

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-531537

(P2020-531537A)

(43) 公表日 令和2年11月5日 (2020.11.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	U 4 C 0 8 5
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁)

(21) 出願番号	特願2020-511441 (P2020-511441)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成30年8月24日 (2018. 8. 24)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	令和2年4月13日 (2020. 4. 13)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2018/056468		3 5
(87) 国際公開番号	W02019/038740	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成31年2月28日 (2019. 2. 28)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	62/549, 971	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成29年8月25日 (2017. 8. 25)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国・地域又は機関		(74) 代理人	100120134
	米国 (US)		弁理士 大森 規雄
(31) 優先権主張番号	62/584, 380	(74) 代理人	100153693
(32) 優先日	平成29年11月10日 (2017. 11. 10)		弁理士 岩田 耕一
(33) 優先権主張国・地域又は機関		(74) 代理人	100104282
	米国 (US)		弁理士 鈴木 康仁

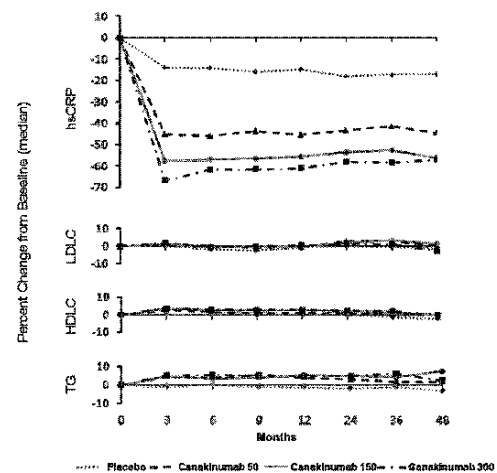
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カナキヌマブの使用

(57) 【要約】

本発明は、心筋梗塞 (M I) に罹患した h s C R P が上昇した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を防止する際に使用するためのカナキヌマブに関する。

FIGURE 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防するための方法であって、前記患者が、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2 m g / L 以上の高感度C 反応性タンパク質（h s C R P）レベルを有し、前記患者への約150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 m g / L 以上のh s C R Pレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2 m g / L 未満のh s C R Pレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む、方法。

10

【請求項 2】

心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防するための方法であって、前記患者が、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2 m g / L 以上の高感度C 反応性タンパク質（h s C R P）レベルを有し、前記患者への約150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 m g / L 以上且つ5 m g / L 未満のh s C R Pレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2 m g / L 未満のh s C R Pレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む、方法。

【請求項 3】

前記再発性C V事象が、非致死性M I、非致死性脳卒中、心血管（C V）死、及び予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院から選択される、請求項1又は2に記載の方法。

20

【請求項 4】

前記再発性C V事象が、非致死性M I、非致死性脳卒中、及び心血管（C V）死から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記再発性C V事象が、非致死性M I又は心血管（C V）死である、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記再発性C V事象が非致命性M Iである、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記再発性C V事象が、予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記患者が、再発性C V事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防するための標準治療を同時に受けている、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブであって、前記患者が、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2 m g / L 以上の高感度C 反応性タンパク質（h s C R P）レベルを有し、前記患者への約150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 m g / L 以上のh s C R Pレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2 m g / L 未満のh s C R Pレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む、カナキヌマブ。

40

【請求項 10】

心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブであって、前記患者が、M

50

Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ5mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150mgのカナキヌマブの追加投与を含む、カナキヌマブ。

【請求項11】

心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用であって、前記患者が、MIの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上のhsCRPレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150mgのカナキヌマブの追加投与を含む、使用。

10

【請求項12】

心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用であって、前記患者が、MIの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ5mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150mgのカナキヌマブの追加投与を含む、使用。

20

【請求項13】

前記再発性CV事象が、非致死性MI、非致死性脳卒中、心血管(CV)死、又は予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院から選択される、請求項9～12のいずれか一項に記載の使用のためのカナキヌマブ。

【請求項14】

前記再発性CV事象が、非致死性MI、又は非致死性脳卒中、又は心血管(CV)死から選択される、請求項9～13のいずれか一項に記載の使用のためのカナキヌマブ。

30

【請求項15】

前記再発性CV事象が、非致死性MI又は心血管(CV)死である、請求項9～14のいずれか一項に記載の使用のためのカナキヌマブ。

【請求項16】

前記再発性CV事象が非致死性MIである、請求項9～15のいずれか一項に記載の使用のためのカナキヌマブ。

【請求項17】

前記再発性CV事象が、予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院である、請求項9～13のいずれか一項に記載の使用のためのカナキヌマブ。

40

【請求項18】

前記患者が、再発性CV事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防するための標準治療を同時に受けている、請求項9～17のいずれか一項に記載の使用のためのカナキヌマブ。

【請求項19】

心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防するための、カナキヌマブを含む医薬組成物であって、前記患者が、MIの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月

50

月後に評価された 2 mg / L 以上の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 mg / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 mg のカナキヌマブの追加投与を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又は前記事象を予防するための、カナキヌマブを含む医薬組成物であって、前記患者が、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 mg / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 mg のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 mg / L 以上且つ 5 mg / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 mg / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 mg のカナキヌマブの追加投与を含む、医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、カナキヌマブを投与することを含む、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための新規の使用及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

20

アテローム血栓症は、血栓形成を伴うアテローム性動脈硬化病変の破壊を特徴とし、急性冠症候群 (A C S) 及び心血管死の主な原因である。アテローム血栓症は、先進工業国における主な死亡原因である。動脈の炎症及び内皮機能不全は、アテローム血栓性プロセスの全ての段階で重要な役割を果たす。炎症性メディエーターは、アテローム性動脈硬化プラークの開始、進行、及び破裂に至る一連の事象に密接に関連している。血管内皮細胞は、有害な刺激又は病的状態に慢性的にさらされると単球を動員する様々な接着分子を発現する。脂質異常症などの有害な状態は、単球の炎症誘発性サブセットの濃縮に関連している。これらの単球は、走化性刺激の影響で内膜に進入するようで、修飾低密度リボタンパク質 (L D L) 及びコレステロール結晶を飲み込む (D u e w e l l P e t a l , N a t u r e , 2010 ; 464 (7293) : 1357 - 61) 。食細胞によって内在化された物質は、ファゴリソソームの損傷及びその後のサイトゾルへの内容物の漏出を誘導して、インフラマソーム及びカスパーゼ 1 を活性化し、その結果、プロインターロイキン - 1 からのインターロイキン - 1 (I L - 1) が生成される。

30

【0003】

インターロイキンは、心血管 (C V) 疾患の慢性血管炎症反応の重要なメディエーターであり、動物モデル及びヒトにおいて炎症誘発性プロセスの強力なモジュレーターであることが実証されている。これらのサイトカイン及びその受容体が高度に発現され、平滑筋細胞、マクロファージの特定のサブセット、及び T 細胞、並びに内皮を含む、アテローム性動脈硬化の病因に関与するほぼ全ての細胞型で機能しているという事実は、血管疾患におけるインターロイキンの役割を支持する。この概念は、スタチン療法が脂質異常症を軽減し、それによって心筋梗塞、脳卒中、及び心血管死のリスクを低下させるという成功にもかかわらず、スタチン療法を受けている多くの心筋梗塞後 (p o s t - m y o c a r d i a l) 患者が、生命を脅かす血管事象に苦しみ続けているという考えによってさらに支持される。積極的な二次予防戦略の使用にもかかわらず、再発性心血管事象のこの高いリスクは、少なくとも部分的には残留炎症によるものである (R i d k e r P M , E u r H e a r t J , 2016 ; 37 (22) : 1720 - 2) 。従って、炎症を軽減し、血管機能を改善し、アテローム性動脈硬化の負担を減少させ、最終的に心血管事象の減少につながる新規な治療法は、満たされていない重要な医療ニーズを満たす。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 0 4 】

炎症はアテローム血栓症プロセスの全ての段階に寄与し、hsCRP及びIL-6などの炎症性バイオマーカーが上昇した患者は、積極的な二次予防戦略の使用にもかかわらず、血管リスクが増加している。本開示は、部分的に、カナキヌマブの投与による炎症の直接的な阻害が、カナキヌマブに反応する心筋梗塞後患者における心血管事象の再発のリスクを低減する、又は再発を予防するという発見に係る。

【 0 0 0 5 】

従って、本発明は、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法に関し、この方法では、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上のhsCRPレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150mgのカナキヌマブの追加投与を含む。

10

【 0 0 0 6 】

本発明はまた、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法に関し、この方法では、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上のhsCRPレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150mgのカナキヌマブの追加投与を含む。

20

【 0 0 0 7 】

従って、本発明はまた、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブに関し、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上のhsCRPレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150mgのカナキヌマブの追加投与を含む。

30

【 0 0 0 8 】

従って、本発明はまた、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブに関し、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ5mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150mgのカナキヌマブの追加投与を含む。

40

【 0 0 0 9 】

本発明はさらに、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用に関し、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上のhsCRPレベルを有し、且つ

50

カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 mg / L 未満の hsCRP レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとの約 150 mg のカナキヌマブの追加投与を含む。

【0010】

本発明はまた、心筋梗塞 (MI) に罹患した患者における再発性心血管 (CV) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用に関し、前記患者は、MI の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 mg / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) レベルを有し、前記患者への約 150 mg のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 mg / L 以上且つ 5 mg / L 未満の hsCRP レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 mg / L 未満の hsCRP レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとの約 150 mg のカナキヌマブの追加投与を含む。

10

【0011】

本開示のさらなる特徴及び利点は、本発明の以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】試験追跡中の高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP)、低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロール、高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロール、及びトリグリセリドの血漿レベルに対する、プラセボと比較したカナキヌマブの効果。データは、ベースラインからの増減率の中央値として表されている。3 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月、及び 48 ヶ月での特定のデータポイント、並びに 3 ヶ月及び 12 ヶ月でのインターロイキン - 6 (IL - 6) のデータポイントを表 2 ~ 表 6 に示す。

20

【図 2 - 1】プラセボ群並びにカナキヌマブ 50 mg 群、150 mg 群、及び 300 mg 群における非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、又は心血管死の試験の主要評価項目の累積発生率 (パネル A ~ C)。プラセボ群並びにカナキヌマブ 50 mg 群、150 mg 群、及び 300 mg 群における緊急の血行再建を必要とする不安定狭心症での入院をさらに加えた、心血管主要評価項目及び心血管副次的評価項目の試験の副次的評価項目の累積発生率 (パネル D ~ F)。

30

【図 2 - 2】(上記の通り。)

【図 3】CANTOS 試験の線図。

【図 4】カナキヌマブの初回投与から 3 ヶ月後の hsCRP、IL - 6、及び脂質に対するプラセボ及びカナキヌマブの効果。LDLC = 低密度リポタンパク質コレステロール、HDL C = 高密度リポタンパク質コレステロール、TG = トリグリセリド。

【図 5】150 mg 群と 300 mg 群との組み合わせにおける心血管主要評価項目の累積発生率。

【図 6】150 mg 群と 300 mg 群との組み合わせにおける心血管副次的評価項目の累積発生率。

【図 7】ベースラインの臨床的特徴に基づく事前に指定されたサブグループによる、試験の主要評価項目 (非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、又は心血管死、左) 及び試験の副次的評価項目 (非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症での入院、又は心血管死、右) についてのプラセボと比較したカナキヌマブの臨床効果。

40

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、とりわけ、心筋梗塞 (MI) 事象を経験した患者における再発性心血管 (CV) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約 3 ヶ月ごとに約 150 mg ~ 約 300 mg のカナキヌマブを投与することを含み、前記患者は、MI の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 mg / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) レベルを有し、カナキヌマブは、

50

最も早くてM Iの30日後に投与され、且つ前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後又は約9ヶ月後に評価された2mg/L未満の低下したhsCRPレベルを有する。

【0014】

本発明はまた、心筋梗塞(M I)事象を経験した患者における再発性心血管(C V)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約150mg~約300mgのカナキヌマブを投与することを含み、前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、且つカナキヌマブは、最も早くてM Iの30日後に投与され、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後又は約9ヶ月後に評価された2mg/L未満の低下したhsCRPレベルを有する場合、前記患者は、約3ヶ月ごとに約150mg~約300mgのカナキヌマブが継続して投与されることになる。

10

【0015】

本発明は、心筋梗塞(M I)に罹患した患者における再発性心血管(C V)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブを提供し、

(i) 前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、且つ

(ii) 約150mg~約300mgのカナキヌマブが、最も早くてM Iの30日後に患者に投与され、且つ

20

(iii) 前記患者は、約3ヶ月ごとに約150mg~約300mgのカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ

(iv) 前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後又は約9ヶ月後に評価された2mg/L未満の低下したhsCRPレベルを有する。

【0016】

本発明はまた、心筋梗塞(M I)に罹患した患者における再発性心血管(C V)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際のカナキヌマブの使用を提供し、

(i) 前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、且つ

(ii) 約150mg~約300mgのカナキヌマブが、最も早くてM Iの30日後に患者に投与され、且つ

30

(iii) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後又は約9ヶ月後に評価された2mg/L未満の低下したhsCRPレベルを有する場合、前記患者は約3ヶ月ごとに約150mg~約300mgのカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【0017】

本発明は、心筋梗塞(M I)に罹患した患者における再発性心血管(C V)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造に使用するためのカナキヌマブを提供し、

(i) 前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、且つ

40

(ii) 約150mg~約300mgのカナキヌマブが、最も早くてM Iの30日後に患者に投与され、且つ

(iii) 前記患者は、約3ヶ月ごとに約150mg~約300mgのカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ

(iv) 前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後又は約9ヶ月後に評価された2mg/L未満の低下したhsCRPレベルを有する。

【0018】

本発明はまた、心筋梗塞(M I)に罹患した患者における再発性心血管(C V)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造に使用するためのカナキヌマブを提供し、

50

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後又は約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【 0019 】

本発明は、四半期ごとのカナキヌマブの皮下投与が、h s C R P が上昇した安定した心筋梗塞後患者における再発性心血管事象を予防できるか否かを評価するようにデザインされた、C A N T O S 試験 (参照によりその全開示内容が本明細書に組み入れられる、R i d k e r P M e t a l , A m H e a r t J . 2011 ; 162 (4) : 597 - 605、及び国際公開第 2013 / 049278 号パンフレットに開示されている)、即ち無作為化二重盲検プラセボ対照事象駆動試験から生成されたデータの分析から生まれた。心筋梗塞及び炎症性アテローム性動脈硬化症の登録患者 10,061 人は、2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) を有していた。カナキヌマブの 3 つの増加する用量 (50 m g、150 m g、300 m g を 3 ヶ月ごとに皮下投与) をプラセボと比較した。

【 0020 】

カナキヌマブ (国際一般名 (I N N) 番号 8836) は、参照によりその全開示内容が本明細書に組み入れられる国際公開第 02 / 16436 号パンフレットに開示されている。カナキヌマブは、I L - 1 による炎症性疾患の治療用に開発された、I g G 1 / k アイソタイプの完全ヒトモノクローナル抗ヒト I L - 1 抗体である。カナキヌマブは、ヒト I L - 1 に結合し、それによりサイトカインとその受容体の相互作用をブロックするようにデザインされている。高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) 及び他の炎症マーカーレベルを低下させる際のカナキヌマブを使用した I L - 1 媒介性炎症の拮抗作用は、クリオピリン関連周期熱症候群 (C A P S) 及び関節リウマチの患者で急性期反応を示している。この証拠は、カナキヌマブを使用する 2 型糖尿病 (T 2 D M) であり、且つ開発中の他の I L - 1 抗体療法を受けている患者で再現されているが、T 2 D M の h s C R P レベルの低下は、標準治療に対する有効性の増加にはつながらなかった。長期間にわたる I L - 1 の阻害は、それにより主要な炎症経路を阻害するため、有利な場合もそうでない場合もあり得る予期せぬ影響を有するため、複数のパラメーターを監視する大規模な無作為化プラセボ対照臨床試験が必要である。

【 0021 】

本発明者らは、現在、カナキヌマブでの処置が、H D L コレステロール、L D L コレステロール、及びトリグリセリドのレベルに影響を与えることなく、カナキヌマブの投与により残存炎症リスクを低下させることによって、h s C R P が上昇した安定した心筋梗塞後患者において再発性心血管事象を経験するリスクを有意に低下させることを見出した。

【 0022 】

一実施形態では、本発明は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブを投与することを含み、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つカナキヌマブは、最も早くて M I の 30 日後に投与され、且つ前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する。

【 0023 】

別の実施形態では、本発明は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブを投与することを含み

10

20

30

40

50

、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つカナキヌマブは、最も早くて M I の 30 日後に投与され、且つ前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する。

【 0 0 2 4 】

一実施形態では、本発明は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブを投与することを含み、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つカナキヌマブは、最も早くて M I の 30 日後に投与され、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

10

【 0 0 2 5 】

一実施形態では、本発明は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブを投与することを含み、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つカナキヌマブは、最も早くて M I の 30 日後に投与され、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

20

【 0 0 2 6 】

一実施形態では、本発明の任意の方法は、約 150 m g 、約 175 m g 、約 200 m g 、約 225 m g 、約 250 m g 、約 275 m g 、約 300 m g 、又はそれらの任意の組み合わせのカナキヌマブを投与することを含む。

【 0 0 2 7 】

本発明の任意の方法の一実施形態は、150 m g のカナキヌマブ又は 300 m g のカナキヌマブを投与することを含む。本発明の任意の方法の特に好ましい一実施形態は、150 m g のカナキヌマブを投与することを含む。本明細書に記載される任意の方法の好ましい一実施形態では、カナキヌマブは、最も早くて M I の 30 日後に投与される。

30

【 0 0 2 8 】

本明細書に記載される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 3 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 4 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 5 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 6 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 7 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 8 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブ

40

50

の初回投与前に評価された 9 mg / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) レベルを有する。本明細書に記載される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 10 mg / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) レベルを有する。

【0029】

本発明の任意の方法の一実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された低下した hsCRP のレベルは、1.9 mg / L 未満、1.8 mg / L 未満、1.7 mg / L 未満、1.6 mg / L 未満、1.5 mg / L 未満、1.4 mg / L 未満、1.3 mg / L 未満、1.2 mg / L 未満、1.1 mg / L 未満、1.0 mg / L 未満、0.9 mg / L 未満、0.8 mg / L 未満、0.7 mg / L 未満、0.6 mg / L 未満、又は 0.5 mg / L 未満である。一実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された低下した hsCRP のレベルは 1.8 mg / L 未満である。別の実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された低下した hsCRP のレベルは 1.5 mg / L 未満である。

10

【0030】

本発明の任意の方法の一実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された低下した hsCRP のレベルは、1.9 mg / L 未満、1.8 mg / L 未満、1.7 mg / L 未満、1.6 mg / L 未満、1.5 mg / L 未満、1.4 mg / L 未満、1.3 mg / L 未満、1.2 mg / L 未満、1.1 mg / L 未満、1.0 mg / L 未満、0.9 mg / L 未満、0.8 mg / L 未満、0.7 mg / L 未満、0.6 mg / L 未満、又は 0.5 mg / L 未満である。一実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された低下した hsCRP のレベルは 1.8 mg / L 未満である。別の実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された低下した hsCRP のレベルは 1.5 mg / L 未満である。

20

【0031】

従って、本発明の一実施形態は、心筋梗塞 (M I) 事象を経験した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約 3 ヶ月ごとに約 150 mg のカナキヌマブを投与することを含み、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 mg / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) レベルを有し、カナキヌマブは、最も早くて M I の 30 日後に投与され、且つ前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 mg / L 未満の低下した hsCRP レベルを有する。

30

【0032】

本発明の別の実施形態は、心筋梗塞 (M I) 事象を経験した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約 3 ヶ月ごとに約 150 mg のカナキヌマブを投与することを含み、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 mg / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) レベルを有し、カナキヌマブは、最も早くて M I の 30 日後に投与され、且つ前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 mg / L 未満の低下した hsCRP レベルを有する。

40

【0033】

本発明の別の実施形態は、心筋梗塞 (M I) 事象を経験した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約 150 mg のカナキヌマブを投与することを含み、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 mg / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) レベルを有し、カナキヌマブは、最も早くて M I の 30 日後に投与され、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 mg / L 未満の低下した hsCRP レベルを有する場合、前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 mg のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

50

【0034】

本発明の別の実施形態は、心筋梗塞（M I）事象を経験した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法を提供し、この方法は、約150mgのカナキヌマブを投与することを含み、前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質（h s C R P）レベルを有し、カナキヌマブは、最も早くてM Iの30日後に投与され、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L未満の低下したh s C R Pレベルを有する場合、前記患者は、約3ヶ月ごとに約150mgのカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【0035】

本開示の任意の方法のさらなる態様では、心筋梗塞（M I）に罹患した、2mg/Lを超えるh s C R Pを有する患者に150mgの初回投与量のカナキヌマブが投与され、結果として、応答、即ち前記患者のh s C R Pレベルの低下がもたらされる。しかしながら、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価されたh s C R Pレベルの低下は、2mg/L未満ではなく、前記患者の処置を中止する代わりに、150mgの追加用量のカナキヌマブが投与される。追加投与の約6ヶ月後又は約9ヶ月後に評価されたh s C R Pレベルが約2mg/L未満である場合、前記患者は、約3ヶ月ごとに約150mgのカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【0036】

本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ10mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L未満以上且つ9mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ8mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ7mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ6mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ5mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ4mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ3mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。

【0037】

本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ10mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満以上且つ9mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ8mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ7mg/L未満のh s C R Pレベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ6mg/L未満の

h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 5 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 4 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 3 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。

【 0 0 3 8 】

本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 1 0 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満以上且つ 9 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 8 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 7 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 6 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 5 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 4 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の方法の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 3 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。

【 0 0 3 9 】

一実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 1 5 0 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとの約 1 5 0 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

【 0 0 4 0 】

従って、一実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 1 5 0 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 1 0 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 9 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 8 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 7 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 6 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 5 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 4 m g / L 未満、又は 2 m g / L 以上且つ 3 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとの約 1 5 0 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

【 0 0 4 1 】

一実施形態では、心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2 m g / L以上の高感度C反応性タンパク質（h s C R P）レベルを有し、前記患者への約150 m gのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 m g / L以上且つ5 m g / L未満のh s C R Pレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2 m g / L未満のh s C R Pレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150 m gのカナキヌマブの追加投与を含む。

【0042】

一実施形態では、心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2 m g / L以上の高感度C反応性タンパク質（h s C R P）レベルを有し、前記患者への約150 m gのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 m g / L以上且つ4 m g / L未満のh s C R Pレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2 m g / L未満のh s C R Pレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150 m gのカナキヌマブの追加投与を含む。

【0043】

一実施形態では、心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2 m g / L以上の高感度C反応性タンパク質（h s C R P）レベルを有し、前記患者への約150 m gのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 m g / L以上且つ3 m g / L未満のh s C R Pレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2 m g / L未満のh s C R Pレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150 m gのカナキヌマブの追加投与を含む。

【0044】

一実施形態では、心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2 m g / L以上の高感度C反応性タンパク質（h s C R P）レベルを有し、前記患者への約150 m gのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 m g / L以上のh s C R Pレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2 m g / L未満のh s C R Pレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150 m gのカナキヌマブの追加投与を含む。

【0045】

別の実施形態では、心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M Iの少なくとも28日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された2 m g / L以上の高感度C反応性タンパク質（h s C R P）レベルを有し、前記患者への約150 m gのカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 m g / L以上且つ10 m g / L未満、2 m g / L以上且つ9 m g / L未満、2 m g / L以上且つ8 m g / L未満、2 m g / L以上且つ7 m g / L未満、2 m g / L以上且つ6 m g / L未満、2 m g / L以上且つ5 m g / L未満、2 m g / L以上且つ4 m g / L未満、又は2 m g / L以上且つ3 m g / L未満のh s C R Pレベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2 m g / L未満のh s C R Pレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150 m gのカナキヌマブの追加投与を含む。

【0046】

一実施形態では、心筋梗塞（M I）に罹患した患者における再発性心血管（C V）事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前

10

20

30

40

50

記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 1 5 0 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 5 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとの約 1 5 0 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

【 0 0 4 7 】

一実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 1 5 0 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 4 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとの約 1 5 0 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

10

【 0 0 4 8 】

一実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 1 5 0 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 3 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとの約 1 5 0 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

20

【 0 0 4 9 】

一実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 1 5 0 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとの約 1 5 0 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

30

【 0 0 5 0 】

別の実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 1 5 0 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後及び約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 1 0 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 9 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 8 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 7 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 6 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 5 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 4 m g / L 未満、又は 2 m g / L 以上且つ 3 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとの約 1 5 0 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

40

【 0 0 5 1 】

別の実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2

50

mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ5mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150mgのカナキマブの追加投与を含む。

【0052】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための方法が提供され、この方法では、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ5mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとの約150mgのカナキマブの追加投与を含む。

10

【0053】

本発明の任意の方法の一実施形態では、前記再発性CV事象は、非致死性MI、非致死性脳卒中、心血管(CV)死、及び予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院から選択される。本発明の任意の方法の別の実施形態では、前記再発性CV事象は、非致死性MI、非致死性脳卒中、及び心血管(CV)死から選択される。本発明の任意の方法のさらに別の実施形態では、前記再発性CV事象は、非致死性MI又は心血管(CV)死である。本発明の任意の方法の別の実施形態では、前記再発性CV事象は非致死MIである。本発明の任意の方法の別の実施形態では、前記再発性CV事象は、予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院である。

20

【0054】

本発明の一態様では、MIの少なくとも28日後に評価された2mg/L以上のhsCRPレベルを有する安定した心筋梗塞後患者における再発性CV事象を経験するリスクは、約150mg～約300mgのカナキマブを含む投与後に20%、又は21%、又は22%、又は23%、又は24%、又は25%、又は26%、又は27%、又は28%、又は29%、又は30%低下する。

30

【0055】

本発明による任意の方法の他の実施形態では、hsCRP以外のバイオマーカーには、限定されるものではないがIL-6が含まれる。

【0056】

本発明の他の実施形態は、本明細書に記載される使用又は方法のいずれかによるカナキマブの使用を含む。

【0057】

本発明の他の実施形態には以下が含まれる。

【0058】

心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブ、

40

(i) 前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、且つ

(ii) 約150mg～約300mgのカナキマブが、最も早くてMIの30日後に患者に投与され、且つ

(iii) 前記患者は、約3ヶ月ごとに約150mg～約300mgのカナキマブが継続して投与されることになり、且つ

(iv) 前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満の低下したhsCRPレベルを有する。

【0059】

心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減す

50

る、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブ、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ

(i v) 前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する。

【 0060 】

心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブ、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【 0061 】

心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブ、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【 0062 】

心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ

(i v) 前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する。

【 0063 】

心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ

(i v) 前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未

10

20

30

40

50

満の低下した h s C R P レベルを有する。

【 0 0 6 4 】

心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用、

(i) 前記患者は、 M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 1 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 3 0 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は約 3 ヶ月ごとに約 1 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

10

【 0 0 6 5 】

心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用、

(i) 前記患者は、 M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 1 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 3 0 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は約 3 ヶ月ごとに約 1 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

20

【 0 0 6 6 】

以降の頁では、上記の 8 つの段落で述べた 2 つの使用の様々な態様について説明し、これら全ての態様と一緒に組み合わせることができる。当業者は、以降の頁の実施形態は全て互いに組み合わせることができ、且つこれらの頁の様々な実施形態からの特徴を組み合わせた特定の態様が、当業者に十分に開示されていると見なされることになることを理解する。

【 0 0 6 7 】

一実施形態では、本発明の任意の使用は、約 1 5 0 m g 、約 1 7 5 m g 、約 2 0 0 m g 、約 2 2 5 m g 、約 2 5 0 m g 、約 2 7 5 m g 、約 3 0 0 m g 、又はそれらの任意の組み合わせのカナキヌマブを投与することを含む。

30

【 0 0 6 8 】

本発明の任意の使用の一実施形態では、 1 5 0 m g 又は 3 0 0 m g のカナキヌマブが投与される。本発明の任意の使用の特に好ましい一実施形態では、 1 5 0 m g のカナキヌマブが投与される。本明細書に記載される任意の使用の好ましい一実施形態では、カナキヌマブは、最も早くて M I の 3 0 日後に投与される。

【 0 0 6 9 】

本明細書に記載される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、 M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 3 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、 M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 4 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、 M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 5 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、 M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 6 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、 M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 7 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の使用の一実施形態では、前記患者は

40

50

、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 8 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 9 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。本明細書に記載される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 10 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有する。

【 0070 】

本発明の任意の使用の一実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された低下した h s C R P のレベルは、1 . 9 m g / L 未満、1 . 8 m g / L 未満、1 . 7 m g / L 未満、1 . 6 m g / L 未満、1 . 5 m g / L 未満、1 . 4 m g / L 未満、1 . 3 m g / L 未満、1 . 2 m g / L 未満、1 . 1 m g / L 未満、1 . 0 m g / L 未満、0 . 9 m g / L 未満、0 . 8 m g / L 未満、0 . 7 m g / L 未満、0 . 6 m g / L 未満、又は 0 . 5 m g / L 未満である。一実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された低下した h s C R P のレベルは、1 . 8 m g / L 未満である。別の実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された低下した h s C R P のレベルは、1 . 5 m g / L 未満である。

10

【 0071 】

本発明の任意の使用の一実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された低下した h s C R P のレベルは、1 . 9 m g / L 未満、1 . 8 m g / L 未満、1 . 7 m g / L 未満、1 . 6 m g / L 未満、1 . 5 m g / L 未満、1 . 4 m g / L 未満、1 . 3 m g / L 未満、1 . 2 m g / L 未満、1 . 1 m g / L 未満、1 . 0 m g / L 未満、0 . 9 m g / L 未満、0 . 8 m g / L 未満、0 . 7 m g / L 未満、0 . 6 m g / L 未満、又は 0 . 5 m g / L 未満である。一実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された低下した h s C R P のレベルは、1 . 8 m g / L 未満である。別の実施形態では、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された低下した h s C R P のレベルは、1 . 5 m g / L 未満である。

20

【 0072 】

本発明の一実施形態は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するためのカナキヌマブを提供し、

30

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 150 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ

(i v) 前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する。

40

【 0073 】

本発明の別の実施形態は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するためのカナキヌマブを提供し、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 150 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ

(i v) 前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未

50

満の低下した h s C R P レベルを有する。

【 0 0 7 4 】

従って、一実施形態は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブを提供し、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 1 5 0 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 3 0 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は約 3 ヶ月ごとに約 1 5 0 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

10

【 0 0 7 5 】

別の実施形態は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブを提供し、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 1 5 0 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 3 0 日後に患者に投与され、且つ

20

(i i i) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は約 3 ヶ月ごとに約 1 5 0 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【 0 0 7 6 】

別の実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用が提供され、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 1 5 0 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 3 0 日後に患者に投与され、且つ

30

(i i i) 前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 1 5 0 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ

(i v) 前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する。

【 0 0 7 7 】

一実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用が提供され、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 1 5 0 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 3 0 日後に患者に投与され、且つ

40

(i i i) 前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 1 5 0 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ

(i v) 前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する。

【 0 0 7 8 】

一実施形態では、本発明は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際の薬剤の製造のためのカナキ

50

ヌマブの使用を提供し、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 1 5 0 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 3 0 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 1 5 0 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【 0 0 7 9 】

一実施形態では、本発明は、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際の薬剤の製造のためのカナキヌマブの使用を提供し、

(i) 前記患者は、M I の少なくとも 2 8 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、且つ

(i i) 約 1 5 0 m g のカナキヌマブが、最も早くて M I の 3 0 日後に患者に投与され、且つ

(i i i) 前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 1 5 0 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【 0 0 8 0 】

本開示の任意の使用のさらなる態様では、1 5 0 m g の初回用量のカナキヌマブが、心筋梗塞 (M I) に罹患している患者に投与され、結果として、応答、即ち前記患者の h s C R P レベルの低下がもたらされる。しかしながら、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された h s C R P レベルの低下は、2 m g / L 未満ではなく、前記患者の処置を中止する代わりに、1 5 0 m g の追加用量のカナキヌマブが投与される。追加投与の約 3 ヶ月後、約 6 ヶ月後、又は約 9 ヶ月後に評価された h s C R P レベルが 2 m g / L 未満である場合、前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 1 5 0 m g のカナキヌマブの継続投与を受けることになる。

【 0 0 8 1 】

本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 1 0 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 9 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 8 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 7 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 6 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 5 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 4 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 3 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する。

【 0 0 8 2 】

本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキヌマブの初回

10

20

30

40

50

投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ10mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ9mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ8mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ7mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ6mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ5mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ4mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ3mg/L未満のhsCRPレベルを有する。

10

20

30

40

50

【0083】

本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L以上のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ10mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ9mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ8mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ7mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ6mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ5mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ4mg/L未満のhsCRPレベルを有する。本明細書に開示される任意の使用の一実施形態では、前記患者は、カナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ3mg/L未満のhsCRPレベルを有する。

【0084】

一実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するために使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150mgのカナキマブの追加投与を含む。

【0085】

従って、一実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するために使用するためのカナキマブ

が提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 10 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 9 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 8 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 7 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 6 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 5 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 4 m g / L 未満、又は 2 m g / L 以上且つ 3 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

10

【 0086 】

一実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブが提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

20

【 0087 】

別の実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブが提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 10 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 9 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 8 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 7 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 6 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 5 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 4 m g / L 未満、又は 2 m g / L 以上且つ 3 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

30

【 0088 】

一実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブが提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

40

【 0089 】

別の実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキヌマブが提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 10 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 9 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 8 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 7 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 6 m g / L 未満、2 m g / L 以上且つ 5 m g /

50

L未満、2 mg / L以上且つ4 mg / L未満、又は2 mg / L以上且つ3 mg / L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2 mg / L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150 mgのカナキマブの追加投与を含む。

【0090】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2 mg / L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150 mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 mg / L以上且つ5 mg / L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2 mg / L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150 mgのカナキマブの追加投与を含む。

10

【0091】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2 mg / L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150 mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 mg / L以上且つ4 mg / L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2 mg / L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150 mgのカナキマブの追加投与を含む。

20

【0092】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2 mg / L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150 mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 mg / L以上且つ3 mg / L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2 mg / L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150 mgのカナキマブの追加投与を含む。

30

【0093】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2 mg / L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150 mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2 mg / L以上且つ5 mg / L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2 mg / L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150 mgのカナキマブの追加投与を含む。

40

【0094】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2 mg / L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150 mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初

50

回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ4mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150mgのカナキマブの追加投与を含む。

【0095】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約3ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ3mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150mgのカナキマブの追加投与を含む。

10

【0096】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ5mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150mgのカナキマブの追加投与を含む。

20

【0097】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ4mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150mgのカナキマブの追加投与を含む。

30

【0098】

別の実施形態では、心筋梗塞(MI)に罹患した患者における再発性心血管(CV)事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する際に使用するためのカナキマブが提供され、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルを有し、前記患者への約150mgのカナキマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約6ヶ月後に評価された2mg/L以上且つ3mg/L未満のhsCRPレベルを有し、且つカナキマブの初回投与の約9ヶ月後に評価された2mg/L未満のhsCRPレベルを有する場合、約3ヶ月ごとに約150mgのカナキマブの追加投与を含む。

40

【0099】

本発明の任意の使用の一実施形態では、前記再発性CV事象は、非致死性MI、非致死性脳卒中、心血管(CV)死、及び予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院から選択される。本発明の任意の使用の別の実施形態では、前記再発性CV事象は、非致死性MI、非致死性脳卒中、及び心血管(CV)死から選択される。本発明の任意の使用のさらに別の実施形態では、前記再発性CV事象は、非致死性MI又は心血管(CV)死で

50

ある。本発明の任意の使用の別の実施形態では、前記再発性C V事象は非致死M Iである。本発明の任意の使用の別の実施形態では、前記再発性C V事象は、予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院である。

【0100】

本明細書に開示される任意の使用又は方法の実施形態では、カナキヌマブは、皮下投与又は静脈内投与することができる。カナキヌマブは、50～200mg/mlの濃度のカナキヌマブ、50～300mM スクロース、10～50mM ヒスチジン、及び0.01～0.1%の界面活性剤を含む再構成製剤中で投与することができ、この製剤のpHは5.5～7.0である。カナキヌマブは、50～200mg/mlの濃度のカナキヌマブ、270mM スクロース、30mM ヒスチジン、及び0.06%のポリソルベート20又は80を含む再構成製剤中で投与することができ、製剤のpHは6.5である。

10

【0101】

本明細書に開示される任意の使用又は方法の実施形態では、カナキヌマブは、50～200mg/mlの濃度のカナキヌマブと、クエン酸塩、ヒスチジン、及びコハク酸ナトリウムからなる群から選択される緩衝系と、スクロース、マンニトール、ソルビトール、アルギニン塩酸塩、及び界面活性剤、例えばポリソルベート20又はポリソルベート80からなる群から選択される安定剤とを含む液体製剤中で投与することもでき、この製剤のpHは5.5～7.0である。カナキヌマブはまた、50～200mg/mlの濃度のカナキヌマブ、50～300mM マンニトール、10～50mM ヒスチジン、及び0.01～0.1%の界面活性剤を含む液体製剤中で投与することができ、この製剤のpHは5.5～7.0である。カナキヌマブはまた、50～200mg/mlの濃度のカナキヌマブ、270mM マンニトール、20mM ヒスチジン、及び0.04%のポリソルベート20又は80を含む液体製剤中で投与することができ、この製剤のpHは6.5である。

20

【0102】

本明細書に開示される任意の使用又は方法に従って皮下投与される場合、カナキヌマブは、事前充填シリンジ、自己注射器に含められる液体形態で、又は再構成用の凍結乾燥形態として患者に投与することができる。

【0103】

本発明の任意の方法又は使用の他の実施形態では、前記患者は、再発性C V事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防する標準治療を同時に受けている。前記標準治療としては、限定されるものではないが、脂質低下剤、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤、例えば、スタチン、例えば、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、又はそれらの混合物若しくはエゼチミブとの混合物、ナイアシン、アムロジピンベシル酸、プロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシニン9型の阻害剤(PCSK9i)、例えば、アリロクマブ(Praluent (登録商標))、エボロクマブ(Repatha (登録商標))、ボコシズマブ、コレステリルエステル転移タンパク質(CETP)の阻害剤、例えば、アナセトラピブ、トルセトラピブ、ダルセトラピブ、降圧薬、例えば、カルシウムチャネル遮断薬(例えば、アムロジピン、ジルチアゼム、ニフェジピン、ニカルジピン、ベラパミル)、若しくは アドレナリン遮断薬、例えば、エスモロール、メトプロロール、ナドロール、ペンブトロール、又は降圧薬、例えば、ラベタロール、メトプロロール、ヒドララジン、ニトログリセリン、ニカルジピン、ニトロプルシドナトリウム、クレビジピン、又は利尿薬、例えば、チアジド利尿薬、クロルタリドン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、塩酸アミロライド、スピロノラクトン、トリアムテレン、又はアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、例えば、ラミプリル、ラミプリラト、カプトプリル、リシノプリル、又はアンジオテンシンII受容体遮断薬、例えば、ロサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン、又はアンジオテンシン受容体ネブリライシン阻害剤(ARNI)、例えば、サキユビトリル/バルサルタン(エントレスト(E

30

40

50

ntresto) (登録商標))、又は抗凝固剤、例えば、アセノクマロール、クマテトラリル、ジクマロール、ビスクマ酢酸エチル、フェンブロクモン、ワルファリン、ヘパリン、低分子量ヘパリン、例えば、ベミパリン、セルトパリン、ダルテパリン、エノキサパリン、ナドロパリン、パルパナリン、レビパリン、チンザパリン、又は血小板凝集阻害剤、例えば、クロピドグレル、エリノグレル、プラスグレル、カングレロール、チカグレロール、チクロピジン、シロスタゾール、ジピリダモール、ピコタミド、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、若しくはテルトロバン、又はプロスタグランジン類似体 (PGI₂)、例えば、ベラプロスト、プロスタサイクリン、イロプロスト、若しくはトレプロスチニル、又はCOX阻害剤、例えば、アスピリン、アロキシブリン、若しくはカルバサートカルシウム、インドブフェン、又はトリフルサル、又はクロリクロメン、又はジタゾール、又は1, 3-インダンジオン、例えば、クロリンジオン、ジフェナジオン、若しくはフェニンジオン、又はチオクロマロール、又は直接トロンビン (II) 阻害剤、例えば、ヒルジン、ビパリルジン、レピルジン、デシルジン (二価)、若しくはアルガトロバン、若しくはダビガトラン (一価)、又はオリゴ糖、例えば、フォンダバリヌクス、イドラバリヌクス、又はヘパリノイド、例えば、ダナパロイド、スロデキシド、デルマタン硫酸、又は直接Xa阻害剤、例えば、アピキサバン、ベトリキサバン、エドキサバン、オタミキサバン、リパロキサバン、若しくはREG1、若しくはデフィブロチン、若しくはラマトロバン、若しくは抗トロンビンIII、若しくはプロテインC (ドロトレコギンアルファ)、若しくはフィブリン溶解性プラスミノゲン活性化因子: r-tPA、例えば、アルテプラゼ、レテプラゼ、テネクテプラゼ、又はUPA、例えば、ウロキナーゼ、若しくはサルプラゼ、若しくはストレプトキナーゼ、若しくはアニストレプラゼ、若しくはモンテプラゼ、若しくは他のセリンエンドペプチダーゼ、若しくはアンクロド、若しくはフィブリノリシン; 又はプリナーゼ、若しくはクエン酸塩、若しくはEDTA、若しくはシュウ酸塩、若しくはジギタリス、又はジゴキシン、又はネシリタイド、又は酸素、又は硝酸塩、例えば、グリセリルトリニトラート (GTN) / ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、又は鎮痛薬、例えば、硫酸モルヒネ、又はレニン阻害剤、例えば、アリスキレン、又はエンドセリンA受容体阻害剤、又はアルドステロン阻害剤が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0104】

本発明の別の実施形態は、約150mg～約300mgのカナキマブを投与することを含む、心筋梗塞 (MI) に罹患した患者における再発性心血管 (CV) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための医薬組成物を提供し、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質 (hsCRP) レベルを有し、且つカナキマブが、最も早くてMIの30日後に投与され、且つ前記患者は、約3ヶ月ごとに約150mg～約300mgのカナキマブが継続して投与されることになり、且つ前記患者は、カナキマブの初回投与の約6ヵ月又は約9ヵ月後に評価された2mg/L未満の低下したhsCRPレベルを有する。

【0105】

上記の任意の態様の別の実施形態は、約150mg～約300mgのカナキマブを投与することを含む、心筋梗塞 (MI) に罹患した患者における再発性心血管 (CV) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための医薬組成物を含み、前記患者は、MIの少なくとも28日後、且つカナキマブの初回投与前に評価された2mg/L以上の高感度C反応性タンパク質 (hsCRP) レベルを有し、且つカナキマブが、最も早くてMIの30日後に投与され、且つ前記患者が、カナキマブの初回投与の約6ヵ月又は約9ヵ月後に評価された2mg/L未満の低下したhsCRPレベルを有する場合、前記患者は、約3ヶ月ごとに約150mg～約300mgのカナキマブが継続して投与されることになる。

【0106】

従って、心筋梗塞 (MI) に罹患した患者における再発性心血管 (CV) 事象のリスク

を低減する、又はこの事象を予防するための、カナキヌマブを含む医薬組成物が提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

【 0 1 0 7 】

また、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための、カナキヌマブを含む医薬組成物が提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 5 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

10

【 0 1 0 8 】

別の実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための、カナキヌマブを含む医薬組成物が提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 4 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

20

【 0 1 0 9 】

別の実施形態では、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための、カナキヌマブを含む医薬組成物が提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上且つ 3 m g / L 未満の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

30

【 0 1 1 0 】

また、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための、カナキヌマブを含む医薬組成物が提供され、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つカナキヌマブの初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、前記患者への約 150 m g のカナキヌマブの初回投与を含み、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 3 ヶ月後に評価された 2 m g / L 以上の h s C R P レベルを有し、且つカナキヌマブの初回投与の約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の h s C R P レベルを有する場合、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g のカナキヌマブの追加投与を含む。

40

【 0 1 1 1 】

一実施形態では、本発明は、約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブを投与することを含む、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための、カナキヌマブに対する応答性について患者を識別する際のバイオマーカーとしての高感受性 C 反応性タンパク質 (h s C R P) の使

50

用を提供し、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つ初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、カナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に投与され、且つ前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになり、且つ前記患者は、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後又は約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する。

【 0 1 1 2 】

別の実施形態では、本発明は、約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブを投与することを含む、心筋梗塞 (M I) に罹患した患者における再発性心血管 (C V) 事象のリスクを低減する、又はこの事象を予防するための、カナキヌマブに対する応答性について患者を識別する際のバイオマーカーとしての高感受性 C 反応性タンパク質 (h s C R P) の使用を提供し、前記患者は、M I の少なくとも 28 日後、且つ初回投与前に評価された 2 m g / L 以上の高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルを有し、カナキヌマブが、最も早くて M I の 30 日後に投与され、且つ前記患者が、カナキヌマブの初回投与の約 6 ヶ月後又は約 9 ヶ月後に評価された 2 m g / L 未満の低下した h s C R P レベルを有する場合、前記患者は、約 3 ヶ月ごとに約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブが継続して投与されることになる。

【 0 1 1 3 】

本明細書で使用される「患者を識別する」という句は、患者の試料における本明細書で言及される h s C R P のレベルに関して生成された情報又はデータを使用して、カナキヌマブを含む療法から恩恵を受ける可能性が高いとして又はそれほど恩恵を受けないとして患者を識別又は選択することを指す。一実施形態では、カナキヌマブを含む療法が、再発性心血管 (C V) 事象を経験する患者のリスクを低減する場合、前記患者は、前記療法に応答している (従って、前記療法から恩恵を受ける可能性がより高い) と見なされる。一実施形態では、前記リスクは、少なくとも 20 %、少なくとも 21 %、少なくとも 22 %、少なくとも 23 %、少なくとも 24 %、少なくとも 25 %、少なくとも 26 %、少なくとも 27 %、少なくとも 28 %、少なくとも 29 %、又は少なくとも 30 % 低減される。また、カナキヌマブを含む療法がカナキヌマブの初回投与後に再発性心血管 (C V) 事象を経験するリスクを低下させない場合、前記患者は、前記療法に応答していない (従って、前記療法の恩恵を受けない可能性がより高い) と見なされる。この場合、応答しない患者に薬剤が投与されなければ、不必要な医療費又は患者への暴露を回避することができる。

【 0 1 1 4 】

残留炎症リスクの評価に有用な別のバイオマーカーは、I L - 1、例えばインターロイキン - 6 (I L - 6) の下流のメディエーターを含む。I L - 6 は、肥満、2 型糖尿病、及び心筋梗塞に関連する心血管疾患の既知のマーカーである。本発明者らはまた、安定した M I 後患者へのカナキヌマブの投与により、炎症のマーカーである I L - 6 のレベルが低下することを見出した。従って、本発明による任意の使用の別の実施形態では、I L - 6 は、最も早くて M I の 30 日後に投与される、約 150 m g ~ 約 300 m g のカナキヌマブの投与に対する安定した M I 患者の応答を評価するためのバイオマーカーとして使用される。

【 0 1 1 5 】

全般：

本明細書で言及される全ての特許、公開特許出願、刊行物、参考文献、及び他の資料は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【 0 1 1 6 】

本明細書で使用される「含む (c o m p r i s i n g) 」という用語は、「含む (i n c l u d i n g) 」及び「からなる (c o n s i s t i n g) 」を包含し、例えば、X を「含む (c o m p r i s i n g) 」組成物は、X のみからなってもよいし、又は何か追加を含む、例えば X + Y であってもよい。

【0117】

本明細書で使用される、化合物、例えばカナキヌマブ又は標準的なケア剤に関連する「投与する」という用語は、任意の送達経路によるその化合物の送達を指すために使用される。

【0118】

本明細書で使用される、数値 x に関する「約」という用語は、例えば、 $+/-10\%$ を意味する。

【0119】

本明細書で使用される、「実質的に」という語は、「完全に」を除外するものではなく、例えば、 Y を「実質的に含まない」組成物は、 Y を完全に含まなくてもよい。必要に応じて、「実質的に」という語は、本開示の定義から除外してもよい。

10

【0120】

本明細書で使用される「3ヶ月」という用語は、3ヶ月の1週間前及び1週間後まで延長した期間を含む（3ヶ月 \pm 1週間）。「約3ヶ月」という用語には、90日 $+/-15$ 日又は90日 $+/-10$ 日が含まれる。

【0121】

本明細書で使用される「6ヶ月」という用語は、6ヶ月の1週間前及び1週間後まで延長した期間を含む（6ヶ月 \pm 1週間）。「約6ヶ月」という用語には、120日 $+/-15$ 日又は120日 $+/-10$ 日が含まれる。

【0122】

本明細書で使用される「9ヶ月」という用語は、9ヶ月の2週間前と2週間後まで延長した期間（9ヶ月 \pm 2週間）を含む。「約9ヶ月」という用語には、180日 $+/-20$ 日又は180日 $+/-15$ 日が含まれる。

20

【0123】

本明細書で使用される「バイオマーカー」という用語は一般に、分子、即ち遺伝子（又は前記遺伝子をコードする核酸）、タンパク質を指し、患者からの生物学的試料におけるその発現は、当技術分野で標準的な方法によって検出することができ、それが得られた患者の状態を予測する、又は状態を示す。本発明によると、例示的なバイオマーカーとしては、限定されるものではないが、hsCRP 及び IL-6 が挙げられる。

【0124】

本明細書で使用される「アッセイする」という用語は、いずれも従来の手段によって行うことができる検出、識別、スクリーニング、又は決定の行為を指すために使用される。例えば、ELISA アッセイ、ノーザンブロット、イメージングなどを使用することによって特定のマーカーの存在について試料をアッセイして、そのマーカーが試料中に存在するか否かを検出することができる。

30

【0125】

本明細書で使用される「C反応性タンパク質」及び「CRP」という用語は、炎症に対する急性期反応の指標として使用される血清C反応性タンパク質を指す。本明細書に記載される使用及び方法の特定の実施形態では、hsCRP レベルは、患者から得られた生物学的試料、例えば血液で評価される。患者からの生物学的試料は、hsCRP のレベルについてアッセイされる。本明細書で使用される「hsCRP」という用語は、高感度CRP 試験によって測定される血液中のCRP のレベルを指す。血漿中のCRP 又はhsCRP のレベルは、任意の濃度、例えば、 mg/dL 、 mg/L 、 $nmoL/L$ で示することができる。CRP 又はhsCRP のレベルは、様々な周知の方法、例えば、放射免疫拡散法、電気免疫測定法、免疫比濁法、ELISA、比濁法、蛍光偏光免疫測定法、及びレーザーネフェロメトリーで測定することができる。CRP の試験では、標準CRP 試験又は高感度CRP (hsCRP) 試験（即ち、レーザーネフェロメトリーを使用して、試料中の低レベルのCRP を測定できる高感度試験）を利用することができる。CRP 又はhsCRP のレベルを検出するためのキットは、様々な企業、例えば、Calbiotech, Inc、Cayman Chemical、Roche Diagnostics Co

40

50

rporation、Abazyme、DADE Behring、Abnova Corporation、Aniara Corporation、Bio-Quant Inc.、Siemens Healthcare Diagnostics などから購入することができる。

【0126】

「アッセイする」という用語は、所与のマーカー（例えば、hsCRP 又は IL-6）の存在又はレベルのいずれかについて試料を（直接又は間接的に）試験できることを示すために使用される。物質のレベルが可能性を示す状況では、そのような物質のレベルを使用して治療の決定を誘導できることが理解されるであろう。例えば、定量的又は比較的定量的な手段（例えば、他の試料のレベルに対するレベル）によってその存在をアッセイすることにより、患者の hsCRP のレベルを決定することができる。開示された方法は、とりわけ、患者における特定のマーカー、例えば hsCRP のレベルを決定することを含む。

10

【0127】

本明細書で使用される「患者」及び「対象」という用語は互換的に使用される。

【0128】

本明細書で使用される「心血管死」という用語には、心臓突然死、急性心筋梗塞（AMI）による死、心不全による死、脳卒中による死、及び他の心血管原因による死が含まれる。

【0129】

本明細書で使用される「突然の心臓死」は、寛解ではない悪性腫瘍又は末期慢性肺疾患などの事前の末期症状を有していない、以前は安定していた患者で起こる突然死である。

20

【0130】

急性心筋梗塞（AMI）による死：進行性うっ血性心不全（CHF）、不十分な心拍出量、又は難治性不整脈などの、心筋梗塞の直後に見られる結果に関連する心筋梗塞（MI）から30日以内の死を指す。

【0131】

心不全又は心原性ショックによる死は、臨床的に悪化する症状及び／又は別の死因の証拠のない心臓の兆候との関連で発生する死を指し、心不全の悪化による入院中に起こる突然死、及び進行性の心不全又は機械的補助装置の埋め込み後の心原性ショックによる死を含む。

30

【0132】

脳卒中（頭蓋内出血又は非出血性脳卒中）による死とは、臨床徴候及び症状、並びに神経画像検査及び／又は剖検に基づいて疑われる脳卒中の30日後までに発生する、別の死因の決定的な証拠がない死のことである。

【0133】

本明細書で使用される「他の心血管原因による死」は、上記のカテゴリーに含まれない心血管原因による死（例えば、リズム障害、肺塞栓症、心血管インターベンション、大動脈瘤破裂、又は末梢動脈疾患）を指す。心臓手術又は非外科的血行再建の致命的な合併症は、たとえ本質的に「非心血管」であったとしても、心血管死として分類されるべきである。

40

【0134】

本明細書で使用される「原因不明の死」（推定心血管）という用語は、推定心血管死とみなされる、心血管死のカテゴリーに起因しない又は非心血管原因の全ての死を指す。本明細書で使用される「非心血管死」は、心臓死又は血管死に含まれないあらゆる死として定義され、次のように分類される：肺の原因、腎臓の原因、胃腸の原因、感染（敗血症を含む）、非感染性の原因、悪性腫瘍、事故／外傷、自殺、非心血管系臓器不全（例えば、肝臓）、出血、非頭蓋内、又はその他。

【0135】

本明細書で使用される「再発性CV事象」という用語は、患者のカナキヌマブでの処置

50

が、認定心筋梗塞後に起こる反復C V事象であり、且つ非致死性M I、非致死性脳卒中、心血管(C V)死、及び予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症による入院から選択される。

【0136】

本明細書で使用される「心筋梗塞(M I)」という用語は「急性心筋梗塞」を指し：心筋虚血と一致する臨床状況において心筋壊死の証拠が存在する場合は、心筋梗塞(M I)という用語が使用される。M Iという用語には、S T上昇M I(S T E M I)又は非S T上昇M I(N S T E M I)が含まれる。これらの条件下では、以下の基準のいずれか1つがM Iの診断を満たす。

【0137】

「自然M I」という用語は、次の少なくとも1つを伴う心筋虚血の証拠と共に、参照上限値(U R L)の99パーセンタイルを超える少なくとも1つの値を有する心臓バイオマーカーの上昇及び/又は低下の検出を指す：虚血の症状、新たな虚血を示すE C G変化(S T上昇-2つの連続したリードにおけるJポイントでの新たなS T上昇、カットオフポイント：V2~V3のリードにおいて男性で0.2mV以上、女性で0.15mV以上、且つ/又は他のリードでは0.1mV以上、S T低下及びT波の変化-2つの連続したリードにおける新たな水平又は下降傾斜S T低下が0.05mV以上；且つ/又は顕著なR波又は1以上のR/S比の2つの連続したリードにおけるT反転が0.1mV以上)、E C Gにおける病的Q波の発生(0.02秒以上のリードV2~V3における任意のQ波又はリードV2及びV3におけるQ S複合波、連続したリード群(I、a V L、V6、V4~V6、I I、I I I、a V F)の任意の2つのリードにおけるリードI、I I、a V L、a V F、若しくはV4~V6における0.03秒以上且つ0.1mV深さ以上のQ波又はQ S複合)、生存心筋の新たな喪失又は新たな局所壁運動異常の画像証拠。

【0138】

「経皮的冠動脈インターベンション(P C I)関連心筋梗塞」という用語は、周縁処置心筋壊死の指標である、処置の24時間以内の99パーセンタイルU R Lを超える心臓バイオマーカーの正常なベースライントロポニン値の上昇を有する患者におけるP C Iを指す。慣例により、3×99パーセンタイルU R Lを超えるバイオマーカーの増加は、P C I関連心筋梗塞に一致している。P C Iの前に心臓バイオマーカーが上昇している場合、P C Iの24時間以内のその第2の心臓バイオマーカーの値の20%以上の増加、及び再発性M Iの疑いの前に心臓バイオマーカーが減少していたという証拠書類(少なくとも6時間離れた2つの試料)もまた、P C I関連M Iに一致している。心虚血の症状は必要ではない。

【0139】

「C A B G関連心筋梗塞」という用語は、30日以上持続するE C Gでの少なくとも2つの連続したリードにおける新たな病的Q波、又は新たな左脚ブロック(L B B B)、又は血管造影法により記録された新たな移植片、又は生まれつきの冠動脈閉塞、又は生存心筋の新たな喪失の画像証拠のいずれかに関連する場合、C A B G後の最初の72時間の間、正常基準範囲の99パーセンタイルの5倍を超えた心臓バイオマーカーが上昇した、正常なベースライントロポニンを有する患者のC A B Gを指す。

【0140】

C A B Gの前に心臓バイオマーカーが上昇している場合、C A B Gの72時間以内に第2の心臓バイオマーカーの値の20%以上の増加、及び再発性M Iの疑いの前に心臓バイオマーカーが減少していたという証拠書類(少なくとも6時間離れた2試料)に加えて、E C Gでの少なくとも2つの連続したリードにおける新たな病的Q波、又は新たなL B B B、血管造影法により記録された新たな移植片、又は生まれつきの冠動脈閉塞、又は生存心筋の新たな喪失の画像証拠は、C A B G後の周縁処置心筋梗塞と一致する。心虚血の症状は必要ではない。

【0141】

以前の心筋梗塞の基準：次の基準のいずれかが、以前の心筋梗塞の診断を満たす：症状

10

20

30

40

50

を伴う又は伴わない新たな病学的 Q 波の発生、非虚血性原因の非存在下での薄くて収縮しない生存心筋の領域の喪失の画像証拠、治癒した又は治癒中の心筋梗塞の病学的所見。

【0142】

以前の心筋梗塞に関連する ECG の変化：

- ・リード V₂ ~ V₃ における 0.02 秒以上の任意の Q 波、又はリード V₂ 及び V₃ における QS 複合波
- ・連続したリード群 (I、aVL、V₆、V₄ ~ V₆、II、III、及び aVF) の任意の 2 つのリードにおけるリード I、II、aVL、aVF、又は V₄ ~ V₆ における 0.03 秒以上且つ 0.1 mV 深さ以上の Q 波又は QS 複合波
- ・V₁ ~ V₂ における 0.04 秒以上の R 波、及び伝導欠陥の非存在で一致した正の T 波で 1 以上の R/S

10

【0143】

再梗塞の基準：再発性 MI が初期梗塞後の臨床徴候又は症状から疑われる患者では、採用された心臓バイオマーカーの即時測定が推奨されている。第 2 の試料は、3 ~ 6 時間後に得る必要がある。第 2 の試料の値の増加が 20 % 以上である場合、再発性梗塞と診断される。この値は、99 パーセンタイル URL を超える必要がある。しかしながら、新たな MI が疑われる前に心臓バイオマーカーが上昇した場合は、新たな MI が疑われる前の値の低下 (少なくとも 6 時間離れた 2 つの試料) の証拠書類も必要である。値が低下している場合、ECG の特徴又はイメージングと共にバイオマーカーのさらなる測定による再梗塞の基準を適用することができる。

20

【0144】

初期梗塞後の再梗塞の ECG 診断：初期の進展的な ECG の変化によって混同され得る。少なくとも 2 つの連続したリードにおいて程度が低い ST 上昇又は新たな特徴的 Q 波を有する入院患者で 0.1 mV 以上の ST 上昇が再発した場合、特に 10 分以上の虚血症状に関連する場合、再梗塞と見なすべきである。しかしながら、ST セグメントの再評価は、恐ろしい心筋破裂にも見られることがあり、追加の診断精密検査につながるはずである。ST 低下又は LBBB 自体は、心筋梗塞の有効な基準と見なされるべきではない。

【0145】

バイオマーカーが増加している、又はピークに達していない場合、再発性 MI を診断するにはデータが不十分である。

30

【0146】

様々な種類の心筋梗塞の臨床的分類：

- ・1 型 - プラーク侵食及び / 又は破裂、亀裂、又は解離などの主要な冠動脈事象による虚血に関連する自然 MI。
- ・2 型 - 酸素必要量の増加又は供給の減少、例えば、冠動脈痙攣、貧血、低血圧、冠動脈塞栓症、不整脈、高血圧、又は低血圧のいずれかに起因する虚血に続発する MI。
- ・3 型 - 多くの場合、恐らく新たな ST 上昇を伴う心筋虚血を示唆する症状、又は新たな LBBB、又は血管造影及び / 又は剖検による冠動脈の新鮮血栓の証拠を有する、心停止を含む突然の予期しなかった心臓死であるが、血液試料を採取する前又は血液中に心臓バイオマーカーが出現する前に生じる死。
- ・4 a 型 - PCI (経皮的冠動脈インターベンション) に関連する MI。
- ・4 b 型 - 剖検又は血管造影で立証されたステント血栓症に関連する MI。
- ・5 型 - CABG (冠動脈バイパス術) に関連する MI。

40

【0147】

「サイレント MI」という用語：以下の基準を中心 ECG 読み取り業者が使用して、ベースライン ECG と年間 ECG との間の区間「サイレント」(臨床症状も兆候もない) MI を定義する (Surawicz B et al, Chou's electrocardiography in clinical practice : adult and pediatric. Philadelphia : Saunders ; 2001)

50

。

【 0 1 4 8 】

心筋梗塞は、病的 Q 波に基づいてのみ報告されている。病的 Q 波は、Q 波持続時間が 40 ミリ秒よりも長く、且つ Q/R 比 = $1/3$ として定義されている。

【 0 1 4 9 】

V 1 又は V 2 における任意の Q 波の後に R 波が続く場合は、異常と見なされるべきである。

【 0 1 5 0 】

病的 Q 波（即ち、心筋梗塞）が存在する場合、ST 上昇又は T 波反転を使用して、心筋梗塞を新たな心筋梗塞又は急性心筋梗塞として分類することができる。しかしながら、病的 Q 波の非存在下での ST 上昇又は T 波の反転は、心筋梗塞の診断には十分な基準ではない。

- ・ 前外壁 M I - リード V 3 ~ V 6 における病的 Q 波。
- ・ 前壁 M I - V 3 及び V 4 における病的 Q 波。
- ・ 前壁中隔 M I - V 1 ~ V 4 リードにおける病的 Q 波又は Q S。
- ・ 広範前壁方 M I - リード I、a V L、及び V 1 ~ V 6 における病的 Q 波。
- ・ 高位側壁 M I - リード I 及び a V L における病的 Q 波。
- ・ 下壁 M I - 下壁リード：a V F、I I I、I I の少なくとも 2 つにおける病的 Q 波又は Q S。
- ・ 側壁 M I - リード I、a V L、及び V 5 ~ V 6 における病的 Q 波。
- ・ 中隔 M I - リード V 1 ~ V 2（V 3）における病的 Q 波又は Q S。L A H B 又は L V H の存在下では、V 3 における Q 又は Q S が必要である。
- ・ 後壁 M I - V I 又は V 2 における初期 R 波の持続時間 40 ミリ秒、 $R > S$ 、且つ直立 T 波。下壁又は側壁 M I も通常は存在する。

【 0 1 5 1 】

本明細書で使用する「新たな M I」という用語は、Expert Consensus Document の基準よりも厳密な M I の基準に基づいており、Q 波の継続時間が 0.04 秒以上、 R/S 比が $1/3$ 以上である必要がある。これらの基準（心臓学の文献から引用）は、下壁及び前外壁リードにおける非常に小さな生理学的 Q 波による M I の誤検出を最小限に抑えるようにデザインされている。

【 0 1 5 2 】

本明細書で使用する「脳卒中」という用語は、明らかな非血管原因（例えば、腫瘍、外傷、感染）を伴わない脳血流及び/又は脳出血の閉塞に起因する新たな持続性神経障害の急な発症として定義される。利用可能な神経画像検査は、臨床的影響を支援するため、及び急性脳卒中に適合する明らかな病変が存在するか否かを判断するために検討されることになる。非致死性脳卒中は、虚血性、出血性、又は不明として分類されることになる。

【 0 1 5 3 】

本明細書で使用する「予想外の血行再建を必要とする不安定狭心症」は、心臓バイオマーカーの上昇がないこと、及び心臓の症状が 10 分以上持続し、最終診断で心筋虚血とみなされる臨床症状（以下のいずれか）（安静狭心症又は新規発症（2 ヶ月未満）の重症狭心症（CCS 分類重症度 III；Grading of Angina Pectoris According to Canadian Cardiovascular Society Classification）又は狭心症の悪化（強度、持続時間、及び/又は頻度）、及び緊急の血行再建を必要とする重度の再発性虚血と定義され：インデックス入院での冠動脈血行再建術の実施を促す狭心症のエピソード、又は冠動脈血行再建術の実施中に再入院となった退院後の再発性狭心症のエピソード；及び以下の少なくとも 1 つによって定義される：ECG における新たな又は悪化する ST 又は T セグメントの変化、ST 上昇（2 つの解剖学的に連続したリードにおける J ポイントでの新たな ST 上昇、カットオフポイント：V 2 ~ V 3 のリードにおいて、男性で 0.2 mV 以上（40 歳未満の男性で 0.25 mV 超）又は女性で 0.15 mV 以上、且つ/又は他のリードで

は 0.1 mV 以上)、心臓画像検査によるストレス検査での ST 低下及び T 波の虚血の証拠、心臓画像検査を用いないが、病変が 70% 以上であるという血管造影の証拠を有するストレス検査での虚血の証拠、及び / 又は心外膜冠動脈の血栓若しくは抗狭心症治療の投与の開始 / 増加、心外膜冠動脈に病変及び / 又は血栓が 70% 以上であるという血管造影の証拠。

【0154】

本明細書で使用される「冠動脈血行再建術」は、経皮的経管インターベンション、その後のステント留置、バルーン血管形成術、又は C A B G のいずれかが閉塞した冠動脈を緩和するために行われる、通常は冠動脈造影に続く侵襲的処置として定義される。医療専門家チームは、説明された手順を実行する侵襲的処置を行う心臓専門医 (経皮経管インターベンション、その後ステント留置、バルーン血管形成術) 又は胸部外科医 (C A B G) のいずれかによって率いられる。

10

【0155】

本明細書で使用される「非冠動脈血行再建術」という用語は、血管手術又は経皮インターベンションとして定義される。血管手術は、近位及び / 又は遠位の吻合を伴う又は伴わない導管の配置として定義される。経皮インターベンションは、ステント留置を伴う又は伴わないバルーン拡張として定義される。

【0156】

本明細書で使用される「アテローム性動脈硬化」という用語は、脂肪質及びプラークと呼ばれる物質が動脈壁に蓄積すると発生する。これにより管腔が狭くなる。

20

【0157】

本明細書で使用される「M A C E」という用語は、非致死性心臓発作、非致死性脳卒中、及び心血管 (C V) 死を含む。

【0158】

各実施形態は、そのような組み合わせが実施形態の説明と一致する範囲で、1つ又は複数の他の実施形態と組み合わせることができることを理解されたい。さらに、上記で提供された実施形態は、実施形態の組み合わせの結果としてのそのような実施形態を含め、全ての実施形態を含むと理解されることを理解されたい。

【0159】

本発明の他の特徴、目的、及び利点は、説明及び図面、並びに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

30

【0160】

以下の実施例は、上記の本発明を例示する ; しかしながら、それらの実施例は、決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0161】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために記載されているが、決してその範囲を限定することを意図するものでも、解釈されるべきものでもない。

【0162】

h s C R P が上昇した安定した心筋梗塞後患者の再発性心血管事象の予防における、四半期ごとの皮下のカナキヌマブの無作為化二重盲検プラセボ対照事象駆動試験

40

この研究は、最近 M I に罹患した、h s C R P の上昇によって証明されている炎症性負荷が高い患者の心血管有害事象に対するカナキヌマブの効果に関する明確な証拠を提供するために、多施設無作為化並行群プラセボ対照二重盲検事象駆動型試験としてデザインされた。この研究デザインは、カナキヌマブによる抗炎症処置が主要な有害心血管事象を低減するという仮説を検証するための最も強固な臨床試験デザインであった。

【0163】

研究デザインの理論的根拠

試験集団。患者は、心筋梗塞の既往歴があり、且つ積極的な二次予防戦略の使用にもかかわらず 2 m g / L 以上の h s C R P の血中濃度を有していた場合、登録の対象であった

50

。この試験では、慢性又は再発感染の既往歴、基底細胞皮膚癌以外の過去の悪性腫瘍、疑われる又は既知の免疫不全状態、結核若しくはH I V関連疾患の既往歴若しくはその高いリスクを有する者、又は他の全身性疾患抗炎症処置を受けている者は登録から除外した。

【0164】

試験対象患者の基準

研究に含めるのに適した患者は、以下の基準を全て満たさなければならなかった：

- 1．あらゆる評価を実施する前に同意書を得た
- 2．男性、又は出産の可能性のない女性
- 3．1回目の訪問時に18歳以上
- 4．無作為化の少なくとも30日前に文書化された自然M I（S Tセグメント上昇の証拠の有無にかかわらず普遍的なM I基準に従って診断）（D u e w e l l P e t a l , N a t u r e . 2 0 1 0 ; 4 6 4 (7 2 9 3) : 1 3 5 7 - 6 1) 10
 - ・M Iと認定する診断は、基準の上限の99パーセンタイルを超える心臓バイオマーカー（好ましくはトロポニン）の上昇に関連する心筋虚血と一致する臨床症状の病歴、又は症状に関係なく新たな病的Q波の発生に基づくべきである。詳細については、M Iの普遍的な定義を参照されたい（D u e w e l l P e t a l , N a t u r e . 2 0 1 0 ; 4 6 4 (7 2 9 3) : 1 3 5 7 - 6 1)
 - a．急性M I（入院記録）：基準の上限（U R L）の99パーセンタイルを超える少なくとも1つの値又はM Iについての上記基準の診断を有する心臓バイオマーカー（好ましくはトロポニン）の上昇及び／若しくは低下の証拠書類、及び以下の少なくとも1つによって示される心筋虚血の証拠が必要である： 20
 - i．虚血の症状
 - i i．新たな虚血を示すE C Gの変化（新たなS T - Tの変化又は新たなL B B B）
 - i i i．病的Q波の発生
 - i v．生存心筋の新たな喪失又は新たな局所壁運動異常の画像証拠
 - b．過去のM I（急性事象の病院記録が存在しない）：以下のいずれかの証拠書類が必要である：
 - i．症状を伴う又は伴わない病的Q波の発生
 - i i．非虚血性原因の非存在下での薄くて収縮しない生存心筋の喪失領域の画像証拠
 - i i i．治癒又は治癒中のM Iの病理学的所見 30
 - ・P C I又はC A B Gに起因するM Iの患者は対象外とした
- 5．安定した（少なくとも4週間の）長期（心血管）薬（標準治療）で2 m g / L以上のh s C R Pを有する（2回目の訪問の60日以前に採取され、中央検査室で行われ、これは、M I認定の最短で28日後又はM I認定とは別に行われた任意のP C I後である）。

【0165】

無作為化。患者を、最初にカナキヌマブ150 m g、カナキヌマブ300 m g、又はプラセボに1：1：1の比率で無作為化を割り付けた。741人の参加者の登録後、規制当局の要求に応じて50 m gの用量を追加し、それに依拠して無作為化比を調整した；本発明者らは、1．5：1：1：1の最終無作為化比を達成しようとした。全ての試験薬の用量及びプラセボを、3ヶ月ごとに1回皮下投与した；300 m gの用量では、レジメンは、最初の2回の投与では2週間ごとに300 m g、その後3ヶ月ごとに1回であった。無作為化は、集中型コンピューターシステムを使用して、インデックス心筋梗塞（i n d e x m y o c a r d i a l i n f a r c t i o n）からの時間及び試験部分（50 m gの用量を含む前と後）による層別化を用いて行った。

【0166】

評価項目。主要有効性評価項目は、非致死性心筋梗塞、あらゆる非致死性脳卒中、又は心血管死の最初の発生までの時間とした。この試験は、2つの重要な副次的有効性評価項目を有していた。最初の重要な副次的評価項目には、主要評価項目の構成要素、及び緊急の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院が含まれていた。事前に指定された他の2つの副次的評価項目は、全死因死亡と、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、又は全死因死 50

亡の複合とした。これらの評価項目の全ての構成要素は、評価項目裁定委員会によって裁定され、メンバーには、試験薬の割り当てが隠されていた。

【0167】

統計分析。hsCRP及び脂質レベルのベースラインからの増減率の分布を、最大48ヶ月の間隔でプラセボと各カナキヌマブ群で比較した。IL-6についても、最大12ヶ月の同様の比較を行った。インデックス心筋梗塞及び試験部分からの時間によって層別化されたログランク試験及びCox比例ハザードモデルを使用して、intention-to-treatの原則に従って試験の追跡中に発生した事前に指定された主要及び重要な副次的心血管転帰を分析した。多重性調整された個々の用量についての有意性の正式な評価は閉手順に従った。閉手順に基づき、事前に指定されたエラーの割り当てを使用すると、主要評価項目の統計的有意性の両側P値の閾値は、用量300mgのカナキヌマブとプラセボの試験では0.01058であり、他の2つの用量とプラセボの試験では0.02115であった。閉手順では、重要な副次的評価項目の正式な有意性試験は、その用量での主要評価項目の有意性閾値が満たされた場合にのみ、任意の所与の用量で行われることになることも指定された。

10

【0168】

主要分析戦略は、個々の用量群とプラセボ群の一对比較に基づいていたが、プラセボでの発生率と用量が増加する全カナキヌマブでの発生率の比較（傾向分析での用量に比例した0、1、3、6のスコアを使用）、及び組み合わせられた有効なカナキヌマブ処置群とプラセボの比較も行った。さらに、処置時分析を行って、最後の試験注射をしてから119日後まで各患者を追跡した。これらの試験の有意性の閾値は、多重性調整しなかった。同様の分析を有害事象に使用した。全てのP値は両側であり、全ての信頼区間は95%レベルで計算されている。

20

【0169】

患者。試験登録は2011年4月に始まり、2014年3月に完了した；最後の試験の訪問は2017年6月であった。中央研究所でスクリーニングされた梗塞後患者17,482人のうち10,061人(57.6%)を正しく無作為化し、少なくとも1用量の試験薬を投与した(図3)。除外の最も一般的な理由は、2mg/L未満のhsCRP(除外された対象のうちの46%)、活動性結核又は結核危険因子(25.4%)、及び除外される随伴性疾患(9.9%)であった。

30

【0170】

無作為化された参加者の平均年齢は61歳であり、26%が女性であり、40%が糖尿病であった(表1)。殆どの参加者は、過去に血行再建術を受けていた(67%が経皮的冠動脈インターベンション、14%が冠動脈バイパス術)。ベースラインでは、抗血栓療法は95%、脂質低下療法は93%、抗虚血剤は91%、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤は79%であった。エントリー時のhsCRPの中央値は4.2mg/Lであり、LDLコレステロールの中央値は82mg/dLであった。

【0171】

【表 1】

表1: 試験参加者の特徴

特徴	カナキヌマブ用量(SC q 3 ヶ月)				
	プラセボ (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	全用量 (N=6717)
年齢(年)、平均(SD)	61.1 (10.0)	61.1 (10.1)	61.2 (10.0)	61.1 (10.1)	61.1 (10.1)
女性、N (%)	865 (25.9)	541 (24.9)	575 (25.2)	606 (26.8)	1722 (25.6)
現在喫煙者、N (%)	765 (22.9)	531 (24.5)	534 (23.4)	536 (23.7)	1601 (23.8)
肥満度指数(kg/m ²)†	29.7 (26.6, 33.8)	29.9 (26.6, 33.9)	29.8 (26.5, 33.7)	29.8 (26.5, 33.8)	29.9 (26.6, 33.8)
高血圧、N (%)	2644 (79.1)	1751 (80.7)	1814 (79.4)	1799 (79.5)	5364 (79.9)
糖尿病、N (%)	1333 (39.9)	854 (39.4)	954 (41.8)	888 (39.2)	2696 (40.1)
認定心筋梗塞、N (%)					
STEMI	1807 (54.0)	1231 (56.7)	1231 (53.9)	1213 (53.6)	3675 (54.7)
非 STEMI	1132 (33.9)	710 (32.7)	781 (34.2)	761 (33.6)	2252 (33.5)
不明/未記入	405 (12.1)	229 (10.6)	272 (11.9)	289 (12.8)	790 (11.8)
PCI の既往、N (%)	2192 (65.6)	1454 (67.0)	1555 (68.1)*	1509 (66.7)	4518 (67.3)
CABG の既往、N (%)	469 (14.0)	302 (13.9)	324 (14.2)	316 (14.0)	942 (14.0)
虚血性心不全の既往、 N (%)	721 (21.6)	451 (20.8)	478 (20.9)	523 (23.1)	1452 (21.6)
脂質低下療法、N (%)	3132 (93.7)	2038 (94.0)	2114 (92.7)	2113 (93.5)	6265 (93.3)
スタチン、N (%)	3045 (91.1)	1990 (91.7)	2065 (90.6)	2057 (91.1)	6112 (91.0)
レニン-アンジオテンシン 阻害剤、N (%)	2665 (79.8)	1718(79.3)	1817(79.8)	1792(79.6)	5327(79.3)
抗虚血剤、** N (%)	3080 (92.1)	1974 (91.0)	2079 (91.2)	2058 (91.1)	6111 (91.0)
抗血栓剤/抗凝固剤、N (%)	3188 (95.3)	2059 (94.9)	2157 (94.6)	2149 (95.1)	6365 (94.8)

10

20

30

【 0 1 7 2 】

【表 2】

hsCRP (mg/L)†	4.1 (2.75, 6.85)	4.25 (2.80, 7.15)	4.25 (2.85, 7.05)	4.15 (2.85, 7.15)	4.2 (2.80, 7.10)
IL-6 (ng/L)†	2.61 (1.80, 4.06)	2.53 (1.80, 4.17)	2.56 (1.74, 4.11)	2.59 (1.79, 4.08)	2.56 (1.77, 4.13)
総コレステロール (mg/dL)†	161 (137, 190)	159 (136, 189)	159 (136, 188)	161 (137, 189)	160 (136, 189)
LDL コレステロール (mg/dL)†	82.8 (64.2, 107.5)	81.2 (62.3, 106.0)	82.4 (63.4, 106.0)	83.5 (64.0, 108.0)	82.0 (63.0, 106.7)
HDL コレステロール (mg/dL)†	44.5 (37.1, 52.6)	43.7 (37.0, 52.2)	43.7 (36.3, 52.0)*	44.0 (36.7, 53.0)	43.7 (36.7, 52.2)*
トリグリセリド (mg/dL)†	139 (100, 194)	140 (102, 198)	139 (101, 196)	138 (103, 194)	139 (102, 196)
eGFR (mL/分/1.73 m ²)†	79.0 (65.0, 93.0)	79.0 (64.0, 92.0)	79.0 (64.5, 93.0)	78.0 (64.0, 93.0)	78.5 (64.0, 93.0)
追跡不能 N、(%)	9 (0.27)	9 (0.41)	5 (0.22)	4 (0.18)	18 (0.27)

SC=皮下; SD=標準偏差; STEMI=ST 上昇心筋梗塞; PCI=経皮冠動脈インターベンション; CABG=冠動脈バイパス移植術; hsCRP=高感度 C 反応性タンパク質; IL-6=インターロイキン 6; HDL=高比重リポタンパクコレステロール; LDL=低比重リポタンパクコレステロール; eGFR=推算糸球体濾過率* カナキヌマブとプラセボとの比較では P-値<0.05。

** β遮断薬、硝酸塩、又はカルシウムチャネル遮断薬

† 中央(IQR) 値は、全ての測定された血漿変数及び肥満度指数について表される

【0173】

炎症性バイオマーカーと脂質レベルへの影響。プラセボと比較して、48ヵ月時点で、hsCRPが、50mg、150mg、300mgのカナキヌマブ群でそれぞれ26%、37%、及び41%減少した(カナキヌマブでの増減率の中央値とプラセボでの増減率の中央値との比較では全P値<0.001)(図1、図4、及び表2~表6)。IL-6についても同様の効果が観察された(12ヶ月まで測定)。対照的に、カナキヌマブの使用では、LDLコレステロール又はHDLコレステロールは減少せず、トリグリセリドは中央値が4~5%増加した。

【0174】

10

20

30

40

【表 3】

表2. *hsCRP*、*IL-6*、及び脂質レベルに対するカナキマブでの3ヶ月の処置の効果。*P* 値はベースラインからの増減を反映している。

	カナキマブ用量(SC q 3ヶ月)				
バイオマーカー	プラセボ	50mg	150mg	300mg	全用量
hsCRP (mg/L) ベースライン中央値	4.05	4.05	4.15	4.05	4.10
3ヶ月中央値	3.50	2.20	1.8	1.30	1.80
増減中央値、%	-13.8	-45.1	-57.6	-66.7	-56.8
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
IL-6 (ng/L) ベースライン中央値	2.58	2.53	2.54	2.56	2.55
3ヶ月中央値	2.60	1.98	1.64	1.43	1.64
増減中央値、%	0.00	-24.7	-36.4	-43.3	-35.3
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) ベースライン	82.8	81.2	82.0	83.1	82.0
3ヶ月中央値	82.0	82.4	84.0	83.1	83.1
増減中央値、%	0.00	1.4	1.1	1.9	1.5
P-値		0.002	0.015	0.001	<0.001
HDLC (mg/dL) ベースライン中央値	44.5	43.7	43.7	44.0	44.0
3ヶ月中央値	44.9	44.9	45.2	46.0	45.2
増減中央値、%	0.00	2.9	3.7	3.8	3.5
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) ベースライン中央値	138.9	140.7	138.1	137.5	138.9
3ヶ月中央値	138.9	148.7	143.9	145.1	146.0
増減中央値、%	-0.7	4.5	4.7	5.4	4.8
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

LDLC = 低比重リポタンパク(LDL) コレステロール、HDLC = 高比重リポタンパク(HDL) コレステロール、TG = トリグリセリド、IL-6 = インターロイキン-6、SC=皮下、q=四半期

【 0 1 7 5 】

【表 4】

表 3. *hsCRP*、*IL-6*、及び脂質レベルに対するカナキヌマブでの 12 ヶ月の処置の効果。P 値はベースラインからの増減を反映している。

バイオマーカー	カナキヌマブ用量(SC q 3 ヶ月)				
	プラセボ	50mg	150mg	300mg	全用量
hsCRP (mg/L)ベースライン中央値	4.00	4.10	4.05	4.05	4.05
12 ヶ月中央値	3.40	2.30	1.80	1.50	1.80
増減中央値、%	-14.6	-45.3	-55.6	-61.0	-54.5
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
IL-6 (ng/L) ベースライン中央値	2.57	2.52	2.50	2.52	2.52
12 ヶ月中央値	2.63	2.03	1.71	1.60	1.75
増減中央値、%	3.52	-19.5	-33.8	-37.7	-31.1
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) ベースライン	83.0	80.4	82.0	83.1	82.0
12 ヶ月中央値	82.4	84.0	82.4	84.0	83.5
増減中央値、%	0.00	1.53	0.81	0.00	0.88
P-値		0.04	0.22	0.64	0.11
HDLC (mg/dL)ベースライン中央値	44.1	44.0	43.8	44.0	44.0
12 ヶ月中央値	44.5	44.5	44.9	45.0	44.9
増減中央値、%	0.00	1.06	2.67	2.75	2.22
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) ベースライン中央値	138.9	139.8	138.9	138.1	138.9
12 ヶ月中央値	137.2	146.9	144.6	147.8	146.9
増減中央値、%	-1.0	4.0	5.7	4.7	4.7
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

LDLC = 低比重リポタンパク(LDL)コレステロール、HDLC = 高比重リポタンパク(HDL)コレステロール、TG = トリグリセリド、IL-6 = インターロイキン-6、SC=皮下、q=四半期

【 0 1 7 6 】

【表 5】

表 4. hsCRP 及び脂質レベルに対するカナキヌマブでの 24 ヶ月の処置の効果。P 値はベースラインからの増減を反映している。

バイオマーカー	カナキヌマブ用量(SC q 3 ヶ月)				
	プラセボ	50mg	150mg	300mg	全用量
hsCRP (mg/L) ベースライン中央値	3.95	4.00	4.00	4.00	4.00
24 ヶ月中央値	3.40	2.30	1.80	1.60	1.90
増減中央値、%	-17.9	-43.2	-53.6	-58.1	-52.5
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) ベースライン中央値	83.0	80.8	82.0	82.4	82.0
24 ヶ月中央値	83.0	84.0	84.3	83.0	85.9
増減中央値、%	0.0	2.2	2.1	1.5	1.9
P-値		0.014	0.14	0.30	0.01
HDLC (mg/dL) ベースライン中央値	44.1	44.0	44.0	44.0	44.0
24 ヶ月中央値	44.0	44.1	44.9	45.2	44.9
増減中央値、%	0.00	0.76	1.92	2.45	1.90
P-値		0.07	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) ベースライン中央値	138.9	139.8	138.9	138.1	138.9
24 ヶ月中央値	135.9	142.5	146.0	145.9	145.1
増減中央値、%	-2.0	2.9	5.3	4.9	4.6
P-値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

LDLC = 低比重リポタンパク(LDL) コレステロール, HDLC = 高比重リポタンパク(HDL) コレステロール, TG = トリグリセリド, SC=皮下, q=四半期

【 0 1 7 7 】

【表 6】

表 5. hsCRP 及び脂質レベルに対するカナキヌマブでの 36 ヶ月の処置の効果。P 値はベースラインからの増減を反映している。

	カナキヌマブ用量(SC q 3 ヶ月)				
バイオマーカー	プラセボ	50mg	150mg	300mg	全用量
hsCRP (mg/L)ベースライン中央値	4.05	4.10	4.10	4.10	4.10
36 ヶ月中央値	3.50	2.40	2.00	1.70	2.00
増減中央値、%	-17.1	-41.4	-52.6	-58.3	-51.5
P-値		<.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) ベースライン中央値	83.1	80.8	82.0	82.4	81.6
36 ヶ月中央値	82.8	83.1	84.0	83.5	83.9
増減中央値、%	-0.5	3.1	3.3	1.2	2.5
P-値		0.002	<0.001	0.04	<0.001
HDLC (mg/dL)ベースライン中央値	44.1	44.0	43.7	44.0	44.0
36 ヶ月中央値	44.0	44.0	44.5	45.0	44.5
増減中央値、%	-1.4	0.00	1.6	2.1	1.3
P-値		0.01	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) ベースライン中央値	138.9	140.7	139.8	138.1	139.4
36 ヶ月中央値	134.5	142.2	146.9	144.2	144.9
増減中央値、%	-0.6	2.4	4.5	6.2	3.9
P-値		0.01	<0.001	<0.001	<0.001

LDLC = 低比重リポタンパク(LDL) コレステロール、HDLC = 高比重リポタンパク(HDL) コレステロール、TG = トリグリセリド、SC=皮下、q=四半期

【 0 1 7 8 】

【表 7】

表 6. hsCRP 及び脂質レベルに対するカナキヌマブでの 48 ヶ月の処置の効果。P 値はベースラインからの増減を反映している。

バイオマーカー	カナキヌマブ用量(SC q 3 ヶ月)				
	プラセボ	50mg	150mg	300mg	全用量
hsCRP (mg/L)ベースライン中央値	4.15	4.20	4.35	4.30	4.30
48 ヶ月中央値	3.60	2.50	1.90	1.90	2.10
増減中央値、%	-17.0	-44.4	-56.3	-57.1	-52.9
P-値		<.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) ベースライン中央値	85.1	84.7	82.4	86.0	84.7
48 ヶ月中央値	82.4	84.0	84.7	85.0	84.3
増減中央値、%	-1.4	0.0	1.69	-2.8	0.0
P-値		0.19	0.004	0.67	0.045
HDLC (mg/dL)ベースライン中央値	44.1	44.5	43.7	44.1	44.1
48 ヶ月中央値	43.7	44.5	44.0	44.9	44.1
増減中央値、%	-2.25	0.00	0.00	0.00	0.00
P-値		0.007	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) ベースライン中央値	141.6	138.0	140.7	138.1	138.9
48 ヶ月中央値	138.9	139.8	152.2	138.9	144.2
増減中央値、%	-3.2	1.7	7.5	2.3	3.8
P-値		0.026	<0.001	0.020	<0.001

LDLC = 低比重リポタンパク(LDL)コレステロール、HDLC = 高比重リポタンパク(HDL)コレステロール、TG = トリグリセリド、SC=皮下、q=四半期

【0179】

追跡及び臨床評価項目への影響。追跡が終わるまでに、組み合わせカナキヌマブ群の患者の18.7%が試験薬を中止したのと比較して、プラセボ群の患者の18.1%が試験薬を中止した(図3)。3.7年間の追跡期間中央値では、プラセボ群、50mg群、150mg群、300mg群での主要評価項目(非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、又は心血管死を含む)の発生率はそれぞれ、100人年当たり4.50、4.11、3.86、及び3.90であった(表7)。

【0180】

10

20

30

40

【表 8】

表 7. 主要臨床転帰及び全死因死亡の発生率(100 人年当たり)及びハザード比

		カナキヌマブ用量 (SC q 3 ヶ月)				用量 全体の 傾向の P-値
臨床転帰	プラセボ (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	全用量 (N=6717)	
主要評価項目*						
発生率、(N)	4.50 (535)	4.11 (313)	3.86 (320)	3.90 (322)	3.95 (955)	0.020
ハザード比	1.00	0.93	0.85	0.86	0.88	
95 % CI	(指示物)	0.80-1.07	0.74-0.98	0.75-0.99	0.79-0.97	
P	(指示物)	0.30†	0.021 [#]	0.031†	0.015	
重要な副次的 心血管評価項目**						
発生率、(N)	5.13 (601)	4.56 (344)	4.29 (352)	4.25 (348)	4.36 (1044)	0.003
ハザード比	1.00	0.90	0.83	0.83	0.85	
95% CI	(指示物)	0.78-1.03	0.73-0.95	0.72-0.94	0.77-0.94	
P	(指示物)	0.12 ^s	0.005 [#]	0.004 ^s	0.001	
心筋梗塞、脳卒中、 又は何らかの原因に よる死						
発生率、(N)	5.56 (661)	5.17 (394)	4.77 (395)	4.88 (403)	4.93 (1192)	0.015
ハザード比	1.00	0.94	0.85	0.87	0.89	
95%CI	(指示物)	0.83-1.07	0.75-0.96	0.77-0.99	0.81-0.97	
P	(指示物)	0.35	0.010	0.030	0.013	
心筋梗塞						
発生率、(N)	2.43 (292)	2.20 (169)	1.90 (159)	2.09 (174)	2.06 (502)	0.028
ハザード比	1.00	0.94	0.76	0.84	0.84	
95% CI	(指示物)	0.78-1.15	0.62-0.92	0.70-1.02	0.73-0.97	
P	(指示物)	0.56	0.005	0.074	0.020	

【表 9】

緊急の血行再建を必要とする不安定狭心症での入院						
発生率、(N)	0.69 (85)	0.48 (38)	0.44 (38)	0.40 (34)	0.44 (110)	0.005
ハザード比	1.00	0.70	0.64	0.58	0.64	
95% CI	(指示物)	0.47-1.03	0.44-0.94	0.39-0.86	0.48-0.85	
P	(指示物)	0.071	0.021	0.006	0.002	
あらゆる冠動脈血行再建術						
発生率、(N)	3.61 (421)	2.53 (191)	2.49 (205)	2.56 (209)	2.53 (605)	<0.001
ハザード比	1.00	0.72	0.68	0.70	0.70	
95% CI	(指示物)	0.60-0.86	0.58-0.81	0.59-0.83	0.62-0.79	
P	(指示物)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
あらゆる脳卒中						
発生率、(N)	0.74 (92)	0.73 (58)	0.74 (63)	0.60 (51)	0.69 (172)	0.17
ハザード比	1.00	1.01	0.98	0.80	0.93	
95% CI	(指示物)	0.72-1.41	0.71-1.35	0.57-1.13	0.72-1.20	
P	(指示物)	0.95	0.91	0.20	0.58	
心血管死 (確認済み)						
発生率、(N)	1.44 (182)	1.18 (94)	1.26 (110)	1.33 (115)	1.26 (319)	0.76
ハザード比	1.00	0.80	0.88	0.93	0.87	
95%CI	(指示物)	0.62-1.03	0.70-1.12	0.74-1.18	0.73-1.05	
P	(指示物)	0.083	0.30	0.55	0.15	
心血管死 (又は原因不明の死)						
発生率、(N)	1.86 (235)	1.71 (137)	1.65 (144)	1.74 (151)	1.70 (432)	0.62
ハザード比	1.00	0.89	0.90	0.94	0.92	
95% CI	(指示物)	0.72-1.11	0.73-1.10	0.77-1.16	0.78-1.07	
P	(指示物)	0.30	0.30	0.59	0.28	
非心血管死 (確認済み)						
発生率、(N)	1.11 (140)	1.14 (91)	1.08 (94)	1.02 (88)	1.08 (273)	0.45
ハザード比	1.00	1.02	0.97	0.92	0.97	
95%CI	(指示物)	0.78-1.34	0.74-1.26	0.70-1.20	0.79-1.19	
P	(指示物)	0.87	0.81	0.54	0.79	

10

20

30

40

【表 10】

全死亡率						
発生率、(N)	2.97 (375)	2.85 (228)	2.73 (238)	2.76 (239)	2.78 (705)	0.39
ハザード比	1.00	0.94	0.92	0.94	0.94	
95% CI	(指示物)	0.80-1.11	0.78-1.09	0.80-1.10	0.83-1.06	
P	(指示物)	0.48	0.33	0.42	0.31	

傾向の P 値、プラセボと比較した全用量の組み合わせの P 値、及び重要な副次的心血管評価項目
以外の全ての副次的評価項目の P 値は多重性調整されていない

* 主要評価項目 = 非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、又は心血管死

** 重要な副次的心血管評価項目 = 非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、予想外の血行再建を
必要とする不安定狭心症での入院、又は心血管死

多重性調整され、事前に指定された閉試験に従った 2 つの有効性中間解析を考慮して、プラセボと
比較して統計的に有意である。150 mg の用量の主要評価項目の閾値 P 値は 0.02115 であった。

150mg の用量の重要な副次的心血管評価項目の閾値 P 値は 0.00529 であった

† 事前に指定された閉手順に基づいて、プラセボと比較して統計的に有意でない。50 mg の用量の
主要評価項目の閾値 P 値は 0.02115 であった。300 mg の用量の主要評価項目の閾値 P 値は
0.01058 であった

§ 探索分析

【0183】

プラセボと比較して、カナキヌマブ 50 mg 用量群の主要評価項目について有意な効果
は観察されなかった（ハザード比 [HR] 0.93、P = 0.30）（図 2A）。対照的に、カナキヌマブ 150 mg 用量群では、主要評価項目の統計的に有意な効果が観察され
た（HR 0.85、P = 0.02075、閾値 P 値 0.02115）（図 2B）。カナ
キヌマブ 300 mg 用量群では、ハザード比は同様であったが、P 値は、事前に指定され
た有意性閾値（HR 0.86、P = 0.0314、閾値 P 値 0.01058）を満たさ
なかった（図 2C）。プラセボと比較した有効用量群全体の傾向の P 値は 0.020 であり、
組み合わせた全ての用量とプラセボとの比較の P 値は 0.015 であった（両方の結
果は複数の試験で調整されなかった）。

【0184】

さらに、6 ヶ月後のカナキヌマブでの処置後に hsCRP レベルの大幅な低下を示した
患者のサブグループは、全処置集団と比較して MACE の統計的に有意な大きなリスクの
低下を示している。別の因果推論分析を行った：この方法は、カナキヌマブでの処置後 6
ヶ月で特定の目標よりも低い hsCRP レベルを達成する患者のサブグループにおける平
均処置効果を推定する：このアプローチを使用して、カナキヌマブの初回投与から 3 ヶ月
で 2 mg / L 以上且つ 5 mg / L 未満の hsCRP レベルを有し、且つ 3 ヶ月でカナキナ
ムが追加投与され、カナキヌマブの初回投与から 6 ヶ月で 2 mg / L 未満の hsCRP レ
ベルを有していた患者、及びカナキヌマブの初回投与から 3 ヶ月で 2 mg / L 以上且つ 5
mg / L 未満の hsCRP レベルを有し、且つ 3 ヶ月でカナキナムが追加投与され、カナ
キヌマブの初回投与から 6 ヶ月で 2 mg / L 以上の hsCRP レベルを有していた患者の
ハザード比を導出した。これらの潜在的な結果の推定は、関心対象の目標レベルよりも低
い処置 hsCRP 値で達成することになる患者集団の平均処置比較を確認できるという点

で、上記の多変数調整とは異なる。因果推論分析の適用では、分析に寄与する事象を有し得るがアッセイされた試料が利用可能でないために最初に除外された患者を除外することによって偏りが導入されるのを回避するために、分析に含められる患者数を、6か月の評価時に生きていて、欠測hsCRP値の多重代入法に依拠することで試料を提供できた全ての患者を含むように拡大した。

【0185】

カナキヌマブで処置された患者では、関心対象の評価項目(MACE)の発生のハザード比としての処置効果が観察されたが、プラセボで処置された患者では、カナキヌマブでの処置中のhsCRPレベルは不明である。従って、カナキヌマブ「応答」患者のプラセボ生存は、カナキヌマブ応答患者の共変量値から予測されるプラセボ患者の平均生存率を導出することによって得られる、即ち、カナキヌマブ応答患者はプラセボで反事実的に処置される。ベースライン共変量は、カナキヌマブで処置したときの特定の目標レベルよりも低いhsCRP応答を予測するのに役立つ共変量である：ベースラインhsCRP、肥満度指数(BMI)、欧州心臓病学会によって確立されたSMARTリスクスコア(Dorresteijn, J. A. N. et al, Heart, 2013; 99(12): 866-72)、LDL-C、ベースラインスタチン用量、及び再発性MIの病歴の指標。これら2つの群のハザード率は、以下から導出される：観察されたりスクを用いてカナキヌマブで処置された患者、及びカナキヌマブで処置されれば応答者となったであろうプラセボ患者の共変量重み付け生存率の平均。次いで、ハザード率を、MIを生存と認定し、次いでハザードを推定してからの時間によって層別化したノンパラメトリックモデル又はセミパラメトリックモデル(Cox回帰)を使用して得た。因果推論アプローチは、適用されたブートストラップ再サンプリング手順からの通常の両側95%間隔に対応する分位数として計算された境界のみを提供し、p値を提供しない。これらのハザード率を使用してハザード比を導出し、信頼限界が3,000回のブートストラップ反復から導出され、これには、6か月の時点での検査値を有しておらず、且つ183日目又はそれ以前に死亡日を有していなかった患者の多重代入されたhsCRP値の不確実性の説明が含まれる。

【0186】

150mgのカナキヌマブの初回投与から3ヶ月でhsCRPレベルが2mg/L以上且つ5mg/L未満に低下し、3ヶ月で150mgのカナキヌマブが追加投与され、6ヶ月でhsCRPレベルが2mg/L未満に低下した患者は、指数関数的生存分布を想定した因果推論分析に基づいた、3,000のブートストラップ試料に基づく推定値である、MACEの相対リスクの30%の減少を示した。プラセボモデルに使用した共変量は、ベースラインCRP、SMARTリスクスコア、BMI、スタチン用量、LDL-C、及び共変量としての再発MIの病歴の指標であった(表8)。

【0187】

10

20

30

【表 1 1】

表 8. MACE のリスクについての 6 カ月応答者分析での hsCRP

	HR (95% CI)
3 ヶ月 hsCRP 応答者(5 mg/L 以上)*	
カナキヌマブ 150 mg	0.97 (0.72, 1.25)
3 ヶ月 hsCRP 応答者(2 mg/L 以上且つ 5 mg/L 未満)*	
カナキヌマブ 150 mg	0.82 (0.66, 1.01)
3 ヶ月 hsCRP 応答者(2 mg/L 以上且つ 5 mg/L 未満)*及び 2mg/L 未満の 6 ヶ月 hsCRP	
カナキヌマブ 150 mg	0.70 (0.39, 1.05)
3 ヶ月 hsCRP 応答者(2 mg/L 以上且つ 5 mg/L 未満)*及び 2mg/L 以下の 6 ヶ月 hsCRP	
カナキヌマブ 150 mg	1.02 (0.75, 1.36)
3 ヶ月 hsCRP 応答者(2 mg/L 以上且つ 4 mg/L 未満)*及び 2mg/L 未満の 6 ヶ月 hsCRP	
カナキヌマブ 150 mg	0.73 (0.39, 1.15)
3 ヶ月 hsCRP 応答者(2 mg/L 以上且つ 4 mg/L 未満)*及び 2mg/L 以下の 6 ヶ月 hsCRP	
カナキヌマブ 150 mg	1.16 (0.81, 1.62)
3 ヶ月 hsCRP 応答者(2 mg/L 以上且つ 3 mg/L 未満)*及び 2mg/L 未満の 6 ヶ月 hsCRP	
カナキヌマブ 150 mg	0.79 (0.35, 1.35)
3 ヶ月 hsCRP 応答者(2 mg/L 以上且つ 3 mg/L 未満)*及び 2mg/L 以下の 6 ヶ月 hsCRP	
カナキヌマブ 150 mg	1.11 (0.69, 1.74)

*指数関数的生存分布を想定した因果推論分析に基づいた、3,000 のブートストラップ試料に基づく推定値

【 0 1 8 8 】

重要な副次的心血管評価項目（主要評価項目に加えて、緊急の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院を含む）については、プラセボ群、50 mg 群、150 mg 群、及び 300 mg 群での発生率はそれぞれ、100 人年当たり 5.13、4.56、4.29、及び 4.25 であった（表 7）。カナキヌマブ 150 mg の用量（P 値が主要評価項目の有意性閾値を満たす）では、副次的心血管評価項目のハザード比は 0.83 であった（P = 0.00525、閾値 P 値 0.00529）（図 2 D）。閉手順によると、事前に指定された副次的評価項目の正式な有意性試験は、50 mg 及び 300 mg の用量では行わなかった。これらの用量のハザード比はそれぞれ、0.90 及び 0.83 であった（図 5 及び図 6）。プラセボと比較した有効用量群全体の傾向の P 値は、0.003 であり、組み合わせた全ての用量とプラセボとの比較の P 値は、0.001 であった（両方の結果は複数の試験で調整されなかった）。

【 0 1 8 9 】

追加の副次的評価項目の分析、並びに主要及び副次的評価項目の構成要素の分析は、複数の試験で調整しなかった（表 7）。名目上有意な減少が、150 mg の用量のカナキヌ

マブでは心筋梗塞で見られ；150mg及び300mgの用量では緊急の血行再建を必要とする不安定狭心症の入院で見られ；3つ全ての用量ではあらゆる冠動脈血行再建術で見られた。カナキヌマブの全用量とプラセボとの比較では、全死因死亡率は中立であった（HR 0.94、95%CI 0.83～1.06、 $P=0.31$ ）。主要評価項目の処置中の分析では、プラセボ群、50mg群、150mg群、及び300mg群で観察されたハザード比は、1.0、0.90、0.83、及び0.79であった（群全体の $P\text{-trend}=0.003$ ）。重要な副次的心血管評価項目の比較分析では、対応するハザード比は、1.0、0.88、0.80、及び0.77であった（群全体の $P\text{-trend}<0.001$ ）。

【0190】

10

有害事象及び他の臨床転帰。好中球減少症は、カナキヌマブが割り当てられた者の間でもより一般的であり、3つのカナキヌマブ群をプールしてプラセボと比較した場合、感染又は敗血症に起因する致命的事象の統計的に有意な増加があった（100人年当たりの発生率0.31対0.18、 $P=0.023$ ）（表3）。感染症にかかった参加者は、年齢が高く、糖尿病になりやすい傾向があった。この試験では、結核の発生が、カナキヌマブ群とプラセボ群において同じ割合で6例確認された（0.06%）；インドで5例、台湾で1例発生した。

【0191】

血小板減少症は、カナキヌマブが割り当てられた患者の間でもより一般的であったが、出血の差は観察されなかった。注射部位反応の増加は観察されなかった。IL-1 阻害の既知の効果と一致して、カナキヌマブは、関節炎、痛風、及び変形性関節症の報告の有意な減少をもたらした（表9）。また、カナキヌマブにより、癌による死亡率も有意に低下した。

20

【0192】

【表 1 2】

表 9. 発生率 (100 人年当たり)、重篤な有害事象の数 (N)、及び試験群ごとに層別化された、選択された処置中の安全性検査データ (%、N)

有害事象又は 検査パラメーター	カナキヌマブ用量 (SC q 3 ヶ月)						
	プラセボ n=3344	50mg N=2170	150mg N=2284	300mg N=2263	全用量 N=6717	用量全体 対 プラセボの 傾向の P-値	組み合わせ 用量群 対 プラセボの P-値
あらゆる SAE	12.0 (1202)	11.4 (741)	11.7 (812)	12.3 (836)	11.8 (2389)	0.43	0.79
あらゆる SAE 感染症	2.86 (342)	3.03 (230)	3.13 (258)	3.25 (265)	3.14 (753)	0.12	0.14
蜂巣炎	0.24 (30)	0.24 (19)	0.37 (32)	0.41 (35)	0.34 (86)	0.0213	0.09
肺炎	0.90 (112)	0.94 (74)	0.94 (80)	0.99 (84)	0.95 (238)	0.56	0.62
尿路	0.22 (27)	0.18 (14)	0.24 (21)	0.20 (17)	0.21 (52)	0.84	0.87
日和見感染症+	0.18 (23)	0.16 (13)	0.15 (13)	0.20 (17)	0.17 (43)	0.97	0.78
擬陽性大腸炎	0.03 (4)	0.13 (10)	0.05 (4)	0.12 (10)	0.10 (24)	0.13	0.0302
致死性感染症 /敗血症	0.18 (23)	0.31 (25)	0.28 (24)	0.34 (29)	0.31 (78)	0.09	0.0228
あらゆる悪性腫瘍++	1.88 (231)	1.85 (144)	1.69 (143)	1.72 (144)	1.75 (431)	0.31	0.38
致死性悪性腫瘍++	0.64 (81)	0.55 (44)	0.50 (44)	0.31 (27)	0.45 (115)	0.0007	0.016
他の有害事象							
注射部位反応+	0.23 (29)	0.27 (21)	0.28 (24)	0.30 (26)	0.28 (71)	0.49	0.36
関節炎	3.32 (385)	2.15 (164)	2.17 (180)	2.47 (201)	2.26 (545)	0.0020	<0.0001
変形性関節症	1.67 (202)	1.21 (94)	1.12 (95)	1.30 (109)	1.21 (298)	0.0393	0.0005
痛風	0.80 (99)	0.43 (34)	0.35 (30)	0.37 (32)	0.38 (96)	<0.0001	<0.0001
薬物性肝障害 (SAE)+	0.18 (23)	0.15 (12)	0.13 (11)	0.05 (4)	0.11 (27)	0.0039	0.0541
白血球減少症	0.24 (30)	0.30 (24)	0.37 (32)	0.52 (44)	0.40 (100)	0.002	0.013
好中球減少症	0.06 (7)	0.05 (4)	0.07 (6)	0.18 (15)	0.10 (25)	0.014	0.17

10

20

30

40

【表 1 3】

あらゆる出血	4.01 (462)	3.33 (249)	4.15 (327)	3.82 (301)	3.78 (877)	0.94	0.31
血小板減少症	0.43 (53)	0.56 (44)	0.54 (46)	0.71 (60)	0.60 (150)	0.022	0.031
肝変数 (Hepatic variable)**							
ALT > 3x 標準 %, (N)	1.4 (46)	1.9 (42)	1.9 (44)	2.0 (45)	2.0 (131)	0.19	0.058
AST > 3x 標準 %, (N)	1.1 (36)	1.5 (32)	1.5 (35)	1.5 (34)	1.5 (101)	0.30	0.11
ALP > 3x 標準 %, (N)	0.4 (15)	0.5 (11)	0.4 (10)	0.5 (12)	0.5 (33)	0.67	0.82
ビリルビン>2x 標準 %, (N)	0.8 (26)	1.0 (21)	0.7 (15)	0.7 (15)	0.8 (51)	0.34	0.83

データは、有害事象の 100 人年当たりの発生率(事象を有する患者数を用いる)として、及び群間の発生率の比較を容易にするための肝変数の状態の患者のパーセンテージ(患者数を用いる)として示されている。

全ての有害事象のカテゴリーは、特別に記載されたものを除き、標準国際医薬用語集 (MedDRA) バージョン 20.0、質問、又は分類レベルに基づいている。

SAE = 重篤な有害事象; ALT = アラニンアミントランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸トランスフェラーゼ; ALP = アルカリホスファターゼ

+ 特に興味深い有害事象の試験依頼者の分類

++ 癌評価項目判定委員会によって裁定された悪性腫瘍が含まれる

** 肝変数- 状態を有する患者のパーセント (患者数)

10

20

【 0 1 9 4】

CANTOS は、アテローム血栓症の炎症仮説を直接試験するためにデザインされた。この試験では、心筋梗塞の既往歴のある患者の間で、カナキヌマブによって hsCRP レベル及び IL-6 レベルが有意に低下し、脂質レベルは低下しなかった。50mg の用量のカナキヌマブは、プラセボと比較して主要心血管評価項目に統計的に有意な影響を与えなかったが、150mg 用量群の参加者は、主要評価項目では 15% の相対的ハザード低下 (100 人年当たり 4.50 ~ 3.86 事象) 及び重要な副次的な心血管評価項目の 17% (100 人年当たり 5.13 ~ 4.29 事象) を経験した。これらの評価項目の両方の P 値は、事前に指定された統計的有意性の多重性調整閾値に適合した。300mg 用量群のハザード減少は、150mg 用量群のハザード減少に類似していたが、統計的有意性の事前に指定された閾値はこの群では適合しなかった。しかしながら、全てのカナキヌマブ用量の統合分析及び傾向分析の両方が、心血管転帰に対するカナキヌマブの有益な効果を示唆している。アテローム性動脈硬化事象の二次予防のためのサイトカインベースの療法としての IL-1 の特異的な標的化は、いくつかの観察に基づいている。炎症誘発性サイトカイン IL-1 は、凝血促進活性の誘導、血管内皮細胞への単球及び白血球の接着の促進、並びに血管平滑筋細胞の成長を含むアテローム血栓性プラークの発生に複数の役割を果たす (Dinarello CA et al, Nat Rev Drug Discov. 2012; 11(8): 633-52; Dinarello CA. Blood. 2011; 117(14): 3720-32; Libby P et al, Am J Pathol. 1986; 124(2): 179-85)。マウスでは、IL-1 の欠乏は病変形成を減少させるが、コレステロールを与えられたブタでは、外因性 IL-1 への曝露は血管内膜内側の肥厚を増加させる (Kirii H et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23(4): 656-60; Shimokawa H et al, J Clin Invest. 1996; 97(3): 769-76)。Nod 様受容体タンパク質 3 (NLRP3) インフ

30

40

50

ラマソームは、IL - 1 を活性化し、これは、コレステロール結晶、好中球細胞外トラップ、局所低酸素症、及びアテロームの流れによって促進されるプロセスである (D u e w e l l P e t a l , N a t u r e . 2 0 1 0 ; 4 6 4 (7 2 9 3) : 1 3 5 7 - 6 1 ; R a j a m a k i K e t a l , P L o S O n e . 2 0 1 0 ; 5 (7) : e 1 1 7 6 5 ; X i a o H e t a l , C i r c u l a t i o n . 2 0 1 3 ; 1 2 8 (6) : 6 3 2 - 4 2 ; F o l c o E J e t a l , C i r c R e s . 2 0 1 4 ; 1 1 5 (1 0) : 8 7 5 - 8 3) 。 IL - 1 のこの活性化は、アテローム血栓症の潜在的な因果経路として、メンデル無作為化試験によって示唆される下流の IL - 6 受容体シグナル伝達経路を刺激する (H i n g o r a n i A D e t a l , L a n c e t . 2 0 1 2 ; 3 7 9 (9 8 2 2) : 1 2 1 4 - 2 4 ; S a r w a r N e t a l , L a n c e t . 2 0 1 2 ; 3 7 9 (9 8 2 2) : 1 2 0 5 - 1 3) 。最近では、並体結合マウスの試験 (S a g e r H B e t a l , C i r c u l a t i o n . 2 0 1 5 ; 1 3 2 (2 0) : 1 8 8 0 - 9 0) 及びクローン性造血試験 (F u s t e r J J e t a l , S c i e n c e . 2 0 1 7 ; 3 5 5 (6 3 2 7) : 8 4 2 - 7 ; J a i s w a l S e t a l , N E n g l J M e d . 2 0 1 7 ; 3 7 7 (2) : 1 1 1 - 2 1) により、骨髄の活性化がアテローム性動脈硬化を加速させるプロセスにおける IL - 1 の関与が確認された。さらに、IL - 1 に影響を与える特定のインフラマソーム遺伝子モジュールの発現は、高齢者の全死因死亡率及びアテローム性動脈硬化の増加と関連している (F u r m a n D e t a l , N a t M e d . 2 0 1 7 ; 2 3 (2) : 1 7 4 - 8 4) 。

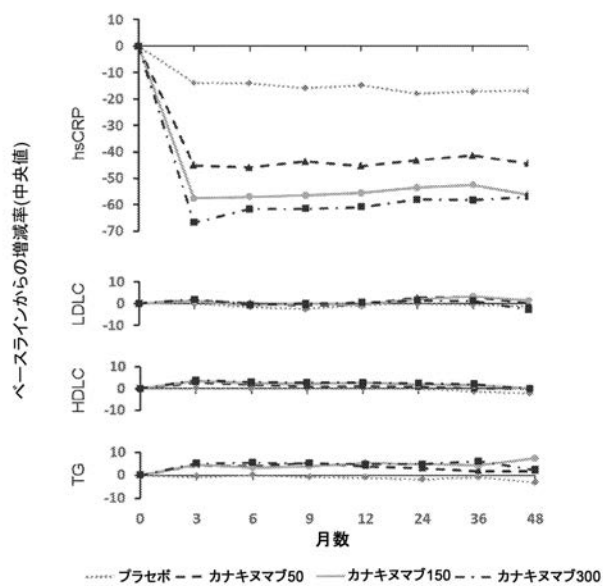
【 0 1 9 5 】

C A N T O S での患者は、一般に十分に制御された LDL コレステロール値を有していたが、プラセボの事象率が高く、5 年で累積発生率が 2 0 % を超えていた。従って、本発明者らのデータにより、ベースライン hs CRP が 2 m g / L を超えると評価された、残存炎症リスクを有するスタチン処置を受けた患者が、LDL コレステロールに起因する残存リスクを有するスタチン処置を受けた患者よりも高くないにしても、少なくとも同程度に高い将来の事象率を有することが確認された。これらの 2 つの患者群は、異なる場合があり、個別の処置アプローチが必要であり得る (R i d k e r P M , E u r H e a r t J . 2 0 1 6 ; 3 7 (2 2) : 1 7 2 0 - 2) 。コレステロール値が低下しなかったという事実にもかかわらず、カナキヌマブ (3 ヶ月ごとに与えられる) による心血管事象への影響の大きさは、PCSK9 を標的とするモノクローナル抗体 (2 ~ 4 週間ごとに与えられる) に関連する影響の大きさに匹敵した (S a b a t i n e M S e t a l , N E n g l J M e d . 2 0 1 7 ; 3 7 6 (1 8) : 1 7 1 3 - 2 2 ; R i d k e r P M e t a l , N E n g l J M e d . 2 0 1 7 ; 3 7 6 (1 6) : 1 5 2 7 - 3 9) 。しかしながら、IL - 1 の阻害は、アテローム形成抑制の標的として役立つ可能性がある多くの潜在的な抗炎症経路のたった 1 つに相当する視野の狭いインターベンションである (M o r t o n A C e t a l , E u r H e a r t J . 2 0 1 5 ; 3 6 (6) : 3 7 7 - 8 4 ; V a n T a s s e l l B W e t a l , C i r c u l a t i o n . 2 0 1 3 ; 1 2 8 (1 7) : 1 9 1 0 - 2 3 ; R i d k e r P M e t a l , E u r H e a r t J . 2 0 1 4 ; 3 5 (2 7) : 1 7 8 2 - 9 1) 。本発明者らは、カナキヌマブによる致死性の感染及び敗血症の統計的に有意な増加、並びに出血の増加を伴わない血小板数の減少を観察した。対照的に、カナキヌマブに割り当てられた患者の間で癌死亡率の有意な減少があり、これは、特定の腫瘍、特に肺癌の進行及び浸潤に IL - 1 を関連付ける実験データと一致する発見である (R i d k e r P M e t a l , L a n c e t . 2 0 1 7 ; 3 9 0 (1 0 1 0 5) : 1 8 3 3 - 4 2 ; A p t e R N e t a l , C a n c e r M e t a s t a s i s R e v . 2 0 0 6 ; 2 5 (3) : 3 8 7 - 4 0 8 ; G r i v e n n i k o v S I e t a l , L a n c e t 2 0 0 0 ; 3 5 5 : 7 3 5 - 7 4 0) 。全原因死亡率には処置群間に有意差がなかった。重大な肝毒性は認められなかった。関節炎、痛風、及び変形性関節症で観察されるカナキヌマブの有益な効果は、これらの障害における IL - 1 及び IL - 6 経路の十分に説明された効果

と一致している。結論として、CANTOSでは、心筋梗塞の既往歴があり、且つ 2 mg/L 以上のhsCRPレベルを有する患者を、3つの用量のカナキマブ又はプラセボのいずれかに無作為化した。カナキマブは、LDLコレステロール、HDLコレステロール、及びトリグリセリドを低下させることなくhsCRPレベルを有意に低下させ、 150 mg の用量は、副作用の許容レベルを維持しながら再発性心血管事象の発生率を有意に低下させた。

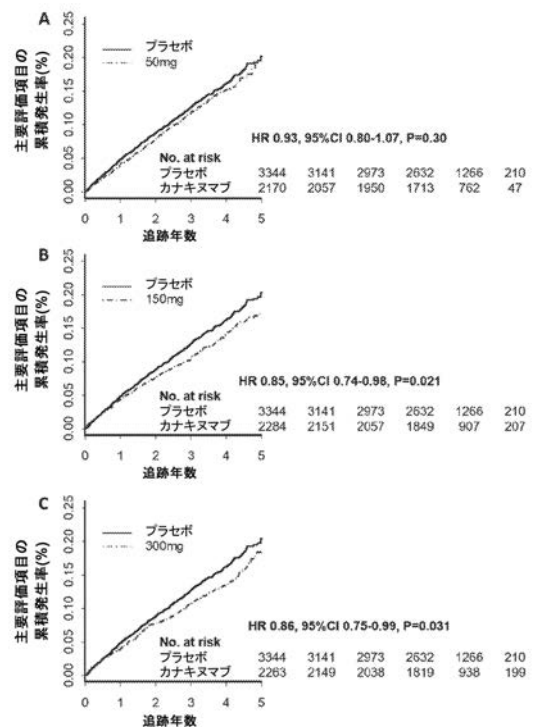
【図1】

図1

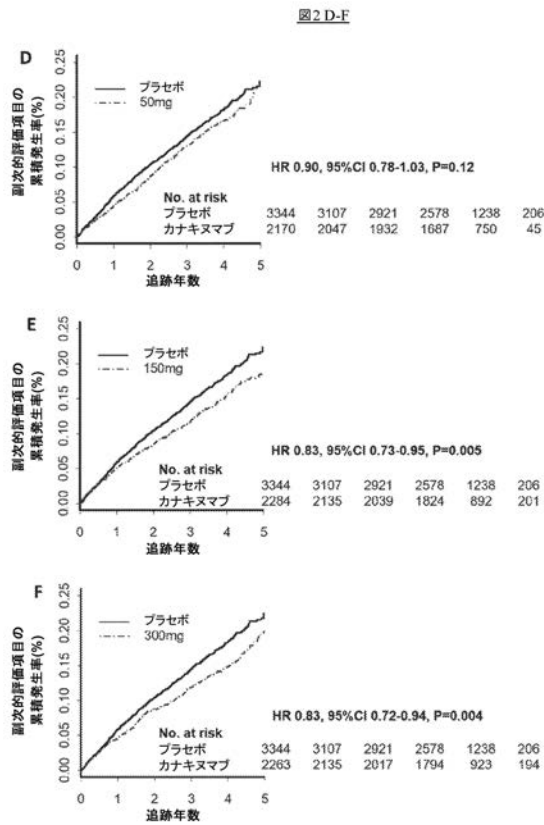


【図2 - 1】

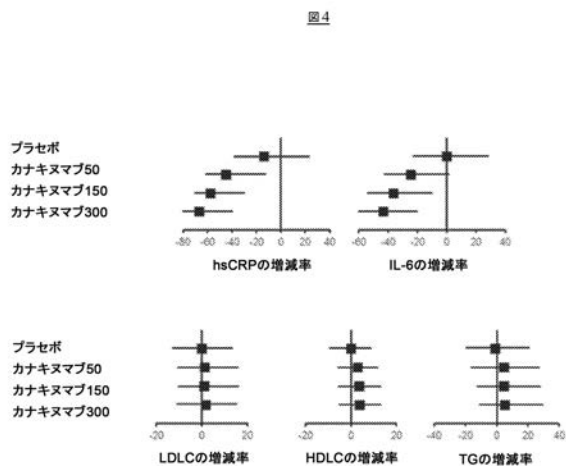
図2 A-C



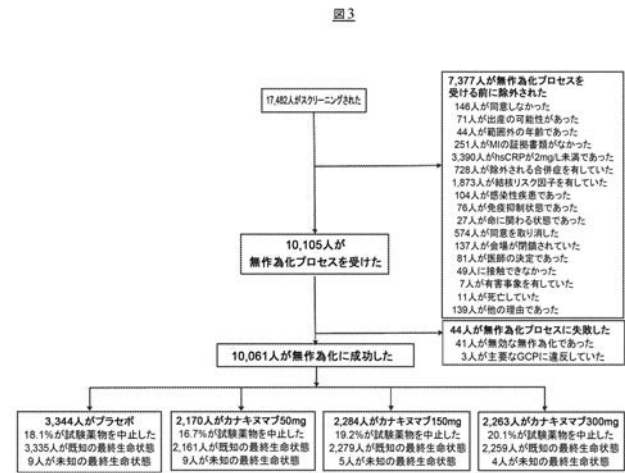
【図 2 - 2】



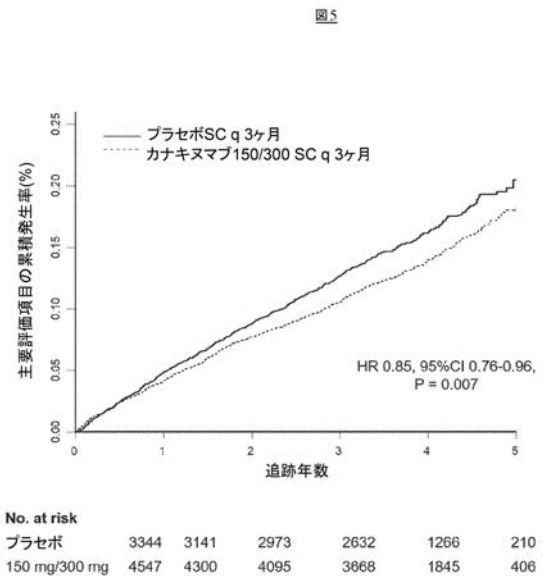
【図 4】



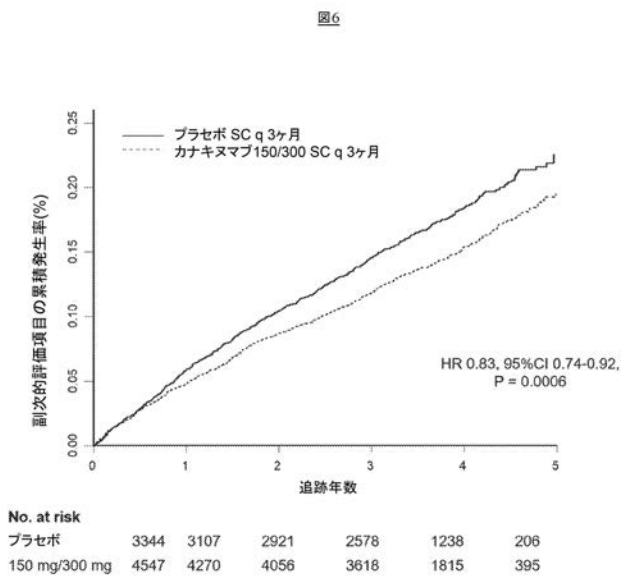
【図 3】



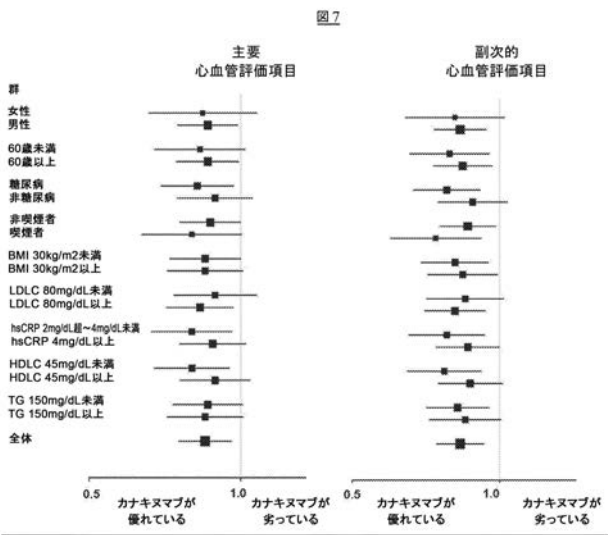
【図 5】



【 図 6 】



【 図 7 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/056468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/24

ADD. A61K39/00

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

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, Sequence Search, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PAUL M RIDKER ET AL: "Interleukin-1 inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: Rationale and Design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)", AMERICAN HEART JOURNAL, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 162, no. 4, 20 June 2011 (2011-06-20), pages 597-605, XP028308077, ISSN: 0002-8703, DOI: 10.1016/J.AHJ.2011.06.012 [retrieved on 2011-06-23] the whole document ----- -/--	1-20

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2018

Date of mailing of the international search report

10/12/2018

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Wagner, René

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/056468

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: "Novartis Phase III study shows ACZ885 (canakinumab) reduces cardiovascular risk in people who survived a heart attack Novartis",</p> <p>22 June 2017 (2017-06-22), XP055524612, Retrieved from the Internet: URL:https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-phase-iii-study-shows-acz885-canakinumab-reduces-cardiovascular-risk [retrieved on 2018-11-16] page 3 page 6</p>	1-18
X	<p>-----</p> <p>CHOUDHURY ROBIN P ET AL: "Arterial Effects of Canakinumab in Patients With Atherosclerosis and Type 2 Diabetes or Glucose Intolerance", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 68, no. 16, 10 October 2016 (2016-10-10), pages 1769-1780, XP029762070, ISSN: 0735-1097, DOI: 10.1016/J.JACC.2016.07.768 page 1769</p> <p>-----</p>	19,20
X,P	<p>PAUL M RIDKER ET AL: "Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, - NEJM -, vol. 377, no. 12, 27 August 2017 (2017-08-27), pages 1119-1131, XP055524405, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoal707914 the whole document</p> <p>-----</p>	1-20
A	<p>WO 2013/049278 A1 (NOVARTIS AG [CH]; THUREN TOM [US]; ZALEWSKI ANDREW [US]; SHETZLINE MIC) 4 April 2013 (2013-04-04) page 40 - page 44</p> <p>-----</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/056468

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013049278 A1	04-04-2013	AR 088083 A1	07-05-2014
		AU 2012316083 A1	17-04-2014
		AU 2016202177 A1	28-04-2016
		AU 2018202009 A1	12-04-2018
		BR 112014007253 A2	28-03-2017
		CA 2849466 A1	04-04-2013
		TW 201315482 A	16-04-2013
		US 2014356356 A1	04-12-2014
		US 2017275358 A1	28-09-2017
		WO 2013049278 A1	04-04-2013

フロントページの続き

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

(72)発明者 トゥレン, トム

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07936, 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 コーポレーション内

(72)発明者 ブッシュ, クリストファー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07936, 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 コーポレーション内

Fターム(参考) 4C085 AA14 CC23 EE01 GG04