【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和6年8月21日(2024.8.21)

【国際公開番号】WO2022/036137
【公表番号】特表2023-539056(P2023-539056A)
【公表日】令和5年9月13日(2023.9.13)
【年通号数】公開公報(特許)2023-173
【出願番号】特願2023-509799(P2023-509799)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ 39/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 35/17(2015.01)
Ａ６１Ｐ 35/00(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 5/0783(2010.01)
Ｃ０７Ｋ 14/535(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 14/525(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 14/545(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 14/56(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 16/28(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 17/00(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/12(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ 39/00 Ｂ
Ａ６１Ｋ 35/17 ＺＮＡ
Ａ６１Ｋ 39/00 Ｈ
Ａ６１Ｐ 35/00
Ｃ１２Ｎ 5/0783
Ｃ０７Ｋ 14/535
Ｃ０７Ｋ 14/525
Ｃ０７Ｋ 14/545
Ｃ０７Ｋ 14/56
Ｃ０７Ｋ 16/28
Ｃ０７Ｋ 17/00
Ｃ１２Ｎ 15/12

【手続補正書】
【提出日】令和6年8月13日(2024.8.13)
【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】
増殖させた抗原特異的Ｔ細胞のｅｘ ｖｉｖｏ集団を生成する方法であって、前記方法は、
ａ）Ｔ細胞の第１の集団を生成するために生体試料由来のＴ細胞を、抗原提示細胞（ＡＰＣ）を含む第１の細胞培養培地中で培養するステップであって、前記ＡＰＣが、ＭＨＣタンパク質との複合体においてペプチド抗原のエピトープを提示する、ステップ、
ｂ）Ｔ細胞の第２の集団を生成するためにＴ細胞の前記第１の集団を第２の細胞培養培地中で培養するステップ、

ｃ）Ｔ細胞の第３の集団を生成するためにＴ細胞の前記第２の集団からＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞を濃縮するステップ、ならびに
ｄ）増殖させた抗原特異的Ｔ細胞の前記ｅｘ　ｖｉｖｏ集団を得るためにＴ細胞の前記第３の集団を第３の細胞培養培地中で増殖させるステップ
を含み、
Ｔ細胞の前記第３の集団における抗原特異的Ｔ細胞は、Ｔ細胞の前記第１または前記第２の集団における抗原特異的Ｔ細胞と比較して少なくとも１０倍多い、
方法。
【請求項２】
濃縮するステップが、Ｔ細胞の前記第３の集団を生成するためにＴ細胞の前記第２の集団からＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞を濃縮することおよびＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃縮することをさらに含み、
濃縮することが、それぞれ抗ＣＤ１３７試薬および抗ＣＤ６９試薬を含む濃縮試薬と接触させることを含む、
請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記生体試料が、対象からの末梢血単核球（ＰＢＭＣ）の試料である、請求項１または２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４】
培養するステップの前に、前記生体試料からＣＤ１４＋細胞を枯渇させるステップをさらに含む、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
培養するステップの前に、前記生体試料からＣＤ２５＋細胞を枯渇させるステップをさらに含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
培養するステップの前に、前記生体試料からＣＤ５６＋細胞を枯渇させるステップをさらに含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
（ｉ）前記第１の細胞培養培地が、前記ペプチド抗原を含む１つもしくは複数のペプチド抗原を含み、前記第１の細胞培養培地中の前記ペプチド抗原の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第１の濃度である、または
（ｉｉ）前記ＡＰＣが、前記ペプチド抗原をコードするポリヌクレオチドを含む、
請求項１または２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記ペプチド抗原をコードする前記ポリヌクレオチドが、ＲＮＡである、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記第２の細胞培養培地に前記ペプチド抗原の前記第２の濃度である前記ペプチド抗原の濃度を補充するステップをさらに含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１０】
生体試料由来のＴ細胞を、抗原提示細胞（ＡＰＣ）を含む前記第１の細胞培養培地中で培養するステップが、前記第１の培養培地中のＦＭＳ様チロシンキナーゼ３受容体リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）の存在下で培養することを含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１１】
前記第１の細胞培養培地中の前記ペプチド抗原の前記第１の濃度が、前記第２の細胞培養培地中の前記ペプチド抗原の前記第２の濃度と少なくとも同じであるか、またはそれより高く、前記ペプチド抗原の前記第１の濃度または前記ペプチド抗原の前記第２の濃度が、１ｎＭ～１００μＭまたは１００ｎＭ～１０μＭの範囲である、請求項７に記載の方法。
【請求項１２】

前記ペプチド抗原の前記第１の濃度または前記ペプチド抗原の前記第２の濃度が、１μＭ、２μＭ、３μＭ、４μＭまたは５μＭである、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
Ｔ細胞の前記第２の集団からＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞を濃縮するステップまたはＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃縮するステップが、前記生体試料由来の前記Ｔ細胞を前記第１の細胞培養培地中で前記培養するステップの開始の少なくとも１０日後に開始する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１４】
ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞およびＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃縮するステップの少なくとも１日後に開始するＴ細胞の前記第３の集団を前記第３の細胞培養培地中で増殖させるステップをさらに含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
Ｔ細胞の前記第３の集団を前記第３の細胞培養培地中で増殖させるステップが、Ｔ細胞の前記第３の集団を漸増濃度の前記ペプチド抗原の存在下で増殖させることを含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
Ｔ細胞の前記第３の集団を前記第３の細胞培養培地中で増殖させるステップが、Ｔ細胞の前記第３の集団を前記ペプチド抗原の第３の濃度の存在下で増殖させ、その後、Ｔ細胞の前記第３の集団を前記ペプチド抗原の第４の濃度の存在下でさらに増殖させ、さらにその後、Ｔ細胞の前記第３の集団を少なくとも前記ペプチド抗原の第５の濃度の存在下で少なくとも１回さらに増殖させることを含み、前記ペプチド抗原の前記第３の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第１の濃度よりも少なくとも２倍低く、
前記ペプチド抗原の前記第３の濃度が、０．１ｎＭ～１０μＭの範囲である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
Ｔ細胞の前記第３の集団を前記ペプチド抗原の前記第４の濃度の存在下で前記さらに増殖させることが、第４の細胞培養培地においてであり、前記第３の集団を少なくとも前記ペプチド抗原の第５の濃度の存在下で少なくとも１回前記さらに増殖させることが、第５の細胞培養培地においてである、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記ペプチド抗原の前記第４の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第３の濃度よりも少なくとも１．１倍高く、前記ペプチド抗原の前記第５の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第４の濃度よりも少なくとも１．１倍高い、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記ペプチド抗原の前記第５の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第３の濃度または前記ペプチド抗原の前記第４の濃度と比べて少なくとも２倍であり、前記ペプチド抗原の前記第５の濃度が、少なくとも１０ｎＭである、請求項１７に記載の方法。
【請求項２０】
Ｔ細胞の前記第３の集団を前記第３の細胞培養培地の存在下で増殖させるステップが、前記生体試料由来の前記Ｔ細胞を前記第１の細胞培養培地中で培養するステップの開始の少なくとも１１日後に開始する、請求項１７に記載の方法。
【請求項２１】
Ｔ細胞の前記第３の集団を前記ペプチド抗原の前記第４の濃度の存在下で前記さらに増殖させるステップが、Ｔ細胞の前記第３の集団を前記第３の細胞培養培地中で増殖させるステップの少なくとも１日後に開始し、Ｔ細胞の前記第３の集団を前記ペプチド抗原の前記少なくとも第５の濃度の存在下で前記さらに増殖させるステップが、Ｔ細胞の前記第３の集団を前記第３の細胞培養培地中で増殖させるステップの少なくとも２日後に開始する、請求項１６に記載の方法。
【請求項２２】
増殖させた抗原特異的Ｔ細胞の前記ｅｘ　ｖｉｖｏ集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻

度が、Ｔ細胞の前記第１の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度よりも高く、増殖させた抗原特異的Ｔ細胞の前記ｅｘ　ｖｉｖｏ集団における抗原特異的Ｔ細胞の前記頻度が、Ｔ細胞の前記第３の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度よりも高く、
　抗原特異的Ｔ細胞の前記頻度が［前記集団における抗原特異的Ｔ細胞の数］／［前記集団におけるＴ細胞の総数］×１００であり、
　抗原特異的Ｔ細胞の前記ｅｘ　ｖｉｖｏ増殖させた集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度が、前記ペプチド抗原についてＴ細胞の前記第１の集団における抗原特異的Ｔ細胞の前記頻度よりも少なくとも１．２倍だけ高い、
請求項１または２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
　（ｉ）増殖させた抗原特異的Ｔ細胞の前記ｅｘ　ｖｉｖｏ集団またはＴ細胞の前記第３の集団が、合計1×10^{7}～1×10^{11}個の細胞を含み、
（ｉｉ）増殖させた抗原特異的Ｔ細胞の前記ｅｘ　ｖｉｖｏ集団が、活性化されたＣＤ８＋Ｔ細胞およびＣＤ４＋Ｔ細胞を含み、
（ｉｉｉ）増殖させた抗原特異的Ｔ細胞の前記ｅｘ　ｖｉｖｏ集団を得ることが、前記生体試料由来のＴ細胞を前記第１の細胞培養培地中で培養するステップから２６日もしくはそれより短い時点で生じる、
請求項１または２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
　がんの処置を必要とする対象におけるがんの処置における使用のための医薬組成物であって、合計1×10^{7}～1×10^{11}個の細胞を含む、請求項１または２のいずれか一項に記載の増殖させた抗原特異的Ｔ細胞のｅｘ　ｖｉｖｏ集団を含む細胞の集団を含み、増殖させた抗原特異的Ｔ細胞の前記ｅｘ　ｖｉｖｏ集団は、活性化されたＣＤ８＋Ｔ細胞およびＣＤ４＋Ｔ細胞を含む、医薬組成物。
【請求項２５】
　前記がんが、黒色腫、膵管腺癌（ＰＤＡＣ）、結腸直腸がん（ＣＲＣ）または非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）から選択される固形がんである、請求項２４に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項２６】
　前記がんが、切除不能な黒色腫またはＲＡＳ突然変異体ＰＤＡＣである、請求項２４または２５に記載の使用のための医薬組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１８９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１８９】
　本明細書に記載される方法によって生成された抗原特異的Ｔ細胞の治療用集団を含む医薬組成物も本明細書で提供される。
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。
（項目１）
　Ｔ細胞の治療用集団を生成するための方法であって、
　（ａ）Ｔ細胞の第１の集団を生成するために対象からの生体試料由来のＴ細胞を、抗原提示細胞（ＡＰＣ）を含む第１の細胞培養培地中で培養するステップであって、前記ＡＰＣが、ＭＨＣタンパク質との複合体においてペプチド抗原のエピトープを提示する、ステップ、
　（ｂ）必要に応じて、Ｔ細胞の第２の集団を生成するためにＴ細胞の前記第１の集団を第２の細胞培養培地中で培養するステップ、
　（ｃ）Ｔ細胞の第３の集団を生成するためにＴ細胞の前記第１または第２の集団からＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞および／またはＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃

縮するステップ、ならびに
（ｄ）抗原特異的Ｔ細胞を含むＴ細胞の治療用集団を得るためにＴ細胞の前記第３の集団を第３の細胞培養培地中で増殖させるステップ
を含む方法。
（項目２）
Ｔ細胞の前記第２の集団を生成するためにＴ細胞の前記第１の集団を第２の細胞培養培地中で培養するステップ、ならびにＴ細胞の前記第３の集団を生成するためにＴ細胞の前記第２の集団からＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞および／またはＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃縮するステップを含む、項目１に記載の方法。
（項目３）
Ｔ細胞の治療用集団を生成するための方法であって、
（ａ）対象からの生体試料由来のＴ細胞を、抗原提示細胞（ＡＰＣ）を含む第１の細胞培養培地中で培養するステップであって、前記ＡＰＣが、ＭＨＣタンパク質との複合体においてペプチド抗原のエピトープを提示する、ステップ、
（ｂ）Ｔ細胞の第２の集団を生成するためにＴ細胞の第１の集団を第２の細胞培養培地中で培養するステップ、
（ｃ）必要に応じて、Ｔ細胞の第３の集団を生成するためにＴ細胞の前記第２の集団からＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞および／またはＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃縮するステップ、ならびに
（ｄ）抗原特異的Ｔ細胞を含むＴ細胞の治療用集団を得るためにＴ細胞の前記第２または第３の集団を第３の細胞培養培地中で増殖させるステップであって、前記第３の培養培地中の前記ペプチド抗原の濃度が、前記第１の培養培地および／または第２の培養培地中の前記ペプチド抗原の濃度の２分の１以下である、ステップ
を含む方法。
（項目４）
Ｔ細胞の第３の集団を生成するためにＴ細胞の前記第２の集団からＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞および／またはＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃縮するステップを含む、項目３に記載の方法。
（項目５）
Ｔ細胞の前記第２の集団からＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞および／またはＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃縮するステップが、対象からの生体試料由来の前記Ｔ細胞を第１の細胞培養培地中で前記培養するステップの開始の１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７または１８日後に開始する、項目１から４のいずれか一項に記載の方法。
（項目６）
前記ＡＰＣが、（ｉ）前記ペプチド抗原をコードするポリヌクレオチド配列を含むか、または（ｉｉ）ペプチド抗原の前記エピトープをロードされている、項目１から５のいずれか一項に記載の方法。
（項目７）
前記ペプチド抗原が、前記第１の細胞培養培地に直接添加される、項目１から６のいずれか一項に記載の方法。
（項目８）
前記第１の細胞培養培地が、第１の濃度の前記ペプチド抗原を含む、項目１から７のいずれか一項に記載の方法。
（項目９）
前記第１の細胞培養培地が第１の濃度の前記ペプチド抗原を含むように、前記第１の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップをさらに含む、項目１から７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０）
前記ペプチド抗原の前記第１の濃度が、１ｎＭ～１００μＭまたは１００ｎＭ～１０μ

Ｍである、項目８または９に記載の方法。
（項目１１）
前記ペプチド抗原の前記第１の濃度が、約１μＭ、２μＭ、３μＭ、４μＭまたは５μＭである、項目８から１０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１２）
前記第２の細胞培養培地が、第２の濃度の前記ペプチド抗原を含む、項目１から１１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３）
前記第２の細胞培養培地が第２の濃度の前記ペプチド抗原を含むように、前記第２の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップをさらに含む、項目１から１１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１４）
前記ペプチド抗原の前記第２の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第１の濃度より高いか、それより低いかまたはそれとほぼ同じである、項目１２または１３に記載の方法。
（項目１５）
前記ペプチド抗原の前記第２の濃度が、１ｎＭ～１００μＭまたは１００ｎＭ～１０μＭである、項目１２から１４のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６）
前記ペプチド抗原の第２の濃度が、約１μＭ、２μＭ、３μＭ、４μＭまたは５μＭである、項目１２から１５のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７）
Ｔ細胞の前記第１の集団を前記第２の細胞培養培地中で培養するステップが、対象からの生体試料由来の前記Ｔ細胞を第１の細胞培養培地中で前記培養するステップの開始の９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６または１７日後に開始する、項目１２から１６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８）
前記第３の細胞培養培地が、第３の濃度の前記ペプチド抗原を含む、項目１から１７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１９）
前記第３の細胞培養培地が第３の濃度の前記ペプチド抗原を含むように、前記第３の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップをさらに含む、項目１から１７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２０）
前記ペプチド抗原の前記第３の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第１の濃度の２分の１以下である、項目１８または１９に記載の方法。
（項目２１）
前記ペプチド抗原の前記第３の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第２の濃度の２分の１以下である、項目１８から２０のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２）
前記ペプチド抗原の前記第３の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第１の濃度の３分の１、４分の１、５分の１、６分の１、７分の１、８分の１、９分の１または１０分の１以下である、項目１８から２１のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３）
前記ペプチド抗原の前記第３の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第２の濃度の少なくとも３分の１、４分の１、５分の１、６分の１、７分の１、８分の１、９分の１または１０分の１以下である、項目１８から２２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２４）
前記ペプチド抗原の前記第３の濃度が、０．１ｎＭ～１０μＭである、項目１８から２３のいずれか一項に記載の方法。
（項目２５）

前記ペプチド抗原の前記第３の濃度が、約０．１ｎＭ、０．５ｎＭ、１ｎＭ、１０ｎＭ、２５ｎＭ、５０ｎＭ、１００ｎＭ、１５０ｎＭ、２００ｎＭ、３００ｎＭ、４００ｎＭ、５００ｎＭ、１μＭまたは１０μＭである、項目１８から２４のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を前記第３の細胞培養培地中で増殖させるステップが、対象からの生体試料由来の前記Ｔ細胞を第１の細胞培養培地中で前記培養するステップの開始の１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９日後に開始する、項目１８から２５のいずれか一項に記載の方法。

（項目２７）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を前記第３の細胞培養培地中で増殖させるステップが、Ｔ細胞の前記第２の集団からＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞および／またはＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃縮するステップの１、２、３、４または５日後に開始する、項目１８から２６のいずれか一項に記載の方法。

（項目２８）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を第３の細胞培養培地中で増殖させるステップが、Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を漸増濃度の前記ペプチド抗原の存在下で増殖させることを含む、項目１から２７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２９）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を漸増濃度の前記ペプチド抗原の存在下で増殖させることが、Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を第４の濃度の前記ペプチド抗原を含む第４の細胞培養培地中で増殖させることを含む、項目２８に記載の方法。

（項目３０）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を漸増濃度の前記ペプチド抗原の存在下で増殖させることが、前記第３の細胞培養培地が第４の濃度の前記ペプチド抗原を含むように、前記第３の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充することを含み、前記ペプチド抗原の前記第４の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第３の濃度よりも少なくとも１．１倍高い、項目２８に記載の方法。

（項目３１）

前記ペプチド抗原の前記第４の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第３の濃度よりも少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９または１０倍高い、項目２９または３０に記載の方法。

（項目３２）

前記ペプチド抗原の前記第４の濃度が、１ｎＭ～５０μＭである、項目２９から３１のいずれか一項に記載の方法。

（項目３３）

前記ペプチド抗原の前記第４の濃度が、約１ｎＭ、１０ｎＭ、２５ｎＭ、５０ｎＭ、１００ｎＭ、１５０ｎＭ、２００ｎＭ、３００ｎＭ、４００ｎＭ、５００ｎＭ、６００ｎＭ、７００ｎＭ、８００ｎＭ、９００ｎＭ、１μＭ、１０μＭ、２５μＭまたは５０μＭである、項目２９から３２のいずれか一項に記載の方法。

（項目３４）

Ｔ細胞の前記第２もしくは第３の集団を第４の濃度の前記ペプチド抗原を含む第４の細胞培養培地中で増殖させるステップ、または前記第３の細胞培養培地が第４の濃度の前記ペプチド抗原を含むように前記第３の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップが、第１の細胞培養培地中で対象からの生体試料由来の前記Ｔ細胞を前記培養するステップの開始の１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０日後に開始する、項目２９から３３のいずれか一項に記載の方法。

（項目３５）

Ｔ細胞の前記第２もしくは第３の集団を第４の濃度の前記ペプチド抗原を含む第４の細胞培養培地中で増殖させるステップ、または前記第３の細胞培養培地が第４の濃度の前記

ペプチド抗原を含むように前記第３の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップが、Ｔ細胞の前記第２もしくは第３の集団を第３の濃度の前記ペプチド抗原を含む第３の細胞培養培地中で増殖させるステップの開始の１、２、３、４もしくは５日後、または前記第３の細胞培養培地が第３の濃度の前記ペプチド抗原を含むように前記第３の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップの１、２、３、４もしくは５日後に開始する、項目２９から３４のいずれか一項に記載の方法。

（項目３６）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を漸増濃度の前記ペプチド抗原の存在下で増殖させるステップが、Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を第５の濃度の前記ペプチド抗原を含む第５の細胞培養培地中で増殖させることを含む、項目２９から３５のいずれか一項に記載の方法。

（項目３７）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を漸増濃度の前記ペプチド抗原の存在下で増殖させるステップが、前記第４の細胞培養培地が第５の濃度の前記ペプチド抗原を含むように、前記第４の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充することを含み、前記ペプチド抗原の前記第５の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第４の濃度よりも少なくとも１．１倍高い、項目２９から３５のいずれか一項に記載の方法。

（項目３８）

前記ペプチド抗原の前記第５の濃度が、前記ペプチド抗原の前記第３の濃度および／または前記ペプチド抗原の前記第４の濃度よりも少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９または１０倍高い、項目３６または３７に記載の方法。

（項目３９）

前記ペプチド抗原の前記第５の濃度が、１０ｎＭ～１００μＭである、項目３６から３８のいずれか一項に記載の方法。

（項目４０）

前記ペプチド抗原の前記第５の濃度が、約１０ｎＭ、２５ｎＭ、５０ｎＭ、１００ｎＭ、１５０ｎＭ、２００ｎＭ、３００ｎＭ、４００ｎＭ、５００ｎＭ、６００ｎＭ、７００ｎＭ、８００ｎＭ、９００ｎＭ、１μＭ、１０μＭ、２５μＭ、５０μＭ、７５μＭまたは１００μＭである、項目３６から３９のいずれか一項に記載の方法。

（項目４１）

Ｔ細胞の前記第２もしくは第３の集団を第５の濃度の前記ペプチド抗原を含む第５の細胞培養培地中で増殖させるステップ、または前記第４の細胞培養培地が第５の濃度の前記ペプチド抗原を含むように前記第４の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップが、対象からの生体試料由来の前記Ｔ細胞を第１の細胞培養培地中で培養するステップを開始した１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０もしくは２１日後に開始する、項目３６から４０のいずれか一項に記載の方法。

（項目４２）

Ｔ細胞の前記第２もしくは第３の集団を第５の濃度の前記ペプチド抗原を含む第５の細胞培養培地中で増殖させるステップ、または前記第４の細胞培養培地が第５の濃度の前記ペプチド抗原を含むように前記第４の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップが、Ｔ細胞の前記第２もしくは第３の集団を第４の濃度の前記ペプチド抗原を含む第４の細胞培養培地中で増殖させるステップの１、２、３、４もしくは５日後、または前記第４の細胞培養培地が第４の濃度の前記ペプチド抗原を含むように前記第４の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップの１、２、３、４もしくは５日後に開始する、項目３６から４１のいずれか一項に記載の方法。

（項目４３）

Ｔ細胞の前記第２もしくは第３の集団を第５の濃度の前記ペプチド抗原を含む第５の細胞培養培地中で増殖させるステップ、または前記第４の細胞培養培地が第５の濃度の前記ペプチド抗原を含むように前記第４の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップが、Ｔ細胞の前記第２もしくは第３の集団を第３の濃度の前記ペプチド抗原を

含む第３の細胞培養培地中で増殖させるステップの２、３、４、５もしくは６日後、または前記第３の細胞培養培地が第３の濃度の前記ペプチド抗原を含むように前記第４の細胞培養培地にある量の前記ペプチド抗原を補充するステップの２、３、４、５もしくは６日後に開始する、項目３６から４２のいずれか一項に記載の方法。

（項目４４）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団における抗原特異的Ｔ細胞の数が、Ｔ細胞の前記第１の集団における抗原特異的Ｔ細胞の数よりも多い、項目１から４３のいずれか一項に記載の方法。

（項目４５）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度が、Ｔ細胞の前記第１の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度よりも高く、Ｔ細胞の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度が［前記集団における抗原特異的Ｔ細胞の数］／［前記集団におけるＴ細胞の総数］×１００である、項目１から４４のいずれか一項に記載の方法。

（項目４６）

Ｔ細胞の前記治療用集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度が、Ｔ細胞の前記第１の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度よりも高く、Ｔ細胞の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度が［前記集団における抗原特異的Ｔ細胞の数］／［前記集団におけるＴ細胞の総数］×１００である、項目１から４５のいずれか一項に記載の方法。

（項目４７）

Ｔ細胞の前記治療用集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度が、Ｔ細胞の前記第２の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度よりも高く、Ｔ細胞の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度が［前記集団における抗原特異的Ｔ細胞の数］／［前記集団におけるＴ細胞の総数］×１００である、項目１から４６のいずれか一項に記載の方法。

（項目４８）

Ｔ細胞の前記治療用集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度が、Ｔ細胞の前記第３の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度よりも高く、Ｔ細胞の集団における抗原特異的Ｔ細胞の頻度が［前記集団における抗原特異的Ｔ細胞の数］／［前記集団におけるＴ細胞の総数］×１００である、項目１から４７のいずれか一項に記載の方法。

（項目４９）

Ｔ細胞の前記第１の集団を培養するステップが、５～２５日、７～１６日、１３～１５日または約１３もしくは１４日の期間行われる、項目１から４８のいずれか一項に記載の方法。

（項目５０）

Ｔ細胞の前記第２の集団を培養するステップが、１、２、３、または４日の期間行われる、項目１から４９のいずれか一項に記載の方法。

（項目５１）

Ｔ細胞の前記第２の集団を培養するステップが、５～２５日、７～１４日、１１～１３日、２１日もしくはそれより短い日数、または約１２日の期間行われる、項目１から５０のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を増殖させるステップが、５～２５日、７～１４日、１１～１３日、２１日もしくはそれより短い日数、または約１２日の期間行われる、項目１から５１のいずれか一項に記載の方法。

（項目５３）

Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を増殖させるステップが、４～２４日、６～１３日、１０～１２日、２０日もしくはそれより短い日数、または約１１日の期間行われる、項目１から５２のいずれか一項に記載の方法。

（項目５４）

抗原特異的Ｔ細胞を増殖させる、項目１から５３のいずれか一項に記載の方法。

（項目５５）

Ｔ細胞の前記第１の集団からナイーブＴ細胞を増殖させる、項目１から５４のいずれか一項に記載の方法。
（項目５６）
抗原特異的Ｔ細胞となったＴ細胞の前記第１の集団からナイーブＴ細胞を増殖させる、項目１から５５のいずれか一項に記載の方法。
（項目５７）
抗原特異的Ｔ細胞を増殖させるステップを含む、項目１から５６のいずれか一項に記載の方法。
（項目５８）
対象からの生体試料由来のＴ細胞を第１の細胞培養培地中で培養するステップにより、抗原特異的Ｔ細胞が増殖する、項目１から５７のいずれか一項に記載の方法。
（項目５９）
Ｔ細胞の前記第１の集団を第２の細胞培養培地中で培養するステップにより、抗原特異的Ｔ細胞が増殖する、項目１から５８のいずれか一項に記載の方法。
（項目６０）
Ｔ細胞の前記第２または第３の集団を第３の細胞培養培地中で増殖させるステップにより、抗原特異的Ｔ細胞が増殖する、項目１から５９のいずれか一項に記載の方法。
（項目６１）
Ｔ細胞の前記第１の集団は、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）試料から得られない、項目１から６０のいずれか一項に記載の方法。
（項目６２）
前記第１および第２の培養培地が同一である、項目１から６１のいずれか一項に記載の方法。
（項目６３）
前記第１および第２の培養培地が異なる、項目１から６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目６４）
前記第１の培養培地が、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－４、ＦＬＴ３Ｌ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１β、ＰＧＥ１、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－α、Ｒ８４８、ＬＰＳ、ｓｓ－ｒｎａ４０、ポリＩ：Ｃ、またはそれらの任意の組合せを含む、項目１から６３のいずれか一項に記載の方法。
（項目６５）
前記第２の培養培地が、可溶性抗ＣＤ３抗体、ビーズにコンジュゲートした抗ＣＤ３抗体、可溶性抗ＣＤ２８抗体、ビーズにコンジュゲートした抗ＣＤ２８抗体、インスリン、１つもしくは複数の非必須アミノ酸、グルコース、グルタミン、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－１２、ＣＤ１３７アゴニスト、ＡＫＴ阻害剤、ＭＥＭビタミン溶液、ピルビン酸ナトリウムまたはそれらの任意の組合せを含む、項目１から６４のいずれか一項に記載の方法。
（項目６６）
前記第１の培養培地が、ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３受容体リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）を含む、項目１から６５のいずれか一項に記載の方法。
（項目６７）
前記第２の培養培地が、ＦＬＴ３Ｌを含む、項目１から６６のいずれか一項に記載の方法。
（項目６８）
前記第２の培養培地が、追加のＡＰＣを含まない、項目１から６７のいずれか一項に記載の方法。
（項目６９）
前記第２または前記第３の培養培地中に存在するＡＰＣの数が、前記第１の細胞培養培地中に存在するＡＰＣの数よりも少ない、項目１から６７のいずれか一項に記載の方法。
（項目７０）

補充するステップが、ＡＰＣを補充することを含まない、項目１から６７のいずれか一項に記載の方法。
（項目７１）
（ａ）の後であって（ｂ）の前に、Ｔ細胞の前記第２の集団からＣＤ１３７を発現するＴ細胞を濃縮するステップを含む、項目１から７０のいずれか一項に記載の方法。
（項目７２）
濃縮するステップが、抗ＣＤ１３７試薬を含む濃縮試薬を用いて濃縮することを含む、項目１から７１のいずれか一項に記載の方法。
（項目７３）
前記濃縮試薬が、抗体またはその結合断片である、項目７２に記載の方法。
（項目７４）
前記濃縮試薬が、固体表面に連結している、項目７２または７３に記載の方法。
（項目７５）
濃縮するステップが、免疫沈降させることを含む、項目１から７４のいずれか一項に記載の方法。
（項目７６）
前記第２および／または前記第３の培養培地にＴ細胞活性化剤を補充する、項目１から７５のいずれか一項に記載の方法。
（項目７７）
前記Ｔ細胞活性化剤が、可溶性ＣＤ３および／またはＣＤ２８がコーティングされたビーズを含む、項目１から７６のいずれか一項に記載の方法。
（項目７８）
抗原特異的Ｔ細胞を含むＴ細胞の治療用集団を採取するステップをさらに含む、項目１から７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目７９）
抗原特異的Ｔ細胞を含む前記採取されたＴ細胞の治療用集団を輸液バックに移すステップをさらに含む、項目７８に記載の方法。
（項目８０）
抗原特異的Ｔ細胞を含むＴ細胞の前記治療用集団を前記対象に投与するステップをさらに含む、項目１から７９のいずれか一項に記載の方法。
（項目８１）
前記対象が、疾患または状態を有する、項目１から８０のいずれか一項に記載の方法。
（項目８２）
前記疾患または状態が、がんである、項目８１に記載の方法。
（項目８３）
前記がんが、固形がんである、項目８２に記載の方法。
（項目８４）
前記がんが、黒色腫、膵管腺癌（ＰＤＡＣ）、結腸直腸がん（ＣＲＣ）または非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、項目８２に記載の方法。
（項目８５）
前記がんが、切除不能な黒色腫またはＲＡＳ突然変異体ＰＤＡＣである、項目８２に記載の方法。
（項目８６）
前記対象が、ヒトである、項目１から８５のいずれか一項に記載の方法。
（項目８７）
前記対象が、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤またはそれらの任意の組合せを以前に受けたことがある、項目１から８６のいずれか一項に記載の方法。
（項目８８）
前記対象が、疾患進行を有する、項目１から８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目８９）

前記対象が、ＰＤ－１阻害剤またはＰＤ－Ｌ１阻害剤を少なくとも３カ月間受けたことがあるか、または現在受けている、項目１から８８のいずれか一項に記載の方法。
（項目９０）
前記対象が、安定した疾患または無症候性進行性疾患を有する、項目１から８９のいずれか一項に記載の方法。
（項目９１）
（ａ）の前に、前記生体試料からＣＤ１４＋細胞を枯渇させるステップをさらに含む、項目１から９０のいずれか一項に記載の方法。
（項目９２）
（ａ）の前に、前記生体試料からＣＤ２５＋細胞を枯渇させるステップをさらに含む、項目１から９１のいずれか一項に記載の方法。
（項目９３）
（ａ）の前に、前記生体試料からＣＤ５６＋細胞を枯渇させるステップをさらに含む、項目１から９２のいずれか一項に記載の方法。
（項目９４）
前記生体試料が、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）試料である、項目１から９３のいずれか一項に記載の方法。
（項目９５）
前記生体試料が、洗浄されたおよび／または凍結保存された末梢血単核球（ＰＢＭＣ）試料である、項目１から９４のいずれか一項に記載の方法。
（項目９６）
Ｔ細胞の増殖集団またはＴ細胞の前記第３の集団が、合計1×10^{7}～1×10^{11}個の細胞を含む、項目１から９５のいずれか一項に記載の方法。
（項目９７）
前記ＡＰＣが、前記ペプチド抗原の前記エピトープをコードするポリヌクレオチドを含む、項目１から９６のいずれか一項に記載の方法。
（項目９８）
前記ポリヌクレオチドが、ｍＲＮＡである、項目９７に記載の方法。
（項目９９）
前記ＡＰＣを、前記ペプチド抗原を含むポリペプチドと接触させた、項目１から９６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１００）
前記ペプチド抗原が、ＲＡＳペプチド抗原である、項目１から９９のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０１）
（ａ）前記対象から得られたがん細胞を含む第１の生体試料からがん細胞の核酸を生成するステップ、および同じ対象から得られた非がん細胞を含む第２の生体試料から非がん細胞の核酸を生成するステップ、
（ｂ）全ゲノム配列決定または全エクソーム配列決定によって前記がん細胞の核酸を配列決定するステップであって、それによってがん細胞の核酸配列を含む第１の複数の核酸配列を得るステップ、および全ゲノム配列決定または全エクソーム配列決定によって前記非がん細胞の核酸を配列決定するステップであって、それによって非がん細胞の核酸配列を含む第２の複数の核酸配列を得るステップ、
（ｃ）（ｉ）がん特異的突然変異を含有するエピトープをコードする、（ｉｉ）前記がん細胞に対して特異的である、および（ｉｉｉ）前記第２の複数の核酸配列からの核酸配列を含まない前記第１の複数の核酸配列からがん特異的核酸配列を特定するステップ、
（ｄ）ＨＬＡペプチド結合分析によって、どのエピトープが、前記同じ対象のＨＬＡ対立遺伝子によってコードされたタンパク質と複合体を形成するかを予測または計算または測定するステップ、ならびに
（ｅ）前記同じ対象のＨＬＡ対立遺伝子によってコードされた前記タンパク質に５００

ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$で結合するために、（ｄ）において予測または計算または測定されたエピトープを選択するステップ
を含む方法によって前記エピトープを選択するステップを含む、項目１から９９のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０２）
ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞を濃縮するステップの前に、Ｔ細胞の第１の集団を培養するステップが、Ｔ細胞の前記第２の集団を増殖させる前に、前記ペプチド抗原のパルス量を添加するステップを含む、項目１から１０１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０３）
ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞を濃縮するステップの前に、前記ペプチドの前記パルス量が、Ｔ細胞の前記第２の集団を増殖させる最大約２日前に添加される、項目１０２に記載の方法。
（項目１０４）
前記ペプチドの前記パルス量が、前記ペプチド抗原の第１の量よりも多い、項目１０２または１０３に記載の方法。
（項目１０５）
前記ＲＡＳペプチド抗原が、ＲＡＳペプチドネオ抗原またはＲＡＳ突然変異に由来する抗原である、項目１００から１０４のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０６）
Ｔ細胞の治療用集団を生成するための方法であって、
（ａ）Ｔ細胞の第２の集団を生成するために対象からの生体試料由来のＴ細胞の第１の集団を、抗原提示細胞（ＡＰＣ）を含む第１の細胞培養培地中で培養するステップであって、前記ＡＰＣが、ＭＨＣタンパク質との複合体においてペプチド抗原のエピトープを提示する、ステップ、
（ｂ）Ｔ細胞の第３の集団を生成するためにＴ細胞の前記第２の集団を前記ペプチド抗原の第１の量を含む第２の細胞培養培地中で増殖させるステップ、
（ｃ）前記第２の細胞培養培地に第２の量の前記ペプチド抗原を補充するステップであって、前記第２の量の前記ペプチド抗原が前記第１の量の前記ペプチド抗原よりも多い、ステップ、および
（ｄ）抗原特異的Ｔ細胞を含むＴ細胞の治療用集団を得るためにＴ細胞の前記第３の集団を増殖させるステップ
を含む方法。
（項目１０７）
Ｔ細胞の治療用集団を生成するための方法であって、
（ａ）Ｔ細胞の第２の集団を生成するために対象からの生体試料由来のＴ細胞の第１の集団を抗原提示細胞（ＡＰＣ）を含む第１の細胞培養培地中で培養するステップであって、前記ＡＰＣが、ＭＨＣタンパク質との複合体においてペプチド抗原のエピトープを提示する、ステップ、
（ｂ）Ｔ細胞の濃縮された第２の集団を生成するためにＣＤ１３７（４－１ＢＢ）を発現するＴ細胞および／またはＣＤ６９を発現するＴ細胞を濃縮するステップ、
（ｃ）Ｔ細胞の前記濃縮された集団を、前記第１の培養培地中に存在するよりも少ない用量で開始する漸増濃度の前記ペプチド抗原のパルスを補充した第２の培養培地中で培養するステップ、ならびに
（ｄ）抗原特異的Ｔ細胞を含むＴ細胞の治療用集団を得るためにＴ細胞の前記濃縮された第２の集団を第２の細胞培養培地中で増殖させるステップ
を含む方法。
（項目１０８）
項目１から１０７のいずれか一項に記載の方法によって生成された抗原特異的Ｔ細胞を含むＴ細胞の治療用集団を含む医薬組成物。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３７３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３７３】
一部の実施形態では、１つまたは複数のネオ抗原ペプチドをコードするｍＲＮＡは、ポリＡテールを含む３’－ＵＴＲを含む。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１００～２００ｂｐの長さ（配列番号１８４）である。一部の実施形態では、ポリＡテールは、２０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、５０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、６０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、７０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、８０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、９０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１００ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１１０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１２０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１３０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１４０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１５０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１６０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１７０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１８０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１９０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、２００ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、２１０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、２２０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、２３０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１００ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、２４０ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１００ヌクレオチドより長い。一部の実施形態では、ポリＡテールは、約２５０ヌクレオチドである。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３７４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３７４】
一部の実施形態では、ポリＡテールは、１００～２５０個のアデノシンユニット（配列番号１８５）を含む。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１２０～１３０個のアデニンユニット（配列番号１８６）を含む。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１２０個のアデニンユニット（配列番号１８７）を含む。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１２１個のアデニンユニット（配列番号１８８）を含む。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１２２個のアデニンユニット（配列番号１８９）を含む。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１２３個のアデニンユニット（配列番号１９０）を含む。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１２４個のアデニンユニット（配列番号１９１）を含む。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１２５個のアデニンユニット（配列番号１９２）を含む。一部の実施形態では、ポリＡテールは、１２９塩基（配列番号１９３）である。
【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３７６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３７６】

一部の実施形態では、スペーサーまたはリンカーは、最大５０００個のヌクレオチド残基を含む。例示的なスペーサー配列は、ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ（配列番号１）である。別の例示的なスペーサー配列は、ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣ（配列番号２）である。別の例示的なスペーサー配列は、ＧＧＣＧＴＣＧＧＣＡＣＣ（配列番号３）である。別の例示的なスペーサー配列は、ＣＡＧＣＴＧＧＧＣＣＴＧ（配列番号４）である。別の例示的なスペーサーは、ＡＡＡまたはＡＡＧなどのリシンをコードする配列である。別の例示的なスペーサー配列は、ＣＡＡＣＴＧＧＧＡＴＴＧ（配列番号５）である。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６５９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６５９】
一部の実施形態では、ペプチドは、下の表１に従ってＲＡＳ突然変異を含む。
【表１Ａ】

表 1A

遺伝子	例示的なタンパク質変化	変異配列コンテキスト (変異非天然残基は下線が引かれている)	配列番号	例示的な疾患
KRAS	G12C	MTEYKLVVVGAC̲GVGKSALTIQLIQNHFVD EYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQE	6	BRCA(乳がん)、CESC(子宮頚部扁平上皮癌および子宮頸管内腺癌)、CRC(結腸直腸がん)、HNSC(頭頚部扁平上皮癌)、LUAD(肺腺癌)、PAAD(膵臓腺癌)、UCEC(子宮体子宮内膜癌)
KRAS	G12D	MTEYKLVVVGAD̲GVGKSALTIQLIQNHFVD EYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQE	7	BLCA(尿路上皮膀胱癌)、BRCA、CESC、CRC、GBM(神経膠芽腫)、HNSC、KIRP(腎臓腎乳頭細胞癌)、LIHC(肝臓肝細胞癌)、LUAD、PAAD、SKCM(皮膚皮膚黒色腫)、UCEC
KRAS	G12R	MTEYKLVVVGAR̲GVGKSALTIQLIQNHFVD EYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQE	8	PDAC、LUAD
KRAS	G12V	MTEYKLVVVGAV̲GVGKSALTIQLIQNHFVD EYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQE	9	BRCA、CESC、CRC、LUAD、PAAD、THCA（甲状腺癌、UCEC
KRAS	Q61H	AGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRK QVVIDGETCLLDILDTAGH̲EEYSAMRDQYMR TGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKD SEDVPM	10	CRC、LUSC(肺扁平上皮癌)、PAAD、SKCM、UCEC
KRAS	Q61L	AGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRK QVVIDGETCLLDILDTAGL̲EEYSAMRDQYMR TGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKD SEDVPM	11	CRC、GBM、HNSC、LUAD、SKCM、UCEC

【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６０】
下の表１Ｂは、本明細書に記載される方法において使用される変異ＲＡＳペプチドの例示的プールを示している。
【表１Ｂ】

表 1B

KRAS 変異	ペプチド名	配列	配列番号	MS 確認済みの HLA-I 対立遺伝子
G12D	AS2	GADGVGKSA	12	C08:02
	AS3	GADGVGKSAL	13	B07:02, C08:02, C03:04
	AS4	VVVGADGVGK	14	A03:01, A11:01, A68:01
	AL1	KKKTEYKLVVVGADGVGKSALTIQL	15	N/A
G12V	BS1	AVGVGKSAL	16	C01:02
	BS2	GAVGVGKSA	17	C03:03, C03:04
	BS3	GAVGVGKSAL	18	C03:03, C03:04
	BS4	VVGAVGVGK	19	A03:01, A11:01, A30:01, A68:01
	BS5	VVVGAVGVGK	20	A03:01, A11:01, A30:01, A68:01
	BL1	KKKKTEYKLVVVGAVGVGKSALTIQL	21	N/A
G12R	CS2	GARGVGKSAL	22	B07:02
	CS3	VVVGARGVGK	23	A03:01, A11:01, A30:01, A68:01
	CL1	KKKTEYKLVVVGARGVGKSALTIQL	24	N/A
G12C	DS1	VVVGACGVGK	25	A03:01, A11:01, A68:01
	DL1	KKKKTEYKLVVVGACGVGKSALTIQL	26	N/A

【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６１】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表２に従うＲＡＳ Ｑ６１Ｈ突然変異を含む。

【表２－１】

表２

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
ILDTAGHEEY	27	HLA-A36:01	1
ILDTAGHEEY	27	HLA-A01:01	2
DTAGHEEYSAM	28	HLA-A26:01	3
DTAGHEEYSAM	28	HLA-A25:01	4
GHEEYSAM	29	HLA-B15:09	4
DTAGHEEY	30	HLA-A26:01	5
ILDTAGHEE	31	HLA-C08:02	5

【表２－２】

AGHEEYSAM	32	HLA-C01:02	6
AGHEEYSAM	32	HLA-B46:01	6
DTAGHEEY	30	HLA-A25:01	6
DTAGHEEY	30	HLA-A01:01	6
DTAGHEEY	30	HLA-B18:01	7
DTAGHEEY	30	HLA-A36:01	7
ILDTAGHEE	31	HLA-C05:01	7
ILDTAGHEE	31	HLA-A02:07	7
ILDTAGHEEY	27	HLA-A29:02	7
ILDTAGHEEY	27	HLA-C08:02	7
HEEYSAMRD	33	HLA-B49:01	8
TAGHEEYSA	34	HLA-B35:03	8
DTAGHEEYS	35	HLA-A68:02	9
DTAGHEEYSAMR	36	HLA-A68:01	9
GHEEYSAM	29	HLA-B39:01	9
ILDTAGHEE	31	HLA-A01:01	9
LDTAGHEEY	37	HLA-B53:01	9
HEEYSAMRD	33	HLA-B41:01	10
ILDTAGHEE	31	HLA-A36:01	10
DTAGHEEY	30	HLA-B58:01	11
LLDILDTAGH	38	HLA-A01:01	12
TAGHEEYSAM	39	HLA-B35:03	12
LDTAGHEEY	37	HLA-B35:01	13
DILDTAGHE	40	HLA-A26:01	14
DTAGHEEY	30	HLA-C12:03	14
ILDTAGHEEY	27	HLA-C05:01	14
AGHEEYSAM	32	HLA-A30:02	15
DILDTAGHEEY	41	HLA-A25:01	15
DTAGHEEY	30	HLA-C02:02	15
ILDTAGHEE	31	HLA-C04:01	15
DILDTAGH	42	HLA-A26:01	16

【表２－３】

ILDTAGHEE	31	HLA-A02:01	16
LDTAGHEEY	37	HLA-A29:02	16
ILDTAGHE	43	HLA-A01:01	17
LDTAGHEEY	37	HLA-B18:01	17
AGHEEYSAM	32	HLA-C14:03	18
DILDTAGHEEY	41	HLA-A29:02	18
DTAGHEEYS	35	HLA-A26:01	18
ILDTAGHEEY	27	HLA-B15:01	18
DTAGHEEYSA	44	HLA-A68:02	19
ILDTAGHE	43	HLA-C05:01	19
ILDTAGHEEY	27	HLA-A02:07	19
ILDTAGHEEY	27	HLA-A30:02	19
LDTAGHEEY	37	HLA-A36:01	19
AGHEEYSAM	32	HLA-C14:02	20
AGHEEYSAM	32	HLA-B15:03	20
LLDILDTAGH	38	HLA-A02:07	20

【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６２】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表３に従うＲＡＳ　Ｑ６１Ｒ突然変異を含む。

【表３－１】

表3

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
ILDTAGREEY	45	HLA-A36:01	1
ILDTAGREEY	45	HLA-A01:01	2
DTAGREEYSAM	46	HLA-A26:01	3
DILDTAGR	47	HLA-A33:03	4
DILDTAGR	47	HLA-A68:01	5
DTAGREEY	48	HLA-A26:01	6
DTAGREEYSAM	46	HLA-A25:01	6
CLLDILDTAGR	49	HLA-A74:01	7
DTAGREEY	48	HLA-A01:01	7
REEYSAMRD	50	HLA-B41:01	7
GREEYSAMR	51	HLA-B27:05	8
ILDTAGREE	52	HLA-C08:02	8
ILDTAGREEY	45	HLA-A29:02	8
REEYSAMRD	50	HLA-B49:01	8
AGREEYSAM	53	HLA-B46:01	9

【表３－２】

DTAGREEY	48	HLA-B18:01	9
DTAGREEY	48	HLA-A25:01	9
DTAGREEY	48	HLA-A36:01	9
DILDTAGR	47	HLA-A74:01	10
DILDTAGRE	54	HLA-A26:01	10
ILDTAGREE	52	HLA-C05:01	10
DILDTAGR	47	HLA-A26:01	11
GREEYSAM	55	HLA-B39:01	11
AGREEYSAM	53	HLA-B15:03	12
GREEYSAM	55	HLA-C07:02	12
ILDTAGREE	52	HLA-A01:01	12
TAGREEYSA	56	HLA-B35:03	12
ILDTAGREEY	45	HLA-A30:02	13
DTAGREEYS	57	HLA-A68:02	14
ILDTAGRE	58	HLA-A01:01	14
CLLDILDTAGR	49	HLA-A31:01	15
DTAGREEYSAMR	59	HLA-A68:01	15
LLDILDTAGR	60	HLA-A01:01	15
DTAGREEY	48	HLA-B58:01	16
ILDTAGREEY	45	HLA-C08:02	16
DILDTAGR	47	HLA-A31:01	17
ILDTAGREE	52	HLA-C04:01	17
ILDTAGREEY	45	HLA-A32:01	17
LLDILDTAGR	60	HLA-A74:01	17
TAGREEYSAM	61	HLA-B35:03	17
DILDTAGREEY	62	HLA-A32:01	18
ILDTAGRE	58	HLA-C05:01	18
ILDTAGREE	52	HLA-A02:07	18
REEYSAMRD	50	HLA-B40:01	18
AGREEYSAM	53	HLA-B15:01	19
AGREEYSAMR	63	HLA-A31:01	19
ILDTAGRE	58	HLA-A36:01	19
LDILDTAGR	64	HLA-A68:01	19
LDTAGREEY	65	HLA-A29:02	19
LDTAGREEY	65	HLA-B35:01	19
REEYSAMRD	50	HLA-B45:01	19
REEYSAMRDQY	66	HLA-A36:01	19
DTAGREEY	48	HLA-C02:02	20

【手続補正１０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６３】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表４に従うＲＡＳ Ｑ６１Ｋ突然変異を含む。

【表４－１】

表４

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
ILDTAGKEEY	67	HLA-A36:01	1
ILDTAGKEEY	67	HLA-A01:01	2
DTAGKEEYSAM	68	HLA-A26:01	3
CLLDILDTAGK	69	HLA-A03:01	4
DTAGKEEY	70	HLA-A01:01	5
DTAGKEEY	70	HLA-A26:01	5
DTAGKEEYSAM	68	HLA-A25:01	5
AGKEEYSAM	71	HLA-B46:01	6
DILDTAGKE	72	HLA-A26:01	7
KEEYSAMRD	73	HLA-B41:01	7
DTAGKEEY	70	HLA-B18:01	8
GKEEYSAM	74	HLA-B15:03	8
ILDTAGKEE	75	HLA-C08:02	8
ILDTAGKEEY	67	HLA-A29:02	8
DTAGKEEYS	76	HLA-A68:02	9
LDTAGKEEY	77	HLA-B53:01	9
TAGKEEYSA	78	HLA-B35:03	9
DILDTAGK	79	HLA-A68:01	10
DTAGKEEY	70	HLA-A36:01	10
KEEYSAMRD	73	HLA-B49:01	10
LDTAGKEEY	77	HLA-C07:01	10
DTAGKEEYSAMR	80	HLA-A68:01	11
ILDTAGKEE	75	HLA-C05:01	11
ILDTAGKEEY	67	HLA-C08:02	11
LLDILDTAGK	81	HLA-A01:01	12
AGKEEYSAM	71	HLA-A30:02	13
DTAGKEEY	70	HLA-A25:01	13
DTAGKEEYS	76	HLA-A26:01	13
ILDTAGKE	82	HLA-C05:01	13
LDTAGKEEY	77	HLA-B35:01	13
AGKEEYSAMR	83	HLA-A31:01	14
DILDTAGK	79	HLA-A33:03	14
ILDTAGKE	82	HLA-A01:01	14
ILDTAGKEE	75	HLA-A01:01	14
ILDTAGKEE	75	HLA-A02:07	14
TAGKEEYSAM	84	HLA-B35:03	14
AGKEEYSAM	71	HLA-B15:01	15
ILDTAGKEEY	67	HLA-A30:02	15
LDTAGKEEY	77	HLA-B46:01	15

【表４－２】

DTAGKEEY	70	HLA-B58:01	16
ILDTAGKEEY	67	HLA-C05:01	17
AGKEEYSAM	71	HLA-A30:01	18
AGKEEYSAM	71	HLA-B15:03	18
DTAGKEEY	70	HLA-C02:02	18
LDTAGKEEY	77	HLA-A29:02	18

【手続補正１１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６４】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表５に従うＲＡＳ Ｑ６１Ｌ突然変異を含む。
【表５－１】

表5

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
ILDTAGLEEY	85	HLA-A36:01	1
ILDTAGLEEY	85	HLA-A01:01	2
LLDILDTAGL	86	HLA-A02:07	3
GLEEYSAMRDQY	87	HLA-A36:01	4
DTAGLEEY	88	HLA-A25:01	5
DTAGLEEY	88	HLA-A26:01	5
DTAGLEEYSAM	89	HLA-A26:01	5
DTAGLEEY	88	HLA-A01:01	6
ILDTAGLEE	90	HLA-C08:02	6
ILDTAGLEE	90	HLA-A01:01	6
CLLDILDTAGL	91	HLA-A02:04	7
ILDTAGLEE	90	HLA-A36:01	7
LLDILDTAGL	86	HLA-A01:01	7
DILDTAGL	92	HLA-B14:02	8
DILDTAGLEEY	93	HLA-A25:01	8
DTAGLEEYS	94	HLA-A68:02	8
DTAGLEEYSAM	89	HLA-A25:01	8
GLEEYSAMR	95	HLA-A74:01	8
ILDTAGLE	96	HLA-A01:01	8
DILDTAGLEEY	93	HLA-A26:01	9
DTAGLEEY	88	HLA-A36:01	9
ILDTAGLEEY	85	HLA-A29:02	9
DILDTAGL	92	HLA-B08:01	10
DTAGLEEY	88	HLA-B18:01	10
ILDTAGLEE	90	HLA-A02:07	10
LDTAGLEEY	97	HLA-B35:01	10
CLLDILDTAGL	91	HLA-A02:01	11
DTAGLEEY	88	HLA-C02:02	11
ILDTAGLEE	90	HLA-C05:01	11
ILDTAGLEEY	85	HLA-C08:02	11
ILDTAGLEEY	85	HLA-A02:07	11
LLDILDTAGL	86	HLA-C08:02	11

【表５－２】

DILDTAGL	92	HLA-A26:01	12
LDTAGLEEY	97	HLA-B53:01	12
DTAGLEEY	88	HLA-C03:02	13
DTAGLEEY	88	HLA-B58:01	13
ILDTAGLEEY	85	HLA-A30:02	13
LLDILDTAGL	86	HLA-C05:01	13
LLDILDTAGL	86	HLA-C04:01	13
DTAGLEEYSAMR	98	HLA-A68:01	14
ILDTAGLE	96	HLA-A36:01	15
LLDILDTAGL	86	HLA-A02:01	15
AGLEEYSAM	99	HLA-B15:03	16
DTAGLEEYSA	100	HLA-A68:02	16
GLEEYSAMRDQY	87	HLA-A01:01	16
ILDTAGLE	96	HLA-C04:01	16
ILDTAGLEEY	85	HLA-B15:01	16
LDILDTAGL	101	HLA-B37:01	16
AGLEEYSAM	99	HLA-A30:02	17
AGLEEYSAM	99	HLA-B48:01	17
AGLEEYSAMR	102	HLA-A31:01	17
ILDTAGLEE	90	HLA-C04:01	17
LDTAGLEEY	97	HLA-C03:02	17
AGLEEYSAM	99	HLA-C14:02	18
GLEEYSAMR	95	HLA-A31:01	18
LEEYSAMRD	103	HLA-B41:01	18
LLDILDTAGLE	104	HLA-A01:01	18
AGLEEYSAM	99	HLA-C14:03	19
LDILDTAGL	101	HLA-B40:02	19
LDTAGLEEY	97	HLA-A29:02	19
DILDTAGLE	105	HLA-A26:01	20
DTAGLEEY	88	HLA-B15:01	20
ILDTAGLEEY	85	HLA-A02:01	20
LDTAGLEEY	97	HLA-A36:01	20
LDTAGLEEY	97	HLA-B46:01	20
DTAGLEEY	88	HLA-A68:02	21
DTAGLEEY	88	HLA-C12:03	21
ILDTAGLE	96	HLA-C05:01	21
LDTAGLEEY	97	HLA-B18:01	21
LEEYSAMRD	103	HLA-B49:01	21
TAGLEEYSA	106	HLA-B54:01	21
DILDTAGLEEY	93	HLA-A29:02	22
GLEEYSAM	107	HLA-C05:01	22

【手続補正１２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６５】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表６に従うＲＡＳ Ｇ１２Ａ突然変異を含む。

【表６－１】

表6

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
AAGVGKSAL	108	HLA-C03:04	1
VVVGAAGVGK	109	HLA-A11:01	1
VVGAAGVGK	110	HLA-A11:01	2
TEYKLVVVGAA	111	HLA-B50:01	3
VVGAAGVGK	110	HLA-A03:01	3
VVVGAAGVGK	109	HLA-A68:01	3
AAGVGKSAL	108	HLA-C08:02	4
AAGVGKSAL	108	HLA-C08:01	4
AAGVGKSAL	108	HLA-B46:01	4
AAGVGKSAL	108	HLA-B81:01	5
GAAGVGKSAL	112	HLA-B48:01	5
LVVVGAAGV	113	HLA-A68:02	5
AAGVGKSAL	108	HLA-C03:04	1
VVVGAAGVGK	109	HLA-A11:01	1
VVGAAGVGK	110	HLA-A11:01	2
TEYKLVVVGAA	111	HLA-B50:01	3
VVGAAGVGK	110	HLA-A03:01	3
VVVGAAGVGK	109	HLA-A68:01	3
AAGVGKSAL	108	HLA-C08:02	4
AAGVGKSAL	108	HLA-C08:01	4
AAGVGKSAL	108	HLA-B46:01	4
AAGVGKSAL	108	HLA-B81:01	5
AAGVGKSAL	108	HLA-C03:02	5
AAGVGKSAL	108	HLA-C01:02	5
GAAGVGKSAL	112	HLA-B48:01	5
LVVVGAAGV	113	HLA-A68:02	5
AAGVGKSAL	108	HLA-C03:03	6
VVGAAGVGK	110	HLA-A68:01	6
GAAGVGKSAL	112	HLA-B81:01	7
VVVGAAGVGK	109	HLA-A03:01	7
AAGVGKSAL	108	HLA-C05:01	8
AAGVGKSAL	108	HLA-C12:03	8
GAAGVGKSA	114	HLA-B46:01	8
VVGAAGVGK	110	HLA-A30:01	8
GAAGVGKSA	114	HLA-B55:01	9
KLVVVGAAGV	115	HLA-A02:01	9
AGVGKSAL	116	HLA-B08:01	10
GAAGVGKSAL	112	HLA-C03:04	10
AAGVGKSAL	108	HLA-C17:01	11
GAAGVGKSAL	112	HLA-C03:03	11
VVVGAAGV	117	HLA-A68:02	11
YKLVVVGAA	118	HLA-B54:01	11

【表６－２】

AAGVGKSAL	108	HLA-B48:01	12
AGVGKSAL	116	HLA-C03:04	12
AGVGKSAL	116	HLA-C07:01	12
VVVGAAGVGK	109	HLA-A30:01	12
AAGVGKSA	119	HLA-B46:01	13
KLVVVGAAGV	115	HLA-A02:07	13
YKLVVVGAA	118	HLA-B50:01	13
AAGVGKSAL	108	HLA-B07:02	14
GAAGVGKSAL	112	HLA-A68:02	14
VVGAAGVGK	110	HLA-A74:01	14
AGVGKSAL	116	HLA-C08:01	15
GAAGVGKSAL	112	HLA-C17:01	15
GAAGVGKSAL	112	HLA-C08:01	16
GAAGVGKSAL	112	HLA-B35:03	16
AAGVGKSAL	108	HLA-C02:02	17
AAGVGKSAL	108	HLA-B35:03	17
AAGVGKSAL	108	HLA-C12:02	17
AAGVGKSAL	108	HLA-C14:03	17
GAAGVGKSA	114	HLA-B50:01	17
AGVGKSAL	116	HLA-C03:02	18
GAAGVGKSA	114	HLA-C03:04	18
LVVVGAAGV	113	HLA-B55:01	18
TEYKLVVVGAA	111	HLA-B41:01	18
AGVGKSAL	116	HLA-C01:02	19
GAAGVGKSA	114	HLA-B54:01	19
GAAGVGKSAL	112	HLA-B07:02	19
VGAAGVGKSA	120	HLA-B55:01	19
AGVGKSAL	116	HLA-B48:01	20
AGVGKSALTI	121	HLA-B49:01	20
VVVGAAGV	117	HLA-B55:01	20

【手続補正１３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６６】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表７に従うＲＡＳ Ｇ１２Ｃ突然変異を含む。

【表７】

表７

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
VVVGACGVGK	25	HLA-A11:01	1
VVGACGVGK	122	HLA-A03:01	2
VVGACGVGK	122	HLA-A11:01	3
VVVGACGVGK	25	HLA-A68:01	4
VVGACGVGK	122	HLA-A68:01	5
VVVGACGVGK	25	HLA-A03:01	5
VVGACGVGK	122	HLA-A30:01	6
ACGVGKSAL	123	HLA-B81:01	7
ACGVGKSAL	123	HLA-C01:02	7
ACGVGKSAL	123	HLA-C14:03	8
ACGVGKSAL	123	HLA-C03:04	9
VVVGACGVGK	25	HLA-A30:01	9
ACGVGKSAL	123	HLA-C14:02	10
CGVGKSAL	124	HLA-B08:01	10
KLVVVGACGV	125	HLA-A02:01	10
ACGVGKSAL	123	HLA-B07:02	11
GACGVGKSAL	126	HLA-B48:01	12
GACGVGKSAL	126	HLA-C03:03	13
ACGVGKSAL	123	HLA-B48:01	14
ACGVGKSAL	123	HLA-B40:01	14
YKLVVVGAC	127	HLA-B48:01	14
YKLVVVGAC	127	HLA-B15:03	14
GACGVGKSA	128	HLA-B46:01	15
GACGVGKSAL	126	HLA-C03:04	15
GACGVGKSAL	126	HLA-C01:02	15
LVVVGACGV	129	HLA-A68:02	15
CGVGKSAL	124	HLA-C03:04	16
GACGVGKSAL	126	HLA-C08:02	16
VVGACGVGK	122	HLA-A74:01	16

【手続補正１４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６７】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表８に従うＲＡＳ Ｇ１２Ｄ突然変異を含む。

【表８】

表８

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
GADGVGKSAL	13	HLA-C08:02	1
GADGVGKSAL	13	HLA-C05:01	2
VVVGADGVGK	14	HLA-A11:01	3
DGVGKSAL	130	HLA-B14:02	4
VVGADGVGK	131	HLA-A11:01	4
VVGADGVGK	131	HLA-A03:01	5
DGVGKSAL	130	HLA-B08:01	6
VVVGADGVGK	14	HLA-A68:01	6
GADGVGKSAL	13	HLA-C03:03	7
VVGADGVGK	131	HLA-A30:01	7
ADGVGKSAL	132	HLA-B37:01	8
GADGVGKSAL	13	HLA-C08:01	8
VVGADGVGK	131	HLA-A68:01	8
GADGVGKSA	12	HLA-C08:02	9
GADGVGKSAL	13	HLA-B35:03	9
GADGVGKS	133	HLA-C05:01	10
GADGVGKSA	12	HLA-C05:01	10
ADGVGKSAL	132	HLA-C07:01	11
VVVGADGVGK	14	HLA-A03:01	11
ADGVGKSAL	132	HLA-B40:02	12
ADGVGKSAL	132	HLA-B46:01	13
GADGVGKSAL	13	HLA-C03:04	13
ADGVGKSAL	132	HLA-B81:01	14
GADGVGKSAL	13	HLA-C17:01	14
VVVGADGVGK	14	HLA-A30:01	14
GADGVGKSA	12	HLA-B35:03	15
GADGVGKSA	12	HLA-B46:01	15
GADGVGKSAL	13	HLA-B48:01	15
KLVVVGADGV	134	HLA-A02:01	15
LVVVGADGV	135	HLA-A68:02	15
VGADGVGKSA	136	HLA-B55:01	15
VVGADGVGK	131	HLA-A74:01	16
GADGVGKSA	12	HLA-B53:01	17
KLVVVGADGV	134	HLA-A02:07	17
VGADGVGK	137	HLA-A68:01	17
YKLVVVGAD	138	HLA-B48:01	17
ADGVGKSAL	132	HLA-C14:03	18
DGVGKSALTI	139	HLA-B51:01	18
VGADGVGK	137	HLA-A11:01	18

【手続補正１５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６８】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表９に従うＲＡＳ　Ｇ１２Ｒ突然変異を含む。

【表９】

表9

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
VVGARGVGK	140	HLA-A03:01	1
EYKLVVVGAR	141	HLA-A33:03	2
VVVGARGVGK	23	HLA-A11:01	3
ARGVGKSAL	142	HLA-C07:02	4
ARGVGKSAL	142	HLA-B39:01	5
ARGVGKSAL	142	HLA-C07:01	5
VVGARGVGK	140	HLA-A11:01	5
VVVGARGVGK	23	HLA-A68:01	5
GARGVGKSA	143	HLA-B46:01	6
ARGVGKSAL	142	HLA-B27:05	7
GARGVGKSA	143	HLA-B55:01	7
RGVGKSAL	144	HLA-C07:01	8
VVGARGVGK	140	HLA-A30:01	9
ARGVGKSAL	142	HLA-B38:01	10
ARGVGKSAL	142	HLA-B14:02	10
VVGARGVGK	140	HLA-A68:01	10
VVVGARGVGK	23	HLA-A03:01	11
GARGVGKSAL	22	HLA-B48:01	12
RGVGKSAL	144	HLA-B48:01	12
RGVGKSALTI	145	HLA-A23:01	12
ARGVGKSAL	142	HLA-C06:02	13
GARGVGKSA	143	HLA-A30:01	13
GARGVGKSAL	22	HLA-B81:01	13
VVVGARGVGK	23	HLA-A30:01	13
GARGVGKSAL	22	HLA-B07:02	14
LVVVGARGV	146	HLA-C06:02	14
RGVGKSAL	144	HLA-B81:01	14
VVGARGVGK	140	HLA-A74:01	15
KLVVVGARGV	147	HLA-A02:01	16
LVVVGARGV	146	HLA-B55:01	16
YKLVVVGAR	148	HLA-A33:03	16
KLVVVGAR	149	HLA-A74:01	17
KLVVVGARGV	147	HLA-B13:02	17
RGVGKSAL	144	HLA-C01:02	17
LVVVGARGV	146	HLA-A68:02	18
VVVGARGV	150	HLA-B55:01	18
ARGVGKSAL	142	HLA-B15:09	19
ARGVGKSAL	142	HLA-C14:03	20
GARGVGKSA	143	HLA-B54:01	20
VVVGARGV	150	HLA-B52:01	20

【手続補正１６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６６９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６６９】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表１０に従うＲＡＳ　Ｇ１２Ｓ突然変異を含む。

【表１０－１】

表 10

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
VVVGASGVGK	151	HLA-A11:01	1
VVGASGVGK	152	HLA-A11:01	2
VVGASGVGK	152	HLA-A03:01	3
VVVGASGVGK	151	HLA-A68:01	4
ASGVGKSAL	153	HLA-C03:04	5
ASGVGKSAL	153	HLA-B46:01	5
VVGASGVGK	152	HLA-A68:01	6
VVVGASGVGK	151	HLA-A03:01	6
ASGVGKSAL	153	HLA-C01:02	7
GASGVGKSAL	154	HLA-B48:01	7
ASGVGKSAL	153	HLA-C07:01	8
ASGVGKSAL	153	HLA-C08:02	9
GASGVGKSAL	154	HLA-B81:01	9
SGVGKSAL	155	HLA-B08:01	9
ASGVGKSAL	153	HLA-C03:03	10
ASGVGKSAL	153	HLA-C03:02	10
SGVGKSAL	155	HLA-B14:02	10
VVGASGVGK	152	HLA-A30:01	10
ASGVGKSAL	153	HLA-C08:01	11
VVVGASGVGK	151	HLA-A30:01	11
GASGVGKSAL	154	HLA-B35:03	12
SGVGKSAL	155	HLA-C07:01	12
ASGVGKSAL	153	HLA-B81:01	13
GASGVGKSA	156	HLA-B55:01	13
GASGVGKSAL	154	HLA-C03:03	13
KLVVVGASGV	157	HLA-A02:01	13
LVVVGASGV	158	HLA-A68:02	13
SGVGKSAL	155	HLA-C01:02	13
ASGVGKSA	159	HLA-B46:01	14
ASGVGKSAL	153	HLA-C15:02	14
GASGVGKSAL	154	HLA-C08:01	15
SGVGKSAL	155	HLA-C03:04	15
ASGVGKSAL	153	HLA-C05:01	16
GASGVGKSAL	154	HLA-C03:04	16
VVGASGVGK	152	HLA-A74:01	16
ASGVGKSAL	153	HLA-B48:01	17
GASGVGKSAL	154	HLA-C01:02	17
SGVGKSAL	155	HLA-C03:02	17
SGVGKSALTI	160	HLA-A23:01	17

【表１０－２】

VGASGVGKSA	161	HLA-B55:01	18
ASGVGKSAL	153	HLA-C12:03	19
ASGVGKSAL	153	HLA-B57:03	19
KLVVVGASGV	157	HLA-A02:07	19
SGVGKSAL	155	HLA-B81:01	19
ASGVGKSAL	153	HLA-C17:01	20
KLVVVGASG	162	HLA-A32:01	20

【手続補正１７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６７０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６７０】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表１１に従うＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ突然変異を含む。

【表１１－１】

表 11

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
VVGAVGVGK	19	HLA-A03:01	1
VVGAVGVGK	19	HLA-A11:01	2
VVVGAVGVGK	20	HLA-A11:01	2
VVVGAVGVGK	20	HLA-A68:01	3
VVGAVGVGK	19	HLA-A68:01	4
LVVVGAVGV	163	HLA-A68:02	5
VVGAVGVGK	19	HLA-A30:01	5
AVGVGKSAL	16	HLA-B81:01	6
KLVVVGAVGV	164	HLA-A02:01	6
AVGVGKSAL	16	HLA-B46:01	7
GAVGVGKSAL	18	HLA-C03:03	7
GAVGVGKSAL	18	HLA-B48:01	7
VVVGAVGVGK	20	HLA-A03:01	7
AVGVGKSAL	16	HLA-C03:04	8
GAVGVGKSAL	18	HLA-C03:04	8
KLVVVGAVGV	164	HLA-A02:07	9
VGVGKSAL	165	HLA-B08:01	9
VVVGAVGV	166	HLA-A68:02	9
AVGVGKSAL	16	HLA-C08:02	10
AVGVGKSAL	16	HLA-B07:02	10
GAVGVGKSAL	18	HLA-B35:03	10
AVGVGKSAL	16	HLA-C08:01	11
AVGVGKSAL	16	HLA-C01:02	11
GAVGVGKSA	17	HLA-B55:01	11
GAVGVGKSAL	18	HLA-B81:01	11
GAVGVGKSAL	18	HLA-C08:01	11
KLVVVGAVGV	164	HLA-B13:02	11
VGVGKSAL	165	HLA-C03:04	11
AVGVGKSAL	16	HLA-A32:01	12
GAVGVGKSA	17	HLA-B46:01	12
VGVGKSAL	165	HLA-C03:02	12

【表１１－２】

VGVGKSALTI	167	HLA-A23:01	12
GAVGVGKSA	17	HLA-B54:01	13
VGVGKSAL	165	HLA-C01:02	.3
AVGVGKSAL	16	HLA-B48:01	14
AVGVGKSAL	16	HLA-C03:03	14
AVGVGKSAL	16	HLA-B42:01	14
LVVVGAVGV	163	HLA-B55:01	14
VGVGKSAL	165	HLA-C08:01	14
VVGAVGVGK	19	HLA-A74:01	14
AVGVGKSAL	16	HLA-C05:01	15
AVGVGKSAL	16	HLA-C03:02	15
GAVGVGKSA	17	HLA-C03:04	15
KLVVVGAVGV	164	HLA-A02:04	15
LVVVGAVGV	163	HLA-A02:07	15
VGVGKSAL	165	HLA-B14:02	15
VVVGAVGVGK	20	HLA-A30:01	15
VVGAVGVGK	19	HLA-B81:01	16
VVVGAVGV	166	HLA-B55:01	16
AVGVGKSAL	16	HLA-C14:03	17
AVGVGKSAL	16	HLA-B15:01	17
LVVVGAVGV	163	HLA-B54:01	17
AVGVGKSA	168	HLA-B55:01	18
AVGVGKSAL	16	HLA-C17:01	18
GAVGVGKSA	17	HLA-B50:01	19
GAVGVGKSAL	18	HLA-C17:01	19
YKLVVVGAV	169	HLA-A02:04	19
GAVGVGKSAL	18	HLA-B35:01	20
VVGAVGVGK	19	HLA-A31:01	20
YKLVVVGAV	169	HLA-B51:01	20

【手続補正１８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６７１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６７１】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表１２に従うＲＡＳ　Ｇ１３Ｃ突然変異を含む。

【表１２】

表 12

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
VVVGAGCVGK	170	HLA-A11:01	1
VVGAGCVGK	171	HLA-A11:01	2
AGCVGKSAL	172	HLA-C01:02	3
VVGAGCVGK	171	HLA-A03:01	4
VVVGAGCVGK	170	HLA-A68:01	4
CVGKSALTI	173	HLA-B13:02	5
VVGAGCVGK	171	HLA-A68:01	5
VVGAGCVGK	171	HLA-A30:01	6
AGCVGKSAL	172	HLA-B48:01	7
AGCVGKSAL	172	HLA-C03:04	8
GCVGKSALTI	174	HLA-B49:01	8
AGCVGKSAL	172	HLA-C08:02	9
VVVGAGCVGK	170	HLA-A03:01	9
KLVVVGAGC	175	HLA-A30:02	10
GCVGKSAL	176	HLA-C07:01	11
VVGAGCVGK	171	HLA-A74:01	12
AGCVGKSAL	172	HLA-C14:03	13
KLVVVGAGC	175	HLA-B15:01	14

【手続補正１９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６７２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６７２】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表１３に従うＲＡＳ　Ｇ１３Ｄ突然変異を含む。

【表１３】

表 13

ペプチド	配列番号	対立遺伝子	結合能のランク
AGDVGKSAL	177	HLA-C08:02	1
AGDVGKSAL	177	HLA-C05:01	2
VVGAGDVGK	178	HLA-A11:01	3
VVVGAGDVGK	179	HLA-A11:01	3
VVVGAGDVGK	179	HLA-A68:01	4
GAGDVGKSA	180	HLA-B46:01	5
GAGDVGKSAL	181	HLA-B48:01	5
VVGAGDVGK	178	HLA-A68:01	5
VVGAGDVGK	178	HLA-A03:01	5
AGDVGKSAL	177	HLA-C03:04	6
AGDVGKSAL	177	HLA-C04:01	6
AGDVGKSAL	177	HLA-C01:02	6
DVGKSALTI	182	HLA-B13:02	6
DVGKSALTI	182	HLA-A25:01	6
GDVGKSAL	183	HLA-C07:01	6
GDVGKSAL	183	HLA-B40:02	7
GDVGKSAL	183	HLA-B37:01	8
AGDVGKSAL	177	HLA-B48:01	9
DVGKSALTI	182	HLA-B51:01	10
VVGAGDVGK	178	HLA-A30:01	10
GAGDVGKSAL	181	HLA-C08:01	11
GAGDVGKSAL	181	HLA-B81:01	11
AGDVGKSAL	177	HLA-C08:01	12
GAGDVGKSAL	181	HLA-C03:04	12
DVGKSALTI	182	HLA-B53:01	13
AGDVGKSAL	177	HLA-B07:02	14
AGDVGKSAL	177	HLA-B46:01	14
DVGKSALTI	182	HLA-A26:01	14
VVGAGDVGK	178	HLA-A74:01	14
GAGDVGKSA	180	HLA-B54:01	15
DVGKSALTI	182	HLA-B38:01	16
GAGDVGKSAL	181	HLA-C03:03	16
VVVGAGDVGK	179	HLA-A03:01	16

【手続補正２０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６７３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６７３】
一部の実施形態では、ペプチドは、以下の表１４に従う変異ＲＡＳペプチドを含む。

【表１４】

表 14

エピトープ	配列番号	対立遺伝子によりコードされる MHC タンパク質
GACGVGKSA	128	C03:04
GAVGVGKSA	17	C03:03

（実施例３）

抗原特異的Ｔ細胞の濃縮および増殖のための方法