

【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】平成30年5月24日(2018.5.24)

【公表番号】特表2017-518052(P2017-518052A)

【公表日】平成29年7月6日(2017.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-025

【出願番号】特願2016-571002(P2016-571002)

【国際特許分類】

C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	13/10	
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	15/00	Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月5日(2018.4.5)

【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】

T細胞を製造するための in vitro または ex vivo の方法であって、
(a) T細胞の集団を活性化し、T細胞の前記集団を刺激して、増殖させるステップであって、前記活性化および刺激ステップが P I 3 K / A K T / m T O R 経路の阻害剤の存在下で行われる、ステップと、

(b) 前記T細胞に、工学的に作製されたT細胞受容体(TCR)またはキメラ抗原受容体(CAR)を含むウイルスベクターを用いて形質導入を行うステップと、

(c) 形質導入された前記T細胞を培養して増殖させるステップと
を含み、PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤の存在下で行われる前記活性化および刺激ステップの結果として、形質導入された前記T細胞の増殖が、PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤の非存在下で活性化および刺激された、形質導入されたT細胞の増殖と比較して維持される、方法。

【請求項2】

(a) T細胞の供給源が末梢血単核細胞である、

(b) 前記T細胞の活性化が、前記T細胞を抗CD3抗体またはそのCD3結合性断片と接触させることを含む、

(c) 前記T細胞の刺激が、前記T細胞を抗CD28抗体もしくはそのCD28結合性断片、B7-1もしくはそのCD28結合性断片、またはB7-2もしくはそのCD28結合性断片と接触させることを含む、

(d) 前記T細胞が、T細胞増殖の前に前記ウイルスベクターを用いて形質導入される、または

(e) 前記T細胞が、T細胞増殖の後に前記ウイルスベクターを用いて形質導入される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

(a) 前記ウイルスベクターが、レトロウイルスベクターである、

(b) 前記ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターである、または

(c) 前記T細胞が、CARを含む、

請求項1から2までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項4】

前記CARが、以下：

a) B C M A、アルファ葉酸受容体、5T4、 α β γ δ インテグリン、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD138、CD171、CEA、CSPG4、EGFR、ErbB2 (HER2)を含むEGFRファミリー、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPICAM、EphA2、EPICAM、FAP、胎児AchR、FR、GD2、GD3、グリビカン-3(GPC3)、HLA-A1+MAGE1、HLA-A2+MAGE1、HLA-A3+MAGE1、HLA-A1+NY-ESO-1、HLA-A2+NY-ESO-1、HLA-A3+NY-ESO-1、IL-11R、IL-13R₂、ラムダ、Lewis-Y、カッパ、メソセリン、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX、サバイビン、TAG72、TEMおよびVEGFR2からなる群より選択される抗原に結合する細胞外ドメインと、

b) CD8、CD4、CD28、CD45、PD-1およびCD152からなる群より選択されるポリペプチドに由来する膜貫通ドメインと、

c) CD28、CD54(ICAM)、CD134(OX40)、CD137(41B-B)、CD152(CTLA4)、CD273(PD-L2)、CD274(PD-L1)およびCD278(ICOS)からなる群より選択される1種または複数の細胞内共刺激シグナル伝達ドメインと、

d) CD3シグナル伝達ドメインと
を含む、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

(a) 前記細胞外ドメインが、前記抗原に結合する抗体または抗原結合性断片を含む、

(b) 前記膜貫通ドメインが、CD8またはCD28に由来する、

(c) 1種または複数の前記共刺激シグナル伝達ドメインが、CD28、CD134お

および C D 1 3 7 からなる群より選択される、

- (d) 前記 C A R が、ヒンジ領域ポリペプチドをさらに含む、
- (e) 前記 C A R が、I g G 1 または C D 8 のヒンジ領域を含むヒンジ領域ポリペプチドをさらに含む、
- (f) 前記 C A R が、シグナルペプチドをさらに含む、または
- (g) 前記 C A R が、I g G 1 重鎖シグナルポリペプチドまたは C D 8 シグナルポリペプチドを含むシグナルペプチドをさらに含む、

請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

- (a) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、B E Z 2 3 5 、 L Y 2 9 4 0 0 2 、 G D C - 0 9 4 1 、 B Y L 7 1 9 、 G S K 2 6 3 6 7 7 1 、 T G X - 2 2 1 、 A S 2 5 2 4 2 、 C A L - 1 0 1 、 I P I - 1 4 5 、 M K - 2 2 0 6 、 G S K 6 9 0 6 9 3 、 G D C - 0 0 6 8 、 A - 6 7 4 5 6 3 、 C C T 1 2 8 9 3 0 、 A Z D 8 0 5 5 、 I N K 1 2 8 、 ラパマイシン、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2 、エベロリムス、B I - D 1 8 7 0 、 H 8 9 、 P F - 4 7 0 8 6 7 1 、 F M K 、 A T 7 8 6 7 、 N U 7 4 4 1 、 P I - 1 0 3 、 N U 7 0 2 6 、 P I K - 7 5 、 Z S T K 4 7 4 および P P - 1 2 1 からなる群より選択される、
- (b) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、B E Z 2 3 5 、 L Y 2 9 4 0 0 2 および G D C - 0 9 4 1 からなる群より選択される汎 P I 3 K 阻害剤である、
- (c) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、B Y L 7 1 9 、 G S K 2 6 3 6 7 7 1 、 T G X - 2 2 1 、 A S 2 5 2 4 2 、 C A L - 1 0 1 および I P I - 1 4 5 からなる群より選択される選択的 P I 3 K 阻害剤である、
- (d) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、P I 3 - K 阻害剤 Z S T K 4 7 4 である、
- (e) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、M K - 2 2 0 6 、 G S K 6 9 0 6 9 3 および G D C - 0 0 6 8 からなる群より選択される汎 A K T 阻害剤である、
- (f) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、選択的 A K T 1 阻害剤 A - 6 7 4 5 6 3 である、
- (g) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、選択的 A K T 2 阻害剤 C C T 1 2 8 9 3 0 である、
- (h) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A K T の D N A - P K 活性化を阻害する、
- (i) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A K T の P D K - 1 活性化を阻害する、
- (j) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A K T の m T O R C 2 活性化を阻害する、
- (k) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A K T の H S P 活性化を阻害する、
- (l) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A Z D 8 0 5 5 、 I N K 1 2 8 および ラパマイシン からなる群より選択される汎 m T O R 阻害剤である、
- (m) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2 および エベロリムス からなる群より選択される選択的 m T O R C 1 阻害剤である、
- (n) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、B I - D 1 8 7 0 、 H 8 9 、 P F - 4 7 0 8 6 7 1 、 F M K および A T 7 8 6 7 からなる群より選択される s 6 キナーゼ阻害剤である、または
- (o) P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、N U 7 4 4 1 、 P I - 1 0 3 、 N U 7 0 2 6 、 P I K - 7 5 および P P - 1 2 1 からなる群より選択される D N A - P K 阻害剤である、

請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の阻害剤の存在下で活性化および刺激された T 細胞の前記集団が、P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤の非存在下で活性化および刺激された T 細胞の集団と比較して増加した数の、C D 6 2 L、C C R 7、C D 2 8、C D 2 7、C D 1 2 2 および C D 1 2 7 からなる群より選択される 1 種または複数のマーカーを発現する T 細胞を有する、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の阻害剤の存在下で活性化および刺激された T 細胞の前記集団が、C D 5 7 も K L R G 1 も発現しない、または P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤の非存在下で活性化および刺激された T 細胞の集団と比較して少ない C D 5 7 もしくは K L R G 1 を発現する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

工学的に作製された T C R または C A R を発現する再刺激された T 細胞の増殖を維持し、分化を減少させるための i n v i t r o または e x v i v o の方法であって、

(a) 工学的に作製された T C R または C A R を含む増殖させた T 細胞の集団の全体または一部を、抗 C D 3 抗体またはその C D 3 結合性断片および前記 T 細胞の表面上の C D 2 8 アクセサリー分子を刺激する抗 C D 2 8 抗体またはその C D 2 8 結合性断片と接触させて、それにより、活性化された前記 T 細胞を再刺激して増殖させるステップを含み、

再刺激された前記 T 細胞が、P I 3 K / A K T / m T O R 経路の阻害剤の非存在下で刺激または再刺激された T 細胞の増殖と比較して、維持された増殖および減少された分化を有する、方法。

【請求項 10】

工学的に作製された T C R または C A R を含むベクターを含む 免疫エフェクター 細胞の集団であって、前記 免疫エフェクター 細胞が、P I 3 K / A K T / m T O R 経路の阻害剤の存在下で増殖するように活性化および刺激されている、集団。

【請求項 11】

工学的に作製された T C R または C A R を含むベクターを含む 免疫エフェクター 細胞の集団であって、前記 免疫エフェクター 細胞が、P I 3 K / A K T / m T O R 経路の阻害剤の存在下で増殖するように活性化および刺激されており、増殖させた 免疫エフェクター 細胞の集団の全体または一部を、抗 C D 3 抗体またはその C D 3 結合性断片および前記 免疫エフェクター 細胞の表面上の C D 2 8 アクセサリー分子を刺激する抗 C D 2 8 抗体またはその C D 2 8 結合性断片と接触させることにより再刺激されている、集団。

【請求項 12】

前記 免疫エフェクター 細胞が、T 細胞を含む、請求項 10 または請求項 11 に記載の 免疫エフェクター 細胞の集団。

【請求項 13】

請求項 10 または 11 に記載の 免疫エフェクター 細胞の集団と、生理学的に許容される賦形剤とを含む組成物。

【請求項 14】

がんの処置を必要とする被験体におけるがんの処置に使用するための、治療有効量 (t h e r a p e u t i c a l l y e f f e c t a m o u n t) の請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

(a) 前記がんが、骨髄腫、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、神経内分泌腫瘍、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、黒色腫、皮膚がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、前立腺がん、肝臓がん、腎がん、膵がん、肺がん、胆管がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、頭頸部がん、甲状腺髓様癌、卵巣がん、神経膠腫、リンパ腫、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫および膀胱がん (u r i n a r y b l a d d e r c a n c e r) からなる群より選択される。

(b) 前記がんが、B 細胞悪性疾患であり、結合性ドメインが、B C M A のエピトープ

に結合する、

(c) 前記がんが、膀胱がん (bladder cancer) であり、細胞外結合性ドメインが、PSCA または MUC1 のエピトープに結合する、

(d) 前記がんが、多形神経膠芽腫であり、細胞外結合性ドメインが、EPHA2、EGFRV11 または CSPG4 のエピトープに結合する、

(e) 前記がんが、肺がんであり、細胞外結合性ドメインが、PSCA または GD2 のエピトープに結合する、

(f) 前記がんが、乳がんであり、細胞外結合性ドメインが、CSPG4 または HER2 のエピトープに結合する、

(g) 前記がんが、黒色腫であり、細胞外結合性ドメインが、CSPG4 または GD2 のエピトープに結合する、または

(h) 前記がんが、膵がんであり、細胞外結合性ドメインが、PSCA または MUC1 のエピトープに結合する、

請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

血液学的悪性疾患の処置を必要とする被験体における血液学的悪性疾患の処置に使用するための、治療有効量 (therapeutically effective amount) の請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記血液学的悪性疾患が、多発性骨髄腫 (MM)、慢性リンパ球性白血病 (CLL) または非ホジキンリンパ腫 (NHL) からなる群より選択される B 細胞悪性疾患である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 MM が、顕性多発性骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫、形質細胞白血病、非分泌型骨髄腫、IgD 骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫および髄外性形質細胞腫からなる群より選択される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記 NHL が、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫 (CLL / SLL)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される、請求項 17 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】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

ある特定の実施形態では、NHL は、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫 (CLL / SLL)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

T 細胞を製造するための方法であって、

(a) T 細胞の集団を活性化し、T 細胞の前記集団を刺激して、増殖させるステップであって、前記活性化および刺激ステップが AKT / mTOR 経路の阻害剤の存在下で行われる、ステップと、

(b) 前記 T 細胞に、工学的に作製された T 細胞受容体 (TCR) またはキメラ抗原受容体 (CAR) を含むウイルスベクターを用いて形質導入を行うステップと、

(c) 形質導入された前記T細胞を培養して増殖させるステップとを含み、PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤の存在下で行われる前記活性化および刺激ステップの結果として、形質導入された前記T細胞の増殖が、PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤の非存在下で活性化および刺激された、形質導入されたT細胞の増殖と比較して維持される、方法。

(項目2)

T細胞の供給源として末梢血単核細胞を単離するステップを含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記T細胞の活性化が、前記T細胞を抗CD3抗体またはそのCD3結合性断片と接触させることを含む、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記T細胞の刺激が、前記T細胞を抗CD28抗体もしくはそのCD28結合性断片、B7-1もしくはそのCD28結合性断片、またはB7-2もしくはそのCD28結合性断片と接触させることを含む、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記細胞が、T細胞増殖の前に前記ウイルスベクターを用いて形質導入される、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記細胞が、T細胞増殖の後に前記ウイルスベクターを用いて形質導入される、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記ベクターが、レトロウイルスベクターである、項目1から6までのいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記ベクターが、レンチウイルスベクターである、項目1から7までのいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)を含む、項目1から8までのいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記CARが、以下：

a) アルファ葉酸受容体、5T4、 γ 、 δ インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD138、CD171、CEA、CSPG4、EGFR、EGFRファミリー、例えば、Erbb2(HER2)、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPICAM、EpHA2、EPICAM、FAP、胎児AchR、FR、GD2、GD3、グリピカン-3(GPC3)、HLA-A1+MAGE1、HLA-A2+MAGE1、HLA-A3+MAGE1、HLA-A1+NY-ESO-1、HLA-A2+NY-ESO-1、HLA-A3+NY-ESO-1、IL-11R、IL-13R2、ラムダ、Lewis-Y、カッパ、メソセリン、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX、サバイビン、TAG72、TEMおよびVEGFR2からなる群より選択される抗原に結合する細胞外ドメインと、

b) CD8; CD4、CD28、CD45、PD-1およびCD152からなる群より選択されるポリペプチドに由来する膜貫通ドメインと、

c) CD28、CD54(ICAM)、CD134(OX40)、CD137(41B-B)、CD152(CTLA4)、CD273(PD-L2)、CD274(PD-L1)およびCD278(ICOS)からなる群より選択される1種または複数の細胞内共刺

激シグナル伝達ドメインと、

d) C D 3 シグナル伝達ドメインと
を含む、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記細胞外ドメインが、前記抗原に結合する抗体または抗原結合性断片を含む、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 または C D 2 8 に由来する、項目 10 に記載の方法。

(項目 13)

1種または複数の前記共刺激シグナル伝達ドメインが、C D 2 8 、 C D 1 3 4 および C D 1 3 7 からなる群より選択される、項目 10 に記載の方法。

(項目 14)

ヒンジ領域ポリペプチドをさらに含む、項目 10 に記載の方法。

(項目 15)

前記ヒンジ領域ポリペプチドが、I g G 1 または C D 8 のヒンジ領域を含む、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

シグナルペプチドをさらに含む、項目 10 に記載の方法。

(項目 17)

前記シグナルペプチドが、I g G 1 重鎖シグナルポリペプチドまたは C D 8 シグナルポリペプチドを含む、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、B E Z 2 3 5 、 L Y 2 9 4 0 0 2 、 G D C - 0 9 4 1 、 B Y L 7 1 9 、 G S K 2 6 3 6 7 7 1 、 T G X - 2 2 1 、 A S 2 5 2 4 2 、 C A L - 1 0 1 、 I P I - 1 4 5 、 M K - 2 2 0 6 、 G S K 6 9 0 6 9 3 、 G D C - 0 0 6 8 、 A - 6 7 4 5 6 3 、 C C T 1 2 8 9 3 0 、 A Z D 8 0 5 5 、 I N K 1 2 8 、 ラパマイシン、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2 、エベロリムス、B I - D 1 8 7 0 、 H 8 9 、 P F - 4 7 0 8 6 7 1 、 F M K 、 A T 7 8 6 7 、 N U 7 4 4 1 、 P I - 1 0 3 、 N U 7 0 2 6 、 P I K - 7 5 、 Z S T K 4 7 4 および P P - 1 2 1 からなる群より選択される、項目 1 から 1 7 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、B E Z 2 3 5 、 L Y 2 9 4 0 0 2 および G D C - 0 9 4 1 からなる群より選択される汎 P I 3 K 阻害剤である、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、B Y L 7 1 9 、 G S K 2 6 3 6 7 7 1 、 T G X - 2 2 1 、 A S 2 5 2 4 2 、 C A L - 1 0 1 および I P I - 1 4 5 からなる群より選択される選択的 P I 3 K 阻害剤である、項目 18 に記載の方法。

(項目 21)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、P I 3 - K 阻害剤 Z S T K 4 7 4 である、項目 18 に記載の方法。

(項目 22)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、M K - 2 2 0 6 、 G S K 6 9 0 6 9 3 および G D C - 0 0 6 8 からなる群より選択される汎 A K T 阻害剤である、項目 18 に記載の方法。

(項目 23)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、選択的 A K T 1 阻害剤 A - 6 7 4 5 6 3 である、項目 18 に記載の方法。

(項目 24)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、選択的 A K T 2 阻害剤 C C T 1 2 8

930である、項目18に記載の方法。

(項目25)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A K T の D N A - P K 活性化を阻害する、項目18に記載の方法。

(項目26)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A K T の P D K - 1 活性化を阻害する、項目18に記載の方法。

(項目27)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A K T の m T O R C 2 活性化を阻害する、項目18に記載の方法。

(項目28)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A K T の H S P 活性化を阻害する、項目18に記載の方法。

(項目29)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、A Z D 8 0 5 5 、 I N K 1 2 8 およびラパマイシンからなる群より選択される汎m T O R 阻害剤である、項目18に記載の方法。

(項目30)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2 およびエベロリムスからなる群より選択される選択的m T O R C 1 阻害剤である、項目18に記載の方法。

(項目31)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、B I - D 1 8 7 0 、 H 8 9 、 P F - 4 7 0 8 6 7 1 、 F M K およびA T 7 8 6 7 からなる群より選択されるs 6 キナーゼ阻害剤である、項目18に記載の方法。

(項目32)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤が、N U 7 4 4 1 、 P I - 1 0 3 、 N U 7 0 2 6 、 P I K - 7 5 およびP P - 1 2 1 からなる群より選択されるD N A - P K 阻害剤である、項目18に記載の方法。

(項目33)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の阻害剤の存在下で活性化および刺激されたT細胞の前記集団が、P I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤の非存在下で活性化および刺激されたT細胞の集団と比較して増加した数の、C D 6 2 L 、 C C R 7 、 C D 2 8 、 C D 2 7 、 C D 1 2 2 およびC D 1 2 7 からなる群より選択される1種または複数のマーカーを発現するT細胞を有する、項目1から32までのいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

P I 3 K / A K T / m T O R 経路の阻害剤の存在下で活性化および刺激されたT細胞の前記集団が、C D 5 7 もK L R G 1 も発現しない、またはP I 3 K / A K T / m T O R 経路の前記阻害剤の非存在下で活性化および刺激されたT細胞の集団と比較して少ないC D 5 7 もしくはK L R G 1 を発現する、項目33のいずれか一項に記載の方法。

(項目35)

工学的に作製されたT C R またはC A R を発現する再刺激されたT細胞の増殖を維持し、分化を減少させるための方法であって、

(a) 工学的に作製されたT C R またはC A R を含む増殖させたT細胞の集団の全体または一部を、抗C D 3 抗体またはそのC D 3 結合性断片および前記T細胞の表面上のC D 2 8 アクセサリー分子を刺激する抗C D 2 8 抗体またはそのC D 2 8 結合性断片と接触させて、それにより、活性化された前記T細胞を再刺激して増殖させるステップを含み、

再刺激された前記T細胞が、P I 3 K / A K T / m T O R 経路の阻害剤の非存在下で刺激または再刺激されたT細胞の増殖と比較して、維持された増殖および減少された分化を有する、方法。

(項目36)

前記細胞が、工学的に作製されたT C Rを含む、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記細胞が、C A Rを含む、項目35に記載の方法。

(項目38)

前記細胞が、工学的に作製されたT C RまたはC A Rをコードするウイルスベクターを含む、項目35から37までのいずれか一項に記載の方法。

(項目39)

前記ベクターが、レトロウイルスベクターである、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記ベクターが、レンチウイルスベクターである、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記C A Rが、以下：

a) アルファ葉酸受容体、5 T 4、v 6インテグリン、B C M A、B 7 - H 3、B 7 - H 6、C A I X、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 4 4、C D 4 4 v 6、C D 4 4 v 7 / 8、C D 7 0、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 1 2 3、C D 1 3 8、C D 1 7 1、C E A、C S P G 4、E G F R、E G F R ファミリー、例えば、E r b B 2 (H E R 2)、E G F R v I I I、E G P 2、E G P 4 0、E P C A M、E p h A 2、E p C A M、F A P、胎児A c h R、F R、G D 2、G D 3、'グリピカン-3 (G P C 3)、H L A - A 1 + M A G E 1、H L A - A 2 + M A G E 1、H L A - A 3 + M A G E 1、H L A - A 1 + N Y - E S O - 1、H L A - A 2 + N Y - E S O - 1、H L A - A 3 + N Y - E S O - 1、I L - 1 1 R、I L - 1 3 R 2、ラムダ、L e w i s - Y、カッパ、メソテリン、M u c 1、M u c 1 6、N C A M、N K G 2 D リガンド、N Y - E S O - 1、P R A M E、P S C A、P S M A、R O R 1、S S X、サバイビン、T A G 7 2、T E M、およびV E G F R 2からなる群より選択される抗原に結合する細胞外ドメイン；

b) C D 8 ; C D 4、C D 2 8、C D 4 5、P D 1、およびC D 1 5 2からなる群より選択されるポリペプチドに由来する膜貫通ドメイン；

c) C D 2 8、C D 5 4 (I C A M)、C D 1 3 4 (O X 4 0)、C D 1 3 7 (4 1 B B)、C D 1 5 2 (C T L A 4)、C D 2 7 3 (P D - L 2)、C D 2 7 4 (P D - L 1)、およびC D 2 7 8 (I C O S)からなる群より選択される1種または複数種の細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン；ならびに

d) C D 3 シグナル伝達ドメイン

を含む、項目37から40までのいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記細胞外ドメインが、前記抗原に結合する抗体または抗原結合性断片を含む、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 またはC D 2 8に由来する、項目41に記載の方法。

(項目44)

1種または複数種の前記共刺激シグナル伝達ドメインが、C D 2 8、C D 1 3 4、およびC D 1 3 7からなる群より選択される、項目41に記載の方法。

(項目45)

ヒンジ領域ポリペプチドをさらに含む、項目41に記載の方法。

(項目46)

前記ヒンジ領域ポリペプチドが、I g G 1またはC D 8 のヒンジ領域を含む、項目45に記載の方法。

(項目47)

シグナルペプチドをさらに含む、項目41に記載の方法。

(項目48)

前記シグナルペプチドが、IgG1重鎖シグナルポリペプチドまたはCD8シグナルポリペプチドを含む、項目47に記載の方法。

(項目49)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、BEZ235、LY294002、GDC-0941、BYL719、GSK2636771、TGX-221、AS25242、CAL-101、IPI-145、MK-2206、GSK690693、GDC-0068、A-674563、CCT128930、AZD8055、INK128、ラパマイシン、PF-04691502、エベロリムス、BI-D1870、H89、PF-4708671、FMK、AT7867、NU7441、PI-103、NU7026、PIK-75、ZSTK474およびPP-121からなる群より選択される、項目35から48までのいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、BEZ235、LY294002およびGDC-0941からなる群より選択される汎PI3K阻害剤である、項目49に記載の方法。

(項目51)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、BYL719、GSK2636771、TGX-221、AS25242、CAL-101およびIPI-145からなる群より選択される選択的PI3K阻害剤である、項目49に記載の方法。

(項目52)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、PI3-K阻害剤ZSTK474である、項目49に記載の方法。

(項目53)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、MK-2206、GSK690693およびGDC-0068からなる群より選択される汎AKT阻害剤である、項目49に記載の方法。

(項目54)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、選択的AKT1阻害剤A-674563である、項目49に記載の方法。

(項目55)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、選択的AKT2阻害剤CCT128930である、項目49に記載の方法。

(項目56)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、AKTのDNA-PK活性化を阻害する、項目49に記載の方法。

(項目57)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、AKTのPDK-1活性化を阻害する、項目49に記載の方法。

(項目58)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、AKTのmTORC2活性化を阻害する、項目49に記載の方法。

(項目59)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、AKTのHSP活性化を阻害する、項目49に記載の方法。

(項目60)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、AZD8055、INK128およびラパマイシンからなる群より選択される汎mTOR阻害剤である、項目49に記載の方法。

(項目61)

PI3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、PF-04691502およびエベ

口リムスからなる群より選択される選択的mTORC1阻害剤である、項目49に記載の方法。

(項目62)

Pi3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、B1-D1870、H89、PF-4708671、FMKおよびAT7867からなる群より選択されるs6キナーゼ阻害剤である、項目49に記載の方法。

(項目63)

Pi3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤が、NU7441、PI-103、NU7026、PIK-75およびPP-121からなる群より選択されるDNA-PK阻害剤である、項目49に記載の方法。

(項目64)

Pi3K/AKT/mTOR経路の阻害剤の存在下で再刺激された、活性化されたT細胞の前記集団が、Pi3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤の非存在下で活性化および刺激されたT細胞の集団と比較して増加した数の、CD62L、CCR7、CD28、CD27、CD122およびCD127からなる群より選択される1種または複数のマーカーを発現するT細胞を有する、項目35から63までのいずれか一項に記載の方法。

(項目65)

Pi3K/AKT/mTOR経路の阻害剤の存在下で再刺激された、活性化されたT細胞の前記集団が、CD57もKLRG1も発現しない、またはPi3K/AKT/mTOR経路の前記阻害剤の非存在下で活性化および刺激されたT細胞の集団と比較して少ないCD57もしくはKLRG1を発現する、項目64のいずれか一項に記載の方法。

(項目66)

工学的に作製されたTCRまたはCARを含むベクターを含むT細胞の集団であって、前記細胞が、Pi3K/AKT/mTOR経路の阻害剤の存在下で増殖するように活性化および刺激されている、集団。

(項目67)

工学的に作製されたTCRまたはCARを含むベクターを含むT細胞の集団であって、前記細胞が、Pi3K/AKT/mTOR経路の阻害剤の存在下で増殖するように活性化および刺激されており、増殖させた免疫エフェクター細胞の集団の全体または一部を、抗CD3抗体またはそのCD3結合性断片および前記免疫エフェクター細胞の表面上のCD28アクセサリー分子を刺激する抗CD28抗体またはそのCD28結合性断片と接触させることにより再刺激されている、集団。

(項目68)

前記免疫エフェクター細胞が、T細胞を含む、項目66または項目67に記載の免疫エフェクター細胞の集団。

(項目69)

項目66または67に記載の免疫エフェクター細胞の集団と、生理学的に許容される賦形剤とを含む組成物。

(項目70)

がんの処置を必要とする被験体においてがんを処置する方法であって、前記被験体に治療有効量(therapeutically effect amount)の項目69に記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目71)

前記がんが、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、神経内分泌腫瘍、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、黒色腫、皮膚がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、前立腺がん、肝臓がん、腎がん、膀胱がん、肺がん、胆管がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、頭頸部がん、甲状腺髓様癌、卵巣がん、神経膠腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫および膀胱がん(urinary bladder cancer)からなる群より選択される、項目70に記載の方法。

(項目72)

前記がんが、膵がんであり、細胞外結合性ドメインが、PSCAまたはMUC1のエピトープに結合する、項目70に記載の方法。

(項目73)

前記がんが、膀胱がん(blaadder cancer)であり、細胞外結合性ドメインが、PSCAまたはMUC1のエピトープに結合する、項目70に記載の方法。

(項目74)

前記がんが、多形神経膠芽腫であり、細胞外結合性ドメインが、EPHA2、EGFRvIIIまたはCSPG4のエピトープに結合する、項目70に記載の方法。

(項目75)

前記がんが、肺がんであり、細胞外結合性ドメインが、PSCAまたはGD2のエピトープに結合する、項目70に記載の方法。

(項目76)

前記がんが、乳がんであり、細胞外結合性ドメインが、CSPG4またはHER2のエピトープに結合する、項目70に記載の方法。

(項目77)

前記がんが、黒色腫であり、細胞外結合性ドメインが、CSPG4またはGD2のエピトープに結合する、項目70に記載の方法。

(項目78)

前記がんが、B細胞悪性疾患であり、結合性ドメインが、BCMAのエピトープに結合する、項目70に記載の方法。

(項目79)

血液学的悪性疾患の処置を必要とする被験体において血液学的悪性疾患を処置する方法であって、前記被験体に治療有効量(therapeutically effect amount)の項目69に記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目80)

前記血液学的悪性疾患が、多発性骨髄腫(MM)、慢性リンパ球性白血病(CLL)または非ホジキンリンパ腫(NHL)からなる群より選択されるB細胞悪性疾患である、項目79に記載の方法。

(項目81)

前記MMが、顯性多発性骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫、形質細胞白血病、非分泌型骨髄腫、IgD骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫および髄外性形質細胞腫からなる群より選択される、項目80に記載の方法。

(項目82)

前記NHLが、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される、項目80に記載の方法。