

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-514087

(P2022-514087A)

(43)公表日 令和4年2月9日(2022.2.9)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	C 0 7 K 16/24	Z N A 4 C 0 7 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T 4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 H 0 4 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全133頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-535580(P2021-535580)	(71)出願人	504389991
(86)(22)出願日	令和1年12月18日(2019.12.18)		ノバルティス アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和3年8月17日(2021.8.17)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/001347		3 5
(87)国際公開番号	WO2020/128620	(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和2年6月25日(2020.6.25)		弁理士 小林 浩
(31)優先権主張番号	62/783,642	(74)代理人	100095360
(32)優先日	平成30年12月21日(2018.12.21)		弁理士 片山 英二
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
(31)優先権主張番号	62/916,497	(74)代理人	100194423
(32)優先日	令和1年10月17日(2019.10.17)		弁理士 植竹 友紀子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)	(72)発明者	シルクルト, マーク
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I L - 1 結合抗体の使用

(57)【要約】

少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、特にカナキヌマブ又はその機能性断片、又はゲボキズマブ又はその機能性断片、及びバイオマーカ-の使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の癌の治療及び / 又は予防における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、治療有効量の I L - 1 結合抗体又はその機能性断片が前記患者に 3 週間毎又は 4 週間毎に少なくとも 1 3 ヶ月にわたって投与される、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

【請求項 2】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、前記患者の癌死亡率のハザード比が少なくとも 1 0 % 低下する、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

10

【請求項 3】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、前記患者が少なくとも 3 ヶ月の無増悪生存期間 (P F S) を有する、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

【請求項 4】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、前記患者の P F S が、前記癌の標準ケア治療よりも長い少なくとも 3 ヶ月の無増悪生存期間 (P F S) である、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

【請求項 5】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、前記患者が少なくとも 3 ヶ月の全生存期間 (O S) を有する、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

20

【請求項 6】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、前記患者が標準ケア治療よりも長い少なくとも 3 ヶ月の全生存期間 (O S) を有する、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

【請求項 7】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、前記患者が重度の感染症を発症するリスクが高くない、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

30

【請求項 8】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、T N F 阻害薬と組み合わせて投与されない、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

【請求項 9】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、前記患者が少なくとも 3 ヶ月の無病生存期間 (D F S) を有する、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

【請求項 10】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、前記 I L - 1 結合抗体又はその機能性断片がカナキヌマブであり、前記患者に抗カナキヌマブ抗体が生じる可能性が 1 % 未満である、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

40

【請求項 11】

患者の癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片であって、治療有効量の I L - 1 結合抗体又はその機能性断片が自己注射器によって前記患者に投与される、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片。

【請求項 12】

前記癌が、肺癌、特に N S C L C、結腸直腸癌 (C R C)、黒色腫、胃癌 (食道癌を含む)、腎細胞癌 (R C C)、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌 (口腔を含む)、膀胱癌、肝細胞癌 (H C C)、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、膵癌、神経内分泌癌、血液癌 (特に、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病 (A M L))、及び胆道癌からなるリストから選択され

50

る、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 3】

前記癌が肺癌又は NSCLC でない、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 4】

前記癌が、少なくとも部分的炎症基盤がある癌である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記 IL - 1 結合抗体又はその機能性断片がカナキヌマブである、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 6】

カナキヌマブの治療有効量が約 2 0 0 m g である、請求項 1 5 に記載の使用。

【請求項 1 7】

カナキヌマブが 3 週間毎又は 4 週間毎に投与される、請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 1 8】

カナキヌマブが皮下投与される、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 9】

前記 IL - 1 結合抗体又はその機能性断片がゲボキズマブである、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 0】

ゲボキズマブの治療有効量が約 3 0 ~ 1 2 0 m g である、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

ゲボキズマブが 3 週間毎又は 4 週間毎に投与される、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 2】

ゲボキズマブが静脈内投与又は皮下投与される、請求項 1 9 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記癌が結腸直腸癌 (CRC) である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記癌が腎細胞癌 (RCC) である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記癌が乳癌、好ましくは TNBC である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記癌が胃癌である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記癌が黒色腫である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記癌が膵癌である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記癌が前立腺癌である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記癌が膀胱癌である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記患者が前記 IL - 1 結合抗体又はその機能性断片の初回投与前に約 3 . 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) を有する、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記 IL - 1 結合抗体又はその機能性断片が 1 つ以上の療法剤と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 3】

10

20

30

40

50

前記 1 つ以上の療法剤が前記癌に対する標準ケア薬剤である、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記 1 つ以上の療法剤がチェックポイント阻害薬である、請求項 3 2 又は 3 3 に記載の使用。

【請求項 3 5】

前記チェックポイント阻害薬が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、イピリムマブ及びスパルタリズマブからなるリストから選択される、請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記チェックポイント阻害薬がペンブロリズマブである、請求項 3 4 に記載の使用。

10

【請求項 3 7】

前記 I L - 1 結合抗体又はその機能性断片が、対象の少なくとも部分的炎症基盤がある癌の、前記癌が外科的に取り除かれた後の再発又は再燃の予防において単独で又は好ましくは組み合わせで使用される、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 8】

前記 I L - 1 結合抗体又はその機能性断片が、ファースト、セカンド又はサードライン治療として単独で又は好ましくは組み合わせで使用される、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 9】

前記 I L - 1 結合抗体又はその機能性断片が、単独で、又は好ましくは組み合わせで、ファースト、セカンド、又はサードライン治療として使用される、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 4 0】

前記 I L - 1 結合抗体又はその機能性断片が、同じ患者の 2 ライン以上の治療に単独で又は好ましくは組み合わせで使用される、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び / 又は予防のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片の使用に関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

癌の大半は、なおも不治である。癌に対する新規治療選択肢の開発が依然として必要とされ続けている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 3】

本発明 / 本開示は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び / 又は予防のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ、好適にはゲボキズマブの使用に関する。典型的には癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌には、肺癌、特に NSCLC、結腸直腸癌 (CRC)、黒色腫、胃癌 (食道癌を含む)、腎細胞癌 (RCC)、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌 (口腔を含む)、膀胱癌、肝細胞癌 (HCC)、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、膵癌、神経内分泌癌、血液癌 (特に、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病 (AML))、及び胆道癌が含まれる。

40

【0 0 0 4】

別の態様において、本発明 / 本開示は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び / 又は予防のための、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ、好適にはゲボキズマブの投与についての特別な臨床投薬レジメンに関する。一実施形態において、少なくとも部分的炎症基盤がある癌を有する患者に好ましいカナキヌマブ用量は、好ましくは皮下に、3 週間毎に又は毎月約 2 0 0 m g である。一実施形態にお

50

いて、患者は、好ましくは静脈内に、3週間毎に又は毎月治療1回当たり約30mg～約120mgのゲボキズマブの投与を受ける。

【0005】

別の態様において、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌を有する対象は、IL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ、好適にはゲボキズマブの投与に加えて1つ以上の抗癌療法剤（例えば、化学療法剤）を投与され、及び/又は減量手術を受けたことがある/受けることになる。

【0006】

また、ヒト対象の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌を治療又は予防する方法であって、治療有効量のIL-1結合抗体又はその機能性断片を対象に投与することを含む方法も提供される。

10

【0007】

用語「治療有効量」は、研究者又は臨床医が求めているものである組織、系又は動物（ヒトを含む）の所望の生物学的及び/又は医学的応答を引き出すであろう薬物の量を指す。好適には、用語「治療有効量」は、研究者又は臨床医が求めているものである、それを必要としている患者又はそれを必要としている対象の所望の生物学的及び/又は医学的応答を引き出すであろう薬物の量を指す。本発明/本開示の別の態様は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療用医薬の調製のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片の使用である。

【0008】

本発明/本開示はまた、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防における使用のための、治療有効量のIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを含む医薬組成物も提供する。一実施形態において、治療有効量のIL-1結合抗体又はその機能性断片、例えばカナキヌマブ、例えばゲボキズマブを含む医薬組成物は自己注射器に装填される。一実施形態において、約200mgのカナキヌマブが自己注射器に装填される。一実施形態において、約250mgのカナキヌマブが自己注射器に装填される。

20

【0009】

本発明はまた、癌治療、例えば、少なくとも部分的炎症基盤がある癌の診断、患者選定、及び/又は予後予測におけるバイオマーカーとしての使用のための高感度C反応性タンパク質（hsCRP）にも関する。本発明はまた、少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防におけるバイオマーカーとしての使用のための高感度C反応性タンパク質（hsCRP）にも関する。更なる態様において、本発明は、患者の少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防におけるバイオマーカーとしての使用のための高感度C反応性タンパク質（hsCRP）に関し、ここで前記患者は、IL-1阻害薬、IL-1結合抗体又はその機能性断片（例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブ）で治療される。一態様において、患者のhsCRPは、IL-1阻害薬、例えば、IL-1結合抗体又はその機能性断片（例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブ）の初回投与前に約2.2mg/L以上、約4.2mg/L以上、約6.2mg/L以上、又は約10.2mg/L以上である。

30

【0010】

一態様において、本発明は、患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌、例えば、本明細書に記載される、但し肺癌は除く、特にNSCLCは除く癌の治療及び/又は予防における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片（例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブ）を提供する。更には、本明細書に記載される癌は、但し乳癌は除く。更には、本明細書に記載される癌は、但しCRCを除く。本願に開示されるあらゆる実施形態が、個別に、又は組み合わせで、この態様に適用される。

40

【0011】

一態様において、本発明は、それを必要としている患者の、肺癌、特にNSCLC、結腸直腸癌（CRC）、黒色腫、胃癌（食道癌を含む）、腎細胞癌（RCC）、乳癌、前立腺

50

癌、頭頸部癌（口腔を含む）、膀胱癌、肝細胞癌（HCC）、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、膵癌、神経内分泌癌、血液癌（特に、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病（AML））、及び胆道癌からなるリストから選択される癌の治療及び/又は予防における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片（例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブ）を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】ヒト乳癌の自然ヒト骨転移のインビボモデルは、乳癌骨転移におけるIL-1シグナル伝達の鍵となる役割を予測する。2つの0.5cm³ヒト大腿骨片を8週齢雌NOD-SCIDマウスに皮下移植した（n=10匹/群）。4週間後、ルシフェラーゼ標識したMDA-MB-231-Luc2-TdTomato又はT47D細胞を後部乳房脂肪体に注射した。各実験は3回別々に、繰り返しの毎に異なる患者からの骨を使用して行った。GAPDHと比較したIL-1B、IL-1R1、カスパーゼ1及びIL-1Raコピー数（dCT）の変化倍数について、インビボで成長させた腫瘍細胞を組織培養フラスコで成長させた腫瘍細胞と比較したもの（a_i）；転移する乳房腫瘍を転移しない乳房腫瘍と比較したもの（a_{ii}）；循環腫瘍細胞を脂肪体に留まる腫瘍細胞と比較したもの（a_{iii}）及び骨転移を対応する原発腫瘍と比較したもの（a_{iv}）を示すヒストグラム。IL-1タンパク質発現の変化倍数を（b）に示し、GAPDHと比較したEMTに関連する遺伝子（E-カドヘリン、N-カドヘリン及びJUP）のコピー数の変化倍数を（c）に示す。ナイーブ骨と比較して* = P < 0.01、** = P < 0.001、*** = P < 0.0001、^^^ = P < 0.001。

【図2】IL-1Bによる乳癌細胞の安定トランスフェクション。C末端GFPタグを有するヒトcDNA ORFプラスミド又は対照プラスミドを使用して、MDA-MB-231、MCF7及びT47D乳癌細胞にIL-1Bを安定にトランスフェクトした。a) スクランブル配列対照と比較したIL-1陽性腫瘍細胞ライセートからのpg/ng IL-1タンパク質を示す。b) ELISAにより測定したときの10,000個のIL-1+及び対照細胞からの分泌型IL-1のpg/mlを示す。IL-1B過剰発現がMDA-MB-231及びMCF7細胞の増殖に及ぼす効果を、それぞれ（c及びd）に示す。示されるデータは平均値±SEMである。スクランブル配列対照と比較して* = P < 0.01、** = P < 0.001、*** = P < 0.0001。

【図3】腫瘍由来のIL-1はインビボで上皮間葉転換を誘導する。MDA-MB-231、MCF7及びT47D細胞に安定にトランスフェクトしてIL-1Bを高度に発現させるか、又はスクランブル配列（対照）をトランスフェクトして、内因性IL-1Bが転移に関連するパラメータに及ぼす効果を評価した。内因性IL-1Bが増加すると、腫瘍細胞が上皮表現型から間葉表現型に変化した（a）。b) それぞれGAPDH及びカテニンと比較した、IL-1B、IL-1R1、E-カドヘリン、N-カドヘリン及びJUPのコピー数及びタンパク質発現の変化倍数を示す。腫瘍細胞がマトリゲル及び/又は8µMポアを通して骨芽細胞に向かって浸潤する能力を（c）に示し、細胞が24時間及び48時間にわたって遊走する性能を創傷閉鎖アッセイを用いて示す（d）。データは平均値±SEMとして示す。* = P < 0.01、** = P < 0.001、*** = P < 0.0001。

【図4】IL-1Bの薬理的遮断はインビボでヒト骨への自然転移を阻害する。2つの0.5cm³ヒト大腿骨片を担持する雌NOD-SCIDマウスが、MDA-MB-231-Luc2-TdTomato細胞の乳房内注射を受けた。腫瘍細胞注射の1週間後、1mg/kg/日のIL-1Ra、20mg/kg/14日のカナキヌマブ、又はプラセボ（対照）でマウスを治療した（n=10匹/群）。腫瘍細胞注射から35日後に全ての動物を殺処分した。骨転移への効果（a）をインビボで死亡直後にルシフェラーゼイメージングにより評価し、エキソビボで組織切片上で確認した。データは、D-ルシフェリンの皮下注射から2分後に放出される毎秒の光子数として示す。循環中に検出される腫瘍細胞数に対する効果を（b）に示す。* = P < 0.01、** = P < 0.001、*** = P < 0.0001。

< 0 . 0 0 0 1 .

【図5】腫瘍由来のIL-1Bはインビポで乳癌骨ホーミングを促進する。8週齢雌BALB/cヌードマウスに対照(スクランブル配列)又はIL-1Bを過剰発現するMDA-MB-231-IL-1B+細胞を外側尾静脈から注射した。骨及び肺における腫瘍成長をインビポでGFPIメーキングによって測定し、所見をエキソビポで組織切片上で確認した。a)骨における腫瘍成長を示す; b)腫瘍を担持する脛骨の代表的な μ CT画像を示し、グラフは、腫瘍誘導性骨破壊に及ぼす効果の指標となる骨体積(BV)/骨組織体積(TV)比を示す; c)細胞株の各々からの肺に検出された腫瘍の数及び大きさを示す。* = $P < 0.01$ 、** = $P < 0.001$ 、*** = $P < 0.0001$ (B = 骨、T = 腫瘍、L = 肺)。

10

【図6】腫瘍細胞-骨細胞相互作用はIL-1B産生細胞の増殖を刺激する。MDA-MB-231又はT47Dヒト乳癌細胞株を単独で、又は生存ヒト骨のHS5骨髄細胞若しくはOB1初代骨芽細胞と組み合わせて培養した。a)生存ヒト骨ディスクでMDA-MB-231又はT47D細胞を培養することが、培地中に分泌されるIL-1の濃度に及ぼす効果を示す。MDA-MB-231又はT47D細胞をHS5骨細胞と共培養することが、細胞選別後の個々の細胞型に由来するIL-1に及ぼす効果及びそれらの細胞の増殖をb)及びc)に示す。MDA-MB-231又はT47D細胞をOB1(骨芽細胞)細胞と共培養することが増殖に及ぼす効果をd)に示す。データは平均値 \pm SEMとして示す。* = $P < 0.01$ 、** = $P < 0.001$ 、*** = $P < 0.0001$ 。

【図7】骨微小環境中のIL-1は骨転移性ニッチの拡大を刺激する。MDA-MB-231又はT47D乳癌細胞に40pg/ml又は5ng/mlの組換えIL-1を加える効果を(a)に示し、20pg/ml、40pg/ml又は5ng/ml IL-1Bを加えることが骨髄HS5又は骨芽細胞OB1の増殖に及ぼす効果をそれぞれb)及びc)に示す。(d)10~12週齢雌IL-1R1ノックアウトマウスの脛骨の骨梁領域におけるCD34染色後に、IL-1によって駆動される骨血管構造の改変を測定した。(e)1mg/ml/日のIL-1Raで31日間治療したBALB/cヌードマウス及び(f)10 μ Mカナキヌマブで4~96時間治療したC57BL/6マウス。データは平均値 \pm SEMとして示す。* = $P < 0.01$ 、** = $P < 0.001$ 、*** = $P < 0.0001$ 。

20

【図8】IL-1シグナル伝達の抑制は骨の完全性及び血管構造に影響を与える。IL-1R1を発現しないマウス(IL-1R1 KO)、1日1mg/kgのIL-1Rアンタゴニストで毎日、21及び31日間治療したBALB/cヌードマウス、及び10mg/kgのカナキヌマブ(Ilaris)で0~96時間治療したC57BL/6マウスからの脛骨及び血清について、骨の完全性を μ CTにより分析し、血管構造をエンドセリン1及び汎VEGF ELISAを用いて分析した。a)骨組織体積と比較した骨体積(i)、血清中に分泌されたエンドセリン1の濃度(ii)及びVEGFの濃度に及ぼすIL-1R1 KOの効果; b)アナキンラの効果及びc)カナキヌマブの効果を示す。示されるデータは平均値 \pm SEMである。対照と比較した* = $P < 0.01$ 、** = $P < 0.001$ 、*** = $P < 0.0001$ 。

30

【図9】腫瘍由来のIL-1は、ステージII及びIII乳癌患者の将来の再発及び骨再燃を予測する。転移のエビデンスがないステージII及びIII乳癌患者からの約1300例の原発性乳癌試料を17kD活性IL-1に関して染色した。腫瘍細胞集団中のIL-1に関して腫瘍をスコア化した。示されるデータは、腫瘍由来のIL-1と、a)任意の部位での、又はb)骨における続く再発との間の10年の期間にわたる相関を表す Kaplan-Meier 曲線である。

40

【図10-1】図10:カナキヌマブPKプロファイル及びhsCRPプロファイルのシミュレーション。a)カナキヌマブ濃度時間プロファイルを示す。実線及びバンド:2.5~97.5%予測区間の個別シミュレーション濃度中央値(300mg Q12W(下の線)、200mg Q3W(中央の線)、及び300mg Q4W(上の線))。b)3つの異なる集団:全CANTOS患者(シナリオ1)、確定肺癌患者(シナリオ2)、及

50

び進行肺癌患者（シナリオ3）並びに3つの異なる用量レジメンについての3ヵ月目hsCRPが1.8mg/Lのカットポイントを下回る比率を示す。c) b)と同様であり、但しカットポイントが2mg/Lである。d) 3つの異なる用量についての時間の経過に伴うhsCRP濃度中央値を示す。e) 単回投与後のベースラインhsCRPからの低下率を示す。

【図10-2】（上記の通り。）

【図10-3】（上記の通り。）

【図11】カナキヌマブとの組み合わせでのPDR001、エベロリムスとの組み合わせでのPDR001及びその他との組み合わせでのPDR001の投与を受けている結腸直腸癌患者におけるRNAシーケンシングによる遺伝子発現解析。ヒートマップ図では、各行が標識された遺伝子のRNAレベルを表す。患者試料は縦のラインで描出され、左の列がスクリーニング（治療前）試料で、右の列がサイクル3（治療中）試料である。RNAレベルは各遺伝子について行毎に標準化したものであり、黒色はより高いRNAレベルの試料を意味し、白色はより低いRNAレベルの試料を意味する。好中球特異的遺伝子FCGR3B、CXCR2、FFAR2、OSM、及びGOS2には囲み線を付す。

10

【図12-1】図12：ゲボキズマブ治療後の臨床データ（パネルa）及びより高い用量へのその外挿（パネルb、c、及びd）。a)の患者におけるhsCRPのベースラインからの調整後変化率。6つの異なるhsCRPベースライン濃度についてのhsCRP曝露-応答関係をb)に示す。2つの異なるゲボキズマブ用量のシミュレーションをb)及びc)に示す。

20

【図12-2】（上記の通り。）

【図13】2つのマウス癌モデルにおける抗IL-1治療の効果。a)、b)、及びc)は、MC38マウスモデルからのデータを示し、d)及びe)は、LL2マウスモデルからのデータを示す。

【図14】腫瘍成長の阻害におけるペンブロリズマブと組み合わせたカナキヌマブの有効性。

【図15-1】図15：癌の治療におけるドセタキセルと組み合わせたカナキヌマブの有効性に関する前臨床データ。

【図15-2】（上記の通り。）

【図15-3】（上記の通り。）

【図15-4】（上記の通り。）

【図15-5】（上記の通り。）

【図16】マウスに4T1細胞を皮下(sc)移植し、腫瘍移植後8日目及び15日目に指示される治療で治療した。各群10匹のマウスであった。

【図17】ドセタキセル、01BSUR、又はドセタキセルと01BSURとの組み合わせの単回投与後5日における4T1腫瘍中の好中球(上)及び単球(下)。

【図18】ドセタキセル、01BSUR、又はドセタキセルと01BSURとの組み合わせの単回投与後5日における4T1腫瘍中の顆粒球性(上)及び単球性(下)MDSC。

【図19】ドセタキセル、01BSUR、又はドセタキセルと01BSURとの組み合わせの2回目の投与後4日における4T1腫瘍中のTIM-3+CD4+(上)及びCD8+(下)T細胞。

40

【図20】ドセタキセル、01BSUR、又はドセタキセルと01BSURとの組み合わせの2回目の投与後4日における4T1腫瘍中のTIM-3発現Treg。

【図21-1】図21：(a)IL-1遮断により、NSCLC、TNBC及びCRCヒト化BLTモデルの腫瘍成長に遅れが生じる。(b)カナキヌマブはNSCLC H358モデルにおいてCD8+TILの増加を含めた免疫調節効果を実証する。(c)ゲボキズマブ/抗VEGFの組み合わせはCRC CW480モデルにおいて寛容原性DC-10集団の減少を含めた末梢骨髄系集団を調節する。

【図21-2】（上記の通り。）

【図21-3】（上記の通り。）

50

【図 2 2 - 1】図 2 2 : (a) 抗 I L - 1 は T N B C の 4 T 1 モデルにおいて骨髄性細胞及び T 細胞応答を調節する。(b) ドセタキセル / 抗 I L - 1 の組み合わせは単剤療法と比べて腫瘍成長を遅らせ、免疫抑制性骨髄性細胞を減少させる。

【図 2 2 - 2】(上記の通り。)

【図 2 3 - 1】図 2 3 : (a) 抗 V E G F との組み合わせ治療群に見られる腫瘍容積低下は抗 V E G F によってドライブされる (b) I L - 1 / V E G F 遮断は、組み合わせとして又は単剤として T M E を別様にリモデリングする (c) I L - 1 遮断により F o x P 3 + T r e g が下方制御され、腫瘍内の T e f f 応答が改善する。

【図 2 3 - 2】(上記の通り。)

【図 2 3 - 3】(上記の通り。)

【図 2 4】A . 抗 I L - 1 及び抗 P D - 1 抗体治療レジメンの概略図。治療は K P C 細胞の同所移植の 1 週間後に開始した。緑色の矢印は抗 P D - 1 抗体投与を示し、一方、赤色の矢印は抗 I L - 1 抗体治療に対応する。B . グラフは A の分析の定量化を表し、腫瘍重量を示す (N = 8)。エラーバーは S D を示す ; P 値はスチューデント t 検定 (両側、対応なし) によって決定。データは 2 つの独立した実験の代表。C . 媒体対照、抗 P D - 1 抗体単独、抗 I L - 1 抗体単独又は抗 P D - 1 と抗 I L - 1 抗体との両方で治療した K P C 腫瘍の代表的なフローサイトメトリープロット (左)、腫瘍浸潤性 C D 8 + T 細胞を示す。グラフは、C D 4 5 + 免疫細胞の割合 (右上、N = 8) 又は腫瘍重量に対する C D 8 + T 細胞の絶対数 (右下、N = 7) のいずれかとして表した F A C S 分析の定量化を示す。エラーバーは S D を示す ; P 値はスチューデント t 検定 (両側、対応なし) によって決定。データは 2 つの独立した実験の代表。* p < 0 . 0 5 ; * * p < 0 . 0 1 ; * * * p < 0 . 0 0 1 ; * * * * p < 0 . 0 0 0 1 。

【発明を実施するための形態】

【0013】

多くの悪性腫瘍は慢性炎症領域 (1) に発生し、腫瘍浸潤、進行、及び転移には炎症の消散不良が主要な役割を果たすと仮定されている (V o r o n o v E , e t a l , P N A S 2 0 0 3) 。

【0014】

R i k d e r e t a l . (L a n c e t , 2 0 1 7) に報告されるとおり、2 0 1 7 年 6 月、心筋梗塞に罹患したことがある、癌の診断歴のない、且つ高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) 濃度が 2 m g / L 以上であるアテローム性動脈硬化症患者 1 0 0 6 1 例におけるカナキマブの無作為化二重盲検プラセボ対照試験が完了した (C A N T O S 試験)。用量反応効果を評価するため、患者がコンピュータ生成コードによって 3 つのカナキマブ用量 (5 0 m g、1 5 0 m g、及び 3 0 0 m g、皮下、3 ヶ月毎) 又はプラセボに無作為に割り付けられた。

【0015】

h s C R P (中央値 6 . 0 m g / L 対 4 . 2 m g / L ; p < 0 . 0 0 0 1) 及びインターロイキン 6 (3 . 2 対 2 . 6 n g / L ; p < 0 . 0 0 0 1) のベースライン濃度は、癌の診断を受けなかった参加者と比べて、続いて肺癌と診断された参加者の間で有意に高かった。中央値 3 . 7 年のフォローアップの間、プラセボと比較して、カナキマブは 2 6 ~ 4 1 % の h s C R P 濃度及び 2 5 ~ 4 3 % のインターロイキン 6 濃度の用量依存的低下に関連した (全ての比較について p < 0 . 0 0 0 1)。総癌死亡率 (n = 1 9 6) はプラセボ群と比べてプールカナキマブ群で有意に低く (全群にわたる傾向について p = 0 . 0 0 0 7)、しかし個別には 3 0 0 m g 群においてのみプラセボと比べて有意に低かった (ハザード比 [H R] 0 . 4 9 [9 5 % C I 0 . 3 1 ~ 0 . 7 5] ; p = 0 . 0 0 0 9)。肺癌発生 (n = 1 2 9) は 1 5 0 m g 群 (H R 0 . 6 1 [9 5 % C I 0 . 3 9 ~ 0 . 9 7] ; p = 0 . 0 3 4) 及び 3 0 0 m g 群 (H R 0 . 3 3 [9 5 % C I 0 . 1 8 ~ 0 . 5 9] ; p < 0 . 0 0 0 1 ; 全群にわたる傾向について p < 0 . 0 0 0 1) で有意に頻度が低かった。肺癌死亡を見ると、プラセボ群と比べてカナキマブ 3 0 0 m g 群で (H R 0 . 2 3 [9 5 % C I 0 . 1 0 ~ 0 . 5 4] ; p = 0 . 0 0 0 2)、及びプラセボ群と比べて

10

20

30

40

50

プールカナキヌマブ集団で（全群にわたる傾向について $p = 0.0002$ ）有意に少なかった。

【0016】

CANTOS 試験の非肺癌患者、特に GI / GU 癌患者のバイオマーカー分析から、これらの患者はベースライン hsCRP レベル及び IL - 6 レベルが上昇していることが明らかになっている。加えて、hsCRP 及び IL - 6 のベースラインが高値の GI / GU 癌患者は、ベースライン低値の患者と比べて癌の診断が下までの時間が短いように見え（実施例 12）、肺癌以外にも広範な適応癌種に IL - 1 媒介性炎症が関与している可能性が示唆され、これはそうした癌の治療において IL - 1 を標的化することの正当性を保証するものである。加えて、GI / GU 患者の hsCRP レベル及び IL - 6 レベルは CANTOS 試験治療群の他の患者と同等の範囲に低下したことから、これらの患者における IL - 1 シグナル伝達の阻害が示唆される。単独で、又は好ましくは他の抗癌剤との組み合わせで IL - 1 を阻害すれば、本実施例に提供されるデータによって更に裏付けられるとおり、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療に臨床的有益性をもたらされる可能性がある。

10

【0017】

癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌

従って一態様において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌、例えば本明細書に記載される癌の治療及び / 又は予防のための、IL - 1 結合抗体又はその機能性断片（簡潔にする理由で、用語「IL - 1 結合抗体又はその機能性断片」は本願では時に「本発明の薬物（DRUG of the invention）」と称され、これらは同じ用語と理解されなければならない）、好適にはカナキヌマブ又はその機能性断片（「本発明の薬物」に含まれる）、ゲボキズマブ又はその機能性断片（「本発明の薬物」に含まれる）の使用を提供する。

20

【0018】

腫瘍と腫瘍微小環境との間の相互作用を明確に描出する高度な研究によれば、慢性炎症が腫瘍発育を促進し得ること、及び腫瘍が炎症を煽って腫瘍進行及び転移を助けることが明らかになっている。細胞性及び非細胞性分泌因子を含む炎症性微小環境は、血管新生を誘導し；腫瘍促進性、免疫抑制性の細胞を動員し；及び免疫エフェクター細胞の媒介による抗腫瘍免疫応答を阻害することにより、腫瘍進行にとっての聖域を提供する。腫瘍の発育及び進行を支援する主要な炎症経路の 1 つは、腫瘍微小環境で腫瘍並びに腫瘍に関連する好中球及びマクロファージを含めた免疫抑制性細胞によって産生される炎症誘発性サイトカイン、IL - 1 である。

30

【0019】

従って、本開示は、IL - 1 結合抗体又はその機能性断片を使用して癌を治療する方法を提供し、ここでかかる IL - 1 結合抗体又はその機能性断片は、炎症を低減し、及び / 又は腫瘍微小環境を改善することができ、例えば、腫瘍微小環境における IL - 1 媒介性炎症及び IL - 1 媒介性免疫抑制を阻害することができる。腫瘍微小環境の調節に IL - 1 結合抗体を使用する例は、本明細書の実施例 5 に示される。一部の実施形態において、IL - 1 結合抗体又はその機能性断片は単剤療法として単独で使用される。一部の実施形態において、IL - 1 結合抗体又はその機能性断片は、チェックポイント阻害薬及び / 又は 1 つ以上の化学療法剤など、別の療法と組み合わせて使用される。本明細書で考察するとおり、炎症は腫瘍発育を促進し得るものであり、IL - 1 結合抗体又はその機能性断片は、単独でも、又は別の療法との組み合わせでも、IL - 1 媒介性炎症の低減及び / 又は腫瘍環境の改善から（臨床的有益性という点で）利益を受け得る任意の癌の治療に使用することができる。癌の発育において炎症成分は、程度は様々ながら、普遍的に存在する。

40

【0020】

本明細書で使用されるとき、「癌」は、病理組織型又は侵襲性のステージとは無関係に、あらゆる種類の癌性の成長又は発癌過程、転移性組織又は悪性形質転換細胞、組織、又は

50

器官を含むことが意味される。癌性障害の例としては、限定はされないが、固形腫瘍、血液癌、軟部組織腫瘍、及び転移性病変が挙げられる。固形腫瘍の例としては、様々な器官系の悪性腫瘍、例えば、肉腫、及び癌腫（腺癌及び扁平上皮癌を含む）、例えば、肝臓、肺、乳房、リンパ系、胃腸（例えば、結腸）、尿生殖路（例えば、腎臓、尿路上皮細胞）、前立腺及び咽頭に発症するものなどが挙げられる。腺癌としては、悪性腫瘍、例えば、多くの結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝癌、非肺小細胞癌、小腸癌及び食道癌などが挙げられる。扁平上皮癌としては、例えば、肺、食道、皮膚、頭頸部、口腔、肛門、及び子宮頸部の悪性腫瘍が挙げられる。一実施形態において、癌は黒色腫、例えば進行期黒色腫である。前述の癌の転移性病変もまた、本発明の方法及び組成物を使用して治療又は予防することができる。

10

【0021】

本明細書に開示される抗体分子を使用してその成長を阻害することのできる例示的癌としては、典型的に免疫療法に応答性を示す癌が挙げられる。治療に好ましい癌の非限定的な例としては、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎癌（例えば、明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン不応性前立腺腺癌）、乳癌、結腸癌及び肺癌（例えば、非小細胞肺癌）が挙げられる。加えて、本明細書に記載される抗体分子を使用して難治性又は再発性悪性腫瘍を治療することができる。

【0022】

治療することのできる他の癌の例としては、骨髄増殖性新生物、骨癌、膀胱癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚又は眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門癌、胃食道、胃癌、脂肪肉腫、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰癌、外陰癌、メルケル細胞癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道、陰茎、慢性又は急性白血病であって、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含むもの、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、腎癌又は尿管癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、膠芽腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベスト（例えば、中皮腫）によって誘発される癌を含めた環境誘発性の癌、及び前記癌の組み合わせが挙げられる。特定の実施形態において、癌は皮膚癌、例えばメルケル細胞癌又は黒色腫である。一実施形態において、癌はメルケル細胞癌である。他の実施形態において、癌は黒色腫である。他の実施形態において、癌は乳癌、例えばトリプルネガティブ乳癌（TNBC）又はHER2陰性乳癌である。他の実施形態において、癌は腎癌、例えば腎細胞癌（例えば、明細胞腎細胞癌（CCRCC）又は非明細胞腎細胞癌（nccRCC））である。他の実施形態において、癌は甲状腺癌、例えば未分化甲状腺癌（ATC）である。他の実施形態において、癌は神経内分泌腫瘍（NET）、例えば、膵臓、胃腸（GI）管、又は肺の非定型肺カルチノイド腫瘍又はNETである。特定の実施形態において、癌は肺癌、例えば非小細胞肺癌（NSCLC）（例えば、扁平上皮NSCLC又は非扁平上皮NSCLC）である。特定の実施形態において、癌は白血病（例えば、急性骨髄性白血病（AML）、例えば再発若しくは難治性AML又はデノボAML）である。特定の実施形態において、癌は骨髄異形成症候群（MDS）（例えば、高リスクMDS）である。

20

30

40

【0023】

一部の実施形態において、癌は、肺癌、肺扁平上皮癌、黒色腫、腎癌、肝癌、骨髄腫、前立腺癌、乳癌、ER+乳癌、IM-TN乳癌、結腸直腸癌、高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌、EBV+胃癌、膵癌、甲状腺癌、血液癌、非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma）、若しくは白血病、又はその癌の転移性病変から選択される。一部の実施形態において、癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、NSCLC腺癌、NSCLC扁平上皮癌、又は肝細胞癌から選択される。

【0024】

「少なくとも部分的炎症基盤がある複数の癌」又は「少なくとも部分的炎症基盤のある癌

50

」の意味は当該技術分野において周知であり、本明細書で使用されるとき、限定はされないが転移を含めた腫瘍の発育及び/又は増殖にIL-1 媒介性炎症反応が寄与する任意の癌を指す。かかる癌には概して炎症が付随し、この炎症は、一部には、局所的なインターロイキン-1 産生を結果として生じるNod様受容体タンパク質3 (NLRP3) インフラマソームの活性化を通じて活性化し又は媒介される。かかる癌を有する患者では、概して正常組織と比較して一般的には腫瘍の部位に、特に腫瘍の周囲組織にIL-1 の発現、又は更には過剰発現を検出することができる。IL-1 の発現は、免疫染色法、ELISAベースのアッセイ、ISH、RNAシーケンシング又はRT-PCRなど、当該技術分野において公知の常法により、腫瘍並びに血清/血漿中に検出することができる。IL-1 の発現又は高発現は、例えば、陰性対照、通常は同じ部位にある正常組織との対比で結論付けることができ、又はそれが健常人の血清/血漿中の正常IL-1 レベル(基準値)より高い場合に結論付けることができる。同時に、又は或いは、かかる癌を有する患者は概して慢性炎症を有し、これは典型的には、正常より高いレベルのhsCRP(又はCRP)、IL-6又はTNF、好ましくはhsCRP又はIL-6、好ましくはIL-6に現れる。これは、IL-6がIL-1 の直接下流にあるためである。hsCRPは更に下流であり、同様に他の因子の影響も受け得る。癌、特に少なくとも部分的炎症基盤がある癌としては、肺癌、特にNSCLC、結腸直腸癌、黒色腫、胃癌(胃腸癌を含む)、食道癌、特に食道下部癌、腎細胞癌(RCC)、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌(口腔癌を含む)、HPV、EBV及びタバコ及び/又はアルコール誘発性頭頸部癌を含む)、膀胱癌、肝細胞癌(HCC)などの肝癌、膵癌、特に膵管腺癌(PDAC)、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、神経内分泌癌及び胆道癌(胆管癌及び胆嚢癌を含むがこれらに限定されない)及び急性骨髄芽球性白血病(AML)などの血液癌、骨髄線維症及び多発性骨髄腫(MM)が挙げられるが、これらに限定されない。癌としてはまた、腫瘍及び/又は腫瘍微小環境におけるIL-1 の発現に寄与するかかる癌の前治療、例えば、本明細書に例えば記載されるとおりの化学療法剤による治療が終わるまではIL-1 を発現しないものであり得る癌も挙げられる。一部の実施形態において、方法及び使用は、かかる薬剤による治療後に癌が再発している又は再燃中の患者を治療することを含む。他の実施形態において、薬剤はIL-1 発現に関連し、IL-1 抗体又はその機能性断片は、かかる薬剤と組み合わせて投与される。

10

20

30

【0025】

IL-1 を阻害すると、限定はされないがhsCRP又はIL-6レベルの低下を含め、炎症状態が低下した。従って癌患者における本発明の効果は、限定はされないがhsCRP又はIL-6レベルの低下を含め、炎症状態の低下によって測定することができる。

【0026】

用語「少なくとも部分的炎症基盤がある複数の癌」又は「少なくとも部分的炎症基盤のある癌」にはまた、IL-1 結合抗体又はその機能性断片の治療から利益を得る癌も含まれる。炎症は一般には、既に初期段階にある腫瘍成長に寄与するため、IL-1 結合抗体又はその機能性断片(カナキマブ又はゲボキズマブ)を投与すれば、IL-1 の発現若しくは過剰発現、又はCRP若しくはhsCRP、IL-6又はTNF レベルの上昇などの炎症状態がまだ明らかでない又は測定できるほどでないとしても、初期段階の腫瘍成長を効果的に止め、又は初期段階の腫瘍進行を効果的に遅らせることができる可能性がある。更に、癌を切除したばかりの患者では、IL-1、hsCRP、IL-6又はTNF レベルの降下に見られる炎症の低減がある可能性がある。しかしながら、初期段階の癌を有する患者又は腫瘍を除去したことがある患者は、なおもIL-1 結合抗体又は機能性断片の治療から利益を得ることができ、これは臨床試験で見ることができる。臨床的有益性は、無病生存期間(DFS)、無増悪生存期間(PFS)、全奏効率(ORR)、病勢コントロール率(DCR)、奏効期間(DOR)及び全生存期間(OS)により(これらを含むがこれらに限定されない)、好ましくは臨床試験セッティングで、適切な対照群との対比で、例えば標準ケア(SoC)薬物によって実現する効果との対比で、SoCに追加して、或いはSoCなしで測定することができる。本発明の薬物で治療した患

40

50

者が対照と比較して上記パラメータのうちの1つ以上について何らかの改善を示した場合、その患者は本発明に係る治療から利益を得たと見なされる。従って、IL-1 結合抗体又はその機能性断片（カナキマブ又はゲボキズマブ）治療から利益を得る癌は、少なくとも部分的炎症基盤のある癌と見なされる。

【0027】

用語「全生存期間（OS）」は、典型的には、無作為化から任意の原因による死亡までの時間として定義される。分析時点でなおも生きている患者は、その最後の連絡日に打ち切られたと見なすことになる。

【0028】

用語「無増悪生存期間（PFS）」は、典型的には、無作為化から臨床的に決定された進行又は任意の原因による死亡までの時間として定義される。

10

【0029】

用語「全腫瘍奏効（ORR）」には完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）の両方が含まれる。

【0030】

用語「ORR期間」は、典型的には、奏効日から臨床的に決定された病勢進行日又は任意の原因による死亡日までの時間として定義される。

【0031】

当業者に公知の利用可能な技法は、特にIL-1 が正常より高いレベルに発現するときの組織中並びに血清/血漿中のIL-1 の検出及び定量化を可能にする。例えば、R & D Systems 高感度IL-1 ELISAキットを使用すると、以下の表1に示されるとおり、大多数の健常ドナー血清試料にはIL-1 を検出することができない。

20

【0032】

【表1】

表1

サンプル値

血清/血漿 - 一見して健常なボランティアの試料について、本アッセイでヒトIL-1βの存在を判定した。

本試験に使用したドナーの病歴は入手できなかった。

試料の種類	検出可能平均値 (pg/ml)	%検出可能率	範囲 (pg/ml)
血清 (n=50)	0.257	10	ND-0.606
EDTA血漿 (n=50)	0.292	12	ND-0.580
ヘリン血漿 (n=50)	0.448	14	ND-1.08

30

ND=検出不能

【0033】

従って健常人では、高感度R & D（登録商標）IL-1 ELISAキットによるこの検査によれば、IL-1 レベルはほぼ検出不能であるか、又は検出限界をかるうじて上回る程度である。少なくとも部分的炎症基盤のある癌を有する患者は一般に正常より高いIL-1 レベルであり、この同じキットによって検出できると予想される。健常人のIL-1 発現レベルを正常レベル（基準レベル）と考えると、用語「正常より高いIL-1 レベル」は、基準レベルより高いIL-1 レベルを意味する。通常は基準レベルの少なくとも約2倍、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍が正常より高いレベルと見なされる。或いは健常人のIL-1 発現レベルを正常レベル（基準レベル）と考えると、用語「正常より高いIL-1 レベル」は、基準レベルより高いIL-1 レベル、通常は、好ましくは上述のR & Dキットにより決定したとき約0.8 pg/mlより高い、約1 pg/mlより高い、約1.3 pg/mlより高い、約1.5 pg/mlより高い、約2 pg/mlより高い、約3 pg/mlより高いIL-1 レベルを意味する。IL-1 経路を遮断すると、通常は代償機構（compensating mechanism）が作動して、より多くのIL-1 産生につながる。従って用語「正常より高いIL-1

40

50

レベル」はまた、IL-1 結合抗体又はその断片の投与後、又はより好ましくは投与前のいずれのIL-1 レベルも意味し、包含する。何らかの化学療法剤など、IL-1 阻害薬以外の薬剤による癌の治療は、腫瘍微小環境におけるIL-1 産生を引き起こし得る。従って用語「正常より高いIL-1 レベル」はまた、かかる薬剤の投与前又は投与後のいずれのIL-1 レベルも指す。

【0034】

組織標本においてIL-1 発現を検出するため免疫染色などの染色を用いる場合、用語「正常より高いIL-1 レベル」は、特異的IL-1 タンパク質又はIL-1 RNA 検出分子によって生成される染色シグナルが、IL-1 を発現しない周囲組織の染色シグナルと比べて区別できる程度に強力であることを意味する。

10

【0035】

当業者に公知の利用可能な技法は、特にIL-6 が正常より高いレベルに発現するときの組織中並びに血清/血漿中のIL-6 の検出及び定量化を可能にする。例えば、R & D Systems (ワールドワイドウェブ: R & D systems.com) 「high quantikine HS ELISA」、ヒトIL-6 イムノアッセイ (immunoassay)」を使用すると、以下の表2 に示されるとおり、大多数の健常ドナー血清試料にIL-6 を検出することができる。

【0036】

【表2】

表2

20

サンプル値

血清/血漿 - 一見して健常なボランティアの試料について、本アッセイでヒトIL-6 の存在を判定した。本試験に使用したドナーの病歴は入手できなかった。

試料の種類	検出可能平均値 (pg/ml)	%検出可能率	範囲 (pg/ml)
血清 (n=52)	1.77	100	0.447-9.96
EDTA血漿 (n=35)	1.49	100	0.428-8.87
クエン酸塩血漿 (n=16)	1.57	100	0.435-9.57
尿 (n=14)	1.67	93	ND-6.76

ND=検出不能

30

【0037】

少なくとも部分的炎症基盤のある癌を有する患者は一般に正常より高いIL-6 レベルであり、この同じキットによって検出できると予想される。健常人のIL-6 発現レベルを正常レベル(基準レベル)と考え、用語「正常より高いIL-6 レベル」は、基準レベルより高いIL-6 レベル、通常は、好ましくは上述のR & Dキットにより決定したとき約1.9 pg/ml より高い、約2 pg/ml より高い、約2.2 pg/ml より高い、約2.5 pg/ml より高い、約2.7 pg/ml より高い、約3 pg/ml より高い、約3.5 pg/ml より高い、又は約4 pg/ml より高いIL-6 レベルを意味する。IL-1 経路を遮断すると、通常は代償機構が作動して、より多くのIL-1 産生につながる。従って用語「正常より高いIL-6 レベル」はまた、IL-1 結合抗体又はその断片の投与後、又はより好ましくは投与前のいずれのIL-6 レベルも意味し、包含する。何らかの化学療法剤など、IL-1 阻害薬以外の薬剤による癌の治療は、腫瘍微小環境におけるIL-1 産生を引き起こし得る。従って用語「正常より高いIL-6 レベル」はまた、かかる薬剤の投与前又は投与後のいずれのIL-6 レベルも指す。

40

【0038】

組織標本においてIL-6 発現を検出するため免疫染色などの染色を用いる場合、用語「正常より高いIL-6 レベル」は、特異的IL-6 タンパク質又はIL-6 RNA 検出分子によって生成される染色シグナルが、IL-6 を発現しない周囲組織の染色シグナル

50

と比べて区別できる程度に強力であることを意味する。

【0039】

本明細書で使用されるとき、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、1つ以上の療法を投与する結果としてもたらされる、障害、例えば増殖性障害の進行、重症度及び/又は持続期間の低下又は改善、又は障害の1つ以上の症状、好適には1つ以上の認識できる症状の改善を指す。具体的な実施形態において、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、必ずしも患者が認識できるとは限らない、腫瘍の成長など、増殖性障害の少なくとも1つの測定可能な物理的パラメータの改善を指す。他の実施形態において用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、例えば認識できる症状の安定化により物理的にか、例えば物理的パラメータの安定化により生理的にかのいずれかの、又は両方の、増殖性障害の進行の阻害を指す。他の実施形態において用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、腫瘍サイズ又は癌性細胞数の減少若しくは安定化を指す。肺癌を例に取った、ここで考察するとおりの癌に関する限り、用語の治療とは、以下：肺癌の1つ以上の症状を軽減すること、肺癌の進行を遅らせること、肺癌患者の腫瘍サイズを縮小させること、肺癌腫瘍成長を阻害すること、全生存期間を延ばすこと、無増悪生存期間を延ばすこと、又は肺癌腫瘍転移を予防する若しくは遅らせること、既存の肺癌腫瘍転移を低減すること（根絶すること（*eradiating*）など）、既存の肺癌腫瘍転移の発生率若しくは負荷を低減すること、又は肺癌の再発を予防することのうち少なくとも1つを指す。

【0040】

一実施形態において、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤（*inflammatory basis*）のある癌は、肺癌、特にNSCLC、結腸直腸癌（CRC）、黒色腫、胃癌（食道癌を含む）、腎細胞癌（RCC）、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌（口腔を含む）、膀胱癌、肝細胞癌（HCC）、卵巣癌、子宮頸癌、膵癌、特にPDAC、血液癌（特に、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病（AML））からなるリストから選択される。

【0041】

一実施形態において、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤（*inflammatory basis*）のある癌は、肺癌、特にNSCLC、結腸直腸癌（CRC）、黒色腫、胃癌（食道癌を含む）、腎細胞癌（RCC）、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌（口腔を含む）、膀胱癌、肝細胞癌（HCC）、卵巣癌、子宮頸癌、膵癌、特にPDACからなるリストから

【0042】

一実施形態において、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤（*inflammatory basis*）のある癌は、肺癌、特にNSCLC、結腸直腸癌（CRC）、黒色腫、胃癌（食道癌を含む）、腎細胞癌（RCC）、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌（口腔を含む）、膀胱癌、子宮頸癌、膵癌、特にPDACからなるリストから選択される。

【0043】

一実施形態において、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤（*inflammatory basis*）のある癌は、限定はされないが、胃癌（食道癌を含む）、CRC及び膵癌、特にPDACを含めた、胃腸管からの癌である。一実施形態において、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤（*inflammatory basis*）のある癌は、限定はされないが、RCC、膀胱癌及び前立腺癌を含めた、泌尿生殖器系からの癌である。

【0044】

IL-1 阻害薬、特にIL-1 結合抗体又はその断片
本明細書で使用されるとき、IL-1 阻害薬としては、カナキヌマブ又はその機能性断片、ゲボキズマブ又はその機能性断片、アナキンラ、ジアセレイン、リロナセプト、IL-1 Affibody（SOBI 006、Z-FC（*Swedish Orphan Biovitrum/Affibody*））及びルチキズマブ（ABT-981）（*Abbott*）、CDP-484（*Celltech*）、LY-2189102（*Lilly*））が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0045】

本発明の任意の使用又は方法の一実施形態において、前記IL-1結合抗体はカナキヌマブである。カナキヌマブ(ACZ885)は、IL-1によって駆動される炎症性疾患の治療用に開発された、インターロイキン-1に対するIgG1/kの高親和性完全ヒトモノクローナル抗体である。これは、ヒトIL-1に結合し、ひいてはこのサイトカインとその受容体の相互作用を遮断するように設計されている。

【0046】

本発明の任意の使用又は方法の他の実施形態において、前記IL-1結合抗体はゲボキズマブである。ゲボキズマブ(XOMA-052)は、IL-1によって駆動される炎症性疾患の治療用に開発された、インターロイキン-1に対するIgG2アイソタイプの高親和性ヒトモノクローナル抗体である。ゲボキズマブはIL-1のそのシグナル伝達受容体への結合を調節する。

10

【0047】

一実施形態において、前記IL-1結合抗体はLY-2189102であり、これはヒト化インターロイキン-1(IL-1)モノクローナル抗体である。

【0048】

一実施形態において、前記IL-1結合抗体又はその機能性断片はCDP-484(Celltech)であり、これはIL-1を遮断する抗体断片である。

【0049】

一実施形態において、前記IL-1結合抗体又はその機能性断片はIL-1 Affibody(SOBI 006、Z-FC(Swedish Orphan Biovitrum/Affibody))である。

20

【0050】

抗体とは、本明細書で使用されるとき、抗体の天然の生物学的形態を有する抗体を指す。かかる抗体は糖タンパク質であり、4つのポリペプチド-2つの同一の重鎖と2つの同一の軽鎖とがつながり合わされて「Y」字型の分子を形成したものである。各重鎖は重鎖可変領域(VH)と重鎖定常領域とを含む。重鎖定常領域は3つ又は4つの定常ドメイン(CH1、CH2、CH3、及びCH4、抗体クラス又はアイソタイプによる)を含む。各軽鎖は軽鎖可変領域(VL)と、1つのドメイン、CLを有する軽鎖定常領域とを含む。タンパク質分解酵素であるパインが、「Y」字型を3つの別個の分子、2つのいわゆる「Fab」断片(Fab=fragment antigen binding(断片抗原結合))と1つのいわゆる「Fc」断片(Fc=fragment crystallizable(断片結晶化可能))とに分ける。Fab断片は軽鎖全体と重鎖の一部とからなる。VL及びVH領域は「Y」字型抗体分子の先端に位置する。VL及びVHは、各々が3つの相補性決定領域(CDR)を有する。

30

【0051】

「IL-1結合抗体」とは、IL-1に特異的に結合して、結果的にIL-1のその受容体への結合を阻害又は調節し、更に結果的にIL-1機能を阻害する能力を有する任意の抗体を意味する。好ましくはIL-1結合抗体はIL-1に結合しない。

【0052】

好ましくはIL-1結合抗体には、

(1) アミノ酸配列RASQSIGSSLH(配列番号1)、ASQSF(配列番号2)、及びHQSSSLP(配列番号3)を有する3つのVL CDRと、アミノ酸配列VYGMN(配列番号5)、IYWYDGDNQYYADSVKG(配列番号6)、及びDLRTGP(配列番号7)を有する3つのVH CDRとを含む抗体；

(2) アミノ酸配列RASQDISNYLS(配列番号9)、YTSKLHS(配列番号10)、及びLQGKMLPWT(配列番号11)を有する3つのVL CDRと、アミノ酸配列TSGMGVG(配列番号13)、HIWWDGDESYNPSLK(配列番号14)、及びNRYDPPWFVD(配列番号15)を有する3つのVH CDRとを含む抗体；及び

40

50

(3)(1)又は(2)のいずれかに記載されるとおりの6つのCDRを含む抗体であって、CDR配列のうち1つ以上、好ましくはCDRのうち多くても2つ、好ましくはCDRのうち1つのみが、それぞれ(1)又は(2)のいずれかに記載される対応する配列と1アミノ酸だけ異なる抗体が含まれる。

【0053】

好ましくはIL-1 結合抗体には、

(1)アミノ酸配列RASQSIGSSLH(配列番号1)、ASQSFSS(配列番号2)、及びHQSSSLP(配列番号3)を有する3つのVL CDRを含み、且つ配列番号8に指定されるアミノ酸配列を有するVHを含む抗体；

10

(2)配列番号4に指定されるアミノ酸配列を有するVLを含み、且つアミノ酸配列VYGMN(配列番号5)、IIEWYDGDNQYYADSVKG(配列番号6)、及びDLRTGP(配列番号7)を有する3つのVH CDRを含む抗体；

(3)アミノ酸配列RASQDISNYLS(配列番号9)、YTSKLHS(配列番号10)、及びLQGKMLPWT(配列番号11)を有する3つのVL CDRを含み、且つ配列番号16に指定されるアミノ酸配列を有するVHを含む抗体；

(4)配列番号12に指定されるアミノ酸を有するVLを含み、且つアミノ酸配列TSGMGVG(配列番号13)、HIWWDGDESYNPSLK(配列番号14)、及びNRYDPPWFVD(配列番号15)を有する3つのVH CDRを含む抗体；

(5)(1)又は(3)のいずれかに記載されるとおりの3つのVL CDR及びVH配列を含む抗体であって、VL CDR配列のうち1つ以上、好ましくはCDRのうち多くても2つ、好ましくはCDRのうち1つのみが、それぞれ(1)又は(3)に記載される対応する配列と1アミノ酸だけ異なり、及びVH配列が、それぞれ(1)又は(3)に記載される対応する配列と少なくとも90%同一である抗体；及び

20

(6)(2)又は(4)のいずれかに記載されるとおりのVL配列及び3つのVH CDRを含む抗体であって、VL配列が、それぞれ(2)又は(4)に記載される対応する配列と少なくとも90%同一であり、及びVH CDR配列のうち1つ以上、好ましくはCDRのうち多くても2つ、好ましくはCDRのうち1つのみが、それぞれ(2)又は(4)に記載される対応する配列と1アミノ酸だけ異なる抗体

が含まれる。

30

【0054】

好ましくはIL-1 結合抗体には、

(1)配列番号4に指定されるアミノ酸配列を有するVLを含み、且つ配列番号8に指定されるアミノ酸配列を有するVHを含む抗体；

(2)配列番号12に指定されるアミノ酸を有するVLを含み、且つ配列番号16に指定されるアミノ酸配列を有するVHを含む抗体；及び

(3)(1)又は(2)のいずれかに記載される抗体であって、重鎖の定常領域、軽鎖の定常領域又は両方が、カナキヌマブ又はゲボキズマブと比較したとき異なるアイソタイプに変更されている抗体

が含まれる。

40

【0055】

好ましくはIL-1 結合抗体には、

(1)カナキヌマブ(配列番号17及び18)；及び

(2)ゲボキズマブ(配列番号19及び20)

が含まれる。

【0056】

上記に定義するとおりのIL-1 結合抗体は、カナキヌマブ又はゲボキズマブと実質的に同一の又は同一のCDR配列を有する。従ってこれは、カナキヌマブ又はゲボキズマブとIL-1 上の同じエピトープに結合し、同様の結合親和性を有する。癌、特に少なくとも部分的炎症基盤のある癌の治療において治療上の効果があるとしてカナキヌマブ又は

50

ゲボキズマブについて確立されている臨床的に意味のある用量及び投与レジメンであれば、他のIL-1 結合抗体に適用可能であり得る。

【0057】

それに加えて又は代えて、IL-1 抗体とは、カナキヌマブ又はゲボキズマブと同様の範囲の親和性でIL-1 に特異的に結合する能力を有する抗体を指す。国際公開第2007/050607号パンフレットにあるカナキヌマブのKdは30.5 pMが挙げられている一方、ゲボキズマブのKdは0.3 pMである。従って同様の範囲の親和性とは、約0.05 pM~300 pM、好ましくは0.1 pM~100 pMを指す。両方ともIL-1 に結合するが、カナキヌマブはIL-1 受容体への結合を直接阻害する一方、ゲボキズマブはアロステリック阻害薬である。ゲボキズマブはIL-1 が受容体に結合するのを妨げるのではなく、受容体の活性化を妨げる。好ましくはIL-1 抗体は、カナキヌマブと同様の範囲、好ましくは1 pM~300 pMの範囲、好ましくは10 pM~100 pMの範囲の結合親和性を有し、ここで好ましくは前記抗体は結合を直接阻害する。好ましくはIL-1 抗体は、ゲボキズマブと同様の範囲、好ましくは0.05 pM~3 pMの範囲、好ましくは0.1 pM~1 pMの範囲の結合親和性を有し、ここで好ましくは前記抗体はアロステリック阻害薬である。

10

【0058】

本明細書で使用されるとき、抗体の「機能性断片」という用語は、本明細書で使用されるとき、抗原（例えば、IL-1）に特異的に結合する能力を保持している抗体の一部又は断片を指す。抗体の「機能性断片」という用語の範囲内に包含される結合断片の例としては、単鎖Fv (scFv)、VL、VH、CL及びCH1ドメインからなる一価断片であるFab断片；ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つのFab断片を含む二価断片であるF(ab)2断片；VH及びCH1ドメインからなるFd断片；抗体の単一アームのVL及びVHドメインからなるFv断片；VHドメインからなるdAb断片 (Ward et al., 1989)；及び単離された相補性決定領域 (CDR)；及び典型的な抗体と比べて小さい、大きい、又は折り畳みが異なるものであり得るペプチド足場に並んだ1つ以上のCDRが挙げられる。

20

【0059】

用語「機能性断片」はまた、以下のうちの1つを指す可能性もある：

- ・ 二重特異性単鎖Fv二量体 (PCT/US92/09965号明細書)
- ・ 遺伝子融合により構築された多価又は多重特異性断片である「ダイアボディ」又は「トリアボディ」 (Tomlinson I & Hollinger P (2000) Methods Enzymol. 326: 461-79；国際公開第94113804号パンフレット；Hollinger P et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-48)
- ・ 同じ又は異なる抗体に遺伝的に融合したscFv (Coloma MJ & Morrison SL (1997) Nature Biotechnology, 15(2): 159-163)
- ・ Fc領域に融合したscFv、ダイアボディ又はドメイン抗体
- ・ 同じ又は異なる抗体に融合したscFv
- ・ Fv、scFv又はダイアボディ分子は、VH及びVLドメインを連結するジスルフィド架橋の取込みによって安定化されてもよい (Reiter, Y. et al., (1996) Nature Biotech, 14, 1239-1245)。
- ・ CH3ドメインに連結したscFvを含むミニボディもまた作成されてよい (Hu, S. et al., (1996) Cancer Res., 56, 3055-3061)。
- ・ 結合断片の他の例は、Fab' (抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含めた数残基が重鎖CH1ドメインのカルボキシル末端に追加されている点がFab断片と異なる)、及びFab'-SH (定常ドメインの1つ又は複数のシステイン残基が遊離チオール基を担持しているFab'断片である)である。

30

40

【0060】

50

典型的には、及び好ましくは、IL-1 結合抗体の機能性断片は、上記に定義するとおりの「IL-1 結合抗体」の一部又は断片である。

【0061】

本発明の投与レジメン

IL-1 抗体又はその機能性断片などのIL-1 阻害薬が、少なくとも部分的炎症 (inflammatory) 基盤のある癌を有する患者のhsCRPレベルを有効に低下させることのできる用量範囲で投与された場合には、前記癌の治療効果が実現し得る可能性がある。特定のIL-1 阻害薬、好ましくはIL-1 抗体又はその機能性断片がhsCRPレベルを有効に低下させることのできる用量範囲は公知であり、又は臨床セッティングで試験することができる。

10

【0062】

従って一実施形態において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌を有する患者に対し、IL-1 結合抗体又はその機能性断片を1回の治療当たり約20mg~約400mgの範囲、好ましくは1回の治療当たり約30mg~約400mgの範囲、好ましくは1回の治療当たり約30mg~約200mgの範囲、好ましくは1回の治療当たり約60mg~約200mgの範囲で投与することを含む。一実施形態において、患者は各治療を2週間毎、3週間毎、4週間毎(毎月)、6週間毎、隔月(2ヵ月毎)、9週間毎又は年4回(3ヵ月毎)に受ける。一実施形態において、患者は各治療を3週間毎に受ける。一実施形態において、患者は各治療を4週間毎に受ける。用語「1回の治療当たり」は、本願において特にこの文脈で使用されるとき、1回の来院又は1回の自己投与又は医療従事者の助けを借りた1回の投与で受ける薬物の総量と理解されなければならない。通常は、及び好ましくは、1回の治療当たりで受ける薬物の総量は、2時間以内、好ましくは1時間以内、又は30分以内に患者に投与される。好ましい一実施形態において、用語「1回の治療当たり」は、薬物が1つの注射で、好ましくは1つの投薬量で投与されるものと理解される。

20

【0063】

実際には、医師、患者又は薬物/施設の利用可能性が限られているために時間間隔を厳密に守ることはできない場合もある。従って時間間隔は、多少、通常は±5日、±4日、±3日、±2日又は好ましくは±1日の間で変わり得る。

【0064】

炎症を速やかに低減することが望ましい場合もある。ヒト単核血球、ヒト血管内皮細胞、及び血管平滑筋細胞においてインビトロで、及びウサギにおいてインビボでIL-1 自己誘導が示されており、ここではIL-1がその自己遺伝子発現及び循環IL-1 レベルを誘導することが示されている(Dinarello et al., 1987、Warner et al., 1987a、及びWarner et al., 1987b)。

30

【0065】

初回用量の投与と、続く初回用量の投与から2週間後の2回目の用量による2週間にわたるこの誘導期間は、治療開始時にIL-1 経路の自己誘導が十分に阻害されていることを確実にするものである。この初期高用量投与によって実現するIL-1 関連遺伝子発現の完全な抑制が、CANTOSで用いられた年4回の投与期間全体にわたって続くことが立証されている持続的なカナキマブ治療効果と相まって、IL-1 が再び増加に転じる可能性を最小限に抑えることになる。加えて、急性炎症セッティングのデータは、誘導を通じて実現し得るより高いカナキマブの初期用量が安全であり、IL-1 の自己誘導の可能性に関する懸念を改善してIL-1 関連遺伝子発現の大幅な早期抑制を実現する機会をもたらすことを示唆している。

40

【0066】

従って一実施形態において、本発明は、上述の投与スケジュールを守りつつ、特に、本発明の薬物の2回目の投与を初回投与から1週間後又は長くても2週間、好ましくは2週間空けることを想定する。次に3回目及びそれ以降の投与は、2週間毎、3週間毎、4週間毎(毎月)、6週間毎、隔月(2ヵ月毎)、9週間毎、又は年4回(3ヵ月毎)のスケジ

50

ルールに従うことになる。

【0067】

一実施形態において、IL-1 結合抗体はカナキヌマブであり、ここでカナキヌマブは、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌を有する患者に対し、1回の治療当たり約100mg～約400mgの範囲、好ましくは約200mgで投与される。一実施形態において、患者は各治療を2週間毎、3週間毎、4週間毎（毎月）、6週間毎、隔月（2ヵ月毎）、9週間毎、又は年4回（3ヵ月毎）に受ける。一実施形態において、患者はカナキヌマブの投与を毎月又は3週間毎に受ける。一実施形態において、患者に好ましいカナキヌマブ用量は、3週間毎に約200mgである。一実施形態において、好ましいカナキヌマブ用量は、毎月約200mgである。安全性への懸念が生じた場合、好ましくは投与間隔を増加させることにより、好ましくは投与間隔を2倍又は3倍にすることにより、用量を減量調整することができる。例えば約200mgを毎月又は3週間毎のレジメンを、それぞれ2ヵ月毎又は6週間毎又はそれぞれ3ヵ月毎又は9週間毎に変更することができる。代替的实施形態において、患者は、減量調整相において又はいかなる安全性の問題とも無関係に維持相において、又は治療相全体を通じて、2ヵ月毎又は6週間毎に約200mgの用量でカナキヌマブの投与を受ける。代替的实施形態において、患者は、減量調整相において又はいかなる安全性の問題とも無関係に維持相において、又は治療相全体を通じて、3ヵ月毎又は9週間毎に200mgの用量でカナキヌマブの投与を受ける。

【0068】

一実施形態において、カナキヌマブは、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌を有する患者に対し、治療1回当たり約100mg～約400mgの範囲、150mg～300mgの範囲、好適には治療1回当たり250mg、好ましくは治療1回当たり約200mgで、2週間毎に、3週間毎に、4週間毎に（毎月）、6週間毎に、隔月で（2ヵ月毎に）、9週間毎に又は年4回（3ヵ月毎に）投与される。一実施形態においてカナキヌマブは治療1回当たり250mgが4週間毎に（毎月）投与される。

【0069】

好適には、上記の用量及び投薬法は、本発明にかかるカナキヌマブの機能性断片の使用に適用される。

【0070】

カナキヌマブ又はその機能性断片は、静脈内又は皮下に、好ましくは皮下に投与することができる。

【0071】

本明細書に開示される投与レジメンは、限定はされないが、単剤療法又は1つ以上の抗癌療法剤との組み合わせを含めた、アジュバントセッティングで又はファーストライン、セカンドライン若しくはサードライン治療で使用される本願に開示されるあらゆるカナキヌマブ関連実施形態において適用可能である。

【0072】

一実施形態において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌を有する患者に対し、ゲボキズマブを1回の治療当たり約20mg～約240mgの範囲、好ましくは1回の治療当たり約20mg～約180mgの範囲、好ましくは約30mg～約120mg、好ましくは約30mg～約60mg、好ましくは約60mg～約120mgの範囲で投与することを含む。一実施形態において、患者は1回の治療当たり約30mg～約120mgの投与を受ける。一実施形態において、患者は1回の治療当たり約30mg～約60mgの投与を受ける。一実施形態において、患者は1回の治療当たり約30mg、60mg、90mg、120mg、又は180mgの投与を受ける。一実施形態において、患者は各治療を2週間毎、3週間毎、毎月（4週間毎）、6週間毎、隔月（2ヵ月毎）、9週間毎又は年4回（3ヵ月毎）に受ける。一実施形態において、患者は各治療を3週間毎に受ける。一実施形態において、患者は各治療を4週間毎に受ける。

【0073】

安全性への懸念が生じた場合、好ましくは投与間隔を増加させることにより、好ましくは

投与間隔を2倍又は3倍にすることにより、用量を減量調整することができる。例えば60mgを毎月又は3週間毎のレジメンを、それぞれ2ヵ月毎又は6週間毎に2倍にするか、又はそれぞれ3ヵ月毎又は9週間毎に3倍にすることができる。代替的实施形態において、患者は、減量調整相において又はいかなる安全性の問題とも無関係に維持相において、又は治療相全体を通じて、2ヵ月毎又は6週間毎に約30mg～約120mgの用量でゲボキズマブの投与を受ける。代替的实施形態において、患者は、減量調整相において又はいかなる安全性の問題とも無関係に維持相において、又は治療相全体を通じて、3ヵ月毎又は9週間毎に約30mg～約120mgの用量でゲボキズマブの投与を受ける。

【0074】

好適には、上記の用量及び投薬法は、本発明にかかるゲボキズマブの機能性断片の使用に適用される。

10

【0075】

ゲボキズマブ又はその機能性断片は、静脈内又は皮下に、好ましくは静脈内に投与することができる。

【0076】

本明細書に開示される投与レジメンは、限定はされないが、単剤療法又は1つ以上の抗癌療法剤との組み合わせを含めた、アジュバントセッティングで又はファーストライン、セカンドライン若しくはサードライン治療で使用される本願に開示されるあらゆるゲボキズマブ関連実施形態に適用可能である。

【0077】

カナキマブ又はゲボキズマブが1つ以上の抗癌療法剤、例えば化学療法剤又はチェックポイント阻害薬と組み合わせて使用される場合、特に、その1つ以上の療法剤が適応癌種のSOCである場合、カナキマブ又はゲボキズマブの投与間隔は、患者に好都合にするため組み合わせパートナーと一致するように調整することができる。通常は、1回の治療当たりのカナキマブ又はゲボキズマブ用量を変更する必要はない。例えば、ペンブロリズマブ、例えばNSCLCとの組み合わせでは、カナキマブ200mgが3週間毎に投与される。例えばFOLFOLX、例えばCRCとの組み合わせでは、カナキマブ200mgが4週間毎に投与される。

20

【0078】

バイオマーカー

一態様において、本発明は、正常より高いC反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有する患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防におけるIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキマブ又はゲボキズマブの使用を提供する。更なる一実施形態において、この患者は喫煙者である。更なる一実施形態において、患者は現喫煙者である。典型的には、正常より高いhsCRPレベルを呈する患者が有する可能性のある癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌としては、肺癌、特にNSCLC、結腸直腸癌(CRC)、黒色腫、胃癌(食道癌を含む)、腎細胞癌(RCC)、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌(口腔を含む)、膀胱癌、肝細胞癌(HCC)、卵巣癌、子宮頸癌、膵癌、特にPDAC及び多発性骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0079】

本明細書で使用されるとき、「C反応性タンパク質」及び「CRP」は血清又は血漿C反応性タンパク質を指し、これは典型的には炎症に対する急性期反応の指標として使用される。それにも関わらず、CRPレベルは癌などの慢性疾患において上昇し得る。血清又は血漿中のCRPレベルは、任意の濃度単位、例えば、mg/dl、mg/L、nmol/Lで与えられ得る。CRPレベルは、種々の周知の方法、例えば、放射状免疫拡散法、電気免疫測定法、免疫比濁法(例えば、粒子(例えば、ラテックス)増強比濁イムノアッセイ)、ELISA、比濁法、蛍光偏光イムノアッセイ、及びレーザー比濁法により測定されてもよい。CRPの検査法には、標準CRP検査又は高感度CRP(hsCRP)検査(即ち、例えばイムノアッセイ又はレーザー比濁法を用いた、試料中の低レベルのCRP

50

を測定する能力のある高感度検査)が用いられ得る。様々な会社、例えば、Calbiochem, Inc、Cayman Chemical、Roche Diagnostics Corporation、Abzyme、DADE Behring、Abnova Corporation、Aniara Corporation、Bio-Quant Inc.、Siemens Healthcare Diagnostics、Abbott Laboratories等からCRPレベルの検出用キットを購入してもよい。

【0080】

本明細書で使用されるとき、用語「hsCRP」は、高感度CRP検査法により測定したときの血中(血清又は血漿中)のCRPのレベルを指す。例えば、対象のhsCRPレベルの定量化には、Tina-quant C反応性タンパク質(ラテックス)高感度アッセイ(Roche Diagnostics Corporation)が用いられてもよい。かかるラテックス増強比濁イムノアッセイは、Cobas(登録商標)プラットフォーム(Roche Diagnostics Corporation)又はRoche/Hitachi(例えば、Modular P)アナライザーで分析されてもよい。CANTOS試験では、hsCRPレベルはRoche/Hitachi Modular PアナライザーでTina-quant C反応性タンパク質(ラテックス)高感度アッセイ(Roche Diagnostics Corporation)により測定されており、これはhsCRPレベルの測定方法として典型的に好んで用いられ得るものである。或いはhsCRPレベルは、別の方法により、例えば承認が得られている別の付

10

20

【0081】

実地の検査室は、各々が、当該検査室の正常最大CRPの計算規則に基づき、即ち当該検査室の参照標準に基づき異常(高)CRP又はhsCRPのカットオフ値を採用する。概して医師が実地の検査室にCRP検査の指示を出し、実地の検査室がCRP又はhsCRP値を決定し、当該の個別検査室が正常CRPの計算に採用している規則を用いて、つまりその参照標準に基づき正常又は異常(低又は高)CRPを報告する。従って患者が正常より高いC反応性タンパク質(hsCRP)レベルかどうかは、検査が行われる実地の検査室が決定し得る。

30

【0082】

患者の少なくとも部分的炎症基盤がある他の癌の治療及び/又は予防においてカナキヌマブ又はゲボキズマブなどのIL-1抗体又はその断片が有効であるというのは、特に前記患者が正常より高いhsCRPレベルである場合に妥当と思われる。カナキヌマブと同様に、ゲボキズマブはIL-1に特異的に結合する。IL-1がその受容体に結合するのを直接阻害するカナキヌマブと異なり、ゲボキズマブはアロステリック阻害薬である。これはIL-1のその受容体への結合を阻害するのではなく、受容体がIL-1によって活性化されることを防ぐ。カナキヌマブと同様に、ゲボキズマブは幾つかの炎症基盤のある適応疾患において試験されており、適応となったとおりの炎症を、例えばそうした患者のhsCRPレベルの低下によって有効に低下させることが示されている。更に利用

40

【0083】

更に、本発明は、その範囲内でhsCRPレベルを特定の閾値まで低下させることのできる、それを下回るとより多くの少なくとも部分的炎症基盤がある癌患者が奏効例となり得る、又はそれを下回ると同じ患者が無視できる又は許容できる副作用で本発明の薬物の大きい治療効果から更に利益を得ることができると有効な投与範囲を提供する。

【0084】

一態様において、本発明は、IL-1阻害薬、例えばIL-1結合抗体又はその機能性断片による癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防にお

50

るバイオマーカーとしての使用のための高感度C反応性タンパク質(hsCRP)又はCRPを提供する。hsCRPレベルは、癌と診断されている若しくは診断未確定の癌のある患者又は癌を発症するリスクがある患者がIL-1結合抗体又はその機能性断片で治療されるべきかどうかの決定において意味を持つ可能性がある。一実施形態において、IL-1結合抗体又はその機能性断片の投与前に評価したときhsCRPレベルが2.5mg/L以上、又は4.5mg/L以上、又は7.5mg/L以上、又は9.5mg/L以上である場合に患者はその治療及び/又は予防に適格である。

【0085】

一実施形態において、本発明は、好ましくはIL-1結合抗体又はその機能性断片の初回投与前に高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルが約2.2mg/L以上、約4.2mg/L以上、約6.2mg/L以上、約10.2mg/L以上である患者における癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブの使用を提供する。好ましくは前記患者はhsCRPレベルが約4.2mg/L以上である。好ましくは前記患者はhsCRPレベルが約6.2mg/L以上である。好ましくは前記患者はhsCRPレベルが約10mg/L以上である。好ましくは前記患者はhsCRPレベルが約20mg/L以上である。更なる一実施形態において、この患者は喫煙者である。更なる一実施形態において、この患者は現喫煙者である。

10

【0086】

一態様において本発明は、患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片を提供し、ここで治療の有効性は、前記患者の先行治療と比較したhsCRPの低下と相関する。一実施形態において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片を提供し、ここで前記患者のhsCRPレベルは、好ましくは本発明の投与レジメンに従う適正用量の前記IL-1結合抗体又はその機能性断片の初回投与から約6ヵ月、又は好ましくは約3ヵ月で約5.2mg/Lを下回るまで、好ましくは約3.2mg/Lを下回るまで、好ましくは約2.2mg/Lを下回るまで低下している。

20

【0087】

一態様において本発明は、患者の少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片(例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブ)を提供し、ここで前記患者のhsCRPレベルは、好ましくは本発明の投与レジメンに従う適正用量の前記IL-1結合抗体又はその機能性断片の初回投与から6ヵ月、又は好ましくは3ヵ月で、IL-1結合抗体又はその機能性断片、カナキヌマブ又はゲボキズマブ)の初回投与直前のhsCRPレベルと比較して少なくとも約35%又は少なくとも約50%又は少なくとも約60%低下している。更に好ましくは前記患者のhsCRPレベルは、本発明の用量レジメンに従う本発明の薬物の初回投与後に少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約25%以上約34%以下、少なくとも約34%以上約45%以下、少なくとも約20%以上約34%以下、又は少なくとも約50%又は少なくとも約60%低下している。

30

40

【0088】

一態様において、本発明は、IL-1阻害薬、例えばIL-1結合抗体又はその機能性断片による癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防におけるバイオマーカーとしてのIL-6使用を提供する。IL-6レベルは、癌と診断されている若しくは診断未確定の癌のある患者又は癌を発症するリスクがある患者がIL-1結合抗体又はその機能性断片で治療されるべきかどうかの決定において意味を持つ可能性がある。一実施形態において、IL-1結合抗体又はその機能性断片の投与前に評価したときIL-6レベルが約1.9pg/ml以上である、約2pg/mlより高い、約2.2pg/mlより高い、約2.5pg/mlより高い、約2.7pg/mlより高い、約3pg/mlより高い、約3.5pg/mlより高い場合に患者はその治療及び/又は

50

予防に適格である。好ましくは患者は I L - 6 レベルが約 2 . 5 m g / L 以上である。

【 0 0 8 9 】

一態様において、本発明は、患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び / 又は予防における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片を提供し、ここで治療の有効性は、前記患者の前治療と比較した I L - 6 の低下と相関する。一実施形態において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片を提供し、ここで前記患者の h s C R P レベルは、好ましくは本発明の投与レジメンによる適正用量の前記 I L - 1 結合抗体又はその機能性断片の初回投与から約 6 ヶ月、又は好ましくは約 3 ヶ月で約 2 . 2 p g / m l を下回るまで、好ましくは約 2 p g / m l を下回るまで、好ましくは約 1 . 9 p g / m l を下回るまで低下している。

10

【 0 0 9 0 】

一態様において本発明は、患者の癌、例えば、少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び / 又は予防における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片（例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブ）を提供し、ここで前記患者の I L - 6 レベルは、好ましくは本発明の投与レジメンに従う適正用量の前記 I L - 1 結合抗体又はその機能性断片（例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブ）の初回投与から約 6 ヶ月、又は好ましくは約 3 ヶ月で、初回投与直前の I L - 6 レベルと比較して少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 2 5 以上約 3 4 % 以下、少なくとも約 3 4 % 以上約 4 5 % 以下、少なくとも約 2 0 % 以上約 3 4 % 以下、又は少なくとも約 5 0 % 又は少なくとも約 6 0 % 低下している。更に好ましくは前記患者の I L - 6 レベルは、本発明の用量レジメンに従う本発明の薬物の初回投与後に少なくとも約 3 5 % 又は少なくとも約 5 0 % 又は少なくとも約 6 0 % 低下している。

20

【 0 0 9 1 】

h s C R P レベルの低下及び I L - 6 レベルの低下は、治療の有効性の指標とするため、又は予後マーカーとして、個別に使用されてもよく、又は組み合わせて使用されてもよい。

【 0 0 9 2 】

血管新生の阻害

一態様において、本発明は、それを必要としている患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び / 又は予防における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここでは前記患者の血管新生を阻害するため治療量が投与される。理論によって拘束されることを望むものではないが、I L - 1 経路の阻害は、腫瘍成長及び腫瘍転移の鍵となるイベントである血管新生の阻害又は低減につながり得ると仮定される。臨床セッティングでは、血管新生の阻害又は低減は、腫瘍縮小、腫瘍成長がないこと（病勢安定）、転移の予防又は転移の遅延によって測定することができる。

30

【 0 0 9 3 】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、血管新生の阻害又は低減の態様に適用することができる。一実施形態において、1つ以上の抗癌療法剤と組み合わせて使用されるカナキヌマブ又はゲボキズマブ。一実施形態において、1つ以上の化学療法剤は、抗 W n t 阻害薬、好ましくはパンチクツマブである。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、V E G F 阻害薬、好ましくはベパシズマブ又はラムシルマブである。

40

【 0 0 9 4 】

転移の阻害

理論によって拘束されることを望むものではないが、I L - 1 経路の阻害は腫瘍転移の阻害又は低減につながり得ると仮定される。これまでのところ、カナキヌマブが転移に及ぼす効果に関する報告はない。実施例 1 に提供されるデータは、I L - 1 が転移部位と比較して原発部位で異なる転移促進機構を活性化する：乳癌細胞による内因性 I L - 1

50

産生が上皮間葉転換（EMT）、浸潤、遊走及び臓器特異的ホーミングを促進することを実証している。腫瘍細胞が骨環境に到達すると、腫瘍細胞と骨芽細胞又は骨髄細胞との間の接触によって3つ全ての細胞型からのIL-1分泌が増加する。これらの高いIL-1濃度は、播種性腫瘍細胞から顕性転移への成長を刺激することにより骨転移性ニッチの増殖を引き起こす。カナキヌマブ又はゲボキズマブなどの抗IL-1治療の投与により、こうした転移促進過程が阻害される。

【0095】

従って、IL-1結合抗体によるIL-1のターゲティングは、樹立された腫瘍からの新規転移の播種を防ぐこと、及び既に骨に広がった腫瘍細胞を休眠状態に保つことによる、転移に進行するリスクがある癌患者向けの新規治療手法に相当する。記載されるモデルは骨転移の研究用に設計されており、データはIL-1発現と骨ホーミングとの間の強い関連性を示しているが、これは他の部位への転移におけるIL-1の関与を除外するものではない。

10

【0096】

従って、一態様において、本発明は、患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここでは前記患者の転移を阻害するため治療量が投与される。

【0097】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、転移阻害の実施形態に適用することができる。

20

【0098】

予防

一態様において、本発明は、患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の予防におけるIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブの使用を提供する。用語「予防する」、「予防すること」又は「予防」は、本明細書で使用されるとき、本来癌の発症リスクが高い対象における癌の発生の予防又は遅延を意味する。

【0099】

理論によって拘束されることを望むものではないが、局所的又は全身性のいずれかの慢性炎症、特に局所炎症が、腫瘍の成長及び播種を促進する免疫抑制性微小環境を作り出すと仮定される。IL-1結合抗体又はその機能性断片は慢性炎症、特にIL-1媒介性慢性炎症を低減し、それによって本来局所又は全身慢性炎症を有する対象における癌の発生を予防し、又は遅らせる。

30

【0100】

局所又は全身慢性炎症を決定する1つの方法は、C反応性タンパク質（hsCRP）のレベルを測定することによるものである。一実施形態において、本発明は、IL-1結合抗体又はその機能性断片の投与前に評価したとき4.2以上、6.5mg/L以上、8.5mg/L以上、又は11mg/Lより高い高感度C反応性タンパク質（hsCRP）を有する対象の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌（肺癌を含む）の予防における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

40

【0101】

一実施形態において、本発明は、患者の肺癌、特にNSCLCの予防におけるIL-1結合抗体又はその機能性断片の使用を提供し、ここで前記患者は大量喫煙者である。用語「大量喫煙者」は、本明細書で使用されるとき、1日にタバコ（cigarettes）を少なくとも20本、又は少なくとも30本少なくとも3年間連続して喫煙している又は喫煙していたことがある者を指す。一実施形態において、大量喫煙者は65歳より上である。

50

【 0 1 0 2 】

一実施形態において、本発明は、患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌、特に肺癌、特にNSCLCの予防におけるIL-1 結合抗体又はその機能性断片の使用を提供し、ここで前記患者は、正常より高い、好適には6 mg / L以上のhsCRPレベルによって指示される慢性肺炎を有する。

【 0 1 0 3 】

予防セッティングでは、IL-1 結合抗体又はその機能性断片を単剤療法として投与することが可能である。

【 0 1 0 4 】

予防セッティングでは、1回の治療当たりのIL-1 結合抗体又はその機能性断片の用量が治療セッティングと同じでない可能性があり、それより低くなるものと思われる。予防用量は治療用量の半分以下、好ましくは半分になるものと思われる。予防用量間の間隔は、治療用量間の間隔と同じでないものと思われる、それより長くなるものと思われる。間隔は2倍又は3倍になるものと思われる。1回の治療当たりの用量は治療セッティングと同じであるが、投与間隔は延びるものと思われる。長い投与間隔により利便性が得られ、ひいてはコンプライアンスが高まるため、これは好ましい。1回の治療当たりの用量の低減と、投与間隔延長との両方が行われるものと思われる。

【 0 1 0 5 】

好ましい一実施形態において、カナキヌマブは、毎月、1ヵ月おき又は年4回約100 mg ~ 約400 mg、好ましくは約200 mgの用量で、好ましくは皮下に投与されるか、又は好ましくは毎月、1ヵ月おき又は年4回約100 mgの用量で、好ましくは皮下に投与される。別の実施形態において、前記IL-1 結合抗体はゲボキズマブ又はその機能性断片である。好ましい一実施形態において、ゲボキズマブは約15 mg ~ 約60 mgの用量で投与される。好ましい一実施形態において、ゲボキズマブは毎月、1ヵ月おき又は年4回投与される。好ましい一実施形態において、ゲボキズマブは、毎月、1ヵ月おき又は年4回約15 mgの用量で投与される。好ましい一実施形態において、ゲボキズマブは、毎月、1ヵ月おき又は年4回約30 mgの用量で投与される。一実施形態において、ゲボキズマブは皮下に投与される。一実施形態において、ゲボキズマブは静脈内に投与される。一実施形態において、カナキヌマブ(canakinumab)又はゲボキズマブは自己注射器によって投与される。

【 0 1 0 6 】

一実施形態において、本発明にかかる予防治療を受けている患者の癌、特に肺癌の発症リスクは、好ましくは予防セッティングで本発明の治療を受けない場合と比較して少なくとも約30%、好ましくは少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約60%低下する。

【 0 1 0 7 】

ネオアジュバント

用語のネオアジュバントは、術前の放射線又は化学療法と理解される。ネオアジュバントの目的は、通常、腫瘍の切除をより容易にする又はより完全にするため腫瘍サイズを低下させることである。

【 0 1 0 8 】

慢性炎症及びIL-1 は、ネオアジュバント療法に対する組織学的応答の不良及び癌の発症リスクと関連付けられている(Delitto et al., BMC cancer, 2015, 15:783)。理論によって拘束されることを望むものではないが、IL-1 結合抗体又はその機能性断片は炎症を低減することにより、癌治療効果の改善、特に腫瘍縮小を生じさせる際の放射線療法効果又は化学療法効果の相乗化を助ける。

【 0 1 0 9 】

一態様において、本発明は、単独での、又は好ましくは放射線療法との組み合わせでの、又は1つ以上の療法剤との組み合わせでの、癌の治療における術前の使用のためのIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、当該の適応癌種におけるネオアジュバントセ

10

20

30

40

50

ッティングでのS o C治療である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ及びスパルタリズマブからなる群から好ましくは選択されるチェックポイント阻害薬、好ましくはペンブロリズマブ又はニボルマブである。一実施形態において、1つ以上の療法剤は化学療法剤である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は化学療法剤であり、ここで化学療法剤は、ターゲット療法に使用される薬剤ではない。

【0110】

ネオアジュバント治療は通常、乳癌、胃癌、CRC、肺癌、膵癌及び前立腺癌の治療によく用いられ、好ましくは(p r e f e r b l y)これらの癌は切除可能癌である。

【0111】

10%以下の残存生存腫瘍として定義される主要病理学的奏効(M P R)は無病生存期間(D F S)及び全生存期間(O S)と正の相関があることが実証されており(P a t a e r r e t a l 2012; H e l l m a n n e t a l 2014)、従ってこれはネオアジュバント研究の代替有効性評価項目と考えられる。一実施形態において、患者はネオアジュバント治療の完了後にM P Rを得る可能性が少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%ある。

【0112】

一実施形態において、患者は2サイクルのカナキヌマブで、各サイクルにつき3週間又は4週間治療される。一実施形態において、患者は2サイクルのゲボキズマブで、各サイクルにつき3週間又は4週間治療される。一実施形態において、1つ以上の療法剤はペンブロリズマブである。一実施形態において、1つ以上の療法剤はニボルマブである。

【0113】

一実施形態において、癌はNSCLC、好適にはステージI~IIIA切除可能(r e s e c t a b a l)NSCLCであり、ここで患者は治療未経験である。一実施形態において、本発明の薬物は、NSCLCのネオアジュバント治療において単独で又は1つ以上の療法剤と組み合わせて使用されることになるカナキヌマブ又はゲボキズマブ(g e v o l i z u m a b)である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は白金系化学療法(他の薬剤と組み合わせたシスプラチン又はカルボプラチン)である。一実施形態において、1つ以上の療法剤はチェックポイント阻害薬、好ましくはペンブロリズマブである。一実施形態では、約200mgカナキヌマブが1サイクル3週間で2サイクルにわたり、単独で、又はペンブロリズマブ、好ましくは約200mgと組み合わせて投与される。一実施形態において、患者は、ネオアジュバント治療の完了後にM P Rを得る可能性が少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%ある。

【0114】

アジュバント治療

一態様において、本発明は、外科的に取り除かれた癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の再発又は再燃の予防(切除後「アジュバント化学療法」)における単独での又は1つ以上の療法剤と組み合わせた使用のためのI L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

【0115】

理論によって拘束されることを望むものではないが、腫瘍が外科的に取り除かれた後、手術により炎症が大幅に低下する可能性がある。I L - 1 又はh s C R Pレベルはもはや正常より高値ではない。しかしながら、本発明の薬物が炎症を抑え、それによって腫瘍成長及び転移を促進するI L - 1 媒介性免疫抑制性腫瘍微小環境の再形成を防ぐことにより癌の再発又は再燃を予防し又は遅らせることができると予想するのは理にかなっている。更には、腫瘍が外科的に取り除かれた後、患者の免疫系は、残存腫瘍遺伝子座/細胞の排除におけるその監視機能(s u r v e i l e n c e f u n c t i o n)を取り戻すことができる。炎症を低下させることにより、I L - 1 結合抗体又はその機能性断片は免疫系の監視機能(s u r v e i l e n c e f u n c t i o n)の維持又は向上を助け、それによって癌の腫瘍再発又は再燃を予防し又は遅らせる。

10

20

30

40

50

【0116】

一実施形態において、1つ以上の療法剤 (therapeutic agent) は、当該の適応癌種における標準ケアアジュバント (本発明の薬物の治療以外の) 治療である。標準ケア (SOC) アジュバント治療は癌によって異なる。好適にはSOCアジュバント治療は、化学療法、放射線療法、ターゲット療法又はチェックポイント阻害薬療法である。多くの場合にアジュバント治療のSOC薬物はファーストライン治療のSOCと同じ薬物であり、但しアジュバントセッティングにおいてこの薬物の投与は短期間、通常は化学療法について6ヵ月以下である。通常はチェックポイント阻害薬について12ヵ月以下である。例えばNSCLCでは、SOCアジュバント治療はシスプラチンベースの二剤化学療法であり、通常は4サイクルかかる。例えばRCCでは、SOCアジュバント治療は1年

10

【0117】

一実施形態において、本発明の薬物は、患者がSOCアジュバント治療、好適には化学療法又は放射線療法を完了した後に、好適には単剤として投与される。

【0118】

一実施形態において、IL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブはSOCアジュバント治療に併せて追加され、好ましくは患者のSOCアジュバント治療の開始時に投与される。一実施形態において、SOCアジュバント治療はターゲット療法又は免疫療法である。好適にはこの組み合わせ治療は6ヵ月間~1年間継続される。

20

【0119】

一実施形態において、患者は本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブの投与を少なくとも6ヵ月間、好ましくは少なくとも12ヵ月間、好ましくは12ヵ月間受ける。安全性プロファイルが良好であるため、本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブ (gevokizumab) は、SOCアジュバント治療との組み合わせ又は好ましくは単剤としてのいずれでも、1年より長く、例えば2年間、3年間若しくは5年間、又は癌の再発時若しくは再燃時まで投与することが可能である。

【0120】

一実施形態において、本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、他のアジュバント治療を受けない患者又はSOCアジュバント治療を完了できなかった患者において唯一の術後アジュバント治療である。化学療法又はチェックポイント阻害薬は多くの望ましくない副作用をもたらす。従って本発明は、好ましくは副作用が極めて低い又ははるかに良好に忍容される代替的な術後アジュバント治療を提供する。

30

【0121】

アジュバントセッティングでは、本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブは本発明の投与レジメン (dosing regimen) に従い投与される。単剤療法として使用されるとき、投与間隔は流動的であってもよい。例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブは負荷相及び維持相に投与されてもよく、ここで維持相の間は、より低い薬物量が与えられる。例えばカナキヌマブ又はゲボキズマブは、負荷相では術後3週間毎に又は毎月投与され得る。この投与間隔が、維持相では2倍又は3倍にされてもよい。一実施形態において、負荷相は少なくとも6ヵ月、好ましくは少なくとも12ヵ月、好ましくは12ヵ月である。一実施形態において、維持用量 (maintenance dose) は少なくとも12ヵ月又は少なくとも24ヵ月、又は癌の再発時又は再燃時までである。

40

【0122】

一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれた癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の再発又は再燃の予防 (切除後「アジュバント化学療法」) における使用のためのIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで本発明の治療を受けている患者の無病生存期間 (DFS) は、アジュバントセッティングで本発明の治療を受けていない場合と比べて少なくとも6ヵ月又は少な

50

くとも9ヵ月、又は少なくとも12ヵ月長い。DFSは、無作為化日から最初に疾患再発が検出される日までの時間として定義される。一実施形態において、患者は本発明のアジュバント治療の完了後、12週間毎にフォローアップされる。一実施形態において、最初の疾患再発の検出は、理学的検査、及び治験責任医師が決定するとおりの放射線学的腫瘍測定を含む臨床評価により行われることになる。一実施形態において、本発明の治療を受けていない患者は、いかなる治療も受けなかった。一実施形態において、本発明の治療を受けていない患者は、検査下の適応癌種に対して試験時点で考慮されたSOC治療を受けた。

【0123】

通常、癌の切除後は患者は無病状態（DFS）であり、これは癌の進行又は再発時点で終わることになる。一実施形態において、DFS状態を失うことにおける患者のハザード比（HR）は、本発明の治療を受けない場合と比較して少なくとも約20%、少なくとも約30%、最大約50%、最大約70%、又は約20%～約30%、約30%～約40%低下する。

10

【0124】

一実施形態において、本発明の治療を受けている患者のDFSは少なくとも24ヵ月、好ましくは少なくとも48ヵ月である。

【0125】

アジュバントセッティングでは、患者は健常と見なされる。患者の利便性及びクオリティ・オブ・ライフの向上のため、カナキヌマブ又はゲボキズマブはプレフィルドシリンジによるか、又は好ましくは自己注射器により、好ましくは患者の自宅で皮下投与される。

20

【0126】

ファーストライン治療

一実施形態において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌のファーストライン治療としての使用のためのIL-1抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。用語「ファーストライン治療」は、患者が1つ以上の他の療法剤による初期治療に抵抗性を生じる前に前記患者にIL-1抗体又はその機能性断片を与えることを意味する。好ましくは1つ以上の他の療法剤は、白金系単剤療法若しくは組み合わせ療法、チロシン阻害薬療法などのターゲット療法、チェックポイント阻害薬療法又はこれらの任意の組み合わせである。ファーストライン治療として、カナキヌマブ又はゲボキズマブなどのIL-1抗体又はその機能性断片は、単剤療法として、又は好ましくは、チェックポイント阻害薬、特にPD-1又はPD-L1阻害薬、好ましくはペンプロリズマブなどの1つ以上の療法剤との組み合わせで、1つ以上の小分子化学療法剤を伴い又は伴わず患者に投与することができる。一実施形態において、ファーストライン治療として、カナキヌマブ又はゲボキズマブなどのIL-1抗体又はその機能性断片は、当該の癌に対する標準ケア療法との組み合わせで患者に投与することができる。好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、疾患進行時までファーストライン治療として投与される。

30

【0127】

セカンドライン治療

一実施形態において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌のセカンド又はサードライン治療としての使用のためのIL-1抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。用語「セカンド又はサードライン治療」は、1つ以上の他の療法剤治療の最中又はその後の癌進行、特に当該の癌に対するFDAが承認したファーストライン療法の最中又はその後の疾患進行を有する患者にIL-1抗体又はその機能性断片が投与されることを意味する。好ましくは1つ以上の他の療法剤は、白金系単剤療法又は組み合わせ療法などの化学療法剤、チロシン阻害薬療法などのターゲット療法、チェックポイント阻害薬療法又はこれらの任意の組み合わせである。セカンド又はサードライン治療として、IL-1抗体又はその機能性断片は、単剤療法として、又は好ましくは、同じ1つ以上の療法剤による先行治療の継続を含めた1つ以上の療

40

50

法剤との組み合わせで患者に投与することができる。好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、疾患進行時までセカンド/サードライン治療として投与される。

【0128】

継続治療

一態様において、本発明はまた、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又はカナキヌマブも提供し、ここでIL-1結合抗体又はその機能性断片は2ライン以上の治療において患者に投与される。

【0129】

理論によって拘束されることを望むものではないが、癌細胞を直接殺傷又は阻害し、それによって耐性細胞を選択する化学療法剤又はターゲット療法と異なり、本発明の薬物は腫瘍微小環境に働き掛け、薬剤耐性にはつながらないように見えることが仮定されている。更に、化学療法剤又はチェックポイント阻害薬と異なり、ゲボキズマブ又はカナキヌマブなどのIL-1結合抗体又はその機能性断片は、望ましくない副作用がはるかに少ない。患者は不耐性を生じることはないものと思われ、従って本発明の薬物の投与を継続し、及び癌治療の過程でIL-1媒介性炎症の消失又は低減の利益を継続することができる。

10

【0130】

一実施形態において、本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、同じ患者において2、3、又は全ての癌治療ラインで使用することができる。治療ラインには、典型的には、ネオアジュバント治療、アジュバント治療、ファーストライン治療、セカンドライン治療、サードライン治療及びそれ以降の治療ラインが含まれるが、これらに限定されない。患者は通常、術後、病勢進行後、又は現在の治療に対する薬剤耐性の発生後に治療ラインを変更する。一実施形態において、本発明の薬物は、患者が現在の治療に耐性を生じた後にも継続される。一実施形態において、本発明の薬物は次の治療ラインまで継続される。一実施形態において、本発明の薬物は病勢進行後も継続される。一実施形態において、本発明の薬物は死亡まで、又は緩和ケアまで継続される。

20

【0131】

一実施形態において、本発明は、患者の癌の再治療における使用のための本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで患者は前回の治療において同じ本発明の薬物で治療された。一実施形態において、前回の治療はネオアジュバント治療である。一実施形態において、前回の治療はアジュバント治療である。一実施形態において、前回の治療はファーストライン治療である。一実施形態において、前回の治療はセカンドライン治療である。

30

【0132】

一実施形態において、癌は肺癌、特にNSCLCであり、IL-1結合抗体はカナキヌマブであり、ここでカナキヌマブは患者に投与され、ここで患者は以前の治療においてカナキヌマブで治療された。一実施形態において、以前の治療はネオアジュバント治療である。一実施形態において、以前の治療はアジュバント治療である。更なる一実施形態において、アジュバント治療は、完全な外科的切除後のステージII~IIIA及びIIIB (T>5cm N2)非小細胞肺癌患者向けである。一実施形態において、以前の治療はファーストライン治療である。更なる一実施形態において、ファーストライン治療は、局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者の治療のための、ペンプロリズマブ及び白金系化学療法と組み合わせたカナキヌマブである。一実施形態において、以前の治療はセカンドライン治療である。更なる一実施形態において、セカンドライン治療は、カナキヌマブとの併用又は非併用でのPD-(L)1阻害薬及び白金系化学療法による治療歴のある局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者の治療のためのドセタキセルと組み合わせたカナキヌマブである。

40

【0133】

組み合わせ

50

一態様において、本発明は、それを必要としている患者の癌、特に少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のための、放射線療法との組み合わせでの、細胞ベースの療法との組み合わせでの、又は1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤又は例えばチェックポイント阻害薬との組み合わせでの、又は放射線療法及び1つ以上の療法剤の両方との組み合わせでのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

【0134】

理論によって拘束されることを望むものではないが、典型的な癌の発育には2つの段階が必要と考えられる。第一に、遺伝子改変の結果として細胞の成長及び増殖がもはや調節を受けなくなる。第二に、異常腫瘍細胞が免疫系の監視機構を逃れる。炎症は、この2つ目の段階で重要な役割を果たす。従って、炎症を制御すると、早期又はより早期に癌の発育を止めることができる。このように、IL-1経路を遮断して炎症を低減すれば、通常は主に悪性細胞の成長及び増殖を直接阻害するものである標準ケアに加えて、全体的な利益、特に治療有効性の改善が得られるであろうことが予想される。一実施形態において、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤は、前記癌、特に少なくとも部分的炎症基盤のある癌の標準ケア薬剤である。

10

【0135】

チェックポイント阻害薬は、IL-1阻害薬とは異なる機構を通じて免疫系の抑制を解除する。従って標準チェックポイント阻害薬療法にIL-1阻害薬、特にIL-1結合抗体又はその機能性断片が加わると、特に腫瘍微小環境における免疫応答が更に活性化することになる。

20

【0136】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はニボルマブである。

【0137】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はペンブロリズマブである。

【0138】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はスパルタリズマブ(PDR001)である。

【0139】

一実施形態において、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤はニボルマブ及びイピリムマブである。

30

【0140】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はカボザンチニブ、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0141】

一実施形態において、その又はそれ以上の療法剤、例えば化学療法剤はアテゾリズマブ+ペバシズマブである。

【0142】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はペバシズマブである。

【0143】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はFOLFIRI、FOLFOX又はXELOXである。

40

【0144】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はFOLFIRI+ペバシズマブ又はFOLFOX+ペバシズマブである。

【0145】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤は白金系二剤化学療法(PT-DC)である。

【0146】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はMBG453である。

【0147】

50

一実施形態 (embodiment) において、1つ以上の化学療法剤は N I S 7 9 3 である。

【0148】

療法剤は、細胞傷害薬及び/又は細胞増殖抑制薬(それぞれ、悪性細胞を殺傷する薬物、又はその増殖を阻害する薬物)並びにチェックポイント阻害薬である。化学療法剤は、例えば、小分子薬剤、生物学的薬剤(例えば、抗体、細胞及び遺伝子療法、癌ワクチン)、ホルモン又は他の天然若しくは合成ペプチド若しくはポリペプチドであってもよい。一般に知られている化学療法剤としては、白金剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、トリプラチン、リポプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン)、代謝拮抗薬(例えば、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ゲムシタピン、ペメトレキセド、エダトレキサート)、有糸分裂阻害薬(例えば、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル、タキソテル、ドセカド(docetaxel)、アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、塩酸メクロレタミン、イホスファミド、メルファラン、チオテパ)、ピンカアルカロイド類(例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルピン)、トポイソメラーゼ阻害薬(例えば、エトポシド、テニポシド、トポテカン、イリノテカン、カンプトテシン、ドキシソルピシン)、抗腫瘍抗生物質(例えば、マイトマイシンC)及び/又はホルモン調節剤(例えば、アナストロゾール、タモキシフェン)が挙げられるが、これらに限定されない。化学療法に使用される抗癌剤の例としては、シクロホスファミド(Cytosine(登録商標))、メトトレキサート、5-フルオロウラシル(5-FU)、ドキシソルピシン(Adriamycin(登録商標))、プレドニゾン、タモキシフェン(Nolvadex(登録商標))、パクリタキセル(Taxol(登録商標))、アルブミン結合パクリタキセル(nab-paclitaxel、Abraxane(登録商標))、ロイコポリン、チオテパ(Thioplex(登録商標))、アナストロゾール(Arimidex(登録商標))、ドセタキセル(Taxotere(登録商標))、ビノレルピン(Navelbine(登録商標))、ゲムシタピン(Gemzar(登録商標))、イホスファミド(Ifex(登録商標))、ペメトレキセド(Alimta(登録商標))、トポテカン、メルファラン(L-Pam(登録商標))、シスプラチン(Cisplatinum(登録商標)、Platinol(登録商標))、カルボプラチン(Paraplatin(登録商標))、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))、ネダプラチン(Aqupla(登録商標))、トリプラチン、リポプラチン(Nanoplatin(登録商標))、サトラプラチン、ピコプラチン、カルムスチン(BCNU; BiCNU(登録商標))、メトトレキサート(Folex(登録商標)、Mexate(登録商標))、エダトレキサート、マイトマイシンC(Mutamycin(登録商標))、ミトキサントロン(Novantone(登録商標))、ピンクリスチン(Oncovin(登録商標))、ピンブラスチン(Velban(登録商標))、ビノレルピン(Navelbine(登録商標))、ビンデシン(Eldisine(登録商標))、フェンレチニド、トポテカン、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、9-アミノ-カンプトテシン[9-AC]、ピアントラゾール、ロソキサントロン、エトポシド、及びテニポシドが挙げられる。

【0149】

一実施形態において、IL-1 結合抗体又はその機能性断片(例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブ)の好ましい組み合わせパートナーは、有糸分裂阻害薬、好ましくはドセタキセルである。一実施形態において、カナキヌマブの好ましい組み合わせパートナーは、有糸分裂阻害薬、好ましくはドセタキセルである。一実施形態において、ゲボキズマブの好ましい組み合わせパートナーは、有糸分裂阻害薬、好ましくはドセタキセルである。一実施形態において、前記組み合わせは、肺癌、特にNSCLCの治療に使用される。

【0150】

一実施形態において、IL-1 結合抗体又はその機能性断片(例えば、カナキヌマブ又はゲボキズマブ)の好ましい組み合わせパートナーは、白金剤、好ましくはシスプラチン

である。一実施形態において、カナキヌマブの好ましい組み合わせパートナーは、白金剤、好ましくはシスプラチンである。一実施形態において、ゲボキズマブの好ましい組み合わせパートナーは、白金剤、好ましくはシスプラチンである。一実施形態において、1つ以上の化学療法剤は白金系二重化学療法（PT-DC）である。

【0151】

化学療法は、単一の抗癌剤（抗癌薬）の投与又は抗癌剤（抗癌薬）の組み合わせ、例えば、以下の、よく投与されている組み合わせ：カルボプラチン及びタキソール；ゲムシタピン及びシスプラチン；ゲムシタピン及びビノレルピン；ゲムシタピン及びパクリタキセル；シスプラチン及びビノレルピン；シスプラチン及びゲムシタピン；シスプラチン及びパクリタキセル（タキソール（Taxol））；シスプラチン及びドセタキセル（タキソテール（Taxotere））；シスプラチン及びエトポシド；シスプラチン及びペメトレキセド；カルボプラチン及びビノレルピン；カルボプラチン及びゲムシタピン；カルボプラチン及びパクリタキセル（タキソール（Taxol））；カルボプラチン及びドセタキセル（タキソテール（Taxotere））；カルボプラチン及びエトポシド；カルボプラチン及びペメトレキセドのうちの1つの投与を含み得る。一実施形態において、1つ以上の化学療法剤は白金系二重化学療法（PT-DC）である。

10

【0152】

別の化学療法剤クラスは、成長促進受容体、特に、VEGF-R、EGFR、PDGFR-R及びALK、又はシグナル伝達形質導入経路においてこれらの下流にある、その突然変異又は過剰産生が当該部位での腫瘍の発癌をもたらす又はそれに寄与するメンバーを特異的に標的化する阻害薬、特にチロシンキナーゼ阻害薬（ターゲット療法）である。食品医薬品局（FDA）によって肺癌のターゲット治療に承認されているターゲット療法薬の例示としては、ペバシズマブ（Avasitin（登録商標））、クリゾチニブ（Xalkori（登録商標））、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、アフアチニブニマレイン酸塩（Gilotrif（登録商標））、セリチニブ（LDK378/Zykadia（商標））、エペロリムス（Afinitor（登録商標））、ラムシルマブ（Cyranza（登録商標））、オシメルチニブ（Tagrisso（商標））、ネシツムマブ（Portrazza（商標））、アレクチニブ（Alecensa（登録商標））、アテゾリズマブ（Tecentriq（商標））、ブリガチニブ（A lunbrig（商標））、トラメチニブ（Mekinist（登録商標））、ダブラフェニブ（Tafinlar（登録商標））、スニチニブ（Sutent（登録商標））及びセツキシマブ（Erbixux（登録商標））が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0153】

一実施形態において、IL-1 結合抗体又はその断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブと組み合わせられることになる1つ以上の化学療法剤は、NSCLC及びSCLCを含めた肺癌の標準ケア薬剤である薬剤である。標準ケアについては、例えば、ステージIV非小細胞肺癌（NSCLC）患者の全身治療に関するアメリカ臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology: ASCO）ガイドライン又はステージI~IIIA切除可能非小細胞肺癌に対するアジュバント化学療法及びアジュバント放射線療法に関するアメリカ臨床腫瘍学会（ASCO）ガイドラインを参照することができる。

40

【0154】

一実施形態において、IL-1 結合抗体又はその断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブと組み合わせられることになる1つ以上の化学療法剤は、白金含有薬剤又は白金系二剤化学療法（PT-DC）である。一実施形態において、前記組み合わせは、肺癌、特にNSCLCの治療に使用される。一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はチロシンキナーゼ阻害薬である。好ましい一実施形態において、前記チロシンキナーゼ阻害薬はVEGF経路阻害薬又はEGF経路阻害薬である。一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はチェックポイント阻害薬、好ましくはペンブロリズマブである。一実施形態にお

50

いて、前記組み合わせは、肺癌、特にNSCLCの治療に使用される。

【0155】

一実施形態において、IL-1 結合抗体又はその断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブと組み合わせられることになる1つ以上の療法剤はチェックポイント阻害薬である。更なる一実施形態において、前記チェックポイント阻害薬はニボルマブである。一実施形態において、前記チェックポイント阻害薬はペンブロリズマブである。更なる一実施形態において、前記チェックポイント阻害薬はアテゾリズマブである。更なる一実施形態において、前記チェックポイント阻害薬はPDR-001(スパルタリズマブ)である。一実施形態において、前記チェックポイント阻害薬はデュルバルマブである。一実施形態において、前記チェックポイント阻害薬はアベルマブである。チェックポイント阻害薬としても知られる免疫チェックポイントを標的化する免疫療法が、現在、癌療法の鍵となる薬剤として浮上しつつある。免疫チェックポイント阻害薬は受容体の阻害薬又はリガンドの阻害薬であり得る。抑制性標的の例としては、共抑制分子(例えば、PD-1阻害薬(例えば、抗PD-1抗体分子)、PD-L1阻害薬(例えば、抗PD-L1抗体分子)、PD-L2阻害薬(例えば、抗PD-L2抗体分子)、LAG-3阻害薬(例えば、抗LAG-3抗体分子)、TIM-3阻害薬(例えば、抗TIM-3抗体分子)、共刺激分子のアクチベーター(例えば、GITRアゴニスト(例えば、抗GITR抗体分子)、サイトカイン(例えば、可溶性形態のIL-15受容体(IL-15Ra)と複合体化したIL-15、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4の阻害薬(例えば、抗CTLA-4抗体分子)又はこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0156】

PD-1阻害薬

本発明の一態様において、IL-1 阻害薬又はその機能性断片はPD-1阻害薬と共に投与される。ある一実施形態において、PD-1阻害薬は、PDR001(スパルタリズマブ)(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピジリズマブ(CureTech)、MEDI0680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCSHR1210(Incyte)、又はAMP-224(Amplimmune)から選択される。

30

【0157】

一実施形態において、PD-1阻害薬は抗PD-1抗体である。一実施形態において、PD-1阻害薬は、2015年7月30日に公開された「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」と題される米国特許出願公開第2015/0210769号明細書(全体として参照により援用される)に記載されるとおりの抗PD-1抗体分子である。

【0158】

一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、配列番号506のアミノ酸配列を含むVHと配列番号520のアミノ酸配列を含むVLとを含む。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、配列番号506のアミノ酸配列を含むVHと配列番号516のアミノ酸配列を含むVLとを含む。

40

【0159】

【表 3】

表A. 例示的抗PD-1抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

BAP049-クローン-B HC		
配列番号506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQTTVTVSS
BAP049-クローン-B LC		
配列番号516	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQ KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLPEDI ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-クローン-E HC		
配列番号506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQTTVTVSS
BAP049-クローン-E LC		
配列番号520	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

10

【0160】

一実施形態において、抗PD-1抗体はスパルタリズマブである。

【0161】

一実施形態において、抗PD-1抗体はニボルマブである。

【0162】

一実施形態において、抗PD-1抗体分子はペンブロリズマブである。

【0163】

一実施形態において、抗PD-1抗体分子はピジリズマブである。

【0164】

一実施形態において、抗PD-1抗体分子はMED10680 (Medimmune)、別名AMP-514である。MED10680及び他の抗PD-1抗体については、米国特許第9,205,148号明細書及び国際公開第2012/145493号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。他の例示的抗PD-1分子としては、REGN2810 (Regeneron)、PF-06801591 (Pfizer)、BGB-A317/BGB-108 (Beigene)、INCYHR1210 (Incyte)及びTSR-042 (Tesarro)が挙げられる。

20

30

【0165】

更なる公知の抗PD-1抗体としては、例えば、国際公開第2015/112800号パンフレット、国際公開第2016/092419号パンフレット、国際公開第2015/085847号パンフレット、国際公開第2014/179664号パンフレット、国際公開第2014/194302号パンフレット、国際公開第2014/209804号パンフレット、国際公開第2015/200119号パンフレット、米国特許第8,735,553号明細書、米国特許第7,488,802号明細書、米国特許第8,927,697号明細書、米国特許第8,993,731号明細書、及び米国特許第9,102,727号明細書(全体として参照により援用される)に記載されるものが挙げられる。

40

【0166】

一実施形態において、抗PD-1抗体は、本明細書に記載される抗PD-1抗体のうちの1つと結合に関して競合する、及び/又はそれとPD-1上の同じエピトープに結合する抗体である。

【0167】

一実施形態において、PD-1阻害薬は、例えば米国特許第8,907,053号明細書

50

(全体として参照により援用される)に記載されるとおりの、PD-1シグナル伝達経路を阻害するペプチドである。一実施形態において、PD-1阻害薬はイムノアドヘシン(例えば、定常領域(例えば、免疫グロブリン配列のFc領域に融合したPD-L1又はPD-L2の細胞外又はPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン)である。一実施形態において、PD-1阻害薬はAMP-224(B7-DCIg(Amplimmune))、例えば、国際公開第2010/027827号パンフレット及び国際公開第2011/066342号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示される)である。

【0168】

PD-L1阻害薬

本発明の一態様において、IL-1阻害薬又はその機能性断片はPD-L1阻害薬と共に投与される。一部の実施形態において、PD-L1阻害薬は、FAZ053(Novartis)、アテゾリズマブ(Genentech/Roche)、アベルマブ(Merck Serono及びPfizer)、デュルバルマブ(MedImmune/AstraZeneca)、又はBMS-936559(Bristol-Myers Squibb)から選択される。

【0169】

一実施形態において、PD-L1阻害薬は抗PD-L1抗体分子である。一実施形態において、PD-L1阻害薬は、2016年4月21日に公開された「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」と題される米国特許出願公開第2016/0108123号明細書(全体として参照により援用される)に開示されるとおりの抗PD-L1抗体分子である。

【0170】

一実施形態において、抗PD-L1抗体分子は、配列番号606のアミノ酸配列を含むVHと配列番号616のアミノ酸配列を含むVLとを含む。一実施形態において、抗PD-L1抗体分子は、配列番号620のアミノ酸配列を含むVHと配列番号624のアミノ酸配列を含むVLとを含む。

【0171】

【表4】

表B. 例示的抗PD-L1抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

BAP058-クローンO HC		
配列番号606	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSKYNEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS
BAP058-クローンO LC		
配列番号616	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFITISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-クローンN HC		
配列番号620	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS
BAP058-クローンN LC		
配列番号624	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK

【0172】

一実施形態において、抗PD-L1抗体分子はアテゾリズマブ(Genentech/Roche)、別名MPDL3280A、RG7446、RO5541267、YW243.55.S70、又はTECENTRIQ(商標)である。アテゾリズマブ及び他の抗PD-L1抗体については、米国特許第8,217,149号明細書(全体として参照によ

り援用される)に開示されている。

【0173】

一実施形態において、抗PD-L1抗体分子はアベルマブ(Merck Serono及びPfizer)、別名MSB0010718Cである。アベルマブ及び他の抗PD-L1抗体については、国際公開第2013/079174号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。

【0174】

一実施形態において、抗PD-L1抗体分子はデュルバルマブ(MedImmune/AstraZeneca)、別名MEDI4736である。デュルバルマブ及び他の抗PD-L1抗体については、米国特許第8,779,108号明細書(全体として参照により援用される)に開示されている。

10

【0175】

一実施形態において、抗PD-L1抗体分子はBMS-936559(Bristol-Myers Squibb)、別名MDX-1105又は12A4である。BMS-936559及び他の抗PD-L1抗体については、米国特許第7,943,743号明細書及び国際公開第2015/081158号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。

【0176】

更なる公知の抗PD-L1抗体としては、例えば、国際公開第2015/181342号パンフレット、国際公開第2014/100079号パンフレット、国際公開第2016/000619号パンフレット、国際公開第2014/022758号パンフレット、国際公開第2014/055897号パンフレット、国際公開第2015/061668号パンフレット、国際公開第2013/079174号パンフレット、国際公開第2012/145493号パンフレット、国際公開第2015/112805号パンフレット、国際公開第2015/109124号パンフレット、国際公開第2015/195163号パンフレット、米国特許第8,168,179号明細書、米国特許第8,552,154号明細書、米国特許第8,460,927号明細書、及び米国特許第9,175,082号明細書(全体として参照により援用される)に記載されるものが挙げられる。

20

【0177】

一実施形態において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載される抗PD-L1抗体のうちの一つと結合に関して競合する、及び/又はそれとPD-L1上の同じエピトープに結合する抗体である。

30

【0178】

LAG-3阻害薬

本発明の一態様において、IL-1阻害薬又はその機能性断片はLAG-3阻害薬と共に投与される。一部の実施形態において、LAG-3阻害薬は、LAG525(Novartis)、BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)、TSR-033(Tesaro)、IMP731又はGSK2831781及びIMP761(Prima Biomed)から選択される。

【0179】

一実施形態において、LAG-3阻害薬は抗LAG-3抗体分子である。一実施形態において、LAG-3阻害薬は、2015年9月17日に公開された「Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof」と題される米国特許出願公開第2015/0259420号明細書(全体として参照により援用される)に開示されるとおりの抗LAG-3抗体分子である。

40

【0180】

一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号706のアミノ酸配列を含むVHと配列番号718のアミノ酸配列を含むVLとを含む。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号724のアミノ酸配列を含むVHと配列番号730のアミノ酸配列を含むVLとを含む。

50

【 0 1 8 1 】

【 表 5 】

表C. 例示的抗LAG-3抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

BAP050-クローンI HC		
配列番号706	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAR GQRLEWIGWINTDTGPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS LKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
BAP050-クローンI LC		
配列番号718	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSP QLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQ QYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-クローンJ HC		
配列番号724	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAP GQGLEWMGWINTDTGPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQI SSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVS S
BAP050-クローンJ LC		
配列番号730	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIASEDAAYYFCQ QYYNLPWTFGQGTKVEIK

10

20

【 0 1 8 2 】

一実施形態において、抗LAG-3抗体分子はBMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、別名BMS986016である。BMS-986016及び他の抗LAG-3抗体については、国際公開第2015/116539号パンフレット及び米国特許第9,505,839号明細書(全体として参照により援用される)に開示されている。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、例えば表Dに開示されたとおりの、BMS-986016のCDR配列のうちの一つ以上(又はまとめて全てのCDR配列)、重鎖又は軽鎖可変領域配列、又は重鎖又は軽鎖配列を含む。

【 0 1 8 3 】

一実施形態において、抗LAG-3抗体分子はIMP731又はGSK2831781 (GSK及びPrima Biomed)である。IMP731及び他の抗LAG-3抗体については、国際公開第2008/132601号パンフレット及び米国特許第9,244,059号明細書(全体として参照により援用される)に開示されている。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、例えば表Dに開示されたとおりの、IMP731のCDR配列のうちの一つ以上(又はまとめて全てのCDR配列)、重鎖又は軽鎖可変領域配列、又は重鎖又は軽鎖配列を含む。

30

【 0 1 8 4 】

更なる公知の抗LAG-3抗体としては、例えば、国際公開第2008/132601号パンフレット、国際公開第2010/019570号パンフレット、国際公開第2014/140180号パンフレット、国際公開第2015/116539号パンフレット、国際公開第2015/200119号パンフレット、国際公開第2016/028672号パンフレット、米国特許第9,244,059号明細書、米国特許第9,505,839号明細書(全体として参照により援用される)に記載されるものが挙げられる。

40

【 0 1 8 5 】

一実施形態において、抗LAG-3抗体は、本明細書に記載される抗LAG-3抗体のうちの一つと結合に関して競合する、及び/又はそれとLAG-3上の同じエピトープに結合する抗体である。

【 0 1 8 6 】

一実施形態において、抗LAG-3阻害薬は、例えば国際公開第2009/044273

50

号パンフレット（全体として参照により援用される）に開示されるとおりの可溶性LAG-3タンパク質、例えばIMP321（Prima BioMed）である。

【0187】

【表6】

表D. 例示的抗LAG-3抗体分子のアミノ酸配列

BMS-986016		
配列番号762	重鎖	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGFSFDYYWNWIRQPPGKG LEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRLVTLSDTSKNQFSLKLRVTAADTA VYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPCCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLGLK
配列番号763	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNW PLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMP731		
配列番号764	重鎖	QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTAYGVNWRQPPGKGLE WLGMIWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTD DTA RYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
配列番号765	軽鎖	DIVMTQSPSSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLNNGSNQKNYLAWYQQ KPGQSPKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLAD YFCLQHFGTPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

【0188】

TIM-3 阻害薬

本発明の一態様において、IL-1 阻害薬又はその機能性断片はTIM-3 阻害薬と共に投与される。一部の実施形態において、TIM-3 阻害薬はMBG453（Novartis）又はTSR-022（Tesarco）である。歴史的に、MBG453はMGB453と誤って綴られることが多い。

40

【0189】

一実施形態において、TIM-3 阻害薬は抗TIM-3 抗体分子である。一実施形態において、TIM-3 阻害薬は、2015年8月6日に公開された「Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof」と題される米国特許出願公開第2015/0218274号明細書（全体として参照により援用される）に開示されるとおりの抗TIM-3 抗体分子である。

【0190】

一実施形態において、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号806のアミノ酸配列を含むVHと配列番号816のアミノ酸配列を含むVLとを含む。一実施形態において、抗TIM

50

- 3抗体分子は、配列番号822のアミノ酸配列を含むVHと配列番号826のアミノ酸配列を含むVLとを含む。

【0191】

一実施形態において抗TIM-3抗体は、配列番号806のアミノ酸配列を含むVHと配列番号816のアミノ酸配列を含むVLとを含むMBG453である。

【0192】

本明細書に記載される抗体分子は、米国特許出願公開第2015/0218274号明細書(全体として参照により援用される)に記載されるベクター、宿主細胞、及び方法により作成することができる。

【0193】

【表7】

表E. 例示的抗TIM-3抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

ABTIM3-hum11		
配列番号 806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDNAVYYCARVGGAFPMQDYWGQGTITVTVSS
配列番号 816	VL	AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQ KPGKAPKLLIYAASNVEGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYFCQQRKDPSTFGGGTKVEIK
ABTIM3-hum03		
配列番号 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQ APGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDNAVYYCARVGGAFPMQDYWGQGTITVTVSS
配列番号 826	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQ QKPGQPPKLLIYAASNVEGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQRKDPSTFGGGTKVEIK

【0194】

一実施形態において、抗TIM-3抗体分子はTSR-022 (AnaptysBio / Tesaro) である。一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、TSR-022のCDR配列のうちの一つ以上(又はまとめて全てのCDR配列)、重鎖又は軽鎖可変領域配列、又は重鎖又は軽鎖配列を含む。一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、例えば表Fに開示されるとおりの、APE5137又はAPE5121のCDR配列のうちの一つ以上(又はまとめて全てのCDR配列)、重鎖又は軽鎖可変領域配列、又は重鎖又は軽鎖配列を含む。APE5137、APE5121、及び他の抗TIM-3抗体については、国際公開第2016/161270号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。

【0195】

一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は抗体クローンF38-2E2である。一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、F38-2E2のCDR配列のうちの一つ以上(又はまとめて全てのCDR配列)、重鎖又は軽鎖可変領域配列、又は重鎖又は軽鎖配列を含む。

【0196】

更なる公知の抗TIM-3抗体としては、例えば、国際公開第2016/111947号パンフレット、国際公開第2016/071448号パンフレット、国際公開第2016/144803号パンフレット、米国特許第8,552,156号明細書、米国特許第8,841,418号明細書、及び米国特許第9,163,087号明細書(全体として参照により援用される)に記載されるものが挙げられる。

【0197】

10

20

30

40

50

一実施形態において、抗TIM-3抗体は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体のうちの一つと結合に関して競合する、及び/又はそれとTIM-3上の同じエピトープに結合する抗体である。

【0198】

【表8】

表F: 例示的抗TIM-3抗体分子のアミノ酸配列

APE5137		
配列番号830	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDW VSTISGGGTYTYQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ASMDYWGQGTITVTVSSA
配列番号831	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIIRYLNWYHQKPGKAPKLLIYG ASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGG GTKVEIKR
APE5121		
配列番号832	VH	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKKYYVGPADYWGQGLTVTVSSG
配列番号833	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSS SPLTFGGGTKIEVK

10

20

【0199】

GITRアゴニスト

本発明の一態様において、IL-1 阻害薬又はその機能性断片はGITRアゴニストと共に投与される。一部の実施形態において、GITRアゴニストは、GWN323 (NVS)、BMS-986156、MK-4166又はMK-1248 (Merck)、TRX518 (Leap Therapeutics)、INCAGN1876 (Incyte/Agenus)、AMG 228 (Amgen) 又はINBRX-110 (Inhibrx) である。

【0200】

一実施形態において、GITRアゴニストは抗GITR抗体分子である。一実施形態において、GITRアゴニストは、2016年4月14日に公開された「Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy」と題される国際公開第2016/057846号パンフレット(全体として参照により援用される)に記載されるとおりの抗GITR抗体分子である。

30

【0201】

一実施形態において、抗GITR抗体分子は、配列番号901のアミノ酸配列を含むVHと配列番号902のアミノ酸配列を含むVLとを含む。

【0202】

【表9】

表G: 例示的抗GITR抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

MAB7		
配列番号901	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFLSSYGVDWVRQA PGKGLEWVGVIWGGGGTYASSLMGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGLTVT VSS
配列番号902	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEVSSNVAWYQQRPG QAPRLLIYGASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCGQSYSPFTFGQGTKLEIK

40

50

【0203】

一実施形態において、抗GITR抗体分子はBMS-986156 (Bristol-Myers Squibb)、別名BMS 986156又はBMS986156である。BMS-986156及び他の抗GITR抗体については、例えば、米国特許第9,228,016号明細書及び国際公開第2016/196792号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。一実施形態において、抗GITR抗体分子は、例えば表Hに開示されるとおりの、BMS-986156のCDR配列のうちの一つ以上(又はまとめて全てのCDR配列)、重鎖又は軽鎖可変領域配列、又は重鎖又は軽鎖配列を含む。

【0204】

一実施形態において、抗GITR抗体分子はMK-4166又はMK-1248 (Merck)である。MK-4166、MK-1248、及び他の抗GITR抗体については、例えば、米国特許第8,709,424号明細書、国際公開第2011/028683号パンフレット、国際公開第2015/026684号パンフレット、及びMahne et al. Cancer Res. 2017; 77(5): 1108-1118(全体として参照により援用される)に開示されている。

【0205】

一実施形態において、抗GITR抗体分子はTRX518 (Leap Therapeutics)である。TRX518及び他の抗GITR抗体については、例えば、米国特許第7,812,135号明細書、米国特許第8,388,967号明細書、米国特許第9,028,823号明細書、国際公開第2006/105021号パンフレット、及びPonte Jet al. (2010) Clinical Immunology; 135: S96(全体として参照により援用される)に開示されている。

【0206】

一実施形態において、抗GITR抗体分子はINCAGN1876 (Incyte/AgenuS)である。INCAGN1876及び他の抗GITR抗体については、例えば、米国特許出願公開第2015/0368349号明細書及び国際公開第2015/184099号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。

【0207】

一実施形態において、抗GITR抗体分子はAMG 228 (Amgen)である。AMG 228及び他の抗GITR抗体については、例えば、米国特許第9,464,139号明細書及び国際公開第2015/031667号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。

【0208】

一実施形態において、抗GITR抗体分子はINBRX-110 (Inhibrx)である。INBRX-110及び他の抗GITR抗体については、例えば、米国特許出願公開第2017/0022284号明細書及び国際公開第2017/015623号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。

【0209】

一実施形態において、GITRアゴニスト(例えば、融合タンパク質)はMED1 1873 (MedImmune)、別名MED1 1873である。MED1 1873及び他のGITRアゴニストについては、例えば、米国特許出願公開第2017/0073386号明細書、国際公開第2017/025610号パンフレット、及びRoss et al. Cancer Res. 2016; 76(14 Suppl): Abstract nr 561(全体として参照により援用される)に開示されている。一実施形態において、GITRアゴニストは、MED1 1873のグルコシルチコイド誘導性TNF受容体リガンド(GITRL)のIgG Fcドメイン、機能性多量体化ドメイン、及び受容体結合ドメインのうちの一つ以上を含む。

【0210】

更なる公知のGITRアゴニスト(例えば、抗GITR抗体)としては、例えば、国際公

10

20

30

40

50

開第 2 0 1 6 / 0 5 4 6 3 8 号パンフレット (全体として参照により援用される) に記載されるものが挙げられる。

【 0 2 1 1 】

一実施形態において、抗 G I T R 抗体は、本明細書に記載される抗 G I T R 抗体のうちの 1 つと結合に関して競合する、及び / 又はそれと G I T R 上の同じエピトープに結合する抗体である。

【 0 2 1 2 】

一実施形態において、G I T R アゴニストは、G I T R シグナル伝達経路を活性化させるペプチドである。一実施形態において、G I T R アゴニストは、定常領域 (例えば、免疫グロブリン配列の F c 領域) に融合したイムノアドヘシン結合断片 (例えば、G I T R L の細胞外又は G I T R 結合部分を含むイムノアドヘシン結合断片) である。

【 0 2 1 3 】

【 表 1 0 】

表H: 例示的抗GITR抗体分子のアミノ酸配列

BMS-986156		
配列番号920	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVA VIWYEGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVWVGQTTVTVSS
配列番号921	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPK LLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQF NSYPYTFGQGTKLEIK

【 0 2 1 4 】

I L 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体

本発明の一態様において、I L - 1 阻害薬又はその機能性断片は I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体と共に投与される。一部の実施形態において、I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体は、N I Z 9 8 5 (N o v a r t i s) 、 A T L - 8 0 3 (A l t o r) 又は C Y P 0 1 5 0 (C y t u n e) から選択される。

【 0 2 1 5 】

一実施形態において、I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体は、可溶性形態のヒト I L - 1 5 R a と複合体化したヒト I L - 1 5 を含む。この複合体は、可溶性形態の I L - 1 5 R a に共有結合的又は非共有結合的に結合した I L - 1 5 を含み得る。詳細な実施形態において、ヒト I L - 1 5 は可溶性形態の I L - 1 5 R a に非共有結合的に結合している。詳細な実施形態において、国際公開第 2 0 1 4 / 0 6 6 5 2 7 号パンフレット (全体として参照により援用される) に記載されるとおり、この組成物のヒト I L - 1 5 は表 I の配列番号 1 0 0 1 のアミノ酸配列を含み、可溶性形態のヒト I L - 1 5 R a は表 I の配列番号 1 0 0 2 のアミノ酸配列を含む。本明細書に記載される分子は、国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 4 3 4 2 号パンフレット (全体として参照により援用される) に記載されるベクター、宿主細胞、及び方法により作成することができる。

【 0 2 1 6 】

【 表 1 1 】

表I. 例示的IL-15/IL-15Ra複体のアミノ酸及びヌクレオチド配列

NIZ985		
配列番号 1001	ヒトIL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLE LQVISLES GDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEK NIKEFLQSFVHIVOMFINTS
配列番号 1002	ヒト可溶性 IL-15Ra	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTTPLSKCIRDPALVHQRAPPSTVTTAGVTPQPESLS PSGKEPAASSPSSNNTAATTA AIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHES HGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG

【0217】

一実施形態において、IL-15/IL-15Ra複合体は、IL-15/IL-15RaFc融合タンパク質(IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc可溶性複合体)であるALT-803である。ALT-803については、国際公開第2008/143794号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。一実施形態において、IL-15/IL-15RaFc融合タンパク質は、表Jに開示されるとおりの配列を含む。

【0218】

一実施形態において、IL-15/IL-15Ra複合体は、IL-15がIL-15Raのsushiドメインに融合したもの(CYP0150、Cytune)を含む。IL-15Raのsushiドメインとは、IL-15Raのシグナルペプチドの後ろにある最初のシステイン残基から始まり、前記シグナルペプチドの後ろにある4番目のシステイン残基で終わるドメインを指す。IL-15がIL-15Raのsushiドメインに融合した複合体については、国際公開第2007/04606号パンフレット及び国際公開第2012/175222号パンフレット(全体として参照により援用される)に開示されている。一実施形態において、IL-15/IL-15Ra sushiドメイン融合体は、表Jに開示されるとおりの配列を含む。

10

【0219】

【表12】

表J. 他の例示的IL-15/IL-15Ra複合体のアミノ酸配列

20

ALT-803 (Altor)		
配列番号 1003	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLELQVISLESQDASIHDVTENLILANDSLSSNGN VTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
配列番号 1004	IL-15RaSu/ Fc	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTTPLSKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCQSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IL-15 / IL-15Ra sushiドメイン融合体 (Cytune)		
配列番号 NO:1005	ヒトIL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLE LQVISLESQDASIHDVTENLILANNLSLSSNGNVTESGCKECELEXK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS 式中、XはE又はKである
配列番号 NO:1006	ヒトIL-15Ra sushi及び ヒンジドメイン	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTTPLSKCIRDPALVHQRPAAPP

30

【0220】

CTLA-4 阻害薬

40

本発明の一態様において、IL-1 阻害薬又はその機能性断片はCTLA-4の阻害薬と共に投与される。一部の実施形態において、CTLA-4阻害薬は抗CTLA-4抗体又はその断片である。例示的抗CTLA-4抗体としては、トレメリムマブ(旧称チシリムマブ、CP-675,206);及びイピリムマブ(MDX-010、Yervoy(登録商標))が挙げられる。

【0221】

一実施形態において、本発明は、少なくとも部分的炎症基盤のある癌、例えば、肺癌、特にNSCLCの治療における使用のためのIL-1 抗体又はその機能性断片(例えば、カナキマブ又はゲボキズマブ)を提供し、ここで前記IL-1 抗体又はその機能性断片は1つ以上の化学療法剤と組み合わせて投与され、ここで前記1つ以上の化学療法剤は

50

、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、PDR-001（スパルタリズマブ）及びイピリムマブからなる群から好ましくは選択されるチェックポイント阻害薬である。一実施形態において、1つ以上の化学療法剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、PDR-001（スパルタリズマブ）、更に好ましくはペンブロリズマブからなる群から好ましくは選択されるPD-1又はPD-L-1阻害薬である。更なる一実施形態において、IL-1抗体又はその機能性断片はPD-1又はPD-L1阻害薬と同じ時点で投与される。

【0222】

一実施形態において、患者の癌は高PD-L1発現を有する。典型的には高PD-L1発現は、FDAが承認した検査により決定したとき50%以上の腫瘍比率スコア（Tumor Proportion Score: TPS）として定義される。一実施形態において、患者の癌は、FDAが承認した検査により決定したときTPSが1%以上である。一実施形態において、患者の癌は、FDAが承認した検査により決定したときTPSが1%~49%である。一実施形態において、患者の癌は、FDAが承認した検査により決定したときTPSが25%以上、好適には25%~49%である。

10

【0223】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はアルペリシブ又はその薬学的塩である。アルペリシブは1日約300mgの治療有効量で投与される。一実施形態において、本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、TNBC、頭頸部癌、扁平上皮癌、並びに限定はされないが、子宮頸癌、原発性腹膜癌、卵巣癌、子宮癌/子宮内膜癌、膣癌及び外陰癌を含めた婦人科癌からなるリストから選択される癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤（inflammatory basis）のある癌の治療においてアルペリシブと組み合わせて使用される。一実施形態において、癌は好適には閉経後女性又は男性における乳癌、好適にはホルモン受容体（HR）陽性、ヒト上皮成長因子受容体2（HER2）陰性乳癌であり、好適には癌はPIK3CA突然変異があり、好適には癌は、好適には内分泌ベースのレジメンに続く病勢進行後の進行乳癌である。

20

【0224】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はラクノツズマブ（lacnotuzumab）である。一実施形態において、1つ以上の療法剤には、チェックポイント阻害薬、好適には、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、スパルタリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、イピリムマブ、デュルバルマブから好適には選択されるチェックポイント阻害薬が更に含まれる。一実施形態において、癌は、乳癌、特にTNBC、子宮内膜癌、膵癌及び黒色腫から選択される。ラクノツズマブは、3mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg又は10mg/kg体重の用量で、好ましくは3週間毎又は4週間毎に投与される。

30

【0225】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はミドスタウリン（Rydapt（登録商標））である。一実施形態において、癌は急性骨髄性白血病（AML）、好適には新たに診断された（diagnosed）AMLであり、好適には患者は、例えばFDAが承認した検査によって検出したとき、FLT3突然変異を担持する。一実施形態において、1つ以上の化学療法剤としては更に、好ましくは標準的なシタラピン及びダウノルピシン導入及びシタラピン地固めとの組み合わせでのシタラピン及びダウノルピシンが挙げられる。一実施形態において、ミドスタウリンは50mgで1日2回、好ましくは食物と一緒に経口投与される。好ましい実施形態において、ミドスタウリンは、シタラピン及びダウノルピシンによる各導入サイクルの8~21日目及び高用量シタラピンによる各地固めサイクルの8~21日目に50mgで1日2回、食物と一緒に経口投与される。一実施形態において、癌はAMLである。一実施形態において、カナキヌマブは約200mgで4週間毎にミドスタウリンと組み合わせて投与される。一実施形態において、ゲボキズマブは約30~120mgで4週間毎にミドスタウリンと組み合わせて投与される。

40

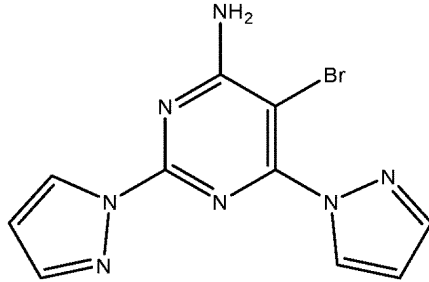
【0226】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤は、5-プロモ-2,6-ジ-(1H-ピラ

50

ゾール - 1 - イル)ピリミジン - 4 - アミン又はその薬学的に許容可能な塩(国際公開第2011/121418号パンフレット(本明細書によって全体として参照により援用される)の実施例1に記載される化合物である。一実施形態において、癌は、NSCLC、RCC、前立腺癌、頭頸部癌、TNBC、MSSCRC及び黒色腫からなるリストから選択される。

【化1】



5-ブロモ-2,6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン

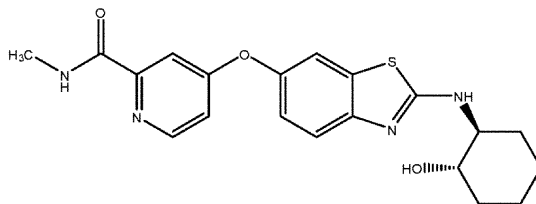
10

【0227】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤は、4-[2-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ)-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド又はその薬学的に許容可能な塩(国際公開第2007/121484A2号パンフレット(本明細書によって全体として参照により援用される)の化合物157)である。一実施形態において、癌は、乳癌、好ましくはTNBC、膀胱癌、リンパ腫及び頭頸部肉腫からなるリストから選択される。

20

【化2】



4-[[2-[(1R,2R)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ]-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

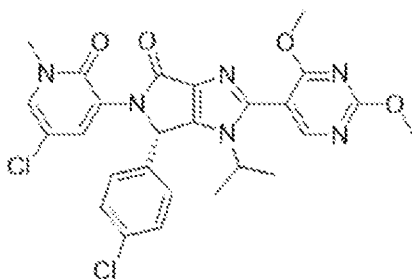
30

【0228】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、HDM2-p53相互作用阻害薬、例えば、(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン(国際公開第2013/111105号パンフレット、実施例102)又はその薬学的に許容可能な非共有結合性誘導体(塩、溶媒和物、水和物、錯体、共結晶を含む)、好ましくはコハク酸誘導体、例えばコハク酸共結晶である。一実施形態において、癌はAMLである。

40

【化3】



50

【 0 2 2 9 】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は T G F - 阻害薬、好ましくは N I S 7 9 3 である。

【 0 2 3 0 】

N I S 7 9 3 の重鎖可変領域は、

【 化 4 】

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGII
PIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSV
YWGQGLTVTVSS (国際公開第2012/167143号パンフレットの配列番号6)

10

のアミノ酸配列を有する。

【 0 2 3 1 】

N I S 7 9 3 の軽鎖可変領域は、

【 化 5 】

SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVSEDIIR
PSGIPERISGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRSDQYVFGTGTKVTVLG
(国際公開第2012/167143号パンフレットの配列番号8)

20

のアミノ酸配列を有する。

【 0 2 3 2 】

N I S 7 9 3 は、T G F - 1 及び 2 リガンドに特異的に結合して中和する完全ヒトモノクローナル抗体である。一実施形態において、1つ以上の療法剤には、ペンブロリズマブ (p e m b r o l i z h u m a b)、ニボルマブ、スパルタリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、イピリムマブ、デュルバルマブから好適には選択される1つの P D - 1 又は P D - L 1 阻害薬、好適にはペンブロリズマブ、好適にはスパルタリズマブが更に含まれる。一実施形態において、癌は、結腸直腸癌 (C R C)、H C C、N S C L C、乳癌、前立腺癌、膵癌及び R C C からなるリストから選択される。

【 0 2 3 3 】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はリボシクリブ又はその任意の薬学的塩である。一実施形態において、癌は、好適には閉経前/閉経周辺期又は閉経後女性における、好適には内分泌ベースの初期療法としての、好適にはアロマターゼ阻害薬と組み合わせた、乳癌、好適にはホルモン受容体 (H R) 陽性、ヒト上皮成長因子受容体 2 (H E R 2) 陰性乳癌、好適には進行又は転移性乳癌である。

30

【 0 2 3 4 】

一実施形態において、癌は、好適には閉経後女性における、好適には内分泌ベースの初期療法としての、好適にはフルベストラントと組み合わせた、乳癌、好適にはホルモン受容体 (H R) 陽性、ヒト上皮成長因子受容体 2 (H E R 2) 陰性乳癌、好適には進行又は転移性乳癌である。

40

【 0 2 3 5 】

一実施形態において、リボシクリブは 6 0 0 m g の用量で 2 1 日間連続して毎日投与され、その後 7 日間の治療休止が続くことにより 2 8 日間の完全な 1 サイクルとなる。一実施形態において、カナキヌマブは 2 0 0 m g で 4 週間毎に、リボシクリブと組み合わせて投与される。一実施形態において、ゲボキズマブは 3 0 ~ 1 2 0 m g で 4 週間毎に、リボシクリブと組み合わせて投与される。

【 0 2 3 6 】

用語「~との組み合わせで」は、2つ以上の薬物が逐次的に又は同時に投与されることと理解される。或いは、用語「~との組み合わせで」は、患者の体内でほとんどの期間にわたって有効治療濃度の薬物が重複していることが見込まれるように2つ以上の薬物が投与

50

されることと理解される。本発明の薬物及び1つ以上の組み合わせパートナー（例えば、別の薬物、「療法剤」又は「併用剤」とも称される）は独立に、同じ時点で、又は特に組み合わせパートナーが協同的、例えば相乗的効果を示すことが可能になる時間間隔の場合に時間間隔内に個別に投与されてもよい。用語「共投与」又は「組み合わせ投与」などは、本明細書において利用されるとき、それを必要としている単一の対象（例えば、患者）への選択された組み合わせパートナーの投与を包含することが意味され、及び薬剤が必ずしも同じ投与経路又は同じ時点で投与されるとは限らない治療レジメンを含むことが意図される。個別の実体としての患者に対し、同時に投与されるか、並行して投与されるか、又は特定の制限時間なく逐次的に投与されるかのいずれかの薬物、ここでかかる投与により、患者の体内でそれらの2つの化合物の治療上有効なレベルがもたらされ、この治療レジメンは、本明細書に記載される病態又は障害の治療において組み合わせ薬物の有益な効果を提供することになる。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適用される。

10

【0237】

投与、製剤及び装置

カナキヌマブは、静脈内投与、又は好ましくは皮下投与することができる。投与経路が指定される実施形態でない限り、両方の投与経路とも、本願に開示されるあらゆるカナキヌマブ関連実施形態に適用可能である。

【0238】

ゲボキズマブは、皮下投与、又は好ましくは静脈内投与することができる。投与経路が指定される実施形態でない限り、両方の投与経路とも、本願に開示されるあらゆるゲボキズマブ関連実施形態に適用可能である。

20

【0239】

カナキヌマブは、再構成用の凍結乾燥形態の医薬として調製することができる。一実施形態において、カナキヌマブは、1バイアル当たり少なくとも約200mgの薬物、好ましくは1本のバイアルに250mg以下、好ましくは225mg以下を含む再構成用の凍結乾燥形態の形態で提供される。

【0240】

一態様において、本発明は、治療有効量を患者に投与することを含む、それを必要としている患者の癌の治療及び/又は予防における使用のためのカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで癌は少なくとも部分的炎症基盤があり、及びカナキヌマブ又はゲボキズマブは、プレフィルドシリンジによるか、又は自己注射器によって投与される。好ましくはプレフィルドシリンジ又は自己注射器は、治療有効量の薬物の全量を収容する。好ましくはプレフィルドシリンジ又は自己注射器は200mgのカナキヌマブを収容する。好ましくはプレフィルドシリンジ又は自己注射器は250mgのカナキヌマブを収容する。好ましくはプレフィルドシリンジ又は自己注射器は50mgのカナキヌマブを収容する。

30

【0241】

有効性及び安全性

その良好な安全性プロファイルにより、カナキヌマブ又はゲボキズマブは患者に長期間投与することができ、IL-1 媒介性炎症を抑制する利益を付与し及び維持し得る。更に、その抗癌効果により、単剤療法で使用されても、又は1つ以上の療法剤との組み合わせで使用されても、本発明の治療がない場合と比べて、限定はされないが、DFS、PFS、OSの持続期間の延長、ハザード比低下を含め、患者の寿命を延ばすことができる。用語「本発明の治療」は、本願で使用されるとき、本願に教示されるとおりの投与レジメンに従い投与される本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを指す。好ましくは、臨床的有效性は、3週間毎に又は毎月、好ましくは少なくとも6ヵ月間、好ましくは少なくとも12ヵ月間、好ましくは少なくとも24ヵ月間、好ましくは最長2年間、好ましくは最長3年間にわたって投与される200mgカナキヌマブの用量で実現する。好ましくは、それらの結果は、3週間毎に又は毎月、好ましくは少なくとも6ヵ月間、好ましくは少なくとも12ヵ月間、好ましくは少なくとも24ヵ月間、好ましくは最長2年間

40

50

、好ましくは最長3年間にわたって投与される30mg～120mgゲボキズマブの用量で実現する。一実施形態において、本発明の治療は単一の治療である。一実施形態において、本発明の治療は適応癌種に対するSOC治療に重ねて追加される。SOC治療は時間とともに展開するが、ここで使用されるとおりのSOC治療に本発明の薬物は含まれないものと理解されなければならない。

【0242】

従って、一態様において本発明は、患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここでは治療有効量のIL-1結合抗体又はその機能性断片が患者に少なくとも6ヵ月間、好ましくは少なくとも12ヵ月間、好ましくは少なくとも24ヵ月間投与される。一実施形態において、癌は肺癌を除外し、特にNSCLCを除外し、特に好適には2ヵ月以内、好ましくは1ヵ月以内に癌が切除された術後NSCLCを除外する。

10

【0243】

一態様において、本発明は、患者の癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで患者の癌死亡率のハザード比は、好ましくは本発明の治療を受けない場合と比較して少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低下する。

【0244】

用語「本発明の治療を受けない」は、本願全体を通じて使用されるとき、いかなる薬物の投与も全く受けなかった患者、及び本発明の薬物を含まない、その時点でSOCと見なされた治療のみを受けた患者を含む。当業者であれば理解するとおり、臨床的有効性は、典型的には、本発明の治療を受けている又は受けていない同じ患者の範囲内で試験されるのではなく、むしろ治療群及びプラセボ群を含む臨床試験セッティングで試験される。

20

【0245】

一実施形態において、患者の全生存(OS、無作為化日から任意の原因による死亡日までの時間として定義される)は、本発明の治療を受けない場合と比べて少なくとも1ヵ月、少なくとも3ヵ月、少なくとも6ヵ月、少なくとも12ヵ月長い。一実施形態において、OSは、アジュバント治療セッティングにおいて少なくとも12ヵ月、好ましくは少なくとも24ヵ月長い。一実施形態において、OSは、ファーストライン治療セッティングにおいて少なくとも4ヵ月、好ましくは少なくとも6ヵ月、少なくとも12ヵ月長い。一実施形態において、OSは、セカンド/サードライン治療セッティングにおいて少なくとも1ヵ月、少なくとも3ヵ月、好ましくは少なくとも6ヵ月長い。

30

【0246】

一実施形態において、本発明の治療を受けている患者の全生存は、アジュバント治療セッティングにおいて少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも5年、少なくとも8年、少なくとも10年である。一実施形態において、本発明の治療を受けている患者の全生存期間は、ファーストライン治療セッティングで少なくとも6ヵ月、少なくとも1年、少なくとも3年である。一実施形態において、本発明の治療を受けている患者の全生存期間は、セカンド/サードライン治療セッティングにおいて少なくとも3ヵ月、少なくとも6ヵ月、少なくとも1年である。

40

【0247】

一実施形態において、本発明の治療を受けている患者の無増悪生存(PFS)期間は、好ましくは本発明の治療を受けない場合と比較して少なくとも1ヵ月、少なくとも2ヵ月、少なくとも3ヵ月、少なくとも6ヵ月、少なくとも12ヵ月延びる。一実施形態において、PFSは、ファーストライン治療セッティングにおいて少なくとも6ヵ月、好ましくは少なくとも12ヵ月延びる。一実施形態において、PFSは、セカンドライン治療セッティングにおいて少なくとも1ヵ月、少なくとも3ヵ月、少なくとも6ヵ月延びる。

【0248】

50

一実施形態において、本発明の治療を受けている患者は、少なくとも3ヵ月、少なくとも6ヵ月、少なくとも12ヵ月、又は少なくとも24ヵ月の無増悪生存を示す。

【0249】

通常、臨床的有効性は、限定はされないが、DFS、PFS、HR低下、OSを含め、治療群とプラセボ群とを比較する臨床試験で実証することができる。プラセボ群では、患者は薬物の投与を全く受けないか、又はSOC治療を受ける。治療群では、患者は本発明の薬物を単剤療法として受けるか、又はSOC治療に追加して受けるかのいずれかである。或いはプラセボ群では患者はSOC治療を受け、治療群では患者は本発明の薬物の投与を受ける。

【0250】

DFSの持続期間又は癌死亡率のHR低下などの臨床アウトカムが臨床試験の統計的分析に基づく数字として記載されるとしても、本発明の薬物で同様の臨床アウトカムを実現し得るのは本発明の治療を受けている個々の患者の一部、例えば臨床試験が統計的有意性($p < 0.05$)を実証しているとき患者の95%；又は平均PFSが24ヵ月であるなど、臨床試験が平均値を与えているとき例えば患者の50%と思われるため、当業者であれば、主張されるとおりそれらの統計量から個々の患者に対する治療を容易に推定するであろう。

【0251】

IL-1遮断は、感染と闘うときには患者の免疫系に影響を及ぼす可能性がある。従って一態様において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで患者が本発明の治療に起因した重篤感染症を発症するリスクは高くない。患者は、以下の状況、即ち、(a)患者が医学的介入を要する活動感染症を有する状況(用語「医学的介入を要する活動性感染症」とは、患者が任意の抗ウイルス医薬及び/又は任意の抗細菌医薬を1ヵ月未満又は2週間未満にわたって現在服用している又は服用していたことがある又はちょうど服用し終えたところであると理解される)；(b)患者が潜伏結核を有する及び/又は結核歴がある状況であって、但しこれらに限定されない状況では、本発明の治療に起因した重篤感染症を発症するリスクが高いと言える。

【0252】

IL-1遮断によって免疫系の抑制に対処するためには、IL-1結合抗体又はその機能性断片はTNF阻害薬と同時に投与されないことが注記される。好ましくはTNF阻害薬は、Enbrel(登録商標)(エタネルセプト)、Humira(登録商標)(アダリムマブ)、Remicade(登録商標)(インフリキシマブ)、Simpsoni(登録商標)(ゴリムマブ)、及びCimzia(登録商標)(セルトリズマブペゴール)からなる群から選択される。また、IL-1結合抗体又はその機能性断片が別のIL-1遮断薬と同時に投与されないことも注記され、ここで好ましくは前記IL-1遮断薬は、Kineret(登録商標)(アナキンラ)及びArcalyst(登録商標)(リロナセプト)からなる群から選択される。更に、癌の治療/予防において投与されるのは1つのIL-1結合抗体又はその機能性断片のみである。例えばカナキヌマブがゲボキズマブと組み合わせて投与されることはない。

【0253】

カナキヌマブが患者に投与されるとき、一部の患者は抗カナキヌマブ抗体(抗薬物抗体、ADA)を生じることになるものと思われ、これは安全性及び有効性上の理由でモニタリングが必要がある。一態様において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療及び/又は予防における使用のためのカナキヌマブ(canaimumab)を提供し、ここで患者がADAを生じる可能性は、1%未満、0.7%未満、0.5%未満、0.4%未満である。一実施形態において、抗体は、実施例11に記載されるとおりの方法により検出される。一実施形態において、抗体検出は、カナキヌマブの初回投与から3ヵ月、6ヵ月、又は12ヵ月の時点で実施される。

10

20

30

40

50

【0254】

本発明により治療されることになる癌の例

RCC

一態様において本発明は、少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のための単独又は組み合わせでのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここで前記癌は腎細胞癌(RCC)である。一態様において本発明は、腎細胞癌(RCC)の治療における単独又は組み合わせでの使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片を提供する。用語「腎細胞癌(RCC)」は、本明細書で使用されるとき、腎皮質内の腎尿細管の上皮から生じる腎臓の癌を指し、原発性腎細胞癌、局所進行腎細胞癌、切除不能腎細胞癌、転移性腎細胞癌、難治性腎細胞癌、及び/又は抗癌薬耐性腎細胞癌が含まれる。一実施形態において、RCCは腎明細胞癌である。一実施形態において、RCCは明細胞優勢型RCCである。一実施形態において、転移性RCCの治療にはゲボキズマブ又はその機能性断片が単独で又は好ましくは組み合わせで使用される。

10

【0255】

一実施形態において、本発明は、腎細胞癌(RCC)の治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは(preferably)カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで本発明の薬物は、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤又はチェックポイント阻害薬と組み合わせで投与される。一実施形態において、療法剤は腎細胞癌(RCC)に対する標準ケア薬剤である。一実施形態において、1つ以上の薬剤は、エベロリムス(Afinitor(登録商標))、ペバシズマブ(Avastin(登録商標))、ペバシズマブとインターフェロンの併用、アキシチニブ(Inlyta(登録商標))、カボザンチニブ(Cabometyx(登録商標))、レンバチニブメシル酸塩(Lenvima(登録商標))、ソラフェニブトシル酸塩(Nexavar(登録商標))、ニボルマブ(Opdivo(登録商標))、パゾパニブ塩酸塩(Votrient(登録商標))、スニチニブリンゴ酸塩(Sutent(登録商標))、テムシロリムス(Torisel(登録商標))から選択される。患者の状態に応じて、上記のリストから、本発明の薬物と組み合わせることになる1、2又は3つの化学療法剤を選択することができる。

20

【0256】

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは(preferably)カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。ネオアジュバント治療のSOC薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれたRCCの再発又は再燃の予防(アジュバント治療)における使用のための本発明の薬物、好ましくは(preferably)カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、本発明の薬物は、1つ以上の療法剤と組み合わせたRCCアジュバント治療において使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤はRCCアジュバント治療のSOCである。アジュバント治療のSOC薬物はファーストライン治療のSOCと同じ薬物であることが多い。外科的切除後の再燃リスクが高いRCCのSOCは、スニチニブ、ペンブロリズマブ(臨床試験中)、ニボルマブ+イピリムマブ(臨床試験中)である。一実施形態において、1つ以上の療法剤はTKI、好ましくはスニチニブ又はカボザンチニブ、更に好ましくはスニチニブである。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、好ましくは3週間毎の投与間隔のチェックポイント阻害薬、好ましくはPD1又はPD-L1阻害薬、好ましくはペンブロリズマブである。

30

40

【0257】

一実施形態において、本発明の薬物は、外科的に取り除かれたRCCの再発又は再燃の予防(アジュバント治療)において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。一実施形態において、本発明の薬物は、RCCアジュバント治療において、患者が少なくとも2サイクル、少なくとも4サイクルを受けた後又はアジュバント治療としての意図される化学療法を完了した

50

後に単剤療法として使用され、好適には意図される化学療法はスニチニブである。

【0258】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、腎細胞癌（RCC）のファーストライン治療において単独で又は好ましくは組み合わせで使用される。好ましくは本発明の薬物は、RCCのファーストライン治療として承認されているSoC薬物の組み合わせで使用される。一実施形態において、治療は、好ましくは（preferably）RECIST 1.1に基づいた病勢進行時まで継続される。

【0259】

ファーストライン全身性明細胞RCCに対する好ましい選択肢は、プアリスク患者に対するスニチニブ、パゾパニブ、ベバシズマブとインターフェロンの併用、及びテムシロリムス、中等度リスク及びプアリスク転移性RCC患者に対するアベルマブとアキシチニブの併用、ペンブロリズマブとアキシチニブの併用、ペンブロリズマブとレンパチニブの併用、ニボルマブとイピリムマブの併用である（NCCNガイドライン）。CheckMate 214研究の結果では、スニチニブと比べてニボルマブ+イピリムマブ（ipilimumab）がORR及びOSを改善したことが実証され、これは最近になってFDAが中等度リスク及びプアリスク進行未治療RCCのファーストライン治療にこの組み合わせを承認することにつながった（Motzer et al 2018）。従って、ニボルマブとイピリムマブ（ipilimumab）の併用は中等度リスク及びプアリスク転移性RCC患者にとって好ましいファーストライン治療レジメンとなり得ることが予想される。明細胞優勢型RCC患者の後続治療には、臨床ガイドラインは好ましい選択肢としてカボザンチニブ、ニボルマブ、レンパチニブとエベロリムスの併用及びアキシチニブによる治療を推奨している（Bamias et al 2017, NCCN Guidelines 2018）。

【0260】

第III相METEOR試験では、セカンドライン治療として、VEGF、MET及びAXLなど、チロシンキナーゼの小分子阻害薬であるカボザンチニブが探索され、ここでは先行のチロシンキナーゼ阻害薬による前治療を受けた658例の患者が60mg/日の経口カボザンチニブ又は10mg/日の経口エベロリムスに無作為化（1:1）された。行われた研究に基づけば、明細胞転移性RCC患者に対する先行の抗血管新生療法が奏効しなかった後の好ましい後続ラインの治療選択肢として、一般にカボザンチニブ又は免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブが推奨される（Jain et al 2017）。腫瘍微小環境におけるVEGF及びIL-1シグナル伝達の二重遮断には、血管新生の減少及び免疫応答の調節による相乗的抗腫瘍効果の可能性があるため、本研究で転移性RCC患者にゲボキズマブとの組み合わせのバックボーンとして血管新生に関与するチロシンキナーゼの阻害薬であるカボザンチニブを使用することは妥当である。

【0261】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、腎細胞癌（RCC）のセカンド又はサードライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の（one or more）療法剤と組み合わせで使用される。セカンドライン又はサードラインRCC、詳細には（particularly）明細胞優勢型RCCに承認されている薬物としては、カボザンチニブ、ニボルマブ、レンパチニブとエベロリムスの併用、アキシチニブ、パゾパニブ、スニチニブ及びエベロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、1つ以上の（one or more）療法剤はカボザンチニブである。一実施形態において、治療は、好ましくは（preferably）RECIST 1.1に基づいた病勢進行時まで継続される。

【0262】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、RCCの治療に適用することができる。

【0263】

一実施形態において、本発明は、RCCの治療におけるカボザンチニブの組み合わせでの

使用のための本発明の薬物を提供し、ここでRCCは進行セカンド又はサードライン転移性RCCであり、好ましくは明細胞成分を有する。好ましい一実施形態において、患者は1又は2ラインの全身治療を受けており、好ましくは少なくとも1ラインの治療は少なくとも4週間にわたる抗血管新生療法(単剤又は組み合わせ)を含まなければならない、好ましくはこの治療ラインの間にX線像上の進行を伴う。1つにおいて患者はカボザンチニブの投与歴がない。一実施形態において、患者はmRCC治療のための全身療法を3ライン以上受けていない。一実施形態において、患者は血清hs-CRPレベルが7mg/L以上又は好ましくは10mg/L以上である。一実施形態において、カボザンチニブは60mgで1日1回、28日サイクルで経口投与される。カナキヌマブは28日サイクルの200mgで投与され、又はゲボキズマブは28日サイクルの30mg~120mgで投与される。患者は、好ましくは(prefeably)RECIST1.1による病勢進行時まで治療を受け続けることになる。

10

【0264】

C R C

一態様において、本発明は、少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のための単独又は組み合わせでのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ、好適にはカナキヌマブを提供し、ここで前記癌は結腸直腸癌(CRC)である。一態様において、本発明は、結腸直腸癌の治療における使用のための単独又は組み合わせでのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。用語「結腸直腸癌(CRC)」、別名大腸癌又は結腸癌又は直腸癌は、本明細書で使用されるとき、結腸及び/又は直腸、特に結腸及び/又は直腸の上皮から生じる新生物を意味し、結腸腺癌、直腸腺癌、転移性結腸直腸癌(mCRC)、進行結腸直腸癌、難治性結腸直腸癌、難治性転移性マイクロサテライト安定性(MSS)結腸直腸癌、切除不能結腸直腸癌、及び/又は抗癌薬耐性結腸直腸癌が含まれる。最大25%の患者が診察時に転移性疾患と診断され、50%の患者が続いて生存中のある時点で転移を発症し得る。

20

【0265】

一実施形態において、本発明は、CRCの治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは(preferably)カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで本発明の薬物は、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤又はチェックポイント阻害薬と組み合わせで投与される。一実施形態において、療法剤はCRCに対する標準ケア薬剤である。化学療法剤は、イリノテカン塩酸塩(Camptosar(登録商標))、カペシタピン(Xeloda(登録商標))、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))、5-FU(フルオロウラシル)、ロイコボリンカルシウム(フォリン酸)、FU-LV/FL(5-FU+ロイコボリン)、トリフルリジン/チピラシル塩酸塩(Lonsurf(登録商標))、ニボルマブ(Opdivo(登録商標))、レゴラフェニブ(Stivarga(登録商標))、FOLFOXIRI(ロイコボリン、5-フルオロウラシル[5-FU]、オキサリプラチン、イリノテカン)、FOLFOX(ロイコボリン、5-FU、オキサリプラチン)、FOLFIRI(ロイコボリン、5-FU、イリノテカン)、CapeOx(カペシタピン+オキサリプラチン)、XELIRI(カペシタピン(Xeloda(登録商標))+イリノテカン塩酸塩)、XELOX(カペシタピン(Xeloda(登録商標))+オキサリプラチン)、FOLFOX+ペバシズマブ(Avastin(登録商標))、セツキシマブ(Erbix(登録商標))、パニツムマブ(Vectibix(登録商標))、FOLFIRI+ラムシルマブ(Cyramza(登録商標))、FOLFIRI+セツキシマブ(Erbix(登録商標))、及びFOLFIRI+Ziv-アフリベルセプト(Zaltrap)から選択される。患者の状態に応じて、上記のリストから、ゲボキズマブ又はカナキヌマブと組み合わせることになる1、2又は3つの療法剤を選択することができる。

30

40

【0266】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤は一般的な細胞傷害性薬剤であり、ここで好

50

ましくは前記一般的な細胞傷害性薬剤は、FOLFFOX、FOLFIRI、カペシタビン、5-フルオロウラシル、イリノテカン及びオキサリプラチンからなるリストから選択される。

【0267】

通常、初期CRC療法には、フルオロウラシルとオキサリプラチン(FOLFFOX)、フルオロウラシルとイリノテカン(FOLFIRI)、又はカペシタビンとオキサリプラチン(XELOX)を組み合わせる二剤化学療法レジメンの細胞傷害性バックボーンが関わる。典型的には先行的に化学療法と組み合わせたペバシズマブが推奨される。野生型RAS腫瘍患者には、抗EGFR薬剤(セツキシマブ及び/又はパニツムマブ)が、バックボーン化学療法と組み合わせた初期生物製剤療法の別の選択肢に相当する。

10

【0268】

抗EGFR療法のセツキシマブ及びパニツムマブはRAS野生型腫瘍を有する患者に限られるが、一方ペバシズマブはRAS突然変異状態に関係なく投与され得る。

【0269】

用語「FOLFFOX」は、本明細書で使用されるとき、オキサリプラチン、その薬学的に許容可能な塩、及び前述のいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1つのオキサリプラチン化合物と；5-フルオロウラシル、その薬学的に許容可能な塩、及び前述のいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1つの5-フルオロウラシル(別名5-FU)化合物と；フォリン酸(別名ロイコポリン)、レボホリナート(フォリン酸のレボアイソフォーム)、前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩、及び前述のいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1つのフォリン酸化合物とを含む組み合わせ療法(例えば、化学療法)を指す。用語「FOLFFOX」は、本明細書で使用されるとき、これらの構成成分の任意の特定の量又は投与レジメンに限定されることは意図されない。

20

【0270】

用語「FOLFIRI」は、本明細書で使用されるとき、イリノテカン、その薬学的に許容可能な塩、及び前述のいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1つのイリノテカン化合物と；5-フルオロウラシル、その薬学的に許容可能な塩、及び前述のいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1つの5-フルオロウラシル(別名5-FU)化合物と；フォリン酸(別名ロイコポリン)、レボホリナート(フォリン酸のレボアイソフォーム)、前述のいずれかの薬学的に許容可能な塩、及び前述のいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1つの化合物とを含む組み合わせ療法(例えば、化学療法)を指す。用語「FOLFIRI」は、本明細書で使用されるとき、これらの成分の任意の特定の量又は投与レジメンに限定されることは意図されない。むしろ、本明細書で使用されるとき、「FOLFIRI」には、その成分の任意の量及び投与レジメンでのあらゆる組み合わせが含まれる。

30

【0271】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はVEGF阻害薬(例えば、VEGFRのうちの1つ以上(例えば、VEGFR-1、VEGFR-2、又はVEGFR-3)又はVEGFの阻害薬)である。

【0272】

癌、特に部分的炎症基盤のある癌の治療における使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブと組み合わせて使用することのできる例示的VEGFR経路阻害薬としては、例えば、ペバシズマブ(別名rhUMA b VEGF又はAVASTIN(登録商標))、ラムシルマブ(Cyramza(登録商標))、及びziv-アフリベルセプト(Zaltrap(登録商標))が挙げられる。好ましい(preferred)一実施形態において、VEGF阻害薬(inhibitor)はペバシズマブである。

40

【0273】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はFOLFIRI+ペバシズマブ又はFOLFFOX+ペバシズマブ又はXELOX+ペバシズマブである。

50

【 0 2 7 4 】

一実施形態において、1つ以上の療法剤、例えば薬剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ及びスパルタリズマブ（PDR-001）からなる群から好ましくは選択されるチェックポイント阻害薬、好ましくはPD-1又はPD-L1阻害薬である。好ましい一実施形態において、1つ以上の療法剤はペンブロリズマブである。好ましい一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はニボルマブである。

【 0 2 7 5 】

好ましい一実施形態において、1つ以上の療法剤はアテゾリズマブである。更に好ましい一実施形態（embodiment）において、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤はアテゾリズマブ及びコビメチニブである。

10

【 0 2 7 6 】

好ましい一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はラムシルマブである。好ましい一実施形態において、前記患者は転移性CRCを有する。

【 0 2 7 7 】

好ましい一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はziv-アフリベルセプトである。好ましい一実施形態において、前記患者は転移性CRCを有する。

【 0 2 7 8 】

好ましい一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はチロシンキナーゼ阻害薬である。一実施形態において、前記チロシンキナーゼ阻害薬はEGF経路阻害薬、好ましくは（preferably）上皮成長因子受容体（EGFR）の阻害薬である。一実施形態において、前記EGFR阻害薬はセツキシマブである。一実施形態において、前記EGFR阻害薬はパニツムマブである。

20

【 0 2 7 9 】

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは（preferably）カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。ネオアジュバント治療のSOC薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれたCRCの再発又は再燃の予防（アジュバント治療）における使用のための本発明の薬物、好ましくは（preferably）カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、本発明の薬物はCRCアジュバント治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤はCRCアジュバント治療のSOCである。アジュバント治療のSOC薬物はファーストライン治療のSOCと同じ薬物であることが多い。一実施形態において、カナキヌマブ又はゲボキズマブはCRCアジュバント治療においてフルオロピリミジン及びオキサリプラチンと組み合わせて使用される。

30

【 0 2 8 0 】

一実施形態において、本発明の薬物は、外科的に取り除かれたCRCの再発又は再燃の予防（アジュバント治療）において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。一実施形態において、本発明の薬物は、CRCアジュバント治療において、患者が少なくとも2サイクル、少なくとも4サイクルを受けた後又はアジュバント治療としての意図される化学療法を完了した後に単剤療法として使用され、好適には意図される化学療法はフルオロピリミジン及びオキサリプラチンである。

40

【 0 2 8 1 】

一実施形態において、本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、CRCのファーストライン治療において単独で又は好ましくは組み合わせて使用される。好ましくは本発明の薬物は、CRCのファーストライン治療として承認されているSOC薬物の組み合わせて使用される。現行の治療は、フルオロピリミジン（5-フルオロウラシル又はカペシタピン）、ロイコボリン（又はレボロイコボリン）をオキサリプラチン（FOLFOLFOX又はXELOXレジメン）又はイリノテカン（FOLFIRI又はXELIRI

50

レジメンで)のいずれかと組み合わせる二剤化学療法レジメンの細胞傷害性バックボーンによるものである。

【0282】

ベバシズマブ、セツキシマブ、及びパニツムマブは、K-RAS野生型mCRCのファーストライン治療に対してバックボーン化学療法と組み合わせる現在適応されている唯一のターゲット療法である。

【0283】

K-Ras野生型腫瘍を有するファーストラインmCRC患者における現行の標準ケアは、FOLFFOX又はFOLFIRIのいずれかとの組み合わせでの、セツキシマブ又はベバシズマブである。

10

【0284】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、CRCのセカンド又はサードラインにおいて、単独で又は好ましくは1つ以上の(one or more)療法剤と組み合わせる使用される。セカンドラインmCRCの治療には、患者がファーストラインでFOLFFOXベース又はXELOXベースのレジメンによって治療されたならば、次にセカンドラインではFOLFIRIを使用すべきであるなど、化学療法バックボーンを切り替えることが推奨される。或いは、ファーストラインセッティングでFOLFIRIが使用されたならば、次にセカンドラインではFOLFFOX又はXELOXが好ましいパートナーとなるであろう。複数のセカンドライン研究により、化学療法にベバシズマブなどの抗血管新生剤を追加することの利益が実証されている。これらのデータによりベバシズマブの適応が更に拡がり、ファーストラインベバシズマブ含有レジメンで進行したセカンドライン患者の治療における使用が可能となった。

20

【0285】

免疫チェックポイント阻害薬(ペンブロリズマブ、ニボルマブ、ニボルマブとイピリムマブの併用)は、フルオロピリミジン(5-FU又はカベシタピン)、オキサリプラチン、及びイリノテカンによる治療後に(即ち2ラインの治療後に)進行した高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)又はミスマッチ修復欠損(dMMR)mCRCの治療に適応される。

【0286】

一実施形態において、ゲボキズマブ又はカナキヌマブはファーストラインmCRC治療において使用され、ここで患者は、転移を意図した全身治療歴がなく、且つアジュバント療法歴(放射線増感剤を除く)がない。一実施形態において、ファーストラインmCRCを有する患者はhs-CRPが10mg/L以上である。一実施形態において、ファーストラインmCRCを有する患者はhs-CRPが10mg/L未満である。RDEのゲボキズマブを投与されたパート1a/1bの登録対象が、パート2の対象の数及び分析に組み入れられることになる。一実施形態において、ゲボキズマブ又はカナキヌマブはFOLFFOX及びベバシズマブと組み合わせる使用される。ベバシズマブは28日サイクルの1及び15日目に5mg/kg IVで投与。FOLFFOX(別名、修正FOLFFOX6):オキサリプラチン85mg/m² IV、ロイコボリン(フォリン酸)400mg/m² IV、及びポーラス5-フルオロウラシル400mg/m² IVの後、続いて2400mg/m²で46時間持続注入として28日サイクルの1及び15日目に投与。治療は、好ましくはRECIST1.1による病勢進行時まで継続される。

30

40

【0287】

一実施形態において、ゲボキズマブ又はカナキヌマブはセカンドラインmCRCにおいて使用され、ここで患者は転移性疾患セッティングにおいて1つの先行する化学療法ライン中に進行したか、又はそれを忍容できなかった。一実施形態において、セカンドラインmCRCを有する患者はhs-CRPが10mg/L以上である。一実施形態において、セカンドラインmCRCを有する患者はhs-CRPが10mg/L未満である。一実施形態において、前のラインの化学療法は、少なくともフルオロピリミジン及びオキサリプラチンを含む。オキサリプラチンの再投薬が許容され、これは転移性疾患に対するファース

50

トラインレジメンの一部と見なされる。初期オキサリプラチン治療及び後続の再投薬は、両方とも1つのレジメンと見なされる。一実施形態において、患者はイリノテカンへの曝露歴はない。一実施形態において、患者はジルベール症候群の病歴を有さず、又は以下の遺伝子型：UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28、又はUGT1A1*6/*28のいずれも有しない。一実施形態において、ゲボキズマブ又はカナキヌマブはFOLFIRI及びペバシズマブと組み合わせて使用される。ペバシズマブは28日サイクルの1及び15日目に5mg/kg IVで投与。FOLFIRI：イリノテカン180mg/m² IV、ロイコボリン（フォリン酸）400mg/m² IV、及びボラス5-フルオロウラシル400mg/m² IVの後、続いて2400mg/m²で46時間持続注入として28日サイクルの1及び15日目に投与。カナキヌマブは28日サイクルの200mgで投与されるか、又はゲボキズマブは28日サイクルの30mg~120mgで投与される。

10

【0288】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、CRCの治療に適用することができる。

【0289】

胃癌

一態様において本発明は、胃癌の治療における単独又は組み合わせ（combination）での使用のための単独又は組み合わせ（combination）でのIL-1抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又はカナキヌマブを提供する。

20

【0290】

本明細書で使用されるとき、用語「胃癌」は、胃癌及び食道癌（胃食道癌）、特に食道下部癌を包含し、原発性胃癌、転移性胃癌、転移性食道癌、難治性胃癌、切除不能胃癌、切除不能食道癌、及び/又は抗癌薬耐性胃癌を指す。用語「胃癌」には、食道遠位部、胃食道接合部及び/又は胃の腺癌が含まれる。好ましい実施形態において、胃癌又は食道癌は胃食道癌である。一実施形態において、転移性胃癌の治療にはゲボキズマブ又はカナキヌマブが使用される。

【0291】

一実施形態において、本発明は、胃癌の治療における使用のための本発明の薬物、好適にはゲボキズマブ又はカナキヌマブを提供し、ここで本発明の薬物は、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤と組み合わせて投与される。一実施形態において、療法剤、例えば化学療法剤は、胃癌に対する標準ケア薬剤である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、カルボプラチン+パクリタキセル（タキソール（登録商標））、シスプラチン+5-フルオロウラシル（5-FU）、ECF（エピルピシン（E11ence（登録商標））、シスプラチン、及び5-FU）、DCF（ドセタキセル（タキソテル（登録商標））、シスプラチン、及び5-FU）、シスプラチン+カペシタピン（Xeloda（登録商標））、オキサリプラチン+5-FU、オキサリプラチン+カペシタピン、イリノテカン（Campotosar（登録商標））ラムシルマブ（Cyranza（登録商標））、ドセタキセル（タキソテル（登録商標））、トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））、FU-LV/FL（5-フルオロウラシル+ロイコボリン）、及びXELIRI（カペシタピン（Xeloda（登録商標））+イリノテカン塩酸塩）からなる群から選択される。患者の状態に応じて、上記のリストから、ゲボキズマブ又はカナキヌマブと組み合わせることになる1、2又は3つの療法剤を選択することができる。

30

40

【0292】

切除不能又は転移性胃腺癌及び/又は胃食道接合部腺癌を有する患者は、緩和的化学療法ベースの治療のみの候補である。ファーストライン治療としては、白金剤（シスプラチン、オキサリプラチン、又はカルボプラチン）及びフルオロピリミジン系薬（5-フルオロウラシル[5-FU]、カペシタピン）が挙げられ、時にアントラサイクリン（ドキシロピシン又はエピルピシン）又はタキサン（パクリタキセル又はドセタキセル）などの第3の薬物の追加を伴う（Pericay 2016）。一実施形態において、1つ以上の療

50

法剤は、アントラサイクリンとの併用又は非併用での、タキサンとの併用又は非併用での、白金剤及びフルオロピリミジン系薬である。

【0293】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はラムシルマブ（VEGF受容体（VEGFR）-2に対する完全ヒトmAb）である。

【0294】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はトラスツズマブである。

【0295】

一実施形態において、1つ以上（one or ore）の化学療法剤はパクリタキセルである。一実施形態において、1つ以上（one or ore）の化学療法剤はラムシルマブである。一実施形態において、1つ以上（one or ore）の化学療法剤はパクリタキセル（paclitaxel）及びラムシルマブである。更なる一実施形態において、前記組み合わせは転移性胃食道癌のセカンドライン治療に使用される。

10

【0296】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はチェックポイント阻害薬であり、ここで好ましくはPD-1又はPD-L1阻害薬であり、ここで好ましくは、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ及びスパルタリズマブ（PDR-001）からなる群から選択される。一実施形態において、1つ以上の療法剤はペンブロリズマブである。

【0297】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はニボルマブである。一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はニボルマブ+イピリムマブである。更なる一実施形態において、前記組み合わせは転移性胃食道癌のファースト又はセカンドライン治療に使用される。

20

【0298】

一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれた胃癌の再発又は再燃の予防（アジュバント治療）における使用のための本発明の薬物、好ましくは（preferably）カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、本発明の薬物は胃アジュバント治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は胃アジュバント治療のSOCである。アジュバント治療のSOC薬物はファーストライン治療のSOCと同じ薬物であることが多い。一実施形態において、胃アジュバント治療の1つ以上の療法剤は、白金剤（シスプラチン、オキサリプラチン、又はカルボプラチン）及びフルオロピリミジン系薬（5-フルオロウラシル[5-FU]、カペシタピン）である。

30

【0299】

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは（preferably）カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。ネオアジュバント治療のSOC薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。一実施形態において、本発明の薬物は、外科的に取り除かれた胃癌の再発又は再燃の予防（アジュバント治療）において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。一実施形態において、本発明の薬物は、胃アジュバント治療において、患者が少なくとも2サイクル、少なくとも4サイクルを受けた後又はアジュバント治療としての意図される化学療法を完了した後に単剤療法として使用され、好適には意図される化学療法は白金剤及びフルオロピリミジン系薬である。

40

【0300】

一実施形態において、本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、胃癌のファーストライン治療において単独で又は好ましくは組み合わせで、好ましくは1つ以上の療法剤、好ましくは胃癌のファーストライン治療として承認されているSOC薬物と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤はトラスツズマブである。トラスツズマブは、Her-2陽性転移性胃癌のファーストライン治療として（アント

50

ラサイクリン系薬を併用せず化学療法との組み合わせで)適応される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は白金剤及びフルオロピリミジン系薬である。

【0301】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、胃癌のセカンド又はサードラインにおいて単独で又は好ましくは1つ以上の(one or more)療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の(one or more)療法剤はラムシルマブである。ラムシルマブは現在、単剤としても、又はパクリタキセルとの組み合わせでも、セカンドライン転移性胃食道接合部腺癌及び胃腺癌の標準治療選択肢として採用されている。一実施形態において、1つ以上の(one or more)療法剤はペンブロリズマブ(pebrolizumab)である。フルオロピリミジン含有及び白金含有化学療法、及び適切な場合にはHER2-ターゲット療法を含む2ライン以上の先行する療法中又はその後病勢進行のあるPD-L1[複合陽性スコア(Combined Positive Score: CPS) 1]転移性胃食道癌に対するペンブロリズマブ。

10

【0302】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、胃癌の治療に適用することができる。

【0303】

一実施形態において、ゲボキズマブ又はカナキヌマブは転移性胃食道癌のセカンドライン治療に使用され、ここで患者は、ファーストライン全身療法中に進行したか、又はそれを忍容できなかった、典型的に扁平上皮胃癌又は典型的に未分化胃癌ではない、局所進行、切除不能又は転移性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌を有する。一実施形態において、ファーストライン全身療法は、アントラサイクリン(エピルビシン又はドキシソルビシン)との併用又は非併用での、任意の白金/フルオロピリミジン二剤併用である。一実施形態において、患者は他の化学療法を受けたことがない。一実施形態において、患者は、VEGF又はVEGFRシグナル伝達経路を標的とするいかなる先行全身療法も受けたことがない。他の先行するターゲット療法は、無作為化の少なくとも28日前に中止された場合には許容される。一実施形態(embodiment)において、患者は血清hs-CRPレベルが10mg/L以上である。一実施形態において、ゲボキズマブ又はカナキヌマブはパクリタキセル及びラムシルマブと組み合わせられる。ラムシルマブは28日サイクルの1及び15日目に8mg/kg IVで投与される。パクリタキセルは28日サイクルの1、8、及び15日目に80mg/m² IVで投与される。カナキヌマブは28日サイクルの200mgで投与されるか、又はゲボキズマブは28日サイクルの30mg~120mgで投与される。患者は、好ましくは(prefeably)RECIST1.1による病勢進行時まで治療を受け続けることになる。

20

30

【0304】

黒色腫

一態様において本発明は、黒色腫の治療における使用のためのIL-1抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又はその機能性断片、好適にはカナキヌマブ又はその機能性断片を提供する。用語「黒色腫」には「悪性黒色腫」及び「皮膚黒色腫」が含まれ、本明細書で使用されるとき、神経堤に由来するメラニン細胞から生じる悪性腫瘍を指す。ほとんどの黒色腫は皮膚に生じるが、また粘膜表面から生じることも、又は神経堤細胞が遊走する他の部位に生じることもある。本明細書で使用されるとき、用語「黒色腫」には、原発性黒色腫、局所進行黒色腫、切除不能黒色腫、BRA F V600変異黒色腫、NRAS変異黒色腫、転移性黒色腫(切除不能又は転移性BRA F V600変異黒色腫を含む)、難治性黒色腫(再発性又は難治性BRA F V600変異黒色腫を含む(例えば、前記黒色腫はBRA Fi / MEKi組み合わせ療法が奏効しなかった後に再発し又はBRA Fi / MEKi組み合わせ療法に対して難治性である)、抗癌薬耐性黒色腫(BRA Fi / MEKi組み合わせ治療に耐性のBRA F変異黒色腫を含む)及び/又は癌免疫学(immunology)(IO)難治性黒色腫が含まれる。一実施形態では

40

50

、ゲボキズマブ又はカナキヌマブは転移性黒色腫の治療において単独で又は好ましくは組み合わせで使用される。

【0305】

IL-1 前駆体を発現する腫瘍細胞は、不活性前駆体を活性サイトカインにプロセッシングするために、初めにカスパーゼ-1を活性化しなければならない。カスパーゼ-1の活性化には、ヌクレオチド結合ドメイン及びロイシンリッチリピート含有タンパク質3 (NLRP3) インフラマソームによるプロカスパーゼ-1の自触媒作用が必要である (Dinarello, C. A. (2009). *Ann Rev Immunol*, 27, 519-550)。後期ヒト黒色腫細胞では、NLRP3 インフラマソームの構成的活性化による自然分泌型活性IL-1 が観察される (Okamoto, M. et al *The Journal of Biological Chemistry*, 285, 6477-6488)。ヒト血中単球と異なり、これらの黒色腫細胞は外因性刺激を必要としない。対照的に、中間期黒色腫細胞でのNLRP3機能は、活性IL-1を分泌するためにIL-1によるIL-1受容体の活性化を必要とする。黒色腫細胞からのIL-1の自然分泌は、カスパーゼ-1の阻害又はインフラマソーム成分ASCに対する低分子干渉RNAの使用によって減少した。黒色腫細胞培養物からの上清はマクロファージ走化性を増強し、インビトロ血管新生を促進したが、これらは両方とも、黒色腫細胞をカスパーゼ-1阻害薬又はIL-1受容体遮断薬で前処理することにより防止された (Okamoto, M. et al *The Journal of Biological Chemistry*, 285, 6477-6488)。更に、ヒト黒色腫腫瘍試料のスクリーニングでは、IL-1について、16例中14例の生検に1,000を超えるコピー数が存在し、一方でいずれにもIL-1の発現はなかった (Elaraj, D. M. et al, *Clinical Cancer Research*, 12, 1088-1096)。まとめると、これらの知見からは、ヒト黒色腫の発症及び進行にIL-1媒介性自己炎症、特にIL-1が寄与するものとして関係付けられる。

【0306】

一実施形態において、本発明は、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤、例えばチェックポイント阻害薬と組み合わせた黒色腫の治療における使用のための本発明の薬物、好適にはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、療法剤は黒色腫に対する標準ケア薬剤である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、アルデスロイキン (Proleukin (登録商標))、タリモジーン・ラハ-パレブベック (Imlygic (登録商標))、(peg)インターフェロン-2b (Intron A (登録商標) / Sylatron (商標))、トラメチニブ (Mekinist (登録商標))、ダブラフェニブ (Tafinlar (登録商標))、トラメチニブ (Mekinist (登録商標)) + ダブラフェニブ (Tafinlar (登録商標))、コビメチニブ (Cotellic (登録商標))、ベムラフェニブ (Zelboraf (登録商標))、コビメチニブ + ベムラフェニブ、ピニメチニブ (Mektovi (登録商標)) + エンコラフェニブ (Braftovi (登録商標))、ペンブロリズマブ (Keytruda (登録商標))、ニボルマブ (Opdivo (登録商標))、イピリムマブ (Yervoy (登録商標))、ニボルマブ (Opdivo (登録商標)) + イピリムマブ (Yervoy (登録商標)) から選択される。黒色腫の治療用に現在開発中の他の医薬としては、スパルタリズマブ (PDR001)、スパルタリズマブ (PDR001) + ダブラフェニブ + トラメチニブ、ペンブロリズマブ + ダブラフェニブ + トラメチニブ、アテゾリズマブ (Tecentriq (登録商標)) 及びアテゾリズマブ (Tecentriq (登録商標)) + ベバシズマブ (Avasatin (登録商標)) が挙げられる。患者の状態に応じて、上記のリストから、ゲボキズマブ又はカナキヌマブと組み合わせることになる1、2又は3つの療法剤を選択することができる。免疫療法は、従来の治療が無効である患者を含め、黒色腫患者に大きい利益をもたらす。2つのPD-1 / PD-L1相互作用阻害薬ペンブロリズマブ及びニボルマブは、黒色腫における使用が承認されている。しかしながら、結果が示すところによれば、単剤PD-1阻害薬で治療された患者の多くが治療から十分

10

20

30

40

50

な利益を得ていない。追加的な1つ以上の化学療法剤と組み合わせれば、通常、治療有効性は向上し得る。

【0307】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はニボルマブである。

【0308】

一実施形態において、1つ以上の療法剤 (c t h e r a p e u t i c a g e n t) はイピリムマブである。

【0309】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はニボルマブ及びイピリムマブである。

【0310】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はトラメチニブである。

【0311】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はダブラフェニブである。

【0312】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はトラメチニブ及びダブラフェニブである。

更なる一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はトラメチニブ及びダブラフェニブ、+ペンブロリズマブ又はスパルタリズマブである。

【0313】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はペンブロリズマブである。

【0314】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はアテゾリズマブである。

【0315】

一実施形態において、1つ以上の化学療法剤はアテゾリズマブ (T e c e n t r i q (登 録 商 標)) + ベパシズマブである。

【0316】

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは (p r e f e a r a b l y) カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。ネオアジュバント治療の S o C 薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれた黒色腫の再発又は再燃の予防 (アジュバント治療) における使用のための本発明の薬物、好ましくは (p r e f e a r a b l y) カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、本発明の薬物は黒色腫アジュバント治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は黒色腫アジュバント治療における S o C 薬物である。アジュバント治療の S o C 薬物はファーストライン治療の S o C と同じ薬物であることが多い。

【0317】

一実施形態において、カナキヌマブ又はゲボキズマブは、外科的に取り除かれた黒色腫の再発又は再燃の予防 (アジュバント治療) において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。一実施形態において、カナキヌマブ又はゲボキズマブは、黒色腫アジュバント治療において、患者が少なくとも2サイクル、少なくとも4サイクルを受けた後又はアジュバント治療としての意図される化学療法を完了した後に単剤療法として使用される。

【0318】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、黒色腫のファーストライン治療において単独で又は好ましくは組み合わせで使用される。好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、黒色腫のファーストライン治療として承認されている S o C 薬物の組み合わせで使用される。

【0319】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、黒色腫のセカンド又はサードライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の (o n e

10

20

30

40

50

o r e m o r e) 療法剤と組み合わせて使用される。

【0320】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、黒色腫の治療に適用することができる。

【0321】

膀胱癌

一態様において本発明は、膀胱癌の治療における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又はカナキヌマブを提供する。用語「膀胱癌」は、本明細書で使用されるとき、膀胱移行上皮癌、尿路上皮（細胞）癌、即ち、膀胱癌、尿管癌、腎盂癌及び尿道癌を指す。この用語には、筋層非浸潤（N M I）又は表在形態、並びに筋層浸潤（M I）型への言及が含まれる。この用語には、3つの主要なタイプの膀胱癌：尿路上皮癌、扁平上皮癌、又は腺癌が含まれる。また、この用語には、原発性膀胱癌、局所進行膀胱癌、切除不能膀胱癌、転移性膀胱癌、難治性膀胱癌、再発膀胱癌及び/又は抗癌薬耐性膀胱癌への言及も含まれる。

10

【0322】

最近の研究では、炎症が膀胱癌の形成及び発育と関連付けられている（S u i e t a l . , O n c o t a r g e t . 2 0 1 7）。

【0323】

一実施形態では、ゲボキズマブ又はカナキヌマブが転移性膀胱癌の治療において単独で又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。

20

【0324】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、膀胱癌の治療に適用することができる。

【0325】

膀胱癌の治療レジメンには、初期の膀胱癌に対する膀胱内療法並びに放射線療法を伴う及び伴わない化学療法が含まれる。

【0326】

一実施形態において、本発明は、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤又は例えばチェックポイント阻害薬と組み合わせた膀胱癌の治療における使用のための本発明の薬物、好適にはゲボキズマブ又はカナキヌマブを提供する。一実施形態において、療法剤は膀胱癌に対する標準ケア薬剤である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、シスプラチン、シスプラチン+フルオロウラシル（5 - F U）、マイトマイシン+5 - F U、ゲムシタピン+シスプラチン、M V A C（メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルピシン（アドリアマイシン）、+シスプラチン）、C M V（シスプラチン、メトトレキサート、及びビンブラスチン）、カルボプラチン+パクリタキセル又はドセタキセル、ゲムシタピン、シスプラチン、カルボプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、ドキシソルピシン、5 - F U、メトトレキサート、ビンブラスチン、イホスファミド、ベメトレキセド、チオテパ、バルルピシン、アテゾリズマブ（T e c e n t r i q（登録商標））、アベルマブ（B a v e n c i o（登録商標））、デュルバルマブ（I m f i n z i（登録商標））、ペンプロリズマブ（K e y t r u d a（登録商標））及びニボルマブ（O p d i v o（登録商標））から選択される。患者の状態に応じて、上記のリストから、ゲボキズマブ又はカナキヌマブと組み合わせることになる1、2又は3つの化学療法剤を選択することができる。

30

40

【0327】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はチェックポイント阻害薬であり、ここで好ましくはP D - 1又はP D - L 1阻害薬であり、ここで好ましくは、ニボルマブ、ペンプロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ及びスパルタリズマブ（P D R - 0 0 1）からなる群から選択され、好ましくはニボルマブ又は好ましくはペンプロリズマブである。

【0328】

50

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは (p r e f e a r a b l y) カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれた膀胱癌の再発又は再燃の予防 (アジュバント治療) における使用のための本発明の薬物、好ましくは (p r e f e a r a b l y) カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、本発明の薬物は膀胱アジュバント治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は膀胱アジュバント治療の S o C である。ネオアジュバント治療の S o C 薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。アジュバント治療の S o C 薬物はファーストライン治療の S o C と同じ薬物であることが多い。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、好適には3~4治療サイクルの、成長因子の補助を伴うメトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルピシン及びシスプラチン (別名 D D M V A C (ドーズデンスなメトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルピシン及びシスプラチン)) である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、好適には4サイクルの、ゲムシタピン及びシスプラチンである。一実施形態において、本発明の薬物は、外科的に取り除かれた膀胱癌の再発又は再燃の予防 (アジュバント治療) において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。一実施形態において、本発明の薬物は、膀胱アジュバント治療において、患者が少なくとも2サイクル、少なくとも4サイクルを受けた後又はアジュバント治療としての意図される化学療法を完了した後に単剤療法として使用される。

10

20

【 0 3 2 9 】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、膀胱癌のファーストライン治療において単独で又は好ましくは組み合わせて使用される。好ましくは本発明の薬物は、膀胱癌のファーストライン治療として承認されている S o C 薬物の組み合わせて使用される。一実施形態において、治療は、好ましくは (p r e f e a r a b l y) R E C I S T 1 . 1 に基づいた病勢進行時まで継続される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、好適にはシスプラチン適格患者向けの、ゲムシタピン及びシスプラチン又は成長因子の補助を伴う D D M V A C である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、好適にはシスプラチン不適格患者向けの、ゲムシタピン及びカルボプラチン、ゲムシタピン、ゲムシタピン+パクリタキセル、アテゾリズマブ又はペンプロリズマブである。

30

【 0 3 3 0 】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、膀胱癌のセカンド又はサードライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の (o n e o r e m o r e) 療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、治療は、好ましくは (p r e f e a r a b l y) R E C I S T 1 . 1 に基づいた病勢進行時まで継続される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、ペンプロリズマブ、アテゾリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ及びアベルマブから好適には選択される、好適にはセカンドラインの治療としてのチェックポイント阻害薬である。チェックポイント阻害薬後のセカンド/サードライン治療には、シスプラチン不適格化学療法未経験患者向けのゲムシタピン/カルボプラチン、シスプラチン適格化学療法未経験患者向けのゲムシタピン+シス

40

【 0 3 3 1 】

前立腺癌

一態様において、本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のための単独での又は1つ以上の療法剤と組み合わせた I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここで癌は前立腺癌である。

【 0 3 3 2 】

前臨床的には、 I L - 1 媒介性経路は (特に I L - 8 発現を通じて) 前立腺癌細胞増殖

50

及び遊走に関係があるとされている (Tsai et al., J Cell Biochem. 2009; 108 (2): 489 - 98)。加えて、IL-1 はインビトロで前立腺癌神経内分泌分化 (NED) を誘導し、マウスにおいて骨格コロニー形成及び転移細胞株の成長の両方を促進することが示されている (Chiao et al., Int J Oncol. 1999; 15 (5): 1033 - 7)。更に、IL-1 は、生存のためのアンドロゲン依存性が低下した又は全くないアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞の発育に直接関係があるとされている (Chang et al., J Cell Biochem. 2014; 115 (12): 2188 - 2197)。

【0333】

最新の研究で前立腺癌の幾つもの分子サブタイプが同定されているが、臨床ガイドラインは引き続き、TNM分類、PSAレベル、生検及びグリーソンスコアの組み合わせに基づくリスク層別化によって療法を大きく分けている。

10

【0334】

前立腺癌の最も重要なサブタイプ決定法は、病勢進行、詳細にはファーストライン標準ケアであるアンドロゲン遮断療法に対する前立腺腫瘍感受性に基づく：

- ・去勢感受性は、進行時点でADTを施行していない患者に相当する
- ・去勢抵抗性は、テストステロンが50 ng/dL未満であるにも関わらず臨床的に進行する癌に相当するものである

【0335】

前立腺癌は更に、その細胞起源によって分類することができる。例えば、腺癌 (例えば、腺房腺癌) は、前立腺に並ぶ腺細胞に発生する癌である。これは最も一般的な種類の前立腺癌である。導管腺癌は前立腺の導管 (管) に並ぶ細胞から始まる。これは腺房腺癌よりも速く成長して広がる傾向がある。前立腺の移行上皮癌 (又は尿路上皮癌) は、尿を体外 (尿道) に運ぶ管に並ぶ細胞から始まる。この種の癌は、通常は膀胱から始まって前立腺に広がるが、まれに前立腺から始まることもあり、膀胱の入口及び周辺組織に広がり得る。扁平上皮癌は、前立腺を覆う扁平細胞から発生する。これは前立腺腺癌よりも急速に成長して広がる傾向がある。小細胞前立腺癌は小円形細胞で構成される。これは神経内分泌癌の一種である。前立腺癌はまた、転移性であることもある。用語「前立腺癌」は、本明細書で使用されるとき、そのあらゆる種類及びステージを包含する。

20

【0336】

一実施形態において、本発明は、転移性前立腺癌の治療における使用のための単独での又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせた本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

30

【0337】

一実施形態において、本発明は、前立腺癌の治療における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで本発明の薬物は、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤、ターゲット療法剤、細胞ベースの療法又はチェックポイント阻害薬又はこれらの薬剤の組み合わせと組み合わせて投与される。

【0338】

上記の療法は更に、放射線療法、好適にはEBRT (外照射療法) と組み合わせて投与することができる。上記の療法は更に、放射線療法を伴う又は伴わない、アンドロゲン遮断療法 (ADT) と組み合わせて投与することができる。

40

【0339】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、例えば、カバジタキセル、ミトキサントロン塩酸塩、ラジウム223二塩化物、白金系薬、フルオロウラシル (5-FU)、アービタックス、タキサン系薬、プレオマイシン、イホスファミド、ビンブラスチン、ゲムシタピン、ナベルピン、イレッサ、タルセバ、BIBW、パクリタキセル、ドセタキセル、及びメトトレキサートから選択される化学療法剤である。

【0340】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、EGFR阻害薬、例えば抗体、例えば、パニ

50

ツムマブ及びセツキシマブ、又はチロシンキナーゼ阻害薬、例えば、アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、及びラパチニブ；VEGF阻害薬、例えば抗体、例えば、ペバシズマブ、ラニビズマブ、又はVEGFR阻害薬、例えば、ラパチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ及びパゾパニブ；mTOR阻害薬、例えばエベロリムス；又はMET若しくはHGF阻害薬から選択されるターゲット療法剤である。

【0341】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、LHRHアゴニスト又はアンタゴニスト、例えば、リュープロレリン、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ブセレリン、及びデガレリクス；又は抗アンドロゲン薬、例えば、酢酸シプロテロン、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、エンザルタミド、アピラテロン酢酸塩、セビテロネル、アパルタミド、及びダロルタミドなどのアンドロゲン遮断療法(ADT)である。

10

【0342】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、スパルタリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、イピリムマブ及びデュルバルマブからなるリストから選択されるチェックポイント阻害薬である。

【0343】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、細胞ベースの癌免疫療法、例えばシプロイセル-Tである。

【0344】

患者の状態に応じて、上記のリストから、本発明の薬物と組み合わせることになる療法剤のうちの1、2、3又は4つを選択することができる。

20

【0345】

一実施形態において、本発明は、前立腺癌の治療における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで本発明の薬物は、1つ以上の化学療法剤と1つ以上ターゲット療法剤との組み合わせ、1つ以上の化学療法剤と1つ以上のチェックポイント阻害薬との組み合わせ、1つ以上の化学療法剤と1つ以上のターゲット療法剤と1つ以上のチェックポイント阻害薬との組み合わせと組み合わせで投与される。

【0346】

一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤はADT、好ましくはアパルタミド又はエンザルタミドである。好ましい実施形態において、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌(M0 - 遠隔転移なし)である。

30

【0347】

一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤はADT、好ましくはアパルタミド又はエンザルタミドである。好ましい実施形態において、これはデノスマブ又はゾレドロン酸、及び/又はシプロイセル-Tによる免疫療法、及び/又は緩和的放射線療法と組み合わせられる。好ましい実施形態において、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌(M1 - 遠隔臓器への転移あり)である。

【0348】

一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤はADT、好ましくはアパルタミド又はエンザルタミドである。好ましい実施形態において、これは、アピラテロン及びプレドニゾン、ドセタキセル、エンザルタミド、ラジウム-223(骨転移に対して)、アピラテロン及びメチルプレドニゾン、又は任意の他の二次ホルモン療法からなる群から選択される薬物のうちの1つ以上と組み合わせられる。好ましい実施形態において、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌(M1 - 遠隔臓器への転移あり)であり、より好ましくはここで内臓転移は存在せず、又は検出されず、又は存在すると診断されない。

40

【0349】

一実施形態において、1つ以上の療法剤はドセタキセル、ラジウム-223(骨転移に対して)であり、好ましくはここで前立腺癌は、進行後の、より好ましくは内臓転移のない去勢抵抗性前立腺癌(M1)であり、より好ましくはここで先行療法はアピラテロン及び

50

ノ又はエンザルタミドであった。

【0350】

一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、アピラテロンとプレドニゾンの併用、カバジタキセル、エンザルタミド、ラジウム - 223、アピラテロンとメチルプレドニゾロンの併用、シプロイセル - T（投与されていない場合）、ドセタキセル再投薬、ミトキサントロンとプレドニゾンの併用、又は他の二次ホルモン療法である。好ましい実施形態において、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌（M1 - 遠隔臓器への転移あり）であり、より好ましくはここで内臓転移は存在せず、又は検出されず、又は存在すると診断されず、より好ましくはここで先行療法はドセタキセルであった。

【0351】

一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、化学療法（例えば、シスプラチン / エトポシド又はカルボプラチン / エトポシド又はドセタキセル / カルボプラチン）、ドセタキセル、アピラテロン & プレドニゾン又はアピラテロン & メチルプレドニゾン又はエンザルタミド又はカバジタキセル（投与歴がない場合）又は二次ホルモン療法である。好ましい実施形態において、前立腺癌は小細胞癌である。好ましい実施形態において、前立腺癌は進行後の去勢抵抗性前立腺癌（M1）であり、より好ましくはここで内臓転移が存在し、又は検出され、又は存在すると診断される。

10

【0352】

一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、ファーストライン療法、好ましくはドセタキセル又はエンザルタミド又はアピラテロン & プレドニゾン又はアピラテロン & メチルプレドニゾン又は臨床試験又はミトキサントロン & プレドニゾン又は他の二次ホルモン療法である。好ましい実施形態において、前立腺癌は腺癌である。好ましい実施形態において、前立腺癌は進行後の去勢抵抗性前立腺癌（M1）であり、より好ましくはここで内臓転移が存在し、又は検出され、又は存在すると診断される。

20

【0353】

一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤はセカンドライン療法、好ましくはアピラテロン & プレドニゾン又はエンザルタミド又はカバジタキセル又はアピラテロン（abiraterone） & メチルプレドニゾン又はドセタキセル再投薬又はミトキサントロンとプレドニゾンの併用である。好ましい実施形態において、前立腺癌は腺癌である。好ましい実施形態において、前立腺癌は進行後の去勢抵抗性前立腺癌（M1）であり、より好ましくはここで内臓転移が存在し、又は検出され、又は存在すると診断される。

30

【0354】

好ましい一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、任意選択で抗アンドロゲン薬又はLHRHアンタゴニストと組み合わせた精巣摘除術又はLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、ヒストレリン、ロイプロリド、トリプトレリン）である。好ましい実施形態において、前立腺癌はM0 - 遠隔転移なし、より好ましくは去勢感受性である。

【0355】

好ましい一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、ドセタキセルと組み合わせたADT、又はアピラテロン及びプレドニゾンと組み合わせたADT、又は任意選択で抗アンドロゲン薬若しくはLHRHアンタゴニストと組み合わせた精巣摘除術、若しくはLHRH又はアピラテロンとメチルプレドニゾロンの併用と組み合わせたADTである。好ましい実施形態において、前立腺癌はM1 - 遠隔転移あり、より好ましくは去勢感受性である。

40

【0356】

好ましい一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は任意選択でADTと組み合わせたEBRTである。好ましくは、前立腺癌は遠隔臓器に転移していない。より好ましくは、前立腺癌はPSA持続 / 再発ステージにあり、より好ましくは根治的前立腺切除術（RP）後に進行中である。

【0357】

好ましい一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、任意選択でEBRTと組み

50

合わせた A D T である。好ましくは、前立腺癌は体重支持関節に転移しているか、又は症候性である。より好ましくは、前立腺癌は P S A 持続 / 再発ステージにあり、より好ましくは根治的前立腺切除術 (R P) 後に進行中である。

【 0 3 5 8 】

好ましい一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、骨盤リンパ節郭清 (P L N D) 又は凍結手術又は超音波又は小線源照射療法と組み合わせた根治的前立腺切除術 (R P) である。好ましい実施形態において、前立腺癌は T R U S (経直腸超音波) 陽性であり、ここで転移は存在せず、又は検出されず、又は存在すると診断されない。より好ましくは、前立腺癌は P S A 持続 / 再発ステージにあり、より好ましくは放射線療法後に進行中である。

10

【 0 3 5 9 】

好ましい一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は A D T である。好ましい実施形態において、前立腺癌は T R U S (経直腸超音波) 陰性であり、ここで転移は存在せず、又は検出されず、又は存在すると診断されない。より好ましくは、前立腺癌は P S A 持続 / 再発ステージにあり、より好ましくは放射線療法後に進行中である。

【 0 3 6 0 】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は前立腺癌に対する標準ケア (S o C) 薬剤である。

【 0 3 6 1 】

一実施形態において、本発明の薬物は前立腺癌治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて、更に E B R T 及び / 又は A D T と組み合わせて使用される。

20

【 0 3 6 2 】

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは (p r e f e a r a b l y) カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。ネオアジュバント治療の S o C 薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれた前立腺癌の再発又は再燃の予防 (アジュバント治療) における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、本発明の薬物はアジュバント治療において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。一実施形態において、本発明の薬物はアジュバント治療において1つ以上の療法又は療法剤と組み合わせて使用される。好ましい実施形態において、追加的な療法は E B R T であり、好ましくはここでリンパ節転移は存在せず、又は検出されず、又は存在すると診断されない。好ましい実施形態において、追加的な療法又は療法剤は、任意選択で E B R T と組み合わせた A D T であり、好ましくはここでリンパ節転移が存在し、又は検出され、又は存在すると診断される。

30

【 0 3 6 3 】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は前立腺癌アジュバント治療の S o C である。アジュバント治療の S o C 薬物はファーストライン治療の S o C と同じ薬物であることが多い。

【 0 3 6 4 】

一実施形態において、本発明の薬物は、前立腺癌アジュバント治療において、患者が A D T 及び / 又は E B R T を受けた後又はアジュバント治療としての意図される化学療法を完了した後に単剤療法として使用される。

40

【 0 3 6 5 】

一実施形態において、本発明の薬物は前立腺癌アジュバント治療において E B R T 及び / 又は A D T と同じ時点で組み合わせて使用される。

【 0 3 6 6 】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、前立腺癌のファーストライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、アピラテロン酢酸塩、アパ

50

ルタミド、ピカルタミド、カバジタキセル、デガレリクス、ドセタキセル、ロイプロリド酢酸塩、エンザルタミド、フルタミド、ゴセレリン酢酸塩、ミトキサントロン塩酸塩、ニルタミド、ラジウム²²³二塩化物、シプロイセル-Tから選択されるファーストライン治療として使用される療法剤である。

【0367】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、前立腺癌のセカンド又はサードライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の療法又は療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、任意選択で抗アンドロゲン薬又はLHRHアンタゴニストと組み合わせた精巣摘除術又はLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、ヒストレリン、ロイプロリド、トリプトレリン）から選択される。一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、ドセタキセルと組み合わせたADT、又はアピラテロン及びプレドニゾンと組み合わせたADT、又は任意選択で抗アンドロゲン薬又はLHRHアンタゴニストと組み合わせた精巣摘除術、又はLHRH、又はアピラテロンとメチルプレドニゾロンの併用と組み合わせたADTから選択される。一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、任意選択でADTと組み合わせたEBRTである。一実施形態において、1つ以上の療法又は療法剤は、骨盤リンパ節郭清（PLND）又は凍結手術又は超音波又は小線源照射療法と組み合わせた根治的前立腺切除術（RP）から選択される。

10

【0368】

一実施形態において、治療、例えば、アジュバント治療、ファーストライン治療又はセカンド若しくはサードライン治療は、好ましくはRECIST 1.1に基づいた病勢進行時まで継続される。

20

【0369】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカを含め、前立腺癌の治療に適用することができる。

【0370】

乳癌

本発明の目的は、乳癌における使用のための更なる治療選択肢を提供することである。現行の乳癌治療には、手術、放射線療法又は両方による局所疾患の治療、及び化学療法、内分泌療法、チェックポイント阻害薬療法（又は免疫療法）又はこれらの組み合わせによる全身治療が含まれる。本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカを含め、乳癌の治療に適用することができる。

30

【0371】

用語「乳癌」は、本明細書で使用されるとき、発生源に関わらず乳癌、例えば、管に発生する乳癌（浸潤性乳管癌及び非浸潤性乳管癌（DCIS）を含めた乳管癌及び腺に発生する乳癌（浸潤性小葉癌及び非浸潤性小葉癌を含めた小葉癌）、及び乳房パジェット病を含み、限定はされないが、確立された臨床ガイドラインに基づいたエストロゲン受容体陽性（ER+）乳癌、エストロゲン受容体陰性（ER-）乳癌、プロゲステロン受容体陽性（PR+）乳癌、プロゲステロン受容体陰性（PR-）乳癌、HER2受容体陽性（HER2+）乳癌、HER2受容体陰性（HER2-）乳癌、ER+/PR+、HER2+乳癌、ER-/PR+、HER2+乳癌、ER+/PR-、HER2+乳癌、ER+/PR+、HER2-乳癌、ER-/PR+、HER2-乳癌、ER+/PR-、HER2-乳癌、ER-/PR-、HER2+乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（TNBC；HER2-、ER-及びPR-である乳癌）が挙げられる。乳癌はまた炎症性乳癌又は転移性乳癌であってもよい。

40

【0372】

幾つもの発表によれば、乳癌モデルにおいて転移初期及び後期の両方でIL-1が関係するとされている（Maris et al., PLoS Med. 2015; ; Oh

50

et al., BMC Cancer. 2016;; Guo et al., Sci Rep. 2016)。

【0373】

IL-1 は腫瘍免疫抑制に関係があるとされ、カナキヌマブ又はゲボキズマブなどのIL-1 結合抗体又はその断片についての、特にHR- / HER2- (TNBC) 腫瘍 (アジュバント、ファーストライン及び難治性転移性乳癌) 及びHR+ / HER2- 腫瘍 (ファーストライン転移性乳癌) における既存のチェックポイント阻害薬の有効性の向上における役割を裏付けている。

【0374】

乳癌細胞の細胞モデルにおいて、IL-1 がIL-1 / IL-1RI / -カテニン 10
経路の活性化により上皮間葉転換 (EMT) を誘導し、結果としてESR1 遺伝子プロモーターのメチル化が起こることが示された。この後成的修飾により、ER 受容体レベルの大幅な低下が生じ、タモキシフェン耐性が増加した。PI3K / AKTシグナル伝達経路をワートマニンで非特異的に遮断すると、細胞のタモキシフェン感受性が回復した (Jimenez-Garduno et al., Biochem Biophys Res Commun. 2017; 490 (3): 780-785)。従って、エストロゲン受容体陽性腫瘍におけるアジュバント及びファーストライン転移性乳癌セッティングでIL-1 阻害をER ターゲット療法 (タモキシフェン、フルベストラント、SERD) と組み合わせて利用することができる。

【0375】

IL-1 はまた、ドキシソルピシン耐性に関係があるとされているBIRC3を上方制御 20
することも示された (Mendoza-Rodriguez et al., Cancer Lett. 2017; 390: 39-44)。従って、アジュバントセッティングで、又はドキシソルピシンが好ましい薬剤であるTNBCでカナキヌマブ又はゲボキズマブによるIL-1 の阻害をドーズデンスなドキシソルピシン / シクロホスファミド (AC) と組み合わせて使用して耐性を防ぐことができる。

【0376】

IL-1 は、シスプラチン、ビンクリスチン (vincristine)、エトポシド、パクリタキセル、メトトレキサート、5-FU、及びゲムシタピンなどの様々な薬剤 30
による化学療法後に上昇することが公知であり、疾患の進行を促進し得る (Bent et al., Int J Mol Sci. 2018; 19: 2155-2189)。従ってIL-1 阻害を、HR- / HER2- 患者のアジュバント、ファーストライン及び再発転移性乳癌にわたって及びHR+ / HER2- 患者のアジュバントセッティングで化学療法後維持療法として利用することができる。

【0377】

IL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを追加すると、血管新生、リンパ管新生、原発性乳房腫瘍成長、浸潤、転移及び / 又は乳癌腫瘍微小環境内の免疫抑制経路に関係があるとされるIL-1 シグナル伝達の遮断により現行の標準ケアを超える治療利益がもたらされることが予想される。

【0378】

従って、一実施形態において、本発明は、乳癌の転移の阻害又は予防における使用のための 40
の単独での又は1つ以上の療法剤と組み合わせたIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

【0379】

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは (preferably) カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。ネオアジュバント治療のSOC薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。別の実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれた乳癌の再発又は再燃の予防 (アジュバント治療) における使用のためのIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、IL-1 結 50

合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブは乳癌アジュバント治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は乳癌アジュバント治療のSoCである。一実施形態において、IL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブは、外科的に取り除かれた乳癌の再発又は再燃の予防（アジュバント治療）において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。一実施形態において、IL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブは、乳癌アジュバント治療において、前記患者が少なくとも2サイクル、少なくとも4サイクルを受けた後又はアジュバント治療としての意図される療法を完了した後に単剤療法として使用され、好適には意図される療法は化学療法又は内分泌療法又は放射線療法又はこれらのいずれかの組み合わせである。別の態様において、本発明は、放射線療法後アジュバント療法における使用のための、単剤療法としての又は少なくとも1つの更なる療法剤との組み合わせのいずれかのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

10

【0380】

一実施形態において、本明細書に記載される任意の乳癌に関連する実施形態についての1つ以上の療法剤は、特に具体的に明記されない限り、メトトレキサート、アブラキサン（パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤）、アミノグルテチミド、アナストロゾール、パミドロン酸二ナトリウム（pamidronate disodium rozoled）、ベバシズマブ、カペシタピン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ペグ化リボソームドキソルピシン、ドセタキセル三水合物、エピルピシン塩酸塩、エリブリンメシル酸塩、エチリノテカンベゴル、エキセメスタン、ファドロゾール、フルオロウラシル（5-FU）、ホルメスタン、フルベストラント、ゲムシタピン塩酸塩、ゴセレリン酢酸塩、イバンドロン酸、イクサベピロン、ラパチニブニトシル酸塩（Tyverb（登録商標）/Tykerb（登録商標））、レトロゾール、メゲストロール酢酸塩、メトトレキサート、ネラチニブマレイン酸塩（Nerlynx（登録商標））、オラパリブ、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ポジオチニブ、タモキシフェン、タラゾパリブ、テストラクトン、チオテパ、トレミフェン、ピンブラスチン硫酸塩、ピノレルピン、ポロゾール、AC（ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）及びシクロホスファミド）、AC-T（ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）、シクロホスファミド及びパクリタキセル）、CAF（シクロホスファミド、ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）及びフルオロウラシル）、CMF（シクロホスファミド、メトトレキサート及びフルオロウラシル）、FEC（フルオロウラシル、エピルピシン塩酸塩、シクロホスファミド）、TAC（ドセタキセル（タキソテル）、ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）、シクロホスファミド）、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、エベロリムス、トラスツズマブ（herceptin（登録商標））、ado-トラスツズマブエムタンシン（Kadcyla（登録商標））、ペルツズマブ（Perjeta（登録商標））、又はチェックポイント阻害薬、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、スパルタリズマブ（PDR-001）、及びイピリムマブなどから選択される。一実施形態において、1つ以上の療法剤はチェックポイント阻害薬であり、ここで好ましくはPD-1又はPD-L1阻害薬であり、ここで前記チェックポイント阻害薬は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ及びスパルタリズマブからなる群から選択され、好ましくはペンブロリズマブ又は好ましくはニボルマブである。患者の状態に応じて、上記のリストから、ゲボキズマブ又はカナキヌマブと組み合わせることになる1つ、2つ又はそれ以上の療法剤を選択することができる。

20

30

40

【0381】

一態様において本発明は、乳癌治療におけるネオアジュバントとしての使用のための単独又は組み合わせでのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は

50

好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、IL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブは、乳癌ネオアジュバント治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は乳癌ネオアジュバント治療の標準ケア(SoC)薬剤である。別の態様において、本発明は、転移性乳癌(mBC)におけるファーストライン治療としての単剤療法としての又は少なくとも1つの更なる療法剤と組み合わせた使用のための単独又は組み合わせでのIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。更に別の態様において、本発明は、再発転移性乳癌における単剤療法としての又は少なくとも1つの更なる療法剤と組み合わせた使用のための単独又は組み合わせでのIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、乳癌の治療における使用のためのIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここでIL-1 結合抗体又はその機能性断片は、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤又はチェックポイント阻害薬と組み合わせて投与される。一実施形態において、療法剤、例えば化学療法剤は、乳癌に対する標準ケア薬剤である。

10

【0382】

乳癌における標準ケア薬剤は、欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology: ESMO)(例えば、Senkus et al, Annals of Oncology 26(Supplement 5):v8-v30, 2015)、対がん米国合同委員会(American Joint Committee on Cancer: AJCC)(例えば、Hortobagyi et al, AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, Breast, 10.1007/978-3-319-40618-3_48)、世界保健機関(World Health Organisation: WHO)(例えば、Lakhani et al, WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Edition, Volume 4, 2012)、及び全米総合がん情報ネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)(例えば、NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology), 乳癌(Breast Cancer), 2018)(これらは全て本明細書によって全体として参照により援用される)による臨床診療ガイドラインに定義されるものなど、限定はされないが、患者の年齢、閉経状態、原発腫瘍の臨床的及び病理学的特徴、ホルモン受容体含量、癌の固有のサブタイプ、TNMステージ、及び腫瘍組織像を含めた種々の要因に依存する。

20

30

【0383】

一実施形態において、IL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブは、乳癌のファーストライン治療において単独で又は好ましくは組み合わせで使用される。好ましくは、IL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブは、乳癌のファーストライン治療として承認されている1つ又は複数のSoC薬物と組み合わせて使用される。

40

【0384】

別の態様において、本発明は、少なくとも1つの更なる療法剤と組み合わせたIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここで少なくとも1つの更なる療法剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、スパルタリズマブ、及びイピリムマブから選択され、及びここで組み合わせの有効性は、少なくとも1つの更なる療法剤単独の有効性よりも高い。任意選択で、及び加えて、少なくとも1つの更なる療法剤は、メトトレキサート、アブラキサン(パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤)、アミノグルテチミド、アナストロゾール、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium rozole)、ベパシズマブ、カペシタピン、カルボプラチン、シスプラチン、シ

50

ククロホスファミド、ドセタキセル、ペグ化リポソームドキソルピシン、ドセタキセル三水和物、エピルピシン塩酸塩、エリブリンメシル酸塩、エチリノテカンベゴル、エキセメスタン、ファドロゾール、フルオロウラシル（5-FU）、ホルメスタン、フルベストラント、ゲムシタピン塩酸塩、ゴセレリン酢酸塩、イバンドロン酸、イクサベピロン、ラパチニブニトシル酸塩（Tyverb（登録商標）/Tykerb（登録商標））、レトロゾール、メゲストロール酢酸塩、メトトレキサート、ネラチニブマレイン酸塩（Nerlynx（登録商標））、オラパリブ、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ポジオチニブ、タモキシフェン、タラゾパリブ、テストラクトン、チオテパ、トレミフェン、ピンブラスチン硫酸塩、ピノレルピン、ポロゾール、AC（ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）及びシクロホスファミド）、AC-T（ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）、シクロホスファミド及びパクリタキセル）、CAF（シクロホスファミド、ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）及びフルオロウラシル）、CMF（シクロホスファミド、メトトレキサート及びフルオロウラシル）、FEC（フルオロウラシル、エピルピシン塩酸塩、シクロホスファミド）、TAC（ドセタキセル（タキソテール）、ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）、シクロホスファミド、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、エベロリムス、トラスツズマブ（herceptin（登録商標））、ado-トラスツズマブエムタンシン（Kadcyla（登録商標））及びベルツズマブ（Perjeta（登録商標））から選択される。好ましい実施形態において、かかる組み合わせはTNBC乳癌の治療に使用される。組み合わせは、アジュバント治療として、ファーストライン治療として又は難治性転移性乳癌の治療において使用されてもよい。別の実施形態において、かかる組み合わせはHR+/HER2-乳癌の治療において、任意選択で転移性HR+/HER2-乳癌のファーストライン治療として使用される。

【0385】

別の態様において、本発明は、少なくとも2つの更なる療法剤と組み合わせたIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここで少なくとも1つの更なる療法剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、スパルタリズマブ、及びイピリムマブから選択され、及びここで少なくとも1つの更なる療法剤は、メトトレキサート、アブラキサン（パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤）、アミノグルテチミド、アナストロゾール、パミドロン酸二ナトリウム（pamidronate disodium rozoled）、ベバシズマブ、カペシタピン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ペグ化リポソームドキソルピシン、ドセタキセル三水和物、エピルピシン塩酸塩、エリブリンメシル酸塩、エチリノテカンベゴル、エキセメスタン、ファドロゾール、フルオロウラシル（5-FU）、ホルメスタン、フルベストラント、ゲムシタピン塩酸塩、ゴセレリン酢酸塩、イバンドロン酸、イクサベピロン、ラパチニブニトシル酸塩（Tyverb（登録商標）/Tykerb（登録商標））、レトロゾール、メゲストロール酢酸塩、メトトレキサート、ネラチニブマレイン酸塩（Nerlynx（登録商標））、オラパリブ、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ポジオチニブ、タモキシフェン、タラゾパリブ、テストラクトン、チオテパ、トレミフェン、ピンブラスチン硫酸塩、ピノレルピン、ポロゾール、AC（ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）及びシクロホスファミド）、AC-T（ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）、シクロホスファミド及びパクリタキセル）、CAF（シクロホスファミド、ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）及びフルオロウラシル）、CMF（シクロホスファミド、メトトレキサート及びフルオロウラシル）、FEC（フルオロウラシル、エピルピシン塩酸塩、シクロホスファミド）、TAC（ドセタキセル（タキソテール）、ドキソルピシン塩酸塩（アドリアマイシン）、シクロホスファミド、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、エベロリムス、トラスツズマブ（herceptin（登録商標））、ado-トラスツズマブエムタンシン（Kadcyla（登録商標））及びベルツズマブ（Perjeta（登録商標））から選択される。

【 0 3 8 6 】

アジュバント療法における現行の標準ケア療法剤については、2018年全米総合がん情報ネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)乳癌ガイドライン(バージョン3.2018)に概説される。それらには、3に要約するとおりの薬剤が含まれる。

【 0 3 8 7 】

【表 1 3】

表 3: 乳癌におけるアジュバント療法としての 2018 年 NCCN 乳癌ガイドラインによる治療レジメン及び標準ケア薬物

腫瘍サブタイプ	2018 年 NCCN 乳癌ガイドラインによる治療レジメン	2018 年 NCCN 乳癌ガイドラインによる現行の SoC 薬物
HR+/HER2- (ルミナル A)	内分泌療法又はアジュバント化学療法と続く内分泌療法(放射線療法もまた許容可能と見なされる)	<ul style="list-style-type: none"> 内分泌: AI (アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン)又は SERM (タモキシフェン) 好ましい化学療法レジメン: ドーズデンス AC (ドキシソルピシン/シクロホスファミド)と続くパクリタキセル又はドセタキセル及びシクロホスファミド
HR+/HER2+ (ルミナル B)	腫瘍サイズ及び転移の範囲に応じて、主力療法として HER2 ターゲット療法トラスツズマブが、内分泌療法、化学療法及び別の HER2 ターゲット療法ベルツズマブの追加との組み合わせで推奨される(ガイドラインにはないが、最近になってトラスツズマブに続くアジュバントセッティングに TKI のネラチニブが承認された)	<ul style="list-style-type: none"> HER2 ターゲット療法: トラスツズマブ (Herceptin)及びベルツズマブ(Perjeta) TKI: ネラチニブ(Nerlynx) 好ましい化学療法レジメン: AC と続くパクリタキセル + トラスツズマブ±ベルツズマブ又はパクリタキセル + トラスツズマブ又は TCH (ドセタキセル/カルボプラチン/トラスツズマブ) ±ベルツズマブ
HR-/HER2+	アジュバント化学療法と HER2 ターゲット療法トラスツズマブの組み合わせ、リンパ節陽性腫瘍(同側転移 >2mm)ではベルツズマブを追加	<ul style="list-style-type: none"> HER2 ターゲット療法: トラスツズマブ (Herceptin)及びベルツズマブ(Perjeta) 好ましい化学療法レジメン: AC と続くパクリタキセル + トラスツズマブ±ベルツズマブ又はパクリタキセル + トラスツズマブ又は TCH (ドセタキセル/カルボプラチン/トラスツズマブ) ±ベルツズマブ
HR-/HER2- (基底細胞様 / TNBC)	アジュバント化学療法のみ	<ul style="list-style-type: none"> 好ましい化学療法レジメン: ドーズデンス AC (ドキシソルピシン/シクロホスファミド)と続くパクリタキセル又はドセタキセル及びシクロホスファミド

10

20

30

40

【 0 3 8 8 】

更に別の態様において、本発明は、乳癌のアジュバント治療における使用のための表から選択される治療レジメンのとおり少なくとも1つの更なる療法剤と組み合わせた I L -

50

1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

【0389】

ルミナルA型乳癌のファーストライン治療は内分泌療法である。内分泌療法は抗ホルモン剤であり、(1)体内のホルモン量を低下させることによるか、又は(2)細胞へのホルモン作用を遮断することにより、2通りに働く。各種の抗ホルモン剤が公知である。ある種の抗ホルモン剤はアロマターゼ阻害薬として知られる。アロマターゼ阻害薬は、芳香族化と呼ばれる過程によってアンドロゲンをエストロゲンに変換する酵素アロマターゼの作用を阻害することにより働く。乳房組織はエストロゲンによって刺激されるため、その産生量を減少させることは、乳房腫瘍組織の再発を抑制する一つの方法である。主なエストロゲン源は、閉経前の女性では卵巣である一方、閉経後の女性では、体内のエストロゲンのほとんどが末梢組織(CNS外)で産生され、また脳内の様々な領域にある少数のCNS部位でも産生される。エストロゲンはこれらの組織で産生され、局所的に作用するが、男性及び女性において全身性のエストロゲン様効果を及ぼす循環エストロゲンはいずれも、エストロゲンが局所代謝を逃れて循環系に広がる結果である。2種類のアロマターゼ阻害薬がある：(1)エキセメスタン(Aromasin)などのステロイド系阻害薬、これはアロマターゼ酵素と永久的な不活性化結合を形成する；及び(2)アナストロゾール(Arimidex)又はレトロゾール(Femara)などの非ステロイド系阻害薬、これはアロマターゼ酵素に関する可逆的競合によってエストロゲンの合成を阻害する。別の種類の抗ホルモン剤は、エストロゲン受容体拮抗薬である。エストロゲン受容体拮抗薬の例はフルベストラント(Faslodex)である。エストロゲン受容体は乳房細胞及びその上に見られる。エストロゲンはエストロゲン受容体に、鍵が錠に嵌まるように結合する。これが受容体を活性化させて、ホルモン受容体陽性腫瘍の成長を引き起こし得る。フルベストラントはエストロゲン受容体に結合してそれを遮断し、乳房細胞のエストロゲン受容体の数を減少させる。別の種類の抗ホルモン剤は選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)であり、これはエストロゲン受容体に作用するクラスの化合物である。こうした物質を純粋な受容体作動薬及び拮抗薬と区別する特徴は、その作用が様々な組織で異なり、従って様々な組織でエストロゲン様作用を選択的に阻害又は刺激する可能性が与えられることである。SERMの例はタモキシフェンである。

10

20

30

【0390】

別の態様において、本発明は、フルベストラント、NVS-LSZ102、AZD9496、GDC-0927、エラセストラント、SAR-439859、プリラネストラントなどの選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)及び/又はタモキシフェン、トレミフェンなどの選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)から例えば選択される、ER受容体を標的とする少なくとも1つの更なる療法剤と組み合わせたIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。任意選択で、かかる組み合わせは、少なくとも1つの更なる療法剤、例えば、アナストロゾール(anastrozole)、レトロゾールなどの非ステロイド系アロマターゼ阻害薬及び/又はエキセメスタン及び/又はエベロリムスなどのステロイド系アロマターゼ阻害薬と組み合わせられてもよい。好ましい実施形態において、かかる組み合わせは、ER陽性乳癌の治療において、詳細にはアジュバントとして、及び/又はファーストライン転移性乳癌セッティングにおいて使用されてもよい。

40

【0391】

従って、一実施形態において、本発明は、200mgのカナキヌマブ又は30mg~120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、非ステロイド系アロマターゼ阻害薬(アナストロゾール(anastrozole)、レトロゾール)、SERD(フルベストラント、NVS-LSZ102、AZD9496、GDC-0927、エラセストラント、SAR-439859、プリラネストラント)、SERM(タモキシフェン、トレミフェン)、ステロイド系アロマターゼ阻害薬(エキセメスタン)から選択される内分泌療法と組み合わせ投与することを含む、乳癌の治療における内分泌療法と組み合わ

50

せた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここで乳癌はホルモン受容体 (H R) 陽性 / H E R 2 陰性乳癌である。

【 0 3 9 2 】

別の態様において、本発明は、単剤療法として又は少なくとも 1 つの更なる療法剤と組み合わせて使用されるアントラサイクリン耐性の予防のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。アントラサイクリンには、限定はされないが、ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン及びミトキサントロンが含まれ、これは単剤療法として又は例えばシクロホスファミドとの組み合わせ化学療法で、詳細には T N B C の治療において使用される。

10

【 0 3 9 3 】

別の態様において、本発明は、化学療法後維持療法における使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。詳細な実施形態において、かかる維持療法は、アジュバント、ファーストライン又は再発転移性 T N B C において使用される。別の実施形態において、かかる維持療法は H R + / H E R 2 - 乳癌においてアジュバントとして使用される。

【 0 3 9 4 】

転移性乳癌療法のファーストライン治療における現行の標準ケア療法剤については、2018 年全米総合がん情報ネットワーク (N a t i o n a l C o m p r e h e n s i v e C a n c e r N e t w o r k : N C C N) 乳癌ガイドライン (バージョン 3 . 2 0 1 8) に概説される。それらには、4 に要約するとおりの薬剤が含まれる。

20

【 0 3 9 5 】

30

40

50

【表 1 4】

表 4: 転移性乳癌のファーストライン治療としての 2018 年 NCCN 乳癌ガイドラインによる治療レジメン及び標準ケア薬物

腫瘍サブタイプ	2018 年 NCCN 乳癌ガイドラインによる治療レジメン	2018 年 NCCN 乳癌ガイドラインによる現行の SoC 薬物
HR+/HER2- (ルミナル A)	<ul style="list-style-type: none"> 閉経前女性には内分泌療法±CDK4/6 阻害薬が(卵巣抑制剤、例えばゴセリンと共に)推奨される 内分泌療法歴のない閉経後女性には、CDK4/6 阻害薬と AI 又はフルベストラントのいずれかとの組み合わせが推奨される(ガイドラインには単剤 AI 又は ER 調節薬/ 下方制御薬もまた含まれる) 内分泌療法歴のある閉経後女性については別の AI への切り替え±CDK 4/6 阻害薬の追加が推奨される 	<ul style="list-style-type: none"> 内分泌: 非ステロイド系 AI (アナストロゾール、レトロゾール)、ステロイド系 AI (エキセメスタン)及び SERM (タモキシフェン) CDK 4/6 阻害薬: アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ SERD: フルベストラント
HR+/HER2+ (ルミナル B)	<ul style="list-style-type: none"> 閉経前/閉経後女性には別の内分泌療法ライン± HER2 ターゲット化学療法又は化学療法及び HER2 ターゲット療法を検討する、ペルツズマブをトラスツズマブ及びタキサンと組み合わせる手法が好ましい 	<ul style="list-style-type: none"> 内分泌: 非ステロイド系 AI (アナストロゾール、レトロゾール)、ステロイド系 AI (エキセメスタン) HER2 ターゲット療法: トラスツズマブ (Herceptin)、ペルツズマブ (Perjeta) タキサン: ドセタキセル、パクリタキセル
HR-/HER2+	<ul style="list-style-type: none"> 化学療法及び HER2 ターゲット療法、ペルツズマブとトラスツズマブ及びタキサンと組み合わせる手法が好ましい 	<ul style="list-style-type: none"> HER2 ターゲット療法: トラスツズマブ (Herceptin)及びペルツズマブ (Perjeta) タキサン: ドセタキセル、パクリタキセル
HR-/HER2- (基底細胞様 / TNBC)	<ul style="list-style-type: none"> 現在、NCCN ガイドラインには進行時まで化学療法と記載されている mBC の gBRCA 変異患者には PARP 阻害薬が承認されている 	<ul style="list-style-type: none"> 化学療法レジメン: 推奨又は組み合わせは特になし PARP: オラパリブ、タラゾパリブ (talazopanib)

10

20

30

40

【0396】

更に別の態様において、本発明は、転移性乳癌のファーストライン治療における使用のための表から選択される治療レジメンのとおり少なくとも1つの更なる療法剤と組み合わせたIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキマブを提供する。

【0397】

腫瘍の発育は、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 及びその調節因子の遺伝子変化及び調節解除と密接に関連している。幾つかの臨床試験により、ホルモン受容体 (HR) 陽性 / HER2 陰性進行乳癌において内分泌療法に CDK 4 / 6 阻害薬を追加することの有効

50

性が実証されている。

【0398】

ホルモン受容体（HR）陽性HER2陰性進行乳癌を有する閉経前及び閉経周辺期女性におけるCDK4/6阻害薬の研究に専念した最初の試験であるMONALEESA-7の知見から、タモキシフェン/非ステロイド系アロマターゼ阻害薬（NSAI）+ゴセレリンによるファーストライン内分泌療法にリボシクリブ（Kisqali（登録商標））を加えると無増悪生存期間（PFS）が有意に長くなることが実証され、内分泌ベースの初期療法として、HR陽性HER2陰性進行又は転移性乳癌を有する閉経前及び閉経周辺期女性向けにアロマターゼ阻害薬と組み合わせたりボシクリブが承認されることにつながった。

10

【0399】

MONALEESA-3の知見は、HR陽性/HER2陰性進行乳癌を有する男性及び閉経後女性のファースト/セカンドラインにおけるリボシクリブとフルベストラントとの組み合わせの承認につながっており、無増悪生存期間（PFS）の有意な増加をもたらすものである。

【0400】

同様に、PALOMA試験の知見は、閉経後女性のHR陽性/HER2陰性転移性乳癌に対するレトロゾールと組み合わせたファーストライン療法としてのパルボシクリブ（Ibrance（登録商標））の承認につながっている。パルボシクリブはまた、セカンドラインHR陽性/HER2陰性転移性乳癌におけるフルベストラントとの組み合わせでも承認された。

20

【0401】

経口で1日2回連続投与される選択的CDK4/6阻害薬であるアベマシクリブ（Verzenio（登録商標））は、先行する内分泌及び化学療法歴がある患者の単剤療法に承認され、及びネオアジュバント若しくはアジュバントセッティング又はファーストライン転移性乳癌における1つの先行する内分泌療法ライン中に進行した患者に対するフルベストラントとの組み合わせで承認された。アベマシクリブはまた、MONARCH-3研究の結果に基づき初期内分泌療法としてのアロマターゼ阻害薬との組み合わせも承認されている。

【0402】

従って、一実施形態において、本発明は、ホルモン受容体（HR）陽性/HER2陰性進行又は転移性乳癌の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、パルボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、及びアベマシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩から選択されるCDK4/6阻害薬と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、前記乳癌患者はいかなる先行する全身療法（ファーストライン治療）も受けていない。別の実施形態において、前記患者は、ネオアジュバント又はアジュバントセッティングにおける少なくとも1つの先行する内分泌療法ライン中に進行があった。

30

【0403】

一実施形態において、本発明は、内分泌療法のファースト及び/又はセカンドラインとしてのHR陽性/HER2陰性陽性進行乳癌の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

40

【0404】

一実施形態において、本発明は、200mgのカナキヌマブ又は30mg~120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に（毎月）、200mg~600mgリボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の21日間連続投与とそれに続く7日間の休薬と組み合わせ投与することを含む、内分泌療法のファースト及び/又はセカンドラインとしてのHR陽性/HER2陰性陽性進行乳癌の治療におけるリボシクリブと組み合わせた使用の

50

ための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

【 0 4 0 5 】

一実施形態において、本発明は、H R 陽性 / H E R 2 陰性陽性早期乳癌の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

【 0 4 0 6 】

一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、約 2 0 0 m g ~ 6 0 0 m g リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の 2 1 日間連続投与とそれに続く 7 日間の休薬と組み合わせて投与することを含む、内分泌療法ファースト及び / 又はセカンドラインとしての H R 陽性 / H E R 2 陰性陽性早期乳癌の治療におけるリボシクリブと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

10

【 0 4 0 7 】

一実施形態において、本発明は、トリプルネガティブ乳癌の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、約 2 0 0 m g ~ 約 6 0 0 m g リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の 2 1 日間連続投与とそれに続く 7 日間の休薬と組み合わせて投与することを含む、トリプルネガティブ乳癌の治療におけるリボシクリブと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

20

【 0 4 0 8 】

一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、約 2 0 0 m g ~ 約 6 0 0 m g リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の 2 1 日間連続投与とそれに続く 7 日間の休薬及びアロマターゼ阻害薬、好ましくはレトロゾールの処方情報どおりの、例えば 2 . 5 m g レトロゾール連日投与と組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体（H R ）陽性 / H E R 2 陰性進行又は転移性乳癌の治療におけるリボシクリブ及びアロマターゼ阻害薬と組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

30

【 0 4 0 9 】

一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、約 2 0 0 m g ~ 約 6 0 0 m g リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の 2 1 日間連続投与とそれに続く 7 日間の休薬及びレトロゾールの処方情報どおりの、例えば 2 . 5 m g レトロゾール連日投与と組み合わせて投与することを含む、進行疾患に対する療法の投与歴のないホルモン受容体陽性 H E R 2 陰性進行乳癌を有する閉経後女性の治療におけるリボシクリブ及びレトロゾールと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

40

【 0 4 1 0 】

一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、約 6 0 0 m g リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の 2 1 日間連続投与とそれに続く 7 日間の休薬及び 2 . 5 m g レトロゾールの連日投与と組み合わせて投与することを含む、進行疾患に対するホルモン療法歴のないホルモン受容体陽性（H R + ）H E R 2 陰性（H E R 2 - ）進行乳癌（a B C ）を有する男性及び閉経前 / 閉経後女性の治療におけるリボシクリブ及びレトロゾール

50

ルと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

【 0 4 1 1 】

一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、約 7 5 m g ~ 約 1 2 5 m g パルボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の 2 1 日間連続投与とそれに続く 7 日間の休薬及びアロマターゼ阻害薬、好ましくはレトロゾールの処方情報どおりの、例えば 2 . 5 m g レトロゾール連日投与と組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体（ H R ）陽性 / H E R 2 陰性進行又は転移性乳癌の治療におけるパルボシクリブと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

10

【 0 4 1 2 】

一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、約 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g アベマシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の 1 日 2 回投与と組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体（ H R ）陽性 / H E R 2 陰性進行又は転移性乳癌の治療におけるアベマシクリブと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。任意選択で、加えてフルベストラントがアベマシクリブ及びフルベストラントの処方情報どおりに投与される。

【 0 4 1 3 】

一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、約 2 0 0 m g (2 0 0 m a b o u t g) ~ 約 6 0 0 m g リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の 2 1 日間連続投与とそれに続く 7 日間の休薬及び 5 0 0 m g フルベストラントの 2 8 日に 1 回の投与と 1 5 日目における追加の 1 用量と組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体（ H R ）陽性 / H E R 2 陰性進行又は転移性乳癌の治療におけるリボシクリブ及びフルベストラントと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

20

【 0 4 1 4 】

一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、約 2 0 0 m g ~ 約 6 0 0 m g リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の 2 1 日間連続投与とそれに続く 7 日間の休薬及び 5 0 0 m g フルベストラントの 2 8 日に 1 回の投与と 1 5 日目における追加の 1 用量と組み合わせて投与することを含む、先行する内分泌治療を受けたことがないか又は 1 ラインのみ受けたことがあるホルモン受容体陽性 H E R 2 陰性進行乳癌を有する男性及び閉経後女性の治療におけるリボシクリブ及びフルベストラントと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

30

【 0 4 1 5 】

一実施形態において、本発明は、ホルモン受容体（ H R ）陽性 / H E R 2 陰性局所進行又は転移性乳癌の治療における、リボシクリブ、エベロリムス及びエキセメスタンと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約 2 0 0 m g のカナキヌマブ又は約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 m g ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、エベロリムス及びエキセメスタンと組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体（ H R ）陽性 / H E R 2 陰性局所進行又は転移性乳癌の治療におけるリボシクリブと組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここでリボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩は約 2 0 0 m g ~ 約 6 0 0 m g の用量で 2 1 日間連続して投与され、その後 7 日間の休薬が続き、ここでエベロリムス及びエキ

40

50

セメスタンはそれぞれの処方情報のとおり1日1回投与される。

【0416】

一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、約75mg～約125mgパルボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の2日間連続投与とそれに続く7日間の休薬及び500mgフルベストラントの28日に1回の投与と15日目における追加の1用量と組み合わせて投与することを含む、先行する内分泌療法後の病勢進行を伴うHR+/HER2-進行/転移性乳癌の治療における使用のための、パルボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、及びフルベストラントと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

10

【0417】

一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、約200mg～約600mgリボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩の2日間連続投与とそれに続く7日間の休薬及び500mgフルベストラントの28日に1回の投与と15日目における追加の1用量と組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体(HR)陽性/HER2陰性進行又は転移性乳癌の治療におけるリボシクリブ及びフルベストラントと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

20

【0418】

一実施形態において、本発明は、ホルモン受容体陽性HER2陰性進行乳癌を有する閉経前(ゴセレリンを併せる)及び閉経後女性の治療におけるリボシクリブ及びレトロゾールと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、約200mg～約600mgリボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、及びレトロゾールの処方情報どおりの、例えば約2.5mgレトロゾールの連日投与と組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体(HR)陽性/HER2陰性局所進行又は転移性乳癌の治療におけるリボシクリブ及びレトロゾールと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。閉経前の患者では、加えてゴセレリンが投与される。

30

【0419】

一実施形態において、本発明は、ホルモン受容体陽性HER2陰性進行乳癌を有する閉経前(ゴセレリンを併せる)及び閉経後女性の治療におけるリボシクリブ及びフルベストラントと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、約200mg～約600mgリボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、及びフルベストラントの処方情報どおりの、例えば約500mgフルベストラントの28日に1回の投与と15日目における追加の1用量と組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体(HR)陽性/HER2陰性局所進行又は転移性乳癌の治療におけるリボシクリブ及びフルベストラントと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。閉経前の患者では、加えてゴセレリンが投与される。

40

【0420】

一実施形態において、本発明は、ホルモン受容体陽性HER2陰性進行乳癌を有する閉経前(ゴセレリンを併せる)及び閉経後女性の治療におけるリボシクリブ及びタモキシフェンと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間

50

毎に（毎月）、約200mg～約600mgリボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、及びタモキシフェンの処方情報どおりの投与と組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体（HR）陽性/HER2陰性局所進行又は転移性乳癌の治療におけるリボシクリブ及びフルベストラントと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。閉経前の患者では、加えてゴセレリンが投与される。

【0421】

一実施形態において、本発明は、ホルモン受容体陽性HER2陰性進行乳癌を有する閉経前女性の治療における、リボシクリブ、ゴセレリン及び非ステロイド系アロマターゼ阻害薬（NSAI）と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に（毎月）、約200mg～約600mgリボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて投与することを含む、ホルモン受容体陽性HER2陰性進行乳癌を有する閉経前女性の治療における、リボシクリブ、ゴセレリン並びに好適にはアナストロゾール（anastrozole）及びレトロゾールから選択される非ステロイド系アロマターゼ阻害薬（NSAI）と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここでリボシクリブは21日間連続して投与され、その後7日間の休薬が続き、及びアナストロゾール（anastrozole）又はレトロゾールは処方情報どおり投与される。

10

20

【0422】

転移性乳癌療法ファーストライン治療における現行の標準ケア療法剤については、2018年全米総合がん情報ネットワーク（National Comprehensive Cancer Network：NCCN）乳癌ガイドライン（バージョン3.2018）に概説される。それらには、に要約するとおりの薬剤が含まれる。

【0423】

30

40

50

【表 15】

表 5: 難治性転移性乳癌の治療における 2018 年 NCCN 乳癌ガイドラインによる治療レジメン及び標準ケア薬物

腫瘍サブタイプ	2018 年 NCCN 乳癌ガイドラインによる治療レジメン	2018 年 NCCN 乳癌ガイドラインによる現行の SoC 薬物
HR+/HER2- (ルミナル A)	<ul style="list-style-type: none"> 患者が不応性でない場合には内分泌療法のライン追加を検討し、又は化学療法(最大 3 連続ライン)を検討する AI 阻害薬(レトロゾール/ アナストロゾール(anastrozole))によるファーストラインが奏効しなかった後にエキセメスタンと組み合わせた mTOR 阻害薬の追加 内分泌療法に不適な gBRCAm を有する者に対して PARP 阻害薬が承認されている 	<ul style="list-style-type: none"> 内分泌: 非ステロイド系 AI (アナストロゾール、レトロゾール)、ステロイド系 AI (エキセメスタン)及び SERM (タモキシフェン) SERD: フルベストラント mTOR: エベロリムス PARPi: オラパリブ、タラゾパリブ (talazopanib)
HR+/HER2+ (ルミナル B)	<ul style="list-style-type: none"> ファーストライン内分泌療法中に患者に進行があった場合、内分泌療法のライン追加 (不応性でない場合)±HER-2 ターゲット療法 (最大 3 連続内分泌レジメン)を検討する 化学療法及び HER2 ターゲット療法中に患者に進行があった場合、更に 1 ラインの化学療法及び HER-2 ターゲット療法を進行時まで検討する 好ましい化学療法レジメンファーストライン後の使用にはラパチニブ (TKI)及び Ado-トラスツズマブエムタンシン(T-DM1)が推奨される 	<ul style="list-style-type: none"> 代替的レジメン(ファーストラインまで): <ul style="list-style-type: none"> T-DM1 トラスツズマブとパクリタキセルの併用±カルボプラチン トラスツズマブとドセタキセルの併用 トラスツズマブとビンレルビンの併用 トラスツズマブとカペシタピンの併用 ラパチニブ + カペシタピン トラスツズマブ + ラパチニブ

10

20

30

40

【0424】

【表 16】

HR-/HER2+	<ul style="list-style-type: none"> 化学療法及び HER2 ターゲット療法中に患者に進行があった場合、更に 1 ラインの化学療法及び HER-2 ターゲット療法を進行時まで検討する 好ましい化学療法レジメンファーストライン後の使用にはラパチニブ (TKI) 及び Ado-トラスツズマブエムタンシン (T-DM1) が推奨される 	<ul style="list-style-type: none"> 代替的 SoC レジメンは、HR+/HER2+腫瘍について記載されるものと同じである
HR-/HER2- (基底細胞様 / TNBC)	<ul style="list-style-type: none"> 進行後の 3 連続ラインの化学療法 mBC における gBRCA 変異患者には PARP 阻害薬が承認されている 	<ul style="list-style-type: none"> 化学療法レジメン: 推奨は特になし PARP: オラパリブ、タラゾパリブ (talazopanib)

10

20

【0425】

更に別の態様において、本発明は、難治性転移性乳癌の治療における使用のための、表から選択される治療レジメンのとおり少なくとも 1 つの更なる療法剤と組み合わせた IL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

【0426】

一実施形態において、本発明は、約 200 mg のカナキヌマブ又は約 30 mg ~ 約 120 mg ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に (毎月)、エペロリムス並びに非ステロイド系アロマターゼ阻害薬 (アナストロゾール (anastrozole)、レトロゾール)、エストロゲン受容体拮抗薬 (フルベストラント、NVS-LSZ102、AZD9496、GDC-0927、エラセストラント、SAR-439859)、SERM (タモキシフェン、トレミフェン) 及びステロイド系アロマターゼ阻害薬 (エキセメスタン) から選択される内分泌療法と組み合わせて投与することを含む、乳癌の治療における内分泌療法と組み合わせた使用のための IL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここで乳癌はホルモン受容体 (HR) 陽性 / HER2 陰性乳癌である。

30

【0427】

PARP 阻害薬は、DNA 修復に關与する酵素ポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) を阻害する。ネオアジュバント又はアジュバントセッティングにおける化学療法で治療された、有害な又は疑いのある有害な gBRCAm、HER2 陰性局所進行又は転移性乳癌を有する患者において、生殖細胞系列 BRCA 変異型 (gBRCAm)、HER2 陰性局所進行又は転移性乳癌にはオラパリブ (olaparib) (Lynparza (登録商標)) 又はタラゾパリブ (Talzenna (登録商標)) が適応される。ホルモン受容体 (HR) 陽性乳癌患者は、内分泌療法による治療歴があるか、又は内分泌療法が不適当と見なされる者でなければならない。

40

【0428】

従って、一実施形態において、本発明は、gBRCAm、HER2 陰性進行又は転移性乳癌の治療における、オラパリブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のための IL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、前記患者はネオアジュバント又はアジュバント

50

セッティングにおける少なくとも1つの先行する化学療法ライン中に進行した。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、オラパリブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて投与することを含む、gBRCAm、HER2陰性進行又は転移性乳癌の治療におけるオラパリブと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。更なる実施形態において、オラパリブ、又はその薬学的に許容可能な塩は、オラパリブ処方情報のとおり400mg～600mgの1日総用量の量で投与されてもよい。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、タラゾパリブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて投与することを含む、gBRCAm、HER2陰性進行又は転移性乳癌の治療におけるタラゾパリブと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。更なる実施形態において、タラゾパリブ、又はその薬学的に許容可能な塩は、タラゾパリブ処方情報のとおり1日0.25mg～1mgの量で投与されてもよい。

10

20

30

40

50

【0429】

PI3K/Akt/mTOR経路は、正常細胞にとって重要な、厳密に調節された生存経路である。ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)は広範に発現する脂質キナーゼであり、イノシトール脂質のD-3'位へのリン酸転移を触媒してホスホイノシトール-3-リン酸(PIP)、ホスホイノシトール-3,4-ニリン酸(PIP₂)及びホスホイノシトール-3,4,5-三リン酸(PIP₃)を生じさせる。これらのPI3K触媒反応産物は二次メッセンジャーとして働き、細胞成長、分化、移動性、増殖及び生存を含めた重要な細胞過程において中心的な役割を担う。PI3Kの異常調節は、多くの場合にAKT活性化を通じて生存を増加させるもので、ヒト癌において最も高頻度に見られるイベントの一つであり、複数のレベルで起こることが示されている。イノシトール環の3'位でホスホイノシチドを脱リン酸して、その際にPI3K活性をアンタゴナイズする腫瘍抑制遺伝子PTENが、種々の腫瘍で機能的に欠失している。他の腫瘍では、p110αアイソフォームの遺伝子PIK3CA、及びAKTの遺伝子が増幅され、それらの遺伝子産物のタンパク質発現の増加が幾つかのヒト癌で実証されている。アルペリシブ及びブバルシブは、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)の-アイソフォームに高度に選択的な阻害活性を有する。SOLAR-1試験では、アロマターゼ阻害薬で進行した後又は最大1ラインの療法追加を受けた後のPIK3CA変異型HR+/HER2-進行乳癌を有する男性及び閉経後女性において、フルベストラント単独と比べてアルペリシブ+フルベストラントによりPFSがほぼ二倍になったことが実証された。

【0430】

従って、一実施形態において、本発明は、PIK3CA変異型HR+/HER2-進行乳癌の治療における、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、前記乳癌患者はいかなる全身療法(ファーストライン治療)の投与歴もない。別の実施形態において、前記患者は、ネオアジュバント又はアジュバントセッティングにおける少なくとも1つの先行する療法ライン中に進行した。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて投与することを含む、PIK3CA変異型HR+/HER2-進行乳癌の治療におけるアルペリシブと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここでアルペリシブは、好適な経路によって、例えば経口的に、1日約50mg～約450mgの量で投与される。更なる実施形態において、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩は、1日約200～約400mg、又は1日約240mg～約400mg、又

は1日約300mg～約400mg、又は1日約350mg～約400mgの量で投与されてもよい。好ましい実施形態において、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩は1日約350mg～約400mgの量で投与される。別の好ましい実施形態において、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩は1日約300mgの量で投与される。任意選択で、加えてフルベストラントがフルベストラントについての処方情報どおりに投与され、例えば、フルベストラント処方情報のおりに初回サイクルで1日目及び15日目に、及び後続の28日サイクルの各々の1日目に500mg筋肉内注射で投与される。

【0431】

一実施形態において、本発明は、内分泌療法のファースト及び/又はセカンドラインとしてのHR陽性/HER2陰性進行乳癌の治療における、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

10

【0432】

一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、約200mg～約400mg、好ましくは300mgアルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて投与することを含む、内分泌療法のファースト及び/又はセカンドラインとしてのHR陽性/HER2陰性進行乳癌の治療におけるリボシクリブと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

20

【0433】

一実施形態において、本発明は、HR陽性/HER2陰性早期乳癌の治療における、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、約200mg～約400mg、好ましくは300mgアルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて投与することを含む、内分泌療法のファースト及び/又はセカンドラインとしてのHR陽性/HER2陰性早期乳癌の治療におけるリボシクリブと組み合わせた使用のための本発明の薬物を提供する。

30

【0434】

一実施形態において、本発明は、トリプルネガティブ乳癌の治療における、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、約200mg～約400mg、好ましくは300mgアルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて投与することを含む、トリプルネガティブ乳癌の治療におけるリボシクリブと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

40

【0435】

一実施形態において、本発明は、進行ER陽性乳癌患者における、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩、及びリボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩及びレトロゾールと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、200mgのカナキヌマブ又は30mg～120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて投与することを含む、進行ER陽性乳癌の治療におけるアルペリシブと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここでアルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩は1日約300mg～40

50

0 mg の用量で投与され、ここでリボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩は約 200 mg ~ 600 mg の用量で 21 日間連続して投与され、その後 7 日間の休薬が続き、及びアロマターゼ阻害薬、好ましくはレトロゾールは処方情報どおりに、例えば 2.5 mg レトロゾールが連日投与される。

【0436】

一実施形態において、本発明は、ホルモン受容体陽性 / H E R 2 陰性局所再発又は進行転移性乳癌を有する閉経後女性の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、フルベストラント及びアルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約 200 mg のカナキヌマブ又は約 30 mg ~ 約 120 mg ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）投与し、アルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩を 1 日約 300 mg ~ 400 mg の用量で投与し、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩を約 200 mg ~ 600 mg の用量で 21 日間連続して投与し、続いて 7 日間休薬し、及びフルベストラントを処方情報どおりに、例えば 500 mg で月 1 回投与することを含む、ホルモン受容体陽性 H E R 2 陰性局所再発又は進行転移性乳癌を有する閉経後女性の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、フルベストラント及びアルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

10

【0437】

一実施形態において、本発明は、ホルモン受容体陽性 H E R 2 陰性局所再発又は進行転移性乳癌を有する閉経後女性の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、フルベストラント及びブパルリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約 200 mg のカナキヌマブ又は約 30 mg ~ 約 120 mg ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）投与し、ブパルリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩を約 200 mg ~ 600 mg の用量で 21 日間連続して投与し、続いて 7 日間休薬し、及びフルベストラントを処方情報どおりに、例えば 500 mg で月 1 回投与することを含む、ホルモン受容体陽性 H E R 2 陰性局所再発又は進行転移性乳癌を有する閉経後女性の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、フルベストラント及びブパルリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

20

30

【0438】

一実施形態において、本発明は、局所進行又は転移性乳癌を有する H R 陽性 / H E R 2 陰性閉経後女性の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、レトロゾール及びブパルリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約 200 mg のカナキヌマブ又は約 30 mg ~ 約 120 mg ゲボキズマブを 3 週間毎に又は 4 週間毎に（毎月）を投与し、ブパルリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩を約 200 mg ~ 600 mg の用量で 21 日間連続して投与し、続いて 7 日間休薬し、及びレトロゾールを処方情報どおりに、例えば 2.5 mg を連日投与することを含む、H R 陽性 / H E R 2 陰性局所再発又は進行転移性乳癌を有する閉経後女性の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、レトロゾール及びブパルリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のための I L - 1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

40

【0439】

一実施形態において、本発明は、C D K 4 / 6 阻害薬で進行した後の H R 陽性 / H E R 2

50

陰性局所進行又は転移性乳癌を有する男性及び閉経後女性の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、エベロリムス及びエキセメスタンと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)投与し、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩を約200mg～600mgの用量で21日間連続して投与し、続いて7日間休薬し、エベロリムスを処方情報どおりに、例えば1日10mgで投与し、及びエキセメスタンを処方情報どおりに、例えば1日25mgで投与することを含む、HR陽性/HER2陰性局所進行又は転移性乳癌を有する男性及び閉経後女性の治療における、リボシクリブ、又はその薬学的に許容可能な塩、エベロリムス及びエキセメスタンと組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

10

【0440】

一実施形態において、本発明は、内分泌療法後に進行した進行又は転移性ER陽性乳癌患者における、NVS-LSZ102、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、内分泌療法後に進行した進行又は転移性ER陽性乳癌患者における、NVS-LSZ102、又はその薬学的に許容可能な塩、及びブパルリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)投与し、NVS-LSZ102を1日1回、及びブパルリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、内分泌療法後に進行した進行又は転移性ER陽性乳癌患者における、NVS-LSZ102、又はその薬学的に許容可能な塩、及びブパルリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

20

【0441】

一実施形態において、本発明は、内分泌療法後に進行した進行又は転移性ER陽性乳癌患者における、NVS-LSZ102、又はその薬学的に許容可能な塩、及びアルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。一実施形態において、本発明は、約200mgのカナキヌマブ又は約30mg～約120mgゲボキズマブを3週間毎に又は4週間毎に(毎月)投与し、NVS-LSZ102を1日1回、及びアルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩を1日約300mg～400mgの用量で投与することを含む、内分泌療法後に進行した進行又は転移性ER陽性乳癌患者における、NVS-LSZ102、又はその薬学的に許容可能な塩、及びアルペリシブ、又はその薬学的に許容可能な塩と組み合わせた使用のためのIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供する。

30

【0442】

膠芽腫

一態様において本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のための、単独での又は1つ以上の療法剤と組み合わせたIL-1結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここで前記癌は膠芽腫である。

40

【0443】

膠芽腫は、脳又は脊髄に起こり得る悪性度の高い種類の癌である。膠芽腫は、神経細胞を支持するアストロサイトと呼ばれる細胞で形成される。

【0444】

一実施形態において、本発明は、転移性膠芽腫の治療における使用のための、単独での又

50

は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせた本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

【0445】

一実施形態において、本発明は、膵癌の治療における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで本発明の薬物は、1つ以上の療法剤、例えば、化学療法剤、ターゲット療法剤、チェックポイント阻害薬又はこれらの薬剤の組み合わせと組み合わせて投与される。一実施形態において、本発明の薬物は放射線療法と組み合わせて投与される。

【0446】

一実施形態において、本発明は、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤又は例えばチェックポイント阻害薬と組み合わせた、膠芽腫の治療における使用のための本発明の薬物、好適にはゲボキズマブ又はカナキヌマブを提供する。一実施形態において、療法剤、例えば化学療法剤は、膠芽腫に対する標準ケア薬剤である。一実施形態において、標準ケア薬剤はテモゾロミド及び/又はベパシズマブである。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、テモゾロミド、ベパシズマブ、ペンブロリズマブ及びニボルマブからなる群から選択される。本発明の薬物は、と組み合わせて投与される。患者の状態に応じて、上記のリストから、ゲボキズマブ又はカナキヌマブと組み合わせることになる1、2又は3つの療法剤を選択することができる。

10

【0447】

慢性炎症及びIL-1は、ネオアジュバント療法に対する組織学的応答の不良及び癌の発生リスクと関連付けられており(Delitto et al., BMC cancer, 2015)、これは既存のSOCアジュバント治療と組み合わせて使用したときのネオアジュバントセッティングにおける本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブの使用の裏付けとなる可能性がある。従って一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは(prefeably)カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

20

【0448】

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは(prefeably)カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。ネオアジュバント治療のSOC薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれた膠芽腫の再発又は再燃の予防(アジュバント治療)における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

30

【0449】

一実施形態において、本発明の薬物はアジュバント治療において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。

【0450】

本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、アジュバント治療としての使用に適している。一実施形態において、本発明の薬物はアジュバント治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。

40

【0451】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は膠芽腫アジュバント治療のSOCである。ネオアジュバント治療のSOC薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。アジュバント治療のSOC薬物はファーストライン治療のSOCと同じ薬物であることが多い。

【0452】

一実施形態において、本発明の薬物は、膠芽腫アジュバント治療において、患者が少なくとも2サイクル、少なくとも4サイクルを受けた後又はアジュバント治療としての意図される化学療法を完了した後に単剤療法として使用され、好適には意図される化学療法はテモゾロミド及び/又はベパシズマブである。

50

【0453】

一実施形態において、本発明の薬物は膠芽腫治療において化学療法と同じ時点で組み合わせて使用され、好適には意図される化学療法はテモゾロミド及び/又はペバシズマブである。

【0454】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、膵癌のファーストライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、テモゾロミド及びペバシズマブから選択されるファーストライン治療として使用される療法剤である。

【0455】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、膠芽腫のセカンド又はサードライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、テモゾロミド、ペバシズマブ、ペンプロリズマブ及びニボルマブから選択される。

【0456】

一実施形態において、治療、例えば、アジュバント治療、ファーストライン治療又はセカンド若しくはサードライン治療は、好ましくはRECIST 1.1に基づいた病勢進行時まで継続される。

【0457】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、膠芽腫の治療に適用することができる。

【0458】

膵癌

一態様において本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のための、単独での又は1つ以上の療法剤と組み合わせたIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここで前記癌は膵癌である。

【0459】

本明細書で使用されるとき、用語「膵癌」は膵外分泌腫瘍及び神経内分泌癌を指す。これは、その始まりとなる細胞型に基づく。膵癌の約95%が外分泌腫瘍であり、腺癌、特に膵癌症例の80%を占める膵臓における最も一般的な固形腫瘍種である膵管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma) (PDAC); 腺房細胞癌; 膵管内乳頭粘液性新生物; 及び粘液性嚢胞腺癌が含まれる。膵神経内分泌腫瘍は、それが産生するホルモンによって分類される。よく見られる種類は、ガストリノーマ (ガストリン)、グルカゴノーマ (glucagonoma) (グルカゴン)、インスリノーマ (インスリン)、ソマトスタチノーマ (ソマトスタチン)、ピポーマ (血管作動性腸管ペプチド)、非機能性膵島細胞腫 (ホルモンなし) である。好ましい一実施形態において癌はPDACである。

【0460】

膵癌においてIL-1 が役割を果たすことを示す観察は幾つもある。複数の研究を通じて、PDAC患者では循環IL-1 レベルが一貫して増加する (Yako et al., PLoS One, 2016)。また、IL-1 遺伝子内の機能性の炎症誘発性遺伝子型が膵癌リスク及びその予後に関連することも見出されている (Hamacher et al., Cytokine, 2009)。

【0461】

癌の進行ステージに応じて、用語「膵癌」には、原発性膵癌、局所進行膵癌、切除不能膵癌、転移性膵癌、難治性膵癌、及び/又は抗癌薬耐性膵癌が含まれる。一実施形態において、本発明は、転移性膵癌の治療における使用のための、単独での又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせた本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

10

20

30

40

50

【0462】

一実施形態において、本発明は、膵癌の治療における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで本発明の薬物は、1つ以上の療法剤、例えば、化学療法剤、ターゲット療法剤、チェックポイント阻害薬又はこれらの薬剤の組み合わせと組み合わせて投与される。

【0463】

一実施形態において、本発明は、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤又は例えばチェックポイント阻害薬と組み合わせた、膵癌の治療における使用のための本発明の薬物、好適にはゲボキズマブ又はカナキヌマブを提供する。一実施形態において、療法剤、例えば化学療法剤は、膵癌に対する標準ケア薬剤である。一実施形態において、1つ以上の療法剤、例えば化学療法剤は、nab-パクリタキセル（パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤；Abraxane（登録商標））、ドセタキセル、カペシタビン、エルロチニブ塩酸塩（Tarceva（登録商標））、スニチニブリンゴ酸塩（Sutent（登録商標））、フルオロウラシル（5-FU）、ゲムシタビン塩酸塩、イリノテカン、マイトマイシンC、FOLFIRINOX（ロイコボリンカルシウム（フォリン酸）、フルオロウラシル、イリノテカン塩酸塩及びオキサリプラチン）、ゲムシタビン+シスプラチン、ゲムシタビン+オキサリプラチン、ゲムシタビン+nab-パクリタキセル、及びOFF（オキサリプラチン、フルオロウラシル及びロイコボリンカルシウム（フォリン酸））から選択される。患者の状態に応じて、上記のリストから、ゲボキズマブ又はカナキヌマブと組み合わせることになる1、2又は3つの療法剤を選択することができる。

10

20

【0464】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、カペシタビン、CI 5-FU、ゲムシタビン、FOLFIRI、FOLFOX、FOLFIRINOX、修正FOLFIRINOX、OFF、ロイコボリン、アルブミン結合パクリタキセル、シスプラチン、リポソームイリノテカン、カペシタビン、オキサリプラチン、エルロチニブ、スニチニブ、エベロリムス、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、スパルタリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、イピリムマブ、及びデュルバルマブから選択される。患者の状態に応じて、上記のリストから、本発明の薬物と組み合わせることになる療法剤のうち1、2、3、又は4つを選択することができる。

【0465】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、膵癌に対する標準ケア（SOC）薬剤である。好ましい一実施形態において、1つ以上の療法剤はペンブロリズマブである。好ましい一実施形態において、1つ以上の療法剤はエルロチニブである。好ましい一実施形態において、1つ以上の療法剤はスニチニブである。一実施形態において、1つ以上の療法剤はゲムシタビンである。既存のエビデンスにより、IL-1はゲムシタビン療法耐性に関係があることが実証されており（Zhang et al., Cancer Res. 2018; 78(7): 1700-1712）、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブをゲムシタビンベースの化学療法レジメンと組み合わせる機会が与えられる。

30

【0466】

一実施形態において、本発明の薬物は膵癌治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて、更には放射線療法と組み合わせて使用される。好ましい一実施形態において、本発明の薬物は膵癌治療において、カペシタビン又はCI 5-FU又はゲムシタビンから選択される1つ以上の療法剤と組み合わせて、放射線療法と組み合わせて使用される。

40

【0467】

慢性炎症及びIL-1は、ネオアジュバント療法に対する組織学的応答の不良及び癌の発生リスクと関連付けられており（Delitto et al., BMC cancer. 2015）、これは既存のSOCアジュバント治療と組み合わせて使用したときのネオアジュバントセッティングにおける本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブの使用の裏付けとなる可能性がある。従って一実施形態において、本発明は、ネオ

50

アジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは (p r e f e a r a b l y) カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

【 0 4 6 8 】

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは (p r e f e a r a b l y) カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。ネオアジュバント治療の S o C 薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれた膵癌の再発又は再燃の予防 (アジュバント治療) における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

【 0 4 6 9 】

一実施形態において、本発明の薬物はアジュバント治療において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。

【 0 4 7 0 】

本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、アジュバント治療としての使用に適している。一実施形態において、本発明の薬物はアジュバント治療において1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。

【 0 4 7 1 】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は膵癌アジュバント治療の S o C である。ネオアジュバント治療の S o C 薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。アジュバント治療の S o C 薬物はファーストライン治療の S o C と同じ薬物であることが多い。アジュバント治療における S o C はゲムシタピン+カペシタピン又は修正 F O L F I R I N O X である。他の推奨レジメンはゲムシタピン又は 5 - F U / ロイコポリンである。

【 0 4 7 2 】

一実施形態において、本発明の薬物は、膵癌アジュバント治療において、患者が少なくとも2サイクル、少なくとも4サイクルを受けた後又はアジュバント治療としての意図される化学療法を完了した後に単剤療法として使用され、好適には意図される化学療法はゲムシタピン+カペシタピン又は修正 F O L F I R I N O X である。

【 0 4 7 3 】

一実施形態において、本発明の薬物は膵癌アジュバント治療において化学療法と同じ時点で組み合わせて使用され、好適には意図される化学療法はゲムシタピン+カペシタピン又は修正 F O L F I R I N O X である。

【 0 4 7 4 】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、膵癌のファーストライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、F O L F I R I N O X、修正 F O L F I R I N O X、ゲムシタピン+アルブミン結合パクリタキセル、エルロチニブ+ゲムシタピン、カペシタピン、又は C I 5 - F U から選択されるファーストライン治療として使用される療法剤である。B R C A 1 / 2 又は P A L B 突然変異については、ファーストライン治療として使用される1つ以上の療法剤は F O L F I R I N O X 又はゲムシタピン+シスプラチンから選択される。

【 0 4 7 5 】

好ましくは本発明の薬物は、膵癌のファーストライン治療として承認されている S o C 薬物、例えば、F O L F I R I N O X、修正 F O L F I R I N O X、ゲムシタピン+アルブミン結合パクリタキセル、エルロチニブ+ゲムシタピン、カペシタピン、C I 5 - F U、又はゲムシタピン+シスプラチンなど、1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。

【 0 4 7 6 】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、膵癌のセカンド又はサードライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、ゲムシタピン治療歴のある患者に対する1つ

10

20

30

40

50

以上の療法剤は、5 - F U + ロイコボリン + リポソームイリノテカン、F O L F I R I、F O L F I R I N O X、O F F、F O L F O X、カペシタピン / オキサリプラチン、カペシタピン、及びC I 5 - F Uから選択される。一実施形態において、フルオロピリミジン治療歴のある患者に対する1つ以上の療法剤は、ゲムシタピン、ゲムシタピン + パクリタキセル、ゲムシタピン + シスプラチン (B R C A 1 / 2 又は P A L B 2 に対して)、ゲムシタピン + エルロチニブ、及び5 - F U + ロイコボリン + リポソームイリノテカンから選択される。一実施形態において、パフォーマンスステータス不良患者に対する1つ以上の療法剤は、ゲムシタピン又はカペシタピン又はC I 5 - F Uから選択される。

【0477】

一実施形態において、治療、例えば、アジュバント治療、ファーストライン治療又はセカンド若しくはサードライン治療は、好ましくはR E C I S T 1 . 1 に基づいた病勢進行時まで継続される。

10

【0478】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、アルブミン結合パクリタキセル、例えば、A b r a x a n e (登録商標)、ゲムシタピンの組み合わせ(「P a n C a n 三剤コンボ」)である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、アルブミン結合パクリタキセル、例えば、A b r a x a n e (登録商標)、ゲムシタピン及びスパルタリズマブの組み合わせ(「P a n C a n 四剤コンボ」)である。一実施形態において、膵癌は、好適には組織学的又は細胞学的に確定された、転移性膵腺癌である。一実施形態において、p。一実施形態において、膵癌はファーストライン転移性膵腺癌である。I L - 1 結合抗体はカナキヌマブである。一実施形態において、用量レジメンは250mg、4週間毎である。一実施形態において、カナキヌマブは皮下投与される。

20

【0479】

一実施形態において、カナキヌマブはスパルタリズマブと同じ日に投与され、好適にはスパルタリズマブは400mgを4週間毎にI V 投与される。一実施形態において、スパルタリズマブとの併用又は非併用でのカナキヌマブは、標準ケアに加えて投与される。一実施形態において、標準ケアは、アルブミン結合パクリタキセル、例えば、A b r a x a n e (登録商標)、及びゲムシタピンである。好適にはS o C は、28日サイクルの1、8、15日目におけるゲムシタピン1000mg / m² + 125mg / m² I V のA b r a x a n e (「P a n C a n S o C」)である。

30

【0480】

一実施形態において、P a n C a n 四剤コンボの治療を受けている患者の全生存(O S)期間は、好ましくはP a n C a n S o C 治療を受けている患者と比較して少なくとも2ヵ月、少なくとも3ヵ月、好適には3ヵ月、少なくとも6ヵ月、好適には6ヵ月長くなる。一実施形態において、O S はファーストライン治療セッティングで少なくとも6ヵ月、好適には6ヵ月、好適には12ヵ月長くなる。

【0481】

一実施形態において、P a n C a n 四剤コンボの治療を受けている患者は、少なくとも6ヵ月、好適には6ヵ月、少なくとも12ヵ月、好適には12ヵ月の全生存期間を有する。

【0482】

一実施形態において、P a n C a n 四剤コンボの治療を受けている患者の無増悪生存(P F S)期間は、好ましくはP a n C a n S o C 治療を受けている患者と比較して少なくとも2ヵ月、少なくとも3ヵ月、好適には3ヵ月、少なくとも6ヵ月、好適には6ヵ月長くなる。一実施形態において、O S はファーストライン治療セッティングで少なくとも6ヵ月、好適には6ヵ月、好適には12ヵ月長くなる。

40

【0483】

一実施形態において、P a n C a n 四剤コンボの治療を受けている患者は、少なくとも6ヵ月、好適には6ヵ月、少なくとも12ヵ月、好適には12ヵ月の無増悪生存期間を有する。

【0484】

50

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、膀胱癌の治療に適用することができる。

【0485】

頭頸部癌及び口腔癌

一態様において本発明は、癌、例えば少なくとも部分的炎症基盤がある癌の治療における使用のための、単独での又は1つ以上の療法剤と組み合わせたIL-1 結合抗体又はその機能性断片、好適にはゲボキズマブ又は好適にはカナキヌマブを提供し、ここで前記癌は、HPV、EBV及びタバコ及び/又はアルコール及び/又はピンロウ誘発性頭頸部癌を含め、口腔癌を含む頭頸部癌(HNC)である。頭頸部癌は更に、その始まりとなる頭頸部の領域によって分類される。用語「頭頸部癌」又は「HNC」は、本明細書で使用されるとき、口腔癌(oral cavity cancer)(口腔癌(oral cancer)とも称される)、鼻咽頭癌(リンパ上皮腫を含む)、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、副鼻腔癌、鼻腔癌、唾液腺癌、頭頸部肉腫、又は頭頸部リンパ腫を指す。症例の95%で、頭頸部癌は、頭頸部内側の湿った粘膜表面を覆う扁平上皮細胞に発生する。このような扁平上皮癌は、頭頸部扁平上皮癌と称されることが多い。頭頸部癌はまた唾液腺にも発生し、しかし唾液腺癌は比較的珍しい。また頭頸部肉腫もあり、これはまれな腫瘍で、全頭頸部悪性腫瘍の僅か1%を占めるに過ぎない。更に、頭頸部リンパ腫がある。頭頸部は、節外性リンパ腫の2番目に多い領域である。一実施形態において、頭頸部癌は口腔癌、例えば口腔扁平上皮癌(OSCC)である。

10

【0486】

口腔癌においてIL-1 が役割を果たすことを示す観察が幾つもある。OSCC患者ではIL-1 の唾液中タンパク質レベルが一貫して上昇し、一方でIL-1 遺伝子の変化(一塩基変異多型、SNP)が口腔癌の発症リスクに関連する(Netto et al., Clin Cancer Res. 2016; Kamatani et al., Cytokine. 2013; Lakanpal et al., Cancer Genet. 2014)。IL-1 は、タバコ及びピンロウなどのよく見られる経口発癌物質への曝露によって上方制御され、血管新生経路及びEMT経路の促進を通じて悪性形質転換及び腫瘍の悪性度に寄与する(Lee et al., J Cell Physiol. 2015)。更に、IL-1 の上方制御(NLRP3インフラマソームと共に)はまた、5-FU化学療法耐性にも関係があるとされている(Feng et al., J Exp Clin Cancer Res. 2017)。

20

30

【0487】

癌の進行ステージに応じて、用語「頭頸部癌」又は「HNC」には、原発性HNC、例えば、原発性口腔癌、局所進行HNC、例えば局所進行口腔癌、切除不能HNC、例えば切除不能口腔癌、転移性HNC、例えば転移性口腔癌、難治性HNC、例えば難治性口腔癌、及び/又は抗癌薬耐性HNC、例えば抗癌薬耐性口腔癌が含まれる。

【0488】

一実施形態において、本発明は、転移性HNC、例えば口腔癌の治療における使用のための、単独での又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせた本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。

40

【0489】

一実施形態において、本発明は、HNC、例えば口腔癌の治療における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで本発明の薬物は、1つ以上の療法剤、例えば、化学療法剤、ターゲット療法剤、チェックポイント阻害薬又はこれらの薬剤の組み合わせと組み合わせて投与される。

【0490】

一実施形態において、1つ以上の療法剤は、例えば、白金系薬、フルオロウラシル(5-FU)、セツキシマブ、タキサン系薬、プレオマイシン、イホスファミド、ピンブラスチン、ゲムシタピン、ナベルピン、イレッサ、タルセバ、BIBW、パクリタキセル、ドセタキセル、カペシタピン、及びメトトレキサートから選択される化学療法剤である。一実

50

施形態において、1つ以上の化学療法剤はアルペリシブである。アルペリシブは1日約300mgの治療有効量で投与される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、EGFR阻害薬、例えば、抗体、例えば、パニツムマブ及びセツキシマブ、又はチロシンキナーゼ阻害薬、例えば、アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、及びラパチニブ；VEGF阻害薬、例えば抗体、例えば、ベバシズマブ、ラニビズマブ、又はVEGF阻害薬、例えば、ラパチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ及びパゾパニブ；mTOR阻害薬、例えばエベロリムス；又はMET若しくはHGF阻害薬から選択されるターゲット療法剤である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、PD-1阻害薬、例えば、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、スパルタリズマブ(PDR-001)；PD-L1阻害薬、例えば、アテゾリズマブ、アベルマブ；CTLA-4阻害薬、例えば、イピリムマブ；又は他の免疫調節薬、例えば、デュルバルマブから選択されるチェックポイント阻害薬である。患者の状態に応じて、上記のリストから、本発明の薬物と組み合わせることになる療法剤のうちの1、2又は3つを選択することができる。

10

【0491】

一実施形態において、本発明は、HNC、例えば口腔癌の治療における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供し、ここで本発明の薬物は、1つ以上の化学療法剤と1つ以上のターゲット療法剤との組み合わせ、1つ以上の化学療法剤と1つ以上のチェックポイント阻害薬との組み合わせ、1つ以上の化学療法剤と1つ以上のターゲット療法剤と1つ以上のチェックポイント阻害薬との組み合わせと組み合わせ投与される。

20

【0492】

好ましい一実施形態において、療法剤はペンブロリズマブである。好ましい一実施形態において、療法剤はニボルマブである。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、白金系薬とフルオロウラシル(5-FU)とセツキシマブとの組み合わせである。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、HNC、例えば口腔癌に対する標準ケア(SoC)薬剤である。

【0493】

一実施形態において、本発明の薬物は、HNC、例えば口腔癌治療において1つ以上の療法剤と組み合わせ、更には放射線療法と組み合わせ使用される。

【0494】

一実施形態において、本発明は、ネオアジュバント治療における使用のための本発明の薬物、好ましくは(preferably)カナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、本発明は、外科的に取り除かれたHNC、例えば口腔癌の再発又は再燃の予防(アジュバント治療)における使用のための本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブを提供する。一実施形態において、本発明の薬物は、アジュバント治療において1つ以上の療法剤と組み合わせ使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤はHNC、例えば口腔癌アジュバント治療のSoCである。ネオアジュバント治療のSoC薬物はアジュバント治療と同じ薬物であることが多い。アジュバント治療のSoC薬物はファーストライン治療のSoCと同じ薬物であることが多い。

30

【0495】

一実施形態において、本発明の薬物はアジュバント治療において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。

40

【0496】

外科的切除後の再燃リスクが高い頭頸部扁平上皮癌のSoCは、放射線療法を伴う又は伴わない、例えば白金による化学療法である。

【0497】

公知の再発リスク要因は、顕微鏡的切除断端陽性、被膜外リンパ節進展陽性、多発性頸部リンパ節転移(2つ以上)、直径3cm以上のリンパ節転移、神経周囲浸潤、中咽頭癌/口腔癌におけるレベル4(下内頸静脈リンパ節)又はレベル5(副神経リンパ節)リンパ

50

節転移及び血管腫瘍塞栓症の徴候である。

【0498】

一実施形態において、本発明の薬物は、HNC、例えば口腔癌アジュバント治療において、患者が放射線療法及び/又は少なくとも2サイクル、少なくとも4サイクルを受けた後又はアジュバント治療としての意図される化学療法を完了した後に単剤療法として使用され、好適には意図される化学療法は白金(platinum)+5-FU+セツキシマブである。

【0499】

一実施形態において、本発明の薬物は、HNC、例えば口腔癌アジュバント治療において放射線療法及び/又は化学療法と同じ時点で組み合わせて使用され、好適には意図される化学療法は白金(platinum)+5-FU+セツキシマブである。

10

【0500】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、HNC、例えば口腔癌のファーストライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、白金系薬、フルオロウラシル(5-FU)、セツキシマブ、タキサン系薬、プレオマイシン、イホスファミド、ピンブラスチン、ゲムシタピン、ナベルピン、イレッサ、タルセバ、BI BW、ペンブロリズマブ、及びニボルマブから選択されるファーストライン治療として使用される療法剤である。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、白金系薬、フルオロウラシル(5-FU)、及びセツキシマブである。一実施形態において、1つ以上の療法剤はペンブロリズマブである。一実施形態において、1つ以上の療法剤はニボルマブである。

20

【0501】

一実施形態において、本発明の薬物はアジュバント治療において単剤療法として使用される。カナキヌマブ又はゲボキズマブの安全性プロファイルは良好であるため、これは好ましい。

【0502】

好ましくは本発明の薬物は、HNC、例えば口腔癌のファーストライン治療として承認されているSOC薬物と併せた1つ以上の療法剤、例えば白金(platinum)+5-FU+セツキシマブと組み合わせて使用される。

【0503】

一実施形態において、本発明の薬物、好ましくはカナキヌマブ又はゲボキズマブは、HNC、例えば口腔癌のセカンド又はサードライン治療において単独で又は好ましくは1つ以上の療法剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、パクリタキセル、ドセタキセル、及びメトトレキサートから選択される。一実施形態において、1つ以上の療法剤は、ペンブロリズマブ及びニボルマブから選択される。

30

【0504】

一実施形態において、治療、例えば、アジュバント治療、ファーストライン治療又はセカンド若しくはサードライン治療は、好ましくはRECIST1.1に基づいた病勢進行時まで継続される。

【0505】

本願全体を通じて開示される使用は全て、限定はされないが、用量及び投与レジメン、組み合わせ、投与経路及びバイオマーカーを含め、HNC、例えば口腔癌の治療に適用することができる。

40

【0506】

語句「ある(a)」及び「ある(an)」は、本明細書では概して「少なくとも1つ」又は「1つ以上」と定義されている。

【0507】

語句「患者」はヒト患者を指す。

【0508】

特に具体的に明記されない限り、又は文脈から明らかでない限り、本明細書で使用される

50

とき、数値に関連して用語「約」は、当該技術分野における通常の許容誤差の範囲内、例えば平均値から2標準偏差以内にあるものと理解される。従って、「約」は、明記される値の±10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.1%、0.05%、又は0.01%、好ましくは明記される値の±10%の範囲内であり得る。数値範囲又は数の列挙の前に用いられるとき、用語「約」は、その一続きのうちの各数に適用され、例えば、表現「約1~5」は「約1~約5」と解釈されなければならない、又は、例えば、表現「約1、2、3、4」は「約1、約2、約3、約4等」と解釈されなければならない。

【0509】

以下の実施例は、上記に記載される本発明を例示する；しかしながら、いかなる形であれそれらが本発明の範囲を限定することは意図されない。 10

【実施例】

【0510】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために示されるが、いかなる形であれその範囲を限定することは意図されず、及びそのように解釈されてはならない。

【0511】

実施例1

腫瘍由来IL-1は転移における差次的腫瘍促進機構を誘導する

材料及び方法

細胞培養

ヒト乳癌MDA-MB-231-Luc2-TdTomato(Calliper Life Sciences, Manchester UK)、MDA-MB-231(親)MCF7、T47D(European Collection of Authenticated Cell Cultures(ECACC))、MDA-MB-231-IV(Nutter et al., 2014)並びに骨髄HS5(ECACC)及びヒト初代骨芽細胞OB1をDMEM+10%FCS(Gibco, Invitrogen, Paisley, UK)において培養した。細胞株は全て、加湿インキュベーターにおいて5%CO₂下で培養し、20継代を超える低継代数で使用した。 20

【0512】

腫瘍細胞のトランスフェクション

C末端GFPタグ(OriGene Technologies Inc. Rockville MD)を有するヒトIL1B又はIL1R1(それぞれ、受託番号NM_000576及びNM_000877.2)を含有するORFプラスミドで形質導入したコンピテント大腸菌(E. Coli)から精製したプラスミドDNAを使用してヒトMDA-MB-231、MCF7及びT47D細胞を安定にトランスフェクトすることにより、遺伝子IL1B又はIL1R1を過剰発現させた。プラスミドDNA精製はPureLink(商標)HiPureプラスミドミニプレップキット(ThermoFisher)を使用して実施し、DNAを紫外分光法により定量化した後にLipofectamine II(ThermoFisher)の助けを借りてヒト細胞に導入した。対照細胞には、IL-1B又はIL-1R1コード配列を含まない同じプラスミドから単離したDNAをトランスフェクトした。 30 40

【0513】

インビトロ研究

0~5ng/ml組換えIL-1(R&D systems, Wiesbaden, Germany)±50µM IL-1Ra(Amgen, Cambridge, UK)を加えて及び加えずにインビトロ研究を行った。

【0514】

細胞を10%又は1%FCS含有新鮮培地に移した。細胞増殖を1/400mm²血球計算器(Hawkley, Lancing UK)を使用して手動細胞カウントにより24時間毎に120時間まで、又はXcelligence RTCA DP機器(Acea 50

Biosciences, Inc) を使用して 72 時間の期間にわたりモニタした。基底膜 (20% マトリゲル; Invitrogen) を有する又は有しない 8 μm ポア径 (Corning Inc) の 6 mm トランズウェルプレートを使用して腫瘍細胞浸潤を評価した。腫瘍細胞を内側チャンバに、親並びに MDA-MB-231 誘導体については 2.5×10^5 及び DMEM + 1% FCS 中の T47D については 5×10^5 の密度で播種し、外側チャンバに、5% FCS を補足した 5×10^5 OB1 骨芽細胞を加えた。播種後 24 時間及び 48 時間で膜の上面から細胞を取り、ポアの中に浸潤していた細胞をヘマトキシリン・エオシン (H&E) で染色した後、Leica DM7900 光学顕微鏡でイメージングし、手動でカウントした。

【0515】

創傷閉鎖を分析することにより、細胞の遊走を調べた：細胞を 6 ウェル組織培養プレート (Costar; Corning, Inc) の 0.2% ゼラチンに播種し、コンフルエントになったところで、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ マイトマイシン C を加えて細胞増殖を阻害し、単層全面に 50 μm のひっかき傷を付けた。24 時間及び 48 時間の時点で CTR7000 倒立顕微鏡及び LAS-AF v2.1.1 ソフトウェア (Leica Applications Suite; Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) を使用して創傷閉鎖の割合を測定した。増殖、浸潤及び遊走実験は全て、Xcelligence RTCA DP 機器及び RCTA ソフトウェア (Acea Biosystems, Inc) を使用して繰り返した。

【0516】

ヒト骨との共培養研究のため、 5×10^5 個の MDA-MB-231 又は T47D 細胞を組織培養プラスチック又は 0.5 cm^3 ヒト骨ディスクに 24 時間播種した。培地を取り除き、IL-1 濃度に関して ELISA により分析した。HS5 又は OB1 細胞との共培養については、 1×10^5 個の MDA-MB-231 又は T47D 細胞をプラスチック上で 2×10^5 個の HS5 又は OB1 細胞と共に培養した。24 時間後に細胞を FACS により選別し、カウントし、IL-1 濃度の分析のため溶解した。24 時間毎に 120 時間にわたって細胞を回収し、選別し、カウントした。

【0517】

動物

ヒト骨移植片を使用した実験は 10 週齢雌 NOD SCID マウスで行った。IL-1 / IL-1R1 過剰発現骨ホーミング実験では、6~8 週齢雌 BALB/c ノードマウスを使用した。IL-1 が骨微小環境に及ぼす効果を調べるため、10 週齢雌 C57BL/6 マウス (Charles River, Kent, UK) 又は IL-1R1^{-/-} マウス (Abdulaal et al., 2016) を使用した。マウスは飼料及び水を自由摂取として 12 時間：12 時間明暗サイクルに維持した。実験は、プロジェクトライセンス 40/3531, University of Sheffield, UK に基づく英国内務省の承認を得て行われた。

【0518】

患者の同意及び骨ディスクの調製

全ての患者が本試験への参加前に書面によるインフォームドコンセントを提出した。HTA ライセンス 12182、シェフィールド筋骨格バイオバンク (Sheffield Musculoskeletal Biobank)、University of Sheffield, UK に基づきヒト骨試料を収集した。人工股関節置換術を受けた女性患者の大腿骨頭から、Precision ダイヤモンドウエハブレード (Buehler) を備えた Isomat 4000 Precision ノコギリ (Buehler) を使用して骨梁コアを調製した。続いて骨用トレフィンを使用して 5 mm 直径のディスクを切断した後、滅菌 PBS 中に周囲温度で保存した。

【0519】

インビボ研究

ヒト骨移植片へのヒト乳癌転移のモデルを作成するため、10 週齢雌 NOD SCID マ

10

20

30

40

50

ウス (n = 10 匹 / 群) に 2 つのヒト骨ディスクをイソフルラン (isoflurane) 麻酔下で皮下移植した。マウスは 0.003 mg ベテルゲシク (vetergesic) の注射を受け、骨移植後 1 週間にわたって飲用水にセプトリン (Septtrin) を加えた。マウスを 4 週間静置した後、20% Martigel / 79% PBS / 1% トルエンブルー中の 1×10^5 個の MDA-MB-231 Luc2-TdTomato、MCF7 Luc2 又は T47D Luc2 細胞を 2 つの後部乳房脂肪体に注射した。毎週、30 mg/ml D-ルシフェリン (Invitrogen) の皮下注射後に IVIS (ルミノール) システム (Caliper Life Sciences) を使用して原発腫瘍の成長及び転移の発生をモニタした。実験終了と同時に乳房腫瘍、循環腫瘍細胞、血清及び骨転移を摘出した。以前に記載されているとおり (Nutter et al., 2014; Ottewell et al., 2014a)、リアルタイム PCR による下流分析用に RNA を処理し、タンパク質分析用に細胞ライセートを、及び組織学用に全組織を取った。

10

【0520】

NOD SCID マウスにおける治療研究のため、プラセボ (対照)、1 mg/kg IL-1Ra (anakina (登録商標)) 毎日又は 10 mg/kg カナキマブ皮下 14 日毎の投与を腫瘍細胞の注射後 7 日から開始した。BALB/c マウス及び C57BL/6 マウスでは、1 mg/kg IL-1Ra を毎日 21 又は 31 日間投与するか、又は 10 mg/kg カナキマブを単回皮下注射として投与した。続いて下流分析用に腫瘍細胞、血清、及び骨を摘出した。

20

【0521】

5×10^5 個の MDA-MB-231 GFP (対照)、MDA-MB-231-IV、MDA-MB-231-IL-1B 陽性又は MDA-MB-231-IL-1R1 陽性細胞を 6 ~ 8 週齢雌 BALB/c ノードマウス (n = 12 匹 / 群) の外側尾静脈に注射した後、骨転移を調べた。骨及び肺の腫瘍成長を毎週、生体動物における GFP イメージングによってモニタした。腫瘍細胞注射 28 日後にマウスを殺処分し、その時点で後肢、肺及び血清を摘出し、記載される通り (Holen et al., 2016)、骨代謝回転マーカー及び循環サイトカインのマイクロコンピュータ断層撮影画像法 (μ CT)、組織学及び ELISA 分析用に処理した。

【0522】

循環腫瘍細胞の単離

全血を 10,000 \times g で 5 分間遠心し、ELISA アッセイ用に血清を除去した。細胞ペレットを 5 ml の FSM 溶解溶液 (Sigma-Aldrich, Pool, UK) に再懸濁して赤血球を溶解させた。残りの細胞を再びペレット化し、PBS で 3 回洗浄し、PBS / 10% FCS 溶液に再懸濁した。各群 10 匹のマウスからの試料をプールした後、Coherent I-90C tenable アルゴンイオン (Coherent, Santa Clara, CA) からの 470 nm レーザー線を備えた MoFlow 高性能セルソーター (Beckman Coulter, Cambridge UK) を使用して TdTomato 陽性腫瘍細胞を単離した。555 LP ダイクロイックロングパス及び 580 / 30 nm バンドパスフィルタにより TdTomato 蛍光を検出した。細胞の捕捉及び分析は Summit 4.3 ソフトウェアを用いて実施した。選別後、細胞を直ちに RNA 保護細胞試薬 (Ambion, Paisley, Renfrew, UK) に入れ、RNA 抽出時まで -80 で保存した。循環腫瘍細胞数のカウントについては、561 nm レーザー及び YL1-A フィルタ (585 / 16 発光フィルタ) を使用して TdTomato 蛍光を検出した。細胞の捕捉及び分析は Attune NxT ソフトウェアを用いて実施した。

30

40

【0523】

マイクロコンピュータ断層撮影画像法

X 線管 (電圧、49 kV; 電流、200 μ A) 及び 0.5 mm アルミニウムフィルタを備えた SkyScan 1172 X 線コンピュータ μ CT スキャナ (SkyScan, A

50

artse lar、Belgium) を使用してマイクロコンピュータ断層撮影 (μ CT) 分析を行った。以前に記載されているとおり (Ottewell et al., 2008a; Ottewell et al., 2008b)、画素サイズは $5.86 \mu\text{m}$ に設定し、走査は近位脛骨の上端から開始した。

【0524】

骨組織学及び腫瘍容積の測定

Leica RMRB 正立顕微鏡及び Osteomeasure ソフトウェア (Osteometrics, Inc. Decatur, USA) 並びに以前に記載されていると
10
おりの (Ottewell et al., 2008a) コンピュータ画像解析システム
を使用して、各マウスにつき3つの非連続 H&E 染色 $5 \mu\text{m}$ 脱灰脛骨組織切片で骨腫瘍面
積を測定した。

【0525】

ウエスタンブロッティング

哺乳類細胞溶解キット (Sigma-Aldrich, Poole, UK) を使用してタンパク質を抽出した。 $30 \mu\text{g}$ のタンパク質を $4 \sim 15\%$ プレキャストポリアクリルアミドゲル (BioRad, Watford, UK) に流し、Immobilon ニトロセルロース膜 (Millipore) に転写した。非特異的結合を 1% カゼイン (Vector Laboratories) でブロッキングした後、 $1:1000$ 希釈のヒト N-カドヘリン (D4R1H)、 $1:500$ 希釈の E-カドヘリン (24E10) 又は $1:500$ 希釈の β -カテニン (2303) に対するウサギモノクローナル抗体 (Cell シグナル伝達) 又は $1:1000$ 希釈のマウスモノクローナル GAPDH (ab8245) (AbCam, Cambridge UK) と共に 4×16 時間インキュベートした。二次抗体は抗ウサギ又は抗マウス西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP; $1:15,000$) であり、HRP を Supersignal 化学発光検出キット (Pierce) で検出した。Quantity Once ソフトウェア (BioRad) を使用してバンド定量化を行い、GAPDH で正規化した。

【0526】

遺伝子分析

RNeasy キット (Qiagen) を使用して全 RNA を抽出し、Superscript III (Invitrogen AB) を使用して cDNA に逆転写した。IL-1B (Hs02786624)、IL-1R1 (Hs00174097)、CASP (カスパーゼ1) (Hs00354836)、IL1RN (Hs00893626)、JUP (ジャンクションプラコグロビン/ β -カテニン) (Hs00984034)、N-カドヘリン (Hs01566408) 及び E-カドヘリン (Hs1013933) の相対的な mRNA 発現をハウスキーピング遺伝子グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH; Hs02786624) と比較し、ABI 7900 PCR システム (Perkin Elmer, Foster City, CA) 及び Taqman ユニバーサルマスターミックス (ThermoFisher, UK) を使用して評価した。Data Assist V3.01 ソフトウェア (Applied Biosystems) に CT 値を挿入することにより治療群間での遺伝子発現の変化倍数を分析し、CT 値が 25 以下の遺伝子についてのみ遺伝子発現の変化を分析した。

【0527】

乳癌患者由来の腫瘍における IL-1 及び IL-1R1 の評価

臨床試験 AZURE (Coleman et al., 2011) に含まれた $1,300$ 例の患者から採取した原発性乳房腫瘍コアを含む組織マイクロアレイ (TMA) で IL-1 及び IL-1R1 発現を評価した。試料は、転移のエビデンスのないステージ II 及び III 乳癌患者から治療前に採取された。続いて患者は、10年間にわたるゾレドロン酸を追加した又は追加しない標準アジュバント療法に無作為化された (Coleman et al., 2011)。TMA を IL-1 (ab2105、 $1:200$ 希釈、Abcam) 及び IL-1R1 (ab59995、 $1:25$ 希釈、Abcam) に関して染色し、

10

20

30

40

50

腫瘍細胞又は関連する間質の IL-1 / IL-1R1 に関して組織病理学者の手引きに従い盲検的にスコア化した。次に腫瘍又は間質 IL-1 又は IL-1R1 を疾患再発（任意の部位）又は特に骨（±他の部位）における疾患再発と関連付けた。

【0528】

ヒト骨へのヒト乳癌転移過程では IL-1 経路が上方制御される。

ヒト骨移植片へのヒト乳癌自然転移のマウスモデルを利用して、様々な転移段階を通じて IL-1 経路がどのように変化するかを調べた。このモデルを使用すると、トリプルネガティブ（MDA-MB-231）及びエストロゲン受容体陽性（ER+ve）（T47D）の両方の乳癌細胞で IL-1 経路に関連する遺伝子の発現レベルが転移過程の各段階で段階的に増加した：IL-1 シグナル伝達経路に関連する遺伝子（IL-1B、IL-1R1、CASP（カスパーゼ1）及びIL-1Ra）の発現レベルは、インビトロで成長させた MDA-MB-231 及び T47D の両方の細胞で極めて低く、インビボで転移しなかった同じ細胞からの初代乳房腫瘍では、これらの遺伝子の発現は変化しなかった（図1a）。

10

【0529】

続いてヒト骨に転移した乳房腫瘍では、転移しなかったものと比較して IL-1B、IL-1R1 及び CASP が全て有意に増加し（両方の細胞株について $p < 0.01$ ）、活性化 17kD IL-1 について ELISA により示されるとおりの IL-1 シグナル伝達の活性化につながった（図1b；図2）。IL-1B 遺伝子発現は転移性乳房腫瘍と比較して循環腫瘍細胞で増加し（両方の細胞株について $p < 0.01$ ）、IL-1B（ $p < 0.001$ ）、IL-1R1（ $p < 0.01$ ）、CASP（ $p < 0.001$ ）及びIL-1Ra（ $p < 0.01$ ）は、ヒト骨の転移から単離した腫瘍細胞でその対応する乳房腫瘍と比較して更に増加し、IL-1 タンパク質の更なる活性化につながった（図1；図2）。これらのデータは、IL-1 シグナル伝達が原発部位からの転移開始並びに骨における乳癌転移の発生の両方を促進し得ることを示唆している。

20

【0530】

腫瘍由来の IL-1 は EMT 及び乳癌転移を促進する。

腫瘍細胞接着及び上皮間葉転換（EMT）に関連する遺伝子の発現レベルは、骨に転移した原発腫瘍では、転移しなかった腫瘍と比較して有意に変化した（図1c）。IL-1 過剰発現細胞を作成して（MDA-MB-231-IL-1B+、T47D-IL-1B+ 及び MCF7-IL-1B+）、腫瘍由来 IL-1 が EMT 及び骨への転移の誘導に関与するかどうかを調べた。IL-1 + 細胞株は全て、上皮表現型から間葉表現型への形態学的変化を呈する EMT の増加（図3a）並びに E-カドヘリン、及び JUP（ジャンクションプラコグロビン / -カテニン）の発現低下及び N-カドヘリン遺伝子及びタンパク質の発現増加（図3b）を実証した。IL-1 シグナル伝達が増加した腫瘍細胞では、そのそれぞれの対照と比較して、創傷閉鎖（MDA-MB-231-IL-1+ において $p < 0.0001$ （図3d）； $p < 0.001$ MCF7-IL-1+ 及び T47D-IL-1+）並びにマトリゲルを通過して骨芽細胞に向かう遊走及び浸潤が増加した（MDA-MB-231-IL-1+（図3c） $p < 0.0001$ ；MCF7-IL-1+ 及び T47D-IL-1+ $p < 0.001$ ）。ヒト骨移植片に自然転移した ER 陽性及び ER 陰性乳癌細胞では、非転移乳癌細胞と比較して IL-1 産生の増加が見られた（図1）。10年の期間のうち癌再発を経験した AZURE 試験（Coleman et al., 2011）に登録したステージ II 及び III 乳癌患者の原発腫瘍試料では、IL-1 と転移との間に同じ関連性が成り立った。AZURE 患者の原発腫瘍における IL-1 発現は、骨における再燃及び任意の部位での再燃の両方と関連したことから、このサイトカインの存在が一般に転移において役割を果たしているものと思われることが指摘される。これと一致して、人工的に IL-1 を過剰発現するように乳癌細胞を遺伝子操作すると、インビトロでの乳癌細胞の遊走及び浸潤能力が増加した（図3）。

30

40

【0531】

50

IL-1 シグナル伝達の阻害はヒト骨への自然転移を低下させる。

腫瘍由来のIL-1 がEMTの誘導を通じて転移の発生を促進しているように見えたことに伴い、IL-1Ra (アナキンラ) 又はヒト抗IL-1 結合抗体 (カナキヌマブ) によるIL-1 シグナル伝達の阻害がヒト骨移植片への自然転移に及ぼす効果を調べた: IL-1Ra 及びカナキヌマブは両方とも、ヒト骨への転移を低下させた: 10匹中7匹の対照マウスでヒト骨移植片に転移が検出されたが、IL-1Raで治療したマウスは10匹中4匹、及びカナキヌマブで治療したマウスは10匹中1匹で検出されたに過ぎなかった。IL-1Ra 及びカナキヌマブ治療群の骨転移はまた、対照群で検出されたもの比べて小さかった (図4a)。カナキヌマブ又はIL-1Raで治療したマウスの循環中に検出された細胞の数は、プラセボ治療群に検出された数と比べて有意に少なかった: カナキヌマブ及びアナキンラで治療したマウスの全血では、プラセボ治療マウスの血中でカウントされた108個の腫瘍細胞/mlと比較して、それぞれ3個の腫瘍細胞/mlがカウントされたに過ぎなかったことから (図4b)、IL-1シグナル伝達を阻害すると原発部位から循環中への腫瘍細胞のシェディングが防止されることが示唆される。従って、抗IL-1 抗体カナキヌマブによるIL-1 シグナル伝達の阻害又はIL-1R1の阻害により、循環中にシェディングされる乳癌細胞の数が減少し、及びヒト骨移植片における転移が減少した (図4)。

【0532】

腫瘍由来のIL-1Bは乳癌細胞の骨ホーミング及びコロニー形成を促進する。

マウスの尾静脈に乳癌細胞を注射すると、通常、腫瘍細胞が肺毛細血管に捕捉されることに起因して肺転移が生じる。静脈内注射後に骨微小環境に優先的にホーミングする乳癌細胞はIL-1 を高度に発現することが以前示されており、このサイトカインが乳癌細胞の骨への組織特異的ホーミングに関与し得ることが示唆される。本研究では、MDA-MB-231-IL-1 + 細胞をBALB/cヌードマウスに静脈内注射すると、骨転移を生じる動物の数 (75%) が対照細胞 (12%) ($p < 0.001$) の細胞と比較して有意に増加した (図5a)。MDA-MB-231-IL-1 + 腫瘍は、対照細胞と比較してマウス骨に有意に広い溶骨性病変の発生を引き起こし ($p = 0.03$; 図5b)、MDA-MB-231-IL-1 + 細胞を注射したマウスでは対照細胞と比較して肺転移が少なくなる傾向があった ($p = 0.16$; 図5c)。これらのデータは、内因性IL-1 が骨環境への腫瘍細胞ホーミング及びこの部位における転移の発生を促進し得ることを示唆している。

【0533】

腫瘍細胞-骨細胞相互作用が更にIL-1Bを誘導し、顕性転移の発生を促進する。

ヒト骨移植片へのヒト乳癌転移のマウスモデルからの遺伝子分析データからは、原発部位又は循環中の転移細胞と比較して乳癌細胞が骨環境で成長しているときIL-1 経路が更に増加することが示唆された (図1a)。従って、腫瘍細胞が骨細胞と接触したときIL-1 産生がどのように変化するか、及びIL-1 が骨微小環境をどのように変えて腫瘍成長に影響を及ぼすかを調べた (図6)。ヒト乳癌細胞を全ヒト骨片中に入れて48時間培養すると、培地中へのIL-1 の分泌が増加した (MDA-MB-231及びT47D細胞について $p < 0.0001$; 図6a)。ヒトHS5骨髄細胞との共培養により、癌細胞 ($p < 0.001$) 及び骨髄細胞 ($p < 0.001$) の両方に由来するIL-1 濃度の増加が明らかとなり、共培養後に腫瘍細胞からのIL-1 は約1000倍に増加し、HS5細胞からのIL-1Bは約100倍に増加した (図6b)。

【0534】

IL-1R1を過剰発現する細胞であっても、外因性IL-1 によっては腫瘍細胞増殖は増加しなかった。代わりに、IL-1 は、骨髄細胞、骨芽細胞及び血管の増殖を刺激し、次にはそれらが腫瘍細胞の増殖を誘導した (図6)。従って、高濃度のIL-1 を発現する腫瘍細胞が出現すると転移性ニッチ成分の拡大が刺激され、IL-1 発現腫瘍細胞と骨芽細胞/血管との間の接触が骨の腫瘍コロニー形成をドライブするものと思われる。外因性IL-1 並びに腫瘍細胞からのIL-1 が腫瘍細胞、骨芽細胞、骨髄細胞

10

20

30

40

50

及びCD34+血管の増殖に及ぼす効果を調べた：HS5骨髄又はOB1初代骨芽細胞を乳癌細胞と共培養すると、全ての細胞型の増殖の増加が引き起こされた（HS5、MDA-MB-231又はT47Dについて $P < 0.001$ 、図6c）（OB1、MDA-MB-231又はT47Dについて $P < 0.001$ 、図6d）。腫瘍細胞、初代ヒト骨試料、骨髄細胞又は骨芽細胞間が直接接触すると、腫瘍細胞及び骨細胞の両方からのIL-1の放出が促進された（図6）。更に、IL-1の投与によりHS5又はOB1細胞の増殖が増加したが、乳癌細胞にはこれがあったことから（図7a~図7c）、腫瘍細胞-骨細胞相互作用がIL-1の産生を促進して、それがニッチの拡大をドライブし、及び顕性転移の形成を刺激し得ることが示唆される。

【0535】

IL-1シグナル伝達はまた、骨微小血管構造にも非常に大きな効果を及ぼすことが見出された：骨のIL-1シグナル伝達をIL-1R1のノックアウト、IL-1RaによるIL-1Rの薬理的遮断又は抗IL-1結合抗体カナキヌマブを投与することによる循環中IL-1濃度の低減によって妨げると、腫瘍コロニー形成が起こるところである骨梁のCD34+血管の平均長さが減少した（IL-1Ra及びカナキヌマブ治療マウスについて $p < 0.01$ ）（図7c）。これらの知見はエンドムチン染色によって確認され、ここではIL-1シグナル伝達が破綻したときに骨の血管数並びに血管長さが減少することが示された。エンドセリン1及びVEGFに関するELISA分析により、IL-1R1-/-マウス（ $p < 0.001$ エンドセリン1； $p < 0.001$ VEGF）及びIL-1Rアンタゴニスト（ $p < 0.01$ エンドセリン（*endothelin*）1； $p < 0.01$ VEGF）又はカナキヌマブ（ $p < 0.01$ エンドセリン1； $p < 0.001$ VEGF）で治療したマウスについて、対照と比較して骨髄におけるこれらの内皮細胞マーカーの両方の濃度の低下が示された（図8）。これらのデータは、腫瘍細胞-骨細胞に関連するIL-1の増加及び腫瘍細胞における高いIL-1レベルが血管新生も促進し、転移を更に刺激することを示唆している。

【0536】

腫瘍由来のIL-1は患者材料において将来の骨及び他の臓器における乳癌再燃を予測する

臨床セッティングでの知見の意味を確立するため、患者試料におけるIL-1とその受容体IL-1R1との間の相関を調べた。転移のエビデンスがないステージII/III乳癌患者からの約1300例の原発腫瘍試料（AZURE試験（Coleman et al., 2011）から）をIL-1R1又は活性（17kD）形態のIL-1に関して染色し、腫瘍細胞及び腫瘍関連間質におけるこれらの分子の発現に関して生検を個別にスコア化した。患者は生検後10年間フォローアップし、骨におけるIL-1/IL-1R1発現と遠隔再発又は再燃との間の相関について、多変量Coxモデルを用いて評価した。腫瘍細胞のIL-1は、任意の部位での遠隔再発（ $p = 0.0016$ ）、骨における再発のみ（ $p = 0.017$ ）又は任意の時点での骨における再発（ $p = 0.0387$ ）（図9）と強い相関があった。その腫瘍細胞にIL-1を有し且つ腫瘍関連間質にIL-1R1を有した患者は、その腫瘍細胞にIL-1を有しない患者と比較して将来遠隔部位で再燃を経験する可能性がより高かったことから（ $p = 0.042$ ）、腫瘍由来のIL-1が転移を直接促進し得るのみならず、間質のIL-1R1と相互作用してこのプロセスを促進し得ることが指摘される。従って、IL-1は、乳癌再燃リスクの予測に使用することのできる新規バイオマーカーである。

【0537】

実施例2

肺癌患者についてのカナキヌマブPKプロファイル及びhsCRPプロファイルのシミュレーション。

CANTOS研究のデータに基づきカナキヌマブ薬物動態（PK）とhsCRPとの間の関係の特徴付けるため、モデルを作成した。

【0538】

10

20

30

40

50

この研究では、以下の方法を用いた：モデル構築は条件付き一次近似法 (f i r s t - o r d e r c o n d i t i o n a l e s t i m a t i o n) を相互作用法と共に用いて実施した。このモデルは、時間分解した h s C R P の対数を

$$y(t_{ij}) = y_{0,i} + y_{eff}(t_{ij})$$

[式中、 $y_{0,i}$ は定常状態値であり、 $y_{eff}(t_{ij})$ は治療の効果を記述するもので、全身曝露量に依存する] として記述した。治療効果は E m a x 型モデルにより記述された。

【数 1】

$$y_{eff}(t_{ij}) = E_{max,i} \frac{c(t_{ij})}{c(t_{ij}) + IC50_i}$$

10

[式中、 $E_{max,i}$ は高曝露時の可能な最大応答であり、 $IC50_i$ は、最大応答の半分が達成される濃度である]。

【0539】

個々のパラメータ、 $E_{max,i}$ 及び $y_{0,i}$ 及び $IC50_i$ の対数は、典型的な値の和、共変量効果 $cov_{par \times cov_i}$ 及び正規分布の被験者間変動として推定した。共変量効果についての用語の中で、 cov_{par} は、推定されている共変量効果パラメータを指し、 cov_i は対象 i の共変量の値である。含める共変量は、プロット対共変量の調査に基づき選択した。残余誤差は、比例誤差と加算誤差との組み合わせとして記述した。

20

【0540】

ベースライン h s C R P の対数を 3 つ全てのパラメータ ($E_{max,i}$ 、 $y_{0,i}$ 及び $IC50_i$) に関する共変量として含めた。このモデルに他の共変量は含めなかった。パラメータは全て、良好な精度で推定された。ベースライン h s C R P の対数が定常状態値に及ぼす効果は 1 未満 (0 . 6 7 に等しい) であった。これは、ベースライン h s C R P が定常状態値の不完全な尺度であること、及び定常状態値がベースライン値に対する相対平均値への回帰を見せることを示している。ベースライン h s C R P の対数が $IC50$ 及び E_{max} に及ぼす効果は両方とも負であった。従ってベースライン時に高 h s C R P の患者は、低い $IC50$ 及び大きい低下最大値を有するものと予想される。概して、モデル診断により、このモデルが利用可能な h s C R P データを良く記述することが確認された。

30

【0541】

次にこのモデルを使用して、肺癌患者集団における選ばれた異なる投与レジメンに関して予想される h s C R P 応答をシミュレートした。潜在的な肺癌患者集団を代表する意図した組入れ / 除外基準で集団を構築するため、ブートストラップ法を適用した。ベースライン h s C R P 分布単独によって記述される 3 つの異なる肺癌患者集団：全 C A N T O S 患者 (シナリオ 1)、確定肺癌患者 (シナリオ 2)、及び進行肺癌患者 (シナリオ 3) を調べた。

【0542】

このモデルの母集団パラメータ及び患者間変動は 3 つのシナリオ全てについて同じであると仮定した。C A N T O S 集団全体に認められる h s C R P に関する P K / P D 関係が、肺癌患者を代表するものと仮定した。

40

【0543】

目的の推定量は、3 ヶ月目終了時の h s C R P がカットポイントを下回る確率であり、このカットポイントは 2 mg / L 又は $1 . 8 \text{ mg / L}$ のいずれかであり得た。 $1 . 8 \text{ mg / L}$ は、C A N T O S 研究における 3 ヶ月目終了時の h s C R P レベルの中央値であった。ベースライン h s C R P $> 2 \text{ mg / L}$ は組入れ基準のうちの一つであったため、3 ヶ月目終了時の h s C R P レベルが 2 mg / L を下回るかどうかは探索する価値がある。

【0544】

C A N T O S P K データについて、一次吸収及び排泄を含む 1 コンパートメントモデル

50

を確立した。このモデルは常微分方程式として表し、R x O D Eを使用して、個々のP Kパラメータを所与としたカナキヌマブ濃度時間経過をシミュレートした。目的の皮下カナキヌマブ用量レジメンは、300mg Q12W、200mg Q3W、及び300mg Q4Wであった。異なる選択時間にわたるCmin、Cmax、AUCを含む曝露メトリック、及び定常状態の平均濃度Caveを、シミュレートした濃度時間プロファイルから導き出した。

【0545】

シナリオ1のシミュレーションは以下の情報に基づいた：

R x O D Eを用いてシミュレートした個別カナキヌマブ曝露量

$y_{0,i}$ 、 $E_{max,i}$ 、及び $IC_{50,i}$ の成分であるPDパラメータ：典型的な値（T H E T A（3）、T H E T A（5）、T H E T A（6））、 $covpar$ （T H E T A（4）、T H E T A（7）、T H E T A（8））、及び被験者間変動（E T A（1）、E T A（2）、E T A（3））

全10,059例のCANTOS研究患者からのベースラインhsCRP（ベースラインhsCRP：平均値6.18mg/L、平均値の標準誤差（SEM）=0.10mg/L）。

【0546】

目的の推定量の予測区間は、初めに、母集団PK/PDモデルから推定された一定の平均値及び標準偏差を有する正規分布から1000例のT H E T A（3）～（8）を無作為に抽出し；及び次に、T H E T A（3）～（8）の各集合について、全CANTOS患者からの2000個のPK曝露、PDパラメータE T A（1）～（3）、及びベースラインhsCRPをブートストラップすることにより作成した。点推定量としての1000個の推定値の2.5%、50%、及び97.5%パーセンタイル並びに95%予測区間を報告した。

【0547】

シナリオ2のシミュレーションは以下の情報に基づいた：

R x O D Eを用いてシミュレートした個別カナキヌマブPK曝露量

PDパラメータT H E T A（3）～（8）及びE T A（1）～（3）

116例の確定肺癌を有するCANTOS患者からのベースラインhsCRP（ベースラインhsCRP：平均値=9.75mg/L、SEM=1.14mg/L）。

【0548】

目的の推定量の予測区間は、初めに、母集団PK/PDモデルから推定された一定の平均値及び標準偏差を有する正規分布から1000例のT H E T A（3）～（8）を無作為に抽出し；及び次に、T H E T A（3）～（8）の各集合について、全CANTOS患者からの2000個のPK曝露、PDパラメータE T A（1）～（3）をブートストラップし、及び116例の確定肺癌を有するCANTOS患者からの2000個のベースラインhsCRPをブートストラップすることにより作成した。点推定量としての1000個の推定値の2.5%、50%、及び97.5%パーセンタイル並びに95%予測区間を報告した。

【0549】

シナリオ3では、点推定量及び95%予測区間はシナリオ2と同様の方法で入手した。唯一の違いは、進行肺癌集団からの2000個のベースラインhsCRP値をブートストラップすることであった。進行肺癌集団における既発表の個別ベースラインhsCRPデータはない。進行肺癌における利用可能な集団レベル推定値は、23.94mg/L（SEM1.93mg/L）のベースラインhsCRP平均値である[Vagulienė 2011]。この推定値を用いて、加算定数を用いて平均値を23.94mg/Lに調整した116例の確定肺癌を有するCANTOS患者から進行肺癌集団を導き出した。

【0550】

このモデルと一致して、シミュレートしたカナキヌマブPKは線形であった。濃度時間プロファイルの中央値及び95%予測区間を6ヵ月間にわたって自然対数目盛にプロットし

10

20

30

40

50

、図10aに示す。

【0551】

3ヵ月目hsCRP応答が1.8mg/L及び2mg/L mhsCRPのカットポイントを下回る対象の比率の1000個の推定値の中央値及び95%予測区間を図10b及び図10cに報告する。シミュレーションデータから判断すると、3ヵ月目にhsCRPを減少させるという点で200mg Q3W及び300mg Q4Wは同様の性能であり、300mg Q12W(CANTOSでの上位投与レジメン)より良好である。シナリオ1からシナリオ3へと重篤な肺癌患者になるほど、高いベースラインhsCRPレベルが想定され、3ヵ月目hsCRPがカットポイントを下回る確率は小さくなる。図10dは、3つの異なる用量について中央値hsCRP濃度が時間の経過に伴いどのように変化するかを示し、図10eは、単回投与後のベースラインhsCRPからの低下率を示す。

10

【0552】

実施例3A

PDR001+カナキヌマブ治療は結腸直腸腫瘍におけるエフェクター好中球を増加させる。

RNAシーケンシングを用いて癌におけるカナキヌマブ(ACZ885)の作用機序に関する洞察を得た。CPDR001X2102及びCPDR001X2103臨床試験は、追加的な療法と組み合わせたスパルタリズマブ(PDR001)の安全性、忍容性及び薬力学を判定する。各患者について、治療前、並びに治療3サイクル目に腫瘍生検を採取した。端的には、試料をRNA抽出、リボソームRNA枯渇、ライブラリ構築及びシーケンシングによって処理した。シーケンスリードをSTARによってhg19参照ゲノム及びRefseq参照トランスクリプトームとアラインメントし、遺伝子レベルのカウントをHTSeqによってコンパイルし、M値のトリム平均値を使用した試料レベルの正規化をedgeRによって実施した。

20

【0553】

図11は、PDR001+カナキヌマブ(ACZ885)で治療した結腸直腸腫瘍において平均して増加した、しかしPDR001+エベロリムス(RAD001)で治療した結腸直腸腫瘍では増加しなかった21個の遺伝子を示す。PDR001+カナキヌマブによる治療では、IL1B、並びにその受容体IL1R2のRNAレベルが増加した。この観察は、IL-1タンパク質遮断に应答してIL1B RNAレベルを増加させようとする腫瘍によるオンターゲットの代償性フィードバックを示唆している。

30

【0554】

注目すべきことに、PDR001+カナキヌマブでは、FCGR3B、CXCR2、FFAR2、OSM、及びGOS2(図11で囲み線を付して示す)を含め、幾つかの好中球特異的遺伝子が増加した。FCGR3B遺伝子はCD16タンパク質の好中球特異的アイソフォームである。FCGR3Bによってコードされるタンパク質は、エフェクター好中球の機能と一致して、免疫複合体に应答した活性酸素種の分泌において中心的な役割を果たす(Fossati G 2002 Arthritis Rheum 46:1351)。CXCR2に結合するケモカインは、好中球を骨髄から末梢部位へと動員する。加えて、PDR001+カナキヌマブによる治療中にCCL3 RNAの増加が観察された。

40

【0555】

要約すれば、RNA-seqデータを使用した成分分析のこの寄与は、PDR001+カナキヌマブ治療が結腸直腸腫瘍においてエフェクター好中球を増加させること、及びこの増加はPDR001+エベロリムス治療では観察されなかったことを実証している。

【0556】

実施例3B

癌の治療におけるスパルタリズマブ(PDR001)との組み合わせでのカナキヌマブ(ACZ885)の有効性。

50

患者5002-004は、2012年6月に診断され、前レジメンで治療されたステージIICのマイクロサテライト安定性中分化型上行結腸腺癌(MSS-CRC)を当初有した56歳男性である。

【0557】

前治療レジメンには、以下が含まれた：

1. アジュバントセッティングでのフォリン酸 / 5 - フルオロウラシル (f l u o r u r a c i l) / オキサリプラチン
2. カペシタピンによる化学放射線療法 (転移セッティング)
3. 5 - フルオロウラシル / ベパシズマブ / フォリン酸 / イリノテカン
4. トリフルリジン及びチピラシル
5. イリノテカン
6. オキサリプラチン / 5 - フルオロウラシル
7. 5 - フルオロウラシル / ベパシズマブ / ロイコボリン
8. 5 - フルオロウラシル。

10

【0558】

研究登録時、この患者は、複数の肝及び両肺転移を含む広範な転移性疾患、並びに傍食道リンパ節、後腹膜及び腹膜に疾患を有した。

【0559】

患者はPDR001 400mg 4週間毎(Q4W) + 100mg 8週間毎(Q8W)のACZ885で治療された。患者は6ヵ月の療法中に病勢安定を呈し、次に10ヵ月時点で実質的な疾患低減及びRECIST部分的治療奏効の確定を得た。続いて患者は進行性疾患を発症し、用量が300mgに増量され、次に600mgに増量された。

20

【0560】

実施例4

癌患者に対するゲボキズマブの用量を選択するための計算。

少なくとも部分的炎症基盤のある癌の治療におけるゲボキズマブの用量選択は、以下のことを考慮に入れつつ、ゲボキズマブの利用可能なPKデータと組み合わせて、CANTOS試験により明らかになった臨床上有効な用量設定に基づく。ゲボキズマブ(約2~5pMのIC50)はカナキヌマブ(約42±3.4pMのIC50)と比較して約10倍高いインビトロ(in vitro)効力を示す。0.3mg/kg(約20mg)Q4Wのゲボキズマブ最高用量はhsCRPの低下を示し、2型糖尿病患者においてhsCRPが最大45%低下する可能性がある(図12aを参照のこと)。

30

【0561】

次に、計量薬理学的モデルを用いてhsCRP曝露-応答関係を探査し、臨床データからより高い範囲を推定する。臨床データはhsCRP濃度とゲボキズマブ濃度(両方とも対数空間にある)との間の線形相関を示すため、線形モデルを使用した。結果は図12bに示す。このシミュレーションに基づけば、10000ng/mL~25000ng/mLのゲボキズマブ濃度が最適であり、なぜならhsCRPはこの範囲で大幅に低下し、15000ng/mLを上回るゲボキズマブ濃度では収穫逓減しかないためである。しかしながら、4000ng/mL~10000ng/mLのゲボキズマブ濃度は、この範囲でhsCRPが既に有意に低下しているため、効果的であると考えられる。

40

【0562】

臨床データから、ゲボキズマブ薬物動態が皮下投与後に一次吸収を含む線形2コンパートメントモデルに従うことが示された。ゲボキズマブのバイオアベイラビリティは皮下投与時に約56%である。100mg 4週間毎(図12cを参照のこと)及び200mg 4週間毎(図12dを参照のこと)について複数回用量ゲボキズマブ(SC)のシミュレーションを行った。このシミュレーションから、4週間毎に与えた100mgゲボキズマブのトラフ濃度が約10700ng/mLであることが示された。ゲボキズマブの半減期は約35日である。4週間毎に与えた200mgゲボキズマブのトラフ濃度は約21500ng/mLである。

50

【0563】

実施例 5

抗IL-1 治療の効果に関する前臨床データ。

抗IL-1 ヒトIgG1抗体のカナキヌマブは、それがマウスIL-1 と交差反応しないという事実のため、マウス癌モデルで直接判定することができない。マウスサロゲート抗IL-1 抗体が開発されており、マウス癌モデルにおけるIL-1 遮断の効果の判定に用いられている。サロゲート抗体のこのアイソタイプはIgG2aであり、これはヒトIgG1と密接に関係している。

【0564】

MC38マウス結腸癌モデルでは、1用量の抗IL-1 抗体の後に腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の調節を見ることができる (図13a~図13c)。MC38腫瘍をC57BL/6マウスの側腹部に皮下移植し、腫瘍が100~150mm³になったとき、マウスを1用量のアイソタイプ抗体又は抗IL-1 抗体のいずれかで治療した。次に投与5日後に腫瘍を摘出し、処理して、免疫細胞の単一細胞懸濁液を得た。次に細胞をエキソピボ染色し、フローサイトメトリーによって分析した。IL-1 遮断抗体の単回投与後、腫瘍に浸潤するCD4+ T細胞の増加があり、またCD8+ T細胞の僅かな増加もあった (図13a)。CD8+ T細胞の増加は僅かであるが、腫瘍微小環境におけるより高活性の免疫応答を示唆し得るものであり、これは組み合わせ療法で潜在的に亢進する可能性がある。CD4+ T細胞は更にFoxP3+調節性T細胞 (Treg) に細分されたが、このサブセットはIL-1 の遮断後に減少する (図13b)。骨髓細胞集団の中でも、IL-1 の遮断は、好中球及びM2サブセットのマクロファージTAM2の減少をもたらす (図13c)。好中球及びM2マクロファージは両方ともに、活性化T細胞などの他の免疫細胞にとって抑制性であり得る (Pillay et al, 2013; Hao et al, 2013; Oishi et al 2016)。まとめると、IL-1 遮断後のMC38腫瘍微小環境におけるTreg、好中球、及びM2マクロファージの減少は、腫瘍微小環境の免疫抑制性が低くなっていることを示している。

【0565】

LL2マウス肺癌モデルでも、1用量の抗IL-1 抗体の後に、抑制性が低下した免疫微小環境となる同様の傾向を見ることができる (図13d~図13f)。LL2腫瘍をC57BL/6マウスの側腹部に皮下移植し、腫瘍が100~150mm³になったとき、マウスを1用量のアイソタイプ抗体又は抗IL-1 抗体のいずれかで治療した。次に投与5日後に腫瘍を摘出し、処理して、免疫細胞の単一細胞懸濁液を得た。次に細胞をエキソピボ染色し、フローサイトメトリーによって分析した。FoxP3及びHeliosの発現によって判定したとき、Treg集団の減少があった (図13d)。FoxP3及びHeliosは、両方とも調節性T細胞のマーカーとして使用されるが、これらは異なるTregサブセットを定義し得る (Thornton et al, 2016)。MC38モデルと同様に、IL-1 遮断後に好中球及びM2マクロファージ (TAM2) の両方の減少があった (図13e)。それに加えて、このモデルでは、抗体治療後の骨髓由来サブレッサー細胞 (MDSC) 集団の変化を判定した。抗IL-1 治療後に顆粒球性又は多形核 (PMN) MDSCの数の減少が認められた (図13f)。MDSCは、アルギナーゼ産生、活性酸素種 (ROS) 及び一酸化窒素 (NO) 放出を含めた幾つかの機構を通じてT細胞応答を能動的に抑制することのできる骨髓由来の細胞の混合集団である (Kumar et al, 2016; Umansky et al, 2016)。この場合もやはり、LL2モデルにおけるIL-1 遮断後のTreg、好中球、M2マクロファージ、及びPMN MDSCの減少が、腫瘍微小環境の免疫抑制性が低くなっていることを示している。

【0566】

4T1トリプルネガティブ乳癌モデルのTILもまた、1用量のマウスサロゲート抗IL-1 抗体の後に免疫微小環境の抑制性が低くなる傾向を示す (図13g~図13j)。

4T1腫瘍をBalb/cマウスの側腹部に皮下移植し、腫瘍が100~150mm³に

10

20

30

40

50

なったとき、マウスをアイソタイプ抗体又は抗IL-1抗体のいずれかで治療した。次に投与5日後に腫瘍を摘出し、処理して、免疫細胞の単一細胞懸濁液を得た。次に細胞をエキソピボ染色し、フローサイトメトリーによって分析した。抗IL-1抗体の単回投与後にCD4+ T細胞の減少があり(図13g)、及びCD4+ T細胞集団内では、FoxP3+ Tregの減少がある(図13h)。更に、腫瘍担持マウスの治療後にTAM2及び好中球の両方の集団の減少がある(図13i)。これらのデータが全て一緒になって、この場合もやはり、4T1乳癌マウスモデルにおけるIL-1遮断が抑制性の低い免疫微小環境につながることを示している。それに加えて、このモデルでは、抗体治療後にMDS C集団もまた判定した。顆粒球性(PMN)MDS C及び単球性MDS Cの両方とも、抗IL-1治療後に数の減少が認められた(図13j)。これらの知見は、Treg、M2マクロファージ、及び好中球集団の変化と組み合わせると、4T1腫瘍モデルにおける免疫抑制性腫瘍微小環境の減少を表している。

10

【0567】

これらのデータは結腸癌、肺癌、及び乳癌モデルからのものであるが、このデータから他の種類の癌を推定することができる。それらのモデルが同じ種類のヒト癌と完全には相関しないとしても、特にMC38モデルは、超突然変異型/MSI(マイクロサテライト不安定性)結腸直腸癌(CRC)の良好なサロゲートモデルである。MC38細胞株のトランスクリプトーム特徴に基づけば、この株におけるドライバー突然変異のうち4つがヒトCRCにおける公知のホットスポットに対応し、しかしながらこれらは異なる位置にある(Efremova et al, 2018)。これによってMC38マウスモデルがヒトCRCと同一になるものではないが、実にMC38がヒトMSI CRCに関連性のあるモデルであり得ることを意味する。概して、マウスをヒトと比べたときの癌の由来の遺伝的違いに起因して、マウスモデルは必ずしもヒトにおける同じ種類の癌と相関するわけではない。しかしながら、浸潤免疫細胞を調べる際には、免疫細胞の方が関連性が高いため、癌の種類は必ずしも重要でない。この場合、3つの異なるマウスモデルが腫瘍の抑制性微小環境の同様の減少を示すため、IL-1を遮断することは、抑制性の低い腫瘍微小環境につながるように見える。複数の腫瘍同系マウス腫瘍モデルにおいてアイソタイプ対照と比較して複数の細胞型(Treg、TAM、好中球)が減少を示す免疫抑制の変化の程度は、マウス癌モデルにおけるIL-1遮断についてのその新規の知見である。サプレッサー細胞の減少は以前にも見られているが、各モデルで複数の細胞型というのは新規知見である。加えて、4T1及びルイス肺癌(LL2)モデルにおけるMDS C集団の変化がIL-1の下流で見られているが、IL-1の遮断がMDS Cの減少につながり得るというLL2モデルにおけるこの知見は、本研究及びカナキヌマブのマウスサロゲートにとって新規である(Elkabetz et al, 2010)。

20

30

【0568】

これらのモデルが同じ種類のヒト癌と完全には相関しないとしても、特にMC38モデルは、超突然変異型/MSI(マイクロサテライト不安定性)結腸直腸癌(CRC)の良好なサロゲートモデルである。MC38細胞株のトランスクリプトーム特徴に基づけば、この株におけるドライバー突然変異のうち4つがヒトCRCにおける公知のホットスポットに対応し、しかしながらこれらは異なる位置にある(Efremova et al, 2018)。これによってMC38マウスモデルがヒトCRCと同一になるものではないが、実にMC38がヒトMSI CRCに関連性のあるモデルであり得ることを意味する(Efremova M, et al. Nature Communications 2018; 9: 32)。

40

【0569】

実施例6

ファースト及びセカンドライン転移性結腸直腸癌(mCRC)、セカンドライン転移性胃食道癌、及びセカンド又はサードライン転移性腎細胞癌(mRCC)を有する患者における標準ケア療法と組み合わせたゲボキズマブの第1b相研究
研究対象母集団は4コホートの患者を含む。

50

【0570】

コホートA：ファーストラインmCRC：転移を意図した全身治療歴のない転移性結腸直腸腺癌患者。

【0571】

コホートB：セカンドラインmCRC：転移性疾患セッティングでの1つの先行する化学療法ライン中に進行した患者。先行ラインの化学療法は少なくともフルオロピリミジン及びオキサリプラチンを含まなければならない。維持療法は独立した療法ラインとは見なされない。患者はイリノテカンへの曝露歴はない。患者はジルベール症候群の病歴がなく、又は以下の遺伝子型：UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28、又はUGT1A1*6/*28のいずれも有しない。

10

【0572】

コホートC：セカンドライン転移性胃食道癌：患者は、局所進行、切除不能又は転移性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌（非扁平上皮型）を有し、アントラサイクリン（エピルビシン又はドキシソルピシン）との併用又は非併用での任意の白金/フルオロピリミジン二剤併用によるファーストライン全身療法治療中に進行した者である。患者は、VEGF又はVEGFRシグナル伝達経路を標的とするいかなる全身療法の投与歴もない。拡大コホートに組み入れるには、血清hs-CRPレベルが10mg/L以上でなければならない。

【0573】

コホートD：セカンド又はサードラインmCRC：患者は明細胞成分を含むmCRCを有し、mCRCに対する1又は2ラインの全身治療を受けたことがある。少なくとも1ラインの治療は、少なくとも4週間にわたる抗血管新生療法（単剤又は組み合わせ）を含まなければならない。この治療ラインの間にX線像上の進行を伴う。患者はカボザンチニブの投与歴がない。拡大コホートに組み入れるには、血清hs-CRPレベルが10mg/L以上でなければならない。

20

【0574】

用量設定パート（パート1a）

用量設定パート（ゲボキズマブ用量30mg、60mg又は120mg）から本研究が開始されることになり、ベースラインhs-CRPの上昇（hs-CRPが10mg/L以上）のみがあるコホートA及びBの対象を募集することになる。このパートの目的は、28日サイクルの15日目に最大限に近いhs-CRPの低下をもたらす単剤療法としてのゲボキズマブの最も低い用量であるゲボキズマブの薬学的活性用量（PAD）を決定することである。パート1aの終了後、対象は途切れなくパート1b（下記参照）に入ることになり、ゲボキズマブ（パート1aと同じ用量）の投与を標準ケア（SOC）抗癌療法と組み合わせで受け続けることになる。ベイジアン手法を利用して判断を導き、ゲボキズマブPADを決定することになる。この手法はhs-CRPのlog（ベースライン後/ベースライン）値、即ち対数目盛（ここでlogは自然対数である）でのベースラインからのhs-CRP変化率をモデル化することになる。

30

【0575】

安全性導入パート（パート1b）

パート1bは4つの対象コホート（A、B、C、D）を含むことになる。パート1bの目的は、コホート毎に、SOC抗癌療法と組み合わせで与えたときのゲボキズマブの用量拡大パートの推奨用量（RDE）を決定することである。

40

【0576】

ゲボキズマブと組み合わせで与えられるSOC抗癌療法は、以下のとおりである。

【0577】

コホートA：ゲボキズマブ+FOLFOX+ペバシズマブ：ペバシズマブは28日サイクルの1及び15日目に5mg/kg IVで投与。FOLFOX（別名、修正FOLFOX6）：オキサリプラチン85mg/m² IV、ロイコボリン（フォリン酸）400mg/m² IV、及びボーラス5-フルオロウラシル400mg/m² IVの後、続いて2400mg/m²を46時間持続注入として28日サイクルの1及び15日目に投与

50

。

【0578】

コホートB：ゲボキズマブ + FOLFIRI + ベバシズマブ：ベバシズマブは28日サイクルの1及び15日目に5 mg / kg IVで投与。FOLFIRI：イリノテカン180 mg / m² IV、ロイコボリン（フォリン酸）400 mg / m² IV、及びボーラス5 - フルオロウラシル400 mg / m² IVの後、続いて2400 mg / m²を46時間持続注入として28日サイクルの1及び15日目に投与。

【0579】

コホートC：ゲボキズマブ + パクリタキセル + ラムシルマブ：ラムシルマブは28日サイクルの1及び15日目に8 mg / kg IVで投与。パクリタキセルは28日サイクルの1、8、及び15日目に80 mg / m² IVで投与。

10

【0580】

コホートD：ゲボキズマブ + カボザンチニブ：カボザンチニブは28日サイクルにおいて60 mgで1日1回経口投与。

【0581】

各コホートの用量忍容性の判断は、パート1bにおける組み合わせ治療の最初の6週間（コホートA及びB）又は最初の4週間（コホートC及びD）の安全性データのレビューに基づくことになる。各コホートについて、SOC抗癌療法それぞれの用量は予め決められた用量レベルとなり、安全性レビューについては組み合わせ療法におけるゲボキズマブの用量レベルのみを評価することになる。過剰用量規制基準による漸増法（*escalation with overdose control criterion*：EWO C）を用いて用量制限毒性（DLT）のリスクを判定するための組み合わせ用のベイズロジスティック回帰モデルがこの判断の指針となり得る。各コホートの推奨用量は、SOC抗癌療法と組み合わせた各ゲボキズマブ用量のDLT率の事後分布の概要に基づくことになり、（EWO C）の原則に従うことになる。

20

【0582】

用量拡大パート（パート2）

用量拡大パートの目的は、各コホートにおいて組み合わせ療法の予備的な有効性及び安全性を評価することである。指定のランドマークでRECIST v1.1によって評価した無増悪生存（PFS）率が主要目的である。PFSは、研究治療の初回投与日から放射線学的進行が最初に記録された日又は任意の原因による死亡日までの時間として定義される。全奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR）及び全生存（OS）は、4つ全てのコホートの副次的目的であり；並びに組み合わせの安全性及び忍容性、及び組み合わせレジメンでのゲボキズマブの免疫原性及びPKを評価することも副次的目的である。

30

【0583】

パート2は、パート1bにおいてRDEが決定された時点で開始することになる（各コホートへの登録は他のコホートと独立に受け付けることによる）：

- ・ コホートAは、ファーストラインmCRCを有する約40例の対象を登録することになる（hs - CRPが10 mg / L以上の20例の対象 + hs - CRPが10 mg / L未満の20例の対象）。RDEのゲボキズマブを投与されたパート1a / 1bの登録対象が、パート2の対象の数及び分析に組み入れられることになる。

40

- ・ コホートBは、セカンドラインmCRCを有する約40例の対象を登録することになる（hs - CRPが10 mg / L以上の20例の対象 + hs - CRPが10 mg / L未満の20例の対象、全例ともゲボキズマブのRDEで治療済み）。RDEのゲボキズマブを投与されたパート1a / 1bへの登録対象が、パート2の対象の数及び分析に組み入れられることになる。

- ・ コホートCは、セカンドラインmGECを有し且つhs - CRPが10 mg / L以上の約20例の対象を登録することになる。パート1bに登録してRDEのゲボキズマブを投与されたhs - CRPが10 mg / L以上の対象が、パート2の対象の数及び分析に組

50

み入れられることになる。

・ コホートDは、セカンド/サードラインmRCCを有し且つhs-CRPが10mg/L以上の約20例の対象を登録することになる。パート1bに登録してRDEのゲボキズマブを投与されたhs-CRPが10mg/L以上の対象が、パート2の対象の数及び分析に組み入れられることになる。

【0584】

患者は研究治療を受け続け、RECIST 1.1による病勢進行時又は何らかの理由による研究の中断時まで評価スケジュールのとおりに従うことになる。本研究では合計約172例の対象を募集することになる。

【0585】

PFSは、研究治療の初回投与日から放射線学的進行が最初に記録された日又は任意の原因による死亡日までの時間として定義される。対象はコホート別に独立に分析されることになる。安全性導入期(パート1b)においてSOC抗癌療法と組み合わせてRDEのゲボキズマブで治療された対象が、パート2のFASで対象の数に考慮されることになる。

【0586】

10mg/L以上のhsCRPカットオフ値の代わりに、炎症状態が低い患者もまた本治療から利益を受ける可能性がある。そのような場合、hsCRPが7mg/L以上のカットオフ値又はhsCRPが5mg/L以上のカットオフ値が考慮される可能性がある。

【0587】

実施例7

切除可能非小細胞肺癌を有する対象におけるネオアジュバント療法としてのカナキヌマブ又はペンブロリズマブの単剤療法としての及び組み合わせでの無作為化非盲検第II相研究

本無作為化非盲検第II相研究の目的は、単剤としてのペンブロリズマブのMPR及び治療に対する腫瘍微小環境変化の力学を、治療前、治療中及び治療後試料の比較によって判定することに加えて、単剤として又はペンブロリズマブとの組み合わせのいずれかでネオアジュバント治療として与えられるカナキヌマブの全生存期間(OS)及び無病生存期間(DFS)の代替評価項目である主要病学的奏効(MPR)率を判定することである。

【0588】

【表17】

目的	評価項目
主要目的	主要目的の評価項目
<ul style="list-style-type: none"> カナキヌマブによって単独で及びペンブロリズマブと組み合わせて治療した判定可能対象の手術時のMPR率(10%以下の残存生存腫瘍細胞)を評価すること(中央評価) 	<ul style="list-style-type: none"> 主要病学的奏効(MPR)率(中央評価による)
副次的目的	副次的目的の評価項目
<ul style="list-style-type: none"> 無作為化対象に基づく各治療群で手術可能率を評価すること カナキヌマブ又はペンブロリズマブによって単剤療法として又は組み合わせで治療した無作為化対象の全奏効率を評価すること(各施設の評価) 手術時のMPR率を、(a)中央評価に基づきペンブロリズマブ単剤療法群の判定可能対象で評価すること、(b)各治療群において各施設の評価に基づき判定可能対象で評価すること、(c)各治療群において中央評価及び各施設の評価の両方に基づき無作為化対象で評価すること、及び(d)中央評価に基づきカナキヌマブ+ペンブロリズマブの組み合わせとペンブロリズマブ単独との間のMPRの差及びMPR $\geq 10\%$における差の事後確率を推定すること 	<ul style="list-style-type: none"> 手術可能率 各施設の治験責任医師のRECIST 1.1による評価に基づく全奏効率 (a)中央評価に基づくMPR (b)各施設の評価に基づくMPR (c)中央評価及び各施設の評価の両方に基づくMPR及び (d)中央評価に基づくMPR率の差

10

20

30

40

50

【0589】

研究対象患者は、約4～6週間以内に手術予定である確定されたステージIB-IIIA非小細胞肺癌（NSCLC）を有する。

【0590】

組入れ基準

N2及びT4腫瘍を除き、治療担当外科医によって一次切除に好適と見なされる、組織学的に確定されたNSCLCステージIB-IIIA（AJCC第8版による）。

【0591】

除外基準

- ・ 切除不能又は転移性疾患を有する対象
- ・ スクリーニング前の過去3年間に全身療法（化学療法、他の抗癌療法、及びT細胞共刺激又は免疫チェックポイント経路を特異的に標的化する任意の他の抗体又は薬物を含む）の投与歴がある対象
- ・ 脳転移を有する対象は本研究から除外し、全ての患者が登録前に脳画像診断を有していなければならない（造影剤によるMRI脳又はCT脳のいずれか）

10

【0592】

これは、ネオアジュバント治療としてのカナキヌマブ又はペンブロリズマブ単剤療法又は組み合わせの有効性を判定する第II相無作為化非盲検研究である。治療群には、カナキヌマブ単剤又はペンブロリズマブと組み合わせたカナキヌマブ又はペンブロリズマブ単剤が含まれ、2用量のカナキヌマブ（200mg s.c. Q3W）単剤、又はペンブロリズマブとの組み合わせ、又は単剤としてのペンブロリズマブ（200mg i.v. Q3W）が投与される。

20

【0593】

対象は、手術時、進行時、許容できない毒性の発生時又は何らかの他の理由での研究治療の中断時まで、最長6週間（2サイクル）の期間にわたって治療されることになる。手術は研究治療の初回投与後4～6週間の間にいつでも実施することができる。主要評価項目は、残存生存癌細胞が10%以下である対象の数によって評価したときの主要病理学的奏効（MPR）率である。対象は研究治療の最終回投与から最長130日後まで安全性フォローアップ期間に入ることになる。

【0594】

実施例8

癌の治療における抗PD-1（ペンブロリズマブ）との組み合わせでのカナキヌマブの有効性に関する前臨床データ。

単剤療法としての、又は抗PD-1（ペンブロリズマブ）との組み合わせでのカナキヌマブが腫瘍成長及び腫瘍微小環境に与える影響を評価するためパイロットスタディを設計した。ヒト肺癌細胞株H358（KRAS突然変異体）をBLTマウス異種移植モデルに皮下注射することにより、ヒトNSCLCの異種移植モデルを作成した。

30

【0595】

図14に示すとおり、H358（KRAS突然変異体）モデルは、極めて成長が速い高悪性度モデルである。このモデルでは、カナキヌマブとペンブロリズマブとの組み合わせ治療（紫色で示す）はカナキヌマブ単剤治療群（赤色で示す）及びペンブロリズマブ単剤治療（緑色で示す）と比べて大幅な低下につながり、媒体群と比較したとき平均腫瘍容積の50%の減少が認められた。

40

【0596】

実施例9

癌の治療におけるドセタキセルとの組み合わせでのカナキヌマブの有効性に関する前臨床データ。

高悪性度肺モデル（LL2）におけるドセタキセルと組み合わせた抗IL-1の研究では、抗IL-1で、並びにドセタキセル単剤でも、中程度の有効性が認められた。この有効性は、いずれかの群単剤又は対照と比較して、組み合わせで亢進した（図15A）。

50

抗 I L - 1 単独又は組み合わせで、初回投与後 5 日の P D 時点において I L - 1 阻害後に免疫抑制細胞、特に調節性 T 細胞及び腫瘍中の好中球、単球及び M D S C を含めた抑制性マウス骨髄性細胞の減少が認められた (図 1 5 B ~ 図 1 5 E) 。これらのデータは、提案される I L - 1 阻害作用機序をインビボで実証し得ることを裏付けており、また抗 I L - 1 単剤療法の何らかの有効性も認められた。

【 0 5 9 7 】

実施例 1 0

0 1 B S U R 及びドセタキセルによる 4 T 1 腫瘍の治療は腫瘍微小環境の改変につながる。

4 T 1 腫瘍を右側腹部に皮下 (s . c .) 移植した雌 B a l b / c マウスの治療をアイソタイプ抗体、ドセタキセル、0 1 B S U R、又はドセタキセルと 0 1 B S U R との組み合わせにより、腫瘍移植後 8 及び 1 5 日で腫瘍が約 1 0 0 m m ³ に達したところで開始した。カナキヌマブはマウス I L - 1 と交差反応しないため、0 1 B S U R はマウスサロゲート抗体である。0 1 B S U R は、マウス I g G 2 a サブクラスに属し、これは、カナキヌマブが属するヒト I g G 1 サブクラスに対応する。初回投与後 5 日で腫瘍を摘出し、浸潤免疫細胞集団の変化について分析した。これを研究終了時、2 回目の投与後 4 日で再び行った。

【 0 5 9 8 】

腫瘍量

0 1 B S U R 抗 I L - 1 単独治療群では、媒体 / アイソタイプ対照と比較して腫瘍成長の僅かな鈍化が見られた。この遅延は単剤ドセタキセル群で亢進した。組み合わせ群はドセタキセル単独群と同様の成長の鈍化を示した (図 1 6) 。

【 0 5 9 9 】

ドセタキセル及び 0 1 B S U R の単回投与後の 4 T 1 腫瘍の T I L 分析 - 骨髄パネル
ドセタキセル単独での、又は 0 1 B S U R との組み合わせでの単回治療の後、4 T 1 腫瘍に好中球の減少があった。組み合わせ群は、ドセタキセル単剤群と比べて好中球細胞数のより大幅な減少を示した。単剤 0 1 B S U R は、4 T 1 腫瘍における好中球の僅かな増加につながったが、これは対照群と比較して有意な変化ではなかった。治療の各々が、媒体 / アイソタイプ群と比較して単球の減少につながった。単剤 0 1 B S U R 治療は、ドセタキセル単独群と比べて単球のより大幅な減少につながった。更に、組み合わせは、対照群と比較して単球の更に大幅な減少を示した (P = 0 . 0 4 8 1) (図 1 7) 。顆粒球及び単球と同様の傾向が顆粒球性及び単球性骨髄由来サプレッサー細胞 (M D S C) の間で見られた。ドセタキセル単独及び 0 1 B S U R との組み合わせは顆粒球性 M D S C の減少につながった。全ての治療が単球性 M D S C の減少につながり、組み合わせは単剤のいずれと比べても、より大幅な減少につながった (図 1 8) 。

【 0 6 0 0 】

ドセタキセル及び 0 1 B S U R の 2 回目の投与後の 4 T 1 腫瘍の T I L 分析
ドセタキセル及び 0 1 B S U R の 2 回目の投与から 4 日後に、4 T 1 腫瘍を免疫細胞浸潤に関して分析した。T I M - 3 を発現する C D 4 ⁺ 及び C D 8 ⁺ T 細胞の両方の割合を決定した。ドセタキセル単独は対照群と比較して T I M - 3 発現細胞の変化につながらなかったが、一方、0 1 B S U R 単独での、又はドセタキセルとの組み合わせでの治療後には T I M - 3 発現細胞の減少があった。組み合わせ群は、対照と比較した C D 4 ⁺ T 細胞について、単剤 0 1 B S U R 群よりもやや大きい T I M - 3 発現細胞の減少を示しているように見える (P = 0 . 0 0 6 3) (図 1 9) 。細胞の T r e g サブセットにも同様の傾向が見られ、組み合わせ群は対照と比較して T I M - 3 発現細胞の最も大きい減少レベルを示した (P = 0 . 0 0 6 4) (図 2 0) 。

【 0 6 0 1 】

結論及び考察

I L - 1 の遮断は、自己免疫疾患における炎症性微小環境を変化させる強力な方法であることが示されている。A C Z 8 8 5 (カナキヌマブ) は、C A P S (クリオピリン関連

周期性症候群)などの一部の炎症性自己免疫疾患の治療に極めて有効となっている。多くの腫瘍が炎症性微小環境を有するため、IL-1の遮断については、それが単独で、及びPD-1/PD-L1軸を遮断する働きをするであろう薬剤又はドセタキセルなどの標準ケア化学療法剤との組み合わせで腫瘍微小環境に及ぼし得る影響を決定しようと研究が進められているところである。前臨床実験及びCANTOS試験を通じて、IL-1の遮断が腫瘍の成長及び発育に影響を及ぼし得ることが示されている。しかしながら、アテローム性動脈硬化症試験であるCANTOS試験では、これが予防的セッティングにおいて、登録時に既知の又は検出可能な癌を有しない患者で判定された。樹立された腫瘍又は転移を有する患者では、IL-1遮断に対する応答レベルが異なり得る。

【0602】

ACZ885のマウスサロゲートである01BSURとドセタキセルとの組み合わせを研究するこれらの予備的な結果は、LL2及び4T1腫瘍モデルにおいてこの組み合わせが腫瘍成長に影響を及ぼし得ることを示している。

【0603】

本明細書に記載される研究では、単回のみ治療後(1D2と01BSURとの組み合わせ)又は各2用量の治療後(01BSUR及びドセタキセル)のTILを調べる。全体的な傾向は、LL2及び4T1腫瘍におけるTMEの抑制的性質の変化を示唆している。

【0604】

これらの腫瘍のTMEにおけるCD4+及びCD8+T細胞全体の一貫した変化はないが、これらの腫瘍ではTregが減少する傾向がある。加えて、Tregはまた、典型的にはTIM-3発現細胞の割合の減少も示す。TIM-3を発現するTregは、非TIM-3発現Tregと比べてより有効なT細胞のサブレッサーであり得る[Sakuiishi, 2013]。幾つかの研究では、全てのT細胞に全体的なTIM-3の減少がある。これがこうした細胞に与える影響は未だ分かっていないが、TIM-3はチェックポイントであり、これらの細胞がTIM-3発現T細胞と比べて一層活性化されることもあり得る。しかしながら、観察されるT細胞変化の一部は対照よりも有効性が低い療法を示唆している可能性があるため、これらの変化を理解するには更なる研究が必要である。

【0605】

T細胞はこれらの腫瘍における免疫細胞浸潤物の一部を構成するが、浸潤細胞の大部分は骨髄性細胞である。こうした骨髄性細胞もまた変化に関して分析し、IL-1遮断が一貫して腫瘍の好中球数及び顆粒球性MDS C数の減少につながった。多くの場合にこれは、単球及び単球性MDS Cの減少を伴った；しかしながら、これらの集団ではばらつきが一層大きかった。好中球はIL-1の産生及びIL-1への応答の両方を行う一方、MDS C生成は多くの場合にIL-1に依存し、両方の細胞サブセットとも、他の免疫細胞の機能を抑制し得る。Tregの減少と組み合わせた好中球及びMDS Cの両方の減少は、IL-1遮断後に腫瘍微小環境の免疫抑制性が低くなることを意味し得る。抑制性が低いTMEは、特にチェックポイント遮断による一層良好な抗腫瘍免疫応答につながり得る。

【0606】

これらのデータをまとめると、IL-1及びPD-1/PD-L1軸の両方を遮断すると、免疫活性がより高い腫瘍微小環境につながり得ること、又はIL-1遮断を化学療法と組み合わせても、同様の影響があり得ることが示される。

【0607】

実施例11

IL-1抗体に対する免疫原性/アレルゲン性の決定

CANTOS試験の期間中、ベースライン時、12、24ヵ月目及び研究終了来院時に免疫原性評価のため血液試料が採取された。免疫原性はブリッジ免疫原性電気化学発光イムノアッセイ(ELISA)を用いて分析した。試料を酢酸で前処理し、標識薬物(ピオチン化ACZ885及びスルホ-TAG(ルテニウム)標識ACZ885)を含有する緩衝液で中和した。抗カナキヌマブ抗体(抗薬物抗体)をピオチン化及びスルホ-TAG

10

20

30

40

50

標識形態の A C Z 8 8 5 の組み合わせにより捕捉した。続いて複合体形成を電気化学発光により、Mesoscale Discovery ストレプトアビジン (MSD) プレート上への複合体の捕捉によって検出した。

【0608】

治療により発生した抗カナキヌマブ抗体 (抗薬物抗体) が全治療群にわたって低い同程度の比率の患者に検出され (カナキヌマブ 300mg 群、150mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.3%、0.4% 及び 0.5%)、免疫原性に関連する A E 又は h s C R P 応答の変化は伴わなかった。

【0609】

実施例 1 2

胃食道癌、結腸直腸癌及び膵癌を有する C A N T O S 試験患者からのバイオマーカー分析を G I 群に群分けした。膀胱癌、腎細胞癌及び前立腺癌を有する患者を G U 群に群分けした。この群内で、患者をそのベースライン I L - 6 又は C R P レベルに基づき中央値を上回る群と中央値を下回る群とに更に分割した。癌イベントが起こるまでの時間の平均値及び中央値は、以下の表に示すとおり計算された。

【0610】

中央値を下回るレベルの C R P 及び I L - 6 を有する患者群の方が概して癌を発症するまでの時間が長い傾向があるように見える。この傾向は、C R P よりも I L - 6 分析に基づく方が強まるように見え、これは恐らくは、I L - 6 が I L - 1 の直接下流にある一方で、C T P は I L - 1 シグナル伝達から更に離れており、従って他の因子の影響も同様に受ける可能性があるという事実に起因する。

【0611】

【表 1 8】

表6

セット	IL-6中央値	癌AEまでの時間		
		N	平均値	中央値
GI	中央値を上回る	34	18.35	16.03
	中央値を下回る	35	27.84	28.55
GU	中央値を上回る	33	21.79	17.45
	中央値を下回る	33	27.85	23.39

【0612】

【表 1 9】

表7

セット	CRP中央値	癌AEまでの時間		
		N	平均値	中央値
GI	中央値を上回る	56	19.23	15.08
	中央値を下回る	58	25.61	26.17
GU	中央値を上回る	54	24.57	23.23
	中央値を下回る	56	25.15	24.13

【0613】

実施例 1 3 ~ 1 5

実施例 1 3 ~ 1 5 は、様々な癌モデルで行ったカナキヌマブ及びゲボキズマブ前臨床研究についてまとめる。

【0614】

材料及び方法：

I . 腫瘍モデル：腫瘍免疫における I L - 1 の役割及び I L - 1 遮断抗体の有効性を

10

20

30

40

50

以下の前臨床モデルで試験した：

- ・ヒト化マウスモデルにおける異種移植腫瘍：NSCLC（H358）、TNBC（MDA-MB231）及びCRC（SW480）
- ・同系腫瘍モデル：TNBC（4T1）及び肺（LL-2）癌【0615】

II. IL-1 遮断及び他の組み合わせ治療：ヒトIL-1 に対する遮断抗体（カナキヌマブ及びゲボキズマブ、両方とも10mg/Kg Q5D IP）及びマウスIL-1（クローン01BSUR、10mg/Kg Q5D IP）を、それぞれヒト化異種移植モデル及びマウス同系腫瘍モデルで試験した。組み合わせ治療は、化学療法剤、ドセタキセル（6.25mg/Kg QW IV）、PD-1経路阻害薬（抗ヒトPD-1、

10

【0616】

III. 実験リードアウト：前臨床モデルにおける療法剤の活性を以下によって評価した：

- ・研究期間全体を通じて腫瘍容積をノギスで測定することにより決定した。研究終了時にミリグラム単位の腫瘍重量を決定した。
- ・FFPE NSCLC（H358）異種移植組織で免疫組織化学分析を実施した
- ・CRC（SW480）異種移植ヒト化モデルの末梢血及び同系モデル（4T1及びLL-2）の腫瘍における免疫集団の変化をT細胞マーカー、骨髄系集団を使用したフローサイトメトリーによって評価した

20

【0617】

実施例13

結果：ヒトIL-1 遮断抗体カナキヌマブ及びゲボキズマブはヒト化BLTモデルにおいて腫瘍成長及び免疫応答を調節する

【0618】

NSCLC：H358（KRAS突然変異体）

- ・カナキヌマブ単剤治療群の50%の動物が、アイソタイプ対照と比較して遅い腫瘍成長を示す
- ・組み合わせ治療群の100%の動物が、単剤治療群又はアイソタイプ対照のいずれと比較しても遅い腫瘍成長を呈する
- ・カナキヌマブは、単独及び/又はペンブロリズマブとの組み合わせのいずれでも、CD8及びCD3 TIL浸潤へのより顕著な効果を及ぼす

30

【0619】

TNBC：MDA-MB231

- ・カナキヌマブ単剤治療群の100%の動物が、アイソタイプ対照と比較して遅い腫瘍成長である
- ・ペンブロリズマブとの組み合わせで中程度の相乗作用が見られる

40

【0620】

CRC：SW480

- ・2つの実験のうち的一方において、100%の動物にゲボキズマブによる腫瘍容積の有意な減少が認められる。2番目の実験では、ゲボキズマブ治療群の80%の動物がアイソタイプ対照と比較して遅い腫瘍成長であった
- ・抗VEGFとの組み合わせ治療群で認められる腫瘍容積の減少は抗VEGFによってドライブされる
- ・ゲボキズマブ+抗VEGF組み合わせ治療群で観察されるCD45+免疫細胞の増加
- ・組み合わせによるIL-1 及びVEGF遮断後にCD68+骨髄性細胞の増加及び寛容原性DC-10免疫集団の減少が観察される

50

【 0 6 2 1 】

カナキヌマブは、単剤としてであっても、単剤ペンブロリズマブ及びアイソタイプ対照と比較して、NSCLC腫瘍に浸潤するCD8及びCD3+ TIL数に顕著な効果を及ぼす。ペンブロリズマブとカナキヌマブとの組み合わせは、単剤カナキヌマブで見られるレベルを維持する。単剤カナキヌマブと同等のレベルであるにも関わらず、PD-1の遮断によって、カナキヌマブ治療後にTMEへと動員されるエフェクターT細胞へのある種のブレーキを取り除くことが可能であり、それがカナキヌマブ単剤と比較して良好な腫瘍成長制御をもたらし得る。このように、本発明者らが組み合わせ治療群の腫瘍成長に大幅な効果を認めるとおり、CD8エフェクター応答の種類は、単剤治療群に見られるものと定性的に異なり得る。

10

【 0 6 2 2 】

実施例 1 4

結果：IL-1 遮断は同系マウスモデルにおいてドセタキセルとの組み合わせでTMEをリモデリングし、腫瘍成長を遅らせる

【 0 6 2 3 】

単剤としてのIL-1 遮断：

- ・IL-1 阻害は、好中球、TAM、顆粒球性、及び単球性MDSCの浸潤の低下をもたらす
- ・IL-1 遮断はまた、CD8/Treg比の向上ももたらす（CD8エフェクターT細胞の増加及びFoxP3+ Tregの減少）

20

【 0 6 2 4 】

抗IL-1 /ドセタキセルの組み合わせ：

- ・LL-2モデルにおいてドセタキセル/aIL-1 の組み合わせにより認められる腫瘍成長低下
- ・ドセタキセル/IL-1 の組み合わせにおけるTMEリモデリングのエビデンス

【 0 6 2 5 】

抗IL-1 /抗PD-1の組み合わせ（データは示さず）：

- ・抗IL-1 で認められる免疫調節効果は抗PD-1単剤では観察されず、抗PD-1との組み合わせでは維持される

【 0 6 2 6 】

実施例 1 5

結果：IL-1 /VEGF組み合わせ遮断は4T1同系モデルにおいてTMEの変化を呈する

- ・SW480/BLTモデルと同様に（図21a）、4T1同系モデルにおける抗IL-1 と抗VEGFとの組み合わせ治療群の腫瘍成長低下がVEGF遮断によってドライブされる。本発明者らが単剤抗IL-1 抗体による腫瘍容積及び体重の低下を認めないとしても、本発明者らは、図21b及び図21cに認めるとおり、免疫抑制細胞（好中球、TAM及びFoxP3+ Treg）の減少など、TMEの調節の十分なエビデンスを認める。本発明者らは、組み合わせ治療群に更なる調節を認め、ここではいずれの単剤単剤と比較しても抗IL-1 の追加がCD103+ DC、及びNK細胞などの防御免疫細胞の数を増大させることから、TMEの調節における相乗作用が強く指示される。
- ・使用される同系モデルは特に高悪性度であり、研究期間内で腫瘍制御を認めることは難しい。本発明者らが実に認めるものは、IL-1 /VEGF経路の摂動後の免疫調節である。

30

・複数の免疫サブセットの調節、サブセットの一部はIL-1 又はVEGF単剤治療群によってドライブされるが、他のものは組み合わせ治療群にユニークである

- ・単剤IL-1 遮断はPMN、TAM、及びFoxP3+ Tregの減少をもたらす
- ・単剤VEGF遮断によりPMNが増加し、CD11b+ DC及びTAMが減少する
- ・IL-1 /VEGF組み合わせ遮断はmMDSC、CD103+ DC、単球及びNK細胞の相乗的な増加をもたらす；一方、単剤IL-1 で認められたCD4損失を再調

40

50

整する

【0627】

実施例13～15からの前臨床結果の結論

・カナキヌマブは、肺癌及びTNBCのヒト化マウスモデルを使用すると単剤療法として及び抗PD-1との組み合わせでCD8+及びCD3+ T細胞及び予備的抗腫瘍活性の増加を実証する。

・ゲボキズマブはCRCのヒト化マウスモデルにおいて単剤療法として有意な抗腫瘍活性を呈し、ゲボキズマブ及び抗VEGF組み合わせ治療群では末梢骨髄性細胞の調節がある
・同系モデルにおけるIL-1 阻害は、Treg、好中球、単球及びMDS Cを含めた免疫抑制細胞の減少を含む免疫調節をもたらす

・抗VEGF+抗IL-1、ドセタキセル+抗IL-1 及び抗PD-1+抗IL-1の組み合わせでモデルにおいて、いずれかの治療単独と比較したときより高い有効性及びTME免疫調節が観察される

【0628】

実施例16

カナキヌマブ用量の臨床的確定

局所進行又は転移性非扁平上皮及び扁平上皮非小細胞肺癌対象に対するファーストライン療法としてのカナキヌマブとの併用又は非併用でのペンブロリズマブ+白金系化学療法の無作為化二重盲検第III相研究

研究対象母集団は、EGFR変異又はALK転座のない、ファーストライン局所進行ステージIIIB（根治的放射線療法が適格でない）又はステージIV転移性非小細胞肺癌（NSCLC）を有する成人患者を含む。ネオアジュバント又はアジュバント療法（当該療法の終了から12ヵ月間を超えて再燃が起こった場合）を除き、いかなる全身性抗癌療法による治療歴もない患者のみが組み入れられる。加えて、対象は既知のBRAF変異又はROS-1遺伝子異常があってはならない。

【0629】

第III相研究開始前の安全性導入

本研究の非無作為化安全性導入部分は、ペンブロリズマブをカナキヌマブ及び3種の白金系二剤化学療法：カルボプラチン+ペメトレキセド（非扁平上皮腫瘍を有する患者）、シスプラチン+ペメトレキセド（非扁平上皮腫瘍を有する患者）、及びカルボプラチン+パクリタキセル（扁平上皮腫瘍又は非扁平上皮腫瘍のいずれかを有する患者）と組み合わせで行うことになる。この安全性導入でペンブロリズマブと併せたパクリタキセル-カルボプラチンの投与を受けて病勢安定（SD）以上を達成する非扁平上皮腫瘍組織学対象は、導入完了後にペメトレキセドによる維持を受けることになる。カナキヌマブ用量は200mg 3週間毎（Q3W）で開始することになる。

【0630】

主要目的は、ペンブロリズマブ及び化学療法と組み合わせたカナキヌマブの推奨第III相用量レジメン（RP3R）を決定することである。副次的目的は、安全性及び忍容性、薬物動態、免疫原性を特徴付けること、及び予備的臨床的抗腫瘍活性を評価することである。

【0631】

推奨第III相用量レジメン（RP3R）を決定するための分析は、3つの治療コホートの各々で少なくとも6例の判定可能患者が発用量レベルで少なくとも42日間にわたって用量制限毒性（DLT）に関して観察されることによりRP3Rが確立された時点で行われることになる。判定可能患者は以下のとおり定義することになる：

・全用量ペンブロリズマブ200mg IVを少なくとも2サイクル（21日=1サイクル）にわたって、及び2サイクルの化学療法の計画された用量の少なくとも75%を受けている、及び

・200mg s.c.の少なくとも2用量のカナキヌマブを3週間毎又は6週間毎のいずれかで受けている、及び

10

20

30

40

50

- ・ 有害事象に関して少なくとも42日間フォローされている。

【0632】

結果

本研究の安全性導入パートでは患者を3コホートに分ける。

- コホートA（非扁平上皮）：カナキヌマブ＋ペンブロリズマブ＋カルボプラチン＋ペメトレキセド
- コホートB（非扁平上皮）：カナキヌマブ＋ペンブロリズマブ＋シスプラチン＋ペメトレキセド
- コホートC（扁平上皮又は非扁平上皮）：カナキヌマブ＋ペンブロリズマブ＋カルボプラチン＋バクリタキセル

10

【0633】

30例の患者（10例がコホートA [A]、11例がコホートB [B]、及び9例がコホートC [C]）を治療した。データカットオフ時点で30例の治療患者のうち6例の患者（3例がA、2例がB及び1例がC）が研究治療を中断した。治療中断の主な理由はPDであった（Aの3例の患者並びにB及びCの各1例の患者）

【0634】

用量制限毒性及び推奨第3相用量レジメン（RP3R）

- ・ 全体では、1例の患者のみが研究治療の最初の42日間に1つのDLTを生じた（コホートC：グレード3肝炎、治験責任医師の評価によればペンブロリズマブに関連すると見なされる）
- ・ BLRM及び全ての関連するデータに基づけば、ペンブロリズマブ及び白金二剤併用ベースの化学療法と組み合わせた200mg SC Q3WとのカナキヌマブのRP3Rが裏付けられた

20

【0635】

安全性

- ・ 全体では、患者の83%が3用量以上の研究治療を受けた（患者の50%が3用量を受け、患者の30%が4用量を受け、及び患者の3%が5用量を受けた）。コホートAでは特に、10例中7例の患者がデータカットオフ時点で4用量の研究治療を受けた。
- ・ 1例の患者は研究対象疾患が原因で死亡した
- ・ 全コホートで研究薬物のいずれかの用量減量につながるAEはコホートCにおいてのみ、即ち、筋肉痛（9例中1例の患者）及び末梢性ニューロパチー（9例中2例の患者）が報告され、いずれも化学療法の減量につながった
- ・ 全コホートで投与中止につながるAEは、好中球数減少（3例 [10%] の患者）；白血球数減少及び好中球減少（各1例 [3.3%] の患者）であった
- ・ 研究薬物のうちの1つの中断につながるAEは、合計でコホートCからの3例（10%）の患者に報告されたが（ペンブロリズマブ中断につながる肝炎、化学療法中断につながる末梢性ニューロパチー及び多発ニューロパチー）、いずれもカナキヌマブに関連するものではないと考えられた
- ・ グレード5の有害事象は観察されなかった
- ・ 全体では、13例の患者（43.3%）がグレード3のAEを生じ、1例の患者がグレード4のAEを生じた

30

40

【0636】

標準用量のペンブロリズマブ及び化学療法（Ctx）と組み合わせたカナキヌマブのRP3Rは200mg SC Q3Wであった。

【0637】

実施例17

IL-1 中和は抗PD-1チェックポイント療法に対する腓腫瘍の感受性を高める

5x10⁴個のKPC細胞（Sunil R. Hingorani et al, Cancer Cell, 2005, 469-483）をC57BL/6マウスの腓臓に同所注入した（David Tuveson。注射後7日目、マウスに200µLの滅菌PB

50

Sに希釈した10mg/kg抗マウスPD-1、10mg/kg抗マウスIL-1 (01BSUR)又はIgG対照抗体のいずれかを腹腔内投与した。抗PD-1抗体はKPC細胞の注射後7、9、及び11及び16日目に投与した一方、抗IL-1はKPC移植後2日毎に投与した。

【0638】

免疫チェックポイント遮断に対する腫瘍の応答不良は、主にその免疫抑制性の微小環境及びCD8⁺T細胞浸潤の不良に原因があるとされている (Johnson BA 3rd, et al. Clin Cancer Res 2017; 23:1656-1669)。腫瘍由来IL-1が枯渇するとCD8⁺T細胞浸潤及び活性が有意に増加するため、本発明者らは、IL-1を中和すればPD-1チェックポイント遮断に対するPD
A腫瘍の感受性を高めることができるのは妥当と考えた。このため、KPC腫瘍担
持マウスをIL-1及びPD-1に対する中和抗体で治療した(図24A)。実際、
-IL-1治療を追加すると、-PD-1の抗腫瘍活性が有意に亢進した(図24B)
)。予想どおり、-IL-1と-PD-1との組み合わせ治療は媒体対照又は-P
PD-1単独と比べてCD8⁺T細胞の腫瘍浸潤の増加をもたらした(図24C)。

10

【0639】

図24. IL-1中和はPD-1チェックポイント遮断に対するPD A腫瘍の感受性を高める

A. 抗IL-1及び抗PD-1抗体治療レジメンの概略図。治療はKPC細胞の同所移植の1週間後に開始した。緑色の矢印は抗PD-1抗体投与を示し、一方、赤色の矢印は抗IL-1抗体治療に対応する。B. グラフはAの分析の定量化を表し、腫瘍重量を示す(N=8)。エラーバーはSDを示す; P値はスチューデントt検定(両側、対応なし)によって決定。データは2つの独立した実験の代表。C. 媒体対照、抗PD-1抗体単独、抗IL-1抗体単独又は抗PD-1と抗IL-1抗体との両方で治療したKPC腫瘍の代表的なフローサイトメトリープロット(左)、腫瘍浸潤性CD8⁺T細胞を示す。グラフは、CD45⁺免疫細胞の割合(右上、N=8)又は腫瘍重量に対するCD8⁺T細胞の絶対数(右下、N=7)のいずれかとして表したFACS分析の定量化を示す。エラーバーはSDを示す; P値はスチューデントt検定(両側、対応なし)によって決定。データは2つの独立した実験の代表。* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001; **** p < 0.0001。

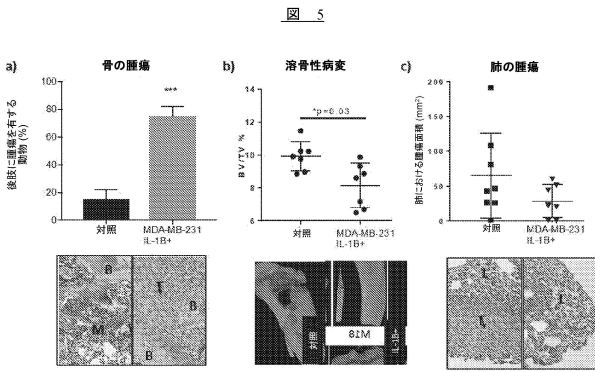
20

30

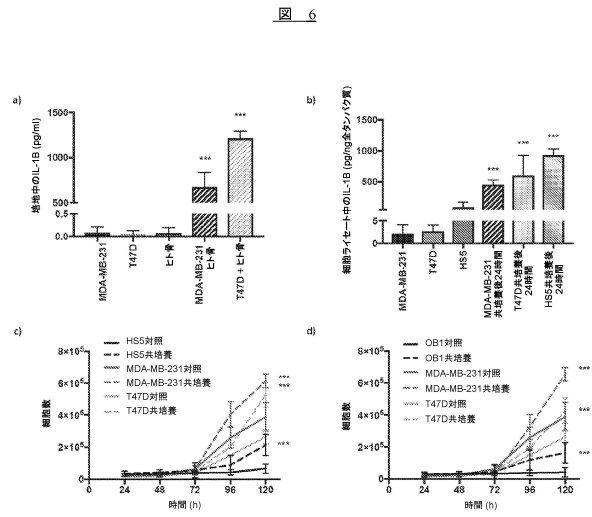
40

50

【 図 5 】



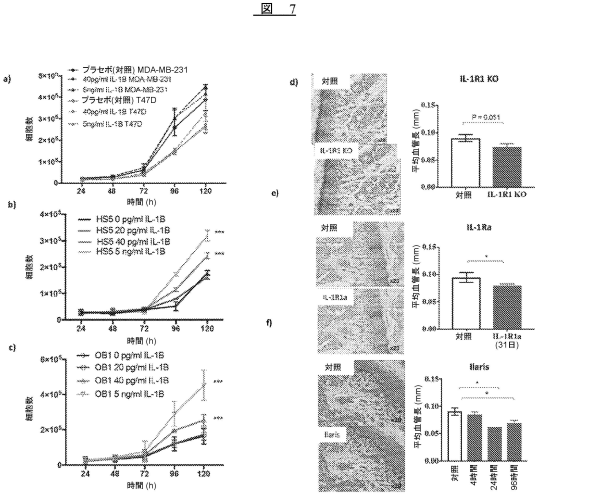
【 図 6 】



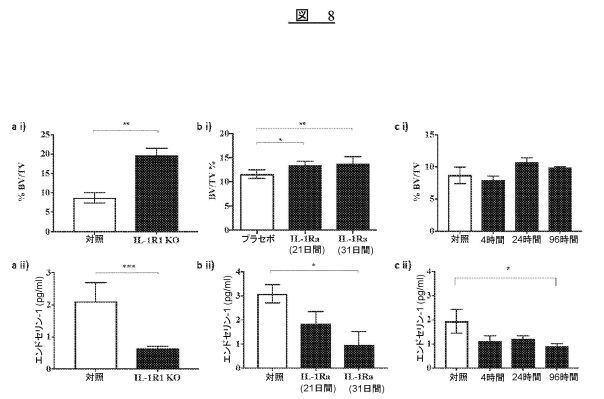
10

20

【 図 7 】



【 図 8 】



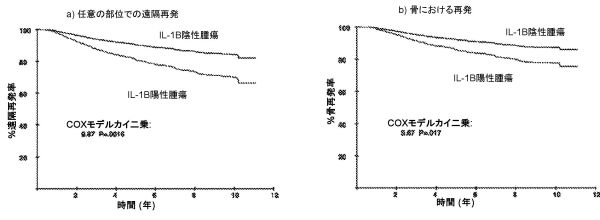
30

40

50

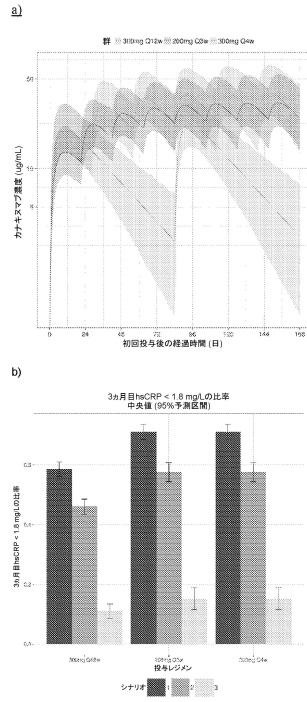
【 図 9 】

図 9



【 図 10 - 1 】

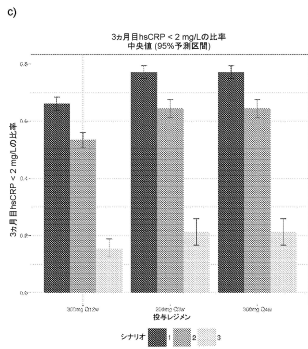
図 10



10

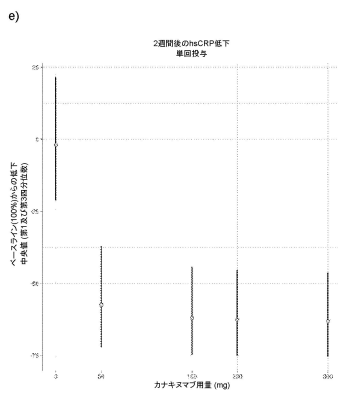
20

【 図 10 - 2 】

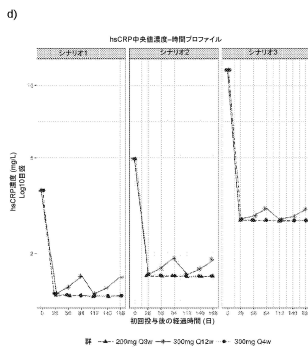


30

【 図 10 - 3 】



40



50

【 図 1 1 】

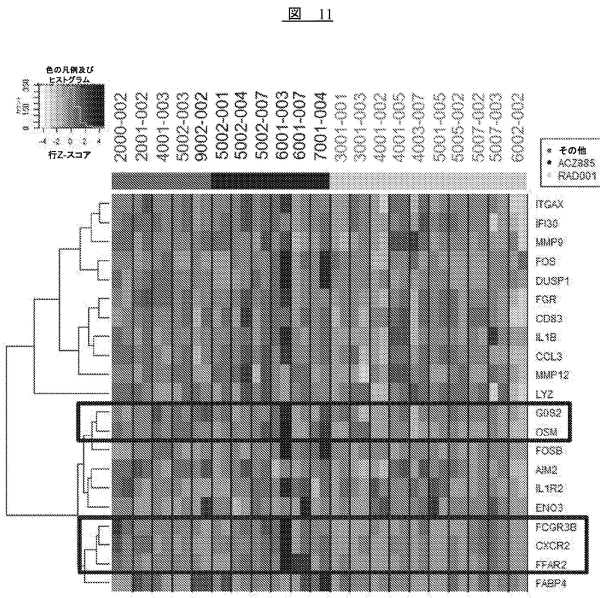


図 11

【 図 1 2 - 1 】

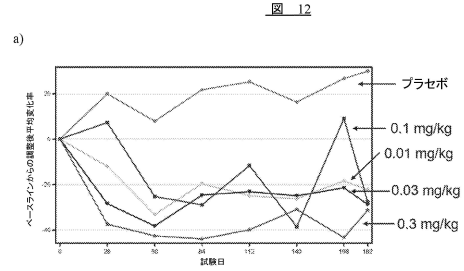
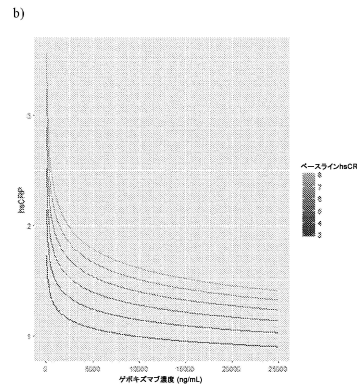


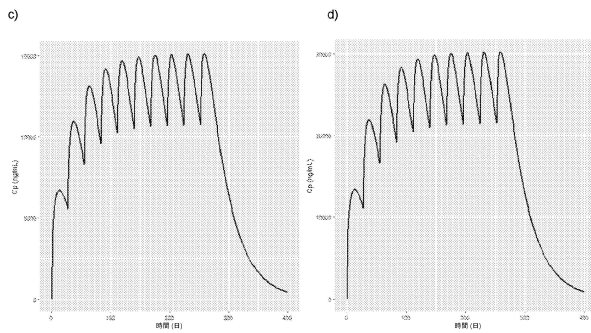
図 12



10

20

【 図 1 2 - 2 】



【 図 1 3 】

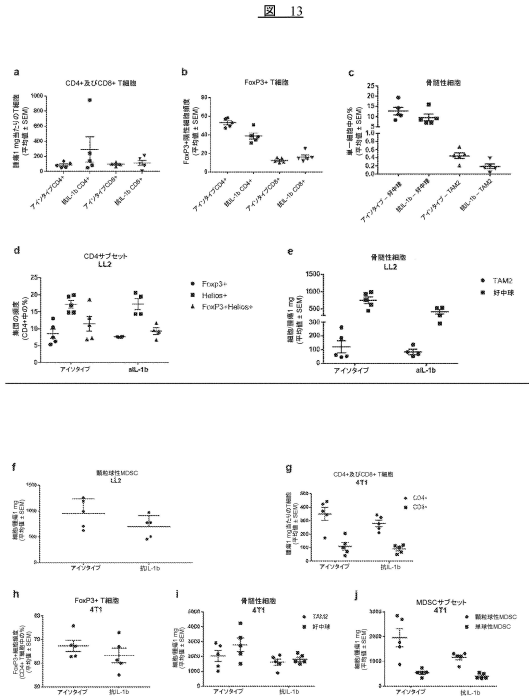


図 13

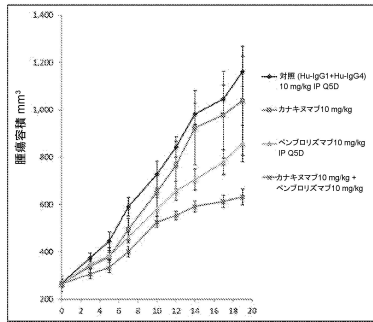
30

40

50

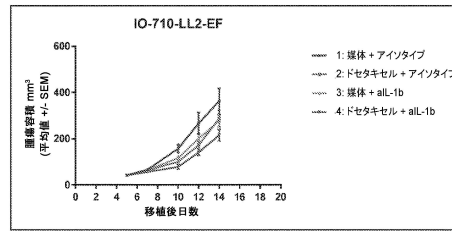
【 図 1 4 】

図 14



【 図 1 5 - 1 】

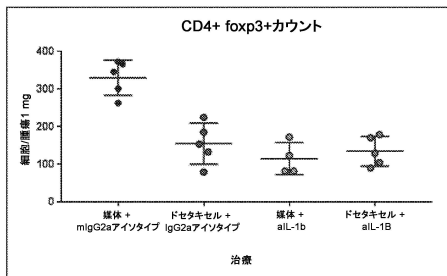
図 15A.



10

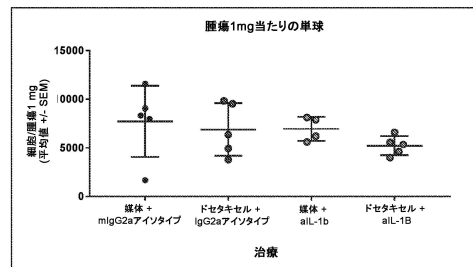
【 図 1 5 - 2 】

図 15B.



【 図 1 5 - 3 】

図 15C.



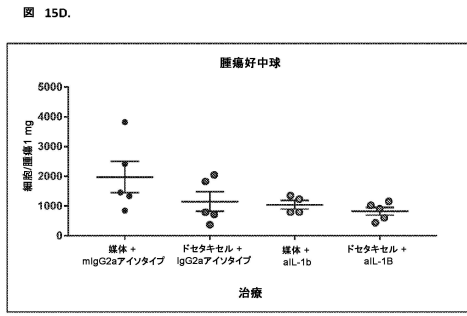
20

30

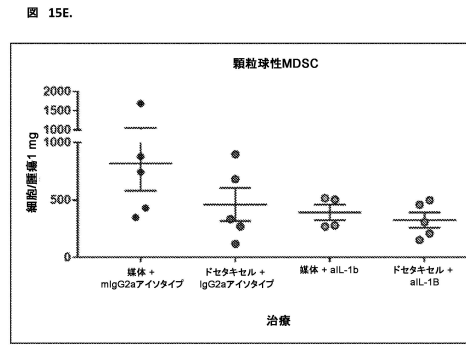
40

50

【 図 15 - 4 】



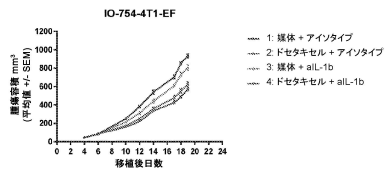
【 図 15 - 5 】



10

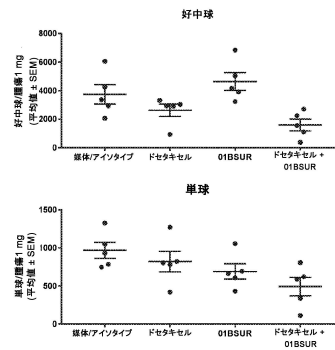
【 図 16 】

図 16



【 図 17 】

図 17



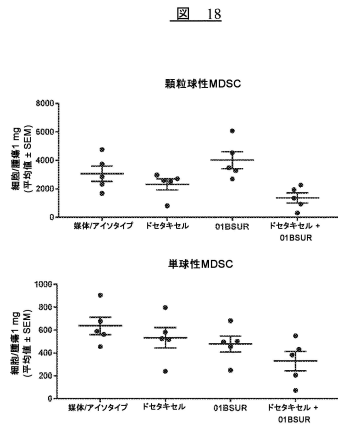
20

30

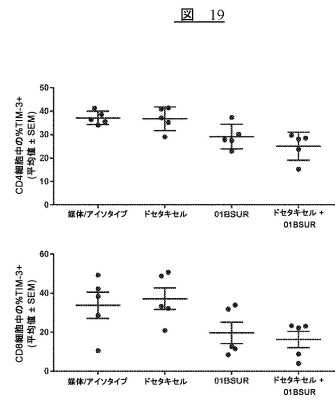
40

50

【 図 18 】



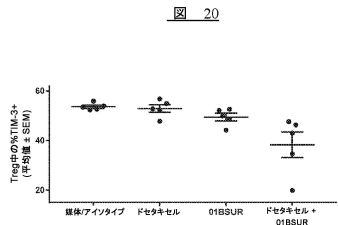
【 図 19 】



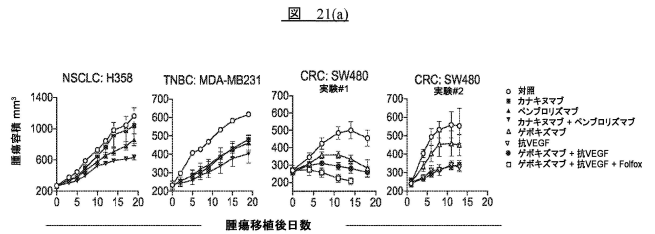
10

20

【 図 20 】



【 図 21 - 1 】



30

40

50

【 図 2 1 - 2 】

【 図 2 1 - 3 】

図 21(b)

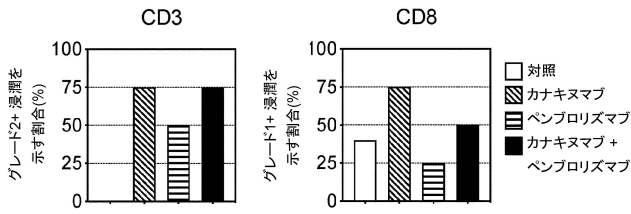
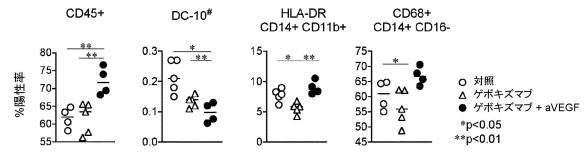


図 21(c)



10

【 図 2 2 - 1 】

【 図 2 2 - 2 】

図 22 (a)

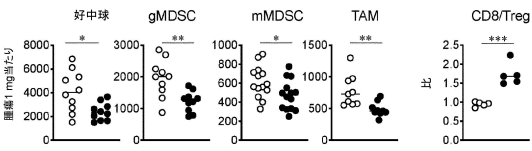
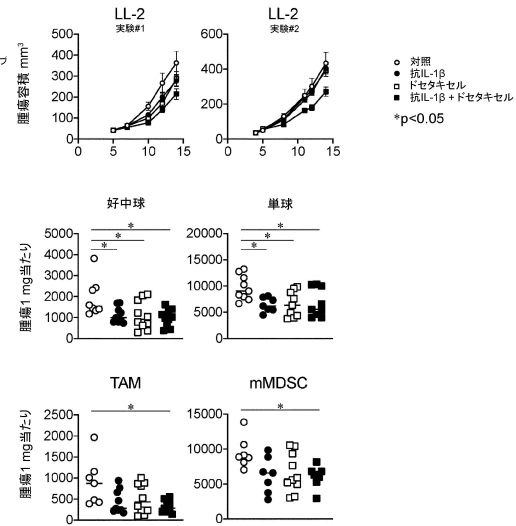


図 22 (b)



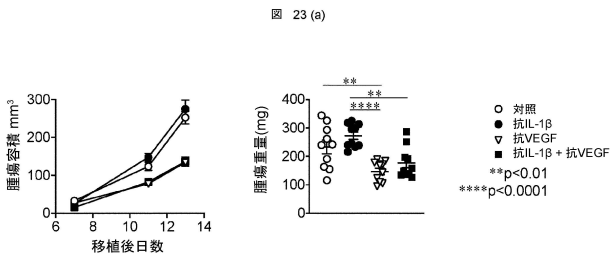
20

30

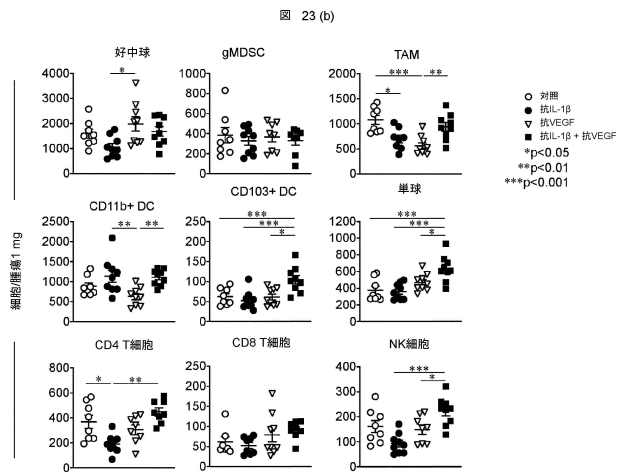
40

50

【 図 2 3 - 1 】



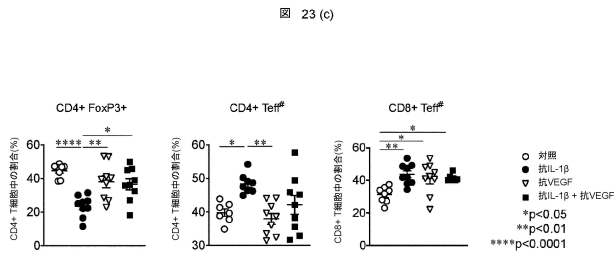
【 図 2 3 - 2 】



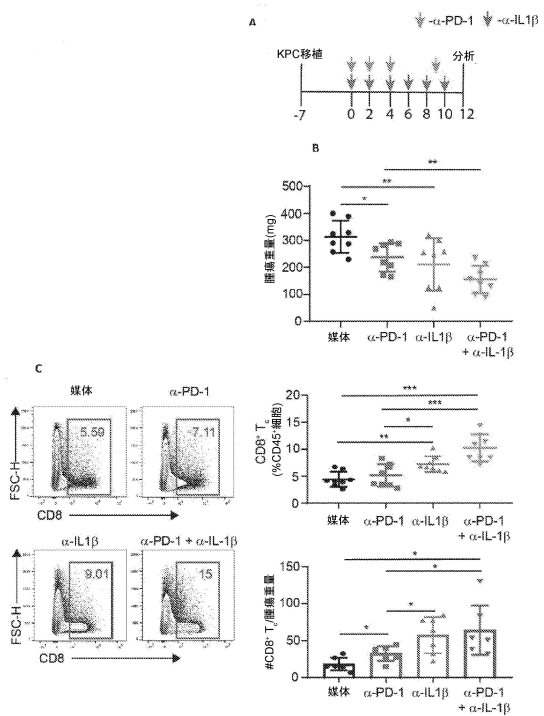
10

20

【 図 2 3 - 3 】



【 図 2 4 】



30

40

【 配列表 】

2022514087000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/IB2019/001347
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/24 A61K39/00 C07K16/28 A61K38/17 A61K39/395 A61P35/04 C07K16/22 G01N33/574 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K G01N A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RIDKER PAUL M ET AL: "Effect of interleukin-1[beta] inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial", THE LANCET, vol. 390, no. 10105, 21 October 2017 (2017-10-21), pages 1833-1842, XP085238795, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X cited in the application	2-10,12, 14,15,18
Y	the whole document ----- -/--	1,11,13, 16,17, 19-40
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 17 April 2020		Date of mailing of the international search report 29/04/2020
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 Hix, Rebecca

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2019/001347

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 2012/121679 A1 (AGENCY SCIENCE TECH & RES [SG]; NAT UNIVERSITY HOSPITAL [SG] ET AL.) 13 September 2012 (2012-09-13) the whole document paragraph [0041] paragraph [0092] - paragraph [0093] paragraph [0095] - paragraph [0096] -----</p>	1-40
Y	<p>ARRANZ LORENA ET AL: "Interleukin-1[beta] as emerging therapeutic target in hematological malignancies and potentially in their complications", BLOOD REVIEWS, CHURCHILL LIVINGSTONE, AMSTERDAM, NL, vol. 31, no. 5, 3 May 2017 (2017-05-03), pages 306-317, XP085185110, ISSN: 0268-960X, DOI: 10.1016/J.BLRE.2017.05.001 page 310 -----</p>	1-40
Y	<p>SPAIN LAVINIA ET AL: "Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors", CANCER TREATMENT REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 44, 6 February 2016 (2016-02-06), pages 51-60, XP029434607, ISSN: 0305-7372, DOI: 10.1016/J.CTRV.2016.02.001 the whole document -----</p>	1-40
X,P	<p>WO 2018/234879 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 27 December 2018 (2018-12-27) the whole document -----</p>	1-40

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/001347

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012121679	A1	13-09-2012	NONE

WO 2018234879	A1	27-12-2018	AU 2018287519 A1 07-11-2019
			AU 2018288060 A1 19-12-2019
			CA 3061874 A1 27-12-2018
			CA 3066045 A1 27-12-2018
			CN 110831967 A 21-02-2020
			CO 2019014433 A2 17-01-2020
			EP 3642234 A1 29-04-2020
			KR 20200019865 A 25-02-2020
			KR 20200021086 A 27-02-2020
			TW 201904993 A 01-02-2019
			TW 201904995 A 01-02-2019
			US 2019048072 A1 14-02-2019
			WO 2018234879 A1 27-12-2018

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 9/08

テーマコード (参考)

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,
MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,
RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 3 6 , イースト ハノーバー , ワン ヘルス プラザ ,
ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション

(72)発明者

ウォン , コニー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
イテッド

(72)発明者

ツアイ , ミシェル

スイス国 バーゼル 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー

F ターム (参考)

4C076 AA11 BB13 BB16 CC27 CC29 FF11 FF68
4C084 AA19 MA02 MA17 MA66 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC75
4C085 AA14 EE01 EE03 GG02 GG04
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA03 DA75 DA76 EA20 EA50 FA74