

【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 H L A 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

(i i) 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 つまたは複数の連続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 G A T A 3 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 G A T A 3 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 ～ 1 0 0 アミノ酸であり；

(a) 前記対象が、H L A B 0 7 : 0 2 対立遺伝子によってコードされる M H C を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、E P H L A L Q P L または M F A T L Q R S S L である；

(b) 前記対象が、H L A B 0 8 : 0 1 対立遺伝子によってコードされる M H C を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、E P H L A L Q P L 、 F L K A E S K I M F 、 I M K P K R D G Y M 、 L H F C R S S I M 、 M F A T L Q R S S L または Y M F L K A E S K I である；

(c) 前記対象が、H L A A 2 4 : 0 2 対立遺伝子によってコードされる M H C を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、M F L K A E S K I または Y M F L K A E S K I である；

(d) 前記対象が、H L A A 0 2 : 0 1 対立遺伝子によってコードされる M H C を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、V L P E P H L A L である；かつ / または

(e) 前記対象が、H L A A 0 3 : 0 1 対立遺伝子によってコードされる M H C を発現し、前記腫瘍特異的ネオエピトープが、V L W T T P P L Q H 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、M H C クラス I 分子に 5 0 0 n M 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 G A T A 3 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 V L W T T P P L Q H (配列番号 1 4 3 0) の配列を有し、前記対象が A 0 3 : 0 1 H L A 対立遺伝子によってコードされる M H C 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 E P H L A L Q P L (配列番号 5 2 9) の配列を有し、前記対象が B 0 7 : 0 2 または B 0 8 : 0 1 H L A 対立遺伝子によってコードされる M H C 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 F L K A E S K I M F (配列番号 5 3 6) の配列を有し、前記対象が B 0 8 : 0 1 H L A 対立遺伝子によってコードされる M H C 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 I M K P K R D G Y M (配列番号 5 5 0) の配列を有し、前記対象が B 0 8 : 0 1 H L A 対立遺伝子によってコードされる M H C 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 L H F C R S S I M (配列番号 5 5 6) の配列を有し、前記対象が B 0 8 : 0 1 H L A 対立遺伝子によってコードされる M H C 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 M F A T L Q R S S L (配列番号 5 6 7) の配列を有し、前記対象が B 0 7 : 0 2 または B 0 8 : 0 1 H L A 対立遺伝子によってコードされる M H C 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 M F L K A E S K I (配列番号 5 6 8) の配列を有し、前記対象が A 2 4 : 0 2 H L A 対立遺伝子によってコードされる M H C 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 V L P E P H L A L (配列番号 5 9 4) の配列を有し、前記対象が A 0 2 : 0 1 H L A 対立遺伝子によってコードされる M H C 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 Y M F L K A E S K I (配列番号 5 9 8) の配列を有し、前記対象が A 2 4 : 0 2 または H L A 対立遺伝子によってコードされる M H C 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、A P S E S P C S P F (配列番号 1 4 3 1)、C P L D H T T P P A (配列番号 1 4 3 2)、F L Q E Q Y H E A (配列番号 1 4 3 3)、R L A F L Q E Q Y H (配列番号 1 4 3 4)、S P C S P F R L A F (配列番号 1 4 3 5) または S P P W V R A L L (配列番号 1 4 3 6) 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 N S 癌、H E R 2 陽性乳がんおよび M S I + 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 D N A 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 R N A (m R N A) 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 1 8 ~ 2 1 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 H L A 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 H L A 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 H L A 一致ネオ抗原性ペプチドが、内在的にプロセッシングされる、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 H L A 一致ネオ抗原性ペプチド配列が、前記ポリペプチドの生化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 H L A 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ッ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 H L A 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 H L A 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 H L A 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られ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_y を含み、
前記天然ポリペプチドが：

(a) $A_x B_y C_z$ が

【化 1 6 6】

- (i) VADGLITTLHYPAPKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQYGKVEYEGV
WKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVC,
- (ii) VADGLITTLHYPAPKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQYGVVYEGV
WKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVC,
- (iii) LLGVCTREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECNRQEVNAVVLlyMATQISSATEYLEKKNFI
HRDLAARNCLVGENHLVKVADFGLSRLMTGDTYTAHAGAKF,
- (iv) SLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVC TREPPFYIIIEFMTYGNL
LDYLRECNRQEVNAVVLlyMATQISSAMEYLEKKNFIHRDLA, または
- (v) STVADGLITTLHYPAPKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQHGEVYEG
VWKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLG

である A B L 1 ;

(b) $A_x B_y C_z$ が

【化 1 6 7】

- (i) SSLAMLDLLHVARDIACGCQYLEENHFIHRDIAARNCLLTCPGPGRVAKIADFGMARDI
YRASYYRKGGCAMLVPKWPPEAFMEGIFTSKTDTWSFGVLL, または
- (ii) QVAVKTLPEVCSEQDELDFLMEALIISKFNHQNIVRCIGVSLQSLPRFILMELMAGGDLK
SFLRETRPRPSQPSSLAMLDLLHVARDIACGCQYLEENHFI

である A L K ;

(c) $A_x B_y C_z$ が

【化 1 6 8】

MIKLIDIARQTAQGMDYLHAKSIIHRDLKSNIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQ
LSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELM

である B R A F ;

(d) $A_x B_y C_z$ が

【化 1 6 9】

MIKEGSMSEDEFIEEAKVMMNLSHEKLVQLYGVCTKQRPIFIITEYMANGSLLNYLREMRHR
FQTQQLLEMCKDVCEAMEYLESKQFLHRDLAARNCLVND

である B T K ;

(e) $A_x B_y C_z$ が

【化 1 7 0】

MGFGDLKSPAGLQVLNDYLADKSYIEGYVPSQADVAVFEAVSGPPPADLCHALRWYNHIK
 SYEKEKASLPGVKKALGKYGPADVEDTTGSGAT

である E E F 1 B 2 ;
 (f) $A_x B_y C_z$ が

【化 1 7 1】

- (i) SLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIIRNRGENSCKAT
 GQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLL, または
 (ii) IPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFGCLL
 DYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAA

である E G F R ;
 (g) $A_x B_y C_z$ が
 【化 1 7 2】

ERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRMVRGTQVYDG
 KFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDK

である E R B B 3 ;
 (h) $A_x B_y C_z$ が
 【化 1 7 3】

- (i) HLMAGLTLQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYGLLLEML
 DAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE,
 (ii) NQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFPLSTLKSLEEK
 DHIHRVLDKITDTLIHLMAGLTLQQHQRLAQLLLILSH,
 (iii) IHLMAAGLTLQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLCDLLEML
 DAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE,
 (iv) IHLMAAGLTLQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLNDLLEML
 DAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE, または
 (v) IHLMAAGLTLQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLSDLLEML
 DAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE

である E S R 1 ;
 (i) $A_x B_y C_z$ が
 【化 1 7 4】

HRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQTYTLDVLERCPHRPILQAGLP
 ANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVG

である F G F R 3 ;
 (j) $A_x B_y C_z$ が

【化 1 7 5】

AVKLSDSRIALKSGYGKYLGINSDLVGHSDAIGPREQWEPVFQNGKMALSASNSCFIRCNE
AGDIEAKSKTAGEEEMIKIRSCAEKETKKKDDIPEEDKG

である F R G 1 B ;

(k) A_x B_y C_z が

【化 1 7 6】

GSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGLGSPYVSRLGI
CLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCN

である H E R 2 ;

(1) A_x B_y C_z が

【化 1 7 7】

- (i) RVEEFKLKQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGHHAYGDQYRA
TDFVVPGPVKVEITYTPSDGTQKVITYLVHNFEEGGGVAMGM,
- (ii) RVEEFKLKQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGCHAYGDQYRA
TDFVVPGPVKVEITYTPSDGTQKVITYLVHNFEEGGGVAMGM,
- (iii) RVEEFKLKQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGHHAYGDQYRA
TDFVVPGPVKVEITYTPSDGTQKVITYLVHNFEEGGGVAMGM, または
- (iv) RVEEFKLKQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGSHAYGDQYRAT
DFVVPGPVKVEITYTPSDGTQKVITYLVHNFEEGGGVAMGM

である I D H 1 ;

(m) A_x B_y C_z が

【化 1 7 8】

- (i) VEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVLSYLGNHMNIANLLGACT
IGGPTLVITEYCCYGDLLNFLRRKRDSFICKQEDHAEAAALYK, または
- (ii) VEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVLSYLGNHMNIANLLGACT
IGGPTLVITEYCCYGDLLNFLRRKRDSFICKQEDHAEAAALYK

である K I T ;

(n) A_x B_y C_z が

【化 1 7 9】

- (i) ISELGAGNGGVVFKVSHKPSGLVMARKLIHLEIKPAIRNQIIRELQVLHESNSPYIVGFYG
AFYSDEISICMEHMDGGSLDQVLKKAGRIPEQILGKVS, または
- (ii) LGAGNGGVVFKVSHKPSGLVMARKLIHLEIKPAIRNQIIRELQVLHECNSLYIVGFYGA
YSDGEISICMEHMDGGSLDQVLKKAGRIPEQILGKVSIAVI

である M E K ;

(o) A_x B_y C_z が

【化 1 8 0】

- (i) MPLNVSFTNRNYDL DYDSVQPYFYCDEEENFYQQQQSDLQPPAPSEDIWKKFELLPTP
PLSPSRRLSGLCSPSYVAVTPFSLRGDNDGG,
- (ii) FTNRNYDL DYDSVQPYFYCDEEENFYQQQQSELOPPAPSEDIWKKFELLSTPPLSPSRRL
SGLCSPSYVAVTPFSLRGDNDGGGGSFSTADQLEMVTELLG, または
- (iii) TNRNYDL DYDSVQPYFYCDEEENFYQQQQSELOPPAPSEDIWKKFELLPIPPLSPSRRL
GLCSPSYVAVTPFSLRGDNDGGGGSFSTADQLEMVTELLG

である M Y C ;(p) A_x B_y C_z が

【化 1 8 1】

VAVKMLKPTARSSEKQALMSELKIMTHLGPHLNIVNLLGACTKSGPIYIIIEYCFYGDLVNYL
HKNRDSFLSHHPEKPKKELDIFGLNPADESTRSYVILS

である P D G F R a ;(q) A_x B_y C_z が

【化 1 8 2】

- (i) IEEHANWSVSREAGFSYSHAGLSNRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPLSKITEQEKDFL
WSHRHYCVTIPEILPKLLLSVKWNSRDEVAQMYCLVKDWPP,
- (ii) HANWSVSREAGFSYSHAGLSNRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPLSEITKQEKDFLWS
HRHYCVTIPEILPKLLLSVKWNSRDEVAQMYCLVKDWPPPIKP, または
- (iii) LFINLFSMMLGSGMPELQSFDDIAYIRKTLALDKTEQEAEYFMKQMNDARHGGWTTK
MDWIFHTIKQHALN

である P I K 3 C A ;(r) A_x B_y C_z が

【化 1 8 3】

QRGGVITDEEETSKKIADQLDNIVDMREYDVPYHIRLSIDIETTKLPLKFRDAETDQIMMISY
MIDGQGYLITNREIVSEDIEDFEFTPKPEYEGPFCVFN

である P O L E ;(s) A_x B_y C_z が

【化 1 8 4】

KFNCRVAQYPFEDHNPPQLELIKPFCELDQWLSEDDNHVAAIHCKAGKGQTGVMICAYLL
HRGKFLKAQEALDFYGEVRTRDKKGVITPSQRRYVYYYSY

である P T E N ;(t) A_x B_y C_z が

【化 1 8 5】

MQAIKCVVVGDAVGKTCLLISYTTNAFSGEYIPTVFDNYSANVMVDGKPVNLGLWDTAG
QEDYDRLRPLSYPTVGET

である $RAC1$; および

$(u) A_x B_y C_z$ が

【化 1 8 6】

- (i) IRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNMCMNSSCMGSMNRRPIL
TIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRRRTEENLRKKGEP,
- (ii) TYSPALNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRVRAMAIYKQSQHMTEVVRHCPHHE
RCSDSGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEV,
- (iii) EGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNMCMNSSCMGGMNQRPIITII
TLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRRRTEENLRKKGEPHHE,
- (iv) EGNLRVEYLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNMCMNSSCMGGMNWRPIITII
TLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGRRRTEENLRKKGEPHHE, または
- (v) PEVGSDCTTIHYNMCMNSSCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVCVCACPGRD
RTEENLRKKGEPHHELPPGSTKRALPNNTSSSPQPKKKPL

である $TP53$

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 $EGFR$ 、 $ERBB3$ または $FGFR3$ 遺伝子によってコードされ、少なくとも 1 つの B_y 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：

$A_x B_y C_z$

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 は、前記天然ポリペプチドに対応するアミノ酸であり；

B_y 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_z を含み；

前記天然ポリペプチドが：

$(a) C_z$ が

【化 1 8 7】

- (i) AKFQQCHSTLEPNPADCRLVYLQNQPGTKLLNFLQERNLPPKVVLRLHPKVHLNTM
FRRPHSCLADVLLSVHLIVLRVRLPAPFRVNHAVEW,
- (ii) APVIFQIALDKPCHQAEVKHLHLLKQLKPSEKYLKIKHLLKRRERVDLSKLQ, または
- (iii) MLQFRGSRFFQMLILYYILPRKVLQMDFLVHPA

である APC ;

$(b) C_z$ が

【化 1 8 8】

- (i) ALGPHSRISCLPTQTRGCILLAATPRSSSSSSSSNDMIPMAISSPPKAPLLAAPSPASRLQC
INSNSRITSGQWMAHMALLPSGTKGRCTACHTALGRGSLSSSSCPQSPSLPASNKLP
SLPLSKMYTTSMAMPILPLPQLLSADQQAAPRTNFHSSLAETVSLHPLAPMPSKTCH
HK,
- (ii) AHQGFPAAKESRVIQLSLLSLLIPPLTCLASEALPRLLALPPVLLSLAQDHSRLLQCQ
ATRCHLGHPVASRTASCILP,
- (iii) PILAATGTSTVTAARTWVPRAAIRVPDPAAPVDDHAGPGAECGRPLLYTADSSLWT
TRPQRVWSTGPDLSILQPAKSSPSAAAATLLPATTVPDPSCPTFVSAAATVSTTTAPVLS
ASILPAAIPASTSAVPGSIPLPAVDDTAAPPEPAPLLTATGSVSLPAAATSAASTLDALP
AGCVSSAPVSAVPANCLFPAALPSTAGAISRFIWWSGILSPLNDLQ,
- (iv) PCRAGRRVPWAASLIHSRFLMDNKAAGMVNRARLHITTSKVLTLSSSSHPTPSNH
RPRPLMPNLRISSSHSLNHHSSSPLSLHTPSSHPSLHISSPRLHTPPSSRRHSSTPRASPPT
HSHRLSLLTSSSNLSSQHPRRSPSRLRILSPSLSSPSKLPPISSASLHRRSYLKIHLGLRHP
QPPQ,
- (v) RTNPTVRMRPHCVPFWTGRILLPSAASVCPIPFACHLCQAMTLRCPNTQGCCSSWA
S, または
- (vi) TNQALPKIEVICRGTPRCPTVPPSPAQPYLRVSLPEDRYTQAWAPTSRTPWGAMVPR
GVSMABKVATPGSQTIMPCPMPTTPVQAWLEA

である A R I D 1 A ;

(c) C_z が

【化 1 8 9】

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

である 2 M ;

(d) C_z が

【化 1 9 0】

- (i) RSACVTVKGPLASVGRHSLSKQDCKFLPFWGFLEEFLLC,
- (ii) IQWGTTTAPRPIRPPFLESKQNCSEHPTPLASEDRRETGLFLPSAAQKMKAHFLKT
WFRSNPTKTKKARFSTASLAKELTHPLLVSLLLKEKQDG,
- (iii) PTDPFLGLRLGLHLQKVFIHQSHAEYSGAPPPPPAPSGLRFWNPSRIAHISQLLSWPQKT
EERLGYSSHQLPRK,
- (iv) FCCSCCFFGGERWSKSPYCPQRMTPGTTFITMMKKEAEKRTRTLT, または
- (v) WRRNCKAPVSLRKSQVTPARSSPARPDTRRLPSLGVPGQPWALGAAASRRCCCC
RSPLGSARSRSATLALTPRATRSRCPGATWREAASWAE

である C D H 1 ;

(e) C_z が

【化 1 9 1】

- (i) PGRPLQTHVLPEPHLALQPLQPHADHAHADAPAIQPVLWTTPLQHGHHRHGLEPCSM
LTGPPARVPAVPFDLHFCRSSIMKPKRDGYMFLKAESKIMFATLQRSSLWCLCSNH;
または
- (ii) PRPRRCTRHPACPLDHTTPPAWSPPWVRALLDAHRAPSESPCSPFRLAFLQEYHEA

である G A T A 3 ;(f) C_z が

【化 1 9 2】

TRRCHCCPHLRSHPCPHHLRNHPRPHHLRHHACHHHLRNCPPHFLRHCTCPGRWRNRPS
LRRRLSLLCLPHLNHHLFLHWRSRPCLHRKSHPHLLHLRRLYPHHLKHRPCPHHLKNLLCP
RHLRNCPLPRHLKHLACLHHLRSHPCPLHLKSHPCPLHRRHLVCSHHLKSLCPLHLRSLPF
PHHLRHHACPHHLRTRLCPPHHLKNHLCPPHLRYRAYPPCLWCHACLHRLRNLPCHRLRS
LPRPLHLRLHASPHHLRTPPHPHHLRTHLLPHHRRTRSCPCRWRSHPCCHYLRSRNSAPGPR
GRTCHPGLRSRTCPPGLRSHTYLRLRSHTCPSLSRSHAYALCLRSHTCPPRLRDHICPLSLR
NCTCPPRLRSRTCLLCLRSHACPPNLRNHTCPSLSRSHACPPGLRNRIPLSLRSHPCPLGLK
SPLRSQANALHLRSCPCSLPLGNHPYLPCLSQPCLSLGNHLCPLCPRSCRCPHLGSHPCRLS

である M L L 2 ;(g) C_z が

【化 1 9 3】

- (i) SWKGTNWCNDMCIFITSGQIFKGTRGPRFLWGSKDQRQKGSNYSQSEALCVLL,
(ii) KRTKCFTFG,
(iii) PIFIQTLLLWDFLQKDLKAYTGILMM,
(iv) QKMILTKQIKTKPTDTFLQILR,
(v) GFWIQSIKTTTRYTIFVLKDIMTPPNLIAELHNILLKTITHHS,
(vi) NYSNVQWRNLQSSVCGLPAKGEDIFLQFRTHTTGRQVHVL, または
(vii) YQSRVLPQTEQDAKKGQNVSLLGKYILHTRTRGNLRKSRKWKSM

である P T E N ;(h) C_z が

【化 1 9 4】

- (i) SSQNARGCSPRGPC TSSSYTG GPCTSP LLAPVIFCPFPENLPGQLRFPSGLLAFWDSQV
CDLHVLPCPQQDVLPTGQDLPCA AVG,
- (ii) GAAPTMSAAQIAMVWP LLSEWKEICVWSIWM TETLFDIVWWCPMSRLRLALT V
PPSTTTTCVTVPAWAA,
- (iii) TGGPSSPSSH WKTPVVIYWDGTALRCVFVPVLGETGAQRKRISARKGSLTTSC PQGA
LSEHCPTTPAPLPSQRRNHWMENISPF RSVGVSA SRCSES,
- (iv) FHTPARHPRPRHGLQAVTAHDGGCEALPPP,
- (v) CCPRTILNNGSLKTQVQMKLPECQRLLPWPLHQQLLHRRPLHQPPP GPCHLLSLPRK
PTRAA TVSVWAS CILGQPSL,
- (vi) VRKHFQTYGNYFLKTTFCPPCRPKQWMI, または
- (vii) LARTPLPSTRCFANWPRPALCSCGLIPHRPAPASAPWPSTSSHST

である T P 5 3 ;

(i) C_z が

【化 1 9 5】

- (i) ELQETGHRQVALRRSGRPPKCAERPGAADTGAHCTSTDGRLKISVETYTVSSQLLMV
LMSLDLDTGLVPSLVSKCLILRVK,
- (ii) KSDASRLSGA,
- (iii) RTAYFCQYHTASVYSERAMPPGCPEPSQA,
- (iv) TRASPPRSSSAIAVRASCCPYGSTSTASRSPTQRCRLARAAASTATEVTFGSSEM QGH
TMGFWLTKLNYLCHLSMLTDSLFLPISHCQCIL,
- (v) SSLRITGDWTSSGRSTKIWKTTQMCRKTWSG, または
- (vi) RRRRGGVGRRGVRPGRVRPGGTGRRGGDGGRAAAARAALGELARALPGHLLQSQS
ARRAARMAQLRRRAAALPNAAAWHGPPHPQLPRSPALQRCRDTRWASG

である V H L ;

(j) A_x B_y C_z が

【化 1 9 6】

- (i) GVEPCYGD KDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDR TDCVEKKRQP, または
- (ii) GVEPCYGD KDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDR TDCVEKKTALKYIF
VAVRAICVMKSFLIFRRWKSHSPLQIQLHLSHPITTS CSIPWCHLC

である A C V R 2 A ;

(k) A_x B_y C_z が

【化 1 9 7】

TAEAVNVAIAAPPSEGEANAELCRYLSKVLELRKSDVVL D K V G L A L F F F F F E T K S C S V A Q A
GVQWRSLGSLQPPPPGFKLFSCLSFLSSWDYRRMP PCLANFCIFNRDGVSPCWSGWS

である C 1 5 O R F 4 0 ;

(l) A_x B_y C_z が

【化 1 9 8】

- (i) LSVIIFFFVYIWHWALPLILNNHHICLMSSIILDCNSVRQSIMSVCFFFSVIFSTRCLTDS
RYPNICWFK, または
- (ii) LSVIIFFFVYIWHWALPLILNNHHICLMSSIILDCNSVRQSIMSVCFFFCYILNTMFDR

である C N O T 1 ;

(m) $A_x B_y C_z$ または C_z が

【化 1 9 9】

VLVLSCDLITDVALHEVVDLFRAYDASLAMLMRKGQDSIEPVPQGKGKKQWSSVTSLE
WTAQERGCSSWLMKQTWMKSWSLRDPSYRSILEYVSTRVLWMPSTV

である E I F 2 B 3 ;

(n) $A_x B_y C_z$ または C_z が

【化 2 0 0】

SIQVMRAQMNIQSVEGQPLARRPRATGR TKRCQPRDVT KKT CNSNDGKKREWEKRKQIL
GGGGKYKEYFLKRILIRKAMTVLAGDKKGLGRFMRCVQSETKAVSLQLPLGR

である E P H B 2 ;

(o) $A_x B_y C_z$ が

【化 2 0 1】

- (i) LDFLGEFATDIRTHGVHMLNHQGRPSGDAFIQMK SADRAFMAAQCHKKKHEGQI
C, または
- (ii) LDFLGEFATDIRTHGVHMLNHQGRPSGDAFIQMK SADRAFMAAQCHKKT

である E S R P 1 ;

(p) $A_x B_y C_z$ が

【化 2 0 2】

GALCKDGRFRSDIGEFEWKLKEGHKKIYGKQSMVDEVSGKVLEMDISKKKHYNRKISIKK
LNRMKVPLMKLITRV

である F A M 1 1 B ;

(q) $A_x B_y C_z$ が

【化 2 0 3】

RERAQLLEEQEKTLSKLQE QARVLKER CQGESTQLQNEIQKLQKTLKKKPRDICRIS

である G B P 3 ;

(r) $A_x B_y C_z$ が

【化 2 0 4】

- (i) VNTLKEGKRLPCPPNCPDEVYQLMRKCWEFQPSNRTSFQNLIEGFEALLKTSN または
- (ii) CRPVTPSCKELADLMTRCMNYDPNQRPFFRAIMRDINKLEE QNPDI VSEKNQQLKWT
PHILKSAS

である J A K 1 ;

(s) A_x B_y C_z が
【化 2 0 5】

- (i) DDHDVLSFLTFLTEPGKEPPTPDKEISEKEKEKYQEFEHFQQELDKKKRGIPGPPR
PPRAACGGNI, または
- (ii) DDHDVLSFLTFLTEPGKEPPTPDKEISEKEKEKYQEFEHFQQELDKKKRNSRRATP
TSKGSLLRRKYLRV

である L M A N 1 ;
(t) A_x B_y C_z が
【化 2 0 6】

- (i) TKSTLIGEDVNPLIKLDDAVNVDEIMTDTSTSYLLCISENKENVRDKKKGQHFWHC
GSAACHRRGCV, または
- (ii) LYTKSTLIGEDVNPLIKLDDAVNVDEIMTDTSTSYLLCISENKENVRDKKRATFLLAL
WECSLPQARLCLIVSRITLLLVQS

である M S H 3 ;
(u) A_x B_y C_z が
【化 2 0 7】

- (i) LPPPKLTDPRLLYIGFLGYCSGLIDNLIRRRPIATAGLHRQLLYITAFFFCWILSCKT, または
- (ii) SLPPPKLTDPRLLYIGFLGYCSGLIDNLIRRRPIATAGLHRQLLYITAFFLLDIIL

である N D U F C 2 ;
(v) A_x B_y C_z が
【化 2 0 8】

NQSGGAGEDCQIFSTPGHPKMIYSSSNLKTPSKLCSGSKSHDVQEVLKKKTGSNEVTTRYE
EKKTGSSVRKANRMPKDVNIQVRKKQKHETRRKSKYNEDFERAWREDLTIKR

である R B M 2 7 ;
(w) A_x B_y C_z が
【化 2 0 9】

- (i) MAPVKKL VVKGGKKKEASSEVHS, または
- (ii) MAPVKKL VVKGGKKRSKF

である R P L 2 2 ;
(x) A_x B_y C_z が
【化 2 1 0】

- (i) MPSHQGAEQQQQHHVFISQVVTEKEFLSRSDQLQQAVQSQGFINYCQKKN, または
- (ii) MPSHQGAEQQQQHHVFISQVVTEKEFLSRSDQLQQAVQSQGFINYCQKKLMLLRL
NLRKMCMPF

である S E C 3 1 A ;
(y) A_x B_y C_z が

【化 2 1 1】

- (i) AEVFEKEQSICAAEEQPAEDGQGETNKNRTKGGWQQKSKGPKKTAKSKKKETFKKK
TYTCAITTVKATETKAGKWSRWE, または
- (ii) MAEVFEKEQSICAAEEQPAEDGQGETNKNRTKGGWQQKSKGPKKTAKSKKRNL

である $S E C 6 3$;

$(z) A_x B_y C_z$ が

【化 2 1 2】

NIMEIRQLPSSHALEAKLSRMSYPVKEQESILKTVGKLTATQVAKISFFFALCGFWQICHKK
HFQTHKLL

である $S L C 3 5 F 5$;

$(a a) A_x B_y C_z$ が

【化 2 1 3】

- (i) YEKKKYYDKNAIAITNISSSDAPLQPLVSSPSLQAAVDKNKLEKEKEKKKGREKERK
GARKAGKTTYS, または
- (ii) KYEKKKYYDKNAIAITNISSSDAPLQPLVSSPSLQAAVDKNKLEKEKEKKRKRKREK
RSQKSRQNLQLKSCRRKISNWSLKKVPALKKLRSPWLWIF

である $S M A P 1$;

$(b b) A_x B_y C_z$ が

【化 2 1 4】

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

である $T F A M$;

$(c c) A_x B_y C_z$ が

【化 2 1 5】

- (i) KPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKAW, または
- (ii) EKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKSLVRLSS
CVPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC

である $T G F B R 2$;

$(d d) A_x B_y C_z$ が

【化 2 1 6】

VPSKYQFLCSDHFTPDSLDIRWGIRYLKQTA VPTIFSLPEDNQGDPSKKNPRRK TWKMRK
KYAQKPSQKNHLY

である $T H A P 5$;

$(e e) A_x B_y C_z$ が

【化 2 1 7】

GTTEEMKYVLGQLVGLNSPNSILKAAKTLYEHYSGGESHNSSSSKTFEKKGEKNDLQLFV
MSDTTYKIYWTVILLNPCGNLHLKTTSL

である T T K ; および
(f f) A_x B_y C_z が

【化 2 1 8】

QQLIRETLISWLQAQMLNPQPEKTFIRNKAAQVFALLFVTEYLTkWPKFFLTFSQ

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_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 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パリア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_x および少なくとも 1 つの C_z 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_y 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_x B_y C_z は

【化 2 1 9】

ERAEWRENIREQQKKCFRSFSLTSVELQMLTNSCVKLQTVHSIPLTINKEEALQRPVAS
DFEPQGLSEAARWNSKENLLAGPSENDPNLFVALYDFVASG

であり、または

(i i) y は 1 であり、A_x B_y C_z は

【化 2 2 0】

ELQMLTNSCVKLQTVHSIPLTINKEDDESPGLYGFLNVIVHSATGFKQSSKALQRPVAS
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_x B_y C_z は

【化 2 2 1】

ISNSWDAHLGLGACGEAEGLGVQGAEEEEEEEEEEGAGVPACPPKGPELFLIFPAEPA
QASGPYVEIIEQPKQRMFRYKCEGRSAGSIPGERSTD

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、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 2 2】

LQRLDGMGCLEFDEERAQQEDALAQQAFEEARRRTREFEDRDRSHREEMEVHELEKSKRA
LETQMEEMKTQLEEELEDELQATEDAKLRLEVMQALKGQF

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、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 2 3】

KGSFPENLRHLKNTMETIDWKVFESWMHHWLLFEMSRHSLEQKPTDAPPKAGVPNKP GIP
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、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 2 4】

LPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQLQDKFEHLK
MIQQEEIRKLEEEKKQLEGEIIDFYKMKAASEALQTQLSTD

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、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 2 5】

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKGNYVVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGV
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、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 2 6】

SWENSDDSRNKLSKIPSTPKLIPKVTKTADKHKDVINQAKMSTREKNSQVYRRKHQELQA
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、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 2 7】

EGHRMDKPANCTHDLYMIMRECWHAAAPSQRPTFKQLVEDLDRVLTVTSTDVKATQEENR
ELRSRCEELHGKNLELGKIMDRFEEVVYQAMEEVQKQKELS

であり、

(h) 前記第 1 の天然ポリペプチドが N A 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 T 6 遺伝子によってコードされ、 y は少なくとも 1 であり、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 2 8】

RDNTLLRRVELFSLSRQVARESTYLSLKGSRHPEELGGPPLKKLKQEATSKSQIMSLWG
LVSKMPPEKVQRLYVDFPQHLRHLLGDWLESQPWEFLVGSDAFCC

であり；

(i) 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、
(i) 前記第 1 の天然ポリペプチドが N D R G 1 遺伝子によってコードされ、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 2 9】

MSREMQDVDLAEVKPLVEKGETITGLLQEFDVQEALSVVSEDQSLFECAYGTPHLAK
TEMTASSSSDYGQTSKMSPRVPQQDW

であり、または

(i i) 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、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 3 0】

MALNSEALSVVSEDQSLFECAYGTPHLAKTEMTASSSSDYGQTSKMSPRVPQQDW

であり；

(j) 前記第 1 の天然ポリペプチドが P M L 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 A R A 遺伝子によってコードされ、 y は 1 であり、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 3 1】

- (i) VLDMHGFLRQALCRLRQEEPQSLQAAVRTDGFDEFKVRQLQDLSSCITQGKAIETQSSS
SEEIVSPSPPLPRIYKPCFVCQDKSSGYHYGVSAEGCKG, または
(ii) RSSPEQPRPSTSKAVSPPHLDGPPSPRSPVIGSEVFLPNSNHVASGAGEAAIETQSSSSEE
IVPSPSPPLPRIYKPCFVCQDKSSGYHYGVSAEGCKG

であり；

(k) 前記第 1 の天然ポリペプチドが R U N X 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 C B F A 2 T 1 (R U N X 1 T 1) 遺伝子によってコードされ、 y は
1 であり、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 3 2】

VARFNDLRFVGRSGRGKSFTLTITVFTNPPQVATYHRAIKITVDGPREPRNRTEKHSTMPDS
PVDVKTSRLTPPTMPPPTTQGAPRTSSFTPTTLTNGT

であり；

(l) 前記第 1 の天然ポリペプチドが A R - v 7 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、 $A_x B_y C_z$ は

【化 2 3 3】

SCKVFFKRAAEGKQKYLCA SRNDCTIDKFRRKNCPSCRLRKCYEAGMTLGEKFRVGNCKH
LKMTRP

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：

$A_x B_y C_z$

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 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_z 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_y および / もしくは少なくとも 1 つの C_z 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、

$A_x B_y C_z$ は

【化 2 3 4】

MAGAPPPASLPPCSLISDCCASNQRDSVGVGPSEPGNNIKICNESASRK

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、 $A_x B_y C_z$ は

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、 $A_x B_y C_z$ は

は

【化 2 3 6】

RLKEVFQTKIQEFRKACYTLTGYQIDITTENQYRLTSLYAEHPGDCLIFKL RVP GSSVLVTVP
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、 $A_x B_y C_z$ は
【化 2 3 7】

AEVLKQVIRQSAGQKTTCTGQGLGEPWERRPPPLDESERDGGSEDQVEDPALSALLLRPRPPRPE
VGAHQDEQAAQAGADPRLGAQPACRGLPGLLTVPQPEPLAPPSSAA

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 2 1)

MHC クラス I に約 5 0 n M またはそれ未満の結合親和性で結合する、項目 1 9 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 2 2)

約 8 から約 3 0 アミノ酸長である、項目 1 から 2 1 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 2 3)

約 8 から約 2 5 アミノ酸長である、項目 2 2 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 2 4)

約 1 5 から約 2 4 アミノ酸長である、項目 2 3 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 2 5)

約 9 から約 1 5 アミノ酸長である、項目 2 3 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 2 6)

MHC クラス II に結合する、項目 1 から 1 7 および 2 2 から 2 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 2 7)

MHC クラス II に 1 0 0 0 n M またはそれ未満の結合親和性で結合する、項目 2 6 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 2 8)

MHC クラス I に約 5 0 0 n M またはそれ未満の結合親和性で結合する、項目 2 7 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 2 9)

隣接するアミノ酸をさらに含む、項目 1 から 2 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 3 0)

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 2 9 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 3 1)

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 3 2)

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 3 3)

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 3 4)

ポリグリン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 3 3 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 3 5)

前記第 2 のネオ抗原性ペプチドが M H C クラス I またはクラス I I に約 1 0 0 0 n M 未満の結合親和性で結合する、項目 3 3 または 3 4 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 3 6)

前記第 2 のネオ抗原性ペプチドが M H C クラス I またはクラス I I に約 5 0 0 n M 未満の結合親和性で結合する、項目 3 5 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 3 7)

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 (H L A) - A 、 - B 、 - C 、 - D P 、 - D Q または - D R に結合する、項目 3 5 または 3 6 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 3 8)

前記単離されたネオ抗原性ペプチドがクラス I H L A に結合し、前記第 2 のネオ抗原性ペプチドがクラス I I H L A に結合する、項目 3 5 から 3 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 3 9)

前記単離されたネオ抗原性ペプチドがクラス I I H L A に結合し、前記第 2 のネオ抗原性ペプチドがクラス I H L A に結合する、項目 3 5 から 3 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 4 0)

i n v i v o 半減期、細胞標的化、抗原取り込み、抗原プロセッシング、M H C 親和性、M H C 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 3 5 から 3 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 4 1)

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、P E G 化、ポリシアル化、H E S 化、組換え P E G 模倣物、F c 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 4 0 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 4 2)

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 4 0 または 4 1 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 4 3)

前記抗原提示細胞が樹状細胞である、項目 4 2 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 4 4)

前記樹状細胞が、D E C 2 0 5 、X C R 1 、C D 1 9 7 、C D 8 0 、C D 8 6 、C D 1 2 3 、C D 2 0 9 、C D 2 7 3 、C D 2 8 3 、C D 2 8 9 、C D 1 8 4 、C D 8 5 h 、C D 8 5 j 、C D 8 5 k 、C D 8 5 d 、C D 8 5 g 、C D 8 5 a 、C D 1 4 1 、C D 1 1 c 、C D 8 3 、T S L P 受容体、C l e c 9 a または C D 1 a マーカーを使用して標的化される、項目 4 3 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 4 5)

前記樹状細胞が前記 C D 1 4 1 、D E C 2 0 5 、C l e c 9 a または X C R 1 マーカーを使用して標的化される、項目 4 4 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 4 6)

前記樹状細胞が自家細胞である、項目 4 2 から 4 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 4 7)

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 4 2 から 4 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 4 8)

前記 T 細胞が自家 T 細胞である、項目 4 7 に記載の単離されたネオ抗原性ペプチド。

(項目 4 9)

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 4 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 5 0)

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 4 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 5 1)

項目 1 から 5 0 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 i n v i v o 送達系。

(項目 5 2)

細胞透過性ペプチド、ナノ粒子封入、ウイルス様粒子、リボソームまたはこれらの任意の組合せを含む、項目 5 1 に記載の送達系。

(項目 5 3)

前記細胞透過性ペプチドが T A T ペプチド、単純ヘルペスウイルス V P 2 2、トランスポーター、A n t p またはこれらの任意の組合せである、項目 5 2 に記載の送達系。

(項目 5 4)

項目 1 から 5 0 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 5 5)

抗原提示細胞である、項目 5 4 に記載の細胞。

(項目 5 6)

樹状細胞である、項目 5 5 に記載の細胞。

(項目 5 7)

自家細胞である、項目 5 4 から 5 6 のいずれか一項に記載の細胞。

(項目 5 8)

T 細胞に結合する、項目 5 4 から 5 7 のいずれか一項に記載の細胞。

(項目 5 9)

前記 T 細胞が自家 T 細胞である、項目 5 8 に記載の細胞。

(項目 6 0)

項目 1 から 5 0 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 6 1)

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 1 0 個、少なくとも 1 1 個、少なくとも 1 2 個、少なくとも 1 3 個、少なくとも 1 4 個、少なくとも 1 5 個、少なくとも 1 6 個、少なくとも 1 7 個、少なくとも 1 8 個、少なくとも 1 9 個、少なくとも 2 0 個、少なくとも 2 1 個、少なくとも 2 2 個、少なくとも 2 3 個、少なくとも 2 4 個、少なくとも 2 5 個、少なくとも 2 6 個、少なくとも 2 7 個、少なくとも 2 8 個、少なくとも 2 9 個、少なくとも 3 0 個、少なくとも 4 0 個、少なくとも 5 0 個、少なくとも 6 0 個、少なくとも 7 0 個、少なくとも 8 0 個、少なくとも 9 0 個または少なくとも 1 0 0 個の前記単離されたネオ抗原性ペプチドを含む、項目 6 0 に記載の組成物。

(項目 6 2)

約 2 個から約 2 0 個のネオ抗原性ペプチドまたは約 2 個から約 3 0 個のネオ抗原性ペプチドを含む、項目 6 1 に記載の組成物。

(項目 6 3)

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 6 1 または 6 2 に記載の組成物。

(項目 6 4)

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 1 0 個、少なくとも 1 1 個、少なくとも 1 2 個、少なくとも 1 3 個、少なくとも 1 4 個、少なくとも 1 5 個、少なくとも 1 6 個、少なくとも 1 7 個、少なくとも 1 8 個、少なくとも 1 9 個、少なくとも 2 0 個、少なくとも 2 1 個、少なくとも 2 2 個、少なくとも 2 3 個、少なくとも 2 4 個または少なくとも 2 5 個、少なくとも 2 6 個、少なくとも 2 7 個、少なくとも 2 8 個、少なくとも 2 9 個、少なくとも 3 0 個、少なくとも 4 0 個、少なくとも 5 0 個、少なくとも 6 0 個、少なくとも 7 0 個、少なくとも 8 0 個、少なくとも 9 0 個または少なくとも 1 0 0 個の追加のネオ抗原性ペプチドをさらに含む、項目 6 0 から 6 3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 6 5)

約 4 個から約 2 0 個の追加のネオ抗原性ペプチド、約 4 個から約 3 0 個の追加のネオ抗原性ペプチドを含む、項目 6 4 に記載の組成物。

(項目 6 6)

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 6 0 から 6 5 のいずれかに記載の組成物。

(項目 6 7)

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 6 6 に記載の組成物。

(項目 6 8)

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 6 7 に記載の組成物。

(項目 6 9)

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 6 7 または 6 8 に記載の組成物。

(項目 7 0)

項目 1 から 5 0 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 7 1)

D N A である、項目 7 0 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目 7 2)

R N A である、項目 7 0 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目 7 3)

前記 R N A が自己増幅 R N A である、項目 7 2 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目 7 4)

前記 R N A 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 7 2 または 7 3 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目 7 5)

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、G C 含有量の増大、改変ヌクレオチドの組み込み、5 ' - c a p または c a p 類似体の組み込み、および / またはアンマスキポリ A 配列の組み込みである、項目 7 4 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目 7 6)

項目 7 0 から 7 5 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 RNA 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ュ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

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抗原認識部分を含むキメラ抗原受容体。

(項目107)

CD3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、CD28、4-1BB、ICOS、OX40、ITAMまたはFcγR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)

CD3ゼータ、CD28、CTLA-4、ICOS、BTLA、KIR、LAG3、CD137、OX40、CD27、CD40L、Tim-3、A2aRまたはPD-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(TCR)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)

CD8⁺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CD8⁺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 1 1 6 から 1 1 9 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 2 1)

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 1 1 6 から 1 2 0 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 2 2)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが前記対象の H L A タンパク質に結合する、項目 1 1 6 から 1 2 1 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 2 3)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが前記対象の H L A タンパク質に 5 0 0 n M 未満の IC_{50} で結合する、項目 1 1 6 から 1 2 2 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 2 4)

活性化 C D 8 ⁺ T 細胞が前記抗原提示細胞から分離される、項目 1 1 6 から 1 2 3 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 2 5)

前記抗原提示細胞が樹状細胞または C D 4 0 L 増殖 B 細胞である、項目 1 1 6 から 1 2 4 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 2 6)

前記抗原提示細胞が非形質転換細胞である、項目 1 1 6 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 2 7)

前記抗原提示細胞が非感染細胞である、項目 1 1 6 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 2 8)

前記抗原提示細胞が自家である、項目 1 1 6 から 1 2 7 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 2 9)

前記抗原提示細胞がそれらの表面から内在性 M H C 関連ペプチドを剥離するために処置されている、項目 1 1 6 から 1 2 8 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 3 0)

前記内在性 M H C 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 2 6 で培養するステップを含む、項目 1 2 9 に記載の T 細胞。

(項目 1 3 1)

前記内在性 M H C 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 1 2 9 に記載の T 細胞。

(項目 1 3 2)

前記抗原提示細胞が、項目 1 から 5 0 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 1 1 6 から 1 3 1 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 3 3)

パルス処理ステップが、項目 1 から 5 0 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 μ g / m l 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 1 3 2 に記載の T 細胞。

(項目 1 3 4)

単離された T 細胞の抗原提示細胞に対する比が、約 3 0 : 1 から 3 0 0 : 1 の間である、項目 1 1 6 から 1 3 3 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 3 5)

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、I L - 2 および I L - 7 の存在下でなされる、項目 1 1 6 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 3 6)

前記 M H C ペプチドの前記 M H C が M H C クラス I またはクラス I I である、項目 1 1 6 から 1 3 5 のいずれか一項に記載の T 細胞。

(項目 1 3 7)

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 5 0 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 1 3 8)

前記 T 細胞が C D 8 ⁺ 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 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 3 9)

対象由来の前記 T 細胞の集団が前記対象由来の C D 8 ⁺ T 細胞の集団である、項目 1 3 7 または 1 3 8 に記載の方法。

(項目 1 4 0)

項目 1 から 5 0 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 1 3 7 から 1 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 1)

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 1 3 7 から 1 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 2)

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 1 3 7 から 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 3)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが前記対象の H L A タンパク質に結合する、項目 1 3 7 から 1 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記対象特異的ネオ抗原性ペプチドが前記対象の H L A タンパク質に 5 0 0 n M 未満の I C ₅₀ で結合する、項目 1 3 7 から 1 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 5)

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 1 3 7 から 1 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 6)

前記活性化 T 細胞を項目 1 から 5 0 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 1 3 7 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記抗原提示細胞が樹状細胞または C D 4 0 L 増殖 B 細胞である、項目 1 3 7 から 1 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 8)

前記抗原提示細胞が非形質転換細胞である、項目 1 3 7 から 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 9)

前記抗原提示細胞が非感染細胞である、項目 1 3 7 から 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 0)

前記抗原提示細胞が自家である、項目 1 3 7 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 1)

前記抗原提示細胞がそれらの表面から内在性 M H C 関連ペプチドを剥離するために処置されている、項目 1 3 7 から 1 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 2)

前記内在性 M H C 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 2 6 で培養するステップを含む、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 3)

前記内在性 M H C 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 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 4)

前記抗原提示細胞が項目 1 から 5 0 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 1 3 7 から 1 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 5)

パルス処理ステップが、項目 1 から 5 0 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 $2 \mu\text{g} / \text{m l}$ 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 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 6)

単離された T 細胞の抗原提示細胞に対する比が約 3 0 : 1 から 3 0 0 : 1 の間である、項目 1 3 7 から 1 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 7)

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、I L - 2 および I L - 7 の存在下でなされる、項目 1 3 7 から 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 8)

前記 M H C ペプチドの前記 M H C が M H C クラス I またはクラス I I である、項目 1 3 7 から 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 9)

項目 1 3 7 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法によって産生された活性化腫瘍特異的 T 細胞を含む組成物。

(項目 1 6 0)

対象におけるがんを処置する方法であって、項目 1 1 6 から 1 3 6 のいずれか一項に記載の、または項目 1 3 7 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法によって産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 1 6 1)

前記投与するステップが、約 10^6 から 10^{12} 、約 10^8 から 10^{11} または約 10^9 から 10^{10} 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 1 6 0 に記載の方法。

(項目 1 6 2)

項目 1 1 4 から 1 6 1 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 1 6 3)

前記 T C R が主要組織適合性複合体 (M H C) クラス I またはクラス I I 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 1 6 2 に記載の核酸。

(項目 1 6 4)

項目 1 0 6 から 1 1 3 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 1 6 5)

前記抗原認識部分が主要組織適合性複合体 (M H C) クラス I またはクラス I I 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 1 6 4 に記載の核酸。

(項目 1 6 6)

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 1 6 4 に記載の核酸。

(項目 1 6 7)

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 1 6 4 から 1 6 6 のいずれかに記載の核酸。

(項目 1 6 8)

項目 1 から 5 0 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 5 0 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 1 6 9)

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 1 6 8 に記載の抗体または抗体断片。

(項目 1 7 0)

(a) 前記天然ポリペプチドが 2 M 遺伝子によってコードされ、C_z は

【化 2 3 8】

(i) RMERELKKWSIQTCLSARTGLSISCTTLNSPPLKKMSMPAV, または

(ii) LCSRYSLFLAWRLSSVLQRFRFTHVIQRMESQIS

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_x B_y C_z は

【化 2 3 9】

IPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFGCLL
DYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAA

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_x B_y C_z は

【化 2 4 0】

MIKEGSMSEDEFIEEAKVMMNLSHEKLVQLYGVCTKQRPIFIITEYMANGSLLNYLREM
RHRFQTQQLLEMCKDVCEAMEYLESKQFLHRDLAARNCLVND

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_x B_y C_z は

【化 2 4 1】

- (i) HLMAGAGLTQQQHQRQAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYGLLL
EMLDAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE,
- (ii) NQGKCEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEFVCLKSILLNSGVYTFLPSTLKSL
EEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTQQQHQRQAQLLLILSH,
- (iii) IHLMAKAGLTQQQHQRQAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLCDLLL
EMLDAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE,
- (iv) IHLMAKAGLTQQQHQRQAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLNDLLL
EMLDAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE, または
- (v) IHLMAKAGLTQQQHQRQAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLSDLLL
EMLDAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE

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 2 4 2】

GSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGLGSPYVSRL
LGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRRGLGSQDLLNWC

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 2 4 3】

- (i) PGRPLQTHVLPEPHLALQPLQPHADHAHADAPAIQPVLWTTPLQHGHRHGLEPCS
MLTGPPARVPAVPFDLHFCRSSIMKPKRDGYMFLKAESKIMFATLQRSSLWCLCSN
H, または
- (ii) PRPRRCTRHPACPLDHTTPPAWSPPWVRALLDAHRAPSESPCFRLAFLQEYHE
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 2 4 4】

MALNSEALSVVSEDQSLFECAYGTPHLAKTEMTASSSSDYGQTSKMSPRVPQQDW

である、項目 1 6 8 または 1 6 9 に記載の抗体または抗体断片。

(項目 1 7 1)

二重特異性抗体または抗体断片である、項目 1 6 8 から 1 7 0 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

(項目 1 7 2)

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 1 7 1 に記載の抗体または抗体断片。

(項目 1 7 3)

項目 1 6 2 から 1 7 2 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 1 7 4)

T細胞、腫瘍浸潤リンパ球、NK-T細胞、TCR発現細胞、CD4⁺T細胞、CD8⁺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CRISPR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ICLC、STINGアゴニスト、1018ISS、アルミニウム塩、Amplivax、AS15、BCG、CP-870,893、CpG7909、CyaA、dSLIM、GM-CSF、IC30、IC31、Imiquimod、ImuFact IMP321、IS Patch、ISS、ISCO MATRIX、JuvImmune、LipoVac、MF59、モノホスホリルリビドA、Montanide IMS1312VG、Montanide ISA206VG、Montanide ISA50V2、Montanide ISA51VG、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ISA-TLR2アゴニスト、ONTAK、Peptel（登録商標）ベクター系、PLG微小粒子、レシキモド、SRL172、ピロソームおよび他のウイルス様粒子、YF-17D、VEGF trap、R848、ベータグルカン、Pam3Cys、Pam3CSK4、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QS21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_zは

【化245】

(i) RMERELKKWSIQTCLSARTGLSISCTTLNSPPLKKMSMPAV, または

(ii) LCSRYSLFLAWRLSSVLQRFRFTHVIQQRMESQIS

であり；

（b）前記天然ポリペプチドがEGFR遺伝子によってコードされ、A_xB_yC_zは

【化246】

IPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFGCLL
DYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAA

であり；

（c）前記天然ポリペプチドがBTK遺伝子によってコードされ、A_xB_yC_zは

【化247】

MIKEGSMSEDEFIEEAKVMMNLSHEKLVQLYGVCTKQRPIFIITEYMANGSLLNYLREM
RHRFQTQQLLEMCKDVCEAMEYLESKQFLHRDLAARNCLVND

であり；または

（d）前記天然ポリペプチドがESR1遺伝子によってコードされ、A_xB_yC_zは

【化 2 4 8】

- (i) HLMAKAGLTLQQQHQR LAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYGLLL
EMLDAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE,
- (ii) NQGKCEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEFVCLKSIILLNSGVYTFLPSTLKSL
EEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQR LAQLLLILSH,
- (iii) IHLMAKAGLTLQQQHQR LAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLCDLLL
EMLDAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE,
- (iv) IHLMAKAGLTLQQQHQR LAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLNDLLL
EMLDAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE, または
- (v) IHLMAKAGLTLQQQHQR LAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLSDLLL
EMLDAHRLHAPTSRGGASVEETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGE

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 2 4 9】

GSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGLGSPYVSRL
LGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWC

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 2 5 0】

- (i) PGRPLQTHVLPEPHLALQPLQPHADHAHADAPAIQPVLTTPPLQHGHRHGLEPCS
MLTGPPARVPAVPFDLHFCRSSIMKPKRDGYMFLKAESKIMFATLQRSSLWCLCSN
H, または
- (ii) PRPRRCTRHPACPLDHTTPPAWSPPWVRALLDAHRAPSESPCSPFRLAFLQEYHE
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 2 5 1】

MALNSEALSVVSEDQSLFECAYGTPHLAKTEMTASSSSDYGQTSKMSPRVPQQDW

である、項目 1 9 2 に記載の方法。

(項目 1 9 4)

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 1 9 0 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 1 9 5)

前記対象がヒトである、項目 1 9 1 から 1 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 6)

前記対象ががんを有する、項目 1 9 5 に記載の方法。

(項目 1 9 7)

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 2 1 4)

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 2 1 2 または 2 1 3 に記載の方法。

(項目 2 1 5)

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 2 1 2 から 2 1 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 1 6)

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、ペンブ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 2 1 2 から 2 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1 7)

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 2 1 2 から 2 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1 8)

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 2 1 2 から 2 1 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 1 9)

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 2 1 2 から 2 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 0)

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 2 1 9 に記載の方法。

(項目 2 2 1)

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ブロリズマブからなる群から選択される、項目 2 1 9 に記載の方法。

(項目 2 2 2)

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 2 1 2 から 2 2 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 2 3)

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 2 2 2 に記載の方法。

(項目 2 2 4)

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 2 2 2 に記載の方法。

(項目 2 2 5)

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 2 2 2 に記載の方法。

(項目 2 2 6)

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、チェ

ッ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 2 1 2 から 2 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 7)

前記組成物が静脈内または皮下投与される、項目 1 9 1 から 2 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 8)

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 2 1 2 から 2 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 9)

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 2 c m 以内に皮下投与される、項目 2 1 2 から 2 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 0)

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 2 2 9 に記載の方法。

(項目 2 3 1)

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 1 9 1 から 2 3 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 3 2)

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 2 3 1 に記載の方法。

(項目 2 3 3)

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糸分裂剤である、項目 2 3 2 に記載の方法。

(項目 2 3 4)

前記追加の薬剤が、抗グルココルチコイド誘導腫瘍壊死因子ファミリー受容体 (G I T R) 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、C D 4 0 アゴニスト抗体もしくは抗体断片、I D O 阻害剤またはシクロホスファミドである、項目 2 3 1 に記載の方法。

(項目 2 3 5)

C D 4 ⁺ T 細胞免疫応答または C D 8 ⁺ T 細胞免疫応答を誘発する、項目 1 9 1 から 2 3 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 3 6)

C D 4 ⁺ T 細胞免疫応答および C D 8 ⁺ T 細胞免疫応答を誘発する、項目 1 9 1 から 2 3 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 3 7)

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 1 7 3 から 1 9 0 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 2 3 8)

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 2 3 7 に記載の方法。

(項目 2 3 9)

対象における T 細胞媒介性免疫応答を刺激する、項目 2 3 7 に記載の方法。

(項目 2 4 0)

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 2 3 9 に記載の方法。

(項目 2 4 1)

前記標的細胞が腫瘍細胞である、項目 2 4 0 に記載の方法。

(項目 2 4 2)

前記改変細胞が i n v i v o でトランスフェクトまたは形質導入される、項目 2 3 7

から 2 4 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 4 3)

前記改変細胞が *e x v i v o* でトランスフェクトまたは形質導入される、項目 2 3 7 から 2 4 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 4 4)

前記改変細胞が自家対象 T 細胞である、項目 2 3 7 から 2 4 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 4 5)

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 2 4 4 に記載の方法。

(項目 2 4 6)

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 2 4 5 に記載の方法。

(項目 2 4 7)

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 2 4 6 に記載の方法。

(項目 2 4 8)

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 2 4 7 に記載の方法。

(項目 2 4 9)

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 2 3 7 から 2 4 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 5 0)

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 2 3 7 から 2 4 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 5 1)

養子 T 細胞治療をさらに含む、項目 2 3 7 から 2 5 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 5 2)

前記養子 T 細胞治療が自家 T 細胞を含む、項目 2 5 1 に記載の方法。

(項目 2 5 3)

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 2 5 2 に記載の方法。

(項目 2 5 4)

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 2 5 1 または 2 5 2 に記載の方法。

(項目 2 5 5)

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 2 5 4 に記載の方法。

(項目 2 5 6)

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 2 5 1 から 2 5 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 5 7)

項目 1 7 3 から 1 9 0 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、(i i) 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 (i i i) 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 2 5 8)

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；CD 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 2 5 7 に記載の方法。

(項目 2 5 9)

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 2 5 8 に記載の方法。

(項目 2 6 0)

前記バイオマーカーが、CEA、Her-2/neu、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、PSA、CA 125、CA 19.9、CA 15.3、レプチン、プロラクチン、オステオポンチン、IGF-1、CD 98、ファスシン、sPIgR、14-3-3 エータ、トロポニン I、循環腫瘍細胞 RNA または DNA 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 2 5 9 に記載の方法。

(項目 2 6 1)

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 2 5 8 に記載の方法。

(項目 2 6 2)

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 2 5 8 に記載の方法。

(項目 2 6 3)

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 2 6 4)

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 2 6 3 に記載の方法。

(項目 2 6 5)

前記免疫調節因子またはアジュバントが、ポリ(I:C)、ポリICLC、STING アゴニスト、1018ISS、アルミニウム塩、Amplivax、AS15、BCG、CP-870,893、CpG7909、CyA、dSLIM、GM-CSF、IC30、IC31、Imiquimod、ImuFact IMP321、IS Patch、ISS、ISCOMATRIX、JuvImmune、LipoVac、MF59、モノホスホリルリポド A、Montanide IMS1312VG、Montanide ISA206VG、Montanide ISA50V2、Montanide ISA51VG、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ISA-TLR2 アゴニスト、ONTAK、Peptel (登録商標) ベクター系、PLG 微小粒子、レシキモド、SRL172、ピロソームおよび他のウイルス様粒子、YF-17D、VEGF trap、R848、ベータグルカン、Pam3Cys、Pam3CSK4、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 QS21 スチムロン、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 からなる群から選択される、項目 2 6 4 に記載の方法。

(項目 2 6 6)

前記免疫調節因子またはアジュバントがポリICLCである、項目 2 6 5 に記載の方法。

(項目 2 6 7)

前記チェックポイント阻害剤が抗 PD1 抗体または抗体断片である、項目 2 6 3 から 2 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 8)

前記抗 P D 1 抗体または抗体断片がニボルマブまたはペンブロリズマブである、項目 2 6 7 に記載の方法。

(項目 2 6 9)

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 2 6 3 から 2 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 0)

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 2 6 7 に記載の方法。

(項目 2 7 1)

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 2 6 3 から 2 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 2)

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 2 7 1 に記載の方法。

(項目 2 7 3)

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 2 6 3 から 2 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 4)

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 2 6 3 から 2 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 5)

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 2 6 3 から 2 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 6)

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 2 6 3 から 2 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 7)

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 2 6 3 から 2 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 8)

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 2 6 3 から 2 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 9)

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 c m 以内に皮下投与される、項目 2 6 3 から 2 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 0)

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 2 7 9 に記載の方法。

(項目 2 8 1)

項目 1 から 1 3 6 、 1 5 9 または 1 6 8 から 1 9 0 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 2 8 2)

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 1 9 1 から 2 5 6 のい

れか一項に記載の方法。

(項目 2 8 3)

前記がんが：前立腺がん、膀胱、肺扁平上皮、NSCLC、乳房、頭頸部、肺腺癌、GBM、神経膠腫、CML、AML、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 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 4)

前記がんが：CRC、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 1 0 8 に記載の方法。

(項目 2 8 5)

前記がんが：メラノーマ、肺扁平上皮、DLBCL、子宮、頭頸部、子宮、肝臓およびCRCからなる群から選択される、項目 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 6)

前記がんが：リンパ系がん；バーキットリンパ腫、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；MSI⁺；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；GBM、MDS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NS癌；慢性骨髄性白血病；膵臓の腺管癌；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 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 7)

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 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 8)

前記がんが：子宮頸部、頭頸部、肛門、胃、バーキ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 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 9)

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 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 0)

前記がんが：肺、CRC、メラノーマ、乳房、NSCLCおよびCLLからなる群から選択される、項目 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 1)

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 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 2)

前記がんが：膀胱尿路上皮癌(BLCA)、乳房侵襲性癌(BRCA)、乳がん、子宮頸部扁平上皮癌および子宮頸管腺癌(CESC)、慢性リンパ性白血病(CLL)、結腸直腸がん(CRC)、多形神経膠芽腫(GBM)、頭頸部扁平上皮癌(HNSC)、腎臓腎乳頭細胞癌(KIRP)、肝臓肝細胞癌(LIHc)、肺腺癌(LUAD)、肺扁平上皮癌(LUSC)、膵臓腺癌(PAAD)、前立腺がん、皮膚の皮膚メラノーマ(SKCM)、胃腺癌(STAD)、甲状腺腺癌(THCA)ならびに子宮体部類内膜癌(UCEC)からなる群から選択される、項目 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 3)

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 1 9 1 から 2 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 4)

前記がんがMSI⁺がんである、項目 2 9 3 に記載の方法。