

【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3年12月9日(2021.12.9)

【公表番号】特表2021-501607(P2021-501607A)

【公表日】令和3年1月21日(2021.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2021-003

【出願番号】特願2020-543739(P2020-543739)

【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 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 1 2 N 15/867 (2006.01)
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/0783 Z N A
 C 1 2 N 5/10
 A 6 1 K 35/17 Z
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 T
 C 1 2 N 15/09 Z
 C 1 2 N 15/867 Z
 C 1 2 N 15/62 Z
 C 1 2 N 15/12
 C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月28日(2021.10.28)

【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】

操作された細胞の組成物を作製するための方法であって、

(a) 刺激条件下で、初代ヒトT細胞を含むインプット組成物をインキュベートする工程

であって、前記刺激条件が、

(i) TCR複合体の1つもしくは複数の成分の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することが可能な刺激性試薬、ならびに

(ii) 刺激された組成物を作製するための、mTOR活性を阻害する作用物質；ここで、mTOR活性を阻害する該作用物質が2-(3-ヒドロキシフェニル)-9-(2-イソプロピルフェニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド(化合物63)である；

の存在を含む、前記工程、ならびに

(b) 刺激された組成物中に組換え受容体を導入し、これにより、操作されたT細胞を含む操作された組成物を生成する工程

を含む、前記方法。

【請求項2】

操作された細胞をさらにインキュベートする工程であって、mTOR活性を阻害する作用物質の存在を含み、これにより、アウトプット組成物を作製する、前記工程を含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】

さらにインキュベートする工程が、1種または複数種の組換えサイトカインの存在下で実施される、請求項2記載の方法。

【請求項4】

さらにインキュベートする工程が、前記組成物中の細胞の増殖または拡大(expansion)をもたらすための条件下での培養を含む、請求項2または3記載の方法。

【請求項5】

操作された細胞の組成物を作製するための方法であって、前記方法が、組換え受容体を用いて操作されたT細胞を含む濃縮された初代ヒトT細胞を含む操作された細胞の組成物を、mTOR活性を阻害する作用物質の存在下で培養する工程を含み、

mTOR活性を阻害する作用物質が、2-(3-ヒドロキシフェニル)-9-(2-イソプロピルフェニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド(化合物63)であり、かつ

前記方法が、操作されたT細胞を含むアウトプット組成物を作製するために、前記組成物中の細胞の増殖または拡大をもたらす、前記方法。

【請求項6】

前記培養する工程の前に、

(a) 刺激条件下で、mTOR活性を阻害する作用物質の存在下において、初代T細胞を含むインプット組成物をインキュベートする工程であって、前記刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の成分の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することが可能な刺激性試薬の存在を含み、これにより、刺激された組成物を生成し、ならびにmTOR活性を阻害する作用物質が化合物63である、前記工程、ならびに

(b) 前記刺激された組成物中に組換え受容体を導入し、これにより、操作されたT細胞を含む操作された組成物を生成する工程をさらに含む、請求項5記載の方法。

【請求項7】

操作された細胞の組成物を作製するための方法であって、

組換え受容体を用いて操作された細胞を含む初代ヒトT細胞を含む操作された細胞の組成物を、mTOR活性を阻害する作用物質の存在下で培養する工程であって、前記組成物中の細胞が、培養される前に前記作用物質へ曝露されていない、前記工程を含み、

ここで、mTOR活性を阻害する該作用物質が2-(3-ヒドロキシフェニル)-9-(2-イソプロピルフェニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド(化合物63)で

あり、かつ

操作されたT細胞を含むアウトプット組成物を作製するために、前記組成物中の前記細胞の増殖または拡大をもたらす、
前記方法。

【請求項 8】

初代T細胞がCD4 + および/またはCD8 + T細胞である、請求項1~7のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

操作されたT細胞の組成物が、濃縮されたCD4 + T細胞を含む、請求項5~8のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

操作されたT細胞の組成物が、濃縮されたCD8 + T細胞を含む、請求項5~8のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

操作された細胞の組成物を作製するための方法であって、
組換え受容体を用いて操作されたT細胞を含む濃縮されたCD4 + または濃縮されたCD8 + 初代ヒトT細胞を含む操作された細胞の組成物を、化合物63の存在下で培養する工程を含み、
操作された、濃縮されたCD4 + または濃縮されたCD8 + T細胞を含むアウトプット組成物を作製するために、前記組成物中の細胞の増殖または拡大をもたらす、
前記方法。

【請求項 12】

操作されたT細胞の組成物が、70%を上回るもしくは約70%を上回る、75%を上回るもしくは約75%を上回る、80%を上回るもしくは約80%を上回る、85%を上回るもしくは約85%を上回る、90%を上回るもしくは約90%を上回る、95%を上回るもしくは約95%を上回る、もしくは98%を上回るもしくは約98%を上回るCD4 + 初代ヒトT細胞を含み、かつ/または

前記操作された組成物が、CD4 + 初代ヒトT細胞から本質的になる、
請求項5~9および11のいずれか一項記載の方法。

【請求項 13】

操作されたT細胞の組成物が、70%を上回るもしくは約70%を上回る、75%を上回るもしくは約75%を上回る、80%を上回るもしくは約80%を上回る、85%を上回るもしくは約85%を上回る、90%を上回るもしくは約90%を上回る、95%を上回るもしくは約95%を上回る、もしくは98%を上回るもしくは約98%を上回るCD8 + 初代ヒトT細胞を含み、かつ/または

前記操作された組成物が、CD8 + 初代ヒトT細胞から本質的になる、
請求項5~8および10のいずれか一項記載の方法。

【請求項 14】

前記培養する工程が、1種または複数種の組換えサイトカインの存在下で実施される、
請求項5~12のいずれか一項記載の方法。

【請求項 15】

1種または複数種の組換えサイトカインが、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-12、IL-15、G-CSFおよびGM-CSFのうちの一つまたは複数を含み、任意で、前記1種または複数種の組換えサイトカインが、IL-2、IL-7またはIL-15のうちの一つまたは複数を含む、請求項3、4、8、または14記載の方法。

【請求項 16】

前記培養する工程の前に、
(a) 刺激条件下で、初代T細胞を含むインプット組成物をインキュベートする工程であって、前記刺激条件が、TCR複合体の一つもしくは複数の成分の一つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または一つもしくは複数の共刺激分子の一つもしくは複数

の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することが可能な刺激性試薬の存在を含み、これにより、刺激された組成物を生成する、前記工程、ならびに

(b) 前記刺激された組成物中に組換え受容体を導入し、これにより、操作されたT細胞を含む操作された組成物を生成する工程

をさらに含む、請求項5～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項17】

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が、初代CD4+および/またはCD8+T細胞を含む、請求項1～4および16のいずれか一項記載の方法。

【請求項18】

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が、濃縮されたCD4+T細胞を含む、請求項1～4、16および17のいずれか一項記載の方法。

【請求項19】

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が、濃縮されたCD8+T細胞を含む、請求項1～4、16および17のいずれか一項記載の方法。

【請求項20】

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が、70%を上回るもしくは約70%を上回る、75%を上回るもしくは約75%を上回る、80%を上回るもしくは約80%を上回る、85%を上回るもしくは約85%を上回る、90%を上回るもしくは約90%を上回る、95%を上回るもしくは約95%を上回る、もしくは98%を上回るもしくは約98%を上回るCD4+初代ヒトT細胞を含み、かつ/または

前記インプット組成物、前記刺激された組成物、および/または前記操作された組成物が、CD4+初代ヒトT細胞から本質的になる、請求項1～4、および16～18のいずれか一項記載の方法。

【請求項21】

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が、70%を上回るもしくは約70%を上回る、75%を上回るもしくは約75%を上回る、80%を上回るもしくは約80%を上回る、85%を上回るもしくは約85%を上回る、90%を上回るもしくは約90%を上回る、95%を上回るもしくは約95%を上回る、もしくは98%を上回るもしくは約98%を上回るCD8+初代ヒトT細胞を含み、かつ/または

前記インプット組成物、前記刺激された組成物、および/または前記操作された組成物が、CD8+初代ヒトT細胞から本質的になる、請求項1～4、16、17、および19のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

前記組成物が、500nM～2μM、1nM～100nM、50nM～250nMまたは100nM～500nMの化合物63の存在下でインキュベートされる、および/または培養される、請求項1～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項23】

前記刺激性試薬が、TCR複合体の一員に特異的に結合する一次作用物質を含む、請求項1～4および6、8～10、12～22のいずれか一項記載の方法。

【請求項24】

前記刺激性試薬が、T細胞共刺激分子に特異的に結合する二次作用物質をさらに含み、共刺激分子がCD28、CD137(4-1-BB)、OX40またはICOSから選択される、請求項23記載の方法。

【請求項25】

一次および/または二次作用物質が抗体を含み、前記刺激性試薬が、抗CD3抗体および抗CD28抗体またはこれらの抗原結合断片である、請求項23または24記載の方法。

【請求項26】

前記導入が、組換え受容体をコードするポリヌクレオチドを含むウイルスベクターを用いて、刺激された組成物の細胞に形質導入することを含む、請求項1～4、6、8～10、およ

び12～25のいずれか一項記載の方法。

【請求項27】

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、請求項26記載の方法。

【請求項28】

ウイルスベクターがレンチウイルスベクターまたはガンマレトロウイルスベクターである、請求項26または27記載の方法。

【請求項29】

アウトプット組成物の細胞を収集する工程をさらに含む、請求項2～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項30】

凍結保存および/または対象への投与のために、任意で薬学的に許容される賦形剤の存在下で、アウトプット組成物の細胞を製剤化することをさらに含む、請求項2～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項31】

組換え受容体が、疾患、障害もしくは病態の細胞もしくは組織に関連する、疾患、障害もしくは病態の細胞もしくは組織に特異的である、かつ/または疾患、障害もしくは病態の細胞もしくは組織上に発現される標的抗原に結合することが可能である、請求項1～30のいずれか一項記載の方法。

【請求項32】

疾患、障害または病態が、感染性疾患もしくは障害、自己免疫疾患、炎症性疾患、または腫瘍もしくはがんである、請求項31記載の方法。

【請求項33】

前記標的抗原が腫瘍抗原である、請求項31または32記載の方法。

【請求項34】

組換え受容体が、機能性の非TCR抗原受容体もしくはTCRもしくはこれらの抗原結合断片を含む、請求項1～33のいずれか一項記載の方法。

【請求項35】

組換え受容体がキメラ抗原受容体（CAR）である、請求項1～34のいずれか一項記載の方法。

【請求項36】

初代ヒトT細胞が、濃縮されたCD4＋T細胞および濃縮されたCD8＋T細胞の別個の組成物を含み、かつ濃縮されたCD4＋T細胞および濃縮されたCD8＋T細胞の組成物が、別々にインキュベートおよび/または培養される、請求項1～35のいずれか一項記載の方法。

【請求項37】

請求項1～36のいずれか一項記載の方法によって作製された操作された細胞を含む組成物。

【請求項38】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項37記載の組成物。

【請求項39】

凍結保護物質を含む、請求項37または38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】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

長期刺激方法の態様のいずれかのいくつかにおいて、該方法は、アウトプット組成物の表現型または活性を対照組成物の表現型または活性と比較することをさらに含み、任意で、対照組成物は、CAR依存性活性を刺激するために同じ条件下で、少なくとも10日間インキュベートされたT細胞の組成物であり、前記T細胞の組成物は、試験作用物質もしくは化

合物の存在下で作製されず、またはインプット組成物と比較して別のプロセスによって作製されている。いくつかの態様において、前記方法は、例えば対照組成物と比較して、低下した消耗、低下した活性化または減少した分化を呈するアウトプット組成物を同定することをさらに含む。いくつかの態様において、減少した分化は、1種または複数種のナイーブ様T細胞マーカーの増加した発現を含む。

[本発明1001]

操作された細胞の組成物を作製するための方法であって、

(a) 刺激条件下で、初代ヒトT細胞を含むインプット組成物をインキュベートする工程であって、前記刺激条件が、

(i) TCR複合体の1つもしくは複数の成分の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することが可能な刺激性試薬、ならびに

(ii) 2-(3-ヒドロキシフェニル)-9-(2-イソプロピルフェニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド(化合物63)、6-(4-(2H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン(化合物155)または7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(化合物246)から選択される、mTOR活性を阻害する作用物質

の存在を含む、前記工程、ならびに

(b) 刺激された組成物中に組換え受容体を導入し、これにより、操作されたT細胞を含む操作された組成物を生成する工程を含む、前記方法。

[本発明1002]

操作された細胞をさらにインキュベートする工程であって、mTOR活性を阻害する作用物質の存在を含み、これにより、アウトプット組成物を作製する、前記工程を含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

さらにインキュベートする工程が、1種または複数種の組換えサイトカインの存在下で実施される、本発明1002の方法。

[本発明1004]

さらにインキュベートする工程が、前記組成物中の細胞の増殖または拡大(expansion)をもたらすための条件下での培養を含む、本発明1002または1003の方法。

[本発明1005]

操作された細胞の組成物を作製するための方法であって、前記方法が、組換え受容体を用いて操作されたT細胞を含む濃縮された初代ヒトT細胞を含む操作された細胞の組成物を、mTOR活性を阻害する作用物質の存在下で培養する工程を含み、

mTOR活性を阻害する作用物質が、2-(3-ヒドロキシフェニル)-9-(2-イソプロピルフェニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド(化合物63)、6-(4-(2H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン(化合物155)または7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(化合物246)から選択され、かつ

前記方法が、操作されたT細胞を含むアウトプット組成物を作製するために、前記組成物中の細胞の増殖または拡大をもたらす、前記方法。

[本発明1006]

前記培養する工程の前に、

(a) 刺激条件下で、mTOR活性を阻害する作用物質の存在下において、初代T細胞を含む

インプット組成物をインキュベートする工程であって、前記刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の成分の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することが可能な刺激性試薬の存在を含み、これにより、刺激された組成物を生成し、ならびにmTOR活性を阻害する作用物質が、化合物63、化合物155または化合物246である、前記工程、ならびに

(b) 前記刺激された組成物中に組換え受容体を導入し、これにより、操作されたT細胞を含む操作された組成物を生成する工程
をさらに含む、本発明1005の方法。

[本発明1007]

操作された細胞の組成物を作製するための方法であって、
組換え受容体を用いて操作された細胞を含む初代ヒトT細胞を含む操作された細胞の組成物を、mTOR活性を阻害する作用物質の存在下で培養する工程であって、前記組成物中の細胞が、培養される前に前記作用物質へ曝露されていない、前記工程
を含み、かつ

操作されたT細胞を含むアウトプット組成物を作製するために、前記組成物中の前記細胞の増殖または拡大をもたらす、
前記方法。

[本発明1008]

初代T細胞がCD4 + および/またはCD8 + T細胞である、本発明1001 ~ 1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

操作されたT細胞の組成物が、濃縮されたCD4 + T細胞を含む、本発明1005 ~ 1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

操作されたT細胞の組成物が、濃縮されたCD8 + T細胞を含む、本発明1005 ~ 1008のいずれかの方法。

[本発明1011]

操作された細胞の組成物を作製するための方法であって、
組換え受容体を用いて操作されたT細胞を含む濃縮されたCD4 + または濃縮されたCD8 + 初代ヒトT細胞を含む操作された細胞の組成物を、mTOR活性を阻害する作用物質の存在下で培養する工程
を含み、

操作された、濃縮されたCD4 + または濃縮されたCD8 + T細胞を含むアウトプット組成物を作製するために、前記組成物中の細胞の増殖または拡大をもたらす、
前記方法。

[本発明1012]

操作されたT細胞の組成物が、70%を上回るもしくは約70%を上回る、75%を上回るもしくは約75%を回る、80%を上回るもしくは約80%を上回る、85%を上回るもしくは約85%を上回る、90%を上回るもしくは約90%を上回る、95%を上回るもしくは約95%を上回る、もしくは98%を上回るもしくは約98%を上回るCD4 + 初代ヒトT細胞を含み、かつ/または

前記インプット組成物が、CD4 + 初代ヒトT細胞から本質的になる、
本発明1005 ~ 1009および本発明1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

操作されたT細胞の組成物が、70%を上回るもしくは約70%を上回る、75%を上回るもしくは約75%を上回る、80%を上回るもしくは約80%を上回る、85%を上回るもしくは約85%を上回る、90%を上回るもしくは約90%を上回る、95%を上回るもしくは約95%を上回る、もしくは98%を上回るもしくは約98%を上回るCD8 + 初代ヒトT細胞を含み、かつ/または

前記インプット組成物が、CD8 + 初代ヒトT細胞から本質的になる、
本発明1005 ~ 1008および本発明1010のいずれかの方法。

[本発明1014]

前記培養する工程が、1種または複数種の組換えサイトカインの存在下で実施される、
本発明1005 ~ 1012のいずれかの方法。

[本発明1015]

1種または複数種の組換えサイトカインが、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-12、IL-15、G
-CSFおよびGM-CSFのうちの1つまたは複数を含み、任意で、前記1種または複数種の組換え
サイトカインが、IL-2、IL-7またはIL-15のうちの1つまたは複数を含む、本発明1003、本
発明1004または本発明1008の方法。

[本発明1016]

前記培養する工程の前に、

(a) 刺激条件下で、初代T細胞を含むインプット組成物をインキュベートする工程であ
って、前記刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の成分の1つもしくは複数の細胞内
シグナル伝達ドメイン、および/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の
細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することが可能な刺激性試薬の存在を含み、これ
により、刺激された組成物を生成する、前記工程、ならびに

(b) 前記刺激された組成物中に組換え受容体を導入し、これにより、操作されたT細胞
を含む操作された組成物を生成する工程
をさらに含む、本発明1005 ~ 1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が
、初代CD4 + および/またはCD8 + T細胞を含む、本発明1001 ~ 1004および本発明1016のい
ずれかの方法。

[本発明1018]

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が
、濃縮されたCD4 + T細胞を含む、本発明1001 ~ 1004、本発明1016および本発明1017のい
ずれかの方法。

[本発明1019]

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が
、濃縮されたCD8 + T細胞を含む、本発明1001 ~ 1004、本発明1016および本発明1017のい
ずれかの方法。

[本発明1020]

操作された細胞の組成物を作製するための方法であって、

(a) CD4 + またはCD8 + 初代ヒトT細胞に関して濃縮されたT細胞を含むインプット組成
物を、刺激条件下でインキュベートする工程であって、前記刺激条件が、

(i) TCR複合体の1つもしくは複数の成分の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達
ドメイン、および/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグ
ナル伝達ドメインを活性化することが可能な刺激性試薬、ならびに

(ii) mTOR活性を阻害する作用物質

の存在を含む、前記工程、ならびに

(b) 刺激された組成物中に組換え受容体を導入し、これにより、操作されたT細胞を含
む操作された組成物を生成する工程
を含む、前記方法。

[本発明1021]

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が
、70%を上回るもしくは約70%を上回る、75%を上回るもしくは約75%を上回る、80%を
上回るもしくは約80%を上回る、85%を上回るもしくは約85%を上回る、90%を上回るも
しくは約90%を上回る、95%を上回るもしくは約95%を上回る、もしくは98%を上回るも
しくは約98%を上回るCD4 + 初代ヒトT細胞を含み、かつ/または

前記インプット組成物が、CD4 + 初代ヒトT細胞から本質的になる、
本発明1001 ~ 1004、本発明1016 ~ 1018および本発明1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

前記インプット組成物、前記刺激された組成物および/または前記操作された組成物が、
70%を上回るもしくは約70%を上回る、75%を上回るもしくは約75%を上回る、80%を
上回るもしくは約80%を上回る、85%を上回るもしくは約85%を上回る、90%を上回るも
しくは約90%を上回る、95%を上回るもしくは約95%を上回る、もしくは98%を上回るも
しくは約98%を上回るCD8 + 初代ヒトT細胞を含み、かつ/または

前記インプット組成物が、CD8 + 初代ヒトT細胞から本質的になる、
本発明1001 ~ 1004、本発明1016および本発明1018 ~ 1020のいずれかの方法。

[本発明1023]

mTOR活性を阻害する作用物質が、化合物、小分子、小有機分子、ポリヌクレオチド、オ
リゴヌクレオチド、siRNAまたはポリペプチドである、本発明1007 ~ 1022のいずれかの方
法。

[本発明1024]

mTOR活性を阻害する作用物質が、mTORC1および/またはmTORC2キナーゼ活性を阻害する
、本発明1007 ~ 1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

mTOR活性を阻害する作用物質が、少なくとも1つのさらなるキナーゼの活性を阻害する
、本発明1007 ~ 1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

少なくとも1つのさらなるキナーゼがPI3Kである、本発明1025の方法。

[本発明1027]

mTOR活性を阻害する作用物質がBEZ235、BGT226、GDC0980、NVP-BEZ235、PF-04691502、
PI-103、SAR245409、SF1126、VS5584またはXL765である、本発明1024 ~ 1026のいずれかの
方法。

[本発明1028]

mTOR活性を阻害する作用物質が、

(i) PI3K活性を阻害しない、

(ii) mTOR活性に対するIC₅₀において、PI3K活性を検出可能に阻害しない、かつ/また
は

(iii) mTOR活性を検出可能に阻害する全ての濃度において、PI3Kを検出可能に阻害し
ない、

本発明1007 ~ 1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

mTOR活性を阻害する作用物質が、mTORC1およびmTORC2キナーゼ活性を阻害する、本発明
1007 ~ 1027または本発明1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

mTOR活性を阻害する作用物質が、ピラゾロピリミジン、トリン1、トルキニブ、PP30、K
u-0063794、WAY-600 (ワイス)、WAY-687 (ワイス)、WAY-354 (ワイス)、OSI-027、DS3
078a、AZD8055である、本発明1007 ~ 1027、本発明1028または本発明1029のいずれかの方
法。

[本発明1031]

mTOR活性を阻害する作用物質が、mTORC1活性を選択的に阻害する、本発明1007 ~ 1030の
いずれかの方法。

[本発明1032]

mTOR活性を阻害する作用物質が、

(i) mTORC2活性を阻害しない、

(ii) mTORC1活性に対するIC₅₀において、mTORC2活性を検出可能に阻害しない、かつ/
または

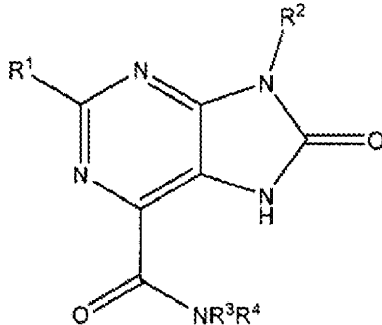
(iii) mTORC1活性を検出可能に阻害する全ての濃度において、mTORC2を検出可能に阻害しない、
本発明1031の方法。

[本発明1033]

mTOR活性を阻害する作用物質が、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、デフォロリムスまたはAZD8055である、本発明1031または本発明1032の方法。

[本発明1034]

前記作用物質が、式I



式(I)

に記載されている式を含み、

式中、R¹は、置換されたもしくは置換されていないC₁~₈アルキル、置換されたもしくは置換されていないアリール、置換されたもしくは置換されていないヘテロアリール、置換されたもしくは置換されていないシクロアルキル、または置換されたもしくは置換されていないヘテロシクロアルキルであり、

R²は、置換されたもしくは置換されていないC₁~₈アルキル、置換されたもしくは置換されていないアリール、置換されたもしくは置換されていないヘテロアリール、置換されたもしくは置換されていないシクロアルキル、または置換されたもしくは置換されていないヘテロシクロアルキルであり、かつ

R³およびR⁴は、独立に、HまたはC₁~₈アルキルである、
本発明1007~1024、本発明1028または本発明1029のいずれかの方法。

[本発明1035]

R¹が、置換されたアリール、置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、例えば置換されたフェニルである、本発明1034の方法。

[本発明1036]

R²が、置換されたもしくは置換されていないアリールおよび/または置換されたもしくは置換されていないフェニルである、本発明1034または本発明1035の方法。

[本発明1037]

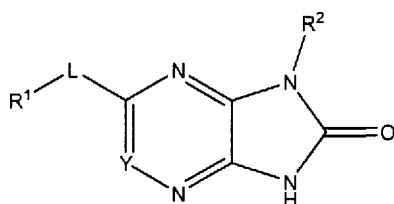
置換されている基が、1つまたは複数の、ハロゲン;C₁~₈アルキル;C₂~₈アルケニル;C₂~₈アルキニル;ヒドロキシル;C₁~₈アルコキシル;アミノ;ニトロ;チオール;チオエーテル;イミン;シアノ;アミド;ホスホナート;ホスフィン;カルボキシル;チオカルボニル;スルホニル;スルホンアミド;ケトン;アルデヒド;エステル;カルボニル;ハロアルキル;B(OH)₂;炭素環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、単環式もしくは縮合もしくは非縮合多環式アリールもしくはヘテロアリール;アミノ;0-低級アルキル;0-アリール、アリール;アリール-低級アルキル;CO₂CH₃;CONH₂;OCH₂CONH₂;NH₂;SO₂NH₂;OCHF₂;CF₃;またはOCF₃基で置換されている、本発明1034~1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

mTOR活性を阻害する作用物質が、2-(3-ヒドロキシフェニル)-9-(2-イソプロピルフェニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-カルボキサミド(化合物63)である、本発明1007~1024、本発明1028または本発明1029のいずれかの方法。

[本発明1039]

前記作用物質が、式II



式(II)

に記載されている式を含み、

式中、Lは、直接の結合、NHまたはOであり、

Yは、NまたはCR³であり、

R¹は、H、置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₈アルキル、置換されたもしくは置換されていないC₂ - ₈アルケニル、置換されたもしくは置換されていないアリール、置換されたもしくは置換されていないヘテロアリール、置換されたもしくは置換されていないシクロアルキル、または置換されたもしくは置換されていないヘテロシクロアルキルであり、

R²は、H、置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₈アルキル、置換されたもしくは置換されていないアリール、置換されたもしくは置換されていないヘテロアリール、置換されたもしくは置換されていないシクロアルキル、または置換されたもしくは置換されていないヘテロシクロアルキルであり、

R³は、H、置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₈アルキル、置換されたもしくは置換されていないアリール、置換されたもしくは置換されていないヘテロアリール、置換されたもしくは置換されていないシクロアルキル、置換されたもしくは置換されていないヘテロシクロアルキル、-NHR⁴または-N(R⁴)₂であり、かつ

R⁴は、それぞれの出現において独立に、置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₈アルキル、置換されたもしくは置換されていないアリール、置換されたもしくは置換されていないヘテロアリール、置換されたもしくは置換されていないシクロアルキル、または置換されたもしくは置換されていないヘテロシクロアルキルである、

本発明1007 ~ 1024、本発明1028または本発明1029のいずれかの方法。

[本発明1040]

R¹が、置換されたアリールおよび/または置換されたフェニルである、本発明1039の方法。

[本発明1041]

YがCHである、本発明1039または本発明1040の方法。

[本発明1042]

Lが直接の結合である、本発明1039 ~ 1041のいずれかの方法。

[本発明1043]

R¹が置換されたアリールであり、かつR²が、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されたC₁ - ₈アルキルである、本発明1039 ~ 1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

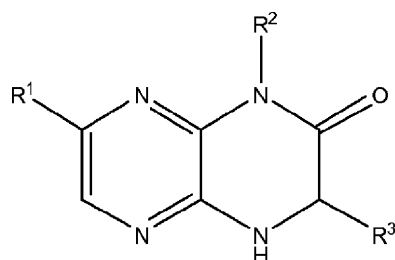
R²が、ヘテロシクロアルキルで置換されたC₁ - ₈アルキルである、本発明1043の方法。

[本発明1045]

mTOR活性を阻害する作用物質が化合物155である、本発明1001 ~ 1019、本発明1023、本発明1024または本発明1034 ~ 1039のいずれかの方法。

[本発明1046]

前記作用物質が、式III



式(III)

に記載されている式を含み、

式中、R¹は、置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₈アルキル、置換されたもしくは置換されていないアリール、置換されたもしくは置換されていないシクロアルキル、置換されたもしくは置換されていないヘテロシクリル、または置換されたもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキルであり、

R²は、H、置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₈アルキル、置換されたもしくは置換されていないシクロアルキル、置換されたもしくは置換されていないヘテロシクリル、置換されたもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されたもしくは置換されていないアラルキル、または置換されたもしくは置換されていないシクロアルキルアルキルであり、かつ

R³は、H、または置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₈アルキルである、本発明1007 ~ 1024、本発明1028または本発明1029のいずれかの方法。

[本発明1047]

R¹が、置換されたもしくは置換されていないアリールまたは置換されたもしくは置換されていないヘテロアリールである、本発明1046の方法。

[本発明1048]

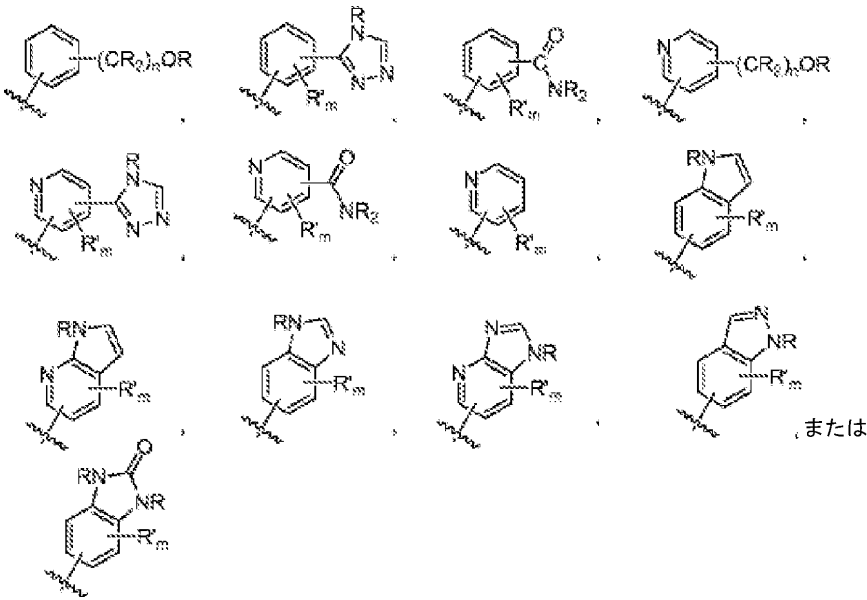
R¹が、置換されたピリジルである、本発明1046または本発明1047の方法。

[本発明1049]

R¹が、置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₈アルキル、置換されたもしくは置換されていないヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-ORおよび-NR₂からなる群から独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換されたピリジルであり、ここで、各Rは、独立に、H、または置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₄アルキルである、本発明1046 ~ 1048のいずれかの方法。いくつかの実施形態において、R¹は、置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₈アルキルおよび-NR₂からなる群から独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、1H-ピロロ [2,3-b] ピリジルまたはベンゾイミダゾリルであり、ここで、Rは独立に、H、または置換されたもしくは置換されていないC₁ - ₄アルキルである。

[本発明1050]

R¹が、



であり、

式中、Rは、各出現において、独立に、H、または置換されたもしくは置換されていないC₁₋₄アルキル（例えば、メチル）であり；R¹は、各出現において、独立に、置換されたもしくは置換されていないC₁₋₄アルキル、ハロゲン、シアノ、-ORまたは-NR₂であり；mは0~3であり；かつnは、0~3である、

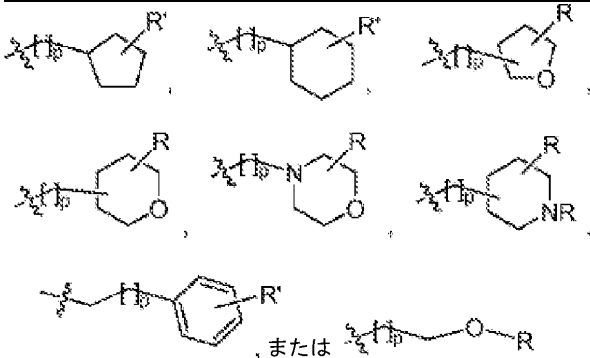
本発明1046~1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

R²が、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、(C₁₋₄アルキル)-フェニル、(C₁₋₄アルキル)-シクロプロピル、(C₁₋₄アルキル)-シクロブチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロペンチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロヘキシル、(C₁₋₄アルキル)-ピロリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペラジニル、(C₁₋₄アルキル)-モルホリニル、(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロフラニル、または(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロピラニルであり、それぞれが置換されていてもよい、本発明1046~1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

R²が、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)、



であり、

式中、Rは、各出現において、独立に、H、または置換されたもしくは置換されていないC₁₋₈アルキルであり；R¹は、各出現において、独立に、H、-OR、シアノ、または置換されたもしくは置換されていないC₁₋₈アルキルであり、かつpは、0~3である、本発明1046~1050のいずれかの方法。

[本発明1053]

mTOR活性を阻害する作用物質が、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(化合物246)である、本発明1007~1024、本発明1028または本発明1029または本発明1046~1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

mTOR活性を阻害する作用物質が化合物63であり、かつ、操作された細胞の組成物が、500nM~2 μ M、1nM~100nM、50nM~250nMまたは100nM~500nMの化合物63の存在下で培養される、本発明1005~1006および本発明1038のいずれかの方法。

[本発明1055]

mTOR活性を阻害する作用物質が化合物63であり、かつ、操作された細胞の組成物が、500nM~2 μ M、1nM~100nM、50nM~250nMまたは100nM~500nMの化合物63の存在下でインキュベートされる、本発明1001~1004および本発明1038のいずれかの方法。

[本発明1056]

mTOR活性を阻害する作用物質が化合物155であり、かつ、操作された細胞の組成物が、500nM~2 μ M、1nM~100nM、50nM~250nMまたは100nM~500nMの化合物155の存在下でインキュベートされる、本発明1001~1004および本発明1045のいずれかの方法。

[本発明1057]

mTOR活性を阻害する作用物質が化合物155であり、かつ、操作された細胞の組成物が、500nM~2 μ M、1nM~100nM、50nM~250nMまたは100nM~500nMの化合物155の存在下で培養される、本発明1005~1006および本発明1038のいずれかの方法。

[本発明1058]

mTOR活性を阻害する作用物質が化合物246であり、かつ、操作された細胞の組成物が、500nM~2 μ M、1nM~100nM、50nM~250nMまたは100nM~500nMの化合物246の存在下でインキュベートされる、本発明1001~1004および本発明1053のいずれかの方法。

[本発明1059]

mTOR活性を阻害する作用物質が化合物246であり、かつ、操作された細胞の組成物が、500nM~2 μ M、1nM~100nM、50nM~250nMまたは100nM~500nMの化合物246の存在下で培養される、本発明1005~1006および本発明1053のいずれかの方法。

[本発明1060]

前記刺激性試薬が、TCR複合体の一員に特異的に結合し、任意でCD3に特異的に結合する一次作用物質を含む、本発明1001~1004および本発明1016~1058のいずれかの方法。

[本発明1061]

前記刺激性試薬が、T細胞共刺激分子に特異的に結合する二次作用物質をさらに含み、任意で、共刺激分子がCD28、CD137(4-1-BB)、OX40またはICOSから選択される、本発明1060の方法。

[本発明1062]

一次および/または二次作用物質が抗体を含み、任意で、前記刺激性試薬が、抗CD3抗体および抗CD28抗体またはこれらの抗原結合断片とのインキュベーションを含む、本発明1060または本発明1061の方法。

[本発明1063]

一次作用物質および/または二次作用物質が固体支持体の表面上に存在し、任意で、固体支持体がビーズであるかまたはビーズを含む、本発明1059~1061のいずれかの方法。

[本発明1064]

ビーズが、3.5 μ mを上回るまたは約3.5 μ mを上回るが、約9 μ m以下または約8 μ m以下または約7 μ m以下または約6 μ m以下または約5 μ m以下の直径を含む、本発明1063の方法。

[本発明1065]

ビーズが4.5 μ mの直径または約4.5 μ mの直径を含む、本発明1063または本発明1064の方法。

[本発明1066]

ビーズが不活性である、本発明1063~1065のいずれかの方法。

[本発明1067]

ビーズがポリスチレン表面であるかまたはポリスチレン表面を含む、本発明1063～1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

ビーズが磁性または超常磁性である、本発明1063～1067のいずれかの方法。

[本発明1069]

ビーズ対細胞の比が、4:1～0.25:1または約4:1～0.25:1である、本発明1063～1068のいずれかの方法。

[本発明1070]

前記導入が、組換え受容体をコードするポリヌクレオチドを含むウイルスベクターを用いて、刺激された組成物の細胞に形質導入することを含む、本発明1001～1004および本発明1016～1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

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、本発明1070の方法。

[本発明1072]

ウイルスベクターがレンチウイルスベクターまたはガンマレトロウイルスベクターである、本発明1070または本発明1071の方法。

[本発明1073]

アウトプット組成物の細胞を収集する工程をさらに含む、本発明1002～1072のいずれかの方法。

[本発明1074]

凍結保存および/または対象への投与のために、任意で薬学的に許容される賦形剤の存在下で、アウトプット組成物の細胞を製剤化することをさらに含む、本発明1002～1073のいずれかの方法。

[本発明1075]

アウトプット組成物の細胞が、凍結保護物質の存在下で製剤化される、本発明1074の方法。

[本発明1076]

凍結保護物質がDMSOを含む、本発明1075の方法。

[本発明1077]

アウトプット組成物の細胞が、容器、任意でバイアルまたはバッグ中に製剤化される、本発明1074～1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

インキュベートする工程の前に、CD4+および/またはCD8+T細胞を生物学的試料から単離する工程をさらに含む、本発明1001～1004および1016～1077のいずれかの方法。

[本発明1079]

前記単離する工程が、任意で陽性または陰性選択によって、CD4および/またはCD8の表面発現に基づいて細胞を選択することを含む、本発明1078の方法。

[本発明1080]

前記単離する工程が、免疫親和性に基づく選択を実施することを含む、本発明1078または本発明1079の方法。

[本発明1081]

生物学的試料が対象から得られた初代T細胞を含む、本発明1078～1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

生物学的試料が、全血試料、パフィーコート試料、末梢血単核球(PBMC)試料、未分画T細胞試料、リンパ球試料、白血球試料、アフエレーシス産物もしくは白血球アフエレーシス産物であるか、またはそれを含む、本発明1078～1081のいずれかの方法。

[本発明1083]

組換え受容体が、疾患、障害もしくは病態の細胞もしくは組織に関連する、疾患、障害

もしくは病態の細胞もしくは組織に特異的である、かつ/または疾患、障害もしくは病態の細胞もしくは組織上に発現される標的抗原に結合することが可能である、本発明1001～1082のいずれかの方法。

[本発明1084]

疾患、障害または病態が、感染性疾患もしくは障害、自己免疫疾患、炎症性疾患、または腫瘍もしくはがんである、本発明1083の方法。

[本発明1085]

前記標的抗原が腫瘍抗原である、本発明1083または本発明1084の方法。

[本発明1086]

前記標的抗原が、5T4、8H9、avb6インテグリン、B7-H6、B細胞成熟抗原(BCMA)、CA9、がん精巢抗原、炭酸脱水酵素9(CAIX)、CCL-1、CD19、CD20、CD22、CEA、B型肝炎表面抗原、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD138、CD171、がん胎児性抗原(CEA)、CE7、サイクリン、サイクリンA2、c-Met、二重抗原、EGFR、上皮糖タンパク質2(EPG-2)、上皮糖タンパク質40(EPG-40)、EPHa2、エフリンB2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、エストロゲン受容体、胎児AchR、葉酸受容体、葉酸結合タンパク質(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、G250/CAIX、GD2、GD3、Gタンパク質共役受容体5D(GPRC5D)、gp100、Her2/neu(受容体チロシンキナーゼerbB2)、HMW-MAA、IL-22R-、IL-13受容体2(IL-13Ra2)、キナーゼインサートドメイン受容体(kdr)、カッパ軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MART-1、メソテリン、マウスCMV、ムチン1(MUC1)、MUC16、NCAM、NKG2D、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、O-アセチル化GD2(OGD2)、がん胎児性抗原、メラノーマ優先発現抗原(PRAME)、PSCA、プロゲステロン受容体、サバイピン、ROR1、TAG72、tEGFR、VEGF受容体、VEGF-R2、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、病原体特異的抗原およびユニバーサルタグに関連する抗原の中から選択される、本発明1083～1085のいずれかの方法。

[本発明1087]

組換え受容体が、機能性の非TCR抗原受容体もしくはTCRもしくはこれらの抗原結合断片であるか、または機能性の非TCR抗原受容体もしくはTCRもしくはこれらの抗原結合断片を含む、本発明1001～1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

組換え受容体がキメラ抗原受容体(CAR)である、本発明1001～1087のいずれかの方法。

[本発明1089]

組換え受容体が抗CD19CARである、本発明1001～1088のいずれかの方法。

[本発明1090]

キメラ抗原受容体が、抗原結合ドメインを含む細胞外ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達領域とを含む、本発明1089の方法。

[本発明1091]

抗原結合ドメインが、抗体もしくは任意で一本鎖断片であるその抗体断片であるか、または抗体もしくは任意で一本鎖断片であるその抗体断片を含む、本発明1090の方法。

[本発明1092]

前記断片が、フレキシブルリンカーによって連結された抗体可変領域を含む、本発明1091の方法。

[本発明1093]

前記断片がscFvを含む、本発明1091または本発明1092の方法。

[本発明1094]

キメラ抗原受容体が、細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達領域の間に膜貫通ドメインをさらに含む、本発明1091～1093のいずれかの方法。

[本発明1095]

キメラ抗原受容体が、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間にスペーサーをさらに

含み、任意で、前記スパーサーが免疫グロブリン定常領域の一部であり、任意で、前記一部がヒンジ領域であるかまたはヒンジ領域を含む、本発明1091～1094のいずれかの方法。

[本発明1096]

細胞内シグナル伝達ドメインが、一次シグナル伝達ドメイン、T細胞中で一次活性化シグナルを誘導することが可能なシグナル伝達ドメイン、T細胞受容体(TCR)成分のシグナル伝達ドメイン、および/もしくは免疫受容体活性化チロシンモチーフ(ITAM)を含むシグナル伝達ドメインであるか、またはそれを含む、本発明1090～1095のいずれかの方法。

[本発明1097]

細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3鎖の、任意でCD3-ゼータ(CD3)鎖の細胞内シグナル伝達ドメインもしくはそのシグナル伝達部分であるか、またはCD3鎖の、任意でCD3-ゼータ(CD3)鎖の細胞内シグナル伝達ドメインもしくはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1096の方法。

[本発明1098]

細胞内シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、本発明1090～1097のいずれかの方法。

[本発明1099]

共刺激シグナル伝達領域が、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1098の方法。

[本発明1100]

共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BBもしくはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはこれらのシグナル伝達部分を含む、本発明1098または本発明1099の方法。

[本発明1101]

共刺激シグナル伝達領域が、膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達領域との間にある、本発明1098～1100のいずれかの方法。

[本発明1102]

初代T細胞が、濃縮されたCD4 + T細胞および濃縮されたCD8 + T細胞の別個の組成物を含み、かつ濃縮されたCD4 + T細胞および濃縮されたCD8 + T細胞の組成物が、別々にインキュベートされる、本発明1001～1004および本発明1015～1101のいずれかの方法。

[本発明1103]

初代T細胞が、濃縮されたCD4 + T細胞および濃縮されたCD8 + T細胞の別個の組成物を含み、かつ濃縮されたCD4 + T細胞および濃縮されたCD8 + T細胞の組成物が、別々に培養される、本発明1005～1016および本発明1023～1101のいずれかの方法。

[本発明1104]

本発明1001～1103のいずれかの方法によって作製された操作された細胞を含む組成物。

[本発明1105]

薬学的に許容される担体をさらに含む、本発明1104の組成物。

[本発明1106]

凍結保護物質、任意でDMSOを含む、本発明1104または本発明1105の組成物。

[本発明1107]

本発明1104～1106のいずれかの組成物と、アウトプット組成物を対象に投与するための指示書とを含む、製造品。

[本発明1108]

対象が疾患または病態を有し、任意で、組換え受容体が、前記疾患もしくは病態に関連する抗原または前記疾患もしくは病態の細胞上に発現されるかもしくは存在する抗原を特異的に認識するか、または前記抗原に特異的に結合する、本発明1107の製造品。

[本発明1109]

アウトプット組成物が、操作されたCD4 + T細胞の組成物である、本発明1107または本発明1108の製造品。

[本発明1110]

アウトプット組成物が、CD8 + T細胞の操作された組成物である、本発明1107または本発

明1108の製造品。

[本発明1111]

アウトプット組成物が、CD4 + およびCD8 + T細胞の操作された組成物である、本発明1107または本発明1108の製造品。