

【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 2 年 11 月 12 日 (2020.11.12)

【公表番号】特表 2019-534710 (P2019-534710A)

【公表日】令和 1 年 12 月 5 日 (2019.12.5)

【年通号数】公開・登録公報 2019-049

【出願番号】特願 2019-538102 (P2019-538102)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| C 1 2 N | 15/13 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 16/24 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 16/46 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/63 | (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 P | 21/08 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 31/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/06 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/14 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/00 | (2006.01) |

【 F I 】

| | | |
|---------|--------|-------|
| C 1 2 N | 15/13 | Z N A |
| C 0 7 K | 16/24 | |
| C 0 7 K | 16/46 | |
| C 1 2 N | 15/63 | Z |
| 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 P | 21/08 | |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P | 31/00 | |
| A 6 1 P | 37/06 | |
| A 6 1 P | 11/06 | |
| A 6 1 P | 11/14 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 0 7 |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 K | 39/395 | D |
| A 6 1 K | 39/395 | N |
| A 6 1 K | 39/00 | G |

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月25日(2020.9.25)

【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】

1×10^{-10} M以下の親和性 K_D でヒトインターロイキン2 (IL-2) に結合し、IL-2 受容体アルファ (IL-2 R) サブユニットとのIL-2の結合を阻害する、ヒト抗体またはヒト化抗体であって、

IL-2 R を介したIL-2シグナル伝達およびIL-2 R を介したIL-2シグナル伝達を阻害し、

IL-2 R を介したIL-2シグナル伝達を、IL-2 R を介するよりも大きい程度で阻害する、ヒト抗体またはヒト化抗体。

【請求項2】

IL-2 R、IL-2 R、またはIL-2 R へのIL-2の結合に対してアロステリックな部位で結合する、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

I. (a) 配列番号29に記載のCDR1アミノ酸配列、配列番号30に記載のCDR2アミノ酸配列、および配列番号31に記載のCDR3アミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；ならびに

(b) 配列番号17に記載のCDR1アミノ酸配列、配列番号18に記載のCDR2アミノ酸配列、および配列番号19に記載のCDR3アミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、または

II. (a) 配列番号38に記載のCDR1アミノ酸配列、配列番号39に記載のCDR2アミノ酸配列、および配列番号40に記載のCDR3アミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；ならびに

(b) 配列番号26に記載のCDR1アミノ酸配列、配列番号27に記載のCDR2アミノ酸配列、および配列番号28に記載のCDR3アミノ酸配列を含む、重鎖可変領域を含む、ヒトインターロイキン2 (IL-2) に結合する抗体。

【請求項4】

配列番号1または7に記載される重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項3に記載の抗体。

【請求項5】

配列番号9または15に記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項3または4に記載の抗体。

【請求項6】

(i) IL-2 受容体アルファ (IL-2 R) サブユニットへのIL-2の結合を阻害する、および/または

(ii) IL-2 R 複合体へのIL-2の結合を部分的に阻害する、請求項3～5のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項7】

修飾されたもしくは未修飾のIgG、IgM、IgA、IgD、IgE、それらの断片、またはそれらの組み合わせである重鎖定常領域をさらに含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項8】

前記軽鎖可変領域に連結したヒト軽鎖定常領域をさらに含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体であって、

任意で、前記軽鎖定常領域が、修飾されたもしくは未修飾のラムダ軽鎖定常領域、カッパ軽鎖定常領域、それらの断片、またはそれらの組み合わせである、前記抗体。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の重鎖または軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項 10】

発現制御配列に作動可能に連結された、請求項 9 に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項 11】

請求項 10 に記載のベクターまたは請求項 9 に記載の核酸分子を含む、宿主細胞。

【請求項 12】

重鎖および軽鎖可変領域をコードする核酸分子を含み、重鎖および軽鎖の核酸が、異なる核酸によって、または同じ核酸で発現される、請求項 11 に記載の宿主細胞。

【請求項 13】

好適な条件下で請求項 11 または 12 に記載の宿主細胞を培養する工程と、抗体を回収する工程とを含む、請求項 11 または 12 に記載の宿主細胞を使用して抗体を産生する方法。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の方法によって産生された、抗体。

【請求項 15】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、滅菌医薬組成物。

【請求項 16】

がん、微生物感染、喘息、および自己免疫疾患からなる群から選択される疾患、状態、または障害を有する患者における IL - 2 活性の抑制において使用するための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の抗体または請求項 15 に記載の滅菌医薬組成物を含む医薬。

【請求項 17】

インターロイキン 2 (IL - 2) またはインターロイキン 2 受容体 (IL - 2 R) のレベルまたは活性の増加に関連付けられる疾患、状態、または障害の治療において使用するための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の抗体または請求項 15 に記載の滅菌医薬組成物を含む医薬であって、

前記疾患、状態、または障害が、がん、微生物感染、喘息、および自己免疫疾患からなる群から選択される、
医薬。

【請求項 18】

前記がんが、黒色腫、腎細胞癌、リンパ腫、肉腫、乳癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、胃癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、頭頸部癌、皮膚癌、および扁平上皮癌 (SCC) からなる群から選択される、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 19】

前記抗体が、対象における CD 4 + T 細胞に対する CD 8 + T 細胞の比率を増加させる、請求項 17 ～ 18 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 20】

前記抗体が、静脈内、腫瘍内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮内、または皮下に投与される、請求項 17 ～ 19 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 21】

前記抗体が、第 2 の薬剤と併用して投与される、請求項 17 ～ 20 のいずれか一項に記載の医薬であって、

任意で、第 2 の薬剤が、IL - 2、IL - 2 バリエーション、チェックポイント阻害剤、CAR T / TIL 薬剤、腫瘍抗原に対する抗体、またはワクチンであり、

任意で、チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤からなる群から選択される、
医薬。

【請求項22】

第2の薬剤がIL-2またはIL-2バリエーションである場合、前記抗体を、投与前にIL-2またはIL-2バリエーションと複合体化することができるか、または別個に投与することができる、請求項21に記載の医薬であって、

任意で、前記IL-2またはIL-2バリエーションと前記IL-2抗体とが、1:1のモル比で投与される、

医薬。

【請求項23】

前記IL-2抗体をIL-2またはIL-2バリエーションと併用して投与することが、IL-2の治療指数(TI)を少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10倍、またはそれよりも大きく増加させる、請求項22に記載の医薬。

【請求項24】

チェックポイント阻害剤、CAR-T/TIL薬剤、腫瘍抗原に対する抗体、またはワクチンの投与をさらに含む、請求項22に記載の医薬。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

本明細書中の見出しは、読者の便宜のためであり、限定的であることを意図しない。本発明のさらなる態様、実施形態、および変形は、詳細な説明および/または図面および/または特許請求の範囲から明らかになる。

[本発明1001]

1×10^{-10} M以下の親和性 K_D でヒトインターロイキン2(IL-2)に結合し、IL-2受容体アルファ(IL-2R)サブユニットとのIL-2の結合を阻害する、ヒト抗体またはヒト化抗体であって、

IL-2Rを介したIL-2シグナル伝達およびIL-2Rを介したIL-2シグナル伝達を阻害し、

IL-2Rを介したIL-2シグナル伝達を、IL-2Rを介するよりも大きい程度で阻害する、ヒト抗体またはヒト化抗体。

[本発明1002]

ヒトまたはマウスのIL-2RまたはIL-2R複合体を発現する細胞へのヒトIL-2の結合を完全には遮断しない、本発明1001の抗体。

[本発明1003]

IL-2R、IL-2R、またはIL-2RへのIL-2の結合に対してアロステリックな部位で結合する、本発明1001または1002の抗体。

[本発明1004]

ネガティブモジュレーター抗体であり、任意選択で、IL-2とIL-2受容体(IL-2R)との間の結合親和性を少なくとも約2倍、任意選択で最大1000倍弱めることができる、本発明1001~1003のいずれかの抗体。

[本発明1005]

前記抗体と複合体化したIL-2が、IL-2Rおよびcを発現するCHO細胞に5 nM以下のEC50で結合するか、または前記抗体と複合体化したIL-2が、IL-2Rを発現する(しかしcを発現しない)CHO細胞に100 nM以下のEC50で結合する、本発明1001~1004のいずれかの抗体。

[本発明1006]

ヒトIL-2と、マウスIL-2、ラットIL-2、またはウサギIL-2のうちの1つまたは複数とに結合する、本発明1001～1005のいずれかの抗体。

[本発明1007]

IL-2 R₁、IL-2 R₂、および cを発現する細胞におけるSTAT5活性化のIL-2刺激を、IL-2 R₁ および cを発現するがIL-2 R₂ を発現しない細胞よりも大きい程度で阻害する、本発明1001～1006のいずれかの抗体。

[本発明1008]

IL-2 R₁、IL-2 R₂、および cを発現する細胞におけるSTAT5活性化のIL-2刺激を200倍以上阻害する、本発明1001～1007のいずれかの抗体。

[本発明1009]

IL-2 R₁ および cを発現するがIL-2 R₂ を発現しない細胞におけるSTAT5活性化のIL-2刺激を10倍以下阻害する、本発明1001～1008のいずれかの抗体。

[本発明1010]

IL-2 R₁、IL-2 R₂、および cを発現する細胞における増殖のIL-2刺激を、IL-2 R₁ および cを発現するがIL-2 R₂ を発現しない細胞よりも大きい程度で阻害する、本発明1001～1009のいずれかの抗体。

[本発明1011]

IL-2 R₁、IL-2 R₂、および cを発現するNK細胞の増殖のIL-2刺激を15倍超阻害する、本発明1001～1010のいずれかの抗体。

[本発明1012]

IL-2 R₁ および cを発現するがIL-2 R₂ を発現しないBaF3細胞の増殖のIL-2刺激を10倍未満阻害する、本発明1001～1011のいずれかの抗体。

[本発明1013]

X P A . 92 . 019、X P A . 92 . 041、X P A . 92 . 042、またはX P A . 92 . 099からなる群から選択される、本発明1001～1012のいずれかの抗体。

[本発明1014]

(a) 配列番号17、20、23、もしくは26に記載される重鎖CDR1アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が改変されたそれらのバリエーションと、

(b) (a) と同じ重鎖可変領域からの、配列番号18、21、24、もしくは27に記載される重鎖CDR2アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が改変されたそれらのバリエーションと、

(c) (a) と同じ重鎖可変領域からの、配列番号19、22、25、もしくは28に記載される重鎖CDR3アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が改変されたそれらのバリエーションと

を含む、ヒトインターロイキン2 (IL - 2) に結合する抗体。

[本発明1015]

(a) 配列番号17、20、23、もしくは26に記載される重鎖CDR1アミノ酸配列、またはそれらと少なくとも70%の同一性を有するそれらのバリエーションと、

(b) (a) と同じ重鎖可変領域からの、配列番号18、21、24、もしくは27に記載される重鎖CDR2アミノ酸配列、またはそれらと少なくとも70%の同一性を有するそれらのバリエーションと、

(c) (a) と同じ重鎖可変領域からの、配列番号19、22、25、もしくは28に記載される重鎖CDR3アミノ酸配列、またはそれらと少なくとも70%の同一性を有するそれらのバリエーションと

を含む、ヒトインターロイキン2 (IL - 2) に結合する抗体。

[本発明1016]

(a) 配列番号17、20、23、もしくは26に記載される重鎖CDR1アミノ酸配列、またはそれらと少なくとも70%の同一性を有するそれらのバリエーションと、

(b) 配列番号18、21、24、もしくは27に記載される、独立して選択された重鎖CDR

2アミノ酸配列、またはそれらと少なくとも70%の同一性を有するそれらのバリエーション、

(c) 配列番号19、22、25、もしくは28に記載される、独立して選択された重鎖CDR3アミノ酸配列、またはそれらと少なくとも70%の同一性を有するそれらのバリエーションを含む、ヒトインターロイキン2(IL-2)に結合する抗体。

[本発明1017]

前記重鎖CDR1、CDR2、またはCDR3アミノ酸配列のうちの少なくとも2つが、配列番号17~28のいずれか1つに記載されている、本発明1014~1016のいずれかの抗体。

[本発明1018]

前記重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3アミノ酸配列のうちの3つが、配列番号17~28のいずれか1つに記載されている、本発明1014~1016のいずれかの抗体。

[本発明1019]

配列番号1、3、5、または7に記載される重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1014~1018のいずれかの抗体。

[本発明1020]

配列番号1、3、5、または7に記載される重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1014~1019のいずれかの抗体。

[本発明1021]

重鎖可変領域中の3つ全てのHCDRにわたって少なくとも70%同一であるアミノ酸配列、または配列番号17~28のいずれか1つに記載されるHCDR1、HCDR2、およびHCDR3のアミノ酸配列を有するポリペプチド配列を含む、本発明1014~1016のいずれかの抗体。

[本発明1022]

1つまたは複数の重鎖フレームワークアミノ酸が、別のヒト抗体アミノ酸配列からの対応する1つまたは複数のアミノ酸で置き換えられている、本発明1014~1021のいずれかの抗体。

[本発明1023]

配列番号29~40のいずれか1つに記載される軽鎖CDRアミノ酸配列のうちのいずれか1つをさらに含む、本発明1014~1022のいずれかの抗体。

[本発明1024]

配列番号29~40のいずれか1つに記載される軽鎖CDRアミノ酸配列のうちの少なくとも2つを含む、本発明1014~1023のいずれかの抗体。

[本発明1025]

配列番号29~40のいずれか1つに記載される軽鎖CDRアミノ酸配列のうちの少なくとも3つを含む、本発明1014~1024のいずれかの抗体。

[本発明1026]

(a) 配列番号29、32、35、もしくは38に記載される軽鎖CDR1アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が改変されたそれらのバリエーションと、

(b) (a)と同じ軽鎖可変領域からの、配列番号30、33、36、もしくは39に記載される軽鎖CDR2アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が改変されたそれらのバリエーションと、

(c) (a)と同じ軽鎖可変領域からの、配列番号31、34、37、もしくは40に記載される軽鎖CDR3アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が改変されたそれらのバリエーションを含む、本発明1014~1022のいずれかの抗体。

[本発明1027]

(a) 配列番号29、32、35、もしくは38に記載される軽鎖CDR1アミノ酸配列、またはそれらと少なくとも70%の同一性を有するそれらのバリエーションと、

(b) (a)と同じ軽鎖可変領域からの、配列番号30、33、36、もしくは39に記載される軽鎖CDR2アミノ酸配列、またはそれらと少なくとも70%の同一性を有するそれらの

バリエーションと、

(c) (a) と同じ軽鎖可変領域からの、配列番号31、34、37、もしくは40に記載される軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列、またはそれらと少なくとも70%の同一性を有するそれらのバリエーションと

を含む、ヒトインターロイキン2 (I L - 2) に結合する抗体。

[本発明1028]

(a) 配列番号29、32、35、もしくは38に記載される軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が改変されたそれらのバリエーションと、

(b) 配列番号30、33、36、もしくは39に記載される、独立して選択された軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が改変されたそれらのバリエーションと、

(c) 配列番号31、34、37、もしくは40に記載される、独立して選択された軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が改変されたそれらのバリエーションとを含む、本発明1014～1022のいずれかの抗体。

[本発明1029]

前記軽鎖 C D R 1、C D R 2、または C D R 3 アミノ酸配列のうちの少なくとも2つが、配列番号29～40のいずれか1つに記載されている、本発明1026～1028の抗体。

[本発明1030]

配列番号9、11、13、または15のいずれか1つに記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも70%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1023～1029のいずれかの抗体。

[本発明1031]

配列番号9、11、13、または15のいずれか1つに記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1030の抗体。

[本発明1032]

配列番号9、11、13、または15のいずれか1つに記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、本発明1030の抗体。

[本発明1033]

配列番号9、11、13、または15のいずれか1つに記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、本発明1032の抗体。

[本発明1034]

軽鎖可変領域中の3つ全ての L C D R にわたって少なくとも70%同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチド配列を含み、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 のアミノ酸配列が配列番号29～40に記載されている、本発明1026～1029のいずれかの抗体。

[本発明1035]

(i) 軽鎖可変領域の3つ全ての L C D R にわたって少なくとも70%同一であるアミノ酸配列であって、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 のアミノ酸配列が配列番号29～40に記載されている、アミノ酸配列と、(i i) 重鎖可変領域の3つ全ての H C D R にわたって少なくとも70%同一であるアミノ酸配列であって、H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 のアミノ酸配列が配列番号17～28のいずれか1つに記載されている、アミノ酸配列とを含む、本発明1026～1029のいずれかの抗体。

[本発明1036]

軽鎖可変領域および/または重鎖可変領域を含む、ヒトインターロイキン2 (I L - 2) に結合する抗体であって、

(a) 軽鎖可変領域が、配列番号29、32、35、もしくは38、またはそれらと少なくとも80%同一である配列から選択される C D R 1、配列番号30、33、36、もしくは39、またはそれらと少なくとも80%同一である配列から選択される C D R 2、および/または配列番号31、34、37、もしくは40、またはそれらと少なくとも80%同一である配列から選択される C D R 3 を少なくとも含み、かつ/または

(b) 重鎖可変領域が、配列番号17、20、23、もしくは26、またはそれらと少なくとも80%同一である配列から選択される C D R 1、配列番号18、21、24、もしくは27、またはそれらと少なくとも80%同一である配列から選択される C D R 2、および/または配列番

号19、22、25、もしくは28、またはそれらと少なくとも80%同一である配列から選択されるCDR3を少なくとも含む、

IL-2に結合する抗体。

[本発明1037]

(a) 軽鎖可変領域が、配列番号29、32、35、もしくは38、またはそれらと少なくとも90%同一である配列から選択されるCDR1、配列番号30、33、36、もしくは39、またはそれらと少なくとも90%同一である配列から選択されるCDR2、および/または配列番号31、34、37、もしくは40、またはそれらと少なくとも90%同一である配列から選択されるCDR3を少なくとも含み、かつ/または

(b) 重鎖可変領域が、配列番号17、20、23、もしくは26、またはそれらと少なくとも90%同一である配列から選択されるCDR1、配列番号18、21、24、もしくは27、またはそれらと少なくとも90%同一である配列から選択されるCDR2、および/または配列番号19、22、25、もしくは28、またはそれらと少なくとも90%同一である配列から選択されるCDR3を少なくとも含む、

本発明1031の抗体。

[本発明1038]

IL-2受容体アルファ(IL-2R)サブユニットへのIL-2の結合を阻害する、本発明1014~1037のいずれかの抗体。

[本発明1039]

IL-2R複合体へのIL-2の結合を部分的に阻害する、本発明1014~1038のいずれかの抗体。

[本発明1040]

IL-2R、IL-2R、またはIL-2RへのIL-2の結合に対してアロステリックな部位で結合する、本発明1014~1039のいずれかの抗体。

[本発明1041]

ネガティブモジュレーター抗体であり、任意選択で、IL-2とIL-2受容体(IL-2R)との間の結合親和性を少なくとも約2倍、任意選択で最大1000倍弱めることができる、本発明1014~1040のいずれかの抗体。

[本発明1042]

IL-2R複合体へのIL-2の結合のEC50を3倍超シフトさせない、本発明1014~1041のいずれかの抗体。

[本発明1043]

ヒトIL-2と、マウスIL-2、ラットIL-2、またはウサギIL-2のうちの1つまたは複数とに結合する、本発明1014~1042のいずれかの抗体。

[本発明1044]

IL-2によるIL-2Rの刺激に応答した細胞におけるSTAT5活性化を阻害する、本発明1014~1043のいずれかの抗体。

[本発明1045]

ヒト抗体またはヒト化抗体である、本発明1014~1044のいずれかの抗体。

[本発明1046]

修飾されたもしくは未修飾のIgG、IgM、IgA、IgD、IgE、それらの断片、またはそれらの組み合わせである重鎖定常領域をさらに含む、本発明1001~1045のいずれかの抗体。

[本発明1047]

1つまたは複数の軽鎖フレームワークアミノ酸が、別のヒト抗体アミノ酸配列からの対応する1つまたは複数のアミノ酸で置き換えられている、本発明1026~1038のいずれかの抗体。

[本発明1048]

XPA.92.019、XPA.92.041、XPA.92.042、またはXPA.92.099からなる群から選択される、本発明1014~1016、1026~1028、または1035のいずれかの抗体。

[本発明1049]

前記軽鎖可変領域に連結したヒト軽鎖定常領域をさらに含む、本発明1001～1048のいずれかの抗体。

[本発明1050]

前記軽鎖定常領域が、修飾されたもしくは未修飾のラムダ軽鎖定常領域、カッパ軽鎖定常領域、それらの断片、またはそれらの組み合わせである、本発明1050の抗体。

[本発明1051]

ヒトインターロイキン2 (IL-2) に 10^{-10} M 以下の親和性 K_D で結合する、本発明1014～1041のいずれかの抗体。

[本発明1052]

本発明1001～1051のいずれかの重鎖または軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

[本発明1053]

発現制御配列に作動可能に連結された、本発明1052の核酸分子を含む発現ベクター。

[本発明1054]

本発明1053のベクターまたは本発明1049の核酸分子を含む、宿主細胞。

[本発明1055]

重鎖および軽鎖可変領域をコードする核酸分子を含み、重鎖および軽鎖の核酸が、異なる核酸によって、または同じ核酸で発現される、本発明1054の宿主細胞。

[本発明1056]

好適な条件下で本発明1054または1055の宿主細胞を培養する工程と、抗体を回収する工程とを含む、本発明1054または1055の宿主細胞を使用して抗体を産生する方法。

[本発明1057]

本発明1056の方法によって産生された、抗体。

[本発明1058]

本発明1001～1052のいずれかの抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、滅菌医薬組成物。

[本発明1059]

IL-2活性の抑制を必要とする患者においてIL-2活性を抑制するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本発明1001～1052のいずれかの抗体または本発明1058の医薬組成物を投与する工程を含む、方法。

[本発明1060]

インターロイキン2 (IL-2) またはインターロイキン2受容体 (IL-2R) のレベルまたは活性の増加に関連付けられる疾患、状態、または障害を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本発明1001～1051のいずれかの抗体または本発明1058の医薬組成物を投与する工程を含む、方法。

[本発明1061]

前記疾患、状態、または障害が、がん、微生物感染、喘息、および自己免疫疾患からなる群から選択される、本発明1060の方法。

[本発明1062]

前記がんが、黒色腫、腎細胞癌、リンパ腫、肉腫、乳癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、胃癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、頭頸部癌、皮膚癌、および扁平上皮癌 (SCC) からなる群から選択される、本発明1061の方法。

[本発明1063]

前記投与が、前記対象における腫瘍体積を低減させる、本発明1062の方法。

[本発明1064]

前記投与が、前記対象におけるCD4+T細胞に対するCD8+T細胞の比率を増加させる、本発明1060～1063のいずれかの方法。

[本発明1065]

前記抗体が、静脈内、腫瘍内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮内、または皮下に投与され

る、本発明1060～1064のいずれかの方法。

[本発明1066]

前記抗体が、第2の薬剤と併用して投与される、本発明1060～1065のいずれかの方法。

[本発明1067]

第2の薬剤が、IL-2、IL-2バリエーション、チェックポイント阻害剤、CART/TIL薬剤、腫瘍抗原に対する抗体、またはワクチンである、本発明1066の方法。

[本発明1068]

チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PDL-1抗体、抗CTLA-4抗体、PD-1阻害剤、PDL-1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤からなる群から選択される、本発明1067の方法。

[本発明1069]

第2の薬剤がIL-2またはIL-2バリエーションである場合、前記抗体を、投与前にIL-2またはIL-2バリエーションと複合体化することができるか、または別個に投与することができる、本発明1067の方法。

[本発明1070]

前記IL-2またはIL-2バリエーションと前記IL-2抗体とが、1:1のモル比で投与される、本発明1069の方法。

[本発明1071]

前記IL-2抗体をIL-2またはIL-2バリエーションと併用して投与することが、IL-2の治療指数(TI)を少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10倍、またはそれよりも大きく増加させる、本発明1069または1070の方法。

[本発明1072]

チェックポイント阻害剤、CART/TIL薬剤、腫瘍抗原に対する抗体、またはワクチンの投与をさらに含む、本発明1069の方法。

[本発明1073]

前記抗体が、1週間に1回、2週間ごとに1回、1カ月に2回、1カ月に1回、2カ月ごとに1回、または3カ月ごとに1回投与される、本発明1060～1072のいずれかの方法。

[本発明1073]

インターロイキン2(IL-2)またはインターロイキン2受容体(IL-2R)の増加に関連付けられる状態または障害の治療における使用のための、本発明1001～1051のいずれかの抗体を含む組成物または本発明1058の医薬組成物。

[本発明1074]

IL-2またはIL-2Rの発現または活性の増加に関連付けられる状態または障害の治療における使用のための、本発明1001～1051のいずれかの抗体を含む組成物または本発明1058の医薬組成物。

[本発明1075]

細胞を、細胞におけるIL-2活性を調節するのに有効な量の本発明1001～1051のいずれかの抗体または本発明1058の医薬組成物と接触させる工程を含む、細胞におけるIL-2活性を調節するための方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

20195347100000001.app

【手続補正4】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図12-2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 2 - 2】

| 配列番号 | 名称 | 配列 |
|------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 | XPA.92.099 HV | caggtgcagc tggtagagtc tgggggagggc ttggtcaagc ctgggaggtc cctgagactc tcctgtgcag cctctggatt cactttcaat agatatgcca tgagctgggt ccgccaggct ccaggcaagg ggttagagtg ggtggcgatg atatcatttg atggaggtaa tcaatattac acagactccg tgagtggccg attcaccatc tccagagaca attccaagac cacgctgttt ctgcaaatgg acagcctgag aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gagatccccg gcggggggact gggttgccta ctttgactac tgggggccagg gaaccctggt caccgtctcc tca |
| 9 | XPA.92.019 LV (ラムダ) L-CDR1 26-31 L-CDR2 49-51 L-CDR3 88-98 | SYELTQPPSV SVSPGQTARI TCSGDALPKR FAYWYQQKAG QAPVLVIYED NKRPSPGIPET LSGSSSGTTA TLTISGAQEE DEADYYCYST DNTGGLWVFG GGTQLTLVLG |
| 10 | XPA.92.019 LV (ラムダ) | tcctatgagc tgacacagcc accctcgggtg tcagtatccc caggacaaac ggccaggatc acctgctctg gagatgcatt gccaaaaaga ttgtcttatt ggtaccagca gaaggcaggc caggcccccgt tactggtcat ctatgaggac acaaaacgac cctccgggat cctgagaca ctgtctggct ccagttcagg gacaaacggcc accttgacca tcagtggggc ccaggaggag gatgaagctg actactattg ttactccaca gacaaacactg gtggtctctg ggtgttcggc ggagggacca agctgaccgt cctaggt |
| 11 | XPA.92.041 LV (ラムダ) L-CDR1 26-31 L-CDR2 49-51 L-CDR3 88-98 | SYELTQPPSV SVSPGQTARI TCSGDALPRQ FAYWYQQKPG QAPVLVIYKD TERPSGIPER FSGSSSGTTV TLTISGVQAE DEADYYCQSA DSSGTYHVFV GGTQLTLVLG |
| 12 | XPA.92.041 LV (ラムダ) | tcctatgagc tgacacagcc accctcgggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc acctgctctg gagatgcgtt gccaaaggcaa ttgtcttatt ggtaccagca gaagccaggc caggcccccgt tgctgggtgat atataaagac actgagaggc cctcagggat cctgagcga ttctctggct ccagctcagg gacaaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa gacgaggctg actattactg tcaatcagca gacagcagtg gtacttatca cgtgtttgga ggaggcacc agctgaccgt cctaggt |
| 13 | XPA.92.042 LV (ラムダ) L-CDR1 26-31 L-CDR2 49-51 L-CDR3 88-97 | SYELTQPPSV SVSPGQTARI TCSGDALPRK FAYWYQQKSG QAPVLVIYQD TKRPSPGIPER FSGSSSGTTV TLTISDVQAE DDADYYCQSA DRSDSYVFVGA GTKLTLVLG |

【手続補正 5】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 2 - 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 図 1 2 - 3 】

| 配列番号 | 名称 | 配列 |
|------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 | XPA.92.042 LV (ラムダ) | tcctatgagc tgacacagcc accctcgggtg tcagtggtccc caggacaaaac ggccaggatc acctgctctg gagatgcatt gccaaagaaaaa tttgcttact ggtaccagca gaagtcaggc caggcccttg tcctgggtgat atatcaagac actaagaggc cctcagggat cctgagcga ttctctggct ccagctcagg gacaacagtc acgttgacca tcagtgacgt ccaggcagag gacgacgctg actattattg tcagtcagcc gacagaagtg attcttatgt ctccgggagct gggaccaagc tcaccgtcct aggt |
| 15 | XPA.92.099 LV (カッパ) L-CDR1 27-32 L-CDR2 50-52 L-CDR3 89-98 | DIQMTQSPSS LSASIGDRVT IPCQASEDIS NHLSWYQQKP GKAPKPLIFD ASDLETGVPS RFSGSGSGTD FALTISSLRP DDFATYYCHQ YHDYPSYTFG HGTKLEIKR |
| 16 | XPA.92.099 LV (カッパ) | gacatccaga tgacccagtc tccttccctcc ctgctcgtctt ctattggaga cagagtcacc atccctgccc aggcgagtga ggacattagt aatcatttaa gttggatatca gcagaaacca gggaaagccc ctaaacccct gatcttcgat gcacccgatt tggaaacagg ggtcccatca aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttgctctca ccatcagcag cctgcggcct gatgattttg caacttatta ctgccaccag tatcatgatt atccctogta cacttttggc cacgggacca agctggagat caaacgt |
| 17 | XPA.92.019 HV H-CDR1 | GFTFSYYG |
| 18 | XPA.92.019 HV H-CDR2 | ISNDGSNK |
| 19 | XPA.92.019 HV H-CDR3 | ATPYDSSGLDY |
| 20 | XPA.92.041 HV H-CDR1 | GYNFDTYW |
| 21 | XPA.92.041 HV H-CDR2 | IYPADSDT |
| 22 | XPA.92.041 HV H-CDR3 | ARFSSAYDI |
| 23 | XPA.92.042 HV H-CDR1 | GYNFDTYW |
| 24 | XPA.92.042 HV H-CDR2 | IYPADSDT |