

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年12月1日 (2016.12.1)

【公表番号】特表2015-536935(P2015-536935A)

【公表日】平成27年12月24日 (2015.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-081

【出願番号】特願2015-539758(P2015-539758)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/73 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/078 (2010.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 7/00

A 6 1 K 48/00

C 0 7 K 14/54 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/73

C 0 7 K 14/725

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 1 2 N	5/00	2 0 2 J
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 P	21/02	K
C 0 7 K	16/30	

## 【手続補正書】

【提出日】平成28年10月13日(2016.10.13)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

周期性の投与計画を利用して対象にインターロイキン - 15 ( I L - 15 ) / I L - 15 レセプター ( I L - 15 R a ) 複合体を投与することを包含している、それを必要とする前記対象における I L - 15 免疫機能の強化に使用するための、I L - 15 / I L - 15 R a 複合体を含む医薬組成物であって、前記周期性の投与計画は、( a ) 0 . 1 ~ 10  $\mu$  g / k g の用量の I L - 15 / I L - 15 R a 複合体を、1週間 ~ 3週間の第1の期間にわたって、1、2または3日毎に前記対象に皮下投与すること、および ( b ) I L - 15 / I L 15 R a 複合体が前記対象に投与されない、1週間 ~ 2か月の第2の期間の後、0 . 1 ~ 10  $\mu$  g / k g の用量の前記 I L - 15 / I L - 15 R a 複合体を、1週間 ~ 3週間の第3の期間にわたって1、2または3日毎に、前記対象に皮下投与することを包含している、医薬組成物。

【請求項 2】

周期性の投与計画を利用して対象に I L - 15 / I L - 15 R a 複合体を投与することを包含している、それを必要とする前記対象における癌の治療または管理に使用するための、I L - 15 / I L - 15 R a 複合体を含む医薬組成物であって、前記周期性の投与計画は、( a ) 0 . 1 ~ 10  $\mu$  g / k g の用量の I L - 15 / I L - 15 R a 複合体を、1週間 ~ 3週間の第1の期間にわたって、1、2または3日毎に前記対象に皮下投与すること、および ( b ) I L - 15 / I L 15 R a 複合体が前記対象に投与されない、1週間 ~ 2か月の第2の期間の後、0 . 1 ~ 10  $\mu$  g / k g の用量の前記 I L - 15 / I L - 15 R a 複合体を、1週間 ~ 3週間の第3の期間にわたって1、2または3日毎に、前記対象に皮下投与することを包含している、医薬組成物。

【請求項 3】

前記癌は、黒色腫、腎細胞癌腫、非小細胞肺癌もしくは結腸癌、および / または転移性癌である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

( a ) 前記第1の期間および前記第3の期間において投与される前記 I L - 15 / I L - 15 R a 複合体の用量は、0 . 1  $\mu$  g / k g、0 . 25  $\mu$  g / k g、0 . 5  $\mu$  g / k g、1  $\mu$  g / k g、2  $\mu$  g / k g または 5  $\mu$  g / k g である；

( b ) 前記第1の期間、前記第2の期間および / または前記第3の期間は、12 ~ 14 日間である；

( c ) 前記周期性の投与計画は、少なくとも5回または少なくとも10回反復される；

( d ) 前記周期性の投与計画は、少なくとも6か月または少なくとも1年間反復される；

( e ) 前記 I L - 15 / I L - 15 R a 複合体は、未変性の I L - 15 と未変性の可溶性の I L - 15 R a とのヘテロダイマーの複合体である；

( f ) 前記 I L - 15 は、ヒト I L - 15 であり、I L - 15 R a は可溶型のヒト I L - 15 R a である；

(g) IL - 15 は、配列番号 1 のアミノ酸配列の 49 ~ 162 番目のアミノ酸残基を含んでおり、かつ、IL - 15 Ra は、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41 または配列番号 45 のアミノ酸配列を含んでいる；

(h) IL - 15 は、配列番号 1 のアミノ酸配列の 49 ~ 162 番目のアミノ酸残基を含み、かつ、IL - 15 Ra は、配列番号 33 のアミノ酸配列を含んでいる；または

(i) 前記 IL - 15 Ra は、グリコシル化が前記 IL - 15 Ra の質量の少なくとも 20 % もしくはそれ以上、少なくとも 30 % もしくはそれ以上、少なくとも 40 % もしくはそれ以上または少なくとも 50 % もしくはそれ以上の割合を占めるようにグリコシル化されている、

請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記医薬組成物が、精製された可溶型のヒト IL - 15 Ra を含み、

(a) 前記可溶型のヒト IL - 15 Ra の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D T T (配列番号 26) のアミノ酸残基からなり、T はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

(b) 前記可溶型のヒト IL - 15 Ra の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D T (配列番号 27) のアミノ酸残基からなり、T はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

(c) 前記可溶型のヒト IL - 15 Ra の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D (配列番号 28) のアミノ酸残基からなり、D はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

(d) 前記可溶型のヒト IL - 15 Ra の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S (配列番号 29) のアミノ酸残基からなり、S はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

(e) 前記可溶型のヒト IL - 15 Ra の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H (配列番号 30) のアミノ酸残基からなり、H はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；または

(f) 前記可溶型のヒト IL - 15 Ra の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G (配列番号 31) のアミノ酸残基からなり、G はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記可溶型のヒト IL - 15 Ra は、グリコシル化が前記 IL - 15 Ra の質量の少なくとも 20 % もしくはそれ以上、少なくとも 30 % もしくはそれ以上、少なくとも 40 % もしくはそれ以上、または少なくとも 50 % もしくはそれ以上の割合を占めるようにグリコシル化されている、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記可溶型のヒト IL - 15 Ra は：

(a) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G (配列番号 42) の T h r 5 において O - グリコシル化されている；

(b) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G (配列番号 42) の S e r 7 において O - グリコシル化されている；

(c) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K (配列番号 43) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

(d) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 44) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

(e) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 44) の S e r 18 において N - グリコシル化されている；

(f) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 44) の S e r 20 において N - グリコシル化されている；

(g) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 44) の S e r 23 において N - グリコシル

化されている；および／または

(h) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 4 4) の S e r 3 1 において N - グリコシル化されている、請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記精製された可溶型のヒト I L - 1 5 R a が、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 1 または配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含んでいる、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 I L - 1 5 R a が、

(i) ヒト I L - 1 5 R a を切断する内在性プロテアーゼによる切断が阻害されるように、アミノ酸配列 P Q G H S D T T (配列番号 2 6) において、1、2、3、4、5、6、7 または 8 個の置換および／または欠失を有する、ヒト I L - 1 5 R a の細胞外ドメインおよび (i i) ヒト I L - 1 5 R a の膜貫通ドメインの代わりに異種分子の膜貫通ドメインを含んでいる I L - 1 5 R a 派生体を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

他の治療薬を投与することをさらに包含している、1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記他の治療薬は、P D - 1 に免疫特異的に結合する抗体または P D - L 1 に免疫特異的に結合する抗体である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 2 7】

親出願、特許および科学文献を包含する種々の参照文献が本明細書に引用されている。これにより、各々の当該参照文献の開示は、その全文が参照によって本明細書に援用されている。

本発明は、以下の態様を含む。

[ 1 ]

周期性の投与計画を利用して対象にインターロイキン - 1 5 ( I L - 1 5 ) / I L - 1 5 レセプター ( I L - 1 5 R a ) を投与することを包含している、それを必要とする前記対象における I L - 1 5 免疫機能を強化する方法であって、前記周期性の投与計画は、( a ) 0 . 1 ~ 1 0  $\mu$  g / k g の用量の I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体を、1 週間 ~ 3 週間の第 1 の期間にわたって、1、2 または 3 日毎に前記対象に皮下投与すること、および ( b ) I L - 1 5 / I L 1 5 R a 複合体が前記対象に投与されない、1 週間 ~ 2 か月の第 2 の期間の後、0 . 1 ~ 1 0  $\mu$  g / k g の用量の前記 I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体を、1 週間 ~ 3 週間の第 3 の期間にわたって 1、2 または 3 日毎に、前記対象に皮下投与することを包含している、方法。

[ 2 ]

周期性の投与計画を利用して対象に I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体を投与することを包含している、それを必要とする前記対象における癌を治療または管理する方法であって、前記周期性の投与計画は、( a ) 0 . 1 ~ 1 0  $\mu$  g / k g の用量の I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体を、1 週間 ~ 3 週間の第 1 の期間にわたって、1、2 または 3 日毎に前記対象に皮下投与すること、および ( b ) I L - 1 5 / I L 1 5 R a 複合体が前記対象に投与されない、1 週間 ~ 2 か月の第 2 の期間の後、0 . 1 ~ 1 0  $\mu$  g / k g の用量の前記 I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体を、1 週間 ~ 3 週間の第 3 の期間にわたって 1、2 ま

たは3日毎に、前記対象に皮下投与することを包含している、方法。

[ 3 ]

前記癌は、黒色腫、腎細胞癌腫、非小細胞肺癌または結腸癌である、[ 2 ]に記載の方法。

[ 4 ]

前記癌は、転移性癌である、[ 2 ]または[ 3 ]に記載の方法。

[ 5 ]

前記第1の期間および前記第3の期間において投与される前記IL-15/IL-15Ra複合体の用量は、 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.25\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ または $5\mu\text{g}/\text{kg}$ である、[ 1 ]～[ 4 ]のいずれかに記載の方法。

[ 6 ]

前記第1の期間、前記第2の期間および/または前記第3の期間は、12～14日間である、[ 1 ]～[ 5 ]のいずれかに記載の方法。

[ 7 ]

前記周期性の投与計画は、少なくとも5回または少なくとも10回反復される、[ 1 ]～[ 6 ]のいずれかに記載の方法。

[ 8 ]

前記周期性の投与計画は、少なくとも6か月または少なくとも1年間反復される、[ 1 ]～[ 6 ]のいずれかに記載の方法。

[ 9 ]

前記IL-15/IL-15Ra複合体は、未変性のIL-15と未変性の可溶性のIL-15Raとのヘテロダイマーの複合体である、[ 1 ]～[ 8 ]のいずれかに記載の方法。

[ 10 ]

前記IL-15は、ヒトIL-15であり、IL-15Raは可溶性のヒトIL-15Raである、[ 1 ]～[ 8 ]のいずれかに記載の方法。

[ 11 ]

前記未変性のIL-15は、ヒトIL-15であり、前記未変性の可溶性のIL-15Raは、可溶性のヒトIL-15Raである、[ 9 ]に記載の方法。

[ 12 ]

(a) ヒトIL-15は、配列番号1のアミノ酸配列の49～162番目のアミノ酸残基を含んでおり、かつ

(b) ヒトIL-15Raは、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41または配列番号45のアミノ酸配列を含んでいる、[ 1 ]～[ 8 ]のいずれかに記載の方法。

[ 13 ]

(a) ヒトIL-15は、配列番号1のアミノ酸配列の49～162番目のアミノ酸残基を含み、かつ

(b) ヒトIL-15Raは、配列番号33のアミノ酸配列を含んでいる、[ 11 ]に記載の方法。

[ 14 ]

前記IL-15Raは、グリコシル化が前記IL-15Raの質量の少なくとも20%もしくはそれ以上、少なくとも30%もしくはそれ以上、少なくとも40%もしくはそれ以上または少なくとも50%もしくはそれ以上の割合を占めるようにグリコシル化されている、[ 1 ]～[ 9 ]のいずれかに記載の方法。

[ 15 ]

前記ヒトIL-15Raは、グリコシル化が前記ヒトIL-15Raの質量の少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%または少なくとも50%の割合を占めるようにグリコシル化されている、[ 10 ]～[ 13 ]のいずれかに記載の方法。

[ 1 6 ]

前記 I L - 1 5 R a は、

( a ) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G ( 配列番号 4 2 ) の T h r 5 において O - グリコシル化されている；

( b ) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G ( 配列番号 4 2 ) の S e r 7 において O - グリコシル化されている；

( c ) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K ( 配列番号 4 3 ) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

( d ) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

( e ) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 1 8 において N - グリコシル化されている；

( f ) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 2 0 において N - グリコシル化されている；

( g ) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 2 3 において N - グリコシル化されている；および/または

( h ) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 3 1 において N - グリコシル化されている、[ 1 5 ] に記載の方法。

[ 1 7 ]

( a ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D T T ( 配列番号 2 6 ) のアミノ酸残基からなり、T はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

( b ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D T ( 配列番号 2 7 ) のアミノ酸残基からなり、T はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

( c ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D ( 配列番号 2 8 ) のアミノ酸残基からなり、D はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

( d ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S ( 配列番号 2 9 ) のアミノ酸残基からなり、S はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

( e ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H ( 配列番号 3 0 ) のアミノ酸残基からなり、H はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；または

( f ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G ( 配列番号 3 1 ) のアミノ酸残基からなり、G はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する、[ 1 0 ] に記載の方法。

[ 1 8 ]

前記対象は、ヒトである、[ 1 ] ~ [ 1 7 ] のいずれかに記載の方法。

[ 1 9 ]

精製された可溶型のヒト I L - 1 5 R a であって、

( a ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D T T ( 配列番号 2 6 ) のアミノ酸残基からなり、T はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

( b ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D T ( 配列番号 2 7 ) のアミノ酸残基からなり、T はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

( c ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D ( 配列番号 2 8 ) のアミノ酸残基からなり、D はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

( d ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S ( 配

列番号 29) のアミノ酸残基からなり、S はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

(e) 前記可溶型のヒト IL - 15 Ra の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H (配列番号 30) のアミノ酸残基からなり、H はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；または

(f) 前記可溶型のヒト IL - 15 Ra の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G (配列番号 31) のアミノ酸残基からなり、G はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する、精製された可溶型のヒト IL - 15 Ra。

[ 20 ]

前記可溶型のヒト IL - 15 Ra は、グリコシル化が前記 IL - 15 Ra の質量の少なくとも 20 % もしくはそれ以上、少なくとも 30 % もしくはそれ以上、少なくとも 40 % もしくはそれ以上、または少なくとも 50 % もしくはそれ以上の割合を占めるようにグリコシル化されている、[ 19 ] に記載の精製された可溶型のヒト IL - 15 Ra。

[ 21 ]

前記可溶型のヒト IL - 15 Ra は：

(a) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G (配列番号 42) の T h r 5 において O - グリコシル化されている；

(b) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G (配列番号 42) の S e r 7 において O - グリコシル化されている；

(c) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K (配列番号 43) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

(d) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 44) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

(e) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 44) の S e r 18 において N - グリコシル化されている；

(f) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 44) の S e r 20 において N - グリコシル化されている；

(g) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 44) の S e r 23 において N - グリコシル化されている；および/または (h) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 44) の S e r 31 において N - グリコシル化されている、[ 19 ] または [ 20 ] に記載の精製された可溶型のヒト IL - 15 Ra。

[ 22 ]

グリコシル化が前記 IL - 15 Ra の質量の少なくとも 20 % もしくはそれ以上、少なくとも 30 % もしくはそれ以上、少なくとも 40 % もしくはそれ以上または少なくとも 50 % もしくはそれ以上の割合を占めるようにグリコシル化されている、精製された可溶型の IL - 15 Ra。

[ 23 ]

前記可溶型の IL - 15 Ra は、可溶型のヒト IL - 15 Ra である、[ 22 ] に記載の精製された可溶型の IL - 15 Ra。

[ 24 ]

前記可溶型のヒト IL - 15 Ra は、

(a) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G (配列番号 42) の T h r 5 において O - グリコシル化されている；

(b) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G (配列番号 42) の S e r 7 において O - グリコシル化されている；

(c) 前記 IL - 15 Ra における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K (配列番号 43) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

(d) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

(e) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 1 8 において N - グリコシル化されている；

(f) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 2 0 において N - グリコシル化されている；

(g) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 2 3 において N - グリコシル化されている；および/または

(h) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S ( 配列番号 4 4 ) の S e r 3 1 において N - グリコシル化されている、[ 2 3 ] に記載の精製された可溶型のヒト I L - 1 5 R a 。

[ 2 5 ]

前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a は、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 1 または配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含んでいる、[ 2 2 ]、[ 2 3 ] または [ 2 4 ] のいずれかに記載の精製された可溶型のヒト I L - 1 5 R a 。

[ 2 6 ]

配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 1 または配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含んでいる、精製された可溶型のヒト I L - 1 5 R a 。

[ 2 7 ]

ヒト I L - 1 5 R a を切断する内在性のプロテアーゼによる切断が阻害されるように、ヒト I L - 1 5 R a のアミノ酸配列 P Q G H S D T T ( 配列番号 2 6 ) において、1、2、3、4、5、6、7 または 8 個のアミノ酸の置換および/または欠失を有する、ヒト I L - 1 5 R a の細胞外ドメインのアミノ酸配列を含んでいる、I L - 1 5 R a 派生体。

[ 2 8 ]

( i ) ヒト I L - 1 5 R a を切断する内在性プロテアーゼによる切断が阻害されるように、アミノ酸配列 P Q G H S D T T ( 配列番号 2 6 ) において、1、2、3、4、5、6、7 または 8 個の置換および/または欠失を有する、ヒト I L - 1 5 R a の細胞外ドメインおよび ( i i ) ヒト I L - 1 5 R a の膜貫通ドメインの代わりに異種分子の膜貫通ドメインを含んでいる、I L - 1 5 R a 派生体。

[ 2 9 ]

前記異種分子は C D 4 または C D 8 である、[ 2 7 ] または [ 2 8 ] に記載の I L - 1 5 R a 派生体。

[ 3 0 ]

[ 1 9 ] ~ [ 2 6 ] のいずれかに記載の前記可溶型の I L - 1 5 R a の、I L - 1 5 との複合体を含んでいる、組成物。

[ 3 1 ]

前記 I L - 1 5 は、ヒト I L - 1 5 である、[ 3 0 ] に記載の組成物。

[ 3 2 ]

前記ヒト I L - 1 5 は、配列番号 1 のアミノ酸配列の 4 9 ~ 1 6 2 番目のアミノ酸残基を含んでいる、[ 3 1 ] に記載の組成物。

[ 3 3 ]

医薬組成物である、[ 3 0 ] ~ [ 3 2 ] のいずれかに記載の組成物。

[ 3 4 ]

可溶型のヒト I L - 1 5 R a を組み換え発現する宿主細胞であって、

( a ) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D T T ( 配列番号 2 6 ) のアミノ酸残基からなり、T はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する



i

(b) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D T (配列番号 2 7) のアミノ酸残基からなり、T はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

(c) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S D (配列番号 2 8) のアミノ酸残基からなり、D はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

(d) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H S (配列番号 2 9) のアミノ酸残基からなり、S はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；

(e) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G H (配列番号 3 0) のアミノ酸残基からなり、H はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する；または

(f) 前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a の C 末端の末尾のアミノ酸は、P Q G (配列番号 3 1) のアミノ酸残基からなり、G はアミノ酸配列の前記 C 末端に存在する、可溶型のヒト I L - 1 5 R a を組み換え発現する宿主細胞。

[ 3 5 ]

前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a は、グリコシル化が前記 I L - 1 5 R a の質量の少なくとも 2 0 % もしくはそれ以上、少なくとも 3 0 % もしくはそれ以上、少なくとも 4 0 % もしくはそれ以上または少なくとも 5 0 % もしくはそれ以上の割合を占めるようにグリコシル化されている、[ 3 4 ] に記載の宿主細胞。

[ 3 6 ]

前記可溶型のヒト I L - 1 5 R a は、

(a) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G (配列番号 4 2) の T h r 5 において O - グリコシル化されている；

(b) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 N W E L T A S A S H Q P P G V Y P Q G (配列番号 4 2 番) の S e r 7 において O - グリコシル化されている；

(c) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K (配列番号 4 3) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

(d) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 4 4) の S e r 8 において N - グリコシル化されている；

(e) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 4 4) の S e r 1 8 において N - グリコシル化されている；

(f) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 4 4) の S e r 2 0 において N - グリコシル化されている；

(g) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 4 4) の S e r 2 3 において N - グリコシル化されている；および / または

(h) 前記 I L - 1 5 R a における、アミノ酸配列 I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S (配列番号 4 4) の S e r 3 1 において N - グリコシル化されている、[ 3 4 ] または [ 3 5 ] に記載の宿主細胞。

[ 3 7 ]

可溶型のヒト I L - 1 5 R a は、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 1 または配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含んでいる、可溶型の I L - 1 5 R a を組み換え発現する宿主細胞。

[ 3 8 ]

I L - 1 5 R a 派生体を組み換え発現する宿主細胞であって、前記 I L - 1 5 R a 派生体は、ヒト I L - 1 5 R a を切断する内在性プロテアーゼによる切断が阻害されるように、ヒト I L - 1 5 R a のアミノ酸配列 P Q G H S D T T (配列番号 2 6) において、1、2、3、4、5、6、7 または 8 個のアミノ酸置換および / または欠失を有する、ヒト I L - 1 5 R a の細胞外ドメインのアミノ酸配列を含んでいる、I L - 1 5 R a 派生体を組

み換え発現する宿主細胞。

[ 3 9 ]

IL - 1 5 R a 派生体を組み換え発現する宿主細胞であって、前記 IL - 1 5 R a 派生体は、( i ) ヒト IL - 1 5 R a を切断する内在性プロテアーゼによる切断が阻害されるように、アミノ酸配列 P Q G H S D T T ( 配列番号 2 6 ) において、1、2、3、4、5、6、7 または 8 個のアミノ酸置換および / または欠失を有する、ヒト IL - 1 5 R a の細胞外ドメイン、および ( i i ) ヒト IL - 1 5 R a の膜貫通ドメインの代わりに異種分子の膜貫通ドメインを含んでいる、IL - 1 5 R a 派生体を組み換え発現する宿主細胞。

[ 4 0 ]

前記異種分子は、CD 4 または CD 8 である、[ 3 9 ] に記載の宿主細胞。

[ 4 1 ]

IL - 1 5 をさらに組み換え発現する、[ 3 4 ] ~ [ 4 0 ] のいずれかに記載の宿主細胞。

[ 4 2 ]

前記 IL - 1 5 は、ヒト IL - 1 5 である、[ 4 1 ] に記載の宿主細胞。

[ 4 3 ]

[ 3 4 ] ~ [ 4 0 ] のいずれかに記載の宿主細胞を、IL - 1 5 反応性免疫細胞と共に、ある期間 IL - 1 5 の存在下で共培養すること、および前記宿主細胞から IL - 1 5 R a 反応性免疫細胞を単離することを包含している、IL - 1 5 反応性免疫細胞を増殖、活性化、および / または分化させる方法。

[ 4 4 ]

[ 4 1 ] または [ 4 2 ] に記載の宿主細胞を、IL - 1 5 反応性免疫細胞と共に、ある期間共培養すること、および前記宿主細胞から IL - 1 5 R a 反応性免疫細胞を単離することを包含している、IL - 1 5 反応性免疫細胞を増殖、活性化、および / または分化させる方法。

[ 4 5 ]

前記宿主細胞は、放射線照射される、[ 4 3 ] または [ 4 4 ] に記載の方法。

[ 4 6 ]

[ 3 4 ] ~ [ 4 2 ] のいずれかに記載の宿主細胞を対象へ投与することを包含している、それを必要とする前記対象における IL - 1 5 に仲介された免疫機能を強化する方法。

[ 4 7 ]

前記対象は免疫不全である、またはリンパ球が減少している、[ 4 6 ] に記載の方法。

[ 4 8 ]

前記対象は A I D S に罹患しているまたは骨髄移植を受けた、[ 4 6 ] に記載の方法。

[ 4 9 ]

[ 3 4 ] ~ [ 4 2 ] のいずれかに記載の細胞を対象に投与することを包含している、それを必要とする前記対象における癌を治療または管理する方法。

[ 5 0 ]

前記癌は、黒色腫、腎細胞癌腫、非小細胞肺癌または結腸癌である、[ 4 9 ] に記載の方法。

[ 5 1 ]

前記癌は、転移性癌である、[ 5 0 ] に記載の方法。

[ 5 2 ]

前記宿主細胞は、前記対象にとって自己由来である、[ 4 9 ] ~ [ 5 1 ] のいずれかに記載の方法。

[ 5 3 ]

前記宿主細胞は、局所的に投与される、[ 4 9 ] ~ [ 5 1 ] のいずれかに記載の方法。

[ 5 4 ]

前記宿主細胞は、前記対象における腫瘍中に局所的に投与される、[ 4 9 ] ~ [ 5 2 ] のいずれかに記載の方法。

[ 5 5 ]

前記対象は、ヒトである、[ 4 9 ] ~ [ 5 4 ] のいずれかに記載の方法。

[ 5 6 ]

他の治療薬を投与することをさらに包含している、[ 1 ] ~ [ 1 7 ] のいずれかに記載の方法。

[ 5 7 ]

前記他の治療薬は、P D - 1 に免疫特異的に結合する抗体またはP D - L 1 に免疫特異的に結合する抗体である、[ 5 6 ] に記載の方法。

[ 5 8 ]

前記他の治療薬は、H e r 2 に免疫特異的に結合する抗体である、[ 5 6 ] に記載の方法。