【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１部門第１区分
【発行日】令和6年4月2日(2024.4.2)

【国際公開番号】WO2021/185361
【公表番号】特表2023-518434(P2023-518434A)
【公表日】令和5年5月1日(2023.5.1)
【年通号数】公開公報(特許)2023-081
【出願番号】特願2022-556114(P2022-556114)
【国際特許分類】
C12N 15/12(2006.01)
C07K 14/55(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 15/62(2006.01)
C12N 15/63(2006.01)
C12N 1/19(2006.01)
C12N 5/10(2006.01)
C12P 21/02(2006.01)
C12P 21/08(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/04(2006.01)
A61K 38/20(2006.01)
A61K 47/68(2017.01)
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/18(2006.01)
C07K 1/22(2006.01)
【FI】
C12N 15/12
C07K 14/55 ZNA
C07K 19/00
C12N 15/13
C12N 15/62 Z
C12N 15/63 Z
C12N 1/19
C12N 5/10
C12P 21/02 K
C12P 21/08
A61P 37/02
A61P 35/00
A61P 37/04
A61K 38/20
A61K 47/68
A61K 39/395 N
A61K 39/395 L
C07K 16/18
C07K 1/22

【手続補正書】

【提出日】令和6年3月19日(2024.3.19)
【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】
ＩＬ－２変異タンパク質であって、
前記変異タンパク質は、野生型ヒトＩＬ－２と比較して、以下の変異：
(a) 短縮されたB'C'ループ領域、およびIL-2とIL-2Rβγとの結合界面における変異；
(b) 短縮されたB'C'ループ領域、IL-2とIL-2Rβγとの結合界面における変異、およびIL-2とIL-2Rαとの結合界面における変異；または
(c) IL-2とIL-2Rβγとの結合界面における変異、およびIL-2とIL-2Rαとの結合界面における変異であって、
前記短縮されたＢ’Ｃ’ループ領域は、アミノ酸残基ａａ７２とａａ８４との間に位置する１０アミノ酸未満の長さを有する配列を有し、かつ、
(i) ａａ７４からａａ８３位において、ＧＤＡＳＩＨの配列；
(ii) ａａ７４からａａ８３位において、（Ｑ／Ｇ）Ｓ（Ｋ／Ａ／Ｄ）Ｎ（Ｆ／Ｉ）Ｈの配列；
(iii) ａａ７４位からａａ８３位における配列の、ヒトＩＬ－１５由来のＢ’Ｃ’ループ配列での置換；または
(iv) ａａ７４からａａ８３位における配列のＣ末端切断であって、ここで、１、２、３または４個のアミノ酸がＣ末端から切断される、前記Ｃ末端切断；
を含む、前記変異：
ここで、前記アミノ酸の位置は配列番号１に従って番号付けされている；
を含む、前記ＩＬ－２変異タンパク質。
【請求項２】
請求項１に記載のＩＬ－２変異タンパク質であって、
前記ＩＬ－２Ｒβγ結合界面での変異は、Ｎ８８Ｒの変異を含み、又は、
前記ＩＬ－２Ｒβγ結合界面での変異は、
Ｌ１２Ｒ、Ｌ１２Ｋ、Ｌ１２Ｅ、Ｌ１２Ｑ、Ｅ１５Ｑ、Ｅ１５Ｒ、Ｅ１５Ａ、Ｅ１５Ｓ、Ｈ１６Ｎ、Ｈ１６Ｔ、Ｈ１６Ｙ、Ｈ１６Ａ、Ｈ１６Ｅ、Ｈ１６Ｄ、Ｈ１６Ｒ、Ｌ１９Ｄ、Ｌ１９Ｅ、Ｌ１９Ｒ、Ｌ１９Ｓ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｅ、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｒ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ８４Ｎ、Ｄ８４Ｅ、Ｄ８４Ｑ、Ｄ８４Ｔ、Ｄ８４Ｓ、Ｄ８４Ｒ、Ｄ８４Ｇ、Ｄ８４Ｍ、Ｄ８４Ｆ、Ｄ８４Ｌ、Ｄ８４Ｋ、Ｄ８４Ｈ、Ｓ８７Ｔ、Ｓ８７Ｒ、Ｓ８７Ｋ、Ｓ８７Ｌ、Ｓ８７Ｍ、Ｓ８７Ｈ、Ｎ８８Ｄ、Ｎ８８Ｔ、Ｎ８８Ｑ、Ｎ８８Ｅ、Ｎ８８Ｋ、Ｎ８８Ｈ、Ｎ８８Ｍ、Ｎ８８Ｓ、Ｎ８８Ｌ、Ｖ９１Ｉ、Ｖ９１Ｌ、Ｖ９１Ｄ、Ｖ９１Ｅ、Ｖ９１Ｎ、Ｖ９１Ｑ、Ｖ９１Ｓ、Ｖ９１Ｈ、Ｉ９２Ｅ、Ｉ９２Ｔ、Ｉ９２Ｋ、Ｉ９２Ｒ、Ｉ９２Ｌ、Ｅ９５Ｑ、Ｅ９５Ｇ、Ｅ９５Ｄ、Ｅ９５Ｎ、Ｑ１２６Ｅ、Ｑ１２６Ｄ、Ｑ１２６Ａ、Ｑ１２６Ｓ、Ｄ８４Ｎ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｅ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｔ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｑ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｔ＋Ｈ１６Ｔ、Ｄ８４Ｎ＋Ｖ９１Ｉ、Ｄ８４Ｔ＋Ｑ１２６Ｅ、Ｄ８４Ｎ＋Ｑ１２６Ｅ、Ｈ１６Ｔ＋Ｄ８４Ｑ、Ｈ１６Ｔ＋Ｖ９１Ｉからなる群から選択される変異を含み、
好ましくは、前記ＩＬ－２Ｒβγ結合界面での変異は、Ｎ８８Ｒの変異、又は、
Ｄ２０Ｎ、Ｄ８４Ｅ、Ｄ８４Ｎ、Ｄ８４Ｎ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｎ＋Ｑ１２６Ｅ、Ｄ８４Ｎ＋Ｖ９１Ｉ、Ｄ８４Ｑ、Ｄ８４Ｔ、Ｄ８４Ｔ＋Ｈ１６Ｔ、Ｄ８４Ｔ＋Ｑ１２６Ｅ、Ｅ１５Ｑ、Ｅ９５Ｎ、Ｅ９５Ｑ、Ｈ１６Ｎ、Ｈ１６Ｎ＋Ｄ８４Ｎ、Ｈ１６Ｔ、Ｈ１６Ｔ＋Ｄ８４Ｑ、Ｈ１６Ｔ＋Ｖ９１Ｉ、Ｎ８８Ｄ、Ｎ８８Ｑ、Ｎ８８Ｔ、Ｑ１２６Ｅ、Ｖ９１Ｉからなる群から選択される変異を含む、

前記ＩＬ－２変異タンパク質。
【請求項３】
前記ＩＬ－２Ｒβγ結合界面での変異は、Ｎ８８Ｒを含む、請求項１に記載のＩＬ－２変異タンパク質。
【請求項４】
前記ＩＬ－２Ｒα結合界面での変異は、Ｋ３５Ｅ＋Ｔ３７Ｅ＋Ｒ３８Ｅ＋Ｆ４２Ａの組み合わせ、Ｋ３５Ｅ＋Ｔ３７Ｅ＋Ｒ３８Ｅの組み合わせ、または変異Ｆ４２Ａを含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の変異タンパク質。
【請求項５】
前記ＩＬ－２変異タンパク質が、ＧＤＡＳＩＨ、ＱＳＫＮＦＨ、ＧＳＫＮＦＨ、ＱＳＡＮＦＨ、およびＱＳＡＮＩＨからなる群より選択されるａａ７４からａａ８３位の配列を有するループ領域を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の変異タンパク質。
【請求項６】
前記ＩＬ－２変異タンパク質が、
（ｉ）アミノ酸残基ａａ７２とａａ８４との間に位置するＢ’Ｃ’ループ領域配列ＡＧＤＡＳＩＨ、ＡＱＳＫＮＦＨまたはＳＧＤＡＳＩＨ；および、
（ｉｉ）Ｎ８８Ｒ、Ｄ２０Ｎ、およびＮ８８Ｄからなる群から選択される、ＩＬ－２Ｒβγ結合界面の変異、
を含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の変異タンパク質。
【請求項７】
前記ＩＬ－２変異タンパク質が、
(ｉ）アミノ酸残基ａａ７２とａａ８４との間に位置するＡＧＤＡＳＩＨのＢ’Ｃ’ループ領域配列；および
(ｉｉ）ＩＬ－２Ｒβγ結合界面の変異Ｎ８８Ｒ。
を含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の変異タンパク質。
【請求項８】
前記ＩＬ－２変異タンパク質が、
（ｉ）変異の組み合わせＫ３５Ｅ＋Ｔ３７Ｅ＋Ｒ３８Ｅ＋Ｆ４２Ａ；
（ｉｉ）アミノ酸残基ａａ７２とａａ８４との間に位置するＢ’Ｃ’ループ領域配列：ＡＧＤＡＳＩＨ、ＡＱＳＫＮＦＨまたはＳＧＤＡＳＩＨ；および
（ｉｉｉ）Ｎ８８Ｒ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ８４Ｅ、Ｄ８４Ｎ、Ｄ８４Ｎ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｎ＋Ｑ１２６Ｅ、Ｄ８４Ｎ＋Ｖ９１Ｉ、Ｄ８４Ｑ、Ｄ８４Ｔ、Ｄ８４Ｔ＋Ｈ１６Ｔ、Ｄ８４Ｔ＋Ｑ１２６Ｅ、Ｅ１５Ｑ、Ｅ９５Ｎ、Ｅ９５Ｑ、Ｈ１６Ｎ、Ｈ１６Ｎ＋Ｄ８４Ｎ、Ｈ１６Ｔ、Ｈ１６Ｔ＋Ｄ８４Ｑ、Ｈ１６Ｔ＋Ｖ９１Ｉ、Ｎ８８Ｄ、Ｎ８８Ｑ、Ｎ８８Ｔ、Ｑ１２６Ｅ、およびＶ９１Ｉからなる群から選択されるＩＬ－２Ｒβγ結合界面の変異、
を含む、請求項１～７のいずれか１項に記載のＩＬ－２変異タンパク質。
【請求項９】
前記ＩＬ－２変異タンパク質が、
（ｉ）変異の組み合わせＫ３５Ｅ＋Ｔ３７Ｅ＋Ｒ３８Ｅ＋Ｆ４２Ａ；および
（ｉｉ）Ｄ８４Ｎ、Ｄ８４Ｑ、Ｅ９５Ｎ、Ｈ１６Ｎ、およびＨ１６Ｎ＋Ｄ８４Ｎからなる群から選択されるＩＬ－２Ｒβγ結合界面の変異、
を含む、請求項１に記載のＩＬ－２変異タンパク質。
【請求項１０】
前記ＩＬ－２変異タンパク質が、変異Ｔ３Ａをさらに含む、請求項１～９のいずれか１項に記載のＩＬ－２変異タンパク質。
【請求項１１】
野生型ＩＬ－２と比較して、０～５個以下のアミノ酸変異をさらに含み、好ましくは、前記変異タンパク質はＣ１２５ＳまたはＣ１２５Ａ変異を含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載のＩＬ－２変異タンパク質。
【請求項１２】

前記野生型ＩＬ－２が、配列番号１，２又は３、もしくはそれらに対して９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％の相同性を有する配列を含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載のＩＬ－２変異タンパク質。
【請求項１３】
（ａ）．配列番号５１６のアミノ酸配列；
（ｂ）．配列番号１４８，１９７，４８９および５１３のいずれか一つのアミノ酸配列；
（ｃ）．配列番号３７～１４７、１４９～１９６、１９８～４８７、４９０～５１２、５１４～５１５、および５１７～６３８からなる群より選択されるアミノ酸配列；または、
（ｄ）．（ａ）～（ｃ）のいずれか一つのアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、又は９８％の相同性を有する、アミノ酸配列、
を含む、請求項１～に記載のＩＬ－２変異タンパク質。
【請求項１４】
野生型ＩＬ－２タンパク質と比較して、低減されたＩＬ－２Ｒβγ受容体に対する結合親和性を有し、且つ、哺乳動物細胞中でＦｃ融合タンパク質の形態で発現される場合における改善された発現量、純度、又はその両方を有する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の変異タンパク質。
【請求項１５】
請求項１～１４のいずれか一項に記載のＩＬ－２変異タンパク質を含む、融合タンパク質。
【請求項１６】
前記ＩＬ－２変異タンパク質は、リンカーを介してＦｃ抗体断片と融合される、請求項１５に記載の融合タンパク質。
【請求項１７】
（ａ）前記リンカーは、ＧＳＧＳ又は（Ｇ４Ｓ）$_2$であり；
（ｂ）前記Ｆｃ断片は、ヒトＩｇＧ１ Ｆｃ、又は前記ＦｃとＦｃγＲとの結合を低減または排除する変異を含み；
（ｃ）前記Ｆｃ断片は、変異Ｌ２３４Ａ＋Ｌ２３５Ａを含み；
（ｄ）前記Ｆｃ断片は、配列番号１２と少なくとも８５％、少なくとも９５％、少なくとも９６％または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を有し；及び／又は、
（ｅ）前記Ｆｃ断片は、Ｋｎｏｂ変異もしくは変異Ｔ３６６ＷとＳ３５４Ｃを含む；または前記Ｆｃ断片は、Ｈｏｌｅ変異もしくは変異Ｙ３４９Ｃ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ、およびＹ４０７Ｖを含む；
請求項１６に記載の融合タンパク質。
【請求項１８】
請求項１６又は１７に記載の融合タンパク質を含む、ＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項１９】
第１のモノマーおよび第２のモノマーを含むホモ二量体であって、前記各モノマーが、Ｎ末端からＣ末端までに、ｉ）ＩＬ－２変異タンパク質、ｉｉ）リンカー、およびｉｉｉ）Ｆｃ断片を含む、請求項１８に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項２０】
前記リンカーが（Ｇ４Ｓ）２であり、および前記Ｆｃ断片が配列番号１２のアミノ酸配列を有する、請求項１９に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項２１】
前記各モノマーが、Ｃ末端でリンカー（Ｇ４Ｓ）２を介して配列番号１２のアミノ酸配列に連結する、配列番号５１６、１４８、１９７、４８９および５１３から選択されるＩＬ－２変異タンパク質を含む、請求項２０に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項２２】
第１のモノマーおよび第２のモノマーを含むヘテロ二量体であって、

前記第１のモノマーが、Ｎ末端からＣ末端までに、ｉ）ＩＬ－２変異タンパク質、ｉｉ）リンカー、およびｉｉｉ）第１のＦｃ断片を含む；および、
前記第２のモノマーが、第２のＦｃ断片を含む、、
請求項１８に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項２３】
前記第１のＦｃ断片と第２のＦｃ断片はそれぞれ、前記第１のモノマーと第２のモノマーが前記ヘテロ二量体を形成することを促進する第１と第２のヘテロ二量体化変異を含む、請求項２２に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項２４】
前記第１のＦｃ断片における第１のヘテロ二量体変異はＫｎｏｂ変異を含み、前記第２のＦｃ断片における第２のヘテロ二量体変異はＨｏｌｅ変異を含む：または、前記第１のＦｃ断片における第１のヘテロ二量体変異はＨｏｌｅ変異を含み、前記第２のＦｃ断片における第２のヘテロ二量体変異はＫｎｏｂ変異を含む、請求項２３に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項２５】
前記Ｋｎｏｂ変異はＴ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃであり、および前記Ｈｏｌｅ変異はＹ３４９Ｃ／Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖである、請求項２４に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項２６】
前記リンカーが（Ｇ４Ｓ）２であり、および前記Ｆｃ断片が配列番号１２のアミノ酸配列を有する、請求項２２～２５のいずれか一項に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項２７】
前記第１のモノマーが、Ｃ末端でリンカー（Ｇ４Ｓ）２を介して配列番号９のアミノ酸配列に連結する、配列番号５１６、１４８，１９７，４８９および５１３から選択されるＩＬ－２変異タンパク質を含み；且つ第２のモノマーが、配列番号１０のアミノ酸配列を含む、請求項２２～２６のいずれか一項に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質。
【請求項２８】
請求項１～１４のいずれか一項に記載のＩＬ－２変異タンパク質と抗原結合分子とを含み、前記抗原結合分子が抗体又は抗体断片である、免疫複合体。
【請求項２９】
請求項１～１４のいずれか一項に記載のＩＬ－２変異タンパク質、または請求項１５～１７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または請求項１８～２７のいずれか一項に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質、または請求項２８に記載の免疫複合体をコードする、単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３０】
請求項２９に記載のポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。
【請求項３１】
請求項２９に記載のポリヌクレオチドまたは請求項３０に記載のベクターを含む宿主細胞。
【請求項３２】
請求項１～１４のいずれか一項に記載のＩＬ－２変異タンパク質、または請求項１５～１７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または請求項１８～２７のいずれか一項に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質、または請求項２８に記載の免疫複合体、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。
【請求項３３】
請求項１～１４のいずれか一項に記載のＩＬ－２変異タンパク質、または請求項１５～１７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または請求項１８～２７のいずれか一項に記載のＩＬ－２－Ｆｃ二量体タンパク質、または請求項２８に記載の免疫複合体を含む、治療における使用のための医薬組成物。
【請求項３４】

癌もしくは自己免疫疾患の治療に使用するため、または被験者の免疫系を刺激するのに使用するための、請求項３３に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項３５】

ＩＬ－２変異タンパク質を得るための方法であって、

（ａ）．変異により野生型ＩＬ－２のＢ’Ｃ’ループ領域配列を短縮させ、およびＩＬ－２のＩＬ－２Ｒβγとの結合界面に１つもしくは複数の変異を導入し、および場合により、ＩＬ－２のＩＬ－２Ｒａとの結合界面に１つもしくは複数の変異を導入するステップであって、

前記短縮されたＢ’Ｃ’ループ領域は、アミノ酸残基ａａ７２とａａ８４との間に位置する１０アミノ酸未満の配列を有し、かつ、

（ｉ）ａａ７４からａａ８３位で、ＧＤＡＳＩＨの配列；

（ｉｉ）ａａ７４からａａ８３位で、（Ｑ／Ｇ）Ｓ（Ｋ／Ａ／Ｄ）Ｎ（Ｆ／Ｉ）Ｈの配列；

（ｉｉｉ）ａａ７４位からａａ８３位における配列における、ヒトＩＬ－１５由来のＢ’Ｃ’ループ配列での置換；または、

（ｉｖ）ａａ７３からａａ８３位における配列のＣ末端切断であって、ここで、１、２、３または４個のアミノ酸がＣ末端から切断される、前記Ｃ末端切断；を含み、

ここで、前記アミノ酸の位置は配列番号１に従って番号付けされている、

前記ステップ；

（ｂ）．哺乳動物細胞において、（ａ）から得られたＩＬ－２変異タンパク質を、Ｆｃへの融合の形態で発現するステップ；と、を含み、

（ｃ）．（ｉ）ＳＥＣ－ＨＰＬＣにより測定された、ワンステップアフィニティークロマトグラフィー後の改善された発現量および／またはタンパク質の純度、（ｉｉ）弱体化されたＩＬ２Ｒβ結合および／または変化したＩＬ－２Ｒａ結合という改善された特性の１つまたはその任意の組み合わせを有する、ＩＬ－２変異タンパク質を同定するステップ；を含む、前記方法。

【請求項３６】

前記ＩＬ－２のＩＬ－２Ｒβγとの結合界面での変異が、Ｎ８８Ｒの変異を含み、又は、前記ＩＬ－２Ｒβγ結合界面での変異が、

Ｌ１２Ｒ、Ｌ１２Ｋ、Ｌ１２Ｅ、Ｌ１２Ｑ、Ｅ１５Ｑ、Ｅ１５Ｒ、Ｅ１５Ａ、Ｅ１５Ｓ、Ｈ１６Ｎ、Ｈ１６Ｔ、Ｈ１６Ｙ、Ｈ１６Ａ、Ｈ１６Ｅ、Ｈ１６Ｄ、Ｈ１６Ｒ、Ｌ１９Ｄ、Ｌ１９Ｅ、Ｌ１９Ｒ、Ｌ１９Ｓ、Ｄ２０Ｎ、Ｄ２０Ｑ、Ｄ２０Ｅ、Ｄ２０Ａ、Ｄ２０Ｒ、Ｄ２０Ｓ、Ｄ８４Ｎ、Ｄ８４Ｅ、Ｄ８４Ｑ、Ｄ８４Ｔ、Ｄ８４Ｓ、Ｄ８４Ｒ、Ｄ８４Ｇ、Ｄ８４Ｍ、Ｄ８４Ｆ、Ｄ８４Ｌ、Ｄ８４Ｋ、Ｄ８４Ｈ、Ｓ８７Ｔ、Ｓ８７Ｒ、Ｓ８７Ｋ、Ｓ８７Ｌ、Ｓ８７Ｍ、Ｓ８７Ｈ、Ｎ８８Ｄ、Ｎ８８Ｔ、Ｎ８８Ｑ、Ｎ８８Ｅ、Ｎ８８Ｋ、Ｎ８８Ｈ、Ｎ８８Ｍ、Ｎ８８Ｓ、Ｎ８８Ｌ、Ｖ９１Ｉ、Ｖ９１Ｌ、Ｖ９１Ｄ、Ｖ９１Ｅ、Ｖ９１Ｎ、Ｖ９１Ｑ、Ｖ９１Ｓ、Ｖ９１Ｈ、Ｉ９２Ｅ、Ｉ９２Ｔ、Ｉ９２Ｋ、Ｉ９２Ｒ、Ｉ９２Ｌ、Ｅ９５Ｑ、Ｅ９５Ｇ、Ｅ９５Ｄ、Ｅ９５Ｎ、Ｑ１２６Ｅ、Ｑ１２６Ｄ、Ｑ１２６Ａ、Ｑ１２６Ｓ、Ｄ８４Ｎ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｅ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｔ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｑ＋Ｅ９５Ｑ、Ｄ８４Ｔ＋Ｈ１６Ｔ、Ｄ８４Ｎ＋Ｖ９１Ｉ、Ｄ８４Ｔ＋Ｑ１２６Ｅ、Ｄ８４Ｎ＋Ｑ１２６Ｅ、Ｈ１６Ｔ＋Ｄ８４Ｑ、Ｈ１６Ｔ＋Ｖ９１Ｉからなる群から選択される変異を含む、

請求項３５に記載の方法。