

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年1月7日(2021.1.7)

【公表番号】特表2020-513404(P2020-513404A)

【公表日】令和2年5月14日(2020.5.14)

【年通号数】公開・登録公報2020-019

【出願番号】特願2019-529476(P2019-529476)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	14/715	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	39/395	Z N A N
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02	
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/53	N
C 0 7 K	16/24	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	14/715	

【手続補正書】

【提出日】令和2年11月20日(2020.11.20)

【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】**

炎症性疾患もしくは障害または前記炎症性疾患もしくは障害に関連する少なくとも1つの症状を処置する方法で使用するための、インターロイキン-33( IL - 33 )アンタゴニストを含む医薬組成物であって、前記方法は、それを必要とする対象に、治療有効量のIL-33アンタゴニストの1回以上の用量を治療有効量のインターロイキン-4受容体( IL - 4R )アンタゴニストの1回以上の用量と組み合わせて投与することを含み、前記組み合わせの前記投与が、前記IL-33アンタゴニスト単独または前記IL-4Rアンタゴニスト単独と比較して治療有効性の増強をもたらし、場合により、前記炎症性疾患もしくは障害が緩和され、または重症度、持続期間、もしくは発生頻度が軽減され、あるいは前記炎症性疾患もしくは障害に関連する少なくとも1つの症状が緩和され、または重症度、持続期間、もしくは発生頻度が軽減される、医薬組成物。

**【請求項 2】**

前記炎症性疾患または障害が、喘息、慢性閉塞性肺疾患( COPD )、喘息およびCOPDオーバーラップ症候群( ACOS )、アトピー性皮膚炎、アレルギー反応、慢性気管支炎、気腫、鼻ポリープを伴うまたは伴わない慢性鼻副鼻腔炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性肺炎、多発性硬化症、関節炎(変形性関節症、リウマチ性関節炎、および乾癬性関節炎)、アレルギー性鼻炎、線維症、好酸球性食道炎、血管炎、尋麻疹、チャーグ・ストラウス症候群、炎症性疼痛、および乾癬からなる群から選択され、ここで場合により：

( a ) 前記慢性閉塞性肺疾患が、( i ) 喘息、ウイルス性疾患、細菌感染、アレルゲンへの曝露、化学物質もしくは化学煙霧への曝露、または環境刺激物もしくは大気汚染への曝露のうちの1つ以上によって増悪する、または( ii ) タバコの煙に起因し、もしくはタバコの煙により一部増悪する；または

( b ) 前記喘息が、( i ) ウイルス性疾患、細菌感染、アレルゲンへの曝露、化学物質もしくは化学煙霧への曝露、または環境刺激物もしくは大気汚染への曝露のうちの1つ以上によって増悪する、または( ii ) 好酸球性喘息、非好酸球性喘息、ステロイド抵抗性喘息、もしくはステロイド感受性喘息である；または

( c ) 前記組み合わせが、COPDの治療のためのものであり、前記対象は、現在の喫煙者または以前の喫煙者である；

請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 3】**

前記方法が、前記炎症性疾患もしくは障害または前記炎症性疾患もしくは障害の少なくとも1つの症状を緩和するために有用な1つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含み、場合により、前記1つ以上の追加の治療剤が、非ステロイド性抗炎症薬( NSAID )、コルチコステロイド、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、エピネフリン、鬱血除去薬、胸腺間質性リンパ球性新生因子( TSLP )アンタゴニスト、IL-1アンタゴニスト、IL-8アンタゴニスト、IL-13アンタゴニスト、異なるIL-4アンタゴニスト、IL-4/IL-13デュアルアンタゴニスト、IL-5アンタゴニスト、IL-6アンタゴニスト、IL-12/23アンタゴニスト、IL-22アンタゴニスト、IL-25アンタゴニスト、IL-17アンタゴニスト、IL-31アンタゴニスト、TNF阻害剤、IgE阻害剤、ロイコトリエン阻害剤、経口PDE4阻害剤、メチルキサンチン、ネドクロミルナトリウム、クロモリンナトリウム、長時間作用型ベータ2アゴニスト( LABA )、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト( LAMA )、吸入コルチコステロイド( ICS )、および別のIL-33アンタゴニストからなる群から選択され、ならびに、場合により、前記別のIL-33アンタゴニストが、IL-33に対する異なる抗体、異なるIL-33受容体ベースのトラップ、ST2抗体、可溶性ST2受容体、ST2以外のIL-33受容体に対するアンタゴニスト、IL-1RACPアンタゴニスト、およびIL-33/ST2複合体と相互作用

する抗体からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

線維性疾患もしくは障害または前記線維性疾患もしくは障害に関連する少なくとも 1 つの症状を処置するための方法で使用するための、インターロイキン - 3 3 ( I L - 3 3 ) アンタゴニストを含む医薬組成物であって、前記方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の I L - 3 3 アンタゴニストの 1 回以上の用量を治療有効量のインターロイキン - 4 受容体 ( I L - 4 R ) アンタゴニストの 1 回以上の用量と組み合わせて投与することを含み、前記組み合わせの前記投与が、前記 I L - 3 3 アンタゴニスト単独または前記 I L - 4 R アンタゴニスト単独と比較して治療有効性の増強をもたらし、場合により、前記線維性疾患もしくは障害が緩和され、または重症度、持続期間、もしくは発生頻度が軽減され、あるいは前記線維性疾患もしくは障害に関連する少なくとも 1 つの症状が緩和され、または重症度、持続期間、もしくは発生頻度が軽減される、医薬組成物。

【請求項 5】

前記線維性疾患または障害が肺線維性疾患または障害であり、場合により、前記肺線維性疾患または障害が、特発性肺線維症、急性肺損傷または急性呼吸窮迫に関連する線維症、珪肺症、放射線誘導性線維症、ブレオマイシン誘導性肺線維症、アスベスト誘導性肺線維症、および閉塞性細気管支炎症候群からなる群から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

それを必要とする対象においてアレルギー反応の予防またはその重症度を軽減するための方法で使用するための、インターロイキン - 3 3 ( I L - 3 3 ) アンタゴニストを含む医薬組成物であって、前記方法は、治療有効量の I L - 3 3 アンタゴニストの 1 回以上の用量を治療有効量のインターロイキン - 4 受容体 ( I L - 4 R ) アンタゴニストの 1 回以上の用量と組み合わせて投与することを含み、前記組み合わせの前記投与が、前記 I L - 3 3 アンタゴニスト単独または前記 I L - 4 R アンタゴニスト単独と比較して、治療有効性の増強をもたらす、医薬組成物。

【請求項 7】

前記治療有効性の増強が、以下のパラメータのうちの任意の 1 つ以上によって測定される：

a ) 組織試料中の好酸球、活性化 B 細胞、活性化 C D 8 T 細胞、または C D 4 / C D 8 T 細胞比のうちの 1 つ以上の頻度の減少であって、場合により、前記組織試料は、肺、肝臓、腎臓、心臓、または全血から得られる；

b ) 組織試料中のインターロイキン - 1 ベータ ( I L - 1 ) 、インターロイキン - 4 ( I L - 4 ) 、インターロイキン - 5 ( I L - 5 ) 、インターロイキン - 6 ( I L - 6 ) 、インターロイキン - 1 3 ( I L - 1 3 ) 、単球走化性タンパク質 - 1 ( M C P - 1 ) 、または腫瘍壊死因子アルファ ( T N F ) レベルのうちの 1 つ以上の低下であって、場合により、前記組織試料は、肺、肝臓、腎臓、心臓、または全血から得られる；または

c ) 組織試料中の I l 4 、 l 1 5 、 I l 6 、 I l 9 、 I l 1 3 、 I l 1 r 1 1 、 I l 1 3 r a 2 、 t n f 、 T g f b 1 、 C c l 2 、 C c l 1 1 、 C c l 2 4 、 C o l 1 5 a 1 、および / または C o l 2 4 a 1 のうちの 1 つ以上の遺伝子発現レベルの低下であって、場合により、前記組織試料は、肺、肝臓、腎臓、心臓、または全血から得られる、

場合により、前記治療有効性の増強が、以下のパラメータのうちの任意の 1 つ以上によって、さらに測定される：

- a ) 血清 I g E レベルの低下；
- b ) 肺における杯細胞化生の減少；
- c ) 肺硬化の改善；または
- d ) 肺における上皮下線維症の減少；

請求項 1 、 4 および 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記 I L - 3 3 アンタゴニストと前記 I L - 4 R アンタゴニストとの組み合わせの投与

が、前記疾患によりまたは前記疾患もしくはアレルギーの原因物質により誘発される1型免疫応答の増加および／または2型免疫応答の低下をもたらす、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項9】

前記IL-4Rアンタゴニストが、IL-4Rに結合し、IL-4および／またはIL-13と1型または2型IL-4受容体との相互作用を妨げる抗体またはその抗原結合フラグメントであり、場合により、前記IL-4Rに結合する前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、IL-4および／またはIL-13と1型および2型IL-4受容体の両方との相互作用を妨げる、請求項8に記載の医薬組成物。

#### 【請求項10】

前記IL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントが：

(a) 配列番号335または337のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)の重鎖相補性決定領域(HCDR)、および配列番号336または338のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)の軽鎖相補性決定領域(LCDR)；

(b) 3つのHCDR(HCDR1、HCDR2、およびHCDR3)ならびに3つのLCDR(LCDR1、LCDR2、およびLCDR3)を含み、前記HCDR1が配列番号339のアミノ酸配列を含み、前記HCDR2が配列番号340のアミノ酸配列を含み、前記HCDR3が配列番号341のアミノ酸配列を含み、前記LCDR1が配列番号342のアミノ酸配列を含み、前記LCDR2が配列番号343のアミノ酸配列を含み、および前記LCDR3が配列番号344のアミノ酸配列；

(c) 配列番号335または配列番号337のアミノ酸配列を含むHCVR、および配列番号336または配列番号338のアミノ酸配列を含むLCVR；または

(d) 配列番号335/336または配列番号337/338のいずれかのHCVR/LCVRアミノ酸配列対；

を含む、請求項9に記載の医薬組成物。

#### 【請求項11】

前記IL-4Rアンタゴニストが、デュピルマブまたはその生物学的等価物である、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項12】

前記IL-33アンタゴニストが、IL-33に特異的に結合し、IL-33とST2との相互作用を阻止する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項13】

前記IL-33に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合フラグメントが：

(a) 配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、および308からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR)アミノ酸配列内に含有される3つの重鎖CDR(HCDR1、HCDR2、およびHCDR3)と、配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、および316からなる群から選択される軽鎖可変領域(LCVR)アミノ酸配列内に含有される3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2、およびLCDR3)と、を含む；

(b) 配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、および308からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域(HCVR)を含む；

(c) 配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、および316からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域(LCVR)を含む；

(d) (i) 配列番号4、20、36、52、68、84、100、116、132、

148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、および310からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR1ドメインと、

(i i) 配列番号6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、および312からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR2ドメインと、

(i i i) 配列番号8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、および314からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR3ドメインと、

(i v) 配列番号12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、および318からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR1ドメインと、

(v) 配列番号14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、および320からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR2ドメインと、

(v i) 配列番号16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、および322からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR3ドメインと、を含む；

(e) 配列番号2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、および308/316からなる群から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む；

(f) 水素／重水素交換によって決定されるように、配列番号349の約1位～約12位の範囲のアミノ酸配列、および／または配列番号349の約50位～約94位の範囲のアミノ酸配列と相互作用する；

(g) 水素／重水素交換によって決定されるように、配列番号348の約112位～約123位の範囲のアミノ酸配列、および／または配列番号348の約161位～約205位の範囲のアミノ酸配列と相互作用する；

(h) 水素／重水素交換によって決定されるように、配列番号350のアミノ酸配列、もしくは配列番号351アミノ酸配列のいずれか、または配列番号350および351の両方と相互作用する；

(i) 配列番号274/282の重鎖可変領域／軽鎖可変領域(HCVR/LCVR)アミノ酸配列対の重鎖相補性決定領域(HCDR)および軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む；

(j) それぞれ配列番号276-278-280-284-286-288のHCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3ドメインを含む；または

(k) (i) 配列番号274のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域(HCVR)、および(i i) 配列番号282のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域(LCVR)を含む；請求項1～8および12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項14】

前記IL-33抗体またはその抗原結合フラグメントが、(a)配列番号274/282のHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む参照抗体とIL-33への結合について競合する、または(b)配列番号274/282のHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む参照抗体とIL-33上の同じエピトープに結合する、請求項1～8、12および13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項15】

前記IL-33アンタゴニストが、多量体化ドメイン(M)に結合された第1のIL-33結合ドメイン(D1)を含むIL-33トラップであり、前記D1がST2タンパク質のIL-33結合部分を含み、場合により、前記IL-33アンタゴニストが、D1お

および / または M に結合された第 2 の IL - 33 結合ドメイン (D2) をさらに含み、前記 D2 が IL - 1 RACP タンパク質の細胞外部分を含む IL - 33 トランプである、1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

- (a) D1 が M の N 末端に結合されている；
- (b) D1 が M の C 末端に結合されている；
- (c) D2 が M の N 末端に結合されている；
- (d) D2 が M の C 末端に結合されている；
- (e) D1 が D2 の N 末端に結合され、D2 が M の N 末端に結合されている；
- (f) D1 が、配列番号 328 もしくは 329 のアミノ酸配列、またはそれらと少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む；
- (g) D2 が、配列番号 330 もしくは 331 のアミノ酸配列、またはそれらと少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む；または

(h) 前記 IL - 33 アンタゴニストが、第 1 の多量体化ドメイン (M1) に結合された第 1 の IL - 33 結合ドメイン (D1) および第 2 の多量体化ドメイン (M2) に結合された第 2 の IL - 33 結合ドメイン (D2) を含む IL - 33 トランプであり、前記 D1 および / または D2 ドメインが、ST2 および IL - 1 RACP からなる群から選択される受容体の IL - 33 結合部分を含み、場合により、D1 が M1 の N 末端に結合され、D2 が M2 の N 末端に結合されている；

請求項 15 に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

前記 IL - 33 アンタゴニストが、D1 または M1 のいずれかに結合された第 3 の IL - 33 結合ドメイン (D3) を含み、前記 D3 が、ST2 および IL - 1 RACP からなる群から選択される受容体の IL - 33 結合部分を含み、場合により、前記 IL - 33 アンタゴニストが、D2 または M2 のいずれかに結合された第 4 の IL - 33 結合ドメイン (D4) を含み、前記 D4 が、ST2 および IL - 1 RACP からなる群から選択される受容体の IL - 33 結合部分を含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

**【請求項 18】**

- (a) D3 が D1 の N 末端に結合されている；
- (b) D3 が M1 の C 末端に結合されている；
- (c) D4 が D2 の N 末端に結合されている；
- (d) D4 が M2 の C 末端に結合されている；
- (e) D3 が D1 の N 末端に結合され、D1 が M1 の N 末端に結合され、D4 が D2 の N 末端に結合され、D2 が M2 の N 末端に結合されている；
- (f) D3 が D4 と同一または実質的に同一であり、D1 が D2 と同一または実質的に同一である；または

(g) D3 および D4 がそれぞれ、ST2 タンパク質の IL - 33 結合部分を含み、D1 および D2 がそれぞれ、IL - 1 RACP タンパク質の細胞外部分を含む；

請求項 17 に記載の医薬組成物。

**【請求項 19】**

前記 IL - 33 アンタゴニストが、(a) 配列番号 323、324、325、326、および 327 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、または (b) 配列番号 327 のアミノ酸配列を含む、IL - 33 トランプである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 20】**

前記 IL - 33 アンタゴニストおよび前記 IL - 4R アンタゴニストが：

- (a) それらを必要とする患者に別々の製剤で投与されるように製剤化される；
- (b) それらを必要とする患者に投与する前に共製剤化される；または
- (c) 前記対象に皮下、静脈内、筋肉内、または鼻腔内投与されるように製剤化される；

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

(a) 前記 IL - 33 アンタゴニストが、配列番号 274 の重鎖可変領域配列内に含有される 3 つの重鎖相補性決定領域 (HCDR) 、および配列番号 282 の軽鎖可変領域 (LCVR) 配列内に含有される 3 つの軽鎖相補性決定領域 (LCDR) を含むモノクローナル抗体であり、前記 IL - 4R アンタゴニストが、配列番号 337 の重鎖可変領域配列内に含有される 3 つの重鎖相補性決定領域 (HCDR) 、および配列番号 338 の軽鎖可変領域 (LCVR) 配列内に含有される 3 つの軽鎖相補性決定領域 (LCDR) を含むモノクローナル抗体である；

(b) 前記 IL - 33 アンタゴニストが、配列番号 274 / 282 の HCVR / LCVR アミノ酸配列対を含むモノクローナル抗体であり、前記 IL - 4R アンタゴニストが、配列番号 337 / 338 の HCVR / LCVR アミノ酸配列対を含むモノクローナル抗体である；または

(c) 前記 IL - 33 アンタゴニストが、それぞれ配列番号 276 - 278 - 280 のアミノ酸配列を有する 3 つの HCDR (HCDR1 - HCDR2 - HCDR3) 、およびそれぞれ配列番号 284 - 286 - 288 のアミノ酸配列を有する 3 つの LCDR (LCDR1 - LCDR2 - LCDR3) を含むモノクローナル抗体であり、前記 IL - 4R アンタゴニストが、それぞれ配列番号 339 - 340 - 341 のアミノ酸を有する 3 つの HCDR (HCDR1 - HCDR2 - HCDR3) 、およびそれぞれ配列番号 342 - 343 - 344 のアミノ酸配列を有する 3 つの LCDR (LCDR1 - LCDR2 - LCDR3) を含むモノクローナル抗体である；

請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記 IL - 33 アンタゴニストが REGN3500 であり、または前記 IL - 33 アンタゴニストはヒト IgG4 重鎖定常領域を含み、前記 IL - 4R アンタゴニストがデュピルマブである、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。