

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年2月25日(2021.2.25)

【公表番号】特表2020-506943(P2020-506943A)

【公表日】令和2年3月5日(2020.3.5)

【年通号数】公開・登録公報2020-009

【出願番号】特願2019-542453(P2019-542453)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	35/17	Z N A
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 P	35/00	

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月15日(2021.1.15)

【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】

病原体またはがんを有するか、または有する疑いのあるヒト患者を処置するための、医薬組成物の組み合わせ物であって、該組み合わせ物が、

(1) 阻害性免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物と；

(2) ヒト細胞の集団を含む医薬組成物と

を含み、

該ヒト細胞の集団が、該病原体またはがんの抗原に特異的であり、該ヒト患者の疾患細胞によって発現される第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系に由来する抗原特異的T細胞を含み；該第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、該ヒト患者への治療的投与に適しており、かつ、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関して、該疾患細胞によって発現されるHLA対立遺伝子およびHLA対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

医薬組成物の組み合わせ物。

【請求項2】

病原体またはがんを有するか、または有する疑いのあるヒト患者を処置するための、医薬組成物の組み合わせ物であって、該組み合わせ物が、

- (1) 刺激性免疫チェックポイント活性化剤を含む医薬組成物と；  
(2) ヒト細胞の集団を含む医薬組成物と  
を含み、

該ヒト細胞の集団が、該病原体またはがんの抗原に特異的であり、該ヒト患者の疾患細胞によって発現される第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系に由来する抗原特異的T細胞を含み；該第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、該ヒト患者への治療的投与に適しており、かつ、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関して、該疾患細胞によって発現されるHLA対立遺伝子およびHLA対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

医薬組成物の組み合わせ物。

【請求項3】

病原体またはがんを有するか、または有すると疑われるヒト患者への、阻害性免疫チェックポイント阻害剤または刺激性免疫チェックポイント活性化剤の投与と組み合わせた治療的投与のためのT細胞系を選択する方法であって、該方法が、

該病原体またはがんの抗原の少なくとも1つのエピトープを認識し、該ヒト患者の疾患細胞によって発現される第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系を選択すること

を含み、該第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、該ヒト患者への治療的投与に適しており、かつ、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関して、該疾患細胞によって発現されるHLA対立遺伝子およびHLA対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

方法。

【請求項4】

病原体またはがんを有するか、または有する疑いのあるヒト患者を処置するための医薬組成物であって、該医薬組成物が、

- (1) 阻害性免疫チェックポイント阻害剤と；

(2) 該病原体またはがんの抗原に特異的であり、該ヒト患者の疾患細胞によって発現される第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系に由来する抗原特異的T細胞を含むヒト細胞の集団と

を含み；該第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、該ヒト患者への治療的投与に適しており、かつ、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関して、該疾患細胞によって発現されるHLA対立遺伝子およびHLA対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

医薬組成物。

【請求項5】

病原体またはがんを有するか、または有する疑いのあるヒト患者を処置するための医薬組成物であって、該医薬組成物が、

- (1) 刺激性免疫チェックポイント活性化剤と；

(2) 該病原体またはがんの抗原に特異的であり、該ヒト患者の疾患細胞によって発現される第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系に由来する抗原特異的T細胞を含むヒト細胞の集団と

を含み；該第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、該ヒト患者への治療的投与に適しており、かつ、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関して、該疾患細胞によって発現されるHLA対立遺伝子およびHLA対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

医薬組成物。

【請求項 6】

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、プログラム細胞死1（P D 1）、プログラム細胞死リガンド1（P D - L 1）、プログラム細胞死リガンド1（P D - L 2）、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（C T L A 4）、リンパ球活性化3（L A G 3）、T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有タンパク質3（T I M 3）、T細胞活性化のVドメインIgサプレッサー（V I S T A）、アデノシンA2a受容体（A 2 a R）、B7ホモログ3（B 7 - H 3）、B7ホモログ4（B 7 - H 4）、BおよびTリンパ球関連（B T L A）、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ（I D O）、トリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ（T D O）、またはキラー細胞免疫グロブリン様受容体（K I R）の阻害剤である、請求項1に記載の医薬組成物の組み合わせ物、請求項3に記載の方法または請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤がP D 1の阻害剤である、請求項6に記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

【請求項 8】

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、P D 1に結合し、その活性を阻害するモノクローナル抗体である、請求項7に記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

【請求項 9】

前記モノクローナル抗体が、ニボルマブ、ピディリズマブ、M E D I 0 6 8 0、またはペンプロリズマブである、請求項8に記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

【請求項 10】

前記刺激性免疫チェックポイント活性化剤が、C D 2 7、C D 2 8、C D 4 0、C D 1 2 2、C D 1 3 7、O X 4 0、グルココルチコイド誘導T N F R関連タンパク質リガンド（G I T R）、または誘導性T細胞共刺激因子（I C O S）の活性化剤である、請求項2に記載の医薬組成物の組み合わせ物、請求項3に記載の方法または請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記第1のH L A対立遺伝子またはH L A対立遺伝子の組合せが、表示に従って、前記疾患細胞によって発現される第2のH L A対立遺伝子またはH L A対立遺伝子の組合せに関連付けられている相対活性よりも低い前記抗原の認識に基づく相対活性の指標に関連付けられていることに基づいて、サブドミナントH L A対立遺伝子またはH L A対立遺伝子の組合せとして分類され、該表示が（i）複数のH L A対立遺伝子および必要に応じてH L A対立遺伝子の組合せを同定し、（ii）各々が該抗原の少なくとも1つのエピトープを認識し、該複数における該H L A対立遺伝子またはH L A対立遺伝子の組合せのうちの複数の異なるものによって拘束されるT細胞系の相対活性の指標を開示し、該表示において、各々の同定されたH L A対立遺伝子またはH L A対立遺伝子の組合せは、該H L A対立遺伝子またはH L A対立遺伝子の組合せによって拘束される該T細胞系の相対活性のそれぞれの指標に関連付けられており、該相対活性は、該抗原の認識に基づく該T細胞系の既知の活性の相対量である、請求項1から1\_0のいずれかに記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

【請求項 12】

前記第2のH L A対立遺伝子またはH L A対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系が利用可能であり、前記ヒト患者への治療的投与に適している、請求項1\_1に記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

【請求項 13】

前記T細胞系が、前記ヒト患者と同種異系のヒトドナーに由来する、請求項1から1\_2のいずれかに記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

**【請求項 14】**

前記ヒト患者が移植ドナーからの移植のレシピエントとなっており、前記ヒトドナーが該移植ドナーとは異なる第三者ドナーである、請求項1\_3に記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

**【請求項 15】**

T細胞の前記活性が、前記病原体またはがんを有するヒト患者の処置における該T細胞のin vivo臨床的有効性である、請求項1から1\_4のいずれか一項に記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

**【請求項 16】**

前記抗原が病原体の抗原であり、該病原体がサイトメガロウイルス(CMV)である、請求項1から1\_5のいずれかに記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

**【請求項 17】**

前記抗原が病原体の抗原であり、該病原体がエプスタインバーウイルス(EBV)である、請求項1から1\_5のいずれかに記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

**【請求項 18】**

前記抗原ががんの抗原であり、該抗原がウィルムス腫瘍1(WT1)である、請求項1から1\_5のいずれかに記載の医薬組成物の組み合わせ物、方法または医薬組成物。

**【手続補正2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

本明細書に記載される医薬組成物の具体的な実施形態では、T細胞系は、病原体またはがんの抗原に由来する1つもしくは複数のペプチドまたはタンパク質を負荷されてもおらず、それらを発現するように遺伝子操作されてもいない抗原提示細胞に対するin vivoの実質的な細胞傷害性を欠いている。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

病原体またはがんを有するか、もしくは有する疑いのあるヒト患者を処置する方法であって、該方法が、

(1) 阻害性免疫チェックポイント阻害剤を該ヒト患者に投与することと；

(2) 該病原体またはがんの抗原に特異的であり、該ヒト患者の疾患細胞によって発現される第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系に由来する抗原特異的T細胞を含むヒト細胞の集団を該ヒト患者に投与することとを含み；該第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関して、該疾患細胞によって発現されるHLA対立遺伝子およびHLA対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

方法。

(項目2)

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、プログラム細胞死1(PD1)、プログラム細胞死リガンド1(PD-L1)、プログラム細胞死リガンド1(PD-L2)、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA4)、リンパ球活性化3(LAG3)、T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有タンパク質3(TIM3)、T細胞活性化のVドメインIgサプレッサー(VISTA)、アデノシンA2a受容体(A2aR)、B7ホモログ3(B7-H3)、B7ホモログ4(B7-H4)、BおよびTリンパ球関

連 ( B T L A ) 、 インドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ ( I D O ) 、 トリプトファン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ ( T D O ) 、 または キラー細胞免疫グロブリン様受容体 ( K I R ) の阻害剤である、 項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、 阻害性免疫チェックポイントに結合し、 その活性を阻害する抗体である、 項目 1 または 2 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記抗体がモノクローナル抗体である、 項目 3 に記載の方法。

( 項目 5 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が P D 1 の阻害剤である、 項目 2 に記載の方法。

( 項目 6 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、 P D 1 に結合し、 その活性を阻害するモノクローナル抗体である、 項目 5 に記載の方法。

( 項目 7 )

前記モノクローナル抗体が、 ニボルマブ、 ピディリズマブ、 M E D I 0 6 8 0 、 または ペンプロリズマブである、 項目 6 に記載の方法。

( 項目 8 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が P D - L 1 の阻害剤である、 項目 2 に記載の方法。

( 項目 9 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、 P D - L 1 に結合し、 その活性を阻害するモノクローナル抗体である、 項目 8 に記載の方法。

( 項目 10 )

前記モノクローナル抗体が、 m p d 1 3 2 8 0 A 、 デュルバルマブ、 アベルマブ、 b m s - 9 3 6 5 5 9 、 または アテゾリズマブである、 項目 9 に記載の方法。

( 項目 11 )

病原体またはがんを有するか、 もしくは有する疑いのあるヒト患者を処置する方法であって、 該方法が、

( 1 ) 刺激性免疫チェックポイント活性化剤を該ヒト患者に投与すること；

( 2 ) 該病原体またはがんの抗原に特異的であり、 該ヒト患者の疾患細胞によって発現される第 1 の H L A 対立遺伝子または H L A 対立遺伝子の組合せによって拘束される T 細胞系に由来する抗原特異的 T 細胞を含むヒト細胞の集団を該ヒト患者に投与することとを含み； 該第 1 の H L A 対立遺伝子または H L A 対立遺伝子の組合せが、 該抗原の認識に基づいた、 それぞれの H L A 対立遺伝子または H L A 対立遺伝子の組合せによって拘束される T 細胞の活性に関して、 該疾患細胞によって発現される H L A 対立遺伝子および H L A 対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナント H L A 対立遺伝子または H L A 対立遺伝子の組合せである、

方法。

( 項目 12 )

前記刺激性免疫チェックポイント活性化剤が、 C D 2 7 、 C D 2 8 、 C D 4 0 、 C D 1 2 2 、 C D 1 3 7 、 O X 4 0 、 グルココルチコイド誘導 T N F R 関連タンパク質リガンド ( G I T R ) 、 または 誘導性 T 細胞共刺激因子 ( I C O S ) の活性化剤である、 項目 11 に記載の方法。

( 項目 13 )

前記第 1 の H L A 対立遺伝子または H L A 対立遺伝子の組合せが、 前記ヒト患者への治療的投与に適しており、 かつ、 前記抗原の認識に基づいた、 それぞれの H L A 対立遺伝子または H L A 対立遺伝子の組合せによって拘束される T 細胞の活性に関して、 前記疾患細胞によって発現される H L A 対立遺伝子および H L A 対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナント H L A 対立遺伝子または H L A 対立遺伝子の組合せである、 項目 1 から 1 2 のい

ずれかに記載の方法。

(項目14)

前記第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、表示に従って、前記疾患細胞によって発現される第2のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せに関連付けられている相対活性よりも低い前記抗原の認識に基づく相対活性の指標に関連付けられていることに基づいて、サブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せとして分類され、該表示が(i)複数のHLA対立遺伝子および必要に応じてHLA対立遺伝子の組合せを同定し、(ii)各々が該抗原の少なくとも1つのエピトープを認識し、該複数における該HLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せのうちの複数の異なるものによって拘束されるT細胞系の相対活性の指標を開示し、該表示において、各々の同定されたHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せは、該HLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束される該T細胞系の相対活性のそれぞれの指標に関連付けられており、該相対活性は、該抗原の認識に基づく該T細胞系の既知の活性の相対量である、項目1から13のいずれかに記載の方法。

(項目15)

前記第2のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系が利用可能であり、前記ヒト患者への治療的投与に適している、項目14に記載の方法。

(項目16)

病原体またはがんを有するか、もしくは有すると疑われるヒト患者への、阻害性免疫チェックポイント阻害剤または刺激性免疫チェックポイント活性化剤の投与と組み合わせた治療的投与のためのT細胞系を選択する方法であって、該方法が、

該病原体またはがんの抗原の少なくとも1つのエピトープを認識し、該ヒト患者の疾患細胞によって発現される第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系を選択することを含み、該第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関して、該疾患細胞によって発現されるHLA対立遺伝子およびHLA対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

方法。

(項目17)

前記第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、前記ヒト患者への治療的投与に適しており、かつ、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関して、前記疾患細胞によって発現されるHLA対立遺伝子およびHLA対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、表示に従って、前記疾患細胞によって発現される第2のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せに関連付けられている相対活性よりも低い前記抗原の認識に基づく相対活性の指標に関連付けられていることに基づいて、サブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せとして分類され、該表示が(i)複数のHLA対立遺伝子および必要に応じてHLA対立遺伝子の組合せを同定し、(ii)各々が該抗原の少なくとも1つのエピトープを認識し、該複数における該HLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せのうちの複数の異なるものによって拘束されるT細胞系の相対活性の指標を開示し、該表示において、各々の同定されたHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せは、該HLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束される該T細胞系の相対活性のそれぞれの指標に関連付けられており、該相対活性は、該抗原の認識に基づく該T細胞系の既知の活性の相対量である、項目16または17に記載の方法。

(項目19)

前記第2のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系が利用可能であり、前記ヒト患者への治療的投与に適している、項目18に記載の方  
法。

(項目20)

病原体またはがんを有するか、もしくは有すると疑われるヒト患者への、阻害性免疫チ  
ェックポイント阻害剤または刺激性免疫チェックポイント活性化剤の投与と組み合わせた  
治療的投与のためのT細胞系が由来するT細胞ドナーを選択する方法であって、該方法が  
、

(i) 第1の複数のHLA対立遺伝子および必要に応じてHLA対立遺伝子の組合せを同定し、(ii) 各々が該病原体または該がんの抗原の少なくとも1つのエピトープを認識し、該第1の複数における該HLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せのうちの複数の異なるものによって拘束されるT細胞系の生成の相対頻度の指標を開示する第1の表示を使用して、T細胞ドナーを選択すること

を含み、該第1の表示において、各々の同定されたHLA対立遺伝子またはHLA対立遺  
伝子の組合せがそれぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せにより拘束  
される該T細胞系の生成の相対頻度のそれぞれの指標と関連付けられており、

(A) 選択された該T細胞ドナーが、該第1の表示において生成の最高の頻度の指標と  
関連付けられている、該ヒト患者の疾患細胞と共に第1のHLA対立遺伝子またはHLA  
対立遺伝子の組合せを有し；

(B) 該選択されたT細胞ドナーの該第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子  
の組合せが、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺  
伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関して、該疾患細胞によって発現される  
HLA対立遺伝子およびHLA対立遺伝子の組合せのうちのサブドミナントHLA対立遺  
伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

方法。

(項目21)

前記第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、第2の表示に従つて、  
前記疾患細胞の第2のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せに関連付けら  
れている相対活性よりも低い相対活性の指標に関連付けられていることに基づいて、サブ  
ドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せとして分類され、該第2の  
表示が(I) 第2の複数のHLA対立遺伝子および必要に応じてHLA対立遺伝子の組合  
せを同定し、(II) 各々が抗原の少なくとも1つのエピトープを認識し、該第2の複数  
におけるHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せのうちの複数の異なるものに  
よって拘束されるT細胞系の相対活性の指標を開示し、該第2の表示において、各々の同  
定されたHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せは、該HLA対立遺伝子または  
HLA対立遺伝子の組合せによって拘束される該T細胞系の相対活性のそれぞれの指標  
に関連付けられており、該相対活性は、該抗原の認識に基づく該T細胞系の既知の活性の  
相対量である、項目20に記載の方法。

(項目22)

該T細胞ドナーが、該ヒト患者に対して同種異系である、項目20または21に記載の  
方法。

(項目23)

前記ヒト患者が移植ドナーからの移植のレシピエントとなっており、前記T細胞ドナー  
が該移植ドナーとは異なる第三者ドナーである、項目22に記載の方法。

(項目24)

病原体またはがんを有するか、もしくは有すると疑われるヒト患者への、阻害性免疫チ  
ェックポイント阻害剤または刺激性免疫チェックポイント活性化剤の投与と組み合わせた  
治療的投与のためのT細胞系を取得する方法であって、該方法が、

(a) 項目20から23のいずれかに記載の方法に従つてT細胞ドナーを選択すること

と；

( b ) 該選択された T 細胞ドナーから T 細胞系を生成することと  
を含み、該 T 細胞系が、第 1 の H L A 対立遺伝子または H L A 対立遺伝子の組合せによつて拘束され、抗原の少なくとも 1 つのエピトープを認識する、  
方法。

( 項目 25 )

病原体またはがんを有するか、もしくは有する疑いのあるヒト患者を処置する方法であつて、

( a ) 項目 16 から 19 のいずれかに記載の方法に従つて該ヒト患者への治療的投与のための T 細胞系を選択することと；

( b ) 抗原に特異的であり、該選択された T 細胞系に由来する抗原特異的 T 細胞を含む、ヒト細胞の集団を該ヒト患者に投与することと；

( c ) 阻害性免疫チェックポイント阻害剤を該ヒト患者に投与することと  
を含む、方法。

( 項目 26 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、P D 1、P D - L 1、P D - L 2、C T L A - 4、L A G 3、T I M - 3、V I S T A、A 2 A R、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B T L A、I D O、T D O、またはK I R の阻害剤である、項目 25 に記載の方法。

( 項目 27 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、阻害性免疫チェックポイントに結合し、その活性を阻害する抗体である、項目 25 または 26 に記載の方法。

( 項目 28 )

前記抗体がモノクローナル抗体である、項目 27 に記載の方法。

( 項目 29 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が P D 1 の阻害剤である、項目 25 に記載の方法。

( 項目 30 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、P D 1 に結合し、その活性を阻害するモノクローナル抗体である、項目 29 に記載の方法。

( 項目 31 )

前記モノクローナル抗体が、ニボルマブ、ピディリズマブ、M E D I 0 6 8 0、またはペンプロリズマブである、項目 30 に記載の方法。

( 項目 32 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が P D - L 1 の阻害剤である、項目 25 に記載の方法。

( 項目 33 )

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、P D - L 1 に結合し、その活性を阻害するモノクローナル抗体である、項目 32 に記載の方法。

( 項目 34 )

前記モノクローナル抗体が、m p d 1 3 2 8 0 A、デュルバルマブ、アベルマブ、b m s - 9 3 6 5 5 9、またはアテゾリズマブである、項目 33 に記載の方法。

( 項目 35 )

病原体またはがんを有するか、もしくは有する疑いのあるヒト患者を処置する方法であつて、

( a ) 項目 16 から 19 のいずれかに記載の方法に従つて該ヒト患者への治療的投与のための T 細胞系を選択することと；

( b ) 抗原に特異的であり、該選択された T 細胞系に由来する抗原特異的 T 細胞を含む、ヒト細胞の集団を該ヒト患者に投与することと；

( c ) 刺激性免疫チェックポイント活性化剤を該ヒト患者に投与することと  
を含む、方法。

(項目36)

前記刺激性免疫チェックポイント活性化剤が、CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR、またはICOSの活性化剤である、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記T細胞系が、前記ヒト患者と同種異系のヒトドナーに由来する、項目1から19および25から36のいずれかに記載の方法。

(項目38)

前記ヒト患者が移植ドナーからの移植のレシピエントとなっており、前記ヒトドナーが該移植ドナーとは異なる第三者ドナーである、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記ヒト患者の前記疾患細胞のHLA割り当てを確認するステップをさらに含む、項目1から38のいずれかに記載の方法。

(項目40)

前記確認するステップが、少なくとも4つのHLA遺伝子座をタイピングすることを含む、項目39に記載の方法。

(項目41)

T細胞の前記活性が、前記抗原を発現する細胞に対する前記T細胞のin vitro細胞傷害活性である、項目1から19および25から40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

T細胞の前記活性が、前記病原体またはがんを有するヒト患者の処置における該T細胞のin vivo臨床的有効性である、項目1から19および25から40のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

前記第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束される前記T細胞系を生成するステップをさらに含む、項目1から19および25から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束される前記T細胞系を生成する前記ステップが、前記抗原に対するT細胞のex vivo感作を含む、項目43に記載の方法。

(項目45)

前記T細胞系が、前記抗原に由来する1つもしくは複数のペプチドまたはタンパク質を負荷されてもおらず、それらを発現するように遺伝子操作されてもいいない抗原提示細胞に対するin vitroの実質的な細胞傷害性を欠いている、項目1から19および25から44のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

前記抗原が病原体の抗原である、項目1から45のいずれかに記載の方法。

(項目47)

前記病原体がウイルス、細菌、真菌、蠕虫、または原生生物である、項目46に記載の方法。

(項目48)

前記病原体がウイルスである、項目47に記載の方法。

(項目49)

前記ウイルスがサイトメガロウイルス(CMV)である、項目48に記載の方法。

(項目50)

前記ウイルスがエブスタインバーウイルス(EBV)である、項目48に記載の方法。

(項目51)

前記ウイルスが、BKVウイルス(BKV)、ジョン・カニンガムウイルス(JCV)、ヒトヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス(HPV)、B型肝炎ウイルス(HBV)

)、C型肝炎ウイルス(HCV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘带状疱疹ウイルス(VZV)、ヘルペス simplex 病毒(HSV)、メルケル細胞ポリオーマウイルス(MCV)、アデノウイルス(ADV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、インフルエンザウイルス、エボラウイルス、ポッカスウイルス、ラブドウイルス、またはパラミクソウイルスである、項目48に記載の方法。

(項目52)

前記抗原ががんの抗原である、項目1から45のいずれかに記載の方法。

(項目53)

前記抗原がウィルムス腫瘍1(WT1)である、項目52に記載の方法。

(項目54)

(1) 阻害性免疫チェックポイント阻害剤と；

(2) 病原体またはがんの抗原に特異的であり、第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系に由来する抗原特異的T細胞を含むヒト細胞の集団と

を含む医薬組成物であって、

該第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関してサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

医薬組成物。

(項目55)

前記阻害性免疫チェックポイント阻害剤が、PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG3、TIM-3、VISTA、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、IDO、TDO、またはKIRの阻害剤である、項目54に記載の医薬組成物。

(項目56)

(1) 刺激性免疫チェックポイント活性化剤と；

(2) 病原体またはがんの抗原に特異的であり、第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞系に由来する抗原特異的T細胞を含むヒト細胞の集団と

を含む医薬組成物であって、

前記第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、該抗原の認識に基づいた、それぞれのHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束されるT細胞の活性に関してサブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せである、

医薬組成物。

(項目57)

前記刺激性免疫チェックポイント活性化剤が、CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR、またはICOSの活性化剤である、項目56に記載の医薬組成物。

(項目58)

前記第1のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せが、表示に従って、第2のHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せに関連付けられている相対活性よりも低い前記抗原の認識に基づくより低い活性の指標に関連付けられていることに基づいて、サブドミナントHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せとして分類され、該表示が(i)複数のHLA対立遺伝子および必要に応じてHLA対立遺伝子の組合せを同定し、(ii)各々が抗原の少なくとも1つのエピトープを認識し、該複数におけるHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せのうちの複数の異なるものによって拘束されるT細胞系の相対活性の指標を開示し、該表示において、各々の同定されたHLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せは、該HLA対立遺伝子またはHLA対立遺伝子の組合せによって拘束される該T細胞系の相対活性のそれぞれの指標に関連付けられてお

り、該相対活性は、該抗原の認識に基づく該T細胞系の既知の活性の相対量である、項目54から57のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目59)

前記抗原が病原体の抗原である、項目54から58のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目60)

前記病原体がウイルス、細菌、真菌、蠕虫、または原生生物である、項目59に記載の医薬組成物。

(項目61)

前記病原体がウイルスである、項目60に記載の医薬組成物。

(項目62)

前記ウイルスがCMVである、項目61に記載の医薬組成物。

(項目63)

前記ウイルスがEBVである、項目61に記載の医薬組成物。

(項目64)

前記ウイルスが、BKV、JCV、ヒトヘルペスウイルス、HPV、HBV、HCV、HSV、VZV、MCV、ADV、HIV、インフルエンザウイルス、エボラウイルス、ポックスウイルス、ラブドウイルス、またはパラミクソウイルスである、項目61に記載の医薬組成物。

(項目65)

前記抗原ががんの抗原である、項目54から58のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目66)

前記抗原がWT1である、項目65に記載の医薬組成物。

(項目67)

前記T細胞系が、前記抗原に由来する1つもしくは複数のペプチドまたはタンパク質を負荷されてもおらず、それらを発現するように遺伝子操作されてもいいない抗原提示細胞に対するin vitroの実質的な細胞傷害性を欠いている、項目54から66のいずれか一項に記載の医薬組成物。

4. 図面の簡単な説明