【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21日(2020.5.21)

【公表番号】特表2019-513400(P2019-513400A)
【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2018-554093(P2018-554093)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/0783　(2010.01)
Ａ６１Ｋ　35/17　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/04　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/46　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/30　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　19/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/705　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/71　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/72　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/725　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　21/08　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/0783
Ａ６１Ｋ　35/17　Ｚ
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ｃ１２Ｑ　1/04
Ｃ０７Ｋ　16/46
Ｃ０７Ｋ　16/28
Ｃ０７Ｋ　16/30
Ｃ０７Ｋ　19/00
Ｃ０７Ｋ　14/705
Ｃ０７Ｋ　14/71
Ｃ０７Ｋ　14/72
Ｃ０７Ｋ　14/725
Ｃ１２Ｐ　21/08

【手続補正書】
【提出日】令和2年4月9日(2020.4.9)
【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】

活性化Ｔ細胞又は活性化Ｔ細胞調製物を産生するインビトロの方法であって、該方法は：
（ａ）癌を持つ被験体から少なくとも１つのＴ細胞を含むサンプルを提供する工程；
（ｂ）少なくとも１つの癌細胞を含むサンプルを提供する工程；
（ｃ）少なくとも１つのＴ細胞、少なくとも１つの癌細胞、及び二重特異性又は多特異性の抗体を含むエクスビボの反応混合物を形成し、及び、Ｔ細胞を活性化するのに十分な条件下で、及びそれに十分な期間にわたり反応混合物をインキュベートする工程であって、それにより少なくとも１つの活性化Ｔ細胞を産生する、工程；及び
（ｄ）（ｃ）から活性化Ｔ細胞を選択する工程であって、ここで、活性化Ｔ細胞の選択は、有効Ｅ：Ｔ比率を測定することにより判定される、癌細胞を死滅させるその活性の増大に基づき、ここで、前記有効Ｅ：Ｔ比率は、標的細胞（Ｔ）に対するエフェクター細胞（Ｅ）の比率であり、エフェクター細胞（Ｅ）は活性化Ｔ細胞として定義され、標的細胞（Ｔ）は前記活性化Ｔ細胞によって死滅させられる癌細胞として定義される、工程
を含む、ことを特徴とする方法。
【請求項２】
工程（ｃ）において、エクスビボの反応混合物は、少なくとも１つのＴ細胞が少なくとも１つの癌細胞から細胞表面マーカーを獲得することを可能にするのに十分な条件下で、及びそれに十分な期間にわたりインキュベートされる、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項３】
以下のインビトロの工程：
ｉ）（ｄ）からの活性化Ｔ細胞を増殖する工程；
ｉｉ）（ｄ）からの活性化Ｔ細胞を富化する工程；又は
ｉｉｉ）（ｄ）からの活性化Ｔ細胞を精製する工程
のうち１つ、２つ、又は全てを更に含む、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
二重特異性又は多特異性の抗体は、二重特異性免疫グロブリン（ＢｓＩｇＧ）、付加的な抗原結合分子に作動的に結合した免疫グロブリン、二重親和性再標的化（ＤＡＲＴ）抗体フラグメント又は二重特異性Ｔ細胞エンゲージャ（ＢｉＴＥ）から選択されたリンカーにより作動的に結合される少なくとも２つのｓｃＦｖフラグメントを含む二重特異性抗体（ＢｓＡｂ）フラグメント、二重特異性融合タンパク質、又はＢｓＡｂ抱合体から選択される、ことを特徴とする請求項１乃至３の何れか１つに記載の方法。
【請求項５】
二重特異性又は多特異性の抗体は、ＢｓＭＡｂ　ＣＤ１２３／ＣＤ３、ＢｓＭＡｂ　ＣＤ１９／ＣＤ３、及びＥｐＣＡＭ／ＣＤ３から成るリストから選択される、ことを特徴とする請求項１乃至４の何れか１つに記載の方法。
【請求項６】
選択する工程（ｄ）及び／又は富化する工程ｉｉ）は、癌細胞膜へと拡散するか、或いはｉ）少なくとも１つの癌抗原、ｉｉ）活性化Ｔ細胞の少なくとも１つのマーカー、或いはｉ）とｉｉ）の両方に結合する、蛍光標識された化合物を使用する工程；又は、ｉ）少なくとも１つの癌抗原、ｉｉ）活性化Ｔ細胞の少なくとも１つのマーカー、或いはｉ）とｉｉ）の両方に結合する抗体又はそのフラグメントで被覆されたビーズを使用する工程を含む、ことを特徴とする請求項３乃至５の何れか１つに記載の方法。
【請求項７】
活性化Ｔ細胞又はその調製物は、少なくとも１つのＣＤ８＋Ｔ細胞及び／又は少なくとも１つのＣＤ２５＋Ｔ細胞、及び／又は、少なくとも１つのＣＤ８＋／ＣＤ２５＋Ｔ細胞、及び／又は、少なくとも１つのＣＤ４＋／ＣＤ２５＋Ｔ細胞、及び／又は、少なくとも１つの細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）又は少なくとも１つの腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）、及び／又は、少なくとも１つのトロゴサイトーシスＴ細胞を含む、ことを特徴とする請求項１乃至６の何れか１つに記載の方法。

【請求項８】
活性化Ｔ細胞の調製物から個々のクローンを分離する工程を更に含み、分離する工程は、
（ｉ）活性化Ｔ細胞の調製物を単細胞へと分離する工程、及び（ｉｉ）活性化Ｔ細胞の少なくとも１つの調製物を生成するために単細胞を増殖する工程による、単細胞のクローン増殖を含む、ことを特徴とする請求項１乃至７の何れか１つに記載の方法。
【請求項９】
工程（ａ）及び工程（ｂ）は、癌細胞とＴ細胞の両方を含む１つのサンプルを提供する工程を含む、ことを特徴とする請求項１乃至８の何れか１つに記載の方法。
【請求項１０】
サンプル（ａ）は、微小環境を持つ組織に由来し、構成成分は実質的に、全血、末梢血、骨髄、リンパ節、一次腫瘍の生検、或いは転移又は脾臓の生検から選択されるサンプルから、除去又は単離されない、ことを特徴とする請求項１乃至９の何れか１つに記載の方法。
【請求項１１】
サンプル（ｂ）の癌は、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、有毛細胞白血病）、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、又は急性リンパ性白血病から選択された血液癌である、ことを特徴とする請求項１乃至１０の何れか１つに記載の方法。
【請求項１２】
癌は、卵巣癌、直腸癌、胃癌、精巣癌、肛門癌、子宮癌、結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、非小細胞肺癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、カポジ肉腫、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頚部の癌、皮膚又は眼内の悪性黒色腫、子宮癌、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、扁平上皮癌、子宮頚扁平上皮癌の癌腫、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、膣癌、軟組織の肉腫、尿道癌、外陰癌、陰茎癌、膀胱癌、腎臓又は尿管の癌、腎盤の癌腫、脊椎の軸の腫瘍、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、上述の癌の転移性病巣、又はそれらの組み合わせから選択される固形癌である、ことを特徴とする請求項１乃至１１の何れか１つに記載の方法。
【請求項１３】
サンプル（ａ）及び／又はサンプル（ｂ）を提供する被験体は：
（ｉ）以前に癌の処置を受けていない；
（ｉｉ）以前に癌の処置を少なくとも１回受けた；又は
（ｉｉｉ）微小残存病変（ＭＲＤ）がある
ことを特徴とする請求項１乃至１２の何れか１つに記載の方法。
【請求項１４】
活性化Ｔ細胞又は活性化Ｔ細胞の調製物の、癌を死滅させる活性を評価する工程を更に含む、請求項１乃至１３の何れか１つに記載の方法。
【請求項１５】
評価する工程は：
（ａ）請求項１乃至１４の何れかに記載の方法に従って獲得可能な、活性化Ｔ細胞又はその調製物を提供する工程；
（ｂ）同じ被験体由来の癌細胞を提供する工程；
（ｃ）活性化Ｔ細胞が癌細胞を死滅させることを可能にするのに十分な期間にわたり、活性化Ｔ細胞又はその調製物を癌細胞と接触させる工程；
（ｄ）工程（ｃ）の後に癌細胞のレベルを判定し、及び随意に工程（ｃ）の後に活性化Ｔ細胞のレベルを判定する工程；及び随意に
（ｅ）工程（ｄ）から、Ｔ細胞に対する癌細胞、又は癌細胞に対するＴ細胞の何れかの比率を判定する工程

を含む、ことを特徴とする請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
基準レベルと比較した、癌細胞のレベル又は量の減少は、癌細胞死滅の増加を示し、又は、基準レベルと比較した、癌細胞のレベル又は量の変化の減少又は実質的な変化が無いことは、癌細胞死滅の減少を示す、ことを特徴とする請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
１対１０以下の有効Ｅ：Ｔ比率は、活性化Ｔ細胞又はその調製物が癌細胞の有能なキラーであることを示し、及び、１対１、１対３、又は１対５の比率は、乏しいＴ細胞を死滅させる活性を示す、ことを特徴とする請求項１５又は１６に記載の方法。
【請求項１８】
有効Ｅ：Ｔ比率は、二重特異性又は多特異性の抗体の複数回用量の用量反応曲線の実験値の数学的なフィッティングから算出される、ことを特徴とする請求項１乃至１７のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１９】
工程（ｃ）において、免疫調節剤が混合物に加えられ、ここで、前記免疫調節剤は、免疫チェックポイント阻害剤、Ｔ細胞のアゴニスト、及び免疫調節薬からなる群から選択される、ことを特徴とする請求項１乃至１８のいずれか１つに記載の方法。
【請求項２０】
免疫チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４又はＣＤ２７０）、ＢＴＬＡ、ＫＩＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１及びＡ２ａＲからなる群から選択される免疫チェックポイントを阻害する、ことを特徴とする請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
請求項１乃至２０の何れか１つに記載の方法によって獲得可能な活性化Ｔ細胞を含む組成物であって、ここで、前記活性化Ｔ細胞は、１対１０以下の有効Ｅ：Ｔ比率を有し、前記有効Ｅ：Ｔ比率は、標的細胞（Ｔ）に対するエフェクター細胞（Ｅ）の比率であり、エフェクター細胞（Ｅ）は、二重特異性又は多特異性の抗体を有する活性化Ｔ細胞の数として定義され、及び、標的細胞（Ｔ）は前記活性化Ｔ細胞によって死滅させられる癌細胞の数として定義される、組成物。
【請求項２２】
トロゴサイトーシス活性化Ｔ細胞を含む、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２３】
活性化Ｔ細胞は、癌細胞表面マーカーの少なくとも１００のコピーを含み、及び検出可能な量の二重特異性又は多特異性の抗体も含む、ことを特徴とする請求項２１又は２２に記載の組成物。
【請求項２４】
活性化Ｔ細胞は、ＣＤ８＋Ｔ細胞又はＣＤ４＋Ｔ細胞から選択された細胞傷害性Ｔリンパ球又はヘルパーＴ細胞である、ことを特徴とする請求項２１乃至２３の何れか１つに記載の組成物。
【請求項２５】
組成物又は調製物中の細胞の総数の少なくとも３０％の濃度でトロゴサイトーシスＴ細胞を含む、請求項２２乃至２４の何れか１つに記載の組成物。
【請求項２６】
免疫チェックポイント阻害剤、Ｔ細胞のアゴニスト、及び免疫調節薬からなる群から選択される免疫調節剤を含む、請求項２１乃至２５の何れか１つに記載の組成物。
【請求項２７】
免疫チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６

）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４又はＣＤ２７０）、ＢＴＬＡ、ＫＩＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１及びＡ２ａＲからなる群から選択される免疫チェックポイントを阻害する、請求項２６に記載の組成物。

【請求項２８】

請求項２１乃至２７のいずれかに記載の組成物及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項２９】

癌を処置するための薬剤の調製のための請求項２８に記載の医薬組成物の使用であって、ここで、癌の処置は養子癌治療からなり、被験体は工程（ａ）と同じ被験体であり、被験体は工程（ｂ）と同じ被験体であり、及び／又は被験体は工程（ａ）又は（ｂ）とは異なる被験体である、医薬組成物の使用。

【請求項３０】

癌は、慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、又は多発性骨髄腫から選択される血液癌である、請求項２９に記載の医薬組成物の使用。

【請求項３１】

治療に対する被験体の反応性を評価するインビトロの方法であって、該方法は：

（ａ）癌を持つ被験体からＴ細胞を含むサンプルを提供する工程；

（ｂ）被験体から癌細胞を含むサンプルを提供する工程；

（ｃ）Ｔ細胞、癌細胞、二重特異性又は多特異性の抗体、及び治療薬を含むエクスビボの反応混合物を形成し、及び、Ｔ細胞を活性化するのに十分な条件下で、及びそれに十分な期間にわたり反応混合物をインキュベートする工程であって、それにより少なくとも１つの活性化Ｔ細胞を産生する、工程；

（ｄ）（ｃ）から活性化Ｔ細胞を選択する工程であって、ここで、活性化Ｔ細胞の選択は、有効Ｅ：Ｔ比率を測定することにより判定される癌細胞を死滅させる活性の増加に基づき、ここで、前記有効Ｅ：Ｔ比率は、標的細胞（Ｔ）に対するエフェクター細胞（Ｅ）の比率であり、エフェクター細胞（Ｅ）は活性化Ｔ細胞として定義され、標的細胞（Ｔ）は前記活性化Ｔ細胞によって死滅させられる癌細胞として定義され、及びここで、治療が無い状態での基準値に比べて、治療の存在下での反応混合物の細胞を死滅させる活性の増加は、治療に対するより高い反応性を示す、工程

を含む、ことを特徴とする方法。

【請求項３２】

工程（ｃ）において、エクスビボの反応混合物は、少なくとも１つのＴ細胞が少なくとも１つの癌細胞から細胞表面マーカーを獲得することを可能にするのに十分な条件下で、及びそれに十分な期間にわたりインキュベートされる、ことを特徴とする請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

以下のインビトロの工程：

ｉ）（ｄ）からの活性化Ｔ細胞を増殖する工程；

ｉｉ）（ｄ）からの活性化Ｔ細胞を富化する工程；又は

ｉｉｉ）（ｄ）からの活性化Ｔ細胞を精製する工程

のうち１つ、２つ、又は全てを更に含む、請求項３１又は３２に記載の方法。

【請求項３４】

工程（ｄ）は、工程（ｃ）の後に癌細胞のレベルを判定し、及び随意に工程（ｃ）の後に活性化Ｔ細胞のレベルを判定する工程を付加的に含む、ことを特徴とする請求項３１乃至３３の何れか１つに記載の方法。

【請求項３５】

二重特異性又は多特異性の抗体は、二重特異性免疫グロブリン（ＢｓＩｇＧ）、付加的な抗原結合分子に作動的に結合される免疫グロブリン、二重特異性抗体（ＢｓＡｂ）フラ

グメント、二重特異性融合タンパク質、又はＢｓＡｂ抱合体から選択される、ことを特徴とする請求項３１乃至３４の何れか１つに記載の方法。
【請求項３６】
治療は、免疫チェックポイント阻害剤の阻害剤、Ｔ細胞のアゴニスト、ＭＤＳＣ及び／又はＴｒｅｇ細胞の阻害剤、レナリドミド、ワクチン、サイトカイン、自己由来Ｔ細胞、アミノ酸異化、腫瘍由来の細胞外ＡＴＰのシグナル伝達、アデノシンシグナル伝達、アデノシン産生、ケモカイン及びケモカイン受容体、異物の認識、或いはキナーゼシグナル伝達活性に関連した構成成分のモジュレーター、又はＩＤＯ、ＣＯＸ２、ＡＲＧ１、ＡｒＧ２、ｉＮＯＳ、或いはホスホジエステラーゼの阻害剤；又はＴＬＲアゴニスト、或いはケモカインアンタゴニストから選択される免疫調節剤あるいは複数の免疫調節剤の組み合わせである、ことを特徴とする請求項３１乃至３５の何れか１つに記載の方法。
【請求項３７】
前記免疫調節剤は免疫チェックポイント阻害剤である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
免疫チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４又はＣＤ２７０）、ＢＴＬＡ、ＫＩＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１及びＡ２ａＲからなる群から選択される免疫チェックポイントを阻害する、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
癌を処置するための薬剤の製造における、請求項１乃至２０の何れかに記載の方法によって獲得可能な活性化Ｔ細胞、或いは請求項２１乃至２７に記載の活性化Ｔ細胞の組成物あるいは前記組成物を含む請求項２８に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４０】
癌の前記処置は：
（ａ）被験体からサンプルを提供する工程であって、サンプルはＴ細胞と癌細胞を含む、工程；
（ｂ）工程（ａ）のサンプルと、二重特異性又は多特異性の抗体とを含むエクスビボの反応混合物を形成し、及び、Ｔ細胞を活性化するのに十分な条件下で、及びそれに十分な期間にわたり反応混合物をインキュベートする工程であって、それにより少なくとも１つの活性化Ｔ細胞を産生する、工程；
（ｃ）（ｂ）から活性化Ｔ細胞を選択する工程であって、活性化Ｔ細胞の選択は、有効Ｅ：Ｔ比率を測定することにより判定される、癌細胞を死滅させる活性の増大に基づく、工程；及び
（ｄ）有効な量の活性化Ｔ細胞を被験体に投与する工程
を含む、ことを特徴とする請求項３９に記載の使用。
【請求項４１】
工程（ｂ）において、エクスビボの反応混合物は、少なくとも１つのＴ細胞が少なくとも１つの癌細胞から細胞表面マーカーを獲得することを可能にするのに十分な条件下で、及びそれに十分な期間にわたりインキュベートされる、ことを特徴とする請求項４０に記載の使用。
【請求項４２】
以下のインビトロの工程：
ｉ）（ｃ）からの活性化Ｔ細胞を増殖する工程；
ｉｉ）（ｃ）からの活性化Ｔ細胞を富化する工程；又は
ｉｉｉ）（ｃ）からの活性化Ｔ細胞を精製する工程
のうち１つ、２つ、又は全てを更に含む、請求項４０又は４１に記載の使用。
【請求項４３】
第２の治療薬又は処置を施す工程を更に含む、請求項４０乃至４２の何れか１つに記載

の使用。
【請求項４４】
第２の治療薬又は処置は、化学療法、標的とされた抗癌治療、腫瘍崩壊薬物、細胞傷害性薬剤、免疫ベースの治療、サイトカイン、外科的処置、放射線処置、Ｔ細胞のアゴニスト、免疫チェックポイント阻害剤の阻害剤、免疫調節剤或いは複数の免疫調節剤の組み合わせ、ワクチン、又は細胞免疫療法のうち少なくとも１つから選択される、ことを特徴とする請求項４３に記載の使用。
【請求項４５】
前記免疫調節剤は免疫チェックポイント阻害剤である、請求項４４に記載の使用。
【請求項４６】
免疫チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４又はＣＤ２７０）、ＢＴＬＡ、ＫＩＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１及びＡ２ａＲからなる群から選択される免疫チェックポイントを阻害する、請求項４５に記載の使用。
【請求項４７】
活性化Ｔ細胞を生成する被験体の能力を評価するインビトロの方法であって、該方法は：
（ａ）癌を持つ被験体から少なくとも１つのＴ細胞を含むサンプルを提供する工程；
（ｂ）被験体から少なくとも１つの癌細胞を含むサンプルを提供する工程；
（ｃ）少なくとも１つのＴ細胞、少なくとも１つの癌細胞、及び二重特異性又は多特異性の抗体を含むエクスビボの反応混合物を形成し、及び、Ｔ細胞を活性化するのに十分な条件下で、及びそれに十分な期間にわたり反応混合物をインキュベートする工程であって、それにより少なくとも１つの活性化Ｔ細胞を産生する、工程；
（ｄ）（ｃ）から活性化Ｔ細胞を選択する工程であって、ここで、活性化Ｔ細胞の選択は、有効Ｅ：Ｔ比率を測定することにより判定される、癌細胞を死滅させる活性の増大に基づき、前記有効Ｅ：Ｔ比率は、標的細胞（Ｔ）に対するエフェクター細胞（Ｅ）の比率であり、エフェクター細胞（Ｅ）は活性化Ｔ細胞として定義され、及び標的細胞（Ｔ）は前記活性化Ｔ細胞によって死滅させられる癌細胞として定義される、工程；及び
（ｅ）エクスビボの反応混合物中の高い有効Ｅ：Ｔ比率を持つ活性化Ｔ細胞のレベルを定量化する工程であって、Ｔ細胞、癌細胞、或いは二重特異性又は多特異性の抗体の無い状態でのエクスビボの反応混合物中に生成される、活性化Ｔ細胞の基準レベルと比較したエクスビボの反応混合物中の高い有効Ｅ：Ｔ比率を持つ活性化Ｔ細胞のレベルの上昇は、被験体が高い有効Ｅ：Ｔ比率を持つ活性化Ｔ細胞を生成することができ、且つ請求項３９乃至４６の何れかの方法におそらく反応すると識別されることを示し、エクスビボの反応混合物中の高い有効Ｅ：Ｔ比率を持つ低いレベルの活性化Ｔ細胞は、被験体が活性化Ｔ細胞を生成することがほとんどできず、且つ請求項３９乃至４６の何れかの方法におそらく反応しないと識別されることを示す、工程
を含む、ことを特徴とする方法。
【請求項４８】
工程（ｃ）において、エクスビボの反応混合物は、少なくとも１つのＴ細胞が少なくとも１つの癌細胞から細胞表面マーカーを獲得することを可能にするのに十分な条件下で、及びそれに十分な期間にわたりインキュベートされる、ことを特徴とする請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
以下のインビトロの工程：
ｉ）（ｄ）からの活性化Ｔ細胞を増殖する工程；
ｉｉ）（ｄ）からの活性化Ｔ細胞を富化する工程；又は
ｉｉｉ）（ｄ）からの活性化Ｔ細胞を精製する工程

のうち１つ、２つ、又は全てを更に含む、請求項４７又は４８に記載の方法。
【請求項５０】
癌細胞は、血液癌、固形癌、転移癌、循環腫瘍細胞、又はそれらの組み合わせから選択された細胞である、ことを特徴とする請求項４７乃至４９の何れか１つに記載の方法。
【請求項５１】
Ｔ細胞は、末梢血サンプル、骨髄サンプル、リンパ節サンプル、ＣＴＬ及び／又はＴＩＬを含む腫瘍サンプル、又はそれらの組み合わせから選択される細胞である、ことを特徴とする請求項４７乃至５０の何れか１つに記載の方法。
【請求項５２】
Ｔ細胞は、ＣＤ８及び／又はＣＤ２５を発現し、及び／又は、ＣＤ４及び／又はＣＤ２５を発現する、ことを特徴とする請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
活性化Ｔ細胞上の腫瘍抗原の存在が検出される、ことを特徴とする請求項４７乃至５２の何れか１つに記載の方法。
【請求項５４】
エクスビボの反応混合物中の活性化Ｔ細胞のレベルの上昇は、被験体が活性化Ｔ細胞を生成することができることを示す、ことを特徴とする請求項４７乃至５３の何れか１つに記載の方法。
【請求項５５】
活性化Ｔ細胞はトロゴサイトーシス活性化Ｔ細胞を含む、ことを特徴とする請求項４７乃至５４の何れか１つに記載の方法。
【請求項５６】
エクスビボの反応混合物の存在下での癌細胞死滅のレベルの上昇は、反応混合物中の活性化Ｔ細胞の活性を示す、ことを特徴とする請求項４７乃至５５の何れか１つに記載の方法。
【請求項５７】
インビボで癌細胞を死滅させるのにおそらく有効である、活性化Ｔ細胞又はその調製物の有効性を識別するインビトロの方法であって、該方法は：
（ａ）癌細胞に特異的な活性化Ｔ細胞の集団を提供する工程；及び
（ｂ）有効Ｅ：Ｔ比率のパラメータを判定する工程
を含む、ことを特徴とする方法。
【請求項５８】
活性化Ｔ細胞又はその調製物の効力を評価するインビトロの方法であって、該方法は：
（ａ）活性化Ｔ細胞又はその調製物を提供する工程；
（ｂ）被験体由来の癌細胞を提供する工程；
（ｃ）活性化Ｔ細胞が癌細胞を死滅させることを可能にするのに十分な条件下で、及びそれに十分な期間にわたり、活性化Ｔ細胞又はその調製物を癌細胞と接触させる工程；
（ｄ）工程（ｃ）の後に癌細胞のレベルを判定し、及び随意に工程（ｃ）の後に活性化Ｔ細胞のレベルを判定する工程；及び
（ｅ）工程（ｄ）から、Ｔ細胞に対する癌細胞、又は癌細胞に対するＴ細胞の何れかの有効Ｅ：Ｔ比率を判定する工程
を含み、
ここで、癌細胞のレベル又は量の減少は癌細胞死滅の増加を示し、癌細胞のレベル又は量の実質的な変化が無いことは癌細胞死滅の減少を示す、ことを特徴とする方法。
【請求項５９】
接触させる工程は、用量反応曲線を生成するために投与量を増大させて二重特異性又は多特異性の抗体を追加することを更に含む、ことを特徴とする請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
１対１０以下の有効Ｅ：Ｔ比率は強力な癌細胞を死滅させる活性を示す、ことを特徴とする請求項５８又は５９に記載の方法。

【請求項６１】
Ｔ細胞が強力な癌細胞を死滅させる活性を持つ場合、被験体は二重特異性又は多特異性の抗体に対して強く反応すると識別される、ことを特徴とする請求項５８乃至６０の何れか１つに記載の方法。