

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00811664.4

[45] 授权公告日 2008 年 5 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100389825C

[22] 申请日 2000.7.25 [21] 申请号 00811664.4
[30] 优先权

[32] 1999. 8. 11 [33] US [31] 60/148,287

[86] 国际申请 PCT/US2000/040459 2000.7.25

[87] 国际公布 WO2001/010462 英 2001.2.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.10

[73] 专利权人 拜奥根 IDEC 公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 W·H·拉斯泰特

[56] 参考文献

US5595721A 1997.1.21

US5843439A 1998.12.1

审查员 周 静

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 3 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

用抗 CD20 抗体治疗累及骨髓的非霍奇金淋巴瘤患者

[57] 摘要

本发明涉及在放射免疫治疗前通过施用靶向癌性 B 细胞的单克隆抗体降低 B 细胞淋巴瘤患者中的骨髓累及的方法。

1. 抗 CD20 抗体或其片段在制备用于在有超过 25% 的骨髓累及的 B 细胞淋巴瘤患者中降低或缓解骨髓累及的药物中的用途，所述药物用于和放射免疫治疗同时、分开或相继使用。

2. 权利要求 1 的用途，其中所述药物可将所述骨髓累及降低至不到 25%。

3. 有效量的抗 CD20 抗体或其片段在制备用于在放射免疫治疗之前降低有超过 25% 的骨髓累及的非霍奇金淋巴瘤患者骨髓内癌性 B 细胞数的药物中的用途。

4. 抗 CD20 抗体或其片段在制备用于在有超过 25% 的骨髓累及的 B 细胞淋巴瘤患者中降低或缓解骨髓累及的药物中的用途，所述药物用于和放射免疫治疗及至少一种细胞因子同时、分开或相继使用。

5. 权利要求 4 的用途，其中所述至少一种细胞因子选自 α 干扰素、GM-CSF 和 G-CSF。

6. 权利要求 4 的用途，其中在施用所述抗 CD20 抗体或其片段之前施用所述细胞因子使癌性 B 细胞表面上 CD20 的表达上调。

7. 权利要求 6 的用途，其中所述细胞因子选自 IL-4、GM-CSF。

8. 权利要求 1-2 任一项的用途，其中所述患者是在施用所述放射免疫治疗的同时或之后采用化学疗法方案治疗的患者。

9. 权利要求 8 的用途，其中所述化学疗法方案是 CHOP、ICE、米

托蒹醢、阿糖胞苷、DVP、ATRA、伊达比星、hoelzer 化学疗法方案、La La 化学疗法方案、ABVD、CEOP、2-CdA、FLAG & IDA (联合或不联合随后的 G-CSF 治疗)、VAD、或 M & P、C-Weekly、ABCM、MOPP 或 DHAP。

10. 抗 CD-20 抗体或其片段在制备用于在有超过 25% 的骨髓累及的 B 细胞淋巴瘤患者中降低或缓解骨髓累及的药物中的用途, 所述药物用于和放射性标记抗体同时、分开或相继使用。

11. 权利要求 10 的用途, 其中所述放射性标记抗体是抗 CD20 抗体或其结合 CD20 的片段。

12. 权利要求 11 的用途, 其中所述放射性标记抗 CD20 抗体是 Y2B8。

13. 权利要求 12 的用途, 其中所述放射性标记抗 CD20 抗体按约 0.1 - 0.5 mCi/kg 的剂量施用。

14. 前述权利要求任一项的用途, 其中所述 B 细胞淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

15. 权利要求 14 的用途, 其中所述 NHL 是低分级/滤泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL)、小淋巴细胞(SL) NHL、中分级/滤泡性 NHL、中分级弥漫性 NHL、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、高分级免疫母细胞性 NHL、高分级淋巴瘤母细胞性 NHL、高分级小无裂细胞 NHL、大体积疾病 NHL、套细胞淋巴瘤、AIDS 相关淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

16. 前述权利要求任一项的用途, 其中所述非标记的抗 CD20 抗体是人抗体、嵌合抗体或人源化抗体。

17. 权利要求 16 的用途, 其中所述嵌合抗 CD20 抗体是 Rituximab。

18. 权利要求 17 的用途, 其中所述嵌合抗 CD20 抗体按每周至少约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用至少 4 周。

19. 权利要求 18 的用途, 其中所述嵌合抗 CD20 抗体按每周至少约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用 4 周。

20. 权利要求 10-19 任一项的用途, 其中没有被标记的抗 CD20 抗体按约 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。

21. 权利要求 10-19 任一项的用途, 其中在采用抗 CD20 抗体治疗之后、采用所述放射性标记抗体治疗之前从所述患者收集骨髓或外周血干细胞。

用抗 CD20 抗体治疗累及骨髓的非霍奇金淋巴瘤患者

发明领域

本发明涉及在放射免疫治疗之前降低 B 细胞淋巴瘤患者骨髓中的癌性 B 细胞数的方法，该方法包括施用抗 CD20 抗体。还提供治疗累及相关骨髓的淋巴瘤患者的联合治疗方法。

发明背景

B 细胞淋巴瘤的放射免疫治疗 (radioimmunotherapy) 由于累及骨髓(marrow involvement), 即癌性 B 淋巴细胞对骨髓的浸润, 而受到限制。这在两个方面使放射免疫治疗复杂化: (1) 与骨髓中的患病细胞结合的抗体会递送一定剂量的辐射到骨髓中, 从而引起不必要的骨髓抑制; (2) 正常细胞和祖先细胞在骨髓中的拥挤 (marrow crowding) 将减弱健康骨髓储备, 以致患者实际上比没有骨髓累及的患者更接近第 3 或 4 级血细胞减少。在任一种情况下, 当例如采用偶联同位素如 ^{90}Y 或 ^{131}I 的 B 细胞损耗抗体时, 患者都可能对放射免疫治疗有较差的耐受性。因此, 骨髓累及程度超过 25% 的患者一般被排除在放射免疫治疗之外。

Wiseman 和同事发现, 临床参数基线血小板计数和骨髓累及程度, 是接受 Y2B8 (一种与 ^{90}Y 偶联的抗 CD20 抗体) 治疗的低级滤泡型非霍奇金淋巴瘤患者体内血液毒性的准确预测指标。例如, 在不累及骨髓的患者中出现第 4 级血小板减少的患者占 8% (2/25), 而这在有 0.1 - 5% 骨髓累及的患者中占 25% (1/4), 在有 5 - 20% 骨髓累及的患者中占 45% (5/11), 在有 20 - 25% 骨髓累及的患者中占 100% (6/6) (Wiseman 等, IDEC-Y2B8 放射免疫治疗: 基线的骨髓累及和血小板计数比剂量测定法是更好的血液毒性预报者。血液(Blood) 1998, 11 月增刊, 92 (10): 417a (1721) Poster Board #/ Session: 393-III)。

有用的是, 开发降低非霍奇金淋巴瘤患者中骨髓的累及程度的方法,

以便这些患者可以从新的放射免疫治疗中受益，并藉此提供另一途径的疗法和减少复发的可能性。本发明提供了这些方法。

发明概述

本发明涉及治疗伴随有骨髓累及的 B 细胞淋巴瘤患者的方法，该方法包括施用单克隆抗体或其片段，以便降低或缓解所述骨髓累及。具体地，本发明包括在放射免疫治疗前降低非霍奇金淋巴瘤患者骨髓中的癌性 B 细胞数的方法，其包括给所述患者施用有效量的治疗性抗体。这些方法也可以用于在施用被细胞毒性部分（如毒素）标记的抗体、或任何可能损害位于浸润骨髓的靶细胞附近的健康骨髓祖先细胞的免疫治疗剂前，降低骨髓累及。

尽管也可以采用针对其它 B 细胞表面标志的抗体如抗 CD19 抗体，但优选采用抗 CD20 抗体。作为靶标的细胞表面蛋白质应具有主要在癌性 B 细胞上表达而且一般不在正常细胞或 B 细胞前体上表达的特性，并且当与抗体结合时优选不脱落、内化或调制（modulate）。

术语抗体“片段”包括治疗性抗体的任何在治疗上有效的部分或衍生物，其能有效地结合目的靶标并产生预期结果。这包括 Fab₂ 片段、Fab 片段、Fv 片段、域缺失抗体等。优选地，本发明所用抗体是人抗体、嵌合抗体或人源化抗体，以便该抗体含有能够刺激人效应子功能（effector functions）的人恒定区结构域。优选的抗体是嵌合抗 CD20 抗体 Rituximab（美国市场上为 Rituxan[®]，英国市场上为 Mabthera[®]）。

本发明的最大受益患者将是在采用本公开的免疫治疗处理前骨髓累及程度超过 25% 的患者。这些患者可以通过采用释放 γ 射线的同位素（如 ¹¹¹In）放射性标记的抗体进行预先的诊断显像来确定。这些患者也可以通过骨髓活组织检查来确定。

根据 Wiseman 等的研究，这些患者会由于放射免疫治疗而有很高的机率发生血小板减少。然而，由于在放射免疫治疗后发生此不良反应的机率将根据骨髓累及的程度而增加，所以具有任何骨髓累及程度的任何患者都将受益于本发明，因为他们将由于本公开治疗后放射免疫治疗诱

发血小板减少的危险性降低而得益。

本发明所用剂量可以随患者、骨髓累及的程度和所用抗体而改变。嵌合抗 CD20 抗体如 Rituximab 可以按每周至少约 50 mg/m^2 的剂量持续至少 4 周给药。优选的剂量给药方案是每周约 375 mg/m^2 ，持续 4 周。

由于本发明方法的目的在于降低预备接受放射免疫治疗的淋巴瘤患者中的骨髓累及，所以本发明的治疗方法自然包括在骨髓净化后采用放射性标记抗体进行治疗。该放射性标记抗体也可以指向通常出现在癌细胞而非正常细胞上的任何 B 细胞表面标志。优选地，该放射性标记抗体是抗 CD20 抗体。

优选的放射性标记是释放 β 射线的同位素如 ^{90}Y 或 ^{131}I ，但也可以采用任何放射性同位素，只要它可以有效地与该抗体偶联、具有相对短的衰变射程 (decay range)、并能成功地杀伤附近细胞 (即它所靶向的细胞) 即可。优选的放射性标记抗 CD20 抗体是 Y2B8。

患者一般应在损耗抗体施用后一周内接受治疗，只要他们没有严重的血细胞减少 (如血小板 $<150,000$) 即可。如果该患者在损耗抗体治疗后出现血细胞减少，则应允许在放射免疫治疗前进行恢复，例如最低 $\text{AGC} > 1000$ 或血小板 $> 150,000$ 。在允许外周血和/或骨髓中细胞恢复的情况下，可以直接在免疫治疗前再次施用损耗抗体。例如，可以直接在免疫治疗前或与之重叠的时期按约 250 mg/m^2 的量持续大约 2 周施用此第二剂量。

放射性标记抗体的剂量也将随患者、抗体的特异性、半衰期、稳定性等、当然还有疾病的程度而改变。放射性标记抗 CD20 抗体如 YAB8 按约 $0.1 - 0.5 \text{ mCi/kg}$ 的剂量施用。

应当明了，本文公开的治疗方法可以与其它已知的治疗方法如化疗或放疗联合。为了在放射治疗后实现自体骨髓或干细胞移植，可以在采用抗 CD20 抗体治疗后、采用所述放射性标记抗体治疗前，从所述患者收集骨髓或外周血干细胞。

为了在损耗抗体或放射性标记抗体施用前上调 CD20 或其它靶蛋白质在癌性 B 细胞表面上的表达，采用细胞因子治疗患者可能也是有用的。

对于 CD20 的上调,可以用于此目的的细胞因子有 IL-4、GM-CSF 和 TNF- α 。细胞因子也可以在损耗抗体或放射性抗体施用的同时、之前或之后施用,以便刺激免疫效应子功能。用于此目的的细胞因子包括 α 干扰素、GM-CSF 和 G-CSF。

可以采用化学疗法方案补充本文公开的治疗方法,并且化学疗法方案可以与所述放射性抗体的施用同时地或相继地按任何顺序进行。该化学疗法方案可以选自 CHOP、ICE、米托蒽醌(Mitozantrone)、阿糖胞苷、DVP、ATRA、伊达比星、hoelzer 化学疗法方案、La La 化学疗法方案、ABVD、CEOP、2-CdA、FLAG & IDA (联合或不联合随后的 G-CSF 治疗)、VAD、M & P、C-Weekly、ABCM、MOPP 和 DHAP。优选的化学疗法方案是 CHOP。

本发明方法可以用于治疗各种 B 细胞淋巴瘤,但在所述 B 细胞淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(NHL)时尤其有用。Rituximab 已经被批准用于治疗低分级滤泡性 NHL,但本发明人惊奇地发现 Rituximab 对于中分级和高分级的 NHL(包括大体积疾病(bulky disease)在内)也是有益的。因此,可以通过本发明方法治疗的淋巴瘤包括低分级/滤泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL)(low grade/ follicular non-Hodgkin's lymphoma)、小淋巴细胞(SL) NHL、中分级/滤泡性 NHL(intermediate grade/ follicular NHL)、中分级弥漫性 NHL(intermediate grade diffuse NHL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、高分级免疫母细胞性 NHL(high grade immunoblastic NHL)、高分级淋巴母细胞性 NHL(high grade lymphoblastic NHL)、高分级小无裂细胞 NHL(high grade small noncleaved cell NHL)、大体积疾病 NHL(bulky disease NHL)、套细胞淋巴瘤、AIDS 相关淋巴瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症,只要是这些淋巴瘤伴随有使放射免疫治疗的可用性复杂化的骨髓累及即可。

现在我们通过以下数据举例说明示例性治疗条件。

复发性或顽固性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的放射免疫治疗: Y2B8 的 I/II 期 ^{90}Y 试验

此 I/II 期试验包括 58 名复发性或顽固性 NHL 患者, 平均年龄 60 岁、43% 的骨髓累及、60% 大体积损伤 >5cm (White 等, 第七届国际恶性淋巴瘤会议上的海报展示, Lugano, 瑞士。肿瘤学年刊(Annals of Oncology), 增刊 3 (1999) 10:64 (215))。所有患者在接受 5mCi ^{111}In 标记的抗体 In2B8 后均通过 γ 摄像测量及系列尿和血液采样进行了剂量测定。在显像和治疗前, 采用 Rituximab 清洁外周 B 细胞并优化放射性标记抗体的分布。一周后, 给第 2 和 3 组的患者施用 Y2B8 (0.2、0.3 或 0.4 mCi/kg)。未进行骨髓或干细胞的收集。

结果:

MTD 为 0.4 mCi/kg (对于血小板轻微减少的患者为 0.3 mCi/kg)。大体上不良反应是血液性的、暂时的和可逆的。整体而言, 5 名患者(10%) 出现最低血小板计数 $<10,000/\text{mm}^3$, 而 14 名患者(28%) 出现最低 AGC <500 。3 名患者(6%) 在一年的观察期中出现需要进行住院治疗的感染。仅 2% 的患者出现 HAMA/HACA。平均血清免疫球蛋白在一年的观察期内保持正常。在所有的组织学研究中 ORR 为 67% (26% CR 和 41% PR), 而对于患有低级 NHL 的患者为 82%。按 Kaplan Meier 的方法学, 对于反应者平均 TTP 为 12.9+个月, 反应的持续时间为 11.7+个月。在患有基线脾肿大的患者中, 4/8 (50%) 患者有反应, 相对地, 在无脾肿大的患者中为 74% (29/39) ($p=0.1761$)。两个临床参数, 即基线活组织检查中的基线血小板计数和骨髓累及程度, 比剂量测定参数更好地预测了血液毒性的严重性。