

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和2年5月7日(2020.5.7)

【公表番号】特表2019-513373(P2019-513373A)

【公表日】令和1年5月30日(2019.5.30)

【年通号数】公開・登録公報2019-020

【出願番号】特願2018-551996(P2018-551996)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)  
A 6 1 K 39/00 (2006.01)  
A 6 1 K 47/65 (2017.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
A 6 1 K 47/68 (2017.01)  
A 6 1 K 47/60 (2017.01)  
A 6 1 K 47/61 (2017.01)  
A 6 1 K 47/54 (2017.01)  
A 6 1 K 9/127 (2006.01)  
A 6 1 K 9/51 (2006.01)  
A 6 1 K 47/42 (2017.01)  
A 6 1 K 35/17 (2015.01)  
A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
A 6 1 K 45/06 (2006.01)  
A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
A 6 1 K 39/39 (2006.01)  
A 6 1 K 48/00 (2006.01)  
A 6 1 K 35/13 (2015.01)  
A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
A 6 1 K 31/519 (2006.01)  
A 6 1 K 31/337 (2006.01)  
A 6 1 K 33/24 (2019.01)  
A 6 1 K 31/365 (2006.01)  
C 0 7 K 14/47 (2006.01)  
C 0 7 K 7/06 (2006.01)  
C 0 7 K 7/08 (2006.01)  
C 0 7 K 19/00 (2006.01)  
C 1 2 N 5/10 (2006.01)  
C 1 2 N 15/85 (2006.01)  
C 1 2 N 15/864 (2006.01)  
C 1 2 N 15/869 (2006.01)  
C 1 2 N 15/867 (2006.01)  
C 1 2 N 15/62 (2006.01)  
C 0 7 K 14/705 (2006.01)  
C 0 7 K 16/28 (2006.01)  
C 1 2 N 15/13 (2006.01)  
C 0 7 K 16/46 (2006.01)  
C 1 2 N 5/0783 (2010.01)  
C 0 7 K 16/18 (2006.01)  
C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/12	Z N A
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	47/65	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	47/60	
A 6 1 K	47/61	
A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	9/127	
A 6 1 K	9/51	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/13	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/365	
C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	7/06	
C 0 7 K	7/08	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/85	Z
C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/869	Z
C 1 2 N	15/867	Z
C 1 2 N	15/62	Z
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	15/13	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	5/0783	
C 0 7 K	16/18	
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月30日(2020.3.30)

【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】**

対象におけるがんの処置において使用するための医薬組成物であって、

(i) 組換えもしくは合成 HLA 一致ネオ抗原性ペプチド、または前記組換えネオ抗原性ペプチドをコードするポリヌクレオチド；および

(ii) 薬学的に許容される賦形剤

を含み、前記ネオ抗原性ペプチドが、フレームシフトによってコードされる 1 つまたは複数の連續した変異アミノ酸を含む腫瘍特異的ネオエピトープを含み、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、前記対象のがん細胞の GATA3 遺伝子によってコードされ、または前記対象のがん細胞によって発現され、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、前記対象の非がん細胞によって発現されず、または前記非がん細胞の GATA3 遺伝子によってコードされず、

前記ネオ抗原性ペプチドが、長さ 8 ~ 100 アミノ酸であり；

(a) 前記対象が、HLA B07:02 対立遺伝子によってコードされる MHC を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、EPHLALQPL または MFATLQRSSL である；

(b) 前記対象が、HLA B08:01 対立遺伝子によってコードされる MHC を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、EPHLALQPL、FLKAEISKIMF、IMKPKRDGYM、LHFCRSSIM、MFATLQRSSL または YMFLKAESKI である；

(c) 前記対象が、HLA A24:02 対立遺伝子によってコードされる MHC を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、MFALKAESKI または YMFLKAESKI である；

(d) 前記対象が、HLA A02:01 対立遺伝子によってコードされる MHC を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、VLPEPHLAL である；かつ／または

(e) 前記対象が、HLA A03:01 対立遺伝子によってコードされる MHC を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、VLWTTPPQLQH である、医薬組成物。

**【請求項 2】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープが、MHC クラス I 分子に 500 nM またはそれ未満の結合親和性で結合する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3】**

少なくとも 2 つの異なるネオ抗原性ペプチドを含み、前記少なくとも 2 つの異なるネオ抗原性ペプチドの各々の前記腫瘍特異的ネオエピトープをコードする遺伝子が GATA3 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープが VLWTTPPQLQH (配列番号 1430) の配列を有し、前記対象が A03:01 HLA 対立遺伝子によってコードされる MHC 分子を発現する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープが EPHLALQPL (配列番号 529) の配列を有し、前記対象が B07:02 または B08:01 HLA 対立遺伝子によってコードされる MHC 分子を発現する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープが FLKAEISKIMF (配列番号 536) の配列を有し、前記対象が B08:01 HLA 対立遺伝子によってコードされる MHC 分子を発現する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 7】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープが IMKPKRDGYM (配列番号 550) の配列を有し、前記対象が B08:01 HLA 対立遺伝子によってコードされる MHC 分子を発現する、請求項 3 に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープがLHFCRSSIM（配列番号556）の配列を有し、前記対象がB08：01 HLA対立遺伝子によってコードされるMHC分子を発現する、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープがMFATLQRSSL（配列番号567）の配列を有し、前記対象がB07：02またはB08：01 HLA対立遺伝子によってコードされるMHC分子を発現する、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープがMFLKAEISKI（配列番号568）の配列を有し、前記対象がA24：02 HLA対立遺伝子によってコードされるMHC分子を発現する、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープがVLPEPHLAL（配列番号594）の配列を有し、前記対象がA02：01 HLA対立遺伝子によってコードされるMHC分子を発現する、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープがYMFLLKAEISKI（配列番号598）の配列を有し、前記対象がA24：02またはHLA対立遺伝子によってコードされるMHC分子を発現する、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

前記腫瘍特異的ネオエピトープが、APSESP CSPF（配列番号1431）、CP LDHTTPPA（配列番号1432）、FLQE QYHEA（配列番号1433）、RL AFLQE QYH（配列番号1434）、SP CSPF RL AF（配列番号1435）またはSPPWV R A L L（配列番号1436）の配列を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

前記がんが乳がんである、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

前記乳がんが、転移性乳がん、乳房侵襲性癌、乳房の管腔NS癌、HER2陽性乳がんおよびMSI+乳がんからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

アジュバントをさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

免疫チェックポイント阻害剤をさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 18】**

レトロゾールをさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 19】**

フルベストラントをさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 20】**

前記組換えネオ抗原性ペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドがDNAである、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 21】**

前記組換えネオ抗原性ペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドがメッセンジャーRNA（mRNA）である、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 22】**

前記組換えネオ抗原性ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むベクターを含む、請求項18～21に記載の医薬組成物。

**【請求項 23】**

前記ポリヌクレオチドが、前記ネオ抗原性ペプチドのコード領域の外側に免疫調節性配

列をさらに含む、請求項 18～22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記組換えまたは合成 HLA 一致ネオ抗原性ペプチドが、10 残基よりも多いアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記組換えまたは合成 HLA 一致ネオ抗原性ペプチドが、全伸長物において疾患特異的アミノ酸を含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記組換えまたは合成 HLA 一致ネオ抗原性ペプチドが、内在的にプロセシングされる、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記組換えまたは合成 HLA 一致ネオ抗原性ペプチド配列が、前記ポリペプチドの生物学的特性を改善するための 1 つまたは複数の変化を含む、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記組換えまたは合成 HLA 一致ネオ抗原性ペプチドが、前記ペプチドの効率的なプロテアソームプロセシングの可能性を改善するための 1 つまたは複数の変化を含む、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記組換えまたは合成 HLA 一致ネオ抗原性ペプチドがコンジュゲートされる、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

複数の組換えもしくは合成 HLA 一致ネオ抗原性ペプチド、またはその複数の組換えもしくは合成 HLA 一致ネオ抗原性ペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0085

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0085】

参照による組み込み

本明細書において述べるすべての刊行物、特許および特許出願は、個々の刊行物、特許または特許出願それぞれが具体的におよび個別に参照により組み込まれると示されたのと同様に、すべての目的についてそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。例えば、本明細書において述べられるすべての刊行物および特許は、本明細書に記載される方法、キットおよび組成物と関連して使用され得る、刊行物において記載されるキット、組成物および方法を記載するおよび開示する目的のためにそれら全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書において考察される文書は、本出願の出願日に先行するそれらの開示についてだけ提供される。本明細書の記載は、先行する発明により、またはいかなる他の理由のためにも本明細書に記載される本発明者らがそのような開示に先行して権利を与えないことの承認として解釈されるものではない。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

腫瘍特異的ネオエピトープを含む単離されたネオ抗原性ペプチドであって、前記単離されたネオ抗原性ペプチドが天然ポリペプチドではなく、前記ネオエピトープが：

$A_x B_y C_z$

によって表されるアミノ酸配列の少なくとも 8 個の連続したアミノ酸を含み、式中、

各 A および C は、前記天然ポリペプチドに対応するアミノ酸を表し、  
y は少なくとも 1 であり、B は前記天然ポリペプチドのアミノ酸置換または挿入を表し、  
x + y + z は少なくとも 8 であり、

前記少なくとも 8 個の連続したアミノ酸が B<sub>y</sub> を含み、  
 前記天然ポリペプチドが：

(a) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が  
 【化 1 6 6】

- (i) VADGLITTLHYPAPKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQYGKVYEGV  
 WKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVC,
- (ii) VADGLITTLHYPAPKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQYGVVYEGV  
 WKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVC,
- (iii) LLGVCTREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRRECNRQEVAVVLYMATQISSATEYLEKKNFI  
 HRDLAARNCLVGENHLVKVADFGSRLMTGDTYTAHAGAKF,
- (iv) SLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLGVCTREPPFYIIIEFMTYGNL  
 LDYLRECNRQEVAVVLYMATQISSAMEYLEKKNFIHRDLA, または
- (v) STVADGLITTLHYPAPKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQHGEVYEG  
 VWKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLG

である A B L 1 ;

(b) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化 1 6 7】

- (i) SSLAMLDLLHVARDIACGCQYLEENHFIHRDIAARNCLTCPGPGRVAKIADFGMARDI  
 YRASYYRKGGCMLPVKWMMPPEAFMEGIFTSKTDTWSFGVLL, または
- (ii) QVAVKTLPEVCSEQDELDFLMEALIISKFNHQNIIVRCIGVSLQSLPRFILMELMAGGDLK  
 SFLRETRPRPSQPSSLAMLDLLHVARDIACGCQYLEENHFI

である A L K ;

(c) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化 1 6 8】

MIKLIDARIQTAQGMMDYLHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQ  
 LSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELM

である B R A F ;

(d) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化 1 6 9】

MIKEGSMSEDEFIEEAKVMMNLSHEKLVQLYGVCTKQRPIFIITEYMANGLNYLREMRHR  
 FQTQLLEMCKDVCEAMEYLESKQFLHRDLAARNCLVND

である B T K ;

(e) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化170】

MGFGDLKSPAGLQLVNDYLADKSYIEGYVPSQADVAVFEAVSGPPPDLCHALRWYNHIK  
 SYEKEKASLPGVKKALGKYGPADVEDTTGSGAT

である E E F 1 B 2 ;

(f) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化171】

- (i) SLNITSLGLRSLKEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIIRNRGENSKAT  
 GQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLL, または
- (ii) IPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFGCLL  
 DYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAA

である E G F R ;

(g) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化172】

ERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNRMVRGTQVYDG  
 KFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDK

である E R B B 3 ;

(h) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化173】

- (i) HLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYGLLEML  
 DAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGEA,
- (ii) NQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIIILNSGVYTFLPSTLKSLEEK  
 DHIHRVLDKITDTLILMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSH,
- (iii) IHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLCDLLLEML  
 DAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE,
- (iv) IHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLNDLLLEML  
 DAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE, または
- (v) IHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLSDLLEML  
 DAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE

である E S R 1 ;

(i) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化174】

HRIGGIKLRHQWQLVMEVVPSDRGNYTCVVENKFGSIRQTYTLDVLERCPHRPILQAGLP  
 ANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVG

である F G F R 3 ;

(j) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化175】

AVKLSDSRIALKSGYGYKYLGINDELVGHSDAIGPREQWEPVFQNGKMA  
L SASNSCFIRCNE  
AGDIEAKSKTAGEEEMIKIRSCAEKETKKDDIPEEDKG

である F R G 1 B ;

( k ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化176】

GSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGLGSPYVS  
RLLGI  
CLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCM

である H E R 2 ;

( l ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化177】

- (i) RVEEFKLQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGHHAYGDQYRA  
TDFVVPGPKGVEITYTPSDGTQKVTLVHNFEEGGGVAMGM,
- (ii) RVEEFKLQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGCHAYGDQYRA  
TDFVVPGPKGVEITYTPSDGTQKVTLVHNFEEGGGVAMGM,
- (iii) RVEEFKLQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGGHAYGDQYRA  
TDFVVPGPKGVEITYTPSDGTQKVTLVHNFEEGGGVAMGM, または
- (iv) RVEEFKLQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGSHAYGDQYRA  
TDFVVPGPKGVEITYTPSDGTQKVTLVHNFEEGGGVAMGM

である I D H 1 ;

( m ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化178】

- (i) VEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVLSYLN  
HMNIANLLGACT  
IGGPTLVITEYCCYGDLLNFLRRKRDSFICSKQEDHAEAALYK, または
- (ii) VEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVLSYLN  
HMNIANLLGACT  
IGGPTLVITEYCCYGDLLNFLRRKRDSFICSKQEDHAEAALYK

である K I T ;

( n ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化179】

- (i) ISELGAGNGGVFKVSHKPSGLVMARKLIHLEIKPAIRNQI  
RELQVLHESNSPYIVGFYGA  
AFYSDGEISICMEHMDGGSLDQVLKKAGRIPEQILGKVSI, または
- (ii) LGAGNGGVFKVSHKPSGLVMARKLIHLEIKPAIRNQI  
RELQVLHECNSLYIVGFYGA  
YSDGEISICMEHMDGGSLDQVLKKAGRIPEQILGKVSI AVI

である M E K ;

( o ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化180】

- (i) MPLNVSFTNRNYDLDYDSVQPYFYCDEEENFYQQQQSDLQPPAPSEDIWKKFELLPTP  
PLSPSRRSGLCSPSYVAVTPFSLRGDNDGGG,  
(ii) FTNRNYDLDYDSVQPYFYCDEEENFYQQQQSELQPPAPSEDIWKKFELLSTPPLSPSRR  
SGLCSPSYVAVTPFSLRGDNDGGGSFSTADQLEMVTELLG, または  
(iii) TNRNYDLDYDSVQPYFYCDEEENFYQQQQSELQPPAPSEDIWKKFELLPIPLSPSRRS  
GLCSPSYVAVTPFSLRGDNDGGGSFSTADQLEMVTELLGG

である M Y C ;

(p) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化181】

VAVKMLKPTARSSEKQALMSELKIMTHLGPHLNIVNLLGACTKSGPIYIIIYCFYGDLVNYL  
HKNRDSFLSHHPEPKKELDIFGLNPADESTRSYVILS

である P D G F R a ;

(q) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化182】

- (i) IEEHANWSVSREAGFSYSHAGLSNRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPLSKITEQEKFDFL  
WSHRHYCVTIPEILPKLLSVKWSRDEVAQMYCLVKDWPP,  
(ii) HANWSVSREAGFSYSHAGLSNRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPLSEITKQEKFDFLWS  
HRHYCVTIPEILPKLLSVKWSRDEVAQMYCLVKDWPIKP, または  
(iii) LFINLFSSMLGSGMPELQSFDDIAYIRKTLALDKTEQEALEYFMKQMNDARHGGWTTK  
MDWIFHTIKQHALN

である P I K 3 C A ;

(r) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化183】

QRGGVITDEEETSKKIADQLNIVDMREYDVPYHIRLSIDIETTKLPLKFRDAETDQIMMISY  
MIDGQGYLITNREIVSEDIEDFEFTPKEYEGPFCVFN

である P O L E ;

(s) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化184】

KFNCRVAQYPFEDHNPPQLELIKPFCELDQWLSEDDNHVAIHCAGKGQTGVMICAYLL  
HRGKFLKAQEALDFYGEVRTRDKKGVTIPSQRRYVYYYSY

である P T E N ;

(t) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化185】

MQAIKCVVVGDAVGKTCLISYTTNAFSGEYIPTVFDNYSANVMVDGKPVNGLWDTAG  
QEDYDRLRPLSYPQTVGET

である R A C 1 ; および  
 ( u ) A <sub>x</sub> B <sub>y</sub> C <sub>z</sub> が  
 【化 1 8 6 】

- (i) IRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNSSCMGSMNRRPIL  
 TIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEENLRKKGEP,
- (ii) TYSPALNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRHCPHHE  
 RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEV,
- (iii) EGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNSSCMGGMNQRPILTII  
 TLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEENLRKKGEPHHE,
- (iv) EGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNSSCMGGMNWRPILTII  
 TLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEENLRKKGEPHHE, または
- (v) PEVGSDCTTIHYNYMCNSSCMGGMNRRPILTIIITLEDSSGNLLGRNSFEVCVCACPGRD  
 RRTEENLRKKGEPHELPPGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPL

である T P 5 3

からなる群から選択される遺伝子によってコードされる、単離されたネオ抗原性ペプチド。  
 。

( 項目 2 )

前記天然ポリペプチドが前記 E G F R 、 E R B B 3 または F G F R 3 遺伝子によってコードされ、少なくとも 1 つの B <sub>y</sub> が細胞外で発現される、項目 1 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

( 項目 3 )

腫瘍特異的ネオエピトープを含む単離されたネオ抗原性ペプチドであって、前記単離されたネオ抗原性ペプチドが天然ポリペプチドではなく、前記ネオエピトープが：

A <sub>x</sub> B <sub>y</sub> C <sub>z</sub>

によって表されるアミノ酸配列の少なくとも 8 個の連続したアミノ酸を含み、式中、

各 A は、前記天然ポリペプチドに対応するアミノ酸であり；

B <sub>y</sub> は、存在せず；

各 C は、前記天然ポリペプチドをコードする配列のフレームシフトによってコードされるアミノ酸であり；

x + y + z は少なくとも 8 であり；

前記少なくとも 8 個の連続したアミノ酸が少なくとも 1 つの C <sub>z</sub> を含み；

前記天然ポリペプチドが：

( a ) C <sub>z</sub> が

【化 1 8 7 】

- (i) AKFQQCHSTLEPNPADCRLVYLQNQPGTKLLNFLQERNLPPKVVLRHPKVHLNTM  
 FRRPHSCLADVLLSVHLIVLRRVVRLPAPFRVNHAVEW,
- (ii) APVIFQIALDKPCHQAEVKHLHHLLKQLPSEKYLKIKHLLLKRERVDSLKLQ, または
- (iii) MLQFRGSRFFQMLILYYILPRKVLQMDFLVHPA

である A P C ；

( b ) C <sub>z</sub> が

## 【化188】

- (i) ALGPHSRISCLPTQTRGCILLAATPRSSSSSSNDMIPMAISSPPKAPLLAAPSPASRLQC  
INSNSRITSGQWMAHMALLPSGKGRCTACHTALGRGSLSSSCPQPSPLPASNKLP  
SLPLSKMYTTSMAMPIPLPQLLSADQQAAPRTNFHSSLAETVSLHPLAPMPSKTCH  
HK,
- (ii) AHQGFPAAKESRVIQLSLLSLLIPPLTCLASEALPRPLLALPPVLLSLAQDHRSLLQCQ  
ATRCHLGHPVASRTASCILP,
- (iii) PILAATGTSVRTAARTWVPRAAIRVPDPAAVPDDHAGPGAECHGRPLLYTADSSLWT  
TRPQRVWSTGPDSILQPAKSSPSAAAATLLPATTVPDPSCPTFVSAATVSTTAPVLS  
ASILPAAIPASTSAVPGSIPLPAVDDTAAPPEPAPLLTATGSVSLPAAATSAASTLDALP  
AGCVSSAPVSAVPANCLFPALPSTAGAISRFIWSGILSPLNDLQ,
- (iv) PCRAGRRVPWAASLIHSRFLMDNKAPAGMVNRARLHITTSKVLTLSSSHPTPSNH  
RPRPLMPNLRISSSHSLNHSSPLSLHTPSSHPSLHISSPRLHTPPSSRRHSSTPRASPP  
HSHRLSLLTSSNLSSQHPRRSPSRLRILSPSLSSPSKLPPIPSSASLHRRSYLKIHGLRHP  
QPPQ,
- (v) RTNPTVRMRPHCVFWTGRILLPSAASVCPIPFEACHLCQAMTLRCPNTQGCCSSWA  
S, または
- (vi) TNQALPKIEVICRGTPRCPSTVPPSPAQPYLRVSLPEDRYTQAWAPTSRTPWGAMVPR  
GVSMHKVATPGSQTIMPCPMPTTPVQAWLEA

## である A R I D 1 A ;

(c) C<sub>2</sub> が

## 【化189】

- (i) RMERELKKWSIQTCLSARTGLSISCTTLNSPPLKKMSMPAV, または
- (ii) LCSRYSLFLAWRLSSVLQRFRFTHVIQQRMESQIS

## である 2 M ;

(d) C<sub>2</sub> が

## 【化190】

- (i) RSACVTVKGPLASVGRHSLSKQDCKFLFWGFLEELLC,
- (ii) IQWGTTPAPRPIRPPFLESQNCNSHFPTPLLASEDRRETGLFLPSAAQKMKKAHFLKT  
WFRSNPTKTKKARFSTASLAKEELTHPLLVSLLLKEKQDG,
- (iii) PTDPFLGLRLGLHLQKVFHQSHEYSGAPPPPAPSGLRFWNPSRIAHSQLSWPQKT  
EERLGYSSHQLPRK,
- (iv) FCCSCCFGGERWSKSPYCPQRMTPGTTFITMMKKEAEKRTRTL, または
- (v) WRRNCKAPVSLRKSQTPARSSPARPDRTRRLPSLGVPQWPALGAAASRRCCCC  
RSPLGSARSRSRSPATLALTPRATRSRCGATWREAASWAE

## である C D H 1 ;

(e) C<sub>2</sub> が

## 【化191】

- (i) PGRPLQTHVLPEPHLALQPLQPHADHAHADAPAIQPVLWTTPLQHGHRHGLEPCSM  
LTGPPARVPAVPFDLHFCRSSIMPKRDGYMFLKAESKIMFATLQRSSLWCLCSNH;  
または
- (ii) PRPRRCTRHPACPLDHTTPAWSPPWVRALLDAHRAPSESPCSPFRLAFLQEQQYHEA

である G A T A 3 ;( f ) C<sub>z</sub> が

## 【化192】

TRRCHCCPHLRSHPCPHLRNHPHHLRHACHHHLRNCPHHFLRHCPCGRWRNRPS  
LRRRLRSLLCLPHLNHHFLHWRSPRCLHRKSHPHLLHLRRLYPHHLKHRPCPHHLKNLLCP  
RHRLRNCPLPRHLKHLACLHHLRSHPCPLHLKSHPCPLHHRRHLVCSHHLKSSLCPHLRSLPF  
PHHLRHACPHHLRTRLCPHHLKNHLCPPHLRYRAYPPCLWCHAACLHRLRNLPCHRLRS  
LPRPLHLRLHASPHHLRTPPPHHLRTHLLPHHRRTRSCPCRWRSHPCCHYLRSRNSAPGPR  
GRTCHPGLRSRTCPPGLRSHTYLRRRSHTCPPSLRSHAYALCLRSHTCPPRLRDHICPLSLR  
NCTCPPRLRSRTCLLCLRSHACPPNLRNHTCPPSLRSHACPPGLRNRICPLSLRSHPCPLGLK  
SPLRSQANALHLRSCPCSLPLGNHPYLPCLSEQPCLSLGNHLCPLCPRSCRCPHLGSHPCRLS

である M L L 2 ;( g ) C<sub>z</sub> が

## 【化193】

- (i) SWKGTNWNCNDMCIFITSGQIFKGTRGPRFLWGSKDQRQKGSNYSQSEALCVLL,  
(ii) KRTKCFTFG,  
(iii) PIFIQTLLLWDFLQKDLKAYTGTILMM,  
(iv) QKMLTKQIKTKPTDTFLQILR,  
(v) GFWIQSIIKTTTRYTIFVLDIMTPPNLIAELHNILLKTITHHS,  
(vi) NYSNVQWRNLQSSVCGLPAKGEDIFLQFRHTTGRQVHVL, または  
(vii) YQSRVLPQTEQDAKKGQNVSLGKYILHTRTRGNLRKSRWKSM

である P T E N ;( h ) C<sub>z</sub> が

## 【化194】

- (i) SSQNARGCSPRGCTSSYTGGPCTSPLAPVIFCPFPENLPGQLRFPSGLLAFWDSQV  
CDLHVLPCPQQDVLPTGQDLPAAVG,
- (ii) GAAPTMASAAQIAMVWPLLSILSEWKEICVWSIWMTETLFDIVWWCPMSRLRLALT  
PPSTTTCTVTPAWAA,
- (iii) TGGPSSPSSHWKTPVVIYWDGTALRCVFVPVLGETGAQRKRISARKGSLLTSCPQGA  
LSEHCPTTPAPLPSQRRNHWMENISPFRSVGVSASRCSES,
- (iv) FHTPARHPRPRHGHLQAVTAHDGGCEALPPP,
- (v) CCPRTILNNGSLKTQVQMKLPECQRLPPWPLHQQLLHRRPLHQPPPGPCHLLSLPRK  
PTRAATVSVWASCILGQPSL,
- (vi) VRKHFQTYGNYFLKTTFCPPCRPKQWMI, または
- (vii) LARTPLPSTRCFANWPRPALCSCGLIPHPRPAPASAPWPSTSSHST

## であるTP53;

(i) C<sub>x</sub>が

## 【化195】

- (i) ELQETGHRQVALRRSGRPPKCAERPGAADTGAHCTSTDGRLKISVETYTVSSQLLMV  
LMSLDLDTGLVPSLVSKCLILRVK,
- (ii) KSDASRLSGA,
- (iii) RTAYFCQYHTASVYSERAMPPGCPEPSQA,
- (iv) TRASPPRSSSAIAVRASCCPYGSTSTASRSPTQRCRLLARAASAASTATEVTFGSSEMQGH  
TMGFWLTKLNLYLCHLSMLTDSDLFLPISHCQCIL,
- (v) SSLRITGDWTSSGRSTKIWKTQMCRTWSG, または
- (vi) RRRRGGVGRRGVRPGRVRPGGTGRRGGDGGRAAAARAALGELARALPGHLLQSQS  
ARRAARMAQLRRRAAALPNAAAWHGPPHPQLPRSPLALQRCRDTRWASG

## であるVHL;

(j) A<sub>x</sub>B<sub>y</sub>C<sub>z</sub>が

## 【化196】

- (i) GVEPCYGDKDCKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKRQP, または
- (ii) GVEPCYGDKDCKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKTALKYIF  
VAVRAICVMKSFLIFRRWKSPLQIQLHLSHPITTSCSIPWCHLC

## であるACVR2A;

(k) A<sub>x</sub>B<sub>y</sub>C<sub>z</sub>が

## 【化197】

TAEAVNVAIAAPPSEGEANEELCRYLSKVLELRKSDVVLKDVKGLALFFFFFETKSCSVAQA  
GVQWRSLGSLQPPPGFKLFSCSFLSSWDYRRMPPCLANFCIFNRDGVSPCWGWS

## であるC15ORF40;

(l) A<sub>x</sub>B<sub>y</sub>C<sub>z</sub>が

## 【化198】

- (i) LSVIFFFFVYIWHWALPLILNNHHICLMSSIILDCNSVRQSIMSVCFFFFSVIFSTRCLTDS  
RYPNICWFK, または
- (ii) LSVIFFFFVYIWHWALPLILNNHHICLMSSIILDCNSVRQSIMSVCFFFFCYILNTMFDR

である C N O T 1 ;(m) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> または C<sub>z</sub> が

## 【化199】

VLVLSCDLITDVALHEVVVDLFRAYDASLAMLMRKQDSDIEPVPGQKGKKQWSSVTSLE  
WTAQERGCSSWLMKQTWMKSWSLRDPSYRSILEYVSTRVLWMPTSTV

である E I F 2 B 3 ;(n) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> または C<sub>z</sub> が

## 【化200】

SIQVMRAQMNIQSQVEGQPLARRPRATGRTKRCQPRDVTKTCNSNDGKKREWEKRKQIL  
GGGGKYKEYFLKRILIRKAMTVLAGDKKGLGRFMRCVQSETKAVSQLQLPLGR

である E P H B 2 ;(o) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化201】

- (i) LDFLGEFATDIRTHGVHMVLNHQGRPSGDAFIQMKSADRAFMAAQKCHKKKHEGQI  
C, または
- (ii) LDFLGEFATDIRTHGVHMVLNHQGRPSGDAFIQMKSADRAFMAAQKCHKKT

である E S R P 1 ;(p) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化202】

GALCKDGRFRSDIGEFEWKLKEGHKKIYGKQSMVDEVSGKVLEMDISKKHYNRKISIKK  
LNRMKVPLMKLITRV

である F A M 1 1 B ;(q) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化203】

RERAQLLEEQEKTLSKLQEQRVLKERCQGESTQLQNEIQLQKTLKKPRDICRIS

である G B P 3 ;(r) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化204】

- (i) VNTLKEGKRLPCPPNCPDEVYQLMRKCWEFQPSNRTSFQNLIEGFEALLKTSN または
- (ii) CRPVTPSCKELADLMTRCMNYDPNQRPFFRAIMRDINKLEEQNPDIVSEKNQQLKWT  
PHILKSAS

である J A K 1 ;

( s ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化 2 0 5】

- (i) DDHDVLSFLTFQLTEPGKEPPTDKEISEKEKEKYQEEFEHFQQELDKKKRGIPEGPPR  
PPRAACGGNI, または
- (ii) DDHDVLSFLTFQLTEPGKEPPTDKEISEKEKEKYQEEFEHFQQELDKKKRNSRRATP  
TSKGSLRRKYLRV

である L M A N 1 ;

( t ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化 2 0 6】

- (i) TKSTLIGEDVNPLIKLDDAVNVDEIMTDTSYLLCISENKENVRDKKGQHFYWHC  
GSAACHRRGCV, または
- (ii) LYTKSTLIGEDVNPLIKLDDAVNVDEIMTDTSYLLCISENKENVRDKKRATFLLAL  
WECSLPQARLCLIVSRTLLLQVS

である M S H 3 ;

( u ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化 2 0 7】

- (i) LPPPKLTDPRLLYIGFLGYCSGLIDNLIRRPIATAGLHRQLLYITAFFCWILSCKT, または
- (ii) SLPPPKLTDPRLLYIGFLGYCSGLIDNLIRRPIATAGLHRQLLYITAFFLLDIIL

である N D U F C 2 ;

( v ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化 2 0 8】

NQSGGAGEDCQIFSTPGHPKMIYSSSNLKTPSKLCGSKSHDVQEVLKKKTGSNEVTTRYE  
EKKTGSVRKANRMPKDVNIVQRKKQKHETRRKSKYNEDFERAWREDLTIKR

である R B M 2 7 ;

( w ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化 2 0 9】

- (i) MAPVKKLVVKGKKKEASSEVHS, または
- (ii) MAPVKKLVVKGKKRSKF

である R P L 2 2 ;

( x ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化 2 1 0】

- (i) MPSHQGAEQQQQQHHVFISQVTEKEFLSRSDQLQQAVQSQGFINYCQKKKN, または
- (ii) MPSHQGAEQQQQQHHVFISQVTEKEFLSRSDQLQQAVQSQGFINYCQKKLMLLRL  
NLRKMCGPFF

である S E C 3 1 A ;

( y ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化211】

- (i) AEVFEKEQSICAAEEQPAEDGQGETNKNRTKGGWQQSKGPKTAKSKKKETFKKK  
TYTCAITTVKATETKAGKWSRWE, または
- (ii) MAEVFEKEQSICAAEEQPAEDGQGETNKNRTKGGWQQSKGPKTAKSKKRNL

である S E C 6 3 ;

( z ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化212】

NIMEIRQLPSSHAKLEAKLSRMSYPVKEQESILKTVGKLTATQVAKISFFFALCGFWQICHIKK  
HFQTHKLL

である S L C 3 5 F 5 ;

( a a ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化213】

- (i) YEKKKYYDKNAIAITNISSDAPLQPLVSSPSLQAAVDKNLEKEKEKKGREKERK  
GARKAGKTTYS, または
- (ii) KYEKKKYYDKNAIAITNISSDAPLQPLVSSPSLQAAVDKNLEKEKEKKRKRKREK  
RSQKSRQNHLQLKSCRRKISNWSLKKVPALKLRSPLWIF

である S M A P 1 ;

( b b ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化214】

- (i) IYQDAYRAEWQVYKEEISRFKEQLTPSQIMSLEKEIMDKHLKRKAMTKKRVNTAW  
KTKKTSFSL, または
- (ii) IYQDAYRAEWQVYKEEISRFKEQLTPSQIMSLEKEIMDKHLKRKAMTKKKS

である T F A M ;

( c c ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化215】

- (i) KPQEVCVAVWRKNDENITLETVC HDPKLPYHDFLEDAASPKCIMKEKKAW, または
- (ii) EKPQEVCVAVWRKNDENITLETVC HDPKLPYHDFLEDAASPKCIMKEKSLVRLSS  
CVPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC

である T G F B R 2 ;

( d d ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

## 【化216】

VPSKYQFLCSDHFTPDSLDIRWGI RYLKQTA VPTIFSLPEDNQGKDPSKKNPRRKTWKMRK  
KYAQKPSQKNHLY

である T H A P 5 ;

( e e ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化217】

GTTEEMKYVLGQLVGLNSPNSILKAAKTLYEHYSGGESHNSSSSKTFEKKGEKNDLQLFV  
MSDTTYKIYWTVILLNPCGNLHLKTTSL

である T T K ; および  
( f f ) A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> が

【化218】

QQLIRETLISWLQAQMLNPQPEKTFIRNKAAQVFALLFVTEYLTWKWPKFFLTFSQ

である X P O T

からなる群から選択される遺伝子によってコードされる、単離されたネオ抗原性ペプチド  
。

(項目4)

腫瘍特異的ネオエピトープを含む単離されたネオ抗原性ペプチドであって、前記単離されたネオ抗原性ペプチドが天然ポリペプチドではなく、前記ネオエピトープが：

A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>

によって表されるアミノ酸配列の少なくとも 8 個の連続したアミノ酸を含み、  
式中、

各 A は、第 1 の天然ポリペプチドに対応するアミノ酸であり；

各 C は、第 2 の天然ポリペプチドまたは前記第 1 の天然ポリペプチドの潜在性エクソンもしくはスプライスバリエントのエクソンに対応するアミノ酸であり、

各 B は、前記第 1 の天然ポリペプチド、前記第 2 の天然ポリペプチドまたは前記第 1 の天然ポリペプチドの前記潜在性エクソンに対応するアミノ酸ではないアミノ酸であり、

x + y + z は少なくとも 8 であり、式中、

y は存在せず、前記少なくとも 8 個の連続したアミノ酸は、少なくとも 1 つの A<sub>x</sub> および  
少なくとも 1 つの C<sub>z</sub> を含み、または

y は少なくとも 1 であり、前記少なくとも 8 個の連続したアミノ酸は、少なくとも 1 つの  
B<sub>y</sub> を含み、

(a) 前記第 1 の天然ポリペプチドが B C R 遺伝子によってコードされ、前記第 2 の天然  
ポリペプチドが A B L 遺伝子によってコードされ、

(i) y は 0 であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> は

【化219】

ERAEWRENIREQQKKCFRSFSLTSVELQMLTNSCVKLQTVHSIPLTINKEEALQRPVAS  
DFEPQGLSEAARWNSKENLLAGPSENDPNLFVALYDFVASG

であり、または

(ii) y は 1 であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> は

【化220】

ELQMLTNSCVKLQTVHSIPLTINKEDDESPGLYGFNVIVHSATGFKQSSKALQRPVAS  
DFEPQGLSEAARWNSKENLLAGPSENDPNLFVALYDFVASGD

であり；

(b) 前記第 1 の天然ポリペプチドが C 1 1 o r f 9 5 遺伝子によってコードされ、前記  
第 2 の天然ポリペプチドが R E L A 遺伝子によってコードされ、y は 1 であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub>  
C<sub>z</sub> は

## 【化221】

ISNSWDAHLGLGACGEAEGLGVQGAEEEEEEEEEAGAGVPACPPKGPELFPLIFPAEPA  
QASGPYVEIIEQPKQRGMFRYKCEGRSAGSIPGERSTD

であり；

(c) 前記第1の天然ポリペプチドがC B F B 遺伝子によってコードされ、前記第2の天然ポリペプチドがM Y H 1 1 遺伝子によってコードされ、yは0であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は

## 【化222】

LQRLEDGMGCLEFDEERAQQEDALAQQAFEEARRTREFEDRDRSHREEMEVHELEKSKRA  
LETQMEEEMKTQLEELEDELQATEDAKLRLEVNMQALKGQF

であり；

(d) 前記第1の天然ポリペプチドがC D 7 4 遺伝子によってコードされ、前記第2の天然ポリペプチドがR O S 1 遺伝子によってコードされ、yは0であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は

## 【化223】

KGSFPENLRHLKNTMETIDWKVFESWMHHWLLFEMSRHSLEQKPTDAPPKAGVPNKPGIP  
KLLEGSKNSIQWEKAEDNGCRITYYILEIRKSTSNNLQNQ

であり；

(e) 前記第1の天然ポリペプチドがE G F R 遺伝子によってコードされ、前記第2の天然ポリペプチドが、

(i) S E P T 1 4 遺伝子によってコードされ、yは0であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は

## 【化224】

LPQPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIFSKMARDPQRYLVIQLQDKFEHLK  
MIQQEEIRKLEEKQLEGEIIDFYKMKAASEALQTQLSTD

であり；または

(ii) E G F R 遺伝子によってコードされ、yは1であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は

## 【化225】

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKGNVVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGV  
RKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKD

であり；

(f) 前記第1の天然ポリペプチドがE M L 4 遺伝子によってコードされ、前記第2の天然ポリペプチドがA L K 遺伝子によってコードされ、yは1であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は

## 【化226】

SWENSDDSRNKLSKIPSTPKLIPKVTKTADHKDVIINQAKMSTREKNSQVYRRKHQELQA  
MQMELQSPEYKLSKLRTSTIMTDYNPNYCFAGKTSSISDL

であり、

(g) 前記第1の天然ポリペプチドがF G F R 3 遺伝子によってコードされ、前記第2の天然ポリペプチドがT A C C 3 遺伝子によってコードされ、yは0であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は

## 【化227】

EGHRMDKPANCTHDLYMIMRECWHAAPSQRPTFKQLVEDLDRVLTVDVKATQEENR  
ELRSRCEELHGKNLELGKIMDRFEEVYQAMEEVQKQKELS

であり、

(h) 前記第1の天然ポリペプチドがNAB遺伝子によってコードされ、前記第2の天然ポリペプチドがSTAT6遺伝子によってコードされ、yは少なくとも1であり、A<sub>x</sub>B<sub>y</sub>C<sub>z</sub>は

## 【化228】

RDNTLLRRVELFSLRQVARESTYLSLKGSLHPEELGGPPLKKLQEATSKSQIMSLWG  
LVS KMPPEKVQRLYVDFPQHLRHLLGDWLESQPWEFLVGSDAFCC

であり；

(i) 前記第2の天然ポリペプチドがERGによってコードされ、yは0であり、

(ii) 前記第1の天然ポリペプチドがNDRG1遺伝子によってコードされ、A<sub>x</sub>B<sub>y</sub>C<sub>z</sub>は

## 【化229】

MSREM QDV DLA EVKPL VEK GET ITGLLQEFDVQE ALSVV SED QSL FECAY GTP HLA K  
TEM TASSSSDYGQTSKMS PRVP Q QDW

であり、または

(i) 前記第1の天然ポリペプチドがTMPRSS2遺伝子によってコードされ、A<sub>x</sub>B<sub>y</sub>C<sub>z</sub>は

## 【化230】

MALNSE ALSVV SED QSL FECAY GTP HLA K TEM TASSSSDYGQTSKMS PRVP Q QDW

であり；

(j) 前記第1の天然ポリペプチドがPML遺伝子によってコードされ、前記第2の天然ポリペプチドがRARα遺伝子によってコードされ、yは1であり、A<sub>x</sub>B<sub>y</sub>C<sub>z</sub>は

## 【化231】

- (i) VLDMHGFLRQALCRLRQEEPQLQAAVRTDGFDEFKVRQLQDLSSCITQGKAIETQSSS  
SEEIVPSPPSPPPLPRIYKPCFVCQDKSSGYHYGVSACEGCKG, または
- (ii) RSSPEQPRPSTS KAVSPPHLDGPPSPRSPVIGSEVFLPNSNHVASGAGEAAIETQSSS  
EE IVPSPPSPPPLPRIYKPCFVCQDKSSGYHYGVSACEGCKG

であり；

(k) 前記第1の天然ポリペプチドがRUNX1遺伝子によってコードされ、前記第2の天然ポリペプチドがCBFA2T1(RUNX1T1)遺伝子によってコードされ、yは1であり、A<sub>x</sub>B<sub>y</sub>C<sub>z</sub>は

## 【化232】

VARFNDLRFVGRSGRGKSFTLTITVFTNPPQVATYHRAIKITVDGPREPRNRTEKHSTMPDS  
PVDVKTQSRLTPPTMPPPPTTQGAPRTSSFTPTLTNGT

であり；

(l) 前記第1の天然ポリペプチドがAR-v7遺伝子によってコードされ、前記潜在性

エクソンまたは前記スプライスバリエントのエクソンが前記 A R - v 7 遺伝子によってコードされ、y は 0 であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> は

【化 2 3 3】

SCKVFFKRAAEGKQKYL CASRNDCTIDK FRRNCPSCLR KCYEAGMTLGEKFRVGNCKH  
LK MTRP

である、単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 5)

腫瘍特異的ネオエピトープを含む単離されたネオ抗原性ペプチドであって、前記単離されたネオ抗原性ペプチドが天然ポリペプチドではなく、前記ネオエピトープが：

A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>

によって表されるアミノ酸配列の少なくとも 8 個の連続したアミノ酸を含み、式中、

各 A は、第 1 の天然ポリペプチドに対応するアミノ酸であり；

各 B は、前記第 1 の天然ポリペプチドまたは第 2 の天然ポリペプチドに対応するアミノ酸ではないアミノ酸であり、

各 C は、前記第 2 の天然ポリペプチドをコードする配列のフレームシフトによってコードされるアミノ酸であり；

x + y + z は少なくとも 8 であり、式中、

y は存在せず、前記少なくとも 8 個の連続したアミノ酸は少なくとも 1 つの C<sub>z</sub> を含み、または

y は少なくとも 1 であり、前記少なくとも 8 個の連続したアミノ酸は少なくとも 1 つの B<sub>y</sub> および／もしくは少なくとも 1 つの C<sub>z</sub> を含み；

(a) 前記第 1 の天然ポリペプチドが A C 0 1 1 9 9 7 . 1 遺伝子によってコードされ、前記第 2 の天然ポリペプチドが L R R C 6 9 遺伝子によってコードされ、y は 1 であり、

A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> は

【化 2 3 4】

MAGAPPPASLPPCSLISDCCASNQRDSVGVPSEPGNNIKICNESASRK

であり、

(b) 前記第 1 の天然ポリペプチドが E E F 1 D P 3 遺伝子によってコードされ、前記第 2 の天然ポリペプチドが F R Y 遺伝子によってコードされ、y は 1 であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> は

【化 2 3 5】

HGWRPFLPVRARSRWNRRLDVTVANGRSWKYGWSLLRVPQVNGIQVLNVSLKSSSNVIS  
Y

であり、

(c) 前記第 1 の天然ポリペプチドが M A D 1 L 1 遺伝子によってコードされ、前記第 2 の天然ポリペプチドが M A F K 遺伝子によってコードされ、y は 0 であり、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub> は

【化 2 3 6】

RLKEVFQTKIQEFRKACYLTGYQIDITTENQYRLTSLYAEHPGDCLIFKLRVPGSSVLTVPL  
GL

であり、または

(d) 前記第 1 の天然ポリペプチドが P P P 1 R 1 B 遺伝子によってコードされ、前記第

2 の天然ポリペプチドが S T A R D 3 遺伝子によってコードされ、y は 1 であり、A x B  
 $\frac{y}{x} \frac{C}{z}$  は  
【化 2 3 7】

AEVLKIRQSAGQKTTCGQGLEGPWERPPPLDESERDGGSEDQVEDPALSALLRPRPPRPE  
VGAHQDEQAAQGADPRLGAQPACRGLPGLLTVQPEPLLAPPSAA

である、単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 6)

表 1 に記載の配列を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 7)

$x + y + z$  が最大 500、最大 250、最大 150、最大 125 または最大 100 である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 8)

$x + y + z$  が少なくとも 8、少なくとも 50、少なくとも 100、少なくとも 200 または少なくとも 300 である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 9)

$z$  が最大 500、最大 250、最大 150、最大 125 または最大 100 である、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 10)

$z$  が少なくとも 8、少なくとも 50、少なくとも 100、少なくとも 200 または少なくとも 300 である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 11)

約 8 から約 500 アミノ酸長である、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 12)

約 8 から約 100 アミノ酸長である、項目 11 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

。

(項目 13)

約 8 から約 50 アミノ酸長である、項目 12 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 14)

約 15 から約 35 アミノ酸長である、項目 13 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

。

(項目 15)

約 8 から約 15 アミノ酸長である、項目 13 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 16)

約 8 から約 11 アミノ酸長である、項目 13 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 17)

9 または 10 アミノ酸長である、項目 13 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 18)

主要組織適合性複合体 (MHC) クラス I に結合する、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 19)

MHC クラス I に約 500 nM またはそれ未満の結合親和性で結合する、項目 18 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 20)

MHC クラス I に約 250 nM またはそれ未満の結合親和性で結合する、項目 19 に記

載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目21)

MHCクラスIに約50nMまたはそれ未満の結合親和性で結合する、項目19に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目22)

約8から約30アミノ酸長である、項目1から21のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目23)

約8から約25アミノ酸長である、項目22に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目24)

約15から約24アミノ酸長である、項目23に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目25)

約9から約15アミノ酸長である、項目23に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目26)

MHCクラスIIに結合する、項目1から17および22から25のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目27)

MHCクラスIIに1000nMまたはそれ未満の結合親和性で結合する、項目26に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目28)

MHCクラスIに約500nMまたはそれ未満の結合親和性で結合する、項目27に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目29)

隣接するアミノ酸をさらに含む、項目1から28のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目30)

前記隣接するアミノ酸が天然の隣接するアミノ酸ではない、項目29に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目31)

少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、少なくとも100、少なくとも150、少なくとも200、少なくとも250、少なくとも300、少なくとも350、少なくとも400、少なくとも450または少なくとも500アミノ酸の全長を有する、項目1から30のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目32)

最大8、最大9、最大10、最大11、最大12、最大13、最大14、最大15、最大16、最大17、最大18、最大19、最大20、最大21、最大22、最大23、最大24、最大25、最大26、最大27、最大28、最大29、最大30、最大40、最大50、最大60、最大70、最大80、最大90、最大100、最大150、最大200、最大250、最大300、最大350、最大400、最大450または最大500アミノ酸の全長を有する、項目1から31のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目33)

少なくとも第2のネオ抗原性ペプチドに連結された第1のネオ抗原性ペプチドである、項目1から32のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目34)

ポリグリシンまたはポリセリンリンカーによって前記少なくとも第2のネオ抗原性ペプチドに連結される、項目33に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目35)

前記第2のネオ抗原性ペプチドがMHCクラスIまたはクラスIIに約1000nM未満の結合親和性で結合する、項目33または34に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目36)

前記第2のネオ抗原性ペプチドがMHCクラスIまたはクラスIIに約500nM未満の結合親和性で結合する、項目35に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目37)

前記単離されたネオ抗原性ペプチドおよび前記第2のネオ抗原性ペプチドがヒト白血球抗原(HLA)-A、-B、-C、-DP、-DQまたは-DRに結合する、項目35または36に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目38)

前記単離されたネオ抗原性ペプチドがクラスI HLAに結合し、前記第2のネオ抗原性ペプチドがクラスII HLAに結合する、項目35から37のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目39)

前記単離されたネオ抗原性ペプチドがクラスII HLAに結合し、前記第2のネオ抗原性ペプチドがクラスI HLAに結合する、項目35から37のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目40)

in vivo半減期、細胞標的化、抗原取り込み、抗原プロセシング、MHC親和性、MHC安定性、抗原提示またはこれらの組合せを増大させる改変をさらに含む、項目35から37のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目41)

前記改変が、担体タンパク質へのコンジュゲーション、リガンドへのコンジュゲーション、抗体へのコンジュゲーション、PEG化、ポリシアル化、HES化、組換えPEG模倣物、Fc融合、アルブミン融合、ナノ粒子付着、ナノ粒子封入、コレステロール融合、鉄融合、アシル化、アミド化、グリコシル化、側鎖酸化、リン酸化、ビオチン化、表面活性物質の付加、アミノ酸模倣物の付加または非天然アミノ酸の付加である、項目40に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目42)

抗原提示細胞への細胞標的化を増大させる改変をさらに含む、項目40または41に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目43)

前記抗原提示細胞が樹状細胞である、項目42に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目44)

前記樹状細胞が、DEC205、XCR1、CD197、CD80、CD86、CD123、CD209、CD273、CD283、CD289、CD184、CD85h、CD85j、CD85k、CD85d、CD85g、CD85a、CD141、CD11c、CD83、TSLP受容体、Clec9aまたはCD1aマーカーを使用して標的化される、項目43に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目45)

前記樹状細胞が前記CD141、DEC205、Clec9aまたはXCR1マーカーを使用して標的化される、項目44に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目46)

前記樹状細胞が自家細胞である、項目42から45のいずれか一項に記載の単離された

ネオ抗原性ペプチド。

(項目47)

1つまたは複数の前記樹状細胞がT細胞に結合する、項目42から46のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目48)

前記T細胞が自家T細胞である、項目47に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目49)

表2に挙げた単離されたネオ抗原性ペプチドではない、項目1から49のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目50)

表1または2に挙げた少なくとも1つの追加のネオ抗原性ペプチドに連結されている、項目1から48のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目51)

項目1から50のいずれかに記載の単離されたネオ抗原性ペプチドを含むin vivo送達系。

(項目52)

細胞透過性ペプチド、ナノ粒子封入、ウイルス様粒子、リポソームまたはこれらの任意の組合せを含む、項目51に記載の送達系。

(項目53)

前記細胞透過性ペプチドがTATペプチド、単純ヘルペスウイルスVP22、トランスポータン、Antpまたはこれらの任意の組合せである、項目52に記載の送達系。

(項目54)

項目1から50のいずれかに記載の単離されたネオ抗原性ペプチドを含む細胞。

(項目55)

抗原提示細胞である、項目54に記載の細胞。

(項目56)

樹状細胞である、項目55に記載の細胞。

(項目57)

自家細胞である、項目54から56のいずれか一項に記載の細胞。

(項目58)

T細胞に結合する、項目54から57のいずれか一項に記載の細胞。

(項目59)

前記T細胞が自家T細胞である、項目58に記載の細胞。

(項目60)

項目1から50のいずれかに記載の単離されたネオ抗原性ペプチドを含む組成物。

(項目61)

表1または2に記載の腫瘍特異的ネオエピトープを含む少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、少なくとも25個、少なくとも26個、少なくとも27個、少なくとも28個、少なくとも29個、少なくとも30個、少なくとも40個、少なくとも50個、少なくとも60個、少なくとも70個、少なくとも80個、少なくとも90個または少なくとも100個の前記単離されたネオ抗原性ペプチドを含む、項目60に記載の組成物。

(項目62)

約2個から約20個のネオ抗原性ペプチドまたは約2個から約30個のネオ抗原性ペプチドを含む、項目61に記載の組成物。

(項目63)

前記ネオ抗原が個々の対象の腫瘍に対して特異的である、項目61または62に記載の組成物。

(項目64)

少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個または少なくとも25個、少なくとも26個、少なくとも27個、少なくとも28個、少なくとも29個、少なくとも30個、少なくとも40個、少なくとも50個、少なくとも60個、少なくとも70個、少なくとも80個、少なくとも90個または少なくとも100個の追加のネオ抗原性ペプチドをさらに含む、項目60から63のいずれか一項に記載の組成物。

(項目65)

約4個から約20個の追加のネオ抗原性ペプチド、約4個から約30個の追加のネオ抗原性ペプチドを含む、項目64に記載の組成物。

(項目66)

少なくとも1つの前記追加のネオ抗原性ペプチドが個々の対象の腫瘍に対して特異的である、項目60から65のいずれかに記載の組成物。

(項目67)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが、前記対象の腫瘍試料のゲノム、エクソームおよび/またはトランスクリプトームと、非腫瘍試料のゲノム、エクソームおよび/またはトランスクリプトームとの間の配列差異を同定することによって選択される、項目66に記載の組成物。

(項目68)

前記試料が新鮮もしくはホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織、新鮮単離細胞または循環腫瘍細胞である、項目67に記載の組成物。

(項目69)

前記配列差異が次世代配列決定によって決定される、項目67または68に記載の組成物。

(項目70)

項目1から50のいずれか一項に記載の単離されたネオ抗原性ペプチドをコードする、単離されたポリヌクレオチド。

(項目71)

DNAである、項目70に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目72)

RNAである、項目70に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目73)

前記RNAが自己増幅RNAである、項目72に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目74)

前記RNAが、安定性を増大させ、細胞標的化を増大させ、翻訳効率、アジュバント活性、サイトゾル到達性を増大させ、かつ/または細胞傷害性を減少させるように改変されている、項目72または73に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目75)

前記改変が、担体タンパク質へのコンジュゲーション、リガンドへのコンジュゲーション、抗体へのコンジュゲーション、コドン最適化、GC含有量の増大、改変ヌクレオシドの組み込み、5'-capまたはcap類似体の組み込み、および/またはアンマスクポリA配列の組み込みである、項目74に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目76)

項目70から75のいずれかに記載のポリヌクレオチドを含む細胞。

(項目 7 7 )

項目 7 0 から 7 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

(項目 7 8 )

前記ポリヌクレオチドがプロモーターに作動可能に連結されている、項目 7 7 に記載のベクター。

(項目 7 9 )

自己増幅 R N A レプリコン、プラスミド、ファージ、トランスポゾン、コスミド、ウイルスまたはビリオンである、項目 7 7 または 7 8 に記載のベクター。

(項目 8 0 )

アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルスまたはそのシードタイプに由来する、項目 7 9 に記載のベクター。

(項目 8 1 )

項目 7 0 から 7 5 のいずれかに記載の単離されたポリヌクレオチドを含む in vivo 送達系。

(項目 8 2 )

球状核酸、ウイルス、ウイルス様粒子、プラスミド、細菌性プラスミドまたはナノ粒子を含む、項目 8 1 に記載の送達系。

(項目 8 3 )

項目 7 7 から 8 2 のいずれかに記載のベクターまたは送達系を含む細胞。

(項目 8 4 )

抗原提示細胞である、項目 8 3 に記載の細胞。

(項目 8 5 )

樹状細胞である、項目 8 4 に記載の細胞。

(項目 8 6 )

未成熟樹状細胞である、項目 8 5 に記載の細胞。

(項目 8 7 )

項目 7 0 から 7 5 のいずれかに記載の少なくとも 1 つ以上のポリヌクレオチドを含む組成物。

(項目 8 8 )

少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なくとも 22 個、少なくとも 23 個、少なくとも 24 個、少なくとも 25 個、少なくとも 26 個、少なくとも 27 個、少なくとも 28 個、少なくとも 29 個、少なくとも 30 個、少なくとも 40 個、少なくとも 50 個、少なくとも 60 個、少なくとも 70 個、少なくとも 80 個、少なくとも 90 個または少なくとも 100 個の前記単離されたポリヌクレオチドを含む、項目 8 7 に記載の組成物。

(項目 8 9 )

約 2 個から約 20 個の前記単離されたポリヌクレオチド、または約 2 個から約 30 個の前記単離されたポリヌクレオチドを含む、項目 8 8 に記載の組成物。

(項目 9 0 )

前記ネオ抗原性ペプチドが 1 つまたは複数の前記単離されたポリヌクレオチドを含むベクターによってコードされる、項目 8 7 から 8 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 9 1 )

追加のネオ抗原性ペプチドをコードする少なくとも 1 個、少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少

なくとも 22 個、少なくとも 23 個、少なくとも 24 個、少なくとも 25 個、少なくとも 26 個、少なくとも 27 個、少なくとも 28 個、少なくとも 29 個、少なくとも 30 個、少なくとも 40 個、少なくとも 50 個、少なくとも 60 個、少なくとも 70 個、少なくとも 80 個、少なくとも 90 個または少なくとも 100 個の追加のネオ抗原性ポリヌクレオチドをさらに含む、項目 87 から 90 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 92)

1つまたは複数の前記追加のネオ抗原性ペプチドが1つまたは複数の前記追加のネオ抗原性ポリヌクレオチドを含むベクターによってコードされる、項目 88 から 91 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 93)

約4個から約20個の追加のネオ抗原性ポリヌクレオチド、または約4個から約30個の追加のネオ抗原性ポリヌクレオチドを含む、項目 91 または 92 に記載の組成物。

(項目 94)

前記単離されたポリヌクレオチドと前記追加のネオ抗原性ポリヌクレオチドとが連結される、項目 91 または 92 に記載の組成物。

(項目 95)

前記ポリヌクレオチドがポリグリシンまたはポリセリンリンカーをコードする核酸を使用して連結される、項目 94 に記載の組成物。

(項目 96)

少なくとも1つの前記追加のネオ抗原性ペプチドが個々の対象の腫瘍に対して特異的である、項目 87 から 95 のいずれかに記載の組成物。

(項目 97)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが、前記対象の腫瘍試料のゲノム、エクソームおよび/またはトランスクリプトームと、非腫瘍試料のゲノム、エクソームおよび/またはトランスクリプトームとの間の配列差異を同定することによって選択される、項目 96 に記載の組成物。

(項目 98)

前記試料が新鮮もしくはホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織、新鮮単離細胞または循環腫瘍細胞である、項目 97 に記載の組成物。

(項目 99)

前記配列差異が次世代配列決定によって決定される、項目 97 または 98 に記載の組成物。

(項目 100)

項目 1 から 50 のいずれかに挙げた少なくとも1つのネオ抗原性ペプチド、または項目 1 から 50 のいずれかに挙げた少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドを含む MHC ペプチド複合体に結合できる、T 細胞受容体 (TCR)。

(項目 101)

前記 MHC ペプチドの前記 MHC が MHC クラス I またはクラス II である、項目 100 に記載の TCR。

(項目 102)

抗原に結合できる抗体または抗体断片を含むドメインをさらに含む二重特異性 TCR である、項目 100 または 101 に記載の TCR。

(項目 103)

前記抗原が T 細胞特異的抗原である、項目 102 に記載の TCR。

(項目 104)

前記抗原が CD3 である、項目 102 または 103 に記載の TCR。

(項目 105)

前記抗体または抗体断片が抗 CD3 sCFv である、項目 104 に記載の TCR。

(項目 106)

(i) T 細胞活性化分子；(ii) 膜貫通領域；および(iii) 項目 1 から 50 のい

すれかに挙げた少なくとも1つのネオ抗原性ペプチド、または項目1から50のいずれかに挙げた少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドを含むMHCペプチド複合体に結合できる抗原認識部分を含むキメラ抗原受容体。

(項目107)

C D 3 ゼータが前記T細胞活性化分子である、項目106に記載のキメラ抗原受容体。

(項目108)

少なくとも1つの共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む、項目106または107に記載のキメラ抗原受容体。

(項目109)

前記シグナル伝達ドメインが、C D 2 8、4 - 1 B B、I C O S、O X 4 0、I T A MまたはF c イプシロンR I ガンマである、項目106から108のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

(項目110)

前記抗原認識部分が、MHCクラスIまたはクラスIIの関連で前記単離されたネオ抗原性ペプチドに結合できる、項目106から109のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

(項目111)

C D 3 ゼータ、C D 2 8、C T L A - 4、I C O S、B T L A、K I R、L A G 3、C D 1 3 7、O X 4 0、C D 2 7、C D 4 0 L、T i m - 3、A 2 a R またはP D - 1 膜貫通領域を含む、項目106から110のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

(項目112)

前記ネオ抗原性ペプチドが腫瘍関連ポリペプチドの細胞外ドメインに位置している、項目106から111のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

(項目113)

前記MHCペプチドの前記MHCがMHCクラスIまたはクラスIIである、項目106から112のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

(項目114)

項目100から113のいずれかに記載のT細胞受容体またはキメラ抗原受容体を含むT細胞であって、任意選択でヘルパーまたは細胞傷害性T細胞である、T細胞。

(項目115)

対象のT細胞である、項目114に記載のT細胞。

(項目116)

項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチド、または項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドを含むMHCペプチド複合体に結合できるT細胞受容体(T C R)を含むT細胞であって、抗原提示細胞および項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドの1つまたは複数と共に、T細胞を活性化するのに十分な時間インキュベートされている、対象由来のT細胞の集団から単離されたT細胞である、T細胞。

(項目117)

C D 8<sup>+</sup> T細胞、ヘルパーT細胞または細胞傷害性T細胞である、項目116に記載のT細胞。

(項目118)

対象由来の前記T細胞の集団が前記対象由来のC D 8<sup>+</sup> T細胞の集団である、項目116または117に記載のT細胞。

(項目119)

項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドの1つまたは複数が対象特異的ネオ抗原性ペプチドである、項目116から118のいずれか一項に記載のT細胞。

(項目120)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが、前記対象の腫瘍に特異的なエピトープである異

なる腫瘍ネオエピトープを有する、項目 116 から 119 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 121)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが、前記対象の非腫瘍試料に存在しない腫瘍特異的非サイレント変異の発現産物である、項目 116 から 120 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 122)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが前記対象の HLA タンパク質に結合する、項目 116 から 121 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 123)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが前記対象の HLA タンパク質に 500 nM 未満の IC<sub>50</sub> で結合する、項目 116 から 122 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 124)

活性化 CD8<sup>+</sup> T 細胞が前記抗原提示細胞から分離される、項目 116 から 123 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 125)

前記抗原提示細胞が樹状細胞または CD40L 増殖 B 細胞である、項目 116 から 124 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 126)

前記抗原提示細胞が非形質転換細胞である、項目 116 から 125 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 127)

前記抗原提示細胞が非感染細胞である、項目 116 から 126 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 128)

前記抗原提示細胞が自家である、項目 116 から 127 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 129)

前記抗原提示細胞がそれらの表面から内在性 MHC 関連ペプチドを剥離するために処置されている、項目 116 から 128 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 130)

前記内在性 MHC 関連ペプチドを剥離するための前記処置が前記細胞を約 26 で培養するステップを含む、項目 129 に記載の T 細胞。

(項目 131)

前記内在性 MHC 関連ペプチドを剥離するための前記処置が、マイルドな酸溶液を用いて前記細胞を処置するステップを含む、項目 129 に記載の T 細胞。

(項目 132)

前記抗原提示細胞が、項目 1 から 50 のいずれかに記載の少なくとも 1 つのネオ抗原性ペプチドを用いてパルス処理されている、項目 116 から 131 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 133)

パルス処理ステップが、項目 1 から 50 のいずれかに記載の少なくとも 1 つのネオ抗原性ペプチドそれぞれ少なくとも約 2 μg / ml の存在下で前記抗原提示細胞をインキュベートするステップを含む、項目 132 に記載の T 細胞。

(項目 134)

単離された T 細胞の抗原提示細胞に対する比が、約 30 : 1 から 300 : 1 の間である、項目 116 から 133 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 135)

単離された T 細胞の集団をインキュベートするステップが、IL-2 および IL-7 の存在下でなされる、項目 116 から 134 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目136)

前記MHCペプチドの前記MHCがMHCクラスIまたはクラスIIである、項目116から135のいずれか一項に記載のT細胞。

(項目137)

腫瘍特異的T細胞を活性化するための方法であって、

(a) 対象からT細胞の集団を単離するステップ；および

(b) 前記単離されたT細胞の集団を、抗原提示細胞および項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドと共に、前記T細胞を活性化するのに十分な時間インキュベートするステップ

を含む方法。

(項目138)

前記T細胞がCD8<sup>+</sup>T細胞、ヘルパーT細胞または細胞傷害性T細胞である、項目137に記載の方法。

(項目139)

対象由来の前記T細胞の集団が前記対象由来のCD8<sup>+</sup>T細胞の集団である、項目137または138に記載の方法。

(項目140)

項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドの1つまたは複数が対象特異的ネオ抗原性ペプチドである、項目137から139のいずれか一項に記載の方法。

(項目141)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが、前記対象の腫瘍に特異的なエピトープである異なる腫瘍ネオエピトープを有する、項目137から140のいずれか一項に記載の方法。

(項目142)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが、前記対象の非腫瘍試料に存在しない腫瘍特異的非サイレント変異の発現産物である、項目137から141のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目143)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが前記対象のHLAタンパク質に結合する、項目137から142のいずれか一項に記載の方法。

(項目144)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが前記対象のHLAタンパク質に500nM未満のIC<sub>50</sub>で結合する、項目137から143のいずれか一項に記載の方法。

(項目145)

前記抗原提示細胞から活性化T細胞を分離するステップをさらに含む、項目137から144のいずれか一項に記載の方法。

(項目146)

前記活性化T細胞を項目1から50のいずれかに記載のネオ抗原性ペプチドの少なくとも1つに対する反応性の証拠について試験するステップをさらに含む、項目137から145のいずれか一項に記載の方法。

(項目147)

前記抗原提示細胞が樹状細胞またはCD40L増殖B細胞である、項目137から146のいずれか一項に記載の方法。

(項目148)

前記抗原提示細胞が非形質転換細胞である、項目137から147のいずれか一項に記載の方法。

(項目149)

前記抗原提示細胞が非感染細胞である、項目137から148のいずれか一項に記載の方法。

(項目150)

前記抗原提示細胞が自家である、項目137から149のいずれか一項に記載の方法。

(項目151)

前記抗原提示細胞がそれらの表面から内在性MHC関連ペプチドを剥離するために処置されている、項目137から150のいずれか一項に記載の方法。

(項目152)

前記内在性MHC関連ペプチドを剥離するための前記処置が前記細胞を約26で培養するステップを含む、項目151に記載の方法。

(項目153)

前記内在性MHC関連ペプチドを剥離するための前記処置が、マイルドな酸溶液を用いて前記細胞を処置するステップを含む、項目151に記載の方法。

(項目154)

前記抗原提示細胞が項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドを用いてパルス処理されている、項目137から153のいずれか一項に記載の方法。

(項目155)

パルス処理ステップが、項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドそれぞれ少なくとも約2 $\mu$ g/m1の存在下で前記抗原提示細胞をインキュベートするステップを含む、項目154に記載の方法。

(項目156)

単離されたT細胞の抗原提示細胞に対する比が約30:1から300:1の間である、項目137から155のいずれか一項に記載の方法。

(項目157)

前記単離されたT細胞の集団をインキュベートするステップが、IL-2およびIL-7の存在下でなされる、項目137から156のいずれか一項に記載の方法。

(項目158)

前記MHCペプチドの前記MHCがMHCクラスIまたはクラスIIである、項目137から157のいずれか一項に記載の方法。

(項目159)

項目137から158のいずれか一項に記載の方法によって產生された活性化腫瘍特異的T細胞を含む組成物。

(項目160)

対象におけるがんを処置する方法であって、項目116から136のいずれか一項に記載の、または項目137から158のいずれか一項に記載の方法によって產生された活性化腫瘍特異的T細胞の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目161)

前記投与するステップが、約10<sup>6</sup>から10<sup>12</sup>、約10<sup>8</sup>から10<sup>11</sup>または約10<sup>9</sup>から10<sup>10</sup>の前記活性化腫瘍特異的T細胞を投与するステップを含む、項目160に記載の方法。

(項目162)

項目114から161のいずれか一項に記載のT細胞受容体をコードするポリヌクレオチドに作動可能に連結したプロモーターを含む核酸。

(項目163)

前記TCRが主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはクラスIIの関連で前記少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドに結合できる、項目162に記載の核酸。

(項目164)

項目106から113のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドに作動可能に連結したプロモーターを含む核酸。

(項目165)

前記抗原認識部分が主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはクラスIIの関連で前記少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドに結合できる、項目164に記載の核酸。

(項目166)

前記ネオ抗原性ペプチドが腫瘍関連ポリペプチドの細胞外ドメインに位置している、項目164に記載の核酸。

(項目167)

C D 3 ゼータ、C D 2 8、C T L A - 4、I C O S、B T L A、K I R、L A G 3、C D 1 3 7、O X 4 0、C D 2 7、C D 4 0 L、T i m - 3、A 2 a R またはP D - 1 膜貫通領域を含む、項目164から166のいずれかに記載の核酸。

(項目168)

項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチド、または項目1から50のいずれかに記載の少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドを含むM H C ペプチド複合体に結合できる抗体または抗体断片であって、任意選択で前記抗体断片が二重特異性T細胞エンゲージャー(B i T E)である、抗体または抗体断片。

(項目169)

前記少なくとも1つのネオ抗原性ペプチドの細胞外部分に結合する、項目168に記載の抗体または抗体断片。

(項目170)

(a) 前記天然ポリペプチドが2M遺伝子によってコードされ、C<sub>z</sub>は  
【化238】

- (i) RMERELKKWSIQTCLSARTGLSISCTTLNSPPLKKMSMPAV、または
- (ii) LCSRYSLFLAWRLSSVLQRFRFTHVIQQRMESQIS

であり；

(b) 前記天然ポリペプチドがE G F R 遺伝子によってコードされ、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は  
【化239】

IPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFGCLL  
DYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRRRLVHRDLAA

であり；

(c) 前記天然ポリペプチドがB T K 遺伝子によってコードされ、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は  
【化240】

MIKEGSMSEDEFIEAKVMMNLSHEKLVQLYGVCTKQRPIIITEYMANGLNLREM  
RHRFQTQQLLEMCKDVCEAMEYLESQFLHRDLAARNCLVND

であり；または

(d) 前記天然ポリペプチドがE S R 1 遺伝子によってコードされ、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は

## 【化241】

- (i) HLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMELYSMKCKNVVPLYGLLL  
EMLDAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGEA,
- (ii) NQGKCVEGMVEIFDMILLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIIILNSGVYTFLPSTLKSL  
EEKDHIHRVLDKITDTLIELMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSH,
- (iii) IHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMELYSMKCKNVVPLCDLLL  
EMLDAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE,
- (iv) IHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMELYSMKCKNVVPLNDLLL  
EMLDAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE, または
- (v) IHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMELYSMKCKNVVPLSDLLL  
EMLDAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE

であり；

(e) 前記天然ポリペプチドが H E R 2 遺伝子によってコードされ、 $A_x B_y C_z$  は

## 【化242】

GSGAFTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGLGSPYVSRL  
LGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCM

であり；

(f) 前記天然ポリペプチドが G A T A 3 遺伝子によってコードされ、 $C_z$  は

## 【化243】

- (i) PGRPLQTHVLPEPHLALQPLQPHADHAHADAPAIQPVLWTTPPLQHGHHRHGLEPCS  
MLTGPPARVPAVPFDLHFCRSSIMPKRDGYMFLKAESKIMFATLQRSSLWCLCSN  
H, または
- (ii) PRPRRCTRHPACPLDHTPPAWSPPWVRALLDAHRAPSESPCSPFRLAFLQEQQYHE  
A

であり； または

(g) 前記第1の天然ポリペプチドが T M P R S S 2 遺伝子によってコードされ、前記第  
2の天然ポリペプチドが E R G によってコードされ、 $y$  は 0 であり、 $A_x B_y C_z$  は

## 【化244】

MALNSEALSVVSEDQSLFECAYGTPHLAKTEMTASSSDYQTSKMSPRVPQQDW

である、項目168または169に記載の抗体または抗体断片。

(項目171)

二重特異性抗体または抗体断片である、項目168から170のいずれか一項に記載の  
抗体または抗体断片。

(項目172)

前記二重特異性抗体または抗体断片の1つの抗原結合ドメインが抗 C D 3 結合ドメイン  
である、項目171に記載の抗体または抗体断片。

(項目173)

項目162から172のいずれか一項に記載の核酸をトランスフェクトまたは形質導入  
された改変細胞。

(項目174)

T 細胞、腫瘍浸潤リンパ球、NK-T 細胞、TCR 発現細胞、CD4<sup>+</sup> T 細胞、CD8<sup>+</sup> T 細胞または NK 細胞である、項目 173 に記載の改変細胞。

(項目 175)

項目 100 から 113 のいずれかに記載の T 細胞受容体またはキメラ抗原受容体を含む組成物。

(項目 176)

項目 100 から 113 のいずれかに記載の T 細胞受容体またはキメラ抗原受容体を含有する自家対象 T 細胞を含む組成物。

(項目 177)

免疫チェックポイント阻害剤をさらに含む、項目 175 または 176 に記載の組成物。

(項目 178)

少なくとも 2 種の免疫チェックポイント阻害剤をさらに含む、項目 177 に記載の組成物。

(項目 179)

前記免疫チェックポイント阻害剤がそれぞれ CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR および B-7 ファミリーリガンドまたはこれらの組合せからなる群から選択されるチェックポイントタンパク質を阻害する、項目 177 または 178 に記載の組成物。

(項目 180)

前記免疫チェックポイント阻害剤がそれぞれ CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR および B-7 ファミリーリガンドまたはこれらの組合せからなる群から選択されるチェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する、項目 177 または 178 に記載の組成物。

(項目 181)

前記 T 細胞が PD-1 および / または CTLA4 ノックアウト T 細胞であり、任意選択で前記 PD-1 および / または CTLA4 ノックアウト T 細胞が C R I S P R システムを使用して作製される、項目 176 から 180 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 182)

免疫調節因子またはアジュバントをさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 183)

前記免疫調節因子が、共刺激リガンド、TNFリガンド、Igスーパーファミリーリガンド、CD28、CD80、CD86、ICOS、CD40L、OX40、CD27、GITR、CD30、DR3、CD69 または 4-1BB である、項目 182 に記載の組成物。

(項目 184)

前記免疫調節因子が少なくとも 1 つのがん細胞またはがん細胞抽出物である、項目 182 に記載の組成物。

(項目 185)

前記がん細胞が前記組成物を必要とする前記対象に対して自家である、項目 184 に記載の組成物。

(項目 186)

前記がん細胞が溶解され、または UV 照射に曝露されている、項目 185 に記載の組成物。

(項目 187)

アジュバントをさらに含む、項目 182 に記載の組成物。

(項目 188)

前記アジュバントが：ポリ（I : C）、ポリ I C L C、S T I N G アゴニスト、1018 I S S、アルミニウム塩、A m p l i v a x、A S 1 5、B C G、C P - 8 7 0, 8 93、C p G 7 9 0 9、C y a A、d S L I M、G M - C S F、I C 3 0、I C 3 1、I m i q u i m o d、I m u F a c t I M P 3 2 1、I S P a t c h、I S S、I S C O M A T R I X、J u v I m m u n e、L i p o V a c、M F 5 9、モノホスホリルリピドA、Montanide I M S 1 3 1 2 V G、Montanide I S A 2 0 6 V G、Montanide I S A 5 0 V 2、Montanide I S A 5 1 V G、O K - 4 3 2、O M - 1 7 4、O M - 1 9 7 - M P - E C、I S A - T L R 2 アゴニスト、O N T A K、P e p T e l（登録商標）ベクター系、P L G 微小粒子、レシキモド、S R L 1 7 2、ビロゾームおよび他のウイルス様粒子、Y F - 1 7 D、V E G F t r a p、R 8 4 8、ベータグルカン、P a m 3 C y s、P a m 3 C S K 4、アクリルもしくはメタクリルポリマー、無水マレイン酸のコポリマーおよびQ S 2 1 スチムロンからなる群から選択される、項目187に記載の組成物。

（項目189）

対象に投与された場合に液性応答を誘導する、項目187または188に記載の組成物。

（項目190）

対象に投与された場合にヘルパーT細胞1型を誘導する、項目189に記載の組成物。

（項目191）

腫瘍特異的ネオエピトープを発現している腫瘍細胞の増殖を阻害する方法であって、前記腫瘍細胞を、項目1から190のいずれかに記載のペプチド、ポリヌクレオチド、送達系、ベクター、組成物、抗体または細胞と接触させるステップを含む方法。

（項目192）

対象の予防の方法であって、前記対象の細胞を、項目1から190のいずれかに記載のペプチド、ポリヌクレオチド、送達系、ベクター、組成物、抗体または細胞と接触させるステップを含む方法。

（項目193）

（a）前記天然ポリペプチドが2M遺伝子によってコードされ、C<sub>z</sub>は  
【化245】

- (i) RMERELKKWSIQTCL SARTGLSISCTTLNSPPLKKMSMPAV、または
- (ii) LCSRYSLFLAWRLSSVLQRFRFTHVIQQRMESQIS

であり；

（b）前記天然ポリペプチドがE G F R 遺伝子によってコードされ、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は  
【化246】

IPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFGCLL  
DYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAA

であり；

（c）前記天然ポリペプチドがB T K 遺伝子によってコードされ、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は  
【化247】

MIKEGSMSEDEFIEAKVMMNLSHEKLVQLYGVCTKQRPIFIITEYMANGLNLNYLREM  
RHRFQTQLLEMCKDVCEAMEYLESQFLHRDLAARNCLVND

であり；または

（d）前記天然ポリペプチドがE S R 1 遺伝子によってコードされ、A<sub>x</sub> B<sub>y</sub> C<sub>z</sub>は

## 【化248】

- (i) HLMAKAGLTLQQQHQRLAQQLLILSHIRHMSNKGMELYSMKCKNVVPLYGLLL  
EMLDAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGEA,
- (ii) NQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIIILNSGVYTFPLSTLKS  
EEKDHIHRVLDKITDTLIELMAKAGLTLQQQHQRLAQQLLILSH,
- (iii) IHLMAKAGLTLQQQHQRLAQQLLILSHIRHMSNKGMELYSMKCKNVVPLCDLLL  
EMLDAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE,
- (iv) IHLMAKAGLTLQQQHQRLAQQLLILSHIRHMSNKGMELYSMKCKNVVPLNDLLL  
EMLDAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE, または
- (v) IHLMAKAGLTLQQQHQRLAQQLLILSHIRHMSNKGMELYSMKCKNVVPLSDLLL  
EMLDAHRLHAPTSRGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE

であり；

(e) 前記天然ポリペプチドが H E R 2 遺伝子によってコードされ、 $A_x B_y C_z$  は

## 【化249】

GSGAFTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGLGSPYVSRL  
LGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCM

であり；

(f) 前記天然ポリペプチドが G A T A 3 遺伝子によってコードされ、 $C_z$  は

## 【化250】

- (i) PGRPLQTHVLPEPHLALQPLQPHADHAHADAPAIQPVLWTTPPLQHGHRHGLEPCS  
MLTGPPARVPAVPFDLHFCSRIMPKRDGYMFLKAESKIMFATLQRSSLWCLCSN  
H, または
- (ii) PRPRRCTRHPACPLDHTPPAWSPPWVRALLDAHRAPSESPCSPFRLAFLQEYHE  
A

であり；または

(g) 前記第1の天然ポリペプチドが T M P R S S 2 遺伝子によってコードされ、前記第2の天然ポリペプチドが E R G によってコードされ、 $y$  は 0 であり、 $A_x B_y C_z$  は

## 【化251】

MALNSEALSVVSEDQSLFECAYGTPHLAKTEMTASSSDYQTSKMSPRVPQQDW

である、項目192に記載の方法。

(項目194)

それを必要とする対象においてがんを処置し、または抗腫瘍応答を開始、増強もしくは延長する方法であって、項目1から190のいずれかに記載のペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目195)

前記対象がヒトである、項目191から194のいずれか一項に記載の方法。

(項目196)

前記対象ががんを有する、項目195に記載の方法。

(項目197)

前記がんが、泌尿生殖器、婦人科、肺、胃腸管、頭頸部がん、悪性神経膠芽腫、悪性中

皮腫、非転移性または転移性乳がん、悪性メラノーマ、メルケル細胞癌または骨軟部組織肉腫、血液新生物、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および急性リンパ性白血病、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、乳がん、転移性結腸直腸がん、ホルモン感受性またはホルモン不応性前立腺がん、結腸直腸がん、卵巣がん、肝細胞がん、腎細胞がん、膵臓がん、胃がん（gastric cancer）、食道がん、肝細胞がん、胆管細胞がん、頭頸部扁平上皮がん、軟部組織肉腫ならびに小細胞肺癌がんからなる群から選択される、項目196に記載の方法。

（項目198）

項目1から190のいずれかに記載のペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞が、表1または表2に記載の対応するがんの処置における使用のためである、項目191から197のいずれか一項に記載の方法。

（項目199）

項目1から190のいずれかに記載のペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞が、表1または表2に記載のHLA型に対応するHLA型を有する対象の処置における使用のためである、項目191から198のいずれか一項に記載の方法。

（項目200）

前記対象が前記腫瘍の外科的除去を受けている、項目191から199のいずれかに記載の方法。

（項目201）

前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物または細胞が、静脈内、腹腔内、腫瘍内、皮内または皮下投与を介して投与される、項目191から200のいずれか一項に記載の方法。

（項目202）

前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物または細胞が、リンパ節領域に流入する解剖学的部位に投与される、項目201に記載の方法。

（項目203）

投与が複数のリンパ節領域になされる、項目202に記載の方法。

（項目204）

投与が皮下または皮内経路によってなされる、項目191から203のいずれか一項に記載の方法。

（項目205）

ペプチドが投与される、項目201に記載の方法。

（項目206）

投与が腫瘍内になされる、項目205に記載の方法。

（項目207）

ポリヌクレオチド、任意選択でRNAが投与される、項目201に記載の方法。

（項目208）

前記ポリヌクレオチドが静脈内に投与される、項目201または207に記載の方法。

（項目209）

前記細胞がT細胞または樹状細胞である、項目201に記載の方法。

（項目210）

前記ペプチドまたはポリヌクレオチドが抗原提示細胞標的化部分を含む、項目201または209に記載の方法。

（項目211）

前記細胞が自家細胞である、項目201または209または210に記載の方法。

（項目212）

前記対象に少なくとも1つの免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップをさらに含む、項目191から211のいずれかに記載の方法。

（項目213）

前記チェックポイント阻害剤が生物学的治療薬または小分子である、項目212に記載

の方法。

(項目 214)

前記チェックポイント阻害剤が、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体および融合タンパク質またはこれらの組合せからなる群から選択される、項目212または213に記載の方法。

(項目 215)

前記チェックポイント阻害剤がP D - 1抗体またはP D - L 1抗体である、項目212から214のいずれかに記載の方法。

(項目 216)

前記チェックポイント阻害剤が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、ペンプロリズマブおよびこれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目212から214のいずれか一項に記載の方法。

(項目 217)

前記チェックポイント阻害剤が、C T L A - 4、P D L 1、P D L 2、P D 1、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B T L A、H V E M、T I M 3、G A L 9、L A G 3、V I S T A、K I R、2 B 4、C D 1 6 0、C G E N - 1 5 0 4 9、C H K 1、C H K 2、A 2 a RおよびB - 7ファミリーリガンドならびにこれらの任意の組合せからなる群から選択されるチェックポイントタンパク質を阻害する、項目212から216のいずれか一項に記載の方法。

(項目 218)

前記チェックポイント阻害剤が、C T L A - 4、P D L 1、P D L 2、P D 1、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B T L A、H V E M、T I M 3、G A L 9、L A G 3、V I S T A、K I R、2 B 4、C D 1 6 0、C G E N - 1 5 0 4 9、C H K 1、C H K 2、A 2 a RおよびB - 7ファミリーリガンドまたはこれらの組合せからなる群から選択されるチェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する、項目212から217のいずれかに記載の方法。

(項目 219)

2つまたはそれより多いチェックポイント阻害剤が投与される、項目212から218のいずれか一項に記載の方法。

(項目 220)

前記2つまたはそれより多いチェックポイント阻害剤の少なくとも1つがP D - 1抗体またはP D - L 1抗体である、項目219に記載の方法。

(項目 221)

前記2つまたはそれより多いチェックポイント阻害剤の少なくとも1つが、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブおよびペンプロリズマブからなる群から選択される、項目219に記載の方法。

(項目 222)

前記チェックポイント阻害剤および前記組成物が同時にまたは任意の順で逐次的に投与される、項目212から221のいずれかに記載の方法。

(項目 223)

前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物または細胞が前記チェックポイント阻害剤に先行して投与される、項目222に記載の方法。

(項目 224)

前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物または細胞が前記チェックポイント阻害剤の後に投与される、項目222に記載の方法。

(項目 225)

前記チェックポイント阻害剤の投与が、ネオ抗原ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物または細胞治療を通じて継続される、項目222に記載の方法。

(項目 226)

前記ネオ抗原ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物または細胞治療が、チエ

ツクポイント阻害剤治療に部分的にだけ応答するまたは応答しない対象に投与される、項目212から225のいずれか一項に記載の方法。

(項目227)

前記組成物が静脈内または皮下投与される、項目191から226のいずれか一項に記載の方法。

(項目228)

前記チェックポイント阻害剤が静脈内または皮下投与される、項目212から227のいずれか一項に記載の方法。

(項目229)

前記チェックポイント阻害剤が前記組成物の投与部位の約2cm以内に皮下投与される、項目212から228のいずれか一項に記載の方法。

(項目230)

前記組成物が前記チェックポイント阻害剤と同じ流入領域リンパ節に投与される、項目229に記載の方法。

(項目231)

前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物または細胞を用いる処置に先行して、それと同時にまたはその後に追加の治療剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、項目191から230のいずれかに記載の方法。

(項目232)

前記追加の薬剤が、化学療法剤、免疫調節薬、免疫代謝修飾薬、標的化治療、放射線、抗血管新生剤または免疫抑制を低減する薬剤である、項目231に記載の方法。

(項目233)

前記化学療法剤が、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤または抗有丝分裂剤である、項目232に記載の方法。

(項目234)

前記追加の薬剤が、抗グルココルチコイド誘導腫瘍死因子ファミリー受容体(GITR)アゴニスト抗体もしくは抗体断片、イブルチニブ、ドセタキセオール、シスプラチン、CD40アゴニスト抗体もしくは抗体断片、IDO阻害剤またはシクロホスファミドである、項目231に記載の方法。

(項目235)

CD4<sup>+</sup>T細胞免疫応答またはCD8<sup>+</sup>T細胞免疫応答を誘発する、項目191から234のいずれかに記載の方法。

(項目236)

CD4<sup>+</sup>T細胞免疫応答およびCD8<sup>+</sup>T細胞免疫応答を誘発する、項目191から235のいずれかに記載の方法。

(項目237)

対象における免疫応答を刺激するための方法であって、項目173から190のいずれかに記載の改変細胞または組成物の有効量を投与するステップを含む方法。

(項目238)

前記免疫応答が細胞傷害性および/または液性免疫応答である、項目237に記載の方法。

(項目239)

対象におけるT細胞媒介性免疫応答を刺激する、項目237に記載の方法。

(項目240)

前記T細胞媒介性免疫応答が標的細胞に対して方向付けられている、項目239に記載の方法。

(項目241)

前記標的細胞が腫瘍細胞である、項目240に記載の方法。

(項目242)

前記改変細胞がin vivoでトランスフェクトまたは形質導入される、項目237

から 241 のいずれかに記載の方法。

(項目 243)

前記改変細胞が ex vivo でトランスフェクトまたは形質導入される、項目 237 から 242 のいずれかに記載の方法。

(項目 244)

前記改変細胞が自家対象 T 細胞である、項目 237 から 243 のいずれかに記載の方法。

(項目 245)

前記自家対象 T 細胞が、ネオ抗原ペプチドまたは核酸ワクチンを受けている対象から得られる、項目 244 に記載の方法。

(項目 246)

前記ネオ抗原ペプチドまたは核酸ワクチンが少なくとも 1 つの個別化されたネオ抗原を含む、項目 245 に記載の方法。

(項目 247)

前記ネオ抗原ペプチドまたは核酸ワクチンが表 1 または 2 に挙げた少なくとも 1 つの追加のネオ抗原性ペプチドを含む、項目 246 に記載の方法。

(項目 248)

前記対象が前記ネオ抗原ペプチドもしくは核酸ワクチンを受けることに先立っておよび / または受ける際に、化学療法剤、免疫調節薬、免疫代謝修飾薬、標的化治療または放射線を受けた、項目 247 に記載の方法。

(項目 249)

前記対象が少なくとも 1 つのチェックポイント阻害剤を用いる処置を受ける、項目 237 から 248 のいずれかに記載の方法。

(項目 250)

前記自家 T 細胞が、ネオ抗原を含む T 細胞治療を少なくとも 1 ラウンド既に受けている対象から得られる、項目 237 から 249 のいずれかに記載の方法。

(項目 251)

養子 T 細胞治療をさらに含む、項目 237 から 250 のいずれかに記載の方法。

(項目 252)

前記養子 T 細胞治療が自家 T 細胞を含む、項目 251 に記載の方法。

(項目 253)

前記自家 T 細胞が腫瘍抗原に対して標的化されている、項目 252 に記載の方法。

(項目 254)

前記養子 T 細胞治療が同種異系 T 細胞をさらに含む、項目 251 または 252 に記載の方法。

(項目 255)

前記同種異系 T 細胞が腫瘍抗原に対して標的化されている、項目 254 に記載の方法。

(項目 256)

前記養子 T 細胞治療が前記チェックポイント阻害剤の前、前記チェックポイント阻害剤の後または前記チェックポイント阻害剤と同時に投与される、項目 251 から 255 のいずれかに記載の方法。

(項目 257)

項目 173 から 190 のいずれかに記載の有効性を評価するための方法であって、(i) 前記改変細胞を投与する前に前記対象から得られた第 1 の試料中の標的細胞の数または濃度を測定するステップ、(ii) 前記改変細胞の投与後に前記対象から得られた第 2 の試料中の標的細胞の数または濃度を測定するステップ、および (iii) 前記第 1 の試料中の標的細胞の数または濃度と比較して前記第 2 の試料中の標的細胞の数または濃度の増大または減少を決定するステップを含む方法。

(項目 258)

処置有効性が、臨床転帰； T 細胞による抗腫瘍活性の増大、増強または延長；処置前の

数と比較した抗腫瘍 T 細胞または活性化 T 細胞の数の増大 ; B 細胞活性 ; C D 4 + T 細胞活性 ; またはこれらの組合せをモニタリングすることによって決定される、項目 257 に記載の方法。

(項目 259)

処置有効性がバイオマーカーをモニタリングすることによって決定される、項目 258 に記載の方法。

(項目 260)

前記バイオマーカーが、C E A、H e r - 2 / n e u、膀胱腫瘍抗原、サイログロブリン、アルファフェトプロテイン、P S A、C A 1 2 5、C A 1 9 . 9、C A 1 5 . 3、レプチニン、プロラクチン、オステオポンチニン、I G F - I I、C D 9 8、ファスシン、s P I g R、1 4 - 3 - 3 エータ、トロポニン I 、循環腫瘍細胞R N A またはD N A およびb型ナトリウム利尿ペプチドからなる群から選択される、項目 259 に記載の方法。

(項目 261)

臨床転帰が、腫瘍退縮 ; 腫瘍縮小 ; 腫瘍壊死 ; 免疫系による抗腫瘍応答 ; 腫瘍の拡大、再発もしくは拡散 ; またはこれらの組合せからなる群から選択される、項目 258 に記載の方法。

(項目 262)

前記処置の効果が、T 細胞の存在によって、もしくはT 細胞炎症を示す遺伝子シグネチャーの存在によって、またはこれらの組合せで予測される、項目 258 に記載の方法。

(項目 263)

それを必要とする対象においてがんを処置し、または抗腫瘍応答を開始、増強もしくは延長する方法であって、前記対象に：

(a) 項目 1 から 1 0 6 のいずれかに記載のペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞；および

(b) 少なくとも 1 つのチェックポイント阻害剤を投与するステップを含む方法。

(項目 264)

免疫調節因子またはアジュバントの投与をさらに含む、項目 263 に記載の方法。

(項目 265)

前記免疫調節因子またはアジュバントが、ポリ ( I : C ) 、ポリ I C L C 、S T I N G アゴニスト、1 0 1 8 I S S 、アルミニウム塩、A m p l i v a x 、A S 1 5 、B C G 、C P - 8 7 0 , 8 9 3 、C p G 7 9 0 9 、C y a A 、d S L I M 、G M - C S F 、I C 3 0 、I C 3 1 、I m i q u i m o d 、I m u F a c t I M P 3 2 1 、I S P a t c h 、I S S 、I S C O M A T R I X 、J u v I m m u n e 、L i p o V a c 、M F 5 9 、モノホスホリルリピド A 、M o n t a n i d e I M S 1 3 1 2 V G 、M o n t a n i d e I S A 2 0 6 V G 、M o n t a n i d e I S A 5 0 V 2 、M o n t a n i d e I S A 5 1 V G 、O K - 4 3 2 、O M - 1 7 4 、O M - 1 9 7 - M P - E C 、I S A - T L R 2 アゴニスト、O N T A K 、P e p T e l ( 登録商標 ) ベクター系、P L G 微小粒子、レシキモド、S R L 1 7 2 、ビロソームおよび他のウイルス様粒子、Y F - 1 7 D 、V E G F t r a p 、R 8 4 8 、ベータグルカン、P a m 3 C y s 、P a m 3 C S K 4 、アクリルもしくはメタクリルポリマー、無水マレイン酸のコポリマーおよびQ S 2 1 スチムロン、共刺激リガンド、T N F リガンド、I g スーパーファミリーリガンド、C D 2 8 、C D 8 0 、C D 8 6 、I C O S 、C D 4 0 L 、O X 4 0 、C D 2 7 、G I T R 、C D 3 0 、D R 3 、C D 6 9 または 4 - 1 B B からなる群から選択される、項目 264 に記載の方法。

(項目 266)

前記免疫調節因子またはアジュバントがポリ I C L C である、項目 265 に記載の方法。

(項目 267)

前記チェックポイント阻害剤が抗 P D 1 抗体または抗体断片である、項目 263 から 2 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 268)

前記抗 P D 1 抗体または抗体断片がニボルマブまたはベンプロリズマブである、項目 267 に記載の方法。

(項目 269)

前記チェックポイント阻害剤が抗 P D - L 1 抗体または抗体断片である、項目 263 から 266 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 270)

前記抗 P D - L 1 抗体または抗体断片がアベルマブ、デュルバルマブまたはアテゾリズマブである、項目 267 に記載の方法。

(項目 271)

前記チェックポイント阻害剤が抗 C T L A 4 抗体または抗体断片である、項目 263 から 266 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 272)

前記抗 C T L A 4 抗体がイピリムマブまたはトレメリムマブである、項目 271 に記載の方法。

(項目 273)

抗 P D 1 抗体および抗 C T L A 4 抗体の両方を投与するステップを含む、項目 263 から 272 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 274)

前記チェックポイント阻害剤の投与が、前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞の投与開始より前に開始される、項目 263 から 272 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 275)

前記チェックポイント阻害剤の投与が、前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞の投与開始より後に開始される、項目 263 から 272 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 276)

前記チェックポイント阻害剤の投与が、前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞の投与開始と同時に開始される、項目 263 から 272 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 277)

前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞が、静脈内または皮下投与される、項目 263 から 276 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 278)

前記チェックポイント阻害剤が静脈内または皮下投与される、項目 263 から 276 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 279)

前記チェックポイント阻害剤が、前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞の投与部位の約 2 cm 以内に皮下投与される、項目 263 から 278 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 280)

前記ペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体または細胞が、前記チェックポイント阻害剤と同じ流入領域リンパ節に投与される、項目 279 に記載の方法。

(項目 281)

項目 1 から 136、159 または 168 から 190 のいずれか一項に記載のペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物、抗体、細胞または組成物を含むキット。

(項目 282)

前記がんが：副腎、膀胱、乳房、子宮頸部、結腸直腸、神経膠芽腫、頭頸部、腎臓嫌色素性、腎臓明細胞、腎乳頭、肝臓、肺腺癌、肺扁平上皮、卵巣、膵臓、メラノーマ、胃、子宮体部内膜および子宮癌肉腫からなる群から選択される、項目 191 から 256 のいず

れか一項に記載の方法。

(項目283)

前記がんが：前立腺がん、膀胱、肺扁平上皮、N S C L C、乳房、頭頸部、肺腺癌、G B M、神経膠腫、C M L、A M L、テント上上衣腫、急性前骨髄球性白血病、孤立性線維性腫瘍およびクリゾチニブ耐性がんからなる群から選択される、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目284)

前記がんが：C R C、頭頸部、胃、肺扁平上皮、肺腺癌、前立腺、膀胱、胃、腎臓細胞癌および子宮からなる群から選択される、項目108に記載の方法。

(項目285)

前記がんが：メラノーマ、肺扁平上皮、D L B C L、子宮、頭頸部、子宮、肝臓およびC R Cからなる群から選択される、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目286)

前記がんが：リンパ系がん；バークリットリンパ腫、神経芽細胞腫、前立腺腺癌、結腸直腸腺癌；子宮／子宮内膜腺癌；M S I<sup>+</sup>；子宮内膜漿液性癌；子宮内膜癌肉腫-悪性中胚葉性混合腫瘍；神経膠腫；星状細胞腫；G B M、M D Sを伴う急性骨髄性白血病；慢性リンパ性白血病-小リンパ球性リンパ腫；骨髄異形成症候群；急性骨髄性白血病；乳房の管腔N S癌；慢性骨髄性白血病；脾臓の腺管癌；慢性骨髄単球性白血病；骨髄線維症；骨髄異形成症候群；前立腺腺癌；本態性血小板血症；および髄筋芽腫からなる群から選択される、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目287)

前記がんが：結腸直腸、子宮、子宮内膜および胃からなる群から選択される、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目288)

前記がんが：子宮頸部、頭頸部、肛門、胃、バークリットリンパ腫および上咽頭癌からなる群から選択される、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目289)

前記がんが：膀胱、結腸直腸および胃からなる群から選択される、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目290)

前記がんが：肺、C R C、メラノーマ、乳房、N S C L CおよびC L Lからなる群から選択される、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目291)

前記対象がチェックポイント阻害剤治療に対して部分的または非応答者である、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目292)

前記がんが：膀胱尿路上皮癌（B L C A）、乳房侵襲性癌（B R C A）、乳がん、子宮頸部扁平上皮癌および子宮頸管腺癌（C E S C）、慢性リンパ性白血病（C L L）、結腸直腸がん（C R C）、多形神経膠芽腫（G B M）、頭頸部扁平上皮癌（H N S C）、腎臓腎乳頭細胞癌（K I R P）、肝臓肝細胞癌（L I H C）、肺腺癌（L U A D）、肺扁平上皮癌（L U S C）、脾臓腺癌（P A A D）、前立腺がん、皮膚の皮膚メラノーマ（S K C M）、胃腺癌（S T A D）、甲状腺腺癌（T H C A）ならびに子宮体部類内膜癌（U C E C）からなる群から選択される、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目293)

前記がんが：結腸直腸がん、子宮がん、子宮内膜がん、胃がんおよびリンチ症候群からなる群から選択される、項目191から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目294)

前記がんがM S I<sup>+</sup>がんである、項目293に記載の方法。