

【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C D 3 0 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C D 3 0 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C D 3 0 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～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C D 3 0 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

ii) 前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗C D 3 0 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C D 3 0 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、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15～4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、任意選択で、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24時間～約36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C D 3 0 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C D 3 0 抗体薬物複合体が28日サイクルの1日目および15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C D 3 0 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、ドキソルビシン、ビンプラスチン、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 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 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 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 1 1】

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 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項 1 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 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項 1 3】

前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、チオール反応性スペ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ペーサー、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ペーサーからなるものであってもよい、請求項 1 2 に記載の複合体または組成物。

【請求項 1 4】

前記抗 C D 3 0 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 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項 1 5】

前記抗 C D 3 0 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 m g / k g で投与され、ドキソルビシンが 2 5 m g / m ² で投与され、ビンプラスチンが 6 m g / m ² で投与され、ダカルバジンが 3 7 5 m g / m ² で投与される、請求項 1 4 に記載の複合体または組成物。

【請求項 1 6】

前記顆粒球形成刺激因子が 5 ~ 1 0 m c g / k g / 日、または 3 0 0 ~ 6 0 0 m c g / 日、または 6 m g / 用量の用量範囲で投与される、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の複合体または組成物。

【請求項 1 7】

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 ~ 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 1 8】

前記対象が、血液がんを患っている、請求項 1 ~ 1 7 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 (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、前記複合体または組成物。

【請求項 1 9】

前記血液がんがステージ I I I または I V の古典的ホジキンリンパ腫である、請求項 1 ~ 8 に記載の複合体または組成物。

【請求項 2 0】

抗 C D 3 0 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 C D 3 0 抗体薬物複合体の投与のサイクル 1 で開始して投与される、組成物。

【請求項 2 1】

前記抗 C D 3 0 抗体薬物複合体の抗 C D 3 0 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ペドチンである、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、ビンプラスチン、およびダカルバジン (A V D) から本質的になる化学療法と組み合わせて、1.2 mg / kg の用量の抗 C D 3 0 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 C D 3 0 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、ビンプラスチン、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 C D 3 0 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、ビンプラスチン、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、および脱髓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覺神経障害である、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 C D 3 0 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 C D 3 0 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 C D 3 0 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 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 ~ 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 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 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 C D 3 0 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 C D 3 0 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 C D 3 0 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 C D 3 0 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 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 15 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 23〕 前記対象が、抗 C D 3 0 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。

〔項24〕 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25〕 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60歳以上である、請求項24に記載の方法。

〔項26〕 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15～25のいずれか一項に記載の方法。

〔項27〕 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26に記載の方法。

〔項28〕 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26または27に記載の方法。

〔項29〕 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24時間～約36時間後に投与される、請求項28に記載の方法。

〔項30〕 前記G - C S Fが、抗C D 3 0 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28または29に記載の方法。

〔項31〕

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26または27に記載の方法。

〔項32〕 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15～31のいずれか一項に記載の方法。

〔項33〕 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15～31のいずれか一項に記載の方法。

〔項34〕 前記抗C D 3 0 抗体薬物複合体が28日サイクルの1日目および15日目に投与される、請求項33に記載の方法。

〔項35〕 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15～34のいずれか一項に記載の方法。

〔項36〕 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15～35のいずれか一項に記載の方法。

〔項37〕 併用療法として、ドキソルビシン、ビンプラスチン、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15～36のいずれか一項に記載の方法。

〔項38〕 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12に示される軽鎖C D R 1、配列番号14に示される軽鎖C D R 2、および配列番号16に示される軽鎖C D R 13、を含む、請求項1～37のいずれか一項に記載の方法。

〔項39〕 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1～38のいずれか一項に記載の方法。

〔項40〕 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1～39のいずれか一項に記載の方法。

〔項41〕 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1～39のいずれか一項に記載の方法。

〔項42〕 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1～41のいずれか一項に記載の方法。

〔項43〕 前記プロテアーゼ切断可能リンカーが、チオール反応性スペーサーおよびジペプチドである、それらを含む、請求項42に記載の方法。

〔項44〕 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ブロイルスペーサー、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ペーサーからなる、請求項42または43に記載の方法。

〔項45〕 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1～44のいずれか一項に記載の方法。

〔項46〕 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、1.2mg/kgで投与され、ドキソルビシンが25mg/m²で投与され、ビンプラスチンが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45に記載の方法。

〔項47〕 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15～46のいずれか一項に記載の方法。

〔項48〕 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15～47のいずれか一項に記載の方法。

〔項49〕 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15～48のいずれか一項に記載の方法。

〔項50〕 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15～49のいずれか一項に記載の方法。

〔項51〕 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15～50のいずれか一項に記載の方法。

〔項52〕 前記対象が、血液がんを患っている、請求項1～51のいずれか一項に記載の方法。

〔項53〕 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52に記載の方法。

〔項54〕 前記血液がんが古典的ホジキンリンパ腫である、請求項53に記載の方法。

〔項55〕 前記血液がんがステージI IIまたはI Vの古典的ホジキンリンパ腫である、請求項53に記載の方法。

〔項56〕 前記対象の前記血液がんが治療されていない、請求項53～55のいずれか一項に記載の方法。

〔項57〕 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、方法。

〔項58〕 前記顆粒球形成刺激因子が、前記抗CD30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57に記載の方法。

〔項59〕 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57に記載の方法。

〔項60〕 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57～59のいずれか一項に記載の方法。

〔項61〕 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57～59のいずれか一項に記載の方法。

〔項62〕 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57～61のいずれか一項に記載の方法。

- 〔項63〕 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57～62のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項64〕 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57～63のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項65〕 前記対象が、抗CD30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57～63のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項66〕 前記顆粒球形成刺激因子が顆粒球コロニー刺激因子G-CSFである、請求項57～65のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項67〕 前記G-CSFが、長時間作用型G-CSFまたは非長時間作用型G-CSFである、請求項66に記載の方法。
- 〔項68〕 前記G-CSFが長時間作用型であり、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日または2日後に投与される、請求項66または67に記載の方法。
- 〔項69〕 前記G-CSF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68に記載の方法。
- 〔項70〕 前記G-CSF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68または69に記載の方法。
- 〔項71〕 前記G-CSFが長時間作用型でなく、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、2、3、4または最長7日後に投与される、請求項66または67に記載の方法。
- 〔項72〕 前記抗CD30抗体薬物複合体が3週間ごとに投与される、請求項57～71のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項73〕 前記抗CD30抗体薬物複合体が2週間ごとに投与される、請求項57～71のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項74〕 前記抗CD30抗体薬物複合体が、28日サイクルの1日目および15日目に投与される、請求項73に記載の方法。
- 〔項75〕 前記抗CD30抗体薬物複合体が6サイクル以下で投与される、請求項73または74に記載の方法。
- 〔項76〕 前記抗CD30抗体薬物複合体が4～6サイクルで投与される、請求項73～75のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項77〕 併用療法として、ドキソルビシン、ビンプラスチン、およびダカルバジン(AVD)から本質的になる化学療法を実施することをさらに含む、請求項73～76のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項78〕 前記抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体が、
- 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
- ii) 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、を含む、請求項57～77のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項79〕 前記抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30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85%同一のアミノ酸配列、および
- ii) 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57～78のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項80〕 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抗体である、請求項57～79のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項81〕 前記抗CD30抗体薬物複合体の抗CD30抗体がキメラAC10抗体である、請求項57～79のいずれか一項に記載の方法。
- 〔項82〕 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 5 7 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 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ペーサーおよびジペプチドを含む、請求項 8 2 に記載の方法。

[項 8 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ブロイルスペーサー、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ペーサーからなる、請求項 8 2 または 8 3 に記載の方法。

[項 8 5] 前記抗 C D 3 0 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 5 7 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 6] 前記抗 C D 3 0 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 m g / k g で投与され、ドキソルビシンが 2 5 m g / m ² で投与され、ビンプラスチンが 6 m g / m ² で投与され、ダカルバジンが 3 7 5 m g / m ² で投与される、請求項 8 5 に記載の方法。

[項 8 7] 前記顆粒球形成刺激因子が 5 ~ 1 0 m c g / k g / 日、または 3 0 0 ~ 6 0 0 m c g / 日、または 6 m g / 用量の用量範囲で投与される、請求項 5 7 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 8] 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 5 7 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 9] 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 5 7 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 9 0] 前記対象が、血液がんを患っている、請求項 1 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 9 1] 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、請求項 9 0 に記載の方法。

[項 9 2] 前記血液がんが古典的ホジキンリンパ腫である、請求項 9 1 に記載の方法。

[項 9 3] 前記血液がんがステージ I I I または I V の古典的ホジキンリンパ腫である、請求項 9 2 に記載の方法。

[項 9 4] 前記対象の前記血液がんが治療されていない、請求項 9 0 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 9 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 9 1 に記載の方法。

[項 9 6] 前記皮膚 T 細胞リンパ腫 (C T C L) が菌状息肉腫 (M F) である、請求項 9 1 に記載の方法。

[項 9 7] 前記菌状息肉腫 (M F) が C D 3 0 陽性菌状息肉腫 (M F) である、請求項 9 6 に記載の方法。

[項 9 8] 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 9 1 に記載の方法。

[項 9 9] 前記対象が以前に全身療法を受けたことがある、請求項 9 8 に記載の方法。

[項 1 0 0] 前記対象が、成人患者である、請求項 1 ~ 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

参考文献

1 . Engert A . A B V D or B E A C O P P for Advanced Hodgkin Lymphoma . J Clin Oncol 2016 ; 34 : 1167 - 9 .

2 . Canellos G P , Anderson J R , Probert K J , et al . Chemotherapy of advanced Hodgkin ' s disease with MOPP , A B V D , or MOPP alternating with A B V D . N Engl J Med 1992 ; 327 : 1478 - 84 .

3 . Carde P , Karrasch M , Fortpied C , et al . E i

ght Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPP escalated Plus Four Cycles of BEACOPP baseline 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. Canfelllos 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. *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. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack 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, Braunwald 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 [¹⁸F]-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 .