

【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 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-519676 (P2020-519676A)

【公表日】令和 2 年 7 月 2 日 (2020.7.2)

【年通号数】公開・登録公報 2020-026

【出願番号】特願 2019-563255 (P2019-563255)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 38/20 Z N A

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/60

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 14/54

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 5 月 14 日 (2021.5.14)

【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】

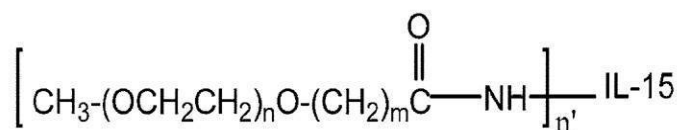
【請求項 1】

アミド結合を介して I L - 1 5 のアミノ基に安定して共有結合した単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 インターロイキン - 1 5 (I L - 1 5) 受容体作動薬であって、直鎖非置換アルキレン基 (~ C H ₂ ~) _m が、前記 P E G 部分と、前記 I L - 1 5 アミノ基に対する前記アミド結合との間に介在し、ここで、m が、2、3、4 及び 5 から選択される整数である、長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬、及びその薬学的に許容可能な塩形態。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬であって、

【化 3 1】



式 (I)

(式中、I L - 1 5 は、インターロイキン - 1 5 部分であり、n は、約 1 5 0 ~ 約 3 , 0 0 0 の整数であり；m は、2、3、4 及び 5 から選択される整数であり、n ' は、1 であり、前記構造中の ~ N H ~ は、前記 I L - 1 5 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 - 1 5 受容体作動薬。

【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。

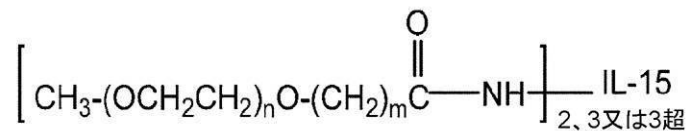
【請求項 6】

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 3 2】



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 (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、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 (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、請求項 7 又は 8 に記載の組成物。

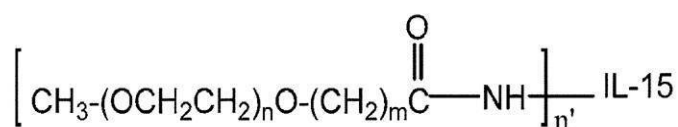
【請求項 10】

集合的に考えた場合に式 (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、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 3 3】



(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 IL - 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-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-2 pSTAT5) における低下が、IL-15 と比較した場合、EC50 値 (ng/mL、CTL-2 pSTAT5) における約 6.5 倍以下の低下、EC50 値 (ng/mL、CTL-2 pSTAT5) における約 6 倍以下の低下、EC50 値 (ng/mL、CTL-2 pSTAT5) における約 5.5 倍以下の低下、EC50 値 (ng/mL、CTL-2 pSTAT5) における約 5 倍以下の低下、EC50 値 (ng/mL、CTL-2 pSTAT5) における約 4.5 倍以下の低下、EC50 値 (ng/mL、CTL-2 pSTAT5) における約 4 倍以下の低下、及び EC50 値 (ng/mL、CTL-2 pSTAT5) における約 3.5 倍以下の低下、及び EC50 値 (ng/mL、CTL-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 (K_D 、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 (K_D 、pM) における約 45% 以下の低下を示し、又は受容体結合 (K_D 、pM) における約 40% 以下の低下を示し、又は受容体結合 (K_D 、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_D 、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-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 (K_D 、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 2 1】

IL - 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 IL - 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 2 2】

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 IL - 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 2 3】

前記長時間作用型 IL - 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 IL - 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 IL - 15 のアミノ基に安定して共有結合した単一直鎖ポリエチレ
 ングリコール (PEG) 部分を含む長時間作用型 IL - 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 ($\sim \text{CH}_2 \sim$)_m が、前記 PEG 部分と
 、前記 IL - 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 IL
 - 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 IL - 15 受容体作動薬。

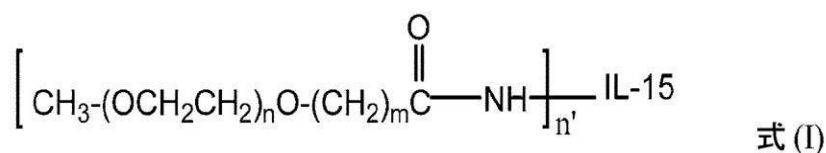
(項目 3)

前記非置換アルキレン基が、($\sim \text{CH}_2 \sim$)₂、($\sim \text{CH}_2 \sim$)₃、($\sim \text{CH}_2 \sim$)₄
 、又は ($\sim \text{CH}_2 \sim$)₅ 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 IL -
 15 受容体作動薬。

(項目 4)

長時間作用型 IL - 15 受容体作動薬であって、

【化 3 1】



(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す) の構造を有する、長時間作用型 IL - 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 IL - 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。

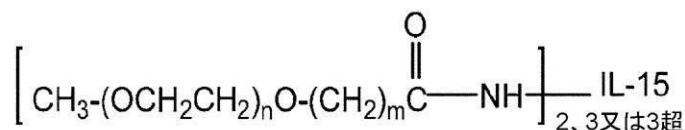
(項目 8)

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 (約 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。

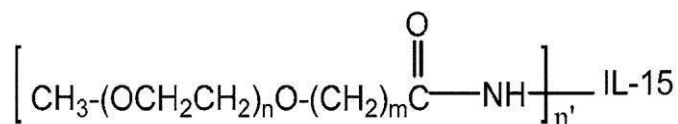
(項目 12)

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 IL - 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 1 5)

前記長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬が、非修飾 I L - 1 5 と比較した場合、E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) 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 I L - 1 5 受容体作動薬。

(項目 1 6)

前記長時間作用型 I L - 1 5 受容体の E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) における低下が、I L - 1 5 と比較した場合、E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) における約 6 . 5 倍以下の低下、E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) における約 6 倍以下の低下、E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) における約 5 . 5 倍以下の低下、E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) における約 5 倍以下の低下、E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) における約 4 . 5 倍以下の低下、E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) における約 4 倍以下の低下、E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) における約 3 . 5 倍以下の低下、及び E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) 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 、 1 5 のいずれか一項に記載の長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬。

(項目 1 7)

前記長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬が、I L - 1 5 と比較した場合、受容体 結合 (K _D 、 p M) における約 5 0 % 以下の低下を示す、項目 1 ~ 8 、 1 5 、 1 6 のいずれか一項に記載の長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬。

(項目 1 8)

前記長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬が、I L - 1 5 と比較した場合、受容体 結合 (K _D 、 p M) における約 4 5 % 以下の低下を示し、又は受容体 結合 (K _D 、 p M) における約 4 0 % 以下の低下を示し、又は受容体 結合 (K _D 、 p M) における約 3 5 % 以下の低下を示し、又はさらには受容体 結合 (K _D 、 p M) における約 3 0 % 以下の低下を示す、項目 1 ~ 8 、 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬。

(項目 1 9)

前記長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬が、非修飾 I L - 1 5 と比較した場合、E C 5 0 値 (n g / m L 、 C T L L - 2 p S T A T 5) における約 7 倍以下の低下を示し、I L - 1 5 と比較した場合、及び受容体 結合 (K _D 、 p M) における約 5 0 % 以下の低下を示す、項目 1 ~ 8 、 1 5 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬。

(項目 2 0)

項目 1 ~ 8 、 1 5 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の前記長時間作用型 I L - 1 5 受容体作動薬、又は項目 1 2 ~ 2 2 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 2 1)

哺乳動物対象に治療的有効用量で投与された場合、N K 活性化及び増殖の刺激に有効である、項目 1 ~ 2 0 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。

(項目 2 2)

対象に治療的有効用量で投与された場合、C D 8 T 細胞生存及び記憶形成の支持に有効である、項目 1 ~ 2 1 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。

(項目 2 3)

I L - 1 5 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 ~ 2 2 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投与することによる、該状態の処置方法。

(項目 2 4)

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。