(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2020-172471
(P2020-172471A)
(43)公開日　令和2年10月22日(2020.10.22)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	ZNAN	4C085
A61K 31/573	(2006.01)	A61K	31/573		4C086
A61K 31/4402	(2006.01)	A61K	31/4402		4C206
A61K 31/167	(2006.01)	A61K	31/167		
A61K 31/341	(2006.01)	A61K	31/341		

審査請求 未請求　請求項の数 9　ＯＬ　（全 13 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-75972(P2019-75972)
(22)出願日　平成31年4月12日(2019.4.12)

（出願人による申告）平成３０年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、医療分野研究成果展開事業研究成果最適展開支援プログラム、「ヒト化抗体を用いた悪性中皮腫治療薬」委託研究開発、産業技術力強化法第１９条の適用を受ける特許出願

(71)出願人　510301242
ワイズ・エー・シー株式会社
東京都渋谷区恵比寿西一丁目１０番１１号
(72)発明者　宮下　格
東京都文京区小石川３丁目１番３号　キッセイ薬品工業株式会社東京本社内
(72)発明者　島崎　充隆
東京都文京区小石川３丁目１番３号　キッセイ薬品工業株式会社東京本社内
(72)発明者　牛丸　和美
東京都文京区小石川３丁目１番３号　キッセイ薬品工業株式会社東京本社内
(72)発明者　倉持　有
東京都文京区小石川３丁目１番３号　キッセイ薬品工業株式会社東京本社内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヒト化抗ヒトＣＤ２６抗体を含有する医薬組成物

(57)【要約】　（修正有）
【課題】本発明は、インフュージョンリアクションを管理するための投与計画を特徴とする、ヒト化抗ヒトCD26抗体を含有する医薬組成物を提供することを課題とする。
【解決手段】本発明のCD26に関連する疾患の治療用医薬組成物は、ヒト化抗ヒトCD26抗体を含有し、前記疾患を伴う患者に対し、少なくとも初回投与時には、前記抗体の投与に先立って、（i）投与10～17時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（ii）投与前夜に、抗ヒスタミン薬が投与され、（iii）投与4～8時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（iv）投与30分前に、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬、H2受容体拮抗薬、及び抗ヒスタミン薬が投与される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含むヒト化抗ヒトCD26抗体を含有する、CD26に関連する疾患の治療用医薬組成物であって、
CD26に関連する疾患を伴う患者に対し、少なくとも初回投与時には、前記抗体の投与に先立って、（i）投与10～17時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（ii）投与前夜に、抗ヒスタミン薬が投与され、（iii）投与4～8時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（iv）投与30分前に、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬、H_2受容体拮抗薬、及び抗ヒスタミン薬が投与され、
前記抗体の1回投与量が2～6 mg/kg体重であり、前記1回投与量の抗体を含む前記組成物を、500 mLの抗体溶液として調製し、前記抗体溶液が、少なくとも初回投与時には、以下の（a）～（c）を含む投与速度：
（a）投与開始から投与開始1時間において25 mL/h；
（b）投与後1時間から2時間において50 mL/h；
（c）投与後2時間から3時間において100 mL/hにより投与され、前記抗体の投与が１週間に1回行われる、医薬組成物。
【請求項２】
前記抗体溶液が、更に、(d)投与後3時間以降において200 mL/hの投与速度で投与される、請求項1に記載の医薬組成物。
【請求項３】
配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含むヒト化抗ヒトCD26抗体を含有する、CD26に関連する疾患の治療用医薬組成物であって、
CD26に関連する疾患を伴う患者に対し、少なくとも初回投与時には、前記抗体の投与に先立って、（i）投与10～17時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（ii）投与前夜に、抗ヒスタミン薬が患者に投与され、（iii）投与4～8時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（iv）投与30分前に、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬、H_2受容体拮抗薬、及び抗ヒスタミン薬が投与され、
前記抗体が、少なくとも初回投与時には、以下の（a）～（c）を含む投与速度：
（a）投与開始から投与開始1時間において0.1～0.3 mg/kg/h；
（b）投与後1時間から2時間において0.2～0.6 mg/kg/h；
（c）投与後2時間から3時間において0.4～1.2 mg/kg/hにより投与され、前記抗体の投与が１週間に１回行われるように用いられる、医薬組成物。
【請求項４】
前記抗体が、更に、(d)投与後3時間以降において0.8～2.4 mg/kg/hの投与速度で投与される、請求項3に記載の医薬組成物。
【請求項５】
投与30分前に投与される副腎皮質ステロイドが、デキサメタゾン20 mg又はその同力価の副腎皮質ステロイドである、請求項1から4の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
投与前夜に投与される抗ヒスタミン薬が、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩6 mg若しくはその同力価の抗ヒスタミン薬であり；
投与30分前に投与される解熱鎮痛薬がアセトアミノフェン500～1000 mgであり、H_2受容体拮抗薬がラニチジン塩酸塩（ラニチジンとして50 mg）若しくはファモチジン20 mgであり、抗ヒスタミン薬がd-クロルフェニラミンマレイン酸塩6 mg若しくはその同力価の抗ヒスタミン薬であり；
投与10～17時間前及び投与4～8時間前に投与される副腎皮質ステロイドが、メチルプレドニゾロン100 mg又は同力価の副腎皮質ステロイドである、請求項5に記載の医薬組成物。
【請求項７】
ヒト化抗ヒトCD26抗体の1回投与量が6 mg/kg体重である、請求項1から6の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項８】
CD26発現に関連する疾患が悪性中皮腫である、請求項1から7の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
請求項1から8の何れか一項に記載の医薬組成物、及びヒト化抗ヒトCD26抗体のインフュージョンリアクションを管理するための方法が記載された添付文書、説明書又は指示書を含むキット。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ヒト化抗ヒトCD26抗体のインフュージョンリアクションを管理するための投与計画を特徴とする、ヒト化抗ヒトCD26抗体を含有する医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
抗体医薬は、その有効性と選択性の高さからがん治療等における重要な選択肢の一つである。抗体医薬としては、抗悪性腫瘍薬であるリツキシマブ、トラスツズマブ等が知られている。その一方で、抗体医薬に認められる毒性として、インフュージョンリアクション（Infusion Reaction）も知られている。
【０００３】
インフュージョンリアクションは、薬剤ごとに症状が様々であることが知られているが、おおむね薬剤投与後24時間以内に発現する治療関連非血液毒性の総称を指している。例えば、リツキシマブのインタビューフォームの中では、インフュージョンリアクションは、通常、過敏症やアレルギー症状等と類似した発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等の症状であり、アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用が発現することもあると定義されている。また、発生頻度も薬剤ごとに異なり、リツキシマブで70～80％、トラスツズマブで約40％、ベバシズマブでは3％未満とされている（非特許文献1）。
【０００４】
それに加え、インフュージョンリアクションの作用機序は明確にされておらず、その症状及び対処方法も薬剤ごとに様々である。例えば、リツキシマブの場合、インフュージョンリアクションの軽減目的のため、投与30分前に抗ヒスタミン薬及び解熱鎮痛薬の事前投与が行われる。一方、トラスツズマブの場合、インフュージョンリアクションの発現回避又は軽減を目的とした事前投与の有効性は確認されていない（非特許文献2）。
【０００５】
CD26は、様々ながん、例えば、肺がん、大腸がん、悪性中皮腫、腎がん、前立腺がん、甲状腺がん、消化管質腫瘍（GIST）、T細胞性悪性リンパ腫、グリオーマ等に発現している。また、CD26陽性のGIST患者では予後が非常に悪いことも報告されている。それらに加え、抗CD26抗体は、腎がん、悪性中皮腫、悪性リンパ腫に対して極めて有効な抗腫瘍効果を発揮することも報告されている（特許文献1）。
【０００６】
ヒト化抗ヒトCD26抗体が記載され、ヒト化抗ヒトCD26抗体をCD26発現に関連する疾患、例えば、がんを治療するための方法も記載されている（特許文献2、3）。しかしながら、当該文献にヒト化抗ヒトCD26抗体のインフュージョンリアクションに関する記載は無く、その発現回避又は軽減を目的とした管理方法については、記載も示唆もされていない。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００７】
【特許文献１】特開2015-30666号公報
【特許文献２】特表2009-502139号公報

【特許文献３】特表2010-521418号公報
【非特許文献】
【０００８】
【非特許文献１】佐藤一也ら、「癌と化学療法」、2008年、第35巻、第10号、p．1671-1674
【非特許文献２】小林隆之、「医学のあゆみ」、2007年、第222巻、第13号、p．1048-1051
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
本発明は、ヒト化抗ヒトCD26抗体のインフュージョンリアクションを管理するための投与計画を特徴とする、ヒト化抗ヒトCD26抗体を含有するCD26に関連する疾患の治療用医薬組成物を提供することを課題とする。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本発明は、下記の〔１〕から〔１４〕等に関する。
〔1〕配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含むヒト化抗ヒトCD26抗体を含有する、CD26に関連する疾患の治療用医薬組成物であって、
CD26に関連する疾患を伴う患者に対し、少なくとも初回投与時には、前記抗体の投与に先立って、（i）投与10～17時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（ii）投与前夜に、抗ヒスタミン薬が投与され、（iii）投与4～8時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（iv）投与30分前に、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬、H_2受容体拮抗薬、及び抗ヒスタミン薬が投与され、
前記抗体の1回投与量が2～6 mg/kg体重であり、前記1回投与量の抗体を含む前記組成物を、500 mLの抗体溶液として調製し、前記抗体溶液が、少なくとも初回投与時には、以下の（a）～（c）を含む投与速度：
（a）投与開始から投与開始1時間において25 mL/h；
（b）投与後1時間から2時間において50 mL/h；
（c）投与後2時間から3時間において100 mL/hにより投与され、前記抗体の投与が１週間に1回行われる、医薬組成物。
〔2〕前記抗体溶液が、更に、(d)投与後3時間以降において200 mL/hの投与速度で投与される、前記〔1〕に記載の医薬組成物。
〔3〕配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含むヒト化抗ヒトCD26抗体を含有する、CD26に関連する疾患の治療用医薬組成物であって、
CD26に関連する疾患を伴う患者に対し、少なくとも初回投与時には、前記抗体の投与に先立って、（i）投与10～17時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（ii）投与前夜に、抗ヒスタミン薬が患者に投与され、（iii）投与4～8時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（iv）投与30分前に、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬、H_2受容体拮抗薬、及び抗ヒスタミン薬が投与され、
前記抗体が、少なくとも初回投与時には、以下の（a）～（c）を含む投与速度：
（a）投与開始から投与開始1時間において0.1～0.3 mg/kg/h；
（b）投与後1時間から2時間において0.2～0.6 mg/kg/h；
（c）投与後2時間から3時間において0.4～1.2 mg/kg/hにより投与され、前記抗体の投与が１週間に１回行われるように用いられる、医薬組成物。
〔4〕前記抗体が、更に、(d)投与後3時間以降において0.8～2.4 mg/kg/hの投与速度で投与される、前記〔3〕に記載の医薬組成物。
〔5〕投与30分前に投与される副腎皮質ステロイドが、デキサメタゾン20 mg又はその同力価の副腎皮質ステロイドである、前記〔1〕から〔4〕の何れかに記載の医薬組成物。

〔6〕投与前夜に投与される抗ヒスタミン薬が、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩6 mg若しくはその同力価の抗ヒスタミン薬であり；
投与30分前に投与される解熱鎮痛薬がアセトアミノフェン500～1000 mgであり、H_2受容体拮抗薬がラニチジン塩酸塩（ラニチジンとして50 mg）若しくはファモチジン20 mgであり、抗ヒスタミン薬がd-クロルフェニラミンマレイン酸塩6 mg若しくはその同力価の抗ヒスタミン薬であり；
投与10～17時間前及び投与4～8時間前に投与される副腎皮質ステロイドが、メチルプレドニゾロン100 mg又は同力価の副腎皮質ステロイドである、前記〔5〕に記載の医薬組成物。
〔7〕ヒト化抗ヒトCD26抗体の1回投与量が6 mg/kg体重である、前記〔1〕から〔6〕の何れかに記載の医薬組成物。
〔8〕CD26発現に関連する疾患が悪性中皮腫である、前記〔1〕から〔7〕の何れかに記載の医薬組成物。
〔9〕前記〔1〕1から〔8〕の何れかに記載の医薬組成物、及びヒト化抗ヒトCD26抗体のインフュージョンリアクションを管理するための方法が記載された添付文書、説明書又は指示書を含むキット。

【００１１】

一つの実施態様として、本発明は、以下の治療方法に関する。
CD26に関連する疾患の治療方法であって、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含むヒト化抗ヒトCD26抗体を含有し、当該方法は、以下のステップを含む：
CD26に関連する疾患を伴う患者に対し、少なくとも初回投与時には、前記抗体の投与に先立って、（i）投与10～17時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（ii）投与前夜に、抗ヒスタミン薬が投与され、（iii）投与4～8時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（iv）投与30分前に、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬、H_2受容体拮抗薬、及び抗ヒスタミン薬が投与され；
前記抗体の1回投与量が2～6 mg/kg体重であり、前記1回投与量の抗体を含む前記組成物が、500 mLの抗体溶液として調製され；
前記抗体溶液が、少なくとも初回投与時には、以下の（a）～（c）を含む投与速度：
（a）投与開始から投与開始1時間において25 mL/h；
（b）投与後1時間から2時間において50 mL/h；
（c）投与後2時間から3時間において100 mL/hにより投与され、前記抗体の投与が１週間に1回行われる方法。

【発明の効果】

【００１２】

本発明の医薬組成物は、インフュージョンリアクションを適切に管理することができ、CD26に関連する疾患の治療用医薬組成物として有用である。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

以下、本発明の実施形態についてより詳細に説明する。

【００１４】

本発明において、各用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

【００１５】

「投与前夜」とは、ヒト化抗ヒトCD26抗体を患者に投与する前夜を意味する。

【００１６】

「投与10～17時間前」とは、ヒト化抗ヒトCD26抗体を患者に投与する10～17時間前を意味する。例えば、投与する前夜であってもよい。

【００１７】

「投与4～8時間前」とは、ヒト化抗ヒトCD26抗体を患者に投与する4～8時間前を意味する。例えば、投与する当日朝であってもよい。

【００１８】
「投与30分前」とは、ヒト化抗ヒトCD26抗体を患者に投与する約30分前を意味する。
【００１９】
「初回投与時」とは、患者に対し、ヒト化抗ヒトCD26抗体を投与する1回目の投与時を意味する。
【００２０】
本発明の一つの実施態様において、例えば、患者に対し、少なくとも初回投与時には、ヒト化抗ヒトCD26抗体の投与に先立って、（ｉ）投与10～17時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（ii）投与前夜に、抗ヒスタミン薬が投与され、（iii）投与4～8時間前に、副腎皮質ステロイドが投与され、（iv）投与30分前に、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬、H_2受容体拮抗薬、及び抗ヒスタミン薬が投与されてもよい。この場合、該患者に対する2回目以降の投与時には、医師の判断等により、前記（ｉ）、（ii）及び（iii）を省略してもよい。
【００２１】
投与前夜に投与される抗ヒスタミン薬としては、例えば、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ヒドロキシジン等が挙げられる。例えば、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩6 mg又はその同力価の抗ヒスタミン薬を投与することができる。
【００２２】
投与10～17時間前に投与される副腎皮質ステロイドとしては、例えば、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン等が挙げられる。例えば、メチルプレドニゾロン100 mg又はその同力価の副腎皮質ステロイドを投与することができる。
【００２３】
投与4～8時間前に投与される副腎皮質ステロイドとしては、例えば、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン等が挙げられる。例えば、メチルプレドニゾロン100 mg又はその同力価の副腎皮質ステロイドを投与することができる。
【００２４】
投与30分前に投与される副腎皮質ステロイドとしては、例えば、デキサメタゾン等が挙げられる。例えば、デキサメタゾン20 mg又はその同力価の副腎皮質ステロイドを投与することができる。
【００２５】
投与30分前に投与される解熱鎮痛薬としては、例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン等が挙げられる。例えば、アセトアミノフェン500～1000 mg投与することができる。
【００２６】
投与30分前に投与されるH_2受容体拮抗薬としては、例えば、ラニチジン、ファモチジン等が挙げられる。例えば、ラニチジン塩酸塩をラニチジンとして5 mg又はファモチジン20 mgを投与することができる。
【００２７】
投与30分前に投与される抗ヒスタミン薬としては、例えば、d-クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ヒドロキシジン等が挙げられる。例えば、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩6 mg又はその同力価の抗ヒスタミン薬を投与することができる。
【００２８】
本発明の一つの実施態様において、例えば、ヒト化抗ヒトCD26抗体の投与速度は、1回投与量の抗体１を含む組成物を、生理食塩水などの溶媒に溶解して、500 mLの抗体溶液として調製した場合に、以下の投与方法を含む。
（a）投与開始から投与開始1時間（±10分）において25 mL/h；
（c）投与後1時間から2時間（±10分）において50 mL/h；
（d）投与後2時間から3時間（±10分）において100 mL/h；
（e）投与後3時間以降において200 mL/hである。

【００２９】
抗体１の1回投与量は、例えば、2～6 mg/kg体重であり、好ましくは、6 mg/kg体重である。
【００３０】
本発明の一つの実施態様において、例えば、ヒト化抗ヒトCD26抗体の投与速度は以下を含む。
（a）投与開始から投与開始1時間（±10分）において0.1～0.3 mg/kg/h；
（b）投与後1時間から2時間（±10分）において0.2～0.6 mg/kg/h；
（c）投与後2時間から3時間（±10分）において0.4～1.2 mg/kg/h；
（d）投与後3時間以降において0.8～2.4 mg/kg/hである。
【００３１】
投与開始から投与開始1時間の投与速度は、例えば、0.1～0.3 mg/kg/hであり、好ましくは、0.3 mg/kg/hである。投与後1時間から2時間の投与速度は、例えば、0.2～0.6 mg/kg/hであり、好ましくは、0.6 mg/kg/hである。投与後2時間から3時間の投与速度は、例えば、0.4～1.2 mg/kg/h であり、好ましくは、1.2 mg/kg/hである。投与後3時間以降の投与速度は、例えば、0.8～2.4 mg/kg/hであり、好ましくは、2.4 mg/kg/hである。
【００３２】
なお、抗体１の1回投与量が6 mg/kg体重である場合、各投与速度は、0.3 mg/kg/h、0.6 mg/kg/h、1.2 mg/kg/h、及び2.4 mg/kg/hにそれぞれ対応する。
【００３３】
本発明の「配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖とを有するヒト化抗ヒトCD26抗体」（以下、抗体1と略称する場合がある）は、例えば、特許第4997239号公報に記載の方法により製造することができる。
抗体1の重鎖のアミノ酸配列は、以下のとおりである：
EVQLVESGAGVKQPGGTLRLTCTASGFSLTTYGVHWVRQAPGKGLEWVGVIWGDGRTDYDAAFMSRVTISKDTSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCMRNRHDWFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号1）。
【００３４】
抗体1の軽鎖のアミノ酸配列は、以下のとおりである：
DILLTQSPSSLSATPGERATITCRASQGIRNNLNWYQQKPGQAPRLLIYYSSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISRLQPEDVAAYYCQQSIKLPFTFGSGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号2）。
【００３５】
本発明の医薬組成物は、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含むヒト化抗ヒトCD26抗体、並びに少なくとも一つの医薬品添加物を用いて調製される。医薬品添加物としては、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸、スクロース、pH調整剤等が挙げられる。
【００３６】
本発明の医薬組成物は、その剤型に応じ、製剤学的に公知の手法により調製することができる。
【００３７】
抗体1の1回投与量は、例えば、2～6 mg/kg体重であり、好ましくは、6 mg/kg体重である。
【００３８】
本発明の医薬組成物は、用法に応じ、種々の剤型のものが用いられる。非経口剤としては、例えば、注射剤、液剤、点滴剤等が挙げられる。
【００３９】

本発明の医薬組成物は、必要量の抗体1を生理食塩水にて希釈し、患者に投与するための抗体溶液とすることができる。

【００４０】

本発明の医薬組成物は、用法に応じ、種々の投与方法が用いられる。例えば、静脈内に点滴投与することができる。

【００４１】

本発明の医薬組成物は、CD26発現に関連する疾患の治療に有用である。本発明において、「CD26に関連する疾患」とは、CD26に関連する疾患又は症状を意味し、CD26が発現している細胞の増殖が関連する疾患又は症状、CD26が間接的に関連している疾患又は症状等も含む。CD26に関連する疾患としては、例えば、がん、免疫病、ウイルス性疾患、代謝性疾患等が挙げられる。

【００４２】

上記がんには、例えば、悪性中皮腫、肝臓がん、腎がん、前立腺がん、大腸がん、肺がん、甲状腺がん、T細胞性リンパ腫、消化管間質腫瘍（GIST）、グリオーマ等が含まれる。上記免疫病には、例えば、自己免疫疾患、移植片対宿主疾患等が含まれる。上記ウイルス性疾患には、例えば、コロナウイルスに起因する疾患が含まれる。上記代謝性疾患には、例えば、糖尿病、メタボリックシンドローム等が含まれる。

【００４３】

本発明の医薬組成物は、特に悪性中皮腫の治療に有用である（Inamoto T, Yamada T, Ohnuma K, et al., Humanized anti-CD 26 monoclonal antibody as a treatment for malignant mesothelioma tumors. Clin Cancer Res 2007, 13 (14), pp. 4191-4200）。

【００４４】

本発明の医薬組成物の腫瘍縮小効果は、例えば、RECIST基準、Modified RECIST基準等により判定することができる。

【００４５】

本発明において、インフュージョンリアクションを適切に管理するとは、例えば、グレード1から3のインフュージョンリアクションの発現頻度を低減することをいい、好ましくはグレード3以上のインフュージョンリアクションの発現を抑制することをいう。例えば、抗体溶液の投与速度の調整及び予防投与を行った場合のインフュージョンリアクションの発現頻度を測定することにより確認することができる。

【実施例】

【００４６】

以下に、本発明を実施例にもとづいてさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【００４７】

実施例１

CD26陽性患者を対象とした臨床試験

1.試験方法

CD26陽性の進行性悪性胸膜中皮腫、又は腎細胞がん患者（計22例）に抗体1（0.1 、0.4 、1.0、又は2.0 mg/kg）を2週に1回、3回静脈内持続投与し、計6週間を1サイクルとした。抗体1の必要量を生理食塩水にて希釈し、175又は350 mLの抗体溶液とした。3＋3デザインに従い、3例への0.1 mg/kg投与から開始し、用量制限毒性（DLT）の発現状況を確認し、次の投与量への移行を判断した。3回投与が完了し臨床的効果が認められた患者に対しては、病理的な悪化又は重篤な有害事象が認められない限り、抗体1を同一用法・用量により継続投与した。

また、CD26陽性の進行性悪性胸膜中皮腫、腎細胞がん又は尿路上皮がん患者（計11例）に抗体1（2.0、4.0又は6.0 mg/kg）を1週に1回、5回静脈内持続投与し、その後、1週間の休薬期間を設け、計6週間を1サイクルとした。抗体1の必要量を生理食塩水にて希釈し、350又は700 mLの抗体溶液とした。3＋3デザインに従い、3例への2 mg/kg投与から開始し、用量制限毒性（DLT）の発現状況を確認し、次の投与量への移行を判断した。5回投与が完

了し臨床的効果が認められた患者に対しては、病理的な悪化又は重篤な有害事象が認められない限り、抗体1を同一用法・用量により継続投与した。

【００４８】

2.有効性及び安全性の評価に用いた指標

有効性については、固形がんの治療効果判定に用いられるRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）を用い、中皮腫に対する有効性に関しては、Modified RECISTを用いた。有害事象の重症度分類については、NCI有害事象共通用語基準v 3.0（NCI CTCAE）を用いた。

【００４９】

3.結果

各患者に対する抗体1の投与量、がん種、投与速度、予防投与、及びインフュージョンリアクションの有無を表1及び表2にそれぞれ示す。表中の記号は、以下の意味である。

a：175 mLの抗体溶液を投与開始から30分間は25 mL/h、投与後30分から1時間30分は50 mL/h、投与後1時間30分以降は100 mL/hの速度で投与した。

b：175 mLの抗体溶液を投与開始から1時間は25 mL/h、投与後1時間から4時間は50 mL/hの速度で投与した。

c：175 mLの抗体溶液を投与開始から1時間は25 mL/h、投与後1時間から1時間30分は37.5 mL/h、投与後1時間30分以降は50 mL/hの速度で投与した。

d：350 mLの抗体溶液を投与開始から1時間は25 mL/h、投与後1時間から1時間30分は37.5 mL/h、投与後1時間30分から3時間30分は50 mL/h、投与後3時間30分以降は100 mL/hの速度で投与した。

e：700 mLの抗体溶液を投与開始から1時間は25 mL/h、投与後1時間から1時間30分は37.5 mL/h、投与後1時間30分から3時間30分は50 mL/h、投与後3時間30分から4時間30分は100 mL/h、投与後4時間30分以降は200 mL/hの速度で投与した。

f：投与30分前にアセトアミノフェン及びd-クロルフェニラミンマレイン酸塩を投与した。

g：投与30分前にアセトアミノフェン1000 mg及びd-クロルフェニラミンマレイン酸塩5 mg；並びに投与直前にステロイド（ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン）を投与した。

h：投与30分前にメチルプレドニゾロン100 mg、アセトアミノフェン1000 mg及びラニチジン50 mg（又はファモチジン20 mg）；投与前夜及び投与当日朝にプレドニゾロン；並びに投与前夜及び投与30分前にd-クロルフェニラミンマレイン酸塩6 mgを投与した。

i：投与30分前にデキサメタゾン20 mg又はその同力価副腎皮質ステロイド、アセトアミノフェン1000 mg及びラニチジン（ラニチジンとして50 mg、又はファモチジン20 mg）；投与前夜及び投与当日朝にメチルプレドニゾロン100 mg又はその同力価副腎皮質ステロイド；並びに投与前夜及び投与30分前にd-クロルフェニラミンマレイン酸塩6 mg又はその同力価抗ヒスタミン薬を投与した。

G1：グレード 1のインフュージョンリアクションを意味する。

G2：グレード 2のインフュージョンリアクションを意味する。

G3：グレード 3のインフュージョンリアクションを意味する。

なお、実施例１においては投与日のYS110投与開始後24時間以内に発現した、治験薬との因果関係の否定できない有害事象をインフュージョンリアクションとした。

【００５０】

【表１】

	投与量（mg/kg） （投与スケジュール）	がん種	投与速度	予防投与	インフュージョンリアクション
1	0.1 （2週に1回）	中皮腫	a	無	無
2		中皮腫	a	無	無
3		中皮腫	a	無	G1
4	0.4 （2週に1回）	中皮腫	a	f	無
5		中皮腫	a	f	無
6		腎がん	a	f	G1
7	1.0 （2週に1回）	中皮腫	a	g	G1
8		腎がん	a	f	G3
9		腎がん	b	g	G1
10		腎がん	b	g	無
11		腎がん	b	g	無
12		中皮腫	b	g	G1
13	2.0 （2週に1回）	腎がん	b	g	G1
14		腎がん	b	g	G1
15		中皮腫	b	g	G3
16		腎がん	b、c	g、h	G3、G2
17		中皮腫	c	g	G3、G2
18		中皮腫	c	g	G1
19		中皮腫	c	h、i	G3、G2
20		中皮腫	d	i	G1
21		中皮腫	d	i	無
22		腎がん	d	i	G3

【００５１】

【表２】

	投与量（mg/kg） （投与スケジュール）	がん種	投与速度	予防投与	インフュージョンリアクション
1	2.0 （1週に1回）	中皮腫・乳がん	d	i	G1
2		尿路上皮がん	d	i	無
3		中皮腫	d	i	無
4		中皮腫	d	i	G2
5	4.0 （1週に1回）	中皮腫	e	i	G1
6		中皮腫	e	i	G1
7		腎がん	e*	i	無
8	6.0 （1週に1回）	中皮腫	e	i	G1
9		中皮腫	e	i	G1
10		中皮腫	e	i	G1
11		中皮腫	e	i	無

＊投与後3時間30分から5時間30分は100 mL/h、投与後5時間30分以降は200 mL/hの速度で投与した。

【００５２】

0.1 mg/kgの抗体1が投与された患者において、グレード1-2のインフュージョンリアクションが認められたため、0.4 mg/kgの抗体投与の際は、30分前にアセトアミノフェン及びd-クロルフェニラミンマレイン酸塩（予防投与：f）を投与した（表1）。

【００５３】

抗体1の投与量を1.0 mg/kgにした場合、グレード3のインフュージョンリアクションが認められたため、投与速度を下げ（投与速度：b）、30分前にアセトアミノフェン及びd-クロルフェニラミンマレイン酸塩並びに直前にステロイド（ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン）を投与した（予防投与：g）（表1）。

【００５４】

抗体1の投与量を2.0 mg/kgにした場合、グレード1-3のインフュージョンリアクションが認められたため、投与速度を下げたが（投与速度：c）、グレード1-3のインフュージョンリアクションが続発した。予防投与を30分前にメチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン及びラニチジン（又はファモチジン）、前夜及び当日朝にプレドニゾロン、並びに、前夜及び投与30分前にd-クロルフェニラミンマレイン酸塩を投与する方法（予防投与：h）に変更したが、グレード3のインフュージョンリアクションが認められた（表1）。

【００５５】

投与速度を下げ（投与速度：d）、予防投与を30分前にデキサメタゾン、アセトアミノフェン及びラニチジン（又はファモチジン）、前夜及び当日朝にメチルプレドニゾロン、並びに、前夜及び投与30分前にd-クロルフェニラミンマレイン酸塩を投与する方法（予防投与：i）に変更したが、グレード3のインフュージョンリアクションが認められた（表1）。

【００５６】

投与スケジュールを1週に1回投与に変更した（表2）。投与速度d及び予防投与iを用い、2.0 mg/kgの抗体1が投与された患者において、グレード1および2のインフュージョンリ

アクションが認められたが、グレード3以上のインフュージョンリアクションは認められなかった。また、投与速度e及び予防投与iを用い、4.0又は6.0 mg/kgの抗体1が投与された患者においても、グレード2以上のインフュージョンリアクションは認められなかった。

【００５７】

RECIST基準により安定（SD）と判定された患者は、表1の患者において22例中8例（36%）（中皮腫の患者において13例中5例（38%））であったのに対し、表2の患者において11例中5例（45%）（中皮腫の患者において9例中5例（56%））であった。その結果、抗体1は、がんの治療に有用であることが示された。

【００５８】

実施例2

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした臨床試験

1．試験方法

進行性悪性胸膜中皮腫患者（計11例）に抗体1（6.0 mg/kg）を1週に1回、5週間静脈内持続投与し、その後、1週間の休薬期間を設け、計6週間を1サイクルとした。抗体1の必要量を生理食塩水にて希釈し、500 mLの抗体溶液とした。5回投与が完了し、中止基準（有害事象の発現により医師が治験継続困難と判断した場合や、明らかな病勢の進行が認められた場合など）に該当するまで継続投与した。

【００５９】

2．投与速度及び予防投与

500 mLの抗体溶液を患者に対し、投与開始から1時間は25 mL/h、投与後1時間から2時間は50 mL/h、投与後2時間から3時間は100 mL/h、投与後3時間以降は200 mL/hの速度で投与した。初回投与時には患者に対し、（i）投与10～17時間前にメチルプレドニゾロン 100 mgが投与され、（ii）前夜にd-クロルフェニラミンマレイン酸塩 6 mgが投与され、（iii）投与4～8時間前にメチルプレドニゾロン100 mgが投与され、並びに（iv）投与30分前にデキサメタゾン 20 mg、アセトアミノフェン 500～1000 mg、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 6 mg及びラニチジン 50 mg（又はファモチジン 20 mg）が投与された。2回目以降の投与においては、医師の判断により、上記（iv）以外は省略可能とした。

【００６０】

3．有効性及び安全性の評価に用いた指標

有効性については、Modified RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）を用い、定義が不明瞭な部分はRECIST ver. 1.1を用いた。有害事象の重症度分類については、NCI有害事象共通用語基準v4.03（NCI CTCAE）を用いた。

【００６１】

4．結果

上述の投与方法及び予防方法により、グレード3以上のインフュージョンリアクションの発現が抑制され、抗体1を用いた臨床試験が継続できた。RECIST基準により安定（SD）と判定された患者が8例認められ、抗体1は、悪性中皮腫の治療に有用であることが示された。

【産業上の利用可能性】

【００６２】

本発明の医薬組成物は、CD26発現に関連する疾患の治療薬として極めて有用である。

【配列表フリーテキスト】

【００６３】

配列番号1：ヒト化抗ヒトCD26抗体の重鎖

配列番号2：ヒト化抗ヒトCD26抗体の軽鎖

【配列表】

2020172471000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/426*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/426		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｐ	*5/44*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/44		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１３	
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ｃ１２Ｎ	*15/62*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
			Ｃ１２Ｎ	15/13		
			Ｃ１２Ｎ	15/62	Ｚ	

(72)発明者　保坂　萌
東京都文京区小石川３丁目１番３号　キッセイ薬品工業株式会社東京本社内
(72)発明者　金子　有太郎
東京都渋谷区恵比寿西１丁目１０番１１号　ワイズ・エー・シー株式会社本社内
(72)発明者　森本　幾夫
東京都文京区本郷２丁目１番１号　順天堂大学内

Ｆターム(参考)　4C085 AA14 BB12 CC21 EE03 GG01
4C086 AA01 AA02 BA03 BC17 BC82 DA10 MA66 NA06 ZA07 ZA08
ZB26 ZC08 ZC44 ZC45 ZC75
4C206 AA02 GA02 GA31 MA86 NA06 ZA07 ZA08 ZB26 ZC08 ZC44
ZC45 ZC75