

【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 3 年 9 月 16 日 (2021.9.16)

【公表番号】特表 2020-530299 (P2020-530299A)

【公表日】令和 2 年 10 月 22 日 (2020.10.22)

【年通号数】公開・登録公報 2020-043

【出願番号】特願 2020-507586 (P2020-507586)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

C 0 7 K 14/525 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/56 (2006.01)

C 0 7 K 14/565 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/21 (2006.01)

C 1 2 N 15/22 (2006.01)

C 1 2 N 15/24 (2006.01)

C 1 2 N 15/28 (2006.01)

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 K 38/19 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/62 (2017.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/115 Z

C 0 7 K 14/54

C 0 7 K 14/525

C 0 7 K 16/30

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K	14/56	
C 0 7 K	14/565	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/21	
C 1 2 N	15/22	
C 1 2 N	15/24	
C 1 2 N	15/28	
A 6 1 K	38/21	
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	38/19	
A 6 1 K	39/395	Y
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	47/62	
A 6 1 K	39/00	Z
C 1 2 N	5/0783	

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月6日(2021.8.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0471

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0471】

参考文献

以下は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

Artyomov MN, Lis M, Devadas S, Davis MM, Chakraborty AK, 2010. CD4 and CD8 binding to MHC molecules primarily acts to enhance Lck delivery. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 107, 16916-21.

Cole DK, Dunn SM, Sami M, Boulter JM, Jakobsen BK, Sewell AK, 2008. T cell receptor engagement of peptide-major histocompatibility complex class I does not modify CD8 binding. Molecular Immunology 45, 2700-9.

Cole DK, Pumphrey NJ, Boulter JM, et al., 2007. Human TCR-binding affinity is governed by MHC class restriction. Journal of Immunology 178, 5727-34.

Janeway CA, Jr., 1992. The T cell receptor as a multicomponent signalling machine: CD4/CD8 coreceptors and CD45 in T cell activation. Annual Review of Immunology 10

, 645 - 74 .

Jiang N , Huang J , Edwards LJ , et al . , 2011 . Two - stage cooperative T cell receptor - peptide major histocompatibility complex - CD8 trimolecular interactions amplify antigen discrimination . *Immunity* 34 , 13 - 23 .

Laugel B , Price DA , Milicic A , Sewell AK , 2007a . CD8 exerts differential effects on the deployment of cytotoxic T lymphocyte effector functions . *European Journal of Immunology* 37 , 905 - 13 .

Laugel B , Van Den Berg HA , Gostick E , et al . , 2007b . Different T cell receptor affinity thresholds and CD8 coreceptor dependence govern cytotoxic T lymphocyte activation and tetramer binding properties . *The Journal of Biological Chemistry* 282 , 23799 - 810 .

Li Y , Yin Y , Mariuzza RA , 2013 . Structural and biophysical insights into the role of CD4 and CD8 in T cell activation . *Frontiers in Immunology* 4 , 206 .

Moebius U , Kober G , Griscelli AL , Hercend T , Meuer SC , 1991 . Expression of different CD8 isoforms on distinct human lymphocyte subpopulations . *European Journal of Immunology* 21 , 1793 - 800 .

Purbhoo MA , Boulter JM , Price DA , et al . , 2001 . The human CD8 coreceptor effects cytotoxic T cell activation and antigen sensitivity primarily by mediating complete phosphorylation of the T cell receptor zeta chain . *The Journal of Biological Chemistry* 276 , 32786 - 92 .

Singer A , Bosselut R , 2004 . CD4 / CD8 coreceptors in thymocyte development , selection , and lineage commitment : analysis of the CD4 / CD8 lineage decision . *Advances in Immunology* 83 , 91 - 131 .

Turner JM , Brodsky MH , Irving BA , Levin SD , Perlmutter RM , Littman DR , 1990 . Interaction of the unique N - terminal region of tyrosine kinase p56lck with cytoplasmic domains of CD4 and CD8 is mediated by cysteine motifs . *Cell* 60 , 755 - 65 .

Van Der Merwe PA , Davis SJ , 2003 . Molecular interactions mediating T cell antigen recognition . *Annual Review of Immunology* 21 , 659 - 84 .

Veillette A , Bookman MA , Horak EM , Bolen J

B, 1988. The CD4 and CD8 T cell surface antigens are associated with the internal membrane tyrosine-protein kinase p56lck. Cell 55, 301-8.

Wyer JR, Willcox BE, Gao GF, et al., 1999. T cell receptor and coreceptor CD8 alpha alpha bind peptide-MHC independently and with distinct kinetics. Immunity 10, 219-25.

Zamoyska R, 1998. CD4 and CD8: modulators of T-cell receptor recognition of antigen and of immune responses? Current Opinion in Immunology 10, 82-7.

本発明の態様は以下を含む。

[付記 1]

配列番号 235、246、250、252、268、および 1216 のうちの 1 つと少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む CD8 結合物質。

[付記 2]

3 つの相補性決定領域 (CDR1、CDR2、および CDR3) を含む少なくとも 1 つの標的化部分を含む CD8 結合物質であって、

(a) CDR1 が、配列番号 29、37、39、45、および 51 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み；

(b) CDR2 が、配列番号 97、108、112、114、130、および 1221 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み；ならびに

(c) CDR3 が、配列番号 166、177、181、183、および 199 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、

CD8 結合物質。

[付記 3]

前記標的化部分が、完全長抗体、単ドメイン抗体、組換え重鎖抗体 (VHH)、単鎖抗体 (scFv)、サメ重鎖抗体 (VNAR)、マイクロタンパク質、darpin、アンチカリン、アドネクチン、アプタマー、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、ペプチド模倣分子、受容体に対する天然リガンド、または合成分子である、付記 1 または 2 に記載の CD8 結合物質。

[付記 4]

前記標的化部分が、単ドメイン抗体である、付記 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の CD8 結合物質。

[付記 5]

前記標的化部分が、V_HH、ヒト化 V_HH、またはラクダ化 V_HH を含む、付記 3 に記載の CD8 結合物質。

[付記 6]

1 種類または複数種類のシグナル伝達物質を含む、付記 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の CD8 結合物質。

[付記 7]

前記シグナル伝達物質が、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子のうちの 1 つまたは複数から選択され、これらはいずれも任意に改変されていてもよい、付記 6 に記載の CD8 結合物質。

[付記 8]

1 つまたは複数の追加の標的化部分を含む、付記 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の CD8 結合物質。

[付記 9]

前記 1 つまたは複数の追加の標的化部分が腫瘍抗原を認識し、腫瘍抗原を機能的に調節してもよい、付記 8 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 1 0]

前記 1 つまたは複数の追加の標的化部分が免疫細胞上の抗原を認識し、任意に免疫細胞上の抗原を機能的に調節してもよい、付記 9 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 1 1]

前記免疫細胞が、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球、および N K 細胞から選択される、付記 1 0 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 1 2]

細胞傷害性 T 細胞を腫瘍細胞にまたは腫瘍環境に動員する、付記 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 1 3]

C D 8 を認識して、その活性を実質的に機能的に調節することなく C D 8 に結合する、付記 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 1 4]

付記 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質をコードする組換え核酸組成物。

[付記 1 5]

付記 1 4 に記載の核酸を含む宿主細胞。

[付記 1 6]

3 つの相補性決定領域 (C D R 1、C D R 2、および C D R 3) を含む少なくとも 1 つの標的化部分を含む C D 8 結合物質であって、

(a) C D R 1 が、配列番号 1 2 ~ 8 0 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み；

(b) C D R 2 が、配列番号 8 1 ~ 1 4 9 または 1 2 2 1 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み；および

(c) C D R 3 が、配列番号 1 5 0 ~ 2 1 8 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、

C D 8 結合物質。

[付記 1 7]

前記標的化部分が、完全長抗体、単ドメイン抗体、組換え重鎖抗体 (V H H)、単鎖抗体 (s c F v)、サメ重鎖抗体 (V N A R)、マイクロタンパク質、d a r p i n、アンチカリン、アドネクチン、アプタマー、F v、F a b、F a b'、F (a b')₂、ペプチド模倣分子、受容体に対する天然リガンド、または合成分子である、付記 1 6 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 1 8]

前記標的化部分が、単ドメイン抗体である、付記 1 6 または付記 1 7 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 1 9]

前記標的化部分が、V_HH、ヒト化 V_HH、またはラクダ化 V_HH を含む、付記 1 8 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 0]

配列番号 2 1 9 ~ 2 8 7 または配列番号 1 2 1 6 のうちの 1 つと少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、付記 1 9 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 1]

1 種類または複数種類のシグナル伝達物質を含む、付記 1 6 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 2]

前記シグナル伝達物質が、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子のうちの 1 つまたは複数から選択され、これらはいずれも任意に改変されていてもよい、付記 2 1 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 3]

1 つまたは複数の追加の標的化部分を含む、付記 1 6 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 4]

前記 1 つまたは複数の追加の標的化部分が腫瘍抗原を認識し、腫瘍抗原を機能的に調節してもよい、付記 2 3 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 5]

前記 1 つまたは複数の追加の標的化部分が免疫細胞上の抗原を認識し、任意に免疫細胞上の抗原を機能的に調節してもよい、付記 2 4 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 6]

前記免疫細胞が、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球、および N K 細胞から選択される、付記 2 5 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 7]

細胞傷害性 T 細胞を腫瘍細胞にまたは腫瘍環境に動員する、付記 1 6 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 8]

C D 8 を認識して、その活性を実質的に機能的に調節することなく C D 8 に結合する、付記 1 6 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 2 9]

付記 1 6 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質をコードする組換え核酸組成物。

[付記 3 0]

付記 2 9 に記載の核酸を含む宿主細胞。

[付記 3 1]

癌、感染症、免疫異常、および / または自己免疫疾患のうちの 1 つまたは複数に有する患者における使用に適している、付記 1 ~ 1 3 または付記 1 6 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 3 2]

C D 8 を標的とする抗原または受容体認識ドメインを含む標的化部分ならびにインターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子のうちの 1 つまたは複数から選択されるシグナル伝達物質を含むキメラの有効量を、投与を必要とする患者に投与することを含む、癌を治療または予防するための方法。

[付記 3 3]

前記シグナル伝達物質が、改変されている、付記 3 2 に記載の方法。

[付記 3 4]

前記 C D 8 結合物質が、付記 1 ~ 1 3 または付記 1 6 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質である、付記 3 2 または 3 3 に記載の方法。

[付記 3 5]

前記 C D 8 結合物質が、3 つの相補性決定領域 (C D R 1、C D R 2、および C D R 3) を含む少なくとも 1 つの標的化部分を含み、

(a) C D R 1 が、配列番号 1 2 ~ 8 0 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み；

(b) C D R 2 が、配列番号 8 1 ~ 1 4 9 または 1 2 1 6 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み；および

(c) C D R 3 が、配列番号 1 5 0 ~ 2 1 8 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、

付記 3 2 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[付記 3 6]

前記癌が、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳および中枢神経系癌、乳癌、腹膜の癌、子宮頸癌、絨毛癌、結腸および直腸癌、結合組織癌、消化器系の癌、子宮内膜癌、食

道癌、眼癌、頭頸部の癌、胃癌（胃腸癌を含む）、神経膠芽腫、肝癌、ヘパトーマ、上皮内腫瘍、腎臓癌または腎性癌（kidney or renal cancer）、喉頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌（例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、および肺扁平上皮癌）、黒色腫、骨髄腫、神経芽腫、口腔癌（唇、舌状、舌、口内、および咽頭）、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌、呼吸器系癌、唾液腺癌腫、肉腫、皮膚癌、扁平上皮細胞癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮または子宮内膜癌、泌尿器系の癌、外陰癌、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫、ならびにB細胞リンパ腫を含むリンパ腫（低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NH L）を含む）、小リンパ球性（S L）NH L、中悪性度／濾胞性NH L、中悪性度びまん性NH L、高悪性度免疫芽細胞NH L、高悪性度リンパ芽球性NH L、高悪性度小型非切れ込み核細胞性NH L、巨大腫瘍病変NH L、マントル細胞リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病（CL L）、急性リンパ性白血病（AL L）、毛様細胞性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ならびに他の癌腫および肉腫、および移植後リンパ増殖性疾患（PT L D）、ならびに母斑症、浮腫（例えば脳腫瘍に関連するもの）、およびメグズ症候群に関連する異常血管増殖のうちの1つまたは複数から選択される、付記32～35のいずれか1項に記載の方法。

[付記 3 7]

癌、感染症、免疫異常、および／または自己免疫疾患のうちの1つまたは複数の治療における使用のための付記1～36のいずれか1項に記載のCD8結合物質。

[付記 3 8]

本明細書に記載の、癌、感染症、免疫異常、および／または自己免疫疾患のうちの1つまたは複数を経治療するための薬物の製造のための付記1～37のいずれか1項に記載のCD8結合物質の使用。

[付記 3 9]

（a）付記1～13または付記16～28に記載のCD8結合物質のうちのいずれか1つ；および

（b）野生型IFN γ 2に比べて改善された安全性を付与する1つまたは複数の変異を有する改変ヒトIFN γ 2、

を含むキメラタンパク質であって、

前記標的化部分および前記改変シグナル伝達物質が、任意に1つまたは複数のリンカーにより連結されていてもよい、キメラタンパク質。

[付記 4 0]

前記改変ヒトIFN γ 2が、位置R120、M148、R149、およびL153に1つまたは複数の変異を含む、付記39に記載のキメラタンパク質。

[付記 4 1]

前記改変ヒトIFN γ 2が、R120E、R149A、およびL153Aから選択される1つまたは複数の変異を含む、付記40に記載のキメラタンパク質。

[付記 4 2]

前記改変ヒトIFN γ 2が、R120E変異と、R149AまたはL153A変異のいずれかとを含む、付記40に記載のキメラタンパク質。

[付記 4 3]

（a）付記1～13または付記16～28に記載のCD8結合物質のうちのいずれか1つ；および

（b）野生型IFN γ に比べて改善された安全性を付与する1つまたは複数の変異を有する改変ヒトIFN γ 、

を含むキメラタンパク質であって、

前記標的化部分および前記改変シグナル伝達物質が、任意に1つまたは複数のリンカーにより連結されていてもよい、キメラタンパク質。

[付記 4 4]

前記改変ヒトIFN γ が、位置W22、R27、L32、R35、V148、L151

、 R 1 5 2、および Y 1 5 5 に 1 つまたは複数の変異を含む、付記 4 3 に記載のキメラタンパク質。

【付記 4 5】

前記改変ヒト I F N が、W 2 2 G、R 2 7 G、L 3 2 A、L 3 2 G、R 3 5 A、R 3 5 G、V 1 4 8 G、L 1 5 1 G、R 1 5 2 A、R 1 5 2 G から選択される 1 つまたは複数の変異を含む、付記 4 4 に記載のキメラタンパク質。

【手続補正 2】

【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】

アミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 8 結合物質であって、

前記アミノ酸配列は、配列番号 2 3 5、2 4 6、2 5 0、2 5 2、2 6 8、および 1 2 1 6 のうちの 1 つであり、且つ、配列番号 1 2 1 5 の、A A A リンカー、H A タグ、および末端ヒスチジントグ配列を含まない、

前記 C D 8 結合物質。

【請求項 2】

3 つの相補性決定領域 (C D R 1、C D R 2、および C D R 3) を含む少なくとも 1 つの標的化部分を含む C D 8 結合物質であって、

(a) C D R 1 が、配列番号 2 9、3 7、3 9、4 5、および 5 1 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み；

(b) C D R 2 が、配列番号 9 7、1 0 8、1 1 2、1 1 4、1 3 0、および 1 2 2 1 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み；ならびに

(c) C D R 3 が、配列番号 1 6 6、1 7 7、1 8 1、1 8 3、および 1 9 9 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、

前記 C D 8 結合物質。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの標的化部分が、完全長抗体、単ドメイン抗体、組換え重鎖抗体 (V_HH)、単鎖抗体 (s c F v)、サメ重鎖抗体 (V N A R)、マイクロタンパク質、d a r p i n、アンチカリン、アドネクチン、F v、F a b、F a b'、F (a b')₂、またはヒト化 V_HH である、請求項 2 に記載の C D 8 結合物質。

【請求項 4】

1 種類または複数種類のシグナル伝達物質を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

【請求項 5】

前記 1 種類または複数種類のシグナル伝達物質が、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子のうちの 1 つまたは複数から選択され、これらはいずれも改変されていてもよい、請求項 4 に記載の C D 8 結合物質。

【請求項 6】

1 つまたは複数の追加の標的化部分を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

【請求項 7】

前記 1 つまたは複数の追加の標的化部分が腫瘍抗原を認識し、前記 1 つまたは複数の追加の標的化部分は腫瘍抗原を機能的に調節してもよい、請求項 6 に記載の C D 8 結合物質

。

【請求項 8】

前記 1 つまたは複数の追加の標的化部分が免疫細胞上の抗原を認識し、前記 1 つまたは

複数の追加の標的化部分は免疫細胞上の抗原を機能的に調節してもよい、請求項7に記載のCD8結合物質。

【請求項9】

前記免疫細胞が、T細胞、B細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球、およびNK細胞からなる群から選択される、請求項8に記載のCD8結合物質。

【請求項10】

細胞傷害性T細胞を腫瘍細胞にまたは腫瘍環境に動員する、請求項1～9のいずれか1項に記載のCD8結合物質。

【請求項11】

CD8を認識して、その活性を機能的に調節することなくCD8に結合する、請求項1～10のいずれか1項に記載のCD8結合物質。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか1項に記載のCD8結合物質をコードする組換え核酸。

【請求項13】

請求項12に記載の組換え核酸を含む宿主細胞。

【請求項14】

請求項1～11のいずれか1項に記載のCD8結合物質を含む、癌、感染症、免疫異常、または自己免疫疾患の少なくとも1つの治療における使用のための医薬。

【請求項15】

前記癌が、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳および中枢神経系癌、乳癌、腹膜の癌、子宮頸癌、絨毛癌、結腸および直腸癌、結合組織癌、消化器系の癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭頸部の癌、胃癌（胃腸癌を含む）、神経膠芽腫、肝癌、ヘパトーマ、上皮内腫瘍、腎臓癌または腎性癌（kidney or renal cancer）、喉頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌（例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、および肺扁平上皮癌）、黒色腫、骨髄腫、神経芽腫、口腔癌（唇、舌状、舌、口内、および咽頭を含む）、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌、呼吸器系癌、唾液腺癌腫、肉腫、皮膚癌、扁平上皮細胞癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮または子宮内膜癌、泌尿器系の癌、外陰癌、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫、ならびにB細胞リンパ腫（低悪性度/濾胞性非ホジキンリンパ腫（NH₄L）、小リンパ球性（SL）NH₄L、中悪性度/濾胞性NH₄L、中悪性度びまん性NH₄L、高悪性度免疫芽細胞NH₄L、高悪性度リンパ芽球性NH₄L、高悪性度小型非切れ込み核細胞性NH₄L、巨大腫瘍病変NH₄L、マンツル細胞リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症を含む）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、毛様細胞性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ならびに他の癌腫および肉腫、および移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）、ならびに母斑症、浮腫（例えば脳腫瘍に関連するもの）、およびメグズ症候群に関連する異常血管増殖のうちの1つまたは複数から選択される、請求項14に記載の医薬。

【請求項16】

（a）請求項1～11のいずれか1項に記載のCD8結合物質；および

（b）野生型IFN₂に比べて改善された安全性を付与する1つまたは複数の変異を有する改変ヒトIFN₂、

を含むキメラタンパク質であって、

少なくとも1つの標的化部分および改変シグナル伝達物質が、1つまたは複数のリンカーにより連結されていてもよい、キメラタンパク質。

【請求項17】

前記改変ヒトIFN₂が、位置R120、M148、R149、およびL153に1つまたは複数の変異を含む、請求項16に記載のキメラタンパク質。

【請求項18】

前記改変ヒトIFN₂が、R120E、R149A、およびL153Aからなる群から選択される1つまたは複数の変異を含む、請求項17に記載のキメラタンパク質。

【請求項 19】

前記改変ヒトIFN 2が、R120E変異と、R149AまたはL153A変異のいずれかとを含む、請求項17に記載のキメラタンパク質。

【請求項 20】

(a) 請求項1～16のいずれか1項に記載のCD8結合物質；および

(b) 野生型IFN に比べて改善された安全性を付与する1つまたは複数の変異を有する改変ヒトIFN 、

を含むキメラタンパク質であって、

少なくとも1つの標的化部分および改変シグナル伝達物質が、1つまたは複数のリンカーにより連結されていてもよい、キメラタンパク質。

【請求項 21】

前記改変ヒトIFN が、位置W22、R27、L32、R35、V148、L151、R152、およびY155に1つまたは複数の変異を含む、請求項20に記載のキメラタンパク質。

【請求項 22】

前記改変ヒトIFN が、W22G、R27G、L32A、L32G、R35A、R35G、V148G、L151G、R152A、およびR152Gからなる群から選択される1つまたは複数の変異を含む、請求項21に記載のキメラタンパク質。