

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7659546号  
(P7659546)

(45)発行日 令和7年4月9日(2025.4.9)

(24)登録日 令和7年4月1日(2025.4.1)

|                        |                               |          |                                                              |
|------------------------|-------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------|
| (51)国際特許分類             |                               | F I      |                                                              |
| A 6 1 K                | 47/68 (2017.01)               | A 6 1 K  | 47/68                                                        |
| A 6 1 P                | 35/02 (2006.01)               | A 6 1 P  | 35/02                                                        |
| A 6 1 K                | 31/704(2006.01)               | A 6 1 K  | 31/704                                                       |
| A 6 1 P                | 43/00 (2006.01)               | A 6 1 P  | 43/00 1 2 1                                                  |
| A 6 1 K                | 31/4164(2006.01)              | A 6 1 K  | 31/4164                                                      |
| 請求項の数 17 (全37頁) 最終頁に続く |                               |          |                                                              |
| (21)出願番号               | 特願2022-519147(P2022-519147)   | (73)特許権者 | 514076560                                                    |
| (86)(22)出願日            | 令和2年9月25日(2020.9.25)          |          | シージェン インコーポレイテッド                                             |
| (65)公表番号               | 特表2022-549495(P2022-549495 A) |          | アメリカ合衆国, ワシントン 9 8 0 2 1, ボゼル, サーティース ドライブ サウスイースト 2 1 8 2 3 |
| (43)公表日                | 令和4年11月25日(2022.11.25)        | (74)代理人  | 100118902                                                    |
| (86)国際出願番号             | PCT/US2020/052674             |          | 弁理士 山本 修                                                     |
| (87)国際公開番号             | WO2021/062122                 | (74)代理人  | 100106208                                                    |
| (87)国際公開日              | 令和3年4月1日(2021.4.1)            |          | 弁理士 宮前 徹                                                     |
| 審査請求日                  | 令和5年9月25日(2023.9.25)          | (74)代理人  | 100196508                                                    |
| (31)優先権主張番号            | 62/905,701                    |          | 弁理士 松尾 淳一                                                    |
| (32)優先日                | 令和1年9月25日(2019.9.25)          | (74)代理人  | 100135415                                                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関      | 米国(US)                        |          | 弁理士 中濱 明子                                                    |
|                        |                               | (72)発明者  | マンレイ, トーマス                                                   |
|                        |                               |          | アメリカ合衆国ワシントン州 9 8 0 2 1                                      |
|                        |                               |          | 最終頁に続く                                                       |

(54)【発明の名称】 造血器がんの治療のための抗CD30 ADC、抗PD-1、および化学療法剤の併用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗PD-1抗体、ドキシソルピシン、およびダカルバジンとの併用療法に用いるための、抗CD30抗体薬物複合体を含む、対象における血液がんを治療するための組成物。

【請求項2】

前記抗PD-1抗体が、抗CD30抗体薬物複合体の各投与後少なくとも30分で投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記抗PD-1抗体が、以前に抗CD30抗体薬物複合体療法を受けたことがない対象に投与される、および/または

前記抗CD30抗体薬物複合体が、以前に抗CD30抗体薬物複合体療法を受けたことがない対象に投与される、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

- i) 前記抗CD30抗体薬物複合体および抗PD-1抗体が、2週間ごとに投与される;
- ii) 前記抗PD-1抗体が、抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始して投与される;
- iii) 前記抗CD30抗体薬物複合体および抗PD-1抗体が、28日サイクルの1日目および15日目に投与される; および/または
- iv) 前記抗CD30抗体薬物複合体および抗PD-1抗体が、6サイクル以下にわたっ

て投与される、または 4 ～ 6 サイクルにわたって投与される、  
請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

併用療法としてドキシソルピシンおよびダカルバジン（A D）からなる化学療法を投与することをさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の前記抗 C D 3 0 抗体が、

A .

i ) 配列番号 4 に示される重鎖 C D R 1、配列番号 6 に示される重鎖 C D R 2、配列番号 8 に示される重鎖 C D R 3、ならびに

i i ) 配列番号 1 2 に示される軽鎖 C D R 1、配列番号 1 4 に示される軽鎖 C D R 2、および配列番号 1 6 に示される軽鎖 C D R 1 3 を含む；および / または

B .

i ) 配列番号 2 に示される重鎖可変領域と少なくとも 8 5 % 同一のアミノ酸配列、および

i i ) 配列番号 1 0 に示される軽鎖可変領域と少なくとも 8 5 % 同一のアミノ酸配列を含む、

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の前記抗 C D 3 0 抗体が、モノクローナル抗 C D 3 0 抗体である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物であって、

任意に、前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の前記抗 C D 3 0 抗体が、キメラ A C 1 0 抗体であってもよい、組成物。

【請求項 8】

前記抗体薬物複合体が、モノメチルオーリスタチン E およびプロテアーゼ切断可能リンカーを含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、

i) チオール反応性スパーサーおよびジペプチドを含む、または

ii) チオール反応性マレイミドカプロイルスパーサー、バリン - シトルリンジペプチド、および p - アミノ - ベンジルオキシカルボニルスパーサーからなる、

請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が、ブレンツキシマブベドチンである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

( i ) 前記抗 P D - 1 抗体が、ヒト P D - 1 への結合についてニボルマブもしくはペムプロリズマブと交差競合するか、( i i ) 前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブもしくはペムプロリズマブと同じエピトープに結合するか、( i i i ) 前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブであるか、または ( i v ) 前記抗 P D - 1 抗体が、ペムプロリズマブである、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

i) 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が、ブレンツキシマブベドチンであり、1 . 2 m g / k g で投与され、前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブであり、2 4 0 m g / 用量で投与される；

ii) 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が、ブレンツキシマブベドチンであり、1 . 2 m g / k g で投与され、前記抗 P D - 1 抗体が、ペムプロリズマブであり、1 ~ 2 m g / k g、または 1 0 0 ~ 3 0 0 m g の用量で投与される；および / または

iii) ドキシソルピシンが、2 5 m g / m<sup>2</sup> の用量で投与され、ダカルバジンが、3 7 5 m g / m<sup>2</sup> の用量で投与される、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

顆粒球形成刺激因子を投与することをさらに含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記顆粒球形成刺激因子が、5 ~ 10 mcg / kg / 日、または 300 ~ 600 mcg / 日、または 6 mg / 用量の用量範囲で投与される、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記対象がグレード 3 またはグレード 4 の神経障害を示す場合、抗 CD30 抗体薬物複合体療法の投与が、末梢神経障害がグレード 2 以下に減少するまで保留され、次いで 0.9 mg / kg の抗 CD30 抗体薬物複合体療法が投与される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 16】

i) 前記血液がんが、古典的ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、および未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) からなる群から選択される；

ii) 前記血液がんが、古典的ホジキンリンパ腫である；または

iii) 前記血液がんが、巨大腫瘤を有するステージ IIA、ステージ IIB、ステージ III、またはステージ IV 古典的ホジキンリンパ腫である；

iv) 前記未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) が、全身性未分化大細胞リンパ腫 (sALCL) である；

v) 前記皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) が、菌状息肉腫 (MF) であり、任意に、前記菌状息肉腫 (MF) が、CD30 陽性菌状息肉腫 (MF) であってもよい；または

20

vi) 前記皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) が、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (pcALCL) である、

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記対象の前記血液がんが、チェックポイント阻害剤で治療されていない、請求項 16 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本出願は、2019年9月25日に提出された米国仮特許出願第 62 / 905 , 701 号の優先権の利益を主張し、この開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

電子的に提出された資料の参照による組み込み

本開示の一部である配列表を明細書と同時にテキストファイルとして提出する。配列表を含有するテキストファイルの名称は、「54784\_\_SeqListing.txt」であり、これは2020年9月24日に作成され、サイズは7,899バイトである。配列表の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【0003】

40

本開示は、一般に、ホジキンリンパ腫および他の造血器がんを、抗 PD-1 抗体と組み合わせて、ならびに任意選択でドキソルビシンおよびダカルバジンを含む化学療法レジメンと組み合わせて、抗 CD30 抗体薬物複合体療法で治療する方法に関する。

【背景技術】

【0004】

進行期ホジキンリンパ腫の患者の転帰は、過去半世紀にわたって劇的に改善した。<sup>1</sup> 地域差はあるが、最も一般的に使用される第一選択レジメン、ABVD (ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、およびダカルバジン) は、1975年の最初の説明以来変更されていない。

【0005】

50

ステージⅢⅢ/Ⅳホジキンリンパ腫を有する患者の最大30%は、難治性疾患または第一選択ABVD後の再発を抱える(Canellos et al., N Engl J Med 1992; 327:1478-84、Carde et al., J Clin Oncol 2016; 34:2028-36、Gordon et al., J Clin Oncol 2013; 31:684-91)。ブレオマイシンは、ABVDの4つの成分のうちで活性が最も低いと考えられており、予測不可能な、時には致命的な肺毒性に関連しており、しばしば肺症状のために化学療法の後期サイクルから外される(Canellos et al., J Clin Oncol 2004; 22:1532-3、Martin et al., J Clin Oncol 2005; 23:7614-20)。最近の研究は、18F-フルオロデオキシグルコースを用いた暫定陽電子放出断層撮影(PET)による応答適応療法が、治療への早期応答に応じて、治療強度を段階的に低下/強化する、より個別化された治療アプローチを提供することができることを示す(Borchmann et al., Haematologica 2017; 102:Abstract S150、Johnson et al., N Engl J Med 2016; 374:2419-29)。有効性を改善し、毒性を低減するために、確立された骨格に新薬を組み込む取り組みも行われている(Borchmann et al., Blood 2015; 126)。

#### 【0006】

CD30は、古典的ホジキンリンパ腫のリードシュテルンベルク細胞上で発現した特徴的な表面抗原である(Schwab et al., Nature 1982; 299:65-7)。ブレンツキシマブベドチンは、プロテアーゼ切断可能リンカーによって微小管破壊剤、モノメチルオーリスタチンEに複合された抗CD30モノクローナル抗体で構成される抗体-薬物複合体である。ブレンツキシマブベドチンは、自家幹細胞移植(ASCT)の失敗後、またはASCT候補ではない患者における少なくとも2つの以前の多剤化学療法レジメンの失敗後の古典的ホジキンリンパ腫患者の治療について、および再発/進行のリスクが増加したホジキンリンパ腫患者のためのASCT後の強化として承認されている(ADCETRIS(登録商標)(ブレンツキシマブベドチン)米国処方情報)。また、少なくとも1つの以前の多剤化学療法レジメンの失敗後の全身性未分化大細胞リンパ腫についても承認されている。進行したホジキンリンパ腫における以前の第1相、用量漸増試験は、ABVDまたはAVD(ドキソルビシン、ビンブラスチン、ダカルバジン)のいずれかと組み合わせた第一選択のブレンツキシマブベドチンを評価した(Younes et al., Lancet Oncol 2013; 14:1348-56)。

#### 【0007】

ニボルマブは、プログラム細胞死タンパク質1(PD-1)を標的とする、完全ヒト化モノクローナル抗体(HuMAb、免疫グロブリンG4[IgG4])である。インビトロで、ニボルマブは、PD-1に高い親和性で結合し、PD-1のそのリガンドPD-L1およびPD-L2への結合を阻害する(IC50±1nM)。ニボルマブは、PD-1に特異的に結合し、CD28、ICOS、CTLA-4、およびBTLAなどのCD28ファミリーの関連メンバーに結合しない。ニボルマブは、PD-1経路を遮断し、混合リンパ球反応(MLR)における増殖およびインターフェロン-ガンマ(IFN-γ)放出の両方の再現可能な増強をもたらす。以前の試験は、ブレンツキシマブベドチンおよびニボルマブの併用による難治性ホジキンリンパ腫を有する患者の治療が安全であり、患者がその後の幹細胞移植を受けることができたことが示されている(Herrera et al., Blood 131(11):1183-94)。ニボルマブの併用は、ドキソルビシン、ビンブラスチン、およびダカルバジン(N+AVD)と併用した場合にも十分に許容されることも示されている(Ramchandren et al., J Clin Oncol 37(23):1997-2007)。

#### 【発明の概要】

#### 【0008】

本開示は、以前に診断されていないがんの第一選択治療として、または再発した、もし

10

20

30

40

50

くは難治性疾患の治療として、がん治療剤と組み合わせて抗CD30抗体薬物複合体（ADC）を投与することを含む、血液がんを治療する方法に関する。抗CD30 ADCと組み合わせて使用される追加のがん治療剤は、抗PD-1抗体、ならびにドキソルビシンおよびダカルバジンを含む化学療法レジメンを含む。

【0009】

抗CD30抗体薬物複合体ならびに抗PD-1抗体、ドキソルビシンおよびダカルバジンを含む療法を投与することを含む、対象における血液がんを治療するための方法が本明細書に提供される。

【0010】

様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、抗CD30抗体薬物複合体の各投与の少なくとも30分後に投与される。様々な実施形態では、抗CD30-抗体薬物複合体は、約30分の期間にわたる静脈内注入によって投与される。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、約60分の期間にわたる静脈内注入によって投与される。

10

【0011】

様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、以前に抗CD30抗体薬物複合体療法を受けたことがない対象に投与される。様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体は、以前に抗CD30抗体薬物複合体療法を受けたことがない対象に投与される。様々な実施形態では、対象は、以前にチェックポイント阻害剤療法または抗PD-1抗体を受けたことがない。

【0012】

様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体および抗PD-1抗体は、2週間ごとに投与される。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始して投与される。様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体および抗PD-1抗体は、28日サイクルの1日目および15日目に投与される。様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体および抗PD-1抗体は、6サイクル以下にわたって投与される。様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体および抗PD-1抗体は、4～6サイクルにわたって投与される。

20

【0013】

様々な実施形態では、方法は、併用療法として本質的にドキソルビシンおよびダカルバジン（AD）からなる化学療法を投与することをさらに含む。

30

【0014】

様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、i) 配列番号4に示される重鎖CDR1、配列番号6に示される重鎖CDR2、配列番号8に示される重鎖CDR3、ならびにii) 配列番号12に示される軽鎖CDR1、配列番号14に示される軽鎖CDR2、および配列番号16に示される軽鎖CDR13を含む。

【0015】

様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、i) 配列番号2に示される重鎖可変領域と少なくとも85%同一のアミノ酸配列、およびii) 配列番号10に示される軽鎖可変領域と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む。

【0016】

様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、モノクローナル抗CD30抗体である。様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、キメラAC10抗体である。様々な実施形態では、抗体薬物複合体は、モノメチルオーリスタチンEおよびプロテアーゼ切断可能リンカーを含む。様々な実施形態では、プロテアーゼ切断可能リンカーは、チオール反応性スパーサーおよびジペプチドを含む。様々な実施形態では、プロテアーゼ切断可能リンカーは、チオール反応性マレイミドカプロイルスパーサー、バリリン-シトルリンジペプチド、およびp-アミノ-ベンジルオキシカルボニルスパーサーからなる。様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体は、プレントキシマブドリンである。

40

【0017】

50

様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、モノクローナル抗体である。様々な実施形態では、(i)抗PD-1抗体は、ヒトPD-1への結合についてニボルマブもしくはペムブロリズマブと交差競合するか、(ii)抗PD-1抗体は、ニボルマブもしくはペムブロリズマブと同じエピトープに結合するか、(iii)抗PD-1抗体は、ニボルマブであるか、または(iv)抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブである。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。

【0018】

様々な実施形態では、血液がんは、PD-L1、PD-L2、またはPD-L1およびPD-L2の両方を発現する1つ以上の細胞を含む。

10

【0019】

様々な実施形態では、血液がんは、CD30発現がんであり、CD30発現は、10%以上である。様々な実施形態では、CD30発現は、FDA承認試験によって測定される。

【0020】

様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体は、ブレンツキシマブベドチンであり、1.2mg/kgで投与され、抗PD-1抗体は、ニボルマブであり、240mg/用量で投与される。

【0021】

様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体は、ブレンツキシマブベドチンであり、1.2mg/kgで投与され、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブであり、1~2mg/kg、または100~300mgの用量で投与される。

20

【0022】

様々な実施形態では、ドキシソルピシンは、25mg/m<sup>2</sup>の用量で投与され、ダカルバジン、375mg/m<sup>2</sup>の用量で投与される。

【0023】

様々な実施形態では、方法は、顆粒球形成刺激因子を投与することをさらに含む。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の投与の1日~7日後に投与される。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の投与の2日~5日後に投与される。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の投与の約24時間~約36時間後に投与される。

30

【0024】

様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)である。様々な実施形態では、GCSFは、長時間作用型GCSFまたは非長時間作用型GCSFである。様々な実施形態では、GCSFは、長時間作用型GCSFであり、抗CD30抗体薬物複合体の投与の1日または2日後に投与される。様々な実施形態では、GCSFは、抗CD30抗体薬物複合体の投与の約24時間~約36時間後に投与される。様々な実施形態では、GCSFは、長時間作用型ではなく、抗CD30抗体薬物複合体の投与の1、2、3、4、5、6、または7日後に投与される。

【0025】

様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、5~10mcg/kg/日、または300~600mcg/日、または6mg/用量の用量範囲で投与される。

40

【0026】

様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、以前に抗CD30抗体薬物複合体療法を受けたことがない対象に投与される。

【0027】

様々な実施形態では、対象は、抗CD30抗体薬物複合体投与後、治療によって出現したグレード3~4の好中球減少症を経験していない。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、静脈内または皮下で与えられる。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、単回用量または複数回用量で与えられる。

【0028】

50

様々な実施形態では、対象がグレード3またはグレード4の神経障害を示す場合、抗CD30抗体薬物複合体療法の投与は、末梢神経障害がグレード2以下に減少するまで保留され、次いで0.9mg/kgの抗CD30抗体薬物複合体療法が投与される。様々な実施形態では、神経障害は、運動神経障害または感覚神経障害である。様々な実施形態では、末梢神経障害が出現する場合、抗CD30抗体薬物複合体の用量は1週間遅延され、神経障害が解消されるか、またはグレード1以下であると決定される場合、療法は継続される。

【0029】

様々な実施形態では、血液がんは、CD30発現血液がんである。様々な実施形態では、血液がんは、古典的ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、および未分化大細胞リンパ腫（ALCL）からなる群から選択される。

10

【0030】

様々な実施形態では、血液がんは、古典的ホジキンリンパ腫である。様々な実施形態では、血液がんは、巨大腫瘍を有するステージIIA、ステージIIB、ステージIII、またはステージIV古典的ホジキンリンパ腫である。

【0031】

様々な実施形態では、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）は、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）である。

【0032】

様々な実施形態では、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）は、菌状息肉腫（MF）である。様々な実施形態では、菌状息肉腫（MF）は、CD30陽性菌状息肉腫（MF）である。様々な実施形態では、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）は、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）である。

20

【0033】

様々な実施形態では、対象の血液がんは、チェックポイント阻害剤で治療されていない。様々な実施形態では、対象は、以前に全身療法を受けたことがある。

【0034】

様々な実施形態では、対象は、成人患者である。

【0035】

本明細書では、治療の方法を伴う上記に記載される開示のすべての態様が、上記に記載される適応症のいずれかにおける使用のための抗CD30抗体薬物複合体併用療法に適用可能であることが具体的に提供される。

30

【0036】

本明細書に記載される、各特徴もしくは実施形態、または組み合わせは、本開示の態様のいずれかの非限定的で例示的な例であり、そのようなものとして、本明細書に記載される、任意の他の特徴もしくは実施形態、または組み合わせと組み合わせ可能であることを意味することが理解される。例えば、特徴が、「一実施形態」、「いくつかの実施形態」、「ある特定の実施形態」、「さらなる実施形態」、「具体的な例示的な実施形態」、および/または「別の実施形態」などの言葉を用いて説明される場合、これらの種類の実施形態の各々は、あらゆる可能な組み合わせを列挙する必要なく、本明細書に説明される何らかの他の特徴または特徴の組み合わせと組み合わせされることが意図される特徴の非限定的な例である。そのような特徴または特徴の組み合わせは、本開示の態様のいずれかに適用される。範囲内に収まっている値の例が開示される場合、これらの例はいずれも、ある範囲に関する可能な終点として企図されており、このような終点と終点とのありとあらゆる数値が企図されており、上限終点および下限終点のありとあらゆる組み合わせが想定されている。

40

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】 プレンツキシマブドチン用量調整の詳細である。

【発明を実施するための形態】

50

## 【0038】

本開示は、抗PD-1チェックポイント阻害剤ならびにドキソルビシンおよびダカルバジンを含む化学療法レジメンと組み合わせた抗CD30抗体薬物複合体で血液がんを治療するための方法を提供する。理論によって拘束されないが、併用療法の投与は、典型的な治療レジメンからのピンクリスチンの除去により毒性が少なくなり、患者の転帰の改善を提供すると仮定される。

## 【0039】

## 定義

【0040】 別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。以下の参考文献は、本開示で使用される用語の多くについての一般的な定義を当業者に提供する。Singleton et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY (2d ed., 1994)、THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Walker ed., 1988)、THE GLOSSARY OF GENETICS, 5TH ED., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991)、およびHale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY (1991)。

10

## 【0040】

【0041】 本明細書に引用される各刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、本開示と矛盾しない範囲で、その全体が参照により組み込まれる。

20

## 【0041】

【0042】 本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「および」、ならびに「the」は、文脈が明らかに他のことを指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「誘導体」への言及は、複数のこのような誘導体を含み、「対象」への言及は、1以上の対象への言及を含むなどである。

## 【0042】

【0043】 様々な実施形態の説明が「を含む」という用語を使用する場合、当業者は、いくつかの具体的な例では、実施形態が「から本質的になる」または「からなる」という言葉を使用して代替的に説明されることができることを理解するであろうということはさらに理解されるべきである。

30

## 【0043】

【0044】 別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者にとって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に説明するものと類似または同等の方法および材料は、開示された方法および組成物の実施において使用することができるが、例示的な方法、デバイス、および材料が、本明細書で説明される。

## 【0044】

【0045】 「治療」とは、予防的治療または治療的治療または診断的治療を指す。ある特定の実施形態において、「治療」は、治療的、予防的または診断的目的のための対象への化合物または組成物の投与を指す。

40

## 【0045】

【0046】 「予防的」治療は、病状を発症するリスクを減少させる目的で、疾患の徴候を示さないか、または疾患の初期徴候のみを示す対象に投与される治療である。本開示の化合物または組成物は、病状を発症する可能性を低減するため、または病状が発症した場合はその重症度を最小限に抑えるための予防的治療として与えられ得る。

## 【0046】

【0047】 「治療的」治療は、それらの徴候または症状を軽減または排除する目的で、病状の徴候または症状を示す対象に施される治療である。徴候または症状は、生化学的、細胞的、組織学的、機能的または物理的、主観的または客観的である可能性がある。

50

## 【 0 0 4 7 】

【 0048 】 本明細書で使用される「治療有効量」は、健康に対して意図される有益な効果を生み出すのに有効な薬剤の量を指す。

## 【 0 0 4 8 】

【 0049 】 本明細書で使用される「AN + AD療法」は、PD - 1に対する抗体（ニボルマブ）、ならびに本質的にドキソルピシン、およびダカルバジンからなる化学療法（AD療法）と組み合わせた本明細書に記載の抗CD 3 0抗体薬物複合体（プレントキシマブベドチン）による対象の治療を指す。

## 【 0 0 4 9 】

【 0050 】 本明細書で使用される「リンパ腫」は、通常リンパ系起源の過剰増殖細胞から発生する血液学的悪性腫瘍である。リンパ腫は時折、2つの主要な種類、すなわち、ホジキンリンパ腫（HL）および非ホジキンリンパ腫（NHL）に分類される。リンパ腫はまた、表現型マーカー、分子マーカー、または細胞発生マーカーに従って、がん細胞に最も類似する正常な細胞型によって分類することもできる。その分類下のリンパ腫サブタイプには、成熟B細胞腫瘍、成熟T細胞およびナチュラルキラー（NK）細胞腫瘍、ホジキンリンパ腫、ならびに免疫不全関連リンパ増殖性障害が含まれるが、これらに限定されない。リンパ腫サブタイプには、前駆T細胞リンパ芽球性リンパ腫（T細胞リンパ芽球が骨髄で産生されるのでリンパ芽球性白血病と呼ばれることもある）、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、B細胞慢性リンパ球性リンパ腫（末梢血の関与により白血病と呼ばれることもある）、MAL Tリンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症およびそのより侵襲性バリエーションであるセザリー病、非特定型末梢T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫の結節性硬化症、ならびにホジキンリンパ腫の混合細胞型サブタイプが含まれる。

## 【 0 0 5 0 】

【 0051 】 「白血病」は、用語が本明細書で使用される場合、通常、骨髄起源の過剰増殖細胞から発生する血液悪性腫瘍であり、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、および急性単球性白血病（AMoL）が含まれるが、これらに限定されない。他の白血病には、有毛細胞白血病（HCL）、T細胞リンパ性白血病（T - PLL）、大顆粒リンパ球性白血病、および成人T細胞白血病が含まれる。

## 【 0 0 5 1 】

【 0052 】 本明細書で使用される場合、「予防的」または「一次予防」は、対象における好中球減少症または好中球減少症の症状の発症前の、コロニー刺激因子または顆粒球形成刺激因子などの薬剤の投与を指す。予防は、抗CD 3 0複合体療法の投与のサイクル1の開始時の顆粒球形成刺激因子の投与、または任意選択で抗PD - 1抗体、ドキソルピシン、および/またはダカルバジンから本質的になる療法（N + AD療法）と組み合わせた、抗CD 3 0抗体薬物複合体療法の最初の投与を含むことが企図される。「抗CD 3 0抗体薬物複合体の投与のサイクル1で始まる」および「抗CD 3 0抗体薬物複合体の最初の投与」という用語は、顆粒球形成刺激因子による治療に関して本明細書では互換的に使用される。

## 【 0 0 5 2 】

【 0053 】 本明細書で使用される場合、「顆粒球形成刺激因子」は、好中球および他の顆粒球の産生を誘導することができるサイトカインまたは他の成長因子などの薬剤を指す。例示的な顆粒球形成刺激因子には、顆粒球コロニー刺激因子（GCSF）およびその誘導體（フィルグラスチムおよび長時間作用型GCSF PEG - フィルグラスチムなど）、または顆粒球単球コロニー刺激因子（GMCSF）が含まれるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 5 3 】

【 0054 】 本明細書で使用される場合、「好中球減少症」は、血中の異常に低い好中球濃度を指す。「対象における好中球減少症の発生率の低減」は、治療を受ける対象におけ

10

20

30

40

50

る好中球減少症の発生率の減少および／または対象における好中球減少症の発生の重症度の低減を指す。「好中球減少症の予防」は、例えば、顆粒球形成刺激因子による予防的治療の結果としての、好中球減少症の発症の予防または阻害を指す。成人における絶対好中球数（ANC）の正常な参照範囲は、1マイクロリットル（ $\mu\text{l}$ ）の血液あたり1500～8000個の細胞である。好中球減少症は、以下のように分類することができる：軽度の好中球減少症（ $1000 \leq \text{ANC} < 1500$ ）、中等度の好中球減少症（ $500 \leq \text{ANC} < 1000$ ）、重度の好中球減少症（ $\text{ANC} < 500$ ）。Hsieh et al., Ann. Intern. Med. 146: 486-92, 2007。

【0054】

【0055】 本明細書で使用される「チェックポイント阻害剤」という用語は、T細胞などの、いくつかのタイプの免疫系細胞、およびいくつかのがん細胞によって作製される特定のタンパク質を遮断する分子または治療剤を指す。これらのタンパク質は、免疫応答を抑制するのに役立ち、T細胞ががん細胞を殺滅するのを防止することができる。T細胞またはがん細胞上に見られるチェックポイントタンパク質の例は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CD28、CTLA-4、B7-1、B7-2（National Cancer Institute Dictionary of Cancer Termsを参照されたい）、ならびにICOSおよびBTLAを含む。

【0055】

【0056】 「プログラム死-1」（PD-1）は、CD28ファミリーに属する免疫阻害受容体を指す。PD-1は、インビボで以前に活性化されたT細胞上で発現し、2つのリガンド、PD-L1およびPD-L2に結合する。完全ヒトPD-1配列は、GenBankアクセッション番号U64863下で見ることができる。

【0056】

【0057】 「プログラム死リガンド-1」（PD-L1）およびPD-L2は、PD-1への結合後にT細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方調節するPD-1の細胞表面リガンドである。完全ヒトPD-L1配列は、GenBankアクセッション番号Q9NZQ7下で見ることができる。

【0057】

【0058】 「特異的結合」および「特異的に結合する」という用語は、抗CD30抗体が、非常に選択的な様式で、その相応の標的であるCD30と反応し、他の多数の抗原とは反応しないことを意味する。

【0058】

【0059】 「モノクローナル抗体」という用語は、何らかの真核生物または原核生物の細胞クローンを含む単細胞クローンに由来する抗体を指し、それが産生される方法を指すものではない。したがって、本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、ハイブリドーマ技術を経て産生される抗体に限定されない。

【0059】

【0060】 「同一」または「同一性%」という用語は、2つ以上の核酸またはポリペプチド配列の状況において、最大の一致のために比較および整列したときに、同じであるか、または同じであるヌクレオチドもしくはアミノ酸残基の明示した百分率を有する、2つ以上の配列もしくは部分配列を指す。同一性%を決定するために、配列は、最適な比較目的のために整列させられる（例えば、第2のアミノ酸配列または核酸配列との最適な整列のために、第1のアミノ酸配列または核酸配列の配列内にギャップを導入することができる）。次に、相応のアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドが比較される。最初の配列の位置が2番目の配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められている場合、分子はその位置で同一である。2つの配列間の同一性パーセントは、配列によって共有される同一位置の数の関数である（すなわち、同一性% = 同一位置の数 / 位置の総数（例えば、重複位置） $\times 100$ ）。ある特定の実施形態では、2つの配列は、同じ長さである。

【0060】

10

20

30

40

50

【0061】 「実質的に同一」という用語は、2つの核酸またはポリペプチドの状況において、少なくとも70%または少なくとも75%の同一性、より典型的には、少なくとも80%または少なくとも85%の同一性、さらにより典型的には、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%の同一性（例えば、以下に明らかにされる方法のうちの1つを使用して決定されるように）を有する2つ以上の配列または部分配列を指す。

#### 【0061】

【0062】 2つの配列間の同一性%の決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。2つの配列の比較に使用される数学的アルゴリズムの好ましい非限定的な例は、Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 2264 - 2268のアルゴリズムであり、これは、Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873 - 5877のように修正されている。そのようなアルゴリズムは、Altschul, et al., 1990, J. Mol. Biol. 215: 403 - 410のNBLASTおよびXBLASTプログラムに組み込まれている。BLASTヌクレオチド検索は、NBLASTプログラム、スコア=100、ワード長=12で実行して、目的のタンパク質をコードする核酸と相同のヌクレオチド配列を得ることができる。BLASTタンパク質検索は、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3で実行して、目的のタンパク質に相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためのギャップのある整列を得るためには、Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25: 3389 - 3402に記載のように、ギャップのあるBLASTを利用することができる。あるいは、PSI-Blastを使用して、分子間の遠い関係を検出する反復検索を実行することができる（Id.）。配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの別の好ましい非限定的な例は、Myers and Miller, CABIOS (1989)のアルゴリズムである。このようなアルゴリズムは、GCG配列整列ソフトウェアパッケージの一部であるALIGNプログラム（第2.0版）に組み込まれる。配列分析のための追加のアルゴリズムは、当該技術分野で既知であり、Torellis and Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10: 3 - 5に記載のADVANCEおよびADAM、ならびにPearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85: 2444 - 8に記載のFASTAを含む。あるいは、タンパク質配列整列は、Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266: 383 - 402に記載のCLUSTAL Wアルゴリズムを使用して実施され得る。

#### 【0062】

【0063】 「MMAE」という略語は、モノメチルオーリスタチンEを指す。

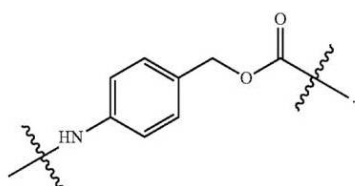
#### 【0063】

【0064】 「vc」および「val-cit」という略語は、ジペプチドのバリン-シトルリンを指す。

#### 【0064】

【0065】 「PAB」という略語は、自壊性スパーサーを指す。

#### 【化1】



#### 【0065】

【0066】 「MC」という略語は、伸長因子のマレイミドカプロイルを指す。

10

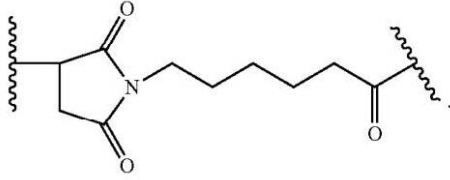
20

30

40

50

## 【化 2】



## 【 0 0 6 6 】

【 0067 】 c A C 1 0 - M C - v c - P A B - M M A E は、M C - v c - P A B リンカーを経て薬物 M M A E に複合したキメラ A C 1 0 抗体を指す。

10

## 【 0 0 6 7 】

【 0068 】 抗 C D 3 0 M C - v c - P A B - M M A E 抗体 - 薬物複合体は、米国特許第 9 , 2 1 1 , 3 1 9 号の式 ( I ) に示すように、ジペプチドバリニンシトルリンおよび自己犠牲スパー P A B を含むリンカーを介して薬物 M M A E に複合した抗 C D 3 0 抗体を指す。

## 【 0 0 6 8 】

【 0069 】 本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症のない、妥当な利益 / リスク比に見合った、ヒトおよび動物の組織と接触させるのに適した、薬学的に許容される化合物、材料、組成物、および / または剤形を指す。「薬学的に適合性のある成分」という用語は、抗体 - 薬物複合体とともに投与される薬学的に許容される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指す。

20

## 【 0 0 6 9 】

## 抗体

【 0070 】 本開示の抗体は、好ましくは、モノクローナルであり、多重特異性、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体、一本鎖抗体、F a b 断片、F ( a b ' ) 断片、F a b 発現ライブラリーによって産生された断片、および上記のうちのいずれかの結合断片であり得る。「抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、すなわち、目的の抗原に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子を指す。本開示の免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子の何らかの種類 (例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g A、および I g Y)、クラス (例えば、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) または下位クラスである可能性がある。

30

## 【 0 0 7 0 】

【 0071 】 本開示のある特定の実施形態では、抗体は、本開示のヒト抗原結合抗体断片であり、F a b、F a b '、および F ( a b ' )<sub>2</sub>、F d、一本鎖 F v ( s c F v)、一本鎖抗体、ジスルフィド連結 F v ( s d F v)、ならびに V<sub>L</sub> ドメインまたは V<sub>H</sub> ドメインのいずれかを含む断片が含まれるが、これらに限定されない。一本鎖抗体を含む抗原結合抗体断片は、可変領域を、単独で、または以下、すなわち、ヒンジ領域、C H 1 ドメイン、C H 2 ドメイン、C H 3 ドメイン、および C L ドメインの全体もしくは一部と組み合わせる。可変領域とヒンジ領域、C H 1 ドメイン、C H 2 ドメイン、C H 3 ドメイン、および C L ドメインとの何らかの組み合わせも含む抗原結合断片もまた本開示に含まれる。好ましくは、抗体は、ヒト、マウス (例えば、マウスおよびラット)、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリである。本明細書で使用される場合、「ヒト」抗体は、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する抗体を含み、以下、例えば、K u c h e r l a p a t i らによる米国特許第 5 , 9 3 9 , 5 9 8 号に記載のように、ヒト免疫グロブリンライブラリーから、ヒト B 細胞から、または 1 つ以上のヒト免疫グロブリンについてトランスジェニックな動物から単離された抗体を含む。

40

## 【 0 0 7 1 】

【 0072 】 本開示の抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性、またはより高次の

50

多重特異性のものであってよい。多重特異性抗体は、CD30の異なるエピトープに特異的であってよい、またはCD30および異種性タンパク質の両方に特異的であってよい。例えば、PCT公開WO93/17715、WO92/08802、WO91/00360、WO92/05793、Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:6069、米国特許第4,474,893号、同第4,714,681号、同第4,925,648号、同第5,573,920号、同第5,601,819号、Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553を参照されたい。

#### 【0072】

【0073】 本開示の抗体は、それらが含む特定のCDRに関して説明または明示され得る。加えて、本開示の抗体はまた、それらの一次構造に関して説明または明示され得る。本明細書に記載される可変領域と少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、および最も好ましくは少なくとも98%の同一性（当該技術分野で既知であり、かつ本明細書に記載の方法を使用して計算される）を有する抗体もまた本開示に含まれる。本方法の開示において有用な抗体はまた、それらの結合親和性に関して説明または明示され得る。好ましい結合親和性は、 $5 \times 10^{-2}$  M、 $10^{-2}$  M、 $5 \times 10^{-3}$  M、 $10^{-3}$  M、 $5 \times 10^{-4}$  M、 $10^{-4}$  M、 $5 \times 10^{-5}$  M、 $10^{-5}$  M、 $5 \times 10^{-6}$  M、 $10^{-6}$  M、 $5 \times 10^{-7}$  M、 $10^{-7}$  M、 $5 \times 10^{-8}$  M、 $10^{-8}$  M、 $5 \times 10^{-9}$  M、 $10^{-9}$  M、 $5 \times 10^{-10}$  M、 $10^{-10}$  M、 $5 \times 10^{-11}$  M、 $10^{-11}$  M、 $5 \times 10^{-12}$  M、 $10^{-12}$  M、 $5 \times 10^{-13}$  M、 $10^{-13}$  M、 $5 \times 10^{-14}$  M、 $10^{-14}$  M、 $5 \times 10^{-15}$  M、または $10^{-15}$  M未満の解離定数またはKdを有するものを含む。

#### 【0073】

【0074】 抗体はまた、すなわち、共有結合が、抗体のCD30への結合を、またはホジキン病細胞に対する細胞分裂抑制効果もしくは細胞毒性効果を発揮するのを防止しないように、抗体への何らかの種類の分子の共有結合によって修飾された誘導体も含む。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/遮断基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合によって修飾されている抗体が含まれる。特異的な化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むがこれらに限定されない、多数の化学修飾のいずれが、既知の技術によって実施されてもよい。加えて、誘導体は、1つ以上の非古典的なアミノ酸を含有してもよい。

#### 【0074】

【0075】 本明細書に記載される抗体は、当該技術分野で知られる任意の適切な方法によって生成され得る。

#### 【0075】

##### 抗CD30抗体

【0077】 当技術分野で公知のマウス抗CD30 mAbは、ホジキン病（HD）細胞株または精製されたCD30抗原を用いたマウスの免疫化によって生成されてきた。元々はC10と呼ばれるAC10（Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906）は、この抗CD30 mAbがヒトNK様細胞株、YTに対して調製されたという点で異なる（Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906）。初期には、このmAbのシグナル伝達活性は、CD28およびCD45分子の細胞表面発現の下方調節、細胞表面CD25発現の上方調節、ならびにC10のYT細胞への結合後の同型接着の誘導によって証明された。AC10抗体の配列は、配列番号1～16および以下の表Aに示されている。キメラAC10抗体を開示する、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,090,843号も参照されたい。

#### 【0076】

10

20

30

40

50

【0078】 一般に、本開示の抗体は、CD30に免疫特異的に結合し、ホジキン病の悪性細胞に対して細胞増殖抑制効果および細胞毒性効果を発揮する。

【0077】

【0079】 様々な実施形態では、方法において有用な抗体は、AC10の1つ以上のCDRを含む。本開示は、重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインを含む抗体またはその誘導体を包含しており、当該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセットであって、CDRの当該セットが、モノクローナル抗体AC10に由来する、セット、および(b) 4つのフレームワーク領域のセットであって、モノクローナル抗体AC10のフレームワーク領域のセットとは異なり、当該抗体またはその誘導体が、CD30を免疫特異的に結合する、セット、を含む。

10

【0078】

【0080】 様々な実施形態では、本開示は、重鎖可変ドメインを含む抗体またはその誘導体の使用を包含しており、当該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセットであって、CDRの当該セットが、配列番号4、6、または8を含む、セット、および(b) 4つのフレームワーク領域のセットであって、フレームワーク領域の当該セットが、モノクローナル抗体AC10におけるフレームワーク領域のセットとは異なり、当該抗体またはその誘導体が、CD30に免疫特異的に結合する、セット、を含む。

【0079】

【0081】 様々な実施形態では、本開示は、軽鎖可変ドメインを含む抗体またはその誘導体の使用を包含しており、当該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセットであって、CDRの当該セットが、配列番号12、14、または16を含む、セット、および(b) 4つのフレームワーク領域のセットであって、フレームワーク領域の当該セットが、モノクローナル抗体AC10におけるフレームワーク領域のセットとは異なり、当該抗体またはその誘導体が、CD30に免疫特異的に結合する、セット、を含む。

20

【0080】

【0082】 AC10の可変領域と少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、および最も好ましくは少なくとも98%の同一性(当該技術分野で既知であり、かつ本明細書に記載の方法を使用して計算される)を有する抗体もまた本発明に含まれ、好ましくはAC10のCDRを含む。

30

【0081】

【0083】 本開示は、本開示のタンパク質およびその断片を含むがこれらに限定されない、タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸をさらに提供する。核酸は、好ましくは、CD30に結合し、HD細胞に対して細胞毒性効果または細胞増殖抑制効果を発揮する抗体の1つ以上のCDRをコードする。例示的な核酸は、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号11、配列番号13、または配列番号15を含む。本開示の可変領域核酸は、配列番号1または配列番号9を含む。(表Aを参照されたい)。

40

50

## 【表 1】

表 A

| 分子                 | ヌクレオチドまたはアミノ酸 | 配列番号 |
|--------------------|---------------|------|
| AC 10 重鎖可変領域       | ヌクレオチド        | 1    |
| AC 10 重鎖可変領域       | アミノ酸          | 2    |
| AC 10 重鎖-CDR1 (H1) | ヌクレオチド        | 3    |
| AC 10 重鎖-CDR1 (H1) | アミノ酸          | 4    |
| AC 10 重鎖-CDR2 (H2) | ヌクレオチド        | 5    |
| AC 10 重鎖-CDR2 (H2) | アミノ酸          | 6    |
| AC 10 重鎖-CDR3 (H3) | ヌクレオチド        | 7    |
| AC 10 重鎖-CDR3 (H3) | アミノ酸          | 8    |
| AC 10 軽鎖可変領域       | ヌクレオチド        | 9    |
| AC 10 軽鎖可変領域       | アミノ酸          | 10   |
| AC 10 軽鎖-CDR1 (L1) | ヌクレオチド        | 11   |
| AC 10 軽鎖-CDR1 (L1) | アミノ酸          | 12   |
| AC 10 軽鎖-CDR2 (L2) | ヌクレオチド        | 13   |
| AC 10 軽鎖-CDR2 (L2) | アミノ酸          | 14   |
| AC 10 軽鎖-CDR3 (L3) | ヌクレオチド        | 15   |
| AC 10 軽鎖-CDR3 (L3) | アミノ酸          | 16   |

10

20

## 【0082】

【0084】 様々な実施形態では、抗体は、IgG抗体、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4抗体、好ましくはIgG1抗体である。

## 【0083】

【0085】 様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、i) 配列番号4に示される重鎖CDR1、配列番号6に示される重鎖CDR2、配列番号8に示される重鎖CDR3、ならびにii) 配列番号12に示される軽鎖CDR1、配列番号14に示される軽鎖CDR2、および配列番号16に示される軽鎖CDR3を含む。

30

## 【0084】

【0086】 様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、i) 配列番号2に示される重鎖可変領域と少なくとも85%、90%、または95%同一のアミノ酸配列、およびii) 配列番号10に示される軽鎖可変領域と少なくとも85%、90%、または95%同一のアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、i) 配列番号2に示されるアミノ酸重鎖可変領域、およびii) 配列番号10に示されるアミノ酸軽鎖可変領域を含む。

40

## 【0085】

【0087】 様々な実施形態では、抗CD30抗体は、(i) 配列番号4に示される重鎖CDR1、配列番号6に示される重鎖CDR2、配列番号8に示される重鎖CDR3、ならびにii) 配列番号12に示される軽鎖CDR1、配列番号14に示される軽鎖CDR2、および配列番号16に示される軽鎖CDR3を含む抗体と、CD30への結合について交差競合するか、または(ii) 配列番号4に示される重鎖CDR1、配列番号6に示される重鎖CDR2、配列番号8に示される重鎖CDR3、ならびにii) 配列番号12に示される軽鎖CDR1、配列番号14に示される軽鎖CDR2、および配列番号16に示される軽鎖CDR3を含む抗体と同じエピトープに結合する。

## 【0086】

50

## 抗PD-1抗体

[0089] PD-1に結合するヒトモノクローナル抗体は、米国特許第8,008,449号、同第6,808,710号、同第7,488,802号、同第8,168,757号、同第8,354,509号、およびPCT公開第2012/145493号に開示されている。

## 【0087】

[0090] 一実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。ニボルマブ(「OPDIVO(登録商標)」としても知られ、以前に5C4、BMS-936558、MDX-1106、またはONO-4538と指定される)は、PD-1リガンド(PD-L1およびPD-L2)との相互作用を選択的に防止し、抗腫瘍T細胞機能の下方調節を遮断する完全ヒトIgG4(S228P)PD-1免疫チェックポイント阻害剤抗体である(米国特許第8,008,449号、Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56)。別の実施形態では、抗PD-1抗体またはその断片は、ニボルマブと交差競合する。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブと同じエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブと同じCDRを有する。

10

## 【0088】

[0091] 一実施形態では、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブである。ペムブロリズマブ(「KEYTRUDA(登録商標)」、ランプロリズマブ、MK-3475)は、ヒト細胞表面受容体PD-1(プログラム死-1またはプログラム細胞死-1)に対するヒトモノクローナルIgG4抗体である。ペムブロリズマブは、例えば、米国特許第8,900,587号に記載されている。ペムブロリズマブは、再発した、または難治性黒色腫、および進行したNSCLCの治療についてFDAによって承認されている。様々な実施形態では、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、ペムブロリズマブと交差競合する。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブと同じエピトープに結合する。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブと同じCDRを有する。

20

## 【0089】

[0092] 本明細書における使用が企図される追加の抗PD-1抗体は、MED10680(米国特許8609089)、BGB-A317(米国特許公開第2015/0079109号)、INCSHR1210(SHR-1210)(WO2015/085847)、REGN-2810(WO2015/112800)PDR001(WO2015/112900)、TSR-042(ANB011)(WO2014/179664)、およびSTI-1110(WO2014/194302)を含む。

30

## 【0090】

[0093] 様々な実施形態では、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、キメラ、ヒト化、もしくはヒトモノクローナル抗体、またはその一部分である。様々な実施形態では、抗体は、ヒトまたはヒト化抗体である。IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4アイソタイプを有する抗体が企図される。

## 【0091】

40

[0094] 様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、(i)ヒトPD-1への結合についてニボルマブもしくはペムブロリズマブと交差競合するか、(ii)ニボルマブもしくはペムブロリズマブと同じエピトープに結合するか、(iii)ニボルマブであるか、または(iv)ペムブロリズマブである。

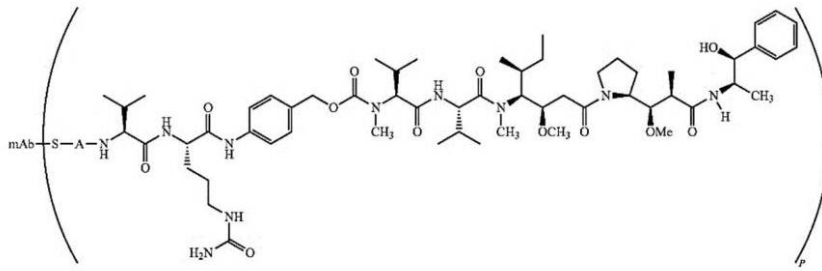
## 【0092】

## 抗体薬物複合体

[0095] MC-vc-PABリンカーを介してMMAEに共有結合された抗CD30抗体を含む抗体薬物複合体の使用が本明細書で企図される。

50

## 【化 3】



10

抗体薬物複合体は、薬学的組成物として対象に送達される。抗CD30抗体薬物複合体は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,211,319号に記載されている。

## 【0093】

【0096】 様々な実施形態では、本開示の抗CD30抗体-薬物複合体は、以下の式：またはその薬学的に許容される塩を有し、式中、mAbは、抗CD30抗体であり、Sは、抗体の硫黄原子であり、A-は、ストレッチャー単位であり、pは、約3～約5である。

## 【0094】

【0100】 薬物負荷は、薬学的組成物中の抗体あたりの薬物分子の平均数であるpによって表される。例えば、pが約4である場合、薬学的組成物中に存在するすべての抗体を考慮した平均薬物負荷は、約4である。Pは、約3～約5、より好ましくは約3.6～約4.4、さらにより好ましくは約3.8～約4.2の範囲である。Pは、約3、約4、または約5であってもよい。複合体反応物の調製における抗体あたりの薬物の平均数は、質量分析、ELISAアッセイ、およびHPLCなどの従来の手段によって特徴づけることができる。pに関する抗体-薬物複合体の定量的分布もまた決定することができる。いくつかの例において、pが他の薬物負荷を有する抗体-薬物-結合体からのある値である均一な抗体-薬物-結合体の分離、精製、および特徴づけは、逆相HPLCまたは電気泳動のような手段によって達成することができる。

20

## 【0095】

【0101】 ストレッチャー単位(A)は、抗体のスルフヒドリル基を介して、抗体単位をバリン-シトルリンアミノ酸単位に連結することができる。スルフヒドリル基は、例えば、抗CD30抗体の鎖間ジスルフィド結合の還元によって生成することができる。例えば、ストレッチャー単位は、抗体の鎖間ジスルフィド結合の還元から生成された硫黄原子を介して抗体に結合することができる。いくつかの実施形態では、ストレッチャー単位は、抗体の鎖間ジスルフィド結合の還元から生成された硫黄原子を介してのみ抗体に結合する。いくつかの実施形態では、スルフヒドリル基は、抗CD30抗体のリジン部分のアミノ基と2-イミノチオラン(トラウト試薬)または他のスルフヒドリル生成試薬との反応によって生成することができる。ある特定の実施形態では、抗CD30抗体は、組換え抗体であり、1つ以上のリジンを担持するように操作される。特定の他の実施形態では、組換え抗CD30抗体は、追加のスルフヒドリル基、例えば追加のシステインを運ぶように操作される。

30

## 【0096】

【0102】 MMAEの合成および構造は、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,884,869号に記載されている。例示的なストレッチャー単位の合成および構造ならびに抗体薬物複合体を作製するための方法は、例えば、米国特許公開第2006/0074008号および同第2009/0010945号に記載されており、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

## 【0097】

【0103】 代表的なストレッチャー単位は、米国特許第9,211,319号の式IIaおよびIIbの角括弧内に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

50

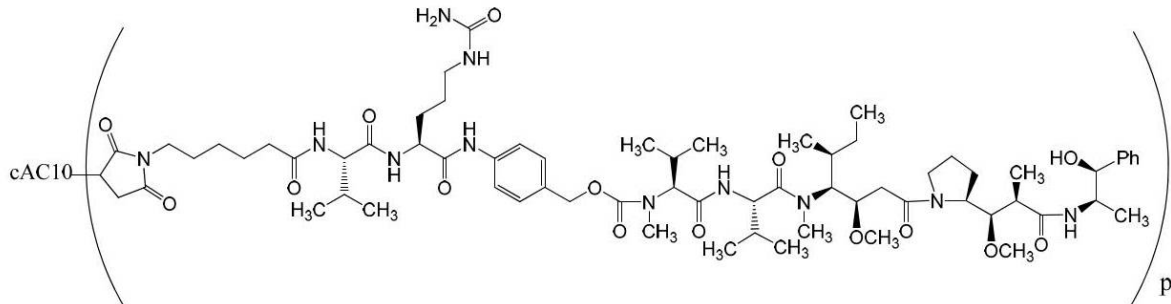
## 【 0 0 9 8 】

〔 0104 〕 様々な実施形態では、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体は、モノメチルオーリスチン E およびプロテアーゼ切断可能リンカーを含む。プロテアーゼ切断可能リンカーは、チオール反応性スペーサーおよびジペプチドを含むことが企図される。様々な実施形態では、プロテアーゼ切断可能リンカーは、チオール反応性マレイミドカプロイルスペーサー、バリン - シトルリンジペプチド、および p - アミノ - ベンジルオキシカルボニルスペーサーからなる。

## 【 0 0 9 9 】

〔 0105 〕 好ましい実施形態では、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体は、以下の構造を有するブレンツキシマブベドチンである。

## 【 化 4 】



## 【 0 1 0 0 】

〔 0106 〕 ブレンツキシマブベドチンは、C D 3 0 に向けられた抗体 - 薬物複合体であり、3つの構成要素からなる：( i ) ヒト C D 3 0 に特異的なキメラ I g G 1 抗体 c A C 1 0、( i i ) 微小管破壊剤 M M A E、および( i i i ) M M A E を c A C 1 0 に共有結合させるプロテアーゼ切断可能なリンカー。薬物対抗体比または薬物負荷は、ブレンツキシマブベドチンの構造では「 p 」によって表され、1 ~ 8 の整数値の範囲である。薬学的組成物中のブレンツキシマブベドチンの平均薬物負荷は、約 4 である。

## 【 0 1 0 1 】

## 使用方法

〔 0097 〕 本明細書では、血液がんを治療するために追加のがん治療剤と組み合わせて抗 C D 3 0 抗体 - 薬物複合体を投与するための方法が提供される。方法は、抗 P D - 1 抗体、および化学療法レジメンと組み合わせた、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体を投与することによって、血液がん、例えば、C D 3 0 発現血液がんを有する対象を治療することを含む。様々な実施形態では、化学療法レジメンは、本質的にドキソルビシンおよびダカルバジンからなる。

## 【 0 1 0 2 】

〔 0098 〕 追加の化学療法剤は、以下の表に開示されており、単独で、または1つ以上の追加の化学療法剤と組み合わせて使用され得、これは順に本明細書に記載される抗 C D 3 0 抗体薬物複合体と組み合わせて投与することもできる。

## 【 0 1 0 3 】

## 〔 0099 〕 化学療法剤

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

|                                         |                    |
|-----------------------------------------|--------------------|
| <u>アルキル化剤</u>                           | <u>天然産物</u>        |
| <u>窒素マスタード</u>                          | <u>有糸分裂阻害剤</u>     |
| メクロレタミン                                 |                    |
| シクロホスファミド                               | <u>タキサン</u>        |
| イホスファミド                                 | パクリタキセル            |
| メルファラン                                  | ビンカアルカロイド          |
| クロラムブシル                                 | ビンブラスチン (VLB)      |
|                                         | ビンクリスチン            |
| <u>ニトロソ尿素</u>                           | ビンデシン              |
| カルムスチン (BCNU)                           | ビノレルピン             |
| ロムスチン (CCNU)                            | Taxotere (登録商標) (ド |
| セムスチン (メチルCCNU)                         | セタキセル)             |
|                                         | エストラムスチン           |
| <u>エチレンイミン/メチルメラミン</u>                  |                    |
| トリエチレンメラミン (thriethylenemelamine) (TEM) |                    |
| トリエチレンチオホスホルアミド (チオテパ)                  |                    |
| ヘキサメチルメラミン (HMM、アルトレタミン)                |                    |
| <u>スルホン酸アルキル</u>                        |                    |
| ブスルファン                                  |                    |
| <u>トリアジン</u>                            |                    |
| ダカルバジン (DTIC)                           |                    |
| <u>代謝拮抗薬</u>                            |                    |
| <u>葉酸類似体</u>                            |                    |
| メトトレキサート                                |                    |
| トリメトレキサート                               |                    |
| ペメトレキセド (多重標的化葉酸代謝拮抗薬)                  |                    |
| <u>ピリミジン類似体</u>                         |                    |
| 5-フルオロウラシル                              |                    |
| フルオロデオキシウリジン                            |                    |
| ゲムシタビン                                  |                    |
| シトシンアラビノシド                              |                    |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

|                            |                                    |
|----------------------------|------------------------------------|
| (A r a C、シタラビン)            |                                    |
| 5-アザシチジン                   |                                    |
| 2, 2'-ジフルオロデオキシシチジン        |                                    |
| <u>プリン類似体</u>              |                                    |
| 6-メルカプトプリン                 |                                    |
| 6-チオグアニン                   |                                    |
| アザチオプリン                    |                                    |
| 2'-デオキシコホルマイシン             |                                    |
| (ペントスタチン)                  |                                    |
| エリスロヒドロキシノニル-アデニン          |                                    |
| (EHNA)                     |                                    |
| リン酸フルダラビン                  |                                    |
| 2-クロロデオキシアデノシン             |                                    |
| (クラドリビン、2-Cl dA)           |                                    |
| <u>I型トポイソメラーゼ阻害剤</u>       |                                    |
| カンプトテシン                    |                                    |
| トポテカン                      |                                    |
| イリノテカン                     | リン酸エストラムスチン                        |
| <u>生体応答修飾物質</u>            | <u>エピボドフィロトキシ</u>                  |
| G-CSF                      | エトボシド                              |
| GM-CSF                     | テニボシド                              |
| <u>分化剤</u>                 | <u>抗生物質</u>                        |
| レチノイン酸誘導体                  | アクチモマイシンD                          |
| <u>ホルモンおよびアンタゴニスト</u>      | ダウノマイシン (ルビドマイシン)                  |
| <u>副腎皮質ステロイド/アンタゴニスト</u>   | ドキシソルビシン (アドリアーマイシン)               |
| カルシトニン                     | ミトキサントロン                           |
| プレドニゾンおよび同等の物質             | イダルビシン                             |
| デキサメタゾン                    | エピルビシン                             |
| アイノグルテチミド (ainogluthimide) | バルルビシン                             |
| <u>プロゲスチン</u>              | ブレオマイシン                            |
| カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン          | スプリカマイシン (splincamyacin) (ミトラマイシン) |
| 酢酸メドロキシプロゲステロン             | マイトマイシンC                           |
|                            | ダクチノマイシン                           |

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

|                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| 酢酸メゲストロール               | アフィディオコリン          |
| <u>エストロゲン</u>           | <u>酵素</u>          |
| ジェチルスチルベストロール           | L-アスバラギナーゼ         |
| エチニルエストラジオール／等価物        | L-アルギナーゼ           |
| <u>抗エストロゲン</u>          | <u>放射線増感剤</u>      |
| タモキシフェン                 | メトロニダゾール           |
| <u>アンドロゲン</u>           | ミソニダゾール            |
| プロピオン酸テストステロン           | デスメチルミソニダゾール       |
| フルオキシメステロン／等価物          | ビモニダゾール            |
| <u>抗アンドロゲン物質</u>        | エタニダゾール            |
| フルタミド                   | ニモラゾール             |
| ゴナドトロピン放出               | RSU 1069           |
| ホルモン類似体                 | EO9                |
| ロイプロリド                  | RB 6145            |
| <u>非ステロイド系抗アンドロゲン物質</u> | SR4233             |
| フルタミド                   | ニコチンアミド            |
| <u>ヒストンデアセチラーゼ阻害剤</u>   | 5-プロモデオキシウリジン      |
| ボリノスタット                 | 5-ヨードデオキシウリジン      |
| ロミデプシン                  | プロモデオキシシチジン        |
|                         | <u>その他の薬剤</u>      |
|                         | ビスホスホナート           |
|                         | <u>RANKL阻害剤</u>    |
|                         | デノスマブ              |
|                         | <u>白金配位錯体</u>      |
|                         | シスプラチン             |
|                         | カルボプラチン            |
|                         | オキサリプラチン           |
|                         | アントラセンジオン          |
|                         | ミトキサントロン           |
|                         | <u>置換尿素</u>        |
|                         | ヒドロキシ尿素            |
|                         | <u>メチルヒドラジン誘導体</u> |
|                         | N-メチルヒドラジン (MIH)   |

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

|  |                                             |    |
|--|---------------------------------------------|----|
|  | プロカルバジン                                     |    |
|  | 副腎皮質抑制剤                                     |    |
|  | ミトタン (o, p' -DDD)                           | 10 |
|  | アイノグルテチミド (a i n o g l u t e t h i m i d e) |    |
|  | サイトカイン                                      |    |
|  | インターフェロン ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )  |    |
|  | インターロイキン-2                                  |    |
|  | 光増感剤                                        |    |
|  | ヘマトポルフィリン誘導体                                |    |
|  | Photofrin (登録商標)                            |    |
|  | ベンゾポルフィリン誘導体                                | 20 |
|  | Npe 6                                       |    |
|  | スズエチオポルフィリン (SnET 2)                        |    |
|  | フェオボリドー a                                   |    |
|  | バクテリオクロロフィル- a                              |    |
|  | ナフトロシアニン                                    |    |
|  | フタロシアニン                                     |    |
|  | 亜鉛フタロシアニン                                   |    |
|  | 放射線                                         | 30 |
|  | X線                                          |    |
|  | 紫外線                                         |    |
|  | ガンマ線                                        |    |
|  | 可視光                                         |    |
|  | 赤外線                                         |    |
|  | マイクロ波放射                                     | 40 |
|  |                                             |    |

## 【0104】

【0100】 血液または血液学的がんは、血液形成組織において、または免疫系の細胞において発生するがんを指す。CD30を発現する血液がんは、CD30抗原を発現する血液がんを指す。CD30抗原は、選択されたリンパ腫および白血病の腫瘍細胞上に多数発現する。古典的ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、および皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)などの血液がんは、本方法で治療できる血液がんの例である。

## 【0105】

【0101】 様々な実施形態では、対象は、CD30を発現する1つ以上の細胞を含む腫

瘍を有する。様々な実施形態では、腫瘍細胞の少なくとも約 0.01%、少なくとも約 0.1%、少なくとも約 1%、少なくとも約 2%、少なくとも約 3%、少なくとも約 4%、少なくとも約 5%、少なくとも約 6%、少なくとも約 7%、少なくとも約 8%、少なくとも約 9%、少なくとも約 10%、少なくとも約 15%、少なくとも約 20%、少なくとも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 35%、少なくとも約 40%、少なくとも約 45%、少なくとも約 50%、少なくとも約 55%、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、または少なくとも約 95%は、CD30を発現する。

#### 【0106】

[0102] 対象がPD-1またはPD-1のリガンド、例えば、PD-L1またはPD-L2を発現する腫瘍を有することも企図される。当該技術分野で知られているPD-1、PD-L1、またはPD-L2のレベルを測定する方法は、腫瘍細胞における分子のレベルを決定するために本明細書で企図される。例えば、WO2017/210473を参照されたい。

10

#### 【0107】

[0103] 様々な実施形態では、腫瘍のPD-L1発現レベルは、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約11%、少なくとも約12%、少なくとも約13%、少なくとも約14%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または約100%である。

20

#### 【0108】

[0104] 様々な実施形態では、抗PD-1抗体用量は、少なくとも約0.1mg/kg～少なくとも約10mg/kg、約0.01mg/kg～約5mg/kg、約1mg/kg～約5mg/kg、約2mg/kg～約5mg/kg、約1mg/kg～約3mg/kg、または約7.5mg/kg～約12.5mg/kgで投与され得る。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、用量に基づいて与えられる。様々な実施形態では、抗PD-1抗体の用量は、約100～600mg、約400～500mg、約100～200mg、約200～400mg、または約100～300mgである。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約130mg、約140mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mg、少なくとも約300mg、約320mg、約360mg、約400mg、約440mg、約480mg、約500mg、約550mg、または約600mgの用量で投与される。

30

#### 【0109】

[0105] 本明細書の態様または実施形態のいずれかにおいて、本明細書の方法は、新しく診断され、血液がんについて以前に治療されたことのない対象、または再発した対象を治療するために提供する。様々な実施形態では、対象は、進行した古典的ホジキンリンパ腫（例えば、ステージIIIまたはステージIV）を含む、古典的ホジキンリンパ腫（巨大腫瘍を有するステージIIA、ステージIIB、ステージIII、またはステージIV）を有することが企図される。

40

#### 【0110】

[0106] 様々な実施形態では、本開示は、ドキソルビシン、およびダカルバジンから本質的になる化学療法（AD療法）と組み合わせて、有効量のプレントキシマブドチン（A）および抗PD-1抗体を含む組成物を投与することを含む、新たに診断された古典的ホジキンリンパ腫（HL）を有する対象を治療する方法を提供し、プレントキシマブドチンは、1.2mg/kgで投与され、抗PD-1抗体は、100～300mg/用量で投与され、ドキソルビシンは、25mg/m<sup>2</sup>で投与され、ダカルバジンは、375m

50

g / m<sup>2</sup>で投与され、任意選択で、ブレンツキシマブベドチンは、A D療法の投与後1時間以内に投与される。

【0111】

【0107】 様々な実施形態では、本明細書における方法は、療法の1年超にわたって維持された後の対象の無増悪生存期間（PFS）を提供する。様々な実施形態では、療法後の対象の無増悪生存期間（PFS）は、およそ2年間維持される。ある特定の実施形態では、AN + AD療法の4～6サイクル後、対象は、3以下、または2以下のDeauvilleスコアを有する。ある特定の実施形態では、2サイクルの療法（すなわち、4回の投与）の後、対象は1または2のDeauvilleスコアを有する。

【0112】

【0108】 様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体が、併用療法、例えば、N + AD併用療法と1.2 mg / kgで投与される場合、併用療法は、2週間ごとに投与される。例えば、併用療法は、28日のサイクルの1日目および15日目に投与される。

【0113】

【0109】 様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体 + N + AD併用療法は、6サイクル以下、例えば、4～6サイクル、または4、5、もしくは6サイクルにわたって投与される。

【0114】

【0110】 PETスキャンが腫瘍または腫瘍の進行がないと決定するまで療法が投与されることが企図される。治療の終了後、例えば4～6サイクル後でも、PETスキャンで腫瘍が見られる場合は、治療医は、PETスキャンが陰性になるか、腫瘍の進行が遅くなるか、腫瘍の進行が見られなくなるまで、必要に応じて一連の治療を繰り返してもよい。サイクルの繰り返しは、中断なしで開始しても、またはAN + AD療法による初期治療の1、2、3、4、5、6週間以上後に開始してもよい。

【0115】

【0111】 様々な実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体、例えば、ブレンツキシマブベドチン療法は、約30分の経過にわたる静脈内注入によって投与される。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、約60分の経過にわたる静脈内注入によって投与される。

【0116】

【0112】 様々な実施形態では、血液がんは、古典的ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、および未分化大細胞リンパ腫（ALCL）からなる群から選択される。

【0117】

【0113】 様々な実施形態では、血液がんは、古典的ホジキンリンパ腫である。様々な実施形態では、血液がんは、ステージIIIまたはIVの古典的ホジキンリンパ腫である。様々な実施形態では、対象の血液がんは治療されていない。

【0118】

【0114】 様々な実施形態では、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）は、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）である。

【0119】

【0115】 様々な実施形態では、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）は、菌状息肉腫（MF）である。様々な実施形態では、菌状息肉腫（MF）は、CD30陽性菌状息肉腫（MF）である。様々な実施形態では、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）は、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）である。

【0120】

【0116】 様々な実施形態では、対象は以前に全身療法または以前に放射線を受けたことがある

【0121】

【0117】 本明細書に記載の治療の効果は、様々なバイオマーカー、対象における腫瘍サイズまたは他の症状の進行を使用して測定することができ、対象における血清胸腺およ

10

20

30

40

50

び活性化調節ケモカイン（TARC）レベルを低減すること、対象における炎症誘発性サイトカイン、例えば、インターロイキン - 18（IL - 18）および/またはインターフェロン -  $\gamma$  のレベルを増加させること、対象におけるT細胞ケモカイン、例えば、IP10のレベルを増加させること、T細胞活性を活性化すること（例えば、T細胞、CD4 + T細胞、調節性T細胞（Treg）を増加させること）、ならびに腫瘍細胞成長を遅らせるか、または低減することを含む。様々な実施形態では、腫瘍細胞成長は、未治療の対象または異なる療法レジメンを受けている対象と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約100%遅くなるか、または低減する。

10

#### 【0122】

##### 末梢神経障害

[0119] 神経障害、または末梢神経障害は、脳および脊髄の外側の神経（末梢神経）への損傷を指す。末梢神経障害は、抗CD30抗体薬物複合体による治療中に末梢神経系が損傷した結果として発症する。症状には、しびれまたはうずき、刺すような感覚（知覚異常）、および筋力低下が含まれる。運動神経の損傷は、最も一般的に筋力低下と関連している。

#### 【0123】

[0120] 方法は、神経障害が対象に現れる場合、抗CD30薬物複合体の用量調整を企図する。神経障害は末梢神経障害であることが企図される。本明細書では、例えば、ブレンツキシマブドチンが、1.2 mg / kg以上の用量で投与される、本明細書に記載される抗CD30抗体薬物複合体併用療法の投与を開始した後にグレード2以上の末梢神経障害を示した対象を治療するための方法が提供され、抗CD30抗体薬物複合体を0.9 mg / kgの用量で投与することを含む。様々な実施形態では、対象がグレード3の神経障害を示す場合、抗CD30抗体薬物複合体、例えばブレンツキシマブドチンの投与は、末梢神経障害がグレード2以下に減少するまで保留され、その後0.9 mg / kgの抗CD30抗体薬物複合体が投与される。いくつかの実施形態では、0.9 mg / kgの低減された用量は、2週間ごとに最大用量90 mgまで与えられる。様々な実施形態では、対象がグレード4の神経障害を示す場合、抗CD30抗体薬物複合体、例えばブレンツキシマブドチンの投与は、末梢神経障害がグレード2以下に減少するまで保留され、その後0.9 mg / kgの抗CD30抗体薬物複合体が投与される。

20

30

#### 【0124】

[0121] 様々な実施形態では、対象がグレード3の神経障害を示す場合、抗CD30抗体薬物複合体の投与は、末梢神経障害がグレード2以下に減少するまで、例えば0.9 mg / kgに低減させ、その後0.9 mg / kgの抗CD30抗体薬物複合体が投与または維持される。様々な実施形態では、末梢神経障害がグレード2である場合、0.9 mg / kgの低減された用量は、2週間ごとに90 mgの最大用量まで与えられる。

#### 【0125】

[0122] 神経障害を測定するための方法は、当該技術分野で既知であり、抗CD30抗体薬物複合体療法を受ける対象における神経障害を監視および診断するために治療医によって利用されている。例えば、米国国立がん情報センター（National Cancer Information Center）共通毒性基準（NCIC - CTT）は、グレード1のPNを、軽度の知覚異常および/または深部腱屈曲の喪失を特徴とするものとして説明しており、グレード2のPNは、マイルまたは中程度の客観的感覚喪失および/または中程度の知覚異常を特徴とし、グレード3のPNは、機能を妨げる感覚喪失および/または知覚異常を特徴とする。グレード4のPNは、麻痺を特徴とする。

40

#### 【0126】

[0123] 様々な実施形態では、末梢神経障害が出現した場合、抗CD30抗体薬物複合体の用量は1週間または2週間遅延され、神経障害が解消されるか、またはグレード2以下もしくはグレード1以下であると決定された場合に療法が継続される。

50

## 【 0 1 2 7 】

## 好中球減少症

【 0125 】 好中球減少症は化学療法レジメンの一般的な副作用であり、化学療法を受けている患者の血液中の好中球の枯渇から生じる。好中球減少症は、ブレンツキシマブベドチンによる治療でも観察される。好中球減少症は、一般に、血中の好中球のレベルに基づいて診断される。例えば、グレード3の好中球減少症は、血中好中球絶対数[ANC]  $< 1.0 \times 10^9 / L$  を指し、グレード4の好中球減少症は、血中好中球絶対数[ANC]  $< 0.5 \times 10^9 / L$  を指し、発熱性好中球減少症は発熱を伴う好中球減少症を指し、対象は1つの口腔内温度が38.3 以上または38.0 以上で1時間超、グレード3 / 4の好中球減少症を有する。

10

## 【 0 1 2 8 】

【 0126 】 本明細書では、抗CD30抗体薬物複合体、例えば、ブレンツキシマブベドチン、または抗PD-1抗体およびAD併用療法などの化学療法と組み合わせた抗CD30抗体薬物複合体を受ける対象は、例えば、一次予防として、抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で予防的に開始する顆粒球形成刺激因子を受けることが企図される。例示的な顆粒球形成刺激因子には、顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)、GCSFの誘導体、または顆粒球単球コロニー刺激因子(GMCSF)が含まれる。本明細書での使用が企図される市販のGCSFは、フィルグラスチム(NEUPOGEN(登録商標))およびペグフィルグラスチム(NEULASTA(登録商標))である。市販のGMCSFは、サルグラモスチム(LEUKINE(登録商標))として入手可能である。

20

## 【 0 1 2 9 】

【 0127 】 本明細書では、対象における血液がんを治療するための方法が提供され、本明細書に記載される抗CD30抗体薬物複合体併用療法(AN+AD)を投与することと、抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始する顆粒球形成刺激因子を予防的に投与することと、を含み、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始した後1日以内~7日以内に投与される。さらなる実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始してから1日または2日以内~5日以内に投与される。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体、任意選択で本明細書に記載される化学療法レジメンと組み合わせた抗CD30抗体薬物複合体の各投与の約24時間~約36時間後に投与される。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の各投与後、すなわち、各用量の、24時間~36時間後に投与される。

30

## 【 0 1 3 0 】

【 0128 】 抗CD30抗体薬物複合体による治療を受けている対象における好中球減少症および/または発熱性好中球減少症の発生率を低減させる方法も企図され、対象に顆粒球形成刺激因子を投与することを含み、刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始して1日~7日まで投与され、任意選択で抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始してから1日または2日~5日後に投与される。様々な実施形態では、対象は、発熱性好中球減少症を有し、60歳以上である。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体、任意選択で本明細書に記載される化学療法レジメンと組み合わせた抗CD30抗体薬物複合体の各投与の約24時間~約36時間後に投与される。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の各投与の24時間~36時間後に投与される。

40

## 【 0 1 3 1 】

【 0129 】 さらに企図されるのは、顆粒球形成刺激因子が、抗CD30抗体薬物複合体の2回目またはその後の投与の1日~7日後に投与される方法である。ある特定の実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の2回目またはその後の投与の1日または2日後~5日後に投与される。様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体、任意選択で本明細書に記載される化学療法レジメンと組み合わせた抗CD30抗体薬物複合体の各投与の約24時間~約36時間後に投与される。

50

様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、抗CD30抗体薬物複合体の各投与の24時間～36時間後に投与される。

【0132】

【0130】 様々な実施形態では、対象は、以前に抗CD30抗体薬物複合体療法を受けたことがない。様々な実施形態では、対象は、抗CD30抗体薬物複合体の投与後、治療下で発現したグレード3～4の好中球減少症を経験していない。

【0133】

【0131】 顆粒球形成刺激因子は、顆粒球コロニー刺激因子（GCSF）であることが企図される。GCSFは、長時間作用型GCSFであるか、または長時間作用型GCSFではないことが企図される。

【0134】

【0132】 様々な実施形態では、刺激因子が長時間作用型GCSF、例えば、フィルグラスチムでない場合、それは、例えば、1日用量の、抗CD30抗体薬物複合体またはAN+AD療法の投与のサイクル1での開始の1～7日、1～5日、または1～3日後に開始して投与することができる。ある特定の実施形態では、GCSFは、抗CD30抗体薬物複合体またはAN+AD療法後の2、3、4、5、6、および/または7日目に投与される。様々な実施形態では、フィルグラスチムは、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日間の期間にわたって、5ug/kg/日～10ug/kg/日の用量で投与される。

【0135】

【0133】 ペグフィルグラスチムは、インビボでより長い半減期を有する、フィルグラスチムの持続性のあるペグ化形態である。様々な実施形態では、ペグフィルグラスチムは、抗CD30抗体薬物複合体治療後、または任意選択でAN+AD療法後1日～5日に6mg/用量で投与される。ある特定の実施形態では、GCSFは、抗CD30抗体薬物複合体またはAN+AD療法後の同日、2日目、3日目、4日目、または5日目に単回用量または複数回用量で投与される。様々な実施形態では、GCSFは、抗CD30抗体薬物複合体、任意選択で本明細書に記載される化学療法レジメンと組み合わせた抗CD30抗体薬物複合体の各投与の約24時間～約36時間後に投与される。様々な実施形態では、G-CSFは、抗CD30抗体薬物複合体の各投与の24時間～36時間後に投与される。

【0136】

【0134】 様々な実施形態では、顆粒球形成刺激因子は、静脈内または皮下で投与される。顆粒球形成刺激因子は、単回用量または複数回用量、例えば、複数回の1日用量で与えられることが企図される。

【0137】

【0135】 顆粒球形成刺激因子および抗CD30抗体薬物複合体を受けている対象に抗生物質を投与して、発熱性好中球減少症および/または感染症の問題に対処することもできると企図される。企図される例示的な抗生物質には、セファロスポリン、スルファメトキサゾール-トリメトプリム、ACYCLOVIR（登録商標）、FLUCANAZOLE（登録商標）、またはINTRACONAZOLE（登録商標）などの当該技術分野で既知のものが含まれる。

【0138】

【0136】 様々な実施形態では、対象が2週間ごとに1.2mg/kgの抗CD30抗体薬物複合体を受けている場合、用量は、好中球減少症、例えば、グレード4の好中球減少症を改善するために、0.9mg/kgまで低減され得る。

【0139】

製剤

【0137】 本明細書で企図される抗体または抗体-薬物複合体を投与するために、様々な送達システムを使用することができる。ある特定の実施形態では、抗体-薬物複合体化合物の投与は、静脈内注入による。いくつかの実施形態では、投与は、30分間、1時間、または2時間の静脈内注入による。様々な実施形態では、抗体化合物の投与は、静脈内注

10

20

30

40

50

入による。様々な実施形態では、投与は、30分間、1時間、または2時間の静脈内注入による。

【0140】

【0138】 抗体および/または抗体-薬物複合体化合物は、1つ以上の薬学的に適合性のある成分を含む薬学的組成物として投与することができる。例えば、薬学的組成物は、典型的には、1つ以上の薬学的に許容される担体、例えば、水系担体（例えば、無菌の液体）を含む。薬学的組成物が静脈内投与されるとき、水は、より典型的な担体である。

【0141】

【0139】 組成物はまた、所望の場合、例えば、塩類溶液塩、緩衝液、塩、非イオン性界面活性剤、および/または糖も含有することができる。適切な薬学的担体の例は、E. W. Martin著「Remington's Pharmaceutical Sciences」において説明されている。製剤は、投与様式に相応している。

【0142】

【0140】 本開示は、例えば、治療有効量の抗体-薬物複合体、緩衝剤、場合により凍結保護物質、場合により増量剤、場合により塩、および場合により界面活性剤を含む、薬学的組成物を提供する。追加の薬剤は、組成物に添加されることができる。単一の薬剤が、複数の機能を担うことができる。例えば、トレハロースなどの糖は、抗凍結剤および増量剤の両方として作用することができる。本開示に従って、任意の好適な薬学的に許容される緩衝剤、界面活性剤、抗凍結剤、および増量剤を使用することができる。

【0143】

【0141】 様々な実施形態では、抗体薬物複合体製剤は、凍結乾燥、または他のタンパク質保存の方法を受けた薬物複合体製剤、および凍結乾燥を受けていない抗体薬物製剤を含む。

【0144】

【0142】 いくつかの実施形態では、抗体薬物複合体製剤は、(i) 約1~25 mg/ml、約3~約10 mg/mlの抗体-薬物複合体、または約5 mg/ml（例えば、式Iの抗体-薬物複合体またはその薬学的に許容される塩）、(ii) クエン酸塩、リン酸塩、もしくはヒスチジン緩衝液、またはそれらの組み合わせ、好ましくはクエン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ヒスチジン、塩酸ヒスチジン、またはそれらの組み合わせから選択される、約5~50 mM、好ましくは約10 mM~約25 mMの緩衝液、(iii) 約3%~約10%のスクロースもしくはトレハロース、またはそれらの組み合わせ、(iv) 場合によりポリソルベート20もしくはポリソルベート80、またはそれらの組み合わせから選択される約0.05~2 mg/mlの界面活性剤、および(v) 水を含み、組成物のpHは、約5.3~約7、好ましくは約6.6である。

【0145】

【0143】 いくつかの実施形態では、抗体薬物複合体製剤は、約1~25 mg/ml、約3~約10 mg/ml、好ましくは約5 mg/mlの抗体-薬物複合体、(ii) クエン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、またはそれらの組み合わせから選択される、約10 mM~約25 mMの緩衝液、(iii) 約3%~約7%のトレハロースもしくはスクロース、またはそれらの組み合わせ、任意選択で(iv) ポリソルベート20またはポリソルベート80から選択される、約0.05~約1 mg/mlの界面活性剤、および(v) 水を含み、組成物のpHは、約5.3~約7、好ましくは約6.6である。

【0146】

【0144】 いくつかの実施形態では、抗体薬物複合体製剤は、約5 mg/mlの抗体-薬物複合体、(ii) クエン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ヒスチジン、塩酸ヒスチジン、またはそれらの組み合わせから選択される、約10 mM~約25 mMの緩衝液、(iii) 約3%~約7%のトレハロース、場合により(iv) ポリソルベート20またはポリソルベート80から選択される約0.05~1 mg/mlの界面活性剤、および(v) 水を含み、組成物のpHは、約5.3~約7、好ましくは約6.6である。

## 【0147】

【0145】 様々な実施形態では、抗PD-1抗体、例えば、ニボルマブは、約40mg/4mL、100mg/10mL、または240mg/24mLの溶液中にある。任意選択で、抗PD-1抗体は、0.9%塩化ナトリウム、USP、または5%デキストロースで希釈される。

## 【0148】

【0146】 様々な実施形態では、抗PD-1抗体、例えば、ペムプロリズマブは、50mgの凍結乾燥粉末、または溶液中100mg/4mL(25mg/mL)である。様々な実施形態では、調製物は、0.9%塩化ナトリウム注射剤、USP、または5%デキストロース注射剤、USPを含有する溶液中にある。希釈溶液の最終濃度は、1mg/mL ~ 10mg/mLであり得る。

10

## 【0149】

【0147】 先に説明した製剤のいずれも、液状または凍結形態で保存することができ、場合により保存プロセスに供することができる。いくつかの実施形態では、先に説明した製剤は凍結乾燥される、すなわち、それらは凍結乾燥に供される。いくつかの実施形態では、先に説明した製剤は、保存プロセス、例えば、凍結乾燥に供され、その後、適切な液体、例えば、水で再構成される。凍結乾燥とは、組成物が真空下で凍結乾燥されていることを意味する。凍結乾燥は、典型的には、溶質が溶媒から分離されるように特定の製剤を凍結することによって達成される。次に、溶媒は昇華(すなわち、一次乾燥)によって、次に脱離(すなわち、二次乾燥)によって除去される。

20

## 【0150】

【0148】 本開示の製剤は、本明細書に説明する方法とともにまたは疾患を治療するための他の方法とともに使用することができる。抗体薬物複合体製剤は、対象への投与前にさらに希釈されることができる。いくつかの実施形態では、製剤は、生理塩類溶液で希釈され、対象への投与前に、IVバッグまたは注射器の中に保持される。したがって、いくつかの実施形態では、対象における血液がんを治療するための方法は、それを必要とする対象に、式を有する抗体-薬物複合体を含む薬学的組成物の1週間用量を投与することを含み、投与された抗体-薬物複合体の用量は、対象の体重の約1.2mg/kg ~ 対象の体重の0.9mg/kgであり、薬学的組成物は、少なくとも2週間にわたって投与され、抗体薬物複合体は、対象への投与前に、(i)約1~25mg/mL、好ましくは約3~約10mg/mLの抗体-薬物複合体、(ii)約5~50mM、好ましくは約10mM ~ 約25mMの、クエン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、またはそれらの組み合わせから選択される緩衝液、(iii)約3% ~ 約10%スクロースもしくはトレハロース、またはそれらの組み合わせ、(iv)任意選択で約0.05~2mg/mLの、ポリソルベート20もしくはポリソルベート80またはそれらの組み合わせから選択される界面活性剤、および(v)水を含む製剤中に存在し、組成物のpHは、約5.3 ~ 約7、好ましくは約6.6である。

30

## 【0151】

【0149】 ドキソルビシンおよびダカルバジンを含む、本明細書での使用が企図される化学療法剤の製剤は、がんの治療において典型的に使用されるように提供される。例えば、ドキソルビシンおよびダカルバジンは、市販されており、複数のタイプのがんを有する患者の治療における使用について米国FDAおよび他の規制機関によって承認されている。

40

## 【0152】

【0150】 本開示はまた、血液がんの治療のためのキットを提供する。キットは、(a)抗体-薬物複合体を含有する容器、および任意選択で、抗PD-1抗体、ドキソルビシン、またはダカルバジンのうちの1つ以上を含む容器を含むことができる。このようなキットはさらに、所望の場合、当業者に容易に明らかとなるように、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加の容器などの、様々な従来の薬学的キット構成要素の1つ以上を含むことができる。挿入物またはラベルとして、投与される構成要素の量、投与のガイドライン、および/または構成要素の混合のガイドラインを示す印刷され

50

た説明書もまたキットに含めることができる。

【実施例】

【0153】

実施例 1

〔0151〕 本明細書では、ブレンツキシマブベドチン、抗PD-1抗体（ニボルマブ）、ドキシソルピシン、およびダカルバジン（AN+AD）の、未治療のステージIII/IV古典的ホジキンリンパ腫（cHL）を有する患者における第一選択療法としての有効性を評価するための非盲検、多施設、第2相試験が記載される。

【0154】

〔0152〕 ブレンツキシマブベドチンおよびニボルマブの併用は、cHLにおいて活性であり、十分に忍容性であるように見える。最初のサルベージ設定での62人の対象における1つの試験では、併用は、61%のCR率をもたらした（Herrera et al., 2018 Blood 131(11):1183-94）、対象は、その後の幹細胞移植を受けることができた。3つの以前の療法の中央値を受けた再発/難治性cHLを有する19人の対象の別の試験では、併用は、50%のCR率をもたらした（Dieffenbach et al., 2017, Hematol Oncol 35(Suppl 2):84-5）。60歳超で従来の併用化学療法を拒否する資格がないcHLを有する11人の未治療の対象における別の試験では、ブレンツキシマブベドチンおよびニボルマブの併用は、55%のCR率をもたらした（Friedberg et al., 2018 Hemasphere 2(S3):T027(0153)）。新しい安全シグナルは特定されておらず、併用は十分に忍容性であるとみなされた。

【0155】

〔0153〕 ニボルマブの併用は、ドキシソルピシン、ビンブラスチン、およびダカルバジンと組み合わせられる場合（N+AVD）十分に忍容性であることも示されている。Ramchandrenらは、新たに診断された進行期cHLを有する51人の対象において多剤併用で67%のCR率を観察した（Ramchandren et al., 2019 J Clin Oncol 37(23):1997-2007）。好中球減少症は、対象の55%について報告され、治療に関連した発熱性好中球減少症は、10%の対象について報告された。

【0156】

材料および方法

〔0154〕 試験設計：患者は、AN+AD（ブレンツキシマブベドチン1.2mg/kg、ニボルマブ240mg、ドキシソルピシン25mg/m<sup>2</sup>、ダカルバジン375mg/m<sup>2</sup>）を最大6サイクルにわたって各28日サイクルの1日目および15日目に静脈内で受ける。ブレンツキシマブベドチンは、約30分超の期間かけて静脈内投与される。ニボルマブは、約60分の注入で静脈内投与され、ブレンツキシマブベドチン投与の完了後少なくとも30分で投与される。ドキシソルピシンおよびダカルバジンは、施設標準に従って投与される。ブレンツキシマブベドチンの用量低減/修正を図1に記載する。

【0157】

〔0155〕 患者：以前に全身化学療法/放射線療法で治療されていない、世界保健機関分類による組織学的に確認された（巨大腫瘍を有するアンアーバーステージIIA/II B/III/IV）古典的ホジキンリンパ腫を有する患者（12歳以上）が適格である。患者は、2以下のEastern Cooperative Oncology Groupパフォーマンスステータス、良好な絶対好中球および血小板数、ヘモグロビンレベル、ならびに肝臓および腎臓機能マーカーレベルを有することが必要とされる（骨髄もしくは肝臓またはギルバート症候群の関与を有する患者を除く）。結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫を有する患者は、以前にチェックポイント阻害剤またはT細胞共刺激療法で治療された患者、以前にブレンツキシマブベドチンで治療された患者、末梢感覚/運動神経障害、陽性妊娠検査、既知の脳/髄膜疾患、最初の用量前の3年以内に別の悪性腫瘍からの残存疾患または別の悪性腫瘍の診断の任意の証拠、間質性肺疾患、グレード3以上の肺

10

20

30

40

50

疾患、特発性間質性肺炎または一酸化炭素についての肺の拡散能力を有する患者、Child-Pugh BもしくはC肝障害、または臨床的に関連する心血管状態を有する対象と同様に不適格である。

【0158】

【0156】 例示的なチェックポイント阻害剤は、以下、PD-1、PD-L1、PD-L2、CD28、ICOS、CTLA-4、およびBTLAのうちの1つ以上の活性に干渉する。抗PD-1抗体ニボルマブ、ペムブロリズマブ、および本明細書に記載される他の抗体に加えて、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4に結合し、阻害する、イピリムマブ(YERVOY(登録商標))を含む。

【0159】

【0157】 エンドポイント：主要エンドポイントは完全奏効率(CR)である。二次エンドポイントは、治療の安全性および忍容性の評価、ならびに全奏効率、奏効期間、完全奏効期間、無増悪生存期間、無増悪生存期間、および全生存期間を含む。

【0160】

【0158】 療法終了(EOT)での完全奏効率(CR)は、以前に治療されていない進行したcHLを有する対象における、免疫調節療法に対するリンパ腫奏効の基準(LYRIC)(Cheson et al., 2016 Blood 128(21):2489-96)に従って、EOTでCRを有する対象の割合として定義される。ベースライン後の評価を有しない対象は、EOTでのCR率を計算するための非奏効者としてスコア付けされる。

【0161】

【0159】 客観的奏効率(ORR)は、以前に治療されていない進行したcHLを有する対象における、免疫調節療法に対するリンパ腫奏効の基準(LYRIC)(Cheson 2016、上記)に従ってEOTでCRまたは部分奏効(PR)を有する対象の割合として定義される。

【0162】

【0160】 奏効期間(DOR)は、(免疫調節療法に対するリンパ腫奏効の基準(LYRIC)(Cheson 2016、上記)による)客観的腫瘍奏効(CRまたはPR)の最初の記録から腫瘍進行の最初の記録、または死亡、どちらか早い方までの時間として定義される。進行または死亡を伴わない対象は打ち切れ、詳細は統計分析計画(SAP)で提供される。奏効期間は、CRまたはPRを達成する対象のサブグループについてのみ計算される。

【0163】

【0161】 完全奏効期間(DOCR)は、(免疫調節療法に対するリンパ腫奏効の基準(LYRIC)(Cheson 2016、上記)による)完全腫瘍奏効(CR)の最初の記録の開始から腫瘍進行の最初の記録、または死亡、どちらか早い方までの時間として定義される。DOC Rは、CRを達成する対象のサブグループについてのみ計算される。打ち切りは、DORと同様の方法であろう。

【0164】

【0162】 無増悪生存期間(EFS)は、無作為化の日から、客観的腫瘍進行の最初の記録、任意の原因による死亡、または残存疾患もしくは進行性疾患を治療するためのその後の抗がん療法の投与、どちらか早い方までの時間として定義される。

【0165】

【0163】 無増悪生存期間PFSは、試験治療の開始から客観的腫瘍進行の最初の記録または死亡までの時間として定義される。

【0166】

【0164】 全生存期間は、試験治療の開始から任意の原因による死亡の日までの時間として定義される。死亡の確認がない場合、生存期間は、対象が生存していることが知られている最後の日に打ち切られる。

【0167】

10

20

30

40

50

【0165】 評価：抗腫瘍活性の決定は、免疫調節療法に対するリンパ腫奏効の基準（LYRIC）（Cheson 2016、上記）を組み込んだ悪性リンパ腫のLugano分類改訂病期分類システム（Cheson et al., 2014 J. Clin. Oncol. 32（27）：3059 - 68）に従って行われる客観的奏効評価に基づく。E-COGパフォーマンスステータスは、サイクル2～6で試験される。

【0168】

【0166】 病期分類は、診断品質のCTおよびPETスキャンによって実行され、取り込みのパターンおよび/またはCT特徴に従って、リンパ腫と一致する結節性および節外性（脾臓、肝臓、骨髄、および甲状腺を含む）部位での限局性フルオロデオキシグルコース（FDG）取り込みによって疾患の関与が決定される。プロトコルに従って両方が必要な場合、診断品質のCTは、PETスキャンと組み合わせられ得る。最大の結節、結節性腫瘍、または2つの直径で測定可能な他の関連病変のうちの最大6つは、ベースラインで標的病変として特定されるべきである。

10

【0169】

【0167】 進行性代謝性疾患（PmD）、代謝応答なし（NmR）、部分的代謝応答（PmR）、または完全代謝応答（CmR）は、各評価でPETベースの応答を使用して決定される。CTベースの評価のみが実行される場合、応答は、進行性疾患（PD）、安定性疾患（SD）、部分奏効（PR）、または完全奏効（CR）に分類される。臨床的進行が治験担当医師によって決定される場合、Lugano分類基準に従って奏効評価を決定するためにX線撮影による病期分類も実行されるべきである。PETスキャン代謝取り込みは、Deauville 5点スケールを使用して評価され（Barrington et al., 2010 Eur J Nucl Med Mol Imaging 37（10）：1824 - 33、Biggi et al., 2013 J Nucl Med 54（5）：683 - 90）、3以下のスコアは、完全な代謝応答を表すとみなされる。疾患がPET陰性になるまで、PETおよびCTスキャンの両方が使用され、次いで応答に続いて診断品質のみのCTスキャンが行われる。

20

【0170】

【0168】 ニボルマブなどのチェックポイント阻害剤による治療は、偽陽性PET画像化をもたらし得る。LYRIC基準は、EOT奏効評価で特定されたPET陽性（D4またはD5）病変をさらに評価するために、PET画像化および/または生検を繰り返すことを推奨する。

30

【0171】

【0169】 安全性は、国際医薬用語集（MedDRA、第19.0版）および米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（第4.03版）を使用して、有害事象の発生率によって、ならびにバイタルサインの変化および臨床研究所の結果によって評価する。

【0172】

【0170】 腫瘍組織におけるバイオマーカー評価は、CD30、PD-L1の測定、腫瘍微小環境の特徴分析（例えば、T細胞、NK細胞、単球、およびマクロファージ、他の腫瘍関連細胞のレベル）、腫瘍サブタイピング、がんにおいて一般的に改変される遺伝子またはRNAの体細胞変異または改変のプロファイリング、および薬物効果を含み得るが、これらに限定されない。アッセイは、免疫組織化学ならびにRNAおよびDNAの次世代シーケンシングを含み得るが、これらに限定されない。

40

【0173】

【0171】 実験室評価：以下の実験室評価をスケジュールされた時点でローカル実験室によって実行する。化学パネルは、以下の試験を含む：アルブミン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、血中尿素窒素、カルシウム、クレアチニン、塩化物、グルコース、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、リン、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、および尿酸。パートBについて、化学パネルは、アミラーゼおよびリパーゼも含むべきであり、TSH、遊離T3、および遊離T4は、サイクル1、サイクル3、およびEOTでも試験される。

50

## 【 0 1 7 4 】

【 0172 】 鑑別を含む完全血球算定 ( C B C ) は、以下の試験を含む： 5 部鑑別 ( 好中球、リンパ球、単球、好酸球、および好塩基球 ) を含む白血球数、血小板数、ヘモグロビン、およびヘマトクリット。

## 【 0 1 7 5 】

【 0173 】 推定糸球体濾過率 ( G F R ) は、適用可能な場合 M D R D 方程式を使用して計算され、血清クレアチニン ( S c r ) は m g / d L で報告される。

## 【 0 1 7 6 】

【 0174 】 統計分析： E O T での O R R および C l o p p e r - P e a r s o n 法 ( C l o p p e r 1934 B i o m e t r i k a 26 ( 4 ) : 404 - 13 ) を使用した  
正確な 2 面 9 5 % C I を計算する。 D O R、E F S、P F S、および O S の二次エンドポイント  
は、事象までの時間のエンドポイントであり、 K a p l a n - M e i e r 方法論を使用して分析される。

10

## 【 0 1 7 7 】

【 0175 】 上記の例示的な例に記載される本開示の多数の調整および変形は、当業者に想起されることが予想される。したがって、特許請求の範囲に見られるそのような制限のみが、本発明に課せられるべきである。

国際出願時の特許請求の範囲は以下のとおりである。

〔 項 1 〕 抗 C D 3 0 抗体薬物複合体、ならびに抗 P D - 1 抗体、ドキシソルピシン、およびダカルバジンを含む療法を投与することを含む、対象における血液がんを治療するための方法。

20

〔 項 2 〕 前記抗 P D - 1 抗体が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の各投与後少なくとも 3 0 分で投与される、請求項 1 に記載の方法。

〔 項 3 〕 前記抗 P D - 1 抗体が、約 6 0 分の期間にわたって静脈内注入によって投与される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

〔 項 4 〕 前記抗 P D - 1 抗体が、以前に抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法を受けたことがない対象に投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔 項 5 〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が、以前に抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法を受けたことがない対象に投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔 項 6 〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体および抗 P D - 1 抗体が、 2 週間ごとに投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

30

〔 項 7 〕 前記抗 P D - 1 抗体が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始して投与される、請求項 1 に記載の方法。

〔 項 8 〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体および抗 P D - 1 抗体が、 2 8 日サイクルの 1 日目および 1 5 日目に投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔 項 9 〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体および抗 P D - 1 抗体が、 6 サイクル以下にわたって投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔 項 1 0 〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体および抗 P D - 1 抗体が、 4 ~ 6 サイクルにわたって投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔 項 1 1 〕 併用療法として本質的にドキシソルピシンおよびダカルバジン ( A D ) からなる化学療法を投与することをさらに含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

40

〔 項 1 2 〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の前記抗 C D 3 0 抗体が、

i ) 配列番号 4 に示される重鎖 C D R 1、配列番号 6 に示される重鎖 C D R 2、配列番号 8 に示される重鎖 C D R 3、ならびに

i i ) 配列番号 1 2 に示される軽鎖 C D R 1、配列番号 1 4 に示される軽鎖 C D R 2、および配列番号 1 6 に示される軽鎖 C D R 1 3 を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔 項 1 3 〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の前記抗 C D 3 0 抗体が、

i ) 配列番号 2 に示される重鎖可変領域と少なくとも 8 5 % 同一のアミノ酸配列、および

i i ) 配列番号 1 0 に示される軽鎖可変領域と少なくとも 8 5 % 同一のアミノ酸配列を

50

含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 14〕 前記抗 CD30 抗体薬物複合体の前記抗 CD30 抗体が、モノクローナル抗 CD30 抗体である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 15〕 前記抗 CD30 抗体薬物複合体の前記抗 CD30 抗体が、キメラ AC10 抗体である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 16〕 前記抗体薬物複合体が、モノメチルオーリスタチン E およびプロテアーゼ切断可能リンカーを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 17〕 前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、チオール反応性スパーサーおよびジペプチドを含む、請求項 16 に記載の方法。

〔項 18〕 前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、チオール反応性マレイミドカプロイルスパーサー、バリン-シトルリンジペプチド、および p-アミノ-ベンジルオキシカルボニルスパーサーからなる、請求項 16 または 17 に記載の方法。

〔項 19〕 前記抗 CD30 抗体薬物複合体が、ブレンツキシマブドチンである、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 20〕 (i) 前記抗 PD-1 抗体が、ヒト PD-1 への結合についてニボルマブもしくはペムブロリズマブと交差競合するか、(ii) 前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブもしくはペムブロリズマブと同じエピトープに結合するか、(iii) 前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブであるか、または (iv) 前記抗 PD-1 抗体が、ペムブロリズマブである、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 21〕 前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブまたはペムブロリズマブである、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 22〕 前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブである、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 23〕 前記血液がんが、PD-L1、PD-L2、または PD-L1 および PD-L2 の両方を発現する 1 つ以上の細胞を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 24〕 前記血液がんが、CD30 発現がんであり、前記 CD30 発現が、10% 以上である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 25〕 前記 CD30 発現が、FDA 承認試験によって測定される、請求項 24 に記載の方法。

〔項 26〕 前記抗 CD30 抗体薬物複合体が、ブレンツキシマブドチンであり、1.2 mg/kg で投与され、前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブであり、240 mg/用量で投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 27〕 前記抗 CD30 抗体薬物複合体が、ブレンツキシマブドチンであり、1.2 mg/kg で投与され、前記抗 PD-1 抗体が、ペムブロリズマブであり、1~2 mg/kg、または 100~300 mg の用量で投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 28〕 ドキソルビシンが、25 mg/m<sup>2</sup> の用量で投与され、ダカルバジンが、37.5 mg/m<sup>2</sup> の用量で投与される、請求項 26 または 27 に記載の方法。

〔項 29〕 顆粒球形成刺激因子を投与することをさらに含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 30〕 前記顆粒球形成刺激因子が、抗 CD30 抗体薬物複合体の投与の 1 日~7 日後に予防的に投与される、請求項 29 に記載の方法。

〔項 31〕 前記顆粒球形成刺激因子が、抗 CD30 抗体薬物複合体の投与の 2 日~5 日後に投与される、請求項 29 または 30 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 32〕 前記顆粒球形成刺激因子が、抗 CD30 抗体薬物複合体の投与の約 24 時間~約 36 時間後に投与される、請求項 29~31 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 33〕 前記顆粒球形成刺激因子が、顆粒球コロニー刺激因子 (GCSF) である、請求項 29~32 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 34〕 前記 GCSF が、長時間作用型 GCSF または非長時間作用型 GCSF である、請求項 33 に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔項 3 5〕 前記 G C S F が、長時間作用型 G C S F であり、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与の 1 日または 2 日後に投与される、請求項 3 3 または 3 4 に記載の方法。

〔項 3 6〕 前記 G - C S F が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与の約 2 4 時間～約 3 6 時間後に投与される、請求項 3 5 に記載の方法。

〔項 3 7〕 前記 G C S F が、長時間作用型ではなく、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与の 1、2、3、4、5、6、または 7 日後に投与される、請求項 3 3 または 3 4 に記載の方法。

〔項 3 8〕 前記顆粒球形成刺激因子が、5～10 m c g / k g / 日、または 3 0 0～6 0 0 m c g / 日、または 6 m g / 用量の用量範囲で投与される、請求項 2 9～3 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

〔項 3 9〕 前記顆粒球形成刺激因子が、以前に抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法を受けたことがない対象に投与される、請求項 2 9～3 8 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 0〕 前記対象が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体投与後、治療で発生したグレード 3～4 の好中球減少症を経験していない、請求項 2 9～3 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 1〕 前記顆粒球形成刺激因子が、静脈内または皮下で与えられる、請求項 2 9～4 0 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 2〕 前記顆粒球形成刺激因子が、単回用量または複数回用量で与えられる、請求項 2 9～4 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 3〕 前記対象がグレード 3 またはグレード 4 の神経障害を示す場合、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法の投与が、末梢神経障害がグレード 2 以下に減少するまで保留され、次いで 0.9 m g / k g の抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法が投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

20

〔項 4 4〕 前記神経障害が、運動神経障害または感覚神経障害である、請求項 4 3 に記載の方法。

〔項 4 5〕 末梢神経障害が出現する場合、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の用量が 1 週間遅延され、前記神経障害が解消されるか、またはグレード 1 以下であると決定される場合、療法が継続される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 6〕 前記血液がんが、古典的ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫 ( C T C L )、および未分化大細胞リンパ腫 ( A L C L ) からなる群から選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

30

〔項 4 7〕 前記血液がんが、古典的ホジキンリンパ腫である、請求項 4 6 に記載の方法。

〔項 4 8〕 前記血液がんが、巨大腫瘤を有するステージ I I A、ステージ I I B、ステージ I I I、またはステージ I V 古典的ホジキンリンパ腫である、請求項 4 7 に記載の方法。

〔項 4 9〕 前記未分化大細胞リンパ腫 ( A L C L ) が、全身性未分化大細胞リンパ腫 ( s A L C L ) である、請求項 4 6 に記載の方法。

〔項 5 0〕 前記皮膚 T 細胞リンパ腫 ( C T C L ) が、菌状息肉腫 ( M F ) である、請求項 4 6 に記載の方法。

〔項 5 1〕 前記菌状息肉腫 ( M F ) が、C D 3 0 陽性菌状息肉腫 ( M F ) である、請求項 5 0 に記載の方法。

40

〔項 5 2〕 前記皮膚 T 細胞リンパ腫 ( C T C L ) が、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 ( p c A L C L ) である、請求項 4 6 に記載の方法。

〔項 5 3〕 前記対象が、以前に全身療法を受けたことがある、請求項 5 2 に記載の方法。

〔項 5 4〕 前記対象の前記血液がんが、チェックポイント阻害剤で治療されていない、請求項 4 5～5 3 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 5 5〕 前記対象が、成人患者である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【図面】

【図 1】

| ブレントキシマブベドチン関連毒性について調整された推奨用量 |              |                             |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                       |
|-------------------------------|--------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 毒性                            | グレード1        | グレード2                       | グレード3                                                                                                                                                                                    | グレード4                                                                                                 |
| 感覚神経障害                        | 同じ用量レベルで継続する | 同じ用量レベルで継続する                | PNが≤グレード2になるまでBVを保留し、次いで用量を0.9 mg/kgまで低減して治療を再開し、すでに0.9 mg/kgである場合、その用量で投薬を継続する。                                                                                                         | BVでの治療を中止する                                                                                           |
| 運動神経障害                        | 同じ用量レベルで継続する | BV用量を0.9 mg/kgまで低減して治療を再開する | BVでの治療を中止する                                                                                                                                                                              | BVでの治療を中止する                                                                                           |
| 非血液（末梢神経障害を除く）                | 同じ用量レベルで継続する | 同じ用量レベルで継続する                | 毒性が≤グレード2になるか、またはベースラインに戻るまで用量を保留し、次いで治療を同じ用量レベルで再開する <sup>a</sup> 。                                                                                                                     | 毒性が≤グレード2になるか、またはベースラインに戻るまで用量を保留し、次いで用量を0.9 mg/kgまで低減して治療を再開するか、または治験担当医師の判断で中止する <sup>a、b、c</sup> 。 |
| 血液 <sup>d</sup>               | 同じ用量レベルで継続する | 同じ用量レベルで継続する                | 毒性が≤グレード2またはベースラインまで解消されるまで保留し、次いで同じ用量レベルで再開する <sup>e</sup> 。グレード3または4の好中球減少症について、その後のサイクルに成長因子支持（G-CSFまたはGM-CSF）が考慮されるべきである。グレード4の好中球減少症が成長因子支持にかかわらず再発する場合、中止または0.9 mg/kgまでの用量低減を考慮する。 |                                                                                                       |

a 0.9 mg/kg未満の用量低減は許容されず、毒性は用量遅延で管理されるべきである。  
b グレード3または4の電解質検査異常を発症する対象は試験治療を中断なしに継続し得る。  
c グレード4の注入関連反応を経験する対象について治療は中断されるべきである。  
d 施設標準治療に従って許容される血液製剤輸注で支持する。  
e グレード3または4のリンパ腫を発症する対象は試験治療を中断なしに継続し得る。

【配列表】

0007659546000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)  
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 5/10 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/02 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/535 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)

## F I

A 6 1 K 39/395  
 A 6 1 K 39/395  
 C 0 7 K 16/28  
 C 1 2 N 15/13  
 C 0 7 K 19/00  
 C 0 7 K 5/10  
 C 0 7 K 7/02  
 C 0 7 K 14/535  
 C 1 2 N 15/12

E  
 T  
 Z N A

, ボゼル, サーティース ドライブ サウスイースト 2 1 8 2 3 , ケア・オブ・シアトル ジェネ  
 ティクス, インコーポレイティド

審査官 宮地 慧

## (56)参考文献

"NCT03646123 Clinical Trial of Brentuximab Vedotin in Classical Hodgkin Lymphoma", Cl  
 inicalTrials.gov, 2019年09月23日, [online], [2024年8月22日検索]、インターネット, <U  
 RL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03646123?tab=history&a=16#version-content-panel> >  
 "NCT03233347 Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine, Brentuximab Vedotin, and Nivolum  
 ab in Treating Patients With Stage I-II Hodgkin Lymphoma", ClinicalTrials.gov, 2019年06  
 月07日, [online], [2024年8月22日検索]、インターネット <URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03233347?tab=history&a=11#version-content-panel> >  
 "NCT03907488 Immunotherapy (Nivolumab or Brentuximab Vedotin) Plus Combination C  
 hemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III-IV Classic Hodgkin Lym  
 phoma", ClinicalTrials.gov, 2019年09月24日, [online], [2024年8月22日検索]、インター  
 ネット <URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03907488?tab=history&a=31#version-content-panel> >  
 Christoph Renner and Frank Stenner, Cancer Immunotherapy and the Immune Response in  
 Hodgkin Lymphoma, frontiers in Oncology, 2018年06月04日, Vol.8, No.193  
 Yucai Wang et al., Advances in CD30- and PD-1-targeted therapies for classical Hodgkin Lym  
 phoma, Journal of Hematology & Oncology, 2018年04月23日, Vol.11, No.57

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 6 8  
 A 6 1 P 3 5 / 0 2  
 A 6 1 K 3 1 / 7 0 6  
 A 6 1 P 4 3 / 0 0  
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 6 4  
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5  
 A 6 1 K 3 8 / 1 9  
 A 6 1 K 3 8 / 0 5  
 C 0 7 K 1 6 / 2 8  
 C 1 2 N 1 5 / 1 3  
 C 0 7 K 1 9 / 0 0  
 C 0 7 K 5 / 1 0  
 C 0 7 K 7 / 0 2  
 C 0 7 K 1 4 / 5 3 5  
 C 1 2 N 1 5 / 1 2