

【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 3 年 4 月 30 日 (2021.4.30)

【公表番号】特表 2020-514378 (P2020-514378A)

【公表日】令和 2 年 5 月 21 日 (2020.5.21)

【年通号数】公開・登録公報 2020-020

【出願番号】特願 2019-551443 (P2019-551443)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 1 2 N 9/88 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

A 6 1 K 39/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/12 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/0784 (2010.01)

C 1 2 N 5/0786 (2010.01)

C 1 2 N 5/0781 (2010.01)

C 4 0 B 40/10 (2006.01)

C 4 0 B 50/06 (2006.01)

C 0 7 K 14/57 (2006.01)

C 0 7 K 14/525 (2006.01)

C 0 7 K 14/55 (2006.01)

C 0 7 K 14/545 (2006.01)

C 0 7 K 14/495 (2006.01)

C 0 7 K 14/535 (2006.01)

C 0 7 K 14/715 (2006.01)

C 1 2 N 9/64 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/00 Z

A 6 1 P 35/00 Z N A

C 1 2 Q 1/02

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 9/88

G 0 1 N 33/50 K

G 0 1 N 33/574 A

A 6 1 K 39/02

A 6 1 K 39/12

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/0784

C 1 2 N 5/0786

C 1 2 N 5/0781

C 4 0 B 40/10

C 4 0 B 50/06

C 0 7 K	14/57	
C 0 7 K	14/525	
C 0 7 K	14/55	
C 0 7 K	14/545	
C 0 7 K	14/495	
C 0 7 K	14/535	
C 0 7 K	14/715	
C 1 2 N	9/64	Z
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	15/12	

【手続補正書】**【提出日】** 令和3年3月19日 (2021.3.19)**【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】**

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを提供するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される 1 つまたは複数の突然変異、スプライスバリエーション、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (i i) がんに対する少なくとも 1 つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと

を含む方法。

【請求項 2】

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるかどうかを、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原を選択する、および／または、がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む方法。

【請求項 3】

対象応答プロファイルを得るまたは生成する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記ライブラリーの前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害、および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法。

【請求項 4】

標的応答プロファイルを得るまたは生成する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記ライブラリーの前記細菌細胞またはビーズを、がんに対する応答を示すまたは

以前示した対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法。

【請求項 5】

対象応答プロファイルと標的応答プロファイルとの比較を、対象をがん治療の候補として同定するための指標とする方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、前記対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと

を含み、前記対象応答プロファイルと標的応答プロファイルとの前記比較は、前記対象ががん治療の開始、継続、改変、中止または不開始の候補対象として選択することができることの指標である、方法。

【請求項 6】

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つま

たは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害、および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、

g) 前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む方法。

【請求項7】

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、前記A P Cが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記A P Cを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のA P Cによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるかどうかを、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または(i i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと

を含む方法。

【請求項8】

腫瘍抗原を同定する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、前記A P Cが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記A P Cを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のA P Cによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のA P Cによ

って提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップを含む方法。

【請求項9】

潜在的な腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制する1つまたは複数のポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを選択するステップを含む方法。

【請求項10】

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現されるがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによ

って提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制する1つまたは複数のポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または(ii) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップを含む方法。

【請求項11】

1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを決定するステップが、1つまたは複数の免疫メディエーターのレベルを測定することを含む、請求項1から10までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、前記リンパ球によって発現されるサイトカイン、可溶性メディエーター、および細胞表面マーカーからなる群から選択される、請求項1から11までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、(a) サイトカインであり、必要に応じてTRAIL、IFN-ガンマ、IL-12p70、IL-2、TNF-アルファ、MIP1-アルファ、MIP1-ベータ、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1ベータ、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-ベータ、CSF、GM-CSF、TRANCE (RANK Lとしても公知)、MIP3-アルファ、およびフラクタルカインからなる群から選択される1つまたは複数のサイトカインである、ならびに／または(b) 可溶性メディエーターであり、必要に応じてグランザイムA、グランザイムB、sFas、sFasL、パーフォリン、およびグラニュライシンからなる群から選択される1つまたは複数の可溶性メディエーターである、ならびに／または(c) 細胞表面マーカーであり、必要に応じてCD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137 (4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154 (CD40L)、KLRG1、CD71、HLA-DR、CD122 (IL-2RB)、CD28、IL7Ra (CD127)、CD38、CD26、CD134 (OX-40)、CTLA-4 (CD152)、LAG-3、TIM-3 (CD366)、CD39、PD1 (CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4 (CD244)、およびKLRG1からなる群から選択される1つまたは複数の細胞表面マーカーである、請求項1から12までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

リンパ球活性化が、(a) 対照レベルよりも少なくとも20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、または200%高いまたは低い、(b) 対照レベルの平均よりも少なくとも1、2、または3標準偏差高いまたは低い

、または（c）対照に対する応答レベル中央値よりも少なくとも1、2、3、4または5中央絶対偏差（MAD）高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、請求項1から13までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

リンパ球非応答性が、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルが、（a）対照レベルの5%以内、10%、15%、または20%である、（b）対照レベルの平均よりも1標準偏差未満または2標準偏差未満高いまたは低い、または（c）対照に対する応答レベル中央値よりも1中央絶対偏差（MAD）未満または2中央絶対偏差（MAD）よりも高いまたはそれよりも低いことを評価することにより決定される、請求項1から13までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

1つまたは複数の選択された抗原またはその免疫原性断片と担体とを組み合わせるステップを含む、免疫原性組成物を製造する方法であって、前記1つまたは複数の選択された抗原が、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのかを、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを評価することによって決定するステップと、

e) 各活性化された腫瘍抗原を、（i）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを刺激する抗原、または（ii）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／もしくは抑制する抗原として同定するステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原から、（i）がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原、（ii）がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原、（iii）がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または（iv）がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む方法によって選択される、方法。

【請求項17】

対象応答プロファイルの1つまたは複数の特徴を、対象をがん治療の候補として同定するための指標とする方法であって、前記対象応答プロファイルを得るステップを含み、前記対象応答プロファイルが、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステッ

ブと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのかを、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを評価することによって決定するステップと、

e) 各活性化される腫瘍抗原を、(i) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを刺激する抗原、または (i i) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する抗原として同定して、前記対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと

によって生成され、

前記対象応答プロファイルの前記 1 つまたは複数の特徴は、前記対象ががん治療の開始、継続、改変、中止または不開始の候補対象として選択できることの指標である、方法。

【請求項 1 8】

1 つまたは複数の抗原、またはその免疫原性断片を含む免疫原性組成物であって、

前記 1 つまたは複数の抗原が、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと

、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのかを、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを評価することによって決定するステップと、

e) 各活性化される腫瘍抗原を、(i) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを刺激する抗原、または (i i) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する抗原として同定するステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の抗原、(i i) がんに対する少なくとも 1 つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原、(i i i) がんに対する少なくとも 1 つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の抗原、ならびに／または (i v) がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む方法によって選択される、免疫原性組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 2】

本明細書に記載の本教示は、以下の種々の例示的な実施形態の説明を付属図と共に読め

ばより詳細に理解されよう。下記の図は単に例証するためのものであり、本教示の範囲を決して限定しないことが理解されるべきである。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

対象応答プロファイルを得るまたは生成する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記ライブラリーの前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害、および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法。

(項目 2)

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

標的応答プロファイルを得るまたは生成する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記ライブラリーの前記細菌細胞またはビーズを、がんに対する応答を示すまたは以前示した対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法。

(項目 4)

前記対象が、がんに対して少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した、項目3に記載の方法。

(項目5)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答、例えば、1つまたは複数の正の臨床的エンドポイントを含む、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、項目4に記載の方法。

(項目7)

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目4に記載の方法。

(項目8)

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、項目4に記載の方法。

(項目9)

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、項目4に記載の方法。

(項目10)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する測定可能な毒性の応答または副作用がないことを含む、項目4に記載の方法。

(項目11)

前記対象が、がんに対して少なくとも1つの有害な応答または有益でない応答を示すまたは以前示した、項目3に記載の方法。

(項目12)

前記有害な応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記有害な応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目11に記載の方法。

(項目14)

前記有害な応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む、項目11に記載の方法。

(項目15)

前記有害な応答が、負のがん予後を含む、項目11に記載の方法。

(項目16)

前記有害な応答が、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）を含む、項目11に記載の方法。

(項目17)

前記標的応答プロファイルを得るために使用される前記ライブラリーが、項目1に記載の対象応答プロファイルを得るために使用されるものと同じライブラリーである、項目3から16までのいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

追加的な対象由来の抗原提示細胞（APC）および／またはリンパ球を用いてステップa）からe）を繰り返して、集団に基づくまたは複合的な標的応答プロファイルを得るステップをさらに含む、項目3から17までのいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免

疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目 2 から 18 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

対象をがん治療の候補として同定する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、前記 APC が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 APC を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の APC によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較して、前記対象をがん治療の開始、継続、改変、中止または不開始の候補対象として選択するステップとを含む方法。

(項目 21)

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記 1 つまたは複数の疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

g) 前記細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、前記 APC が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

h) 前記 APC を、前記標的対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の APC によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

i) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

j) 1 つまたは複数の疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、前記標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップと

を含む方法によって前記標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む、項目 20 または 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記 1 つまたは複数の疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目 22 に記載の方

法。

(項目 2 4)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答を示すまたは以前示した 1 または複数の標的対象に由来する、項目 2 0 から 2 3 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、12 週間、または少なくとも 1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月、6 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月、10 カ月、11 カ月、12 カ月、または少なくとも 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年、10 年、11 年、12 年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）がないことを含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する 1 つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した 1 または複数の標的対象に由来する、項目 2 0 から 2 3 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも 1 つを含む、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 7)

がん治療またはがん治療の組合せの開始のための前記候補対象を選択するステップをさらに含む、項目 2 0 から 3 6 までのいずれかに記載の方法。

(項目 3 8)

がん治療またはがん治療の組合せの継続のための前記候補対象を選択するステップをさらに含む、項目 2 0 から 3 6 までのいずれかに記載の方法。

(項目 3 9)

(i) 前記対象応答プロファイルが、前記がん治療または組合せに対する 1 つまたは複数の有益な応答を示すまたは以前示した標的対象由来の標的応答プロファイルと類似している場合、および／または (i i) 前記対象応答プロファイルが、前記がん治療または組合せに対する 1 つまたは複数の有害な応答を示すまたは以前示した前記標的対象由来の標的応答プロファイルと類似していない場合、前記対象を候補対象として選択するステップを含む、項目 3 7 または項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記候補対象を、がん治療の改変のために選択するステップをさらに含む、項目 2 0 から 3 6 までのいずれかに記載の方法。

(項目 4 1)

前記候補対象を、がん治療の中止または不開始のために選択するステップをさらに含む、項目 2 0 から 3 6 までのいずれかに記載の方法。

(項目 4 2)

(i) 前記対象応答プロファイルが、前記がん治療に対する 1 つまたは複数の有害な応答を示すまたは以前示した標的対象由来の前記標的応答プロファイルと類似している場合、および／または (i i) 前記対象応答プロファイルが、前記がん治療に対する 1 つまたは複数の有益な応答を示すまたは以前示した標的対象由来の前記標的応答プロファイルと類似していない場合、前記対象をがん治療の改変、中止、および／または不開始の候補対象として選択するステップを含む、項目 4 0 または 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記がん治療またはがん治療の組合せを前記候補対象に施行するステップをさらに含む、項目 3 7 から 3 9 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記候補対象に施行する前記がん治療を改変するステップをさらに含む、項目 4 0 から 4 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 5)

前記候補対象に対する前記がん治療を中止するまたは開始しないステップをさらに含む、項目 4 0 から 4 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 6)

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害、および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の免疫メディエーターの

発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を
同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、

g) 前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと
を含む方法。

(項目47)

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫
メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目46に記載の方
法。

(項目48)

h) 前記細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞(APC)と接触させる
ステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステッ
プと、

i) 前記APCを、前記標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって
提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

j) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つま
たは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって
提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまた
は複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル(例えば、対照と比べた
レベルの上昇または低下)を評価する(例えば、検出または測定する)ことによって決定
するステップと、

k) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害お
よび／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発
現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同
定して、前記標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップと

を含む方法によって前記標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む、項目4
6または47に記載の方法。

(項目49)

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免
疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目48に記載の方
法。

(項目50)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する1つまたは複数の有益な応答を示すまたは
以前示した1または複数の標的対象に由来する、項目46から49までのいずれか一項に
記載の方法。

(項目51)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、項目5
0に記載の方法。

(項目52)

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、項目50に記載の方法。

(項目53)

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランス
に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目50に記載の方法。

(項目54)

前記有益な応答が、例えば、所定の期間(例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間
、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、
または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、
9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5
年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年)にわたる、がんの再燃、再発、
および／または転移を含む、項目50に記載の方法。

(項目 5 5)

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）がないことを含む、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する 1 つまたは複数の有害な応答または有益でない応答を示すまたは以前示した 1 または複数の標的対象に由来する、項目 4 6 から 4 9 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも 1 つを含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 3)

がんに対する有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップ、および／または、がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップを含む、項目 4 6 から 6 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップ、および／または、がんに対する有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップを含む、項目 4 6 から 6 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

第 1 の対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の 1 つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記第 1 の対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の 1 つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記第 1 の対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、項目 6 5 または 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇またはレベルの低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を特定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、

g) 前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

h) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

(項目 6 9)

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

i) 前記細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

j) 前記 A P C を、前記標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

k) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

l) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を特定して、前記標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップと

を含む方法によって前記標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む、項目 6 8 または 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目 7 0 に記載の方

法。

(項目 7 2)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答を示すまたは以前示した 1 または複数の標的対象に由来する、項目 6 8 から 7 1 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 3)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、12 週間、または少なくとも 1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月、6 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月、10 カ月、11 カ月、12 カ月、または少なくとも 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年、10 年、11 年、12 年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）がないことを含む、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 9)

(i) がんに対する 1 つまたは複数の有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (i) がんに対する 1 つまたは複数の有害な応答または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択し、投与するステップを含む、項目 6 8 から 7 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 0)

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、前記 APC が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 APC を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の APC によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害お

よび／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、

g) 前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

h) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

(項目81)

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目80に記載の方法。

(項目82)

i) 前記細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞(APC)と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

j) 前記APCを、前記標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

k) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル(例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下)を評価する(例えば、検出または測定する)ことによって決定するステップと、

l) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、前記標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップと

を含む方法によって前記標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む、項目80または81に記載の方法。

(項目83)

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目82に記載の方法。

(項目84)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する、項目80から83までのいずれか一項に記載の方法。

(項目85)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、項目84に記載の方法。

(項目86)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目84に記載の方法。

(項目87)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む、項目84に記載の方法。

(項目88)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、項目84に記

載の方法。

(項目 8 9)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 9 0)

がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を上昇させる 1 つまたは複数の腫瘍抗原、および／または、がんに対する有益な応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップを含む、項目 8 0 から 8 9 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 1)

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、項目 5 6 から 9 0 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 2)

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるかどうかを、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の抗原を選択する、および／または、がんに対する少なくとも 1 つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと

を含む方法。

(項目 9 3)

前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、前記比較に基づいて 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答を示すまたは以前示した 1 つまたは複数の標的対象に由来する、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 8)

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、12 週間、または少なくとも 1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月、6 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月、10 カ月、11 カ月、12 カ月、または少なくとも 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年、10 年、11 年、12 年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 100)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）がないことを含む、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 101)

前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の 1 つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、項目 9 2 から 101 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 102)

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記 APC が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 APC を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の APC によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるかどうかを、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも 1 つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の抗原、ならびに／または (ii) がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと

を含む方法。

(項目 103)

前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、前記比較に基づいて 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む、項目 102 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する 1 つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した 1 つまたは複数の標的対象に由来する、項目 1 0 3 に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、項目 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 7)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも 1 つを含む、項目 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 8)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、項目 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 9)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む、項目 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の 1 つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、項目 1 0 2 から 1 0 9 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 1)

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、項目 1 0 1 または 1 1 0 に記載の方法。

(項目 1 1 2)

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを

上昇させる 1 つまたは複数の抗原、ならびに／または (i i) がんに対する少なくとも 1 つの有害な応答または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の 1 つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップと

を含む方法。

(項目 1 1 3)

前記免疫原性組成物を投与するステップの前に、前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、前記比較に基づいて 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む、項目 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 4)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答を示すまたは以前示した 1 つまたは複数の標的対象に由来する、項目 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 1 5)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、項目 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 1 6)

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、項目 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、12 週間、または少なくとも 1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月、6 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月、10 カ月、11 カ月、12 カ月、または少なくとも 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年、10 年、11 年、12 年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、項目 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 1 9)

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、項目 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）がないことを含む、項目 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定

するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、

g) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または(i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

h) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

(項目122)

前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む、項目121に記載の方法。

(項目123)

前記標的応答プロファイルが、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した1つまたは複数の標的対象に由来する、項目122に記載の方法。

(項目124)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、項目122に記載の方法。

(項目125)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、項目122に記載の方法。

(項目126)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む、項目122に記載の方法。

(項目127)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、項目122に記載の方法。

(項目128)

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用(例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用)を含む、項目122に記載の方法。

(項目129)

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、項目112、113、121または122のいずれか一項に記載の方法。

(項目130)

腫瘍抗原を同定する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞(APC)と接触させる

ステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップとを含む方法。

(項目 1 3 1)

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを提供するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (i i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む方法。

(項目 1 3 2)

前記同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを選択するステップをさらに含む、項目 1 3 1 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

潜在的な腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエーション、または転座を含む異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制する1つまたは複数のポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを選択するステップ

を含む方法。

(項目 1 3 4)

A P C への曝露の1つまたは複数の前のラウンドを受けた、前記対象由来のリンパ球を用いて、ステップ b) から e) まで、またはステップ c) から e) を繰り返すステップをさらに含む、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 3 5)

前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (i i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップをさらに含む、項目 1 3 3 または 1 3 4 に記載の方法。

(項目 1 3 6)

前記対象に、前記選択された腫瘍抗原または選択されたポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、項目 1 3 3 から 1 3 5 までのいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 7)

前記対象に前記選択された腫瘍抗原および選択されたポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数の組合せを含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、項目 1 3 3 から 1 3 5 までのいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 8)

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、項目 1 3 6 または 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 3 9)

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステ

ップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現されるがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制する1つまたは複数のポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (i i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップ

を含む方法。

(項目 1 4 0)

前記対象に、前記選択された腫瘍抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 1)

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 2)

前記 A P C が、前記対象から単離されたヒト A P C である、項目 1 から 1 4 1 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 3)

前記細菌細胞が、細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む、項目 1 から 1 4 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記細胞溶解素ポリペプチドが、リステリオリジン O (L L O) である、項目 1 4 3 に記載の方法。

(項目 1 4 5)

前記 A P C がアレイにおいて提供され、前記アレイの各位置にある前記 A P C が、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触される、項目 1 から 1 4 4 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 6)

前記 A P C およびリンパ球が、末梢血から単離されたものである、項目 1 から 1 4 5 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記 A P C が、不死化細胞を含む、項目 1 から 1 4 5 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 8)

前記リンパ球が、がんまたは腫瘍に由来するものである、項目 1 から 1 4 7 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 9)

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、または転座をコードする全長ポリペプチドを含む、項目 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 0)

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、または転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む、項目 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 1)

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に存在するウイルスまたは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む、項目 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 2)

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に存在するウイルスまたは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む、項目 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 3)

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む、項目 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 4)

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む、項目 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 5)

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される 1 つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制するポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを

上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または（i i）がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップと

を含む方法。

（項目156）

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップと、

f) 前記同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択されたポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップと

を含む方法。

（項目157）

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照

と比べたレベルの上昇または低下)を評価する(例えば、検出または測定する)ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌を、刺激、阻害および/もしくは抑制する、ならびに/または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および/または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原およびポリペプチドから、(i) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチド、(i i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および/または(i i i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および/または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルを阻害および/または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択された腫瘍抗原およびポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

(項目158)

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞(APC)と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベル(例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下)を評価する(例えば、検出または測定する)ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌を、刺激、阻害および/もしくは抑制する、ならびに/または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および/または抑制するポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および/または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および/または(i i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルを阻害および/または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

(項目159)

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、項目156から158までのいずれか一項に記載の方法。

(項目160)

前記複数の腫瘍抗原が、少なくとも1種、3種、5種、10種、15種、20種、25種、30種、50種、100種、150種、250種、500種、750種、1000種またはそれよりも多くの異なる腫瘍抗原、またはその一部分を含む、項目1から159までのいずれか一項に記載の方法。

(項目161)

1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを決定するステップが、1つまたは複数の免疫メディエーターのレベルを測定することを含む、項目1から160までのいずれか一項に記載の方法。

(項目162)

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、前記リンパ球によって発現されるサイトカイン、可溶性メディエーター、および細胞表面マーカーからなる群から選択される、項目1から161までのいずれか一項に記載の方法。

(項目163)

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、サイトカインである、項目1から162までのいずれか一項に記載の方法。

(項目164)

前記1つまたは複数のサイトカインが、TRAIL、IFN-ガンマ、IL-12p70、IL-2、TNF-アルファ、MIP1-アルファ、MIP1-ベータ、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1ベータ、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-ベータ、CSF、GM-CSF、TRANCE (RANK Lとしても公知)、MIP3-アルファ、およびフラクタルカインからなる群から選択される、項目163に記載の方法。

(項目165)

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、可溶性メディエーターである、項目1から164までのいずれか一項に記載の方法。

(項目166)

前記1つまたは複数の可溶性メディエーターが、グランザイムA、グランザイムB、sFas、sFasL、パーフォリン、およびグラニュライシンからなる群から選択される、項目165に記載の方法。

(項目167)

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、細胞表面マーカーである、項目1から164までのいずれか一項に記載の方法。

(項目168)

前記1つまたは複数の細胞表面マーカーが、CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137 (4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154 (CD40L)、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122 (IL-2RB)、CD28、IL7Ra (CD127)、CD38、CD26、CD134 (OX-40)、CTLA-4 (CD152)、LAG-3、TIM-3 (CD366)、CD39、PD1 (CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4 (CD244)、およびKLRG1からなる群から選択される、項目167に記載の方法。

(項目169)

前記リンパ球が、CD4+T細胞を含む、項目1から168までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 0)

前記リンパ球が、C D 8 + T 細胞を含む、項目 1 から 1 6 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 1)

前記リンパ球が、N K T 細胞、ガンマーデルタ T 細胞、または N K 細胞を含む、項目 1 から 1 6 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 2)

前記リンパ球が、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、N K T 細胞、ガンマーデルタ T 細胞、および N K 細胞の任意の組合せを含む、項目 1 から 1 6 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 3)

リンパ球活性化が、対照レベルよりも少なくとも 2 0 %、4 0 %、6 0 %、8 0 %、1 0 0 %、1 2 0 %、1 4 0 %、1 6 0 %、1 8 0 %、または 2 0 0 % 高いまたは低い、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、項目 1 から 1 7 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 4)

リンパ球活性化が、対照レベルの平均よりも少なくとも 1、2、または 3 標準偏差高いまたは低い、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、項目 1 から 1 7 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 5)

リンパ球活性化が、対照に対する応答レベル中央値よりも少なくとも 1、2、3、4 または 5 中央絶対偏差 (M A D) 高いまたは低い、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、項目 1 から 1 7 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 6)

リンパ球非応答性が、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルが対照レベルの 5 % 以内、1 0 %、1 5 %、または 2 0 % であることを評価することにより決定される、項目 1 から 1 7 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 7)

リンパ球非応答性が、対照レベルの平均よりも 1 標準偏差未満または 2 標準偏差未満高いまたは低い、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、項目 1 から 1 7 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 8)

リンパ球非応答性が、対照に対する応答レベル中央値よりも 1 中央絶対偏差 (M A D) 未満または 2 中央絶対偏差 (M A D) よりも高いまたはそれよりも低い、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、項目 1 から 1 7 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 9)

前記対象応答プロファイルが、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、項目 1 から 1 7 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 0)

前記対象応答プロファイルが、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、項目 1 から 1 7 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 1)

前記対象応答プロファイルが、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、項目 1 から 1 7 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 2)

前記対象応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原の組合せを含む、項目1から178までのいずれか一項に記載の方法。

(項目183)

前記標的応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、項目1から182までのいずれか一項に記載の方法。

(項目184)

前記標的応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、項目1から182までのいずれか一項に記載の方法。

(項目185)

前記標的応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、項目1から182までのいずれか一項に記載の方法。

(項目186)

前記標的応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原の組合せを含む、項目1から182までのいずれか一項に記載の方法。

(項目187)

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象由来の、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる異なる腫瘍抗原の平均数を含む、項目1から182までのいずれか一項に記載の方法。

(項目188)

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象由来の1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する異なる腫瘍抗原の平均数を含む、項目1から182までのいずれか一項に記載の方法。

(項目189)

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象由来の、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である異なる腫瘍抗原の平均数を含む、項目1から182までのいずれか一項に記載の方法。

(項目190)

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象の集団由来の、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である異なる腫瘍抗原の組合せを含む、項目1から182までのいずれか一項に記載の方法。

(項目191)

前記対象応答プロファイルの腫瘍抗原の数が、前記標的応答プロファイルの抗原の数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、または10以下異なる場合、前記対象応答プロファイルが前記標的応答プロファイルと類似している、項目1から190までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 2)

前記対象応答プロファイルが、活性化リンパ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される複数のサイトカインのそれぞれに対する異なる腫瘍抗原の数を含む、項目 1 から 1 9 1 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 3)

前記標的応答プロファイルが、対応する複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の数を含む、項目 1 9 2 に記載の方法。

(項目 1 9 4)

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の活性化リンパ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される、対応する複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の平均数を含む、項目 1 9 2 に記載の方法。

(項目 1 9 5)

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答することができない対象の集団由来の活性化リンパ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される、対応する複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の平均数を含む、項目 1 9 2 に記載の方法。

(項目 1 9 6)

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象の集団由来の活性化リンパ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される、対応する複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の組合せを含む、項目 1 9 2 に記載の方法。

(項目 1 9 7)

前記対象応答プロファイルの複数のサイトカインのうちの少なくとも 2 つに対する腫瘍抗原の数が、前記標的応答プロファイルの対応する複数のサイトカインに対する抗原の数と 1 以下、2 以下、3 以下、4 以下、5 以下、または 1 0 以下異なるである場合、前記対象応答プロファイルが前記標的応答プロファイルと類似している、項目 1 から 1 9 0 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 8)

対象が、前記がん治療に対する臨床的応答性の尺度または指標の少なくとも 1 つを示す、項目 1 から 1 9 7 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 9)

対象が、前記がん治療に対する臨床的応答不全の尺度または指標の少なくとも 1 つを示す、項目 1 から 1 9 7 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 0)

前記がん治療が、免疫チェックポイント遮断治療を含む、項目 1 から 1 9 9 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 1)

前記免疫チェックポイント遮断治療が、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、トレメリムマブ、またはセミブリマブの投与を含む、項目 2 0 0 に記載の方法。

(項目 2 0 2)

前記免疫チェックポイント遮断治療が、2 つまたはそれよりも多くの免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む、項目 2 0 0 または 2 0 1 に記載の方法。

(項目 2 0 3)

前記がん治療が、免疫抑制遮断治療を含む、項目 1 から 2 0 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 4)

前記免疫抑制遮断治療が、V i s t a (B 7 - H 5 、 T 細胞活性化の v - ドメイン I g サプレッサー) 阻害剤、L a g - 3 (リンパ球活性化遺伝子 3 、 C D 2 2 3) 阻害剤、I

D O（インドールアミン-ピロール-2，3-ジオキシゲナーゼ-1，2）阻害剤、またはK I R受容体ファミリー（キラー細胞免疫グロブリン様受容体）阻害剤、C D 4 7阻害剤、またはT i g i t（I gおよびI T I Mドメインを有するT細胞免疫受容体）阻害剤の投与を含む、項目2 0 3に記載の方法。

（項目2 0 5）

前記免疫抑制遮断治療が、2つまたはそれよりも多くの免疫抑制阻害剤の投与を含む、項目2 0 3または2 0 4に記載の方法。

（項目2 0 6）

前記がん治療が、免疫活性化治療を含む、項目1から2 0 5までのいずれか一項に記載の方法。

（項目2 0 7）

前記免疫活性化治療が、C D 4 0アゴニスト、G I T R（グルココルチコイド誘導性T N F-R関連タンパク質、C D 3 5 7）アゴニスト、O X 4 0（C D 1 3 4）アゴニスト、4-1 B B（C D 1 3 7）アゴニスト、I C O S（誘導性T細胞刺激物質、C D 2 7 8）アゴニスト、I L-2（インターロイキン2）アゴニスト、またはインターフェロンアゴニストの投与を含む、項目2 0 6に記載の方法。

（項目2 0 8）

免疫活性化が、2つまたはそれよりも多くの免疫活性化因子の投与を含む、項目2 0 6または2 0 7に記載の方法。

（項目2 0 9）

前記がん治療が、アジュバント治療を含む、項目1から2 0 8までのいずれか一項に記載の方法。

（項目2 1 0）

前記アジュバント治療が、T L Rアゴニスト（例えば、C p GまたはポリI：C）、S T I N Gアゴニスト、自然免疫の非特異的刺激、樹状細胞、G M-C S F、I L-1 2、I L-7、F l t-3、または他のサイトカインの投与を含む、項目2 0 9に記載の方法。

（項目2 1 1）

前記がん治療が、腫瘍溶解性ウイルス治療を含む、項目1から2 1 0までのいずれか一項に記載の方法。

（項目2 1 2）

前記腫瘍溶解性ウイルス治療が、タリモジーン・ラハーパレブベックの投与を含む、項目2 1 1に記載の方法。

（項目2 1 3）

前記がん治療が、1つまたは複数の化学療法剤の投与を含む、項目1から2 1 2までのいずれか一項に記載の方法。

（項目2 1 4）

前記がん治療が、放射線照射を含む、項目1から2 1 3までのいずれか一項に記載の方法。

（項目2 1 5）

前記がん治療が、外科的切除を含む、項目1から2 1 4までのいずれか一項に記載の方法。

（項目2 1 6）

前記がん治療が、細胞に基づく治療を含む、項目1から2 1 5までのいずれか一項に記載の方法。

（項目2 1 7）

前記細胞に基づく治療が、樹状細胞、キメラ抗原受容体T（C A R-T）細胞、T細胞受容体形質導入細胞、腫瘍浸潤性リンパ球（T I L）、またはナチュラルキラー（N K）細胞の投与を含む、項目2 1 6に記載の方法。

（項目2 1 8）

前記がん治療が、局所温熱療法または低温療法を含む、項目1から217までのいずれか一項に記載の方法。

(項目219)

前記がん治療が、1つまたは複数の抗腫瘍抗体の投与を含む、項目1から218までのいずれか一項に記載の方法。

(項目220)

前記抗腫瘍抗体が、二重特異性抗体を含む、項目219に記載の方法。

(項目221)

前記がん治療が、1つまたは複数の抗血管新生剤の投与を含む、項目1から220までのいずれか一項に記載の方法。

(項目222)

前記がん治療が、免疫チェックポイント遮断による治療、免疫抑制遮断による治療、免疫活性化による治療、アジュバント治療、腫瘍溶解性ウイルスによる治療、化学療法薬による治療、放射線照射による治療、外科的治療、細胞に基づく治療、温熱療法による治療、低温療法による治療、抗腫瘍抗体による治療、および抗血管新生治療の任意の組合せを含む、項目1から221までのいずれか一項に記載の方法。

(項目223)

1つまたは複数の選択された抗原を用いて対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを第1の対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記第1の対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の刺激または阻害および／もしくは抑制に適した条件下で接触させるステップと、

d) リンパ球を刺激する1つまたは複数の刺激性腫瘍抗原を同定し、リンパ球を刺激しない1つまたは複数の非刺激性腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを生成するステップと、

e) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップであって、前記標的応答プロファイルが、がん治療に臨床的に応答する第2の対象由来のものであり、前記標的応答プロファイルが、リンパ球を刺激する1つまたは複数の同定された刺激性腫瘍抗原を含み、かつ、リンパ球を刺激しない1つまたは複数の同定された非刺激性腫瘍抗原を含む、ステップと、

f) 1つまたは複数の抗原を選択するステップであって、前記1つまたは複数の抗原が前記対象応答プロファイルにおいて非刺激性であると同定され、同じ1つまたは複数の抗原が前記標的応答プロファイルにおいて刺激性であると同定される、ステップと、

g) 前記第1の対象に、前記選択された抗原の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

(項目224)

がん治療を前記対象に施行するステップをさらに含む、項目223に記載の方法。

(項目225)

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、項目223または224に記載の方法。

(項目226)

項目1から225までのいずれか一項に従って得られたまたは作成された標的応答プロ

ファイルの1つまたは複数の抗原を含む本発明の免疫原性組成物。

(項目227)

項目1から225までのいずれか一項に従って選択された1つまたは複数の抗原を含む本発明の免疫原性組成物。

(項目228)

(i) 1つまたは複数のヘパラナーゼポリペプチドまたはその免疫原性断片および (i i) S M A D 4 ポリペプチドまたはその免疫原性断片を含む免疫原性組成物。

(項目229)

前記1つまたは複数のヘパラナーゼポリペプチドまたは断片および前記 S M A D 4 ポリペプチドまたは断片が、それぞれ8～29アミノ酸の長さである、項目228に記載の免疫原性組成物。

(項目230)

前記ヘパラナーゼポリペプチドが、配列番号6または配列番号7のアミノ酸配列を含む、項目229または229に記載の免疫原性組成物。

(項目231)

前記 S M A D 4 ポリペプチドが、配列番号8のアミノ酸配列を含む、項目228から230までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目232)

配列番号6、配列番号7、または配列番号8のアミノ酸の総数の約70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%からなる1つまたは複数の免疫原性断片を含む、項目228から231までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目233)

約1アミノ酸、約2アミノ酸、約3アミノ酸、約4アミノ酸、約5アミノ酸、約10アミノ酸、約15アミノ酸、約20アミノ酸、約25アミノ酸、約30アミノ酸、約35アミノ酸、約40アミノ酸、約45アミノ酸、約50アミノ酸、またはそれよりも多くのアミノ酸を欠く配列番号6、配列番号7、または配列番号8からなる1つまたは複数の免疫原性断片を含む、項目228から232までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目234)

前記1つまたは複数のヘパラナーゼポリペプチドが、配列番号6または配列番号7と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む、項目228から233までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目235)

前記 S M A D 4 ポリペプチドが、配列番号8と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む、項目228から234までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目236)

ヘパラナーゼアイソフォーム1ポリペプチドまたは免疫原性断片、ヘパラナーゼアイソフォーム2ポリペプチドまたは免疫原性断片、および S M A D 4 ポリペプチドまたは免疫原性断片を含む免疫原性組成物。

(項目237)

前記ヘパラナーゼアイソフォーム1ポリペプチドまたは免疫原性断片、前記ヘパラナーゼアイソフォーム2ポリペプチドまたは免疫原性断片および前記 S M A D 4 ポリペプチドまたは免疫原性断片が、それぞれ8～29アミノ酸の長さである、項目236に記載の免疫原性組成物。

(項目238)

前記ヘパラナーゼアイソフォーム1ポリペプチドが、配列番号1のアミノ酸配列を含み、前記ヘパラナーゼアイソフォーム2ポリペプチドが、配列番号2のアミノ酸配列を含む、項目236または237に記載の免疫原性組成物。

(項目239)

前記 S M A D 4 ポリペプチドが、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む、項目 2 3 6 から 2 3 8 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目 2 4 0)

配列番号 6、配列番号 7、または配列番号 8 のアミノ酸の総数の約 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % からなる 1 つまたは複数の免疫原性断片を含む、項目 2 3 6 から 2 3 9 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目 2 4 1)

約 1 アミノ酸、約 2 アミノ酸、約 3 アミノ酸、約 4 アミノ酸、約 5 アミノ酸、約 1 0 アミノ酸、約 1 5 アミノ酸、約 2 0 アミノ酸、約 2 5 アミノ酸、約 3 0 アミノ酸、約 3 5 アミノ酸、約 4 0 アミノ酸、約 4 5 アミノ酸、約 5 0 アミノ酸、またはそれよりも多くのアミノ酸を欠く配列番号 6、配列番号 7、または配列番号 8 からなる 1 つまたは複数の免疫原性断片を含む、項目 2 3 6 から 2 4 0 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目 2 4 2)

前記ヘパラナーゼアイソフォーム 1 ポリペプチドが、配列番号 6 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記ヘパラナーゼアイソフォーム 1 ポリペプチドが、配列番号 7 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 2 3 6 から 2 4 1 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目 2 4 3)

前記 S M A D 4 ポリペプチドが、配列番号 8 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 2 3 6 から 2 4 2 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目 2 4 4)

アジュバントをさらに含む、項目 2 8 8 から 2 4 2 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

(項目 2 4 5)

がんを処置する方法であって、対象に項目 2 2 8 から 2 4 4 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 2 4 6)

前記対象が、がんを有するかもしれないがんのリスクがあり、および／または 1 つまたは複数のがんの徴候または症状を示し、および／または 1 つまたは複数のがんの危険因子を示す、項目 2 4 5 に記載の方法。

(項目 2 4 7)

前記がんが、結腸直腸がん、黒色腫、または肺がんである、項目 2 4 5 または 2 4 6 に記載の方法。

(項目 2 4 8)

対象における免疫応答を誘導する方法であって、対象に項目 2 2 8 から 2 4 4 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 2 4 9)

前記免疫応答が、1 つまたは複数のリンパ球の活性化を含む、項目 2 4 8 に記載の方法。

(項目 2 5 0)

前記 1 つまたは複数のリンパ球が、C D 4 + T 細胞を含む、項目 2 4 9 に記載の方法。

(項目 2 5 1)

前記 1 つまたは複数のリンパ球が、C D 8 + T 細胞を含む、項目 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

(項目 2 5 2)

前記 1 つまたは複数のリンパ球が、N K T 細胞、ガンマデルタ T 細胞、または N K 細胞を含む、項目 2 4 9 から 2 5 1 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 3)

前記 1 つまたは複数のリンパ球が、CD 4 + T 細胞、CD 8 + T 細胞、NK T 細胞、ガンマーデルタ T 細胞、および NK 細胞の任意の組合せを含む、項目 2 4 9 から 2 5 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 4)

前記免疫応答が、対照と比べた 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌の増大を含む、項目 2 4 8 に記載の方法。

(項目 2 5 5)

リンパ球シグナル伝達分子が免疫メディエーターの中から選択される、項目 2 5 4 に記載の方法。

(項目 2 5 6)

前記 1 つまたは複数の免疫メディエーターが、サイトカインである、項目 2 5 4 または 2 5 5 に記載の方法。

(項目 2 5 7)

前記 1 つまたは複数のサイトカインが、TRAIL、IFN-ガンマ、IL-12p70、IL-2、TNF-アルファ、MIP1-アルファ、MIP1-ベータ、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1ベータ、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-ベータ、CSF、GM-CSF、TRANSC (RANK L としても公知)、MIP3-アルファ、MCP1、およびフラクタルカインから選択される、項目 2 5 5 または 2 5 6 に記載の方法。

(項目 2 5 8)

前記 1 つまたは複数の免疫メディエーターが、可溶性メディエーターである、項目 2 5 4 または 2 5 5 に記載の方法。

(項目 2 5 9)

前記 1 つまたは複数の可溶性メディエーターが、グランザイム A、グランザイム B、s Fas、s FasL、パーフォリン、およびグラニュライシンから選択される、項目 2 5 5 または 2 5 8 に記載の方法。

(項目 2 6 0)

前記 1 つまたは複数の免疫メディエーターが、細胞表面マーカーである、項目 2 5 4 または 2 5 5 に記載の方法。

(項目 2 6 1)

前記 1 つまたは複数の細胞表面マーカーが、CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137 (4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154 (CD40L)、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122 (IL-2RB)、CD28、IL7Ra (CD127)、CD38、CD26、CD134 (OX-40)、CTLA-4 (CD152)、LAG-3、TIM-3 (CD366)、CD39、PD1 (CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4 (CD244)、および KLRG1 から選択される、項目 2 5 5 または 2 6 0 に記載の方法。

(項目 2 6 2)

1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルが、対照レベルよりも少なくとも 20 %、40 %、60 %、80 %、100 %、120 %、140 %、160 %、180 %、または 200 % 高い、項目 2 4 8 から 2 6 1 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 3)

対照レベルの平均よりも少なくとも 1、2、または 3 標準偏差高い、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルが、リンパ球活性化を示す、項目 2 4 8 から 2 6 1 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 4)

対照に対する応答レベル中央値よりも少なくとも 1、2、3、4 または 5 中央絶対偏差 (MAD) 高いまたは低い、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルが、リンパ球活性化を示す、項目 2 4 8 から 2 6 1 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 5)

前記免疫応答が、体液性応答および／または細胞応答を含む、項目 2 4 8 に記載の方法。

(項目 2 6 6)

前記体液性応答が、応答の大きさの増大または抗原特異的免疫グロブリン G (IgG) レベルおよび／または抗原特異的中和抗体レベルのベースラインからの倍の上昇を含む、項目 2 5 4 に記載の方法。

(項目 2 6 7)

前記体液性応答が、IgG 力価のベースラインから 4 倍またはそれよりも大きな上昇を含む、項目 2 6 5 または 2 6 6 に記載の方法。

(項目 2 6 8)

前記体液性応答が、50% 中和抗体力価のベースラインから 2 倍またはそれよりも大きな上昇を含む、項目 2 6 5 から 2 6 7 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 9)

前記細胞応答が、グランザイム B (GrB) の分泌を含む、項目 2 6 5 から 2 6 8 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 0)

前記細胞応答が、応答の大きさの増大またはグランザイム B (GrB) レベルのベースラインからの倍の上昇を含む、項目 2 6 5 から 2 6 9 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 1)

前記細胞応答が、T 細胞の IFN- γ 分泌の増大を含む、項目 2 6 5 から 2 7 0 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 2)

前記対象が、がんを有するかもしれないがんのリスクがあり、および／または 1 つまたは複数のがんの徴候または症状を示し、および／または 1 つまたは複数のがんの危険因子を示す、項目 2 4 8 から 2 7 1 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 3)

前記がんが、結腸直腸がん、黒色腫、または肺がんである、項目 2 7 2 に記載の方法。

(項目 2 7 4)

免疫原性組成物を製造するための方法であって、項目 1 から 2 5 5 までに記載の方法によって同定された 1 つまたは複数の抗原と担体を組み合わせるステップを含む方法。

(項目 2 7 5)

前記抗原が、適切な宿主細胞において組換え DNA 技術を使用して産生される、項目 2 7 4 に記載の方法。

(項目 2 7 6)

前記免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップを含む、項目 2 7 4 または 2 7 5 に記載の方法。

(項目 2 7 7)

それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造するための方法であって、

a. 複数の抗原を含む複数の抗原性組成物を提供する、調製する、または得るステップであって、各組成物が、異なる抗原を含む、ステップと、

b. 標的応答プロファイルを提供する、調製する、または得るステップであって、前記標的応答プロファイルが、前記複数の抗原に関連する（例えば、それと共に決定、測定、観察される）1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの

表示を含む、ステップと、

c. 対象応答プロファイルを提供する、調製する、または得るステップであって、前記対象応答プロファイルが、前記複数の抗原に関連する（例えば、それと共に決定、測定、観察される）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、ステップと、

d. 前記標的応答プロファイルと前記対象応答プロファイルを比較するステップと、

e. 前記比較に基づいて1つまたは複数の抗原を選択するステップと、

f. 前記1つまたは複数の選択された抗原を含む1つまたは複数の抗原性組成物の少なくとも一部分を医薬組成物として製剤化するステップと
を含む方法。

（項目278）

前記選択するステップが、がんに対する有益な応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を増大させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または、がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を阻害および／または抑制する1つまたは複数の抗原を選択することを含む、項目277に記載の方法。

（項目279）

前記複数の抗原性組成物が、溶液であるか、凍結乾燥されたものであるか、または合成マトリックス上にある、項目277または278に記載の方法。

（項目280）

それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、

項目1から225までのいずれか一項に記載の方法によって同定された1つまたは複数の抗原またはその断片を調製するステップと、

1つまたは複数の抗原またはその断片を組み合わせるステップであって、前記1つまたは複数の抗原またはその断片が、前記対象の応答プロファイルに従って選択される、ステップと、

前記免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップと
を含む方法。

（項目281）

それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、

項目1から225までのいずれか一項に記載の方法によって同定された1つまたは複数の抗原またはその断片を調製するステップと、

1つまたは複数の抗原またはその断片を組み合わせるステップであって、前記1つまたは複数の抗原またはその断片は、前記1つまたは複数の抗原が前記対象のリンパ球により、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小であることが示されているか否かに従って選択される、ステップと、

前記免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップと
を含む方法。

（項目282）

それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、

項目1から225までのいずれか一項に記載の方法によって同定された1つまたは複数の抗原またはその断片を調製するステップと、

1つまたは複数の抗原またはその断片を組み合わせるステップであって、前記1つまたは複数の抗原またはその断片が、前記対象の応答プロファイルに従って選択される、ステップと、

前記免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップと
を含む方法。