

【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 4 月 16 日 (2020.4.16)

【公表番号】特表 2019-513347 (P2019-513347A)

【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 2018-546503 (P2018-546503)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z N A Z

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 35/17 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 3 日 (2020.3.3)

【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】

対象において癌を処置するための方法において使用するための、各々抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含む第一キメラ抗原受容体 (C A R) および第二 C A R を含む細胞を含む組成物であって、ここで、該第一 C A R の抗原結合ドメインが B 細胞抗原に結合し、該第二 C A R の抗原結合ドメインが B 細胞抗原以外の腫瘍抗原に結合し、該方法が対象に細胞を投与することを含み、該細胞の投与が、第一 C A R を発現せず第二 C A R を発現する細胞の投与と比較して、対象において細胞の増殖を増強する、組成物。

【請求項 2】

対象において癌の処置において第二 C A R を発現する細胞の抗腫瘍有効性を増強する方法において使用するための、B 細胞抗原に結合する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含む第一キメラ抗原受容体 (C A R) を含む組成物であって、

方法が対象に該第一 C A R および該第二 C A R を含む細胞を投与することを含み、
 該第二 C A R が B 細胞抗原以外の腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン
 および細胞内シグナル伝達ドメインを含み、
 該方法が該第一 C A R を発現せず該第二 C A R を発現する細胞と比較して、該細胞の増殖
 を増加させる、
 組成物。

【請求項 3】

(i) B 細胞抗原以外の腫瘍抗原が、
 (a) 固形腫瘍抗原；
 (b) 骨髄腫瘍抗原；または
 (c) B 細胞系譜ではない血液腫瘍の抗原
 である；または
 (i i) 癌が固形腫瘍または B 細胞系譜ではない血液腫瘍であり、所望により、該対象が
 神経膠芽腫、卵巣癌、肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、腺癌または中皮腫と
 して特徴付けられる腫瘍を有する、
 請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

該 B 細胞抗原が、C D 1 9、C D 5、C D 1 0、C D 2 0、C D 2 1、C D 2 2、C D
 2 3、C D 2 4、C D 2 5、C D 2 7、C D 3 0、C D 3 4、C D 3 7、C D 3 8、C D
 4 0、C D 5 3、C D 6 9、C D 7 2、C D 7 3、C D 7 4、C D 7 5、C D 7 7、C D
 7 9 a、C D 7 9 b、C D 8 0、C D 8 1、C D 8 2、C D 8 3、C D 8 4、C D 8 5、
 C D 8 6、C D 1 2 3、C D 1 3 5、C D 1 3 8、C D 1 7 9、C D 2 6 9、F l t 3、
 R O R 1、B C M A、F c R n 5、F c R n 2、C S - 1、C X C R 4、5、7、I L -
 7 / 3 R、I L 7 / 4 / 3 R および I L 4 R からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 の
 何れかに記載の組成物。

【請求項 5】

(a) 該 B 細胞抗原が C D 1 9 であり、所望により、
 (i) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが表 6、表 7 または表 9 に挙げる重鎖結合ドメイ
 ンアミノ酸配列の何れかの重鎖相補性決定領域 1 (H C C D R 1)、重鎖相補性決定領
 域 2 (H C C D R 2) および重鎖相補性決定領域 3 (H C C D R 3) を含む；
 (i i) 該第一 C A R の抗原結合ドメインがさらに表 6、表 8 または表 9 に挙げる軽鎖結
 合ドメインアミノ酸配列の何れかの軽鎖相補性決定領域 1 (L C C D R 1)、軽鎖相補
 性決定領域 2 (L C C D R 2) および軽鎖相補性決定領域 3 (L C C D R 3) を含む
 ；
 (i i i) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが表 6 または表 9 に挙げる軽鎖可変領域の何れ
 かのアミノ酸配列；表 6 または表 9 に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少
 なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 2 0 または 1 0 を超えないアミノ酸配列
 ；または表 6 または表 9 に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と 9 5 ~ 9 9 % 同
 一性を有するアミノ酸配列を含む；
 (i v) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが表 6 または表 9 に挙げる重鎖可変領域の何れ
 かのアミノ酸配列；表 6 または表 9 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少
 なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 2 0 または 1 0 を超えないアミノ酸配列；
 または表 6 または表 9 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と 9 5 ~ 9 9 % 同
 一性を有するアミノ酸配列を含む；
 (v) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが表 6 または表 9 に挙げる軽鎖可変領域の何れか
 のアミノ酸配列および表 6 または表 9 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列を有
 するポリペプチドを含む；
 (v i) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが配列番号 8 3；配列番号 8 4、配列番号 8 5
 ；配列番号 8 6；配列番号 8 7；配列番号 8 8；配列番号 8 9、配列番号 9 0、配列番号
 9 1、配列番号 9 2、配列番号 9 3、配列番号 9 4、配列番号 9 5 または配列番号 1 1 2

の配列を有するポリペプチドを含む；または

(vii) 第一CARが配列番号269、配列番号270、配列番号271、配列番号272、配列番号273、配列番号274、配列番号275、配列番号276、配列番号277、配列番号278、配列番号279、配列番号280および配列番号281からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む；または

(b) 該B細胞抗原がBCMAであり、所望により、

(i) 該第一CARの抗原結合ドメインが表12または13に挙げる重鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの重鎖相補性決定領域1(HC CDR1)、重鎖相補性決定領域2(HC CDR2)および重鎖相補性決定領域3(HC CDR3)を含む；

(ii) 該第一CARの抗原結合ドメインがさらに表12または13に挙げる軽鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの軽鎖相補性決定領域1(LC CDR1)、軽鎖相補性決定領域2(LC CDR2)および軽鎖相補性決定領域3(LC CDR3)を含む；

(iii) 該第一CARの抗原結合ドメインが表12または13に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表12または13に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも1、2または3修飾を有するが、修飾が20または10を超えないアミノ酸配列；または表12または13に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と95～99%同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(iv) 該第一CARの抗原結合ドメインが表12または13に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表12または13に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも1、2または3修飾を有するが、修飾が20または10を超えないアミノ酸配列；または表12または13に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と95～99%同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(v) 該第一CARの抗原結合ドメインが表12または13に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列および表12または13に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む；

(vi) 該第一CARの抗原結合ドメインが配列番号349；配列番号339、配列番号340；配列番号341；配列番号342；配列番号343；配列番号344、配列番号345、配列番号346、配列番号347、配列番号348、配列番号350、配列番号351、配列番号352、配列番号353、配列番号429、配列番号430、配列番号431、配列番号432、配列番号433、配列番号434、配列番号435、配列番号436、配列番号437、配列番号438、配列番号439、配列番号440、配列番号441、配列番号442、配列番号443、配列番号444、配列番号445、配列番号446、配列番号447、配列番号448、配列番号449、配列番号563、配列番号564、配列番号565または配列番号566の配列を有するポリペプチドを含む；または

(vii) 第一CARが配列番号949、配列番号950、配列番号951、配列番号952、配列番号953、配列番号954、配列番号955、配列番号956、配列番号957、配列番号958、配列番号959、配列番号960、配列番号961、配列番号962、配列番号963、配列番号979、配列番号980、配列番号981、配列番号982、配列番号983、配列番号984、配列番号985、配列番号986、配列番号987、配列番号988、配列番号989、配列番号990、配列番号991、配列番号992、配列番号993、配列番号994、配列番号995、配列番号996、配列番号997、配列番号998および配列番号999からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、

請求項1～4の何れかに記載の組成物。

【請求項6】

該第二CARが固形腫瘍抗原に結合し、該固形腫瘍抗原がEGFRvIII、メソテリン、GD2、Tn抗原、sTn抗原、Tn-O-グリコペプチド、sTn-O-グリコペプチド、PSMA、CD97、TAG72、CD44v6、CEA、EPCAM、KIT、IL-13Ra2、leguman、GD3、CD171、IL-11Ra、PSCA

、MAD-CT-1、MAD-CT-2、VEGFR2、ルイスY、CD24、PDGFRベータ、SSEA-4、葉酸受容体アルファ、ERBB（例えば、ERBB2）、Her2/neu、MUC1、EGFR、NCAM、エフリンB2、CAIX、LMP2、sLe、HMWMAA、o-アセチル-GD2、葉酸受容体ベータ、TEM1/CD248、TEM7R、FAP、レグマイン、HPV E6またはE7、ML-IAP、CLDN6、TSHR、GPRC5D、ALK、ポリシアル酸、Fos関連抗原、好中球エラストラーゼ、TRP-2、CYP1B1、精子タンパク質17、ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン、AFP、サイログロブリン、PLAC1、globobH、RAGE1、MN-CAIX、ヒトテロメラゼ逆転写酵素、腸管カルボキシエステラーゼ、mut hsp70-2、NA-17、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、NY-ESO-1、GPR20、Ly6k、OR51E2、TARP、GFR 4およびMHCにより提示されるこれらの抗原の何れかのペプチドからなる群から選択される、請求項1～5の何れかに記載の組成物。

【請求項7】

(a) 該固形腫瘍抗原がEGFRvIIIであり、所望により、
 (i) 該第二CARの抗原結合ドメインが表5に挙げる抗EGFRvIII重鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの重鎖相補性決定領域1（HC CDR1）、重鎖相補性決定領域2（HC CDR2）および重鎖相補性決定領域3（HC CDR3）を含む；
 (ii) 該第二CARの抗原結合ドメインがさらに表5に挙げる抗EGFRvIII軽鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの軽鎖相補性決定領域1（LC CDR1）、軽鎖相補性決定領域2（LC CDR2）および軽鎖相補性決定領域3（LC CDR3）を含む；
 (iii) 該第二CARの抗原結合ドメインが表5に挙げる抗EGFRvIII軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表5に挙げる抗EGFRvIII軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも1、2または3修飾を有するが、修飾が20または10を超えないアミノ酸配列；または表5に挙げる抗EGFRvIII軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と95～99%同一性を有するアミノ酸配列を含む；
 (iv) 該第二CARの抗原結合ドメインが表5に挙げる抗EGFRvIII重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表5に挙げる抗EGFRvIII重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも1、2または3修飾を有するが、修飾が20または10を超えないアミノ酸配列；または表5に挙げる抗EGFRvIII重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と95～99%同一性を有するアミノ酸配列を含む；
 (v) 該第二CARの抗原結合ドメインが表5に挙げる抗EGFRvIII軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列および表5に挙げる抗EGFRvIII重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む；
 (vi) 該第二CARの抗原結合ドメインが配列番号71～79の何れかの配列を有するポリペプチドを含む；または
 (vii) 第二CARが配列番号1043、配列番号1049、配列番号1055、配列番号1061、配列番号1067、配列番号1073、配列番号1079、配列番号1085、配列番号1090および配列番号1096からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む；または
 (b) 該固形腫瘍抗原がメソテリンであり、所望により、
 (i) 該第二CARの抗原結合ドメインが表2または3に挙げる重鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの重鎖相補性決定領域1（HC CDR1）、重鎖相補性決定領域2（HC CDR2）および重鎖相補性決定領域3（HC CDR3）を含む；
 (ii) 該第二CARの抗原結合ドメインがさらに表2または4に挙げる軽鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの軽鎖相補性決定領域1（LC CDR1）、軽鎖相補性決定領域2（LC CDR2）および軽鎖相補性決定領域3（LC CDR3）を含む；
 (iii) 該第二CARの抗原結合ドメインが表2に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表2に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも1、2または

3 修飾を有するが、修飾が 20 または 10 を超えないアミノ酸配列；または表 2 に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と 95 ~ 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(i v) 該第二 C A R の抗原結合ドメインが表 2 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表 2 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 20 または 10 を超えないアミノ酸配列；または表 2 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と 95 ~ 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(v) 該第二 C A R の抗原結合ドメインが表 2 に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列および表 2 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む；

(v i) 該第二 C A R の抗原結合ドメインが配列番号 46 ~ 70 の何れかの配列を有するポリペプチドを含む；または

(v i i) 第二 C A R が配列番号 282、配列番号 283、配列番号 284、配列番号 285、配列番号 286、配列番号 287、配列番号 288、配列番号 289、配列番号 290、配列番号 291、配列番号 292、配列番号 293、配列番号 294、配列番号 295、配列番号 296、配列番号 297、配列番号 298、配列番号 299、配列番号 300、配列番号 301、配列番号 302、配列番号 303、配列番号 304、配列番号 305 および配列番号 306 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、

請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

該細胞の投与が、該癌の部分的または完全排除をもたらし、その後、該第一 C A R を欠く以外同一細胞と比較して、高いレベルでまたは長い時間、該対象内に存続し続ける、請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の組成物。

【請求項 9】

各々抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含む第一キメラ抗原受容体 (C A R) および第二 C A R を含む細胞であって、

(a) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが C D 19 に結合し、

(i) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが表 6、表 7 または表 9 に挙げる重鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの重鎖相補性決定領域 1 (H C C D R 1)、重鎖相補性決定領域 2 (H C C D R 2) および重鎖相補性決定領域 3 (H C C D R 3) を含む；

(i i) 該第一 C A R の抗原結合ドメインがさらに表 6、表 8 または表 9 に挙げる軽鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの軽鎖相補性決定領域 1 (L C C D R 1)、軽鎖相補性決定領域 2 (L C C D R 2) および軽鎖相補性決定領域 3 (L C C D R 3) を含む；

(i i i) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが表 6 または表 9 に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表 6 または表 9 に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 20 または 10 を超えないアミノ酸配列；または表 6 または表 9 に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と 95 ~ 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(i v) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが表 6 または表 9 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表 6 または表 9 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 20 または 10 を超えないアミノ酸配列；または表 6 または表 9 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と 95 ~ 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(v) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが表 6 または表 9 に挙げる軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列および表 6 または表 9 に挙げる重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む；

(v i) 該第一 C A R の抗原結合ドメインが配列番号 83；配列番号 84、配列番号 85；配列番号 86；配列番号 87；配列番号 88；配列番号 89、配列番号 90、配列番号

9 1、配列番号 9 2、配列番号 9 3、配列番号 9 4、配列番号 9 5 または配列番号 1 1 2 の配列を有するポリペプチドを含む；または

(v i i) 第一 C A R が配列番号 2 6 9、配列番号 2 7 0、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 3、配列番号 2 7 4、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 6、配列番号 2 7 7、配列番号 2 7 8、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 0 および配列番号 2 8 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む；および

(b) 該第二 C A R の抗原結合ドメインが E G F R v I I I に結合し、

(i) 該第二 C A R の抗原結合ドメインが表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 重鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの重鎖相補性決定領域 1 (H C C D R 1)、重鎖相補性決定領域 2 (H C C D R 2) および重鎖相補性決定領域 3 (H C C D R 3) を含む；

(i i) 該第二 C A R の抗原結合ドメインがさらに表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 軽鎖結合ドメインアミノ酸配列の何れかの軽鎖相補性決定領域 1 (L C C D R 1)、軽鎖相補性決定領域 2 (L C C D R 2) および軽鎖相補性決定領域 3 (L C C D R 3) を含む；

(i i i) 該第二 C A R の抗原結合ドメインが表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 2 0 または 1 0 を超えないアミノ酸配列；または表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と 9 5 ~ 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(i v) 該第二 C A R の抗原結合ドメインが表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列；表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列に少なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 2 0 または 1 0 を超えないアミノ酸配列；または表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列と 9 5 ~ 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(v) 該第二 C A R の抗原結合ドメインが表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 軽鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列および表 5 に挙げる抗 E G F R v I I I 重鎖可変領域の何れかのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む；

(v i) 該第二 C A R の抗原結合ドメインが配列番号 7 1 ~ 7 9 の何れかの配列を有するポリペプチドを含む；または

(v i i) 第二 C A R が配列番号 1 0 4 3、配列番号 1 0 4 9、配列番号 1 0 5 5、配列番号 1 0 6 1、配列番号 1 0 6 7、配列番号 1 0 7 3、配列番号 1 0 7 9、配列番号 1 0 8 5、配列番号 1 0 9 0 および配列番号 1 0 9 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、

細胞。

【請求項 1 0】

各々抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含む第一キメラ抗原受容体 (C A R) および第二 C A R を含む細胞であって、ここで、該第一 C A R の抗原結合ドメインが B 細胞抗原に結合し、該第二 C A R の抗原結合ドメインが B 細胞抗原以外の腫瘍抗原に結合し、

(i) 該第一 C A R の細胞内シグナル伝達ドメインが共刺激シグナル伝達ドメインを含むが、一次シグナル伝達ドメインを含まない；および

(i i) 該第二 C A R の細胞内シグナル伝達ドメインが共刺激シグナル伝達ドメインおよび一次シグナル伝達ドメインを含む、

細胞。

【請求項 1 1】

細胞が、該第一 C A R を欠く以外同一細胞と比較して、増強された増殖またはインビボ生存性を示す、請求項 9 または 1 0 に記載の細胞。

【請求項 1 2】

該第一または該第二 C A R の細胞内シグナル伝達ドメインが、

(i) 1 以上の一次シグナル伝達ドメイン、所望により、一次シグナル伝達ドメインが C

D 3 ゼータ刺激ドメインを含む；および／または

(i i) 1 以上の共刺激シグナル伝達ドメイン、所望により、該共刺激シグナル伝達ドメインが C D 2 7、C D 2 8、4 - 1 B B (C D 1 3 7)、O X 4 0、G I T R、C D 3 0、C D 4 0、I C O S、B A F F R、H V E M、I C A M - 1、リンパ球機能関連抗原 - 1 (L F A - 1)、C D 2、C D S、C D 7、C D 2 8 7、L I G H T、N K G 2 C、N K G 2 D、S L A M F 7、N K p 8 0、N K p 3 0、N K p 4 4、N K p 4 6、C D 1 6 0、B 7 - H 3 および C D 8 3 と特異的に結合するリガンドからなる群から選択される共刺激タンパク質の細胞内ドメインであり、所望により、該第一および該第二 C A R の両方の共刺激ドメインが 4 - 1 B B の細胞内ドメインおよび／または C D 2 8 の細胞内ドメインを含む、

を含む、請求項 1 ～ 8 の何れかに記載の組成物または請求項 9 ～ 1 1 の何れかに記載の細胞。

【請求項 1 3】

第一 C A R が C D 1 9 に結合し、第二 C A R が E G F R v I I I に結合する、請求項 1 ～ 8 または 1 2 の何れかに記載の組成物または C A R または請求項 9 ～ 1 2 の何れかに記載の細胞。

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 3 の何れかに記載の第一 C A R および第二 C A R をコードする、核酸であって、所望により、該第一 C A R の配列および該第二 C A R の配列が独立的リボソーム侵入部位、プロモーターエレメントまたは T 2 A、P 2 A、E 2 A または F 2 A エレメントをコードする配列により離されている、核酸。

【請求項 1 5】

癌を処置するための方法において使用するための、請求項 9 ～ 1 3 の何れかに記載の細胞。