

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-523218
(P2023-523218A)

(43)公表日 令和5年6月2日(2023.6.2)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/20 (2006.01)	A 6 1 K	38/20	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	4 H 0 4 5	
A 6 1 K	9/107(2006.01)	A 6 1 K	9/107		
A 6 1 K	9/19 (2006.01)	A 6 1 K	9/19		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全71頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-563971(P2022-563971)			(71)出願人	504389991
(86)(22)出願日	令和3年4月20日(2021.4.20)				ノバルティス アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和4年12月16日(2022.12.16)				スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/053254				3 5
(87)国際公開番号	WO2021/214658			(74)代理人	100106518
(87)国際公開日	令和3年10月28日(2021.10.28)				弁理士 松谷 道子
(31)優先権主張番号	63/013,801			(74)代理人	100122301
(32)優先日	令和2年4月22日(2020.4.22)				弁理士 富田 憲史
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(72)発明者	フィッシャー, インゴ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				スイス4002バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト内
				(72)発明者	ガブリエル, リチャード
					スイス4002バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヘテロ二量体ヒトインターロイキン-15 (h e t I L - 1 5) の医薬組成物及び医薬製品

(57)【要約】

本開示は、I L - 1 5 及びI L - 1 5 R α のヘテロ二量体複合体を含む安定な医薬組成物並びにそのような組成物を含む医薬製品に関する。本開示はまた、これらの組成物の使用（例えば、使用説明書付きキットの一部として）及びリンパ球減少、癌、又は感染性疾患の治療のための医薬製品に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

IL-15 / IL-15R α 複合体と、約 0.0001% ~ 約 1% (w/v) の界面活性剤と、を含む、液体医薬組成物。

【請求項 2】

約 4.5 ~ 約 8.5 の範囲の pH を提供する約 1 mM ~ 約 100 mM の緩衝剤を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

約 1 mM ~ 約 500 mM の少なくとも 1 つの安定剤を更に含む、請求項 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記界面活性剤が、ポロキサマーである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

ポロキサマーが、ポロキサマー 188 である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

ポロキサマーが、約 0.05% ~ 約 0.5% (w/v) の濃度で存在する、請求項 4 又は 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記界面活性剤が、ポリソルベートである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 8】

前記ポリソルベートが、ポリソルベート 20 又はポリソルベート 80 である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ポリソルベートが、ポリソルベート 20 である、請求項 7 又は 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記ポリソルベートが、ポリソルベート 80 である、請求項 7 又は 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記界面活性剤が、約 0.01% ~ 約 0.1% (w/v) の濃度で存在する、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 12】

前記緩衝剤が、酢酸塩緩衝剤、コハク酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、又はヒスチジン緩衝剤である、請求項 2 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記緩衝剤が、酢酸塩緩衝剤である、請求項 2 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記酢酸塩緩衝剤が、Na-酢酸塩緩衝剤である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記緩衝剤が、約 10 mM ~ 約 50 mM の濃度である、請求項 2 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 16】

前記緩衝剤が、約 15 mM ~ 約 30 mM の濃度である、請求項 2 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記緩衝剤が、約 20 mM の濃度である、請求項 2 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記緩衝剤が、約 4.7 ~ 約 5.5 の pH を提供する、請求項 2 ~ 17 のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 19】

前記少なくとも1つの安定剤が、ポリオール又は糖である、請求項3～18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記少なくとも1つの安定剤が、スクロースである糖である、請求項3～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

少なくとも1つの安定剤が、約100mM～約350mMの濃度で存在する、請求項3～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

少なくとも1つの安定剤が、約220mM～約300mMの濃度で存在する、請求項3～21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

少なくとも1つの安定剤が、約260mMの濃度で存在する、請求項3～22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記IL-15 / IL-15R α 複合体の濃度が、約0.1mg/mL～約50mg/mLである、請求項1～23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記IL-15 / IL-15R α 複合体の濃度が、約0.1mg/mL～約10mg/mLである、請求項1～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

約1mg/mLのIL-15 / IL-15Ra複合体と、約0.2%のポロキサマー188と、約260mMのスクロースと、約20mMのNa-酢酸塩と、を含み、約5.0のpHである、請求項1～25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

IL-15 / IL-15R α 複合体と、約6.5～約8.5の範囲のpHを提供する約10mM～約50mMの緩衝剤と、約1mM～約500mMの少なくとも1つの安定剤と、約0.1mM～約50mMの少なくとも1つの等張化剤と、を含む、固体医薬組成物。

【請求項 28】

前記緩衝剤が、リン酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、コハク酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、又はヒスチジン緩衝剤である、請求項27に記載の組成物。

【請求項 29】

前記緩衝剤が、Na / Kリン酸塩緩衝剤である、請求項27又は28に記載の組成物。

【請求項 30】

約1mM～約50mMの緩衝剤を含む、請求項27～29のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

約1mM～約5mMの緩衝剤を含む、請求項27～30のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記組成物のpHが、約6.5～約7.5である、請求項27～31のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記組成物のpHが、約7.3である、請求項27～32のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 34】

約1mM～約500mMの少なくとも2つの安定剤を更に含む、請求項27～33のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 35】

約 1 mM ～ 約 500 mM のスクロースと約 1 mM ～ 約 500 mM のマンニトールとを含む、請求項 27 ～ 34 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 36】

約 5 mM ～ 約 50 mM のスクロースと約 100 mM ～ 約 300 mM のマンニトールとを含む、請求項 27 ～ 35 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

約 30 mM のスクロースと約 220 mM のマンニトールとを含む、請求項 27 ～ 36 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 38】

約 0.1 mM ～ 約 50 mM の少なくとも 2 つの等張化剤を更に含む、請求項 27 ～ 37 のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項 39】

約 0.1 mM ～ 約 50 mM の KCl と約 0.1 mM ～ 約 50 mM の NaCl とを含む、請求項 27 ～ 38 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 40】

約 0.1 mM ～ 約 1 mM の KCl と約 10 mM ～ 約 50 mM の NaCl とを含む、請求項 27 ～ 39 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 41】

約 0.375 mM の KCl と約 20 mM の NaCl とを含む、請求項 27 ～ 40 のいずれか一項に記載の組成物。 20

【請求項 42】

約 0.1 mg/mL ～ 約 50 mg/mL の IL-15 / IL-15 R α 複合体を含む、請求項 27 ～ 41 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 43】

約 0.1 mg/mL ～ 約 10 mg/mL の IL-15 / IL-15 R α 複合体を含む、請求項 27 ～ 42 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 44】

約 0.1 mg/mL ～ 約 0.5 mg/mL の IL-15 / IL-15 R α 複合体を含む、請求項 27 ～ 43 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 45】

前記組成物が凍結乾燥されている、請求項 27 ～ 44 のいずれか一項に記載の組成物。 30

【請求項 46】

約 0.24 mg/mL の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 30 mM のスクロースと、約 220 mM のマンニトールと、約 0.375 mM の塩化カリウムと、約 20 mM の NaCl と、pH 7.3 の約 1.35 mM の Na/K リン酸塩緩衝剤と、を含む、請求項 27 ～ 45 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 47】

前記 IL-15 / IL-15 R α 複合体が、配列番号 2 を含む IL-15 を含む、請求項 1 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 48】

前記 IL-15 / IL-15 R α 複合体が、配列番号 5 を含む IL-15 R α を含む、請求項 1 ～ 47 のいずれか一項に記載の組成物。 40

【請求項 49】

前記 IL-15 / IL-15 R α 複合体が、配列番号 2 を含む IL-15 と配列番号 5 を含む IL-15 R α とを含む、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 50】

癌、リンパ球減少、免疫不全、感染性疾患、及び／又は創傷の治療で使用するための、請求項 1 ～ 49 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 51】

癌の治療で使用するための、請求項 50 に記載の組成物。 50

【請求項 5 2】

前記癌が、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚又は眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、腎臓癌、肛門癌、胃食道、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰の癌腫、メルケル細胞癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟部組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性又は急性白血病、例として、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、幼児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、腎臓又は尿管の癌、腎盂の癌腫、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、環境誘導癌、例として、石棉により誘導されるもの（例えば、中皮腫）、及び前記癌の組み合わせである、請求項 5 0 又は 5 1 に記載の組成物。

10

【請求項 5 3】

前記癌が、黒色腫、腎臓癌、大腸癌、又は前立腺癌である、請求項 5 0 ～ 5 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記癌が、黒色腫である、請求項 5 0 ～ 5 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

癌が転移性である、請求項 5 0 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 6】

請求項 1 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む剤形。

20

【請求項 5 7】

請求項 1 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むバイアル。

【請求項 5 8】

請求項 1 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むシリンジ。

【請求項 5 9】

請求項 5 8 に記載のシリンジを含むオートインジェクタ。

【請求項 6 0】

請求項 1 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の組成物を含むオートインジェクタ。

【請求項 6 1】

前記液体組成物が、

30

a. 2 ～ 8 °C で、2 4 週間の保存後に、凝集体の合計が約 0 . 1 % ～ 約 0 . 2 5 % か、

b. 2 5 °C で、1 2 週間の保存後に、凝集体の合計が約 0 . 1 5 % ～ 約 0 . 3 5 % か、

c. 4 0 °C で、6 週間の保存後に、凝集体の合計が約 0 . 3 % ～ 約 0 . 6 % か、

d. 2 ～ 8 °C で、2 4 週間の保存後に、断片の合計が約 0 . 2 5 % ～ 約 0 . 7 5 % か、

e. 2 5 °C で、1 2 週間の保存後に、断片の合計が約 1 . 5 % ～ 約 2 . 0 % か、

f. 4 0 °C で、6 週間の保存後に、断片の合計が約 2 . 5 % ～ 約 3 . 5 % か、

g. 2 ～ 8 °C で、2 4 週間の保存後に、塩基性バリエーションの合計が約 4 2 . 5 % ～ 約 4 5 % か、

h. 2 ～ 8 °C で、2 4 週間の保存後に、酸性バリエーションの合計が約 5 5 % ～ 約 5 7 . 5 % か、

i. 2 5 °C で、1 2 週間の保存後に、塩基性バリエーションの合計が約 3 8 % ～ 約 4 2 % か、

j. 2 5 °C で、1 2 週間の保存後に、酸性バリエーションが約 5 5 % ～ 約 6 0 % か、

k. 2 ～ 8 °C で、2 4 週間の保存後に、C E - S D S により、I L - 1 5 R α が約 6 5 % ～ 約 6 7 % か、

l. 2 ～ 8 °C で、2 4 週間の保存後に、C E - S D S により、I L - 1 5 が約 1 7 % ～ 約 1 9 % か、

m. 2 ～ 8 °C で、2 4 週間の保存後に、C E - S D S により、I L - 1 5 H M W が約 7 % ～ 約 8 % か、

n. 2 ～ 8 °C で、2 4 週間の保存後に、C E - S D S により、アグリコシル化 I L - 1 5

40

50

が約 5 %～約 6 %か、

o. 2～8℃で、24週間の保存後に、RP-HPLCにより、不純物の合計が約 2 %～約 4 %か、

p. 25℃で12週間の保存後に、RP-HPLCにより、不純物の合計が約 3 %～約 5 %か、

q. 40℃で6週間の保存後に、RP-HPLCにより、不純物の合計が 5 %未満か、

r. 2～8℃で、24週間の保存後に、PAMASにより、>2 μmのSVPが実質的にないか、

s. 2～8℃で、24週間の保存後に、PAMASにより、>10 μmのSVPが実質的にないか、

t. 2～8℃で、24週間の保存後に、濁度が1.0 NTU未満か、

u. 5回の凍結／解凍サイクル若しくは一晩の振盪にさらされた後、SECによって評価された凝集体の合計が0.25%未満か、又は

v. 5回の凍結／解凍サイクル若しくは一晩の振盪にさらされた後、SECによって評価された断片の合計が0.35%未満を維持する、請求項1～26のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、ヘテロ二量体ヒトインターロイキン-15 (IL-15 / IL-15 Rα) 複合体の医薬組成物、そのような医薬組成物を含む医薬製品、及び該医薬組成物の使用に関する。特に、本開示は、例えば本明細書で開示されるヘテロ二量体IL-15 / IL-15 Rα複合体を含む、安定な液体及び固体の医薬製剤に関する。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII形式で電子的に提出されており、且つその全体が本明細書で参照により援用される配列表を含む。2021年3月31日に作成された上記ASCIIのコピーは、PAT058681-SL.txtと称され、サイズが19,095バイトである。

【背景技術】

【0003】

サイトカインのインターロイキン-15 (IL-15) は、体内の多くの細胞により産生されるリンホカインのアルファ-4ヘリックスバンドルファミリーのメンバーである。IL-15は、自然及び適応免疫系の両方の活性のモジュレーション、例えば、侵入病原体に対するメモリーT細胞応答の維持、アポトーシスの阻害、樹状細胞の活性化、並びにナチュラルキラー (NK) 細胞増殖及び細胞毒性活性の誘導における極めて重要な役割を担う。

【0004】

IL-15受容体は、複数のサイトカイン受容体により共有される3つのポリペプチド、タイプ特異的IL-15受容体アルファ (「IL-15 Rα」)、IL-2 / IL-15受容体ベータ (又はCD122) (「β」)、及び共通ガンマ鎖 (又はCD132) (「γ」) からなる。IL-15 Rαは、広範な細胞タイプにより発現されると考えられるが、必ずしもβ及びγと同時に発現されない。IL-15シグナリングは、IL-15 Rα、β、及びγのヘテロ二量体複合体を介して；β及びγのヘテロ二量体複合体を介して、又はマスト細胞上に見出されるサブユニット、IL-15 RXを介して生じることが示されている。

【0005】

IL-15は、受容体の細胞外ドメインのエキソン2中の「sushidメイン」を介して高い親和性でIL-15 Rαに特異的に結合する。トランス-エンドソームリサイクリング及び細胞表面への再移動後、これらのIL-15複合体は、IL-15 Rβγ低親和

10

20

30

40

50

性受容体複合体を発現するバイスタンダー細胞を活性化させる特性を獲得し、J a k / S t a t 経路を介する I L - 1 5 媒介シグナリングを誘導する。受容体の膜貫通ドメインのすぐ遠位の細胞外ドメイン中の開裂部位において開裂される I L - 1 5 R α の野生型可溶性形態 (「s I L - 1 5 R α」) が観察されている。

【0006】

免疫系におけるその多面的役割に基づき、I L - 1 5 媒介機能をモジュレートするために設計される種々の治療法が探索されてきた。近年の報告は、I L - 1 5 は、s I L - 1 5 R α、又は s u s h i ドメインと複合体化された場合、その免疫向上機能を維持することを示唆している。組換え I L - 1 5 及び I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体は、種々の前臨床モデルにおいてメモリー C D 8 T 細胞及び N K 細胞の拡大を異なる程度で促進し、腫瘍拒絶を向上させることが示されている。更に、マウスモデルにおける I L - 1 5 又は I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体含有構築物の腫瘍標的化は、同系腫瘍が移植された免疫コンピテント動物又はヒト腫瘍細胞系が注射された T 及び B 細胞欠損 S C I D マウス (N K 細胞を保持) のいずれにおいても改善された抗腫瘍応答をもたらした。

10

【0007】

治療用タンパク質は、典型的には、非経口投与の準備が整った水性形態か、又は投与前に好適な希釈剤で再構成するための凍結乾燥物としてのいずれかで製剤化される。

【0008】

凍結乾燥物中の治療用タンパク質は長期間にわたって安定しており、再構成して有効成分の溶液を得ることができる。再構成された溶液は、患者への送達のために低レベルのタンパク質凝集を有することが望ましい。

20

【0009】

医薬組成物の貯蔵寿命は短く、製剤化されたタンパク質は保存中の化学的及び物理的不安定性に起因して生物学的活性を失う可能性がある。タンパク質を含む医薬製品は、物理的及び化学的分解の影響を非常に受けやすく、液体組成物中のタンパク質の限界安定性は、多くの場合、室温又は冷蔵条件での長期保存の妨げとなるが、凍結乾燥物は一般により安定している。溶液中で物理的及び化学的反応 (凝集 [共有結合及び非共有結合]、脱アミド化、酸化、クリッピング、異性化、変性) が発生し、分解生成物レベルの増加及び／又は生物活性の損失につながる可能性がある。

【0010】

タンパク質又はタンパク質複合体、例えば I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体を含む組成物は、輸送及び取り扱いの間、分子が患者に投与されたときに投与量と製品の安全性要求が満たされることを保証するために、タンパク質又はタンパク質複合体、例えば I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体の十分な物理的及び化学的安定性を提供する必要がある。具体的には、タンパク質又はタンパク質複合体、例えば I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体を含む許容される組成物は、深刻な免疫原性反応を回避し、生物学的に活性な分子を保持するために、安定性を高め、タンパク質の分解、特にタンパク質の凝集を最小限に抑えなければならない。その上、組成物はまた、皮下適用のために許容される浸透圧及び p H 値を有し、製造 (配合、濾過、充填) 及び注射可能性の前提条件として低粘度でなければならない。しかしながら、タンパク質治療薬の医薬製剤で長く認識されている問題は、安定性及び凝集の問題であり、タンパク質分子がくっつき、不透明な不溶性物質や沈殿物が形成され、シリッジ若しくはポンプを詰まらせるか、又は投与後に望ましくない反応を示して、患者にとって安全でなくなる可能性がある。

30

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

例えば本明細書で開示されるヘテロ二量体 I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体を含む、長期間安定な医薬組成物が本明細書で提供される。このような医薬組成物は、固体組成物又は液体組成物であり得る。

【0012】

50

一態様では、例えば本明細書で開示されるヘテロ二量体 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体と、約 0.0001%～約 1% (w/v) の界面活性剤と、を含み、任意選択的に、約 4.5～約 8.5 の範囲の pH を提供する約 1 mM～約 100 mM の緩衝剤を更に含み、任意選択的に、約 1 mM～約 500 mM の少なくとも 1 つの安定剤並びにそれらの副組み合わせを更に含む、液体医薬組成物が本明細書で開示される。液体組成物は凍結乾燥物から再構成されるのではなく、使用準備済みの液体組成物である。

【0013】

一態様では、例えば本明細書で開示されるヘテロ二量体 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体を含み、界面活性剤は含まず、任意選択的に、約 4.5～約 8.5 の範囲の pH を提供する約 1 mM～約 100 mM の緩衝剤を更に含み、任意選択的に、約 1 mM～約 500 mM の少なくとも 1 つの安定剤並びにそれらの副組み合わせを更に含む、液体医薬組成物が本明細書で開示される。液体組成物は凍結乾燥物から再構成されるのではなく、使用準備済みの液体組成物である。

10

【0014】

また、容器と上記容器内に配置された液体医薬組成物とを含む医薬製品であって、上記組成物が、約 0.1 mg/mL～約 50 mg/mL 又は約 0.1 mg/mL～約 10 mg/mL の例えば本明細書で開示されるヘテロ二量体 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体を含み、任意選択的に、約 0.0001%～約 1% (w/v) の界面活性剤を含み、任意選択的に、約 4.5～約 8.5 の範囲の pH を提供する約 1 mM～約 100 mM の緩衝剤を更に含み、任意選択的に、約 1 mM～約 500 mM の少なくとも 1 つの安定剤並びにそれらの副組み合わせを更に含む、液体医薬組成物が凍結乾燥物から再構成されない、医薬製品が本明細書で開示される。

20

【0015】

別の態様では、ヘテロ二量体 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体と、約 6.5～約 8.5 の範囲の pH を提供する約 1 mM～約 100 mM の緩衝剤と、約 1 mM～約 500 mM の少なくとも 1 つの安定剤並びにそれらの副組み合わせと、を含む、固体医薬組成物が本明細書で開示される。

【0016】

また、容器と上記容器内に配置された医薬組成物とを含む医薬固体製品であって、上記組成物が、約 0.1 mg/mL～約 50 mg/mL 又は約 0.1 mg/mL～約 10 mg/mL の例えば本明細書で開示されるヘテロ二量体 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体を含み、約 6.5～約 8.5 の範囲の pH を提供する約 1 mM～100 mM の緩衝剤と、約 1 mM～約 500 mM の少なくとも 1 つの安定剤並びにそれらの副組み合わせと、を含む、医薬固体製品が本明細書で開示される。

30

【0017】

本開示はまた、リンパ球減少、癌、又は感染性疾患の治療のためのこれらの医薬組成物の使用、並びにこれらの医薬製品及び組成物を含有するキットに関する。

【0018】

更なる組成物、製品、方法、レジメン、使用、及びキットは、以下の説明及び添付の特許請求の範囲で提供される。

40

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】 [図1A-C] A) 2～8℃で6カ月間(24週間)、B) 25℃で3カ月間(12週間)、及びC) 40℃で1.5カ月間(6週間)保存した後の製剤 F1～F3 の凝集体の合計。

【図2】 [図2A-C] A) 2～8℃で6カ月間(24週間)、B) 25℃で3カ月間(12週間)、及びC) 40℃で1.5カ月間(6週間)保存した後の製剤 F1～F3 についての SEC による分解生成物の合計。

【図3-1】 [図3A-B] A) 2～8℃で6カ月間(24週間)及びB) 25℃で3カ月間(12週間)保存した後の製剤 F1～F3 についての荷電バリエーションの合計。

50

【図 3-2】 同上。

【図 4-1】 【図 4 A-D】 2~8℃で6カ月間（24週間）保存した後の製剤 F 1~F 3 中の A）IL-15 受容体 α （IL-15 R α ）、B）IL-15 の主な種、C）IL-15 の高分子量種（HMW）、及び D）アグリコシル化 IL-15 についての CE-SDS による純度。

【図 4-2】 同上。

【図 5】 【図 5 A-C】 A）2~8℃で6カ月間（24週間）、B）25℃で3カ月間（12週間）、及び C）40℃で1.5カ月間（6週間）保存した後の製剤 F 1~F 3 についての RP-HPLC による純度。

【図 6】 【図 6 A-B】 2~8℃で6カ月間（24週間）保存した後の製剤 F 1~F 3 中の、A）サイズが2 μ m 超及び B）サイズが10 μ m 超の PAMAS によって評価された目に見えない粒子（SVP）の数。

【図 7】 【図 7】 2~8℃で6カ月間（24週間）保存した後の製剤 F 1~F 3 の濁度（NTU=比濁計濁度単位）。

【図 8】 【図 8 A-B】 F 2 及び F 3 の機械的ストレスの結果は、5回の凍結／解凍サイクル又は一晩の振盪にさらされる。示されているのは、SEC によって評価された A）凝集体の合計及び B）断片の合計である。

【図 9-1】 【図 9 A-E】 それぞれ、2~8℃で5カ月間（SVP>2 μ m）及び4カ月間（SVP>10 μ m）保存した後の、ポリソルベート 20 又はポロキサマー 188 の存在下の pH 4.7~5.5 で酢酸塩を含む製剤中の、A）サイズが2 μ m 超及び B）サイズが10 μ m 超の PAMAS によって評価された目に見えない粒子（SVP）の数。2~8℃で最大12カ月間保存した後の全ての製剤についての、C）サイズが2 μ m 超、D）サイズが5 μ m 超、及び E）サイズが10 μ m 超の PAMAS によって評価された目に見えない粒子（SVP）の数。

【図 9-2】 同上。

【図 9-3】 同上。

【図 9-4】 同上。

【図 10】 【図 10】 40℃で最大3カ月保存した後の全ての製剤についての RP-HPLC による純度。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明は、例えば本明細書で開示されるヘテロ二量体 IL-15 / IL-15 R α 複合体を含む医薬製剤に関する。医薬製剤は、固体（例えば凍結乾燥されている）又は液体形態であり得る。

【0021】

本開示がより容易に理解され得るために、特定の用語が以下及び詳細な説明の全体を通じて定義される。本明細書では、別段の定義がない限り、本開示と関連して使用される全ての科学用語及び専門用語は、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、科学刊行物、及び他の参考文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。引用文献が本明細書の開示と矛盾する場合は、明細書が優先するものとする。本出願の本文全体を通して、明細書の本文（例えば、表 1）と配列表との間に矛盾がある場合、明細書の本文が優先するものとする。更に、材料、方法、及び実施例は一例に過ぎず、制限することを意図していない。本明細書で説明されている方法の全ては、別途本明細書で指示されない限り又は文脈と明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施され得る。本明細書で提供されるありとあらゆる例、又は例示的な言葉（例えば「などの」）の使用は、本発明を、単に、より明らかにするためのものであり、別に主張されない、本発明の範囲に対する制限を与えない。

【0022】

本発明の1つ以上の態様及び実施形態の詳細は、添付の図面及び以下の説明に記載されている。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、説明及び図面、並びに請求項から明白と

10

20

30

40

50

なるであろう。

【0023】

定義

本明細書及び本特許請求の範囲で使用される場合、別段の明確な指示がない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」は、その冠詞の文法的対象の1つ又は2つ以上（例えば少なくとも1つ）を指す。例えば、「細胞」という用語は、それらの混合物を含む、複数の細胞を含む。

【0024】

本明細書及び以下の特許請求の範囲の全体を通じて、文脈上別段の要求がない限り、用語「含む (comprise)」、並びに「含む (comprises)」及び「含む (comprising)」などの変形は、特に断りのない限り、本明細書ではそれらの制限のない限定されない意味で使用される。本明細書で使用する場合、用語「含む (comprising)」は、「含む (including)」並びに「～からなる (consisting of)」を包含し、例えば、Xを「含む」組成物は、専らXのみからなる可能性があるか、又は何らかの追加のものが含まれる（例えば、X+Y）可能性がある。

【0025】

本明細書で使用する場合、「～からなる (consisting of)」は、態様、実施形態、及び／又は請求項の構成要素に指定されていないいかなる要素、ステップ又は成分も除外する。本明細書で使用する場合、「～から本質的になる (consisting essentially of)」は、態様、実施形態、及び／又は請求項の基本的な新規の特徴に事実上影響を与えない材料又はステップを除外しない。

【0026】

本明細書における各例において、用語「含む (comprising)」、「～から本質的になる (consisting essentially of)」及び「～からなる (consisting of)」のいずれも他の2つの用語の一方に置き換えられ得る。

【0027】

用語「又は」は、本明細書において、文脈がそうでないことを明示しない限り、用語「及び／又は」を意味するために使用され、それと互換的に使用される。

【0028】

範囲を含む、全ての数値表示、例えばpH、温度、時間、濃度、及び分子量は、（+）又は（-）0.1の増分で変動する概数である。常に明示的に言明されているわけではないが、全ての数値表示には、「約」という用語を前置することを理解されたい。本明細書で 사용되는参照数値及びその文法上の等価物に関連する用語「約」及び「およそ」は、数値自体、及びその数値からプラス又はマイナス10%の範囲の値を含むことができる。例えば、量「約10」は、10及び9～11の任意の量を含む。例えば、参照数値に関連する用語「約」は、その値からプラス又はマイナス10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、又は1%の範囲の値も含むことができる。いくつかの場合では、全体に開示される数値は、用語「約」又は「およそ」を特に言及しない場合であっても、「約」その数値であることができる。また、常に明示的に言明されているわけではないが、本明細書で記載される試薬は、単に例示的なものであり、当該技術分野では、このような試薬の同等物が公知であることも理解されたい。

【0029】

本明細書に記載の組成物、方法及び使用は、規定の配列、又はそれと実質的に同一若しくは類似する配列、例えば、規定の配列と少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%又はそれ以上同一である配列を有するポリペプチド及び核酸を包含する。アミノ酸配列に関して、用語「実質的に同一」は、第1及び第2のアミノ酸配列が共通の構造ドメイン及び／又は共通の機能的活性を有し得るように、第2のアミノ酸配列とi) 同一、又はii) 第2のアミノ酸配列中のアラインされるアミノ酸残基の保存的置換である十分な又は最小数のアミノ酸残基を含有する第1のアミノ酸を指すために本明細書に

において使用される。例えば、参照配列、例えば、本明細書に提供される配列と少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 91 %、少なくとも約 92 %、少なくとも約 93 %、少なくとも約 94 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % 又は少なくとも約 99 % の同一性を有する共通の構造ドメインを含有するアミノ酸配列。

【0030】

ヌクレオチド配列に関して、用語「実質的に同一」は、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列が共通の機能的活性を有するポリペプチドをコードし、又は共通の構造ポリペプチドドメイン若しくは共通の機能的ポリペプチド活性をコードするように、第 2 の核酸配列中のアラインされるヌクレオチドと同一である十分な又は最小数のヌクレオチドを含有する第 1 の核酸配列を指すために本明細書において使用される。例えば、参照配列、例えば、本明細書に提供される配列と少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 91 %、少なくとも約 92 %、少なくとも約 93 %、少なくとも約 94 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % 又は少なくとも約 99 % の同一性を有するヌクレオチド配列。

【0031】

用語「機能的バリエーション」は、野生型配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有し、又は実質的に同一のヌクレオチド配列によりコードされ、野生型配列の 1 つ以上の活性を有し得るポリペプチドを指す。

【0032】

2 つのアミノ酸配列の、又は 2 つの核酸配列の同一性パーセントを決定するため、配列を最適比較目的のためにアラインする（例えば、最適アラインメントのためにギャップを第 1 及び第 2 のアミノ酸又は核酸配列の一方又は両方に導入することができ、比較目的のために非相同配列を無視することができる）。好適には、比較目的のためにアラインされる参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、又は少なくとも 100 % である。次いで、対応するアミノ酸位置又はヌクレオチド位置におけるアミノ酸残基又はヌクレオチドを比較する。第 1 の配列中のある位置が、第 2 の配列中の対応する位置と同一のアミノ酸残基又はヌクレオチドにより占有されている場合、それらの分子は、その位置において同一である（本明細書において使用されるアミノ酸又は核酸「同一性」は、アミノ酸又は核酸「相同性」と同等である）。

【0033】

2 つの配列間の同一性パーセントは、2 つの配列の最適アラインメントのために導入することが必要であるギャップ数、及びそれぞれのギャップの長さを考慮してそれらの配列により共有される同一位置の数の関数である。

【0034】

2 つの配列間の配列の比較及び同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。例えば、2 つのアミノ酸配列間の同一性パーセントを、GCG ソフトウェアパッケージ（NCBI から入手可能）における GAP プログラムに組み込まれた Needleman and Wunsch（（1970）J. Mol. Biol. 48: 444-453）アルゴリズムを使用して、Blossum 62 マトリクス又は PAM 250 マトリクス、及びギャップ加重 16、14、12、10、8、6、又は 4 及び長さ加重 1、2、3、4、5、又は 6 を使用して決定する。好適には、2 つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントを、GCG ソフトウェアパッケージにおける GAP プログラムを使用して、NWS gap dna. CMP マトリクス及びギャップ加重 40、50、60、70、又は 80 及び長さ加重 1、2、3、4、5、又は 6 を使用して決定する。特に好ましいパラメータセット（及び特に規定のない限り使用すべきもの）は、ギャップペナルティ 12、ギャップ伸張ペナルティ 4、及びフレームシフトギャップペナルティ 5 の Blossum 62 スコアリングマトリクスである。

【0035】

2つのアミノ酸又はヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれたE. Meyers and W. Miller（（1989）CABIOS, 4:11-17）のアルゴリズムを使用して、PAM120加重残基表（weight residue table）、ギャップ長ペナルティ12及びギャップペナルティ4を使用して決定することができる。

【0036】

本明細書に記載のタンパク質配列を「クエリー配列」として使用して公的データベースに対する検索を実施し、例えば、他のファミリーメンバー又は関連配列を同定することができる。このような検索は、Altschul, et al.（1990）J. Mol. Biol. 215:403-10のNBLAST及びXBLASTプログラム（バージョン2.0）を使用して実施することができる。BLASTタンパク質検索は、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3を用いて実施して本発明のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためにギャップ付きアラインメントを得るため、Gapped BLASTをAltschul et al.,（1997）Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載の通り利用することができる。BLAST及びGapped BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、XBLAST及びNBLAST）のデフォルトパラメータを使用することができる（NCBIから入手可能）。

【0037】

本明細書に記載の分子は、機能に対する実質的な影響を有さない追加の保存的又は非必須アミノ酸置換を有し得ることが理解される。

【0038】

用語「アミノ酸」は、天然か合成かにかかわらず、アミノ官能性及び酸官能性の両方を含み、野生型アミノ酸のポリマー中に含まれ得る全ての分子を包含することを意図する。例示的なアミノ酸としては、野生型アミノ酸；そのアナログ、誘導体及び同族体；バリアント側鎖を有するアミノ酸アナログ；並びに上記のいずれかのいずれかの全ての立体異性体が挙げられる。本明細書において使用される用語「アミノ酸」は、D-又はL-光学異性体の両方及びペプチド模倣体を含む。

【0039】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基により置き換えられているものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野において定義されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分枝側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が挙げられる。

【0040】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」（一本鎖である場合）は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために本明細書において互換的に使用される。ポリマーは直鎖又は分枝鎖であり得、修飾アミノ酸を含み得、非アミノ酸により中断されている。本用語は、修飾、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化、又は任意の他の操作、例えば、標識構成成分とのコンジュゲーションがなされているアミノ酸ポリマーも包含する。ポリペプチドは天然供給源から単離することができ、真核生物若しくは原核生物宿主から組換え技術により産生することができ、又は合成手順の生成物であり得る。

【0041】

用語「核酸」、「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」、「ポリヌクレオチド配列」、及び「ポリヌクレオチド」は、互換的に使用される。これらは、デオキシリボヌクレオチド

10

20

30

40

50

若しくはリボヌクレオチドのいずれか、又はそれらのアナログの任意の長さのヌクレオチドの重合形態を指す。ポリヌクレオチドは一本鎖又は二本鎖のいずれかであり得、一本鎖である場合、コード鎖又は非コード（アンチセンス）鎖であり得る。ポリヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド、例えば、メチル化ヌクレオチド及びヌクレオチドアナログを含み得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド構成成分により中断されていてよい。ポリヌクレオチドは、重合後に例えば、標識構成成分とのコンジュゲーションにより更に修飾され得る。核酸は、組換えポリヌクレオチド、又はゲノム、cDNA、天然に生じず、若しくは自然界で見られない配置で別のポリヌクレオチドと結合している半合成、若しくは合成起源のポリヌクレオチドであり得る。

【0042】

10

用語「グリコシル化」は、多糖のポリペプチドへの結合を指す。好ましくは、多糖は、グリコシド結合によって一緒に結合された2～12個の単糖からなる。糖タンパク質は、O-結合糖部分及び／又はN-結合糖部分を含有し得る。特定のグリコシル化部位に結合された糖部分の構造及び数は可変であり得る。かかる糖部分は、例えば、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、マンノース、ガラクトース、グルコース、フコース、キシロース、グルクロン酸、イズロン酸及び／又はシアル酸であってもよい。

【0043】

用語「N-結合型グリコシル化」は、多糖のアミノ酸鎖のアスパラギン残基への結合を指す。

【0044】

20

用語「O-結合型グリコシル化」は、糖部分のアミノ酸鎖のセリン又はトレオニン残基への結合を指す。

【0045】

用語「糖特性」又は「グリコシル化特性」が使用され、これらは、グリコシル化ポリペプチドのグリカン性を説明する。これらの特性は、グリコシル化部位、又はグリコシル化部位の占有、又はポリペプチドのグリカン及び／若しくは非糖部分の同一性、構造、組成物若しくは量、又は特定のグリコフォームの同一性及び量である。

【0046】

本明細書で使用する場合、用語「グリカン」は、少なくとも3つの糖などの糖残基のモノマー又はポリマーであり得、また直鎖又は分枝鎖であり得る（例えば α 1, 3アーム及び α 1, 6アームを有する）糖である。「グリカン」は、天然糖残基（例えばグルコース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルノイラミン酸、ガラクトース、マンノース、フコース、ヘキソース、アラビノース、リボース、キシロースなど）及び／又は変性糖（例えば2'-フルオロリボース、2'-デオキシリボース、ホスホマンノース、6'-スルホN-アセチルグルコサミンなど）を含み得る。用語「グリカン」は、糖残基のホモ及びヘテロポリマーを含む。用語「グリカン」はまた、複合糖質の（例えば糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカンなどの）グリカン成分を包含する。該用語はまた、複合糖質から切断されているか又はそれ以外では放出されているグリカンを含む、遊離グリカンを含む。

30

【0047】

40

本明細書で使用する場合、用語「糖タンパク質」は、1つ以上の糖部分（即ちグリカン）に共有結合的に結合されたペプチド骨格を含有するタンパク質を指す。糖部分は、単糖、二糖、オリゴ糖、及び／又は多糖の形態であってもよい。糖部分は、糖残基の単一の非分枝鎖を含んでもよく、又は1つ以上の分枝鎖を含んでもよい。糖タンパク質は、O-結合糖部分及び／又はN-結合糖部分を含有し得る。多糖は、セリン若しくはトレオニン（O-グリコシル化ポリペプチド）のOH基又はアスパラギン（N-グリコシル化ポリペプチド）のアミド基（NH₂）のいずれかを介して結合している。糖タンパク質は、宿主細胞に対して相同であってもよい、又は好ましくはそれを発現する宿主細胞に対して異種、即ち外来であってもよい（例えば、CHO細胞によって産生されるヒトタンパク質）。

【0048】

50

用語「複合糖質」は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの糖部分が少なくとも1つの他の部分に共有結合的に結合された全ての分子を包含する。該用語は、具体的には、例えば、N-結合糖タンパク質、O-結合糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカンなどを含む、共有結合的に結合された糖部分を有する全ての生体分子を包含する。

【0049】

本明細書で使用する場合、用語「グリコシル化パターン」は、特定の試料上に存在するグリカン構造のセットを指す。例えば、特定の複合糖質（例えば糖タンパク質）又は複合糖質のセット（例えば糖タンパク質のセット）は、グリコシル化パターンを有することになる。いくつかの実施形態では、細胞表面グリカンのグリコシル化パターンが参照される。グリコシル化パターンは、例えば、グリカンの同一性、個別のグリカン若しくは特定タイプのグリカンの量（絶対又は相対）、グリコシル化部位の占有度など、又はこのようなパラメータの組み合わせによって特徴づけることができる。

【0050】

本明細書で使用する場合、受容体（例えば、ネイティブIL-15R α 又はIL-15受容体 $\beta\gamma$ ）及びリガンド（例えば、ネイティブIL-15）相互作用の文脈において用語「特異的に結合する」、「特異的に認識する」及び類似の用語は、リガンド及び受容体間の特異的結合又は会合を指す。好ましくは、リガンドは、他の分子よりも受容体についての高い親和性を有する。具体的な実施形態では、リガンドは、ネイティブIL-15であり、ネイティブ受容体は、IL-15R α である。別の具体的な実施形態では、リガンドは、ネイティブIL-15／IL-15R α 複合体であり、ネイティブ受容体は、 $\beta\gamma$ 受容体複合体である。更なる実施形態では、IL-15／IL-15R α 複合体は、 $\beta\gamma$ 受容体複合体に結合し、IL-15媒介シグナル伝達を活性化させる。受容体に特異的に結合するリガンドは、例えば、免疫アッセイ、表面プラズモン共鳴、例えばBIAcore、又は当業者に公知の他の技術により同定することができる。

【0051】

本明細書で使用する場合、天然源、例えば細胞から得ることができる化合物又は薬剤（ポリペプチドなどのタンパク質性薬剤を含む）の文脈で使用される場合、「精製された」及び「単離された」という用語は、天然源、例えば環境由来の土壌粒子、鉱物、化学物質、及び／又はこれらに限定されるわけではないが、細胞に存在する細胞片、細胞壁材料、膜、細胞小器官、核酸のバルク、炭水化物、タンパク質、及び／又は脂質などの天然源由来の細胞性材料からの混入材料を実質的に含まない化合物又は薬剤を指す。語句「天然源材料を実質的に含まない」は、調製物の単離される材料（例えば、細胞の細胞性構成要素）から分離された化合物又は薬剤の調製物を指す。このように、単離された化合物又は薬剤には、（乾燥重量による）約30%>、20%>、10%>、5%、2%、又は1%未満の細胞性材料及び／又は混入材料を有する化合物又は薬剤の調製物が含まれる。

【0052】

IL-15

本明細書において使用される用語「IL-15」及び「インターロイキン-15」は、野生型IL-15又はIL-15誘導体を指す。タンパク質又はポリペプチドに関して本明細書において使用される用語「野生型IL-15」及び「野生型インターロイキン-15」は、任意の哺乳動物インターロイキン-15アミノ酸配列、例として未成熟又は前駆体及び成熟形態を指す。野生型哺乳動物インターロイキン-15の種々の種のアミノ酸配列についてのGeneBankアクセッション番号の非限定的な例としては、NP_000576（ヒト、未成熟形態）、CAA62616（ヒト、未成熟形態）、NP_001009207（イエネコ（*Felis catus*）、未成熟形態）、AAB94536（ドブネズミ（*Rattus norvegicus*）、未成熟形態）、AAB41697（ドブネズミ（*Rattus norvegicus*）、未成熟形態）、NP_032383（ハツカネズミ（*Mus musculus*）、未成熟形態）、AAR19080（イヌ）、AAB60398（アカゲザル（*Macaca mulatta*）、未成熟形態）、AAI00964（ヒト、未成熟形態）、AAH23698（ハツカネズミ（*Mu*

s m u s c u l u s)、未成熟形態)、及びA A H 1 8 1 4 9 (ヒト)が挙げられる。表1で配列番号1に提供される長鎖シグナルペプチド(下線)及び成熟ヒト野生型I L - 1 5 (イタリック)を含むヒトI L - 1 5の未成熟/前駆体形態のアミノ酸配列。一部の実施形態において、野生型I L - 1 5は、哺乳動物I L - 1 5の未成熟又は前駆体形態である。他の実施形態において、I L - 1 5は、哺乳動物I L - 1 5の成熟形態である。具体的な実施形態において、野生型I L - 1 5は、ヒトI L - 1 5の前駆体形態である。別の実施形態において、野生型I L - 1 5は、ヒトI L - 1 5の成熟形態である。一実施形態において、野生型I L - 1 5タンパク質/ポリペプチドは、単離又は精製されている。

【0053】

特定の実施形態では、成熟ヒトI L - 1 5は、
【化1】

10

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISLESG
DASIHDVTENLILANNLSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFIN
TS (配列番号2)

のアミノ酸配列を含む。

【0054】

タンパク質又はポリペプチドに関して本明細書において使用される用語「I L - 1 5 誘導体」及び「インターロイキン-1 5 誘導体」は、(a)野生型哺乳動物I L - 1 5 ポリペプチドと少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%又は少なくとも99%同一であるポリペプチド；(b)野生型哺乳動物I L - 1 5 ポリペプチドに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個又はそれ以上のアミノ酸突然変異(すなわち、付加、欠失及び/又は置換)を含有するポリペプチド；及び/又は(c)野生型哺乳動物I L - 1 5 ポリペプチドの断片を指す。I L - 1 5 誘導体としては、哺乳動物I L - 1 5 ポリペプチドの成熟形態のアミノ酸配列及び異種シグナルペプチドアミノ酸配列を含むポリペプチドも挙げられる。一実施形態において、I L - 1 5 誘導体は、野生型ヒトI L - 1 5 ポリペプチドの誘導体である。別の実施形態において、I L - 1 5 誘導体は、ヒトI L - 1 5 ポリペプチドの未成熟又は前駆体形態の誘導体である。別の実施形態において、I L - 1 5 誘導体は、ヒトI L - 1 5 ポリペプチドの成熟形態の誘導体である。別の実施形態において、I L - 1 5 誘導体は、例えば、Z h u e t a l . , (2 0 0 9) , J . I m m u n o l . 1 8 3 : 3 5 9 8 又は米国特許第8, 1 6 3, 8 7 9号明細書に記載のI L - 1 5 N 7 2 Dである。別の実施形態において、I L - 1 5 誘導体は、米国特許第8, 1 6 3, 8 7 9号明細書に記載のI L - 1 5 バリエーションのものである。一実施形態において、I L - 1 5 誘導体は、単離又は精製されている。

20

30

【0055】

好適には、I L - 1 5 誘導体は、当該技術分野において周知のアッセイ、例えば、E L I S A、S P R (例えばB I A c o r e (商標))、共免疫沈降により計測してI L - 1 5 R αポリペプチドに結合する野生型哺乳動物I L - 1 5 ポリペプチドの機能の少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%又は少なくとも99%を保持する。好適には、I L - 1 5 誘導体は、当該技術分野において既知のアッセイ、例えば、電気泳動移動度シフトアッセイ、E L I S A又は他の免疫アッセイにより計測してI L - 1 5 媒介シグナル伝達を誘導する野生型哺乳動物I L - 1 5 ポリペプチドの機能の少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%又は少なくとも99%を保持する。好適には、I L - 1 5 誘導体は、例えば、当該技術分野において既知のリガンド/受容体結合アッセイにより評価してI L - 1 5 R α及び/又はI L - 1 5 R β

40

50

γ に結合する。同一性パーセントは、当業者に公知の任意の方法を使用して、上記の通り決定することができる。

【0056】

IL-15Rα

本明細書において使用される用語「IL-15Rα」及び「インターロイキン-15受容体アルファ」は、野生型IL-15Rα、IL-15Rα誘導体、又は野生型IL-15Rα及びIL-15Rα誘導体を指す。タンパク質又はポリペプチドに関して本明細書において使用される用語「野生型IL-15Rα」及び「野生型インターロイキン-15受容体アルファ」は、任意の哺乳動物インターロイキン-15受容体アルファ（「IL-15Rα」）アミノ酸配列、例として、未成熟又は前駆体及び成熟形態及びアイソフォームを指す。種々の野生型哺乳動物IL-15Rαのアミノ酸配列についてのGeneBankアクセッション番号の非限定的な例としては、NP_002180（ヒト）、ABK41438（アカゲザル（Macaca mulatta））、NP_032384（ハツカネズミ（Mus musculus））、Q60819（ハツカネズミ（Mus musculus））、CAI41082（ヒト）が挙げられる。表1の配列番号3に提供されるシグナルペプチド（下線）及び成熟ヒト野生型IL-15Rα（イタリック）を含む全長ヒトIL-15Rαの未成熟形態のアミノ酸配列。表1の配列番号4に提供されるシグナルペプチド（下線）及び成熟ヒト可溶性IL-15Rα（イタリック）を含む可溶性ヒトIL-15Rαの未成熟形態のアミノ酸配列。一部の実施形態において、野生型IL-15Rαは、哺乳動物IL-15Rαポリペプチドの未成熟形態である。他の実施形態において、野生型IL-15Rαは、哺乳動物IL-15Rαポリペプチドの成熟形態である。ある実施形態において、野生型IL-15Rαは、哺乳動物IL-15Rαポリペプチドの可溶性形態である。他の実施形態において、野生型IL-15Rαは、哺乳動物IL-15Rαポリペプチドの全長形態である。具体的な実施形態において、野生型IL-15Rαは、ヒトIL-15Rαポリペプチドの未成熟形態である。別の実施形態において、野生型IL-15Rαは、ヒトIL-15Rαポリペプチドの成熟形態である。ある実施形態において、野生型IL-15Rαは、ヒトIL-15Rαポリペプチドの可溶性形態である。他の実施形態において、野生型IL-15Rαは、ヒトIL-15Rαポリペプチドの全長形態である。一実施形態において、野生型IL-15Rαタンパク質又はポリペプチドは、単離又は精製されている。

10

20

30

【0057】

特定の実施形態では、ヒトIL-15Rαの可溶性形態は、

【化2】

ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAH
WTTPSLKICIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAA
TTAAIVPGSQLMPSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVY
PQG (配列番号5)

のアミノ酸配列を含む。

40

【0058】

タンパク質又はポリペプチドに関して本明細書において使用される用語「IL-15Rα誘導体」及び「インターロイキン-15受容体アルファ誘導体」は、（a）野生型哺乳動物IL-15ポリペプチドと少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%又は少なくとも99%同一であるポリペプチド；（b）野生型哺乳動物IL-15Rαポリペプチドに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個又はそれ以上のアミノ酸突然変異（すなわち、付加、欠失及び／又は置換）を含有するポリペプチド；（c）野生型哺乳動物IL-15Rαポリペプチドの断片；及び／又は（d）本明細書に記載の規定のIL-15Rα誘導体を指す。IL-15Rα

50

誘導体としては、哺乳動物 IL-15R α ポリペプチドの成熟形態のアミノ酸配列及び異種シグナルペプチドアミノ酸配列を含むポリペプチドも挙げられる。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、野生型ヒト IL-15R α ポリペプチドの誘導体である。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、ヒト IL-15 ポリペプチドの未成熟形態の誘導体である。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、ヒト IL-15R α ポリペプチドの成熟形態の誘導体である。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、哺乳動物 IL-15R α ポリペプチドの可溶性形態である。換言すると、ある実施形態において、IL-15R α 誘導体としては、哺乳動物 IL-15R α の可溶性形態が挙げられ、それらの可溶性形態は天然存在でない。IL-15R α 誘導体の他の例としては、ヒト IL-15R α のトランケート可溶性形態が挙げられる。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、精製又は単離されている。

10

【0059】

好適には、IL-15R α 誘導体は、当該技術分野において既知のアッセイ、例えば、ELISA、SPR (BIAcore (商標))、共免疫沈降により計測して IL-15 ポリペプチドに結合する野生型哺乳動物 IL-15R α ポリペプチドの機能の少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98% 又は少なくとも 99% を保持する。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、当該技術分野において既知のアッセイ、例えば、電気泳動移動度シフトアッセイ、ELISA 及び他の免疫アッセイにより計測して IL-15 媒介シグナル伝達を誘導する野生型哺乳動物 IL-15R α ポリペプチドの機能の少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98% 又は少なくとも 99% を保持する。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、当該技術分野において既知の方法、ELISA などにより評価して IL-15 に結合する。

20

【0060】

ヒト IL-15R α の可溶性形態が本明細書に提供される。ヒト IL-15R α のトランケート可溶性形態である規定の IL-15R α 誘導体も本明細書に提供される。これらの規定の IL-15R α 誘導体及びヒト IL-15R α の可溶性形態は、部分的には、ヒト IL-15R α のタンパク質分解開裂部位の同定をベースとする。IL-15R α のグリコシル化に基づき特徴づけされる IL-15R α の可溶性形態が本明細書にさらに提供される。

30

【0061】

ヒト IL-15R α のタンパク質分解開裂は、野生型全長ヒト IL-15R α の未成熟形態の提供されるアミノ酸配列中で太字で示され、下線が付される、Gly 170 と His 171 との間で生じる：

【化3】

MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG
ITCPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA
TNVAHWTTPS LKCRDPALV HQRPAAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA
ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS QLMPSKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS
HQPPGVYPQG HSDTTVAIST STVLLCGLSA VSLACYLKS RQTPPLASVE
MEAMEALPVT WGTSSRDEDL ENCSHHL

40

(表 1 の配列番号 3)

【0062】

したがって、ヒト IL-15R α の可溶性形態 (例えば、ヒト IL-15R α の精製可溶性形態) であって、ヒト IL-15R α の可溶性形態のアミノ酸配列が野生型膜結合ヒト IL-15R α のタンパク質分解開裂の部位において終結するヒト IL-15R α の可溶性形態が本明細書に提供される。一実施形態において、ヒト IL-15R α の可溶性形

50

態（例えば、ヒトIL-15R α の精製可溶性形態）であって、ヒトIL-15R α の可溶性形態のアミノ酸配列が、PQG（表1の配列番号11）（Gは、Gly170である）で終結するヒトIL-15R α の可溶性形態が本明細書に提供される。一実施形態において、表1の配列番号4に示されるアミノ酸配列を有するヒトIL-15R α の可溶性形態（例えば、ヒトIL-15R α の精製可溶性形態）が本明細書に提供される。一実施形態において、（i）表1の配列番号4と少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%又は少なくとも99%同一であり；（ii）アミノ酸配列PQG（表1の配列番号11）で終結するポリペプチドであるIL-15R α 誘導体（例えば、IL-15R α 誘導体の精製及び／又は可溶性形態）が本明細書に提供される。一実施形態において、表1の配列番号5のアミノ酸配列を有するヒトIL-15R α （例えば、ヒトIL-15R α の精製可溶性形態）の可溶性形態が本明細書に提供される。一部の実施形態において、表1の配列番号5と少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%又は少なくとも99%同一であるポリペプチドであるIL-15R α 誘導体（例えば、IL-15R α 誘導体の精製及び／又は可溶性形態）であって、場合により、IL-15R α 誘導体の可溶性形態のアミノ酸配列がPQG（表1の配列番号11）で終結するIL-15R α 誘導体が本明細書に提供される。

10

20

30

40

50

【0063】

一実施形態において、ヒトIL-15R α のIL-15R α 誘導体であって、可溶性であり：（a）IL-15R α 誘導体のC末端における最後のアミノ酸がアミノ酸残基PQGHSDTT（表1の配列番号6）からなり；（b）IL-15R α 誘導体のC末端における最後のアミノ酸がアミノ酸残基PQGHSDT（表1の配列番号7）からなり；（c）IL-15R α 誘導体のC末端における最後のアミノ酸がアミノ酸残基PQGHSD（表1の配列番号8）からなり；（d）IL-15R α 誘導体のC末端における最後のアミノ酸がアミノ酸残基PQGHS（表1の配列番号9）からなり；又は（e）IL-15R α 誘導体のC末端における最後のアミノ酸がアミノ酸残基PQGH（表1の配列番号10）からなるIL-15R α 誘導体が本明細書に提供される。一実施形態において、これらのIL-15R α 誘導体のアミノ酸配列は、表1の配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である。一実施形態において、これらのIL-15R α 誘導体は精製されている。

【0064】

また、IL-15R α のグリコシル化形態（例えば、IL-15R α の精製グリコシル化形態）であって、IL-15R α のグリコシル化が、当業者に公知の技術により評価してIL-15R α の質量（分子量）の少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、又は20%～25%、20%～30%、25%～30%、25%～35%、30%～35%、30%～40%、35%～40%、35%～45%、40%～50%、45%～50%、20%～40%、若しくは25%～50%を占めるIL-15R α のグリコシル化形態も本明細書に提供される。IL-15R α のグリコシル化が占めるIL-15R α （例えば、精製IL-15R α ）の質量（分子量）の割合は、例えば、限定されるものではないが、ゲル電気泳動及びゲルの定量的密度測定、並びにIL-15R α のグリコシル化形態（例えば、IL-15R α の精製グリコシル化形態）と、IL-15R α の非グリコシル化形態（例えば、IL-15R α の精製非グリコシル化形態）との平均質量（分子量）の比較を使用して決定することができる。一実施形態において、IL-15R α （例えば、精製IL-15R α ）の平均質量（分子量）は、マトリックスとしてシナピン酸を使用するCovalX HM-1高質量検出器を備えるVoyager De-Pro上でMALDI-TOF MSスペクトルを使用して決定され、IL-15R α のグリコシル化形態（例えば、IL-15R α の精製グリコシル化形態）の質量をIL-15R α の非グリコシル化形態（例えば、IL-15R α の精製非グリコシル化形態）の質量と比較して

グリコシル化が占める質量の割合を決定する。

【0065】

また、IL-15R α のグリコシル化形態であって、IL-15R α があるアミノ酸残基においてグリコシル化（N-又はO-グリコシル化）されているIL-15R α のグリコシル化形態も本明細書に提供される。一実施形態において、以下のグリコシル化部位：

(i) IL-15R α 中のアミノ酸配列

【化4】

NWELTASASHQPPGVYPQG

10

(表1の配列番号13)の5位におけるトレオニン上のO-グリコシル化；(ii) IL-15R α 中のアミノ酸配列

【化5】

NWELTASASHQPPGVYPQG

(表1の配列番号13)の7位におけるセリン上のO-グリコシル化；(iii) IL-15R α 中のアミノ酸配列

【化6】

ITCPPPMSEVEHADIWVK

20

(表1の配列番号14)の8位におけるセリン上、又はIL-15R α 中のアミノ酸配列

【化7】

ITCPPPMSEVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS

(表1の配列番号15)の8位のセリン上のN-グリコシル化；(iv) IL-15R α 中のアミノ酸配列ITCPPPMSEVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS (表1の配列番号15)のSer18上のN-グリコシル化；(v) IL-15R α 中のアミノ酸配列

30

【化8】

ITCPPPMSEVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS

(表1の配列番号15)の20位におけるセリン上のN-グリコシル化；(vi) IL-15R α 中のアミノ酸配列

【化9】

ITCPPPMSEVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS

40

(表1の配列番号15)の23位におけるセリン上のN-グリコシル化；及び／又は(vii) IL-15R α 中のアミノ酸配列

【化10】

ITCPPPMSEVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS

(表1の配列番号15)の31位におけるセリン上のN-グリコシル化の1、2、3、4、5、6、7つ、又は全てにおいてグリコシル化されているヒトIL-15R α が本明細書に提供される。一実施形態において、グリコシル化IL-15R α は、野生型ヒトIL

50

IL-15R α である。一実施形態において、グリコシル化IL-15R α は、ヒトIL-15R α のIL-15R α 誘導体である。一実施形態において、グリコシル化IL-15R α は、野生型可溶性ヒトIL-15R α 、例えば、表1の配列番号4又は5である。一実施形態において、グリコシル化IL-15R α は、ヒトIL-15R α の可溶性形態であるIL-15R α 誘導体である。一実施形態において、グリコシル化IL-15R α は、精製又は単離されている。

【0066】

IL-15／IL-15R α 複合体

本明細書において使用される用語「IL-15／IL-15R α 複合体」、「IL-15／IL-15R α ヘテロ複合体」又は「hetIL-15」は、互いに共有又は非共有結合しているIL-15及びIL-15R α を含む複合体を指す。好ましい実施形態において、IL-15R α は、IL-15についての比較的高い親和性、例えば、当該技術分野において公知の技術、例えば、KinExAアッセイ、プラズマ表面共鳴（例えば、BIACore（商標）アッセイ）により計測して10～50pMのK_Dを有する。一実施形態において、IL-15／IL-15R α 複合体は、当該技術分野において周知のアッセイ、例えば、電気泳動移動度シフトアッセイ、ELISA及び他の免疫アッセイにより計測してIL-15媒介シグナル伝達を誘導する。一実施形態において、IL-15／IL-15R α 複合体は、 $\beta\gamma$ 鎖に特異的に結合する能力を保持する。一実施形態において、IL-15／IL-15R α 複合体は、細胞から単離されている。

【0067】

IL-15受容体の $\beta\gamma$ サブユニットに結合し、IL-15シグナル伝達（例えば、Jak／Statシグナル伝達）を誘導し、IL-15媒介免疫機能を向上させる複合体であって、インターロイキン-15受容体アルファ（「IL-15R α 」）（本明細書では「IL-15／IL-15R α 複合体」若しくは「IL-15／IL-15R α ヘテロ複合体」ともいう）に共有又は非共有結合しているIL-15を含む複合体が本明細書に提供される。IL-15／IL-15R α 複合体は、 $\beta\gamma$ 受容体複合体に結合することができる。

【0068】

IL-15／IL-15R α 複合体は、野生型IL-15又はIL-15誘導体及び野生型IL-15R α 又はIL-15R α 誘導体から構成されることができる。一実施形態において、IL-15／IL-15R α 複合体は、野生型IL-15又はIL-15誘導体及び上記のIL-15R α を含む。

【0069】

一実施形態において、IL-15／IL-15R α 複合体は、ヒトIL-15R α の可溶性形態と複合体化したヒトIL-15を含む。複合体は、IL-15R α の可溶性形態に共有結合又は非共有結合したIL-15を含み得る。好ましい実施形態では、ヒトIL-15は、IL-15R α の可溶性形態に非共有結合している。特に好ましい実施形態では、IL-15／IL-15R α 複合体は、配列番号5を含むヒトIL-15R α の可溶性形態に非共有結合した配列番号2を含むヒトIL-15を含む。

【0070】

一実施形態において、IL-15／IL-15R α 複合体は、野生型IL-15又はIL-15R α 誘導体及び可溶性IL-15R α （例えば、野生型可溶性ヒトIL-15R α ）を含む。一実施形態において、IL-15／IL-15R α 複合体は、IL-15誘導体及びIL-15R α 誘導体から構成される。一実施形態において、IL-15／IL-15R α 複合体は、野生型IL-15及びIL-15R α 誘導体から構成される。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、IL-15R α の可溶性形態である。IL-15R α の可溶性形態の具体例は、上記のものである。一実施形態において、IL-15R α の可溶性形態は、野生型IL-15R α の膜貫通ドメイン、及び場合により、野生型IL-15R α の細胞内ドメインを欠く。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、野生型IL-15R α の細胞外ドメイン又はその断片である。一実施形態において、I

IL-15R α 誘導体は、野生型IL-15R α のsushiドメイン又はエキソン2を含む細胞外ドメインの断片である。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、野生型IL-15R α のsushiドメイン又はエキソン2を含む細胞外ドメインの断片及びエキソン3によりコードされる少なくとも1つのアミノ酸を含む。一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、野生型IL-15R α のsushiドメイン又はエキソン2を含む細胞外ドメインの断片及びIL-15R α ヒンジ領域又はその断片を含む。ある実施形態において、IL-15R α は、表1の配列番号5のアミノ酸配列を含む。

【0071】

一実施形態において、IL-15R α 誘導体は、野生型IL-15R α を開裂させる内因性プロテアーゼによる開裂を阻害する細胞外ドメイン開裂部位中の突然変異を含む。一実施形態において、IL-15R α の細胞外ドメイン開裂部位は、異種の公知のプロテアーゼにより認識及び開裂される開裂部位により置き換えられている。

10

【0072】

一実施形態において、IL-15は、例えば、国際公開第2007/084342号パンフレット及び国際公開第2010/020047号パンフレット；並びに米国特許第5,965,726号明細書；同第6,174,666号明細書；同第6,291,664号明細書；同第6,414,132号明細書；及び同第6,794,498号明細書に記載の方法を使用してIL-15の発現を向上させるために最適化された核酸配列によりコードされる。

【0073】

一実施形態において、表1の配列番号13、14及び15を参照して上記のグリコシル化部位の1、2、3、4、5、6、7つ、又は全てにおいてグリコシル化されているヒトIL-15R α を含むIL-15/IL-15R α 複合体が本明細書に提供される。一実施形態において、グリコシル化IL-15R α は、野生型ヒトIL-15R α である。一実施形態において、グリコシル化IL-15R α は、ヒトIL-15R α のIL-15R α 誘導体である。一実施形態において、グリコシル化IL-15R α は、野生型可溶性ヒトIL-15R α 、例えば、表1の配列番号4又は5である。一実施形態において、グリコシル化IL-15R α は、ヒトIL-15R α の可溶性形態であるIL-15R α 誘導体である。一実施形態において、IL-15/IL-15R α 複合体は、精製又は単離されている。

20

30

【0074】

IL-15及びIL-15R α に加え、IL-15/IL-15R α 複合体は、異種分子を含み得る。一部の実施形態において、異種分子は、タンパク質安定性を増加させる。このような分子の非限定的な例としては、IL-15又はIL-15R α のインビボ半減期を増加させるポリエチレングリコール(PEG)、IgG免疫グロブリンのFcドメイン若しくはその断片、又はアルブミンが挙げられる。一部の実施形態において、IL-15R α は、免疫グロブリン(例えば、IgG1)のFcドメイン又はその断片にコンジュゲート/融合している。具体的な実施形態において、IL-15R α Fc融合タンパク質は、表1の配列番号16又は17のアミノ酸配列を含む。別の実施形態において、IL-15R α Fc融合タンパク質は、Han et al., (2011), Cytokine 56:804-810、米国特許第8,507,222号明細書又は米国特許第8,124,084号明細書に記載のIL-15R α /Fc融合タンパク質である。異種分子を含むそれらのIL-15/IL-15R α 複合体において、異種分子は、IL-15及び/又はIL-15R α にコンジュゲートすることができる。一実施形態において、異種分子は、IL-15R α にコンジュゲートしている。別の実施形態において、異種分子は、IL-15にコンジュゲートしている。別の実施形態では、異種分子はIL-15R α に結合し、IL-15に結合している。

40

【0075】

50

【表 1】

表1 配列表

配列番号	説明	配列
1	ヒト IL-15(シグナルペプチドは下線が引かれている)	MRISKPIILRSISIQCYLCLLNSIIFLTEAGIIVTILGCFSAQLPKTE ANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLF LQVISLES GDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEKN IKEFLQSFVHIVQMFINIS

10

【0076】

【表 2】

2	成熟ヒトネイティブ IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL LELQVISLES GDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECEEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINIS
3	ヒト IL-15R α (シグナルペプチドは下線が引かれている)	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSTEHADIW VKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSITECVLNKATNVAHWITPSLKC IRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPEISLSPSGKEPAASSPSSNNTAA TTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASAS HQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSRQTPPLAS VEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLNCSHHL
4	ヒト可溶性 IL-15R α (シグナルペプチドは下線が引かれている)	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSTEHADIW VKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSITECVLNKATNVAHWITPSLKC IRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPEISLSPSGKEPAASSPSSNNTAA TTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASAS HQPPGVYPQGH
5	成熟ヒト可溶性 IL-15R α	ITCPPPMSTEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSITEC VLNKA TNVAHWITPSLKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQP ESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEI SSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGH
6	可溶性ヒト IL-15R α の C-末端	PQGHSDTT
7	可溶性ヒト IL-15R α の C-末端	PQGHSDT
8	可溶性ヒト IL-15R α の C-末端	PQGHSD
9	可溶性ヒト IL-15R α の C-末端	PQGH
10	可溶性ヒト IL-15R α の C-末端	PQGH
11	可溶性ヒト IL-15R α の C-末端	PQG

20

30

40

【0077】

50

【表 3】

12	ヒト可溶性 IL-15R α	ITCPPPMMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTTPSLKCIRDPAIVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
13	IL-15R α O-グリコシル化	NWELTASASHQPPGVYPQG
14	IL-15R α N-グリコシル化	ITCPPPMMSVEHADIWVK
15	IL-15R α N-グリコシル化	ITCPPPMMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS
16	合成 sIL-15R α Fc 融合タンパク質 huIL15sRa205-Fc	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTTPSLKCIRDPAIVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
17	合成 sIL-15R α Fc 融合タンパク質 huIL15sRa200-Fc	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTTPSLKCIRDPAIVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGPCKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

10

20

30

【0078】

IL-15 / IL-15R α 複合体の構成成分は、非共有結合若しくは共有結合のいずれかを使用して（例えば、ペプチド結合を介してアミノ酸配列を組み合わせることにより）直接融合することができ、及び／又は1つ以上のリンカーを使用して組み合わせることができる。IL-15 / IL-15R α 複合体の調製に好適なリンカーは、2つ以上の構成成分と一緒に結合し得るペプチド、アルキル基、化学置換アルキル基、ポリマー、又は任意の他の共有結合若しくは非共有結合化学物質を含む。ポリマーリンカーは、当該技術分野において公知の任意のポリマー、例として、ポリエチレングリコール（PEG）を含む。一部の実施形態において、リンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個又はそれ以上のアミノ酸長のペプチドである。一実施形態において、リンカーは、IL-15R α に結合するIL-15の能力を保存するほど十分長い。他の実施形態において、リンカーは、 $\beta\gamma$ 受容体複合体に結合し、IL-15シグナル伝達を媒介するアゴニストとして作用するIL-15 / IL-15R α 複合体の能力を保存するほど十分長い。

40

【0079】

一部の実施形態において、IL-15 / IL-15R α 複合体は、本明細書に記載の方法における使用前（例えば、細胞をIL-15 / IL-15R α 複合体と接触させる前又は対象へのIL-15 / IL-15R α 複合体の投与前）、プレカップリングする。他の

50

実施形態において、IL-15 / IL-15 R α 複合体は、本明細書に記載の方法における使用前にプレカップリングしない。

【0080】

具体的な実施形態において、IL-15 / IL-15 R α 複合体は、当該技術分野において既知のアッセイ、例えば、ELISPOT、ELISA、及び細胞増殖アッセイを使用してIL-15 / IL-15 R α 複合体が投与されない対象における免疫機能に対して対象における免疫機能を少なくとも99%、少なくとも95%、少なくとも90%、少なくとも85%、少なくとも80%、少なくとも75%、少なくとも70%、少なくとも60%、少なくとも50%、少なくとも45%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも35%、少なくとも30%、少なくとも25%、少なくとも20%、又は少なくとも10%だけ向上させ、又は誘導する。一実施形態において、免疫機能は、サイトカイン放出（例えば、インターフェローンガンマ、IL-2、IL-5、IL-10、IL-12、又はトランスフォーミング成長因子（TGF）-ベータ）である。一部の実施形態において、IL-15 媒介免疫機能は、NK細胞増殖であり、それは、例えば、フローサイトメトリーによりアッセイしてNK細胞のマーカー（例えば、CD56）を発現する細胞の数を検出することができる。一部の実施形態において、IL-15 媒介免疫機能は、抗体産生であり、それは、例えば、ELISAによりアッセイすることができる。一部の実施形態において、IL-15 媒介免疫機能は、エフェクター機能であり、それは、例えば、細胞毒性アッセイ又は当該技術分野において既知の他のアッセイによりアッセイすることができる。

10

20

【0081】

具体的な実施形態において、IL-15 / IL-15 R α 複合体により向上される免疫機能の例としては、リンパ球の増殖／拡大（例えば、リンパ球数の増加）、リンパ球のアポトーシスの阻害、樹状細胞（又は抗原提示細胞）の活性化、及び／又は抗原提示が挙げられる。特定の実施形態において、IL-15 / IL-15 R α 複合体により向上される免疫機能は、CD4⁺T細胞（例えば、Th1及びTh2ヘルパーT細胞）、CD8⁺T細胞（例えば、細胞傷害性Tリンパ球、アルファ／ベータT細胞、及びガンマ／デルタT細胞）、B細胞（例えば、形質細胞）、メモリーT細胞、メモリーB細胞、樹状細胞（未成熟又は成熟）、抗原提示細胞、マクロファージ、マスト細胞、ナチュラルキラーT細胞（NK細胞）、腫瘍常在性T細胞、CD122⁺T細胞、又はナチュラルキラー細胞（NK細胞）の数の増殖／拡大又はそれらの活性化である。一実施形態において、IL-15 / IL-15 R α 複合体は、リンパ球前駆細胞の増殖／拡大又はその数を向上させる。一部の実施形態において、IL-15 / IL-15 R α 複合体は、CD4⁺T細胞（例えば、Th1及びTh2ヘルパーT細胞）、CD8⁺T細胞（例えば、細胞傷害性Tリンパ球、アルファ／ベータT細胞、及びガンマ／デルタT細胞）、B細胞（例えば、形質細胞）、メモリーT細胞、メモリーB細胞、樹状細胞（未成熟又は成熟）、抗原提示細胞、マクロファージ、マスト細胞、ナチュラルキラーT細胞（NK細胞）、腫瘍常在性T細胞、CD122⁺T細胞、又はナチュラルキラー細胞（NK細胞）の数を、陰性対照（例えば、本明細書に記載のIL-15 / IL-15 R α 複合体により処理もされず、それと培養もされず、それと接触もされないそれぞれの細胞の数）に対しておよそ1倍、およそ2倍、およそ3倍、およそ4倍、およそ5倍、およそ6倍、およそ7倍、およそ8倍、およそ9倍、およそ10倍、およそ20倍又はそれ以上だけ増加させる。

30

40

【0082】

具体的な実施形態において、IL-15 / IL-15 R α 複合体は、ブドウ球菌エンテロトキシンB（SEB）により活性化される全血上のIL-2の発現を増加させる。例えば、IL-15 / IL-15 R α 複合体は、SEBを単独で使った場合のIL-2の発現と比較してIL-2の発現を少なくとも約2倍、約3倍、約4倍、又は約5倍だけ増加させる。

【0083】

本発明で使用する場合、用語「対象」及び「患者」は、任意のヒト又は非ヒト動物を含

50

む。用語「非ヒト動物」は、全ての脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類など、哺乳類及び非哺乳類を含む。好ましい実施形態では、対象はヒト患者である。用語「対象」及び「患者」は、本明細書では同じ意味で用いられる。

【0084】

用語「医薬製剤」又は「医薬組成物」は、例えば本明細書に記載されるヘテロ二量体 IL-15 / IL-15 R α 複合体を複合体の生物学的活性を有効にするような形態で含有する調製物であって、製剤が投与される対象に許容できないほど毒性である追加の成分を含まない調製物を指す。

【0085】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比と同程度の過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答及び他の問題のある合併症を伴わずに対象、例えば哺乳動物又はヒトの組織と接触するのに好適であり、有効成分の生物学的活性の有効性を妨げない化合物、材料、組成物、及び／又は剤形のことを指す。

【0086】

例えば IL-15 / IL-15 R α 複合体又は別の薬剤などの化合物に関して「投与する」という用語は、任意の経路による患者へのその化合物の送達を指すために使用される。

【0087】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」は、患者（ヒトなど）への単回又は複数回投与により、障害若しくは再発性障害のうちの少なくとも1つの症状を、治療、予防、発症の予防、治癒、遅延、重症度の軽減、改善するために有効である、又はそのような治療がない場合に予想される以上に患者の生存を延長する、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体の量を指す。単独で投与される個々の有効成分（例えば、本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体）に適用される場合、この用語は、その成分単独を指す。組み合わせに適用される場合、この用語は、組み合わせで、連続して、又は同時に投与されるかどうかにかかわらず、治療効果をもたらす有効成分の組み合わせ量を指す。

【0088】

「組み合わせ」又は「との組み合わせで」は、治療法又は治療剤が同時に投与され、及び／又は送達のために一緒に製剤化されなければならないことを意味するものではないが、それらの送達方法は本明細書に記載の範囲内である。組み合わせにおける治療剤は、1つ以上の他の追加の治療法又は治療剤と同時に、それよりも前に、又はその後に投与することができる。治療剤又は治療プロトコルは、任意の順序で投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量で、及び／又は時間スケジュールで投与される。この組み合わせにおいて利用される追加の治療剤は、単一組成物中で一緒に投与し、又は異なる組成物中で別個に投与することができることが更に認識される。一般に、組み合わせにおいて利用される追加の治療剤は、それらが個々に利用されるレベルを超過しないレベルにおいて利用されることが予測される。いくつかの実施形態では、組み合わせにおいて利用されるレベルは、個々に利用されるものよりも低い。

【0089】

用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、障害、例えば増殖性障害の進行、重症度及び／若しくは持続期間の低減若しくは改善、又は1つ以上の治療法の施与から生じる障害の1つ以上の症状（好ましくは、1つ以上の識別可能な症状）の改善を指す。例えば、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、必ずしも患者により識別可能でない少なくとも1つの計測可能な増殖性障害の身体パラメータ、例えば、腫瘍の成長の改善を指す。好適には、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、例えば、識別可能な症状の安定化による身体的な、例えば、身体パラメータの安定化による生理学的な、又はその両方のいずれかでの増殖性障害の進行の阻害を指す。好適には、用語

10

20

30

40

50

「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、腫瘍サイズ又は癌性細胞数の低減又は安定化を指す。

【0090】

用語「疾患」及び「障害」は、病態、特に病理学的病態を指すために互換的に使用される。特定の実施形態では、用語「疾患」及び「障害」は、IL-15シグナル伝達により影響を受ける疾患及び／又は免疫エフェクター応答の促進により影響を受ける疾患を指すために互換的に使用される。

【0091】

本明細書で使用する場合、用語「治療法 (therapies)」及び「治療法 (therapy)」は、疾患、例えば癌、感染性疾患、リンパ球減少、及び免疫不全、又はそれらに伴う症状の予防、治療、管理、又は改善において使用することができる任意のプロトコル、方法、組成物、製剤、及び／又は薬剤を指し得る。特定の実施形態では、用語「治療法 (therapies)」及び「治療法 (therapy)」は、当業者に公知の疾患又はそれに伴う症状の治療、管理、予防、又は改善において有用な生物療法、支持療法、及び／又は他の治療法を指す。

【0092】

用語「抗癌効果」又は「抗腫瘍効果」は、種々の手段、例として、限定されるものではないが、例えば腫瘍容積の減少、癌細胞若しくは腫瘍細胞数の減少、転移数の減少、余命の延長、癌細胞若しくは腫瘍細胞増殖の減少、癌若しくは腫瘍細胞生存の減少、又は癌性病態に伴う種々の生理学的症状の改善により顕在化され得る生物学的効果を指す。

【0093】

用語「癌」は、異常細胞の急速で無制御な成長を特徴とする疾患を指す。癌細胞は局所的に又は血流及びリンパ系を介して身体他の部分に拡散し得る。種々の癌の例は本明細書に記載され、それとしては、限定されるものではないが、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、皮膚癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、肝臓癌、脳腫瘍、リンパ腫、白血病、肺癌などが挙げられる。用語「腫瘍」及び「癌」は本明細書において互換的に使用され、例えば両方の用語は、固形及び液性、例えばびまん性又は循環腫瘍を包含する。本発明で使用する場合、用語「癌」又は「腫瘍」は、前悪性、並びに悪性の癌及び腫瘍を含む。

【0094】

本明細書において使用される用語「免疫エフェクター」又は「エフェクター機能」又は「応答」は、標的細胞の免疫攻撃を向上させ、又は促進する、例えば免疫エフェクター細胞の機能又は応答を指す。例えば、免疫エフェクター機能又は応答は、標的細胞の殺滅又はその成長若しくは増殖の阻害を促進するT細胞又はNK細胞の性質を指す。T細胞の場合、一次刺激及び共刺激は免疫エフェクター機能又は応答の例である。その他の例えば、T細胞のエフェクター機能は、細胞溶解活性又はヘルパー活性、例として、サイトカイン分泌である。

【0095】

語句「投与するための手段」は、薬剤を患者に全身投与するために利用可能な任意の器具を示すために使用され、プレフィルドシリンジ、バイアル及びシリンジ、注射ペン、オートインジェクタ、静脈内 (i.v.) 点滴及びバッグ、ポンプ、パッチポンプなどが挙げられるが、これらに限定されない。このようなアイテムを使用して、患者が薬を自己投与する（すなわち、自分に代わって薬を投与する）か、又は医師が薬を投与することができる。本開示の方法、キット、及び使用のいくつかの実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体は、i.v.経路により患者に送達される。本開示の方法、キット、及び使用のいくつかの実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体は、皮下 (s.c.) 経路により患者に送達される。

【0096】

IL-15/IL-15R α 複合体の用量が本明細書で参照される場合、用量は一本鎖IL-15の質量による。一本鎖IL-15当量は、RP-HPLC又はアミノ酸分析に

10

20

30

40

50

よって実験的に決定された特定の調製物中の (i) アミノ酸分析による IL-15 / IL-15 R α 複合体の質量、及び (ii) IL-15 と IL-15 R α の比率 (例えば、可溶性 IL-15 R α) から算出される。

【0097】

用語「医薬製品」は、容器の中に配置される医薬組成物を有する容器 (例えば、ペン、シリンジ、バッグ、ポンプなど) を意味する。「容器」は、液体又は固体医薬組成物を保持するための任意の手段、例えば、本開示の組成物を保存、輸送、及び維持するためのペン、シリンジ、バイアル、オートインジェクタ、パッチなどを意味する。開示された医薬品の一部として使用するための薬学的に許容される容器としては、シリンジ (例えば、Beckton Dickinson, Nuova Ompi, et al から入手可能)、栓付きバイアル、カートリッジ、オートインジェクタ、パッチポンプ、及び注射ペンが挙げられる。

【0098】

「安定な」組成物は、その中のタンパク質又は例えば本明細書で開示されるタンパク質複合体がその安定性 (例えば、物理的安定性及び／又は化学的安定性及び／又は生物学的活性) を保存後も本質的に保持するものである。タンパク質安定性を測定するための様々な分析技術が当該技術分野で入手でき、Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y., Pubs. (1991) 及び Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993) で概説されている。安定性は、選択された温度で選択された時間の間、測定することができる。「安定な液体医薬組成物」又は「安定な固体医薬組成物」は、冷蔵温度 (約 2℃～約 8℃) で少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、少なくとも約 2 年、若しくは少なくとも約 3 年の間；又は室温 (約 20℃～約 25℃) で少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、及び少なくとも約 1 年の間；又はストレス条件下 (約 40℃) で少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 3 カ月、及び少なくとも約 6 カ月の間保存された場合に、タンパク質、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体の有意な物理的、化学的、及び／又は生物学的変化がない医薬組成物である。様々な安定性基準を使用することができ、例えばタンパク質の 10% 以下、5% 以下が分解される (例えば、SEC 純度、RP-HPLC 純度、AEX による電荷の不均一性、CE-SDS 純度 (非還元) などによって測定したときの)。或いは、視覚分析又は比濁分析を使用することにより溶液が透明からわずかに乳白色にとどまる場合、安定性を示すことができる。或いは、組成物の濃度、pH 及びオスモル濃度が、所与の期間、例えば少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、及び少なくとも約 1 年にわたって + / - 10% 以下の変動を有する場合、安定性を示すことができる。或いは、安定性は、本明細書に記載される生物学的活性を使用して示すことができる。或いは、所与の期間、例えば少なくとも 1 カ月、少なくとも 3 カ月、少なくとも 6 カ月、少なくとも 12 カ月にわたって、1% 未満、好ましくは 0.5% 未満の凝集体が形成される (例えば、AP-SEC、DP-SEC などによって測定したときに) 場合、安定性を示し得る。或いは、2～8℃で 6 カ月の保存後に、分解生成物の形成 (RP-HPLC (不純物の合計) によって測定したとき) が、< 約 10%、< 約 15%、< 約 10%、又は < 約 5% である場合、安定性を示し得る。

【0099】

例えば、色及び／若しくは透明性 (濁度) の視覚的検査により、又は UV 光散乱、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC)、SDS-PAGE、動的光散乱 (DLS) 及び／若しくは当該技術分野で公知の他の方法によって測定したときに、凝集、沈殿及び／又は変性の有意な増加をそれが示さない場合、タンパク質、例えば IL-15 及び／若しくは IL-15 R α (例えば本明細書で開示される)、又はタンパク質複合体、例えば IL-15 / IL-15 R α 複合体 (例えば本明細書で開示される) は、医薬組成物中でその物理的安定性を保持する。加えて、例えば蛍光分光法 (三次構造を決定する)、円偏光二色性分光法 (二次及び三次構造を決定する) 及び／又は FTIR 分光法 (二次構造を決定す

10

20

30

40

50

る)によって評価したときに、タンパク質立体配座は有意に変更されているべきでない。

【0100】

有意な化学的改変をそれが示さない場合、タンパク質、例えばIL-15及び／若しくはIL-15R α （例えば本明細書で開示される）、又はタンパク質複合体、例えばIL-15／IL-15R α 複合体（例えば本明細書で開示される）は医薬組成物中でその化学的安定性を保持する。タンパク質、例えばIL-15及び／若しくはIL-15R α （例えば本明細書で開示される）、又はタンパク質複合体、例えばIL-15／IL-15R α 複合体（例えば本明細書で開示される）の化学的に改変された形を検出及び／又は定量化することによって、化学的安定性を評価することができる。タンパク質化学構造を改変することが多い分解過程には、加水分解又はクリッピング（例えばサイズ排除クロマトグラフィー〔SEC〕、SDS-PAGE、及び／又はMALDI-TOF MSなどの方法によって評価される）、酸化（例えば質量分析又はMALDI-TOF MSと併用するペプチドマッピングなどの方法によって評価される）、脱アミド（例えばカチオン交換クロマトグラフィー（CEX）、キャピラリー等電点電気泳動、ペプチドマッピング、イソアスパラギン酸測定などの方法によって評価される）、及び異性化（例えばイソアスパラギン酸の含有量、ペプチドマッピングなどの測定、又は当該技術分野で公知の他の方法によって評価される）が含まれる。

10

【0101】

タンパク質、例えばIL-15及び／若しくはIL-15R α （例えば本明細書で開示される）、又はタンパク質複合体、例えばIL-15／IL-15R α 複合体（例えば本明細書で開示される）の所与の時点での生物学的活性が、医薬組成物が調製された時点で示された生物学的活性の所定の範囲内にある場合、タンパク質、例えばIL-15及び／若しくはIL-15R α （例えば本明細書で開示される）、又はタンパク質複合体、例えばIL-15／IL-15R α 複合体（例えば本明細書で開示される）は、医薬組成物中でその生物学的活性を保持する。タンパク質、例えばIL-15及び／若しくはIL-15R α 、又はタンパク質複合体、例えばIL-15／IL-15R α 複合体の生物学的活性は、例えば、サイトカイン放出アッセイ（例えば、インターフェロン-ガンマ、IL-2、IL-5、IL-10、IL-12、又はトランスフォーミング成長因子（TGF）-ベータ）、例えばNK細胞のマーカー（例えば、CD56）を発現する細胞数を検出するためのフローサイトメトリーにより決定されるNK細胞増殖アッセイ、例えばELISAにより決定することができる抗体産生アッセイ、又は例えば細胞毒性アッセイによるエフェクター機能により決定することができる。タンパク質、例えばIL-15及び／若しくはIL-15R α 、又はタンパク質複合体、例えばIL-15／IL-15R α 複合体の生物学的活性は、例えば、U2OS IL2R β ／IL2R γ 細胞上のIL-15受容体の活性化をアッセイすることによって決定することができる。活性は、保存後に本明細書に記載されるタンパク質、例えばIL-15及び／若しくはIL-15R α 、又はタンパク質複合体、例えばIL-15／IL-15R α 複合体を含む試料の活性を比較することにより、及び上記試料を参照試料と比較することにより、「元の活性」に対して表すことができる。

20

30

【0102】

本明細書で使用する場合、「RP-HPLCによる純度」は、RP-HPLCでのIL-15関連ピーク及びIL-15R α 関連ピークの百分率を指し、タンパク質、例えば本明細書で開示されるIL-15及びIL-15R α の安定性を評価するために使用することができる。RP-HPLCは、それらの疎水性によってタンパク質、例えば本明細書で開示されるIL-15及びIL-15R α とそのバリエーションを分離するために使用される。RP-HPLCによる他のピークは、IL-15、IL-15R α 、及び／又は本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体の断片化、異性化及び酸化された種を含有し得る。

40

【0103】

本明細書で使用する場合、「AEXによる電荷の不均一性」は、AEXでの塩基性又は

50

酸性バリエーションの百分率を指し、 $IL-15$ 、 $IL-15R\alpha$ 、及び／又は本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体の安定性を評価するために使用することができる。 AEX は、酸性及び塩基性バリエーションの百分率を測定することにより、例えば本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体の電荷の不均一性を評価するために使用される。

【0104】

本明細書で使用する場合、「SECによる純度」は、SECでのモノマーの百分率を指し、 $IL-15$ 、 $IL-15R\alpha$ 、及び／又は本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体の安定性を評価するために使用することができる。非変性条件下でそれらのサイズによって本明細書で開示される分離モノマーを凝集体及び断片から分離するために、SECは使用される。メインピークより前に溶出するピークの合計は凝集生成物（ $AP-SEC$ ）の百分率として、メインピークの後に溶出するピークの合計は分解生成物（ $DP-SEC$ ）の百分率として報告される。

10

【0105】

本発明で使用する場合、「CE-SDSによる純度」は、CE-SDSでのインタクトな $IL-15R\alpha$ 、インタクトな $IL-15$ 、 $IL-15$ 高分子量（HMW）種及びアグリコシル化 $IL-15$ の百分率を指し、例えば本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体の安定性を評価するために使用することができる。非還元条件下でそれらの分子サイズによって副産物及び分解生成物を例えば本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体から分離するために、CE-SDSは使用される。上記の同定された $IL-15R\alpha$ 及び $IL-15$ 関連ピークから分離されたピークの合計は、不純物の百分率として報告される。

20

【0106】

本明細書で使用される語句「液体医薬組成物」は、凍結乾燥物から再構成されず、少なくとも例えば本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体及び少なくとも1つの追加の賦形剤（例えば、界面活性剤又は緩衝剤）を含有する水性組成物を指す。液体医薬組成物は、追加の賦形剤（例えば安定剤）及び追加の有効成分を含んでもよい。このタイプの製剤は、「使用準備済みの」製剤とも呼ばれる。

【0107】

本明細書で使用する場合、用語「凍結乾燥物」は、水がほとんどない乾燥した（例えば、フリーズドライされた）医薬組成物を指す。タンパク質の凍結保存技術は当該技術分野で公知であり、例えば、Rey & May (2004) Freeze-Drying / Lyophilization of Pharmaceutical & Biological Products ISBN 0824748689を参照されたい。再構成された凍結乾燥物は限られた貯蔵寿命を有する傾向があるので、凍結乾燥物は、通常即時使用（例えば、1～10日以内）のために、再構成されて水性組成物を与える。

30

【0108】

本明細書で使用される語句「固体医薬組成物」は、投与の前に凍結乾燥物から再構成され、少なくとも例えば本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体と、少なくとも1つの緩衝剤と、少なくとも1つの安定剤と、少なくとも1つの張度調節剤と、を含有する医薬組成物を指す。固体医薬組成物は、追加の賦形剤及び追加の有効成分を含んでもよい。

40

【0109】

本明細書で使用される用語「緩衝剤」は、医薬組成物のpHを安定化させる薬学的に許容される賦形剤を指す。緩衝剤は、本発明の液体又は固体（例えば凍結乾燥されている）製剤中に存在してもよい。本開示の医薬組成物とともに使用するのに好適な緩衝剤としては、グルコン酸塩緩衝剤、ヒスチジン緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、リン酸塩 [例えばナトリウム及び／又はカリウム] 緩衝剤、コハク酸塩 [例えばナトリウム] 緩衝剤、酢酸塩緩衝剤 [例えばナトリウム又はカリウム]、トリス緩衝剤、グリシン、アルギニン、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。緩衝剤は、一般に、約1 mM

50

～約100mM、約10mM～約50mM、約15mM～約30mM、約20mM～約30mMの濃度で使用される。使用する緩衝剤に関係なく、pHは、必要な値、例えば約4.5～約8.5の範囲に、当該技術分野で公知の酸又塩基、例えば塩酸、酢酸、リン酸、硫酸及びクエン酸、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムを用いて調節することができる。

【0110】

安定剤は、医薬組成物中のタンパク質の酸化及び凝集を防止するのに役立つ。所与の組成物の安定性を評価するために、様々な分析方法を使用することができ、例えばRPHPLCを使用して、本明細書で開示される液体及び／又は固体医薬組成物中の酸化生成物（ブレインピーク）のレベルをアッセイすることができるとともに、SECを使用して、本明細書で開示される液体及び／又は固体医薬組成物中の凝集レベルをアッセイすることができる。本開示の液体及び／又は固体医薬組成物で使用するのに好適な安定剤としては、イオン性及び非イオン性安定剤が挙げられ、安定剤としては、糖類（例えば、単糖類、二糖類、三糖類、及びオリゴ糖）、アミノ酸（例えば、グリシン、アルギニン）、糖アルコール／ポリオール（例えば、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、デキストラン、グリセロール、アラビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、シクロデキストリン（例えば、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、スルホブチルエチル-β-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン）、ポリエチレングリコール（例えば、PEG3000、PEG3350、PEG4000、PEG6000）、アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン（HSA）、ウシ血清アルブミン（BSA））、塩（例えば、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム）、キレート化剤（例えば、EDTA）、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸ナトリウム、システイン、重硫酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、メチオニン、ベンジルアルコール）が挙げられるが、これらに限定されない。同じ又は異なる群から選択される2つ以上の安定剤が、液体及び／又は固体医薬組成物中に存在し得る。

10

20

【0111】

用語「増量剤」は、フリーズドライされた製品に追加の構造を提供できる薬剤が含まれる（例えば、薬学的に許容されるケーキを提供する）。一般的に使用される増量剤としては、マンニトール、グリシン、ラクトース、スクロースなどが挙げられる。薬学的に許容されるケーキを提供することに加えて、増量剤は、典型的には、崩壊温度を変更する、凍結解凍保護を提供する、長期保存にわたるタンパク質安定性を更に高めるなどの有用な品質を固体組成物に付与する。これらの薬剤は、張度調節剤及び／又は安定剤としても機能し得る。

30

【0112】

用語「クライオプロテクタント（cryoprotectants）」は、一般に、凍結誘発ストレスに対してタンパク質又はタンパク質誘導体を安定化させる薬剤を含む。また、典型的には、一次及び二次乾燥中の保護及び製品の長期保管も提供する。このようなクライオプロテクタントの例としては、デキストラン及びポリエチレングリコールなどのポリマー；スクロース、グルコース、トレハロース、及びラクトースなどの糖；ポリソルベートなどの界面活性剤；並びにグリシン、アルギニン、セリンなどのアミノ酸である。

40

【0113】

用語「リオプロテクタント（lyphoprotectant）」は、乾燥又は「脱水」プロセス（一次及び二次乾燥サイクル）中に、おそらく非晶質のガラス状マトリックスを提供することによって、且つ例えば本明細書で開示されるタンパク質又はタンパク質複合体と結合することによって、水素結合を介して、例えば乾燥プロセス中に除去された水分子を交換することによって、タンパク質に安定性を提供する薬剤を含む。これにより、タンパク質の構造が維持され、凍結乾燥サイクル中のタンパク質の分解が最小限に抑えられ、タンパク質又はタンパク質誘導体の長期安定性が向上する。例としては、ポリオール又はスクロース及びトレハロースなどの糖が挙げられる。

【0114】

50

「再構成時間」は、固体製剤を液体で再水和し、例えば、粒子のない透明な溶液を提供するのに必要な時間である。

【0115】

用語「等張」は、目的の製剤が本質的に人間の血液と同じ浸透圧であることを意味する。等張製剤は、一般に約270～328mOsmの浸透圧を有する。圧力がわずかに低張の浸透圧は約250～269mOsmであり、わずかに高張は約328～350mOsmである。浸透圧は、例えば、蒸気圧又は氷凍結型浸透圧計を使用して測定される。

【0116】

本発明の製剤に有用な張度調節剤としては、例えば、塩、例えばNaCl、KCl、MgCl₂、CaCl₂などが挙げられ、浸透圧を制御するために使用される。加えて、クライオプロテクタント／リオプロテクタント及び／又はスクロース、マンニトール、グリシンなどの増量剤、並びに他の物は、張度調節剤として機能し得る。

【0117】

医薬組成物

本開示は、例えば本明細書で開示されており、前述で記載されている、少なくとも1つのIL-15／IL-15R α 複合体と、少なくとも1つの追加の賦形剤、例えば緩衝剤、界面活性剤、及び安定剤などと、を含む安定な液体医薬組成物及び固体医薬組成物に関する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも2つの追加の賦形剤、例えば緩衝剤及び安定剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、緩衝剤と、少なくとも1つの安定剤と、界面活性剤と、を含む。

【0118】

本発明の目的は、例えば本明細書で開示される少なくとも1つのIL-15／IL-15R α 複合体を含む、保存後及び送達後に安定な医薬組成物を提供することである。安定な組成物は、例えば本明細書で開示される少なくとも1つのIL-15／IL-15R α 複合体が、その物理学的及び／若しくは化学的安定性を保持する、並びに／又は保存後に生物学的活性を保持する組成物である。例えば、医薬組成物は、液体製剤の場合は約6カ月超、約12カ月超、約18カ月超、約24カ月超、約36カ月超の凍結乾燥及び保存又は保存に従う貯蔵寿命を示すべきである。医薬組成物の安定性は、生物活性アッセイを使用して測定することができる。

【0119】

一般に、医薬組成物は、意図された投与経路に適合する賦形剤を用いて製剤化される（例えば、経口組成物は一般に不活性希釈剤又は食用担体を含む）。投与経路の例としては、非経口（例えば静脈内）、皮内、皮下、経口（例えば、服用又は吸入）、経皮（局所）、経粘膜、及び直腸が挙げられる。本開示の組成物は、静脈内、筋肉内、腹腔内、又は皮下注射などの非経口投与に好適であり；特に皮下注射に好適である。

【0120】

例えば本明細書で開示される少なくとも1つのIL-15／IL-15R α 複合体を含む医薬組成物の粘度は、皮下又は静脈内投与のために制御することができる。粘度は、タンパク質濃度及びpHの影響を受ける可能性がある。例えば、タンパク質濃度が増加すると、粘度が増加する可能性がある。pHの上昇は、IL-15／IL-15R α 複合体組成物の粘度が低下する可能性がある。いくつかの組成物では、塩化ナトリウムを添加して、製剤の粘度を下げる。IL-15／IL-15R α 複合体組成物の粘度に影響を与える可能性のある追加の成分は、ヒスチジン及びアルギニンなどのアミノ酸である。

【0121】

医薬組成物は、液体又は固体であり得る。液体製剤は、水などの好適な水性溶媒又は水アルコール混合物などの水性／有機混合物中で調製される水溶液又は懸濁液である。液体製剤は、保存のために室温、冷蔵（例：2～8℃）又は冷凍（例：-20℃又は-70℃）で維持され得る。

【0122】

固体製剤は、任意の好適な方法で調製することができ、例えばリオプロテクタントを添

10

20

30

40

50

加してケーキ又は粉末の形態にすることができる。一態様では、固体製剤は、本明細書に記載の液体製剤を乾燥させることによって、例えば凍結乾燥又は噴霧乾燥によって調製される。製剤が固体製剤である場合、製剤は、約 5 % 以下、約 4.5 % 以下、約 4 % 以下、約 3.5 % 以下、約 3 % 以下、約 2.5 % 以下、約 2 % 以下、約 1.5 % 以下、約 1 % 以下の含水率を有することができるか、又は実質的に無水である。固体製剤は、好適な媒体又は溶媒中に溶解、すなわち再構成し、投与に好適な液体にすることができる。固体製剤を再構成するための好適な溶媒としては、水、等張食塩水、緩衝剤、例えばリン酸塩－緩衝生理食塩水、リンガー（乳酸化又はデキストロース）溶液、最小必須培地、アルコール／水溶液、デキストロース溶液などが挙げられる。溶媒の量によって、乾燥前の濃度より高い、同じ、又は低い治療用タンパク質濃度がもたらされ得る。

10

【0123】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物は、約 2℃～約 8℃で、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、若しくは少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による少なくとも約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、若しくは約 95 % の純度；約 25℃で少なくとも約 6 カ月若しくは少なくとも約 12 カ月間の保存後に、RP-HPLC による少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 % の純度；及び／又は約 40℃で少なくとも約 6 カ月間の保存後に、RP-HPLC による少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 % の純度を維持する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 2～約 8℃で、少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、又は少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による少なくとも約 85 % の純度を維持する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 2℃～約 8℃で、少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、又は少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による少なくとも約 90 % の純度を維持する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 2℃～約 8℃で、少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、又は少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による約 95 % の純度を維持する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 25℃で、少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、又は少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による約 85 % の純度を維持する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 25℃で、少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、又は少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による約 90 % の純度を維持する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 25℃で、少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、又は少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による約 95 % の純度を維持する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 40℃で、少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、又は少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による約 85 % の純度を維持する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 40℃で、少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、又は少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による約 90 % の純度を維持する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 40℃で、少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、又は少なくとも約 24 カ月間の保存後に、RP-HPLC による約 95 % の純度を維持する。

20

30

40

【0124】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物は、約 2℃～約 8℃で、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 12 カ月、若しくは少なくとも約 24 カ月間の保存後に

50

、A E Xにより評価されるように、約25%の塩基性バリエーション及び約75%の酸性バリエーション～約75%の塩基性バリエーション及び約25%の酸性バリエーション；約20℃～約25℃で、少なくとも約6カ月若しくは少なくとも約12カ月間の保存後に、A E Xにより評価されるように、約25%の塩基性バリエーション及び約75%の酸性バリエーション～約75%の塩基性バリエーション及び約25%の酸性バリエーション；並びに／又は約40℃で、少なくとも約6カ月間の保存後に、A E Xにより評価されるように、約25%の塩基性バリエーション及び約75%の酸性バリエーション～約75%の塩基性バリエーション及び約25%の酸性バリエーションを維持する。

【0125】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約2℃～約8℃で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約12カ月、若しくは少なくとも約24カ月間の保存後に、P A M A Sによる $> 2 \mu\text{m}$ の粒子を約200未満、並びに／又は約2℃～約8℃で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約12カ月、若しくは少なくとも約24カ月間の保存後に、P A M A Sによる $> 10 \mu\text{m}$ の粒子を約20未満含む。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約25℃で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約12カ月、若しくは少なくとも約24カ月間の保存後に、P A M A Sによる $> 2 \mu\text{m}$ の粒子を約200未満、並びに／又は約25℃で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約12カ月、若しくは少なくとも約24カ月間の保存後に、P A M A Sによる $> 10 \mu\text{m}$ の粒子を約20未満含む。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、約40℃で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約12カ月、若しくは少なくとも約24カ月間の保存後に、P A M A Sによる $> 2 \mu\text{m}$ の粒子を約200未満、並びに／又は約40℃で、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約12カ月、若しくは少なくとも約24カ月間の保存後に、P A M A Sによる $> 10 \mu\text{m}$ の粒子を約20未満含む。

【0126】

医薬組成物の安定性は、生物活性アッセイを使用して測定することができる。好ましくは、保存後の生物活性は、元の活性の約70%～約125%である。生物活性は、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上のI L - 1 5受容体の活性化をアッセイすることにより評価することができる。

【0127】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される液体医薬組成物は、約2℃～約8℃で、少なくとも約6カ月、少なくとも約12カ月、又は少なくとも約24カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上のI L - 1 5受容体の活性化により評価される生物活性を維持し、活性は、元の活性の約70%～約125%である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される液体医薬組成物は、約2℃～約8℃で、少なくとも約6カ月、少なくとも約12カ月、又は少なくとも約24カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上のI L - 1 5受容体の活性化により評価される安定性を維持し、活性は、元の活性の約80%～約125%である。

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される液体医薬組成物は、約25℃で、少なくとも約1カ月間、少なくとも約2カ月間、少なくとも約3カ月間、少なくとも約4カ月間、少なくとも約5カ月間、少なくとも約6カ月間、又は少なくとも約12カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上のI L - 1 5受容体の活性化により評価される生物活性を維持し、活性は、元の活性の約70%～約125%である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される液体医薬組成物は、約25℃で、少なくとも約1カ月間、少なくとも約2カ月間、少なくとも約3カ月間、少なくとも約4カ月間、少なくとも約5カ月間、少なくとも約6カ月間、又は少なくとも約12カ月間の保存後に、U 2 O

S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上の I L - 1 5 受容体の活性化により評価される安定性を維持し、活性は、元の活性の約 8 0 % ~ 約 1 2 5 % である。

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される液体医薬組成物は、約 4 0 °C で、少なくとも約 2 週、少なくとも約 3 週、少なくとも約 4 週（約 1 カ月）間、少なくとも約 2 カ月間、又は少なくとも約 3 カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上の I L - 1 5 受容体の活性化により評価される生物活性を維持し、活性は、元の活性の約 7 0 % ~ 約 1 2 5 % である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される液体医薬組成物は、約 4 0 °C で、少なくとも約 2 週、少なくとも約 3 週、少なくとも約 4 週（約 1 カ月）間、少なくとも約 2 カ月間、又は少なくとも約 3 カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上の I L - 1 5 受容体の活性化により評価される安定性を維持し、活性は、元の活性の約 8 0 % ~ 約 1 2 5 % である。

10

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される固体医薬組成物は、約 2 °C ~ 約 8 °C で、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 1 2 カ月、又は少なくとも約 2 4 カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上の I L - 1 5 受容体の活性化により評価される生物活性を維持し、活性は、元の活性の約 7 0 % ~ 約 1 2 5 % である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される固体医薬組成物は、約 2 °C ~ 約 8 °C で、少なくとも約 6 カ月、少なくとも約 1 2 カ月、又は少なくとも約 2 4 カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上の I L - 1 5 受容体の活性化により評価される安定性を維持し、活性は、元の活性の約 8 0 % ~ 約 1 2 5 % である。

20

【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される固体医薬組成物は、約 2 5 °C で、少なくとも約 1 カ月間、少なくとも約 2 カ月間、少なくとも約 3 カ月間、少なくとも約 4 カ月間、少なくとも約 5 カ月間、少なくとも約 6 カ月間、又は少なくとも約 1 2 カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上の I L - 1 5 受容体の活性化により評価される生物活性を維持し、活性は、元の活性の約 7 0 % ~ 約 1 2 5 % である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される固体医薬組成物は、約 2 5 °C で、少なくとも約 1 カ月間、少なくとも約 2 カ月間、少なくとも約 3 カ月間、少なくとも約 4 カ月間、少なくとも約 5 カ月間、少なくとも約 6 カ月間、又は少なくとも約 1 2 カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上の I L - 1 5 受容体の活性化により評価される安定性を維持し、活性は、元の活性の約 8 0 % ~ 約 1 2 5 % である。

30

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される固体医薬組成物は、約 4 0 °C で、少なくとも約 2 週、少なくとも約 3 週、少なくとも約 4 週（約 1 カ月）間、少なくとも約 2 カ月間、又は少なくとも約 3 カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上の I L - 1 5 受容体の活性化により評価される生物活性を維持し、活性は、元の活性の約 7 0 % ~ 約 1 2 5 % である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される固体医薬組成物は、約 4 0 °C で、少なくとも約 2 週、少なくとも約 3 週、少なくとも約 4 週（約 1 カ月）間、少なくとも約 2 カ月間、又は少なくとも約 3 カ月間の保存後に、U 2 O S I L 2 R β / I L 2 R γ 細胞上の I L - 1 5 受容体の活性化により評価される安定性を維持し、活性は、元の活性の約 8 0 % ~ 約 1 2 5 % である。

40

【 0 1 3 3 】

I L - 1 5 / I L - 1 5 R α の濃度

本開示の医薬組成物で使用される（例えば、本明細書で開示される）I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体は、本明細書に記載されている。一実施形態では、I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体は、配列番号 2 を含む I L - 1 5 と配列番号 5 を含む I L - 1 5 R α とを含む。別の実施形態では、I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体は、配列番号からなる I L - 1 5 及び配列番号 5 からなる I L - 1 5 R α を含む。

【 0 1 3 4 】

50

いくつかの実施形態では、IL-15/IL-15R α タンパク質複合体の濃度は、医薬組成物中約0.1mg/mL～約50mg/mLである。一実施形態では、IL-15/IL-15R α タンパク質複合体の濃度は、医薬組成物中約0.1mg/mL～約20mg/mLである。IL-15/IL-15R α タンパク質複合体の濃度は、好ましくは約0.1mg/mL～約20mg/mL、最も好ましくは約0.1mg/mL～約10mg/mLである。非限定的な例としては、約0.1mg/mL、約0.2mg/mL、約0.3mg/mL、約0.4mg/mL、約0.5mg/mL、約0.6mg/mL、約0.7mg/mL、約0.8mg/mL、約0.9mg/mL、約1mg/mL、約2mg/mL、約3mg/mL、約4mg/mL、約5mg/mL、約6mg/mL、約7mg/mL、約8mg/mL、約9mg/mL、約10mg/mLが挙げられる。

10

【0135】

本開示の液体及び／又は固体医薬組成物は、1つ以上の安定剤を含んでもよく、非イオン性安定剤が好ましい。好適な非イオン性安定剤としては、単糖類、二糖類、又は三糖類などのポリオール又は糖、例えば、スクロース、トレハロース、ラフィノース、マルトース、ソルビトール、又はマンニトールが挙げられる。糖は、糖アルコール又はアミノ糖であってもよい。好ましい実施形態では、非イオン性安定剤は、ポリオール又は糖である。好ましい実施形態では、非イオン性安定剤は、スクロース、トレハロース、グリセロール、マンニトール、又はソルビトールである。別の好ましい実施形態では、非イオン性安定剤は、スクロースである。非イオン性安定剤の濃度は、約50mM～約500mM、例えば約120mM～約350mM、例えば約175mM～約350mM、例えば約180mM～約300mM、例えば約200mM～約300mM、例えば約220mM～約300mM、例えば約250mM～約270mM、約175mM、約180mM、約185mM、約190mM、約195mM、約200mM、約205mM、約210mM、約215mM、約220mM、約225mM、約230mM、約235mM、約240mM、約245mM、約250mM、約255mM、約260mM、約265mM、約270mM、約275mM、約280mM、約285mM、約290mM、約295mM、約300mM、約310mM、約320mM、約330mM、約340mM、約350mM、約360mM、約370mM、約380mM、約390mM、約400mM、約410mM、約420mM、約430mM、約440mM、約450mM、約460mM、約470mM、約480mM、約490mM、約500mMであってもよい。好ましい実施形態では、安定な液体医薬組成物中の非イオン性安定剤の濃度は、約120mM～約350mMである。別の好ましい実施形態では、安定な液体医薬組成物中の非イオン性安定剤の濃度は、約180mM～約300mMである。更に別の好ましい実施形態では、非イオン性安定剤は、スクロース、トレハロース、グリセロール、マンニトール、又はソルビトールであり、非イオン性安定剤の濃度は、約120mM～約350mMである。更に別の好ましい実施形態では、非イオン性安定剤は、スクロース、トレハロース、グリセロール、マンニトール、又はソルビトールであり、非イオン性安定剤の濃度は、約180mM～約300mMである。別の好ましい実施形態では、非イオン性安定剤は、マンニトールであり、マンニトールの濃度は、約120mM～約350mMである。別の好ましい実施形態では、非イオン性安定剤は、マンニトールであり、マンニトールの濃度は、約180mM～約300mMである。更に別の実施形態では、非イオン性安定剤は、マンニトールであり、マンニトールの濃度は、約260mMである。別の好ましい実施形態では、非イオン性安定剤は、スクロースであり、スクロースの濃度は、約120mM～約350mMである。別の好ましい実施形態では、非イオン性安定剤は、スクロースであり、スクロースの濃度は、約180mM～約300mMである。更に別の実施形態では、非イオン性安定剤は、スクロースであり、スクロースの濃度は、約260mMである。

20

30

40

【0136】

他の賦形剤

本明細書で提供される液体及び／又は固体医薬組成物は、更なる賦形剤、例えば、追加の緩衝剤、塩（例えば、塩化ナトリウム、コハク酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、塩化カ

50

リウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、及び塩化カルシウム）、追加の安定化剤、張度調節剤（例えば、塩及びアミノ酸〔例えば、プロリン、アラニン、Ｌ－アルギニン、アスパラギン、Ｌ－アスパラギン酸、グリシン、セリン、リシン、及びヒスチジン〕）、グリセロール、アルブミン、アルコール、保存剤、追加の界面活性剤、抗酸化剤などを含み得る。液体及び／又は固体医薬組成物はまた、１つ以上の等張化剤を含み得る。用語「等張化剤」は、液体及び／又は固体医薬組成物の張度を調節するために使用される薬学的に許容される賦形剤を表す。液体及び／又は固体医薬組成物は、低張性、等張性、又は高張性であり得る。等張性は、一般に、溶液の浸透圧に関連し、通常はヒト血清の浸透圧（約 250～350 mOsmol/kg）に関連している。本明細書に記載される液体及び／又は固体医薬組成物は、低張性、等張性、又は高張性であり得るが、好ましくは等張性である。等張製剤とは、生理食塩水や血清など、比較対象となる他の溶液と同じ張度を有する溶液を意味する。好適な等張化剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、及びアミノ酸又は糖の群からの任意の成分、特にグルコースを含むが、これらに限定されない。等張化剤は、一般に、約 0.1 mM～約 500 mM の量で使用される。

10

20

30

40

50

【0137】

安定剤及び等張化剤の中には、両方の方法で機能することができる化合物群があり、すなわち、それらは同時に安定化剤及び等張化剤であることができる。その例は、糖、アミノ酸、ポリオール、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、及び塩の群に見出すことができる。同時に安定剤及び等張化剤となり得る糖の例はスクロースである。そのような追加の医薬成分の完全な議論は、Gennaro（2000）Remington：The Science and Practice of Pharmacy. 20th edition, ISBN：0683306472で入手可能である。

【0138】

液体医薬組成物

例えば本明細書で記載されるヘテロ二量体 IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 0.0001%～約 1%（w/v）の界面活性剤と、を含み、任意選択的に、約 4.5～約 8.5 の範囲の pH を提供する約 1 mM～約 100 mM の緩衝剤を更に含み、任意選択的に、前述で記載されている約 1 mM～約 500 mM の少なくとも 1 つの安定剤を更に含む、安定な液体医薬組成物が本明細書で開示される。安定な液体医薬組成物に含まれ得る好ましいヘテロ二量体 IL-15 / IL-15 R α 複合体は、本明細書に詳細に記載されている。本明細書で開示される配列番号 2 を含む IL-15 と配列番号 5 を含む IL-15 R α とを含む IL-15 / IL-15 R α 複合体が、特に好ましい。

【0139】

本開示の安定な液体医薬組成物と共に使用するのに好適な界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤、双性イオン性界面活性剤、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。使用するのに典型的な界面活性剤としては、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノカプリル酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン）、トリオレイン酸ソルビタン、グリセリン脂肪酸エステル（例えば、モノカプリル酸グリセリン、モノミリスチン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン）、ポリグリセリン脂肪酸エステル（例えば、モノステアリン酸デカグリセリル、ジステアリン酸デカグリセリル、モノリノール酸デカグリセリル）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン）、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル（例えば、テトラステアリン酸ポリオキシエチレンソルビトール、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール）、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル（例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、ジステアリン酸ポリエチレングリコール）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラ

ウリルエーテル)、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル(例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル)、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル(例えば、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル)、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油(例えば、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油)、ポリオキシエチレン蜜ろう誘導体(例えば、ポリオキシエチレンソルビトール蜜ろう)、ポリオキシエチレンラノリン誘導体(例えば、ポリオキシエチレンラノリン)及びポリオキシエチレン脂肪酸アミド(例えば、ポリオキシエチレンステアリン酸アミド)、C10～C18アルキル硫酸塩(例えば、セチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム)、平均2～4モルのエチレンオキシド単位の付加を有するポリオキシエチレンC10～C18アルキルエーテル硫酸塩(例えば、ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム)及びC1～C18アルキルスルホコハク酸エステル塩(例えば、ラウリルスルホコハク酸エステルナトリウム)並びにレシチン、グリセロリン脂質、スフィンゴリン脂質(例えば、スフィンゴミエリン)などの天然界面活性剤並びにC12～C18脂肪酸のスクロースエステルが挙げられるが、これらに限定されない。組成物は、これらの界面活性剤のうちの1つ以上を含んでもよい。好ましい界面活性剤は、ポロキサマー(例えば、ポロキサマー188、ポロキサマー407、ポロキサマー403、ポロキサマー402、ポロキサマー181、ポロキサマー401、ポロキサマー185、及びポロキサマー338)、又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリソルベート20、40、60、又は80)である。ポリソルベート20(Tween 20)(例えば、約0.01%～約0.1%(w/v)、例えば約0.01%～約0.04%(w/v)、例えば約0.01%、約0.02%、約0.04%、約0.06%、約0.08%、約0.1%の濃度の)が、有用である。ポリソルベート80(Tween 80)(例えば、約0.01%～約0.1%(w/v)、例えば約0.01%～約0.04%(w/v)、例えば約0.01%、約0.02%、約0.04%、約0.06%、約0.08%、約0.1%の濃度の)が、有用である。ポロキサマー188(例えば、約0.01%～約1%(w/v)、例えば約0.1%～約0.5%(w/v)、例えば約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%の濃度の)が、特に有用である。一実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約0.2%(w/v)のポロキサマー188を含む。代替的实施形態では、安定な液体医薬組成物に含まれる界面活性剤は、ポリソルベートであり、好ましくはポリソルベート20又はポリソルベート80、好適にはポリソルベート20である。好適には、ポリソルベートは、約0.01%～約0.1%(w/v)、好適には約0.02%～約0.05%(w/v)、好適には約0.04%(w/v)の濃度である。

10

20

30

40

50

【0140】

一実施形態では、安定な液体医薬組成物に含まれるヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体の濃度は、約0.1mg/mL～約50mg/mLの範囲、より好ましくは約0.1mg/mL～約10mg/mL、最も好ましくは約1mg/mLである。

【0141】

特定の実施形態では、安定な液体医薬組成物に含まれる緩衝剤は、酢酸塩緩衝剤、コハク酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、又はヒスチジン緩衝剤である。特に好ましくは、L-ヒスチジン/HCl緩衝剤(すなわち、緩衝剤としてのL-ヒスチジン)である。酢酸塩緩衝剤、特にナトリウム酢酸塩緩衝剤は、SEC、AEXによる分解生成物、及びRP-HPLCによる凝集生成物に関して、液体医薬組成物において有益であると評価された。一実施形態では、安定な液体組成物は、約10mM～約50mM、例えば約10mM、例えば約15mM、例えば約20mM、例えば約25mM、例えば約30mM、例えば約35mM、例えば約40mM、例えば約45mM、例えば約50mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約15mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約20mM～約30mMのN

a-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約10mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。一実施形態では、安定な液体組成物は、約10mM～約50mM、例えば約10mM、例えば約15mM、例えば約20mM、例えば約25mM、例えば約30mM、例えば約35mM、例えば約40mM、例えば約45mM、例えば約50mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約15mM～約30mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約20mM～約30mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約10mM～約30mMのヒスチジン緩衝剤を含む。

【0142】

一実施形態では、安定な液体医薬組成物のpHは、約4.5～約8.5の範囲、例えば約4.5～約7.5、例えば約4.5～約6.5、例えば約4.5～約5.5、例えば約4.7～約5.5、例えば約4.5、約4.6、約4.7、約4.8、約4.9、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5である。好ましい実施形態では、安定な液体組成物のpHは、約4.5～約5.5の範囲である。全体的な試験は、本開示の液体医薬組成物の理想的な組成物pHは、約5.0であることを示した。したがって、一実施形態では、安定な液体組成物のpHは、約5.0である。一実施形態では、安定な液体組成物は、約4.5～約8.5のpHで、約10mM～約50mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約4.5～約8.5のpHで、約15mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約4.5～約8.5のpHで、約20mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約4.5～約8.5のpHで、約10mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約4.5～約5.5のpHで、約10mM～約50mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約4.5～約5.5のpHで、約15mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約4.5～約5.5のpHで、約20mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約5.0のpHで、約10mM～約50mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約5.0のpHで、約15mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約5.0のpHで、約20mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約5.0のpHで、約10mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約5.0のpHで、約20mM～約30mMのNa-酢酸塩緩衝剤を含む。一実施形態では、安定な液体組成物は、約4.5～約8.5のpHで、約10mM～約50mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約4.5～約8.5のpHで、約15mM～約30mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約4.5～約8.5のpHで、約20mM～約30mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約4.5～約8.5のpHで、約10mM～約30mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約4.5～約5.5のpHで、約10mM～約50mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約4.5～約5.5のpHで、約15mM～約30mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体組成物は、約4.5～約5.5のpHで、約20mM～約30mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約4.5～約5.5のpHで、約10mM～約30mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約5.0のpHで、約10mM～約50mMのヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、

10

20

30

40

50

約 5.0 の pH で、約 15 mM ～ 約 30 mM のヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約 5.0 の pH で、約 20 mM ～ 約 30 mM のヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約 5.0 の pH で、約 10 mM ～ 約 30 mM のヒスチジン緩衝剤を含む。別の実施形態では、安定な液体医薬組成物は、約 5.0 の pH で、約 20 mM のヒスチジン緩衝剤を含む。

【0143】

特定の実施形態では、安定な液体医薬組成物は：

- a. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のナトリウム酢酸塩と、約 260 mM のスクロースと、約 0.2 % のポロキサマー 188 と、を含み、組成物の pH は約 4.7 であるか、
- b. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のナトリウム酢酸塩と、約 260 mM のスクロースと、約 0.04 % のポリソルベート 20 と、を含み、組成物の pH は約 4.7 であるか、
- c. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のナトリウム酢酸塩と、約 260 mM のスクロースと、約 0.2 % のポロキサマー 188 と、を含み、組成物の pH は約 5 であるか、
- d. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のナトリウム酢酸塩と、約 260 mM のスクロースと、約 0.04 % のポリソルベート 20 と、を含み、組成物の pH は約 5 であるか、
- e. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のナトリウム酢酸塩と、約 260 mM のスクロースと、約 0.2 % のポロキサマー 188 と、を含み、組成物の pH は約 5.5 であるか、
- f. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のナトリウム酢酸塩と、約 260 mM のスクロースと、約 0.04 % のポリソルベート 20 と、を含み、組成物の pH は約 5.5 であるか、
- g. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のナトリウム酢酸塩と、約 260 mM のスクロースと、約 0.2 % のポロキサマー 188 と、を含み、組成物の pH は約 4.7 であるか、
- h. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のヒスチジンと、約 260 mM のスクロースと、約 0.04 % のポリソルベート 20 と、を含み、組成物の pH は約 4.7 であるか、
- i. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のヒスチジンと、約 260 mM のスクロースと、約 0.2 % のポロキサマー 188 と、を含み、組成物の pH は約 5 であるか、
- j. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のヒスチジンと、約 260 mM のスクロースと、約 0.04 % のポリソルベート 20 と、を含み、組成物の pH は約 5 であるか、
- k. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のヒスチジンと、約 260 mM のスクロースと、約 0.2 % のポロキサマー 188 と、を含み、組成物の pH は約 5.5 であるか、又は
- l. 約 1 mg / mL の本明細書に記載の IL-15 / IL-15 R α 複合体と、約 20 mM のヒスチジンと、約 260 mM のスクロースと、約 0.04 % のポリソルベート 20 と、を含み、組成物の pH は約 5.5 である。

【0144】

固体医薬組成物

また、本明細書に記載されるヘテロ二量体 IL-15 / IL-15 R α 複合体を含み、約 6.5 ～ 約 8.5 の範囲の pH を提供する約 10 mM ～ 約 50 mM の緩衝剤と、前述で記載されている約 1 mM ～ 約 500 mM の少なくとも 1 つの安定剤と、前述で記載されている約 0.1 mM ～ 約 50 mM の少なくとも 1 つの等張化剤と、を含む、固体医薬組成物が本明細書で開示される。

【0145】

本発明の固体製剤は、一般に液体製剤を乾燥させることにより調製される。凍結乾燥又は噴霧乾燥などの任意の好適な乾燥方法を使用することができる。一態様では、凍結乾燥前にリオプロテクタントを製剤に添加する。凍結乾燥は、通常、製剤の保存、輸送、及び分配に使用される容器（例えば、バイアル、シリンジ（シングル又はデュアルチャンバシリンジなど）、又はカートリッジ（例えば、シングル又はデュアルチャンバシリンジなど））で液体製剤を凍結することを含む（例えば、Gatlin and Nail in Protein Purification Process Engineering, ed. Roger G. Harrison, Marcel Dekker Inc., 317-367 (1994)を参照されたい）。製剤が凍結したら、大気圧を下げ、凍結した溶媒を、例えば昇華を通して除去できるように温度を調整する。凍結乾燥プロセスのこのステップは、一次乾燥と呼ばれることがある。所望であれば、次いで、温度を上げて、乾燥製剤にまだ結合している任意溶媒を蒸発によって除去することができる。凍結乾燥プロセスのこのステップは、二次乾燥と呼ばれることがある。製剤が所望の乾燥度に達したら、乾燥プロセスを終了し、容器を密閉する。最終固体製剤は、「凍結乾燥製剤」又は「ケーキ」と呼ばれることもある。凍結乾燥プロセスは、任意の好適な装置を使用して行うことができる。好適な凍結乾燥装置は、多数の民間の供給元から入手することができる（例えば、SP Scientific, Stone Ridge, NY）。

10

【0146】

液体製剤を乾燥させて固体（例えば凍結乾燥）製剤を製造するために、様々な好適な装置を使用することができる。一般に、凍結乾燥製剤は、当業者によって、乾燥される液体製剤のバイアルが置かれる棚を含む密閉チャンバを使用することによって調製される。チャンバ内の圧力と同様に、棚の温度、並びに冷却及び加熱速度を制御することができる。本明細書で論じる様々なプロセスパラメータは、このタイプの装置を使用して実行されるプロセスを指すことが理解されるであろう。当業者は、所望であれば、本明細書に記載のパラメータを他のタイプの乾燥装置に容易に適合させることができる。

20

【0147】

一次及び二次乾燥のための好適な温度及び真空量は、当業者によって容易に決定することができる。一般に、 -40°C 又は -50°C など、約 -30°C 以下の温度で製剤を凍結する。冷却速度は、マトリックス内の氷の結晶の量及びサイズに影響を与える可能性がある。一次乾燥は、一般に、凍結温度より約 10°C 、約 20°C 、約 30°C 、約 40°C 、又は約 50°C 高い温度で実施される。

30

【0148】

凍結乾燥後、バイアル、シリンジ、又はカートリッジを密封、例えば真空中で栓をすることができる。或いは、ガス、例えば密閉する前に、乾燥空気又は窒素を容器に入れることができる。酸化が懸念される場合、凍結乾燥チャンバに入れられるガスは、凍結乾燥製品の酸化を遅延又は防止するガスを含み得る。ガスは、非酸素化ガス、例えば窒素であり得るか、又は不活性ガス、例えばヘリウム、ネオン、アルゴン、クリプトン、又はキセノンであり得る。

【0149】

固体医薬組成物に含まれ得る好ましいヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に詳細に記載されている。本明細書で開示される配列番号2を含むIL-15と配列番号5を含むIL-15R α とを含むIL-15/IL-15R α 複合体が、特に好ましい。本明細書で開示される配列番号2からなるIL-15と配列番号5からなるIL-15R α とを含むIL-15/IL-15R α 複合体が、特に好ましい。

40

【0150】

一実施形態では、固体医薬組成物に含まれるヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体の濃度は、約 0.1 mg/mL ～約 50 mg/mL の範囲、より好ましくは約 0.1 mg/mL ～約 10 mg/mL 、最も好ましくは約 0.1 mg/mL ～約 0.5 mg/mL である。

50

【0151】

特定の実施形態では、固体医薬組成物に含まれる緩衝剤は、リン酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、コハク酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、又はヒスチジン緩衝剤である。特に好ましいのは、Na/Kリン酸塩緩衝剤である。一実施形態では、固体組成物は、約10mM～約50mM、例えば約10mM、例えば約15mM、例えば約20mM、例えば約25mM、例えば約30mM、例えば約35mM、例えば約40mM、例えば約45mM、例えば約50mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体組成物は、約15mM～約30mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体組成物は、約20mM～約30mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体組成物は、約10mM～約30mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。

10

【0152】

一実施形態では、固体医薬組成物のpHは、約6.5～約8.5の範囲、例えば約6.5～約8、例えば約6.5～約7.5、例えば約6.8～約7.5、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8.0、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5である。好ましい実施形態では、固体医薬組成物のpHは、約6.5～約7.5の範囲である。全体的な試験は、本開示の固体医薬組成物の理想的な組成物pHは、約7.3であることを示した。したがって、一実施形態では、固体医薬組成物のpHは、約7.3である。一実施形態では、固体医薬組成物は、約6.5～約8.5のpHで、約1mM～約50mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約6.5～約8.5のpHで、約1mM～約30mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約6.5～約8.5のpHで、約1mM～約10mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約6.5～約7.5のpHで、約1mM～約50mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約6.5～約7.5のpHで、約1mM～約30mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約6.5～約7.5のpHで、約1mM～約10mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約7.3のpHで、約1mM～約50mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約7.3のpHで、約1mM～約30mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約7.3のpHで、約1mM～約5mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約7.3のpHで、約1.35mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤を含む。

20

30

【0153】

固体医薬組成物はまた、約1mM～約500mMの少なくとも1つの安定剤を含む。好ましい実施形態では、固体医薬組成物は、約1mM～約500mMの少なくとも2つの安定剤を含む。好適な安定剤は、例えば、前述で記載されている。一実施形態では、固体医薬組成物は、約1mM～約500mMのスクロースと約1mM～約500mMのマニトールとを含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約5mM～約50mMのスクロースと約100mM～約300mMのマニトールとを含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約30mMのスクロースと約220mMのマニトールとを含む。

40

【0154】

固体医薬組成物はまた、約0.1mM～約50mMの少なくとも1つの等張化剤を含む。好ましい実施形態では、固体医薬組成物は、約0.1mM～約50mMの少なくとも2つの等張化剤を含む。好適な等張化剤は、例えば、前述で記載されている。一実施形態では、固体医薬組成物は、約0.1mM～約50mMのKClと約0.1mM～約50mMのNaClとを含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約0.1mM～約1mMのKClと約10mM～約50mMのNaClとを含む。別の実施形態では、固体医薬組成物は、約0.375mMのKClと約20mMのNaClとを含む。

50

【0155】

一実施形態では、固体医薬組成物は、約0.24mg/mLのIL-15/IL-15R α 複合体と、約30mMのスクロースと、約220mMのマニトールと、約0.375mMのKClと、約20mMのNaClと、pH7.3の約1.35mMのNa/Kリン酸塩緩衝剤と、を含む。

【0156】

製造物品

別の態様では、本明細書で開示されている医薬製剤を含有し、その使用説明書を提供する製造物品が本明細書で提供される。製造物品は容器を含む。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル（例えば、二重チャンババイアル、針を伴うか又は伴わない液体製剤のバイアル、針を伴うか又は伴わない再構成液のバイアルを伴う又は伴わない固体製剤のバイアル）、シリンジ（例えば、二重チャンバシリンジ、予備充填／プレフィルドシリンジ（例えば、オートインジェクタ装置で使用する場合）、オートインジェクタ）、カートリッジ、ペン、及び試験管が挙げられる。容器は、ガラス、金属、又はプラスチックなどの様々な材料から形成することができる。容器は製剤を保持し、容器上又は容器に付随するラベルは、使用方法を示すことができる。別の実施形態では、製剤は、自己投与用に調製することができ、及び／又は自己投与のための説明書を含むことができる。一実施形態では、製剤を保持する容器は、使い捨てバイアルであり得る。別の実施形態では、製剤を保持する容器は、例えば再構成された製剤の2つ以上の部分を使用して、製剤の反復投与を可能にする複数回使用バイアルであり得る。製造物品は、前のセクションで述べたように、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、及び使用説明書付きの添付文書など、商業的及びユーザの観点から望ましい他の材料を更に含むことができる。

【0157】

一態様では、容器と上記容器内に配置された液体医薬組成物とを含む製造物品であって、上記組成物が、ヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体（例えば、約0.1mg/mL～約50mg/mL又は約0.1～約10mg/mL）と；約0.0001%～約1%（w/v）の界面活性剤とを含み、任意選択的に、約4.5～約8.5の範囲のpHを提供する約1mM～約100mMの緩衝剤を更に含み、任意選択的に、約1mM～約500mMの少なくとも1つの安定剤を更に含み、液体医薬組成物が凍結乾燥物から再構成されない、製造物品が提供される。

【0158】

別の態様では、容器と上記容器内に配置された固体医薬組成物とを含む製造物品であって、上記組成物が、ヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体（例えば、約0.1mg/mL～約50mg/mL又は約0.1mg/mL～約10mg/mL）と；約6.5～約8.5の範囲のpHを提供する約10mM～約50mMの緩衝剤と、約1mM～約500mMの少なくとも1つの安定剤と、約0.1mM～約50mMの少なくとも1つの等張化剤と、を含む、製造物品が提供される。一実施形態では、組成物は凍結乾燥され、1つの容器に1回分として保存される。容器は、それを必要とする対象に投与されるまで、約2～8℃又は25℃で保存することができる。

【0159】

いくつかの実施形態では、液体又は固体医薬組成物は、単位用量当たり、少なくとも約0.1～約10 μ g/kgのヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体（例えば、本明細書で開示されるような）の送達を可能にするのに十分な量のヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体を有する。いくつかの実施形態では、液体又は固体医薬製品は、単位用量当たり、少なくとも約0.1 μ g/kg、約0.25 μ g/kg、約0.5 μ g/kg、約1 μ g/kg、約2 μ g/kg、又は約5 μ g/kgのヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体（例えば、本明細書で開示されるような）の送達を可能にするのに十分な量のヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体を有する。いくつかの実施形態では、液体又は固体医薬製品は、単位用量当たり、約0.1 μ g/kg～約10 μ g/kgのヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体（例えば、本明細書で開示

されるような)の皮下送達を可能する用量で製剤化される。いくつかの実施形態では、液体又は固体医薬組成物は、単位用量当たり、約 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ のヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体(例えば、本明細書で開示されるような)の静脈内送達を可能にする用量で製剤化される。

【0160】

医薬製品及び組成物を含むキット

本開示はまた、患者を治療するためのキットも包含する。広義には、そのようなキットは、開示される医薬製品又は液体若しくは固体組成物のうちの少なくとも1つ及び使用説明書を含む。説明書は、医薬組成物の投薬レジメンの一部としての患者への提供のための適当な技術を開示する。これらのキットは、封入される医薬組成物と組み合わせた送達(すなわち、同時又は連続的[前又は後])用治療のための、追加の薬剤を含有することもできる。

10

【0161】

それを必要とする患者の治療のためのキットであって、上記組成物が、a)容器と、b)上記容器内に配置された液体医薬組成物であって、i)ヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体(例えば、約 $0.1\text{mg}/\text{mL}$ ～約 $50\text{mg}/\text{mL}$ 又は約 $0.1\text{mg}/\text{mL}$ ～約 $10\text{mg}/\text{mL}$)と；約 0.0001% ～約 1% (w/v)の界面活性剤とを含み、任意選択的に、約 4.5 ～約 8.5 の範囲のpHを提供する約 1mM ～約 100mM の緩衝剤を更に含み、任意選択的に、約 1mM ～約 500mM の少なくとも1つの安定剤を更に含み、凍結乾燥物から再構成されない液体医薬組成物と、c)液体医薬組成物を患者に投与するための使用説明書と、を含むキットが本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、容器は、ペン、プレフィルドシリンジ、オートインジェクタ、又はバイアルである。一実施形態では、容器はシリンジである。シリンジは、オートインジェクタに含まれていてもよい。別の実施形態では、容器は、本明細書に記載される液体製剤を含むオートインジェクタである。

20

【0162】

それを必要とする患者の治療のためのキットであって、a)容器と、b)上記容器内に配置された固体医薬組成物であって、上記組成物が、i)ヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体(例えば、約 $0.1\text{mg}/\text{mL}$ ～約 $0.5\text{mg}/\text{mL}$)と、約 6.5 ～約 8.5 の範囲のpHを提供する約 10mM ～約 50mM の緩衝剤と、約 1mM ～約 500mM の少なくとも1つの安定剤と、約 0.1mM ～約 50mM の少なくとも1つの等張化剤と、を含む固体医薬組成物と、c)液体医薬組成物を患者に投与するための使用説明書と、を含むキットが本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、容器は、ペン、プレフィルドシリンジ、オートインジェクタ、又はバイアルである。一実施形態では、容器はシリンジである。シリンジは、オートインジェクタに含まれていてもよい。別の実施形態では、容器は、本明細書に記載される固体製剤を含むオートインジェクタである。

30

【0163】

医薬製品及び組成物を使用する方法

本開示の医薬組成物は、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体による治療から恩恵を受ける患者の治療に使用される。もちろん、適切な投与量は、例えば、使用される特定の例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体、宿主、投与様式、治療される病態の性質及び重症度、並びに患者が受けた以前の治療の性質に依存して変化する。最終的には、担当の医療提供者が、個々の患者を治療するためのIL-15/IL-15R α 複合体の量を決定する。

40

【0164】

例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体の治療有効量を、例えば皮下注射によって、例えば本明細書に記載される、それを必要とする患者に投与することを含む、治療方法が本明細書で提供され、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

50

【0165】

また、例えば本明細書で記載される、それを必要とする患者の治療で使用するための、例えば本明細書で開示される医薬組成物であって、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体の治療有効量を、例えば皮下注射によって患者に投与することを含む医薬組成物が本明細書で提供され、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

【0166】

また、例えば本明細書で記載される、それを必要とする患者の治療用薬剤の製造のために、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体の使用であって、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体の治療有効量を、例えば皮下注射によって患者に投与することを含む使用が本明細書で提供され、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

【0167】

一態様では、IL-15媒介免疫機能を向上させる方法であって、本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体を規定の用量レジメンにおいて対象に投与することを含む方法が本明細書で提供され、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。IL-15媒介免疫機能の向上は特定の障害の予防、治療、及び/又は管理に有益であるため、そのような障害を予防し、治療し、及び/又は管理する方法であって、それが必要とされる対象に本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体を投与することを含む方法が本明細書で提供され、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。IL-15媒介免疫機能を向上させることが有益である障害の非限定的な例としては、癌、リンパ球減少、免疫不全、感染性疾患、及び創傷が挙げられる。

【0168】

一実施形態では、対象における障害を予防し、治療し、及び/又は管理するにあたり、IL-15媒介免疫機能の向上がそのような障害の予防、治療、及び/又は管理に有益である方法であって、同一用量の本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体を対象に治療サイクルの持続期間にわたり投与することを含む方法が本明細書で提供され、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。一実施形態において、用量は、0.1 μ g/kg及び0.5 μ g/kgの範囲である。一実施形態において、用量は、0.25 μ g/kg及び1 μ g/kgの範囲である。具体的な実施形態において、用量は、0.5 μ g/kg及び2 μ g/kgの範囲である。別の実施形態において、用量は、1 μ g/kg～4 μ g/kgである。別の実施形態において、用量は、2 μ g/kg～8 μ g/kgである。別の実施形態において、用量は、0.1 μ g/kg、0.25 μ g/kg、0.5 μ g/kg、1 μ g/kg、2 μ g/kg、4 μ g/kg、5 μ g/kg、6 μ g/kg、8 μ g/kgである。具体的な実施形態において、用量は、1 μ g/kgである。ある実施形態において、用量は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回若しくはそれ以上、又は1～3、1～4、2～4、2～5、2～6、3～6、4～6、6～8、5～8、若しくは5～10回投与される。一部の実施形態において、用量は、5～7日間、5～10日間、7～12日間、7～14日間、7～21日間又は14～21日間の期間にわたり1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回若しくはそれ以上、又は1～3、1～4、2～4、2～5、1～5、2～6、3～6、4～6若しくは6～8回投与される。具体的な実施形態において、それぞれの用量は、5～7日間、5～10日間、7～12日間、7～14日間、7～21日間又は14～21日間の期間にわたり少なくとも1、2、3、4、5、6回又はそれ以上投与される。別の

具体的な実施形態において、それぞれの用量は、少なくとも1回投与され、対象は、3週間の期間にわたり週1回用量が投与される。

【0169】

別の実施形態では、対象における障害を予防し、治療し、及び／又は管理するにあたり、IL-15媒介免疫機能の向上がそのような障害の予防、治療、及び／又は管理に有益である方法であって、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体を対象に投与レジメンにおいて非投与期間前に投与サイクルにおいて少なくとも1、2、4回、又は6回投与することを含む方法が本明細書で提供され、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。具体的な実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体を3週間にわたり週1回提供し、4週目は投与せず、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。次いで、この投与サイクルを繰り返す。

10

【0170】

代替的实施形態では、対象における障害を予防し、治療し、及び／又は管理するにあたり、IL-15媒介免疫機能の向上がそのような障害の予防、治療、及び／又は管理に有益である方法であって、(a) 少なくとも1回の初期低用量の例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体を対象に投与すること；及び(b) 連続的に高くなる用量の例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体を治療サイクルの持続期間にわたり対象に投与することを含む方法が本明細書で提供され、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。具体的な実施形態では、対象における癌を予防し、治療し、及び／又は管理する方法であって、(a) 初期用量の例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体を対象に治療サイクルの持続期間にわたり投与すること；及び(b) 連続的に高くなる用量のIL-15／IL-15R α 複合体を対象に治療サイクルの持続期間にわたり投与することを含む方法が本明細書で提供され、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。具体的な実施形態において、初期用量は、0.1 μ g / kg 及び0.5 μ g / kg の範囲である。具体的な実施形態において、初期用量は、0.25 μ g / kg 及び1 μ g / kg の範囲である。別の実施形態において、初期用量は、0.5 μ g / kg 及び2 μ g / kg の範囲である。具体的な実施形態において、初期用量は、1 μ g / kg ~ 4 μ g / kg である。別の実施形態において、初期用量は、2 μ g / kg 及び8 μ g / kg である。別の実施形態において、初期用量は、約0.25 μ g / kg である。別の実施形態において、初期用量は、約0.5 μ g / kg である。別の実施形態において、初期用量は、約1 μ g / kg である。別の実施形態において、初期用量は、0.1 μ g / kg、0.25 μ g / kg、0.5 μ g / kg、1 μ g / kg、2 μ g / kg、4 μ g / kg、5 μ g / kg、6 μ g / kg、8 μ g / kg である。ある実施形態において、初期用量は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回若しくはそれ以上、又は1~3、1~4、2~4、2~5、2~6、3~6、4~6、6~8、5~8、若しくは5~10回投与される。一部の実施形態において、初期用量は、5~7日間、5~10日間、7~12日間、7~14日間、7~21日間若しくは14~21日間の期間にわたり1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回若しくはそれ以上、又は1~3、1~4、2~4、2~5、1~5、2~6、3~6、4~6若しくは6~8回投与される。ある実施形態において、それぞれの連続的に高くなる用量は、前回用量よりも1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、若しくは6倍高く、又は前回用量よりも1.2~2、2~3、2~4、1~5、2~6、3~4、3~6、若しくは4~6倍高く、又は前回用量よりも2倍高い。一部の実施形態において、それぞれの連続的に高くなる用量は、前回用量よりも25%

20

30

40

50

、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、105%、110%、115%、120%、125%、130%、135%、140%、145%、150%、155%、160%、165%、170%、175%、180%、185%、190%、195%、又は200%高い。具体的な実施形態において、それぞれの用量は、5～7日間、5～10日間、7～12日間、7～14日間、7～21日間又は14～21日間の期間にわたり少なくとも1、2、3、4、5、6回又はそれ以上投与される。別の具体的な実施形態において、それぞれの用量は少なくとも1回投与され、対象は、2週間の期間にわたり週7日間当たり3回（例えば、月曜日、水曜日及び金曜日）用量を投与される。

【0171】

ある実施形態において、対象は、以下の有害事象、例えば、グレード3又は4の血小板減少、グレード3又は4の顆粒球減少、グレード3又は4の白血球増加（白血球（WBC） $>100,000\text{ mm}^3$ ）、グレード3又は4のWBC、リンパ球絶対数（ALC）及び／又は好中球絶対数（ANC）の減少、リンパ球増加並びに臓器機能不全（例えば、肝又は腎機能不全）についてモニタリングされる。ある実施形態において、用量は増加させず、対象が有害事象、例えば、グレード3又は4の血小板減少、グレード3又は4の顆粒球減少、グレード3又は4の白血球増加（白血球（WBC） $>100,000\text{ mm}^3$ ）、グレード3又は4のWBC、リンパ球絶対数（ALC）及び／又は好中球絶対数（ANC）の減少、リンパ球増加、並びに臓器機能不全（例えば、肝又は腎機能不全）を経験する場合には用量は同一のままであり得、停止又は低減させることができる。これらの実施形態によれば、対象に投与される、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体の用量は、有害事象が減少若しくは消失するまで低減させることができ、又は同一のままであり得、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

【0172】

別の実施形態では、対象における障害を予防し、治療し、及び／又は管理するにあたり、IL-15媒介免疫機能の向上がそのような障害の予防、治療、及び／又は管理に有益である方法であって、本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体を、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の初期用量を含む第1のサイクルから開始し、後続のサイクルにおいて用量を前回の用量と比べて2～3倍増加させる用量レジメンにおいてヒト対象に投与することを含む方法が本明細書で提供され、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。各用量は、少なくとも1、2、4回、又は6回投与してから用量を次のレベルに上昇させ、ある用量の例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体の投与後の一定期間（例えば、ある用量のIL-15／IL-15R α 複合体の投与後のおよそ24時間～およそ48時間後、およそ24時間～およそ36時間、およそ24時間～およそ72時間、およそ48時間～およそ72時間、およそ36時間～およそ48時間、又はおよそ48時間～60時間、及び別の用量のIL-15／IL-15R α 複合体の投与前）、対象から得られた試料（例えば、血漿試料）中の遊離IL-15の濃度をモニタリングしてから用量を次のレベルに上昇させ、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

【0173】

別の実施形態では、対象における障害を予防し、治療し、及び／又は管理するにあたり、IL-15媒介免疫機能の向上がそのような障害の予防、治療、及び／又は管理に有益である方法であって、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体を、以下の連続用量：(i) 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；(ii) 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；(iii) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；(iv) 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；(v) 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；及び(vi) 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$

における用量レジメンにおいて対象に投与することを含む方法が本明細書で提供され、 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。特定の実施形態では、例えば本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体は、以下の連続用量：(i) $1\mu g/kg$ ；(ii) $2\mu g/kg$ ；(iii) $4\mu g/kg$ ；及び(iv) $8\mu g/kg$ における用量レジメンにおいて対象に投与され、 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。各用量は、投与サイクルにおいて少なくとも1、2、4回、又は6回投与してから用量を次のレベルに上昇させ、ある用量の例えば本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体の投与後の一定期間（例えば、ある用量の $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体の投与後のおよそ24時間～およそ48時間、およそ24時間～およそ36時間、およそ24時間～およそ72時間、およそ48時間～およそ72時間、およそ36時間～およそ48時間、又はおよそ48時間～60時間）、及び別の用量の $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体の投与前、対象から得られた試料（例えば、血漿試料）中の遊離 $IL-15$ の濃度をモニタリングしてから用量を次のレベルに上昇させ、 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

10

【0174】

別の実施形態では、対象における癌を予防し、治療し、及び／又は管理する方法であって、例えば本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体を以下の連続用量：(i) $1\mu g/kg$ ；(ii) $2\mu g/kg$ ；(iii) $4\mu g/kg$ ；及び(iv) $8\mu g/kg$ における用量レジメンにおいて対象に投与することを含む方法が本明細書で提供され、各用量を、投与サイクルにおいて少なくとも1、2、4回、又は6回投与してから用量を次のレベルに上昇させ、 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。具体的な実施形態では、方法は、周期的投与レジメンを用いて例えば本明細書で開示される $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体を対象に投与することを含み、ここで周期的投与レジメンは、(a) $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体を、1週～3週の第1期間にわたり、1日、2日又は3日ごとに $0.1\sim 10\mu g/kg$ の用量で対象に皮下投与することと；(b) $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体が対象に投与されない1週～2か月の第2期間後、 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体を、1週～3週の第3期間にわたり1日、2日又は3日ごとに $0.1\sim 10\mu g/kg$ の用量で対象に皮下投与することと、を含み、 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

20

30

【0175】

特定の実施形態において、対象は、ヒト対象である。ある実施形態において、治療サイクルにおける用量は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回若しくはそれ以上、又は1～3、1～4、1～5、2～4、2～5、1～6、2～6、1～6、3～6、4～6、6～8、5～8、若しくは5～10回投与される。一部の実施形態において、用量は、5～7日間、5～10日間、7～12日間、7～14日間、7～21日間又は14～21日間の期間にわたり1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回若しくはそれ以上、又は1～3、1～4、1～5、2～4、2～5、2～6、1～6、3～6、4～6若しくは6～8回投与される。ある実施形態において、それぞれの用量は、1投与サイクル当たり1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回若しくはそれ以上、又は1～3、1～4、1～5、2～4、2～5、1～6、2～6、1～6、3～6、4～6、6～8、5～8、若しくは5～10回投与される。具体的な実施形態において、それぞれの用量は、5～7日間、5～10日間、7～12日間、7～14日間、7～21日間又は14～21日間の期間にわたり少なくとも1、2、3、4、5、6回若しくはそれ以上、又は1～3、1

40

50

～4、1～5、2～4、2～5、1～6、2～6、1～6、3～6、4～6、6～8、5～8、若しくは5～10回投与される。

【0176】

別の具体的な実施形態において、対象は、週7日間当たり3回（例えば、月曜日、水曜日及び金曜日）用量を投与される。ある実施形態において、対象は、以下の有害事象、例えば、グレード3又は4の血小板減少、グレード3又は4の顆粒球減少、グレード3又は4の白血球増加（白血球（WBC） $>100,000\text{ mm}^3$ ）、グレード3又は4のWBC、リンパ球絶対数（ALC）及び／又は好中球絶対数（ANC）の減少、リンパ球増加、並びに臓器機能不全（例えば、肝又は腎機能不全）についてモニタリングされる。ある実施形態において、用量は増加させず、対象が有害事象、例えば、グレード3又は4の血小板減少、グレード3又は4の顆粒球減少、グレード3又は白血球増加（白血球（WBC） $>100,000\text{ mm}^3$ ）、グレード3又は4のWBC、リンパ球絶対数（ALC）及び／又は好中球絶対数（ANC）の減少、リンパ球増加、並びに臓器機能不全（例えば、肝又は腎機能不全）を経験する場合には用量は同一のままであり得、停止又は低減させることができる。これらの実施形態によれば、対象に投与される、例えば本明細書に記載のIL-15／IL-15R α 複合体の用量は、有害事象が減少又は消失するまで低減させることができ、又は同一のままであり得る。

10

【0177】

具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法に従い、各用量は、週1回で3週間投与される。具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法に従い、各用量は、1回、週に3回で2週間投与される。具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法に従い、各用量は、1回、週に3回で2週間、3週間、又は4週間投与される。具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法に従い、各用量は、1回、週に6回で2週間、3週間、又は4週間投与される。具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法に従い、各用量は、一日おきに1回で2週間、3週間、又は4週間投与される。具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法に従い、各用量は、毎日1回で2週間、3週間、又は4週間投与される。

20

【0178】

特定の実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載の方法により対象に皮下投与され、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。いくつかの実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載の方法により対象に静脈内又は筋肉内投与され、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。特定の実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載の方法により対象に腫瘍内投与され、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。いくつかの実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載の方法により対象における部位（例えば、感染の部位）に局所投与され、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

30

40

【0179】

ある実施形態において、本明細書に記載の方法により対象から得られる試料は、血液試料である。具体的な実施形態において、試料は血漿試料である。IL-15の基底血漿レベルは、ヒトにおいておよそ 1 pg/ml 、サル（例えば、マカク）においておよそ $8\sim10\text{ pg/ml}$ 、及び齧歯動物（例えば、マウス）においておよそ 12 pg/ml である。当業者に公知の技術を使用して対象から試料を得ることができる。

【0180】

50

IL-15の血漿レベルは、当業者に公知の標準的な技術を使用して評価することができる。例えば、血漿は、対象から得られた血液試料から得ることができ、血漿中のIL-15のレベルは、ELISAにより計測することができる。

【0181】

具体的な実施形態において、本明細書に記載の方法により向上される免疫機能の例としては、リンパ球の増殖／拡大（例えば、リンパ球数の増加）、リンパ球のアポトーシスの阻害、樹状細胞（又は抗原提示細胞）の活性化、及び抗原提示が挙げられる。特定の実施形態において、本明細書に記載の方法により向上される免疫機能は、CD4⁺T細胞（例えば、Th1及びTh2ヘルパーT細胞）、CD8⁺T細胞（例えば、細胞傷害性Tリンパ球、アルファ／ベータT細胞、及びガンマ／デルタT細胞）、B細胞（例えば、形質細胞）、メモリーT細胞、メモリーB細胞、樹状細胞（未成熟又は成熟）、抗原提示細胞、マクロファージ、マスト細胞、ナチュラルキラーT細胞（NK細胞）、腫瘍常在性T細胞、CD122⁺T細胞、又はナチュラルキラー細胞（NK細胞）の数の増殖／拡大又はそれらの活性化である。一実施形態において、本明細書に記載の方法は、リンパ球前駆細胞の増殖／拡大又はその数を向上させる。一部の実施形態において、本明細書に記載の方法は、CD4⁺T細胞（例えば、Th1及びTh2ヘルパーT細胞）、CD8⁺T細胞（例えば、細胞傷害性Tリンパ球、アルファ／ベータT細胞、及びガンマ／デルタT細胞）、B細胞（例えば、形質細胞）、メモリーT細胞、メモリーB細胞、樹状細胞（未成熟又は成熟）、抗原提示細胞、マクロファージ、マスト細胞、ナチュラルキラーT細胞（NK細胞）、腫瘍常在性T細胞、CD122⁺T細胞、又はナチュラルキラー細胞（NK細胞）の数を、陰性対照に対しておよそ1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、又はそれ以上増加させる。

【0182】

具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法は、当該技術分野において周知のアッセイ、例えば、ELISPOT、ELISA、及び細胞増殖アッセイを使用して、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせを投与していない対象における免疫機能に対して対象における免疫機能を少なくとも0.2倍、0.5倍、0.75倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は少なくとも10倍向上させ、又は誘導し、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法は、当該技術分野において周知のアッセイ、例えば、ELISPOT、ELISA、及び細胞増殖アッセイを使用して、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせを投与していない対象における免疫機能に対して対象における免疫機能を少なくとも99%、少なくとも95%、少なくとも90%、少なくとも85%、少なくとも80%、少なくとも75%、少なくとも70%、少なくとも60%、少なくとも50%、少なくとも45%、少なくとも40%、少なくとも35%、少なくとも30%、少なくとも25%、少なくとも20%、又は少なくとも10%向上させ、又は誘導し、IL-15／IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。具体的な実施形態において、免疫機能はサイトカイン放出（例えば、インターフェロンガンマ、IL-2、IL-5、IL-10、IL-12、又はトランスフォーミング成長因子（TGF）- β ）である。一実施形態において、IL-15媒介免疫機能はNK細胞増殖であり、それは、例えば、フローサイトメトリーによりアッセイしてNK細胞のマーカー（例えば、CD56）を発現する細胞数を検出することができる。一実施形態において、IL-15媒介免疫機能はCD8⁺T細胞増殖であり、それは、例えば、フローによりアッセイすることができる。別の実施形態において、IL-15媒介免疫機能は抗体産生であり、それは、例えば、ELISAによりアッセイすることができる。一部の実施形態において、IL-15媒介免疫機能はエフェクター機能であり、それは、例えば、細胞毒性ア

10

20

30

40

50

ッセイ又は当該技術分野において周知の他のアッセイによりアッセイすることができる。末梢血リンパ球数に対する1つ以上のIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせの1回以上の投与の効果は、当業者に公知の標準的な技術を使用してモニタリング/評価することができる。哺乳動物における末梢血リンパ球数は、例えば、前記哺乳動物から末梢血の試料を得、例えば、Ficoll-Hypaque (Pharmacia) 勾配遠心分離を使用して末梢血の他の構成成分、例えば、血漿からリンパ球を分離し、トリパンプルを使用してリンパ球を計数することにより決定することができる。哺乳動物における末梢血T細胞数は、例えば、例えばFicoll-Hypaque (Pharmacia) 勾配遠心分離の使用を使用して末梢血の他の構成成分、例えば、血漿からリンパ球を分離し、T細胞抗原、例えば、CD3、CD4、及びCD8に指向されるFITC又はフィコエリスリンにコンジュゲートしている抗体によりT細胞を標識し、FACSによりT細胞の数を計測することにより決定することができる。さらに、T細胞の特定のサブセット（例えば、CD2⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺RO⁺、CD8⁺RO⁺、CD4⁺RA⁺、又はCD8⁺RA⁺）又はNK細胞に対する効果は、当業者に公知の標準的な技術、例えば、FACSを使用して決定することができる。

10

【0183】

組み合わせ療法

例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体と組み合わせて使用可能な他の治療法もまた、提供される。一態様では、癌を予防、治療、及び/又は管理するための方法であって、本明細書で開示される有効量のIL-15/IL-15R α 複合体及び少なくとも1つの追加の治療剤を投与することを含む方法が本明細書で提供され、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

20

【0184】

一実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤は、抗PD-1抗体である。

【0185】

好ましい実施形態では、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、又はトリパリマブである。

【0186】

特に好ましい実施形態では、抗PD-1抗体は、スパルタリズマブである。

30

【0187】

具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法による対象への例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせの投与は：

(1) 腫瘍又は新生物の成長の低減；(2) 腫瘍の形成の低減；(3) 原発性、局所性及び/又は転移性癌の根絶、除去又は制御；(4) 転移拡散の低減；(5) 死亡率の低減；(6) 生存率の増加；(7) 生存期間の増加；(8) 寛解患者数の増加；(9) 入院率の減少；(10) 入院期間の減少；並びに(11) 腫瘍のサイズが10%超だけ、又は8%超だけ、又は6%超だけ、又は4%超だけ増加しない；好ましくは腫瘍のサイズが2%超だけ増加しないような、腫瘍のサイズの維持のうちの1、2、若しくは3つ又はそれ以上の結果を達成し、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

40

【0188】

具体的な実施形態では、本明細書に記載の方法による癌を有する対象への本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせの投与は、当該技術分野において公知のアッセイを使用して計測して、陰性対照を投与した癌を有する対象における腫瘍の成長に対して腫瘍の成長を少なくとも2倍、好ましくは少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも7倍、又は少なくとも10倍だけ阻害し、又は低減させ、IL-15/IL-15R α 複合体は、

50

本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。別の実施形態では、本明細書に記載の方法による癌を有する対象への本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせの投与は、当該技術分野において公知のアッセイを使用して計測して、陰性対照、又は本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体若しくは抗PD-1抗体分子を単一薬剤として投与した癌を有する対象における腫瘍の成長に対して腫瘍の成長を少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも8%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%だけ阻害し、又は低減させ、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

10

20

30

40

50

【0189】

癌性障害の例としては、限定されるものではないが、固形腫瘍、血液腫瘍、軟部組織腫瘍、及び転移性病変が挙げられる。固形腫瘍の例としては、種々の臓器系の悪性腫瘍、例えば、肉腫、及び癌腫（例として、腺癌及び扁平上皮癌）、例えば、肝臓、肺、乳房、リンパ、胃腸管（例えば、結腸）、尿生殖路（例えば、腎細胞、尿路上皮細胞）、前立腺及び咽頭を冒すものが挙げられる。腺癌としては、悪性腫瘍、例えば、ほとんどの結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺の非小細胞癌、小腸の癌及び食道の癌が挙げられる。扁平上皮癌としては、例えば、肺、食道、皮膚、頭頸部領域、口腔、肛門、及び頸部中の悪性腫瘍が挙げられる。一実施形態において、癌は、黒色腫、例えば、進行期黒色腫である。上記の癌の転移性病変も、本発明の方法及び組成物を使用して治療又は予防することができる。

【0190】

例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせを使用して成長を阻害することができる例示的な癌としては、免疫療法に典型的に応答性である癌が挙げられる。治療のための好ましい癌の非限定的な例としては、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓癌（例えば、淡明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン不応性前立腺癌）、乳癌、結腸癌及び肺癌（例えば、非小細胞肺癌）が挙げられる。さらに、本明細書に記載の組み合わせ療法を使用して不応性又は再発性悪性腫瘍を治療することができる。

【0191】

治療することができる他の癌の例としては、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚又は眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、腎臓癌、肛門癌、胃食道、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰の癌腫、メルケル細胞癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟部組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性又は急性白血病、例として、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、幼児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、腎臓又は尿管の癌、腎盂の癌腫、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、環境誘導癌、例として、石棉により誘導されるもの（例えば、中皮腫）、及び前記癌の組み合わせが挙げられる。

【0192】

具体的な実施形態では、癌は、黒色腫、腎臓癌、結腸癌、又は前立腺癌である。一実施形態では、癌は、黒色腫である。別の実施形態では、癌は、転移性である。別の実施形態では、癌は、転移性黒色腫である。別の実施形態では、対象は、免疫チェックポイント阻害剤（CPI）、例えば抗PD-1及び／又は抗PD-L1、及び／又は抗CTLA-4で先行治療されており、且つ応答し、進行している。

【0193】

本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせは、1つ以上の他の治療薬、例えば、抗癌剤、サイトカイン又は抗ホルモン剤と一緒に投与して癌を治療及び／又は管理することができ、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。非限定的な例示的な抗癌剤を以下に記載する。

【0194】

一実施形態では、対象における障害、例えば対象における高増殖性状態又は障害（例えば癌）を予防、治療及び／又は管理するための方法であって、本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子を対象に投与することを含む方法が本明細書で提供され、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約200mg～500mg、例えば、約250mg～450mg、約300mg～400mg、約250mg～350mg、約350mg～450mg、又は約300mg若しくは約400mgの用量（例えば均一用量）で注射（例えば皮下又は静脈内）により投与される。投与スケジュール（例えば均一投与スケジュール）は、例えば、約週1回から約2週、約3週、約4週、約5週、又は約6週ごとに1回にかけて変化し得る。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約300mg～400mgの用量で約3週ごとに1回又は約4週ごとに1回投与される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約300mgからの用量で約3週ごとに1回投与される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約400mgからの用量で約4週ごとに1回投与される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約300mgからの用量で約4週ごとに1回投与される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約400mgからの用量で約3週ごとに1回投与される。

【0195】

本明細書に記載の方法に従い、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体は、医薬組成物中、例えば本明細書で開示される液体医薬組成物中、又は本明細書で開示される固体医薬組成物中で対象に投与され得る。一実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体は、液体医薬組成物中で対象に投与される。別の実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体は、固体医薬組成物中で対象に投与される。具体的な実施形態では、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体は、1以上の他の治療法、例えば抗PD-1抗体分子と組み合わせて投与され、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。組み合わせ療法は、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の同時及び連続投与を含み、IL-15/IL-15R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。本明細書で用いられるとき、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子は、それらが同じ日に、例えば、同時に、又は約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、若しくは約8時間間隔で患者に投与される場合、同時に投与されると言われる。それに対し、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子は、それらが異なる日に患者に投与される場合、連続的に投与されると言われ、例えば、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子は、1日、2日又は3日間隔で投与され得る。本明細書に記載の方法及び使用では、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体の投与は、抗PD-1抗体分子の投与に先行又は後続し得る。同時に投与されるとき、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子は、同じ医薬組成物中又は異なる医薬組成物中で

あり得る。

【0196】

例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子の組み合わせは、例えば、x 線、ガンマ線及びの他の放射線源の使用を含む放射線療法と一緒に投与して癌細胞を破壊することもできる。具体的な実施形態において、放射線治療は、外部ビーム放射又は遠隔療法（放射線が離隔源から指向される）として施与される。他の実施形態において、放射線治療は、内科療法又は近接照射療法として施与され、放射線源は、癌細胞又は腫瘍塊に近い身体の内側に配置される。例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子は、化学療法との組み合わせで投与することもできる。一実施形態において、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子は、本明細書に記載の方法又は使用により放射線療法又は化学療法の前、その間又はその後に投与することができる。一実施形態において、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子の組み合わせは、手術の前、その間又はその後に投与することができる。

10

【0197】

いくつかの実施形態では、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子の組み合わせは、癌を罹患し、又は癌と診断された対象に投与され、IL-15 / IL-15 R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。他の実施形態では、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子の組み合わせは、癌を発症しやすく、又は発症すると疑われる対象に投与され、IL-15 / IL-15 R α 複合体は、本明細書に記載される医薬組成物の一部として、例えば本明細書に記載される液体医薬組成物として又は固体医薬組成物として提供される。

20

【0198】

ある実施形態において、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子の組み合わせは、0～6カ月齢、6～12カ月齢、1～5歳、5～10歳、10～15歳、15～20歳、20～25歳、25～30歳、30～35歳、35～40歳、40～45歳、45～50歳、50～55歳、55～60歳、60～65歳、65～70歳、70～75歳、75～80歳、80～85歳、85～90歳、90～95歳又は95～100歳の対象に投与される。他の実施形態において、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子の組み合わせは、ヒト成人に投与される。ある実施形態において、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子の組み合わせは、手術、化学療法及び／又は放射線療法を受けている、受ける予定である、又は受けた対象に投与される。一実施形態において、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子の組み合わせは、不応性患者に投与される。一実施形態において、不応性患者は、標準的な抗癌療法に不応性の患者である。一実施形態において、癌が有意に根絶されず、及び／又は症状が有意に緩和されなかった場合、癌を有する患者は治療法に不応性である。患者が不応性が否かの決定は、そのような背景において当該技術分野において認められている意味の「不応性」を使用して、治療の有効性をアッセイするための当該技術分野において公知の任意の方法によりインビボ又はインビトロのいずれかで行うことができる。種々の実施形態において、癌性腫瘍が減少せず、又は増加した場合、癌を有する患者は不応性である。

30

40

【0199】

本明細書に記載の他の方法及び使用は、特定の毒素又は病原体に曝露された患者を治療するために使用される。したがって、別の態様において、対象における感染性疾患を治療する方法であって、本明細書に開示される組み合わせ、例えば、例えば本明細書で開示される IL-15 / IL-15 R α 複合体及び抗 PD-1 抗体分子を含む組み合わせを対象に投与し、その結果、対象を感染性疾患について治療することを含む方法が提供される。

50

【0200】

感染（例えば、急性及び／又は慢性）の治療において、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせの投与は、感染に対する自然宿主免疫防御の刺激に加え、又はその代わりに慣用の治療と組み合わせることができる。感染に対する自然宿主免疫防御としては、限定されるものではないが、炎症、発熱、抗体媒介宿主防御、Tリンパ球媒介宿主防御、例として、リンホカイン分泌及び細胞傷害性T細胞（特にウイルス感染の間）、補体媒介溶解及びオプソニン化（食作用の容易化）、並びに食作用が挙げられる。機能不全T細胞を再活性化させる抗PD-1抗体分子の能力は、慢性感染、特に、細胞媒介免疫が完全回復に重要であるものを治療するために有用である。

10

【0201】

抗体媒介PD-1遮断は、IL-15／IL-15R α 複合体投与に対するアジュバントとして、又はIL-15／IL-15R α 複合体及び／若しくはワクチンとの組み合わせで作用して病原体、毒素及び自己抗原に対する免疫応答を刺激することができる。この治療アプローチが特に有用である病原体の例としては、有効なワクチンが現存しない病原体、又は慣用のワクチンが完全に有効ではない病原体が挙げられる。これらとしては、限定されるものではないが、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、肝炎ウイルス（A、B、及びC）、インフルエンザウイルス、単純ヘルペスウイルス、ジアルジア属（*Giardia*）、マラリア属（*Malaria*）、リーシュマニア属（*Leishmania*）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）が挙げられる。IL-15／IL-15R α 複合体及びPD-1遮断による免疫系刺激は、感染の過程にわたり変更した抗原を提示する作用物質、例えば、HIVによる確立した感染に対して特に有用である。これらの新規エピトープは治療時点において外来物質として認識され、したがって、例えば、PD-1を介する負のシグナルにより減衰されない強力なT細胞応答を誘発する。

20

【0202】

疾患、例えば、癌、感染性疾患、リンパ球減少、免疫不全及び創傷の予防、治療及び／又は管理のために、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子との組み合わせで使用する他の治療法としては、限定されるものではないが、小分子、合成薬物、ペプチド（環状ペプチドを含める）、ポリペプチド、タンパク質、核酸（例えば、DNA及びRNAヌクレオチド、例として、限定されるものではないが、アンチセンスヌクレオチド配列、3重らせん、RNAi、及び生物学的に活性なタンパク質、ポリペプチド又はペプチドをコードするヌクレオチド配列）、抗体、合成又は天然の無機分子、模倣薬剤、並びに合成又は天然の有機分子が挙げられる。このような治療法の具体例としては、限定されるものではないが、免疫調節剤（例えば、インターフェロン）、抗炎症剤（例えば、アドレノコルチコイド、コルチコステロイド（例えば、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、フルチカゾン、トリアムシノロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、糖質コルチコイド、ステロイド、及び非ステロイド性抗炎症性薬（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、及びCOX-2阻害剤）、鎮痛薬、ロイコトリエンアンタゴニスト（例えば、モンテルカスト、メチルキサンチン、ザフィルカスト、及びザイリウトン）、ベータ2-アゴニスト（例えば、アルブテロール、ビテロール（*biterol*）、フェノテロール、イソエタリエ（*isoetharie*）、メタプロテレノール、ピルブテロール、サルブタモール、テルブタリンホルモテロール、サルメテロール、及びサルブタモールテルブタリン）、抗コリン作動剤（例えば、臭化イプラトロピウム及び臭化オキシトロピウム）、スルファサラジン、ペニシラミン、ダブソン、抗ヒスタミン薬、抗マラリア剤（例えば、ヒドロキシクロロキン）、抗ウイルス剤（例えば、ヌクレオシド類似体（例えば、ジドブジン、アシクロビル、ガンシクロビル、ピダラビン、イドクスウリジン、トリフルリジン、及びリバビリン）、フォスカーネット、アマンタジン、リマンタジン、サキナビル、インジナビル、リトナビル、及びAZT）並びに抗生物質（例えば、

30

40

50

ダクチノマイシン（旧名アクチノマイシン）、ブレオマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン、ミトラマイシン、及びアントラマイシン）が挙げられる。

【0203】

IL-15 機能／シグナリング及び／又は／免疫チェックポイントモジュレーションにより影響を受ける疾患の予防、管理、及び／又は治療に有用であることが公知の、又はそれに使用された、若しくは現在使用されている任意の治療法を、例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせ療法との組み合わせで使用することができる。疾患又は障害、例えば、癌、感染性疾患、リンパ球減少、免疫不全及び創傷の予防、治療及び／又は管理に使用された、又は現在使用されている治療法（例えば、予防又は治療剤）に関する情報については、例えば、Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M. D. et al. (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1996, and Physicians' Desk Reference (66th ed. 2012) 参照。

10

20

【0204】

例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせ療法に加えて使用することができる、1つ以上の他の治療法の非限定的な例としては、免疫調節剤、例えば、限定されるものではないが、化学療法剤及び非化学療法免疫調節剤が挙げられる。化学療法剤の非限定的な例としては、メトトレキサート、シクロスポリンA、レフルノミド、シスプラチン、イホスファミド、タキサン、例えば、タキソール及びパクリタキソール、トポイソメラーゼI阻害剤（例えば、CPT11、トポテカン、9AC、及びGG211）、ゲムシタビン、ビノレルビン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル（5-FU）、ロイコボリン、ビノレルビン、テモダール、サイトカラシンB、グラミシジンD、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラセンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン、糖質コルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、及びビューロマイシンホモログ、並びにシクロホスファミドが挙げられる。

30

【0205】

生物学的活性

例えば本明細書で開示されるIL-15／IL-15R α 複合体及び／又は抗PD-1抗体分子は、例えば、抗体応答（体液性応答）又は細胞性免疫応答、例えば、サイトカイン分泌（例えば、インターフェロンガンマ）、ヘルパー活性又は細胞性細胞毒性であり得る免疫応答を増加させる。一実施形態において、免疫応答の増加は、サイトカイン分泌、抗体産生、エフェクター機能、T細胞増殖、及び／又はNK細胞増殖の増加である。このような活性を計測するための種々のアッセイは当該技術分野において周知であり、それとしては、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA；例えば、Current Protocols in Immunology, Coligan et al. (eds.), John Wiley and Sons, Inc. 1997のセクション2.1参照）、抗原特異的T細胞を同定するための「四量体染色」アッセイ（Altman et al., (1996), Science 274:94-96参照）、混合リンパ球標的培養アッセイ（例えば、Palladino et al., (1987), Cancer Res. 47:5074-5079参照）及びインビトロでサイトカイン放出を計測する

40

50

ために使用することができるELISPOTアッセイ（例えば、Scheibenbogen et al., (1997), Int. J. Cancer 71:932-936 参照）が挙げられる。

【0206】

例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせにより誘導又は向上される免疫応答は、当該技術分野において公知の任意の方法によりアッセイして陰性対照により、又は単一薬剤として投与される、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体若しくは抗PD-1抗体分子により誘発される免疫応答に対して少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、又は12倍向上され、又は増加する。ある実施形態において、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせに誘導される免疫応答は、当該技術分野において公知の任意の方法によりアッセイして陰性対照により誘導される免疫応答に対して少なくとも0.5~2倍、少なくとも2~5倍、少なくとも5~10倍、少なくとも10~50倍、少なくとも50~100倍、少なくとも100~200倍、少なくとも200~300倍、少なくとも300~400倍又は少なくとも400~500倍だけ向上される。一部の実施形態において、免疫応答を評価するために使用されるアッセイは、抗体産生、サイトカイン産生、又は細胞性細胞毒性のレベルを計測する。一部の実施形態において、免疫応答を計測するために使用されるアッセイは、抗体又はサイトカインレベルを決定する酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、サイトカイン放出を決定するELISPOTアッセイ、又は細胞性細胞毒性を決定する [^{51}Cr] 放出アッセイである。

【0207】

具体的な実施形態において、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせは、ブドウ球菌エンテロトキシンB（SEB）により活性化される全血上のIL-2の発現を増加させる。例えば、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子は、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体、抗PD-1抗体分子又はアイソタイプ対照（例えば、IgG4）が単独使用される場合のIL-2の発現と比較してIL-2の発現を少なくとも約2倍、約3倍、約4倍、又は約5倍だけ増加させる。

【0208】

一実施形態において、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせと接触させた癌細胞の増殖又は生存度は、当該技術分野において周知のアッセイ、例えば、CSFE、BrdU、又は放射性チミジン取り込みを使用する細胞増殖アッセイを使用して計測して、陰性対照又は単一薬剤としての、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体又は抗PD-1抗体分子と接触させた場合の癌細胞の増殖に対して少なくとも約2倍、好ましくは少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約7倍、又は少なくとも約10倍だけ阻害され、又は減少する。或いは、細胞生存度は、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、細胞溶解時に放出される安定的細胞質酵素を計測するアッセイにより、又は細胞溶解時の [^{51}Cr] の放出により計測することができる。別の実施形態において、IL-15/IL-15R α 複合体及び抗PD-1抗体分子の組み合わせと接触させた癌細胞の増殖は、当該技術分野において周知のアッセイ、例えば、CSFE、BrdU、又は放射性チミジン取り込みを使用する細胞増殖アッセイを使用して計測して、陰性対照又は単一薬剤としての、例えば本明細書で開示されるIL-15/IL-15R α 複合体若しくは抗PD-1抗体分子と接触させた癌細胞に対して少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%だけ阻害され、又は低減する。

【0209】

このようなアッセイを実施することができる癌細胞系は、当業者に既知である。壊死、アポトーシス及び増殖アッセイを初代細胞、例えば、組織外植片に対して実施することもできる。

【0210】

本開示の1つ以上の実施形態の詳細は、上記の添付の説明に記載されている。更に、各実施形態は、そのような組み合わせが実施形態の説明と一致する限り、1つ以上の他の実施形態と組み合わせることができることを理解されたい。更に、上記で提供される実施形態は、実施形態の組み合わせから生じるこのような実施形態を含む全ての実施形態を含むと理解されることを理解されたい。本開示を実施又は試験するうえで本明細書に記載されるものと同様又は同等のいかなる方法及び材料も使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本開示の他の特徴、目的、及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

10

【実施例】

【0211】

以下の実施例は、本開示の好ましい実施形態をより十分に説明するために提示される。当業者は、本開示の精神又は範囲を変更することなく実行され得る多数の修正及び変更を認識するであろう。そのような修正及び変更は、本開示の範囲内に包含される。これらの実施例は、添付の特許請求の範囲によって定義されるように、開示された事項の範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない。

20

【0212】

実施例1

本研究の目的は、2～8℃での長期保存についての3つの異なる製剤の直接比較において、配列番号2を含むIL-15及び配列番号5を含むIL-15R α を有するヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体を含む液体医薬組成物の安定性を評価することであった。更に、ストレス（40℃）及び加速（25℃）条件下での安定性を評価し、並びに1.2mLバイアルに充填された組成物に凍結解凍及び振盪ストレスを加えた。

【0213】

材料及び設備

それぞれ、配列番号2及び配列番号5を有するヘテロ二量体IL-15/IL-15R α は、pH6.5の5mMヒスチジン中10mg/mLの濃度で提供された。表2に詳述されているように、この研究の過程で合計3つの製剤を評価した。

30

【0214】

【表4】

表2 標的組成物

製剤ID	複合体濃度 (mg/mL)	pH	緩衝剤	緩衝剤濃度 (mM)	安定剤	安定剤濃度 (mM)	界面活性剤	界面活性剤濃度
F1	1	5.5	Na-酢酸塩	20	スクロース	260	ポリソルベート20	0.04 %
F2	1	5.5	ヒスチジン	20	スクロース	260	ポリソルベート20	0.04 %
F3	1	5.0	Na-酢酸塩	20	スクロース	260	ポロキサマー188	0.2 %

40

【0215】

ヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体の調製

pH6.5の5mMヒスチジン中のヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体を、完全に解凍されるまで、30℃±5℃の水浴で解凍した。

【0216】

酢酸塩系製剤を得るために、ヘテロ二量体IL-15/IL-15R α 複合体をバッフ

50

ァー交換にかけた：複合体を原液 E 6（20 mM 酢酸塩バッファー、pH 5.0）を使用して、1 mg/mL の濃度で 120 mL に希釈し、次いで各々 15 mL の合計 8 つのスピ
ンカラム（MWCO 10 kDa）に分割した。スピンカラムを 4500 rpm にて 10
℃で 10 分間遠心分離した。濾液を除去し、濃縮液を 15 mL まで満たして再懸濁させ、
このプロセスを合計 6 回のバッファー交換サイクルで繰り返した。遠心分離、濾液の除去
、再充填、及び再懸濁の最終サイクルの後、濃縮ステップを開始した。スピンカラムを 4
500 rpm にて 10 分間遠心分離した。各遠心分離後、除去された容量は、他のスピ
ンカラムからのタンパク質溶液で置き換えられ、それによりスピンカラムの数が 8 から 1 カ
ラムに減少し、濃縮された原薬の目標容量が得られた。複合体の濃縮後、濃縮した物質を
ナルジーン（Nalgene）瓶に移し、ナノドロップによって濃度を決定した。調合時
の取り扱いを簡単にするために、濃縮した溶液をそれぞれのバッファーで 10 ± 0.5 m
g/mL の濃度まで希釈した。

10

【0217】

調合及び濾過

ヒスチジン系製剤は、適切な原液を添加することにより調合し、図 2 に詳述されている
最終組成を達成した。調合は、最小容量 60 mL のナルジーン瓶で直接行った。必要に応
じて、様々な製剤に次の量の原液を添加した：

【数 1】

$$V_{\text{複合体, 酢酸塩}} = \frac{55 \text{ ml} * 1 \text{ mg/ml}}{10 \text{ mg/ml}} = 5.5 \text{ ml}$$

20

$$V_{\text{His 中複合体}} = \frac{55 \text{ ml} * 1 \text{ mg/ml}}{10.95 \text{ mg/ml}} = 5.02 \text{ ml}$$

$$V_{\text{スクロース}} = \frac{55 \text{ ml} * 260 \text{ mM}}{2000 \text{ mM}} = 7.15 \text{ ml}$$

$$V_{\text{PS20}} = \frac{55 \text{ ml} * 0.04 \%}{2 \%} = 1.1 \text{ ml}$$

$$V_{\text{ポリキサマー}} = \frac{55 \text{ ml} * 0.2 \%}{5 \%} = 2.2 \text{ ml}$$

30

$$V_{\text{緩衝剤 (酢酸塩)}} = \frac{(55 - 5.5) \text{ ml} * 20 \text{ mM}}{500 \text{ mM}} = 1.98 \text{ ml}$$

$$V_{\text{緩衝剤 (His)}} = \frac{55 \text{ ml} * 20 \text{ mM} - 5.02 \text{ ml} * 5 \text{ mM}}{500 \text{ mM}} = 2.15 \text{ ml}$$

【0218】

次いで容量を 50 mL に調整し、pH を測定し、1 M NaOH（酢酸緩衝剤）及び 1
M HCl（ヒスチジン緩衝剤）を使用して調整した。密度の変化は無視した。添加量を
記録し、最終的に Milli Q 水で溶液を 55 mL まで満たした。製剤は、層流下で 0.
22 μm の PVDF フィルタを通して滅菌濾過され、各々 1.2 mL で満たされた 6 R バ
イアルに分取された。バイアルを圧着し、それに応じてラベルを付け、以下に説明する安
定性計画に従って保存した。それぞれのプルポイントで、以下に概説する分析計画に従っ
て全ての試料を分析する。

40

【0219】

安定性研究及び分析

試料は、表 3 に記載されているような時点及び保存条件で安定性研究にかけられ、表 4
に詳述されているように分析した。

【0220】

50

【表 5】

表3 ヘテロ二量体 IL-15/IL-15R α 複合体についての保存/ストレス条件、分析時点

時点	T=0	T=6W	T=3M	T=6M	T=12M
2-8°C		X	X	X	x
25°C	X	X	X	-	-
40°C		X	-	-	-

【0221】

10

【表 6】

表4 適用した試験法、機器、試料調製

試験	機器	試料調製
pH	Metrohm 691	不要
濁度	Hach Lange 2100AN	不要
Subvisible particles by PAMAS	PAMAS SVSS	不要
SEC による純度	好適な HPLC システム、例えば Agilent LC1100/1200	移動相で 0.5 mg/mL まで 希釈
CE-SDS による純度	CE システム Beckman PA800 Plus or enhanced	水で 0.75 mg/mL まで希釈
RP-HPLC による純度	好適な HPLC システム、例えば Agilent LC1100/1200	水で 0.5 mg/mL まで希釈
AEX による荷電バリエーション	好適な HPLC システム、例えば Agilent LC1100/1200	水及び脱グリコシル化酵素で 0.8 mg/mL まで希釈

20

30

【0222】

SEC による純度

本試験は、UV 検出によるサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）に基づく。サイズの異なるヘテロ二量体 IL-15 / IL-15R α 複合体のバリエーション（例えば、低分子量及び高分子量のバリエーション及び関連物質）は、好適なカラムのネイティブ条件下で SEC によって分離される。メインピークの純度、並びに凝集体及び断片の量は、各クロマトグラムの試料で得られた総面積のパーセンテージとして決定された。

40

【0223】

CE-SDS による純度

キャピラリー電気泳動 SDS（CE-SDS）は、分離緩衝剤に親水性ふるい分けポリマーを添加することにより、電界でタンパク質をサイズに従って分離する。試料はキャピラリーの入口側に注入され、分離は入口から検出器までのキャピラリーの長い部分で実施した。検出は UV で実施した。

50

【0224】

R P－H P L Cによる純度

ヘテロ二量体 I L－1 5／I L－1 5 R α 複合体生成物関連物質は、逆相 H P L C（R P－H P L C）によって分離した。疎水性に応じて、異なる有機溶媒濃度を適用することにより、タンパク質を疎水性マトリックスから別々に溶出することができる。C 8 カラムでの分離には、アセトニトリルの量を増やした勾配を使用した。タンパク質の溶出は、215 nm の波長での U V 吸収によって監視した。

【0225】

A E X による荷電バリエーション

アニオン交換クロマトグラフィー（A E X）を使用して、酵素消化による N 及び O 結合グリカンの除去後、ヘテロ二量体 I L－1 5／I L－1 5 R α 複合体の荷電ベースのバリエーションを分離した。クロマトグラフ分離の間、全体的に負の電荷を有するタンパク質は、固定相の正に帯電した官能基によって保持された。塩濃度を増加させながら勾配を適用することにより、弱く結合したバリエーション（正電荷を持つ）が最初に溶出し、続いてだんだんと負電荷を帯びたバリエーションが溶出した。溶出は、210 nm の U V 吸収によって監視した。

【0226】

結果

全ての製剤は良好な安定性を示し、凝集体の合計（図 1 を参照）、S E C による分解生成物の合計（図 2 を参照）、荷電バリエーションの変化（図 3 を参照）、並びに C E－S D S による純度（図 4 参照）について、試験した製剤間で有意差は観察されなかった。しかしながら、R P－H P L C で分析した場合、F 3 は、F 2 及び F 1 とは対照的に、加速及びストレス温度に対して優れた安定性を示した（図 5 参照）。F 1 及び F 2 では、2～8℃で保存した場合、>10 μm の粒子と同様に >2 μm の目に見えない粒子の大幅な増加が観察されたが、F 3 では目に見えない粒子は観察されなかった（図 6 参照）。これらの調査結果は、図 7 に示すように、F 1 及び F 2 では濁度の増加によって裏付けられた。

【0227】

機械的ストレス試験

F 2 及び F 3 について、凍結／解凍（F／T）ストレス及び一晩振盪することにより、機械的ストレス試験を実施した。試験目的で、ガラス製バイアルに 1.2 mL を充填し、－80℃のフリーザーでバイアルを繰り返し深冷凍し、続いて室温で解凍することにより、合計 5 回の凍結解凍サイクルにかけた。振盪するために、バイアルをシェーカー上に水平に置き、通常の光の下で一晩振盪した。全ての試料を S E C で分析した。結果を図 8 に示す。どちらの製剤も良好な機械的安定性を示した。すなわち、F／T 又は振盪ストレスの後に凝集体又は断片に変化はなかった。

【0228】

実施例 2

本研究の目的は、安定性に寄与する要因を特定するための完全実施要因計画で、配列番号 2 を含む I L－1 5 及び配列番号 5 を含む I L－1 5 R α を有するヘテロ二量体 I L－1 5／I L－1 5 R α 複合体を含む液体医薬組成物の安定性を評価することであった。12 個の異なる製剤を試験した（表 5 参照）。

【0229】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 5 標的組成物

ID	hetIL-15 濃度 (mg/mL)	pH	緩衝剤	緩衝剤 濃度 (mM)	安定剤	安定剤 濃度 (mM)	界面活性剤	界面活性剤 濃度
F1	1	4.7	酢酸塩	20	スクロース	260	ポロキサマー 188	0.2%
F2	1	4.7	酢酸塩	20	スクロース	260	ポリソルベート 20	0.04%
F3	1	5	酢酸塩	20	スクロース	260	ポロキサマー 188	0.2%
F4	1	5	酢酸塩	20	スクロース	260	ポリソルベート 20	0.04%
F5	1	5.5	酢酸塩	20	スクロース	260	ポロキサマー 188	0.2%
F6	1	5.5	酢酸塩	20	スクロース	260	ポリソルベート 20	0.04%
F7	1	4.7	ヒスチジン	20	スクロース	260	ポロキサマー 188	0.2%
F8	1	4.7	ヒスチジン	20	スクロース	260	ポリソルベート 20	0.04%
F9	1	5	ヒスチジン	20	スクロース	260	ポロキサマー 188	0.2%
F10	1	5	ヒスチジン	20	スクロース	260	ポリソルベート 20	0.04%
F11	1	5.5	ヒスチジン	20	スクロース	260	ポロキサマー 188	0.2%
F12	1	5.5	ヒスチジン	20	スクロース	260	ポリソルベート 20	0.04%

【0230】

R P-H P L C による純度及び粒子形成を、上記の全ての製剤について評価した。40℃のストレス条件下で保存されたポリソルベート20を含有する全ての製剤について、R P-H P L C による純度の低下が観察された。対照的に、40℃でポロキサマー188を含有する製剤については、R P-H P L C によってわずかな純度の低下のみが観察された。この観察結果は、酢酸塩を含む製剤ではそれほど顕著ではなく、ヒスチジンを含む製剤ではより顕著であった（図10を参照）。2～8℃で保存された界面活性剤の存在下でのサイズが $>2\mu\text{m}$ （図9Aを参照）及び $>10\mu\text{m}$ （図9Bを参照）の目に見えない粒子（SVP）の形成は、ポリソルベート20を含む組成物でわずかにより顕著であったが、目に見えない粒子がポロキサマー188の存在下で観察された。この粒子の増加は、酢酸塩よりもヒスチジンを含む製剤の方が顕著ではなかった（図9C、図9D、及び図9Eを参照）が、どちらの場合も許容範囲内にとどまっている。

10

20

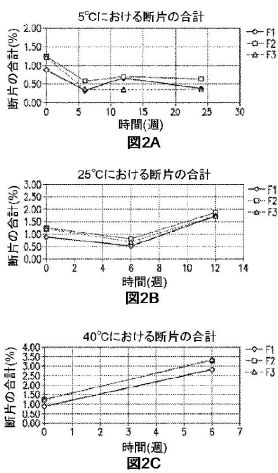
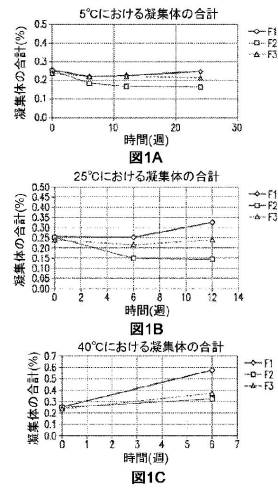
30

40

50

【図面】
【図 1】

【図 2】



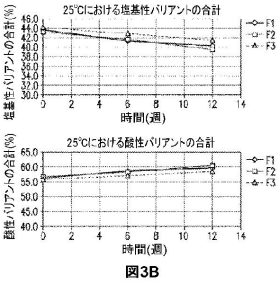
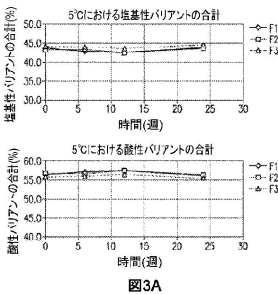
10

20

【図 3 - 1】

【図 3 - 2】

30

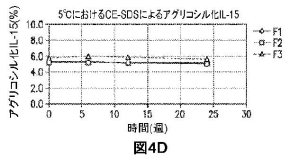
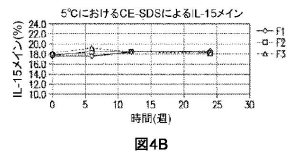
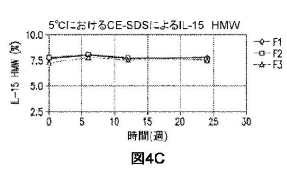
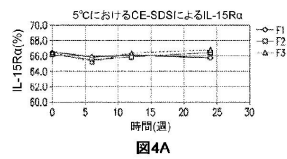


40

50

【 図 4 - 1 】

【 図 4 - 2 】

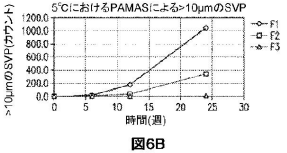
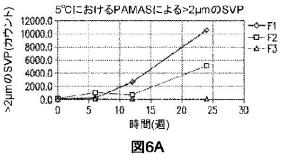
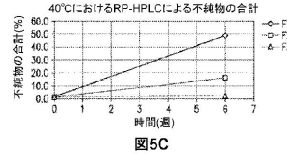
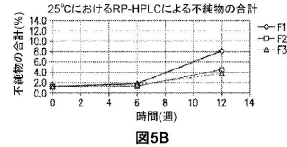
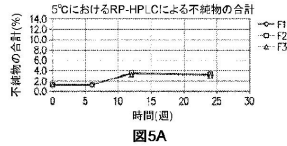


10

20

【 図 5 】

【 図 6 】



30

40

50

【 図 7 】

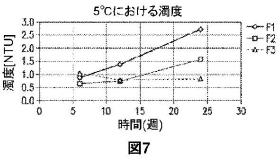


図7

【 図 8 】

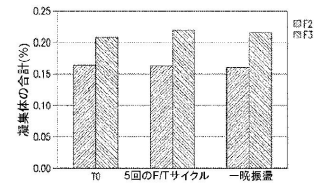


図8A

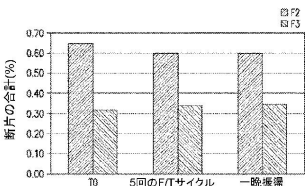


図8B

【 図 9 - 1 】

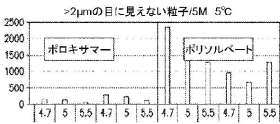


図9A

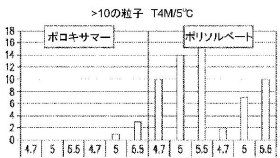


図9B

【 図 9 - 2 】

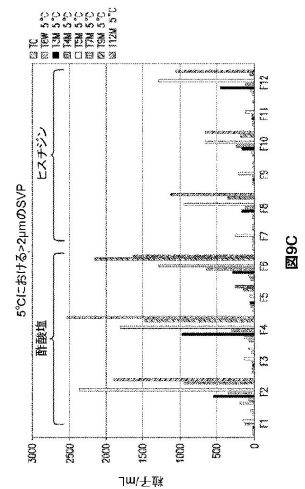


図9C

10

20

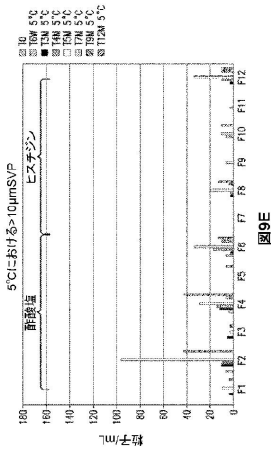
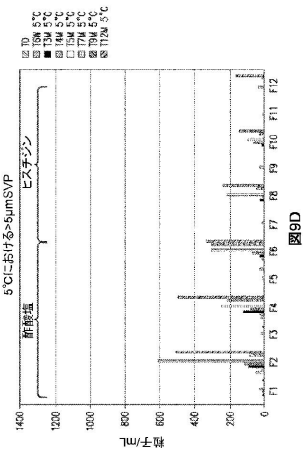
30

40

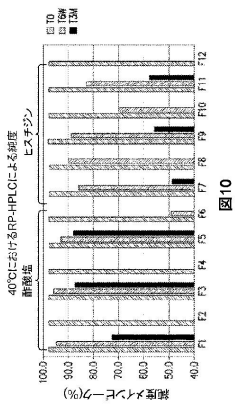
50

【図 9 - 3】

【図 9 - 4】



【図 10】



10

20

30

40

50

【配列表】

2023523218000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/053254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/10 A61K9/19 A61K38/20 A61K47/12 A61K47/18 A61K47/26 A61K47/34 A61P35/00 A61K9/16 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/019998 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO [CN] ET AL.) 31 January 2019 (2019-01-31)	1-25, 47, 50-61
Y	claims 1-34; examples 1-7; sequence 1 paragraphs [0016], [0023], [0046] - [0047] paragraphs [0039], [0041], [0051], [0053], [0078]	1-61
X, P	& EP 3 639 845 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO [CN] ET AL.) 22 April 2020 (2020-04-22) paragraphs [0016], [0023], [0046] - [0047], [0039], [0041], [0051], [0053], [0078]; claims 1-34; examples 1-7 ----- -/--	1-4, 6-12, 15-25, 47, 50-58, 61
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 July 2021		06/08/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Madalinska, K

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/053254

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/246379 A1 (CUGENE INC [US]) 26 December 2019 (2019-12-26) examples 14-16 paragraphs [0156] - [0158] -----	1-61
Y	WO 2017/177063 A1 (THE US SECRETARY OF THE DEPT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES [US]) 12 October 2017 (2017-10-12) paragraph [0090]; examples; table 1 -----	1-61
Y	WO 2016/018920 A1 (ADMUNE THERAPEUTICS LLC [US] ET AL.) 4 February 2016 (2016-02-04) abstract; example 1; table 1 -----	1-61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2021/053254

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/053254

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019019998 A1	31-01-2019	AU 2018308773 A1 BR 112020001101 A2 CA 3070016 A1 CN 109963581 A EP 3639845 A1 JP 2020528424 A KR 20200033265 A RU 2749342 C1 TW 201907947 A US 2020230210 A1 WO 2019019998 A1	16-01-2020 21-07-2020 31-01-2019 02-07-2019 22-04-2020 24-09-2020 27-03-2020 08-06-2021 01-03-2019 23-07-2020 31-01-2019
WO 2019246379 A1	26-12-2019	AU 2019288471 A1 CA 3102821 A1 CN 112584851 A EP 3810171 A1 KR 20210033994 A WO 2019246379 A1	14-01-2021 26-12-2019 30-03-2021 28-04-2021 29-03-2021 26-12-2019
WO 2017177063 A1	12-10-2017	US 2019117690 A1 WO 2017177063 A1	25-04-2019 12-10-2017
WO 2016018920 A1	04-02-2016	EP 3174974 A1 ES 2811974 T3 JP 6655061 B2 JP 2017523187 A US 2017202924 A1 WO 2016018920 A1	07-06-2017 15-03-2021 26-02-2020 17-08-2017 20-07-2017 04-02-2016

10

20

30

40

50

(51) 国際特許分類

テーマコード (参考)

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

1. TWEEN

ンゲゼルシャフト内

Fターム (参考)	4C076	AA17 AA30 BB11 CC07 DD09 DD23 DD38Q DD41Z DD43Z DD67Q EE23F EE49 FF36 GG06 GG45
	4C084	AA02 AA03 BA01 BA08 BA21 BA22 BA23 DA12 MA16 MA22 MA44 NA03 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
	4H045	AA30 CA40 DA02 DA50 EA20 FA74