

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-548662

(P2023-548662A)

(43)公表日 令和5年11月20日(2023.11.20)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	C 1 2 N	15/11	Z	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/86 (2006.01)	C 1 2 N	15/86	Z Z N A	4 C 0 8 4
C 0 7 K	7/08 (2006.01)	C 0 7 K	7/08		4 C 0 8 5
C 0 7 K	7/06 (2006.01)	C 0 7 K	7/06		4 C 0 8 7
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	C 1 2 N	5/0783		4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全33頁) 最終頁に続く

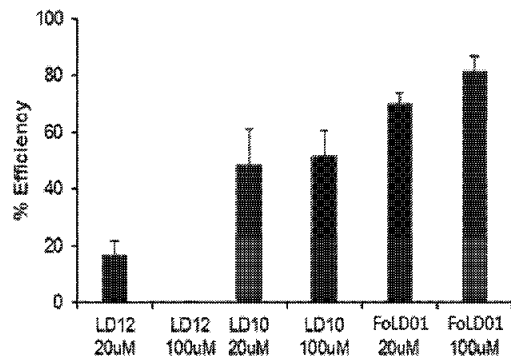
(21)出願番号	特願2023-521734(P2023-521734)	(71)出願人	519091317 レイドス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 バージニア 2 0 1 9 0 , レストン, フリーダム ドライブ 1 1 9 5 1
(86)(22)出願日	令和3年10月8日(2021.10.8)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85)翻訳文提出日	令和5年6月9日(2023.6.9)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86)国際出願番号	PCT/US2021/054127	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87)国際公開番号	WO2022/081426	(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87)国際公開日	令和4年4月21日(2022.4.21)	(74)代理人	230113332 弁護士 山本 健策
(31)優先権主張番号	63/090,324		
(32)優先日	令和2年10月12日(2020.10.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫調節性ペプチド

(57)【要約】

本開示は、種々の治療目的（例えば、過剰増殖性障害（がんを含む）の進行を阻害する；感染性疾患を処置する；ワクチン接種への応答を増強する；敗血症を処置する；および毛髪の再色素化または色素沈着した皮膚病変の軽減を促進する）のために使用され得るペプチドを提供する。いくつかの実施形態において、開示されるペプチドは、配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4のアミノ酸配列からなる。いくつかの実施形態において、開示されるペプチドは、配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、開示されるペプチドは、配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4のアミノ酸配列から本質的になる。

FIG. 1



10

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

配列番号 1、配列番号 2、および配列番号 3 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するペプチド。

## 【請求項 2】

配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、および配列番号 4 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するペプチドをコードする発現構築物。

## 【請求項 3】

CAR-T細胞または腫瘍溶解性ウイルスの中に存在する、請求項 2 に記載の発現構築物。

10

## 【請求項 4】

(a) 以下：

(i) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、および配列番号 4 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するペプチド；

(ii) 前記ペプチドをコードする核酸；

(iii) 前記ペプチドを発現する CAR-T細胞；

(iv) 前記ペプチドを発現する腫瘍溶解性ウイルスからなる群より選択される活性薬剤；および

(b) 薬学的に受容可能なキャリア、を含む薬学的組成物。

20

## 【請求項 5】

前記活性薬剤は、核酸であり、ここで前記核酸は、DNA、cDNA、PNA、およびRNA からなる群より選択される、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 6】

前記核酸は、RNA である、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 7】

前記 RNA は、(i) リボース糖の改変、(ii) リン酸結合の改変、および (iii) 塩基の改変からなる群より選択される改変を含む、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 8】

前記改変は、リボ-ジフルオロトルイルヌクレオチド、4'-チオ改変 RNA、ボラノホスフェート結合、ホスホチオエート結合、2'-O-メチル(2'-OMe)糖置換、2'-フルオロ(2'-F)、2'-O-メトキシエチル(2'-MOE)糖置換、ロックド核酸(LNA)、および L-RNA からなる群より選択される、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

30

## 【請求項 9】

前記活性薬剤は、ペプチドであり、ここで前記ペプチドは、微粒子、ポリマーナノ粒子、リボソーム、固体脂質ナノ粒子、親水性粘膜接着性ポリマー、チオール化ポリマー、ポリマーマトリクス、ナノエマルジョン、およびヒドロゲルからなる群より選択されるペプチドキャリアシステムとともに提供される、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 10】

過剰増殖性障害の進行を阻害する、感染性疾患を処置する、ワクチン接種への応答を増強する、敗血症を処置する、毛髪の再色素化を促進する、または色素沈着した皮膚病変の軽減を促進する方法であって、前記方法は、それを必要とする個体に、有効量の請求項 4 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

40

## 【請求項 11】

前記薬学的組成物は、前記過剰増殖性障害の進行を阻害するために投与される、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記過剰増殖性障害は、がんである、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 13】

50

前記がんは、膵臓がんまたは結腸癌である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

第 2 の治療を患者に投与する工程をさらに包含する、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記第 2 の治療は、以下：

( i ) がんワクチン；

( i i ) キメラ抗原レセプター ( C A R ) T 細胞治療；

( i i i ) P D 1、P D - L 1、リンパ球活性化遺伝子 - 3 ( L A G - 3 )、細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4 ( C T L A - 4 )、T 細胞活性化の V ドメイン免疫グロブリンサブレッサー ( V I S T A )、T 細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン 3 ( T I M - 3 )、キラー免疫グロブリン様レセプター ( K I R )、インドールアミン ( 2 , 3 ) - ジオキシゲナーゼ ( I D O )、B および T リンパ球減弱因子 ( B T L A )、A 2 A アデノシンレセプター ( A 2 A R ) からなる群より選択される分子の活性を低減または遮断することを含む治療；

( i v ) サイトカイン；

( v ) C D 4 0、O X 4 0、グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子関連タンパク質 ( G I T R )、および誘導性 T 細胞共刺激分子 ( I C O S ) からなる群より選択される分子のアゴニスト；

( v i ) 腫瘍溶解性ウイルス；ならびに

( v i i ) 4 - 1 B B アゴニスト、4 - 1 B B アンタゴニスト、未分化リンパ腫キナーゼ ( A L K ) のインヒビター、ヒストンデアセチラーゼ ( H D A C ) のインヒビター、および V E G F R のインヒビターからなる群より選択される治療剤、からなる群より選択される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記薬学的組成物は、感染性疾患を処置するために、または前記感染性疾患に対するワクチンへのワクチンアジュバントとして投与される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記感染性疾患は、マラリアまたは B 型肝炎である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

少なくとも 1 種のペプチドが、敗血症を処置するために投与される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 9】

少なくとも 1 種のペプチドが、毛髪の再色素化を促進するため、または色素沈着した皮膚病変の軽減を促進するために投与される、請求項 1 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、本出願の配列表である、2 0 2 0 年 1 0 月 7 日に作成され、ファイル名「0 0 0 4 7 9 0 0 2 7 6 s e q u e n c e l i s t i n g . t x t」の 1 . 5 2 k b のテキストファイルの内容を参考として援用する。

【0 0 0 2】

本開示において引用される各科学文献、特許、および公開された特許出願は、その全体において本明細書に参考として援用される。

【0 0 0 3】

技術分野

本開示は、一般に、免疫調節性ペプチドに関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

背景

プログラム細胞死 ( P r o g r a m m e d c e l l d e a t h ) - 1 ( P D 1 )、

10

20

30

40

50

ならびにそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2は、広く発現され、腫瘍細胞および感染性因子に対する免疫の減弱化を含め、T細胞活性化において多くの免疫制御上の役割を發揮する。従って、PD1は、種々の治療適用のための魅力的な標的である。免疫チェックポイント経路の有用な調節因子の必要性は、継続している。

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1】図1は、PATHHUNTER（登録商標）チェックポイントシグナル伝達アッセイ（Discover X）を使用して、種々のペプチドがPD1の活性を阻害して、SHP1を動員する能力を示すグラフである。

【0006】

【図2】図2は、ワクチン抗原（AdPyCS）と組み合わせた場合に、IFN-ELISPOTによって測定されるIFN陽性CD8 T細胞の数をペプチドがどの程度増大させるかを示すグラフである。

【0007】

【図3-1】図3A、各動物に関して0日目の値に対して正規化した、マウスにおけるMC38腫瘍体積を比較するグラフ。マウスのコホートは、50μg FOLD01ペプチドの腫瘍内（IT）注射、またはCTLA4および/もしくはPD1に対する抗体の腹腔内注射を受容した。コントロールコホート（DMSO/PBSを腫瘍内に注射）のメジアン値を、太い線として示す。

【0008】

【図3-2】図3B、示された群に関する正規化した腫瘍増殖動態を比較するグラフ。エラーバーは、コホート平均および95%信頼区間を表す。

【0009】

【図3-3】図3C、16日目での正規化した腫瘍増殖を比較するグラフ。p値は、ノンパラメトリックMann-Whitney t検定を使用して決定した。

【0010】

【図4-1】図4A、各動物に関して0日目の値に対して正規化した、マウスにおけるPan02腫瘍体積を比較するグラフ。マウスのコホートは、50μg FOLD04の腫瘍内注射、またはCTLA4および/もしくはPD1に対する抗体の腹腔内注射を受容した。コントロールコホート（DMSO/PBSを腫瘍内に注射）のメジアン値を、太い線として示す。

【0011】

【図4-2】図4B、示された群に関する正規化した腫瘍増殖動態を比較するグラフ。エラーバーは、コホート平均および95%信頼区間を表す。

【0012】

【図4-3】図4C、21日目での正規化した腫瘍増殖を比較するグラフ。p値は、ノンパラメトリックMann-Whitney t検定を使用して決定した。

【0013】

【図4-4】図4D、27日目での正規化した腫瘍増殖を比較するグラフ。p値は、ノンパラメトリックMann-Whitney t検定を使用して決定した。

【発明を実施するための形態】

【0014】

詳細な説明

本開示は、チェックポイントレセプター「プログラム細胞死（programmed death）1」（PD-1）の活性をアンタゴナイズするペプチドを提供する。これらのペプチドのアミノ酸配列を以下に示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

ペプチド	アミノ酸配列	配列番号
FoLD01	STNQVSALRVNILFPLSQ	1
FoLD02	STNQVSALKVNILFPLSQ	2
FoLD03	STGQVSTLRVNITAPLSQ	3
FoLD04	QVSALRVNILF	4

## 【0015】

いくつかの実施形態において、開示されるペプチドは、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 のアミノ酸配列からなる。いくつかの実施形態において、開示されるペプチドは、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、開示されるペプチドは、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 のアミノ酸配列から本質的になる。

## 【0016】

いくつかの実施形態において、開示されるペプチドは、その安定性または他の薬物動態特性を増強するために、化学的または組換え方法を使用して改変される。例えば、US 2017/0020956 を参照のこと。改変としては、1 またはこれより多くの L-アミノ酸のその相当する D 形態での置換、C 末端および / または N 末端残基に対するアセチル化、C 末端および / または N 末端残基に対するアミド化、環化、エステル化、グリコシル化、アシル化、ミリスチン酸もしくはパルミチン酸の結合、N 末端グリシンの付加、親油性部分（例えば、長鎖脂肪酸）の付加、ならびに PEG 化が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0017】

ペプチドは、当該分野で公知の任意の方法（合成法、組換え法、または両方を含む）によって作製され得る。合成法としては、固相法および溶液法が挙げられ、保護基の使用を含み得る。例えば、Bodanszkyら（1976）、McOmie（1973）、Merrifield（1963）、Neurathら（1976）、Stuart & Young（1984）を参照のこと。

## 【0018】

改変されていないペプチドの組換え生成は、任意の適切な発現系において上記ペプチドをコードする任意のヌクレオチド配列を使用して行われ得る。開示されるペプチドのうちの 1 またはこれより多くのものをコードする核酸分子は、そのコード配列に作動可能に連結された制御エレメントを含む発現カセットへと組み込まれ得る。制御エレメントとしては、イニシエーター、プロモーター（誘導性、抑制性、および構成的プロモーターを含む）、エンハンサー、およびポリアデニル化シグナルが挙げられるが、これらに限定されない。シグナル配列が含まれ得る。上記発現カセットは、上記ペプチドの生成のために、適切な宿主細胞へと導入され得るベクターの中に提供され得る。発現カセットおよび発現ベクターを構築する方法は、周知である。発現ベクターは、配列番号 1、2、3、または 4 を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる 1 またはこれより多くのペプチドをコードする 1 またはこれより多くの発現カセットを含み得る。

## 【0019】

いくつかの実施形態において、開示されるペプチドまたはその改変されたバージョンは、上記ペプチドの血漿半減期を増強するための部分（例えば、アルブミンまたはトランスサイレチン）へと結合体化される。このような結合体を調製する方法は、当該分野で周知である（例えば、Penchalaら、2015；Kontermann、2016；Zorziら、2017）。

## 【0020】

いくつかの実施形態において、開示されるペプチドまたはその改変されたバージョンは、パートナー分子（例えば、インピボで上記ペプチドもしくは改変されたペプチドの半減

期を増大させるおよび/または標的組織もしくは細胞への特異的送達を提供することが意図された抗体のような、ペプチドもしくはタンパク質)に結合体化される。結合体化は、直接的であり得るか、またはリンカーを介するものであり得る。これらの実施形態のうちいくつかにおいて、ペプチドまたはその改変されたバージョンは、1またはこれより多くのアミノ酸を、パートナー分子を結合するために使用されるアミノ酸(例えば、リジン)で置換するために、あるいは例えば、1個、2個、3個、もしくは4個のグリシンスペーサー分子での上記ペプチドのN末端伸長によって変化させられ得る。

**【0021】**

本開示はまた、開示されるペプチドのうち1またはこれより多くのものを発現するCAR-T細胞を提供する。CAR-T細胞を調製する方法は、例えば、米国特許第9,328,156号;米国特許第9,845,362号;および米国特許第9,101,584号において開示される。

10

**【0022】**

本開示はまた、開示されるペプチドのうち1またはこれより多くのものをコードする核酸分子を含む腫瘍溶解性ウイルスを提供する。US 2017/0157188; Lawlerら, 2017; US 2015/0250837を参照のこと。腫瘍溶解性ウイルスとしては、レオウイルス、セネカバレーウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、単純ヘルペスウイルス、モルビリウイルス、レトロウイルス、インフルエンザウイルス、シンドビスウイルス、ポックスウイルス、およびアデノウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。

20

**【0023】**

腫瘍溶解性レオウイルスの例としては、REOLYSIN(登録商標)(pelareorep)およびUS 2017/0049829に開示されるレオウイルスが挙げられる。

**【0024】**

腫瘍溶解性セネカバレーウイルスの例としては、NTX-101(Rudinら, 2011)が挙げられる。

**【0025】**

腫瘍溶解性水疱性口内炎ウイルスの例は、Stojdlら, 2000;およびStojdlら, 2003に開示される。

30

**【0026】**

腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルスの例としては、73-T PV701およびHDV-HUJ株が挙げられる(Phuangsabら, 2001; Lawrenceら, 2007;およびFreemanら, 2006もまた参照のこと)。

**【0027】**

腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルスの例としては、NV1020(Geevarghesら, 2010)およびT-VEC(Andtbackaら, 2013)が挙げられる。

**【0028】**

腫瘍溶解性モルビリウイルスの例としては、腫瘍溶解性麻疹ウイルス(例えば、MV-Edm(McDonaldら, 2006)およびHMWMAA(Kaufmannら, 2013))が挙げられる。

40

**【0029】**

腫瘍溶解性レトロウイルスの例は、Luら, 2012に開示される。

**【0030】**

腫瘍溶解性インフルエンザウイルスの例は、例えば、US 2018/0057594に開示される。

**【0031】**

腫瘍溶解性シンドビスウイルスの例は、例えば、Lundstrom, 2017に開示される。

50

## 【 0 0 3 2 】

腫瘍溶解性ポックスウイルスの例は、例えば、Chan & McFadden, 2014に開示される。

## 【 0 0 3 3 】

腫瘍溶解性アデノウイルスの例としては、ONYX-015 (Khuriら, 2000) およびH101またはOncorine (Liang, 2018)が挙げられる。

## 【 0 0 3 4 】

## 治療的使用

開示されるペプチドは、多くの治療適用（過剰増殖性障害（がんを含む）を処置する、感染性疾患を処置する、ワクチン接種への応答を増強する、敗血症を処置する、毛髪の再色素化(re-pigmentation)を促進する、および色素沈着した皮膚病変の軽減を促進する、が挙げられる）を有する。「処置する」とは、本明細書で使用される場合、ペプチドまたはその改変されたバージョンが投与される状態の1またはこれより多くの症状を低減するかまたはその進行を阻害することを含む。

## 【 0 0 3 5 】

「投与する」とは、本明細書で使用される場合、開示されるペプチドまたはその改変されたバージョンの直接的投与、ならびに間接的投与を含む。

## 【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態において、開示されるペプチドのうち1またはこれより多くのは、直接投与される。これらの実施形態のうちいくつかにおいて、ペプチドキャリアシステムが使用される。多くのペプチドキャリアシステムが、当該分野で公知であり、これらとしては、微粒子、ポリマーナノ粒子、リポソーム、固体脂質ナノ粒子、親水性粘膜炎接着性ポリマー、チオール化ポリマー、ポリマーマトリクス、ナノエマルジョン、およびヒドロゲルが挙げられる。Patelら(2014)、Brunoら(2013)、Feriidooniら(2016)を参照のこと。任意の適切なシステムが使用され得る。

## 【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態において、1またはこれより多くの開示されるペプチドを発現および分泌する操作されたT細胞が、T細胞レセプターと抗原との係合部位においてPD1阻害を送達するために使用され得る。T細胞ベースの治療は、例えば、開示されるペプチドのうち1またはこれより多くのを発現するCAR-T細胞であり得る。誘導性または構成性いずれかの発現が使用され得る。

## 【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態において、腫瘍溶解性ウイルスは、開示されるペプチドのうち1またはこれより多くのを送達するために使用され得る。誘導性または構成性いずれかの発現が使用され得る。

## 【 0 0 3 9 】

他の実施形態において、開示されるペプチドのうち1またはこれより多くのは、上記ペプチドをコードする1またはこれより多くの核酸（例えば、DNA、cDNA、RNA、RNAまたはこれらの組み合わせ）を使用して送達される；例えば、US 2017/0165335を参照のこと。1またはこれより多くのペプチドをコードする核酸は、当該分野で公知の種々の送達システムを使用して送達され得る。核酸送達システムとしては、遺伝子銃；カチオン性脂質およびカチオン性ポリマー；リポソーム、微粒子、またはマイクロカプセル中での被包；エレクトロポレーション；ウイルスベースの、および細菌ベースの送達システムが挙げられるが、これらに限定されない。ウイルスベースのシステムとしては、改変されたウイルス（例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、または1もしくはこれより多くのウイルスのエLEMENTを含むハイブリッドウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。US 2002/0111323は、ペプチドを投与するために、「裸のDNA (naked DNA)、すなわち、「トランスフェクション促進タンパク質、ウイルス粒子、リポソーム製剤、荷電脂質およびリン酸カルシウム沈殿剤」を含まない「非感染性、

非免疫原性。非組み込み型DNA配列」の使用を記載する。細菌ベースの送達システムは、例えば、Van Desselら(2015)およびYangら(2007)に開示される。

#### 【0040】

いくつかの実施形態において、ペプチドは、上記ペプチドをコードするRNA分子を介して投与される。いくつかの実施形態において、上記RNA分子は、ナノ粒子中に被包される。いくつかの実施形態において、上記ナノ粒子は、カチオン性ポリマー(例えば、ポリ-L-リジン、ポリアミドアミン、ポリエチレンジイミン、キトサン、ポリ( -アミノエステル)を含む。いくつかの実施形態において、上記ナノ粒子は、カチオン性脂質またはイオン化可能な脂質を含む。いくつかの実施形態において、上記RNA分子は、生体活性リガンド(例えば、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)、コレステロール、ビタミンE、抗体、細胞透過ペプチド)に結合体化される。例えば、Akinçら(2008)、Akinçら(2009)、Andersonら(2003)、Behr(1997)、Boussifら(1995)、Chenら(2012)、Dahlmanら(2014)、Desigauxら(2007)、Dongら(2014)、Dostarら(2015)、Fentonら(2016)、Guoら(2012)、Howardら(2006)、Kaczmarekら(2016)、Kanastyら(2013)、Kaufmanら(2015)、Kozielewskiら(2013)、Leusら(2014)、Lorenzら(2004)、Loveら(2010)、Lynn & Langer(2000)、Moschosら(2007)、Nairら(2014)、Nishinaら(2008)、Packら(2005)、Rehmanら(2013)、Schroederら(2010)、Tsutsumiら(2007)、Tzengら(2012)、Wonら(2009)、Xiaら(2009)、Yuら(2016)を参照のこと。

#### 【0041】

いくつかの実施形態において、RNA分子は、その分解または免疫系による認識の機会を低減するために改変され得る。リボース糖、リン酸結合、および/または個々の塩基が改変され得る。例えば、Behlke(2008)、Bramsen(2009)、Chiou(2003)、Judge & MacLachlan(2008)、Kaufman(2016)、Li(2016)、Morrissey(2005)、Prakash(2005)、Pratt & MacRae(2009)、Sahin(2014)、Soutschek(2004)、Wittrup & Lieberman(2015)を参照のこと。いくつかの実施形態において、上記改変は、リボ-ジフルオロトイルヌクレオチド(ribo-difluorotoluylnucleotide)、4'-チオ改変RNA、ボラノホスフェート結合、ホスホロチオエート結合、2'-O-メチル(2'-OMe)糖置換、2'-フラノ(2'-F)、2'-O-メトキシエチル(2'-MOE)糖置換、ロックド核酸(LNA)、およびL-RNAのうちの1またはこれより多くのものである。

#### 【0042】

いくつかの実施形態において、投与は、1またはこれより多くの他の治療とともに行われる。「とともに」は、上記1またはこれより多くの他の治療の投与と一緒に、その前の、またはその後の投与を含む。

#### 【0043】

薬学的組成物、投与経路、およびデバイス

1もしくはこれより多くのペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスは、上記で考察されるように、代表的には、薬学的に受容可能なビヒクルを含む薬学的組成物において投与される。「薬学的に受容可能なビヒクル」は、上記ペプチドまたはその改変されたバージョンの生物学的活性に影響を与えず、患者に投与された場合に、有害反応を引き起こさない1またはこれより多くの物質を含み得る。薬学的組成物は、液体であってもよいし、凍結乾燥されていてもよい。凍結乾燥された組成物は、適

切な液体（代表的には、上記組成物を再構成するにあたって使用するための注射用水（WFI））とともにキット中に提供され得る。薬学的組成物の他の適切な形態としては、懸濁物、エマルジョン、および錠剤が挙げられる。

【0044】

薬学的組成物は、任意の適切な経路（静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、硬膜外、腫瘍内、経皮（例えば、US 2017/0281672）、粘膜（例えば、鼻内または口内）、肺、および局所（例えば、US 2017/0274010）経路が挙げられるが、これらに限定されない）によって投与され得る。例えば、US 2017/0101474を参照のこと。

【0045】

投与は、全身または局所であり得る。局所の注入および注射に加えて、移植物が局所投与を達成するために使用され得る。適切な材料の例としては、シラスティック膜（sialastic membrane）、ポリマー、線維性マトリクス、およびコラーゲンマトリクスが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0046】

局所投与は、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、経皮パッチ（例えば、マイクロニードルパッチ）または当該分野で周知の他の適切な形態によるものであり得る。

【0047】

投与はまた、例えば、マイクロニードルパッチ、ポンプおよび/または適切なポリマー物質を使用する、制御放出によるものであり得る。適切な物質の例としては、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレン-*co*-ビニルアセテート）、ポリ（メタクリル酸）、ポリグリコリド（PLG）、ポリ無水物、ポリ（*N*-ビニルピロリドン）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリアクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）、ポリラクチド（PLA）、ポリ（ラクチド-*co*-グリコリド）（PLGA）、およびポリオルトエステルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0048】

上記で記載されるペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちのいずれかを含むデバイスとしては、シリンジ、ポンプ、経皮パッチ、スプレーデバイス、腔リング、およびペッサリーが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0049】

過剰増殖性障害（がんを含む）の処置

いくつかの実施形態において、上記のペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちの1またはこれより多くのものが、過剰増殖性障害（がんを含む）の進行を阻害するために、患者に投与される。このような阻害は、例えば、新生物細胞もしくは前新生物細胞の増殖を低減する；新生物細胞もしくは前新生物細胞を破壊する；および腫瘍の転移を阻害する、または腫瘍のサイズを減少させることが挙げられ得る。

【0050】

がんの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：黒色腫（皮膚または眼内の悪性黒色腫が挙げられる）、腎がん、前立腺がん、乳がん、結腸がん、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰部癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道がん、小腸がん、内分泌系のがん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織の肉腫、尿道がん、陰茎がん、慢性または急性の白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病が挙げられる）、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓または尿管のがん、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄腫瘍（spinal axis tumor）、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、およびT細胞リンパ腫。

40

50

## 【0051】

## 併用がん治療

いくつかの実施形態において、上記のペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちの1またはこれより多くのものが、1またはこれより多くの他のがん治療または免疫療法（例えば、以下で記載されるもの）とともに投与される。

## 【0052】

いくつかの実施形態において、第2の治療は、PD1の活性を低減または遮断する第2の薬剤（例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ）またはCTLA-4の活性を低減または遮断する第2の薬剤（例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ）を含む。

10

## 【0053】

いくつかの実施形態において、上記第2の治療は、PD-L1の活性を低減または遮断する薬剤（例えば、アテゾリズマブ）を含む。

## 【0054】

いくつかの実施形態において、上記第2の治療は、他の阻害性チェックポイント分子および/または免疫系を抑制する分子の活性を低減または遮断する薬剤を含む。これらの分子としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

1. リンパ球活性化遺伝子 (Lymphocyte-activation gene) - 3 (LAG-3; Heら, 2016; Triebelら, 1990を参照のこと);
2. T細胞活性化のVドメイン免疫グロブリンサプレッサー (V-domain Immunoglobulin Suppressor of T cell Activation) (VISTA (c10orf54, PD1H, DD1, Gi24, Dies1, およびSISP1としても公知); US 2017/0334990, US 2017/0112929, Gaoら, 2017, Wangら, 2011; Liuら, 2015を参照のこと);
3. T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン (T-cell Immunoglobulin domain and Mucin domain) 3 (TIM-3; US 2017/0198041, US 2017/0029485, US 2014/0348842, Sakuishiら, 2010を参照のこと);
4. キラー免疫グロブリン様レセプター (killer immunoglobulin-like receptor) (KIR; US 2015/0290316を参照のこと);
5. インドールアミン (2,3) - ジオキシゲナーゼ (IDO; Mellemegaardら, 2017を参照のこと) を阻害する薬剤;
6. BおよびTリンパ球減弱因子 (B and T Lymphocyte Attenuator) (BTLA; US 2016/09222114を参照のこと); ならびに
7. A2Aアデノシンレセプター (A2AR; Beavisら, 2015; US 2013/0267515; US 2017/0166878; Leoneら, 2015; Mediavilla-Varelaら, 2017; Youngら, 2016を参照のこと)。

20

30

40

## 【0055】

LAG-3の活性を低減または遮断する薬剤としては、BMS-986016、IMP321、およびGSK2831781 (Heら, 2016) が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0056】

VISTAの活性を低減または遮断する薬剤としては、CA-170のような低分子および抗体（例えば、Le Mercierら, 2014）が挙げられるが、これらに限定されない。

50

## 【0057】

TIM-3の活性を低減または遮断する薬剤としては、抗体（例えば、MBG453およびTSR-022； Dempkeら， 2017を参照のこと）が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0058】

KIRの活性を低減または遮断する薬剤としては、モノクローナル抗体（例えば、IPH2101およびリリルマブ（BMS-986015、以前はIPH2102）； Benson & Caligiuri， 2014を参照のこと）が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0059】

IDOの活性を低減または遮断する薬剤としては、エパカドスタットおよびUS 2017/0037125に開示される薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0060】

BTLAの活性を低減または遮断する薬剤としては、ペプチド（例えば、Spodziejara， 2017）が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0061】

A2ARの活性を低減または遮断する薬剤としては、CPI-444およびピパデナントのような低分子が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0062】

いくつかの実施形態において、上記第2の治療は、サイトカイン（例えば、インターロイキン7）を含む。

## 【0063】

いくつかの実施形態において、上記第2の治療は、刺激性チェックポイント分子のアゴニストを含む。これらの分子としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

1. CD40；
2. OX40；
3. グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子関連タンパク質（GITR）；および
4. 誘導性T細胞共刺激分子（ICOS）。

## 【0064】

CD40のアゴニストとしては、CD40アゴニストモノクローナル抗体（例えば、cp-870， 893、Chilob7/4、ダセツズマブ、およびルカツムマブ）が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Vonderheideら， 2007； Khubchandaniら， 2009； Johnsonら， 2010； Bensingeraら， 2012； Vonderheide and Glennie， 2013； Johnsonら， 2015を参照のこと。

## 【0065】

OX40のアゴニストとしては、OX40アゴニスト抗体（例えば、MOXR0916、MED16469、MED10562、PF-045618600、GSK3174998、およびINCCAGN01949）およびOX40L-Fc融合タンパク質（例えば、MEDI6383）が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Huseniら， 2014； Linchら， 2015； Messenheimerら， 2017を参照のこと。Shrimaliら， 2017も参照のこと。

## 【0066】

GITRのアゴニストとしては、MEDI1873が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Schaeerら， 2012； Tigueら， 2017を参照のこと。

## 【0067】

ICOSのアゴニストとしては、ICOSアゴニスト抗体であるJTX-2011およびGSK3359609が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Harveyら， 2015； Michaelsonら， 2016を参照のこと。

## 【0068】

10

20

30

40

50

他の実施形態において、上記第2の治療は、ウレルマブのような4-1BBアゴニスト (Shindora, 2015); 4-1BBアンタゴニスト (US 2017/0174773を参照のこと); クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、PF-06463922、NVP-TAE684、AP26113、TSR-011、X-396、CEP-37440、RXDX-101のような未分化リンパ腫キナーゼ (ALK; Wangら, 2014; US 2017/0274074) のインヒビター; ヒストンデアセチラーゼ (HDAC; US 2017/0327582を参照のこと) のインヒビター; VEGFRインヒビター (例えば、アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、チボザニブ、ベバシズマブ); ならびに/または抗CD27抗体 (例えば、バルリルマブ) を含む。

10

## 【0069】

いくつかの実施形態において、上記第2の治療は、がんワクチン (例えば、Duraiswamyら, 2013) を含む。「がんワクチン」は、このがんワクチンが投与される個体において特定の抗原に対する免疫応答を誘発することが意図された免疫原性組成物である。がんワクチンは、代表的には、腫瘍抗原に対して免疫応答を誘導または刺激し得るその腫瘍抗原を含む。「腫瘍抗原」は、標的腫瘍の表面上に存在する抗原である。腫瘍抗原は、非腫瘍細胞によって発現されない分子であってもよいし、例えば、非腫瘍細胞によって発現される分子の変化したバージョン (例えば、誤って折りたたまれた、短縮された、または別の方法で変異されたタンパク質) であってもよい。

20

## 【0070】

いくつかの実施形態において、上記第2の治療は、キメラ抗原レセプター (CAR) T細胞治療を含む。例えば、Johnら, 2013; Chongら, 2016を参照のこと。

## 【0071】

いくつかの実施形態において、上記のペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちの1またはこれより多くのものは、CAR-T細胞がん治療の有効性を増大させるために、そのCAR-T細胞がん治療とともに投与される。

## 【0072】

いくつかの実施形態において、上記のペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちの1またはこれより多くのものは、例えば、US 2017/0143780に開示されるとおりの腫瘍溶解性ウイルスとともに投与される。腫瘍溶解性ウイルスの非限定的な例は、上に記載されている。

30

## 【0073】

さらなる治療的使用

いくつかの実施形態において、上記のペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちの1またはこれより多くのものは、感染性疾患 (例えば、ウイルス、真菌、細菌、および原生動物、ならびに蠕虫によって引き起こされる慢性感染症を含む) を処置するために患者に投与される。

## 【0074】

ウイルス因子の例としては、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、エプスタインバーウイルス (EBV)、単純ヘルペス (HSV1およびHSV2を含むHSV)、ヒトパピローマウイルス (HPV)、水痘帯状疱疹 (VSV)、サイトメガロウイルス (CMV)、ならびにA型、B型、およびC型肝炎ウイルスが挙げられる。

40

## 【0075】

真菌因子の例としては、Aspergillus、Candida、Coccidioides、Cryptococcus、およびHistoplasma capsulatumが挙げられる。

## 【0076】

細菌因子の例としては、Streptococcal細菌 (例えば、pyogenes、agalactiae、pneumoniae)、Chlamydia pneumo

50

niae、Listeria monocytogenes、およびMycobacterium tuberculosisが挙げられる。

【0077】

原生動物の例としては、Sarcodina（例えば、Entamoeba）、Mastigophora（例えば、Giardia）、Ciliophora（例えば、Balantidium）、およびSporozoa（例えば、Plasmodium falciparum、Cryptosporidium）が挙げられる。

【0078】

蠕虫の例としては、Platyhelminths（例えば、吸虫、条虫）、Acanthocephalins、およびNematodesが挙げられる。

10

【0079】

いくつかの実施形態において、上記のペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちの1またはこれより多くのものは、ワクチン接種への応答を増大させるために（例えば、エフェクターT細胞を増大させるおよび/またはT細胞疲弊を低減することによって）、ワクチンアジュバントとして投与される。上記ワクチンは、例えば、RNAワクチン（例えば、US 2016/0130345、US 2017/0182150）、DNAワクチン、組換えベクター、タンパク質ワクチン、またはペプチドワクチンであり得る。このようなワクチンは、当該分野で周知であるように、例えば、ウイルス様粒子を使用して送達され得る。

【0080】

いくつかの実施形態において、上記のペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちの1またはこれより多くのものは、敗血症を処置するために投与される。

20

【0081】

いくつかの実施形態において、上記のペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちの1またはこれより多くのものは、毛髪の色を再色素化を促進するために投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるペプチド、核酸分子、CAR-T細胞、および/または腫瘍溶解性ウイルスのうちの1またはこれより多くのものは、色素沈着した皮膚病変の軽減を促進するために投与される。

【実施例】

30

【0082】

実施例1. PATHHUNTER（登録商標）チェックポイントシグナル伝達アッセイペプチドを、PATHHUNTER（登録商標）チェックポイントシグナル伝達アッセイ（Discover X）を使用して、PD1へのPDL1の結合を阻害するそれらの能力に関して試験した。

【0083】

PD1およびSHP1タンパク質（各々、酵素フラグメント補完（enzyme fragment complementation）（EFC）システムのフラグメントに融合される）を発現するJurkat細胞を、PDL1提示U2OS細胞と共インキュベートした。これは、PD1活性化およびPD1レセプターへのSHP1動員を生じ、2つのEFCフラグメントを一緒にして、光シグナルを生成する。培養物に添加される阻害性ペプチドまたは抗体は、この光シグナルを低減する。

40

【0084】

共培養物中の細胞を、室温（RT）において2時間インキュベートした（PD1アッセイ）。そのアッセイシグナルを、PATHHUNTER（登録商標）Bioassay Detectionキットを使用して生成した。FOLD01（配列番号1）、LD10（配列番号5）、およびLD12（配列番号6）ペプチドを、2種の濃度、20μMおよび100μMにおいて二連で試験した。ペプチドを水またはDMSO中に溶解し、アッセイ緩衝液で希釈した。

【0085】

50

マイクロプレートを、化学発光シグナル検出のためにPerkinElmer ENVISION<sup>TM</sup>機器を使用して、シグナル生成後に読み取った。阻害有効性のパーセンテージを、以下の式を使用して計算した（ここで「RLU」は、相対的光単位を意味する）：

【数 1】

$$100 \times \left[ 1 - \frac{(\text{試験サンプルの平均RLU}) - (\text{ビヒクルコントロールの平均RLU})}{(\text{EC}_{80}\text{コントロールの平均RLU}) - (\text{ビヒクルコントロールの平均RLU})} \right]$$

10

【0086】

その結果は、FoLD01ペプチドが、ペプチドLD10およびLD12より大きな程度までPD1-PDL1相互作用を阻害したことを示す（図1）。

【0087】

実施例2. AdPyCSマウスモデルにおけるペプチドの評価

5匹のマウスの群に、Plasmodium yoeliiスポロゾイト周囲タンパク質（AdPyCSP）を発現する組換え複製欠損アデノウイルスを筋肉内で免疫化し、次いで、ペプチドLD10da（最初のアミノ酸がD-アミノ酸である配列番号6、1μg）、FoLD01（1μg、10μg）、または抗PD1モノクローナル抗体（10μg）で皮下に処置した。注射の10日後、マウスを安楽死させ、個々の脾臓を取り出した。IFN 分泌抗原特異的CD8+ T細胞の数を、ELISPOTアッセイを使用して決定した（図2）。

20

【0088】

その結果は、ペプチドFoLD01が、抗原のみでの刺激に対して抗原特異的CD8+ T細胞の数を増強させることを示した（一元配置ANOVA、統計的差異は、AdPyCSのみの刺激に対するものである）。

【0089】

実施例3. MC38腫瘍モデルにおけるペプチドの評価

マウスに、 $1 \times 10^6$  MC38（結腸癌）細胞を皮下注射し、腫瘍体積を、2日目、5日目、9日目、12日目、および16日目（試験終了）に測定し、各動物に関して0日目の値に対して正規化した。平均腫瘍サイズがおよそ80~120mm<sup>3</sup>に達した時に、マウスを無作為化し、処置を開始した。ペプチドを、MC38腫瘍モデルにおいて試験した。FoLD01ペプチドを、1週間に2回、腫瘍内に投与した（50μg用量）。モノクローナル抗体を、1週間に2回（5mg/kg（抗CTLA4）および10mg/kg（抗PD1）用量）、腹腔内に投与した。使用した統計検定： 対応のない、ノンパラメトリック両側Mann-Whitney検定。[85] 使用したコントロール： PBS中で希釈したDMSOの腫瘍内注射（FoLD01に関しては腫瘍内注射）。その結果を図3（A~C）に示す。一般に、抗CTLA4 mAbおよび抗CTLA4+抗PD1 mAbの投与は、腫瘍体積において有意な減少を生じた。抗PD1 mAbの投与は、注射された $1 \times 10^6$  MC38細胞に原因があり得る腫瘍体積の制限された減少を生じた。

30

40

【0090】

FoLD01ペプチドの腫瘍内注射は、ノンパラメトリックMann-Whitney t検定を使用して、腫瘍内DMSO/PBSコントロールに対して有意に腫瘍体積を減少させた。P値は、0.0499であった。

【0091】

実施例4. Pan02腫瘍モデルにおけるペプチドの評価

マウスの右側側腹部後部に、 $3 \times 10^6$  Pan02（膵臓の腺癌）細胞を皮下注射した。腫瘍体積を、カリパスを使用して、2つの寸法で1週間に少なくとも2回測定した。

50

平均腫瘍サイズがおよそ80～120 mm<sup>3</sup>に達した時に、マウスを無作為化し、処置を開始した。F o L D 0 4 を、1週間に2回、腫瘍内に投与した(50 μg用量)。モノクローナル抗体を、1週間に2回(5 mg / kg (抗CTLA4)および10 mg / kg (抗PD1)用量)、腹腔内に投与した。

【0092】

腫瘍体積を、4日目、7日目、11日目、14日目、18日目、21日目、25日目および27日目(試験終了)に測定し、各動物に関して0日目の値に対して正規化した。使用した統計検定：対応のない、ノンパラメトリック両側Mann-Whitney検定。

【0093】

使用したコントロール：PBS中で希釈したDMSOの腫瘍内注射(F o L D 0 4 に関しては腫瘍内注射)。その結果を図4に示す。 10

【0094】

Pan02モデル結果のまとめおよび解釈

抗CTLA4 mAbおよび抗CTLA4 + 抗PD1 mAbでの処置は、評価した時点および使用した統計検定に関係なく、腫瘍体積の有意な減少を生じた。抗PD1 mAbは、評価した時点および使用した統計検定に依存して、腫瘍体積における散発性の有意な減少を生じた。

【0095】

腫瘍内に投与した場合、F o L D 0 4 ペプチドは、ノンパラメトリックMann-Whitney t検定を使用して、DMSO / PBS ITコントロールに対して有意に減少した腫瘍体積を示した。 20

【0096】

評価した時点および使用した統計検定に基づいて、上記ペプチドの皮下投与は、腫瘍体積のコントロールに向かう傾向があったが、統計的有意性には達しなかった。

参考文献

## 【化 1】

- Adams et al., “Big opportunities for small molecules in immuno-oncology,” *Nature Reviews Drug Discovery* Advance Online Publication, July 31, 2016, 20 pages
- Akinc et al., “A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics,” *Nat. Biotechnol.* 26, 561-69, 2008
- Akinc et al., “Development of lipidoid-siRNA formulations for systemic delivery to the liver,” *Mol. Ther.* 17, 872-79, 2009
- Alsaab et al., “PD1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome,” *Front. Pharmacol.* 8, 561, 2017 10
- Anderson et al., “semi-automated synthesis and screening of a large library of degradable cationic polymers for gene delivery,” *Angew. Chemi Int. Ed.* 42, 3153-58, 2003
- Andtbacka et al., “OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma,” *J. Clin. Oncol.* 31, abstract number LBA9008, 2013
- Beavis et al., “Adenosine Receptor 2A Blockade Increases the Efficacy of Anti-PD1 through Enhanced Antitumor T-cell Responses,” *Cancer Immunol. Res.* 3, 506-17, 2015 20
- Behlke, “Chemical modification of siRNAs for in vivo use,” *Oligonucleotides.* 2008;18:305–19.
- Behr, “The proton sponge: a trick to enter cells the viruses did not exploit,” *Int. J. Chem.* 2, 34-36, 1997
- Bensing et al., “A phase 1 study of lucatumumab, a fully human anti-CD40 antagonist monoclonal antibody administered intravenously to patients with relapsed or refractory multiple myeloma,” *Br J Haematol.* 159, 58–66, 2012.
- Benson & Caligiuri, “Killer Immunoglobulin-like Receptors and Tumor Immunity,” *Cancer Immunol Res* 2014;2:99-104 30
- Bodanszky et al., *Peptide Synthesis*, John Wiley and Sons, 2d ed. (1976)

40

50

## 【化 2】

- Boussif et al., "A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and in vivo: polyethylenimine," *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (USA)* 92, 7297-301, 1995
- Bramsen et al., "A large-scale chemical modification screen identifies design rules to generate siRNAs with high activity, high stability and low toxicity," *Nucleic Acids Res.* 2009;37:2867-81
- Bruno et al., "Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery," *Ther. Deliv.* 4, 1443-67, 2013
- Bu et al., "Learning from PD1 Resistance: New Combination Strategies," *Trends Mol. Med.* 22, 448-51, 2016 10
- Burnett & Rossi, "RNA-based Therapeutics- Current Progress and Future Prospects," *Chem Biol.* 19, 60-71, 2012
- Cao, "Advances in Delivering Protein and Peptide Therapeutics," *Pharmaceutical Technology* 40, 22-24, November 2, 2016
- Chan & McFadden, "Oncolytic Poxviruses," *Ann. Rev. Virol.* 1, 119-41, 2014
- Chen et al., "Rapid discovery of potent siRNA-containing lipid nanoparticles enabled by controlled microfluidic formulation," *J. Am. Chem. Soc.* 134, 6948-51, 2012 20
- Cherkassky et al., "Human CAR T cells with cell-intrinsic PD1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition," *J. Clin. Invest.* 126, 3130-44, 2016
- Chiu et al., "siRNA function in RNAi: a chemical modification analysis," *RNA* 2003;9:1034-48.
- Chong et al., "PD1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR," *Blood.* 129(8), 1039-41, 2017, published on-line December 28, 2016
- Chowdhury et al., "Combination therapy strategies for improving PD1 blockade efficacy: a new era in cancer immunotherapy," *J. Int. Med.* doi: 10.1111/joim.12708, Epub ahead of print, October 26, 2017 30
- Creative Biolabs User Manual, "TriCo-20TM Phage Display 20-mer Random Peptide Library," 14 pages, August 4, 2009
- Dahlman et al., "In vivo endothelial siRNA delivery using polymeric nanoparticles with low molecular weight," *Nat. Nanotechnol.* 9, 648-55, 2014
- Dempke et al., "Second- and third-generation drugs for immuno-oncology treatment—The more the better?" *Eur. J. Cancer* 74, 55-72, March 2017
- Desigaux et al., "Self-assembled lamellar complexes of siRNA with lipidic aminoglycoside derivatives promote efficient siRNA delivery and interference," *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (USA)* 104, 16534-39, 2007 40

## 【化 3】

- Differding, "AUNP-12 - A Novel Peptide Therapeutic Targeting PD1 Immune Checkpoint Pathway for Cancer Immunotherapy - Structure Activity Relationships & Peptide/Peptidomimetic Analogs," available at [differding.com/data/AUNP\\_12\\_A\\_novel\\_peptide\\_therapeutic\\_targeting\\_PD\\_1\\_immune\\_checkpoint\\_pathway\\_for\\_cancer\\_immunotherapy.pdf](http://differding.com/data/AUNP_12_A_novel_peptide_therapeutic_targeting_PD_1_immune_checkpoint_pathway_for_cancer_immunotherapy.pdf), February 26, 2014
- Dong et al., "Lipopeptide nanoparticles for potent and selective siRNA delivery in rodents and nonhuman primates," *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (USA)* 111, 3955-60, 2014
- Dosta et al., "Surface charge tunability as a powerful strategy to control electrostatic interaction for high efficiency silencing, using tailored oligopeptide-modified poly(beta-amino ester)s (PBAEs)," *Acta Biomater.* 20, 82-93, 2015 10
- Duraiswamy et al., "Dual Blockade of PD1 and CTLA-4 Combined with Tumor Vaccine Effectively Restores T-Cell Rejection Function in Tumors," *Cancer Res* 73, 3591-603, 2013
- Fenton et al., "Bioinspired alkenyl amino alcohol ionizable lipid materials for highly potent in vivo mRNA delivery," *Adv. Mater.* 28, 2939-43, 2016
- Feridooni et al., "Noninvasive Strategies for Systemic Delivery of Therapeutic Proteins - Prospects and Challenges," Chapter 8 of Sezer, ed., *Smart Drug Delivery System*, available at <http://www.intechopen.com/books/smart-drug-delivery-system>, February 10, 2016 20
- Freeman et al., "Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme," *Mol. Ther.* 13, 221-28, 2006
- Gao et al., "VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer," *Nature Med.* 23, 551-55, 2017
- Geevarghese et al., "Phase I/II Study of Oncolytic Herpes Simplex Virus NV1020 in Patients with Extensively Pretreated Refractory Colorectal Cancer Metastatic to the Liver," *Hum. Gene Ther.* 21, 1119-28, 2010
- Guo et al., "Systemic delivery of therapeutic small interfering RNA using a pH-triggered amphiphilic poly-L-lysine nanocarrier to suppress prostate cancer growth in mice," *Eur. J. Pharm. Sci.* 45, 521-32, 2012 30
- Harvey et al., "Efficacy of anti-ICOS agonist monoclonal antibodies in preclinical tumor models provides a rationale for clinical development as cancer immunotherapeutics," *Journal for Immunotherapy of Cancer* 3(Suppl 2), O9, 2015
- He et al., "Lymphocyte-activation gene-3, an important immune checkpoint in cancer," *Cancer Sci.* 107, 1193-97, 2016
- Howard et al., "RNA interference in vitro and in vivo using a novel chitosan/siRNA nanoparticle system," *Mol. Ther.* 14, 476-84, 2006 40

## 【化 4】

- Huseni et al., "Anti-tumor efficacy and biomarker evaluation of agonistic anti-OX40 antibodies in preclinical models," *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2(Suppl 3), P105, 2014
- Infante et al., "A phase Ib dose escalation study of the OX40 agonist MOXR0916 and the PD-L1 inhibitor atezolizumab in patients with advanced solid tumors," *J Clin Oncol.* 34(suppl;abstr 101), 2016
- John et al., "Blockade of PD1 immunosuppression boosts CAR T-cell therapy," *OncoImmunology* 2, e26286, 3 pages, 2013 10
- Johnson et al., "A Cancer Research UK phase I study evaluating safety, tolerability, and biological effects of chimeric anti-CD40 monoclonal antibody (MAb), Chi Lob 7/4," *J Clin Oncol.* 28, 2507, 2010.
- Johnson et al., "Clinical and Biological Effects of an Agonist Anti-CD40 Antibody: A Cancer Research UK Phase I Study," *Clin Cancer Res* 21, 1321-28, 2015
- Judge & MacLachlan, "Overcoming the innate immune response to small interfering RNA," *Hum Gene Ther.* 2008;19:111-24.
- Kaczmarek et al., "Advances in the delivery of RNA therapeutics: from concept to clinical reality," *Genome Medicine* 2017; 9:60, 16 pages 20
- Kanasty et al., "Delivery materials for siRNA therapeutics," *Nat. Mater.* 12, 967-77, 2013
- Kauffman et al., "Optimization of lipid nanoparticle formulations for mRNA delivery in vivo with fractional factorial and definitive screening designs," *Nano Lett.* 15, 7300-06, 2015
- Kauffman et al., "Efficacy and immunogenicity of unmodified and pseudouridine-modified mRNA delivered systemically with lipid nanoparticles in vivo," *Biomaterials.* 2016;109:78-87.
- Kaufmann et al., "Chemovirotherapy of Malignant Melanoma with a Targeted and Armed Oncolytic Measles Virus," *J. Invest. Dermatol.* 133, 1034-42, 2013 30
- Kavikansky & Pavlick, "Beyond Checkpoint Inhibitors: The Next Generation of Immunotherapy in Oncology," *Amer. J. Hematol. Oncol.* 13, 9-20, 2017
- Khubchandani et al., "Dacetuzumab, a humanized mAb against CD40 for the treatment of hematological malignancies," *Curr Opin Investig Drugs* 10, 579-87, 2009.
- Khuri et al., "A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer," *Nat. Med.* 6, 879-85, 2000
- Kontermann, "Half-life extended biotherapeutics," *Expert Opin. Biol. Ther.* 16, 903-15, 2016. 40

## 【化 5】

- Kozielski et al., "A bioreducible linear poly( $\beta$ -amino ester) for siRNA delivery," *Chem. Commun. (Camb)*. 49, 5319-21, 2013
- Lawler et al., "Oncolytic Viruses in Cancer Treatment," *JAMA Oncol.* 3, 841-49, 2017  
(published on-line July 21, 2016)
- Le Mercier et al., "VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity," *Cancer Res* 2014;74:1933-1944
- Leone et al., "A2aR antagonists: Next generation checkpoint blockade for cancer immunotherapy," *Computational and Structural Biotechnology Journal* 13, 265-72, 2015 10
- Leus et al., "VCAM-1 specific PEGylated SAINT-based lipoplexes deliver siRNA to activated endothelium in vivo but do not attenuate target gene expression," *Int. J. Pharm.* 469, 121-31, 2014
- Li et al., "Discovery of peptide inhibitors targeting human programmed death 1 (PD1) receptor," *Oncotarget* 7, 64967-76, August 12, 2016
- Li et al., "Effects of chemically modified messenger RNA on protein expression," *Bioconjug Chem.* 2016;27:849-53.
- Liang, "Oncorine, the World First Oncolytic Virus Medicine and its Update in China," *Curr. Cancer Drug Targets* 18, 171-76, 2018 20
- Linch et al., "OX40 agonists and combination immunotherapy: putting the pedal to the metal," *Frontiers in Oncology* 5, 14 pages, 2015
- Liu et al., "Immune-checkpoint proteins VISTA and PD1 nonredundantly regulate murine T-cell responses," *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 112, 6682-87, 2015
- Lorence et al., "Phase 1 clinical experience using intravenous administration of PV701, an oncolytic Newcastle disease virus," *Curr. Cancer Drug Targets* 7, 157-67, 2007
- Lorenz et al., "Steroid and lipid conjugates of siRNAs to enhance cellular uptake and gene silencing in liver cells," *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 14, 4975-77, 2004 30
- Love et al., "Lipid-like materials for low-dose, in vivo gene silencing," *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (USA)* 107, 1864-69, 2010
- Lu et al., "Replicating retroviral vectors for oncolytic virotherapy of experimental hepatocellular carcinoma," *Oncol. Rep.* 28, 21-26, 2012
- Lundstrom, "Oncolytic Alphaviruses in Cancer Immunotherapy," *Vaccines* 5, pages 1-17, 2017
- Lynn & Langer, "Degradable poly( $\beta$ -amino esters): synthesis, characterization, and self-assembly with plasmid DNA," *J. Am. Chem. Soc.* 122, 10761-18, 2000 40

## 【化 6】

- Magiera-Mularz et al., "Bioactive macrocyclic inhibitors of the PD1/PD-L1 immune checkpoint," *Angewandte Chemie Int. Ed.* 10.1002/anie.201707707, e-published September 26, 2017
- Maute et al., "Engineering high-affinity PD1 variants for optimized immunotherapy and immuno-PET imaging," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, E6506-E6514, published online November 10, 2015
- McDonald et al., "A measles virus vaccine strain derivative as a novel oncolytic agent against breast cancer," *Breast Cancer Treat.* 99, 177-84, 2006 10
- McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, New York, N.Y., 1973
- Mediavilla-Varela et al., "A Novel Antagonist of the Immune Checkpoint Protein Adenosine A2a Receptor Restores Tumor-Infiltrating Lymphocyte Activity in the Context of the Tumor Microenvironment," *Neoplasia* 19, 530-36, 2017
- Mellemgaard et al., "Combination immunotherapy with IDO vaccine and PD1 inhibitors in advances HSCLC," DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.TPS2610 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15\_suppl - published online before print, 2017
- Merrifield, "Solid phase peptide synthesis I: Synthesis of a tetrapeptide," *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-54, 1963 20
- Messenheimer et al., "Timing of PD1 Blockade Is Critical to Effective Combination Immunotherapy with Anti-OX40," *Clin. Cancer Res.* 23, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2677 Published October 2017
- Michaelson et al., "Preclinical evaluation of JTX-2011, an anti-ICOS agonist antibody," , Abstract 573, *Proceedings: AACR 107th Annual Meeting 2016*; April 16-20, 2016; New Orleans, LA
- Morrissey et al., "Immunotherapy and Novel Combinations in Oncology: Current Landscape, Challenges, and Opportunities," *Clinical and Translational Science* 9, 89-104, 2016 30
- Morrissey et al., "Potent and persistent in vivo anti-HBV activity of chemically modified siRNAs," *Nat. Biotechnol.* 23, 1002-07, 2005
- Moschos et al., "Lung delivery studies using siRNA conjugated to TAT(48-60) and penetratin reveal peptide induced reduction in gene expression and induction of innate immunity," *Bioconjug. Chem.* 18, 1450-59, 2007
- Nair et al., "Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing," *J. Am. Chem. Soc.* 136, 16958-61, 2014
- Neurath et al., eds., *The Proteins*, Vol. II, 3d ed., pp. 105-237, Academic Press, New York, NY (1976) 40

## 【化 7】

- Nishina et al., "Efficient in vivo delivery of siRNA to the liver by conjugation of alphotocopherol.," *Mol. Ther.* 16, 734-40, 2008
- Ott et al., "Combination immunotherapy: a road map," *J. Immunotherapy of Cancer* 5, 16, 2017
- Pack et al., "Design and development of polymers for gene delivery," *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, 581-93, 2005
- Patel et al., "Recent Advances in Protein and Peptide Drug Delivery: A Special Emphasis on Polymeric Nanoparticles," *Protein. Pept. Lett.* 21, 1102-20, 2014 10
- Penchala et al., "A biomimetic approach for enhancing the in vivo half-life of peptides," *Nat. Chem. Biol.* 11, 793-98, 2015
- Phuangsab et al., "Newcastle disease virus therapy of human tumor xenografts: antitumor effects of local or systemic administration," *Cancer Lett.* 172, 27-36, 2001
- Prakash et al., "Positional effect of chemical modifications on short interference RNA activity in mammalian cells," *J Med Chem.* 2005;48:4247-53
- Pratt & MacRae, "The RNA-induced silencing complex: a versatile gene-silencing machine," *J Biol Chem.* 2009;284:17897-901
- Rehman et al., "Mechanism of polyplex- and lipoplexmediated delivery of nucleic acids: real-time visualization of transient membrane destabilization without endosomal lysis," *ACS Nano.* 7, 3767-77, 2013 20
- Rivera et al., "Hair Repigmentation During Immunotherapy Treatment With an Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Agent for Lung Cancer," *JAMA Dermatol.* 2017 Jul 12. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2106, July 12, 2017
- Rudin et al., "Phase I clinical study of Seneca Valley Virus (SVV-001), a replication-competent picornavirus, in advanced solid tumors with neuroendocrine features," *Clin. Cancer Res.* 17, 888-95, 2011
- Sahin et al., "mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs," *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:759-80 30
- Sakuishi et al., "Targeting Tim-3 and PD1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity," *J. Exp. Med.* 20, 2187-94, 2010
- Schaer et al., "Modulation of GITR for cancer immunotherapy," *Curr Opin Immunol.* 24, 217-24, 2012
- Schroeder et al., "Lipid-based nanotherapeutics for siRNA delivery," *J. Int. Med.* 267, 9-21, 2010
- Sharma & Allison, "Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Toward Combination Strategies with Curative Potential," *Cell* 161, 205-14, 2015 40

## 【化 8】

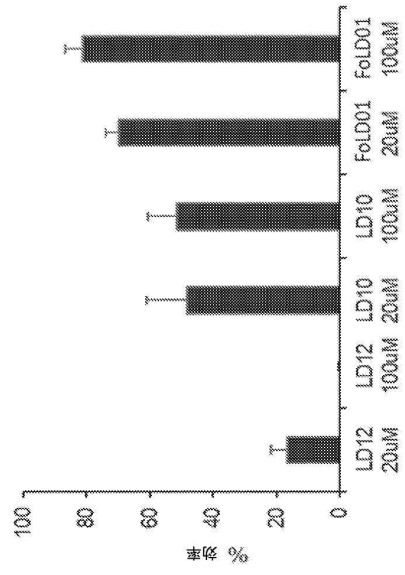
- Shindo et al., "Combination Immunotherapy with 4-1BB Activation and PD1 Blockade Enhances Antitumor Efficacy in a Mouse Model of Subcutaneous Tumor," *Anticancer Res.* 35, 129-36, 2015
- Shrimali et al., "Concurrent PD1 Blockade Negates the Effects of OX40 Agonist Antibody in Combination Immunotherapy through Inducing T-cell Apoptosis," *Cancer Immunol Res* 5(9), pages OF1-12, August 28, 2017
- Skalniak et al., "Small-molecule inhibitors of PD1/PD-L1 immune checkpoint alleviate the PD-L1-induced exhaustion of T-cells," *Oncotarget*, Advance Publications, August 7, 2017, 15 pages 10
- Smith, "Pigmented skin lesions lightened during melanoma immunotherapy," <http://www.mdedge.com/dermatologynews/article/132598/melanoma/pigmented-skin-lesions-lightened-during-melanoma>, March 2, 2017
- Soutschek et al., "Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs," *Nature.* 2004;432:173-78
- Spodzieja et al., "Design of short peptides to block BTLA/HVEM interactions for promoting anticancer T-cell responses," *PLoS ONE* 12(6): e0179201, 17 pages, 2017
- Stojdl et al., "Exploiting tumor-specific defects in the interferon pathway with a previously unknown oncolytic virus," *Nat. Med.* 6, 821-25, 2000 20
- Stojdl et al., "VSV strains with defects in their ability to shutdown innate immunity are potent systemic anti-cancer agents," *Cancer Cell* 4, 263-75, 2003
- Stuart & Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, Pierce Chemical Company, Rockford, IL, 1984
- Tigue et al., "MEDI1873, a potent, stabilized hexameric agonist of human GITR with regulatory T-cell targeting potential," *ONCOIMMUNOLOGY* 6(3), e1280645 (14 pages), February 3, 2017
- Triebel et al., "LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4," *J. Exp. Med.* 171, 1393-405, 1990 30
- Tsutsumi et al., "Evaluation of polyamidoamine dendrimer/alpha-cyclodextrin conjugate (generation 3, G3) as a novel carrier for small interfering RNA (siRNA)," *J. Control. Release* 119, 349-59, 2007
- Tuck, "Development of Small Molecule Checkpoint Inhibitors," *Immune Checkpoint Inhibitors Symposium*, 28 pages, March 14-16, 2017
- Tzeng et al., "Cystamine-terminated poly(beta-amino ester)s for siRNA delivery to human mesenchymal stem cells and enhancement of osteogenic differentiation," *Biomaterials* 33, 8142-51, 2012 40

## 【化 9】

- Tzeng et al., "PD1 blockage reverses immune dysfunction and hepatitis B viral persistence in a mouse animal model," *PLoS One* 7(6):e39179, 2012
- Van Dessel et al., "Potent and tumor specific: arming bacteria with therapeutic proteins," *Ther. Deliv.* 6, 385-99, 2015
- Vonderheide and Glennie, "Agonistic CD40 antibodies and cancer therapy," *Clin. Cancer Res.* 19, 1035-43, 2013
- Vonderheide et al., "Clinical activity and immune modulation in cancer patients treated with CP-870,893, a novel CD40 agonist monoclonal antibody," *J Clin Oncol.* 25, 876-83, 2007 10
- Wang et al., "Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: a review of design and discovery," *Med. Chem. Commun.* 5, 1266-79, 2014
- Wang et al., "VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses," *J. Exp. Med.* 208, 577-92, 2011
- Wittrup & Lieberman, "Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics," *Nat Rev Genet.* 2015;16:543-52
- Won et al., "Missing pieces in understanding the intracellular trafficking of polycation/DNA complexes," *J. Control. Release* 139, 88-93, 2009 20
- Xia et al., "Antibody-mediated targeting of siRNA via the human insulin receptor using avidin – biotin technology.," *Mol. Pharm.* 6, 747-51, 2009
- Yang et al., "Oral vaccination with salmonella simultaneously expressing *Yersinia pestis* F1 and V antigens protects against bubonic and pneumonic plague," *J Immunol.* 178, 1059-67, 2007
- Ye et al., "T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance," *Cell Death Dis.* 19, e1694, 2015
- Young et al., "Co-inhibition of CD73 and A2AR Adenosine Signaling Improves Anti-tumor Immune Responses," *Cancer Cell* 30, 391-403, 2016 30
- Yu et al., "Disposition and pharmacology of a GalNAc3-conjugated ASO targeting human lipoprotein(a) in mice," *Mol. Ther. Nucleic Acids* 5, e317, 2016
- Zarganes-Tzitzikas et al., "Inhibitors of programmed cell death 1 (PD1): a patent review," *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 26, 973-77, published on-line July 6, 2016
- Zhan et al., "From monoclonal antibodies to small molecules: the development of inhibitors targeting the PD1/PD-L1 pathway," *Drug Discovery Today* 21, 1027-36, June 2016
- Zorzi et al., "Acylated heptapeptide binds albumin with high affinity and application as tag furnishes long-acting peptides," *Nature Communications* 8, 16092, 2017 40

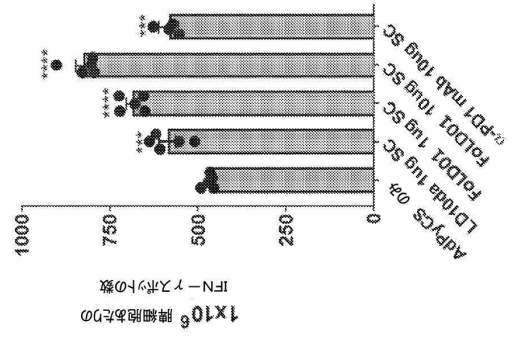
【 図 面 】  
【 図 1 】

FIG. 1



【 図 2 】

FIG. 2

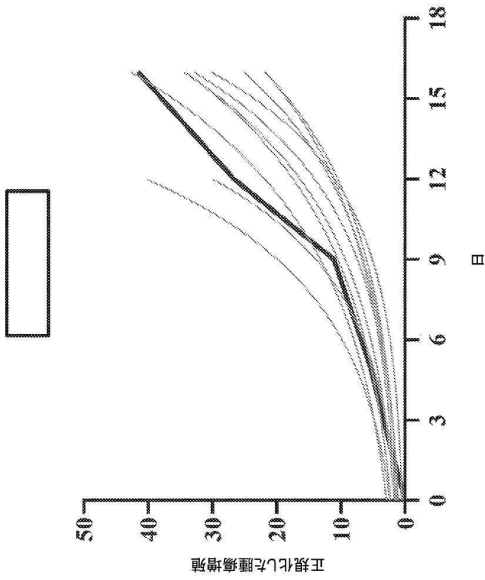


10

20

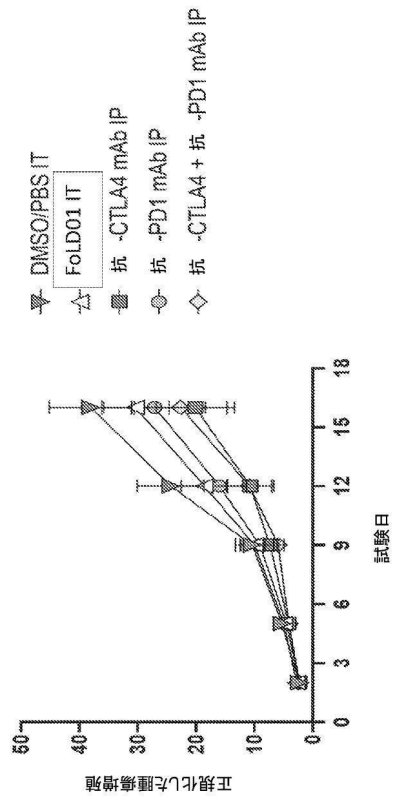
【 図 3 - 1 】

FIG. 3A



【 図 3 - 2 】

FIG. 3B



30

40

50

【 図 3 - 3 】

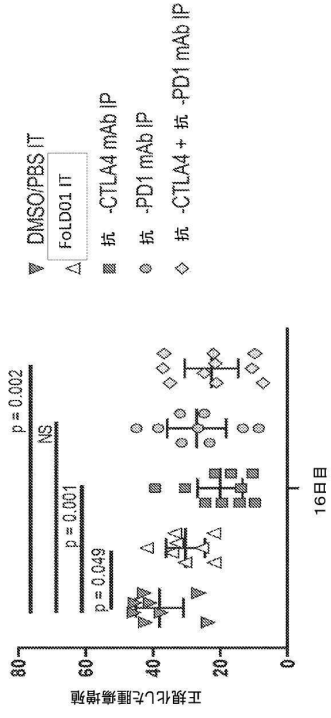


FIG. 3C

【 図 4 - 2 】

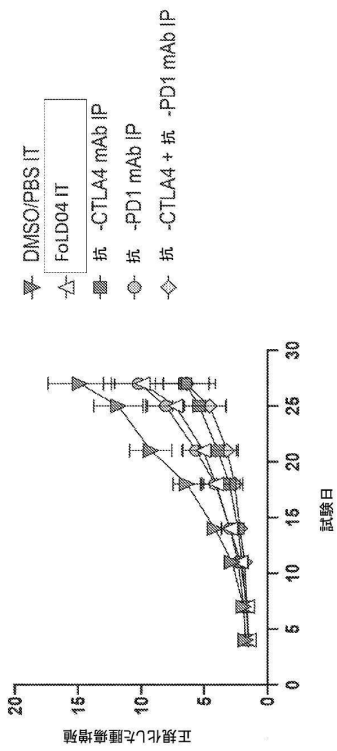


FIG. 4B

【 図 4 - 1 】

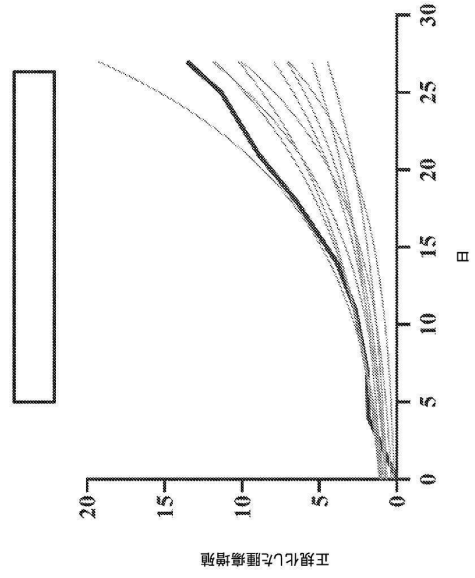


FIG. 4A

【 図 4 - 3 】

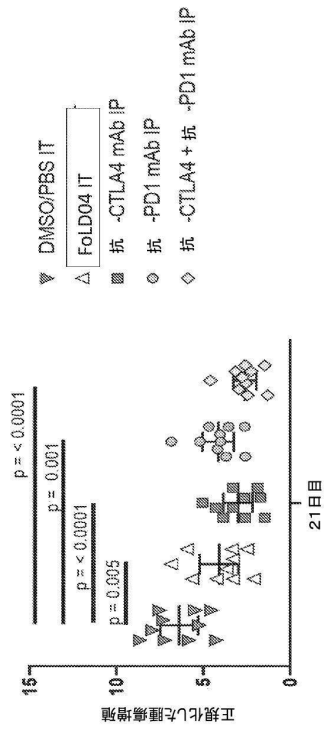


FIG. 4C

10

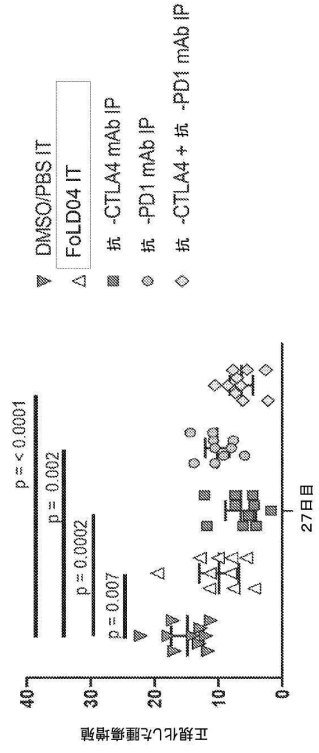
20

30

40

50

【 図 4 - 4 】



10

20

FIG. 4D

【 配列表 】

[2023548662000001.app](#)

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2021/054127

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. <b>A61P35/00 A61K38/10 C07K7/08</b>		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>A61P C07K A61K</b>		
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) <b>EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, Sequence Search</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<b>X</b>	<b>WO 2018/218137 A1 (LEIDOS INC [US]) 29 November 2018 (2018-11-29) claims 1-19; sequences 12, 14</b>	<b>1-19</b>
<b>A</b>	<b>LI-JUN MA ET AL: "Comparative genomics reveals mobile pathogenicity chromosomes in Fusarium", NATURE, vol. 464, no. 7287, 18 March 2010 (2010-03-18), pages 367-373, XP055357917, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature08850 the whole document</b>	<b>1-19</b>
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
<b>31 January 2022</b>	<b>08/02/2022</b>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <b>Westphal-Daniel, K</b>	

10

20

30

40

5

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2021/054127

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p><b>&amp; Ma J L ET AL:</b> "hypothetical protein FOXG_05320 [Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici - Protein - NCBI", Nature, 26 September 2016 (2016-09-26), XP055879013, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_018240489 [retrieved on 2022-01-14]</p> <p>-----</p>	
A	<p>WO 2018/053218 A1 (LEIDOS INC [US]) 22 March 2018 (2018-03-22) paragraph [0035] - paragraph [0074]</p> <p>-----</p>	1-19
A	<p>WO 2019/168524 A1 (LEIDOS INC [US]) 6 September 2019 (2019-09-06) paragraph [0035] - paragraph [0116]</p> <p>-----</p>	1-19
A	<p>HAO-NAN CHANG ET AL: "Blocking of the PD-1/PD-L 1 Interaction by a D-Peptide Antagonist for Cancer Immunotherapy", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 54, no. 40, 10 August 2015 (2015-08-10), pages 11760-11764, XP055247320, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201506225 the whole document</p> <p>-----</p>	1-19
A	<p>PHARES T W ET AL: "Enhancement of the immune response to plasmodium yoelii circumsporozoite protein by PD-1 inhibitors", THE AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE, AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE, US, vol. 97, no. 5, Supplement 1, 1 November 2017 (2017-11-01), page 330, XP009508330, ISSN: 0002-9637 the whole document</p> <p>-----</p>	1-19

10

20

30

40



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/US2021/054127**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>WO 2018218137 A1</b>	<b>29-11-2018</b>	<b>AU 2018273958 A1</b>	<b>02-01-2020</b>
		<b>CA 3064023 A1</b>	<b>29-11-2018</b>
		<b>EP 3630807 A1</b>	<b>08-04-2020</b>
		<b>JP 2020521445 A</b>	<b>27-07-2020</b>
		<b>US 2018339044 A1</b>	<b>29-11-2018</b>
		<b>US 2021275669 A1</b>	<b>09-09-2021</b>
		<b>WO 2018218137 A1</b>	<b>29-11-2018</b>
<b>WO 2018053218 A1</b>	<b>22-03-2018</b>	<b>AU 2017325866 A1</b>	<b>18-04-2019</b>
		<b>CA 3036251 A1</b>	<b>22-03-2018</b>
		<b>DK 3512536 T3</b>	<b>23-11-2020</b>
		<b>EP 3512536 A1</b>	<b>24-07-2019</b>
		<b>EP 3795167 A1</b>	<b>24-03-2021</b>
		<b>JP 6928083 B2</b>	<b>01-09-2021</b>
		<b>JP 2019531293 A</b>	<b>31-10-2019</b>
		<b>US 2018071385 A1</b>	<b>15-03-2018</b>
		<b>US 2018185474 A1</b>	<b>05-07-2018</b>
		<b>US 2021000948 A1</b>	<b>07-01-2021</b>
		<b>WO 2018053218 A1</b>	<b>22-03-2018</b>
		<b>WO 2019168524 A1</b>	<b>06-09-2019</b>
<b>CA 3091414 A1</b>	<b>06-09-2019</b>		
<b>EP 3758732 A1</b>	<b>06-01-2021</b>		
<b>JP 2021514632 A</b>	<b>17-06-2021</b>		
<b>WO 2019168524 A1</b>	<b>06-09-2019</b>		

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

C 1 2 N	7/01 (2006.01)	C 1 2 N	7/01	
C 1 2 N	15/85 (2006.01)	C 1 2 N	15/85	Z
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/19 (2006.01)	A 6 1 K	38/19	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/17 (2015.01)	A 6 1 K	35/17	
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	33/06 (2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 K	38/10 (2006.01)	A 6 1 K	38/10	
A 6 1 K	39/39 (2006.01)	A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K	35/76	

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,N  
E,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,IT,JO,JP,K  
E,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,N  
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 グティエレス, ガブリエル エム.  
アメリカ合衆国 バージニア 20190, レストン, フリーダム ドライブ 11951, レイ  
ドス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 パヌッチ, ジェイムズ  
アメリカ合衆国 バージニア 20190, レストン, フリーダム ドライブ 11951, レイ  
ドス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ワイル, マイケル ライアン  
アメリカ合衆国 バージニア 20190, レストン, フリーダム ドライブ 11951, レイ  
ドス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ファレス, ティモシー ダブリュー.  
アメリカ合衆国 バージニア 20190, レストン, フリーダム ドライブ 11951, レイ  
ドス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 コトラリア, ヴィナヤカ  
アメリカ合衆国 バージニア 20190, レストン, フリーダム ドライブ 11951, レイ  
ドス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ブラウン, セシル ディー.  
アメリカ合衆国 バージニア 20190, レストン, フリーダム ドライブ 11951, レイ  
ドス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ボンテンポ, ピーター ジェイ.  
アメリカ合衆国 バージニア 20190, レストン, フリーダム ドライブ 11951, レイ  
ドス, インコーポレイテッド 気付

## F ターム (参考)

4B065 AA94X AA95X AB01 AC14 BA02 CA24 CA25 CA44  
4C084 AA02 AA03 AA13 AA19 BA01 BA08 BA18 BA44 DA01 MA66  
NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZB331 ZB332 ZB381 ZB382 ZC202 ZC412 ZC751  
4C085 AA03 AA38 BA89 BB01 EE06 FF13 GG02 GG03 GG04 GG05  
GG06  
4C087 AA01 AA02 BB65 BC83 CA04 CA12 MA66 NA14 ZB26 ZB33  
ZB35 ZB38

F ターム ( 参考 )

8

4H045 AA10 AA20 AA30 BA16 BA17 EA22 EA28 EA31 FA20 FA74