

【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、蕁麻疹、チャージ・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、アレルギーへの曝露、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、アレルギーへの曝露、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-33/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

【 請 求 項 4 】

【請求項 5】

【請求項 6】

【請求項 7】

【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、

(ii) 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、

(iii) 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、

(iv) 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、

(vi) 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HCV R/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(HCV R/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(HCV R)、および(ii) 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HCV R/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HCV R/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

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-1RAcPタンパク質の細胞外部分を含むIL-33トラップである、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トラップであり、前記D1および／またはD2ドメインが、ST2およびIL-1RAcP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-1RAcP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-1RAcP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-1RAcP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トラップである、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-4 R 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 HCDR / 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-4 R アンタゴニストが、配列番号 337 / 338 の HCDR / 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-4 R 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-4 R 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。