

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-521501
(P2025-521501A)

(43)公表日 令和7年7月10日(2025.7.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T	4 C 0 8 5
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454		4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 H 0 4 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全73頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-574565(P2024-574565)		(71)出願人	509012625	
(86)(22)出願日	令和5年6月21日(2023.6.21)			ジェネンテック, インコーポレイテッド	
(85)翻訳文提出日	令和7年1月15日(2025.1.15)			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/068804			ス サンフランシスコ ディーエヌエー	
(87)国際公開番号	WO2023/250367			ウェイ 1	
(87)国際公開日	令和5年12月28日(2023.12.28)		(71)出願人	514099673	
(31)優先権主張番号	63/354,491			エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュ	
(32)優先日	令和4年6月22日(2022.6.22)			ングゼルシャフト	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			スイス国 シーエイチ・4 0 7 0 バーゼ	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		(74)代理人	110002077	
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),			園田・小林弁理士法人	
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		(72)発明者	ナップ, アンドレア	
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,			スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレン	
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV			ツァッハーシュトラッセ 1 2 4	
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 モスネツズマブおよびレナリドミドによる、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫の処置のための方法

(57)【要約】

本発明は、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（F L）を有する対象の処置に関する。より具体的には、本発明は、モスネツズマブとレナリドミドの組合せを投与することによる、以前に処置されていないF Lを有する対象の処置に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象を処置する方法であって、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

（a）前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）および第3の用量（C1D3）を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

（b）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量（C2D1）を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

（c）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に約5mg～約20mgのレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、方法。

【請求項 2】

前記投薬レジメンが1つ以上の追加の投薬サイクルを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記投薬レジメンが1～10の追加の投薬サイクルを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記投薬レジメンが10の追加の投薬サイクルを含む、請求項2または3に記載の方法。

【請求項 5】

前記1つ以上の追加の投薬サイクルの各々の長さが約28日間である、請求項2～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記1つ以上の追加の投薬サイクルの各々が、モスネツズマブの追加の単一用量を含む、請求項2～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

モスネツズマブの前記追加の単一用量が約45mgである、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記方法が、前記1つ以上の追加の投薬サイクルの各々の1日目に、モスネツズマブの各々の追加の単一用量を前記対象に皮下投与することを含む、請求項6または7に記載の方法。

【請求項 9】

前記第1の投薬サイクル中にレナリドミドが投与されない、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

レナリドミドが、前記1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかの間に経口投与される、請求項2～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

レナリドミドが、前記10の追加の投薬サイクルの各々の間に経口投与される、請求項4～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

レナリドミドが、レナリドミドの投与を含む前記追加の投薬サイクルの各々の1～21日目に経口投与される、請求項10または11に記載の方法。

【請求項 13】

レナリドミドが、レナリドミドの投与を含むいずれかの投薬サイクルの最後の7日間に投与されない、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

レナリドミドが約 10 mg の用量で投与される、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

レナリドミドが約 20 mg の用量で投与される、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

以前に処置されていない FL を有する対象を処置する方法であって、第 1 の 21 日の投薬サイクルおよび第 2 の 28 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 15 日目に皮下投与されるモスネツズマブの第 1 の用量 (C1D1)、第 2 の用量 (C1D2) および第 3 の用量 (C1D3) を含み、前記 C1D1 は約 5 mg であり、前記 C1D2 は約 45 mg であり、前記 C1D3 は約 45 mg であり、

(b) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量 (C2D1) を含み、前記 C2D1 は約 45 mg であり、ならびに

(c) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ～ 21 日目に約 10 mg のレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、

方法。

【請求項 17】

以前に処置されていない FL を有する対象を処置する方法であって、第 1 の 21 日の投薬サイクルおよび第 2 の 28 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 15 日目に皮下投与されるモスネツズマブの第 1 の用量 (C1D1)、第 2 の用量 (C1D2) および第 3 の用量 (C1D3) を含み、前記 C1D1 は約 5 mg であり、前記 C1D2 は約 45 mg であり、前記 C1D3 は約 45 mg であり、

(b) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量 (C2D1) を含み、前記 C2D1 は約 45 mg であり、ならびに

(c) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ～ 21 日目に約 20 mg のレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、

方法。

【請求項 18】

以前に処置されていない FL を有する対象を処置する方法であって、第 1 の 21 日の投薬サイクルおよび 11 のこれに続く 28 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 15 日目に皮下投与されるモスネツズマブの第 1 の用量 (C1D1)、第 2 の用量 (C1D2) および第 3 の用量 (C1D3) を含み、前記 C1D1 は約 5 mg であり、前記 C1D2 は約 45 mg であり、前記 C1D3 は約 45 mg であり、

(b) 前記第 2 ～ 第 12 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量 (C2D1 ～ C12D1) を含み、各単一用量 C2D1 ～ C12D1 は約 45 mg であり、ならびに

(c) 前記第 2 ～ 第 12 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 ～ 21 日目に約 10 mg のレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、

方法。

【請求項 19】

以前に処置されていない FL を有する対象を処置する方法であって、第 1 の 21 日の投薬サイクルおよび 11 のこれに続く 28 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前

10

20

30

40

50

記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量(C2D1～C12D1)を含み、各単一用量C2D1～C12D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1～21日目に約20mgのレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、

10

方法。

【請求項20】

前記FLが、リンパ系新生物の世界保健機関分類(Swerdlow SH, et al. Blood 2016; 127: 2375-90で参照される)によるグレード1、2または3aであるが、3bではないと組織学的に実証されている、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記対象が、濾胞性リンパ腫研究グループ(GELF)基準(Brice et al., J Clin Oncol. 15(3): 1110-1117, 1997)に基づいて、以前に処置されていないFLを処置するために全身療法を必要とすると以前に判定されている、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項22】

前記第1の投薬サイクルが、コルチコステロイドの投与をさらに含む、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記第2の投薬サイクルが、コルチコステロイドの投与をさらに含む、請求項1～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかが、コルチコステロイドの投与を含む、請求項2～23のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項25】

モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、前記コルチコステロイドの単一用量が前記対象に投与される、請求項22～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記コルチコステロイドが、デキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンを含む、請求項22～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記コルチコステロイドが静脈内または経口投与される、請求項22～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

前記コルチコステロイドがデキサメタゾンを含み、約20mgの用量で投与される、請求項22～27のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項29】

前記コルチコステロイドがメチルプレドニゾロンを含み、約80mgの用量で投与される、請求項22～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記第1の投薬サイクルが、抗ヒスタミン剤の投与をさらに含む、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記第2の投薬サイクルが、抗ヒスタミン剤の投与をさらに含む、請求項1～30のい

50

ずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記 1 つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかが、抗ヒスタミン剤の投与を含む、請求項 2 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、前記抗ヒスタミン剤の単一用量が前記対象に投与される、請求項 3 0 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

モスネツズマブのいずれかの用量の投与の少なくとも 3 0 分前に、前記抗ヒスタミン剤が前記対象に投与される、請求項 3 3 に記載の方法。

10

【請求項 3 5】

前記抗ヒスタミン剤が経口または静脈内投与される、請求項 3 0 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミン塩酸塩を含み、約 5 0 ～ 1 0 0 m g の用量で投与される、請求項 3 0 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記第 1 の投薬サイクルが、解熱剤の投与をさらに含む、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記第 2 の投薬サイクルが、解熱剤の投与をさらに含む、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 3 9】

前記 1 つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかが、解熱剤の投与を含む、請求項 2 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、前記解熱剤の単一用量が前記対象に投与される、請求項 3 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

モスネツズマブのいずれかの用量の投与の少なくとも 3 0 分前に、前記解熱剤が前記対象に投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

30

【請求項 4 2】

前記解熱剤が経口投与される、請求項 3 7 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記解熱剤がアセトアミノフェンを含み、約 5 0 0 ～ 1 0 0 0 m g の用量で投与される、請求項 3 7 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記第 1 の投薬サイクルが、腫瘍崩壊症候群（T L S）に対する予防薬の初回用量の投与をさらに含む、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記第 2 の投薬サイクルが、T L S に対する予防薬の初回用量の投与をさらに含む、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 4 6】

前記 1 つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかが、T L S に対する予防薬の初回用量の投与を含む、請求項 2 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、T L S に対する前記予防薬の前記初回用量が前記対象に投与される、請求項 4 4 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

T L S に対する前記予防薬が、アロプリノールを含む、請求項 4 4 ～ 4 7 のいずれか一

50

項に記載の方法。

【請求項 49】

モスネツズマブのいずれかの用量の投与の約 72 時間前に、アロプリノールの前記初回用量が投与される、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

アロプリノールの追加の単一用量が、前記初回用量の投与後、6～10 日間毎日投与される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

アロプリノールの前記初回用量が約 300 mg である、請求項 48～50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

アロプリノールの各々の追加の単一用量が約 300 mg である、請求項 50 または 51 に記載の方法。

【請求項 53】

アロプリノールが経口投与される、請求項 48～52 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

TLS に対する前記予防薬が、ラスブリカーゼを含む、請求項 44～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

モスネツズマブのいずれかの用量の投与の約 30 分前に、ラスブリカーゼの前記初回用量が投与される、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

ラスブリカーゼの追加の単一用量が、前記初回用量の投与後、1～5 日間毎日投与される、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

ラスブリカーゼの前記初回用量が約 0.2 mg / kg である、請求項 54～56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

ラスブリカーゼの各々の追加の単一用量が約 0.2 mg / kg である、請求項 56 または 57 に記載の方法。

【請求項 59】

ラスブリカーゼが静脈内投与される、請求項 54～58 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】

配列表

本出願は、XML 形式で電子的に提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。2023 年 6 月 2 日に作成された前記 XML コピーの名称は 50474-298WO2__Sequence__Listing__6__2__23 であり、サイズは 34,004 バイトである。

【0002】

本発明は、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象の処置に関する。より具体的には、本発明は、モスネツズマブとレナリドミドの投与による、以前に処置されていない FL を有する対象の併用処置に関する。

【背景技術】

【0003】

癌は、細胞の部分集団の制御されない増殖を特徴とする。癌は、先進国における主な死因であり、発展途上国における 2 番目に多い死因であり、1400 万を超える新たな癌症例が診断され、毎年 800 万を超える癌死が発生している。低悪性度の癌も、生活の質に深刻な影響を及ぼし得る。したがって、癌のケアは、増大し続ける重大な社会的負担とな

10

20

30

40

50

っている。

【0004】

B細胞増殖性障害は、癌関連死の主な原因である。例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）は急速に進行し、処置しなければ致命的である。B細胞起源のリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫（NHL）というより大きな文脈の中で多様な一連の新生物を構成する。濾胞性リンパ腫（FL）は、低悪性度NHLの最も一般的なサブタイプである（A Lee-Ham and i et al., 2015）。FLの初期管理のための標準的な処置は存在せず、最適な抗CD20モノクローナル抗体、最適な化学療法骨格および追加の維持処置に関する疑問は、依然として不明である。現在利用可能な免疫療法に基づく第一選択療法に対する有望な応答にもかかわらず、ほとんどの患者は最終的に再発する。再発は、増加する難治性を特徴とし、いくつかの重要なニーズはなお満たされておらず、治療法はまだ治癒的ではなく、患者の大部分は疾患の進行を経験する。したがって、抗腫瘍活性を増加させるための、および以前に処置されていないFLを有する患者において寛解を延長するための新規治療法が必要とされている。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、併用療法としてのモスネツズマブおよびレナリドミドの投与によって、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象を処置する方法に関する。特に、本発明は、以前に処置されていないFLを有する対象を、モスネツズマブの皮下投与およびレナリドミドの経口投与によって処置する方法に関する。

【0006】

一態様において、本発明は、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象を処置する方法であって、第1の21日（±1日）の投薬サイクルおよび第2の28日（±1日）の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、（a）前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8（±1日）目および15（±1日）目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）および第3の用量（C1D3）を含み、前記C1D1は、約5mg（例えば、5mg±0.01mg、±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、または±1mg；例えば、5mg）であり、前記C1D2は、約45mg（例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg；例えば、45mg）であり、および前記C1D3は、約45mg（例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg；例えば、45mg）であり、および（c）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量（C2D1）を含み、前記C2D1は、約45mg（例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg；例えば、45mg）であり、および（c）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日、約5mg～約20mg（例えば、約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、または約5mg～約15mg；例えば、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20mg）のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、3用量投薬サイクル（すなわち、モスネツズマブの3つの用量を含む）である。

【0007】

いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10またはそれより多く)の追加の投薬サイクルを含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、1~10(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10)の追加の投薬サイクルを含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、10の追加の投薬サイクルを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのそれぞれの長さは、約28日(±1日)間である。

【0008】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルの各々は、モスネツズマブの追加の単一用量を含む。いくつかの実施形態では、前記方法は、前記1つ以上の追加の投薬サイクルの各々の1日目に、モスネツズマブの各々の追加の単一用量を前記対象に皮下投与することを含む。いくつかの実施形態では、モスネツズマブの追加の単一用量は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)である。いくつかの実施形態では、モスネツズマブの各々の追加の単一用量は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)である。

10

【0009】

いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第1の投薬サイクル中に投与されない。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれより多く)の追加の投薬サイクルのいずれかの間に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、10の追加の投薬サイクルの各々の間に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、レナリドミドの投与を含む追加の投薬サイクルの各々の1~21日目に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、レナリドミドの投与を含むいずれかの投薬サイクルの最後の7日(±1日)間に投与されない。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、約10mg(例えば、10mg±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、または±2mg;例えば、10mg)の用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、約20mg(例えば、20mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、または±4mg;例えば、20mg)の用量で投与される。

20

30

【0010】

一態様において、本発明は、以前に処置されていないFLを有する対象を処置する方法であって、第1の21日(±1日)の投薬サイクルおよび第2の28日(±1日)の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、(a)前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8(±1日)目および15(±1日)目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は、約5mg(例えば、5mg±0.01mg、±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、または±1mg;例えば、5mg)であり、前記C1D2は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)であり、および前記C1D3は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、

40

50

± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、（b）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量（C2D1）を含み、前記C2D1は、約45 mg（例えば、45 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、および（c）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日、約10 mg（例えば、10 mg ± 0.025 mg、± 0.05 mg、± 0.075 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、または ± 2 mg；例えば、10 mg）のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。

【0011】

一態様において、本発明は、以前に処置されていないFLを有する対象を処置する方法であって、第1の21日（± 1日）の投薬サイクルおよび第2の28日（± 1日）の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、（a）前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8（± 1日）目および15（± 1日）目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）および第3の用量（C1D3）を含み、前記C1D1は、約5 mg（例えば、5 mg ± 0.01 mg、± 0.025 mg、± 0.05 mg、± 0.075 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、または ± 1 mg；例えば、5 mg）であり、前記C1D2は、約45 mg（例えば、45 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、および前記C1D3は、約45 mg（例えば、45 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、（b）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量（C2D1）を含み、前記C2D1は、約45 mg（例えば、45 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、および（c）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日、約20 mg（例えば、20 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、または ± 4 mg；例えば、20 mg）のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。

【0012】

一態様において、本発明は、以前に処置されていないFLを有する対象を処置する方法であって、第1の21日（± 1日）の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日（± 1日）の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、（a）前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8（± 1日）目および15（± 1日）目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）および第3の用量（C1D3）を含み、前記C1D1は、約5 mg（例えば、5 mg ± 0.01 mg、± 0.025 mg、± 0.05 mg、± 0.075 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、または ± 1 mg；例えば、5 mg）であり、前記C1D2は、約45 mg（例えば、45 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、および前記C1D3は、約45 mg（例えば、45 mg

± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、（b）前記第2～第12の投薬サイクルは、各々、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量（C2D1～C12D1）を含み、各単一用量C2D1～C12D1は、約45 mg（例えば、45 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、および（c）前記第2～第12の投薬サイクルは、各々、各投薬サイクルの1～21日目に毎日、約10 mg（例えば、10 mg ± 0.025 mg、± 0.05 mg、± 0.075 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、または ± 2 mg；例えば、10 mg）のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。

10

20

30

40

【0013】

一態様において、本発明は、以前に処置されていないFLを有する対象を処置する方法であって、第1の21日（± 1日）の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日（± 1日）の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、（a）前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8（± 1日）目および15（± 1日）目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）および第3の用量（C1D3）を含み、前記C1D1は、約5 mg（例えば、5 mg ± 0.01 mg、± 0.025 mg、± 0.05 mg、± 0.075 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、または ± 1 mg；例えば、5 mg）であり、前記C1D2は、約45 mg（例えば、45 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、および前記C1D3は、約45 mg（例えば、45 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、（b）前記第2～第12の投薬サイクルは、各々、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量（C2D1～C12D1）を含み、各単一用量C2D1～C12D1は、約45 mg（例えば、45 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、または ± 9 mg；例えば、45 mg）であり、および（c）前記第2～第12の投薬サイクルは、各々、各投薬サイクルの1～21日目に毎日、約20 mg（例えば、20 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、または ± 4 mg；例えば、20 mg）のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。

【0014】

いくつかの実施形態では、FLは、リンパ系新生物の世界保健機関分類（Swerdlow SH, et al. Blood 2016; 127: 2375-90で参照される）によるグレード1、2または3aであるが、3bではないと組織学的に実証されている。

【0015】

いくつかの実施形態では、対象は、濾胞性リンパ腫研究グループ（GELF）基準（Rice et al., J Clin Oncol. 15 (3): 1110-1117, 1997）に基づいて、以前に処置されていないFLを処置するために全身療法を必要とすると以前に判定されている。

50

【0016】

いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、コルチコステロイドの投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の投薬サイクルは、コルチコステロイドの投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、コルチコステロイドの投与を含む。いくつかの実施形態では、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、コルチコステロイドの単一用量が対象に投与される。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンを含む。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、静脈内または経口投与される。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾンを含み、約20mg（例えば、20mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、または±4mg；例えば、20mg）の用量で投与される。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドはメチルプレドニゾロンを含み、約80mg（例えば、80mg±0.01mg、±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、±10mg、±12mg、±14mg、または±16mg；例えば、80mg）の用量で投与される。

10

【0017】

いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、抗ヒスタミン剤の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の投薬サイクルは、抗ヒスタミン剤の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、抗ヒスタミン剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、抗ヒスタミン剤の単一用量が、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に（例えば、30分、35分、40分、45分、50分、60分、70分、80分、90分、120分、150分、180分、またはそれ以上前に）対象に投与される。いくつかの実施形態では、抗ヒスタミン剤は、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の少なくとも30分（例えば、30分、35分、40分、45分、50分、60分、70分、80分、90分、120分、150分、180分、またはそれ以上）前に対象に投与される。いくつかの実施形態では、抗ヒスタミン剤は、経口または静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗ヒスタミン剤はジフェンヒドラミン塩酸塩を含み、約50～100mg（例えば、50～90mg、50～80mg、50～70mg、50～60mg、60～100mg、70～100mg、80～100mg、90～100mg、70～80mg、60～90mg、60～80mg、70～90mg、または65～85mg；例えば、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、または約100mg）の用量で投与される。

20

30

【0018】

いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、解熱剤の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の投薬サイクルは、解熱剤の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、解熱剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、解熱剤の単一用量が対象に投与される。いくつかの実施形態では、解熱剤は、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の少なくとも30分（例えば、30分、35分、40分、45分、50分、60分、70分、80分、90分、120分、150分、180分、またはそれ以上）前に対象に投与される。いくつかの実施形態では、解熱剤は、経口投与される。いくつかの実施形態では、解熱剤はアセトアミノフェンを含み、約500～1000mg（例えば、500～900mg、500～800mg、500～700mg、500～600mg、600～1000mg、700～1000mg、800～1000mg、900～1000mg、700～800mg、600～900mg、600～800mg、700～900mg、または650～850mg；例えば、約500mg、約550mg、約600mg、約

40

50

650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、または約1000mg)の用量で投与される。

【0019】

いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、腫瘍崩壊症候群(TLS)に対する予防薬の初回用量の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の投薬サイクルは、TLSに対する予防薬の初回用量の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、TLSに対する予防薬の初回用量の投与を含む。いくつかの実施形態では、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、TLSに対する予防薬の初回用量が対象に投与される。いくつかの実施形態では、TLSに対する予防薬は、アロプリノールを含む。いくつかの実施形態では、アロプリノールの初回用量は、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の約72時間(例えば、 72 ± 0.5 時間、 ± 1 時間、 ± 2 時間、 ± 3 時間、 ± 4 時間、 ± 8 時間、 ± 12 時間、または ± 16 時間;例えば、72時間)前に投与される。いくつかの実施形態では、アロプリノールの追加の単一用量が、初回用量の投与後、6~10日(± 1 日)間毎日投与される。いくつかの実施形態では、アロプリノールの初回用量は、約300mg(例えば、 $300 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ 、 $\pm 10 \text{ mg}$ 、 $\pm 15 \text{ mg}$ 、 $\pm 20 \text{ mg}$ 、 $\pm 25 \text{ mg}$ 、 $\pm 30 \text{ mg}$ 、 $\pm 45 \text{ mg}$ 、または $\pm 60 \text{ mg}$;例えば、300mg)である。いくつかの実施形態では、アロプリノールの各々の追加の単一用量は、約300mg(例えば、 $300 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ 、 $\pm 10 \text{ mg}$ 、 $\pm 15 \text{ mg}$ 、 $\pm 20 \text{ mg}$ 、 $\pm 25 \text{ mg}$ 、 $\pm 30 \text{ mg}$ 、 $\pm 45 \text{ mg}$ 、または $\pm 60 \text{ mg}$;例えば、300mg)である。いくつかの実施形態では、アロプリノールは経口投与される。いくつかの実施形態では、TLSに対する予防薬は、ラスブリカーゼを含む。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼの初回用量は、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の約30分(例えば、 30 ± 0.5 分、1分、 ± 2 分、 ± 3 分、 ± 4 分、 ± 5 分、または ± 6 分;例えば、30分)前に投与される。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼの追加の単一用量が、初回用量の投与後、1~5日(± 1 日)間毎日投与される。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼの初回用量は、約0.2mg/kg(例えば、 $0.2 \pm 0.005 \text{ mg/kg}$ 、 $\pm 0.01 \text{ mg/kg}$ 、 $\pm 0.02 \text{ mg/kg}$ 、 $\pm 0.03 \text{ mg/kg}$ 、または $\pm 0.04 \text{ mg/kg}$;例えば、0.2mg/kg)である。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼの各々の追加の単一用量は、約0.2mg/kg(例えば、 $0.2 \pm 0.005 \text{ mg/kg}$ 、 $\pm 0.01 \text{ mg/kg}$ 、 $\pm 0.02 \text{ mg/kg}$ 、 $\pm 0.03 \text{ mg/kg}$ 、または $\pm 0.04 \text{ mg/kg}$;例えば、0.2mg/kg)である。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼは静脈内投与される。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、モスネツズマブとレナリドミドとの併用療法の投薬レジメンについて実施例1に記載されている研究計画の概略図である。モスネツズマブは注射によって皮下投与され、レナリドミドは経口投与される。Len=レナリドミド;サイクル=投薬サイクル。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は、併用療法としてのモスネツズマブおよびレナリドミドの投与によって、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫(FL)を有する対象を処置する方法に関する。本明細書に記載されている方法は、少なくとも第1の投薬サイクルおよび第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って、対象にモスネツズマブを皮下投与すること、およびレナリドミドを経口投与することを含み、(a)第1の投薬サイクルは、モスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、(b)第2の投薬サイクルは、モスネツズマブの第1の用量(C2D1)およびレナリドミドの毎日用量を含む。特に、第1の投薬サイクルは、21日(± 1 日)の投薬サイクルであり、C1D1、C1D2およびC1D3用量は、それぞれ、1日、8日(± 1 日)および15日(± 1 日)目にまたは約1日、約8日(± 1 日)および約15日(± 1 日)目に

投与され、第2の投薬サイクルは、28日(±1日)の投薬サイクルであり、C2D1は、1日目に投与される。さらに、レナリドミドは、第2の投薬サイクルの1～21日目に投与される。本発明の方法はさらに、(例えば、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤、または腫瘍崩壊症候群(TLS)に対する予防薬を用いた)前投薬などの、追加の治療剤の投与を含む。

【0022】

I. 一般的技術

本明細書に記載または参照される技術および手順は、一般によく理解されており、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y.; Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel, et al. eds., (2003)); the series Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M. J. MacPherson, B. D. Hames and G. R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed. (1987)); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R. I. Freshney), ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds.) ; Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller and M. P. Calos, eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C. A. Janeway and P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: A Practical Approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); and Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita et al., eds., J. B. Lippincott Company, 1993)に記載され

10

20

30

40

50

ている幅広く使用される方法論などの従来の方法論を使用して、当業者によって一般的に使用されている。

【0023】

II. 定義

本明細書に記載されている本発明の態様および実施形態は、態様および実施形態「を含む」、「からなる」、および「から本質的になる」を含むことが理解される。

【0024】

本明細書で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、特に指示されない限り、複数の言及を含む。

【0025】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、この技術分野の当業者であれば容易に理解する、それぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」に続く値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（かつ記載する）。いくつかの実施形態では、「約」値またはパラメータという用語は、その値またはパラメータ±10%を指す。

【0026】

「障害」は、哺乳動物を問題の障害に罹患しやすくする病的症状を含む、慢性および急性の障害または疾患を含むがこれらに限定されない、処置が有益であろう任意の症状である。

【0027】

「細胞増殖性障害」および「増殖性障害」という用語は、ある程度の異常な細胞増殖を伴う障害を指す。一実施形態では、細胞増殖性障害は、癌である。別の実施形態では、細胞増殖性障害は腫瘍である。

【0028】

「癌」および「癌性」という用語は、制御されていない細胞成長を典型的に特徴とする哺乳動物における生理学的症状を指すか、または記載する。癌の例としては、ホジキンリンパ腫を除くが、リヒターの形質転換であり得るびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)などの非ホジキンリンパ腫(NHL)を含む、成熟B細胞癌などの血液癌が挙げられるが、これらに限定されない。癌の他の具体例としては、胚中心B細胞様(GCB)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、活性化B細胞様(ABC)DLBCL、濾胞性リンパ腫(FL)、形質転換したFL、マントル細胞リンパ腫(MCL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、形質転換したMZL、高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)、小リンパ球性白血病(SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LL)、形質転換したLL、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、中枢神経系リンパ腫(CNSL)、バーキットリンパ腫(BL)、B細胞性前リンパ球性白血病、脾臓辺縁帯リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、脾臓リンパ腫/白血病、分類不能、脾臓びまん性赤脾髄小細胞型B細胞リンパ腫、ヘアリー細胞白血病変異型、重鎖病、α重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞性骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫(MALTリンパ腫)、節性辺縁帯リンパ腫、小児節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞/組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、CNSの原発性DLBCL、原発性皮膚DLBCL、下肢型、高齢者のEBV陽性DLBCL、慢性炎症を伴うDLBCL、リンパ腫様肉芽腫症、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽球型リンパ腫、HHV8関連多中心性キャッスルマン病に起因する大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫：DLBCLとバーキットリンパ腫との間の中間型の特徴を有する、分類不可能なB細胞リンパ腫、およびDLBCLと古典的ホジキンリンパ腫との間の中間型の特徴を有する、分類不可能なB細胞リンパ腫も挙げられる。癌のさらなる例は、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病またはB細胞リンパ腫を含むリンパ性悪性腫瘍を含むが、これらに限定されない。このような癌のさらに特定の例は、多発性骨髄腫

10

20

30

40

50

(MM)；低悪性度／濾胞性NHL；小リンパ球性(SL)NHL；中悪性度／濾胞性NHL；中悪性度びまん性NHL；高悪性度免疫芽球性NHL；高悪性度リンパ芽球性NHL；高悪性度小型非切れ込み核細胞性NHL；巨大腫瘤病変NHL；AIDS関連リンパ腫；および急性リンパ芽球性白血病(ALL)；慢性骨髄芽球性白血病；および移植後リンパ増殖性障害(PTLD)を含むが、これらに限定されない。

【0029】

「腫瘍」は、本明細書で使用される場合、悪性か良性かを問わず、すべての腫瘍性細胞の成長および増殖、ならびにすべての前癌性および癌性細胞および組織を指す。「癌」、「癌性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、および「腫瘍」という用語は、本明細書で言及される場合、相互排他的ではない。

10

【0030】

「B細胞増殖性障害」または「B細胞悪性腫瘍」という用語は、ある程度の異常なB細胞増殖を伴い、例えば、リンパ腫、白血病、骨髄腫、および骨髄異形成症候群を含む障害を指す。いくつかの例では、B細胞増殖性障害は、例えば、濾胞性リンパ腫(FL)(例えば、以前に処置されていないFL)を含む、非ホジキンリンパ腫(NHL)などのリンパ腫である。特定の実施形態では、以前に処置されていないFLを有する対象は、濾胞性リンパ腫研究グループ(GELF)基準(Brice et al., J Clin Oncol. 15(3):1110-1117, 1997)に基づいて、以前に処置されていないFLを処置するために全身療法を必要とすると判定されている。

【0031】

「濾胞性リンパ腫研究グループ(Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)基準」および「GELF基準」という用語は、濾胞性リンパ腫に対して即時の治療が必要とされるかどうかを判定するための基準を指す。特に、1つ以上のGELF基準を満たす対象または個体は、処置を必要とすると判定される。GELF基準には、(i)直径7cm以上のあらゆる節性または節外性腫瘍塊；(ii)それぞれ3cmを超える直径を有する少なくとも3つの節性部位の転移；(iii)B型症候(例えば、発熱、寝汗および体重減少)の存在；(iv)脾腫(コンピュータ断層撮影(CT)スキャンで16cmを超える)；(v)臓器障害をもたらし得る局所圧迫症候のリスク；(vi)胸水または腹水；(vii)白血病期($>5 \times 10^9/L$ の循環悪性細胞)；および(viii)血球減少(顆粒球数 $<1 \times 10^9/L$ および／または血小板 $<100 \times 10^9/L$)が含まれる。Brice et al. J Clin Oncol. 15(3):1110-1117, 1997を参照されたい。いくつかの実施形態では、1つ以上のGELF基準を満たす対象は、高い腫瘍負荷を有すると見みなされる。

20

30

【0032】

「濾胞性リンパ腫国際予後指数(Follicular Lymphoma International Prognostic Index)」または「FLIPI」とは、(例えば、癌；例えば、NHL；例えば、濾胞性リンパ腫(FL)を有する)患者の予後リスクを決定するためのスコアリングシステムまたは指数を意味する。FLIPIスコアは、患者が以下の5つの症状または危険因子のうちのいくつを有し得るかに応じて、0～5の範囲である：(i)年齢60歳以上；(ii)Ann Arbor病期III～IV；ヘモグロビンレベル $\leq 120 g/L$ ；血清乳酸脱水素酵素(LDH)レベル $\geq$ 正常値の上限(ULN)(例えば、 >280 単位/L)；および(v)4を超える節性部位の数。FLIPIリスク群は以下のように定義される。(a)0または1のFLIPI危険因子=低リスク群；(b)2のFLIPIリスク因子=中リスク群；(c)3～5のFLIPIリスク因子=高リスク群。例えば、Solal-Celigny et al. Blood. 2004; 104(5):1258-1265. 表4を参照されたい。

40

【0033】

本明細書で使用される場合、「Ann Arbor病期分類」または「Ann Arbor病期」という用語は、リンパ腫(例えばNHL、例えばFL、例えば以前に処置され

50

ていないFL)の病期の分類のためのシステムを指す。リンパ腫(例えば、NHL)は、4つのAnn Arbor病期の1つとして分類され得る。病期Iは、単一のリンパ節領域または単一のリンパ節外器官もしくは部位の転移を示すリンパ腫を指す。病期IIは、横隔膜の同じ側に2つ以上のリンパ節領域の転移を示すリンパ腫を指す。病期IIIは、リンパ節外の器官もしくは部位の限局性の転移、または脾臓の転移、またはその両方も伴い得る、横隔膜(III)の両側のリンパ節領域の転移を示すリンパ腫を指す。病期IVは、関連するリンパ節肥大を伴うまたは伴わない1つ以上のリンパ節外器官または組織のびまん性または播種性の転移を示すリンパ腫を指す。肝臓転移は常にびまん性であると考えられ、したがって常にAnn Arbor病期IVと考えられる。リンパ構造には、リンパ節、胸腺、脾臓、虫垂、ワルダイエル輪およびパイエル板が含まれる。Carbone, P. P. et al., Cancer Res. 1971, 31(11):1860-1861を参照されたい。

10

【0034】

本明細書で使用される場合、「処置(treatment)」(および「処置する(treat)」または「処置すること(treating)」などのその文法的变化形)は、処置される対象の自然経過を変える試みでの臨床的介入を指し、予防のために、または臨床病態の経過中に実施され得る。処置の望ましい効果には、疾患の発症または再発を予防すること、症候の緩和、疾患の直接的または間接的な病理学的帰結の減弱、転移を予防すること、疾患進行の速度を減少させること、病状の改善または緩和、および寛解または予後の改善が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本発明の抗体は、疾患の発症を遅延させるために、または疾患の進行を遅延させるために使用される。

20

【0035】

本明細書で使用される場合、障害または疾患の「進行を遅らせる」とは、疾患または障害(例えば、以前に処置されていないFL)の発生を延期する、妨げる、遅くする、遅延させる、安定化させる、および/または延期することを指す。この遅延は、病歴および/または処置される個体に応じて様々な長さの期間であり得る。当業者には明らかであるように、十分なまたは有意な遅延は、個体が疾患を発症しないという点で、事実上、予防を包含することができる。例えば、転移の発生などの末期癌を遅延させ得る。

【0036】

「生存を延長させる」とは、処置されていない患者/患者と比べて(例えば、医薬で処置されていない患者/患者と比べて)、または指定されたレベルでバイオマーカーを発現しない患者/患者と比べて、および/または承認された抗腫瘍剤で処置された患者/患者と比べて、処置された患者/患者における全生存期間または無増悪生存期間を増加させることを意味する。客観的奏効は、完全奏効(CR)または部分奏効(PR)を含む測定可能な奏効を指す。

30

【0037】

「低下させる」または「阻害する」とは、例えば、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、またはそれを超える全体的な減少を引き起こす能力を意味する。明確にするために、この用語は、ゼロ(または分析方法の検出限界未満)への低下、すなわち完全な消失または排除も含む。ある特定の実施形態では、低下させるまたは阻害するとは、モスネツズマブの標的用量での変更を加えない、予め設定された投薬と比較した、本発明のステップアップ投薬レジメンを用いたモスネツズマブによる処置後における、サイトカインによって引き起こされる毒性(例えば、サイトカイン放出症候群(CRS))、注入に伴う反応(IRR)、マクロファージ活性化症候群(MAS)、神経毒性、重度の腫瘍崩壊症候群(TLS)、好中球減少症、血小板減少症、上昇した肝臓酵素、および/または中枢神経系(CNS)毒性などの望ましくない事象の低下または阻害を指すことができる。他の実施形態では、低下させるまたは阻害するとは、抗体Fc領域によって媒介される抗体のエフェクター機能を指すことができ、かかるエフェクター機能は、具体的には、補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性

40

50

細胞傷害（ADCC）および抗体依存性細胞食作用（ADCP）を含む。他の実施形態では、低下させるまたは阻害するとは、処置される以前に処置されていないFLの症候、転移の存在もしくはサイズ、または原発腫瘍のサイズを指すことができる。さらに他の実施形態では、癌の再発を低下させるまたは阻害することは、腫瘍もしくは癌の再発、または腫瘍もしくは癌の進行を低下させるまたは阻害する（例えば、FLの進行および／もしくは再発のリスクを低下させるか、またはFLの進行および／もしくは再発を予防する）ことを意味する。

【0038】

本明細書で使用される場合、「投与する」は、化合物（例えば二重特異性抗体、例えば抗CD20／抗CD3二重特異性抗体、例えばモスネツズマブ；例えば、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤、インターロイキン-6受容体（IL-6R）アンタゴニスト、または腫瘍崩壊症候群（TLS）に対する予防薬）または組成物（例えば、薬学的組成物、例えば、二重特異性抗体（例えば、モスネツズマブ）または他の治療剤を含む薬学的組成物）の投与量を対象に与える方法を意味する。本明細書に記載されている方法で利用される化合物および／または組成物は、（例えば、注射によって）皮下に、（例えば、静脈内注入によって）静脈内に、または経口的に投与され得る。

10

【0039】

本明細書における「固定」または「一定」用量の治療剤（例えば、二重特異性抗体）は、患者／患者の体重または体表面積（BSA）に関係なく患者／患者に投与される用量を指す。したがって、この固定用量または一定用量は、mg/kg用量またはmg/m²用量としてではなく、むしろ治療剤の絶対量（例えば、mg）として提供される。

20

【0040】

「対象」または「個体」は哺乳動物である。哺乳動物には、霊長類（例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類、例えばサル）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌおよびウマ）、ウサギ、および齧歯類（例えば、マウスおよびラット）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、対象または個体は、ヒトである。

【0041】

「個体応答」または「応答」は、（1）減速および完全停止を含む疾患進行（例えば、以前に処置されていないFLの進行）のある程度の阻害、（2）腫瘍サイズの低減、（3）隣接する末梢器官および／もしくは組織への癌細胞浸潤の阻害（すなわち、低減、減速または完全停止）、（4）転移の阻害（すなわち、低減、減速または完全停止）、（5）以前に処置されていないFLに関連する1つ以上の症候のある程度の軽減、（6）全生存期間および無増悪生存期間を含む生存期間の長さの増加もしくは延長、ならびに／または（7）処置後の所与の時点における死亡率の減少を含むがこれらに限定されない、対象への利益を示す任意のエンドポイントを使用して評価され得る。いくつかの実施形態では、以前に処置されていないFLの処置に対する奏効は、悪性リンパ腫についてのLugano奏効基準を使用して評価される（Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2014; 32: 1-9）。

30

【0042】

本明細書で使用される悪性リンパ腫の「Lugano基準」または「Lugano応答基準」は、本明細書に記載されている処置の方法に対する（例えば、PET／CTスキャンの）応答査定を評価するための一群の基準である。Lugano基準を以下の表1に記載する。

40

【表 1】

表 1. 悪性リンパ腫応答査定のための L u g a n o 応答基準

応答および部位	P E T - C T をベースとする応答	C T をベースとする応答
完全	完全な代謝応答	完全な放射線学的応答（以下のすべて）
リンパ節およびリンパ外部位	5 P S ^b での残留腫瘍を伴うまたは伴わない、1、2 または 3 ^a のスコア 高い生理的取り込みを伴う、または（例えば、化学療法または骨髄系コロニー刺激因子により）脾臓もしくは骨髄内での活性化を伴うワルダイエル輪または節外部位では、取り込みが正常な縦隔および／または肝臓よりも大きくなり得ることが認識されている。この状況では、組織が高い生理的取り込みを有する場合でさえ、最初の転移部位での取り込みが周囲の正常組織より大きくなければ、完全な代謝応答が推測され得る。	標的リンパ節／節性腫瘍の L D i は、1.5 cm 以下まで退縮しなければならない リンパ外の疾患部位なし
該当なし	該当なし	非存在
臓器肥大	該当なし	正常まで退縮
新規病変	なし	なし
骨髄	骨髄における F D G 集積疾患の証拠なし	形態学的に正常；未定の場合、I H C 陰性
部分的応答	部分的代謝応答	部分的寛解（以下のすべて）
リンパ節およびリンパ外部位	ベースラインおよび任意のサイズの（1つまたは複数）残留腫瘍と比較して取り込みの低下を伴う 4 または 5 ^b のスコア 途中では、これらの所見は、応答性疾患を示唆する 途中では、これらの所見は、応答性疾患を示唆する	最大 6 つの標的の測定可能なリンパ節および節外部位の S P D が 50% 以上減少 病変が小さすぎて C T で測定できない場合は、デフォルト値として 5 × 5 mm を割り当てる もはや目に見えなくなったときには、0 × 0 mm 節が 5 × 5 mm より大きい、正常より小さい場合、計算に実測値を使用する
非測定病変	該当なし	存在しないまたは正常、退縮、但し増加なし
臓器肥大	該当なし	脾臓は、正常よりも長さが 50% 超退縮していなければならない
新規病変	なし	なし
骨髄	正常骨髄における取り込みよりも高いが、ベースラインと比較して低下した残留取り込み（化学療法からの反応性変化に適合する拡散性取り込みは許容される）。節応答の状況で骨髄に持続的な限局性変化が存在する場合、M R I または生検またはインターバルスキャンによるさらなる評価を考慮すべきである。	該当なし

10

20

30

40

50

応答なしまたは安定な疾患	代謝応答なし	安定な疾患
標的リンパ節／節性腫瘍、節外病変	処置の途中または終了時にベースラインからのFDG取り込みに有意な変化がない4または5 ^b のスコア	最大6つの主要な測定可能なリンパ節および節外部位のSPDの、ベースラインからの50%より小さい減少；進行性疾患の基準が満たされていない
非測定病変	該当なし	進行と一致する増加なし
臓器肥大	該当なし	進行と一致する増加なし
新規病変	なし	なし
骨髄	ベースラインからの変化なし	該当なし
進行性疾患	進行性代謝疾患	進行性疾患は、以下のうちの少なくとも1つを必要とする：
個々の標的リンパ節／節性腫瘍	ベースラインからの取り込みの強度の増加を伴う4または5 ^b のスコア、および／または	PPD進行
節外病変	中間または処置の終了時査定で、リンパ腫と一致する新たなFDG集積病巣	LD _i > 1.5 cmおよびPPD最下点から50%以上の増加および2 cm以下の病変については、最下点からのLD _i またはSD _i の増加が0.5 cm、2 cmを超える病変については、1.0 cm脾腫(> 13 cm)の状況では、脾臓の長さは、ベースラインを超えるその従前の増加の程度の50%を超えて増加しなければならない（例えば、15 cmの脾臓は、16 cm超に増加しなければならない）。従前の脾腫がなければ、ベースラインから少なくとも2 cm増加しなければならない。 新規のまたは再発性の脾腫。 既存の非測定病変の新規のまたは明確な進行。
新規病変	別の病因（例えば、感染症、炎症）ではなくリンパ腫と一致する新規のFDG集積病巣；新たな病変の病因に関して不確実である場合、生検またはインターバルスキャンが考慮され得る	以前に回復した病変の再成長。 いずれかの軸における1.5 cmを超える新たな節 いずれかの軸における1.0 cmを超える新たな節外部位；いずれかの軸で1.0 cmを下回る場合、その存在は明確でなければならない、リンパ腫に起因しなければならない。 リンパ腫に起因することが明白な任意のサイズの評価可能な疾患。
骨髄	新規または再発性のFDG集積病巣	新規または再発性の転移

5 PS = 5点尺度；CT = コンピュータ断層撮影；FDG = フルオロデオキシグルコース；IHC = 免疫組織化学；LD_i = 病変の最長横径；MRI = 磁気共鳴画像法；PET = 陽電子放射断層撮影；PPD = LD_iと垂直直径とのクロス積；SD_i = LD_iに垂直な最短軸；SPD = 複数の病変の垂直直径の積の和。

10

20

30

40

50

^a多くの患者において3のスコアは、特に中間スキャンの時点であれば、標準処置により良好な予後を示す。しかしながら、漸減を調査するPETを含む治験では、（過小な処置を回避するために）3のスコアを不十分な応答と見なすことが好ましい場合がある。測定される主要な病変：2つの直径において明確に測定可能であるように選択された、最大の主要なリンパ節、節性腫瘍および節外病変のうち最大6つ。リンパ節は、好ましくは、身体の異なる領域からのものであるべきであり、適切な場合には、縦隔および後腹膜エリアを含むべきである。非節性病変には、実質臓器（例えば、肝臓、脾臓、腎臓、肺）におけるもの、胃腸障害、皮膚病変、または触診で認められるものが含まれる。非測定病変：測定されるものとして選択されなかった任意の疾患；主要な疾患および真に評価可能な疾患は、非測定と見なされるべきである。これらの部位には、主要もしくは測定可能として選択されないまたは測定可能性の要件を満たしていないがなお異常と考えられるあらゆるリンパ節、リンパ節腫瘍および節外部位に加えて、胸水、腹水、骨病変、軟膜疾患、腹部腫瘍ならびに確認し、その後画像診断をすることができない他の病変を含む、測定により定量的に経過観察することが困難な疾患の疑いのある任意の部位である真に評価可能な疾患が含まれる。ワルダイエル輪または節外部位（例えば、消化管、肝臓、骨髄）では、FDG取り込みは、完全な代謝応答を伴う縦隔におけるより大きくなり得るが、（例えば、化学療法または骨髄系増殖因子の結果として骨髄活性化を伴う）周囲の正常な生理的取り込みより高くないはずである。

^bPET 5 PS：1＝バックグラウンドを超える取り込みなし；2＝取り込み≤縦隔；3＝取り込み＞縦隔であるが≤肝臓；4＝肝臓を多少上回る取り込み；5＝肝臓および／または新しい病変よりも著しく高い取り込み；X＝リンパ腫に関連する可能性が低い新しい取り込み領域。

Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2014; 32:1-9を参照されたい。

【0043】

評価のために、標的病変は、2つの直径において測定可能な最大の標的リンパ節、リンパ節腫瘍、または他のリンパ腫性病変の最大6つを含み、患者／患者の全体的な疾患負荷を表す異なる身体領域から同定されるべきであり、転移している場合、縦隔および後腹膜の疾患を含む。ベースラインにおいて、測定可能なリンパ節は、最長直径（LDI）が15mmより大きくなければならない。測定可能な節外疾患は、6つの代表的な測定される病変に含まれ得る。ベースラインにおいて、測定可能な節外病変は、10mmのLDIより大きくなければならない。すべての他の病変（リンパ節性、節外性および評価可能な疾患を含む）は、非標的病変（例えば、皮膚、胃腸、骨、脾臓、肝臓、腎臓、胸水または心膜液貯留、腹水、骨、骨髄）として、非測定疾患として経過観察されるべきである。病変は、時間の経過につれて、分裂することがあり、または融合することがある。分裂した病変の場合、リンパ節の垂直直径（PPD）の個々の積は、分裂した病変のPPDを表すために足し合わされるべきであり、応答を測定するために、このPPDは、残りの病変のPPDの合計に加算される。これらの分離したリンパ節のいずれかまたはすべてのその後の成長が起こる場合、各個別のリンパ節の最下点を使用して進行を判定する。融合した病変の場合、融合した腫瘍のPPDを個々のリンパ節のPPDの合計と比較すべきであり、進行性疾患を示すためには、個々のリンパ節の合計と比較して融合した腫瘍のPPDが50%を超えて増加することが必要である。LDIおよび最小直径（SDI）は、進行を判定するためにもはや必要とされない。

【0044】

本明細書で使用される場合、「客観的奏効率」（ORR）は、完全奏効（CR）率と、部分奏効（PR）率との和を指す。

【0045】

本明細書で使用される場合、「客観的奏効の持続期間」（DOR）は、文書に記録された客観的奏効の最初の発生から、疾患進行、再発または何らかの原因による死亡（いずれか最初に発生した方）までの時間として定義される。

【0046】

本明細書で使用される場合、「完全奏効の持続期間」（DOCR）は、文書に記録された完全奏効の最初の発生から、疾患進行、再発または何らかの原因による死亡（いずれか最初に発生した方）までの時間として定義される。

【0047】

本明細書で使用される場合、「腫瘍負荷」は、癌、例えば NHL、例えば FL を有する対象（例えば、ヒト対象）における腫瘍（例えば、腫瘍細胞または腫瘍塊）の総量を指す。いくつかの実施形態では、腫瘍負荷は、標的病変の直径の合計または標的病変の積和として定義される。特定の実施形態では、腫瘍負荷は、（SPD）標的病変の直径の積和として定義される。いくつかの実施形態では、標的病変の直径は、コンピュータ断層撮影（CT）によって定量化される。

【0048】

「持続的奏効」とは、処置の休止後における、腫瘍成長を低減させることに対する持続的効果を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与段階の開始時のサイズと比較して同じままであるか、またはより小さくなり得る。いくつかの実施形態では、持続的奏効は、処置期間と少なくとも同じ期間、処置期間の少なくとも 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍または 3.0 倍の長さを有する。

【0049】

医薬を用いた処置に対する対象の「有効な応答」または対象の「応答性」および類似の語句は、癌などの疾患もしくは障害の危険性があるかまたは癌などの疾患もしくは障害に罹患している対象に付与される臨床的または治療的利益を指す。一実施形態では、このような利益としては、生存期間（全生存期間および無増悪生存期間を含む）を延長すること、客観的奏効（完全奏効または部分奏効を含む）をもたらすこと、または癌の徴候もしくは症候を改善することのいずれか 1 つまたは複数が挙げられる。

【0050】

処置に対して「有効な応答を有さない」対象とは、生存期間（全生存期間および無増悪生存期間を含む）が延長すること、客観的奏効（完全奏効または部分奏効を含む）がもたらされること、または癌の徴候もしくは症候が改善されることのうちのいずれの 1 つも有しない対象を指す。

【0051】

本明細書で使用される場合、「生存」とは、患者／患者が生き続けていることを指し、全生存および無増悪生存を含む。

【0052】

本明細書で使用される場合、「全生存」（OS）は、群における、特定の期間、例えば診断または処置の時点から 1 年または 5 年後に生存している対象の割合を指す。

【0053】

本明細書で使用される場合、「無増悪生存」（PFS）は、処置されている疾患（例えば、以前に処置されていない FL）が悪化しない、処置中および処置後の時間の長さを指す。無増悪生存は、患者／患者が完全奏効または部分奏効を経験した時間の量、および患者／患者が安定した疾患を経験した時間の量を含み得る。

【0054】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、所望の抗原結合活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体、（例えば、二重特異性抗体）、および抗体断片を含むが、これらに限定されない、様々な抗体構造を包含する。

【0055】

「抗体断片」は、インタクトな抗体が結合する抗原を結合するインタクトな抗体の一部を含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、限定されないが、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂ ダイアボディ、直鎖状抗体、単鎖抗体分子（例えば、scFv）；および抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれる。

【0056】

用語「完全長抗体」、「インタクトな抗体」および「全抗体」は、天然の抗体構造と実質的に類似の構造を有する、または本明細書で定義されるFc領域を含有する重鎖を有する抗体を指すために、本明細書において交換可能に使用される。

【0057】

用語「表面抗原分類3」または「CD3」は、本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、霊長類（例えば、ヒト）ならびに齧歯類（例えば、マウスおよびラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源からの任意の天然CD3を指し、例えば、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD3 α およびCD3 β 鎖を含む。この用語は、「完全長」のプロセシングされていないCD3（例えば、プロセシングされていないまた修飾されていないCD3 ϵ またはCD3 γ ）、および細胞内でのプロセシングからもたらされるCD3の任意の形態を包含する。この用語は、また、例えば、スプライスバリエントまたは対立遺伝子バリエントを含む、CD3の天然に存在するバリエントも包含する。CD3は、例えば、207のアミノ酸長であるヒトCD3 ϵ タンパク質（NCBI参照配列番号NP_000724）、および182のアミノ酸長であるヒトCD3 γ タンパク質（NCBI参照配列番号NP_000064）を含む。

10

【0058】

用語「表面抗原分類20」または「CD20」は、本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、霊長類（例えば、ヒト）ならびに齧歯類（例えば、マウスおよびラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源からの任意の天然CD20を指す。この用語は、「完全長」のプロセシングされていないCD20、および細胞内でのプロセシングからもたらされるCD20の任意の形態を包含する。この用語は、また、例えば、スプライスバリエントまたは対立遺伝子バリエントを含む、CD20の天然に存在するバリエントも包含する。CD20は、例えば、ヒトCD20タンパク質（例えば、NCBI参照配列番号NP_068769.2およびNP_690605.1を参照）を含み、これは、297アミノ酸長であり、例えば、5'UTRの一部を欠くバリエントmRNA転写物（例えば、NCBI参照配列番号NM_021950.3を参照）、またはより長いバリエントmRNA転写物（例えば、NCBI参照配列番号NM_152866.2を参照）から産生され得る。

20

【0059】

「抗CD20／抗CD3二重特異性抗体」、「二重特異性抗CD20／抗CD3抗体」および「CD20およびCD3に結合する抗体」という用語、またはそれらの変形は、モスネツズマブを指す。

【0060】

本明細書で使用される場合、「モスネツズマブ」という用語は、医薬品国際一般名称（INN）リスト117（WHO Drug Information, Vol. 31, No. 2, 2017, p. 304-305）またはCAS登録番号1905409-39-3を有する抗CD20／抗CD3二重特異性抗体を指す。

30

【0061】

本明細書で使用される場合、「レナリドミド」という用語は、CAS登録番号191732-72-6およびIUPAC名（3RS）-3-（4-アミノ-1-オキソー1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンを有する化合物を指す。レナリドミドは、REVLIMID（登録商標）、リナミド、およびレナリドを含む商品名でも知られている。レナリドミドは、DrugBankアクセッション番号DB00480、PubChem CID 216326、および化学式C₁₃H₁₃N₃O₃を有する。

40

【0062】

本明細書で使用される場合、用語「結合する」、「～に特異的に結合する」、または「～に特異的である」は、標的と抗体との間の結合などの測定可能および再現可能な相互作用を指し、これは、生体分子を含む分子の異種集団の存在下において、標的の存在を決定付けるものである。例えば、標的（エピトープであり得る）に特異的に結合する抗体は、この標的を、他の標的に結合するよりも高い親和性、結合活性で、より容易に、および／またはより長い期間にわたって結合する抗体である。一実施形態では、抗体が無関係の標的に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（RIA）によって測定された場合、標的

50

への抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施形態では、標的に特異的に結合する抗体は、 $1\mu\text{M}$ 以下、 100nM 以下、 10nM 以下、 1nM 以下、または 0.1nM 以下の解離定数(K_D)を有する。ある特定の実施形態では、抗体は、異なる種からのタンパク質間で保存されているタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施形態では、特異的結合は、排他的結合を含むことができるが、排他的結合を要しない。本明細書で使用される本用語は、例えば、 10^{-4}M 以下、あるいは 10^{-5}M 以下、あるいは 10^{-6}M 以下、あるいは 10^{-7}M 以下、あるいは 10^{-8}M 以下、あるいは 10^{-9}M 以下、あるいは 10^{-10}M 以下、あるいは 10^{-11}M 以下、あるいは 10^{-12}M 以下の標的に対する K_D 、または $10^{-4}\text{M}\sim 10^{-6}\text{M}$ もしくは $10^{-6}\text{M}\sim 10^{-10}\text{M}$ もしくは $10^{-7}\text{M}\sim 10^{-9}\text{M}$ の範囲の K_D を有する分子によって示され得る。当業者には理解されるように、親和性および K_D 値は逆相関する。抗原への高い親和性は、低い K_D 値により測定される。一実施形態において、用語「特異的結合」は、分子が、いずれの他のポリペプチドまたはポリペプチドエピトープにも実質的に結合することなく、特定のポリペプチドまたは特定のポリペプチド上のエピトープに結合する結合を指す。

10

【0063】

「薬学的製剤」という用語は、調製物中に含有される活性成分の生物学的活性が有効であることを許容する形態であり、かつ製剤を投与する対象にとって許容できないほど有毒であるさらなる構成成分を含有しない調製物を指す。

【0064】

「薬学的に許容され得る担体」は、対象にとって無毒である、活性成分以外の、薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容され得る担体には、緩衝剤、賦形剤、安定剤または防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0065】

本明細書で使用される場合、「化学療法剤」という用語は、以前に処置されていないFLなどの癌の処置において有用な化合物を指す。化学療法剤の例には、EGFR阻害剤（低分子阻害剤を含む（例えば、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）；PD 183805（CI 1033、2-プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-6-キナゾリニル]-、ジヒドロクロリド、Pfizer Inc.）；ZD1839、ゲフィチニブ（IRESSA（登録商標））4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン、AstraZeneca）；ZM 105180（(6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン、Zeneca）；BIBX-1382（N8-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン、Boehringer Ingelheim）；PKI-166（(R)-4-[4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール）；(R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン）；CL-387785（N-[4-[(3-ブromoフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド）；EKB-569（N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド（Wyeth）；AG1478（Pfizer）；AG1571（SU 5271；Pfizer）；ならびにデュアルEGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えばラパチニブ（TYKERB（登録商標）、GSK572016またはN-[3-クロロ-4-[(3フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6-[5-[[[2メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン）；チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、EGFR阻害剤；低分子HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、TAK165（Takeda）；ErbbB2受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害剤であるCP-724,714（PfizerおよびOSI）；デュアルHER阻害剤、例えば、EGFRを優先的に

30

40

50

結合するが、HER2を過剰発現した細胞とEGFRを過剰発現した細胞の両方を阻害するEKB-569 (Wyethから入手可能) ; PKI-166 (Novartis) ; 汎HER阻害剤、例えばカネルチニブ (CI-1033 ; Pharmacia) ; Raf-1阻害剤、例えば、Raf-1シグナル伝達を阻害するアンチセンス剤ISIS-5132 (ISIS Pharmaceuticals) ; 非HER標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えばメシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標)、Glaxo Smithkline) ; 多標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えばスニチニブ (SUTENT (登録商標)、Pfizer) ; VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えばバタラニブ (PTK787 / ZK222584、Novartis / Schering AG) ; MAPK細胞外調節キナーゼI阻害剤CI-1040 (Pharmacia) ; キナゾリン、例えばPD 153035、4-(3-クロロアニリノ)キナゾリン ; ピリドピリミジン ; ピリミドピリミジン ; ピロロピリミジン、例えばCGP 59326、CGP 60261およびCGP 62706 ; ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン ; クルクミン (ジフェルロイルメタン、4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド) ; ニトロチオフエン部分を含むチルホスチン ; PD-0183805 (Warner-Lambert) ; アンチセンス分子 (例えば、HERをコードする核酸に結合するもの) ; キノキサリン (米国特許第5,804,396号) ; チルホスチン (米国特許第5,804,396号) ; ZD6474 (AstraZeneca) ; PTK-787 (Novartis / Schering) ; 汎HER阻害剤、例えばCI-1033 (Pfizer) ; Affinitac (ISIS 3521 ; Isis / Lilly) ; PKI 166 (Novartis) ; GW2016 (Glaxo SmithKline) ; CI-1033 (Pfizer) ; EKB-569 (Wyeth) ; セマキシニブ (Pfizer) ; ZD6474 (AstraZeneca) ; PTK-787 (Novartis / Schering AG) ; INC-1C11 (Imclone) ; ならびにラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)) ; プロテアソーム阻害剤、例えばボルテゾミブ (VELCADE (登録商標)、Millennium Pharm.) ; ジスルフィラム ; 没食子酸エピガロカテキン ; サリノスポラミドA ; カルフィルゾミブ ; 17-AAG (ゲルダナマイシン) ; ラディシコール ; 乳酸脱水素酵素A (LDH-A) ; フルベストラント (FASLODEX (登録商標)、AstraZeneca) ; レトロゾール (FEMARA (登録商標)、Novartis) ; フィナスネート (finasunate) (VATALANIB (登録商標)、Novartis) ; オキサリプラチン (ELOXATIN (登録商標)、Sanofi) ; 5-FU (5-フルオロウラシル) ; ロイコボリン ; ロナファルニブ (SCH 66336) ; ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)、Bayer Labs) ; AG1478、アルキル化剤、例えばチオテパおよびCYTOXAN (登録商標) シクロホスファミド ; スルホン酸アルキル、例えばブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン ; アジリジン、例えばベンゾドーパ (benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ (meturedopa) およびウレドーパ (uredopa) ; アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミドおよびトリメチロメラミンを含むエチレンイミンおよびメチルアメラミン (methyllamelamine) ; アセトゲニン (特にブラタシンおよびブラタシノン) ; カンプトテシン (トポテカンおよびイリノテカンを含む) ; プリオスタチン ; カリスタチン ; CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成アナログを含む) ; クリプトフィシン (特にクリプトフィシン1およびクリプトフィシン8) ; 副腎皮質ホルモン (プレドニゾンおよびプレドニゾロンを含む) ; 酢酸シプロテロン ; フィナステリドおよびデュタステリドを含む5 α -リダクターゼ) ; ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタット ドラスタチン ; アルデスロイキン、タルク デュオカルマイシン (talcduoarmycin) (合成アナログKW-2189およびCB1-TM1を含む) ; エリュテロピン ; パンクラチスタチン ; サルコディクチン (sarcodictyin) ; スポンジスタチン ; ナイトロジェンマス

10

20

30

40

50

タード、例えばクロラムブシル、クロマファジン (chlomaphazine)、クロ
 ロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミン
 オキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン (novembichin)、フェネステ
 リン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタート；ニトロソウレア、例
 えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニ
 ムスチン；エンジン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシンγ1
 およびカリケアマイシンω1）などの抗生物質；ダイネミシンAを含むダイネミシン；ピ
 スホスホネート、例えば、クロドロネート；エスペラミシン；ならびにネオカルチノスタ
 チン発色団および関連色素タンパク質エンジン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン
 、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、カクチノマイシン、カラビシン (10
 carabycin)、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノ
 マイシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-2-メチル-2H-ピリジン-6-イル
 キソルビシン、シアノモルフォリノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシンお
 よびデオキシドキソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロ
 マイシン、マイトマイシンCなどのマイトマイシン類、ミコフェノール酸、ノガラマイシ
 ン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマ
 イシン (quelamycin)、ロドルビシン (rodorubicin)、ストレプ
 トニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシ
 ン；代謝拮抗剤、例えばメトトレキサートおよび5-フルオロウラシル (5-FU)；葉
 酸アナログ、例えばデノブテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサ
 ート；プリンアナログ、例えばフルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チ
 オグアニン；ピリミジンアナログ、例えばアンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジ
 ン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン
 、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロ
 ン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗アドレナリン薬、例えば
 アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えばフロリン酸 (fro
 llinic acid)；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリ
 ン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトレキサ
 ート (edatraxate)；デフォファミン (defofamine)；デメコルチ
 ン；ジアジクオン；エルフォミチン (elfomithine)；酢酸エリブチニウム；
 エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン
 ；マイタンシノイド、例えばマイタンシンおよびアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキ
 サントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシ
 ン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S
 K（登録商標）多糖類複合体 (JHS Natural Products)；ラゾキサ
 ン；リゾキシシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2
 , 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にT-2毒素、ベラク
 リンA、ロリジンAおよびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マン
 ノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン (gacy
 tosine)；アラビノシド（「Ara-C」）；チオテパ；クロラムブシル；GEM
 ZAR（登録商標）（ゲムシタビン）；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレ
 キサート；エトボシド (VP-16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ノバントロ
 ン；テニボシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン (40
 XELODA（登録商標）)；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害
 剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン (DMFO)；レチノイド、例えばレ
 チノイン酸；ならびに上記のいずれの薬学的に許容され得る塩、酸、プロドラッグおよび
 誘導体が含まれる。

【0066】

化学療法剤にはまた、(i) 例えば、タモキシフェン (NOLVADEX（登録商標）
 ；クエン酸タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフ

10

20

30

40

50

エン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストンおよびFARESTON（登録商標）（クエン酸トレミフィン）を含む、抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）などの、腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤；（ii）副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE（登録商標）（酢酸メゲストロール）、AROMASIN（登録商標）（エキセメスタン；Pfizer）、フォルメスタニー、ファドロゾール、RIVISOR（登録商標）（ボロゾール）、FEMARA（登録商標）（レトロゾール；Novartis）、およびARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール；AstraZeneca）；（iii）フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリンなどの抗アンドロゲン；ブセレリン、トリプテレリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全トランス型レチノイン酸、フェンレチニド、ならびにトロキサシタピン（1，3-ジオキサランヌクレオシドシトシンアナログ）；（iv）プロテインキナーゼ阻害剤；（v）脂質キナーゼ阻害剤；（vi）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC-アルファ、RalfおよびH-Ras；（vii）VEGF発現阻害剤（例えば、ANGIOZYME（登録商標））およびHER2発現阻害剤などのリボザイム；（viii）遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）およびVAXID（登録商標）などのワクチン；（ix）ピンカ（例えば、ピンクリスチンおよびピンブラスチン）、NAVELBINE（登録商標）（ビノレルビン）、タキサン（例えば、パクリタキセル、nab-パクリタキセル、およびドセタキセル）、トポイソメラーゼII阻害剤（例えば、ドキシソルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、エトポシドおよびブレオマイシン）、およびDNAアルキル化剤（例えば、タモキシゲン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキセート、5-フルオロウラシル、およびara-C）を含む増殖阻害剤；ならびに（x）上記のいずれもの薬学的に許容され得る塩、酸、プロドラッグ、および誘導体が含まれる。

10

20

30

40

50

【0067】

「化学免疫療法」という用語は、化学療法剤および免疫療法剤の両方を含む併用療法を指す。いくつかの実施形態では、化学免疫療法は、癌、例えばCD20陽性癌、例えばNHL、例えばFLを処置するために使用される。いくつかの実施形態では、免疫療法剤としては、抗体、例えば抗CD20抗体（例えば、抗CD20モノクローナル抗体）が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体または抗CD20モノクローナル抗体は、リツキシマブまたはオビヌツズマブである。いくつかの実施形態では、化学免疫療法は、R-CHOPを含む。

【0068】

本明細書で使用される場合、「細胞傷害剤」という用語は、細胞に有害である（例えば、細胞死を引き起こすか、増殖を阻害するか、またはそうでなければ細胞機能を妨害する）任意の薬剤を指す。細胞傷害剤としては、放射性同位体（例えば、 ^{211}At 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{212}Pb 、およびLuの放射性同位体）；化学療法剤；核酸分解酵素などの酵素およびその断片；ならびに毒素、例えば細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素的に活性な毒素（その断片および／またはバリエーションを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な細胞傷害剤は、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質剤、トポイソメラーゼII阻害剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼI阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法薬、アポトーシス促進剤、LDH-Aの阻害剤、脂肪酸生合成の阻害剤、細胞周期シグナル伝達阻害剤、HDAC阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ならびに癌代謝の阻害剤から選択され得る。一例では、細胞傷害剤は白金系化学療法剤（例えば、カルボプ

ラチンまたはシスプラチン)である。一例では、細胞傷害剤は、EGFRのアンタゴニスト、例えば、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(例えば、エルロチニブ)である。一例では、細胞傷害剤は、RAF阻害剤、例えばBRAFOおよび／またはCRAF阻害剤である。一例では、RAF阻害剤はベムラフェニブである。一例では、細胞傷害剤はPI3K阻害剤である。

【0069】

「添付文書」という用語は、治療用製品の市販パッケージに通例含まれる説明書であって、そのような治療用製品の使用に関する適応症、用法、用量、投与、併用療法、禁忌および／または警告についての情報を含む説明書を指すために使用される。

【0070】

III. 治療方法

併用療法としてのモスネツズマブおよびレナリドミドの投与によって、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫(FL)を有する対象を処置する方法が本明細書において提供される。特に、本発明は、モスネツズマブの皮下投与およびレナリドミドの経口投与によって、1/L FLを有する対象を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、FLはグレード分類されたFLである(例えば、グレード1、2または3aであるが、グレード3b FLではない)。いくつかの実施形態では、各対象のFLは、リンパ系新生物の世界保健機関分類(Swerdlow SH, et al. Blood 2016; 127: 2375-90で参照される)によるグレード1、2または3aであるが、3bではないと組織学的に実証されている。

【0071】

いくつかの例では、対象は、限定されないが、以下を含む、いずれの標準的なまたは治験の抗癌療法によっても処置されることがない。(i)本発明の方法のモスネツズマブの第1の用量(例えば、C1D1用量)の投与前12ヶ月以内のレナリドミド曝露；(ii)本発明の方法のモスネツズマブの第1の用量(例えば、C1D1用量)の投与前12ヶ月以内のフルダラビンまたはアテムツズマブ；(iii)本発明の方法のモスネツズマブの第1の用量(例えば、C1D1用量)の投与前12週間以内の放射性イムノコンジュゲート；(iv)本発明の方法のモスネツズマブの第1の用量(例えば、C1D1用量)の投与前4週間以内のモノクローナル抗体または抗体-薬物コンジュゲートによる従前の抗リンパ腫処置；および(v)本発明の方法のモスネツズマブの第1の用量(例えば、C1D1用量)の投与前の、4週間以内または薬物の5半減期以内(いずれか短い方)に、いずれかの化学療法剤による処置、またはいずれかの他の抗癌剤(治験薬またはその他)による処置。

【0072】

いくつかの実施形態では、対象は、濾胞性リンパ腫研究グループ(GELF)基準(Rice et al., J Clin Oncol. 15(3): 1110-1117, 1997)に基づいて、以前に処置されていないFLを処置するために全身療法を必要とすると以前に判定されている。

【0073】

A. モスネツズマブおよびレナリドミドの投薬のための治療方法

本発明は、併用療法としてのモスネツズマブおよびレナリドミドの投与によって、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫(FL)を有する対象を処置する方法に関する。特に、本発明は、以前に処置されていないFLを有する対象を、モスネツズマブの皮下投与およびレナリドミドの経口投与によって処置する方法に関する。

【0074】

一態様において、本発明は、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫(FL)を有する対象を処置する方法であって、第1の21日(±1日)の投薬サイクルおよび第2の28日(±1日)の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、(a)前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8(±1日)目および15(±1日)目に皮下投与される

モスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は、約5mg(例えば、5mg±0.01mg、±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、または±1mg;例えば、5mg)であり、前記C1D2は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)であり、および前記C1D3は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)であり、(b)前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)であり、および(c)前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1~21日目に毎日、約5mg~約20mg(例えば、約5mg~約10mg、約10mg~約15mg、約15mg~約20mg、または約5mg~約15mg;例えば、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20mg)のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、3用量投薬サイクル(すなわち、モスネツズマブの3つの用量を含む)である。

10

20

30

40

50

【0075】

いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれより多く)の追加の投薬サイクルを含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、1~10(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10)の追加の投薬サイクルを含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、10の追加の投薬サイクルを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかの長さは、約28日(±1日)間である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのそれぞれの長さは、約28日(±1日)間である。

【0076】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、モスネツズマブの追加の単一用量を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルの各々は、モスネツズマブの追加の単一用量を含む。いくつかの実施形態では、前記方法は、前記1つ以上の追加の投薬サイクルの各々の1日目に、モスネツズマブの各々の追加の単一用量を前記対象に皮下投与することを含む。いくつかの実施形態では、モスネツズマブの追加の単一用量は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)である。いくつかの実施形態では、モスネツズマブの各々の追加の単一用量は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)である。

【0077】

いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第1の投薬サイクル中に投与されない。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれより多く)の追加の投薬サイクルのいずれかの間に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、10の追加の投薬サイクルのいずれかの間に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、10の追加の投薬

サイクルの各々の間に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、レナリドミドの投与を含む追加の投薬サイクルの各々の1～21日目に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、レナリドミドの投与を含むいずれかの投薬サイクルの最後の7日(±1日)間に投与されない。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、約10mg(例えば、10mg±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、または±2mg;例えば、10mg)の用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、約20mg(例えば、20mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、または±4mg;例えば、20mg)の用量で投与される。

10

【0078】

一態様において、本発明は、以前に処置されていないFLを有する対象を処置する方法であって、第1の21日(±1日)の投薬サイクルおよび第2の28日(±1日)の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、(a)前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8(±1日)目および15(±1日)目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は、約5mg(例えば、5mg±0.01mg、±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、または±1mg;例えば、5mg)であり、前記C1D2は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)であり、および前記C1D3は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)であり、(b)前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)であり、および(c)前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日、約10mg(例えば、10mg±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、または±2mg;例えば、10mg)のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。

20

30

【0079】

一態様において、本発明は、以前に処置されていないFLを有する対象を処置する方法であって、第1の21日(±1日)の投薬サイクルおよび第2の28日(±1日)の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、(a)前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8(±1日)目および15(±1日)目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は、約5mg(例えば、5mg±0.01mg、±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、または±1mg;例えば、5mg)であり、前記C1D2は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)であり、(b)前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)であり、および(c)前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日、約10mg(例えば、10mg±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、または±2mg;例えば、10mg)のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。

40

50

、45 mg) であり、および前記 C 1 D 3 は、約 45 mg (例えば、45 mg $\pm$ 0.1 mg、 $\pm$ 0.2 mg、 $\pm$ 0.3 mg、 $\pm$ 0.4 mg、 $\pm$ 0.5 mg、 $\pm$ 0.75 mg、 $\pm$ 1 mg、 $\pm$ 1.5 mg、 $\pm$ 2 mg、 $\pm$ 3 mg、 $\pm$ 4 mg、 $\pm$ 5 mg、 $\pm$ 6 mg、 $\pm$ 7 mg、 $\pm$ 8 mg、または $\pm$ 9 mg ; 例えば、45 mg) であり、(b) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1) を含み、前記 C 2 D 1 は、約 45 mg (例えば、45 mg $\pm$ 0.1 mg、 $\pm$ 0.2 mg、 $\pm$ 0.3 mg、 $\pm$ 0.4 mg、 $\pm$ 0.5 mg、 $\pm$ 0.75 mg、 $\pm$ 1 mg、 $\pm$ 1.5 mg、 $\pm$ 2 mg、 $\pm$ 3 mg、 $\pm$ 4 mg、 $\pm$ 5 mg、 $\pm$ 6 mg、 $\pm$ 7 mg、 $\pm$ 8 mg、または $\pm$ 9 mg ; 例えば、45 mg) であり、および (c) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ~ 21 日目に毎日、約 20 mg (例えば、20 mg、 $\pm$ 0.05 mg、 $\pm$ 0.1 mg、 $\pm$ 0.2 mg、 $\pm$ 0.3 mg、 $\pm$ 0.4 mg、 $\pm$ 0.5 mg、 $\pm$ 0.75 mg、 $\pm$ 1 mg、 $\pm$ 1.5 mg、 $\pm$ 2 mg、 $\pm$ 3 mg、または $\pm$ 4 mg ; 例えば、20 mg) のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。

10

【0080】

一態様において、本発明は、以前に処置されていない F L を有する対象を処置する方法であって、第 1 の 21 日 ($\pm$ 1 日) の投薬サイクルおよび 11 のこれに続く 28 日 ($\pm$ 1 日) の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 ($\pm$ 1 日) 目および 15 ($\pm$ 1 日) 目に皮下投与されるモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は、約 5 mg (例えば、5 mg $\pm$ 0.01 mg、 $\pm$ 0.025 mg、 $\pm$ 0.05 mg、 $\pm$ 0.075 mg、 $\pm$ 0.1 mg、 $\pm$ 0.2 mg、 $\pm$ 0.3 mg、 $\pm$ 0.4 mg、 $\pm$ 0.5 mg、 $\pm$ 0.75 mg、または $\pm$ 1 mg ; 例えば、5 mg) であり、前記 C 1 D 2 は、約 45 mg (例えば、45 mg $\pm$ 0.1 mg、 $\pm$ 0.2 mg、 $\pm$ 0.3 mg、 $\pm$ 0.4 mg、 $\pm$ 0.5 mg、 $\pm$ 0.75 mg、 $\pm$ 1 mg、 $\pm$ 1.5 mg、 $\pm$ 2 mg、 $\pm$ 3 mg、 $\pm$ 4 mg、 $\pm$ 5 mg、 $\pm$ 6 mg、 $\pm$ 7 mg、 $\pm$ 8 mg、または $\pm$ 9 mg ; 例えば、45 mg) であり、および前記 C 1 D 3 は、約 45 mg (例えば、45 mg $\pm$ 0.1 mg、 $\pm$ 0.2 mg、 $\pm$ 0.3 mg、 $\pm$ 0.4 mg、 $\pm$ 0.5 mg、 $\pm$ 0.75 mg、 $\pm$ 1 mg、 $\pm$ 1.5 mg、 $\pm$ 2 mg、 $\pm$ 3 mg、 $\pm$ 4 mg、 $\pm$ 5 mg、 $\pm$ 6 mg、 $\pm$ 7 mg、 $\pm$ 8 mg、または $\pm$ 9 mg ; 例えば、45 mg) であり、(b) 前記第 2 ~ 第 12 の投薬サイクルは、各々、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1 ~ C 12 D 1) を含み、各単一用量 C 2 D 1 ~ C 12 D 1 は、約 45 mg (例えば、45 mg $\pm$ 0.1 mg、 $\pm$ 0.2 mg、 $\pm$ 0.3 mg、 $\pm$ 0.4 mg、 $\pm$ 0.5 mg、 $\pm$ 0.75 mg、 $\pm$ 1 mg、 $\pm$ 1.5 mg、 $\pm$ 2 mg、 $\pm$ 3 mg、 $\pm$ 4 mg、 $\pm$ 5 mg、 $\pm$ 6 mg、 $\pm$ 7 mg、 $\pm$ 8 mg、または $\pm$ 9 mg ; 例えば、45 mg) であり、および (c) 前記第 2 ~ 第 12 の投薬サイクルは、各々、各投薬サイクルの 1 ~ 21 日目に毎日、約 10 mg (例えば、10 mg $\pm$ 0.025 mg、 $\pm$ 0.05 mg、 $\pm$ 0.075 mg、 $\pm$ 0.1 mg、 $\pm$ 0.2 mg、 $\pm$ 0.3 mg、 $\pm$ 0.4 mg、 $\pm$ 0.5 mg、 $\pm$ 0.75 mg、 $\pm$ 1 mg、または $\pm$ 2 mg ; 例えば、10 mg) のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。

20

30

40

【0081】

一態様において、本発明は、以前に処置されていない F L を有する対象を処置する方法であって、第 1 の 21 日 ($\pm$ 1 日) の投薬サイクルおよび 11 のこれに続く 28 日 ($\pm$ 1 日) の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 ($\pm$ 1 日) 目および 15 ($\pm$ 1 日) 目に皮下投与されるモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は、約 5 mg (例えば、5 mg $\pm$ 0.01 mg、 $\pm$ 0.025 mg、 $\pm$ 0.05 mg、 $\pm$ 0.075 mg、 $\pm$ 0.1 mg、 $\pm$ 0.2 mg、 $\pm$ 0.3 mg、 $\pm$ 0.4 mg、 $\pm$ 0.5 mg、 $\pm$ 0.75 mg、または $\pm$ 1 mg ; 例えば、5 mg) であ

50

り、前記C1D2は、約45mg（例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg；例えば、45mg）であり、および前記C1D3は、約45mg（例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg；例えば、45mg）であり、（b）前記第2～第12の投薬サイクルは、各々、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量（C2D1～C12D1）を含み、各単一用量C2D1～C12D1は、約45mg（例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg；例えば、45mg）であり、および（c）前記第2～第12の投薬サイクルは、各々、各投薬サイクルの1～21日目に毎日、約20mg（例えば、20mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、または±4mg；例えば、20mg）のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。

10

【0082】

いくつかの実施形態では、FLは、リンパ系新生物の世界保健機関分類（Swerdlow SH, et al. Blood 2016; 127: 2375-90で参照される）によるグレード1、2または3aであるが、3bではないと組織学的に実証されている。

20

【0083】

いくつかの実施形態では、対象は、濾胞性リンパ腫研究グループ（GELF）基準（Rice et al., J Clin Oncol. 15 (3): 1110-1117, 1997）に基づいて、以前に処置されていないFLを処置するために全身療法を必要とすると以前に判定されている。

【0084】

いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0085】

本明細書に記載されているすべての方法に関して、モスネツズマブおよびレナリドミドは、良質な医療のための原則と一致する様式で製剤化され、投薬され、投与される。この文脈における考慮の要因には、処置されている特定の障害、処置されている特定の哺乳動物、個々の対象の臨床的症状、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与のスケジュール管理および医療従事者に既知の他の要因が含まれる。モスネツズマブおよびレナリドミドは、問題の障害を予防もしくは処置するために、ならびに／または有害事象および／もしくは有害事象に関連する症候の割合を低下させ、その重症度を低下させ、それを処置もしくは予防するために現在使用されている1つ以上の追加の薬剤（例えば、治療剤）とともに製剤化され、組み合わせて投与され、またはともに使用される必要はないが、任意に、前記の1つ以上の追加の薬剤（例えば、治療剤）とともに製剤化され、組み合わせて投与され、またはともに使用されてもよい。このような他の薬剤の有効量は、製剤中に存在するモスネツズマブおよび／またはレナリドミドの量、障害または処置の種類、有害事象の種類ならびに本明細書で論述されている他の要因に依存する。モスネツズマブおよびレナリドミドは、一連の処置の間、対象に適切に投与され得る。モスネツズマブおよびレナリドミドが同じ日に投与される場合、レナリドミドは、モスネツズマブの投与より前に、対象に投与される。

30

40

【0086】

B. 有害事象を軽減するための投薬戦略

本発明は、併用療法としてのモスネツズマブおよびレナリドミドの投与によって、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象を処置する方法に関する。いく

50

つかの実施形態では、本明細書に記載されている治療および投薬レジメンは、記載されている投薬レジメンで処置される以前に処置されていないFLを有する対象において許容され得る安全性プロファイルを提供する。

【0087】

1. CRSの症候およびグレード分類

本明細書に記載されている方法のいずれもが、サイトカイン放出症候群（CRS）、例えば、上記の方法のいずれかの開始後のCRS事象について対象をモニタリングすることを含み得る。現在の臨床的対応は、個々の徴候および症候を処置すること、支持療法を提供すること、および高い投与量のコルチコステロイドを使用して炎症反応を弱めることを試みることに重点が置かれている。しかしながら、この手法は、特に遅い介入の事例において、必ずしも成功するとは限らない。本明細書に記載される方法によって使用されるCRSグレード分類基準は、軽度、中等度、重度または生命を脅かすCRSを定義し、臨床試験全体にわたる報告を調和させてCRSの迅速な認識および処置を可能にするために、米国移植細胞療学会（ASTCT）によって公表されている（Lee et al. Biol Blood Marrow Transplantation. 25（4）：625－638，2019）。ASTCT基準は、客観的であり、適用が容易であり、CRSの重症度をより正確に分類することを意図している。このCRSグレード分類システムを以下の表2に示す。

【表2】

表2. CRSグレード分類システム

CRS パラメータ	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
発熱	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$
以下を伴う				
低血圧症	なし	昇圧剤を必要としない	バソプレシンありまたはなしで昇圧剤を必要とする	複数の昇圧剤（バソプレシンを除く）を必要とする
および／または				
低酸素症	なし	低流入量（low-flow）鼻カニューレまたはブローバイを必要とする	高流量鼻カニューレ、フェイスマスク、非再呼吸式マスクまたはベンチュリマスクを必要とする	陽圧（例えば、CPAP、BiPAP、挿管および人工呼吸）を必要とする

ASTCT＝米国移植細胞治療学会；BiPAP＝バイレベル気道陽圧；CPAP＝持続的気道陽圧；CRS＝サイトカイン放出症候群；CTCAE＝有害事象共通用語規準。

【0088】

発熱は、他の原因に起因しない 38°C 以上の体温として定義される。CRSを有し、次いで、トシリズマブまたはコルチコステロイドなどの解熱療法または抗サイトカイン療法を受ける対象においては、その後のCRS重症度をグレード分類するために発熱はもはや必要とされない。この場合、CRSグレード分類は、低血圧症および／または低酸素症によって決定される。

【0089】

CRSグレードは、他の原因に起因しないより重篤な事象、低血圧症または低酸素症によって決定される。例えば、 39.5°C の体温、1つの昇圧剤を必要とする低血圧症、および低一流量鼻カニューレを必要とする低酸素症を有する対象は、グレード3のCRSに分類される。

【0090】

低流量鼻カニューレは、 $\leq 6\text{ L}/\text{分}$ で送達される酸素として定義される。低流量はまた、時には小児科で使用されるブローバイ酸素送達を含む。高流量鼻カニューレは、 $>$

6 L / 分で送達される酸素として定義される。

【0091】

CRSには、IFN- γ 、IL-6、およびTNF- α レベルの著しい上昇を含む、多様なサイトカイン類の上昇が伴う。新たに登場している証拠は、特に、IL-6をCRSにおける中心的なメディエータとして意味付ける。IL-6は、様々な細胞型により産生される炎症誘発性の多機能サイトカインであり、T細胞活性化を含む多種多様な生理学プロセスに関与することが示されている。誘発因子にかかわらず、CRSには、高いIL-6レベルが伴い (Nagorsen et al. Cytokine. 25 (1): 31-5, 2004; Lee et al. Blood. 124 (2): 188-95, 2014); Doesegger et al. Clin. Transl. Immunology. 4 (7): e39, 2015)、IL-6は、CRSの重症度と相関し、グレード4または5のCRS事象を経験する対象は、CRSを経験しないか、またはより軽度のCRS (グレード0~3) を経験する対象と比較して、はるかに高いIL-6レベルを有する (Chen et al. J. Immunol. Methods. 434: 1-8, 2016)。

10

【0092】

したがって、2段階分割用量漸増投薬レジメン中に対象において観察されるCRSを管理するためにIL-6媒介性シグナル伝達を阻害する薬剤を使用してIL-6の炎症作用を遮断することは、CD20陽性細胞増殖性障害 (例えば、B細胞増殖性障害) の処置においてT細胞機能に悪影響を及ぼすこと、またはモスネツズマブ療法の有効性もしくは臨床的利益を減弱させることが予想されない、ステロイド処置の代替法である。

20

【0093】

対象が、CRS事象の症候を処置するためにIL-6Rアンタゴニストを投与してから24時間以内に消散しないか、または悪化するCRS事象を有する場合、方法は、CRS事象を管理するためにIL-6Rアンタゴニストの1つ以上の追加用量を対象に投与することをさらに含み得る。CRS事象がIL-6Rアンタゴニストの投与を通じて管理されない場合、対象は、メチルプレドニゾンまたはデキサメタゾンなどのコルチコステロイドを投与され得る。

【0094】

2. 他の有害事象およびグレード分類

30

本明細書に記載されている方法のいずれもが、追加の非CRS有害事象について対象をモニタリングすることを含み得る。国立癌研究所有害事象共通用語規準バージョン5 (NCI CTCAE v5.0) に従って判定された重症度を有する、身体所見および有害事象の発生率、性質および重症度。CRS以外に、モスネツズマブおよび／またはレナリドミドによる処置を受けている患者において報告される最も一般的な有害事象の1つは、好中球減少症 (例えば、発熱性好中球減少症) である。

【0095】

好中球減少症は、白血球の1種である好中球の血球数が異常に低いことを特徴とする。好中球減少症は、感染のリスク増加をもたらし得る。成人の好中球絶対数 (ANC) の一般に認められている基準範囲は、1,500~8,000細胞/ μ L血液である。軽度の好中球減少症は、1,000~1,500細胞/ μ LのANC (グレード1~2) を特徴とし; 中等度の好中球減少症は、500~1,000細胞/ μ LのANC (グレード3) を特徴とし、重度の好中球減少症は、500細胞/ μ L未満のANC (グレード4) を特徴とする。発熱性好中球減少症 (グレード3+好中球減少症) は、38.3°Cを超える単一の体温測定または1時間超の38°Cを超える持続的体温測定のいずれかに加えて、ANCが1,000細胞/ μ L未満であることを特徴とする。

40

【0096】

腫瘍崩壊症候群 (TLS) は、NHLを含む血液悪性腫瘍における抗腫瘍療法のリスクである。TLSに関連する代謝異常 (Howard Criteria; Howard et al. N. Engl. J. Med. 364 (19) 1844-1854, 2011

50

）を以下の表 3 に記載する。

【表 3】

表 3. 臨床検査的および臨床的腫瘍崩壊症候群に関連する代謝異常

代謝異常	臨床検査的 T L S の分類基準	臨床的 T L S の分類基準
高尿酸血症	成人では尿酸が 8.0 mg/dL ($475.8 \mu\text{mol/L}$) 以上、または小児では年齢における U L N 範囲を上回る	
高リン血症	成人ではリンが 4.5 mg/dL (1.5 mmol/L) を超える、または小児では 6.5 mg/dL (2.1 mmol/L) を超える	
高カリウム血症	カリウム $> 6.0 \text{ mmol/L}$	おそらくまたは確実に高カリウム血症によって引き起こされた不整脈または突然死
低カルシウム血症	補正カルシウム $< 7.0 \text{ mg/dL}$ (1.75 mmol/L) またはイオン化カルシウム $< 4.5 \text{ mg/dL}$ ($< 1.12 \text{ mmol/L}$)	不整脈、突然死、痙攣、神経筋易刺激性（テタニー、感覚異常、手足痙攣、トルソー徴候、クボスチック徴候、喉頭痙攣または気管支痙攣）、低血圧症、またはおそらくもしくは確実に低カルシウム血症によって引き起こされた心不全
急性腎障害	該当なし	血清クレアチニンレベルの 0.3 mg/dL ($26.5 \mu\text{mol/L}$) の増加（またはベースラインクレアチニン測定値が入手できない場合には、単一の値 $> 1.5 \times$ 年齢—適切な U L N 範囲）、または 6 時間で 0.5 mL/kg/時間 を下回る平均尿量として定義される乏尿の存在

T L S = 腫瘍崩壊症候群；U L N = 正常の上限。注：T L S は、国立癌研究所有害事象共通用語規準、バージョン 5.0 に従ってグレード分類されるべきである。

【0097】

臨床検査的 T L S では、治療の開始前 3 日以内にまたは開始後最長 7 日までに、同じ 24 時間の期間中に、2 つ以上の代謝異常が存在しなければならない。臨床的 T L S は、臨床検査的 T L S の存在に加えて、クレアチニンレベルの増加、痙攣、不整脈、または死亡を必要とする。急性腎障害は、クレアチニンレベルの 0.3 mg/dL ($26.5 \mu\text{mol/L}$) の増加または 6 時間以上続く乏尿の期間として定義される。定義により、急性腎障害が存在する場合、患者は臨床的 T L S を有する（Levin et al. Am. J. Kidney Dis. 50 (1) : 1–4, 2007）。

【0098】

モスネツズマブおよびレナリドミドは B 細胞殺傷の可能性を有するので、モスネツズマブの開始前における T L S の予防の必要性とともに、すべての患者における T L S の潜在的リスクを考慮しなければならない。

【0099】

すべての患者は、投薬サイクル 1 および 2 の間、治験薬投与の前に T L S に対する予防を受ける。予防ガイドラインには、以下のものが含まれる：

・モスネツズマブの第 1 の用量の 24～48 時間前に開始するおよそ 2～3 L / 日の水分摂取からなる水分補給。

－患者が試験処置の投与のために入院する場合には、モスネツズマブ投与の終了時に、 $150 \sim 200 \text{ mL/時間}$ の速度での I V 水分補給が始まり、その後少なくとも 24 時間継続すべきである。

－患者が外来で試験処置を受ける場合には、水分摂取は、モスネツズマブ投与後少なくとも 24 時間、およそ 2～3 L / 日で維持されるべきである。

－特別な医療上のニーズを有する個人については、水分供給速度の変更が検討される

べきである。

・尿酸を低下させるための薬剤の投与：

－治験責任医師の裁量で、アロプリノール（例えば、用量の72時間前に300mg／日を経口的に開始し、その後3～7日間継続する）が投与されるべきである。

－試験処置前に上昇した尿酸レベルを有するか、またはT L Sのリスクが高いと考えられる患者については、禁忌でない限り、ラスブリカーゼ（例えば、モスネツズマブの第1の用量の前に30分にわたって0.2mg／kg I V、およびその後最長5日間毎日）を投与すべきである（E l i t e k（登録商標）[ラスブリカーゼ]米国添付文書）。

－アロプリノール／ラスブリカーゼによる処置は、上記のように、またはT L Sの臨床検査所見が観察された場合には、血清尿酸もしくは他の検査パラメータの正常化まで継続すべきである。

10

【0100】

T L Sのリスクが高い患者は、もはや患者がT L Sのリスクを有すると考えられなくなるまで、モスネツズマブおよびレナリドミドのそれぞれのその後の用量に伴って、アロプリノールまたはラスブリカーゼによる予防および十分な水分補給を受け続けるべきである。サイクル1の間に臨床的または臨床検査的T L Sを発症する患者は、最適な水分補給およびモニタリングのために、その後のサイクルの間、入院について検討されるべきである。

【0101】

T L Sのハワード基準（上記表3を参照）が試験中のいずれかの時点で満たされた場合（2つ以上の電解質検査異常が同時に存在する）、または、T L S関連パラメータにおける医学的に関連する検査異常もしくは臨床的T L Sの徴候（例えば、血清クレアチニンの増加または不整脈）が存在する場合には、試験処置は保留されるべきであり、試験処置が再開される前に検査異常の正常化まで患者を入院させ、十分に処置すべきである。

20

【0102】

3. 許容され得る安全性プロファイルを有する投薬レジメン

一態様において、本発明は、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（F L）を有する対象を処置する方法であって、第1の21日（±1日）の投薬サイクルおよび第2の28日（±1日）の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、（a）前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8（±1日）目および15（±1日）目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量（C 1 D 1）、第2の用量（C 1 D 2）および第3の用量（C 1 D 3）を含み、前記C 1 D 1は、約5mg（例えば、5mg±0.01mg、±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、または±1mg；例えば、5mg）であり、前記C 1 D 2は、約45mg（例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg；例えば、45mg）であり、および前記C 1 D 3は、約45mg（例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg；例えば、45mg）であり、（b）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量（C 2 D 1）を含み、前記C 2 D 1は、約45mg（例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg；例えば、45mg）であり、および（c）前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日、約5mg～約20mg（例えば、約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、または約5mg～約15mg；例えば、約5、6、7、8、9、10、11、12、13

30

40

50

、14、15、16、17、18、19、または20mg)のレナリドミドを経口投与することをさらに含む、方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、3用量投薬サイクル(すなわち、モスネツズマブの3つの用量を含む)である。

【0103】

いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれより多く)の追加の投薬サイクルを含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、1~10(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10)の追加の投薬サイクルを含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、10の追加の投薬サイクルを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかの長さは、約28日(±1日)間である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのそれぞれの長さは、約28日(±1日)間である。

10

【0104】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、モスネツズマブの追加の単一用量を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルの各々は、モスネツズマブの追加の単一用量を含む。いくつかの実施形態では、前記方法は、前記1つ以上の追加の投薬サイクルの各々の1日目に、モスネツズマブの各々の追加の単一用量を前記対象に皮下投与することを含む。いくつかの実施形態では、モスネツズマブの追加の単一用量は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)である。いくつかの実施形態では、モスネツズマブの各々の追加の単一用量は、約45mg(例えば、45mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg、±5mg、±6mg、±7mg、±8mg、または±9mg;例えば、45mg)である。

20

【0105】

いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第1の投薬サイクル中に投与されない。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれより多く)の追加の投薬サイクルのいずれかの間に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、10の追加の投薬サイクルのいずれかの間に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、10の追加の投薬サイクルの各々の間に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、レナリドミドの投与を含む追加の投薬サイクルの各々の1~21日目に経口投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、レナリドミドの投与を含むいずれかの投薬サイクルの最後の7日(±1日)間に投与されない。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、約10mg(例えば、10mg±0.025mg、±0.05mg、±0.075mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、または±2mg;例えば、10mg)の用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、約20mg(例えば、20mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.4mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、または±4mg;例えば、20mg)の用量で投与される。

30

40

【0106】

いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、コルチコステロイドの投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の投薬サイクルは、コルチコステロイドの投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、コルチコステロイドの投与を含む。いくつかの実施形態では、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、コルチコステロイドの単一用量が対象に投与される。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンを含む。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、静脈内または経口投与される。いくつか

50

の実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾンを含み、約 20 mg（例えば、20 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、または ± 4 mg；例えば、20 mg）の用量で投与される。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドはメチルプレドニゾロンを含み、約 80 mg（例えば、80 mg ± 0.01 mg、± 0.025 mg、± 0.05 mg、± 0.075 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.4 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg、± 5 mg、± 6 mg、± 7 mg、± 8 mg、± 10 mg、± 12 mg、± 14 mg、または ± 16 mg；例えば、80 mg）の用量で投与される。

10

【0107】

いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、抗ヒスタミン剤の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の投薬サイクルは、抗ヒスタミン剤の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、抗ヒスタミン剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、抗ヒスタミン剤の単一用量が、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に（例えば、30分、35分、40分、45分、50分、60分、70分、80分、90分、120分、150分、180分、またはそれ以上前に）対象に投与される。いくつかの実施形態では、抗ヒスタミン剤は、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の少なくとも30分（例えば、30、35、40、45、50、60、70、80、90、120、150、180分、またはそれ以上）前に対象に投与される。いくつかの実施形態では、抗ヒスタミン剤は、経口または静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗ヒスタミン剤はジフェンヒドラミン塩酸塩を含み、約 50～100 mg（例えば、50～90 mg、50～80 mg、50～70 mg、50～60 mg、60～100 mg、70～100 mg、80～100 mg、90～100 mg、70～80 mg、60～90 mg、60～80 mg、70～90 mg、または 65～85 mg；例えば、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、または約 100 mg）の用量で投与される。

20

【0108】

いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、解熱剤の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の投薬サイクルは、解熱剤の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、解熱剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、解熱剤の単一用量が対象に投与される。いくつかの実施形態では、解熱剤は、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の少なくとも30分（例えば、30分、35分、40分、45分、50分、60分、70分、80分、90分、120分、150分、180分、またはそれ以上）前に対象に投与される。いくつかの実施形態では、解熱剤は、経口投与される。いくつかの実施形態では、解熱剤はアセトアミノフェンを含み、約 500～1000 mg（例えば、500～900 mg、500～800 mg、500～700 mg、500～600 mg、600～1000 mg、700～1000 mg、800～1000 mg、900～1000 mg、700～800 mg、600～900 mg、600～800 mg、700～900 mg、または 650～850 mg；例えば、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、または約 1000 mg）の用量で投与される。

30

40

【0109】

いくつかの実施形態では、第1の投薬サイクルは、腫瘍崩壊症候群（TLS）に対する予防薬の初回用量の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の投薬サイクルは、TLSに対する予防薬の初回用量の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかは、TLSに対する予防薬の初回用量の投与を含む。いくつかの実施形態では、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の前に、TLSに対

50

する予防薬の初回用量が対象に投与される。いくつかの実施形態では、T L Sに対する予防薬は、アロプリノールを含む。いくつかの実施形態では、アロプリノールの初回用量は、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の約72時間（例えば、 72 ± 0.5 時間、 ± 1 時間、 ± 2 時間、 ± 3 時間、 ± 4 時間、 ± 8 時間、 ± 12 時間、または ± 16 時間；例えば、72時間）前に投与される。いくつかの実施形態では、アロプリノールの追加の単一用量が、初回用量の投与後、6～10日（ ± 1 日）間毎日投与される。いくつかの実施形態では、アロプリノールの初回用量は、約300mg（例えば、 $300 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ 、 $\pm 10 \text{ mg}$ 、 $\pm 15 \text{ mg}$ 、 $\pm 20 \text{ mg}$ 、 $\pm 25 \text{ mg}$ 、 $\pm 30 \text{ mg}$ 、 $\pm 45 \text{ mg}$ 、または $\pm 60 \text{ mg}$ ；例えば、300mg）である。いくつかの実施形態では、アロプリノールの各々の追加の単一用量は、約300mg（例えば、 $300 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ 、 $\pm 10 \text{ mg}$ 、 $\pm 15 \text{ mg}$ 、 $\pm 20 \text{ mg}$ 、 $\pm 25 \text{ mg}$ 、 $\pm 30 \text{ mg}$ 、 $\pm 45 \text{ mg}$ 、または $\pm 60 \text{ mg}$ ；例えば、300mg）である。いくつかの実施形態では、アロプリノールは経口投与される。いくつかの実施形態では、T L Sに対する予防薬は、ラスブリカーゼを含む。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼの初回用量は、モスネツズマブのいずれかの用量の投与の約30分（例えば、 30 ± 0.5 分、1分、 ± 2 分、 ± 3 分、 ± 4 分、 ± 5 分、または ± 6 分；例えば、30分）前に投与される。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼの追加の単一用量が、初回用量の投与後、1～5日（ ± 1 日）間毎日投与される。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼの初回用量は、約 $0.2 \text{ mg} / \text{kg}$ （例えば、 $0.2 \pm 0.005 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.01 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.02 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.03 \text{ mg} / \text{kg}$ 、または $\pm 0.04 \text{ mg} / \text{kg}$ ；例えば、 $0.2 \text{ mg} / \text{kg}$ ）である。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼの各々の追加の単一用量は、約 $0.2 \text{ mg} / \text{kg}$ （例えば、 $0.2 \pm 0.005 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.01 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.02 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.03 \text{ mg} / \text{kg}$ 、または $\pm 0.04 \text{ mg} / \text{kg}$ ；例えば、 $0.2 \text{ mg} / \text{kg}$ ）である。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼは静脈内投与される。

10

20

30

40

【0110】

いくつかの実施形態では、例えばモスネツズマブのいずれかの用量が投与された後に、例えば対象がCRSを示す場合に、本発明の方法で処置された対象にIL-6Rアンタゴニストが投与され得る。いくつかの実施形態では、IL-6Rアンタゴニストはトシリズマブである。いくつかの実施形態では、トシリズマブは、約 $8 \text{ mg} / \text{kg}$ （例えば、 $8 \text{ mg} / \text{kg} \pm 0.01 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.025 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.05 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.075 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.1 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.2 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.3 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.4 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.75 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 1 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 1.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、または $\pm 2 \text{ mg} / \text{kg}$ ；例えば、 $8 \text{ mg} / \text{kg}$ ）の単一用量として対象に投与され、単一用量は800mgを超えない。いくつかの実施形態では、トシリズマブは、約 $12 \text{ mg} / \text{kg}$ （例えば、 $12 \text{ mg} / \text{kg} \pm 0.01 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.025 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.05 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.075 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.1 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.2 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.3 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.4 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 0.75 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 1 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $\pm 1.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、または $\pm 2 \text{ mg} / \text{kg}$ ；例えば、 $12 \text{ mg} / \text{kg}$ ）の単一用量として対象に投与され、単一用量は800mgを超えない。いくつかの実施形態では、トシリズマブは静脈内投与される。

40

【0111】

本明細書に記載されている方法は、モスネツズマブとレナリドミドとの併用療法で処置されている以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象に対して許容され得る安全性プロファイルをもたらし得る。いくつかの例では、用量漸増投薬レジメンの状況でモスネツズマブを皮下投与することおよびレナリドミドの経口投与を含む本明細書に記載されている方法を使用する処置は、非分割投薬レジメンを使用するモスネツズマブによる処置と比較して、本発明の分割用量漸増投薬レジメンを使用するモスネツズマブによる処置後に、サイトカインによって引き起こされる毒性（例えば、サイトカイン放出症候群（CRS））、注入に伴う反応（IRR）、マクロファージ活性化症候群（MAS）、神経毒性、腫瘍崩壊症候群（TLS）、好中球減少症、血小板減少症、上昇した肝臓酵

50

素および／または肝毒性などの望ましくない有害事象の低下（例えば、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、または99%以上；例えば、20%～100%、20%～90%、20%～80%、20%～70%、20%～60%、20%～50%、20%～40%、20%～30%、40%～100%、60%～100%、80%～100%、30%～70%、40%～60%、30%～50%、50%～80%、または90%～100%；例えば、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約97%、約99%、または約100%）または完全な阻害（100%の低下）をもたらす。

10

【0112】

I V . 治療剤

A . モスネツズマブ

本発明は、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（FL）を処置するのに有用な、CD20およびCD3に結合する二重特異性抗体であるモスネツズマブを提供する。

【0113】

モスネツズマブは、以下の6つの超可変領域（HVR）：（a）GYTF TSYNMH（配列番号1）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（b）AIYPGNGD TSYNQKFKG（配列番号2）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（c）VVYYSNSYWFYFDV（配列番号3）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（d）RASSSVSYM H（配列番号4）のアミノ酸配列を含むHVR-L1；（e）APSNLAS（配列番号5）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および（f）QQWSFNPT（配列番号6）のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む第1の結合ドメインを有する抗CD20アームを有する。モスネツズマブは、それぞれ配列番号17～20の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3およびFR-H4、ならびにそれぞれ配列番号21～24の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3およびFR-L4を含む第1の結合ドメインを含む抗CD20アームを含む。モスネツズマブは、（a）配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメインおよび（b）配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメインを含む第1の結合ドメインを含む抗CD20アームを含む。

20

30

【0114】

モスネツズマブは、以下の6つのHVR：（a）NY YIH（配列番号9）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（b）WIYPGDGNTKYNEKFKG（配列番号10）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（c）DSYSNY YFDY（配列番号11）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（d）KSSQSLLNSRTRKNYLA（配列番号12）のアミノ酸配列を含むHVR-L1；（e）WASTRES（配列番号13）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；および（f）TQSFI LRT（配列番号14）のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む第2の結合ドメインを有する抗CD3アームを有する。モスネツズマブは、それぞれ配列番号25～28の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3およびFR-H4、ならびにそれぞれ配列番号29～32の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3およびFR-L4を含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームを含む。モスネツズマブは、（a）配列番号15のアミノ酸配列を有するアミノ酸配列を含むVHドメインおよび（b）配列番号16のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームを含む。

40

【0115】

モスネツズマブは、医薬品国際一般名称（INN）リスト117（WHO Drug Information, Vol. 31, No. 2, 2017, p. 304-305）、またはCAS登録番号1905409-39-3を有し、（1）それぞれ配列番号33お

50

よび 3 4 の重鎖配列および軽鎖配列を含む抗 CD 2 0 アームと、(2) それぞれ配列番号 3 5 および 3 6 の重鎖および軽鎖配列を含む抗 CD 3 アームとを有する。モスnetzズマブは、(1) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む第 1 の結合ドメインを含む抗 CD 2 0 アームと、(2) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む第 2 の結合ドメインを含む抗 CD 3 アームとを含む。

【 0 1 1 6 】

モスnetzズマブのアミノ酸配列を以下の表 4 に要約する。

【表 4】

表 4. モスnetzズマブの配列 ID

CD 3 アーム		CD 2 0 アーム	
配列番号：	説明	配列番号：	説明
9	CD 3 HVR-H 1	1	CD 2 0 HVR-H 1
1 0	CD 3 HVR-H 2	2	CD 2 0 HVR-H 2
1 1	CD 3 HVR-H 3	3	CD 2 0 HVR-H 3
1 2	CD 3 HVR-L 1	4	CD 2 0 HVR-L 1
1 3	CD 3 HVR-L 2	5	CD 2 0 HVR-L 2
1 4	CD 3 HVR-L 3	6	CD 2 0 HVR-L 3
1 5	CD 3 VH	7	CD 2 0 VH
1 6	CD 3 VL	8	CD 2 0 VL
3 5	CD 3 重鎖	3 3	CD 2 0 重鎖
3 6	CD 3 軽鎖	3 4	CD 2 0 軽鎖

【 0 1 1 7 】

モスnetzズマブは、例えば、米国特許第 4 , 8 1 6 , 5 6 7 号に記載されているように、組換え方法および組成物を使用して産生され得る。

【 0 1 1 8 】

B. レナリドミド

レナリドミドは、E 3 ユビキチンリガーゼタンパク質であるセブレロンに結合する免疫調節 (I M i D) イミド薬物である (G r i b b e n e t a l . J . C l i n . O n c o l . 3 3 (2 5) : 2 8 0 3 - 2 8 1 1 , 2 0 1 5) 。レナリドミドの免疫調節活性は完全には理解されていないが、レナリドミドは、CD 4 + および CD 8 + T 細胞共刺激を増強し、T 細胞増殖を誘導し、IL - 2 および IFN - γ を増強することが示されている (H a s l e t t e t a l . J . E x p . M e d . 1 8 7 (1 1) : 1 8 8 5 - 1 8 9 2 , 1 9 9 8 ; D a v i e s e t a l . B l o o d 9 8 (1) : 2 1 0 - 2 1 6 , 2 0 0 1) 。

【 0 1 1 9 】

レナリドミドは、CAS 登録番号 1 9 1 7 3 2 - 7 2 - 6 および I U P A C 名 (3 R S) - 3 - (4 - アミノ - 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを有する。レナリドミドは、REVLIMID (登録商標)、リナミドおよびレナリドを含む商品名でも知られている。レナリドミドは、Drug Bank アクセッション番号 DB 0 0 4 8 0 、PubChem CID 2 1 6 3 2 6 、および化学式 C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ を有する。

【 0 1 2 0 】

C. 追加の治療剤

いくつかの例では、本明細書に記載される方法は、1 つ以上の追加の治療剤と組み合わせて、モスnetzズマブおよびレナリドミドを投与することを含む。

【 0 1 2 1 】

いくつかの例では、1つ以上の追加の治療剤は、サイトカイン放出症候群（CRS）および／もしくはCRSに関連する症候を予防し、その速度を低下させ、またはその重症度を低下させ得る。特定の例では、CRSの速度もしくは重症度を低下させるために、またはCRSに関連する症候を予防するために使用される追加の治療剤は、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン（CAS番号：50-02-2）、プレドニゾン（CAS番号：53-03-2）、プレドニゾロン（CAS番号：50-42-8）またはメチルプレドニゾロン（CAS番号：83-43-2））、抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン（CAS番号：58-73-1）およびその薬学的に許容され得る塩、例えば、ジフェンヒドラミン塩酸塩（CAS番号：147-24-0））またはインターロイキン-6受容体（IL-6R）アンタゴニスト（例えば、トシリズマブ（CAS番号：375823-41-9）、サリルマブ（CAS番号：1189541-98-7）、ボバリズマブ（ALX-0061；CAS番号：1628814-88-9）、サトラリズマブ（SA-237；CAS番号：1535963-91-7）、およびそれらの代替物）である。いくつかの例では、追加の治療剤はコルチコステロイドである。特定の例では、コルチコステロイドはデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンである。特定の例では、抗ヒスタミン剤はジフェンヒドラミン塩酸塩である。特定の例では、解熱剤はアセトアミノフェン（すなわち、パラセタモール）またはその薬学的に許容され得る塩である。特定の例では、IL-6Rアンタゴニストはトシリズマブである。

10

【0122】

いくつかの例では、1つ以上の追加の治療剤は、好中球減少症の処置において使用され得る。いくつかの例では、追加の治療剤は、好中球減少症に関連する症候を予防し得る。いくつかの例では、追加の治療剤は、好中球減少症の速度または重症度を低下させ得る。特定の例では、追加の治療剤は、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSFまたはGCSF）またはコロニー刺激因子3（CSF3）である。ヒトG-CSF／CSF3のmRNA配列は、例えばNCBI参照配列番号NM__000759、NM__001178147、NM__172219、およびNM__172220を含み、ヒトG-CSF／CSF3のタンパク質アミノ酸配列は、例えばNCBI参照配列番号NP__000750、NP__001171618、NP__757373およびNP__757374を含む。

20

【0123】

いくつかの例では、1つ以上の追加の治療剤は、例えば、腫瘍崩壊症候群（TLS）を予防する、その速度を低下させる、またはその重症度を低下させるための予防薬である。いくつかの例では、TLSに対する予防薬は、アロプリノール（CAS番号：315-30-0）、ラスブリカーゼ（Elitek（商標）；CAS番号：134774-45-1）、またはそれらの適切な代替物および／もしくは薬学的に許容され得る塩である。いくつかの例では、TLSに対する予防薬は、血清尿酸を低下させる（例えば、例えばベスラインまたは基準値と比較して、上昇した尿酸レベルを低下させる）。

30

【0124】

いくつかの例では、本発明において有用な追加の治療剤としては、アレムツズマブ（AMPATH（登録商標））、ババシズマブ（AVASTIN（登録商標））、Genentech）、セツキシマブ（ERBITUX（登録商標）、Imclone）、パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Genentech／Biogen Idec）、ペルツズマブ（OMNITARG（登録商標）、2C4、Genentech）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech）、トシツモマブ（BEXXAR（登録商標）、Corixa）、および抗体薬物コンジュゲートであるゲムツズマブ・オゾガマイシン（MYLOTARG（登録商標）、Wyeth）などの治療用抗体が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせた薬剤としての治療可能性を有する追加のヒト化モノクローナル抗体としては、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネウズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エ

40

50

ブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、イノツズマブ、オゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペクセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロツズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブ、テトラキセタン、タドシズマブ、タファシタマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブ、セルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブおよびブリアキヌマブが挙げられる。

10

【0125】

IV. 薬学的組成物および製剤

本明細書に記載されているモスネツズマブ、レナリドミドおよび他の治療剤は、薬学的組成物および製剤において使用され得る。本明細書に記載されているモスネツズマブ、レナリドミド、および／または他の薬剤（例えば、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤、T L Sに対する予防薬および／またはI L - 6 Rアンタゴニスト）の薬学的組成物および製剤は、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で、所望の純度を有する1つ、2つ、3つまたはそれより多くのすべての薬剤を1つ以上の任意に存在してもよい薬学的に許容され得る担体（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)）と混合することによって調製され得る。コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤、T L Sに対する予防薬、および／またはI L - 6 Rアンタゴニストも、標準的な製剤化および／または製造慣行に従って製剤化され得る。薬学的に許容され得る担体は、通常、用いられる投与量および濃度でレシipientに対して非毒性であり、限定されないが、緩衝剤、例えば、ホスフェート、シトレートおよび他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤（例えば、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロリド；ベンザルコニウムクロリド；ベンゼトニウムクロリド；フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチルパラベンもしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾール）；低分子量（約10残基未満の）ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジン；グルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む、単糖類、二糖類およびその他の炭水化物；キレート化剤、例えば、EDTA；糖類、例えば、ショ糖、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトール；塩を形成する対イオン、例えば、ナトリウム；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；ならびに／または非イオン性界面活性剤、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）が挙げられる。本明細書における例示的な薬学的に許容され得る担体は、可溶性中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質（sHASEGP）などの間質性（interstitial）薬物分散剤、例えばrHuPH20（HYLENEX（登録商標）、Baxter International, Inc.）などのヒト可溶性PH-20ヒアルロニダーゼ糖タンパク質をさらに含む。rHuPH20を含む、ある特定の例示的なsHASEGPおよび使用方法は、米国特許公開第2005/0260186号および同第2006/0104968号に記載されている。一態様において、sHASEGPは、コンドロイチナーゼなどの1つ以上のさらなるグリコサミノグリカナーゼと組み合わせられる。

20

30

40

【0126】

例示的な凍結乾燥抗体製剤は、米国特許第6,267,958号に記載されている。水性抗体製剤には、米国特許第6,171,586号および国際公開第2006/044908号に記載されているものが含まれ、後者の製剤には、ヒスチジン-アセテート緩衝液が含まれる。

50

【0127】

本明細書の製剤はまた、処置される特定の適応症に対して必要であれば、2つ以上の活性成分を含有してもよく、好ましくは、互いに悪影響を及ぼさない相補的な活性を有する2つ以上の活性成分を含有してもよい。例えば、追加の治療剤（例えば、化学療法剤、細胞傷害剤、増殖阻害剤、および／または抗ホルモン剤、例えば、本明細書において上記で言及されたもの）をさらに提供することが望ましい場合がある。このような活性成分は、適切には、意図される目的にとって有効な量で組み合わせられて存在する。

【0128】

活性成分は、例えば、コアセルベーション技法によって、または界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、コロイド状薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）におけるまたはマクロエマルジョンにおける、それぞれヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン-マイクロカプセルおよびポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセル内に封入され得る。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)）に開示されている。

10

【0129】

徐放性調製物が調製されてもよい。徐放性調製物の好適な例としては、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスが含まれ、これらのマトリクスは、成形物品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である。

20

【0130】

インビボ投与に使用される製剤は一般に、無菌である。無菌性は、例えば、滅菌ろ過膜を通したろ過によって容易に達成され得る。

【0131】

いくつかの実施形態では、モスネツズマブは、皮下投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、経口投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾン、経口または静脈内投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンは、経口または静脈内投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、アロプリノールは、経口投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼは、静脈内投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、トシリズマブは、静脈内投与用に製剤化される。

30

【0132】

V. キットおよび製造品

本発明の別の態様では、上述の障害の処置、予防および／または診断に有用な材料を含むキットまたは製造品が提供される。キットまたは製造品は、容器と、容器上のまたは容器に関連付けられたラベルまたは添付文書（package insert）を備える。適切な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、IV輸液バッグなどが含まれる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。容器は、単独の組成物、または症状を処置、予防および／もしくは診断するのに有効な別の組成物と組み合わせられた組成物を保持し、無菌のアクセスポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射針によって穿刺可能な栓を有するバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも1種の活性剤は、本明細書に記載のモスネツズマブまたはレナリドミドである。ラベルまたは添付文書は、組成物が以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（FL）を処置するために使用されることを示し、本明細書に記載される投薬レジメンの少なくとも1つに関連する情報をさらに含む。いくつかの実施形態では、ラベルまたは添付文書は、組成物が患者／患者において以前に処置されていないFLを処置するために使用されることを示す。さらに、キットまたは製造品は、（a）その中に組成物が収容された第1の容器であって、組成物が、モスネツズマブ、レナリドミド、またはモスネツズマブとレナリドミドの両方を含む、第1の容器と、（b）その中に組成物が収容された第2の容器であって、組成物がさらなる細胞傷害剤または他の治療剤を含む、第2の容器とを備え得る。代替的にまた

40

50

は追加的に、キットまたは製造品は、静菌注射用水（B W F I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液およびデキストロース溶液などの薬学的に許容され得る緩衝液を含む第2の（または第3の）容器をさらに備え得る。キットまたは製造品は、他の緩衝剤、希釈剤、フィルタ、針およびシリンジなど、商業的観点および使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含み得る。

【実施例】

【0133】

以下は、本発明の方法および組成物の実施例である。上に提供された一般的な説明を前提として、他の様々な実施形態が実施され得ることが理解される。

【0134】

実施例1．以前に処置されていない濾胞性リンパ腫を有する患者におけるレナリドミドと組み合わせた皮下モスネツズマブの安全性、耐容性および薬物動態を評価する第I b / I I 相非盲検非ランダム化多施設試験

試験設計

試験C O 4 1 9 4 2は、進行中の第I b / I I 相非盲検多施設試験であり、以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（F L）を有する患者におけるレナリドミドと組み合わせた皮下モスネツズマブ投与の安全性、耐容性および薬物動態の評価を含む。本試験の試験デザインを図1に要約する。

【0135】

本試験は、モスネツズマブの推奨第2相投薬（R P 2 D）を投薬された約20～40名の患者の拡大コホートを含む。

【0136】

試験処置は12サイクル投与され、投薬サイクル（サイクル）1の期間は21日間であり、サイクル2～12の期間は28日間である。モスネツズマブは、患者がサイクル1のステップアップ投薬を完了した後に、サイクル2においてレナリドミドと一緒に投与される。

【0137】

組み入れ基準

- ・年齢18歳以上
- ・0、1または2の、米国東海岸癌臨床試験グループ（E C O G）パフォーマンスステータス（以下の表5を参照）
- ・以前に処置されていない濾胞性リンパ腫（F L）患者は、濾胞性リンパ腫研究グループ（G E L F）基準（B r i c e e t a l . J C l i n O n c o l . 1 5 (3) : 1 1 1 0 - 1 1 1 7 , 1 9 9 7）に基づいて治験責任医師によって評価された全身療法を必要としない
- ・グレード1、2または3 a（S w e r d l o w S H , e t a l . B l o o d 2 0 1 6 ; 1 2 7 : 2 3 7 5 - 9 0）の、C D 2 0を発現する組織学的に実証されたF L
- ・フルオロデオキシグルコース集積リンパ腫（すなわち、陽電子放射断層撮影（P E T）陽性リンパ腫）
- ・少なくとも1つの二次元的に測定可能なリンパ節病変（P E T - コンピュータ断層撮影（C T）スキャンによるその最大寸法が1.5 cmより大きい）、または少なくとも1つの二次元的に測定可能な節外病変（P E T - C Tスキャンによるその最大寸法が1.0 cmより大きい）
- ・十分な血液学的機能（治験薬投与の第1の用量の14日以内に増殖因子または血液製剤輸血なし）は、以下のように定義される：
 - －ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g} / \text{d L}$
 - －絶対好中球数（A N C） $\geq 1.0 \times 10^9 / \text{L}$
 - －血小板数 $\geq 75 \times 10^9 / \text{L}$
- ・施設の標準法による測定または推定クレアチニンクリアランス $\geq 50 \text{ mL} / \text{分}$
- ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）またはアラントランスアミナ

10

20

30

40

50

ーゼ (ALT) < 2.5 × 正常値の上限 (ULN)

・血清総ビリルビン < 1.5 × ULN (またはギルバート症候群患者では < 3 × ULN)

・妊娠の可能性がある女性の場合：サイクル 1 の 1 日目の前少なくとも 28 日間、処置期間 (処置中断期間を含む) 中、およびレナリドミドの最後の用量後少なくとも 28 日間、トシリズマブの最終用量後 3 ヶ月間、およびモスネツズマブの最終用量後 3 ヶ月間、禁欲を維持する (異性間の性交を控える) か、または 1 年当たり 1 % 未満の失敗率を有する少なくとも 1 つの方法を含む、2 つの適切な避妊方法を使用することへの同意。女性は、この同じ期間中に卵子を提供することを控えなければならない。

・男性の場合：禁欲を維持する (異性間の性交を控える) ことまたは避妊手段を使用することへの同意、および精子の提供を控えることへの同意。

10

【表 5】

表 5. ECOG パフォーマンスステータス尺度

グレード	説明
0	全く問題なく活動でき、発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業または座っての作業 (例えば、軽い家事または事務作業) は行うことができる。
2	歩行可能で、身の回りのことはすべて行えるが、仕事に関する行為は一切することができない。起きている時間のうち 50 % を超えて起き上がって動くことができる。
3	限られた自分の身の回りのことしかできず、起きている時間の 50 % 超をベッドまたは椅子で過ごす。
4	身体が完全に不自由である。身の回りのことが一切できない。ベッドまたは椅子から全く離れることができない。
5	死亡。

20

【0138】

除外基準

・グレード 3 b の FL の病歴
 ・形質転換および／またはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の病歴
 ・中枢神経系 (CNS) リンパ腫または軟膜浸潤の活動または病歴
 ・レナリドミドに対する文書に記録された不応性 (治療の 6 ヶ月以内に奏効 (PR または CR) なしとして定義される)

30

・以下に明記される従前の標準または治験抗癌療法：

ーサイクル 1 の 1 日目の前 12 ヶ月以内のレナリドミド曝露
 ーサイクル 1 の 1 日目の前 12 ヶ月以内のフルダラビンまたはアレムツズマブ
 ーサイクル 1 の 1 日目の前 12 週間以内の放射性イムノコンジュゲート
 ーサイクル 1 の 1 日目の前 4 週間以内のモノクローナル抗体または抗体-薬物コンジュゲートによる従前の抗リンパ腫処置
 ー試験処置の第 1 の用量の前の 4 週間以内または薬物の 5 半減期以内 (いずれか短い方) での、いずれかの化学療法剤による処置またはいずれかの他の抗癌剤 (治験薬またはその他) による処置

40

・サイクル 1 の 1 日目より前に、グレード 2 (NCI CTCAE、v 5.0 による) 以下に回復しなかった、従前の処置に起因する (脱毛症以外の) 臨床的に有意な毒性

・特発性肺線維症、器質化肺炎 (例えば、閉塞性細気管支炎)、薬物誘発性間質性肺炎の知られた病歴またはスクリーニング胸部 CT スキャンでの活動性間質性肺炎の証拠

・サイクル 1 の 1 日目の前 2 週間以内の、プレドニゾン、アザチオプリン、メトトレキサート、サリドマイドおよび抗腫瘍壊死因子剤を含むがこれらに限定されない全身免疫抑制薬による処置

50

- －吸入コルチコステロイドの使用は許容される。
- －起立性低血圧症の管理のための鉱質コルチコイドの使用は許容される。
- －副腎機能不全の管理のための生理学的用量のコルチコステロイドの使用が許容される。

- －試験処置の開始前にリンパ腫症候の制御のためにコルチコステロイド処置が緊急に必要とされる場合、100mgのプレドニゾンまたは同等物を最大5日間与えることができる。

- ・固形臓器移植の前歴

- ・ヒト化、キメラまたはマウスモノクローナル抗体に対する重度のアレルギー反応またはアナフィラキシー反応の病歴

- ・チャイニーズハムスター卵巣細胞において産生される生物製剤またはマンニトールを含む、モスネツズマブ、レナリドミドもしくはサリドマイド製剤のいずれかの成分に対する既知の過敏症

- ・免疫調節性誘導体による以前の処置後の多形性紅斑、グレード3以上の発疹、または水疱形成の病歴

- ・サイクル1の1日目の4週間以内の、IV抗生物質による処置を必要とする既知の活動性細菌、ウイルス、真菌もしくは他の感染症、または感染症の何らかの大きな症状の発症

- ・既知のまたは疑われる慢性活動性エプスタイン・バー・ウイルス（EBV）感染

- ・既知のまたは疑われる血球貪食症候群

- ・活動性B型肝炎感染：B型肝炎表面抗原（HBsAg）陰性かつB型肝炎コア抗体（HBcAb）陽性の患者は、試験に参加する資格を有するにはB型肝炎ウイルス（HBV）ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）が陰性でなければならない。

- ・活動性C型肝炎感染：C型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性の患者は、試験に参加する資格を有するにはPCRによってHCV陰性でなければならない。

- ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性状態の既知の病歴：HIV状態が不明の患者については、現地の規制によって必要とされる場合、スクリーニング時にHIV検査が行われる。

- ・進行性多巣性白質脳症（PML）の病歴

- ・試験処置の第1の用量の前の4週間以内の弱毒化生ワクチンの投与または試験中に、このような弱毒化生ワクチンが必要とされるという予測

- －患者は、試験処置を受けている間、または最後の用量後、B細胞が正常範囲に回復するまで、弱毒化生ワクチン（例えば、Flumist（登録商標））を受けてはならない。十分な免疫の発達を可能にするために、死菌ワクチンまたはトキシイドは、試験処置の第1の用量の少なくとも4週間前に投与されるべきである。

- －承認された非生COVID-19ワクチンは許容される

- －不活化インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザ流行期中にのみ行うべきである。

- ・プロトコールの遵守または結果の解釈に影響を及ぼし得る他の悪性腫瘍の病歴、但し、以下のものを除く：

- －以前に治癒的に処置された以下の悪性腫瘍のいずれか：子宮頸部の上皮内癌、乳房の上皮内の予後良好な乳管癌、基底細胞または扁平上皮皮膚癌

- －ステージIの黒色腫、低悪性度の初期限局性前立腺癌、または登録の前に2年以上処置されていない寛解状態にあった任意の他の以前に処置された悪性腫瘍

- ・処置を必要とする活動性自己免疫疾患

- －安定した用量の甲状腺補充ホルモンを受けている自己免疫関連甲状腺機能低下症の病歴を有する患者は、適格であり得る。

- －インスリンレジメンを受けている、制御された1型糖尿病患者は、試験に参加する資格を有する。

- －疾患関連免疫性血小板減少性紫斑病、または自己免疫性溶血性貧血、または他の安

10

20

30

40

50

定した自己免疫疾患の病歴を有する患者は適格であり得る。

－重症筋無力症、筋炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、抗リン脂質症候群に関連する血管血栓症、ウェゲナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、血管炎または糸球体腎炎を含むがこれらに限定されない自己免疫疾患の病歴を有し、免疫抑制治療から12ヶ月間、処置を受けていない間隔がある患者は、適格であり得る。

- ・以前の同種異系造血幹細胞移植

- ・グレード2以上の神経障害

- ・重大な心血管疾患（例えば、ニューヨーク心臓病学会クラスⅢⅢⅢまたはⅣⅣⅣの心疾患、過去6ヶ月以内の心筋梗塞、不安定な不整脈または不安定な狭心症）または重大な肺疾患（閉塞性肺疾患または気管支痙攣の病歴など）を含むがこれらに限定されない、プロトコルの遵守または結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある重大な制御されていない合併症の証拠

- ・サイクル1の1日目の前28日以内の、診断のため以外の大規模な外科手技または試験の経過中に予想される大規模な外科手技

- ・ウイルス性もしくはその他の肝炎、現在のアルコール依存症または硬変を含む、肝疾患の臨床的に重大な病歴

- ・妊娠中もしくは授乳中、または試験中に妊娠することを予定している

【0139】

試験処置

モスネツズマブ投与

モスネツズマブは、ステップアップ投薬レジメンに従って皮下（SC）投与される：サイクル1（21日の投薬サイクル）では、患者は1日目に5mg（C1D1用量）、8日目に45mg（C1D2用量）；15日目に45mg（C1D3用量）を受ける。サイクル2～12（28日の投薬サイクル）では、患者は1日目に45mgを受ける（C2D1～C12D1用量）。（GO29781試験における以前の臨床経験に基づいて）皮下モスネツズマブを受けている患者については、臨床的に必要でなければ入院は不要である。

【0140】

サイクル1の8日目の用量の前に、患者が、7日間を超えるSCモスネツズマブの中断を必要とする毒性を有する場合には、患者は、計画された処置スケジュール（5mg用量の投与の7日後）を再開する前に5mg用量を繰り返す必要がある。用量遅延により6週間以上の無処置間隔が生じる場合、用量遅延後、第1のサイクルに対して、SCモスネツズマブのステップアップ投薬が1日目（5mg）および8日目（45mg）に必要とされる。コルチコステロイド予防は、サイトカイン放出症候群（CRS）のリスクを軽減するために、反復用量が投与される日に投与されるべきである。

【0141】

デキサメタゾン20mgまたはメチルプレドニゾロン80mgからなるコルチコステロイド前投薬は、各モスネツズマブ用量の投与前に経口または静脈内（IV）投与される。さらに、経口もしくはIV鎮痛薬／解熱剤（例えば、500～1,000mgのアセトアミノフェンまたはパラセタモール）および／または経口もしくはIV抗ヒスタミン剤（例えば、50～100mgのジフェンヒドラミン）による前投薬は、モスネツズマブの投与前に標準的な施設の慣例に従って投与される。鎮痛薬／解熱剤および抗ヒスタミン剤による前投薬は、モスネツズマブの投与の少なくとも30分前に行われる。前投薬は、サイクル1ではすべての患者に投与され、サイクル2以降は任意であり得る。しかしながら、患者がより早い用量においてCRSを経験する場合、その後の用量に対して、コルチコステロイドによる前投薬が投与される。

【0142】

さらに、腫瘍崩壊症候群（TLS；例えば、巨大疾患または腎機能障害（クレアチニンクリアランス＜60mL／分）のため）のリスクがある患者に対しては、アロプリノールまたはラスブリカーゼなどの適切な代替物が前投薬として使用される。

10

20

30

40

50

【0143】

レナリドミド投与

レナリドミドは、サイクル2～12（28日のサイクル）の1～21日目に1日1回20mgを経口（PO）投与される。レナリドミドは、28日のサイクル2～12の各々の最後の7日間には投与されない。クレアチニンクリアランスが $<60\text{ mL}/\text{分}$ である場合、代わりに $10\text{ mg}/\text{日}$ の用量でレナリドミドを開始する。

【0144】

レナリドミドをモスネツズマブとともに投与する日に、最初にレナリドミドを投与した後、皮下モスネツズマブ注射を行う。レナリドミドは、毎日概ね同じ時刻に投与される。レナリドミドの用量が服用されなかった場合には、予定された用量の時点から12時間以内であれば、患者は服用されなかった用量を服用することができる。12時間を超えている場合、用量はスキップされ、次の用量は、定期的に予定された時刻に服用される。2つの用量を同時に服用すべきではない。用量を嘔吐した場合、その用量は再度服用されない。

10

【0145】

顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）は、米国臨床腫瘍学会、欧州癌研究治療機構（EORTC）および欧州臨床腫瘍学会のガイドライン（Smith et al. J. Clin. Oncol. 33（28）：3199–3212；2015）に従って投与される。

【0146】

抗生物質による予防的処置は、標準的な慣例に従って投与されるべきである。

20

【0147】

レナリドミドは、血栓塞栓症（TE）のリスクを増加させる。抗凝固予防は、患者の潜在的危険因子の慎重な査定の後に行われ得る。すべての患者は、レナリドミド処置中およびレナリドミドの最後の用量の28日後まで毎日低用量のアスピリン（ $81\sim100\text{ mg}$ ）を受けることが推奨される。アスピリンに忍容性がない、TEの病歴を有する、およびTEのリスクが高い患者は、施設の慣例に従って、ワルファリンまたは低分子量ヘパリンまたは新規経口抗凝固薬を与えられ得る。

【0148】

トシリズマブ投与

トシリズマブは、必要であれば、CRS事象を経験する患者に投与される。トシリズマブは、最大4用量につき、 $8\text{ mg}/\text{kg}$ IV（ 30 kg 以上の体重の参加者のみ）または $12\text{ mg}/\text{kg}$ （ 30 kg 未満の体重の参加者）の用量で投与される。注入あたり 800 mg を超える用量は推奨されない。

30

【0149】

用量の変更

モスネツズマブの投薬は、この試験では変更されていない。グレード4の関連する非血液学的有害事象を経験するモスネツズマブを受けている患者は、試験処置を中止する。

【0150】

レナリドミド投薬は、以下に記載され、さらに表6に詳細に記載される毒性規則に基づいて、患者に対して個別に変更される。レナリドミドの用量は、 5 mg ずつ低下させ得る（例えば、 20 mg を 15 mg に低下； 15 mg を 10 mg に低下、 10 mg を 5 mg に低下）。投薬サイクルあたり1回以下の用量低下が存在する。レナリドミドの用量を低下させた場合、再度の増量は許可されない。クレアチニンクリアランスが50以上 $60\text{ mL}/\text{分}$ 未満の場合に $10\text{ mg}/\text{日}$ の用量でレナリドミドが開始され、2サイクル後にクレアチニンクリアランスがなお $50\text{ mL}/\text{分}$ を上回っていれば、患者が治療を忍容した場合、レナリドミドの用量を 15 mg に増加させることができる。毒性または他の何らかの理由のために服用されなかった用量は、スケジュールが変更されること、または再投与されることはない。

40

50

【表 6】

表 6. レナリドミドの毒性に基づく用量変更

NCI CTCAE 毒性 グレード	必要とされる行為
グレード 3 または 4 の 貧血 ^{a、b}	以前にレナリドミド用量の低減を 1 回受けたかまたは受けていない、レナリドミド用量$\geq 10\text{ mg}$ の患者の場合 ・レナリドミドの使用を控え、少なくとも 7 日ごと全血球数を確認する。 ・必要に応じて RBC または血小板を投与する。 ・この事象が次のサイクルの 1 日目に継続しているが、そのサイクルの予定された日から 14 日後以内に、グレード≤ 2 またはベースラインまで改善した場合には、毒性のために患者が 21 日未満のレナリドミドを受けた場合、現在の用量または低減された用量でレナリドミドを再開する。 ・この事象が次のサイクルの 1 日目に継続しているが、次のサイクルの予定された日から 15～21 日後に、グレード≤ 2 またはベースラインまで改善した場合には、現在およびその後のサイクルについては、低減された用量でレナリドミドを再開する。^{a、b} 5 mg のレナリドミド用量を与えられている患者および以前にレナリドミド用量の低減を 3 回受けた患者の場合 ・レナリドミドを恒久的に中止する。
腎毒性	・試験開始時のクレアチニンクリアランスが≥ 50、但し$< 60\text{ mL/分}$の患者については、レナリドミドの投薬は10 mg から開始する。患者が治療を忍容し、クレアチニンクリアランスが、2 サイクル後になお$> 50\text{ mL/分}$である場合、レナリドミド用量を15 mg に増加させ得る。 ・処置中に、30 mL/分を超えて、但し60 mL/分未満に減少するクレアチニンクリアランスを有する患者については、レナリドミドの用量を10 mg に低減し、用量は再び漸増されない ・クレアチニンクリアランスが30 mL/分を下回り、透析が不要である場合、レナリドミドは、5 mg/日の用量で与えられるべきである。 ・クレアチニンクリアランスが30 mL/分を下回り、透析が必要である場合、レナリドミドは、5 mg/日の用量で与えられるべきである。透析日には、透析後にレナリドミドを投与する。
発疹	
グレード 2 または落屑を伴わないグレード 3	・レナリドミドによる処置を保留する（用量を中断する）。 ・ステロイド予防を投与する可能性がある。解消した場合（グレード≤ 1）、同じ用量レベルでレナリドミドを再開する
落屑（水疱形成）を伴うグレード 3 以上または落屑を伴わないグレード 4	レナリドミドを恒久的に中止する。
アレルギー反応または過敏症	
グレード 2	・15 日目以降にアレルギー反応が発生した場合は、サイクルの残りを保留し（用量を中断し）、少なくとも 7 日ごとに経過観察する ・アレルギー反応が 15 日目より前に起こり、グレード 1 まで回復した場合、サイクルの残りについては同じ用量レベルで再開する ・どちらの場合にも、次のより低い用量でその後のサイクルを再開し、さらなるステロイド予防について話し合うためにメディカルモニターにお問い合わせください
グレード 3～4	・レナリドミドを恒久的に中止する。
便秘	
グレード 1～2	・レナリドミドを総量で維持する

10

20

30

40

50

グレード ≥ 3	・15日目以降に便秘が発生した場合は、サイクルの残りについてはレナリドミドを保留し（用量を中断し）、少なくとも7日ごとに経過観察する ・便秘が15日目より前に起こり、グレード2以下まで回復した場合、サイクルの残りについては同じ用量レベルでレナリドミドを再開する ・どちらの場合にも、次のより低い用量でその後のサイクルを再開する	
静脈血栓症／塞栓症		
グレード ≥ 3	・レナリドミドを保留し（用量を中断し）、抗凝固を開始する；治験責任医師の裁量で再開する（用量レベルを維持する）	10
末梢神経障害		
グレード2または3	・末梢神経障害がレナリドミドに関連している可能性があると考えられ、グレード ≤ 1 またはベースラインまで改善が存在する場合、現在およびその後のサイクルについては、低減された用量でレナリドミドを再開する。	
グレード4	・レナリドミドを恒久的に中止する	
グレード3以上の他のレナリドミド関連非血液学的AE	・15日目以降にAEが発生した場合は、サイクルの残りについてはレナリドミドを保留し（用量を中断し）、少なくとも7日ごとに経過観察する。 ・AEが15日目より前に起こり、グレード2以下まで回復した場合、サイクルの残りについては同じ用量レベルでレナリドミドを再開する。 ・どちらの場合にも、次のより低い用量でレナリドミドのその後のサイクルを再開する。	20

AE＝有害事象；NSAID＝非ステロイド系抗炎症薬；TLS＝腫瘍崩壊症候群；ULN＝正常の上限。

^a用量修正は、レナリドミドに関連すると考えられる事象に対してのみ適用される。

^b国立癌研究所有害事象共通用語準、バージョン5（NCI CTCAE Version 5.0；cancer.gov）に従ってグレード分類がなされる。

【0151】

禁止される治療

以下に列挙されるものを含むがこれらに限定されない治療の使用は、本試験中には禁止される。 30

- ・治験薬または無認可薬／未承認薬
- ・生ワクチンの投与
- ・リンパ腫の処置を目的とした試験処置以外の細胞傷害性化学療法
- ・リンパ腫の処置のための放射線療法（事前に計画された放射線療法を除く）
- ・リンパ腫の処置のための試験処置以外の免疫療法
- ・免疫抑制療法（コルチコステロイドおよびトシリズマブを含む、プロトコールに従って必要とされる薬物を除く）
- ・ホルモン療法（避妊薬、ホルモン補充療法、または酢酸メゲストロール以外）。
- ・非転移性ホルモン受容体陽性乳癌に対する補助内分泌療法は許容される。 40
- ・リンパ腫の処置のための生物剤または標的剤
- ・リンパ腫の処置を目的とした生薬療法
- ・リンパ腫の処置を目的とした任意の療法、地域の規制当局によって承認されているかまたは治験中であるかを問わない

【0152】

これらの薬剤のいずれかの使用を必要とする患者は、試験処置を中止する。試験処置を中止した患者は、試験処置の患者の最後の用量後90日間または患者が別の抗癌療法を受けるまで（いずれか早い方）、安全性の結果について経過観察される。

【0153】

安全性

安全性は、有害事象の要約および臨床検査結果の変化の要約を通じて評価される。最初の試験処置以降に発生するすべての有害事象、重篤な有害事象、死亡につながる有害事象、特に注目すべき有害事象および試験処置の中止につながる有害事象を、マッピングされた用語、適切な類義語レベル、およびNCI CTCAE v5.0 毒性グレード (cancer.gov) によって要約する。すべての重篤な有害事象を別々に列挙し、要約する。

【0154】

有害事象 (AE)

優良臨床試験基準の医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドライン (ich.org) によれば、有害事象は、原因の属性にかかわらず、医薬品を投与された臨床試験対象における何らかの不都合な医学的事象である。したがって、有害事象は、以下のいずれかでもあり得る：

- ・ 医薬品に関連すると考えられるか否かを問わず、医薬品の使用に一時的に付随するあらゆる好ましくない予期せぬ徴候 (異常な臨床検査所見を含む)、症候または疾患
- ・ 新規疾患または既存疾患の増悪 (既知の症状の性質、頻度または重症度の悪化)
- ・ ベースラインには存在しない間欠的な医学的症状 (例えば、頭痛) の再発
- ・ 症候に関連する、または試験処置もしくは併用処置の変更もしくは治験薬の中止をもたらす、臨床検査値または他の臨床検査 (例えば、心電図 (ECG)、X線) の悪化
- ・ 試験処置の割り付け前に発生したものを含む、プロトコルで義務付けられている介入に関連する有害事象 (例えば、生検などのスクリーニング侵襲的手順)

【0155】

重篤な有害事象 (SAE)

重篤な有害事象は、以下の基準のいずれかを満たす任意の有害事象である：

- ・ 致命的である (すなわち、有害事象が実際に死亡を引き起こすか、また死亡につながる)
- ・ 生命を脅かす (すなわち、有害事象は、患者を直ちに死亡するリスクにさらす)
これには、より重度の形態で発生したか、または継続させたとすれば、死を引き起こした可能性がある有害事象は含まれない。
- ・ 入院患者の入院を必要とするか、または延長する
- ・ 持続的または重大な障害／無能力をもたらす (すなわち、有害事象は、正常な生活機能を行う患者の能力の実質的な破壊をもたらす)
- ・ 治験薬に曝露された母親から生まれた新生児／乳児における先天性異常／先天性欠損である
- ・ 患者を危険にさらす可能性があるか、または上に列挙した結果の1つを防ぐために医学的／外科的介入を必要とする可能性がある

【0156】

「重度の」および「重篤な」という用語は、同義ではない。重度とは、(例えば、軽度、中等度もしくは重度と評価されるか、またはNCI CTCAE ; cancer.gov に従って評価される) 有害事象の強度を指し、その事象自体は、比較的軽微な医学的重要性を持つ場合がある (例えば、さらなる所見のない重度の頭痛など)。

【0157】

重度および重篤度は、各有害事象に対して独立に査定される必要がある。

【0158】

特に注目すべき有害事象 (AESI)

本試験で特に注目すべき有害事象は以下の通りである：

- ・ Hy の法則によって定義される、ビリルビン上昇または臨床的黄疸のいずれかを伴うアラントランスアミナーゼ (ALT) またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇を含む薬物誘発性肝損傷の可能性がある症例 (総ビリルビン上昇 ($> 2 \times \text{ULN}$) または胆汁うっ滞もしくは高ビリルビン血症の他の原因の非存在下での臨床的黄疸のいずれかを伴う ALT または AST の上昇 (正常値の上限 (ULN) の3倍超) は、

重度の肝損傷の指標であると考えられる。

- ・以下に定義される、治験薬による感染性因子の伝播が疑われる：

病原性または非病原性を問わず、あらゆる生物、ウイルスまたは感染性粒子（例えば、伝達性海綿状脳症を伝染させるプリオンタンパク質）が感染病原体と見なされる。医薬品に曝露された患者における感染を示す臨床症候または検査所見から、感染病原体の伝播が疑われ得る。この用語は、治験薬の汚染が疑われる場合にのみ適用される。

【0159】

モスネツズマブに関して特に注目すべき有害事象には以下のものが含まれる：

- ・グレード2以上のサイトカイン放出症候群（CRS）；
- ・グレード2以上の神経学的有害事象
- ・グレード2以上の注射部位反応（皮下（SC）モスネツズマブの場合）
- ・任意の疑われる血球貪食性リンパ組織球増多症（HLH）
- ・腫瘍崩壊症候群（TLS；定義によりグレード3以上）
- ・発熱性好中球減少症（定義により最小グレード3）
- ・グレード2以上のAST、ALTまたは総ビリルビン上昇
- ・任意のグレードの播種性血管内凝固症候群（定義により最小グレード2）
- ・グレード2以上の腫瘍炎症またはフレア（例えば、臨床的または放射線学的査定による既知のリンパ節病変または節外病変のサイズの増加に関連する徴候／症候の発現、新たな発症、または既存の胸水の悪化）
- ・あらゆるグレードの肺臓炎／間質性肺疾患（感染性病因の肺炎を除く）

10

20

【0160】

レナリドミドに関して特に注目すべき有害事象には以下のものが含まれる：

- ・胚－胎児毒性
- ・発熱性好中球減少症（定義により最小グレード3）
- ・静脈および動脈血栓塞栓事象
- ・グレード3以上の重度の皮膚反応
- ・グレード3以上の腎機能障害
- ・グレード3以上の甲状腺障害
- ・グレード3以上の末梢神経障害
- ・第2の原発性悪性腫瘍

30

【0161】

有効性分析

Lugano分類（Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2014；32：1－9）を使用して治験責任医師によって査定された、NHLのための標準的な基準を使用する以下のエンドポイントに基づいて、以前に処置されていないFLの、モスネツズマブおよびレナリドミドによる処置の有効性を査定する。陽電子放射断層撮影／コンピュータ断層撮影（PET－CT）スキャンに基づいて奏効を査定する。

【0162】

CRR、試験における最良総合効果がCRである患者の割合として定義される。Clopper－Pearson法を使用した正確な95%信頼区間が提供される。

40

【0163】

ORR、試験における最良総合効果がCRまたはPRである患者の割合として定義される。Clopper－Pearson法を使用した正確な95%信頼区間が提供される。

【0164】

DOR、文書に記録された客観的奏効の最初の発生から疾患進行もしくは再発またはいずれかの原因による死亡（いずれか早く発生する方）までの時間として定義される。 Kaplan－Meier（Kaplan－Meier）推定値が提供される。ブルックマイヤー－クラウリー（Brookmeyer－Crowley）法を使用して、DORの中央値に対する95%信頼区間を構築する。奏効期間には、治験責任医師によるCRまたはPRを有するすべての患者が含まれる。

50

【0165】

DOCR、文書に記録された完全奏効の最初の発生から疾患進行もしくは再発またはいずれかの原因による死亡（いずれか早く発生する方）までの時間として定義される。 Kaplan-Meier 推定値が提供される。ブルックマイヤー-クラウリー (Brookmeyer-Crowley) 法を使用して、DORの中央値に対する95%信頼区間を構築する。DOCRには、治験責任医師によるCRを有するすべての患者が含まれる。

【0166】

薬物動態 (PK) 分析

個々の血清モスネツズマブ濃度と平均血清モスネツズマブ濃度の対時間データを集計し、プロットする。適宜、 C_{max} 、 C_{min} およびAUCを推定することによって、モスネツズマブの血漿PKを要約する。これらのパラメータを集計し、要約する（平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値および最大値）。

10

【0167】

追加のPK解析は、適宜、行われる。さらに、これらのデータは、集団PKモデリングを使用して分析される。

【0168】

レナリドミドの血清濃度を測定する。レナリドミドの濃度は、上記の記述統計学を使用して要約される。

【0169】

20

実施形態

本明細書に記載の技術のいくつかの実施形態は、以下の付番された実施形態のいずれかに従って定義され得る。

【0170】

1. 以前に処置されていない濾胞性リンパ腫 (FL) を有する対象を処置する方法であって、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量 ($C1D1$)、第2の用量 ($C1D2$) および第3の用量 ($C1D3$) を含み、前記 $C1D1$ は約5mgであり、前記 $C1D2$ は約45mgであり、前記 $C1D3$ は約45mgであり、

30

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量 ($C2D1$) を含み、前記 $C2D1$ は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に約5mg～約20mgのレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、

方法。

【0171】

2. 以前に処置されていないF) を有する対象を処置するためにレナリドミドと組み合わせて使用するためのモスネツズマブであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

40

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量 ($C1D1$)、第2の用量 ($C1D2$) および第3の用量 ($C1D3$) を含み、前記 $C1D1$ は約5mgであり、前記 $C1D2$ は約45mgであり、前記 $C1D3$ は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 ($C2D1$) を含み、前記 $C2D1$ は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口

50

投与されることが予定された約 5 m g ～約 2 0 m g のレナリドミドをさらに含む、
モスネツズマブ。

【 0 1 7 2 】

3．以前に処置されていない F L を有する対象を処置するためにモスネツズマブと組み合わせて使用するためのレナリドミドであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 2 1 日の投薬サイクルおよび第 2 の 2 8 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 1 5 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1) 、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 m g であり、

(b) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1) を含み、前記 C 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

(c) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ～ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 5 m g ～約 2 0 m g のレナリドミドをさらに含む、
レナリドミド。

【 0 1 7 3 】

4．以前に処置されていない F L を有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせたモスネツズマブの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 2 1 日の投薬サイクルおよび第 2 の 2 8 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 1 5 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1) 、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 m g であり、

(b) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1) を含み、前記 C 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

(c) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ～ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 5 m g ～約 2 0 m g のレナリドミドをさらに含む、
モスネツズマブの使用。

【 0 1 7 4 】

5．以前に処置されていない F L を有する対象を処置するためにモスネツズマブと組み合わせたレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 2 1 日の投薬サイクルおよび第 2 の 2 8 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 1 5 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1) 、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 m g であり、

(b) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1) を含み、前記 C 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

(c) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ～ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 5 m g ～約 2 0 m g のレナリドミドをさらに含む、
レナリドミドの使用。

【 0 1 7 5 】

6．以前に処置されていない F L を有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるモスネツズマブの使用であって、モスネツズ

マブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約5mg～約20mgのレナリドミドをさらに含む、
レナリドミドの使用。

【0176】

7. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、モスネツズマブと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約5mg～約20mgのレナリドミドをさらに含む、
レナリドミドの使用。

【0177】

8. 前記投薬レジメンが、1つ以上の追加の投薬サイクルを含む、実施形態1～7のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0178】

9. 前記投薬レジメンが、1～10の追加の投薬サイクルを含む、実施形態8に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0179】

10. 前記投薬レジメンが、10の追加の投薬サイクルを含む、実施形態8または9に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0180】

11. 前記1つ以上の追加の投薬サイクルの各々の長さが約28日間である、実施形態8～10のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0181】

12. 前記1つ以上の追加の投薬サイクルの各々が、モスネツズマブの追加の単一用量を含む、実施形態8～11のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0182】

13. モスネツズマブの前記追加の単一用量が約45mgである、実施形態12に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0183】

14. 前記方法が、前記1つ以上の追加の投薬サイクルの各々の1日目に、モスネツズ

10

20

30

40

50

マブの各々の追加の単一用量を前記対象に皮下投与することを含む、実施形態 1 2 または 1 3 に記載の方法。

【0184】

15. モスネツズマブの各々の追加の単一用量が、前記 1 つ以上の追加の投薬サイクルの各々の 1 日目に前記対象に皮下投与されることが予定されている、実施形態 1 2 または 1 3 に記載の使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0185】

16. レナリドミドが、前記第 1 の投薬サイクルの間に、投与されないか、または投与されることが予定されていない、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0186】

17. レナリドミドが、前記 1 つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかの間に、経口投与されるか、または経口投与されることが予定されている、実施形態 8 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0187】

18. レナリドミドが、前記 10 の追加の投薬サイクルの各々の間に、経口投与されるか、または経口投与されることが予定されている、実施形態 10 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0188】

19. レナリドミドが、レナリドミドの投与を含む前記追加の投薬サイクルの各々の 1 ~ 21 日目に、経口投与されるか、または経口投与されることが予定されている、実施形態 17 または 18 に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0189】

20. レナリドミドが、レナリドミドの投与を含むあらゆる投薬サイクルの最後の 7 日間に投与されないか、または投与されることが予定されていない、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0190】

21. レナリドミドが、約 10 mg の用量で投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0191】

22. レナリドミドが、約 20 mg の用量で投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態 1 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0192】

23. 以前に処置されていない FL を有する対象を処置する方法であって、第 1 の 21 日の投薬サイクルおよび第 2 の 28 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 15 日目に皮下投与されるモスネツズマブの第 1 の用量 (C1D1)、第 2 の用量 (C1D2) および第 3 の用量 (C1D3) を含み、前記 C1D1 は約 5 mg であり、前記 C1D2 は約 45 mg であり、前記 C1D3 は約 45 mg であり、

(b) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量 (C2D1) を含み、前記 C2D1 は約 45 mg であり、ならびに

(c) 前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ~ 21 日目に約 10 mg のレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、

10

20

30

40

50

方法。

【0193】

24. 以前に処置されていないF)を有する対象を処置するためにレナリドミドと組み合わせて使用するためのモスネツズマブであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約10mgのレナリドミドをさらに含む、
モスネツズマブ。

【0194】

25. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するためにモスネツズマブと組み合わせて使用するためのレナリドミドであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約10mgのレナリドミドをさらに含む、
レナリドミド。

【0195】

26. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせたモスネツズマブの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約10mgのレナリドミドをさらに含む、
モスネツズマブの使用。

【0196】

27. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するためにモスネツズマブと組み合わせたレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前

記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約10mgのレナリドミドをさらに含む、

レナリドミドの使用。

【0197】

28. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるモスネツズマブの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約10mgのレナリドミドをさらに含む、

レナリドミドの使用。

【0198】

29. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、モスネツズマブと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約10mgのレナリドミドをさらに含む、

レナリドミドの使用。

【0199】

30. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置する方法であって、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与される

10

20

30

40

50

モスネツズマブの単一用量（C 2 D 1）を含み、前記 C 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

（c）前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ～ 2 1 日目に約 2 0 m g のレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、

方法。

【0200】

31．以前に処置されていない F）を有する対象を処置するためにレナリドミドと組み合わせて使用するためのモスネツズマブであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 2 1 日の投薬サイクルおよび第 2 の 2 8 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

（a）前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 1 5 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量（C 1 D 1）、第 2 の用量（C 1 D 2）および第 3 の用量（C 1 D 3）を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 m g であり、

（b）前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量（C 2 D 1）を含み、前記 C 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

（c）前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ～ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 2 0 m g のレナリドミドをさらに含む、

モスネツズマブ。

【0201】

32．以前に処置されていない F L を有する対象を処置するためにモスネツズマブと組み合わせて使用するためのレナリドミドであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 2 1 日の投薬サイクルおよび第 2 の 2 8 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

（a）前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 1 5 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量（C 1 D 1）、第 2 の用量（C 1 D 2）および第 3 の用量（C 1 D 3）を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 m g であり、

（b）前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量（C 2 D 1）を含み、前記 C 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

（c）前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ～ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 2 0 m g のレナリドミドをさらに含む、

レナリドミド。

【0202】

33．以前に処置されていない F L を有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせたモスネツズマブの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 2 1 日の投薬サイクルおよび第 2 の 2 8 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

（a）前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 1 5 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量（C 1 D 1）、第 2 の用量（C 1 D 2）および第 3 の用量（C 1 D 3）を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 m g であり、

（b）前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量（C 2 D 1）を含み、前記 C 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

（c）前記第 2 の投薬サイクルは、前記第 2 の投薬サイクルの 1 ～ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 2 0 m g のレナリドミドをさらに含む、

モスネツズマブの使用。

【0203】

34. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するためにモスネツズマブと組み合わせたレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約20mgのレナリドミドをさらに含む、
レナリドミドの使用。

【0204】

35. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるモスネツズマブの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約20mgのレナリドミドをさらに含む、
レナリドミドの使用。

【0205】

36. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、モスネツズマブと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび第2の28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1)を含み、前記C2D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2の投薬サイクルは、前記第2の投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約20mgのレナリドミドをさらに含む、
レナリドミドの使用。

【0206】

37. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置する方法であって、第1の21日の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目

および 15 日目に皮下投与されるモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 mg であり、前記 C 1 D 2 は約 45 mg であり、前記 C 1 D 3 は約 45 mg であり、

(b) 前記第 2 ～第 12 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1 ～C 12 D 1) を含み、各単一用量 C 2 D 1 ～C 12 D 1 は約 45 mg であり、ならびに

(c) 前記第 2 ～第 12 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 ～21 日目に約 10 mg のレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、

方法。

【0207】

10

38. 以前に処置されていない F) を有する対象を処置するためにレナリドミドと組み合わせて使用するためのモスネツズマブであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 21 日の投薬サイクルおよび 11 のこれに続く 28 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 15 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 mg であり、前記 C 1 D 2 は約 45 mg であり、前記 C 1 D 3 は約 45 mg であり、

(b) 前記第 2 ～第 12 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1 ～C 12 D 1) を含み、各単一用量 C 2 D 1 ～C 12 D 1 は約 45 mg であり、ならびに

20

(c) 前記第 2 ～第 12 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 ～21 日目に毎日経口投与されることが予定された約 10 mg のレナリドミドをさらに含む、

モスネツズマブ。

【0208】

39. 以前に処置されていない F L を有する対象を処置するためにモスネツズマブと組み合わせて使用するためのレナリドミドであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 21 日の投薬サイクルおよび 11 のこれに続く 28 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 15 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 mg であり、前記 C 1 D 2 は約 45 mg であり、前記 C 1 D 3 は約 45 mg であり、

30

(b) 前記第 2 ～第 12 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1 ～C 12 D 1) を含み、各単一用量 C 2 D 1 ～C 12 D 1 は約 45 mg であり、ならびに

(c) 前記第 2 ～第 12 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 ～21 日目に毎日経口投与されることが予定された約 10 mg のレナリドミドをさらに含む、

レナリドミド。

【0209】

40

40. 以前に処置されていない F L を有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせたモスネツズマブの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 21 日の投薬サイクルおよび 11 のこれに続く 28 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 15 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 mg であり、前記 C 1 D 2 は約 45 mg であり、前記 C 1 D 3 は約 45 mg であり、

(b) 前記第 2 ～第 12 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1 ～C 12 D 1) を含み

50

、各単一用量 C 2 D 1 ~ C 1 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

(c) 前記第 2 ~ 第 1 2 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 ~ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 1 0 m g のレナリドミドをさらに含む、モスネツズマブの使用。

【0 2 1 0】

4 1 . 以前に処置されていない F L を有する対象を処置するための、モスネツズマブと組み合わせたレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 2 1 日の投薬サイクルおよび 1 1 のこれに続く 2 8 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 1 5 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 m g であり、

(b) 前記第 2 ~ 第 1 2 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1 ~ C 1 2 D 1) を含み、各単一用量 C 2 D 1 ~ C 1 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

(c) 前記第 2 ~ 第 1 2 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 ~ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 1 0 m g のレナリドミドをさらに含む、レナリドミドの使用。

【0 2 1 1】

4 2 . 以前に処置されていない F L を有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるモスネツズマブの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 2 1 日の投薬サイクルおよび 1 1 のこれに続く 2 8 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 1 5 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 m g であり、

(b) 前記第 2 ~ 第 1 2 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1 ~ C 1 2 D 1) を含み、各単一用量 C 2 D 1 ~ C 1 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

(c) 前記第 2 ~ 第 1 2 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 ~ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 1 0 m g のレナリドミドをさらに含む、レナリドミドの使用。

【0 2 1 2】

4 3 . 以前に処置されていない F L を有する対象を処置するための、モスネツズマブと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第 1 の 2 1 日の投薬サイクルおよび 1 1 のこれに続く 2 8 日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第 1 の投薬サイクルは、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目および 1 5 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) および第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、前記 C 1 D 1 は約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 m g であり、

(b) 前記第 2 ~ 第 1 2 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1 ~ C 1 2 D 1) を含み、各単一用量 C 2 D 1 ~ C 1 2 D 1 は約 4 5 m g であり、ならびに

(c) 前記第 2 ~ 第 1 2 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 ~ 2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 1 0 m g のレナリドミドをさらに含む、

レナリドミドの使用。

【0213】

44. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置する方法であって、第1の21日の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象にモスネツズマブおよびレナリドミドを投与することを含み、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されるモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されるモスネツズマブの単一用量(C2D1～C12D1)を含み、各単一用量C2D1～C12D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1～21日目に約20mgのレナリドミドを毎日経口投与することをさらに含む、

方法。

【0214】

45. 以前に処置されていないF)を有する対象を処置するためにレナリドミドと組み合わせて使用するためのモスネツズマブであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1～C12D1)を含み、各単一用量C2D1～C12D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約20mgのレナリドミドをさらに含む、

モスネツズマブ。

【0215】

46. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するためにモスネツズマブと組み合わせて使用するためのレナリドミドであって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1～C12D1)を含み、各単一用量C2D1～C12D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約20mgのレナリドミドをさらに含む、

レナリドミド。

【0216】

47. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせたモスネツズマブの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1～C12D1)を含み、各単一用量C2D1～C12D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約20mgのレナリドミドをさらに含む、モスネツズマブの使用。

10

【0217】

48. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、モスネツズマブと組み合わせたレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1～C12D1)を含み、各単一用量C2D1～C12D1は約45mgであり、ならびに

20

(c) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約20mgのレナリドミドをさらに含む、レナリドミドの使用。

【0218】

49. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、レナリドミドと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるモスネツズマブの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

30

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約5mgであり、前記C1D2は約45mgであり、前記C1D3は約45mgであり、

(b) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量(C2D1～C12D1)を含み、各単一用量C2D1～C12D1は約45mgであり、ならびに

(c) 前記第2～第12の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの1～21日目に毎日経口投与されることが予定された約20mgのレナリドミドをさらに含む、レナリドミドの使用。

40

【0219】

50. 以前に処置されていないFLを有する対象を処置するための、モスネツズマブと組み合わせて使用するための医薬の製造におけるレナリドミドの使用であって、モスネツズマブおよびレナリドミドは、第1の21日の投薬サイクルおよび11のこれに続く28日の投薬サイクルを含む投薬レジメンに従って前記対象に投与されることが予定されており、

(a) 前記第1の投薬サイクルは、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目および15日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)および第3の用量(C1D3)を含み、前記C1D1は約

50

5 mg であり、前記 C 1 D 2 は約 4 5 mg であり、前記 C 1 D 3 は約 4 5 mg であり、

(b) 前記第 2 ～第 1 2 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 日目に皮下投与されることが予定されたモスネツズマブの単一用量 (C 2 D 1 ～C 1 2 D 1) を含み、各単一用量 C 2 D 1 ～C 1 2 D 1 は約 4 5 mg であり、ならびに

(c) 前記第 2 ～第 1 2 の投薬サイクルは、それぞれ、各投薬サイクルの 1 ～2 1 日目に毎日経口投与されることが予定された約 2 0 mg のレナリドミドをさらに含む、レナリドミドの使用。

【0 2 2 0】

5 1. 前記 F L が、リンパ系新生物の世界保健機関分類 (S w e r d l o w S H, e t a l. B l o o d 2 0 1 6 ; 1 2 7 : 2 3 7 5 - 9 0 で参照される) によるグレード 1、2 または 3 a であるが、3 b ではないと組織学的に実証されている、実施形態 1 ～5 0 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

10

【0 2 2 1】

5 2. 前記対象が、濾胞性リンパ腫研究グループ (G E L F) 基準 (B r i c e e t a l., J C l i n O n c o l. 1 5 (3) : 1 1 1 0 - 1 1 1 7, 1 9 9 7) に基づいて、以前に処置されていない F L を処置するために全身療法を必要とすると以前に判定されている、実施形態 1 ～5 1 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0 2 2 2】

5 3. 前記第 1 の投薬サイクルが、コルチコステロイドの投与をさらに含む、実施形態 1 ～5 2 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

20

【0 2 2 3】

5 4. 前記第 2 の投薬サイクルが、コルチコステロイドの投与をさらに含む、実施形態 1 ～5 3 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0 2 2 4】

5 5. 前記 1 つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかが、コルチコステロイドの投与を含む、実施形態 8 ～5 4 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

30

【0 2 2 5】

5 6. モスネツズマブのいずれかの用量の投与前に、前記コルチコステロイドの単一用量が、前記対象に投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態 5 3 ～5 5 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0 2 2 6】

5 7. 前記コルチコステロイドがデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンを含む、実施形態 5 3 ～5 6 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

40

【0 2 2 7】

5 8. 前記コルチコステロイドが静脈内もしくは経口投与されるか、または静脈内もしくは経口投与されることが予定されている、実施形態 5 3 ～5 7 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0 2 2 8】

5 9. 前記コルチコステロイドがデキサメタゾンを含み、約 2 0 mg の用量で投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態 5 3 ～5 8 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0 2 2 9】

6 0. 前記コルチコステロイドがメチルプレドニゾロンを含み、約 5 8 mg の用量で投

50

与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態 53～27 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0230】

61. 前記第 1 の投薬サイクルが、抗ヒスタミン剤の投与をさらに含む、実施形態 1～60 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0231】

62. 前記第 2 の投薬サイクルが、抗ヒスタミン剤の投与をさらに含む、実施形態 1～61 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

10

【0232】

63. 前記 1 つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかが、抗ヒスタミン剤の投与を含む、実施形態 8～62 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0233】

64. モスネツズマブのいずれかの用量の投与前に、前記抗ヒスタミン剤の単一用量が、前記対象に投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態 61～63 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

20

【0234】

65. モスネツズマブのいずれかの用量の投与の少なくとも 30 分前に、前記抗ヒスタミン剤が、前記対象に投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態 64 に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0235】

66. 前記抗ヒスタミン剤が経口もしくは静脈内投与されるか、または経口もしくは静脈内投与されることが予定されている、実施形態 61～65 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0236】

67. 前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミン塩酸塩を含み、約 50～100 mg の用量で投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態 61～66 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

30

【0237】

68. 前記第 1 の投薬サイクルが、解熱剤の投与をさらに含む、実施形態 1～67 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0238】

69. 前記第 2 の投薬サイクルが、解熱剤の投与をさらに含む、実施形態 1～68 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

40

【0239】

70. 前記 1 つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかが、解熱剤の投与を含む、実施形態 8～69 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0240】

71. モスネツズマブのいずれかの用量の投与前に、前記解熱剤の単一用量が、前記対象に投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態 68～70 のいずれか 1 つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、また

50

は使用。

【0241】

72. モスネツズマブのいずれかの用量の投与の少なくとも30分前に、前記解熱剤が、前記対象に投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態71に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0242】

73. 前記解熱剤が経口投与されるか、または経口投与されることが予定されている、実施形態68～72のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0243】

74. 前記解熱剤がアセトアミノフェンを含み、約500～1000mgの用量で投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態68～73のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0244】

75. 前記第1の投薬サイクルが、腫瘍崩壊症候群(TLS)に対する予防薬の初回用量の投与をさらに含む、実施形態1～74のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0245】

76. 前記第2の投薬サイクルが、TLSに対する予防薬の初回用量の投与をさらに含む、実施形態1～75のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0246】

77. 前記1つ以上の追加の投薬サイクルのいずれかが、TLSに対する予防薬の初回用量の投与を含む、実施形態8～76のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0247】

78. モスネツズマブのいずれかの用量の投与前に、TLSに対する前記予防薬の前記初回用量が、前記対象に投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態75～77のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0248】

79. TLSに対する前記予防薬がアロプリノールを含む、実施形態75～78のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0249】

80. モスネツズマブのいずれかの用量の投与の約72時間前に、アロプリノールの前記初回用量が、投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態79に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0250】

81. 前記初回用量の投与後に、6～10日間、アロプリノールの追加の単一用量が、毎日投与されるか、または毎日投与されることが予定されている、実施形態80に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0251】

82. アロプリノールの前記初回用量が約300mgである、実施形態79～81のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0252】

83. アロプリノールの各々の追加の単一用量が約300mgである、実施形態81または82に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

10

20

30

40

50

【0253】

84. アロプリノールが経口投与されるか、または経口投与されることが予定されている、実施形態79～83のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0254】

85. T L Sに対する前記予防薬がラスブリカーゼを含む、実施形態75～78のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0255】

86. モスネツズマブのいずれかの用量の投与の約30分前に、ラスブリカーゼの前記初回用量が、投与されるか、または投与されることが予定されている、実施形態85に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

10

【0256】

87. 前記初回用量の投与後に、1～5日間、ラスブリカーゼの追加の単一用量が、毎日投与されるか、または毎日投与されることが予定されている、実施形態86に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0257】

88. ラスブリカーゼの前記初回用量が約0.2mg/kgである、実施形態85～87のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

20

【0258】

89. ラスブリカーゼの各々の追加の単一用量が約0.2mg/kgである、実施形態87または88に記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0259】

90. ラスブリカーゼが静脈内投与されるか、または静脈内投与されることが予定されている、実施形態85～89のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

【0260】

91. 前記第1の投薬サイクルが3用量投薬サイクルである、実施形態1～90のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

30

【0261】

92. 前記対象がヒトである、実施形態1～91のいずれか1つに記載の方法、使用のためのモスネツズマブ、使用のためのレナリドミド、または使用。

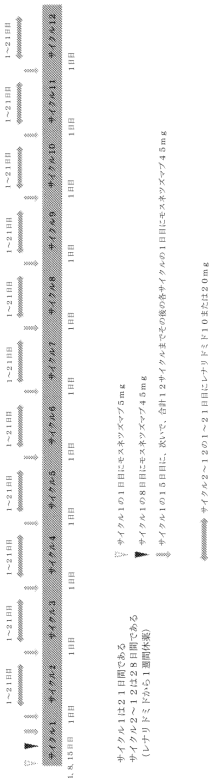
【0262】

他の実施形態

上述の発明は、理解を明確にする目的のために説明および実施例によってある程度詳細に記載されているが、これらの説明および実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書に引用されるすべての特許および科学文献の開示は、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。

40

【図面】
【図 1】



10

20

【配列表】

2025521501000001.xml

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61P35/00 C07K16/28 A61K31/454 A61K39/395	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P A61K C07K		
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, 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	WO 2022/053655 A1 (GENMAB AS [DK]) 17 March 2022 (2022-03-17) claims 1-49; examples 2,3 -----	1-59
X	Anonymous: "A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mosunetuzumab in Combination With Lenalidomide in Comparison to Rituximab in Combination With Lenalidomide in Patients With Follicular Lymphoma After at Least One Line of Systemic Therapy (Celestimo)", ClinicalTrials.gov; NCT04712097, 15 January 2021 (2021-01-15), XP093066314, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2 /show/NCT04712097 [retrieved on 2023-07-21] the whole document ----- -/-	1-59
☒ 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 25 September 2023		Date of mailing of the international search report 09/10/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Le Flao, Katell

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068804

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 2022/098628 A2 (LI CHI-CHUNG [US] ET AL) 12 May 2022 (2022-05-12) claim 38; examples 1-12 -----	1-59
X	ASSOULINE SARIT E ET AL: "Mosunetuzumab Shows Promising Efficacy in Patients with Multiply Relapsed Follicular Lymphoma: Updated Clinical Experience from a Phase I Dose-Escalation Trial", BLOOD, vol. 136, no. Supplement 1, 5 November 2020 (2020-11-05), pages 42-44, XP093022822, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2020-135839 Retrieved from the Internet: URL:https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/42/470472/Mosunetuzumab-Shows-Promising-Efficacy-in-Patients>the whole document -----	1-59
X	JOHN APOSTOLIDIS ET AL: "Follicular lymphoma: Update on management and emerging therapies at the dawn of the new decade", HEMATOLOGICAL ONCOLOGY, WILEY, CHICHESTER, US, vol. 38, no. 3, 24 January 2020 (2020-01-24), pages 213-222, XP071580118, ISSN: 0278-0232, DOI: 10.1002/HON.2711 page 218, column c1, paragraph 4.5.5 -----	1-59
X	Roche Hoffmann-La: "A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab + Lenalidomide (+Len), and the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SC Versus IV Mosunetuzumab + Len in Participants With Follicular Lymphoma", ClinicalTrials.gov;NCT04246086, 29 January 2020 (2020-01-29), pages 1-9, XP093085652, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04246086 [retrieved on 2023-09-25] the whole document -----	1-59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No	
Information on patent family members				PCT/US2023/068804	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2022053655	A1	17-03-2022	AU 2021339954	A1	13-04-2023
			BR 112023004351	A2	04-04-2023
			CA 3190376	A1	17-03-2022
			CN 116507363	A	28-07-2023
			EP 4210742	A1	19-07-2023
			IL 301086	A	01-05-2023
			KR 20230066393	A	15-05-2023
			US 2022144964	A1	12-05-2022
			WO 2022053655	A1	17-03-2022

WO 2022098628	A2	12-05-2022	AU 2021374590	A1	01-06-2023
			CA 3196076	A1	12-05-2022
			EP 4240766	A2	13-09-2023
			IL 302400	A	01-06-2023
			KR 20230100732	A	05-07-2023
			TW 202225191	A	01-07-2022
			US 2022153858	A1	19-05-2022
			WO 2022098628	A2	12-05-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/62

Z

,MC,ME,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,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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
,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 リー, チョーチョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0-4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディーエ
ヌエー ウェイ 1

(72)発明者 ビューレフ, エンツェツェグ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0-4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディーエ
ヌエー ウェイ 1

(72)発明者 ウェイ, マイケル シー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0-4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディーエ
ヌエー ウェイ 1

F ターム (参考)

4C085 AA14 AA16 BB01 BB11 DD62 EE01 GG04

4C086 AA01 AA02 BC22 GA07 MA02 MA04 MA52 NA05 ZB07 ZB26

ZB27 ZC75

4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 EA20 FA74