

【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4年3月18日(2022.3.18)

【国際公開番号】WO2019/178006

【公表番号】特表2021-517813(P2021-517813A)

【公表日】令和3年7月29日(2021.7.29)

【出願番号】特願2020-548778(P2020-548778)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

10

A 6 1 K 39/39(2006.01)

A 6 1 K 39/00(2006.01)

A 6 1 K 39/12(2006.01)

A 6 1 K 39/02(2006.01)

A 6 1 K 47/42(2017.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

20

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 33/24(2019.01)

A 6 1 K 9/10(2006.01)

A 6 1 K 47/02(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2006.01)

A 6 1 K 47/18(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

30

C 1 2 N 15/117(2010.01)

C 0 7 K 14/195(2006.01)

C 0 7 K 14/37(2006.01)

C 0 7 K 14/82(2006.01)

C 0 7 K 14/005(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/0783

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 39/12

40

A 6 1 K 39/02

A 6 1 K 39/00 K

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 37/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 33/24

50

A 6 1 K 9 / 1 0
 A 6 1 K 4 7 / 0 2
 A 6 1 K 4 7 / 2 6
 A 6 1 K 4 7 / 2 4
 A 6 1 K 4 7 / 1 0
 A 6 1 K 4 7 / 1 8
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 C 1 2 N 5 / 1 0
 C 1 2 N 1 5 / 1 1 7 Z Z N A
 C 0 7 K 1 4 / 1 9 5
 C 0 7 K 1 4 / 3 7
 C 0 7 K 1 4 / 8 2
 C 0 7 K 1 4 / 0 0 5

10

【手続補正書】

【提出日】令和4年3月10日(2022.3.10)

【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

20

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗原を含む改変T細胞を含む組成物であって、前記抗原は、配列番号18～25のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、組成物。

【請求項2】

前記改変T細胞は、アジュバントを細胞内にさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

抗原およびアジュバントを含む改変T細胞を含む組成物であって、前記抗原は前記改変T細胞に対して外因性でありかつ免疫原性エピトープを含み、前記アジュバントは細胞内に存在する、組成物。

30

【請求項4】

前記改変T細胞は、

a) インプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原または前記抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記抗原または前記抗原および前記アジュバントが前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原または前記抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原およびアジュバントを含む前記改変T細胞を作出するステップ

40

を含むプロセスによって調製される、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

抗原または抗原およびアジュバントを含む改変T細胞を含む組成物であって、前記抗原は免疫原性エピトープを含み、前記改変T細胞は、

a) インプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原または前記抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記抗原または前記抗原および前記アジュバントが前記摂動インプットT細胞に入

50

るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原または前記抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原または前記抗原およびアジュバントを含む前記改変T細胞を作出するステップを含むプロセスによって調製される、組成物。

【請求項6】

抗原およびアジュバントを含む改変T細胞を含む組成物であって、前記抗原は免疫原性エピトープを含み、前記改変T細胞は、

a) 前記アジュバントを含むインプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原が通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記抗原が前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原とをインキュベートし、それによって、前記抗原および前記アジュバントを含む前記改変T細胞を作出するステップを含むプロセスによって調製される、組成物。

【請求項7】

抗原およびアジュバントを含む改変T細胞を含む組成物であって、前記抗原は免疫原性エピトープを含み、前記改変T細胞は、

a) 前記抗原を含むインプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記アジュバントが前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原および前記アジュバントを含む前記改変T細胞を作出するステップを含むプロセスによって調製される、組成物。

【請求項8】

個体における免疫応答をモジュレートすることにおいて使用するための組成物であって、前記組成物は、改変T細胞を含み、前記改変T細胞は、

a) インプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、抗原または抗原およびアジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成し、前記抗原は免疫原性エピトープを含むステップ；ならびに

b) 前記抗原または前記抗原および前記アジュバントが前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原または前記抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原または前記抗原および前記アジュバントを含む改変T細胞を作出するステップを含むプロセスによって調製される、組成物。

【請求項9】

(a) 前記組成物は、個体における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のためのものである；ならびに/あるいは

(b) 前記組成物は、医薬組成物であり、前記医薬組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

(a) 前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記抗原の濃度は約0.1 μM～約1 mMである；ならびに/あるいは

(b) 前記改変T細胞は、アジュバントを含み、前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記アジュバントの濃度は約0.1 μM～約1 mMである；ならびに/あるいは

10

20

30

40

50

- (c) 前記インプットT細胞に、それが前記狭窄を通過するときに変形力が印加され、それによって、前記インプットT細胞の前記摂動が引き起こされる；ならびに/あるいは
- (d) 前記プロセスは、前記インプットT細胞および/または前記改変T細胞と、さらなるインキュベーションステップなしで調製される対応する改変T細胞と比較して前記改変T細胞の生存能力および/または機能を増強する作用物質とをインキュベートするステップをさらに含む；ならびに/あるいは
- (e) 前記狭窄の前記直径は、前記インプットT細胞の前記直径未満である、請求項4~9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

- (i) 前記プロセスは、前記インプットT細胞および/または前記改変T細胞と、前記さらなるインキュベーションステップなしで調製される対応する改変T細胞と比較して前記改変T細胞の生存能力および/または機能を増強する作用物質とをインキュベートするステップを含み、前記作用物質は、エンドサイトーシスを増強するまたは安定剤もしくは補因子として作用する化合物である；ならびに/あるいは
- (ii) 前記狭窄の前記直径は、前記インプットT細胞の前記直径の約20%~約99%または約20%~約60%である、請求項4~10のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項12】

- (a) 前記抗原および/またはアジュバントは、前記改変T細胞の細胞質基質に存在する；ならびに/あるいは
- (b) 前記抗原および/またはアジュバントは、前記改変T細胞の小胞に存在する；ならびに/あるいは
- (c) 前記抗原および/または前記アジュバントは、前記改変T細胞の多数の区画に存在する；ならびに/あるいは
- (d) 前記抗原またはその中に含まれる免疫原性エピトープは、前記改変T細胞の表面に結合している；ならびに/あるいは
- (e) 前記改変T細胞は、アジュバントを含み、前記アジュバントは、CpGオリゴデオキシヌクレオチド(ODN)、IFN-、STINGアゴニスト、RIG-Iアゴニスト、ポリI:C、イミキモド、レシキモド、またはリポ多糖(LPS)である、請求項1~11のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項13】

- (i) 前記抗原および/またはアジュバントは、前記改変T細胞の小胞に存在し、前記小胞は、エンドソームである；ならびに/あるいは
- (ii) 前記改変T細胞は、アジュバントを含み、前記アジュバントはCpG ODNである、請求項1~12のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項14】

- (a) 前記免疫原性エピトープは疾患関連抗原に由来する；
- (b) 前記免疫原性エピトープは、罹患細胞から単離されたペプチドまたはmRNAに由来する；ならびに/あるいは
- (c) 前記免疫原性エピトープは非自己抗原に由来する；ならびに/あるいは
- (d) 前記免疫原性エピトープは、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、または真菌抗原に由来する；ならびに/あるいは
- (e) 前記改変T細胞は、複数の免疫原性エピトープを含む複数の抗原を含む；ならびに/あるいは
- (f) 前記抗原は、ポリペプチドであり、前記免疫原性エピトープは、免疫原性ペプチドエピトープである；ならびに/あるいは
- (g) 前記改変T細胞は、アジュバントを含み、前記アジュバントは、クラスA CpG ODN、クラスB CpG ODN、またはクラスC CpG ODNである、請求項3~13のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項15】

- (a) 前記免疫原性エピトープは、ヒトパピローマウイルス(HPV)抗原に由来する

50

；ならびに／あるいは

（b）前記抗原は、免疫原性ペプチドエピトープおよび1つまたは複数の異種ペプチド配列を含むポリペプチドである；ならびに／あるいは

（c）前記免疫原性エピトープは、免疫原性ペプチドエピトープであり、前記免疫原性ペプチドエピトープは、N末端隣接ポリペプチドおよび／またはC末端隣接ポリペプチドに融合している、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

（a）前記免疫原性エピトープは、HPV抗原に由来し、前記HPVは、HPV-16またはHPV-18である；ならびに／あるいは

（b）前記抗原は、異種ペプチド配列がN末端および／またはC末端で隣接している免疫原性ペプチドエピトープを含むポリペプチドである；ならびに／あるいは

（c）前記抗原は、免疫原性合成鎖ペプチド（SLP）に由来する隣接ポリペプチドがN末端および／またはC末端で隣接している免疫原性ペプチドエピトープを含むポリペプチドである、

請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

（a）前記抗原は、HPV E6および／またはE7に由来するHLA-A2拘束性ペプチドを含む；ならびに／あるいは

（b）前記抗原は、疾患関連免疫原性ペプチドに由来する異種ペプチド配列がN末端および／またはC末端で隣接している免疫原性ペプチドエピトープを含むポリペプチドである、請求項15または16に記載の組成物。

【請求項18】

（a）前記HLA-A2拘束性ペプチドは、配列番号1～4のいずれか1つのアミノ酸配列を含む；ならびに／あるいは

（b）前記抗原は、隣接ポリペプチドがN末端および／またはC末端で隣接している免疫原性ペプチドエピトープを含むポリペプチドであり、前記N末端隣接ポリペプチドは配列番号5～10のいずれか1つのアミノ酸配列を含み、および／または前記C末端隣接ポリペプチドは配列番号11～17のいずれか1つのアミノ酸配列を含む；ならびに／あるいは

（c）前記抗原は、配列番号18～25のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記改変T細胞は、複数の免疫原性エピトープを含む複数の抗原を含み、前記改変T細胞は、前記複数の免疫原性エピトープを含む前記複数の抗原を含む前記改変T細胞の個体への投与後、前記複数の免疫原性エピトープのいずれも、他の免疫原性エピトープのいずれに対する前記個体における免疫応答も減少させないように製剤化されている、請求項14に記載の組成物。

【請求項20】

前記抗原は、MHCクラスI拘束性ペプチドおよび／またはMHCクラスII拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る；ならびに／あるいは

前記抗原は、配列番号18または配列番号23のアミノ酸配列を含む、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

（a）前記改変T細胞は、アジュバントを含み、前記改変T細胞は、約0.1μM～約1mMの濃度で前記アジュバントを含む；ならびに／あるいは

（b）前記改変T細胞は、約0.1μM～約1mMの濃度で前記抗原を含む；ならびに／あるいは

（c）前記改変T細胞は、アジュバントを含み、前記抗原の前記アジュバントに対する比は約10000：1～約1：10000である；ならびに／あるいは

（d）前記改変T細胞は、i）前記抗原、ii）前記抗原および少なくとも1つの他の

抗原、ならびに / または i i i) 前記抗原および前記アジュバント、を含む複合体を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

(a) 前記改変 T 細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変 T 細胞と比較して前記改変 T 細胞の生存能力および / または機能を増強する；ならびに / あるいは

(b) 前記改変 T 細胞は、共刺激分子のうちの一つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されている；ならびに / あるいは

(c) 前記改変 T 細胞は、MHC クラス I 発現および / または MHC クラス II 発現をモジュレートするさらなる改変を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 23】

前記改変 T 細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変 T 細胞と比較して前記改変 T 細胞の生存能力および / または機能を増強し、

(a) 前記作用物質は、エンドサイトーシスを増強する化合物、安定剤、または補因子である；

(b) 前記作用物質はアルブミンである；あるいは

(c) 前記作用物質は、二価金属カチオン、グルコース、ATP、カリウム、グリセロール、トレハロース、D - スクロース、PEG 1500、L - アルギニン、L - グルタミン、または EDTA である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

(a) 前記改変 T 細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変 T 細胞と比較して前記改変 T 細胞の生存能力および / または機能を増強し、前記作用物質は、マウスアルブミン、ウシアルブミン、またはヒトアルブミンである；ならびに / あるいは

(b) 前記改変 T 細胞は、共刺激分子のうちの一つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されており、前記共刺激分子は、B7 - H2 (ICOSL)、B7 - 1 (CD80)、B7 - 2 (CD86)、CD70、LIGHT、HVEM、CD40、4 - 1 BBL、OX40L、TL1A、GITRL、CD30L、TIM4、SLAM、CD48、CD58、CD155、または CD112 である；ならびに / あるいは

(c) 前記改変 T 細胞は、MHC クラス I 発現をモジュレートするさらなる改変を含み、前記改変 T 細胞の同種異系の状況における投与に应答した個体において開始された自然免疫応答は、前記さらなる改変を含まない対応する改変 T 細胞の同種異系の状況における投与に应答した個体において開始された自然免疫応答と比較して低下している、請求項 22 に記載の組成物。

20

30

【請求項 25】

(a) 前記改変 T 細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変 T 細胞と比較して前記改変 T 細胞の生存能力および / または機能を増強し、前記作用物質は、マウス血清アルブミン (MSA) である；ならびに / あるいは

(b) 前記改変 T 細胞は、共刺激分子のうちの一つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されており、前記細胞は、前記一つまたは複数の共刺激分子の増加した発現をもたらす核酸を含む；ならびに / あるいは

(c) 前記改変 T 細胞は、MHC クラス I 発現をモジュレートするさらなる改変を含み、前記改変 T 細胞が投与された個体における前記改変 T 細胞の循環半減期は、前記さらなる改変を含まない対応する改変 T 細胞が投与された個体における対応する改変 T 細胞の循環半減期と比較して増加している、請求項 22 または 24 に記載の組成物。

40

【請求項 26】

前記改変 T 細胞は、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞、メモリー T 細胞、またはナチュラルキラー T 細胞のうちの一つまたは複数を含む、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

50

前記改変T細胞は、CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、CD45RA+ T細胞、CD45RO+ T細胞、または - T細胞のうちの1つまたは複数を含む、請求項1~26のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項28】

前記組成物は、個体における免疫応答をモジュレートすることにおいて使用するためのものであり、

(a) 前記免疫応答は増強される；ならびに/あるいは

(b) 前記改変T細胞は、前記個体に対して同種異系または自家である；ならびに/あるいは

(c) 前記個体は、炎症および/または免疫応答をモジュレートするよう事前調整されている；ならびに/あるいは

(d) 前記改変T細胞は、第2のアジュバントと組み合わせた投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(e) 前記改変T細胞は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせた投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(f) 前記改変T細胞は、化学療法と組み合わせた投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(g) 前記個体に投与される前記改変T細胞の量は、約 1×10^6 ~約 1×10^{12} 個細胞である；ならびに/あるいは

(h) 前記改変T細胞は、複数回投与のために製剤化される、請求項1~27のいずれか一項に記載の組織物。

【請求項29】

前記組成物は、個体における免疫応答をモジュレートすることにおいて使用するためのものであり、

(a) 前記免疫応答は増強され、前記増強した免疫応答は前記抗原に向けられたものである；ならびに/あるいは

(b) 前記改変T細胞は、前記第2のアジュバントの投与前、投与と同時にまたは投与後の投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(c) 前記改変T細胞は、前記免疫チェックポイント阻害剤の投与前、投与と同時にまたは投与後の投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(d) 前記改変T細胞は、前記化学療法の投与前、投与と同時にまたは投与後の投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(e) 前記改変T細胞は、複数回投与のために製剤化され、前記改変T細胞の2回の連続投与の間の時間間隔は、約1日~約30日である、請求項28に記載の組織物。

【請求項30】

前記組成物は、個体における免疫応答をモジュレートすることにおいて使用するためのものであり、

(a) 前記改変T細胞は、第2のアジュバントと組み合わせた投与のために製剤化される；前記第2のアジュバントは、IFN-、LPS、またはCpG ODNである；ならびに/あるいは

(b) 前記改変T細胞は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせた投与のために製剤化される；前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、LAG3、VISTA、TIM1、B7-H4 (VTCN1)、またはBTLAのいずれか1つを標的にする；ならびに/あるいは

(c) 前記改変T細胞は、化学療法と組み合わせた投与のために製剤化される；前記化学療法は、シスプラチンを含む、請求項28または29に記載の組成物。

【請求項31】

前記組成物は、個体における免疫応答をモジュレートすることにおいて使用するためのものであり、

(a) 前記個体への前記改変T細胞の投与は、前記抗原に特異的な細胞傷害性Tリンパ

球 (CTL) の活性化および / または増殖をもたらす ; ならびに / あるいは

(b) 前記個体への前記改変 T 細胞の投与は、前記抗原に特異的なヘルパー T (Th) 細胞の活性化および / または増殖をもたらす、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【 手続補正 2 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0039

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0039 】

a) 抗原がインプット T 細胞の細胞表面と会合するのを可能にするのに十分な時間、インプット T 細胞と抗原および / またはアジュバントとをインキュベートし、抗原は免疫原性エピトープを含み、それによって、抗原と会合した改変 T 細胞を作出するステップ ; ならびに b) 改変 T 細胞を個体に投与するステップを含むプロセスによって調製される、方法を提供する。一部の実施形態では、HPV 抗原は、配列番号 18 ~ 25 のいずれか 1 つと少なくとも 90 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HPV 抗原は配列番号 23 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、アジュバントは CpG ODN である。一部の実施形態では、CpG ODN は、CpG ODN 1018、CpG ODN 1826、または CpG ODN 2006 である。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される :

(項目 1)

抗原およびアジュバントを含む改変 T 細胞であって、前記抗原は前記改変 T 細胞に対して外因性でありかつ免疫原性エピトープを含み、前記アジュバントは細胞内に存在する、改変 T 細胞。

(項目 2)

配列番号 18 ~ 25 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む抗原を含む改変 T 細胞。

(項目 3)

抗原およびアジュバントを含む改変 T 細胞であって、前記抗原は免疫原性エピトープを含み、前記改変 T 細胞は、

a) インプット T 細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット T 細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプット T 細胞の摂動を引き起こして摂動インプット T 細胞を形成するステップ ; ならびに

b) 前記抗原および前記アジュバントが前記摂動インプット T 細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット T 細胞と前記抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原およびアジュバントを含む前記改変 T 細胞を作出するステップ

を含むプロセスによって調製される、改変 T 細胞。

(項目 4)

前記摂動インプット T 細胞とインキュベートされる前記抗原の濃度は約 0.1 μ M ~ 約 1 mM であり、および / または前記摂動インプット T 細胞とインキュベートされる前記アジュバントの濃度は約 0.1 μ M ~ 約 1 mM である、項目 3 に記載の改変 T 細胞。

(項目 5)

前記摂動インプット T 細胞とインキュベートされる前記抗原の前記アジュバントに対する比は約 10000 : 1 ~ 約 1 : 10000 である、項目 3 または 4 に記載の改変 T 細胞。

(項目 6)

抗原およびアジュバントを含む改変 T 細胞であって、前記抗原は免疫原性エピトープを含み、前記改変 T 細胞は、

a) 前記アジュバントを含むインプット T 細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すス

10

20

30

40

50

テップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原が通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記抗原が前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原とをインキュベートし、それによって、前記抗原および前記アジュバントを含む前記改変T細胞を作出するステップ
を含むプロセスによって調製される、改変T細胞。

(項目7)

前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記抗原の濃度は約0.1 μM ~ 約1 mMである、項目6に記載の改変T細胞。

(項目8)

抗原およびアジュバントを含む改変T細胞であって、前記抗原は免疫原性エピトープを含み、前記改変T細胞は、

a) 前記抗原を含むインプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記アジュバントが前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原および前記アジュバントを含む前記改変T細胞を作出するステップ
を含むプロセスによって調製される、改変T細胞。

(項目9)

前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記アジュバントの濃度は約0.1 μM ~ 約1 mMである、項目8に記載の改変T細胞。

(項目10)

前記インプットT細胞に、それが前記狭窄を通過するときに変形力が印加され、それによって、前記インプットT細胞の前記摂動が引き起こされる、項目3~9のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目11)

前記プロセスは、前記インプットT細胞および/または前記改変T細胞と、さらなるインキュベーションステップなしで調製される対応する改変T細胞と比較して前記改変T細胞の生存能力および/または機能を増強する作用物質とをインキュベートするステップをさらに含む、項目3~10のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目12)

前記作用物質は、エンドサイトーシスを増強するまたは安定剤もしくは補因子として作用する化合物である、項目11に記載の改変T細胞。

(項目13)

前記狭窄の前記直径は、前記インプットT細胞の前記直径未満である、項目3~12のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目14)

前記狭窄の前記直径は、前記インプットT細胞の前記直径の約20%~約99%である、項目13に記載の改変T細胞。

(項目15)

前記狭窄の前記直径は、前記インプットT細胞の前記直径の約20%~約60%である、項目14に記載の改変T細胞。

(項目16)

前記抗原および/またはアジュバントは、前記改変T細胞の細胞質基質および/または小胞に存在する、項目1~15のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目17)

前記小胞はエンドソームである、項目1~16のいずれか一項に記載の改変T細胞。

10

20

30

40

50

(項目 18)

前記抗原および/または前記アジュバントは、前記改変T細胞の多数の区画に存在する、項目1～17のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目 19)

前記抗原または免疫原性エピトープは、前記改変T細胞の表面に結合している、項目1～18のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目 20)

前記アジュバントは、CpGオリゴデオキシヌクレオチド(ODN)、IFN-、STINGアゴニスト、RIG-Iアゴニスト、ポリI:C、イミキモド、レシキモド、またはリポ多糖(LPS)である、項目1～19のいずれか一項に記載の改変T細胞。

10

(項目 21)

前記アジュバントはCpG ODNである、項目20に記載の改変T細胞。

(項目 22)

前記CpG ODNは、クラスA CpG ODN、クラスB CpG ODN、またはクラスC CpG ODNである、項目21に記載の改変T細胞。

(項目 23)

前記免疫原性エピトープは疾患関連抗原に由来する、項目1～22のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目 24)

前記免疫原性エピトープは、罹患細胞から単離されたペプチドまたはmRNAに由来する、項目23に記載の改変T細胞。

20

(項目 25)

前記免疫原性エピトープは非自己抗原に由来する、項目1～24のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目 26)

前記免疫原性エピトープは、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、または真菌抗原に由来する、項目1～25のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目 27)

前記免疫原性エピトープはヒトパピローマウイルス(HPV)抗原に由来する、項目26に記載の改変T細胞。

30

(項目 28)

前記HPVはHPV-16またはHPV-18である、項目27に記載の改変T細胞。

(項目 29)

前記抗原は、HPV E6および/またはE7に由来するHLA-A2拘束性ペプチドを含む、項目27または28に記載の改変T細胞。

(項目 30)

前記HLA-A2拘束性ペプチドは、配列番号1～4のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、項目29に記載の改変T細胞。

(項目 31)

前記抗原は、配列番号18～25のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、項目30に記載の改変T細胞。

40

(項目 32)

複数の免疫原性エピトープを含む複数の抗原を含む、項目1～30のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目 33)

前記複数の免疫原性エピトープを含む前記複数の抗原を含む前記改変T細胞の個体への投与後、前記複数の免疫原性エピトープのいずれも、他の免疫原性エピトープのいずれに対する前記個体における免疫応答も減少させない、項目32に記載の改変T細胞。

(項目 34)

前記抗原はポリペプチドであり、前記免疫原性エピトープは免疫原性ペプチドエピトー

50

ブである、項目 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の改変 T 細胞。

(項目 3 5)

前記免疫原性ペプチドエピトープは、N 末端隣接ポリペプチドおよび / または C 末端隣接ポリペプチドに融合している、項目 3 0 に記載の改変 T 細胞。

(項目 3 6)

前記抗原は、免疫原性ペプチドエピトープおよび 1 つまたは複数の異種ペプチド配列を含むポリペプチドである、項目 3 0 に記載の改変 T 細胞。

(項目 3 7)

前記抗原は、異種ペプチド配列が N 末端および / または C 末端で隣接している免疫原性ペプチドエピトープを含むポリペプチドである、項目 3 4 に記載の改変 T 細胞。

(項目 3 8)

隣接する前記異種ペプチド配列は疾患関連免疫原性ペプチドに由来する、項目 3 5 に記載の改変 T 細胞。

(項目 3 9)

前記 N 末端隣接ポリペプチドは配列番号 5 ~ 1 0 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含み、および / または前記 C 末端隣接ポリペプチドは配列番号 1 1 ~ 1 7 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、項目 3 5 に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 0)

前記抗原は、M H C クラス I 拘束性ペプチドおよび / または M H C クラス I I 拘束性ペプチドにプロセシングされ得る、項目 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 1)

約 0 . 1 μ M ~ 約 1 m M の濃度で前記アジュバントを含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 2)

約 0 . 1 μ M ~ 約 1 m M の濃度で前記抗原を含む、項目 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 3)

前記抗原の前記アジュバントに対する比は約 1 0 0 0 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 0 0 0 である、項目 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 4)

a) 前記抗原、b) 前記抗原および少なくとも 1 つの他の抗原、ならびに / または c) 前記抗原および前記アジュバント、を含む複合体を含む、項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 5)

前記改変 T 細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変 T 細胞と比較して前記改変 T 細胞の生存能力および / または機能を増強する、項目 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 6)

前記作用物質は、エンドサイトーシス、安定剤、または補因子を増強する化合物である、項目 4 5 に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 7)

前記作用物質はアルブミンである、項目 4 5 に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 8)

前記アルブミンは、マウス、ウシ、またはヒトアルブミンである、項目 4 7 に記載の改変 T 細胞。

(項目 4 9)

前記作用物質は、二価金属カチオン、グルコース、A T P、カリウム、グリセロール、トレハロース、D - スクロース、P E G 1 5 0 0、L - アルギニン、L - グルタミン、または E D T A である、項目 4 5 に記載の改変 T 細胞。

(項目 5 0)

10

20

30

40

50

前記作用物質はマウス血清アルブミン(MSA)を含む、項目49に記載の改変T細胞。
(項目51)

共刺激分子のうちの一つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されている、
項目1~50のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目52)

前記共刺激分子は、B7-H2(ICOSL)、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、CD70、LIGHT、HVEM、CD40、4-1BBL、OX40L、TL1A、GITRL、CD30L、TIM4、SLAM、CD48、CD58、CD155、またはCD112である、項目51に記載の改変T細胞。

(項目53)

前記一つまたは複数の共刺激分子の増加した発現をもたらす核酸を含む、項目51または52に記載の改変T細胞。

(項目54)

MHCクラスI発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目1~53のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目55)

MHCクラスII発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目1~54のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目56)

前記改変T細胞の同種異系の状況における投与に应答した個体において開始された自然免疫応答は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T細胞の同種異系の状況における投与に应答した個体において開始された自然免疫応答と比較して低下している、項目54に記載の改変T細胞。

(項目57)

前記改変T細胞が投与された個体におけるそれらの循環半減期は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T細胞が投与された個体におけるそれらの循環半減期と比較して増加している、項目54または56に記載の改変T細胞。

(項目58)

ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、メモリーT細胞、またはナチュラルキラーT細胞のうちの一つまたは複数を含む、項目1~57のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目59)

CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、CD45RA+ T細胞、CD45RO+ T細胞、または - T細胞のうちの一つまたは複数を含む、項目1~58のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目60)

項目1~59のいずれか一項に記載の改変T細胞を含む組成物。

(項目61)

項目1~59のいずれか一項に記載の改変T細胞および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目62)

個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、項目1~59のいずれか一項に記載の改変T細胞、項目60に記載の組成物、または項目61に記載の医薬組成物を前記個体に投与するステップを含む、方法。

(項目63)

個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、

a) 配列番号18~25のいずれか一つのアミノ酸配列を含む抗原を含む改変T細胞を前記個体に投与するステップ; および

b) アジュバントを前記個体に投与するステップを含む、方法。

(項目64)

10

20

30

40

50

個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、

a) インプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、抗原およびアジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成し、前記抗原は免疫原性エピトープを含むステップ

;
b) 前記抗原および前記アジュバントが前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原およびアジュバントを含む改変T細胞を作出するステップ; ならびに

c) 前記改変T細胞を前記個体に投与するステップ
を含む、方法。

(項目65)

前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記抗原の濃度は約0.1 μM ~ 約1 mMであり、および/または前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記アジュバントの濃度は約0.1 μM ~ 約1 mMである、項目64に記載の方法。

(項目66)

前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記抗原の前記アジュバントに対する比は約10000 : 1 ~ 約1 : 10000である、項目64または65に記載の方法。

(項目67)

個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、

a) アジュバントを含むインプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、抗原が通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成し、前記抗原は免疫原性エピトープを含むステップ

;
b) 前記抗原が前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原とをインキュベートし、それによって、前記抗原および前記アジュバントを含む改変T細胞を作出するステップ; ならびに

c) 前記改変T細胞を前記個体に投与するステップ
を含む、方法。

(項目68)

前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記抗原の濃度は約0.1 μM ~ 約1 mMである、項目67に記載の方法。

(項目69)

個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、

a) 抗原を含むインプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記抗原は免疫原性エピトープを含み、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成するステップ;

b) 前記アジュバントが前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原および前記アジュバントを含む改変T細胞を作出するステップ; ならびに

c) 前記改変T細胞を前記個体に投与するステップ
を含む、方法。

(項目70)

前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記アジュバントの濃度は約0.1 μM ~ 約1 mMである、項目69に記載の方法。

(項目71)

10

20

30

40

50

前記改変T細胞は、約0.1 μM ~ 約1 mMの濃度で前記抗原を含む、項目64 ~ 70のいずれか一項に記載の方法。

(項目72)

前記改変T細胞は、約0.1 μM ~ 約1 mMの濃度で前記アジュバントを含む、項目64 ~ 71のいずれか一項に記載の方法。

(項目73)

前記改変T細胞における前記抗原の前記アジュバントに対する比は約10000 : 1 ~ 約1 : 10000である、項目64 ~ 72のいずれか一項に記載の方法。

(項目74)

前記改変T細胞は、a)前記抗原、b)前記抗原および少なくとも1つの他の抗原、ならびに/またはc)前記抗原および前記アジュバント、を含む複合体を含む、項目64 ~ 73のいずれか一項に記載の方法。

(項目75)

個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、

a)インプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、抗原が通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成し、前記抗原は免疫原性エピトープを含むステップ；

b)前記抗原が前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原とをインキュベートし、それによって、前記抗原を含む改変T細胞を作出するステップ；

c)前記改変T細胞を前記個体に投与するステップ；および

d)アジュバントを前記個体に投与するステップ

を含む、方法。

(項目76)

前記摂動インプットT細胞とインキュベートされる前記抗原の濃度は約0.1 μM ~ 約1 mMである、項目75に記載の方法。

(項目77)

前記インプットT細胞に、それが前記狭窄を通過するときに変形力が印加され、それによって、前記インプットT細胞の前記摂動が引き起こされる、項目64 ~ 76のいずれか一項に記載の方法。

(項目78)

前記インプットT細胞および/または改変T細胞と、さらなるインキュベーションステップなしで調製される対応する改変T細胞と比較して前記改変T細胞の生存能力および/または機能を増強する作用物質とをインキュベートするステップをさらに含む、項目64 ~ 77のいずれか一項に記載の方法。

(項目79)

前記作用物質は、エンドサイトーシス、安定剤、または補因子を増強する化合物である、項目78に記載の方法。

(項目80)

前記免疫応答は増強される、項目64 ~ 79のいずれか一項に記載の方法。

(項目81)

前記増強した免疫応答は前記抗原に向けられたものである、項目80に記載の方法。

(項目82)

前記狭窄の前記直径は、前記インプットT細胞の前記直径未満である、項目64 ~ 81のいずれか一項に記載の方法。

(項目83)

前記狭窄の前記直径は、前記インプットT細胞の前記直径の約20% ~ 約99%である、項目82に記載の方法。

(項目84)

10

20

30

40

50

前記狭窄の前記直径は、前記インプットT細胞の前記直径の約20%～約60%である、項目83に記載の方法。

(項目85)

前記抗原および/またはアジュバントは、前記改変T細胞の細胞質基質および/または小胞に存在する、項目64～84のいずれか一項に記載の方法。

(項目86)

前記小胞はエンドソームである、項目64～85のいずれか一項に記載の方法。

(項目87)

前記抗原および/または前記アジュバントは、前記改変T細胞の多数の区画に存在する、項目64～86のいずれか一項に記載の方法。

(項目88)

前記抗原または免疫原性エピトープは、前記改変T細胞の表面に結合している、項目64～87のいずれか一項に記載の方法。

(項目89)

前記アジュバントは、CpG ODN、IFN- γ 、STINGアゴニスト、RIG-Iアゴニスト、ポリI:C、イミキモド、レシキモド、および/またはリポ多糖(LPS)である、項目64～88のいずれか一項に記載の方法。

(項目90)

前記アジュバントはCpG ODNである、項目89に記載の方法。

(項目91)

前記CpG ODNは、クラスA CpG ODN、クラスB CpG ODN、またはクラスC CpG ODNである、項目90に記載の方法。

(項目92)

前記免疫原性エピトープは疾患関連抗原に由来する、項目64～91のいずれか一項に記載の方法。

(項目93)

前記免疫原性エピトープは、罹患細胞から単離されたペプチドまたはmRNAに由来する、項目92に記載の方法。

(項目94)

前記免疫原性エピトープは非自己抗原に由来する、項目64～93のいずれか一項に記載の方法。

(項目95)

前記免疫原性エピトープは、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、または真菌抗原に由来する、項目64～94のいずれか一項に記載の方法。

(項目96)

前記免疫原性エピトープはヒトパピローマウイルス(HPV)抗原に由来する、項目95に記載の方法。

(項目97)

前記HPVはHPV-16またはHPV-18である、項目96に記載の方法。

(項目98)

前記抗原は、HPV E6および/またはE7に由来するHLA-A2拘束性ペプチドを含む、項目96または97に記載の方法。

(項目99)

前記HLA-A2拘束性ペプチドは、配列番号1～4のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、項目98に記載の方法。

(項目100)

前記抗原は、配列番号18～25のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、項目99に記載の方法。

(項目101)

前記改変T細胞は、複数の免疫原性エピトープを含む複数の抗原を含む、項目64～1

10

20

30

40

50

00のいずれか一項に記載の方法。

(項目102)

前記複数の免疫原性エピトープのいずれも、他の免疫原性エピトープのいずれに対する前記個体における免疫応答も減少させない、項目64～101に記載の方法。

(項目103)

前記抗原はポリペプチドであり、前記免疫原性エピトープは免疫原性ペプチドエピトープである、項目64～102のいずれか一項に記載の方法。

(項目104)

前記免疫原性ペプチドエピトープは、N末端隣接ポリペプチドおよび/またはC末端隣接ポリペプチドに融合している、項目103に記載の方法。

(項目105)

前記N末端隣接ポリペプチドおよび/または前記C末端隣接ポリペプチドに融合した前記免疫原性ペプチドエピトープは、天然に存在しない配列である、項目104に記載の改変T細胞。

(項目106)

前記N末端および/またはC末端隣接ポリペプチドは、免疫原性合成鎖ペプチド(SLP)に由来する、項目105に記載の方法。

(項目107)

前記N末端および/またはC末端隣接ポリペプチドは、疾患関連免疫原性SLPに由来する、項目105に記載の方法。

(項目108)

前記N末端隣接ポリペプチドは配列番号5～10のいずれか1つのアミノ酸配列を含み、および/または前記C末端隣接ポリペプチドは配列番号11～17のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、項目105に記載の方法。

(項目109)

前記抗原は、MHCクラスI拘束性ペプチドおよび/またはMHCクラスII拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る、項目64～108のいずれか一項に記載の方法。

(項目110)

前記改変T細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変T細胞と比較して前記改変T細胞の生存能力および/または機能を増強する、項目64～109のいずれか一項に記載の方法。

(項目111)

前記作用物質は、エンドサイトーシス、安定剤、または補因子を増強する化合物である、項目110に記載の改変T細胞。

(項目112)

前記作用物質はアルブミンである、項目111に記載の改変T細胞。

(項目113)

前記アルブミンは、マウス、ウシ、またはヒトアルブミンである、項目112に記載の改変T細胞。

(項目114)

前記作用物質は、二価金属カチオン、グルコース、ATP、カリウム、グリセロール、トレハロース、D-スクロース、PEG1500、L-アルギニン、L-グルタミン、またはEDTAである、項目110に記載の改変T細胞。

(項目115)

前記改変T細胞は、MHCクラスI発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目64～114のいずれか一項に記載の方法。

(項目116)

前記改変T細胞は、MHCクラスII発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目64～115のいずれか一項に記載の方法。

(項目117)

10

20

30

40

50

前記改変T細胞の同種異系の状況における投与に应答した前記個体において開始された自然免疫応答は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T細胞の同種異系の状況における投与に应答した個体において開始された自然免疫応答と比較して低下している、項目115に記載の方法。

(項目118)

前記改変T細胞が投与された個体におけるそれらの循環半減期は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T細胞が投与された個体におけるそれらの循環半減期と比較して増加している、項目115または117に記載の方法。

(項目119)

前記改変T細胞は、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、メモリーT細胞、またはナチュラルキラーT細胞のうちの一つまたは複数を含む、項目64～118のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目120)

前記改変T細胞は、CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、CD45RA+ T細胞、CD45RO+ T細胞、または - T細胞のうちの一つまたは複数を含む、項目64～119のいずれか一項に記載の方法。

(項目121)

前記改変T細胞は前記個体に対して同種異系である、項目64～120のいずれか一項に記載の方法。

(項目122)

前記改変T細胞は前記個体に対して自家である、項目64～121のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目123)

前記個体は、炎症および/または免疫応答をモジュレートするよう事前調整されている、項目64～122のいずれか一項に記載の方法。

(項目124)

第2のアジュバントを前記個体に投与するステップをさらに含む、項目64～123のいずれか一項に記載の方法。

(項目125)

前記第2のアジュバントは、IFN-、LPS、またはCpG ODNである、項目124に記載の方法。

30

(項目126)

前記改変T細胞および前記第2のアジュバントは並行してまたは同時に投与される、項目124または125に記載の方法。

(項目127)

前記改変T細胞および前記第2のアジュバントは逐次的に投与される、項目124または125に記載の方法。

(項目128)

前記改変T細胞は、前記第2のアジュバントを投与する前に投与される、項目124～127に記載の方法。

40

(項目129)

前記改変T細胞は、前記第2のアジュバントの投与後に投与される、項目124～128に記載の方法。

(項目130)

前記改変T細胞は、免疫チェックポイント阻害剤の投与の前、それと並行して、または後に投与される、項目64～129に記載の方法。

(項目131)

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、LAG3、VISTA、TIM1、B7-H4 (VTCN1)、またはBTLAのいずれか一つを標的にする、項目130に記載の方法。

50

(項目 1 3 2)

前記改変 T 細胞は、化学療法の前、それと並行して、または後に投与される、項目 6 4 ~ 1 3 1 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

前記化学療法はシスプラチンを含む、項目 1 3 2 に記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記個体への前記改変 T 細胞の投与は、前記抗原に特異的な細胞傷害性 T リンパ球 (C T L) の活性化および / または増殖をもたらす、項目 6 4 ~ 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 5)

前記個体への前記改変 T 細胞の投与は、前記抗原に特異的なヘルパー T (T h) 細胞の活性化および / または増殖をもたらす、項目 6 4 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 6)

前記個体に投与される前記改変 T 細胞の量は約 1×10^6 ~ 約 1×10^{12} 個細胞である、項目 6 4 ~ 1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 7)

前記改変 T 細胞の複数回投与を含む、項目 6 4 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 8)

前記改変 T 細胞の 2 回の連続投与の間の時間間隔は約 1 日 ~ 約 3 0 日である、項目 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 3 9)

個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、前記方法は、抗原と会合した改変 T 細胞を前記個体に投与するステップを含み、前記改変 T 細胞は、

a) 抗原がインプット T 細胞の細胞表面と会合するのを可能にするのに十分な時間、前記インプット T 細胞と前記抗原および / またはアジュバントとをインキュベートし、前記抗原は免疫原性エピトープを含み、それによって、前記抗原と会合した改変 T 細胞を作出するステップ ; ならびに

b) 前記改変 T 細胞を前記個体に投与するステップ

を含むプロセスによって調製される、方法。

(項目 1 4 0)

前記 H P V 抗原は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 1)

前記 H P V 抗原は配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 2)

前記アジュバントは C p G O D N または L P S である、項目 1 3 9 ~ 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 3)

前記 C p G O D N は、C p G O D N 1 0 1 8、C p G O D N 1 8 2 6、または C p G O D N 2 0 0 6 である、項目 1 4 2 に記載の方法。

(項目 1 4 4)

手術、治療、または診断によるヒトまたは動物身体の処置の方法における使用のための、項目 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の改変 T 細胞を含む組成物。

(項目 1 4 5)

個体における免疫応答をモジュレートするための方法における使用のための、項目 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の改変 T 細胞を含む組成物であって、前記方法は、前記改変 T 細胞を前記個体に投与するステップを含む、組成物。

(項目 1 4 6)

手術、治療、または診断によるヒトまたは動物身体の処置の方法における使用のための、改変 T 細胞を含む組成物であって、前記改変 T 細胞は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか

10

20

30

40

50

1つのアミノ酸配列を含む抗原を含む、組成物。

(項目147)

個体における免疫応答をモジュレートする方法における使用のための、改変T細胞を含む組成物であって、前記改変T細胞は、配列番号18~25のいずれか1つのアミノ酸配列を含む抗原を含む、組成物。

(項目148)

手術、治療、または診断によるヒトまたは動物身体の処置の方法における使用のための、改変T細胞を含む組成物であって、前記改変T細胞は、

a) インプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、抗原およびアジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成し、前記抗原は免疫原性エピトープを含むステップ

；
b) 前記抗原および前記アジュバントが前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原およびアジュバントを含む改変T細胞を作出する

を含む方法によって調製される、組成物。

(項目149)

個体における免疫応答をモジュレートする方法における使用のための、改変T細胞を含む組成物であって、前記改変T細胞は、

a) インプットT細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプットT細胞の直径の関数であり、それによって、抗原およびアジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプットT細胞の摂動を引き起こして摂動インプットT細胞を形成し、前記抗原は免疫原性エピトープを含むステップ

；
b) 前記抗原および前記アジュバントが前記摂動インプットT細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプットT細胞と前記抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原およびアジュバントを含む改変T細胞を作出する

を含む方法によって調製される、組成物。

10

20

30

40

50