

【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 4 月 30 日 (2021.4.30)

【公表番号】特表 2020-512361 (P2020-512361A)

【公表日】令和 2 年 4 月 23 日 (2020.4.23)

【年通号数】公開・登録公報 2020-016

【出願番号】特願 2019-553224 (P2019-553224)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/573

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/54

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 3 月 19 日 (2021.3.19)

【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】

対象において新生物を処置するための方法における使用のための、( i ) 抗 C D 3 8 抗体又は抗体様分子と、( i i ) I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体の組み合わせであって、前記方法が、

前記対象に、1) 有効量の前記抗CD38抗体又は抗体様分子と、2) 有効量の前記IL-15:IL-15R 複合体とを投与することを含み、  
それにより、前記新生物を処置する、組み合わせ。

【請求項2】

前記IL-15:IL-15R 複合体が、二量体IL-15R Su/Fc分子と、2つのIL-15N72D分子との間の複合体(ALT-803)を含む、請求項1に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項3】

前記抗体若しくは抗体様分子又は前記IL-15:IL-15R 複合体の投与の前、投与中又は投与の後に、前記対象にステロイドを投与することをさらに含み、好ましくは前記ステロイドが、副腎皮質ステロイド、解熱薬及び抗ヒスタミン薬を含む群から選択される、請求項1又は2に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項4】

前記IL-15N72D分子が配列番号3を含む、及び/又は、前記IL-15R Su/Fcが配列番号6を含む、請求項2又は3に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項5】

前記新生物が、血液癌、B細胞新生物、多発性骨髄腫(MM)、慢性リンパ性白血病(CLL)、B及びT急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、原発性全身性アミロイドーシス、マントル細胞リンパ腫、NK細胞性白血病、NK又はT細胞リンパ腫、形質細胞白血病、B細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び固形腫瘍からなる群から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項6】

有効量の前記IL-15:IL-15R 複合体が毎日、1週間に1回若しくは2回、又は1か月に1回若しくは2回投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項7】

前記IL-15:IL-15R 複合体の有効量が0.1µg/kg～100mg/kgの間である、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項8】

前記抗CD38抗体が、ダラツムマブ、イサツキシマブ(SAR650984)、又はMOR202である、請求項1～7のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項9】

前記対象において腫瘍細胞に対して前記抗体により媒介される抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)又は抗体依存性細胞食作用(ADCP)が、前記投与の後に少なくとも5%増強される、請求項1～8のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項10】

前記抗体又は抗体様分子及びIL-15:IL-15R 複合体が、  
- 血中のNK細胞、T細胞、好中球、マクロファージ、樹状細胞又は単球の数値又は活性のレベルを増大させる；及び/又は  
- CD4<sup>+</sup>又はCD8<sup>+</sup>T細胞を刺激して、腫瘍細胞を死滅させる；及び/又は  
- NK細胞を刺激して、腫瘍細胞を死滅させる、及び/又は  
- 好中球又は単球細胞を刺激して、腫瘍細胞を死滅させる、  
請求項1～9のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項11】

前記抗体又は抗体様分子及び前記IL-15:IL-15R 複合体の投与が、  
- 腫瘍細胞の数の減少をもたらす；及び/又は  
- 前記新生物の疾患進行の低減をもたらす、  
請求項1～10のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

**【請求項 12】**

前記抗体又は抗体様分子及び前記 I L - 15 : I L - 15 R 複合体が同時又は逐次的に投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の、使用のための組み合わせ。

**【請求項 13】**

1) 抗 C D 3 8 抗体又は抗体様分子と、2) I L - 15 : I L - 15 R 複合体とを含む、医薬組成物。

**【請求項 14】**

前記 I L - 15 : I L - 15 R 複合体が、二量体 I L - 15 R S u / F c 分子と、2つの I L - 15 N 7 2 D 分子との間の複合体 ( A L T - 8 0 3 ) を含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

1) 抗 C D 3 8 抗体又は抗体様分子と、2) I L - 15 : I L - 15 R 複合体とを含む、キット。

**【請求項 16】**

前記 I L - 15 : I L - 15 R 複合体が、二量体 I L - 15 R S u / F c 分子と、2つの I L - 15 N 7 2 D 分子との間の複合体 ( A L T - 8 0 3 ) を含む、請求項 15 に記載のキット。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0209

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0209】**

本発明はその好ましい実施形態に関して具体的に図示及び記載されたが、添付の請求項によって包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細の種々の変化がそこに成され得ることは、当業者によって理解されるであろう。

本発明は以下の実施形態を含む。

**[ 1 ]**

対象において新生物又は自己免疫疾患又は炎症性疾患を処置するための方法であって、前記対象に、1) 有効量の抗 C D 3 8 抗体 (又は抗体様分子) と、2) 有効量の I L - 15 : I L - 15 R 複合体とを投与することを含み、

それにより、前記新生物又は自己免疫疾患又は炎症性疾患を処置する方法。

**[ 2 ]**

前記 I L - 15 : I L - 15 R 複合体が、二量体 I L - 15 R S u / F c 分子と、2つの I L - 15 N 7 2 D 分子との間の複合体 ( A L T - 8 0 3 ) を含む、[ 1 ] に記載の方法。

**[ 3 ]**

前記抗 C D 3 8 抗体 (又は抗体様分子) 及び前記 I L - 15 : I L - 15 R 複合体が互いに併用して投与される、[ 1 ] 又は [ 2 ] に記載の方法。

**[ 4 ]**

I L - 15 : I L - 15 R 複合体を含む医薬組成物が投与される、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれか一項に記載の方法。

**[ 5 ]**

前記抗体 (又は抗体様分子) 又は前記 I L - 15 : I L - 15 R 複合体の投与の前、投与中又は投与の後に、前記対象にステロイドを投与することをさらに含む、[ 1 ] ~ [ 4 ] のいずれか一項に記載の方法。

**[ 6 ]**

前記ステロイドが、副腎皮質ステロイド、解熱薬及び抗ヒスタミン薬を含む群から選択される、[ 5 ] に記載の方法。

**[ 7 ]**

前記 I L - 1 5 N 7 2 D 分子が配列番号 3 を含む、[ 2 ] ~ [ 6 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 8 ]

前記 I L - 1 5 R S u / F c が配列番号 6 を含む、[ 2 ] ~ [ 7 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 9 ]

前記新生物が、血液癌、B 細胞新生物、多発性骨髄腫 ( M M )、慢性リンパ性白血病 ( C L L )、B 及び T 急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、原発性全身性アミロイドーシス、マントル細胞リンパ腫、NK 細胞性白血病、NK 又は T 細胞リンパ腫、形質細胞白血病、B 細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び固形腫瘍からなる群から選択される、[ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 0 ]

有効量の前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体が毎日、1 週間に 1 回若しくは 2 回、又は 1 か月に 1 回若しくは 2 回投与される、[ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 1 ]

前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体の有効量が  $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$  の間である、[ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 2 ]

前記医薬組成物が全身的、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、膀胱内に、又は点滴によって投与される、[ 1 ] ~ [ 1 1 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 3 ]

前記抗 C D 3 8 抗体が、ダラツムマブ、イサツキシマブ ( S A R 6 5 0 9 8 4 )、又は M O R 2 0 2 である、[ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 4 ]

前記対象において腫瘍又は自己免疫 / 炎症関連免疫細胞に対して前記抗体により媒介される抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 ( A D C C ) 又は抗体依存性細胞食作用 ( A D C P ) が、前記投与の後に少なくとも 5 % 増強される、[ 1 ] ~ [ 1 3 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 5 ]

前記抗体 ( 又は抗体様分子 ) 及び I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体が、血中の NK 細胞、T 細胞、好中球、マクロファージ、樹状細胞又は単球の数値又は活性のレベルを増大させる、[ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 6 ]

前記抗体 ( 又は抗体様分子 ) 及び前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体が C D 4 + 又は C D 8 + T 細胞を刺激して、腫瘍又は自己免疫 / 炎症関連免疫細胞を死滅させる、[ 1 ] ~ [ 1 5 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 7 ]

前記抗体 ( 又は抗体様分子 ) 及び前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体が NK 細胞を刺激して、腫瘍又は自己免疫 / 炎症関連免疫細胞を死滅させる、[ 1 ] ~ [ 1 6 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 8 ]

前記抗体 ( 又は抗体様分子 ) 及び前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体が好中球又は単球細胞を刺激して、腫瘍又は自己免疫 / 炎症関連免疫細胞を死滅させる、[ 1 ] ~ [ 1 7 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 9 ]

前記抗体 ( 又は抗体様分子 ) 及び前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体の投与が腫瘍又は自己免疫 / 炎症関連免疫細胞の数の減少をもたらす、[ 1 ] ~ [ 1 8 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 0 ]

前記抗体（又は抗体様分子）及び前記 A L T - 8 0 3 の投与が前記新生物又は自己免疫疾患又は炎症性疾患の疾患進行の低減をもたらす、[ 1 ] ~ [ 1 9 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 1 ]

前記抗体（又は抗体様分子）及び前記 A L T - 8 0 3 の投与が、未処置の対象と比較して、前記対象の生存期間の延長をもたらす、[ 1 ] ~ [ 2 0 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 2 ]

前記対象がヒトである、[ 1 ] ~ [ 2 0 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 3 ]

前記抗体（又は抗体様分子）及び前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体が同時又は逐次的に投与される、[ 1 ] ~ [ 2 1 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 4 ]

前記投与が、前記新生物又は自己免疫疾患又は炎症性疾患の将来的な再発を防止又は低減する、[ 1 ] ~ [ 2 2 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 5 ]

新生物の処置のためのキットであって、

1) 抗 C D 3 8 抗体（又は抗体様分子）と、

2) I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体と、

3) 自己免疫疾患又は炎症性疾患の処置のための前記キットの使用説明書とを含むキット。

[ 2 6 ]

自己免疫疾患又は炎症性疾患の処置のためのキットであって、

1) 1) 抗 C D 3 8 抗体（又は抗体様分子）と、

2) I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体と、

3) 自己免疫疾患又は炎症性疾患の処置のための前記キットの使用説明書とを含むキット。

[ 2 7 ]

1) 抗 C D 3 8 抗体（又は抗体様分子）と、2) I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体とを含む医薬組成物。

[ 2 8 ]

前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体が、二量体 I L - 1 5 R S u / F c 分子と、2つの I L - 1 5 N 7 2 D 分子との間の複合体（A L T - 8 0 3）を含む、[ 2 5 ] ~ [ 2 7 ] のいずれか一項に記載のキット又は医薬組成物。

[ 2 9 ]

C D 3 8 抗原を発現する罹患細胞又は疾患関連細胞を処置するための方法であって、

免疫細胞を有効量の I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体で処置することと、

前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体で処置した免疫細胞を、抗 C D 3 8 抗体、及び C D 3 8 抗原を発現する罹患細胞又は疾患関連細胞と混合することとを含む方法。

[ 3 0 ]

前記処置及び混合が前記罹患細胞又は疾患関連細胞の死滅をもたらす、[ 2 9 ] に記載の方法。

[ 3 1 ]

前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体が、二量体 I L - 1 5 R S u / F c 分子と、

2つの I L - 1 5 N 7 2 D 分子との間の複合体（A L T - 8 0 3）を含む、[ 2 9 ] 又は [ 3 0 ] に記載の方法。

[ 3 2 ]

前記罹患細胞又は疾患関連細胞の死滅のレベルが、I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体

で処置しなかった免疫細胞により媒介されるレベルと比較して、少なくとも 5 % 増大される、[ 2 9 ] ~ [ 3 1 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 3 ]

I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体で処置した免疫細胞が、前記罹患細胞又は疾患関連細胞を直接死滅させる、[ 2 9 ] ~ [ 3 2 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 4 ]

I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体で処置した免疫細胞が他の免疫細胞を刺激して、前記罹患細胞又は疾患関連細胞を死滅させる、[ 2 9 ] ~ [ 3 3 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 5 ]

前記罹患細胞又は疾患関連細胞の死滅が、前記 I L - 1 5 : I L - 1 5 R 複合体で処置した免疫細胞及び前記抗 C D 3 8 抗体による A D C C 又は A D C P によって媒介される、[ 2 9 ] ~ [ 3 4 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 6 ]

前記罹患細胞が腫瘍細胞である、[ 2 9 ] ~ [ 3 5 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 7 ]

前記疾患関連細胞が自己免疫疾患又は炎症性疾患に関連する、[ 2 9 ] ~ [ 3 6 ] のいずれか一項に記載の方法。