

(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2019-529433

(P2019-529433A)

(43) 公表日 令和1年10月17日(2019.10.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 39/395 (2006.01)	A 61 K 39/395	L 4 C 076
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 K 39/395	N 4 C 084
A61P 7/00 (2006.01)	A 61 K 39/395	T 4 C 085
A61K 51/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 C 086
A61K 33/244 (2019.01)	A 61 P 7/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-515291 (P2019-515291)	(71) 出願人	519089783 ノルディック ナノベクター アルメン
(86) (22) 出願日	平成29年9月15日 (2017.9.15)		アクスイエ セルスカプ
(85) 翻訳文提出日	平成31年4月11日 (2019.4.11)		ノルウェー国, 0884 オスロ, ケルソ
(86) 國際出願番号	PCT/EP2017/073336		スペイエン 168ペー
(87) 國際公開番号	W02018/050851	(74) 代理人	100099759
(87) 國際公開日	平成30年3月22日 (2018.3.22)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	16189191.6	(74) 代理人	100123582
(32) 優先日	平成28年9月16日 (2016.9.16)		弁理士 三橋 真二
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧洲特許庁 (EP)	(74) 代理人	100117019
(31) 優先権主張番号	17164164.0		弁理士 渡辺 陽一
(32) 優先日	平成29年3月31日 (2017.3.31)	(74) 代理人	100141977
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧洲特許庁 (EP)		弁理士 中島 勝
		(74) 代理人	100150810
			弁理士 武居 良太郎

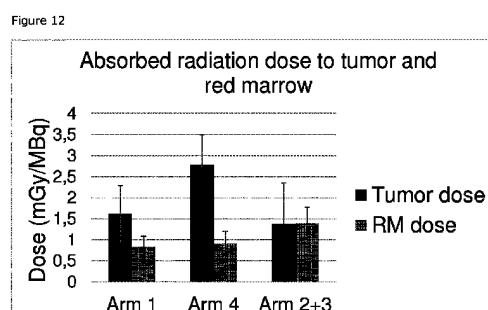
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】リロトマブおよび177Lu-リロトマブ・サテトラキセタンを用いた非ホジキンリンパ腫の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、非ホジキンリンパ腫の治療における¹⁷⁷Lu-リロトマブ・サテトラキセタンの使用に関する。本発明の側面は、特有の濃度、前処置および予備投与を伴う特有の投与様式を含む。

【選択図】図12



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

10 ~ 20 MBq / kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与することを含む、

臨床的に適切な投与様式に従って ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 2】

a) 20 ~ 100 mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後

b) 10 ~ 20 MBq / kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、

それを必要とする患者に投与することを含む、

投与様式に従って ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが投与される、

非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための請求項 1 に記載の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 3】

^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 15 MBq / kg の濃度で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 4】

^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 20 MBq / kg の濃度で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 5】

リロトマブが 20 mg / m² の濃度で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 6】

リロトマブが 60 mg / m² の濃度で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 7】

リロトマブが 100 mg / m² の濃度で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 8】

リロトマブが 40 mg / m² の濃度で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 9】

^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 24 時間以内にリロトマブが予備投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 10】

工程 a) の前にさらに前処置工程を含み、前処置工程は、375 mg / m² のリツキシマブを 1 回、2 回、または 3 回以上投与する前処置を含む、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 11】

375 mg / m² のリツキシマブを ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン投与の 28 日前および 21 日前に投与する、請求項 10 に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使

10

20

30

40

50

用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項12】

$375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン投与の14日前に投与する、請求項10に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項13】

$375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン投与の14日前に注入し、また投与前4時間以内に再度注入する、請求項10または12に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

10

【請求項14】

リンパ腫は、悪性度I～IIIAの濾胞性、辺縁帯、小リンパ球性、リンパ形質細胞性、AML、CLL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、11Q23/MLL転座を伴うAML、およびマントル細胞からなる群より選択される亜型である、請求項1～13のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項15】

患者がリツキシマブによる治療後に再発している、請求項1～14のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

20

【請求項16】

a) $20\sim100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後
b) $10\sim20\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、
それを必要とする患者に投与することを含む、
投与様式に従ってリロトマブが投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。

【請求項17】

a) $20\sim100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後
b) $10\sim20\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、
それを必要とする患者に投与することを含む、
投与様式に従ってリロトマブおよび 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンが投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブおよび 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

30

【請求項18】

177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に $20\sim100\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で投与される、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。

【請求項19】

0) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを投与する前処置を行い、
a) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前4時間以内に $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後
b) $15\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、
それを必要とする患者に投与することを含む、
投与様式に従って 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンが投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

40

【請求項20】

0) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを投与する前処置を行い、
a) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前4時間以内に $100\text{mg}/\text{m}^2$

50

² のリロトマブを予備投与し、その後

b) 20 M B q / k g の ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与することを含む、

投与様式に従って ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンが投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 2 1】

0) ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に、375 m g / m² のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 4 時間以内に 60 m g / m² のリロトマブを予備投与し、その後

b) 15 M B q / k g の ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与することを含む、

投与様式に従って ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンが投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 2 2】

0) ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に、375 m g / m² のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 4 時間以内に 60 m g / m² のリロトマブを予備投与し、その後

b) 20 M B q / k g の ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与することを含む、

投与様式に従って ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンが投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 2 3】

0) ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に、375 m g / m² のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 4 時間以内に 40 m g / 患者のリロトマブを予備投与し、その後

b) 15 M B q / k g の ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与することを含む、

投与様式に従って ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンが投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 2 4】

0) ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に、375 m g / m² のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 4 時間以内に 40 m g / 患者のリロトマブを予備投与し、その後

b) 20 M B q / k g の ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与することを含む、

投与様式に従って ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタンが投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

【請求項 2 5】

1 m l あたり、0.75 m g のルテチウム (¹⁷⁷ Lu) リロトマブ・サテトラキセタン、0.46 m g の酢酸アンモニウム、および微量の H C l₃ を含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

1 m l あたり、30.86 m g のアスコルビン酸ナトリウム、0.31 m g の D T P A 、0.17 m g の N a O H 、60.82 m g の組換えヒトアルブミン、3.32 m g のリン酸二水素ナトリウム一水和物、および 4.34 m g の塩化ナトリウムを含み、p H を 6.9 ~ 7.0 に調整した医薬組成物。

【請求項 2 7】

10

20

30

40

50

請求項 25 に記載した医薬組成物を 14 % 含み、請求項 26 に記載した医薬組成物を 86 % 含む、医薬組成物。

【請求項 28】

1 m l あたり、5 mg のリロトマブ、12.7 mg のリン酸水素二ナトリウム十二水和物、0.7 mg のリン酸二水素ナトリウム二水和物、0.5 mg の塩化ナトリウム、50 mg のショ糖、0.2 mg のポリソルベート 20、および注射用水 1 m l を含む医薬組成物。

【請求項 29】

非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための、請求項 25 ~ 28 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非ホジキンリンパ腫の治療における¹⁷⁷Lu と結合したモノクローナル抗体の使用に関する。本発明の側面は、¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを中心的な薬剤とする、特有の濃度、予備治療および予備投薬を伴う特有の投与様式を含む。

【背景技術】

【0002】

非ホジキンリンパ腫（NHL）は、最も一般的な悪性血液疾患の一群である。NHL はホジキンリンパ腫を除くあらゆる種類のリンパ腫を含む血液がんの多様な群からなる。NHL は白血球の一種であるリンパ球から発生する腫瘍である。NHL は臨床的挙動、形態学的外観、免疫学および分子表現型によって異なる。その多様な病型は捕捉した腫瘍性リンパ球の様々な分化の段階を示す。それらの自然史に基づいて、NHL は臨床的に遅発性（indolent）、侵襲性（aggressive）、および高度侵襲性（highly aggressive）に分類できる。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫および濾胞性リンパ腫は最も一般的な亜型である。

20

【0003】

NHL は米国で 5 番目に多いがんの要因であり、2012 年の推定発生数は 70,130 例である。濾胞性中心細胞リンパ腫は 2 番目に一般的な亜型で、全 NHL の約 40 % を占める。1950 年以来、NHL の発生率は年約 4 % ずつ着実に増加している。治療法は通常、リンパ腫の種類とその病期、その他の予後因子に依存する。治療法の選択肢には、放射線療法、化学療法、免疫療法、放射線免疫療法（RIT）、骨髄移植または末梢血幹細胞移植がある。B 細胞性リンパ腫および濾胞性リンパ腫では、リツキシマブ（免疫療法）と化学療法の併用、または CHOP（シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、オンコビンおよびプレドニゾン）などの薬剤を併用する療法がある。

30

【0004】

再発性の遅発性リンパ腫の患者は、リツキシマブ、リツキシマブと化学療法の併用療法、または他の化学療法の併用療法に繰り返し反応するが、再発するたびに反応は減少する。

40

【0005】

RIT の目的は、同位体を標的とするモノクローナル抗体（MoAb）を使用することで、正常細胞に対する毒性を抑えつつ腫瘍組織への放射線照射を行うことである。ベータ線放出放射性免疫複合体（RIC）は、リツキシマブや化学療法に抵抗性のものを含む再発性または難治性の B 細胞リンパ腫を罹患する患者に対し、高い臨床活性を示す。非放射性免疫療法と比較し、RIT はより有効であると同時に費用対効果が大きいことが臨床成績によって示されている。最近のいくつかの単群試験において、未治療の遅発性 NHL 患者に対して RIT を単独または化学療法と併用して投与した場合、90 ~ 100 % の反応および 60 ~ 95 % の永続的な寛解をもたらすことが示された。

【0006】

遅発性 NHL に対する最先端治療として実施された RIT の第 3 相臨床試験では、導入

50

的な化学療法の実施後に⁹⁰Y イブリツモマブ・チウキセタン(ゼヴァリン)による強化療法を行うことで、未治療の第2相または第4相の濾胞性リンパ腫患者の無増悪生存期間が著しく延長したことが報告されている。別の研究では、遅発性および侵襲性NHL患者に対し、化学療法、次いで骨髄破壊的用量の⁹⁰Y イブリツモマブ・チウキセタンの投与、最後に自家幹細胞移植を実施するサイクルを4回繰り返す治療を行った。

【0007】

30ヶ月の経過観察後、全生存率は87%、無再発生存率は69%であった。骨髄破壊的用量の⁹⁰Y イブリツモマブ・チウキセタンが投与されたものの、RITの容忍性は良好であった。放射線を低線量率で照射することで、RITは非血液学的毒性を最小限に抑えつつ、血液学的悪性腫瘍に有効に作用する。

10

【0008】

抗CD20 RITを患者に実施する場合、放射標識された抗CD20抗体を投与する直前に大量の非標識抗CD20抗体を投与する。このような予備投与は、血液および脾臓中の容易に接近可能なB細胞をおそらく部分的に飽和させ、十分な放射標識抗体がこれらの部位を迂回してリンパ節や大きい腫瘍のような接近困難な区画に浸透することで、腫瘍における放射標識抗体濃度を最大化するのに必要である。

【0009】

しかし、長期間多量の非標識抗CD20抗体を曝露すると、腫瘍細胞上のCD20抗原が遮断され、抗CD20 RITの効果が低下する可能性がある。臨床的および非臨床的研究から、ある状況において血中のリツキシマブ濃度が非常に低いと、腫瘍細胞に対する標的指向性が減少し、結果的にCD20指向性RITの臨床的有効性を損なう可能性が示されている。この問題に対する一つの解決策は、最後の治療周期のRIT前に行う非標識リツキシマブの投与を省略することであろう。あるいは、CD37のような他のB細胞表面抗原を標的とする選択も可能である。

20

【0010】

標的抗原としてCD37を用いるRITは、¹³¹I標識マウスモノクローナル抗体(MB-1)を用いて、マウスモデルおよび低、中、高リスクNHLを有する患者の両方で以前から研究されてきた。抗CD37抗体を抗CD20抗体と比較したところ、¹³¹I標識RICの内在化および分解に関してCD37の方がCD20よりも優れることが分かった。

30

【0011】

さらに、CD20の患者の59%およびCD37の患者の50%で良好な生体内分布が得られた。良好な生体内分布を得るのに必要な抗体の準備的投与量は、CD20よりもCD37の方が高かった。(CD37抗体に対する)¹³¹I MB-1で治療した6人の患者全員が完全寛解を示し、そのうち3人は骨髄移植を受けた。CD20に対する¹³¹I標識抗体で治療した12人の患者のうち10人が完全寛解を示し、11人が骨髄移植を必要とした。この試験で観察された臨床反応にもかかわらず、CD20の成績はCD37よりもわずかに優れていると評価された。

【0012】

その結果、CD20は商業的に利用可能な放射性免疫複合体(RIC)の開発に向けた標的抗原として選択された。この開発は2003年にベキサー(Exxar)とゼヴァリン(Zevalin)のFDA承認につながった。RICにおけるCD37を標的とした努力はその後行われていない。しかし、トゥルービオン・ファーマシューティカルズ(Trubion Pharmaceuticals)は、B細胞白血病/リンパ腫細胞系および原発性慢性リンパ性白血病細胞に対するアポトーシスおよび抗体依存性細胞傷害を誘導する、非放射性CD37結合性小モジュラー免疫薬を開発した。したがって、以前の研究はCD37が免疫療法およびRITの両者にとって強力な標的であることを示している。

40

【0013】

上記のCD37 RITの初期の研究では、¹³¹I標識のクロラミント法を使用した。抗原抗体複合体が内在化される場合、ヨードゲンまたはクロラミント法で抗体に標識

50

された¹³¹Iは細胞に保持されない。核種は細胞内で細胞内酵素によって抗体から除去され、腫瘍細胞から拡散し離脱する。同様にCD22抗体においていわゆる脱ハロゲン化が示されており、これらも内在化される。

【0014】

しかし、いわゆるキレート剤を用いて抗体を標識する金属放射性核種はより安定しており、より高い濃度で細胞内に保持される。抗原を内在化する金属性放射性核種は腫瘍標的化に使用できるとともに、腫瘍取り込み率も非内在化抗体より高くなる可能性がある。

【0015】

ノルウェー・ラジウム病院(Norwegian Radium Hospital)において、1980年代にCD37に対する抗体(リロトマブ、HH1とも呼ばれる)が開発された。リロトマブおよび抗CD20抗体であるリツキシマブを¹²⁵Iおよび¹¹¹Inの両方で標識し、リンパ腫細胞株と4日間培養した後、細胞結合活性を測定した。その結果、RICの異化の問題は、¹¹¹Inまたは¹⁷⁷Luのような金属核種で標識することで回避できることが示された。

【0016】

今日の治療で使用される最も一般的な放射性医薬品は、崩壊してベータ粒子を放出する物質を利用している。ベータ粒子は原子核から放出される電子である。治療法として承認されているベータ放射体には、ヨウ素131($T_{1/2} = 8$ 日)、イットリウム90($T_{1/2} = 2.7$ 日)、ルテチウム177($T_{1/2} = 6.7$ 日)が含まれる。¹⁷⁷Luは、抗体の標識に適していることが証明されており、放出される粒子は十分なエネルギー($E_{max} = 0.497\text{ MeV}$ 、 $T_{1/2} = 6.7$ 日)を持つため、ベタルチン(Beta lutin)で選択的に使用された。さらに、¹⁷⁷Luは光子の存在量が低く($E = 113\text{ keV}$ 、存在量 = 6.5% ; $E = 208\text{ keV}$ 、存在量 = 11%)、造影に対してほぼ理想的なエネルギーを有する。

【0017】

ノルウェー・ラジウム病院と共同で、再発性NHLの治療用にベタルチン(キレート剤p-SCN-ベンジル-DOTAを介して¹⁷⁷Luで標識したリロトマブ、または¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン)が開発された。

【0018】

RITEによって治療量の放射線を腫瘍細胞のDNAに直接送達することが可能となる。放射性核種はベータ粒子放射体である。ベータ粒子は、NHLを治療するのに適した組織中のエネルギーおよび領域を持つ電子である。吸収された放射線はDNA損傷と腫瘍細胞死をもたらす。放射性標識抗体から放出された放射線は、抗体結合細胞だけでなく近隣の細胞にも影響を及ぼす。このようなRITEの作用機序は、大きな腫瘍や血管新生が不十分な腫瘍を有する患者を治療するのに特に有益となるかもしれない。

【0019】

ベタルチンは、細胞内およびマウスにおける標的化能力、治療効果および毒性が評価されている。リロトマブは、リツキシマブがCD20に対して有するのと同様またはより良好なCD37に対する結合特性を持っている。単一細胞に対する治療は、¹⁷⁷Luリツキシマブよりもベタルチンが有意に優れる効果を示した。骨髄に腫瘍細胞を有するSCIDマウスにおけるベタルチンのMTDは、50~100MBq/kgであった(Dahle et al. 2013)。骨髄に腫瘍細胞のないヌードマウスを用いた研究では、MTDは500MBq/kgを超えた(Repetto et al. 2015)。

【0020】

ベタルチンを用いた体内分布研究では、¹⁷⁷Luリツキシマブと同様に、腫瘍への高い取り込み、および正常臓器への取り込みが示されている。今日までの前臨床成績では、ベタルチンは腫瘍細胞への取り込みが高く、適切な生体内分布特性を有し、マウスモデルで示された有効性は興味深い臨床成績が潜在的に見込まれることを示している。

【0021】

このように、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは非ホジキンリンパ腫の治療

10

20

30

40

50

に対する候補である。

【0022】

一方、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが一般に利用される前には深刻な課題がある。

【0023】

これらは、例えば ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの血液学的毒性の問題、および ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの活性を高めて、患者に対する部分的または完全な応答を得る可能性を向上させる最適な方法を見出すことに関する。

【0024】

今回これらの課題は驚くほど克服された。

10

【発明の概要】

【0025】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、 $20 \sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $10 \sim 50\text{MBq}/\text{kg}$ の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

【0026】

本発明の別の側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いるリロトマブに関し、リロトマブは、 $20 \sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $10 \sim 50\text{MBq}/\text{kg}$ の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

20

【0027】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いるリロトマブと ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せに関し、リロトマブと ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、 $20 \sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $10 \sim 50\text{MBq}/\text{kg}$ の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

【0028】

本発明のさらに別の側面は、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液学的毒性の低減のために使用するためのリロトマブに関し、リロトマブは ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に $20 \sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で投与される。

30

【0029】

本発明の別の側面は、 $20 \sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、続いて $10 \sim 50\text{MBq}/\text{kg}$ の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式で ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンをそれを必要とする患者に投与することを含む、非ホジキンリンパ腫の治療方法に関する。

【0030】

本発明の一実施形態は、 $10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45$ 、および $50\text{MBq}/\text{kg}$ からなる群から選択される濃度で投与する ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関する。

40

【0031】

本発明の別の実施形態は、 $20, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 200, 250\text{mg}/\text{m}^2$ からなる群から選択される濃度で投与するリロトマブに関する。

【0032】

本発明のさらなる実施形態は、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前24時間以内、例えば4時間以内に実施されるリロトマブの予備投与に関する。

【0033】

50

本発明の別の実施形態は、予備投与前の前処置工程をさらに含む本発明の使用および方法に關し、前処置工程が $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリツキシマブを 1 回、2 回、3 回またはそれ以上注入する前処置であることを含む。

【0034】

本発明のさらに別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与の 28 日前および 21 日前に $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリツキシマブを注入することに関する。

【0035】

本発明のさらに別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与の 14 日前に $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリツキシマブを注入することに関する。

【0036】

本発明のさらに別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与の 14 日前および 4 時間以内前に $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリツキシマブを注入することに関する。

【0037】

本発明の別の実施形態は、悪性度 I ~ IIIA の濾胞性、辺縁帯、小リンパ球性、リンパ形質細胞性、およびマントル細胞からなる群より選択される亜型であるリンパ腫に関する。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図 1】第 3 群（リツキシマブ予備投与）および第 4 群（ $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ リロトマブ予備投与）の血小板数を示す。第 3 群の患者は悪性度 3 ~ 4 の血液学的な中毒にかかっているが、第 4 群は中毒にかかっていない。

【図 2】第 1 群（ 40 mg リロトマブ予備投与）、第 3 群（リツキシマブ予備投与）および第 4 群（ $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ リロトマブ予備投与）の好中球数を示す。第 3 群の患者は悪性度 3 ~ 4 の中毒にかかっているが、第 4 群は中毒にかかっておらず、第 1 群はその中間である。

【図 3】治療群間で大きな差を示す PK 特性を示す。第 1 群 = 40 mg リロトマブ予備投与、第 2 群 = 予備投与なし、第 3 群 = リツキシマブ予備投与、第 4 群 = $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ リロトマブ予備投与。

【図 4】投与様式の一例を示す。

【図 5】第 1 群（ 40 mg 予備投与）、第 2 群（予備投与なし）、第 3 群（リツキシマブ予備投与）および第 4 群（ $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ リロトマブ予備投与）における患者の血小板数を示す。第 2 群と第 3 群は悪性度 3 ~ 4 の毒性があり、第 1 群の毒性はより低く、第 4 群の毒性はなかった。

【図 6】第 1 群（ 40 mg 予備投与）、第 2 群（予備投与なし）、第 3 群（リツキシマブ予備投与）および第 4 群（ $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ リロトマブ予備投与）における患者の好中球数を示す。第 2 群と第 3 群は悪性度 3 ~ 4 の毒性があり、第 1 群の中毒性はより低く、第 4 群の中毒性はなかった。

【図 7】治療群間で大きな差を示す PK 特性を示す。第 1 群 = 40 mg リロトマブ予備投与、第 2 群 = 予備投与なし、第 3 群 = リツキシマブ予備投与、第 4 群 = $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ リロトマブ予備投与。

【図 8】試験した投与様式の一例を示す。

【図 9】23 名の第 1 群の患者における血小板数および好中球数の最小値の平均値が、3 名の第 4 群の患者の平均値より低いことを示す。

【図 10】用量制限毒性および悪性度 3 ~ 4 の有害事象の数が、第 1 群より第 4 群で低く、第 2 群で最大であったことを示す。

【図 11】試験した投与様式に対する各反応率を示す。

【図 12】試験した予備投与および前処置の 4 試験群を示す。2 試験群は非標識リロトマブの予備投与を実施（第 1 群は 40 mg で固定、第 4 群は $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ 体表面積投与量）、2 試験群は実施せず（第 2 群および第 3 群）。リロトマブの予備投与は、 177 L u

u リロトマブ・サテトラキセタンで治療を行う患者の赤色骨髓吸収線量を軽減する効果があり、その増加量はより高い腫瘍線量と相關することがわかった。

【図13】15および20MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンを投与した第1群および第4群の平均血小板数を示す。

【図14】15および20MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンを投与した第1群および第4群の平均好中球数を示す。

【発明の詳細な説明】

【0039】

本発明は¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンとリロトマブを併用し、リツキシマブを併用または併用しない、非ホジキンリンパ腫の治療に関するもので、意外にも特定の治療様式が有利な効果をもつことを本発明者らは発見した。

10

【0040】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫または他のCD37陽性血液がんの治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、10~20MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンを含む臨床的に適切な様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

【0041】

臨床的に関連のある投与様式は、非ホジキンリンパ腫に罹患している個人に対して、臨床的関連性と効果を持つ様式と見なされる。

20

【0042】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、a) 20~100mg/m²のリロトマブの予備投与、続いてb) 10~20MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

【0043】

本文脈において、治療という用語は、何らかの改善および例えば進行中の疾患の安定化を含む、がんの完全な治療の一部と見なされる。

30

【0044】

したがって、治療という用語は、本開示の実施例で試験された基準のいずれかの改善と見なされる。ある基準は全奏効率(ORR)である。別の基準は完全寛解(CR)である。さらには部分奏功(PR)である。別の基準は病勢安定(SD)である。

【0045】

リロトマブを予備投与する効果は、リンパ系器官に残るB細胞に対する結合の遮断により生じる可能性がある。これはリツキシマブによる治療後がより効果的である。

【0046】

リロトマブの注入前に解熱剤および抗ヒスタミン剤からなる予備投薬を実施してもよい。

40

【0047】

したがって、本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンおよびリロトマブに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは特定の様式に従って投与される。

【0048】

(治療方法および材料)

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、20~250mg/m²のリロトマブの予備投与、続いて10~50MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

50

【0049】

本発明の全ての側面および実施形態において、リロトマブの予備投与量 20 ~ 250 mg / m² は、40 ~ 500 mg / 患者に置換してもよい。

【0050】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブに関し、リロトマブは、20 ~ 250 mg / m² のリロトマブの予備投与、続いて 10 ~ 50 MBq / kg の¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

【0051】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組み合わせに関し、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、20 ~ 250 mg / m² のリロトマブの予備投与、続いて 10 ~ 50 MBq / kg の¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。10

【0052】

本発明のさらに別の側面は、¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液学的毒性の低減に使用するためのリロトマブに関し、リロトマブは¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前に 20 ~ 250 mg / m² の用量で投与される。

【0053】

本発明の別の側面は、非ホジキンリンパ腫の治療方法に関し、20 ~ 250 mg / m² のリロトマブの予備投与、続いて 10 ~ 50 MBq / kg の¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式で¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与されることを含む。20

【0054】

本発明の療法または治療は、単独療法、他の療法と組み合わせ、優先的には標準治療として実施することができる。

【0055】

そのような他の療法は、前処置、外科手術、化学療法（ドキソルビシン、ビンプラスチンおよびゲムシタビンを含む）、免疫療法、抗体療法、光線力学療法、プロテアソーム阻害剤（ボルテゾミブを含む）、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ボリノスタットおよびスベロイルアニリド・ヒドロキサム酸を含む）、ビタミンD₃ およびビタミンD₃類似体、細胞周期チェックポイント阻害剤（UCN-01 および 2-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドを含む）、低酸素細胞放射線増感剤（メトロニダゾールおよびミソニダゾールを含む）、アポトーシス誘導剤（ウイザフェリンA および ベネトクラックスを含む）、放射線増感剤、放射線免疫療法、またはこれらの2種以上の組み合わせからなる群から選択される1種以上のものであってよい。30

【0056】

本発明の一実施形態では、本発明に従って治療されている患者はすでにがんの治療を受けている。

【0057】

本発明の一実施形態では、治療法は上述の治療法のうちの1種以上である。好ましい実施形態ではリツキシマブ治療があり、この場合患者はリツキシマブ治療後に再発した患者でもよい。40

【0058】

従って、本発明の一実施形態は、本発明による非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関し、患者はリツキシマブによる治療後に再発している。

【0059】

（リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン）

モノクローナル抗体（mAb または mοAb）であるリロトマブは、以前はテツロマブ

50

または H H 1 として知られ、¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ・サテトラキセタンは、以前は¹ ⁷ ⁷ L u 標識 H H 1 抗体、¹ ⁷ ⁷ L u テツロマブ、または商品名ベタルチンとして知られていた。

【 0 0 6 0 】

¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ・サテトラキセタンは、目的の抗原に結合あるいは標的化できる抗体放射性核種複合体 (A R C) としても知られる放射性免疫複合体 (R I C) である。この場合の抗原は C D 3 7 である。サテトラキセタンは、D O T A の誘導体である p S C N ベンジル D O T A である。

【 0 0 6 1 】

(投与経路)

投与とは、静脈内注入または静脈内注射を意味する。より具体的には、本発明の放射性免疫複合体および抗体は、空気塞栓症を防ぎ、患者への注入速度が推定できる点滴容器に接続する末梢カニューレで静脈内に直接投与できる。

【 0 0 6 2 】

一実施形態では、放射性免疫複合体および / または抗体を繰り返し投与できる。

【 0 0 6 3 】

別の実施形態では、放射性免疫複合体、およびそれに続くモノクローナル抗体 (または免疫複合体) の両方を繰り返し投与できる。

【 0 0 6 4 】

本発明の一実施形態は、他の療法と組み合わせて、または他の療法に加えて投与される本発明の放射性免疫複合体および / または抗体の使用に関する。

【 0 0 6 5 】

本発明の一実施形態では、他の療法は、前処置、化学療法、モノクローナル抗体療法、手術、放射線療法、および / または光線力学療法から選択される。

【 0 0 6 6 】

本発明の別の実施形態では、他の療法は、骨髄移植または幹細胞移植および / または療法である。

【 0 0 6 7 】

(投与量)

本発明では、非ホジキンリンパ腫の治療に¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ・サテトラキセタンを使用する。本発明の一実施形態は、1 0 、 1 2 . 5 、 1 5 、 1 7 . 5 、 2 0 、 2 5 、 3 0 、 3 5 、 4 0 、 4 5 、 5 0 M B q / k g からなる群から選択される濃度で投与する¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【 0 0 6 8 】

本発明の一実施形態は、1 0 M B q / k g の濃度で投与する¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【 0 0 6 9 】

本発明の別の実施形態は、1 2 . 5 M B q / k g の濃度で投与する¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【 0 0 7 0 】

本発明のさらなる実施形態は、1 5 M B q / k g の濃度で投与する¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【 0 0 7 1 】

本発明のさらに別の実施形態は、1 7 . 5 M B q / k g の濃度で投与する¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【 0 0 7 2 】

本発明の別の実施形態は、2 0 M B q / k g の濃度で投与する¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【 0 0 7 3 】

本発明の別の実施形態は、2 5 M B q / k g の濃度で投与する¹ ⁷ ⁷ L u リロトマブ

10

20

30

40

50

・サテトラキセタンに関する。

【0074】

本発明のさらに別の実施形態は、17.5～20MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【0075】

本発明のさらに別の実施形態は、20～25MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【0076】

本発明のさらに別の実施形態は、25～30MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関する。

10

【0077】

本発明のさらに別の実施形態は、30～35MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関する。

10

【0078】

本発明のさらに別の実施形態は、35～40MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【0079】

本発明のさらに別の実施形態は、40～45MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関する。

20

【0080】

本発明のさらに別の実施形態は、45～50MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関する。

【0081】

リロトマブは、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンを投与する前の予備投与に使用する。本発明の一実施形態は、40mg/患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0082】

本発明の別の実施形態は、2～50mg/患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0083】

本発明の別の実施形態は、40mg/患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

30

【0084】

本発明の別の実施形態は、100mg/患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0085】

本発明の別の実施形態は、120mg/患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0086】

本発明の別の実施形態は、150mg/患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0087】

本発明の別の実施形態は、200mg/患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0088】

本発明の別の実施形態は、20mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

40

【0089】

本発明の別の実施形態は、40mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0090】

本発明の別の実施形態は、60mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0091】

本発明の別の実施形態は、20mg/m²の濃度でリロトマブを投与した後、15MBq/kgの濃度で¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【0092】

本発明の別の実施形態は、20mg/m²の濃度でリロトマブを投与した後、17.5

50

M B q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【0093】

本発明の別の実施形態は、20 mg / m² の濃度でリロトマブを投与した後、20 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【0094】

本発明の別の実施形態は、40 mg / m² の濃度でリロトマブを投与した後、15 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

10

【0095】

本発明の別の実施形態は、40 mg / m² の濃度でリロトマブを投与した後、17.5 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【0096】

本発明の別の実施形態は、100 mg / m² の濃度でリロトマブを投与した後、15 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

20

【0097】

本発明の別の実施形態は、100 mg / m² の濃度でリロトマブを投与した後、17.5 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【0098】

本発明の別の実施形態は、40 mg / m² の濃度でリロトマブを投与した後、20 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

30

【0099】

本発明の別の実施形態は、100 mg / m² の濃度でリロトマブを投与した後、20 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【0100】

本発明の別の実施形態は、40 mg / 患者の濃度でリロトマブを投与した後、15 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

30

【0101】

本発明の別の実施形態は、40 mg / 患者の濃度でリロトマブを投与した後、17.5 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【0102】

本発明の別の実施形態は、40 mg / 患者の濃度でリロトマブを投与した後、17.5 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

40

【0103】

本発明の別の実施形態は、100 mg / 患者の濃度でリロトマブを投与した後、15 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【0104】

本発明の別の実施形態は、40 mg / 患者の濃度でリロトマブを投与した後、20 MB q / k g の濃度で^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

50

【 0 1 0 5 】

本発明の別の実施形態は、100mg / 患者の濃度でリロトマブを投与した後、20MBq / kg の濃度で¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【 0 1 0 6 】

本発明の別の実施形態は、50mg / 患者の濃度でリロトマブを投与した後、20MBq / kg の濃度で¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

【 0 1 0 7 】

本発明の別の実施形態は、60mg / 患者の濃度でリロトマブを投与した後、20MBq / kg の濃度で¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する、リロトマブの予備投与に関する。

10

【 0 1 0 8 】

本発明のさらなる実施形態は、50mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは100mg / 患者に等しい。

【 0 1 0 9 】

本発明のさらなる実施形態は、60mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは120mg / 患者に等しい。

【 0 1 1 0 】

本発明の別の実施形態は、75mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは150mg / 患者に等しい。

20

【 0 1 1 1 】

本発明のさらに別の実施形態は、100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは200mg / 患者に等しい。

【 0 1 1 2 】

本発明の別の実施形態は、125mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは250mg / 患者に等しい。

【 0 1 1 3 】

本発明のさらなる実施形態は、150mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは300mg / 患者に等しい。本発明の別の実施形態は、175mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは350mg / 患者に等しい。

30

【 0 1 1 4 】

本発明のさらなる実施形態は、200mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは400mg / 患者に等しい。本発明の別の実施形態は、225mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは450mg / 患者に等しい。

【 0 1 1 5 】

本発明の別の実施形態は、40mg / 患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

【 0 1 1 6 】

本発明の別の実施形態は、50mg / 患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

40

【 0 1 1 7 】

本発明の別の実施形態は、60mg / 患者の濃度で投与するリロトマブに関する。

【 0 1 1 8 】

本発明のさらに別の実施形態は、250mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは500mg / 患者に等しい。本発明の別の実施形態は、20 ~ 250mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは10 ~ 125mg / 患者に等しい。本発明のさらなる実施形態は、20 ~ 100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは40 ~ 200mg / 患者に等しい。

50

【0119】

本発明の別の実施形態は、20～150mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは40～300mg/患者に等しい。

【0120】

本発明のさらなる実施形態は、100～200mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは200～400mg/患者に等しい。

【0121】

本発明の別の実施形態は、15～20MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および20～100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

10

【0122】

本発明のさらに別の実施形態は、15～20MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および40～100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。本発明の一実施形態では、これは80～200mg/患者に等しい。

【0123】

本発明のさらに別の実施形態は、17.5～20MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および40～100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0124】

本発明のさらなる実施形態は、15MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

20

【0125】

本発明の別の実施形態は、17.5MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0126】

本発明のさらに別の実施形態は、20MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

30

【0127】

本発明のさらに別の実施形態は、25MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0128】

本発明のさらに別の実施形態は、30MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0129】

本発明のさらに別の実施形態は、35MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

40

【0130】

本発明のさらに別の実施形態は、40MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0131】

本発明のさらに別の実施形態は、45MBq/kgの濃度で投与する¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン、および100mg/m²の濃度で投与するリロトマブに関する。

50

【0132】

本発明のさらに別の実施形態は、50M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0133】

本発明のさらに別の実施形態は、15M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および60mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0134】

本発明のさらに別の実施形態は、20M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および60mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0135】

本発明のさらに別の実施形態は、25M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および60mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0136】

本発明のさらに別の実施形態は、30M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および60mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0137】

本発明のさらなる実施形態は、15M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および40～100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0138】

本発明のさらなる実施形態は、17.5M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および40～100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0139】

本発明のさらなる実施形態は、20M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および40～100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0140】

本発明のさらなる実施形態は、25M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および40～100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0141】

本発明のさらなる実施形態は、30M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および40～100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0142】

本発明のさらなる実施形態は、35M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および40～100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0143】

本発明のさらなる実施形態は、40M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および40～100mg / m² の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0144】

本発明のさらなる実施形態は、45M Bq / kg の濃度で投与する¹⁷⁷ Lu リロト

10

20

30

40

50

マブ・サテトラキセタン、および $40 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0145】

本発明のさらなる実施形態は、 50 MBq/kg の濃度で投与する ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン、および $40 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ の濃度で投与するリロトマブに関する。

【0146】

PK特性(例えば図3)は、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタン投与後の経過時間に対する放射活性を kBq/m1 で示している。高濃度とは、大量の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが血中に存在することを意味する。

10

【0147】

したがって、本発明の一実施形態において、72時間後の放射活性(kBq/m1)は 80 kBq/m1 より高く、例えば 70 kBq/m1 より高く、例えば 60 kBq/m1 より高い。

【0148】

本発明の別の実施形態では、48時間後の放射活性(kBq/m1)は 110 kBq/m1 より高く、例えば 100 kBq/m1 より高く、例えば 90 kBq/m1 より高く、例えば 80 kBq/m1 より高い。

【0149】

(血液毒性)

20

免疫抑制剤の投与は、骨髄抑制または溶血、白血球減少症、好中球減少症および血小板減少症に起因する貧血などの血液毒性の発生と関連している可能性がある。

【0150】

好中球減少症は悪性度で区分されている。悪性度1は好中球数 $< 1500/\text{mm}^3$ 、悪性度2は好中球数 $< 1500/\text{mm}^3 \sim 1000/\text{mm}^3$ 、悪性度3は好中球数 $< 1000/\text{mm}^3 \sim 500/\text{mm}^3$ 、悪性度4は好中球数 $< 500/\text{mm}^3$ である(図2も参照)。

【0151】

血小板減少症は悪性度で区分されている。悪性度1は血小板数 $< 75,000/\text{mm}^3$ 、悪性度2は血小板数 $< 75,000/\text{mm}^3 \sim 50,000/\text{mm}^3$ 、悪性度3は血小板数 $< 50,000/\text{mm}^3 \sim 25,000/\text{mm}^3$ 、悪性度4は血小板数 $< 25,000/\text{mm}^3$ である(図1も参照)。

30

【0152】

好中球減少症は、治療後に悪性度4が認められないことが好ましく、さらに治療の45日後に悪性度3または4が認められないことがより好ましい。

【0153】

血小板減少症は、治療後に悪性度4が認められないことが好ましく、さらに治療の45日後に悪性度3または4が認められないことがより好ましい。

【0154】

一実施形態では、好中球減少症および血小板減少症は、悪性度3または4が認められず、または治療の45日後に悪性度3が認められない。

40

【0155】

患者の好中球減少症および血小板減少症は、例えば、実施例1、図1および図2で見ることができる。

【0156】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫に罹患した患者の好中球減少症および/または血小板減少症などの血液毒性を軽減するリロトマブの使用に関する。これらの患者はその前にリツキシマブで治療されてもよい。本明細書に開示されるように、その後患者は ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンで治療されてもよい。

【0157】

50

(投与時期)

上記のように、放射性免疫複合体および／または抗体は、他の種類の療法と組み合わせて使用することができる。

【0158】

したがって、本発明のさらなる実施形態は組合せ療法の使用に関し、本明細書の他の箇所に記載するように、放射性免疫複合体に続いて抗体療法、免疫複合体療法、またはそれらの組み合わせによる同時処置または後処置を行う。

【0159】

それらの療法または治療は、標的とする抗原によってリツキシマブおよびリロトマブ(H H 1)から選択されるモノクローナル抗体でよい。

【0160】

治療では、放射性免疫複合体およびモノクローナル抗体を周期的な様式で1回、2回または数回繰り返し投与してもよい。

【0161】

本発明のさらなる実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与前24時間以内、例えば4時間以内に実施されるリロトマブの予備投与に関する。

【0162】

本発明の別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与前12時間以内に実施されるリロトマブの予備投与に関する。

【0163】

本発明のさらなる実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与前8時間以内に実施されるリロトマブの予備投与に関する。

【0164】

本発明のさらに別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与前4時間以内に実施されるリロトマブの予備投与に関する。

【0165】

本発明のさらなる実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与前2時間以内に実施されるリロトマブの予備投与に関する。

【0166】

(リツキシマブの投与)

リツキシマブは、主に免疫系B細胞の表面に存在するCD20タンパク質に対するモノクローナル抗体である。

【0167】

本発明の別の実施形態は、予備投与前の前処置工程をさらに含む本発明の使用および方法に関し、この前処置工程が 375 mg / m^2 のリツキシマブを1回、2回、または3回以上注射または注入する前処置であることを含む。

【0168】

本発明の別の実施形態は、予備投与前の前処置工程をさらに含む本発明の使用および方法に関し、この前処置工程が 375 mg / m^2 のリツキシマブを1回注射または注入する前処置であることを含む。

【0169】

本発明の別の実施形態は、予備投与前の前処置工程をさらに含む本発明の使用および方法に関し、この前処置工程が 375 mg / m^2 のリツキシマブを2回注射または注入する前処置であることを含む。

【0170】

本発明の別の実施形態は、予備投与前の前処置工程をさらに含む本発明の使用および方法に関し、この前処置工程が 375 mg / m^2 のリツキシマブを3回以上注射または注入する前処置であることを含む。

【0171】

本発明の別の実施形態は、予備投与前の前処置工程をさらに含む本発明の使用および方

10

20

30

40

50

法に関し、この前処置工程が $100 \sim 750 \text{ mg/m}^2$ のリツキシマブを 1 回、2 回、または 3 回以上注射または注入する前処置であることを含む。

【0172】

本発明の別の実施形態は、予備投与前の前処置工程をさらに含む本発明の使用および方法に関し、この前処置工程が $200 \sim 750 \text{ mg/m}^2$ のリツキシマブを 1 回、2 回、または 3 回以上注射または注入する前処置であることを含む。

【0173】

本発明の別の実施形態は、予備投与前の前処置工程をさらに含む本発明の使用および方法に関し、この前処置工程が $300 \sim 700 \text{ mg/m}^2$ のリツキシマブを 1 回、2 回、または 3 回以上注射または注入する前処置であることを含む。

10

【0174】

本発明の別の実施形態は、予備投与前の前処置工程をさらに含む本発明の使用および方法に関し、この前処置工程が 375 mg/m^2 のリツキシマブを用いる前処置を含む。この処置は 1 回、2 回または数回繰り返すことができる。

【0175】

リツキシマブは注射または注入できる。前記前処置は 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 7 ~ 28 日前に実施できる。

【0176】

本発明の別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 ~ 28 日前に 375 mg/m^2 のリツキシマブを 1 回または 2 回注入または注射することに関する。リツキシマブは、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に追加的に注入または注射できる。

20

【0177】

本発明の別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 10 ~ 18 日前に、1 回または 2 回注入または注射するリツキシマブに関する。

【0178】

本発明の別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 28 日、21 日または 14 日前に、1 回、2 回または 3 回注入または注射するリツキシマブに関する。

30

【0179】

本発明のさらに別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 28 日および 21 日前に、 375 mg/m^2 を注入または注射するリツキシマブに関する。

40

【0180】

本発明のさらなる実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に 375 mg/m^2 を注入または注射するリツキシマブに関する。

【0181】

本発明の別の実施形態は、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前、および投与前 4 時間以内に 375 mg/m^2 を再度注入または注射するリツキシマブに関する。

【0182】

(特有の投与様式)

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンは、 40 mg / 患者のリロトマブの予備投与、およびその後 15 MBq/kg の 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

【0183】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンは、 100 mg/m^2 のリロトマブの予備投与、およびその後 15 MBq/kg の 177 L u リロトマブ・サ

50

テトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。本発明の別の側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、40mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後17.5MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

【 0 1 8 4 】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、60mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後20MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

10

【 0 1 8 5 】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後25MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

〔 0 1 8 6 〕

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後30MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従つてそれを必要とする患者に投与される。

30

〔 0 1 8 7 〕

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $35\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従つてそれを必要とする患者に投与される。

[0 1 8 8]

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、100m^g/m²のリロトマブの予備投与、およびその後45MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

20

[0 1 8 9]

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに關し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後50MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従つてそれを必要とする患者に投与される。

【 0 1 9 0 】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $15\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

48

【 0 1 9 1 】

本発明の別の側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後17.5MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

[0 1 9 2]

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関し、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後20MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

-8

【0193】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンは、 100 mg/m^2 のリロトマブの予備投与、およびその後 25 MBq/kg の 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

【0194】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンは、 100 mg/m^2 のリロトマブの予備投与、およびその後 30 MBq/kg の 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従ってそれを必要とする患者に投与される。

10

【0195】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に 375 mg/m^2 のリツキシマブを用いる前処置、 100 mg/m^2 のリロトマブの予備投与、およびその後 17.5 MBq/kg の 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

【0196】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に 375 mg/m^2 のリツキシマブを用いる前処置、 100 mg/m^2 のリロトマブの予備投与、およびその後 17.5 MBq/kg の 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

20

【0197】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に 375 mg/m^2 のリツキシマブを用いる前処置、 100 mg/m^2 のリロトマブの予備投与、およびその後 20 MBq/kg の 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

30

【0198】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に 375 mg/m^2 のリツキシマブを用いる前処置、 100 mg/m^2 のリロトマブの予備投与、およびその後 25 MBq/kg の 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

【0199】

本発明の一側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に 375 mg/m^2 のリツキシマブを用いる前処置、 100 mg/m^2 のリロトマブの予備投与、およびその後 30 MBq/kg の 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

40

【0200】

本発明の別の側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に 375 mg/m^2 のリツキシマブを用いる前処置、 177 L u リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に再度 375 mg/m^2 のリツキシマブを用いる前処置

50

、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $15\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

【0201】

本発明の別の側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $17.5\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

10

【0202】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $20\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

20

【0203】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $25\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

30

【0204】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関し、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $30\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

40

【0205】

本発明の別の側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いるリロトマブに関し、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $15\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、リロトマブがそれを必要とする患者に投与される。

【0206】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いるリロトマブおよび 177

50

Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せに関し、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後15MBq/kgの^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、リロトマブおよび^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

【0207】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いるリロトマブおよび^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せに関し、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後17.5MBq/kgの^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、リロトマブおよび^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

【0208】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いるリロトマブおよび^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せに関し、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後20MBq/kgの^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、リロトマブおよび^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

【0209】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いるリロトマブおよび^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せに関し、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後25MBq/kgの^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、リロトマブおよび^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

【0210】

本発明のさらなる側面は、非ホジキンリンパ腫の治療に用いるリロトマブおよび^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せに関し、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に再度375mg/m²のリツキシマブを用いる前処置、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前4時間以内に行う100mg/m²のリロトマブの予備投与、およびその後30MBq/kgの^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を含む様式に従って、リロトマブおよび^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンがそれを必要とする患者に投与される。

【0211】

本発明のさらなる別の側面は、^{1 7 7} Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与によ

10

20

30

40

50

る血液毒性の低減に用いるリロトマブに関し、リロトマブは、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの前に $100\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で投与される。

【0212】

本発明の別の側面は、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $15\text{MBq}/\text{kg}$ の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンをそれを必要とする患者に投与することを含む、非ホジキンリンパ腫の治療方法に関する。 10

【0213】

本発明の別の側面は、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $17.5\text{MBq}/\text{kg}$ の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンをそれを必要とする患者に投与することを含む、非ホジキンリンパ腫の治療方法に関する。

【0214】

本発明の別の側面は、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $20\text{MBq}/\text{kg}$ の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンをそれを必要とする患者に投与することを含む、非ホジキンリンパ腫の治療方法に関する。 20

【0215】

本発明の別の側面は、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $25\text{MBq}/\text{kg}$ の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンをそれを必要とする患者に投与することを含む、非ホジキンリンパ腫の治療方法に関する。 30

【0216】

本発明の別の側面は、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に再度 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを用いる前処置、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する前 4 時間以内に行う $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブの予備投与、およびその後 $30\text{MBq}/\text{kg}$ の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンをそれを必要とする患者に投与することを含む、非ホジキンリンパ腫の治療方法に関する。 40

【0217】

本発明の療法または治療は、単独療法、他の療法と組み合わせ、優先的には標準治療として実施することができる。

【0218】

本発明の一側面は、図 8 の第 1 群に示した治療様式に関する。

【0219】

本発明の一側面は、図 8 の第 2 群に示した治療様式に関する。

【0220】

本発明の一側面は、図8の第3群に示した治療様式に関する。

【0221】

本発明の一側面は、図8の第4群に示した治療様式に関する。

【0222】

リロトマブの注入前に解熱剤および抗ヒスタミン剤からなる予備投薬を実施してもよい。予備投薬の種類は、任意のコルチコステロイドの使用を含め各病院の慣例に従う。

【0223】

(医薬組成物)

抗体および放射性免疫複合体は、通常、医薬組成物中に処方され疾患の治療に使用する。そのような組成物は、生理学的耐性および有効期間などの要因に対して最適化される。

10

【0224】

したがって、本発明の一実施形態では、本発明の放射性免疫複合体および/または抗体は、医薬組成物として製剤化したものである。

【0225】

本発明の一実施形態は上記のような医薬組成物に関し、さらに1つまたは複数の治療薬を含む。

【0226】

本発明の別の実施形態では、アポトーシスを誘導する薬剤から選択される、前記の1つまたは複数の治療薬が追加される。

20

【0227】

通常、緩衝溶液は放射性免疫複合体および/または抗体の化学的完全性を相当程度維持し、患者への注入を生理学的に受容可能にする、医薬組成物の重要な要素である。

【0228】

本発明の一実施形態では、医薬組成物は1つまたは複数の薬学的に受容可能な担体および/またはアジュバントを含む。

【0229】

許容される医薬担体としては、特に限定されないが、非毒性緩衝剤、充填剤、等張液などを含む。より具体的には、特に限定されないが、生理食塩水(0.9%)、半生理食塩水、乳酸リングル液、5%デキストロース、3.3%デキストロース/0.3%生理食塩水でよい。生理学的に受容可能な担体は、貯蔵および出荷中に放射性医薬品の完全性を保護する放射線分解安定剤、例えばアスコルビン酸を含んでもよい。

30

【0230】

本発明の一実施形態では、リロトマブおよびベタルチンは実施例1中の表1および表2で示すように処方する。

【0231】

好ましくは、製剤緩衝液中にリン酸二水素ナトリウムー水和物、塩化ナトリウム、組換えヒトアルブミン、アスコルビン酸ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、および水酸化ナトリウムが賦形剤として使用される。

【0232】

好ましくは、保存期間中に最終製品のpHを維持するため、製剤緩衝液中にリン酸塩が含まれる。

40

【0233】

好ましくは、リロトマブ サテトラキセタン複合体の安定剤として、組換えヒトアルブミンが製剤緩衝液中に含まれる。アルブミンは放射線防護剤としても作用する。ヒト血清アルブミンと構造的に同一である、酵母由来の組換えヒトアルブミンが使用される。ヒトや動物由来の原料はその製造に含まれない。賦形剤はヒト用の医薬品に使用する良く知られたものである。

【0234】

好ましくは、製品の保存期間中に放射線分解捕捉剤として作用しベタルチンの安定性を確保するため、製剤中にアスコルビン酸ナトリウムが含まれる。

50

【0235】

好ましくは、ベタルチン製剤に賦形剤としてDTPAを導入し、遊離の¹⁷⁷Lu³⁺イオンをキレート化し、この不純物を骨に蓄積させずに迅速な腎クリアランスへ代謝経路を変更する(Liら、2001、Breemanら、2003)。ベタルチンは12mL中に9.3μmolのDTPAを含有するが、一方、無担体(n.c.a)の¹⁷⁷Lu³⁺(>3,000GBq/mg)の最大添加量(6.9GBq)は、Luイオンとして15nmol未満に相当する。この場合、DTPAはLu³⁺イオンに対して1,000倍モル過剰となる。さらに、リロトマブ・サテトラキセタンが大部分のLu³⁺イオン(95%)をキレート化している点を考慮すると、モル過剰はほぼ100,000倍である。したがって、DTPAは全ての遊離¹⁷⁷Lu³⁺イオンを定量的にキレート化すると期待されるので、本明細書における放射化学性不純物は¹⁷⁷Lu-DTPAを示す。

10

【0236】

好ましくは、製剤緩衝液はpH6.9~7.0の水溶液であり、したがって原薬と製剤緩衝液の不適合はないと期待される。

【0237】

本発明の一実施形態は、本発明の医薬組成物および1種または複数の追加的な抗体または放射性免疫複合体を含む。

【0238】

本発明の一側面は、(1ml当たり)0.75mgのルテチウム(¹⁷⁷Lu)リロトマブ・サテトラキセタン、0.46mgの酢酸アンモニウム、および微量のHCl₃を含む医薬組成物に関する。

20

【0239】

本発明の別の側面は、(1ml当たり)30.86mgのアスコルビン酸ナトリウム、0.31mgのDTPA、0.17mgのNaOH、60.82mgの組換えヒトアルブミン、3.32mgのリン酸二水素ナトリウムー水和物、および4.34mgの塩化ナトリウムを含み、pHを6.9~7.0に調整した医薬組成物に関する。本発明のさらなる側面は、医薬組成物の14%が、(1ml当たり)0.75mgのルテチウム(¹⁷⁷Lu)リロトマブ・サテトラキセタン、0.46mgの酢酸アンモニウム、および微量のHCl₃を含み、医薬組成物の86%が、(1ml当たり)、30.86mgのアスコルビン酸ナトリウム、0.31mgのDTPA、0.17mgのNaOH、60.82mgの組換えヒトアルブミン、3.32mgのリン酸二水素ナトリウムー水和物、および4.34mgの塩化ナトリウムを含み、pHを6.9~7.0に調整した医薬組成物に関する。

30

【0240】

本発明はまた、本実施例の医薬組成物ならびに本明細書に提示する投与量管理様式に関する。これは、非ホジキンリンパ腫の治療に用いる本発明の医薬組成物の使用を含む。

(がんの種類)

【0241】

¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンによる治療を必要とする患者は、CD37関連疾患、典型的には非ホジキンリンパ腫(NHL)などのB細胞リンパ腫に罹患している。

40

【0242】

NHLはホジキンリンパ腫を除く全ての種類のリンパ腫を含む血液がんの一群である。症状には、リンパ節の肥大、発熱、寝汗、体重減少、および疲労感が含まれる。他の症状には、骨痛、胸痛、またはそう痒感がある。ある疾患型では進行が遅く、別の疾患型では進行が早い。

【0243】

NHLには複数の種類がある。従って、本発明の別の実施形態は、悪性度I~IIIAの濾胞性、辺縁帯、小リンパ球性、リンパ形質細胞性、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、およびマントル細胞からなる群より選択される亜型であるリンパ腫に関する。

【0244】

50

本発明の一実施形態では、悪性度Ⅰ～ⅣAの濾胞性NHLがんである。本発明の一実施形態では、辺縁帯NHLがんである。本発明の一実施形態では、小リンパ球性NHLがんである。本発明の一実施形態では、リンパ形質細胞性NHLがんである。本発明の一実施形態では、マントル細胞性NHLがんである。本発明の一実施形態では、AML性NHLがんである。本発明の一実施形態では、CLL性のNHLがんである。本発明の一実施形態では、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)性のNHLがんである。

【0245】

白血病のいくつかの細胞型もCD37抗原を発現する。従って、本発明の別の実施形態は、慢性リンパ性白血病および急性骨髓性白血病の亜型である白血病に関する。より具体的には、本発明は11Q23/MLLの転座を伴うAMLに関する。したがって、本発明の一実施形態では、11Q23/MLLの転座を伴うAML性のNHLがんである。

(一般原則)

当然のことであるが、本発明による化合物および放射線核種に関して上述したいかなる特徴および/または側面は、本明細書に記載の方法および用途に準用される。

【0246】

本発明を説明するため、以下の図面および実施例が提供される。それらは例示的であることを意図しており、決して限定的に解釈されるべきではない。

【実施例】

【0247】

(実施例1)

(¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンに関する臨床試験)

(材料および方法)

ベタルチンは、放射性同位体ルテチウム¹⁷⁷、連結部であるベンジルDOTA、およびマウス抗CD37 IgG1抗体であるリロトマブから構成される、抗体 放射性核種複合体(ARC)である。活性部位はベータ粒子放出核種¹⁷⁷Luである。ルテチウム¹⁷⁷の半減期は6.7日である。リロトマブ抗体は、NHLを含むB細胞由来の腫瘍細胞表面に豊富に存在するCD37抗原表面のエピトープを認識する。ベタルチンは静脈内投与用の溶液に調製する。1mg/mlのリロトマブ抗体を患者あたり7～20mg使用する。患者1人あたりに注射するルテチウム(¹⁷⁷Lu)リロトマブ・サテトラキセタンの量は、用量段階と患者の体重によって異なる。ただし、体重が130kgを超える患者には上限を定める(体重130kgを超える患者には130kgの患者に対する用量を投与する)。ベタルチンは、ただちに使用できる溶液が入ったバイアルで提供される。

【0248】

本試験計画において、前記治験薬はベタルチンまたはルテチウム(¹⁷⁷Lu)リロトマブ・サテトラキセタンと呼ぶ。

【0249】

リツキシマブ(MabThera)を前処置として使用する。CD37を標的化するベタルチンの投与前に、抗CD20キメラ抗体であるリツキシマブを使用し、血中および脾臓中の正常な末梢循環Bリンパ球を処理する。これにより、リンパ節や大きい腫瘍のような接近困難な区画にベタルチンをより浸透させることができる。リツキシマブはCD20を標的とし、Bリンパ球または腫瘍細胞上のCD37へのベタルチンの結合を阻害しない。ベタルチンに含まれるマウスモノクローナル抗体は、ヒトFc受容体IIaに結合することがin vitro試験から分かっている。リツキシマブはCD20に結合するが、それはまたFc受容体IIaにも結合するので、リツキシマブをベタルチンの直前に投与することで、前記受容体へのベタルチンの結合を阻害し、前記生体内分布を改善できる。従って、試験第3群は、リツキシマブがベタルチンの体内分布を改善する能力を検証する改定治験実施計画を含む。前記体内分布が改善することで、骨髄および脾臓中の放射能が減少し、骨髄抑制性有害事象の発生率を低減できる。

【0250】

10

20

30

40

50

第1相臨床試験の第1群、第2群、および第2相臨床試験では、ベタルチン投与の28日前および21日前にリツキシマブ375mg/m²を2回静脈内注入した。第1相臨床試験の第3群、第4群、第5群では、ベタルチン投与の14日前にリツキシマブ375mg/m²を1回静脈内注入し、第3群および第5群ではベタルチン投与の前4時間以内にリツキシマブ375mg/m²を追加で静脈内注入した。解熱剤および抗ヒスタミン剤からなる前処置はリツキシマブの注入前に行う必要がある。前処置の種類は、コルチコステロイドの使用を含め、各病院の慣例に従っている。

【0251】

予備投与としてリロトマブを使用する。ベタルチンで使用されるものと同様の抗体であるマウス抗CD37抗体のリロトマブを使用し、リツキシマブ治療後に残るリンパ系器官のB細胞に対する結合を遮断する。ベタルチン投与前4時間以内に、第1群は40mg、第4群および第5群は100mg/m²のリロトマブを1回静脈内注入する（第4群および第5群のリロトマブ投与量は最大2.7m²）。解熱剤および抗ヒスタミン剤からなる前処置はリロトマブの注入前に行う必要がある。ベタルチンは15～20Mbj/kg投与する。第4群は15Mbj/kg投与する。

10

【0252】

投与様式の例を図4に、また前記組成物の成分を表1および2に示す。

【表1】

表1. ベタルチン注射液の組成

20

成分組成	量 (mLあたり)	機能	引用規格
原薬			
ルテチウム(¹⁷⁷ Lu)	0.75mg	原薬	GMP準拠製品
リロトマブ・サテトラキセタン			
・酢酸アンモニウム	0.46mg	pH調整	欧州薬局方
・HCl ³	ごく僅か	¹⁷⁷ Luの溶剤	欧州薬局方／米国薬局方
調合緩衝液			
アスコルビン酸ナトリウム	30.86mg	放射線分解捕捉剤	米国薬局方
DTPA	0.31mg	遊離 ¹⁷⁷ Luの封鎖	米国薬局方
NaOH	0.17mg	pH調整	欧州薬局方／米国薬局方 - NF
組み換えヒトアルブミン	60.82mg	安定剤／放射線防護剤	米国薬局方／NF
リン酸二水素ナトリウム二水和物	3.32mg	緩衝剤	米国薬局方／英國薬局方
塩化ナトリウム	4.34mg	浸透圧調整剤	米国薬局方

30

40

【表2】

表2. リロトマブ製剤の組成

成分	量 (m lあたり)	機能	引用規格
リロトマブ製剤の組成			社内規格
リロトマブ	5 mg	有効成分	
リン酸一水素二ナトリウム十二水和物	12.7 mg	緩衝剤	
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.7 mg	緩衝剤	
塩化ナトリウム	0.5 mg	浸透圧調整剤	
ショ糖	50 mg	安定化剤	
ポリソルベート20	0.2 mg	安定化剤	
注射用水	1 m l	溶剤	

10

【0253】

(試験結果)

本試験結果は、ヒトを対象とした第1相 / 第2相臨床試験の結果である。第3群(リツキシマブ投与)および第4群(100 mg / m²のリロトマブを投与)の血小板数および好中球数は、第3群は悪性度3~4の中毒性を示し、第4群は中毒性を示していない(図1および図2)。

20

【0254】

PK特性は、治療群間で大きな差を示している。第1群 = 40 mg リロトマブ予備投与、第2群 = 予備投与なし、第3群 = リツキシマブ予備投与、および第4群 = 100 mg / m² リロトマブ予備投与(図3)。

20

【0255】

(実施例2)

(177 Lu リロトマブ・サテトラキセタンに関する臨床試験)

30

(材料および方法)

材料および方法は、実施例1と同様である。第1相臨床試験の第1群、第2群、および第2相試験では、ベタルチン投与の28日前および21日前にリツキシマブ375 mg / m²を2回静脈内注入した(図5)。第1相臨床試験の第3群、第4群では、ベタルチン投与の14日前にリツキシマブ375 mg / m²を1回静脈内注入し、第3群ではベタルチン投与の前4時間以内にリツキシマブ375 mg / m²を追加で静脈内注入した(図5)。解熱剤および抗ヒスタミン剤からなる前処置はリツキシマブの注入前に行う必要がある。前処置の種類は、コルチコステロイドの使用を含め、各病院の慣例に従っている。

30

【0256】

予備投与としてリロトマブを使用する。ベタルチンで使用されるものと同様の抗体であるマウス抗CD37抗体のリロトマブを使用し、リツキシマブ治療後に残るリンパ系器官のB細胞に対する結合を遮断する。ベタルチン投与前4時間以内に、第1群は40 mg、第4群は100 mg / m²のリロトマブを1回静脈内注入する(第4群および第5群のリロトマブ投与量は最大2.7 m²)。解熱剤および抗ヒスタミン剤からなる前処置はリロトマブの注入前に行う必要がある。ベタルチンは15~20 M b q / kgの用量を投与する。

40

【0257】

投与様式の例を図5に、また前記組成物の成分を実施例1の表1および2に示す。

【0258】

(試験結果)

40

本試験結果は、ヒトを対象とした第1相 / 第2相臨床試験の結果である。第1群(40

50

mg 予備投与)、第2群(予備投与なし)、第3群(リツキシマブ予備投与)、および第4群($100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与)の患者の血小板数および好中球数は、第2群および第3群が悪性度3~4の中毒性を示し、第1群がより低い中毒性を示し、第4群は中毒性を示していない(図5および図6)。

【0259】

PK特性は、治療群間で大きな差を示している。第1群 = 40mg リロトマブ予備投与、第2群 = 予備投与なし、第3群 = リツキシマブ予備投与、および第4群 = $100\text{mg}/\text{m}^2$ リロトマブ予備投与(図7)。

【0260】

23名の第1群の患者における血小板数および好中球数の最下点の平均値は、3名の第4群の患者の平均値より低かった(図9)。

【0261】

用量制限毒性および悪性度3~4の有害事象の数は、第1群より第4群で低く、第2群で最大であった(図10)。有効性は試験群間で等しかった(図11)。

【0262】

(実施例3)

非ホジキンリンパ腫患者において、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンによる治療前にリロトマブを予備投与すると、赤色骨髄吸収線量に対する腫瘍吸収線量の比が有意に増加する。

【0263】

(目的)

予備投与と前処置が異なる4種の組み合わせを検討した。全ての患者に対し、異なる処方でリツキシマブを投与する前処置を行った。2群は同位体非標識のリロトマブの予備投与(第1群と第4群、それぞれ体表面積投与量として $40\text{mg}/\text{m}^2$ 固定および $100\text{mg}/\text{m}^2$)を行い、2群(第2群と第3群)は予備投与を行わなかった。患者は体重 1kg あたり 10 、 15 、または 20MBq の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を受けた。以前に発明者らは第1群の赤色骨髄(RM)吸収線量が第2群と比較して低く、より高いRM線量を受けた患者の血液毒性がより深刻だったことを示した。本試験の目的は、第1群、第4群、および予備投与未実施(第2群+第3群)の患者のRM吸収線量に対する腫瘍吸収線量の比率の比較であった。

【0264】

(材料および方法)

RM線量測定は合計16人の患者で実施し、そのうち腫瘍線量測定は14人の患者で実施した。患者あたり1~5部位、合計35部位の腫瘍を測定した(様式3)。投与量あたりのRMおよび腫瘍の平均吸収線量は、各患者の多重SPECT/CT画像から測定した。全ての統計分析は両側スチューデントt検定を使用した。

【0265】

(試験結果)

RMの平均吸収線量は、第1群、第4群、予備投与未実施群でそれぞれ 0.83 、 0.91 、および $1.39\text{mGy}/\text{MBq}$ だった。予備投与未実施群は、第1群($p = 0.04$)および第4群($p = 0.05$)と比較して有意にRM線量が高かった。腫瘍の平均吸収線量は、第1群、第4群、予備投与未実施群でそれぞれ 1.62 、 2.78 、 $1.37\text{mGy}/\text{MBq}$ だった。腫瘍線量は、予備投与未実施群の患者と比較して第4群の患者で高かった($p = 0.04$)。第1群の腫瘍線量は、予備投与未実施群と比較して有意に高くなかった($p = 0.71$)。RMに対する腫瘍の平均吸収線量の比率は、第1群、第4群および予備投与未実施群でそれぞれ 2.16 、 3.93 および 1.07 だった。前記比率は、予備投与未実施群と比較し第1群と第4群の両者で有意に高かった($p = 0.05$ および $p = 0.04$)。第1群と第4群の間には、いずれの要因にも統計的に有意な差は見られなかった($p = 0.12$)。

【0266】

10

20

30

40

50

(結論)

リロトマブの予備投与は、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンで治療を行う患者の赤色骨髄吸収線量を軽減する効果があり、その増加量はより高い腫瘍線量と相関することがわかった。2水準の予備投与量いずれの場合も、RMに対する腫瘍吸収線量の比率が有意に増加した。

【0267】

(実施例4)

非ホジキンリンパ腫患者における 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの有効性と血液毒性

【0268】

(目的) 10

予備投与と前処置が異なる4種の組み合わせを検討した。全ての患者に対し、異なる処方で 375mg/m^2 のリツキシマブを投与する前処置を行った。患者は4区分の用量漸増群に振り分けられた。第1群は 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン+リロトマブ(同位体非標識抗CD37Ab)を 40mg 予備投与した。第2群は予備投与を行わず、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与した。第3群は 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン+リツキシマブ 375mg/m^2 を予備投与した。第4群は 177Lu リロトマブ・サテトラキセタン+リロトマブ 100mg/m^2 を予備投与した。

【0269】

患者は体重 1kg あたり 10 、 15 、または 20MBq の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与を受けた。本試験の目的は、各試験群の治療効果および血液毒性の測定であった。 20

【0270】

最大耐用量(MTD)を決定後、引き続き第1群は第2相臨床試験に処し、より多いデータ組における有効性を評価した。

【0271】

(患者および方法)

主要な適格基準は以下の通りであった。(1)組織学的に確認した再発性低悪性度B細胞NHLを有する18歳以上(悪性度I~IIIAの濾胞性、マントル細胞、SLL、辺縁帯、リンパ形質細胞性亜型)(2)骨髄病変25%未満(3)平均余命3ヶ月以上(4)血小板数 $>150 \times 10^9/\text{L}$ (5)ANC $>1.5 \times 10^9/\text{L}$ (6)過去に造血幹細胞移植の処置歴なし。 30

【0272】

用量制限毒性(DLT)を試験開始後12週間に評価した。有害事象共通用語基準(CTCAE)v4.0に従い、有害事象(AE)の発現率および重篤度を評価した。NHL国際作業部会(IWG)基準に従い、3、6(FDG PET-CT)、9、12、18、24および36ヶ月(CT)で反応評価を行った。

【0273】

表3のとおり、合計52人の患者が異なる試験群および用量群に割り振られた。

【表3】

表3. 異なる試験群および用量群における患者の分布

	10MB/kg	15MB/kg	20MB/kg	合計
第1群	4	29	3	36
第2群	1	2	0	3
第3群	0	3	0	3
第4群	0	3	7	10
合計	5	37	10	52

【0274】

40

50

(安全性)

全体的に¹⁷⁷Lu-リロトマブ・サテトラキセタンの容忍性は良好だった。最も一般的な悪性度3/4の有害事象は、可逆性の血小板減少症および好中球減少症だった。リロトマブの予備投与量が高い群では、悪性度4の好中球減少症/血小板減少症は観察されず、予備投与量100mg/m²では、予備投与量40mgよりも骨髄保護能力が高かった(図1、図2)。用量制限毒性は長期化したが、可逆性の好中球減少症および血小板減少症(患者8名)、ならびに血小板減少症に関連する血尿(患者1名)であった。第2相臨床試験への拡大に向けた¹⁷⁷Lu-リロトマブ・サテトラキセタンの推奨用量は、リロトマブ40mgを予備投与した第1群で15MBq/kgだった。現在の分析には23人の患者が含まれた(表3、第1群、15MBq/kg)。第2相臨床試験への拡大に向けて20MBq/kgの第4群も選択されたが、患者はまだ含まれていない。SAEは15人の患者で発生した(25%)。2人以上の患者で発生した緊急治療を必要としたSAEは、血小板減少症(n=2)、心房細動(n=2)、およびリンパ腫の進行(n=2)であった。その後、ベンダムスチン治療の18カ月後(Betalutin(登録商標))による治療の24カ月後)に、過去にアルキル化剤に曝露された1名の患者で骨髄異形成症候群(MDS)または急性骨髓性白血病(AML)が報告された。治療に関連した死亡はなかった。15および20MBq/kgの¹⁷⁷Lu-リロトマブ・サテトラキセタンを投与した第1群および第4群の平均血小板数を図13に示し、15および20MBq/kgの¹⁷⁷Lu-リロトマブ・サテトラキセタンを投与した第1群および第4群の平均好中球数を図14に示す。

10

20

30

40

【0275】

(有効性)

全体的に、52人中33人(63%)の患者で目的とする反応が観察された。13人の患者(25%)がCRを達成した(表4)。再発性濾胞性リンパ腫(FL)患者に有意な活性が認められた(ORR70%、CR24%)。第1群、第2群および第3群のORRは同様であったが、第4群のORRは低かった。しかし、第2群、第3群および第4群は患者数が少なく明確な結論を導くことは出来なかった。

【0276】

【表4】

表4. ¹⁷⁷Lu-リロトマブ・サテトラキセタンで治療した患者の全奏効率(ORR)、

完全覚解(CR)、部分奏効(PR)、病勢安定(SD)および病勢進行(PD)

最良反応	第1群			第2群		第3群	第4群		合計
活性 (MBq/ kg)	10	15	20	10	15	15	15	20	
n	4	29	3	1	2	3	3	7	52
ORR (CR+ PR)	2 (5.0%)	20 (6.9%)	3 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (5.0%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	3 (4.3%)	33 (6.3%)
CR	0	9 (31%)	2 (6.7%)	0	0	0	1 (33%)	1 (14%)	13 (25%)
PR	2 (5.0%)	11 (38%)	1 (3.3%)	1 (10.0%)	1 (5.0%)	2 (6.7%)	0 (2.9%)	2 (3.8%)	20
SD	1 (2.5%)	3 (10%)	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.3%)	3 (4.3%)	9 (17%)
PD	1 (2.5%)	4 (17%)	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (14%)	10 (19%)

50

(結論)

リロトマブの予備投与によって、前記血液毒性は低減した。

【0277】

(項目)

1. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンであり、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 20～250mg/m²のリロトマブを予備投与し、その後
b) 10～50MBq/kgの¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンを、
それを必要とする患者に投与する。 10

2. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、10、12.5、15、17.5、20、25、30、35、40、45および50MBq/kgからなる群から選択される濃度で投与される、項目1に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン。

3. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンが15MBq/kgの濃度で投与される、項目1～2のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン。 20

4. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンが17.5MBq/kgの濃度で投与される、項目1～3のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン。

5. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンが20MBq/kgの濃度で投与される、項目1～4のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン。

6. リロトマブを20mg/m²、40mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、100mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、200mg/m²、250mg/m²、20mg/kg患者、および40mg/kg患者からなる群から選択される濃度で投与する、項目1～5のいずれか一項に記載の、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン。 30

7. リロトマブを20mg/m²の濃度で投与する、項目1～6のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン。

8. リロトマブを40mg/m²の濃度で投与する、項目1～7のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン。 40

9. リロトマブを60mg/m²の濃度で投与する、項目1～8のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン。

10. リロトマブを100mg/m²の濃度で投与する、項目1～8のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタン。 50

11. リロトマブを 20 mg / 患者の濃度で投与する、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

12. リロトマブを 40 mg / 患者の濃度で投与する、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

13. リロトマブの予備投与が、¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 10 4 時間以内など、24 時間以内に行われる、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

14. 工程 a) の前にさらに前処置工程を含み、前処置工程は、375 mg / m² のリツキシマブを 1 回、2 回、または 3 回以上投与する前処置を含む、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

15. 375 mg / m² のリツキシマブを ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン投与の 28 日前および 21 日前に投与する、項目 14 に記載の非ホジキンリンパ腫の治療 20 に使用するための ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

16. 375 mg / m² のリツキシマブを ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン投与の 14 日前に投与する、項目 14 に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

17. 375 mg / m² のリツキシマブを ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン投与の 14 日前に注入し、また投与前 4 時間以内に再度注入する、項目 14 および 16 に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン。 30

18. リンパ腫は、悪性度 I ~ I II A の濾胞性、辺縁帯、小リンパ球性、リンパ形質細胞性、AML、CLL、B L B C L、11Q23 / MLL 転座を伴う AML、およびマントル細胞からなる群より選択される亜型である、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン。

19. 患者がリツキシマブによる治療後に再発している、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタン。 40

20. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 20 ~ 250 mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 10 ~ 50 MBq / kg の ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

21. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 20 ~ 100 mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後

b) 10 ~ 20 MBq / kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

22. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 10 MBq / kg の用量で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。

23. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 15 MBq / kg の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。 10

24. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 17.5 MBq / kg の濃度で投与される、項目 20 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。

25. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 20 MBq / kg の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。

26. リロトマブが 20 mg / m² の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。 20

27. リロトマブが 40 mg / m² の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。

28. リロトマブが 60 mg / m² の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。

29. リロトマブが 100 mg / m² の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。 30

30. リロトマブが 20 mg / 患者の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。

31. リロトマブが 40 mg / 患者の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。

31. リロトマブが 60 mg / kg の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。 40

31. リロトマブが 100 mg / kg の濃度で投与される、項目 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法で投与される、非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブ。

33. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

a) 40 mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後
b) 15 MBq / kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。 50

3 4 . 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 4 0 m g / 患者のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 1 5 M B q / k g の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

3 5 . 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 1 0 0 m g / m ² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 1 5 M B q / k g の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

10

3 6 . 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 6 0 m g / m ² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 1 0 M B q / k g の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

3 7 . 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 6 0 m g / m ² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 1 5 M B q / k g の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

20

3 8 . 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 6 0 m g / m ² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 2 0 M B q / k g の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

30

3 9 . 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 2 0 m g / 患者のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 1 5 M B q / k g の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

4 0 . 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 2 0 m g / 患者のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 2 0 M B q / k g の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

40

4 1 . 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブであり、リロトマブは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 2 0 m g / m ² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 1 5 M B q / k g の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

4 2 . 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するリロトマブであり、リロトマブは、以下の

50

投与様式に従って投与される：

- a) 100 mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 20 MBq / kg の¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

43. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せであり、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 20 ~ 250 mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 10 ~ 50 MBq / kg の¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

44. ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 10 MBq / kg の濃度で投与され、項目43に記載の方法で使用するための、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

45. ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 15 MBq / kg の濃度で投与され、項目43に記載の方法で使用するための、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

46. ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 17.5 MBq / kg の濃度で投与され、項目43に記載の方法で使用する、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

47. ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンが 20 MBq / kg の濃度で投与され、項目43に記載の方法で使用するための、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

48. リロトマブが 20 mg / m² の濃度で投与され、項目36に記載の方法で使用する、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

49. リロトマブが 40 mg / m² の濃度で投与され、項目36に記載の方法で使用するための、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

50. リロトマブが 40 mg / 患者の濃度で投与され、項目36に記載の方法で使用するための、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

51. リロトマブが 100 mg / m² の濃度で投与され、項目36に記載の方法で使用するための、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

52. リロトマブが 20 mg / 患者の濃度で投与され、項目36に記載の方法で使用するための、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せ。

53. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの組合せであり、リロトマブおよび¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 40 mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 15 MBq / kg の¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

10

20

30

40

50

54. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブおよび¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの組合せであり、リロトマブおよび¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 40mg / 患者のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 15MBq / kg の¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

55. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブおよび¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの組合せであり、リロトマブおよび¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 100mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 15MBq / kg の¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

56. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するためのリロトマブおよび¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの組合せであり、リロトマブおよび¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従って投与される：

- a) 100mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後
- b) 20MBq / kg の¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

57. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与前に20～250mg / m² の用量で投与される、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。

58. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与前に40mg / m² の用量で投与される、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するため、項目57に記載のリロトマブ。

59. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与前に40mg / 患者の用量で投与される、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するため、項目57に記載のリロトマブ。

60. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与前に100mg / m² の用量で投与される、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するため、項目57に記載のリロトマブ。

61. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与前に60mg / m² の用量で投与される、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するため、項目57に記載のリロトマブ。

62. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンが15MBq / kg の用量で投与される、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するため、項目57～61に記載のリロトマブ。

63. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンが17.5MBq / kg の用量で投与される、¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するため、項目57～61に記載のリロトマブ。

64. ¹⁷⁷Luリロトマブ・サテトラキセタンが20MBq / kg の用量で投与さ

10

20

30

40

50

れる、 ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用する、項目 57~61 に記載のリロトマブ。

65. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 40 mg/m^2 の用量で投与される、 15 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。

66. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 40 mg / 患者の用量で投与される、 15 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。 10

67. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 100 mg/m^2 の用量で投与される、 15 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。

68. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 100 mg/m^2 の用量で投与される、 20 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。 20

69. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 40 mg / 患者の用量で投与される、 20 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。 20

70. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 40 mg / 患者の用量で投与される、 17.5 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。

71. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 40 mg / 患者の用量で投与される、 15 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するリロトマブ。 30

72. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 100 mg/m^2 の用量で投与される、 15 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するリロトマブ。

73. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 100 mg/m^2 の用量で投与される、 17.5 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。

74. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 100 mg/m^2 の用量で投与される、 20 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。 40

75. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 60 mg/m^2 の用量で投与される、 10 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。

76. ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に 60 mg/m^2 の用量で投与される、 15 MBq/kg の ^{177}Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。 50

77. 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前に $60\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で投与される、 $20\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与による血液毒性の低減に使用するためのリロトマブ。

78. 非ホジキンリンパ腫を治療する方法であり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンが以下の投与様式に従って投与されることを含む：

- a) $20\sim250\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後
- b) $10\sim50\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

10

79. 非ホジキンリンパ腫を治療する方法であり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンが以下の投与様式に従って投与されることを含む：

- a) $20\sim500\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後
- b) $10\sim50\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

80. 非ホジキンリンパ腫を治療する方法であり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンが以下の投与様式に従って投与されることを含む：

- a) $40\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後
- b) $15\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

20

81. 非ホジキンリンパ腫を治療する方法であり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンが以下の投与様式に従って投与されることを含む：

- a) 40mg / 患者のリロトマブを予備投与し、その後
- b) $15\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

80. 非ホジキンリンパ腫を治療する方法であり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンが以下の投与様式に従って投与されることを含む：

- a) $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後
- b) $15\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

30

83. 非ホジキンリンパ腫を治療する方法であり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンが以下の投与様式に従って投与されることを含む：

- a) $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後
- b) $20\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

40

84. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンであり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従って投与される：

- 0) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを投与する前処置を行い、
 - a) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 4 時間以内に $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後
 - b) $15\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

50

85. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンであり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従つて投与される：

0) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前4時間以内に $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後

b) $20\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

10

86. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンであり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従つて投与される：

0) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前4時間以内に $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後

b) $25\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

20

87. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンであり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従つて投与される：

0) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前4時間以内に $100\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後

b) $30\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

30

88. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンであり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従つて投与される：

0) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前4時間以内に $60\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後

b) $15\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

40

89. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンであり、 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従つて投与される：

0) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する14日前に、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前4時間以内に $60\text{mg}/\text{m}^2$ のリロトマブを予備投与し、その後

b) $20\text{MBq}/\text{kg}$ の 177Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

50

90. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンであり、¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従つて投与される：

0) ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に、375 mg / m² のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 4 時間以内に 40 mg / m² のリロトマブを予備投与し、その後

b) 15 MBq / kg の¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

10

91. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンであり、¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従つて投与される：

0) ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に、375 mg / m² のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 4 時間以内に 40 mg / 患者のリロトマブを予備投与し、その後

b) 15 MBq / kg の¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

20

92. 非ホジキンリンパ腫の治療に使用するための¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンであり、¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンは、以下の投与様式に従つて投与される：

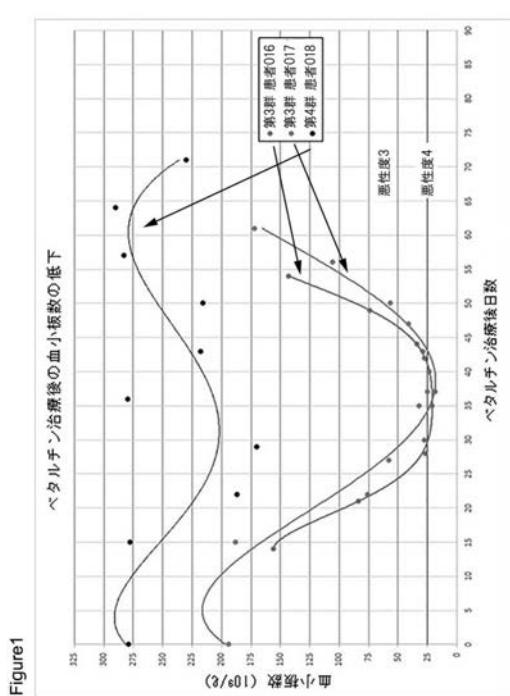
0) ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを投与する 14 日前に、375 mg / m² のリツキシマブを投与する前処置を行い、

a) ¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンの投与前 4 時間以内に 40 mg / 患者のリロトマブを予備投与し、その後

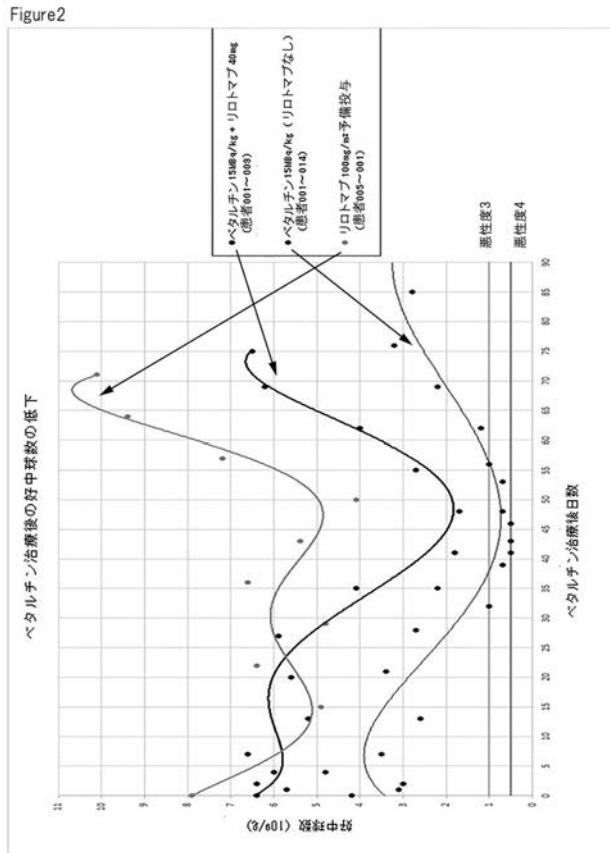
b) 20 MBq / kg の¹⁷⁷Lu リロトマブ・サテトラキセタンを、それを必要とする患者に投与する。

30

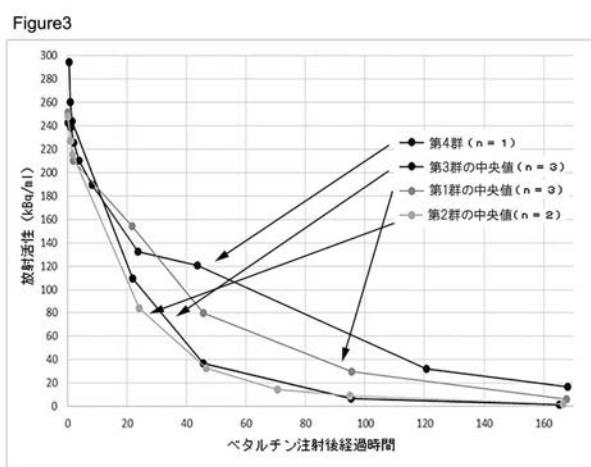
【図1】



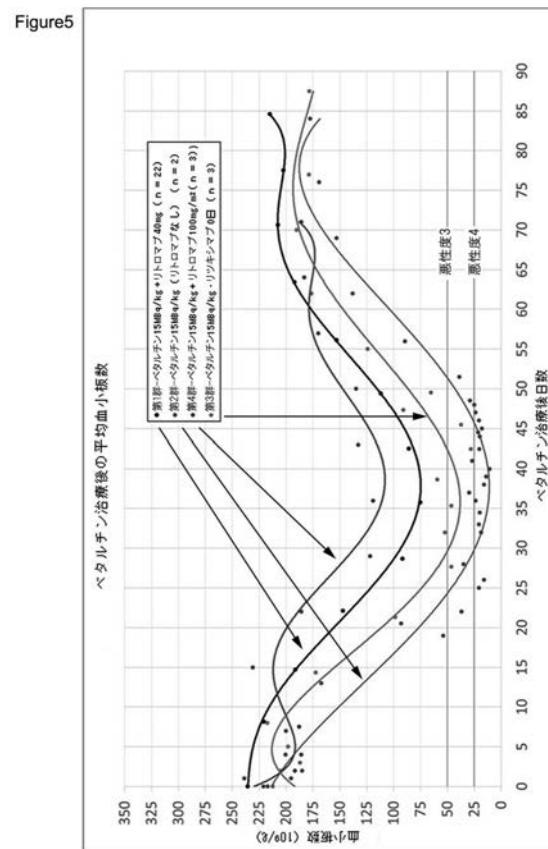
【図2】



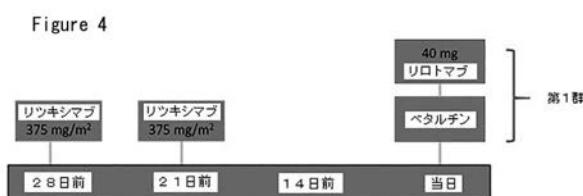
【図3】



【図5】

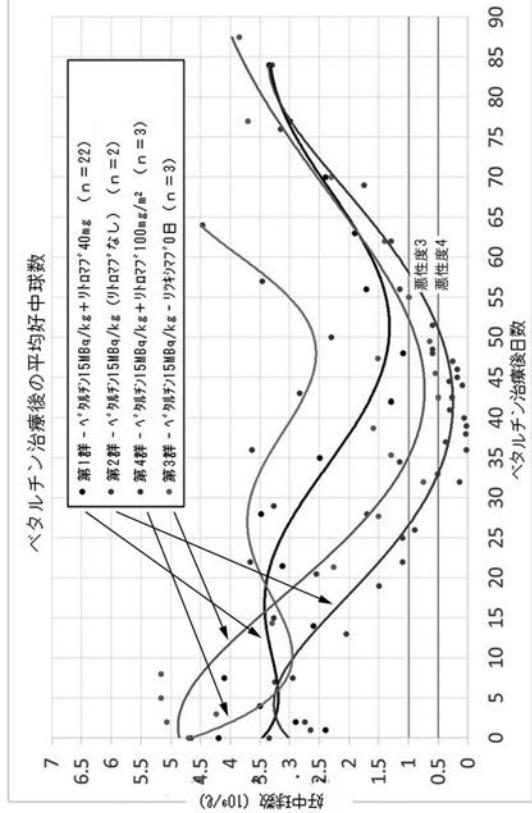


【図4】



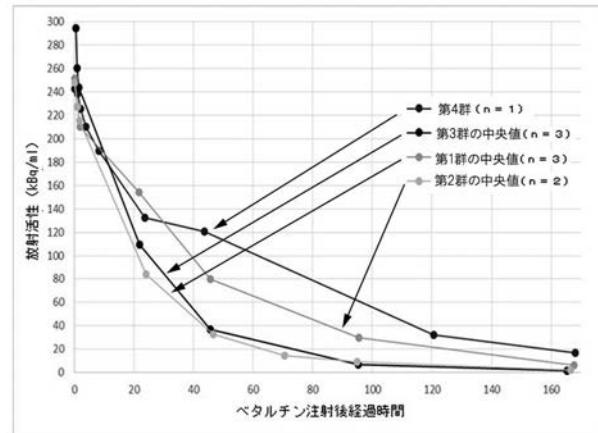
【図6】

Figure6

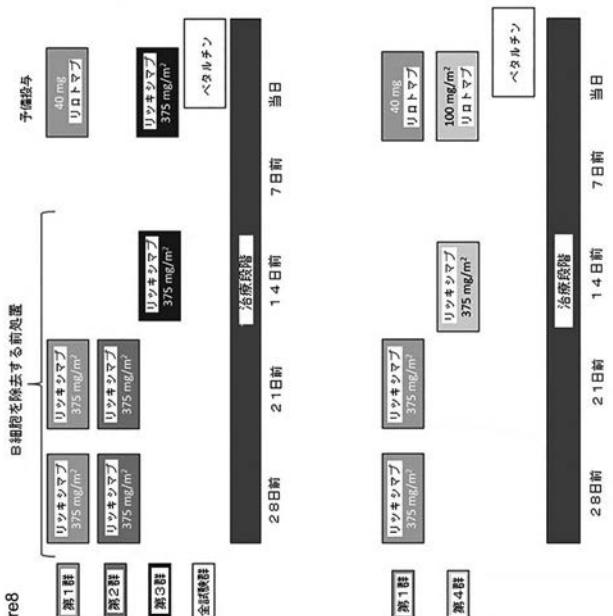


【図7】

Figure7

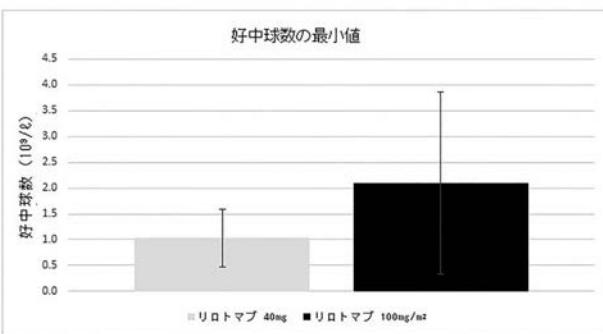
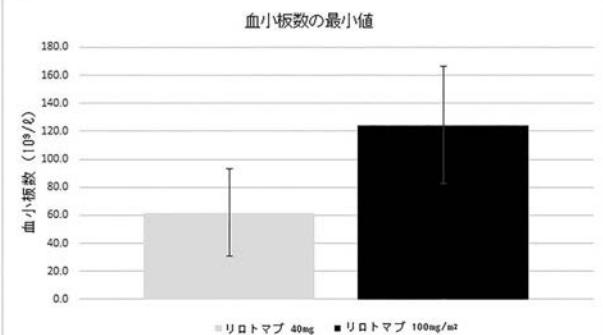


【図8】



【図9】

Figure9



【図10】

Figure 10

	第1群 (第2相試験を含む)			第2群		第3群		第4群	
	10 MBq/ kg N=4, n (%)	15 MBq/ kg N=22, n (%)	20 MBq/k g N=3, n (%)	15 MBq/k g N=2, n (%)	10 MBq/k g N=1, n (%)	15 MBq/k g N=3, n (%)	15 MBq/k g N=3, n (%)	10 MBq/k g N=3, n (%)	15 MBq/k g N=1, n (%)
	10 MBq/ kg N=4, n (%)	15 MBq/ kg N=22, n (%)	20 MBq/k g N=3, n (%)	15 MBq/k g N=2, n (%)	10 MBq/k g N=1, n (%)	15 MBq/k g N=3, n (%)	15 MBq/k g N=3, n (%)	10 MBq/k g N=3, n (%)	15 MBq/k g N=1, n (%)
用量制限毒性	-	4 (18%)	3 (100%)	2	-	1 (33%)	-	-	-
悪性度3～4 血小板減少症	1 (25%)	10 (45%)	3 (100%)	2 (100%)	-	2 (67%)	-	-	-
悪性度3～4 好中球減少症	2 (50%)	8 (36%)	3 (100%)	2 (100%)	-	3 (100%)	-	-	-
悪性度3～4 リンパ球減少症	-	2 (9%)	-	-	-	3 (100%)	-	-	-
悪性度3～4 白血球減少症	-	6 (27%)	-	2 (100%)	-	3 (100%)	-	-	-
悪性度4 敗血症	-	-	-	1 (50%) [1]	-	-	-	-	-
悪性度4 腫瘍切除	-	1 (5%)	-	-	-	-	-	-	-
悪性度3 脱水症	-	-	-	-	-	-	-	1 (33%)	-
悪性度3 鼻出血	-	-	1 (33%) [1]	-	-	-	-	-	-
悪性度3 咽頭炎	-	-	-	1 (50%) [1]	-	-	-	-	-
悪性度3 肺炎	1 (25%) [1]	-	-	-	-	-	-	-	-
悪性度3 肺塞栓症	1 (25%)	-	-	-	-	-	-	1 (33%)	-
悪性度3 尿路感染症	-	-	-	-	-	1 (33%)	-	-	-

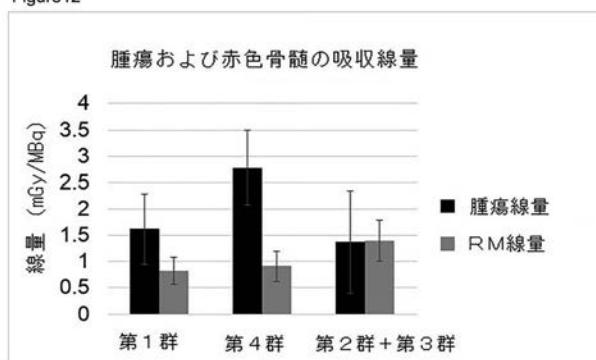
【図11】

Figure 11

	第1群				第2群		第3群		第4群		合計
	10 MBq/kg N=4, n n (%)	15 MBq/kg Phase 1+2 N=21* n (%)	15 MBq/kg Phase 2 only N=16 n (%)	20 MBq/kg N=3 n (%)	15 MBq/kg N=2 n (%)	10 MBq/kg N=1 n (%)	15 MBq/kg N=3 n (%)	15 MBq/kg N=1 n (%)	10-20 MBq/kg N=35 n (%)		
全奏功率	2 (50%)	13 (62%)	11 (69%)	3 (100%)	1 (50%)	1 (100%)	2 (67%)	0	21 (60%)		
完全寛解 (CR)	0	8 (38%)	6 (38%)	2 (67%)	0	0	0	0	10 (29%)		
部分奏功 (PR)	2 (50%)	5 (24%)	5 (31%)	1 (33%)	1 (50%)	1 (100%)	2 (67%)	0	11 (31%)		
病勢安定 (SD)	1 (25%)	3 (14%)	2 (13%)	0	1 (50%)	0	0	0	5 (14%)		
病勢進行 (PD)	1 (25%)	5 (24%)	3 (19%)	0	0	0	1 (33%)	1 (100%)	8 (23%)		

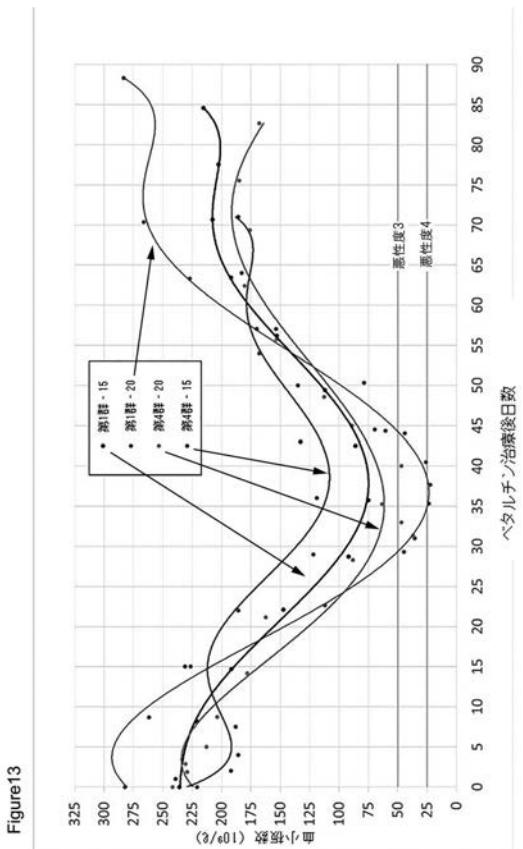
【図12】

Figure 12

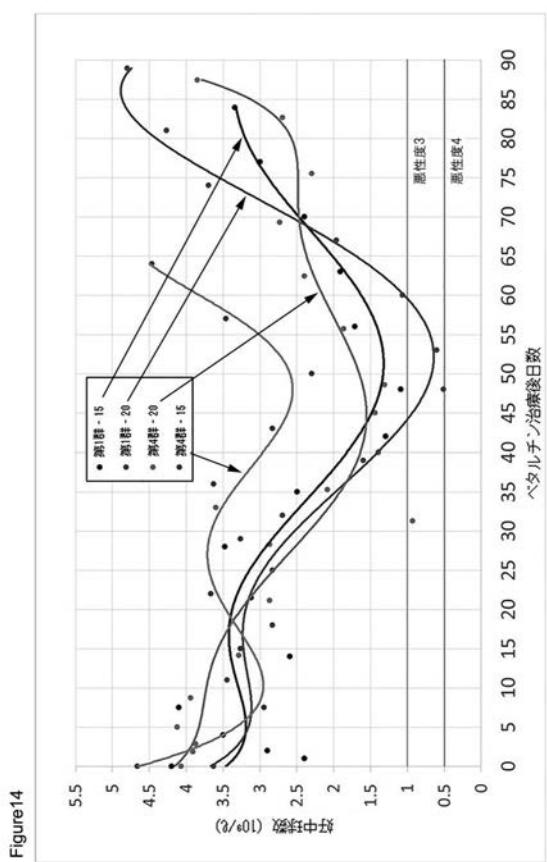


【図13】

Figure 13



【図14】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2017/073336									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 C07K16/30 A61K51/10 A61K39/395 A61P35/00 ADD.											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K A61P											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">JOHAN BLAKKISRUD ET AL: "Red Marrow-Absorbed Dose for Non-Hodgkin Lymphoma Patients Treated with 177 Lu-Lilotomab Satetraxetan, a Novel Anti-CD37 Antibody-Radionuclide Conjugate", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 58, no. 1, 1 September 2016 (2016-09-01), pages 55-61, XP055420342, US ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnmed.116.180471 whole document, especially the Abstract; page 56, second full paragraph; page 57, right-hand column, second paragraph; Tables 1-2; Figures 2-3 ----- -/-</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18, 21-24</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">-----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">19,20</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JOHAN BLAKKISRUD ET AL: "Red Marrow-Absorbed Dose for Non-Hodgkin Lymphoma Patients Treated with 177 Lu-Lilotomab Satetraxetan, a Novel Anti-CD37 Antibody-Radionuclide Conjugate", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 58, no. 1, 1 September 2016 (2016-09-01), pages 55-61, XP055420342, US ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnmed.116.180471 whole document, especially the Abstract; page 56, second full paragraph; page 57, right-hand column, second paragraph; Tables 1-2; Figures 2-3 ----- -/-	1-18, 21-24	A	-----	19,20
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	JOHAN BLAKKISRUD ET AL: "Red Marrow-Absorbed Dose for Non-Hodgkin Lymphoma Patients Treated with 177 Lu-Lilotomab Satetraxetan, a Novel Anti-CD37 Antibody-Radionuclide Conjugate", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 58, no. 1, 1 September 2016 (2016-09-01), pages 55-61, XP055420342, US ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnmed.116.180471 whole document, especially the Abstract; page 56, second full paragraph; page 57, right-hand column, second paragraph; Tables 1-2; Figures 2-3 ----- -/-	1-18, 21-24									
A	-----	19,20									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.									
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 1 November 2017		Date of mailing of the international search report 29/01/2018									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Luyten, Kattie									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/073336

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOHAN BLAKKISRUD ET AL: "Tumor-Absorbed Dose for Non-Hodgkin Lymphoma Patients Treated with the Anti-CD37 Antibody Radionuclide Conjugate 177 Lu-Lilotomab Satetraxetan", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 58, no. 1, 4 August 2016 (2016-08-04), pages 48-54, XP055420455, US ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnmed.116.173922 whole document, especially the Abstract; page 49, first full paragraph -----	1-18, 21-24
A	Arne Kolstad ET AL: "PRE-DOSING WITH UNLABELLED ANTIBODY SIGNIFICANTLY INCREASES THE PHARMACOKINETIC EXPOSURE BUT PROTECTS AGAINST MYELOSUPPRESSION OF 177LU-LILOTOMAB IN NON-HODGKIN B-CELL LYMPHOMA PATIENTS", 9 June 2016 (2016-06-09), page E1165, XP055420926, Retrieved from the Internet: URL: https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/132714/arne.kolstad.pre-dosing.with.unlabelled.antibody.significantly.increases.the.html?f=m3e968 [retrieved on 2017-11-01] the whole document -----	19,20
A	Arne Kolstad ET AL: "A HIGHER AMOUNT OF LILOTOMAB PRE-DOSING INCREASES THEACTIVITY-ADJUSTED AUC AND HAS A PROTECTIVE EFFECT AGAINSTMYELOSUPPRESSION OF LUTETIUM (177LU)-LILOTOMABSATETRAXETAN IN INDOLENT NHL PATIENTS", 18 May 2017 (2017-05-18), page E1141, XP055420928, Retrieved from the Internet: URL: https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/180917/arne.kolstad.md.a.higher.amount.of.lilotomab.pre-dosing.increases.the.html [retrieved on 2017-11-01] the whole document -----	19,20
X,P		1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2017/073336

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-24

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2017/ 073336

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-24

177 Lu-lilotomab satetraxetan for use in the treatment of Non-Hodgkin lymphoma, wherein 177 Lu-lilotomab satetraxetan is administered according to a clinically relevant administration pattern comprising: 10-20 MBq/kg 177 Lu-lilotomab satetraxetan to a person in need thereof; related medical uses.

2. claims: 25(completely); 27, 29(partially)

A pharmaceutical composition comprising (per mL); 0.75 mg Lutetium (177 Lu) lilotomab satetraxetan, 0.46 mg Ammonium acetate, and Trace amounts of HC13.

3. claims: 26(completely); 27, 29(partially)

A pharmaceutical composition comprising (per mL); 30.86 mg Sodium ascorbate, 0.31 mg DTPA, 0.17 mg NaOH, 60.82 mg Recombinant human albumin, 3.32 mg Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, and 4.34 mg Sodium chloride with the pH is adjusted to 6.9-7.0.

4. claims: 28(completely); 29(partially)

A pharmaceutical composition comprising (per mL); 5 mg Lilotomab, 12.7 mg Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate, 0.7 mg Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, 0.5 mg Sodium chloride, 50 mg Sucrose, 0.2 mg Polysorbate 20, and water for injection ad 1 mL.

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 51/00	1 0 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 33/244	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 47/68	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
	A 6 1 K 47/42	
	A 6 1 K 47/26	

(31) 優先権主張番号 17170641.9

(32) 優先日 平成29年5月11日(2017.5.11)

(33) 優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

(31) 優先権主張番号 17175768.5

(32) 優先日 平成29年6月13日(2017.6.13)

(33) 優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

(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, T, J, 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, R, O, 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

(74) 代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72) 発明者 ヨステイン ダフレ

ノルウェー国, 1 3 4 4 ハスラム, バレールベイエン 1 0 6 アー

(72) 発明者 スィーモン チューナー

ノルウェー国, 0 8 8 4 オスロ, ケルソスペイエン 1 6 8 ベー, セー/オー ノルディック
ナノベクター アルメン アクスイエ セルスカブ

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA95 BB11 CC27 DD23 DD26 DD30 DD31 DD35 DD51

DD59 DD67 EE41 EE59 FF67

4C084 AA12 MA02 MA05 MA66 NA05 NA06 NA13 NA14 ZA511 ZA512

ZB261 ZB262 ZC75

4C085 AA14 AA26 BB11 CC23 EE01 EE03 EE05 GG01

4C086 AA01 AA02 HA13 MA01 MA02 MA04 MA05 MA66 NA05 NA06

NA13 NA14 ZA51 ZB26