

【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6年10月17日(2024.10.17)

【国際公開番号】WO2022/076853
 【公表番号】特表2023-546009(P2023-546009A)
 【公表日】令和5年11月1日(2023.11.1)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-206
 【出願番号】特願2023-521311(P2023-521311)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 47/60(2017.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 A 6 1 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 K 38/20(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/60
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 38/20

20

【手続補正書】
 【提出日】令和6年10月8日(2024.10.8)
 【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

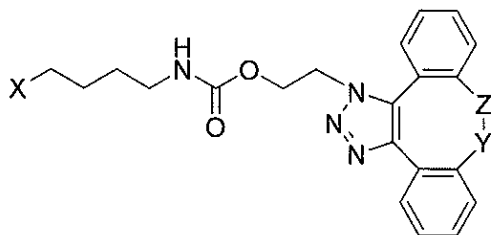
【補正の内容】
 【特許請求の範囲】

30

【請求項1】

IL-2 コンジュゲートとしてIL-2 約8 μg/kg、16 μg/kg、24 μg/kg、または32 μg/kgの用量でそれを必要とする対象におけるがんを治療するためのIL-2 コンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、ペムプロリズマブと組み合わせて投与されることになっており、前記IL-2 コンジュゲートは、配列番号1のアミノ酸配列を含むIL-2 ポリペプチドを含み、式中、P64位のアミノ酸は、式(IA)の構造：

【化1】



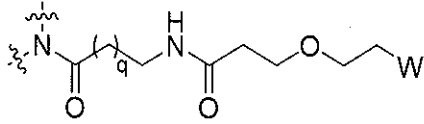
40

式(IA)

(式中、

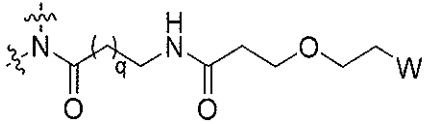
50

ZはCH₂であり、Yは
【化2】



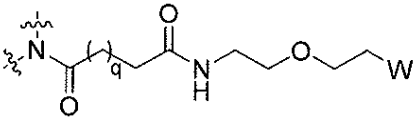
であり；

YはCH₂であり、Zは
【化3】



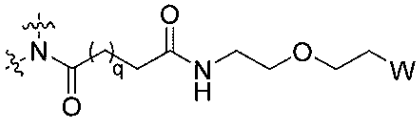
であり；

ZはCH₂であり、Yは
【化4】



であり；または

YはCH₂であり、Zは
【化5】



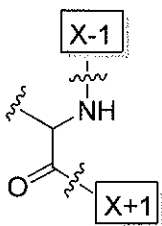
であり；

Wは、約25kDa～約35kDaの分子量を有するPEG基であり；

qは1、2、または3であり；

Xは構造：

【化6】



を有し；

X-1は、先行するアミノ酸残基への結合点を示し；

X+1は、後続するアミノ酸残基への結合点を示す）

により置き換えられており、

10

20

30

40

50

$\mu\text{g}/\text{kg}$ で表される IL-2 コンジュゲートの用量は、対象 1 kg 当たりの IL-2 ポリペプチド質量を指す、医薬組成物。

【請求項 2】

前記 IL-2 コンジュゲートとして IL-2 約 $8\ \mu\text{g}/\text{kg}$ が前記対象に投与されることになっている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記 IL-2 コンジュゲートとして IL-2 約 $16\ \mu\text{g}/\text{kg}$ が前記対象に投与されることになっている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記 IL-2 コンジュゲートとして IL-2 約 $24\ \mu\text{g}/\text{kg}$ が前記対象に投与されることになっている、請求項 1 に記載の医薬組成物。 10

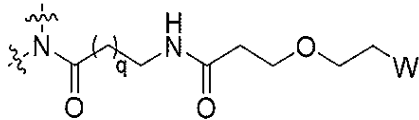
【請求項 5】

前記 IL-2 コンジュゲートとして IL-2 約 $32\ \mu\text{g}/\text{kg}$ が前記対象に投与されることになっている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 IL-2 コンジュゲートにおいて、Z は CH_2 であり、Y は、

【化 7】



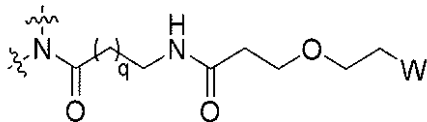
20

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記 IL-2 コンジュゲートにおいて、Y は CH_2 であり、Z は、

【化 8】



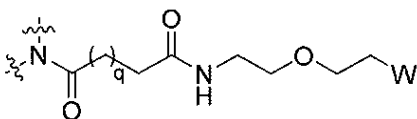
30

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記 IL-2 コンジュゲートにおいて、Z は CH_2 であり、Y は、

【化 9】



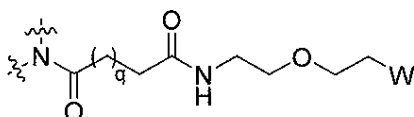
40

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 IL-2 コンジュゲートにおいて、Y は CH_2 であり、Z は、

【化 10】



50

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

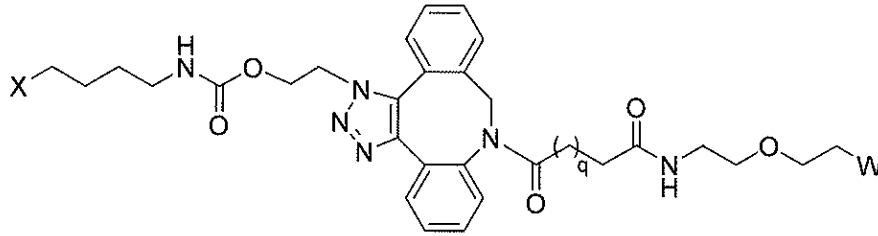
【請求項 10】

前記 IL-2 コンジュゲートにおいて、前記 PEG 基は、約 30 kDa の分子量を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

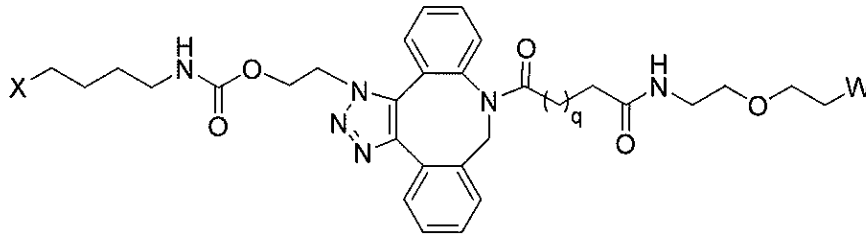
式 (IA) の構造が、式 (IVA) または式 (VA) の構造：

【化 11】



10

式(IVA);



20

式(VA);

(式中、

Wは、約 25 kDa ~ 約 35 kDa の分子量を有する PEG 基であり；

30

q は 1、2、または 3 である) を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

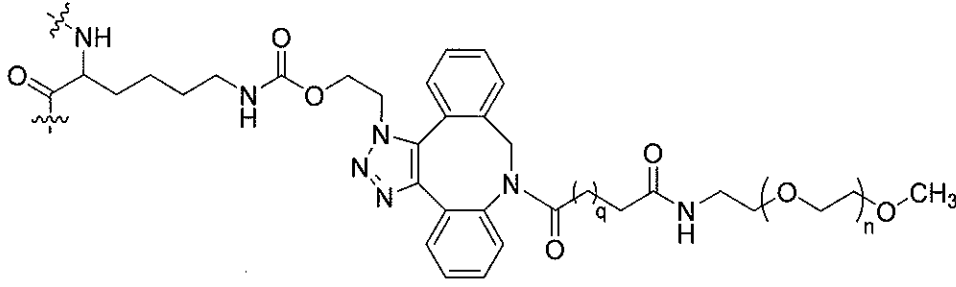
【請求項 12】

式 (IA) の構造は、式 (XIIA) または式 (XIIIA) の構造：

40

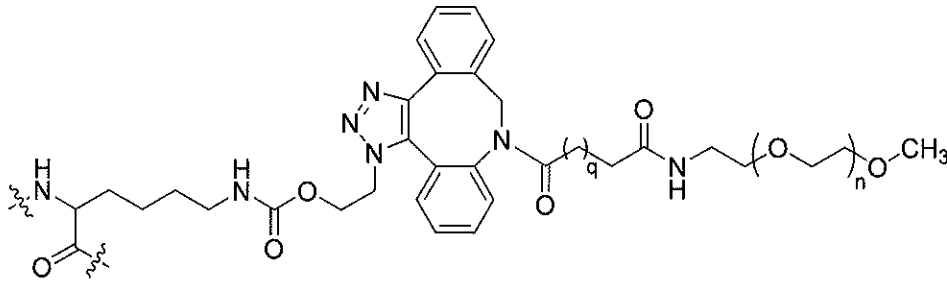
50

【化 1 2】



式(XIIA);

10



式(XIIIA);

20

(式中、

n は、 $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$ の構造を有するPEG基が約30kDaの分子量を有するような整数であり;

q は1、2、または3であり;

波線は、配列番号1内の、それぞれ、少なくとも1つのアミノ酸残基に先行する最初のアミノ酸残基および少なくとも1つのアミノ酸残基に後続する最初のアミノ酸残基への共有結合を示す)

30

である、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記IL-2コンジュゲートおよび薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項1～12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記IL-2コンジュゲートは、(i)式(IA)の構造が式(IVA)の構造を有するIL-2コンジュゲート、および(ii)式(IA)の構造が式(VA)の構造を有するIL-2コンジュゲートを含む混合物として提供される、請求項13に記載の医薬組成物。

40

【請求項15】

前記IL-2コンジュゲートは、(i)式(IA)の構造が式(XIIA)の構造を有するIL-2コンジュゲート、および(ii)式(IA)の構造が式(XIIIA)の構造を有するIL-2コンジュゲートを含む混合物として提供される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項16】

q は1である、請求項1～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

q は2である、請求項1～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 18】

q は 3 である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記がんは、

- (a) 固形腫瘍がん；
- (b) 転移性固形腫瘍；および/または
- (c) 進行性固形腫瘍

である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記がんは液体腫瘍である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 21】

前記がんは難治性がんおよび/または再発性がんである、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】

前記がんは、腎細胞癌 (RCC)、非小細胞肺癌 (NSCLC)、扁平上皮癌 (SCC)、頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、古典的なホジキンリンパ腫 (cHL)、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PMBCL)、尿路上皮癌、マイクロサテライト不安定性がん、マイクロサテライト安定性がん、胃がん、結腸がん、結腸直腸がん (CRC)、子宮頸がん、肝細胞癌 (HCC)、メルケル細胞癌 (MCC)、黒色腫、小細胞肺癌 (SCLC)、食道がん、食道扁平上皮癌 (ESCC)、グリア芽細胞腫、中皮腫、乳がん、三種陰性乳がん、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、転移性去勢抵抗性前立腺がん、または DNA ダメージ応答 (DDR) 欠損を有する転移性去勢抵抗性前立腺がん、膀胱がん、卵巣がん、中程度から軽度の変異性の腫瘍負荷の腫瘍、皮膚扁平上皮細胞癌 (CSCC)、扁平上皮細胞皮膚がん (SCSC)、基底細胞癌 (BCC)、その原発性解剖学的起源部位を超えて肝臓および CNS に全身的に播種された腫瘍、ならびにびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) から選択される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 23】

- (a) 投与すると、CD8 + T 細胞は少なくとも 1.5 倍増殖する；
- (b) 投与すると、NK 細胞は少なくとも約 5 倍増殖する；
- (c) 投与すると、好酸球は約 2 倍以下に増殖する；かつ/または
- (d) 投与すると、CD4 + T 細胞は約 2 倍以下に増殖する、

30

請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

投与すると、CD8 + T 細胞および/または NK 細胞の増殖は、CD4 + T 細胞および/または好酸球の増殖よりも大きい、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記 IL-2 コンジュゲートは、投与された用量で用量制限毒性を引き起こさない、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 26】

前記 IL-2 コンジュゲートは、投与された用量で重度サイトカイン放出症候群を引き起こさない、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記 IL-2 コンジュゲートは、投与された用量で血管漏出症候群を引き起こさない、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記 IL-2 コンジュゲートは、約 2 週毎に 1 回、約 3 週毎に 1 回、または約 4 週毎に 1 回前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 29】

前記 I L - 2 コンジュゲートおよびペムプロリズマブは、約 2 週毎に 1 回、約 3 週毎に 1 回、または約 4 週毎に 1 回前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記 I L - 2 コンジュゲートは、薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物である、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

ペムプロリズマブは、約 200 mg の用量で 3 週毎に投与されることになっている、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 32】

前記 I L - 2 コンジュゲートおよびペムプロリズマブは、別々に投与されることになっている、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記 I L - 2 コンジュゲートおよびペムプロリズマブは、順次に投与されることになっている、請求項 32 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記 I L - 2 コンジュゲートは、ペムプロリズマブの前に投与されることになっている、請求項 32 または 33 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記 I L - 2 コンジュゲートは、ペムプロリズマブの後に投与されることになっている、請求項 32 または 33 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 36】

前記 I L - 2 コンジュゲートは皮下投与により前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記 I L - 2 コンジュゲートは静脈内投与により前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記 I L - 2 コンジュゲートおよびペムプロリズマブは、静脈内投与により前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 35 および 37 のいずれか 1 項に医薬組成物。

30

【請求項 39】

前記がんは、

- (a) 基底細胞癌；
- (b) 扁平上皮癌 (S C C) ；
- (c) 頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C) ；
- (d) 黒色腫；または
- (e) 腎細胞癌 (R C C)

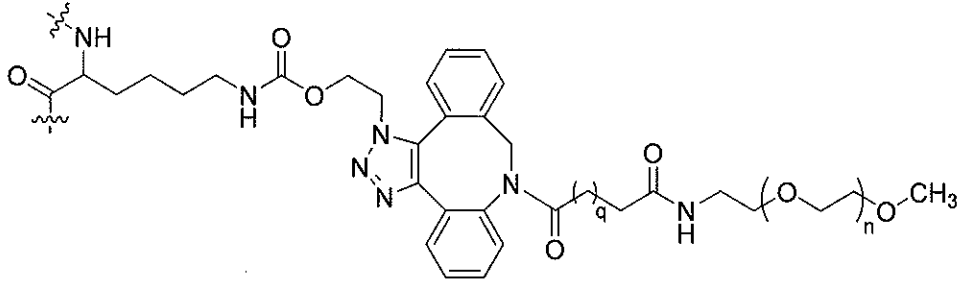
である、請求項 1 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記 I L - 2 ポリペプチドの P 64 位のアミノ酸は、式 (X I I A) または式 (X I I I A) の構造：

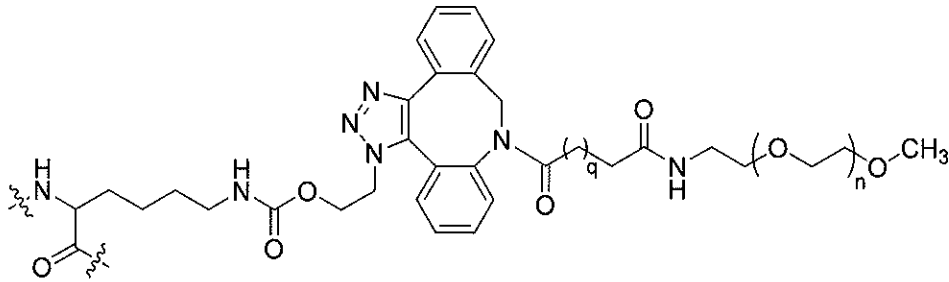
40

【化 1 3】



式(XIIA);

10



式(XIIIA);

20

(式中、

n は、 $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$ の構造を有するPEG基が約30kDaの分子量を有するような整数であり；

q は1、2、または3であり；

波線は、配列番号1内の、それぞれ、少なくとも1つのアミノ酸残基に先行する最初のアミノ酸残基および少なくとも1つのアミノ酸残基に後続する最初のアミノ酸残基への共有結合を示す)

30

である、請求項1～39のいずれか1項に記載の医薬組成物。

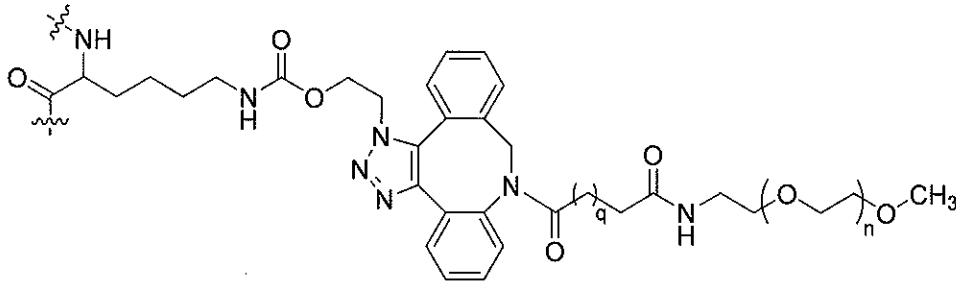
【請求項41】

前記IL-2ポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸からなり、P64位のアミノ酸は、式(XIIA)または式(XIIIA)の構造：

40

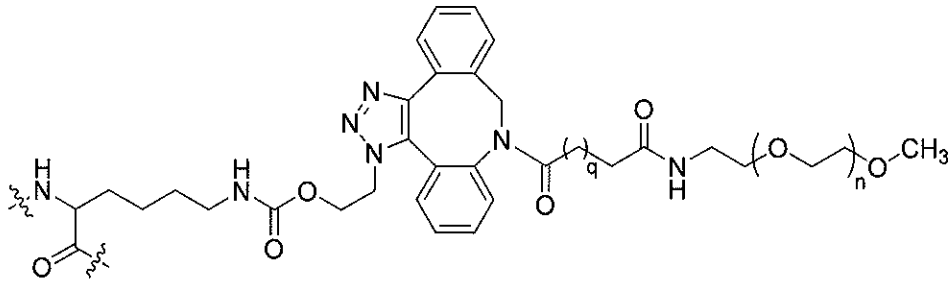
50

【化 1 4】



式(XIIA);

10



式(XIIIA);

20

(式中、

n は、 $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$ の構造を有するPEG基が約30kDaの分子量を有するような整数であり；

q は1、2、または3であり；

波線は、配列番号1内の、それぞれ、少なくとも1つのアミノ酸残基に先行する最初のアミノ酸残基および少なくとも1つのアミノ酸残基に後続する最初のアミノ酸残基への共有結合を示す)

30

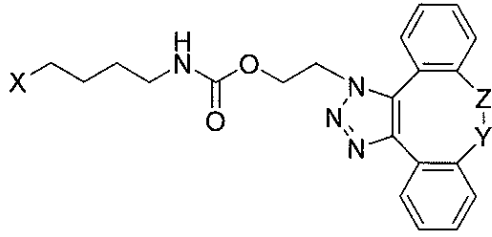
である、請求項1～40のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項42】

IL-2コンジュゲートと、それを必要とする対象におけるがんを治療するためのIL-2コンジュゲートとしてIL-2約 $8\mu g/kg$ 、 $16\mu g/kg$ 、 $24\mu g/kg$ 、または $32\mu g/kg$ の用量でIL-2コンジュゲートが投与されることになっていることを示す標識または一セットの指示事項とを含むキットであって、前記IL-2コンジュゲートは、ペムプロリズマブと組み合わせて投与されることになっており、前記IL-2コンジュゲートは、配列番号1のアミノ酸配列を含むIL-2ポリペプチドを含み、式中、P64位のアミノ酸は、式(IA)の構造：

40

【化 1 5】



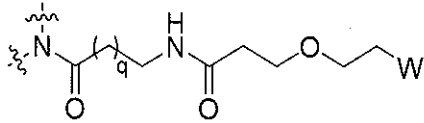
式(IA)

10

(式中、

ZはCH₂であり、Yは

【化 1 6】

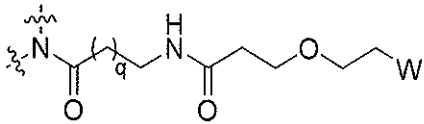


20

であり；

YはCH₂であり、Zは

【化 1 7】

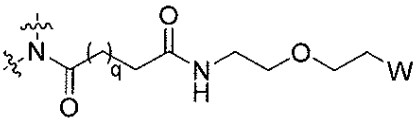


30

であり；

ZはCH₂であり、Yは

【化 1 8】

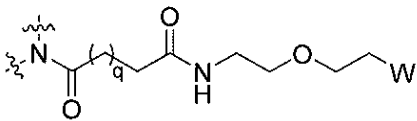


40

であり；または

YはCH₂であり、Zは

【化 1 9】



であり；

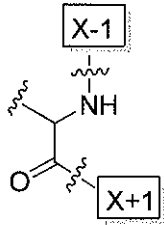
Wは、約25kDa～約35kDaの分子量を有するPEG基であり；

qは1、2、または3であり；

Xは構造：

50

【化 2 0】



を有し；

X - 1 は、先行するアミノ酸残基への結合点を示し；

X + 1 は、後続するアミノ酸残基への結合点を示す）

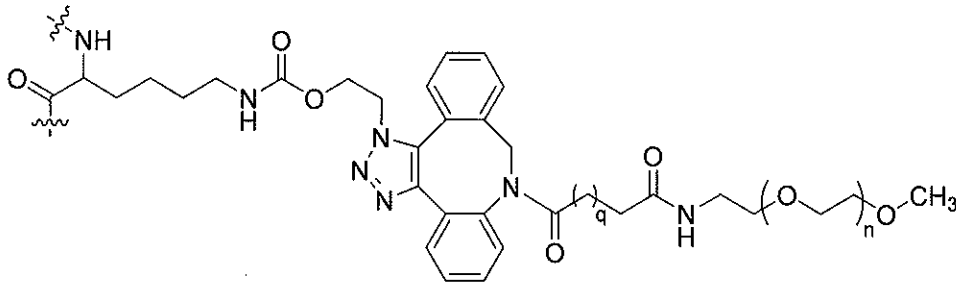
により置き換えられており、

$\mu\text{g}/\text{kg}$ で表される I L - 2 コンジュゲートの用量は、対象 1 k g 当たりの I L - 2 ポリペプチド質量を指す、キット。

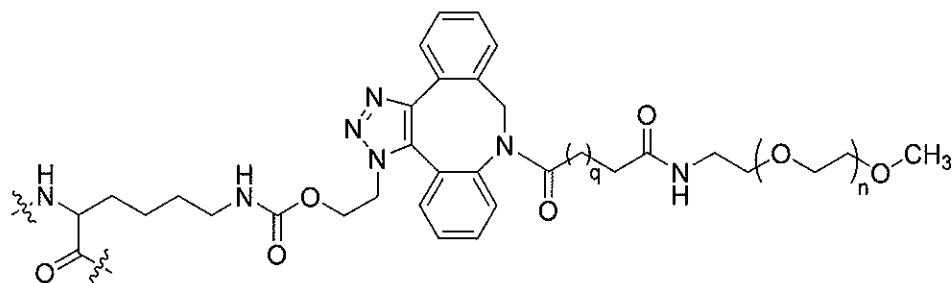
【請求項 4 3】

前記 I L - 2 ポリペプチドの P 6 4 位のアミノ酸は、式 (X I I A) または式 (X I I I A) の構造：

【化 2 1】



式(XIIA);



式(XIIIA);

(式中、

n は、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OCH}_3$ の構造を有する P E G 基が約 3 0 k D a の分子量を有するような整数であり；

q は 1、2、または 3 であり；

波線は、配列番号 1 内の、それぞれ、少なくとも 1 つのアミノ酸残基に先行する最初のアミノ酸残基および少なくとも 1 つのアミノ酸残基に後続する最初のアミノ酸残基への共有結合を示す)

10

20

30

40

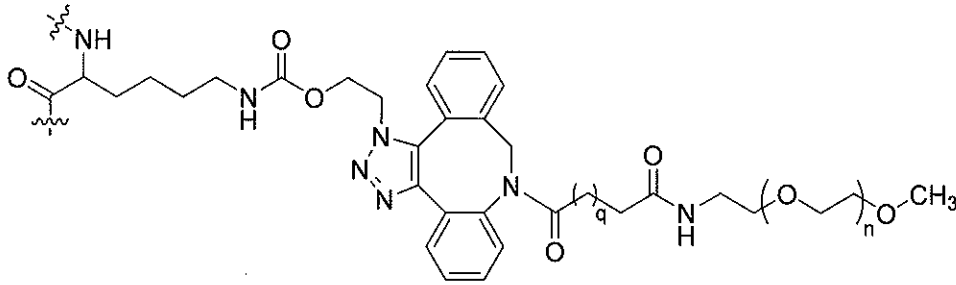
50

である、請求項 4 2 に記載のキット。

【請求項 4 4】

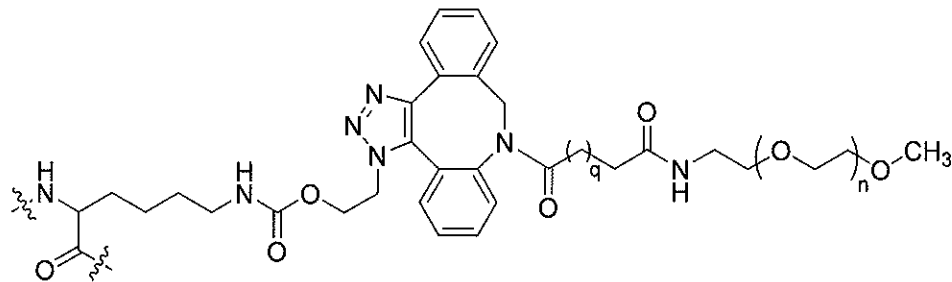
前記 I L - 2 ポリペプチドは、配列番号 1 のアミノ酸からなり、P 6 4 位のアミノ酸は、式 (X I I A) または式 (X I I I A) の構造：

【化 2 2】



10

式(XIIA);



20

式(XIIIA);

(式中、

n は、 $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$ の構造を有する PEG 基が約 30 kDa の分子量を有するような整数であり；

q は 1、2、または 3 であり；

波線は、配列番号 1 内の、それぞれ、少なくとも 1 つのアミノ酸残基に先行する最初のアミノ酸残基および少なくとも 1 つのアミノ酸残基に後続する最初のアミノ酸残基への共有結合を示す)

である、請求項 4 2 または 4 3 に記載のキット。

30

40

50