

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-513575

(P2024-513575A)

(43)公表日 令和6年3月26日(2024.3.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 4
A 6 1 K 39/395(2006.01)	A 6 1 K 39/395	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全39頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-562514(P2023-562514)	(71)出願人	505193450 インサイト・コーポレイション INCYTE CORPORATION アメリカ合衆国19803デラウェア州 ウィルミントン、オーガスティン・カッ ト-オフ1801番
(86)(22)出願日	令和4年4月11日(2022.4.11)	(74)代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(85)翻訳文提出日	令和5年10月27日(2023.10.27)	(74)代理人	100156144 弁理士 落合 康
(86)国際出願番号	PCT/US2022/024210	(72)発明者	コブリッシュ, ホリー ケイ アメリカ合衆国19803デラウェア州 ウィルミントン、オーガスティン・カッ ト-オフ1801
(87)国際公開番号	WO2022/221170	(72)発明者	ヘス, ロドリゴ
(87)国際公開日	令和4年10月20日(2022.10.20)		
(31)優先権主張番号	63/173,782		
(32)優先日	令和3年4月12日(2021.4.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/233,519		
(32)優先日	令和3年8月16日(2021.8.16)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 F G F R 阻害剤及びネクチン - 4 標的化剤を含む併用療法

(57)【要約】

本開示は、線維芽細胞増殖因子受容体 (F G F R) 阻害剤である化合物を、エンホルツマブドチンと組み合わせて投与することによって、がんを治療する方法に関する。

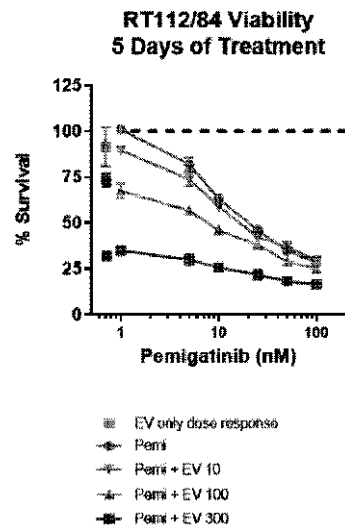


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者におけるがんを治療する方法であって、前記患者に、
 (i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容可能な塩、及び
 (i i) エンホルツマブベドチン、
 を投与することを含む前記方法。

【請求項 2】

ペミガチニブ及びエンホルツマブベドチンを同時に投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ペミガチニブ及びエンホルツマブベドチンを逐次に投与する、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 4】

ペミガチニブが経口投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

ペミガチニブが、約 1 m g ~ 約 2 0 m g の 1 日用量で投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

ペミガチニブが、約 1 3 . 5 m g の 1 日用量で投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

ペミガチニブが、約 9 m g の 1 日用量で投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 8】

エンホルツマブベドチンが、静脈内投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

エンホルツマブベドチンが、約 0 . 5 m g / k g ~ 約 2 . 0 m g / k g の用量で、静脈内注入として投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0】

エンホルツマブベドチンが、約 1 . 2 5 m g / k g の用量で、静脈内注入として投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 1 1】

1 つ以上の追加の治療薬を投与することを更に含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

1 つの追加の治療薬を投与することを含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記追加の治療薬が、P D - 1 または P D - L 1 の阻害剤である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記がんが、膀胱癌である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 1 5】

前記がんが、肝細胞癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、肛門癌、メルケル細胞癌、胃癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、胆嚢癌、膵臓癌、甲状腺癌、皮膚癌、白血病、多発性骨髄腫、慢性リンパ性リンパ腫、成人 T 細胞白血病、B 細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、有毛細胞リンパ腫、パーケットリンパ腫、神経膠芽腫、黒色腫、横紋肉腫、および腺癌から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記がんが、肉腫、頭頸部癌、黒色腫、及び非小細胞肺癌から選択される、請求項 1 ~ 50

13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記がんが、胆管癌である、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記がんが、骨髄性/リンパ性新生物である、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記骨髄性/リンパ性新生物が、8p11骨髄増殖症候群である、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記がんが、泌尿器癌である、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)阻害剤である化合物を、ネクチン-4を標的とする抗体薬物コンジュゲートであるエンホルツマブドチンと組み合わせて投与することによって、がんを治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)は、線維芽細胞増殖因子(FGF)リガンドに結合する、受容体チロシンキナーゼである。リガンドに結合可能な4つのFGFRタンパク質(FGFR1～4)が存在し、これらは組織発達、血管新生、創傷治癒、及び代謝調節を含む多くの生理学的過程の調節に関与する。リガンド結合に際して、この受容体は、二量体化及びリン酸化を受け、プロテインキナーゼ活性の刺激、及び多くの細胞内ドッキングタンパク質の動員をもたらす。これらの相互作用により、細胞成長、増殖、及び生存に重要な、Ras-MAPK、AKT-PI3K、及びホスホリパーゼCを含む、細胞内シグナル伝達経路のレイの活性化が促進される(Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005参照)。FGFリガンドもしくはFGFRの過剰発現による経路の異常な活性化、またはFGFRにおける突然変異の活性化は、従来のがん治療に対する、腫瘍の発生、進行、及び抵抗性をもたらす。ヒトがんにおいて、リガンド非依存性受容体活性化をもたらす、遺伝子増幅、染色体転座、及び体細胞突然変異を含む、遺伝子的変化が説明されてきた。数千の腫瘍サンプルの大規模DNAシーケンシングは、FGFR経路の成分がヒトがんでも頻繁に変異しているものであることを明らかにしてきた。これらの活性化変異の多くは、骨異形成症候群を引き起こす生殖細胞突然変異と同一である。ヒト疾患において異常なリガンド依存性シグナル伝達をもたらす機序としては、FGFの過剰発現、及びFGFRスプライシングの変化が含まれ、これにより、よりプロミスキラスなリガンド結合能力を有する受容体が生じる(Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010参照)。したがって、FGFRを標的とした阻害剤の開発は、FGFまたはFGFR活性が上昇した疾患の臨床治療に有用でありうる。

【0003】

FGF/FGFRが関係するがんの種類としては、限定されるものではないが、がん(例えば、胆管癌、腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌)、造血器悪性腫瘍(例えば、多発性骨髄腫、慢性リンパ性リンパ腫、成人T細胞白血病、急性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性腫瘍、及びワルデンシュロームマクログロブリン血症)、ならびにその他の新生物(例えば、膠芽腫、黒色腫、及び横紋筋肉腫)が含まれる。がん原性新生物における役割に加えて、FGFRの活性化は、限定されるものではないが、軟骨無形成症及び頭蓋

10

20

30

40

50

縫合症候群を含む、骨格及び軟骨細胞障害にも関与している。

【0004】

F G F Rの阻害剤は、現在、がんの治療のために開発されている。例えば、ペミガチニブ、または3-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エチル-8-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4,7-テトラヒドロ-2H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-オン、及びその他の小分子F G F R阻害剤が、例えば、米国特許第9,611,267号、及び米国特許出願公開第2012/0165305号、2014/0045814号、2013/0338134号、2014/0171405号、2014/0315902号、2016/0115164号、2016/0244448号、2016/0244449号、2016/0244450号、2019/0337948号、及び2020/0002338号に報告されている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

追加の治療薬を組み合わせるF G F Rの阻害剤を使用する、がんに対する新たな治療レジメンが依然として必要とされている。本開示は、このニーズ及び他に関する。

【課題を解決するための手段】

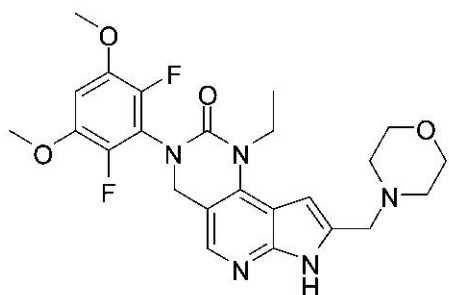
【0006】

本出願は、とりわけ、患者におけるがんを治療する方法であって、前記患者に、

20

(i)以下の構造を有する、ペミガチニブ：

【化1】



30

またはその薬学的に許容可能な塩、及び

(ii)エンホルツマブベドチン、
を投与することを含む方法を提供する。

【0007】

本出願は、更に、患者におけるがんを治療する方法であって、患者に、ペミガチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、及びエンホルツマブベドチンを投与することを含む、方法を提供する。

40

【0008】

本出願は、また、がんを治療するための医薬の調製のための、ペミガチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、及びエンホルツマブベドチンの使用を提供する。

【0009】

本出願は、更に、本明細書に記載の方法のいずれかで使用するための、ペミガチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、及びエンホルツマブベドチンを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1A】図1Aは、異なる濃度のペミガチニブを、1~100nMの範囲で、単独で、または300、100、もしくは10ng/mLのいずれかのEVと組み合わせて処理し

50

た、RT112/84膀胱癌細胞株における細胞増殖に対する効果を示すグラフである。

【図1B】図1Bは、異なる濃度のペミガチニブを、1~100nMの範囲で、単独で、または300、100、もしくは10ng/mLのいずれかのEVと組み合わせて処理した、UM-UC-14膀胱癌細胞株における細胞増殖に対する効果を示すグラフである。

【図2A】図2Aは、(i)100nMのペミガチニブ、(ii)100nMのエンホルツマブベドチン(EV)、または(iii)100nMのペミガチニブ及び100nMのEVで処理した、RT112/84細胞におけるネクチン-4受容体密度を示すグラフである。

【図2B】図2Bは、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、または(vi)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEVを投与された、RT112/84腫瘍担持マウスから得られた腫瘍細胞におけるネクチン-4受容体密度を示すグラフである。

10

【図3】図3は、(i)ビヒクル、(ii)1mg/kgのペミガチニブ、(iii)3mg/kgのEV、または(iv)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEVを投与された、RT112/84腫瘍担持マウスから得られた腫瘍細胞におけるERKのリン酸化を示すグラフである。

【図4】図4は、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、または(vi)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEVを投与された、RT112/84腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

20

【図5】図5は、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)10mg/kgのEV、(vi)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、(vii)0.3mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEV、(viii)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、または(ix)1mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEVを投与された、RT112/84腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

【図6A】図6Aは、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)10mg/kgのEV、(vi)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、(vii)0.3mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEV、(viii)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、または(ix)1mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEVを投与された、RT112/84腫瘍担持マウスの全生存率を示す Kaplan-Meier グラフである。

30

【図6B】図6Bは、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)10mg/kgのEV、(vi)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、(vii)0.3mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEV、(viii)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、または(vi)1mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEVを接種後100日間投与された、RT112/84腫瘍担持マウスの全生存率を示す Kaplan-Meier グラフである。

40

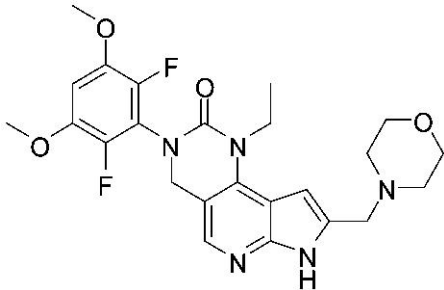
【図7】図7は、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、または(vi)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEVを投与された、UM-UC-14腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

50

本出願は、とりわけ、患者におけるがんを治療する方法であって、以下に示す構造を有する、(3-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エチル-8-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4,7-テトラヒドロ-2H-ピロロ[3',2':5,6]ピロロ[4,3-d]ピリミジン-2-オンである、ペミガチニブ：
【化2】



10

を、エンホルツマブベドチンと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0012】

20

ペミガチニブは、米国特許第9,611,267号に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。ペミガチニブは、更に、米国特許出願公開第2019/0337948号、及び2020/0002338号に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。ペミガチニブは「pemi」と呼ぶことができる。本明細書に記載のペミガチニブは、FGFR酵素の活性を阻害することができる。例えば、ペミガチニブは、FGFR酵素の阻害を必要とする細胞、または個体もしくは患者において、阻害量のペミガチニブを、細胞、個体、または患者に投与することによって、FGFR酵素の活性を阻害するために使用してもよい。FGFR阻害剤として、ペミガチニブは、FGFR酵素またはFGFRリガンドの発現異常または活性異常に起因する、種々の疾患の治療に有用である。FGFRを阻害する化合物は、特に血管新生を阻害することによって、腫瘍における増殖を防止するか、またはアポトーシスを誘導する手段を提供するのに有用であろう。本明細書に開示される方法は、がんなどの増殖性疾患の治療または予防に有用であり得る。特に、受容体チロシンキナーゼの活性化変異体、または受容体チロシンキナーゼの上方調節を有する腫瘍においては、本明細書に記載の方法に特に感受性を示す場合がある。

30

【0013】

エンホルツマブベドチンは、PD-1またはPD-L1阻害剤、および白金含有化学療法を以前に受けたことのある成人患者において、尿路上皮がん（例えば、膀胱癌）を含む、ネクチン-4を発現するがんの治療のための、米国食品医薬品局によって承認された抗体薬物コンジュゲートである。エンホルツマブベドチンは、ネクチン-4を指向する抗体と微小管阻害剤とのコンジュゲートである。具体的には、エンホルツマブベドチンは、小分子微小管阻害剤であるモノメチルアウリスタチンEにコンジュゲートされた、完全ヒト抗ネクチン-4 IgG1カップモノクローナル抗体（AGS-22C3）から構成された、ネクチン-4指向抗体薬物コンジュゲートである。コンジュゲーションは、抗体の鎖間ジスルフィド結合を含む、システイン残基上で行われる。エンホルツマブベドチンは、「エンホルツマブベドチン-ejfv」及び「PADCEV」とも呼ばれる。

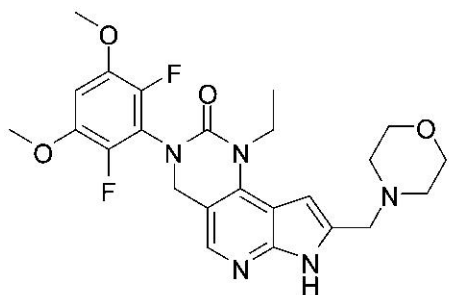
40

【0014】

本明細書において、患者におけるがんを治療する方法であって、前記患者に、
(i) 以下の構造を有する、ペミガチニブ：

50

【化 3】



10

、またはその薬学的に許容可能な塩、及び
 (i i) エンホルツマブベドチン、
 を投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 1 5】

本明細書において、患者におけるがんを治療する方法であって、前記患者に、
 (i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容可能な塩、及び
 (i i) エンホルツマブベドチン、
 を投与することを含む方法が提供される。

20

【 0 0 1 6】

本明細書において、患者におけるがんを治療する方法であって、前記患者に、
 (i) ペミガチニブ、及び
 (i i) エンホルツマブベドチン、
 を投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 1 7】

いくつかの実施形態では、がんは、膀胱癌である。

【 0 0 1 8】

いくつかの実施形態では、がんは、泌尿性器がん（例えば、泌尿性器腫瘍）である。

【 0 0 1 9】

インビボ試験では、ペミガチニブとエンホルツマブベドチンとの組み合わせが、特定の用量で膀胱癌の治療に相乗効果を有することが実証された（実施例 C）。

30

【 0 0 2 0】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、及びエンホルツマブベドチンは、患者に同時にまたは逐次に投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、及びエンホルツマブベドチンは、患者に同時に投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、及びエンホルツマブベドチンは、患者に逐次に投与される。

【 0 0 2 1】

ペミガチニブ及びその薬学的に許容可能な塩は、様々な方法によって、例えば、それを必要とする対象、例えば、ヒト対象に投与されてもよい。多くの用途において、投与経路は経口である。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容可能な塩は、医薬組成物として投与される。

40

【 0 0 2 2】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、1日1回投与される。

【 0 0 2 3】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 1 mg ~ 約 50 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 1 mg ~ 約 20 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 1 mg ~ 約 15 mg の 1 日用量

50

で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 1 mg ~ 約 10 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 1 mg ~ 約 5 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 5 mg ~ 約 20 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 5 mg ~ 約 10 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 10 mg ~ 約 15 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 4 . 5 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 9 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 13 . 5 mg の 1 日用量で投与される。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 20 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 15 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 13 . 5 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 10 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 9 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 8 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 7 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 6 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 5 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 4 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 3 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 2 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約 1 mg 以下の 1 日用量で投与される。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、錠剤として投与される。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 0 . 5 mg ~ 約 10 mg のペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 0 . 5 mg ~ 約 5 mg のペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 2 mg、約 4 . 5 mg、約 9 mg、約 13 . 5 mg、または約 18 mg のペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 0 . 5 mg のペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 2 mg のペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 4 . 5 mg のペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 9 mg のペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 13 . 5 mg のペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 18 mg のペミガチニブを含む。

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、連続投与レジメンで 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、2 1 日投与レジメンで投与され、2 1 日投与レジメンは、

- (a) ペミガチニブが 1 日 1 回、1 4 日間投与される第一の期間、及び
 - (b) ペミガチニブが 7 日間投与されない第二の期間、
- を含む。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、2 1 日連続投与レジメンで投与され、2 1 日投与レジメンは、

- (a) ペミガチニブが 1 日 1 回、1 4 日間投与される第一の期間、及び
 - (b) ペミガチニブが 7 日間投与されない第二の期間、
- を含む。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、約 0 . 5 mg / kg ~ 約 5 . 0 mg / kg の

10

20

30

40

50

用量で、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、約 0.5 mg/kg ~ 約 2.0 mg/kg の用量で、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、約 0.5 mg/kg ~ 約 1.5 mg/kg の用量で、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、約 0.5 mg/kg ~ 約 1.25 mg/kg の用量で、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、約 1.0 mg/kg ~ 約 5.0 mg/kg の用量で、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、約 1.0 mg/kg ~ 約 2.0 mg/kg の用量で、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、約 1.0 mg/kg ~ 約 1.5 mg/kg の用量で、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、100 kg 以上の体重を有する患者に対して、最大 125 mg までの、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、100 kg 以上の体重を有する患者に対して、最大 100 mg までの、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、100 kg 以上の体重を有する患者に対して、最大 75 mg までの、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、100 kg 以上の体重を有する患者に対して、最大 125 mg までの、1.25 mg/kg の用量で、静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、約 1.25 mg/kg の用量で、静脈内注入として投与される。

10

【0029】

20

いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、連続投与レジメンで週 1 回投与される。

【0030】

いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、28 日投与レジメンで投与され、28 日投与レジメンは、
 (a) エンホルツマブベドチンが、週 1 回、21 日間投与される第一の期間、
 (b) エンホルツマブベドチンが 7 日間投与されない第二の期間、
 を含む。

【0031】

いくつかの実施形態では、エンホルツマブベドチンは、28 日間投与レジメンで投与され、28 日間投与レジメンは、28 日間の期間の、1 日目、8 日目、および 15 日目に、エンホルツマブベドチンを投与することを含む。

30

【0032】

本明細書に開示される方法は、がんの治療に有用である。がんの例としては、膀胱癌、乳癌（例えば、ホルモン R 陽性、三重陰性）、子宮頸癌、大腸癌、小腸のがん、直腸癌、結腸癌、肛門のがん、子宮内膜癌、胃癌（例えば、消化管間質腫瘍）、頭頸部がん（例えば、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、口腔咽頭、口唇及び口腔、扁平頭頸部癌）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌、尿路上皮癌、肉腫、ウィルムス腫瘍）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌、胆管細胞癌、肝血管肉腫、肝芽腫）、肺癌（例えば、腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌、傍細胞癌及び非傍細胞癌、気管支癌、気管支腺癌、胸膜肺芽腫）、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、子宮癌、外陰癌、食道癌、胆嚢癌、膵臓癌（例えば、膵外分泌癌）、胃癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、神経内分泌癌（例えば、褐色細胞腫、メルケル細胞癌、神経内分泌癌）、皮膚癌（例えば、扁平上皮癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌）、及び脳癌（例えば、星細胞腫、髄芽腫、上衣腫、神経外胚葉腫瘍、松果体腫瘍）が含まれる。

40

【0033】

更なる例のがんとしては、白血病またはリンパ腫などの造血器悪性腫瘍、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性リンパ腫、成人 T 細胞白血病、B 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性新生物（例えば、8p11 骨髄増殖症候群、真性多血症、本態性血小板血症、及び原発性骨髄線維症）、骨髄異形成症候群、慢性好酸球性白血病、ワルデンストレームマクログロブリン血症、毛様細

50

胞性リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、急性リンパ芽球性リンパ腫、A I D S 関連リンパ腫、及びパーキットリンパ腫が含まれる。

【0034】

特定の実施形態では、本明細書では、骨髄性/リンパ性新生物を治療することを必要とする患者における、骨髄性/リンパ性新生物を治療する方法が提供される。特定の実施形態では、骨髄性/リンパ系新生物は、8p11骨髄増殖症候群である。本明細書で使用する場合、「8p11骨髄増殖症候群」(EMS)という用語は、好酸球増加症、及びFGFR1再配列による、FGFR1の異常または骨髄性/リンパ系新生物(MLM)に関連する、骨髄性/リンパ系新生物を指すことを意味する。8P11骨髄増殖症候群は、Jackson, Courtney C., et al., Human Pathology, 2010, 41, 461-476で講評されている。特定の実施形態では、骨髄性/リンパ系新生物は、8p11の転座を示す。特定の実施形態では、8p11の転座は、FGFR1の活性化に関連する。特定の実施形態では、患者は、骨髄性/リンパ系新生物(例えば、8p11骨髄増殖症候群)に関する、以前の治療の少なくとも1つに失敗している。いくつかの実施形態では、以前の治療は、外科手術または放射線療法である。いくつかの実施形態では、患者は、肝炎の病歴を有する。いくつかの実施形態では、肝炎は、慢性B型肝炎またはC型肝炎である。いくつかの実施形態では、患者は、肝炎の病歴を有さない。

10

【0035】

特定の実施形態では、がんは、膀胱癌(例えば、尿路上皮癌、扁平上皮癌、腺癌)である。特定の実施形態では、膀胱癌は、膀胱癌の管腔乳頭型サブタイプである。特定の実施形態では、膀胱癌は、FGFR3突然変異、例えば、FGFR3融合によって特徴付けられる。FGFR3融合の例としては、限定されるものではないが、De Luca et al., Int. J. Mol. Sci., 2020, 21(8): 6856 pp. 1-18に記載されているように、FGFR3-TACC3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR3-AES、FGFR3-ELAVL3、FGFR3-JAKMIP1、FGFR3-TNIP2、及びFGFR3-WHSC1が含まれる。

20

【0036】

いくつかの実施形態では、がんは、尿路生殖器癌(例えば、尿路性器腫瘍)である。尿路生殖器癌としては、限定されるものではないが、膀胱癌、腎臓癌、精巣癌、及び前立腺癌が含まれる。いくつかの実施形態では、尿路生殖器癌は、FGF/FGFR遺伝子改変腫瘍によって特徴付けられる。特定の実施形態では、尿路生殖器癌は、FGFR3突然変異、例えば、FGFR3融合によって特徴付けられる。FGFR3融合の例としては、限定されるものではないが、De Luca et al., Int. J. Mol. Sci., 2020, 21(8): 6856 pp. 1-18に記載されているように、FGFR3-TACC3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR3-AES、FGFR3-ELAVL3、FGFR3-JAKMIP1、FGFR3-TNIP2、及びFGFR3-WHSC1が含まれる。

30

【0037】

特定の実施形態では、がんは、神経膠芽腫または肺癌であり、神経膠芽腫または肺癌は、FGFR3突然変異、例えば、FGFR3融合によって特徴付けられる。FGFR3融合の例としては、限定されるものではないが、De Luca et al., Int. J. Mol. Sci., 2020, 21(8): 6856 pp. 1-18に記載されているように、FGFR3-TACC3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR3-AES、FGFR3-ELAVL3、FGFR3-JAKMIP1、FGFR3-TNIP2、及びFGFR3-WHSC1が含まれる。

40

【0038】

特定の実施形態では、肝臓癌は、胆管細胞癌(例えば、肝内、肝門または肝周囲、肝外遠位部)である。本明細書で使用する場合、胆管細胞癌は、胆管癌(cholangiocarcinoma)または胆管癌(bile duct cancer)と同一である

50

。特定の実施形態では、胆管癌は、進行性または転移性胆管癌である。特定の実施形態では、胆管癌は、外科的に切除不能である。特定の実施形態では、胆管癌は、肝内胆管癌である。特定の実施形態では、胆管癌は、肝外胆管癌である。特定の実施形態では、胆管癌は、Arai, Yashito, et al, Hepatology, 2014, 59, 1427-1434に記載されているように、独特な分子サブタイプを定義するFGFR2チロシンキナーゼ融合を示す。いくつかの実施形態では、胆管癌は、FGFR/FGFR遺伝子改変腫瘍によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、腫瘍は、FGFR2融合を示す。FGFR2融合は、転座、間質性欠失、または染色体逆位であってもよい。いくつかの実施形態では、FGFR2融合は、FGFR2転座である。FGFR2転座は、FGFR2-BICC1、FGFR2-AHCYL1、FGFR2-MACF1、FGFR2イントロン17の転位を含むが、これに限定されない群から選択されてもよい。いくつかの実施形態では、腫瘍は、FGFR2転座とは異なるFGFR/FGFR改変を示す。いくつかの実施形態では、胆管癌は、FGFR/FGFR遺伝子改変腫瘍を示さない。

10

【0039】

本明細書に提供される方法で治療可能な他のがんとしては、眼の腫瘍、神経膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、平滑筋肉腫、尿路上皮がん（例えば、尿管、尿道、膀胱、尿膜腫）、及び骨肉腫が含まれる。

【0040】

本開示の方法は、転移性がん、特に、PD-L1を発現する転移性がんの治療にも有用である。

20

【0041】

いくつかの実施形態では、本開示の方法を使用して治療可能な疾患及び兆候としては、限定されるものではないが、血液がん、頭頸部がん、肉腫、肺がん、消化器がん、尿路性器がん、肝臓がん、骨がん、神経系がん、婦人科系がん、及び皮膚がんが含まれる。

【0042】

例示的な血液がんとしては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫（MZL）、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHLを含む）、濾胞性リンパ腫（FL）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）、本態性血小板増加症（ET）、骨髄異形成症候群（MDS）、T-細胞急性芽球性リンパ腫（T-ALL）、多発性骨髄腫、皮膚T-細胞リンパ腫、末梢T-細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、毛様細胞リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、及びパーキットリンパ腫が含まれる。

30

【0043】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、ハルマトーマ、及び奇形腫が含まれる。

【0044】

例示的な肺がんとしては、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、気管支原性癌（扁平上皮細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺胞（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が含まれる。

40

【0045】

例示的な消化器がんとしては、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺癌、膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）のがん、結腸癌、胆管癌（胆管癌）が含まれる。

50

【0046】

例示的な尿路性器がんとしては、腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍、[腎芽腫]、腎細胞癌）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、尿路上皮癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、ならびに睾丸（精上皮腫、奇形腫、胚性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）のがんが含まれる。

【0047】

例示的な肝臓癌としては、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が含まれる。

【0048】

例示的な骨がんとしては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が含まれる。

10

【0049】

例示的な神経系がんとしては、頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、非上皮性悪性腫瘍）のがん、ならびに神経芽腫、レルミット・ダクロス病、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄腫瘍が含まれる。

20

【0050】

例示的な婦人科系がんとしては、子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前腫瘍（pre-tumor）子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能がん）、顆粒膜-莢膜細胞腫、セルトリライディッヒ細胞腫、異形成腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ポトリオイド肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管（癌））のがんが含まれる。

【0051】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが含まれる。

30

【0052】

例示的な頭頸部癌としては、膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮癌、腺癌、口腔癌、喉頭癌、上咽頭癌、鼻癌および副鼻腔癌、甲状腺癌および副甲状腺癌が含まれる。

【0053】

いくつかの実施形態では、本開示は、肝細胞癌を治療することを必要とする患者における、肝細胞癌を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、横紋筋肉腫、食道癌、乳癌、または頭部もしくは頸部の癌を治療することを必要とする患者における、横紋筋肉腫、食道癌、乳癌、または頭部もしくは頸部の癌を治療するための方法を提供する。

40

【0054】

本明細書に記載の方法は、がん、例えば、固形腫瘍の治療を含む。

【0055】

いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、皮膚癌、肺癌、リンパ腫、肉腫、膀胱癌、尿管、尿道および尿道のがん、胃癌、子宮頸癌、肝臓癌、乳癌、腎臓癌、扁平上皮癌、大腸癌、子宮内膜癌、肛門癌、ならびにマイクロサテライト不安定性高値（MSI-H）、ミスマッチ修復欠損（dMMR）、及び/またはDNAポリメラーゼ エキソヌクレアーゼドメイン変異陽性疾患の腫瘍から選択される。

【0056】

いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、胆管癌、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、

50

ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、トリプルネガティブ乳癌、腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、及び大腸癌から選択される。

【0057】

いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、肉腫、頭頸部癌、黒色腫、及び非小細胞肺癌から選択される。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、肉腫である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、黒色腫である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、非小細胞肺癌である。

【0058】

本明細書で使用する場合、交換可能に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくは、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトを指す。

10

【0059】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医によって、組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて求められている、生物学的または医薬的応答を誘発する、活性化化合物または医薬品の量を指す。

【0060】

本明細書で使用する場合、「治療する」または「治療」という用語は、(1)疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、または障害の病理または総体症状を経験しているかまたは示している個体における、疾患、状態、または障害を阻害すること(すなわち、病理及び/もしくは総体症状の更なる発達を停止させること)、ならびに(2)疾患を改善すること、例えば、疾患、病態、または障害の病理または総体症状を経験しているかまたは示している個体における、疾患、病態、または障害を改善すること(すなわち、病理及び/もしくは総体症状を反転させること)、例えば、疾患の重症度を減少させることを指す。いくつかの実施形態では、「治療する」または「治療」という用語は、疾患を阻害または改善することを指す。

20

【0061】

本明細書で使用する場合、「同時投与する」または「同時に投与する」という用語は、ペミガチニブおよび1つ以上の追加の薬剤(例えば、エンホルツマブベドチン)を、同時にまたはほぼ同時に投与することを指す。例えば、ペミガチニブは、1つ以上の追加の薬剤と、同じ日に、1週間以内に、または1カ月以内に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、ペミガチニブの投与の間に投与される。

30

【0062】

本明細書で使用する場合、「療法」という用語は、がんの治療に適した化合物の投与を指す。例えば、療法は、がんの治療のためのペミガチニブの投与を指してもよい。

【0063】

本明細書で使用する場合、特に明記しない限り、「約」という用語は、数値または値の範囲と組み合わせて使用される場合、値または値の範囲が、当業者によって妥当であると見なされる程度に逸脱してもよいことを示す。具体的には、「約」という用語は、この文脈で使用される場合、数値または値の範囲が、列挙された値または値の範囲の、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、または0.1%変動してもよい。

40

【0064】

本明細書で使用する場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エクスピボ、またはインビボの細胞を指す。いくつかの実施形態では、エクスピボ細胞は、哺乳動物などの生物から切除された組織試料の一部であってもよい。いくつかの実施形態では、インビトロ細胞は、細胞培養物中の細胞であってもよい。いくつかの実施形態では、インビボ細胞は、哺乳動物などの生物内で生存している細胞である。

【0065】

本明細書で使用する場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において、示された部分を一緒にすることを指す。例えば、FGFR酵素をペミガチニ

50

ブと「接触させる」とは、FGFRを有するヒトなどの個体または患者へ本発明に記載の化合物を投与すること、及び、例えば、FGFR酵素を含有する細胞調製物または精製調製物を含有する試料中にペミガチニブを導入することを含む。

【0066】

本明細書で使用される、「薬学的に許容可能な」という語句は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症のない、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な便益/リスク比に見合う、それらの化合物、材料、組成物、及び/または剤形を指す。

【0067】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容可能な担体または賦形剤」という語句は、薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体または固体の充填剤、希釈剤、溶媒、またはカプセル化材料を指す。賦形剤または担体は、概して、安全で、非毒性であり、生物学的にも他の点でも望ましくないことはなく、獣医学的使用及びヒトの医薬使用に許容可能な、賦形剤または担体を含む。一実施形態では、各構成成分は、本明細書に定義されるように「薬学的に許容可能」である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009を参照のこと。

【0068】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブの薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の方法及び併用療法で使用される。ペミガチニブの塩形態は、米国特許出願公開第2019/0337948号に記載されている。

【0069】

ペミガチニブの固体形態（例えば、結晶形態）も、本明細書に記載の方法及び併用療法で使用されてもよいペミガチニブの固体形態、及びペミガチニブの固体形態を調製する方法は、米国特許出願公開第2020/0002338号に記載されている。

【0070】

明確にするために、別個の実施形態の文脈において説明される本発明のある特徴を、単一の実施形態において組み合わせで提供することもできることが理解される（一方でこれらの実施形態は、多重従属形態で記述されるかのように組み合わせられることが意図される）。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈において説明される本発明の様々な特徴を、別々に、または任意の好適な部分の組み合わせで提供することも可能である。

【0071】

追加の薬剤との併用療法

本明細書において、患者におけるがんを治療する方法であって、前記患者に、

(i) 以下の構造を有する、ペミガチニブ：

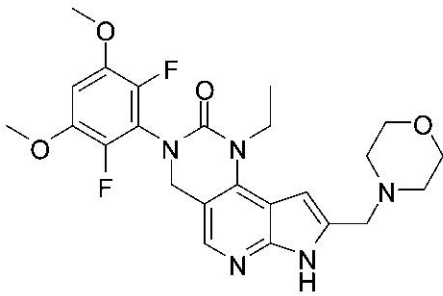
10

20

30

40

【化4】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、
 (i i) エンホルツマブベドチン、及び
 (i i i) 1つ以上の更なる治療薬、
 を投与することを含む方法が提供される。

【0072】

例示的な追加の治療薬を以下に示す。

【0073】

I. がん療法

がん細胞成長及び生存は、複数のシグナル伝達経路における機能障害によって、影響を受け得る。したがって、その活性を調節する標的において異なる選好を示す、異なる酵素 / タンパク質 / 受容体阻害剤を組み合わせ、そのような状態を治療することが有用である。2つ以上のシグナル伝達経路（または、所定のシグナル伝達経路に関与する、2つ以上の生物学的分子）を標的とすることで、細胞集団において生じる薬物抵抗の可能性を低減し、及び / または治療の毒性を低減することができる。

20

【0074】

例えば、化学療法剤、抗炎症剤、ステロイド剤、免疫抑制剤、免疫腫瘍剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、およびホスファターゼ阻害剤、ならびに B c r - A b 1、F l t - 3、E G F R、H E R 2、J A K、c - M E T、V E G F R、P D G F R、c - K i t、I G F - 1 R、R A F、F A K、C D K 2、および C D K 4 / 6 キナーゼ阻害剤などの標的療法、例えば、国際公開第 2006 / 056399 号に記載されているものは、がん及び固形腫瘍の治療のための本開示の治療方法及びレジメンと組み合わせて使用してもよい。治療用抗体などの他の薬剤は、がん及び固形腫瘍の治療のための本開示の治療方法及びレジメンと組み合わせて使用してもよい。1つ以上の追加の治療薬は、患者に同時にまたは逐次的に投与してもよい。

30

【0075】

本明細書に開示される治療方法は、がん及び本明細書に記載される他の疾患または障害などの、疾患の治療のための1つ以上の他の酵素 / タンパク質 / 受容体阻害剤療法と組み合わせて使用してもよい。例えば、本開示の治療方法及びレジメンを、がんの治療のための以下のキナーゼ、A k t 1、A k t 2、A k t 3、B C L 2、C D K 2、C D K 4 / 6、T G F - R、P K A、P K G、P K C、C a M - キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、M E K K、E R K、M A P K、m T O R、E G F R 2、H E R 2、H E R 3、H E R 4、I N S - R、I D H 2、I G F - 1 R、I R - R、P D G F R、P D G F R、P I 3 K（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、および多重または選択的）、C S F 1 R、K I T、F L K - I I、K D R / F L K - 1、F L K - 4、f l t - 1、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、c - M e t、P A R P、R o n、S e a、T R K A、T R K B、T R K C、T A M キナーゼ（A x 1、M e r、T y r o 3）、F L T 3、V E G F R / F l t 2、F l t 4、E p h A 1、E p h A 2、E p h A 3、E p h B 2、E p h B 4、T i e 2、S r c、F y n、L c k、F g r、B t k、F a k、S Y K、F R K

40

50

、 J A K , A B L , A L K、および B - R a f の 1 つ以上の阻害剤と組み合わせてもよい。がんの治療のための本開示の治療方法及びレジメンと組み合わせることができる、阻害剤の非限定的な例としては、 F G F R 阻害剤 (F G F R 1、 F G F R 2、 F G F R 3、または F G F R 4、例えば、 I N C B 6 2 0 7 9)、 E G F R 阻害剤 (E r B - 1 または H E R - 1 としても知られる、例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツマブ)、 V E G F R 阻害剤または経路遮断剤 (例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ポナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ジブ - アフリベルセプト)、 P A R P 阻害薬 (例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、またはニラパリブ)、 J A K 阻害薬 (J A K 1 及び / または J A K 2、例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブ、イタシチニブ (I N C B 3 9 1 1 0)、 L S D 1 阻害剤 (例えば、 I N C B 5 9 8 7 2 及び I N C B 6 0 0 0 3)、 T D O 阻害剤、 P I 3 K - デルタ阻害剤 (例えば、 I N C B 5 0 4 6 5 及び I N C B 5 0 7 9 7)、 P I 3 K - ガンマ阻害剤 (例えば、 P I 3 K - ガンマ選択阻害剤)、 P i m 阻害剤 (例えば、 I N C B 5 3 9 1 4)、 C S F 1 R 阻害剤、 T A M 受容体チロシンキナーゼ (T y r o - 3 , A x 1 , 及び M e r)、アデノシン受容体拮抗薬 (例えば、 A 2 a / A 2 b 受容体拮抗薬)、 H P K 1 阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤 (例えば、 C C R 2 または C C R 5 阻害剤)、 S H P 1 / 2 ホスファターゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (H D A C)、例えば H D A C 8 阻害剤、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモおよびエキストラターミナル ファミリーメンバー阻害剤 (例えば、 I N C B 5 4 3 2 9 および I N C B 5 7 6 4 3 などの、プロモドメイン阻害剤または B E T 阻害剤)、 c - M E T 阻害剤 (例えば、カブマチニブ)、抗 C D 1 9 抗体 (例えば、タファシタマブ)、 A L K 2 阻害剤 (例えば、 I N C B 0 0 9 2 8)、またはそれらの組み合わせが含まれる。 【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療方法は、 P I 3 K 阻害剤の投与と組み合わされる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療方法は、 J A K 阻害剤の投与と組み合わされる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療方法は、 J A K 1 または J A K 2 阻害剤 (例えば、バリシチニブまたはルキソリチニブ) の投与と組み合わされる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療方法は、 J A K 1 阻害剤の投与と組み合わされる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療方法は、 J A K 2 阻害剤の投与と組み合わされる。 【 0 0 7 7 】

併用療法で投与され得る例示的な抗体としては、限定されるものではないが、トラスツズマブ (例えば、抗 H E R 2)、ラニビズマブ (例えば、抗 V E G F - A)、ベバシズマブ (A V A S T I N (登録商標)、例えば、抗 V E G F)、パニツムマブ (例えば、抗 E G F R)、セツキシマブ (例えば、抗 E G F R)、リツキサン (例えば、抗 C D 2 0)、及び c - M E T を志向する抗体が含まれる。 【 0 0 7 8 】

以下の薬剤の 1 つ以上は、本開示の治療方法と組み合わせる患者に投与することができる、非限定的なリストとして示される：細胞増殖抑制剤、シスプラチン、ドキソルピシン、タキソテル、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5 - フルオロウラシル、メトキシトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、 S C H 6 6 3 3 6、 R 1 1 5 7 7 7、 L 7 7 8、1 2 3、 B M S 2 1 4 6 6 2、 I R E S S A (登録商標) (ゲフィチニブ)、 T A R C E V A (登録商標) (エルロチニブ)、 E G F R に対する抗体、イントロン、 a r a - C、アドリアマイシン、サイトキサン、ゲムシタピン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、プスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラピン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、フダラピンホスフェート、オキサリプラチン、口

イコピリン、E L O X A T I N (登録商標) (オキサリプラチン)、ペントスタチン、ピン
 ンプラスチック、ピンクリスチン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウ
 ノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、ミトラマイシン、デオキシ
 コホルマイシン、マイトマイシン - C、L - アスパラギナーゼ、テニボシド 17、
 エチニルストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン
 、フルドキシメステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、テストラクトン、メゲスト
 ロラセテート、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリ
 アニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロ
 キシプロゲステロンアセテート、リユープロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリ
 ン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミト
 キサントロン、レバミゾール、ナベルベン、アナストラゾール、レドラゾール、カペシタ
 ビン、レロキサフィン、ドロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、H E R C
 E P T I N (登録商標) (トラスツズマブ)、B E X X A R (登録商標) (トシツモマブ)
)、V E L C A D E (登録商標) (ボルテゾミブ)、Z E V A L I N (登録商標) (イブ
 リツモマブ、チウキセタン)、T R I S E N O X (登録商標) (三酸化ヒ素)、X E L O
 D A (登録商標) (カペシタビン)、ピノレルピン、ポルフィマー、E R B I T U X (登
 録商標) (セツキシマブ)、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ
 、レロゾール、フルベストラント、エキセメスタン、イホスホミド、リツキシマブ、C 2
 2 5 (セツキシマブ)、キャンパス (アレムツズマブ)、グロファラビン、クラドリピン
 、アフジコロン、リツキサン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、S M 1 1、フ
 ルダラビン、ペントスタチン、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、アミドックス
 、3 - A P、及びM D L - 1 0 1 , 7 3 1。

10

20

【0079】

本開示の治療法及びレジメンは、がんを治療する他の方法、例えば、化学療法、放射線
 療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法、または手術と組み合わせて、更に使
 用することができる。免疫療法の例としては、サイトカイン治療 (例えば、インターフェ
 ロン、G M - C S F、G - C S F、I L - 2)、C R S - 2 0 7 免疫療法、がんワクチン
 、モノクローナル抗体、二重特異性または多重特異性抗体、抗体薬物コンジュゲート、養
 子化T細胞移入、T o 1 1 受容体アゴニスト、R I G - I アゴニスト、腫瘍溶解性ウイル
 ス療法、およびサリドマイドまたはJ A K 1 / 2 阻害剤を含む免疫調節小分子、P I 3 K
 阻害剤などが含まれる。これらの化合物は、化学療法剤などの1つ以上の抗がん剤と組
 み合わせて投与することができる。化学療法剤の例としては、アバレリックス、アルデス
 ロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナ
 ストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ペバシズマブ、ベキサロ
 テン、バリシチニブ、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン静注、ブスルファン
 経口、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、ク
 ロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、シクロホスファミド、シ
 タラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダ
 ウノルピシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトックス、デクスラゾキ
 サン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ドロモスタノロンプロピオネート、エクリズマブ
 、エパカドスタット、エピルピシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトボシ
 ド、エトボシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクス
 ウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシ
 タビン、ゲムツズマブ オゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツ
 モマブ チウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インター
 フェロンアルファ2 a、イリノテカン、ジトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾ
 ール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、
 酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレ
 ン、マントマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン
 、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、

30

40

50

パニツムマブ、ペガスバルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルピシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン、ポリノスタット、及びゾレドロネートのいずれかが含まれる。

【0080】

化学療法剤の更なる例としては、プロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、レプリミド、及びDNA損傷剤、例えば、メルファラン、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどが含まれる。

10

【0081】

ステロイドの例としては、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾンまたはプレドニゾンが含まれる。

【0082】

例示的なBcr - Abl阻害剤としては、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、及びボナチニブ、ならびに薬学的に許容可能な塩が含まれる。他の例示的な適切なBcr - Abl阻害剤としては、米国特許第5,521,184号、国際公開第04/005281号、および米国特許出願公開60/578,491号に開示される属及び種の、化合物及びそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

20

【0083】

例示的な適切なFlt - 3阻害剤としては、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、リニファニブ、スニチニブ、スニチニブ、マレイン酸、ソラフェニブ、キザチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンダチニブ、PLX3397、及びASP2215、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。他の例示的な適切なFlt - 3阻害剤としては、国際公開第03/037347号、国際公開第03/099771号、及び国際公開第04/046120号に開示されているような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

30

【0084】

適切なRAF阻害剤の例としては、ダブラフェニブ、ソラフェニブ、及びベムラフェニブ、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。他の例示的な適切なRAF阻害剤としては、国際公開第00/09495号、および国際公開第05/028444号に開示されているような化合物、及びそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0085】

例示的な適切なFAK阻害剤としては、VS - 4718、VS - 5095、VS - 6062、VS - 6063、BI853520、及びGSK2256098、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。他の例示的な適切なFAK阻害剤としては、国際公開第04/080980号、国際公開第04/056786号、国際公開第03/024967号、国際公開第01/064655号、国際公開第00/053595号、及び国際公開第01/014402号に開示されているような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

40

【0086】

例示的な適切なCDK4/6阻害剤としては、パルボシクロブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、レロシクリブ、及びアベマシクリブ、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。他の例示的な適切なCDK4/6阻害剤としては、国際公開第09/085185号、国際公開第12/129344号、国際公開第11/101409号、国際公開第03/062236号、国際公開第10/075074号、及び国際公開第12/061156号に開示されているような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩が

50

含まれる。

【0087】

本開示の治療方法及びレジメンは、更に、イマチニブを含む1つ以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて、特に、イマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に耐性である患者を治療するために、使用してもよい。

【0088】

いくつかの実施形態では、本開示の治療方法を、がんの治療において、化学療法剤と組み合わせて使用してもよく、化学療法剤単独に対する応答と比較して、その毒性効果を増大させることなく、治療応答を改善することができる。いくつかの実施形態では、本開示の治療方法を、本明細書で提供される化学療法剤と組み合わせて使用してもよい。例えば、多発性骨髄腫の治療で使用される追加の薬剤としては、限定されるものではないが、メルファラン、メルファラン+プレドニゾン [MP]、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、及びベルケイド (ボルテゾミブ) が含まれてもよい。多発性骨髄腫の治療で使用される更なる追加の薬剤としては、Bcr - Abl、Flt - 3、RAF、及びFAKキナーゼの阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、この薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド (CY)、メルファラン (MEL)、及びペンダムスチンが含まれる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾン (DEX) である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド (LEN) またはポマリドミド (POM) である。追加または相乗効果は、本開示の治療方法を追加の薬剤と組み合わせる、望ましい結果である。

【0089】

本開示の治療方法は、ヒトPD - 1もしくはヒトPD - L1に結合する抗体、またはその抗原結合性断片と組み合わせてもよい。

【0090】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドは、本開示の治療方法と組み合わせて患者に投与され、デキサメタゾンは、連続的に投与されるのではなく断続的に投与される。

【0091】

本明細書に記載の治療方法は、別の免疫原性薬剤、例えば、がん細胞、精製腫瘍抗原 (組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む)、細胞、ならびに免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞と組み合わせてもよい。使用することができる腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、メラノーマ抗原のペプチド、例えば、gp100、MAGE抗原、Trp - 2、MART1、及び/もしくはチロシナーゼ、またはサイトカインGM - CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が含まれる。

【0092】

本明細書に記載の治療方法は、がんの治療のためのワクチン接種プロトコルと組み合わせて使用してもよい。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、GM - CSFを発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンとしては、ヒトパピローマウイルス (HPV)、肝炎ウイルス (HBV及びHCV)、ならびにカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KHSV) などの、ヒトがんに関連するウイルス由来のタンパク質が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の治療方法及びレジメンは、腫瘍組織自体から隔離されたヒートショックタンパク質などの、腫瘍特異的抗原と組み合わせて使用してもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療方法は、樹状細胞免疫と組み合わせて使用して、強力な抗腫瘍応答を活性化してもよい。

【0093】

本開示の治療方法及びレジメンは、FeアルファまたはFeガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的とする、二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用しても

よい。本開示の治療方法及びレジメンは、宿主免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わせてもよい。

【0094】

いくつかの更なる実施形態では、本開示の治療方法は、骨髄移植または幹細胞移植の前、間、及び/または後に、患者に他の治療剤を投与することと組み合わせられる。本開示の治療方法及びレジメンは、様々な造血器由来の腫瘍の治療のために、骨髄移植と組み合わせて使用してもよい。

【0095】

2つ以上の薬剤が患者に投与される場合、上記の実施形態のいずれかに記載した通り、それらは同時に、別個に、逐次に、または組み合わせて（例えば、2つより多くの薬剤の場合）投与されてもよい。

【0096】

これらの化学療法剤のうちの大部分を安全かつ効果的に投与する方法は、当業者に既知である。加えて、それらの投与が標準文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与については、「Physicians' Desk Reference」(PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ)に記載されており、その開示は、参照によりその全体が記載されたかのように本明細書に組み込まれる。

【0097】

II. 免疫チェックポイント療法

本明細書に記載される治療方法は、がんまたは感染症などの疾患を治療するための、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用してもよい。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、CD137(4-1BBとしても知られている)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR(TLR7/8)、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1、及びPD-L2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及びCD137から選択される、刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT、及びVISTAから選択される、阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFRベータ阻害剤から選択される、1つ以上の薬剤と組み合わせて使用してもよい。

【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される治療方法を、免疫チェックポイント分子、例えば、OX40、CD27、GITR、及びCD137(4-1BBとしても知られている)の、1つ以上の作動薬と組み合わせて使用してもよい。

【0099】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0100】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1またはPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1または抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1または抗PD-L1抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チズレリズマブ、スパルタリズマブ(PDR001)、セトレリマブ(J

10

20

30

40

50

NJ - 63723283)、トリパリマブ(JS001)、カムレリズマブ(SHR - 1210)、シンチリマブ(IBM308)、AB122(GL - 010)、AMP - 224、AMP - 514/MEDI - 0680、BMS936559、JTX - 4014、BGB - 108、SHR - 1210、MEDI4736、FAZ053、BCD - 100、KN035、CS1001、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、SHR - 1316、CBT - 502(TQB2450)、A167(KL - A167)、STI - A101(ZKAB001)、CK - 301、BGB - A333、MSB - 2311、HLX20、TSR - 042、またはLY3300054である。いくつかの実施形態では、PD - 1またはPD - L1の阻害剤は、米国特許公開第7,488,802号、8,008,449号、第8,168,757号、第8,217,149号、または第10,308,644号、米国特許出願公開第2017/0145025号、2017/0174671号、2017/0174679号、2017/0320875号、2017/0342060号、2017/0362253号、2018/001620号、2018/0057486号、2018/0177784号、2018/0177870号、2018/0179179号、2018/0179201号、2018/0179202号、2018/0273519号、2019/0040082号、2019/0062345号、2019/0071439号、2019/0127467号、2019/0144439号、2019/0202824号、2019/0225601号、2019/0300524号、もしくは2019/0345170号、または国際特許公開第WO03042402号、WO2008156712号、WO2010089411号、WO2010036959号、WO2011066342号、WO2011159877号、WO2011082400号、もしくはWO2011161699号に開示されているものであり、これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、PD - L1の阻害剤は、INCB086550である。

10

20

【0101】

いくつかの実施形態では、抗体は、抗PD - 1抗体、例えば、抗PD - 1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、ニボルマブ、レチファニリマブ、ペムプロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、AB122、AMP - 224、JTX - 4014、BGB - 108、BCD - 100、BAT1306、LZM0009、AK105、HLX10、またはTSR - 042である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、セミピリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、またはシンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、ペムプロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、ニボルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1モノクローナル抗体は、レチファニリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、セミプリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、スパルタリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、カムレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、セトレリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、トリパリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、シンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、AB122である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、AMP - 224である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、JTX - 4014である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、BGB - 108である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、BCD - 100である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、BAT1306である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、LZM009である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、AK105である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、HLX100である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1抗体は、TSR - 042である。いくつかの実施形態では、抗PD - 1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムプロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、SHR - 1210である。他の抗がん剤(

30

40

50

複数可)としては、4 - 1 B B (例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ)などの、抗体療法が含まれる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD - L 1の阻害剤、例えば、抗PD - L 1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、チスリズマブ、BMS - 935559、MED I 4736、アテゾリズマブ(MPD L 3280A、RG7446としても知られている)、アベルマブ(MSB0010718C)、FAZ053、KN035、CS1001、SHR - 1316、CBT - 502、A167、STI - A101、CK - 301、BGB - A33、MSB - 2311、HLX20、またはLY3300054である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはチスリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、アベルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、デュルバルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、チスリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1チスリズマブS - 935559である。いくつかの実施形態でチスリズマブL 1抗体は、MED I 4736である。いくつかの実施形態ではチスリズマブ1抗体は、FAZ053である。いくつかの実施形態では、抗PDチスリズマブ、KN035である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、CS1001である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、SHR - 1316である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、CBT - 502である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、A167である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、STI - A101である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、CK - 301である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、BGB - A333である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、MSB - 2311である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、HLX20である。いくつかの実施形態では、抗PD - L 1抗体は、LY3300054である。

10

20

30

40

50

【0102】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD - L 1に結合する小分子、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD - L 1に結合するもしくはPD - L 1を内在化する小分子、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、米国特許出願公開第2018/0179201号、2018/0179197号、2018/0179179号、2018/0179202号、2018/0177784号、2018/0177870号、米国特許出願公開第16/369,654(2019年3月29日出願)、及び米国特許出願公開第62/688,164号(これらのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる)のものから選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0103】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、及びTGFRベータの阻害剤である。

【0104】

いくつかの実施形態では、阻害剤は、MCLA - 145である。

【0105】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA - 4の阻害剤、例えば、抗CTLA - 4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA - 4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP - 675,206である。

【0106】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS - 986016、LAG525、INCAGN2385、エフティラギモドアルファ(IM

P 3 2 1) である。

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 7 3 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、C D 7 3 の阻害剤は、オレクルマブである。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、T I G I T の阻害剤である。いくつかの実施形態では、T I G I T の阻害剤は、O M P - 3 1 M 3 2 である。

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、V I S T A の阻害剤である。いくつかの実施形態では、V I S T A の阻害剤は、J N J - 6 1 6 1 0 5 8 8 、
またはC A - 1 7 0 である。

10

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、B 7 - H 3 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、B 7 - H 3 の阻害剤は、エノブリツズマブ、M G D 0 0 9 、または8 H 9 である。

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、K I R の阻害剤である。いくつかの実施形態では、K I R の阻害剤は、リリルマブ、またはI P H 4 1 0 2 である。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、A 2 a R の阻害剤である。いくつかの実施形態では、A 2 a R の阻害剤は、C P I - 4 4 4 である。

20

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、T G F - ベータの阻害剤である。いくつかの実施形態では、T G F - ベータの阻害剤は、トラベデルセン、ガルセルチニブ、またはM 7 8 2 4 である。

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、P I 3 K - ガンマの阻害剤である。いくつかの実施形態では、P I 3 K - ガンマの阻害剤は、I P I - 5 4 9 である。

30

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 4 7 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、C D 4 7 の阻害剤は、H u 5 F 9 - G 4 、またはT T I - 6 2 1 である。

【 0 1 1 6 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 7 3 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、C D 7 3 の阻害剤、はM E D I 9 4 4 7 である。

【 0 1 1 7 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 7 0 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、C D 7 0 の阻害剤は、クサツズマブ、またはB M S - 9 3 6 5 6 1 である。

40

【 0 1 1 8 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、T I M 3 の阻害剤、例えば、抗T I M 3 抗体である。いくつかの実施形態では、抗T I M 3 抗体は、I N C A G N 2 3 9 0 、M B G 4 5 3 、またはT S R - 0 2 2 である。

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 2 0 の阻害剤、例えば、抗C D 2 0 抗体である。いくつかの実施形態では、抗C D 2 0 抗体は、オビヌツズマブ、またはリツキシマブである。

【 0 1 2 0 】

50

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の作動薬は、OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8、及びCD137(4-1BBとしても知られている)の作動薬である。

【0121】

いくつかの実施形態では、CD137の作動薬は、ウレルマブである。いくつかの実施形態では、CD137の作動薬は、ウトミルマブである。

【0122】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の作動薬は、GITRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、GITRの作動薬は、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873、またはMEDI6469である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の作動薬は、OX40の作動薬、例えば、OX40作動薬抗体、またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、INCAGN01949、MEDI0562(タボリマブ)、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178、または9B12である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

10

【0123】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の作動薬は、CD40の作動薬である。いくつかの実施形態では、CD40の作動薬は、CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M、またはChiLob7/4である。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の作動薬は、ICOSの作動薬である。いくつかの実施形態では、ICOSの作動薬は、GSK-3359609、JTX-2011、またはMEDI-570である。

【0125】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の作動薬は、CD28の作動薬である。いくつかの実施形態では、CD28の作動薬は、テラリズムブである。

【0126】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の作動薬は、CD27の作動薬である。いくつかの実施形態では、CD27の作動薬は、バルリルマブである。

30

【0127】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の作動薬は、TLR7/8の作動薬である。いくつかの実施形態では、TLR7/8の作動薬は、MEDI9197である。

【0128】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインの1つは、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、またはTGF受容体を標的とする。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1及びPD-L1に結合する。いくつかの実施形態では、PD-1及びPD-L1に結合する二重特異性抗体は、MCLA-136である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1及びCTLA-4に結合する。いくつかの実施形態では、PD-L1及びCTLA-4に結合する二重特異性抗体は、AK104である。

40

【0129】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用してもよい。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-7

50

0099、及びLY338196が含まれる。アルギナーゼ阻害剤の阻害剤としては、INCB1158が含まれる。

【0130】

全体を通じて提供される通り、追加の化合物、阻害剤、薬剤等は、単一のもしくは連続した剤形で本化合物と組み合わせてもよいが、または薬剤は、別個の剤形として、同時にもしくは逐次に投与してもよい。

【0131】

医薬製剤及び剤形

医薬として使用される場合に、本明細書に記載されるペミガチニブは、本明細書に記載されるペミガチニブと少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体との組み合わせを指す、
 10 医薬組成物の形態で投与してもよい。これらの組成物は、医薬分野で周知の様式で調製してもよく、局所治療が所望されるか、または全身治療が所望されるか、及び治療される領域に応じて、様々な経路で投与してもよい。投与は、局所（眼、ならびに鼻腔内、腔内、及び直腸送達を含む粘膜へのものを含む）、肺（例えば、噴霧器によるものを含む、粉末もしくはエアロゾルの吸入または吹送によるもの、気管内、鼻腔内、上皮、及び経皮）、
 20 眼球、経口、または非経口であってもよい。眼球への投与方法としては、局所投与（点眼）、結膜下、眼周囲、もしくは硝子体内注射、または結膜嚢に外科的に留置したバルーンカテーテルや眼科用インサートが含まれる。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス用量の形態であってもよく、または、例えば、連続灌流ポンプによるものであってもよい。局所投与のための医薬組成物及び製剤としては、
 30 経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体、及び粉末が含まれてもよい。従来 of 医薬品担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤等は、必須であるか、または望ましい場合がある。

【0132】

本開示はまた、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と組み合わせて、ペミガチニブを活性成分として含有する、医薬組成物を含む。本発明に記載される組成物を作製する際、活性成分は、典型的には、賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、または、
 30 例えば、カプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態でかかる担体内に封入される。賦形剤が希釈剤としての機能を果たす場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する、固体、半固体、または液体材料であってもよい。故に、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、トローチ剤、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、エアロゾル（固体として、または液体媒体中で）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射液、ならびに滅菌包装粉末の形態であってもよい。

【0133】

製剤を調製する際は、他の成分と組み合わせる前に、活性化合物を粉砕して適切な粒径を提供してもよい。活性化合物が実質的に不溶性である場合、200メッシュ未満の粒径まで粉砕してもよい。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径を粉砕によって、
 40 例えば、約40メッシュに調整して、製剤中の実質的に均一な分布を提供してもよい。

【0134】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが含まれる。製剤は、更に、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱油などの潤沢剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、メチル及びプロピルヒドロキシ安息香酸塩などの保存剤、ならびに甘味剤及び香味剤を含んでもよい。本明細書に記載の組成物は、当該技術分野において既知の手順を用いることによって、患者に投与した後に、活性成分の迅速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化してもよい。

10

20

30

40

50

【0135】

組成物は、単位剤形で製剤化されてもよく、各剤形は、約4～約5mg、または約4.5mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約9mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約13.5mgの活性成分を含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な、物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な医薬賦形剤に関連して、所望の治療効果を生み出すように算出された、既定量の活性物質を含有する。

【0136】

活性化合物は、幅広い投薬量範囲にわたって有効であってもよく、一般に、薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される病態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連性のある状況に応じて、医師により決定されることが理解されるであろう。

【0137】

例えば、錠剤などの固体組成物を調製する場合、主活性成分が薬学的賦形剤と混合されて、ペミガチニブの均一混合物を含有する固体予備製剤組成物を形成する。これらの予備製剤組成物を均一と称する場合、活性成分は、典型的には、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセルなどの、等しく有効な単位剤形に容易に細分され得るように、組成物全体に一様に分散している。次いで、この固体予備製剤は、例えば、0.1～約500mgの本開示の活性成分を含有する、上述の種類単位剤形に細分される。

【0138】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約5mg～約20mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約10mg～約15mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約13.5mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、錠剤として投与される。いくつかの実施形態では、錠剤は、約0.5mg～約10mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約0.5mg～約5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約2mg、約4.5mg、約9mg、約13.5mg、または約18mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約0.5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約2mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約4.5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約9mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約13.5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は、約18mgのペミガチニブを含む。

【0139】

本開示の錠剤または丸剤は、コーティングされるか、または別様に配合されて、長期的作用の利点をもたらす剤形を提供してもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬量及び外側投薬量の構成成分を含むことができ、後者が前者を覆う形態である。これら2つの構成成分は、腸溶層によって隔てられてもよく、この腸溶層は胃内での崩壊に耐え、内側構成成分が無傷で十二指腸の中を通過するか、または放出が遅延されることを可能にするよう機能する。様々な材料をかかると腸溶層またはコーティングに使用することができ、かかる材料は、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

【0140】

ペミガチニブまたは本明細書に記載の組成物が経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態としては、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤及び類似の薬学的ビヒクルが含まれる。

【0141】

10

20

30

40

50

吸入または吹送のための組成物としては、薬学的に許容可能な、水性もしくは有機溶媒、またはこれらの混合物中の、溶液及び懸濁液、ならびに粉末が含まれる。液体または固体の組成物は、上記のような適切な薬学的に許容可能な賦形剤を含有してもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために、口または鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスの使用によって、噴霧されてもよい。噴霧された溶液は、噴霧装置から直接的に吸入してもよく、または噴霧装置は、フェースマスクテント、もしくは断続的陽圧呼吸機器に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な様式で製剤を送達する装置から、経口的または経鼻的に投与されてもよい。

【0142】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の様式などに応じて、様々であってもよい。治療用途において、組成物は、疾患をすでに患っている患者に、疾患及びその合併症の症状を治癒するか、または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で、投与してもよい。有効用量は、治療されている病状に応じて、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び全身状態などといった要因に応じた担当臨床医の判断によって、決定されるであろう。

10

【0143】

患者に投与される組成物は、上述の医薬組成物の形態であってもよい。これらの組成物は、従来の滅菌技法によって滅菌されてもよく、または滅菌濾過されてもよい。水溶液は、そのまま使用するために包装されてもよく、または凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わせられる。化合物調製物のpHは、典型的には、3～11、より好ましくは5～9、最も好ましくは7～8であろう。前述の賦形剤、担体、または安定剤の特定の使用は、医薬的塩の形成につながると理解されるであろう。

20

【0144】

ペミガチニブの治療的投薬量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断により、様々であってもよい。医薬組成物中のペミガチニブの割合または濃度は、投薬量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含むいくつかの要因に応じて、様々であってもよい。例えば、ペミガチニブは、非経口投与の場合、約0.1～約10w/v%の化合物を含有する、生理的緩衝水溶液中で提供されてもよい。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1µg/kg体重～約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg体重～約100mg/kg体重である。投薬量は、疾患または障害の種類及びその進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の生物学的効果比、賦形剤の製剤形態、ならびにその投与経路などの可変要素に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から導出された、用量応答曲線から外挿することができる。

30

【0145】

ペミガチニブはまた、抗ウイルス剤、ワクチン、抗体、免疫増強剤、免疫抑制剤、抗炎症剤などの任意の医薬品を含み得る、1つ以上の追加の活性成分と組み合わせ、製剤化してもよい。

40

【0146】

本明細書に記載されるエンホルツマブベドチンは、医薬組成物および少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤の形態で、投与してもよい。これらの組成物は、医薬分野で周知の様式で調製することができ、局所治療が所望されるか、または全身治療が所望されるか、及び治療される領域に応じて、様々な経路で投与することができる。医薬組成物は、様々な形態であってもよい。これらとしては、例えば、液体、半固体および固体剤形、例えば、液体溶液（例えば、注射可能な、および注入可能な溶液）、分散液または懸濁液、錠剤、丸剤、粉末、リポソーム、および坐剤が含まれる。好ましい形態は、意図する投与様式および治療用途に依存し得る。一般的に、本明細書に記載の薬剤用の組成物は、注射可能な、または注入可能な溶液の形態である。

50

【0147】

エンホルツマブドチンは、様々な方法によって投与してもよい。多くの用途において、投与経路は、静脈内注射もしくは点滴（IV）、皮下注射（SC）、腹腔内（IP）または筋肉内注射のうちの1つである。関節内送達を使用することも可能である。他の様式
 の非経口投与も、使用してもよい。このような様式の例としては、動脈内、髄腔内、嚢内、
 眼窩内、心腔内、心腔内、皮内、経、気管、皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、
 ならびに硬膜外及び胸骨内注射が含まれる。

【0148】

標識された化合物

本開示の別の態様は、イメージング技術においてのみならず、インビトロ及びインビボの
 両方のアッセイにおいても有用であろう、標識されたペミガチニブ（放射標識、蛍光標識
 、同位体標識など）に関する。

【0149】

本開示は、更に、同位体標識されたペミガチニブを含む。「同位体的に」または「放射
 標識された」化合物は、ペミガチニブであり、1つ以上の原子が、自然界に通常見られる
 （すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を
 有する原子で、置き換えられているまたは置換されている。本開示の化合物に組み込まれ
 得る適切な放射性核種としては、限定されるものではないが、²H（重水素Dとも記述され
 る）、³H（トリチウムTとも記述される）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N
 、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、及び¹³¹Iが含まれる。例えば、本開示の化
 合物における1つ以上の水素原子は、重水素原子によって置き換えられてもよく、重水素
 原子で任意選択的に置換されてもよい。

【0150】

ペミガチニブの1つ以上の構成原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で、置
 き換えられるかまたは置換されてもよい。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、少
 なくとも1つの重水素原子を含む。例えば、本明細書に示される化合物における、1つ以
 上の水素原子は、重水素で置き換えられるかまたは置換されてもよい。いくつかの実施形
 態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、
 1~2、1~3、1~4、1~5、または1~6個の重水素原子を含む。いくつかの実施
 形態では、化合物中の全ての水素原子は、重水素原子で置き換えられるかまたは置換され
 てもよい。

【0151】

有機化合物に同位体を含めるための合成方法は、当技術分野で知られている（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識された
 化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び/またはアッセイなどの様々な研究で、使用し
 てもよい。

【0152】

重水素などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性の結果として生じるあ
 る特定の治療利益、例えば、インビボでの半減期の増加、または必要な投与量の減少をも
 たらす可能性があり、したがって、場合によっては、好ましい場合がある（例えば、A.
 Kerekes et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210
 ; R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 201

10

20

30

40

50

5, 58, 308 - 312を参照)。特に、1つ以上の代謝部位での置換は、1つ以上の治療上の利点をもたらし得る。

【0153】

「放射標識された」または「標識された化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を導入した化合物であると理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H および ^{14}C からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、及び ^{77}Br からなる群から選択される。

【0154】

キット

本開示としてはまた、例えば、がんの治療に有用な医薬キットであって、治療有効量のペミガチニブ、またはその実施形態のいずれかを含む、医薬組成物を含有する1つ以上の容器を含む、医薬キットが含まれる。そのようなキットは、例えば、1つ以上の薬学的に許容可能な担体を含む容器、追加の容器など、当業者に容易に明らかな、様々な従来の医薬キット構成要素の1つ以上を更に含んでもよい。挿入物またはラベルのいずれかとして、投与される構成要素の量を示す指示、投与ガイドライン、及び/または構成要素の混合ガイドラインを、キットに含ませることもできる。

10

【実施例】

【0155】

本発明は、特定の実施例によって、より詳細に記載されるだろう。以下の実施例は、例証目的で提示されるにすぎず、いかなる様式においても本発明の範囲を限定するようには意図されていない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正される、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

20

【0156】

実施例A. RT112/84及びUM-UC-14のインビトロ増殖アッセイ
増殖に対する、ペミガチニブとエンホルツマブベドチン(EV)(Padcev, Refdrug Inc.)を組み合わせる効果を、RT112/84及びUM-UC-14膀胱癌細胞株の双方において、インビトロで評価した。簡潔に言えば、RT112/84及びUM-UC-14細胞を、1000細胞/ウェルで、一晚、96ウェルプレートに播種した。ペミガチニブ(用量反応曲線1~100nM)を、ウェルに単独で、または300、100、もしくは10ng/mLのEVのいずれかと組み合わせる添加した。生存率を、PHERASTAR(BMG LABTECH)プレートリーダー上で、CellTiter glo(Promega)によって5日間処理した後に決定した。このデータは、RT112/84細胞を、ペミガチニブと中用量および高用量のEVとを組み合わせる処理すると、低用量のペミガチニブで増殖が減少することを示している。対照的に、UM-UC-14を、ペミガチニブとEVとを組み合わせる処理すると、高いEV濃度では中程度の効果しか得られない。

30

【0157】

図1Aは、1~100nMの範囲の異なる濃度のペミガチニブを、単独で、または300、100、もしくは10ng/mLのEVのいずれかと組み合わせる処理した、RT112/84膀胱がん細胞株における細胞増殖に対する効果を示すグラフである。

40

【0158】

図1Bは、1~100nMの範囲の異なる濃度のペミガチニブを、単独で、または300、100、もしくは10ng/mLのEVのいずれかと組み合わせる処理した、UM-UC-14膀胱がん細胞株における細胞増殖に対する効果を示すグラフである。

【0159】

実施例B. ネクチン-4レベルに対するペミガチニブの効果
RT112/84のインビトロネクチン-4受容体密度
ネクチン-4受容体密度に対する、ペミガチニブとエンホルツマブベドチン(「EV」)(Padcev, Refdrug Inc.)を組み合わせる効果を、RT112/84膀胱癌細胞株において、インビトロで評価した。簡潔に言えば、RT112/84細胞

50

を、100 nMのペミガチニブ、100 nMのEV、または双方の組み合わせのいずれかで処理した。次に、抗ネクチン-4 PEコンジュゲート抗体 (RnD Systems Cat No FAB2659) を使用して、処理後の異なる時点で、Quantibrite phycoerythrin (PE) ビーズ (BD Biosciences Cat No 340495) を用いた、LSRFortessa X-20装置 (BD Biosciences) でのフローサイトメトリーによって、ネクチン-4受容体密度を評価した (図2A)。このデータは、RT112/84細胞を、100 nMのEVを、単独で、または100 nMのペミガチニブと組み合わせて用いて処理すると、標的の内在化に関連して受容体密度の減少をもたらすことを示している。対照的に、RT112/84細胞を、100 nMのペミガチニブを用いて処理すると、標的内在化に関連するネクチン-4受容体密度の変化を誘導されなかった。

【0160】

図2Aは、(i) 100 nMのペミガチニブ、(ii) 100 nMのEV、または(iii) 100 nMのペミガチニブ及び100 nMのEVで処理した、RT112/84細胞におけるネクチン-4受容体密度を示すグラフである。

【0161】

RT112/84のインビトロネクチン-4受容体密度
ネクチン-4受容体密度に対する、ペミガチニブとEV (Padcev, Refdrug Inc.) を組み合わせる効果を、6~8週齢のNSGマウス (Jackson Laboratories) におけるRT112/84膀胱癌異種移植片モデル (図2B) において、インビボでも評価した。ペミガチニブを、経口投与用に、0.5%メチルセルロース中の、5%N,N-ジメチルアセトアミド (DMAC) + 50 mMクエン酸緩衝液中に懸濁させ、EVを、静脈投与用に、生理食塩水中に懸濁させた。簡潔に言えば、マウスの左脇腹を、マトリゲル (Corning Life Sciences, Tewksbury, Mass) に懸濁させた 2×10^6 RT112/84を皮下接種する前の日に剃った。16日目に、マウスに、(i) ビヒクル、(ii) 0.3 mg/kgのペミガチニブ、(iii) 1 mg/kgのペミガチニブ、(iv) 3 mg/kgのEV、(v) 0.3 mg/kgのペミガチニブ及び3 mg/kgのEV、または(vi) 1 mg/kgのペミガチニブ及び3 mg/kgのEVを投与し、投与4時間後に腫瘍を採取した。次に、腫瘍を単細胞懸濁液に処理し、次いで、抗ネクチン-4 PEコンジュゲート抗体 (RnD Systems, Cat No FAB2659) を使用して、LSRFortessa X-20装置 (BD biosciences, Quantibrite phycoerythrin (PE) ビーズを (BD Biosciences Cat No 340495) 用いた) でのフローサイトメトリーによって、ネクチン-4受容体密度を評価した。このデータは、RT112/84細胞を、EVを、単独で、またはペミガチニブと組み合わせて用いて処理すると、標的の内在化に関連して受容体密度の減少をもたらすことを示している。対照的に、RT112/84細胞を、ペミガチニブを用いて処理すると、標的内在化に関連するネクチン-4受容体密度の変化を誘導しなかった。

【0162】

図2Bは、(i) ビヒクル、(ii) 0.3 mg/kgのペミガチニブ、(iii) 1 mg/kgのペミガチニブ、(iv) 3 mg/kgのEV、(v) 0.3 mg/kgのペミガチニブ及び3 mg/kgのEV、または(vi) 1 mg/kgのペミガチニブ及び3 mg/kgのEVを投与された、RT112/84腫瘍担持マウスから得られた腫瘍細胞におけるネクチン-4受容体密度を示すグラフである。

【0163】

RT112/84のインビボpERK阻害
pERK阻害に対する、ペミガチニブとEV (Padcev, Refdrug Inc.) を組み合わせる効果を、6~8週齢のNSGマウス (Jackson Laboratories) におけるRT112/84膀胱癌異種移植片モデル (図3) において、インビボでも評価した。ペミガチニブを、経口投与用に、0.5%メチルセルロース中の、5

% N , N - ジメチルアセトアミド (D M A C) + 5 0 m M クエン酸緩衝液中に懸濁させ、E V を、静脈投与用に、生理食塩水中に懸濁させた。簡潔に言えば、マウスの左脇腹を、マトリゲル (C o r n i n g L i f e S c i e n c e s , T e w k s b u r y , M a s s) に懸濁させた 2×10^6 R T 1 1 2 / 8 4 を皮下接種する前の日に剃った。16 日目に、マウスに、(i) ビヒクル、(i i) 1 m g / k g のペミガチニブ、(i i i) 3 m g / k g の E V、または (i v) 1 m g / k g のペミガチニブおよび 3 m g / k g の E V を投与し、投与 4 時間後に腫瘍を採取した。次いで、腫瘍を処理し、M S D (M e s o s c a l e) によって、腫瘍溶解物についてホスホ E R K のレベルを評価した。このデータは、R T 1 1 2 / 8 4 腫瘍担持マウスを、ペミガチニブを、単独で、または E V と組み合わせて用いて処理すると、E R K のリン酸化が減少することを示している。対照的に、R T 1 1 2 / 8 4 腫瘍担持マウスを、E V 単独で処理すると、ビヒクルで処理した腫瘍と比較して、E R K リン酸化レベルの変化を誘導しなかった。

【 0 1 6 4 】

図 3 は、(i) ビヒクル、(i i) 1 m g / k g のペミガチニブ、(i i i) 3 m g / k g の E V、または (i v) 1 m g / k g のペミガチニブ及び 3 m g / k g の E V を投与された、R T 1 2 2 / 8 4 腫瘍担持マウスから得られた腫瘍細胞における E R K のリン酸化を示すグラフである。

【 0 1 6 5 】

実施例 C . ペミガチニブとエンホルツマブベドチンとの併用効果により、インビボでの腫瘍増殖の制御が増加する

R T 1 1 2 / 8 4 異種移植片モデル

ペミガチニブと E V (P a d c e v , R e f d r u g I n c .) を組み合わせるインビボでの効果を、6 ~ 8 週齢の N S G マウス (J a c k s o n l a b o r a t o r i e s) における R T 1 1 2 / 8 4 膀胱癌 (8 5 0 6 1 1 0 6 , S i g m a / E C A C C , U K) 異種移植片モデル (図 4) において、評価した。ペミガチニブを、経口投与用に、0 . 5 % メチルセルロース中の、5 % N , N - ジメチルアセトアミド (D M A C) + 5 0 m M クエン酸緩衝液中に懸濁させ、E V を、静脈投与用に、生理食塩水中に懸濁させた。簡潔に言えば、マウスの左脇腹を、マトリゲル (C o r n i n g L i f e S c i e n c e s , T e w k s b u r y , M a s s) に懸濁させた 2×10^6 R T 1 1 2 / 8 4 を皮下接種する前の日に剃った。7 日目に、腫瘍寸法をノギスによって測定し、体積は、式：体積 = [L (長寸法) x W 2 (短寸法)] / 2 によって推定した。マウスを、概ね平均体積 (~ 2 0 0 m m ³) を有する 1 0 マウスの 6 群に無作為化した。腫瘍を、試験期間にわたり週 3 回測定した。7 日目に、マウスに、(i) ビヒクル、(i i) 0 . 3 m g / k g のペミガチニブ、(i i i) 1 m g / k g のペミガチニブ、(i v) 3 m g / k g の E V、(v) 0 . 3 m g / k g のペミガチニブ及び 3 m g / k g の E V、または (v i) 1 m g / k g のペミガチニブ及び 3 m g / k g の E V を投与した。ペミガチニブを、1 日 1 回 (Q D) 1 0 日間経口投与し、一方で、E V を、4 日おきに (合計で 2 回) 投与した。このデータは、いずれの処理も、ペミガチニブ 0 . 3 m g / k g を除外した場合に、対照ビヒクル群と比較した場合に、腫瘍増殖を遅延させる治療効果を有していたことを示している。データのブリス (b l i s s) 非依存性 (影響を受けない画分) 分析により、0 . 3 m g / k g のペミガチニブと 3 m g / k g の E V とのを組み合わせは、それぞれの対照と比較した場合、腫瘍増殖遅延において相乗効果をもたらすことが示唆された。

【 0 1 6 6 】

図 4 は、(i) ビヒクル、(i i) 0 . 3 m g / k g のペミガチニブ、(i i i) 1 m g / k g のペミガチニブ、(i v) 3 m g / k g の E V、(v) 0 . 3 m g / k g のペミガチニブ及び 3 m g / k g の E V、または (v i) 1 m g / k g のペミガチニブ及び 3 m g / k g の E V を投与された、R T 1 2 2 / 8 4 腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

【 0 1 6 7 】

個別の実験において、7 日目に、マウスを、概ね平均体積 (~ 2 0 0 m m ³) を有する

10マウスの9群に無作為化した。腫瘍を、有効性試験の期間(21日)にわたり週3回測定した。7日目に、マウスに、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)10mg/kgのEV、(vi)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、(vii)0.3mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEV、(viii)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV,または(ix)1mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEVを投与した。ペミガチニブを、10日間経口投与(OD)し、一方で、EVを、4日おきに(合計で2回)投与した。このデータは、高用量のEVで、ペミガチニブの組み合わせとは無関係に、かつ低用量の3mg/kgのEVと高用量の1mg/kgのペミガチニブとを組み合わせた同様のレベルまで、より大きな腫瘍増殖阻害を達成できることを示す。さらに、マウスを観察して、全生存率を測定した(図6)。このデータは、高用量のペミガチニブと組み合わせた高用量のEVにより、対照または単腕での処理と比較して、これらのマウスにおける全生存率がより良好となることを示している。

10

【0168】

図5は、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)10mg/kgのEV、(vi)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、(vii)0.3mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kg、(viii)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、または(ix)1mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEVを投与された、RT112/84腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

20

【0169】

図6Aは、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)10mg/kgのEV、(vi)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、(vii)0.3mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEV、(viii)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、または(xi)1mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgを投与された、RT122/84腫瘍細担持マウスの全生存率を示す Kaplan-Meier グラフである。

30

【0170】

図6Bは、(i)ビヒクル、(ii)0.3mg/kgのペミガチニブ、(iii)1mg/kgのペミガチニブ、(iv)3mg/kgのEV、(v)10mg/kgのEV、(vi)0.3mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV、(vii)0.3mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEV、(viii)1mg/kgのペミガチニブ及び3mg/kgのEV,または(ix)1mg/kgのペミガチニブ及び10mg/kgのEVを、接種後100日間投与された、RT122/84腫瘍担持マウスの全生存率を示す Kaplan-Meier グラフである。

【0171】

UM-UC-14 異種移植片モデル
 ペミガチニブとEVを組み合わせるインビボ効果は、NSGマウスの別のがん異種移植片モデルUM-UC-14(08090509, Sigma/ECACC, UK)でも評価された(図7)。ペミガチニブを、経口投与用に、0.5%メチルセルロース中の、5%N,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)+50mMクエン酸緩衝液中に懸濁させ、EVを、静脈投与用に、1xPBSに懸濁させた。簡潔に言えば、マウスの左脇腹を、マトリゲル(Corning Life Sciences, Tewksbury, Mass)に懸濁させた 5×10^6 UM-UC-14を皮下接種する前の日に剃った。7日目に、腫瘍寸法をノギスによって測定し、体積は、式:体積=[L(長寸法) \times W²(短寸法)]/2によって推定した。マウスを、概ね平均体積($\sim 200 \text{ mm}^3$)を有する10マウスの6群に無作為化した。腫瘍を、試験期間にわたり週3回測定した。5日目に、マウス

40

50

に、(i) ビヒクル、(ii) 0.3 mg/kg のペミガチニブ、(iii) 1 mg/kg のペミガチニブ、(iv) 3 mg/kg の EV、(v) 0.3 mg/kg のペミガチニブ及び 3 mg/kg の EV、または (vi) 1 mg/kg のペミガチニブ及び 3 mg/kg の EV を投与した。ペミガチニブを、10日間経口投与(OD)し、一方で、EVを、4日おきに(合計で2回)投与した。データは、ペミガチニブ 1 mg/kg 処理のみが、対照ビヒクル群と比較して、単一剤として腫瘍増殖を遅延させる治療効果を有し、一方、ペミガチニブ 0.3 mg/kg 及び 1 mg/kg と、EV 3 mg/kg との組み合わせの両方が、腫瘍増殖を遅延させる有意な治療効果を有していたことを示す。データのブリス非依存性(影響を受けない画分)分析により、0.3 mg/kg のペミガチニブと 3 mg/kg の EV とを組み合わせは、それぞれの対照と比較した場合、腫瘍増殖遅延において相乗効果をもたらすことが示唆された。

10

【0172】

図7は、(i) ビヒクル、(ii) 0.3 mg/kg のペミガチニブ、(iii) 1 mg/kg のペミガチニブ、(iv) 3 mg/kg の EV、(v) 0.3 mg/kg のペミガチニブ及び 3 mg/kg の EV、または (vi) 1 mg/kg のペミガチニブ及び 3 mg/kg の EV を投与された、UM-UC-14 腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

【0173】

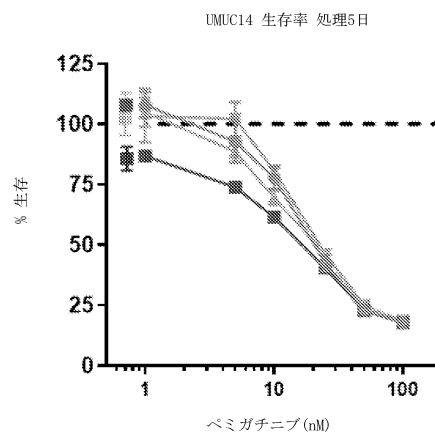
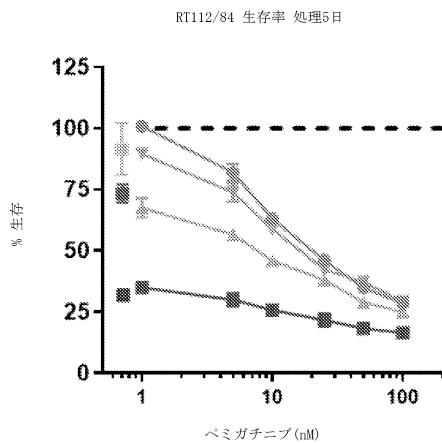
本明細書に説明されるものに加え、本発明の種々の変形が、前述の説明から当業者に明らかとなるであろう。このような変形は、添付の特許請求の範囲内にあることも意図される。本出願に記載した、全ての特許、特許出願及び出版物を含む参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【図面】

【図1A】

【図1B】



30

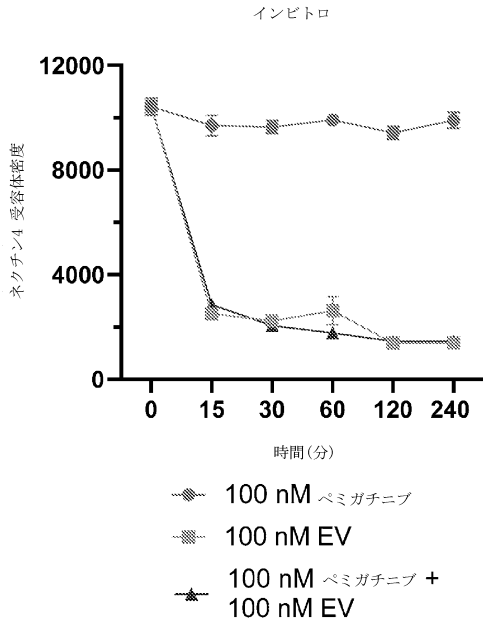
- EVのみ 用量反応
- Pemi
- ▲ Pemi + EV 10
- ◆ Pemi + EV 100
- ★ Pemi + EV 300

- EVのみ 用量反応
- Pemi
- ▲ Pemi + EV 10
- ◆ Pemi + EV 100
- ★ Pemi + EV 300

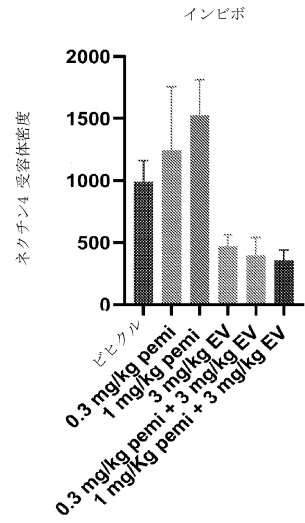
40

50

【 図 2 A 】



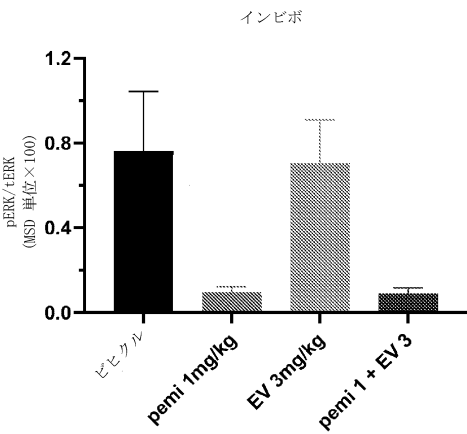
【 図 2 B 】



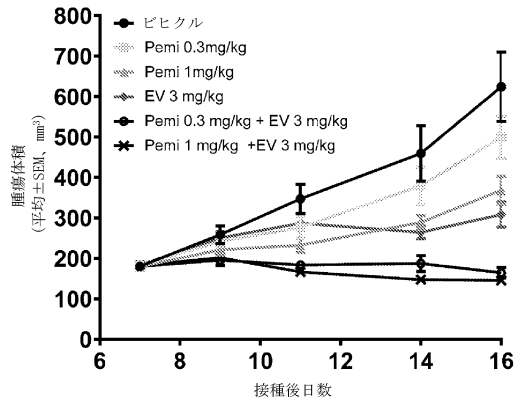
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】

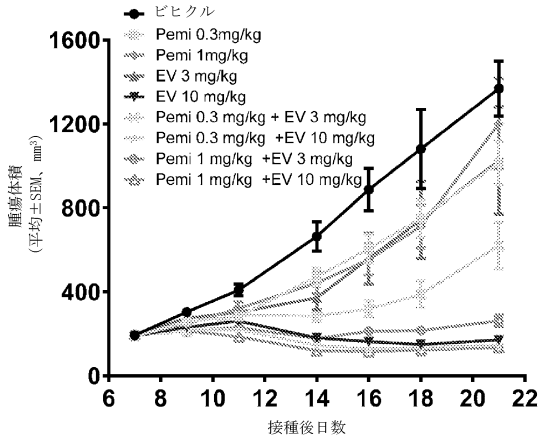


30

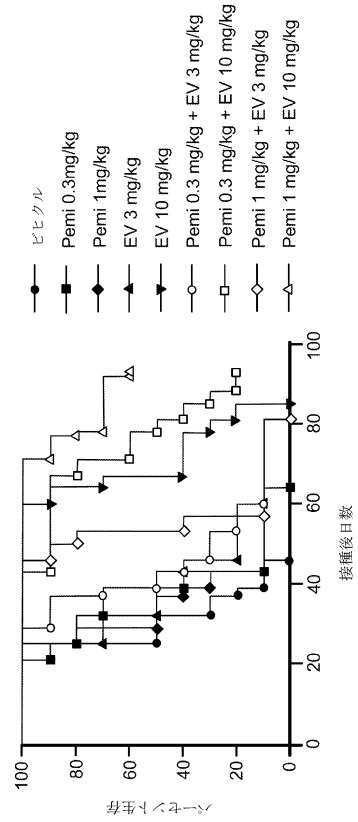
40

50

【 図 5 】



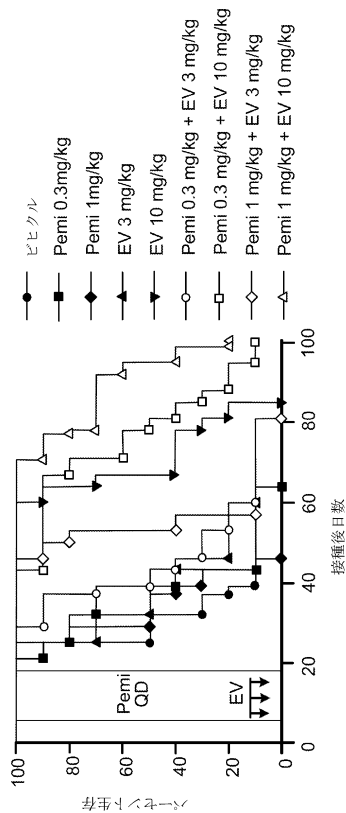
【 図 6 A 】



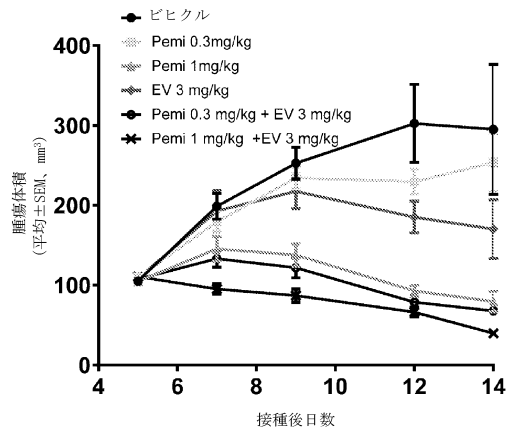
10

20

【 図 6 B 】



【 図 7 】



30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/024210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07K16/28	A61K31/5375 A61K39/395 A61K47/68 A61P35/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07K A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAMALUNAS ALEXANDER ET AL: "Systemtherapie des Harnblasenkarzinoms", DER UROLOGE, vol. 60, no. 2, 4 January 2021 (2021-01-04), pages 247-258, XP037371309, ISSN: 0340-2592, DOI: 10.1007/s00120-020-01420-5 Page 254, end of section entitled 'Erdafitinib', and section on 'Enfortumab Vedotin'	1-20
X	WO 2020/081898 A1 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]) 23 April 2020 (2020-04-23) page 10, line 25 - line 27	1-20
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
17 June 2022	28/06/2022	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sitch, David	

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/024210

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	<p>Hess Et Al: "Abstract P245: Synergistic effect of combination of pemigatinib with enfortumab vedotin (EV) in human bladder cancer models", Molecular Cancer Therapeutics ; American Association for Cancer Research.2021, 20 (12 Supplement): P245, 1 October 2021 (2021-10-01), XP55932549, Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/mct/article/20/12_Supplement/P245/676032/Abstract-P245-Synergistic-effect-of-combination-of [retrieved on 2022-06-17] the whole document -----</p>	1-20

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/024210

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020081898 A1	23-04-2020	US 2021355547 A1	18-11-2021
		WO 2020081898 A1	23-04-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/02

テーマコード (参考)

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT, JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,
LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO
,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,Z
M,ZW

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1

F ターム (参考)

4C084 AA22 MA02 MA65 MA66 NA05 ZB26 ZB27 ZC75

4C085 AA14 BB01 CC23 EE03 GG02

4C086 AA01 AA02 CB09 GA09 MA02 MA03 MA04 MA65 MA66 NA05
ZB26 ZB27 ZC75