

(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2021-525735

(P2021-525735A)

(43) 公表日 令和3年9月27日 (2021.9.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/537 (2006.01)	A 6 1 K 31/537	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-566690 (P2020-566690)	(71) 出願人	517301966
(86) (22) 出願日	令和1年5月29日 (2019.5.29)		デビオファーム インターナショナル,
(85) 翻訳文提出日	令和3年1月26日 (2021.1.26)		エス. アー.
(86) 国際出願番号	PCT/IB2019/054457		スイス国 ツェーハー 1002 ローザ
(87) 国際公開番号	W02019/229677		ンヌ, シュマン メシドール 5-7,
(87) 国際公開日	令和1年12月5日 (2019.12.5)		フォルム “アブレードゥマン”, カ
(31) 優先権主張番号	62/677, 782		ス ポスタル 5911
(32) 優先日	平成30年5月30日 (2018.5.30)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗CD37免疫コンジュゲート投薬レジメン

(57) 【要約】

CD37に結合する免疫コンジュゲートを投与する方法が提供される。方法は、抗CD37免疫コンジュゲートを、必要に応じて抗CD20療法と組み合わせて、それを必要とする者、たとえば、がん患者に、最小限の有害作用しかもたらさない治療に有効な投薬レジメンで投与することを含む。本明細書では、ヒト患者において、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を使用してがん処置を行う方法が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト患者においてがんを処置するための方法であって、前記患者に、抗CD37免疫コンジュゲートを含む医薬組成物を、3週間サイクルで週1回投与することを含み、

a) 第1週において0.4mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2mg/kgが投与され、第3週において0.2mg/kgが投与される、

b) 第1週において0.2mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2mg/kgが投与され、第3週において0.2mg/kgが投与される、

c) 第1週において0.3mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3mg/kgが投与され、第3週において0.3mg/kgが投与される、

d) 第1週において0.3mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3mg/kgが投与され、第3週において0.2mg/kgが投与される、

e) 第1週において0.3mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2mg/kgが投与され、第3週において0.2mg/kgが投与される、

f) 第1週において0.4mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3mg/kgが投与され、第3週において0.3mg/kgが投与される、

g) 第1週において0.4mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3mg/kgが投与され、第3週において0.2mg/kgが投与される、

h) 第1週において0.5mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3mg/kgが投与され、第3週において0.2mg/kgが投与される、

i) 第1週において0.5mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2mg/kgが投与され、第3週において0.2mg/kgが投与される、または

j) 第1週において0.6mg/kgの前記免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2mg/kgが投与され、第3週において0.2mg/kgが投与されるものであり、

前記免疫コンジュゲートは、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号3のアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号4のアミノ酸配列を含むVH-CDR3、配列番号5のアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号6のアミノ酸配列を含むVL-CDR2、および配列番号7のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む抗体またはその抗原結合性断片と、(ii) マイタンシノイドとを含む、方法。

【請求項 2】

前記抗体または抗原結合性断片が、配列番号8のアミノ酸配列を含む可変重鎖を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号10のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗体または抗原結合性断片が、配列番号11のアミノ酸配列を含む全長重鎖を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記抗体または抗原結合性断片が、配列番号12のアミノ酸配列を含む全長軽鎖を含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗体が、ATCC寄託PTA-10722として寄託されているphuCD37-3LCプラスミドによってコードされる軽鎖と同じアミノ酸配列を含む軽鎖と、ATCC寄託PTA-10723として寄託されているphuCD37-3HCv1.0によってコードされる重鎖と同じアミノ酸配列を含む重鎖とを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

前記マイタンシノイドがDM1である、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記マイタンシノイドが、SMCCリンカーによって前記抗体または抗原結合性断片に連結されている、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記抗体が、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む全長重鎖と、配列番号 12 のアミノ酸配列を含む全長軽鎖とを含み、前記マイタンシノイドが、DM1 であり、前記 DM1 が、SMCCリンカーによって前記抗体に連結されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記免疫コンジュゲートが、1 抗体あたり 1 ～ 10 個のマイタンシノイドを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 11】

前記医薬組成物が、前記免疫コンジュゲートを少なくとも 2 つ含み、前記免疫コンジュゲートが、1 抗体あたり平均で 3 ～ 4 個のマイタンシノイドを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記医薬組成物が、前記免疫コンジュゲートを少なくとも 2 つ含み、前記免疫コンジュゲートが、1 抗体あたり平均で 3.5 個のマイタンシノイドを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記免疫コンジュゲートが、6 回の 3 週間サイクルにわたり投与される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 14】

前記免疫コンジュゲートが静脈内投与される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記免疫コンジュゲートが、抗 CD20 療法と組み合わせて投与される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記抗 CD20 療法と前記免疫コンジュゲートが、別個の医薬組成物において投与される、請求項 15 に記載の方法。

30

【請求項 17】

前記抗 CD20 療法がリツキシマブである、請求項 15 または 16 に記載の方法。

【請求項 18】

375 mg/m² の前記リツキシマブが投与される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記リツキシマブが 3 週間に 1 回投与される、請求項 17 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記リツキシマブが、前記 3 週間サイクルの 1 日目に投与される、請求項 17 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 21】

前記免疫コンジュゲートと前記リツキシマブが同じ日に投与される、請求項 17 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記リツキシマブが、前記免疫コンジュゲートが投与された後に投与される、請求項 17 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記リツキシマブが、6 回の 3 週間サイクルにわたり投与される、請求項 17 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

50

前記リツキシマブが、4週間（1か月）に1回、2か月に1回、または3か月に1回投与される、請求項17から22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記抗CD20療法が、リツキシマブの抗原結合性断片またはリツキシマブのバイオシミラーである、請求項15または16に記載の方法。

【請求項26】

前記抗CD20療法が、オフアツムマブ、オビヌツズマブ、ベルツズマブ、オフアツムマブ、オビヌツズマブ、もしくはベルツズマブの抗原結合性断片、またはオフアツムマブ、オビヌツズマブ、もしくはベルツズマブのバイオシミラーである、請求項15または16に記載の方法。

10

【請求項27】

前記医薬組成物が、前記免疫コンジュゲートを少なくとも2つ含み、前記免疫コンジュゲートが、1抗体あたり平均で3～4個のマイタンシノイドを含み、前記抗体が、配列番号11のアミノ酸配列を含む全長重鎖と、配列番号12のアミノ酸配列を含む全長軽鎖とを含み、前記マイタンシノイドが、DM1であり、前記DM1が、SMCCリンカーによって前記抗体に連結されており、前記免疫コンジュゲートが、3週間に1回、前記3週間サイクルの1日目に前記免疫コンジュゲートが投与された後に投与される375mg/m²のリツキシマブと組み合わせて投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

副腎皮質ステロイドを前記患者に投与することをさらに含む、請求項1から27のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項29】

前記副腎皮質ステロイドが、前記免疫コンジュゲートの投与より前に投与される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記副腎皮質ステロイドが、前記免疫コンジュゲートの投与の約30～約60分前に投与される、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記免疫コンジュゲートが静脈内投与され、前記副腎皮質ステロイドが注入近傍時に（peri-infusionally）投与される、請求項28から30のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項32】

前記副腎皮質ステロイドが、前記免疫コンジュゲートの投与後に投与される、請求項28から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記副腎皮質ステロイドが、前記免疫コンジュゲートを投与してから約1日～約4日後に投与される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記副腎皮質ステロイドが、前記免疫コンジュゲートの投与後2日目および3日目に投与される、請求項32に記載の方法。

40

【請求項35】

前記副腎皮質ステロイドが、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクラメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、およびトリアムシノロンからなる群より選択される、請求項28から34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

前記副腎皮質ステロイドがデキサメタゾンである、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

増殖因子を前記患者に投与することをさらに含む、請求項1から36のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 38】

前記増殖因子が、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）、フィログラスチム、およびペグフィログラスチムからなる群より選択される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記増殖因子が G-CSF である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記がんが B 細胞悪性疾患である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記がんが白血病またはリンパ腫である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記がんが非ホジキンリンパ腫（NHL）である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記がんが、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記 NHL が再発 NHL である、または前記 DLBCL が再発 DLBCL である、請求項 42 または 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記 NHL が難治性 NHL である、または前記 DLBCL が難治性 DLBCL である、請求項 42 または 43 に記載の方法。

【請求項 46】

前記がんが、再発および／または難治性 DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫／粘膜関連リンパ組織（MZL／MAIT）、またはマントル細胞リンパ腫（MCL）からなる群より選択される、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記がんが、前駆 B 細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫および成熟 B 細胞新生物、たとえば、B 細胞慢性リンパ球性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、低グレード、中グレード、および高グレード FL を含む濾胞性リンパ腫（FL）、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MAIT 型、結節および脾臓型）、ヘアリー細胞白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞性骨髓腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ならびに未分化大細胞リンパ腫（ALCL）からなる群より選択される、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記がんが CD37 を発現するものである、請求項 1 から 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記抗 CD37 免疫コンジュゲートの毎週の投与によって、3 週間を通して暴露が維持される、請求項 1 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記抗 CD37 免疫コンジュゲートの毎週の投与によって、好中球減少が限定される、請求項 1 から 49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記抗 CD37 免疫コンジュゲートが、3 週間サイクルにおいて週 1 回、少なくとも 1 回、少なくとも 2 回、少なくとも 3 回、少なくとも 4 回、少なくとも 5 回、少なくとも 6

10

20

30

40

50

回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも11回、または少なくとも12回の3週間サイクルにわたり投与される、請求項1から50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

前記抗CD37免疫コンジュゲートを、前記少なくとも1回、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも11回、または少なくとも12回の3週間サイクルの毎週投与の後、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与することをさらに含む、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

前記抗CD37免疫コンジュゲートが、完全奏効、部分奏効、または安定病態が観察されるまで、3週間サイクルにおいて週1回投与され、次いで、前記抗CD37免疫コンジュゲートが、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与される、請求項1から51のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野は、一般に、がんなどの疾患の処置のために、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を、たとえば、抗CD20療法（たとえば、リツキシマブ）と組み合わせて投与する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

がんは、先進国世界における主な死因の1つであり、米国だけでも、100万を超える人々ががんと診断され、毎年500,000人が死亡している。全般に、3人に1人より多くが、その生涯の間に何らかの形のがんになると推定されている。非ホジキンリンパ腫（NHL）は、米国において最も一般的ながんの1つであり、すべてのがんの約4%を占める。抗CD20抗体であるリツキシマブは、患者予後に有意な効果をもたらしているが、患者が初回および次回から耐性を示すことがある。

GP52-40、テトラスパニン26、またはTSPAN26としても公知の白血球抗原CD37（「CD37」）は、プレBから末梢成熟B細胞段階までの間にB細胞上に発現されるが、血漿細胞へと最終分化した後は存在しない（Link et al., 1987, J Pathol. 152:12-21）。CD37抗原は、T細胞、骨髄性細胞、および顆粒球上では微弱にしか発現されない（Schwartz-Albiez et al., 1988, J. Immunol., 140(3):905-914）。しかし、非ホジキンリンパ腫（NHL）および慢性リンパ性白血病（CLL）において見出されるものなどの悪性B細胞上にも、CD37が発現される（Moore et al., 1986, J Immunol. 137(9):3013-8）。この発現プロファイルは、CD37が、B細胞悪性疾患の見込みある治療標的となることを示唆しており、また現在、B細胞悪性疾患のより有効な治療薬を求める、まだ対処されていない明確な医療ニーズが存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Link et al., 1987, J Pathol. 152:12-21

【非特許文献2】Schwartz-Albiez et al., 1988, J. Immunol., 140(3):905-914

【非特許文献3】Moore et al., 1986, J Immunol. 137(9):3013-8

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本明細書では、ヒト患者において、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio 1562）を使用してがん処置を行う方法が提供される。

【0005】

ある特定の例では、ヒト患者においてがんを処置するための方法は、患者に、抗CD37免疫コンジュゲートを含む医薬組成物を、3週間サイクルで週1回投与することを含み、a) 第1週において0.2 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2 mg/kgが投与され、第3週において0.2 mg/kgが投与される、b) 第1週において0.3 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3 mg/kgが投与され、第3週において0.3 mg/kgが投与される、c) 第1週において0.3 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3 mg/kgが投与され、第3週において0.2 mg/kgが投与される、d) 第1週において0.3 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2 mg/kgが投与され、第3週において0.2 mg/kgが投与される、e) 第1週において0.4 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3 mg/kgが投与され、第3週において0.3 mg/kgが投与される、f) 第1週において0.4 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3 mg/kgが投与され、第3週において0.2 mg/kgが投与される、g) 第1週において0.4 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2 mg/kgが投与され、第3週において0.2 mg/kgが投与される、h) 第1週において0.5 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.3 mg/kgが投与され、第3週において0.2 mg/kgが投与される、i) 第1週において0.5 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2 mg/kgが投与され、第3週において0.2 mg/kgが投与される、またはj) 第1週において0.6 mg/kgの免疫コンジュゲートが投与され、第2週において0.2 mg/kgが投与され、第3週において0.2 mg/kgが投与されるものであり、免疫コンジュゲートは、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号3のアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号4のアミノ酸配列を含むVH-CDR3、配列番号5のアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号6のアミノ酸配列を含むVL-CDR2、および配列番号7のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む抗体またはその抗原結合性断片と、(ii) マイタンシノイドとを含む。

【0006】

ある特定の例では、抗体または抗原結合性断片は、配列番号8のアミノ酸配列を含む可変重鎖を含む。ある特定の例では、抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号10のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む。ある特定の例では、抗体または抗原結合性断片は、配列番号11のアミノ酸配列を含む全長重鎖を含む。ある特定の例では、抗体または抗原結合性断片は、配列番号12のアミノ酸配列を含む全長軽鎖を含む。ある特定の例では、抗体は、ATCC寄託PTA-10722として寄託されているphuCD37-3LCプラスミドによってコードされる軽鎖と同じアミノ酸配列を含む軽鎖と、ATCC寄託PTA-10723として寄託されているphuCD37-3HCv1.0によってコードされる重鎖と同じアミノ酸配列を含む重鎖とを含む。

【0007】

ある特定の例では、マイタンシノイドは、DM1である。ある特定の例では、マイタンシノイドは、SMCCリンカーによって抗体または抗原結合性断片に連結されている。

【0008】

ある特定の例では、抗体は、配列番号11のアミノ酸配列を含む全長重鎖と、配列番号12のアミノ酸配列を含む全長軽鎖とを含み、マイタンシノイドは、DM1であり、DM1は、SMCCリンカーによって抗体に連結されている。

【0009】

ある特定の例では、免疫コンジュゲートは、1抗体あたり1～10個のマイタンシノイ

ドを含む。

【0010】

ある特定の例では、医薬組成物は、免疫コンジュゲートを少なくとも2つ含み、免疫コンジュゲートは、1抗体あたり平均で3～4個のマイタンシノイドを含む。ある特定の例では、医薬組成物は、免疫コンジュゲートを少なくとも2つ含み、免疫コンジュゲートは、1抗体あたり平均で3.5個のマイタンシノイドを含む。

【0011】

ある特定の例では、免疫コンジュゲートは、6回の3週間サイクルにわたり投与される。

【0012】

ある特定の例では、免疫コンジュゲートは、静脈内投与される。

【0013】

ある特定の例では、免疫コンジュゲートは、抗CD20療法と組み合わせて投与される。ある特定の例では、抗CD20療法と免疫コンジュゲートは、別個の医薬組成物において投与される。

【0014】

ある特定の例では、抗CD20療法は、リツキシマブである。ある特定の例では、 375 mg/m^2 のリツキシマブが投与される。ある特定の例では、リツキシマブは、3週間に1回投与される。ある特定の例では、リツキシマブは、3週間サイクルの1日目に投与される。ある特定の例では、免疫コンジュゲートとリツキシマブが同じ日に投与される。ある特定の例では、リツキシマブは、免疫コンジュゲートが投与された後に投与される。ある特定の例では、リツキシマブは、6回の3週間サイクルにわたり投与される。ある特定の例では、リツキシマブは、4週間（1か月）に1回、2か月に1回、または3か月に1回投与される。

【0015】

ある特定の例では、医薬組成物は、少なくとも2つの免疫コンジュゲートを含み、免疫コンジュゲートは、1抗体あたり平均で3～4個のマイタンシノイドを含み、抗体は、配列番号11のアミノ酸配列を含む全長重鎖と、配列番号12のアミノ酸配列を含む全長軽鎖とを含み、マイタンシノイドは、DM1であり、DM1は、SMCCリンカーによって抗体に連結されており、免疫コンジュゲートは、3週間に1回、3週間サイクルの1日目に免疫コンジュゲートが投与された後に投与される 375 mg/m^2 のリツキシマブと組み合わせて投与される。

【0016】

ある特定の例では、方法は、副腎皮質ステロイドを患者に投与することをさらに含む。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、免疫コンジュゲートの投与より前に投与される。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、免疫コンジュゲートの投与の約30～約60分前に投与される。ある特定の例では、免疫コンジュゲートは、静脈内投与され、副腎皮質ステロイドは、注入近傍時に（*per i-n-f-u-s-i-o-n-a-l-l-y*）投与される。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、免疫コンジュゲートの投与後に投与される。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、免疫コンジュゲートを投与してから約1日～約4日後に投与される。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、免疫コンジュゲートの投与後2日目および3日目に投与される。

【0017】

ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクラメタゾン（*bec l a m e t h a s o n e*）、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、およびトリアムシノロンからなる群より選択される。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、デキサメタゾンである。

【0018】

ある特定の例では、方法は、増殖因子を患者に投与することをさらに含む。ある特定の例では、増殖因子は、顆粒球コロニー刺激因子（*G-C-S-F*）、顆粒球マクロファージコ

10

20

30

40

50

ロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）、フィルグラスチム、およびペグフィルグラスチムからなる群より選択される。ある特定の例では、増殖因子は、G-CSFである。

【0019】

ある特定の例では、がんは、B細胞悪性疾患である。ある特定の例では、がんは、白血病またはリンパ腫である。ある特定の例では、がんは、非ホジキンリンパ腫（NHL）である。ある特定の例では、NHLは、再発NHLである。ある特定の例では、NHLは、難治性NHLである。ある特定の例では、がんは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。ある特定の例では、DLBCLは、再発DLBCLである。ある特定の例では、DLBCLは、難治性DLBCLである。ある特定の例では、がんは、再発および／または難治性DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫／粘膜関連リンパ組織（MZL／MAIT）、またはマントル細胞リンパ腫（MCL）からなる群より選択される。ある特定の例では、がんは、前駆B細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫および成熟B細胞新生物、たとえば、B細胞慢性リンパ球性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、低グレード、中グレード、および高グレードFLを含む濾胞性リンパ腫（FL）、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫（MAIT型、結節および脾臓型）、ヘアリー細胞白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞性骨髄腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ならびに未分化大細胞リンパ腫（ALCL）からなる群より選択される。

【0020】

ある特定の例では、がんは、CD37を発現する。

【0021】

ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲートの毎週の投与によって、3週間を通して暴露が維持される。ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲートの毎週の投与によって、好中球減少および／または他の有害事象が限定される。ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲートの毎週の投与によって、抗CD37免疫コンジュゲートの3週間に1回の投与に比べて、リツキシマブとの相乗効果が延長される。

【0022】

ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲートは、少なくとも1回、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも11回、または少なくとも12回の3週間サイクルにわたり毎週投与される。ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲートは、毎週投与する少なくとも1回、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも11回、または少なくとも12回の3週間サイクルの後、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与される。ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲートは、毎週の投与後に完全奏効、部分奏効、または安定病態が観察された後、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、患者におけるDebio1562（「ADC」）血中濃度のシミュレーションを、0.7mg/kgを3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、0.2mg/kgの週単位用量を3回、6サイクルにわたり投与した結果として（上のパネル）、または0.7mg/kgを3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、それぞれ0.3、0.2、および0.2mg/kgの3回の週単位用量を6サイクルにわたり投与した結果として（下のパネル）示す。

【0024】

【図2】図2は、患者におけるDebio1562（「ADC」）血中濃度のシミュレー

ションを、 0.7 mg/kg を3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、それぞれ 0.3 、 0.3 、および 0.2 mg/kg の3回の週単位用量を6サイクルにわたり投与した結果として（上のパネル）、または 0.7 mg/kg を3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、 0.3 mg/kg の週単位用量を3回、6サイクルにわたり投与した結果として（下のパネル）示す。

【0025】

【図3】図3は、患者におけるDebio1562（「ADC」）血中濃度のシミュレーションを、 0.7 mg/kg を3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、それぞれ 0.4 、 0.2 、および 0.2 mg/kg の3回の週単位用量を6サイクルにわたり投与した結果として（上のパネル）、または 0.7 mg/kg を3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、それぞれ 0.4 、 0.3 、および 0.2 mg/kg の3回の週単位用量を6サイクルにわたり投与した結果として（下のパネル）示す。

10

【0026】

【図4】図4は、患者におけるDebio1562（「ADC」）血中濃度のシミュレーションを、 0.7 mg/kg を3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、それぞれ 0.4 、 0.3 、および 0.3 mg/kg の3回の週単位用量を6サイクルにわたり投与した結果として（上のパネル）、または 0.7 mg/kg を3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、それぞれ 0.5 、 0.2 、および 0.2 mg/kg の3回の週単位用量を6サイクルにわたり投与した結果として（下のパネル）示す。

20

【0027】

【図5】図5は、患者におけるDebio1562（「ADC」）血中濃度のシミュレーションを、 0.7 mg/kg を3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、それぞれ 0.5 、 0.3 、および 0.2 mg/kg の3回の週単位用量を6サイクルにわたり投与した結果として（上のパネル）、または 0.7 mg/kg を3週間に1回、6サイクルにわたり投与する場合と比較した、それぞれ 0.6 、 0.2 、および 0.2 mg/kg の3回の週単位用量を6サイクルにわたり投与した結果として（下のパネル）示す。

【0028】

【図6】図6は、コホートA（Q3W－3週間に1回レジメン）およびコホートB（QW－3週間に1回の毎週の投与レジメン）におけるDebio1562への患者暴露を反映する薬物動態パラメーターを示す。 $AUC_{cycle} = 3$ 週間サイクル中の曲線下面積、 C_{last} ＝サイクル中において、次のDebio1562投与の前に測定された最後の濃度、 C_{max} ＝サイクル毎に観察された最大濃度。Nは、対応する箱型図の構築に使用した観察の数を表す－被験体1人あたり複数の値が観察された可能性もある。箱型図は、中央値および第25～第75百分位数を表す。

30

【0029】

【図7】図7は、コホートA（Q3W）およびコホートB（QW）において測定した、CD3+T細胞上でのCD37受容体占有率（RO）のパーセンテージを示す。

40

【0030】

【図8】図8は、Q3Wレジメン（ライトグレーのコホートA）およびQWレジメン（ダークグレーのコホートB）における、2014 Lugano分類による最良全奏効（BOR）および全奏効率（ORR）のカテゴリカルプロットを示す。左側のパネルは、データをカテゴリー毎の患者の数として示す。右側のパネルは、データを、対応するコホートにおける評価可能な患者の総数を基準とした、各カテゴリーの患者のパーセンテージとして示す。このプロットは、コホートAの10人の患者およびコホートBの6人の患者におけるデータに基づく。

【発明を実施するための形態】

【0031】

50

本発明は、C D 3 7 結合型免疫コンジュゲートのための新たな投薬レジメンを提供する。

I. 定義

【0032】

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語および文言を以下で定義する。

【0033】

本明細書で使用する用語「C D 3 7」とは、別段指摘しない限り、いずれかの未変性 C D 3 7 を指す。C D 3 7 は、G P 5 2 - 4 0、白血球抗原 C D 3 7、およびテトラスパニン 2 6 とも呼ばれる。用語「C D 3 7」は、「全長」のプロセッシングされていない C D 3 7 ばかりでなく、細胞においてプロセッシングの結果として生じるいずれかの形態の C D 3 7 も包含する。この用語は、C D 3 7 の自然に発生する改変体、たとえば、スプライス改変体、アレル改変体、およびアイソフォームも包含する。本明細書に記載の C D 3 7 ポリペプチドは、様々な供給源、たとえば、ヒト組織型から、もしくは別の供給源から単離する、または組換えもしくは合成による方法によって調製することができる。

【0034】

本明細書で使用する用語「C D 2 0」とは、別段指摘しない限り、いずれかの未変性 C D 2 0 ポリペプチドを指す。C D 2 0 は、膜貫通 4 ドメインサブファミリー A メンバー 1 (M S 4 A 1)、B リンパ球表面抗原 B 1、および白血球表面抗原 L e u - 1 6 とも呼ばれる。用語「C D 2 0」は、「全長」のプロセッシングされていない C D 2 0 ポリペプチドばかりでなく、細胞においてプロセッシングの結果として生じるいずれかの形態またはアイソフォームの C D 2 0 ポリペプチドも包含する。この用語は、C D 2 0 ポリペプチドの自然に発生する改変体、たとえば、スプライス改変体およびアレル改変体によってコードされる改変体も包含する。本明細書に記載の C D 2 0 ポリペプチドは、様々な供給源、たとえば、ヒト組織型から、もしくは別の供給源から単離する、または組換えもしくは合成による方法によって調製することができる。明確に指摘する場合は、C D 2 0 タンパク質をコードする核酸を指すのに「C D 2 0」を使用することがある。

【0035】

用語「抗体」とは、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、または前述のものの組合せなどの標的を、自身の可変領域内の少なくとも 1 つの抗原認識部位を通して認識し、その標的に特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用する場合、用語「抗体」は、無傷ポリクローナル抗体、無傷モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体を含む融合タンパク質、および、抗体が所望の生物活性を示す限り、他のいずれかの改変された免疫グロブリン分子を包含する。抗体は、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、およびミューとそれぞれ呼ばれるその重鎖定常ドメインの同一性に基つき、免疫グロブリンの主要な 5 クラス：I g A、I g D、I g E、I g G、および I g M、またはそのサブクラス（アイソタイプ）（たとえば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、および I g A 2）のいずれのものでもよい。異なるクラスの免疫グロブリンは、サブユニット構造および三次元立体配置が、異なり、周知されている。抗体は、裸でも、または毒素、放射性同位体などの他の分子にコンジュゲートされていてもよい。

【0036】

用語「抗体断片」とは、無傷抗体の一部を指す。「抗原結合性断片」、「抗原結合性ドメイン」、または「抗原結合性領域」とは、抗原に結合する、無傷抗体の一部を指す。抗原結合性断片は、無傷抗体の抗原決定領域（たとえば、相補性決定領域（C D R））を含有している場合がある。抗体の抗原結合性断片の例としては、限定はしないが、F a b、F a b'、F (a b') 2、および F v 断片、線形抗体、ならびに単鎖抗体が挙げられる。抗体の抗原結合性断片は、げっ歯動物（たとえば、マウス、ラット、またはハムスター）やヒトなどのいずれかの動物種から得ることができ、または人工的に生産することができる。

【0037】

用語「抗CD37抗体」または「CD37に結合する抗体」とは、CD37の標的化においてそれが診断剤および／または治療剤として有用となるような十分な親和性でCD37を結合しうる抗体を指す。抗CD37抗体が、関連のない非CD37タンパク質に結合する程度は、たとえば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定したとき、抗体のCD37への結合の約10%未満にしかない場合がある。ある特定の実施形態では、CD37に結合する抗体は、解離定数（Kd）が1 μ M以下、100 nM以下、10 nM以下、1 nM以下、または0.1 nM以下である。同様に、用語「抗CD20抗体」または「CD20に結合する抗体」とは、CD20の標的化においてそれが診断剤および／または治療剤として有用となるような十分な親和性でCD20を結合しうる抗体を指す。抗CD20抗体が、関連のない非CD20タンパク質に結合する程度は、たとえば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定したとき、抗体のCD20への結合の約10%未満にしかない場合がある。ある特定の実施形態では、CD20に結合する抗体は、解離定数（Kd）が1 μ M以下、100 nM以下、10 nM以下、1 nM以下、または0.1 nM以下である。

10

【0038】

「モノクローナル抗体」とは、単一抗原決定基またはエピトープの高度に特異的な認識および結合に関与する均一な抗体集団を指す。これは、通常、異なる抗原決定基に向けられた異なる抗体を含む、ポリクローナル抗体とは対照的である。用語「モノクローナル」抗体またはその抗原結合性断片は、無傷および全長モノクローナル抗体ばかりでなく、抗体断片（Fab、Fab'、F(ab')₂、Fvなど）、単鎖（scFv）変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、および、抗原認識部位を含む他のいずれかの改変された免疫グロブリン分子も包含する。さらに、「モノクローナル」抗体とは、限定はしないが、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、およびトランスジェニック動物によるものを始めとするいくつかの方法で作製された、そうした抗体を指す。

20

【0039】

本明細書で使用する場合、用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、区別なく使用され、当業界では一般的である。可変領域は、通常、抗体の一部分、一般に、軽鎖または重鎖の一部分、通常は、大体、成熟重鎖におけるアミノ末端の110～120アミノ酸または110～125アミノ酸、および成熟軽鎖における約90～115アミノ酸を指し、これらの領域は、抗体間で配列が大きく異なり、特定の抗体のその特定の抗原に対する結合および特異性において使用される。配列の変動性は、相補性決定領域（CDR）と呼ばれる領域に集中しており、可変ドメインにおけるより高度に保存された領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれる。いずれかの特定の機序または理論に拘るつもりはないが、軽鎖および重鎖のCDRは、主に、抗体の抗原との相互作用および特異性を担うと考えられている。ある特定の実施形態では、可変領域は、ヒト可変領域である。ある特定の実施形態では、可変領域は、げっ歯動物またはネズミCDRと、ヒトフレームワーク領域（FR）とを含む。特定の実施形態では、可変領域は、霊長類（たとえば、非ヒト霊長類）可変領域である。ある特定の実施形態では、可変領域は、げっ歯動物またはネズミCDRと、霊長類（たとえば、非ヒト霊長類）フレームワーク領域（FR）とを含む。

30

【0040】

用語「VL」および「VLドメイン」は、抗体の軽鎖可変領域を指すのに区別なく使用される。

40

【0041】

用語「VH」および「VHドメイン」は、抗体の重鎖可変領域を指すのに区別なく使用される。

【0042】

可変ドメインにおける残基に言及するとき、一般には、Kabatsの番号付けシステムが使用される（概ね、軽鎖の残基1～107、および重鎖の残基1～113）（たとえば、Kabats et al., Sequences of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service

50

e, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。

【0043】

Kabatのようなアミノ酸位置番号付けとは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)において抗体編成物の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用された番号付けシステムを指す。この番号付けシステムを使用すると、実際の線状アミノ酸配列は、可変ドメインのFRもしくはCDRの短縮またはその中への挿入に対応して、より少ないまたは追加のアミノ酸を含有しうる。たとえば、重鎖可変ドメインが、H2の残基52の後に単一のアミノ酸挿入(Kabatによれば残基52a)、重鎖FR残基82の後に、挿入された諸残基(たとえば、Kabatによれば残基82a、82b、および82cなど)を含む場合がある。残基のKabat番号付けは、所与の抗体について、抗体の配列を、Kabat番号付けがなされた「標準」配列と、相同性領域において整列させることにより、決定することができる。Chothiaは、その代わりに、構造ループの位置に言及している(Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。Kabat番号付け規則を使用して番号付けすると、Chothia CDR-H1ループの終端は、ループの長さに応じて、H32とH34の間でばらつく(これは、Kabat番号付けスキームでは、H35AおよびH35Bの箇所に挿入が配置されるためであり、35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終わり、35Aだけが存在する場合、ループは33で終わり、35Aおよび35Bが両方存在する場合、ループは34で終わる)。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループの折衷案であり、Oxford Molecular's AbM抗体モデリングソフトウェアによって使用されている。

【表8】

ループ	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34
		(Kabat番号付け)	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		(Chothia番号付け)	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

【0044】

本明細書で使用する場合、用語「定常領域」または「定常ドメイン」は、区別がなく、当業界で共通のその意味を有する。定常領域は、抗体の抗原への結合に直接は関与しないが、Fc受容体との相互作用などの種々のエフェクター機能を示しうる抗体部分、たとえば、軽鎖および/または重鎖のカルボキシル末端部分である。免疫グロブリン分子の定常領域は、一般に、免疫グロブリン可変ドメインに比べて、より保存されたアミノ酸配列を有する。ある特定の態様では、抗体または抗原結合性断片は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害作用(ADCC)に十分である定常領域またはその部分を含む。

【0045】

本明細書で使用する場合、用語「重鎖」は、抗体に関連して使用されるとき、定常ドメインのアミノ酸配列に基づく、別個のいずれかの型、たとえば、アルファ(α)、デルタ

(δ)、イプシロン (ϵ)、ガンマ (γ)、およびミュー (μ) を指す場合があり、これらの型から、I g A、I g D、I g E、I g G、および I g M クラスの抗体が、I g G のサブクラス、たとえば I g G₁、I g G₂、I g G₃、および I g G₄ を含めて、それぞれ生み出される。重鎖アミノ酸配列は、当業界で周知されている。詳細な実施形態では、重鎖は、ヒト重鎖である。

【0046】

本明細書で使用する場合、用語「軽鎖」は、抗体に関連して使用されるとき、定常ドメインのアミノ酸配列に基づく、別個のいずれかの型、たとえば、カッパ (κ) またはラムダ (λ) を指す場合がある。軽鎖アミノ酸配列は、当業界で周知されている。詳細な実施形態では、軽鎖は、ヒト軽鎖である。

10

【0047】

用語「キメラ」抗体またはその抗原結合性断片とは、アミノ酸配列が2種またはそれより多くの種から得られている抗体またはその抗原結合性断片を指す。通常、軽鎖および重鎖両方の可変領域は、所望の特異性、親和性、および性能を有する、哺乳動物（たとえば、マウス、ラット、ウサギなど）の1つの種から得られた抗体またはその抗原結合性断片の可変領域に対応し、定常領域は、別の種（通常はヒト）から得られた抗体またはその抗原結合性断片における配列に対して相同性を有していて、その種における免疫応答の惹起が回避される。

【0048】

用語「ヒト化」抗体またはその抗原結合性断片とは、非ヒト（たとえば、ネズミ）配列を最小限しか含有していない特異な免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、またはその断片である形態の、非ヒト（たとえば、ネズミ）抗体または抗原結合性断片を指す。通常、ヒト化抗体またはその抗原結合性断片は、相補性決定領域 (CDR) からの残基が、所望の特異性、親和性、および性能を有する、非ヒト種（たとえば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター）の CDR からの残基で置き換えられている（「CDR グラフト」されている）ヒト免疫グロブリンである (Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988))。一部の例では、ヒト免疫グロブリンの Fv フレームワーク領域 (FR) 残基は、所望の特異性、親和性、および性能を有する、非ヒト種からの抗体または断片中の対応する残基で置き換えられる。ヒト化抗体またはその抗原結合性断片を、Fv フレームワーク領域中および／または置き換えた非ヒト残基内の追加の残基の置換によってさらに修飾して、抗体またはその抗原結合性断片の特異性、親和性、および／または性能を精密化および最適化することもできる。一般に、ヒト化抗体またはその抗原結合性断片は、非ヒト免疫グロブリンに対応する CDR 領域の全部または実質上全部を含有している、少なくとも1つ、通常は2つまたは3つの可変ドメインを実質上全部含むが、FR 領域は、全部または実質上全部が、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体またはその抗原結合性断片は、免疫グロブリン定常領域またはドメイン (Fc)、通常は、ヒト免疫グロブリン定常領域またはドメインの少なくとも一部分も含む場合がある。ヒト化抗体の生成に使用される方法の例は、米国特許 5,225,539、Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973 (1994)、および Roguska et al., Protein Eng. 9(10):895-904 (1996) に記載されている。ある特定の例では、「ヒト化抗体」は、表面が付け替えられた抗体 (resurfaced antibody) である。

20

30

40

【0049】

用語「ヒト」抗体またはその抗原結合性断片とは、ヒト免疫グロブリン遺伝子座由来のアミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片を意味し、このような抗体または抗原結合性断片は、当業界で公知のいずれかの技術を使用して作製される。ヒト抗体またはその抗原結合性断片についてのこの定義は、無傷または全長抗体およびその断片を含む。

50

【0050】

本明細書で使用する用語「バイオシミラー」とは、構造、生物活性、ならびに有効性、安全性、および免疫原性プロファイルについて、別のバイオ医薬品と非常に似通っているバイオ医薬品を指す。

【0051】

「結合親和性」とは、一般に、分子（たとえば、抗体）の単一結合部位とその結合相手（たとえば、抗原）間の非共有結合性相互作用の全体の強度を指す。別段指摘しない限り、「結合親和性」とは、本明細書で使用する場合、結合する対（たとえば、抗体と抗原）のメンバー間の1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Xのその相手Yに対する親和性は、一般に、解離定数（ K_d ）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載する方法を始めとする、当業界で公知の共通の方法によって測定することができる。低親和性抗体は、一般に、抗原を結合するのが緩徐であり、容易に解離する傾向があるが、高親和性抗体は、一般に、抗原をより急速に結合し、より長く結合したままとなる傾向がある。結合親和性を測定する様々な方法が当業界で公知であり、本発明の目的では、それらのいずれを使用してもよい。

10

【0052】

本明細書で結合親和性に言及するのに使用する「またはより良好」とは、分子とその結合相手間のより強い結合を指す。本明細書で使用する「またはより良好」は、より小さい数の K_d 値によって表されるより強い結合を指す。たとえば、抗原に対する親和性が「0.6 nMまたはより良好」である抗体について、抗原に対する抗体の親和性は、0.6 nM未満、すなわち、0.59 nM、0.58 nM、0.57 nMなど、または0.6 nM未満のいずれかの値である。

20

【0053】

「特異的に結合する」とは、一般に、抗体がその抗原結合性ドメインを介してエピトープに結合すること、および、結合には、抗原結合性ドメインとエピトープ間の多少の相補性が必然的に伴うことを意味する。この定義によれば、抗体は、エピトープに、その抗原結合性ドメインを介して、手当たり次第の無関係なエピトープに結合するより容易に結合するとき、そのエピトープに「特異的に結合する」とされる。用語「特異性」は、本明細書では、ある特定の抗体をある特定のエピトープに結合させる相対的親和性を性格付けるのに使用される。たとえば、抗体「A」は、所与のエピトープに対して、抗体「B」より高い特異性を有すると考えられる場合もあり、または抗体「A」は、エピトープ「C」に、関連エピトープ「D」に対して有する特異性より高い特異性で結合するとされる場合もある。

30

【0054】

「優先的に結合する」とは、抗体がエピトープに、関連、同様、相同、または類似エピトープに結合するより容易に、特異的に結合することを意味する。したがって、所与のエピトープに「優先的に結合する」抗体は、関連エピトープと交差反応する場合があるとしても、そのエピトープに、関連エピトープより高い見込みで結合することになる。

【0055】

「単離」されているポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物とは、自然界では見出されない形態であるポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物である。単離されたポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物には、これらがもはや自然界で見出される形態ではない程度にまで精製されているものが含まれる。ある特定の例では、単離されている抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、実質的に純粋である。

40

【0056】

本明細書で使用する場合、「実質的に純粋」とは、少なくとも50%純粋（すなわち、夾雑物を含んでいない）、少なくとも60%純粋、少なくとも70%純粋、少なくとも80%純粋、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも98%純粋、または少なくとも99%純粋である材料を指す。

50

【0057】

本明細書で使用する用語「免疫コンジュゲート」または「コンジュゲート」とは、細胞結合性因子（すなわち、抗CD37抗体またはその断片）に連結されている化合物またはその誘導体を指し、一般式：C-L-A〔式中、C＝細胞毒、L＝リンカー、A＝抗CD37抗体または抗体断片〕によって規定される。免疫コンジュゲートは、逆の順序の一般式：A-L-Cによって規定することもできる。

【0058】

用語「Debio1562」とは、huCD37-3抗体（配列番号2～7によって表されるCDR、配列番号8のVH、および配列番号10のVLを含む）と、SMCCリンカーと、DM1マイタンシノイドとを含有した本明細書に記載の免疫コンジュゲートを指す。ナラツキシマブエムタンシン（naratuximab emtansine）としても公知であり、以前はIMGN529として公知であった。

10

【0059】

「リンカー」とは、化合物、通常は、マイタンシノイドなどの薬物を、抗CD37抗体またはその断片などの細胞結合性因子に、安定な共有結合様式で連結することのできるいずれかの化学部分である。リンカーは、化合物または抗体が活性を有するまとなる条件で、酸誘発性切断、光誘発性切断、ペプチダーゼ誘発性切断、エステラーゼ誘発性切断、およびジスルフィド結合切断に対して感受性を有する、または実質的に抵抗性になる場合がある。適切なリンカーは、当業界で周知されており、たとえば、ジスルフィド基、チオエーテル基、酸不安定基、感光性基、ペプチダーゼ不安定基、およびエステラーゼ不安定基がこれに含まれる。リンカーには、本明細書に記載され、当業界で公知であるような、帯電リンカーおよびその親水性形態も含まれる。

20

【0060】

用語「がん」および「がん性」とは、細胞の集団が無秩序な細胞成長によって特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を指し、またはそれを形容する。がんの例としては、限定はしないが、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病が挙げられる。「腫瘍」および「新生物」とは、前がん性病変を含めて、良性（非がん性）または悪性（がん性）いずれかの、過度の細胞成長または増殖の結果として生じる1つまたは複数の細胞を指す。処置および／または予防することのできる「がん」または「腫瘍形成性」疾患の例としては、NHLを始めとするB細胞リンパ腫、前駆B細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫および成熟B細胞新生物、たとえば、B細胞慢性リンパ球性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、低グレード、中グレード、および高グレードFLを含む濾胞性リンパ腫（FL）、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫（MAIT型、結節および脾臓型）、ヘアリー細胞白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞性骨髓腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ならびに未分化大細胞リンパ腫（ALCL）が挙げられる。

30

【0061】

用語「がん細胞」、「腫瘍細胞」、および文法にかなった同義語は、腫瘍細胞集団の塊を構成する非腫瘍形成性細胞、および腫瘍形成性幹細胞（がん幹細胞）の両方を含めた、腫瘍または前がん性病変から派生する細胞の全集団を指す。本明細書で使用する場合、用語「腫瘍細胞」は、専ら分化能のないそうした腫瘍細胞に言及するとき、こうした腫瘍細胞をがん幹細胞と区別するために、用語「非腫瘍形成性」によって修飾される。

40

【0062】

用語「被験体」とは、特定の処置のレシピエントとなる、限定はしないが、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯動物などを始めとするいずれかの動物（たとえば、哺乳動物）を指す。通常、用語「被験体」および「患者」は、ヒト被験体に関して、本明細書では区別なく使用される。

【0063】

50

1種または複数のさらなる治療剤「と組み合わせて」の投与は、いずれかの順序での同時（並行）および連続投与を包含する。

【0064】

用語「医薬製剤」とは、活性成分の生物活性が有効になるのを可能にする形態であり、製剤が投与されることになる被験体に対して許容されない毒性を有する追加の構成要素を含有しない調製物を指す。製剤は、滅菌されている場合もある。

【0065】

本明細書で開示するような抗体または免疫コンジュゲートの「有効量」は、詳細に明記された目的を成し遂げるのに十分な量である。「有効量」は、明記された目的に関して、実験的に、また型通りに求めることができる。

10

【0066】

用語「治療有効量」とは、被験体または哺乳動物における疾患または障害の「処置」に有効な、抗体または他の薬物の量を指す。がんの場合では、薬物の治療有効量は、がん細胞の数を減少させる、腫瘍サイズまたは負荷を縮小する、周囲臓器へのがん細胞浸潤を阻害する（すなわち、ある程度緩徐にする、ある特定の実施形態では阻止する）、腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度緩徐にする、ある特定の実施形態では阻止する）、腫瘍成長をある程度阻害する、がんに関連する症状の1つまたは複数にある程度緩和する、かつ／あるいは、無進行生存（PFS）、無病生存（DFS）、もしくは全生存（OS）、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、もしくは一部の 경우에는、安定病態（SD）の増進、進行性疾患（PD）の低減、無増悪期間（TTP）の短縮、またはこれらのいずれかの組合せなどの、順調な応答をもたらす場合がある。「処置する」の本明細書における定義を参照されたい。薬物は、既存のがん細胞の成長を予防し、かつ／または死滅させうる程度に、細胞増殖抑制性および／または細胞傷害性となりうる。「予防有効量」とは、必要な投与量および時間で、所望の予防成果を実現するのに有効な量を指す。通常は、必ずしもそうでないが、疾患のより初期の段階またはそれより前の段階にある被験体において予防的な用量が使用されるため、予防有効量は、治療有効量より少なくなる。

20

【0067】

用語「順調に応答する」とは、一般に、被験体において有益な状態を引き起こすことを指す。がん処置に関して、この用語は、被験体に対して治療効果をもたらすことを指す。がんにおけるプラスの治療効果は、いくつかの手段によって測定することができる（W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009) を参照されたい）。たとえば、腫瘍成長阻害、分子マーカー発現、血清マーカー発現、および分子イメージング技術は、すべて、抗がん治療薬の治療有効性の評価に使用することができる。診察室では、たとえば、無進行生存（PFS）、無病生存（DFS）、もしくは全生存（OS）、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、もしくは一部の 경우에는、安定病態（SD）の増進、進行性疾患（PD）の低減、無増悪期間（TTP）の短縮、またはこれらのいずれかの組合せによって、順調な応答を評価することができる。

30

【0068】

新薬の承認のためには、国立がん研究所および米国食品医薬品局が定める基準によって、PFS、DFS、DoR、およびOSを測定することができる。Johnson et al, (2003) J. Clin. Oncol. 21(7):1404-1411を参照されたい。

40

【0069】

「無進行生存」（PFS）とは、登録から疾患進行または死亡までの時間を指す。PFSは、一般に、カプラン-マイヤー方法を使用して要約される。一般に、無進行生存とは、がんが悪化することなく患者が生きたままでいる状況を指す。

【0070】

「腫瘍無増悪期間」（TTP）は、登録から疾患無増悪期間であると定義される。TTPは、一般に、RECIST 1.1基準を使用して測定される。

【0071】

50

「完全奏効」もしくは「完全寛解」または「CR」は、処置に応答した、腫瘍またはがんのすべての徴候の消失を示す。これは、必ずしもがんが治癒したことを意味するとは限らない。たとえば、（標的であろうと標的でなかろうと）いずれかの病的なリンパ節が、短軸において10mm未満に縮小していなければならない。固形腫瘍における完全奏効は、一般に、RECIST 1.1基準を使用して測定される。Eisenhauer, E. A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009)。NHLにおける完全奏効は、一般に、Lugano分類を使用して測定される。Cheson, B. D et al., J Clin Oncol., 32: 3059-3067 (2014)。必要に応じて、他の腫瘍応答基準も、関連適応症に使用される場合がある。

10

【0072】

「部分奏効」または「PR」とは、処置に応答した、身体における1つもしくは複数の腫瘍もしくは病変のサイズもしくは体積またはがんの程度の縮小を指す。Eisenhauer, E. A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009)。Cheson, B. D et al., J Clin Oncol., 32: 3059-3067 (2014)。

【0073】

「安定病態」または「SD」とは、進行または再発のない疾患を指す。安定病態では、部分奏効について適格となるのに十分な腫瘍縮小もなければ、研究中で最小の合計直径を基準とした、進行性疾患として適格となるのに十分な腫瘍増加もない。Eisenhauer, E. A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009)。Cheson, B. D et al., J Clin Oncol., 32: 3059-3067 (2014)。

20

【0074】

「進行性疾患」または「PD」とは、もう1つの新たな病変もしくは腫瘍の出現、および／または既存の非標的病変の明確な進行、および／または標的病変の直径の合計の、研究中で最小の合計（これには、研究中で最小ならベースライン合計も含まれる）を基準とした少なくとも20%の増加を指す。合計は、20%という相対的な増加に加えて、少なくとも5mmの絶対的な増加も示さなければならない（注：1つまたは複数の新たな病変の出現も進行とみなされる）。Eisenhauer, E. A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009)。Cheson, B. D et al., J Clin Oncol., 32: 3059-3067 (2014)。

30

【0075】

「無病生存」(DFS)とは、処置中および処置後の、患者が無疾患のままである時間の長さを指す。

【0076】

「奏効期間」(DOR)とは、より前の応答(PRまたはより良好)から疾患進行または死亡までの時間を指す。

【0077】

「全生存」(OS)とは、患者登録から死亡まで、または生きていることが最後にわかっている日において打ち切られるまでの時間を指す。OSには、無処置または未処置の個体または患者と比べた平均余命の延長が含まれる。全生存とは、無作為化または処置の時期から、1年、5年など、定められた期間にかけて患者が生きたままでの状況を示す。

40

【0078】

特定の腫瘍、組織、または細胞試料におけるCD37の「過剰発現」という用語は、型または起源が同じである非患部組織または細胞に存在するより高いレベルで存在するCD37(CD37ポリペプチドまたはこのようなポリペプチドをコードする核酸)を指す。そのような過剰発現は、たとえば、変異、遺伝子増幅、転写の増加、または翻訳の増加によって引き起こされる場合がある。

50

【0079】

「処置する」、もしくは「処置」、もしくは「処置するため」、または「改善する」もしくは「改善するため」などの用語は、診断された病的状態もしくは障害を治癒させ、減速させ、その症状を減らし、かつ／またはその進行を止める治療施策を指す。したがって、処置を必要とする者には、すでに障害と診断されている、または障害をもつ疑いのある者が含まれる。ある特定の実施形態では、本発明の方法に従って、被験体のがんについて好結果に「処置」されるのは、患者が次の1つまたは複数を示す場合である。すなわち、がん細胞の数の減少もしくはその完全な欠如；腫瘍負荷の軽減；たとえば、がんの軟部組織および骨への拡散を始めとする、周囲臓器へのがん細胞浸潤の障害もしくは欠如；腫瘍転移の障害もしくは欠如；腫瘍成長の障害もしくは欠如；特定のがんと関連する1つもしくは複数の症状の緩和；罹病率および死亡率の低減；生活の質の向上；腫瘍の腫瘍形成性、腫瘍形成頻度、もしくは腫瘍形成能の低下；腫瘍中のがん幹細胞の数もしくは出現率の減少；腫瘍形成性細胞の非腫瘍形成性状態への分化；無進行生存（PFS）、無病生存（DFS）、もしくは全生存（OS）、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定病態（SD）の増進、進行性疾患（PD）の低減、無増悪期間（TTP）の短縮、またはこれらのいずれかの組合せ。

10

【0080】

用語「前処置する」および「前処置」とは、抗CD37治療薬の投与より前に行われる治療施策を指す。たとえば、本明細書においてより詳細に述べるとおり、抗CD37治療薬の投与の前の約1週間、約5日、約3日、約2日、または約1日もしくは24時間以内に、ステロイド（たとえば、副腎皮質ステロイド）などの予防薬が投与される場合がある。予防薬は、抗CD37治療薬と同じ日に、抗CD37治療薬より前に投与される場合もある。

20

【0081】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は、本明細書では、いずれかの長さのアミノ酸ポリマーを指すのに区別なく使用される。ポリマーは、線状または分枝状である場合があり、修飾されたアミノ酸を含む場合もあり、非アミノ酸によって中断されている場合もある。この用語は、自然に、または介入、たとえば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化、または標識用構成要素とのコンジュゲーションなどの他のいずれかの操作もしくは修飾によって修飾されているアミノ酸ポリマーも包含する。定義の範囲内には、たとえば、アミノ酸の1種または複数の類似体（たとえば、非天然アミノ酸などが含まれる）を含有したポリペプチド、ならびに当業界で公知の他の変更形態も含まれる。本発明のポリペプチドは、抗体を主体としたものであるため、ある特定の実施形態では、ポリペプチドが単鎖または会合鎖として存在する場合があることは理解される。

30

【0082】

本開示および請求項において使用する場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈から明らかにそうでないと規定されない限り、複数形を包含する。

【0083】

実施形態が、術語「comprising」（含む）を用いて記載される場合は常に、「consisting of」（からなる）および／または「consisting essentially of」（から本質的になる）の観点で記載される、他の点では類似した実施形態も提供されると理解される。

40

【0084】

本明細書において「Aおよび／またはB」などの文言において使用される用語「および／または」は、両方の「AおよびB」、「AまたはB」、「A」、および「B」を包含するものとする。同様に、「A、B、および／またはC」などの文言において使用される用語「および／または」は、次の実施形態、すなわち、A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独）；B（単独）；ならびにC（単独）のそれぞれを包含するものとする。

50

I I . 抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート

【 0 0 8 5 】

本明細書に記載の方法は、C D 3 7 に特異的に結合する免疫コンジュゲートを投与する方法となる。こうした薬剤を、本明細書では、「C D 3 7 免疫コンジュゲート」または「抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート」と呼ぶ。このような免疫コンジュゲートは、抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片と薬物（たとえば、マイタンシノイド）とを含む。薬物（たとえば、マイタンシノイド）は、抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片に、リンカー（たとえば、S M C C リンカー）によって取り付けることができる。免疫コンジュゲートが多数の薬物（たとえば、1 ～ 1 0 個のマイタンシノイド）を含有している場合もあり、各薬物（たとえば、マイタンシノイド）が、リンカー（たとえば、S M C C リンカー）によって、抗体またはその抗原結合性断片に連結されている場合がある。

10

【 0 0 8 6 】

抗 C D 3 7 免疫コンジュゲートは、たとえば、ヒト C D 3 7 に結合しうる。ヒト C D 3 7 の全長アミノ酸配列は、当業界で公知であり（N P _ 0 0 1 7 6 5 . 1 ）、本明細書でも配列番号 1 として提供する。

【 化 1 】

MSAQESCLSLIKYFLFVFNLFFFVLGSLIFCFGIWILIDKTSFVSFVGLAFVPLQIWS
KVLAISGIFTMGIALLGCVGALKELRCLLGLYFGMLLLLFATQITLGILISTQRAQL
ERSLRDVVEKTIQKYGTNPETAAEESWDYVQFQLRCCGWHYPQDWFQVLILRG
NGSEAHVRVPCSCYNLSATNDSTILDKVILPQLSRLGHLARSRHSADICAVPAESHI
YREGCAQGLQKWLHNNLISIVGICLGVGLLELGFMTLSIFLCRNLDHVYNRLAYR

20

（配列番号 1）

【 0 0 8 7 】

ある特定の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、腫瘍細胞の増殖を阻害する、腫瘍中のがん幹細胞の出現率を低下させることによって腫瘍の腫瘍形成性を低減する、腫瘍成長を阻害する、生存を増進する、腫瘍細胞の細胞死を誘発する、腫瘍形成性細胞を非腫瘍形成性の状態へと分化させる、または腫瘍細胞の転移を予防するという効果の 1 つまたは複数を含む。ある特定の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）によって、細胞傷害剤による細胞死が誘発される。ある特定の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、腫瘍成長を阻害しうる。ある特定の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、i n v i v o で（たとえば、異種移植マウスモデルおよび／またはがんを有するヒトにおいて）、腫瘍成長を阻害しうる。抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、参照により全体が本明細書に援用される米国公開第 2 0 1 1 / 0 2 5 6 1 5 3 号において以前に記載されているとおり、抗体 h u C D 3 7 - 3 またはその断片、改変体、および誘導体を含むものでよい。

30

【 0 0 8 8 】

一部の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲートは、ヒト化抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む。

40

【 0 0 8 9 】

一部の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、ヒト化抗 C D 3 7 - 3 抗体（「h u C D 3 7 - 3」）の重鎖および軽鎖可変領域 C D R 配列を含む。h u C D 3 7 - 3 の C D R 配列を、以下で表 1 および 2 に提供する。

表 1：可変重鎖 C D R アミノ酸配列

【表 1】

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
CD37-3	TSGVS (配列番号:2)	VIWGDGSTN (配列番号:3)	GGYSLAH (配列番号:4)

表 2：可変軽鎖 C D R アミノ酸配列

【表 2】

抗体	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
CD37-3	RASENIRSNLA (配列番号:5)	VATNLAD (配列番号:6)	QHYWGTTWT (配列番号:7)

10

【0090】

一部の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、それぞれ配列番号 2、3、および 4 を含む可変重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 配列と、それぞれ配列番号 5、6、および 7 を含む可変軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 配列とを含む抗体またはその抗原結合性断片を含む。

【0091】

一部の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、本明細書に記載の可変軽鎖または可変重鎖を含む。一部の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、本明細書で提供する可変軽鎖および可変重鎖両方を含む。h u C D 3 7 - 3 抗体（バージョン 1.0 およびバージョン 1.1）の可変軽鎖および可変重鎖配列を、以下で表 3 および 4 に提供する。

20

表 3：可変重鎖 アミノ酸配列

【表 3】

抗体	VH アミノ酸配列 (配列番号)
huCD37-3 (バージョン1.0)	QVQVQESGPGVLAPSQTLSITCTVSGFSLTTSQVSWVRQPPGKGLEW LGVIWGDGSTNYHPSLKSRLSIKDHSSKQVFLKLNSLTAADTATYY CAKGGYSLAHWGQGTLLTVSS (配列番号 :8)
huCD37-3 (バージョン1.1)	QVQVQESGPGVLAPSQTLSITCTVSGFSLTTSQVSWVRQPPGKGLEW LGVIWGDGSTNYHSSLKSRLSIKDHSSKQVFLKLNSLTAADTATYY CAKGGYSLAHWGQGTLLTVSS (配列番号 :9)

30

表 4：可変軽鎖 アミノ酸配列

【表 4】

抗体	VL アミノ酸配列 (配列番号)
huCD37-3	DIQMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASENIRSNLAWYQQKPGKSPKLLV NVATNLADGVPSRFSGSGSGTDYSLKINSIQPEDFGTYTCQHYWGTT WFTGQGTKLEIKR (配列番号 :10)

【0092】

抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、全長軽鎖または全長重鎖を含む場合もある。ある特定の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、全長軽鎖および全長重鎖両方を含む場合がある。h u C D 3 7 - 3 (バージョン 1.0) の全長軽鎖および重鎖配列を、以下で表 5 および 6 に提供する。

40

表 5：全長重鎖 アミノ酸配列

【表 5】

抗体	全長重鎖アミノ酸配列(配列番号)
huCD37-3 (バージョン1.0)	QVQVQESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTTSQVSWVRQPPGKGLEW LGVIWGDGSTNYHPSLKSRLSIKDHSSQVFLKLNLSLAADTATYY CAKGGYSLAHWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 :11)

10

表 6 : 全長軽鎖アミノ酸配列

【表 6】

抗体	全長軽鎖アミノ酸配列(配列番号)
huCD37-3	DIQMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASENIRSNLAWYQQKPGKSPKLLV NVATNLADGVPSRFSGSGSGTDYSLKINSIQPEDFGTYCYCQHYWGTT WTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 :12)

20

【0093】

ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）は、組換えプラスミドDNAであるphuCD37-3LC（2010年3月18日付でATCCに寄託されたATCC寄託品目名PTA-10722）によってコードされるアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を有する軽鎖または軽鎖可変領域を含む抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を含む場合がある。ある特定の例では、抗CD37抗体またはその抗原結合性断片は、組換えプラスミドDNAであるphuCD37-3HCv. 1. 0（2010年3月18日付でATCCに寄託されたATCC寄託品目名PTA-10723）によってコードされるアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含む重鎖または重鎖可変領域を含む場合がある。ある特定の例では、抗CD37抗体またはその抗原結合性断片は、組換えプラスミドDNAであるphuCD37-3LC（PTA-10722）によってコードされるアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含む軽鎖または軽鎖可変領域と、組換えプラスミドDNAであるphuCD37-3HCv. 1. 0（PTA-10723）によってコードされるアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含む重鎖または重鎖可変領域とを含む場合がある。ある特定の例では、抗CD37抗体またはその抗原結合性断片は、（i）組換えプラスミドDNAであるphuCD37-3LC（PTA-10722）によってコードされるVL-CDRと同じアミノ酸配列を含むVL-CDRと、（ii）組換えプラスミドDNAであるphuCD37-3HCv. 1. 0（PTA-10723）によってコードされるVH-CDRと同じアミノ酸配列を含むVH-CDRとを含む場合がある。

30

40

【0094】

本明細書で提供する場合、ある特定の例では、約1～約8個の薬物分子、たとえば、マイタンシノイドが、抗CD37抗体またはその抗原結合性断片に連結される。一態様では、免疫コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合性断片1つあたり1、2、3、4、5、6、7、または8個のマイタンシノイドを含む。一態様では、免疫コンジュゲートは、抗体もしくはその抗原結合性断片1つあたり約1～約8個のマイタンシノイド、抗体もしくはその抗原結合性断片1つあたり約2～約7個のマイタンシノイド、抗体もしくはその抗原結合性断片1つあたり約2～約6個のマイタンシノイド、抗体もしくはその抗原結合性断片1つあたり約2～約5個のマイタンシノイド、抗体もしくはその抗原結合性断片1

50

つあたり約 3～約 5 個のマイタンシノイド、または抗体もしくはその抗原結合性断片 1 つあたり約 3～約 4 個のマイタンシノイドを含む。

【0095】

ある特定の例では、本明細書で提供する組成物は、抗体またはその抗原結合性断片 1 つあたり約 1～約 10 個のマイタンシノイドを含む、たとえば、抗体またはその抗原結合性断片 1 つあたりのマイタンシノイドの平均数が、約 2～約 8（たとえば、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1）個である、抗 CD 37 免疫コンジュゲートを含む。

10

【0096】

ある特定の例では、本明細書で提供する組成物は、抗体またはその抗原結合性断片 1 つあたり平均で約 2 ± 0.5 、約 3 ± 0.5 、約 4 ± 0.5 、約 5 ± 0.5 、約 6 ± 0.5 、約 7 ± 0.5 、または約 8 ± 0.5 個の薬物分子（たとえば、マイタンシノイド）が取り付けられた抗 CD 37 免疫コンジュゲートを含む。ある特定の態様では、本明細書で提供する組成物は、1 抗体あたり平均で約 3.5 ± 0.5 個の薬物分子（たとえば、マイタンシノイド）を有する抗 CD 37 免疫コンジュゲートを含む。ある特定の態様では、本明細書で提供する組成物は、1 抗体あたり平均で 3.5 ± 0.5 個の薬物分子（たとえば、マイタンシノイド）を有する抗 CD 37 免疫コンジュゲートを含む。

20

【0097】

本明細書で使用する場合、表現「細胞結合性因子に連結」または「抗 CD 37 抗体または断片に連結」とは、細胞結合性因子である抗 CD 37 抗体または断片に、適切な連結基を介して結合している少なくとも 1 つの薬物誘導体またはその前駆体を含むコンジュゲート分子を指す。1 つの連結基が、SMCC である。

【0098】

適切なマイタンシノイドの例としては、マイタンシノールおよびマイタンシノール類似体のエステルが挙げられる。マイタンシノールおよびマイタンシノール類似体のように、微小管生成を阻害し、哺乳動物細胞に対する毒性が高度であるいずれかの薬物が含まれる。

30

【0099】

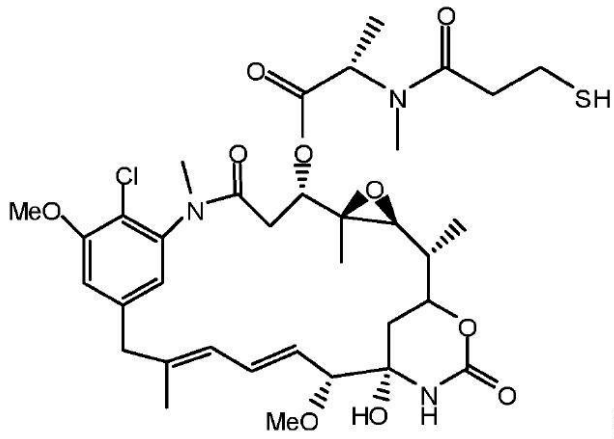
適切なマイタンシノールエステルの例としては、修飾された芳香族環を有するもの、および他の位置に修飾を有するものが挙げられる。そのような適切なマイタンシノイドは、米国特許第 4,424,219 号、第 4,256,746 号、第 4,294,757 号、第 4,307,016 号、第 4,313,946 号、第 4,315,929 号、第 4,331,598 号、第 4,361,650 号、第 4,362,663 号、第 4,364,866 号、第 4,450,254 号、第 4,322,348 号、第 4,371,533 号、第 5,208,020 号、第 5,416,064 号、第 5,475,092 号、第 5,585,499 号、第 5,846,545 号、第 6,333,410 号、第 7,276,497 号、および第 7,473,796 号で開示されている。

40

【0100】

ある特定の例では、本発明の免疫コンジュゲートは、正式には $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-マイタンシンと呼ばれる含チオールマイタンシノイド (DM1) を細胞傷害剤として利用する。DM1 は、次の構造式 (I) によって表される。

【化 2】



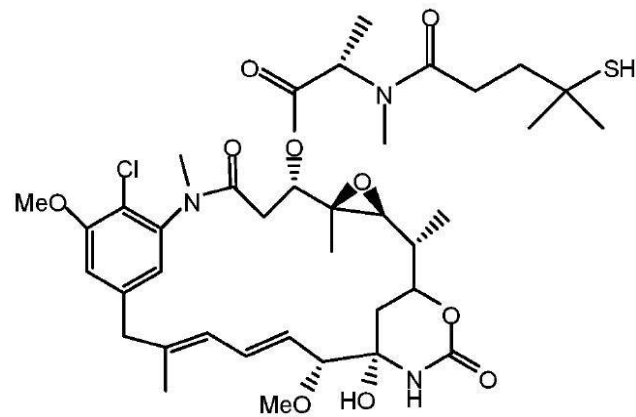
(I)

10

【0101】

別の例では、本発明のコンジュゲートは、含チオールマイタンシノイドである $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(4-メチル-4-メルカプト-1-オキソペンチル)-マイタンシン（たとえば、DM4）を細胞傷害剤として利用する。DM4は、次の構造式（II）によって表される。

【化 3】



(II)

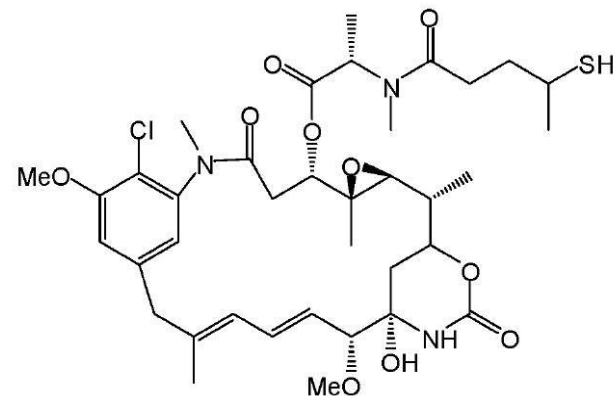
20

30

【0102】

立体障害のあるチオール結合を含有した側鎖を含む別のマイタンシノイドが、（DM3と呼ばれる） $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(4-メルカプト-1-オキソペンチル)-マイタンシンであり、次の構造式（III）によって表される。

【化 4】



(III)

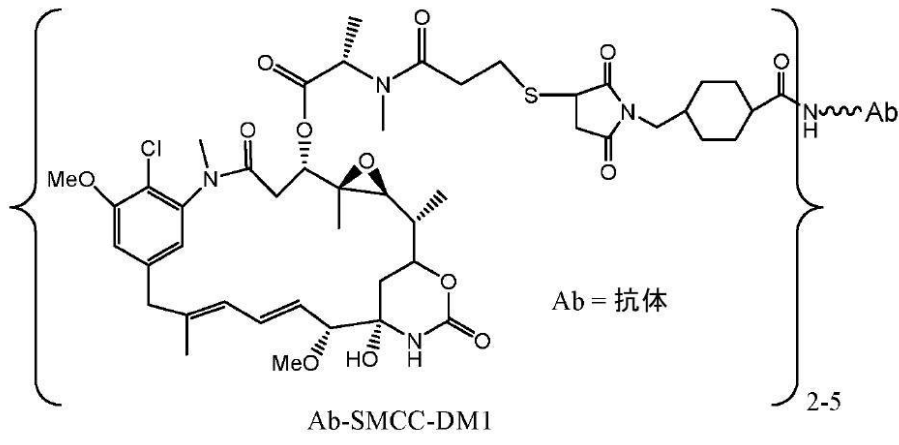
40

【0103】

いくつかのコンジュゲートの構造を表したものを以下に示す。

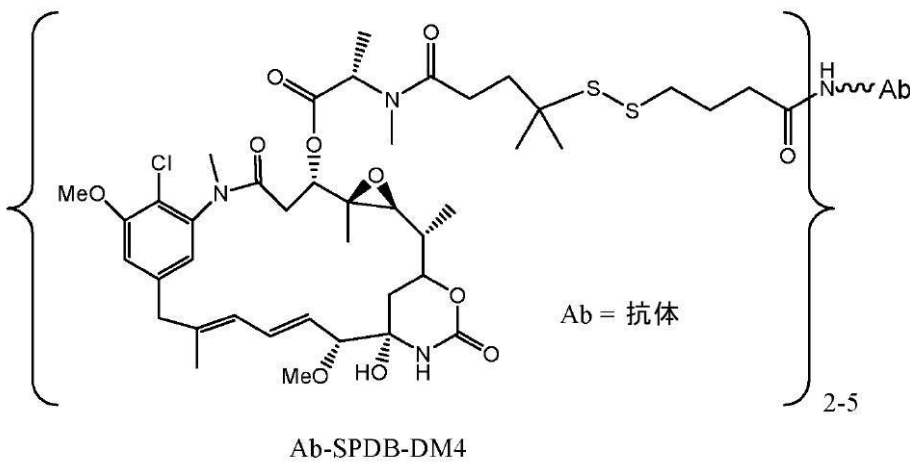
50

【化 5】

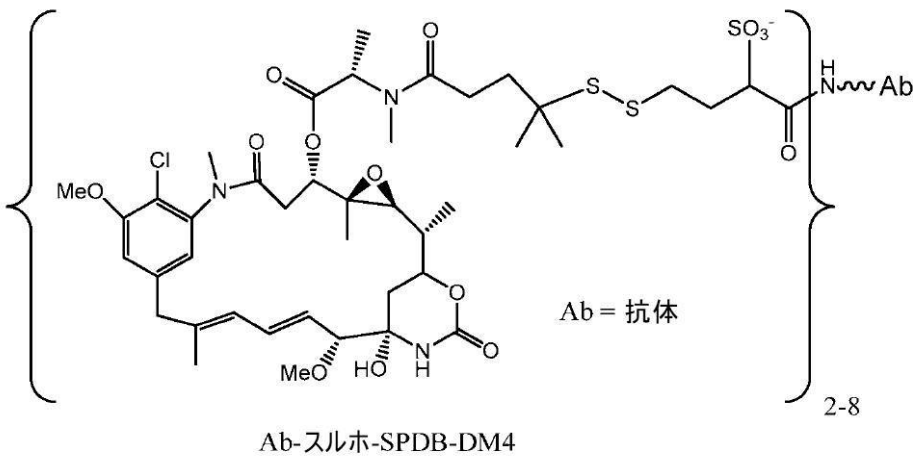


10

【化 6】



20



30

【0104】

40

本発明には、上記のいずれかの構造によって示されるいずれかの化合物またはコンジュゲートについてのいずれかの立体異性体およびその混合物も含まれる。

【0105】

マイタンシノイドは、たとえば、 $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-マイタンシン(DM1)でよい。

【0106】

免疫コンジュゲートは、本明細書に記載の一部の例によれば、細胞に内部移行しうる。したがって、免疫コンジュゲートは、CD37発現細胞に吸収され、または内部移行したときに、治療効果を発揮しうる。

【0107】

50

I I I . 抗 C D 2 0 療法

ある特定の例では、本明細書に記載の方法は、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）を、抗 C D 2 0 療法と組み合わせて投与することを含む。

【 0 1 0 8 】

ある特定の例では、抗 C D 2 0 療法は、リツキシマブ、その抗原結合性断片、またはそのバイオシミラーである。ある特定の例では、抗 C D 2 0 療法は、オフアツムマブ、その抗原結合性断片、またはそのバイオシミラーである。ある特定の例では、抗 C D 2 0 療法は、オビヌツズマブ、その抗原結合性断片、またはそのバイオシミラーである。ある特定の例では、抗 C D 2 0 療法は、ベルツズマブ、その抗原結合性断片、またはそのバイオシミラーである。

【 0 1 0 9 】

ある特定の例では、本明細書に記載の方法は、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）を、リツキシマブと組み合わせて投与することを含む。リツキシマブは、R i t u x a n（登録商標）として市販されている抗 C D 2 0 抗体である。リツキシマブの可変重鎖および可変軽鎖アミノ酸配列を表 7 に提供する。

表 7：リツキシマブ可変重鎖および可変軽鎖アミノ酸配列

【表 7】

リツキシマブ 可変重鎖	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA (配列番号 :13)
リツキシマブ 可変軽鎖	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFFQQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTS NPPTFGGGTKLEIK (配列番号 :14)

【 0 1 1 0 】

本明細書で使用する場合、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）と「組み合わせた」リツキシマブの投与は、リツキシマブと抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）の同時または順次投与を包含する。ある特定の例では、リツキシマブと抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、たとえば、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）が投与された後、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）の投与と同じ日にリツキシマブが投与される状況で、別個の医薬組成物として順次投与される。

【 0 1 1 1 】

抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）の、リツキシマブと組み合わせた使用は、「相乗作用」をもたらし、結果として「相乗的」となりうる、すなわち、活性成分を一緒に使用したときに実現される効果が、化合物を別々に使用して得られる効果の合計より大きくなる。これについては、参照により全体が本明細書に援用される W O 2 0 1 6 / 2 0 0 6 7 6 に記載されている。D e b i o 1 5 6 2 とリツキシマブの組合せは、活性型 B 細胞様（A B C）および胚中心 B 細胞様（G C B）D L B C L、C L L、ならびに M C L を含む多様な N H L サブタイプを表す細胞株パネルにおいて、相乗的なアポトーシス促進活性を示した。

【 0 1 1 2 】

I V . 抗 C D 3 7 免疫コンジュゲートを含む医薬組成物の投与方法

本開示は、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）を（必要に応じて、抗 C D 2 0 療法（たとえば、リツキシマブ）と組み合わせて）ヒト患者に投与してがんを処置するための、週単位の投薬量レジメンに関する。がんは、たとえば、B 細胞悪性疾患である場合がある。

【 0 1 1 3 】

ある特定の例では、抗 C D 3 7 免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、3 週間サイクルにおいて週 1 回、たとえば、21 日サイクルの 1 日目、8 日目、およ

び15日目に投与される。抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の毎週の投与によって、CD37抗原のDebio1562への一定かつ長期の暴露を維持することができる。抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の毎週の投与によって、標的細胞上でCD37抗原の飽和状態を維持しながら、安全性の問題（たとえば、好中球減少）のリスクを制限することもできる。リツキシマブを、たとえば、3週間に1回（たとえば、21日サイクルの1日目に、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与した後）投与することもできる。リツキシマブと組み合わせた抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の毎週の投与によって、リツキシマブとの相乗効果を長引かせることができる。リツキシマブは、4週間（1か月）に1回、2か月に1回、または3か月に1回投与することもできる。

10

【0114】

患者は、少なくとも2回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。患者は、少なくとも3回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。患者は、少なくとも4回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。患者は、少なくとも5回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。患者は、少なくとも6回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。

【0115】

患者は、1回～6回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。患者は、2回～6回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。患者は、3回～6回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。患者は、4回～6回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。患者は、5回～6回の3週間（21日）サイクルにわたり処置される場合がある。

20

【0116】

ある特定の例では、第1週において（たとえば、1日目に）0.2mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与され、第2週において（たとえば、8日目に）0.2mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与され、第3週において（たとえば、15日目に）0.2mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与される。第1週において（たとえば、1日目に、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与された後）、リツキシマブが、たとえば、375mg/m²の用量で投与される場合もある。

30

【0117】

ある特定の例では、第1週において（たとえば、1日目に）0.3mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与され、第2週において（たとえば、8日目に）0.3mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与され、第3週において（たとえば、15日目に）0.3mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与される。第1週において（たとえば、1日目に、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与された後）、リツキシマブが、たとえば、375mg/m²の用量で投与される場合もある。

40

【0118】

ある特定の例では、第1週において（たとえば、1日目に）0.3mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与され、第2週において（たとえば、8日目に）0.3mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与され、第3週において（たとえば、15日目に）0.2mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与される。第1週において（たとえば、1日目に、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与された後）、リツキシマブが、たとえば、375mg/m²の用量で投与される場合もある。

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

ある特定の例では、第1週において（たとえば、1日目に）0.5 mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与され、第2週において（たとえば、8日目に）0.2 mg/kgの抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が投与され、第3週において（たとえば、15日目に）0.2 mg

／k gの抗C D 3 7免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）が投与される。第1週において（たとえば、1日目に、抗C D 3 7免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）が投与された後）、リツキシマブが、たとえば、3 7 5 m g / m²の用量で投与される場合もある。

【0 1 2 5】

ある特定の例では、第1週において（たとえば、1日目に）0 . 6 m g / k gの抗C D 3 7免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）が投与され、第2週において（たとえば、8日目に）0 . 2 m g / k gの抗C D 3 7免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）が投与され、第3週において（たとえば、15日目に）0 . 2 m g / k gの抗C D 3 7免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）が投与される。第1週において（たとえば、1日目に、抗C D 3 7免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）が投与された後）、リツキシマブが、たとえば、3 7 5 m g / m²の用量で投与される場合もある。

【0 1 2 6】

ある特定の例では、抗C D 3 7免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）は、静脈内投与される。ある特定の例では、リツキシマブは、静脈内投与される。ある特定の例では、抗C D 3 7免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）とリツキシマブが両方とも、静脈内投与される（たとえば、同じ日に、別個の組成物として、抗C D 3 7免疫コンジュゲート（たとえば、D e b i o 1 5 6 2）の後にリツキシマブが投与される）。

【0 1 2 7】

ある特定の例では、抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、3週間サイクルにおいて毎週投与された後、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合がある。たとえば、抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、ただ1回の3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合がある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、2回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、3回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、4回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、5回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、6回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、7回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、8回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、9回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、10回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、11回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、12回の連続した3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合もある。

【0 1 2 8】

抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、少なくとも1回の3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0 . 7 m g / k gの用量で投与される場合がある。抗C D 3 7免疫コンジュゲートは、少なくとも2回の3週間サイクルにおいて毎週投与され、次

いで、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与される場合がある。抗CD37免疫
コンジュゲートは、少なくとも3回の3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3
週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与される場合がある。抗CD37免疫コンジュ
ゲートは、少なくとも4回の3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1
回、0.7mg/kgの用量で投与される場合がある。抗CD37免疫コンジュゲートは、
少なくとも5回の3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0.
7mg/kgの用量で投与される場合がある。抗CD37免疫コンジュゲートは、少なく
とも6回の3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0.7mg/
kgの用量で投与される場合がある。抗CD37免疫コンジュゲートは、少なくとも7回
の3週間サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0.7mg/kgの用
量で投与される場合がある。抗CD37免疫コンジュゲートは、少なくとも8回の3週間
サイクルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与
される場合がある。抗CD37免疫コンジュゲートは、少なくとも9回の3週間サイ
クルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与され
る場合がある。抗CD37免疫コンジュゲートは、少なくとも10回の3週間サイ
クルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与され
る場合がある。抗CD37免疫コンジュゲートは、少なくとも11回の3週間サイ
クルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与され
る場合がある。抗CD37免疫コンジュゲートは、少なくとも12回の3週間サイ
クルにおいて毎週投与され、次いで、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与され
る場合がある。

【0129】

抗CD37免疫コンジュゲートは、順調な成果（たとえば、完全奏効、部分奏効、また
は安定病態）が観察されるまで、1回または複数の3週間サイクルにおいて毎週投与され
、次いで、3週間に1回、0.7mg/kgの用量で投与される場合がある。

【0130】

本発明は、ヒト被験体においてがんを処置する方法であって、治療有効量のCD37結
合性因子を被験体（たとえば、処置を必要とする被験体）に投与することを含む方法を提
供する。ある特定の実施形態では、がんは、B細胞悪性疾患である。ある特定の実施形態
では、がんは、白血病またはリンパ腫である。ある特定の実施形態では、がんは、B細胞
リンパ腫、NHL、前駆B細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫および成熟B細胞新生物、
B細胞慢性リンパ球性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）、小細胞型リ
ンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫
（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、低グレード、中グレード、および高グレード（F
L）、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、MALT型辺縁帯B細胞リンパ腫
、結節型辺縁帯B細胞リンパ腫、脾臓型辺縁帯B細胞リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、び
まん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞性骨髓腫、
移植後リンパ増殖性障害、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ならびに未分化
大細胞リンパ腫（ALCL）からなる群より選択される。ある特定の実施形態では、がん
は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、未分類
NHL、MALTリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、バーキットリンパ腫（B
L）、および慢性リンパ球性白血病（CLL）からなる群より選択される。ある特定の実
施形態では、がんは、再発または難治性NHLである。

【0131】

ある特定の例では、がんは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。
DLBCLは、再発DLBCLでもよい。DLBCLは、難治性（すなわち、第1選択の
処置に応答しない、またはその処置後に疾患進行を示す）DLBCLでもよい。ある特定
の例では、DLBCLは、難治性DLBCLでない。

【0132】

ある特定の例では、必要に応じて抗CD20療法と組み合わせた抗CD37免疫コンジュ
ゲートの投与によって、無進行生存（PFS）、無病生存（DFS）、奏効期間（DO

R)、全生存(OS)、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、または安定病態(SD)が増進される。

【0133】

ある特定の例では、ヒト被験体は、がんのための少なくとも1回の事前の処置レジメンを受けている。ある特定の例では、ヒト被験体は、がんのための6回以下の事前の処置レジメンを受けている。ある特定の例では、ヒト被験体は、がんのための、少なくとも1回の事前の処置、但し6回以下の事前の処置レジメンを受けている。ある特定の例では、ヒト被験体は、抗CD20療法による処置をすでに受けている。ある特定の例では、抗CD20療法は、リツキシマブなどの抗CD20抗体による処置を含むものであった。

【0134】

本明細書で提供する場合、抗CD37免疫コンジュゲートは、医薬組成物において投与することができる。ある特定の例では、医薬組成物は、抗CD37免疫コンジュゲート(たとえば、Debio1562)と、薬学的に許容される媒体とを含む。したがって、本明細書では、生理的に許容される担体、賦形剤、または安定剤中に所望の純度を有するその抗CD37免疫コンジュゲート(たとえば、Debio1562)を含む医薬組成物を投与する方法が提供される(Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA)。許容される担体、賦形剤、または安定剤は、用いられる投薬量および濃度で、レシピエントに対して非毒性である。(たとえば、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drug Facts Plus, 20th ed. (2003)、Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004)、Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)を参照されたい)。in vivo投与に使用される組成物は、滅菌されていてもよい。これは、たとえば、滅菌濾過膜を介した濾過によって容易に実現される。

【0135】

ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲート(たとえば、Debio1562)を含む医薬組成物を投与する方法であって、医薬組成物中の抗CD37免疫コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合性断片1つあたり1~10個のマイタンシノイドを含む、方法が、本明細書において提供される。ある特定の例では、医薬組成物中の抗CD37免疫コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合性断片1つあたり2~8個のマイタンシノイドを含む。

【0136】

ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲート(たとえば、Debio1562)を含む医薬組成物を投与する方法であって、医薬組成物中の抗CD37免疫コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合性断片1つあたり平均で2~6個のマイタンシノイドを含む、方法が、本明細書において提供される。ある特定の例では、医薬組成物中の抗CD37免疫コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合性断片1つあたり平均で2~5個のマイタンシノイドを含む。ある特定の例では、医薬組成物中の抗CD37免疫コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合性断片1つあたり平均で3~4個のマイタンシノイドを含む。ある特定の例では、医薬組成物中の抗CD37免疫コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合性断片1つあたり平均で3.5個のマイタンシノイドを含む。

【0137】

ある特定の例では、方法は、副腎皮質ステロイドを患者に投与することをさらに含む。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクラメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒ

10

20

30

40

50

ドロコルチゾン、およびトリアムシノロンからなる群より選択される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、デキサメタゾンでよい。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、前処置として、すなわち、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与より前に投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与している間に投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与している間に、また抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与から約1日後～約5日後にさらに少なくとも1回、投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与している間に、また抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与から約1日後～約4日後にさらに少なくとも1回、投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与している間に、また抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与から約1日後～約3日後にさらに少なくとも1回、投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与している間に、また抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与から約1日後～約2日後にさらに少なくとも1回、投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与している間に、また抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与から約2日後～約5日後にさらに少なくとも1回、投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与している間に、また抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与から約2日後～約3日後にさらに少なくとも1回、投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与している間、ならびに抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与後約2日および約3日の時点で、投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）を投与している間、ならびに抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与後約2日および約3日の時点で、投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、近傍時注入（perfusion）によって投与される場合がある。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与の30～60分前に投与される。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与の30～60分前に、また抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与後1～3日目にさらに少なくとも1回投与される。注入前の静脈内ステロイド投与は、血液に対する有害作用を解消することがわかっている。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、注入後2日目および3日目の少なくとも一方において投与される。

【0138】

ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、静脈内投与される。ある特定の例では、ステロイドは、経口投与される。

【0139】

ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与の30～60分前に静脈内投与され、3週間の抗CD37免疫コンジュゲート投与サイクルの2日目および3日目に、経口投与される。

【0140】

ある特定の例では、投与される副腎皮質ステロイドは、デキサメタゾンになる場合がある。ある特定の例では、投与される副腎皮質ステロイドは、メチルプレドニゾロンになる場合がある。ある特定の例では、投与される副腎皮質ステロイドは、プレドニゾロンになる場合がある。

【0141】

ある特定の例では、約5mg～約10mgのデキサメタゾンが投与される。ある特定の例では、約8mg～約10mgのデキサメタゾンが投与される。ある特定の例では、約10mgのデキサメタゾンが投与される。ある特定の例では、約10mgのデキサメタゾンが、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与の30～60分前に静脈内投与される。ある特定の例では、約10mgのデキサメタゾンが、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与時に、また抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与から約1～約5日後に再び、静脈内投与される。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与の30～60分前に静脈内投与され、注入後2日目および3日目に、8mgの1用量のデキサメタゾンが経口的に送達される。

10

【0142】

ある特定の例では、10mgのデキサメタゾンが、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与の30～60分前に静脈内投与され、8mgのデキサメタゾンが、3週間の抗CD37免疫コンジュゲート投与サイクルの2日目および3日目に経口投与される。

20

【0143】

ある特定の例では、方法は、増殖因子を患者に投与することをさらに含む。白血球増殖因子の投与方法は、たとえば、参照により全体が本明細書に援用される、Smith et al., J. Clin. Oncol. 24: 3187-3205 (2006)において概説されている。増殖因子処置によって、好中球減少の可能性は低減する。ある特定の例では、増殖因子は、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)でよい。ある特定の例では、増殖因子は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)でよい。ある特定の例では、増殖因子は、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)でよい。ある特定の例では、増殖因子は、フィルグラスチムでよい。ある特定の例では、増殖因子は、peg化されていてもよく、たとえば、peg化G-CSFでよい。ある特定の例では、増殖因子は、Neulasta（登録商標）として市販されているpegフィルグラスチムでよい。

30

【0144】

ある特定の例では、増殖因子は、前処置として、すなわち、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）の投与より前に投与される場合がある。ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が、3週間（約21日）サイクルで投与され、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの間のいずれかの時点で投与される場合がある。ある特定の例では、抗CD37免疫コンジュゲート（たとえば、Debio1562）が、3週間（約21日）サイクルで投与され、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの早期から中期に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの1日目～約21日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの1日目～約20日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの1日目～約19日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの1日目～約18日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの1日目～約17日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの1日目～約1

40

50

6日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの1日目～約14日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの1日目～約12日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの約15日目～約21日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの約3日目～約10日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの約3日目～約10日目に少なくとも2回投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの約3日目～約10日目に少なくとも3回投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの約4日目～約10日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの5日目～8日目の少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの5日目、6日目、および8日目から選択される少なくとも1日に投与される場合がある。ある特定の例では、増殖因子は、3週間（約21日）サイクルの5、6、および8日目に投与される場合がある。

10

【0145】

ある特定の例では、増殖因子の投与日1日あたり約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $15\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量でG-CSFが投与される。ある特定の例では、G-CSFは、約 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で投与される。ある特定の例では、G-CSFは、約 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で投与される。

20

【0146】

ある特定の例では、G-CSFは、1日約 $200\mu\text{g}$ ～約 $600\mu\text{g}$ の用量で投与される。ある特定の例では、G-CSFは、1日約 $300\mu\text{g}$ ～約 $500\mu\text{g}$ の用量で投与される。ある特定の例では、G-CSFは、1日約 $300\mu\text{g}$ ～約 $480\mu\text{g}$ の用量で投与される。ある特定の例では、G-CSFは、約 $300\mu\text{g}/\text{日}$ の用量で投与される。ある特定の例では、G-CSFは、約 $400\mu\text{g}/\text{日}$ の用量で投与される。ある特定の例では、G-CSFは、約 $480\mu\text{g}/\text{日}$ の用量で投与される。ある特定の例では、G-CSFは、約 $500\mu\text{g}/\text{日}$ の用量で投与される。

【0147】

ある特定の例では、増殖因子の投与日1日あたり約 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $500\mu\text{g}/\text{m}^2$ の用量でGM-CSFが投与される。ある特定の例では、GM-CSFは、約 $250\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量で投与される。

30

【0148】

ある特定の例では、GM-CSFは、1日約 $200\mu\text{g}$ ～約 $600\mu\text{g}$ の用量で投与される。ある特定の例では、GM-CSFは、1日約 $300\mu\text{g}$ ～約 $500\mu\text{g}$ の用量で投与される。ある特定の例では、GM-CSFは、1日約 $300\mu\text{g}$ ～約 $480\mu\text{g}$ の用量で投与される。ある特定の例では、GM-CSFは、約 $300\mu\text{g}/\text{日}$ の用量で投与される。ある特定の例では、G-CSFは、約 $400\mu\text{g}/\text{日}$ の用量で投与される。ある特定の例では、GM-CSFは、約 $480\mu\text{g}/\text{日}$ の用量で投与される。ある特定の例では、GM-CSFは、約 $500\mu\text{g}/\text{日}$ の用量で投与される。

40

【0149】

ある特定の例では、ペグフィルグラスチムが、1サイクルあたり約 6mg の用量で投与される。ある特定の例では、ペグフィルグラスチムは、1サイクルあたり約 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $500\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。ある特定の例では、ペグフィルグラスチムは、1サイクルあたり約 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $400\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。ある特定の例では、ペグフィルグラスチムは、1サイクルあたり約 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $300\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。ある特定の例では、ペグフィルグラスチムは、1サイクルあたり約 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $200\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。ある特定の例では、ペグフィルグラスチムは、1サイクルあたり約 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $150\mu\text{g}/\text{kg}$ の

50

用量で投与される。ある特定の例では、ペグフィルグラスチムは、1 サイクルあたり約 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。

【0150】

ある特定の例では、副腎皮質ステロイドおよび／または G-C S F を投薬プロトコールに投与することで、より高い用量を投与することが可能になる。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドおよび／または G-C S F の投与により、患者が処置をより長く続ける。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドおよび／または G-C S F の投与により、観察される好中球減少がより少ない。ある特定の例では、副腎皮質ステロイドおよび／または G-C S F の投与により、より多くの臨床的利益が観察される。

【0151】

本開示の実施形態は、本開示のある特定の抗体の調製および本開示の抗体を使用する方法について詳細に記載する以下の非限定的な実施例を参照することでさらに明確となりうる。本開示の範囲から逸脱することなく、材料および方法の両方に対する多数の改変がなされてもよいことは、当業者に明白となる。

【実施例】

【0152】

本明細書に記載の実施例および実施形態は、例証の目的のためのものにすぎないこと、ならびにそれに照らした種々の改変または変更が、当業者に示唆されるところとなり、本出願の真意および権限の範囲内に含まれることは理解される。

（実施例 1）

週単位投薬スケジュールの設計

【0153】

Debio1562 の週単位投薬スケジュールを、安全性プロファイルが向上し、腫瘍の Debio1562 への暴露期間が最適化されるように設計して、有効性を高めた。

【0154】

以前の研究において集められたすべての薬物動態学的（PK）、薬力学的（PD）、および安全性データに基づき、投薬スケジュールシミュレーションを可能にするモデリングアルゴリズムを設計した。3 週間毎の投与と比較した、種々の週単位投薬スケジュールでの患者における Debio1562 薬物濃度のシミュレーションを、図 1～5 に示す。各シナリオを 1000 回シミュレートし、シミュレーションを平均および 90% 予測区間として要約した。シミュレーションは、6 回の処置サイクルについて実施した。シミュレーションから、Debio1562 のこうした週単位投薬スケジュールでは、3 週単位スケジュールと比べて、各 3 週間サイクルにわたりの CD37 受容体の Debio1562 への暴露が延長され、 C_{max} が低減するはずであることが示されている（ C_{max} は、高すぎる場合、毒性と関連する場合もある）。

【0155】

そうした週単位投薬量レジメンの一例として、各サイクルの 1、2、および 3 週目に、それぞれ、 $0.4/0.2/0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ （3 週間で累積 $0.8 \text{ mg}/\text{kg}$ ）とすれば、DLBCL 患者について Debio1562 の利益－リスクが最適化されると予想される。

【0156】

安全性に関して、3 週間の合計用量は、フェーズ 1 において（G-C S F なしでの）Debio1562 についての最大耐用量（MTD）として以前に求められている $1 \text{ mg}/\text{kg}$ を超えないということになる。フェーズ 1 研究において、 $0.2 \sim 0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ の用量で 1 回の Q3W 投薬の間、患者の大半に好中球カウントの減少がなかったことも注目すべきである。そのため、（Q3W の $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ のリツキシマブと組み合わせた）より頻繁な $0.4/0.2/0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ での QW 投薬スケジュールは、好中球減少のリスクを高めないはずである。

【0157】

有効性に関しては、単剤療法フェーズ 1 研究において、観察された C_{max} から導かれ

10

20

30

40

50

た「理論上」の受容体占有率 (RO) 値から、低い用量レベルでさえ、CD37 部位の 95% を優に超える飽和 (平均で 96.2% ~ 99.9% の間) が予想されたことが示された。したがって、0.4 mg/kg の負荷用量に続く 0.2 mg/kg の 2 回の週単位用量によって、3 週間サイクルを通して妥当な標的飽和が実現されることが予想される。

【0158】

そのため、より頻繁な投薬によって、375 mg/m² のリツキシマブの 3 週間毎 (Q3W) の投薬と組み合わせられた Debio 1562 の相乗効果およびエフェクターを媒介とする活性が延長される結果、有効性が向上することが予想される。

(実施例 2)

再発または難治性 DLBCL の患者におけるリツキシマブと組み合わせた Debio 1562 (QW) の研究

10

【0159】

再発および/または難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) および他の形態の非ホジキンリンパ腫の患者における、リツキシマブと組み合わせた Debio 1562 の有効性および忍容性を確認するために、フェーズ 2 臨床試験が開始されており、(Q3W の 375 mg/m² のリツキシマブと組み合わせた) 実施例 1 において開発した週単位の Debio 1562 投薬スケジュールを含めて実施されている (NCT02564744)。試験は、3 部を含む。第 1 部は、R/R DLBCL、濾胞性リンパ腫 (FL)、辺縁帯リンパ腫/粘膜関連リンパ組織 (MZL/MALT)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、またはスポンサーの承認が得られた他の NHL サブタイプであると診断されている約 15 人の患者が登録される安全性前段階である。第 2 部は、Debio 1562 の 3 週間に 1 回 (Q3W) および週 1 回 (QW) の投与の安全性および有効性の初期評価である。再発 DLBCL であると診断されている約 30 人の患者が登録される。第 3 部は、再発 DLBCL であると診断されている約 30 人の追加の患者が登録される、拡張フェーズである。

20

研究設計

【0160】

安全性前段階である第 1 部には、DLBCL、FL、MCL、MZL/MALT、または他の NHL サブタイプである患者が参加する。少なくとも 6 人の DLBCL および 6 人の FL NHL 患者が登録される。患者には、3 週間に 1 回 (Q3W)、Debio 1562 およびリツキシマブが同じ日 (すなわち、1 日目) に静脈内 (IV) で与えられる。Debio 1562 が 0.7 mg/kg の用量で与えられた後、375 mg/m² のリツキシマブが与えられる。安全性および PK データを見直した後、0.7 mg/kg 用量の IMG N または代わりのより高い (1.0 mg/kg) もしくはより低い用量の Debio 1562 を用いて、Q3W 投薬スケジュールを継続する。

30

【0161】

Q3W および QW 投薬レジメンの安全性および有効性の初期評価である第 2 部では、再発 DLBCL の患者が、Debio 1562 の投薬レジメンに従う 2 つの平行コホート: コホート A (Q3W 投薬スケジュールでの 21 日処置サイクル) およびコホート B (週 1 回 [QW] 投薬スケジュールでの 21 日処置サイクル) に登録される。コホート A における患者には、Q3W 投薬スケジュールで、同じ日 (1 日目) に Debio 1562 およびリツキシマブが静脈内で与えられる。Debio 1562 は、0.7 mg/kg の用量で与えられる (続いて、375 mg/m² のリツキシマブが与えられる)。コホート B には、Debio 1562 の QW 投薬スケジュールが割り当てられる。すなわち、21 日処置サイクルの 1 日目、8 日目、および 15 日目に、それぞれ、0.4、0.2、および 0.2 mg/kg の Debio 1562 が静脈内投与される。リツキシマブは、各処置サイクルの 1 日目に、(IMG N 529 に続いて) 375 mg/m² の用量で静脈内投与される。どちらのコホートにおける患者も、最大 6 回の 21 日サイクルにわたり処置される。

40

【0162】

拡張である第 3 部では、追加の再発 DLBCL 患者が登録される。患者は、リツキシマ

50

ブと併せた、Q 3 W および／または Q W D e b i o 1 5 6 2 の 6 回 の 2 1 日 サイクルで処置される。

【0163】

すべての部において、抗腫瘍活性が L u g a n o 分類によって評価される。

【0164】

すべての部において、患者には、ステロイド予防が講じられる。D e b i o 1 5 6 2 およびリツキシマブを与える前に、患者には、8 m g（または同等量）の静脈内デキサメタゾン、経口または静脈内アセトアミノフェン 3 2 5 ～ 6 5 0 m g、および抗ヒスタミン薬（たとえば、2 5 ～ 5 0 m g のジフェンヒドラミンまたは同等物）が、D e b i o 1 5 6 2 注入のおよそ 3 0 ～ 6 0 分前に与えられる。患者は、注入後 2 日目および 3 日目に、8 m g / 日の経口デキサメタゾンを服用するようにも指示される。必要なら、患者は、好中球減少を和らげるために、顆粒球コロニー刺激因子による支援も受けながら処置される。

10

患者

【0165】

成人（18 才以上）患者は、世界保健機関（WHO）分類 2 0 0 8 に従って、再発および／または難治性 D L B C L、F L、M Z L / M A L T、M C L、または他の N H L サブタイプであることが組織病理学的に確認されている。患者は、6 回以下の事前の処置レジメンを受けたことがあり、リンパ腫についての国際作業部会ガイドラインに従う、評価可能または測定可能な疾患を有する。患者は、E C O G 病期が 0 ～ 2 である。

【0166】

研究の第 2 部および第 3 部については、患者は、再発 D L B C L の診断が組織病理学的および臨床的に確認されている。患者は、第 1 選択治療後少なくとも 2 4 週間の奏効期間を示す場合、再発疾患を有するとみなされる。

20

【0167】

C L L または S L L を有する患者は存在しない。参加から 1 4 日以内に事前の抗 C D 3 6 療法または抗 C D 2 0 モノクローナル抗体療法を受けた患者は存在しなかった。

安全性および薬物動態評価

【0168】

研究中は終始、有害事象が継続的にモニターされる。有害事象には、研究薬物に関係するとみなされるかどうかに関わりなく、臨床研究のいずれかのフェーズにおいて生じる身体徴候、症状、または検査値変化（l a b o r a t o r y c h a n g e）によって示唆される、解剖学的、生理的、または代謝機能における、有害な、病的な、または意図しないいずれかの変化が含まれる。評価される P K パラメーターには、限定はしないが、C_{m a x}、T_{m a x}、消失半減期（t_{1/2}）、V_{s s}、C L、A U C_{0-t}、A U C_{i n f} が含まれる。これらは、D e b i o 1 5 6 2、総および／または裸ヒト化 C D 3 7 抗体（h u C D 3 7 - 3）、D M 1（遊離および結合）、ならびに潜在的な異化産物、および総リツキシマブの血漿濃度から導かれる。

30

有効性評価

【0169】

最良全奏効（O R）は、評価可能な各患者について、C R、P R、安定病態（S D）、または再発疾患／P D として求められる。全奏効率（O R R）は、用量コホート、ならびに 9 5 % 信頼区間（C I）を伴って応答が生じた用量によって表にまとめられる。応答評価可能の定義に適合するために、患者は、ベースライン時に放射線撮影評価を受け、少なくとも 1 用量の D e b i o 1 5 6 2 およびリツキシマブを与えられていなければならない、また少なくとも 1 回の投薬後腫瘍評価を受けていなければならない。カプラン-マイヤー方法を使用して、1 年時の全生存（O S）が分析される。（実施可能なら）O S 中央値および 9 5 % C I。奏効期間（D o R）は、目的の応答（P R または C R）に達する評価可能なすべての患者について推定される。カプラン-マイヤー方法を使用して、6 か月および 1 年の無進行生存（P F S）が分析される。

40

【0170】

50

QW投薬スケジュールの暴露、すなわち C_{max} 、有効性、および安全性は、Q3Wスケジュールと比較される。

(実施例3)

Q3WおよびQW投薬レジメンにおけるDebio1562薬物動態学および薬力学の研究

【0171】

実施例2におけるコホートAおよびBからの被験体で、薬物動態学的および薬力学的研究を行った。サイクル中のいくつかの時点で血液を採取し、薬物動態測定に使用した。

【0172】

予備的な結果から、暴露率 (C_{max}) は、Q3W投薬レジメンとQW投薬レジメン間で、概ね用量に比例することが明らかになった (図6)。しかし驚いたことに、QW投薬レジメンについての、曲線下面積 (AUC) によって特徴付けられるような、3週間サイクルを通しての血漿における暴露の程度は、Q3W投薬レジメンのものと似通っていた (図6)。これは、3週間で投与された合計用量が概ね同じである (Q3Wについての 0.7 mg/kg に対し、QWについては、 $0.4 + 0.2 + 0.2 = 0.8 \text{ mg/kg}$) としても、以前の報告において、Debio1562のクリアランスが、 0.4 mg/kg や 0.2 mg/kg などの低い用量で実質的により高く、半減期はより短かったことがわかっているため (Stathis et al., Invest New Drugs 36: 869–876 (2018)) を参照されたい)、意外であった。それにもかかわらず、コホートBスケジュールのような、そうしたより低い用量の投与は、暴露 (AUC) の実質的な減少をもたらさなかった。加えて、 C_{last} (サイクル中において、次のDebio1562投与の前に測定された最後のDebio1562濃度) から、QW投薬レジメンでは、3週間サイクルを通してQ3W投薬レジメンより高いDebio1562濃度を維持することが可能になったことが明らかになった (図6)。

【0173】

このデータによって、3週間に1回の用量を3回の週単位用量に分けることが暴露に有利になったことが実証された。暴露の程度 (AUC) は、どちらの投薬レジメンにおいても維持されるとはいえ、QWレジメンにおけるより高い C_{last} から、QW投薬レジメンでは、3週間サイクルを通して、腫瘍細胞に対するより高い平均濃度圧力が維持されることが示唆される。このため、たとえば、抗CD20療法と組み合わせたとき、Debio1562の有効性が向上することが予想される。その上、 C_{max} は、QWレジメンにおいてQ3Wレジメンより低く、QW投与が、有害作用のリスクを高めないことが示唆された。

【0174】

Debio1562の受容体占有率 (RO) を、コホートAおよびBにおける被験体から得た試料において、CD19+B、CD3+T、およびCD56+NK細胞について測定した。B細胞は枯渇が急速であったために、この特定のリンパ球集団のRO評価は不可能であった。コホートAおよびBにおいて、CD3+TおよびCD56+NKリンパ球集団上に発現されたCD37分子の80%より多くが、C1D1 (サイクル1-1用量目) の時点で、投与後のDebio1562によって急速に占有される。C1D2 (サイクル1-2用量目) およびC1D3の時点で観察された最大ROは、両方のコホートについて90%を超えていた。分析した患者において、サイクル2およびサイクル3におけるDebio1562の再投与直前に収集した試料では、ROが観察されなかった。すなわち、急速 (C1D1) かつ完全 (80%超) なROが両方のコホートにおいて観察され、コホート間に明らかな差はなかった。図7は、CD3+細胞におけるサイクル1、2、および3の時点での予備的な個々のRO測定を示す。

【0175】

薬物動態およびROデータは、Q3W用量を毎週の投与 (QW) に分けても、暴露または標的到達が危うくならないことを示唆している。毎週の投与は、たとえば、リツキシマブと組み合わせたとき、CD37を有する細胞に対する「暴露圧力」を、3週間サイクル

の間維持することになる。

【0176】

薬物動態暴露を、Debio1562に対する応答が様々である患者においても比較した（図8）。予備的な奏効率は、QWレジメンにおいてより高いように思われた。QWレジメンの完全奏効者（CR）における暴露（AUC）は、Q3WレジメンのCRにおけるものより高かった。同時に、QWレジメンとQ3Wレジメンにおいて、安全性は互角であった。

【0177】

総じて、これらの結果は、3週間サイクルにおけるDebio1562の投与を週1回に分けた結果、3週間に1回の投与に比べて、3週間サイクルあたりの暴露率（ C_{max} ）は低くなり、暴露の程度（AUC）は同様になり、腫瘍細胞に対する濃度圧力（ C_{last} ）は増大したことを示している。

【0178】

発明の概要（Summary）および要約（Abstract）の部ではなく、発明を実施するための形態（Detailed Description）の部は、請求項の解釈に使用されるものであると認識される。発明の概要（Summary）および要約（Abstract）の部は、本発明者（ら）が企図するような、すべてではない1つまたは複数の本発明の例示的な実施形態を明記しており、本発明および添付の請求項を決して限定するものではない。

【0179】

本発明について、明細に記した諸機能およびそれらの関係の実現について説明する実用本位の構成ブロックを用いて上に記載してきた。こうした実用本位の構成ブロックの境界は、本明細書では、記載の都合上、任意に定められている。明細に記した諸機能およびそれらの関係が適切に実行される限り、それに代わる境界が定められてもよい。

【0180】

前述の詳細な実施形態についての説明によって、本発明の全般的な性質が十分に明らかとなる結果、他者が、当分野の技量の範囲内の知識を適用することにより、本発明の一般概念から逸脱することなく、必要以上の実験なしに、そのような詳細な実施形態を容易に改変し、かつ／または種々の適用例に適合させることができるようになる。したがって、そのような適合化および改変は、本明細書において示す教示および指針に基づき、開示した実施形態の均等物の意味および範囲の内にあるものとされる。本明細書における語法または述語は、限定でなく説明目的のためのものであるため、当業者が、教示および指針に照らして、本明細書の語法または述語を解釈するものと理解される。

【0181】

本発明の幅および範囲は、上述の例示的な実施形態のいずれによっても限定されるべきでないが、唯一以下の請求項およびその均等物に従って規定されるべきである。

10

20

30

Figure 1

【図 1】

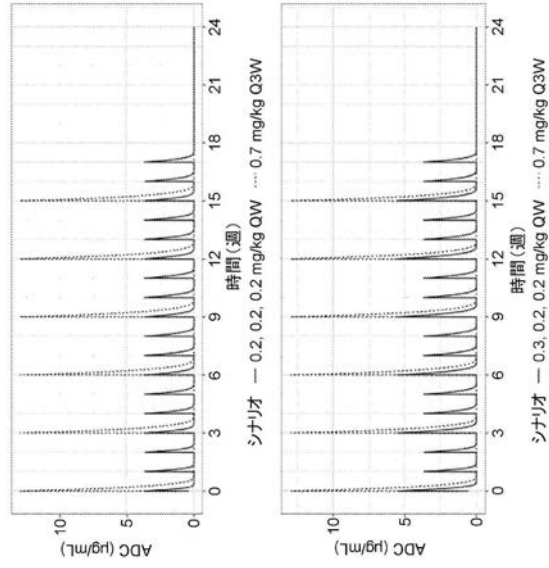


Figure 2

【図 2】

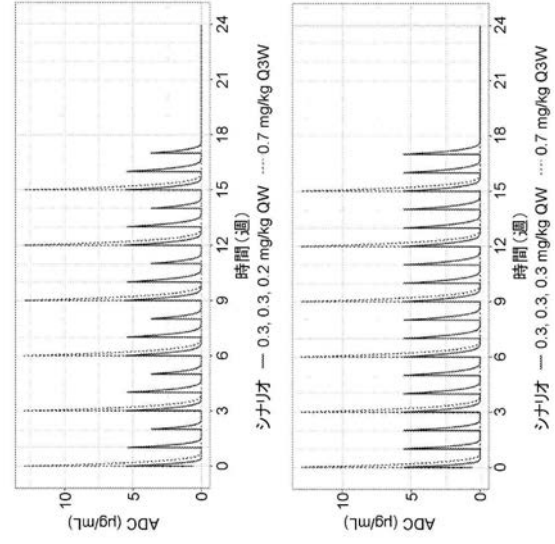


Figure 3

【図 3】

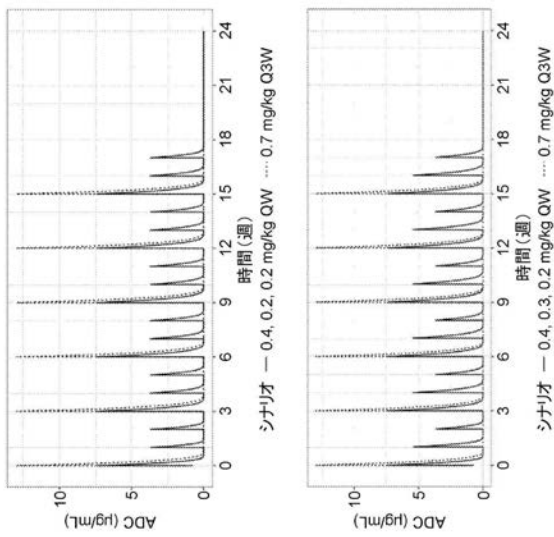
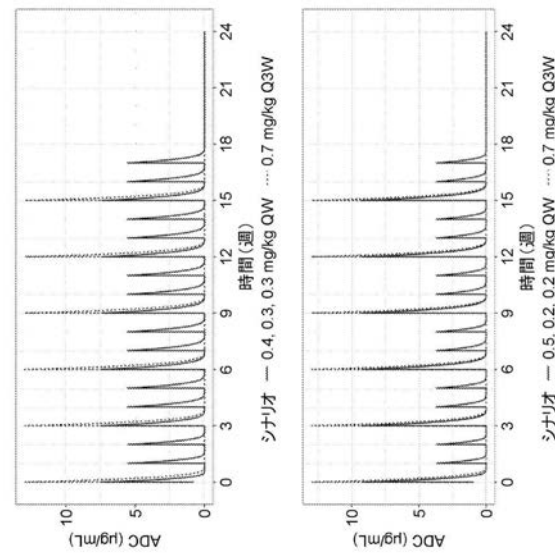


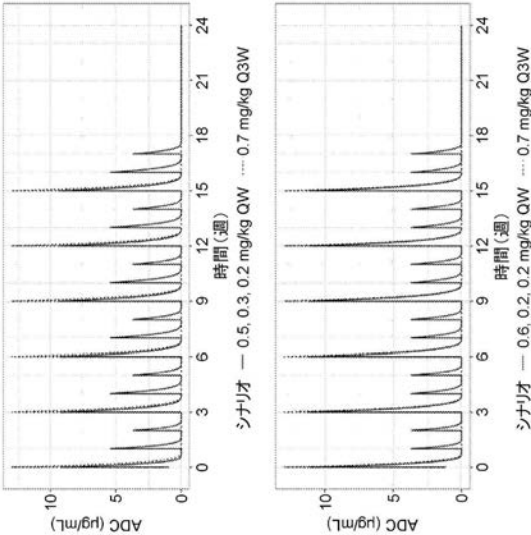
Figure 4

【図 4】



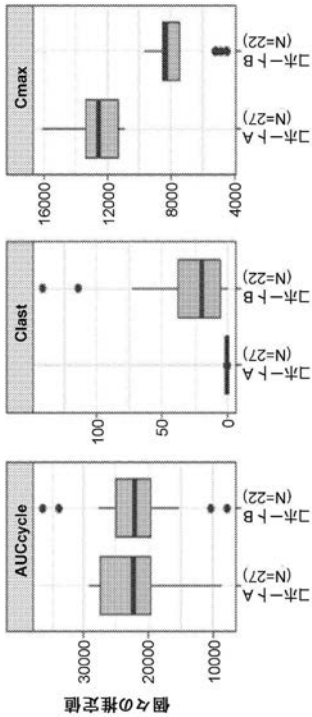
【図 5】

Figure 5



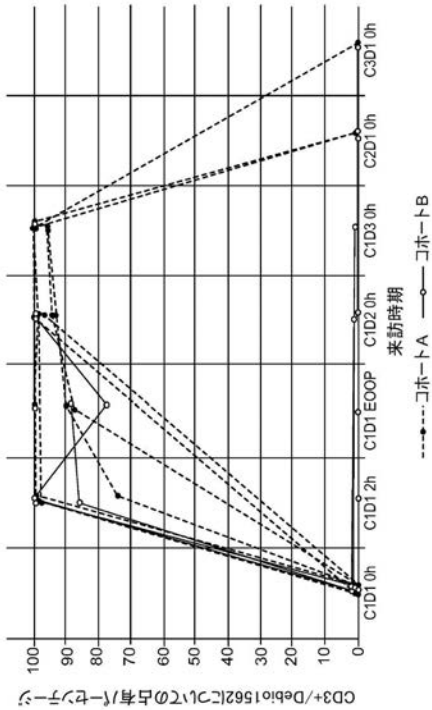
【図 6】

Figure 6



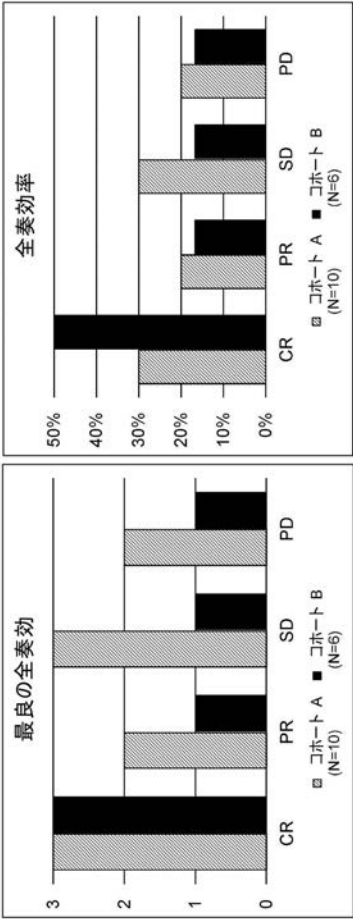
【図 7】

Figure 7



【図 8】

Figure 8



【配列表】

2021525735000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2019/054457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K47/68	A61K39/395 A61K38/18 A61K31/573 A61P35/00
ADD.	A61P35/02	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 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, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STATHIS ANASTASIOS ET AL: "Safety, tolerability, and preliminary activity of IMGNS29, a CD37-targeted antibody-drug conjugate, in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: a dose-escalation, phase I study", INVESTIGATIONAL NEW DRUGS, MARTINUS NIJHOFF PUBLISHERS, BOSTON, US, vol. 36, no. 5, 17 February 2018 (2018-02-17), pages 869-876, XP036590591, ISSN: 0167-6997, DOI: 10.1007/S10637-018-0570-4 [retrieved on 2018-02-17] the whole document ----- -/-	1-53
☒ 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 9 August 2019		Date of mailing of the international search report 21/08/2019
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 Villard, Anne-Laure

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2019/054457

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/175533 A2 (IMMUNOGEN INC [US]) 19 November 2015 (2015-11-19) paragraphs [0011] - [0018], [0061], [0112], [0135], [0137] examples -----	1-53
X	WO 2016/200676 A1 (IMMUNOGEN INC [US]) 15 December 2016 (2016-12-15) cited in the application	1-53
Y	paragraphs [0027] - [0029], [0080], [0133], [0143], [0145], [0180] - [0188], [0197] - [0207] examples -----	15-27
X	WO 2018/083633 A1 (DEBIOPHARM INT S A [CH]) 11 May 2018 (2018-05-11)	1-14, 28-53
Y	paragraphs [0028], [0029], [0070], [0128], [0132], [0135], [0242], [0243], [0245], [0253], [0256] - [0266] example 1 -----	15-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/054457

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015175533 A2	19-11-2015	US 2015343077 A1 WO 2015175533 A2	03-12-2015 19-11-2015
-----	-----	-----	-----
WO 2016200676 A1	15-12-2016	AU 2016276158 A1 BR 112017026027 A2 CA 2986437 A1 CN 108472361 A EA 201792300 A1 EP 3302561 A1 JP 2018517714 A KR 20180011315 A US 20170009000 A1 US 2019183788 A1 WO 2016200676 A1	14-12-2017 14-08-2018 15-12-2016 31-08-2018 28-09-2018 11-04-2018 05-07-2018 31-01-2018 05-01-2017 20-06-2019 15-12-2016
-----	-----	-----	-----
WO 2018083633 A1	11-05-2018	NONE	
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I			テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/56		
A 6 1 K 38/19 (2006.01)	A 6 1 K	31/573		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K	38/19		
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
C 0 7 K 16/30 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	Z N A	
	C 0 7 K	16/30		

(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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ルイツ, エリザベス

スイス国 1 0 2 3 クリシエ, アヴニユ デ セリジエ 1 3

(72)発明者 マクラッケン, ナイジェル

スイス国 1 2 6 8 ベナン, シュマン デ ボル 2 7

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA95 BB13 CC27 EE41 EE59

4C084 AA01 AA02 CA21 DA01 DA02 DA04 DA19 MA02 MA17 MA65

MA66 NA05 NA13 ZB26 ZB27 ZC75

4C085 AA13 AA14 AA26 CC23 DD62 EE01 EE03 GG02

4C086 AA01 AA02 CB22 DA08 DA10 MA01 MA02 MA04 MA17 MA65

MA66 NA05 NA13 ZB26 ZB27 ZC75

4H045 AA11 BA72 EA28 FA50 FA74