

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年6月28日(2007.6.28)

【公表番号】特表2003-513012(P2003-513012A)

【公表日】平成15年4月8日(2003.4.8)

【出願番号】特願2001-514978(P2001-514978)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	43/00	
A 6 1 K	37/02	

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月25日(2007.4.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】骨髄病変を縮小または緩和するように、骨髄病変を伴うB細胞性リンパ腫を有する患者を治療するための、抗CD20抗体またはその断片を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項2】骨髄病変が初期段階で25%を上回る請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】治療が骨髄病変を25%未満に縮小させる請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】抗CD20抗体がヒト、キメラまたはヒト化抗体である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】抗CD20抗体が抗CD20キメラ抗体である請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】抗CD20キメラ抗体がリツキシマブ(rituximab)である請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】骨髄病変を縮小または緩和するように、骨髄病変を伴うB細胞性リンパ腫を有する患者を治療するための、抗CD20抗体またはその断片、および放射性標識抗体を含む、キット。

【請求項8】放射性標識抗体が抗CD20抗体である請求項7記載のキット。

【請求項9】放射性標識抗CD20抗体がY2B8である請求項8記載のキット。

【請求項10】放射性標識抗CD20抗体を用量約0.1~0.5mCi/kgで含む請求項9記載のキット。

【請求項11】骨髄病変を縮小または緩和するように、骨髄病変を伴うB細胞性リンパ腫を有する患者を治療するための、抗CD20抗体またはその断片、およびCD20の発現を癌性B細胞表面でアップレギュレーションすることができる少なくとも1種類のサイトカインを含む、キット。

【請求項12】サイトカインがIL-4, GM-CSFおよびTNF-から構成される群より選択される請求項11記載のキット。

【請求項 13】 化学療法薬をさらに含む請求項 7記載のキット。

【請求項 14】 化学療法薬が、CHOP、ICE、ミトザントロン、シタラビン、DVP、ATRA、イダルビシン、ヘルツァー化学療法、La La化学療法、ABVD、CEOP、2-CdA、FLAG & IDA（後のG-CSF処理を併用または併用なし）、VAD、M & P、C-Weekly、ABCM、MOPPおよびDHAPから構成される群より選択される請求項 13記載のキット。

【請求項 15】 化学療法薬がCHOPである請求項 14記載のキット。

【請求項 16】 骨髄病変を縮小または緩和するように、骨髄病変を伴うB細胞性リンパ腫を有する患者を治療するための、抗CD20抗体またはその断片、および少なくとも1種類のサイトカインを含む、キット。

【請求項 17】 少なくとも1種類のサイトカインが、インターフェロン、GM-CSFおよびG-CSFから構成される群より選択される請求項 16記載のキット。

【請求項 18】 B細胞性リンパ腫が非ホジキンリンパ腫（NHL）である請求項 1記載の医薬組成物。

【請求項 19】 NHLが、軽度/濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、小リンパ球性（SLL）NHL、中等度/濾胞性NHL、中等度びまん性NHL、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、高度小非分割細胞性NHL、大きな（bulky）疾患NHL、マントル細胞リンパ腫、エイズ関連リンパ腫およびワルデンシュトロームマクログロブリン血症から構成される群より選択される請求項 18記載の医薬組成物。

【請求項 20】 放射免疫治療前に、非ホジキンリンパ腫を有する患者の骨髄内癌性B細胞数を減少させるための、有効量の抗CD20抗体を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項 21】 抗CD20抗体がヒト抗体、キメラ抗体またはヒト化抗体である請求項 20記載の医薬組成物。

【請求項 22】 抗体がキメラ抗体である請求項 21記載の医薬組成物。

【請求項 23】 キメラ抗体がリツキシマブ（rituximab）である請求項 22記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

抗体「断片」という用語は、意図する標的と結合し、意図する結果をもたらす上で効果のある、治療抗体の治療効果を示すいすれかの部分または誘導体を含む。Fab₂断片、Fab断片、Fv断片、ドメイン欠失抗体などが含まれる。本発明において使用する抗体は、ヒトエフェクター機能刺激能のあるヒトの一定領域ドメインを含む抗体であるような、ヒト抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体であることが好ましい。好ましい抗体は、抗CD20キメラ抗体リツキシマブ（rituximab）である（米国での商品名はRituxan（登録商標）、英国での商品名はMabthera（登録商標））。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

本発明で用いる用量は、患者、骨髄病変の程度、および使用する抗体によって変えて良い。リツキシマブ（rituximab）などの抗CD20キメラ抗体は、少なくとも用量約50mg/m²/週で少なくとも4週間投与して良い。好ましい投与法は、約375mg/m²/週で4週間である。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 0 1 8】

本発明の方法は、様々なB細胞性リンパ腫に使用できるが、前記B細胞性リンパ腫が非ホジキンリンパ腫（NHL）である場合は特に有用である。リツキシマブ（rituximab）はすでに軽度濾胞性NHLの治療について認可されているが、本発明者らは、リツキシマブ（rituximab）が大きな（bulky）疾患を含む中等度および高度NHLの治療にも驚くほど有益であることを認めている。従って、軽度/濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、小リンパ球性（SL）NHL、中等度/濾胞性NHL、中等度びまん性NHL、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、高度免疫芽球性NHL、高度リンパ芽球性NHL、高度小非分割細胞性NHL、bulky疾患NHL、マントル細胞リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、およびワルデンシュトローム（Waldenstrom's）マクログロブリン血症（Macroglobulinemia）が放射免疫治療の適用を困難にする骨髄病変を併発している限り、本発明の方法により治療可能なリンパ腫にはこのようなリンパ腫が含まれる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 0 2 0】

（再発性（relapsed）または難治性（refractory）非ホジキンリンパ腫（NHL）の放射免疫療法：Y2B8第I/II相⁹⁰Y治験）

この第I/II相治験の対象は、58例の再発性または難治性のNHL患者であり、年齢の中央値は60歳で、骨髄病変患者が43%、5cmを上回る大きな病変を有する患者が60%であった（White et al. Poster Presentation at VII International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland. Annals of Oncology Supple. 3 (1999) 10:64 (215)）。全患者に対し、¹¹¹In標識抗体In2B8, 5mCiを投与した後に、ガンマカメラによる測定、および尿および血液試料の連續採取による線量測定を実施した。画像診断と治療の後、リツキシマブ（rituximab）を用いて末梢B細胞を除去し、放射性標識抗体の分布を最適化した。1週間後、Y2B8（0.2、0.3または0.4mCi/kg）を第2群および3群の患者に投与した。骨髄または幹細胞の収集は実施しなかった。