

【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3部門第2区分

【発行日】令和1年6月6日(2019.6.6)

【公表番号】特表2018-519356(P2018-519356A)

【公表日】平成30年7月19日(2018.7.19)

【年通号数】公開・登録公報2018-027

【出願番号】特願2018-506815(P2018-506815)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/20	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)
A 6 1 K	31/165	(2006.01)
A 6 1 K	31/19	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	7/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/54	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 0 7 K	14/435	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/22	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	14/705	
C 1 2 N	15/12	Z N A
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	35/17	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K	31/165	
A 6 1 K	31/19	
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	7/00	
C 0 7 K	14/54	
C 0 7 K	14/725	
C 0 7 K	14/435	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/22	

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月23日(2019.4.23)

【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】

1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインおよび細胞外抗原結合ドメインを含むキメラ抗原受容体(CAR)であって、前記細胞外抗原結合ドメインは、カッパ骨髓腫抗原(KMA)を特異的に認識する、キメラ抗原受容体(CAR)。

【請求項2】

前記1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインは、1つ以上の共刺激エンドドメインを含む、請求項1に記載のCAR。

【請求項3】

前記1つ以上の共刺激エンドドメインは、CD28ドメイン、CD3ドメイン、4-1BBドメイン、OX-40ドメインまたはそれらの組み合わせの1つ以上である、請求項2に記載のCAR。

【請求項4】

前記細胞外結合ドメインは、KMAを特異的に認識する一本鎖可変断片(scFv)を含む、請求項1～3のいずれかに記載のCAR。

【請求項5】

前記scFvは、Kappaモノクローナル抗体(KappaMab)に由来する相補性決定領域(CDR)を含み、前記KappaMab CDRは、配列番号3～8を含む、請求項4に記載のCAR。

【請求項6】

前記scFvは、KappaMabからのVL鎖およびVH鎖を含み、前記VL鎖は、配列番号2を含み、前記VH鎖は、配列番号1を含む、請求項4に記載のCAR。

【請求項7】

前記KappaMabからの前記VL鎖および前記VH鎖は、グリシン-セリンリンカーを介して結合しており、前記グリシン-セリンリンカーは、(Gly₄Ser)₃を含む15アミノ酸リンカーである、請求項6に記載のCAR。

【請求項8】

前記scFvは、スペーサーを介して前記1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインに結合しており、前記スペーサーは、免疫グロブリン定常領域またはCD8鎖である、請求項4～7のいずれか一項に記載のCAR。

【請求項9】

前記免疫グロブリン定常領域は、IgGヒンジドメイン、IgGCH2ドメインおよびIgGCH3ドメインの1つ以上を含む、請求項8に記載のCAR。

【請求項10】

前記スペーサーは、グリシン-セリンリンinkerを介して前記scFVに結合しており、前記グリシン-セリンリンinkerは、(Gly₄Ser)₃を含む15アミノ酸リンinkerである、請求項8～9のいずれか一項に記載のCAR。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか一項に記載のCARを発現するように操作された、遺伝子改変T細胞。

【請求項12】

1つ以上の追加の生体分子と、任意選択で選択可能マーカーとを発現するようにさらに

操作された、請求項11に記載の遺伝子改変T細胞であって、前記1つ以上の追加の生体分子は、IL-12、肝細胞成長因子(HGF)結合タンパク質、ガレクチン-3C(GAL3C)またはSANT7の1つ以上を含む、遺伝子改変T細胞。

【請求項13】

対象におけるカッパ骨髓腫抗原(KMA)発現悪性腫瘍を処置するための医薬の製造における、1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインおよび細胞外抗原結合ドメインを発現するように操作された遺伝子改変T細胞の使用であって、前記細胞外抗原結合ドメインは、KMAを特異的に認識する、使用。

【請求項14】

前記医薬が、1つ以上の薬学的に活性な薬剤と共に提供され、前記1つ以上の薬学的に活性な薬剤は、1つ以上の化学療法剤、免疫調節薬またはヒストン脱アセチル化酵素阻害薬を含む、請求項13に記載の使用。

【請求項15】

前記遺伝子改変T細胞は、前記対象に由来する、請求項13または14に記載の使用。

【請求項16】

前記KMA発現悪性腫瘍は、多発性骨髓腫、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、またはアミロイドーシスである、請求項13～15のいずれか一項に記載の使用。

【請求項17】

対象におけるカッパ骨髓腫抗原(KMA)発現悪性腫瘍を処置するための、1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインおよび細胞外抗原結合ドメインを発現するように操作された遺伝子改変T細胞を含む組成物であって、前記細胞外抗原結合ドメインは、KMAを特異的に認識する、組成物。

【請求項18】

前記組成物は、1つ以上の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、前記1つ以上の薬学的に活性な薬剤は、1つ以上の化学療法剤、免疫調節薬またはヒストン脱アセチル化酵素阻害薬を含む、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記遺伝子改変T細胞は、前記対象に由来する、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項20】

前記KMA発現悪性腫瘍は、多発性骨髓腫、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、またはアミロイドーシスである、請求項17～19のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本発明の上記で特徴付けられたこれらの態様、および他の態様は、いくつかの解説された実践および応用において例示されるが、そのいくつかが図に示され、続く特許請求の範囲のセクションにおいて特徴付けられる。しかしながら、上記概要は、本発明のそれぞれの解説された実施形態または全ての実践を説明することを意図しない。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインおよび細胞外抗原結合ドメインを含むキメラ抗原受容体(CAR)であって、前記細胞外抗原結合ドメインは、カッパ骨髓腫抗原(KMA)を特異的に認識する、キメラ抗原受容体(CAR)。

(項目2)

前記1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインは、1つ以上の共刺激エンドドメインを含む、項目1に記載のCAR。

(項目3)

前記1つ以上の共刺激エンドドメインは、CD28ドメイン、CD3ドメイン、4-1BBドメインもしくはOX-40ドメインまたはそれらの組み合わせの1つ以上である、項目2に記載のCAR。

(項目4)

前記共刺激エンドドメインは、CD3ドメインおよびCD28ドメインである、項目3に記載のCAR。

(項目5)

前記共刺激エンドドメインは、CD3ドメインおよびOX-40ドメインである、項目3に記載のCAR。

(項目6)

OX-40ドメインをさらに含む、項目4に記載のCAR。

(項目7)

前記共刺激エンドドメインは、CD3ドメインおよび4-1BBドメインである、項目3に記載のCAR。

(項目8)

4-1BBドメインをさらに含む、項目4に記載のCAR。

(項目9)

OX-40ドメインをさらに含む、項目7に記載のCAR。

(項目10)

前記細胞外結合ドメインは、KMAを特異的に認識する一本鎖可変断片(scfv)を含む、項目1に記載のCAR。

(項目11)

前記scfvは、KappaMabモノクローナル抗体に由来する相補性決定領域(CDR)を含み、前記KappaMabCDRは、配列番号3~8を含む、項目10に記載のCAR。

(項目12)

前記scfvは、KappaMabからのVL鎖およびVH鎖を含み、前記VL鎖は、配列番号2を含み、VH鎖は、配列番号1を含む、項目10に記載のCAR。

(項目13)

KappaMabからの前記VL鎖およびVH鎖は、グリシン-セリンリンカーを介して結合している、項目11に記載のCAR。

(項目14)

前記グリシン-セリンリンカーは、15~20アミノ酸リンカーである、項目13に記載のCAR。

(項目15)

前記15アミノ酸リンカーは、(Gly₄Ser)₃を含む、項目14に記載のCAR。

(項目16)

前記scfvは、スペーサーを介して前記1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインに結合している、項目10に記載のCAR。

(項目17)

前記スペーサーは、免疫グロブリン定常領域またはCD8鎖である、項目16に記載のCAR。

(項目18)

前記免疫グロブリン定常領域は、IgGヒンジドメイン、IgGCH2ドメインおよびIgGCH3ドメインの1つ以上を含む、項目17に記載のCAR。

(項目19)

前記免疫グロブリン定常領域は、免疫グロブリンヒンジドメインを含む、項目18に記載のCAR。

(項目20)

前記免疫グロブリン定常領域は、IgG CH3ドメインをさらに含む、項目19に記載のCAR。

(項目21)

前記免疫グロブリン定常領域は、IgG CH2ドメインをさらに含む、項目19または20に記載のCAR。

(項目22)

前記スペーサーは、グリシン-セリンリンカーを介して前記scFVに結合している、項目17~21のいずれか一項に記載のCAR。

(項目23)

前記グリシン-セリンリンカーは、15~20アミノ酸リンカーである、項目22に記載のCAR。

(項目24)

前記15アミノ酸リンカーは、(Gly₄Ser)₃を含む、項目23に記載のCAR。

(項目25)

項目1~24のいずれか一項に記載のCARを発現するように操作された、遺伝子改変T細胞。

(項目26)

1つ以上の追加の生体分子を発現するようにさらに操作された、項目25に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目27)

前記1つ以上の追加の生体分子は、IL-12、GAL3CまたはSANT7の1つ以上を含む、項目26に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目28)

前記1つ以上の追加の生体分子は、IL-12であり、前記IL-12は、柔軟性リンカーにより繋がった1つのIL-12 p35サブユニットおよび1つのIL-12 p40サブユニットを含む一本鎖ポリペプチドにより発現される、項目26に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目29)

前記柔軟性リンカーは、(Gly₄Ser)₃リンカーである、項目28に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目30)

柔軟性リンカーにより繋がった1つのIL-12 p35サブユニットおよび1つのIL-12 p40サブユニットを含む前記一本鎖ポリペプチドは、生物活性p70 IL-12ヘテロ二量体を形成する、項目29に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目31)

IL-12および選択可能マーカーを発現するように操作された、項目26に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目32)

SANT-7を発現するように操作された、項目26に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目33)

SANT-7および選択可能マーカーを発現するように操作された、項目26に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目34)

SANT7を発現するようにさらに操作された、項目31に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目35)

G A L 3 C を発現するように操作された、項目 2 6 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 3 6)

G A L 3 C および選択可能マーカーを発現するように操作された、項目 2 6 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 3 7)

G A L 3 C を発現するようにさらに操作された、項目 3 1 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 3 8)

G A L 3 C および S A N T 7 を発現するようにさらに操作された、項目 3 1 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 3 9)

G A L 3 C を発現するようにさらに操作された、項目 3 3 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 4 0)

遺伝子改変 T 細胞を生成するための方法であって、1 つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインおよび細胞外抗原結合ドメインを含む C A R をコードする発現ベクターを T 細胞に導入することを含み、前記細胞外抗原結合ドメインは、カッパ骨髓腫抗原 (K M A) を特異的に認識する方法。

(項目 4 1)

前記発現ベクターは、転位ベクター発現系である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記発現ベクターは、 P i g g y B a c トランスポゾン発現系である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記導入することは、エレクトロポレーションを含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記 1 つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインは、1 つ以上の共刺激エンドドメインを含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記 1 つ以上の共刺激エンドドメインは、 C D 2 8 ドメイン、 C D 3 ドメイン、 4 - 1 B B ドメインもしくは O X - 4 0 ドメインまたはそれらの組み合わせの 1 つ以上である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記共刺激エンドドメインは、 C D 3 ドメインおよび C D 2 8 ドメインである、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記共刺激エンドドメインは、 C D 3 ドメインおよび O X - 4 0 ドメインである、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記 C A R は、 O X - 4 0 ドメインをさらに含む、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記共刺激エンドドメインは、 C D 3 ドメインおよび 4 - 1 B B ドメインである、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記 C A R は、 4 - 1 B B ドメインをさらに含む、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記 C A R は、 O X - 4 0 ドメインをさらに含む、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記細胞外結合ドメインは、 K M A を特異的に認識する s c F v を含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記 s c F v は、 K a p p a M a b モノクローナル抗体に由来する相補性決定領域 (C

D R) を含み、前記 C D R は、配列番号 3 ~ 8 を含む、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記 s c F v は、KappaMab モノクローナル抗体の V L 鎖および V H 鎖を含み、前記 V L 鎖は、配列番号 2 を含み、前記 V H 鎖は、配列番号 1 を含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記 V L C D R および V H C D R は、グリシン - セリンリンカーを介して結合している、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記グリシン - セリンリンカーは、15 ~ 20 アミノ酸リンカーである、項目 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記 15 アミノ酸リンカーは、(Gly₄Ser)₃ を含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記 s c F v は、スペーサーを介して前記 1 つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインに結合している、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記スペーサーは、免疫グロブリン定常領域または C D 8 鎖である、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記免疫グロブリン定常領域は、IgG ヒンジドメイン、IgG C H 2 ドメインおよび IgG C H 3 ドメインの 1 つ以上を含む、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記免疫グロブリン定常領域は、免疫グロブリンヒンジドメインを含む、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記免疫グロブリン定常領域は、IgG C H 3 ドメインをさらに含む、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記免疫グロブリン定常領域は、IgG C H 2 ドメインをさらに含む、項目 6 1 または 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記スペーサーは、グリシン - セリンリンカーを介して前記 s c F v に結合している、項目 5 9 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の C A R 。

(項目 6 5)

前記グリシン - セリンリンカーは、15 ~ 20 アミノ酸リンカーである、項目 2 2 に記載の C A R 。

(項目 6 6)

前記 15 アミノ酸リンカーは、(Gly₄Ser)₃ を含む、項目 2 3 に記載の C A R 。

(項目 6 7)

1 つ以上の追加の生体分子を発現することができる 1 つ以上の追加の発現ベクターを導入することをさらに含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記 1 つ以上の追加の生体分子は、I L - 1 2 、G A L 3 C または S A N T 7 の 1 つ以上を含む、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記 1 つ以上の追加の生体分子は、I L - 1 2 であり、前記 I L - 1 2 は、柔軟性リンカーにより繋がった I L - 1 2 p 3 5 サブユニットおよび I L - 1 2 p 4 0 サブユニットを含む一本鎖コンストラクトにより発現される、項目 6 8 に記載の方法。

(項目70)

前記柔軟性リンカーは、(G₄S)₃リンカーである、項目69に記載の方法。

(項目71)

柔軟性リンカーにより繋がったIL-12 p35サブユニットおよびIL-12 p40サブユニットを含む前記一本鎖コンストラクトは、生物活性p70 IL-12ヘテロ二量体を形成する、項目70に記載の方法。

(項目72)

1つ以上の追加の生物学的作用物質は、選択可能マーカーをさらにコードするコンストラクトを介して発現される、項目67に記載の方法。

(項目73)

前記コンストラクトは、IL-12および選択可能マーカーをコードし、前記選択可能マーカーおよびIL-12のコード配列は、2Aリボソームスキップをコードする配列により繋がっている、項目72に記載の方法。

(項目74)

前記コンストラクトは、SANT7および選択可能マーカーをコードし、前記選択可能マーカーおよびSANT7のコード配列は、2Aリボソームスキップをコードする配列により繋がっている、項目72に記載の方法。

(項目75)

前記コンストラクトは、GAL3Cおよび選択可能マーカーをコードし、前記選択可能マーカーおよびGAL3Cのコード配列は、リボソームスキップをコードする配列により繋がっている、項目72に記載の方法。

(項目76)

前記コンストラクトは、GAL3Cをさらにコードし、GAL3Cのコード配列は、追加の2Aリボソームスキップを介して、コンストラクト内のSANT7のコード配列に繋がっている、項目74に記載の方法。

(項目77)

前記コンストラクトは、SANT7をさらにコードし、SANT7のコード配列は、2Aリボソームスキップの追加のコード配列を介して、コンストラクト内のIL-12のコード配列に繋がっている、項目73に記載の方法。

(項目78)

前記コンストラクトは、GAL3Cをさらにコードし、GAL3Cのコード配列は、2Aリボソームスキップの追加のコード配列を介して、コンストラクト内のIL-12のコード配列に繋がっている、項目73に記載の方法。

(項目79)

前記コンストラクトは、SANT7をさらにコードし、IL-12、SANT7、GAL3Cおよび前記選択可能マーカーのそれぞれのコード配列は、2Aリボソームスキップを介して繋がっている、項目78に記載の方法。

(項目80)

それを必要とする対象におけるKMA発現悪性腫瘍を処置する方法であって、1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインおよび細胞外抗原結合ドメインを発現するように操作された遺伝子改変T細胞を投与することを含み、前記細胞外抗原結合ドメインは、カッパ骨髄腫抗原(KMA)を特異的に認識する方法。

(項目81)

前記KMA発現悪性腫瘍は、多発性骨髄腫、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、またはアミロイドーシスである、項目80に記載の方法。

(項目82)

前記1つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインは、1つ以上の共刺激エンドドメインを含む、項目80に記載の方法。

(項目83)

前記 1 つ以上の共刺激エンドドメインは、 C D 2 8 ドメイン、 C D 3 ドメイン、 4 - 1 B B ドメインもしくは O X - 4 0 ドメインまたはそれらの組み合わせの 1 つ以上である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記共刺激エンドドメインは、 C D 3 ドメインおよび C D 2 8 ドメインである、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記共刺激エンドドメインは、 C D 3 ドメインおよび O X - 4 0 ドメインである、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 6)

前記細胞内シグナル伝達ドメインは、 O X - 4 0 ドメインをさらに含む、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記共刺激エンドドメインは、 C D 3 ドメインおよび 4 1 - B B ドメインである、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 8)

4 1 - B B ドメインをさらに含む、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記細胞外結合ドメインは、 K M A を特異的に認識する s c F v を含む、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記 s c F v は、 K M A を認識し、 K a p p a M a b モノクローナル抗体に由来する相補性決定領域 (C D R) を含み、前記 C D R は、配列番号 3 ~ 8 を含む、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記 s c F v は、 K a p p a M a b モノクローナル抗体の V L 鎖および V H 鎖を含み、前記 V L 鎖は、配列番号 2 を含み、前記 V H 鎖は、配列番号 1 を含む、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記配列番号 2 の V L および配列番号 1 の V H は、グリシン - セリンリンカーを介して結合している、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記グリシン - セリンリンカーは、 1 5 ~ 2 0 アミノ酸リンカーである、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記 1 5 アミノ酸リンカーは、 (G l y 4 S e r) 3 を含む、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記 s c F v は、スペーサーを介して前記 1 つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインに結合している、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記スペーサーは、免疫グロブリン定常領域または C D 8 鎖である、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記免疫グロブリン定常領域は、 I g G ヒンジドメイン、および I g G C H 2 ドメイン、および I g G C H 3 ドメインの 1 つ以上を含む、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 9 8)

前記免疫グロブリン定常領域は、免疫グロブリンヒンジドメインを含む、項目 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記免疫グロブリン定常領域は、 I g G C H 3 ドメインをさらに含む、項目 9 8 に記

載の方法。

(項目100)

前記免疫グロブリン定常領域は、IgG CH2ドメインをさらに含む、項目98または99に記載の方法。

(項目101)

前記スペーサーは、グリシン-セリンリンカーを介して前記scFVに結合している、項目96～100のいずれか一項に記載のCAR。

(項目102)

前記グリシン-セリンリンカーは、15～20アミノ酸リンカーである、項目101に記載のCAR。

(項目103)

前記15アミノ酸リンカーは、(Gly₄Ser)₃を含む、項目102に記載のCAR。

(項目104)

前記遺伝子改変T細胞は、1つ以上の追加の生体分子を発現するようにさらに操作された、項目80に記載の方法。

(項目105)

前記1つ以上の追加の生体分子は、IL-12、GAL3CまたはSANT7の1つ以上を含む、項目104に記載の方法。

(項目106)

前記1つ以上の追加の生体分子は、IL-12であり、前記IL-12は、柔軟性リンカーにより繋がったIL-12 p35サブユニットおよびIL-12 p40サブユニットを含む一本鎖ポリペプチドとして発現される、項目104に記載の方法。

(項目107)

前記柔軟性リンカーは、(G₄S)₃リンカーである、項目106に記載の方法。

(項目108)

柔軟性リンカーにより繋がったIL-12 p35サブユニットおよびIL-12 p40サブユニットを含む前記一本鎖ポリペプチドは、生物活性p70 IL-12ヘテロ二量体を形成する、項目106に記載の方法。

(項目109)

前記CAR T細胞は、IL-12および選択可能マーカーを発現するように操作された、項目105に記載の方法。

(項目110)

前記CAR T細胞は、SANT7および選択可能マーカーを発現するように操作された、項目104に記載の方法。

(項目111)

前記CAR T細胞は、GAL3Cおよび選択可能マーカーを発現するように操作された、項目104に記載の方法。

(項目112)

前記CAR T細胞は、SANT7、IL-12および選択可能マーカーを発現するように操作された、項目104に記載の方法。

(項目113)

前記CAR T細胞は、SANT7、GAL3Cおよび選択可能マーカーを発現するように操作された、項目104に記載の方法。

(項目114)

前記CAR T細胞は、IL-12、GAL3Cおよび選択可能マーカーを発現するように操作された、項目104に記載の方法。

(項目115)

前記CAR T細胞は、IL-12、GAL3C、SANT7および選択可能マーカーを発現するように操作された、項目104に記載の方法。

(項目 116)

1つ以上の追加の生物学的または薬学的に活性な薬剤を投与することをさらに含む、項目80に記載の方法。

(項目 117)

前記1つ以上の追加の生物学的に活性な薬剤は、IL-12、IL-6受容体拮抗薬またはSANT7を含む、項目116に記載の方法。

(項目 118)

前記追加の薬学的に活性な薬剤は、1つ以上の化学療法剤を含む、項目116に記載の方法。

(項目 119)

前記追加の薬学的に活性な薬剤は、免疫調節薬である、項目116に記載の方法。

(項目 120)

前記免疫調節薬は、サリドマイドまたはその類似体である、項目119に記載の方法。

(項目 121)

前記サリドマイド類似体は、アクチミド、レナリドミドまたはポマリドミドである、項目120に記載の方法。

(項目 122)

前記追加の薬学的に活性な薬剤は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬である、項目116に記載の方法。

(項目 123)

前記ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬は、パノビノstatt、ボリノstatt、トリコスタチンA、デブシペプチド、フェニル酪酸、バルプロ酸、ベリノstatt、LAQ824、エンチノstatt、C1944、またはモセチノstattである、項目122に記載の方法。

(項目 124)

前記1つ以上の追加の生物学的または薬学的に活性な薬剤は、遺伝子改変T細胞による処置の前、その間、またはその後に投与される、項目116に記載の方法。

(項目 125)

前記遺伝子改変T細胞は、静脈内投与される、項目80に記載の方法。

(項目 126)

前記遺伝子改変T細胞は、患者に由来する、項目80に記載の方法。

(項目 127)

前記遺伝子改変T細胞は、患者に由来するものではない、項目80に記載の方法。

(項目 128)

HGF結合タンパク質を発現するようにさらに操作された、項目26または27に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目 129)

前記HGF結合タンパク質は、HGF抗体またはその断片である、項目128に記載の遺伝子改変T細胞。

(項目 130)

前記1つ以上の追加の生体分子は、HGF結合タンパク質である、項目67または104に記載の方法。

(項目 131)

前記HGF結合タンパク質は、抗体またはその断片である、項目130に記載の方法。

(項目 132)

前記遺伝子改変T細胞は、幹細胞移植の前、その間またはその後に投与される、項目80に記載の方法。

(項目 133)

前記幹細胞移植は、同種幹細胞移植である、項目132に記載の方法。

(項目 134)

前記幹細胞移植は、同種異系幹細胞移植である、項目132に記載の方法。