【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7年4月22日(2025.4.22)

【国際公開番号】WO2022/226584
【公表番号】特表2024-516748(P2024-516748A)
【公表日】令和6年4月16日(2024.4.16)
【年通号数】公開公報(特許)2024-070
【出願番号】特願2024-508815(P2024-508815)
【国際特許分類】
C12N 15/62(2006.01)
C12N 15/12(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 15/85(2006.01)
C12N 15/861(2006.01)
C12N 15/864(2006.01)
C12N 15/867(2006.01)
C12N 15/87(2006.01)
C12N 1/15(2006.01)
C12N 1/19(2006.01)
C12N 1/21(2006.01)
C12N 5/10(2006.01)
C12N 5/0783(2010.01)
C12P 21/02(2006.01)
C12P 21/08(2006.01)
C12Q 1/02(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 14/705(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 48/00(2006.01)
A61K 31/7088(2006.01)
A61K 35/761(2015.01)
A61K 35/76(2015.01)
A61K 35/17(2025.01)
【FI】
C12N 15/62 ZZNA
C12N 15/12
C12N 15/13
C12N 15/85 Z
C12N 15/861 Z
C12N 15/864100 Z
C12N 15/867 Z
C12N 15/87 Z
C12N 1/15
C12N 1/19
C12N 1/21
C12N 5/10
C12N 5/0783

C12P 21/02 C
C12P 21/08
C12Q 1/02
C07K 19/00
C07K 16/28
C07K 14/705
A61P 35/00
A61K 39/395 T
A61K 48/00
A61K 31/7088
A61K 35/761
A61K 35/76
A61K 35/17

【手続補正書】
【提出日】令和7年4月14日(2025.4.14)
【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】
以下を含む抗体への上皮成長因子受容体変異体III（EGFRvIII）の結合を競合的に阻害する、EGFRvIIIに結合する抗原結合ドメインを含むヒトEGFRvIII結合タンパク質：
それぞれSEQ ID NO:13、14、および15に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域（V_H）；ならびに
それぞれSEQ ID NO:16、17、および18に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域（V_L）；または
それぞれSEQ ID NO:19、20、および21に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域（V_H）；ならびに
それぞれSEQ ID NO:22、23、および24に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域（V_L）。
【請求項２】
以下を含む、請求項1に記載のEGFRvIII結合タンパク質：
(a)それぞれSEQ ID NO:7、8、および9に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域（V_H）；ならびに／もしくは
それぞれSEQ ID NO:10、11、および12に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域（V_L）；または
(b)SEQ ID NO:13に記載される配列を含む重鎖可変領域（V_H）；もしくはSEQ ID NO:13に対して2つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:14に記載される配列もしくはSEQ ID NO:14に対して4つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15に記載される配列もしくはSEQ ID NO:15に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域（V_H）、ならびに／もしくは
SEQ ID NO:16に記載される配列もしくはSEQ ID NO:16に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:17に記載される配列もしくはSEQ ID NO:17に対して2つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:18に記載される配列もしくはSEQ ID NO:18に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域（V_L）；または

(c) SEQ ID NO:19に記載される配列もしくはSEQ ID NO:19に対して2つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:20に記載される配列もしくはSEQ ID NO:20に対して4つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:21に記載される配列もしくはSEQ ID NO:21に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むV_H、ならびに／もしくは
SEQ ID NO:22に記載される配列もしくはSEQ ID NO:22に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:23に記載される配列もしくはSEQ ID NO:23に対して2つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:24に記載される配列もしくはSEQ ID NO:24に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むV_L。

【請求項３】
以下を含む、請求項1または２に記載のEGFRvIII結合タンパク質：
(a)SEQ ID NO:3に記載される配列またはSEQ ID NO:3に記載される配列と少なくとも約70％同一の、少なくとも約80％同一の、少なくとも約90％同一の、もしくは少なくとも約95％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（V_H）、および／または
SEQ ID NO:4に記載される配列またはSEQ ID NO:4に記載される配列と少なくとも約70％同一の、少なくとも約80％同一の、少なくとも約90％同一の、もしくは少なくとも約95％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（V_L）；あるいは
(b) SEQ ID NO:5 に記載される配列またはSEQ ID NO:5 に記載される配列と少なくとも約70％同一の、少なくとも約80％同一の、少なくとも約90％同一の、もしくは少なくとも約95％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（V_H）、および／または
SEQ ID NO:6に記載される配列またはSEQ ID NO:6に記載される配列と少なくとも約70％同一の、少なくとも約80％同一の、少なくとも約90％同一の、もしくは少なくとも約95％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（V_L）。

【請求項４】
以下を含む、請求項１に記載のEGFRvIII結合タンパク質：
(i)単鎖Fvフラグメント（scFv）；
(ii)二量体scFv（di-scFv）；
(iii)ダイアボディ；
(iv)トリアボディ；
(v)テトラボディ；
(vi)Fab；
(vii)F(ab')$_2$；
(viii)Fv；あるいは
(ix)抗体の定常領域、フラグメント結晶可能（Fc）領域、または重鎖定常ドメインCH2および／もしくはCH3に連結している(i)～(viii)の少なくとも1つ。

【請求項５】
二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE）である、請求項1記載のEGFRvIII結合タンパク質。

【請求項６】
Fc領域を含み、任意で抗体である、請求項１に記載のEGFRvIII結合タンパク質。

【請求項７】
請求項1記載の結合タンパク質、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、キメラ抗原受容体（CAR）。

【請求項８】
前記細胞内ドメインが一次シグナル伝達ドメインおよび共刺激ドメインを含む、請求項７記載のCAR。

【請求項９】
(a)前記一次シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、共通FcRガンマ（FCER1G）、FcRベータ（FcイプシロンRib）、CD79a

、CD79b、FcガンマRIIa、DAP10、またはDAP12の一次シグナル伝達ドメインを含む、
好ましくは、前記一次シグナル伝達ドメインがCD3ゼータの一次シグナル伝達ドメインである、
(b)前記共刺激ドメインが、CD28、4-1BB（CD137）、OX40、CD27、CD30、CD40、CD134、PD-1、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1（LFA-1）、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83と特異的に結合するリガンド、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM（LIGHTR）、SLAMF7、NKp80（KLRFl）、CD160、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、VLAl、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TRANCE/RANKL、DNAM1（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（Tactile）、CEACAM1、CRTAM、Ly9（CD229）、CD160（BY55）、PSGL1、CD100（SEMA4D）、CD69、SLAMF6（NTB-A、Lyl08）、SLAM（SLAMF1、CD150、IPO-3）、BLAME（SLAMF8）、SELPLG（CD162）、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、またはTNFR2の共刺激ドメインを含む、
好ましくは、前記共刺激ドメインがCD28の共刺激ドメインである、及び/または、
(c)前記膜貫通ドメインが、CD28、CD3イプシロン、CD3ゼータ、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1（CD11a、CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD40、BAFFR、HVEM（LIGHTR）、SLAMF7、NKp80（KLRF1）、CD160、CD19、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Ra、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGBl、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、DNAMl（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（Tactile）、CEACAM1、CRTAM、Ly9（CD229）、CD160（BY55）、PSGLl、CDIOO（SEMA4D）、SLAMF6（NTB-A、Lyl08）、SLAM（SLAMF1、CD150、IPO-3）、BLAME（SLAMF8）、SELPLG（CD162）、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、NKG2C、もしくはTNFR2の膜貫通ドメイン、またはT細胞受容体のアルファ、ベータ、もしくはゼータ鎖を含む、
好ましくは、前記膜貫通ドメインがCD28の膜貫通ドメインである、
請求項８記載のCAR。
【請求項１０】
前記結合タンパク質がヒンジ領域によって前記膜貫通ドメインに結合している、
任意で、前記ヒンジ領域が、CD8のヒンジ、IgGのヒンジ、IgDのヒンジ、CD28のヒンジ、KIR2DS2のヒンジ、またはグリシン－セリンリンカーを含む、請求項７に記載のCAR。
【請求項１１】
SEQ ID NO:25またはSEQ ID NO:26に記載される配列と少なくとも約70％、少なくとも約80％、少なくとも約90％、少なくとも約95％同一の、または100％同一のアミノ酸配列を含む、請求項７記載のCAR。
【請求項１２】
請求項1もしくは５に記載の結合タンパク質または請求項7記載のCARをコードする、核酸。
【請求項１３】
SEQ ID NO:29、30、31、32、33、または34で提供される配列のいずれか1つまたは複数と少なくとも約70％、少なくとも約80％、少なくとも約90％、少なくとも約95％同一の、または100％同一のヌクレオチド配列を含む、請求項12に記載の核酸。

【請求項１４】
請求項１２記載の核酸を含む、ベクターであって、
任意で、DNAベクター、RNAベクター、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスもしくはアデノ随伴ウイルスベクター、またはレトロウイルスベクターである、前記ベクター。
【請求項１５】
請求項1記載の結合タンパク質、または請求項7記載のCARを含む、細胞であって、
任意で、免疫エフェクター細胞である、
更に任意で、前記免疫エフェクター細胞がT細胞である、
前記細胞。
【請求項１６】
請求項1記載のタンパク質、および薬学的に許容される担体を含む、組成物。
【請求項１７】
請求項７記載のCAR、および薬学的に許容される担体を含む、組成物。
【請求項１８】
請求項１４記載のベクター、および薬学的に許容される担体を含む、組成物。
【請求項１９】
CARが発現するような条件下で、請求項12に記載の核酸を細胞に導入する工程を含む、CAR発現細胞を作製する方法。
【請求項２０】
EGFRvIIIの過剰発現に関連するがんの処置における使用のための、請求項1記載のEGFRvIII結合タンパク質または請求項16に記載の組成物。
【請求項２１】
EGFRvIIIの過剰発現に関連するがんの処置における使用のための、請求項17に記載の組成物。
【請求項２２】
EGFRvIIIの過剰発現に関連するがんの処置における使用のための、請求項18に記載の組成物。
【請求項２３】
EGFRの過剰発現に関連する前記がんが、グリオーマ、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、乳がん、胃がん、腎臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、腺がん、膀胱がん、または頭頸部がんである、請求項20に記載の使用のためのタンパク質または組成物。
【請求項２４】
EGFRの過剰発現に関連する前記がんが、グリオーマ、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、乳がん、胃がん、腎臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、腺がん、膀胱がん、または頭頸部がんである、請求項21に記載の組成物。
【請求項２５】
EGFRの過剰発現に関連する前記がんが、グリオーマ、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、乳がん、胃がん、腎臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、腺がん、膀胱がん、または頭頸部がんである、請求項22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】０１０８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１０８】
本明細書全体を通して、特に記載のない限り、または文脈上別段必要でない限り、単一の工程、物質の組成物、一群の工程、または一群の物質の組成物への言及は、これらの工程、物質の組成物、一群の工程、または一群の物質の組成物の1つおよび複数（すなわち、1つまたは複数）を包含すると解釈されたい。

[本発明1001]
以下を含む抗体への上皮成長因子受容体変異体III（EGFRvIII）の結合を競合的に阻害する、EGFRvIIIに結合する抗原結合ドメインを含むヒトEGFRvIII結合タンパク質：
それぞれSEQ ID NO:13、14、および15に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域（V_H）；ならびに
それぞれSEQ ID NO:16、17、および18に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域（V_L）；または
それぞれSEQ ID NO:19、20、および21に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域（V_H）；ならびに
それぞれSEQ ID NO:22、23、および24に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域（V_L）。
[本発明1002]
以下を含む抗体へのEGFRvIIIの結合を競合的に阻害する、本発明1001のEGFRvIII結合タンパク質：
SEQ ID NO:3に記載されるアミノ酸配列を含むV_HおよびSEQ ID NO:4に記載されるアミノ酸配列を含むV_L；または
SEQ ID NO:5に記載されるアミノ酸配列を含むV_HおよびSEQ ID NO:6に記載されるアミノ酸配列を含むV_L。
[本発明1003]
少なくとも約1nMの親和性でヒトEGFRvIIIに結合する、本発明1001または1002のEGFRvIII結合タンパク質。
[本発明1004]
以下を含む、本発明1001～1003のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質：
それぞれSEQ ID NO:7、8、および9に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域（V_H）；ならびに／もしくは
それぞれSEQ ID NO:10、11、および12に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域（V_L）；または
それぞれSEQ ID NO:13、14、および15に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域（V_H）；ならびに／もしくは
それぞれSEQ ID NO:16、17、および18に記載される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域（V_L）。
[本発明1005]
以下を含む、本発明1001～1004のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質：
SEQ ID NO:13に対して2つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:14に対して4つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むV_H、ならびに／もしくは
SEQ ID NO:16に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:17に対して2つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:18に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むV_L；または
SEQ ID NO:19に対して2つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:20に対して4つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:21に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むV_H、ならびに／もしくは
SEQ ID NO:22に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:23に対して2つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:24に対して3つ以下のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むV_L。
[本発明1006]

以下を含む、本発明1001～1005のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質：
それぞれSEQ ID NO:13、14、および15に記載されるアミノ酸配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含むV_H；ならびに／もしくは
それぞれSEQ ID NO:16、17、および18に記載されるアミノ酸配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含むV_L；または
それぞれSEQ ID NO:19、20、および21に記載されるアミノ酸配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含むV_H；ならびに／もしくは
それぞれSEQ ID NO:22、23、および24に記載されるアミノ酸配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含むV_L。

[本発明1007]
以下を含む、本発明1001～1006のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質：
SEQ ID NO:3に記載される配列と少なくとも約70％同一の、少なくとも約80％同一の、少なくとも約90％同一の、もしくは少なくとも約95％同一のアミノ酸配列を含むV_H、および／または
SEQ ID NO:4に記載される配列と少なくとも約70％同一の、少なくとも約80％同一の、少なくとも約90％同一の、もしくは少なくとも約95％同一のアミノ酸配列を含むV_L；あるいは
SEQ ID NO:5 に記載される配列と少なくとも約70％同一の、少なくとも約80％同一の、少なくとも約90％同一の、もしくは少なくとも約95％同一のアミノ酸配列を含むV_H、および／または
SEQ ID NO:6に記載される配列と少なくとも約70％同一の、少なくとも約80％同一の、少なくとも約90％同一の、もしくは少なくとも約95％同一のアミノ酸配列を含むV_L。

[本発明1008]
以下を含む、本発明1001～1007のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質：
SEQ ID NO:3に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（V_H）および／もしくはSEQ ID NO:4に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（V_L）；または
SEQ ID NO:5に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（V_H）および／もしくはSEQ ID NO:6に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（V_L）。

[本発明1009]
V_HおよびV_Lを含み、
該V_HとV_Lが結合して、抗原結合部位を含むFvを形成する、
本発明1001～1008のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質。

[本発明1010]
前記V_Hおよび前記V_Lが単一ポリペプチド鎖中にある、本発明1009のEGFRvIII結合タンパク質。

[本発明1011]
以下を含む、本発明1010のEGFRvIII結合タンパク質：
単鎖Fvフラグメント（scFv）；
二量体scFv（di-scFv）；あるいは
抗体の定常領域、フラグメント結晶可能（Fc）領域、または重鎖定常ドメイン（C_H）2および／もしくはC_H3に連結している(i)および／または(ii)の少なくとも1つ。

[本発明1012]
二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE）である、本発明1001～1011のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質。

[本発明1013]
前記V_LおよびV_Hが別個のポリペプチド鎖中に存在する、本発明1009のEGFRvIII結合タンパク質。

[本発明1014]
以下を含む、本発明1013のEGFRvIII結合タンパク質：

ダイアボディ；
トリアボディ；
テトラボディ；
Fab；
F(ab')2；
Fv；あるいは
抗体の定常領域、Fc領域、またはC_H2および／もしくはC_H3に連結している(i)～(vi)の少なくとも1つ。

[本発明1015]
Fc領域を含む、本発明1001～1014のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質。

[本発明1016]
抗体である、本発明1015のEGFRvIII結合タンパク質。

[本発明1017]
別の化合物にコンジュゲートしている、本発明1001～1016のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質。

[本発明1018]
本発明1001～1017のいずれかのタンパク質および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

[本発明1019]
本発明1001～1017のいずれかの抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、キメラ抗原受容体（CAR）。

[本発明1020]
前記細胞内ドメインが一次シグナル伝達ドメインおよび共刺激ドメインを含む、本発明1019のCAR。

[本発明1021]
前記一次シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、共通FcRガンマ（FCER1G）、FcRベータ（Fcイプシロンrib）、CD79a、CD79b、FcガンマRIIa、DAP10、またはDAP12の一次シグナル伝達ドメインを含む、本発明1020のCAR。

[本発明1022]
前記一次シグナル伝達ドメインがCD3ゼータの一次シグナル伝達ドメインである、本発明1021のCAR。

[本発明1023]
前記共刺激ドメインが、CD28、4-1BB（CD137）、OX40、CD27、CD30、CD40、CD134、PD-1、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1（LFA-1）、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83と特異的に結合するリガンド、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM（LIGHTR）、SLAMF7、NKp80（KLRFl）、CD160、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、VLAl、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TRANCE/RANKL、DNAM1（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（Tactile）、CEACAM1、CRTAM、Ly9（CD229）、CD160（BY55）、PSGL1、CD100（SEMA4D）、CD69、SLAMF6（NTB-A、Ly108）、SLAM（SLAMF1、CD150、IPO-3）、BLAME（SLAMF8）、SELPLG（CD162）、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、またはTNFR2の共刺激ドメインを含む、本発明1020～1022のいずれかのCAR。

[本発明1024]
前記共刺激ドメインがCD28の共刺激ドメインである、本発明1023のCAR。

[本発明1025]

前記膜貫通ドメインが、CD28、CD3イプシロン、CD3ゼータ、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1（CD11a、CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD40、BAFFR、HVEM（LIGHTR）、SLAMF7、NKp80（KLRF1）、CD160、CD19、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Ra、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGBl、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、DNAMl（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（Tactile）、CEACAM1、CRT AM、Ly9（CD229）、CD160（BY55）、PSGLl、CDIOO（SEMA4D）、SLAMF6（NTB-A、Lyl08）、SLAM（SLAMF1、CD150、IPO-3）、BLAME（SLAMF8）、SELPLG（CD162）、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、NKG2C、もしくはTNFR2の膜貫通ドメイン、またはT細胞受容体のアルファ、ベータ、もしくはゼータ鎖を含む、本発明1019～1024のいずれかのCAR。

[本発明1026]

前記膜貫通ドメインがCD28の膜貫通ドメインである、本発明1025のCAR。

[本発明1027]

前記抗原結合ドメインがヒンジ領域によって前記膜貫通ドメインに結合している、本発明1019～1026のいずれかのCAR。

[本発明1028]

前記ヒンジ領域が、CD8のヒンジ、IgGのヒンジ、IgDのヒンジ、CD28のヒンジ、KIR2DS2のヒンジ、またはグリシン－セリンリンカーを含む、本発明1027のCAR。

[本発明1029]

SEQ ID NO:25またはSEQ ID NO:26に記載される配列と少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%同一の、または100%同一のアミノ酸配列を含む、本発明1019～1028のいずれかのCAR。

[本発明1030]

本発明1001～1017のいずれかの結合タンパク質または本発明1019～1029のいずれかのCARをコードする、核酸。

[本発明1031]

ヒト細胞での発現のためにコドン最適化されているヌクレオチド配列を含む、本発明1030の核酸。

[本発明1032]

SEQ ID NO:29、30、31、32、33、または34で提供される配列のいずれか1つまたは複数と少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%同一の、または100%同一のヌクレオチド配列を含む、本発明1030または1031の核酸。

[本発明1033]

本発明1030～1032のいずれかの核酸を含む、ベクター。

[本発明1034]

DNAベクター、RNAベクター、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスもしくはアデノ随伴ウイルスベクター、またはレトロウイルスベクターである、本発明1033のベクター。

[本発明1035]

本発明1001～1017のいずれかの結合タンパク質、本発明1019～1029のいずれかのCAR、本発明1030～1032のいずれかの核酸、または本発明1033もしくは1034のベクターを含む、細胞。

[本発明1036]

免疫エフェクター細胞である、本発明1035の細胞。

[本発明1037]

前記免疫エフェクター細胞がT細胞またはNK細胞である、本発明1036の細胞。
[本発明1038]
前記免疫エフェクター細胞がCD8+ T細胞である、本発明1037の細胞。
[本発明1039]
ヒト細胞である、本発明1034～1038のいずれかの細胞。
[本発明1040]
本発明1030～1032のいずれかの核酸、本発明1033もしくは1034のベクター、または本発明1035～1039のいずれかの細胞、および薬学的に許容される担体を含む、組成物。
[本発明1041]
CARが発現するような条件下で、本発明1030～1032のいずれかの核酸または本発明1033もしくは1034のベクターを細胞に導入する工程を含む、CAR発現細胞を作製する方法。
[本発明1042]
EGFRvIIIの発現に関連するがんを有する対象を処置する方法であって、本発明1001～1017のいずれかの結合タンパク質、本発明1018もしくは1040の組成物、または本発明1034～1038のいずれかの細胞を該対象に投与する工程を含む、方法。
[本発明1043]
EGFRvIIIの発現に関連する前記がんが、グリオーマ、髄芽腫、乳がん、卵巣がん、結腸がん、肺がん、または前立腺がんである、本発明1042の方法。
[本発明1044]
EGFRvIIIの発現に関連するがんの処置における使用のための、本発明1001～1017のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質、本発明1018もしくは1040の組成物、または本発明1035～1039のいずれかの細胞。
[本発明1045]
EGFRvIIIの発現に関連するがんの処置のための医薬の製造における、本発明1001～1017のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質、本発明1018もしくは1040の組成物、または本発明1035～1039のいずれかの細胞の使用。
[本発明1046]
EGFRの過剰発現に関連するがんを有する対象を処置する方法であって、本発明1001～1017のいずれかの結合タンパク質、本発明1018もしくは1040の組成物、または本発明1035～1039のいずれかの細胞を該対象に投与する工程を含む、方法。
[本発明1047]
EGFRの過剰発現に関連する前記がんが、グリオーマ、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、乳がん、胃がん、腎臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、腺がん、膀胱がん、または頭頸部がんである、本発明1046の方法。
[本発明1048]
EGFRの過剰発現に関連するがんの処置における使用のための、本発明1001～1017のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質、本発明1018もしくは1040の組成物、または本発明1035～1039のいずれかの細胞。
[本発明1049]
EGFRの過剰発現に関連するがんの処置のための医薬の製造における、本発明1001～1017のいずれかのEGFRvIII結合タンパク質、本発明1018もしくは1040の組成物、または本発明1035～1039のいずれかの細胞の使用。
[本発明1050]
EGFRvIIIを発現する細胞を検出する方法であって、本発明1001～1017のいずれかの結合タンパク質を該細胞を含む試料と接触させ、該結合タンパク質とEGFRvIIIの間の結合を検出する工程を含む、方法。
[本発明1051]
以下の工程を含む、EGFRvIIIの発現に関連するがんを有すると対象を診断する方法：

(a)細胞を含む試料を該対象から得る工程；
(b)該試料を本発明1001～1017のいずれかの結合タンパク質と接触させ、該結合タンパク質とEGFRvIIIの間の結合を検出することによって、該細胞がEGFRvIIIを発現するかどうかを決定する工程；および
(c)工程(b)で結合が検出された場合に、EGFRvIIIの発現に関連する該がんを有すると該対象を診断する工程。

[本発明1052]
EGFRを過剰発現する細胞を検出する方法であって、本発明1001～1017のいずれかの結合タンパク質を該細胞を含む試料と接触させ、該結合タンパク質とEGFRの間の結合を検出する工程を含む、方法。

[本発明1053]
以下の工程を含む、EGFRの過剰発現に関連するがんを有すると対象を診断する方法：
(a)細胞を含む試料を該対象から得る工程；
(b)該試料を本発明1001～1017のいずれかの結合タンパク質と接触させ、該結合タンパク質とEGFRの間の結合を検出することによって、該細胞がEGFRを過剰発現するかどうかを決定する工程；および
(c)工程(b)で結合が検出された場合に、EGFRの過剰発現に関連する該がんを有すると該対象を診断する工程。

[本発明1054]
本発明1019～1029のいずれかのCARを含む免疫エフェクター細胞を活性化する方法であって、該免疫エフェクター細胞をEGFRvIIIと接触させる工程を含む、方法。

[本発明1055]
前記免疫エフェクター細胞を前記対象に投与する工程をさらに含む、本発明1054の方法。

[本発明1056]
前記免疫エフェクター細胞をインビトロでEGFRvIIIと接触させる、本発明1054の方法。

[本発明1057]
個々にまたは集団的に、本明細書に開示されるかまたは本出願の明細書に示される、前記工程、特色、整数、組成物、および／または化合物、ならびに前記工程または特色の2つ以上の任意のおよびすべての組み合わせ。