

【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3部門第2区分

【発行日】令和4年9月28日(2022.9.28)

【国際公開番号】WO2020/061376

【公表番号】特表2022-501361(P2022-501361A)

【公表日】令和4年1月6日(2022.1.6)

【出願番号】特願2021-515193(P2021-515193)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/17(2006.01)

10

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

20

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/282(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

30

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 35/13(2015.01)

A 6 1 K 35/15(2015.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

【F I】

A 6 1 K 38/17

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 15/62 Z

40

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

C 1 2 P 21/02 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/0783

A 6 1 P 35/00

50

A 6 1 P 37/02
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 39/395 U
 A 6 1 K 31/282
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 35/13
 A 6 1 K 35/15
 A 6 1 K 35/17 Z

10

【手続補正書】【提出日】令和4年9月16日(2022.9.16)【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

20

【補正の内容】【特許請求の範囲】【請求項1】

バリエーションCD80融合タンパク質および抗がん剤を組み合わせる、対象においてがんを処置する方法における使用のための医薬であって、該方法が、

(a)がんを有する対象に、PD-L1に特異的に結合するバリエーションCD80融合タンパク質を投与する段階、および

(b)該対象に治療有効量の抗がん剤を投与する段階を含み、

該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインを含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、およびFcドメインを含み、

30

該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、かつ

該バリエーションCD80融合タンパク質が、PD-L1に対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、医薬。

【請求項2】

バリエーションCD80融合タンパク質を含む、対象においてがんを処置する方法における使用のための医薬であって、該医薬が抗がん剤と組み合わせる用いられ、該方法が、

(a)がんを有する対象に、PD-L1に特異的に結合する該バリエーションCD80融合タンパク質を投与する段階、および

40

(b)該対象に治療有効量の抗がん剤を投与する段階を含み、

該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインを含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、およびFcドメインを含み、

該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、かつ

該バリエーションCD80融合タンパク質が、PD-L1に対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、

50

医薬。

【請求項3】

抗がん剤を含む、対象においてがんを処置する方法における使用のための医薬であって、該医薬がCD80融合タンパク質と組み合わせて用いられ、該方法が、

(a)がんを有する対象に、PD-L1に特異的に結合する該バリエーションCD80融合タンパク質を投与する段階、および

(b)該対象に治療有効量の抗がん剤を投与する段階を含み、

該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインを含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、およびFcドメインを含み、

該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、かつ

該バリエーションCD80融合タンパク質が、PD-L1に対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、医薬。

10

【請求項4】

抗がん剤が、免疫チェックポイント阻害剤または化学療法剤である、請求項1~3のいずれか一項記載の医薬。

【請求項5】

抗がん剤がPD-1の免疫チェックポイント阻害剤(PD-1阻害剤)である、請求項1~4のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項6】

PD-1阻害剤が、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合断片、または小分子である、請求項5記載の医薬。

【請求項7】

PD-1阻害剤が、PD-1に特異的に結合する抗体または抗原結合断片であり、かつ該抗体または抗原結合部分が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、MEDI0680(AMP514)、PD R001、セミプリマブ(REGN2810)、ピディリズマブ(CT011)、またはその抗原結合部分より選択される、請求項5または6記載の医薬。

30

【請求項8】

PD-1阻害剤が、ペムブロリズマブである、請求項7記載の医薬。

【請求項9】

治療有効量の該バリエーションCD80融合タンパク質が、各投与用量間の間隔が少なくとも1週間である複数回用量で該がんを有する対象に投与されるものである、請求項1~8のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項10】

バリエーションCD80融合タンパク質が、両端の値を含めて1.0mg/kg~40mg/kgの量で3週間に1回(Q3W)、または両端の値を含めて1.0mg/kg~10mg/kgの量で1週間に1回(Q1W)、投与されるものである、請求項1~9のいずれか一項記載の医薬。

40

【請求項11】

バリエーションCD80融合タンパク質を含む、対象においてがんを処置する方法における使用のための医薬であって、該方法が、該がんを有する対象に該バリエーションCD80融合タンパク質を、両端の値を含めて約1.0mg/kg~10mg/kgの量で1週間に1回(Q1W)投与する段階を含み、

該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインを含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、およびFcドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、かつ該バリエーションCD80融合タンパク質が、PD-L1に対する非改変CD80の細胞外ドメインま

50

たはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、
医薬。

【請求項 1 2】

Q1W投与されるバリエーションCD80融合タンパク質の量が、約1mg/kg～約3mg/kgである、請求項10または11記載の医薬。

【請求項 1 3】

バリエーションCD80融合タンパク質を含む、対象においてがんを処置する方法における使用のための医薬であって、該方法が、該がんを有する対象に該バリエーションCD80融合タンパク質を、両端の値を含めて約1.0mg/kg～40mg/kgの量で3週間に1回(Q3W)投与する段階を含み、

10

該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインを含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、およびFcドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、かつ該バリエーションCD80融合タンパク質が、PD-L1に対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、
医薬。

【請求項 1 4】

Q3W投与されるバリエーションCD80融合タンパク質の量が、約3.0mg/kg～約10mg/kgである、請求項10または請求項13記載の医薬。

20

【請求項 1 5】

バリエーションCD80融合タンパク質が、皮下投与される、または静脈内投与される、請求項1～14のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 1 6】

投与する段階の前に、PD-L1もしくはCD28について表面陽性、および/またはCD80もしくはCD86より選択される細胞表面リガンドについて表面陰性、の細胞を含む、腫瘍を有する対象を、処置のために選択する、請求項1～15のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 1 7】

バリエーションCD80融合タンパク質を含む、対象においてがんを処置する方法における使用のための医薬であって、該方法が、CD80もしくはCD86より選択される細胞表面リガンドについて表面陰性、および/またはCD28について表面陽性、の細胞を含む、腫瘍を有するとして選択された対象に、バリエーションCD80融合タンパク質を投与する段階を含み、

30

該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインを含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、およびFcドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、かつ該バリエーションCD80融合タンパク質が、PD-L1に対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、
医薬。

【請求項 1 8】

CD80またはCD86について表面陰性の細胞が、腫瘍細胞または抗原提示細胞を含む、またはCD28について表面陽性の細胞が、腫瘍浸潤Tリンパ球を含む、請求項16または請求項17記載の方法。

40

【請求項 1 9】

対象が、PD-L1について表面陽性の細胞を含む腫瘍を有するとしてさらに選択されている、請求項17または18記載の方法。

【請求項 2 0】

PD-L1について表面陽性の細胞が、腫瘍細胞または腫瘍浸潤免疫細胞、任意で、腫瘍浸潤Tリンパ球である、請求項16または請求項19記載の医薬。

【請求項 2 1】

50

1つまたは複数のアミノ酸置換が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y、A26E、E35D、D46E、D46V、M47I、M47L、M47V、V68M、A71D、A71G、L85M、L85QおよびD90Gまたはその保存的アミノ酸置換の中より選択される、請求項1~20のいずれか一項記載の医薬。

【請求項22】

1つまたは複数のアミノ酸置換が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y/E35D、E35D/D46E、E35D/D46V、E35D/M47I、E35D/M47L、E35D/M47V、E35D/V68M、E35D/L85M、E35D/L85Q、D46E/M47I、D46E/M47L、D46E/M47V、D46V/M47I、D46V/M47L、D46V/M47L、D46E/V68M、D46V/V68M、H18Y/M47I、H18Y/M47L、H18Y/M47V、M47I/V68M、M47L/V68MまたはM47V/V68M、M47I/E85M、M47L/E85M、M47V/E85M、M47I/E85Q、M47L/E85QまたはM47V/E85Qを含む、請求項1~21のいずれか一項記載の医薬。

10

【請求項23】

1つまたは複数のアミノ酸置換が、H18Y/A26E/E35D/M47L/V68M/A71G/D90Gを含む、請求項1~22のいずれか一項記載の医薬。

【請求項24】

非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分が、(i)SEQ ID NO:2に記載のアミノ酸配列を含むか、または(ii) LgVドメインを含む(i)の一部分である、請求項1~23のいずれか一項記載の医薬。

【請求項25】

バリエーションCD80細胞外ドメインが、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35~135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35~141(SEQ ID NO:150)の配列を含む、もしくは、

バリエーションCD80細胞外ドメインが、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35~135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35~141(SEQ ID NO:150)の配列である、請求項1~24のいずれか一項記載の医薬。

20

【請求項26】

バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列が、SEQ ID NO:2のアミノ酸35~135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35~141(SEQ ID NO:150)の配列と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上、または少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有する、請求項1~25のいずれか一項記載の医薬。

30

【請求項27】

バリエーションCD80細胞外ドメインが、SEQ ID NO:299、395または491のいずれか1つに記載される、請求項1~26のいずれか一項記載の医薬。

【請求項28】

Fc領域が、野生型Fc領域に1つまたは複数のアミノ酸置換を含むバリエーションFc領域であり、該バリエーションFc領域が、野生型Fc領域と比較して低下した1つまたは複数のエフェクター機能を示し、任意で、野生型ヒトFcがヒトIgG1のものである、請求項1~27のいずれか一項記載の医薬。

40

【請求項29】

Fc領域が、アミノ酸置換N297Gを含み、この残基が、KabatのEUインデックスに従って番号付けされる、または

Fc領域が、アミノ酸置換R292C/N297G/V302Cを含み、この残基が、KabatのEUインデックスに従って番号付けされる、または

Fc領域が、アミノ酸置換L234A/L235E/G237Aを含み、この残基が、KabatのEUインデックスに従って番号付けされ、

任意で、Fc領域が、アミノ酸置換C220Sをさらに含み、この残基が、KabatのEUイン

50

デックスに従って番号付けされる、および/または

Fc領域がK447delを含み、この残基がKabatのEUインデックスに従って番号付けされる、

請求項28記載の医薬。

【請求項30】

Fc領域がSEQ ID NO: 1508またはSEQ ID NO: 1518に記載される、請求項28または29記載の医薬。

【請求項31】

IgVドメインを含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、リンカーを介してFcドメインに連結されており、任意で、該リンカーがGSGGGGS (SEQ ID NO: 1522)、GS(G₄S)₃ (SEQ ID NO: 1243)、またはGS(G₄S)₅ (SEQ ID NO: 1244)である、請求項1~30のいずれか一項記載の医薬。

10

【請求項32】

バリエーションCD80融合タンパク質が、2つのバリエーションCD80融合タンパク質が同じであるホモ二量体である、請求項1~31のいずれか一項記載の医薬。

【請求項33】

バリエーションCD80融合タンパク質が、CTLA-4の活性をアンタゴナイズする、および/または

バリエーションCD80融合タンパク質が、PD-1/PD-L1相互作用を遮断する、および/または

20

バリエーションCD80融合タンパク質が、CD28に結合して、CD28アゴニズムを媒介する、
請求項1~32のいずれか一項記載の方法。

【請求項34】

CD28アゴニズムがPD-L1依存性である、請求項33記載の医薬。

【請求項35】

がんが、黒色腫、膀胱がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、肝臓がん、脳がん、腎臓がん、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、脾臓がん、胸腺または血液細胞のがん、前立腺がん、精巣がん、卵巣がん、子宮がん、胃がん腫 (gastric carcinoma)、筋骨格がん、頭頸部がん、消化管がん、生殖細胞がん、または内分泌および神経内分泌がんからなる群より選択される、請求項1~34のいずれか一項記載の医薬。

30

【請求項36】

がんが、黒色腫、非小細胞肺癌 (NSCLC)、腎細胞がん腫 (RCC)、胃がん (gastric cancer)、膀胱がん、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、ホジキンリンパ腫、卵巣がん、頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、中皮腫、およびトリプルネガティブ乳がん (TNBC) からなる群より選択される、請求項1~35のいずれか一項記載の医薬。

【請求項37】

融合タンパク質の2つのコピーを含む多価CD80ポリペプチドであって、該融合タンパク質が、以下を含む、該多価CD80ポリペプチド:

(1) IgVドメインを含む少なくとも2つのバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分(vCD80)であって、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、vCD80、および

40

(2) Fc領域ポリペプチド。

【請求項38】

前記ポリペプチドが四価である、

前記融合タンパク質が、構造:(vCD80)-リンカー-Fc-リンカー-(vCD80)を含む、または

前記融合タンパク質が、構造:(vCD80)-リンカー-(vCD80)-リンカー-Fcを含む、
請求項37記載の多価CD80ポリペプチド。

50

【請求項 39】

vCD80が、PD-L1に対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、請求項37～38のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチド。

【請求項 40】

1つまたは複数のアミノ酸置換が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y、A26E、E35D、D46E、D46V、M47I、M47L、M47V、V68M、A71D、A71G、L85M、L85QもしくはD90Gまたはその保存的アミノ酸置換の中より選択される、請求項37～39のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチド。

【請求項 41】

1つまたは複数のアミノ酸置換が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、アミノ酸置換H18Y/E35D、E35D/D46E、E35D/D46V、E35D/M47I、E35D/M47L、E35D/M47V、E35D/V68M、E35D/L85M、E35D/L85Q、D46E/M47I、D46E/M47L、D46E/M47V、D46V/M47I、D46V/M47L、D46V/M47L、D46E/V68M、D46V/V68M、H18Y/M47I、H18Y/M47L、H18Y/M47V、M47I/V68M、M47L/V68MまたはM47V/V68M、M47I/E85M、M47L/E85M、M47V/E85M、M47I/E85Q、M47L/E85QまたはM47V/E85Qを含む、請求項37～40のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチド。

【請求項 42】

1つまたは複数のアミノ酸置換が、E35D/M47L/V68M、E35D/M47V/V68MまたはE35D/M47I/L70M、E35D/M47V/N48K/V68M/K89N、H18Y/A26E/E35D/M47L/V68M/A71G/D90G、E35D/D46E/M47V/V68M/D90G/K93EまたはE35D/D46V/M47L/V68M/L85Q/E88Dを含む、請求項37～41のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチド。

【請求項 43】

非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分が、(i)SEQ ID NO:2に記載のアミノ酸配列を含むか、または(ii) IgVドメインを含む(i)の一部分である、請求項37～42のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチド。

【請求項 44】

vCD80が、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列を含む、または

vCD80が、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列を有する、または

vCD80が、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上、または少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有する、

請求項37～43のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチド。

【請求項 45】

リンカーがペプチドリinkerである、請求項37～44のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチド。

【請求項 46】

請求項37～45のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチドの融合タンパク質をコードする、核酸分子。

【請求項 47】

請求項46記載の核酸分子を含む、ベクター。

10

20

30

40

50

【請求項48】

請求項37～45のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチド、請求項46記載の核酸分子、または請求項47記載のベクターを含む、操作された細胞であって、任意で、抗原提示細胞（APC）またはリンパ球である、操作された細胞。

【請求項49】

請求項37～45のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチドまたは請求項48記載の操作された細胞を含む、薬学的組成物。

【請求項50】

請求項37～45のいずれか一項記載の多価CD80ポリペプチド、請求項48記載の操作された細胞、または請求項49記載の薬学的組成物を含む、対象において免疫応答を調節する方法における使用のための医薬であって、任意で、免疫応答を調節することが、対象において疾患または状態を処置する、医薬。

10

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0121

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0121】

このような態様のいずれかの薬学的組成物を対象に、またはこのような態様のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質を対象に投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法が、本明細書に提供される。

20

[本発明1001]

対象においてがんを処置する方法であって、以下の段階を含む、方法：

(a)がんを有する対象に、PD-L1に特異的に結合するバリエーションCD80融合タンパク質を投与する段階であって、該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、および多量体化ドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、段階；ならびに

(b)該対象に治療有効量の抗がん剤を投与する段階。

30

[本発明1002]

抗がん剤が、免疫チェックポイント阻害剤または化学療法剤である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

抗がん剤が、白金系化学療法剤である化学療法剤である、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1004]

化学療法剤がオキシラプラチンである、本発明1003の方法。

[本発明1005]

抗がん剤がCTLA-4の免疫チェックポイント阻害剤であり、任意で、該チェックポイント阻害剤が、抗CTLA-4抗体またはその抗原結合断片である、本発明1001または本発明1002の方法。

40

[本発明1006]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、イピリムマブもしくはトレメリムマブ、またはその抗原結合断片である、本発明1005の方法。

[本発明1007]

抗がん剤がPD-1の免疫チェックポイント阻害剤(PD-1阻害剤)であり、任意で、PD-1阻害剤が抗PD-1抗体またはその抗原結合断片である、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1008]

50

対象においてがんを処置する方法であって、以下の段階を含む、方法：

(a)がんを有する対象に、PD-L1に特異的に結合するバリエーションCD80融合タンパク質を投与する段階であって、該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、および多量体化ドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、段階；ならびに

(b)対象に治療有効量のPD-1阻害剤を投与する段階であって、PD-1阻害剤が、プログラム死-1(PD-1)とそのリガンドとの相互作用を破壊する、段階。

[本発明1009]

前記リガンドが、プログラム死リガンド-1(PD-L1)またはPD-L2である、本発明1008の方法。

[本発明1010]

PD-1阻害剤が、PD-1に特異的に結合する、本発明1007～1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

PD-1阻害剤が、PD-L1との結合についてバリエーションCD80融合タンパク質と競合しない、本発明1007～1009のいずれかの方法。

[本発明1012]

PD-1阻害剤が、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合断片、または小分子である、本発明1007～1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

PD-1阻害剤が、PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片である、本発明1007～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

前記抗体または抗原結合部分が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、MEDI0680(AMP514)、PDR001、セミプリマブ(REGN2810)、ピディリズマブ(CT011)、またはその抗原結合部分より選択される、本発明1007～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

PD-1阻害剤が、PD-1に結合するPD-L2の細胞外ドメインまたはその一部分、およびFc領域を含む、本発明1007～1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

PD-1阻害剤がAMP-224である、本発明1015の方法。

[本発明1017]

PD-1阻害剤の投与の開始が、バリエーションCD80融合タンパク質の投与の開始と同時または順次実施される、本発明1007～1016のいずれかの方法。

[本発明1018]

PD-1阻害剤の投与の開始が、バリエーションCD80融合タンパク質の投与の開始の後である、本発明1007～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]

抗PD-1抗体の投与の開始が、治療有効量のバリエーションCD80融合タンパク質の最終用量の投与の後である、本発明1007～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

バリエーションCD80融合タンパク質が、治療有効量で、単回用量としてまたは6回以下の複数回用量で投与される、本発明1001～1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

がんを有する対象に、治療有効量のバリエーションCD80融合タンパク質を投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法であって、該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、および多量体化ドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸

10

20

30

40

50

配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含み、治療有効量のバリエーションCD80融合タンパク質が、単回用量としてまたは6回以下の複数回用量で投与される、方法。

[本発明1022]

バリエーションCD80融合タンパク質が非経口投与される、本発明1001~1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

バリエーションCD80融合タンパク質が皮下投与される、本発明1001~1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

バリエーションCD80融合タンパク質が静脈内投与される、本発明1001~1022のいずれかの方法。

[本発明1025]

バリエーションCD80融合タンパク質が、ボラス注射である注射によって投与される、本発明1001~1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

治療有効量が、各々両端の値を含めて、約0.5mg/kg~約140mg/kg、約0.5mg/kg~約30mg/kg、約0.5mg/kg~約20mg/kg、約0.5mg/kg~約18mg/kg、約0.5mg/kg~約12mg/kg、約0.5mg/kg~約10mg/kg、約0.5mg/kg~約6mg/kg、約0.5mg/kg~約3mg/kg、約1mg/kg~約40mg/kg、約1mg/kg~約30mg/kg、約1mg/kg~約20mg/kg、約1mg/kg~約18mg/kg、約1mg/kg~約12mg/kg、約1mg/kg~約10mg/kg、約1mg/kg~約6mg/kg、約1mg/kg~約3mg/kg、約3mg/kg~約40mg/kg、約3mg/kg~約30mg/kg、約3mg/kg~約20mg/kg、約3mg/kg~約18mg/kg、約3mg/kg~約12mg/kg、約3mg/kg~約10mg/kg、約3mg/kg~約6mg/kg、約6mg/kg~約40mg/kg、約6mg/kg~約30mg/kg、約6mg/kg~約20mg/kg、約6mg/kg~約18mg/kg、約6mg/kg~約12mg/kg、約6mg/kg~約10mg/kg、約10mg/kg~約40mg/kg、約10mg/kg~約30mg/kg、約10mg/kg~約20mg/kg、約10mg/kg~約18mg/kg、約10mg/kg~約12mg/kg、約12mg/kg~約40mg/kg、約12mg/kg~約30mg/kg、約12mg/kg~約20mg/kg、約12mg/kg~約18mg/kg、約18mg/kg~約40mg/kg、約18mg/kg~約30mg/kg、約18mg/kg~約20mg/kg、約20mg/kg~約40mg/kg、約20mg/kg~約30mg/kg、または約30mg/kg~約40mg/kgである、本発明1020~1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

治療有効量が、両端の値を含めて、約3.0mg/kg~18mg/kgである、本発明1020~1026のいずれかの方法。

[本発明1028]

治療有効量が、両端の値を含めて、約6mg/kg~約20mg/kgである、本発明1020~1026のいずれかの方法。

[本発明1029]

治療有効量が、両端の値を含めて、約1mg/kg~約10mg/kgである、本発明1020~1026のいずれかの方法。

[本発明1030]

治療有効量が、両端の値を含めて、約2.0mg/kg~約6.0mg/kgである、本発明1020~1026および1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

バリエーションCD80融合タンパク質が、腫瘍内投与される、本発明1001~1030のいずれかの方法。

[本発明1032]

がんを有する対象に、治療有効量のバリエーションCD80融合タンパク質を腫瘍内投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法であって、該バリエーションCD80融合タンパ

10

20

30

40

50

ク質が、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、および多量体化ドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、方法。

[本発明1033]

バリエーションCD80融合タンパク質が、治療有効量で、単回用量としてまたは6回以下の複数回用量で投与される、本発明1032の方法。

[本発明1034]

治療有効量が、両端の値を含めて、約0.1mg/kg～約1mg/kgである、本発明1019～1025および1031～1033のいずれかの方法。

10

[本発明1035]

治療有効量が、約0.2mg/kg～約0.6mg/kgである、本発明1019～1025および1031～1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

治療有効量が、単回用量で投与される、本発明1020～1031および1033～1035のいずれかの方法。

[本発明1037]

治療有効量が、6回以下の複数回用量で投与され、6回以下の複数回用量が、2回の用量、3回の用量、4回の用量、5回の用量または6回の用量である、本発明1020～1031および1033～1035のいずれかの方法。

20

[本発明1038]

治療有効量が、4回の用量で投与される、本発明1037の方法。

[本発明1039]

治療有効量が、3回の用量で投与される、本発明1037の方法。

[本発明1040]

治療有効量が、2回の用量で投与される、本発明1037の方法。

[本発明1041]

6回以下の複数回用量の各々が、毎週、2週間毎、3週間毎または4週間毎に投与される、本発明1037～1040のいずれかの方法。

[本発明1042]

各々の複数回用量の間隔が約1週間である、本発明1037～1040のいずれかの方法。

30

[本発明1043]

単回用量または6回以下の複数回用量の各々が、個々に、約0.5mg/kg～約10mg/kgの量で1週間に1回(Q1W)投与される、本発明1020～1026および1036～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

がんを有する対象に、バリエーションCD80融合タンパク質を、両端の値を含めて約1.0mg/kg～10mg/kgの量で1週間に1回(Q1W)投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法であって、該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、および多量体化ドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、方法。

40

[本発明1045]

Q1W投与されるバリエーションCD80融合タンパク質の量が、約1mg/kg～約3mg/kgである、本発明1043または1044の方法。

[本発明1046]

前記投与が、1週間を超える期間にわたる、本発明1043～1045のいずれかの方法。

[本発明1047]

単回用量または6回以下の複数回用量が、個々に、約1.0mg/kg～約40mg/kgの量で

50

3週間に1回(Q3W)投与される、本発明1020～1026および1036～1041のいずれかの方法。

[本発明1048]

がんを有する対象に、バリエントCD80融合タンパク質を、両端の値を含めて約1.0mg/kg～40mg/kgの量で3週間に1回(Q3W)投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法であって、該バリエントCD80融合タンパク質が、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むバリエントCD80細胞外ドメインまたはその一部分、および多量体化ドメインを含み、該バリエントCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、方法。

10

[本発明1049]

Q3W投与されるバリエントCD80融合タンパク質の量が、約3.0mg/kg～約10mg/kgである、本発明1046または本発明1047の方法。

[本発明1050]

バリエントCD80融合タンパク質が、非経口投与、任意で、皮下投与される、本発明1044～1046、1048および1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

バリエントCD80融合タンパク質が、ボラス注射である注射によって投与される、本発明1044～1046および1048～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

治療有効量が、6週間以下の期間で投与される、本発明1020～1051のいずれかの方法。

20

[本発明1053]

治療有効量が、4週間以下または約4週間の期間で投与される、本発明1020～1051のいずれかの方法。

[本発明1054]

各々の複数回用量が等しい量である、本発明1020～1051のいずれかの方法。

[本発明1055]

投与する段階の前に、PD-L1もしくはCD28について表面陽性、および/またはCD80もしくはCD86より選択される細胞表面リガンドについて表面陰性の細胞を含む、腫瘍を有する対象を、処置のために選択する、本発明1001～1054のいずれかの方法。

30

[本発明1056]

CD80もしくはCD86より選択される細胞表面リガンドについて表面陰性、および/またはCD28について表面陽性の細胞を含む、腫瘍を有するとして選択された対象に、バリエントCD80融合タンパク質を投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法であって、該バリエントCD80融合タンパク質が、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むバリエントCD80細胞外ドメインまたはその一部分、および多量体化ドメインを含み、該バリエントCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、方法。

40

[本発明1057]

CD80またはCD86について表面陰性の細胞が、腫瘍細胞または抗原提示細胞を含む、本発明1055または本発明1056の方法。

[本発明1058]

CD28について表面陽性の細胞が、腫瘍浸潤Tリンパ球を含む、本発明1055または本発明1056の方法。

[本発明1059]

対象が、PD-L1について表面陽性の細胞を含む腫瘍を有するとしてさらに選択されている、本発明1055～1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

50

PD-L1について表面陽性の細胞が、腫瘍細胞または腫瘍浸潤免疫細胞、任意で、腫瘍浸潤Tリンパ球である、本発明1055または本発明1059の方法。

[本発明1061]

対象の腫瘍中の腫瘍浸潤Tリンパ球の存在または密度に基づき免疫スコア(immunoscore)を決定する段階をさらに含む、本発明1055~1060のいずれかの方法。

[本発明1062]

免疫スコアが低い場合、対象が処置のために選択される、本発明1061の方法。

[本発明1063]

バリエーションCD80融合タンパク質が、CD28、PD-L1およびCTLA-4の中より選択される少なくとも1つの結合パートナーに対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、該少なくとも1つの結合パートナーとの増加した結合を示す、本発明1001~1062のいずれかの方法。

10

[本発明1064]

バリエーションCD80融合タンパク質が、PD-L1に対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、本発明1001~1063のいずれかの方法。

[本発明1065]

バリエーションCD80融合タンパク質が、CD28およびCTLA-4の中より選択される少なくとも1つの結合パートナーに対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、該少なくとも1つの結合パートナーとの増加した結合を示す、本発明1001~1064のいずれかの方法。

20

[本発明1066]

結合親和性が、結合パートナーのエクトドメインに対する非改変CD80の結合親和性と比較して、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、80倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、400倍、または450倍を上回って増加している、本発明1063~1065のいずれかの方法。

[本発明1067]

1つまたは複数のアミノ酸改変がアミノ酸置換である、本発明1001~1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y、A26E、E35D、D46E、D46V、M47I、M47L、M47V、V68M、A71D、A71G、L85M、L85QもしくはD90Gの中より選択される1つもしくは複数のアミノ酸置換、またはその保存的アミノ酸置換を含む、本発明1001~1067のいずれかの方法。

30

[本発明1069]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y、A26E、E35D、D46E、D46V、M47I、M47L、M47V、V68M、A71D、A71G、L85M、L85QもしくはD90Gの中より選択される2つ以上のアミノ酸置換、またはその保存的アミノ酸置換を含む、本発明1001~1068のいずれかの方法。

[本発明1070]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、アミノ酸置換H18Y/E35D、E35D/D46E、E35D/D46V、E35D/M47I、E35D/M47L、E35D/M47V、E35D/V68M、E35D/L85M、E35D/L85Q、D46E/M47I、D46E/M47L、D46E/M47V、D46V/M47I、D46V/M47L、D46V/M47L、D46E/V68M、D46V/V68M、H18Y/M47I、H18Y/M47L、H18Y/M47V、M47I/V68M、M47L/V68MまたはM47V/V68M、M47I/E85M、M47L/E85M、M47V/E85M、M47I/E85Q、M47L/E85QまたはM47V/E85Qを含む、本発明1001~1069のいずれかの方法。

40

[本発明1071]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、アミノ酸置換E35D/M47L/V68M、E35D/M47V

50

/V68MまたはE35D/M47I/L70Mを含む、本発明1001~1070のいずれかの方法。

[本発明1072]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、アミノ酸置換E35D/M47V/N48K/V68M/K89Nを含む、本発明1001~1071のいずれかの方法。

[本発明1073]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、アミノ酸置換H18Y/A26E/E35D/M47L/V68M/A71G/D90Gを含む、本発明1001~1071のいずれかの方法。

[本発明1074]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、アミノ酸置換E35D/D46E/M47V/V68M/D90G/K93Eを含む、本発明1001~1071のいずれかの方法。

[本発明1075]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、アミノ酸置換E35D/D46V/M47L/V68M/L85Q/E88Dを含む、本発明1001~1071のいずれかの方法。

[本発明1076]

非改変CD80がヒトCD80である、本発明1001~1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分が、(i)SEQ ID NO:2に記載のアミノ酸配列を含むが、(ii)SEQ ID NO:2と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むが;または(iii)IgVドメインもしくはその特異的結合断片を含む(i)もしくは(ii)の一部分である、本発明1001~1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分が、IgVドメインまたはその特異的結合断片であるかまたはそれを含む細胞外ドメイン部分である、本発明1077の方法。

[本発明1079]

非改変CD80の細胞外ドメイン部分が、IgVドメインを含むが、IgCドメインもIgCドメインの一部も含まない、本発明1078の方法。

[本発明1080]

非改変CD80の細胞外ドメイン部分が、SEQ ID NO:2のアミノ酸35~135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35~141(SEQ ID NO:150)の配列として記載される、本発明1078または本発明1079の方法。

[本発明1081]

バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、IgCドメインもIgCドメインの一部も含まない細胞外ドメイン部分である、本発明1001~1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

バリエーションCD80細胞外ドメインが、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35~135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35~141(SEQ ID NO:150)の配列を含む、本発明1001~1081のいずれかの方法。

[本発明1083]

バリエーションCD80細胞外ドメインが、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35~135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35~141(SEQ ID NO:150)の配列である、本発明1001~1081のいずれかの方法。

[本発明1084]

バリエーションCD80細胞外ドメインが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個のアミノ酸改変、任意で、該アミノ酸改変がアミノ酸置換である、本発明1001~1083のいずれかの方法。

[本発明1085]

バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13個以下のアミノ酸改変を含み、任意で、該アミノ酸改変がアミノ酸置換である、本発明1001~1084のいずれかの方法。

[本発明1086]

10

20

30

40

50

バリエントCD80細胞外ドメインのアミノ酸配列が、SEQ ID NO:2のアミノ酸35~135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35~141(SEQ ID NO:150)の配列と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上、または少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有する、本発明1001~1085のいずれかの方法。

[本発明1087]

多量体化ドメインがFc領域である、本発明1001~1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

Fc領域が、免疫グロブリンG1(IgG1)または免疫グロブリンG2(IgG2)タンパク質のものである、本発明1087の方法。

10

[本発明1089]

Fc領域が、1つまたは複数のエフェクター機能を示す、本発明1087または本発明1088の方法。

[本発明1090]

Fc領域が、野生型Fc領域に1つまたは複数のアミノ酸置換を含むバリエントFc領域であり、該バリエントFc領域が、野生型Fc領域と比較して低下した1つまたは複数のエフェクター機能を示し、任意で、野生型ヒトFcがヒトIgG1のものである、本発明1087または本発明1088の方法。

[本発明1091]

20

Fc領域が、アミノ酸置換N297Gを含み、この残基が、KabatのEUインデックスに従って番号付けされる、本発明1090の方法。

[本発明1092]

Fc領域が、アミノ酸置換R292C/N297G/V302Cを含み、この残基が、KabatのEUインデックスに従って番号付けされる、本発明1090の方法。

[本発明1093]

Fc領域が、アミノ酸置換L234A/L235E/G237Aを含み、この残基が、KabatのEUインデックスに従って番号付けされる、本発明1090の方法。

[本発明1094]

Fc領域が、アミノ酸置換C220Sをさらに含み、この残基が、KabatのEUインデックスに従って番号付けされる、本発明1087~1093のいずれかの方法。

30

[本発明1095]

Fc領域がK447delを含み、この残基がKabatのEUインデックスに従って番号付けされる、本発明1087~1094のいずれかの方法。

[本発明1096]

バリエントCD80融合タンパク質が、CTLA-4の活性をアンタゴナイズする、本発明1001~1095のいずれかの方法。

[本発明1097]

バリエントCD80融合タンパク質が、PD-1/PD-L1相互作用を遮断する、本発明1001~1096のいずれかの方法。

40

[本発明1098]

バリエントCD80融合タンパク質が、CD28に結合して、CD28アゴニズムを媒介する、本発明1001~1097のいずれかの方法。

[本発明1099]

CD28アゴニズムがPD-L1依存性である、本発明1098の方法。

[本発明1100]

対象がヒトである、本発明1001~1099のいずれかの方法。

[本発明1101]

(a)PD-L1に特異的に結合するバリエントCD80融合タンパク質であって、該バリエントCD80融合タンパク質が、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むバリエントC

50

D80細胞外ドメインまたはその一部分、および多量体化ドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、該バリエーションCD80融合タンパク質;ならびに

(b)抗がん剤を含む、キット。

[本発明1102]

抗がん剤が、免疫チェックポイント阻害剤または化学療法剤である、本発明1101のキット。

[本発明1103]

抗がん剤が、白金系化学療法剤である化学療法剤である、本発明1101または本発明1102のキット。

[本発明1104]

化学療法剤がオキシラプラチンである、本発明1103のキット。

[本発明1105]

抗がん剤がCTLA-4の免疫チェックポイント阻害剤であり、任意で、該チェックポイント阻害剤が抗CTLA-4抗体またはその抗原結合断片である、本発明1101または本発明1102のキット。

[本発明1106]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、イピリムマブもしくはトレメリムマブ、またはその抗原結合断片である、本発明1105のキット。

[本発明1107]

抗がん剤が、PD-1の免疫チェックポイント阻害剤(PD-1阻害剤)であり、任意で、PD-1阻害剤が抗PD-1抗体またはその抗原結合断片である、本発明1101または本発明1102のキット。

[本発明1108]

(a)PD-L1に特異的に結合するバリエーションCD80融合タンパク質であって、該バリエーションCD80融合タンパク質が、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分、および多量体化ドメインを含み、該バリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、該バリエーションCD80融合タンパク質;ならびに

(b)プログラム死-1(PD-1)とそのリガンドとの相互作用を破壊するPD-1阻害剤を含む、キット。

[本発明1109]

前記リガンドが、プログラム死リガンド-1(PD-L1)またはPD-L2である、本発明1108のキット。

[本発明1110]

PD-1阻害剤が、PD-1に特異的に結合する、本発明1107~1109のいずれかのキット。

[本発明1111]

PD-1阻害剤が、PD-L1との結合についてバリエーションCD80融合タンパク質と競合しない、本発明1107~1110のいずれかのキット。

[本発明1112]

PD-1阻害剤が、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合断片、または小分子である、本発明1107または1108のキット。

[本発明1113]

PD-1阻害剤が、PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片である、本発明1107~1112のいずれかのキット。

[本発明1114]

前記抗体または抗原結合部分が、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、MEDI0680(AMP5

10

20

30

40

50

14)、PDR001、セミプリマブ(REGN2810)、ピディリズマブ(CT011)、またはその抗原結合部分より選択される、本発明1107または本発明1113のキット。

[本発明1115]

PD-1阻害剤が、PD-1に結合するPD-L2の細胞外ドメインまたはその一部分、およびFc領域を含む、本発明1107~1112のいずれかのキット。

[本発明1116]

PD-1阻害剤がAMP-224である、本発明1115のキット。

[本発明1117]

バリエーションCD80融合タンパク質が、CD28、PD-L1およびCTLA-4の中より選択される少なくとも1つの結合パートナーに対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、該少なくとも1つの結合パートナーとの増加した結合を示す、本発明1107~1116のいずれかのキット。

10

[本発明1118]

バリエーションCD80融合タンパク質が、PD-1に対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、本発明1107~1117のいずれかのキット。

[本発明1119]

バリエーションCD80融合タンパク質が、CD28およびCTLA-4の中より選択される少なくとも1つの結合パートナーに対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分を含む融合タンパク質と比較して、該少なくとも1つの結合パートナーとの増加した結合を示す、本発明1107~1118のいずれかのキット。

20

[本発明1120]

結合親和性が、結合パートナーのエクトドメインに対する非改変CD80の結合親和性と比較して、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、80倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、400倍、または450倍を上回って増加している、本発明1107~1119のいずれかのキット。

[本発明1121]

1つまたは複数のアミノ酸改変がアミノ酸置換である、本発明1107~1120のいずれかのキット。

[本発明1122]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y、A26E、E35D、D46E、D46V、M47I、M47L、M47V、V68M、A71D、A71G、L85M、L85QもしくはD90Gの中より選択される1つもしくは複数のアミノ酸置換、またはその保存的アミノ酸置換を含む、本発明1107~1121のいずれかのキット。

30

[本発明1123]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y、A26E、E35D、D46E、D46V、M47I、M47L、M47V、V68M、A71D、A71G、L85M、L85QもしくはD90Gの中より選択される2つ以上のアミノ酸置換、またはその保存的アミノ酸置換を含む、本発明1107~1122のいずれかのキット。

[本発明1124]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、アミノ酸置換H18Y/E35D、E35D/D46E、E35D/D46V、E35D/M47I、E35D/M47L、E35D/M47V、E35D/V68M、E35D/L85M、E35D/L85Q、D46E/M47I、D46E/M47L、D46E/M47V、D46V/M47I、D46V/M47L、D46V/M47L、D46E/V68M、D46V/V68M、H18Y/M47I、H18Y/M47L、H18Y/M47V、M47I/V68M、M47L/V68MまたはM47V/V68M、M47I/E85M、M47L/E85M、M47V/E85M、M47I/E85Q、M47L/E85QまたはM47V/E85Qを含む、本発明1107~1123のいずれかのキット。

40

[本発明1125]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、アミノ酸置換E35D/M47L/V68M、E35D/M47V

50

/V68MまたはE35D/M47I/L70Mを含む、本発明1107～1124のいずれかのキット。

[本発明1126]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、アミノ酸置換E35D/M47V/N48K/V68M/K89N、H18Y/A26E/E35D/M47L/V68M/A71G/D90G、E35D/D46E/M47V/V68M/D90G/K93EまたはE35D/D46V/M47L/V68M/L85Q/E88Dを含む、本発明1107～1125のいずれかのキット。

[本発明1127]

非改変CD80がヒトCD80である、本発明1107～1126のいずれかのキット。

[本発明1128]

非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分が、(i)SEQ ID NO:2に記載のアミノ酸配列を含むか、(ii)SEQ ID NO:2と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか;または(iii)IgVドメインもしくはその特異的結合断片を含む(i)もしくは(ii)の一部分である、本発明1107～1127のいずれかのキット。

[本発明1129]

非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分が、IgVドメインまたはその特異的結合断片であるかまたはそれを含む細胞外ドメイン部分である、本発明1128のキット。

[本発明1130]

非改変CD80の細胞外ドメイン部分が、IgVドメインを含むが、IgCドメインもIgCドメインの一部も含まない、本発明1129のキット。

[本発明1131]

非改変CD80の細胞外ドメイン部分が、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列として記載される、本発明1129または本発明1130のキット。

[本発明1132]

バリエントCD80細胞外ドメインまたはその一部分が、IgCドメインもIgCドメインの一部も含まない細胞外ドメイン部分である、本発明1101～1131のいずれかのキット。

[本発明1133]

バリエントCD80細胞外ドメインが、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列を含む、本発明1101～1132のいずれかのキット。

[本発明1134]

バリエントCD80細胞外ドメインが、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列である、本発明1101～1133のいずれかのキット。

[本発明1135]

バリエントCD80細胞外ドメインが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個のアミノ酸改変、任意で、該アミノ酸改変がアミノ酸置換である、本発明1101～1134のいずれかのキット。

[本発明1136]

バリエントCD80細胞外ドメインが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13個以下のアミノ酸改変を含み、任意で、該アミノ酸改変がアミノ酸置換である、本発明1101～1135のいずれかのキット。

[本発明1137]

バリエントCD80細胞外ドメインが、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上、または少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有する、本発明1101～1136のいずれかのキット。

10

20

30

40

50

[本発明11138]

多量体化ドメインがFc領域である、本発明1101～1137のいずれかのキット。

[本発明11139]

Fc領域が、免疫グロブリンG1(IgG1)または免疫グロブリンG2(IgG2)タンパク質のものである、本発明1138のキット。

[本発明11140]

Fc領域が、1つまたは複数のエフェクター機能を示す、本発明1138または本発明1139のキット。

[本発明11141]

Fc領域が、野生型Fc領域に1つまたは複数のアミノ酸置換を含むバリエーションFc領域であり、該バリエーションFc領域が、野生型Fc領域と比較して低下した1つまたは複数のエフェクター機能を示し、任意で、野生型ヒトFcがヒトIgG1のものである、本発明1138～1140のいずれかのキット。

10

[本発明11142]

本発明1101～1141のいずれかのキットおよび使用説明書を含む、製造物品。

[本発明11143]

前記説明書が、本発明1001～1020、1022～1031および1034～1100のいずれかの方法に従う、バリエーションCD80 Fc融合タンパク質またはPD-1阻害剤の投与のための情報を提供する、本発明1142の製造物品。

[本発明11144]

融合タンパク質の2つのコピーを含む多価CD80ポリペプチドであって、該融合タンパク質が、以下を含む、該多価CD80ポリペプチド：

20

(1)IgVドメインまたはその特異的結合断片を含む少なくとも2つのバリエーションCD80細胞外ドメインまたはその一部分(vCD80)であって、非改変CD80ポリペプチドの細胞外ドメインまたはその一部分のアミノ酸配列中の1つまたは複数の位置に1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、vCD80、および

(2)Fc領域ポリペプチド。

[本発明11145]

前記ポリペプチドが四価である、本発明1144の多価CD80ポリペプチド。

[本発明11146]

前記融合タンパク質が、構造:(vCD80)-リンカー-Fc-リンカー-(vCD80)を含む、本発明1144または本発明1145の多価CD80ポリペプチド。

30

[本発明11147]

前記融合タンパク質が、構造:(vCD80)-リンカー-(vCD80)-リンカー-Fcを含む、本発明1144または本発明1145の多価CD80ポリペプチド。

[本発明11148]

vCD80が、CD28、PD-L1およびCTLA-4の中より選択される少なくとも1つの結合パートナーに対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分と比較して、該少なくとも1つの結合パートナーとの増加した結合を示す、本発明1144～1147のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

40

[本発明11149]

vCD80が、PD-L1に対する非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分と比較して、PD-L1との増加した結合を示す、本発明1144～1148のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明11150]

親和性が、結合パートナーのエクトドメインに対する非改変CD80の結合親和性と比較して、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、80倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、400倍、または450倍を上回って増加している、本発明1148または本発明1149の多価CD80ポリペプチド。

50

[本発明1151]

1つまたは複数のアミノ酸改変がアミノ酸置換である、本発明1144~1150のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1152]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y、A26E、E35D、D46E、D46V、M47I、M47L、M47V、V68M、A71D、A71G、L85M、L85QもしくはD90Gの中より選択される1つもしくは複数のアミノ酸置換、またはその保存的アミノ酸置換を含む、本発明1144~1151のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1153]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y、A26E、E35D、D46E、D46V、M47I、M47L、M47V、V68M、A71D、A71G、L85M、L85QもしくはD90Gの中より選択される2つ以上のアミノ酸置換、またはその保存的アミノ酸置換を含む、本発明1144~1152のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1154]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、アミノ酸置換H18Y/E35D、E35D/D46E、E35D/D46V、E35D/M47I、E35D/M47L、E35D/M47V、E35D/V68M、E35D/L85M、E35D/L85Q、D46E/M47I、D46E/M47L、D46E/M47V、D46V/M47I、D46V/M47L、D46V/M47L、D46E/V68M、D46V/V68M、H18Y/M47I、H18Y/M47L、H18Y/M47V、M47I/V68M、M47L/V68MまたはM47V/V68M、M47I/E85M、M47L/E85M、M47V/E85M、M47I/E85Q、M47L/E85QまたはM47V/E85Qを含む、本発明1144~1153のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1155]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、アミノ酸置換E35D/M47L/V68M、E35D/M47V/V68MまたはE35D/M47I/L70Mを含む、本発明1144~1154のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1156]

1つまたは複数のアミノ酸改変が、アミノ酸置換E35D/M47V/N48K/V68M/K89N、H18Y/A26E/E35D/M47L/V68M/A71G/D90G、E35D/D46E/M47V/V68M/D90G/K93EまたはE35D/D46V/M47L/V68M/L85Q/E88Dを含む、本発明1144~1155のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1157]

非改変CD80がヒトCD80である、本発明1144~1156のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1158]

非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分が、(i)SEQ ID NO:2に記載のアミノ酸配列を含むか、(ii)SEQ ID NO:2と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか;または(iii)IgVドメインもしくはその特異的結合断片を含む(i)もしくは(ii)の一部分である、本発明1144~1157のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1159]

非改変CD80の細胞外ドメインまたはその一部分が、IgVドメインまたはその特異的結合断片であるかまたはそれを含む細胞外ドメイン部分である、本発明1158の多価CD80ポリペプチド。

[本発明1160]

非改変CD80の細胞外ドメイン部分が、IgVドメインを含むが、IgCドメインもIgCドメインの一部も含まない、本発明1159の多価CD80ポリペプチド。

[本発明1161]

非改変CD80の細胞外ドメイン部分が、SEQ ID NO:2のアミノ酸35~135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35~141(SEQ ID NO:150)の配列として記載される

10

20

30

40

50

本発明1159または本発明1160の多価CD80ポリペプチド。

[本発明1162]

vCD80が、IgCドメインもIgCドメインの一部も含まない細胞外ドメイン部分である、本発明1144～1161のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1163]

vCD80が、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列を含む、本発明1144～1162のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1164]

vCD80が、1つまたは複数のアミノ酸置換が含有される、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列を有する、本発明1144～1163のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1165]

vCD80が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個のアミノ酸改変を含み、任意で、該アミノ酸改変がアミノ酸置換である、本発明1144～1164のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1166]

vCD80が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13個以下のアミノ酸改変を含み、任意で、該アミノ酸改変がアミノ酸置換である、本発明1144～1165のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1167]

vCD80が、SEQ ID NO:2のアミノ酸35～135(SEQ ID NO:76)またはSEQ ID NO:2の35～141(SEQ ID NO:150)の配列と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上、または少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有する、本発明1144～1166のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1168]

Fc領域が、免疫グロブリンG1(IgG1)または免疫グロブリンG2(IgG2)タンパク質のものである、本発明1144～1167のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1169]

Fc領域が、1つまたは複数のエフェクター機能を示す、本発明1144～1168のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1170]

Fc領域が、野生型Fc領域に1つまたは複数のアミノ酸置換を含むバリエーションFc領域であり、該バリエーションFc領域が、野生型Fc領域と比較して、低下した1つまたは複数のエフェクター機能を示し、任意で、野生型ヒトFcが、ヒトIgG1のものである、本発明1144～1168のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1171]

各vCD80が同じである、本発明1144～1170のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1172]

リンカーが柔軟なリンカーである、本発明1144～1171のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1173]

リンカーがペプチドリンカーである、本発明1144～1172のいずれかの多価CD80ポリペプチド。

[本発明1174]

リンカーが、GSGGGGS(SEQ ID NO:1522)または3×GGGGGS(SEQ ID NO:1504)である、本発明1173の多価CD80ポリペプチド。

[本発明1175]

10

20

30

40

50

本発明1144～1174のいずれかの多価CD80ポリペプチドの融合タンパク質をコードする、核酸分子。

[本発明1176]

本発明1175の核酸を含む、ベクター。

[本発明1177]

発現ベクターである、本発明1176のベクター。

[本発明1178]

本発明1175の核酸または本発明1176もしくは本発明1177のベクターを含む、宿主細胞。

[本発明1179]

本発明1175の核酸または本発明1176もしくは本発明1177のベクターを宿主細胞に、該細胞内でタンパク質を発現する条件下で導入する段階を含む、本発明1144～1174のいずれかの多価CD80ポリペプチドの産生方法。

[本発明1180]

前記多価CD80ポリペプチドを含むタンパク質を単離または精製する段階をさらに含む、本発明1179の方法。

[本発明1181]

本発明1144～1174のいずれかの多価CD80ポリペプチドを含む、操作された細胞。

[本発明1182]

前記多価CD80ポリペプチドが、分泌シグナルペプチドをコードする配列に機能的に連結された核酸分子によってコードされる融合タンパク質を含む、本発明1181の操作された細胞。

[本発明1183]

前記多価CD80ポリペプチドが、発現された場合に、操作された細胞から分泌されることができる、本発明1181または本発明1182の操作された細胞。

[本発明1184]

本発明1175の核酸分子または本発明1176もしくは1177のベクターを含む、操作された細胞。

[本発明1185]

前記核酸分子が、前記融合タンパク質をコードする配列に機能的に連結された分泌シグナルペプチドをコードする配列を含む、本発明1184の操作された細胞。

[本発明1186]

前記核酸分子が、多価CD80ポリペプチドの融合タンパク質をコードし、多価CD80ポリペプチドが、発現された場合に、操作された細胞から分泌されることができる、本発明1184または本発明1185の操作された細胞。

[本発明1187]

前記シグナルペプチドが非天然のシグナル配列である、本発明1182および1184～1186のいずれかの操作された細胞。

[本発明1188]

前記シグナルペプチドが、IgGシグナルペプチド、IL-2シグナルペプチド、CD33シグナルペプチドまたはVHシグナルペプチドである、本発明1182および1184～1186のいずれかの操作された細胞。

[本発明1189]

前記核酸分子が、前記融合タンパク質の発現を制御するために機能的に連結された少なくとも1つのプロモーターをさらに含む、本発明1182～1188のいずれかの操作された細胞。

[本発明1190]

前記プロモーターが、構成的に活性なプロモーターである、本発明1189の操作された細胞。

[本発明1191]

10

20

30

40

50

前記プロモーターが誘導性プロモーターである、本発明1189の操作された細胞。

[本発明1192]

前記プロモーターが、T細胞活性化シグナル伝達に応答するエレメントに
応答し、任意で、前記プロモーターが、NFATについての結合部位またはNF-
Bについての結合部位を含む、本発明1189または本発明1191の操作された細胞。

[本発明1193]

免疫細胞、任意で、抗原提示細胞(APC)またはリンパ球である、本発明1181~1192
のいずれかの操作された細胞。

[本発明1194]

前記細胞が、T細胞、B細胞またはNK細胞であるリンパ球であり、任意で、
該リンパ球が、CD4+またはCD8+であるT細胞である、本発明1181~1193の
いずれかの操作された細胞。

10

[本発明1195]

前記細胞が、対象から得られた初代細胞であり、任意で、対象がヒト対象
である、本発明1181~1193のいずれかの操作された細胞。

[本発明1196]

キメラ抗原受容体(CAR)または操作されたT細胞受容体(TCR)をさらに
含む、本発明1181~1195のいずれかの操作された細胞。

[本発明1197]

本発明1144~1174のいずれかの多価CD80ポリペプチドを含む、薬学的
組成物。

20

[本発明1198]

本発明1181~1196のいずれかの操作された細胞を含む、薬学的組成物。

[本発明1199]

(i)SEQ ID NO:1に記載の残基に対応する野生型ヒトCD80細胞外ドメイン
のアミノ酸残基35~230として記載されるアミノ酸配列中の1つまたは複数
の位置に1つまたは複数のアミノ酸置換を含むバリエーション細胞外ド
メイン、および

(ii)エフェクター活性を有するFc領域

を含む、バリエーションCD80融合タンパク質であって、該バリエーション
CD80融合タンパク質の細胞外ドメインが、ヒトCD28のエクトドメインに
特異的に結合し、かつヒトPD-L1のエクトドメインに結合しないか、
またはPD-L1のエクトドメインに対する野生型ヒトCD80の細胞外ド
メインと類似の結合親和性でPD-L1のエクトドメインに結合する、
該バリエーションCD80融合タンパク質。

30

[本発明1200]

バリエーションCD80融合タンパク質の細胞外ドメインが、ヒトCTLA-4
のエクトドメインに対する野生型CD80の細胞外ドメインの結合親和性
と比較して、ヒトCTLA-4のエクトドメインとの増加した結合親和性を
示す、本発明1199のバリエーションCD80融合タンパク質。

[本発明1201]

バリエーションCD80融合タンパク質の細胞外ドメインが、ヒトCD28
のエクトドメインに対する野生型CD80の細胞外ドメインの結合親和性
と比較して、ヒトCD28のエクトドメインとの増加した結合親和性を
示す、本発明1199または本発明1200のバリエーションCD80融合
タンパク質。

40

[本発明1202]

野生型ヒトCD80細胞外ドメインが、SEQ ID NO:2に記載のアミノ酸配
列、またはSEQ ID NO:2と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%
もしくはそれ以上の配列同一性を有する配列を有する、本発明1199~
1201のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質。

[本発明1203]

前記1つまたは複数のアミノ酸置換が、SEQ ID NO:2に記載の番号付け
を参照して、L70Q、K89R、D90G、D90K、A91G、F92Y、K93R、I118V、
T120SもしくはT13

50

0Aより選択される1つもしくは複数のアミノ酸置換、またはその保存的アミノ酸置換を含む、本発明1199～1202のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質。

[本発明1204]

前記1つまたは複数のアミノ酸置換が、アミノ酸改変L70Q/K89R、L70Q/D90G、L70Q/D90K、L70Q/A91G、L70Q/F92Y、L70Q/K93R、L70Q/I118V、L70Q/T120S、L70Q/T130A、K89R/D90G、K89R/D90K、K89R/A91G、K89R/F92Y、K89R/K93R、K89R/I118V、K89R/T120S、K89R/T130A、D90G/A91G、D90G/F92Y、D90G/K93R、D90G/I118V、D90G/T120S、D90G/T130A、D90K/A91G、D90K/F92Y、D90K/K93R、D90K/I118V、D90K/T120S、D90K/T130A、F92Y/K93R、F92Y/I118V、F92Y/T120S、F92Y/T130A、K93R/I118V、K93R/T120S、K93R/T130A、I118V/T120S、I118V/T130AまたはT120S/T130Aを含む、本発明1199～1203のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質。

10

[本発明1205]

前記1つまたは複数のアミノ酸置換が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、H18Y、A26E、E35D、D46E、D46V、M47I、M47L、M47V、V68M、A71D、A71G、L85M、L85QもしくはD90Gの中より選択される置換、またはその保存的アミノ酸置換より選択される1つもしくは複数のアミノ酸置換を含む、本発明1199～1202のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質。

[本発明1206]

前記1つまたは複数のアミノ酸置換が、SEQ ID NO:2の番号付けを参照して、アミノ酸置換H18Y/E35D、E35D/D46E、E35D/D46V、E35D/M47I、E35D/M47L、E35D/M47V、E35D/V68M、E35D/L85M、E35D/L85Q、D46E/M47I、D46E/M47L、D46E/M47V、D46V/M47I、D46V/M47L、D46V/M47L、D46E/V68M、D46V/V68M、H18Y/M47I、H18Y/M47L、H18Y/M47V、M47I/V68M、M47L/V68MまたはM47V/V68M、M47I/E85M、M47L/E85M、M47V/E85M、M47I/E85Q、M47L/E85QまたはM47V/E85Qを含む、本発明1199～1202および1205のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質。

20

[本発明1207]

Fc領域が免疫グロブリンG1(IgG1)のものである、本発明1199～1206のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質。

30

[本発明1208]

本発明1199～1207のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質をコードする、核酸分子。

[本発明1209]

任意で発現ベクターである、本発明1208の核酸を含むベクター。

[本発明1210]

本発明1208の核酸または本発明1209のベクターを含む、宿主細胞。

[本発明1211]

本発明1208の核酸または本発明1209のベクターを宿主細胞に、該細胞内でタンパク質を発現する条件下で導入する段階を含む、本発明1199～1210のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質の産生方法であって、任意で、バリエーションCD80融合タンパク質を含むタンパク質を単離または精製する段階をさらに含む、産生方法。

40

[本発明1212]

本発明1199～1207のいずれかのバリエーションCD80融合タンパク質を含む、薬学的組成物。

[本発明1213]

薬学的に許容される賦形剤を含む、本発明1197、1198、および1212のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1214]

無菌である、本発明1197、1198、1212、および1213のいずれかの薬学的組成物。

50

[本発明1215]

容器の中に本発明1197、1198、および1212～1214のいずれかの薬学的組成物を含む製造物品であって、任意で、容器がバイアルである、製造物品。

[本発明1216]

容器が密封されている、本発明1215の製造物品。

[本発明1217]

本発明1197、1198、および1212～1214のいずれかの薬学的組成物を対象に投与する段階を含む、対象において免疫応答を調節する方法。

[本発明1218]

本発明1144～1174のいずれかの多価CD80ポリペプチドを対象に投与する段階を含む、対象において免疫応答を調節する方法。

10

[本発明1219]

本発明1181～1196のいずれかの操作された細胞を対象に投与する段階を含む、対象において免疫応答を調節する方法。

[本発明1220]

前記操作された細胞が、対象に対して自家である、本発明1219の方法。

[本発明1221]

免疫応答を調節することが、対象において疾患または状態を処置する、本発明1217～1220のいずれかの方法。

[本発明1222]

20

疾患または状態が、腫瘍またはがんである、本発明1221の方法。

[本発明1223]

本発明1197、1198、および1212～1214のいずれかの薬学的組成物を対象に投与する段階、本発明1144～1174のいずれかの多価CD80ポリペプチドを対象に投与する段階、または本発明1181～1196のいずれかの操作された細胞を対象に投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法。

30

40

50