

(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2020-516604

(P2020-516604A)

(43) 公表日 令和2年6月11日 (2020.6.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06 Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4162 (2006.01)	A 6 1 K 31/4162	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/537 (2006.01)	A 6 1 K 31/537	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-554792 (P2019-554792)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成30年4月4日 (2018.4.4)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	令和1年10月4日 (2019.10.4)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/058562		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02018/185135		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成30年10月11日 (2018.10.11)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	17165111.0		ラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成29年4月5日 (2017.4.5)	(74) 代理人	100094569
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		弁理士 田中 伸一郎
(31) 優先権主張番号	17197930.5	(74) 代理人	100103610
(32) 優先日	平成29年10月24日 (2017.10.24)		弁理士 ▲吉▼田 和彦
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100109070
			弁理士 須田 洋之
		(74) 代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗がん併用療法

(57) 【要約】

本発明は、それぞれ本明細書に記載されている、P D - 1 アンタゴニストおよび L A G - 3 アンタゴニストと組み合わせた M D M 2 阻害剤を使用することを含む、抗がん療法を記載する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための MDM2 阻害剤であって、前記方法が、PD-1 アンタゴニストおよびLAG-3 アンタゴニストと組み合わせたMDM2 阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記MDM2 阻害剤。

【請求項 2】

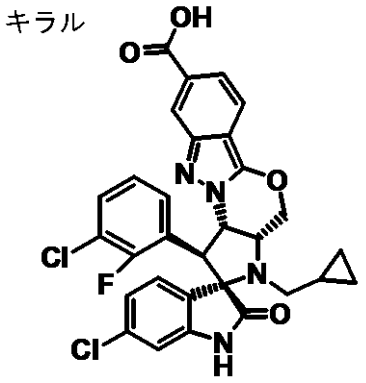
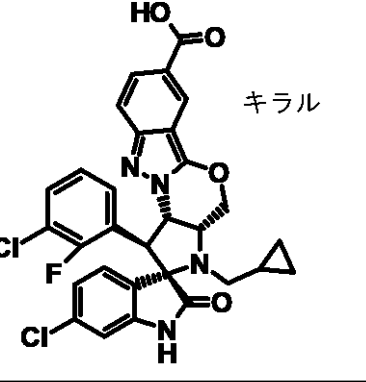
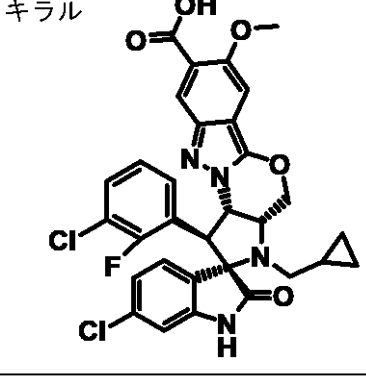
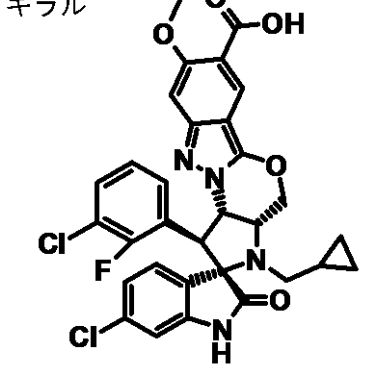
PD-1 アンタゴニストおよびLAG-3 アンタゴニストと同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、請求項 1 に記載の使用のためのMDM2 阻害剤。

10

【請求項 3】

HDM-201、NVP-CGM097、RG-7112、MK-8242、RG-7388、SAR405838、AMG-232、DS-3032、RG-7775 および下記化合物 1～36 のいずれか 1 つ：

【化 1】

1	<p>キラル</p> 
2	 <p>キラル</p>
3	<p>キラル</p> 
4	<p>キラル</p> 

10

20

30

40

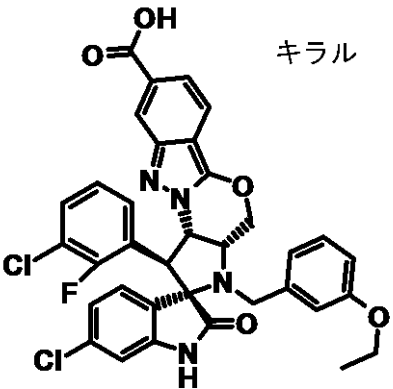
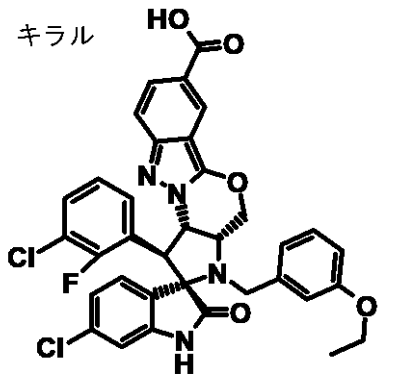
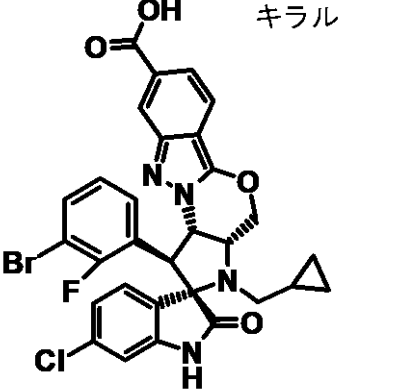
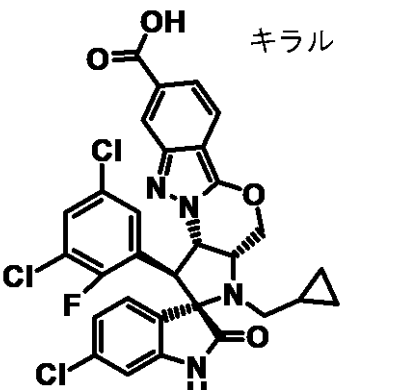
5	<p>キラル</p>
6	<p>キラル</p>
7	<p>キラル</p>
8	<p>キラル</p>

10

20

30

40

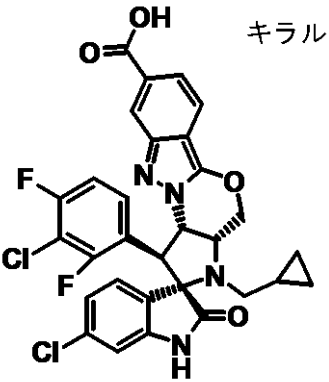
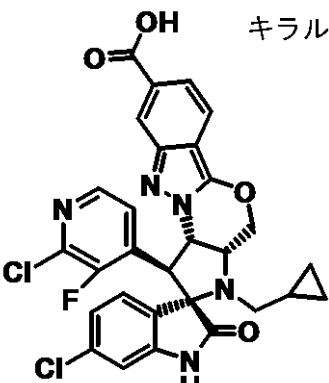
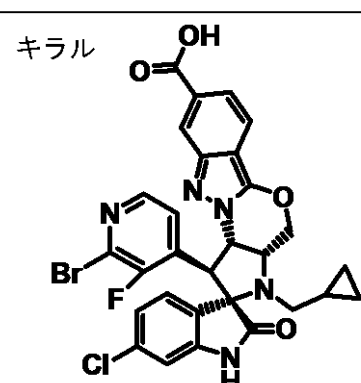
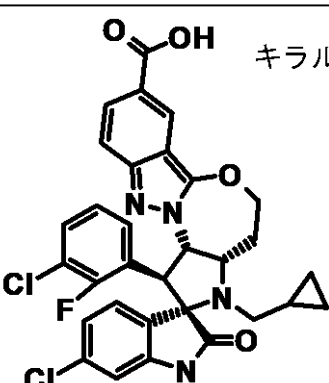
9	 <p>キラル</p>
10	 <p>キラル</p>
11	 <p>キラル</p>
12	 <p>キラル</p>

10

20

30

40

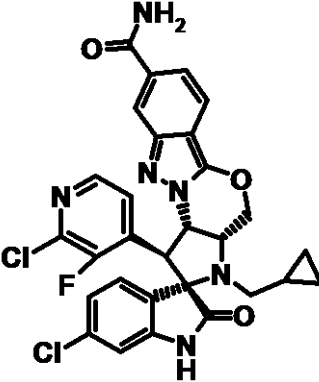
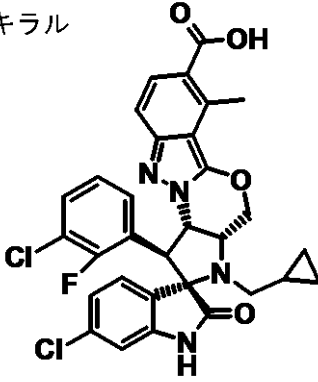
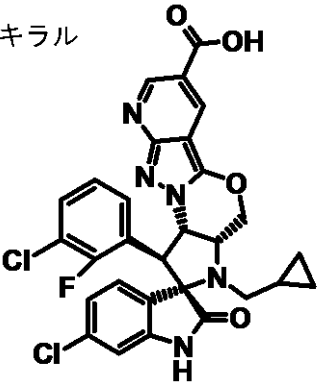
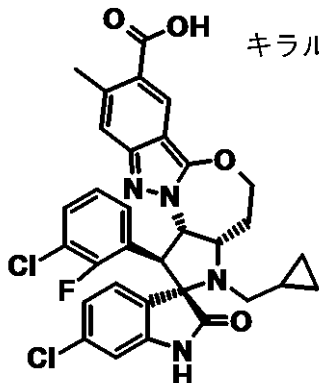
13	 <p>キラル</p>
14	 <p>キラル</p>
15	 <p>キラル</p>
16	 <p>キラル</p>

10

20

30

40

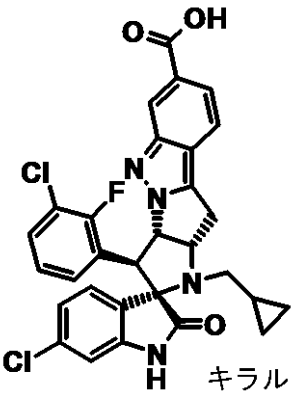
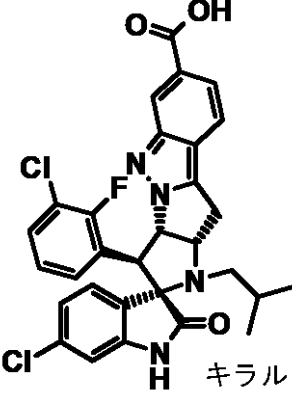
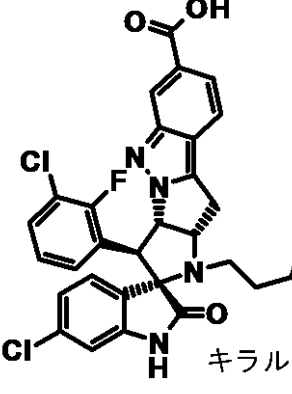
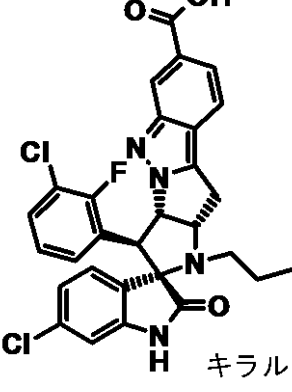
17	
18	キラル 
19	キラル 
20	キラル 

10

20

30

40

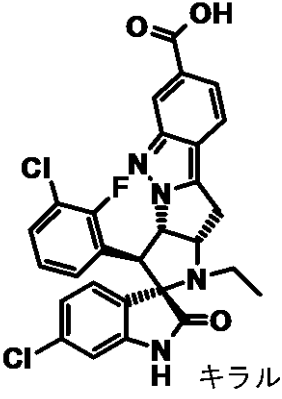
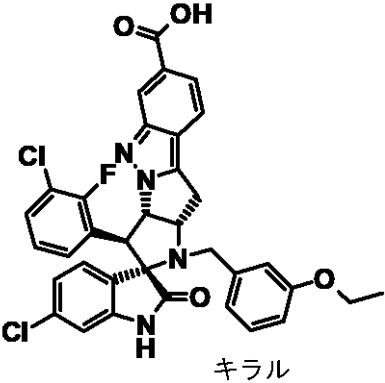
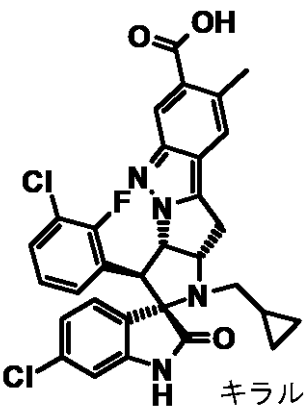
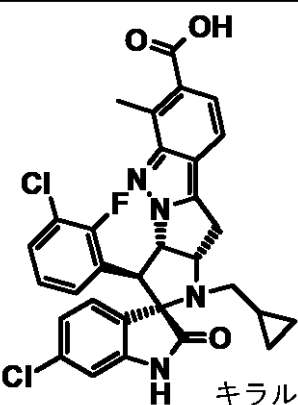
21	 <p>キラル</p>
22	 <p>キラル</p>
23	 <p>キラル</p>
24	 <p>キラル</p>

10

20

30

40

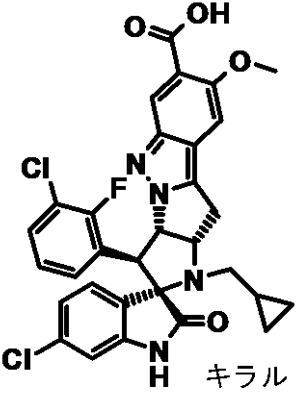
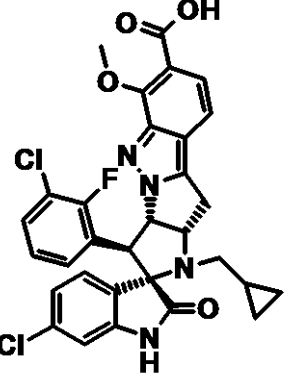
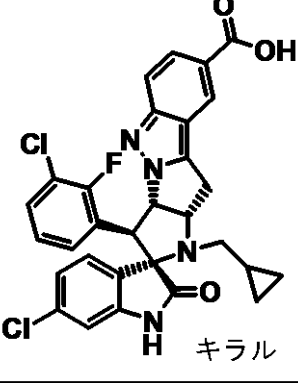
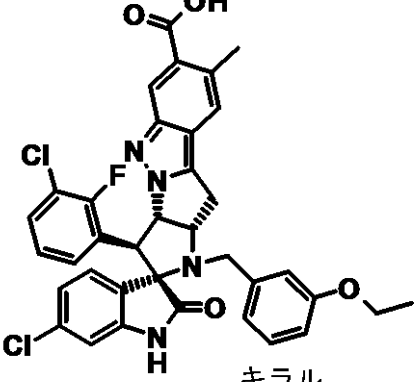
25	 <p>キラル</p>
26	 <p>キラル</p>
27	 <p>キラル</p>
28	 <p>キラル</p>

10

20

30

40

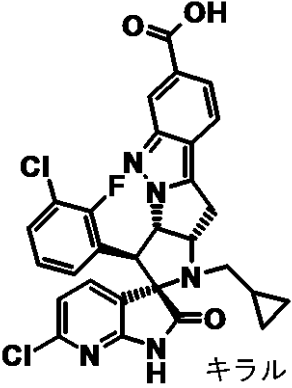
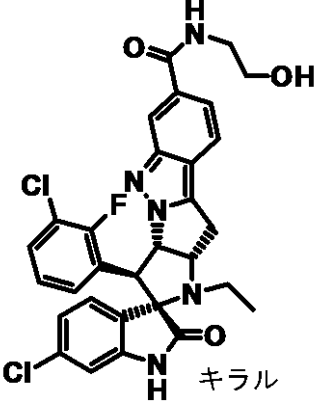
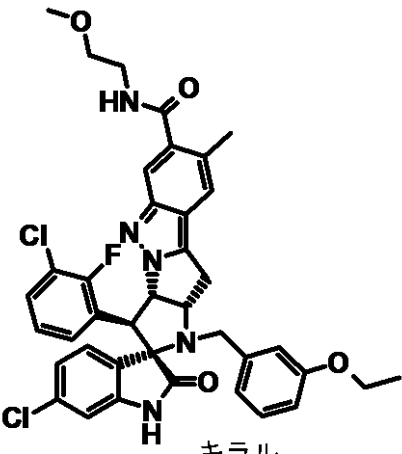
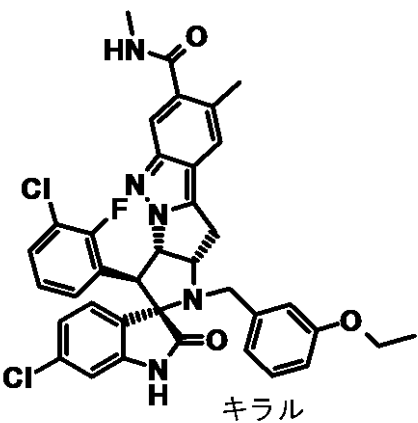
29	 <p>キラル</p>
30	 <p>キラル</p>
31	 <p>キラル</p>
32	 <p>キラル</p>

10

20

30

40

33	 キラル
34	 キラル
35	 キラル
36	 キラル

10

20

30

40

またはこれらの化合物のうちのいずれか 1 つの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 および 2 のいずれか 1 項に記載の使用のための MDM2 阻害剤。

50

【請求項 4】

P D - 1 アンタゴニストが、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、ビジリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、P D R - 0 0 1、B A P 0 4 9 - クローン - B、B A P 0 4 9 - クローン - E、P D 1 - 1、P D 1 - 2、P D 1 - 3、P D 1 - 4 および P D 1 - 5 からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための M D M 2 阻害剤。

【請求項 5】

L A G - 3 アンタゴニストが、B M S - 9 8 6 0 1 6、L A G 5 2 5、M K 4 2 8 0、B A P 0 5 0 - クローン - F、B A P 0 5 0 - クローン - G、B A P 0 5 0 - クローン - H、B A P 0 5 0 - クローン - I、B A P 0 5 0 - クローン - J、L A G 3 - 1、L A G 3 - 2、L A G 3 - 3、L A G 3 - 4 および L A G 3 - 5 からなる群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の使用のための M D M 2 阻害剤。

10

【請求項 6】

処置される腫瘍学的疾患が、肺がん、特に非小細胞肺がん (N S C L C)、脳がん、特に膠芽腫、軟部組織肉腫、特に脂肪肉腫および尿生殖器がん、特に膀胱がんからなる群から選択されるがんである、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の使用のための M D M 2 阻害剤。

【請求項 7】

がんが、非小細胞肺がん (N S C L C) であり、好ましくは、非小細胞肺がん腺癌である、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための M D M 2 阻害剤。

20

【請求項 8】

腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および / または予防する方法における使用のための P D - 1 アンタゴニストであって、前記方法が、P D - 1 アンタゴニストを、M D M 2 阻害剤および L A G - 3 アンタゴニストと共に前記処置および / または予防を必要とする患者に投与することを含む、前記 P D - 1 アンタゴニスト。

【請求項 9】

M D M 2 阻害剤および L A G - 3 アンタゴニストと同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、請求項 8 に記載の使用のための P D - 1 アンタゴニスト。

【請求項 10】

30

- ・ M D M 2 阻害剤と、
- ・ P D - 1 アンタゴニストと、
- ・ L A G - 3 アンタゴニストとを含み、
- ・ 1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および / またはビヒクルを含んでもよい

医薬組成物。

【請求項 11】

腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および / または予防する方法における使用のための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

40

- ・ M D M 2 阻害剤を含み、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および / またはビヒクルを含んでもよい第 1 の医薬組成物または剤形と、
- ・ P D - 1 アンタゴニストを含み、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および / またはビヒクルを含んでもよい第 2 の医薬組成物または剤形と、
- ・ L A G - 3 アンタゴニストを含み、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および / またはビヒクルを含んでもよい第 3 の医薬組成物または剤形とを含む、キット。

【請求項 13】

腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および / または予防する方法における使用のための、請求項 12 に記載のキット。

50

【請求項 14】

第1の医薬組成物または剤形が、第2および第3の医薬組成物または剤形と同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、請求項13に記載のキット。

【請求項 15】

・腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんの処置および/または予防における、前記処置および/または予防を必要とする患者における同時、並行、連続、逐次、交互または個別使用のための印刷された指示書を含む添付文書をさらに含む、請求項12から14のいずれか1項に記載のキット。

【請求項 16】

腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および/または予防する方法であって、前記処置および/または予防を必要とする患者に治療有効量のMDM2阻害剤、治療有効量のPD-1アンタゴニストおよび治療有効量のLAG-3アンタゴニストを投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 17】

MDM2阻害剤は、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストと同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および/または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するためのMDM2阻害剤の使用であって、MDM2阻害剤が、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストと組み合わせて使用される、前記使用。

20

【請求項 19】

MDM2阻害剤が、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストと同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、請求項18に記載の使用。

【請求項 20】

腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および/または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するためのPD-1アンタゴニストの使用であって、PD-1アンタゴニストは、MDM2阻害剤およびLAG-3アンタゴニストと組み合わせて使用される、前記使用。

30

【請求項 21】

PD-1アンタゴニストは、MDM2阻害剤およびLAG-3アンタゴニストと同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、請求項20に記載の使用。

【請求項 22】

MDM2阻害剤が、HDM-201、NVP-CGM097、RG-7112、MK-8242、RG-7388、SAR405838、AMG-232、DS-3032、RG-7775および表1の化合物1~36のいずれか1つまたはこれらの化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項16および17のいずれか1項に記載の方法、請求項8および9のいずれか1項に記載の使用のためのPD-1アンタゴニスト、請求項18および19のいずれか1項に記載のMDM2阻害剤の使用、請求項20および21のいずれか1項に記載のPD-1アンタゴニストの使用、請求項10および11のいずれか1項に記載の医薬組成物、または請求項12から15のいずれか1項に記載のキット。

40

【請求項 23】

PD-1アンタゴニストが、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、PDR-001、BAP049-クローン-B、BAP049-クローン-E、PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4およびPD1-5からなる群から選択される、請求項16および17のいずれか1項に記載の方

50

法、請求項 8 および 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための PD - 1 アンタゴニスト、請求項 18 および 19 のいずれか 1 項に記載の MDM 2 阻害剤の使用、請求項 20 および 21 のいずれか 1 項に記載の PD - 1 アンタゴニストの使用、請求項 10 および 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、または請求項 12 から 15 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 24】

LAG - 3 アンタゴニストが、BMS - 986016、LAG525、MK4280、BAP050 - クローン - F、BAP050 - クローン - G、BAP050 - クローン - H、BAP050 - クローン - I、BAP050 - クローン - J、LAG3 - 1、LAG3 - 2、LAG3 - 3、LAG3 - 4 および LAG3 - 5 からなる群から選択される、請求項 16 および 17 のいずれか 1 項に記載の方法、請求項 8 および 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための PD - 1 アンタゴニスト、請求項 18 および 19 のいずれか 1 項に記載の MDM 2 阻害剤の使用、請求項 20 および 21 のいずれか 1 項に記載の PD - 1 アンタゴニストの使用、請求項 10 および 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、または請求項 12 から 15 のいずれか 1 項に記載のキット。

10

【請求項 25】

処置される腫瘍学的疾患が、肺がん、特に非小細胞肺がん (NSCLC)、脳がん、特に膠芽腫、軟部組織肉腫、特に脂肪肉腫および尿生殖器がん、特に膀胱がんからなる群から選択されるがんである、請求項 16、17 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載の方法、請求項 8、9 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載の使用のための PD - 1 アンタゴニスト、請求項 18、19 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載の MDM 2 阻害剤の使用、請求項 20 から 24 のいずれか 1 項に記載の PD - 1 アンタゴニストの使用、請求項 10、11 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、または請求項 12 から 15 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載のキット。

20

【請求項 26】

がんが、非小細胞肺がん (NSCLC) であり、好ましくは、非小細胞肺がん腺癌である、請求項 16、17 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載の方法、請求項 8、9 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載の使用のための PD - 1 アンタゴニスト、請求項 18、19 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載の MDM 2 阻害剤の使用、請求項 20 から 24 のいずれか 1 項に記載の PD - 1 アンタゴニストの使用、請求項 10、11 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、または請求項 12 から 15 および 22 から 24 のいずれか 1 項に記載のキット。

30

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

腫瘍抑制タンパク質 p53 は、配列特異的な転写因子であり、細胞周期および増殖停止、アポトーシス、DNA 修復、老化、血管形成、および自然免疫を含むいくつかの細胞内プロセスの調節において中心的な役割を果たす。Mouse Double Minute 2 (MDM2) タンパク質 (または HDM2 としても知られているそのヒトホモログ) は、自己調節する様式で p53 活性をダウンレギュレートするよう作用し、通常の細胞条件 (ストレスの不在) 下において、MDM2 タンパク質は p53 活性を低レベルに維持するよう働く。MDM2 は、p53 のトランス活性化機能を直接阻害し、p53 を核の外に排出し、その E3 ユビキチンリガーゼ活性によるプロテアソームが関係する p53 の分解を促進する。

40

【0002】

MDM2 の過剰発現によるまたは p53 突然変異もしくは欠失による MDM2 / p53 バランスの調節解除は、正常な細胞の悪性形質転換につながる。現在、p53 が実質的にすべてのタイプのヒトがんにおいて重要な役割を果たすことが知られており、世界中のあらゆるヒトがんの 50% を超えるがんにおいて、p53 遺伝子の突然変異または欠失を確認することができる。4,000 近いヒト腫瘍サンプルにおける 28 の異なるタイプのヒ

50

トがんの分析は、ヒトがんの7%でMDM2が増幅されていることならびに増幅およびp53突然変異によるMDM2過剰発現は、ほとんど相互排他的であることを示した(Momand et al., Nucleic Acid Res(1998) 26:3453-3459)。

【0003】

p53の強力な腫瘍抑制機能のため、可能性のある新規のがん治療戦略としてp53の再活性化を得ようと長い間努力が続けられてきた。野生型p53をもつ腫瘍において、MDM2は、p53活性の主たる細胞阻害剤であり、MDM2の過剰発現が多くのヒト腫瘍において見つかった。MDM2は、直接的なタンパク質間相互作用によりp53を阻害するため、この10年間いくつかの学術的および工業的製薬研究所において小分子を使用したこの相互作用のブロックが追求されてきた。例えば、イミダゾール化合物(例えば、ヌトリンまたはRG7112)、ベンゾジアゼピンジオン化合物、スピロオキシインドール化合物(例えば、MI-219)、置換ピペリジン、ピロリジノン化合物(例えば、PXN820-d1)およびその改変物などのさまざまな非ペプチド薬物様小分子が、細胞においてp53を再活性化する手段としてMDM2/p53相互作用をブロックするために選択され、設計されてきた(Vassilev et al., Science(2004) 303:844-848; Grasberger et al., J Med Chem(2005) 48:909-912; Parks et al., Bioorg Med Chem Lett(2005) 15:765; Ding et al., J Am Soc(2005) 127:10130-10131; WO 2010/028862、米国特許第7,884,107号、WO 2008/119741)。多くの強力なMDM2/p53阻害剤がヒトがんの動物モデルにおいて抗腫瘍活性について評価されてきた(Vassilev et al., Science(2004) 303:844-848; Tovar et al, Cancer Res(2013) 73(8): 2587 - 2597; Ding et al, Journal of Medicinal Chemistry(2013) 56(14): 5979 - 5983; Rew et al, Journal of Medicinal Chemistry(2012) 55: 4936 - 4954; Sun et al, Journal of Medicinal Chemistry(2014) 57(4): 1454 - 1472)。

【0004】

NCIの小児前臨床試験プログラム(PPTP)において、MDM2-p53相互作用の阻害剤であるRG7112の高レベルの抗増殖活性に対する早期のエビデンスをインビトロおよびインビボにおいて確認することができた。特に、RG-7112は、p53突然変異細胞株に対するp53野生型細胞株のより低いIC₅₀中央値の細胞傷害活性を示した(Carol et al., Pediatric Blood and Cancer(2013) 60(4):633-641)。さらに、RG-7112は、固形腫瘍異種移植モデルにおいて腫瘍増殖阻害を引き起こし、特に、混合型白血病(MLL)再編成を有する急性リンパ性白血病(ALL)異種移植モデルにおいて有効であった(Carol et al., Pediatric Blood and Cancer(2013) 60(4):633-641)。さらに、RG7112の抗増殖活性およびアポトーシス促進活性が、p53野生型をもつヒト急性骨髄性白血病(AML)およびヒト前立腺腫瘍異種移植モデルにおいて観察された(Tovar et al, Cancer Res(2013) 73(8): 2587 - 2597)。

がん免疫療法は、免疫系ががんを処置するために使用される腫瘍学の部門であり、これは、腫瘍が直接切除されるか、または処置される既存の一般的な処置の方法とは際だって異なっている。この治療構想は、T細胞の免疫機能を阻害するよう作用するこれらの細胞の表面にあるいくつかのタンパク質の特定に基づく。こうしたタンパク質のうちに挙げられているのがPD-1である。

【0005】

PD-1(プログラム細胞死1)は、T細胞に発現する細胞表面レセプタータンパク質である。「免疫チェックポイント」阻害剤としてのタンパク質機能は、すなわち、それは、自己免疫疾患を調節し、制限するように免疫系の細胞の活性を調節するよう作用する。多くのがんが「免疫チェックポイント」阻害剤を改変し、ひいては、検知されるのを回避することによって免疫系から自身を保護することが可能であることが、最近、わかった。

PD-1は、2つのリガンド、PD-L1およびPD-L2を有し、これらは、細胞表面レセプターと相互作用する。結合時に、PD-1は、T細胞応答を負に調節する細胞内シグナルを誘導する。

上述の通り、PD-1は、T細胞活性の重要な調節因子である。最近、さまざまながん

10

20

30

40

50

環境の範囲において、免疫系を刺激し、それにより、がんを処置するために拮抗性PD-1抗体分子、ニボルマブおよびペンブロリズマブを使用することができることが示されてきた。

【0006】

リンパ球活性化遺伝子-3 (LAG-3; CD223) は、主に活性化T細胞の細胞表面に発現するが、NK細胞および樹状細胞の分画でも見られるI型膜貫通タンパク質である。LAG3は、ヘルパーT細胞活性化のコレセプターであるCD4と密接に関連する。両分子は、4つの細胞外Ig様ドメインを有し、機能活性のためにリガンド、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIとの結合を必要とする。MHC-IIと結合すると、LAG3は、T細胞応答を負に調節する細胞内シグナルを誘導する。最近の研究は、LAG-3とPD-1が腫瘍浸潤リンパ球(TIL)に共発現することを明らかにし、このことは、それらが、腫瘍が関係する免疫抑制に寄与する可能性があることを示唆する。抗原に対する長期的な曝露が「疲弊」と呼ばれるプロセスによるT細胞の進行する不活性化につながると考えられている。疲弊したT細胞は、PD-1およびLAG-3などの負の調節レセプターを共発現する場合が多い。

10

【0007】

PD-1アンタゴニストモノクローナル抗体ニボルマブおよびペンブロリズマブの有望な臨床結果にもかかわらず、最大で70%の処置患者が処置に応答しない。患者由来のT細胞によるならびに同系腫瘍マウスモデルからの前臨床データは、腫瘍由来のT細胞がPD-1に加えて他の抑制性レセプターを高い頻度で発現することを実証した。アンタゴニストモノクローナル抗体分子を使用したPD-1およびLAG-3を組み合わせた中和は、インビトロおよびインビボモデルにおいてPD-1の中和単独と比較してT細胞の再活性化を増加させ、腫瘍拒絶を向上させた。これらの結果に基づいて、LAG-3の中和がアンタゴニストPD-1 mAbの効力を増大させることが予想される。

20

治療剤の効力は、(特に腫瘍学において)他の化合物との併用療法を使用することによっておよび/または投与スケジュールを改善することによって改善することができる。いくつかの治療剤を組み合わせる構想が既に提示されても、種々の併用療法が調査中および臨床試験中であるが、標準的な療法を超えた利点、例えば、より良好な処置結果、有益な効果、それより勝る効力および/または改善された忍容性、例えば、組み合わせられる処置の副作用の低減などを示す、がん疾患、例えば、固形腫瘍の処置のための新規で有効な治療構想が依然として必要とされている。特に、例えば、肺がん(例えば、NSCLC)、脳がん(例えば、膠芽腫、他で発生したがんの脳転移も含む)、軟部組織肉腫(例えば、脂肪肉腫)および尿生殖器がん(例えば、膀胱がん)のようながんを有する患者に対する処置のさらなる選択肢が必要とされている。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、本発明の目的は、現在使用されているおよび/または先行技術において知られている処置/処置の方法と比較して特定の利点をもたらす併用処置/併用処置の方法を提供することである。こうした利点としては、インビボにおける効力(例えば、改善された臨床応答、応答の延長、応答速度の増加、応答の継続時間、疾患安定化率、安定化の継続時間、疾患進行までの時間、無増悪生存期間(PFS)および/または全生存期間(OS)、抵抗性のより遅い発生など)、安全で忍容性が良好な投与ならびに頻度および有害事象の重症度の低減を挙げることができる。

40

この状況において、本出願の発明者らは、驚くべきことに、本発明の状況においてPD-1(プログラム細胞死1)アンタゴニスト、すなわち、好ましくは抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体、およびLAG-3(リンパ球活性化遺伝子-3)アンタゴニスト、すなわち、好ましくは抗LAG-3抗体と組み合わせた、MDM2とp53の間の相互作用の阻害剤(本明細書では「MDM2阻害剤」と呼ぶ)の使用が、MDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストもしくはLAG-3アンタゴニスト単独またはこれらの治療剤の任意

50

の二剤の組み合わせの使用と比較して臨床転帰を改善する可能性があることを発見した。

【課題を解決するための手段】

【0009】

したがって、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんの処置および／または予防のための方法であって、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストの組み合わせた投与を含む方法、ならびに医学的使用、使用、医薬組成物または組み合わせおよびそのような治療剤を含むキットに関する。

さらに、本発明は、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストを組み合わせ使用することを含む抗がん療法に関する。

10

腫瘍学的性質の疾患の処置のために、（標的特異的および非標的特異的な抗がん剤を含む）多くの抗がん剤が既に提案されてきており、これらは、単剤療法として、または2つ以上の薬剤（例えば、二剤もしくは三剤併用療法）を含む併用療法として使用することができ、および／または放射線療法（例えば、放射線照射処置）、放射免疫療法および／または手術と組み合わせられてもよい。

本発明の目的は、さまざまな悪性腫瘍を処置または抑制するための本明細書に記載されている治療剤との併用療法を提供することである（例えば、組み合わせに含まれる活性構成成分の協同的、相補的、相互作用のまたは改善効果に基づく）。

【0010】

20

したがって、一態様において、本発明は、腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法であって、それを必要とする患者にそれぞれ本明細書に記載されている治療有効量のMDM2阻害剤、治療有効量のPD-1アンタゴニストおよび治療有効量のLAG-3アンタゴニストを投与することを含む、方法を提供する。

別の態様において、処置および／または予防する方法は、本明細書に記載されている治療有効量の1つまたは複数の追加的な治療剤を投与することをさらに含む。

そのような組み合わせられた処置は、物質の固定されない（例えば、自由な）組み合わせとして、またはキット・オブ・パーツを含む固定の組み合わせの形態で与えられてもよい。

別の態様において、本発明は、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストの組み合わせ、特に、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための組み合わせであって、前記方法は、それを必要とする患者に治療有効量の組み合わせを投与することを含む、組み合わせを提供する。

30

別の態様において、組み合わせは、本明細書に記載されている1つまたは複数の追加的な治療剤をさらに含む。

【0011】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための、本明細書に記載されているMDM2阻害剤であって、前記方法は、それぞれ本明細書に記載されているPD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストと組み合わせたMDM2阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、MDM2阻害剤に言及する。

40

別の態様において、処置および／または予防する方法は、本明細書に記載されている1つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせ投与することをさらに含む。

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための、本明細書に記載されているPD-1アンタゴニストであって、前記方法は、本明細書にそれぞれ記載されているMDM2阻害剤およびLAG-3アンタゴニストと組み合わせたPD-1アンタゴニストを、それを必要とする患者に投与することを含む、PD-1アンタゴニストに言及する。

50

【 0 0 1 2 】

別の態様において、処置および／または予防する方法は、本明細書に記載されている 1 つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせて投与することをさらに含む。

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための、本明細書に記載されている L A G - 3 アンタゴニストであって、前記方法は、それぞれ本明細書に記載されている、M D M 2 阻害剤および P D - 1 アンタゴニストと組み合わせた L A G - 3 アンタゴニストを、それを必要とする患者に投与することを含む、L A G - 3 アンタゴニストに言及する。

別の態様において、本処置および／または予防する方法は、本明細書に記載されている 1 つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせて投与することをさらに含む。

10

【 0 0 1 3 】

別の態様において、本発明は、

- ・本明細書に記載されている M D M 2 阻害剤を含み、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／またはビヒクルを含んでもよい第 1 の医薬組成物または剤形と、

- ・本明細書に記載されている P D - 1 アンタゴニストを含み、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／またはビヒクルを含んでもよい第 2 の医薬組成物または剤形と、

- ・本明細書に記載されている L A G - 3 アンタゴニストを含み、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／またはビヒクルを含んでもよい第 3 の医薬組成物または剤形とを含むキットに言及する。

20

別の態様において、キットは、本明細書に記載されている 1 つの追加的な治療剤をそれぞれ含み、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／またはビヒクルを含んでもよい 1 つまたは複数の追加的な医薬組成物または剤形を含む。

別の態様において、本発明は、

- ・本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんの処置および／または予防の際の、それを必要とする患者における同時、並行、連続、逐次、交互または個別使用のための印刷された指示書を含む添付文書をさらに含む上記のキットに言及する。

30

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための上記のキットに言及する。

【 0 0 1 4 】

別の態様において、本発明は、

- ・本明細書に記載されている M D M 2 阻害剤と、
- ・本明細書に記載されている P D - 1 アンタゴニストと、
- ・本明細書に記載されている L A G - 3 アンタゴニストとを含み、
- ・1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／またはビヒクルを含んでもよい医薬組成物に言及する。

40

別の態様において、本医薬組成物は、本明細書に記載されている 1 つまたは複数の追加的な治療剤を含む。

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するための、本明細書に記載されている M D M 2 阻害剤の使用であって、M D M 2 阻害剤は、それぞれ本明細書に記載されている、P D - 1 アンタゴニストおよび L A G - 3 アンタゴニストと組み合わせて使用される、使用に言及する。

M D M 2 阻害剤の使用の別の態様において、M D M 2 阻害剤は、それぞれ本明細書に記載されている P D - 1 アンタゴニストおよび L A G - 3 アンタゴニスト、ならびに本明細

50

書に記載されている１つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせて使用される。

【００１５】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するための、本明細書に記載されているPD-1アンタゴニストの使用であって、PD-1アンタゴニストは、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤およびLAG-3アンタゴニストと組み合わせて使用される、使用に言及する。

PD-1アンタゴニストの使用の別の態様において、PD-1アンタゴニストは、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤およびLAG-3アンタゴニスト、ならびに本明細書に記載されている１つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせて使用される。

10

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するための、本明細書に記載されているLAG-3アンタゴニストの使用であって、LAG-3アンタゴニストは、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤およびPD-1アンタゴニストと組み合わせて使用される、使用に言及する。

LAG-3アンタゴニストの使用の別の態様において、LAG-3アンタゴニストは、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤およびPD-1アンタゴニスト、ならびに本明細書に記載されている１つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせて使用される。

20

【００１６】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するための、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストの使用に言及する。

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するための、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤、PD-1アンタゴニスト、LAG-3アンタゴニストおよび１つまたは複数の追加的な治療剤の使用に言及する。

30

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストを含む、それらからなる、または基本的にそれらからなる、それぞれ本明細書に記載されている本発明による組み合わせ、医薬組成物またはキットに言及する。

【００１７】

本発明はまた、PD-1（プログラム細胞死１）アンタゴニスト、すなわち、好ましくは抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体またはLAG-3（リンパ球活性化遺伝子-3）アンタゴニスト、すなわち、好ましくは抗LAG-3抗体と組み合わせた、MDM2とp53の間の相互作用の阻害剤（本明細書では「MDM2阻害剤」と呼ぶ）の使用を開示する。MDM2阻害剤は、好ましくは、実施形態A1～A47に開示されている任意の化合物であり、PD-1アンタゴニストは、実施形態B1～B15に開示されている任意の化合物であり、LAG-3アンタゴニストは、実施形態C1～C12に開示されている任意の化合物である。

40

【００１８】

本発明はまた、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんの処置および／または予防のための方法であって、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤およびPD-1アンタゴニストまたはMDM2阻害剤およびLAG-3アンタゴニストの組み合わせた投与を含む方法、ならびに医学的使用、使用、医薬組成物または組み合わせおよびそのような治療剤を含むキットを開示する。

50

さらに、本発明はまた、PD-1アンタゴニストと組み合わせたMDM2阻害剤またはLAG-3アンタゴニストと組み合わせたMDM2阻害剤を使用することを含む抗がん療法を開示する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】C57BL/6マウスの黒色腫細胞株B16-F10由来の皮下同系マウスモデルにおける、単剤としてまたはマウスPD-1に対するツール抗体であるRMP1-14と組み合わせた、またはRMP1-14およびマウスLAG-3に対するツール抗体であるC9B7Wと組み合わせた例示的なMDM2阻害剤BIA-1の、ビヒクル/アイソタイプまたはRMP1-14単剤もしくはC9B7W単剤またはRMP1-14およびC9B7Wの組み合わせと比較した抗腫瘍活性を示すグラフである。

10

【図2】図1に示した試験の各処置群に関する、1日目の治療開始と比較して32日目に相対腫瘍体積<1を有する腫瘍を有する動物の数と定義されるレスポンドーの数を示すグラフである。

【図3】Balb/Cマウスの結腸がん細胞株Colon26由来の皮下同系マウスモデルにおける、単剤としてまたはマウスPD-1に対するツール抗体であるRMP1-14と組み合わせた、またはRMP1-14およびマウスLAG-3に対するツール抗体であるC9B7Wと組み合わせた例示的なMDM2阻害剤BIA-1の、ビヒクル/アイソタイプまたはRMP1-14単剤もしくはC9B7W単剤またはRMP1-14およびC9B7Wの組み合わせと比較した抗腫瘍活性を示すグラフである。

20

【図4】図3に示した試験の各処置群に関する、1日目の治療開始と比較して38日目に相対腫瘍体積<1を有する腫瘍を有する動物の数と定義されるレスポンドーの数を示すグラフである。

【図5】Balb/Cマウスの結腸がん細胞株Colon26由来の皮下同系マウスモデルにおける、単剤としてまたはマウスLAG-3に対するツール抗体であるC9B7Wと組み合わせて、またはマウスPD-1に対するツール抗体であるRMP1-14およびC9B7Wと組み合わせた例示的なMDM2阻害剤BIA-1の、ビヒクル/アイソタイプまたはC9B7W単剤と比較した抗腫瘍活性を示すグラフである。

【図6】図5に示した試験の各処置群に関する、1日目の治療開始と比較して31日目に相対腫瘍体積<1を有する腫瘍を有する動物の数と定義されるレスポンドーの数を示すグラフである。

30

【図7】ASB-XIV腫瘍をもつマウスを、マウスPD-1に対するツール抗体であるRMP1-14により8日間前処置し、腫瘍増殖抑制を示さないマウスを、RMP1-14およびマウスLAG-3に対するツール抗体であるC9B7Wと組み合わせた例示的なMDM2阻害剤BIA-1、またはビヒクル/アイソタイプ、RMP1-14単剤またはRMP1-14およびC9B7Wの組み合わせのいずれかを与える次に続く処置のために約400mm³の腫瘍体積で無作為化したことを示すグラフである。

【図8】Balb/Cマウスの結腸がん細胞株Colon26由来の皮下同系マウスモデルにおける、マウスPD-1に対するツール抗体であるRMP1-14およびマウスLAG-3に対するツール抗体であるC9B/Wと組み合わせたMDM2阻害剤HDM-201の抗腫瘍活性を示すグラフである。

40

【発明を実施するための形態】

【0020】

MDM2阻害剤

本発明およびすべてのその実施形態の意味におけるMDM2阻害剤は、MDM2とp53の相互作用を阻害する化合物である。

好ましくは、本発明およびすべてのその実施形態におけるMDM2阻害剤は、以下の(A0)からなる群から選択される：

・WO2015/155332に（一般的小および／または具体的に）開示されているMDM2阻害剤（すなわち、化合物）、または薬学的に許容されるその塩；

50

・ WO 2 0 1 6 / 0 0 1 3 7 6 に (一般のおよび / または具体的に) 開示されている M D M 2 阻害剤 (すなわち、化合物) 、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ WO 2 0 1 6 / 0 2 6 9 3 7 に (一般のおよび / または具体的に) 開示されている M D M 2 阻害剤 (すなわち、化合物) 、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ WO 2 0 1 7 / 0 6 0 4 3 1 に (一般のおよび / または具体的に) 開示されている M D M 2 阻害剤 (すなわち、化合物) 、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ WO 2 0 1 3 / 1 1 1 1 0 5 に (一般のおよび / または具体的に) 開示されている M D M 2 阻害剤 (すなわち、化合物) 、または薬学的に許容されるその塩 ;

【 0 0 2 1 】

・ WO 2 0 1 1 / 0 7 6 7 8 6 に (一般のおよび / または具体的に) 開示されている M D M 2 阻害剤 (すなわち、化合物) 、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ H D M - 2 0 1 、すなわち、WO 2 0 1 3 / 1 1 1 1 0 5 (2 0 7 ページ) の例 1 0 2 、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ N V P - C G M 0 9 7 、すなわち、WO 2 0 1 1 / 0 7 6 7 8 6 (2 6 5 ページ) の例 1 0 6 、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ R G - 7 1 1 2 として知られている M D M 2 阻害剤、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ M K - 8 2 4 2 として知られている M D M 2 阻害剤、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ R G - 7 3 8 8 として知られている M D M 2 阻害剤、または薬学的に許容されるその塩 ;

【 0 0 2 2 】

・ S A R 4 0 5 8 3 8 として知られている M D M 2 阻害剤、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ A M G - 2 3 2 として知られている M D M 2 阻害剤、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ D S - 3 0 3 2 として知られている M D M 2 阻害剤、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ R G - 7 7 7 5 として知られている M D M 2 阻害剤、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ A P G - 1 1 5 として知られている M D M 2 阻害剤、または薬学的に許容されるその塩 ;

・ WO 2 0 1 7 / 0 6 0 4 3 1 に開示されている表 1 の M D M 2 阻害剤 1 ~ 3 6 のいずれか 1 つ、または薬学的に許容されるその塩 ;

【 0 0 2 3 】

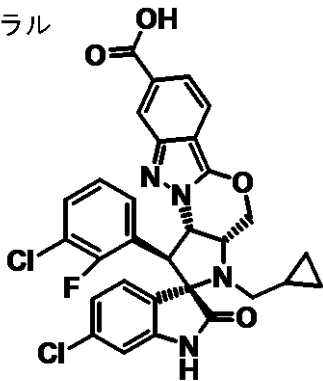
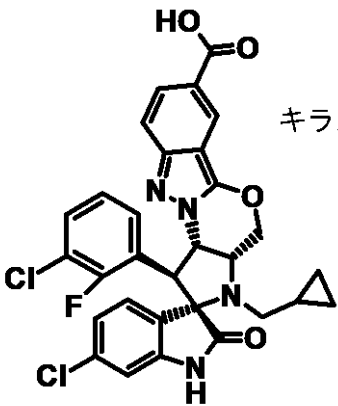
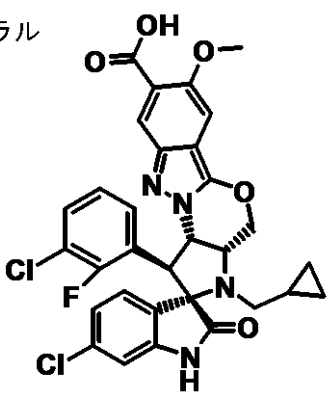
10

20

30

【表 1】

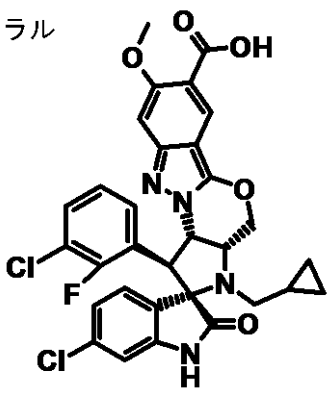
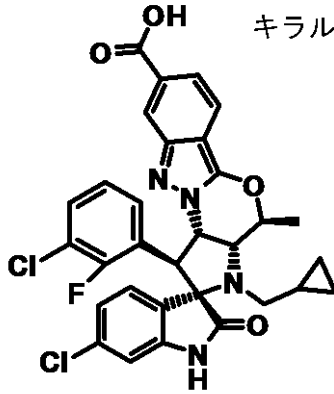
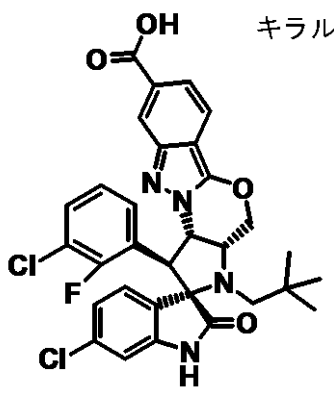
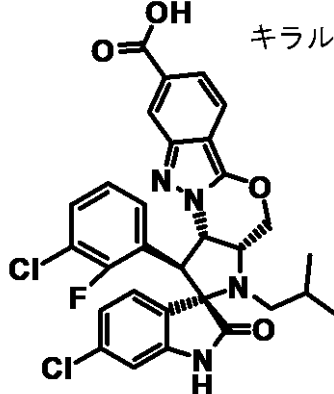
表1

1	<p>キラル</p> 
2	 <p>キラル</p>
3	<p>キラル</p> 

10

20

30

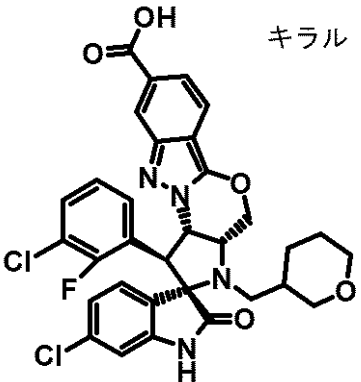
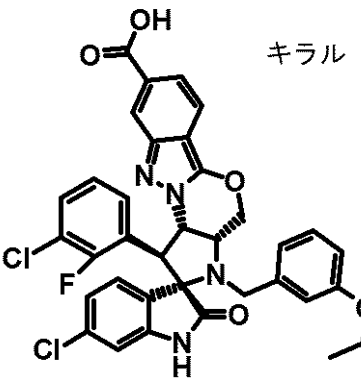
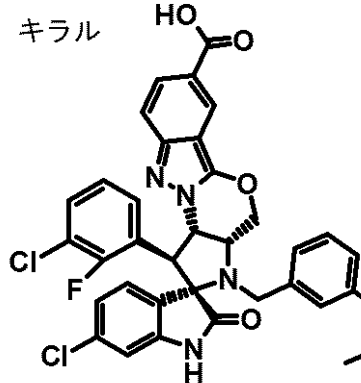
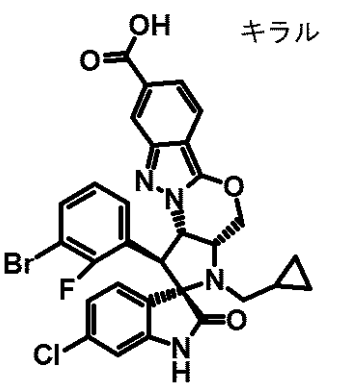
4	キラル 
5	キラル 
6	キラル 
7	キラル 

10

20

30

40

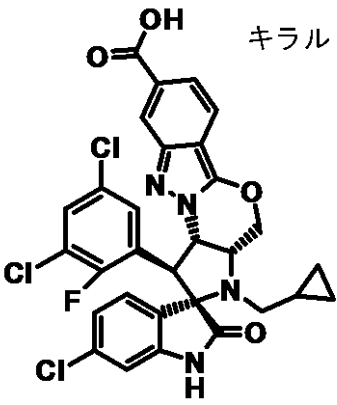
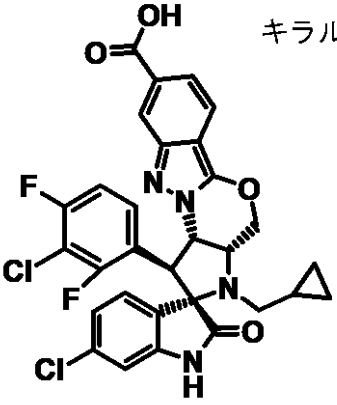
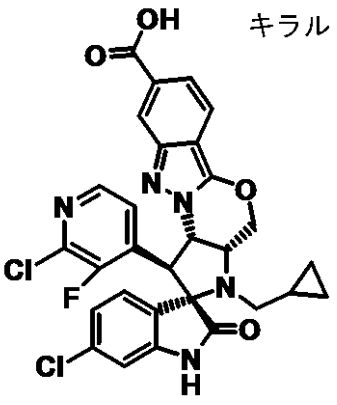
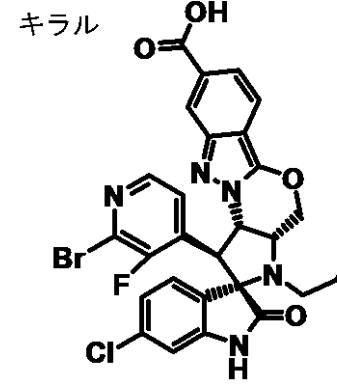
8	 <p>キラル</p>
9	 <p>キラル</p>
10	 <p>キラル</p>
11	 <p>キラル</p>

10

20

30

40

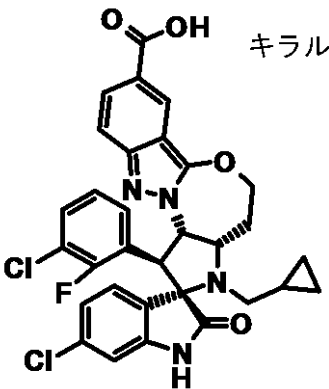
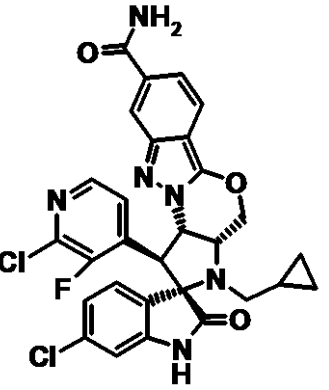
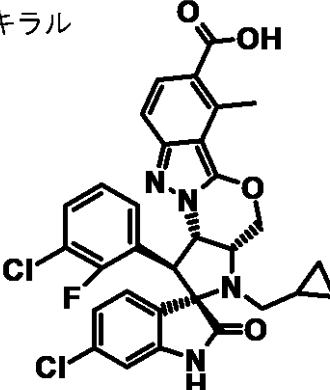
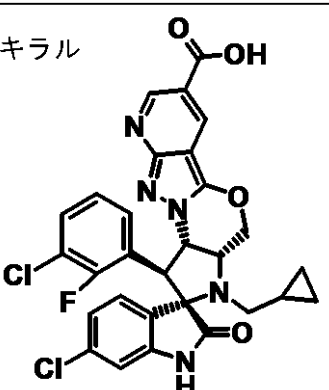
12	<p>キラル</p> 
13	<p>キラル</p> 
14	<p>キラル</p> 
15	<p>キラル</p> 

10

20

30

40

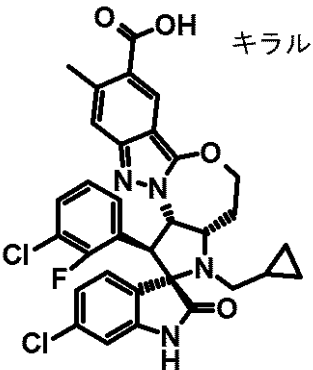
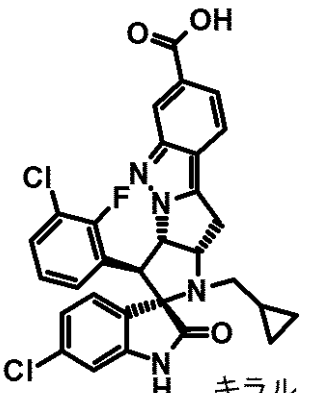
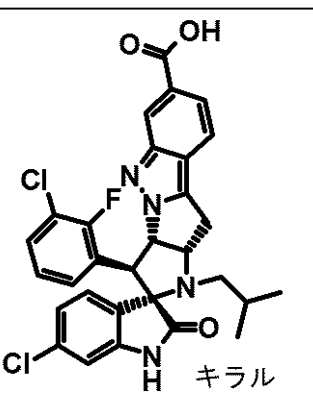
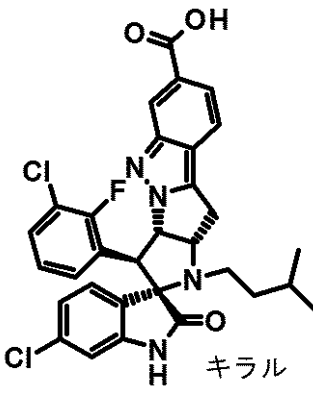
16	<p>キラル</p> 
17	
18	<p>キラル</p> 
19	<p>キラル</p> 

10

20

30

40

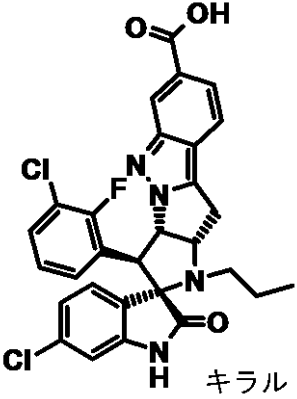
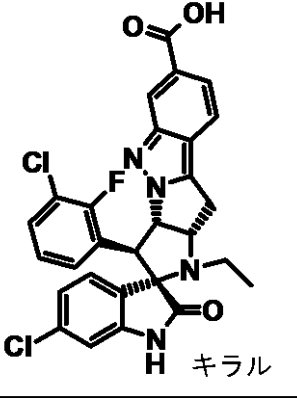
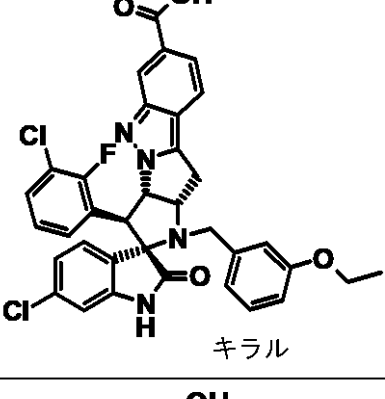
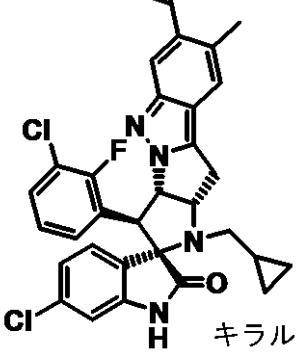
20	 <p>キラル</p>
21	 <p>キラル</p>
22	 <p>キラル</p>
23	 <p>キラル</p>

10

20

30

40

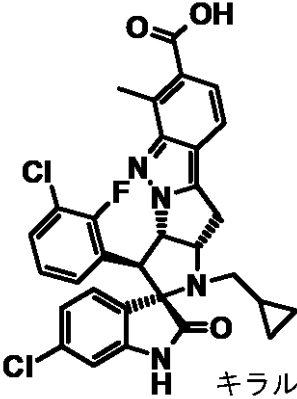
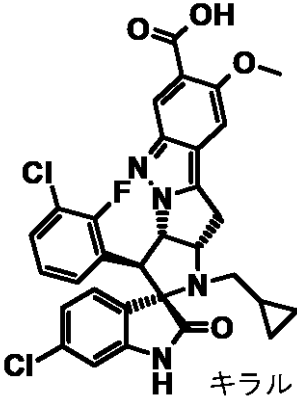
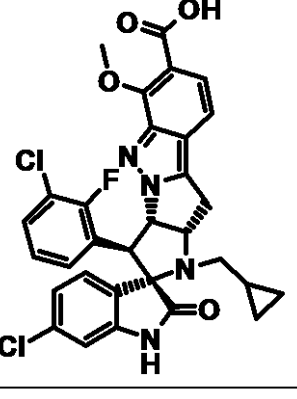
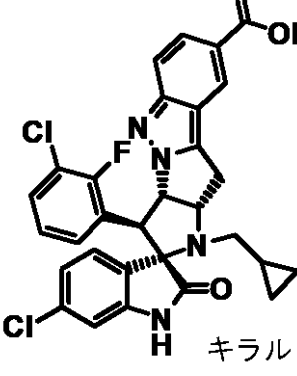
24	 <p>キラル</p>
25	 <p>キラル</p>
26	 <p>キラル</p>
27	 <p>キラル</p>

10

20

30

40

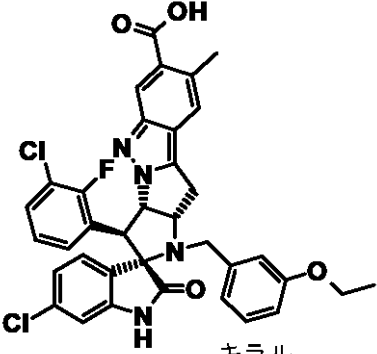
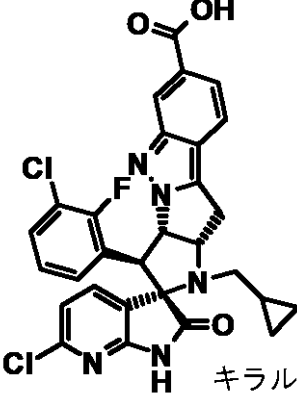
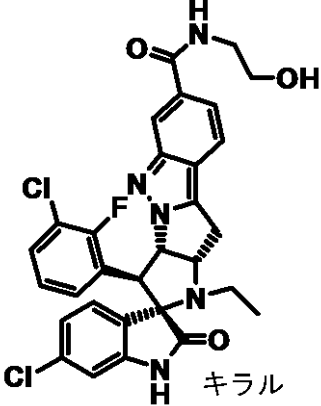
28	 <p>キラル</p>
29	 <p>キラル</p>
30	 <p>キラル</p>
31	 <p>キラル</p>

10

20

30

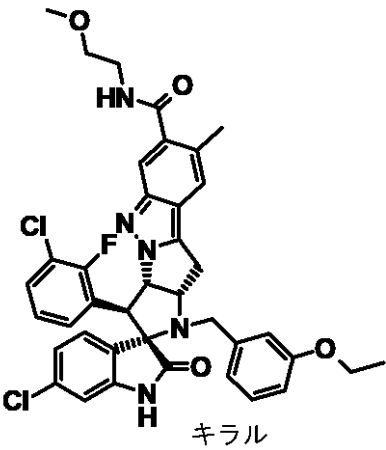
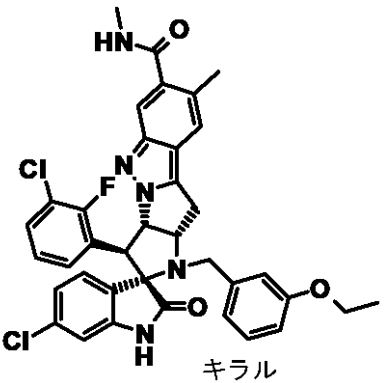
40

32	 <p>キラル</p>
33	 <p>キラル</p>
34	 <p>キラル</p>

10

20

30

35	 <p>キラル</p>
36	 <p>キラル</p>

10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

「MDM2阻害剤」という用語は、本明細書中で使用される場合、互変異性体の形態、薬学的に許容される塩の形態、水和物の形態または溶媒和物の形態（薬学的に許容される塩の水和物もしくは溶媒和物を含む）の上で挙げたMDM2阻害剤も含む。これはまた、すべてが固体形態、好ましくは、結晶形態ならびにすべてがその薬学的に許容される塩、水和物および溶媒和物（薬学的に許容される塩の水和物および溶媒和物を含む）の結晶形態のMDM2阻害剤も含む。

上で挙げたすべてのMDM2阻害剤は、それぞれの合成および特性とともに当該技術分野において知られている。上で言及したすべての特許出願は、それらの全体が参照により組み込まれる。

【 0 0 2 5 】

一実施形態において、MDM2阻害剤は、HDM-201または薬学的に許容されるその塩である（A1）。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、NVP-CGM097または薬学的に許容されるその塩である（A2）。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物1または薬学的に許容されるその塩である（A3）。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物2または薬学的に許容されるその塩である（A4）。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物3または薬学的に許容されるその塩である（A5）。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物4または薬学的に許容されるその塩である（A6）。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物5または薬学的に許容されるその塩である（A7）。

【 0 0 2 6 】

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物6または薬学的に許容されるその塩である(A8)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物7または薬学的に許容されるその塩である(A9)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物8または薬学的に許容されるその塩である(A10)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物9または薬学的に許容されるその塩である(A11)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物10または薬学的に許容されるその塩である(A12)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物11または薬学的に許容されるその塩である(A13)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物12または薬学的に許容されるその塩である(A14)。

【0027】

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物13または薬学的に許容されるその塩である(A15)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物14または薬学的に許容されるその塩である(A16)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物15または薬学的に許容されるその塩である(A17)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物16または薬学的に許容されるその塩である(A18)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物17または薬学的に許容されるその塩である(A19)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物18または薬学的に許容されるその塩である(A20)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物19または薬学的に許容されるその塩である(A21)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物20または薬学的に許容されるその塩である(A22)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物21または薬学的に許容されるその塩である(A23)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物22または薬学的に許容されるその塩である(A24)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物23または薬学的に許容されるその塩である(A25)。

【0028】

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物24または薬学的に許容されるその塩である(A26)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物25または薬学的に許容されるその塩である(A27)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物26または薬学的に許容されるその塩である(A28)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物27または薬学的に許容されるその塩である(A29)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物28または薬学的に許容されるその塩である(A30)。

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、表1の化合物29または薬学的に許容されるその塩である(A31)。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 9 】

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、表 1 の化合物 3 0 または薬学的に許容されるその塩である (A 3 2)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、表 1 の化合物 3 1 または薬学的に許容されるその塩である (A 3 3)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、表 1 の化合物 3 2 または薬学的に許容されるその塩である (A 3 4)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、表 1 の化合物 3 3 または薬学的に許容されるその塩である (A 3 5)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、表 1 の化合物 3 4 または薬学的に許容されるその塩である (A 3 6)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、表 1 の化合物 3 5 または薬学的に許容されるその塩である (A 3 7)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、表 1 の化合物 3 6 または薬学的に許容されるその塩である (A 3 8)。

【 0 0 3 0 】

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、RG - 7 1 1 2 または薬学的に許容されるその塩である (A 3 9)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、MK - 8 2 4 2 または薬学的に許容されるその塩である (A 4 0)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、RG - 7 3 8 8 または薬学的に許容されるその塩である (A 4 1)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、RG - 7 3 8 8 または薬学的に許容されるその塩である (A 4 2)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、SAR 4 0 5 8 3 8 または薬学的に許容されるその塩である (A 4 3)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、AMG - 2 3 2 または薬学的に許容されるその塩である (A 4 4)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、DS - 3 0 3 2 または薬学的に許容されるその塩である (A 4 5)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、RG - 7 7 7 5 または薬学的に許容されるその塩である (A 4 6)。

別の実施形態において、MDM 2 阻害剤は、APG - 1 1 5 または薬学的に許容されるその塩である (A 4 7)。

実施形態 (A 1) から (A 4 7) のすべてが、MDM 2 阻害剤の性質に関して実施形態 (A 0) の好適な実施形態である。

治療に使用するために、MDM 2 阻害剤は、動物またはヒトへの投与を容易にするのに適した医薬組成物に含まれる。

【 0 0 3 1 】

本発明のMDM 2 阻害剤を投与するための典型的な医薬組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、座剤、液剤、例えば、注射 (s . c . 、 i . v . 、 i . m .) および注入用液剤、エリキシル剤、乳剤または分散性粉剤が挙げられる。薬学的に活性な化合物の含有量は、全体として組成物の 0 . 1 から 9 0 質量%の範囲、好ましくは、4 0 から 6 0 質量%の範囲、例えば、所望の投与量範囲を実現するのに十分な量が可能である。1 つの投与量が、必要に応じて、所望の 1 日当たりの合計用量を送達するために 1 日に数回与えられてもよい。

典型的な錠剤は、例えば、活性物質を混合することによって得ることができ、既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロースもしくは乳糖、崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプンもしくはアルギン酸もしくはクロスポビドン、結合剤、例えば、デンプンもしくはゼラチン、滑沢剤、例えば、ステアリン

10

20

30

40

50

酸マグネシウムもしくはタルクおよび／または放出を遅らせるための薬剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセタートフタート、もしくはポリ酢酸ビニルと組み合わせてもよい。錠剤は、例えば、直接圧縮またはローラー圧縮によってなど通常のプロセスによって調製することができる。錠剤はまた、いくつかの層を含んでもよい。

【0032】

したがって、コーティング錠剤は、錠剤コーティングのために通常使用される物質、例えば、コリジン (collidone) またはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは糖により錠剤と類似に製造されたコアをコーティングすることによって作製することができる。遅延放出を実現するまたは不適合性を防ぐために、コアはまた、いくつかの層からなってもよい。同様に、錠剤コーティングは、遅延放出を実現するために、場合によっては、錠剤のための上記の賦形剤を使用したいいくつかの層からなってもよい。

活性物質を含有するシロップまたはエリキシル剤は、甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロールまたは糖および調味料、例えば、風味付け、例えば、バニリンまたはオレンジ抽出物をさらに含んでもよい。これらはまた、懸濁アジュバントまたは増粘剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば、脂肪族アルコールとエチレンオキシドの縮合産物、もしくは保存料、例えば、p-ヒドロキシベンゾアートを含んでもよい。

【0033】

注射および注入用液剤は、例えば、等張化剤、保存料、例えば、p-ヒドロキシベンゾアート、または安定剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩の添加とともに通常の方法で調製され、乳化剤および／または分散剤が使用されてもよい一方で、希釈剤として水が使用される場合、例えば、有機溶媒が溶媒和剤 (solvating agent) または溶解助剤として使用され、注射バイアルもしくはアンプルまたは点滴ボトルに移されてもよい。

活性物質を含有するカプセル剤は、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、乳糖またはソルビトールと混合し、それをゼラチンカプセルに詰め込むことによって作製することができる。

典型的な座剤は、例えば、活性物質を中性脂肪またはポリエチレングリコールもしくはその誘導体などのこの目的のために提供される担体と混合することによって作製することができる。

使用可能な賦形剤としては、例えば、水、薬学的に許容される有機溶媒、例えば、パラフィン (例えば、石油留分)、植物油 (例えば、ピーナッツ油もしくはゴマ油)、単官能性または多官能性アルコール (例えば、エタノールもしくはグリセロール)、担体、例えば、天然鉱物粉末 (例えば、カオリン、粘土、タルク、白亜)、合成鉱物粉末 (例えば、高度に分散したケイ酸およびシリケート)、糖 (例えば、ショ糖、乳糖およびグルコース) 乳化剤 (例えば、リグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプンおよびポリビニルピロリドン) ならびに滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸およびラウリル硫酸ナトリウム) が挙げられる。

【0034】

本発明およびすべてのその実施形態のMDM2阻害剤は、通常の方法によって投与され、好ましくは、経口経路または非経口経路によって投与され、最も好ましくは、経口経路によって投与される。経口投与のための錠剤は、上記の担体と別にさまざまな添加物、例えば、デンプン、好ましくは、ジャガイモデンプン、ゼラチンなどとともに添加物、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸水素カルシウムを含んでもよい。さらに、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクが錠剤化プロセスのために同時に使用されてもよい。水性懸濁液の場合、活性物質は、上記の賦形剤に加えて、さまざまな調味料または着色料と組み合わされてもよい。

非経口使用のために、適した液体担体を伴う活性物質の液剤が使用されてもよい。

MDM2阻害剤、特に、表1のMDM2阻害剤に関する経口使用に対する投与量は、1用量当たり1mgから2000mgである (例えば、1用量当たり10mgから1000

10

20

30

40

50

mg ; さらに好適な実施形態においては、1用量当たり10mgから500mg ; 最も好適なのは1用量当たり10mgから100mgである)。与えられるすべての量は、MDM2阻害剤の遊離塩基を基準としており、薬学的に許容される塩またはその他の固体形態が使用される場合は比例して高くなってもよい。

【0035】

一実施形態において、MDM2阻害剤、特に、表1のMDM2阻害剤は、1日に1回投与される(q . d .)。

一実施形態において、MDM2阻害剤、特に、表1のMDM2阻害剤は、28日サイクルの1日目および8日目に投与される。

一実施形態において、MDM2阻害剤、特に、表1のMDM2阻害剤は、28日サイクルの1日目に投与される。

一実施形態において、MDM2阻害剤は、28日サイクルの1日目から7日目に投与される。

静脈内使用に対する投与量は、1時間当たり1mgから1000mgであり、好ましくは、1時間当たり5から500mgの間である。

しかしながら、体重、投与経路、薬物に対する個々の応答、その製剤の性質および薬物が投与される時間または間隔に応じて指定される量から逸れることが必要な場合もある。したがって、ある場合には、上で示した最低用量よりも少量を使用するので十分な場合もあるが、他の場合には、上限を超えなければならないこともある。大量に投与する場合、これは、その日の間で分配されたいくつかのより少量の用量に分割することが望ましいこともある。

【0036】

PD - 1 アンタゴニスト

本発明およびすべてのその実施形態の意味においてPD - 1 アンタゴニストは、レセプターとのPD - 1の相互作用を阻害する化合物、好ましくは、抗PD - 1抗体または抗PD - L1抗体である。

好ましくは、本発明およびすべてのその実施形態におけるPD - 1 アンタゴニスト、すなわち、抗PD - 1抗体または抗PD - L1抗体は、ヒト化もしくは完全ヒト抗PD - 1抗体またはヒト化もしくは完全ヒト抗PD - L1抗体である。

【0037】

より好ましくは、本発明およびすべてのその実施形態におけるPD - 1 アンタゴニストは、以下の(B0)からなる群から選択される：

- ・ペンブロリズマブ；
- ・ニボルマブ；
- ・ピジリズマブ；
- ・アテゾリズマブ；
- ・アベルマブ；
- ・デュルバルマブ；

・WO2015/112900に(一般的小および/または具体的に)開示されている抗PD - 1抗体；

WO2015/112900(171ページ)の表1において定義されている抗体のいずれか1つ

WO2015/112900(171ページ)の表1において定義されているヒト化抗体のいずれか1つ

WO2015/112900(171ページ)の表1において定義されているBAP049 - hum01からBAP049 - hum16のいずれか1つ

WO2015/112900(171ページ)の表1において定義されているBAP049 - クローン - AからBAP049 - クローン - Eのいずれか1つ

- ・PDR - 001；

・WO2016/061142に(一般的小および/または具体的に)開示されている抗

P D - L 1 抗体：

W O 2 0 1 6 / 0 6 1 1 4 2 (2 6 5 ページ) の表 1 において定義されている抗体のいずれか 1 つ；

W O 2 0 1 6 / 0 6 1 1 4 2 (2 6 5 ページ) の表 1 において定義されているヒト化抗体のいずれか 1 つ；

W O 2 0 1 6 / 0 6 1 1 4 2 (2 6 5 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 8 - h u m 0 1 から B A P 0 5 8 - h u m 1 7 のいずれか 1 つ

W O 2 0 1 6 / 0 6 1 1 4 2 (2 6 5 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 8 - クローン - K から B A P 0 5 8 - クローン - O のいずれか 1 つ

・本明細書の下で開示されている抗 P D - 1 抗体、P D 1 - 1、P D 1 - 2、P D 1 - 3、P D 1 - 4、および P D 1 - 5。

10

【 0 0 3 8 】

例えば、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369(2):134-44 に開示されているペンブロリズマブ (以前はランブロリズマブとしても知られていた；商標名 K e y t r u d a ； M K - 3 4 7 5 としても知られている) は、P D - 1 と結合するヒト化 I g G 4 モノクローナル抗体であり、これは、F c が関係する細胞傷害性を防ぐよう設計された C 2 2 8 P の突然変異を含む。ペンブロリズマブは、例えば、U S 8 , 3 5 4 , 5 0 9 および W O 2 0 0 9 / 1 1 4 3 3 5 に開示されている。これは、摘出不可能な黒色腫または転移性黒色腫を患っている患者および転移性 N S C L C を有する患者の処置用に F D A に認可されている。

20

【 0 0 3 9 】

ニボルマブ (C A S 登録番号：9 4 6 4 1 4 - 9 4 - 4 ； B M S - 9 3 6 5 5 8 または M D X 1 1 0 6 b) は、P D - 1 を特異的にブロックし、検知可能な抗体依存性細胞毒性 (A D C C) が無い完全ヒト I g G 4 モノクローナル抗体である。ニボルマブは、例えば、U S 8 , 0 0 8 , 4 4 9 および W O 2 0 0 6 / 1 2 1 1 6 8 に開示されている。これは、摘出不可能な黒色腫または転移性黒色腫、転移性 N S C L C および進行腎細胞がんを患っている患者の処置用に F D A に認可された。

ピジリズマブ (C T - 0 1 1 ； C u r e T e c h) は、P D - 1 と結合するヒト化 I g G 1 k モノクローナル抗体である。ピジリズマブは、例えば、W O 2 0 0 9 / 1 0 1 6 1 1 に開示されている。

30

【 0 0 4 0 】

アテゾリズマブ (T e c e n t r i q , M P D L 3 2 8 0 A としても知られている) は、P D - L 1 を標的とするファージ由来のヒト I g G 1 k モノクローナル抗体であり、例えば、Deng et al. mAbs 2016;8:593-603 に記載されている。これは、尿路上皮がんを患っている患者の処置用に F D A に認可された。

アベルマブは、完全ヒト抗 P D - L 1 I g G 1 モノクローナル抗体であり、例えば、Boyerinas et al. Cancer Immunol. Res. 2015;3:1148-1157 に記載されている。

デュルバルマブ (M E D I 4 7 3 6) は、P D - L 1 に対して高い特異性を有するヒト I g G 1 k モノクローナル抗体であり、例えば、Stewart et al. Cancer Immunol. Res. 2015;3:1052-1062 または Ibrahim et al. Semin. Oncol. 2015;42:474-483 に記載されている。

40

P D R - 0 0 1 または P D R 0 0 1 は、P D - L 1 および P D - L 2 の P D - 1 との結合をブロックする高親和性リガンドブロックヒト化抗 P D - 1 I g G 4 抗体である。P D R - 0 0 1 は、W O 2 0 1 5 / 1 1 2 9 0 0 および W O 2 0 1 7 / 0 1 9 8 9 6 に開示されている。

【 0 0 4 1 】

抗体 P D 1 - 1 から P D 1 - 5 は、表 2 に示される配列によって定義される抗体分子であり、H C は (完全長) 重鎖を指し、L C は (完全長) 軽鎖を指す：

【表 2 - 1】

表 2

配列 番号	配列名	アミノ酸配列
1	PD1-1のHC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
2	PD1-1のLC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWIYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGSIGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
3	PD1-2のHC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNPNNYYAMDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG

10

20

30

40

【表 2 - 2】

配列 番号	配列名	アミノ酸配列
4	PD1-2のLC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWHYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
5	PD1-3のHC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKNSL YLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGT LTVT SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT YTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSL SLSLG
6	PD1-3のLC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWHYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

【表 2 - 3】

配列番号	配列名	アミノ酸配列
7	PD1-4のHC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
8	PD1-4のLC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWIYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGGSGIPARFSGSGGTDFLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTGLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
9	PD1-5のHC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG

10

20

30

40

【表 2 - 4】

配列番号	配列名	アミノ酸配列
10	PD1-5のLC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWDYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKVEPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

特に、本明細書の上に記載されている抗PD-1抗体分子は、

(PD1-1) 配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(PD1-2) 配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(PD1-3) 配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号6のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(PD1-4) 配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(PD1-5) 配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を有する。

【0042】

INNは、本明細書中で使用される場合、以下に限定されないが米国における42 USC § 262(k)項およびその他の管轄区域における同等の規則の下に認定されたこれらのバイオシミラー抗体を含む元の抗体と同じ、または実質的に同じアミノ酸配列を有するすべてのバイオシミラー抗体を包含することも意図される。

上で挙げたすべてのPD-1アンタゴニストは、それらそれぞれの製造、治療的使用および特性とともに当該技術分野において知られている。上で参照したすべての特許出願は、それらの全体が参照により組み込まれる。

一実施形態において、PD-1アンタゴニストは、ペンブロリズマブである(B1)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、ニボルマブである(B2)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、ビジリズマブである(B3)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、アテゾリズマブである(B4)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、アベルマブである(B5)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、デュルバルマブである(B6)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、PDR-001である(B7)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、WO2015/112900(171ページ)の表1において定義されているBAP049-クローン-Bである(B8)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、WO2015/112900(171ページ)の表1において定義されているBAP049-クローン-Eである(B9)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、WO2016/061142(265ページ)の表1において定義されているBAP058-クローン-KからBAP058-クローン-Oからなる群から選択される(B10)。

別の実施形態において、PD-1アンタゴニストは、PD1-1である(B11)。

【 0 0 4 3 】

別の実施形態において、PD - 1 アンタゴニストは、PD 1 - 2 である (B 1 2)。

別の実施形態において、PD - 1 アンタゴニストは、PD 1 - 3 である (B 1 3)。

別の実施形態において、PD - 1 アンタゴニストは、PD 1 - 4 である (B 1 4)。

別の実施形態において、PD - 1 アンタゴニストは、PD 1 - 5 である (B 1 5)。実施形態 (B 1) から (B 1 5) のすべてが、PD - 1 アンタゴニストの性質に関して実施形態 (B 0) の好適な実施形態である。

一実施形態において、WO 2 0 1 5 / 1 1 2 9 0 0 (1 7 1 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 4 9 - クローン - E が与えられ、WO 2 0 1 7 / 0 1 9 8 9 6 (3 3 6 ページ、最終段落) に開示されているスケジュールに従って投与される。

既に販売されている PD - 1 アンタゴニストおよびその使用に関するさらに詳細な説明については、それぞれの製品概要 (その全体が参照により組み込まれる) に言及されている。

【 0 0 4 4 】

L A G - 3 アンタゴニスト

本発明およびすべてのその実施形態の意味における L A G - 3 アンタゴニストは、レセプターとの L A G - 3 の相互作用を阻害する化合物である。

好ましくは、本発明およびすべてのその実施形態の意味における L A G - 3 アンタゴニストは、抗 L A G - 3 抗体である。

好ましくは、本発明およびすべてのその実施形態における L A G - 3 アンタゴニスト、すなわち、抗 L A G - 3 抗体は、ヒト化または完全ヒト抗 L A G - 3 抗体である。

【 0 0 4 5 】

より好ましくは、本発明およびすべてのその実施形態における L A G - 3 アンタゴニストは、以下の (C 0) からなる群から選択される：

- ・ WO 2 0 1 5 / 0 4 2 2 4 6 に開示されている B M S - 9 8 6 0 1 6 ; (3 / 4 ページおよび例 1)

- ・ L A G 5 2 5 ;

- ・ M K 4 2 8 0 ;

- ・ WO 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 に (一般的小および / または具体的に) 開示されている抗 L A G - 3 抗体：

- WO 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されている抗体のいずれか 1 つ

- WO 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されているヒト化抗体のいずれか 1 つ

- WO 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 0 - h u m 0 1 から B A P 0 5 0 - h u m 2 0 のいずれか 1 つ

- WO 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 0 - h u m 0 1 - S e r から B A P 0 5 0 - h u m 1 5 - S e r および B A P 0 5 0 - h u m 1 8 - S e r から B A P 0 5 0 - h u m 2 0 - S e r のいずれか 1 つ

- WO 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 0 - クローン - F から B A P 0 5 0 - クローン - J のいずれか 1 つ

- ・ 本明細書の下で開示されている抗 L A G - 3 抗体 L A G 3 - 1、L A G 3 - 2、L A G 3 - 3、L A G 3 - 4 および L A G 3 - 5

抗体 L A G 3 - 1 から L A G 3 - 5 は、表 3 に示される配列によって定義される抗体分子であり、H C は (完全長) 重鎖を指し、L C は (完全長) 軽鎖を指す：

【表 3 - 1】

表 3

配列番号	配列名	アミノ酸配列
11	LAG3-1のHC	QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVG WIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARIEDYGVSYYFDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
12	LAG3-1のLC	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSPVTKSFNRGEC
13	LAG3-2のHC	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFGFSLSTSDMGVGWI RQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYNPALKSRITITKDTSKN QVVLMTNMDPVDATYFCARIEDYGVSYYFDYWGGQT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

10

20

30

40

【表 3 - 2】

配列 番号	配列名	アミノ酸配列
14	L A G 3 - 2 の L C	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFCKASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRYTGVDPDRFSGSGSGTDFTLTSSL QPEDFATYYCQQHYSLPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	L A G 3 - 3 の H C	QVTLVESGGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTSDMGVG WVRQPPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCARIEDYGVSYFFDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
16	L A G 3 - 3 の L C	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFCKASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRYTGVDPDRFSGSGSGTDFTLTSSL QPEDFATYYCQQHYSLPTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

【表 3 - 3】

配列番号	配列名	アミノ酸配列
17	L A G 3 - 4 の H C	QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVG WIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNLSRAEDTATYFCARIEDYGVSYFFDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
18	L A G 3 - 4 の L C	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
19	L A G 3 - 5 の H C	QVTLKESGPTLVKPTQTTLTCSFSGFSLSTSDMGVGWI RQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYNPALKSRITITKDTSKN QVVLTMNMDPVDATYFCARIVDYGVSYFFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

10

20

30

40

【表 3 - 4】

配列番号	配列名	アミノ酸配列
20	L A G 3 - 5 の L C	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSI TCKASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRYTGV PDRFSGSGSGTDFTLTSSL QPEDFAVYYCQQHYSIPLTF GQG TKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSS TLTL SKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

【 0 0 4 6 】

特に、本明細書の上に記載されている抗 L A G - 3 抗体分子は、

(L A G 3 - 1) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(L A G 3 - 2) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(L A G 3 - 3) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(L A G 3 - 4) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(L A G 3 - 5) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を有する。

上で挙げたすべての L A G - 3 アンタゴニストは、それぞれの製造、治療的使用および特性とともに当該技術分野において知られている。上で参照したすべての特許出願は、それらの全体が参照により組み込まれる。

20

【 0 0 4 7 】

30

一実施形態において、L A G - 3 アンタゴニストは、B M S - 9 8 6 0 1 6 である (C 1) 。

別の実施形態において、L A G - 3 アンタゴニストは、L A G 5 2 5 である (C 2) 。

別の実施形態において、L A G - 3 アンタゴニストは、W O 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 0 - クローン - F である (C 3) 。

別の実施形態において、L A G - 3 アンタゴニストは、W O 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 0 - クローン - G である (C 4) 。

別の実施形態において、L A G - 3 アンタゴニストは、W O 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 0 - クローン - H である (C 5) 。

40

別の実施形態において、L A G - 3 アンタゴニストは、W O 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 0 - クローン - I である (C 6) 。

別の実施形態において、L A G - 3 アンタゴニストは、W O 2 0 1 5 / 1 3 8 9 2 0 (1 8 7 ページ) の表 1 において定義されている B A P 0 5 0 - クローン - J である (C 7) 。

別の実施形態において、L A G - 3 アンタゴニストは、L A G 3 - 1 である (C 8) 。

別の実施形態において、L A G - 3 アンタゴニストは、L A G 3 - 2 である (C 9) 。

50

- 別の実施形態において、LAG-3 アンタゴニストは、LAG3-3 である (C10)。
- 別の実施形態において、LAG-3 アンタゴニストは、LAG3-4 である (C11)。
- 別の実施形態において、LAG-3 アンタゴニストは、LAG3-5 である (C12)。

実施形態 (C1) から (C12) のすべてが、LAG-3 アンタゴニストの性質に関して実施形態 (C0) の好適な実施形態である。

【0048】

本明細書において開示 / 定義されている抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体および抗 LAG-3 抗体に関して、「抗体」という用語は、抗体、抗体フラグメント、抗体様分子およびそれらのいずれかとの複合体を包含する。抗体としては、ポリまたはモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、単一、二重または多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。「抗体」という用語は、リンパ球によって産生され、例えば、血清中に存在する完全な免疫グロブリン、ハイブリドーマ細胞株によって分泌されるモノクローナル抗体、ホスト細胞において組み換え発現によって産生される、免疫グロブリンまたはモノクローナル抗体の結合特異性を有するポリペプチド、およびそのような免疫グロブリン、モノクローナル抗体、またはポリペプチドからその結合特異性を保持しながらさらに処理することによって誘導された分子を包含するものとする。特に、「抗体」という用語は、2つの重鎖および2つの軽鎖を含む完全な免疫グロブリンを含む。別の実施形態において、この用語は、Fabフラグメントのような免疫グロブリンのフラグメントを包含する。別の実施形態において、「抗体」という用語は、単鎖抗体 (scFv)、単ドメイン抗体などのような免疫グロブリン由来の1つまたは複数の可変ドメインを有するポリペプチドを包含する。

【0049】

治療に使用するために、それぞれの抗 PD-1、抗 PD-L1 および / または抗 LAG-3 抗体分子は、動物またはヒトへの投与を容易にするのに適した医薬組成物に含まれる。

製薬用途のために、本発明の抗体分子は、(i) 少なくとも1つの本発明の抗体ならびに (ii) 少なくとも1つの薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、補助剤、および / または安定剤を含み、(iii) 1つまたは複数のさらなる薬理的に活性なポリペプチドおよび / または化合物を含んでもよい医薬調製物として製剤化されてもよい。「薬学的に許容される」とは、個体に投与されたときにそれぞれの材料がいかなる生物学的なまたは別の望ましくない影響も示さず、医薬組成物中に含まれる医薬組成物のその他の構成成分 (例えば、薬学的に活性な成分など) のいずれとも有害な様式で相互作用しないことを意味する。特定の例は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Company, USA (1990) などの標準的なハンドブックに見出すことができる。例えば、本発明の抗体は、従来の抗体および抗体フラグメントならびにその他の薬学的に活性なタンパク質に関する任意のそれ自体が既知の手法で製剤化され、投与されてもよい。したがって、さらに別の実施形態によると、本発明は、少なくとも1つの本発明の抗体ならびに少なくとも1つの薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、補助剤および / または安定剤を含み、1つまたは複数のさらなる薬理的に活性な物質を含んでもよい医薬組成物または調製物に関する。

【0050】

非経口投与、例えば、静脈内、筋肉内、皮下注射または静脈内注入のための医薬調製物は、例えば、滅菌溶液、懸濁液、分散液、エマルジョン、または粉末であってもよく、これは、活性成分を含み、さらなる溶解または希釈工程後でもよいが注入または注射に適したものである。そのような調製物に適した担体または希釈剤としては、例えば、以下に限定されないが、滅菌水ならびに薬学的に許容される水性緩衝液および溶液、例えば、リン酸緩衝生理的食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、およびハanks液；水油；グリセロール；エタノール；プロピレングリコールなどのグリコール、ならびに鉱油、動物油

、および植物油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、ならびに適したそれらの混合物が挙げられる。

【0051】

本発明の抗体分子の液剤はまた、微生物の増殖を防ぐための保存料、例えば、抗菌剤および抗真菌剤、例えば、p - ヒドロキシベンゾアート、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チオメルサル、エチレンジアミン四酢酸（のアルカリ金属塩）などを含んでもよい。多くの場合、等張化剤、例えば、糖、緩衝剤または塩化ナトリウムを含むのが好ましいであろう。場合により、乳化剤および/または分散剤が使用されてもよい。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散液の場合には必要とされる粒度の維持によって、または界面活性剤の使用によって維持することが可能である。吸収を遅らせるその他の薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンが添加されてもよい。液剤は、注射バイアル、アンプル、点滴ボトルなどに充填されてもよい。

10

あらゆる場合において、最終的な剤形は、製造および保管の条件下において、無菌で、流体の安定したものでなければならない。無菌の注射可能な溶液は、適した溶媒中の必要とされる量の活性化化合物を上で挙げたさまざまなその他の成分と混ぜることによって調製され、必要に応じて、その後、ろ過滅菌を行う。無菌の注射可能な溶液の調製のための滅菌粉末の場合、調製の好ましい方法は、予め滅菌ろ過した溶液中に存在する活性成分と任意の追加の所望の成分の粉末を得る真空乾燥およびフリーズドライ技術である。

【0052】

20

通常、水溶液または懸濁液が好ましいであろう。一般に、本発明の抗体などの治療用タンパク質に適した製剤は、適した濃度（例えば、0.001から400mg/mL、好ましくは、0.005から200mg/mL、より好ましくは、0.01から200mg/mL、より好ましくは、1.0~100mg/mL、例えば、1.0mg/mL（i.v.投与）または100mg/mL（s.c.投与））のタンパク質および水性緩衝液、例えば：

- リン酸緩衝食塩水、pH 7.4、
- その他のリン酸緩衝液、pH 6.2から8.2、
- 酢酸緩衝液、pH 3.2から7.5、好ましくは、pH 4.8から5.5
- ヒスチジン緩衝液、pH 5.5から7.0、
- コハク酸緩衝液、pH 3.2から6.6、および
- クエン酸緩衝液、pH 2.1から6.2、

30

を含み、溶液の等張性をもたらすための塩（例えば、NaCl）および/または糖（例えば、スクロースおよびトレハロースなど）および/またはその他のポリアルコール（例えば、マンニトールおよびグリセロールなど）を含んでもよい溶液などの緩衝化タンパク質溶液である。

【0053】

好ましい緩衝化タンパク質溶液は、220mMのトレハロースを添加することによって等張性に調節された、25mMのリン酸緩衝液、pH 6.5に溶解した約0.05mg/mLの本発明の抗体を含む溶液である。さらに、界面活性剤、例えば、0.02% Tween-20またはTween-80などのその他の薬剤が、そのような溶液に含まれてもよい。皮下適用のための製剤は、最大100mg/mLなど、またはさらに100mg/mLを超える著しく高い濃度の本発明の抗体を含んでもよい。ただし、上で示したその成分および量が1つの好ましい選択肢を表すにすぎないことは当業者には明らかであろう。その代替物および変形は、当業者にはすぐにわかるであろうし、または上の開示から容易に思いつくことができる。

40

本抗体は、1回または複数回の個別投与、または継続的な注入、例えば、1時間にわたる注入によって1mg/kgから20mg/kgの間の用量で患者に投与されてもよい。典型的な処置スケジュールは、通常、1週間に1回から3週間に1回の抗体の投与を含む。

50

【0054】

併用療法

本発明において、本発明による組み合わせ、組成物、キット、方法、使用または使用するための化合物は、活性成分または構成成分の同時、並行、連続、逐次、交互または個別投与を構想できることが理解されるべきである。当然のことながら、依存的または独立的のいずれかで製剤化されたMDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストが投与されてもよく、例えば、MDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストは、同じ医薬組成物/剤形の一部としてか、もしくは好ましくは、別個の医薬組成物/剤形としてかのいずれかで投与されてもよく、または2つは同じ医薬組成物/剤形の一部として提供されてもよいが、3つ目は、別個の医薬組成物/剤形として提供される。

10

この文脈において、本発明の意味における「併用、組み合わせ」または「組み合わされる」は、限定されることなく、2つ以上の活性成分の混合または組み合わせから生じる製品を含み、固定および固定されない（例えば、自由な）の両方の組み合わせ（キットを含む）および使用、例えば、構成成分または成分の同時、並行、連続、逐次、交互または個別使用を含む。「固定の組み合わせ」という用語は、患者に同時に1つの要素または投与量の形態で活性成分がともに投与されることを意味する。「固定されない組み合わせ」という用語は、同時に、並行してまたは特定の時間制限なく連続的に個別の要素として活性成分がともに患者に投与され、そのような投与が治療有効レベルの2つの化合物を患者の体にもたらしことを意味する。後者はまた、カクテル療法、例えば、3つ以上の活性成分の投与にも当てはまる。

20

【0055】

MDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストの投与は、活性構成成分または成分を共投与することによって、例えば、それらを1つのまたは2つの個別の製剤または剤形として同時にまたは並行して投与することによって行われてもよい。あるいは、MDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストの投与は、例えば、2つまたは3つの個別の製剤もしくは剤形などの活性構成成分または成分を連続的にまたは交互に投与することによって行われてもよい。

例えば、同時投与は、実質的に同じ時間における投与を含む。この形態の投与は、「併用」投与とも呼ばれることがある。並行投与は、例えば、同じ日であるが必ずしも同時ではない、大まかに同じ期間内に活性薬剤を投与することを含む。交互投与は、例えば、数日または1週間のコースにわたるある期間の間に一方の薬剤の投与を含み、例えば、数日または1週間のコースにわたるそれに続く期間の間に他方の薬剤の投与が続き、その後、1回または複数回のサイクルに対してそのパターンを繰り返す。連続または逐次投与は、（例えば、数日または1週間のコースにわたる）第1の期間の間に1つまたは複数の用量を使用した一方の薬剤の投与を含み、（例えば、数日または1週間のコースにわたる）第2および第3の期間の間に1つまたは複数の用量を使用した他方の薬剤の投与が続き。重複するスケジュールも利用することができ、これは、処置期間の異なる日における活性薬剤の必ずしも規則的な順序に従わない投与を含む。これらの一般的なガイドラインに対する変形が、例えば、使用される薬剤および対象の状態により利用されてもよい。

30

40

したがって、上記のことは、併用設定が三剤でなく、それ以上の複数の併用アプローチの場合に当てはまる。

【0056】

本発明の組み合わせの要素は、（依存的であろうと独立的であろうと）当業者にとって通常の方法によって、例えば、経口、腸内、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、経皮もしくは皮下注射、または植込錠）、経鼻、経膈、直腸、または局所経路の投与によって投与されてもよく、単独でまたは一緒に、それぞれの投与経路に適した従来の無毒性の薬学的に許容される担体、賦形剤および/またはビヒクルを含有する適した投与量単位の製剤に製剤化されてもよい。

したがって、本発明の一態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的

50

または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法であって、それを必要とする患者にそれぞれ本明細書に記載されている治療有効量のMDM2阻害剤、治療有効量のPD-1アンタゴニストおよび治療有効量のLAG-3アンタゴニストを投与することを含み、1つまたは複数の追加的な治療剤を投与することを含んでもよく、MDM2阻害剤は、PD-1アンタゴニスト、LAG-3アンタゴニストおよびあれば任意の1つまたは複数の追加的な治療剤と同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、方法を提供する。

【0057】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための、本明細書に記載されているMDM2阻害剤であって、前記方法は、それぞれ本明細書に記載されている、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストと組み合わせた、1つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせてもよいMDM2阻害剤を投与することを含み、MDM2阻害剤は、PD-1アンタゴニスト、LAG-3アンタゴニストおよびあれば任意の1つまたは複数の追加的な治療剤と同時に、並行して、逐次、連続的に、交互にまたは個別に投与される、MDM2阻害剤を提供する。

10

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための、本明細書に記載されているPD-1アンタゴニストであって、前記方法は、それぞれ本明細書に記載されている、MDM2阻害剤およびLAG-3アンタゴニストと組み合わせた、1つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせてもよいPD-1アンタゴニストを投与することを含み、PD-1アンタゴニストは、MDM2阻害剤、LAG-3アンタゴニストおよびあれば任意の1つまたは複数の追加的な治療剤と同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、PD-1アンタゴニストを提供する。

20

【0058】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための、本明細書に記載されているLAG-3アンタゴニストであって、前記方法は、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤およびPD-1アンタゴニストと組み合わせて、1つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせてもよいLAG-3アンタゴニストを投与することを含み、LAG-3アンタゴニストは、MDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびあれば任意の1つまたは複数の追加的な治療剤と同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、LAG-3アンタゴニストを提供する。

30

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するための、本明細書に記載されているMDM2阻害剤の使用であって、MDM2阻害剤は、それぞれ本明細書に記載されている、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストと組み合わせて使用され、1つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わされて使用されてもよく、MDM2阻害剤は、PD-1アンタゴニスト、LAG-3アンタゴニストおよびあれば任意の1つまたは複数の追加的な治療剤と同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、使用を提供する。

40

【0059】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するための、本明細書に記載されているPD-1アンタゴニストの使用であって、PD-1アンタゴニストは、それぞれ本明細書に記載されている、MDM2阻害剤およびLAG-3アンタゴニストと組み合わせて使用され、1つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わされて使用されてもよく、PD-1アンタゴニストは、MDM2阻害剤、LAG-3アンタゴニストおよびあれば任意の1つまたは複数の追加的な治療剤と同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、使用を提供する。

50

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための医薬組成物を調製するための、本明細書に記載されているLAG-3アンタゴニストの使用であって、LAG-3アンタゴニストは、それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤およびPD-1アンタゴニストと組み合わせて使用され、1つまたは複数の追加的な治療剤と組み合わせて使用されてもよく、LAG-3アンタゴニストは、MDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびあれば任意の1つまたは複数の追加的な治療剤と同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、使用を提供する。

【0060】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている腫瘍学的または過剰増殖性疾患、特にがんを処置および／または予防する方法における使用のための、

- ・本明細書に記載されているMDM2阻害剤を含み、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／またはビヒクルを含んでもよい第1の医薬組成物または剤形と、

- ・本明細書に記載されているPD-1アンタゴニストを含み、さらに1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／またはビヒクルを含んでもよい第2の医薬組成物または剤形と、

- ・本明細書に記載されているPD-1アンタゴニストを含み、さらに1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／またはビヒクルを含んでもよい第3の医薬組成物または剤形とを含み、

- ・本明細書に記載されている1つの追加的な治療剤をそれぞれ含み、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／またはビヒクルを含んでもよい1つまたは複数の追加的な医薬組成物または剤形を含んでもよい、

キットであって、

第1の医薬組成物は、第2および第3の医薬組成物または剤形およびあれば任意の1つまたは複数の追加的な医薬組成物または剤形と同時に、並行して、連続的に、逐次、交互にまたは個別に投与される、キットを提供する。

【0061】

本発明の別の実施形態において、(すべての実施形態を含む)本発明による組み合わせ、キット、使用、方法および使用するための化合物の構成成分(すなわち、併用パートナー)は、同時に投与される。

本発明の別の実施形態において、(すべての実施形態を含む)本発明による組み合わせ、キット、使用、方法および使用するための化合物の構成成分(すなわち、併用パートナー)は、並行して投与される。

本発明の別の実施形態において、(すべての実施形態を含む)本発明による組み合わせ、キット、使用、方法および使用するための化合物の構成成分(すなわち、併用パートナー)は、連続的に投与される。

【0062】

本発明の別の実施形態において、(すべての実施形態を含む)本発明による組み合わせ、キット、使用、方法および使用するための化合物の構成成分(すなわち、併用パートナー)は、逐次投与される。

本発明の別の実施形態において、(すべての実施形態を含む)本発明による組み合わせ、キット、使用、方法および使用するための化合物の構成成分(すなわち、併用パートナー)は、交互に投与される。

本発明の別の実施形態において、(すべての実施形態を含む)本発明による組み合わせ、キット、使用、方法および使用するための化合物の構成成分(すなわち、併用パートナー)は、個別に投与される。

好適な実施形態において、本明細書に記載されているMDM2阻害剤は、経口投与される。

好適な別の実施形態において、本明細書に記載されているPD-1アンタゴニストは、

10

20

30

40

50

静脈内投与される。

【0063】

好適な別の実施形態において、本明細書に記載されているLAG-3アンタゴニストは、静脈内投与される。

投与される活性化合物の「治療有効量」は、疾患または障害を予防、改善、または処置するために必要な最低限の量である。

本発明の組み合わせは、治療効果のある1回または分割された1日当たりの用量で投与されてもよい。組み合わせの活性構成成分は、単剤療法において治療効果のあるような用量で、または単剤療法において使用される用量よりも少ないが、組み合わせられた場合に所望の（共同の）治療有効量をもたらすような用量で投与されてもよい。

（MDM2阻害剤に関する）実施形態（A0）から（A47）と（PD-1アンタゴニストに関する）実施形態（B0）から（B15）および実施形態（C0）から（C12）の並べ換えは、特定の三剤の組み合わせまたは三剤の組み合わせの群D0からD9984（D0 = A0B0C0、D1 = A0B0C1、D2 = A0B0C2など）をもたらし、これらはすべて具体的に開示されており、本発明の実施形態およびその組み合わせ、組成物、キット、方法、使用および使用するための化合物のすべての実施形態であると見なされるものとする。

【0064】

追加的な治療剤

それぞれ本明細書に記載されているMDM2阻害剤、PD-1アンタゴニストおよびLAG-3アンタゴニストを含む（すべての実施形態を含む）本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、1つまたは複数の追加的な治療剤を含んでもよい。

この/これらの追加的な治療剤は（それぞれ）、（以下のものに限定されないが）以下から選択されてもよい：

- ・以下のチェックポイント阻害剤のモジュレーターなどの免疫療法剤：TIM3、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、VISTA、BTLA、TIGIT、CD160、LAIR1、2B4、CEACAM；
- ・がんワクチン；
- ・DNA損傷剤；
- ・血管形成の阻害剤；
- ・シグナル伝達経路の阻害剤；
- ・有糸分裂チェックポイントの阻害剤；および

ホルモン、ホルモン類似体および抗ホルモン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン）、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、リュープロリド（luprolide））、増殖因子（例えば、「血小板由来増殖因子（PDGF）」、「線維芽細胞増殖因子（FGF）」、

【0065】

「血管内皮増殖因子（VEGF）」、「上皮増殖因子（EGF）」、「インスリン様増殖因子（IGF）」、「ヒト上皮増殖因子（HER、例えば、HER2、HER3、HER4）」および「肝細胞増殖因子（HGF）」などの増殖因子）の阻害剤、阻害剤は、例えば、「増殖因子」抗体、「増殖因子レセプター」抗体およびチロシンキナーゼ阻害剤、例えば、セツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ボスチニブおよびトラスツズマブ）である；代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体、例えば、5-フルオロウラシル（5-FU）、カベシタピンおよびゲムシタピン、プリンおよびアデノシン類似体、例えば、メルカプトプ

10

20

30

40

50

リン、チオグアニン、クラドリピンおよびペントスタチン、シタラピン (ara C)、フルダラビン) ; 抗腫瘍抗生物質 (例えば、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン、ドキシル (ペグ化リボソームドキソルビシン塩酸塩、myocet (非ペグ化リボソームドキソルビシン)、ダウノルビシン、エピルビシンおよびイダルビシン、マイトマイシン - C、ブレオマイシン、

【 0 0 6 6 】

ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾトシン) ; 白金誘導体 (例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン) ; アルキル化剤 (例えば、エストラムスチン、メクロレタミン (meclorethamine)、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソウレア、例えば、カルムスチンおよびロムスチン、チオテパ) ; 有糸分裂阻害剤 (例えば、ビンカアルカロイド、例えば、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビンおよびピンクリスチン ; およびタキサン、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル) ; 血管形成阻害剤 (例えば、タスキニモド)、チューブリン阻害剤 ; DNA 合成阻害剤 (例えば、サパシタビン)、PARP 阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エピボドフィロトキシシン、例えば、エトポシドおよびエトポフォス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン)、セリン / スレオニンキナーゼ阻害剤 (例えば、PDK 1 阻害剤、Raf 阻害剤、A - Raf 阻害剤、B - Raf 阻害剤、C - Raf 阻害剤、mTOR 阻害剤、mTORC 1 / 2 阻害剤、PI3K 阻害剤、PI3K 阻害剤、

10

20

【 0 0 6 7 】

mTOR / PI3K 二重阻害剤、STK33 阻害剤、AKT 阻害剤、PLK 1 阻害剤、CDK の阻害剤、例えば、CDK 4 / 6 の阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤)、チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、PTK 2 / FAK 阻害剤)、タンパク質間相互作用阻害剤 (例えば、IAP アクチベーター、Mcl - 1、MDM 2 / MDMX)、MEK 阻害剤 (例えば、ピマセルチブ)、ERK 阻害剤、FLT 3 阻害剤 (例えば、キザルチニブ)、BRD 4 阻害剤、IGF - 1 R 阻害剤、TRAIL R 2 アゴニスト、Bcl - xL 阻害剤、Bcl - 2 阻害剤 (例えば、ベネトクラックス)、Bcl - 2 / Bcl - xL 阻害剤、Erbb レセプター阻害剤、BCR - ABL 阻害剤、ABL 阻害剤、Src 阻害剤、ラバマイシン類似体 (例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス)、アンドロゲン合成阻害剤 (例えば、アビラテロン、TAK - 700)、アンドロゲンレセプター阻害剤 (例えば、エンザルタミド、ARN - 509)、免疫療法 (例えば、シプロイセル - T)、DNMT 阻害剤 (例えば、SGI 110、テモゾロミド、ボサロキシシン)、HDAC 阻害剤 (例えば、ボリノスタット、エンチノスタット、ブラシノスタット、パノビノスタット)、ANG 1 / 2 阻害剤 (例えば、トレバナニブ)、CYP 17 阻害剤 (例えば、ガレテロン)、放射性医薬品 (例えば、ラジウム - 223、アルファラディン)、免疫療法剤 (例えば、ボックスウイルスベースのワクチン、イピリムマブ、免疫チェックポイント阻害剤) および各種化学療法剤、例えば、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロネート、フィルグラスチム (filgrastin)、インターフェロン、インターフェロンアルファ、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロナートおよびボルフィマー ;

30

40

【 0 0 6 8 】

2 - クロロデスオキシアデノシン、2 - フルオロデスオキシシチジン、2 - メトキシエストラジオール、2C4、3 - アレチン、131 - I - TM - 601、3CPA、7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンブトテシン、16 - アザ - エボチロンB、アベマシクリブ、ABT - 199、ABT - 263 / ナビトクラックス、ABT - 737、A105972、A204197、アルデスロイキン、アリセルチブ / MLN8237、アリトレチノイン、アロベクチン - 7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、AG - 2037、AP - 5280、アパジコン、アボミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチンPE、AVLB

50

、AZ10992、ABX-EGF、AMG-479（ガニツマブ）、AMG-232、AMG-511、AMG2520765、AMG2112819、ARRY162、ARRY438162、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244（セルメチニブ）、ARRY-704/AZD-8330、ATSP-7041、AR-12、AR-42、AS-703988、AXL-1717、AZD-1480、AZD-4547、AZD-8055、

【0069】

AZD-5363、AZD-6244、AZD-7762、ARQ-736、ARQ 680、AS-703026（ピマセルチブ（*primaisertib*））、アバスチン、AZD-2014、アザシチジン（5-アザ）、アザエボチロンB、アゾナフィド、バラセルチブ/AZD1152、BAY-43-9006、BAY80-6946、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、BEZ-235/ダクトリシブ、ピリコダルジシトラート、ピリナパント、BCX-1777、BKM-120/ブパルリシブ、ブレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BMS-663513、BMS-754807、BNP-1350、BNP-7787、BI BW2992/アフアチニブ、BIBF1120/ニンテダニブ、BI836845、BI2536、BI6727/ボラセルチブ、BI836845、BI847325、BI853520、BIB-022、プレオマイシン酸、プレオマイシンA、プレオマイシンB、プリバニブ、プリオスタチン-1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、プスルファン、BYL-719/アルペリシブ、CA-4プロドラッグ、CA-4、カバジタキセル、カボザンチニブ、CapCell、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフタラトブラチン、CCI-779、CC-115、CC-223、CEP-701、CEP-751、CBT-1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CGM-097、CH4987655/RO-4987655、クロロトリアニセン、シレンギチド、シクロスポリン、

【0070】

CD20抗体、CDA-II、CDC-394、CKD-602、CKI-27、クロファラビン、コルチシン、コンプレタスタチンA4、COT阻害剤、CHS-828、CH-5132799、CLL-Thera、CMT-3クリプトフィシン52、CPI-613、CTP-37、CTLA-4モノクローナル抗体（例えば、イビリムマブ）、CP-461、クリゾチニブ、CV-247、シアノモルホリノドキシソルピシン、シタラビン、D24851、ダサチニブ、デシタビン、デオキシソルピシン、デオキシシルピシン、デオキシコホルマイシン、デブシペプチド、デスオキシエボチロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサ（*dexrazoxane*）、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、DS-7423、DS-3032、E7010、E-6201、エダトレキサート、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、EGFR阻害剤、EKB-569、EKB-509、エンザスタウリン、エレスクロモル、エルサミトルシン、エボチロンB、エブラツズマブ、EPZ-004777、ER-86526、エルロチニブ、ET-18-OCH₃、

【0071】

エチニルシチジン、エチニルエストラジオール（*ethynyl oestradiol*）、イクザテカン、イクザテカンメシラート、エキセメスタン、エクシスリンド、フェンレチニド、フィギツマブ、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、フォルメスタン、ホスタマチニブ、フォテムスチン、ガラルピシン、ガリウムマルトラート、ガネテスピブ、ゲフィニチブ、ゲムツズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ギマテカン、グルホスファミド、GCS-IOO、GDC-0623、GDC-0941（ピクチリシブ（*pictrrelisib*））、GDC-0980、GDC-0032、GDC-0068、GDC-0349、GDC-0879、G17DT免疫原、GMK、GMX-1778、GPX-100、gp100-ペプチドワクチン、GSK-

10

20

30

40

50

5126766、GSK-690693、GSK-1120212(トラメチニブ)、GSK-1995010、GSK-2118436(ダブラフェニブ)、GSK-2126458、GSK-2132231A、GSK-2334470、GSK-2110183、GSK-2141795、GSK-2636771、GSK-525762A/I-BET-762、GW2016、グラニセトロン、ハーセプチン、

【0072】

ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、HDM-201、イバンドロネート、イブリツモマブ、イブルチニブ/PCI-32765、イダサヌツリン、イダトレキサート、イデラリシブ/CAL-101、イデネストロール、IDN-5109、IGF-1R阻害剤、IMC-1C11、IMC-A12(シクスツムマブ)、イムノール、インジスラム、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、ペグ化インターフェロンアルファ-2b、インターロイキン-2、INK-1117、INK-128、INSM-18、イオナファルニブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン-B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX-2、JSF-154、JQ-1、J-107088、結合型エストロゲン、kahalid F、ケトコナゾール、KW-2170、KW-2450、KU-55933、LCL-161、ロバプラチン、レフルノミド、レナリドミド、レノグラスチム、ロイプロリド、リユープロレリン(leuporelin)、レキシドロナム、LGD-1550、リネゾリド、ロバスタチン、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキサール、ロニダミン、ロソキサントロン、LU223651、ルルビネクテジン、ルルトテカン、LY-S6AKT1、LY-2780301、LY-2109761/ガルニセルチブ、マホスファミド、マリマスタット、マソプロコール、メクロレタミン(mechloroethamine)、MEK阻害剤、MEK-162、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEDI-573、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MDX-1379、MGV、ミドスタウリン、

【0073】

ミノドロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK-2206、MK-0646(ダロツズマブ)、MLN518、MLN-0128、MLN-2480、モテクサフィンガドリニウム、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロナート、ネラチニブ、ネクサバール、ネオバスタット、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N-アセチルシステイン、NU-7441 06-ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメプラゾール、オラパリブ、オンコファージ、oncoVEX^{GM-CSF}、オルミプラチン、オルタタキセル、OX44抗体、OSI-027、OSI-906(リンシチニブ)、4-1BB抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、オナプリストン、バルボシクリブ/PD-0332991、パニツムマブ、パノビノスタット、パツピロン、パゾパニブ、ペグフィルグラスチム、PCK-3145、ペグフィルグラスチム、PBI-1402、PBI-05204、PD0325901、PD-1およびPD-L1抗体(例えば、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、MEDI-4736/デュルバルマブ、RG-7446/アテゾリズマブ)、PD-616、PEG-バクリタキセル、アルブミン安定化バクリタキセル、PEP-005、PF-05197281、PF-05212384、PF-04691502、PF-3758309、PHA-665752、PHT-427、P-04、PKC412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリクス、ペリホシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、

【0074】

ペボネディスタット、PI3K阻害剤、PI3K/mTOR阻害剤、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426(ベムラフェニブ)、PLX-3603/RO-5212054、PT-100、PWT-33597、PX-866、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチラート、ピクサントロン、フェノキシジオールO、PKI166、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリブレン酸、ボナチニブ、ボルフィロ

10

20

30

40

50

マイシン、ボサコナゾール、プレドニゾン、プレドニゾロン、PRT-062607、キナメド、キヌプリスチン、キザルチニブ/AC220、R115777、RAF-265、ラモセトロン、ランビルナーゼ、RDEA-119/BAY869766、RDEA-436、レベッカマイシン類似体、レセプター型チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤、レビミド、RG-7167、RG-7112、RG-7304、RG-7421、RG-7321、RG-7356、RG7440、RG-7775、リゾキシニ、*rh*u-MAb、リボシクリブ、リゴセルチブ リンファベート、リセドロネート、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフェコキシブ、ロミデプシン、RO-4929097、RO-31-7453、RO-5126766、RO-5068760、RPR109881A、

【0075】

ルビダゾン、ルビテカン、R-フルルビプロフェン、RX-0201、ルキソリチニブ、S-9788、サバルピシン、SAHA、サバシタピン、SAR-405838、サルグラモスチム、サトラブラチン、SB-408075、SB-431542、Se-015/Ve-015、SU5416、SU6668、SDX-101、セリネキソール、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SR-13668、SRL-172、ソラフェニブ、スピロブラチン、スクアラミン、STF-31、スベラニロヒドロキサム酸、スーテント、T900607、T138067、TAE-684、TAK-733、TAS-103、タセジナリン、タラボルフィン、タネスピマイシン、タルセバ、タリキダール(*tar*iqui*tar*)、タシスラム、タキソテール、タキソプレキシニ、タザロテン、テガフルル、テモゾロミド(*temozolamide*)、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオナート、テスミリフェン、テトラブラチン、テトロドトキシニ、テザシタピン、タリドミド、

【0076】

テラルクス、テラルピシン、サイマルファシン、チメクタシン、チアゾフリニ、ティピファニブ、チラパザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン、トセドスタット、トラベクテジン、TransMID-107、トランスレチノイン酸(*transretin*ic*acid*)、トラスツズマブ(*tr*aszu*tumab*)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリピン、トリメトレキサート、TLK-286TXD258、タイケルブ/タイパーブ、ウロシジン、バルプロ酸、バルルピシン、バンデタニブ、パタラニブ、ピンクリスチン、ピンフルニン、ビルリジン、ビスモデギブ、ボサロキシニ、WX-UK1、WX-554、ベクティビックス、XAV-939、ゼローダ、XELOX、XL-147、XL-228、XL-281、XL-518/R-7420/GDC-0973、XL-765、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、ZSTK-474、ゾレドロネートおよびゾスキダル。

【0077】

腫瘍学的または過剰増殖性疾患/がん

(すべての実施形態を含む)本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、腫瘍学的および過剰増殖性障害の処置および/または予防に有用である。

特定の実施形態において(すべての実施形態を含む)本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、腫瘍学的および過剰増殖性障害の処置に有用である。

特定の実施形態において、過剰増殖性障害は、がんである。

がんは、2つの方法、がんが生じた組織の種類(組織学的な種類)によっておよび原発部位、すなわち、がんが最初に発生した体の位置によって分類される。がんが発生する最も一般的な部位としては、皮膚、肺、乳房、前立腺、結腸および直腸、頸部および子宮ならびに血液部分が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 8 】

(すべての実施形態を含む)本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、さまざまな腫瘍学および過剰増殖性障害、特にがんの処置に有用な場合もあり、例えば、がんは、以下に限定されるものではないが、以下のものを含む：

・頭頸部のがん／腫瘍／癌腫：例えば、鼻腔、副鼻腔、上咽頭、口腔（口唇、歯肉、歯槽隆起、臼後三角、口腔底、舌、硬口蓋、頬側粘膜を含む）、中咽頭（舌根、扁桃、扁桃柱、軟口蓋、扁桃窩、咽頭壁を含む）、中耳、喉頭（声門上、声門、声門下、声帯を含む）、下咽頭、唾液腺（小唾液腺を含む）の腫瘍／癌腫／がん；

・肺のがん／腫瘍／癌腫：例えば、非小細胞肺癌（NSCLC）（扁平上皮がん、紡錘細胞がん、腺がん、大細胞がん、腎明細胞がん、気管支肺胞上皮の）、小細胞肺癌（SCLC）（燕麦細胞がん、中間細胞がん（intermediate cell cancer）、混合型燕麦細胞がん）；

10

・縦隔の新生物：例えば、神経原性腫瘍（神経線維腫、神経鞘腫、悪性シュワン細胞腫、神経肉腫、神経節芽細胞腫、神経節細胞腫、神経芽腫、褐色細胞腫、傍神経節腫を含む）、胚細胞腫瘍（セミノーマ、奇形腫、非セミノーマを含む）、胸腺腫瘍（胸腺腫、胸腺脂肪腫、胸腺がん、胸腺カルチノイドを含む）、間葉系腫瘍（線維腫、線維肉腫、脂肪腫、脂肪肉腫、粘液腫、中皮腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、黄色肉芽腫、間葉腫、血管腫、血管内皮腫、血管周皮腫、リンパ管腫、リンパ脈管筋腫症（lymphangiopericytoma）、リンパ管筋腫（lymphangiomyoma）を含む）；

20

【 0 0 7 9 】

・消化（GI）管のがん／腫瘍／癌腫：例えば、食道、胃（胃のがん）、膵臓、肝臓および胆管（肝細胞がん（HCC）、例えば、小児HCC、線維層板型HCC、混合型HCC、紡錘細胞型HCC、淡明細胞型HCC、巨細胞型HCC、がん肉腫型HCC、硬化型HCC；肝芽腫；胆管がん；胆管細胞がん；肝のう胞腺がん；血管肉腫、血管内皮腫、平滑筋肉腫、悪性シュワン細胞腫、線維肉腫、Klatskin腫瘍を含む）、胆嚢、肝外胆管、小腸（十二指腸、空腸、回腸を含む）、大腸（盲腸、結腸、直腸、肛門；結腸直腸がん、消化管間質腫瘍（GIST）を含む）、尿生殖器系（腎臓、例えば、腎盂、腎細胞がん（RCC）、腎芽腫（ウィルムス腫瘍）、副腎腫、Grawitz腫瘍；輸尿管；膀胱、例えば、尿膜管がん、尿路上皮がん；尿道、例えば、遠位部、球部（bulbomembranous）、前立腺部；前立腺（アンドロゲン依存性、アンドロゲン非依存性、去勢抵抗性、ホルモン非依存性、ホルモン抵抗性）、陰茎を含む）の腫瘍／癌腫／がん；

30

・精巣のがん／腫瘍／癌腫：例えば、セミノーマ、非セミノーマ、

・婦人科がん／腫瘍／癌腫：例えば、卵巣、ファロピウス管、腹膜、頸部、外陰部、膣、子宮体部（子宮内膜、基底部を含む）の腫瘍／癌腫／がん；

・乳房のがん／腫瘍／癌腫：例えば、乳がん（浸潤性乳管、コロイド、浸潤性小葉、管状、腺様のう胞（adenocystic）、乳頭、髓様、粘液）、ホルモンレセプターポジティブ乳がん（エストロゲンレセプターポジティブ乳がん、プロゲステロンレセプターポジティブ乳がん）、Her2ポジティブ乳がん、トリプルネガティブ乳がん、乳房パ

40

【 0 0 8 0 】

・内分泌系のがん／腫瘍／癌腫：例えば、内分泌腺、甲状腺（甲状腺がん／腫瘍；乳頭、濾胞性、未分化、髓様）、副甲状腺（副甲状腺がん／腫瘍）、副腎皮質（副腎皮質がん／腫瘍）、下垂体（プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫を含む）、胸腺、副腎、松果体、頸動脈小体の腫瘍／癌腫／がん、島細胞腫瘍、パラガングリオン、膵内分泌腫瘍（PET；非機能性PET、PPoma、ガストリノーマ、インスリノーマ、VIPoma、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、GRFoma、ACTHoma）、カルチノイド腫瘍；

・軟部組織の肉腫：例えば、線維肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、カボジ肉腫、グロムス腫瘍、血管周皮腫、滑膜肉腫、

50

腱鞘巨細胞腫、胸膜および腹膜の孤在性線維性腫瘍、びまん性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫 (MPNST)、顆粒細胞腫、淡明細胞肉腫、メラノサイト性シュワン細胞腫 (melanocytic schwannoma)、胃腸自律神経腫瘍 (plexosarcoma)、神経芽腫、神経節芽細胞腫、神経上皮腫、骨外性ユーイング肉腫、傍神経節腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、間葉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫、腎外性ラブドイド腫瘍、線維形成性小細胞腫瘍；

【0081】

・骨の肉腫：例えば、骨髓腫、細網肉腫、軟骨肉腫（中心性、末梢性、淡明細胞、間葉性軟骨肉腫を含む）、骨肉腫（傍骨性、骨膜性、表在性高悪性度、小細胞、放射線誘発骨肉腫、パジェット肉腫を含む）、ユーイング腫瘍、悪性巨細胞腫、アダマンチノーマ、（線維性）組織球腫、線維肉腫、脊索腫、小円形細胞肉腫、血管内皮腫、血管周皮腫、骨軟骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、軟骨芽細胞腫；

・中皮腫：例えば、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫；

・皮膚のがん：例えば、基底細胞がん、扁平上皮がん、メルケル細胞がん、黒色腫（皮膚、表在拡大型、悪性黒子、末端黒子型、結節型、眼球内黒色腫を含む）、光線角化症、眼瞼がん；

・中枢神経系および脳の新生物：例えば、星細胞腫（大脳、小脳、びまん性、線維性、未分化、毛様細胞性、原形質性、大円形細胞性）、膠芽腫、神経膠腫、乏突起神経膠腫、乏突起膠星細胞腫、上衣腫、上衣芽細胞腫、脈絡叢腫瘍、髄芽腫、髄膜腫、シュワン細胞腫、血管芽細胞腫、血管腫、血管周皮腫、神経腫、神経節細胞腫、神経芽腫、網膜芽細胞腫、神経鞘腫（例えば、聴神経）、脊髄軸腫瘍 (spinal axis tumor)；

【0082】

・リンパ腫および白血病：例えば、B細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL)（小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫 (LPL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、びまん性大細胞型リンパ腫 (DLCL)、バーキットリンパ腫 (BL)を含む）、T細胞性非ホジキンリンパ腫（未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)、成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATLL)、皮膚T細胞リンパ腫 (CTCL)、末梢性T細胞リンパ腫 (PTCL)を含む）、Tリンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic T-cell lymphoma) (T-LBL)、成人T細胞リンパ腫、Bリンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic B-cell lymphoma) (B-LBL)、免疫細胞腫、慢性B細胞性リンパ性白血病 (B-CLL)、慢性T細胞性リンパ性白血病 (T-CLL) B細胞性小リンパ球性リンパ腫 (B-SLL)、皮膚T細胞リンパ腫 (CTL)、原発性中枢神経系リンパ腫 (PCNSL)、免疫芽細胞腫 (immunoblastoma)、ホジキン病 (HD)（結節性リンパ球優位型HD (NLPHD)、結節性硬化型HD (NSHD)、混合細胞型HD (MCHD)、リンパ球豊富型古典的HD、リンパ球減少型古典的HD (LDHD)を含む）、大顆粒リンパ球性白血病 (LGL)、慢性骨髓性白血病 (CML)、急性骨髓性白血病 (AML)、急性リンパ性白血病 (ALL)、急性前骨髓球性白血病 (APL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、前リンパ球性白血病 (PLL)、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髓性白血病 (CML)、骨髄腫、形質細胞腫、多発性骨髄腫 (MM)、形質細胞腫、骨髄異形成症候群 (MDS)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)；

・原発不明がん (CUP)；

【0083】

体の特定の位置/発生元によって特徴づけられる上記のすべてのがん/腫瘍/癌腫は、原発性腫瘍およびそこに由来する転移性腫瘍の両方を含むことが意図される。

上記のすべてのがん/腫瘍/癌腫は、病理組織学的分類によってさらに区別されてもよい。

上皮がん、例えば、扁平上皮がん (SCC)（上皮内がん、表在性浸潤、いぼ状がん、偽肉腫、未分化、移行細胞、リンパ上皮）、腺がん (AC)（高分化型、粘液、乳頭、多

10

20

30

40

50

形性巨細胞、管、小細胞、印環細胞、紡錘細胞、淡明細胞、燕麦細胞、コロイド、腺扁平上皮がん、粘膜表皮性、腺様のう胞）、粘液性のう胞腺がん、膵腺房細胞がん、大細胞がん、小細胞がん、神経内分泌腫瘍（小細胞がん、傍神経節腫、カルチノイド）；オンコサイトがん；

非上皮がん、例えば、肉腫（線維肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、巨細胞肉腫、リンパ肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、神経線維肉腫）、リンパ腫、黒色腫、胚細胞腫瘍、血液腫瘍（hematological neoplasm）、混合型および未分化型癌腫；

【0084】

本発明の別の実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、（例えば、局所進行または転移性NSCLC（ステージIIIB/IV）、NSCLC腺がん、扁平上皮組織構造を有するNSCLC、非扁平上皮組織構造を有するNSCLCを含む）非小細胞肺がん（NSCLC）を処置するために使用される。

本発明の別の実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、非小細胞肺がん（NSCLC）、特に、NSCLC腺癌の処置に使用される。

本発明の別の実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、他で発生したがんの脳転移も含む脳がん、特に、膠芽腫の処置に使用される。

本発明の別の実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、軟部組織肉腫、特に、脂肪肉腫の処置に使用される。

【0085】

本発明の別の実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、尿生殖器がん、特に、膀胱がんの処置に使用される。

本発明の別の実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、チェックポイント阻害剤または免疫調節剤による処置を受けたことがないがん患者、すなわち、例えば、PD-1アンタゴニストおよび/またはLAG-3アンタゴニストあるいはその組み合わせによる処置を受けたことがないがん患者の処置に使用される。

本発明の別の実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、チェックポイント阻害剤または免疫調節剤による処置中に再発したがん患者、すなわち、例えば、PD-1アンタゴニストおよび/またはLAG-3アンタゴニストによる処置中またはそれらの組み合わせによる処置中に再発したがん患者の処置に使用される。

本発明の別の実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による組み合わせ、組成物、キット、使用、方法および使用するための化合物は、機能的なp53を有するがんの処置、特に、野生型p53を有するがんの処置に使用される。

【0086】

本発明による併用療法の治療的適用性は、患者の処置の第1次処置、第2次処置、第3次処置、またはさらなる処置を含んでもよい。がんは、1つまたは複数の抗がん処置に対して転移性、再燃性、再発性、抵抗性または難治性である場合もある。したがって、患者は、1つまたは複数の先行する抗がん療法を受けていなくてもよく、または受けていてもよく、この抗がん療法は、疾患を完全には治していない。

1つまたは複数の抗がん剤（例えば、組み合わせの1つの構成成分、または標準的な化学療法剤）に対して再発および/または抵抗性を有する患者も、本発明による組み合わせられた処置、例えば、追加の組み合わせとして、または代わりとなる処置として、例えば、第2次または第3次処置サイクル（1つまたは複数のその他の抗がん剤とのさらなる組み

10

20

30

40

50

【 0 0 8 7 】

抗がん薬物が、例えば、増加した投与量の抗がん薬物の投与にもかかわらず、がんを有する対象を処置する際にもはや有効でない場合、最初のうちは抗がん薬物に応答したがんが再発する可能性があり、がんが抗がん薬物に対して抵抗性になる。2つ以上の抗がん薬物に対して抵抗性を持つようになったがんは、多剤抵抗性であると言われる。

したがって、特定の例において、本発明による併用療法は、最初または追加の組み合わせ、補充もしくは維持処置を含んでもよい。

本発明は、本明細書に記載されている特定の実施形態によって範囲が限定されるべきではない。本明細書に記載されるものに加えて本発明のさまざまな改変物が本開示から当業者には明らかになるであろう。そのような改変物は、添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。

【 实施例 】

【 0 0 8 8 】

(例 1)

例示的なMDM2阻害剤BIA-1の効力を、黒色腫(B16-F10)のs.c.細胞株由来の同系モデルにおいて、単剤としておよびマウスPD-1に対するラット抗体であるRMP1-14(BioXCell #BE0146)と組み合わせて、またはRMP1-14およびマウスLAG-3に対するラット抗体であるC9B7W(BioXCell #BE0174)と組み合わせて試験した。

【 0 0 8 9 】

同系マウスモデル

C57BL/6N T_acマウスをこの試験に使用した。腫瘍を確立するためにマウス1匹当たり 5×10^4 の黒色腫細胞をマトリゲルと混合し、注射した。ノギスを使用して週に2～3回、腫瘍体積を測定した。試験の1日目にした細胞注射の3日後に処置を開始し、32日目に止めた。

MDM2阻害剤BIA-1は、経口(p.o.)で毎日投与し、RMP1-14またはC9B7Wは、週に2回i.p.で投与した。10匹の動物をビヒクル/アイソタイプ対照処置群に使用した。

細胞

B16-F10細胞は、ATCC (CRL-6475) から入手した。マスター細胞バンク (MCB) およびワーキング細胞バンク (WCB) を確立した。T175組織培養フラスコ中、37 °C および5 % CO₂において細胞を培養した。使用した培地は、10 % FCS (Gibco) を加えたDMEMとした。培養物をPBS中のTrypsin-EDTA

10

20

30

40

50

T A (G i b c o) を使用してプラスチック表面から分離し、2 または 3 日毎に 1 : 4 / 1 : 1 0 の割合で分割した。

【 0 0 9 0 】

マウス

マウスは、T a c o n i c、デンマークから購入した 7 ~ 8 週齢の C 5 7 B L / 6 N T a c であった。動物施設に到着後、マウスを実験に使用する前に少なくとも 5 日間、周囲環境に順応させた。それらのマウスを、 21.5 ± 1.5 および $55 \pm 10\%$ の湿度の統一した条件下において M a c r o l o n (登録商標) タイプ I I I ケージに 1 0 匹からなる群として収容した。統一した放射線照射餌 (P R O V I M I K L I B A) および加圧滅菌した水道水は好きなときに与えられた。イソフルラン麻酔下において皮下に埋め込んだマイクロチップをそれぞれのマウスを特定するために使用した。試験番号、動物番号、化合物および用量レベル、投与経路ならびにスケジュールを示すケージカードを試験の間中、動物とともに残しておいた。

10

試験化合物の投与

B I A - 1 を 0.5% N a t r o s o l 中に懸濁させ、マウス 1 匹当たり $10\text{ mL} / \text{kg}$ の適用体積で 1 日に 1 回強制投与針を使用して胃内に投与した。

R M P 1 - 1 4 抗体および C 9 B 7 W 抗体を P B S 中で希釈し、マウス 1 匹当たり $10\text{ mL} / \text{kg}$ の体積で週に 2 回腹腔内注射した。

腫瘍増殖および疾患進行の監視

ノギスを用いて腫瘍直径を週に 2 ~ 3 回測定した。それぞれの腫瘍の体積 [mm^3 単位] を式「腫瘍体積 = 長さ \times 直径 $^2 \times \pi / 6$ 」に従い算出した。処置の副作用を監視するために、異常に関してマウスを毎日調べ、体重を毎日測定した。動物を試験の終わりに屠殺した。壊死した腫瘍または 1500 mm^3 を上回る腫瘍サイズを有する動物は、倫理的理由から試験中早期に屠殺した。

20

【 0 0 9 1 】

結果

すべての処置計画は、ビヒクル / アイソタイプ対照処置動物と比較して体重の増加は減少したが体重の減少はなく、忍容性が良好であった。各処置群に関する腫瘍体積の中央値を求めた (図 1)。同系マウスモデルにおける処置の恩恵 (処置に対する応答) が全般的に不均一であるため、効力を評価するために、試験の終わりに試験の 1 日目と比較して相対腫瘍体積 < 1 と定義される腫瘍退縮をカウントした (図 2)。

30

簡単にいえば、B I A - 1 単剤は、有意に腫瘍増殖を遅らせたが、試験の終わりに腫瘍退縮をもたらさなかった。R M P 1 - 1 4 単剤も C 9 B 7 W 単剤も有意に腫瘍増殖を遅らせなかったが、または試験の終わりに腫瘍退縮をもたらさなかった。両方の二剤の組み合わせ (B I A - 1 + R M P 1 - 1 4 または R M P 1 - 1 4 + C 9 B 7 W) は、有意に腫瘍増殖を遅らせた。B I A - 1 + R M P 1 - 1 4 の二剤の組み合わせは、試験の終わりに腫瘍退縮をもたらさなかったが、R M P 1 - 1 4 + C 9 B 7 W の二剤の組み合わせは、1 0 匹のうちの 1 匹が試験の終わりに腫瘍退縮をもたらした。B I A - 1 + R M P 1 - 1 4 + C 9 B 7 W の三剤の組み合わせは、1 0 匹のうちの 5 匹で試験の終わりに腫瘍退縮があり、最高の効力を示した。まとめると、これらのデータは、抗 P D - 1 単剤の非応答モデルにおける三剤の組み合わせの優れた効力を示している (図 1 および 2)。

40

【 0 0 9 2 】

(例 2)

B a l b / C マウスの結腸がん細胞株 C o l o n 2 6 由来の皮下同系マウスモデルにおける、単剤としてまたはマウス P D - 1 に対するツール抗体である R M P 1 - 1 4 と組み合わせた、または R M P 1 - 1 4 およびマウス L A G - 3 に対するツール抗体である C 9 B 7 W と組み合わせた例示的な M D M 2 阻害剤 B I A - 1 の抗腫瘍活性。

例示的な M D M 2 阻害剤 B I A - 1 の効力を、結腸がん (C o l o n 2 6) の s . c . 細胞株由来の同系モデルにおいて、単剤としておよびマウス P D - 1 に対するラット抗体である R M P 1 - 1 4 (B i o X C e l l # B E 0 1 4 6) と組み合わせ、または R M

50

P 1 - 1 4 およびマウス L A G - 3 に対するラット抗体である C 9 B 7 W (B i o X C e l l # B E 0 1 7 4) と組み合わせて試験した。

【 0 0 9 3 】

同系マウスモデル

B A L B / c J B o m T a c マウスをこの試験に使用した。腫瘍を確立するためにマウス 1 匹当たり 5×10^4 の結腸がん細胞をマトリゲルと混合し、注射した。ノギスを使用して週に 2 ~ 3 回、腫瘍体積を測定した。試験の 1 日目にした細胞注射の 3 日後に処置を開始し、38 日目に止めた。

M D M 2 阻害剤 B I A - 1 は、経口 (p . o .) で毎日投与し、R M P 1 - 1 4 または C 9 B 7 W は、週に 2 回 i . p . で投与した。10 匹の動物をビヒクル / アイソタイプ対照・処置群に使用した。

10

細胞

C o l o n - 2 6 細胞は、C e l l l i n e s S e r v i c e s (C L S 4 0 0 1 5 6 - 9 1 4 S F) から入手した。マスター細胞バンク (M C B) を確立した。T 1 7 5 組織培養フラスコ中、37 °C および 5 % C O ₂ において細胞を培養した。使用した培地は、2 m M L - グルタミンおよび 1 0 % F C S (G i b c o) を加えた R P M I - 1 6 4 0 とした。培養物を、A c c u t a s e (登録商標) S o l u t i o n (S i g m a - A l d r i c h) を使用してプラスチック表面から分離し、週に 2 から 3 回の間で 1 : 4 / 1 : 6 の割合で分割した。

20

【 0 0 9 4 】

マウス

マウスは、T a c o n i c、デンマークから購入した 7 ~ 8 週齢の B A L B / c J B o m T a c であった。動物施設に到着後、マウスを実験に使用する前に少なくとも 5 日間、周囲環境に順応させた。それらのマウスを、 21.5 ± 1.5 °C および 55 ± 10 % の湿度の統一した条件下において M a c r o l o n (登録商標) タイプ I I I ケージに 10 匹からなる群として収容した。統一した放射線照射餌 (P R O V I M I K L I B A) および加圧滅菌した水道水は好きなきに摂取させた。イソフルラン麻酔下において皮下に埋め込んだマイクロチップをそれぞれのマウスを特定するために使用した。試験番号、動物番号、化合物および用量レベル、投与経路ならびにスケジュールを示すケージカードを試験の間中、動物とともに残しておいた。

30

試験化合物の投与

B I A - 1 を 0 . 5 % N a t r o s o l 中に懸濁させ、マウス 1 匹当たり 1 0 m L / k g の適用体積で 1 日に 1 回強制投与針を使用して胃内に投与した。

R M P 1 - 1 4 抗体および C 9 B 7 W 抗体を P B S 中で希釈し、マウス 1 匹当たり 1 0 m L / k g の体積で週に 2 回腹腔内注射した。

【 0 0 9 5 】

腫瘍増殖および疾患進行の監視

ノギスを用いて腫瘍直径を週に 2 ~ 3 回測定した。それぞれの腫瘍の体積 [m m ³ 単位] を式「腫瘍体積 = 長さ × 直径² × π / 6」に従い算出した。処置の副作用を観察するために、異常に関してマウスを毎日調べ、体重を毎日測定した。動物を試験の終わりに屠殺した。壊死した腫瘍または 1 5 0 0 m m ³ を上回る腫瘍サイズを有する動物は、倫理的理由から試験中早期に屠殺した。

40

結果

すべての処置計画は、忍容性が良好であった。各処置群に関する腫瘍体積の中央値を求めた (図 3)。同系マウスモデルにおける処置の恩恵 (処置に対する応答) が全般的に不均一であるため、効力を評価するために、試験の終わりに試験の 1 日目と比較して相対腫瘍体積 < 1 と定義される腫瘍退縮をカウントした (図 4)。

簡単にいえば、B I A - 1 単剤および R M P 1 - 1 4 単剤はともに試験の終わりに腫瘍退縮をもたらした (それぞれ 2 / 10 匹の動物) が、一方で C 9 B 7 W 単剤は、試験の終わりに腫瘍退縮をもたらさなかった (0 / 10 匹の動物)。両方の二剤の組み合わせ (B

50

(例 3)

【 0 0 9 7 】

MDM2阻害剤BIA-1は、経口(p.o.)で毎日投与し、RMP1-14またはC9B7Wは、週に2回i.p.で投与した。10匹の動物をビヒクル/アイソタイプ対照・処置群に使用した。

【 0 0 9 8 】

マウスは、T a c o n i c、デンマークから購入した7～8週齢のB A L B / c J B o m T a cであった。動物施設に到着後、マウスを実験に使用する前に少なくとも5日間、周囲環境に順応させた。それらのマウスを、 21.5 ± 1.5 および $55 \pm 10\%$ の湿度の統一した条件下においてM a c r o l o n（登録商標）タイプI I I ケージに10匹からなる群として収容した。統一した放射線照射餌（P R O V I M I K L I B A）および加圧滅菌した水道水は好きなときに摂取させた。イソフルラン麻酔下において皮下に埋め込んだマイクロチップをそれぞれのマウスを特定するために使用した。試験番号、動物番号、化合物および用量レベル、投与経路ならびにスケジュールを示すケージカードを試験の間中、動物とともに残しておいた。

R M P 1 - 1 4 抗体および C 9 B 7 W 抗体を P B S 中で希釈し、マウス 1 匹当たり 1 0 m L / k g の体積で週に 2 回腹腔内注射した。

【 0 0 9 9 】

腫瘍増殖および疾患進行の監視

ノギスを用いて腫瘍直径を週に2～3回測定した。それぞれの腫瘍の体積[mm³単位]を式「腫瘍体積＝長さ×直径²×π/6」に従い算出した。処置の副作用を観察するために、異常に関してマウスを毎日調べ、体重を毎日測定した。動物を試験の終わりに屠殺した。壊死した腫瘍または1500mm³を上回る腫瘍サイズを有する動物は、倫理的理由から試験中早期に屠殺した。

結果

すべての処置計画は、忍容性が良好であった。各処置群に関する腫瘍体積の中央値を求めた(図5)。同系マウスモデルにおける処置の恩恵(処置に対する応答)が全般的に不均一であるため、効力を評価するために、31日目に試験の1日目と比較して相対腫瘍体積<1と定義される腫瘍退縮をカウントした(図6)。

簡単にいえば、BIA-1単剤は、12匹のうちの4匹の動物で腫瘍退縮をもたらしたが、一方でLAG-3単剤は、腫瘍退縮をもたらさなかった(0/12匹の動物)。BIA-1+C9B7Wの二剤の組み合わせの効力(4/12匹の腫瘍退縮)は、単剤BIA-1(4/12匹の腫瘍退縮)と同等であったが、C9B7W単剤(0/12匹の腫瘍退縮)よりも優れていた。BIA-1+RMP1-14+C9B7Wの三剤の組み合わせは、12匹のうちの9匹で腫瘍退縮があり最高の効力を示した。まとめると、これらのデータは、三剤の組み合わせの優れた効力を示している(図5および6)。

【0100】

(例4)

Balb/cマウスの肺がん細胞株ASB-XIV由来の皮下同系マウスモデルにおける、RMP1-14単剤による効力またはRMP1-14およびC9B7Wの二剤の組み合わせの効力と比較した、マウスLAG-3に対するツール抗体であるC9B7W、およびマウスLAG-3に対するツール抗体であるRMP1-14と組み合わせた例示的なMDM2阻害剤BIA-1の抗腫瘍活性。

例示的なMDM2阻害剤BIA-1の効力を、肺がん(ASB-XIV)のs.c.細胞株由来の同系モデルにおいて、単剤としてならびにマウスLAG-3に対するラット抗体であるC9B7W(BioXcell #BE0174)およびマウスPD-1に対するラット抗体であるRMP1-14(BioXcell #BE0146)と組み合わせて試験した。

【0101】

同系マウスモデル

BALB/cJBomTacマウスをこの試験に使用した。腫瘍を確立するために、マウス1匹当たり1×10⁵の肺がん細胞をマトリゲルと混合し、注射した。マウスをRMP1-14により週に2回i.p.で8日間前処置した。腫瘍増殖抑制を示さないそれらのマウスを、次に続く処置(ビヒクル/アイソタイプ対BIA1+RMP1-14+C9B7W対RMP1-14+C9B7W対RMP1-14)のために400mm³の腫瘍体積で無作為化した(=試験1日目)。MDM2阻害剤BIA-1は、経口(p.o.)で毎日投与し、RMP1-14またはC9B7Wは、週に2回i.p.で投与した。10匹の動物をビヒクル/アイソタイプ対照・処置群に使用した。ノギスを使用して週に2～3回、腫瘍体積を測定した。試験の最終日は22日目とした。

細胞

ASB-XIV細胞は、Cell lines Services(CLS 400120)から入手した。マスター細胞バンク(MCB)を確立した。コラーゲンコーティングされたT175組織培養フラスコ中、37℃および5%CO₂において細胞を培養した。使用した培地は、1mMピルビン酸ナトリウムおよび10%FCS(Gibco)を加えた4.5g/Lのグルコースを含むDMEMとした。培養物を、TrypleExpress(Gibco)を使用してプラスチック表面から分離し、週に1回1:2/1:3の割合で分割した。

【0102】

マウス

マウスは、T a c o n i c、デンマークから購入した7～8週齢のB A L B / c J B o m T a cであった。動物施設に到着後、マウスを実験に使用する前に少なくとも5日間、周囲環境に順応させた。それらのマウスを、 21.5 ± 1.5 および $55 \pm 10\%$ の湿度の統一した条件下においてM a c r o l o n（登録商標）タイプI I I ケージに10匹からなる群として収容した。統一した放射線照射餌（P R O V I M I K L I B A）および加圧滅菌した水道水は好きなときに摂取させた。イソフルラン麻酔下において皮下に埋め込んだマイクロチップをそれぞれのマウスを特定するために使用した。試験番号、動物番号、化合物および用量レベル、投与経路ならびにスケジュールを示すケージカードを試験の間中、動物とともに残しておいた。

10

試験化合物の投与

B I A - 1を0.5% N a t r o s o l中に懸濁させ、マウス1匹当たり10mL / kgの適用体積で1日に1回強制投与針を使用して胃内に投与した。

R M P 1 - 14抗体およびC 9 B 7 W抗体をP B S中で希釈し、マウス1匹当たり10mL / kgの体積で週に2回腹腔内注射した。

【0103】

腫瘍増殖および疾患進行の監視

ノギスを用いて腫瘍直径を週に2～3回測定した。それぞれの腫瘍の体積[mm³単位]を式「腫瘍体積 = 長さ × 直径² × / 6」に従い算出した。処置の副作用を観察するために、異常に関してマウスを毎日調べ、体重を毎日測定した。動物を試験の終わりに屠殺した。壊死した腫瘍または1500mm³を上回る腫瘍サイズを有する動物は、倫理的理由から試験中早期に屠殺した。

20

結果

各処置群に関する腫瘍体積の中央値を求めた（図7）。簡単にいえば、R M P 1 - 14単剤またはR M P 1 - 14とC 9 B 7 Wの組み合わせは、腫瘍増殖の中央値を有意に遅らせなかったが、B I A - 1とR M P 1 - 14およびC 9 B 7 Wの三剤の組み合わせは、腫瘍増殖の中央値を有意に遅らせ、腫瘍退縮をもたらした。まとめると、これらのデータは、三剤の組み合わせの優れた効力を示している（図7）。

【0104】

（例5）

B a l b / Cマウスの結腸がん細胞株C o l o n 26由来の皮下同系マウスモデルにおける、マウスP D - 1に対するツール抗体であるR M P 1 - 14およびマウスL A G - 3に対するツール抗体であるC 9 B 7 Wと組み合わせたM D M 2阻害剤H D M - 201の抗腫瘍活性。

30

M D M 2阻害剤H D M - 201の効力を、結腸がん（C o l o n 26）のs . c .細胞株由来の同系モデルにおいて、マウスL A G - 3に対するラット抗体であるC 9 B 7 W（B i o X C e l l # B E 0 1 7 4）、およびマウスP D - 1に対するラット抗体であるR M P 1 - 14（B i o X C e l l # B E 0 1 4 6）と組み合わせて試験した。

同系マウスモデル

B A L B / c J B o m T a cマウスをこの試験に使用した。腫瘍を確立するためにマウス1匹当たり 5×10^4 の結腸がん細胞をマトリゲルと混合し、注射した。ノギスを使用して週に2～3回、腫瘍体積を測定した。試験の1日目にした細胞注射の3日後に処置を開始し、24日目に止めた。

40

M D M 2阻害剤H D M - 201は、経口（p . o .）で毎日投与し、R M P 1 - 14またはC 9 B 7 Wは、週に2回i . p .で投与した。10匹の動物をビヒクル/アイソタイプ対照・処置群に使用した。

【0105】

細胞

C o l o n - 26細胞は、C e l l l i n e s S e r v i c e s（C L S 400156-914SF）から入手した。マスター細胞バンク（M C B）を確立した。T 17

50

5 組織培養フラスコ中、37 °C および 5 % CO₂において細胞を培養した。使用した培地は、2 mM L - グルタミンおよび 10 % FCS (Gibco) を加えた RPMI - 1640 とした。培養物を、Accutase (登録商標) Solution (Sigma - Aldrich) を使用してプラスチック表面から分離し、週に 2 から 3 回の間で 1 : 4 / 1 : 6 の割合で分割した。

マウス

マウスは、Taconic、デンマークから購入した 7 ~ 8 週齢の BALB / c J B o m T a c であった。動物施設に到着後、マウスを実験に使用する前に少なくとも 5 日間、周囲環境に順応させた。それらのマウスを、21.5 ± 1.5 °C および 55 ± 10 % の湿度の統一した条件下において Macrolon (登録商標) タイプ III ケージに 10 匹からなる群として収容した。統一した放射線照射餌 (PROVIMIX KLIBA) および加圧滅菌した水道水は好きなときに摂取させた。イソフルラン麻酔下において皮下に埋め込んだマイクロチップをそれぞれのマウスを特定するために使用した。試験番号、動物番号、化合物および用量レベル、投与経路ならびにスケジュールを示すケージカードを試験の間中、動物とともに残しておいた。

10

【 0 1 0 6 】

試験化合物の投与

HDM - 201 を 0.5 % Natrosol 中に懸濁させ、マウス 1 匹当たり 10 mL / kg の適用体積で 1 日に 1 回強制投与針を使用して胃内に投与した。

RMP 1 - 14 抗体および C9B7W 抗体を PBS 中で希釈し、マウス 1 匹当たり 10 mL / kg の体積で週に 2 回腹腔内注射した。

20

腫瘍増殖および疾患進行の監視

ノギスを用いて腫瘍直径を週に 2 ~ 3 回測定した。それぞれの腫瘍の体積 [mm³ 単位] を式「腫瘍体積 = 長さ × 直径² × π / 6」に従い算出した。処置の副作用を観察するために、異常に関してマウスを毎日調べ、体重を毎日測定した。動物を試験の終わりに屠殺した。壊死した腫瘍または 1500 mm³ を上回る腫瘍サイズを有する動物は、倫理的理由から試験中早期に屠殺した。

【 0 1 0 7 】

結果

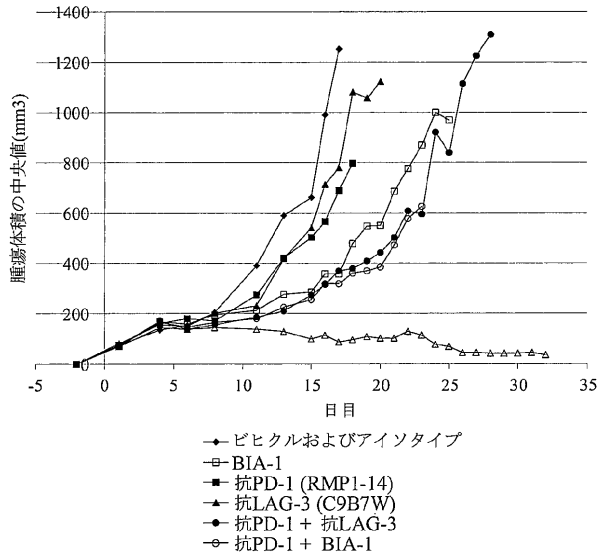
各処置群に関する腫瘍体積の中央値を求めた (図 8)。RMP 1 - 14 および C9B7W と組み合わせた MDM 2 阻害剤 HDM - 201 の三剤の組み合わせは、顕著な腫瘍増殖抑制をもたらした (図 7)。これらのデータは、HDM - 201 + RMP 1 - 14 + C9B7W の三剤の組み合わせにより観察される効力 (図 8) が BIA - 1 + RMP 1 - 14 + C9B7W により観察される効力 (図 3 および 5) と同等であることを示している。

30

この例に使用した例示的な MDM 2 阻害剤 BIA - 1 は、表 1 に開示されている化合物のうちの 1 つである。

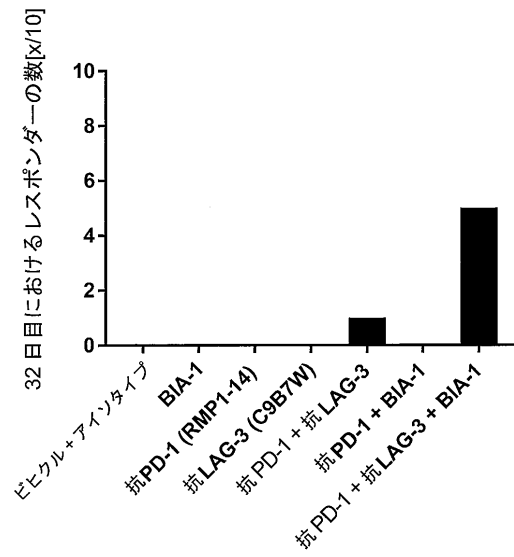
【 図 1 】

Fig. 1



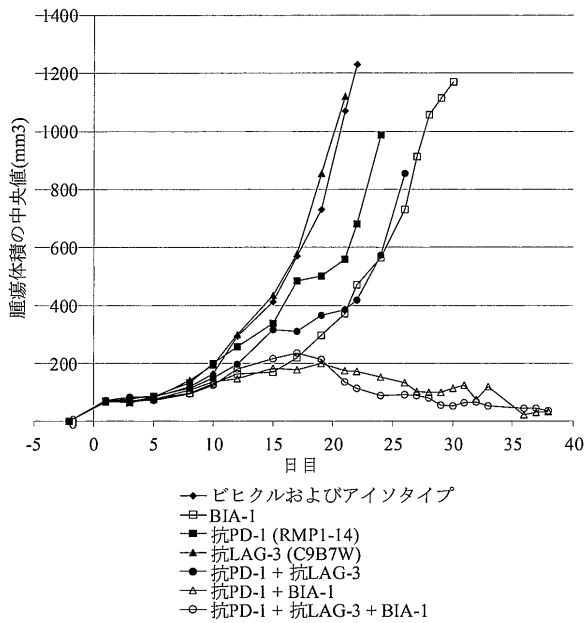
【 図 2 】

Fig. 2



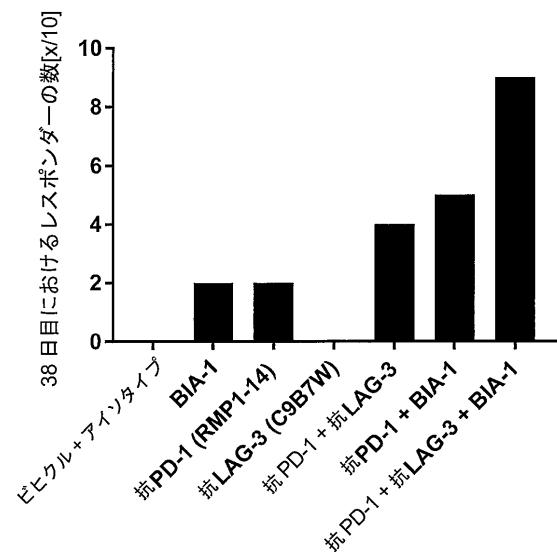
【 図 3 】

Fig. 3



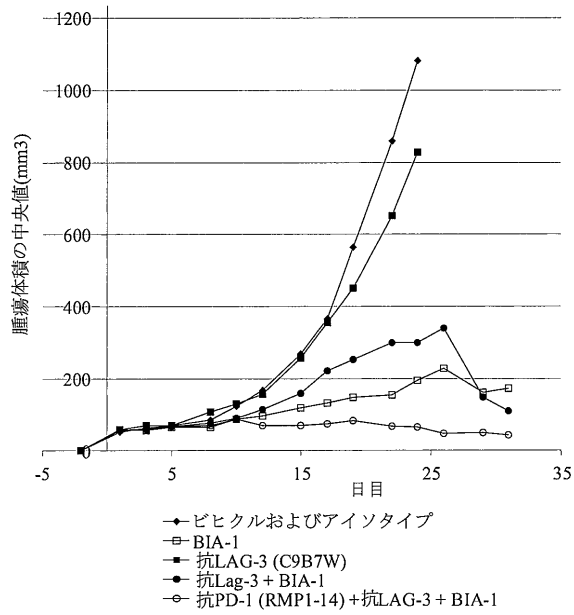
【 図 4 】

Fig. 4



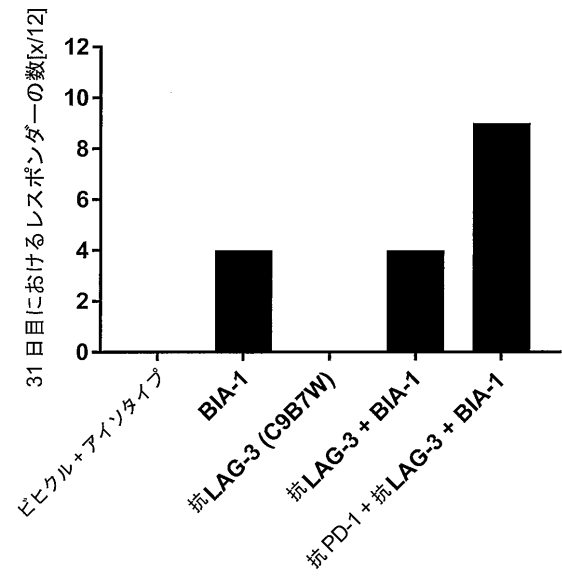
【 図 5 】

Fig. 5



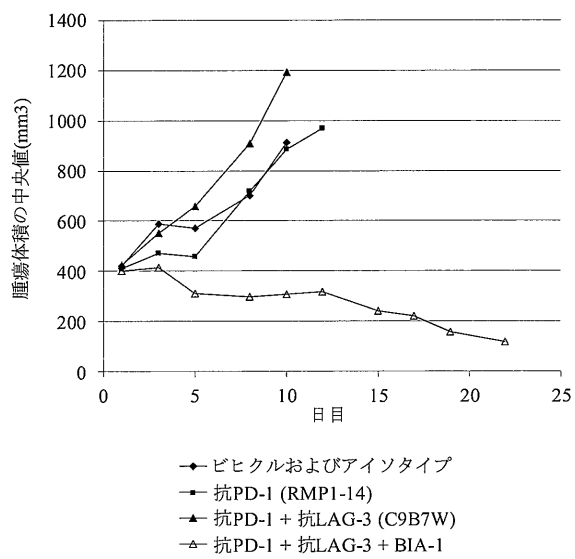
【 図 6 】

Fig. 6



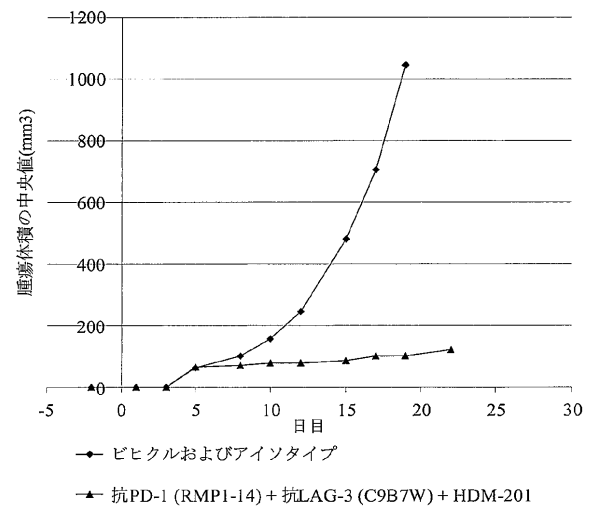
【 図 7 】

Fig. 7



【 図 8 】

Fig. 8



【配列表】

2020516604000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/058562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K45/06 A61K31/4162 A61K31/506 A61K31/5365 C07K16/28
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)

A61K A61P C07K

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, EMBASE

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 2017/060431 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 13 April 2017 (2017-04-13) cited in the application abstract page 336, line 19 - page 338, line 24 page 342, line 29 - page 343, line 7; claims 1,17,19,22 ----- -/--	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

"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

3 July 2018

Date of mailing of the international search report

21/08/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, Philippe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/058562

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 2016/100882 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CAO ZHU ALEXANDER [US]) 23 June 2016 (2016-06-23) page 3, line 10 - page 4, line 9 page 41, line 18 - page 42, line 2 page 64, line 4 - line 28 page 68, line 8 - line 15 page 69, line 9 - line 27 page 77, line 4 - page 79 table 1; compound H page 104, line 11 - page 109, line 7; claims 1,46,47</p>	1-26
Y	<p>----- WO 2013/111105 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 1 August 2013 (2013-08-01) abstract page 2, paragraph 3-4; claims 1,26-32; example 102</p>	1-26
Y	<p>----- Holzer ET AL: "Discovery of NVP-HDM201 - First disclosure of a Next-Generation Mdm2 inhibitor with superior characteristics", Abstracts of Papers, 252nd ACS National Meeting & Exposition, Philadelphia, PA, United States, August 21-25, 2016 (2016), MEDI-273, 1 August 2016 (2016-08-01), XP055464146, Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/14_Supplement/4855 [retrieved on 2018-04-03] abstract</p>	1-26
Y	<p>----- S.-R. WOO ET AL: "Immune Inhibitory Molecules LAG-3 and PD-1 Synergistically Regulate T-cell Function to Promote Tumoral Immune Escape", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 4, 15 February 2012 (2012-02-15), pages 917-927, XP055431013, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620 abstract</p>	1-26
Y	<p>----- WO 2017/019894 A1 (NOVARTIS AG [CH]; IMMUTEP S A S [FR]; DRANOFF GLENN [US]; TRIEBEL FRÉD) 2 February 2017 (2017-02-02) abstract page 245, paragraph 2; compound A14</p>	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2018/058562

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.:
1-26(partially)

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/ EP2018/ 058562

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-26(partially)

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is HDM-201

2. claims: 1-26(partially)

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is NVP-CGM097

3. claims: 1-26(partially)

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is RG-7112

4. claims: 1-26(partially)

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is MK-8242

5. claims: 1-26(partially)

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is RG-7388

6. claims: 1-26(partially)

International Application No. PCT/ EP2018/ 058562

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is SAR405838

7. claims: 1-26(partially)

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is AMG-232

8. claims: 1-26(partially)

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is DS-3032

9. claims: 1-26(partially)

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is RG-7775

10. claims: 1-26(partially)

An MDM2 inhibitor for use in a method of treating and/or preventing an oncological or hyperproliferative disease, in particular cancer, said method comprising administering the MDM2 inhibitor in combination with a PD-1 antagonist and a LAG-3 antagonist to a patient in need thereof, wherein the MDM2 inhibitor is one of compounds 1 to 36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/058562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017060431 A1	13-04-2017	AR 106314 A1	03-01-2018
		AU 2016333721 A1	22-03-2018
		CA 3000063 A1	13-04-2017
		CN 108137590 A	08-06-2018
		CO 2018003565 A2	10-07-2018
		EP 3359542 A1	15-08-2018
		KR 20180058832 A	01-06-2018
		TW 201722961 A	01-07-2017
		US 2017174695 A1	22-06-2017
		WO 2017060431 A1	13-04-2017
WO 2016100882 A1	23-06-2016	EP 3233918 A1	25-10-2017
		US 2017340733 A1	30-11-2017
		WO 2016100882 A1	23-06-2016
WO 2013111105 A1	01-08-2013	AR 089807 A1	17-09-2014
		AU 2013213260 A1	14-08-2014
		CA 2860951 A1	01-08-2013
		CL 2014001855 A1	05-12-2014
		CN 104203952 A	10-12-2014
		CO 7010838 A2	31-07-2014
		CR 20140354 A	09-09-2014
		CU 20140091 A7	26-12-2014
		CY 1119058 T1	10-01-2018
		DK 2807164 T3	17-07-2017
		DO P2014000170 A	15-09-2014
		EA 201491423 A1	28-11-2014
		EA 201790134 A2	31-05-2017
		EP 2807164 A1	03-12-2014
		EP 3064502 A1	07-09-2016
		EP 3272754 A1	24-01-2018
		ES 2632430 T3	13-09-2017
		GE P20166438 B	25-02-2016
		GT 201400164 A	02-06-2015
		HK 1198761 A1	05-06-2015
		HR P20171005 T1	22-09-2017
		IL 233739 A	31-07-2017
		JP 5865519 B2	17-02-2016
		JP 2015509103 A	26-03-2015
		JP 2016106095 A	16-06-2016
		JP 2017125037 A	20-07-2017
		KR 20140121851 A	16-10-2014
		KR 20160150292 A	29-12-2016
		LT 2807164 T	10-07-2017
		MA 35869 B1	01-12-2014
		MX 353315 B	08-01-2018
		NZ 627277 A	24-12-2015
		PE 16552014 A1	14-11-2014
		PH 12014501702 A1	13-10-2014
		PL 2807164 T3	29-09-2017
		PT 2807164 T	13-07-2017
		SG 11201403935V A	30-10-2014
		SI 2807164 T1	31-08-2017
		TN 2014000319 A1	21-12-2015
		TW 201333012 A	16-08-2013
		TW 201713644 A	16-04-2017
		UA 115231 C2	10-10-2017
		US 2014011798 A1	09-01-2014

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/058562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2014343084 A1	20-11-2014
		UY 34591 A	02-09-2013
		WO 2013111105 A1	01-08-2013

WO 2017019894 A1	02-02-2017	EP 3317301 A1	09-05-2018
		WO 2017019894 A1	02-02-2017

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/45 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/45	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
	C 0 7 K 16/28	

(81) 指定国・地域 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74) 代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72) 発明者 ルドルフ ドロテーア

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラッセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
クテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72) 発明者 レシュケ マルクス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラッセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
クテル ハフツング コーポレート パテンツ内

F ターム(参考) 4C084 AA23 MA02 NA05 NA06 ZB26 ZC75

4C085 AA13 AA14 BB11 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 BC04 BC13 BC16 BC17 BC50 CB03 CB22 GA02

GA07 GA16 MA03 MA04 NA05 NA06 ZB26 ZC75

4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20 FA74