

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 11 月 25 日 (2021.11.25)

【公表番号】特表 2020-536916 (P2020-536916A)

【公表日】令和 2 年 12 月 17 日 (2020.12.17)

【年通号数】公開・登録公報 2020-051

【出願番号】特願 2020-520535 (P2020-520535)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 31/4164 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

C 0 7 K 14/535 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 38/22

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

C 0 7 K 14/535 Z N A

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 10 月 11 日 (2021.10.11)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における血液がんを治療するための、顆粒球形成刺激因子と組み合わせて使用される、抗 CD 30 抗体薬物複合体であって、顆粒球形成刺激因子は予防的に投与されてもよく、顆粒球形成刺激因子が前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 から開始して投与される、抗 CD 30 抗体薬物複合体。

【請求項 2】

前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始してから 1 日～7 日後に投与される、または前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始してから 2 日～5 日後に投与される、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 3】

i) 前記顆粒球形成刺激因子が、抗 CD 30 抗体薬物複合体の 2 回目またはその後の投与の 1 日～7 日後に投与される；または
i i) 前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の 2 回目またはその後の投与の 2 日～5 日後に投与される；
および、任意選択で、前記顆粒球形成刺激因子が、抗 CD 30 抗体薬物複合体の各投与の約 2 4 時間～約 3 6 時間後に投与されてもよい、
請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 4】

抗 CD 30 抗体薬物複合体を含む療法による治療を受けている対象における好中球減少症の発生率を低下させるための、顆粒形成刺激因子を含む組成物であって、前記顆粒形成刺激因子が前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の投与の 1 サイクルで開始して投与される、組成物。

【請求項 5】

前記顆粒球形成刺激因子が顆粒球コロニー刺激因子 (G C S F) であり、長時間作用型 G C S F または非長時間作用型 G C S F であってもよい、請求項 1 5 ～ 4 のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項 6】

前記 G C S F が長時間作用型 G C S F であり、前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始してから 1 日または 2 日後に投与され、任意選択で、前記 G - C S F が、抗 CD 30 抗体薬物複合体の各投与の約 2 4 時間～約 3 6 時間後に投与されてもよい、
請求項 5 に記載の複合体または組成物。

【請求項 7】

前記抗 CD 30 抗体薬物複合体が 3 週間ごとまたは 2 週間ごとに投与され、前記抗 CD 30 抗体薬物複合体が 2 8 日サイクルの 1 日目および 1 5 日目に投与されてもよい、
請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項 8】

前記抗 CD 30 抗体薬物複合体が 6 サイクル以下で投与され、4 ～ 6 サイクルで投与されてもよい、
請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項 9】

併用療法として、ドキシソルピシン、ビンブラスチン、およびダカルバジン (A V D) から本質的になる化学療法を実施することをさらに含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項 10】

前記抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体が、
A . i) 配列番号4に示される重鎖CDR1、配列番号6に示される重鎖CDR2、配列番号8に示される重鎖CDR3、ならびに

i i) 配列番号12に示される軽鎖CDR1、配列番号14に示される軽鎖CDR2、および配列番号16に示される軽鎖CDR13、および/または

B . i) 配列番号2に示される重鎖可変領域と少なくとも85%同一のアミノ酸配列、および

i i) 配列番号10に示される軽鎖可変領域と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項11】

前記抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体がモノクローナル抗CD30抗体であり、前記抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体がキメラAC10抗体であってもよい、請求項1～10のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項12】

前記抗体薬物複合体がモノメチルオーリスタチンEおよびプロテアーゼ切断可能リンカーを含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項13】

前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、チオール反応性スパーサーおよびジペプチドを含み、前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、チオール反応性マレイミドカプロイルスパーサー、バリン-シトルリンジペプチド、およびp-アミノ-ベンジルオキシカルボニルスパーサーからなるものであってもよい、請求項12に記載の複合体または組成物。

【請求項14】

前記抗CD30抗体薬物複合体がブレンツキシマブドチンである、請求項1～13のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項15】

前記抗CD30抗体薬物複合体がブレンツキシマブドチンであり、1.2mg/kgで投与され、ドキシソルピシンが25mg/m²で投与され、ビンブラスチンが6mg/m²で投与され、ダカルバジンが375mg/m²で投与される、請求項14に記載の複合体または組成物。

【請求項16】

前記顆粒球形成刺激因子が5～10mcg/kg/日、または300～600mcg/日、または6mg/用量の用量範囲で投与される、請求項1～15のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項17】

前記顆粒球形成刺激因子が静脈内または皮下で与えられる、請求項1～16のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項18】

前記対象が、血液がんを患っている、請求項1～17のいずれか一項に記載の複合体または組成物であって、任意選択で、前記血液がんが、古典的ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、および未分化大細胞リンパ腫(ALCL)からなる群から選択される、前記複合体または組成物。

【請求項19】

前記血液がんがステージIIIまたはIVの古典的ホジキンリンパ腫である、請求項18に記載の複合体または組成物。

【請求項20】

抗CD30抗体薬物複合体を含む療法を受けている対象における感染症の発生率を減少させるための、顆粒球形成刺激因子を含む組成物であって、前記顆粒球形成刺激因子が前記抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始して投与される、組成物。

【請求項21】

前記抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体が、

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

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

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

i i) 配列番号 1 0 に示される軽鎖可変領域と少なくとも 8 5 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 抗体がモノクローナル抗 C D 3 0 抗体であり、前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 抗体がキメラ A C 1 0 抗体であってもよい、請求項 2 0 または 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体がブレンツキシマブドリンである、請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記対象が、血液がんを患っている、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の組成物であって、任意選択で、前記血液がんが、古典的ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫 (C T C L)、および未分化大細胞リンパ腫 (A L C L) からなる群から選択される、前記組成物。

【請求項 2 5】

前記未分化大細胞リンパ腫 (A L C L) が全身性未分化大細胞リンパ腫 (s A L C L) である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記皮膚 T 細胞リンパ腫 (C T C L) が菌状息肉腫 (M F) であり、前記菌状息肉腫 (M F) が C D 3 0 陽性菌状息肉腫 (M F) であってもよい、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記皮膚 T 細胞リンパ腫 (C T C L) が原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (p c A L C L) である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

1 . 2 m g / k g 以上の用量の抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法による治療を開始した後にグレード 2 以上の末梢神経障害を示した対象を治療するための、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体を含む組成物であって、0 . 9 m g / k g の用量で抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法を実施する、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 7 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 7 5】

上記の例示的な実施例に記載される本発明の多数の修正および変形が当業者には想起されると予想される。したがって、添付の特許請求の範囲に見られる限定のみが本発明に課せられるべきである。国際出願時の特許請求の範囲

〔項 1〕 1 . 2 m g / k g 以上の用量の抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法による治療を開始した後にグレード 2 以上の末梢神経障害を示した対象を治療する方法であって、0 . 9 m g / k g の用量で抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法を実施することを含む、方法。

〔項 2〕 前記対象がグレード 3 の神経障害を示す場合、末梢神経障害がグレード 2 以下に減少するまで前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法の実施が保留され、その後 0 . 9 m g / k g の抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法が実施される、請求項 1 に記載の方法。

〔項 3〕 前記対象が、1 . 8 m g / k g の用量で抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法を開始

した後にグレード2または3の末梢神経障害を示した、請求項1または2に記載の方法。

〔項4〕 前記対象が、任意選択でドキソルビシン、ビンブラスチン、およびダカルバジン（AVD）から本質的になる化学療法と組み合わせて、 1.2 mg/kg の用量の抗CD30抗体薬物複合体療法で開始した後に、グレード2または3の末梢神経障害を示した、請求項1または2に記載の方法。

〔項5〕 前記グレード2またはグレード3の末梢神経障害がグレード1以下に改善した後、前記抗CD30抗体薬物複合体の用量が 1.8 mg/kg または 1.2 mg/kg に増加され、前記用量が 1.2 mg/kg に増加された場合、前記投与は任意選択で、ドキソルビシン、ビンブラスチン、およびダカルバジン（AVD）から本質的になる化学療法と組み合わせて行われる、請求項1または2に記載の方法。

〔項6〕 前記抗CD30抗体薬物複合体が 1.2 mg/kg で投与され、併用療法としてドキソルビシン、ビンブラスチン、およびダカルバジン（AVD）から本質的になる化学療法を前記対象に実施することをさらに含む、請求項1または2に記載の方法。

〔項7〕 前記併用療法が2週間ごとに実施される、請求項6に記載の方法。

〔項8〕 前記併用療法が、28日サイクルの1日目および15日目に実施される、請求項7に記載の方法。

〔項9〕 前記併用療法が6サイクル以下で実施される、請求項7または8に記載の方法。

〔項10〕 前記併用療法が4～6サイクルで実施される、請求項7または8に記載の方法。

〔項11〕 PETスキャンが腫瘍がないまたは腫瘍の進行がないと決定するまで前記療法が実施される、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

〔項12〕 前記治療が知覚異常、知覚鈍麻、多発神経障害、筋力低下、および脱髄性多発神経障害を軽減する、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

〔項13〕 前記神経障害が末梢運動神経障害または末梢感覚神経障害である、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

〔項14〕 末梢神経障害が現れた場合、前記抗CD30抗体薬物複合体の用量が1週間遅延され、前記神経障害が解消またはグレード1以下であると決定された場合に療法が継続される、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

〔項15〕 対象における血液がんを治療する方法であって、抗CD30抗体薬物複合体を含む療法を実施することと、顆粒球形成刺激因子を予防的に投与することと、を含み、前記顆粒球形成刺激因子が前記抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1から開始して投与される、方法。

〔項16〕 前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始してから1日～7日後に投与される、請求項15に記載の方法。

〔項17〕 前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗CD30抗体薬物複合体の投与のサイクル1で開始してから2日～5日後に投与される、請求項16に記載の方法。

〔項18〕 前記顆粒球形成刺激因子が、抗CD30抗体薬物複合体の2回目またはその後の投与の1日～7日後に投与される、請求項15～17のいずれか一項に記載の方法。

〔項19〕 前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗CD30抗体薬物複合体の2回目またはその後の投与の2日～5日後に投与される、請求項15～17のいずれか一項に記載の方法。

〔項20〕 前記顆粒球形成刺激因子が、抗CD30抗体薬物複合体の各投与の約24時間～約36時間後に投与される、請求項15～19のいずれか一項に記載の方法。

〔項21〕 前記顆粒球形成刺激因子が、抗CD30抗体薬物複合体の各投与の24時間～36時間後に投与される、請求項15～20のいずれか一項に記載の方法。

〔項22〕 前記顆粒球形成刺激因子が、以前に抗CD30抗体薬物複合体療法を受けたことのない対象に投与される、請求項15～21のいずれか一項に記載の方法。

〔項23〕 前記対象が、抗CD30抗体薬物複合体の投与後に治療下で発現したグレード3～4の好中球減少症を経験していない、請求項15～22のいずれか一項に記載の方法。

法。

〔項 2 4〕 抗 C D 3 0 抗体薬物複合体を含む療法による治療を受けている対象における好中球減少症の発生率を低下させる方法であって、顆粒形成刺激因子を前記対象に投与することを含み、前記顆粒形成刺激因子が前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与の 1 サイクルで開始して投与される、方法。

〔項 2 5〕 前記好中球減少症が発熱性好中球減少症であり、前記対象が 6 0 歳以上である、請求項 2 4 に記載の方法。

〔項 2 6〕 前記顆粒球形成刺激因子が顆粒球コロニー刺激因子 (G C S F) である、請求項 1 5 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 2 7〕 前記 G C S F が長時間作用型 G C S F または非長時間作用型 G C S F である、請求項 2 6 に記載の方法。

〔項 2 8〕 前記 G C S F が長時間作用型 G C S F であり、前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始してから 1 日または 2 日後に投与される、請求項 2 6 または 2 7 に記載の方法。

〔項 2 9〕 前記 G - C S F が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の各投与の約 2 4 時間 ~ 約 3 6 時間後に投与される、請求項 2 8 に記載の方法。

〔項 3 0〕 前記 G - C S F が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の各投与の 2 4 時間 ~ 3 6 時間後に投与される、請求項 2 8 または 2 9 に記載の方法。

〔項 3 1〕

前記 G C S F が、非長時間作用型であり、前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始してから 1、2、3、4、5、6 または 7 日後に投与される、請求項 2 6 または 2 7 に記載の方法。

〔項 3 2〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が 3 週間ごとに投与される、請求項 1 5 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 3 3〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が 2 週間ごとに投与される、請求項 1 5 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 3 4〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が 2 8 日サイクルの 1 日目および 1 5 日目に投与される、請求項 3 3 に記載の方法。

〔項 3 5〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が 6 サイクル以下で投与される、請求項 1 5 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 3 6〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が 4 ~ 6 サイクルで投与される、請求項 1 5 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 3 7〕 併用療法として、ドキソルビシン、ビンブラスチン、およびダカルバジン (A V D) から本質的になる化学療法を実施することをさらに含む、請求項 1 5 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 3 8〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 抗体が、

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

i i) 配列番号 1 2 に示される軽鎖 C D R 1、配列番号 1 4 に示される軽鎖 C D R 2、および配列番号 1 6 に示される軽鎖 C D R 1 3、を含む、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 3 9〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 抗体が、

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

i i) 配列番号 1 0 に示される軽鎖可変領域と少なくとも 8 5 % 同一のアミノ酸配列、を含む、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 0〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 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 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 1〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 抗体がキメラ A C 1 0 抗体である、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 2〕 前記抗体薬物複合体がモノメチルオーリスタチン E およびプロテアーゼ切断可能リンカーを含む、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 3〕 前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、チオール反応性スパーサーおよびジペプチドである、それらを含む、請求項 4 2 に記載の方法。

〔項 4 4〕 前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、チオール反応性マレイミドカプロイルスパーサー、バリン - シトルリンジペプチド、および p - アミノ - ベンジルオキシカルボニルスパーサーからなる、請求項 4 2 または 4 3 に記載の方法。

〔項 4 5〕 前記抗 CD 30 抗体薬物複合体がブレンツキシマブドチンである、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 6〕 前記抗 CD 30 抗体薬物複合体がブレンツキシマブドチンであり、1 . 2 mg / kg で投与され、ドキソルビシンが 2 5 mg / m² で投与され、ビンブラスチンが 6 mg / m² で投与され、ダカルバジンが 3 7 5 mg / m² で投与される、請求項 4 5 に記載の方法。

〔項 4 7〕 前記顆粒球形成刺激因子が 5 ～ 1 0 mcg / kg / 日、または 3 0 0 ～ 6 0 0 mcg / 日、または 6 mg / 用量の用量範囲で投与される、請求項 1 5 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 8〕 前記顆粒球形成刺激因子が、以前に抗 CD 30 抗体薬物複合体療法を受けたことのない対象に投与される、請求項 1 5 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 4 9〕 前記対象が、抗 CD 30 抗体薬物複合体の投与後に治療下で発現したグレード 3 ～ 4 の好中球減少症を経験していない、請求項 1 5 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 5 0〕 前記顆粒球形成刺激因子が静脈内または皮下で与えられる、請求項 1 5 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 5 1〕 前記顆粒球形成刺激因子が単回投与または複数回投与で与えられる、請求項 1 5 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 5 2〕 前記対象が、血液がんを患っている、請求項 1 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 5 3〕 前記血液がんが、古典的ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、および未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) からなる群から選択される、請求項 5 2 に記載の方法。

〔項 5 4〕 前記血液がんが古典的ホジキンリンパ腫である、請求項 5 3 に記載の方法。

〔項 5 5〕 前記血液がんがステージ III または IV の古典的ホジキンリンパ腫である、請求項 5 3 に記載の方法。

〔項 5 6〕 前記対象の前記血液がんが治療されていない、請求項 5 3 ～ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 5 7〕 抗 CD 30 抗体薬物複合体を含む療法を受けている対象における感染症の発生率を減少させる方法であって、感染症を減少させるのに有効な量の顆粒球形成刺激因子を前記対象に投与することを含み、前記顆粒球形成刺激因子が前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始して投与される、方法。

〔項 5 8〕 前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の前記投与のサイクル 1 で開始してから 1 日～7 日後に投与される、請求項 5 7 に記載の方法。

〔項 5 9〕 前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始してから 2 日～5 日後に投与される、請求項 5 7 に記載の方法。

〔項 6 0〕 前記顆粒球形成刺激因子が、抗 CD 30 抗体薬物複合体の 2 回目またはその後の投与の 1 日～7 日後に投与される、請求項 5 7 ～ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 6 1〕 前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗 CD 30 抗体薬物複合体の 2 回目またはその後の投与の 2 日～5 日後に投与される、請求項 5 7 ～ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 6 2〕 前記顆粒球形成刺激因子が、抗 CD 30 抗体薬物複合体の各投与の約 2 4 時間～約 3 6 時間後に投与される、請求項 5 7 ～ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 6 3〕 前記顆粒球形成刺激因子が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の各投与の 2 4 時間～3 6 時間後に投与される、請求項 5 7～6 2 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 6 4〕 前記顆粒球形成刺激因子が、以前に抗 C D 3 0 抗体薬物複合体療法を受けたことのない対象に投与される、請求項 5 7～6 3 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 6 5〕 前記対象が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与後、治療下で発現したグレード 3～4 の好中球減少症を経験していない、請求項 5 7～6 3 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 6 6〕 前記顆粒球形成刺激因子が顆粒球コロニー刺激因子 G C S F である、請求項 5 7～6 5 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 6 7〕 前記 G C S F が、長時間作用型 G C S F または非長時間作用型 G C S F である、請求項 6 6 に記載の方法。

〔項 6 8〕 前記 G C S F が長時間作用型であり、前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始してから 1 日または 2 日後に投与される、請求項 6 6 または 6 7 に記載の方法。

〔項 6 9〕 前記 G - C S F が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の各投与の約 2 4 時間～約 3 6 時間後に投与される、請求項 6 8 に記載の方法。

〔項 7 0〕 前記 G - C S F が、抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の各投与の 2 4 時間～3 6 時間後に投与される、請求項 6 8 または 6 9 に記載の方法。

〔項 7 1〕 前記 G C S F が長時間作用型でなく、前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始してから 1、2、3、4 または最長 7 日後に投与される、請求項 6 6 または 6 7 に記載の方法。

〔項 7 2〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が 3 週間ごとに投与される、請求項 5 7～7 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 7 3〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が 2 週間ごとに投与される、請求項 5 7～7 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 7 4〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が、2 8 日サイクルの 1 日目および 1 5 日目に投与される、請求項 7 3 に記載の方法。

〔項 7 5〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が 6 サイクル以下で投与される、請求項 7 3 または 7 4 に記載の方法。

〔項 7 6〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体が 4～6 サイクルで投与される、請求項 7 3～7 5 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 7 7〕 併用療法として、ドキシソルビシン、ビンブラスチン、およびダカルバジン (A V D) から本質的になる化学療法を実施することをさらに含む、請求項 7 3～7 6 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 7 8〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 抗体が、

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

i i) 配列番号 1 2 に示される軽鎖 C D R 1、配列番号 1 4 に示される軽鎖 C D R 2、および配列番号 1 6 に示される軽鎖 C D R 1 3、を含む、請求項 5 7～7 7 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 7 9〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 抗体が、

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

i i) 配列番号 1 0 に示される軽鎖可変領域と少なくとも 8 5 % 同一のアミノ酸配列、を含む、請求項 5 7～7 8 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 8 0〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 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 5 7～7 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 8 1〕 前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 抗体がキメラ A C 1 0 抗体である、請求項 5 7～7 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 8 2〕 前記抗体薬物複合体がモノメチルオーリスチン E およびプロテアーゼ切断

可能リンカーを含む、請求項 57～81 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 83〕 前記プロテアーゼ切断可能リンカーがチオール反応性スパーサーおよびジペプチドを含む、請求項 82 に記載の方法。

〔項 84〕 前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、チオール反応性マレイミドカプロイルスパーサー、バリン-シトルリンジペプチド、および p-アミノ-ベンジルオキシカルボニルスパーサーからなる、請求項 82 または 83 に記載の方法。

〔項 85〕 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 57～84 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 86〕 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、1.2 mg/kg で投与され、ドキソルビシンが 25 mg/m² で投与され、ビンブラスチンが 6 mg/m² で投与され、ダカルバジンが 375 mg/m² で投与される、請求項 85 に記載の方法。

〔項 87〕 前記顆粒球形成刺激因子が 5～10 mcg/kg/日、または 300～600 mcg/日、または 6 mg/用量の用量範囲で投与される、請求項 57～86 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 88〕 前記顆粒球形成刺激因子が静脈内または皮下で与えられる、請求項 57～87 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 89〕 前記顆粒球形成刺激因子が単回投与または複数回投与で与えられる、請求項 57～88 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 90〕 前記対象が、血液がんを患っている、請求項 1～89 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 91〕 前記血液がんが、古典的ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、および未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) からなる群から選択される、請求項 90 に記載の方法。

〔項 92〕 前記血液がんが古典的ホジキンリンパ腫である、請求項 91 に記載の方法。

〔項 93〕 前記血液がんがステージ III または IV の古典的ホジキンリンパ腫である、請求項 92 に記載の方法。

〔項 94〕 前記対象の前記血液がんが治療されていない、請求項 90～93 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 95〕 前記未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) が全身性未分化大細胞リンパ腫 (sALCL) である、請求項 91 に記載の方法。

〔項 96〕 前記皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) が菌状息肉腫 (MF) である、請求項 91 に記載の方法。

〔項 97〕 前記菌状息肉腫 (MF) が CD30 陽性菌状息肉腫 (MF) である、請求項 96 に記載の方法。

〔項 98〕 前記皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) が原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (pcALCL) である、請求項 91 に記載の方法。

〔項 99〕 前記対象が以前に全身療法を受けたことがある、請求項 98 に記載の方法。

〔項 100〕 前記対象が、成人患者である、請求項 1～99 のいずれか一項に記載の方法。

参考文献

1. Engert A. ABVD or BEACOPP for Advanced Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2016; 34: 1167-9.
2. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992; 327: 1478-84.
3. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Ei

ght Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2028-36.

4. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013;31:684-91.

5. Canellos GP, Duggan D, Johnson J, Niedzwiecki D. How important is bleomycin in the adriamycin+bleomycin+vinblastine+dacarbazine regimen? *J Clin Oncol* 2004;22:1532-3.

6. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:7614-20.

7. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. Treatment Reduction in Patients with Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma and Negative Interim PET: Final Results of the International, Randomized Phase 3 Trial HD18 by the German Hodgkin Study Group. Presented at the 22nd Annual Meeting of the European Hematology Association, Madrid, Spain, June 22-25, 2017. *Haematologica* 2017;102:Abstract S150.

8. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-29.

9. Borchmann P, Eichenauer DA, Pluetschow A, et al. Targeted Beacopp Variants in Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of a Randomized Phase II Study. Presented at the 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, December 5-8, 2015. *Blood* 2015;126.

10. Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of

- Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 1982;299:65-7.
11. ADCETRIS (登録商標) (brentuximab vedotin) US Prescribing Information. Available at: http://www.seattlegenetics.com/application/files/9414/7621/9892/adcetris_USPI.pdf [Last accessed 10 August 2017].
12. ADCETRIS (登録商標) (brentuximab vedotin) EU Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf [Last accessed 10 August 2017].
13. Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2013;14:1348-56.
14. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017.
15. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.
16. Maignan M, Gallamini A, Haioun C, Pollia ck A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2171-80.
17. Fauci AS, Braunwauld E, Kasper DL, et al. Ann Arbor Staging System for Hodgkin's Disease. *Harrison's Manual of Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.
18. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-32.
19. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
20. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant

- lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579 - 86 .
21. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011; 22: 910 - 5 .
22. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791 - 9 .
23. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001; 115: 272 - 8 .
24. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5052 - 60 .
25. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol* 2011; 2011: 725219 .
26. Matasar MJ, Ford JS, Riedel ER, Salz T, Oeffinger KC, Straus DJ. Late morbidity and mortality in patients with Hodgkin's lymphoma treated during adulthood. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 .
27. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol* 2016; 53: 209 - 15 .