

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-517913

(P2020-517913A)

(43) 公表日 令和2年6月18日 (2020.6.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50 K	2 G O 4 5
G O 1 N 33/68 (2006.01)	G O 1 N 33/68	4 B O 6 3
G O 1 N 33/49 (2006.01)	G O 1 N 33/49 K	4 C O 8 4
C 1 2 Q 1/06 (2006.01)	C 1 2 Q 1/06 Z N A	4 C O 8 5
A 6 1 K 38/02 (2006.01)	A 6 1 K 38/02	4 H O 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-554739 (P2019-554739)
 (86) (22) 出願日 平成30年4月27日 (2018. 4. 27)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年10月4日 (2019. 10. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/029897
 (87) 国際公開番号 W02018/201014
 (87) 国際公開日 平成30年11月1日 (2018. 11. 1)
 (31) 優先権主張番号 62/491, 479
 (32) 優先日 平成29年4月28日 (2017. 4. 28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 507150079
 ファイブ プライム セラピューティクス
 , インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, オ
 イスター ポイント ブールバード 11
 1
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CD80細胞外ドメインポリペプチドによる治療方法

(57) 【要約】

本出願は、CD80 (B7-1) 細胞外ドメイン (ECD) ポリペプチド及びCD80 ECD融合分子の使用ならびにセントラルメモリーT細胞の数を増やす方法またはがんの治療方法またはがんワクチン組成物での使用方法におけるそれらの使用に関する。

【選択図】 図1

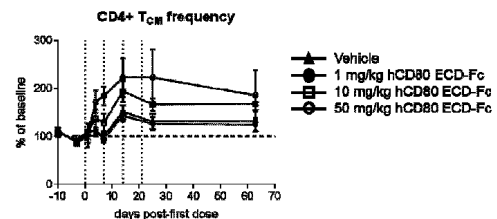


Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象にて C D 8 0 細胞外ドメイン (E C D) 融合分子の活性を決定する方法であって、前記 C D 8 0 E C D 融合分子を前記対象に投与した後、前記対象から得られる試料にてセントラルメモリー T 細胞の頻度を決定すること及び／またはセントラルメモリー T 細胞の増殖を検出することを含み、前記 C D 8 0 E C D 融合分子がヒト C D 8 0 E C D ポリペプチドとヒト I g G 1 の F c ドメインとを含む、前記方法。

【請求項 2】

対象にてセントラルメモリー T 細胞の頻度及び／または増殖を検出する方法であって、
(a) C D 8 0 E C D 融合分子を前記対象に投与した後、前記対象から試料を得ることと、
(b) 前記試料にてセントラルメモリー T 細胞の頻度を決定し、及び／またはセントラルメモリー T 細胞の増殖を検出することを含み、
前記 C D 8 0 E C D 融合分子がヒト C D 8 0 E C D ポリペプチドとヒト I g G 1 の F c ドメインとを含む、前記方法。

【請求項 3】

前記試料にてセントラルメモリー T 細胞の前記頻度を決定し、及び／またはセントラルメモリー T 細胞の前記増殖を検出した後、前記対象に C D 8 0 E C D 融合分子を投与することをさらに含む請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象ががんを有する請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

対象にてがんを治療する方法であって、

(a) ヒト C D 8 0 E C D ポリペプチドとヒト I g G 1 の F c ドメインとを含む C D 8 0 E C D 融合分子を前記対象に投与することと、
(b) 投与の後、前記対象から得られる試料にてセントラルメモリー T 細胞の頻度を決定し、及び／またはセントラルメモリー T 細胞の増殖を検出することを含む、前記方法。

【請求項 6】

前記 C D 8 0 E C D 融合分子の投与に先立って、前記対象から得られる試料にてセントラルメモリー T 細胞の前記頻度を決定すること、またはセントラルメモリー T 細胞の前記増殖を検出することをさらに含む請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

セントラルメモリー T 細胞の前記頻度を決定することを含むが、セントラルメモリー T 細胞の前記増殖を検出することを含まない請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

セントラルメモリー T 細胞の前記増殖を検出することを含むが、セントラルメモリー T 細胞の前記頻度を決定することを含まない請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

セントラルメモリー T 細胞の前記頻度を決定することと、セントラルメモリー T 細胞の前記増殖を検出することを含む請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記頻度がフローサイトメトリーを用いて決定される請求項 1 ～ 7 及び 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記増殖がフローサイトメトリーを用いて検出される請求項 1 ～ 6、8 及び 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記増殖が K i 6 7 の発現を測定することによって検出される請求項 1 ～ 6、8、9 及び 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

前記 C D 8 0 E C D 融合分子の投与の少なくとも 7 日後に得られる試料にて前記増殖が検出される請求項 1～6、8、9、11 及び 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

対象にてがんを治療する方法であって、

ヒト C D 8 0 E C D ポリペプチドとヒト I g G 1 の F c ドメインとを含む C D 8 0 E C D 融合分子を前記対象に投与することを含み、

(a) 前記投与に先立って前記対象から得られる試料にてメモリー T 細胞の前記頻度が決定されている、及び／または

(b) 前記投与に先立って前記対象から得られる試料にてメモリー T 細胞の前記増殖が検出されている、前記方法。

10

【請求項 15】

メモリー T 細胞の前記頻度が決定されているが、メモリー T 細胞の前記増殖が検出されていない請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

メモリー T 細胞の前記増殖が検出されているが、メモリー T 細胞の前記頻度が決定されていない請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

メモリー T 細胞の前記頻度が決定されている、且つメモリー T 細胞の前記増殖が検出されている請求項 14 に記載の方法。

20

【請求項 18】

前記頻度がフローサイトメトリーを用いて決定されている請求項 14、15 及び 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記増殖がフローサイトメトリーを用いて検出されている請求項 14、16 及び 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記増殖が K i 6 7 の発現を測定することによって決定されている請求項 14、16、17 及び 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記 C D 8 0 E C D 融合分子の投与の少なくとも 7 日後に得られる試料にて前記増殖が検出されている請求項 14、16、17、19 及び 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記試料が血液試料である請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記試料が血漿試料である請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記セントラルメモリー T 細胞が C D 9 5 + 及び C D 2 8 + 細胞である請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

前記セントラルメモリー T 細胞が C D 4 + セントラルメモリー T 細胞である請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 26】

前記セントラルメモリー T 細胞が C D 8 + セントラルメモリー T 細胞である請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記セントラルメモリー T 細胞が C D 4 + 及び C D 8 + セントラルメモリー T 細胞である請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記 C D 8 0 E C D 融合分子の投与後に得られる前記試料が前記投与の少なくとも 1

50

週間後に得られる請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

前記 C D 80 E C D 融合分子の投与後に得られる前記試料が前記投与の少なくとも 2 週間後に得られる請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記 C D 80 E C D 融合分子の投与後に得られる前記試料が前記投与の少なくとも 1 ヶ月後に得られる請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

前記ヒト C D 80 E C D ポリペプチドが配列番号 5 のアミノ酸配列を含む請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 32】

前記ヒト C D 80 E C D ポリペプチドが配列番号 3 のアミノ酸配列を含む請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記ヒト C D 80 E C D ポリペプチドが配列番号 4 のアミノ酸配列を含む請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

前記ヒト I g G 1 の F c ドメインが配列番号 14 のアミノ酸配列を含む請求項 1～33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

前記 C D 80 E C D 融合分子が配列番号 20 のアミノ酸配列を含む請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 36】

前記 C D 80 E C D 融合分子が配列番号 21 のアミノ酸配列を含む請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 37】

前記 C D 80 E C D 融合分子が 10～60 分子のシアル酸 (S A) を含む請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

前記 C D 80 E C D 融合分子が 15～40 分子の S A を含む請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 39】

前記 C D 80 E C D 融合分子が 15～25 分子の S A を含む請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

前記 C D 80 E C D 融合分子が 15～30 分子の S A を含む請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

前記がんが固形腫瘍である請求項 4～40 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

前記がんが、結腸直腸癌、乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、黒色腫、頭頸部の扁平上皮癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、膀胱癌及び子宮内膜癌から成る群から選択される請求項 4～41 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 43】

前記がんが、外科手術、化学療法、放射線療法、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される治療法ののち再発性または進行性である請求項 4～42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

前記 C D 80 E C D 融合分子が、プログラム細胞死 1 (P D - 1) / プログラム細胞死リガンド 1 (P D - L 1) 阻害剤との併用で投与される請求項 1～43 のいずれか 1 項

50

に記載の方法。

【請求項 45】

前記 PD-1 / PD-L1 阻害剤が抗体である請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記 PD-1 / PD-L1 阻害剤が抗 PD-1 抗体である請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブ、ピジリズマブ、またはペムブロリズマブの重鎖及び軽鎖の CDR を含む請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブ、ピジリズマブ、またはペムブロリズマブの前記重鎖及び軽鎖の可変領域を含む請求項 47 に記載の方法。 10

【請求項 49】

前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブ、ピジリズマブ、またはペムブロリズマブである請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記抗 PD-1 抗体が抗 PD-L1 抗体である請求項 45 に記載の方法。

【請求項 51】

前記 PD-L1 抗体がアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、または BMS-936559 の重鎖及び軽鎖の CDR を含む請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記抗 PD-L1 抗体がアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、または BMS-936559 の前記重鎖及び軽鎖の可変領域を含む請求項 51 に記載の方法。 20

【請求項 53】

前記抗 PD-L1 抗体がアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、または BMS-936559 である請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記 PD-1 / PD-L1 阻害剤が PD-1 融合分子である請求項 44 に記載の方法。

【請求項 55】

前記融合分子が AMP-224 である請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記 PD-1 / PD-L1 阻害剤が AUR-012 である請求項 44 に記載の方法。 30

【請求項 57】

前記 CD80 ECD 融合分子ががんワクチンとの併用で投与される請求項 1～56 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 58】

前記がんワクチンが個別化がんワクチンである請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

前記 CD80 ECD 融合分子及び前記がんワクチンが同時にまたは順に投与される請求項 57 または 58 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、ASCII 形式で電子的に提出されている、且つ全体として参照によって本明細書に組み入れられる配列表を含有する。2018 年 4 月 26 日に作られた配列表の前記 ASCII コピーは 3986.007 PC01_Sequence Listing_ST25.txt と名付けられ、60,296 バイトのサイズである。

【0002】

分野

本出願は、CD80 (B7-1) 細胞外ドメイン (ECD) ポリペプチドと、CD80 50

ー E C D 融合分子と、セントラルメモリー T 細胞を増やすこと及びたとえ、がんを治療する方法のような治療方法におけるそれらの使用とに関する。

【背景技術】

【0003】

B 7-1 としても知られる C D 8 0 は、そのリガンド結合活性を介して共刺激性または共抑制性の反応を送達することによって免疫調節に関与する膜結合タンパク質の B 7 ファミリーの 1 つである。B 7 ファミリーのタンパク質の他のメンバーには、C D 8 6 (B 7-2)、誘導性共刺激因子リガンド (I C O S-L)、プログラム死-1 リガンド (P D-L 1、B 7-H 1)、プログラム死-2 リガンド (P D-L 2、B 7-H 2)、B 7-H 3、及び B 7-H 4 が挙げられる。C D 8 0 は T 細胞、B 細胞、樹状細胞及び単球の表面上で発現される膜貫通タンパク質であり、受容体 C D 2 8、C T L A 4 (C D 1 5 2) 及び P D-L 1 に結合する (たとえば、M. Collins, et al., *Genome Biol.* 6:223 doi:10.1186/bg-2005-6-6-223 (2005) を参照のこと)。C D 8 0 及び C D 8 6 及びそれらの受容体 C T L A 4 及び C D 2 8 は共刺激・共抑制系として作動し、たとえば、T 細胞の活性化、増加、分化及び生存を制御する。C D 8 0 及び C D 8 6 の C D 2 8 との相互作用は、たとえば、T 細胞応答の活性化をもたらす共刺激性シグナルを生じる。次に C D 8 0 は C T L A 4 の上方調節を刺激し、C T L A 4 は C D 8 0 に結合する際、C D 8 0 / C D 2 8 の相互作用によって予め誘発された T 細胞応答を抑制するように作用する。このフィードバックループは免疫応答の微調整を可能にする (たとえば、R. Peach, et al., *J. Biol. Chem.* 270 (36):21181-87 (1995) を参照のこと)。

【0004】

C D 8 0 はまた、C D 2 8 との類似の親和性で別の B 7 ファミリーメンバーである P D-L 1 と相互作用することも示されている一方で、C D 8 6 は P D-L 1 と相互作用しない (たとえば、P. Greaves 及び J. G. Gribbon, *Blood*, 121 (5):734-44 (2013) を参照のこと)。P D-L 1 は、T 細胞の調節にも関与するプログラム死-1 (P D-1) タンパク質の 2 つのリガンドのうちの 1 つである。具体的には、T 細胞上での P D-1 の発現は T 細胞が活性化された後に誘導されてもよく、P D-L 1 への P D-1 の結合は T 細胞の不活化を促進することによって T 細胞の活性を下方調節する (たとえば、S. Ostrand-Rosenberg, *J. Immunol.* 193:3835-41 (2014) を参照のこと)。多数の腫瘍細胞はその表面に P D-L 1 を発現させており、P D-1 / P D-L 1 の相互作用及び腫瘍に対する T 細胞応答の阻害をもたらす可能性がある。この所見は、患者にて腫瘍に対する自然免疫応答を刺激するように考案されるがん治療剤としての P D-1 / P D-L 1 相互作用の阻害剤の開発につながっている (同文献を参照のこと)。C D 8 0 の P D-L 1 への結合は、P D-1 / P D-L 1 の相互作用を阻止し、腫瘍の部位での T 細胞応答の抑制を阻む代替メカニズムとして役立ってもよい (3839 での同文献を参照のこと)。しかしながら、同時に、高いレベルの C D 8 0 は C D 2 8 に結合するのに及び C T L A 4 を誘導するのに利用できてもよく、従って T 細胞応答を誘導するまたは阻害する。C D 8 0 の一部の可溶性形態は内在性 C D 8 0 の活性を遮断することによって C T L A 4 の活性化を阻止するように機能してもよい (同文献を参照のこと)。

本発明者らは、C D 8 0 細胞外ドメイン (E C D) 融合ポリペプチドのカニクイザルへの投与が用量依存性に C D 4 + 及び C D 8 + セントラルメモリー T 細胞の増加及び増殖を誘導したことを示している。メモリー T 細胞は、これまでの特定の抗原と遭遇によりそれらの抗原に向けられる T 細胞のサブセットである。メモリー T 細胞の存在は、それが今後再び遭遇すると抗原に対するさらに強力でさらに素早い免疫応答を可能にすることができる。セントラルメモリー T 細胞 (T c m) は一部の幹細胞様の特性を保持してもよいメモリー T 細胞のサブセットである (Y. D. Mahnke, *Eur. J. Immunol.* 43:2797-2809 (2013) を参照のこと)。T c m の特定のサブセットは、マウスの試験にて、たとえば、マウスがこれまでに遭遇した腫瘍抗原を再び提示されると

活発な腫瘍抗原リコール応答を開始する、特定のがんに対して活性があることが示されている (Klebanoff, et al., PNAS, 102 (27): 9571-76 (2005) を参照のこと)。抗CTLA4抗体であるイピリマブに関する臨床試験は、抗体治療に応答性である患者におけるT細胞集団での変化も示している (J. Felix, et al., Oncoimmunology, 5 (7): e1136045 (2016); J. S. Weber, J. Immunother. 35 (1): 89-97 (2012))。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

10

【非特許文献1】P. Greaves 及び J. G. Gribbon, Blood, 121 (5): 734-44 (2013)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

20

本明細書で提供されるのは、CD80細胞外ドメイン (ECD) 融合分子を対象に投与した後、対象から得られる試料にてセントラルメモリーT細胞の頻度を決定すること及び／またはセントラルメモリーT細胞の増殖を検出することを含む、対象にてCD80 ECD融合分子の活性を決定する方法であり、その際、CD80 ECD融合分子はヒトCD80 ECDポリペプチドとヒトIgG1のFcドメインとを含む。

【0007】

本明細書で提供されるのはまた、CD80 ECD融合分子を対象に投与した後に、対象から得た試料にてセントラルメモリーT細胞の頻度を決定すること及び／またはセントラルメモリーT細胞の増殖を検出することを含む、対象にてセントラルメモリーT細胞の頻度または増殖を検出する方法であり、その際、CD80 ECD融合分子はヒトCD80 ECDポリペプチドとヒトIgG1のFcドメインとを含む。

【0008】

本明細書で提供されるのはまた、(a) CD80細胞外ドメイン (ECD) 融合分子を対象に投与した後、対象から試料を得ることと、(b) 試料にてセントラルメモリーT細胞の頻度を決定すること及び／または試料にてセントラルメモリーT細胞の増殖を検出することを含む、対象にてCD80 ECD融合分子の活性を決定する方法であり、その際、CD80 ECD融合分子はヒトCD80 ECDポリペプチドとヒトIgG1のFcドメインとを含む。

30

【0009】

本明細書で提供されるのはまた、(a) CD80 ECD融合分子を対象に投与した後、対象から試料を得ることと、(b) 試料にてセントラルメモリーT細胞の頻度を決定すること及び／またはセントラルメモリーT細胞の増殖を検出することを含む、対象にてセントラルメモリーT細胞の頻度または増殖を検出する方法であり、その際、CD80 ECD融合分子はヒトCD80 ECDポリペプチドとヒトIgG1のFcドメインとを含む。

40

【0010】

場合によっては、方法はさらに、試料にてセントラルメモリーT細胞の頻度を決定し、及び／またはセントラルメモリーT細胞の増殖を検出した後、対象にCD80 ECD融合分子を投与することを含む。場合によっては、対象はがんを有する。

【0011】

本明細書で提供されるのはまた、(a) ヒトCD80 ECDポリペプチドとヒトIgG1のFcドメインとを含むCD80 ECD融合分子を対象に投与することと、(b) 投与後、対象から得られる試料にてセントラルメモリーT細胞の頻度を決定すること及び／またはセントラルメモリーT細胞の増殖を検出することを含む、対象にてがんを治療する方法である。

50

【0012】

場合によっては、方法はさらに、CD80 ECD融合分子の投与に先立って対象から得られる試料にてセントラルメモリーT細胞の頻度を決定すること、またはセントラルメモリーT細胞の増殖を検出することを含む。

【0013】

場合によっては、方法は、セントラルメモリーT細胞の頻度を決定することを含むが、セントラルメモリーT細胞の増殖を検出することを含まない。場合によっては、方法は、セントラルメモリーT細胞の増殖を検出することを含むが、セントラルメモリーT細胞の頻度を決定することを含まない。場合によっては、方法は、セントラルメモリーT細胞の頻度を決定することと、セントラルメモリーT細胞の増殖を検出することを含む。

10

【0014】

場合によっては、頻度はフローサイトメトリーを用いて決定される。

【0015】

場合によっては、増殖はフローサイトメトリーを用いて検出される。場合によっては、増殖はKi67の発現を測定することによって検出される。場合によっては、増殖は、CD80 ECD融合分子の投与の少なくとも7日後に得られる試料で検出される。

【0016】

本明細書で提供されるのはまた、ヒトCD80 ECDポリペプチドとヒトIgG1のFcドメインとを含むCD80 ECD融合分子を対象に投与することを含む、対象にてがんを治療する方法であり、その際、(a)メモリーT細胞の頻度は投与に先立って対象から得られた試料にて測定されており、及び／または(b)メモリーT細胞の増殖は投与に先立って対象から得られた試料にて検出されている。

20

【0017】

場合によっては、メモリーT細胞の頻度は決定されているが、メモリーT細胞の増殖は検出されていない。場合によっては、メモリーT細胞の増殖は検出されているが、メモリーT細胞の頻度は決定されていない。場合によっては、メモリーT細胞の頻度は決定されており、且つメモリーT細胞の増殖は検出されている。

【0018】

場合によっては、頻度はフローサイトメトリーを用いて決定されている。

【0019】

場合によっては、増殖はフローサイトメトリーを用いて検出されている。場合によっては、増殖はKi67の発現を測定することによって決定されている。場合によっては、増殖は、CD80 ECD融合分子の投与の少なくとも7日後に得られた試料で検出されている。

30

【0020】

場合によっては、試料は血液試料である。場合によっては、試料は血漿試料である。

【0021】

場合によっては、セントラルメモリーT細胞はCD95+及びCD28+細胞である。場合によっては、セントラルメモリーT細胞はCD4+セントラルメモリーT細胞である。場合によっては、セントラルメモリーT細胞はCD8+セントラルメモリーT細胞である。場合によっては、セントラルメモリーT細胞はCD4+及びCD8+セントラルメモリーT細胞である。

40

【0022】

場合によっては、CD80 ECD融合分子の投与後に得られる試料は投与の少なくとも1週間後に得られる。場合によっては、CD80 ECD融合分子の投与後に得られる試料は投与の少なくとも2週間後に得られる。場合によっては、CD80 ECD融合分子の投与後に得られる試料は投与の少なくとも1ヵ月後に得られる。

【0023】

場合によっては、ヒトCD80 ECDポリペプチドは配列番号5のアミノ酸配列を含む。場合によっては、ヒトCD80 ECDポリペプチドは配列番号3のアミノ酸配列を

50

含む。場合によっては、ヒトCD80 ECDポリペプチドは配列番号4のアミノ酸配列を含む。

【0024】

場合によっては、ヒトIgG1のFcドメインは配列番号14のアミノ酸配列を含む。

【0025】

場合によっては、CD80 ECD融合分子は配列番号20のアミノ酸配列を含む。場合によっては、CD80 ECD融合分子は配列番号21のアミノ酸配列を含む。

【0026】

場合によっては、CD80 ECD融合分子は10～60分子のシアリ酸(SA)を含む。場合によっては、CD80 ECD融合分子は15～40分子のSAを含む。場合によっては、CD80 ECD融合分子は15～25分子のSAを含む。場合によっては、CD80 ECD融合分子は15～30分子のSAを含む。

10

【0027】

場合によっては、がんは固形腫瘍である。場合によっては、がんは、結腸直腸癌、乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、黒色腫、頭頸部の扁平上皮癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、膀胱癌、及び子宮内膜癌から成る群から選択される。場合によっては、がんは、外科手術、化学療法、放射線療法、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される治療法の後、再発性または進行性である。

【0028】

場合によっては、CD80 ECD融合分子は、プログラム細胞死1(PD-1)/プログラム細胞死リガンド1(PD-L1)阻害剤との併用で投与される。場合によっては、PD-1/PD-L1阻害剤は抗体である。場合によっては、PD-1/PD-L1阻害剤は抗PD-1抗体である。場合によっては、抗PD-1抗体はニボルマブ、ピジリズマブまたはペムブロリズマブの重鎖及び軽鎖のCDRを含む。場合によっては、抗PD-1抗体はニボルマブ、ピジリズマブまたはペムブロリズマブの重鎖及び軽鎖の可変領域を含む。場合によっては、抗PD-1抗体はニボルマブ、ピジリズマブまたはペムブロリズマブである。場合によっては、PD-1/PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体である。場合によっては、抗PD-L1抗体はアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはBMS-936559の重鎖及び軽鎖のCDRを含む。場合によっては、抗PD-L1抗体はアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはBMS-936559の重鎖及び軽鎖の可変領域を含む。場合によっては、抗PD-L1抗体はアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはBMS-936559である。場合によっては、PD-1/PD-L1阻害剤はPD-1融合分子である。場合によっては、融合分子はAMP-224である。場合によっては、PD-1/PD-L1阻害剤はAUR-012である。

20

30

【0029】

場合によっては、CD80 ECD融合分子はがんワクチンとの併用で投与される。場合によっては、がんワクチンは個別化がんワクチンである。場合によっては、CD80 ECD融合分子及びがんワクチンは同時にまたは順に投与される。

【0030】

本開示は、CD80細胞外ドメイン(ECD)またはCD80 ECD融合分子を投与することを含む、それを必要とする対象にてがんを治療する方法を包含し、その際、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は対象にてセントラルメモリーT細胞の数を増やすのに有効な量で投与される。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞の数は少なくとも1週間、少なくとも2週間、または少なくとも1ヵ月増加する。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞の数は対象の血液試料または血漿試料で決定される。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞はCD95+及びCD28+細胞である。本開示はまた、(a)CD80細胞外ドメイン(ECD)またはCD80 ECD融合分子を対象に投与することと、(b)CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子の投与後、対象から得られる試料にてセントラルメモリーT細胞の濃度を決定するこ

40

50

とを含む、それを必要とする対象にてがんを治療する方法も包含する。一部の実施形態では、方法はさらに、C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子の投与に先立って対象から得られる試料にてセントラルメモリーT細胞の濃度を決定することを含む。一部の実施形態では、方法はさらに、投与後に得られる試料におけるセントラルメモリーT細胞の濃度が投与に先立って得られる試料におけるセントラルメモリーT細胞の濃度よりも高くなければ、対象に投与されるC D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子の用量または頻度を増やすことを含む。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞の濃度を決定するための試料は血液試料または血漿試料である。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞はC D 9 5 +及びC D 2 8 +細胞である。

【0031】

本開示はまた、C D 8 0細胞外ドメイン (E C D) またはC D 8 0 E C D融合分子を投与することを含む、それを必要とする対象にてセントラルメモリーT細胞の数を増やす方法も包含し、その際、C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子は対象にてセントラルメモリーT細胞の数を増やすのに有効な量で投与される。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞の数は少なくとも1週間、少なくとも2週間、または少なくとも1ヵ月増加する。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞の数は対象の血液試料または血漿試料で決定される。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞はC D 9 5 +及びC D 2 8 +細胞である。

【0032】

本開示はまた、(a) C D 8 0細胞外ドメイン (E C D) またはC D 8 0 E C D融合分子を対象に投与することと、(b) C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子の投与後、対象から得られる試料にてセントラルメモリーT細胞の濃度を決定することとを含む、それを必要とする対象にてセントラルメモリーT細胞の数を増やす方法も包含する。一部の実施形態では、方法はさらに、C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子の投与に先立って対象から得られる試料にてセントラルメモリーT細胞の濃度を決定することを含む。一部の実施形態では、方法はさらに、投与後に得られる試料におけるセントラルメモリーT細胞の濃度が投与に先立って得られる試料におけるセントラルメモリーT細胞の濃度よりも高くなければ、対象に投与されるC D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子の用量または頻度を増やすことを含む。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞の濃度を決定するための試料は血液試料または血漿試料である。一部の

【0033】

本開示はまた、対象、たとえば、がんの対象にてセントラルメモリーT細胞を検出する方法も包含し、該方法は、たとえば、C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子を対象に投与した後、対象から得られる試料にてセントラルメモリーT細胞の濃度を決定することを含む。

【0034】

上記方法の一部では、C D 8 0 E C Dが投与される。他の方法では、C D 8 0 E C D融合分子が投与される。どちらにせよ、一部の実施形態では、C D 8 0 E C Dまたは融合分子のC D 8 0 E C D部分は(a)配列番号1のアミノ酸35～末端、(b)配列番号3、(c)配列番号4及び(d)配列番号5から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0035】

一部の実施形態では、C D 8 0 E C D融合分子が投与される場合、C D 8 0 E C D融合分子はF cドメインを含む融合相手を含む。一部の実施形態では、F cドメインはヒトI g G 1のF cドメインである。一部の実施形態では、F cドメインは配列番号14のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 8 0 E C D融合分子は配列番号20または配列番号21の配列を含む。

【0036】

上記方法の一部の実施形態では、C D 8 0 E C Dはタンパク質の1モルに対して10～60モルのシアル酸 (S A)、タンパク質の1モルに対して15～40モルのS A、タ

10

20

30

40

50

ンパク質の1モルに対して15～25モルのSA、またはタンパク質の1モルに対して15～30モルのSAを含む。一部の実施形態では、CD80 ECD融合分子はタンパク質の1モルに対して10～60モルのシアル酸(SA)、タンパク質の1モルに対して15～40モルのSA、タンパク質の1モルに対して15～25モルのSA、またはタンパク質の1モルに対して15～30モルのSAを含む。

【0037】

本明細書の方法において、一部の実施形態では、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、プログラム細胞死1(PD-1)/プログラム細胞死リガンド1(PD-L1)阻害剤との併用で投与される。一部の実施形態では、PD-1/PD-L1阻害剤は抗体である。一部の実施形態では、PD-1/PD-L1阻害剤は抗PD-1抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体はニボルマブ、ピジリズマブ、またはペムブロリズマブの重鎖及び軽鎖のCDRを含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体はニボルマブ、ピジリズマブ、またはペムブロリズマブの重鎖及び軽鎖の可変領域を含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体はニボルマブ、ピジリズマブ、またはペムブロリズマブである。一部の実施形態では、PD-1/PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体はアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはBMS-936559の重鎖及び軽鎖のCDRを含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体はアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはBMS-936559の重鎖及び軽鎖の可変領域を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体はアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはBMS-936559である。一部の実施形態では、PD-1/PD-L1阻害剤はPD-1融合分子である。一部の実施形態では、融合分子はAMP-224である。一部の実施形態では、PD-1/PD-L1阻害剤はAUR-012である。

【0038】

本明細書の方法の一部の実施形態では、対象はがんを有し、対象のがんは固形腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸癌、乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、黒色腫、頭頸部の扁平上皮癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、膀胱癌、及び子宮内膜癌から選択される。一部の実施形態では、がんは、外科手術、化学療法、放射線療法、及びそれらの組み合わせから選択される治療法の後、再発性または進行性である。

【0039】

上記方法の一部の実施形態では、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子はがんワクチンと併用で投与される。一部の実施形態では、がんワクチンは個別化がんワクチンである。一部の実施形態では、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子及びがんワクチンは同時にまたは順に投与される。

【0040】

本開示はまた、少なくとも1つの腫瘍特異抗原または腫瘍関連抗原と、CD80細胞外ドメイン(ECD)またはCD80 ECD融合分子とを含むがんワクチン組成物も包含する。一部の実施形態では、ワクチン組成物はさらに、ワクチンで治療される対象に由来する自己免疫細胞を含む。一部のそのような実施形態では、自己免疫細胞は抗原提示細胞を含む。

【0041】

前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は双方とも例示及び説明のみであって、特許請求の範囲の制約ではないことが理解されるべきである。本明細書で使用されているセクションの見出しは構成する目的のみのためのものであって、記載されている主題を限定すると解釈されるべきではない。特許出願及び出版物を含む、本明細書で引用されている参考文献はすべて目的に応じて全体として参照によって本明細書に組み入れられる。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】10mg/kg及び50mg/kg用量のヒトCD80 ECD-Fc(hCD80 ECD-Fc)による処理後のカニクイザルにおけるセントラルメモリーCD4+

T細胞（CD4+Tcm）の頻度に上昇があるが、1mg/kg用量または溶媒対照による処理後には上昇はないことを示す図である。データはセントラルメモリーCD4+T細胞の投与前頻度の比率（%）として提示する。縦の点線はhCD80 ECD-Fcが投与されたタイミングを表す。

【図2】1、10または50mg/kgのhCD80 ECD-Fcまたは溶媒対照による処理後のカニクイザルにおけるセントラルメモリーCD8+T細胞（CD8+Tcm）の頻度の変化を示す図である。データはセントラルメモリーCD8+T細胞の投与前頻度の比率（%）として提示する。縦の点線はhCD80 ECD-Fcが投与されたタイミングを表す。

【図3】1、10または50mg/kgのhCD80 ECD-Fcまたは溶媒対照による処理後の増殖している（Ki67+）セントラルメモリーCD4+T細胞の変化を示す図である。データはセントラルメモリーCD4+T細胞の投与前平均頻度の比率（%）として提示する。縦の点線はhCD80 ECD-Fcが投与されたタイミングを表す。Ki67+CD4+Tcmの最大頻度は第1の投与の7日後に生じた。

【図4】1、10または50mg/kgのhCD80 ECD-Fcまたは溶媒対照による処理後の増殖している（Ki67+）セントラルメモリーCD8+T細胞の変化を示す図である。データはセントラルメモリーCD8+T細胞の投与前平均頻度の比率（%）として提示し、平均値+/-標準偏差として表す。縦の点線はhCD80 ECD-Fcが投与されたタイミングを表す。Ki67+CD8+Tcmの最大頻度は第2の投与の7日後に生じた。

【発明を実施するための形態】

【0043】

定義

特に定義されない限り、本発明と併せて使用される科学用語及び専門用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するものとする。さらに、文脈によって特に要求されない限り、単数用語は複数を含むものとし、複数用語は単数を含むものとする。

【0044】

本出願では、特に言及されない限り、「または」の使用は「及び/または」を意味する。複数の従属クレームの文脈では、「または」の使用は、選択的にのみ1を超える先行する独立クレームまたは従属クレームに戻って参照する。また、「要素」または「成分」のような用語は、具体的に言及されない限り、1を超えるサブユニットを含む1つの単位及び要素及び成分を含む要素及び成分の双方を包含する。

【0045】

本開示に従って利用されるとき、以下の用語は、特に指示されない限り、以下の意味を有するように理解されるべきである。

【0046】

用語「ポリペプチド」及び「タンパク質」はアミノ酸残基のポリマーを指すのに相互交換可能に使用され、最小の長さに限定されない。アミノ酸残基のそのようなポリマーは、天然のまたは非天然のアミノ酸残基を含有してもよく、それには、ペプチド、オリゴペプチド、アミノ酸残基の二量体、三量体及び多量体が挙げられるが、これらに限定されない。完全長のタンパク質及びその断片の双方が定義によって包含される。用語にはまた、ポリペプチドの発現後修飾、たとえば、グリコシル化、シアル化、アセチル化、リン酸化、等も含まれる。さらに、本発明の目的では、「ポリペプチド」は、タンパク質が所望の活性を維持する限り、ネイティブの配列に対する欠失、付加及び置換（一般に自然界で保存的な）のような修飾を含むタンパク質を指す。これらの修飾は、部位特異的変異誘発を介するように意図的であってもよいし、またはタンパク質を産生する宿主の突然変異もしくはPCR増幅によるエラーを介するように偶然であってもよい。

【0047】

「融合分子」は本明細書で使用されるとき、共有結合または非共有結合して新しい分子を形成する自然界では一緒に存在しない2以上の異なる分子で構成される分子を指す。た

たとえば、融合分子は、ポリペプチドとPEGのようなポリマーとで、または2つの異なるポリペプチドで構成されてもよい。「融合タンパク質」は自然界では単一分子で存在しない2以上のポリペプチドで構成される融合分子を指す。

【0048】

「CD80細胞外ドメイン」または「CD80 ECD」はその天然の変異体及び操作された変異体を含む、ヒトCD80の細胞外ドメインポリペプチドを指す。「CD80 ECD融合分子」はCD80 ECDと、たとえば、Fcドメイン、アルブミン、またはPEGのような融合相手とを含む分子を指す。融合相手は、たとえば、CD80 ECDのN末端またはC末端に、または内部の位置で共有結合してもよい。

【0049】

10

本明細書で使用されるとき、「セントラルメモリーT細胞」または「Tcm」はCD95+及びCD28+、CD95+及びCD27+として、またはCD95+、CD28+、及びCD27+として同定されるCD4+T細胞またはCD8+T細胞を含むT細胞を指す。

【0050】

用語「プログラム細胞死タンパク質1」及び略語「PD-1」及び「PD1」はCD28ファミリーに属する免疫抑制性受容体である完全長成熟ヒトPD-1タンパク質を指す。

【0051】

20

用語「プログラム細胞死1リガンド1」及び「PD-L1」（PD-L1；B7ホモログ-1；B7-H1；またはCD274）及び「プログラム細胞死リガンド2」（PD-L2；B7-DCまたはCD273）は、PD-1に結合する際、T細胞の活性化及びサイトカイン分泌を下方調節するPD-1のための2つの細胞表面糖タンパク質リガンドである。用語「PD-L1」は本明細書で使用されるとき、具体的に言及されない限り、完全長の成熟ヒトPD-L1を指す。

【0052】

30

用語「免疫刺激剤」は本明細書で使用されるとき、共刺激分子を含む免疫刺激分子のアゴニストとして作用すること、または共抑制分子を含む免疫抑制分子のアンタゴニストとして作用することによって免疫系を刺激する分子を指す。免疫刺激剤は、生物製剤、たとえば、抗体または抗体断片、他のタンパク質、もしくはワクチンであってもよく、または小分子薬剤であってもよい。「免疫刺激分子」には、免疫応答を高める、刺激する、誘導するまたはさもなければ「作動させる」ように作用する受容体またはリガンドが含まれる。本明細書で定義されているような免疫刺激分子には共刺激分子が挙げられる。「免疫抑制分子」には、免疫応答を減らす、抑制する、抑えるまたはさもなければ「止める」ように作用する受容体またはリガンドが含まれる。本明細書で定義されているような免疫抑制分子には共抑制分子が挙げられる。そのような免疫刺激分子及び免疫抑制分子は、たとえば、T細胞のような免疫細胞で見いだされる、またはNK細胞のような自然免疫に関与する細胞で見いだされる受容体またはリガンドであってもよい。

【0053】

40

用語「PD-1/PD-L1阻害剤」はPD-1/PD-L1のシグナル伝達経路を破壊する部分を指す。一部の実施形態では、阻害剤はPD-1及び/またはPD-L1に結合することによってPD-1/PD-L1のシグナル伝達経路を阻害する。一部の実施形態では、阻害剤はPD-L2にも結合する。一部の実施形態では、PD-1/PD-L1阻害剤はPD-1のPD-L1及び/またはPD-L2への結合を阻止する。非限定の例となるPD-1/PD-L1阻害剤には、PD-1に結合する抗体、PD-L1に結合する抗体、たとえば、AMP-224のような融合タンパク質、及びAUR-012のようなポリペプチドが挙げられる。

【0054】

50

用語「PD-1を阻害する抗体」はPD-1に結合し、またはPD-L1に結合し、それによってPD-1及び/またはPD-L1のシグナル伝達経路を阻害する抗体を指す。

一部の実施形態では、PD-1を阻害する抗体はPD-1に結合し、PD-L1及び／またはPD-L2のPD-1への結合を阻止する。一部の実施形態では、PD-1を阻害する抗体はPD-L1に結合し、PD-1のPD-L1への結合を阻止する。PD-L1に結合するPD-1を阻害する抗体は抗PD-L1抗体と呼ばれてもよい。PD-1に結合するPD-1を阻害する抗体は抗PD-1抗体と呼ばれてもよい。

【0055】

CD80 ECD及びCD80 ECD融合分子を参照して、用語、リガンド「の結合を阻止する」及びその文法的変形はCD80と、たとえば、CD28、CTLA4またはPD-L1のようなCD80リガンドとの間の相互作用を阻害する能力を指す。そのような阻害は、CD80リガンドとの結合について競合するCD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子によることを含むメカニズムを介して発生してもよい。

10

【0056】

抗PD-1抗体及びPD-1融合分子またはペプチドを参照して、用語、PD-L1のようなリガンド「の結合を阻止する」またはその文法的変形を用いてPD-1とたとえば、PD-L1のようなPD-1リガンドとの間での相互作用を阻害する能力を指す。そのような阻害は、たとえば、PD-1上の重複する結合部位のせいでリガンド結合の直接妨害、及び／またはリガンドの親和性を変化させる抗体によって誘導されるPD-1における立体構造の変化、またはPD-1融合分子もしくはペプチドの場合、PD-1リガンドとの結合について競合することによることを含む任意のメカニズムを介して発生してもよい。

20

【0057】

「親和性」または「結合親和性」は、分子（たとえば、ポリペプチド）の単一の結合部位とその結合相手（たとえば、リガンド）の間での非共有結合性相互作用の総計の強さを指す。一部の実施形態では、「結合親和性」は結合ペア（たとえば、ポリペプチドとリガンド）のメンバー間での1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Xのその相手Yに対する親和性は一般に解離定数(K_d)によって表される。

【0058】

用語「抗体」は本明細書で使用されるとき、重鎖の少なくとも相補性決定領域CDR1、CDR2及びCDR3ならびに軽鎖の少なくともCDR1、CDR2及びCDR3を含む分子を指し、その際、分子は抗原に結合することができる。用語、抗体には、抗原を結合することができる断片、たとえば、Fv、単鎖Fv(scFv)、Fab、Fab'及びF(ab')₂が含まれるが、これらに限定されない。用語、抗体には、キメラ抗体、ヒト化抗体、及びマウス、ヒト、カンクイザル、等のような種々の種の抗体も含まれるが、これらに限定されない。

30

【0059】

一部の実施形態では、抗体は重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを含む。一部の実施形態では、抗体は、重鎖可変領域を含む少なくとも1本の重鎖と、重鎖定常領域の少なくとも一部と、軽鎖可変領域を含む少なくとも1本の軽鎖と、軽鎖定常領域の少なくとも一部とを含む。一部の実施形態では、抗体は2本の重鎖を含み、その際、各重鎖は重鎖可変領域と重鎖定常領域の少なくとも一部とを含み、且つ2本の軽鎖を含み、その際、各軽鎖は軽鎖可変領域と軽鎖定常領域の少なくとも一部とを含む。本明細書で使用されるとき、単鎖Fv(scFv)または、たとえば、6つのCDRすべて(3つの重鎖CDR及び3つの軽鎖CDR)を含む単一ポリペプチド鎖を含む他の抗体は、重鎖及び軽鎖を有すると見なされる。そのような一部の実施形態では、重鎖は3つの重鎖CDRを含む抗体の領域であり、軽鎖は3つの軽鎖CDRを含む抗体の領域内である。

40

【0060】

用語「重鎖可変領域」は、重鎖のHVR1、フレームワーク(FR)2、HVR2、FR3、及びHVR3を含む領域を指す。一部の実施形態では、重鎖可変領域はまたFR1の少なくとも一部及び／またはFR4の少なくとも一部も含む。

【0061】

50

用語「重鎖定常領域」は少なくとも3つの重鎖定常ドメイン C_{H1} 、 C_{H2} 及び C_{H3} を含む領域を指す。非限定の例となる重鎖定常領域は γ 、 δ 及び α を含む。非限定の例となる重鎖定常領域は ϵ 及び μ も含む。各重鎖定常領域は抗体のアイソタイプに対応する。たとえば、 γ 定常領域を含む抗体はIgG抗体であり、 δ 定常領域を含む抗体はIgD抗体であり、 α 定常領域を含む抗体はIgA抗体である。さらに、 μ 定常領域を含む抗体はIgM抗体であり、 ϵ 定常領域を含む抗体はIgE抗体である。特定のアイソタイプはさらにサブクラスに細分することができる。たとえば、IgG抗体には、IgG1 (γ_1 定常領域を含む)、IgG2 (γ_2 定常領域を含む)、IgG3 (γ_3 定常領域を含む)、及びIgG4 (γ_4 定常領域を含む)抗体が含まれるが、これらに限定されず、IgA抗体にはIgA1 (α_1 定常領域を含む)及びIgA2 (α_2 定常領域を含む)抗体が含まれるが、これらに限定されず、IgM抗体にはIgM1及びIgM2が含まれるが、これらに限定されない。

【0062】

用語「重鎖」はリーダー配列の有無にかかわらず、少なくとも重鎖可変領域を含むポリペプチドを指す。一部の実施形態では、重鎖は重鎖定常領域の少なくとも一部を含む。用語「完全長重鎖」はリーダー配列の有無にかかわらず、重鎖可変領域と重鎖定常領域とを含むポリペプチドを指す。

【0063】

用語「軽鎖可変領域」は軽鎖のHVR1と、フレームワーク(FR)2と、HVR2と、FR3とHVR3とを含む領域を指す。一部の実施形態では、軽鎖可変領域はFR1及び/またはFR4も含む。

【0064】

用語「軽鎖定常領域」は軽鎖定常ドメイン C_L を含む領域を指す。非限定の例となる軽鎖定常領域には λ 及び κ が含まれる。

【0065】

用語「軽鎖」はリーダー配列の有無にかかわらず、少なくとも軽鎖可変領域を含むポリペプチドを指す。一部の実施形態では、軽鎖は軽鎖定常領域の少なくとも一部を含む。用語「完全長軽鎖」はリーダー配列の有無にかかわらず、軽鎖可変領域と軽鎖定常領域とを含むポリペプチドを指す。

【0066】

用語「超可変領域」または「HVR」は、配列にて超可変であり、及び/または構造的に定義されたループ(「超可変ループ」)を形成する抗体可変ドメインの領域のそれぞれを指す。一般に、ネイティブの4本鎖の抗体は6つのHVR; V_H における3つ(H1、H2、H3)及び V_L における3つ(L1、L2、L3)を含む。HVRは一般に超可変ループに由来する及び/または「相補性決定領域」(「CDR」)に由来するアミノ酸残基を含み、後者は最高の配列可変性であり、及び/または抗原認識に関与する。例となる超可変ループはアミノ酸残基26~32(L1)、50~52(L2)、91~96(L3)、26~32(H1)、53~55(H2)、及び96~101(H3)に存在する(Chothia及びLesk, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987))。例となるCDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3)はL1の24~34、L2の50~56、L3の89~97、H1の31~35B、H2の50~65、及びH3の95~102のアミノ酸残基に存在する(Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(1991))。用語、超可変領域(HVR)及び相補性決定領域(CDR)は双方とも、抗原結合領域を形成する可変領域の一部を指す。

【0067】

「キメラ抗体」は本明細書で使用されるとき、第1の種(たとえば、マウス、ラット、

カニクイザル、等）に由来する少なくとも1つの可変領域と、第2の種（たとえば、ヒト、カニクイザル、等）に由来する少なくとも1つの定常領域とを含む抗体を指す。一部の実施形態では、キメラ抗体は少なくとも1つのマウス可変領域と少なくとも1つのヒト定常領域とを含む。一部の実施形態では、キメラ抗体は少なくとも1つのカニクイザル可変領域と少なくとも1つのヒト定常領域とを含む。一部の実施形態では、キメラ抗体は少なくとも1つのラット可変領域と少なくとも1つのマウス定常領域とを含む。一部の実施形態では、キメラ抗体の可変領域のすべては第1の種に由来し、キメラ抗体の定常領域のすべては第2の種に由来する。

【0068】

「ヒト化抗体」は本明細書で使用されるとき、非ヒト可変領域のフレームワーク領域における少なくとも1つのアミノ酸がヒト可変領域に由来する対応するアミノ酸で置き換えられている抗体を指す。一部の実施形態では、ヒト化抗体は少なくとも1つのヒト定常領域またはその断片を含む。一部の実施形態では、ヒト化抗体はF a b、s c F v、F (a b ')₂、等である。

【0069】

「ヒト抗体」は本明細書で使用されるとき、ヒトで産生される抗体、たとえば、X e n o M o u s e（登録商標）のようなヒト免疫グロブリン遺伝子を含む非ヒト動物で産生される抗体、及びたとえば、ファージディスプレイのような試験管内の方法を用いて選択される抗体を指し、その際、抗体のレパートリーはヒト免疫グロブリンの配列に基づく。

【0070】

用語「リーダー配列」は、哺乳類細胞からのポリペプチドの分泌を促すポリペプチドのN末端に位置するアミノ酸残基の配列を指す。リーダー配列は哺乳類細胞からのポリペプチドの排出の際に切断されてもよく、成熟タンパク質を形成する。リーダー配列は天然であっても、または合成であってもよく、それらはそれらが連結されるタンパク質に対して異種または同種であってもよい。非限定の例となるリーダー配列には、異種タンパク質に由来するリーダー配列も含まれる。一部の実施形態では、抗体はリーダー配列を欠く。一部の実施形態では、抗体は少なくとも1つのリーダー配列を含み、それはネイティブの抗体リーダー配列及び異種のリーダー配列から選択されてもよい。

【0071】

用語「単離される」は本明細書で使用されるとき、それが通常自然界で一緒に見いだされる成分の少なくとも一部から分離されている分子を指す。たとえば、ポリペプチドが産生された細胞の成分の少なくとも一部からポリペプチドが分離される場合、ポリペプチドは「単離される」と言われる。ポリペプチドが発現の後、細胞によって分泌される場合、それを産生した細胞からポリペプチドを含有する上清を物理的に分離することはポリペプチドを「単離すること」であると見なされる。同様に、ポリヌクレオチドが通常自然界で見いだされるさらに大きなポリヌクレオチド（たとえば、DNAポリヌクレオチドの場合、ゲノムDNAまたはミトコンドリアDNA）の一部ではない場合、または、たとえば、RNAポリヌクレオチドの場合、ポリヌクレオチドが産生された細胞の成分の少なくとも一部からポリヌクレオチドが分離される場合、ポリヌクレオチドは「単離される」と言われる。従って、宿主細胞内でベクターに含有されるDNAポリヌクレオチドは、そのポリヌクレオチドが自然界でそのベクターにて見いだされない限り、「単離された」と見なされてもよい。

【0072】

用語「減らす (r e d u c e)」または「減らす (r e d u c e s)」は、たとえば、腫瘍体積のようなパラメーターに適用される場合、観察でき、測定できる方法でそのパラメーターのレベルを下げることを意味する。一部の実施形態では、減少は代替処理または対照と比べて統計的に有意であってもよい。

【0073】

用語「高める」または「増やす」は、たとえば、T細胞の種類のような細胞の種類のようなパラメーターに適用される場合、濃度で高めること（すなわち、たとえば、腫瘍試料

10

20

30

40

50

の範囲内または血液もしくは血漿の体積の範囲内のような特定の領域の範囲内での数で増やすまたは増殖させること)を意味する。一部の実施形態では、増加は代替処理または対照と比べて統計的に有意であってもよい。

【0074】

用語「対象」及び「患者」はヒトを指すのに本明細書では相互交換可能に使用される。一部の実施形態では、齧歯類、サル類、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、実験用哺乳動物、産業用哺乳動物、スポーツ用哺乳動物、及び哺乳類ペットを含むが、これらに限定されない他の哺乳類を治療する方法も提供される。

【0075】

用語「耐性の」または「非応答性の」は治療剤による治療の文脈で使用されるとき、過去の治療剤の標準用量に対する対象の応答に比べて、または治療剤の標準用量に対する類似の疾病の類似の対象の予想される応答に比べて対象が治療剤の標準用量に対する低下した応答または応答の欠如を示すことを意味する。従って、一部の実施形態では、対象は以前治療剤を与えられていないが、対象は治療剤に対して耐性であってもよいし、または対象は1以上の以前の機会に治療剤に応答した後、治療剤に対する耐性を発生させてもよい。

10

【0076】

用語「試料」は本明細書で使用されるとき、たとえば、物理的な、生化学的な、化学的な及び／または生理的な特徴に基づいて特徴付けられる、定量される及び／または同定されるべきである細胞実体及び／または他の分子実体を含有する対象から得られるまたは対象に由来する組成物を指す。例となる試料は組織試料である。

20

【0077】

用語「組織試料」は対象の組織から得られる類似の細胞の回収を指す。組織試料の供給源は、新鮮な、凍結した及び／または保存した臓器試料もしくは組織試料または生検もしくは吸引物に由来するような固形組織；血液または血液構成成分；たとえば、脳脊髄液、羊水、腹水、滑液、または間質液のような体液；対象の妊娠または発生の任意の時期での細胞であってもよい。一部の実施形態では、組織試料は滑膜生検の組織試料及び／または滑液試料である。一部の実施形態では、組織試料は滑液試料である。組織試料はまた初代細胞または培養細胞または細胞株であってもよい。任意で、組織試料は疾患の組織／臓器から得られる。組織試料は、たとえば、保存剤、抗凝固剤、緩衝液、定着剤、栄養素、抗生剤、等のような自然界で組織と自然に混ざることではない特定の化合物を含有してもよい。「対照試料」または「対照組織」は本明細書で使用されるとき、対象が治療される疾患で苦しめられないことが知られる、またはそう考えられる供給源から得られる試料、細胞または組織を指す。

30

【0078】

本明細書の目的で、組織試料の「切片」は組織試料の一部または小片、たとえば、固形組織試料から切り出された組織または細胞の薄い薄片を意味する。

【0079】

用語「がん」は異常に高いレベルの増殖及び成長を示す細胞の群を指すのに本明細書で使用される。がんは、良性（良性腫瘍とも呼ばれる）、前悪性、または悪性であってもよい。がん細胞は固形がん細胞（すなわち、固形腫瘍）であってもよいし、または血液系（たとえば、白血病またはリンパ腫）がん細胞であってもよい。用語「がん成長」はがんのサイズ及び程度にて相当する増大をもたらすがんを構成する細胞（複数可）による増殖または成長を指すのに本明細書で使用される。

40

【0080】

がんの例には、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。そのようながんのさらに詳しい非限定例には、扁平上皮癌、小細胞肺癌、下垂体癌、食道癌、星状細胞腫、軟組織肉腫、非小細胞肺癌（扁平上皮非小細胞肺癌を含む）、肺の腺腫、肺の扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、消化器癌、膵臓癌、膠芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌ま

50

たは子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、腎細胞癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、脳腫瘍、子宮内膜癌、精巣癌、胆管癌、胆嚢癌、胃癌、黒色腫、及び種々の頭頸部癌（頭頸部の扁平上皮癌を含む）が挙げられる。

【0081】

「治療」は本明細書で使用されるとき、たとえば、目的が標的とされる病状または疾病の重症度を軽減する、もしくはその進行を遅らせることである、と同様に目的が病状または疾病の再発を抑制することである治療上の処置を指す。特定の実施形態では、用語「治療」は、患者における疾患の治療剤の投与または適用を対象とし、疾患もしくは疾患の進行を抑制するもしくは減速すること；たとえば、退行を引き起こすことによって疾患を部分的にもしくは完全に緩和すること；または失った、失くしたもしくは欠陥のある機能を回復するもしくは修復すること；効率的でないプロセスを刺激すること；または重症度が軽減した疾患の安定期をもたらすことを含む。用語「治療」はまた、表現型の特徴の重症度を軽減すること、及び／またはその特徴の発生、程度または可能性を低下させることも含む。治療を必要とする者には、すでに疾病を持つ者と同様に疾病の再発のリスクがある者、または疾病の再発が予防されるもしくは減速されるべきである者が挙げられる。

10

【0082】

用語「有効性」は本明細書で使用されるとき、たとえば、生存または、たとえば、1年、5年もしくは10年の期間にわたる無病期間のような1以上のパラメーター、と同様にたとえば、対象における1以上の腫瘍の成長の低下のようなパラメーターから決定されてもよい。たとえば、生体利用効率のような薬物動態パラメーター及びクリアランス速度のような基本的なパラメーターも有効性に影響を与えてもよい。従って、「向上した有効性」（すなわち、有効性における改善）は、改善された薬物動態パラメーターと同様に改善された効能によるものであってもよく、試験動物またはヒト対象にてクリアランス速度及び腫瘍成長を比較するとともに、たとえば、生存、再発率または無病期間のようなパラメーターを比較することによって測定されてもよい。

20

【0083】

用語「有効量」または「治療上有効な量」は対象にて疾患または疾病を治療するのに有効である薬剤の量を指す。特定の実施形態では、有効量は所望の治療成績または予防成績を達成するのに必要な投与量及び期間で有効な量を指す。CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子の治療上有効な量は、個体の病状、年齢、性別及び体重、ならびに個体にて所望の応答を引き出す薬剤の能力のような因子に従って変化してもよい。治療上有効な量は、治療上有益な効果が薬剤の毒性効果または有害作用を上回る量を包含する。一部の実施形態では、表現「有効量」は、がんを治療するのに有効である薬剤の量を指す。

30

【0084】

たとえば、免疫刺激剤またはがんワクチンのような1以上のさらなる治療剤「との併用での」投与には、任意の順での同時（付随した）または連続的な（逐次の）投与が含まれる。

【0085】

「薬学上許容できるキャリア」は、対象への投与のために「医薬組成物」を一緒に含む治療剤と共に使用するための当該技術で従来型である非毒性の固体、半固体または液体の充填剤、希釈剤、被包材料、製剤補助剤またはキャリアを指す。薬学上許容できるキャリアは採用される投与量及び濃度でレシピエントにとって非毒性であり、製剤の他の成分と相溶性である。薬学上許容できるキャリアは採用される製剤に適する。たとえば、治療剤が経口で投与されるべきであるならば、キャリアはゲルカプセルであってもよい。治療剤が皮下で投与されるべきであるならば、キャリアは理想的には皮膚に刺激性ではなく、注入部位反応を引き起こさない。

40

【0086】

用語「抗原」は抗体によって特異的に認識されるポリペプチドのような化合物を意味するのに使用される。本明細書で使用されるとき、「腫瘍特異抗原」は腫瘍細胞によって顕著な量で発現される抗原のみ、たとえば、腫瘍細胞にて変異しているタンパク質に相当す

50

る変異体ポリペプチド抗原を指す。本明細書で使用されるとき、「腫瘍関連抗原」は腫瘍細胞によって過剰に発現され、且つ同じまたは異なる組織の正常細胞によっても発現されてもよいポリペプチドに相当する抗原を指す。

【0087】

用語「がんワクチン」は本明細書で使用されるとき、腫瘍抗原に対する特異的な免疫応答を促進するために投与される治療組成物を指す。一部の実施形態では、がんワクチンは、それらの抗原に対する免疫応答を促進するために腫瘍特異抗原及び／または腫瘍関連抗原または腫瘍特異抗原及び／または腫瘍関連抗原を提示する細胞を含んでもよい。そのようなワクチン組成物はまた、たとえば、免疫刺激剤のような免疫応答を促進する他の作用物質も含んでもよい。

10

【0088】

用語「個別化がんワクチン」または「個別化ワクチン」は、治療される患者から採取され、患者への再導入に先立って生体外にて任意で増やし、または増幅させる細胞または抗原を含むがんワクチンを指す。たとえば、個別化がんワクチンは、患者に由来する腫瘍特異抗原を含んでもよいし、または患者から採取され、生体外で増殖させている免疫細胞または他の造血系細胞を含んでもよい。

【0089】

例となるCD80細胞外ドメイン及び細胞外ドメイン融合分子

CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子を含むがんワクチンと同じように、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子によるがん治療の方法が本明細書で提供されている。CD80 ECDは、たとえば、ヒトCD80アイソフォーム1、アイソフォーム2及びアイソフォーム3のECD（たとえば、配列番号1～3）を含んでもよい。一部の実施形態では、CD80 ECDは配列番号5のアミノ酸配列を含んでもよい。

20

【0090】

CD80 ECD融合分子は、たとえば、ポリマー、ポリペプチド、脂溶性部分及びスルフィド基のような融合相手を含んでもよい。例となるポリペプチド融合相手には血清アルブミン及びIgGのFcドメインが挙げられるが、これらに限定されない。さらなる例となるポリマー融合相手には、分岐鎖及び／または直鎖を有するポリエチレングリコールを含むポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。特定の例となるFcドメインのアミノ酸配列は本明細書では配列番号9～16に示されている。

30

【0091】

特定の実施形態では、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子はシグナルペプチドを欠いている。特定の実施形態では、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、ネイティブCD80のシグナルペプチド（配列番号7または配列番号1のアミノ酸1～34）及び／または異種シグナルペプチドから選択されてもよい少なくとも1つのシグナルペプチドを含む。

【0092】

CD80 ECD融合分子の場合、融合相手はポリペプチドのアミノ末端またはカルボキシ末端のいずれかに連結されてもよい。特定の実施形態では、ポリペプチド及び融合相手は共有結合される。融合相手もポリペプチドである場合（「融合相手ポリペプチド」）、ポリペプチド及び融合相手ポリペプチドは連続するアミノ酸配列の一部であってもよい。そのような場合、ポリペプチド及び融合相手ポリペプチドは、ポリペプチド及び融合相手ポリペプチドの双方をコードするコーディング配列から単一のポリペプチドとして翻訳されてもよい。一部のそのような場合、2つのポリペプチドは、一方のポリペプチドのN末端が、介在するアミノ酸を挟まずに他方のポリペプチドのC末端に直ちに続くような配列で直接連結される。他の場合では、たとえば、GSリンカー配列のようなリンカーペプチド配列が2つのポリペプチドの間に挿入される。特定の実施形態では、CD80 ECD及び融合相手は他の手段、たとえば、ペプチド結合以外の化学結合を介して共有結合される。特定の実施形態では、ポリペプチド及び融合相手は非共有結合性に連結される。特定のそのような実施形態では、それらは、たとえば、結合ペアを用いて連結されてもよい

40

50

。例となる結合ペアには、ビオチンとアビジンまたはストレプトアビジン、抗体とその抗原、等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0093】

一部の実施形態では、CD80 ECD融合分子は配列番号20または21の配列を含む。

【0094】

CD80 ECD融合分子は、それらがどのように作製されるかに応じて、異なるレベルの特定のグリコシル化修飾を有してもよい。たとえば、CD80 ECD融合分子はCD80 ECDタンパク質の濃度に関連して異なる濃度のシアル酸残基を有してもよい。一部の実施形態では、さらに高いシアル酸含量が体内でさらに長いクリアランス時間を有してもよいので、高い全体的な生体利用効率を有してもよい。

10

【0095】

種々のレベルのシアル化を伴うCD80 ECD融合分子を作製するために、細胞培養から調製されたCD80 ECD融合分子を、たとえば、アニオン交換クロマトグラフィーを用いて分画してもよい。幾つかの場合では、CD80 ECD融合分子は分画に先立って1以上の初期の精製工程に供されてもよい。シアル酸含量を決定するために4,5-メチレンジオキシー-1,2-フェニレンジアミンジヒドロクロリド(DMB)高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に基づくシアル酸アッセイを用いて、プールした画分をさらに分析してもよい。

【0096】

一部の実施形態では、CD80 ECD融合分子のシアル酸含量はタンパク質の1モルに対して10~60モルのシアル酸(SA)である。一部の実施形態では、CD80 ECD融合分子のシアル酸含量はタンパク質の1モルに対して15~60モルのSAである。たとえば、一部の実施形態では、SA含量は、10~40モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、15~30モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、15~25モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、20~40モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、20~30モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、30~40モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、10、15、20、25、30、35、または40モルのSA/1モルのタンパク質である。一部の実施形態では、SA含量は、少なくとも15モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、少なくとも20モルのSA/1モルのタンパク質、少なくとも25モルのSA/1モルのタンパク質、少なくとも30モルのSA/1モルのタンパク質、少なくとも35モルのSA/1モルのタンパク質、または少なくとも40モルのSA/1モルのタンパク質である。一部のそのような実施形態では、融合相手は、Fcドメイン、たとえば、ヒトIgG1、IgG2またはIgG4のFcドメインである。

20

30

【0097】

一部の実施形態では、CD80 ECD融合分子のSA含量は、現在のCD80 ECD融合分子と比べて相対的に高いレベルで高められるまたは維持される。一部の実施形態では、たとえば、CD80 ECDタンパク質の1モルに対して5、10、15、20、30、40または50モルのSAのようなSA含量の増加は、少なくとも1つのマウス同系または異種の腫瘍モデルにて高い有効性をもたらしてもよい。たとえば、一部の実施形態では、マウス腫瘍モデルにおける腫瘍成長は、たとえば、CD80 ECDタンパク質の1モルに対して5、10、15、20、30、40または50モルのSAのようなSA含量の増加がある場合、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または98%さらに減らされてもよい。

40

【0098】

たとえば、一部の実施形態では、10~60モルの間のSA/タンパク質の1モルを含むCD80 ECD Fc融合分子、たとえば、ヒトIgG1のFcドメインを含む融合分子は、腫瘍細胞の播種に続く少なくとも10日間または少なくとも2週間または少なくとも3週間、たとえば、10日間~2週間または2~3週間の期間にわたって少なくとも

50

1つのマウスの同系または異種のがんモデルにて少なくとも80%、たとえば、少なくとも90%、たとえば、少なくとも95%、たとえば、少なくとも98%の腫瘍細胞の成長阻害が可能である。一部のそのような実施形態では、分子は少なくとも15モルのSA／タンパク質の1モル、たとえば、少なくとも20モルのSA／タンパク質の1モル、または15～30、15～25もしくは20～30モルのSA／タンパク質の1モルの範囲を含む。一部の実施形態では、マウスモデルはCT26、MC38またはB16のマウス腫瘍モデルである。一部の実施形態では、腫瘍がいったん最小体積に達すると、マウスはたとえば、1週間の期間にわたって0.3～3.0mg/kg、たとえば、0.3～0.6mg/kgの分子の1～3回用量を与えられる。一部の実施形態では、Fcドメインは配列番号14のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD80 ECD融合分子は配列番号20または21の配列を含む。

10

【0099】

一部の実施形態では、CD80 ECD Fc融合分子は、同一アミノ酸配列を持つが、タンパク質の1モル当たりのSAのレベルが低いCD80 ECD Fc融合分子よりも大きな程度で、播種後、少なくとも10日間または少なくとも2週間または少なくとも3週間、たとえば、10日間～2週間または2～3週間の期間にわたってマウスにてCT26腫瘍細胞の成長を低下させる。一部の実施形態では、CD80 ECD Fc融合分子は、抗CTLA4抗体、たとえば、抗CTLA4抗体クローン9D9よりも大きな程度で、播種後、少なくとも10日間または少なくとも2週間、たとえば、10日間～2週間または2～3週間の期間にわたってマウスにてCT26腫瘍細胞の成長を低下させる。一部の実施形態では、CD80 ECD Fc融合分子は0.3mg/kg、0.6mg/kgまたは3.0mg/kgで1～3回投与される一方で、抗CTLA4抗体は1.5または10mg/kgで同じ回数投与される。一部の実施形態では、モデルはCT26、MC38またはB16のマウス腫瘍モデルである。

20

【0100】

例となるFcドメイン融合相手

一部の実施形態では、CD80 ECD融合分子は融合相手としてFcドメインを有する。一部の実施形態では、FcドメインはヒトのIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4に由来する。一部の実施形態では、Fcドメインは野生型配列、たとえば、野生型ヒトIgG1またはIgG2（たとえば、IgG2a）の配列を有する。他の実施形態では、Fcドメインは、天然の変異体であり、または操作された変異体である。一部の実施形態では、1以上のFcガンマ受容体とのFcの相互作用を変化させているFcドメインが選択される。一部の実施形態では、1以上の補体因子とのFcの相互作用を変化させているFcドメインが選択される。一部の実施形態では、1以上のFcガンマ受容体とのFcの相互作用を変化させている、且つ1以上の補体因子との相互作用を変化させているFcドメインが選択される。

30

【0101】

一部の実施形態では、FcドメインはWO2014/144960にて記載されたような少なくとも1つの点突然変異を含む。一部の実施形態では、Fcドメインは、位置E233、L234、L235、P238、D265、N297、A327、P329、またはP331（これらの位置の番号付けはKabattのようなEU指標に従う）の1以上の置換を伴うヒトFcドメインである。一部の実施形態では、FcドメインはL234、L235及び／またはP331での突然変異を伴うヒトFcドメインである。一部の実施形態では、Fcドメインは置換L234F、L235E及びP331Sを伴うヒトFcドメインである（たとえば、配列番号12を参照のこと）。一部の実施形態では、FcドメインはN297位でアミノ酸置換を有する（たとえば、配列番号13を参照のこと）。一部の実施形態では、FcドメインはC237S突然変異を含む（たとえば、配列番号9を参照のこと）。

40

【0102】

一部の実施形態では、変異したFc融合相手は、Fcドメインの突然変異を除いて同じ

50

アミノ酸配列を持つCD80 ECD融合分子のそれと比べてCD80 ECD Fc融合分子が1以上のFcガンマ受容体との変化した相互作用を有するようにする。一部の実施形態では、Fcは、野生型Fcドメインと比べて、たとえば、FcRN、RI、RIIA、RIIB及びRIIIの1以上のようなFcガンマ受容体に対する低下した親和性を有する。一部の実施形態では、Fcは野生型Fcドメインと比べて、FcRN、RI、RIIA、RIIB及びRIIIのすべてに対して低下した親和性を有する。

【0103】

一部の実施形態では、変異したFc融合相手は、CD80 ECD Fc融合分子が、たとえば、C1、C2、C3、C4のような1以上の補体成分、及びたとえば、C4a、C4b、C2a、C2b、C3a及びC3bのようなそれらの切断産物との変化した相互作用を有するようにする。一部の実施形態では、変異したFc融合相手は、CD80 ECD Fc融合分子が、Fcドメインの突然変異を除いて同じアミノ酸配列を持つCD80 ECD融合分子のそれと比べてCD80 ECD Fc融合分子が1以上の補体成分との変化した相互作用を有するようにする。

【0104】

一部の実施形態では、CD80 ECD及び融合相手、たとえば、Fc融合相手は、FcのN末端またはC末端のアミノ酸がCD80 ECD配列（たとえば、配列番号20及び21を参照のこと）のN末端またはC末端のアミノ酸の直前に先行するまたは直後に続くように直接連結される。他の実施形態では、CD80 ECD及び融合相手は、リンカー分子によって、たとえば、リンカーペプチド配列によって、たとえば、GSリンカー配列によって連結される。

【0105】

CD80 ECD及びCD80 ECD融合分子はまた、たとえば、全体として参照によって本明細書に組み入れられる2016年11月1日に出願された米国特許出願番号15/340,238に記載されたCD80及びCD80 ECD融合分子も含んでもよい。

【0106】

セントラルメモリーT細胞及びT細胞サブセット

幾つかの異なる種類またはサブセットのT細胞が体内で見いだされてもよい。特定のエピトープ特異性を有するナイーブT細胞（T_n）は胸腺で産生される。ナイーブT細胞が適当な抗原に遭遇した後、それらはエフェクター細胞に増殖、分化し、エフェクター細胞は炎症の部位に移動することができる。感染またはワクチン接種に続いて、大部分のエフェクターT細胞はアポトーシスによって死ぬ一方で、小さな画分は様々な種類のメモリーT細胞に発達し、それらは体組織に残ることができ、抗原による再感染に対して見張るのに役立つことができる。複数の種類またはサブセットのメモリーT細胞が体内で存続してもよい。これらは表面タンパク質マーカーの様々な組み合わせによってある程度同定されている。前に言及されたように、「セントラルメモリーT細胞」または「T_{cm}」はCD4+またはCD8+のT細胞を含むT細胞であり、CD95+及びCD28+、CD95+及びCD27+、またはCD95+、CD28+及びCD27+として同定される。そのような細胞は少なくとも3つのさらなるメモリーT細胞の亜型を包含する。第1に、本明細書で定義されるようなT_{cm}は幹セントラルメモリーT細胞（T_{scm}）と呼ばれるナイーブT細胞（T_n細胞）からの分化の初期に出現してもよい種類のメモリーT細胞を包含する。T_{scm}はCD95を過剰発現し、CD45RO-、CCR7+及びCD28+でもある。第2に、T_{cm}は、T_{cm}またはT_{cm}の成分とどこか他で呼ばれてもよい、CD45RO+、CCR7+、CD95+及びCD28+である細胞を含む。第3にT_{cm}はCD45RO+、CCR7-、CD95+及びCD28+である移行メモリーT細胞（T_{tm}）と呼ばれるメモリーT細胞のサブセットを含む。これらT_{scm}、T_{cm}及びT_{tm}細胞はすべてCD95+/CD28+であるので、本明細書で使用されるようなT_{cm}の範囲内である。さらに、一部の実施形態では、T_{cm}はCD62Lも発現してもよい。

10

20

30

40

50

【0107】

T s c m細胞は、他のT c m、T t mと同様にエフェクターメモリーT細胞（T e m）及びターミナルエフェクターメモリー細胞（T t e）を含むメモリーT細胞の他の種類の一部または全部の前駆体であってもよい。T e mはC D 4 5 R O +、C C R 7 -、C D 2 8 -及びC D 9 5 +であり、T r eはC D 4 5 R O -、C C R 7 -、C D 2 8 -及びC D 9 5 +である。さらに、T e mはC D 6 2 Lを発現しない。

【0108】

T c mは、たとえば、リンパ節、脾臓及び血液のような組織で見いだされてもよい一方で、対照的にT e mは当初、肺、肝臓及び腸管のような末梢非リンパ系組織で見いだされてもよいが、リンパ節のような他の組織に移動することができる。

10

【0109】

一部の実施形態では、T c mの数または濃度は、たとえば、患者へのC D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子の投与に先立って、または投与に続いて決定される。

【0110】

治療用組成物及び治療方法

セントラルメモリーT細胞を増やす方法及びがんを治療する方法

本開示は、たとえば、ヒトC D 8 0細胞外ドメイン（E C D）またはC D 8 0 E C D融合分子を投与することを含む、それを必要とする患者にてセントラルメモリーT細胞（T c m）の数を増やす方法を提供し、その際、C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子は患者にてT c mの数を増やすのに有効な量で投与される。一部の実施形態では、患者におけるT c mの数は、患者に由来する血液試料もしくは血漿試料、または患者に由来する罹患組織の試料、たとえば、腫瘍試料にてT c mの数または濃度を分析することによって決定される。そのような実施形態では、患者におけるT c mの数の増加または減少は、調べた試料におけるT c mの数または濃度が異なる時点で、たとえば、投与に先立って採取された試料のそれに比べて増えているかどうか、または減っているかどうかに基づく。一部の実施形態では、患者におけるセントラルメモリーT細胞の数は投与の後、少なくとも1週間、たとえば、投与の後、少なくとも2週間、または投与の後、少なくとも1ヵ月間増加する。

20

【0111】

本開示はまた、患者にヒトC D 8 0細胞外ドメイン（E C D）またはC D 8 0 E C D融合分子を投与することと、投与の後、患者に由来する試料にてセントラルメモリーT細胞の濃度を決定することを含む、それを必要とする患者にてT c m細胞の数を増やす方法も提供する。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞の濃度は投与に先立って得られる試料でも決定される。一部の実施形態では、投与前と投与後の試料におけるT c mの濃度を比較してT c mの濃度が投与後上昇しているかどうかを判定する。一部の実施形態では、T c mの濃度が上昇していなければ、さらに多くのC D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子が投与される。一部の実施形態では、T c mの濃度は血液試料または血漿試料で測定される一方で、他の実施形態では、それは、罹患組織の試料、たとえば、腫瘍試料で測定される。一部の実施形態では、患者に由来する試料におけるセントラルメモリーT細胞の濃度は、投与前のレベルに比べて、投与の後少なくとも1週間、たとえば、投与の後、少なくとも2週間または少なくとも1ヵ月間上昇したままである。

30

40

【0112】

本開示は、たとえば、ヒトC D 8 0細胞外ドメイン（E C D）またはC D 8 0 E C D融合分子を投与することを含む、それを必要とする患者にてがんを治療する方法を提供し、その際、C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子は患者にてセントラルメモリーT細胞（T c m）の数を増やすのに有効な量で投与される。一部の実施形態では、患者におけるT c mの数は患者に由来する血液試料もしくは血漿試料または患者に由来する腫瘍試料にてT c mの数または濃度を分析することによって決定される。そのような実施形態では、患者におけるT c mの数の増加または減少は、調べた試料におけるT c mの数または濃度が異なる時点で、たとえば、投与に先立って採取された試料のそれに比べて増

50

えているかどうか、または減っているかどうかに基づく。一部の実施形態では、患者におけるセントラルメモリーT細胞の数は投与の後、少なくとも1週間、たとえば、投与の後、少なくとも2週間、または投与の後、少なくとも1ヵ月間増加する。

【0113】

本開示はまた、対象にヒトCD80細胞外ドメイン（ECD）またはCD80 ECD融合分子を投与することと、投与の後、試料にてセントラルメモリーT細胞の濃度を決定することを含む、それを必要とする患者にてがんを治療する方法も提供する。一部の実施形態では、セントラルメモリーT細胞の濃度は投与に先立って得られる試料でも決定される。本開示はまた、対象、たとえば、がんの対象にてセントラルメモリーT細胞を検出する方法を包含し、該方法は、たとえば、対象へのCD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子の投与の前に及び／または後で対象から得られる試料にてセントラルメモリーT細胞の濃度を決定することを含む。一部の実施形態では、投与前の試料と投与後の試料におけるTcmの濃度を比較してTcmの濃度が投与後上昇しているかどうかを決定する。一部の実施形態では、Tcmの濃度が上昇していなければ、さらに多くのCD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子が投与される。一部の実施形態では、Tcmの濃度は血液試料または血漿試料で測定する一方で、他の実施形態では、それは腫瘍試料で測定される。一部の実施形態では、患者に由来する試料におけるセントラルメモリーT細胞の濃度は、投与前のレベルと比べて、投与後少なくとも1週間、たとえば、投与後少なくとも2週間、または少なくとも1ヵ月間上昇したままである。

【0114】

一部の実施形態では、がんは良性（良性腫瘍とも呼ばれる）、前悪性、または悪性であってもよい。一部の実施形態では、がんはがんの非血液性の形態または「固形腫瘍」の形態であってもよく、または代わりに、がんは血液性（たとえば、リンパ腫または白血病）のがん細胞を含んでもよい。一部の実施形態では、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、ヒトまたは動物対象にて、または治療されるがんについてのマウスの同系もしくは異種のモデルにてがんの成長を減少させるのに効果的である。一部の実施形態では、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、たとえば、治療されるがんについてのマウスの同系または異種のモデルにて腫瘍体積を減らすのに効果的である。腫瘍体積における変化は、たとえば、動物にて原発腫瘍のサイズ（たとえば、直径）及び任意で形状をモニターすることによって測定されてもよい。腫瘍成長は、たとえば、腫瘍体積の経時的な変化として測定されてもよい。

【0115】

治療されてもよい特定のがんの例には、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。そのようながんのさらに詳しい非限定例には、扁平上皮癌、小細胞肺癌、下垂体癌、食道癌、星状細胞腫、軟組織肉腫、非小細胞肺癌（扁平上皮非小細胞肺癌を含む）、肺の腺腫、肺の扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、消化器癌、膵臓癌、膠芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、腎細胞癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、脳腫瘍、子宮内膜癌、精巣癌、胆管癌、胆嚢癌、胃癌、黒色腫、及び種々の頭頸部癌（頭頸部の扁平上皮癌を含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0116】

上記方法の実施形態のいずれかでは、対象に投与されるCD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、マウスの同系または異種のがんモデルにて1週間、10日間、2週間または3週間にわたって腫瘍の成長を、たとえば、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%抑制してもよい。一部の実施形態では、CD80 ECD融合分子はCT26マウス異種腫瘍モデルにて播種後2週間または3週間で腫瘍の成長を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なく

とも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%抑制してもよい。一部のそのような場合では、融合分子は0.3~3mg/kg、たとえば、0.3~0.6mg/kgで1~3回投与されてもよい。上記方法の実施形態のいずれかでは、対象に投与されるCD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子の投与は、たとえば、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、または1年の期間にわたってヒトまたは動物対象における少なくとも1つの腫瘍の体積を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%減らしてもよい。幾つかの場合では、CD80 ECD Fc融合分子は、たとえば、調べたマウスの顕著な部分、たとえば、マウスの少なくとも40%または少なくとも50%にてCT26モデルのようなマウス腫瘍モデルにおいて完全な腫瘍の退行を生じることが可能であってもよい。

10

【0117】

これらの方法のいずれかでは、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、CD80 ECD Fcタンパク質の1モルに対して10~60モルのSA、たとえば、15~60モルのSA/1モルのタンパク質を含むCD80 ECD Fcであってもよい。一部の実施形態では、含量は、10~40モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、15~40モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、20~40モルのSA/1モルのタンパク質、20~30モルのSA/1モルのタンパク質、15~25モルのSA/1モルのタンパク質、タンパク質の1モルに対して15~30モルのSA、または30~40モルのSA/1モルのタンパク質である。一部の実施形態では、SA含量は、少なくとも15、たとえば、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35または少なくとも40モルのSA/1モルのタンパク質である。一部の実施形態では、SA含量は、15、20、25、30、35、または40モルのSA/1モルのタンパク質である。一部の実施形態では、FcドメインはヒトのIgG1、IgG2またはIgG4のFcドメインである。一部の実施形態では、Fcドメインは配列番号14のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合分子は、配列番号20または21のアミノ酸配列を含む。そのようなCD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、たとえば、全体として参照によって本明細書に組み入れられる2016年11月1日に出願された米国特許出願番号15/340,238に記載されている。

20

30

【0118】

PD-1/PD-L1阻害剤を含む免疫刺激剤との併用治療

一部の実施形態では、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、有効量の少なくとも1つの免疫刺激剤との併用で本明細書の方法にて投与される。免疫刺激剤には、たとえば、小分子薬剤または生物製剤が挙げられてもよい。生物免疫刺激剤の例には、抗体、抗体断片、受容体の断片、または、たとえば、受容体・リガンドの結合を阻止するリガンドポリペプチド、ワクチン及びサイトカインが挙げられるが、これらに限定されない。

【0119】

一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は共刺激分子を含む免疫刺激分子のアゴニストを含む一方で、一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は共抑制分子を含む免疫抑制分子のアンタゴニストを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、免疫細胞、たとえば、T細胞に見いだされる共刺激分子を含む免疫刺激分子のアゴニストを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、免疫細胞、たとえば、T細胞に見いだされる共抑制分子を含む免疫抑制分子のアンタゴニストを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、自然免疫に関与する細胞、たとえば、NK細胞に見いだされる共刺激分子を含む免疫刺激分子のアゴニストを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、自然免疫に関与する細胞、たとえば、NK細胞に見いだされる共抑制分子を含む免疫抑制分子のアンタゴニストを含む。一部の実施形態では、併用は治療される対象にて抗原特異的なT細胞応答を増強し、及び/ま

40

50

たは対象にて自然免疫応答を増強する。一部の実施形態では、併用はCD80 ECDもしくはCD80 ECD融合分子、または免疫刺激剤いずれかの単独での投与と比べて、動物のがんモデル、たとえば、同系または異種のモデルにて改善された抗腫瘍応答を生じる。一部の実施形態では、併用は、CD80 ECDもしくはCD80 ECD融合分子、または免疫刺激剤いずれかの単独での投与と比べて、動物のがんモデル、たとえば、同系または異種のモデルにて相乗反応を生じる。

【0120】

上記併用治療法の実施形態のいずれかでは、対象に投与される、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子の免疫刺激剤、たとえば、PD-1/PD-L1阻害剤との併用は、マウスの同系または異種のがんモデルにて1週間、10日間、2週間または3週間の期間にわたって、腫瘍の成長を、たとえば、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%抑制してもよい。上記併用治療法の実施形態のいずれかでは、対象に投与される、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子の免疫刺激剤、たとえば、PD-1/PD-L1阻害剤との併用は、対象にてまたは動物モデルにて、たとえば、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、6ヵ月または1年の期間にわたって少なくとも1つの腫瘍の体積を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%減らしてもよい。

【0121】

併用治療法の実施形態のいずれかでは、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、CD80 ECD Fcタンパク質の1モルに対して10~60モルのSA、たとえば、15~60モルのSA/1モルのタンパク質を含むCD80 ECD Fcであってもよい。一部の実施形態では、含量は、10~40モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、15~40モルのSA/1モルのタンパク質、たとえば、20~40モルのSA/1モルのタンパク質、20~30モルのSA/1モルのタンパク質、15~25モルのSA/1モルのタンパク質、タンパク質の1モルに対して15~30モルのSA、または30~40モルのSA/1モルのタンパク質である。一部の実施形態では、SA含量は、少なくとも15、たとえば、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35または少なくとも40モルのSA/1モルのタンパク質である。一部の実施形態では、SA含量は、15、20、25、30、35、または40モルのSA/1モルのタンパク質である。一部の実施形態では、FcドメインはヒトのIgG1、IgG2またはIgG4のFcドメインである。一部の実施形態では、Fcドメインは配列番号14のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合分子は、配列番号20または21のアミノ酸配列を含む。本明細書の併用治療の実施形態のいずれかでは、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、たとえば、2016年11月1日に出願された米国特許出願番号15,340,238に記載された分子であってもよい。

【0122】

特定の実施形態では、免疫刺激剤は免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)のメンバーである刺激性分子または抑制性分子を標的とする。たとえば、免疫刺激剤は、ポリペプチドのB7ファミリーの別のメンバーを標的とする(またはそれに特異的に結合する)作用物質であってもよい。免疫刺激剤は、膜結合リガンドのTNFファミリーのメンバーを標的とする作用物質またはTNFファミリーのメンバーに特異的に結合する共刺激受容体もしくは共抑制受容体であってもよい。免疫刺激剤が標的としてもよい例となるTNF及びTNFRファミリーのメンバーには、CD40及びCD40L、OX-40、OX-40L、GITR、GITRL、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDA

R、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、リンホトキシン α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY及びNGFRが挙げられる。

【0123】

一部の実施形態では、免疫刺激剤は、(i) T細胞の活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト（たとえば、免疫チェックポイント阻害剤）、たとえば、CTLA4、（たとえば、抗CTLA4抗体、たとえば、YERVOY（イピリムマブ）またはトレメリムマブ）、LAG-3のアンタゴニスト（たとえば、抗LAG-3抗体、たとえば、BMS-986016（WO10/19570、WO14/08218）、またはIMP-731もしくはIMP-321（WO08/132601、WO09/44273）、TIM3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3（たとえば、MGA271（WO11/109400））、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、TIM-4、及びILT4のアンタゴニストを含んでもよく、及び/または(ii) T細胞の活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト、たとえば、B7-2、CD28、4-1BB（CD137）（たとえば、CD137アゴニスト抗体、たとえば、ウレルマブまたはPF-05082566（WO12/32433））、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40（たとえば、OX40アゴニスト抗体、たとえば、MED-6383、MED-6469またはMOXR0916（RG7888；WO06/029879））、OX40L、GITRL、CD70、CD27（たとえば、アゴニストCD27抗体、たとえば、バルリルマブ（CDX-1127））、CD40、CD40L、DR3、及びCD28Hのアゴニストを含んでもよい。一部の実施形態では、T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニストは抗体である。

【0124】

一部の実施形態では、免疫刺激剤は、T細胞活性化を阻害するサイトカイン（たとえば、IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF及び他の免疫抑制性サイトカイン）を阻害するまたはそのアンタゴニストである作用物質を含んでもよく、一部の実施形態では、免疫刺激剤は、T細胞活性化を刺激する、たとえば、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及びIFN α （たとえば、サイトカイン自体）のようなサイトカインのアゴニストである作用物質を含んでもよい。TGF- β 阻害剤には、たとえば、GC1008、LY2157299、TEW7197及びIMC-TR1が挙げられる。一部の実施形態では、免疫刺激剤は、ケモカイン、たとえば、CXCR2（たとえば、MK-7123）、CXCR4（たとえば、AMD3100）、CCR2、またはCCR4（モガムリズマブ）のアンタゴニストを含んでもよい。

【0125】

一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、少なくとも1つの免疫刺激剤は、Toll様受容体アゴニスト、たとえば、TLR2/4（たとえば、Bacillus Calmette-Guerin）；TLR7アゴニスト（たとえば、HiltonolまたはImiquimod）；TLR7/8アゴニスト（たとえば、Resiquimod）；またはTLR9アゴニスト（たとえば、CpG7909）を含む。

【0126】

一部の実施形態では、免疫刺激剤には、NK細胞上の抑制性受容体のアンタゴニストまたはNK細胞上の活性化受容体のアゴニストが挙げられてもよい。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤はKIRのアンタゴニスト、たとえば、抗体リリルマブである。

【0127】

一部の実施形態では、免疫刺激剤は、WO2015/031667にて開示されたTRX-518（WO06/105021、WO09/009116）、MK-4166（W

10

20

30

40

50

011/028683) またはGITR抗体のような抗GITRアゴニスト抗体を含んでもよい。

【0128】

免疫刺激剤にはまた、腫瘍の抗原提示を高める作用物質、たとえば、樹状細胞ワクチン、GM-CSF分泌細胞性ワクチン、CpGオリゴヌクレオチド、及びイミキモド、または腫瘍細胞の免疫原性を高める治療法（たとえば、アントラサイクリン）も挙げられてもよい。

【0129】

免疫刺激剤には、たとえば、メソテリンを標的とするワクチン、または弱毒化リステリアがんワクチン、たとえば、CRS-207のような特定のワクチンも挙げられてもよい。

10

【0130】

免疫刺激剤はまた、たとえば、CD25に特異的に結合する作用物質のようなTreg細胞を枯渇させるまたは遮断する作用物質も含んでもよい。

【0131】

免疫刺激剤はまた、たとえば、インドールアミンジオキシゲナーゼ（IDO）、ジオキシゲナーゼ、アルギナーゼ、または酸化窒素合成酵素のような代謝系酵素を阻害する作用物質も含んでもよい。IDOアンタゴニストには、たとえば、INCB-024360（WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642）、インドキシモド、NLG-919（WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237）及びF001287が挙げられる。

20

【0132】

免疫刺激剤はまた、アデノシンの形成を阻害する、またはアデノシンA2A受容体を阻害する作用物質も含んでもよい。

【0133】

免疫刺激剤はまた、T細胞のアネルギーまたは疲弊を元に戻す／防ぐ作用物質及び腫瘍部位で自然免疫の活性化及び／または炎症を引き起こす作用物質も含んでもよい。

【0134】

治療の併用は、たとえば、以下：腫瘍の抗原提示を高める少なくとも1つの作用物質（たとえば、樹状細胞ワクチン、GM-CSF分泌細胞性ワクチン、CpGオリゴヌクレオチド、イミキモド）；たとえば、CTLA4経路を阻害すること及び／またはTregまたは他の免疫抑制性細胞を枯渇させるまたは遮断することによって負の免疫調節を阻害する少なくとも1つの作用物質；たとえば、CD-137及び／またはOX-40の経路を刺激する及び／またはT細胞のエフェクター機能を刺激するアゴニストによって正の免疫調節を刺激する治療法；抗腫瘍T細胞の頻度を全身性に高める少なくとも1つの作用物質；たとえば、CD25のアンタゴニスト（たとえば、ダクリズマブ）を用いてまたは生体外の抗CD25ビーズ枯渇によって腫瘍におけるTregのようなTregを枯渇させるまたは阻害する治療法；腫瘍におけるサプレッサー骨髄細胞の機能に影響を及ぼす少なくとも1つの作用物質；腫瘍細胞の免疫原性を高める治療法（たとえば、アントラサイクリン）；遺伝子操作された細胞、たとえば、キメラ抗原受容体によって修飾された細胞を含むT細胞またはNK細胞の養子移入（CAR-T療法）；たとえば、インドールアミンジオキシゲナーゼ（IDO）、ジオキシゲナーゼ、アルギナーゼまたは酸化窒素合成酵素のような代謝系酵素を阻害する少なくとも1つの作用物質；T細胞のアネルギーまたは疲弊を元に戻す／防ぐ少なくとも1つの作用物質；腫瘍部位で自然免疫の活性化及び／または炎症を引き起こす治療法；免疫刺激性サイトカインの投与または免疫抑制性サイトカインの遮断の1以上のような免疫経路の複数の要素を標的とする組み合わせ方法にてさらに組み合わせることもできる。

30

40

【0135】

たとえば、少なくとも1つの免疫刺激剤は、正の共刺激受容体を結合する1以上のアゴ

50

ニスト作用物質；抑制性受容体を介してシグナル伝達を減衰させる1以上のアンタゴニスト（遮断剤）、たとえば、腫瘍微小環境内での異なる免疫抑制性経路を克服するアンタゴニスト；抗腫瘍免疫細胞、たとえば、T細胞の頻度を全身性に高める、Tregを枯渇させるまたは抑制する（たとえば、CD25を阻害することによって）1以上の作用物質；IDOのような代謝系酵素を阻害する1以上の作用物質；T細胞のアネルギーまたは疲弊を元に戻す／防ぐ1以上の作用物質；及び腫瘍部位で自然免疫の活性化及び／または炎症を引き起こす1以上の作用物質を含んでもよい。

【0136】

一部の実施形態では、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、有効量のPD-1／PD-L1阻害剤との併用で投与される。

10

【0137】

PD-1／PD-L1阻害剤

PD-1／PD-L1阻害剤には、抗体、融合タンパク質及びペプチドが挙げられる。PD-1／PD-L1阻害剤である非限定の例となる融合タンパク質はAMP-224（Amplimmune, GlaxoSmithKline）である。PD-1／PD-L1阻害剤である非限定の例となるポリペプチドはAUR-012である。他の例となるPD-1／PD-L1阻害剤には、PD-1を阻害する抗体、たとえば、抗PD-1抗体及び抗PD-L1抗体が挙げられる。そのような抗体はヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体及びヒト抗体であってもよい。

【0138】

一部の実施形態では、PD-1／PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体、たとえば、アテゾリズマブ（Tecentriq（登録商標））、デュルバルマブ、アベルマブ、またはBMS-936559である。

20

【0139】

一部の実施形態では、PD-1／PD-L1阻害剤は抗PD-1抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体はニボルマブである。ニボルマブ（Opdivo（登録商標））としても知られる、以前5C4、BMS-936558、MDX-1106、またはONO-4538と呼ばれた）は、PD-1リガンド（PD-L1及びPD-L2）との相互作用を選択的に阻み、それによって抗腫瘍T細胞機能の下方調節を阻止する完全にヒトIgG4（S228P）のPD-1免疫チェックポイント阻害剤抗体である（米国特許第8,008,449号、Wang, et al., 2014, Cancer Immunol Res. 2（9）：846-56）。一部の実施形態では、ニボルマブは3mg/kgの用量で2週間ごとに、または240mgのフラット用量で2週間ごとに投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体はペムブロリズマブである。ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標）、以前のラムプロリズマブ及びMK-3475）はヒト化モノクローナルIgG4抗PD-1抗体である。ペムブロリズマブは、たとえば、米国特許第8,900,587号に記載されており、www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789（最終アクセス：2017年3月27日）も参照のこと。ペムブロリズマブは、再発したまたは難治性の黒色腫の治療についてFDAによって認可されている。たとえば、抗PD-1抗体ペムブロリズマブのフラット用量は200mgであることができる。一部の実施形態では、ペムブロリズマブは200mgで3週間ごとに投与されてもよい。他の実施形態では、抗PD-1抗体はMED10608（以前のAMP-514）である。MED10608は、たとえば、米国特許第8,609,089号またはwww.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047（最終アクセス：2017年3月27日）に記載されている。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、ヒト化モノクローナル抗体であるピジリズマブ（CT-011）である。ピジリズマブは米国特許第8,686,119B2またはWO2013/014668A1に記載されている。

30

40

【0140】

追加の併用療法

50

CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、他の方式の治療、たとえば、外科手術、化学療法、放射線療法、または別の生物製剤の投与の前に、実質的に同時にまたはその後で提供されてもよい。

【0141】

たとえば、がんの治療のために、CD80 ECDまたはCD80 ECD融合分子は、1以上の追加の抗がん剤、たとえば、化学療法剤、成長阻害剤、血管新生阻害剤、及び/または抗腫瘍組成物との併用で投与されてもよい。本発明の抗体と併用して使用することができる化学療法剤、成長阻害剤、血管新生阻害剤、抗がん剤及び抗腫瘍組成物の非限定例は以下の定義で提供される。

【0142】

「化学療法剤」はがんの治療に有用な化合物である。化学療法剤の例には、たとえば、チオテパ及びCytosan（登録商標）サイクロホスファミドのようなアルキル化剤；たとえば、ブスルファン、イムブスルファン及びピボスルファンのようなスルホン酸アルキル；たとえば、ベンゾドパ、カルボクオン、メツレドパ及びウレドパのようなアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロールメラミンを含むエチレンイミン及びメチルメラミン；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（合成類似体トポテカンを含む）；プリオスタチン；カリストアチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、KW-2189及びCB1-TM1を含む）；エレウテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；たとえば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、酸化メクロレタミン塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタードのようなナイトロジェンマスタード；たとえば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンのようなニトロソウレア；たとえば、エネジン抗生剤（たとえば、カリケアミシン、特にカリケアミシニングアンマ1I及びカリケアミシノオメガ1I（たとえば、Agnew, Chem. Int'l. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)を参照のこと）のような抗生剤；ダイネミシンAを含むダイネミシン；たとえば、クロドロネートのようなビスホスフォネート；エスペラミシン；と同様にネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連するクロモプロテインエネジン抗生剤クロモフォア）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウトラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、アドリアマイシン（登録商標）、ドキソルビシン（モルフォリノードキソルビシン、シアノモルフォリノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシン及びデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、たとえば、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、プロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；たとえば、メソトレキセート及び5-フルオロウラシル（5-FU）のような代謝拮抗物質；たとえば、デノプテリン、メソトレキセート、プテロプテリン、トリメトレキセートのような葉酸類似体；たとえば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンのようなプリン類似体；たとえば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンのようなピリミジン類似体；たとえば、カルステロン、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンのようなアンドロゲン；たとえば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンのような抗副腎剤；たとえば、フォリン酸のような葉酸補充薬；アセグラト

10

20

30

40

50

ン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォルニチン；エリプチニウム酢酸塩；エボチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン；たとえば、メイタンシン及びアンサミトシンのようなメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖類複合体（JHS Natural Products、Eugene、OR）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にT-2トキシン、ベラクリンA、ロリジンA及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（“Ara-C”）；サイクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、たとえば、タキソール（登録商標）、パクリタキセル（Bristol-Myers Squibb Oncology、Princeton、N. J.）、アブラキサン（登録商標）、パクリタキセルのクレモフォアを含まない、アルブミン操作したナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners、Schaumburg、Illinois）、及びタキソテレ（登録商標）、ドキセタキセル（Rhône-Poulenc Rorer、Antony、France）；クロラムブシル；ジェムザール（登録商標）、ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メソトレキセート；たとえば、シスプラチン、オキサリプラチン及びカルボプラチンのような白金類似体；ピンブラスチン；白金；エトポシド（VP-16）；イフォスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ナベルピン（登録商標）、ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；キセロダ；イバンドロネート；イリノテカン（Camptosar、CPT-11）（5-FU及びロイコボリンを伴ったイリノテカンの治療計画を含む）；トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；たとえば、レチノイン酸のようなレチノイド；カベシタビン；コンプレタスタチン；ロイコボリン（LV）；オキサリプラチン治療計画（FOLFOLX）を含むオキサリプラチン；細胞増殖を減らすPKC-アルファ、Raf、H-Ras、EGFRの阻害剤（たとえば、エルロチニブ（Tarceva（登録商標）））及びVEGF-Aの阻害剤、ならびに上記のいずれかの薬学上許容できる塩、酸または誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0143】

さらなる非限定の例となる化学療法剤には、がんに対するホルモン作用を調節するまたは阻害するように作用する抗ホルモン剤、たとえば、タモキシフェン（Nolvadex（登録商標）タモキシフェンを含む）、ラノキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン及びFareston（登録商標）トレミフェンを含む抗エストロゲン及び選択性エストロゲン受容体調節剤（SERM）；副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、たとえば、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、Megase（登録商標）メゲストロール酢酸塩、Aromasin（登録商標）エキセメスタン、フォルメスタニー、ファドロゾール、Rivisor（登録商標）ボロゾール、Femara（登録商標）レトロゾール、及びArimidex（登録商標）アナストロゾール；ならびに、たとえば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリンのような抗アンドロゲン；と同様に、トロキサシタビン（1, 3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子、たとえば、PKC-アルファ、Ralf及びH-Rasの発現を阻害するもの；たとえば、VEGF発現阻害剤（たとえば、Angiozyme（登録商標）リボザイム）及びHER2発現阻害剤のようなリボザイム；たとえば、遺伝子療法ワクチンのようなワクチン、たとえば、

All o v e c t i n (登録商標) ワクチン、L e u v e c t i n (登録商標) ワクチン、及び V a x i d (登録商標) ワクチン；P r o l e u k i n (登録商標) r I L - 2 ；L u r t o t e c a n (登録商標) トポイソメラーゼ I 阻害剤；A b a r e l i x (登録商標) r m R H ；ならびに上記のいずれかの薬学上許容できる塩、酸、または誘導体が挙げられる。

【0144】

「抗血管新生剤」または「血管新生阻害剤」は、血管新生、脈管形成、または望ましくない血管透過性を直接または間接的に阻害する小分子量物質、ポリヌクレオチド（抑制性 RNA (RNA i または si RNA) を含む）、ポリペプチド、単離されたタンパク質、組換えタンパク質、抗体、またはそれらのコンジュゲートまたは融合タンパク質を指す。抗血管新生剤には、血管新生因子またはその受容体に結合するまたはその活性を阻止するものが含まれることが理解されるべきである。たとえば、抗血管新生剤は、血管新生剤に対する抗体または他のアンタゴニスト、たとえば、VEGF-A に対する抗体（たとえば、ベバシズマブ (Avastin (登録商標))）または VEGF-A 受容体（たとえば、KDR 受容体または Flt-1 受容体）に対する抗体、たとえば、Gleevec (登録商標) (イマチニブメシル酸塩) のような抗 PDGFR 阻害剤、VEGF 受容体シグナル伝達を遮断する小分子（たとえば、PTK787/ZK2284、SU6668、Sutent (登録商標) / SU11248 (スニチニブリンゴ酸塩)、AMG706、または、たとえば、国際特許出願 WO2004/113304 に記載されたもの）である。抗血管新生剤にはまた、ネイティブの血管新生阻害剤、たとえば、アンジオスタチン、エンドスタチン、等も挙げられる。たとえば、Klagsbrun 及び D'Amore, (1991), Annu. Rev. Physiol. 53:217-39; Streitz 及び Detmar, (2003), Oncogene, 22:3172-3179 (たとえば、悪性黒色腫での抗血管新生療法をリストにしている表3); Ferrara 及び Allitalo, (1999), Nature Medicine, 5(12):1359-1364; Tonini, et al. (2003), Oncogene, 22:6549-6556 (たとえば、既知の抗血管新生因子をリストにしている表2); ならびに、Sato, (2003), Int. J. Clin. Oncol. 8:200-206 (たとえば、臨床試験で使用された抗血管新生剤をリストにしている表1) を参照のこと。

【0145】

「成長阻害剤」は本明細書で使用されるとき、試験管内または生体内のいずれかで細胞（たとえば、VEGF を発現している細胞）の成長を阻害する化合物または組成物を指す。従って、成長阻害剤は S 期での細胞（たとえば、VEGF を発現している細胞）の比率を顕著に減らすものであってもよい。成長阻害剤の例には、細胞周期の進行（S 期以外のところで）を阻止する作用物質、たとえば、G1 停止及び M 期停止を誘導する作用物質が挙げられるが、これらに限定されない。従来の M 期遮断剤にはビンカス（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキサン、及び、たとえば、ドキシルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド及びブレオマイシンのようなトポイソメラーゼ II 阻害剤が挙げられる。G1 を停止するそれら作用物質、たとえば、タモキシフェン、プレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メソトレキセート、5-フルオロウラシル及び ara-C のような DNA アルキル化剤は S 期停止に波及する。さらなる情報は、Mendelsohn 及び Israel, eds., The Molecular Basis of Cancer, Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami, et al. (W. B. Saunders, Philadelphia, 1995), たとえば、p. 13 にて見い出すことができる。タキサン（パクリタキセル及びドセタキセル）は双方ともイチイに由来する抗がん薬である。ヨーロッパイイチイに由来するドセタキセル (Taxotere (登録商標), Rhone-Poulenc Rorer) はパクリタキセル (Taxol (登録商標), Bristol-Myers Squibb) の半合成類似体である。パクリ

タキセル及びドセタキセルは、チューブリン二量体に由来する微小管の構築を促進し、脱重合を妨げることによって微小管を安定化し、結果として細胞の有糸分裂の阻害を生じる。

【0146】

用語「抗腫瘍組成物」は、少なくとも1つの活性がある治療剤を含むがんを治療するのに有用な組成物を指す。治療剤の例には、たとえば、化学療法剤、成長阻害剤、細胞傷害剤、放射線療法で使用される作用物質、抗血管新生剤、PD-1/PD-L1阻害剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤に加えて他のがん免疫治療剤、及びがんを治療するための他の作用物質、たとえば、抗HER-2抗体、抗CD20抗体、表皮増殖因子受容体（EGFR）アンタゴニスト（たとえば、チロシンキナーゼ阻害剤）、HER1/EGFR阻害剤（たとえば、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、血小板由来増殖因子阻害剤（たとえば、Gleevec（登録商標）（イマチニブメシル酸塩））、COX-2阻害剤（たとえば、セレコキシブ）、インターフェロン、CTLA-4阻害剤（たとえば、抗CTLA抗体イピリムマブ（YERVOY（登録商標）））、PD-L2阻害剤（たとえば、抗PD-L2抗体）、TIM3阻害剤（たとえば、抗TIM3抗体）、サイトカイン、以下の標的：Erbb2、Erbb3、Erbb4、PDGFR-ベータ、BlyS、APRIL、BCMA、PD-L2、CTLA-4、TIM3、またはVEGF受容体（複数可）、TRAIL/Apo2の1以上に結合するアンタゴニスト（たとえば、中和抗体）、及び他の生物活性剤及び有機化学剤、等が挙げられるが、これらに限定されない。それらの組み合わせも本発明に含まれる。

【0147】

投与の経路及びキャリア

種々の実施形態では、ポリペプチド及び融合分子は、経口、動脈内、非経口、鼻内、静脈内、筋肉内、心臓内、脳室内、気管内、頬内、直腸、腹腔内、皮内、局所、経皮、及び髄腔内を含むが、これらに限定されない種々の経路によって、またはさもなければ移植もしくは吸入によって生体内で投与されてもよい。主題の組成物は、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、軟膏、溶液、座薬、浣腸、注射、吸入剤及び噴霧剤を含むが、これらに限定されない固形、半固形、液体または気体の形態での製剤に製剤化されてもよい。ポリペプチドをコードする核酸分子は金微粒子上にコーティングされてもよく、文献（たとえば、Tang, et al., Nature, 356:152-154, (1992)を参照のこと）に記載されたように粒子衝撃装置、または「遺伝子銃」によって皮内に送達されてもよい。適当な製剤及び投与の経路は意図される適用に従って選択されてもよい。

【0148】

種々の実施形態では、ポリペプチドを含む組成物が多種多様な薬学上許容できるキャリアを伴った製剤にて提供される（たとえば、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drug Facts Plus, 20th ed. (2003); Ansel, et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams及びWilkins (2004); Kibbe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)を参照のこと）。溶媒、補助剤及び希釈剤を含む種々の薬学上許容できるキャリアが利用できる。さらに、薬学上許容できる種々の補助物質、たとえば、pH調整剤及び緩衝剤、浸透圧調整剤、安定剤、湿潤剤、等も利用できる。非限定の例となるキャリアには、生理食塩水、緩衝化生理食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【0149】

種々の実施形態では、ポリペプチド及び融合分子を含む組成物は、たとえば、植物油または他の油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステル、またはプロピレングリ

コールのような水性または非水性の溶媒にて、所望であれば、たとえば、可溶化剤、等張剤、懸濁剤、乳化剤、安定剤及び保存剤のような従来の添加剤と共にそれらを溶解する、懸濁する、または乳化することによって皮下投与を含む注射用に製剤化されてもよい。種々の実施形態では、組成物は、たとえば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素、等のような加圧した許容できる高圧ガスを用いて吸入用に製剤化されてもよい。組成物はまた、種々の実施形態では、たとえば、生分解性または非生分解性のポリマーと共に持続放出マイクロカプセルに製剤化されてもよい。非限定の例となる生分解性製剤にはポリ乳酸・グリコール酸ポリマーが含まれる。非限定の例となる非生分解性製剤にはポリグリセリン脂肪酸エステルが含まれる。そのような製剤を作製する特定の方法は、たとえば、E P 1 1 2 5 5 8 4 A 1 に記載されている。

10

【0150】

1以上の容器を含み、それぞれ1以上の用量のポリペプチドまたはポリペプチドの組み合わせを含有する医薬パック及び医薬キットも提供される。一部の実施形態では、単位投与量が提供され、その際、単位投与量は、1以上の追加の物質の有無にかかわらず、ポリペプチドまたはポリペプチドの組み合わせを含む所定の量の組成物を含有する。一部の実施形態では、そのような単位投与量は注射用の単回使用の予め充填された注射器にて供給される。種々の実施形態では、単位投与量に含有される組成物は生理食塩水、スクロース、等；たとえば、リン酸塩のような緩衝液、等を含んでもよく；及び／または安定で有効なpHの範囲内で製剤化されてもよい。或いは、一部の実施形態では、組成物は、適当な液体、たとえば、無菌水の添加の際、再構成されてもよい凍結乾燥粉末として提供されてもよい。一部の実施形態では、組成物は、スクロース及びアルギニンを含むが、これらに限定されない、タンパク質の凝集を阻害する1以上の物質を含む。一部の実施形態では、本発明の組成物はヘパリン及び／またはプロテオグリカンを含む。

20

【0151】

医薬組成物は特定の適応の治療または予防に有効な量で投与される。治療上有効な量は通常、治療される対象の体重、彼または彼女の身体的または健康上の状態、治療される状態の広範さ、または治療される対象の年齢に左右される。

【0152】

がんワクチンとの併用でのまたはがんワクチンの成分としてのC D 8 0 E C D及びE C D融合分子

30

本開示はまた、少なくとも1つの腫瘍特異抗原または腫瘍関連抗原を含むがんワクチン組成物との併用でC D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子を投与する方法も含む。本開示はまた、C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子と少なくとも1つの腫瘍特異抗原または腫瘍関連抗原とを含むがんワクチン組成物も提供する。いずれの状況（C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合分子が別々に投与されるかどうか、またはがんワクチンの成分であるかどうか）でも、がんワクチンは個別化がんワクチンであってもよい。

【0153】

一部の実施形態では、腫瘍特異抗原または腫瘍関連抗原は腫瘍と関連して一般に見いだされる抗原であってもよい。一部の実施形態では、腫瘍特異抗原または腫瘍関連抗原は、特定の患者の腫瘍で見いだされ、たとえば、生体外で産生されまたは増幅され、次いでワクチンとして再導入される抗原であってもよい。一部の実施形態では、抗原は、たとえば、抗原提示細胞のような免疫細胞の表面上で提供され、次いで患者に投与されてもよい。

40

【0154】

本開示はまた、がんワクチン組成物の成分としてC D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合タンパク質も提供する。たとえば、がんワクチン組成物は、C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融合タンパク質と組み合わせて腫瘍特異抗原または腫瘍関連抗原を含んでもよい。

【0155】

そのようなワクチン組成物及び方法では、C D 8 0 E C DまたはC D 8 0 E C D融

50

合タンパク質はワクチンを投与された患者にてメモリーT細胞のサブセットを変化させることができてもよい。

【0156】

以下で議論する実施例は本発明の純粋に例示を意図するものであって、本発明を限定するとは決して見なされるべきではない。実施例は、以下の実験が実施された実験のすべてである、または実施された実験のみであることを表すようには意図されない。使用された数（たとえば、量、温度、等）に関して精度を確保するように努力してきたが、一部の実験的な誤差及び偏差は説明されるべきである。特に指示されない限り、部分は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏度であり、圧力は大気圧またはほぼ大気圧である。

10

【実施例】

【0157】

実施例1：カニクイザルにおけるCD4+及びCD8+セントラルメモリーT細胞に対するCD80 ECD-Fc投与の効果

試験は、野生型ヒトIgG1のFcドメインに連結されたヒトCD80の細胞外ドメイン（ECD）から成るヒトCD80 ECD-Fcを用いてサル（Macaca fascicularis）である実験に使用されることがないカニクイザルにて実施した。4週間毎週投与した1mg/kg、10mg/kg及び50mg/kgにてヒトCD80 ECD-Fcを調べた。

【0158】

20

16匹のサルに1、8、15及び22日目にて溶媒またはヒトCD80 ECD-Fcを投与した。各実験群は4匹の動物、メス2匹及びオス2匹で構成された。各投与群の各性別の動物1匹を26日目に安楽死させた。残りの動物は保持し、6週間の投与後回復期間について観察した。

【0159】

以下の時点：少なくとも1週間離して2回の投与前試料、2日目の第1の投与の24時間後、4日目、8日目の投与前、15日目の投与前、及び予定された剖検日、26日目と64日目にて静脈全血試料を採取した。

【0160】

全血試料にてフローサイトメトリー解析を行い、T細胞（CD8+T細胞及びCD4+T細胞）、調節性T細胞（Treg）、NK細胞及びメモリーT細胞のサブセットレパートリー（ナイーブ、セントラルメモリー、エフェクターメモリー）の頻度、活性化及び増殖を評価した。

30

【0161】

ヒトCD80 ECD-Fcによる処理はカニクイザルの末梢血にて主要リンパ球（NK細胞、B細胞、全CD4+またはCD8+T細胞、またはTreg）の頻度に明白な変化を誘導しなかった。ヒトCD80 ECD-FcはセントラルメモリーT細胞のサブセット（Tcm）の用量依存性の増加及び増殖を誘導した。CD95及びCD28を発現しているセントラルメモリーCD4+及びCD8T細胞の増加は10mg/kg及び50mg/kgを投与した群で観察されたが、1mg/kgを投与した群では観察されなかった。セントラルメモリーCD4+及びCD8+T細胞の集団はヒトCD80 ECD-Fcの各投与の後、頻度で増加し続け、その後、試験の終了までに低下した（図1及び2）。Ki67の発現によって測定したときのセントラルメモリーCD4+及びCD8+T細胞の増殖も10mg/kg及び50mg/kgで処理した群にて増加した。Ki67の発現は第1の投与の7日後CD4+Tcmにて及び第2の投与の7日後CD8+Tcmにて最高となった；Ki67の発現は試験の終了までにベースラインのレベルに戻った（図3及び4）。

40

配列表

以下の表は本明細書で参照された特定の配列のリストを提供する。

【表 1】

配列番号	種類	配列
1	ヒトCD80 前駆体（シグ ナル配列を含 む）アミノ酸 配列	MGHTRRQGTSPSKCPYLNFFQLLVLAGLSHFCSG VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIYWQ KEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFDITNNLS IVILALRPSDEGTYECVVLKYEKDAFKREHLAEV TLSVKADFPTPSISDFEIPTSNIRRIICSTSGGFPEPH LSWLENGEELNAINTTVSQDPETELYAVSSKLDF NMTTNHSFMCLIKYGHLRVNQTFNWNTTKQEH FPDNLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPRCRER RRNERLRRESVRPV
2	マウスCD8 0前駆体（シ グナル配列を 含む）アミノ 酸配列	MACNCQLMQDTPLLKFPCPRILLFVLLIRLSQ VSSDVDEQLSKSVKDKVLLPCRYNSPHEDESE DRIYWQKHDKVVLVIAGKLVWPEYKNRT LYDNTTYSLIILGLVLSDRGTYSCVVQKKEG TYEVKHLALVKLSIKADFSTPNITESGNPSAD TKRITCFASGGFPKPRFSWLENGRELPGINTTI SQDPESELYTISSQLDFNTTRNHTIKCLIKYGD AHVSEDFTWEKPPEDPPDSKNTLVLFAGAGFG AVITVVVIVVIKCFCKHRSCFRRNEASRETN SLTFGPPEALAEQTVFL
3	ヒトCD80 アイソフォー ム2（シグナ ル配列なし）	VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIY WQKEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFDI TNNLSIVILALRPSDEGTYECVVLKYEKDAFK REHLAEVTLSVKADFPTPSISDFEIPTSNIRRIIC STSGGFPEPHLSWLENGEELNAINTTVSQDPE TELYAVSSKLDFNMTTNHSFMCLIKYGHLRV NQTFNWNTSFAPRCRERRRNERLRRESVRPV
4	ヒトCD80 アイソフォー ム3（シグナ ル配列なし）	VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIY WQKEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFDI TNNLSIVILALRPSDEGTYECVVLKYEKDAFK REHLAEVTLSVKGFAPRCRERRRNERLRRESV RPV
5	ヒトCD80 ECD配列 （シグナル配 列なし）	VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSG DMNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVILALRPSDEGTYECVVLKYEKD AFKREHLAEVTLSVKADFPTPSISDFEIPTSNIRRIICSTSGGF EPHLSWLENGEELNAINTTVSQDPETELYAVSSKLDFNMTTNHSF MCLIKYGHLRVNQTFNWNTTKQEHFPDN

10

20

30

40

【表 2】

6	マウス C D 8 0 E C D 配 列 (シグナル 配列なし)	VDEQLSKSVKDKVLLPCRYNSPHEDESEDRIY WQKHDKVVL SVIAGKLKVWPEYKNRTLYDN TTYSLIILGLVLSDRGTYSCVVQKKERGTYEV KHLALVKLSIKADFSTPNITESGNPSADTKRIT CFASGGFPKPRFSWLENGRELPGINTTISQDP ESELYTISSQLDFENTTRNHTIKCLIKYGDAHV SEDFTWEKPPEDPPDSKN
7	ヒト C D 8 0 シグナル配列	MGHTRRQGTSPSKCPYLNFFQLLVLAGLSHFCSG
8	マウス C D 8 0 シグナル配 列	MACNCQLMQDTPLLKFPCPRLILLFVLLIRLSQVSSD
9	F c C 2 3 7 S	EPKSSDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	F c	ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISK KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPE NYKTPPMLD SDGGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
11	F c	ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPV LDSGGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
12	ヒト I g G 1 F c L 2 3 4 F, L 2 3 5 E, P 3 3 1 S 突然変異 体	EPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

10

20

30

40

【表 3】

13	ヒト IgG1 Fc N29 7 突然変異体	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
14	Fc ヒト Ig G1	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
15	Fc ヒト Ig G3	ELKTP LGDTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPK SCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVS LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNFTQK SLSLSPGK
16	Fc ヒト Ig G4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
17	マウス CD8 0 EC D マウス Fc IgG2a (下線は Fc 部分)	VDEQLSKSVKDKVLLPCRYNSPHEDESEDRIYW QKHDKVVL SVIAGKLKVWPEYKNRTLYDNNTY SLIILGLVLSDRGTYS CVVQKKERGTYE VKHLAL VKLSIKADFSTPNITESGNPSADTKRITCFASGGFP KPRFSWLENGRELPGINTTISQDPESELYTISSQLD FNTTRNHTIKCLIKYGD AHVSEDFTWEKPPEDPP DSKNEPRGPTIKCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPK <u>IKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVN</u> <u>NVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHODW</u> <u>MSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPO</u> <u>VYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVE</u> <u>WTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRV</u> <u>EKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP</u> <u>GK</u>

10

20

30

40

【表 4】

18	マウス C D 8 0 E C D ヒト F c I g G 1 W T (下線は F c 部分)	VDEQLSKSVKDKVLLPCRYNSPHEDESEDRIYW QKHDKVVL S VIAGKLKVWPEYKNRTLYDNTTY SLIILGLVLS DRGTYS CVVQKKERGTYEVKHLAL VKLSIKADFSTPNITESGNPSADTKRITCFASGGFP KPRFSWLENGRELPGINTTISQDPESELYTISSQLD FNTTRNHTIKCLIKYGDAHVSEDFTWEKPPEDPP <u>DSKNEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV</u> <u>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ</u> <u>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR</u> <u>EPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV</u> <u>DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GK</u>
19	マウス C D 8 0 E C D F c I g G 1 M T (2 3 4, 2 3 5, 3 3 1) (下線 は F c 部分 ; 突然変異は太 字で示す)	VDEQLSKSVKDKVLLPCRYNSPHEDESEDRIYW QKHDKVVL S VIAGKLKVWPEYKNRTLYDNTTY SLIILGLVLS DRGTYS CVVQKKERGTYEVKHLAL VKLSIKADFSTPNITESGNPSADTKRITCFASGGFP KPRFSWLENGRELPGINTTISQDPESELYTISSQLD FNTTRNHTIKCLIKYGDAHVSEDFTWEKPPEDPP <u>DSKNEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV</u> <u>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ</u> <u>DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR</u> <u>EPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV</u> <u>DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GK</u>
20	ヒト C D 8 0 E C D ヒト F c I g G 1 W T (下線 は F c 部分)	VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSV EELAQTRIYWQ KEKKMVL TMMSGDMNIWPEYKNRTIFDITNNLS IVILALRPSDEGTYECVVLKYEKDAFKREHLAEV TL SVKADFPTPSISDFEIP TSNIRRIICSTSGGFPEPH LSWLENGEELNAIN TTVSQDPETEL YAVSSKLDF NMTTNHSFMCLIKYGH LRVNQTFNWNTTKQEH <u>FPDNEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV</u> <u>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ</u> <u>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR</u> <u>EPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV</u> <u>DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GK</u>
21	ヒト C D 8 0 E C D ヒト F c I g G 1 L 2 3 4 F, L 2 3 5 E, P 3 3 1 S M T (下 線は F c 部	VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSV EELAQTRIYWQ KEKKMVL TMMSGDMNIWPEYKNRTIFDITNNLS IVILALRPSDEGTYECVVLKYEKDAFKREHLAEV TL SVKADFPTPSISDFEIP TSNIRRIICSTSGGFPEPH LSWLENGEELNAIN TTVSQDPETEL YAVSSKLDF NMTTNHSFMCLIKYGH LRVNQTFNWNTTKQEH

10

20

30

40

【表 5】

	分；太字は突然変異体)	<u>FPDNEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV</u> <u>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ</u> <u>DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR</u> <u>EPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV</u> <u>DKSRWOOQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GK</u>
22	ヒトPD-1 前駆体（シグ ナル配列を含 む）Uni ProtKB /Swiss -Prot: Q1511 6.3, 01- OCT-20 14	MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFSPGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
23	ヒトPD-1 （成熟，シグ ナル配列なし）	PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFSPGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
24	ヒトPD-L 1前駆体（シ グナル配列を 含む）Uni ProtKB /Swiss -Prot: Q9NZQ 7.1, 01- OCT-20 14	MRIFAVFIFM TYWHLLNAFT VTPKDLVYV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVSTSLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAEI VIPELP LAHPPNERTH LVILGAILLC LGVALTFIFR LRKGRMMDVK KCGIQDTNSK KQSDTHLEET
25	ヒトPD-L 1（成熟，シ グナル配列なし）	FTVTPKDLVYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKN IIQFVHG EEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQD AGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVTSEHEL TCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKL FNVSTSLR INTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAEI VIPELPLAHPPNERTHLVI

10

20

30

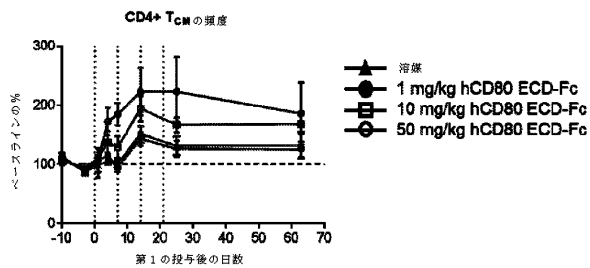
40

【表 6】

		LGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLE ET
--	--	---

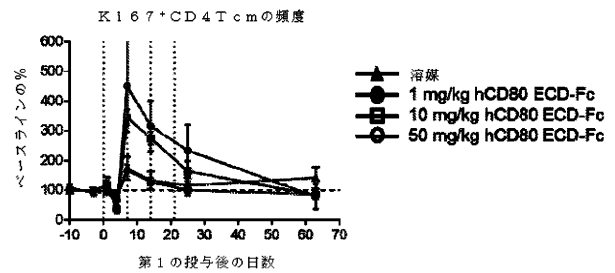
【図 1】

【図 1】



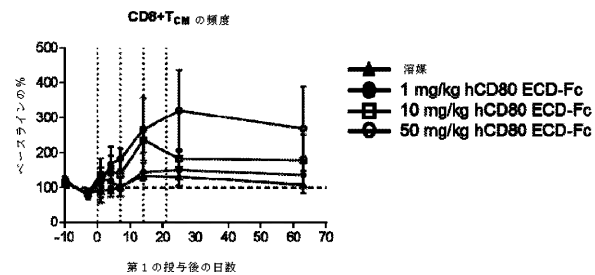
【図 3】

【図 3】



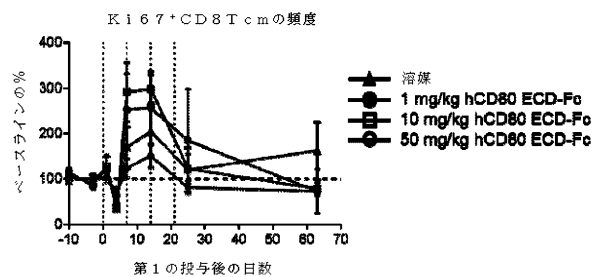
【図 2】

【図 2】



【図 4】

【図 4】



【配列表】

2020517913000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/029897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/569 G01N33/574 G01N33/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIU AIHONG ET AL: "Combination B7-Fc fusion protein treatment and Treg cell depletion therapy", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 11, no. 23, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 8492-8502, XP002533977, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1411 the whole document abstract page 8497, column 1, paragraph 1 ----- -/--	1-59
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 July 2018		12/07/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Jenkins, Gareth

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/029897

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FEDERICA SALLUSTO ET AL: "CENTRAL MEMORY AND EFFECTOR MEMORY T CELL SUBSETS: Function, Generation, and Maintenance", ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY., vol. 22, no. 1, 1 April 2004 (2004-04-01), pages 745-763, XP055482806, US ISSN: 0732-0582, DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702 the whole document	1-59
A	----- US 2013/149305 A1 (OSTRAND-ROSENBERG SUZANNE [US]) 13 June 2013 (2013-06-13) the whole document claim 1	1-59
A, P	----- S D Barbee ET AL: "FPT155, a novel therapeutic CD80-Fc fusion protein, with potent anti-tumor activity in preclinical models", October 2017 (2017-10), XP055482540, Retrieved from the Internet: URL: http://www.fiveprime.com/file.cfm/4/docs/FPT155,%20A%20Novel%20Therapeutic%20CD80-Fc%20Fusion%20Protein%20With%20Potent%20Antitumor%20Activity%20in%20Preclinical%20Models.pdf [retrieved on 2018-06-08] the whole document -----	1-59

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/029897

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013149305 A1	13-06-2013	US 2013149305 A1	13-06-2013
		US 2015232532 A1	20-08-2015
		US 2017226181 A1	10-08-2017

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
C O 7 K 19/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	H
C O 7 K 16/18 (2006.01)	C O 7 K 19/00	
C O 7 K 16/00 (2006.01)	C O 7 K 16/18	
	C O 7 K 16/00	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

- (72)発明者 ブレナン, トーマス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 111
- (72)発明者 センニーノ, バーバラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 111
- (72)発明者 バービー, スザンナ ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 111
- (72)発明者 ジェフリー, ウルスラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 111

Fターム(参考) 2G045 AA02 AA24 AA26 CA18 CA19 CA25 CB02 CB26 DA36 FA37
4B063 QA01 QA05 QA18 QA19 QQ02 QQ03 QQ08 QQ79 QR48 QS02
QS32 QX01
4C084 AA02 AA03 BA41 BA44 CA59 MA01 MA02 NA05 NA14 ZB09
ZB26 ZC75
4C085 AA03 EE03
4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA50 DA75 DA76 EA20 EA31
FA10 FA74