

【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7月30日(2020.7.30)

【公表番号】特表2020-511932(P2020-511932A)

【公表日】令和2年4月23日(2020.4.23)

【年通号数】公開・登録公報2020-016

【出願番号】特願2019-518159(P2019-518159)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/55 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/85 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/55

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/85 Z

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 38/20

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】令和2年6月17日(2020.6.17)

【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】

免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含み、前記重鎖が、N末端 C末端方向に

a) C D R H 1、C D R H 2、及びC D R H 3を含むV_Hドメインと、

b) 重鎖定常領域と

を含み、前記軽鎖が、N末端 C末端方向に、

c) CDR L 1、CDR L 2、及びCDR L 3を含むV_Lドメインと、

d) 軽鎖定常領域(C_L)と、

e) 任意成分としてのリンカー(L)と、

f) IL - 2 サイトカインと

を含み、

前記V_Hドメイン及びV_Lドメインが、配列番号1で規定されるhPD - L 1に特異的に結合しPD - L 1のPD - 1への結合を阻害する抗原結合部位に含まれる、免疫サイトカインであって、

任意に、モチーフX₁G S G X₂Y G X₃X₄F D

(式中、

X₁はヒドロキシル含有アミノ酸であり、任意にTであり、

X₂は塩基性アミノ酸であり、任意にKであるか、又はヒドロキシル含有アミノ酸であり、任意にS若しくはTであり、

X₃は芳香族アミノ酸であり、任意にWであり、

X₄は存在しないか又は存在するかのいずれかであり、存在する場合、肪族アミノ酸であり、任意にGである)

を含有するCDRH 3を含むV_Hドメインを含む免疫サイトカイン。

【請求項2】

前記抗原結合部位が、配列番号29又は32のCDRH 3配列を含むV_Hドメインを含んでなる、請求項1に記載の免疫サイトカイン。

【請求項3】

前記V_Hドメインが12~20アミノ酸のCDRH 3を含み、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD遺伝子セグメント、及びヒトJ_H遺伝子セグメントの組換えにより得られ、前記ヒトJ_H遺伝子セグメントがIGHJ 5(例えば、IGHJ 5*02)である、請求項1又は2に記載の免疫サイトカインであって

任意に、前記ヒトV_H遺伝子セグメントはIGHV 3(例えば、IGHV 3 - 9*01のようなIGHV 3 - 9)であり、

更に任意に、前記抗原結合部位は、ヒトV_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントの組換えにより得られるV_Lドメインを含み、前記ヒトV_L遺伝子セグメントはIGV 1D(例えば、IGV 1D - 39*01のようなIGV 1D - 39)である、免疫サイトカイン。

【請求項4】

前記抗原結合部位が、抗体1D05が特異的に結合するエピトープと同一のエピトープに特異的に結合し、抗体1D05は、配列番号33のアミノ酸配列を含むV_Hドメイン及び配列番号43のアミノ酸配列を含むV_Lドメインを含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の免疫サイトカインであって、

任意に、前記エピトープは非関連アミノ酸スキャン又はX線結晶構造解析により同定される、免疫サイトカイン。

【請求項5】

前記抗原結合部位が、hPD - L 1への結合について抗体1D05と競合し、抗体1D05は、配列番号33のアミノ酸配列を含むV_Hドメイン及び配列番号43のアミノ酸配列を含むV_Lドメインを含む、請求項1~4のいずれか1項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項6】

前記V_Hドメインが、配列番号29若しくは32のCDRH 3配列、及び/又は、配列番号27若しくは30のCDRH 1配列、及び/又は、配列番号28若しくは31のCDRH 2配列を含む、請求項1~5のいずれか1項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項7】

前記V_Hドメインが配列番号33のアミノ酸配列、又は配列番号33と少なくとも80%(

例えば、少なくとも85%又は少なくとも90%)同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列(例えば、配列番号47~49の重鎖配列のいずれかのV_Hドメイン配列)を含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項8】

配列番号37若しくは40のCDRL1配列、及び/又は配列番号38、41若しくは50のCDRL2配列、及び/又は配列番号39若しくは42のCDRL3配列を含むV_Lドメインを含む、請求項1~7のいずれか1項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項9】

配列番号43のアミノ酸配列、又は配列番号43と少なくとも80%(例えば、少なくとも85%又は少なくとも90%)同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列(例えば、配列番号50又は51の軽鎖配列のV_Lドメイン配列)を含むV_Lドメインを含む、請求項1~8のいずれか1項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項10】

配列番号2で規定されるカニクイザルPD-L1に特異的に結合する請求項1~9のいずれか1項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項11】

ヒト定常領域、例えばIgG1定常領域を含む請求項1~10のいずれか1項に記載の免疫サイトカインであって、任意に、前記定常領域は配列番号205に規定される欠損IgG1である、免疫サイトカイン。

【請求項12】

A)前記V_Hドメインが配列番号33のアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含むか、

B)前記V_Hドメインが配列番号33と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号43と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むか、

C)前記V_Hドメインが配列番号47のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含むか、

D)前記V_Hドメインが配列番号48のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含むか、

E)前記V_Hドメインが配列番号49のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含むか、

F)前記V_Hドメインが配列番号342のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含むか、

G)前記V_Hドメインが配列番号33のアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号50のV_Lドメインのアミノ酸配列を含むか、

H)前記V_Hドメインが配列番号47のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号50のV_Lドメインのアミノ酸配列を含むか、

I)前記V_Hドメインが配列番号48のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号50のV_Lドメインのアミノ酸配列を含むか、

J)前記V_Hドメインが配列番号49のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号50のV_Lドメインのアミノ酸配列を含むか、

K)前記V_Hドメインが配列番号342のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号50のV_Lドメインのアミノ酸配列を含むか、

L)前記V_Hドメインが配列番号33のアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号51のV_Lドメインのアミノ酸配列を含むか、

M)前記V_Hドメインが配列番号47のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号51のV_Lドメインのアミノ酸配列を含むか、

N)前記V_Hドメインが配列番号48のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号51のV_Lドメインのアミノ酸配列を含むか、

O)前記V_Hドメインが配列番号49のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメ

インが配列番号 5 1 の V_L ドメインのアミノ酸配列を含むか、

P) 前記 V_H ドメインが配列番号 3 4 2 の V_H ドメインのアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 5 1 の V_L ドメインのアミノ酸配列を含むか、

Q) 前記 V_H ドメインが配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 2 9 8 の V_L ドメインのアミノ酸配列を含むか、

R) 前記 V_H ドメインが配列番号 4 7 の V_H ドメインのアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 2 9 8 の V_L ドメインのアミノ酸配列を含むか、

S) 前記 V_H ドメインが配列番号 4 8 の V_H ドメインのアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 2 9 8 の V_L ドメインのアミノ酸配列を含むか、

T) 前記 V_H ドメインが配列番号 4 9 の V_H ドメインのアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 2 9 8 の V_L ドメインのアミノ酸配列を含むか、

U) 前記 V_H ドメインが配列番号 3 4 2 の V_H ドメインのアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 2 9 8 の V_L ドメインのアミノ酸配列を含むか、

V) 前記 V_H ドメインが配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含むか、

W) 前記 V_H ドメインが配列番号 5 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 6 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

、

X) 前記 V_H ドメインが配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含むか、

Y) 前記 V_H ドメインが配列番号 7 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 8 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

、

Z) 前記 V_H ドメインが配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含むか、

A A) 前記 V_H ドメインが配列番号 9 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 0 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

B B) 前記 V_H ドメインが配列番号 1 1 8 のアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含むか、

C C) 前記 V_H ドメインが配列番号 1 1 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 2 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

D D) 前記 V_H ドメインが配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含むか、

E E) 前記 V_H ドメインが配列番号 1 5 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 6 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

F F) 前記 V_H ドメインが配列番号 1 7 8 のアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 8 8 のアミノ酸配列を含むか、

G G) 前記 V_H ドメインが配列番号 1 7 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 8 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

H H) 前記 V_H ドメインが配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列を含むか、

I I) 前記 V_H ドメインが配列番号 1 3 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

J J) 前記 V_H ドメインが配列番号 2 4 4 のアミノ酸配列を含み、前記 V_L ドメインが配列番号 2 5 4 のアミノ酸配列を含むか、

KK)前記V_Hドメインが配列番号244と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号254と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むか、

LL)前記V_Hドメインが配列番号264のアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号274のアミノ酸配列を含むか、

MM)前記V_Hドメインが配列番号264と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号274と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むか、

NN)前記V_Hドメインが配列番号284のアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号294のアミノ酸配列を含むか、

OO)前記V_Hドメインが配列番号284と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号294と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むか、

PP)前記V_Hドメインが配列番号13のアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号23のアミノ酸配列を含むか、

QQ)前記V_Hドメインが配列番号13と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号23と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むか、

RR)前記V_Hドメインが配列番号349のアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号359のアミノ酸配列を含むか、又は、

SS)前記V_Hドメインが配列番号349と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、前記V_Lドメインが配列番号359と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1~11のいずれか1項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項13】

A)前記V_H及び前記定常領域が配列番号299のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号45のアミノ酸配列を含むか、

B)前記V_H及び前記定常領域が配列番号299と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、前記V_L及びC_Lが配列番号45と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むか、

C)前記V_H及び前記定常領域が配列番号47のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号45のアミノ酸配列を含むか、

D)前記V_H及び前記定常領域が配列番号48のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号45のアミノ酸配列を含むか、

E)前記V_H及び前記定常領域が配列番号49のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号45のアミノ酸配列を含むか、

F)前記V_H及び前記定常領域が配列番号342のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号45のアミノ酸配列を含むか、

G)前記V_H及び前記定常領域が配列番号238のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号50のアミノ酸配列を含むか、

H)前記V_H及び前記定常領域が配列番号47のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号50のアミノ酸配列を含むか、

I)前記V_H及び前記定常領域が配列番号48のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号50のアミノ酸配列を含むか、

J)前記V_H及び前記定常領域が配列番号49のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号50のアミノ酸配列を含むか、

K)前記V_H及び前記定常領域が配列番号342のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号50のアミノ酸配列を含むか、

L)前記V_H及び前記定常領域が配列番号299のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列番号51のアミノ酸配列を含むか、

M)前記V_H及び前記定常領域が配列番号47のアミノ酸配列を含み、V_L及びC_Lが配列

番号 5 1 のアミノ酸配列を含むか、

N) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含むか、

O) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含むか、

P) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 3 4 2 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含むか、

Q) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 2 9 9 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 2 9 8 のアミノ酸配列を含むか、

R) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 2 9 8 のアミノ酸配列を含むか、

S) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 2 9 8 のアミノ酸配列を含むか、

T) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 2 9 8 のアミノ酸配列を含むか、

U) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 3 4 2 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 2 9 8 のアミノ酸配列を含むか、

V) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含むか、

W) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 6 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 7 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

X) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 8 0 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含むか、

Y) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 8 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 9 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

Z) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含むか、

A A) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 0 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 1 1 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

B B) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 2 0 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含むか、

C C) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 2 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 1 3 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

D D) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含むか、

E E) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 6 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 1 7 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

F F) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 1 9 0 のアミノ酸配列を含むか、

G G) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 8 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 1 9 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、

H H) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 4 0 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含むか、

I I) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 1 4 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ

酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 150 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含むか、

J J) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 246 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 256 のアミノ酸配列を含むか、

K K) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 246 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 256 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含むか、

L L) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 266 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 276 のアミノ酸配列を含むか、

M M) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 266 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 276 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含むか、

N N) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 286 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 296 のアミノ酸配列を含むか、

O O) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 286 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 296 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含むか、

P P) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 15 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 25 のアミノ酸配列を含むか、

Q Q) 前記 V_H 及び前記定常領域、配列番号 15 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 25 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含むか、

R R) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 351 のアミノ酸配列を含み、V_L 及び C_L が配列番号 361 のアミノ酸配列を含むか、又は、

S S) 前記 V_H 及び前記定常領域が配列番号 351 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_L 及び C_L が配列番号 361 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項 14】

前記 I L - 2 サイトカインがヒト I L - 2 (h I L - 2) 又はその変異型である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の免疫サイトカインであって、

任意に、前記 h I L - 2 は配列番号 301 のアミノ酸配列を含むか、又は該アミノ酸配列からなり、

更に任意に、前記 h I L - 2 は、N 末端に、任意に 1 ~ 10 アミノ酸の欠失であってもよい修飾を含む I L - 2 の変異型を含む、免疫サイトカイン。

【請求項 15】

前記 h I L - 2 が配列番号 303 ~ 323 から選択される N 末端配列を含む変異型 I L - 2 を含む、請求項 14 に記載の免疫サイトカイン。

【請求項 16】

前記 h I L - 2 変異型が、

- 1) D 2 0 の変異(例えば、D 2 0 T)、
- 2) R 3 8 の変異(例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、又は R 3 8 Q)、
- 3) F 4 2 の変異(例えば、F 4 2 A 又は F 4 2 K)、
- 4) Y 4 5 の変異(例えば、Y 4 5 A)、
- 5) E 6 2 の変異(例えば、E 6 2 A)、
- 6) N 8 8 の変異(例えば、N 8 8 R)、
- 7) C 1 2 5 の変異(例えば、C 1 2 5 S)、
- 8) Q 1 2 6 の変異(例えば、Q 1 2 6 W)、及び
- 9) R 3 8 及び F 4 2 の変異(例えば、R 3 8 W 及び F 4 2 K、又は R 3 8 A 及び F 4 2 A)

(上記で、残基の番号はヒト野生型 I L - 2 配列、配列番号 3 0 1 を参照して規定される) から独立して選択される 1 以上(例えば、1 ~ 5、例えば、1 又は 2)の変異を含む、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の免疫サイトカイン。

【請求項 1 7】

前記 h I L - 2 が、配列番号 3 2 4 のアミノ酸配列に融合した、配列番号 3 0 3 ~ 3 2 3 から選択される N 末端配列からなる変異型 I L - 2 を含む、請求項 1 4 に記載の免疫サイトカイン。

【請求項 1 8】

前記 I L - 2 サイトカインが、遊離 I L - 2 より小さい効力で、例えば細胞増殖アッセイにおいて測定したとき、例えば、2 0 p M 以上、5 0 p M 以上、又は 1 0 0 p M 以上の E C₅₀ で、高親和性() I L - 2 受容体に結合する、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項 1 9】

前記 I L - 2 が、遊離 I L - 2 より小さい効力で、例えば細胞増殖アッセイにおいて測定したとき、例えば、1 n M 以上、5 n M 以上、又は 1 0 n M 以上の E C₅₀ で、中親和性() I L - 2 受容体に結合する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の免疫サイトカイン。

【請求項 2 0】

前記 I L - 2 が中親和性() I L - 2 受容体より高親和性() I L - 2 受容体に優先的に結合する、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の免疫サイトカインであって、任意に、高親和性() I L - 2 受容体に対する I L - 2 の効力：中親和性() I L - 2 受容体に対する I L - 2 の効力の比は少なくとも 2 : 1 である、免疫サイトカイン。

【請求項 2 1】

前記抗原結合部位が 5 0 0 p M 以下(例えば、3 0 0 p M 以下又は 2 0 0 p M 以下)の親和性で h P D - L 1 に結合する、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の免疫サイトカインであって、

任意に、少なくとも 2 : 1 の高親和性() 受容体に対する前記 I L - 2 サイトカインの効力：h P D - L 1 に対する前記抗 P D - L 1 抗原結合部位の親和性の比を提供する免疫サイトカイン。

【請求項 2 2】

ヒトにおける h P D - L 1 媒介性疾患又は病的状態、例えば、腫瘍性若しくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、及び悪性腫瘍、例えば黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌(扁平上皮癌及び非扁平上皮癌)、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌(M S I 又はマイクロサテライト不安定性を伴わない)、頭部頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌(例えば子宮頸癌及び上咽頭癌)、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキン及び非ホジキン病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(例えば、黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌(扁平上皮癌及び非扁平上皮癌)、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌(M S I 又はマイクロサテライト不安定性を伴わない)、頭部頸部扁平上皮癌、及び中皮腫、又は例えばウイルス誘導性癌(例えば子宮頸癌及び上咽頭癌)及び軟部肉腫)から選択される h P D - L 1 媒介性疾患又は病的状態を治療又は予防するために前記ヒトへ投与する医薬品の製造における、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の免疫サイトカインの使用。

【請求項 2 3】

前記 h P D - L 1 媒介性疾患又は病的状態が癌である請求項 2 2 に記載の使用であって、任意に、前記癌は黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、非ホジキンリンパ腫、マイクロサテライト不安定性(M S I)を伴う結腸直腸癌から選択されるか、又は乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌(M S I 又はマイクロサテライト不安定性を伴わない)から選択される癌、特に、黒色腫及び腎細胞癌である、使用。

【請求項 2 4】

さらなる療法をヒトに施術することをさらに含んでなる、請求項 2 2 又は 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の免疫サイトカインと、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、又は担体とを含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記組成物が h P D - L I 媒介性病的状态又は疾患、例えば、腫瘍性若しくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、及び悪性腫瘍、例えば黒色腫、非小細胞肺癌(扁平上皮癌及び非扁平上皮癌)、腎細胞癌、膀胱癌、頭部頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌(例えば子宮頸癌及び上咽頭癌)、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキン及び非ホジキン病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫から選択される h P D - L I 媒介性病的状态又は疾患を治療及び/又は予防するためのものである、請求項 2 5 に記載の医薬組成物、又は請求項 2 5 に記載の医薬組成物を含むキット。

【請求項 2 7】

ヒトにおける前記疾患又は病的状態の治療及び/若しくは予防に使用するためのラベル若しくは説明書と組み合わされた請求項 2 5 若しくは 2 6 に記載の医薬組成物、又は、ヒトにおける前記疾患又は病的状態の治療及び/若しくは予防に使用するためのラベル若しくは説明書を含む請求項 2 6 に記載のキットであって、

任意に、前記ラベル又は説明書は販売承認番号を含み、

任意に、前記キットは、前記免疫サイトカインを含む I V 又は注射用デバイスを含む、医薬組成物又はキット。

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の免疫サイトカインの重鎖をコードする核酸及び軽鎖をコードする核酸。

【請求項 2 9】

請求項 2 8 に記載の核酸を含んでなるベクターであって、任意に、C H O 又は H E K 2 9 3 ベクターであるベクター。

【請求項 3 0】

請求項 2 8 に記載の核酸又は請求項 2 9 に記載のベクターを含んでなる宿主。