

【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
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
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
C 1 2 N	5/0783

Z

Y

Z

【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】**0 4 7 1**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0 4 7 1】****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

, 6 4 5 - 7 4 .

Jiang N , Huang J , Edwards LJ , et al . , 2 0 1 1 . Two - stage cooperative T cell receptor - peptide major histocompatibility complex - CD8 trimolecular interactions amplify antigen discrimination . *Immunity* 3 4 , 1 3 - 2 3 .

Laugel B , Price DA , Milicic A , Sewell AK , 2 0 0 7 a . CD8 exerts differential effects on the deployment of cytotoxic T lymphocyte effector functions . *European Journal of Immunology* 3 7 , 9 0 5 - 1 3 .

Laugel B , Van Den Berg HA , Gostick E , et al . , 2 0 0 7 b . Different T cell receptor affinity thresholds and CD8 coreceptor dependence govern cytotoxic T lymphocyte activation and tetramer binding properties . *The Journal of Biological Chemistry* 2 8 2 , 2 3 7 9 9 - 8 1 0 .

Li Y , Yin Y , Mariuzza RA , 2 0 1 3 . Structural and biophysical insights into the role of CD4 and CD8 in T cell activation . *Frontiers in Immunology* 4 , 2 0 6 .

Moebius U , Kober G , Griscelli AL , Hercend T , Meuer SC , 1 9 9 1 . Expression of different CD8 isoforms on distinct human lymphocyte subpopulations . *European Journal of Immunology* 2 1 , 1 7 9 3 - 8 0 0 .

Purbhoo MA , Boulter JM , Price DA , et al . , 2 0 0 1 . 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* 2 7 6 , 3 2 7 8 6 - 9 2 .

Singer A , Bosselut R , 2 0 0 4 . CD4 / CD8 coreceptors in thymocyte development , selection , and lineage commitment : analysis of the CD4 / CD8 lineage decision . *Advances in Immunology* 8 3 , 9 1 - 1 3 1 .

Turner JM , Brodsky MH , Irving BA , Levin SD , Perlmutter RM , Littman DR , 1 9 9 0 . Interaction of the unique N-terminal region of tyrosine kinase p 5 6 lck with cytoplasmic domains of CD4 and CD8 is mediated by cysteine motifs . *Cell* 6 0 , 7 5 5 - 6 5 .

Van Der Merwe PA , Davis SJ , 2 0 0 3 . Molecular interactions mediating T cell antigen recognition . *Annual Review of Immunology* 2 1 , 6 5 9 - 8 4 .

Veilllette 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 alpha₁ bind peptide-MHC independently and with distinct kinetics. Immunity 10, 219-25.

Zamowska 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、単一ドメイン抗体、組換え重鎖抗体(VHH)、单鎖抗体(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、アブタマー、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、単一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、および腫瘍壞死因子のうちの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 10]

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 11]

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 10 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 12]

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 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 13]

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 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 14]

付記 1 ~ 13 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 15]

付記 14 に記載の核酸を含む宿主細胞。

[付記 16]

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 17]

前記標的化部分が、完全長抗体、單一ドメイン抗体、組換え重鎖抗体 (V H H) 、单鎖抗体 (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 16 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 18]

前記標的化部分が、单ードメイン抗体である、付記 16 または付記 17 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 19]

前記標的化部分が、 V H H 、ヒト化 V H H 、またはラクダ化 V H H を含む、付記 18 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 20]

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 19 に記載の C D 8 結合物質。

[付記 21]

1 種類または複数種類のシグナル伝達物質を含む、付記 16 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の C D 8 結合物質。

[付記 22]

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 21 に記載の C D 8 結合物質。

[付記23]

1つまたは複数の追加の標的化部分を含む、付記16～22のいずれか1項に記載のCD8結合物質。

[付記24]

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23に記載のCD8結合物質。

[付記25]

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24に記載のCD8結合物質。

[付記26]

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細胞から選択される、付記25に記載のCD8結合物質。

[付記27]

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16～26のいずれか1項に記載のCD8結合物質。

[付記28]

CD8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CD8に結合する、付記16～27のいずれか1項に記載のCD8結合物質。

[付記29]

付記16～28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組成物。

[付記30]

付記29に記載の核酸を含む宿主細胞。

[付記31]

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つまたは複数を有する患者における使用に適している、付記1～13または付記16～28のいずれか1項に記載のCD8結合物質。

[付記32]

CD8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33]

前記シグナル伝達物質が、改変されている、付記32に記載の方法。

[付記34]

前記CD8結合物質が、付記1～13または付記16～28のいずれか1項に記載のCD8結合物質である、付記32または33に記載の方法。

[付記35]

前記CD8結合物質が、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み、

(a) CDR1が、配列番号12～80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81～149または1216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) CDR3が、配列番号150～218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32～34のいずれか1項に記載の方法。

[付記36]

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、肺臓癌、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（NHL）を含む）、小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度 / 濾胞性NHL、中悪性度びまん性NHL、高悪性度免疫芽細胞NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小型非切れ込み核細胞性NHL、巨大腫瘤病変NHL、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（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37]

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38]

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39]

(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-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-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クにより連結されていてもよい、キメラタンパク質。

[付記40]

前記改変ヒトIFN-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41]

前記改変ヒトIFN-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42]

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、付記40に記載のキメラタンパク質。

[付記43]

(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-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-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クにより連結されていてもよい、キメラタンパク質。

[付記44]

前記改変ヒトIFN-2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 FN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90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むCD 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、AAAリンカー、HAタグ、および末端ヒスチジンタグ配列を含まない、

前記CD 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CD 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CD 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、單一ドメイン抗体、組換え重鎖抗体(V_HH)、单鎖抗体(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CD 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CD 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CD 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CD 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CD 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C D 8 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N K細胞からなる群から選択される、請求項8に記載のC D 8 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C D 8 結合物質。

【請求項 11】

C D 8 を認識して、その活性を機能的に調節することなくC D 8 に結合する、請求項1～10のいずれか1項に記載のC D 8 結合物質。

【請求項 12】

請求項1～11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。

【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C D 8 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、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、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（NHL）、小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度／濾胞性NHL、中悪性度びまん性NHL、高悪性度免疫芽細胞NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小型非切れ込み核細胞性NHL、巨大腫瘤病変NHL、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C D 8 結合物質；および

(b) 野生型IFN-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-2、

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ク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IFN-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、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IFN-2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クカ-により連結されてもよい、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。