

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2022-502508

(P2022-502508A)

(43) 公表日 令和4年1月11日 (2022.1.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	4 H 0 4 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2021-542087 (P2021-542087)	(71) 出願人	521135728
(86) (22) 出願日	令和1年10月1日 (2019.10.1)		シージェン・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	令和3年5月25日 (2021.5.25)		アメリカ合衆国ワシントン州98021,
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/054107		ボセル, サーティース・ドライブ・サウス
(87) 国際公開番号	W02020/072519		・イースト 21823
(87) 国際公開日	令和2年4月9日 (2020.4.9)	(74) 代理人	100118902
(31) 優先権主張番号	62/739, 631		弁理士 山本 修
(32) 優先日	平成30年10月1日 (2018.10.1)	(74) 代理人	100106208
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 宮前 徹
		(74) 代理人	100196508
			弁理士 松尾 淳一
		(74) 代理人	100135415
			弁理士 中濱 明子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗CD3O抗体薬物複合体療法を使用して末梢性T細胞リンパ腫を処置する方法

(57) 【要約】

本開示は概して、末梢性T細胞リンパ腫、および付随する化学療法と組み合わせて抗CD3O抗体薬物複合体を用いた処置を受けている人を処置する方法に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シクロホスファミド、ドキソルビシンおよびプレドニゾン（ＣＨＰ）から本質的になる化学療法と組み合わせて、抗ＣＤ３０抗体薬物複合体を含む組成物を３週間ごとに投与することを含む、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）に罹患している対象を処置するための方法。

【請求項 2】

前記ＰＴＣＬが、全身性未分化大細胞リンパ腫（ｓＡＬＣＬ）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）、非特定型末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ－ＮＯＳ）、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）、腸症型Ｔ細胞リンパ腫（ＥＡＴＬ）、および肝脾Ｔ細胞リンパ腫からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記ＰＴＣＬが、ｓＡＬＣＬである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ｓＡＬＣＬが、未分化リンパ腫キナーゼ陽性（ＡＬＫ＋）ｓＡＬＣＬおよび未分化リンパ腫キナーゼ陰性（ＡＬＫ－）ｓＡＬＣＬからなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ＳＡＬＣＬが、ＡＬＫ＋ｓＡＬＣＬである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

20

前記ＰＴＣＬが、ｓＡＬＣＬではない、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ＰＴＣＬが、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）、非特定型末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ－ＮＯＳ）、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）、腸症型Ｔ細胞リンパ腫（ＥＡＴＬ）、および肝脾Ｔ細胞リンパ腫からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ＰＴＣＬが、ＡＩＴＬではない、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記ＰＴＣＬが、全身性未分化大細胞リンパ腫（ｓＡＬＣＬ）、非特定型末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ－ＮＯＳ）、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）、腸症型Ｔ細胞リンパ腫（ＥＡＴＬ）、および肝脾Ｔ細胞リンパ腫からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記対象が、2 以上の国際予後指標（ＩＰＩ）スコアを有する、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象が、以前に血液癌について処置を受けたことがない、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

40

前記対象が、以前に血液癌について処置を受けたことがあり、前記癌が、再発しているか、または難治性である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 13】

前記ＰＴＣＬが、Ⅲ期またはⅣ期のＰＴＣＬである、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記ＰＴＣＬが、ＣＤ３０発現ＰＴＣＬである、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記ＰＴＣＬが、ＣＤ３０発現ＰＴＣＬであり、前記ＣＤ３０発現が１０％以上である

50

、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 C D 3 0 発現が、米国食品医薬品局承認試験によって測定される、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記併用療法が、3 週間ごとに投与される、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記併用療法が、2 1 日周期の 1 日目に投与される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記併用療法が、6 ～ 8 周期以下の間投与される、請求項 1 7 または 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記併用療法が、8 周期の間投与される、請求項 1 7 または 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記対象が、単剤抗 C D 3 0 抗体薬物複合体を、さらに 8 ～ 1 0 周期、合計で 1 6 周期の間受ける、請求項 1 7 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が、1 . 8 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

P E T 走査により腫瘍または腫瘍の進行が存在しないと決定されるまで、前記併用療法が投与される、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の前記抗 C D 3 0 抗体が、

i) 配列番号 4 に明らかにされる重鎖 C D R 1 、配列番号 6 に明らかにされる重鎖 C D R 2 、配列番号 8 に明らかにされる重鎖 C D R 3 、ならびに

i i) 配列番号 1 2 に明らかにされる軽鎖 C D R 1 、配列番号 1 4 に明らかにされる軽鎖 C D R 2 、および配列番号 1 6 に明らかにされる軽鎖 C D R 1 3 を含む、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の前記抗 C D 3 0 抗体が、

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

i i) 配列番号 1 0 に明らかにされる軽鎖可変領域と少なくとも 8 5 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の前記抗 C D 3 0 抗体が、モノクローナル抗 C D 3 0 抗体である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の前記抗 C D 3 0 抗体が、キメラ A C 1 0 抗体である、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記抗体薬物複合体が、モノメチルオーリスタチン E およびプロテアーゼ開裂性リンカーを含む、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記プロテアーゼ開裂性リンカーが、チオール反応性スパーサーおよびジペプチドを含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記プロテアーゼ開裂性リンカーが、チオール反応性マレイミドカプロイルスパーサー

10

20

30

40

50

、バリナーシトルリンジペプチド、および p-アミノ-ベンジルオキシカルボニルスペーサーからなる、請求項 28 または 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記抗 CD30 抗体薬物複合体が、ブレンツキシマブベドチンである、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記抗 CD30 抗体薬物複合体が、ブレンツキシマブベドチンであり、21 日周期の 1～5 日目に、 1.8 mg/kg で投与され、シクロホスファミドが、 750 mg/m^2 で投与され、ドキソルビシンが、 50 mg/m^2 で投与され、プレドニゾンが、 100 mg で投与される、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる 2018 年 10 月 1 日出願の米国仮特許出願第 62/739,631 号の優先権の利益を主張する。

【技術分野】

【0002】

本開示は概して、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾンの化学療法投与計画と組み合わせて、抗 CD30 抗体薬物複合体療法を投与することによって末梢性 T 細胞リンパ腫を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) は、侵襲性非ホジキンリンパ腫 (NHL) の異種性の群である。PTCL は、米国および欧州ではすべての NHL 症例のおおよそ 10% を占めており、アジアでは 24% という高さである可能性がある。非特定型 PTCL (PTCL-NOS)、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)、および未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 陽性/陰性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) を含む最も一般的な PTCL の病型は、PTCL の症例の半分以上を超えており、同様に処置される¹。CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) は、進行期の症候性疾患として現れることが多い侵襲性リンパ性腫瘍である。これらの種類のリンパ腫は、処置するのが困難であり、該種類のリンパ腫の普遍的に悲惨な結果に基づいて、臨床試験への登録ではまとめて群分けされることが多い。1300 人を超える患者を対象とした国際的な末梢性 T 細胞およびナチュラルキラー/T 細胞リンパ腫の研究では、5 年全生存率 (OS) は、組織学的亜型によって、12%～49% の範囲であった¹。初期診断から進行、応答後の再発、または何らかの原因による死亡までの時間として定義される 5 年治療成功生存期間は、6%～36% の範囲であった。他の研究では、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾン (CHOP) 化学療法による完全寛解 (CR) 率が 40%～50% であることが報告されている³。Mercadale et al. (2008) Ann Oncol 19 (5): 958-63) も参照されたい)。

【0004】

PTCL の最も一般的な最前線の処置は、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾン (CHOP) または患者の大多数について永続的な寛解をもたらさない CHOP 様投与計画、を用いたアントラサイクリン系化学療法である。新たに診断された PTCL 患者におけるいくつかの研究では、アントラサイクリン含有投与計画は、完全寛解の数が少なく、39%～84% の範囲の最適を下回る全体的な応答率をもたらした。²⁻⁴ 後向き分析では、標準の CHOP 療法 (CHOP) は結果的に、正常な乳酸脱水素酵素を有するより若い ALK 陽性 sALCL 患者 (60 歳未満) において 3 年無イベント生存率の改善をもたらし、全体的な生存の差は観察されなかった⁵。PTCL についての最適な療法は特定されていないが、これは、先行研究が後向き研究の設計、さまざまな予後の下位群の包含、および被験者数の少なさによって制限されていたから

10

20

30

40

50

であることに一部よる^{2, 6 ~ 11}。これまでの最大の後向き研究は、国際末梢性T細胞リンパ腫プロジェクトによるものである¹。本研究では、リンパ節病型であるPTCL-NOS、AITL、ALK-陰性ALCL、およびALK陽性ALCLについて、5年全生存率がそれぞれ32%、32%、49%、および70%であることがわかった。最前線療法に応答する患者におけるその後の疾患の進行する割合が高いことから、一部の研究者が、長期転帰を改善する手段として幹細胞移植（SCT）を採用してきたが、無作為研究は行われてこなかった。エトポシドまたは移植などを含む最前線の療法への強化されたアプローチでさえ、ほとんどの患者は応答しない^{8, 12}。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

本開示は、化学療法投与計画と組み合わせて投与される抗CD30抗体薬物複合体を投与することを含む、末梢性T細胞リンパ腫を処置するための方法を提供すること。治療投与計画は、癌の処置の分野で公知の化学療法薬を含めることができるよう企図されている。例示的な化学療法薬は、発明を実施するための形態においてより詳細に開示されている。さまざまな実施形態では、本明細書の方法には、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾン（CHP）から本質的になる化学療法を含む処置が含まれる。

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様では、本開示は、抗CD30薬物複合体、例えば、ブレンツキシマブベドチンを、例えば、3週間ごとに、末梢性T細胞リンパ腫に罹患している対象に投与する方法を提供する。末梢性T細胞リンパ腫は、例えば、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、非特定型末梢性T細胞リンパ腫（PTCL-NOS）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、腸症型T細胞リンパ腫（EATL）、および肝脾T細胞リンパ腫、として、より詳しく診断されることができる。さまざまな実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体は、1.8mg/kgの用量で投与される。

20

【0007】

さまざまな実施形態では、PTCLは、sALCLである。さまざまな実施形態では、sALCLは、未分化リンパ腫キナーゼ陽性（ALK+）sALCLおよび未分化リンパ腫キナーゼ陰性（ALK-）sALCLからなる群から選択される。さまざまな実施形態では、sALCLは、ALK+sALCLである。さまざまな実施形態では、sALCLは、ALK-sALCLである。

30

【0008】

さまざまな実施形態では、PTCLは、sALCLではない。さまざまな実施形態では、PTCLは、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、非特定型末梢性T細胞リンパ腫（PTCL-NOS）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、腸症型T細胞リンパ腫（EATL）、および肝脾T細胞リンパ腫からなる群から選択される。

【0009】

さまざまな実施形態では、PTCLは、AITLではない。さまざまな実施形態では、PTCLは、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）、非特定型末梢性T細胞リンパ腫（PTCL-NOS）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、腸症型T細胞リンパ腫（EATL）、および肝脾T細胞リンパ腫からなる群から選択される。

40

【0010】

さまざまな実施形態では、対象は、0または1の国際予後指標（IPI）スコアを有する。さまざまな実施形態では、対象は、2以上の国際予後指標（IPI）スコアを有する。さまざまな実施形態では、対象は、2または3の国際予後指標（IPI）スコアを有する。さまざまな実施形態では、対象は、4以上の国際予後指標（IPI）スコアを有する。さまざまな実施形態では、対象は、4または5の国際予後指標（IPI）スコアを有する。

50

【0011】

さまざまな実施形態では、対象は、0または1のベースラインECOG状態を有する。
さまざまな実施形態では、対象は、2のベースラインECOG状態を有する。

【0012】

さまざまな実施形態では、対象は、PTCLと新たに診断されており、かつ／または以前に血液癌について処置を受けたことがない。さまざまな実施形態では、対象は、以前に血液癌について処置を受けたことがない。さまざまな実施形態では、癌は、再発しているか、または難治性である。

【0013】

さまざまな実施形態では、PTCLは、III期またはIV期のPTCLである。

10

【0014】

さまざまな実施形態では、PTCLは、CD30発現PTCL腫瘍である。さまざまな実施形態では、PTCLは、CD30発現PTCLであり、CD30発現は、リンパ腫細胞の10%以上である。

【0015】

さまざまな実施形態では、CD30発現は、米国食品医薬品局承認試験によって測定される。例示的な試験としては、CD30認定研究所での局所病理評価が挙げられ、CD30陽性は、免疫組織化学的性質を使用した診断生検において確認される。以下の3つの基準を使用して、CD30陽性を宣告した。

1) 腫瘍細胞の10%以上において検出されるCD30(腫瘍細胞の算出が可能でなかった場合、全リンパ球を使用した可能性がある)。

20

2) 背景を上回る何らかの強度でのCD30染色。

3) CD30抗原の発現の膜、細胞質、および／またはゴルジパターン。

【0016】

さまざまな実施形態では、併用療法は、3週間ごとに投与される。さまざまな実施形態では、併用療法は、21日周期の1日目に投与される。さまざまな実施形態では、ADC+CHP併用療法は、8周期以下の間投与される。さまざまな実施形態では、ADC+CHP併用療法は、6~8周期の間投与される。さまざまな実施形態では、A+CHP療法は、4、5、6、7、または8周期の間投与される。場合により、対象は、単剤抗CD30抗体薬物複合体、例えば、ブレントキシマブベドチンを、さらに8~10周期、合計で16周期の間受ける。さまざまな実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体は、CHP併用療法とともに1.8mg/kgで投与される。

30

【0017】

さまざまな実施形態では、PET走査により腫瘍または腫瘍の進行が存在しないと決定されるまで、ADCまたは併用療法が投与される。

【0018】

さまざまな実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、i) 配列番号4に明らかにされる重鎖CDR1、配列番号6に明らかにされる重鎖CDR2、配列番号8に明らかにされる重鎖CDR3、ならびにii) 配列番号12に明らかにされる軽鎖CDR1、配列番号14に明らかにされる軽鎖CDR2、および配列番号16に明らかにされる軽鎖CDR13を含む。

40

【0019】

さまざまな実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体はまた、i) 配列番号2に明らかにされる重鎖可変領域と少なくとも85%同一のアミノ酸配列、およびii) 配列番号10に明らかにされる軽鎖可変領域と少なくとも85%同一のアミノ酸配列も含む。アミノ酸可変領域配列は、配列番号2または配列番号10のいずれかと90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である可能性があることが企図される。

【0020】

さまざまな実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、モノクロー

50

ナル抗CD30抗体である。さまざまな実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体は、キメラAC10抗体である。

【0021】

さまざまな実施形態では、抗体薬物複合体は、モノメチルオーリスタチンEおよびプロテアーゼ開裂性リンカーを含む。さまざまな実施形態では、プロテアーゼ開裂性リンカーは、チオール反応性スパーサーおよびジペプチドであるを含む。さまざまな実施形態では、プロテアーゼ開裂性リンカーは、チオール反応性マレイミドカプロイルスパーサー、バリナーシトルリンジペプチド、およびp-アミノ-ベンジルオキシカルボニルスパーサーからなる。

【0022】

さまざまな実施形態では、抗体は、IgG抗体、好ましくはIgG1抗体である。

【0023】

さまざまな実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体は、ブレンツキシマブベドチンである。

【0024】

さまざまな実施形態では、対象はまた、併用療法としてシクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾン（CHP）から本質的になる化学療法も受けている。さまざまな実施形態では、シクロホスファミドは、 750 mg/m^2 で投与され、ドキソルビシンは、 50 mg/m^2 で投与され、プレドニゾンは、 100 mg で21日周期の1～5日目に投与される。

【0025】

さまざまな実施形態では、抗CD30抗体薬物複合体は、ブレンツキシマブベドチンであり、 1.8 mg/kg で投与され、シクロホスファミドは、 750 mg/m^2 で投与され、ドキソルビシンは、 50 mg/m^2 で投与され、プレドニゾンは、 100 mg で21日周期の1～5日目に投与される。

【0026】

第3の態様では、本開示は、最前線処置として、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾン（CHP）からなる化学療法と併用して、ブレンツキシマブベドチン（A）を含む有効量の組成物を投与することを含む、末梢性T細胞リンパ腫に罹患している対象を処置する方法であって、最大8周期まで、ブレンツキシマブベドチンが、2週間ごとに 1.8 mg/kg で投与され、シクロホスファミドが、21日周期の1日目に 750 mg/m^2 で投与され、ドキソルビシンが、21日周期の1日目に 50 mg/m^2 で投与され、かつプレドニゾンが、21日周期で1～5日目に 100 mg で投与され、かつブレンツキシマブベドチンが、CHP療法の投与後約1時間以内に投与され、場合により、対象が、以下、すなわち（1）2以上のIPIスコアを有するALK陽性sALCL、ALK陰性sALCL、PTCL-NOS、AITL、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL、急性型およびリンパ腫型のみ、ヒトT細胞白血病ウイルス1に対して陽性でなければならない）、腸症型T細胞リンパ腫（ETL）、肝脾T細胞リンパ腫、（2）PETによるフルオロデオキシグルコース（FDG）-PET陽性疾患であってCTによって少なくとも 1.5 cm の測定可能な疾患、または（3）療法前に2以下である米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の定めた一般状態評価指標、のうちの1つ以上を特徴とする、方法を提供する。本明細書の方法はさらに、療法後の対象の無増悪生存期間（PFS）が1年を超えて維持されることを提供する。さまざまな実施形態では、療法後の対象の無増悪生存期間（PFS）は、おおよそ2年間維持される。ある特定の実施形態では、6～8周期のA+CHP療法後、対象は、3以下または2以下のDeauvilleスコアを有する。

【0027】

本明細書では、処置方法を伴う先に説明した開示のすべての態様が、先に説明した適応症のいずれかにおける使用のための抗CD30抗体薬物複合体に適用可能であることが具体的に提供される。

10

20

30

40

50

【0028】

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

10

【発明を実施するための形態】

【0029】

本開示は、場合により化学療法投与計画と組み合わせて、抗CD30抗体薬物複合体を投与することを含む、末梢性T細胞リンパ腫を処置するための方法を提供する。

【0030】

定義

20

【0031】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。以下の参考文献、すなわち、Singleton et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY (2d ed., 1994)、THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Walker ed., 1988)、THE GLOSSARY OF GENETICS, 5TH ED., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991)、およびHale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY (1991)は、本発明で使用される用語の多くの一般的な定義を当業者に提供する。

30

【0032】

本明細書に引用される各公表物、特許出願、特許、および他の参考文献は、本開示と矛盾しない程度まで、その全体が参照により組み込まれる。

【0033】

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

40

【0034】

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

【0035】

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

50

細書で説明される。

【0036】

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

【0037】

本明細書で使用される「療法」は、抗CD30抗体薬物複合体による単剤療法、または化学療法投与計画と組み合わせて抗CD30薬物複合体を含む併用療法のいずれかを指す。好ましい実施形態は、抗CD30抗体薬物複合体を、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾンからなる化学療法（CHP療法）から本質的になる化学療法とともに投与することを含む、併用療法を含む。

10

【0038】

本明細書で使用される「抗体＋CHP療法」または「A＋CHP療法」は、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾン療法（CHP療法）からなる化学療法と組み合わせて、本明細書に説明する抗CD30抗体薬物複合体を用いた対象の処置を指す。

【0039】

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

20

【0040】

「末梢性T細胞リンパ腫」は、異種性の侵襲性非ホジキンリンパ腫（NHL）の部分セットを指す。本明細書で使用される場合、「末梢性」は、四肢を指すものではないが、リンパ節、脾臓、消化管、および皮膚（例えば、皮膚末梢性T細胞リンパ腫）などの骨髄外のリンパ組織内に生じる癌として、PTCLを特定する。（リンパ腫研究財団 <https://www.lymphoma.org/about/lymphoma/nhl/ptcl/> PTCLは、T細胞およびナチュラルキラー（NK）細胞の関与を含むことができる。PTCLは、皮膚を起源とする皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）とは異なる。末梢性T細胞リンパ腫は、全身性未分化大細胞リンパ腫（SALLCL）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、非特定型末梢性T細胞リンパ腫（PTCL-NOS）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、腸症型T細胞リンパ腫（EATL）、および肝脾T細胞リンパ腫が含まれる。以下を参照されたい。

30

40

【表 1】

PTCL病型	総患者数 ^{1、2、3}	10%の閾値での CD30発現 ⁴	5%の閾値での CD30発現 ^{4*}	1%の閾値での CD30発現 ⁵
ALCL	約1950	100%	100%	100%
PTCL-NOS	約2300	52%	58%	不十分なデータ
AITL	約1700	50%	63%	
ATLL	約450	53%	56%	
EATL	約200	50%	50%	
合計	約6,600	約4,200	約4,700 (+12%)	

10

1. SEER: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> 2018年の新たなNHL症例の予測数: 74,680
2. Blood: <http://www.bloodjournal.org/content/89/11/3909.long?ssoc-checked=true>: PTCLは、NHL悪性腫瘍の12%を占める
3. Annals of Oncology: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481543/>: 百分率による病型
4. Blood: <http://www.bloodjournal.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=25224410>: 病型についてのCD30発現率
5. Haematologica: <http://www.haematologica.org/content/98/8/e81>: 病型によるCD30発現

20

【0041】

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

【0042】

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

30

【0043】

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

40

【0044】

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

【0045】

「同一」または「同一性%」という用語は、2つ以上の核酸またはポリペプチド配列の状況において、最大の一致のために比較および整列したときに、同じであるか、または同じであるヌクレオチドもしくはアミノ酸残基の明示した百分率を有する、2つ以上の配列もしくは部分配列を指す。同一性%を決定するために、配列は、最適な比較目的のために整

50

列させられる（例えば、第2のアミノ酸配列または核酸配列との最適な整列のために、第1のアミノ酸配列または核酸配列の配列内にギャップを導入することができる）。次に、相応のアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドが比較される。第1の配列における位置が第2の配列における相応の位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占有されているとき、該位置の分子は、同一である。2つの配列間の同一性%は、配列によって共有される同一の位置の数の関数（すなわち、同一性% = 同一の位置の数 / 位置（例えば、重複する位置）の総数 × 100）である。ある特定の実施形態では、2つの配列は、同じ長さである。

【0046】

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

【0047】

2つの配列間の同一性%の決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。2つの配列の比較に利用される数学的アルゴリズムの好ましい非限定的な例は、Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268のアルゴリズムであり、これは、Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877にあるように修正されている。このようなアルゴリズムは、Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410のNBLASTプログラムおよびXBLASTプログラムへと組み込まれている。BLASTヌクレオチド検索は、NBLASTプログラム、スコア=100、ワード長=12で実行して、関心対象のタンパク質をコードする核酸と相同のヌクレオチド配列を得ることができる。BLASTタンパク質検索は、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3で実行して、関心対象のタンパク質と相同のアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためのギャップつき整列を得るために、ギャップつきBLASTは、Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402において説明されるとおり利用することができる。あるいは、PSI-Blastを使用して、分子間の遠隔関連性を検出する反復検索を実行することができる（同上）。配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの別の好ましい非限定的な例は、Myers and Miller, CABIOS (1989)のアルゴリズムである。このようなアルゴリズムは、GCG配列整列ソフトウェアパッケージの一部であるALIGNプログラム（第2.0版）に組み込まれている。配列解析のための追加のアルゴリズムは、当技術分野で公知であり、Torellis and Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5において説明されているADVANCEおよびADAM、ならびにPearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-8において説明されているFASTAを含む。あるいは、タンパク質配列整列は、Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266:383-402によって説明されるようなCLUSTAL Wアルゴリズムを使用して実行してもよい。

【0048】

「MMAE」という略語は、モノメチルオーリスタチンEを指す。

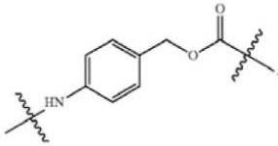
【0049】

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

【0050】

「PAB」という略語は、自壊性スペーサーを指す。

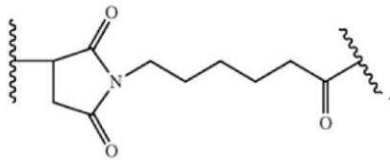
【化 1】



【0051】

「MC」という略語は、伸長因子のマレイミドカプロイルを指す。

【化 2】



10

【0052】

cAC10-MC-vc-PAB-MMAEは、MC-vc-PABリンカーを経て薬物MMAEに結合したキメラAC10抗体を指す。

【0053】

抗CD30-vc-PAB-MMAE抗体-薬物複合体は、米国特許第9,211,319号の式(I)に示されるような、ジペプチドのバリンシトルリンおよび自壊性スペーサーPABを含むリンカーを介して薬物MMAEに結合した抗CD30抗体を指す。

20

【0054】

抗体

当技術分野で公知のマウス抗CD30mAbは、ホジキン病(HD)細胞株または精製されたCD30抗原を用いたマウスの免疫化によって生成されてきた。元来C10と称されていたAC10(Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151: 5896-5906)は、ヒトNK様細胞株YTに対して調製されたこの抗CD30mAbという点で異なる(Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151: 5896-5906)。初期には、このmAbのシグナル伝達活性は、CD28分子およびCD45分子の細胞表面発現の下方調節、細胞表面CD25発現の上方調節、ならびにC10のYT細胞への結合後の同型接着の誘導によって証明された。AC10抗体の配列は、配列番号1~16および以下の表Aにおいて提示されている。また、キメラAC10抗体を開示する、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,090,843号も参照されたい。

30

【0055】

概して、本開示の抗体は、CD30を免疫特異的に結合し、ホジキン病および成熟T細胞リンパ腫における悪性細胞に対して細胞分裂抑制効果および細胞毒性効果を発揮する。本開示の抗体は、好ましくはモノクローナルであり、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体、一本鎖抗体、Fab断片、F(ab')断片、Fab発現ライブラリーによって生成された断片、および先のうちのいずれかのCD30結合断片であってよい。「抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、すなわち、CD30を免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子を指す。本開示の免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子の何らかの種類(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、およびIgY)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2)または下位クラスである可能性がある。

40

【0056】

本開示のある特定の実施形態では、抗体は、本開示のヒト抗原結合抗体断片であり、Fab、Fab'およびF(ab')₂、Fd、一本鎖Fv(scFv)、一本鎖抗体、ジス

50

ルフィド結合FV (scFv)、ならびにV_LドメインまたはV_Hドメインのいずれかを
含む断片が含まれるが、これらに限定されない。一本鎖抗体を含む抗原結合抗体断片は、
可変領域（複数可）を、単独で、または以下、すなわち、ヒンジ領域、CH1ドメイン、
CH2ドメイン、CH3ドメイン、およびCLドメインの全体もしくは一部と組み合わせ
て含むことができる。可変領域（複数可）とヒンジ領域、CH1ドメイン、CH2ドメイ
ン、CH3ドメイン、およびCLドメインとの何らかの組み合わせも含む抗原結合断片も
また本開示に含まれる。好ましくは、抗体は、ヒト、マウス（例えば、マウスおよびラッ
ト）、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリである
。本明細書で使用される場合、「ヒト」抗体は、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有
する抗体を含み、上述のように、および例えばKucherlapatiらによる米国特
許第5,939,598号において説明されるように、ヒト免疫グロブリンライブラリー
から、ヒトB細胞から、または1つ以上のヒト免疫グロブリンについてのトランスジェニ
ック動物から単離された抗体を含む。

10

【0057】

本開示の抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性、またはより高次の多重特異性の
ものであってよい。多重特異性抗体は、CD30の異なるエピトープに特異的であってよ
いか、またはCD30および異種性タンパク質の両方に特異的であってよい。例えば、P
CT公開第WO93/17715号、第WO92/08802号、第WO91/0036
0号、第WO92/05793号、Tuttle, et al., 1991, J. Immun
ol. 147:6069、米国特許米国特許第4,474,893号、第4,714,
681号、第4,925,648号、第5,573,920号、第5,601,819号
、Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547
1553を参照されたい。

20

【0058】

本開示の抗体は、該抗体が含んでいる特定のCDRに関して説明または明示されることが
できる。ある特定の実施形態では、本開示の抗体は、AC10の1つ以上のCDRを含む
。本開示は、重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインを含む抗体またはその誘導体を包
含しており、該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセットであって、モノクローナル
抗体AC10に由来する、セット、および(b) 4つのフレームワーク領域のセットであ
って、モノクローナル抗体AC10のフレームワーク領域のセットとは異なり、該抗体ま
たはその誘導体が、CD30を免疫特異的に結合する、セット、を含む。

30

【0059】

具体的な実施形態では、本開示は、重鎖可変ドメインを含む抗体またはその誘導体を包
含しており、該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセットであって、配列番号4、6、
または8を含む、モノクローナル抗体AC10に由来する、セット、および(b) 4つの
フレームワーク領域のセットであって、モノクローナル抗体AC10のフレームワーク領
域のセットとは異なり、該抗体またはその誘導体が、CD30を免疫特異的に結合する、
セット、を含む。

【0060】

さまざまな実施形態では、本開示は、重鎖可変ドメインを含む抗体またはその誘導体を包
含しており、該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセットであって、配列番号12、
14、または16を含む、セット、および(b) 4つのフレームワーク領域のセットであ
って、モノクローナル抗体AC10のフレームワーク領域のセットとは異なり、該抗体ま
たはその誘導体が、CD30を免疫特異的に結合する、セット、を含む。

40

【0061】

加えて、本開示の抗体はまた、該抗体の一次構造に関して説明または明示されることもで
きる。AC10の可変領域と少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、
少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくと
も85%、少なくとも90%、少なくとも95%、および最も好ましくは98%の同一性
（当技術分野で公知で本明細書に説明される方法を使用して計算）を有する抗体もまた本

50

発明に含まれ、好ましくはA C 1 0のC D Rを含む。本発明の抗体はまた、C D 3 0に対する該抗体の結合親和性に関して説明または明示されることもできる。好ましい結合親和性は、 5×10^{-2} M、 10^{-2} M、 5×10^{-3} M、 10^{-3} M、 5×10^{-4} M、 10^{-4} M、 5×10^{-5} M、 10^{-5} M、 5×10^{-6} M、 10^{-6} M、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} M、 10^{-13} M、 5×10^{-14} M、 10^{-14} M、 5×10^{-15} M、または 10^{-15} M未満の解離定数またはK dを有するものを含む。

【0062】

抗体はまた、すなわち、共有結合が、抗体のC D 3 0への結合を、またはホジキン病細胞に対する細胞分裂抑制効果もしくは細胞毒性効果を発揮するのを防止しないように、抗体への何らかの種類の分子の共有結合によって修飾された誘導体も含む。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、公知の保護基／遮断基による誘導体化、タンパク質分解性開裂、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合などによって修飾された抗体が含まれる。特異的な化学的開裂、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むがこれらに限定されない、多数の化学修飾のいずれが、公知の技術によって実行されてもよい。加えて、誘導体は、1つ以上の非古典的なアミノ酸を含有してもよい。

【0063】

本発明の抗体は、当技術分野で公知の何らかの適切な方法によって生成することができる。

【0064】

本発明はさらに、本発明のタンパク質およびその断片を含むがこれらに限定されないタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。本発明の核酸は、好ましくは、C D 3 0に結合し、H D細胞に対して細胞毒性効果または細胞分裂抑制効果を発揮する抗体の1つ以上のC D Rをコードする。本発明の例示的な核酸は、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号11、配列番号13、または配列番号15を含む。本発明の可変領域核酸は、配列番号1または配列番号9を含む。（表Aを参照されたい）。

【表2】

表A

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

【0065】

さまざまな実施形態では、抗体は、IgG抗体、例えば、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4抗体、好ましくはIgG1抗体である。

【0066】

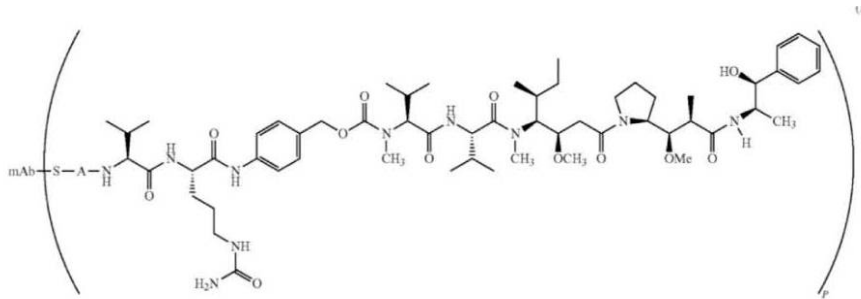
抗体薬物複合体

vc-PABリンカーを経てMMAEに共有結合した抗CD30抗体を含む抗体薬物複合体の使用が、本明細書で企図されている。抗体薬物複合体は、医薬組成物として対象に送達される。CD30抗体薬物複合体は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,211,319号に説明されている。

【0067】

さまざまな実施形態では、本発明の抗体-薬物複合体は、以下の式

【化3】



【0068】

またはその医薬として許容され得る塩を有し、式中、mAbは、抗CD30抗体であり、Sは、抗体の硫黄原子であり、Aは、ストレッチャー単位であり、pは、約3～約5である。

【0069】

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

【0070】

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

【0071】

MMAEの合成および構造は、その全体がすべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,884,869号において説明されている。例示的なストレッチャー単位の合成および構造ならびに抗体薬物複合体を作製するための方法は、例えば、それらの各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる米国特許公開第2006/0074008号および第2009/0010945号に説明されている。

【0072】

代表的なストレッチャー単位は、米国特許第9,211,319号の式II IaおよびII Ibの角括弧内に説明されており、参照により本明細書に組み込まれる。

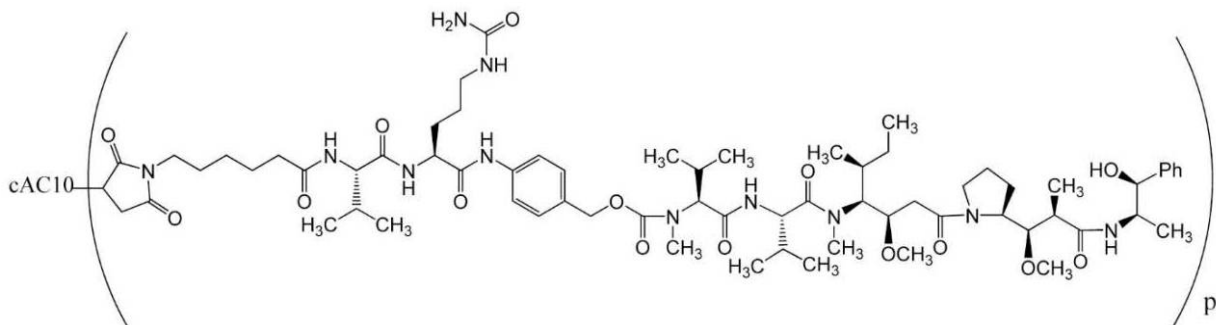
【0073】

さまざまな実施形態では、抗体薬物複合体は、モノメチルオーリスタチンEおよびプロテアーゼ開裂性リンカーを含む。プロテアーゼ開裂性リンカーは、チオール反応性スペーサーおよびジペプチドであるを含む。さまざまな実施形態では、プロテアーゼ開裂性リンカーは、チオール反応性マレイミドカプロイルスペーサー、バリナーシトルリンジペプチド、およびp-アミノベンジルオキシカルボニルスペーサーからなる。

【0074】

好ましい実施形態では、抗体薬物複合体は、以下の構造：を有する抗体薬物複合体であるブレンツキシマブベドチンである。

【化4】



【0075】

ブレンツキシマブベドチンは、3つの構成要素、すなわち、(i) ヒトCD30に特異的なキメラIgG1抗体cAC10、(ii) 微小管破壊剤MMAE、および(iii) MMAEをcAC10に共有結合させるプロテアーゼ開裂性リンカーからなるCD30指向型抗体-薬物複合体である。薬物対抗体比または薬物負荷は、ブレンツキシマブベドチンの構造では「p」によって表され、1～8の整数値の範囲である。医薬組成物中のブレンツキシマブベドチンの平均薬物負荷は、約4である。

【0076】

使用方法

本明細書では、末梢性T細胞リンパ腫に罹患している対象に抗CD30抗体-薬物複合体を投与するための改善された方法が提供される。さまざまな実施形態では、化学療法投与計画は、好ましくはA+CHP療法として、シクロホスファミド、ドキソルビシン、および/またはプレドニゾンから本質的になる。

【0077】

追加の化学療法薬は、以下の表に開示されており、単独で、または1つ以上の追加の化学療法薬と併用することができ、これはまた、順に抗CD30抗体薬物複合体と組み合わせることもできる。

【表 3 - 1】

化学療法薬

<u>アルキル化薬</u> 窒素マスタード メクロレタミン シクロホスファミド イホスファミド メルファラン クロラムブシル <u>ニトロソ尿素</u> カルムスチン (BCNU) ロムスチン (CCNU) セムスチン (メチル-CCNU) <u>エチレンイミン/メチルメラミン</u> トリエチレンメラミン (thriethylenemelamine) (TEM) トリエチレンチオホスホルアミド (チオテバ) ヘキサメチルメラミン (HMM、アルトレタミン) <u>スルホン酸アルキル</u> ブスルファン <u>トリアジン</u> ダカルバジン (DTIC) <u>代謝拮抗薬</u> <u>葉酸類似体</u> メトトレキサート トリメトトレキサート ペメトレキセド (多重標的化葉酸代謝拮抗薬) <u>ピリミジン類似体</u> 5-フルオロウラシル フルオロデオキシウリジン ゲムシタビン シトシンアラビノシド (AraC、シタラビン) 5-アザシチジン 2, 2' -ジフルオロデオキシ-シチジン <u>プリン類似体</u> 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン アザチオプリン 2' -デオキシコホルマイシン (ベントスタチン) エリスロヒドロキシニルアデニン (EHNA) リン酸フルダラビン 2-クロロデオキシアデノシン (クラドリビン、2-CdA) <u>I 型トポイソメラーゼ阻害剤</u> カンプトテシン トポテカン イリノテカン <u>生体応答修飾物質</u> G-CSF	<u>天然産物</u> <u>有糸分裂阻害剤</u> タキサン バクリタキセル ビンカアルカロイド ビンブラスチン (VLB) ビンクリスチン ビンデシン ビノレルビン Taxotere (登録商標) (ドセタキセル) エストラムスチン リン酸エストラムスチン <u>エピポドフィロトキシン</u> エトポシド テニポシド <u>抗生物質</u> アクチモマイシンD ダウノマイシン (ルビドマイシン) ドキシソルピシン (アドリアマイシン) ミトキサントロン イダルビシン エビルビシン バルルビシン ブレオマイシン スプリカマイシン (splicamycin) (ミトラマイシン) マイトマイシンC ダクチノマイシン アフィディコリン <u>酵素</u> L-アスパラギナーゼ L-アルギナーゼ <u>放射線増感剤</u> メトロニダゾール ミソニダゾール デスメチルミソニダゾール ピモニダゾール エタニダゾール ニモラゾール RSU 1069 E09 RB 6145 SR4233 ニコチンアミド 5-ブロモデオジウリジン (bromodeoxyuridine) 5-ヨードデオキシウリジン プロモデオキシシチジン <u>その他の薬剤</u> ビスホスホナーテ <u>RANKL阻害剤</u> デノスマブ <u>白金配位錯体</u> シスプラチン カルボプラチン
---	--

10

20

30

40

【表 3 - 2】

GM-CSF	オキサリプラチン アントラセンジオン ミトキサントロン
<u>分化薬</u> レチノイン酸誘導体	<u>置換尿素</u> ヒドロキシ尿素
<u>ホルモンおよびアンタゴニスト</u> <u>副腎皮質ステロイド/アンタゴニスト</u> カルシトニン プレドニゾンおよび同等の物質 デキサメタゾン アイノグルテチミド (ainoglutethimide)	<u>メチルヒドラジン誘導体</u> N-メチルヒドラジン (MIH) プロカルバジン
<u>プロゲスチン</u> カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン 酢酸メドロキシプロゲステロン 酢酸メゲストロール	<u>副腎皮質抑制剤</u> ミトタン (o,p' - DDD) アイノグルテチミド (ainoglutethimide)
<u>エストロゲン</u> ジェチルスチルベストロール エチニルエストラジオール/等価物	<u>サイトカイン</u> インターフェロン (α , β , γ) インターロイキン-2
<u>抗エストロゲン</u> タモキシフェン	<u>光増感剤</u> ヘマトポルフィリン誘導体 Photofrin (登録商標) ベンゾポルフィリン誘導体 Npe6
<u>アンドロゲン</u> プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン/等価物	スズエチオポルフィリン (SnET2) フェオボリド-a バクテリオクロロフィル-a ナフトロシアニン フタロシアニン 亜鉛フタロシアニン
<u>抗アンドロゲン物質</u> フルタミド ゴナドトロピン放出 ホルモン類似体 ロイプロリド	<u>放射線</u> X線 紫外線 ガンマ線 可視光 赤外線 マイクロ波放射
<u>非ステロイド系抗アンドロゲン物質</u> フルタミド	
<u>ヒストンデアセチラーゼ阻害剤</u> ボリノスタット ロミデプシン	

10

20

30

【0078】

末梢性T細胞リンパ腫 (PTCL) は、CD30抗原を発現する血液癌を指す。CD30抗原は、IPIスコアが2以上のALK陽性sALCL、ALK陰性sALCL、PTCL-NOS、AITL、成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATLL; 急性およびリンパ腫型のみ、ヒトT細胞白血病ウイルス1について陽性でなければならない)、肝脾T細胞リンパ腫、および腸症型T細胞リンパ腫を含む、選択されたPTCLの腫瘍細胞に多数発現している。

【0079】

本明細書の態様または実施形態のいずれかでは、本明細書の方法は、新たに診断され、かつ/もしくは以前に末梢性T細胞リンパ腫について処置されることがない対象、または以前に末梢性T細胞リンパ腫について処置されることがあるが、再発しているか、もしくはPTCLが難治性である対象を処置することを準備する。

【0080】

さまざまな実施形態では、本開示は、新たに診断された末梢性T細胞リンパ腫に罹患している対象を処置する方法であって、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾンから本質的になる化学療法 (CHP療法) と組み合わせてブレンツキシマブベドチンを含む、有効量の併用療法を投与することを含む方法であって、21日周期の1~5日目に、ブレンツキシマブベドチンが1.8mg/kgで投与され、シクロホスファミド

40

50

が 750 mg/m^2 で投与され、ドキソルビシンが 50 mg/m^2 で投与され、プレドニゾンが 100 mg で投与される、方法を提供する。本明細書の方法は、療法後の対象の無増悪生存期間（PFS）が6か月または1年を超えて維持されることが企図される。さまざまな実施形態では、療法後の対象の無増悪生存期間（PFS）は、およそ2年間維持される。ある特定の実施形態では、6～8周期のA+CHP療法後、対象は、3以下または2以下のDeauvilleスコアを有する。

【0081】

場合により化学療法投与計画と組み合わせて、本明細書に説明する抗CD30抗体薬物複合体による療法の完了時に、対象は、処置終了時に残存している癌の1つ以上の症状に対処する追加の処置を受けることができるか、または本明細書の療法に対して難治性である可能性がある。このような処置には、手術、放射線療法、陽子線療法、幹細胞移植、および/または追加の化学療法投与計画が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0082】

製剤

【0083】

抗体-薬物複合体を投与するために、さまざまな送達系を使用することができる。本発明のある特定の好ましい実施形態では、抗体-薬物複合体化合物の投与は、静脈内注入による。いくつかの実施形態では、投与は、30分間、1時間、または2時間の静脈内注入による。

【0084】

抗体-薬物複合体化合物は、1つ以上の医薬として適合性のある成分を含む医薬組成物として投与することができる。例えば、医薬組成物は、典型的には、1つ以上の医薬として許容され得る担体、例えば、水系担体（例えば、無菌の液体）を含む。医薬組成物が静脈内投与されるとき、水は、より典型的な担体である。

20

【0085】

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

【0086】

本開示は、例えば、治療有効量の抗体-薬物複合体、緩衝剤、場合により凍結保護物質、場合により増量剤、場合により塩、および場合により界面活性剤を含む、医薬組成物を提供する。追加の薬剤は、組成物に添加されることができる。単一の薬剤が、複数の機能を担うことができる。例えば、トレハロースなどの糖は、凍結保護物質および増量剤の両方として作用することができる。本発明に従って、何らかの適切な医薬として許容され得る緩衝剤、界面活性剤、凍結保護物質および増量剤を使用することができる。

30

【0087】

CD30発現癌を処置するための方法を提供することに加えて、本発明は、凍結乾燥または他のタンパク質保存方法を受けた薬物複合体製剤、および凍結乾燥を受けていない抗体薬物製剤を含む、抗体薬物複合体製剤を提供する。

40

【0088】

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

50

Hは、約5.3～約7、好ましくは約6.6である。

【0089】

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

10

【0090】

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

【0091】

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

20

【0092】

本開示の製剤は、本明細書に説明する方法とともにまたは疾患を処置するための他の方法とともに使用することができる。抗体薬物複合体製剤は、対象への投与前にさらに希釈されることができる。いくつかの実施形態では、製剤は、生理塩類溶液で希釈され、対象への投与前に、IVバッグまたは注射器の中に保持される。この故に、いくつかの実施形態では、対象における成熟T細胞リンパ腫を処置するための方法は、成熟T細胞リンパ腫を処置することを必要とする対象に、式Iを有する抗体-薬物複合体を含む医薬組成物の毎週用量を投与することを含み、抗体-薬物複合体の投与される用量は、対象の体重の約1.8 mg/kgまたは1.2 mg/kg～対象の体重の0.9 mg/kgであり、医薬組成物は、少なくとも3週間投与され、抗体薬物複合体は、対象への投与前に、(i) 約1～25 mg/ml、好ましくは約3～約10 mg/mlの抗体-薬物複合体、(ii) クエン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、またはそれらの組み合わせから選択される、約5～50 mM、好ましくは約10 mM～約25 mMの緩衝液、(III) 約3%～約10%のスクロースもしくはトレハロース、またはそれらの組み合わせ、(IV) 場合によりポリソルベート20もしくはポリソルベート80、またはそれらの組み合わせから選択される、約0.05～2 mg/mlの界面活性剤、および(v) 水を含む製剤中に存在し、組成物のpHは、約5.3～約7、好ましくは約6.6である。

30

40

【0093】

シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾンを含む、本明細書での使用が企図される化学療法薬の製剤は、癌の処置において典型的に使用される場合に提供される。例えば、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾンは、市販されており、複数の種類の癌に罹患している患者を処置する上での使用について、米国食品医薬品局および他の規制機関によって承認されている。ビンクリスチンは、市販されており、

50

複数の種類の癌に罹患している患者における使用について、米国食品医薬品局および他の規制機関によって承認されている。

【0094】

研究処置の投与は、施設基準によって行われるものとする。投薬は、患者のベースライン（投薬前、周期1の1日目）の身長および体重に基づいて、またはその施設の施設基準に基づいているものとする。ビンクリスチンは、典型的にはIVプッシュとして投与され、各21日周期の1日目に投与されるであろう。投薬は、患者のベースライン（投薬前、周期1の1日目）の身長および体重に基づいて、またはその施設の施設基準に基づいているものとする。

【0095】

本開示はまた、成熟T細胞リンパ腫の処置のためのキットも提供する。キットは、（a）抗体－薬物複合体を含有する容器、ならびに場合により、シクロホスファミド、ドキソルビシン、および／またはプレドニゾンの1つ以上を含む容器を含むことができる。このようなキットはさらに、所望の場合、当業者に容易に明らかとなるように、例えば、1つ以上の医薬として許容され得る担体を有する容器、追加の容器などの、さまざまな従来の医薬キット構成要素の1つ以上を含むことができる。折り込み印刷物またはラベルのいずれかとして、投与される構成要素の量、投与のためのガイドライン、および／または構成要素を混合するためのガイドラインを示す印刷された説明書もまたキットに含めることができる。

【実施例】

【0096】

多剤化学療法と逐次および同時に投与されるブレンツキシマブベドチンの臨床上の安全性および活性は、sALCLを含む、新たに診断されたCD30陽性成熟T細胞およびNK細胞腫瘍に罹患している患者における第1相試験において以前に評価された（試験SGN35-011）。この第1相試験は、ブレンツキシマブベドチンとCHOPまたはCHP化学療法との逐次および組み合わせの最前線処置アプローチの安全性および活性を決定するために実施された。ブレンツキシマブベドチンの最大耐量は、CHPと同時投与される1.8mg/kgであった。この試験における中間分析（T細胞リンパ腫フォーラム2012において発表されたデータ）では、この試験の20人の患者が、CHPと同時投与される1.2または1.8mg/kgのブレンツキシマブベドチンで6周期にわたって処置され、それに続いて、応答する患者には、3週間ごとにさらに10周期までブレンツキシマブベドチンを継続した。

【0097】

再発性および難治性の状況におけるブレンツキシマブベドチンによる処置の結果、ならびに第1相試験においてCHPとの組み合わせたときに実証されたその安全性を考慮すると、成人における、多剤最前線導入療法の一部としてブレンツキシマブベドチンを組み込む処置アプローチは、無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）の利益をもたらすことができるという仮説が立つ。活性が以前に観察されているので、ビンクリスチンのブレンツキシマブベドチンでの置き換えを評価することもまた合理的である。非標的微小管破壊剤の、強力な微小管破壊剤を送達するCD30指向型ADCでの置き換えによって、同じ投与計画において両方の薬剤を送達することに固有であろう末梢神経障害の潜在的な重複する毒性が回避される。

【0098】

最前線療法としての、新たに診断されたCD30陽性末梢性T細胞リンパ腫の処置において、ブレンツキシマブベドチンを含めることの有効性および安全性を評価するために設計した、無作為化、二重盲検偽薬対照多施設第3相臨床試験を後述する。

【0099】

主要評価項目は、無作為化当日から進行性疾患の最初の記録¹⁷までの時間、何らかの原因による死亡までの時間、または治験責任医師が決定した残存するもしくは進行性のT細胞リンパ腫を処置するためのその後の抗癌療法の受理の当日までの時間のいずれか早い

方として定義した、独立した審査施設ごとの無増悪生存期間とした。後者の結果は、P T C Lの最前線処置の治療意図の失敗であるので、イベントと見なした。処置後の放射線療法、末梢血幹細胞を動員することを目的とした処置後の化学療法、または進行性疾患がない場合の統合的自家または同種S C Tはイベントとは見なさなかった。主な副次評価項目は、s A L C L患者についての独立した審査施設ごとの無増悪生存期間、試験処置の完了後の独立した審査施設ごとの完全寛解率、全生存期間、および客観的奏功率（完全奏功＋部分奏功）とした。

【0100】

P F Sは、無作為化当日から無増悪生存期間（P D）までの時間、何らかの原因による死亡までの時間、または残存疾患もしくは進行性疾患を処置するためのその後の抗癌化学療法の受理までの時間のいずれか早い方として定義された。P F Sは、腫瘍成長を直接反映したものであり、生存利益を決定する前に評価することができる。さらに、P F Sは、何らかの原因による死亡を含むので、P F Sは、本試験の副次評価項目である全生存期間との相関がある可能性がある。P F Sの追加の利点は、その決定がその後の療法によって混乱しないことである。本試験では、処置後の地固め放射線療法、末梢血幹細胞を動員する目的のための処置後化学療法、または地固め自己もしくは同種S C Tは、これらが進行性疾患を処置するために投与されるのではないので、その後の新たな抗癌処置とは見なされなかった。

【0100】

リンパ腫の応答および進行は、R e v i s e d R e s p o n s e C r i t e r i a f o r M a l i g n a n t L y m p h o m a（C h e s o n 2 0 0 7）を用いて評価した。これらの基準の一貫した不偏の適用を確実にするために、本試験の間、疾患状態を確認し、進行を評価するために行われたすべての撮像試験は、盲検審査のために独立した第三者の撮像中枢研究所に提出し、すべての患者に対して、同じスケジュールで進行の評価を実行する。

【0101】

材料および方法

試験設計：この無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設の第3相試験では、これまでに未処置のC D 3 0陽性P T C Lの被験者を1：1で無作為化して、ブレンツキシマブベドチン＋シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびプレドニゾロン（A＋C H P）またはシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニソン（C H O P）のいずれかの6～8、21日周期を受けた。病期および国際予後指標（I P I）スコアを含む被験者特異的特徴に基づいて、治験責任医師の決定ごとに6～8回の処置周期の標的を投与することとした。

【0102】

I P Iとは、処置の結果を予測するのに役立つ採点システムである。患者が呈する以下の因子、すなわち、60歳を超える年齢、I I I期またはI V期の癌、疾患に關与する複数のリンパ節、血清乳酸脱水素酵素の上昇、および毎日の行動成績の成績尺度、の各々について得点が付与される。

【0103】

患者：現地評価によって、改訂版欧米リンパ腫W H O 2 0 0 8年版分類ごとの、新たに診断されたC D 3 0陽性末梢性T細胞リンパ腫に罹患している患者を、本試験に含める。適格な組織学的特徴は、以下、すなわち、I P Iスコアが2以上のA L K陽性s A L C L、A L K陰性s A L C L、P T C L－N O S、A I T L、成人T細胞白血病／リンパ腫（A T L L、急性型およびリンパ腫型のみ、ヒトT細胞白血病ウイルス1に対して陽性でなければならない）、腸症型T細胞リンパ腫（E A T L）、肝脾T細胞リンパ腫、施設の放射線科医によって評価されるような、P E Tによるフルオロデオキシグルコース（F D G）－P E T陽性疾患であってC Tによって少なくとも1.5cmの測定可能な疾患、および18歳以上の年齢に限定される。患者は、2以下の米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標、ならびに良好な好中球絶対数および血小板数、ヘモグロビン濃度

10

20

30

40

50

、ならびに肝機能および腎機能のマーカーレベルを有することが必要とされた。

【0104】

除外基準には、少なくとも3年間にわたって寛解していない別の原発性浸潤癌、血液学的悪性腫瘍、または骨髄異形成症候群の病歴が含まれる。被験者は、以下、すなわち、原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖性疾患およびリンパ腫のいずれの診断も現在受けていないものとする。局所領域リンパ節を超えて広がる皮膚外腫瘍随伴性皮膚ALCL（皮膚および局所領域疾患に対処するための以前の単剤処置は許可される）、菌状息肉症（MF）（形質転換型MFを含む）、進行性多巣性白質脳症（PML）の病歴、基礎悪性腫瘍に関する脳／髄膜疾患、ブレンツキシマブベドチンによる以前の処置、（NCIC TC CAE第4.03版による）悪性度2以上のベースライン末梢神経障害、または脱髄形態のシャルコー・マリー・トゥース症候群に罹患している患者は適格である。

10

【0105】

評価項目：主要評価項目は、独立審査機関（IRF）による最前線療法の完了後の、進行、死亡、または非CRの証拠までの時間として定義される、修正された無増悪生存期間（PFS）とする。修正されたイベントのタイミングは、3以上のDeauvilleスコアとして定義される、CRがないことを実証する、最前線療法の完了後の第1のPET走査の当日である。疾患進行がない場合、無作為化投与計画による処置の完了前の、何らかの理由での代替的な最前線療法への切り替えは、イベントとは見なさなかった。

【0106】

副次評価項目には、SALCL患者についてのIRFによるPFS、試験処置の完了後のIRFごとの完全寛解（CR）率、無作為化から何らかの原因による死亡までの時間として定義される全生存期間（OS）、試験処置の完了後のIRFごとの客観的奏効率（ORR）、有害事象の種類、発生率、重症度、重篤度、および関連性が含まれる。完全寛解（CR）率は、Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson 2007）によって、IRFごとの処置の終了時のCR患者の割合として定義される。疾患奏功を評価することができない患者は、CR率の計算については無応答者として採点される。

20

【0107】

全生存期間（OS）は、無作為化から何らかの原因による死亡までの時間として定義される。具体的には、OS＝死亡日－無作為化日＋1である。試験の経過観察の終了時までに死亡したことが既知ではない患者については、OSの観察は、患者が最後に生存していたことが既知である日付（すなわち、最後に連絡した日付）で、好ましくないものとして削除する。無作為化日を超えたデータが欠落している患者は、生存期間を無作為化日で、好ましくないものとして削除する（すなわち、1日のOS持続期間）。IRFごとのORRは、Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson 2007）によって、（EOTでの）試験処置の完了後にIRFごとのCRまたは部分寛解（PR）を有する患者の割合として定義される。

30

【0108】

追加の評価項目には、（試験中の何らかの時点で抗治療抗体を発達させる患者の割合として定義される）ブレンツキシマブベドチンに対するATAの発生率、医療遭遇の数に基づく医療資源利用、European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の生活の質の中核となる質問紙法（QLQ-C30）およびEuropean Quality of Life 5-Dimensional（EQ-5D）によって測定される生活の質が含まれる。

40

【0109】

評価：奏功および進行を、先に示したように評価する。コンピュータ断層撮影走査は、スクリーニング時、周期4の後、最前線療法の最終投与後、ならびに経過観察期間中の最初の2年間については3か月ごと、およびその後は6か月ごとに実行される。PET走査

50

は、周期4の終了時および処置の終了時に行う。

【0110】

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

【0111】

患者が報告する転帰質問紙法は、処置全体を通して定期的に、例えば、周期ごとの間で実行する。European Quality of Life (EuroQOL) EQ-5Dは、0（想像できる最低の健康状態）から100（想像できる最高の健康状態）までの範囲の「温度計」視覚的アナログ尺度を備えた、5項目質問紙法である。

10

【0112】

FACT/GOG-NTXは、生活の質の変化を評価することならびに処置誘発性神経症状（感覚、聴覚、運動、および機能障害）の評価のための自己記入質問紙法である。患者は、所与の陳述（0は「まったくそうではない」であり、最高の4は「非常にそうである」）と関係づける頻度を選択することによって、自らの幸福を採点する。神経毒性サブスケールは、11の質問からなる。

【0113】

EORTC QLQ-C30は、癌患者の生活の質を評価するために開発された質問紙法である。QLQ-C30には、9つの多項目スケール、すなわち、5つの機能スケール（身体的、役割的、認知的、感情的、および社会的）、3つの症状スケール（疲労、疼痛、ならびに悪心および嘔吐）、ならびに国際保健および生活の質の尺度（Aaronson 1993）が組み込まれている。

20

【0114】

別途明示されていない限り、すべての有効性評価は、処置企図集団を使用して行う。安全性は、少なくとも1用量の試験薬を受けた患者（安全性集団）において解析する。

【0115】

統計解析

【0116】

無増悪生存期間および独立した審査施設ごとの主要な副次評価項目について、正式な統計的検定を実施した。先行するすべての帰無仮説が棄却される限り、未調整のアルファレベルで検定を逐次実施する固定シーケンス試験手順¹⁻⁸を使用して、主要な副次評価項目のI型エラー管理を確実にした（検定順序：1] 中央で確認されたsALCLを有する被験者についての独立した審査施設ごとの無増悪生存期間、2] 独立した審査施設ごとの完全奏功、3] 全生存期間、および4] 独立した審査施設ごとの客観的な奏功率）。

30

【0117】

結果および考察

【0118】

合計で452人の被験者を試験で無作為化した（226人をA+CHP群に、および226人をCHOP群に）。合計で370人の被験者（82%）が処置を完了した（A+CHP群では192人の被験者（85%）、およびCHOP群では178人の対象（79%））。2018年8月15日のデータ締め切り日現在で、296人の被験者（65%）が長期経過観察に留まり、157人の被験者（69%）がA+CHP群、139人の被験者（62%）がCHOP群であった。年齢全体の中央値は、58歳（範囲、18～85歳）であった。ほとんどの被験者は、男性（63%）および白人（62%）であった。この集団におけるPFSの副次評価項目を支持するために、プロトコルは、被験者の75%±5%がsALCLと診断されていることを必要とし、それゆえ、452人の登録済みの被験者のうち316人（70%）が、現地評価でsALCLと診断された。sALCLに罹患している316人の対象のうち、218人（69%）が、ALK陰性であった（無作為化被験者の総集団の48%）。初回疾患診断から試験処置の第1の投薬までの時間の中央値は、0.9か月（範囲、0～19か月）であった。全体として、被験者の53%が、初回

40

50

診断時に I V 期の疾患に罹患していた。処置群間で、人口統計およびベースライン特徴における有意差はなかった。

【0119】

A + C H P または C H O P のいずれかの 2 1 日周期を 6 周期または 8 周期受けるように、被験者を 1 : 1 の比で無作為に割り当て、周期数は、初めに治験責任医師の裁量に基づいて決定した。追加の神経毒性についての潜在性を排除するために、ビンクリスチンは、ブレンツキシマブベドチンとの組み合わせ処置から除外した。すべての被験者に、C H O P 投与計画の C H P 構成要素を投与した（各周期の 1 日目に静脈内投与される、シクロホスファミド 750 mg/m^2 およびドキシソルビシン 50 mg/m^2 、各周期の 1 ~ 5 日目に毎日経口投与されるプレドニゾン 100 mg ）。ブレンツキシマブベドチン（A + C H P 群、各周期の 1 日目に静脈内投与される 1.8 mg/kg ）またはビンクリスチン（C H O P 群、各周期の 1 日目に静脈内投与される 1.4 mg/m^2 [最大 2.0 mg]）を、二重盲検、実薬対照様式で C H P 後に被験者に投与した（被験者は、ブレンツキシマブベドチンおよびビンクリスチン偽薬またはビンクリスチンおよびブレンツキシマブベドチン偽薬のいずれかを受けた）。少なくとも 6 周期の試験処置を投与した後、治験責任医師の裁量で、処置後の強化 S C T または放射線療法を許可した（意図はあらかじめ明示した）。

10

【0120】

無作為化は、現地の病理学評価ごとの組織学的病型（A L K 陽性 s A L C L 対他のすべての組織型）およびベースラインの国際予後指標（I P I）スコア^{1 6}（0 ~ 1 対 2 ~ 3 対 4 ~ 5）によって層別化した。

20

【0121】

本試験の主要評価項目およびすべての重要な副次評価項目は満たされており、統計的に有意であった。本試験の主要評価項目である、独立審査機関（I R F）ごとの無増悪生存期間（P F S）は、無作為化当日から、進行性疾患（P D）の最初の記録までの時間、何らかの原因による死亡までの時間、または残存するもしくは進行性の疾患を処置するためのその後の抗癌化学療法の受理までの時間のいずれか早い方として定義された。処置後の強化放射線療法、末梢幹細胞を動員する目的のための処置後の化学療法、または強化自家もしくは同種 S C T の受理は、疾患進行または新たな抗癌療法の開始としては見なさなかった。

30

【0122】

試験結果は、I R F ごとの P F S が、C H O P 群と比較して、A + C H P 群で有意に改善されたことを示している（層別化 H R 0.71 [95% 信頼区間: 0.54 、 0.93]、 $P = 0.011$ ）。この差は、C H O P に対して、A + C H P での、P F S イベント（疾患進行、死亡、または新たな療法の受理）のリスクの 29% の低減に等しい。

【0123】

副次評価項目解析

【0124】

一次解析の結果と一致して、A + C H P 群の s A L C L を有する被験者の部分セットについて、C H O P 群と比較して、I R F ごとの P F S イベントのリスクが 41% 低減した（H R 0.59 [95% 信頼区間: 0.42 、 0.84]、 $P = 0.0031$ ）。

40

【0125】

I R F 評価による処置の終了時（E O T）の完全奏功（C R）率は、C H O P 群の被験者についての 56%（95% 信頼区間: 49.0 、 62.3 ）と比較して、A + C H P 群の被験者については 68%（95% 信頼区間: 61.2 、 73.7 ）であった。群間の C R 率の差は、層別化 C o c h r a n - M a n t e l - H a e n s z e l（C M H）検定によって統計的に有意であった（ $P = 0.0066$ ）。全生存率（O S）は、C H O P に対して、A + C H P で有意に改善された（ $P = 0.024$ ）。層別化 H R は、 0.66 （95% 信頼区間: 0.46 、 0.95 ）であり、これは、C H O P に対して、A + C H P で処置した被験者についての死亡リスクの 34% の低減に等しい。一次解析の時点現在で、

50

124人の被験者（27％）が死亡し、A+CHP群で51人の被験者（23％）に対して、CHOP群で73人の被験者（32％）であった。

【0126】

IRF評価によるEOTでの全奏効率（ORR）は、CHOP群の被験者については72％（95％信頼区間：65.8、77.9）であったのと比較して、A+CHP群の被験者については83％（95％信頼区間：77.7、87.8）であった。奏功率の差は、層別化CMH検定によって統計的に有意であった（ $P=0.0032$ ）。

【0127】

以下の表1～表6は、さまざまな下位群についてのIRFごとのPFSおよびOSに関する詳細な解析を示している。

【表4-1】

表1. IPIスコアに基づくIRFごとのPFSおよびOSの解析

IPIスコア	IRF下位群の解析ごとのPFS			全生存下位群の解析		
	イベント／回		ハザード比 (95％信頼区間)	イベント／回		ハザード比 (95％信頼区間)
	A+CHP	CHOP		A+CHP	CHOP	
0-1	18/52	27/48	0.53 (0.29, 0.97)	5/52	10/48	0.46 (0.16, 1.33)
2-3	56/141	77/145	0.71 (0.50, 1.00)	29/141	48/145	0.56 (0.35, 0.89)
4-5	21/33	20/33	1.03 (0.55, 1.92)	17/33	15/33	1.15 (0.58, 2.31)

【表4-2】

表2. 年齢に基づくIRFごとのPFSおよびOSの解析

年齢	IRF下位群の解析ごとのPFS			全生存下位群の解析		
	イベント／回		ハザード比 (95％信頼区間)	イベント／回		ハザード比 (95％信頼区間)
	A+CHP	CHOP		A+CHP	CHOP	
65歳未満	54/157	75/156	0.67 (0.47, 0.95)	26/157	37/156	0.64 (0.39, 1.06)
65歳以上	41/69	49/70	0.70 (0.46, 1.08)	25/69	36/70	0.64 (0.38, 1.08)

【表4-3】

表3. 性別に基づくIRFごとのPFSおよびOSの解析

性別	IRF下位群の解析ごとのPFS			全生存下位群の解析		
	イベント／回		ハザード比 (95％信頼区間)	イベント／回		ハザード比 (95％信頼区間)
	A+CHP	CHOP		A+CHP	CHOP	
男性	59/133	80/151	0.80 (0.57, 1.13)	32/133	49/151	0.68 (0.43, 1.06)
女性	36/93	44/75	0.49 (0.31, 0.78)	19/93	24/75	0.66 (0.36, 1.22)

【表 4 - 4】

表 4. ベースライン ECOG 状態に基づく IRF ごとの PFS および OS の解析

ベースライン ECOG 状態	IRF 下位群の解析ごとの PFS			全生存下位群の解析		
	イベント／回		ハザード比 (95%信頼区間)	イベント／回		ハザード比 (95%信頼区間)
	A+CHP	CHOP		A+CHP	CHOP	
0/1	76/174	105/179	0.66 (0.49, 0.89)	34/174	61/179	0.51 (0.34, 0.78)
2	19/51	19/47	0.98 (0.51, 1.87)	17/51	12/47	1.48 (0.70, 3.11)

10

【表 4 - 5】

表 5. 病期に基づく IRF ごとの PFS および OS の解析

病期	IRF 下位群の解析ごとの PFS			全生存下位群の解析		
	イベント／回		ハザード比 (95%信頼区間)	イベント／回		ハザード比 (95%信頼区間)
	A+CHP	CHOP		A+CHP	CHOP	
I または II	15/42	19/46	0.95 (0.48, 1.88)	7/42	12/46	0.66 (0.25, 1.71)
III	29/57	35/67	0.69 (0.42, 1.14)	13/57	17/67	0.71 (0.33, 1.49)
IV	51/127	70/113	0.64 (0.45, 0.93)	31/127	44/113	0.68 (0.43, 1.07)

20

【表 4 - 6】

表 6. 疾患適応症に基づく IRF ごとの PFS および OS の解析

疾患適応症	IRF 下位群の解析ごとの PFS			全生存下位群の解析		
	イベント／回		ハザード比 (95%信頼区間)	イベント／回		ハザード比 (95%信頼区間)
	A+CHP	CHOP		A+CHP	CHOP	
ALK陽性sALCL	5/49	16/49	0.29 (0.11, 0.79)	4/49	10/49	0.38 (0.12, 1.22)
ALK陰性sALCL	50/113	60/105	0.65 (0.44, 0.95)	25/113	34/105	0.58 (0.35, 0.98)
AITL	18/30	13/24	1.40 (0.64, 3.07)	8/30	6/24	0.87 (0.29, 2.58)
PTCL-NOS	19/29	31/43	0.75 (0.41, 1.37)	11/29	20/43	0.83 (0.38, 1.80)

30

*先の表におけるハザード比は、臨床試験における1つの処置群対別の処置群の臨床利益を比較している。
1未満のハザード比は、A+CHP処置群がCHOP処置群よりも良好な臨床利益を提供したことを意味する。

【0128】

40

この治験の結果は、独立審査機関（IRF、ハザード比＝0.71、p値＝0.0110）によって評価されるとおり、ADCETRIS+CHPによる併用処置が、PFSについて対照群よりも優れていることを実証した。ADCETRIS+CHP群はまた、CHOPと比較して、重要な副次評価項目である、優れた全生存率も実証した（ハザード比＝0.66、p値＝0.0244）。全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）患者におけるPFS、完全寛解率、および客観的奏功率を含む、すべての他の重要な副次評価項目は、ADCETRIS+CHP群を支持する形で統計的に有意であった。この臨床試験におけるADCETRIS+CHPの安全性特性は、CHOPに匹敵し、化学療法と併用したADCETRISの十分に確立された安全性特性と一致していた。

【0129】

50

先の例示的な実施例に明らかにされる本発明の多数の修正および変化が、当業者に想起されることが予想される。結果的に、添付の特許請求の範囲に見られるような制限のみが本発明にあるものとする。

【0130】

参考文献

1. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008; 26: 4124-30. 10

【0131】

2. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol 2004; 15: 1467-75.

【0132】

3. Simon A, Peoch M, Casassus P, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP 95. Br J Haematol 2010; 151: 159-66. 20

【0133】

4. Mahadevan D, Unger JM, Spier CM, et al. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. Cancer 2013; 119: 371-9. 30

【0134】

5. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010; 116: 3418-25.

【0135】

6. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008; 111: 5496-504. 40

【0136】

7. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. 50

t al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117:3402-8.

【0137】

8. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:106-13.

10

【0138】

9. Zaja F, Russo D, Silvestri F, et al. Retrospective analysis of 23 cases with peripheral T-cell lymphoma, unspecified: clinical characteristics and outcome. *Haematologica* 1997;82:171-7.

【0139】

10. Jantunen E, Boumendil A, Finel H, et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood* 2013;121:2529-32.

20

【0140】

11. Perrone G, Corradini P. Autologous stem cell transplantation for T-cell lymphomas. *Seminars in hematology* 2014;51:59-66.

【0141】

12. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012;30:3093-9.

30

【0142】

13. Bossard C, Dobay MP, Parrens M, et al. Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high correlation with mRNA levels. *Blood* 2014;124:2983-6.

【0143】

40

14. Onaindia A, Martinez N, Montes-Moreno S, et al. Cd30 expression by B and T cells: A frequent finding in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified. *Am J Surg Pathol* 2016;40:378-85.

【0144】

15. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. : IAR

50

C ; 2 0 0 8 .

【0145】

16. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor s Project. N Engl J Med 1993;329:987-94.

【0146】

17. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al . Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-86.

10

【0147】

18. Westfall PH, Krishen A. Optimally weighted, fixed sequence and gatekeeper multiple testing procedures. Journal of Statistical Planning and Inference 2001;99:25-40.

【0148】

19. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated i n the case of the binomial. Biometrika 1934;26:404-13.

20

【配列表】

2022502508000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/054107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/68 A61P35/00 A61K31/573 A61K31/675 A61K31/704
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)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MICHELLE A. FANALE ET AL: "Brentuximab Vedotin in the Front-Line Treatment of Patients With CD30 + Peripheral T-Cell Lymphomas: Results of a Phase I Study", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 32, no. 28, 8 December 2014 (2014-12-08), pages 3137-3143, XP55542172, US	1-32
Y	ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2013.54.2456 page 3138, column 1, paragraph 4 - column 2, paragraph 3 page 3140, column 2, paragraph 2 page 3142, column 2, paragraph 2-3 ----- -/--	1-32

☒ 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

12 December 2019

Date of mailing of the international search report

19/12/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Collins, Sally

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/054107

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FANALE MICHELLE A ET AL: "Brentuximab Vedotin Administered Concurrently with Multi-Agent Chemotherapy As Frontline Treatment of ALCL and Other CD30-Positive Mature T-Cell and NK-Cell Lymphomas", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 120, no. 21, 31 October 2012 (2012-10-31), page 7pp, XP009510466, ISSN: 0006-4971 page 2, paragraph 2 - page 3, paragraph 2 -----	1-32
Y	I. GRAVANIS ET AL: "The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use", THE ONCOLOGIST, vol. 21, no. 1, 30 November 2015 (2015-11-30), pages 102-109, XP55540408, US ISSN: 1083-7159, DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0276 the whole document -----	1-32
X,P	W0 2019/089870 A1 (SEATTLE GENETICS INC [US]) 9 May 2019 (2019-05-09) claims 44-62, 86, 87 page 30, paragraph 128-129 -----	1-32
A	NIELS W. C.J. VAN DE DONK ET AL: "Brentuximab vedotin", MABS, vol. 4, no. 4, 1 July 2012 (2012-07-01), pages 458-465, XP55540399, US ISSN: 1942-0862, DOI: 10.4161/mabs.20230 the whole document -----	1-32

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/054107

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019089870 A1	09-05-2019	TW 201922285 A WO 2019089870 A1	16-06-2019 09-05-2019

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)		A 6 1 K 39/395		Y
C 0 7 K 16/28 (2006.01)		C 0 7 K 16/28		Z N A
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		

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 マンリー, トーマス
アメリカ合衆国ワシントン州 9 8 0 2 1, ボセル, サーティース・ドライブ・サウス・イースト 2 1 8 2 3

(72)発明者 ジョセフソン, ニール
アメリカ合衆国ワシントン州 9 8 0 2 1, ボセル, サーティース・ドライブ・サウス・イースト 2 1 8 2 3

F ターム (参考) 4C076 AA95 BB13 BB16 CC27 CC41 EE59
4C085 AA14 AA16 BB36 EE03
4C086 AA01 AA02 DA10 DA21 DA35 EA10 MA03 MA04 NA05 ZB27
4H045 AA30 CA40 DA76 DA83 EA20 FA74