

【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 2 年 11 月 19 日 (2020.11.19)

【公表番号】特表 2019-537433 (P2019-537433A)

【公表日】令和 1 年 12 月 26 日 (2019.12.26)

【年通号数】公開・登録公報 2019-052

【出願番号】特願 2019-518560 (P2019-518560)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 35/17

【手続補正書】

【提出日】令和2年10月5日(2020.10.5)

【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】

キメラ抗原受容体(CAR)をコードする単離核酸分子であって、前記CARは、CD20結合ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとを含み、前記CD20結合ドメインは、表1又は表3の任意のCD20結合ドメインの軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、軽鎖相補性決定領域2(LCDR2)、及び軽鎖相補性決定領域3(LCDR3)の1つ以上と、表1又は表2の任意のCD20結合ドメインの重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、重鎖相補性決定領域2(HCDR2)、及び重鎖相補性決定領域3(HCDR3)の1つ以上とを含む、単離核酸分子。

【請求項2】

(i) 前記CARは、表1又は表3に係るLCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む、

(ii) 前記CARは、表1又は表2に係るHCDR1、HCDR2、及びHCDR3を含む、

(iii) 前記CARは、表1又は表3に係るLCDR1、LCDR2、及びLCDR3と、表1又は表2に係るHCDR1、HCDR2、及びHCDR3とを含む、

(iv) 前記LCDR1、LCDR2、及びLCDR3は、それぞれ以下のa)~p) :

- (a) 配列番号147、148、及び149 ;
- (b) 配列番号228、229、及び230 ;
- (c) 配列番号66、67、及び68 ;
- (d) 配列番号93、94、及び95 ;
- (e) 配列番号120、121、及び122 ;
- (f) 配列番号12、13、及び14 ;
- (g) 配列番号174、175、及び176 ;
- (h) 配列番号201、202、及び203 ;
- (i) 配列番号39、40、及び41 ;
- (j) 配列番号255、256、及び257 ;
- (k) 配列番号282、283、及び284 ;
- (l) 配列番号309、310、及び311 ;
- (m) 配列番号336、337、及び338 ;
- (n) 配列番号363、364、及び365 ;
- (o) 配列番号390、391、及び392 ; 及び
- (p) 配列番号417、418、及び419

から選択される、

(v) 前記HCDR1、HCDR2、又はHCDR3は、それぞれ以下のa)~p) :

- (a) 配列番号136、137、及び138 ;
- (b) 配列番号217、218、及び219 ;
- (c) 配列番号55、56、及び57 ;
- (d) 配列番号82、83、及び84 ;
- (e) 配列番号109、110、及び111 ;

- (f) 配列番号 1、2、及び 3；
- (g) 配列番号 1 6 3、1 6 4、及び 1 6 5；
- (h) 配列番号 1 9 0、1 9 1、及び 1 9 2；
- (i) 配列番号 2 8、2 9、及び 3 0；
- (j) 配列番号 2 4 4、2 4 5、及び 2 4 6；
- (k) 配列番号 2 7 1、2 7 2、及び 2 7 3；
- (l) 配列番号 2 9 8、2 9 9、及び 3 0 0；
- (m) 配列番号 3 2 5、3 2 6、及び 3 2 7；
- (n) 配列番号 3 5 2、3 5 3、及び 3 5 4；
- (o) 配列番号 3 7 9、3 8 0、及び 3 8 1；及び
- (p) 配列番号 4 0 6、4 0 7、及び 4 0 8

から選択される、または

(v i) 前記 L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3、H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3 のコードされるアミノ酸配列は、それぞれ以下の a) ~ p)：

- (a) 配列番号 1 4 7、1 4 8、1 4 9、1 3 6、1 3 7、及び 1 3 8；
- (b) 配列番号 2 2 8、2 2 9、2 3 0、2 1 7、2 1 8、及び 2 1 9；
- (c) 配列番号 6 6、6 7、6 8、5 5、5 6、及び 5 7；
- (d) 配列番号 9 3、9 4、9 5、8 2、8 3、及び 8 4；
- (e) 配列番号 1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 0 9、1 1 0、及び 1 1 1；
- (f) 配列番号 1 2、1 3、1 4、1、2、及び 3；
- (g) 配列番号 1 7 4、1 7 5、1 7 6、1 6 3、1 6 4、及び 1 6 5；
- (h) 配列番号 2 0 1、2 0 2、2 0 3、1 9 0、1 9 1、及び 1 9 2；
- (i) 配列番号 3 9、4 0、4 1、2 8、2 9、及び 3 0；
- (j) 配列番号 2 5 5、2 5 6、2 5 7、2 4 4、2 4 5、及び 2 4 6；
- (k) 配列番号 2 8 2、2 8 3、2 8 4、2 7 1、2 7 2、及び 2 7 3；
- (l) 配列番号 3 0 9、3 1 0、3 1 1、2 9 8、2 9 9、及び 3 0 0；
- (m) 配列番号 3 3 6、3 3 7、3 3 8、3 2 5、3 2 6、及び 3 2 7；
- (n) 配列番号 3 6 3、3 6 4、3 6 5、3 5 2、3 5 3、及び 3 5 4；
- (o) 配列番号 3 9 0、3 9 1、3 9 2、3 7 9、3 8 0、及び 3 8 1；及び
- (p) 配列番号 4 1 7、4 1 8、4 1 9、4 0 6、4 0 7、及び 4 0 8

から選択される、請求項 1 に記載の単離核酸分子。

【請求項 3】

(i) 前記 C A R は、表 1 又は表 5 に挙げられる任意の軽鎖可変領域を含む、

(i i) 前記 C A R は、表 1 又は表 4 に挙げられる任意の重鎖可変領域を含む、

(i i i) 前記 C A R は、表 1 又は表 5 に挙げられる任意の軽鎖可変領域と、表 1 又は表 4 に挙げられる任意の重鎖可変領域とを含む、

(i v) 軽鎖可変領域及び重鎖可変領域のコードされるアミノ酸配列は、それぞれ以下の a) ~ r)：

- (a) 配列番号 1 5 6 及び 1 4 5；
- (b) 配列番号 2 3 7 及び 2 2 6；
- (c) 配列番号 2 1 及び 1 0、
- (d) 配列番号 7 5 及び 6 4；
- (e) 配列番号 1 0 2 及び 9 1；
- (f) 配列番号 1 2 9 及び 1 1 8；
- (g) 配列番号 1 8 3 及び 1 7 2；
- (h) 配列番号 2 1 0 及び 1 9 9；
- (i) 配列番号 4 8 及び 3 7；
- (j) 配列番号 2 6 4 及び 2 5 3；
- (k) 配列番号 2 9 1 及び 2 8 0；
- (l) 配列番号 3 1 8 及び 3 0 7；

(m) 配列番号 3 4 5 及び 3 3 4 ;
 (n) 配列番号 3 7 2 及び 3 6 1 ;
 (o) 配列番号 3 9 9 及び 3 8 8 ;
 (p) 配列番号 4 2 6 及び 4 1 5 ;
(q) 配列番号 4 3 7 及び 4 3 9 ; 及び
(r) 配列番号 4 4 1 及び 4 4 3

から選択される、

(v) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、 s c F v である、

(v i) 前記 C A R は、表 1 又は表 5 に提供される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも 1、2、又は 3 つの改変であるが、3 0、2 0 又は 1 0 以下の改変を有するアミノ酸配列、又は表 1 又は表 5 に提供されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、

(v i i) 前記 C A R は、表 1 又は表 4 に提供される重鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、3 0、2 0 又は 1 0 以下の改変を有するアミノ酸配列、又は表 1 又は表 4 に提供されるアミノ酸配列と 9 5 ~ 9 9 % の同一性を有する配列を含む重鎖可変領域を含む、

(v i i i) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、配列番号 1 5 9、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4、配列番号 5 1、配列番号 7 8、配列番号 1 0 5、配列番号 1 3 2、配列番号 1 8 6、配列番号 2 1 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 9 4、配列番号 3 2 1、配列番号 3 4 8、配列番号 3 7 5、配列番号 4 0 2、及び配列番号 4 2 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列、又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するか、若しくは前記アミノ酸配列のいずれかと比べて少なくとも 1、2 若しくは 3 つの改変であるが、2 0、1 0 若しくは 5 つ以下の改変を有するアミノ酸配列を含む、

(i x) 前記 C D 2 0 結合ドメインをコードする核酸配列は、配列番号 1 6 0、配列番号 2 4 1、配列番号 2 5、配列番号 5 2、配列番号 7 9、配列番号 1 0 6、配列番号 1 3 3、配列番号 1 8 7、配列番号 2 1 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 9 5、配列番号 3 2 2、配列番号 3 4 9、配列番号 3 7 6、配列番号 4 0 3、及び配列番号 4 3 0 からなる群から選択されるヌクレオチド配列、又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列を含む、

(x) 前記核酸は、表 1 に挙げられる核酸配列を含む、

(x i) 前記核酸分子は、配列番号 1 6 0、配列番号 2 4 1、配列番号 2 5、配列番号 5 2、配列番号 7 9、配列番号 1 0 6、配列番号 1 3 3、配列番号 1 8 7、配列番号 2 1 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 9 5、配列番号 3 2 2、配列番号 3 4 9、配列番号 3 7 6、配列番号 4 0 3、及び配列番号 4 3 0 からなる群から選択されるヌクレオチド配列、又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列を含む、または

(x i i) 前記核酸分子は、配列番号 1 6 0、配列番号 2 4 1、配列番号 2 5、配列番号 5 2、配列番号 7 9、配列番号 1 0 6、配列番号 1 3 3、配列番号 1 8 7、配列番号 2 1 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 9 5、配列番号 3 2 2、配列番号 3 4 9、配列番号 3 7 6、配列番号 4 0 3、及び配列番号 4 3 0 からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、

請求項 1 または 2 に記載の単離核酸分子。

【請求項 4】

(i) 前記膜貫通ドメインは、T 細胞受容体の、又は鎖、C D 2 8、C D 3、C D 4 5、C D 4、C D 5、C D 8、C D 9、C D 1 6、C D 2 2、C D 3 3、C D 3 7、C D 6 4、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 2 3、C D 1 3 4、C D 1 3 7、及び C D 1 5 4 からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む、

(i i) 前記膜貫通ドメインは、配列番号 8 0 1 のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、2 0、1 0 又は 5 つ以下の改変を含むアミノ酸配列、又は配列番号 8 0 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

(i i i) 前記膜貫通ドメインは、配列番号 8 0 1 のアミノ酸配列を含む、

(i v) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、ヒンジ領域によって前記膜貫通ドメインに結合される、

(v) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、ヒンジ領域によって前記膜貫通ドメインに結合され、前記ヒンジ領域は、配列番号 7 9 9 若しくは配列番号 8 1 4 又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、または

(v i) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、ヒンジ領域によって前記膜貫通ドメインに結合され、前記ヒンジ領域をコードする核酸配列は、配列番号 8 0 0 若しくは配列番号 8 1 5 のヌクレオチド配列又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列を含む、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の単離核酸分子。

【請求項 5】

(i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインを含む、

(i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインを含み、前記共刺激ドメインは、O X 4 0、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D S、I C A M - 1、L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8)、I C O S (C D 2 7 8)、及び 4 - 1 B B (C D 1 3 7) からなる群から選択されるタンパク質から得られる機能性シグナル伝達ドメインである、

(i i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインを含み、前記共刺激ドメインは、配列番号 8 0 3 のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、2 0、1 0 又は 5 つ以下の改変を有するアミノ酸配列、又は配列番号 8 0 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

(i v) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインを含み、前記共刺激ドメインは、配列番号 8 0 3 のアミノ酸配列を含む、

(v) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインを含み、前記共刺激ドメインをコードする核酸配列は、配列番号 8 0 4 のヌクレオチド配列又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列を含む、

(v i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインを含む、

(v i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインを含み、前記一次シグナル伝達ドメインは、C D 3 の機能性シグナル伝達ドメインを含む、

(v i i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインを含み、前記一次シグナル伝達ドメインは、配列番号 8 0 5 又は配列番号 8 0 7 のアミノ酸配列を含む、

(i x) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、4 - 1 B B の機能性シグナル伝達ドメイン及び / 又は C D 3 の機能性シグナル伝達ドメインを含む、

(x) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 8 0 3 のアミノ酸配列及び / 又は配列番号 8 0 5 若しくは配列番号 8 0 7 のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、2 0、1 0 又は 5 つ以下の改変を有するアミノ酸配列、又は配列番号 8 0 3 のアミノ酸配列及び / 又は配列番号 8 0 5 若しくは配列番号 8 0 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

(x i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 8 0 3 のアミノ酸配列及び / 又は配列番号 8 0 5 若しくは配列番号 8 0 7 のアミノ酸配列を含む、

(x i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 8 0 3 のアミノ酸配列及び配列番号 8 0 5 又は配列番号 8 0 7 のアミノ酸配列を含む、

(x i i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 8 0 3 のアミノ酸配列及び配列番号 8 0 5 又は配列番号 8 0 7 のアミノ酸配列を含み、前記細胞内シグナル伝達ドメインを含む前記配列は、同じフレーム内において且つ単一のポリペプチド鎖として発現される、または

(x i v) 前記細胞内シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号 8 0 4 のヌクレオチド配列又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列、及び / 或いは配列番号 8 9 3、8 0 8、8 0 6 若しくは 1 0 7 4 のヌクレオチド配列又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列を含む、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の単離核酸分子。

【請求項 6】

リーダー配列を更に含み、任意選択により、前記リーダー配列は、配列番号 797 のアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の単離核酸分子。

【請求項 7】

(i) 前記核酸分子は、配列番号 161、配列番号 242、配列番号 26、配列番号 53、配列番号 80、配列番号 107、配列番号 134、配列番号 188、配列番号 215、配列番号 269、配列番号 296、配列番号 323、配列番号 350、配列番号 377、配列番号 404、及び配列番号 431 からなる群から選択されるアミノ酸配列若しくはそれと少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号 161、配列番号 242、配列番号 26、配列番号 53、配列番号 80、配列番号 107、配列番号 134、配列番号 188、配列番号 215、配列番号 269、配列番号 296、配列番号 323、配列番号 350、配列番号 377、配列番号 404、又は配列番号 431 のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、30、20、10 又は 5 つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む C A R をコードし、任意選択により、前記 C A R は、配列番号 797 のアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含むか、または含まない、

(i i) 前記核酸分子は、配列番号 161、配列番号 242、配列番号 26、配列番号 53、配列番号 80、配列番号 107、配列番号 134、配列番号 188、配列番号 215、配列番号 269、配列番号 296、配列番号 323、配列番号 350、配列番号 377、配列番号 404、及び配列番号 431 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C A R をコードし、前記 C A R は、配列番号 797 のアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含むか、または含まない、

(i i i) 前記核酸分子は、配列番号 162、配列番号 243、配列番号 27、配列番号 54、配列番号 81、配列番号 108、配列番号 135、配列番号 189、配列番号 216、配列番号 270、配列番号 297、配列番号 324、配列番号 351、配列番号 378、配列番号 405、及び配列番号 432 からなる群から選択されるヌクレオチド配列、又はそれと少なくとも 95% の同一性を有するヌクレオチド配列を含み、前記核酸分子は、配列番号 798 のヌクレオチド配列を含むか、または含まない、または

(i v) 前記核酸分子は、配列番号 162、配列番号 243、配列番号 27、配列番号 54、配列番号 81、配列番号 108、配列番号 135、配列番号 189、配列番号 216、配列番号 270、配列番号 297、配列番号 324、配列番号 351、配列番号 378、配列番号 405、及び配列番号 432 からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、前記核酸分子は、配列番号 798 のヌクレオチド配列を含むか、または含まない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の単離核酸分子。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の核酸分子によってコードされる単離ポリペプチド分子。

【請求項 9】

C D 20 結合ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとを含む単離 C A R 分子であって、前記 C D 20 結合ドメインは、表 1 又は表 3 に挙げられる 1 つ以上の軽鎖相補性決定領域 1 (L C D R 1)、軽鎖相補性決定領域 2 (L C D R 2)、及び軽鎖相補性決定領域 3 (L C D R 3) と、表 1 又は表 2 に挙げられる 1 つ以上の重鎖相補性決定領域 1 (H C D R 1)、重鎖相補性決定領域 2 (H C D R 2)、及び重鎖相補性決定領域 3 (H C D R 3) とを含む、単離 C A R 分子。

【請求項 10】

(i) 前記 C A R 分子は、表 1 又は表 3 に挙げられる任意の配列の L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 を含む、

(i i) 前記 C A R 分子は、表 1 又は表 2 に挙げられる任意の配列の H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3 を含む、

(i i i) 前記 C A R 分子は、表 1 又は表 3 に挙げられる任意の配列の L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 と、表 1 又は表 2 に挙げられる任意の配列の H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3 とを含む、

(i v) 前記 L C D R 1、L C D R 2、又は L C D R 3 は、表 1 に挙げられるアミノ酸配列を含む、または

(v) 前記 H C D R 1、H C D R 2、又は H C D R 3 は、表 1 に挙げられるアミノ酸配列を含む、

請求項 9 に記載の単離 C A R 分子。

【請求項 1 1】

(i) 前記 C A R 分子は、表 1 又は表 5 に挙げられる任意の軽鎖可変領域を含む、

(i i) 前記 C A R 分子は、表 1 又は表 4 に挙げられる任意の重鎖可変領域を含む、

(i i i) 前記 C A R 分子は、表 1 又は表 5 に挙げられる任意の軽鎖可変領域と、表 1 又は表 4 に挙げられる任意の重鎖可変領域とを含む、

(i v) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、s c F v である、

(v) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、表 1 に挙げられるアミノ酸配列の軽鎖可変領域と重鎖可変領域とを含む、

(v i) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、表 1 又は表 5 に提供される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、3 0、2 0 又は 1 0 以下の改変を有するアミノ酸配列、又は表 1 又は表 5 に提供されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、

(v i i) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、表 1 又は表 4 に提供される重鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、3 0、2 0 又は 1 0 以下の改変を有するアミノ酸配列、又は表 1 又は表 4 に提供されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、または

(v i i i) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、配列番号 1 5 9、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4、配列番号 5 1、配列番号 7 8、配列番号 1 0 5、配列番号 1 3 2、配列番号 1 8 6、配列番号 2 1 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 9 4、配列番号 3 2 1、配列番号 3 4 8、配列番号 3 7 5、配列番号 4 0 2、及び配列番号 4 2 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列、又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、
請求項 9 または 1 0 に記載の単離 C A R 分子。

【請求項 1 2】

(i) 前記 C A R 分子は、T 細胞受容体の、又は鎖、C D 2 8、C D 3、C D 4 5、C D 4、C D 5、C D 8、C D 9、C D 1 6、C D 2 2、C D 3 3、C D 3 7、C D 6 4、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 2 3、C D 1 3 4、C D 1 3 7、及び C D 1 5 4 からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む、

(i i) 前記膜貫通ドメインは、配列番号 8 0 1 のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、2 0、1 0 又は 5 つ以下の改変を有するアミノ酸配列、又は配列番号 8 0 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

(i i i) 前記膜貫通ドメインは、配列番号 8 0 1 のアミノ酸配列を含む、

(i v) 前記 C D 2 0 結合ドメインは、ヒンジ領域によって前記膜貫通ドメインに結合され、任意選択により、前記ヒンジ領域は、配列番号 7 9 9 若しくは配列番号 8 1 4 のアミノ酸配列又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項 9 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の単離 C A R 分子。

【請求項 1 3】

(i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインを含む、

(i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインを含み、前記共刺激ドメインは、O X 4 0、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D S、I C A M - 1、L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8)、I C O S (C D 2 7 8)、及び 4 - 1 B B (C D 1 3 7) からなる群から選択されるタンパク質の機能性シグナル伝達ドメインを含む、

(i i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインを含み、前記共刺激ド

メインは、配列番号 803 のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、20、10 又は 5 つ以下の改変を有するアミノ酸配列、又は配列番号 803 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

(i v) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインを含み、前記共刺激ドメインは、配列番号 803 のアミノ酸配列を含む、

(v) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインを含む、

(v i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインを含み、前記一次シグナル伝達ドメインは、CD3 の機能性シグナル伝達ドメインを含む、

(v i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインを含み、前記一次シグナル伝達ドメインは、配列番号 805 又は配列番号 807 のアミノ酸配列を含む、

(v i i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、4 - 1 B B の機能性シグナル伝達ドメイン及び / 又は CD3 の機能性シグナル伝達ドメインを含む、

(i x) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 803 のアミノ酸配列及び / 又は配列番号 805 のアミノ酸配列を含む、

(x) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 803 のアミノ酸配列及び / 又は配列番号 807 のアミノ酸配列を含む、

(x i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 803 のアミノ酸配列及び / 又は配列番号 805 若しくは配列番号 807 のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、20、10 又は 5 つ以下の改変を有するアミノ酸配列、又は配列番号 803 のアミノ酸配列及び / 又は配列番号 805 若しくは配列番号 807 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、または

(x i i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 803 のアミノ酸配列及び配列番号 805 又は配列番号 807 のアミノ酸配列を含み、前記細胞内シグナル伝達ドメインを含む前記配列は、同じフレーム内において且つ単一のポリペプチド鎖として発現される、

請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の単離 CAR 分子。

【請求項 14】

リーダー配列を更に含み、任意選択により、前記リーダー配列は、配列番号 797 のアミノ酸配列又は配列番号 797 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 9 ~ 13 のいずれか一項に記載の単離 CAR 分子。

【請求項 15】

(i) 配列番号 161、配列番号 242、配列番号 26、配列番号 53、配列番号 80、配列番号 107、配列番号 134、配列番号 188、配列番号 215、配列番号 269、配列番号 296、配列番号 323、配列番号 350、配列番号 377、配列番号 404、及び配列番号 431 からなる群から選択されるアミノ酸配列若しくはそれと少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号 161、配列番号 242、配列番号 26、配列番号 53、配列番号 80、配列番号 107、配列番号 134、配列番号 188、配列番号 215、配列番号 269、配列番号 296、配列番号 323、配列番号 350、配列番号 377、配列番号 404、又は配列番号 431 のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの改変であるが、30、20、10 又は 5 つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含み、前記 CAR 分子は、配列番号 797 のアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含むか、または含まない、または

(i i) 配列番号 161、配列番号 242、配列番号 26、配列番号 53、配列番号 80、配列番号 107、配列番号 134、配列番号 188、配列番号 215、配列番号 269、配列番号 296、配列番号 323、配列番号 350、配列番号 377、配列番号 404、及び配列番号 431 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記 CAR 分子は、配列番号 797 のアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含むか、または含まない、請求項 9 ~ 14 のいずれか一項に記載の単離 CAR 分子。

【請求項 16】

配列番号 159、配列番号 240、配列番号 24、配列番号 51、配列番号 78、配列番号 105、配列番号 132、配列番号 186、配列番号 213、配列番号 267、配列番号 294、配列番号 321、配列番号 348、配列番号 375、配列番号 402、及び配列番号 429 からなる群から選択される任意の CD20 結合ドメインの 1 つ以上の軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1)、軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2)、及び軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) と、配列番号 159、配列番号 240、配列番号 24、配列番号 51、配列番号 78、配列番号 105、配列番号 132、配列番号 186、配列番号 213、配列番号 267、配列番号 294、配列番号 321、配列番号 348、配列番号 375、配列番号 402、及び配列番号 429 からなる群から選択される任意の CD20 結合ドメインの 1 つ以上の重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1)、重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2)、及び重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) とを含む CD20 結合ドメイン。

【請求項 17】

(i) 前記 LCDR1、LCDR2、及び / 又は LCDR3 は、表 1 又は表 3 から選択されるアミノ酸配列を含む、

(ii) 前記 LCDR1、LCDR2、及び LCDR3 のアミノ酸配列は、それぞれ以下の a) ~ p) :

- (a) 配列番号 147、148、及び 149 ;
- (b) 配列番号 228、229、及び 230 ;
- (c) 配列番号 66、67、及び 68 ;
- (d) 配列番号 93、94、及び 95 ;
- (e) 配列番号 120、121、及び 122 ;
- (f) 配列番号 12、13、及び 14 ;
- (g) 配列番号 174、175、及び 176 ;
- (h) 配列番号 201、202、及び 203 ;
- (i) 配列番号 39、40、及び 41 ;
- (j) 配列番号 255、256、及び 257 ;
- (k) 配列番号 282、283、及び 284 ;
- (l) 配列番号 309、310、及び 311 ;
- (m) 配列番号 336、337、及び 338 ;
- (n) 配列番号 363、364、及び 365 ;
- (o) 配列番号 390、391、及び 392 ; 及び
- (p) 配列番号 417、418、及び 419

から選択される、

(iii) 前記 HCDR1、HCDR2、及び / 又は HCDR3 は、表 1 又は表 2 から選択されるアミノ酸配列を含む、

(iv) 前記 HCDR1、HCDR2、及び HCDR3 のアミノ酸配列は、それぞれ以下の a) ~ p) :

- (a) 配列番号 136、137、及び 138 ;
- (b) 配列番号 217、218、及び 219 ;
- (c) 配列番号 55、56、及び 57 ;
- (d) 配列番号 82、83、及び 84 ;
- (e) 配列番号 109、110、及び 111 ;
- (f) 配列番号 1、2、及び 3 ;
- (g) 配列番号 163、164、及び 165 ;
- (h) 配列番号 190、191、及び 192 ;
- (i) 配列番号 28、29、及び 30 ;
- (j) 配列番号 244、245、及び 246 ;
- (k) 配列番号 271、272、及び 273 ;
- (l) 配列番号 298、299、及び 300 ;

- (m) 配列番号 3 2 5、3 2 6、及び 3 2 7 ;
- (n) 配列番号 3 5 2、3 5 3、及び 3 5 4 ;
- (o) 配列番号 3 7 9、3 8 0、及び 3 8 1 ; 及び
- (p) 配列番号 4 0 6、4 0 7、及び 4 0 8

から選択される、または

(v) 前記 L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3、H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3 のアミノ酸配列は、それぞれ以下の a) ~ p) :

- (a) 配列番号 1 4 7、1 4 8、1 4 9、1 3 6、1 3 7、及び 1 3 8 ;
- (b) 配列番号 2 2 8、2 2 9、2 3 0、2 1 7、2 1 8、及び 2 1 9 ;
- (c) 配列番号 6 6、6 7、6 8、5 5、5 6、及び 5 7 ;
- (d) 配列番号 9 3、9 4、9 5、8 2、8 3、及び 8 4 ;
- (e) 配列番号 1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 0 9、1 1 0、及び 1 1 1 ;
- (f) 配列番号 1 2、1 3、1 4、1、2、及び 3 ;
- (g) 配列番号 1 7 4、1 7 5、1 7 6、1 6 3、1 6 4、及び 1 6 5 ;
- (h) 配列番号 2 0 1、2 0 2、2 0 3、1 9 0、1 9 1、及び 1 9 2 ;
- (i) 配列番号 3 9、4 0、4 1、2 8、2 9、及び 3 0 ;
- (j) 配列番号 2 5 5、2 5 6、2 5 7、2 4 4、2 4 5、及び 2 4 6 ;
- (k) 配列番号 2 8 2、2 8 3、2 8 4、2 7 1、2 7 2、及び 2 7 3 ;
- (l) 配列番号 3 0 9、3 1 0、3 1 1、2 9 8、2 9 9、及び 3 0 0 ;
- (m) 配列番号 3 3 6、3 3 7、3 3 8、3 2 5、3 2 6、及び 3 2 7 ;
- (n) 配列番号 3 6 3、3 6 4、3 6 5、3 5 2、3 5 3、及び 3 5 4 ;
- (o) 配列番号 3 9 0、3 9 1、3 9 2、3 7 9、3 8 0、及び 3 8 1 ; 及び
- (p) 配列番号 4 1 7、4 1 8、4 1 9、4 0 6、4 0 7、及び 4 0 8

から選択される、

請求項 1 6 に記載の C D 2 0 結合ドメイン。

【請求項 1 8】

(i) 前記 C D 2 0 結合ドメインが、表 1 又は表 5 から選択されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域と、表 1 又は表 4 から選択されるアミノ酸配列の重鎖可変領域とを含む s c F v である、

(i i) 前記 C D 2 0 結合ドメインが、軽鎖可変領域と重鎖可変領域とを含み、前記軽鎖可変領域及び前記重鎖可変領域のアミノ酸配列は、それぞれ以下の a) ~ r) :

- (a) 配列番号 1 5 6 及び 1 4 5 ;
- (b) 配列番号 2 3 7 及び 2 2 6 ;
- (c) 配列番号 2 1 及び 1 0、
- (d) 配列番号 7 5 及び 6 4 ;
- (e) 配列番号 1 0 2 及び 9 1 ;
- (f) 配列番号 1 2 9 及び 1 1 8 ;
- (g) 配列番号 1 8 3 及び 1 7 2 ;
- (h) 配列番号 2 1 0 及び 1 9 9 ;
- (i) 配列番号 4 8 及び 3 7 ;
- (j) 配列番号 2 6 4 及び 2 5 3 ;
- (k) 配列番号 2 9 1 及び 2 8 0 ;
- (l) 配列番号 3 1 8 及び 3 0 7 ;
- (m) 配列番号 3 4 5 及び 3 3 4 ;
- (n) 配列番号 3 7 2 及び 3 6 1 ;
- (o) 配列番号 3 9 9 及び 3 8 8 ;
- (p) 配列番号 4 2 6 及び 4 1 5 ;
- (q) 配列番号 4 3 7 及び 4 3 9 ; 及び
- (r) 配列番号 4 4 1 及び 4 4 3

から選択される、または

(i i i) 表 1 又は表 5 に提供される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの変更であるが、30、20 又は 10 以下の変更を有するアミノ酸配列、又は表 1 又は表 5 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；及び / 又は表 1 又は表 4 に提供される重鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも 1、2 又は 3 つの変更であるが、30、20 又は 10 以下の変更を有するアミノ酸配列、又は表 1 又は表 4 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、

請求項 16 または 17 に記載の CD20 結合ドメイン。

【請求項 19】

(i) 請求項 9 ~ 15 のいずれか一項に記載の CAR 分子をコードする第 1 の核酸分子と、

(i i) B 細胞抗原、例えば CD19、CD22、CD10、CD34、CD123、FLT-3、ROR-1、CD79b、CD79a、又は CD179b に結合する CAR 分子をコードする第 2 の核酸分子と

をコードする核酸分子であって、例えば、前記第 1 及び前記第 2 の核酸分子は、単一の核酸分子に置かれるか、または前記第 1 及び前記第 2 の核酸分子は、別個の核酸分子に置かれる、核酸分子。

【請求項 20】

(i) 前記 B 細胞抗原は、CD19 又は CD22 である、

(i i) B 細胞抗原に結合する前記 CAR 分子は、CD19 に結合し、及び表 11 に係る CD19 CAR、例えば CTL-019 又はヒト化 CAR2 をコードするヌクレオチド配列を含む、または

(i i i) B 細胞抗原に結合する前記 CAR 分子は、CD22 に結合し、及び表 6 に係る CD22 CAR、例えば CD22-65 CAR、CD22-65KD CAR、CD22-65s CAR、又は CD22-65ss CAR をコードするヌクレオチド配列を含む、

請求項 19 に記載の核酸分子。

【請求項 21】

(i) 切断可能ペプチド、例えば P2A 又は F2A をコードするヌクレオチド配列又は IRES をコードするヌクレオチド配列は、前記第 1 の核酸分子と前記第 2 の核酸分子との間に置かれる、

(i i) 前記第 1 の核酸分子と前記第 2 の核酸分子が、例えばバイシストロニック転写産物として、単一のプロモーターを含む、

(i i i) 前記第 1 の核酸分子と前記第 2 の核酸分子が、単一のプロモーターを含み、前記単一のプロモーターは、EF-1 プロモーターであり、任意選択により、前記 EF-1 プロモーターは、配列番号 833 のヌクレオチド配列を含む、

(i v) 前記第 1 の核酸分子が第 1 のプロモーターを含み、前記第 2 の核酸分子が第 2 のプロモーターを含む、または

(v) 前記核酸分子が RNA 又は DNA を含む、

請求項 19 または 20 に記載の核酸分子。

【請求項 22】

請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の核酸分子によってコードされる単離ポリペプチド分子。

【請求項 23】

(i) 配列番号 839 の アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (VH)；及び / 又は

(i i) 配列番号 840 の アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (VL)を含む CD22 結合ドメイン又は CAR 分子。

【請求項 24】

(i) 前記 VH 及び VL 配列は、直接、例えばリンカーなしに結合される、

(i i) 前記 VH 及び VL 配列は、配列番号 1089 のアミノ酸配列を含むリンカーを

介して結合され、任意選択により前記リンカーは、配列番号 1 0 8 3 のアミノ酸配列を含む、または

(i i i) 前記 C D 2 2 結合ドメイン又は C A R 分子は、配列番号 8 3 7 のアミノ酸配列を含む、

請求項 2 3 に記載の C D 2 2 結合ドメイン又は C A R 分子。

【請求項 2 5】

配列番号 8 3 5 又は配列番号 8 3 6 のアミノ酸配列を含む、C D 2 2 結合ドメイン又は C A R 分子。

【請求項 2 6】

請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の C D 2 2 結合ドメイン又は C A R 分子をコードする核酸分子。

【請求項 2 7】

C D 2 0 に対する第 1 の結合特異性と、C D 1 9、C D 2 2、C D 1 0、C D 3 4、C D 1 2 3、F L T - 3、R O R 1、C D 7 9 b、C D 1 7 9 b、又は C D 7 9 a の 1 つ以上に対する第 2 の結合特異性とを有する多重特異性、例えば二重特異性抗体分子又は C A R 分子であって、前記第 1 の結合特異性は、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の C D 2 0 結合ドメインを含む、多重特異性、例えば二重特異性抗体分子又は C A R 分子。

【請求項 2 8】

C D 2 2 に対する第 1 の結合特異性と、C D 1 9、C D 2 0、C D 1 0、C D 3 4、C D 1 2 3、F L T - 3、R O R 1、C D 7 9 b、C D 1 7 9 b、又は C D 7 9 a の 1 つ以上に対する第 2 の結合特異性とを有する多重特異性、例えば二重特異性抗体分子又は C A R 分子であって、前記第 1 の結合特異性は、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の C D 2 2 結合ドメインを含む、多重特異性、例えば二重特異性抗体分子又は C A R 分子。

【請求項 2 9】

C D 1 9 に対する第 1 の結合特異性と、C D 2 0 又は C D 2 2 の一方又は両方に対する第 2 の結合特異性とを有する多重特異性、例えば二重特異性抗体分子又は C A R 分子であって、

(i) 前記多重、例えば二重特異性抗体分子は、N 末端から C 末端の向きに配置 V H₁ - V L₁ - V L₂ - V H₂ を有するか；

(i i) 前記多重、例えば二重特異性抗体分子は、N 末端から C 末端の向きに配置 V L₁ - V H₁ - V H₂ - V L₂ を有するか；

(i i i) 前記多重、例えば二重特異性抗体分子は、N 末端から C 末端の向きに配置 V L₁ - V H₁ - V L₂ - V H₂ を有するか；又は

(i v) 前記多重、例えば二重特異性抗体分子は、N 末端から C 末端の向きに配置 V H₁ - V L₁ - V H₂ - V L₂ を有し、

リンカーは、2 つの抗体又は抗体断片（例えば、s c F v）間、例えばコンストラクトが V H₁ - V L₁ - V L₂ - V H₂ として配置される場合に V L₁ と V L₂ との間；前記コンストラクトが V L₁ - V H₁ - V H₂ - V L₂ として配置される場合に V H₁ と V H₂ との間；前記コンストラクトが V L₁ - V H₁ - V L₂ - V H₂ として配置される場合に V H₁ と V L₂ との間；又は前記コンストラクトが V H₁ - V L₁ - V H₂ - V L₂ として配置される場合に V L₁ と V H₂ との間に置かれる、多重特異性、例えば二重特異性抗体分子又は C A R 分子。

【請求項 3 0】

(i) 第 2 の結合特異性は C D 2 0 に対するものであり、前記 C D 2 0 結合特異性は、表 1 に示されるとおりの V H 及び V L、例えば C D 2 0 - C 3 H 2 又は C D 2 0 - C 5 H 1 からの V H 及び V L を含む、

(i i) 第 2 の結合特異性は C D 2 2 に対するものであり、前記 C D 2 2 結合特異性は、表 6 に示されるとおりの V H 及び V L、例えば C D 2 2 - 6 5 からの V H 及び V L、例えば C D 2 2 - 6 5 s s s c F v、C D 2 2 - 6 5 s s c F v、又は C D 2 2 - 6 5 K D s c F v を含む、

(i i i) 前記リンカーは、配列番号 1 0 8 9 のアミノ酸配列を含むか、又は前記リンカーは、配列番号 1 0 9 1 のアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、

(i v) 前記 C D 1 9 結合特異性は、表 1 1 に示されるとおりの V H 及び V L、例えば C T L 0 1 9 s c F v (配列番号 7 6 5)、例えばヒト化 C D 1 9 s c F v、例えばヒト化 C A R 2 を含む、

(v) 多重特異性抗体分子又は C A R 分子は、C D 1 9 に対する V L 1 - V H 1 結合特異性と、C D 2 2 に対する V L 2 - V H 2 又は V H 2 - V L 2 結合特異性とを含む、

(v i) 多重特異性抗体分子又は C A R 分子は、配列番号 8 4 4、8 4 6、8 4 8、8 5 0、8 5 2、8 5 4、8 5 6、8 6 0、8 9 5、8 5 9、8 6 1、8 6 3、8 6 5、8 6 7、8 6 9、8 7 1、又は 8 7 3 のいずれかのヌクレオチド配列、又は前記配列のいずれかと少なくとも 9 5 % 同一のヌクレオチド配列を含むか又はそれからなる核酸によってコードされる、または

(v i i) 多重特異性抗体分子又は C A R 分子は、配列番号 8 4 5、8 4 7、8 4 9、8 5 1、8 5 3、8 5 5、8 5 7、8 5 8、8 6 0、8 6 2、8 6 4、8 6 6、8 6 8、8 7 0、8 7 2、又は 8 7 4 のいずれかのアミノ酸配列、或いは前記配列のいずれかと少なくとも 9 5 % 同一であるか、又は少なくとも 1、2 若しくは 3 つの改変であるが、3 0、2 0 若しくは 1 0 以下の改変を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、
請求項 2 9 に記載の多重特異性抗体分子又は C A R 分子。

【請求項 3 1】

前記多重特異性抗体分子は、C A R 分子に存在し、

(i) 前記 C A R 分子は、C D 1 9 に対する近位又は遠位結合特異性を含む、

(i i) 前記 C A R 分子は、C D 2 2 に対する近位又は遠位結合特異性を含む、

(i i i) 前記 C A R 分子は、C D 2 0 に対する近位又は遠位結合特異性を含む、

請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体分子又は C A R 分子。

【請求項 3 2】

請求項 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体分子又は C A R 分子をコードする核酸分子。

【請求項 3 3】

配列番号 8 4 4、8 4 6、8 4 8、8 5 0、8 5 2、8 5 4、8 5 6、8 6 0、8 9 5、8 5 9、8 6 1、8 6 3、8 6 5、8 6 7、8 6 9、8 7 1、又は 8 7 3 のいずれかのヌクレオチド配列、又は前記配列のいずれかと少なくとも 9 5 % 同一のヌクレオチド配列を含むか又はそれからなる、多重特異性抗体分子又は C A R 分子をコードする核酸分子。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 7、1 9 ~ 2 1、2 6、3 2 若しくは 3 3 のいずれか一項に記載の核酸分子、又は請求項 8 若しくは 2 2 に記載のポリペプチド分子をコードする核酸分子、請求項 9 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の C A R 分子をコードする核酸分子、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の C D 2 0 結合ドメインをコードする核酸分子、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の C D 2 2 結合ドメイン若しくは C A R 分子をコードする核酸分子、又は請求項 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体分子若しくは C A R 分子をコードする核酸分子を含むベクター、例えば第 1 及び第 2 のベクターの一方又は両方であって、任意選択により、ベクターは、DNA、RNA、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、又はレトロウイルスベクターからなる群から選択される、ベクター、例えば第 1 及び第 2 のベクターの一方又は両方。

【請求項 3 5】

請求項 1 ~ 7、1 9 ~ 2 1、2 6、3 2 若しくは 3 3 のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項 8 若しくは 2 2 に記載のポリペプチド、請求項 9 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の C A R 分子、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の C D 2 0 結合ドメイン、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の C D 2 2 結合ドメイン若しくは C A R 分子、請求項 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体分子、又は請求項 3 4 に記載のベクターを含む細胞、例えば免疫エフェクター細胞の集団 (例えば、第 1 及び / 又は第 2 の免疫エフ

エクター細胞の集団)。

【請求項 36】

細胞、例えば免疫エフェクター細胞の集団を作製する方法であって、T細胞又はNK細胞を請求項1～7、19～21、26、32若しくは33のいずれか一項に記載の核酸分子又は請求項34に記載のベクターで形質導入することを含む方法。

【請求項 37】

インビトロ転写RNA又は合成RNAを細胞に導入することを含む、RNA操作された細胞の集団を作成する方法であって、前記RNAは、請求項1～7、19～21、26、32若しくは33のいずれか一項に記載の核酸分子を含む、方法。

【請求項 38】

(i) 請求項1～7、19～21、26、32若しくは33のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項8若しくは22に記載のポリペプチド分子、請求項9～15のいずれか一項に記載のCAR分子、請求項16～18のいずれか一項に記載のCD20結合ドメイン、又は請求項34に記載のベクターを含む第1の細胞集団と；

(ii) B細胞抗原、例えばCD19、CD22、CD10、CD34、CD123、FLT-3、ROR-1、CD79b、CD79a、又はCD179bに結合するCARをコードする核酸分子を含む第2の細胞集団とを含む免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 39】

(i) 前記B細胞抗原は、CD19又はCD22である、

(ii) B細胞抗原に結合するCARは、CD19に結合し、及び表11に係るCD19 CAR、例えばCTL-019又はヒト化CAR2をコードするヌクレオチド配列を含む、または

(iii) B細胞抗原に結合するCARは、CD22に結合し、及び表6に係るCD22 CAR、例えばCD22-65 CAR、CD22-65KD CAR、CD22-65s CAR、又はCD22-65ss CARをコードするヌクレオチド配列を含む、請求項38に記載の集団。

【請求項 40】

対象において抗腫瘍免疫を付与することにおける使用のための、請求項1～7、19～21、26、32若しくは33のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項8若しくは22に記載のポリペプチド、請求項9～15のいずれか一項に記載のCAR分子、請求項16～18のいずれか一項に記載のCD20結合ドメイン、請求項23～25のいずれか一項に記載のCD22結合ドメインまたはCAR分子、請求項27～31のいずれか一項に記載の多重特異性抗体分子、又は請求項34に記載のベクターを含む、例えばそれを発現する細胞、例えば免疫エフェクター細胞の集団を含む、組成物。

【請求項 41】

CD20、CD19、又はCD22の発現に関連する癌又は疾患を有する対象を治療することにおける使用のための、請求項1～7、19～21、26、32若しくは33のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項8若しくは22に記載のポリペプチド、請求項9～15のいずれか一項に記載のCAR分子、請求項16～18のいずれか一項に記載のCD20結合ドメイン、請求項23～25のいずれか一項に記載のCD22結合ドメインまたはCAR分子、請求項27～31のいずれか一項に記載の多重特異性抗体分子、又は請求項34に記載のベクターを発現する細胞、例えば免疫エフェクター細胞の集団を含む、組成物。

【請求項 42】

対象において癌、例えば白血病及びリンパ腫からなる群から選択される血液癌を治療することにおける使用のための、請求項1～7、19～21、26、32若しくは33のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項8若しくは22に記載のポリペプチド、請求項9～15のいずれか一項に記載のCAR分子、請求項16～18のいずれか一項に記載のCD

20 結合ドメイン、請求項 23 ~ 25 のいずれか一項に記載の CD22 結合ドメインまたは CAR 分子、請求項 27 ~ 31 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体分子、又は請求項 34 に記載のベクターを発現する細胞、例えば免疫エフェクター細胞の集団を含む、組成物。

【請求項 43】

(i) 前記疾患は、急性骨髄性白血病 (AML)、B 細胞急性リンパ性白血病 (BALL)、小リンパ球性白血病 (SLL)、急性リンパ性白血病 (ALL)、慢性骨髄球性白血病 (CML)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、B 細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、パーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞型リンパ腫、大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ球増殖性病態、MALT リンパ腫、辺縁層リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄形成異常若しくは骨髄異形成症候群、骨髄増殖性新生物、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、前白血病、又はこれらの組み合わせである、

(ii) 前記疾患は、リンパ腫、例えばびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) である、または

(iii) 前記疾患は、B 細胞悪性腫瘍である、
請求項 41 または 42 に記載の使用のための組成物。

【請求項 44】

CD19、CD22、CD10、CD34、CD123、FLT-3、ROR-1、CD79b、CD79a、又は CD179b の阻害薬の 1 つ以上から選択される B 細胞阻害薬を対象に投与することを更に含み、任意選択により、

(i) 前記 B 細胞阻害薬は、小分子阻害薬である；

(ii) 前記 B 細胞阻害薬は、CD10、CD19、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b、又は CD79a の 1 つ以上に結合するポリペプチド、任意選択により可溶性リガンド、抗体、又はその抗原結合断片である；

(iii) 前記 B 細胞阻害薬は、阻害性核酸、任意選択により dsRNA、siRNA、又は shRNA である；

(iv) 前記 B 細胞阻害薬は、B 細胞抗原、例えば CD19、CD22、CD10、CD34、CD123、FLT-3、ROR-1、CD79b、CD79a、又は CD179b に結合する CAR を発現する細胞、例えば免疫エフェクター細胞の集団である；

(v) 前記 B 細胞阻害薬は、CAR 分子を発現する前記細胞、例えば免疫エフェクター細胞の集団の前に投与される；

(vi) 前記 B 細胞阻害薬は、CAR 分子を発現する前記細胞、例えば免疫エフェクター細胞の集団と同時に投与される；または

(vii) 前記 B 細胞阻害薬は、CAR 分子を発現する前記細胞、例えば免疫エフェクター細胞の集団の後に投与される、

請求項 40 ~ 43 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 45】

前記細胞は、

(i) CAR 分子を発現する細胞の有効性を増加させる薬剤、

(ii) 細胞の投与に関連する 1 つ以上の副作用を改善する薬剤、または

(iii) CD20 に関連する前記疾患を治療する薬剤

と併用して投与される、請求項 41 ~ 44 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 46】

細胞内シグナル伝達ドメインからの正のシグナルを含む第 2 のポリペプチドに関連している、抑制性分子の少なくとも一部分を含む第 1 のポリペプチドを含む抑制性分子を更に発現し、任意選択により、前記抑制性分子は、PD1 の少なくとも一部分を含む第 1 のポ

リペプチドと、共刺激ドメイン及び一次シグナル伝達ドメインを含む第２のポリペプチドとを含む、請求項 35、38 又は 39 のいずれか一項に記載の細胞又は細胞の集団。

【請求項 47】

CD19 阻害薬、例えば CD19 CAR 療法に対して非奏効者、部分奏効者、又は再発者である 対象を治療することにおける使用のための CD20 の阻害薬を含む組成物 であって、CD20 の阻害薬は、請求項 1～7、19～21、26、32 若しくは 33 のいずれか一項に記載の核酸分子によってコードされる、組成物。