

【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28年3月17日(2016.3.17)

【公表番号】特表2015-513394(P2015-513394A)

【公表日】平成27年5月14日(2015.5.14)

【年通号数】公開・登録公報2015-032

【出願番号】特願2014-556818(P2014-556818)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	7/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	14/735	(2006.01)
C 0 7 K	14/715	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/7072	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 K	31/52	(2006.01)
A 6 1 K	31/405	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
C 1 2 N	9/12	(2006.01)
C 1 2 N	9/14	(2006.01)
C 1 2 N	9/02	(2006.01)
C 1 2 N	9/04	(2006.01)
C 1 2 N	9/08	(2006.01)
C 1 2 N	9/00	(2006.01)
C 1 2 N	9/50	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	14/705	Z N A
C 1 2 N	7/00	
C 1 2 N	5/00	1 0 2
C 0 7 K	14/735	
C 0 7 K	14/715	
C 0 7 K	14/725	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/76	

A 6 1 K	35/12
A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/7072
A 6 1 K	31/7068
A 6 1 K	31/52
A 6 1 K	31/405
A 6 1 K	31/704
C 1 2 N	9/12
C 1 2 N	9/14
C 1 2 N	9/02
C 1 2 N	9/04
C 1 2 N	D
C 1 2 N	9/08
C 1 2 N	9/00
C 1 2 N	9/50
C 0 7 K	19/00

**【手続補正書】****【提出日】**平成28年1月29日(2016.1.29)**【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】**二重特異性キメラ抗原受容体(CAR)および治療用制御物質を含む、組成物であって、該二重特異性CARが、a.少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域、b.細胞外スペーサードメイン、c.膜貫通ドメイン、d.少なくとも1つの共刺激ドメイン、およびe.細胞内シグナル伝達ドメインを含み、各抗原特異的標的指向領域が抗原特異的単鎖Fv(scfv)フラグメントを含み、かつ少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域が少なくとも2つの異なる抗原に結合する、組成物。**【請求項2】**a.(i)少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域、(ii)細胞外スペーサードメイン、(iii)膜貫通ドメイン、(iv)少なくとも1つの共刺激ドメイン、および(v)細胞内シグナル伝達ドメインを含む、二重特異性キメラ抗原受容体(CAR)であって、各抗原特異的標的指向領域が抗原特異的単鎖Fv(scfv)フラグメントを含み、かつ少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域が異なる抗原に結合する、二重特異性CAR;ならびにb.治療用制御物質をコードする、ポリヌクレオチド。**【請求項3】**

前記治療用制御物質が、細胞の増殖を調節することまたは細胞の選択を促進することができ、該細胞が、二重特異性CARおよび治療用制御物質を発現する、請求項1に記載の組成物および請求項2に記載のポリヌクレオチド。

【請求項4】

前記治療用制御物質が、トランケート型上皮成長因子受容体(EGFRt)、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、キサンチン-グアニンホスホリボシリルトランスフェラーゼ、ヒトカスパーゼ8、ヒトカスパーゼ9、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、リナマラーゼ/リナマリン/グルコースオキシダーゼ、デオキシリボヌクレオシドキナーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)/インドール-3-酢酸(IAA)、グルタミルシステインシンテーゼ、CD20/CD20、CD34/チミジンキナーゼキメラ、d<sub>0</sub>x依存カスパーゼ-2、変異チミジンキナーゼ(HSV-TK S R 39)、AP1903/Fas系、キメラサイトカイン受容体(CCR)、選択マーカー、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物またはポリヌクレオチド。

【請求項5】

前記治療用制御物質が少なくともEGFRtを含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の組成物またはポリヌクレオチド。

【請求項6】

前記EGFRtが、EGFR特異的siRNA、小分子、抗EGFR抗体もしくはそのフラグメント、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数に結合する、請求項4または5に記載の組成物またはポリヌクレオチド。

【請求項7】

前記選択マーカーが、ジヒドロキシ葉酸受容体(DHFR)、変異DHFR、メチル化-DNA-タンパク質-システインメチルトランスフェラーゼ、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼII(IMDHP2)、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む；ならびに/または

前記CCRが、(i)IL-7サイトカイン-リンカー-IL7R、(ii)IL-7サイトカイン-リンカー-IL-7Rの細胞外ドメイン-IL-7Rの膜貫通ドメイン-IL-2Rの細胞質ドメイン、(iii)IL-7サイトカイン-リンカー-IL2R、および(iv)それらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、請求項4、5、または6に記載の組成物またはポリヌクレオチド。

【請求項8】

前記二重特異性キメラ抗原受容体および前記治療用制御物質が、切断可能なリンカーを介して連結され、任意で該切断可能なリンカーが、自己切断型の切断可能なリンカーであり、任意で2Aリンカー、2A様リンカー、またはその機能的等価物のうちのいずれか1つまたは複数である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物またはポリヌクレオチド。

【請求項9】

図4、9、または11に記載される配列を含む、請求項2~8のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項10】

請求項2~9のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項11】

プラスミドトランスポゾン、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、泡沫状ウイルスベクター、アデノウイルスベクター、RNAウイルスベクター、ポックスウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、またはアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターである、請求項10に記載のベクター。

【請求項12】

前記細胞外スペーサードメインが、(i)抗体のFcフラグメント、またはその機能的等価物、フラグメント、もしくは誘導体、(ii)抗体のヒンジ領域、またはその機能的

等価物、フラグメント、もしくは誘導体、(i i i)抗体のCH2領域、(i v)抗体のCH3領域、(v)人工スペーサー配列、(v i)IgG4のヒンジ、CH2、およびCH3領域、(v i i)IgG4のヒンジ領域、(v i i i)IgG4のヒンジおよびCH2領域、(i x)CD8のヒンジ領域、(x)IgG1のヒンジ、CH2、およびCH3領域、(x i)IgG1のヒンジ領域、(x i i)IgG1のヒンジおよびCH2領域、または(x i i i)それらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含み；

前記膜貫通ドメインが、I型膜貫通タンパク質の膜貫通領域、人工疎水性配列、T細胞受容体複合体の鎖の膜貫通ドメイン、CD28、CD8、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含み；

前記少なくとも1つの共刺激ドメインが、CD28、CD137(4-1BB)、CD134(OX40)、Dap10、CD27、CD2、CD5、ICAM-1、LFA-1、Lck、TNFR-I、TNFR-II、Fas、CD30、CD40、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数に由来するシグナル伝達ドメインを含み；ならびに/または

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、ヒトCD3鎖、FcRIII、FcRI、Fc受容体の細胞質側末端、免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)を有する細胞質受容体、およびそれらの組み合わせのうちの1つまたは複数のシグナル伝達ドメインを含む、

前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、ポリヌクレオチド、またはベクター。

#### 【請求項13】

前記細胞外スペーサードメインがCD8ヒンジを含み、前記膜貫通ドメインがCD8膜貫通ドメインを含み、前記少なくとも1つの共刺激ドメインが4-1BB共刺激ドメインを含み、および前記細胞内シグナル伝達ドメインがCD3鎖のシグナル伝達ドメインを含むか；

前記細胞外スペーサードメインがIgG4のヒンジ領域を含み、前記膜貫通ドメインがCD28膜貫通ドメインを含み、前記共刺激ドメインが4-1BB共刺激ドメインを含み、および前記細胞内シグナル伝達ドメインがCD3鎖のシグナル伝達ドメインを含むか；または

前記細胞外スペーサードメインがIgG4のヒンジ領域を含み、前記膜貫通ドメインがCD28膜貫通ドメインを含み、前記少なくとも1つの共刺激ドメインがCD28共刺激ドメインを含み、および前記細胞内シグナル伝達ドメインがCD3鎖のシグナル伝達ドメインを含む、

請求項1~12のいずれか一項に記載の組成物、ポリヌクレオチド、またはベクター。

#### 【請求項14】

前記CARが単一のポリペプチド鎖として発現され；および/または前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域が、直列に配置され、かつリンカーによって分離されている、

請求項1~13のいずれか一項に記載の組成物、ポリヌクレオチド、またはベクター。

#### 【請求項15】

前記少なくとも2つの異なる抗原が、癌、炎症性疾患、神経障害、糖尿病、心血管系疾患、感染性疾患、自己免疫性疾患、およびそれらの組み合わせに対して特異的な抗原からなる群から独立して選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、ポリヌクレオチド、またはベクター。

#### 【請求項16】

前記癌に特異的な抗原が、4-1BB、5T4、腺癌抗原、-フェトプロテイン、BAFF、B-リンパ腫細胞、C242抗原、CA-125、炭酸脱水酵素9(CA-IX)、C-MET、CCR4、CD152、CD19、CD20、CD200、CD22、CD221、CD23(IgE受容体)、CD28、CD30(TNFRSF8)、CD33、CD4、CD40、CD44v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CEA、CNTO888、CTLA-4、DR5、EGFR、EpCAM、CD

3、FAP、フィブロネクチンのエクストラドメイン - B、葉酸受容体 1、GD2、GD3 ガングリオシド、糖タンパク質 75、GPNMB、HER2/neu、HGF、ヒト細胞分散因子 (scatter factor) 受容体キナーゼ、IGF-1受容体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、インスリン様成長因子 I 受容体、インテグリン 51、インテグリン V3、MORAb-009、MS4A1、MUC1、ムチン CanAg、N-グリコリルノイラミン酸、NPC-1C、PDGF-R、PDL192、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、RANKL、RON、RO1、SCH 900105、SDC1、SLAMF7、TAG-72、テネイシン C、TGF 2、TGF-、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、VEGFA、VEGFR-1、VEGFR2、ビメンチン、およびそれらの組み合わせから選択され；

前記炎症性疾患に特異的な抗原が、AOOC3 (VAP-1)、CAM-3001、CC-L11 (エオタキシン-1)、CD125、CD147 (ベイシジン)、CD154 (CD40L)、CD2、CD20、CD23 (IgE受容体)、CD25 (IL-2受容体の鎖)、CD3、CD4、CD5、IFN-、IFN-、IgE、IgE Fc 領域、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-17、IL-17A、IL-22、IL-4、IL-5、IL-5、IL-6、IL-6受容体、インテグリン 4、インテグリン 47、リヤマ (Lama glama)、LFA-1 (CD11a)、MEDI-528、ミオスタチン、OX-40、rhUMAb 7、スクレロスシン (sclerostin)、SOST、TGF 1、TNF-、VEGFA、およびそれらの組み合わせから選択され；

前記神経障害に特異的な抗原が、アミロイド、MABT5102A、およびそれらの組み合わせから選択され；

前記糖尿病に特異的な抗原が、L-1、CD3、およびそれらの組み合わせから選択され；

前記心血管系疾患に特異的な抗原が、C5、心筋ミオシン、CD41 (インテグリン-IIb)、フィブリニII、鎖、ITGB2 (CD18)、スフィンゴシン-1-ホスファート、およびそれらの組み合わせから選択され；ならびに / または

前記感染性疾患に特異的な抗原が、炭疽毒素、CCR5、CD4、クランピング因子A、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス糖タンパク質B、内毒素、大腸菌 (Escherichia coli)、B型肝炎表面抗原、B型肝炎ウイルス、HIV-1、Hsp90、A型インフルエンザ血球凝集素、リポテイコ酸、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)、狂犬病ウイルス糖タンパク質、呼吸器合胞体ウイルス、TNF-、およびそれらの組み合わせから選択される。

請求項 15 に記載の組成物、ポリヌクレオチド、またはベクター。

#### 【請求項 17】

前記少なくとも 2 つの抗原が、B 細胞上で発現され、任意で B 細胞関連疾患抗原であり、任意で B 細胞系悪性腫瘍抗原または癌性 B 細胞抗原である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物、ポリヌクレオチド、またはベクター。

#### 【請求項 18】

前記少なくとも 2 つの抗原が、单一の患部細胞上の少なくとも 2 つの抗原を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、ポリヌクレオチド、またはベクター。

#### 【請求項 19】

前記少なくとも 2 つの抗原が、  
(i) CD19 および CD20、  
(ii) CD20 および L1-CAM、  
(iii) L1-CAM および GD2、  
(iv) EGFR および L1-CAM、  
(v) CD19 および CD22、  
(vi) EGFR および C-MET、

( v i i ) E G F R および H E R 2 、

( v i i i ) C - M E T および H E R 2 、 または

( i x ) E G F R および R O R 1

を含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の組成物、ポリヌクレオチド、またはベクター。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドまたはベクターまたは二重特異性 C A R および治療用制御物質の組成物を含む、遺伝子改変細胞。

【請求項 21】

ナチュラルキラー ( N K ) 細胞、造血幹細胞 ( H S C ) 、胚性幹細胞、多能性幹細胞、または T - リンパ球 ( T 細胞) であり、任意でナイーブ T 細胞、セントラルメモリー T 細胞、またはエフェクターメモリー T 細胞である、請求項 20 に記載の遺伝子改変細胞。

【請求項 22】

a . 請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物、ポリヌクレオチド、もしくはベクター、または請求項 20 もしくは 21 に記載の遺伝子改変細胞と、

b . 薬学的に許容される担体と

を含む、薬学的組成物。

【請求項 23】

医薬に使用するための請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

請求項 20 または 21 に記載の遺伝子改変細胞の増殖を阻害するために使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の、前記 C A R 内で共発現されるか、または前記ポリヌクレオチド内に含まれる治療用制御物質と生化学的に相互作用するように適合された組成物であって、任意で、ハーセプチン、メトトレキサート、セツキシマブ、チミジン類似体 ( 例えばガニシクロビル ) 、 ( E ) - 5 - ( 2 - プロモビニル ) - 2 ' - デオキシリジン ( B V D U ) 、 5 - フルロシトシン ( f l u r o c y t o s i n e ) ( 5 - F C ) 、 5 - ( アザリジン ( a z a r i d i n ) - 1 - イル ) - 2 , 4 - ジニトロベンズアミド ( C B 1 9 5 4 ) 、 6 - チオグアニン、合成二量体化薬 ( d i m e r i z i n g d r u g ) ( 例えば、 A P 1 9 0 3 ) 、リン酸フルダラビン、リナマリン ( l i n ) 、ヌクレオシド類似体 ( 例えば、 B V D U 、ジフルオロデオキシシチジン ( d F d C ) 、 1 - - D - アラビノフラノシリルチミン ( アラ - T ) ) 、インドール - 3 - 酢酸 ( I A A ) 、 1 - ブチオニン - S , R - スルホキシイミン ( B S O ) 、リツキシマブ ( R T X ) 、ドキシサイクリン、チロシンキナーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか 1 つまたは複数を含む、組成物。

【請求項 25】

以下の工程を含む、二重特異性 C A R を発現する一定量の T 細胞を生成する方法：

請求項 10 または 11 に記載のベクターを、 1 個または複数個の T 細胞にトランスフェクトする工程、および

少なくとも 2 つの抗原特異的標的指向領域によって標的とされる抗原を発現する細胞、少なくとも 2 つの抗原特異的標的指向領域によって標的とされる組換え抗原を発現する細胞、またはキメラ抗原受容体に対する抗体を発現する細胞で、該 1 個または複数個の T 細胞を刺激する工程であって、それによって該 T 細胞が、一定量の T 細胞を生成するように増殖する、工程。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

— 実施形態において、上述の二重特異性キメラ抗原受容体、二重特異性キメラ抗原受容

体および治療用制御物質の組み合わせ、二重特異性キメラ抗原受容体をコードするポリペプチド、二重特異性キメラ抗原受容体を含むベクター、ウイルス、および遺伝子改変細胞、二重特異性キメラ抗原受容体および治療用制御物質の組み合わせを含むベクター、ウイルス、および遺伝子改変細胞、またはそれらの組み合わせと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物がまた提供される。

#### [本発明1001]

- a . 少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域、
- b . 細胞外スペーサードメイン、
- c . 膜貫通ドメイン、
- d . 少なくとも1つの共刺激ドメイン、および
- e . 細胞内シグナル伝達ドメイン

を含み、治療用制御物質と共に発現される、二重特異性キメラ抗原受容体であって、

各抗原特異的標的指向領域が、抗原特異的単鎖 Fv (scFv) フラグメントを含み、かつ異なる抗原に結合する、  
二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1002]

前記治療用制御物質が、トランケート型上皮成長因子受容体 (EGFRt)、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、キサンチン-グアニンホスホリボシリルトランスフェラーゼ、ヒトカスパーゼ8、ヒトカスパーゼ9、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、リナマラーゼ / リナマリン / グルコースオキシダーゼ、デオキシリボヌクレオシドキナーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) / インドール-3-酢酸 (IAA)、グルタミルシスティンシンテターゼ、CD20 / CD20、CD34 / チミジンキナーゼキメラ、d<sub>o</sub>x 依存カスパーゼ-2、変異チミジンキナーゼ (HSV-TK S R39)、AP1903 / Fas系、キメラサイトカイン受容体 (CCR)、選択マーカー、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1003]

前記EGFRtが、EGFR特異的 siRNA、小分子、抗EGFR抗体もしくはそのフラグメント、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数に結合する、本発明1002の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1004]

前記選択マーカーが、ジヒドロキシ葉酸受容体 (dihydroxy folate receptor) (DHFR)、変異DHFR、メチル化-DNA-タンパク質-システムメチルトランスフェラーゼ、イノシン-リン酸デヒドロゲナーゼII (IMDHGP2)、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1002の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1005]

前記CCRが、(i) IL-7サイトカイン-リンカー-IL7R、(ii) IL-7サイトカイン-リンカー-IL-7R の細胞外ドメイン-IL-7R の膜貫通ドメイン-IL-2R の細胞質ドメイン、(iii) IL-7サイトカイン-リンカー-IL2R 、および(iv) それらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1002の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1006]

前記二重特異性キメラ抗原受容体および前記治療用制御物質が、切斷可能なリンカーを介して連結されている、本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1007]

前記切斷可能なリンカーが、自己切断型の切斷可能なリンカーである、本発明1006の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1008]

前記切斷可能なリンカーが、2Aリンカー、2A様リンカー、またはその機能的等価物の

うちのいずれか1つまたは複数である、本発明1007の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1009]

前記細胞外スペーサードメインが、抗体のFcフラグメント、またはその機能的等価物、フラグメント、もしくは誘導体、抗体のヒンジ領域、またはその機能的等価物、フラグメント、もしくは誘導体、抗体のCH2領域、抗体のCH3領域、人工スペーサー配列、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1010]

前記細胞外スペーサードメインが、(i) IgG4のヒンジ、CH2、およびCH3領域、(ii) IgG4のヒンジ領域、(iii) IgG4のヒンジおよびCH2領域、(iv) CD8のヒンジ領域、(v) IgG1のヒンジ、CH2、およびCH3領域、(vi) IgG1のヒンジ領域、(vii) IgG1のヒンジおよびCH2領域、または(viii) これらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1009の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1011]

前記膜貫通ドメインが、I型膜貫通タンパク質の膜貫通領域、人工疎水性配列、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1012]

前記膜貫通ドメインが、T細胞受容体複合体の鎖の膜貫通ドメイン、CD28、CD8、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1011の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1013]

前記共刺激ドメインが、CD28、CD137(4-1BB)、CD134(OX40)、Dap10、CD27、CD2、CD5、ICAM-1、LFA-1、Lck、TNFR-I、TNFR-II、Fas、CD30、CD40、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数に由来するシグナル伝達ドメインを含む、本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1014]

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、ヒトCD3鎖、FcR<sub>IIA</sub>、Fc<sub>RI</sub>、Fc受容体の細胞質側末端、免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)を有する細胞質受容体、およびそれらの組み合わせのうちの1つまたは複数のシグナル伝達ドメインを含む、本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1015]

前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向ドメインのそれぞれが、癌、炎症性疾患、神経障害、糖尿病、心血管系疾患、感染性疾患、自己免疫性疾患、およびそれらの組み合わせに対して特異的な抗原から成る群から独立して選択される抗原を標的とする、本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1016]

癌に特異的な前記抗原が、4-1BB、5T4、腺癌抗原、-フェトプロテイン、BAF-F、B-リンパ腫細胞、C242抗原、CA-125、炭酸脱水酵素9(CA-IX)、C-MET、CCR4、CD152、CD19、CD20、CD200、CD22、CD221、CD23(IgE受容体)、CD28、CD30(TNFRSF8)、CD33、CD4、CD40、CD44v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CEA、CNTO888、CTLA-4、DR5、EGFR、EpCAM、CD3、FAP、フィプロネクチンのエクストラドメイン-B、葉酸受容体1、GD2、GD3ガングリオシド、糖タンパク質75、GPNNMB、HER2/neu、HGF、ヒト細胞分散因子(scatter factor)受容体キナーゼ、IGF-1受容体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、インスリン様成長因子I受容体、インテグリン<sub>5</sub>1、インテグリン<sub>v</sub>3、MORAb-009、MS4A1、MUC1、ムチンCanAg、N-グリコリルノイタミン酸、NPC-1C、PDG

F - R 、 P D L 192、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、RANKL、RON、ROR1、SCH 900105、SDC1、SLAMF7、TAG-72、テネイシンC、TGF-2、TGF-、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、VEGFA、VEGFR-1、VEGFR2、ビメンチン、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1015の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1017]

前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域が、(i) CD19およびCD20、(ii) CD20およびL1-CAM、(iii) L1-CAMおよびGD2、(iv) EGFRおよびL1-CAM、(v) CD19およびCD22、(vi) EGFRおよびC-MET、(vii) EGFRおよびHER2、(viii) C-METおよびHER2、または(ix) EGFRおよびROR1に結合する、本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1018]

前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域が、CD19およびCD20に結合する、本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1019]

炎症性疾患に特異的な前記抗原が、AOC3(VAP-1)、CAM-3001、CCL11(エオタキシン-1)、CD125、CD147(ベイシジン)、CD154(CD40L)、CD2、CD20、CD23(IgE受容体)、CD25(IL-2受容体の鎖)、CD3、CD4、CD5、IFN-、IFN-、IgE、IgE Fc領域、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-17、IL-17A、IL-22、IL-4、IL-5、IL-5、IL-6、IL-6受容体、インテグリン4、インテグリン47、リヤマ(Lamaglam)、LFA-1(CD11a)、MEDI-528、ミオスタチン、OX-40、rhUMAb7、スクレロスシン(sclerostin)、SOST、TGF-1、TNF-、VEGFA、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1015の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1020]

神経障害に特異的な前記抗原が、アミロイド、MABT5102A、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1015の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1021]

糖尿病に特異的な前記抗原が、L-1、CD3、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1015の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1022]

心血管系疾患に特異的な前記抗原が、C5、心筋ミオシン、CD41(インテグリン-IIB)、フィブリンII、鎖、ITGB2(CD18)、スフィンゴシン-1-ホスファート、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1015の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1023]

感染性疾患に特異的な前記抗原が、炭疽毒素、CCR5、CD4、クランピング因子A、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス糖タンパク質B、内毒素、大腸菌(Escherichia coli)、B型肝炎表面抗原、B型肝炎ウイルス、HIV-1、Hsp90、A型インフルエンザ血球凝集素、リポテイコ酸、緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)、狂犬病ウイルス糖タンパク質、呼吸器合胞体ウイルス、TNF-、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1015の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1024]

本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体と、治療用制御物質との組み合わせ。

[本発明1025]

前記治療用制御物質が、トランケート型上皮成長因子受容体(EGFr)、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、キサンチン-グアニンホスホリ

ボシリトランスフェラーゼ、ヒトカスパーーゼ8、ヒトカスパーーゼ9、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、リナマラーゼ／リナマリン／グルコースオキシダーゼ、デオキシリボヌクレオシドキナーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ（H R P）／インドール-3-酢酸（I A A）、グルタミルシステインシンテターゼ、C D 20／C D 20、C D 34／チミジンキナーゼキメラ、d o x 依存カスパーーゼ-2、変異チミジンキナーゼ（H S V - T K S R 39）、A P 1903／F a s 系、キメラサイトカイン受容体（C C R）、選択マーカー、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1024の組み合わせ。

[本発明1026]

前記E G F R tが、E G F R特異的s i R N A、小分子、抗E G F R抗体もしくはそのフラグメント、またはそれらの組み合わせのうちのいずれかのうちの1つまたは複数に結合する、本発明1025の組み合わせ。

[本発明1027]

前記選択マーカーが、ジヒドロキシ葉酸受容体（D H F R）、変異D H F R、メチル化-D N A - タンパク質 - システインメチルトランスフェラーゼ、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼII（I M D H P 2）、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1025の組み合わせ。

[本発明1028]

前記C C Rが、（i）I L - 7サイトカイン - リンカー - I L 7 R、（i i）I L - 7サイトカイン - リンカー - I L - 7 Rの細胞外ドメイン - I L - 7 Rの膜貫通ドメイン - I L - 2 Rの細胞質ドメイン、（i i i）I L - 7サイトカイン - リンカー - I L 2 R、および（i v）それらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1025の組み合わせ。

[本発明1029]

前記二重特異性キメラ抗原受容体および前記治療用制御物質が、切断可能なリンカーを介して連結されている、本発明1024の組み合わせ。

[本発明1030]

前記切断可能なリンカーが、自己切斷型の切断可能なリンカーである、本発明1029の組み合わせ。

[本発明1031]

前記切断可能なリンカーが、2 A リンカー、2 A 様リンカー、またはその機能的等価物のうちのいずれか1つまたは複数である、本発明1029の組み合わせ。

[本発明1032]

本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体または本発明1024の組み合わせをコードする、ポリヌクレオチド。

[本発明1033]

本発明1032のポリヌクレオチドによってコードされる、ポリペプチド。

[本発明1034]

本発明1032のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

[本発明1035]

本発明1032のポリヌクレオチドを含む、ウイルス。

[本発明1036]

R N A ウィルスである、本発明1035のウイルス。

[本発明1037]

レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、またはヘルペスウイルスである、本発明1035のウイルス。

[本発明1038]

本発明1032のポリヌクレオチド、本発明1001のキメラ抗原受容体、または本発明1024の組み合わせを含む、遺伝子改変細胞。

[本発明1039]

T - リンパ球（T 細胞）である、本発明1038の遺伝子改変細胞。

[本発明1040]

ナイーブT細胞、セントラルメモリーT細胞、エフェクターメモリーT細胞、またはそれらの組み合わせである、本発明1039の遺伝子改変細胞。

[本発明1041]

ナチュラルキラー(NK)細胞、造血幹細胞(HSC)、胚性幹細胞、または多能性幹細胞である、本発明1038の遺伝子改変細胞。

[本発明1042]

a. 本発明1001の二重特異性キメラ抗原受容体、本発明1024の組み合わせ、本発明1032のポリペプチド、本発明1034のベクター、本発明1035のウイルス、本発明1038の遺伝子改変細胞、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数と、

b. 薬学的に許容される担体と

を含む、薬学的組成物。

[本発明1043]

本発明1042の薬学的組成物と、

治療用制御物質を発現する細胞の増殖を阻害するための、該治療用制御物質と生化学的に相互作用するように適合された組成物との組み合わせ。

[本発明1044]

前記治療用制御物質と生化学的に相互作用するように適合された前記組成物が、ハーセプチン、メトトレキサート、セツキシマブ、チミジン類似体(例えばガンシクロビル)、(E)-5-(2-ブロモビニル)-2'-デオキシリジン(BVDU)、5-フルロシシン(fluorocytosine)(5-FC)、5-(アザリジン(azaridine))-1-イル)-2,4-ジニトロベンズアミド(CB1954)、6-チオグアニン、合成二量体化薬(dimerizing drug)(例えば、AP1903)、リン酸フルダラビン、リナマリン(lin)、ヌクレオシド類似体(例えば、BVDU、ジフルオロデオキシチジン(dFdC)、1--D-アラビノフラノシリルチミン(アラ-T))、インドール-3-酢酸(IAA)、1-ブチオニン-S,R-スルホキシミン(BSO)、リツキシマブ(RTX)、ドキシサイクリン、チロシンキナーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数である、本発明1043の組み合わせ。

[本発明1045]

以下の工程を含む、キメラ抗原受容体を発現する一定量のT細胞を生成する方法:

(i) 本発明1034のベクターを、1個または複数個のT細胞にトランスフェクトする工程、および

(ii) 少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域によって標的とされる抗原を発現する細胞、少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域によって標的とされる組換え抗原を発現する細胞、またはキメラ抗原受容体に対する抗体を発現する細胞で、該1個または複数個のT細胞を刺激する工程であって、それによって該T細胞が、一定量のT細胞を生成するように増殖する、工程。

[本発明1046]

疾患の治療を必要とする対象における疾患を治療するための方法であって、

該方法が、

(i) 本発明1042の組成物を提供する工程、および

(ii) 治療的有効量の該組成物を、該疾患を治療するように該対象に投与する工程を含み、

少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域がそれぞれ、抗原を標的とし、かつ少なくとも1つのそのような抗原が、該疾患と関連している、

該方法。

[本発明1047]

a. 少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域、

b. 細胞外スペーサードメイン、

c . 膜貫通ドメイン、

d . 少なくとも1つの共刺激ドメイン、および

e . 細胞内シグナル伝達ドメイン

を含み、トランケート型上皮成長因子受容体 ( E G F R t ) と共に発現される、二重特異性キメラ抗原受容体であって、

各抗原特異的標的指向領域が、抗原特異的単鎖 F v ( s c F v ) フラグメントを含み、かつ異なる抗原に結合する、

二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1048]

チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、キサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、ヒトカスパーーゼ8、ヒトカスパーーゼ9、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、リナマラーゼ / リナマリン / グルコースオキシダーゼ、デオキシリボヌクレオシドキナーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ ( H R P ) / インドール - 3 - 酢酸 ( I A A ) 、グルタミルシスティンシンテターゼ、C D 20 / C D 20、C D 34 / チミジンキナーゼキメラ、d o x 依存カスパーーゼ - 2、変異チミジンキナーゼ ( H S V - T K S R 39 ) 、A P 1903 / F a s 系、キメラサイトカイン受容体 ( C C R ) 、選択マーカー、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む治療用制御物質と共に発現される、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1049]

前記 E G F R t が、E G F R 特異的 s i R N A 、小分子、抗 E G F R 抗体もしくはそのフラグメント、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数に結合する、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1050]

前記選択マーカーが、ジヒドロキシ葉酸受容体 ( D H F R ) 、変異 D H F R 、メチル化 - D N A - タンパク質 - システインメチルトランスフェラーゼ、イノシン - リン酸デヒドロゲナーゼ I I ( I M D H P 2 ) 、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1048の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1051]

前記 C C R が、( i ) I L - 7 サイトカイン - リンカー - I L 7 R 、( i i ) I L - 7 サイトカイン - リンカー - I L - 7 R の細胞外ドメイン - I L - 7 R の膜貫通ドメイン - I L - 2 R の細胞質ドメイン、( i i i ) I L - 7 サイトカイン - リンカー - I L 2 R 、および ( i v ) それらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1048の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1052]

前記二重特異性キメラ抗原受容体および前記治療用制御物質が、切断可能なリンカーを介して連結されている、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1053]

前記切断可能なリンカーが、自己切断型の切断可能なリンカーである、本発明1052の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1054]

前記切断可能なリンカーが、2 A リンカー、2 A 様リンカー、またはその機能的等価物のうちのいずれか1つまたは複数である、本発明1052の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1055]

前記細胞外スペーサードメインが、抗体の F c フラグメント、またはその機能的等価物、フラグメント、もしくは誘導体、抗体のヒンジ領域、またはその機能的等価物、フラグメント、もしくは誘導体、抗体の C H 2 領域、抗体の C H 3 領域、人工スペーサー配列、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1056]

前記細胞外スペーサードメインが、( i ) I g G 4 のヒンジ、C H 2 、および C H 3 領域

、(i i) Ig G4のヒンジ領域、(i i i) Ig G4のヒンジおよびCH2領域、(i v) CD8のヒンジ領域、(v) Ig G1のヒンジ、CH2、およびCH3領域、(v i) Ig G1のヒンジ領域、(v i) Ig G1のヒンジおよびCH2領域、ならびに(v i i)それらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1055の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1057]

前記膜貫通ドメインが、I型膜貫通タンパク質の膜貫通領域、人工疎水性配列、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1058]

前記膜貫通ドメインが、T細胞受容体複合体の鎖の膜貫通ドメイン、CD28、CD8、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1057の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1059]

前記共刺激ドメインが、CD28、CD137(4-1BB)、CD134(OX40)、Dap10、CD27、CD2、CD5、ICAM-1、LFA-1、Lck、TNFR-I、TNFR-II、Fas、CD30、CD40、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1060]

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、ヒトCD3鎖、FcRIII、FcRI、Fc受容体の細胞質側末端、免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)を有する細胞質受容体、およびそれらの組み合わせのうちの1つまたは複数のシグナル伝達ドメインを含む、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1061]

前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向ドメインのそれぞれが、癌、炎症性疾患、神経障害、糖尿病、心血管系疾患、感染性疾患、自己免疫性疾患、およびそれらの組み合わせに対して特異的な抗原から成る群から独立して選択される抗原を標的とする、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1062]

癌に特異的な前記抗原が、4-1BB、5T4、腺癌抗原、-フェトプロテイン、BAFF、B-リンパ腫細胞、C242抗原、CA-125、炭酸脱水酵素9(CA-IX)、C-MET、CCR4、CD152、CD19、CD20、CD200、CD22、CD221、CD23(IgE受容体)、CD28、CD30(TNFRSF8)、CD33、CD4、CD40、CD44v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CEA、CNTO888、CTLA-4、DR5、EGFR、EpCAM、CD3、FAP、フィブロネクチンのエクストラドメイン-B、葉酸受容体1、GD2、GD3ガングリオシド、糖タンパク質75、GPNNMB、HER2/neu、HGF、ヒト細胞分散因子受容体キナーゼ、IGF-1受容体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、インスリン様成長因子I受容体、インテグリン51、インテグリンv3、MORAb-009、MS4A1、MUC1、ムチンCanAg、N-グリコリルノイラミン酸、NPC-1C、PDGF-R、PDL192、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、RANKL、RON、ROR1、SCH900105、SDC1、SLAMF7、TAG-72、テネイシンC、TGF-2、TGF-、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、VEGFA、VEGFR-1、VEGFR2、ビメンチン、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1061の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1063]

前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域が、(i) CD19およびCD20、(i i) CD20およびL1-CAM、(i i i) L1-CAMおよびGD2、(i v) EGFRおよびL1-CAM、(v) CD19およびCD22、(v i) EGFRおよびC-MET、(

v i i ) E G F R および H E R 2、( v i i ) C - M E T および H E R 2、または( i x ) E G F R および R O R 1 に結合する、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1064]

前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域が、C D 19 および C D 20 に結合する、本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1065]

炎症性疾患に特異的な前記抗原が、A O C 3 ( V A P - 1 )、C A M - 3001、C C L 11 ( エオタキシン - 1 )、C D 125、C D 147 ( ベイシジン )、C D 154 ( C D 40 L )、C D 2、C D 20、C D 23 ( I g E 受容体 )、C D 25 ( I L - 2 受容体の鎖 )、C D 3、C D 4、C D 5、I F N - 、I F N - 、I g E、I g E F c 領域、I L - 1、I L - 12、I L - 23、I L - 13、I L - 17、I L - 17 A、I L - 22、I L - 4、I L - 5、I L - 5、I L - 6、I L - 6 受容体、インテグリン 4、インテグリン 4 7、リヤマ、L F A - 1 ( C D 11 a )、M E D I - 528、ミオスタチン、O X - 40、r h u M A b 7、スクレロスシン、S O S T、T G F 1、T N F - 、V E G F - A、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1061の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1066]

神経障害に特異的な前記抗原が、アミロイド、M A B T 5102 A、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1061の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1067]

糖尿病に特異的な前記抗原が、L - 1、C D 3、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1061の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1068]

心血管系疾患に特異的な前記抗原が、C 5、心筋ミオシン、C D 41 ( インテグリン - I I b )、フィブリン I I 、鎖、I T G B 2 ( C D 18 )、スフィンゴシン - 1 - ホスファート、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1061の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1069]

感染性疾患に特異的な前記抗原が、炭疽毒素、C C R 5、C D 4、クランピング因子 A、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス糖タンパク質 B、内毒素、大腸菌、B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎ウイルス、H I V - 1、H s p 90、A 型インフルエンザ血球凝集素、リポテイコ酸、綠膿菌、狂犬病ウイルス糖タンパク質、呼吸器合胞体ウイルス、T N F - 、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1061の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1070]

本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体と、E G F R t との組み合わせ。

[本発明1071]

前記 E G F R t が、E G F R 特異的 s i R N A、小分子、抗 E G F R 抗体もしくはそのフラグメント、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数に結合する、本発明1070の組み合わせ。

[本発明1072]

前記二重特異性キメラ抗原受容体および前記 E G F R t が、切斷可能なリンカーを介して連結されている、本発明1070の組み合わせ。

[本発明1073]

前記切斷可能なリンカーが、自己切断型の切斷可能なリンカーである、本発明1072の組み合わせ。

[本発明1074]

前記切斷可能なリンカーが、2 A リンカー、2 A 様リンカー、またはその機能的等価物のうちのいずれか1つまたは複数である、本発明1072の組み合わせ。

[本発明1075]

本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体または本発明1070の組み合わせをコードする、ポリヌクレオチド。

[本発明1076]

本発明1075のポリヌクレオチドによってコードされる、ポリペプチド。

[本発明1077]

本発明1075のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

[本発明1078]

本発明1075のポリヌクレオチドを含む、ウイルス。

[本発明1079]

R N A ウイルスである、本発明1078のウイルス。

[本発明1080]

レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ隨伴ウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、またはヘルペスウイルスである、本発明1078のウイルス。

[本発明1081]

本発明1075のポリヌクレオチド、本発明1047のキメラ抗原受容体、または本発明1070の組み合わせを含む、遺伝子改変細胞。

[本発明1082]

T - リンパ球（T 細胞）である、本発明1081の遺伝子改変細胞。

[本発明1083]

ナイーブ T 細胞、セントラルメモリー T 細胞、エフェクターメモリー T 細胞、またはそれらの組み合わせである、本発明1082の遺伝子改変細胞。

[本発明1084]

ナチュラルキラー（N K）細胞、造血幹細胞（H S C）、胚性幹細胞、または多能性幹細胞である、本発明1081の遺伝子改変細胞。

[本発明1085]

a . 本発明1047の二重特異性キメラ抗原受容体、本発明1070の組み合わせ、本発明1076のポリペプチド、本発明1077のベクター、本発明1078のウイルス、本発明1081の遺伝子改変細胞、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数と、

b . 薬学的に許容される担体と

を含む、薬学的組成物。

[本発明1086]

本発明1085の薬学的組成物と、

E G F R t を発現する細胞の増殖を阻害するための、治療用制御物質と生化学的に相互作用するように適合された組成物との組み合わせ。

[本発明1087]

前記治療用制御物質と生化学的に相互作用するように適合された前記組成物が、ハーセプチン、メトトレキサート、セツキシマブ、チミジン類似体（例えばガンシクロビル）、（E）-5-（2-プロモビニル）-2' - デオキシリジン（B V D U）、5 - フルロシシン（5 - F C）、5 - （アザリジン - 1 - イル）-2, 4 - ジニトロベンズアミド（C B 195 4）、6 - チオグアニン、合成二量体化薬（例えば、A P 1903）、リン酸フルダラビン、リナマリン（l i n）、ヌクレオシド類似体（例えば、B V D U、ジフルオロデオキシシチジン（d F d C）、1 - - D - アラビノフラノシリチミン（アラ - T））、インドール - 3 - 酢酸（I A A）、1 - ブチオニン - S, R - スルホキシイミン（B S O）、リツキシマブ（R T X）、ドキシサイクリン、チロシンキナーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数である、本発明1086の組み合わせ。

[本発明1088]

以下の工程を含む、キメラ抗原受容体を発現する一定量の T 細胞を生成する方法：

（i）本発明1077のベクターを、1個または複数個の T 細胞にトランスフェクトする工程、および

(i i) 少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域によって標的とされる抗原を発現する細胞、少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域によって標的とされる組換え抗原を発現する細胞、またはキメラ抗原受容体に対する抗体を発現する細胞で、該1個または複数個のT細胞を刺激する工程であって、それによって該T細胞が、一定量のT細胞を生成するように増殖する、工程。

#### [本発明1089]

疾患の治療を必要とする対象における疾患を治療するための方法であって、該方法が、

(i) 本発明1085の組成物を提供する工程、および

(i i) 治療的有効量の該組成物を、該疾患を治療するように該対象に投与する工程を含み、

少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域がそれぞれ、抗原を標的とし、かつ少なくとも1つのそのような抗原が、該疾患と関連している、該方法。

#### [本発明1090]

図4、9、または11に記載される配列を含む、二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1091]

a. 少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域、

b. CD8 ヒンジ細胞外スペーサードメイン、

c. CD8 膜貫通ドメイン、

d. 4-1BB共刺激ドメイン、および

e. CD3 細胞内シグナル伝達ドメイン

を含み、トランケート型上皮成長因子受容体(EGFRt)と共に発現される、二重特異性キメラ抗原受容体であって、

各抗原特異的標的指向領域が、抗原特異的単鎖Fv(sCFv)フラグメントを含み、かつ異なる抗原に結合し、

二重特異性キメラ抗原受容体およびEGFRtが、T2Aリンカーを介して連結されている、

二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1092]

チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、キサンチン-グアニンホリボシルトランスフェラーゼ、ヒトカスパーゼ8、ヒトカスパーゼ9、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、リナマラーゼ/リナマリン/グルコースオキシダーゼ、デオキシリボヌクレオシドキナーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)/インドール-3-酢酸(IAA)、グルタミルシステインシンテターゼ、CD20/CD20、CD34/チミジンキナーゼキメラ、d<sub>0</sub>x依存カスパーゼ-2、変異チミジンキナーゼ(HSV-TKSR39)、AP1903/Fas系、キメラサイトカイン受容体(CCR)、選択マーカー、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む治療用制御物質と共に発現される、本発明1091の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1093]

前記EGFRtが、EGFR特異的siRNA、小分子、抗EGFR抗体もしくはそのフラグメント、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数に結合する、本発明1091の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1094]

前記選択マーカーが、ジヒドロキシ葉酸受容体(DHFR)、変異DHFR、メチル化-DNA-タンパク質-システインメチルトランスフェラーゼ、イノシン-リン酸デヒドロゲナーゼII(IMDHP2)、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1092の二重特異性キメラ抗原受容体。

#### [本発明1095]

前記CCRが、(i) IL-7サイトカイン-リンカー-IL7R、(ii) IL-7

サイトカイン - リンカー - IL - 7R の細胞外ドメイン - IL - 7R の膜貫通ドメイン - IL - 2R の細胞質ドメイン、(iii) IL - 7サイトカイン - リンカー - IL2R および(iv) それらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1092の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1096]

前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向ドメインのそれぞれが、癌、炎症性疾患、神経障害、糖尿病、心血管系疾患、感染性疾患、自己免疫性疾患、およびそれらの組み合わせに対して特異的な抗原から成る群から独立して選択される抗原を標的とする、本発明1091の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1097]

癌に特異的な前記抗原が、4-1BB、5T4、腺癌抗原、-フェトプロテイン、BAFF、B-リンパ腫細胞、CA-242抗原、CA-125、炭酸脱水酵素9(CA-IX)、C-MET、CCR4、CD152、CD19、CD20、CD200、CD22、CD221、CD23(IgE受容体)、CD28、CD30(TNFRSF8)、CD33、CD4、CD40、CD44v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CEA、CNTO888、CTLA-4、DR5、EGFR、EpCAM、CD3、FAP、フィブロネクチンのエクストラドメイン-B、葉酸受容体1、GD2、GD3ガングリオシド、糖タンパク質75、GPNNMB、HER2/neu、HGF、ヒト細胞分散因子受容体キナーゼ、IGF-1受容体、IGF-I、IGG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、インスリン様成長因子I受容体、インテグリン5-1、インテグリンv3、MORAb-009、MS4A1、MUC1、ムチンCanAg、N-グリコリルノイラミン酸、NPC-1C、PDGF-R、PDL192、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、RANKL、RON、ROR1、SCH900105、SDC1、SLAMF7、TAG-72、テネイシンC、TGF-2、TGF-、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR-1、VEGF-R2、ビメンチン、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1096の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1098]

前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域が、(i) CD19およびCD20、(ii) CD20およびL1-CAM、(iii) L1-CAMおよびGD2、(iv) EGFRおよびL1-CAM、(v) CD19およびCD22、(vi) EGFRおよびC-MET、(vii) EGFRおよびHER2、(viii) C-METおよびHER2、または(ix) EGFRおよびROR1に結合する、本発明1096の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1099]

前記少なくとも2つの抗原特異的標的指向領域が、CD19およびCD20に結合する、本発明1096の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1100]

炎症性疾患に特異的な前記抗原が、AOCC3(VAP-1)、CAM-3001、CCL11(エオタキシン-1)、CD125、CD147(ベイシジン)、CD154(CD40L)、CD2、CD20、CD23(IgE受容体)、CD25(IL-2受容体の鎖)、CD3、CD4、CD5、IFN-、IFN-、IgE、IgEFc領域、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-17、IL-17A、IL-22、IL-4、IL-5、IL-5、IL-6受容体、インテグリン4、インテグリン4-7、リヤマ、LFA-1(CD11a)、MED1-528、ミオスタチン、OX-40、rhumaAb7、スクレロシン、SOST、TGF-1、TNF-、VEGF-A、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1096の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1101]

神経障害に特異的な前記抗原が、アミロイド、MABT5102A、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1096の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1102]

糖尿病に特異的な前記抗原が、L-1、CD3、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1096の二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1103]

心血管系疾患に特異的な前記抗原が、C5、心筋ミオシン、CD41(インテグリン-  
IIb)、フィブリンII、鎖、ITGB2(CD18)、スフィンゴシン-1-ホスフア  
ート、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1096の  
二重特異性キメラ抗原受容体。

[本発明1104]

感染性疾患に特異的な前記抗原が、炭疽毒素、CCR5、CD4、クランピング因子A、  
サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス糖タンパク質B、内毒素、大腸菌、B型肝  
炎表面抗原、B型肝炎ウイルス、HIV-1、Hsp90、A型インフルエンザ血球凝集素  
、リポティコ酸、緑膿菌、狂犬病ウイルス糖タンパク質、呼吸器合胞体ウイルス、TNF  
-、およびそれらの組み合わせのうちのいずれか1つまたは複数を含む、本発明1096の  
二重特異性キメラ抗原受容体。