであり、R^3がＨ以外であるとき、置換されていてもまたはされていなくてもよく；
R^9はＨまたはハロゲンであり；
R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}およびR^{15}は各々独立してＨ、C_{1-8}アルキル、C_{3-14}シクロアルキル、３～１４員シクロヘテロアルキル基、C_{6-14}アリール基、５～１４員ヘテロアリール基、アルコキシ、Ｃ(Ｏ)Ｈ、Ｃ(Ｎ)ＯＨ、Ｃ(Ｎ)ＯＣＨ$_3$、Ｃ(Ｏ)C_{1-3}アルキル、C_{1-8}アルキルNH_2、C_{1-6}アルキルＯＨから選択され、ここで、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}、R^{14}およびR^{15}は、Ｈ以外であるとき、置換されていてもされていなくてもよく；
ｍおよびｎは、独立して０～２であり；
ここで、Ｌ、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}、R^{14}およびR^{15}は、C_{1-8}アルキル、C_{2-8}アルケニル、C_{2-8}アルキニル、C_{3-14}シクロアルキル、５～１４員ヘテロアリール基、C_{6-14}アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、ＯＨ、(Ｏ)、ＣＮ、アルコキシ、ハロゲンまたはNH_2の１以上で置換されていてよい。〕。
【０３０９】
ある態様において、ＸはＣＲ^{9}であり、ここで、R^9はＨであり；R^1はＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}であり、ここで、R^5およびR^6は両者ともC_{1-8}アルキル、具体的にメチルであり；R^2はC_{3-14}シクロアルキル、具体的にシクロペンチルであり；Ｌは結合であり；
Ｙは基
【化３４】



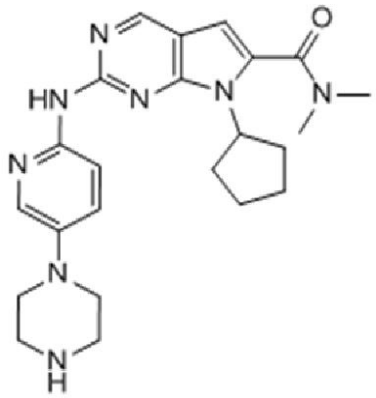
の一部であり、ここで、ＹはＮであり、０のR^8が存在し、ＷはＮ、ｍおよびｎは両者と

も１であり、Ｒ^{3}はＨである。

【０３１０】

ある態様において、ＬＥＥ０１１は、次の構造を有する。

【化３５】



【０３１１】

ある態様において、ＬＥＥ０１１は、７－シクロペンチル－２－(５－ピペラジン－１－イル－ピリジン－２－イルアミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボン酸ジメチルアミドまたはその薬学的に許容される塩である。

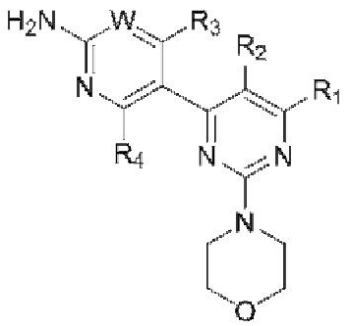
【０３１２】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＰＩ３Ｋ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、表１(例えば、ＢＫＭ１２０またはＢＹＬ７１９)または表１に引用する刊行物、例えば、ＷＯ２００７／０８４７８６号(例えば、[０３８９]の実施例１０または[００４８]の式(Ｉ))またはＷＯ２０１０／０２９０８２号(例えば、実施例１５または式(Ｉ))に開示される。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、ＢＫＭ１２０またはＢＹＬ７１９は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、ＷＯ２００７／０８４７８６号(例えば、[０３８９]の実施例１０または[００４８]の式(Ｉ))またはＷＯ２０１０／０２９０８２号(例えば、実施例１５または式(Ｉ))に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＢＫＭ１２０またはＢＹＬ７１９と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、前立腺癌、内分泌癌、卵巣癌、黒色腫、膀胱癌、女性生殖器系癌、消化器／胃腸癌、結腸直腸癌、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ)、頭頸部癌、胃癌、膵臓癌または乳癌；または造血器腫瘍、例えば、白血病、非ホジキンリンパ腫；または造血発生障害を処置する。

【０３１３】

ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、次の構造

【化３６】



〔式中、

WはＣＲＷまたはＮであり、ここで、Ｒｗは、(１)水素、(２)シアノ、(３)ハロゲン、(４)メチル、(５)トリフルオロメチルおよび(６)スルホンアミドからなる群から選択され；R_1は、(１)水素、(２)シアノ、(３)ニトロ、(４)ハロゲン、(５)置換および非置換アルキル、(６)置換および非置換アルケニル、(７)置換および非置換アルキニル、(８)置換および非置換アリール、(９)置換および非置換ヘテロアリール、(１０)置換および非置換ヘテロシクリル、(１１)置換および非置換シクロアルキル、(１２)－COR_{1a}、(１３)－CO_2R_{1a}(１４)－$CONR_{1a}R_{1b}$、(１５)－$NR_{1a}R_{1b}$、(１６)－$NR_{1a}COR_{1b}$、(１７)－$NR_{1a}SO_2R_{1b}$、(１８)－$OCOR_{1a}$、(１９)－OR_{1a}、(２０)－SR_{1a}(２１)－SOR_{1a}、(２２)－SO_2R_{1a}および(２３)－$SO_2NR_{1a}R_{1b}$からなる群から選択され、ここで、R_{1a}およびR_{1b}は、独立して(ａ)水素、(ｂ)置換または非置換アルキル、(ｃ)置換および非置換アリール、(ｄ)置換および非置換ヘテロアリール、(ｅ)置換および非置換ヘテロシクリルおよび(ｆ)置換および非置換シクロアルキルからなる群から選択され；Ｒは、(１)水素、(２)シアノ、(３)ニトロ、(４)ハロゲン、(５)ヒドロキシ、(６)アミノ、(７)置換および非置換アルキル、(８)－ＣＯＲ２ａからなる群から選択され、ここで、R_{2a}－およびR_{2b}は、独立して(ａ)水素および(ｂ)置換または非置換アルキルからなる群から選択され；R_3は、(１)水素、(２)シアノ、(３)ニトロ、(４)ハロゲン、(５)置換および非置換アルキル、(６)置換および非置換アルケニル、(７)置換および非置換アルキニル、(８)置換および非置換アリール、(９)置換および非置換ヘテロアリール、(１０)置換および非置換ヘテロシクリル、(１１)置換および非置換シクロアルキル、(１２)－COR_{3a}、(１３)－$NR_{3a}R_{3b}$、(１６)－OR_{3a}、(１７)－SR_{3a}、(１８)－SOR_{3a}、(１９)－SO_2R_3および(２０)－$SO_2NR_{3a}R_{3b}$からなる群から選択され、ここで、R_{3a}およびR_{3b}は、独立してからなる群から選択され、(ａ)水素、(ｂ)置換または非置換アルキル、(ｃ)置換および非置換アリール、(ｄ)置換および非置換ヘテロアリール、(ｅ)置換および非置換ヘテロシクリルおよび(ｆ)置換および非置換シクロアルキル；およびR_4は、(１)水素および(２)ハロゲンからなる群から選択される。〕
を有するかまたはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩である。

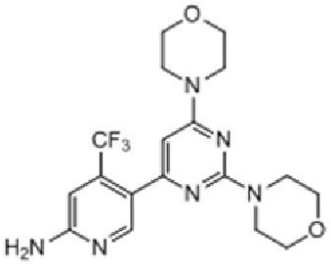
【０３１４】

ある態様において、WはＣＲｗであり、Ｒｗは水素であり、R_1は非置換ヘテロシクリルであり、R_2は水素であり、R_3は置換アルキルであり、R_4は水素である。

【０３１５】

ある態様において、ＢＫＭ１２０は、次の構造を有する。

【化３７】



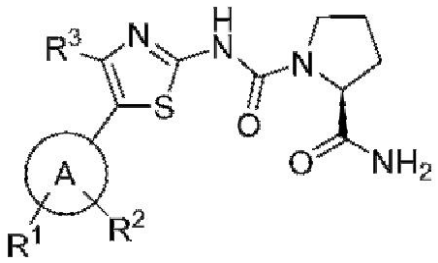
【０３１６】

ある態様において、ＢＫＭ１２０は、４－(トリフルオロメチル)－５－(２,６－ジモルホリノピリミジン－４－イル)ピリジン－２－アミンまたはその薬学的に許容される塩である。

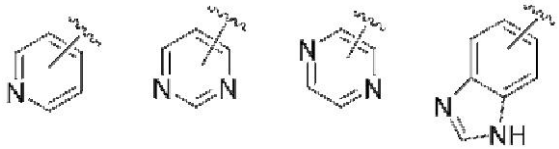
【０３１７】

ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、次の構造を有する。

【化３８】



〔式中、
Ａは、
【化３９】



からなる群から選択されるヘテロアリールであり；
Ｒ^{1}は、次の置換基の１個を表し：(１)非置換または置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルであり、ここで、該置換基は、次の基の１以上、好ましくは１～９から独立して選択され：重水素、フルオロまたは１～２の次の基：Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキル；(２)場合により置換されていてよいＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルであって、ここで、該置換基は独立して、置換Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルであり、ここで、該置換基は、独立して１以上、好ましくは１～４の次の基から選択され：重水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル(好ましくはメチル)、フルオロ、シアノ、アミノカルボニル；(３)場合により置換されていてよいフェニルであって、ここで、該置換基は、独立して次の基の１以上、好ましくは１～２から選択され：重水素、ハロ、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルアミノ、ジ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル)アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルアミノカルボニル、ジ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル)アミノカルボニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ；(４)場合により一または二置換されていてよいアミン；ここで、該置換基は、独立して、次の基から選択され：重水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル(これは置換されていないかまたは１以上の重水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシルの置換基から選択される基で置換されている)、フェニルスルホニル(これは置換されていないかまたは１以上、好ましくは１のＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、ジ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルキル)アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$－アルコキシで置換されている)；(５)置換スルホニル；ここで、該置換基は次の基から選択され：Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル(これは置換されていないかまたは重水素、フルオロの群から選択される１以上の置換基で置換されている)、ピロリジノ(これは置換されていないかまたは重水素、ヒドロキシル、オキソの群から選択される１以上の置換基；特に１オキソ)；(６)フルオロ、クロロ；Ｒ２は水素であり；Ｒ３は(１)水素、(２)フルオロ、クロロ、(３)場合により置換されていてよいメチルであり、ここで、該置換基は、独立して１以上、好ましくは１～３の次の基であり：重水素、フルオロ、クロロ、ジメチルアミノ：ただし、(Ｓ)－ピロリジン－１,２－ジカルボン酸２－アミド１－({５－[２－(ｔｅｒｔ－ブチル)－ピリミジン－４－イル]－４－メチル－チアゾール－２－イル}－アミド)を除く。〕
を有するかまたはその塩である。

【０３１８】

ある態様において、Ａは

【化４０】



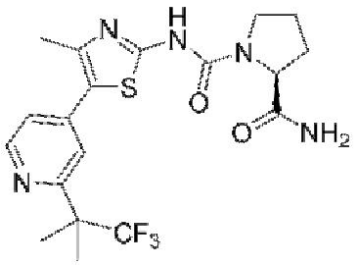
であり；Ｒ^{1}は置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルであり、ここで、該置換基は、１以上、好ましくは１～９の重水素、フルオロまたはＣ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキルから独立して選択され；Ｒ

^{2}は水素であり、R^{3}はメチルである。

【０３１９】

ある態様において、ＢＹＬ７１９は、次の構造を有する。

【化４１】



【０３２０】

ある態様において、ＢＹＬ７１９は、(Ｓ)－ピロリジン－１,２－ジカルボン酸２－アミド１－({４－メチル－５－[２－(２,２,２－トリフルオロ－１,１－ジメチル－エチル)－ピリジン－４－イル]－チアゾール－２－イル}－アミド)またはその薬学的に許容される塩である。

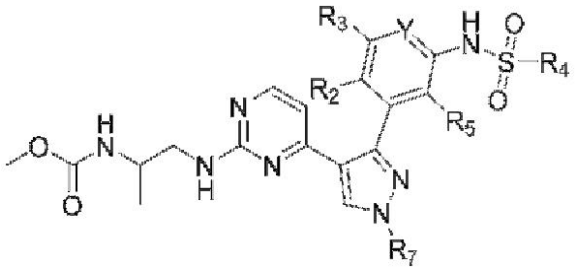
【０３２１】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＢＲＡＦ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＢＲＡＦ阻害剤は、表１(例えば、ＬＧＸ８１８)または表１に引用した刊行物、例えば、ＷＯ２０１１／０２５９２７号(例えば、実施例６／化合物６または[００３０]における式(Ｉａ))またはＵＳ８,５０１,７５８号(例えば、カラム４５における実施例５に開示される)。ある態様において、ＢＲＡＦ阻害剤、例えば、ＬＧＸ８１８は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＬＧＸ８１８と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))、黒色腫、例えば、進行型黒色腫、甲状腺癌、例えば、乳頭甲状腺癌または結腸直腸癌を処置する。ある態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異)、ＢＲＡＦ野生型、ＫＲＡＳ野生型または活性化ＫＲＡＳ変異を有するまたは有するとして同定される。癌は、初期、中期または後期であり得る。

【０３２２】

ある態様において、ＢＲＡＦ阻害剤は、次の構造を有する。

【化４２】



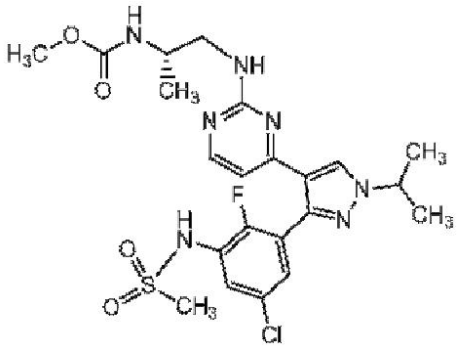
〔式中、Ｙは、ＮおよびＣR_{6}から選択され；R_{2}、R_{3}、R_{5}およびR_{6}は、独立して水素、ハロ、シアノ、C_{1-4}アルキル、ハロ－置換C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシおよびハロ－置換C_{1-4}アルコキシから選択され；ただし、R_{5}がフルオロであり、R_{1}が水素、－Ｘ１Ｒ８ａ、－X_{1}Ｃ(Ｏ)Ｎ$R_{8a}$$R_{8b}$、－ＸＮ$R_{8a}$$X_{2}$$R_{8b}$、－$X_{1}$Ｎ$R_{8a}$Ｃ(Ｏ)$X_{2}$Ｏ$R_{8b}$および－$X_{1}$Ｎ$R_{8a}$Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$$R_{8b}$から選択されるならば、$R_{3}$および$R_{6}$は両者とも水素ではなく；$R_{4}$は、－$R_{9}$および－Ｎ$R_{10}$$R_{11}$から選択され；ここで、$R_{9}$は、$C_{1-6}$アルキル、$C_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ

$_{3-8}$ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され；ここで、R$_9$の該アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、場合によりハロ、シアノ、C$_{1-4}$アルキル、ハロ－置換C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$アルコキシおよびハロ－置換C$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される１～３の基で置換されていてよく；Ｒ１０およびＲ１１は、独立して水素およびＲ９から選択され；Ｒ７は、水素、C$_{1-4}$アルキル、Ｃ３－５シクロアルキルおよびＣ３－５ヘテロシクロアルキルから選択され；ここで、Ｒ７の該アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、場合によりハロ、シアノ、ヒドロキシル、C$_{1-4}$アルキル、ハロ－置換C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$アルコキシおよびハロ置換C$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される１～３の基で置換されていてよい。〕。

【０３２３】

ある態様において、R$_3$はハロ(例えば、クロロ)であり；R$_4$はR$_9$であり；R$_9$はC$_{1-6}$アルキル(例えば、メチル)であり、R$_5$はハロ(例えば、フルオロ)であり、R$_7$はC$_{1-4}$アルキル(例えば、イソプロピル)であり；YはCR$_6$であり；R$_6$はＨである。ある態様において、ＬＧＸ８１８は、次の構造を有する。

【化４３】



【０３２４】

ある態様において、ＬＧＸ８１８は、メチル(Ｓ)－(１－((４－(３－(５－クロロ－２－フルオロ－３－(メチルスルホンアミド)フェニル)－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)ピリミジン－２－イル)アミノ)プロパン－２－イル)カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である。

【０３２５】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞は、表１(例えば、ＣＴＬ０１９)または表１に引用した刊行物、例えば、ＷＯ２０１２／０７９０００号(例えば、配列番号１２(例えば、完全長　ＣＡＲ)または配列番号１４(例えば、ＣＤ１９　ｓｃＦｖ))に開示される。ある態様において、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞、例えば、ＣＴＬ０１９は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＣＴＬ０１９と組み合わせて使用して、表１に記載する癌、例えば、固形腫瘍または造血器腫瘍、例えば、リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫を処置する。

【０３２６】

ある態様において、ＣＤ１９を標的化するＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＵＳＡＮ名称TISAGENLECLEUCEL-Tを有する。ＣＴＬ０１９は、ＥＦ－１アルファプロモーター制御下にＣＴＬ０１９導入遺伝子を含む、自己不活性化、複製欠損レンチウイルス(ＬＶ)ベクターでの形質導入により安定な挿入に介在するＴ細胞の遺伝子修飾により製造する。ＣＴＬ０１９は、導入遺伝子陽性Ｔ細胞パーセントに基づき、対象に送達される、導入遺伝子陽性および陰性Ｔ細胞の混合物である。

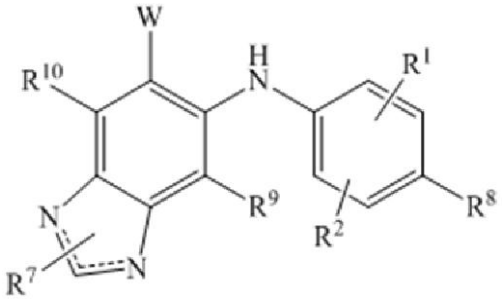
【０３２７】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＭＥＫ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＭＥＫ阻害剤は、表１(例えば、ＭＥＫ１６２)または表１に引用した刊行物、例えば、ＷＯ２００３／０７７９１４(例えば、実施例１８／化合物２９ｌｌｌまたは式II)に開示される。ある態様において、ＭＥＫ阻害剤、例えば、ＭＥＫ１６２は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、ＷＯ２００３／０７７９１４号(例えば、実施例１８／化合物２９ｌｌｌまたは式II)に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＭＥＫ１６２と組み合わせて使用して、表１に記載する癌を処置する。他の態様において、本組合せで処置される癌または障害は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞性肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌、多系統遺伝子障害、消化器／胃腸癌、胃癌または結腸直腸癌；またはリウマチ性関節炎から選択される。ある態様において、癌は、ＫＲＡＳ変異を有するまたは有するとして同定される。

【０３２８】

ある態様において、ＭＥＫ阻害剤は、次の構造

【化４４】



〔式中、

－－－－は任意の結合であり、ただし、環の１個かつだた一つの窒素は二重結合であり；

R^1、R^2、R^9およびR^{10}は、独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－ＯＲ^3、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^3、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^3、ＮＲ^{4}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^6、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^3、－ＮＲ^{4}ＳＯ$_2$Ｒ^6、－ＳＯ$_2$ＮＲ^{3}Ｒ^4、－ＮＲ^{4}Ｃ(Ｏ)Ｒ^3、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{3}Ｒ^4、－ＮＲ^{5}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{3}Ｒ^4、－ＮＲ^{5}Ｃ(ＮＣＮ)ＮＲ^{3}Ｒ^4、－ＮＲ^{3}Ｒ^{4}およびＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルアルキル、－Ｓ(Ｏ)$_j$(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル)、－Ｓ(Ｏ)$_j$(ＣＲ^{4}Ｒ^5)$_m$－アリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、－Ｏ(ＣＲ^{4}Ｒ^5)$_m$－アリール、－ＮＲ^4(ＣＲ^{4}Ｒ^5)$_m$－アリール、－Ｏ(ＣＲ^{4}Ｒ^5)$_m$－ヘテロアリール、－ＮＲ^4(ＣＲ^{4}Ｒ^5)$_m$－ヘテロアリール、－Ｏ(ＣＲ^{4}Ｒ^5)$_m$－ヘテロシクリルおよび－ＮＲ^4(ＣＲ^{4}Ｒ^5)$_m$－ヘテロシクリルから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は、場合によりオキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－ＮＲ^{4}ＳＯ$_2$Ｒ^6、－ＳＯ$_2$ＮＲ^{3}Ｒ^4、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^3、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^3、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^3、－ＮＲ^{4}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^6、－ＮＲ^{4}Ｃ(Ｏ)Ｒ^3、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{3}Ｒ^4、－ＮＲ^{3}Ｒ^4、－ＮＲ^{5}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{3}Ｒ^4、－ＮＲ^{5}Ｃ(ＮＣＮ)ＮＲ^{3}Ｒ^4、－ＯＲ^3、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される１～５基で置換されていてよく；

R^3は、水素、トリフルオロメチルおよびＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、

ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は、場合によりオキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－ＮＲ　ＳＯ$_2$Ｒ、－ＳＯ$_2$ＮＲＲ”、－Ｃ(Ｏ)Ｒ、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ、－ＮＲ’Ｃ(０)０Ｒ””、－ＮＲ’Ｃ(Ｏ)Ｒ”、－Ｃ(Ｏ)ＮＲＲ”、－ＳＲ’、－Ｓ(Ｏ)Ｒ””、－ＳＯ$_2$Ｒ””、－ＮＲＲ”、－ＮＲ’Ｃ(０)ＮＲ”Ｒ”’、－ＮＲ’Ｃ(ＮＣＮ)ＮＲ”Ｒ’”、－ＯＲ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される１～５基で置換されていてよく；

Ｒ’、Ｒ”およびＲ’”は、独立して、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールおよびアリールアルキルから選択され；

Ｒ””は、低級アルキル、低級アルケニル、アリールおよびアリールアルキルから選択され；または

Ｒ’、Ｒ”、Ｒ’”またはＲ””のいずれか２個がそれらが結合している原子と一体となって、４～１０員炭素環式、ヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成でき、その各々は、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される１～３基で置換されていてよく；または

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、それらが結合している原子と一体となって、４～１０員炭素環式、ヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成でき、その各々は、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－ＮＲ　ＳＯ$_2$Ｒ””、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”、－Ｃ(Ｏ)Ｒ、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ、－ＮＲ’Ｃ(０)０Ｒ””、－ＮＲ　Ｃ(Ｏ)Ｒ”、－Ｃ(Ｏ)ＮＲＲ”、－ＳＯ$_2$Ｒ””、－ＮＲ’Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｒ”’、－ＮＲ’Ｃ(ＮＣＮ)ＮＲ”Ｒ’”、－ＯＲ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される１～３基で置換されていてよく；または

Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、独立して、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであるか；または

Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、それらが結合している原子と一体となって、４～１０員炭素環式、ヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し、その各々は、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－ＮＲ　ＳＯ$_2$Ｒ、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”、－Ｃ(Ｏ)Ｒ””、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ’、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ、－ＮＲ’Ｃ(０)０Ｒ””、－ＮＲ’Ｃ(０)Ｒ”、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’Ｒ”、－ＳＯ$_2$Ｒ””、－ＮＲ’Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｒ’”、－ＮＲ’Ｃ(ＮＣＮ)ＮＲ”Ｒ’”$_5$－ＯＲ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される１～３基で置換されていてよく；

Ｒ^{6}は、トリフルオロメチルおよびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は、場合によりオキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－ＮＲ　ＳＯ$_2$Ｒ、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”、－Ｃ(Ｏ)Ｒ、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ、－ＮＲ’Ｃ(０)０Ｒ””、－ＮＲ’Ｃ(０)Ｒ”、－Ｃ(Ｏ)ＮＲＲ”、－ＳＯ$_2$Ｒ””、－ＮＲ’Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ(ＮＣＮ)ＮＲ”Ｒ’”、－または、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される１～５基で置換されていてよく；

Ｒ^{7}は、水素およびＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルアルキル、アリール

、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は、場合によりオキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－$NR^4SO_2R^6$、－$SO_2NR^3R^4$、－C(O)R^3、－C(O)OR^3、－OC(O)R^3、－$NR^4C(O)OR^6$、－$NR^4C(O)R^3$、－C(O)NR^3R^4、－SO_2R^6、－NR^3R^4、－$NR^5C(O)NR^3R^4$、－$NR^5C(NCN)NR^3R^4$、－OR^3、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される１～５基で置換されていてよく；

Wは、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－C(O)OR^3、－C(O)NR^3R^4、－C(O)NR^4OR^3、－C(O)R^4OR^3、－C(O)(C_3－C_{10}シクロアルキル)、－C(O)(C_1－C_{10}アルキル)、－C(O)(アリール)、－C(O)(ヘテロアリール)および－C(O)(ヘテロシクリル)から選択され、その各々は、場合により－NR^3R^4、－OR^3、－R^2およびC_1－C_{10}アルキル、C_2－C_{10}アルケニルおよびC_2－C_{10}アルキニルから独立して選択される１～５基で置換されていてよく、その各々は、場合により－NR^3R^4および－OR^3から独立して選択される１または２基で置換されていてよく；

R^8は、水素、－SCF_3、－Cｌ、－Ｂｒ、－Ｆ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－OR^3、－C(O)R^3、－C(O)OR^3,－$NR^4C(O)OR^6$、－OC(O)R^3、－$NR^4SO_2R^6$、－$SO_2NR^3R^4$、－$NR^4C(O)R^3$、－C(O)NR^3R^4,－$NR^5C(O)NR^3R^4$、－NR^3R^4およびC_1－C_{10}アルキル、C_2－C_{10}アルケニル、C_2－C_{10}アルキニル、C_3－C_{10}シクロアルキル、C_3－C_{10}シクロアルキルアルキル、－$S(O)_j$(C_1－C_6アルキル)、－$S(O)_j(CR^4R^5)_m$－アリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、－$O(CR^4R^5)_m$－アリール、－$NR^4(CR^4R^5)_m$－アリール、－$O(CR^4R^5)_m$－ヘテロアリール、－$NR^4(CR^4R^5)_m$－ヘテロアリール、－$O(CR^4R^5)_m$－ヘテロシクリルおよび－$NR^4(CR^4R^5)_m$－ヘテロシクリルから選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は、場合によりオキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－$NR^4SO_2R^6$、－$SO_2NR^3R^4$、－C(O)R^3、－C(O)OR^3、－OC(O)R^3、－$NR^4C(O)OR^6$、－$NR^4C(O)R^3$、－C(O)NR^3R^4、－NR^3R^4、－$NR^5C(O)NR^3R^4$、－$NR^5C(NCN)NR^3R^4$、－OR^3、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される１～５基で置換されていてよく；

mは０、１、２、３、４または５であり；

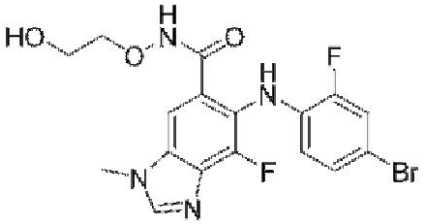
ｊは１または２だえる。〕

を有するものおよびその薬学的に許容される塩、プロドラッグおよび溶媒和物である。

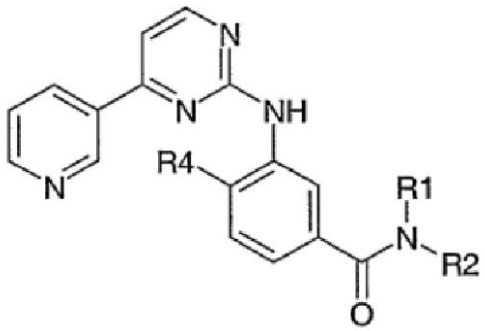
【０３２９】

ある態様において、R^7は$C_¥$－C_{10}アルキル、C_3－C_7シクロアルキルまたはC_3－C_7シクロアルキルアルキルであり、その各々は、場合によりオキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、－$NR^4SO_2R^6$、－$SO_2NR^3R^4$、－C(O)R^3、－C(O)OR^3、－OC(O)R^3、－SO_2R^3、－$NR^4C(O)OR^6$、－$NR^4C(O)R^3$、－C(O)NR^3R^4、－NR^3R^4、－$NR^5C(O)NR^3R^4$、－$NR^5C(NCN)NR^3R^4$、－OR^3、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される１～３基で置換されていてよい。

【０３３０】
ある態様において、R^1はハロゲンであり；R^2は水素であり；R^3はＯＲ’で置換されたＣ１－Ｃ１０アルキルであり、Ｒ’は水素であり；R^4は水素であり；R^7はＣ１－Ｃ１０アルキルであり；R^8はブロモであり；R^9はハロゲンであり；R^{10}は水素であり；Ｗは－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{4}ＯＲ^{3}である。
【０３３１】
ある態様において、ＭＥＫ１６２は、次の構造を有する。
【化４５】

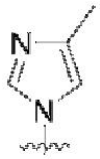


【０３３２】
ある態様において、ＭＥＫ１６２は、５－((４－ブロモ－２－フルオロフェニル)アミノ)－４－フルオロ－Ｎ－(２－ヒドロキシエトキシ)－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－６－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩である。
【０３３３】
ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて)を、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、表１に開示する癌)を処置する。ある態様において、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤は、表１(例えば、ＡＭＮ－１０７)または表１に引用した刊行物、例えば、ＷＯ２００４／００５２８１号(例えば、実施例９２または請求項１における式(Ｉ))またはＵＳ７,１６９,７９１号(例えば、請求項８)に開示される。ある態様において、ＡＭＮ－１０７は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、ＷＯ２００４／００５２８１号(例えば、実施例９２または請求項１における式(Ｉ))またはＵＳ７,１６９,７９１号(例えば、請求項８)に開示されるような構造(化合物または一般的構造)を有する。ある態様において、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはＭＳＢ００１０７１８Ｃの１個を、ＡＭＮ－１０７と組み合わせて使用して、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、神経性癌、黒色腫、消化器／胃腸癌、結腸直腸癌、頭頸部癌；または造血器腫瘍、例えば、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、リンパ性白血病、骨髄白血病；パーキンソン病；または肺高血圧を処置する。
【０３３４】
ある態様において、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤は、次の構造
【化４６】

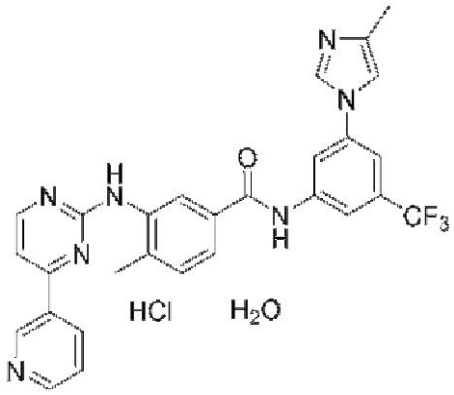


〔式中、
R_1は水素、低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル、アシルオキシ－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル－低級アルキルまたはフェニル－低級アルキルであり；
R_2は水素、場合により１以上の同一または異なる基で置換されていてよR_3低級アルキ

ル、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基または０、１、２または３環窒素原子および０または１酸素原子および０または１硫黄原子を含む単環または二環式ヘテロアリール基であり、この基は、各々、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されており；
R_3はヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Ｎ－一置換またはＮ,Ｎ－二置換カルバモイル、アミノ、一または二置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基または０、１、２または３環窒素原子および０または１酸素原子および０または１硫黄原子を含む単環または二環式ヘテロアリール基であり、この基は、各々、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されており；または
R_1およびR_2は、一体となって、場合により、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、一または二置換アミノ、オキソ、ピリジル、ピラジニルまたはピリミジニルで一または二置換されていてよい４、５または６炭素原子を有するアルキレン；４または５炭素原子を有するベンズアルキレン；１酸素および３または４炭素原子を有するオキサアルキレン；または１窒素および３または４炭素原子を有するアザアルキレンであり、ここで、窒素は置換されていないかまたは低級アルキル、フェニル－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、カルバモイル－低級アルキル、Ｎ－一置換またはＮ,Ｎ－二置換カルバモイル－低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されており；
R_4は水素、低級アルキルまたはハロゲンである。〕
を有するおよびこのような化合物のＮ－オキシドまたは薬学的に許容される塩である。
【０３３５】
ある態様において、R_1は水素であり、R_2はCF_3および
【化４７】



で置換されたフェニルであり；Ｒ４はCH_3である。
【０３３６】
ある態様において、ＡＭＮ－１０７は、次の構造を有する。
【化４８】



【０３３７】
ある態様において、ＡＭＮ－１０７は、４－メチル－３－[[４－(３－ピリジニル)－２－ピリミジニル]アミノ]－Ｎ－[５－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール１－イル)－３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドまたはＮ－オキシドまたはその薬学的に許容

される塩である。

【０３３８】

ＬＣＬ１６１および免疫調節剤

ＬＣＬ１６１は、ＳＭＡＣ模倣ＬＣＬ１６１としても知られ、抗新生物活性を有する、経口生物学的利用可能カスパーゼの第二ミトコンドリア由来アクティベーター(ＳＭＡＣ)模倣体およびＩＡＰ(アポトーシスタンパク質の阻害剤)タンパク質のファミリーの阻害剤である。ＳＭＡＣ模倣ＬＣＬ１６１は、Ｘ染色体関連ＩＡＰ(ＸＩＡＰ)および細胞性ＩＡＰ１および２のようなＩＡＰに結合する。ＩＡＰがアポトーシス過程から癌細胞を遮蔽するため、この薬剤を使用して、癌細胞におけるアポトーシスシグナル伝達経路を経るアポトーシス誘導を回復および促進できる。ＩＡＰは、多くの癌細胞型で過発現され、アポトーシス(プログラム細胞死)、壊死および炎症に必須の役割を有する活性カスパーゼ－３、－７および－９と結合し、阻害することによりアポトーシスを抑制する。

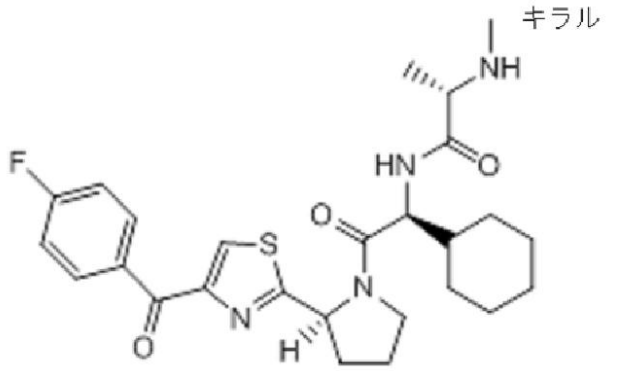
【０３３９】

ある態様において、ＬＣＬ１６１は、表１に提供するまたは表１に引用する刊行物、例えば、国際特許公開ＷＯ２００８／０１６８９３号(例えば、式(Ｉ)、実施例１および化合物Ａ)、欧州特許２０５１９９０号および米国特許８,５４６,３３６号に開示されるような構造を有する。

【０３４０】

ある態様において、ＬＣＬ１６１は、次の構造を有する。

【化４９】



【０３４１】

ある態様において、ＬＣＬ１６１は(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミドである。

【０３４２】

ある態様において、免疫調節性、例えば、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ＰＤ－１阻害剤、例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、ＭＳＢ００１０７１８ＣまたはＴＩＭ－３阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子)をＬＣＬ１６１と組み合わせて、表１に記載する癌または障害、例えば、固形腫瘍、例えば、乳癌または膵臓癌；または造血器腫瘍、例えば、多発性骨髄腫または造血障害を処置するために使用する。

【０３４３】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子または抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、静脈内投与する。ある態様において、組み合わせ治療において、ＬＣＬ１６１を、経口投与する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子または抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、ＬＣＬ１６１を、例えば、経口で、投与した、少なくとも１日、２日、３日、４日、５日、６日または７日、例えば、３日後に、例えば、静脈内で、投与する。ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子または抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、ＬＣＬ１６１を、例えば、経口で、投与する、少なくとも１日、２日、３日、４日、５日

、６日または７日、例えば、３日目に、例えば、静脈内で、投与する。さらに別の態様において、ＬＣＬ１６１を、例えば、経口で、投与するのと同じ日に、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子または抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、例えば、静脈内に、投与する。

【０３４４】

ある態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子または抗ＴＩＭ－３抗体分子)およびＬＣＬ１６１の投与は、相乗効果をもたらす。ある態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害を達成するのに必要なＬＣＬ１６１の濃度は、ＬＣＬ１６１の単剤療法の治療用量より低く、例えば、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い。他の態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害を達成するのに必要な免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子または抗ＴＩＭ－３抗体分子)の濃度は、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子または抗ＴＩＭ－３抗体分子)の単剤療法の治療用量より低く、例えば、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い。ある態様において、ＬＣＬ１６１の単独または抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせた投与は、癌または対象における免疫活性性サイトカイン、例えば、ＩＦＮ－ガンマの発現を増加させる。他の態様において、ＬＣＬ１６１の単独または抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせた投与は、癌または対象における免疫抑制性サイトカイン、例えば、ＩＬ－１０の発現を減少させる。

【０３４５】

ある態様において、ＬＣＬ１６１を、約１０～３０００mg、例えば、約２０～２４００mg、約５０～１８００mg、約１００～１５００mg、約２００～１２００mg、約３００～９００mg、例えば、約６００mg、約９００mg、約１２００mg、約１５００mg、約１８００mg、約２１００mgまたは約２４００mgの用量(例えば、経口用量)で投与する。ある態様において、ＬＣＬ１６１を週１回または２週毎に１回投与する。

【０３４６】

ＬＤＫ３７８およびニボルマブ

ＬＤＫ３７８(セリチニブ)は、未分化リンパ腫キナーゼ(ＡＬＫ)阻害剤である。その化学式は５－クロロ－Ｎ^{2}－(２－イソプロポキシ－５－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)フェニル)－Ｎ^{4}－[２－(プロパン－２－スルホニル)－フェニル]－ピリミジン－２，４－ジアミンである。ＬＤＫ３７８の製造法は、ＷＯ２００８／０７３６８７号に開示された。本化合物は、クリゾチニブで進行したまたは不耐性である、未分化リンパ腫キナーゼ(ＡＬＫ)陽性転移非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)を有する患者の処置に対して、ジカディア(登録商標)としてＵＳＦＤＡで承認されている。ＮＳＣＬＣにおけるＬＤＫ３７８(単独)の使用のための現在承認されている１日用量は、胃が空であるときに、７５０mg経口である(すなわち、食後２時間以内に投与してはならない)。

【０３４７】

臨床試験において、ＬＤＫ３７８は、７５０mg用量群(ＲＤ)で処置した２４６名のＡＬＫ陽性ＮＳＣＬＣ患者で高率の迅速かつ持続性のある応答を示した。これらの患者において、奏効率(ＯＲＲ)は５８．５％であった。確認完全応答(ＣＲ)または部分応答(ＰＲ)を有する１４４名のＡＬＫ陽性ＮＳＣＬＣ患者の中で、８６．１％のこれらの患者は１２週間以内に応答を達成し、応答までの中央時間は６．１週間であった。治験医評価に基づく概算中央奏功期間(ＤＯＲ)は、９．６９ヶ月で長かった。中央無進行生存(ＰＦＳ)は８．２１ヶ月であり、５３．３％の患者が打ち切った。重要なことに、セリチニブは、先のＡＬＫ阻害剤状態(すなわち、患者がＡＬＫ阻害剤での先の処置を受けているかいないか)と無関係に、このレベルの高抗癌活性を示す。５４．６％および６６．３％の高ＯＲＲが、先のＡＬＫ阻害剤で処置された患者およびＡＬＫ阻害剤未処置患者のそれぞれで観察された。

【０３４８】

しかしながら、転移ＡＬＫ陽性ＮＳＣＬＣは、処置が困難な疾患のままである。ＮＳＣ

ＬＣを有する患者の処置への免疫系の利用は、斬新かつ新規な処置アプローチを表し、ニボルマブを、ＬＤＫ３７８と安全に組み合わせることができる。標的化剤ＬＤＫ３７８および免疫療法(ニボルマブ)を含む組み合わせ治療は、ＮＳＣＬＣ患者における無進行生存および最終的に全生存を改善できる。

【０３４９】

ある面において、本発明は、免疫調節剤とここに開示する薬剤の組み合わせを含む、医薬組み合わせ剤、特に医薬組み合わせ剤製品に関する。

【０３５０】

本開示によって、医薬組み合わせ剤における化合物、要素(ｉ)ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩および(ii)ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩を、別々にまたは一緒に投与してよい。

【０３５１】

本開示によって、医薬として使用する、医薬組み合わせ剤は、ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、独立して、同時にまたはある時間間隔内で別々に投与してよく、ここで言う時間間隔は、これら組み合わせパートナーが共同して活性であることを可能とする間隔である。

【０３５２】

ここで使用する用語“医薬組み合わせ剤”は、固定されていない組み合わせにおいて、活性成分、例えば(ｉ)ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩および(ii)ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩を別々にまたは一緒に混合または組み合わせることにより得られる製品をいう。

【０３５３】

用語“固定されていない組み合わせ”は、活性成分、例えばＬＤＫ３７８およびニボルマブを、両者とも、別々にまたは一緒に、独立して同時にまたはある時間間隔内で別々に投与することを意味し、このような投与は、それを必要とする対象における活性成分の治療有効濃度を提供する。後者はまたカクテル療法、例えば３以上の活性成分の投与にも適用される。この用語は、特にここに定義する組み合わせパートナー(ｉ)ＬＤＫ３７８および(ii)ニボルマブ(および存在するならばさらに１以上の併用剤)が、互いに独立して投与できる点で、“キット”である。

【０３５４】

用語“併用で治療有効”は、これら化合物が、温血動物、特にヒトのような処置を必要とする対象の処置のために、別々にまたは一緒に、独立して同時にまたはある時間間隔内で別々に投与されたとき、相乗的相互作用を示すことを意味する。

【０３５５】

本発明の組み合わせが有利な治療性質、例えば相乗的相互作用、強いインビボおよびインビトロ抗腫瘍応答を有し、これは、医薬として使用できることが示された。この特性が本品を癌の処置に特に有用とする。

【０３５６】

本発明の組み合わせで処置し得る適当な癌は、未分化大細胞リンパ腫(ＡＬＣＬ)、神経芽腫、肺癌、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)を含むが、これらに限定されない。好ましい態様において、癌は、ＮＳＣＬＣである。

【０３５７】

本発明の組み合わせは、これ以外にまたはこれに加えて、化学療法、放射線療法、免疫療法、外科的処置またはこれらの組み合わせと組み合わせて、特に癌治療に投与できる。長期治療は、上記のように、他の処置戦略におけるアジュバント治療としても同様に可能である。他の可能性のある処置は、例えば、リスクのある患者における、腫瘍退縮後の患者の状態を維持するための治療または予防的化学療法である。

【０３５８】

ＬＤＫ３７８とニボルマブの組み合わせを、上記のような、ＡＬＫ介在疾患の医薬の製造に使用できる。同様に、本組み合わせはＡＬＫの処置法に使用でき、該方法は、本開示

によって、有効量の(ｉ)ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩および(ii)ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩の組み合わせを、別々にまたは一緒に、処置を必要とする対象に投与することを含む。

【０３５９】

例えば、用語“併用(治療的)活性”は、これら化合物を、好ましくは、処置する温血動物、特にヒトに、なお、(好ましくは相乗的)相互作用(併用治療効果)を示す時間間隔で、別々にまたは逐次的に(時間のずれた方法で、特に順番特異的方法で)与え得ることを意味し得る。併用治療効果は、とりわけ、血中レベルの追跡により決定でき、両化合物が、少なくともある時間間隔の間処置するヒトの血中に存在することを示すが、これは、化合物が併用活性を示すが、同時に血中に存在しない場合を除くものではない。

【０３６０】

本開示はまた、(ｉ)ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩および(ii)ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩の組み合わせを、別々にまたは一緒に投与するＡＬＫ介在疾患を処置する方法を記載する。

【０３６１】

本開示は、(ｉ)ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩および(ii)ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩の有効量を含む医薬組成物に関する。

【０３６２】

本開示はまた組み合わせた投与のための、“キット”の形態の、本発明の医薬組み合わせ剤を記載する。組み合わせは、１用量単位形態の固定された組み合わせまたは組み合わせた投与のためのキットを意味し、(ｉ)ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩および(ii)ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩を、独立して同時にまたはある時間間隔内で別々に投与でき、特にこれらの時間間隔は、組み合わせパートナーが協調的(＝併用)効果を示すことを可能にする。独立的な製剤または製剤、製品または組成物のパーツを、次いで、例えば同時にまたは時間的にずらして投与でき、すなわち、異なる時点でおよびキットの何らかのパーツに対して等しいまたは異なる時間間隔で投与し得る。本発明の組み合わせ治療において、本開示により有用な化合物は、同じまたは異なる業者が製造および／または製剤してよい。さらに、組み合わせパートナーは、(ｉ)組み合わせ製品が医師に提供される前に(例えばＬＤＫ３７８およびニボルマブを含むキットの場合)；(ii)投与直前に医師自身(または医師の指導の下)により；(iii)患者自身により、例えば開示する化合物および他の治療剤の逐次的投与の間、組み合わせ治療に付され得る。ある態様において組み合わせの効果は、相乗的である。

【０３６３】

本発明の組み合わせまたは医薬組成物の治療有効用量は、対象の種、体重、年齢および処置する個々の状態、障害または疾患またはその重症度により、標準臨床技術により決定できる。さらに、インビトロまたはインビボアッセイを、場合により用いて、最適用量範囲の決定を補助し得る。用いる厳密な用量は、投与経路および処置する状態の重症度により、例えば、発表されている臨床試験を参考に、実施者の判断および各対象の状況により決定できる。一般に、満足のいく結果が、経口で１５０mg～７５０mgのＬＤＫ３７８の１日投与量で全身的に得られることが示されている。大部分の場合、ＬＤＫ３７８の１日用量は、３００mg～７５０mgであり得る。

【０３６４】

ニボルマブと組み合わせて投与したとき、ＬＤＫ３７８を、４５０mgで3mg／kgニボルマブ、６００mg　ＬＤＫ３７８で3mg／kgニボルマブまたは３００mg　ＬＤＫ３７８で3mg／kgニボルマブと投与し得る。組み合わせ治療のための両化合物の最も好ましい用量は、６００mgのＬＤＫ３７８と3mg／kgニボルマブである。特に６００mg　ＬＤＫ３７８と3mg／kgニボルマブは、ＡＬＫ陽性(例えば、ＥＭＬ４－ＡＬＫ)ＮＳＣＬＣの処置の最も好ましい投薬レジメンである。ニボルマブを、２週毎の定量注入として投与できる。セリチニブは、低脂肪食とともに取らなければならない。セリチニブを、低脂肪食摂取後３０分以内に投与するならば、許容される。患者は、セリチニブおよび低脂肪食摂取後少なく

とも１時間食事を控えるべきである。日常的な食事摂取と共にするセリチニブ投与が消化器事象の発生率および／または重症度を減らすと期待される。日常的低脂肪食摂取と共に４５０mgおよび６００mgのセリチニブの定常的曝露は、ある臨床試験と他の臨床試験から概算した吸収パラメータを組み合わせたＡＬＫ陽性癌患者の確立された薬物動態モデルを使用するモデルベース臨床試験シミュレーションにより予測された、空腹時投与される推奨されるフェーズII用量の７５０mgのセリチニブで達成されるのと比較して、２０％以内であると概算される。

【０３６５】

“低脂肪食”は、ここでは、約１．５～１５ｇの脂肪および約１００～５００総カロリーを含む食餌を意味する。

【０３６６】

理論に縛られないが、セリチニブは、免疫応答に拮抗することが予想される作用機序を有しない。さらに、免疫関連有害事象は、セリチニブ治験で頻繁に報告されてはいない。セリチニブとニボルマブの重複する可能性のある毒性は、下痢、悪心、ＡＳＴおよびＡＬＴ上昇、間質性肺炎および高血糖を含む。これらの毒性の機序および安全性プロファイルは管理されているとすれば、これらの毒性の作用機序が類似するとは予測されない、。

【０３６７】

本発明の他の面は、医薬として使用するためのＬＤＫ３７８であり、ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩は、ＡＬＫ介在疾患、例えば癌の処置のために、ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される。

【０３６８】

用語“ＡＬＫ介在疾患”は、キナーゼの活性が、過度の細胞増殖、例えば癌をもたらす、細胞における過発現、変異または他の制御性経路の活性の相対的欠失を含む、制御性経路の異常活性を生じる、疾患である。ある態様において、ＡＬＫ介在疾患は、棘皮動物微小管関連タンパク質様４(ＥＭＬ４)－未分化リンパ腫キナーゼ(ＡＬＫ)転座により駆動される非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)であり得る。ＡＬＫは、神経発育および機能に役割を有するインスリン受容体スーパーファミリーの受容体チロシンキナーゼである。ＡＬＫは、数腫瘍タイプで転座、変異および／または増幅しており、ゆえに、ＡＬＫ介在疾患は、ＮＳＣＬＣに加えて、神経芽腫および未分化大細胞リンパ腫(ＡＬＣＬ)を含む。ＡＬＫにおける改変は、これらの腫瘍の病因に重要な役割を有する。ＡＬＫ介在疾患に関係し得る、ＥＭＬ４以外のＡＬＫの他の融合パートナーはＫＩＦ５Ｂ、ＴＦＧ、ＫＬＣ１およびＰＴＰＮ３であるが、ＥＭＬ４よりも一般的ではないと予測される。前臨床実験は、インビトロおよびインビボで多様なＡＬＫ融合パートナーが、構成的キナーゼ活性および強力な発癌性活性にいたるＡＬＫのリガンド非依存的二量体化／オリゴマー化を介在し、ゆえにｍ、転座が起こると、ＡＬＫが疾患を駆動、すなわち、仲介することを示している。

【０３６９】

以下に、さらに好ましい態様を単独または組み合わせて記述する：

１．(ｉ)ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩および(ii)ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組み合わせ剤。

【０３７０】

２．要素(ｉ)および(ii)を別々にまたは一緒に含む、項１に記載の医薬組み合わせ剤。

【０３７１】

３．ＬＤＫ３７８およびニボルマブを独立して同時にまたはある時間間隔内で別々に投与する医薬として使用するための、項１または２に記載の医薬組み合わせ剤。

【０３７２】

４．時間間隔が、組み合わせパートナーが併用して活性となることを可能にする、項３に記載の医薬組み合わせ剤。

【０３７３】

５．ＡＬＫ介在疾患の処置に併用で治療有効である量含む、項１～４のいずれかに記載の医薬組み合わせ剤。

【０３７４】
６．ＡＬＫ介在疾患が癌である、項５.に記載の医薬組み合わせ剤。
【０３７５】
７．ＡＬＫ介在疾患がＮＳＣＬＣまたはリンパ腫である、項６に記載の医薬組み合わせ剤。
【０３７６】
８．ＡＬＫ介在疾患がＮＳＣＬＣである、項６に記載の医薬組み合わせ剤。
【０３７７】
９．医薬として使用するための、項１～８のいずれかに記載の医薬組み合わせ剤。
【０３７８】
１０．癌の処置に使用するための、項１～８のいずれかに記載の医薬組み合わせ剤。
【０３７９】
１１．癌が非小細胞性肺癌である、項１０に記載の医薬組み合わせ剤。
【０３８０】
１２．ＡＬＫ介在疾患用医薬の製造のための、ニボルマブと組み合わせたＬＤＫ３７８の使用。
【０３８１】
１３．疾患が癌である、項１２に記載の医薬の製造のためのニボルマブと組み合わせたＬＤＫ３７８の使用。
【０３８２】
１４．癌が非小細胞性肺癌である、項１３に記載の医薬の製造のためのニボルマブと組み合わせたＬＤＫ３７８の使用。
【０３８３】
１５．癌の処置のための同時または別々の投与のための、ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩およびニボルマブまたはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。
【０３８４】
１６．癌が非小細胞性肺癌である、項１５に記載の医薬組成物。
【０３８５】
１７．組成物が有効量のＬＤＫ３７８およびニボルマブを含む、項２２または２３に記載の医薬組成物。
【０３８６】
１８.医薬的に許容される担体をさらに含む、項１５～１８のいずれかに記載の医薬組成物。
【０３８７】
１９．ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩が、ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。
【０３８８】
２０．癌の処置のための、項１９に記載の医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。
【０３８９】
２１．癌が非小細胞性肺癌である、項２０に記載の医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。
【０３９０】
２２．組み合わせた投与のためのキットの形態の、項１～１１のいずれかに記載の医薬組み合わせ剤。
【０３９１】
２３．ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩およびニボルマブまたはその薬学的に許容される塩を、一緒にまたは独立して同時にまたはある時間間隔内で別々に投与する、項２２.による医薬組み合わせ剤。
【０３９２】
２４．処置を必要とする対象における癌を処置する方法であって、該対象に治療有効量の

ｉ)ＬＤＫ３７８またはその薬学的に許容される塩および(ii)ニボルマブまたはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【０３９３】

２５．ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、ＡＬＫ未処置患者に投与する、項３～１１、２２または２３のいずれかによる医薬組み合わせ剤、項１２～１４のいずれかによる使用、項２４による癌を処置する方法、項１５～１８のいずれかによる医薬組成物または項１９～２１のいずれかによる医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。

【０３９４】

２６．ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、ＡＬＫ阻害剤で前処置されている患者に投与する、項３～１１、２２または２３のいずれかによる医薬組み合わせ剤、項１２～１４のいずれかによる使用、項２４による癌を処置する方法、項１５～１８のいずれかによる医薬組成物または項１９～２１のいずれかによる医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。

【０３９５】

２７．ＬＤＫ３７８およびニボルマブを、ＬＤＫ３７８で前処置されている患者に投与する、項３～１１、２２または２３のいずれかによる医薬組み合わせ剤、項１２～１４のいずれかによる使用、項２４による癌を処置する方法、項１５～１８のいずれかによる医薬組成物または項１９～２１のいずれかよる医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。

【０３９６】

２８．癌がＡＬＫ転座または再配列を含む、項３～１１、２２、２３または２５～２７のいずれかによる医薬組み合わせ剤、項１２～１４または２５～２７のいずれかによる使用、項２４～２７のいずれかによる癌を処置する方法、項１５～１８または２５～２７のいずれかによる医薬組成物または項１９～２１または２５～２７のいずれかによる医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。

【０３９７】

２９．癌がＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を含む、項３～１１、２２、２３または２５～２７のいずれかによる医薬組み合わせ剤、項１２～１４または２５～２７のいずれかによる使用、項２４～２７のいずれかによる癌を処置する方法、項１５～１８または２５～２７のいずれかによる医薬組成物または項１９～２１または２５～２７のいずれかによる医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。

【０３９８】

３０．癌がＡＬＫ－ＲＯＳ１融合を含む、項３～１１、２２、２３または２５～２７のいずれかによる医薬組み合わせ剤、項１２～１４または２５～２７のいずれかによる使用、項２４～２７のいずれかによる癌を処置する方法、項１５～１８のいずれかによるの医薬組成物または２５～２７または項１９～２１または２５～２７のいずれかによる医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。

【０３９９】

３１．セリチニブ用量が４５０mgであり、ニボルマブ用量が3mg／kgである、項１～１１、２２、２３または２５～３０のいずれかによる医薬組み合わせ剤、項１２～１４または２５～３０のいずれかによる使用、項２４～３０のいずれかによる癌を処置する方法、項１５～１８または２５～３０のいずれかによる医薬組成物または項１９～２１または２５～３０のいずれかによる医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。

【０４００】

３２．セリチニブ用量が６００mgであり、ニボルマブ用量が3mg／kgである、項１～１１、２２、２３または２５～３０のいずれかによる医薬組み合わせ剤、項１２～１４または２５～３０のいずれかによる使用、項２４～３０のいずれかによる癌を処置する方法、項１５～１８または２５～３０のいずれかによる医薬組成物または項１９～２１または２５～３０のいずれかによる医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。

【０４０１】

３３．セリチニブを低脂肪食と共に投与する、項１～１１、２２、２３または２５～３２のいずれかによる医薬組み合わせ剤、項１２～１４または２５～３２のいずれかによる使

用、項２４～３２のいずれかによる癌を処置する方法、項１５～１８または２５～３２のいずれかによる医薬組成物または項１９～２１または２５～３２のいずれかによる医薬として使用するためのＬＤＫ３７８。

【０４０２】

ＥＧＦ８１６およびニボルマブ

肺癌は、世界的に最も一般的な癌であり、サブタイプ非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)は、肺癌症例の約８５％を占める。西洋諸国で、ＮＳＣＬＣ患者の１０～１５％は、腫瘍に上皮細胞増殖因子受容体(ＥＧＦＲ)変異を生じ、アジア諸国では、その変異率はさらに高く、４０％もの高さであることが報告されている。Ｌ８５８Ｒおよびエクソン１９欠失(Ｅｘ１９ｄｅｌ)活性化ＥＧＦＲ発癌性変異はＮＳＣＬＣ患者で優勢であり、ＥＧＦＲＮＳＣＬＣ変異のそれぞれ３８％および４６％を占める。ＥＧＦＲエクソン２０挿入変異(Ｅｘ２０ｉｎｓ)も比較的頻繁であり、ＮＳＣＬＣ患者の全ＥＧＦＲ変異の９％を占める。

【０４０３】

ＥＧＦＲ変異を有する患者は、最初、第一選択治療として、エルロチニブおよびゲフィチニブのような可逆性ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤(ＴＫＩ)で処置される。しかしながら、これらの患者のほぼ半数が、処置１０～１４ヶ月以内に二次的“ゲートキーパー”Ｔ７９０Ｍ変異による、ＴＫＩ阻害剤への獲得耐性を発展させる。

【０４０４】

第二世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩ(例えばアファチニブおよびダコミチニブ)が、この獲得耐性機構に打ち勝とうと試みて開発されている。これらの薬剤は、前臨床モデルにおける活性化(Ｌ８５８Ｒ、ｅｘ１９ｄｅｌ)および獲得(Ｔ７９０Ｍ)ＥＧＦＲ変異の両者に対する強力な活性を有するＥＧＦＲ　ＡＴＰ結合部位のシステイン７９７と共有結合する、不可逆性阻害剤である。しかしながら、その臨床的効力は、恐らく、一部野生型(ＷＴ)ＥＧＦＲの同時阻害により生じる重篤な有害作用のため、限定的であることが証明されている。

【０４０５】

先代の阻害剤での先の問題に打ち勝つために、第三世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩが開発されており、これは、ＷＴ　ＥＧＦＲ温存であるが、活性化ＥＧＦＲ(Ｌ８５８Ｒおよびｅｘ１９ｄｅｌ)および獲得(Ｔ７９０Ｍ)変異には比較的同等な効力も有する。ＡＺＤ９２９１(メレレチニブ)およびＣＯ－１６８６(ロシレチニブ)のような第三世代ＥＦＧＲ　ＴＫＩが臨床開発に入り始めており、顕著な初期の有望さを示している(例えば、“AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer”, Hanne et al., N Engl J Med, 2015; 372; 1689-99 and “Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer”, Sequist et al, J Med, 2015; 372; 1700-9参照)。また“ASP8273, a novel mutant-selective irreversible EGFR inhibitor, inhibits growth of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells with EGFR activating and T790M resistance mutations”, Sakagami et al., AACR; Cancer Res 2014; 74; 1728も参照のこと。

【０４０６】

ＥＧＦＲ阻害剤での処置は、しかしながら、決定的な全生存延長への変換を示しておらず、第三世代阻害剤単独で十分である可能性はなさそうである。それゆえに、癌、特に、固形腫瘍を有する患者のさらなる処置選択肢の必要性がなお存在する。ＮＳＣＬＣのような肺癌を有する患者のさらなる処置選択肢の必要性もある。インビボでのＥＧＦＲ阻害剤の有効性を押し上げる一つのこのような方法は、二重にＮＳＣＬＣ患者の疾患進行に関与する他のタンパク質をターゲティングすることによる。

【０４０７】

ＰＤ－１経路は、ＥＧＦＲ駆動肺腫瘍のマウスモデルにおける免疫回避に関与すると記載された(Akbay et al., Cancer Discov. 2013)。しかしながら、ＥＧＦＲ変異体患者由来ＮＳＣＬＣ細胞株のＰＤ－Ｌ１レベル増加に対する有意ではない傾向も報告された。それゆえに、癌患者、特にＮＳＣＬＣ患者におけるＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用ならびに変異ＥＧＦＲのターゲティングが安全または臨床的に重要であるかはなお不明である。

【０４０８】

本発明は、選択的変異ＥＧＦＲ阻害剤ＥＧＦ８１６と抗ＰＤ－１アンタゴニストニボルマブを含む組み合わせ処置が、変異ＥＧＦＲを有するＮＳＣＬＣを有する患者に組み合わせ治療として投与されたとき、安全かつ耐容性であるとの驚くべき発見に関する。

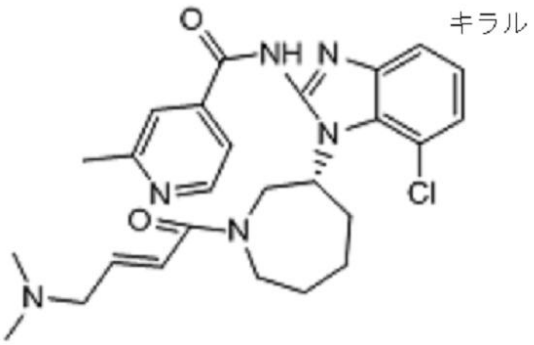
【０４０９】

ＥＧＦ８１６はＥＧＦＲ阻害剤である。ＥＧＦ８１６は(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(ＥＧＦ８１６)またはその薬学的に許容される塩としても知られる。特に有用な塩は、そのメシル酸塩である。内容を引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１３／１８４７５７号は、ＥＧＦ８１６、その製造方法およびＥＧＦ８１６を含む医薬組成物を開示する。

【０４１０】

ＥＧＦ８１６は、次の構造を有する。

【化５０】



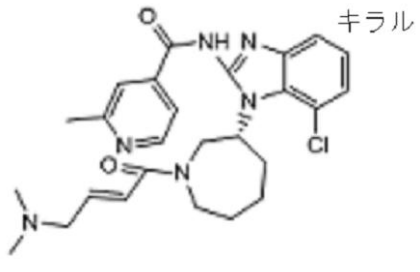
【０４１１】

ＥＧＦ８１６は、ＷＴ　ＥＧＦＲを温存しながら、活性化および獲得耐性変異体(Ｌ８５８Ｒ、ｅｘ１９ｄｅｌおよびＴ７９０Ｍ)を選択的に阻害する、標的化共有結合不可逆性ＥＧＦＲ阻害剤である(Jia et al., Cancer Res October 1, 2014 74; 1734)参照)。ＥＧＦ８１６は、ＥＧＦＲ変異体(Ｌ８５８Ｒ、ｅｘ１９ｄｅｌおよびＴ７９０Ｍ)癌モデル(インビトロおよびインビボ)において、臨床的に適切な効果的濃度でＷＴ　ＥＧＦＲ阻害の兆候なく、顕著な効力を示す。

【０４１２】

ある面において、本発明は、(ａ)式Ｉ

【化５１】



(I)

の化合物(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(ＥＧＦ８１６)またはその薬学的に許容される塩および(ｂ)ニボルマブを含む、医薬組み合わせ剤に関する。

【０４１３】

ある面において、本発明は、癌、特にＥＧＦＲ変異癌の処置法において使用するための組み合わせであって、

(ｉ)組み合わせた投与が、例えば、疾患進行に対して決められた時間に測定して、臨床的効力を有する；

(ii)組み合わせた投与が、持続性の臨床的利点を有する；または
(iii)進行のない生存を延長する
または、上記利益のいずれかの組み合わせを提供する。

【０４１４】

癌の進行は、当業者に知られる方法でモニターできる。例えば、進行は、Ｘ線、ＣＴスキャンまたはＭＲＩの手段によるような癌の目視または腫瘍バイオマーカー検出の方法でモニターし得る。例えば、癌の増殖の増加は、癌進行を示す。ＮＳＣＬＣのような癌または腫瘍の進行は、新規腫瘍検出または転移もしくは腫瘍収縮休止の検出により示され得る。腫瘍評価は、ＲＥＣＩＳＴ基準(Therasse et al. 2000)、New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16および改訂ＲＥＣＩＳＴガイドライン(version 1.1) (Eisenhauer et al. 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247に基づいて行い得る。

【０４１５】

腫瘍進行は、処置が開始された後の時点間の腫瘍状態の比較または処置が開始された後の時点と関連処置の開始前の時点の腫瘍状態の比較により決定し得る。

【０４１６】

ある態様において、リンパ腫(例えば、未分化大細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)は、ＡＬＫ転座、例えば、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有するかまたは有するとして同定される。

【０４１７】

ある態様において、組み合わせは、ＮＳＣＬＣの処置に使用するためである。

【０４１８】

ある態様において、組み合わせは、ＮＳＣＬＣの処置において使用するためであり、ＮＳＣＬＣは、上皮細胞増殖因子受容体の異常活性化または増幅または変異の１以上により特徴付けられる。

【０４１９】

ある態様において、組み合わせは、ＮＳＣＬＣの処置において使用するためであり、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲエクソン２０挿入、ＥＧＦＲエクソン１９欠失、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ変異、ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍまたはこれらの任意の組み合わせを有することにより特徴付けられる。

【０４２０】

ある態様において、組み合わせは、ＮＳＣＬＣの処置において使用するためであり、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲのＬ８５８ＲおよびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる。

【０４２１】

ある態様において、組み合わせは、ＮＳＣＬＣの処置において使用するためであり、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲのＥＧＦＲエクソン２０挿入およびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる。

【０４２２】

ある態様において、組み合わせは、ＮＳＣＬＣの処置において使用するためであり、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲエクソン１９欠失およびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる。

【０４２３】

ある態様において、組み合わせは、ＮＳＣＬＣの処置において使用するためであり、ＮＳＣＬＣは、エクソン２０挿入、エクソン１９欠失、Ｌ８５８Ｒ変異、Ｔ７９０Ｍ変異およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるＥＧＦＲ変異を有することにより特徴付けられる。

【０４２４】

他の態様において、癌は、炎症性筋線維芽細胞腫瘍(ＩＭＴ)である。ある態様において、炎症性筋線維芽細胞腫瘍は、ＡＬＫ再配列または転座、例えば、ＡＬＫ融合、例えば、

ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有するまたは有するとして同定される。

【０４２５】

さらに別の態様において、癌は、神経芽腫である。

【０４２６】

ある態様において、神経芽腫は、ＡＬＫ再配列または転座、例えば、ＡＬＫ融合、例えば、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有するまたは有するとして同定される。ここに開示する方法および組成物は、前記癌と関係する転移病巣の処置に有用である。

【０４２７】

ＥＧＦ８１６を、７５mg、１００mg、１５０mg、２２５mg、１５０mg、２００mg、２２５mg、３００mgまたは３５０mg用量で投与し得る。これらの用量を１日１回投与してよい。例えばＥＧＦ８１６を、１日１回１００mgまたは１５０mgの用量で投与し得る。

【０４２８】

ニボルマブを約１mg／kg～５mg／kg、例えば、３mg／kgの両で投与してよく、およそ週に１回から２週間、３週間または４週間に１回、６０分の時間にわたり投与し得る。

【０４２９】

ある態様において、ＥＧＦ８１６とニボルマブの組み合わせを、組み合わせ治療として投与し、投与プロトコールは

(ｉ)１５０mgの(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドまたはその薬学的に許容される塩を連日経口投与；および

(ii)３mg／kgニボルマブを、２週間毎に、(ｉ)の投与の少なくとも１時間後に６０分間にわたる静脈内投与

である。

【０４３０】

ある態様において、投与プロトコールを、２８日サイクルの期間、繰り返す。

【０４３１】

ここで使用する用語“医薬組み合わせ剤”は、１を超える活性成分の混合または組み合わせによる製品を意味し、これら活性成分の固定されたおよび固定されていない組み合わせの両者を含む。用語“固定された組み合わせ”は、これら活性成分、例えば、式(Ｉ)の化合物および１以上の組み合わせパートナーを、両者とも患者に同時に一つのものまたは用量として投与することを意味する。用語“固定されていない組み合わせ”は、これら活性成分、例えば、本発明の化合物および１以上の組み合わせパートナーを、両者とも、患者に別々のものとして、同時に、一緒にまたは特定の時間制限なく逐次的に投与することを意味し、このような投与は、患者体内での２化合物の治療有効レベルを提供する。後者は、カクテル療法、例えば、３以上の活性成分の投与にも適用される。

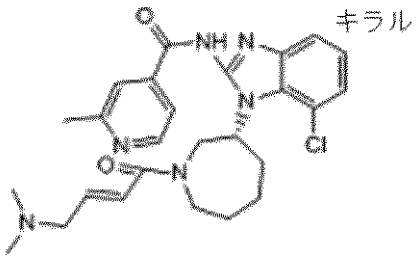
【０４３２】

本発明は、次の列挙態様に挙げるような各観点、有利な特性および特定の態様を、それぞれ単独でまたは組み合わせて提供する。

【０４３３】

列挙態様：

１．(ａ)式Ｉ



(Ⅰ)

の化合物(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイ

ル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドまたはその薬学的に許容される塩
および(ｂ)ニボルマブ
を含む、医薬組み合わせ剤。
【０４３４】
１．(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドがメシル酸塩形態または塩酸塩形態である、列挙態様１による医薬組み合わせ剤。
【０４３５】
２．列挙態様１または列挙態様２による組み合わせおよび少なくとも１の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【０４３６】
３．列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤および医薬組み合わせ剤の構成物を同時に、別々にまたは逐次的に使用することに関するおよび／または列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤の構成物を、同時に、別々にまたは逐次的に投与することを指示する、情報を含む、キット。
【０４３７】
４．処置を必要とする対象における癌を処置または予防する方法であって、列挙態様１～３のいずれかによる(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドまたはその薬学的に許容される塩およびニボルマブを、該癌の処置または予防に併用で治療有効量で、逐次的な、同時のまたは別々の投与をすることを含む、方法。
【０４３８】
５．(ａ)１以上の用量単位の(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドまたはその薬学的に許容される塩および(ｂ)１以上の用量単位のニボルマブを含む、組み合わせた投与のためのキットの形態の列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤。
【０４３９】
６．(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドおよびニボルマブを、同時にまたは逐次的にまたは別々に投与する、癌の処置に使用するための、列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様４または列挙態様６によるキット。
【０４４０】
７．癌が非小細胞性肺癌である、列挙態様７により使用するための、列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様４または列挙態様６によるキット。
【０４４１】
８．非小細胞性肺癌が上皮細胞増殖因子受容体の異常活性化または増幅または変異(ＥＧＦＲ)により特徴付けられる、列挙態様７または列挙態様８のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様４または列挙態様６によるキット。
【０４４２】
９．非小細胞性肺癌がＥＧＦＲエクソン２０挿入、ＥＧＦＲエクソン１９欠失、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ変異、ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍまたはこれらの任意の組み合わせを有することにより特徴付けられる、列挙態様７～９のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様４または列挙態様６によるキット。
【０４４３】

１０．非小細胞性肺癌がＥＧＦＲのＬ８５８ＲおよびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる、列挙態様７～９のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様４または列挙態様６によるキット。

【０４４４】

１１．非小細胞性肺癌がＥＧＦＲのエクソン２０挿入およびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる、列挙態様７～９のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様４または列挙態様６によるキット。

【０４４５】

１２．非小細胞性肺癌がＥＧＦＲのエクソン１９欠失およびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる、列挙態様７～９のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様４または列挙態様６によるキット。

【０４４６】

１３．非小細胞性肺癌がエクソン２０挿入、エクソン１９欠失、Ｌ８５８Ｒ変異、Ｔ７９０Ｍ変異およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるＥＧＦＲ変異を有することにより特徴付けられる、列挙態様７～９のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様４または列挙態様６によるキット。

【０４４７】

１４．組み合わせ組み合わせを特定の時間内に投与し、かつ組み合わせを一定期間投与する、列挙態様７～１４のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３または列挙態様４のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様６によるキット。

【０４４８】

１５．組み合わせを列挙態様１５により投与し、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、隔日、連日、１日２回または３回で約５０～５００mg、好ましくは７５mg、１００mg、１５０mg、２２５mg、１５０mg、２００mg、２２５mg、３００mgまたは３５０mg、より好ましくは１５０mgである、列挙態様７～１４のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３または列挙態様４のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様６によるキット。

【０４４９】

１６．組み合わせを列挙態様１５により投与し、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、連日投与される約５０～約２２５mg、好ましくは約１００～約１５０mg、より好ましくは１５０mgである、列挙態様７～１４のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３または列挙態様４のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様６によるキット。

【０４５０】

１７．組み合わせを列挙態様１５により投与し、ニボルマブの量がは、約１mg／kg～約５mg／kg、好ましくは３mg／kgの量であり、ほぼ週に１回から２週間、３週間または４週間に１回、６０分の時間にわたり非経腸的に投与する、列挙態様７～１４のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３または列挙態様４のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様６によるキット。

【０４５１】

１８．組み合わせを列挙態様１５により投与し、(ｉ)(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が約５０～約５００mg、好ましくは約７５mg、１００mg、１５０mg、２２５mg、１５０mg、２００mg、２２５mg、３００mgまたは３５０mg、より好ましくは１５０mの量

であり、連日投与し、(ii)ニボルマブの量が、約１mg／kg～約５mg／kg、好ましくは３mg／kgの量であり、６０分の期間にわたり非経腸的に投与し、各処置の間は１２日以上であり、２週間毎に投与する、列挙態様７～１４のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３のいずれかによる医薬組み合わせ剤または列挙態様６によるキット。

【０４５２】

１９．ニボルマブを、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド投与の少なくとも１時間後に投与する、列挙態様１５～２０のいずれかによる医薬組み合わせ剤。

【０４５３】

２０．(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドまたはその薬学的に許容される塩およびニボルマブを含む、列挙態様７～１４のいずれかにより使用するための、列挙態様１～３による医薬組み合わせ剤または列挙態様４または列挙態様６のいずれかによるキットであって、その投与プロトコールは、

(ｉ)１５０mgの(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミドまたはその薬学的に許容される塩の連日経口投与；および

(ii)３mg／kgニボルマブを、２週間毎に、(ｉ)の投与の少なくとも１時間後の６０分間にわたる静脈内投与、

を含む。

【０４５４】

２１．プロトコールを、２８日サイクルの１以上の期間反復する、列挙態様２１による投与プロトコール。

【０４５５】

医薬組成物およびキット

他の面において、本発明は、薬学的に許容される担体と共に製剤された、ここに記載する抗体分子を含む組成物、例えば、薬学的に許容される組成物を提供する。用語“薬学的に許容される”は、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答または他の問題または合併症なしに、合理的な利益／危険比を伴い、ヒトおよび動物組織と接触させて使用するのに適する、化合物、物質、組成物および／または投与形態である。

【０４５６】

ここで使用する“薬学的に許容される担体”は、生理学的に適合性である、任意かつ全ての溶媒、分散媒体、等張および吸収遅延剤などを含む。担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、直腸、脊髄または上皮投与(例えば注射または注入による)に適する。

【０４５７】

薬学的に許容される塩は、例えば、酸付加塩として、好ましくは有機または無機酸と形成され得る。適当な無機酸は、例えば、塩酸のようなハロゲン酸である。適当な有機酸は、例えば、フマル酸またはメタンスルホン酸のようなカルボン酸またはスルホン酸である。単離または精製目的で、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を使用することも可能である。治療使用のために、薬学的に許容される塩または遊離化合物(医薬製剤の形態で適用可能であるならば)を用いることが可能であり、それゆえに、これらが好ましい。遊離形態の新規化合物と、中間体として使用することができるこれらの塩を含むその塩の形態のものとの間の密接な関係に鑑み、例えば新規化合物の精製または同定において本明細書前記および後記の遊離化合物に対する任意の言及は、適切および好都合な場合、対応する塩にも言及すると理解されるべきである。ここに記載する化合物の塩は、好ましくは薬学的に許容される塩であり、適当なカウンターイオンを形成する薬学的に許容される塩は、当分野で知られている。

【０４５８】

本発明の組成物は、多様な形態であり得る。これらは、例えば、液体、半固体および固

体投与形態、例えば、液体溶液(例えば、注射可能および注入可能溶液)、分散体または懸濁液、リポソームおよび坐薬を含む。好ましい形態は、意図する投与方法および治療適用による。典型的好ましい組成物は、注射可能および注入可能溶液である。好ましい投与方法は、非経腸(例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内)である。好ましい態様において、抗体を、静脈内点滴または注射により投与する。他の好ましい態様において、抗体を筋肉内または皮下注射により投与する。

【０４５９】

医薬組成物は、例えば任意の適当な医薬添加物であり得る、薬学的に許容される担体と共に製造できる。担体は、当業者に知られるように、任意かつ全ての結合剤、充填剤、溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤(例えば、抗細菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、薬物安定化剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、風味剤、色素などおよびこれらの組み合わせを含む(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. Pharmaceutical Press 2011；およびその後続版参照)。何らかの慣用の担体が活性成分と不適合でない限り、治療または医薬組成物におけるその使用が企図される。医薬組成物に関するここでの他の開示によることもできる。

【０４６０】

本発明によって、組み合わせパートナーを、独立して同時にまたはある時間間隔内で別々に、別の単位投与形態で投与できる。両治療パートナーは、それ自体知られている方法で調製してよく、温血動物、特にヒトを含む、それを必要とする対象への経腸、例えば経口または直腸、局所および非経腸投与に適する。適当な医薬組成物は、例えば、約０．１％～約９９．９％の活性成分を含む。

【０４６１】

医薬組成物は、最終用量製剤　－　錠剤またはカプセル剤　－　を製造するために加工できる。これは、組み合わせの最終混合物を、所望により１以上の添加物と圧縮することにより達成できる。圧縮は、例えば回転打錠機により達成できる。種々の形の錠剤を製造できる(丸型、卵形または他の適当な形態)。錠剤を、消化管における崩壊および吸収を遅延する、それにより、長時間作用を持続させる、既知技術によりコーティングしてもコーティングしなくてもよい。特に断らない限り、これらは、それ自体既知の方法で、例えば混合、造粒、糖コーティング法の手段により製造される。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはセルロースベース添加物と混合された硬ゼラチンカプセルまたは活性成分が水または油媒体、例えば、オリーブ油、液体パラフィンまたはピーナツ油と混合された軟ゼラチンカプセルとして提供される。

【０４６２】

ここで使用する用語“非経腸投与”および“非経腸的に投与する”は、経腸および局所投与以外の、通常注射による、投与方法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴を含むが、これらに限定されない。

【０４６３】

治療組成物は、一般に無菌であり、製造および保存条件下で安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散体、リポソームまたは高抗体濃度に適する他の秩序だった構造として製剤され得る。無菌注射可能溶液は、活性化合物(すなわち、抗体または抗体部分)の必要量を、必要に応じて、上記列挙成分の１または組み合わせと共に適切な溶媒に取り込み、続いて濾過滅菌することにより製剤され得る。一般に、分散体は、活性化合物を、基本的分散媒体および上に挙げたものからの必要な他の成分を含む無菌媒体に取り込むことにより製造する。無菌注射可能溶液製造のための無菌粉末の場合、好ましい製造方法は、予め滅菌濾過した溶液からの活性成分に加えて任意のさらなる所望の成分の粉末を得る、真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの適用により、分散体の場合必要な粒子径の維持により

および界面活性剤の使用により、維持できる。注射可能組成物の延長された吸収を、組成物に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを含ませることにより、達成できる。

【０４６４】

抗体分子を当分野で知られる多様な方法により投与できるが、多くの治療適用において、好ましい経路／投与方法は、静脈内注射または点滴である。例えば、抗体分子を、１０mg／分より遅い；好ましくは５mg／分以下の速度での静脈内点滴により投与して、約１～１００mg／m^2、好ましくは約５～５０mg／m^2、約７～２５mg／m^2、より好ましくは、約１０mg／m^2の用量を達成できる。当業者には認識されるように、投与経路および／または投与方法は、所望の結果により変わる。ある態様において、活性化合物を、インプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出製剤のような、化合物を急速な放出から守る担体と制御してよい。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸のような、生分解性、生体適合性ポリマーを使用できる。このような製剤の多くの製造方法が特許されまたは一般に当業者に知られる。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978参照。

【０４６５】

ある態様において、抗体分子を、例えば、不活性希釈剤または吸収可能可食担体と、経口投与できる。化合物(および、所望により、他の成分)も、硬または軟殻ゼラチンカプセルに充填し、錠剤に圧縮し、または直接対象の食事に包含させてもよい。経口治療的投与のために、化合物を添加物と共に包含でき、摂取可能錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウェーハ剤などの形で使用してよい。本発明の化合物を非経腸投与以外で投与するために、該化合物を、その不活性化を阻止する物質で被覆するか、または該化合物をこれと共投与する必要があり得る。治療的組成物はまた当分野で知られる医療機器を用いても投与できる。

【０４６６】

投与レジメンは、最適な所望の応答(例えば、治療応答)を提供するように調節する。例えば、治療状況の緊急性の要請に従って、一回ボーラスを投与してよく、数回に分けた用量を経時的に投与してよくまたは用量を対応して減少または増加させてよい。投与の容易さおよび用量の均一性のために、非経腸組成物を用量単位形態で製剤するのが特に有利である。ここで使用する用量単位形態は、処置する対象のための単位用量として適する物理的に別々の単位をいい、各単位は、必要な医薬担体とともに、所望の治療効果を生じるように計算された予定された量の活性化合物を含む。本発明の用量単位形態の仕様は、(ａ)活性化合物および達成すべき特定の治療効果の特異的特性および(ｂ)個体における処置の感受性のための当該活性化合物固有の条件により制限され、直接これに依存する。

【０４６７】

用語“有効量”は、研究者、獣医師、医師または他の臨床従事者が求める、細胞、組織、臓器、系、動物またはヒトにおける生物学的または医学的応答を生じさせることができる、対象化合物の量をいう。ここに開示する組み合わせで用いる各組み合わせパートナー薬剤の有効用量は、用いる特定の化合物または医薬組成物、投与方法、処置する状態、処置する状態の重症度により変わり得る。通常に習熟した医師、臨床従事者または獣医師は、状態を予防する、逆行させるまたは進行を停止させるのに必要な薬物の有効量を容易に決定し、処方できる。効力を生じる範囲の薬物濃度を達成する最適精度は、標的部位での組み合わせ薬物利用能の動態に基づくレジメンを必要とする。これは、薬物の分布、平衡および排泄の考慮を含む。

【０４６８】

“治療有効量”は、所望の治療結果を達成するのに、必要な投与量および期間で、有効である量をいう。修飾抗体または抗体フラグメントの治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別および体重および個体における所望の応答を惹起する抗体または抗体部分のような因子により変わり得る。治療有効量はまた、修飾抗体または抗体フラグメントの何らか

の毒性または有害効果を治療的有利な効果が超える量でもある。“治療有効用量”は、好ましくは測定可能パラメータ、例えば、腫瘍増殖速度を、未処置対象と比較して、少なくとも約２０％、より好ましくは少なくとも約４０％、さらにより好ましくは少なくとも約６０％、なおより好ましくは少なくとも約８０％阻止する。化合物が測定可能パラメータ、例えば、癌を阻害する能力は、ヒト腫瘍における効力の予測である動物モデル系で評価できる。あるいは、組成物のこの性質を、化合物が阻害する能力を、当業者に知られるアッセイによりインビトロで試験することにより評価できる。

【０４６９】

”予防有効量”は、所望の予防結果を達成するために、必要な投与量および期間で、有効である量をいう。一般に、予防用量が疾患の初期段階またはそれ以前の対象に使用されるため、予防有効量は治療有効量より少ない。

【０４７０】

抗体分子を投与する方法は当分野で知られ、下に記載する。使用する分子の適当な投与量は、対象の年齢および体重および使用する特定の薬物による。抗ＰＤ－１抗体分子の投与量および治療レジメンは当業者により決定できる。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kgまたは約３mg／kgの用量で、注射(例えば、皮下または静脈内)により投与する。投薬スケジュールは、週１回から２週、３週または４週毎に１回まで変わり得る。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、隔週で約１０～２０mg／kgの用量で投与する。

【０４７１】

抗体分子の治療的または予防有効量の例示的、非限定的範囲は、０.１～３０mg／kg、より好ましくは１～２５mg／kgである。抗ＰＤ－１抗体分子の投与量および治療レジメンは、当業者により決定され得る。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kg、１～１０mg／kg、５～１５mg／kg、１０～２０mg／kg、１５～２５mg／kgまたは約３mg／kgの用量で注射(例えば、皮下または静脈内)により投与する。投薬スケジュールは、週１回から２週、３週または４週毎に１回まで変わり得る。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、隔週で約１０～２０mg／kgの用量で投与する。抗体分子を、静脈内点滴で、１０mg／分より遅い、好ましくは5mg／分以下の速度で投与して、約１～１００mg／m^2、好ましくは約５～５０mg／m^2、約７～２５mg／m^2およびより好ましくは、約１０mg／m^2の用量を達成させ得る。用量値は、軽減すべき状態のタイプおよび重症度により変わり得ることは注意すべきである。さらに、ある特定の対象、特定の用量レジメンを、個々の要求および組成物を投与するまたは投与を監視する者の専門的判断によって経時的に調節すべきであり、ここに示す用量範囲は、単なる例であり、請求する組成物の範囲または実施を限定するものではないことも注意すべきである。

【０４７２】

抗体分子をそれ自体でまたは第二剤、例えば、細胞毒性剤、放射性同位体またはタンパク質、例えば、タンパク質毒素またはウイルスタンパク質とコンジュゲートして使用できる。この方法は、抗体分子を単独で、または細胞毒性剤とコンジュゲートして、このような処置を必要とする対象に投与することを含む。抗体分子を、多様な治療剤、例えば、細胞毒性部分、例えば、治療剤、放射性同位体、植物、真菌または細菌起源の分子または生物学的タンパク質(例えば、タンパク質毒素)または粒子(例えば、組み換えウイルス粒子、例えば；ウイルスコートタンパク質を介して)またはこれらの混合物を送達できる。

【０４７３】

また本発明の範囲内であるのは、ここに記載する組み合わせ治療を含む、キットである。キットは、使用指示；他の試薬、例えば、ラベル、治療剤またはキレート化または他にカップリングするのに有用な薬剤、標識用抗体または治療剤または放射線防護組成物；抗体を投与用に調製するためのデバイスまたはその他のもの；薬学的に許容される担体；および対象に投与するためのデバイスまたは他の物質を含む、１以上の他の要素を含む。

【０４７４】

組み合わせ治療の使用

ここに開示する組み合わせ治療は、インビトロおよびインビボ治療および予防有用性を有する。例えば、これらの分子を、培養細胞に、インビトロまたはエクスビボでまたは対象、例えば、ヒト対象に、癌のような多様な障害を処置、予防および／または診断するために投与できる。

【０４７５】

ここで使用する用語“処置”および“処置する”は、１以上の治療(例えば、ここに開示する組み合わせ治療のような１以上の治療剤)の投与の結果の、障害、例えば、増殖性障害(例えば、癌)の進行、重症度および／または期間の低減または改善または障害、例えば、増殖性障害の１以上の症状(好ましくは、１以上の認識できる症状)の改善をいう。特定の態様において、用語“処置”および“処置する”は、対象、例えば、患者によって必ずしも認識できるものではない、腫瘍増殖のような増殖性障害(例えば、癌)の少なくとも１つの測定可能な身体パラメータの改善をいう。他の態様において、用語“処置”および“処置する”は、身体的、例えば、認識できる症状の安定化、生理学的、例えば、身体的パラメータの安定化または両者による、増殖性障害の進行阻止をいう。他の態様において、用語“処置”および“処置する”は、腫瘍サイズまたは癌性細胞数の低減または安定化をいう。

【０４７６】

ある態様において、障害の改善は、疾患または障害の発症または進展もしくは進行を阻止または遅延するための、疾患またはその臨床的症状の少なくとも一つの進展を遅延、停止または軽減する１以上を含む。加えて、これらの用語は、患者に認識できないかもしれない少なくとも一つの身体的パラメータの軽減または改善およびまた身体的(例えば認識できる症状の安定化)、生理学的(例えば身体パラメータの安定化)または両者による疾患または障害の調節もいう。

【０４７７】

用語“処置”は、例えば、このような処置を必要とする、対象、例えば、温血動物、特にヒトへの、１以上のここに開示する組み合わせ治療の治療投与を含む。ある態様において、処置は、疾患の治癒を目的とするまたは疾患退縮もしくは疾患進行遅延に効果を有する。

【０４７８】

ここで使用する用語“対象”は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことを意図する。ある態様において、対象は、ヒト対象、例えば、異常細胞増殖および／または免疫機能により特徴付けられる障害または状態を有するヒト患者である。用語“非ヒト動物”は、非ヒト霊長類のような哺乳動物および非哺乳動物を含む。ある態様において、対象は、ヒトである。ある態様において、対象は、免疫応答の増強を必要とするヒト患者である。用語“処置を必要とする対象”は、処置から生物学的、医学的またはクオリティ・オブ・ライフで利益を受けるであろう、温血動物、特にヒトである。ある態様において、対象は、免疫を障害されている、例えば、対象は、化学療法または放射線療法を受けているまたは過去に受けた。これとは別にまたはこれに加えて、対象は、感染の結果、免疫不全であるまたはそうなるリスクがある。ここに記載する方法および組成物は、Ｔ細胞介在免疫応答の増強により処置できる障害を有するヒト患者の処置に適する。例えば、ここに記載する方法および組成物は、多数の免疫活性を増強できる。ある態様において、対象は、腫瘍浸潤性Ｔリンパ球(ＴＩＬ)の数または活性が増加している。他の態様において、対象は、インターフェロン－ガンマ(ＩＦＮ－γ)の発現または活性が増加している。さらに別の態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１発現または活性が減少している。

【０４７９】

よって、ある面において、本発明は、対象における免疫応答が修飾されるように、対象にここに記載する抗体分子を投与することを含む、対象における免疫応答を修飾する方法を提供する。ある態様において、免疫応答は、増強され、刺激されまたは上方制御される。ある態様において、抗体分子は、チェックポイント阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－

Ｌ１、ＬＡＧ－３またはＴＩＭ－３)の遮断により、対象における免疫応答を増強する。

【０４８０】

癌

チェックポイント阻害剤、例えば、ＰＤ－１の遮断は、対象における癌性細胞に対する免疫応答を増強できる。ＰＤ－１に対するリガンド、ＰＤ－Ｌ１は正常ヒト細胞では発現されないが、多様なヒト癌で豊富である(Dong et al. (2002) Nat Med 8:787-9)。ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の相互作用は、腫瘍浸潤性リンパ球、Ｔ細胞受容体介在増殖減少および／または癌性細胞による免疫回避の減少をもたらし得る(Dong et al. (2003) J Mol Med 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100)。

【０４８１】

ある面において、本発明は、癌性腫瘍の増殖が阻止または低減されるように、免疫調節性、例えば、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子を、単独でまたはここに記載する第二剤と組み合わせて使用する、インビボで対象を処置する方法に関する。免疫調節剤を、癌性腫瘍の増殖阻止に単独で使用し得る。あるいは、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を、表１に開示する薬剤、標準治療処置(例えば、癌の)、他の抗体またはその抗原結合フラグメント、他の免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは阻害性分子の阻害剤)；ワクチン、例えば、治療癌ワクチン；または下記のような、他の形態の細胞性免疫療法の１以上と組み合わせて使用し得る。

【０４８２】

よって、ある態様において、本発明は、対象に、ここに開示する組み合わせ治療の治療有効量を投与することを含む、対象における腫瘍細胞の増殖を阻止する方法を提供する。ある態様において、方法は、インビボでの癌の処置に適する。ＰＤ－１に対する抗体を１以上の薬剤と組み合わせて投与するとき、組み合わせをいずれでの順番で投与しても、同時に投与してもよい。

【０４８３】

他の面において、対象を処置する、例えば、対象における、増殖性状態または障害(例えば、癌)、例えば、固形腫瘍、軟組織腫瘍または転移病巣を低減または改善する方法が提供される。本方法は、対象に、１以上の免疫調節剤、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、単独でまたは他の薬剤または治療モダリティ(例えば、表１からの１以上の薬剤)と組み合わせて投与することを含む。

【０４８４】

ここで使用する用語“癌”は、病理組織学的タイプまたは侵襲性のステージと無関係に、全タイプの癌性増殖または発癌過程、転移組織または悪性形質転換細胞、組織または臓器を含む。癌性障害の例は、固形腫瘍、軟組織腫瘍および転移病巣を含むが、これらに限定されない。固形腫瘍の例は、肝臓、肺、乳房、リンパ系、消化器(例えば、結腸)、泌尿生殖器(例えば、腎臓、尿路上皮細胞)、前立腺および咽頭に影響するもののような、多様な臓器系の悪性腫瘍、例えば、肉腫、腺癌および癌腫を含むが、これらに限定されない。腺癌は、大部分の結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌および食道癌のような悪性腫瘍を含む。ある態様において、癌は黒色腫、例えば、進行段階黒色腫である。前記癌の転移病巣も、本発明の方法および組成物を使用して処置または予防できる。

【０４８５】

ここに開示する抗体分子で増殖を阻止し得る癌の例は、一般に免疫療法に応答性の癌を含む。処置のための好ましい癌の非限定的例は、黒色腫(例えば、転移悪性黒色腫)、腎臓癌(例えば、明細胞癌)、前立腺癌(例えば、ホルモン難治性前立腺腺癌)、乳癌、結腸癌および肺癌(例えば、非小細胞性肺癌)を含む。さらに、難治性または再発悪性腫瘍を、ここに記載する抗体分子を使用して処置できる。

【０４８６】

処置し得る他の癌の例は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色

腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門癌、胃食道、胃癌、精巣癌、子宮癌、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄白血病、慢性骨髄白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)新生物、原発ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストにより誘発されるものを含む、環境誘発癌および該癌の組み合わせを含む。

【０４８７】

転移癌、例えば、ＰＤ－Ｌ１を発現する転移癌(Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144)の処置を、ここに記載する抗体分子を使用して行うことができる。ある態様において、癌は、高レベルのＰＤ－Ｌ１、ＩＦＮγおよび／またはＣＤ８を発現する。

【０４８８】

血液癌状態は、血液、骨髄およびリンパ系に影響する、白血病および悪性リンパ増殖性状態のようなタイプの癌である。白血病は、急性白血病および慢性白血病として分類できる。急性白血病は、さらに、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)および急性リンパ系白血病(ＡＬＬ)として分類できる。慢性白血病は、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)および慢性リンパ系白血病(ＣＬＬ)を含む。他の関連状態は、骨髄血液細胞の産生不全(または異形成)およびＡＭＬへの形質転換のリスクにより纏められる血液学的状態の多様なコレクションである、骨髄異形成症候群(ＭＤＳ、以前は“前白血病”として知られた)を含む。

【０４８９】

他の態様において、癌は、造血器腫瘍または白血病またはリンパ腫を含むが、これらに限定されない癌である。例えば、組み合わせ治療を使用して、例えば、Ｂ細胞急性リンパ系白血病(“ＢＡＬＬ”)、Ｔ細胞急性リンパ系白血病(“ＴＡＬＬ”)、急性リンパ系白血病(ＡＬＬ)を含むが、これらに限定されない、例えば、急性白血病；例えば、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)を含むが、これらに限定されない１以上の慢性白血病；例えば、Ｂ細胞前リンパ性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、周辺帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症および骨髄血液細胞の産生不全(または異形成)により纏められる血液学的状態の多様なコレクションである“前白血病”を含むが、これらに限定されないさらなる血液癌または血液学的状態などを含むが、これらに限定されない癌および悪性腫瘍を処置できる。ある態様において、リンパ腫(例えば、未分化大細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)は、ＡＬＫ転座、例えば、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有するかまたは有するとして同定される。

【０４９０】

ある態様において、癌は、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織学を有するＮＳＣＬＣ))、黒色腫(例えば、進行型黒色腫)、腎臓癌(例えば、腎細胞癌、例えば、明細胞腎細胞癌)、肝臓癌、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)、前立腺癌、乳癌(例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体またはＨｅｒ２／ｎｅｕの１、２または全てを発現しない乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌)、結腸直腸癌、膵臓癌、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(ＨＮＳＣＣ)、肛門癌、胃食道癌、甲状腺癌、子宮頸癌、リンパ増殖性疾患(例えば、移植後リンパ増殖性疾患)または血液癌、Ｔ細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫または白血病(例えば、骨髄白血病)から選択される。

【０４９１】

他の態様において、癌は、癌(例えば、進行型または転移癌)、黒色腫または肺癌、例えば、非小細胞肺癌から選択される。

【０４９２】
ある態様において、癌は、肺癌、例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)である。ある態様において、肺癌、例えば、非小細胞性肺癌、は、ＡＬＫ再配列または転座、例えば、ＡＬＫ融合、例えば、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有するまたは有するとして同定される。
【０４９３】
他の態様において、癌は、炎症性筋線維芽細胞腫瘍(ＩＭＴ)である。ある態様において、炎症性筋線維芽細胞腫瘍は、ＡＬＫ再配列または転座、例えば、ＡＬＫ融合、例えば、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有するまたは有するとして同定される。
【０４９４】
他の態様において、癌はＮＳＣＬＣであり、ＮＳＣＬＣは、上皮細胞増殖因子受容体(ＥＧＦＲ)の異常活性化、増幅または変異の１以上により特徴付けられる。ある態様において、癌はＮＳＣＬＣであり、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲエクソン２０挿入、ＥＧＦＲエクソン１９欠失、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ変異、ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍまたはこれらの任意の組み合わせを有することにより特徴付けられる。ある態様において、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲのＬ８５８ＲおよびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる。ある態様において、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲのＥＧＦＲエクソン２０挿入およびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる。ある態様において、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲのＥＧＦＲエクソン１９欠失およびＴ７９０Ｍ変異を有することにより特徴付けられる。ある態様において、ＮＳＣＬＣは、エクソン２０挿入、エクソン１９欠失、Ｌ８５８Ｒ変異、Ｔ７９０Ｍ変異およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるＥＧＦＲ変異を有することにより特徴付けられる。
【０４９５】
さらに別の態様において、癌は、神経芽腫である。
【０４９６】
ある態様において、神経芽腫は、ＡＬＫ再配列または転座、例えば、ＡＬＫ融合、例えば、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有するまたは有するとして同定される。ここに開示する方法および組成物は、前記癌と関係する転移病巣の処置に有用である。
【０４９７】
他の態様において、癌は、ウイルス感染、例えば、慢性ウイルス肝炎を伴うまたは伴わない肝細胞癌、例えば、進行型肝細胞癌である。
【０４９８】
他の態様において、癌は、前立腺癌、例えば、進行型前立腺癌である。
【０４９９】
さらに別の態様において、癌は、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫である。
【０５００】
さらに別の態様において、癌は、腎臓癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)(例えば、転移ＲＣＣまたは明細胞腎細胞癌)である。
【０５０１】
ある態様において、癌は、黒色腫、例えば、進行型黒色腫である。ある態様において、癌は、他の治療に応答しない進行型または切除不能黒色腫である。他の態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異)を有する黒色腫である。さらに他の態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)と併用するまたは併用しない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での処置後に投与する。
【０５０２】
他の態様において、癌は、炎症性筋線維芽細胞腫瘍(ＩＭＴ)である。ある態様において、炎症性筋線維芽細胞腫瘍は、ＡＬＫ再配列または転座、例えば、ＡＬＫ融合、例えば、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有するまたは有するとして同定される。
【０５０３】
ここに開示する方法および組成物は、前記癌と関係する転移病巣の処置に有用である。

【０５０４】
さらなる組み合わせ治療
ここに開示する組み合わせ治療を、１以上のさらなる治療剤、例えば、１以上抗癌薬剤、細胞毒性または細胞増殖抑制剤、ホルモン処置、ワクチンおよび／または他の免疫療法と、さらに共製剤および／または共投与できる。他の態様において、抗体分子を、手術、放射線、凍結手術および／または温熱療法を含む他の治療処置モダリティと組み合わせて投与する。このような組み合わせ治療は、有利に、投与治療剤の低用量を利用でき、そうして、多様な単剤療法と関係する毒性または合併症の可能性を避ける。
【０５０５】
例えば、ここに開示する組み合わせ治療を、標準癌処置とも組み合わせ得る。例えば、ＰＤ－１遮断を、化学療法レジメと効率的に組み合わせ得る。これらの場合、投与する化学療法剤の用量を減らすことが可能である(Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304)。ある態様において、ここに記載する方法および組成物を、他の抗体分子、化学療法、他の抗癌治療(例えば、標的化抗癌治療または腫瘍溶解剤)、細胞毒性剤、免疫ベースの治療(例えば、サイトカイン)、外科的および／または放射線処置法の１以上と組み合わせて適用する。組み合わせて投与できる細胞毒性剤の例は、微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害できる薬剤、アポトーシスを促進する薬剤、プロテオソーム阻害剤および放射線(例えば、局所または全身照射)を含む。
【０５０６】
癌の標準治療との組み合わせの例は、少なくとも次のものを含む。
【０５０７】
ある態様において、組み合わせ治療を、アナストロゾール(アリミデックス(登録商標))、ビカルタミド(カソデックス(登録商標))、硫酸ブレオマイシン(Blenoxane(登録商標))、ブスルファン(マイレラン(登録商標))、ブスルファン注射(ブスルフェクス(登録商標))、カペシタビン(ゼローダ(登録商標))、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン(パラプラチン(登録商標))、カルムスチン(BiCNU(登録商標))、クロラムブシル(リューケラン(登録商標))、シスプラチン(Platinol(登録商標))、クラドリビン(ロイスタチン(登録商標))、シクロホスファミド(シトキサン(登録商標)またはNeosar(登録商標))、シタラビン、シトシンアラビノシド(Cytosar-U(登録商標))、シタラビンリポソーム注射(DepoCyt(登録商標))、ダカルバジン(DTIC-Dome(登録商標))、ダクチノマイシン(アクチノマイシンＤ、Cosmegan)、塩酸ダウノルビシン(Cerubidine(登録商標))、ダウノルビシンシトレートリポソーム注射(DaunoXome(登録商標))、デキサメサゾン、ドセタキセル(タキソテール(登録商標))、塩酸ドキソルビシン(アドリアマイシン(登録商標)、ルベックス(登録商標))、エトポシド(ベプシド(登録商標))、フルダラビンホスフェート(フルダラ(登録商標))、５－フルオロウラシル(Adrucil(登録商標)、エフデックス(登録商標))、フルタミド(Eulexin(登録商標))、テザシチビン、ゲムシタビン(ジフルオロデオキシシチジン)、ヒドロキシ尿素(ハイドレア(登録商標))、イダルビシン(イダマイシン(登録商標))、イホスファミド(ＩＦＥＸ(登録商標))、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、Ｌ－アスパラギナーゼ(エルスパー(登録商標))、ロイコボリンカルシウム、メルファラン(アルケラン(登録商標))、６－メルカプトプリン(ピュリネソール(登録商標))、メトトレキサート(Folex(登録商標))、ミトキサントロン(ノバントロン(登録商標))、マイロターグ、パクリタキセル(タキソール(登録商標))、ｎａｂ－パクリタキセル(アブラキサン(登録商標))、phoenix(イットリウム９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ)、ペントスタチン、カルムスチンインプラントを伴うポリフェプロサン２０(グリアデル(登録商標))、クエン酸タモキシフェン(ノルバデックス(登録商標))、テニポシド(Vumon(登録商標))、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン(Tirazone(登録商標))、注射用塩酸トポテカン(ハイカムチン(登録商標))、ビンブラスチン(Velban(登録商標))、ビンクリスチン(オンコビン(登録商標))およびビノレルビン(ナベルビン(登録商標))を含むが、これらに限定されない標準癌治療化学療法剤と組み合わせて使用する。

【０５０８】
アルキル化剤の例は、窒素マスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソウレア類およびトリアゼン類)：ウラシルマスタード(アミノウラシルマスタード(登録商標)、Chlorethaminacil(登録商標)、Demethyldopan(登録商標)、デスメチルドパン(登録商標)、Haemanthamine(登録商標)、Nordopan(登録商標)、ウラシル窒素マスタード(登録商標)、Uracillost(登録商標)、Uracilmostaza(登録商標)、Uramustin(登録商標)、ウラムスチン(登録商標))、クロルメチン(Mustargen(登録商標))、シクロホスファミド(シトキサン(登録商標)、Neosar(登録商標)、Clafen(登録商標)、エンドキサン(登録商標)、プロシトックス(登録商標)、Revimmune^{TM})、イホスファミド(Mitoxana(登録商標))、メルファラン(アルケラン(登録商標))、クロラムブシル(リューケラン(登録商標))、ピポブロマン(Amedel(登録商標)、Vercyte(登録商標))、トリエチレンメラミン(ヘメル(登録商標)、Hexalen(登録商標)、ヘキサスタット(登録商標))、トリエチレンチオホスホｒアミン、テモゾロミド(テモダール(登録商標))、チオテパ(Thioplex(登録商標))、ブスルファン(Busilvex(登録商標)、マイレラン(登録商標))、カルムスチン(BiCNU(登録商標))、ロムスチン(CeeNU(登録商標))、ストレプトゾシン(ザノサー(登録商標))およびダカルバジン(DTIC-Dome(登録商標))を含むが、これらに限定されない。さらなるアルキル化剤の例は、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))；テモゾロミド(テモダール(登録商標)およびTemodal(登録商標))；ダクチノマイシン(アクチノマイシンＤ、Cosmegen(登録商標)としてｍ既知)；メルファラン(Ｌ－ＰＡＭ、Ｌ－サルコリシンおよびフェニルアラニンマスタード、アルケラン(登録商標)としても既知)；アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン(ＨＭＭ)、Hexalen(登録商標)としても既知)；カルムスチン(BiCNU(登録商標))；ベンダムスチン(Treanda(登録商標))；ブスルファン(ブスルフェクス(登録商標)およびマイレラン(登録商標))；カルボプラチン(パラプラチン(登録商標))；ロムスチン(CCNU、ＣｅｅNU(登録商標)としても既知)；シスプラチン(CDDP、Platinol(登録商標)およびPlatinol(登録商標)-AQ)；クロラムブシル(リューケラン(登録商標)としても既知)；シクロホスファミド(シトキサン(登録商標)およびNeosar(登録商標))；ダカルバジン(DTIC、DICおよびイミダゾールカルボキサミド、DTIC-Dome(登録商標)としても既知)；アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン(ＨＭＭ)、Hexalen(登録商標)としても既知)；イホスファミド(Ifex(登録商標))；Prednumustine；プロカルバジン(Matulane(登録商標))；メクロレタミン(窒素マスタード、ムスチンおよび塩酸メクロロエタミン、Mustargen(登録商標)としても既知)；ストレプトゾシン(ザノサー(登録商標))；チオテパ(チオホスホアミド、TESPAおよびTSPA、Thioplex(登録商標)としても既知)；シクロホスファミド(エンドキサン(登録商標)、シトキサン(登録商標)、Neosar(登録商標)、プロシトックス(登録商標)、Revimmune(登録商標))；およびベンダムスチンＨＣｌ(Treanda(登録商標))を含むが、これらに限定されない。
【０５０９】
アントラサイクリンの例は、例えば、ドキソルビシン(アドリアマイシン(登録商標)およびルベックス(登録商標))；ブレオマイシン(lenoxane(登録商標))；ダウノルビシン(塩酸ダウノルビシン、ダウノマイシンおよび塩酸ルビドマイシン、Cerubidine(登録商標))；ダウノルビシンリポソーム(ダウノルビシンシトレートリポソーム、DaunoXome(登録商標))；ミトキサントロン(ＤＨＡＤ、ノバントロン(登録商標))；エピルビシン(Ellence^{TM})；イダルビシン(イダマイシン(登録商標)、イダマイシンＰＦＳ(登録商標))；マイトマイシンＣ(Mutamycin(登録商標))；ゲルダナマイシン；ハービマイシン；ラビドマイシン；およびデスアセチルラビドマイシンを含む。
【０５１０】
ここに開示する組み合わせ治療(例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および表１の化合物と組み合わせて)と組み合わせて使用できるビンカアルカロイド例は、ビノレルビンタートレート(ナベルビン(登録商標))、ビンクリスチン(オンコビン(登録商標))およびビンデシン(Eldisine(登録商標)))；ビンブラスチン(硫酸ビンブラスチン、ビンカロイコブ

ラスチンおよびＶＬＢ、Ａlkaban-AQ(登録商標)およびVelban(登録商標)としても既知)；およびビノレルビン(ナベルビン(登録商標))を含むが、これらに限定されない。

【０５１１】

ここに開示する組み合わせ治療(例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および表１の化合物と組み合わせて)と組み合わせて使用できるプロテオソーム阻害剤の例は、ボルテゾミブ(ベルケイド(登録商標))；カルフィルゾミブ(PX-171-007、(Ｓ)－４－メチル－Ｎ－((Ｓ)－１－(((Ｓ)－４－メチル－１－((Ｒ)－２－メチルオキシラン－２－イル)－１－オキソペンタｎ－２－イル)アミノ)－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル)－２－((Ｓ)－２－(２－モルホリノアセトアミド)－４－フェニルブタンアミド)－ペンタンアミド)；マリゾミブ(NPI-0052)；クエン酸イキサゾミブ(MLN-9708)；デランゾミブ(CEP-18770)；Ｏ－メチル－Ｎ－[(２－メチル－５－チアゾリル)カルボニル]－Ｌ－セリル－Ｏ－メチル－Ｎ－[(１Ｓ)－２－[(２Ｒ)－２－メチル－２－オキシラニル]－２－オキソ－１－(フェニルメチル)エチル]－Ｌ－セリンアミド(ONX-0912)；ダノプレビル(RG7227、CAS 850876-88-9)；イキサゾミブ(MLN2238、CAS 1072833-77-2)；および(Ｓ)－Ｎ－[(フェニルメトキシ)カルボニル]－Ｌ－ロイシル－Ｎ－(１－ホルミル－３－メチルブチル)－Ｌ－ロイシンアミド(MG-132、CAS 133407-82-6)を含むが、これらに限定されない。

【０５１２】

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療(例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および表１の化合物と組み合わせて)は、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、受容体チロシンキナーゼ(ＲＴＫ)阻害剤)と組み合わせる。チロシンキナーゼ阻害剤の例は、上皮細胞増殖因子(ＥＧＦ)経路阻害剤(例えば、上皮細胞増殖因子受容体(ＥＧＦＲ)阻害剤)、血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)経路阻害剤(例えば、血管内皮細胞増殖因子受容体(ＶＥＧＦＲ)阻害剤(例えば、ＶＥＧＦＲ－１阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２阻害剤、ＶＥＧＦＲ－３阻害剤))、血小板由来増殖因子(ＰＤＧＦ)経路阻害剤(例えば、血小板由来増殖因子受容体(ＰＤＧＦＲ)阻害剤(例えば、ＰＤＧＦＲ－β阻害剤))、ＲＡＦ－１阻害剤、ＫＩＴ阻害剤およびＲＥＴ阻害剤を含むが、これらに限定されない。ある態様において、ヘッジホッグ阻害剤と組み合わせて使用する抗癌剤は、アクシチニブ(AG013736)、ボスチニブ(SKI-606)、セジラニブ(RECENTIN™、AZD2171)、ダサチニブ(SPRYCEL(登録商標)、BMS-354825)、エルロチニブ(タルセバ(登録商標))、ゲフィチニブ(イレッサ(登録商標))、イマチニブ(グリベック(登録商標)、CGP57148B、STI-571)、ラパチニブ(タイケルブ(登録商標)、TYVERB(登録商標))、レスタウルチニブ(CEP-701)、ネラチニブ(HKI-272)、ニロチニブ(タシグナ(登録商標))、セマクサニブ(セマキシニブ、SU5416)、スニチニブ(スーテント(登録商標)、SU11248)、トセラニブ(パラディア(登録商標))、バンデタニブ(ZACTIMA(登録商標)、ZD6474)、バタラニブ(PTK787、PTK/ZK)、トラスツズマブ(ハーセプチン(登録商標))、ベバシズマブ(アバスチン(登録商標))、リツキシマブ(リツキサン(登録商標))、セツキシマブ(アービタックス(登録商標))、パニツムマブ(ベクティビックス(登録商標))、ラニビズマブ(ルセンティス(登録商標))、ニロチニブ(タシグナ(登録商標))、ソラフェニブ(ネクサバール(登録商標))、アレムツズマブ(キャンパス(登録商標))、ゲムツズマブオゾガマイシン(マイロターグ(登録商標))、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸ドビチニブ(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOK™)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120(VARGATEF(登録商標))、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、チボザニブ(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、XL228、AEE788、AG-490、AST-6、BMS-599626、CUDC-101、PD153035、ペリチニブ(EKB-569)、バンデタニブ(zactima)、WZ3146、WZ4002、WZ8040、ABT-869(リニファニブ)、AEE788、AP24534(ポナチニブ)、AV-951(チボザニブ)、アクシチニブ、BAY 73-4506(レゴラフェニブ)、ブリバニブアラニナート(BMS-582664)、ブリバニブ(BMS-540215)、セジラニブ(AZD2171)、CHIR-258(ドビチニブ)、CP 673451、CYC116、E7080、Ki8751、マシチニブ(AB1010)、MGCD-265、モテサニブ二リン酸塩(AMG-706)、MP-470、OSI-930

、塩酸パゾパニブ、PD173074、トシル酸ソラフェニブ(Bay 43-9006)、SU 5402、TSU-68(SU6668)、バタラニブ、XL880(GSK1363089、EXEL-2880)からなる群から選択される。ヘッジホッグ阻害剤のさらなる例は、ビスモデギブ(２－クロロ－Ｎ－[４－クロロ－３－(２－ピリジニル)フェニル]－４－(メチルスルホニル)－ベンズアミド、ＧＤＣ－０４４９、ＰＣＴ公開ＷＯ０６／０２８９５８号に記載)；１－(４－クロロ－３－(トリフルオロメチル)フェニル)－３－((３－(４－フルオロフェニル)－３,４－ジヒドロ－４－オキソ－２－キナゾリニル)メチル)－尿素(CAS 330796-24-2)；Ｎ－[(２Ｓ,３Ｒ,３’Ｒ,３ａＳ,４’ａＲ,６Ｓ,６’ａＲ,６’ｂＳ,７ａＲ,１２’ａＳ,１２’ｂＳ)－２’,３’,３ａ,４,４’,４’ａ,５,５’,６,６’,６’ａ,６’ｂ,７,７’,７ａ,８’,１０’,１２’,１２’ａ,１２’ｂ－エイコサヒドロ－３,６,１１’,１２’ｂ－テトラメチルスピロ[フロ[３,２－ｂ]ピリジン－２(３Ｈ),９’(１’Ｈ)－ナフト[２,１－ａ]アズレン]－３’－イル]－メタンスルホンアミド(IPI926、CAS 1037210-93-7)；および４－フルオロ－Ｎ－メチル－Ｎ－[１－[４－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１－フタラジニル]－４－ピペリジニル]－２－(トリフルオロメチル)－ベンズアミド(LY2940680、CAS 1258861-20-9)；およびエリスモデジブ(ＬＤＥ２２５)を含むが、これらに限定されない。選択チロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ；またはソラフェニブエルロチニブヒドロクロライド(タルセバ(登録商標))；リニファニブ(Ｎ－[４－(３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－４－イル)フェニル]－Ｎ’－(２－フルオロ－５－メチルフェニル)尿素, ABT 869としても記載、Genentechから入手可能)；スニチニブマレート(スーテント(登録商標))；ボスチニブ(４－[(２,４－ジクロロ－５－メトキシフェニル)アミノ]－６－メトキシ－７－[３－(４－メチルピペラジン－１－イル)プロポキシ]キノリン－３－カルボニトリル、ＳＫＩ－６０６としても知られる、ＵＳ特許６,７８０,９９６号に記載)；ダサチニブ(Sprycel(登録商標))；パゾパニブ(ヴォトリエント(登録商標))；ソラフェニブ(ネクサバール(登録商標))；zactima(ZD6474)；およびイマチニブまたはイマチニブメシレート(Gilvec(登録商標)およびグリベック(登録商標)から選択される。

【０５１３】

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療(例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および表１の化合物と組み合わせて)は、ベバシズマブ(アバスチン(登録商標))、アクシチニブ(インライタ(登録商標))；ブリバニブアラニナート(BMS-582664、(Ｓ)－((Ｒ)－１－(４－(４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－５－イルオキシ)－５－メチルピロロ[２,１－ｆ][１,２,４]トリアジン－６－イルオキシ)プロパン－２－イル)２－アミノプロパノエート)；ソラフェニブ(ネクサバール(登録商標))；パゾパニブ(ヴォトリエント(登録商標))；スニチニブマレート(スーテント(登録商標))；セジラニブ(AZD2171、CAS 288383-20-1)；Vargatef(BIBF1120、CAS 928326-83-4)；フォレチニブ(GSK1363089)；テラチニブ(BAY57-9352、CAS 332012-40-5)；アパチニブ(YN968D1、CAS 811803-05-1)；イマチニブ(グリベック(登録商標))；ポナチニブ(AP24534、CAS 943319-70-8)；チボザニブ(AV951、CAS 475108-18-0)；レゴラフェニブ(BAY73-4506、CAS 755037-03-7)；二塩酸バタラニブ(PTK787、CAS 212141-51-0)；ブリバニブ(BMS-540215、CAS 649735-46-6)；バンデタニブ(カプレルサ(登録商標)またはAZD6474)；モテサニブ二リン酸塩(AMG706、CAS 857876-30-3、Ｎ－(２,３－ジヒドロ－３,３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イル)－２－[(４－ピリジニルメチル)アミノ]－３－ピリジンカルボキサミド、ＰＣＴ公開ＷＯ０２／０６６４７０)号に記載；二乳酸ドビチニブ(TKI258、CAS 852433-84-2)；リニファニブ(ABT869、CAS 796967-16-3)；カボザンチニブ(XL184、CAS 849217-68-1)；レスタウルチニブ(CAS 111358-88-4)；Ｎ－[５－[[[５－(１,１－ジメチルエチル)－２－オキサゾリル]メチル]チオ]－２－チアゾリル]－４－ピペリジンカルボキサミド(BMS38703、CAS 345627-80-7)；(３Ｒ,４Ｒ)－４－アミノ－１－((４－((３－メトキシフェニル)アミノ)ピロロ[２,１－ｆ][１,２,４]トリアジン－５－イル)メチル)ピペリジン－３－オール(ＢＭＳ６９０５１４)；Ｎ－(３,４－ジクロロ－２－フルオロフェニル)－６－メトキシ－７－[[(３ａα,５β,６ａα)－オクタヒドロ－２－メチルシクロペンタ[ｃ]ピロール－

５－イル]メトキシ]－４－キナゾリンアミン(XL647、CAS 781613-23-8)；４－メチル－３－[[１－メチル－６－(３－ピリジニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－４－イル]アミノ]－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－ベンズアミド(BHG712、CAS 940310-85-0)；およびアフリベルセプト(Eylea(登録商標))を含むが、これらに限定されない血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)受容体阻害剤と組み合わせる。

【０５１４】

抗ＶＥＧＦ抗体例は、ハイブリドーマＡＴＣＣ　ＨＢ　１０７０９により産生されるモノクローナル抗ＶＥＧＦ抗体Ａ４.６.１と同じエピトープに結合するモノクローナル抗体；Presta et al. (1997) Cancer Res. 57:4593-4599により産生される組み換えヒト化抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体を含むが、これらに限定されない。ある態様において、抗ＶＥＧＦ抗体は、ｒｈｕＭＡｂ　ＶＥＧＦまたはアバスチン(登録商標)としても知られるベバシズマブ(ＢＶ)である。これは、ヒトＶＥＧＦのその受容体への結合を遮断する、マウス抗ｈＶＥＧＦモノクローナル抗体Ａ.４.６.１由来の変異ヒトＩｇＧｌフレームワーク領域および抗原結合相補性決定領域を含む。ベバシズマブおよび他のヒト化抗ＶＥＧＦ抗体は、さらに、２００５年２月２６日公開の米国特許６,８８４,８７９号に記載されている。さらなる抗体は、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０１２３５９号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０４４８５３号に開示のようなＧ６またはＢ２０シリーズ抗体(例えば、Ｇ６－３１、Ｂ２０－４.１)を含み、これらの特許出願の内容を、引用により本明細書に包含させる。さらなる抗体について、米国特許７,０６０,２６９号、６,５８２,９５９号、６,７０３,０２０号、６,０５４,２９７号、Ｗ０９８／４５３３２号、ＷＯ９６／３００４６号、ＷＯ９４／１０２０２号、ＥＰ０６６６８６８Ｂ１号、米国特許出願公開２００６００９３６０号、２００５０１８６２０８号、２００３０２０６８９９号、２００３０１９０３１７号、２００３０２０３４０９号および２００５０１１２１２６号；およびPopkov et al, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004)参照のこと。他の抗体は、残基Ｆ１７、Ｍｌ　８、Ｄ１９、Ｙ２１、Ｙ２５、Ｑ８９、１９１、Ｋｌ　０１、Ｅｌ　０３およびＣ１０４を含む、あるいは、残基Ｆ１７、Ｙ２１、Ｑ２２、Ｙ２５、Ｄ６３、１８３およびＱ８９を含むヒトＶＥＧＦの機能的エピトープに結合するものを含む。

【０５１５】

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療(例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および表１の化合物と組み合わせて)は、ＰＩ３Ｋ阻害剤と組み合わせる。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＰＩ３Ｋのデルタおよびガンマアイソフォームの阻害剤である。組み合わせて使用できるＰＩ３Ｋ阻害剤の例は、例えば、ＷＯ２０１０／０３６３８０号、ＷＯ２０１０／００６０８６号、ＷＯ０９／１１４８７０号、ＷＯ０５／１１３５５６号に開示され、GSK 2126458、GDC-0980、GDC-0941、Sanofi XL147、XL756、XL147、PF-46915032、BKM 120、CAL-101、CAL 263、SF1126、PX-886およびデュアルＰＩ３Ｋ阻害剤(例えば、Novartis BEZ235)である。ＰＩ３Ｋ阻害剤のさらなる例は、４－[２－(１Ｈ－インダゾール－４－イル)－６－[[４－(メチルスルホニル)ピペラジン－１－イル]メチル]チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン－４－イル]モルホリン(GDC 0941としても既知、ＰＣＴ公開ＷＯ０９／０３６０８２号およびＷＯ０９／０５５７３０号に記載)；２－メチル－２－[４－[３－メチル－２－オキソ－８－(キノリン－３－イル)－２,３－ジヒドロイミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－１－イル]フェニル]プロピオニトリル(BEZ235またはNVP-BEZ 235としても既知、ＰＣＴ公開ＷＯ０６／１２２８０６号に記載)；４－(トリフルオロメチル)－５－(２,６－ジモルホリノピリミジン－４－イル)ピリジン－２－アミン(ＢＫＭ１２０またはＮＶＰ－ＢＫＭ１２０としても既知、ＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０８４７８６に記載)；トザセルチブ(VX680またはMK-0457、CAS 639089-54-6)；(５Ｚ)－５－[[４－(４－ピリジニル)－６－キノリニル]メチレン]－２,４－チアゾリジンジオン(GSK1059615、CAS 958852-01-2)；(１Ｅ,４Ｓ,４ａＲ,５Ｒ,６ａＳ,９ａＲ)－５－(アセチルオキシ)－１－[(ジ－２－プロペニルアミノ)メチレン]－４,４ａ,５,６,６ａ,８,９,９ａ－オクタヒドロ－１１－ヒドロキシ－４－(メトキシメチル)－４ａ,６ａ－ジメチル－シクロペ

ンタ[５，６]ナフト[１，２－ｃ]ピラン－２，７，１０(１Ｈ)－トリオン(PX866、CAS 502632-66-8)；８－フェニル－２－(モルホリン－４－イル)－クロメン－４－オン(LY294002、CAS 154447-36-6)；２－アミノ－８－エチル－４－メチル－６－(１Ｈ－ピラゾール－５－イル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－７(８Ｈ)－オン(SAR 245409またはXL 765)；１，３－ジヒドロ－８－(６－メトキシ－３－ピリジニル)－３－メチル－１－[４－(１－ピペラジニル)－３－(トリフルオロメチル)フェニル]－２Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]キノリン－２－オン,、(２Ｚ)－２－ブテンジオエート(１：１)(BGT 226)；５－フルオロ－３－フェニル－２－[(１Ｓ)－１－(９Ｈ－プリン－６－イルアミノ)エチル]－４(３Ｈ)－キナゾリノン(ＣＡＬ１０１)；２－アミノ－Ｎ－[３－[Ｎ－[３－[(２－クロロ－５－メトキシフェニル)アミノ]キノキサリン－２－イル]スルファモイル]フェニル]－２－メチルプロパンアミド(SAR 245408またはXL 147)；および(Ｓ)－ピロリジン－１，２－ジカルボン酸２－アミド１－({４－メチル－５－[２－(２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル)－ピリジン－４－イル]－チアゾール－２－イル}－アミド)(BYL719)を含むが、これらに限定されない。

【０５１６】

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療(例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および表１の化合物と組み合わせて)は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシン、テムシロリムス(トーリセル(登録商標))、AZD8055、BEZ235、BGT226、XL765、PF-4691502、GDC0980、SF1126、OSI-027、GSK1059615、KU-0063794、WYE-354、Palomid 529 (P529)、PF-04691502またはPKI-587、リダフォロリムス(以前はデフォロリムスとして知られ、(１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ)－４－[(２Ｒ)－２－[(１Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｒ，１６Ｅ，１８Ｒ，１９Ｒ，２１Ｒ、２３Ｓ，２４Ｅ，２６Ｅ，２８Ｚ，３０Ｓ，３２Ｓ，３５Ｒ)－１，１８－ジヒドロキシ－１９，３０－ジメトキシ－１５，１７，２１，２３、２９，３５－ヘキサメチル－２，３，１０，１４，２０－ペンタｏｘｏ－１１，３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ[３０．３．１．０^{4,9}]ヘキサトリアコンター１６，２４，２６，２８－テトラエン－１２－イル]プロピル]－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、AP23573およびMK8669としても知られ、ＰＣＴ公開ＷＯ０３／０６４３８３号に記載)；エベロリムス(アフィニトール(登録商標)またはRAD001)；ラパマイシン(AY22989、シロリムス(登録商標))；セマピモド(CAS 164301-51-3)；エメシロリムス、(５－{２，４－ビス[(３Ｓ)－３－メチルモルホリン－４－イル]ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－７－イル}－２－メトキシフェニル)メタノール(AZD8055)；２－アミノ－８－[ｔｒａｎｓ－４－(２－ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジニル)－４－メチル－ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－７(８Ｈ)－オン(PF04691502、CAS 1013101-36-4)；およびＮ^{2}－[１，４－ジオキソ－４－[[４－(４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル)モルホリニウム－４－イル]メトキシ]ブチル]－Ｌ－アルギニルグリシル－Ｌ－α－アスパルチル－Ｌ－セリン－、分子内塩(SF1126、CAS 936487-67-1)、(１ｒ，４ｒ)－４－(４－アミノ－５－(７－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－イル)イミダゾ[１，５－ｆ][１，２，４]トリアジン－７－イル)シクロヘキサンカルボン酸(OSI-027)；およびXL765の１以上から選択される１以上のｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせる。

【０５１７】

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療(例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および表１の化合物と組み合わせて)は、ＢＲＡＦ阻害剤、例えば、GSK2118436、RG7204、PLX4032、GDC-0879、PLX4720およびトシル酸ソラフェニブ(Bay 43-9006)と組み合わせる。さらなる態様において、ＢＲＡＦ阻害剤は、レゴラフェニブ(BAY73-4506, CAS 755037-03-7)；チボザニブ(AV951、CAS 475108-18-0)；ベムラフェニブ(Zelboraf(登録商標)、PLX-4032、CAS 918504-65-1)；エンコラフェニブ(LGX818としても知られる)；１－メチル－５－[[２－[５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル]－４－ピリジニル]オキシ]－Ｎ－[４－(トリフルオロメチル)フェニル－１Ｈ－ベンズイミダゾ

ール－２－アミン(RAF265、CAS 927880-90-8)；５－[１－(２－ヒドロキシエチル)－３－(ピリジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル]－２,３－ジヒドロインデン－１－オンオキシム(GDC-0879、CAS 905281-76-7)；５－[２－[４－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]－５－(４－ピリジニル)－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オンオキシム(GSK2118436またはSB590885)；(＋／－)－メチル(５－(２－(５－クロロ－２－メチルフェニル)－１－ヒドロキシ－３－オキソ－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル)－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル)カルバメート(XL-281およびBMS908662としても知られる)およびＮ－(３－(５－クロロ－１Ｈ－ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－３－カルボニル)－２,４－ジフルオロフェニル)プロパン－１－スルホンアミド(PLX4720としても知られる)を含むが、これらに限定されない。

【０５１８】

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療(例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および表１の化合物と組み合わせて)は、ＭＥＫ阻害剤と組み合わせる。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体とＭＥＫ阻害剤の組み合わせを、使用して、癌(例えば、ここに記載する癌)を処置する。ある態様において、組み合わせで処置する癌は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞性肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌から選択される。ある態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異)、ＢＲＡＦ野生型、ＫＲＡＳ野生型または活性化ＫＲＡＳ変異を含む。癌は、初期、中期または後期であり得る。セルメチニブ(５－[(４－ブロモ－２－クロロフェニル)アミノ]－４－フルオロ－Ｎ－(２－ヒドロキシエトキシ)－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－６－カルボキサミド、AZD6244またはARRY 142886としても知られ、ＰＣＴ公開ＷＯ２００３０７７９１４号に記載)；ARRY-142886トラメチニブジメチルスルホキシド(GSK-1120212、CAS 1204531-25-80)；G02442104(GSK1120212としても知られる)、RDEA436；Ｎ－[３,４－ジフルオロ－２－[(２－フルオロ－４－ヨードフェニル)アミノ]－６－メトキシフェニル]－１－[(２Ｒ)－２,３－ジヒドロキシプロピル]－シクロプロパンスルホンアミド(RDEA119またはBAY869766としても知られ、ＰＣＴ公開ＷＯ２００７０１４０１１号に記載)；RDEA119/BAY 869766、AS703026；G00039805(AZD-6244またはセルメチニブとしても知られる)、BIX 02188；BIX 02189；２－[(２－クロロ－４－ヨードフェニル)アミノ]－Ｎ－(シクロプロピルメトキシ)－３,４－ジフルオロ－ベンズアミド(CI-1040またはPD184352としても知られ、ＰＣＴ公開ＷＯ２０００００３５４３６号に記載)；CI-1040(PD-184352)、Ｎ－[(２Ｒ)－２,３－ジヒドロキシプロポキシ]－３,４－ジフルオロ－２－[(２－フルオロ－４－ヨードフェニル)アミノ]－ベンズアミド(PD0325901としても知られ、ＰＣＴ公開ＷＯ２００２００６２１３号に記載)；ＰＤ０３２５９０１２’－アミノ－３’－メトキシフラボン(Biaffin GmbH & Co.、KG、Germanyから入手可能なPD98059として知られる)；PD98059、２,３－ビス[アミノ[(２－アミノフェニル)チオ]メチレン]－ブタンジニトリル(U0126としても知られ、ＵＳ特許２,７７９,７８０号に記載)；U0126、XL-518(GDC-0973、CasNo. 1029872-29-4として知られ、ACC Corp.から入手可能)；GDC-0973(メタノン、[３,４－ジフルオロ－２－[(２－フルオロ－４－ヨードフェニル)アミノ]フェニル][３－ヒドロキシ－３－(２５)－２－ピペリジニル－１－アゼチジニル]－)、G-38963；およびG02443714(AS703206としても知られる)またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含むが、これらに限定されないあらゆるＭＥＫ阻害剤を、組み合わせて使用できる。さらなるＭＥＫ阻害剤の例は、ＷＯ２０１３／０１９９０６号、ＷＯ０３／０７７９１４号、ＷＯ２００５／１２１１４２号、ＷＯ２００７／０４４１５号、ＷＯ２００８／０２４７２５号およびＷＯ２００９／０８５９８３号に開示され、これらの内容を、引用により本明細書に包含させる。ＭＥＫ阻害剤のさらなる例は、ビニメチニブ(６－(４－ブロモ－２－フルオロフェニルアミノ)－７－フルオロ－３－メチル－３Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－カルボン酸(２－ヒドロキシエトキシ)－アミド、MEK162、CAS 1073666-70-2としても知られ、ＰＣＴ公開ＷＯ２００３０７７９１４号に記載)；２,３－ビス[

アミノ[(２－アミノフェニル)チオ]メチレン]－ブタンジニトリル(U0126としても知られ、ＵＳ特許２,７７９,７８０号に記載)；(３Ｓ,４Ｒ,５Ｚ,８Ｓ,９Ｓ,１１Ｅ)－１４－(エチルアミノ)－８,９,１６－トリヒドロキシ－３,４－ジメチル－３,４,９、１９－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンズオキサシクロテトラデシン－１,７(８Ｈ)－ジオン](E6201としても知られ、ＰＣＴ公開ＷＯ２００３０７６４２４号に記載)；ベムラフェニブ(PLX-4032、CAS 918504-65-1)；(Ｒ)－３－(２,３－ジヒドロキシプロピル)－６－フルオロ－５－(２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ)－８－メチルピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－４,７(３Ｈ,８Ｈ)－ジオン(TAK-733、CAS 1035555-63-5)；ピマセルチブ(AS-703026、CAS 1204531-26-9)；２－(２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ)－Ｎ－(２－ヒドロキシエトキシ)－１,５－ジメチル－６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド(AZD 8330)；および３,４－ジフルオロ－２－[(２－フルオロ－４－ヨードフェニル)アミノ]－Ｎ－(２－ヒドロキシエトキシ)－５－[(３－オキソ－[１,２]オキサジンアン－２－イル)メチル]ベンズアミド(CH 4987655またはRo 4987655)を含むが、これらに限定されない。

【０５１９】

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療(例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および表１の化合物と組み合わせて)は、ＪＡＫ２阻害剤、例えば、CEP-701、INCB18424、CP-690550(タソシチニブ)と組み合わせる。ＪＡＫ阻害剤の例は、ルキソリチニブ(Jakafi(登録商標))；トファシチニブ(CP690550)；アクシチニブ(AG013736, CAS 319460-85-0)；５－クロロ－Ｎ２－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロ－２－ピリミジニル)エチル]－Ｎ４－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)－１２,４－ピリミジンジアミン(AZD1480, CAS 935666-88-9)；(９Ｅ)－１５－[２－(１－ピロリジニル)エトキシ]－７,１２,２６－トリオキサ－１９,２１,２４－トリアザテトラシクロ[１８.３.１.１２,５.１１４,１８]－ヘキサコサ－１(２４),２,４,９,１４,１６,１８(２５),２０,２２－ノナエン(SB-1578, CAS 937273-04-6)；モメロチニブ(CYT 387)；バリシチニブ(INCB-028050またはLY-3009104)；パクリチニブ(SB1518)；(１６Ｅ)－１４－メチル－２０－オキサ－５,７,１４,２７－テトラアザテトラシクロ[１９.３.１.１２,６.１８,１２]ヘプタコサ－１(２５),２,４,６(２７),８,１０,１２(２６),１６,２１,２３－デカエン(SB 1317)；ガンドチニブ(LY 2784544)；およびＮ,Ｎ－ジシクロプロピル－４－[(１,５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)アミノ]－６－エチル－１,６－ジヒドロ－１－メチル－イミダゾ[４,５－ｄ]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－７－カルボキサミド(BMS 911543)を含むが、これらに限定されない。

【０５２０】

ある態様において、ここに開示する組み合わせ治療は、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、例えば、タキソール(登録商標)、タンパク質結合パクリタキセル(例えば、アブラキサン(登録商標))を含む。パクリタキセル剤の例は、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル(アブラキサン、Abraxis Bioscienceから販売)、ドコサヘキサエン酸結合パクリタキセル(ＤＨＡ－パクリタキセル、Taxoprexin、Protargaから販売)、ポリグルタメート結合パクリタキセル(ＰＧ－パクリタキセル、パクリタキセル・ポリグルメックス、CT-2103、XYOTAX、Cell Therapeuticから販売)、腫瘍活性化プロドラッグ(ＴＡＰ)、ＡＮＧ１０５(パクリタキセル３分子に結合したＡｎｇｉｏｐｅｐ－２、ImmunoGenから販売)、パクリタキセル－ＥＣ－１(ｅｒｂＢ２認識ペプチドＥＣ－１に結合したパクリタキセル；Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230参照)およびグルコース－コンジュゲートパクリタキセル(例えば、２’－パクリタキセルメチル２－グルコピラノシルスクシネート、Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620参照)を含むが、これらに限定されない。

【０５２１】

ある態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、キラー細胞免

疫グロブリン様受容体に対する抗体(ここでは“抗ＫＩＲ抗体”とも証する)と組み合わせて投与する。ある態様において、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と抗ＫＩＲ抗体の組み合わせを使用して、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、固形腫瘍、例えば、進行型固形腫瘍)を処置する。

【０５２２】

ある態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、細胞性免疫療法(例えば、プロベンジ(例えば、シプリューセル))および所望によりシクロホスファミドと組み合わせて組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子、プロベンジおよび／またはシクロホスファミドの組み合わせを使用して、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、前立腺癌、例えば、進行型前立腺癌)を処置する。

【０５２３】

他の態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、ワクチン、例えば、樹状細胞腎臓癌(ＤＣ－ＲＣＣ)ワクチンと組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子とＤＣ－ＲＣＣワクチンの組み合わせを使用して、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、腎臓癌、例えば、転移腎細胞癌(ＲＣＣ)または明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ))を処置する。

【０５２４】

さらに別の態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、化学療法および／または免疫療法と組み合わせて投与する。例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を使用して、単独で、または化学療法または他の抗癌薬剤(例えば、サリドマイドアナログ、例えば、レナリドマイド)、抗ＴＩＭ－３抗体、腫瘍抗原パルス樹状細胞、腫瘍細胞と樹状細胞の融合(例えば、電気融合)または悪性形質細胞により産生される免疫グロブリンイディオタイプでのワクチン接種の１以上と組み合わせて、骨髄腫を処置する。ある態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、抗ＴＩＭ－３抗体と組み合わせて使用して、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫を処置する。

【０５２５】

ある態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、化学療法と組み合わせて使用して、肺癌、例えば、非小細胞性肺癌を処置する。ある態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、肺癌処置のための白金ダブレット治療と組み合わせる。

【０５２６】

さらに別の態様において、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて使用して、腎臓癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または転移ＲＣＣを処置する。抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、免疫ベース戦略(例えば、インターロイキン－２またはインターフェロン－α)、標的化剤(例えば、ＶＥＧＦへのモノクローナル抗体のようなＶＥＧＦ阻害剤)；スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブおよびパゾパニブのようなＶＥＧＦチロシンキナーゼ阻害剤；ＲＮＡｉ阻害剤)またはＶＥＧＦシグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(ｍＴＯＲ)阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムスの１以上と組み合わせて投与できる。

【０５２７】

膵臓癌の処置のための組み合わせに使用する適当な治療の例は、化学療法剤、例えば、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤(例えば、タキソール、アルブミン安定化ナノ粒子パクリタキセル製剤(例えば、アブラキサン)またはリポソームパクリタキセル製剤のようなパクリタキセル製剤)；ゲムシタビン(例えば、ゲムシタビン単独またはAXP107-11と

の組み合わせ)；オキサリプラチン、５－フルオロウラシル、カペシタビン、ルビテカン、塩酸エピルビシン、NC-6004、シスプラチン、ドセタキセル(例えば、タキソテール)、マイトマイシンＣ、イホスファミドのような他の化学療法剤；インターフェロン；チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ、パニツムマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ)；ＨＥＲ２／ｎｅｕ受容体阻害剤(例えば、トラスツズマブ)；デュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ボスチニブ、サラカチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ)；多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、XL184、パゾパニブ)；ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ、AV-951、ブリバニブ)；放射免疫療法(例えば、ＸＲ３０３)；癌ワクチン(例えば、GVAX、サバイビンペプチド)；ＣＯＸ－２阻害剤(例えば、セレコキシブ)；ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、AMG 479、MK-0646)；ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス、テムシロリムス)；ＩＬ－６阻害剤(例えば、CNTO 328)；サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、P276-00、UCN-01)；改変されたエネルギー代謝指向(ＡＥＭＤ)化合物(例えば、CPI-613)；ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット)；ＴＲＡＩＬ受容体２(ＴＲ－２)アゴニスト(例えば、コナツムマブ)；ＭＥＫ阻害剤(例えば、AS703026、セルメチニブ、GSK1120212)；Ｒａｆ／ＭＥＫデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、RO5126766)；ノッチシグナル伝達阻害剤(例えば、MK0752)；モノクローナル抗体－抗体融合タンパク質(例えば、L19IL2)；クルクミン；ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、STA-9090)；ｒＩＬ－２；、デニロイキンジフチトクス；トポイソメラーゼ１阻害剤(例えば、イリノテカン、PEP02)；スタチン(例えば、シンバスタチン)；因子VIIａ阻害剤(例えば、PCI-27483)；ＡＫＴ阻害剤(例えば、RX-0201)；低酸素症活性化プロドラッグ(例えば、TH-302)；塩酸メトホルミン、ガンマーセクレターゼ阻害剤(例えば、RO4929097)；リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(例えば、３－ＡＰ)；免疫毒素(例えば、HuC242-DM4)；ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、KU-0059436、ベリパリブ)；ＣＴＬＡ－４阻害剤(例えば、CP-675,206、イピリムマブ)；ＡｄＶ－ｔｋ治療；プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ(ベルケイド)、NPI-0052)；チアゾリジンジオン(例えば、ピオグリタゾン)；ＮＰＣ－１Ｃ；オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、R763/AS703569)、ＣＴＧＦ阻害剤(例えば、FG-3019)；siG12D LODER；および放射線療法(例えば、トモセラピー、定位的放射線、プロトン治療)、手術およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。ある態様において、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤とゲムシタビンの組み合わせを、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と使用できる。

【０５２８】

小細胞肺癌の処置のための組み合わせに使用する適当な治療の例は、化学療法剤、例えば、エトポシド、カルボプラチン、シスプラチン、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、リポソームＳＮ－３８、ベンダムスチン、テモゾロミド、ベロテカン、NK012、FR901228、フラボピリドール)；チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ)；多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ)；ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ、バンデタニブ)；癌ワクチン(例えば、GVAX)；Ｂｃｌ－２阻害剤(例えば、オブリメルセンナトリウム、ABT-263)；プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ(ベルケイド)、NPI-0052)、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤；ドセタキセル；ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、AMG 479)；ＨＧＦ／ＳＦ阻害剤(例えば、AMG 102、MK-0646)；クロロキン；オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、MLN8237)；放射免疫療法(例えば、ＴＦ２)；ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、ＳＴＡ－９０９０)；ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)；Ｅｐ－ＣＡＭ－／ＣＤ３－二特異的抗体(例えば、ＭＴ１１０)；ＣＫ－２阻害剤(例えば、CX-4945)；ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ベリノスタット)；ＳＭＯアンタゴニスト(例えば、BMS 833923)；ペプチド癌ワクチンおよび放射線療法(例えば、強度調節放射線療法(ＩＭＲＴ)、少分割放射線療法、低酸素症ガイド放射線療法)、手術およびこれらの組み合わせ。

【０５２９】

非小細胞性肺癌の処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例は、化学療法剤、

例えば、ビノレルビン、シスプラチン、ドセタキセル、ペメトレキセドジナトリウム、エトポシド、ゲムシタビン、カルボプラチン、リポソームSN-38、TLK286、テモゾロミド、トポテカン、ペメトレキセドジナトリウム、アザシチジン、イリノテカン、テガフール－ギメラシル－オテラシルカリウム、サパシタビン)；チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、PF-00299804、ニモツズマブ、RO5083945)、ＭＥＴ阻害剤(例えば、PF-02341066、ARQ 197)、ＰＩ３Ｋキナーゼ阻害剤(例えば、XL147、GDC-0941)、Ｒａｆ／ＭＥＫデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、RO5126766)、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、XL765)、ＳＲＣ阻害剤(例えば、ダサチニブ)、デュアル阻害剤(例えば、BIBW 2992、GSK1363089、ZD6474、AZD0530、AG-013736、ラパチニブ、MEHD7945A、リニファニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ＡMG 706、XL184、MGCD265、BMS-690514、R935788)、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、endostar、エンドスタチン、ベバシズマブ、セジラニブ、BIBF 1120、アクシチニブ、チボザニブ、AZD2171)、癌ワクチン(例えば、BLP25リポソームワクチン、ＧＶＡＸ、組み換えＤＮＡおよびＬ５２３Ｓタンパク質を発現するアデノウイルス)、Ｂｃｌ－２阻害剤(例えば、オブリメルセンナトリウム)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、NPI-0052、MLN9708)、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、ドセタキセル、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、シクスツムマブ、MK-0646、OSI 906、CP-751,871、BIIB022)、ヒドロキシクロロキン、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、STA-9090、AUY922、XL888)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス)、Ｅｐ－ＣＡＭ－／ＣＤ３－二特異的抗体(例えば、MT110)、ＣＫ－２阻害剤(例えば、CX-4945)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、MS 275、LBH589、ボリノスタット、バルプロ酸、FR901228)、ＤＨＦＲ阻害剤(例えば、プララトレキサート)、レチノイド(例えば、ベキサロテン、トレチノイン)、抗体－薬物コンジュゲート(例えば、SGN-15)、ビスホスホネート(例えば、ゾレドロン酸)、癌ワクチン(例えば、ベラゲンプマツセル－Ｌ)、低分子量ヘパリン(ＬＭＷＨ)(例えば、チンザパリン、エノキサパリン)、GSK1572932A、メラトニン、タラクトフェリン、ジメスナ、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、アムルビシン、エトポシド、カレニテシン)、ネルフィナビル、シレンギチド、ＥｒｂＢ３阻害剤(例えば、MM-121、U3-1287)、サバイビン阻害剤(例えば、YM155、LY2181308)、エリブリンメシレート、ＣＯＸ－２阻害剤(例えば、セレコキシブ)、ペグフィルグラスチム、ポロ様キナーゼ１阻害剤(例えば、BI 6727)、ＴＲＡＩＬ受容体２(ＴＲ－２)アゴニスト(例えば、CS-1008)、ＣＮＧＲＣペプチド－ＴＮＦアルファコンジュゲート、ジクロロアセテート(ＤＣＡ)、ＨＧＦ阻害剤(例えば、SCH 900105)、SAR240550、ＰＰＡＲ－ガンマアゴニスト(例えば、ＣＳ－７０１７)、ガンマ－セクレターゼ阻害剤(例えば、RO4929097)、ｅｐｉ遺伝子治療(例えば、５－アザシチジン)、ニトログリセリン、ＭＥＫ阻害剤(例えば、AZD6244)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、UCN-01)、コレステロール－Fus1、抗チューブリン剤(例えば、E7389)、ファルネシル－ＯＨ－トランスフェラーゼ阻害剤(例えば、ロナファルニブ)、免疫毒素(例えば、BB-10901、SS1(dsFv)PE38)、フォンダパリヌクス、血管破壊剤(例えば、AVE8062)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、MDX-1105、MDX-1106)、ベーターグルカン、ＮＧＲ－ｈＴＮＦ、EMD 521873、ＭＥＫ阻害剤(例えば、GSK1120212)、エポチロンアナログ(例えば、イクサベピロン)、キネシン紡錘阻害剤(例えば、４ＳＣ－２０５)、テロメアを標的化する薬剤(例えば、KML-001)、Ｐ７０経路阻害剤(例えば、LY2584702)、ＡＫＴ阻害剤(例えば、MK-2206)、血管形成阻害剤(例えば、レナリドマイド)、ノッチシグナル伝達阻害剤(例えば、OMP-21M18)、放射線療法、手術およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５３０】

卵巣癌の処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤；ドセタキセル；カルボプラチン；ゲムシタビン；ドキソルビシン；トポテカン；シスプラチン；イリノテカン、TLK286、イホスファミド、オラパリブ、オキサリプラチン、メルファラン、ペメトレキセドジナトリウム、SJG-13

6、シクロホスファミド、エトポシド、デシタビン)；グレリンアンタゴニスト(例えば、AEZS-130)、免疫療法(例えば、APC8024、オレゴボマブ、OPT-821)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ)、デュアル阻害剤(例えば、Ｅ７０８０)、多キナーゼ阻害剤(例えば、AZD0530、JI-101、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ)、ON 01910.Na)、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ、BIBF 1120、セジラニブ、ＡＺＤ２１７１)、ＰＤＧＦＲ阻害剤(例えば、IMC-3G3)、パクリタキセル、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、カレニテシン、イリノテカン)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、バロプロエート、ボリノスタット)、葉酸受容体阻害剤(例えば、ファーレツズマブ)、アンギオポエチン阻害剤(例えば、AMG 386)、エポチロンアナログ(例えば、イクサベピロン)、プロテアソーム阻害剤(例えば、カルフィルゾミブ)、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、OSI 906、AMG 479)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ベリパリブ、AG014699、イニパリブ、ＭＫ－４８２７)、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、MLN8237、ENMD-2076)、血管形成阻害剤(例えば、レナリドマイド)、ＤＨＦＲ阻害剤(例えば、プララトレキサート)、放射線療法剤(例えば、Hu3S193)、スタチン(例えば、ロバスタチン)、トポイソメラーゼ１阻害剤(例えば、NKTR-102)、癌ワクチン(例えば、ｐ５３合成長ペプチドワクチン、自己ＯＣ－ＤＣワクチン)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、テムシロリムス、エベロリムス)、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ)、ＥＴ－Ａ受容体アンタゴニスト(例えば、ZD4054)、ＴＲＡＩＬ受容体２(ＴＲ－２)アゴニスト(例えば、ＣＳ－１００８)、ＨＧＦ／ＳＦ阻害剤(例えば、AMG 102)、EGEN-001、ポロ様キナーゼ１阻害剤(例えば、BI 6727)、ガンマ－セクレターゼ阻害剤(例えば、RO4929097)、Ｗｅｅ－１阻害剤(例えば、ＭＫ－１７７５)、抗チューブリン剤(例えば、ビノレルビン、E7389)、免疫毒素(例えば、デニロイキンジフチトクス)、ＳＢ－４８５２３２、血管破壊剤(例えば、AVE8062)、インテグリン阻害剤(例えば、EMD 525797)、キネシン紡錘阻害剤(例えば、4SC-20５)、レブリミド、ＨＥＲ２阻害剤(例えば、MGAH22)、ＥｒｒＢ３阻害剤(例えば、MM-121)、放射線療法；およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５３１】

骨髄腫の処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例は、単独でまたは化学療法または他の抗癌薬剤(例えば、サリドマイドアナログ、例えば、レナリドマイド)、ＨＳＣＴ(Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14(7 Suppl):19-25)、抗ＴＩＭ－３抗体(Hallett, WHD et al. (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145)、腫瘍抗原パルス樹状細胞、腫瘍細胞と樹状細胞の融合(例えば、電気融合)または悪性形質細胞により産生される免疫グロブリンイディオタイプでのワクチン接種(Yi, Q. (2009) Cancer J. 15(6):502-10にれぎゅー)の１以上の組み合わせである。

【０５３２】

腎臓癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)または転移ＲＣＣの処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例。抗ＰＤ－１抗体分子を、免疫ベース戦略(例えば、インターロイキン－２またはインターフェロン－α)、標的化剤(例えば、ＶＥＧＦへのモノクローナル抗体のようなＶＥＧＦ阻害剤、例えば、ベバシズマブ(Rini, B.I. et al. (2010) J. Clin. Oncol. 28(13):2137-2143))；スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブおよびパゾパニブのようなＶＥＧＦチロシンキナーゼ阻害剤(Pal. S.K. et al. (2014) Clin. Advances in Hematology & Oncology 12(2):90-99)にレビュー)；ＲＮＡｉ阻害剤)またはＶＥＧＦシグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(ｍＴＯＲ)阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムス(Hudes, G. et al. (2007) N. Engl. J. Med. 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) Lancet 372: 449-456)の１以上と組み合わせて投与できる。

【０５３３】

本発明により慢性骨髄性白血病(ＡＭＬ)の処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例は、化学療法(例えば、シタラビン、ヒドロキシ尿素、クロファラビン、メルファラン、チオテパ、フルダラビン、ブスルファン、エトポシド、コルジセピン、ペントスタチン、カペシタビン、アザシチジン、シクロホスファミド、クラドリビン、トポテカン)

、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ON 01910.Na、デュアル阻害剤(例えば、ダサチニブ、ボスチニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、DCC-2036、ポナチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、RGB-286638))、インターフェロンアルファ、ステロイド、アポトーシス剤(例えば、オマセタキシンメペスクシナート)、免疫療法(例えば、同種ＣＤ４＋記憶Ｔｈ１様Ｔ細胞／微粒子結合抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８、自己サイトカイ誘発キラー細胞(ＣＩＫ)、ＡＨＮ－１２)、ＣＤ５２をターゲティングする薬剤(例えば、アレムツズマブ)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、STA-9090、AUY922、XL888)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＳＭＯアンタゴニスト(例えば、BMS 833923)、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(例えば、3-AP)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、INCB018424)、ヒドロキシクロロキン、レチノイド(例えば、フェンレチニド)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、UCN-01)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ベリノスタット、ボリノスタット、JNJ-26481585)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ベリパリブ)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、RO5045337)、オーロラＢキナーゼ阻害剤(例えば、ＴＡＫ－９０１)、放射免疫療法(例えば、アクチニウム－２２５標識抗ＣＤ３３抗体ＨｕＭ１９５)、ヘッジホッグ阻害剤(例えば、PF-04449913)、ＳＴＡＴ３阻害剤(例えば、OPB-31121)、KB004、癌ワクチン(例えば、AG858)、骨髄移植、幹細胞移植、放射線療法およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５３４】

慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)の処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、フルダラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、クロラムブシル、ベンダムスチン、クロラムブシル、ブスルファン、ゲムシタビン、メルファラン、ペントスタチン、ミトキサントロン、５－アザシチジン、ペメトレキセドジナトリウム)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ)、ＢＴＫ阻害剤(例えば、PCI-32765)、多キナーゼ阻害剤(例えば、MGCD265、RGB-286638)、ＣＤ－２０標的化剤(例えば、リツキシマブ、オファツムマブ、RO5072759、LFB-R603)、ＣＤ５２をターゲティングする薬剤(例えば、アレムツズマブ)、プレドニゾロン、ダルベポエチンアルファ、レナリドマイド、Ｂｃｌ－２阻害剤(例えば、ABT-263)、免疫療法(例えば、同種ＣＤ４＋記憶Ｔｈ１様Ｔ細胞／微粒子結合抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８、自己サイトカイ誘発キラー細胞(ＣＩＫ))、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット、バルプロ酸、LBH589、JNJ-26481585、AR-42)、ＸＩＡＰ阻害剤(例えば、ＡＥＧ３５１５６)、ＣＤ－７４標的化剤(例えば、ミラツズマブ)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＡＴ－１０１、免疫毒素(例えば、CAT-8015、抗Ｔａｃ(Ｆｖ)－ＰＥ３８(LMB-2))、ＣＤ３７標的化剤(例えば、TRU-016)、放射免疫療法(例えば、１３１－トシツモマブ)、ヒドロキシクロロキン、ペリホシン、ＳＲＣ阻害剤(例えば、ダサチニブ)、サリドマイド、ＰＩ３Ｋデルタ阻害剤(例えば、CAL-101)、レチノイド(例えば、フェンレチニド)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、RO5045337)、プレリキサホル、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、MLN8237、TAK-901)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、ＣＤ－１９標的化剤(例えば、MEDI-551、MOR208)、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ABT-348)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、INCB018424)、低酸素症活性化プロドラッグ(例えば、TH-302)、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、ＨＳＰ９０阻害剤、ＡＫＴ阻害剤(例えば、MK2206)、ＨＭＧ－ＣｏＡ阻害剤(例えば、シンバスタチン)、GNKG186、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５３５】

急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)の処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、プレドニゾロン、デキサメサゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ、ダウノルビシン、シクロホスファミド、シタラビン、エトポシド、チオグアニン、メルカプトプリン、クロファラビン、リポソームアナマイシン、ブスルファン、エトポシド、カペシタビン、デシタビン、アザシチジン、トポテカン、テモゾロミド)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ON 01910.Na、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ))、ＣＤ－２０標的化剤(例えば、リ

ツキシマブ)、ＣＤ５２をターゲティングする薬剤(例えば、アレムツズマブ)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、STA-9090)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス、ラパマイシン)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、INCB018424)、ＨＥＲ２／ｎｅｕ受容体阻害剤(例えば、トラスツズマブ)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、メトトレキサート、アスパラギナーゼ、ＣＤ－２２標的化剤(例えば、エピラツズマブ、イノツズマブ)、免疫療法(例えば、自己サイトカイ誘発キラー細胞(ＣＩＫ)、AHN-12)、ブリナツモマブ、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＵＣＮ－０１)、ＣＤ４５標的化剤(例えば、ＢＣ８)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、RO5045337)、免疫毒素(例えば、CAT-8015、DT2219ARL)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、JNJ-26481585)、JVRS-100、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、ＳＴＡＴ３阻害剤(例えば、OPB-31121)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ベリパリブ)、EZN-2285、放射線療法、ステロイド、骨髄移植、幹細胞移植またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５３６】

急性骨髄白血病(ＡＭＬ)の処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、シタラビン、ダウノルビシン、イダルビシン、クロファラビン、デシタビン、ボサロキシン、アザシチジン、クロファラビン、リバビリン、CPX-351、トレオスルファン、エラシタラビン、アザシチジン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ON 01910.Na、多キナーゼ阻害剤(例えば、ミドスタウリン、SU 11248、キザルチニブ、ソラフェニブ))、免疫毒素(例えば、ゲムツズマブオゾガマイシン)、ＤＴ３８８ＩＬ３融合タンパク質、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット、LBH589)、プレリキサホル、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＳＲＣ阻害剤(例えば、ダサチニブ)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、STA-9090)、レチノイド(例えば、ベキサロテン、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、BI 811283)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、INCB018424)、ポロ様キナーゼ阻害剤(例えば、BI 6727)、セネルセン、ＣＤ４５標的化剤(例えば、ＢＣ８)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＵＣＮ－０１)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、RO5045337)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、LY573636－ナトリウム、ZRx-101、MLN4924、レナリドマイド、免疫療法(例えば、AHN-12)、二塩酸ヒスタミン、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５３７】

多発性骨髄腫(ＭＭ)の処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、メルファラン、アミホスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、クロファラビン、ベンダムスチン、フルダラビン、アドリアマイシン、SyB L-0501)、サリドマイド、レナリドマイド、デキサメサゾン、プレドニゾン、ポマリドミド、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、MLN9708)、癌ワクチン(例えば、GVAX)、ＣＤ－４０標的化剤(例えば、SGN-40、CHIR-12.12)、ペリホシン、ゾレドロン酸、免疫療法(例えば、MAGE-A3、NY-ESO-1、HuMax-CD3８)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット、LBH589、AR-42)、アプリジン、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、PD-0332991、ディナシクリブ)、三酸化ヒ素、CB3304、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、ＫＷ－２４７８)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、セツキシマブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、AT9283))、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、プレリキサホル、ＭＥＫ阻害剤(例えば、AZD6244)、IPH2101、アトルバスタチン、免疫毒素(例えば、BB-10901)、NPI-0052、放射免疫治療(例えば、イットリウムＹ９０イブリツモマブチウキセタン)、ＳＴＡＴ３阻害剤(例えば、OPB-31121)、MLN4924、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ENMD-2076)、IMGN901、ACE-041、ＣＫ－２阻害剤(例えば、CX-4945)、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５３８】

前立腺癌の処置の組み合わせに使用するための適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、ドセタキセル、カルボプラチン、フルダラビン)、アビラテロン、ホルモン療法(例えば

、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、酢酸シプロテロン、ケトコナゾール、アミノグルテチミド、アバレリクス、デガレリクス、リュープロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、ブセレリン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、デュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ラパチニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ))、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、TAK-700、癌ワクチン(例えば、BPX-101、PEP223)、レナリドマイド、TOK-00１、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、シクスツムマブ)、TRC105、オーロラＡキナーゼ阻害剤(例えば、MLN8237)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、OGX-011、放射免疫療法(例えば、HuJ591-GS)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、バルプロ酸、SB939、LBH589)、ヒドロキシクロロキン、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、乳酸ドビチニブ、ジインドリルメタン、エファビレンツ、OGX-427、ゲニステイン、IMC-3G3、バフェチニブ、CP-675,206、放射線療法、手術またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５３９】

組み合わせ治療を、手術；放射線療法(例えば、放射線場が設計されている三次元、等角放射線療法を含む、外部ビーム治療、局所放射線(例えば、予定標的または臓器への直接照射)または集中的放射線)を含むが、これらに限定されない癌の処置のための既存のモダリティの１以上と組み合わせて髭右できる。集中的放射線は、定位的放射線手術、分割定位的放射線手術および強度調節放射線療法からなる群から選択される。集中的放射線は、例えば、ＷＯ２０１２／１７７６２４号に記載のような、粒子ビーム(プロトン)、コバルト－６０(光子)および線状アクセレレーター(ｘ線)からなる群から選択される放射線源を有する。

【０５４０】

放射線療法を、外部ビーム治療、内部放射線療法、インプラント放射線、定位的放射線手術、全身放射線療法、放射線療法および持続性または一過性間質性短頭治療を含むが、これらに限定されない、数方法の一つまたは組み合わせにより投与できる。本用語“短頭治療”は、腫瘍または他の増殖性組織疾患部位にまたはその近辺に挿入された空間的に限局された放射性物質から送達される放射線療法をいう。本用語は、放射性同位体(例えばＡｔ－２１１、Ｉ－１３１、Ｉ－１２５、Ｙ－９０、Ｒｅ－１８６、Ｒｅ－１８８、Ｓｍ－１５３、Ｂｉ－２１２、Ｐ－３２およびＬｕの放射性同位体)への暴露を含むことを意図するが、これらに限定されない。本発明の細胞コンディショナーとして使用する適当な放射線源は、固体および液体の両方を含む。非限定的例として、放射線源は、放射性核種、例えば、固体源としてのＩ－１２５、Ｉ－１３１、Ｙｂ－１６９、Ｉｒ－１９２、固体源としてのＩ－１２５または光子、ベータ粒子、ガンマ放射線または他の治療線を放出する他の放射性核種であり得る。放射性物質はまた放射性核種の何らかの溶液から製造された流体、例えば、Ｉ－１２５またはＩ－１３１の溶液てあってよくまたは放射性流体は、Ａｕ－１９８、Ｙ－９０のような固体放射性核種の小粒子を含む適当な流体のスラリーを使用して製造できる。さらに、放射性核種を、ゲルまたは放射性マイクロスフェアで使用できる。

【０５４１】

核酸

本発明はまた、ここに記載するような、抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域およびＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含む核酸にも関する。核酸は、ここに示すヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％以上同一またはここに挙げる配列と３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならない配列)を含む。

【０５４２】

ベクター

ここでさらに提供されるのは、ここに記載する抗体分子をコードするヌクレオチド配列を含む、ベクターである。ある態様において、ベクターは、ここに記載する抗体分子をコードするヌクレオチドを含む。ある態様において、ベクターは、ここに記載するヌクレオ

チド配列を含む。ベクターは、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージまたは酵母人工染色体(ＹＡＣ)を含むが、これらに限定されない。

【０５４３】

多数のベクター系を使用できる。例えば、あるクラスのベクターは、例えば、ウシ乳頭腫ウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス(ラウス肉腫ウイルス、ＭＭＴＶまたはＭＯＭＬＶ)またはＳＶ４０ウイルスのような、動物ウイルス由来のＤＮＡ要素を利用する。他のクラスのベクターは、セムリキ森林ウイルス、東部ウマ脳炎脳炎ウイルスおよびフラビウイルスのようなＲＮＡウイルス由来のＲＮＡ配列を利用する。

【０５４４】

さらに、染色体に安定に統合されたＤＮＡを有する細胞を、遺伝子導入宿主細胞の選択を可能にする１以上のマーカーの導入により選択し得る。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主への原栄養性、殺生物剤耐性(例えば、抗生物質)または銅のような重金属への耐性などを提供し得る。選択可能マーカー遺伝子は、発現するＤＮＡ配列に直接連結しても、共形質転換により同じ細胞に導入してもよい。さらなる要素も、ｍＲＮＡの最適合成に必要であるかもしれない。これらの要素は、スプライスシグナル、ならびに転写プロモーター、エンハンサーおよび停止シグナルを含み得る。

【０５４５】

構築物を含む発現ベクターまたはＤＮＡ配列が発現のために調製されたら、発現ベクターを、適切な宿主細胞に遺伝子導入または導入する。例えば、原形質融合、リン酸カルシウム沈殿、エレクトロポレーション、レトロウイルス形質導入、ウイルス伝子導入、遺伝子銃、脂質ベースの遺伝子導入または他の慣用技術のような、種々の技術を用いて、これを達成し得る。原形質融合の場合、細胞を培地で増殖させ、適切な活性について、スクリーニングする。

【０５４６】

得られた遺伝子導入細胞を培養するおよび産生された抗体分子を回収する方法および条件は当業者に知られ、本明細書の記載に基づき、用いる具体的発現ベクターおよび哺乳動物宿主細胞により、変更または最適化し得る。

【０５４７】

細胞

本発明はまた、ここに記載するような抗体分子をコードする核酸を含む、宿主細胞も提供する。

【０５４８】

ある態様において、宿主細胞は、抗体分子をコードする核酸を含むように、遺伝的に改変されている。

【０５４９】

ある態様において、宿主細胞を、発現カセットを使用して、遺伝的に改変する。用語“発現カセット”は、ヌクレオチド配列をいい、これは、このような配列と適合性の宿主における遺伝子の発現に影響することができる。このようなカセットは、プロモーター、イントロン含有または不含有のオープンリーディングフレームおよび停止シグナルを含む。例えば、誘導性プロモーターのような、発現させるのに必要なまたは助けとなるさらなる因子も使用してよい。

【０５５０】

本発明はまた、ここに記載するベクターを含む、宿主細胞も提供する。

【０５５１】

細胞は、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞またはヒト細胞であり得るが、これらに限定されない。適当な真核細胞は、Ｖｅｒｏ細胞、ＨｅＬａ細胞、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＢＨＫ細胞およびＭＤＣＫII細胞を含むが、これらに限定されない。適当な昆虫細胞は、Ｓｆ９細胞を含むが、これらに限定されない。

【０５５２】

次の実施例は、本開示を説明し、特定の態様を提供するが、しかしながら、本開示の範囲を限定しない。

【実施例】

【０５５３】

実施例１：ＰＤ－Ｌ１調節における標的化薬剤の効果

本実施例は、ＰＤ－Ｌ１(ＣＤ２７４)調節に対する選択治療剤(例えば、ＩＮＣ２８０、ＭＥＫ１６２、ＬＧＸ８１８およびＬＤＫ３７８)の効果を評価する。選択治療剤を、ＰＤ－Ｌ１レベルについて実時間ＰＣＲおよびフローサイトメトリーで評価した。腫瘍細胞におけるＩＮＣ２８０、ＩＮＣ４２４、ＭＥＫ１６２、ＬＧＸ８１８およびＬＤＫ３７８によるＰＤ－Ｌ１の有意な阻害が観察された。

【０５５４】

ＰＤ－Ｌ１タンパク質のＩＮＣ２８０下方制御

ＰＤ－Ｌ１(ＣＤ２７４)発現を、ＩＮＣ２８０で処理した癌細胞株で分析した。細胞をＡＴＣＣから得て、ＡＴＣＣ指示に従いインビトロで培養した。使用した細胞株は、先に、Cancer Cell Line Encyclopedia Projectにより特徴付けられていた(www.broadinstitute.org/ccle/home)。

６ウェル培養プレートに播種した細胞を、ＩＮＣ２８０で、種々の濃度(１０nM、１００nMおよび１０００nM)で、２４時間、４８時間および７２時間処理した。等量の媒体(ＤＭＳＯ)を対照として使用した。細胞をＰＢＳで洗浄し、次いで細胞スクレーパーを使用して採取した。

各反応について、０.５～１×１０^{6}細胞を、２０μLの抗ヒトモノクローナルＰＤ－Ｌ１－ＰＥ抗体、クローンＭ１Ｈ１(ＢＤ)で、３０～６０分、４℃で染色した。細胞を２回洗浄し、ＦＡＣＳＤｉｖａソフトウェア(BD Bioscience)を用いるCanto IIを使用して、獲得した。データ分析を、ＦｌｏｗＪｏソフトウェア(Tree Star)を使用して実施した。平均蛍光強度(ＭＦＩ)を、単一細胞のゲーティングにより決定した。未染色細胞をゲーティング対照として使用した。

ＥＢＣ－１細胞(ｃＭＥＴ増幅を有する非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))のＩＮＣ２８０でのインビトロ処理は、フローサイトメトリーにより観察して、ＰＤ－Ｌ１の表面発現の顕著な下方制御にいたった(図１)。ここに提供する結果は、ＩＮＣ２８０がＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１阻害剤として機能することを示唆する。

【０５５５】

ＩＮＣ２８０、ＭＥＫ１６２、ＩＮＣ４２４、ＬＧＸ８１８およびＬＤＫ　３７８は、ＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡを下方制御する

ＴａｑＭａｎ　ＲＴ　ＰＣＲアッセイを、細胞株および異種移植腫瘍におけるＰＤ－Ｌ１(ＣＤ２７４)発現レベルの変化の検出のために開発した。ｍＲＮＡを、Qiagen RNeasy Miniキットを使用して、凍結細胞ペレットまたは腫瘍フラグメントから単離した。単離ＲＮＡを－８０℃で凍結させた。ＲＮＡ品質を確認し、ＲＮＡを、Agilent RNA 6000Nano Kitのプロトコールに従い、2100 Agilent Bioanalyzerを使用して、定量した。ｃＤＮＡを、High Capacity RNA-to cDNA Kit(Applied Biosystems)を使用して調製した。

実時間ＰＣＲ反応を、１０μlのUniversal PCR master mix(Applied Biosystems)、１μlのヒトＰＤ－Ｌ１(ＣＤ２７４)プローブ／プライマーセット(Applied Biosystems)および８μlのｃＤＮＡを含む、２０μl総量で実施した。各サンプルをトリプリケートで流した。逆転写反応において２５～５０ngのＲＮＡから産生されたｃＤＮＡの量をＰＣＲ反応に使用した。ＰＤ－Ｌ１とＧＡＰＤＨのｍＲＮＡレベルの差により、２実時間ＰＣＲ反応を、別のチューブで、同量のｃＤＮＡを使用して実施した。実時間ＰＣＲ反応を、次のプログラムのC1000 Thermal Cycle(BioRad)で流した：９５℃で１０分インキュベーション、続いて４０サイクルの９５℃で１５秒および６０℃で１分。反応完了後、ＰＤ－Ｌ１平均Ｃｔを、ＧＡＰＤＨ対照反応からの各Ｃｔ値に対して標準化した。各標準化対数値を、次いで、直線状値に変換した。

【０５５６】

ＩＮＣ２８０によるＰＤ－Ｌ１発現(ｍＲＮＡ)阻害が、Ｈｓ．７４６．Ｔ腫瘍(ｃＭＥＴ増幅および変異を有する胃癌細胞)異種移植で観察された(図２)。ＬＤＫ３７８によるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡの阻害が、Ｈ３１２２(ＡＬＫ転座を有する非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ))でインビトロで観察された(図３)。ＬＧＸ８１８およびＭＥＫ１６２によるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡの下方制御が、それぞれＬＯＸＩＭＶ１(ＢＲＡＦ変異体黒色腫、図４)およびＨＥＹＡ８(ＫＲＡＦ変異体卵巣癌、図５)腫瘍を担持する腫瘍異種移植モデルで観察された。ＩＮＣ４２４によるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡの下方制御が、ＵＫＥ－１(ＪＡＫ２Ｖ６１７Ｆ変異を有する骨髄増殖性新生物(ＭＰＮ)株、図６)を担持する腫瘍異種移植モデルで観察された。

ここに提供する結果は、癌の免疫チェックポイント分子の制御における、ＩＮＣ２８０、ＭＥＫ１６２、ＩＮＣ４２４、ＬＧＸ８１８およびＬＤＫ　３７８の役割を示す。これらの薬剤でのＰＤ－Ｌ１発現の観察された阻害は、これらの標的化薬剤が、癌シグナル伝達におけるそれらの効果に加えて、免疫調節活性を有し得ることを示す。それゆえに、ここに提供する結果は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３および／またはＴＩＭ－３のような免疫チェックポイント阻害剤の阻害剤と標的化薬剤の投与が、より強力な免疫チェックポイント介在免疫抑制の反転を達成することを示唆する。

【０５５７】

実施例２：免疫刺激に対するＬＣＬ１６１の効果

本実施例は、インビトロで免疫刺激に対するＬＣＬ１６１の効果を評価する。

血液を、正常健常ドナーから得た。末梢血単核細胞(ＰＢＭＣ)を、血液をＣＰＴ™チューブで１８分、１８００×ｇで遠心分離することにより単離した。細胞を冷ＰＢＳで２回洗浄し、計数し、次いで９６ウェル丸底組織培養プレート(５００,０００細胞／ウェル)で５日、３７℃、５％CO_2で刺激した。細胞を未処理(ＤＭＳＯ対照)のままにするか、種々の濃度のＬＣＬ１６１(１nM、５０nM、１００nMまたは１０００nM)で刺激した。サイトカイン分析のために、細胞を、最適以下の抗ＣＤ３刺激(０．００５μｇ／mlの可溶性クローンＵＣＨＴ１)で刺激した。刺激５日後、上清を採取し、サイトカインを分析した(Luminex)。

図７Ａ～７Ｂに示すように、ＬＣＬ１６１処置は、インビトロで免疫活性性サイトカイン、ＩＦＮ－ガンの増加と、免疫抑制性サイトカインＩＬ－１０の対応する低下をもたらした。

増殖分析のために、細胞を５μＭ　カルボキシフルオレセインジアセテートスクシンイミジルエステル(ＣＦＳＥ)で標識し、その後刺激し、１μｇ／ml　可溶性抗ＣＤ３で処理した。共有結合により結合したＣＦＳＥは、娘細胞に等しく分けられ、細胞分裂の成功した回の識別と増殖細胞の追跡を可能にする(Lyons et al., Curr Protoc Cytom. 2013;Chapter 9: Unit 9.11)。ＰＢＭＣを、５日間、漸増濃度のＬＣＬ１６１(またはＤＭＳＯ対照)存在下、刺激した。刺激５日後、細胞を回収し、抗ＣＤ４、抗ＣＤ８、抗ＰＤ－１または抗ＣＤ１２７で染色し、続いてＦＡＣＳ分析した。１ドナーからの結果を示す。他の４ドナーからのＰＢＭＣでも類似する結果が得られた。

図８Ａ～８Ｂに示すように、ＬＣＬ１６１は、インビトロでヒトＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖を増強した。これらの結果は、ＬＣＬ１６１存在下のリンパ球増殖増加の指標である、ＬＣＬ１６１によるＣＦＳＥ希釈の増強を示す。

【０５５８】

実施例３：免疫チェックポイント調節に対するＬＣＬ１６１の効果

本実施例は、インビトロでの免疫チェックポイント調節に対するＬＣＬ１６１の効果を評価する。

ＰＢＭＣを、ＢＤ　ＣＰＴ™バキュテナーチューブを用い健常ドナーから単離した。１００万細胞／mLを、ＲＰＭＩ＋１０％ＦＢＳ±１００ng／mLの抗ＣＤ３抗体±ＤＭＳＯまたは１００nM　ＬＣＬ１６１中、４日間培養した。細胞を回収し、洗浄し、下の表２に挙げる一団の金属コンジュゲート抗体でＣｙＴＯＦマスサイトメトリーによる分析のために染色した。データを、Cytobank webwareを使用するＳＰＡＤＥにより可視化した。ＳＰＡ

ＤＥおよびその使用は、例えば、Peng et al., Nature Biotechnology, 29, 886-891 (2011);Sean et al, Science, 332 (6030): 687-696 (2011)に開示されている。

【表８】

ＣｙＴＯＦマスサイトメトリーによる分析のための一団の金属コンジュゲート抗体

金属標識	特異性
１４１Ｐｒ	ＣＤ２３５ａ／ｂ
１４第二	ＣＤ１９
１４５Ｎｄ	ＣＤ４
１４６Ｎｄ	ＣＤ８ａ
１４７Ｓｍ	ＣＤ２０
１４８Ｎｄ	ＣＤ１６
１４９Ｓｍ	ＣＤ６６
１５１Ｅｕ	ＣＤ１２３
１５３Ｅｕ	ＴＩＭ－３
１５４Ｓｍ	ＣＤ４５
１５６Ｇｄ	ＰＤ－Ｌ１
１５９Ｔｂ	ＣＤ１１ｃ
１６０Ｇｄ	ＣＤ１４
１６５Ｈｏ	ＬＡＧ－３
１６７Ｅｒ	ＣＤ２７
１６９Ｔｍ	ＣＤ４５ＲＡ
１７０Ｅｒ	ＣＤ３
１７２Ｙｂ	ＣＤ３８
１７４Ｙｂ	ＨＬＡ－ＤＲ
１７５Ｌｕ	ＰＤ－１
１９１Ｉｒ	ＤＮＡ１
１９３Ｉｒ	ＤＮＡ２
１９５Ｐｔ	生存／死

図９は、単球、ナイーブ、記憶および活性化Ｔキラー細胞ならびに記憶Ｔヘルパー細胞を含む、数細胞型における数ノードでのＴＩＭ－３発現増加を示す。これは、ＬＣＬ１６１介在免疫チェックポイントＴＩＭ－３誘導の直接の証拠である。これは、少なくとも一部、癌治療において、ＬＣＬ１６１と免疫チェックポイントモジュレーター、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体を組み合わせる、科学的根拠を提供する。

【０５５９】

実施例４：免疫調節に対するＬＣＬ１６１／抗ＰＤ－１組み合わせの効果

本実施例は、インビボでの免疫チェックポイント調節に対するＬＣＬ１６１／抗ＰＤ－１組み合わせの効果を示す。

Ｃ５７Ｂｌ／６マウスに、1×10^{6} ＭＣ３８マウス結腸癌細胞／マウスをインプラントし、５日目の腫瘍測定に基づき無作為化した。マウスは、ＬＣＬ１６１(５０mg／kg、ｐｏ)、抗マウスＰＤ－１(１０mg／kg、ｉ.ｖ.)または両者を、無作為化の日に投与された。対照群において、マウスは、媒体(ｐ.ｏ.)およびアイソタイプ(ｍＩｇＧ１、１０mg／kg、ｉ.ｖ.)を投与された。処置７日後、動物を屠殺し、腫瘍を分子分析のために採取した。

ゲノム発現分析のために、総ＲＮＡを前記サンプルから抽出した。ｍＲＮＡ発現を、Nanostringプラットフォーム(NanoString Technologies)の約１０５０遺伝子の特製パネルで分析した。

遺伝子署名はThe Cancer Genome Atlas(ＴＣＧＡ)の一部として入手可能な、２７の別の徴候を現す、ｍＲＮＡシークエンシングデータに由来した。各徴候について、５,０００遺伝子を、サンプル間で極めて高い相関を有するセットにクラスター化した。クラスター化を、遺伝子－遺伝子ピアソン相関マトリックスの親和性伝播アルゴリズム(Frey and Dueck (2007) Science 315: 972-976)を使用して実施した。各徴候にクラスター化された５,０００遺伝子は、１,０００細胞系譜マーカーおよび免疫過程と関係する遺伝子、ならびにその徴候において４,０００の最も多様に発現される遺伝子のクラスター化セットからなった。

【０５６０】

クラスターを、特異的細胞型または免疫過程を表す共発現遺伝子の同定のためにアノテートした。アノテーションは、免疫細胞型による平均ログ発現レベル(Immgen consortium expression data, immgen.org使用)、正常組織タイプによる平均ログ発現レベル(GTEx data, www.gtexportal.org使用)およびＭＳｉｇＤＢコレクションを使用する遺伝子セット濃縮(クラスター遺伝子セットとＭＳｉｇＤＢ遺伝子セットの間の無作為重複のヌル仮説を試験する、フィッシャーの直接検定ｐ値として計算)を含んだ。これらのアノテーションに基づき、免疫過程に関与する遺伝子に対して濃縮されなかったクラスターを除いた。

遺伝子特性を、全徴候からのクラスターをプールし、これらを一貫性アノテーション(例えば、共通細胞型または共通ＭＳｉｇＤＢ経路濃縮において濃縮された発現)として同定することにより産生した。これらのプールしたクラスターからの遺伝子を、次いで、徴候毎に相関について評価した。８０％(２２／２７)以上の徴候にわたりその高レベルの相関が維持されている遺伝子のみを、最終署名に包含させた。

Nanostring遺伝子署名分析は、ＬＣＬ１６１および抗ＰＤ－１を使用する組み合わせ処置が、Ｔ細胞、樹状細胞、マクロファージおよびケモカイン発現と関連する発現特性を増加させたことを示す(図１０Ａ－１０Ｄ)。組み合わせでの署名スコアは、単剤療法の各々より高い。これらのデータは、ＬＣＬ１６１／抗ＰＤ－１組み合わせが免疫刺激性であり、ＬＣＬ１６１と免疫チェックポイント治療の組み合わせが、抗腫瘍免疫をさらに増強することを示す。

【０５６１】

実施例５：ＬＣＬ１６１／抗ＰＤ－１組み合わせの効力

本実施例は、インビボでのＬＣＬ１６１／抗ＰＤ－１組み合わせの効力を評価した。

Ｃ５７Ｂｌ／６マウスに、1×10^{6} ＭＣ３８細胞／マウスをインプラントし、４日目に腫瘍測定に基づき無作為化した。媒体およびＬＣＬ１６１を、経口投与で、１日２回、毎週与えた。アイソタイプおよび抗マウスＰＤ－１を、静脈内投与により、週に１回与えた。２処置スケジュールを試験した：１)抗マウスＰＤ－１を、ＬＣＬ１６１投与３日後投与；または２)ＬＣＬ１６１と抗マウスＰＤ－１を同時投与。試験の設計を下に要約する。

腫瘍サイズおよび体重を、週に２回集め、記録した。図１１Ａ～１１Ｂに示すように、ＬＣＬ１６１／抗ＰＤ－１組み合わせは、抗腫瘍効力を示した。

【表９】

群	処置(スケジュール１)	マウス／群
１	媒体、ｂｉｄ(１×／週) －４日目に開始－、ｐｏ＋ アイソタイプｍＩｇＧ１(ＭＯＰＣ－２１) － １０mpk、１×／週－７日目に開始－、iv	９
２	ＬＣＬ１６１、５０mg／kg、ｂｉｄ(１×／週) －４日目に開始 －、ｐｏ＋ アイソタイプｍＩｇＧ１(ＭＯＰＣ－２１) － １０mpk、１×／週 －７日目に開始－、iv	９
３	抗ＰＤ－１(１Ｄ２) － １０mpk、１×／週 －７日目に開始、iv	１０
４	ＬＣＬ１６１、５０mg／kg、ｂｉｄ(１×／週) －４日目に開始－、ｐｏ＋ 抗ＰＤ－１(１Ｄ２) － １０mpk、１×／週 －７日目に開始－、iv	９

【表１０】

群	処置(スケジュール２)	マウス／群
１	媒体、ｂｉｄ(１×／週) －７日目に開始－、ｐｏ＋ アイソタイプｍＩｇＧ１(ＭＯＰＣ－２１) － １０mpk、１×／週－７日目に開始－、iv	９
２	ＬＣＬ１６１、５０mg／kg、ｂｉｄ(１×／週) －７日目に開始－、ｐｏ＋ アイソタイプｍＩｇＧ１(ＭＯＰＣ－２１) － １０mpk、１×／週－７日目に開始－、iv	９
３	抗ＰＤ－１(１Ｄ２) － １０mpk、１×／週－７日目に開始、iv	１０
４	ＬＣＬ１６１、５０mg／kg、ｂｉｄ(１×／週) －７日目に開始－、ｐｏ＋ 抗ＰＤ－１(１Ｄ２) － １０mpk、１×／週 －７日目に開始－、iv	９

要約：

インビトロ作用機序のデータは、ＬＣＬ１６１の免疫刺激的役割を支持する。ＣｙＴＯＦによる包括的免疫プロファイリングは、免疫チェックポイント(ＴＩＭ－３)とＬＣＬ１６１の間の関連を示す。さらに、インビボ実験は、広い免疫刺激および抗腫瘍効力におけるＬＣＬ１６１とＰＤ－１の相乗的効果を示す。まとめて、実施例２～５に示すデータは、癌におけるＬＣＬ１６１と免疫チェックポイント治療の組み合わせ利益を示す。

【０５６２】

実施例６：ＬＤＫ(セリチニブ)およびニボルマブ組み合わせの用量漸増および拡大治験

セリチニブ(ＬＤＫ３７８)およびニボルマブ組み合わせの効力および安全性を、オープンラベル、多施設用量漸増および拡大治験で評価できる。安全性および効力に加えて、転移、ＡＬＫ陽性非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)を有する患者の処置のためのセリチニブとニボルマブの組み合わせの耐容性およびＰＫ／ＰＤも評価できる。治験を、適格性を評価するために、第一用量の治験薬の前２８日(２８日を含む)のスクリーニング期から開始できる。処置期は、第一サイクルの第一日から開始し得る。サイクルは２８日長である。

セリチニブとニボルマブでの処置は、例えば、患者がさらなる処置を阻む許容されない毒性を経験するおよび／または疾患進行まで続けてよい。

孤立性の脳進行または他の局所進行の場合、患者は、さらに対症的放射線療法を受けてよい。

治験は、用量漸増相および用量拡大相を含み得る。

【０５６３】

１．用量漸増相

治験の用量漸増相は、ベイズロジスティック退縮モデル(ＢＬＲＭ)を使用する、用量規制毒性(ＤＬＴ)に基づく、連日低脂肪食と共にセリチニブの経口投与と２週間毎(Ｑ２Ｗ)の静脈内ニボルマブ投与の組み合わせの最大耐量(ＭＴＤ)／拡大用推奨用量(ＲＤＥ)を評価できる。例えば、１２患者を、治験のこの相に登録する。セリチニブの初期用量レベルは、４５０mg連日であり、ニボルマブを3mg／kg　Ｑ２W用量で投与する。暫定的用量レベルは、次のとおりである。

－　[－１用量コホート]セリチニブ３００mg＋ニボルマブ(3mg／kg)

－　[第一用量コホート]セリチニブ４５０mg＋ニボルマブ(3mg／kg)

－　[第二用量コホート]セリチニブ６００mg＋ニボルマブ(3mg／kg)

ＭＴＤは、処置の最初の６週間で処置患者の３５％を超えてＤＬＴを引き起こさないと予測される、両薬剤の最高薬物用量である。組み合わせセリチニブおよびニボルマブのための最終推奨ＭＴＤ／ＲＤＥは、試験用量での引き続くサイクルからの耐容性および薬物動態データを考慮に入れて、ＢＬＲＭからの推奨および安全性の全体的評価に基づく。組み合わせセリチニブおよびニボルマブのＭＴＤが、標的用量のセリチニブ(低脂肪食と共に６００mg)およびニボルマブ(3mg／kg)を含む、全計画用量レベルの評価後に確立されないならば、ＲＤＥを、全ての利用可能な安全性、ＰＫおよび効力データの評価後に決定する。

【０５６４】

２．用量拡大相

組み合わせのＭＴＤが確認されかつ／またはＲＤＥが決定されたら、さらなる患者を、ＲＤＥ組み合わせ用量で治験の拡大相で評価する。例えば、６０患者を、治験の拡大相に登録する。拡大相は、ＲＤＥでのセリチニブおよびニボルマブ組み合わせの安全性および予備的効力を評価し、２アーム(各アーム約３０患者)からなる：

－　アーム１：ＡＬＫ阻害剤処置(セリチニブ以外のＡＬＫ阻害剤のいずれかでの先の処置が許容される。)

－　アーム２：ＡＬＫ阻害剤ナイーブ

一次臨床試験報告のためのデータカットオフは、拡大相の全患者が少なくとも6サイクル(２４週間)の処置を完了するかまたは早期に離脱したら、生じ得る。

【０５６５】

実施例７：ヒトにおけるＬＤＫ３７８およびニボルマブ組み合わせの効果

８患者を、直前の実施例６に概説した治験における第一用量コホートに登録しており、下は、有効な腫瘍評価を有する患者のみのデータである。部分応答が、この患者で観察された。第二の評価は、この応答を十分に確認するために必要である。

評価した患者は、６４歳白人男性であり、ステージIV　ＮＳＣＬＣと診断されている。罹患部位は、肺、副腎および腹部リンパ節を含む。患者は、先に１回、シスプラチンとペメトレキセドの化学療法レジメンを受けており、部分応答を達成した。さらなる医学的状態は、副腎機能不全、僧帽弁逸脱、高コレステロール血症および尿路結石症を含む。

患者は、低脂肪食と共に投与するＬＤＫ３７８　４５０mg　ＱＤ(経口)と２週間毎ニボルマブ3mg／kg(静脈内)の組み合わせの治験処置で開始した。治験薬(ＬＤＫ３７８＋ニボルマブの組み合わせ)の最初の用量２９日後、患者は発熱、腹痛、悪心および嘔吐を示した。腹部超音波は陰性であったが、腹部コンピュータ断層撮影像(ＣＴ)は急性膵炎を示した。さらに、リパーゼ、アミラーゼ、ＡＬＴ、ＡＳＴ、ビリルビン、ＡＬＰおよびＧＧＴの上昇があった。患者を入院させ、治験薬ＬＤＫ３７８での処置を一時的に中止した。静脈内溶液、パラセタモール、Contramal(塩酸トラマドール)およびLitican(アリザプリド)での処置を投与した。翌日、患者の検査結果は改善し、患者の状態は改善した；疼痛

、発熱、悪心および嘔吐の愁訴はなかった。全ての支持的投薬を停止し、患者を退院させた。

診療所での後の評価で、愁訴はなかった(発熱、嘔吐、悪心または腹痛なし)。患者が退院後、患者は鎮痛剤または制吐薬を使用しなかった。血液検査は、次のことを示した。リパーゼおよびアミラーゼ正常範囲内、グレード１：ビリルビン、ＡＳＴおよびＡＬＴ　グレード２：アルカリホスファターゼ　グレード３：ＧＧＴ

クリニックでの診察１日後、ＬＤＫ３７８を３００mg連日に減量して再開した。ニボルマブ処置を約１週間後再開した。

患者は嘔吐したが、悪心または腹痛はなかった。１度３８℃の発熱があった以外、発熱はなかった。患者は、身体的愁訴を有しなかった。

ニボルマブ再開時の検査値：ＡＳＴ：１２０Ｕ／Ｌ、ＡＬＴ：１３９Ｕ／Ｌ、総ビリルビン３３Umol／Ｌ、アルカリホスファターゼ５５１Ｕ／Ｌ。アミラーゼおよびリパーゼは正常であった。

ＬＤＫ３７８を中止し、３００mg用量で再開した。

【０５６６】

腫瘍評価：

最初の腫瘍評価時のＣＴスキャンは、ベースラインＣＴスキャンからの、右副腎および腹部リンパ節における標的病巣全体の６２．９％減少を示した。肺の左下葉も非標的病巣があったが、それも存在するとして評価した。

【表１１】

ＲＥＣＩＳＴ標的病巣	
部位	**副腎、病巣＃１**
	病巣直径
ベースライン	１７mm
腫瘍評価	０mm
部位	**他のリンパ節(腹部)、病巣＃２**
	病巣直径
ベースライン	２２mm
腫瘍評価	７mm
部位	**他のリンパ節(腹部)、病巣＃３**
	病巣直径
ベースライン	２３mm
腫瘍評価	１６mm

【表１２】

ＲＥＣＩＳＴ非標的病巣	
部位	**肺、下葉**
	病巣状態
ベースライン	**存在**
腫瘍評価	**存在**
部位	**他のリンパ節(腹部)**
	病巣直径
評価	**２２㎜**
ベースライン	**７㎜**

【０５６７】

実施例８：ＥＧＦＲ変異非小細胞性肺癌を有する成人患者のＥＧＦ８１６とニボルマブの組み合わせの、フェーズII、多施設、オープンラベル治験

現在承認されているＥＧＦＲ　ＴＫＩは、活性化ＥＧＦＲ変異体ＮＳＣＬＣに有効であるが、しかしながらほぼ全ての患者が耐性を獲得する。非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)を有する患者の処置に免疫系を利用することは、斬新かつ大胆な新規処置アプローチである。

標的化治療と共に免疫チェックポイント阻害剤での同時処置は、安全であると考えられ、耐久かつ持続性の応答をもたらすと期待される。ニボルマブを、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ処置に耐性を獲得しているＥＧＦＲ　Ｔ７９０ＭＮＳＣＬＣ患者に、第三世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩ、ＥＧＦ８１６と組み合わせる。ニボルマブとＥＧＦＲ阻害剤、ＥＧＦ８１６の組み合わせは、腫瘍がＴ７９０Ｍ変異獲得によりＥＧＦＲ　ＴＫＩ処置に耐性となっているＮＳＣＬＣ患者に、宿主免疫系を刺激し、ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍを阻止することにより、持続性の臨床的利点を提供することが予測される。

本治験は、ＥＧＦＲ変異非小細胞性肺癌を有する成人患者、例えば、標準治療(すなわち、ＥＧＦＲ変異体ＮＳＣＬＣに対するエルロチニブまたはゲフィチニブ)で進行したＮＳＣＬＣを有する患者のＥＧＦ８１６とニボルマブの組み合わせの、フェーズII、多施設、オープンラベル治験である。

ＥＧＦ８１６の用量例は、連続的連日ＥＧＦ８１６(カプセル製剤)投与で、１５０ｍｇｑｄである。種々のＥＧＦ８１６用量も使用してよい。ＥＧＦ８１６を、ニボルマブの前に投与する。最小で１時間が、ＥＧＦ８１６投与時とＥＧＦ８１６投与時の間にあけなければならない。

ニボルマブの用量およびスケジュールは、２週間毎３ｍｇ／ｋｇである。この用量およびスケジュール選択は、治験から得た、安全性、効力および曝露応答分析の結果に基づく。ニボルマブのこの用量およびスケジュールは、登録用量での他のＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ)ならびに他の標準治療治療と安全に組み合わせられている。

これは、進行型ＮＳＣＬＣの患者のフェーズII、多施設、オープンラベル治験である。

患者は、ＥＧＦＲ状態、例えば、ＥＧＦＲ－Ｔ７９０ＭＮＳＣＬＣに基づき割り当てられる。

適当な患者は、標準治療(すなわち、エルロチニブ、ゲフィチニブまたは他の承認ＥＧＦＲ　ＴＫＩ)で進行している進行型、再発性または転移／切除不能ＥＧＦＲＴ７９０ＭＮＳＣＬＣの患者である。

ＥＧＦＲ変異状態は、当分野で利用可能な試験、例えば、QIAGEN therascreen(登録商標)ＥＧＦＲ試験により決定し得る。therascreen EGFR RGQ PCR Kitは、ＦＤＡが承認した、ＥＧＦＲ癌遺伝子における特異的変異の検出のための定性的実時間ＰＣＲアッセイである。ＥＧＦＲ変異の証拠を、既存の局所データおよび腫瘍サンプル試験から得られる。ＥＧＦＲ変異状態を、任意の利用可能な腫瘍組織から決定し得る。

【０５６８】

患者を次のように処置される。
ＥＧＦ８１６をニボルマブ前に投与＋ニボルマブ
サイクルは２８日と規定する。
各群の少なくとも６患者が、該群の安全性モニタリングコホートを構成する。
各コホートについて、患者は、２週間毎のニボルマブ３mg／kgおよび１５０mg　ｑｄ
ＥＧＦ８１６(１日１回)で処置される。
安全性モニタリングコホートの一部として、ＥＧＦ８１６の定常状態ＰＫプロファイルを、サイクル１、１５日目に集める；そしてニボルマブのトラフサンプルをサイクル１、１５日目に集める。
処置期間は、サイクル１、１日目から開始する。治験処置を、２８日サイクルの間に投与する。患者を、許容されない毒性、疾患進行、治験医の指示による処置中断または同意撤回まで続ける。
ＥＧＦ８１６およびニボルマブで処置するフェーズII治験に登録した患者の薬物投与順序を図１２に示す。
【０５６９】

【表１３】

表2: 治験目的および関連エンドポイント

目的	エンドポイント
一次	
ＥＧＦ８１６と組み合わせたニボルブマブの臨床活性を評価するため	RECIST version1.1を使用する6ヶ月PFS率 (6月PFS率 =6 ｻｲｸﾙ =168日)
二次	
ＥＧＦ８１６とニボルブマブの予備的抗腫瘍活性を評価するため	ORR, DCR, 他のPFS測定, OS
ＥＧＦ８１６とニボルブマブの安全性および耐容性を特徴づけするため	安全性：血液学的および化学的値、バイタルサインおよびＥＣＧの変化を含む、ＡＥの発生率および重症度 耐容性：投与中断、減量および用量強度
組み合わせ設定におけるＥＧＦ８１６とニボルブマブのＰＫを評価するため	Cmax、ＡＵＣおよびCminとしてのニボルブマブおよびＥＧＦ８１６のＰＫパラメータ
診査	
ベースラインＰＤ－Ｌ１と、疾患進行と関係する他の免疫チェックポイントの相関を探索するため	腫瘍におけるＰＤ－Ｌ１および他の免疫チェックポイントのベースラインレベル

【０５７０】

【表１４】

表3: 用量および処置スケジュール

治験処置	医薬形態および投与経路	用量	頻度および／またはレジメン
EGF816	経口用カプセル	150 mg	連日
ニボルブマブ	注射溶液	3mg/kg	２週間毎

【０５７１】

引用による取り込み

ここに記載する全ての刊行物、特許および受託番号は、その個々の刊行物または特許が、具体的かつ個別に引用により本明細書に包含させると記載されているように、その全体を、引用により本明細書に包含させる。

【０５７２】

均等物

本発明の特定の態様が検討されているが、上記明細書は説明的であり、制限的ではない。本発明の多くのバリエーションが、本明細書および付属する特許請求の範囲を通読した当業者には明らかである。本発明の完全な範囲は、このようなバリエーションと共に、均等の全範囲を伴う特許請求の範囲および明細書を考慮して、決定されるべきである。

【図１】

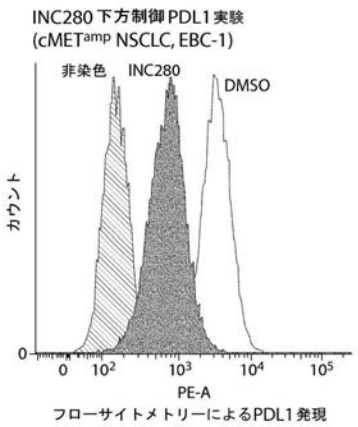


FIG. 1

【図２】

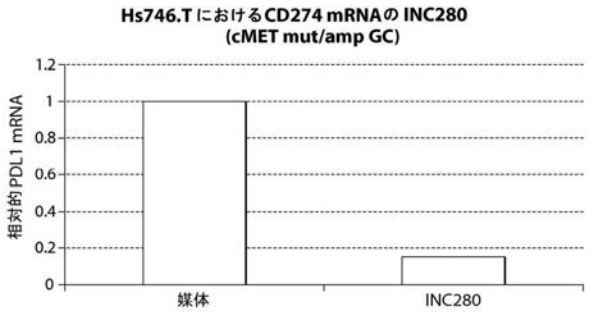


FIG. 2

【図３】

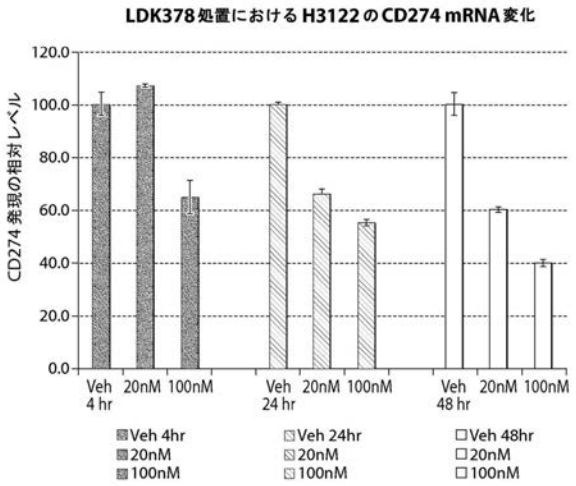


FIG. 3

【図４】

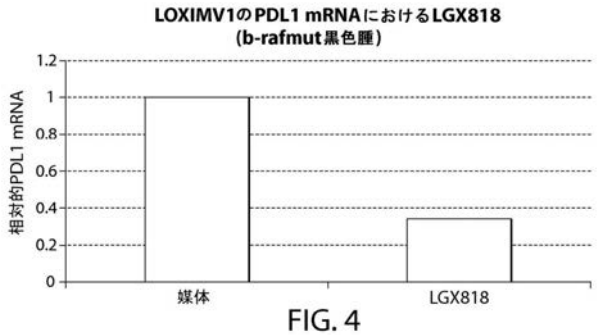


FIG. 4

【図５】

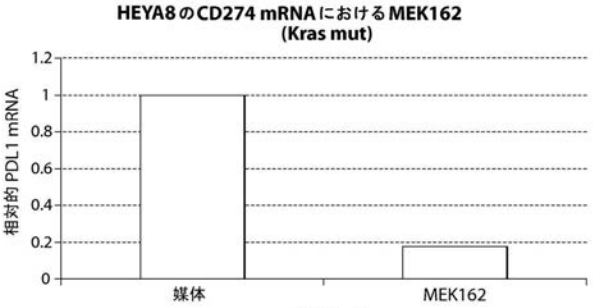


FIG. 5

【図６】

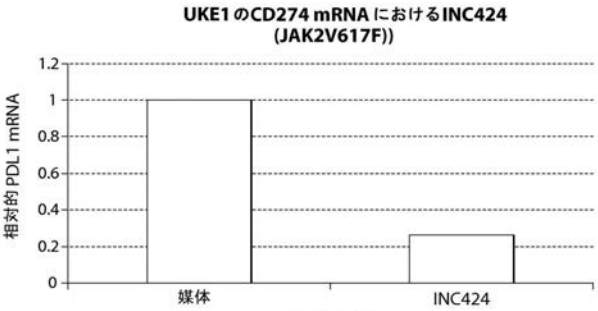


FIG. 6

【図７】

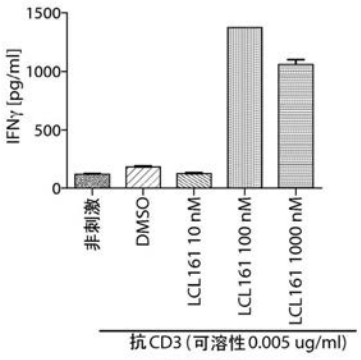


FIG. 7A

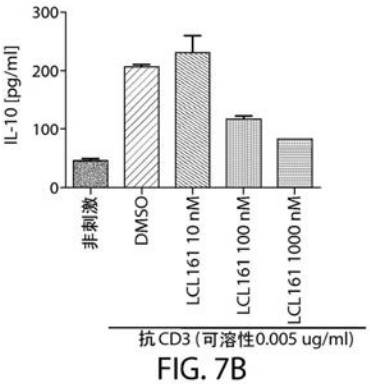


FIG. 7B

【図８Ａ】

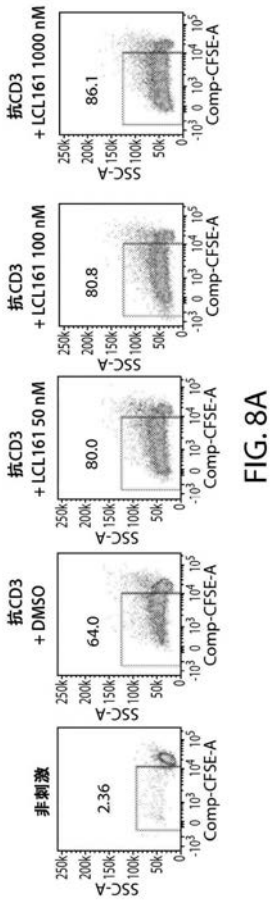


FIG. 8A

【図８Ｂ】

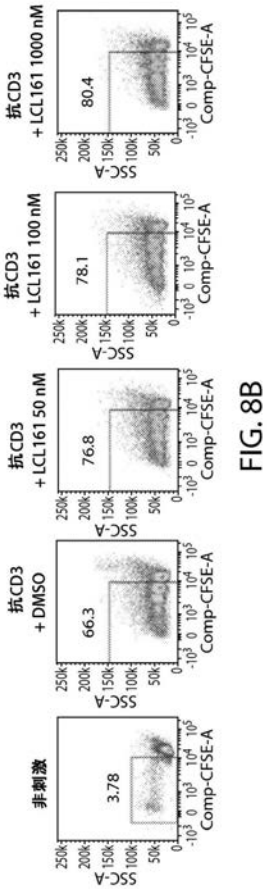


FIG. 8B

【図９】

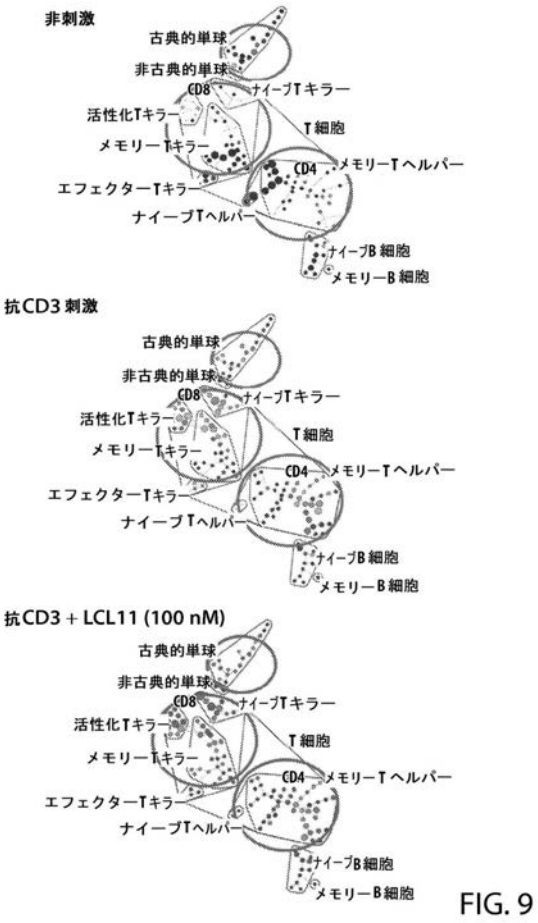


FIG. 9

【図１０－１】

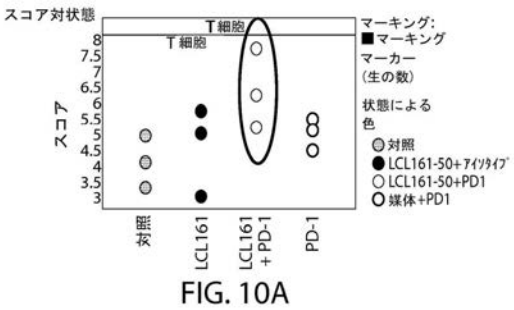


FIG. 10A

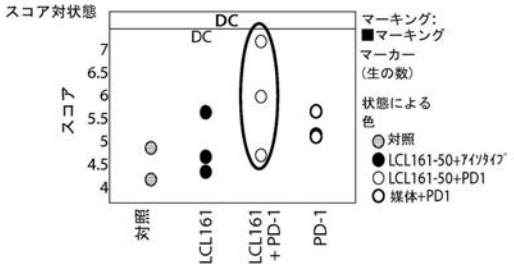


FIG. 10B

【図１０－２】

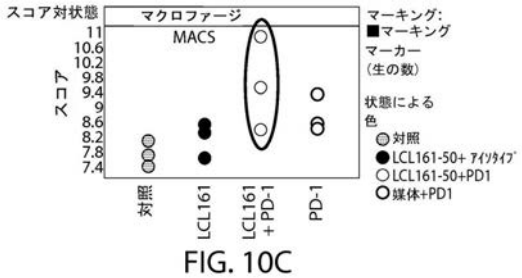


FIG. 10C

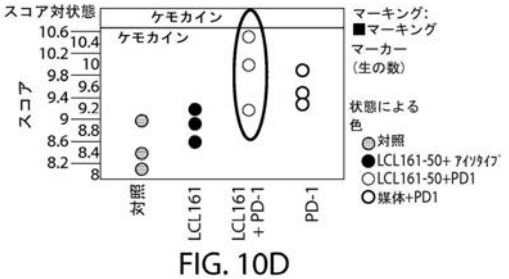


FIG. 10D

【図１１Ａ】

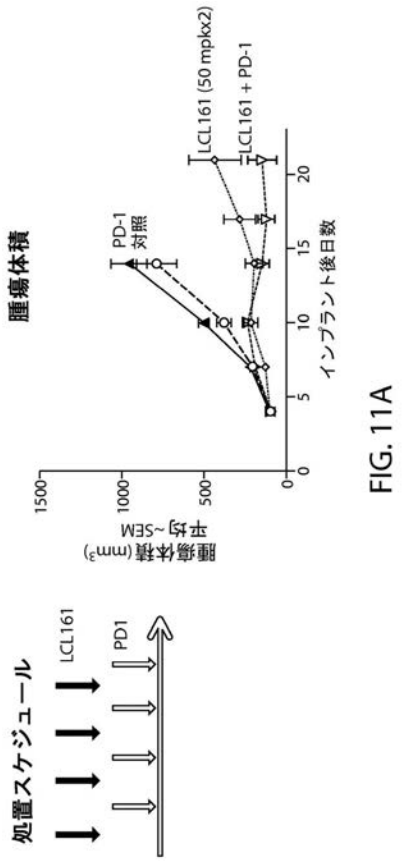


FIG. 11A

【図１１Ｂ】

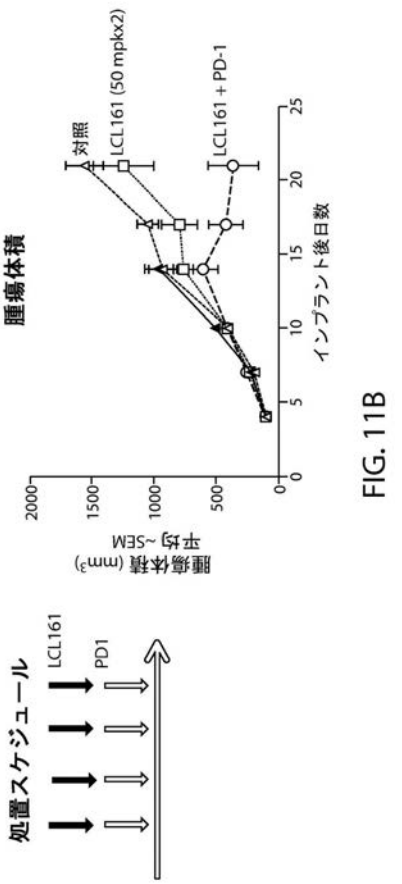


FIG. 11B

【図１２】

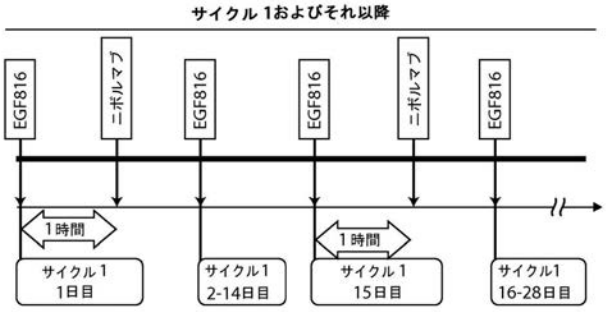


FIG. 12

【配列表】
2017535528000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/00 A61K39/395 A61P35/00
ADD. C07K16/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K G01N A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2015/138920 A1 (NOVARTIS AG [CH]; IMMUTEP S A [FR]; TRIEBEL FREDERIC [FR]; BRIGNONE CH) 17 September 2015 (2015-09-17) pages 167,168	1-5, 8-13,16, 17, 22-26, 34,35,51
X,P	WO 2015/117002 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CHILDRENS MEDICAL CENTER [US]; DANA FARBER CANCER IN) 6 August 2015 (2015-08-06) pages 161,162	1-5, 8-13, 20-26, 34,35, 49-51

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 April 2016	17/05/2016

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2015/112900 A1 (DANA FARBER CANCER INSTITUE INC [US]; NOVARTIS AG [CH]; HARVARD COLLEG) 30 July 2015 (2015-07-30) page 151	1-5, 8-14,18, 22-30, 34,35, 42,43, 49-51
X	YUAN Z ET AL: "Blockade of inhibitors of apoptosis (IAPs) in combination with tumor-targeted delivery of tumor necrosis factor-[alpha] leads to synergistic antitumor activity", CANCER GENE THERAPY, APPLETON & LANGE, GB, vol. 20, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 46-56, XP008178507, ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/CGT.2012.83 [retrieved on 2012-11-16] abstract	1-10, 15-17, 19-26, 31-33,51
T	NAKAE S ET AL: "Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell costimulatory molecules and secreted TNF", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 176, no. 4, 15 February 2006 (2006-02-15), pages 2238-2248, XP002752656, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/JIMMUNOL.176.4.2238 abstract	
A	KNIGHTS A J ET AL: "Inhibitor of apoptosis protein (IAP) antagonists demonstrate divergent immunomodulatory properties in human immune subsets with implications for combination therapy", CANCER IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY, SPRINGER-VERLAG, BERLIN, DE, vol. 62, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 321-335, XP002752661, ISSN: 0340-7004, DOI: 10.1007/S00262-012-1342-1 [retrieved on 2012-08-26] the whole document	1-51

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R. MOREIRA DA SILVA: "Nivolumab: Anti-PD-1 monoclonal antibody cancer immunotherapy", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 39, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 15-24, XP055199597, ES ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/dof.2014.039.01.2103754 the whole document	1-51
A	MATTHEW VANNEMAN ET AL: "Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment", NATURE REVIEWS CANCER, vol. 12, no. 4, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 237-251, XP055045378, ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/nrc3237 the whole document	1-51
A	WO 2011/011027 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; JURE-KUNKEL MARIA [US]; LEE FRANCIS Y [U) 27 January 2011 (2011-01-27) examples 1-7 paragraph [0157]	1-51
A	GARRISON K ET AL: "The small molecule TGF-[beta] signaling inhibitor SM16 synergizes with agonistic OX40 antibody to suppress established mammary tumors and reduce spontaneous metastasis", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 61, no. 4, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 511-521, XP002752658, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-011-1119-Y [retrieved on 2011-10-05] the whole document	1-51
T	ZHUANG J ET AL: "Selective IAP inhibition results in sensitization of unstimulated but not CD40-stimulated chronic lymphocytic leukaemia cells to TRAIL-induced apoptosis", PHARMACOLOGY RESEARCH & PERSPECTIVES, JOHN WILEY & SONS LTD, GB, vol. 2, no. 6, E00081, 1 December 2014 (2014-12-01), pages 1-14, XP002752660, ISSN: 2052-1707, DOI: 10.1002/PRP2.81 [retrieved on 2014-09-01] abstract	

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOSE LUIS PEREZ-GRACIA ET AL: "Orchestrating immune check-point blockade for cancer immunotherapy in combinations", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, vol. 27, 1 April 2014 (2014-04-01), pages 89-97, XP055200525, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.002 the whole document	1-51
X	VERBRUGGE INGE ET AL: "The curative outcome of radioimmunotherapy in a mouse breast cancer model relies on mTOR signaling", RADIATION RESEARCH, RADIATION RESEARCH SOCIETY, GB, vol. 182, no. 2, 1 August 2014 (2014-08-01), pages 219-229, XP002745809, ISSN: 1938-5404, DOI: 10.1667/RR13511.1 [retrieved on 2014-06-24] figure 1C	1-12,15, 19,22, 23,25, 27,51
X	WO 2007/113648 A2 (PFIZER PROD INC [US]; GOMEZ-NAVARRO JESUS [US]) 11 October 2007 (2007-10-11) page 67, line 19	1-5, 7-12,22, 23,25, 27,51
X,P	WO 2015/095423 A2 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 25 June 2015 (2015-06-25) paragraph [0381]	1-5, 7-12,14, 22-30, 34,35, 49-51
A	Q. JIANG ET AL: "mTOR Kinase Inhibitor AZD8055 Enhances the Immunotherapeutic Activity of an Agonist CD40 Antibody in Cancer Treatment", CANCER RESEARCH, vol. 71, no. 12, 3 May 2011 (2011-05-03), pages 4074-4084, XP055099556, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3968 the whole document	1-51

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Wang et al: "The Mdm2 inhibitor, NVP-CGM097, in combination with the BRAF inhibitor NVP-LGX818 elicits synergistic antitumor effects in melanoma", Cancer Research , 1 October 2014 (2014-10-01), XP002756552, Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/5466 [retrieved on 2016-04-14] the whole document	1-30,36, 37,49-51
A	Wang et al: "Abstract 2929: The Mdm2 inhibitorNVP-CGM097 enhances the anti-tumor activityof NVP-LDK378 in ALK mutant neuroblastomamodels", Cancer Research , 1 October 2014 (2014-10-01), XP002756553, Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/2929 [retrieved on 2016-04-14] the whole document	1-51
T	JIANG X ET AL: "The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 19, no. 3, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 598-609, XP002746139, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2731 [retrieved on 2012-10-24] abstract	
A	ANWESHA DEY ET AL: "Nutlin-3 inhibits the NF[kappa]B Pathway in a p53 Dependent Manner: Implications in Lung Cancer Therapy", CELL CYCLE, vol. 6, no. 17, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 2178-2185, XP055203309, US ISSN: 1538-4101, DOI: 10.4161/cc.6.17.4643 the whole document	1-51

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Garcia et al: "The Pan-PIM Kinase Inhibitor LGH447 Shows Activity In PIM2-Dependent Multiple Myeloma and In AML Models", Blood , 15 November 2013 (2013-11-15), XP002756554, Retrieved from the Internet: URL:http://www.bloodjournal.org/content/122/21/1666 [retrieved on 2016-04-14] the whole document	1-13, 22-30, 38,39, 49-51
A	M PINZON-ORTIZ ET AL: "S710: THE COMBINATION OF JAK INHIBITOR RUXOLITINIB, PAN-PIM INHIBITOR LGH447, AND CDK4/6 INHIBITOR LEE011 IN A PRECLINICAL MOUSE MODEL OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA", HAEMATOLOGICA, THE HEMATOLOGY JOURNAL : OFFICIAL ORGAN OF THE EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION, vol. 99, no. Suppl. 1, 1 June 2014 (2014-06-01), - 15 June 2014 (2014-06-15), page 252, XP055171531, IT ISSN: 0390-6078 the whole document	1-51
T	CHERVONTSEVA A M ET AL: "Effect of cytarabine on expression of cell adhesion molecules and on endothelium-leukocyte interaction in vitro.", TERAPEVTICHESKII ARKHIV 2006, vol. 78, no. 7, 2006, pages 67-72, XP008179894, ISSN: 0040-3660 abstract	
X	WO 2010/051502 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; WANG XINZHONG [US]; BAILLY VERONIQUE [US]; GLASE) 6 May 2010 (2010-05-06) page 72, line 24 - page 73, line 7	1-30,40, 41,51
X	US 5 968 511 A (AKITA ROBERT [US] ET AL) 19 October 1999 (1999-10-19) the whole document	1-5,8,9, 22,23, 25,51
X	WO 2012/022814 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ELIS WINFRIED [DE]; ETTENBERG SETH [US]; GARNER ANDR) 23 February 2012 (2012-02-23) cited in the application the whole document	1-5,8,9, 22,23, 25,51

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A. J. CHRISTIANSEN ET AL: "Eradication of solid tumors using histone deacetylase inhibitors combined with immune-stimulating antibodies", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 108, no. 10, 22 February 2011 (2011-02-22), pages 4141-4146, XP055121803, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1011037108 the whole document -----	1-5,7-9, 22,23, 25,51
X	Woods et al: "Abstract 4090: Inhibition of class I histone deacetylases promotes robust and durable enhancement of PDL1 expression in melanoma: Rationale for combination therapy", Cancer Research , 1 October 2014 (2014-10-01), XP002756556, Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/4090.short [retrieved on 2016-04-14] the whole document -----	1-6, 8-10,15, 19, 22-26,51
A	KIM KIBEM ET AL: "Eradication of metastatic mouse cancers resistant to immune checkpoint blockade by suppression of myeloid-derived cells. (Includes Supporting Information)", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 111, no. 32, 12 August 2014 (2014-08-12), pages 11774-7, XP002756557, ISSN: 1091-6490 page 11776, right-hand column - page 11777, left-hand column figure 1G; table S2 page 11779 page Suppl. 2 -----	1-51
T	OKI Y ET AL: "Immune regulatory effects of panobinostat in patients with Hodgkin lymphoma through modulation of serum cytokine levels and T-cell PD1 expression.", BLOOD CANCER JOURNAL, vol. 4, E236, 2014, pages 1-4, XP002756558, ISSN: 2044-5385 figure 2 -----	
	-/--	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KLEIN JAN M ET AL: "The histone deacetylase inhibitor LBH589 (panobinostat) modulates the crosstalk of lymphocytes with Hodgkin lymphoma cell lines.", PLOS ONE, vol. 8, no. 11, E79502, 2013, pages 1-6, XP002756559, ISSN: 1932-6203 abstract -----	1-51
A	SONG W ET AL: "HDAC inhibition by LBH589 affects the phenotype and function of human myeloid dendritic cells.", LEUKEMIA JAN 2011, vol. 25, no. 1, January 2011 (2011-01), pages 161-168, XP002756560, ISSN: 1476-5551 abstract -----	1-51
T	Song et al: "3681 Phenotypic and Functional Effects of Novel HDAC Inhibitor LBH589 On Human Lymphocyte Populations", 51st ASH Annual Meeting and Exposition , 3 December 2009 (2009-12-03), XP002756561, Retrieved from the Internet: URL:https://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper22684.html [retrieved on 2016-04-14] abstract -----	
T	WOODS DAVID M ET AL: "HDAC Inhibition Upregulates PD-1 Ligands in Melanoma and Augments Immunotherapy with PD-1 Blockade.", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 3, no. 12, December 2015 (2015-12), pages 1375-1385, XP002756562, ISSN: 2326-6074 figure 6A -----	
A	WOODS DAVID M ET AL: "The antimelanoma activity of the histone deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) is mediated by direct tumor cytotoxicity and increased tumor immunogenicity.", MELANOMA RESEARCH, vol. 23, no. 5, October 2013 (2013-10), pages 341-348, XP002756563, ISSN: 1473-5636 the whole document -----	1-51
	-/--	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2015/095811 A2 (BOARD INST INC [US]; DANA FARBER CANCER INST INC [US]; GEN HOSPITAL CO) 25 June 2015 (2015-06-25) example 10 paragraph [0347] -----	1-5, 8-12,14, 22-30, 44-46, 49-51
A	Bellucci et al: "JAK1 and JAK2 Modulate Tumor Cell Susceptibility To Natural Killer (NK) Cells Through Regulation Of PDL1 Expression", Blood , 15 November 2013 (2013-11-15), XP002756564, Retrieved from the Internet: URL:http://www.bloodjournal.org/content/122/21/3472.full.pdf [retrieved on 2016-04-14] the whole document -----	1-51
X	QUINTARELLI CONCETTA ET AL: "Selective strong synergism of Ruxolitinib and second generation tyrosine kinase inhibitors to overcome bone marrow stroma related drug resistance in chronic myelogenous leukemia", LEUKEMIA RESEARCH, NEW YORK,NY, US, vol. 38, no. 2, 15 November 2013 (2013-11-15), pages 236-242, XP028812560, ISSN: 0145-2126, DOI: 10.1016/J.LEUKRES.2013.11.006 figure 3 -----	1-5,7-9, 22,24
T	CHRISTIANSSON LISA ET AL: "The tyrosine kinase inhibitors imatinib and dasatinib reduce myeloid suppressor cells and release effector lymphocyte responses.", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 14, no. 5, May 2015 (2015-05), pages 1181-1191, XP002756565, ISSN: 1538-8514 abstract -----	
X	HU YI ET AL: "Essential role of AKT in tumor cells addicted to FGFR.", ANTI-CANCER DRUGS, vol. 25, no. 2, February 2014 (2014-02), pages 183-188, XP008179886, ISSN: 1473-5741 the whole document -----	1-10,14, 15,18, 22,24, 26-30, 47-51
	-/--	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/053799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. ACQUAVIVA ET AL: "FGFR3 Translocations in Bladder Cancer: Differential Sensitivity to HSP90 Inhibition Based on Drug Metabolism", MOLECULAR CANCER RESEARCH, vol. 12, no. 7, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 1042-1054, XP055182977, ISSN: 1541-7786, DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0004 the whole document	1-51
T	MITTENDORF ELIZABETH A ET AL: "PD-L1 expression in triple-negative breast cancer.", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 2, no. 4, April 2014 (2014-04), pages 361-370, XP002756567, ISSN: 2326-6074 abstract	
T	GRYGIELEWICZ PAULINA ET AL: "Epithelial-mesenchymal transition confers resistance to selective FGFR inhibitors in SNU-16 gastric cancer cells", GASTRIC CANCER, SPRINGER JAPAN, TOKYO, vol. 19, no. 1, 19 November 2014 (2014-11-19), pages 53-62, XP035587475, ISSN: 1436-3291, DOI: 10.1007/S10120-014-0444-1 [retrieved on 2014-11-19] the whole document	
L	WO 2016/040880 A1 (NOVARTIS AG [CH]; LEBWOHL DAVID [US]; PETERS MALTE [DE]; LI NANXIN [US]) 17 March 2016 (2016-03-17) the whole document	
L	WO 2016/040892 A1 (NOVARTIS AG [CH]; LEBWOHL DAVID [US]; PETERS MALTE [DE]) 17 March 2016 (2016-03-17) the whole document	
E	WO 2016/028672 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; LIANG LINDA [US]; FAYADAT-DILMAN LAURENCE [U) 25 February 2016 (2016-02-25) page 135, line 22 page 162, line 10	1-5, 8-12,16, 17, 22-26,51

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/053799

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

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

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

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2015/053799

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 31-33(completely); 1-30, 49-51(partially)

A combination for use in treating cancer comprising (i) an inhibitor of an immune checkpoint molecule or an activator of a costimulatory molecule or a combination thereof as defined in claim 1(i) and (ii) a second therapeutic agent that is (1) an IAP inhibitor as provided in Table 1, e.g. LCL161 (see present page 13 lines 30-31).

---

2. claims: 34, 35(completely); 1-30, 49-51(partially)

A combination for use in treating cancer comprising (i) an inhibitor of an immune checkpoint molecule or an activator of a costimulatory molecule or a combination thereof as defined in claim 1(i) and (ii) a second therapeutic agent that is (1) a TOR kinase inhibitor as provided in Table 1, e.g. Rad-001 (see present page 14 lines 30-31).

---

3. claims: 36, 37(completely); 1-30, 49-51(partially)

A combination for use in treating cancer comprising (i) an inhibitor of an immune checkpoint molecule or an activator of a costimulatory molecule or a combination thereof as defined in claim 1(i) and (ii) a second therapeutic agent that is (1) a HDM2 ligase inhibitor as provided in Table 1, e.g. CGM097 (see present page 15 lines 17-18).

---

4. claims: 38, 39(completely); 1-30, 49-51(partially)

A combination for use in treating cancer comprising (i) an inhibitor of an immune checkpoint molecule or an activator of a costimulatory molecule or a combination thereof as defined in claim 1(i) and (ii) a second therapeutic agent that is (1) a PIM kinase inhibitor as provided in Table 1, e.g. LGH447 (see present page 16 lines 17-18).

---

5. claims: 40, 41(completely); 1-30, 49-51(partially)

A combination for use in treating cancer comprising (i) an inhibitor of an immune checkpoint molecule or an activator of a costimulatory molecule or a combination thereof as defined in claim 1(i) and (ii) a second therapeutic agent that is (1) a HER3 kinase inhibitor as provided in Table 1, e.g. LJM716 (see present page 16 lines 15-18).

---

6. claims: 42, 43(completely); 1-30, 49-51(partially)

International Application No. PCT/US2015/053799

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A combination for use in treating cancer comprising (i) an inhibitor of an immune checkpoint molecule or an activator of a costimulatory molecule or a combination thereof as defined in claim 1(i) and (ii) a second therapeutic agent that is (1) a HDAC inhibitor as provided in Table 1, e.g. LBH589 (see present page 17 lines 11-12).

---

7. claims: 44-46(completely); 1-30, 49-51(partially)

A combination for use in treating cancer comprising (i) an inhibitor of an immune checkpoint molecule or an activator of a costimulatory molecule or a combination thereof as defined in claim 1(i) and (ii) a second therapeutic agent that is (1) a Janus kinase inhibitor as provided in Table 1, e.g. INC424 (see present page 18 lines 1-2).

---

8. claims: 47, 48(completely); 1-30, 49-51(partially)

A combination for use in treating cancer comprising (i) an inhibitor of an immune checkpoint molecule or an activator of a costimulatory molecule or a combination thereof as defined in claim 1(i) and (ii) a second therapeutic agent that is (1) an FGFR inhibitor as provided in Table 1, e.g. BUW078 or BGJ398 (see present page 18 lines 11-18).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/053799

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015138920 A1	17-09-2015	TW 201540727 A	01-11-2015
		US 2015259420 A1	17-09-2015
		WO 2015138920 A1	17-09-2015
WO 2015117002 A1	06-08-2015	US 2015218274 A1	06-08-2015
		UY 35973 A	31-08-2015
		WO 2015117002 A1	06-08-2015
WO 2015112900 A1	30-07-2015	TW 201536808 A	01-10-2015
		US 2015210769 A1	30-07-2015
		UY 35967 A	31-08-2015
		WO 2015112900 A1	30-07-2015
WO 2011011027 A1	27-01-2011	AU 2009350151 A1	09-02-2012
		CN 102822200 A	12-12-2012
		EP 2456790 A1	30-05-2012
		EP 2769737 A1	27-08-2014
		EP 2947098 A1	25-11-2015
		JP 5589077 B2	10-09-2014
		JP 2012533619 A	27-12-2012
		JP 2014167029 A	11-09-2014
		JP 2014198737 A	23-10-2014
		WO 2011011027 A1	27-01-2011
WO 2007113648 A2	11-10-2007	AR 060306 A1	04-06-2008
		CA 2647282 A1	11-10-2007
		EP 2007423 A2	31-12-2008
		JP 2007277242 A	25-10-2007
		TW 200808348 A	16-02-2008
		WO 2007113648 A2	11-10-2007
WO 2015095423 A2	25-06-2015	US 2015190506 A1	09-07-2015
		WO 2015095423 A2	25-06-2015
WO 2010051502 A2	06-05-2010	AU 2009308707 A1	06-05-2010
		CA 2779436 A1	06-05-2010
		CN 102753193 A	24-10-2012
		EP 2362783 A2	07-09-2011
		JP 2012507299 A	29-03-2012
		US 2010119511 A1	13-05-2010
		WO 2010051502 A2	06-05-2010
US 5968511 A	19-10-1999	US 5968511 A	19-10-1999
		US 2002064805 A1	30-05-2002
		US 2005136494 A1	23-06-2005
		US 2007122407 A1	31-05-2007
		US 2008124334 A1	29-05-2008
		US 2012014969 A1	19-01-2012
		US 2013209495 A1	15-08-2013
WO 2012022814 A1	23-02-2012	AU 2011290672 A1	21-03-2013
		CA 2806637 A1	23-02-2012
		CL 2013000459 A1	31-01-2014
		CL 2014002750 A1	06-04-2015
		CN 103080134 A	01-05-2013
		CN 105037552 A	11-11-2015
		CO 6680688 A2	31-05-2013
		CR 20130071 A	13-03-2013

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/053799

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CU 20130023 A7	31-05-2013
		DO P2013000044 A	31-05-2013
		EA 201300256 A1	30-08-2013
		EP 2606070 A1	26-06-2013
		GT 201300046 A	02-06-2015
		JP 2013537546 A	03-10-2013
		KR 20130108304 A	02-10-2013
		MA 34524 B1	02-09-2013
		NZ 607337 A	26-06-2015
		PE 02302014 A1	26-02-2014
		SG 187908 A1	28-03-2013
		US 2012107306 A1	03-05-2012
		WO 2012022814 A1	23-02-2012
WO 2015095811 A2	25-06-2015	NONE	
WO 2016040880 A1	17-03-2016	WO 2016040880 A1	17-03-2016
		WO 2016040882 A1	17-03-2016
		WO 2016040892 A1	17-03-2016
WO 2016040892 A1	17-03-2016	WO 2016040880 A1	17-03-2016
		WO 2016040882 A1	17-03-2016
		WO 2016040892 A1	17-03-2016
WO 2016028672 A1	25-02-2016	NONE	

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61K	*31/427*	*(2006.01)*	A61K	39/395	E	
C12N	*9/12*	*(2006.01)*	A61P	35/02		
C12N	*9/99*	*(2006.01)*	A61K	31/427		
C07K	*14/47*	*(2006.01)*	C12N	9/12		
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	C12N	9/99		
			C07K	14/47		
			C07K	16/28		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ジュー・アレグザンダー・ツァオ
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
(72)発明者 シエンホイ・ロン
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
(72)発明者 マリア・コンスエロ・ピンソン－オーティス
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
(72)発明者 タイラー・ロングマイア
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
(72)発明者 ベンジャミン・ヒョン・リー
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

Ｆターム(参考) 4B050 CC07 DD11 GG01 KK03 LL01
4C084 AA20 MA02 NA14 ZB261 ZB271 ZC021 ZC201 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB01 EE03
4C086 AA01 AA02 BC82 GA07 GA10 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZB27
ZC02 ZC20 ZC75
4H045 AA10 AA30 CA40 DA55 DA75 DA76 DA89 EA20 FA74

【要約の続き】
ＬＢＨ５８９(パノビノスタット)、ＩＮＣ４２４(ルキソリチニブ)、ＢＵＷ０７８またはＢＧＪ３９８である。