

【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1年10月10日(2019.10.10)

【公表番号】特表2018-526028(P2018-526028A)

【公表日】平成30年9月13日(2018.9.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-035

【出願番号】特願2018-530657(P2018-530657)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/85	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 1 2 N	15/85	Z
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	1/18	

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月29日(2019.8.29)

【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】

細胞外ドメインを含むキメラ抗原受容体(CAR)であって、前記細胞外ドメインが、
a) 糖タンパク質で発現するSTn抗原の1つ以上のエピトープに結合する、抗シリ

ルTn (STn) 抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号 1～3、9～11、または 17～19 に記載の CDR L1 - CDR L3 配列を含む可変軽鎖配列と、配列番号 4～6、12～14、または 20～22 に記載の CD RH1 - CD RH3 配列を含む可変重鎖配列と、を含む、抗 STn 抗体またはその抗原結合断片と、

- b) 膜貫通ドメインと、
- c) 1 つ以上の細胞内共刺激シグナル伝達ドメインと、
- d) 一次シグナル伝達ドメインと、を含む、キメラ抗原受容体。

【請求項 2】

前記 STn 抗原が、
(a) ムチンまたはムチン様糖タンパク質からなる群から選択される糖タンパク質で発現する；
(b) ムチン 1 及びムチン 16 からなる群から選択されるムチンで発現する；
(c) ムチン様タンパク質で発現する；または
(d) 腫瘍関連糖タンパク質 72 (TAG-72) で発現する、請求項 1 に記載の CAR。

【請求項 3】

前記抗 STn 抗体または抗原結合断片が、
(a) ラクダ Ig、Ig NAR、Fab 断片、Fab' 断片、F(ab)'2 断片、F(ab)3 断片、Fv、一本鎖 Fv 抗体 ('scFv')、bis-scFv、(scFv)2、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 Fv タンパク質 ('dsFv')、及び単一ドメイン抗体 (sDAb、ナノボディ) からなる群から選択される；または
(b) scFv である、請求項 1 または請求項 2 に記載の CAR。

【請求項 4】

前記抗 STn 抗体またはその抗原結合断片が、
(a) 配列番号 1～3 のいずれか 1 つに記載の 1 つ以上の軽鎖 CDR、及び / または配列番号 4～6 のいずれか 1 つに記載の 1 つ以上の重鎖 CDR；
(b) 配列番号 9～11 のいずれか 1 つに記載の 1 つ以上の軽鎖 CDR、及び / または配列番号 12～14 のいずれか 1 つに記載の 1 つ以上の重鎖 CDR；
(c) 配列番号 17～19 のいずれか 1 つに記載の 1 つ以上の軽鎖 CDR、及び / または配列番号 20～22 のいずれか 1 つに記載の 1 つ以上の重鎖 CDR；
(d) 配列番号 7 に記載の可変軽鎖配列、及び / または配列番号 8 に記載の可変重鎖配列；
(e) 配列番号 15 に記載の可変軽鎖配列、及び / または配列番号 16 に記載の可変重鎖配列；あるいは
(f) 配列番号 23 に記載の可変軽鎖配列、及び / または配列番号 24 に記載の可変重鎖配列

を含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の CAR。

【請求項 5】

前記膜貫通ドメインが、
(a) T 細胞受容体のアルファ鎖またはベータ鎖、CD 、 CD3 、 CD 、 CD3 、 CD4 、 CD5 、 CD8 、 CD9 、 CD16 、 CD22 、 CD27 、 CD28 、 CD33 、 CD37 、 CD45 、 CD64 、 CD80 、 CD86 、 CD134 、 CD137 、 CD152 、 CD154 、及び PD1 からなる群から選択されるポリペプチドから単離される；
(b) CD8 、 CD4 、 CD45 、 PD1 、及び CD152 からなる群から選択されるポリペプチドから単離される；
(c) CD8 から単離される；
(d) PD1 から単離される；または
(e) CD152 から単離される、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の CAR。

【請求項 6】

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、

(a) T L R 1 、 T L R 2 、 T L R 3 、 T L R 4 、 T L R 5 、 T L R 6 、 T L R 7 、 T L R 8 、 T L R 9 、 T L R 10 、 C A R D 11 、 C D 2 、 C D 7 、 C D 27 、 C D 28 、 C D 30 、 C D 40 、 C D 54 (I C A M) 、 C D 83 、 C D 134 (O X 40) 、 C D 137 (4 - 1 B B) 、 C D 278 (I C O S) 、 D A P 10 、 L A T 、 N K D 2 C 、 S L P 76 、 T R I M 、 及び Z A P 70 からなる群から選択される共刺激分子から単離される；

(b) C D 28 、 C D 134 、 及び C D 137 からなる群から選択される共刺激分子から単離される；

(c) C D 28 から単離される；

(d) C D 134 から単離される； または

(e) C D 137 から単離される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の C A R 。

【請求項 7】

前記一次シグナル伝達ドメインが、

(a) F c R 、 F c R 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 22 、 C D 79 a 、 C D 79 b 、 及び C D 66 d からなる群から選択されるポリペプチドから単離される； または

(b) C D 3 から単離される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の C A R 。

【請求項 8】

前記 C A R が、

(a) ヒンジ領域ポリペプチド；

(b) スペーサー領域； または

(c) シグナルペプチド

をさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の C A R 。

【請求項 9】

前記 C A R が、配列番号 25 ~ 27 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の C A R 。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の C A R のアミノ酸配列を含むポリペプチド。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の C A R をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 12】

請求項 11 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 13】

前記ベクターが、発現ベクター、エピソームベクター、ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、またはレンチウイルスベクターである、請求項 12 に記載のベクター。

【請求項 14】

請求項 12 または請求項 13 に記載のベクターを含む免疫エフェクター細胞。

【請求項 15】

前記免疫エフェクター細胞が、Tリンパ球、ナチュラルキラーTリンパ球 (N K T) 細胞、及びナチュラルキラー (N K) 細胞からなる群から選択される、請求項 14 に記載の免疫エフェクター細胞。

【請求項 16】

請求項 14 または請求項 15 に記載の免疫エフェクター細胞と、生理学的に許容される賦形剤と、を含む組成物。

【手続補正 2】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0107****【補正方法】変更**

【補正の内容】**【0107】**

先行する実施形態のいずれかにおいて、S T n 抗原は、糖タンパク質の T A G - 7 2 で発現する。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

細胞外ドメインを含むキメラ抗原受容体（C A R）であって、前記細胞外ドメインが、
a) 糖タンパク質で発現するS T n 抗原の1つ以上のエピトープに結合する、抗シアリルT n (S T n) 抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号1～3、9～11、または17～19に記載のC D R L 1 - C D R L 3 配列を含む可変軽鎖配列と、配列番号4～6、12～14、または20～22に記載のC D R H 1 - C D R H 3 配列を含む可変重鎖配列と、を含む、抗S T n 抗体またはその抗原結合断片と、

b) 膜貫通ドメインと、

c) 1つ以上の細胞内共刺激シグナル伝達ドメインと、

d) 一次シグナル伝達ドメインと、を含む、キメラ抗原受容体。

(項目2)

前記S T n 抗原が、ムチンまたはムチン様糖タンパク質からなる群から選択される糖タンパク質で発現する、項目1に記載のC A R。

(項目3)

前記S T n 抗原が、ムチン1及びムチン16からなる群から選択されるムチンで発現する、項目1または項目2に記載のC A R。

(項目4)

前記S T n 抗原が、ムチン様タンパク質で発現する、項目1に記載のC A R。

(項目5)

前記S T n 抗原が、腫瘍関連糖タンパク質72（T A G - 7 2 ）で発現する、項目1に記載のC A R。

(項目6)

前記抗S T n 抗体または抗原結合断片が、ラクダI g、I g N A R、F a b 断片、F a b' 断片、F (a b)' 2 断片、F (a b)' 3 断片、F v、一本鎖F v 抗体（「s c F v」）、b i s - s c F v、(s c F v) 2 、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化F v タンパク質（「d s F v」）、及び単一ドメイン抗体（s d A b、ナノボディ）からなる群から選択される、項目1～5のいずれか1項に記載のC A R。

(項目7)

前記抗S T n 抗体または抗原結合断片が、s c F v である、項目1～6のいずれか1項に記載のC A R。

(項目8)

前記抗S T n 抗体またはその抗原結合断片が、配列番号1～3のいずれか1つに記載の1つ以上の軽鎖C D R、及び/または配列番号4～6のいずれか1つに記載の1つ以上の重鎖C D Rを含む、項目1～7のいずれか1項に記載のC A R。

(項目9)

前記抗S T n 抗体またはその抗原結合断片が、配列番号9～11のいずれか1つに記載の1つ以上の軽鎖C D R、及び/または配列番号12～14のいずれか1つに記載の1つ以上の重鎖C D Rを含む、項目1～7のいずれか1項に記載のC A R。

(項目10)

前記抗S T n 抗体またはその抗原結合断片が、配列番号17～19のいずれか1つに記載の1つ以上の軽鎖C D R、及び/または配列番号20～22のいずれか1つに記載の1つ以上の重鎖C D Rを含む、項目1～7のいずれか1項に記載のC A R。

(項目11)

前記抗S T n 抗体またはその抗原結合断片が、配列番号7に記載の可変軽鎖配列、及び

/ または配列番号 8 に記載の可変重鎖配列を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 12)

前記抗 S T n 抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 1 5 に記載の可変軽鎖配列、及び / または配列番号 1 6 に記載の可変重鎖配列を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 13)

前記抗 S T n 抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 2 3 に記載の可変軽鎖配列、及び / または配列番号 2 4 に記載の可変重鎖配列を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 14)

前記膜貫通ドメインが、T 細胞受容体のアルファ鎖またはベータ鎖、C D 、C D 3 、C D 、C D 3 、C D 4 、C D 5 、C D 8 、C D 9 、C D 1 6 、C D 2 2 、C D 2 7 、C D 2 8 、C D 3 3 、C D 3 7 、C D 4 5 、C D 6 4 、C D 8 0 、C D 8 6 、C D 1 3 4 、C D 1 3 7 、C D 1 5 2 、C D 1 5 4 、及び P D 1 からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 15)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 、C D 4 、C D 4 5 、P D 1 、及び C D 1 5 2 からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 16)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 から単離される、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 17)

前記膜貫通ドメインが、P D 1 から単離される、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 18)

前記膜貫通ドメインが、C D 1 5 2 から単離される、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 19)

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、T L R 1 、T L R 2 、T L R 3 、T L R 4 、T L R 5 、T L R 6 、T L R 7 、T L R 8 、T L R 9 、T L R 1 0 、C A R D 1 1 、C D 2 、C D 7 、C D 2 7 、C D 2 8 、C D 3 0 、C D 4 0 、C D 5 4 (I C A M) 、C D 8 3 、C D 1 3 4 (O X 4 0) 、C D 1 3 7 (4 - 1 B B) 、C D 2 7 8 (I C O S) 、D A P 1 0 、L A T 、N K D 2 C 、S L P 7 6 、T R I M 、及び Z A P 7 0 からなる群から選択される共刺激分子から単離される、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 20)

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、C D 2 8 、C D 1 3 4 、及び C D 1 3 7 からなる群から選択される共刺激分子から単離される、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 21)

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、C D 2 8 から単離される、項目 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 22)

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、C D 1 3 4 から単離される、項目 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目 23)

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、C D 1 3 7 から単離される、項目 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の C A R。

(項目24)

前記一次シグナル伝達ドメインが、F c R 、F c R 、C D 3 、C D 3 、C D 3 、C D 3 、C D 2 2 、C D 7 9 a 、C D 7 9 b 、及びC D 6 6 d からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目1～23のいずれか1項に記載のC A R。

(項目25)

前記一次シグナル伝達ドメインが、C D 3 から単離される、項目1～24のいずれか1項に記載のC A R。

(項目26)

ヒンジ領域ポリペプチドをさらに含む、項目1～25のいずれか1項に記載のC A R。

(項目27)

前記ヒンジ領域ポリペプチドが、C D 8 のヒンジ領域を含む、項目26に記載のC A R。

(項目28)

前記ヒンジ領域ポリペプチドが、P D 1 のヒンジ領域を含む、項目26に記載のC A R。

(項目29)

前記ヒンジ領域ポリペプチドが、C D 1 5 2 のヒンジ領域を含む、項目26に記載のC A R。

(項目30)

スペーサー領域をさらに含む、項目1～29のいずれか1項に記載のC A R。

(項目31)

前記スペーサー領域ポリペプチドが、I g G 1 、I g G 4 、またはI g D のC H 2 及びC H 3 領域を含む、項目30に記載のC A R。

(項目32)

シグナルペプチドをさらに含む、項目1～31のいずれか1項に記載のC A R。

(項目33)

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、C D 8 シグナルポリペプチド、またはヒトG M - C S F 受容体アルファシグナルポリペプチドを含む、項目32に記載のC A R。

(項目34)

前記C A Rが、配列番号25～27に記載のアミノ酸配列を含む、項目1～33のいずれか1項に記載のC A R。

(項目35)

項目1～34のいずれか1項に記載のC A Rのアミノ酸配列を含むポリペプチド。

(項目36)

項目1～35のいずれか1項に記載のC A Rをコードするポリヌクレオチド。

(項目37)

項目36に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

(項目38)

前記ベクターが、発現ベクターである、項目37に記載のベクター。

(項目39)

前記ベクターが、エピソームベクターである、項目37または項目38に記載のベクター。

(項目40)

前記ベクターが、ウイルスベクターである、項目37～39のいずれか1項に記載のベクター。

(項目41)

前記ベクターが、レトロウイルスベクターである、項目37～40のいずれか1項に記載のベクター。

(項目42)

前記ベクターが、レンチウイルスベクターである、項目37～41のいずれか1項に記載のベクター。

(項目43)

前記レンチウイルスベクターが、ヒト免疫不全ウイルス1(HIV-1)、ヒト免疫不全ウイルス2(HIV-2)、ビスナ・マエディウイルス(VMV)ウイルス、ヤギ関節炎脳炎ウイルス(CAEV)、ウマ伝染性貧血ウイルス(EIAV)、ネコ免疫不全ウイルス(FIV)、ウシ免疫不全ウイルス(BIV)、及びサル免疫不全ウイルス(SIV)から本質的になる群から選択される、項目42に記載のベクター。

(項目44)

左(5')レトロウイルスLTR、プサイ()パッケージングシグナル、セントラルポリプリントラクト/DNAフラップ(cPPT/F LAP)、レトロウイルス排出エレメント、項目64に記載のポリヌクレオチドに作動可能に連結されたプロモーター、及び右(3')レトロウイルスLTRを含む、項目40～43のいずれか1項に記載のベクター。

(項目45)

異種ポリアデニル化配列をさらに含む、項目40～44のいずれか1項に記載のベクター。

(項目46)

前記異種ポリアデニル化配列が、ウシ成長ホルモンポリアデニル化またはシグナルウサギ-グロブリンポリアデニル化配列である、項目45に記載のベクター。

(項目47)

B型肝炎ウイルス転写後調節エレメント(HPRE)またはウッドチャック転写後調節エレメント(WPRE)をさらに含む、項目40～46のいずれか1項に記載のベクター。

(項目48)

前記5'LTRのプロモーターが、異種プロモーターに置き換えられている、項目40～47のいずれか1項に記載のベクター。

(項目49)

前記異種プロモーターが、サイトメガロウイルス(CMV)プロモーター、ラウス肉腫ウイルス(RSV)プロモーター、またはサルウイルス40(SV40)プロモーターである、項目48に記載のベクター。

(項目50)

前記5'LTRまたは3'LTRが、レンチウイルスLTRである、項目40～49のいずれか1項に記載のベクター。

(項目51)

前記3'LTRが、1つ以上の改変を含む、項目40～50のいずれか1項に記載のベクター。

(項目52)

前記3'LTRが、1つ以上の欠失を含む、項目40～51のいずれか1項に記載のベクター。

(項目53)

前記3'LTRが、自己不活性化型(SIN)LTRである、項目40～52のいずれか1項に記載のベクター。

(項目54)

項目64に記載のポリヌクレオチドが、最適化されたコザック配列を含む、項目40～53のいずれか1項に記載のベクター。

(項目55)

項目36に記載のポリヌクレオチドに作動可能に連結された前記プロモーターが、サイトメガロウイルス最初期遺伝子プロモーター(CMV)、伸長因子1アルファプロモーター(EF1-)、ホスホグリセリン酸キナーゼ1プロモーター(PGK)、ユビキチン

Cプロモーター(UBQ-C)、サイトメガロウイルスエンハンサー/ニワトリベーターアクチンプロモーター(CAG)、ポリオーマエンハンサー/単純ヘルペスチミジンキナーゼプロモーター(MC1)、ベータアクチンプロモーター(-ACT)、サルウイルス40プロモーター(SV40)、及び骨髄増殖性肉腫ウイルスエンハンサー、負の制御領域欠失d1587revプライマー結合部位置換(MND)プロモーターからなる群から選択される、項目40~54のいずれか1項に記載のベクター。

(項目56)

項目40~55のいずれか1項に記載のベクターを含む免疫エフェクター細胞。

(項目57)

前記免疫エフェクター細胞が、Tリンパ球、ナチュラルキラーTリンパ球(NKT)細胞、及びナチュラルキラー(NK)細胞からなる群から選択される、項目56に記載の免疫エフェクター細胞。

(項目58)

前記免疫エフェクター細胞が、項目37~55のいずれか1項に記載のベクターを形質導入され、PI3K経路の阻害剤の存在下で活性化及び刺激され、それにより、前記形質導入免疫エフェクター細胞の増殖が、PI3K経路の前記阻害剤の非存在下で活性化及び刺激された形質導入免疫エフェクター細胞の増殖と比較して維持される、項目56または57に記載の免疫エフェクター細胞。

(項目59)

PI3K経路の前記阻害剤の存在下で活性化及び刺激された前記免疫エフェクター細胞が、i) CD62L、CD127、CD197、及びCD38からなる群から選択される1つ以上のマーカー、またはii) CD62L、CD127、CD197、及びCD38の全てのマーカーの発現が、PI3K経路の前記阻害剤の非存在下で活性化及び刺激された免疫エフェクター細胞と比較して増加する、項目58に記載の免疫エフェクター細胞。

(項目60)

PI3K経路の前記阻害剤の存在下で活性化及び刺激された前記免疫エフェクター細胞が、i) CD62L、CD127、CD27、及びCD8からなる群から選択される1つ以上のマーカー、またはii) CD62L、CD127、CD27、及びCD8の全てのマーカーの発現が、PI3K経路の前記阻害剤の非存在下で活性化及び刺激された免疫エフェクター細胞と比較して増加する、項目58に記載の免疫エフェクター細胞。

(項目61)

前記PI3K阻害剤が、ZSTK474である、項目58~60のいずれか1項に記載の免疫エフェクター細胞。

(項目62)

項目56~61のいずれか1項に記載の免疫エフェクター細胞と、生理学的に許容される賦形剤と、を含む組成物。

(項目63)

項目40~55のいずれか1項に記載のベクターを免疫エフェクター細胞に導入することを含む、項目1~34のいずれか1項に記載のCARを含む免疫エフェクター細胞を生成する方法。

(項目64)

前記免疫エフェクター細胞を刺激し、CD3に結合する抗体及びCD28に結合する抗体に前記細胞を接触させることによって前記細胞の増殖を誘導し、それによって免疫エフェクター細胞の集団を生成することをさらに含む、項目63に記載の方法。

(項目65)

前記免疫エフェクター細胞が、前記ベクターを導入する前に刺激され、増殖を誘導される、項目64に記載の方法。

(項目66)

前記免疫エフェクター細胞が、Tリンパ球を含む、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記免疫エフェクター細胞が、NK細胞を含む、項目65に記載の方法。

(項目68)

前記免疫エフェクター細胞が、PI3K経路の前記阻害剤の存在下で活性化及び刺激され、i) CD62L、CD127、CD197、及びCD38からなる群から選択される1つ以上のマーカー、またはii) CD62L、CD127、CD197、及びCD38の全てのマーカーの発現が、PI3K経路の前記阻害剤の非存在下で活性化及び刺激された免疫エフェクター細胞と比較して増加する、項目63～67のいずれか1項に記載の方法。

(項目69)

前記免疫エフェクター細胞が、PI3K経路の前記阻害剤の存在下で活性化及び刺激され、i) CD62L、CD127、CD27、及びCD8からなる群から選択される1つ以上のマーカー、またはii) CD62L、CD127、CD27、及びCD8の全てのマーカーの発現が、PI3K経路の前記阻害剤の非存在下で活性化及び刺激された免疫エフェクター細胞と比較して増加する、項目63～67のいずれか1項に記載の方法。

(項目70)

前記PI3K阻害剤が、ZSTK474である、項目63～69のいずれか1項に記載の方法。

(項目71)

対象において糖タンパク質で発現するSTn抗原を発現するがん細胞における細胞傷害性を増加させるための方法であって、STnを発現するがん細胞における細胞傷害性を、STnを発現する前記がん細胞における投与前の細胞傷害性と比較して増加させるのに十分な量で、項目62に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目72)

対象において糖タンパク質で発現するSTn抗原を発現するがん細胞の数を減少させるための方法であって、STnを発現するがん細胞の数を、STnを発現する前記がん細胞の投与前の数と比較して減少させるのに十分な量で、項目62に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目73)

項目62に記載の組成物を治療有効量で対象に投与することを含む、がんの治療を必要とする対象にそれを行う方法。

(項目74)

前記STn抗原が、ムチンまたはムチン様糖タンパク質からなる群から選択される糖タンパク質上で発現する、項目71～73のいずれか1項に記載の方法。

(項目75)

前記STn抗原が、ムチン1及びムチン16からなる群から選択されるムチン上で発現する、項目71～73のいずれか1項に記載の方法。

(項目76)

前記STn抗原が、ムチン様タンパク質上で発現する、項目71～73のいずれか1項に記載の方法。

(項目77)

前記STn抗原が、腫瘍関連糖タンパク質72(TAG-72)上で発現する、項目71～73のいずれか1項に記載の方法。

(項目78)

前記がんが、固形がんである、項目71～77のいずれか1項に記載の方法。

(項目79)

前記がんが、食道がん、膀胱がん、腎がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、膵がん、胆管癌、胃がん、結腸がん、または乳がんである、項目78に記載の方法。

(項目80)

前記がんが、食道がんである、項目78に記載の方法。

(項目81)

前記がんが、膀胱がんである、項目78に記載の方法。

(項目82)

前記がんが、腎がんである、項目78に記載の方法。

(項目83)

前記がんが、肺がんである、項目78に記載の方法。

(項目84)

前記がんが、卵巣がんである、項目78に記載の方法。

(項目85)

前記がんが、子宮頸がんである、項目78に記載の方法。

(項目86)

前記がんが、膵がんである、項目78に記載の方法。

(項目87)

前記がんが、胆管癌である、項目78に記載の方法。

(項目88)

前記がんが、胃がんである、項目78に記載の方法。

(項目89)

前記がんが、結腸がんである、項目78に記載の方法。

(項目90)

前記がんが、乳がんである、項目78に記載の方法。

(項目91)

前記がんが、液性がんである、項目71～77のいずれか1項に記載の方法。

(項目92)

前記液性がんが、血液学的悪性腫瘍である、項目91に記載の方法。

(項目93)

前記血液学的悪性腫瘍が、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、有毛細胞白血病(HCL)、多発性骨髄腫(MM)、急性骨髓性白血病(AML)、または慢性骨髓性白血病(CML)からなる群から選択される、項目92に記載の方法。

(項目94)

前記血液学的悪性腫瘍が、CLLである、項目93に記載の方法。

(項目95)

対象において糖タンパク質でSTnを発現するがんに関連する1つ以上の症状を寛解させるための方法であって、がん細胞に関連する少なくとも1つの症状を寛解させるのに十分な量で、項目62に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目96)

寛解される前記1つ以上の症状が、脱力感、疲労、息切れ、易挫傷性及び易出血性、頻繁な感染症、リンパ節腫大、腹部の膨張または痛み、骨痛または関節痛、骨折、計画外の体重減少、食欲不振、寝汗、持続的微熱、ならびに排尿減少からなる群から選択される、項目95に記載の方法。