



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202045182 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：109106772

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/28 日本

2019-035603

2019/06/18 日本

2019-112619

(71)申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司(日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：米倉和比古 YONEKURA, KAZUHIKO (JP)；平井洋 HIRAI, HIROSHI (JP)；松岡

和明 MATSUOKA, KAZUAKI (JP)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：1 共 72 頁

(54)名稱

使用 3,5-二取代苯炔基化合物與免疫檢查點抑制劑之癌症治療法

(57)摘要

本揭示所欲解決之課題為提供一種新穎的併用療法，其對於對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者顯示優異的抗腫瘤效果，且其使用(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽。本揭示提供一種可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)併用投予至對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者之抗腫瘤劑，包含(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽作為有效成分。



202045182

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用3,5-二取代苯炔基化合物與免疫檢查點抑制劑之癌症治療法

【中文】

本揭示所欲解決之課題為提供一種新穎的併用療法，其對於對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者顯示優異的抗腫瘤效果，且其使用(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽。本揭示提供一種可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)併用投予至對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者之抗腫瘤劑，包含(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽作為有效成分。

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】
(無)

【特徵化學式】
(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用3,5-二取代苯炔基化合物與免疫檢查點抑制劑之癌症治療法

【技術領域】

【0001】 [關聯申請案的相互參照]

本申請案主張基於在2019年2月28日申請的日本國專利申請案第2019-035603號說明書及在2019年6月18日申請的日本國專利申請案第2019-112619號說明書(其等揭示內容整體係藉由參照而援用於本說明書中)之優先權。

本揭示有關於抗腫瘤劑、抗腫瘤效果增強劑及套組製劑。

【先前技術】

【0002】 纖維母細胞生長因子(FGF；fibroblast growth factor)係於廣泛組織中可觀察到表現且負責細胞增殖分化之生長因子的一者。FGF之生理學上的活性係透過為專一性細胞表面受體的纖維母細胞生長因子受體(FGFR；fibroblast growth factor receptor)來進行媒介。FGFR係屬於受體型之蛋白質酪胺酸激酶家族，且由細胞外配位子結合領域、1次穿透膜領域及細胞內酪胺酸激酶領域所構成，至今已識別出4種FGFR (FGFR1、FGFR2、FGFR3及FGFR4)。FGFR係藉由FGF之結合而形成二聚體，且藉由磷酸化而被活化。受體之活化會誘導下游的特定訊息傳遞分子之動員及活化，而表現生理功能。已有報告指出FGF/FGFR訊息傳遞異常與人類各種腫瘤之間的關聯性。人類腫瘤中的FGF/FGFR訊息之異常活化被認為是起因於FGFR之過剩表現及/或基因擴增、基因突變、染色體轉位/插入/倒位、基因融合或配位子FGF之過剩產生所導致的自體分泌或旁分泌機構(非專利文獻1、2、3及4)。

【0003】 另一方面，作為新的癌症治療法之一者，正在進行癌症免疫療法

之開發。

【0004】 適應性免疫反應之活化係藉由抗原胜肽-MHC複合體(MHC complex)與T細胞受體(TCR)之結合開始。此結合進一步藉由共刺激分子B7家族(B7 family)與其受體CD28家族(CD28 family)間之結合所致共刺激(costimulation)或共抑制(coinhibition)來界定。亦即，為使T細胞抗原專一性地活化，必須要2個特徵性訊息傳遞事件，未接受從B7家族來的共刺激而僅接受了抗原刺激之T細胞會變成不反應狀態(anergy)，而誘導免疫耐受。

【0005】 癌細胞利用此方式，抑制抗原專一性T細胞的活化，藉此逃避免疫監視機制而持續增殖。就此可認為，藉由強化共刺激(Costimulation)或阻擋共抑制(Coinhibition)來誘導癌症患者之活體內抗腫瘤免疫反應、控制腫瘤的免疫逃避係對治療癌症有效，而已提出各種以Costimulatory分子(刺激性共刺激分子)或Coinhibitory分子(抑制性共刺激分子)為標的之癌症免疫療法(非專利文獻5)。例如，作為藉由抑制PD-1與其配位子(PD-L1及PD-L2)的結合來活化T細胞的免疫檢查點抑制劑之納武利尤單抗(Nivolumab)(針對人類PD-1之人類型IgG4單株抗體)已被使用於治療惡性黑色素瘤等(專利文獻1、非專利文獻6)。又，作為與納武利尤單抗不同抗體種類之免疫檢查點抑制劑的帕博利珠單抗(Pembrolizumab)，已被使用於治療惡性黑色素瘤及非小細胞肺癌等(非專利文獻6)。

【0006】 3,5-二取代苯炔基化合物之(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽已知為FGFR抑制劑，至今已有報告FGFR抑制劑與其他抗腫瘤劑之組合(專利文獻2、3)。已有關於併用投予FGFR抑制劑與免疫檢查點抑制劑的記載，例如，專利文獻4中有關於併用FGFR抑制劑與抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體的方法的記載。

【0007】 關於免疫檢查點抑制劑，已報告有許多病例，而了解到持續投予會產生對藥劑的耐受性，又，正在研究此機制(非專利文獻9、10、11)。作為免

疫檢查點抑制劑與FGFR抑制劑的使用例，例如在以Erdafitinib (JNJ-42756493)之尿路上皮癌為對象的第II期試驗(NCT02365597)中，已有報告將FGFR抑制劑投予至具有PD-1或PD-L1前治療的對象之試驗。又，抗FGFR3抗體Vofatamab與帕博利珠單抗之併用試驗正在進行中(NCT03123055)。對於連續投予，有報告指出連續投予具有FGFR抑制作用的多激酶抑制劑帕唑帕尼(Pazopanib)與依維莫司(Everolimus)之併用、連續投予Vofatamab與歐洲紫杉醇(Docetaxel)之併用、與阿特珠單抗(Atezolizumab)之連續投予(非專利文獻12)。

【0008】 先前技術文獻

專利文獻

專利文獻1：國際公開2004/004771號

專利文獻2：國際公開2013/108809號

專利文獻3：國際公開2017/150725號

專利文獻4：國際公開2016/161239號

【0009】 非專利文獻

非專利文獻1：Nat. Rev. Cancer 10:116-129 (2010)

非專利文獻2：J. Clin. Oncol. 24, 3664-3671 (2006)

非專利文獻3：Mol. Cancer Res. 3, 655-667 (2005)

非專利文獻4：Cancer Res. 70, 2085-2094 (2010)

非專利文獻5：Nat. Rev. Cancer, 12:252-264 (2012)

非專利文獻6：N. Engl. J. Med., 366:2443-2454 (2012)

非專利文獻7：The Breast. 37, 126-133 (2018)

非專利文獻8：Oncotarget. 8:16052-16074 (2017)

非專利文獻9：Cell. 168:707-723 (2017)

非專利文獻10：N. Engl. J. Med., 375:819-829 (2016)

非專利文獻11：Sci. Transl. Med. 9, eaal3604 (2017)

非專利文獻12：JCO Precision Oncology (DOI: 10.1200/P0.18.00117) July 24, 2018

非專利文獻13：Cellular Physiology and Biochemistry, 33, p.633-645 (2014)

非專利文獻14：frontiers in Immunology, 9, 2018, Article1310. doi: 10.3389/fimmu.2018.01310

【發明內容】

【0010】發明欲解決之課題

本揭示之課題為提供一種顯示優異抗腫瘤效果的新穎併用療法，其針對對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者，且其使用(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽。

【0011】用以解決課題之方法

本發明人有鑑於這樣的現狀發現到，藉由將具有FGFR抑制活性的化合物(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(以下亦稱為「化合物1」。)或其鹽與免疫檢查點抑制劑併用，可解決上述課題。

【0012】因此，本揭示提供以下項1~77。

【0013】項1. 一種可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗(Pembrolizumab)除外)併用投予至癌症患者之抗腫瘤劑，該癌症患者對免疫檢查點抑制劑具有耐受性，且該抗腫瘤劑包含(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽作為有效成分。

【0014】項2. 如項1所記載之抗腫瘤劑，其中免疫檢查點抑制劑為可選自於由PD-1路徑拮抗劑、ICOS路徑促效劑、CTLA-4路徑拮抗劑及CD28路徑促效劑所構成之群組之至少1種。

【0015】 項3. 如項1或2所記載之抗腫瘤劑，其中免疫檢查點抑制劑為PD-1路徑拮抗劑。

【0016】 項4. 如項2或3所記載之抗腫瘤劑，其中PD-1路徑拮抗劑為可選自於由抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體及抗PD-L2抗體所構成之群組之至少1種。

【0017】 項5. 如項2至4中任1項所記載之抗腫瘤劑，其中PD-1路徑拮抗劑為抗PD-1抗體。

【0018】 項6. 如項4或5所記載之抗腫瘤劑，其中抗PD-1抗體為納武利尤單抗(Nivolumab)、西米匹單抗(Cemiplimab)、斯帕塔利株單抗(Spartalizumab)、替斯雷利株單抗(Tislelizumab)、BI754091、多斯塔利單抗(Dostarlimab)、沙尚利單抗(Sasanlimab)、MGA-012、塞特瑞利單抗(Cetrelimab)、AGEN-2034、金姆貝瑞利單抗(Zimberelimab)、卡瑞利株單抗(Camrelizumab)、布地卡利單抗(Budigalimab)或巴替利單抗(Balstilimab)，較佳為納武利尤單抗。

【0019】 項7. 如項2至4中任1項所記載之抗腫瘤劑，其中PD-1路徑拮抗劑為抗PD-L1抗體。

【0020】 項8. 如項7所記載之抗腫瘤劑，其中抗PD-L1抗體為阿特珠單抗(Atezolizumab)、度伐魯單抗(Durvalumab)或阿韋魯單抗(Avelumab)。

【0021】 項9. 如項2所記載之抗腫瘤劑，其中CTLA-4路徑拮抗劑為抗CTLA-4抗體。

【0022】 項10. 如項9所記載之抗腫瘤劑，其中抗CTLA-4抗體為伊匹單抗(Ipilimumab)或替西木單抗(Tremelimumab)。

【0023】 項11. 如項1至10中任1項所記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤具有FGFR路徑中的異常。

【0024】 項12. 如項11所記載之抗腫瘤劑，其中FGFR路徑中的異常為可選自於由FGFR過剩表現、FGFR基因異常及FGFR訊息異常狀態所構成之群組之至

少1種。

【0025】 項13. 如項1至12中任1項所記載之抗腫瘤劑，透過該抗腫瘤劑之治療，在治療中止後，於個體中帶來持續性反應。

【0026】 項14. 如項1至13中任1項所記載之抗腫瘤劑，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽可在免疫檢查點抑制劑之前使用、與免疫檢查點抑制劑同時使用、或在免疫檢查點抑制劑之後使用。

【0027】 項15. 如項1至14中任1項所記載之抗腫瘤劑，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽可連續使用或間歇使用。

【0028】 項16. 如項1至15中任1項所記載之抗腫瘤劑，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽及免疫檢查點抑制劑可在同一治療療程處置中來投予。

【0029】 項17. 如項1至6及11至16中任1項所記載之抗腫瘤劑，其用於以對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的腫瘤為對象，將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽以可選自於由4mg、8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予，及將納武利尤單抗以可選自於由3週間隔1mg/kg、3週間隔2mg/kg、3週間隔3mg/kg、3週間隔80mg、3週間隔240mg、2週間隔1mg/kg、2週間隔2mg/kg、2週間隔3mg/kg、2週間隔80mg及2週間隔240mg所構成之群組之用量來投予。

【0030】 項18. 如項17所記載之抗腫瘤劑，其用於以對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的腫瘤為對象，將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽以可選自於由8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予，且以可選自於由2週間

隔240mg的納武利尤單抗及3週間隔240mg的納武利尤單抗所構成之群組之用量來投予。

【0031】 項19. 如項17所記載之抗腫瘤劑，其用於以對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的腫瘤為對象，將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽以可選自於由8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予，且將納武利尤單抗以2週間隔240mg來投予。

【0032】 項20. 如項17所記載之抗腫瘤劑，其用於以對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的腫瘤為對象，將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽以可選自於由4mg、8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予，且將納武利尤單抗以3週間隔80mg來投予4次，其後從第5次開始將納武利尤單抗以2週間隔240mg來投予。

【0033】 項21. 一種醫藥組成物，包含免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)及(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽作為有效成分。

【0034】 項22. 如項21所記載之醫藥組成物，其用於治療對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症。

【0035】 項23. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)及(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽用於製造抗腫瘤劑的用途，該抗腫瘤劑用於治療對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症。

【0036】 項24. 一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽用於製造抗腫瘤劑的用

途，該抗腫瘤劑可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)併用投予至對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的患者。

【0037】 項25. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)用於製造抗腫瘤劑的用途，該抗腫瘤劑可與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽併用投予至對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的患者。

【0038】 項26. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽的組合，用以使用於對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症之治療中。

【0039】 項27. 一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽，用以透過與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)之併用療法來使用，且係用於對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症之治療中。

【0040】 項28. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)，用以透過與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽之併用療法來使用，且係用於對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症之治療中。

【0041】 項29. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)及(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽的用途，其用於治療對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症。

【0042】 項30. 一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽的用途，其用於藉由與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)之併用療法來治療對免疫檢查點抑制劑具

有耐受性的癌症。

【0043】 項31. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)的用途，其用於藉由與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽之併用療法來治療對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症。

【0044】 項32. 一種治療對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症之方法，包含將治療有效量之(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽與治療有效量之免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)投予至有其需要之人類。

【0045】 項33. 一種可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)併用投予至未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之抗腫瘤劑，包含(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽作為有效成分。

【0046】 項34. 一種用於治療未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之癌症的醫藥組成物，包含免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)及(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽作為有效成分。

【0047】 項35. 如項34所記載之醫藥組成物，其用於治療對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症。

【0048】 項36. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)及(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽用於製造抗腫瘤劑的用途，該抗腫瘤劑用於治療未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之癌症。

【0049】 項37. 一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡

唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽用於製造抗腫瘤劑的用途，該抗腫瘤劑可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)併用投予至未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者。

【0050】 項38. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)用於製造抗腫瘤劑的用途，該抗腫瘤劑可與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽併用投予至未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者。

【0051】 項39. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽的組合，用以使用於未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之癌症的治療中。

【0052】 項40. 一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽，用以透過與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)之併用療法來使用，且係用於未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之癌症的治療中。

【0053】 項41. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)，用以透過與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽之併用療法來使用，且係用於未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之癌症的治療中。

【0054】 項42. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)及(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽的用途，其用於治療未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之癌症。

【0055】 項43. 一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡

唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽的用途，其用於透過與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)之併用療法來治療未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之癌症。

【0056】 項44. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)的用途，其用於透過與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽之併用療法來治療未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之癌症。

【0057】 項45. 一種治療未經投予免疫檢查點抑制劑的癌症患者之癌症的方法，包含將治療有效量之(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽與治療有效量之免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)投予至有其需要之人類。

【0058】 項46. 如項21至45中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中腫瘤具有FGFR路徑中的異常。

【0059】 項47. 如項46所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中FGFR路徑中的異常為可選自於由FGFR過剩表現、FGFR基因異常及FGFR訊息異常狀態所構成之群組之至少1種。

【0060】 項48. 一種可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)併用投予至對免疫檢查點抑制劑具有耐受性但不具有FGFR路徑異常的癌症患者之抗腫瘤劑，包含(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽作為有效成分。

【0061】 項49. 一種用於治療不具有FGFR路徑異常的癌症之醫藥組成物，

包含免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)及(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽作為有效成分。

【0062】 項50. 如項49所記載之醫藥組成物，其用於治療對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症。

【0063】 項51. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)及(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽用於製造抗腫瘤劑的用途，該抗腫瘤劑用於治療不具有FGFR路徑異常的癌症。

【0064】 項52. 一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽用於製造抗腫瘤劑的用途，該抗腫瘤劑可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)併用投予至不具有FGFR路徑異常的癌症患者。

【0065】 項53. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)用於製造抗腫瘤劑的用途，該抗腫瘤劑可與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽併用投予至不具有FGFR路徑異常的癌症患者。

【0066】 項54. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽的組合，用以使用於不具有FGFR路徑異常的癌症之治療中。

【0067】 項55. 一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽，用以透過與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)之併用療法來使用，且係用於不具有FGFR路徑異常的癌症之治療中。

【0068】 項56. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)，用以透過與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽之併用療法來使用，且係用於不具有FGFR路徑異常的癌症之治療中。

【0069】 項57. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)及(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽的用途，其用於治療不具有FGFR路徑異常的癌症。

【0070】 項58. 一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽的用途，其用於透過與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)之併用療法來治療不具有FGFR路徑異常的癌症。

【0071】 項59. 一種免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)的用途，其用於透過與(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽之併用療法來治療不具有FGFR路徑異常的癌症。

【0072】 項60. 一種治療不具有FGFR路徑異常的癌症之方法，包含將治療有效量之(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽與治療有效量之免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)投予至有其需要之人類。

【0073】 項61. 如項18至29中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中免疫檢查點抑制劑為可選自於由PD-1路徑拮抗劑、ICOS路徑促效劑、CTLA-4路徑拮抗劑及CD28路徑促效劑所構成之群組之至少1種。

【0074】 項62. 如項21至61中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中免疫檢查點抑制劑為PD-1路徑拮抗劑。

【0075】 項63. 如項61或62所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中PD-1路徑拮抗劑為可選自於由抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體及抗PD-L2抗體所構成之群組之至少1種。

【0076】 項64. 如項61至63中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中PD-1路徑拮抗劑為抗PD-1抗體。

【0077】 項65. 如項63或64所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中抗PD-1抗體為納武利尤單抗、西米匹單抗、斯帕塔利株單抗、替斯雷利珠單抗、BI754091、多斯塔利單抗、沙尚利單抗、MGA-012、塞特瑞利單抗、AGEN-2034、金姆貝瑞利單抗、卡瑞利珠單抗、布地卡利單抗或巴替利單抗，較佳為納武利尤單抗。

【0078】 項66. 如項61至63中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中PD-1路徑拮抗劑為抗PD-L1抗體。

【0079】 項67. 如項64所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或

其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中抗PD-L1抗體為阿特珠單抗、度伐魯單抗或阿韋魯單抗。

【0080】 項68. 如項61所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中CTLA-4路徑拮抗劑為抗CTLA-4抗體。

【0081】 項69. 如項68所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中抗CTLA-4抗體為伊匹單抗(Ipilimumab)或替西木單抗(Tremelimumab)。

【0082】 項70. 如項21至69中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中透過(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽及免疫檢查點抑制劑之治療，在治療中止後，於個體中帶來持續性反應。

【0083】 項71. 如項21至70中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽可在免疫檢查點抑制劑之前使用、與免疫檢查點抑制劑同時使用、或在免疫檢查點抑制劑之後使用。

【0084】 項72. 如項21至71中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中(S)-1-(3-(4-胺基

-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽可連續使用或間歇使用。

【0085】 項73. 如項21至71中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、免疫檢查點抑制劑、或方法，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽及免疫檢查點抑制劑可在同一治療療程處置中來投予。

【0086】 項74. 如項21至65及70至73中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、或免疫檢查點抑制劑、或方法，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽及納武利尤單抗可藉由下述方法來使用：

向對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者，以可選自於由4mg、8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽，及以可選自於由3週間隔1mg/kg、3週間隔2mg/kg、3週間隔3mg/kg、3週間隔80mg、3週間隔240mg、2週間隔1mg/kg、2週間隔2mg/kg 1mg/kg、2週間隔3mg/kg、2週間隔80mg及2週間隔240mg所構成之群組之用量來投予納武利尤單抗。

【0087】 項75. 如項21至65及70至73中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、或免疫檢查點抑制劑、或方法，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽及納武利尤單抗可藉由下述方法來使用：

向對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者，以可選自於由8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽，且以可選自於由2週間隔240mg的納武利尤單抗及3週間隔240mg的納武利尤單抗所構成之群組之用量來投予。

【0088】 項76. 如項21至65及70至73中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、或免疫檢查點抑制劑、或方法，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽及納武利尤單抗可藉由下述方法來使用：

向對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者，以可選自於由8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽，且以2週間隔240mg投予納武利尤單抗。

【0089】 項77. 如項21至65及70至73中任1項所記載之組成物、用途、組合、(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽、或免疫檢查點抑制劑、或方法，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽及納武利尤單抗可藉由下述方法來使用：

向對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者，以可選自於由4mg、8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽，且以3週間隔80mg投予4次納武利尤單抗，其後從第5次開始以2週間隔240mg投予納武利尤單抗。

【0090】發明效果

根據本揭示可提供一種顯示優異抗腫瘤效果的新穎併用療法，其針對對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的癌症患者，且其使用(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽。

【圖式簡單說明】

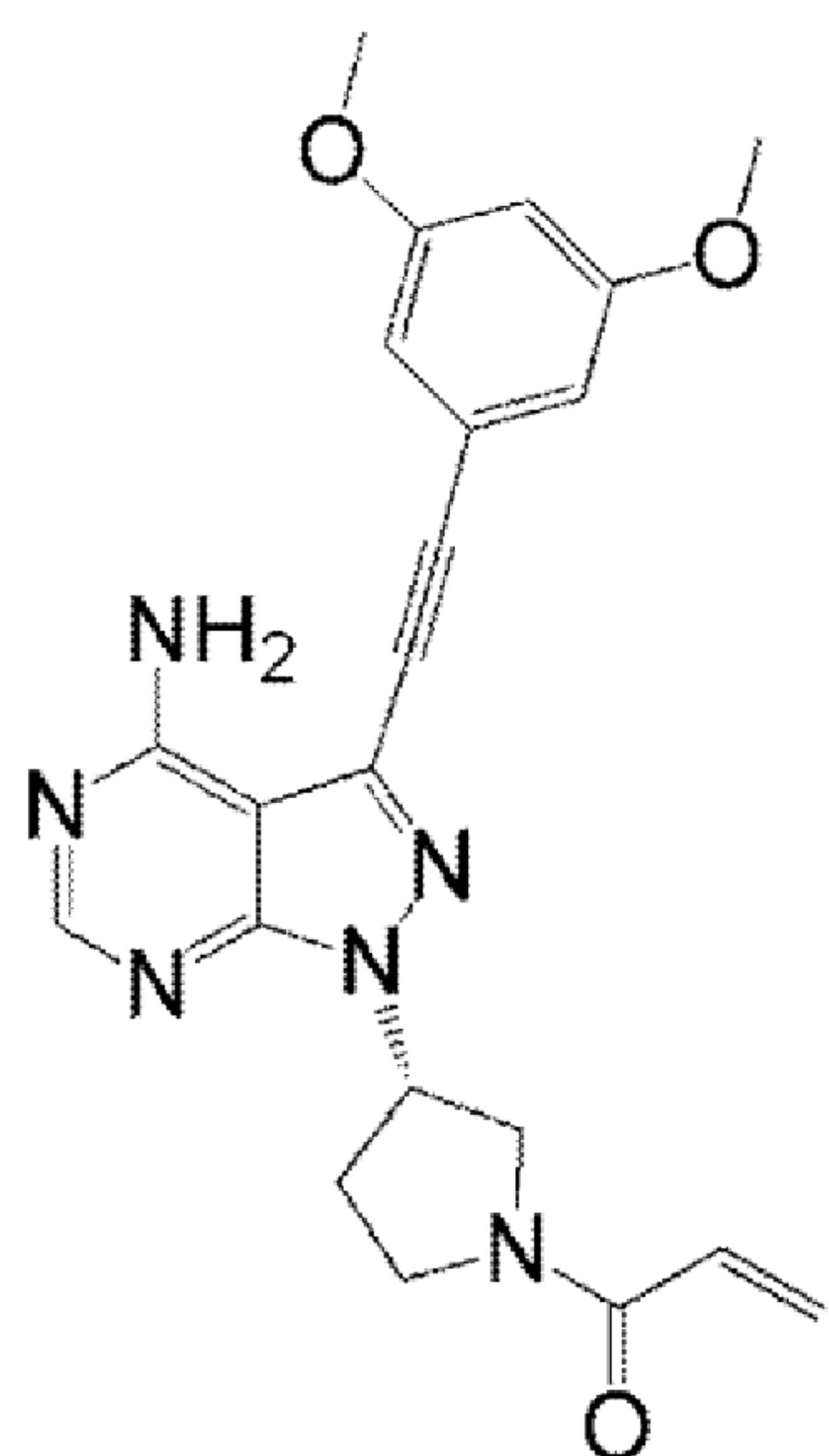
【0091】 [圖1]顯示實施例1的結果(化合物1對骨髓來源之免疫抑制細胞(MDSC)的影響)。

【實施方式】

【0092】 本揭示有關於提供一種具有FGFR抑制活性的化合物與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)之併用，即是提供一種包含具有FGFR抑制活性的化合物且可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)併用投予之抗腫瘤劑、一種包含具有FGFR抑制活性的化合物之抗腫瘤效果增強劑、一種具有FGFR抑制活性的化合物與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)的組合、一種具有FGFR抑制活性的化合物於製造用於可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗除外)併用來進行之腫瘤治療的醫藥之用途等。

【0093】 本揭示中，藉由與免疫檢查點抑制劑之併用而帶來優異抗腫瘤效果之(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮為具有下述結構之二取代苯炔基化合物。在本說明書中，上述化合物為了簡便而以「化合物1」記載。化合物1在上述專利文獻2中被記載為實施例化合物2。有報告指出，化合物1或其鹽具有優異的FGFR抑制作用，其抑制FGFR1、FGFR3、FGFR4各自的受體蛋白質酪胺酸激酶對受質胜肽序列中酪胺酸之磷酸化能力(專利文獻2)。

【0094】[化學式1]



(I)

【0095】 上述本揭示中化合物1或其藥學上可接受之鹽雖然沒有特別限定，但例如可基於專利文獻2中記載的製造方法來合成。

【0096】 本揭示中，化合物1可直接使用或以藥學上可接受之鹽的形態來使用。化合物1之藥學上可接受之鹽雖然沒有特別限定，但可舉例如：與鹽酸、硫酸等無機酸，與醋酸、檸檬酸、酒石酸、馬來酸等有機酸之加成鹽；與鉀、鈉等鹼金屬之鹽；與鈣、鎂等鹼土類金屬之鹽；與銨鹽、三乙基胺鹽、精胺酸鹽等有機鹼之鹽等。

【0097】 本揭示中免疫檢查點抑制劑為具有如下作用者：作用於免疫檢查點分子、在對象之生物體內誘導抗腫瘤免疫反應、控制腫瘤免疫逃避。

【0098】 如此者可舉例如促進costimulatory分子(刺激性共刺激分子)之功能的物質、或抑制coinhibitory分子(抑制性共刺激分子)之功能的物質。免疫檢查點分子可舉例如B7家族(B7 family) (B7-1、B7-2、PD-L1、PD-L2等)、CD28家族(CD28 family) (CTLA-4、PD-1等)、TNF超家族(TNF superfamily) (4-1BBL、OX40L)、TNF受體超家族(TNF receptor superfamily) (4-1BB、OX40)分子，且免疫檢查點抑制劑可使用以免疫檢查點分子為標的之物質。可舉例如PD-1路徑拮抗劑、ICOS路徑促效劑、CTLA-4路徑拮抗劑、CD28路徑促效劑、BTLA路徑拮

抗劑、4-1BB路徑促效劑等。

【0099】 本揭示中，較佳為可選自PD-1路徑拮抗劑、ICOS路徑促效劑、CTLA-4路徑拮抗劑及CD28路徑促效劑之至少1種以上，更佳為可選自PD-1路徑拮抗劑及CTLA-4路徑拮抗劑之至少1種以上，最佳為PD-1路徑拮抗劑。

【0100】 PD-1路徑拮抗劑為抑制表現於T細胞上的PD-1、或其配位子PD-L1或PD-L2所致免疫抑制訊息者，可舉例如抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗PD-L2抗體、PD-1細胞外領域、PD-L1細胞外領域、PD-L2細胞外領域、PD-1-Ig (PD-1細胞外領域與Ig之FC領域的融合蛋白質)、PD-L1-Ig、PD-L2-Ig、PD-1 siRNA、PD-L1 siRNA、PD-L2 siRNA等，然而不受此等所限定。較佳為抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、或抗PD-L2抗體，更佳為抗PD-1抗體、或抗PD-L1抗體。其中，特別佳為抗PD-1抗體。

【0101】 又，CTLA-4路徑拮抗劑為抑制表現於T細胞上的CTLA-4、或其配位子B7-1(CD80)或B7-2 (CD86)所致免疫抑制訊息者，較佳為抗CTLA-4抗體、CTLA-4細胞外領域、CTLA-4-Ig (CTLA-4細胞外領域與Ig之FC領域的融合蛋白質)、抗B7-1(CD80)抗體、或抗B7-2(CD86)抗體，更佳為抗CTLA-4抗體、或CTLA-4-Ig。其中，特別佳為抗CTLA-4抗體。

【0102】 該等抗體可舉免疫球蛋白(IgA、IgD、IgE、IgG、IgM、IgY等)、Fab片段、F(ab')₂片段、單鏈抗體片段(scFv)、單域抗體、Diabody等(Nat. Rev. Immunol., 6:343-357, 2006)，且該等可舉人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、小鼠抗體、駱馬抗體、雞抗體等單株抗體或多株抗體。本揭示中較佳為免疫球蛋白(較佳為IgG等)等。又，本揭示中，較佳為人類抗體或人類化抗體。本揭示中，較佳為單株抗體。

【0103】 較佳為人類化IgG單株抗體或人類IgG單株抗體。

【0104】 本揭示中較佳的抗PD-1抗體可舉納武利尤單抗(Nivolumab)、西米

匹單抗(Cemiplimab)、斯帕塔利株單抗(Spartalizumab)、替斯雷利珠單抗(Tislelizumab)、BI754091、多斯塔利單抗(Dostarlimab)、沙尚利單抗(Sasanlimab)、MGA-012、塞特瑞利單抗(Cetrelimab)、AGEN-2034、金姆貝瑞利單抗(Zimberelimab)、卡瑞利珠單抗(Cemrelizumab)、布地卡利單抗(Budigalimab)、巴替利單抗(Balstilimab)等。

【0105】 本揭示中較佳的抗PD-L1抗體可舉阿特珠單抗(Atezolizumab)、度伐魯單抗(Durvalumab)、阿韋魯單抗(Avelumab)、洛達利單抗(Lodapolimab)、BGB-A333等。

【0106】 本揭示中較佳的抗CTLA-4抗體可舉伊匹單抗(Ipilimumab)、替西木單抗(Tremelimumab)等。

【0107】 本揭示之較佳的CTLA-4-Ig可舉阿巴西普(Abatacept)等。

【0108】 該等之促效劑或拮抗劑可藉由通常眾所皆知的製作方法來製造。

【0109】 又，抗PD-1抗體以納武利尤單抗的形式，抗PD-L1抗體以阿特珠單抗、度伐魯單抗或阿韋魯單抗的形式，抗CTLA-4抗體以伊匹單抗或替西木單抗的形式，CTLA-4-Ig以阿巴西普的形式，已經可販售不然就是預訂販售，而亦可使用此等。

【0110】 本揭示中，免疫檢查點抑制劑可以1種單獨來使用，亦可組合2種以上來使用。

【0111】 本揭示中，當使用2種以上免疫檢查點抑制劑時，例如可組合抗PD-1抗體及抗CTLA-4抗體等免疫檢查點抑制劑來使用，亦可使用可結合不同免疫檢查點分子之雙專一性抗體。雙專一性抗體在可與PD-1及CTLA-4兩者結合者方面，可舉例如XmAb20717 (PD-1×CTLA-4)。

【0112】 本揭示中的治療係包含以治癒或緩解疾病為目的、或者是以抑制病情進展或復發或緩和症狀為目的進行處置。治療包含外科處置之前或之後進

行之藥劑投予、或放射線治療之間或前後進行之藥劑投予。

【0113】 阻斷免疫檢查點分子之間交互作用的抗體及化合物1或其鹽的治療有效量並沒有限定，但取決於一些包含以下的因素：癌症階段及嚴重程度，同樣地，與患者健康有關係的其他因素。只要是熟習此藝者即知道決定治療有效量的方法。

【0114】 本揭示在一態樣中，可對具有FGFR路徑中異常的腫瘤來使用。一態樣之FGFR可選自於由FGFR1、FGFR2、FGFR3及FGFR4所構成之群組。

【0115】 本揭示可適用之腫瘤在一態樣中較佳為具有FGFR路徑中異常的腫瘤。FGFR路徑中的異常包含FGFR過剩表現、FGFR基因異常、FGFR訊息異常狀態。

【0116】 本揭示在一態樣中，無論有無FGF/FGFR異常，較佳為投予至具有FGFR路徑中異常的對象。即使是好像沒有FGFR基因異常的癌腫瘤，化合物1仍可促進免疫檢查點抑制劑之抗腫瘤效果。對癌症之免疫檢查點抑制劑的敏感性，已知亦會受到癌症微小環境的影響。微小環境中，雖不受限於此，但有癌相關纖維母細胞(cancer associated fibroblast) (CAF)等透過FGF/FGFR途徑活化而受控制的細胞群，且已知該等細胞群會減弱對癌症之免疫檢查點抑制劑的敏感性。可認為，藉由投予化合物1，會引起含有不活化CAF之微小環境的變化，藉此促進癌症之免疫檢查點抑制劑的效果。

【0117】 FGFR過剩表現包含例如基因表現及基因產物蛋白質之高表現等。FGFR表現之有無，可藉由熟習此藝者已知的手法來檢測。基因表現及基因產物蛋白質之高表現的檢測可藉由已知的手法進行，例如使用有抗體之手法(免疫組織染色、酵素免疫測定法(ELISA)、流式細胞分析技術、免疫墨點法等)、使用有核酸之手法(原位雜交法(in situ hybridization)、聚合酶連鎖反應(PCR)、北方墨點法等)及基於與其等共通原理的手法。檢測裝置可藉由已知的裝置(基因晶片

(Genechip)、微陣列等)來進行。

【0118】 本揭示在一態樣中，可對具有FGFR基因異常的腫瘤來使用。FGFR路徑中的基因異常包含基因擴增、基因突變、染色體轉位/插入/倒位、基因融合、基因重組等。腫瘤中FGFR基因異常，已有在一些對熟習此藝者來說可利用之文獻報告中指出(非專利文獻7、8)。FGFR基因異常可藉由對熟習此藝者而言已知的方法來檢測，例如包含焦磷酸定序(Pyrosequence)、NGS (次世代定序)之DNA定序，包含等位基因專一性PCR連鎖反應之基於PCR的方法，以微陣列為基礎的比較性基因體雜合技術(aCGH)、螢光原位雜交法(FISH)或顯色原位雜交法(CISH)等。

【0119】 又本揭示在一態樣中，可對FGFR訊息呈活化的腫瘤使用。FGFR係藉由FGF之結合而形成二聚體，且藉由磷酸化而被活化，藉此會誘導下游的特定訊息傳遞分子之動員及活化，而表現生理功能。

【0120】 FGFR訊息之活化，可藉由熟習此藝者已知的手法來檢測。訊息活化的檢測可藉由例如下列來進行：檢測為FGFR受質的FGF；檢測包含為磷酸化酵素之FGFR的直接磷酸化狀態或酵素活性之生物活性，包含存在於FGFR訊息級聯下游的細胞內受質及細胞內蛋白質之磷酸化狀態、酵素活性的生物活性；或檢測基因產物或基因轉錄產物。

【0121】 本揭示可適用之腫瘤在另一態樣中可舉不具有FGFR路徑異常的腫瘤。

【0122】 本揭示中，化合物1或其鹽的投予日之每1日的較佳投予量可舉例如4mg~160mg、4mg~24mg、12~24mg、16~24mg、20mg等。更具體而言，投予日之每1日的較佳投予次數、投予量可舉1日1次且4mg、8mg、12mg、16mg、20mg等。在另一態樣中，投予日之每1日的較佳投予次數、投予量可舉8mg、12mg、16mg、20mg等。在另一態樣中，投予日之每1日的較佳投予次數、投予量可舉

12mg、16mg、20mg等。在另一態樣中，投予日之每1日的較佳投予次數、投予量可舉20mg等。

【0123】 本揭示在一態樣中，包含在希望更強效果之癌症種類(例如腦腫瘤)的情況下，化合物1或其鹽的投予量成為較1日1次20mg更多的投予量。

【0124】 當間歇投予化合物1或其鹽的每1日投予量時，該投予量例如每1日以化合物1或其藥學上可接受之鹽而言為約2~1000mg，較佳為每1日10~500mg，更佳為每1日20~200mg，最佳為每1日50~160mg。

【0125】 又化合物1或其鹽的投予時程可舉連日投予或間歇投予。

【0126】 本揭示中，所謂的「連日投予」可舉例如將21日連續投予之時程作為1循環之投予時程，亦可在每次1循環結束設定停藥期間。

【0127】 本揭示中所謂的「間歇投予」只要是滿足1週內2次以上且空出1日以上投予間隔(一投予日與下一次投予日之間隔日數)的條件就未特別限定。

可舉例如：以1週為1循環之投予時程，且在每1循環間隔1~3日(一投予日與下一次投予日之間隔為1~3日)投予2次以上化合物1或其藥學上可接受之鹽，且該循環係重複1次或2次以上來實施的投予時程；

以14日為1循環之投予時程，且在每1循環間隔1~3日(一投予日與下一次投予日之間隔為1~3日)投予4~7次化合物1或其鹽，且該循環係重複1次或2次以上來實施的投予時程；

以14日為1循環之投予時程，且在包含於1循環的14日中，在第1日、第4日、第8日及第11日投予化合物1或其鹽的投予時程；

以14日為1循環之投予時程，且在包含於1循環的14日中，在第1日、第3日、第5日、第7日、第9日、第11日及第13日投予化合物1或其鹽的投予時程；

以14日為1循環之投予時程，且在包含於1循環的14日中，在第1日、第3日、第5日、第8日、第10日及第12日投予化合物1或其鹽的投予時程等。

【0128】 本揭示之一實施形態中，可舉在第1日、第3日、第5日、第8日、第10日及第12日投予1日1次160mg化合物1或其藥學上可接受之鹽的投予時程。化合物1或其鹽可減量至120mg、80mg、56mg、36mg、24mg、16mg、8mg。

【0129】 本揭示中，關於免疫檢查點抑制劑的投予日之每1日投予量，從化合物1或其鹽所致免疫檢查點抑制劑之抗腫瘤效果的增強作用之觀點來看，較佳為單獨投予免疫檢查點抑制劑時之推薦用量的30~100%，更佳為50~100%，更佳為70~100%，更佳為80~100%，更佳為90~100%，最佳為100%。

【0130】 單獨投予免疫檢查點抑制劑時的較佳用量依藥劑種類等而異，可舉例如1次1~4mg/kg(體重)、1次2~3mg/kg(體重)、1次2mg/kg(體重)、1次3mg/kg(體重)等。

具體來說，單獨投予納武利尤單抗時的較佳用量可舉1次1~3mg/kg(體重)或1次80~240mg、1次2~3mg/kg(體重)或1次160~240mg、1次2mg/kg(體重)、1次3mg/kg(體重)或1次240mg等。

在另一實施形態中，單獨投予納武利尤單抗時的較佳用量可舉1次80~480mg、1次80mg、1次240mg、或1次480mg等。

單獨投予西米匹單抗時的較佳用量可舉1次350mg等。

【0131】 單獨投予阿特珠單抗時的較佳用量可舉1次840~1680mg、1次840、1200或1680mg等。

【0132】 單獨投予伊匹單抗時的較佳用量可舉1次1.0~10mg/kg(體重)、1次1.0、3.0、或10mg/kg(體重)等。

單獨投予度伐魯單抗時的較佳用量可舉1次5.0~10mg/kg(體重)、1次10mg/kg(體重)等。

單獨投予阿韋魯單抗時的較佳用量可舉1次10mg/kg(體重)、1次800mg等。

【0133】 本揭示之納武利尤單抗的投予日之每1日較佳投予量可舉1次

40~480mg、1次80、240或480mg等。又，納武利尤單抗的投予間隔較佳為2~4週間隔，更佳為2~3週間隔，最佳為2週間隔。

【0134】 又，在較佳的一實施形態中，納武利尤單抗的投予量及投予間隔為以3週間隔投予4次80mg或240mg納武利尤單抗，其後從第5次開始以2週間隔投予240mg納武利尤單抗。

本揭示之西米匹單抗的投予日之每1日較佳投予量可舉1次175~350mg、1次350mg等。又，西米匹單抗的投予間隔較佳為2~4週間隔，更佳為2~3週間隔，最佳為2週間隔。

【0135】 本揭示之阿特珠單抗的投予日之每1日較佳投予量可舉1次420~1680mg、840、1200、1680mg等。又，阿特珠單抗的投予間隔較佳為2~4週間隔，更佳為2~3週間隔，最佳為3週間隔。

【0136】 本揭示之伊匹單抗的投予日之每1日較佳投予量可舉1次0.5~10mg/kg(體重)、1次1.0、3.0或10mg/kg(體重)等。又，伊匹單抗的投予間隔較佳為2~4週間隔，更佳為2~3週間隔，最佳為3週間隔。

【0137】 本揭示之度伐魯單抗的投予日之每1日較佳投予量可舉1次5.0~10mg/kg(體重)、1次10mg/kg(體重)等。又，度伐魯單抗的投予間隔較佳為2~4週間隔，更佳為2~3週間隔，最佳為2週間隔。

【0138】 本揭示之阿韋魯單抗的投予日之每1日較佳投予量可舉1次5.0~10g/kg(體重)、1次10mg/kg(體重)等。又在另一實施形態中，阿韋魯單抗的投予日之每1日較佳投予量可舉1次400~800mg、1次800mg等。又，阿韋魯單抗的投予間隔較佳為2~4週間隔，更佳為2~3週間隔，最佳為2週間隔。

【0139】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予量，以及納武利尤單抗之每1日的用量、或用法及用量的較佳組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次1~4mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次1~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次2~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次1mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次2mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次80~240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次80~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次160~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次80mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗1次480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗2週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗2週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗2週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗3週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗3週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗3週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗4週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗4週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗4週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗2週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗2週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗2週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗3週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗3週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗3週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗4週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗4週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及納武利尤單抗4週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次1~4mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次1~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次2~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次1mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次2mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次80~240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次80~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次160~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次80mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗1次480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗2週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗2週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗2週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗3週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗3週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗3週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗4週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗4週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗4週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗2週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗2週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗2週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗3週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗3週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗3週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗4週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗4週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及納武利尤單抗4週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單

抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次1~4mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次1~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次2~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次1mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次2mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次80~240mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次80~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次160~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次80mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次240mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗1次480mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗2週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗2週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗2週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗3週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗3週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗3週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗4週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗4週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗4週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗2週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗2週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗2週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗3週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗3週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗3週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗4週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗4週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及納武利尤單抗4週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次1~4mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次1~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次2~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次1mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次2mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次80~240mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次80~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次160~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次80mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次240mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗1次480mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗2週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗2週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗2週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗3週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗3週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗3週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗4週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗4週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗4週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗2週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗2週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗2週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗3週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗3週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗3週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗4週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗4週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及納武利尤單抗4週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單

抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

【0140】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予次數、投予量及納武利尤單抗之每1日的用量、或用法及用量的組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次1~4mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次1~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次2~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次1mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次2mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次80~240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次80~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次160~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗1次480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗2週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗2週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗2週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗3週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗3週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗3週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗4週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗4週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗4週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗2週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗2週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗2週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗3週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗3週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗3週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗4週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗4週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及納武利尤單抗4週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次1~4mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次1~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次2~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次1mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次2mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次80~240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次80~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次160~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗1次480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗2週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗2週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗2週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗3週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗3週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗3週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗4週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗4週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗4週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗2週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗2週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗2週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗3週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗3週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗3週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗4週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗4週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及納武利尤單抗4週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次1~4mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次1~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次2~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次1mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次2mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次80~240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次80~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次160~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗1次480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗2週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗2週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗2週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗3週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗3週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗3週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗4週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗4週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗4週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗2週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗2週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗2週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗3週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗3週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗3週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗4週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗4週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及納武利尤單抗4週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單

抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次1~4mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次1~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次2~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次1mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次2mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次80~240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次80~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次160~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗1次480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗2週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗2週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗2週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗3週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗3週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗3週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗4週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗4週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗4週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗2週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗2週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗2週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗3週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗3週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗3週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗4週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗4週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及納武利尤單抗4週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次1~4mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次1~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次2~3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次1mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次2mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次3mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次80~240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次80~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次160~480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗1次480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗2週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗2週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗2週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗3週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗3週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗3週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗4週間隔1mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗4週間隔2mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗4週間隔3mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗2週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗2週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗2週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗3週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗3週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗3週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗4週間隔80mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗4週間隔240mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及納武利尤單抗4週間隔480mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單

抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始2週間隔240mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及投予4次3週間隔80mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及投予4次3週間隔240mg的納武利尤單抗，其後從第5次開始4週間隔480mg的納武利尤單抗。

【0141】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予量，以及阿特珠單抗之每1日的用量、或用法及用量的較佳組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗1次420~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗1次840~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗1次840mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗1次1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗1次1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗2週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗2週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗2週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗3週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗3週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿特珠單抗3週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗1次420~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗1次840~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗1次840mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗1次1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗1次1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗2週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗2週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗2週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗3週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗3週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿特珠單抗3週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗1次420~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗1次840~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗1次840mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗1次1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗1次1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗2週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗2週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗2週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗3週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗3週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿特珠單抗3週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗1次420~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗1次840~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗1次840mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗1次1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗1次1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗2週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗2週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗2週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗3週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗3週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿特珠單抗3週間隔1680mg。

【0142】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予次數、投予量及阿特珠單抗之每1日的用量、或用法及用量的組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗1次420~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗1次840~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗1次840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗1次1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗1次1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗2週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗2週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗2週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗3週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗3週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿特珠單抗3週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗1次420~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗1次840~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗1次840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗1次1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗1次1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗2週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗2週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗2週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗3週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗3週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿特珠單抗3週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗1次420~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗1次840~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗1次840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗1次1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗1次1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗2週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗2週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗2週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗3週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗3週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿特珠單抗3週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗1次420~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗1次840~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗1次840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗1次1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗1次1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗2週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗2週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗2週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗3週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗3週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿特珠單抗3週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗1次420~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗1次840~1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗1次840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗1次1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗1次1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗2週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗2週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗2週間隔1680mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗3週間隔840mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗3週間隔1200mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿特珠單抗3週間隔1680mg。

【0143】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予量，以及伊匹單抗之每1日的用量、或用法及用量的較佳組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗1次0.5~10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗1次1.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗1次1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗1次3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗2週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗3週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗2週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗3週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及伊匹單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗1次0.5~10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗1次1.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗1次1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗1次3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗2週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗3週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗2週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗3週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及伊匹單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗1次0.5~10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗1次1.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗1次1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗1次3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗2週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗3週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗2週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗3週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及伊匹單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗1次0.5~10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗1次1.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗1次1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗1次3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗2週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗3週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗2週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗3週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及伊匹單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

【0144】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予次數、投予量及伊匹單抗之每1日的用量、或用法及用量的組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗1次0.5~10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗1次1.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗1次1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗1次3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗2週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗3週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗2週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗3週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及伊匹單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗1次0.5~10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗1次1.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗1次1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗1次3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗2週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗3週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗2週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗3週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及伊匹單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗1次0.5~10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗1次1.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗1次1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗1次3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗2週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗3週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗2週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗3週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及伊匹單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗1次0.5~10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗1次1.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗1次1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗1次3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗2週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗3週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗2週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗3週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及伊匹單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗1次0.5~10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗1次1.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗1次1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗1次3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗2週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗3週間隔1.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗2週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗3週間隔3.0mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及伊匹單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

【0145】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予量，以及度伐魯單抗之每1日的用量、或用法及用量的較佳組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及度伐魯單抗1次5.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及度伐魯單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及度伐魯單抗2週間隔10mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及度伐魯單抗3週間隔10mg/kg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及度伐魯單抗1次5.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及度伐魯單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及度伐魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及度伐魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及度伐魯單抗1次5.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及度伐魯單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及度伐魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及度伐魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及度伐魯單抗1次5.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及度伐魯單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及度伐魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及度伐魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

【0146】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予次數、投予量及度伐魯單抗之每1日的用量、或用法及用量的組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及度伐魯單抗1次5.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及度伐魯單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及度伐魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及度伐魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及度伐魯單抗1次5.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及度伐魯單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及度伐魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及度伐魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及度伐魯單抗1次5.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及度伐魯單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及度伐魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及度伐魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及度伐魯單抗1次5.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及度伐魯單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及度伐魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及度伐魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及度伐魯單抗1次5.0~10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及度伐魯單抗1次10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及度伐魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及度伐魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

【0147】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予量，以及阿韋魯單抗之每1日的用量、或用法及用量的較佳組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿韋魯單抗1次5.0~10g/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿韋魯單抗1次10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿韋魯單抗1次400~800mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿韋魯單抗1次800mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿韋魯單抗2週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿韋魯單抗3週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿韋魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及阿韋魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿韋魯單抗1次5.0~10g/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿韋魯單抗1次10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿韋魯單抗1次400~800mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿韋魯單抗1次800mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿韋魯單抗2週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿韋魯單抗3週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿韋魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及阿韋魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿韋魯單抗1次5.0~10g/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿韋魯單抗1次10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿韋魯單抗1次400~800mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿韋魯單抗1次800mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿韋魯單抗2週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿韋魯單抗3週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿韋魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及阿韋魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿韋魯單抗1次5.0~10g/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿韋魯單抗1次10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿韋魯單抗1次400~800mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿韋魯單抗1次800mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿韋魯單抗2週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿韋魯單抗3週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿韋魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及阿韋魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

【0148】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予次數、投予量及阿

韋魯單抗之每1日的用量、或用法及用量的組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿韋魯單抗1次5.0~10g/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿韋魯單抗1次10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿韋魯單抗1次400~800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿韋魯單抗1次800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿韋魯單抗2週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿韋魯單抗3週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿韋魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及阿韋魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿韋魯單抗1次5.0~10g/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿韋魯單抗1次10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿韋魯單抗1次400~800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿韋魯單抗1次800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿韋魯單抗2週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿韋魯單抗3週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿韋魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及阿韋魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿韋魯單抗1次5.0~10g/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿韋魯單抗1次10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿韋魯單抗1次400~800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿韋魯單抗1次800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿韋魯單抗2週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿韋魯單抗3週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿韋魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及阿韋魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿韋魯單抗1次5.0~10g/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿韋魯單抗1次10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿韋魯單抗1次400~800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿韋魯單抗1次800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿韋魯單抗2週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿韋魯單抗3週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿韋魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及阿韋魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿韋魯單抗1次5.0~10g/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿韋魯單抗1次10mg/kg(體重)

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿韋魯單抗1次400~800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿韋魯單抗1次800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿韋魯單抗2週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿韋魯單抗3週間隔800mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿韋魯單抗2週間隔10mg/kg(體重)。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及阿韋魯單抗3週間隔10mg/kg(體重)。

【0149】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予量，以及西米匹單抗之每1日的用量、或用法及用量的較佳組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及西米匹單抗1次175~350mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及西米匹單抗1次350mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及西米匹單抗2週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~160mg及西米匹單抗3週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及西米匹單抗1次175~350mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及西米匹單抗1次350mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及西米匹單抗2週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽4mg~24mg及西米匹單抗3週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及西米匹單抗1次175~350mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及西米匹單抗1次350mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及西米匹單抗2週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽12~24mg及西米匹單抗3週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及西米匹單抗1次175~350mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及西米匹單抗1次350mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及西米匹單抗2週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽16~24mg及西米匹單抗3週間隔350mg。

【0150】 本揭示之化合物1或其鹽的投予日之每1日投予次數、投予量及西米匹單抗之每1日的用量、或用法及用量的組合，可舉下列者：

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及西米匹單抗1次175~350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及西米匹單抗1次350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及西米匹單抗2週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次4mg及西米匹單抗3週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及西米匹單抗1次175~350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及西米匹單抗1次350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及西米匹單抗2週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次8mg及西米匹單抗3週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及西米匹單抗1次175~350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及西米匹單抗1次350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及西米匹單抗2週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次12mg及西米匹單抗3週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及西米匹單抗1次175~350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及西米匹單抗1次350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及西米匹單抗2週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次16mg及西米匹單抗3週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及西米匹單抗1次175~350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及西米匹單抗1次350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及西米匹單抗2週間隔350mg。

本揭示之化合物1或其鹽1日1次20mg及西米匹單抗3週間隔350mg。

【0151】 本揭示之化合物1或其鹽與免疫檢查點抑制劑之使用比例雖然未特別限制，但較佳可設定為，相對於100質量份的化合物1或其鹽，免疫檢查點抑制劑為10~10000質量份，更佳為100~1000質量份之範圍。

【0152】 本揭示中，包含化合物1或其鹽之劑型中的該化合物1或其鹽之摻合比例雖然未特別限制，但可適當設定為例如100~100000質量%，較佳為1000~10000質量%之範圍。本揭示中，包含免疫檢查點抑制劑之劑型中的該免疫檢查點抑制劑之摻合比例雖然未特別限制，但可適當設定為例如100~100000質量%，較佳為1000~10000質量%之範圍。在此，在將抗腫瘤劑分開成複數劑型並經製劑的實施形態中，上述較佳摻合比例並非是指相對於包含有效成分之劑型與不包含有效成分之劑型的合計量之有效成分的摻合比例，而是指相對於包含有效成分之劑型的質量之有效成分的摻合比例的意思。例如，以化合物1或其鹽的摻合比例而言，意指僅相對於包含化合物1或其鹽之劑型的質量之化合物1或其鹽的質量%。

【0153】 本揭示之一實施形態中，本發明之併用療法可投予至在此之前未接受過以賀爾蒙療法、免疫療法(癌胜肽疫苗療法等)、外科手術、放射線治療、

化學療法劑來治療的患者，即是未有治療經驗的患者。在其他實施形態中，併用療法可投予至使用過化學療法劑，且在此之前的治療之後，未能達成持續性反應的患者。

【0154】 本揭示之一實施形態中，本發明之併用療法可投予至未有在此之前之免疫檢查點抑制劑之治療經驗的患者。又，在其他實施形態中，併用療法可投予至有透過FGFR抑制劑之治療經驗的患者。

【0155】 本揭示之一實施形態中，所謂的持續性反應是，向對象進行免疫檢查點抑制劑等免疫療法，藉此可擴大並維持對癌症的免疫反應。關於持續性反應，可藉由例如T淋巴球之免疫檢查點抑制劑的結合測定來進行。

【0156】 再者，本揭示中所謂的「推薦用量」，是藉由臨床試驗等所決定，且在不發作嚴重副作用而可安全使用的範圍內帶來最大治療效果的投予量；具體來說，可舉經由日本獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構(PMDA；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)、美國食品醫藥品局(FDA；Food and Drug Administration)、歐洲醫藥品廳(EMA；European Medicines Agency)等公家機關或團體所承認/推薦/建議、且記載於添附文件/概要說明書(Interview Form)/治療準則等的投予量，較佳為PMDA、FDA或EMA中任一公家機關所承認的投予量。

【0157】 本揭示之抗腫瘤劑的投予時程可因應癌症種類或病期等適當選擇。

【0158】 以化合物1或其鹽而言，較佳為第1日~21日[例如3週(21日)]連日投予時程，之後亦可有停藥期間，更佳為3週(21日)連日投予。免疫檢查點抑制劑之投予時程例如較佳為2週~4週間隔。以納武利尤單抗而言，較佳為以2週~4週間隔(例如2週或3週間隔)投予之投予時程，更佳為3週間隔。以阿特珠單抗而言，較佳為以2週、3週、4週間隔投予之投予時程，更佳為3週間隔。本揭示中，所

謂以間隔X日投予藥劑A，意指在投予有藥劑A之日稱為day1，隔一日為day2，再隔一日為day3…的情況下，下一次投予藥劑A即為day X + 1。又，計算投予時程的時候，所謂「1週」、「2週」、「3週」、「4週」，各自是指「7日」、「14日」、「21日」、「28日」的意思。因此，本揭示中，所謂以3週間隔投予藥劑A，意指在投予有藥劑A之日稱為day1的情況下，下一次投予藥劑A即為day22。

【0159】本揭示之抗腫瘤劑的1日投予次數可因應癌症種類或病期等適當選擇。與納武利尤單抗或阿特珠單抗併用來投予時，較佳為1日1次。

【0160】化合物1或其鹽及免疫檢查點抑制劑的投予順序可因應癌症種類或病期等適當選擇，在一治療療程中，無論是先投予何者、同時投予都沒關係。

【0161】在一實施形態中，化合物1或其鹽會增強免疫檢查點抑制劑的效果。又，在其他的實施形態中，免疫檢查點抑制劑會增強化合物1或其鹽的作用。

【0162】本揭示之一實施形態中，並不過問有無表現PD-L1，然較佳為投予至表現1%以上PD-L1的對象，更佳為投予至表現50%以上的對象。

【0163】本揭示之一實施形態中，可對具有如下腫瘤的對象來實施：針對PD-L1表現顯示出陽性檢查結果之腫瘤。PD-L1表現可如下來檢測：從患者所採取之腫瘤試樣的FFPE或冷凍組織切片上且在IHC試驗中，使用診斷用抗人類PD-L1或其抗原結合片段。通常可認為，醫師會在免疫檢查點抑制劑及FGFR抑制劑之併用投予開始前，指示使用從對象所採取之腫瘤組織試樣並進行用以判定PD-L1表現的診斷檢查，然而可假定醫師可以，例如在治療循環結束時等，在治療開始後，指示治療開始前或治療開始後的診斷檢查。

【0164】本揭示中，所謂「癌症」或「腫瘤」，是表示特徵為無秩序細胞增殖的哺乳動物生理狀態。「癌症」及「腫瘤」在本說明書中意思相同，可互換使用。癌症包含固體癌及血液癌。作為例子，可包含但不限定為癌腫瘤、淋巴瘤、白血病、胚細胞瘤、肉瘤、境界惡性腫瘤(類癌)。

【0165】 成為本揭示之併用方法的對象之癌症可舉例如頭頸部癌、消化器官癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臟癌、膽道癌(膽囊/膽管癌等)、胰臟癌、小腸癌、大腸癌(結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤(惡性胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、心包膜間皮瘤、睪丸間皮瘤等)、乳癌、生殖器癌(卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌等)等)、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、皮膚癌(惡性黑色素瘤、表皮癌等)、血液癌(多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病等)、骨/軟組織腫瘤、橫紋肌肉瘤、腦腫瘤、惡性神經鞘瘤、神經內分泌腫瘤、甲狀腺癌等。在一實施形態中，膀胱癌、尿路上皮癌、消化器官癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臟癌、膽道癌(膽囊/膽管癌等)、胰臟癌、小腸癌、大腸癌(結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等等)、卵巢癌、頭頸部癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)成為對象。再者，在此之癌症不僅是原發病灶，亦包含轉移至其他臟器(肝臟等)的癌症。又，本揭示之抗腫瘤劑可為使用於為了在外科摘出腫瘤之後防止復發所進行的術後輔助化學療法中者，亦可為使用於為了外科摘出腫瘤事前所進行的術前輔助化學療法中者。

【0166】 本揭示之一實施形態中，成為併用方法之對象的癌症為惡性黑色素瘤、非小細胞肺癌、何杰金氏淋巴瘤、胃癌、腎細胞癌、頭頸部癌、惡性胸膜間皮瘤、食道癌、尿路上皮癌。

【0167】 當使用於本說明書時，所謂「併用(療法)」用語，是意圖定義包含使用2個以上化合物/藥劑(經上述定義)之組合的療法。因此，本申請案之「併用(療法)」、「組合」及「組合的」之化合物/藥劑的使用，可意指為可作為相同整體治療療程的一部分來投予的化合物/藥劑。2個以上的化合物/藥劑各自的藥量可以相異：可以各自同時、或不同時間投予。因此，組合之化合物/藥劑可理解為，可以在同一醫藥製劑(即一起的)或不同的醫藥製劑(即分別的)之任一者

中，連續(例如之前或之後)或同時投予。在相同製劑中，同時作為單一製劑，在同時且不同醫藥製劑中，則為非一體的。

【0168】 本說明書中所謂「療程」、「治療療程」，為將藥物治療之藥劑種類及量、期間、順序等以時間排序來表示的計畫，且為表示各藥劑之投予量及投予方法、投予順序、投予日者。在一治療療程中的處置可舉例如，在1循環的第一天，同時或實質上同時期，開始投予併用之藥劑的方法。又，透過一治療療程的處置可包含，例如，將3週作為1循環，開始先投予藥劑A，一週後開始投予藥劑B，亦可包含作為1循環實質上同時投予的形態。

【0169】 在本揭示之化合物1或其鹽及免疫檢查點抑制劑的治療療程中，不是僅有化合物1或其鹽及免疫檢查點抑制劑，亦可進一步包含其他藥劑。

【0170】 本揭示之抗腫瘤劑的投予形態並未特別限制，且可因應治療目的適當選擇，具體可例示為口服劑(錠劑、塗覆錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑等)、注射劑、栓劑、貼片劑、軟膏劑等。以化合物1或其鹽而言，較佳為口服劑。以抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體而言，可舉上述的投予形態，較佳為注射劑。

【0171】 本揭示之抗腫瘤劑可使用有效成分之免疫檢查點抑制劑及化合物1或其鹽本身作為抗腫瘤劑，也可為因應其投予形態，使用藥學上可接受之載劑，且藉由通常眾所皆知的方法所調製的醫藥組成物。該載劑是各種廣泛用於通常藥劑者，例如可例示為賦形劑、結合劑、崩散劑、潤滑劑、稀釋劑、助溶劑、懸浮化劑、等張化劑、pH調整劑、緩衝劑、穩定劑、著色劑、調味劑、氣味改善劑等。

【0172】 本揭示之抗腫瘤劑，基於各有效成分的投予形態及投予時程，可將各有效成分分開成複數劑型來製劑，亦可整合成一個劑型來製劑。又，可將各製劑整合成適合併用投予的1個包裝來製造販售，亦可將各製劑分開成個別的

包裝來製造販售。在醫藥組成物的實施形態中也一樣。因此，「包含免疫檢查點抑制劑及化合物1或其鹽作為有效成分的醫藥組成物」包含將各有效成分分開成複數劑型並經製劑者，亦包含整合成一個劑型並經製劑者。將各有效成分分開成複數劑型並經製劑的該醫藥組成物，包含將各製劑整合成適合併用投予的1個包裝者，亦包含將各製劑分開成個別的包裝者。

【0173】 本揭示係有關於包含下列之套組製劑：包含化合物1或其鹽的抗腫瘤劑、及記載有可併用投予化合物1或其鹽與免疫檢查點抑制劑至癌症患者的使用說明書。在此所謂「使用說明書」，只要是記載有上述投予量者即可，雖然不論有無法律約束力，但是較佳為推薦有上述投予量者。具體來說，可例示為添附文件、小冊等。又，所謂包含使用說明書之套組製劑，可為將使用說明書印刷/添附至套組製劑之包裝者，亦可為將使用說明書與抗腫瘤劑一起封入至套組製劑之包裝者。

【0174】 檢測FGFR抑制劑所致作用機制、及對免疫檢查點抑制劑之耐受性表現的方法，可舉但不限定為調查腫瘤免疫微環境調節的方法(非專利文獻13)。

【0175】 對免疫檢查點抑制劑之藥效來說，癌周圍的微環境是重要的，且已知其中之一的CAF (Cancer Associated fibroblast)扮演重要的角色。FGF為控制纖維母細胞增殖的因子，且其受體FGFR為在細胞接受來自FGF之訊息並促進細胞增殖的分子。骨髓來源陽性細胞(MDSC (Myeloid-derived suppressor cells))已知為在病理條件下增加腫瘤組織、淋巴結、末梢血液的未成熟骨髓細胞，且具有強力免疫抑制活性。

【0176】 有報告指出，MDSC為可以成為免疫檢查點抑制劑之效果預測標記的指標，且可貢獻患者對免疫檢查點抑制劑之耐受性(非專利文獻14)。

【0177】 本揭示中，所謂對免疫檢查點抑制劑的耐受性(亦稱為抵抗性、難治性)，包含在投予免疫檢查點抑制劑之後，治療效果變得無法期待且在至少一

個臨床評定中已確認病情進展之對象的狀態；亦包含對免疫檢查點抑制劑的不耐受、投予免疫檢查點抑制劑之後的復發、或雖然沒有免疫檢查點抑制劑的治療經驗但是無法期待藉由免疫檢查點抑制劑的治療效果之對象的狀態。在一實施形態中，亦包含在藥理試驗中對免疫檢查點抑制劑未表示有效效果者，例如，認為未表示有效性之細胞株的反應。耐受性有從治療之初抗癌劑就不顯示有效性的先天性耐受性，與在持續治療中最初是有效的抗癌劑變得無效且伴隨癌症惡化的獲得性耐受性。在本說明書中，耐受性包含先天性耐受性與獲得性耐受性兩者的意思。

【0178】 本說明書中所謂對免疫檢查點抑制劑的不反應，表示在投予免疫檢查點抑制劑之後，免疫檢查點抑制劑不再顯示效果且不發揮效果。作為顯示不反應的原因之一，可認為耐受性是原因。

【0179】 本揭示之抗腫瘤劑可使用於癌症的治療。在提及接受治療之癌症患者，且該治療是藉由本說明書中所記載之併用療法等治療療程的治療，此時，「抗腫瘍效果」為例如下列之至少一種評定的意思：PFS(無惡化存活期間)、DCR(病情控制率)、DOR(反應期間)、OS(整體存活期間)、ORR(客觀反應率)、DCR(病情控制率)、TTR(直到初次反應之期間)、PROs(患者報告結果)等。在一實施形態中，將固體癌作為對象時，針對本說明書所記載之併用療法的腫瘤評定是以RECIST1.1基準(固體癌效果判定基準)來評定，且抗腫瘤效果是以SD(穩定)、PR(部分反應)、CR(完全反應)、PD(進展)來表示。腦腫瘤之腫瘤評定時，也可藉由Gd-MRI(包含使用有釷(Gd)螯合物顯影劑增強前及增強後之標準腦腫瘤MRI)來實施。

【0180】 實施例

接著舉實施例及參考例來進一步詳細說明本揭示，但本揭示並不侷限於該等實施例，該領域中具通常知識者可在本揭示之技術思想內實施眾多變形。

【0181】（參考例）藉由併用(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽與帕博利珠單抗之癌症免疫療法耐受性癌症(例如非小細胞肺癌、食道癌、尿路上皮癌)患者之臨床試驗

本研究係在FGFR過剩表現癌症患者(例如非小細胞肺癌、食道癌)上，基於在日本醫藥情報中心登錄為JapicCTI-195063的臨床試驗，評定化合物1或其鹽及帕博利珠單抗之併用的有效性及安全性。具體來說，在規定的期間(例如24週)，經由口服投予21日各種用量(例如20mg)的化合物1或其鹽，且經由靜脈滴注每3週(每21日)投予帕博利珠單抗(例如1次200mg)至患者。將1循環設為21日來重複。視情況，可於對照組實施安慰劑，亦可額外進一步對患者投予化合物1或者是其鹽及/或帕博利珠單抗。又，亦可與化合物1或其鹽併用投予至有帕博利珠單抗治療經驗的患者。

【0182】 化合物1或其鹽與帕博利珠單抗之併用，可獲得從其等之單獨療法無法預期的治療效果。例如，在本揭示之一實施形態中，該併用與透過任一者單獨治療之測定結果中至少1者相比，可見到較高的效果。又，例如，在本揭示之一實施形態中，藉由化合物1或其鹽與帕博利珠單抗之併用，可獲得協同效果。

【0183】 根據以下測定結果中至少一者，化合物1或其鹽與帕博利珠單抗之併用，可較僅有任一者更有效果：癌細胞數減少、腫瘤大小縮減、末梢臟器中癌細胞浸潤速度降低、腫瘤轉移或腫瘤增殖速度降低、全反應率或無惡化存活或者是存活整體延長。

【0184】（實施例1）對於小鼠乳癌細胞4T1皮下移植腫瘤模式之腫瘤免疫的影響

小鼠乳癌株4T1經移植至6週齡的雄性BALB/cAJcl小鼠皮下。令細胞移植日為Day0，從隔日(Day1)起，將化合物1以15mg/kg/日的用量進行14日連日口服投

予。於最終投予之隔一日(Day15)，將淋巴球細胞部分從腫瘤、脾臟及末梢血液中單離，且使用細胞分選儀來測定骨髓來源之免疫抑制細胞(MDSC)(CD11b⁺/Gr-1⁺細胞)、CD4陽性T細胞及CD8陽性T細胞。又，除了化合物1之用量為30mg/kg/日之外，進行與上述相同的小鼠乳癌細胞4T1皮下移植腫瘤模式之製作、藥物投予及各細胞之測定。控制組(Control)除了未投予化合物1之外，進行與上述相同的操作。將結果示於圖1。

【0185】 化合物1之投予，於任一用量，與無投予藥劑之控制組相比，脾臟淋巴球細胞部分中的MDSC有顯著地(Student t-test, $P < 0.01$)減少。針對末梢血液淋巴球細胞部分中的MDSC，與控制組相比，顯示用量依賴的減少傾向。針對末梢血液淋巴球細胞部分中的CD4陽性T細胞、脾臟淋巴球細胞部分及末梢血液淋巴球細胞部分中的CD8陽性T細胞，與控制組相比，顯示用量依賴的增加傾向。

【0186】 根據該等結果，可確認到在活體內(in vivo)模式中化合物1對MDSC的抑制效果，故顯示出，可能化合物1會顯示免疫抑制機制所介導之抗腫瘤效果。進一步可觀察到投予化合物1所致CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞的增加，因此可確認到化合物1所致帶有癌症的小鼠中免疫活性的活化。由以上可暗示，藉由併用化合物1或其鹽與免疫檢查點抑制劑，會增強抗腫瘤效果。

【0187】 實施例1所使用的4T1為不具有FGFR基因異常的乳癌細胞，但可確認到投予化合物1所致MDSC的抑制效果，且可觀察到CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞的增加，而顯示出化合物1會顯示免疫抑制機制所介導之抗腫瘤效果。又，藉由投予FGFR3抗體Vofatamab至尿路上皮癌患者，而癌症從對免疫檢查點抑制劑低感受性之“冷”轉變為高感受性之“熱”狀態，藉此即使是無FGFR基因異常的患者亦可看到透過帕博利珠單抗併用的反應(W. Choi等，Presented at AACR Bladder cancer：Transforming the Field Special Conference，May 18-21，2019，Denver，USA)。

【0188】（實施例2）藉由併用(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽與納武利尤單抗之固體癌患者之臨床第I期試驗

本研究係在固體癌患者上評定化合物1或其鹽及納武利尤單抗之併用的有效性及安全性。

在規定的期間(例如24週)，經由口服投予21日各種用量(8mg、12mg、16mg、20mg)的化合物1或其鹽，且經由靜脈滴注每2週(每14日)投予納武利尤單抗(1次240mg)至患者；或者是，在規定的期間(例如24週)，經由口服投予21日各種用量(8mg、12mg、16mg、20mg)的化合物1或其鹽，且經由靜脈滴注每3週(每21日)投予4次納武利尤單抗(1次80mg)，其後從第5次開始經由靜脈滴注每2週(每14日)投予納武利尤單抗(1次240mg)至患者；或者是，在規定的期間(例如24週)，經由口服投予21日各種用量(8mg、12mg、16mg、20mg)的化合物1或其鹽，且經由靜脈滴注每3週(每21日)投予4次納武利尤單抗(1次240mg)，其後從第5次開始經由靜脈滴注每2週(每14日)投予納武利尤單抗(1次240mg)至患者；將化合物1重複投予21日。

視情況亦可額外進一步對患者投予化合物1或者是其鹽及/或納武利尤單抗。又，亦可與化合物1或其鹽併用投予至有納武利尤單抗治療經驗的患者。

【0189】化合物1或其鹽與納武利尤單抗之併用，可獲得從其等之單獨療法無法預期的治療效果。例如，在本揭示之一實施形態中，該併用與透過任一者單獨治療之測定結果中至少1者相比，可見到較高的效果。又，例如，在本揭示之一實施形態中，藉由化合物1或其鹽與納武利尤單抗之併用，可獲得協同效果。

【0190】根據以下測定結果中至少一者，化合物1或其鹽與納武利尤單抗之併用，可較僅有任一者更有效果：癌細胞數減少、腫瘤大小縮減、末梢臟器中癌細胞浸潤速度降低、腫瘤轉移或腫瘤增殖速度降低、全反應率或無惡化存活

或者是存活整體延長。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種可與免疫檢查點抑制劑(帕博利珠單抗(Pembrolizumab)除外)併用投予至癌症患者之抗腫瘤劑，該癌症患者對免疫檢查點抑制劑具有耐受性，且該抗腫瘤劑包含(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽作為有效成分。

【請求項2】 如請求項1之抗腫瘤劑，其中免疫檢查點抑制劑為可選自於由PD-1路徑拮抗劑、ICOS路徑促效劑、CTLA-4路徑拮抗劑及CD28路徑促效劑所構成之群組之至少1種。

【請求項3】 如請求項1或2之抗腫瘤劑，其中免疫檢查點抑制劑為PD-1路徑拮抗劑。

【請求項4】 如請求項2之抗腫瘤劑，其中PD-1路徑拮抗劑為可選自於由抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體及抗PD-L2抗體所構成之群組之至少1種。

【請求項5】 如請求項2之抗腫瘤劑，其中PD-1路徑拮抗劑為抗PD-1抗體。

【請求項6】 如請求項4或5之抗腫瘤劑，其中抗PD-1抗體為納武利尤單抗(Nivolumab)、西米匹單抗(Cemiplimab)、斯帕塔利株單抗(Spartalizumab)、替斯雷利珠單抗(Tislelizumab)、BI754091、多斯塔利單抗(Dostarlimab)、沙尚利單抗(Sasanlimab)、MGA-012、塞特瑞利單抗(Cetrelimab)、AGEN-2034、金姆貝瑞利單抗(Zimberelimab)、卡瑞利珠單抗(Camrelizumab)、布地卡利單抗(Budigalimab)或巴替利單抗(Balstilimab)。

【請求項7】 如請求項6之抗腫瘤劑，其中抗PD-1抗體為納武利尤單抗。

【請求項8】 如請求項2之抗腫瘤劑，其中PD-1路徑拮抗劑為抗PD-L1抗體。

【請求項9】 如請求項8之抗腫瘤劑，其中抗PD-L1抗體為阿特珠單抗(Atezolizumab)、度伐魯單抗(Durvalumab)或阿韋魯單抗(Avelumab)。

【請求項10】如請求項2之抗腫瘤劑，其中CTLA-4路徑拮抗劑為抗CTLA-4抗體。

【請求項11】如請求項10之抗腫瘤劑，其中抗CTLA-4抗體為伊匹單抗(Ipilimumab)或替西木單抗(Tremelimumab)。

【請求項12】如請求項1或2之抗腫瘤劑，其中腫瘤具有FGFR路徑中的異常。

【請求項13】如請求項12之抗腫瘤劑，其中FGFR路徑中的異常為可選自於由FGFR過剩表現、FGFR基因異常及FGFR訊息異常狀態所構成之群組之至少1種。

【請求項14】如請求項1或2之抗腫瘤劑，透過該抗腫瘤劑之治療，在治療中止後，於個體中帶來持續性反應。

【請求項15】如請求項1或2之抗腫瘤劑，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽可在免疫檢查點抑制劑之前使用、與免疫檢查點抑制劑同時使用、或在免疫檢查點抑制劑之後使用。

【請求項16】如請求項1或2之抗腫瘤劑，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽可連續使用或間歇使用。

【請求項17】如請求項1或2之抗腫瘤劑，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽及免疫檢查點抑制劑可在同一治療療程處置中來投予。

【請求項18】如請求項1或2之抗腫瘤劑，其用於以對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的腫瘤為對象，將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽以可選自於由4mg、

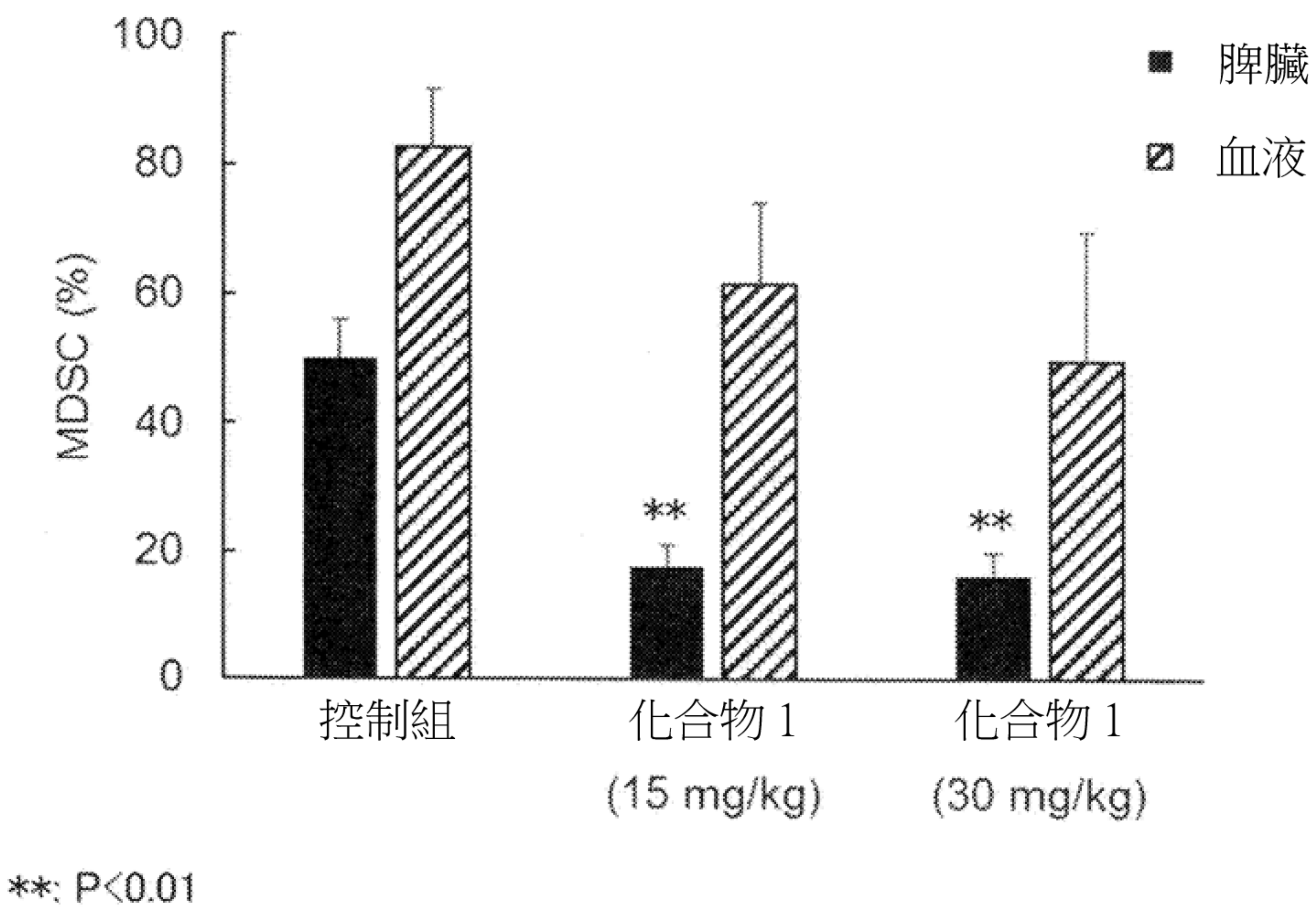
8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予，及將納武利尤單抗以可選自於由3週間隔1mg/kg、3週間隔2mg/kg、3週間隔3mg/kg、3週間隔80mg、3週間隔240mg、2週間隔1mg/kg、2週間隔2mg/kg、2週間隔3mg/kg、2週間隔80mg及2週間隔240mg所構成之群組之用量來投予。

【請求項19】如請求項18之抗腫瘤劑，其用於以對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的腫瘤為對象，將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽以可選自於由8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予，且以可選自於由2週間隔240mg的納武利尤單抗及3週間隔240mg的納武利尤單抗所構成之群組之用量來投予。

【請求項20】如請求項18之抗腫瘤劑，其用於以對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的腫瘤為對象，將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽以可選自於由8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予，且將納武利尤單抗以2週間隔240mg來投予。

【請求項21】如請求項18之抗腫瘤劑，其用於以對免疫檢查點抑制劑具有耐受性的腫瘤為對象，將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其鹽以可選自於由4mg、8mg、12mg、16mg及20mg所構成之群組之用量來1日1次投予，且將納武利尤單抗以3週間隔80mg來投予4次，其後從第5次開始將納武利尤單抗以2週間隔240mg來投予。

【發明圖式】



【圖1】