



**【請求項3】**

$n$ が、約200～約2000、又は約400～約1300、又は約450～約1200の整数である、請求項2に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

**【請求項4】**

$m$ が2又は3である、請求項1～3のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

**【請求項5】**

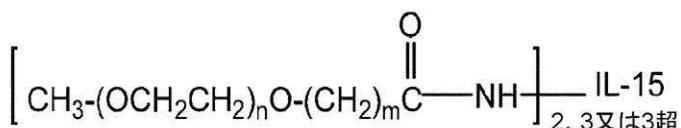
$m$ が3である、請求項1～4のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

**【請求項6】**

$n$ が、10,000ダルトン(約227)、15,000ダルトン(約340)、20,000ダルトン(約454)、25,000ダルトン(約568)、30,000ダルトン(約681)、40,000ダルトン(909)、50,000ダルトン(約1136)及び60,000ダルトン(約1364)からなる群から選択される重量平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマーに対応する値を有する整数である、請求項2～5のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

**【請求項7】**

請求項1～6のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む組成物であって、前記組成物は、集合的に考えた場合に式：

**【化32】**

式(II)

により包含される、約15モルパーセント以下の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む、組成物。

**【請求項8】**

集合的に考えた場合に式(I I)により包含される、約10モルパーセント以下の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む、請求項7に記載の組成物。

**【請求項9】**

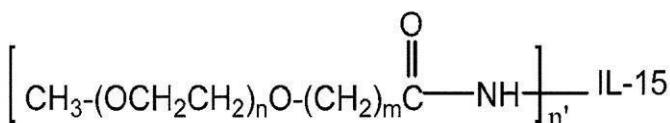
集合的に考えた場合に式(I I)により包含される、約7モルパーセント以下の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む、請求項7又は8に記載の組成物。

**【請求項10】**

集合的に考えた場合に式(I I)により包含される、約5モルパーセント以下の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む、請求項7～9のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項11】**

式(I)

**【化33】**

(式中、IL-15は、インターロイキン-15部分であり、 $n$ は、約150～約3,000の整数であり； $m$ は、2～5の整数であり、 $n'$ は1であり、前記構造中の～NH～は、前記IL-15部分のアミノ基を表し、 $n'$ は、前記組成物中のL-15アミノ基に共有結合したポリエチレングリコール部分の平均数を表し、前記組成物に関する $n'$ は、1.0～約1.3の範囲内である)による長時間作用型インターロイキン-15(IL-

15) 受容体作動薬を含む組成物。

【請求項 12】

前記組成物に関する n' が、 1.0、 1.1、 1.2 及び約 1.3 から選択される、 請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬が、 非修飾 IL - 15 と比較した場合、 EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 7 倍以下の低下を示す、 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬。

【請求項 14】

前記長時間作用型 IL - 15 受容体の EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における低下が、 IL - 15 と比較した場合、 EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 6.5 倍以下の低下、 EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 6 倍以下の低下、 EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 5.5 倍以下の低下、 EC50 值 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 5 倍以下の低下、 EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 4.5 倍以下の低下、 EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 4 倍以下の低下、 及び EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 3.5 倍以下の低下、 及び EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 3 倍以下の低下からなる群から選択される、 請求項 1 ~ 6 および 13 のいずれか一項に記載の長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬。

【請求項 15】

前記長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬が、 IL - 15 と比較した場合、 受容体 結合 (KD、 pM) における約 50% 以下の低下を示す、 請求項 1 ~ 6、 13 および 14 のいずれか一項に記載の長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬。

【請求項 16】

前記長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬が、 IL - 15 と比較した場合、 受容体 結合 (KD、 pM) における約 45% 以下の低下を示し、 又は受容体 結合 (KD、 pM) における約 40% 以下の低下を示し、 又は受容体 結合 (KD、 pM) における約 35% 以下の低下を示し、 又はさらには受容体 結合 (KD、 pM) における約 30% 以下の低下を示す、 請求項 1 ~ 6 および 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬。

【請求項 17】

前記長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬が、 非修飾 IL - 15 と比較した場合、 EC50 値 (ng / mL、 CTL L - 2 pSTAT5) における約 7 倍以下の低下を示し、 IL - 15 と比較した場合、 及び受容体 結合 (KD、 pM) における約 50% 以下の低下を示す、 請求項 1 ~ 6 および 13 ~ 16 のいずれか一項に記載の長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 6 および 13 ~ 17 のいずれか一項に記載の前記長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬、 又は請求項 7 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物、 及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、 薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 19】

哺乳動物対象に治療的有効用量で投与された場合、 NK 活性化及び増殖の刺激に有効である、 請求項 1 ~ 6 および 13 ~ 17 のいずれか一項に記載の長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬又は請求項 7 ~ 12 および 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

対象に治療的有効用量で投与された場合、 CD8 T 細胞生存及び記憶形成の支持に有効である、 請求項 1 ~ 6、 13 ~ 17 および 19 のいずれか一項に記載の長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬又は請求項 7 ~ 12 および 18 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 21】**

I L - 15 を用いた処置に応答する状態を処置するための、請求項 1 ~ 6、13 ~ 17、19 および 20 のいずれか一項に記載の長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬を含む組成物又は請求項 7 ~ 12 および 18 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 22】**

癌を処置するための、治療的有効用量の請求項 1 ~ 6、13 ~ 17 および 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬を含む組成物又は請求項 7 ~ 12 および 18 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 23】**

前記長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬が約 35 % 未満脱アミドされている、請求項 1 ~ 6、13 ~ 17 および 19 ~ 20 のいずれか一項に記載の長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬又は請求項 7 ~ 12 および 18 ~ 22 のいずれか一項に記載の組成物。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0047

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0047】**

追加の態様及び実施形態は、以下の明細書及び特許請求の範囲に提供される。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

**(項目 1)**

アミド結合を介して I L - 15 のアミノ基に安定して共有結合した單一直鎖ポリエチレングリコール ( P E G ) 部分を含む長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬であって、2 ~ 5 個の炭素原子を有する直鎖非置換アルキレン基 ( ~ C H<sub>2</sub> ~ )<sub>m</sub> が、前記 P E G 部分と、前記 I L - 15 アミノ基に対する前記アミド結合との間に介在する、長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬、及びその薬学的に許容可能な塩形態。

**(項目 2)**

m が、2、3、4 及び 5 からなる群から選択される整数である、項目 1 に記載の長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬。

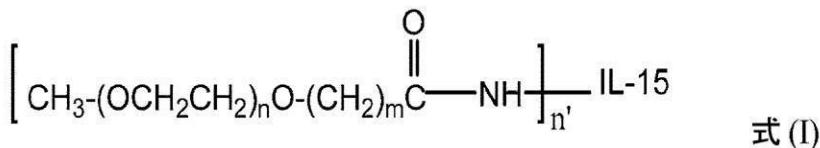
**(項目 3)**

前記非置換アルキレン基が、( ~ C H<sub>2</sub> ~ )<sub>2</sub>、( ~ C H<sub>2</sub> ~ )<sub>3</sub>、( ~ C H<sub>2</sub> ~ )<sub>4</sub>、又は( ~ C H<sub>2</sub> ~ )<sub>5</sub> から選択される、項目 1 又は項目 2 に記載の長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬。

**(項目 4)**

長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬であって、

**【化 31】**



(式中、IL - 15 は、インターロイキン - 15 部分であり、n は、約 150 ~ 約 3,000 の整数であり；m は、2 ~ 5 の整数であり、n' は、1 であり、前記構造中の ~ NH ~ は、前記 I L - 15 部分のアミノ基を表す) の構造を有する、長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬。

**(項目 5)**

n が、約 200 ~ 約 2000、又は約 400 ~ 約 1300、又は約 450 ~ 約 1200 の整数である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の長時間作用型 I L - 15 受容体作動薬。

**(項目 6)**

mが2又は3である、項目1～5のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

(項目7)

mが3である、項目1～6のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

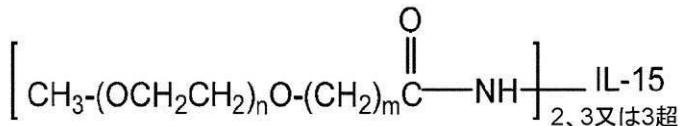
(項目8)

nが、10,000ダルトン(約227)、15,000ダルトン(約340)、20,000ダルトン(約454)、25,000ダルトン(約568)、30,000ダルトン(約681)、40,000ダルトン(909)、50,000ダルトン(約1136)及び60,000ダルトン(約1364)からなる群から選択される重量平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマーに対応する値を有する整数である、項目1～7のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

(項目9)

項目7～11のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む組成物であって、前記組成物は、集合的に考えた場合に式：

【化32】



式(II)

により包含される、約15モルパーセント以下の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む、組成物。

(項目10)

集合的に考えた場合に式(II)により包含される、約10モルパーセント以下の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む、項目9に記載の組成物。

(項目11)

集合的に考えた場合に式(II)により包含される、約7モルパーセント以下の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む、項目9又は10に記載の組成物。

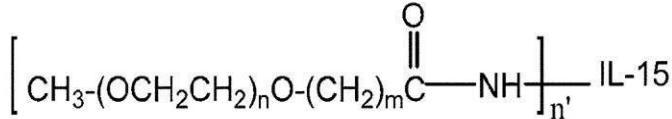
(項目12)

集合的に考えた場合に式(II)により包含される、約5モルパーセント以下の長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む、項目9～11のいずれか一項に記載の組成物。

(項目13)

式(I)

【化33】



(式中、IL-15は、インターロイキン-15部分であり、nは、約150～約3,000の整数であり；mは、2～5の整数であり、n'は1であり、前記構造中の～NH～は、前記IL-15部分のアミノ基を表し、n'は、前記組成物中のL-15アミノ基に共有結合したポリエチレングリコール部分の平均数を表し、前記組成物に関するn'は、1.0～約1.3の範囲内である)による長時間作用型IL-15受容体作動薬を含む組成物。

(項目14)

前記組成物に関するn'が、1.0、1.1、1.2及び約1.3から選択される、項目9～13のいずれか一項に記載の組成物。

(項目15)

前記長時間作用型IL-15受容体作動薬が、非修飾IL-15と比較した場合、EC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約7倍以下の低下を示す、項目1~8のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

(項目16)

前記長時間作用型IL-15受容体のEC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における低下が、IL-15と比較した場合、EC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約6.5倍以下の低下、EC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約6倍以下の低下、EC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約5.5倍以下の低下、EC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約5倍以下の低下、EC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約4.5倍以下の低下、EC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約4倍以下の低下、EC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約3.5倍以下の低下、及びEC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約3倍以下の低下からなる群から選択される、項目1~8、15のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

(項目17)

前記長時間作用型IL-15受容体作動薬が、IL-15と比較した場合、受容体結合(K<sub>D</sub>、pM)における約50%以下の低下を示す、項目1~8、15、16のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

(項目18)

前記長時間作用型IL-15受容体作動薬が、IL-15と比較した場合、受容体結合(K<sub>D</sub>、pM)における約45%以下の低下を示し、又は受容体結合(K<sub>D</sub>、pM)における約40%以下の低下を示し、又は受容体結合(K<sub>D</sub>、pM)における約35%以下の低下を示し、又はさらには受容体結合(K<sub>D</sub>、pM)における約30%以下の低下を示す、項目1~8、15~17のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

(項目19)

前記長時間作用型IL-15受容体作動薬が、非修飾IL-15と比較した場合、EC<sub>50</sub>値(ng/mL、CTL<sub>L-2</sub>pSTAT5)における約7倍以下の低下を示し、IL-15と比較した場合、及び受容体結合(K<sub>D</sub>、pM)における約50%以下の低下を示す、項目1~8、15~18のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15受容体作動薬。

(項目20)

項目1~8、15~19のいずれか一項に記載の前記長時間作用型IL-15受容体作動薬、又は項目12~22のいずれか一項に記載の組成物、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬学的に許容可能な組成物。

(項目21)

哺乳動物対象に治療的有効用量で投与された場合、NK活性化及び増殖の刺激に有効である、項目1~20のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15R作動薬又は組成物。

(項目22)

対象に治療的有効用量で投与された場合、CD8<sup>+</sup>T細胞生存及び記憶形成の支持に有効である、項目1~21のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15R作動薬又は組成物。

(項目23)

IL-15を用いた処置に応答する状態を有する対象に、治療的有効用量の項目1~22のいずれか一項に記載の長時間作用型IL-15R作動薬又は組成物を投与することによる、該状態の処置方法。

(項目24)

治療的有効用量の項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の長時間作用型 I L - 1 5 R 作  
動薬又は組成物を、癌を有する対象に投与することによる、癌の処置方法。