

【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 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 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、

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 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 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、
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 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 細胞系を選択すること

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 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。

【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 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 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、
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 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 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、

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 (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 2 (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 (BTLA)、インドールアミン - 2, 3 - ジオキシゲナーゼ (IDO)、トリプトファン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ (TDO)、またはキラー細胞免疫グロブリン様受容体 (KIR) 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 PD1 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、PD1 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、MED10680、またはペンブロリズマブである、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、CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、グルココルチコイド誘導 TNFR 関連タンパク質リガンド (GITR)、または誘導性 T 細胞共刺激因子 (ICOS) 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 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、請求項 1 から 10 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 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、請求項 11 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 12 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 1 4】

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 1 5】

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 1 6】

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 1 7】

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 1 8】

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】0 0 4 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 3】

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ならず、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 vitro* 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 2 (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、またはペンブロリズマブである、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 1 0)

前記モノクローナル抗体が、m p d l 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 1 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) 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；

(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 1 2)

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 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

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 1 9)

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、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

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 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、(i i) 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 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 H L A 対立遺伝子または H L A 対立遺伝子の組合せがそれぞれの 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通の第 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を有し；

(B) 該選択された T 細胞ドナーの該第 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 2 1)

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、第 2 の表示に従って、前記疾患細胞の第 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、該第 2 の表示が (I) 第 2 の複数の 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、(I I) 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 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、該第 2 の表示において、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、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

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 2 0 または 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

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 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

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 2 0 から 2 3 のいずれかに記載の方法に従って 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、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
って、

(a) 項目16から19のいずれかに記載の方法に従っ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、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PD1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、PD1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、MED10680、または
ペンブロリズマブである、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PD-L1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、PD-L1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、mpd13280A、デュルバルマブ、アベルマブ、bms-936559、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
って、

(a) 項目16から19のいずれかに記載の方法に従っ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 3 6)

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、G I T R、またはI C O Sの活性化剤である、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

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 1 9 および 2 5 から 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 8)

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 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記ヒト患者の前記疾患細胞の H L A 割り当てを確認するステップをさらに含む、項目 1 から 3 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 0)

前記確認するステップが、少なくとも 4 つの H L A 遺伝子座をタイピングすることを含む、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

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 *i n v i t r o* 細胞傷害活性である、項目 1 から 1 9 および 2 5 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

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 *i n v i v o* 臨床的有効性である、項目 1 から 1 9 および 2 5 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 3)

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 1 9 および 2 5 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 4)

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 *e x v i v o* 感作を含む、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

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ならず、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 *i n v i t r o* の実質的な細胞傷害性を欠いている、項目 1 から 1 9 および 2 5 から 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 6)

前記抗原が病原体の抗原である、項目 1 から 4 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 7)

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 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記病原体がウイルスである、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記ウイルスがサイトメガロウイルス (C M V) である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記ウイルスがエプスタインバーウイルス (E B V) である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記ウイルスが、B K ウイルス (B K V)、ジョン・カニンガムウイルス (J C V)、ヒトヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス (H P V)、B 型肝炎ウイルス (H B V

)、C型肝炎ウイルス(HCV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、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、ボックスウイルス、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ならず、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 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