(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-516745
(P2023-516745A)
(43)公表日　令和5年4月20日(2023.4.20)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/513 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/513		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全32頁）

(21)出願番号　特願2022-553181(P2022-553181)
(86)(22)出願日　令和3年3月5日(2021.3.5)
(85)翻訳文提出日　令和4年11月2日(2022.11.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/021101
(87)国際公開番号　WO2021/178807
(87)国際公開日　令和3年9月10日(2021.9.10)
(31)優先権主張番号　62/986,541
(32)優先日　令和2年3月6日(2020.3.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521027700
セルジーン・クオンティセル・リサーチ・インコーポレイテッド
ＣＥＬＧＥＮＥ ＱＵＡＮＴＩＣＥＬ ＲＥＳＥＡＲＣＨ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ９３９３番、スウィート１１０
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100162695
弁理士　釜平 双美
(74)代理人　100156155
最終頁に続く

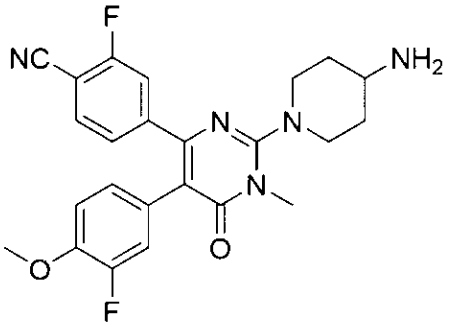
(54)【発明の名称】　小細胞肺癌および／または扁平上皮非小細胞肺癌の処置方法

(57)【要約】
本願は、全体として、リシン特異的脱メチル化酵素-1（LSD-1）阻害薬またはその医薬的に許容される塩およびニボルマブで小細胞肺癌（SCLC）および／または扁平上皮非小細胞肺癌（sqNSCLC）処置するための方法を開示する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
(a)LSD-1阻害薬を対象体に投与すること；および
(b)ニボルマブを同時投与すること
を含む、小細胞肺癌（SCLC）および／または扁平上皮非小細胞肺癌（sqNSCLC）の対象体を処置する方法であって、LSD-1阻害薬が下記構造：
【化１】



を有する化合物またはそのベシル酸塩である、方法。
【請求項２】
対象体が、下記：
(a)固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）；
(b)すべての標的病変の消失；および／または
(c)標的および／または非標的病的リンパ節の短径が約10mm未満に減少
のいずれかを有する、請求項1に記載の方法。
【請求項３】
対象体が、下記：
(a)固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される部分奏効（PR）；および／または
(b)ベースライン直径和を基準として、標的病変の直径和が少なくとも30％減少
のいずれかを有する、請求項1に記載の方法。
【請求項４】
対象体が、固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により決定される確認された客観的奏効の最初の発生から、最初の客観的に確認された増悪または何らかの原因による死亡のいずれか早いときまでの時間によって定義される奏効期間を有し、奏効期間が、
(a)約1週間、約2週間、約5週間、約10週間、約52週間、またはそれ以上；
(b)少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約42週間、少なくとも約48週間、または少なくとも約54週間；および／または
(c)約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約12週間、約18週間、約24週間、約30週間、約36週間、約42週間、約48週間、または約54週間
である、請求項1に記載の方法。
【請求項５】
対象体が、試験処置の最初の投与から、固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により決定される最初の客観的に観察された腫瘍の進行または何らかの原因による死亡のいずれか早いときまでによって定義される無増悪生存期間を有し、無増悪生存期間が、
(a)約1週間、約2週間、約5週間、約10週間、約52週間、またはそれ以上；
(b)少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約4

2週間、少なくとも約48週間、または少なくとも約54週間；および／または
(c)約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約12週間、約18週間、約24週間、約30週間、約36週間、約42週間、約48週間、または約54週間
である、請求項1に記載の方法。
【請求項６】
下記：
(a)LSD-1阻害薬が経口投与されること；
(b)LSD-1阻害薬が錠剤またはカプセル剤の形態で投与されること；
(c)LSD-1阻害薬が1週間に1回投与されること；
(d)LSD-1阻害薬が約20mg、40mgまたは60mgの用量で投与されること；および／または
(e)LSD-1阻害薬が約40mgの用量で投与されること
のいずれか1つをさらに含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
(a)LSD-1阻害薬が、約20mg、40mgまたは60mgにて1週間に1回、28日間経口投与される；および／または
(b)LSD-1阻害薬が、約40mgにて1週間に1回、28日間経口投与される；および／または
(c)LSD-1阻害薬が、28日間の1、8、15および22日目に投与される；および／または
(d)対象体が固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を有する限り、28日の期間が繰り返される、
請求項1に記載の方法。
【請求項８】
(a)ニボルマブが、静脈内投与される；および／または
(b)ニボルマブが、注射剤の形態で投与される；および／または
(c)ニボルマブが、2週間ごとまたは4週間ごとに1回投与される；および／または
(d)ニボルマブが、少なくとも約240mgまたは約480mgの用量で投与される；および／または
(e)ニボルマブが、約240mgまたは約480mgの用量で投与される、
請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
(a)ニボルマブが、約480mgにて1週間に1回、28日間静脈内投与される；および／または
(b)ニボルマブが、28日間の1日目に投与される；および／または
(c)対象体が固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を有する限り、28日の期間が繰り返される、
請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
対象体が、ベースラインから下記：
(a)末梢血（PBMCのLSD1調節遺伝子）および／または腫瘍試料（SOX-2、Notch1、ASCL1、IGFBP2/5、REST、Hes1、Hey1、MDK、CgA、GRP）における遺伝子発現；および／または
(b)プロガストリン放出ペプチド（pro-GRP）およびクロモグラニンA（CgA）およびミッドカインより選択される血中分泌タンパク質；および／または
(c)腫瘍組織におけるT細胞、MDSCおよび他の免疫細胞の局在化および／または密度；および／または
(d)腫瘍組織におけるプログラム細胞死タンパク質1（PD-1）および／またはプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）の発現；および／または
(e)腫瘍組織におけるリシン特異的ヒストン脱メチル化酵素1A（LSD1）および／またはLSD1関連分子シグネチャーの発現；および／または

(f)腫瘍組織（例えばCXCL9、MCSF、Notch1/2、クロモグラニンA）および／または循環腫瘍細胞（CTC）におけるタンパク質マーカー；および／または
(g)血中の循環腫瘍DNAの量および分子特徴
の1つ以上の変化を示す、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
腫瘍試料における遺伝子発現が、性決定領域Yボックス2（SOX2）の遺伝子発現である、請求項10に記載の方法。
【請求項１２】
腫瘍組織におけるタンパク質マーカーが、AC124319.1、ADAR、APOL6、ARID5B、ARL4A、ASCL1、AUTS2、B2M、BANK1、BATF2、BPGM、BST2、BTG1、C1R、C1S、CASP1、CASP3、CASP4、CASP7、CASP8、CHGA、CCL2、CCL5、CCL7、CD274（PDL1）、CD3、CD38、CD4、CD40、CD69、CD74、CD8、CD86、CDH2、CDKN1A、CFB、CFH、CIITA、CMKLR1、CMPK2、CMTR1、CSF2RB、CXCL10、CXCL11、CXCL9、DDX58、DDX60、DHX58、DLL1、DLL3、EIF2AK2、EIF4E3、EPSTI1、FAS、FCGR1A、FGFR1、FGFR13、FGL2、FPR1、GBP4、GBP6、GCH1、GPR18、GRP、GZMA、HELZ2、HERC6、HEY1、HES1、HIF1A、HLA-A、HLA-B、HLA-DMA、HLA-DQA1、HLA-DRB1、HLA-G、ICAM1、IDO1、IFI27、IFI30、IFI35、IFI44、IFI44L、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFIT3、IFITM2、IFITM3、IFNAR2、IFL10RA、IGFBP2、IGFBP5、IL15、IL15RA、IL18BP、IL2RB、IL4R、IL6、IL7、IRF1、IRF2、IRF4、IRF5、IRF7、IRF8、IRF9、ISG15、ISG20、ISOC1、ITGAB、ITGB7、JAG1、JAK2、KAT2B、KLRK1、LAP3、LATS2、LCP2、LGALS3BP、LYSE、LYSMD2、MAGEC2、1-MAR、MCSF、MDK、METTL7B、MT2A、MEHFD2、MVP、MX1、MX2、MYD88、M-CSF、NAMPT、NCOA3、NEUROD1、NFKB1、NFKBIA、NLRC5、NMI、NOD1、NOTCH1、NOTCH2、NUP93、OAS2、OAS3、OASL、OGFR、P2RY14、PARP12、PARP14、PDE4B、PD1、PELI1、PFKP、PIM1、PLA2G4A、PLSCR1、PML、PNP、PNPT1、POU2F3、PSMA2、PSMA3、PSMB10、PSMB2、PSMB8、PSMB9、PSME1、PSME2、PTGS2、PTPN1、PTPN2、PTPN6、RAPGEF6、RBCK1、RCOR2、REST、RIPK1、RIPK2、RNF31、RSAD2、RTP4、SAMD9L、SAMHD1、SECTM1、SELP、SERPING1、SGK1、SLAMF7、SLC25A28、SOCS1、SOCS3、SOD2、SOX2、SP110、SPPL2A、SRI、SSPN、ST3GAL5、ST8SIA4、STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、TAP1、TAPBP、TDRD7、THBS1、TNFAIP2、TNFAIP3、TNFAIP6、TNFAIP10、TOR1B、TRAFD1、TRIM14、TRIM21、TRIM25、TRIM26、TXNIP、UBE2L6、UPP1、USP18、VAMP5、VAMP8、VEGF、VCAM1、WARS、WNT11、XAF1、XCL1、ZBP1、ZEB1、ZEB2、またはZNFX1の1つ以上である、請求項10に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本願は、2020年3月6日出願の米国仮出願第62/986,541号の優先権の利益を主張し、この内容全体を出典明示により本明細書の一部とする。
【０００２】
（発明の分野）
本願は、全体として、リシン特異的脱メチル化酵素-1（LSD-1）阻害薬またはその医薬的に許容される塩とニボルマブとの組合せで小細胞肺癌（SCLC）および／または扁平上皮非小細胞肺癌（sqNSCLC）を処置するための方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
肺癌は世界で最も一般的な癌であり、2012年には約180万人が新たに診断され、159

万人が死亡しており、これは癌の中で3番目に高い発生率と最も高い癌関連死亡率に相当する。

【０００４】

小細胞肺癌は、高悪性度の神経内分泌腫瘍であり、倍加時間が短く、増殖分画が高く、広範な転移が早期に発生し、これにより疾患の予後が極めて悪くなる。世界保健機関（ＷＨＯ）は、肺癌を、その生物学、治療法および予後に基づいて、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）と非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）の2つの主要なクラスに分類している。

【０００５】

小細胞肺癌は、高悪性度の神経内分泌腫瘍であり、倍加時間が短く、増殖分画が高く、広範な転移が早期に発生し、これにより疾患の予後が極めて悪くなる。ＳＣＬＣのこれらの態様および現在の処置の限られた成功は、特に再発性疾患におけるＳＣＬＣの新しい治療法の開発に対するアンメットメディカルニーズを浮き彫りにしている。

【０００６】

非小細胞肺癌は、肺癌の８０％から９０％を占め、2つの主要なタイプ：(1)非扁平上皮癌（腺癌、大細胞癌、その他の細胞型を含む）；および(2)扁平上皮細胞（類表皮）癌がある。扁平上皮組織は、非扁平上皮組織より生存期間が短いことに関連している。

【０００７】

進行性扁平上皮非小細胞肺癌（ｓｑＮＳＣＬＣ）は依然として難治性疾患である。非扁平上皮ＮＳＣＬＣは、化学療法ダブレット（ペメトレキセドとプラチナ）、ＶＥＧＦ標的療法（ベバシズマブ）、および治療介入のための実施可能な変異（すなわち、ＥＧＦＲｍｕｔ、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＲＯＳ1）による腫瘍プロファイリングの進歩から恩恵を受けているが、ｓｑＮＳＣＬＣの状況では同じことは起こっていない。これらの要因が合わさって、ｓｑＮＳＣＬＣは特に困難な疾患となり、新しい治療法、特にＩＣＩおよび併用療法が大きな影響を与える可能性がある。

【０００８】

肺癌は初期段階では無症状の場合がある。そのため、ほとんどの患者は、手術で治癒できない進行した段階で診断され、予後が不良である。抗プログラム細胞死１（ＰＤ１）/プログラム細胞死リガンド１（ＰＤ-Ｌ１）などの標的療法および免疫介在療法の最近の進歩にもかかわらず、ほとんどの固形腫瘍患者は長期的な疾患管理を達成できていない。細胞傷害性化学療法は、ＳＣＬＣ患者の第一および第二選択治療の両方において重要な疾患管理法であり続けているが、長期的な疾患管理は限られている。さらに、化学療法、標的療法および／または抗ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１療法はＮＳＣＬＣ患者に長期的な利益をもたらすが、ＮＳＣＬＣ患者の大部分は、最終的には耐性機構によって進行し、疾患によって死亡する。

【０００９】

したがって、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）および／または扁平上皮非小細胞肺癌（ｓｑＮＳＣＬＣ）のより効果的な処置が依然として必要とされており、本開示はこの必要を満たすものである。

【発明の概要】

【００１０】

本願は、全体として、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）および／または扁平上皮非小細胞肺癌（ｓｑＮＳＣＬＣ）を処置するための方法に関する。当該方法は、リシン特異的脱メチル化酵素-１（ＬＳＤ-１）阻害薬またはその医薬的に許容される塩とニボルマブとの組合せを投与することを含む。

【００１１】

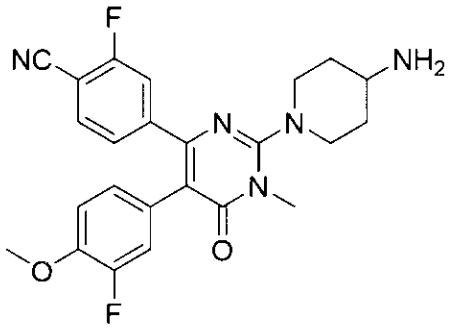
本開示の態様および実施態様は、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）および／または扁平上皮非小細胞肺癌（ｓｑＮＳＣＬＣ）で対象体を処置するための方法を提供する。

【００１２】

一態様において、(a)ＬＳＤ-１阻害薬を対象体に投与すること；および(b)ニボルマブを同時にまたは逐次的に投与することを含む、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）および／または扁平上皮非小細胞肺癌（ｓｑＮＳＣＬＣ）の対象体を処置する方法であって、ＬＳＤ-１阻害薬が下記構

造：

【化１】



を有する化合物またはそのベシル酸塩である、方法を提供する。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、LSD-1阻害薬の前に投与され、いくつかの実施態様において、ニボルマブは、LSD-1阻害薬後に投与され、そしていくつかの実施態様において、ニボルマブは、LSD-1阻害薬と同時に投与される。

【００１３】

いくつかの実施態様において、対象体は、(a)固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）；(b)すべての標的病変の消失；および／または(c)標的および／または非標的病的リンパ節の短径が約10mm未満に減少のいずれかを有する。

【００１４】

いくつかの実施態様において、対象体は、(a)固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される部分奏効（PR）；および／または(b)ベースライン直径和を基準として、標的病変の直径和が少なくとも30%減少のいずれかを有する。

【００１５】

いくつかの実施態様において、対象体は、固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により決定される確認された客観的奏効の最初の発生から、最初の客観的に確認された増悪または何らかの原因による死亡のいずれか早いときまでの時間によって定義される奏効期間を有し、ここで、奏効期間は、(a)約1週間、約2週間、約5週間、約10週間、約52週間、またはそれ以上；(b)少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約42週間、少なくとも約48週間、または少なくとも約54週間；および／または(c)約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約12週間、約18週間、約24週間、約30週間、約36週間、約42週間、約48週間、または約54週間である。

【００１６】

いくつかの実施態様において、対象体は、試験処置の最初の投与から、固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により決定される最初の客観的に観察された腫瘍の進行または何らかの原因による死亡のいずれか早いときまでによって定義される無増悪生存期間を有し、ここで、無増悪生存期間は、(a)約1週間、約2週間、約5週間、約10週間、約52週間、またはそれ以上；(b)少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約42週間、少なくとも約48週間、または少なくとも約54週間；および／または(c)約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約12週間、約18週間、約24週間、約30週間、約36週間、約42週間、約48週間、または約54週間である。

【００１７】

いくつかの実施態様において、方法は、(a)LSD-1阻害薬が経口投与されること；(b)LSD-1阻害薬が錠剤またはカプセル剤の形態で投与されること；(c)LSD-1阻害薬が1週間に1回投与されること；および／または(d)LSD-1阻害薬が約20mg、約40mgまたは約60mgの用量で投与されることのいずれか1つをさらに含む。

【００１８】

いくつかの実施態様において、(a)LSD-1阻害薬は、約40mgにて1週間に1回、28日間経口投与される；および／または(b)LSD-1阻害薬は、28日間の1、8、15および22日目に投与される；および／または(c)対象体が固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を有する限り、28日の期間は繰り返される。

【００１９】

いくつかの実施態様において、(a)LSD-1阻害薬は、約60mgにて1週間に1回、28日間経口投与される；および／または(b)LSD-1阻害薬は、28日間の1、8、15および22日目に投与される；および／または(c)対象体が固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を有する限り、28日の期間は繰り返される。

【００２０】

いくつかの実施態様において、(a)ニボルマブは、静脈内投与される；および／または(b)ニボルマブは、注射剤の形態で投与される；および／または(c)ニボルマブは、2週間ごとまたは4週間ごとに1回投与される；および／または(d)ニボルマブは、少なくとも約240mgまたは約480mgの用量で投与される；および／または(e)ニボルマブは、約240mgまたは約480mgの用量で投与される。

【００２１】

いくつかの実施態様において、(a)ニボルマブは、約480mgにて1週間に1回、28日間静脈内投与される；および／または(b)ニボルマブは、28日間の1日目に投与される；および／または(c)対象体が固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を有する限り、28日の期間は繰り返される。

【００２２】

いくつかの実施態様において、対象体は、ベースライン特徴の下記特定レベルの1つ以上を示す：(a)末梢血（PBMCのLSD1調節遺伝子）および／または腫瘍試料（例えばSOX-2、Notch1/2、ASCL1、POU2F2、YAP、NeuroD1、CgA、GRP、REST、HES1、HEY1）における遺伝子発現；および／または(b)腫瘍試料における分子特徴、例えばSox-2の増幅；(c)プロガストリン放出ペプチド（pro-GRP）およびクロモグラニンA（CgA）およびミッドカインより選択される血中分泌タンパク質；および／または(d)腫瘍組織におけるT細胞、MDSCおよび他の免疫細胞の局在化および／または密度；および／または(e)腫瘍組織におけるプログラム細胞死タンパク質1（PD-1）および／またはプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）の発現；および／または(f)腫瘍組織におけるリシン特異的ヒストン脱メチル化酵素1A（LSD1）および／またはLSD1関連分子シグネチャーの発現；および／または(g)腫瘍組織および／または循環腫瘍細胞（CTC）におけるタンパク質マーカー；および／または(h)血中の循環腫瘍DNA（ctDNA）の量および分子特徴。

【００２３】

いくつかの実施態様において、対象体は、ベースラインから下記の1つ以上の変化を示す：(a)末梢血（PBMCのLSD1調節遺伝子）および／または腫瘍試料（例えばSOX-2、Notch1、ASCL1、IGFBP2/5、REST、Hes1、Hey1、MDK、CgA、GRP）における遺伝子発現；および／または(b)プロガストリン放出ペプチド（pro-GRP）およびクロモグラニンA（CgA）およびミッドカインより選択される血中分泌タンパク質；および／または(c)腫瘍組織におけるT細胞、MDSCおよび他の免疫細胞の局在化および／または密度；および／または(d)腫瘍組織におけるプログラム細胞死タンパク質1（PD-1）および／またはプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）の発現；および／または(e)腫瘍組織に

おけるリシン特異的ヒストン脱メチル化酵素1A（LSD1）および／またはLSD1関連分子シグネチャーの発現；および／または(f)腫瘍組織（例えばCXCL9、MCSF、Notch1/2、chromagraninA）および／または循環腫瘍細胞（CTC）におけるタンパク質マーカー；および／または(g)血中の循環腫瘍DNA（ctDNA）の量および分子特徴。いくつかの実施態様において、腫瘍試料における遺伝子発現は、性決定領域Yボックス2（SOX2）の遺伝子発現である。

【００２４】

いくつかの実施態様において、腫瘍組織におけるタンパク質マーカーは、AC124319.1、ADAR、APOL6、ARID5B、ARL4A、ASCL1、AUTS2、B2M、BANK1、BATF2、BPGM、BST2、BTG1、C1R、C1S、CASP1、CASP3、CASP4、CASP7、CASP8、CHGA、CCL2、CCL5、CCL7、CD274（PDL1）、CD3、CD38、CD4、CD40、CD69、CD74、CD8、CD86、CDH2、CDKN1A、CFB、CFH、CIITA、CMKLR1、CMPK2、CMTR1、CSF2RB、CXCL10、CXCL11、CXCL9、DDX58、DDX60、DHX58、DLL1、DLL3、EIF2AK2、EIF4E3、EPSTI1、FAS、FCGR1A、FGFR1、FGFR13、FGL2、FPR1、GBP4、GBP6、GCH1、GPR18、GRP、GZMA、HELZ2、HERC6、HEY1、HES1、HIF1A、HLA-A、HLA-B、HLA-DMA、HLA-DQA1、HLA-DRB1、HLA-G、ICAM1、IDO1、IFI27、IFI30、IFI35、IFI44、IFI44L、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFIT3、IFITM2、IFITM3、IFNAR2、IFL10RA、IGFBP2、IGFBP5、IL15、IL15RA、IL18BP、IL2RB、IL4R、IL6、IL7、IRF1、IRF2、IRF4、IRF5、IRF7、IRF8、IRF9、ISG15、ISG20、ISOC1、ITGAB、ITGB7、JAG1、JAK2、KAT2B、KLRK1、LAP3、LATS2、LCP2、LGALS3BP、LYSE、LYSMD2、MAGEC2、1-MAR、MCSF、MDK、METTL7B、MT2A、MEHFD2、MVP、MX1、MX2、MYD88、M-CSF、NAMPT、NCOA3、NEUROD1、NFKB1、NFKBIA、NLRC5、NMI、NOD1、NOTCH1、NOTCH2、NUP93、OAS2、OAS3、OASL、OGFR、P2RY14、PARP12、PARP14、PDE4B、PD1、PELI1、PFKP、PIM1、PLA2G4A、PLSCR1、PML、PNP、PNPT1、POU2F3、PSMA2、PSMA3、PSMB10、PSMB2、PSMB8、PSMB9、PSME1、PSME2、PTGS2、PTPN1、PTPN2、PTPN6、RAPGEF6、RBCK1、RCOR2、REST、RIPK1、RIPK2、RNF31、RSAD2、RTP4、SAMD9L、SAMHD1、SECTM1、SELP、SERPING1、SGK1、SLAMF7、SLC25A28、SOCS1、SOCS3、SOD2、SOX2、SP110、SPPL2A、SRI、SSPN、ST3GAL5、ST8SIA4、STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、TAP1、TAPBP、TDRD7、THBS1、TNFAIP2、TNFAIP3、TNFAIP6、TNFAIP10、TOR1B、TRAFD1、TRIM14、TRIM21、TRIM25、TRIM26、TXNIP、UBE2L6、UPP1、USP18、VAMP5、VAMP8、VEGF、VCAM1、WARS、WNT11、XAF1、XCL1、ZBP1、ZEB1、ZEB2、またはZNFX1の1つ以上である。

【００２５】

前記の概要ならびに以下の図面の説明および詳細な説明は、例示的かつ説明的なものである。それらは、本発明のさらなる詳細を提供することを意図しているが、限定するものと解釈されるべきではない。他の目的、利点および新規な特徴は、以下の本発明の詳細な説明から当業者には容易に明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００２６】

（詳細な説明）

I.概要

本発明は、リシン特異的脱メチル化酵素-1（LSD-1）阻害薬またはその医薬的に許容される塩とPD-1阻害薬、例えばニボルマブとの組合せを投与することにより小細胞肺癌（SCLC）および／または扁平上皮非小細胞肺癌（sqNSCLC）を処置することに関する。

【００２７】

いくつかの実施態様において、ニボルマブは、LSD-1阻害薬の前に投与され、いくつかの実施態様において、ニボルマブは、LSD-1阻害薬後に投与され、およびいくつかの

実施態様において、ニボルマブは、LSD-1阻害薬と同時に投与される。

【００２８】

免疫チェックポイント阻害は、腫瘍に対する患者自身の免疫システムを解放することにより、多くの種類の癌の処置パラダイムを変えてきた。免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は、腫瘍が介在する疲労した宿主の抗腫瘍免疫応答を回復させる免疫療法薬のクラスである。言い換えれば、ICIの有効性は、通常は腫瘍Tリンパ球浸潤の存在によって認識されるが、共阻害（またはチェックポイント）受容体、例えばPD-1、CTLA-4などの発現のためにほとんどの場合無効になっている、既存の抗腫瘍性細胞性免疫応答に基づいている。これらのチェックポイント受容体またはそのリガンドを遮断することで、T細胞の機能が回復し、臨床反応が得られる。

【００２９】

最も広く研究されている免疫チェックポイント療法の経路の1つは、腫瘍組織におけるプログラム細胞死タンパク質1（PD-1）および／またはプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）の経路である。PD-1は、慢性的な抗原曝露の状況下で、活性化されたCD8+T細胞、B細胞およびナチュラルキラー細胞に発現する。PD-1リガンド（PD-L1）の発現は、浸潤T細胞によって放出されるインターフェロンなどの局所的な炎症性刺激によって誘導される。PD-1およびPD-L1チェックポイント遮断は劇的な治療反応をもたらし得るが、この治療は対象の一部にのみ有効であり、それらの多くは治療に対する部分反応者に過ぎない。PD-1/PD-L1遮断による初期治療に反応しない対象体は、治療に対して「一次耐性」を有すると呼ばれる。さらに、治療に対して強い初期反応を示すが、後に疾患進行になる対象体のサブセットが増えている。治療再開に不応性であるか、または治療を継続しても発生するこの現象は、PD-1/PD-L1遮断免疫療法に対する「獲得耐性」として知られている。全体として、患者のほぼ5分の4がICIに反応しないか、反応性を失う。

【００３０】

肺癌に関して、肺癌細胞はT細胞反応を抑制するメカニズムとしてPD-L1を過剰発現しており、PD-1/プログラム細胞死リガンド1（PD-L1）阻害薬による免疫チェックポイント遮断が進行期NSCLC患者の標準治療の処置選択の一部になっているが、患者のごく一部（20～30%）のみが治療に反応する（Jain et al., Ther. Adv. Respir. Dis., 12:1-13) (2018)）。SCLCの場合、チェックポイント阻害薬はいくらかの有効性を示しているが、利益の大きさは比較的控えめであり、患者の一部のみが処置に反応する。

【００３１】

言い換えれば、肺癌の処置における免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の使用は、化学療法単独と比較して全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、全奏効率（ORR）およびより長い奏効期間（DoR）の増加によって示されるように、有効性が証明されている。しかしながら、限られた数の対象体のみが、ICI処置による長期的な利益を得る。これらの制限により、一般に抗腫瘍免疫の増強または活性化を目的とした併用処置方法を検討することが必要になった。

【００３２】

腫瘍の微小環境は、対象体が抗PD-1/PD-L1療法に反応するのを妨げる、機能不全のT細胞およびT細胞浸潤またはT細胞による認識の欠如を含む複数の免疫抑制メカニズムを包含し得る。これらのメカニズムは、抗PD-1/PD-L1作用を補完する適切な組合せを選択するための基礎を提供する。例えば、T細胞毒性腫瘍浸潤の存在（いわゆる「ホット腫瘍（hot tumor）」を定義する）は、他のチェックポイント阻害薬を標的とし、抗腫瘍免疫応答を強化することを正当化する。浸潤が控えめでかつ免疫抑制されていると、新しい治療は、抑制性メディエーター（例えばTGF-β、IL-10など）、免疫抑制細胞（例えば骨髄由来サプレッサー細胞、制御性リンパ球T細胞）、または免疫無視の癌幹細胞を目的とし得る。また、T細胞が腫瘍床から排除されて腫瘍境界に蓄積するとき、潜在的に効果的な組合せは、T細胞動員シグナル（ケモカインなど）の再活性化または置き換えを目的とし得る。最後に、T細胞が存在しないとき（「コールド腫瘍（cold tumor）」）、腫瘍の免疫原性を高め、抗原提示またはT細胞プライミングを再開するための様々な方

法が有用であることが判明する可能性がある。

【００３３】

本開示は、本明細書に開示されるCC-90011などのLSD-1阻害薬が、肺癌を処置するための免疫チェックポイント阻害薬との併用処置での使用に適合することを示す。これは、(1)LSD1の阻害は、前臨床モデルにおいて細胞分化を促進し、腫瘍成長を軽減させながら、細胞増殖および幹細胞維持を減少させる；および(2)LSD-1阻害薬は、リンパ球浸潤および腫瘍の免疫原性に影響を与える能力を介して、潜在的な免疫調節効果を有し得るためである。また、T細胞浸潤を欠く腫瘍（コールド腫瘍）は、LSD1および／または関連するシグネチャーのmRNA発現がより高く、これは、ICIを伴うLSD-1阻害薬の作用を受けやすい患者を特定するためにも用いられ得る。

【００３４】

チェックポイント阻害薬はSCLCにおいていくらかの有効性を示しているが、利益の大きさは比較的控えめであり、患者の一部のみが反応する。この耐性の説明は、次の「コールド腫瘍」の特徴を有するSCLC腫瘍の性質に起因し得る：PD-L1発現の制限、主要組織適合遺伝子複合体1（ＭＨＣ1）発現の減少、サプレッサー細胞、骨髄由来サプレッサー細胞、制御性リンパ球の活性化または蓄積、樹状細胞およびTリンパ球の無効なプライミングまたは活性化、そして最後に免疫細胞浸潤率の低下。上で説明したように、LSD-1阻害薬を使用すると、これらの特性の1つを変更でき、ICI活性を高める可能性がある。例えば、SCLC腫瘍におけるT細胞の存在が少ないことは、チェックポイント阻害薬の有効性が限られている理由の1つであり得る。LSD-1阻害薬は、T細胞が腫瘍に浸潤できるようにすることで、この表現型を逆転させ得る。腫瘍を有するマウスにおける生存データを含む、文献中の、および本開示の発明者によって作成された前臨床データは、LSD-1阻害薬が腫瘍微小環境において炎症誘発性およびT細胞許容性の変化を誘導し、それ故にニボルマブなどのチェックポイント阻害薬の有効性を高め得ることを示唆する。

【００３５】

本開示は、LSD-1阻害が、腫瘍原性幹細胞の処置による耐性クローンの出現を防止することにより、細胞減少療法と逐次的にまたは組み合わせて、無病生存を改善することを認識する。この作用機序は、既存の標準治療がすべての患者には長期的な疾患管理が得られない固形腫瘍の多くの初期段階に適用できる。また、LSD-1化合物は、現在の免疫チェックポイント遮断に耐性のある腫瘍、ICIが効果的でないかまたはICIが現在使用されている複数の固形腫瘍に対するアンメットニーズの高い領域の処置において役割を果たす。

【００３６】

本開示は、いくつかの実施態様において、LSD-1が、SCLCおよびsqNSCLCにおける癌幹細胞（CSC）表現型ならびにTおよび免疫細胞排除の期待される反転により、ICIに対する一次耐性および獲得耐性を緩和することを認識する。

【００３７】

本開示において、「ICI」は、抗PD-1または抗PD-L1処置の両方を指す。本開示の実施例2の結果によって証明されるとおり、いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、3つの異なる肺癌集団：(i)PD-1阻害薬ナイーブ（コホートA、SCLC）；および(ii)コホートB、SCLC）；および(iii)コホートC、sqNSCLCにおけるニボルマブと併用したときのPD-1阻害薬「経験済」（）における奏効率を増加させる。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、「コールド腫瘍」表現型（コホートA、BおよびC）におけるニボルマブの応答を向上させる。いくつかの実施態様において、LSD1関連分子シグネチャーの発現がより高く、T浸潤リンパ球（TIL）が少ない腫瘍は、腫瘍へのT細胞浸潤を増加させるというLSD-1阻害薬の仮説的作用機序に基づいて、ICIとLSD-1阻害薬との組合せに対して最良の応答を有するであろう。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、SCLCおよびsqNSCLC（コホートA、BおよびC）におけるICIに対する獲得耐性を緩和する。コホートBおよびCには、ICIに対する初期奏効または疾患安定を有するが、化学療法処置の完了後最初の9か月以内に進行した対象体を試験に登録する。いくつかの

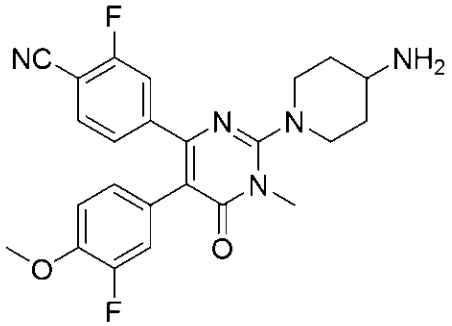
実施態様において、3つの肺癌集団のいずれかの患者は、以前に処置された、および／または現在化学療法（例えば、プラチナベースの化学療法またはプラチナベースの化学療法ダブレット）を受けている。いくつかの実施態様では、実施例2に記載の3つの異なる肺癌集団のいずれか1つにおいて、ニボルマブとのLSD-1阻害薬の処置で観察される相乗効果が存在する。

【００３８】

II.LSD-1阻害薬

本明細書に記載の実施態様において、LSD-1阻害薬は、下記構造：

【化２】



を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩、例えばベシル酸塩である。上記化合物の化学名は、4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルであり、化学式は$C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$であり、分子量は437.44であり、CAS番号は1821307-10-1である。4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルは、米国特許出願第14/701,304号（米国特許第9,255,097号）に記載されている。

【００３９】

本明細書に記載の実施態様のいずれかにおいて、LSD-1阻害薬は、経口投与され得る。経口用量は、典型的には、約1.0mg～約1000mg、1日に1～4回またはそれ以上の範囲であり得る。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、約20mg、約40mgまたは約60mgの用量で投与され得る。本明細書に記載の実施態様のいずれかにおいて、LSD-1阻害薬は、錠剤またはカプセル剤の形態で投与され得る。本明細書に記載の実施態様のいずれかにおいて、LSD-1阻害薬は、1週間に1回投与され得る。本明細書に記載の実施態様のいずれかにおいて、LSD-1阻害薬は、約20mgの用量で投与され得る。本明細書に記載の実施態様のいずれかにおいて、LSD-1阻害薬は、約40mgの用量で投与され得る。本明細書に記載の実施態様のいずれかにおいて、LSD-1阻害薬は、約60mgの用量で投与され得る。

【００４０】

III.ニボルマブ

腫瘍が免疫システムを回避するメカニズムを妨害する可能性のある抗体は、免疫チェックポイント阻害薬として用い得る。例えば、抗PD-1抗体は、PD-1とPD-L1およびPDL-2との相互作用を遮断し、PD-1/プログラム細胞死リガンド1（PD-L1）阻害薬として用い得る。

【００４１】

適切な抗PD-1抗体は、ヒトPD-1へ特異的に結合し、ヒトPD-1への結合について本明細書で開示する任意の抗PD-1抗体と交差競合する（cross-compete）単離された抗体を含む。いくつかの実施態様において、抗PD-1抗体は、本明細書に記載の抗PD-1抗体のいずれかと同じエピトープに結合する。抗体が抗原への結合について交差競合する能力は、これらのモノクローナル抗体が抗原の同じエピトープ領域に結合し、その特定のエピトープ領域への他の交差競合抗体の結合を立体的に妨げることを示す。これらの交差競合

抗体は、PD-1の同じエピトープ領域に結合するため、ニボルマブなどの参照抗体と極めて類似した機能特性を有すると予想される。交差競合抗体は、Biacore分析、ELISAアッセイ、フローサイトメトリーなどの標準的なPD-1結合アッセイで、ニボルマブと交差競合する能力に基づいて容易に特定し得る。

【００４２】

特定の実施態様において、ヒトPD-1への結合について交差競合する、またはヒトPD-1抗体の同じエピトープ領域に結合する抗体、ニボルマブは、モノクローナル抗体である。ヒト対象体への投与に関して、これらの交差競合抗体は、キメラ抗体、改変抗体、またはヒト化抗体またはヒト抗体である。このようなキメラ、改変、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当該技術分野で周知の方法によって調製および単離し得る。

【００４３】

適切な抗PD-1抗体は、上記抗体の抗原結合部分を含む。抗体の抗原結合機能が完全長抗体の断片によって実施され得ることは十分に実証されている。

【００４４】

適切な抗PD-1抗体は、高い特異性および親和性でPD-1に結合し、PD-L1および／またはPD-L2の結合を遮断し、PD-1シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻害する抗体を含む。本明細書で用いる場合、抗PD-1「抗体」は、PD-1受容体に結合し、そしてリガンド結合を阻害し、免疫システムを上方制御する上で抗体全体のものと同様の機能特性を示す、抗原結合部分または断片を含む。特定の実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、ヒトPD-1への結合についてニボルマブと交差競合する。

【００４５】

適切な抗PD-1抗体の例としては、ニボルマブ（OPDIVO（登録商標）、5C4、BMS-936558、MDX-1106、およびONO-4538）、ペムブロリズマブ（Merck；KEYTRUDA（登録商標）、ラムブロリズマブ、およびMK-3475としても知られる；例えば国際公開第2008/156712号参照）、PDR001（Novartis；例えば国際公開第2015/112900号参照）、MEDI-0680（AstraZeneca；AMP-514としても知られる；例えば国際公開第2012/145493号参照）、セミプリマブ（Regeneron；REGN-2810としても知られる；例えば国際公開第2015/112800号参照）、JS001（TAIZHOU JUNSHI PHARMA；トリパリマブとしても知られる；例えばSi-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照）、BGB-A317（Beigene；チスレリズマブとしても知られる；例えば国際公開第2015/35606号および米国特許出願公開第2015/0079109号参照）、INCSHR1210（Jiangsu Hengrui Medicine；SHR-1210としても知られる；例えば国際公開第2015/085847号；Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照）、TSR-042（Tesaro Biopharmaceutical；ANB011としても知られる；例えば国際公開第2014/179664号参照）、GLS-010（Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals；WBP3055としても知られる；例えばSi-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照）、AM-0001（Armo）、STI-1110（Sorrento Therapeutics；例えば国際公開第2014/194302号参照）、AGEN2034（Agenus；例えば国際公開第2017/040790号参照）、MGA012（Macrogenics、例えば国際公開第2017/19846号参照）、BCD-100（Biocad；Kaplon et al., mAbs 10(2):183-203 (2018)、およびIBI308（Innovent；例えば国際公開第2017/024465号、国際公開第2017/025016号、国際公開第2017/132825号、および国際公開第2017/133540号参照）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４６】

特定の実施態様において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載の方法のいずれかで抗PD-1抗体と置き換えられる。適切な抗PD-L1抗体の例としては、BMS-936559（12A4、MDX-1105としても知られる；例えば米国特許第7,943,743号および国際公開第2013/173223号参照）、アテゾリズマブ（Roche；TECENTRIQ（登録商標）としても知られる；MPDL3280A、RG7446；米国特許第8,217,149号参照；Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000もまた参照）、デュルバルマブ（AstraZen

eca；IMFINZI™、MEDI-4736としても知られる；例えば国際公開第2011/066389号参照）、アベルマブ（Pfizer；BAVENCIO（登録商標）、MSB-0010718Cとしても知られる；例えば国際公開第2013/079174号参照）、STI-1014（Sorrento；例えば国際公開第2013/181634号参照）、CX-072（Cytomx；例えば国際公開第2016/149201号参照）、KN035（3D Med/Alphamab；例えばZhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017)参照）、LY3300054（Eli Lilly Co.；例えば国際公開第2017/034916号参照）、BGB-A333（BeiGene；例えばDesai et al., JCO 36 (15suppl):TPS3113 (2018)）、およびCK-301（Checkpoint Therapeutics；例えばGorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)参照）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４７】

一実施態様において、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。ニボルマブ（5C4、BMS-936558、MDX-1106およびONO-4538）は、完全ヒトIgG4（S228P）PD-1免疫チェックポイント阻害抗体であって、プログラム死受容体-1（PD-1）リガンド（PD-L1およびPD-L2）との相互作用を選択的に防止し、これにより抗腫瘍T細胞機能の下方制御を遮断する抗体である（米国特許第8,008,449号；Wang et al., Can. Immunol. Res., 2(9):846-56) (2014)）。

【００４８】

ニボルマブは、OPDIVO（登録商標）として市販されており、30分間かけて静脈内注入として投与される注射剤である。ニボルマブは、単剤としてまたはイピリムマブとの併用で、切除不能または転移性黒色腫患者；補助療法として完全切除を受けた、リンパ節転移または転移性疾患を伴う黒色腫患者；転移性非小細胞肺癌を有し、プラチナベースの化学療法中またはその後に進行した患者であって、EGFRまたはALKのゲノム腫瘍異常を有する患者は、OPDIVO（登録商標）の投与前に、これらの異常に対するFDA承認の治療を受けて疾患が進行している必要がある；プラチナベースの化学療法および少なくとも1つの他ラインの療法後に進行した転移性小細胞肺癌患者；以前に抗血管新生療法を受けた進行性腎細胞癌患者；イピリムマブとの併用で、中リスクまたは低リスクの未処置の進行性腎細胞癌患者；(i)自家造血幹細胞移植（HSCT）およびブレンツキシマブベドチンまたは(ii)自家HSCTを含む3ライン以上の全身療法の後に再発または進行した古典的ホジキンリンパ腫の成人患者；プラチナベースの療法中またはその後に疾患が進行した、再発性または転移性の頭頸部扁平上皮癌患者；局所進行性または転移性尿路上皮癌患者であって、(i)プラチナ含有化学療法中またはその後に疾患が進行した患者、または(ii)プラチナ含有化学療法によるネオアジュバントまたはアジュバント処置から12か月以内に疾患が進行した患者；単剤としてまたはイピリムマブとの併用で、フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる単剤または併用による処置後に進行した高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）またはミスマッチ修復欠損（dMMR）転移性結腸直腸癌の成人および小児（12歳以上）患者；以前にソラフェニブで処置された肝細胞癌患者の処置のために市販されている。

【００４９】

転移性非小細胞肺癌については、ニボルマブは、240mgにて2週間ごとにまたは480mgにて4週間ごとに静脈内（IV）投与される。小細胞肺癌については、ニボルマブは、240mgにて2週間ごとに静脈内（IV）投与される。

【００５０】

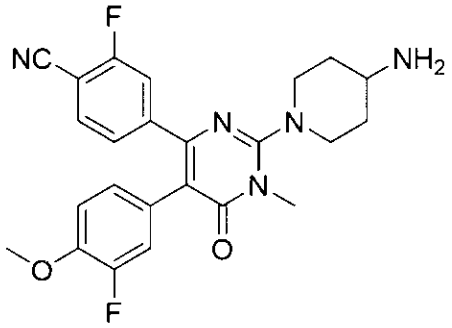
いくつかの実施態様において、ニボルマブは、約240mgの固定用量にて約2週間ごとに1回静脈内（IV）投与される。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、約240mgの固定用量にて約3週間ごとに1回静脈内（IV）投与される。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、約360mgの固定用量にて約3週間ごとに1回静脈内（IV）投与される。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、約480mgの固定用量にて約4週間ごとに1回静脈内（IV）投与される。

【００５１】

IV.処置方法

本願は、(a)LSD-1阻害薬を対象体に投与すること；および(b)ニボルマブを同時投与することを含む、小細胞肺癌（SCLC）および／または扁平上皮非小細胞肺癌（sqNSCLC）の対象体を処置する方法であって、LSD-1阻害薬が下記構造：

【化３】



を有する化合物またはそのベシル酸塩である、方法を提供する。

【００５２】

いくつかの実施態様において、対象体は、固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）を有する。いくつかの実施態様において、対象体は、標的病変が消失した完全奏効（CR）を有する。いくつかの実施態様において、対象体は、標的および／または非標的病的リンパ節の短径が約10mm未満に減少した完全奏効（CR）を有する。

【００５３】

いくつかの実施態様において、対象体は、固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される部分奏効（PR）を有する。いくつかの実施態様において、対象体は、ベースライン直径和を基準として、標的病変の直径和が少なくとも30%減少がある部分奏効（PR）を有する。

【００５４】

いくつかの実施態様において、対象体は、固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により決定される確認された客観的奏効の最初の発生から、最初の客観的に確認された増悪または何らかの原因による死亡のいずれか早いときまでの時間によって定義される奏効期間を有する。いくつかの実施態様において、奏効期間は、約1週間、約2週間、約5週間、約10週間、約52週間、またはそれ以上である。いくつかの実施態様において、奏効期間は、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約42週間、少なくとも約48週間、または少なくとも約54週間である。いくつかの実施態様において、奏効期間は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約12週間、約18週間、約24週間、約30週間、約36週間、約42週間、約48週間、または約54週間である。

【００５５】

いくつかの実施態様において、対象体は、試験処置の最初の投与から、固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により決定される最初の客観的に観察された腫瘍の進行または何らかの原因による死亡のいずれか早いときまでによって定義される無増悪生存期間を有する。いくつかの実施態様において、無増悪生存期間は、約1週間、約2週間、約5週間、約10週間、約52週間、またはそれ以上である。いくつかの実施態様において、無増悪生存期間は、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約42週間、少なくとも約48週間、または少なくとも約54週間である。い

くつかの実施態様において、無増悪生存期間は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約12週間、約18週間、約24週間、約30週間、約36週間、約42週間、約48週間、または約54週間である。

【００５６】

いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、経口投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、錠剤またはカプセル剤の形態で投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、1週間に1回投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、約20mg、約40mgまたは約60mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、約20mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、約40mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、約60mgの用量で投与される。

【００５７】

いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、約20mg、40mgまたは60mgにて1週間に1回、28日間経口投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、約20mgにて1週間に1回、28日間経口投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、約40mgにて1週間に1回、28日間経口投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、約60mgにて1週間に1回、28日間経口投与される。いくつかの実施態様において、LSD-1阻害薬は、28日間の1、8、15および22日目に投与される。いくつかの実施態様において、対象体が固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を有する限り、28日の期間は繰り返される。

【００５８】

いくつかの実施態様において、ニボルマブは、静脈内（IV）投与される。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、注射剤の形態で投与される。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、2週間ごとまたは4週間ごとに1回投与され。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、少なくとも約240mgまたは約480mgの用量で静脈内（IV）投与される。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、少なくとも約240mgの用量で静脈内（IV）投与される。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、少なくとも約480mgの用量で静脈内（IV）投与される。

【００５９】

いくつかの実施態様において、ニボルマブは、約240mgにて1週間に1回、28日間静脈内投与される（本明細書において「サイクル」とも称される）。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、約480mgにて1週間に1回、28日間静脈内投与される（本明細書において「サイクル」とも称される）。いくつかの実施態様において、ニボルマブは、28日間の1日目に投与される。いくつかの実施態様において、対象体が固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン1.1により評価される完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を有する限り、28日の期間が繰り返される。

【００６０】

いくつかの実施態様において、対象体は、ベースライン特徴の下記特定レベルの1つ以上を示す：(a)末梢血（PBMCのLSD1調節遺伝子）および／または腫瘍試料（例えばSOX-2、Notch1/2、ASCL1、POU2F2、YAP、NeuroD1、CgA、GRP、REST、HES1、HEY1）における遺伝子発現；および／または(b)腫瘍試料における分子特徴、例えばSox-2の増幅；(c)プロガストリン放出ペプチド（pro-GRP）およびクロモグラニンA（CgA）およびミッドカインより選択される血中分泌タンパク質；および／または(d)腫瘍組織におけるT細胞、MDSCおよび他の免疫細胞の局在化および／または密度；および／または(e)腫瘍組織におけるプログラム細胞死タンパク質1（PD-1）および／またはプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）の発現；および／または(f)腫瘍組織におけるリシン特異的ヒストン脱メチル化酵素1A（LSD1）および／またはLSD1関連分子シグネチャーの発現；および／または(g)腫瘍組織および／または循環腫瘍細胞（CTC）におけるタンパク質マーカー；および／または(h)血中の循環腫瘍DNAの量および分子特徴。

【００６１】
いくつかの実施態様において、対象体は、遺伝子変化（変異、欠失、転座、増幅）または遺伝子／タンパク質発現の特定のベースラインパターンを示す。いくつかの実施態様において、対象体は、末梢血（ＰＢＭＣのＬＳＤ１調節遺伝子発現）および腫瘍試料（例えばＳＯＸ-２、Ｎｏｔｃｈ１/２、ＩＧＦＢＰ２/５）における遺伝子発現におけるベースラインからの変化を示す。いくつかの実施態様において、対象体は、プロガストリン放出ペプチド（ｐｒｏ-ＧＲＰ）およびクロモグラニンＡ（ＣｇＡ）より選択される血中分泌タンパク質におけるベースラインからの変化を示す。いくつかの実施態様において、対象体は、腫瘍組織におけるＴ細胞の局在化および／または密度におけるベースラインからの変化を示す。いくつかの実施態様において、対象体は、腫瘍組織におけるプログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ-１）および／またはプログラム細胞死リガンド１（ＰＤ-Ｌ１）の発現におけるベースラインからの変化を示す。いくつかの実施態様において、対象体は、腫瘍組織におけるリシン特異的ヒストン脱メチル化酵素１Ａ（ＬＳＤ１）および／またはＬＳＤ１関連分子シグネチャーの発現におけるベースラインからの変化を示す。いくつかの実施態様において、対象体は、腫瘍組織および／または循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）におけるタンパク質マーカーにおけるベースラインからの変化を示す。いくつかの実施態様において、対象体は、血中の循環腫瘍ＤＮＡの量および分子特徴におけるベースラインからの変化を示す。いくつかの実施態様において、末梢血および／または腫瘍試料における遺伝子発現は、性決定領域Ｙボックス２（ＳＯＸ２）の遺伝子発現である。

【００６２】
いくつかの実施態様において、腫瘍組織におけるタンパク質マーカーは、ＡＣ１２４３１９.１、ＡＤＡＲ、ＡＰＯＬ６、ＡＲＩＤ５Ｂ、ＡＲＬ４Ａ、ＡＳＣＬ１、ＡＵＴＳ２、Ｂ２Ｍ、ＢＡＮＫ１、ＢＡＴＦ２、ＢＰＧＭ、ＢＳＴ２、ＢＴＧ１、Ｃ１Ｒ、Ｃ１Ｓ、ＣＡＳＰ１、ＣＡＳＰ３、ＣＡＳＰ４、ＣＡＳＰ７、ＣＡＳＰ８、ＣＨＧＡ、ＣＣＬ２、ＣＣＬ５、ＣＣＬ７、ＣＤ２７４（ＰＤＬ１）、ＣＤ３、ＣＤ３８、ＣＤ４、ＣＤ４０、ＣＤ６９、ＣＤ７４、ＣＤ８、ＣＤ８６、ＣＤＨ２、ＣＤＫＮ１Ａ、ＣＦＢ、ＣＦＨ、ＣＩＩＴＡ、ＣＭＫＬＲ１、ＣＭＰＫ２、ＣＭＴＲ１、ＣＳＦ２ＲＢ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ９、ＤＤＸ５８、ＤＤＸ６０、ＤＨＸ５８、ＤＬＬ１、ＤＬＬ３、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＥＩＦ４Ｅ３、ＥＰＳＴＩ１、ＦＡＳ、ＦＣＧＲ１Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ１３、ＦＧＬ２、ＦＰＲ１、ＧＢＰ４、ＧＢＰ６、ＧＣＨ１、ＧＰＲ１８、ＧＲＰ、ＧＺＭＡ、ＨＥＬＺ２、ＨＥＲＣ６、ＨＥＹ１、ＨＥＳ１、ＨＩＦ１Ａ、ＨＬＡ-Ａ、ＨＬＡ-Ｂ、ＨＬＡ-ＤＭＡ、ＨＬＡ-ＤＱＡ１、ＨＬＡ-ＤＲＢ１、ＨＬＡ-Ｇ、ＩＣＡＭ１、ＩＤＯ１、ＩＦＩ２７、ＩＦＩ３０、ＩＦＩ３５、ＩＦＩ４４、ＩＦＩ４４Ｌ、ＩＦＩＨ１、ＩＦＩＴ１、ＩＦＩＴ２、ＩＦＩＴ３、ＩＦＩＴＭ２、ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＮＡＲ２、ＩＦＬ１０ＲＡ、ＩＧＦＢＰ２、ＩＧＦＢＰ５、ＩＬ１５、ＩＬ１５ＲＡ、ＩＬ１８ＢＰ、ＩＬ２ＲＢ、ＩＬ４Ｒ、ＩＬ６、ＩＬ７、ＩＲＦ１、ＩＲＦ２、ＩＲＦ４、ＩＲＦ５、ＩＲＦ７、ＩＲＦ８、ＩＲＦ９、ＩＳＧ１５、ＩＳＧ２０、ＩＳＯＣ１、ＩＴＧＡＢ、ＩＴＧＢ７、ＪＡＧ１、ＪＡＫ２、ＫＡＴ２Ｂ、ＫＬＲＫ１、ＬＡＰ３、ＬＡＴＳ２、ＬＣＰ２、ＬＧＡＬＳ３ＢＰ、ＬＹＳＥ、ＬＹＳＭＤ２、ＭＡＧＥＣ２、１-ＭＡＲ、ＭＣＳＦ、ＭＤＫ、ＭＥＴＴＬ７Ｂ、ＭＴ２Ａ、ＭＥＨＦＤ２、ＭＶＰ、ＭＸ１、ＭＸ２、ＭＹＤ８８、Ｍ-ＣＳＦ、ＮＡＭＰＴ、ＮＣＯＡ３、ＮＥＵＲＯＤ１、ＮＦＫＢ１、ＮＦＫＢＩＡ、ＮＬＲＣ５、ＮＭＩ、ＮＯＤ１、ＮＯＴＣＨ１、ＮＯＴＣＨ２、ＮＵＰ９３、ＯＡＳ２、ＯＡＳ３、ＯＡＳＬ、ＯＧＦＲ、Ｐ２ＲＹ１４、ＰＡＲＰ１２、ＰＡＲＰ１４、ＰＤＥ４Ｂ、ＰＤ１、ＰＥＬＩ１、ＰＦＫＰ、ＰＩＭ１、ＰＬＡ２Ｇ４Ａ、ＰＬＳＣＲ１、ＰＭＬ、ＰＮＰ、ＰＮＰＴ１、ＰＯＵ２Ｆ３、ＰＳＭＡ２、ＰＳＭＡ３、ＰＳＭＢ１０、ＰＳＭＢ２、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＰＳＭＥ１、ＰＳＭＥ２、ＰＴＧＳ２、ＰＴＰＮ１、ＰＴＰＮ２、ＰＴＰＮ６、ＲＡＰＧＥＦ６、ＲＢＣＫ１、ＲＣＯＲ２、ＲＥＳＴ、ＲＩＰＫ１、ＲＩＰＫ２、ＲＮＦ３１、ＲＳＡＤ２、ＲＴＰ４、ＳＡＭＤ９Ｌ、ＳＡＭＨＤ１、ＳＥＣＴＭ１、ＳＥＬＰ、ＳＥＲＰＩＮＧ１、ＳＧＫ１、ＳＬＡＭＦ７、ＳＬＣ２５Ａ２８、ＳＯＣＳ１、ＳＯＣＳ３、ＳＯＤ２、ＳＯＸ２、ＳＰ１１０、ＳＰＰＬ２Ａ、ＳＲＩ、ＳＳＰＮ、ＳＴ３ＧＡＬ５、ＳＴ８ＳＩＡ４、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ２、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ４、ＴＡＰ１、ＴＡＰＢＰ、ＴＤＲＤ７、ＴＨＢＳ１、ＴＮＦＡＩＰ２、ＴＮＦＡＩＰ３、ＴＮＦＡＩＰ６、ＴＮＦＡＩＰ１０、ＴＯＲ１Ｂ、ＴＲＡＦＤ１、ＴＲＩＭ１４、ＴＲＩＭ２１、ＴＲＩＭ２５、ＴＲＩＭ２６、ＴＸＮＩＰ、ＵＢＥ２Ｌ６、ＵＰＰ１、ＵＳＰ１８、ＶＡＭＰ５、ＶＡＭＰ８、ＶＥＧＦ、ＶＣＡＭ１、ＷＡＲＳ、ＷＮＴ１１、ＸＡＦ１、ＸＣＬ１、ＺＢＰ１、ＺＥＢ１、ＺＥＢ２、またはＺＮＦＸ１の１つ以上である。

【００６３】
いくつかの実施態様において、対象体は、化学療法、例えばプラチナベースの化学療法

またはプラチナベースの化学療法のダブレット（例えば、シスプラチンおよびエトポシド）で以前処置されていた。いくつかの実施態様において、対象体は、化学療法、例えばプラチナベースの化学療法またはプラチナベースの化学療法のダブレット（例えば、シスプラチンおよびエトポシド）で現在処置されている。

【００６４】

V.固形癌効果判定基準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors、RECIST）ガイドライン

本明細書に記載するように、固形癌効果判定基準（RECIST）は、癌患者が処置に対してどのように応答するかを測定するために使用される。以下の情報は、Eisenhauer、2009年、新固形癌効果判定基準：改訂RECISTガイドライン（バージョン1.1）（Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47）から抽出/要約されたものである。更なる情報については主要な参考文献を参照されたい。

【００６５】

スクリーニング時に、腫瘍病変/リンパ節は測定可能または測定不能に分類される。

【００６６】

（測定可能疾患（Measurable Disease））

腫瘍病変。少なくとも1方向で正確に測定しなければならず（測定断面における最長直径を記録すべきである）、かつ最小サイズは次の通りである：

・CTスキャンで10mm（CTスキャンのスライス厚が5mm以下）

・臨床検査による10mmキャリパー測定（キャリパーで正確に測定できない病変は測定不能として記録する必要がある）

・胸部X線で20mm

【００６７】

悪性リンパ節：病理学的に拡大し、測定可能であると見なされるには、CTスキャンで評価したときにリンパ節の短径が15mm以上でなければならない（CTスキャンのスライス厚は5mm以下を推奨）。ベースラインとフォローアップでは、短径のみを測定し、追跡する。

【００６８】

（測定不能疾患（Non-measurable Disease））

小さな病変（最長直径が10mm未満、または短径が10mm以上かつ15mm未満である病的リンパ節）および真の測定不能病変を含む、他のすべての病変。真の測定不能と見なされる病変には、軟髄膜疾患、腹水、胸水または心膜液、炎症性乳房疾患、皮膚または肺のリンパ管炎の関与、再現性のある画像診断技術では測定できない理学的検査で特定される腹部腫瘤/腹部臓器腫大。

【００６９】

（腫瘍効果判定（Tumor Response Evaluation））

標的病変：ベースラインに複数の測定可能な腫瘍病変が存在する場合、関与するすべての臓器を代表する合計最大5つの病変（および臓器ごとに最大2つの病変）までのすべての病変を標的病変として特定する必要があり、ベースラインにて記録し、測定する。標的病変は、そのサイズ（直径が最長の病変）に基づいて選択する必要があり、関与するすべての臓器を代表するものである必要があるが、さらに、再現性のある繰り返し測定に適しているものでなければならない。病的結節は、CTスキャンにより短径が15mm以上の測定可能な基準を満たさなければならず、これらの結節の短径のみがベースラインの合計に寄与することに注意されたい。他のすべての病的リンパ節（短径が10mm以上かつ15mm未満のもの）は、非標的病変と見なす必要がある。短径が10mm未満の結節は非病的と見なして、記録または追跡する必要はない。ベースラインで、標的病変の合計（腫瘍病変の最長直径とリンパ節の短径：全体で最大5つ）を記録する。

【００７０】

ベースラインの後、たとえ極めて小さい場合でも、評価ごとに特定されたすべての標的病変のeCRFに値を提供する必要がある。極めて小さくてかすかな病変が正確に測定でき

ないが、存在するといえる場合は、5mmのデフォルト値を使用できる。病変が小さすぎて測定できず、実際に存在しないと考えられる場合は、0mmのデフォルト値を使用できる。

【００７１】

非標的病変：すべての測定不能病変（または疾患部位）に加えて、標的病変として列記されているものの他に測定可能病変は、非標的病変と見なされる。測定は必須ではないが、これらの病変はベースラインで記録する必要があり、「あり（present）」、「なし（absent）」、または「明らかな増悪（unequivocal progression）」として追跡する必要がある。

【００７２】

（効果基準（Response Criteria））

標的病変および非標的病変の効果を個別に評価し、その後、全体としての腫瘍量（tumor burden as a whole）を総合効果として評価する。

【００７３】

標的病変の奏効（Target Lesion Response）：標的病変を次のように評価する：

・完全奏効（Complete Response、CR）。すべての標的病変の消失。病的リンパ節（標的か非標的かを問わず）は、短径が10mm未満に縮小していなければならない。

・部分奏効（Partial Response、PR）。ベースライン直径和を基準として、標的病変の直径和が少なくとも30％減少。

・疾患進行（Progressive Disease、PD）。試験で最小の和を基準として、標的病変の直径和が少なくとも20％増加（これは、試験で最小の場合はベースラインの和を含む）。20％の相対的な増加に加えて、和は少なくとも5mmの絶対的な増加も示さなければならない。（注：1つ以上の新病変の出現も進行と見なされる）。

・疾患安定（Stable Disease、SD）。試験中の最小の直径和を基準として、PRに該当するには縮小が不十分で、かつPDに該当するには増加が不十分である。

【００７４】

非標的病変の奏効（Non-target Lesion Response）：非標的病変を次のように評価する：

・完全奏効（Complete Response、CR）。すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカーレベルの正常化。すべてのリンパ節はサイズが非病的でなければならない（短径が10mm未満）。

・非CR/非PD（Non-CR/Non-PD）。1つ以上の非標的病変の残存および／または正常範囲を超える腫瘍マーカーレベルの維持。

・疾患進行（Progressive Disease、PD）。既存の非標的病変の明らかな増悪（以下のコメントを参照）。（注：1つ以上の新病変の出現も進行と見なされる）。

【００７５】

対象体が測定可能疾患も有する場合：この設定では、非標的疾患に基づいて「明らかな増悪（unequivocal progression）」を達成するためには、標的疾患のSDまたはPRの存在下でさえ、全体の腫瘍量が治療の中止に値するほど十分に増加するように、非標的疾患の著しい悪化の全体レベルが存在しなければならない。1つ以上の非標的病変のサイズが若干「増加」しても、通常、明らかな増悪状態の質には十分ではない。したがって、標的疾患のSDまたはPRに直面した非標的疾患の変化のみに基づいて全体的な進行を指定することは極めてまれである。

【００７６】

対象体が測定不能疾患のみを有する場合：この状況は、一部の第3相試験で、測定可能疾患を有することが試験登録の基準ではない場合に発生する。この場合、上記と同じ一般概念が適用され；ただし、この例では、測定不能疾患量の増加の解釈を考慮に入れるための測定可能疾患の評価はない。非標的疾患の悪化は容易に定量化できないため（定義上：すべての病変が本当に真の測定不能である場合）、明らかな増悪について対象体を評価するときに適用できる有用なテストは、測定不能疾患の変化に基づく全体疾患量の増加が、

測定可能疾患のPDを判定するのに必要な増加量に匹敵するかどうかを考慮することである：すなわち、「体積」の更なる73％の増加を表す腫瘍量の増加（これは、測定可能病変の直径の20％増加と同等である）。例としては、「微量」から「大量」への胸水の増加、限局性から広範囲へのリンパ管疾患の増加が挙げられ、またはプロトコールに「処置の変更を必要とするのに十分」と記載されている場合がある。「明らかな増悪」が見られる場合、対象体はその時点で全体的なPDを有していたと見なされるべきである。測定不能疾患に適用するための客観的な基準を持つことが理想的であるが、その疾患の性質上それは不可能であり；したがって、増加は相当な（substantial）ものでなければならない。

【００７７】

（総合効果（Overall Response））

総合効果は、標的病変を有する対象体については表Aに従って、非標的病変のみを有する対象体については表Bに従って評価する必要がある。

【表１】

表A：各時点での奏効：標的（±非標的）疾患を有する対象体

標的病変の奏効	非標的病変の奏効	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	非CR/非PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	非PDまたは評価の欠損あり	なし	PR
SD	非PDまたは評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	非PD	なし	NE
PD	問わない	ありまたはなし	PD
問わない	PD	ありまたはなし	PD
問わない	問わない	あり	PD

CR＝完全奏効、PR＝部分奏効、SD＝疾患安定、PD＝疾患進行、NE＝評価不要。

【表２】

表B：各時点での奏効：非標的疾患のみを有する対象体

非標的病変の奏効	新病変	総合効果
CR	なし	CR
非CR/非PD	なし	非CR/非PD [a]
評価の欠損あり	なし	NE
明らかなPD	ありまたはなし	PD
問わない	あり	PD

CR＝完全奏効、PR＝部分奏効、SD＝疾患安定、PD＝疾患進行、NE＝評価不要。

[a] SDは一部の試験で有効性評価のエンドポイントとしてますます使用されており、病変が測定できない場合このカテゴリーに割り当てることは推奨されないため、非標的疾患については「疾患安定」よりも「非CR/非PD」の方が望ましい。

【００７８】

（病状悪化（Ｓｙｍｐｔｏｍａｔｉｃ Ｄｅｔｅｒｉｏｒａｔｉｏｎ））

その時点で疾患進行の客観的な証拠がなく、健康状態の全体的な悪化が処置の中止を必要とする対象体は、「病状悪化」として報告されるべきである。処置中止後においても、客観的な進行を記録するためにあらゆる努力を払うべきである。病状悪化は、客観的な反応の記述子ではなく；試験治療を中止する理由である。このような対象体の客観的な反応状態は、標的疾患および非標的疾患の評価によって決定される。

【００７９】

ＶＩ.定義

以下の定義は、本明細書全体で用いる特定の用語の理解を容易にするために提供されている。

【００８０】

本明細書で用いる技術用語および科学用語は、他に定義されない限り、当業者によって一般的に理解される意味を有する。当業者に知られている任意の適切な材料および／または方法論を、本明細書に記載の方法を実施するのに利用できる。

【００８１】

本発明の説明および添付の特許請求の範囲で用いる単数形「ある（ａ）」、「ある（ａｎ）」および「その（ｔｈｅ）」は、相互交換可能に用いられ、他に明確に断らない限り、複数形も含み、それぞれの意味に含まれることを意図する。また、本明細書で用いる「および／または」は、列挙された項目の１つまたは複数のあらゆる可能な組合せ、ならびに選択肢（「または」）で解釈される場合の組合せの欠如を指し、包含する。

【００８２】

本明細書で用いる「約」は、当業者によって理解され、それが用いられる文脈によってある程度変化する。当該用語が用いられる文脈から当業者には明らかでない用語の使用がある場合、「約」は、特定の用語のプラスまたはマイナス１０％までを意味する。

【００８３】

本明細書で用いる用語「投与する」は、投与のために処方すること、および実際に投与することを含み、処置される対象体によってまたは別の対象体によって物理的に投与することを含む。

【００８４】

本明細書で用いる「対象体」、「患者」または「個体」は、あらゆる対象体、患者または個体を指し、当該用語は、本明細書中で相互交換可能に用いられる。これに関して、用語「対象体」、「患者」または「個体」は、哺乳類、特にヒトを含む。「それを必要とす

る」と併せて用いるとき、用語「対象体」、「患者」または「個体」は、特定の症状または障害を有するか、そのリスクがある対象体、患者または個体を意味する。

【００８５】

本明細書で用いる「用量」または「量」の文脈における「治療上有効」または「有効」の語句は、1つまたは複数の化合物が投与される特定の薬理学的効果を提供する用量または量を意味する。このような用量が当業者によって治療上有効量であるとみなされたとしても、治療上有効量が所与の対象体において意図された効果を達成するのに常に有効であるとは限らないことが強調される。便宜上、例示的な投与量を本明細書で提供される。当業者は、特定の症状または障害を患っている特定の対象体を処置するために、本明細書に開示される方法に従ってそのような量を調整できる。治療上有効量は、投与経路および剤形に基づいて変化し得る。

【００８６】

用語「処置」、「処置する」またはそのあらゆる変形は、(i)1つ以上の特定の症状および／または(ii)特定の障害の1つ以上の症状または影響を軽減、改善または排除することを含む。用語「予防」、「予防する」またはそのあらゆる変形は、(i)1つ以上の特定の症状および／または(ii)特定の障害の1つ以上の症状または影響が生じるリスクを軽減、改善または排除することを含む。

【００８７】

「医薬的に許容される塩」は、酸および塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載の置換複素環誘導体化合物のいずれか1つの医薬的に許容される塩は、あらゆるすべての医薬的に適切な塩形態を包含することを意図する。本明細書に記載の化合物の好ましい医薬的に許容される塩は、医薬的に許容される酸付加塩および医薬的に許容される塩基付加塩である。

【００８８】

「医薬的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたはその他により望ましくないものではなく、そして、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などと形成される塩を指す。また、有機酸、例えば脂肪族モノ-およびジ-カルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸など（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸などを含む）と形成される塩を含む。したがって、例示的な塩としては、硫酸、ピロ硫酸、重硫酸、亜硫酸、重亜硫酸、硝酸、リン酸、一水素-リン酸、リン酸二水素、メタリン酸、ピロリン酸、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、カプリル酸、イソ酪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、スベリン酸、セバシン酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、安息香酸、クロロ安息香酸、メチル安息香酸、ジニトロ-安息香酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、フェニル酢酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、メタンスルホン酸などが挙げられる。アミノ酸の塩、例えばアルギン酸塩、グルコン酸塩およびガラクツロン酸塩もまた企図される（例えばBerge S.M. et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharma. Sci. 66:1-19 (1997)参照）。いくつかの実施態様において、塩基性化合物の酸付加塩は、当業者がよく知っている方法および技術に従って、塩を生成するのに十分な量の所望の酸と遊離塩基形態を接触させることにより製造される。

【００８９】

「医薬的に許容される塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたはその他により望ましくないものではない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより製造される。医薬的に許容される塩基付加塩は、いくつかの実施態様において、金属またはアミン、例えばアルカリおよびアルカリ土類金属または有機アミンと形成される。無機塩基由来の塩は、ナトリウム、カリウ

ム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、テル、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などを含むが、これらに限定されない。有機塩基由来の塩は、第一級、第二級および第三級アミン、置換アミン、例えば天然置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩を含むが、これらに限定されない。

【実施例】

【００９０】

以下の実施例で用いるCC-90011は、4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルのベシル酸塩を指す。

【００９１】

実施例1：CC-90011の経口カプセル剤

カプセル剤のCC-90011は、適切な強度およびカプセルサイズで入手可能であり、不透明な硬殻カプセルに医薬有効成分が含まれている。

【００９２】

実施例2：進行癌を有する対象体におけるニボルマブと組み合わせたCC-90011の安全性および有効性を評価する試験

この試験の主要目的は、個々のコホートごとに、ニボルマブと組み合わせてCC-90011で処置したSCLCまたはsqNSCLCの対象体の全奏効率を評価することである。

【００９３】

副次目的は、個々のコホートごとに、CC-90011をニボルマブと組み合わせて投与されたSCLCまたはsqNSCLCの対象体における次のエンドポイント/アウトカムを評価する：安全性および忍容性を評価する、奏効期間を評価する、治験医が評価する無増悪生存を評価する、および全生存を評価することである。

【００９４】

試験の更なる目的は以下を含む：

・末梢血および腫瘍試料の遺伝子発現に対するCC-90011のPD効果を評価する；

・血液中の分泌タンパク質（例えばPro-GRP、CgA）のレベルに対するCC-90011のPD効果を評価する；

・ベースライン時および処置時（on-treatment）に得られた腫瘍生検組織におけるT細胞の局在化および密度を評価する；

・ベースライン時および処置時に得られた腫瘍生検組織におけるPD-1およびPD-L1、LSD1およびLSD1関連分子シグネチャーの発現を評価する；

・腫瘍組織（ベースライン時および処置時）および循環腫瘍細胞（CTC）におけるSOX2などの更なるタンパク質マーカーの発現を評価する；

・循環腫瘍DNA（ctDNA）およびCTCの量と分子特徴を評価する；

・ニボルマブと組み合わせたCC-90011のPK、PDバイオマーカーおよび／または臨床アウトカムの関係を調査する；

・治験医が評価する免疫修飾した固形癌効果判定基準（immune-modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor、imRECIST）に基づいて、ニボルマブと組み合わせたCC-90011の予備的な有効性を評価する。

【００９５】

試験エンドポイントを下記表に記載する。

【表３－１】

表C：試験エンドポイント

エンドポイント	名称	説明	時間枠
主要	全奏効率	RECIST v1.1に従って治験医のレビューによって評価される、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を示した、処置を受けた集団における対象体の割合	疾患進行、新しい抗癌療法、死亡または対象体による離脱まで、最初の24週間はC1D1後6週間ごと、その後は8週間ごと
副次	安全性および忍容性	安全性および忍容性を有害事象（NCI CTCAE v5.0を使用）、臨床検査、バイタルサイン、ECOGパフォーマンスステータス、理学的検査、併用薬および用量変更から評価する	CC-90011の最終投与の28日後およびニボルマブの最終投与の100日後までのインフォームドコンセントに署名
	奏効期間	確認された客観的奏効の最初の発生から、RECIST v1.1に従って治験医のレビューによって決定される最初の客観的に確認された増悪または何らかの原因による死亡のいずれか早いときまでの時間	疾患進行、新しい抗癌療法、死亡または対象体による離脱まで、最初の24週間はC1D1後6週間ごと、その後は8週間
	無増悪生存	試験処置の最初の投与から、RECIST v1.1に従って治験医のレビューによって評価される最初の客観的に確認された腫瘍増悪または何らかの原因による死亡のいずれか早いときまでの時間	疾患進行、新しい抗癌療法、死亡または対象体による離脱まで、最初の24週間はC1D1後6週間ごと、その後は8週間ごと
	全生存	IPの最初の投与から、何らかの原因による死亡までの時間	IPの最初の投与から、何らかの原因による死亡まで

【表３－２】

	薬力学/バイオマーカー	以下を評価する： － 末梢血および腫瘍試料中の遺伝子発現におけるCC-90011のPD効果 － 血液中の分泌タンパク質（例えばPro-GRP、CgA）のレベルに対するCC-90011のPD効果 － 腫瘍組織（ベースライン時および処置時）におけるT細胞の局在化、密度 － 腫瘍組織（ベースライン時および処置時）におけるPD-1およびPD-L1の発現 － 腫瘍組織（ベースライン時および処置時）におけるLSD1およびLSD1関連分子シグネチャーの発現 － 腫瘍組織および循環腫瘍細胞（CTC）（ベースライン時および処置時）における更なるタンパク質マーカーの発現に対するPD効果 － 患者（ベースライン時および処置時）の血中の循環腫瘍DNAの量および分子特徴	ベースラインおよび予め指定した時点、疾患進行までまたは死亡、追跡不能、試験からの対象体による離脱または試験の終了のいずれか早い方
探索的	薬物動態	PK/PDバイオマーカーとCC-90011の臨床アウトカム間の関係を評価する	指定した時点におけるサイクル1およびその後のサイクル
	imRECISTによる主要効果	imRECISTを用いた奏効の治験医評価に基づくORR、DoR、PFS	疾患進行、新しい抗癌療法、死亡または同意の撤回まで、最初の24週間はC1D1後6週間ごと、その後は8週間ごと

略語：CgA＝クロモグラニンA；ECOG＝Eastern Cooperative Oncology Group；imRECIST＝免疫修飾した固形癌効果判定基準；LSD1＝リシン特異的ヒストン脱メチル化酵素1A；NCICTCAE＝National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events；ORR＝全奏効率；PD＝薬力学;PK＝薬物動態；Pro-GRP＝プロガストリン放出ペプチド；RECIST＝固形癌効果判定基準；C1D1＝サイクル1、1日目；SOX2＝SRY（性決定領域Y）-ボックス2。

【００９６】

この試験は、3つの異なる肺癌集団：PD-1阻害薬ナイーブ（コホートA、SCLC）およびニボルマブと併用したときのPD-1阻害薬「経験済」（コホートB、SCLC；およびコホートC、sqNSCLC）における奏効率を増加させるCC-90011の能力を評価する。コホートAは、CC-90011が特定のSCLC表現型においてニボルマブの応答を向上させ得るという仮説を試験する。このコホートにおいて、処置に反応する登録対象体の割合は、CC-90011の作用により増加すると予測される。LSD1関連分子シグネチャーの発現がより高く、T浸潤リンパ球（TIL）が少ない腫瘍は、腫瘍へのT細胞浸潤を増加させるというCC-90011の仮説的作用機序に基づいて、ICIとCC-90011との組合せに対して最良の応答

を有し得る。コホートBおよびCは、SCLCおよびsqNSCLCにおけるICIに対する獲得耐性を緩和できるかを試験する。これらのコホートには、ICIに対する初期奏効または疾患安定を有するが、化学療法処置の完了後最初の9か月以内に進行した対象体を試験に登録する。

【００９７】

試験デザイン：全世界で合計約135名の対象体を2段階で次のコホートの1つに登録する：

・コホートA：ICIナイーブ対象体のSCLC
・コホートB：ICI進行対象体のSCLC
・コホートC：ICI進行対象体のsqNSCLC

【００９８】

すべての対象体は、28日サイクルごとの1、8、15および22日目に毎週CC-90011 60mg経口（PO）により投与され、ニボルマブ480mg IVを4週間ごとに投与される。可能であれば、ニボルマブの投与前に、CC-90011を最初に投与する必要がある。処置は3サイクル継続する。

【００９９】

対象体は、試験処置の最初の投与の28日前までにスクリーニングを開始し得る。処置は、登録の3日以内に開始しなければならない。対象体は、死亡、疾患進行、許容できない毒性、処置への同意の撤回、医師の決定または最大2年間まで処置される。脳転移のみが進行している対象体については、IPによる処置を中止するが、治験医の判断により、局所放射線処置の完了および回復後に継続し得る。

【０１００】

試験処置を中止した場合、対象体は、死亡、試験全体からの同意の撤回、追跡不能または試験の終了まで、最大2年間生存追跡調査で追跡される。

【０１０１】

試験の終了は、プロトコールで予め指定した、処置後の生存追跡調査を完了するための最後の対象体の最後の訪問の日付、または主要、副次および／または探索的分析を必要とする最後の対象体からの最後のデータポイントの受領日のいずれか遅い方として定義される。

【０１０２】

組入れ基準：対象体は、試験に登録されるために次の基準を満たさなければならない：(1)対象体は18歳以上である。(2)対象体は組織学的または細胞学的に拡張期SCLC（ES SCLC）またはステージIIIbもしくはIVのsqNSCLCが確認されている。(3)対象体は、次の定義される1つまたは2つの以前の処置を（prior lines of therapies）受けている：(a)コホートA（SCLC、ICIナイーブ）：(i)プラチナベースの化学療法ダブレットを含む少なくとも1つの以前の処置；(ii)処置に関連した毒性のために2サイクルで中止されない限り、第1選択処置で最低3サイクルのプラチナベースの化学療法；(b)コホートB（SCLC、ICI進行）：(i)少なくとも1つの以前の第1または第2選択処置がICIを含む；(ii)処置がICIを維持療法として含む場合、維持における少なくとも1サイクルのICIが完了している必要がある；(iii)プラチナベースの化学療法ダブレットを含む少なくとも1つの以前の処置；(iv)処置に関連した毒性のために2サイクルで中止されない限り、ICIを用いるかにかかわらず、最低3サイクルのプラチナベースの化学療法；(v)対象体は、ICI療法の最後の投与時またはその3か月以内に（その後の処置がない場合）、明らかな増悪として定義される、ICI療法中に進行がなければならない；(c)コホートC（sqNSCLC、ICI進行）：(i)少なくとも1つの以前の第1または第2選択処置がICIを含む；(ii)処置がICIを維持療法として含む場合、維持における少なくとも1サイクルのICIが完了している必要がある；(iii)プラチナベースの化学療法のダブレットを含む少なくとも1つの以前の処置；(iv)処置に関連した毒性のために2サイクルで中止されない限り、ICIを用いるかにかかわらず、最低3サイクルのプラチナベースの化学療法；(v)対象体は、ICI療法の最後の投与時またはその3か月以内に（その後の処置がない場合）、明らかな増悪として定

義される、ICI療法中に進行がなければならない。(4)対象体は治療の直近のラインで進行した。(5)対象体はRECIST v1.1よって定義される測定可能疾患を有する。(6)対象体は下記を有しなければならない：(a)絶対好中球数（ANC）≧1.5×10^9/L；(b)ヘモグロビン（Hgb）≧9g/dL（1回の輸血が許可される）；(c)血小板（Plt）数≧150×10^9/L；(d)白血球（WBC）≧2×10^9L；(e)血清AST/血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）またはALT/血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）≦3×正常上限（ULN）または≦5×ULN（肝転移がある場合）；(f)総血清ビリルビン≦1.5×ULN（≦3×ULN、ギルバート症候群の場合または間接ビリルビン濃度が肝外源の上昇を示唆する場合）；(g)Cockcroft-Gaultまたは腎疾患における食事の変更（MDRD）に基づくクレアチニンクリアランス（CrCl）≧60mL/分、または≧60mL/分/1.73m^2。

【０１０３】

有効性評価：胸部、腹部および骨盤（地域の慣習による場合は骨盤）のCTスキャンまたはMRIによる腫瘍評価は、登録前28日以内のスクリーニングにて、ならびに最初の24週間はサイクル1後6週間（±7日）ごとおよびその後は8週間（±7日）ごとに、疾患進行、新しい抗癌療法の開始、または試験全体からの対象体による同意の撤回まで実施する必要がある。

【０１０４】

スクリーニング時および臨床的に必要な場合は、造影剤を用いたCTスキャンまたはMRIによる脳画像検査を実施する必要がある。PCIを受けた対象体については、PCIの開始前に行われた脳画像検査は登録前の56日以内に行われなければならない。PCIを受けていない対象体については、脳画像検査は登録前28日以内に行われなければならない。

【０１０５】

腫瘍奏効を評価する十分な能力を確保するために、各対象体の試験全体で同じ画像検査手順を使用する必要があり、これらの画像検査にはベースラインで評価されたすべての病変を含める必要がある。CTスキャンまたはMRIによる腫瘍評価もまた、臨床的に必要な場合はいつでも実施する必要がある。PCI処置を受けておらず、RECIST v1.1に従って評価可能な過去の腫瘍スキャンが登録前28日以内に行われた対象体は、スクリーニングのためにスキャンを繰り返す必要はない。治験医評価によるRECIST v1.1ガイドラインおよび探索的評価としてのimRECISTを用いて、治療的決定に対する奏効の評価を実施する必要がある。

【０１０６】

（中間結果）

中間結果は次の通りである：ステージ1の次のコホートに38名の患者が登録された：コホートA（n=14、2名が60mgで処置）、コホートB（n=14）、およびコホートC（n=10）。ステージ2のコホートAは登録可能である。観察された血小板減少事象のため、治験運営委員会（Steering Committee）は、ニボルマブ480mg Q4Wと組み合わせて、CC-90011 40mg QW（当初は60mg）で投与を継続することを推奨した。

【０１０７】

レスポンダーに関して、次の奏効が観察されている：

・コホートA：2例の確認された部分奏効、1例の未確認の部分奏効；
・コホートB：1例の未確認の部分奏効；および
・コホートC：1例の未確認の部分奏効。

【０１０８】

特定の実施態様が図示および説明されているが、特許請求の範囲で定義されるより広い態様における技術から逸脱することなく、当該技術分野における通常の技術に従って、変更および修正を行い得ることを理解されたい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/021101

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/513 A61K39/395 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K 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, SCISEARCH, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/083971 A1 (CHILDRENS MEDICAL CENTER [US]; HARVARD COLLEGE [US]) 2 May 2019 (2019-05-02) page 2, lines 7-19 page 3, lines 5-6 page 4, lines 8-13 page 5, lines 12-13 page 43, lines 2-6 pages 79-81; examples 9-11 claims 1, 4, 16, 23 ----- -/--	1-12

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
20 May 2021	07/06/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Cielen, Elsie

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/021101

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Fang Yuan ET AL: "LSD1/KDM1A inhibitors in clinical trials: advances and prospects", Journal of hematology and oncology, 4 December 2019 (2019-12-04), pages 129-129, XP055805974, England DOI: 10.1186/s13045-019-0811-9 Retrieved from the Internet: URL:https://jhoonline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13045-019-0811-9.pdf [retrieved on 2021-05-19] abstract page 4; figure 3 page 5; table 1 page 9, column 1, paragraph 2 page 9, column 2, paragraph 2 -----	1-12
Y	US 9 255 097 B2 (QUANTICEL PHARMACEUTICALS INC [US]) 9 February 2016 (2016-02-09) cited in the application column 1, lines 21-29 column 115; example 7 column 181; compound 7 column 193; example 1 claim 24 -----	1-12
Y	Krefting Frederik ET AL: "Clinical Experience of Immunotherapy Treatment: Efficacy and Toxicity Analysis of the Compassionate Use Program of Nivolumab in Patients with Advanced Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer", Oncology research and treatment, 1 May 2019 (2019-05-01), pages 243-255, XP055805984, Basel, Switzerland DOI: 10.1159/000499321 Retrieved from the Internet: URL:https://www.karger.com/Article/Pdf/499321 [retrieved on 2021-05-19] abstract page 253, column 2, paragraph 2 ----- -/--	1-12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/021101

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	E Calvo ET AL: "Nivolumab (NIVO) monotherapy or in combination with ipilimumab (IPI) for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC)", J. Brahmer (Bristol-Myers Squibb). R. Juergens, 25 September 2015 (2015-09-25), XP055396224, Retrieved from the Internet: URL:http://ac.els-cdn.com/S0959804916317397/1-s2.0-S0959804916317397-main.pdf?_tid=f9af276e-7904-11e7-beaa-00000aab0f27&acdnat=1501844974_f2b11455cc90392a0d6c9b9b2aeca0d5 [retrieved on 2017-08-04] the whole document -----	1-12
X	Anonymous: "EU Clinical Trials Register EudraCT Number 2019-004194-95", EU Clinical Trials Register, 27 February 2020 (2020-02-27), pages 1-7, XP055805614, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004194-95/ES [retrieved on 2021-05-19] A. Protocol information; page 1 page 3, paragraph E1.1 E.2 objective of the trial; page 3 E.5 Endpoints; pages 5-6 -----	1-12
X,P	WO 2020/252331 A1 (CELGENE CORP [US]; FOX BRIAN [US]; ARONCHIK IDA [US]; CHOW TRACY [US]) 17 December 2020 (2020-12-17) page 5, paragraph [0019] page 6, paragraph [0021]-[0022] page 10, paragraph [0042] pages 11-12, paragraph [0050]-[0052] page 28, paragraph [0117]-[0119] page 39, paragraph [0175] claims 1, 2, 6, 10, 11, 24, 28, 32, 38 ----- -/--	1-12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/021101

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	Anonymous: "A Safety and Efficacy Study of CC-90011 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Cancers NCT04350463", ClinicalTrials.gov, 17 April 2020 (2020-04-17), pages 1-11, XP055805593, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350463 [retrieved on 2021-05-19] Study description; page 2 Arms and Interventions; page 4 Secondary Outcome measures; page 5 -----	1-12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/021101

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019083971 A1	02-05-2019	US 2020255527 A1	13-08-2020
		WO 2019083971 A1	02-05-2019
US 9255097 B2	09-02-2016	AR 100251 A1	21-09-2016
		AU 2015253040 A1	24-11-2016
		BR 112016025248 A2	19-06-2018
		CA 2947283 A1	05-11-2015
		CL 2016002736 A1	23-06-2017
		CN 106659914 A	10-05-2017
		EA 201692079 A1	28-04-2017
		EP 3137169 A1	08-03-2017
		IL 248505 A	31-01-2021
		JP 6493890 B2	03-04-2019
		JP 2017514830 A	08-06-2017
		KR 20160144506 A	16-12-2016
		NI 201600165 A	13-03-2017
		PE 20161438 A1	18-01-2017
		PH 12016502179 A1	13-02-2017
		SG 11201609033T A	29-11-2016
		TW 201623254 A	01-07-2016
		US 2015315187 A1	05-11-2015
		US 2016130247 A1	12-05-2016
		US 2016152595 A1	02-06-2016
		US 2017114024 A1	27-04-2017
		US 2017349555 A1	07-12-2017
		US 2017349556 A1	07-12-2017
		US 2018325900 A1	15-11-2018
		US 2020231549 A1	23-07-2020
		WO 2015168466 A1	05-11-2015
		ZA 201607613 B	29-11-2017
WO 2020252331 A1	17-12-2020	NONE	

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

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　水原 正弘
(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦
(72)発明者　フィルバロフ，エレン
アメリカ合衆国０７９０１ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー８６
(72)発明者　アロンチック，イーダ
アメリカ合衆国０７９０１ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー８６
(72)発明者　チョウ，トレイシー
アメリカ合衆国０７９０１ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー８６
(72)発明者　オルソン，エリック
アメリカ合衆国０７９０１ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー８６
(72)発明者　フォックス，ブライアン
アメリカ合衆国０７９０１ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー８６
(72)発明者　ワン，マリア
アメリカ合衆国０７９０１ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー８６

Ｆターム（参考）　4C085　AA14 CC23 DD61 EE03 GG01
4C086　AA01 AA02 BC42 MA35 MA37 MA52 MA66 NA05 ZB26 ZC75