

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和4年8月2日(2022.8.2)

【国際公開番号】WO2020/068261

【公表番号】特表2022-502037(P2022-502037A)

【公表日】令和4年1月11日(2022.1.11)

【出願番号】特願2021-516890(P2021-516890)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62(2006.01)

10

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 14/55(2006.01)

C 0 7 K 14/54(2006.01)

C 1 2 N 15/24(2006.01)

C 1 2 N 15/26(2006.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

20

C 0 7 K 16/18(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/14(2006.01)

C 0 7 K 14/765(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

30

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 38/19(2006.01)

A 6 1 K 38/21(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

A 6 1 K 39/39(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

40

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 14/55

C 0 7 K 14/54

C 1 2 N 15/24

C 1 2 N 15/26

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 16/28

50

C 0 7 K 1 6 / 1 8		
C 1 2 N 1 5 / 1 3		
C 1 2 N 1 5 / 1 4		
C 0 7 K 1 4 / 7 6 5		
C 1 2 N 1 5 / 6 3	Z	
C 1 2 N 1 / 1 5		
C 1 2 N 1 / 1 9		
C 1 2 N 1 / 2 1		
C 1 2 N 5 / 1 0		
C 1 2 P 2 1 / 0 2	C	10
A 6 1 K 3 8 / 2 0		
A 6 1 K 3 8 / 1 9		
A 6 1 K 3 8 / 2 1		
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	D	
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	N	
A 6 1 P 3 7 / 0 4		
A 6 1 K 4 7 / 6 5		
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	T	
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5	E	
A 6 1 K 3 9 / 3 9		20
A 6 1 P 3 5 / 0 0		

## 【手続補正書】

【提出日】令和4年7月25日(2022.7.25)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

( i ) 免疫調節ドメインと、  
 ( i i ) I 型および / または I V 型コラーゲンに特異的に結合し、I 型コラーゲンに K D 5 0 0 n M で結合する、コラーゲン結合ドメインであって、等電点  $p I < 1 0$ 、および 5 k D a の分子量 ( M W ) を有する、コラーゲン結合ドメインと、

( i i i ) 必要に応じて、リンカーと

を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

前記免疫調節ドメインが、前記リンカーにより、または前記リンカーなしで前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結されている、免疫調節融合タンパク質。

【請求項2】

前記コラーゲン結合ドメインが、

( i ) ルミカン、デコリン、ビグリカン、フィブロモジュリン、コンドロアドヘリン、アスポリン、PRELP、オステオアドヘリン / オステオモジュリン、オプチシン、オステオグリシン / ミメカン、ポドカン、パールカン、およびニドゲンを含む、小型ロイシンリッチプロテオグリカン ( SLRP ) ファミリーのヒトプロテオグリカンクラス I I メンバーからの 1 つまたは複数のロイシンリッチリピート、または

( i i ) LAIR 1、LAIR 2、および糖タンパク質 I V から選択される、I g 様ドメインを有するヒト I 型糖タンパク質、もしくはコラーゲンに結合するその細胞外部分、もしくはそのバリエーション

を含む、請求項 1 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## 【請求項 3】

前記ルミカンが、配列番号 107 に示されるアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## 【請求項 4】

前記ヒト I 型糖タンパク質が、L A I R 1 またはそのバリエーションであり、前記コラーゲン結合ドメインが、( i ) 配列番号 98 に示されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 22 ~ 122、( i i ) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質と比較して、1 つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて 2、3、4、5、6、7、8、9、10 またはそれより多くのアミノ酸置換、付加または欠失、または ( i i i ) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して増加された、または減少されたコラーゲンへの結合親和性を含む、請求項 2 に記載の免疫調節融合タンパク質。

10

## 【請求項 5】

前記免疫調節ドメインが、( i ) 免疫細胞による応答を活性化、強化もしくは促進する、または ( i i ) 免疫細胞による応答を阻害、低下もしくは抑制するポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## 【請求項 6】

前記免疫細胞が、自然リンパ系細胞、T 細胞、B 細胞、NK 細胞、単球、好中球、顆粒球、マスト細胞、マクロファージ、樹状細胞またはこれらの組合せから選択されるリンパ系細胞である、請求項 5 に記載の免疫調節融合タンパク質。

20

## 【請求項 7】

前記免疫細胞による前記応答が、サイトカイン産生、抗体産生、抗原特異的免疫細胞の産生、エフェクター機能および/または細胞傷害性の増加、またはこれらの組合せを含む、請求項 5 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## 【請求項 8】

前記免疫調節ドメインが、サイトカイン、ケモカイン、活性化リガンド/受容体、阻害性リガンド/受容体、アゴニスト抗体、アンタゴニスト抗体またはこれらの組合せから選択される 1 つまたは複数を含む、請求項 1 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## 【請求項 9】

前記サイトカインが、( i ) I L - 2、I L - 4、I L - 7、I L - 9、I L - 13、I L - 15、I L - 15 / I L - 15 R A、I L - 21 もしくはこれらの組合せから選択されるヒト共通ガンマ鎖受容体インターロイキン、( i i ) I L - 12 ( p 35 )、I L - 12 ( p 40 )、I L - 12 ( p 35 ) / I L - 12 ( p 40 )、I L - 23、I L - 27、I L - 35 もしくはこれらの組合せから選択されるヒト I L - 12 ファミリーメンバー、( i i i ) I L - 1、I L - 18、I L - 33 もしくはこれらの組合せから選択されるヒト I L - 1 ファミリーメンバー、または ( i v ) T N F、I N F、I F N - G M - C S F、F L T 3 L、G - C S F、M - C S F もしくはこれらの組合せである、請求項 8 に記載の免疫調節融合タンパク質。

30

## 【請求項 10】

前記免疫調節ドメインが、L I F、M I P - 2、M I P - 1、M I P - 1、C X C L 1、C X C L 9、C X C L 10、M C P - 1、エオタキシン、R A N T E S、L I X、C C L 3、C C L 4、C C L 5、エオタキシンまたはこれらの組合せから選択される、1 つまたは複数のケモカインを含む、請求項 8 に記載の免疫調節融合タンパク質。

40

## 【請求項 11】

前記免疫調節ドメインが、( i ) T N F - アルファ、C D 40 L、4 - 1 B B L、O X 40 もしくは、抗 T N F R 1 抗体、抗 T N F R 2 抗体、抗 C D 40 抗体、抗 4 - 1 B B 抗体および抗 O X 40 抗体から選択される抗体もしくはその抗原結合性断片から選択される T N F スーパーファミリーリガンド、

( i i ) C D 28 受容体スーパーファミリー、または I C O S リガンド、C D 80、C D

50

8.6 もしくは抗ICOS抗体および抗CD28抗体から選択される抗体もしくはその抗原結合性断片から選択されるB7リガンドファミリー、または  
 (iii) 抗CD3抗体、抗CD3抗体、抗CD3抗体および抗CD3抗体から  
 選択される抗体もしくはその抗原結合性断片を含むT細胞受容体  
 から選択される、1つまたは複数の活性化リガンド/受容体を含む、請求項8に記載の免疫調節融合タンパク質。

【請求項12】

前記免疫調節ドメインが、  
 (i) 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA4抗体から選  
 択される抗体またはその抗原結合性断片を含むCD28スーパーファミリーメンバー、(ii) 抗TIGIT抗体および抗BTLA抗体から選択される抗体またはその抗原結合性断片を含むTNFスーパーファミリーメンバー、または(iii) 抗VISTA抗体、抗TIM-3抗体、抗LAG-3抗体、抗CD47抗体および抗SIRP抗体から選択される抗体または抗原結合性断片を含むチェックポイント阻害剤メンバーから選択される、1つまたは複数の阻害性リガンド/受容体を含む、請求項8に記載の免疫調節融合タンパク質。

10

【請求項13】

前記免疫調節ドメインが、コラーゲン原線維上への前記免疫調節ドメインの吸着を低減するのに十分な長さまたは質量のものである、および/または前記融合タンパク質に組織からの拡散を低減するのに十分な分子量を提供する、リンカーを介して前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結されており、必要に応じて、前記リンカーが、受容体/リガンド会合を促進するための、コラーゲン原線維からの前記免疫調節ドメインの立体的分離を可能にする、請求項1に記載の免疫調節融合タンパク質。

20

【請求項14】

前記リンカーが、(i) 1~1000、10~900、30~800、40~700、50~600、100~500、もしくは200~400である、長さ「N」アミノ酸を含む親水性ポリペプチドである、(ii) ヒト血清アルブミンもしくはその断片である、または(iii) Fcドメイン、またはFcR相互作用が低減された突然変異型Fcドメインを含む、請求項13に記載の免疫調節融合タンパク質。

【請求項15】

投与時にin vivoで拡散または対流によるサイズ依存性逃避を低減するのに十分な質量のものであり、必要に応じて、前記融合タンパク質が>60kDaである、請求項1に記載の免疫調節融合タンパク質。

30

【請求項16】

投与時にin vivoでI型および/またはIV型コラーゲンに結合することによって、前記免疫調節融合タンパク質の全身曝露を低減する、請求項13に記載の免疫調節融合タンパク質。

【請求項17】

請求項1に記載の免疫調節融合タンパク質と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

40

【請求項18】

請求項1に記載の免疫調節融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項19】

請求項18に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項20】

請求項19に記載の発現ベクターで形質転換された細胞。

【請求項21】

免疫調節融合タンパク質を産生する方法であって、請求項20に記載の細胞を、前記免疫調節融合タンパク質の発現を可能にする条件下で維持するステップを含む方法。

【請求項22】

50

対象における免疫細胞による応答を活性化、強化もしくは促進するための、または対象における免疫細胞による応答を阻害、低減もしくは抑制するための、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

がんを処置するための、または腫瘍成長を低減もしくは阻害するための、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

腫瘍微小環境への免疫細胞の浸潤が、前記医薬組成物の投与後に増加される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

がんの進行を処置するもしくは遅らせるまたは腫瘍成長を低減もしくは阻害する必要がある対象におけるがんの進行を処置するもしくは遅らせるまたは腫瘍成長を低減もしくは阻害するための、請求項 17 に記載の医薬組成物を含む容器と、前記医薬組成物を単独または別の薬剤と組み合わせて投与するための説明書を含む添付文書とを含むキット。

【請求項 26】

対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置するための、請求項 17 に記載の医薬組成物であって、前記医薬組成物が、(i) 腫瘍抗原標的化抗体であって、必要に応じて、前記腫瘍抗原が、腫瘍関連抗原 (TAA)、腫瘍特異性抗原 (TSA)、または腫瘍ネオ抗原である、および/もしくは前記腫瘍抗原標的化抗体が、ヒト HER-2/neu、EGFR、VEGFR、CD20、CD33 または CD38 に特異的に結合する、抗体またはその抗原結合性断片、(ii) がんワクチンであって、必要に応じて、前記がんワクチンが 1 つまたは複数の腫瘍関連抗原を含むペプチドである、または前記がんワクチンが、in vitro で腫瘍抗原で免疫されて前記対象に投与される細胞の集団である、がんワクチン、(iii) 免疫チェックポイント阻害剤であって、必要に応じて、前記免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG3 または TIM3 に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含む、免疫チェックポイント阻害剤、または (iv) 養子細胞療法薬であって、必要に応じて、前記養子細胞療法薬が、腫瘍抗原に結合するキメラ抗原受容体 (CAR) 分子を含む免疫エフェクター細胞を含む、養子細胞療法薬を含む第 2 の組成物と組み合わせて投与されることを特徴とし、それによって前記対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する、医薬組成物。

【請求項 27】

前記がんワクチンが、腫瘍関連抗原と、脂質と、必要に応じたリンカーとを含む両親媒性ペプチドコンジュゲートであって、生理条件下でアルブミンに結合する両親媒性ペプチドコンジュゲートであり、必要に応じて、前記がんワクチンが、アジュバントをさらに含む、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記 CAR 分子が、抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、共刺激ドメインおよび/または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内ドメインとを含み、前記抗原結合ドメインが、疾患に関連する腫瘍抗原に結合し、必要に応じて、前記腫瘍抗原が、CD19、EGFR、Her2/neu、CD30 および BCMA から選択される、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0090】

本特許または出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも 1 つの図面を含む。カラー図面を伴う本特許または特許出願公開のコピーは、請求して必要料金を支払うと、米国

10

20

30

40

50

特許商標庁によって提供されるであろう。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

( i ) 免疫調節ドメインと、

( i i ) I 型および / または I V 型コラーゲンに特異的に結合し、I 型コラーゲンに  $K_D$   $500\text{ nM}$  で結合する、コラーゲン結合ドメインであって、等電点  $pI < 10$ 、および  $5\text{ kDa}$  の分子量 ( MW ) を有する、コラーゲン結合ドメインと、

( i i i ) 必要に応じて、リンカーと

を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

前記免疫調節ドメインが、前記リンカーにより、または前記リンカーなしで前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結されている、免疫調節融合タンパク質。

10

(項目 2)

I 型および / または I V 型コラーゲンに対する前記コラーゲン結合ドメインの  $K_D$  が、フィブロネクチン、ピトロネクチン、オステオポンチン、テネイシン C またはフィブリノゲンから選択される細胞外マトリックス成分に対する前記コラーゲン結合ドメインの  $K_D$  より低い、項目 1 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3)

前記コラーゲン結合ドメインが、約  $5 \sim 100\text{ kDa}$ 、約  $10 \sim 80\text{ kDa}$ 、約  $20 \sim 60\text{ kDa}$ 、約  $30 \sim 50\text{ kDa}$  の、または約  $10\text{ kDa}$ 、約  $20\text{ kDa}$ 、約  $30\text{ kDa}$ 、約  $40\text{ kDa}$ 、約  $50\text{ kDa}$ 、約  $60\text{ kDa}$ 、約  $70\text{ kDa}$ 、約  $80\text{ kDa}$ 、約  $90\text{ kDa}$  もしくは約  $100\text{ kDa}$  の MW を有する、項目 1 から 2 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

20

(項目 4)

前記コラーゲン結合ドメインが、コラーゲンに結合する 1 つまたは複数のロイシンリッチリピートを含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 5)

前記コラーゲン結合ドメインが、コラーゲンに結合する 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 のロイシンリッチリピートを含む、項目 4 に記載の免疫調節融合タンパク質。

。

(項目 6)

前記コラーゲン結合ドメインが、小型ロイシンリッチプロテオグリカン ( S L R P ) ファミリーのヒトプロテオグリカンクラス I I メンバーからの 1 つまたは複数のロイシンリッチリピートを含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

30

(項目 7)

前記 S L R P が、ルミカン、デコリン、ビグリカン、フィブロモジュリン、コンドロアドヘリン、アスポリン、P R E L P、オステオアドヘリン / オステオモジュリン、オブチシン、オステオグリシン / ミメカン、ポドカン、パールカン、およびニドゲンから選択される、項目 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 8)

前記 S L R P が、ルミカンである、項目 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

40

(項目 9)

前記コラーゲン結合ドメインが、ヒト S L R P を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 10)

前記 S L R P が、ルミカン、デコリン、ビグリカン、フィブロモジュリン、コンドロアドヘリン、アスポリン、P R E L P、オステオアドヘリン / オステオモジュリン、オブチシン、オステオグリシン / ミメカン、ポドカン、パールカン、およびニドゲンから選択される、項目 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 11)

前記 S L R P が、ルミカンである、項目 10 に記載の免疫調節融合タンパク質。

50

## (項目 1 2)

ルミカンが、配列番号 1 0 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 1 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 3)

前記コラーゲン結合ドメインが、コラーゲンに結合する、I g 様ドメインを有するヒト I 型糖タンパク質、またはその細胞外部分を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 4)

前記 I 型糖タンパク質が、I 型コラーゲンへの結合についての結合についてルミカンと競合する、項目 1 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。

10

## (項目 1 5)

前記ヒト I 型糖タンパク質が、L A I R 1、L A I R 2、および糖タンパク質 I V から選択される、項目 1 3 から 1 4 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 6)

前記ヒト I 型糖タンパク質が、L A I R 1 である、項目 1 4 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 7)

前記ヒト I 型糖タンパク質が、L A I R 1 であり、前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 に示されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 2 2 ~ 1 2 2 を含む、項目 1 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。

20

## (項目 1 8)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質と比較して、1 つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 またはそれより多くのアミノ酸置換、付加または欠失を含む L A I R 1 バリエーションを含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 9)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が増加された L A I R 1 バリエーションを含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

30

## (項目 2 0)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が減少された L A I R 1 バリエーションを含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 2 1)

前記免疫調節ドメインが、免疫細胞による応答を活性化、強化または促進するポリペプチドを含む、項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 2 2)

前記免疫調節ドメインが、免疫細胞による応答を阻害、低下または抑制するポリペプチドを含む、項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

40

## (項目 2 3)

前記免疫細胞が、自然リンパ系細胞、T 細胞、B 細胞、NK 細胞およびこれらの組合せから選択されるリンパ系細胞である、項目 2 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 2 4)

前記免疫細胞が、単球、好中球、顆粒球、マスト細胞、マクロファージ、樹状細胞およびこれらの組合せから選択される骨髄系細胞である、項目 2 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 2 5)

前記免疫細胞による前記応答が、サイトカイン産生、抗体産生、抗原特異的免疫細胞の

50

産生、エフェクター機能および/または細胞傷害性の増加、ならびにこれらの組合せを含む、項目 2 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 2 6)

前記免疫調節ドメインが、サイトカイン、ケモカイン、活性化リガンド/受容体、阻害性リガンド/受容体、またはこれらの組合せから選択される 1 つまたは複数を含む、項目 2 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 2 7)

前記免疫調節ドメインが、1 つまたは複数のサイトカインを含む、項目 2 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 2 8)

前記サイトカインが、IL - 2、IL - 4、IL - 7、IL - 9、IL - 13、IL - 15、IL - 15 / IL - 15 RA、IL - 21 およびこれらの組合せから選択されるヒト共通ガンマ鎖受容体インターロイキンである、項目 2 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 2 9)

前記サイトカインが、IL - 2 である、項目 2 8 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 0)

前記サイトカインが、IL - 12 ( p 3 5 )、IL - 12 ( p 4 0 )、IL - 12 ( p 3 5 ) / IL - 12 ( p 4 0 )、IL - 23、IL - 27、IL - 35 およびこれらの組合せから選択されるヒト IL - 12 ファミリーメンバーである、項目 2 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 1)

前記サイトカインが、IL - 12 ( p 3 5 ) / IL - 12 ( p 4 0 ) の一本鎖融合体である、項目 3 0 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 2)

前記サイトカインが、IL - 1、IL - 18、IL - 33 およびこれらの組合せから選択されるヒト IL - 1 ファミリーメンバーである、項目 2 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 3)

前記サイトカインが、IL - 18 である、項目 3 2 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 4)

前記サイトカインが、TNF、INF、IFN、GM - CSF、FLT3L、G - CSF、M - CSF およびこれらの組合せから選択される、項目 2 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 5)

前記免疫調節ドメインが、1 つまたは複数のケモカインを含む、項目 2 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 6)

前記ケモカインが、LIF、MIP - 2、MIP - 1、MIP - 1、CXCL1、CXCL9、CXCL10、MCP - 1、エオタキシン、RANTES、LIX およびこれらの組合せから選択される、項目 3 5 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 7)

前記ケモカインが、CCL3、CCL4、CCL5、エオタキシンおよびこれらの組合せから選択される、項目 3 5 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 8)

前記免疫調節ドメインが、1 つまたは複数の活性化リガンド/受容体を含む、項目 2 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 3 9)

前記活性化リガンド/受容体が、TNFスーパーファミリー、CD28受容体スーパーファミリー、B7リガンドファミリー、および T 細胞受容体から選択される、項目 3 8 に

10

20

30

40

50

記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 4 0)

前記活性化リガンド / 受容体が、TNF - アルファ、CD 4 0 L、4 - 1 B B L、OX 4 0 およびこれらの組合せから選択されるTNFスーパーファミリーリガンドである、項目 3 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 4 1)

前記活性化リガンド / 受容体が、TNFスーパーファミリー受容体であり、前記免疫調節ドメインが、抗TNFR 1抗体、抗TNFR 2抗体、抗CD 4 0抗体、抗4 - 1 B B抗体および抗OX 4 0抗体から選択される抗体またはその抗原結合性断片を含む、項目 3 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

10

(項目 4 2)

前記活性化リガンド / 受容体が、CD 2 8スーパーファミリーメンバー、またはICOSリガンド、CD 8 0 およびCD 8 6ならびにこれらの組合せから選択されるB 7ファミリーメンバーである、項目 3 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 4 3)

前記活性化リガンド / 受容体が、CD 2 8スーパーファミリーメンバーであり、前記免疫調節ドメインが、抗ICOS抗体および抗CD 2 8抗体から選択される抗体またはその抗原結合性断片を含む、項目 3 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 4 4)

前記活性化リガンド / 受容体が、T細胞受容体であり、前記免疫調節ドメインが、抗CD 3 抗体、抗CD 3 抗体、抗CD 3 抗体および抗CD 3 抗体から選択される抗体またはその抗原結合性断片を含む、項目 3 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

20

(項目 4 5)

前記免疫調節ドメインが、1つまたは複数の阻害性リガンド / 受容体を含む、項目 2 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 4 6)

前記阻害性リガンド / 受容体が、CD 2 8受容体スーパーファミリー、TNFスーパーファミリー、およびチェックポイント阻害剤から選択される、項目 4 5 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 4 7)

前記阻害性リガンド / 受容体が、CD 2 8スーパーファミリーメンバーであり、前記免疫調節ドメインが、抗PD - 1抗体、抗PD - L 1抗体、抗PD - L 2抗体、抗CTLA 4抗体から選択される抗体またはその抗原結合性断片を含む、項目 4 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

30

(項目 4 8)

前記阻害性リガンド / 受容体が、TNFスーパーファミリーメンバーであり、前記免疫調節ドメインが、抗TIGIT抗体および抗BTLA抗体から選択される抗体またはその抗原結合性断片を含む、項目 4 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 4 9)

前記阻害性リガンド / 受容体が、チェックポイント阻害剤であり、前記免疫調節ドメインが、抗VISTA抗体、抗TIM - 3抗体、抗LAG - 3抗体、抗CD 4 7抗体および抗SIRP抗体から選択される抗体または抗原結合性断片を含む、項目 4 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

40

(項目 5 0)

前記免疫調節ドメインが、リンカーを介して前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結されている、項目 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 5 1)

前記リンカーが、コラーゲン原線維上への前記免疫調節ドメインの吸着を低減するのに十分な長さまたは質量のものである、項目 5 0 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 5 2)

50

前記リンカーが、前記融合タンパク質に組織からの拡散を低減するのに十分な分子量を提供する、項目50に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目53)

前記リンカーが、受容体/リガンド会合を促進するための、コラーゲン原線維からの前記免疫調節ドメインの立体的分離を可能にする、項目50に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目54)

前記リンカーが、1~1000、10~900、30~800、40~700、50~600、100~500、または200~400である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドである、項目51から53のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

10

(項目55)

前記リンカーが、ヒト血清アルブミンまたはその断片である、項目50に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目56)

前記リンカーが、Fcドメイン、またはFcR相互作用が低減された突然変異型Fcドメインを含む、項目50に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目57)

投与時にin vivoで拡散または対流によるサイズ依存性逃避を低減するのに十分な質量のものである、項目1から56のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

20

(項目58)

60kDaである、項目50に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目59)

投与時にin vivoでI型および/またはIV型コラーゲンに結合することによって、前記免疫調節融合タンパク質の全身曝露を低減する、項目50に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目60)

(i)少なくとも1つのサイトカインと、

(ii)I型および/またはIV型コラーゲンに特異的に結合し、I型コラーゲンに $K_D$  500nMで結合する、コラーゲン結合ドメインであって、等電点 $pI < 10$ 、および5kDaの分子量(MW)を有する、コラーゲン結合ドメインと、

30

(iii)N=1~1000、10~900、30~800、40~700、50~600、100~500、または200~400である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと

を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

前記サイトカインが、前記リンカーを介して前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、60kDaである、免疫調節融合タンパク質。

(項目61)

I型および/またはIV型コラーゲンに対する前記コラーゲン結合ドメインの $K_D$ が、フィブロネクチン、ビトロネクチン、オステオポンチン、テネイシンCまたはフィブリノゲンから選択される細胞外マトリックス成分に対する前記コラーゲン結合ドメインの $K_D$ より低い、項目60に記載の免疫調節融合タンパク質。

40

(項目62)

前記コラーゲン結合ドメインが、ルミカン、デコリン、ビグリカン、フィブロモジュリン、コンドロアドヘリン、アスポリン、PRELP、オステオアドヘリン/オステオモジュリン、オブチシン、オステオグリシン/ミメカン、ポドカン、パールカン、およびニドゲンから選択されるヒトSLRPを含む、項目60から61のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目63)

50

前記 S L R P が、ルミカンである、項目 6 2 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 6 4)

ルミカンが、配列番号 1 0 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 6 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 6 5)

前記 コラーゲン結合ドメインが、L A I R 1、L A I R 2、および糖タンパク質 I V から選択される、項目 6 0 から 6 1 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 6 6)

前記 コラーゲン結合ドメインが、L A I R 1 である、項目 6 5 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 6 7)

前記 コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 に示されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 2 2 ~ 1 2 2 を含む、項目 6 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 6 8)

前記 コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質と比較して 1 つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 またはそれより多くのアミノ酸置換、付加または欠失を含む L A I R 1 バリエーションを含む、項目 6 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 6 9)

前記 コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が増加された L A I R 1 バリエーションを含む、項目 6 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 7 0)

前記 コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が減少された L A I R 1 バリエーションを含む、項目 6 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 7 1)

前記 サイトカインが、I L - 2、I L - 4、I L - 7、I L - 9、I L - 1 3、I L - 1 5、I L - 1 5 / I L - 1 5 R A、I L - 2 1 およびこれらの組合せから選択されるヒト共通ガンマ鎖受容体インターロイキンである、項目 6 0 から 7 0 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 7 2)

前記 サイトカインが、I L - 2 である、項目 7 1 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 7 3)

前記 サイトカインが、I L - 1 2 ( p 3 5 )、I L - 1 2 ( p 4 0 )、I L - 1 2 ( p 3 5 ) / I L - 1 2 ( p 4 0 )、I L - 2 3、I L - 2 7、I L - 3 5 およびこれらの組合せから選択されるヒト I L - 1 2 ファミリーメンバーである、項目 6 0 から 7 0 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 7 4)

前記 サイトカインが、I L - 1 2 ( p 3 5 ) / I L - 1 2 ( p 4 0 ) の一本鎖融合体である、項目 7 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 7 5)

第 2 のサイトカインを含み、前記第 2 のサイトカインが、I L - 2 である、項目 7 4 に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 7 6)

前記 サイトカインが、I L - 1、I L - 1 8、I L - 3 3 およびこれらの組合せから選択されるヒト I L - 1 ファミリーメンバーである、項目 6 0 から 7 0 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。  
(項目 7 7)

前記 サイトカインが、T N F、I N F、I F N、G M - C S F、F L T 3 L、

10

20

30

40

50

G - C S F、M - C S Fおよびこれらの組合せから選択される、項目 6 0 から 7 0 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 7 8)

前記リンカーが、コラーゲン原線維上への前記免疫調節ドメインの吸着を低減するのに十分な長さもしくは質量のものであり、および/または前記融合タンパク質に組織からの拡散を低減するのに十分な分子量を提供し、および/または受容体/リガンド会合を促進するための、コラーゲン原線維からの前記免疫調節ドメインの立体的分離を可能にする、項目 6 0 から 7 7 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 7 9)

前記リンカーが、ヒト血清アルブミンまたはその断片である、項目 6 0 から 7 7 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

10

(項目 8 0)

前記リンカーが、F c ドメイン、または F c R 相互作用が低減された突然変異型 F c ドメインを含む、項目 6 0 から 7 7 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 8 1)

投与時に *in vivo* で拡散または対流によるサイズ依存性逃避を低減するのに十分な質量のものである、項目 6 0 から 8 0 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 8 2)

投与時に *in vivo* で I 型および/または I V 型コラーゲンに結合することによって、前記免疫調節融合タンパク質の全身曝露を低減する、項目 6 0 から 8 0 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

20

(項目 8 3)

( i ) 少なくとも 1 つのケモカインと、

( i i ) I 型および/または I V 型コラーゲンに特異的に結合し、I 型コラーゲンに  $K_D$  5 0 0 n M で結合する、コラーゲン結合ドメインであって、等電点  $p I < 1 0$ 、および 5 k D a の分子量 ( M W ) を有する、コラーゲン結合ドメインと、

( i i i ) N = 1 ~ 1 0 0 0、1 0 ~ 9 0 0、3 0 ~ 8 0 0、4 0 ~ 7 0 0、5 0 ~ 6 0 0、1 0 0 ~ 5 0 0、または 2 0 0 ~ 4 0 0 である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと

30

を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

前記ケモカインが、前記リンカーを介して前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、6 0 k D a である、免疫調節融合タンパク質。

(項目 8 4)

I 型および/または I V 型コラーゲンに対する前記コラーゲン結合ドメインの  $K_D$  が、フィブロネクチン、ビトロネクチン、オステオポンチン、テネイシン C またはフィブリノゲンから選択される細胞外マトリックス成分に対する前記コラーゲン結合ドメインの  $K_D$  より低い、項目 8 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 8 5)

前記コラーゲン結合ドメインが、ルミカン、デコリン、ビグリカン、フィブロモジュリン、コンドロアドヘリン、アスポリン、PRELP、オステオアドヘリン/オステオモジュリン、オプチシン、オステオグリシン/ミメカン、ポドカン、パールカン、およびニドゲンから選択されるヒト S L R P を含む、項目 8 3 から 8 4 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

40

(項目 8 6)

前記 S L R P が、ルミカンである、項目 8 5 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 8 7)

ルミカンが、配列番号 1 0 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 8 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

50

(項目 8 8)

前記コラーゲン結合ドメインが、L A I R 1、L A I R 2、および糖タンパク質 I V から選択される、項目 8 3 から 8 4 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 8 9)

前記コラーゲン結合ドメインが、L A I R 1 である、項目 8 8 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 0)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 に示されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 2 2 ~ 1 2 2 を含む、項目 8 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 1)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質と比較して 1 つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて 2、3、4、5、6、7、8、9、10 またはそれより多くのアミノ酸置換、付加または欠失を含む L A I R 1 パリアントを含む、項目 8 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 2)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が増加された L A I R 1 パリアントを含む、項目 8 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 3)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が減少された L A I R 1 パリアントを含む、項目 8 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 4)

前記ケモカインが、L I F、M I P - 2、M I P - 1、M I P - 1、C X C L 1、C X C L 9、C X C L 1 0、M C P - 1、エオタキシン、R A N T E S、L I X およびこれらの組合せから選択される、項目 8 3 から 9 3 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 5)

前記ケモカインが、C C L 3、C C L 4、C C L 5、エオタキシンおよびこれらの組合せから選択される、項目 8 3 から 9 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 6)

前記リンカーが、コラーゲン原線維上への前記免疫調節ドメインの吸着を低減するのに十分な長さもしくは質量のものであり、および / または前記融合タンパク質に組織からの拡散を低減するのに十分な分子量を提供し、および / または受容体 / リガンド会合を促進するための、コラーゲン原線維からの前記免疫調節ドメインの立体的分離を可能にする、項目 8 3 から 9 5 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 7)

前記リンカーが、ヒト血清アルブミンまたはその断片である、項目 8 3 から 9 5 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 8)

前記リンカーが、F c ドメイン、または F c R 相互作用が低減された突然変異型 F c ドメインを含む、項目 8 3 から 9 5 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 9 9)

投与時に *in vivo* で拡散または対流によるサイズ依存性逃避を低減するのに十分な質量のものである、項目 8 3 から 9 8 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 0 0)

投与時に *in vivo* で I 型および / または I V 型コラーゲンに結合することによって、前記免疫調節融合タンパク質の全身曝露を低減する、項目 8 3 から 9 8 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

10

20

30

40

50

## (項目 1 0 1)

（ i ） F c ドメインを含むかまたは F c R 相互作用が低減された突然変異型 F c ドメインを含む活性化リガンド / 受容体に結合するアゴニスト抗体と、

（ i i ） I 型および / または I V 型コラーゲンに特異的に結合し、 I 型コラーゲンに  $K_D$  5 0 0 n M で結合する、コラーゲン結合ドメインであって、等電点  $p I < 1 0$ 、および 5 k D a の分子量 ( M W ) を有する、コラーゲン結合ドメインと

を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

前記コラーゲン結合ドメインが、前記 F c ドメインまたは突然変異型 F c ドメインの C 末端に作動可能に連結されている、免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 0 2)

I 型および / または I V 型コラーゲンに対する前記コラーゲン結合ドメインの  $K_D$  が、フィブロネクチン、ピトロネクチン、オステオポンチン、テネイシン C またはフィブリノゲンから選択される細胞外マトリックス成分に対する前記コラーゲン結合ドメインの  $K_D$  より低い、項目 1 0 1 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 0 3)

前記コラーゲン結合ドメインが、ルミカン、デコリン、ビグリカン、フィブロモジュリン、コンドロアドヘリン、アスポリン、 P R E L P、オステオアドヘリン / オステオモジュリン、オブチシン、オステオグリシン / ミメカン、ポドカン、パールカン、およびニドゲンから選択されるヒト S L R P を含む、項目 1 0 1 から 1 0 2 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 0 4)

前記 S L R P が、ルミカンである、項目 1 0 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 0 5)

ルミカンが、配列番号 1 0 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 0 4 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 0 6)

前記コラーゲン結合ドメインが、 L A I R 1、 L A I R 2、および糖タンパク質 I V から選択される、項目 1 0 1 から 1 0 2 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 0 7)

前記コラーゲン結合ドメインが、 L A I R 1 である、項目 1 0 6 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 0 8)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 に示されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 2 2 ~ 1 2 2 を含む、項目 1 0 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 0 9)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質と比較して 1 つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 またはそれより多くのアミノ酸置換、付加または欠失を含む L A I R 1 バリエーションを含む、項目 1 0 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 1 0)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が増加された L A I R 1 バリエーションを含む、項目 1 0 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 1 1)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が減少された L A I R 1 バリエーションを含む、項目 1 0 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

## (項目 1 1 2)

前記アゴニスト抗体が、抗 T N F R 1 抗体、抗 T N F R 2 抗体、抗 C D 4 0 抗体、抗 4 - 1 B B 抗体および抗 O X 4 0 抗体から選択される、項目 1 0 1 から 1 1 1 のいずれか一

10

20

30

40

50

項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 1 3)

前記アゴニスト抗体が、抗 I C O S 抗体および抗 C D 2 8 抗体から選択される、項目 1 0 1 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 1 4)

前記抗体が、抗 C D 3 抗体、抗 C D 3 抗体、抗 C D 3 抗体、および抗 C D 3 抗体から選択される、項目 1 0 1 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 1 5)

投与時に *i n v i v o* で拡散または対流によるサイズ依存性逃避を低減するのに十分な質量のものである、項目 1 0 1 から 1 1 4 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

10

(項目 1 1 6)

投与時に *i n v i v o* で I 型および / または I V 型コラーゲンに結合することによって、前記免疫調節融合タンパク質の全身曝露を低減する、項目 1 0 1 から 1 1 4 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 1 7)

( i ) F c ドメインを含むかまたは F c R 相互作用が低減された突然変異型 F c ドメインを含む阻害性リガンド / 受容体に結合するアンタゴニスト抗体と、

( i i ) I 型および / または I V 型コラーゲンに特異的に結合し、I 型コラーゲンに  $K_D$  5 0 0 n M で結合する、コラーゲン結合ドメインであって、等電点  $p I < 1 0$ 、および 5 k D a の分子量 ( M W ) を有する、コラーゲン結合ドメインとを含む、免疫調節融合タンパク質であって、

20

前記コラーゲン結合ドメインが、前記 F c ドメインまたは突然変異型 F c ドメインの C 末端に作動可能に連結されている、免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 1 8)

I 型および / または I V 型コラーゲンに対する前記コラーゲン結合ドメインの  $K_D$  が、フィブロネクチン、ピトロネクチン、オステオポンチン、テネイシン C またはフィブリノゲンから選択される細胞外マトリックス成分に対する前記コラーゲン結合ドメインの  $K_D$  より低い、項目 1 1 7 に記載の免疫調節融合タンパク質。

30

(項目 1 1 9)

前記コラーゲン結合ドメインが、ルミカン、デコリン、ピグリカン、フィブロモジュリン、コンドロアドヘリン、アスポリン、PRELP、オステオアドヘリン / オステオモジュリン、オブチシン、オステオグリシン / ミメカン、ポドカン、パールカン、およびニドゲンから選択されるヒト S L R P を含む、項目 1 1 7 から 1 1 8 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 2 0)

前記 S L R P が、ルミカンである、項目 1 1 9 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 2 1)

ルミカンが、配列番号 1 0 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 2 0 に記載の免疫調節融合タンパク質。

40

(項目 1 2 2)

前記コラーゲン結合ドメインが、L A I R 1、L A I R 2、および糖タンパク質 I V から選択される、項目 1 1 7 から 1 1 8 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 2 3)

前記コラーゲン結合ドメインが、L A I R 1 である、項目 1 2 2 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 2 4)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 に示されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 2 2 ~ 1 2 2 を含む、項目 1 1 1 に記載の免疫調節融合タンパク質。

50

(項目 1 2 5)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質と比較して 1 つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて 2、3、4、5、6、7、8、9、10 またはそれより多くのアミノ酸置換、付加または欠失を含む L A I R 1 バリエーションを含む、項目 1 2 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 2 6)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が増加された L A I R 1 バリエーションを含む、項目 1 2 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 2 7)

前記コラーゲン結合ドメインが、配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較してコラーゲンへの結合親和性が減少された L A I R 1 バリエーションを含む、項目 1 2 3 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 2 8)

前記アンタゴニスト抗体が、抗 P D - 1 抗体、抗 P D - L 1 抗体、抗 P D - L 2 抗体、抗 C T L A 4 抗体、抗 T I G I T 抗体、抗 B T L A 抗体、抗 V I S T A 抗体、抗 T I M - 3 抗体、抗 L A G - 3 抗体、抗 C D 4 7 抗体、および抗 S I R P 抗体から選択される、項目 1 1 7 から 1 2 7 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 2 9)

投与時に *in vivo* で拡散または対流によるサイズ依存性逃避を低減するのに十分な質量のものである、項目 1 1 7 から 1 2 8 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 0)

投与時に *in vivo* で I 型および / または I V 型コラーゲンに結合することによって、前記免疫調節融合タンパク質の全身曝露を低減する、項目 1 1 7 から 1 2 8 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 1)

( i ) ヒト I L - 2 と、  
( i i ) ヒトルミカン、ヒト L A I R 1、またはヒト L A I R 1 バリエーションと、  
( i i i ) N = 1 ~ 1 0 0 0、1 0 ~ 9 0 0、3 0 ~ 8 0 0、4 0 ~ 7 0 0、5 0 ~ 6 0 0、1 0 0 ~ 5 0 0、または 2 0 0 ~ 4 0 0 である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと  
を含む、免疫調節融合タンパク質であって、  
I L - 2 が、前記リンカーを介してルミカンまたは L A I R 1 に作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、6 0 k D a である、  
免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 2)

( i ) ヒト I L - 1 2 ( p 3 5 ) / I L - 1 2 ( p 4 0 ) の一本鎖融合体と、  
( i i ) ヒトルミカン、ヒト L A I R 1、またはヒト L A I R 1 バリエーションと、  
( i i i ) N = 1 ~ 1 0 0 0、1 0 ~ 9 0 0、3 0 ~ 8 0 0、4 0 ~ 7 0 0、5 0 ~ 6 0 0、1 0 0 ~ 5 0 0、または 2 0 0 ~ 4 0 0 である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと  
を含む、免疫調節融合タンパク質であって、  
I L - 1 2 ( p 3 5 ) / I L - 1 2 ( p 4 0 ) の前記一本鎖融合体が、前記リンカーを介してルミカンまたは L A I R 1 に作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、  
6 0 k D a である、  
免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 3)

( i ) ヒト C C L - 3 と、  
( i i ) ヒトルミカン、ヒト L A I R 1、またはヒト L A I R 1 バリエーションと、

10

20

30

40

50

( i i i ) N = 1 ~ 1 0 0 0 、 1 0 ~ 9 0 0 、 3 0 ~ 8 0 0 、 4 0 ~ 7 0 0 、 5 0 ~ 6 0 0 、 1 0 0 ~ 5 0 0 、 または 2 0 0 ~ 4 0 0 である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと  
を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

C C L - 3 が、前記リンカーを介してルミカンまたは L A I R 1 に作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、 6 0 k D a である、  
免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 4)

( i ) ヒト C C L - 4 と、

( i i ) ヒトルミカン、ヒト L A I R 1、またはヒト L A I R 1 バリエントと、

( i i i ) N = 1 ~ 1 0 0 0 、 1 0 ~ 9 0 0 、 3 0 ~ 8 0 0 、 4 0 ~ 7 0 0 、 5 0 ~ 6 0 0 、 1 0 0 ~ 5 0 0 、 または 2 0 0 ~ 4 0 0 である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと  
を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

C C L - 4 が、前記リンカーを介してルミカンまたは L A I R 1 に作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、 6 0 k D a である、  
免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 5)

( i ) ヒト C C L - 5 と、

( i i ) ヒトルミカン、ヒト L A I R 1、またはヒト L A I R 1 バリエントと、

( i i i ) N = 1 ~ 1 0 0 0 、 1 0 ~ 9 0 0 、 3 0 ~ 8 0 0 、 4 0 ~ 7 0 0 、 5 0 ~ 6 0 0 、 1 0 0 ~ 5 0 0 、 または 2 0 0 ~ 4 0 0 である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと  
を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

C C L - 5 が、前記リンカーを介してルミカンまたは L A I R 1 に作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、 6 0 k D a である、  
免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 6)

( i ) ヒトエオタキシシと、

( i i ) ヒトルミカン、ヒト L A I R 1、またはヒト L A I R 1 バリエントと、

( i i i ) N = 1 ~ 1 0 0 0 、 1 0 ~ 9 0 0 、 3 0 ~ 8 0 0 、 4 0 ~ 7 0 0 、 5 0 ~ 6 0 0 、 1 0 0 ~ 5 0 0 、 または 2 0 0 ~ 4 0 0 である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと  
を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

エオタキシシが、前記リンカーを介してルミカンまたは L A I R 1 に作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、 6 0 k D a である、  
免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 7)

ルミカンが、配列番号 1 0 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 3 1 から 1 3 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 8)

L A I R 1 が、配列番号 9 8 に示されるアミノ酸配列を含むか、または配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む L A I R 1 タンパク質と比較して 1 つもしくは複数のアミノ酸置換、付加もしくは欠失、必要に応じて 2、3、4、5、6、7、8、9、10 もしくはそれより多くのアミノ酸置換、付加もしくは欠失を含む、項目 1 3 1 から 1 3 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 3 9)

前記リンカーが、コラーゲン原線維上への前記免疫調節ドメインの吸着を低減するのに十分な長さもしくは質量のものであり、および / または前記融合タンパク質に組織からの拡散を低減するのに十分な分子量を提供し、および / または受容体 / リガンド会合を促進

10

20

30

40

50

するための、コラーゲン原線維からの前記免疫調節ドメインの立体的分離を可能にする、  
項目 1 3 1 から 1 3 8 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 4 0)

前記リンカーが、ヒト血清アルブミンまたはその断片である、項目 1 3 1 から 1 3 8 の  
いずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 4 1)

前記リンカーが、Fcドメイン、またはFcR相互作用が低減された突然変異型Fcド  
メインを含む、項目 1 3 1 から 1 3 8 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 4 2)

投与時に *in vivo* で拡散または対流によるサイズ依存性逃避を低減するのに十分  
な質量のものである、項目 1 3 1 から 1 4 1 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパ  
ク質。

10

(項目 1 4 3)

投与時に *in vivo* でI型および/またはIV型コラーゲンに結合することによっ  
て、前記免疫調節融合タンパク質の全身曝露を低減する、項目 1 3 1 から 1 4 2 のいずれ  
か一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 4 4)

(i) Fcドメインを含むかまたはFcR相互作用が低減された突然変異型Fcドメイ  
ンを含むアゴニスト抗体であって、抗CD3抗体、抗4-1-BB抗体、抗CD40抗体  
および抗OX40抗体から選択される、アゴニスト抗体と、

20

(ii) ヒトルミカン、ヒトLAIR1、またはヒトLAIR1パリアントと  
を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

ルミカンまたはLAIR1が、前記Fcドメインまたは突然変異型FcドメインのC末  
端に作動可能に連結されている、免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 4 5)

投与時に *in vivo* で拡散または対流によるサイズ依存性逃避を低減するのに十分  
な質量のものである、項目 1 4 4 に記載の免疫調節融合タンパク質。

(項目 1 4 6)

投与時に *in vivo* でI型および/またはIV型コラーゲンに結合することによっ  
て、前記免疫調節融合タンパク質の全身曝露を低減する、項目 1 4 4 から 1 4 5 のいずれ  
か一項に記載の免疫調節融合タンパク質。

30

(項目 1 4 7)

前記項目のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質と、薬学的に許容される担体  
とを含む医薬組成物。

(項目 1 4 8)

項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質をコードするヌクレ  
オチド配列を含む核酸。

(項目 1 4 9)

項目 1 4 8 に記載の核酸を含む発現ベクター。

(項目 1 5 0)

項目 1 4 9 に記載の発現ベクターで形質転換された細胞。

40

(項目 1 5 1)

免疫調節融合タンパク質を産生する方法であって、項目 1 5 0 に記載の細胞を、前記免  
疫調節融合タンパク質の発現を可能にする条件下で維持するステップを含む方法。

(項目 1 5 2)

前記免疫調節融合タンパク質を得るステップをさらに含む、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 3)

対象における免疫細胞による応答を活性化、強化または促進する方法であって、必要な  
対象に、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質または項目 1  
4 7 に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む方法。

50

## (項目 1 5 4)

対象における免疫細胞による応答を阻害、低減または抑制する方法であって、必要な対象に、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む方法。

## (項目 1 5 5)

前記免疫細胞が、自然リンパ系細胞、T細胞、B細胞、NK細胞およびこれらの組合せから選択されるリンパ系細胞である、項目 1 5 3 から 1 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 1 5 6)

前記免疫細胞が、単球、好中球、顆粒球、マスト細胞、マクロファージ、樹状細胞およびこれらの組合せから選択される骨髄系細胞である、項目 1 5 3 から 1 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

## (項目 1 5 7)

前記免疫細胞による前記応答が、サイトカイン産生、抗体産生、抗原特異的免疫細胞の産生、エフェクター機能および/または細胞傷害性の増加、ならびにこれらの組合せを含む、項目 1 5 3 から 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 1 5 8)

前記免疫細胞による前記応答が、腫瘍微小環境で発生する、項目 1 5 3 から 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 1 5 9)

腫瘍成長を低減または阻害する方法であって、必要な対象に、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む方法。

20

## (項目 1 6 0)

対象におけるがんを処置する方法であって、必要な対象に、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む方法。

## (項目 1 6 1)

抗腫瘍免疫応答が、前記対象において前記免疫調節融合タンパク質または前記医薬組成物の投与後に誘導される、項目 1 5 9 から 1 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

30

## (項目 1 6 2)

前記抗腫瘍免疫応答が、CD4 + T細胞およびCD8 + T細胞の一方または両方によるIFN $\gamma$  および/またはIL-2の産生を含むT細胞応答である、項目 1 6 1 に記載の方法。

## (項目 1 6 3)

腫瘍微小環境への免疫細胞の浸潤が、前記免疫調節融合タンパク質または前記医薬組成物の投与後に増加される、項目 1 5 9 から 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 1 6 4)

前記免疫調節融合タンパク質または前記医薬組成物の投与後に、腫瘍微小環境内の調節性T (Treg) 細胞の量が低減されるか、または腫瘍微小環境内でのT細胞疲弊が軽減される、項目 1 5 9 から 1 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

40

## (項目 1 6 5)

前記免疫調節融合タンパク質または医薬組成物が、腫瘍内投与される、項目 1 5 3 から 1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 1 6 6)

必要な対象におけるがんの進行を処置するもしくは遅らせるまたは腫瘍成長を低減もしくは阻害するための、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質、および必要に応じた薬学的に許容される担体、または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物を含む容器と、前記融合タンパク質または医薬組成物を投与するための説明書を含む添付文書とを含むキット。

50

## (項目 1 6 7)

必要な対象におけるがんの進行を処置するもしくは遅らせるまたは腫瘍成長を低減もしくは阻害するための、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質、および必要に応じた薬学的に許容される担体、または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物を含む容器と、前記抗体または医薬組成物を単独でまたは別の薬剤と組み合わせて投与するための説明書を含む添付文書とを含むキット。

## (項目 1 6 8)

必要な対象におけるがんの進行を処置するもしくは遅らせるまたは腫瘍成長を低減もしくは阻害するための医薬を製造するための、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質、および必要に応じた薬学的に許容される担体、または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物の使用。

10

## (項目 1 6 9)

必要な対象におけるがんの進行を処置するもしくは遅らせるまたは腫瘍成長を低減もしくは阻害するための医薬の製造における、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質、および必要に応じた薬学的に許容される担体、または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物。

## (項目 1 7 0)

医薬として使用するための、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質、および必要に応じた薬学的に許容される担体、または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物。

20

## (項目 1 7 1)

対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法であって、必要な対象に、項目 1 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物の有効量と、腫瘍抗原標的化抗体またはその抗原結合性断片を含む第 2 の組成物の有効量とを投与するステップを含み、それによって前記対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法。

## (項目 1 7 2)

腫瘍抗原が、腫瘍関連抗原 (TAA)、腫瘍特異性抗原 (TSA)、または腫瘍ネオ抗原である、項目 1 5 6 に記載の方法。

## (項目 1 7 3)

前記腫瘍抗原標的化抗体が、ヒト HER-2/neu、EGFR、VEGFR、CD20、CD33 または CD38 に特異的に結合する、項目 1 7 1 から 1 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

30

## (項目 1 7 4)

対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法であって、必要な対象に、項目 1 4 6 のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質または項目 1 4 7 に記載の医薬組成物の有効量と、がんワクチンを含む第 2 の組成物の有効量とを投与するステップを含み、それによって前記対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法。

## (項目 1 7 5)

前記がんワクチンが、*in vitro* で腫瘍抗原で免疫されて前記対象に投与される細胞の集団である、項目 1 7 4 に記載の方法。

40

## (項目 1 7 6)

前記がんワクチンが、1 つまたは複数の腫瘍関連抗原を含むペプチドである、項目 1 7 4 に記載の方法。

## (項目 1 7 7)

前記がんワクチンが、腫瘍関連抗原と、脂質と、必要に応じたリンカーとを含む両親媒性ペプチドコンジュゲートであって、生理条件下でアルブミンに結合する両親媒性ペプチドコンジュゲートである、項目 1 7 4 に記載の方法。

## (項目 1 7 8)

50

前記がんワクチンが、アジュバントをさらに含む、項目174から177のいずれか一項に記載の方法。

(項目179)

対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法であって、必要な対象に、項目1から146のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質または項目147に記載の医薬組成物の有効量と、免疫チェックポイント阻害剤を含む第2の組成物の有効量とを投与するステップを含み、それによって前記対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法。

(項目180)

前記免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG3またはTIM3に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含む、項目179に記載の方法。

10

(項目181)

対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法であって、必要な対象に、項目1から146のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質または項目147に記載の医薬組成物の有効量と、養子細胞療法薬を含む第2の組成物の有効量とを投与するステップを含み、それによって前記対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法。

(項目182)

前記養子細胞療法薬が、腫瘍抗原に結合するキメラ抗原受容体(CAR)分子を含む免疫エフェクター細胞を含む、項目181に記載の方法。

20

(項目183)

前記CAR分子が、抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、共刺激ドメインおよび/または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内ドメインとを含む、項目181から182のいずれか一項に記載の方法。

(項目184)

前記抗原結合ドメインが、疾患に関連する腫瘍抗原に結合する、項目183に記載の方法。

(項目185)

前記腫瘍抗原が、CD19、EGFR、Her2/neu、CD30およびBCMAから選択される、項目183に記載の方法。

30

(項目186)

前記免疫エフェクター細胞が、CD8+T細胞などのT細胞である、項目182から185のいずれか一項に記載の方法。

(項目187)

前記免疫エフェクター細胞が、ナチュラルキラー(NK)細胞である、項目182から185のいずれか一項に記載の方法。

(項目188)

前記免疫調節融合タンパク質または前記医薬組成物が、腫瘍内投与される、項目182から185のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目189)

前記免疫調節融合タンパク質または前記医薬組成物、および前記第2の組成物が、同時にまたは逐次的に投与される、項目171から188のいずれか一項に記載の方法。

(項目190)

対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法であって、必要な対象に、

(i) ヒトIL-2と、

(ii) ヒトルミカン、ヒトLAIR1、またはヒトLAIR1バリエーションと、

(iii) N=1~1000、10~900、30~800、40~700、50~600、100~500、または200~400である、長さ「N」アミノ酸を有する親水

50

性ポリペプチドであるリンカーと

を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

IL - 2 が、前記リンカーを介してルミカンまたは LAIR 1 に作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、 $> 60 \text{ kDa}$ である、

免疫調節融合タンパク質の有効量を投与するステップを含み、

それによって前記対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法。

(項目 191)

対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法であって、必要な対象に、

(i) ヒト IL - 12 ( p 35 ) / IL - 12 ( p 40 ) の一本鎖融合体と、

(ii) ヒトルミカン、ヒト LAIR 1、またはヒト LAIR 1 バリエーションと、

(iii)  $N = 1 \sim 1000$ 、 $10 \sim 900$ 、 $30 \sim 800$ 、 $40 \sim 700$ 、 $50 \sim 600$ 、 $100 \sim 500$ 、または  $200 \sim 400$  である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと

を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

IL - 12 ( p 35 ) / IL - 12 ( p 40 ) の前記一本鎖融合体が、前記リンカーを介してルミカンまたは LAIR 1 に作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、

$60 \text{ kDa}$ である、

免疫調節融合タンパク質の有効量を投与するステップを含み、

それによって前記対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがんを処置する方法。

(項目 192)

(i) ヒト IL - 12 ( p 35 ) / IL - 12 ( p 40 ) の一本鎖融合体と、

(ii) ヒトルミカン、ヒト LAIR 1、またはヒト LAIR 1 バリエーションと、

(iii)  $N = 1 \sim 1000$ 、 $10 \sim 900$ 、 $30 \sim 800$ 、 $40 \sim 700$ 、 $50 \sim 600$ 、 $100 \sim 500$ 、または  $200 \sim 400$  である、長さ「N」アミノ酸を有する親水性ポリペプチドであるリンカーと

を含む、免疫調節融合タンパク質であって、

IL - 12 ( p 35 ) / IL - 12 ( p 40 ) の前記一本鎖融合体が、前記リンカーを介してルミカンまたは LAIR 1 に作動可能に連結されており、前記融合タンパク質が、 $> 60 \text{ kDa}$ である、

免疫調節融合タンパク質の有効量を含む第 2 の組成物を投与するステップをさらに含む、項目 190 に記載の方法。

(項目 193)

腫瘍抗原標的化抗体またはその抗原結合性断片の有効量を含む第 2 の組成物を投与するステップをさらに含む、項目 190 から 192 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 194)

がんワクチンを含む組成物の有効量を含む第 2 の組成物を投与するステップをさらに含む、項目 190 から 193 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 195)

免疫チェックポイント阻害剤を含む第 2 の組成物の有効量を含む第 2 の組成物を投与するステップをさらに含む、項目 190 から 194 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 196)

前記免疫チェックポイント阻害剤が、PD - 1、PD - L 1、CTLA - 4、LAG 3 または TIM 3 に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含む、項目 195 に記載の方法。

(項目 197)

養子細胞療法薬を含む第 2 の組成物の有効量を含む第 2 の組成物を投与するステップをさらに含む、それによって前記対象における腫瘍成長を低減もしくは阻害するまたはがん

10

20

30

40

50

を処置する、項目 190 から 196 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 198)

前記養子細胞療法薬が、腫瘍抗原に結合するキメラ抗原受容体 (CAR) 分子を含む免疫エフェクター細胞を含む、項目 197 に記載の方法。

(項目 199)

前記免疫エフェクター細胞が、CD8 + T細胞などのT細胞、またはNK細胞である、項目 198 に記載の方法。

(項目 200)

前記免疫調節融合タンパク質または医薬組成物が、腫瘍内投与される、項目 190 から 199 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 201)

前記免疫調節融合タンパク質または前記医薬組成物、および前記第2の組成物が、同時にまたは逐次的に投与される、項目 190 から 200 のいずれか一項に記載の方法。

20

30

40

50