

【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、カップパ骨髓腫抗原 (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 (Kappa Mab) に由来する相補性決定領域 (CDR) を含み、前記 Kappa Mab 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、Kappa Mab 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 Kappa Mab 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、IgG CH2 ドメインおよび IgG CH3 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 - セリンリンカーを介して前記 scFv に結合しており、前記グリシン - セリンリンカーは、(Gly₄Ser)₃ を含む 15 アミノ酸リンカーである、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 1 1 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、I L - 1 2、肝細胞成長因子 (H G F) 結合タンパク質、ガレクチン - 3 C (G A L 3 C) または S A N T 7 の 1 つ以上を含む、遺伝子改変 T 細胞。

【請求項 1 3】

対象におけるカップパ骨髄腫抗原 (K M A) 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、K M A を特異的に認識する、使用。

【請求項 1 4】

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 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記遺伝子改変 T 細胞は、前記対象に由来する、請求項 1 3 または 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

前記 K M A 発現悪性腫瘍は、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレー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 (D L B C L)、またはアミロイドーシスである、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 7】

対象におけるカップパ骨髄腫抗原 (K M A) 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、K M A を特異的に認識する、組成物。

【請求項 1 8】

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 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記遺伝子改変 T 細胞は、前記対象に由来する、請求項 1 7 または 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記 K M A 発現悪性腫瘍は、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレー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 (D L B C L)、またはアミロイドーシスである、請求項 1 7 ~ 1 9 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】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

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、そのいくつかは図に示され、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 (C A R) であって、前記細胞外抗原結合ドメインは、カップパ骨髄腫抗原 (K M A) を特異的に認識する、キメラ抗原受容体 (C A R) 。

(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 C A R。

(項目 3)

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 2 に記載の C A R。

(項目 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 3 に記載の C A R。

(項目 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 3 に記載の C A R。

(項目 6)

O X - 4 0 ドメインをさらに含む、項目 4 に記載の C A R。

(項目 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 3 に記載の C A R。

(項目 8)

4 - 1 B B ドメインをさらに含む、項目 4 に記載の C A R。

(項目 9)

O X - 4 0 ドメインをさらに含む、項目 7 に記載の C A R。

(項目 1 0)

前記細胞外結合ドメインは、K M A を特異的に認識する一本鎖可変断片 (s c F v) を含む、項目 1 に記載の C A R。

(項目 1 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に由来する相補性決定領域 (C D R) を含み、前記 K a p p a M a b C D R は、配列番号 3 ~ 8 を含む、項目 1 0 に記載の C A R。

(項目 1 2)

前記 s c F v は、K a p p a M a b からの 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、V H 鎖は、配列番号 1 を含む、項目 1 0 に記載の C A R。

(項目 1 3)

K a p p a M a b からの前記 V L 鎖および V H 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 1 1 に記載の C A R。

(項目 1 4)

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 1 3 に記載の C A R。

(項目 1 5)

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 1 4 に記載の C A R。

(項目 1 6)

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 1 0 に記載の C A R。

(項目 1 7)

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 1 6 に記載の C A R。

(項目 1 8)

前記免疫グロブリン定常領域は、I g G ヒンジドメイン、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 1 7 に記載の C A R。

(項目 1 9)

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 1 8 に記載の C A R。

(項目 2 0)

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 1 9 に記載の C A R。

(項目 2 1)

前記免疫グロブリン定常領域は、I g G C H 2 ドメインをさらに含む、項目 1 9 または 2 0 に記載の C A R。

(項目 2 2)

前記スパーサーは、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 1 7 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 2 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 2 2 に記載の C A R。

(項目 2 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 2 3 に記載の C A R。

(項目 2 5)

項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の C A R を発現するように操作された、遺伝子改変 T 細胞。

(項目 2 6)

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 2 5 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 2 7)

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 2 6 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 2 8)

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 1 つの I L - 1 2 p 3 5 サブユニットおよび 1 つの I L - 1 2 p 4 0 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 2 6 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 2 9)

前記柔軟性リンカーは、(G ₄ S)₃ リンカーである、項目 2 8 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 3 0)

柔軟性リンカーにより繋がった 1 つの I L - 1 2 p 3 5 サブユニットおよび 1 つの I L - 1 2 p 4 0 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 p 7 0 I L - 1 2 ヘテロ二量体を形成する、項目 2 9 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 3 1)

I L - 1 2 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 2)

S A N T - 7 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 3)

S A N T - 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 2 6 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 3 4)

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 5)

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、カップパ骨髓腫抗原 (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、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 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、(G l y₄ S e r)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、I g G ヒンジドメイン、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 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、I g G 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、I g G 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、(G l y₄ S e r)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 7 0)

前記柔軟性リンカーは、 $(G_4S)_3$ リンカーである、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

柔軟性リンカーにより繋がった IL - 1 2 p 3 5 サブユニットおよび IL - 1 2 p 4 0 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 p 7 0 IL - 1 2 ヘテロ二量体を形成する、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

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 6 7 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記コンストラクトは、IL - 1 2 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 - 1 2 のコード配列は、2 A 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 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

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、2 A 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 7 2 に記載の方法。

(項目 7 5)

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 7 2 に記載の方法。

(項目 7 6)

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 2 A 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 7 4 に記載の方法。

(項目 7 7)

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、2 A 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 - 1 2 のコード配列に繋がっている、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 8)

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、2 A 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 - 1 2 のコード配列に繋がっている、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記コンストラクトは、SANT7 をさらにコードし、IL - 1 2、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、2 A リボソームスキップを介して繋がっている、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

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 8 1)

前記 KMA 発現悪性腫瘍は、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレー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 8 0 に記載の方法。

(項目 8 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 8 0 に記載の方法。

(項目 8 3)

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) を含む、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 を含む、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、I g G C H 2 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)

前記スパーサーは、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96 ~ 100のいずれか一項に記載の C A R。

(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 C A R。

(項目103)

前記15アミノ酸リンカーは、(G l y ₄ S e r) ₃ を含む、項目102に記載の C A R。

(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、I L - 12、G A L 3 C または S A N T 7 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、I L - 12であり、前記I L - 12は、柔軟性リンカーにより繋がったI L - 12 p 35サブユニットおよびI L - 12 p 40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、(G ₄ S) 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I L - 12 p 35サブユニットおよびI L - 12 p 40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p 70 I L - 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C A R T細胞は、I L - 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C A R T細胞は、S A N T 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104に記載の方法。

(項目111)

前記C A R T細胞は、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104に記載の方法。

(項目112)

前記C A R T細胞は、S A N T 7、I L - 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C A R T細胞は、S A N T 7、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104に記載の方法。

(項目114)

前記C A R T細胞は、I L - 12、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104に記載の方法。

(項目115)

前記C A R T細胞は、I L - 12、G A L 3 C、S A N T 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104に記載の方法。

(項目 1 1 6)

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 8 0 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記 1 つ以上の追加の生物学的に活性な薬剤は、I L - 1 2、I L - 6 受容体拮抗薬または S A N T 7 を含む、項目 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

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 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 1 9)

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 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 2 0)

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 1 1 9 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

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ボマリドミドである、項目 1 2 0 に記載の方法。

(項目 1 2 2)

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 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬は、パノビノスタット、ポリノスタット、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、ペリノスタット、L A Q 8 2 4、エンチノスタット、C I 9 4 4、またはモセチノスタットである、項目 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

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 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記遺伝子改変 T 細胞は、静脈内投与される、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記遺伝子改変 T 細胞は、患者に由来する、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 1 2 7)

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 8 0 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

H G F 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 2 6 または 2 7 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 1 2 9)

前記 H G F 結合タンパク質は、H G F 抗体またはその断片である、項目 1 2 8 に記載の遺伝子改変 T 細胞。

(項目 1 3 0)

前記 1 つ以上の追加の生体分子は、H G F 結合タンパク質である、項目 6 7 または 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記 H G F 結合タンパク質は、抗体またはその断片である、項目 1 3 0 に記載の方法。

(項目 1 3 2)

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 8 0 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

前記幹細胞移植は、同種幹細胞移植である、項目 1 3 2 に記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記幹細胞移植は、同種異系幹細胞移植である、項目 1 3 2 に記載の方法。