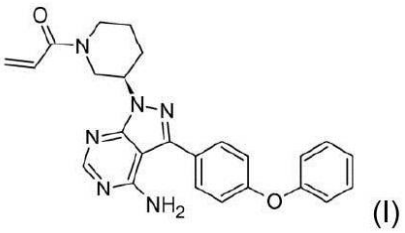
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成30年4月5日(2018.4.5)

【公表番号】特表2017-507963(P2017-507963A)
【公表日】平成29年3月23日(2017.3.23)
【年通号数】公開・登録公報2017-012
【出願番号】特願2016-556821(P2016-556821)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/4155　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/519　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/06　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/4155
Ａ６１Ｋ　31/519
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｋ　45/06
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１

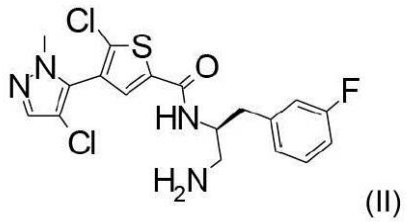
【手続補正書】
【提出日】平成30年2月22日(2018.2.22)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）構造（Ｉ）
【化１】



(I)

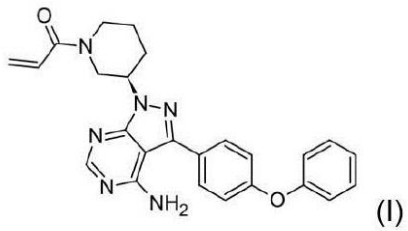
の化合物またはその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）構造（ＩＩ）

【化２】



(II)

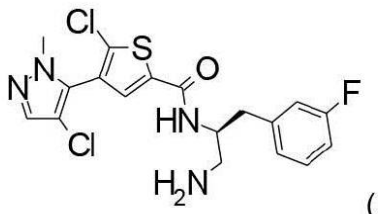
の化合物またはその薬学的に許容される塩と
を含む組み合わせ。
【請求項２】
化合物（Ｉ）が遊離化合物または塩にされていない化合物の形態である、請求項１に記載の組み合わせ。
【請求項３】
化合物（ＩＩ）が遊離のまたは塩にされていない形態である、請求項１に記載の組み合わせ。
【請求項４】
化合物（ＩＩ）が塩酸塩の形態である、請求項１に記載の組み合わせ。
【請求項５】
請求項１または２に記載の組み合わせを、薬学的に許容される担体と共に含む組み合わせキット。
【請求項６】
がんを治療するための医薬品の製造における、請求項１または２に記載の組み合わせの使用。
【請求項７】
療法に使用するための、請求項１または２に記載の組み合わせ。
【請求項８】
がんの治療に使用するための、請求項１または２に記載の組み合わせ。
【請求項９】
請求項１または２に記載の組み合わせを、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物。
【請求項１０】
がんを治療するための医薬組成物であって、療法に使用するための、
（ｉ）構造（Ｉ）
【化３】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）構造（ＩＩ）

【化４】



(II)

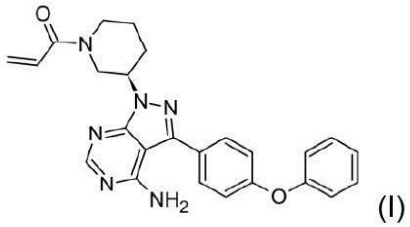
の化合物またはその薬学的に許容される塩と
を含む、医薬組成物。
【請求項１１】
前記がんが、頭頸部がん、乳がん、肺がん、結腸がん、卵巣がん、前立腺がん、神経膠腫、膠芽腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫、Ｂａｎｎａｙａｎ－Ｚｏｎａｎａ症候群、カウデン病、Ｌｈｅｒｍｉｔｔｅ－Ｄｕｃｌｏｓ病、炎症性乳がん、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、腎臓がん、肝臓がん、黒色腫、膵臓がん、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫、甲状腺がん、リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、ＡＭＬ、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核芽球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱がん、尿路上皮がん、外陰がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、腎がん、中皮腫、食道がん、唾液腺がん、肝細胞がん、胃がん、上咽頭がん、頬側がん、口のがん、ＧＩＳＴ（消化管間質腫瘍）および精巣がんから選択される、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記がんが活性化Ｂ細胞（ＡＢＣ）またはびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である、請求項１０または１１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記がんがＭＹＤ８８変異がんである、請求項１０または１１に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
化合物（Ｉ）が遊離のまたは塩にされていない形態であり、化合物（ＩＩ）が塩酸塩の形態である、請求項１０から１３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
治療を必要とするヒトのがんを治療するための医薬組成物であって、１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩と、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせを、治療を必要とするヒトに投与するステップを含み、前記組み合わせが指定された期間内に投与され、前記組み合わせが一定の期間投与される、医薬組成物。
【請求項１６】
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンが遊離のまたは塩にされていない形態である、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５

－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミドが塩酸塩の形態である、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
構造（Ｉ）の化合物の量が４０ｍｇ～８００ｍｇから選択される量であり、この量が一または複数回用量で１日１回投与するのに適しており、構造（ＩＩ）の化合物の量が５０ｍｇ～３００ｍｇから選択される量であり、この量が１日１回投与するのに適している、請求項１もしくは２に記載の組み合わせ、または請求項５に記載の組み合わせキット。
【請求項１９】
がんを治療するための医薬品の製造における、請求項１もしくは２に記載の組み合わせ、または請求項５に記載の組み合わせキットの使用。
【請求項２０】
がんの治療に使用するための組み合わせまたは組み合わせキットであって、治療有効量の１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩と、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせを含み、前記組み合わせが指定された期間内に投与され、前記組み合わせが一定の期間投与される、組み合わせまたは組み合わせキット。
【請求項２１】
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンの量が約４０ｍｇ～約８００ｍｇから選択され、この量が一または複数回用量で毎日投与するのに適しており、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩の量が約５０ｍｇ～約３００ｍｇから選択され、この量が１日１回投与するのに適している、請求項２０に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
【請求項２２】
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンおよびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩が、互いに１２時間以内に、１～３連続日間投与され、引き続いて１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンが３～７連続日間投与され、場合により引き続いて１または複数サイクルの反復投与が行われる、請求項１に記載の組み合わせ。
【請求項２３】
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンおよびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩が、少なくとも７連続日間投与される、請求項２１に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
【請求項２４】
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩、およびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル

－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩が、互いに１２時間以内に、少なくとも５連続日間投与される、請求項２１に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
【請求項２５】
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンおよびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩が、少なくとも１４連続日間投与される、請求項２４に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
【請求項２６】
化合物１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンが最初に負荷投与量で１～３日間投与され、引き続いて前記化合物の維持投与量が投与される、および／または化合物Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩が最初に負荷投与量で１～３日間投与され、引き続いて前記化合物の維持投与量が投与される、請求項１に記載の組み合わせまたは請求項５に記載の組み合わせキット。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２６３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２６３】
本発明の好ましい実施形態が上記によって示されているが、本発明は本明細書で開示されている正確な指示に限定されないこと、および以下の特許請求の範囲の範囲に入る全ての修正の権利が留保されることを理解すべきである。

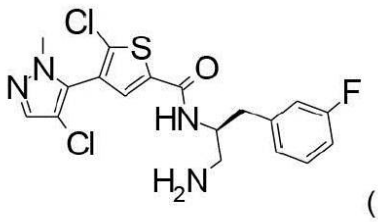
本発明は、以下の態様を含む。
［１］
（ｉ）構造（Ｉ）
【化３６】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）構造（ＩＩ）

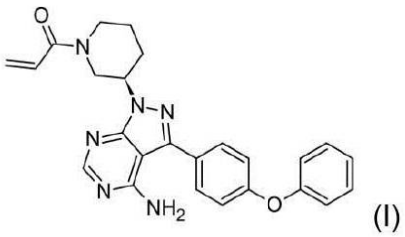
【化３７】



(II)

の化合物またはその薬学的に許容される塩と
を含む組み合わせ。
［２］
化合物（Ｉ）が遊離化合物または塩にされていない化合物の形態である、［１］に記載の組み合わせ。
［３］
化合物（ＩＩ）が遊離のまたは塩にされていない形態である、［１］に記載の組み合わせ。
［４］
化合物（ＩＩ）が塩酸塩の形態である、［１］に記載の組み合わせ。
［５］
［１］または［２］に記載の組み合わせを、薬学的に許容される担体と共に含む組み合わせキット。
［６］
がんを治療するための医薬品の製造における、［１］または［２］に記載の組み合わせの使用。
［７］
療法に使用するための、［１］または［２］に記載の組み合わせ。
［８］
がんの治療に使用するための、［１］または［２］に記載の組み合わせ。
［９］
［１］または［２］に記載の組み合わせを、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物。
［１０］
治療を必要とするヒトのがんを治療する方法であって、療法に使用するための、治療有効量の
（ｉ）構造（Ｉ）

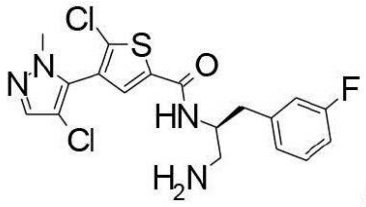
【化３８】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）構造（ＩＩ）

【化３９】

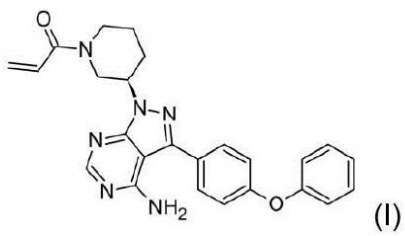


(II)

の化合物またはその薬学的に許容される塩と
を投与するステップを含む、方法。
［１１］
前記がんが、頭頸部がん、乳がん、肺がん、結腸がん、卵巣がん、前立腺がん、神経膠腫、膠芽腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫、Ｂａｎｎａｙａｎ－Ｚｏｎａｎａ症候群、カウデン病、Ｌｈｅｒｍｉｔｔｅ－Ｄｕｃｌｏｓ病、炎症性乳がん、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、腎臓がん、肝臓がん、黒色腫、膵臓がん、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫、甲状腺がん、リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、ＡＭＬ、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核芽球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱がん、尿路上皮がん、外陰がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、腎がん、中皮腫、食道がん、唾液腺がん、肝細胞がん、胃がん、上咽頭がん、頬側がん、口のがん、ＧＩＳＴ（消化管間質腫瘍）および精巣がんから選択される、［１０］に記載の方法。
［１２］
前記がんが活性化Ｂ細胞（ＡＢＣ）またはびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である、［１０］または［１１］に記載の方法。
［１３］
前記がんがＭＹＤ８８変異がんである、［１０］または［１１］に記載の方法。
［１４］
化合物（Ｉ）が遊離のまたは塩にされていない形態であり、化合物（ＩＩ）が塩酸塩の形態である、［１０］から［１３］のいずれか一項に記載の方法。
［１５］
治療を必要とするヒトのがんを治療する方法であって、治療有効量の１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩と、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせを、治療を必要とするヒトに投与するステップを含み、前記組み合わせが指定された期間内に投与され、前記組み合わせが一定の期間投与される、方法。
［１６］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンが遊離のまたは塩にされていない形態である、［１５］に記載の方法。
［１７］
Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフ

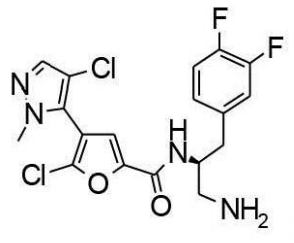
ェンカルボキサミドが塩酸塩の形態である、［１５］に記載の方法。
［１８］
構造（Ｉ）の化合物の量が４０ｍｇ～８００ｍｇから選択される量であり、この量が一または複数回用量で１日１回投与するのに適しており、構造（ＩＩ）の化合物の量が５０ｍｇ～３００ｍｇから選択される量であり、この量が１日１回投与するのに適している、［１］もしくは２］に記載の組み合わせ、または［５］に記載の組み合わせキット。
［１９］
がんを治療するための医薬品の製造における、［１］もしくは［２］に記載の組み合わせ、または［５］に記載の組み合わせキットの使用。
［２０］
がんの治療に使用するための組み合わせまたは組み合わせキットであって、治療有効量の１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩と、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせを含み、前記組み合わせが指定された期間内に投与され、前記組み合わせが一定の期間投与される、組み合わせまたは組み合わせキット。
［２１］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンの量が約４０ｍｇ～約８００ｍｇから選択され、この量が一または複数回用量で毎日投与するのに適しており、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩の量が約５０ｍｇ～約３００ｍｇから選択され、この量が１日１回投与するのに適している、［２０］に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
［２２］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンおよびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩が、互いに１２時間以内に、１～３連続日間投与され、引き続いて１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンが３～７連続日間投与され、場合により引き続いて１または複数サイクルの反復投与が行われる、［１］に記載の組み合わせ。
［２３］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンおよびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩が、少なくとも７連続日間投与される、［２１］に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
［２４］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩、およびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミドまたはその薬学的に許

容される塩が、互いに１２時間以内に、少なくとも５連続日間投与される、［２１］に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
［２５］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンおよびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩が、少なくとも１４連続日間投与される、［２４］に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
［２６］
化合物１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンが最初に負荷投与量で１～３日間投与され、引き続いて前記化合物の維持投与量が投与される、および／または化合物Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド塩酸塩が最初に負荷投与量で１～３日間投与され、引き続いて前記化合物の維持投与量が投与される、［１］に記載の組み合わせまたは［５］に記載の組み合わせキット。
［２７］
（ｉ）構造（Ｉ）
【化４０】



(I)

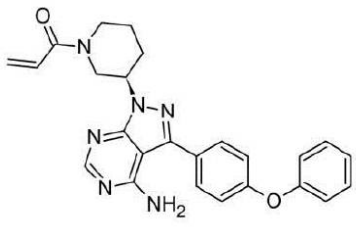
の化合物またはその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）構造（ＩＩＩ）
【化４１】



(III)

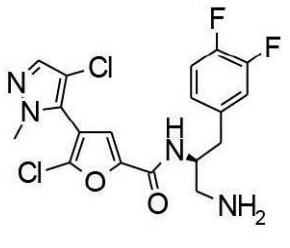
の化合物またはその薬学的に許容される塩と
を含む組み合わせ。
［２８］
化合物（Ｉ）が遊離化合物または塩にされていない化合物の形態である、［２７］に記載の組み合わせ。
［２９］
化合物（ＩＩＩ）が遊離のまたは塩にされていない形態である、［２７］に記載の組み合わせ。
［３０］

化合物（ＩＩＩ）が遊離のまたは塩にされていない形態である、［２８］に記載の組み合わせ。
［３１］
［２７］または［２８］に記載の組み合わせを、薬学的に許容される担体と共に含む組み合わせキット。
［３２］
がんを治療するための医薬品の製造における、［２７］または［２８］に記載の組み合わせの使用。
［３３］
療法に使用するための、［２７］または［２８］に記載の組み合わせ。
［３４］
がん治療に使用するための、［２７］または［２８］に記載の組み合わせ。
［３５］
［２７］または［２８］に記載の組み合わせを、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物。
［３６］
治療を必要とするヒトのがんを治療する方法であって、療法に使用するための、治療有効量の
（ｉ）構造（Ｉ）
【化４２】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）構造（ＩＩＩ）
【化４３】



(III)

の化合物またはその薬学的に許容される塩と
を投与するステップを含む方法。
［３７］
前記がんが、頭頸部がん、乳がん、肺がん、結腸がん、卵巣がん、前立腺がん、神経膠腫、膠芽腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫、Ｂａｎｎａｙａｎ－Ｚｏｎａｎａ症候群、カウデン病、Ｌｈｅｒｍｉｔｔｅ－Ｄｕｃｌｏｓ病、炎症性乳がん、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、腎臓がん、肝臓がん、黒色腫、膵臓がん、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫、甲状腺がん、リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、ＡＭＬ、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性

大細胞白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核芽球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱がん、尿路上皮がん、外陰がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、腎がん、中皮腫、食道がん、唾液腺がん、肝細胞がん、胃がん、上咽頭がん、頬側がん、口のがん、ＧＩＳＴ（消化管間質腫瘍）および精巣がんから選択される、［３６］に記載の方法。

［３８］

前記がんが活性化Ｂ細胞（ＡＢＣ）またはびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である、［３６］または［３７］に記載の方法。

［３９］

前記がんがＭＹＤ８８変異がんである、［３６］または［３７］に記載の方法。

［４０］

化合物（Ｉ）が遊離のまたは塩にされていない形態であり、化合物（ＩＩＩ）が遊離のまたは塩にされていない形態である、［３６］から［３９］のいずれか一項に記載の方法。

［４１］

治療を必要とするヒトのがんを治療する方法であって、治療有効量の１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩と、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせを、治療を必要とするヒトに投与するステップを含み、前記組み合わせが指定された期間内に投与され、前記組み合わせが一定の期間投与される、方法。

［４２］

１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンが遊離のまたは塩にされていない形態である、［４１］に記載の方法。

［４３］

Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドが遊離または塩にされていない化合物の形態である、［４１］に記載の方法。

［４４］

構造（Ｉ）の化合物の量が４０ｍｇ～８００ｍｇから選択される量であり、この量が一または複数回用量で１日１回投与するのに適しており、構造（ＩＩＩ）の化合物の量が５０ｍｇ～３００ｍｇから選択される量であり、この量が１日１回投与するのに適している、［２７または２８に記載の組み合わせ、または［３１］に記載の組み合わせキット。

［４５］

がんを治療するための医薬品の製造における、［２７］もしくは［２８］に記載の組み合わせ、または［３１に記載の組み合わせキットの使用。

［４６］

がんの治療に使用するための組み合わせまたは組み合わせキットであって、治療有効量の１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩と、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせを含み、前記組み合わせが指定された期間内に投与され、前記組

み合わせが一定の期間投与される、組み合わせまたは組み合わせキット。
［４７］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンの量が約４０ｍｇ～約８００ｍｇから選択され、この量が一または複数回用量で毎日投与するのに適しており、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドの量が約５０ｍｇ～約３００ｍｇから選択され、この量が１日１回投与するのに適している、［４６］に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
［４８］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンおよびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドが、互いに１２時間以内に、１～３連続日間投与され、引き続いて１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンが３～７連続日間投与され、場合により引き続いて１または複数サイクルの反復投与が行われる、［２７］に記載の組み合わせ。
［４９］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンおよびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドが、少なくとも７連続日間投与される、［４７］に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
［５０］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩が、互いに１２時間以内に、少なくとも５連続日間投与される、［４７］に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
［５１］
１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンおよびＮ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドが、少なくとも１４連続日間投与される、［５０］に記載の組み合わせまたは組み合わせキット。
［５２］
化合物１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンが最初に負荷投与量で１～３日間投与され、引き続いて前記化合物の維持投与量が投与される、および／または化合物Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドが最初に負荷投与量で１～３日間投与され、引き続いて前記化合物の維持投与量が投与される、［２７］に記載の組

み合わせまたは［３１］に記載の組み合わせキット。
［５３］
（ｉ）ＢＴＫ阻害化合物と、
（ｉｉ）ＡＫＴの阻害薬と
を含む組み合わせ。