



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I805630 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：107137033

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 19 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/10/19 美國

62/574,297

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士(72)發明人：溫格 麥可 WENGER, MICHAEL (CH)；孟巴薛 梅爾達德 MOBASHER,
MEHRDAD (US)；林 錦瑜 LIN, CHIN-YU (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/024228A1

期刊 Kensei Tobinai A Review of Obinutuzumab (GA101), a Novel Type
II Anti-CD20 Monoclonal Antibody, for the Treatment of Patients
with B-Cell Malignancies Adv The 34 2017 324-356

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：14 共 42 頁

(54)名稱

醫藥組合物

(57)摘要

本發明係關於歐比托珠單抗(obinutuzumab)之投與速度。

The present invention relates to administration speed of obinutuzumab.



I805630

【發明摘要】

【中文發明名稱】

醫藥組合物

【英文發明名稱】

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION

【中文】

本發明係關於歐比托珠單抗(obinutuzumab)之投與速度。

【英文】

The present invention relates to administration speed of obinutuzumab.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

醫藥組合物

【英文發明名稱】

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於歐比托珠單抗(obinutuzumab)之投與速度。

【先前技術】

【0002】 歐比托珠單抗為指示用於治療B細胞惡性病的經糖基工程改造之II型抗CD20單株抗體。其與其前驅利妥昔單抗(rituximab)的不同之處在於具有較低的補體依賴性細胞毒性但增強的抗體依賴性細胞毒性及直接的B細胞死亡(NPL1-3，圖1)。在階段III GALLIUM試驗中，其比較了與歐比托珠單抗或利妥昔單抗組合的化學療法，隨後抗CD20抗體維持療法，基於歐比托珠單抗之免疫化學療法在患有先前未經治療之濾泡性淋巴瘤(FL)的患者中產生臨床上有意義的無進展存活期的改良(NPL4，5)。歐比托珠單抗加苯達莫司汀(bendamustine)隨後歐比托珠單抗亦在階段III GADOLIN研究中在患有惰性B細胞非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma；NHL)的利妥昔單抗難治性患者中維持優於苯達莫司汀單藥療法的改良功效(NPL 6)。

[引用清單]

[非專利文獻]

【0003】 [NPL1] Mossner E, Brunker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new

type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. Blood 2010;115:4393-402.

[NPL2] Herter S, Herting F, Mundigl O, et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. Mol Cancer Ther 2013;12:2031-42.

[NPL3] Tobinai K, Klein C, Oya N, Fingerle-Rowson G. A review of obinutuzumab (GA101), a novel type II anti-CD20 monoclonal antibody, for the treatment of patients with B-cell malignancies. Adv Ther 2017;34:324-56.

[NPL4] Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 2017;377:1331-44.

[NPL5] Hiddemann W, Barbui AM, Canales Albendea MA, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab in previously untreated follicular lymphoma in the randomised phase III GALLIUM study: analysis by chemotherapy regimen. Hematol Oncol 2017;35:117-9.

[NPL6] Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1081-93.

【發明內容】

【0004】 歐比托珠單抗當前藉由靜脈內(在本說明書中縮寫為『IV』)輸注給藥。冗長及/或頻繁IV輸注對於患者為繁重的且不便的，且引起對冗長觀測時間之需求，增加了護理及投與員工的工作負荷。歐比托珠單抗之常規IV輸注(在本說明書中縮寫為『RI』)花費大約3至4 h，且合理的認為減少輸注之持續時間在患者便利性及更高效的使用醫療設施及員工時間方面具有潛在的優點(圖2)。更短輸注持續時間(在本說明書中縮寫為『SDI』)的主要潛在缺點在於增加的由細胞介素釋放介導之輸注相關反應(IRR)之風險的可能性。然而患有類風濕性關節炎或B細胞NHL之患者的研究展示有可能將利妥昔單抗輸注時間自至少4 h減少至1.5-2 h，其隨後產生增加利妥昔單抗之輸注速率且類似地探究接收歐比托珠單抗之患者之SDI的建議。

【0005】 亦在歐比托珠單抗與環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼龍(在本說明書中縮寫為『CHOP』，其中潑尼龍與潑尼松可互換)化學療法組合的GATHER試驗、階段II、開放標記、多中心、單組研究中在患有CD20陽性晚期彌漫性大B細胞淋巴瘤(在本說明書中縮寫為『DLBCL』)的80位先前未經治療之患者中探究SDI。GATHER中評估的SDI時間120 min及90 min兩者皆具有良好耐受性，無等級 ≥ 3 的IRR。總體而言，4%之GATHER群體是亞洲種族，且已提出涉及藥物代謝路徑的基因中多態性頻率的種族差異與可影響藥物(drug)藥物動力學(在本說明書中縮寫為『PK』)的酶活性的變化相關聯。然而，接收歐比托珠單抗之各種地理群體中獲得的資料展示歐比托珠單抗之PK在亞洲(包括中國及日本)及非亞洲患者中無相關差異。

【0006】為進一步探索此等概念，進行階段II GATS研究(JO29737，JapicCTI-152 848)以探究使用SDI給藥歐比托珠單抗在患有CD20陽性B細胞NHL之先前未經治療的患者中之耐受性，特定言之等級IRR之速率，且評估血清歐比托珠單抗濃度及PK以及細胞介素釋放之時程(圖3)。

【0007】特定地，本發明係關於：

[1]一種用於治療CD20陽性B細胞淋巴瘤之包含歐比托珠單抗的醫藥組合物，其係以每次投與1000 mg歐比托珠單抗靜脈內滴注，且根據以下(a)及(b)之投與速度以兩個或更多個週期給藥：

(a)第一週期內的最大投與速度等於或超過一小時200 mg歐比托珠單抗，較佳地等於或超過一小時300 mg歐比托珠單抗，更佳地等於或超過一小時400 mg歐比托珠單抗；

(b)第二或以後週期內的最大投與速度等於或超過一小時700 mg歐比托珠單抗，較佳地等於或超過一小時800 mg歐比托珠單抗，更佳地等於或超過一小時900 mg歐比托珠單抗。

[2]如[1]之醫藥組合物，其中第二或以後週期內每次投與的持續時間在180分鐘內，較佳地在150分鐘內，更佳地在120分鐘內，最佳地在90分鐘內。

[3]如[1]或[2]之醫藥組合物，其在第一週期內投與3次，且在第二或以後週期內一週期投與一次。

[4]如[3]之醫藥組合物，其中第一週期內的第一次投與以一小時50 mg歐比托珠單抗之速度開始，第一週期內的第二次或以後投與以一小時100 mg歐比托珠單抗之速度開始。

[5]如[1]至[4]中任一項之醫藥組合物，其中第二或以後週期內的投與速度增加至一小時或更快700 mg歐比托珠單抗，較佳地一小時800 mg歐比托珠單抗或更快，更佳地多至一小時900 mg歐比托珠單抗。

[6]如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中在(b)中，該醫藥組合物根據以下(c)至(e)條件中之至少一者給藥：

(c)若在最後三次投與中未出現3級或更高之輸注反應，且在投與之前周邊血液中淋巴球之數目小於5000個/微升，則以100毫克/小時進行投與30分鐘。若在所有時間內未觀測到輸注反應，則該速度可增加至900毫克/小時。視患者之病況而定，視需要將該速度降低至例如第1週期內的該投與速度。

(d)若出現1級/2級輸注反應，則在停止投與之前以該速度之一半重新開始投與。若在30分鐘內未觀測到輸注反應，則該速度可增加至900毫克/小時。

(e)在3級輸注反應的情況下，以200毫克/小時或更低重新開始投與。若在30分鐘內未觀測到輸注反應，則該速度可每30分鐘增加50毫克/小時達至最大400毫克/小時。

[7]如[1]至[6]中任一項之醫藥組合物，其係在第一週期內的第1天、第8天及第15天及在第二或以後週期內的第1天投與。

[8]如[1]至[7]中任一項之醫藥組合物，其中各週期為3週。

[9]如[1]至[7]中任一項之醫藥組合物，其與其他抗腫瘤劑中之至少一者組合使用，且該醫藥組合物之投與週期與其他抗腫瘤劑中之該至少一者之投藥週期同步，其中該投藥週期為一週期4週。

[10]如[9]之醫藥組合物，其中該其他抗腫瘤劑中之至少一者選自

CHOP、CVP、苯達莫司汀(bendamustine)、氟達拉賓(fludarabine)、來那度胺(lenalidomide)、抗-PD-1抗體及抗-PD-L1抗體。

[11]如[1]至[10]中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係在兩個或更多個週期之後每兩個月給藥兩年作為維持單藥療法。

[12]如[1]至[11]中任一項之醫藥組合物，其中在靜脈內滴注時輸注流體中歐比托珠單抗濃度為10至40 mg/mL，較佳地20至30 mg/mL，更佳地25 mg/mL。

[13]如[1]至[12]中任一項之醫藥組合物，其進一步包含海藻糖水合物、L-組胺酸、L-組胺酸鹽酸鹽水合物或聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇作為添加劑。

[14]一種歐比托珠單抗製造用於治療CD20陽性B細胞淋巴瘤之包含歐比托珠單抗的醫藥組合物之用途，其中該組合物係以每次投與1000 mg歐比托珠單抗靜脈內滴注，且根據以下(a)及(b)之投與速度以兩個或更多個週期給藥：

(a)第一週期內的最大投與速度等於或超過一小時200 mg歐比托珠單抗，較佳地等於或超過一小時300 mg歐比托珠單抗，更佳地等於或超過一小時400 mg歐比托珠單抗；

(b)第二或以後週期內的最大投與速度等於或超過一小時700 mg歐比托珠單抗，較佳地等於或超過一小時800 mg歐比托珠單抗，更佳地等於或超過一小時900 mg歐比托珠單抗。

[15]一種藉由包含歐比托珠單抗之醫藥組合物治療CD20陽性B細胞淋巴瘤的方法，其中該組合物係以每次投與1000 mg歐比托珠單抗靜脈內滴注，且根據以下(a)及(b)之投與速度以兩個或更多個週期給藥：

(a)第一週期內的最大投與速度等於或超過一小時200 mg歐比托珠單抗，較佳地等於或超過一小時300 mg歐比托珠單抗，更佳地等於或超過一小時400 mg歐比托珠單抗；

(b)第二或以後週期內的最大投與速度等於或超過一小時700 mg歐比托珠單抗，較佳地等於或超過一小時800 mg歐比托珠單抗，更佳地等於或超過一小時900 mg歐比托珠單抗。

【圖式簡單說明】

【0008】 [圖1]圖1展示歐比托珠單抗之特徵。歐比托珠單抗為經糖基工程改造之II型抗CD20 mAb且具有比利妥昔單抗更大的直接細胞死亡誘導及ADCC/ADCP活性。ADCC，抗體依賴性細胞介導之細胞毒性；ADCP，抗體依賴性細胞噬菌作用。

[圖2]圖2展示投與時間之長度及IRR之風險。考慮到對患者之沉重壓力，SDI之實現將增加歐比托珠單抗之臨床效用。在評估歐比托珠單抗在日本患者中之安全性、耐受性、PK及初始功效的階段1研究(JO21900研究)中，投與歐比托珠單抗的所有12位患者在第1週期之第1天經歷輸注相關反應(IRR)。

[圖3]圖3展示GATS研究之概述。目標，確認歐比托珠單抗更短輸注持續時間(SDI)在日本患者中之接受性。目標群體，患有CD20陽性B細胞NHL (DLBCL、FL、MZL)的先前未經治療之患者。研究設計，階段II、多中心、開放標記、單組、G-CHOP × 8週期。主要終點， ≥ 3 級輸注相關反應在第2週期內之發生率；歐比托珠單抗之血清濃度及藥物動力學參數；細胞介素(TNF α 、IFN γ 、IL-6、IL-8、IL-10)之時程。患者之目標數目，36位(經登記)。

[圖4]圖4展示GATS研究之臨床設計。基於GATHER研究設計研究藥物投與及SDI納入標準，該GATHER研究評估G-CHOP之安全性及功效，且SDI藉由GATS研究確認。歐比托珠單抗藉由常規輸注CHOP在第1週期之第1天投與4小時及15分鐘，且在第1週期之第8天及第15天投與3小時及15分鐘。若患者符合SDI納入標準(常規輸注至少3次連續劑量之歐比托珠單抗且無任何 ≥ 3 級輸注相關反應；預SDI周邊淋巴細胞計數 < 5000 個/微升)，則在第2週期至第8週期內投與歐比托珠單抗。

[圖5]圖5展示GATS研究中常規輸注與SDI之間的投與速度的比較。

[圖6]圖6展示GATS研究中患者之處置。

[圖7]圖7展示GATS研究中的患者特徵。

[圖8]圖8展示GATS研究中的安全概況。無 ≥ 3 級輸注相關反應出現在SDI轉移患者中。SDI下的安全概況與常規輸注下的安全概況類似。

[圖9]圖9展示GATS研究及GATHER研究中患有IRR之患者的數目。相同趨勢展示於GATS研究與GATHER研究之間。相同趨勢展示於一或多個GATS研究與GATHER研究之間。

[圖10]圖10展示相較於GOYA研究中之常規輸注在GATS研究中投與SDI之後日本患者中之歐比托珠單抗PK。GATS研究中SDI轉移患者之血清歐比托珠單抗濃度遵循與GOYA研究中常規輸注下之患者之血清歐比托珠單抗濃度類似的時程。

[圖11]圖11展示GATS研究及GATHER研究之SDI患者之歐比托珠單抗PK。考慮到個別可變性，未觀測到種族差異，即使血液取樣之時序在GATS研究與GATHER研究之間不同。在SDI下僅第2週期之後的血清濃度類似於第8週期的血清濃度，因此，PK在第2週期達至穩態且不受SDI影

響。

[圖12]圖12展示在GATS研究中在投與歐比托珠單抗之後的IL-6釋放。細胞介素增加之峰值在第1週期之第1天的輸注中且其在輸注後2-5小時快速地減少。在開始SDI之後未發現顯著的變化。在TNF α 、IFN γ 、IL-8及IL-10中觀測到類似趨勢。

[圖13]圖13展示在GATAS研究中歐比托珠單抗對DLBCL及FL之治療功效。

[圖14]圖14展示基於GATS研究的歐比托珠單抗之SDI的接受性。無 ≥ 3 級IRR出現在SDI轉移患者中。IRR在常規輸注下最常出現在第1週期之第1天，但所有均為1級或2級。在SDI下在第6週期、第7週期及第8週期內觀測到3 IRR，但所有均歸類為1級。在GATHER研究中觀測到類似趨勢。投與時間及種族差異對歐比托珠單抗之PK似乎不具有任何影響。在第一次歐比托珠單抗輸注期間觀測到細胞介素提昇，但緊接著在輸注結束時減少。總體上，歐比托珠單抗之SDI經展示為可接受的。

【實施方式】

【0009】 實施例之描述

I.關於歐比托珠單抗之劑量及投與的概述。

在本申請案中，歐比托珠單抗為一種經糖基工程改造、經遺傳重組及人類化之抗CD20單株抗體，為一種展現II型抗CD20抗體之特徵且包含449個胺基酸殘基之兩個重鏈及219個胺基酸殘基之兩個輕鏈且具有分子量約148,000-150,000的糖蛋白。特定地，本申請案中之歐比托珠單抗不僅包括日本公認的藥物名稱(JAN)中之「歐比托珠單抗(遺傳重組)」下指定者，且亦包括其生物類似及生物較佳產物。

在下文中，包含歐比托珠單抗之醫藥組合物將被稱作「本調配物」。

【0010】 <效果及功效>

-本調配物之「效果及功效」之實例作為一個實施例提供於下文中。

-本調配物靶向的疾病之一個實例為CD20陽性B細胞淋巴瘤。亦即，本調配物為用於治療CD20陽性B細胞淋巴瘤之包含歐比托珠單抗的醫藥組合物。CD20陽性B細胞淋巴瘤之實例包括濾泡性淋巴瘤、低級淋巴瘤、中級淋巴瘤及高級淋巴瘤。CD20陽性B細胞淋巴瘤較佳為CD20陽性B細胞濾泡性淋巴瘤。

【0011】 <劑量及投與>

-本調配物之「劑量及投與」之實例作為一個實施例提供於下文中。

下文說明之劑量及投與耐受性(包括投與速度)已藉由GATS研究證實。

-通常，歐比托珠單抗在成年人係以每次投與1000 mg靜脈內滴注。

-對於誘導療法，各週期為三週，且在第1週期之第1天、第8天及第15天及第2週期至第8週期之第1天執行投與。其中抗腫瘤劑係組合使用且以四週間隔投與，各週期為四週，且在第1週期之第1天、第8天及第15天及第2週期至第6週期之第1天執行投與。

-在24週的誘導療法之後，藉由每兩個月單獨投與本調配物兩年實行維持療法。

-在以下投與速度投與本調配物。此外，定級標準係根據NCI-CTCAE版本4.03。

【0012】 (第一次投與)

靜脈內滴注係以50毫克/小時之速度開始。當充分監測病患之病況時，速度係每30分鐘增加50毫克/小時，且可升至最大400毫克/小時。

【0013】 (第1週期內的第二次投與時或第二次投與後)

若在先前投與中未出現2級或更高之輸注反應，則以100毫克/小時開始投與，且若未觀測到輸注反應，則速度可每30分鐘增加100毫克/小時至最大400毫克/小時。

【0014】 (第2週期內或第2週期後)

若在最後三次投與中未出現3級或更高之輸注反應，且在投與之前周邊血液中淋巴球之數目小於5000個/微升，則以100毫克/小時進行投與30分鐘。若未觀測到輸注反應，則該速度可增加至900毫克/小時。視患者之病況而定，視需要將該速度降低至例如第1週期內的該投與速度。

-若出現輸注反應，則獲取以下反應。

【0015】 (在出現2級或更低的輸注反應時)

停止投與或降低投與速度。

【0016】 (在出現3級輸注反應時)

停止投與並獲取合適量測值。

若停止投與，則在患者自輸注反應恢復/緩和之後，調整投與速度且如下文所描述重新開始投與。

【0017】 (在出現4級輸注反應時)

緊接著停止本調配物之投與，且獲取合適量測值。

【0018】 (在3級輸注反應復發時且在出現4級輸注反應時)

將不再次投與本調配物。

-當在輸注反應後停止投與之後重新開始投與時，如下操控重新開始時之投與速度。

【0019】 (第1週期內的第一次投與時及第二次投與時或第二次投與

後)

在停止投與之前以速度之一半重新開始投與。若在30分鐘內未觀測到輸注反應，則速度可每30分鐘增加50毫克/小時至最大400毫克/小時。

【0020】 (在第2週期內或第2週期後出現1級/2級輸注反應時)

在停止投與之前以速度之一半重新開始投與。若在30分鐘內未觀測到輸注反應，則速度可增加至900毫克/小時。

【0021】 (在第2週期內或第2週期後出現3級輸注反應時)

以200毫克/小時或更低重新開始投與。若在30分鐘內未觀測到輸注反應，則速度可每30分鐘增加50毫克/小時至最大400毫克/小時。

【0022】 II.醫藥組合物

本發明中之醫藥組合物包含歐比托珠單抗。在一個實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上有效量之歐比托珠單抗。歐比托珠單抗經糖基工程改造之經遺傳重組及人類化抗CD20單株抗體，為展現II型抗CD20抗體之特徵且包含449個胺基酸殘基之兩個重鏈及219個胺基酸殘基之兩個輕鏈且分子量為約148,000-150,000的糖蛋白。特定地，本申請案中之歐比托珠單抗不僅包括日本公認的藥物名稱(JAN)中之「歐比托珠單抗(遺傳重組)」下指定之彼等，且亦包括生物類似物及源自彼等胺基酸序列之其生物較佳產物，在該生物類似物中，重鏈之胺基酸序列揭露於SEQ No. 1中且輕鏈之胺基酸序列揭露於SEQ No. 2中。

【0023】 醫藥組合物係用於治療CD20陽性B細胞淋巴瘤。CD20陽性B細胞淋巴瘤之實例包括濾泡性淋巴瘤、低級淋巴瘤、中級淋巴瘤及高級淋巴瘤。CD20陽性B細胞淋巴瘤較佳為CD20陽性B細胞濾泡性淋巴瘤。

【0024】 在一個實施例中，當靜脈內滴注時，作為輸注液體的醫藥組合物中歐比托珠單抗之濃度通常為10至40 mg/mL。在另一實施例中，濃度為20至30 mg/mL。在另一實施例中，濃度為25 mg/mL。在一較佳實施例中，濃度為20至30 mg/mL。在一個更優選實施例中，濃度為25 mg/mL。

【0025】 在一個實施例中，醫藥組合物可進一步包含選自以下的至少一種添加劑：海藻糖水合物、L-組胺酸、L-組胺酸鹽酸鹽水合物或聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇。在一較佳實施例中，醫藥組合物包含海藻糖水合物、L-組胺酸、L-組胺酸鹽酸鹽水合物及聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇作為添加劑。

【0026】 在一個實施例中，醫藥組合物以兩個或更多個週期投與。週期之時段可由一般熟習此項技術者決定在3至5週內。時段之實例為3週或4週。在醫藥組合物作為單藥療法投與的情況下，時段較佳為3週。在醫藥組合物與抗腫瘤劑中之至少一者組合投與的情況下，時段較佳為4週。當醫藥組合物與此類抗腫瘤劑組合時，醫藥組合物之投與週期較佳地與抗腫瘤劑之投藥週期同步。

【0027】 在一個實施例中，醫藥組合物之投與頻率通常為每個週期一次或更多次。頻率在各週期經更改。在另一實施例中，醫藥組合物在第一週期內投與3次。在另一實施例中，醫藥組合物在第二或以後週期內一週期投與一次。在較佳實施例中，醫藥組合物在第一週期內投與3次，且在第二或以後週期內一週期投與一次。

【0028】 在一個實施例中，一週期內的投與日期由一般熟習此項技術者佈置。在另一實施例中，日期為第一週期內的第1天、第8天及第15

天及第二或以後週期內的第1天。

【0029】 在一個實施例中，每次投與之歐比托珠單抗之量藉由一般熟習此項技術者在1至2000 mg範圍內更改。在一特定實施例中，醫藥組合物以每次投與1000 mg歐比托珠單抗靜脈內滴注。

【0030】 在一個實施例中，根據以下(a)及(b)之投與速度以兩個或更多個週期給藥醫藥組合物。

(a)第一週期內的最大投與速度等於或超過一小時200 mg歐比托珠單抗，較佳地等於或超過一小時300 mg歐比托珠單抗，更佳地等於或超過一小時400 mg歐比托珠單抗。

(b)第二或以後週期內的最大投與速度等於或超過一小時700 mg歐比托珠單抗，較佳地等於或超過一小時800 mg歐比托珠單抗，或更佳地等於或超過一小時900 mg歐比托珠單抗。

【0031】 在上文(a)之另一實施例中，第一週期內的最大投與速度較佳等於或超過一小時300 mg歐比托珠單抗，或更佳一小時等於或超過400 mg歐比托珠單抗。

【0032】 在上文(b)之另一實施例中，第二或以後週期內的最大投與速度較佳為一小時等於或超過800 mg歐比托珠單抗，或更佳一小時等於或超過900 mg歐比托珠單抗。在實施例中，第二或以後週期內的每次投與的持續時間較佳在180分鐘內。持續時間較佳在150分鐘內，更佳在120分鐘內，或最佳在90分鐘內。

【0033】 在一個實施例中，第一週期內的第一次投與以一小時50 mg歐比托珠單抗之速度開始。第一週期內的第二次或以後投與以一小時100 mg歐比托珠單抗之速度開始。

【0034】 在一個實施例中，第二或以後週期內的投與速度增加至一小時700 mg歐比托珠單抗或更快，較佳地一小時800 mg歐比托珠單抗或更快，更佳地多至一小時900 mg歐比托珠單抗。

【0035】 在其他實施例中，當醫藥組合物與抗腫瘤劑組合時，至少一種藥劑適當選自迄今為止已知的藥劑。其他抗腫瘤劑為選自以下的至少一者：CHOP、CVP、苯達莫司汀、氟達拉賓、來那度胺、抗-PD-1抗體及抗-PD-L1抗體。

【0036】 在一個實施例中，歐比托珠單抗的維持單藥療法作為額外療法執行。在藉由醫藥組合物治療之後每兩個月執行維持單藥療法持續兩年，治療在此情況下被稱作『誘導療法』。

【0037】 III.產生方法

歐比托珠單抗可根據如WO2005/044859中所展示之已知方法由一般技術者製造。醫藥組合物亦藉由混合歐比托珠單抗與其他成分由一般技術製造。

【0038】 本發明亦提供歐比托珠單抗在製造用於治療CD20陽性B細胞淋巴瘤之醫藥組合物中之用途。以與『II.醫藥組合物』中提及之方式相同的方式投與醫藥組合物。

【0039】 IV.治療方法

本發明亦提供用於藉由包含歐比托珠單抗之醫藥組合物治療CD20陽性B細胞淋巴瘤的方法。在方法中，醫藥組合物以每次投與1000 mg歐比托珠單抗靜脈內滴注，且根據以下(a)及(b)之投與速度以兩個或更多個週期給藥：

(a)第一週期內的最大投與速度等於或超過一小時200 mg歐比托珠單

抗，較佳地等於或超過一小時300 mg歐比托珠單抗，更佳地等於或超過一小時400 mg歐比托珠單抗；

(b)第二或以後週期內的最大投與速度等於或超過一小時700 mg歐比托珠單抗，較佳地等於或超過一小時800 mg歐比托珠單抗，更佳地等於或超過一小時900 mg歐比托珠單抗。

【0040】 使用醫藥組合物的方法與『II.醫藥組合物』中提及之方法相同。

【0041】 在本發明之前尚未明確SDI是否適用於將歐比托珠單抗投與至人類中，此係因為不能夠否認歐比托珠單抗中的糖基工程改造造成任何異常免疫反應的可能性。總體而言，基於GATS研究，已發現前述醫藥組合物安全及耐受地投與，且可減輕來自常規輸注中長時間投與的患者及醫務人員的治療負擔。

實例

【0042】 <GATS臨床研究之概述>

標題：歐比托珠單抗(GA101) SDI在日本非霍奇金氏淋巴瘤患者中之安全性及耐受性

【0043】 背景：歐比托珠單抗(GA101，G)為新穎的抗CD20單株抗體。基於G之免疫化學療法在患有濾泡性淋巴瘤(FL)之患者(pts)中產生臨床上有意義的無進展存活期(PFS)的改良(灰燼2016，#6)。G之常規輸注(RI)花費大約3-4小時。縮短投與之持續時間對於患者可更加便利。

【0044】 方法：GATS研究(JapicCTI-152848)包括患有先前未經治療之CD20陽性B細胞非霍奇金氏淋巴瘤的患者。治療在C1-C6由8個週期(C)的G加CHOP組成(在C1之第8天及第15天具有額外G)。SDI自C2進

行，輸注有G超過90 min。主要終點為SDI之耐受性、藥物動力學(PK)及細胞介素釋放。藉由輸注相關反應(IRR)之發生率評定耐受性。

【0045】 結果：登記了36位患者，治療了35位患者，包括患有彌漫性大B細胞淋巴瘤之19位患者，患有FL之13位患者及具有其他組織結構的3位患者。總體而言，17/35位患者(49%)已經歷IRR。所有均為1級/2級且最常出現在C1第1天(RI)。2位患者由於偏差或AE自C3或C4開始SDI。在SDI下，觀測到3 IRR，但所有均為1級。在SDI下僅C2之後的血清G水準類似於C8中之水準。此展示PK在C2處達至穩態且不受投與之縮短影響。在第一次G輸注期間觀測到細胞介素提昇，但緊接著在輸注結束時減少。

【0046】 結論：超過90 min的G之SDI在日本患者中為可接受的。PK及血清細胞介素概況與RI下之彼等類似。

【0047】 <GATS臨床研究之細節描述>

研究設計及治療

【0048】 此為在日本進行的階段II、多中心、開放標記、單組研究。符合條件的患者年齡為 ≥ 20 歲，患有先前未經治療且組織學上確認之CD20陽性B細胞NHL (DLBCL、FL或邊緣區淋巴瘤)；東方合作腫瘤機構(Eastern Cooperative Oncology Group)機能狀態為0-2；壽命預期自登記日 ≥ 12 個月；適當心臟血管功能定義為左心室射血分數 $\geq 50\%$ ；適當器官功能定義為血紅蛋白 ≥ 9 g/dL、絕對嗜中性白血球計數 $\geq 1.5 \times 10^9$ 個細胞/升、周邊淋巴球 $< 5.0 \times 10^9$ 個細胞/升且血小板計數 $\geq 75 \times 10^9$ 個細胞/升；血清膽紅素、血清肌酐及凝血酶原時間或活化部分凝血活酶時間 $\leq$ 位點特異性上限之1.5倍且肝酶類 $\leq$ 位點特異性上限之2.5倍。亦需要患者在登記前4週中未經歷大手術或接受免疫抑制療法、活毒疫苗或其他研究藥

物；在前12週內未准許單株抗體治療。

【0049】 排除準則包括NHL之先前治療(除結節活檢體或局部照射以外)；原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、繼發性CNS侵犯或軟腦膜淋巴瘤；近期(≤ 4 週)重大感染史、可影響本研究之結果的其他惡性疾病或自體免疫疾病史；對於除淋巴瘤以外的任何病況，用等量潑尼龍 >30 毫克/天進行的持續皮質類固醇治療；細胞毒素劑或利妥昔單抗或任何其他抗CD20抗體之任何先前使用；B型肝炎表面(HBs)抗原、HBs抗體、B型肝炎核(HBc)抗體或C型肝炎病毒(HCV)抗體之陽性測試；HIV或I型人類T細胞嗜淋巴細胞病毒及不受控糖尿病。具有HB抗體之患者明顯地由疫苗接種引起且不管抗體狀態，不准許登記乙型肝炎病毒DNA測試為陽性的患者，HCV抗體測試為陽性但HCV RNA陰性狀態的患者亦如此。研究經地方機構審查委員會(Institutional Review Boards)批准且根據赫爾辛基宣言(Declaration of Helsinki)及優良臨床實驗規範(Good Clinical Practice)進行。所有患者給出書面及知情同意書。

【0050】 治療由八個21天週期的歐比托珠單抗組成，在第1週期之第1天、第8天及第15天給藥 1000 mg IV 加在第1-6週期之第1天給藥標準CHOP (圖4)。歐比托珠單抗在第1週期內(3-4 h)作為RI投與，且接著在符合SDI標準之患者中自第2週期作為 90 min SDI 投與(圖5)。SDI標準用於確認患者在RI速率下的安全性，且不包括的等級 $\geq 3\text{ IRR}$ ，其中在第1週期內的三次RI中之任一者期間與歐比托珠單抗治療有因果關係及在開始SDI之前周邊淋巴細胞計數 $<5.0 \times 10^9$ 個細胞/L。第2週期之前不符合此等標準之患者在其符合任何後續週期內之標準時可仍然自RI轉移至SDI。

【0051】 標準CHOP由在第1天IV環磷醯胺 750 mg/m^2 、小紅莓50

mg/m²及長春新鹼1.4 mg/m²及在第1-5天口服或IV潑尼龍100毫克/天組成。當計劃在同一天投與歐比托珠單抗及CHOP時，在歐比托珠單抗輸注之前給藥潑尼龍。准許符合病患病況的劑量減少。

研究終點

【0052】 研究之主要終點是在第2週期內開始SDI的患者中等級 ≥ 3 IRR在第2週期內之發生率、在SDI至第2週期之第12天之後歐比托珠單抗之血清濃度及PK參數，及腫瘤壞死因子 α (TNF α)、干擾素 γ (IFN γ)及介白素6、8及10 (IL6、IL8及IL10)的細胞介素釋放之時程。IRR係定義為研究者判定與歐比托珠單抗有關且在輸注期間或輸注之24 h內報導的不良事件(AE)。

【0053】 次要終點包括所有其他AE (不管與歐比托珠單抗治療的關係)、在SDI期間報導之IRR、在治療結束時之腫瘤反應，及最佳反應(追蹤期間的任何時候)。

【0054】 PK分析群體包括第2週期藉由SDI接受歐比托珠單抗的所有患者。使用非隔室分析(NCA；Phoenix WinNonlin^(R) 版本 6.4；Certara^(R) USA, Inc.)估計各患者的歐比托珠單抗之PK參數。計算以下PK參數：最大觀測血清濃度(C_{max})、第0天至第7天血清濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₇)、消除半衰期(t_{1/2})，及0至最後可量測點的AUC (AUC_{last})。

統計及分析方法

【0055】 樣本大小係基於等級 ≥ 3 IRR在第2週期內的發生率超過5%的真實機率之估計。根據所使用的估計，假設1位患者有等級 ≥ 3 IRR，若募集30位患者，則IRR機率超過5%的可能性為2.2%。假設20%之患者不能轉移至SDI，此數字增加至36。因此將樣本大小設定為36位患

者。

【0056】 等級 ≥ 3 IRR在第2週期內之發生率係由產生此類反應之患者之數目除以SDI轉移患者之數目獲得。根據貝葉斯方法(Bayesian approach)，使用等級 ≥ 3 IRR在GATHER研究之第2週期內的發生率作為先前分佈來測定等級 ≥ 3 IRR發生之機率。不管輸注速率，假定在發生等級 ≥ 3 IRR之機率中無差異存在於日本與非日本患者之間。若發生等級 ≥ 3 IRR之機率為 $\leq 5\%$ ，則吾等假定SDI充分耐受。

【0057】 使用至第2週期之SDI轉移患者的血清細胞介素濃度針對各研究就診時細胞介素濃度來計算概括統計量，包括算術平均值、幾何平均值、標準差、變異係數、中位值、最少值及最大值。亦評估細胞介素濃度之時程。基於至第2週期之第12天之SDI轉移患者的血清歐比托珠單抗濃度產生PK參數的相同概述資料。使用NCA。將第2週期血清濃度與第8週期投藥之前及之後所獲得的另外樣本進行比較。

患者群體

【0058】 總共登記36位日本患者，其中35位經治療(安全群體；圖6)；28位(80%)完成所有八個治療週期。三十一位患者在第2週期內開始SDI (SDI轉移患者)，且2位另外的患者在後續週期內(第3週期1位及第4週期1位)開始SDI以組成總共33位經SDI治療之患者。兩位患者在開始SDI之前停止治療。獲得充足治療強度；歐比托珠單抗之中位劑量強度為100%。

【0059】 患者之中位年齡為66歲，其中僅超過一半研究群體年齡在60歲與70歲之間(圖7)。大約三分之二為男性，且大部分患者具有DLBCL (54%)或FL (37%)。五分之一患者(20%)具有骨髓侵犯。

輸注相關反應

【0060】 總體而言，17/35位患者(49%安全群體)已經歷總共21 IRR；所有均為1級或2級，且大部分[18/21 IRR (86%)]在第1週期(其中使用RI)期間出現。無SDI相關IRR在第2週期內出現在SDI轉移患者中，因此不可能估計第2週期內等級 ≥ 3 IRR在SDI轉移患者中之真實機率將超過使用GATHER研究資料作為先前分佈所推斷之5%水準的可能性。此外，第2週期內等級 ≥ 3 IRR在SDI轉移患者中之真實機率將超過使用非資訊性先前分佈所推斷之5%水準的可能性為0.05%。在第6週期、第7週期及第8週期內的SDI期間存在兩位患者具有IRR之報導；所有均為1級嚴重程度(1位患者在第6週期內經歷鼻咽炎，且另一位患者在第7週期及第8週期經歷頭痛且在第7週期內經歷心悸)。

其他安全性及耐受性端點

【0061】 在所有35位患者中觀測到AE (圖8)。所有患者具有至少一種AE，研究者判定該AE與治療相關。在30位患者 (86%)中觀測到等級 ≥ 3 AE且經判定在29位患者(83%)中與治療相關。血液及淋巴系統病症(嗜中性白血球減少症、白血球減少症及血小板減少症)在治療相關之等級 ≥ 3 AE中最頻繁報導。嚴重AE在九位患者(26%)中報導。所有經判定與治療相關。

【0062】 研究期間不存在引起死亡(5級)之AE。三位患者因以下AE停止歐比托珠單抗治療：經感染皮膚囊腫、細支氣管炎及抽吸性肺炎各一例。抽吸性肺炎不與治療相關。引起歐比托珠單抗治療之劑量減少或中斷的AE出現在三位患者中，而引起任何研究藥物之劑量減少或中斷的AE出現在九位患者中。引起任何研究藥品之中斷(n=4)的AE為嗜中性白血球減

少症、蜂窩組織炎、IRR、腦梗塞或肺炎(各1例)。任何研究藥品之劑量減少(n=7)係由於嗜中性白血球減少症/嗜中性白血球計數減少(n=4)、白血球減少症/白血球計數減少(n=3)、血小板減少症/血小板計數減少(n=3)、丙胺酸轉胺酶增加、天冬胺酸轉胺酶增加、周邊神經病變、周邊感覺神經病變或類固醇戒斷症候群(各1例)。

藥物動力學

【0063】 GATS研究中SDI轉移患者之血清歐比托珠單抗濃度遵循與GOYA研究中常規輸注下之患者之血清歐比托珠單抗濃度類似的時程(圖10)。

【0064】 在17位可評估SDI轉移患者中，第8週期的平均血清歐比托珠單抗濃度類似於第2週期內的血清歐比托珠單抗濃度。此指示在第2週期獲得穩態PK且不受輸注持續時間減少所影響。平均±標準差AUC_{last} (AUC_{7day})在第2週期為4770 ± 898微克天/毫升(相比於在GATHER中第8週期的3590 ± 1060微克天/毫升)(圖11)。平均t_{1/2}為15.4 ± 7.55天(基於17位可評估SDI患者；相比於GATHER中的23.0 ± 15天)。第2週期之第1天的AUC_{last} (AUC_{11day})值為6790 ± 1450微克天/毫升，其中C_{max}為925 ± 221 µg/ml。

細胞介素

【0065】 對於所有35位患者(包括31位SDI轉移患者)，在第一次歐比托珠單抗輸注期間觀測到細胞介素提昇，但隨後在輸注結束後2-5 h立即減少(圖12展示IL-6之案例)。在開始SDI之後未觀測到相關變化。在第一次歐比托珠單抗輸注之後亦存在CD19陽性B細胞之快速損耗。計數減少至 $<0.07 \times 10^9$ 個細胞/升且保持呈此水準持續研究之持續時間。

功效

【0066】 治療結束時基於電腦斷層掃描之評定的整體反應率為患有FL之患者的77% (10/13)及患有DLBCL之患者的68% (13/19) (包括完全及部分反應；圖13)。最佳整體反應分別為92% (12/13)及79% (15/19)。完全反應CR (無需正電子發射斷層攝影術掃描)在治療結束時在患有FL之8/13位患者(62%)及患有DLBCL之11/19位患者(58%)中獲得，且在最佳完全反應評估時在患有FL之8/13位患者(62%)及患有DLBCL之12/19位患者(63%)中獲得。

【0067】 當前研究旨在探究歐比托珠單抗加CHOP化學療法之SDI在患有未經治療之CD20陽性B細胞NHL的患者中之耐受性(特定言之IRR速率)、PK及細胞介素釋放曲線。在治療之第1週期內觀測到歐比托珠單抗加CHOP之絕大部分IRR，在此期間使用RI。在第2週期期間未觀測到任何等級之IRR，且僅兩位患者在藉由SDI用歐比托珠單抗治療期間的後續週期內經歷IRR，所有皆為1級。

【0068】 觀測之IRR速率(49%)與藉由RI給藥歐比托珠單抗之其他報導一致。儘管此不為直接比較，其表明用SDI歐比托珠單抗治療之患者中不存在增加的IRR風險。在1202位患有FL之先前未經治療之患者的歐比托珠單抗相比於基於利妥昔單抗之免疫化學療法的階段III GALLIUM試驗中，IRR為最常見任何等級AE (68%歐比托珠單抗化學療法治療之患者)及等級 ≥ 3 AE (12%歐比托珠單抗化學療法治療之患者)且通常出現在第一次輸注期間。類似地，在1418位患有未經治療之DLBCL的患者的階段III GOYA研究中，IRR出現在45% (任何等級)及10% (等級 ≥ 3)之接收歐比托珠單抗以及CHOP的患者中。在階段Ib GAUDI研究中，IRR出現在

18/28位接收歐比托珠單抗加CHOP的患者(64%)中；儘管此出現比當前研究更常見，IRR亦主要受限於第一次輸注，且3-4級IRR為不頻繁的，出現在兩位患者(7%)中。IRR亦在患有B細胞惡性病之患者的研究中佔據主導地位，其中歐比托珠單抗已經試驗作為單藥療法，其中大部分反應為1級或2級。值得注意地，在100位患有DLBCL的接受歐比托珠單抗加CHOP的主要非亞洲患者的GATHER研究中，未在接受SDI超過120或90 min的患者中注意到等級 ≥ 3 IRR。GATHER中發現的IRR之模式與GATS類似，其中大部分反應(77%)發生在第1週期期間(在此期間，給定RI) (圖9)。其他安全性及耐受性發現在GATHER群體與GATS群體之間類似。在當前研究中未鑑別出新的安全信號。

【0069】亦發現PK及血清細胞介素資料與GATHER研究之結果類似。在SDI之後暴露於歐比托珠單抗的數量級亦與GATHER的當前研究的數量級相同，具有類似AUC₀₋₇及t_{1/2}值。在本研究中自第2週期之第1天報導的AUC_{last}值(4770 ± 885微克天/毫升)的數量級亦與在12位患有復發性或難治性B細胞NHL之日本患者的劑量發現階段I研究中接受歐比托珠單抗800 mg (4190 ± 1190微克天/毫升)或1200 mg (6540 ± 1070微克天/毫升)之患者的第1週期之第8天由Ogura等人報導的AUC_{last}之數量級相同。

【0070】在第一次輸注期間快速達至峰值隨後在基線水準下快速減少及穩定的發炎性細胞介素釋放模式亦與先前報導類似。175位患有復發性惰性B細胞NHL之患者的階段II GAUSS研究展示IL6、IL8、IL10、TNF α 及IFN γ 之峰值細胞介素水準在第一次歐比托珠單抗輸注期間顯著提昇但接著返回至基線且在後續輸注期間不具有任何增加。相同模式報導於33位患有復發性或難治性CLL之患者群體的階段I/II GAUGUIN研究中。

如同GAUGUIN之作者，吾等注意到發炎性細胞介素水準中之此等較早提昇與GATS及所提及之其他研究的治療之第一週期期間的增加的IRR報導速率一致。CD19陽性B細胞反應模式亦與先前報導類似。Ogura等人展示第一次歐比托珠單抗輸注之後的快速減少，在第1天輸注之後在大部分患者中獲得最低點。相同快速B細胞損耗在GAUGUIN之第1週期內報導於CLL群體及惰性B細胞NHL群體中。

【0071】 在治療結束時患有DLBCL之患者的整體及完全反應速率(分別地，68%及58%)的數量級與GATHER中獲得之彼等(分別地，82%及55%)相同，其中SDI亦用於患有DLBCL之患者。目前不存在可用的資料來比較使用SDI用歐比托珠單抗治療之FL患者的反應率。

【0072】 當前研究之限制在於較小患者群體；將需要更大樣本以確定歐比托珠單抗SDI之安全性之評定，儘管獲得之結果似乎與日本患者及經受用SDI治療之彼等患者的先前發現一致。吾等亦注意到GATS研究缺乏對照組，在該對照組中，例如除CHOP以外患者可藉由RI接受習知整組週期之歐比托珠單抗。

【0073】 總之，藉由SDI給藥歐比托珠單抗在此日本患者群體中具有良好耐受性(圖14)。在治療之第二週期(亦即，第一SDI週期)內未觀測到SDI相關IRR；在以後週期內伴隨SDI觀測到少數IRR，但為可耐受及可管理的。IRR速率與來自藉由RI給藥歐比托珠單抗之其他研究的發現一致，指示當藉由SDI給藥歐比托珠單抗時不存在增加的IRR風險。總體而言，發現表明可藉由SDI安全地投與歐比托珠單抗。

【序列表】

<110> 日商中外製藥股份有限公司

<120> 醫藥組合物

<130> 4425W000

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 歐比托珠單抗之重鏈

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

- <210> 2
- <211> 219
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 歐比托珠單抗之輕鏈

<400> 2

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser	
			20					25					30			
Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	
		35					40					45				
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Leu	Val	Ser	Gly	Val	Pro	
	50					55					60					
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
65					70					75					80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn	
			85						90					95		
Leu	Glu	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
			100					105					110			
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
		115					120					125				
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
	130					135					140					
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
			165						170					175		
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
		180						185					190			
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
		195					200					205				

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種歐比托珠單抗(obinutuzumab)製造用於治療CD20陽性B細胞淋巴瘤之包含歐比托珠單抗的醫藥組合物之用途，其中該組合物係以每次投與1000 mg之歐比托珠單抗靜脈內滴注，且根據以下(a)及(b)之投與速度以兩個或更多個週期給藥：

(a) 第一週期內的最大投與速度等於或超過一小時200 mg之歐比托珠單抗；

(b) 起始投與速度為一小時100 mg之歐比托珠單抗，且在第二或以後週期內的最大投與速度等於或超過第二或以後週期中之一小時800 mg之歐比托珠單抗。

【第2項】

如請求項1之用途，其中在(a)中該第一週期內的最大投與速度等於或超過一小時300 mg之歐比托珠單抗。

【第3項】

如請求項1之用途，其中在(a)中該第一週期內的最大投與速度等於或超過一小時400 mg之歐比托珠單抗。

【第4項】

如請求項1或2之用途，其中在(b)中該最大投與速度等於或超過一小時900 mg之歐比托珠單抗。

【第5項】

如請求項1或2之用途，其中該第二或以後週期內每次投與的持續時間在180分鐘內。

【第6項】

如請求項5之用途，其中該第二或以後週期內每次投與的持續時間在在150分鐘內。

【第7項】

如請求項5之用途，其中該第二或以後週期內每次投與的持續時間在120分鐘內。

【第8項】

如請求項5之用途，其中該第二或以後週期內每次投與的持續時間在在90分鐘內。

【第9項】

如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物在該第一週期內投與3次，且在該第二或以後週期內一週期投與一次。

【第10項】

如請求項9之用途，其中該第一週期內的第一次投與以一小時50 mg之歐比托珠單抗之速度開始，該第一週期內的第二次或以後投與以一小時100 mg之歐比托珠單抗之速度開始。

【第11項】

如請求項1或2之用途，其中該第二或以後週期內的投與速度增加至一小時900 mg之歐比托珠單抗。

【第12項】

如請求項1或2之用途，其中在(b)中，該醫藥組合物係根據以下(c)至(e)條件中之至少一者給藥：

(c)若在最後三次投與中未出現3級或更高之輸注反應，且在投與之前

周邊血液中淋巴球之數目小於5000個/微升，則以100毫克/小時進行投與30分鐘；若在所有時間未觀測到輸注反應，則該速度可增加至900毫克/小時；視患者之病況而定，視需要將該速度降低至例如第1週期內的投與速度；

(d)若出現1級/2級輸注反應，則在停止投與之前以該速度之一半重新開始投與；若在30分鐘內未觀測到輸注反應，則該速度可增加至900毫克/小時；

(e)若3級輸注反應，以200毫克/小時或更低重新開始投與；若在30分鐘內未觀測到輸注反應，則該速度可每30分鐘增加50毫克/小時至最大400毫克/小時。

【第13項】

如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係在該第一週期內的第1天、第8天及第15天及在該第二或以後週期內的第1天投與。

【第14項】

如請求項1或2之用途，其中各週期為3週。

【第15項】

如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係與其他抗腫瘤劑中之至少一者組合使用，且該醫藥組合物之投與週期係與該其他抗腫瘤劑中之至少一者之投藥週期同步，其中該投藥週期為一週期4週。

【第16項】

如請求項15之用途，其中該其他抗腫瘤劑中之至少一者選自CHOP、CVP、苯達莫司汀(bendamustine)、氟達拉賓(fludarabine)、來那度胺(lenalidomide)、抗-PD-1抗體及抗-PD-L1抗體。

【第17項】

如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係在該兩個或更多個週期之後每兩個月給藥兩年作為維持單藥療法。

【第18項】

如請求項1或2之用途，其中在靜脈內滴注時，輸注流體中該歐比托珠單抗濃度為10至40 mg/mL。

【第19項】

如請求項18之用途，其中在靜脈內滴注時，輸注流體中該歐比托珠單抗濃度為20至30 mg/mL。

【第20項】

如請求項18之用途，其中在靜脈內滴注時，輸注流體中該歐比托珠單抗濃度為25 mg/mL。

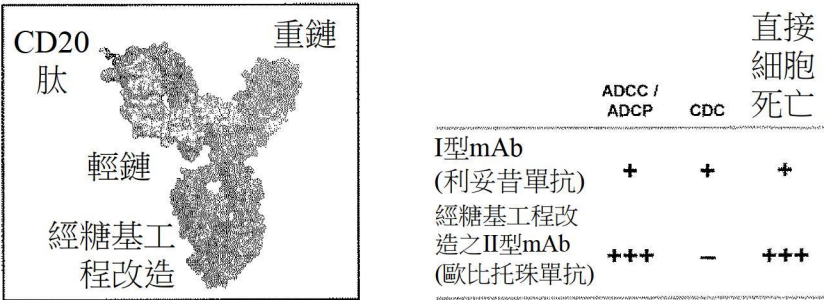
【第21項】

如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物進一步包含海藻糖水合物、L-組胺酸、L-組胺酸鹽酸鹽水合物，或聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇作為添加劑。

【發明圖式】

歐比托珠單抗(GA101；G)

- 歐比托珠單抗(GA101；G)
 - 經糖基工程改造之II型抗CD20 mAb
 - 比R^{1,2}更大的直接細胞死亡誘導及ADCC/ADCP活性



R. Marcus等人NEJM 2017

ADCC，抗體依賴性細胞介導之細胞毒性； 1.S. Herter等人Mol Cancer Ther 2013
ADCP，抗體依賴性細胞噬菌作用 2.F. Mossner等人Blood 2010

【圖1】

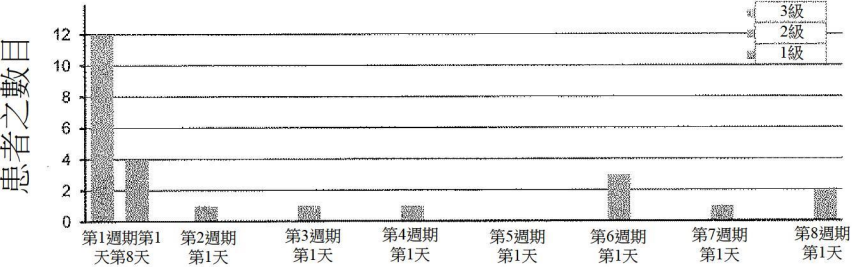
投與時間長度及IRR風險

考慮到對患者之沉重壓力，更短輸注持續時間(SDI) (後續輸注3.25小時 => 1.5小時)可增加歐比托珠單抗之臨床效用。

<投與時間長度>



在評估歐比托珠單抗在日本患者中之安全性、耐受性、PK及初始功效的階段1研究(JO21900研究)中，投與歐比托珠單抗的所有12位患者在第1週期之第1天經歷輸注相關反應(IRR)。



K. Hatake JSH 2010 2

【圖2】

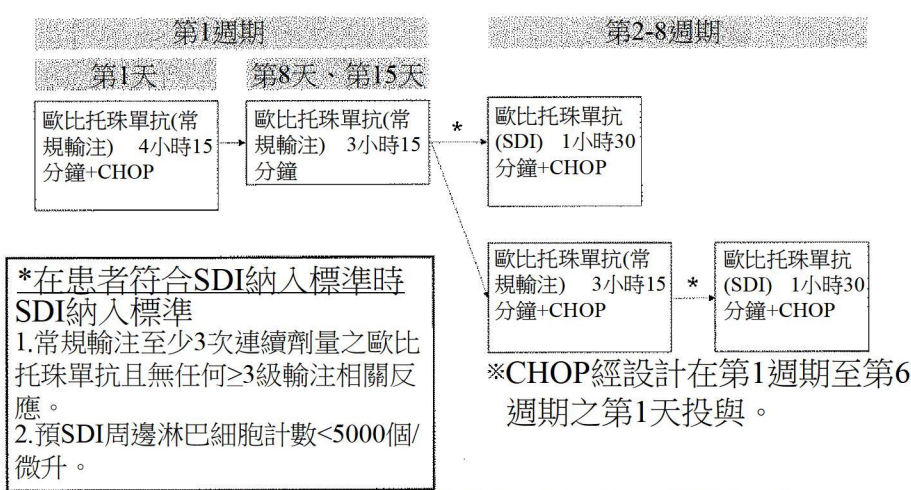
GATS研究之概述

目標	確認歐比托珠單抗更短輸注持續時間(SDI)在日本患者中之接受性
目標群體	患有CD20陽性B細胞NHL (DLBCL、FL、MZL)的先前未經治療之患者
研究設計*	• 階段II、多中心、開放標記、單組、G-CHOP × 8週期
主要終點	• ≥3級輸注相關反應在第2週期內之發生率 • 歐比托珠單抗之血清濃度及藥物動力學參數 • 細胞介素(TNFα、IFNγ、IL-6、IL-8、IL-10)之時程
患者之目標數	36位患者

【圖3】

3

GATS研究設計



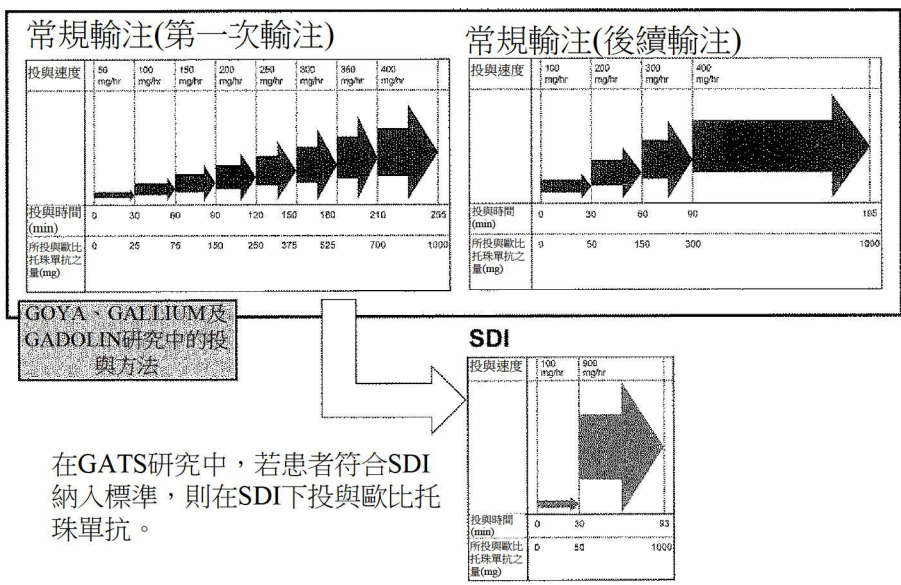
基於GATHER研究¹⁾設計研究藥物投與及SDI納入標準，該GATHER研究評估G-CHOP之安全性及功效。

1) A. Zelenetz Blood 2013

4

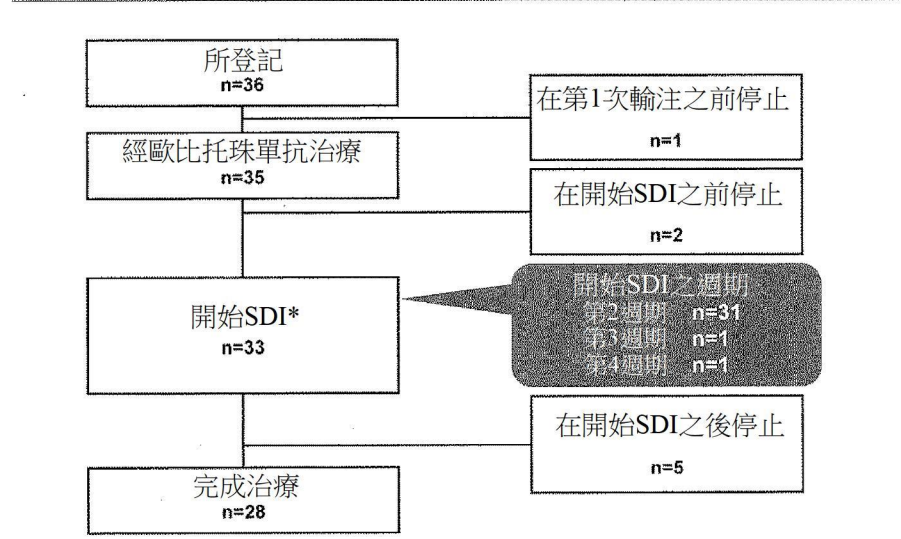
【圖4】

投與速度



【圖5】

患者之處置



*無論週期如何開始SDI之患者

【圖6】

患者特徵(n=35)

年齡	中位 範圍	66.0 35 - 78	
性別	男性	23	(66%)
	女性	12	(34%)
PS	0	28	(80%)
	1	6	(17%)
	2	1	(3%)
病史	DLBCL	19	(54%)
	FL	13	(37%)
	MZL	1	(3%)
	其他	2	(6%)
Ann Arbor分期	I	4	(11%)
	II	9	(26%)
	III	7	(20%)
	IV	15	(43%)

【圖7】

7

安全概況(n=35)

	患者之數目 (速率)	
具有至少一個不良事件的患者數目	35	(100%)
3-5級	30	(86%)
- 與歐比托珠單抗相關	29	(83%)
嚴重AE	9	(26%)
- 與歐比托珠單抗相關	9	(26%)
輸注相關反應	17	(49%)
- 第1週期第1天	15	(43%)
- 第1週期第8天	1	(3%)
- 第1週期第15天	2	(6%)
- 第2週期之後(包括SDI)	2	(6%)
輸注相關反應(3-5級)	0	

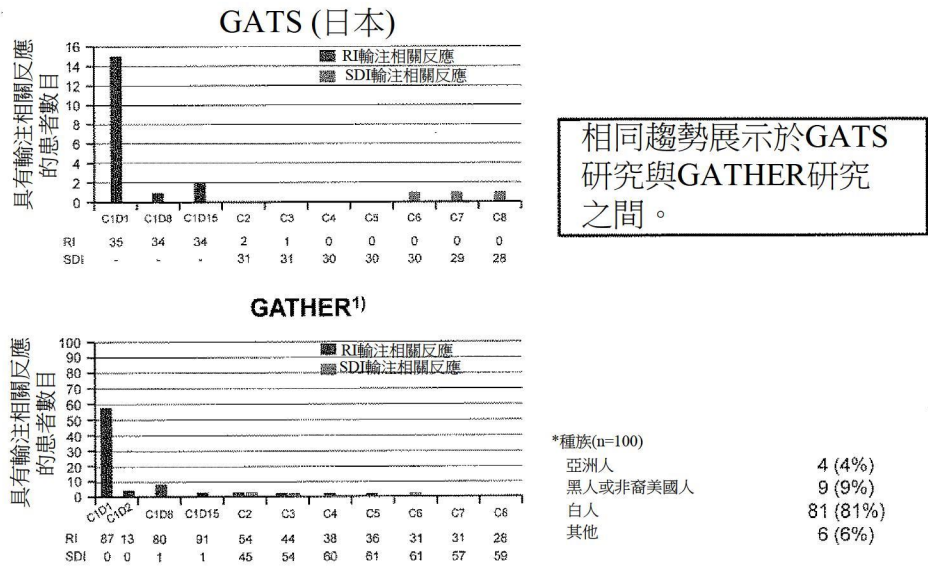
無≥3級輸注相關反應出現在SDI轉移患者中。

SDI下的安全概況與常規輸注下的安全概況類似。

【圖8】

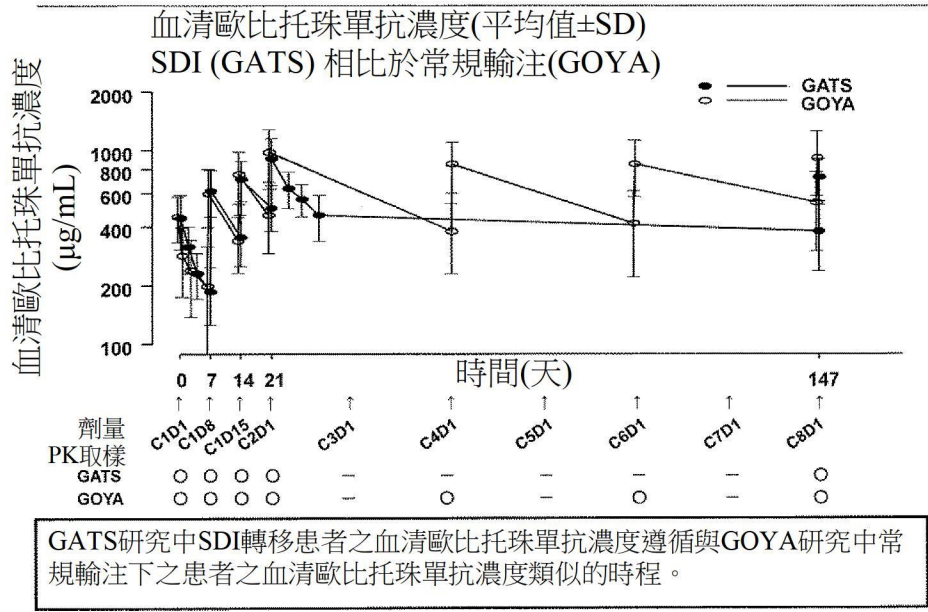
8

常規輸注及SDI中的所有等級IRR



【圖9】

日本患者SDI相比於常規輸注的歐比托珠單抗PK



【圖10】

功效(在無PET下評估)

在治療結束時*		
	DLBCL (n=19) (患者之數目)	FL (n=13) (患者之數目)
ORR	13 (68%)	10 (77%)
CR	11 (58%)	8 (62%)
PR	2 (11%)	2 (15%)
SD	0 (0%)	1 (8%)
PD	4 (21%)	2 (15%)
NE	2 (11%)	0 (0%)

*使用經修訂的惡性淋巴瘤標準評定(Cheson BD 等人 J Clin Oncol 2007)

13

【圖13】

結論

- 無≥3級IRR出現在SDI轉移患者中。
 - IRR在常規輸注下最常出現在C1D1，但所有均為1級或2級。
 - 在SDI下在第6週期、第7週期及第8週期內觀測到3 IRR，但所有均歸類為1級。
 - 在GATHER研究中觀測到類似趨勢。
- 投與時間及種族差異對歐比托珠單抗之PK似乎不具有任何影響。
- 在第一次歐比托珠單抗輸注期間觀測到細胞介素提昇，但緊接著在輸注結束時減少。

超過90 min的歐比托珠單抗SDI經展示為可接受的。

【圖14】

14