

【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 4 年 12 月 20 日(2022.12.20)

【国際公開番号】WO2020/123938

【公表番号】特表 2022-513460(P2022-513460A)

【公表日】令和 4 年 2 月 8 日(2022.2.8)

【年通号数】公開公報(特許)2022-023

【出願番号】特願 2021-533530(P2021-533530)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/861(2006.01)

C 1 2 N 15/864(2006.01)

C 1 2 N 15/869(2006.01)

C 1 2 N 15/867(2006.01)

20

C 1 2 N 15/863(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 39/00(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 31/00(2006.01)

30

C 1 2 N 5/078(2010.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/861 Z

40

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/869 Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 15/863 Z

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 38/17

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

50

A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 31/00  
 C 1 2 N 5/078  
 C 1 2 N 5/0783

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月12日(2022.12.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

10

【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】

非天然細胞であって、

(a) 第一の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、第一の共刺激性ドメイン、および/または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

(b) 細胞外結合ドメイン、第二の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および第二の共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含み、

20

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二の多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

【請求項2】

前記第一および第二の多量体形成ドメインが異なっている、請求項1に記載の非天然細胞。

【請求項3】

前記第一および第二の共刺激性ドメインが異なっている、請求項1または請求項2に記載の非天然細胞。

30

【請求項4】

(i) 前記第一の多量体形成ドメインは、FKBPポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、FRBポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、または

(ii) 前記第一の多量体形成ドメインは、FRBポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、FKBPポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、

請求項1～3のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項5】

40

前記架橋因子が、AP21967、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項6】

前記第一および第二の多量体形成ドメインは、FRBT2098LおよびFKBP12から選択され、前記架橋因子は、シロリムスまたはAP21967である、請求項1～5のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項7】

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、T細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖、CD3、CD3、CD3、C

50

D 3 、C D 4、C D 5、C D 8 、C D 9、C D 1 6、C D 2 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 3、C D 3 7、C D 4 5、C D 6 4、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 4、C D 1 3 7、C D 1 5 2、C D 1 5 4、C D 2 7 8、アムニオンレス ( A M N : a m n i o n l e s s )、および p r o g r a m m e d c e l l d e a t h 1 ( P D C D 1 ) からなる群から選択されるポリペプチドから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 8】

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、C D 4 膜貫通ドメイン、C D 8 膜貫通ドメイン、および A M N 膜貫通ドメインからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

10

【請求項 9】

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、異なっている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 10】

( i ) 前記第一および第二の共刺激性ドメインは独立して、T o l l 様受容体 1 ( T L R 1 )、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T L R 1 0、c a s p a s e r e c r u i t m e n t d o m a i n f a m i l y m e m b e r 1 1 ( C A R D 1 1 )、C D 2、C D 7、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 5 4 ( I C A M )、C D 8 3、C D 9 4、C D 1 3 4 ( O X 4 0 )、C D 1 3 7 ( 4 - 1 B B )、C D 2 7 8 ( I C O S )、D N A X - A c t i v a t i o n P r o t e i n 1 0 ( D A P 1 0 )、L i n k e r f o r a c t i v a t i o n o f T - c e l l s f a m i l y m e m b e r 1 ( L A T )、S H 2 D o m a i n - C o n t a i n i n g L e u k o c y t e P r o t e i n O f 7 6 k D ( S L P 7 6 )、T c e l l r e c e p t o r a s s o c i a t e d t r a n s m e m b r a n e a d a p t o r 1 ( T R A T 1 )、T N F R 2、T N F R S 1 4、T N F R S 1 8、T N F R S 2 5、および z e t a c h a i n o f T c e l l r e c e p t o r a s s o c i a t e d p r o t e i n k i n a s e 7 0 ( Z A P 7 0 ) からなる群から選択される共刺激性分子から選択される、または

20

( i i ) 前記第一の共刺激性ドメインは、C D 2 8、C D 1 3 4 および C D 1 3 7 からなる群から選択される共刺激性分子から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、C D 2 8、C D 2 7 8、T N F R S 1 4、T N F R S 1 8、T N F R S 2 5、O X 4 0 または T N F R 2 から単離される、

30

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 11】

前記第一の共刺激性ドメインは、C D 1 3 7 から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、O X 4 0 または T N F R 2 から単離される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 12】

前記一次シグナル伝達ドメインは、C D 3 ポリペプチドから単離される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

40

【請求項 13】

前記細胞外結合ドメインは、抗体もしくはその抗原結合断片、受容体細胞外ドメイン、またはリガンドを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 14】

前記細胞外結合ドメインは、ラクダ I g、リヤマ I g、アルパカ I g、I g N A R、F a b ' 断片、F ( a b ' )<sub>2</sub>断片、二特異性 F a b 二量体 ( F a b 2 )、三特異性 F a b 三量体 ( F a b 3 )、F v、一本鎖 F v タンパク質 ( s c F v )、b i s - s c F v、( s c F v )<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 F v タンパク質 ( d s F v )、およびシングルドメイン抗体 ( s d A b、ラクダ科 V H H、ナノボディ) からなる群から選択される抗体またはその抗原結合断片を含む、請

50

求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 15】

前記細胞外結合ドメインが、一つ以上のラクダ科 VHH 抗体を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 16】

前記細胞外結合ドメインは、アルファ葉酸受容体 (FR)、 $\alpha_v\beta_6$  インテグリン、B 細胞成熟抗原 (BCMA)、B7-H3 (CD276)、B7-H6、炭酸脱水素酵素 IX 型 (CAIX)、CD16、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、癌胎児性抗原 (CEA)、クローディン 6 (CLDN6)、クローディン 18 アイソフォーム 2 (CLDN18.2)、C-type lectin-like molecule-1 (CLL-1)、CD2 subset 1 (CS-1)、chondroitin sulfate proteoglycan 4 (CSPG4)、cutaneous T cell lymphoma-associated antigen 1 (CTAGE1)、delta like canonical Notch ligand 3 (DLL3)、上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR)、上皮細胞増殖因子受容体パリアント III (EGFRvIII)、epithelial glycoprotein 2 (EGP2)、epithelial glycoprotein 40 (EGP40)、上皮細胞接着分子 (EPCAM)、ephrin type-A receptor 2 (EPHA2)、erb-b2 receptor tyrosine kinase 4 (ERBB4)、fibroblast activation protein (FAP)、Fc Receptor Like 5 (FCRL5)、fetal acetylcholinesterase receptor (AChR)、ガングリオシド G2 (GD2)、ガングリオシド G3 (GD3)、グリピカン-3 (GPC3)、ErbB2 (HER2) を含む EGFR ファミリー、HER2 p95、IL-10R、IL-13R $\alpha_2$ 、Kappa、cancer/testis antigen 2 (LAGE-1A)、Lambda、Lewis-Y (LeY)、L1 cell adhesion molecule (L1-CAM)、melanoma antigen gene (MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGEA10、melanoma antigen recognized by T cells 1 (Mela nA または MART1)、メソテリン (MSLN)、MUC1、MUC16、MHC class I chain related proteins A (MICA)、MHC class I chain related proteins B (MICB)、神経細胞接着分子 (NCAM)、cancer/testis antigen 1 (NY-ESO-1)、ポリシアル酸; placenta-specific 1 (PLAC1)、preferentially expressed antigen in melanoma (PRAME)、prostate stem cell antigen (PSCA)、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR1)、synovial sarcoma、X breakpoint 2 (SSX2)、サバイピン、tumor associated glycoprotein 72 (TAG72)、tumor endothelial marker 1 (TEM1/CD248)、tumor endothelial marker 7-related (TEM7R)、trophoblast glycoprotein (TPBG)、UL16-binding protein (ULBP) 1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6、血管内皮細胞増殖因子受容体 2 (VEGFR2)、および Wilms tumor 1 (WT-1) からなる群から選択される抗原に結合する、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

薬学的に許容される担体、および請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の非天然細胞を含む医薬組成物。

【請求項 18】

癌または自己免疫性疾患の少なくとも一つの症状、もしくはそれらと関連する状態の治療、予防または改善における使用のための請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記癌は、肝癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、膀胱癌、脳腫瘍、肉腫、頭頸部癌、骨癌、甲状腺癌、腎癌、または皮膚癌を含む、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

悪性血液疾患の治療における使用のための請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記悪性血液疾患は、白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0725

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0725】

一般的に以下の請求の範囲において、使用される用語は、請求の範囲を本明細書に開示される特定の実施形態に限定するとは解釈されず、請求の範囲は、当該請求の範囲が権利付与される均等の全範囲に沿って、すべての可能性のある実施形態を含むと解釈されるものとする。したがって、請求の範囲は、本開示により限定されない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

非天然細胞であって、

(a) 第一の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、第一の共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

(b) 細胞外結合ドメイン、第二の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および第二の共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチドを含み、

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二の多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

(項目 2)

前記第一および第二の多量体形成ドメインが異なっている、項目 1 に記載の非天然細胞。

(項目 3)

前記第一および第二の共刺激性ドメインが異なっている、項目 1 または項目 2 に記載の非天然細胞。

(項目 4)

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、ラパマイシンまたはそのラパログ、クーママイシンまたはその誘導体、ジベレリンまたはその誘導体、アブシジン酸 (ABA) またはその誘導体、メトトレキサートまたはその誘導体、シクロスポリン A またはその誘導体、FK506 / シクロスポリン A (FKCsA) またはその誘導体、およびトリメトプリム (Tpm) - FK506 結合タンパク質 (FKBP) の合成リガンド (SLF) またはその誘導体、からなる群から選択される架橋因子と会合する、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 5)

10

20

30

40

50

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、FKBPとFKBP-rapamycin binding (FRB)、FKBPとカルシニューリン、FKBPとシクロフィリン、FKBPと細菌ジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)、カルシニューリンとシクロフィリン、およびPYR1-like 1 (PYL1)とabscisic acid insensitive 1 (ABI1)からなる群から選択されるペアである、項目1～4のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目6)

前記第一の多量体形成ドメインは、FKBPポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、FRBポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目1～5のいずれか一項に記載の非天然細胞。

10

(項目7)

前記第一の多量体形成ドメインは、FRBポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、FKBPポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目1～5のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目8)

前記架橋因子が、AP21967、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目1～7のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目9)

前記第一および第二の多量体形成ドメインは、FRB T2098LおよびFKBP 12から選択され、前記架橋因子は、シロリムスまたはAP21967である、項目1～8のいずれか一項に記載の非天然細胞。

20

(項目10)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、T細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖、CD3、CD3、CD3、CD3、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD27、CD28、CD33、CD37、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152、CD154、CD278、アムニオンレス (AMN: amnionless)、およびprogrammed cell death 1 (PDCD1)からなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目1～9のいずれか一項に記載の非天然細胞。

30

(項目11)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、CD4膜貫通ドメイン、CD8膜貫通ドメイン、およびAMN膜貫通ドメインからなる群から選択される、項目1～10のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目12)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、異なっている、項目1～11のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目13)

前記共刺激性ドメインおよび/または前記一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) を含有する、項目1～12のいずれか一項に記載の非天然細胞。

40

(項目14)

前記第一および第二の共刺激性ドメインは独立して、Toll様受容体1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、caspase recruitment domain family member 11 (CARD11)、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、DNAX-Activation Protein 10 (DAP10)、Linker for activation

50

of T-cells family member 1 (LAT)、SH2 Domain-Containing Leukocyte Protein Of 76 kD (SLP76)、T cell receptor associated transmembrane adaptor 1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、および zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70 (ZAP70) からなる群から選択される共刺激性分子から選択される、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 15)

前記第一の共刺激性ドメインは、CD28、CD134 および CD137 からなる群から選択される共刺激性分子から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、CD28、CD278、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、OX40 または TNFR2 から単離される、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

10

(項目 16)

前記第一の共刺激性ドメインは、CD137 から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、OX40 または TNFR2 から単離される、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 17)

前記第一の共刺激性ドメインは、CD137 から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、OX40 から単離される、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

20

(項目 18)

前記第一の共刺激性ドメインは、CD137 から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、TNFR2 から単離される、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 19)

前記一次シグナル伝達ドメインは、FcR $\gamma$ 、FcR $\beta$ 、CD3 $\epsilon$ 、CD3 $\delta$ 、CD3 $\zeta$ 、CD22、CD79a、CD79b、および CD66d からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 20)

前記一次シグナル伝達ドメインは、CD3 $\epsilon$  ポリペプチドから単離される、項目 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

30

(項目 21)

前記細胞外結合ドメインは、抗体もしくはその抗原結合断片、受容体細胞外ドメイン、またはリガンドを含む、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 22)

前記細胞外結合ドメインは、ラクダ Ig、リヤマ Ig、アルパカ Ig、Ig NAR、Fab' 断片、F(ab')<sub>2</sub> 断片、二特異性 Fab 二量体 (Fab<sub>2</sub>)、三特異性 Fab 三量体 (Fab<sub>3</sub>)、Fv、一本鎖 Fv タンパク質 (scFv)、bis-scFv、(scFv)<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 Fv タンパク質 (dsFv)、およびシングルドメイン抗体 (sdAb、ラクダ科 VHH、ナノボディ) からなる群から選択される抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

40

(項目 23)

前記細胞外結合ドメインが、ヒト抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 24)

前記細胞外結合ドメインが、ヒト抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 25)

前記細胞外結合ドメインが、scFv を含む、項目 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の非

50

天然細胞。

(項目 2 6)

前記細胞外結合ドメインが、一つ以上のラクダ科 V H H 抗体を含む、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 2 7)

前記細胞外結合ドメインは、腫瘍関連抗原 (T A A)、腫瘍特異的抗原 (T S A)、N K G 2 D リガンド、T 細胞受容体 (T C R) リガンド、および T C R リガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 2 8)

前記細胞外結合ドメインは、アルファ葉酸受容体 (F R)、 $\alpha$  6 インテグリン、B 細胞成熟抗原 (B C M A)、B 7 - H 3 (C D 2 7 6)、B 7 - H 6、炭酸脱水素酵素 I X 型 (C A I X)、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 4、C D 4 4 v 6、C D 4 4 v 7 / 8、C D 7 0、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 1 2 3、C D 1 3 3、C D 1 3 8、C D 1 7 1、癌胎児性抗原 (C E A)、クローディン 6 (C L D N 6)、クローディン 1 8 アイソフォーム 2 (C L D N 1 8 . 2)、C - t y p e l e c t i n - l i k e m o l e c u l e - 1 (C L L - 1)、C D 2 s u b s e t 1 (C S - 1)、c h o n d r o i t i n s u l f a t e p r o t e o g l y c a n 4 (C S P G 4)、c u t a n e o u s T c e l l l y m p h o m a - a s s o c i a t e d a n t i g e n 1 (C T A G E 1)、d e l t a l i k e c a n o n i c a l N o t c h l i g a n d 3 (D L L 3)、上皮細胞増殖因子受容体 (E G F R)、上皮細胞増殖因子受容体バリエーション III (E G F R v I I I)、e p i t h e l i a l g l y c o p r o t e i n 2 (E G P 2)、e p i t h e l i a l g l y c o p r o t e i n 4 0 (E G P 4 0)、上皮細胞接着分子 (E P C A M)、e p h r i n t y p e - A r e c e p t o r 2 (E P H A 2)、e r b - b 2 r e c e p t o r t y r o s i n e k i n a s e 4 (E R B B 4)、f i b r o b l a s t a c t i v a t i o n p r o t e i n (F A P)、F c R e c e p t o r L i k e 5 (F C R L 5)、f e t a l a c e t y l c h o l i n e s t e r a s e r e c e p t o r (A c h R)、ガングリオシド G 2 (G D 2)、ガングリオシド G 3 (G D 3)、グリピカン - 3 (G P C 3)、E r b B 2 (H E R 2) を含む E G F R ファミリー、H E R 2 p 9 5、I L - 1 0 R、I L - 1 3 R 2、K a p p a、c a n c e r / t e s t i s a n t i g e n 2 (L A G E - 1 A)、L a m b d a、L e w i s - Y (L e Y)、L 1 c e l l a d h e s i o n m o l e c u l e (L 1 - C A M)、m e l a n o m a a n t i g e n g e n e (M A G E) - A 1、M A G E - A 3、M A G E - A 4、M A G E - A 6、M A G E A 1 0、m e l a n o m a a n t i g e n r e c o g n i z e d b y T c e l l s 1 (M e l a n A または M A R T 1)、メソテリン (M S L N)、M U C 1、M U C 1 6、M H C c l a s s I c h a i n r e l a t e d p r o t e i n s A (M I C A)、M H C c l a s s I c h a i n r e l a t e d p r o t e i n s B (M I C B)、神経細胞接着分子 (N C A M)、c a n c e r / t e s t i s a n t i g e n 1 (N Y - E S O - 1)、ポリシアル酸 ; p l a c e n t a - s p e c i f i c 1 (P L A C 1)、p r e f e r e n t i a l l y e x p r e s s e d a n t i g e n i n m e l a n o m a (P R A M E)、p r o s t a t e s t e m c e l l a n t i g e n (P S C A)、前立腺特異的膜抗原 (P S M A)、r e c e p t o r t y r o s i n e k i n a s e - l i k e o r p h a n r e c e p t o r 1 (R O R 1)、s y n o v i a l s a r c o m a、X b r e a k p o i n t 2 (S S X 2)、サバイビン、t u m o r a s s o c i a t e d g l y c o p r o t e i n 7 2 (T A G 7 2)、t u m o r e n d o t h e l i a l m a r k e r 1 (T E M 1 / C D 2 4 8)、t u m o r e n d o t h e l i a l m a r k e r 7 - r e l a t e d (T E M 7 R)、t r o p h o b l a s t g l y c o p r o t e i n (T P B G)、U L 1 6 -

10

20

30

40

50



b i n d i n g p r o t e i n ( U L B P ) 1、U L B P 2、U L B P 3、U L B P 4、U L B P 5、U L B P 6、血管内皮細胞増殖因子受容体 2 ( V E G F R 2 )、および W i l m s t u m o r 1 ( W T - 1 ) からなる群から選択される抗原に結合する、項目 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 2 9)

非天然細胞であって、

( a ) F K 5 0 6 結合タンパク質 ( F K B P ) 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、F K B P - ラバマイシン結合 ( F R B ) 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含み、

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

(項目 3 0)

非天然細胞であって、

( a ) F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、F R B 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含み、

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

(項目 3 1)

非天然細胞であって、

( a ) F R B 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含み、

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

(項目 3 2)

非天然細胞であって、

( a ) F R B 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含み、

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

(項目 3 3)

前記架橋因子が、A P 2 1 9 6 7、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロ

10

20

30

40

50

リムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目 29 ~ 32 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 34)

前記 F R B 多量体形成ドメインは、F R B T 2 0 9 8 L であり、前記 F K B P 多量体形成ドメインは F K B P 1 2 であり、前記架橋因子は、シロリムスまたは A P 2 1 9 6 7 である、項目 29 ~ 33 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 35)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、T 細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖、C D 3 、C D 3 、C D 3 、C D 3 、C D 4 、C D 5 、C D 8 、C D 9 、C D 1 6 、C D 2 2 、C D 2 7 、C D 2 8 、C D 3 3 、C D 3 7 、C D 4 5 、C D 6 4 、C D 8 0 、C D 8 6 、C D 1 3 4 、C D 1 3 7 、C D 1 5 2 、C D 1 5 4 、A M N 、および P D C D 1 からなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目 29 ~ 34 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

10

(項目 36)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、C D 4 膜貫通ドメインおよび C D 8 膜貫通ドメインからなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目 29 ~ 35 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 37)

前記共刺激性ドメインおよび / または前記一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ ( I T A M ) を含有する、項目 29 ~ 36 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

20

(項目 38)

前記共刺激性ドメインは、T o l l 様受容体 1 ( T L R 1 ) 、T L R 2 、T L R 3 、T L R 4 、T L R 5 、T L R 6 、T L R 7 、T L R 8 、T L R 9 、T L R 1 0 、c a s p a s e r e c r u i t m e n t d o m a i n f a m i l y m e m b e r 1 1 ( C A R D 1 1 ) 、C D 2 、C D 7 、C D 2 7 、C D 2 8 、C D 3 0 、C D 4 0 、C D 5 4 ( I C A M ) 、C D 8 3 、C D 9 4 、C D 1 3 4 ( O X 4 0 ) 、C D 1 3 7 ( 4 - 1 B B ) 、C D 2 7 8 ( I C O S ) 、D N A X - A c t i v a t i o n P r o t e i n 1 0 ( D A P 1 0 ) 、L i n k e r f o r a c t i v a t i o n o f T - c e l l s f a m i l y m e m b e r 1 ( L A T ) 、S H 2 D o m a i n - C o n t a i n i n g L e u k o c y t e P r o t e i n O f 7 6 k D ( S L P 7 6 ) 、T c e l l r e c e p t o r a s s o c i a t e d t r a n s m e m b r a n e a d a p t o r 1 ( T R A T 1 ) 、T N F R 2 、T N F R S 1 4 、T N F R S 1 8 、T N F R S 2 5 、および z e t a c h a i n o f T c e l l r e c e p t o r a s s o c i a t e d p r o t e i n k i n a s e 7 0 ( Z A P 7 0 ) からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目 29 ~ 37 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

30

(項目 39)

前記共刺激性ドメインは、C D 2 8 、C D 1 3 4 、および C D 1 3 7 からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目 29 ~ 38 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

40

(項目 40)

前記共刺激性ドメインは、C D 1 3 7 共刺激性分子から単離される、項目 29 ~ 39 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 41)

前記一次シグナル伝達ドメインは、F c R 、F c R 、C D 3 、C D 3 、C D 3 、C D 3 、C D 2 2 、C D 7 9 a 、C D 7 9 b 、および C D 6 6 d からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目 29 ~ 40 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

50

## (項目 4 2)

前記一次シグナル伝達ドメインは、CD3 ポリペプチドから単離される、項目 2 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

## (項目 4 3)

前記抗体またはその抗原結合断片は、ラクダIg、リヤマIg、アルパカIg、IgNAR、Fab'断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、二特異性Fab二量体(Fab<sub>2</sub>)、三特異性Fab三量体(Fab<sub>3</sub>)、Fv、一本鎖Fvタンパク質(scFv)、bis-scFv、(scFv)<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化Fvタンパク質(dsFv)、およびシングルドメイン抗体(sdAb、ラクダ科VHH、ナノボディ)からなる群から選択される、項目 2 9 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

10

## (項目 4 4)

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒトまたはヒト化されている、項目 2 9 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

## (項目 4 5)

前記抗体またはその抗原結合断片が、scFvまたは一つ以上のラクダ科VHH抗体を含む、項目 2 9 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

## (項目 4 6)

前記抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍関連抗原(TAA)、腫瘍特異的抗原(TSA)、NKGD2リガンド、T細胞受容体(TCR)リガンド、およびTCRリガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目 2 9 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

20

## (項目 4 7)

前記抗体またはその抗原結合断片が、FR、v<sub>6</sub>インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD16、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CEA、CLDN6、CLDN18.2、CLL-1、CS-1、CSPG4、CTAGE1、DLL3、EGFR、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPCAM、EPHA2、ERBB4、FAP、FCRL5、Achr、GD2、GD3、GPC3、HER2、HER2 p95、IL-10R、IL-13R<sub>2</sub>、Kappa、LAGE-1A、Lambda、LeY、L1-CAM、MAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGEA10、MelanAまたはMART1、SLN)、MUC1、MUC16、MICA、MICB、NCAM、NY-ESO-1、PLAC1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX2、サバイピン、TAG72、TEM1/CD248、TEM7R、TPBG、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6、VEGFR2、およびWT-1からなる群から選択される抗原に結合する、項目 2 9 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

30

## (項目 4 8)

前記抗体またはその抗原結合断片が、BCMA、B7-H3、CD19、CD20、CD22、CD33、CD79A、CD79Bおよび/またはEGFRvIIIに結合する、項目 2 9 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

40

## (項目 4 9)

前記抗体またはその抗原結合断片が、BCMAに結合する、項目 2 9 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

## (項目 5 0)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD19に結合する、項目 2 9 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

## (項目 5 1)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD20またはCD22に結合する、項目 2 9 ~

50

48のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目52)

前記抗体またはその抗原結合断片が、B7-H3に結合する、項目29～48のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目53)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD33に結合する、項目29～48のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目54)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD79Aに結合する、項目29～48のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目55)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD79Bに結合する、項目29～48のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目56)

前記抗体またはその抗原結合断片が、EGFRvIIIに結合する、項目29～48のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目57)

非天然細胞であって、

(a) FKBPI2多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、CD8膜貫通ドメイン、CD137共刺激性ドメイン、およびCD3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

(b) 抗体またはその抗原結合断片、FRBT2098L多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、CD4膜貫通ドメイン、およびTNFR2共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含み、

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

(項目58)

非天然細胞であって、

(a) FKBPI2多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、CD8膜貫通ドメイン、CD137共刺激性ドメイン、およびCD3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

(b) 抗体またはその抗原結合断片、FRBT2098L多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、CD4膜貫通ドメイン、およびOX40共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含み、

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

(項目59)

非天然細胞であって、

(a) FRBT2098L多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、CD8膜貫通ドメイン、CD137共刺激性ドメイン、およびCD3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

(b) 抗体またはその抗原結合断片、FKBPI2多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、CD4膜貫通ドメイン、およびTNFR2共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含み、

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

(項目60)

10

20

30

40

50

非天然細胞であって、

( a ) F R B T 2 0 9 8 L 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、  
C D 8 膜貫通ドメイン、C D 1 3 7 共刺激性ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝  
達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、F K B P 1 2 多量体形成ドメインポリペプチドま  
たはそのバリエーション、C D 4 膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第  
二のポリペプチド、を含み、

架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因  
子は、前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それら  
の間に配置される、非天然細胞。

10

( 項目 6 1 )

前記架橋因子が、A P 2 1 9 6 7 またはシロリムスである、項目 5 7 ~ 6 0 のいずれか  
一項に記載の非天然細胞。

( 項目 6 2 )

前記抗体またはその抗原結合断片は、ラクダ I g 、リャマ I g 、アルパカ I g 、I g  
N A R 、F a b ' 断片、F ( a b ' )<sub>2</sub>断片、二特異性 F a b 二量体 ( F a b 2 ) 、三特異  
性 F a b 三量体 ( F a b 3 ) 、F v 、一本鎖 F v タンパク質 ( s c F v ) 、b i s - s c  
F v 、( s c F v )<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジス  
ルフィド安定化 F v タンパク質 ( d s F v ) 、およびシングルドメイン抗体 ( s d A b 、  
ラクダ科 V H H 、ナノボディ ) からなる群から選択される、項目 5 7 ~ 6 1 のいずれか一  
項に記載の非天然細胞。

20

( 項目 6 3 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒトまたはヒト化されている、項目 5 7 ~ 6 2 の  
いずれか一項に記載の非天然細胞。

( 項目 6 4 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、s c F v または一つ以上のラクダ科 V H H 抗体を  
含む、項目 5 7 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

( 項目 6 5 )

前記抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍関連抗原 ( T A A ) 、腫瘍特異的抗原 ( T S  
A ) 、N K G 2 D リガンド、T 細胞受容体 ( T C R ) リガンド、および T C R リ  
ガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目 5 7 ~ 6 4 のいずれか一項に記載  
の非天然細胞。

30

( 項目 6 6 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、F R 、v<sub>6</sub> インテグリン、B C M A 、B 7  
- H 3 、B 7 - H 6 、C A I X 、C D 1 6 、C D 1 9 、C D 2 0 、C D 2 2 、C D 3 0 、  
C D 3 3 、C D 3 7 、C D 3 8 、C D 4 4 、C D 4 4 v 6 、C D 4 4 v 7 / 8 、C D 7 0  
、C D 7 9 a 、C D 7 9 b 、C D 1 2 3 、C D 1 3 3 、C D 1 3 8 、C D 1 7 1 、C E A  
、C L D N 6 、C L D N 1 8 、2、C L L - 1 、C S - 1 、C S P G 4 、C T A G E 1 、  
D L L 3 、E G F R 、E G F R v I I I 、E G P 2 、E G P 4 0 、E P C A M 、E P H A  
2 、E R B B 4 、F A P 、F C R L 5 、A c h R 、G D 2 、G D 3 、G P C 3 、H E R 2  
、H E R 2 p 9 5 、I L - 1 0 R 、I L - 1 3 R 2 、K a p p a 、L A G E - 1 A  
、L a m b d a 、L e Y 、L 1 - C A M 、M A G E - A 1 、M A G E - A 3 、M A G E -  
A 4 、M A G E - A 6 、M A G E A 1 0 、M e l a n A または M A R T 1 、S L N ) 、M  
U C 1 、M U C 1 6 、M I C A 、M I C B 、N C A M 、N Y - E S O - 1 、P L A C 1 、  
P R A M E 、P S C A 、P S M A 、R O R 1 、S S X 2 、サバイピン、T A G 7 2 、T E  
M 1 / C D 2 4 8 、T E M 7 R 、T P B G 、U L B P 1 、U L B P 2 、U L B P 3 、U L  
B P 4 、U L B P 5 、U L B P 6 、V E G F R 2 、および W T - 1 からなる群から選択さ  
れる抗原に結合する、項目 5 7 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

40

( 項目 6 7 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、B C M A 、B 7 - H 3 、C D 1 9 、C D 2 0 、C

50

D 2 2、C D 3 3、C D 7 9 A、C D 7 9 B および / または E G F R v I I I に結合する、項目 5 7 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 6 8)

前記抗体またはその抗原結合断片が、B C M A に結合する、項目 5 7 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 6 9)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 1 9 に結合する、項目 5 7 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 7 0)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 2 0 または C D 2 2 に結合する、項目 5 7 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

10

(項目 7 1)

前記抗体またはその抗原結合断片が、B 7 H 3 に結合する、項目 5 7 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 7 2)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 3 3 に結合する、項目 5 7 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 7 3)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 7 9 A に結合する、項目 5 7 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

20

(項目 7 4)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 7 9 B に結合する、項目 5 7 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 7 5)

前記抗体またはその抗原結合断片は、E G F R v I I I に結合し、任意で前記抗体は、E G F R 8 0 6 またはその抗原結合断片である、項目 5 7 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 7 6)

前記多量体形成ドメインは、前記第一のポリペプチドと前記第二のポリペプチドが発現されるとき、細胞外に局在する、項目 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

30

(項目 7 7)

前記細胞が、造血細胞である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 7 8)

前記細胞が、T 細胞である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 7 9)

前記細胞が、C D 3 <sup>+</sup>、C D 4 <sup>+</sup> および / または C D 8 <sup>+</sup> 細胞である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 8 0)

前記細胞が、免疫エフェクター細胞である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

40

(項目 8 1)

前記細胞が、細胞傷害性 T リンパ球 ( C T L )、腫瘍浸潤リンパ球 ( T I L )、またはヘルパー T 細胞である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 8 2)

前記細胞が、ナチュラルキラー ( N K ) 細胞またはナチュラルキラー T ( N K T ) 細胞である、項目 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 8 3)

前記細胞の源は、末梢血単核細胞、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位の組織、腹水、胸水、脾臓組織または腫瘍である、項目 1 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

50

## (項目 8 4)

融合ポリペプチドであって、

( a ) 第一の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、第一の共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

( b ) ポリペプチド切断シグナル ; ならびに

( c ) 細胞外結合ドメイン、第二の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および第二の共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含む、融合ポリペプチド。

## (項目 8 5)

前記第一および第二の多量体形成ドメインが、異なっている、項目 8 4 に記載の融合ポリペプチド。

## (項目 8 6)

前記第一および第二の共刺激性ドメインが、異なっている、項目 8 4 または項目 8 5 に記載の融合ポリペプチド。

## (項目 8 7)

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、ラパマイシンまたはそのラパログ、クーママイシンまたはその誘導体、ジベレリンまたはその誘導体、アブシジン酸 ( A B A ) またはその誘導体、メトトレキサートまたはその誘導体、シクロスポリン A またはその誘導体、F K 5 0 6 / シクロスポリン A ( F K C s A ) またはその誘導体、およびトリメトプリム ( T m p ) - F K 5 0 6 結合タンパク質 ( F K B P ) の合成リガンド ( S L F ) またはその誘導体、からなる群から選択される架橋因子と会合する、項目 8 4 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

## (項目 8 8)

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、F K B P と F K B P - r a p a m y c i n b i n d i n g ( F R B )、F K B P とカルシニューリン、F K B P とシクロフィリン、F K B P と細菌ジヒドロ葉酸レダクターゼ ( D H F R )、カルシニューリンとシクロフィリン、および P Y R 1 - l i k e 1 ( P Y L 1 ) と a b s c i s s i c a c i d i n s e n s i t i v e 1 ( A B I 1 ) からなる群から選択されるペアである、項目 8 4 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

## (項目 8 9)

前記第一の多量体形成ドメインは、F K B P ポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、F R B ポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目 8 4 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

## (項目 9 0)

前記第一の多量体形成ドメインは、F R B ポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、F K B P ポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目 8 4 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

## (項目 9 1)

前記架橋因子が、A P 2 1 9 6 7、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目 8 4 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

## (項目 9 2)

前記第一および第二の多量体形成ドメインは、F R B T 2 0 9 8 L および F K B P 1 2 から選択され、前記架橋因子は、シロリムスまたは A P 2 1 9 6 7 である、項目 8 4 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

## (項目 9 3)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、T 細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖、C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C

10

20

30

40

50

D 3 、 C D 4 、 C D 5 、 C D 8 、 C D 9 、 C D 1 6 、 C D 2 2 、 C D 2 7 、 C D 2 8 、 C D 3 3 、 C D 3 7 、 C D 4 5 、 C D 6 4 、 C D 8 0 、 C D 8 6 、 C D 1 3 4 、 C D 1 3 7 、 C D 1 5 2 、 C D 1 5 4 、 C D 2 7 8 、 アムニオンレス ( A M N ) 、 および p r o g r a m m e d c e l l d e a t h 1 ( P D C D 1 ) からなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目 8 4 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。  
(項目 9 4 )

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、C D 4 膜貫通ドメイン、C D 8 膜貫通ドメイン、および A M N 膜貫通ドメインからなる群から選択される、項目 8 4 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 9 5 )

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、異なっている、項目 8 4 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 9 6 )

前記共刺激性ドメインおよび / または前記一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ ( I T A M ) を含有する、項目 8 4 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 9 7 )

前記第一および第二の共刺激性ドメインは独立して、T o l l 様受容体 1 ( T L R 1 ) 、 T L R 2 、 T L R 3 、 T L R 4 、 T L R 5 、 T L R 6 、 T L R 7 、 T L R 8 、 T L R 9 、 T L R 1 0 、 c a s p a s e r e c r u i t m e n t d o m a i n f a m i l y m e m b e r 1 1 ( C A R D 1 1 ) 、 C D 2 、 C D 7 、 C D 2 7 、 C D 2 8 、 C D 3 0 、 C D 4 0 、 C D 5 4 ( I C A M ) 、 C D 8 3 、 C D 9 4 、 C D 1 3 4 ( O X 4 0 ) 、 C D 1 3 7 ( 4 - 1 B B ) 、 C D 2 7 8 ( I C O S ) 、 D N A X - A c t i v a t i o n P r o t e i n 1 0 ( D A P 1 0 ) 、 L i n k e r f o r a c t i v a t i o n o f T - c e l l s f a m i l y m e m b e r 1 ( L A T ) 、 S H 2 D o m a i n - C o n t a i n i n g L e u k o c y t e P r o t e i n O f 7 6 k D ( S L P 7 6 ) 、 T c e l l r e c e p t o r a s s o c i a t e d t r a n s m e m b r a n e a d a p t o r 1 ( T R A T 1 ) 、 T N F R 2 、 T N F R S 1 4 、 T N F R S 1 8 、 T N F R S 2 5 、 および z e t a c h a i n o f T c e l l r e c e p t o r a s s o c i a t e d p r o t e i n k i n a s e 7 0 ( Z A P 7 0 ) からなる群から選択される共刺激性分子から選択される、項目 8 4 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 9 8 )

前記第一の共刺激性ドメインは、C D 2 8 、 C D 1 3 4 および C D 1 3 7 からなる群から選択される共刺激性分子から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、C D 2 8 、 C D 2 7 8 、 T N F R S 1 4 、 T N F R S 1 8 、 T N F R S 2 5 、 O X 4 0 または T N F R 2 から単離される、項目 8 4 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 9 9 )

前記第一の共刺激性ドメインは、C D 1 3 7 から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、O X 4 0 または T N F R 2 から単離される、項目 8 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 0 0 )

前記第一の共刺激性ドメインは、C D 1 3 7 から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、O X 4 0 から単離される、項目 8 4 ~ 9 9 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 0 1 )

前記第一の共刺激性ドメインは、C D 1 3 7 から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、T N F R 2 から単離される、項目 8 4 ~ 9 9 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 0 2 )

10

20

30

40

50



前記一次シグナル伝達ドメインは、FcR、FcR、CD3、CD3、CD3、CD3、CD22、CD79a、CD79b、およびCD66dからなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目84～101のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目103)

前記一次シグナル伝達ドメインは、CD3ポリペプチドから単離される、項目84～102のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目104)

前記細胞外結合ドメインは、抗体もしくはその抗原結合断片、受容体細胞外ドメイン、またはリガンドを含む、項目84～103のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

10

(項目105)

前記細胞外結合ドメインは、ラクダIg、リヤマIg、アルパカIg、IgNAR、Fab'断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、二特異性Fab二量体(Fab<sub>2</sub>)、三特異性Fab三量体(Fab<sub>3</sub>)、Fv、一本鎖Fvタンパク質(scFv)、bis-scFv、(scFv)<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化Fvタンパク質(dsFv)、およびシングルドメイン抗体(sdAb、ラクダ科VHH、ナノボディ)からなる群から選択される抗体またはその抗原結合断片を含む、項目84～104のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目106)

前記細胞外結合ドメインが、ヒト化抗体またはその抗原結合断片を含む、項目84～105のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

20

(項目107)

前記細胞外結合ドメインが、ヒト抗体またはその抗原結合断片を含む、項目84～105のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目108)

前記細胞外結合ドメインが、scFvを含む、項目84～107のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目109)

前記細胞外結合ドメインが、一つ以上のラクダ科VHH抗体を含む、項目84～107のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

30

(項目110)

前記細胞外結合ドメインは、腫瘍関連抗原(TAA)、腫瘍特異的抗原(TSA)、NKGD2リガンド、T細胞受容体(TCR)リガンド、およびTCRリガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目84～109のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目111)

前記細胞外結合ドメインが、FR、<sub>v</sub><sub>6</sub>インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD16、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CEA、CLDN6、CLDN18.2、CLL-1、CS-1、CSPG4、CTAGE1、DLL3、EGFR、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPCAM、EPHA2、ERBB4、FAP、FCRL5、Achr、GD2、GD3、GPC3、HER2、HER2p95、IL-10R、IL-13R<sub>2</sub>、Kappa、LAGE-1A、Lambda、LeY、L1-CAM、MAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGEA10、MelanAまたはMART1、SLN)、MUC1、MUC16、MICA、MICB、NCAM、NY-ESO-1、PLAC1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX2、サバイピン、TAG72、TEM1/CD248、TEM7R、TPBG、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6、VEGFR2、およびWT-1からなる群から選択される抗原

40

50

に結合する、項目 8 4 ~ 1 1 0 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 1 2)

融合ポリペプチドであって、

( a ) 第一の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) ポリペプチド切断シグナル ; ならびに

( c ) 細胞外結合ドメイン、第二の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含む、融合ポリペプチド。

10

(項目 1 1 3)

融合ポリペプチドであって、

( a ) 第一の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) ポリペプチド切断シグナル ; ならびに

( c ) 細胞外結合ドメイン、第二の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含む、融合ポリペプチド。

(項目 1 1 4)

前記第一および第二の多量体形成ドメインが、同じである、項目 1 1 2 または項目 1 1 3 に記載の融合ポリペプチド。

20

(項目 1 1 5)

前記第一および第二の多量体形成ドメインが、異なっている、項目 1 1 2 または項目 1 1 3 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 1 6)

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、ラパマイシンまたはそのラパログ、クーママイシンまたはその誘導体、ジベレリンまたはその誘導体、A B A またはその誘導体、メトトレキサートまたはその誘導体、シクロスポリン A またはその誘導体、F K C s A またはその誘導体、および S L F またはその誘導体からなる群から選択される架橋因子と会合する、項目 1 1 2 ~ 1 1 5 に記載の融合ポリペプチド。

30

(項目 1 1 7)

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、F K B P と F R B 、F K B P とカルシニューリン、F K B P とシクロフィリン、F K B P と D H F R 、カルシニューリンとシクロフィリン、および P Y L 1 と A B I 1 からなる群から選択されるペアである、項目 1 1 2 ~ 1 1 6 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 1 8)

前記第一の多量体形成ドメインは、F K B P ポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、F R B ポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目 1 1 2 ~ 1 1 7 に記載の融合ポリペプチド。

40

(項目 1 1 9)

前記第一の多量体形成ドメインは、F R B ポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、F K B P ポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目 1 1 2 ~ 1 1 7 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 0)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、T 細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖、C D 3 、C D 3 、C D 3 、C D 3 、C D 4 、C D 5 、C D 8 、C D 9 、C D 1 6 、C D 2 2 、C D 2 7 、C D 2 8 、C D 3 3 、C D 3 7 、C D 4 5 、C D 6 4 、C D 8 0 、C D 8 6 、C D 1 3 4 、C D 1 3 7 、C D 1 5 2 、C D 1 5 4 、A M N 、および P D C D 1 からなる群から選択されるポ

50

リペプチドから選択される、項目 1 1 2 ~ 1 1 9 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 1)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、C D 4 膜貫通ドメインおよび C D 8 膜貫通ドメインからなる群から独立して選択される、項目 1 1 2 ~ 1 2 0 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 2)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、同一である、項目 1 1 2 ~ 1 2 1 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 3)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、異なっている、項目 1 1 2 ~ 1 2 1 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 4)

前記共刺激性ドメインおよび / または前記一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ ( I T A M ) を含有する、項目 1 1 2 ~ 1 2 3 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 5)

前記共刺激性ドメインは、T L R 1、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T L R 1 0、C A R D 1 1、C D 2、C D 7、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 5 4 ( I C A M )、C D 8 3、C D 9 4、C D 1 3 4 ( O X 4 0 )、C D 1 3 7 ( 4 - 1 B B )、C D 2 7 8 ( I C O S )、D A P 1 0、L A T、S L P 7 6、T R A T 1、T N F R 2、T N F R S 1 4、T N F R S 1 8、T N F R S 2 5、および Z A P 7 0 からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目 1 1 2 ~ 1 2 4 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 6)

前記共刺激性ドメインは、C D 2 8、C D 1 3 4、および C D 1 3 7 からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目 1 1 2 ~ 1 2 5 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 7)

前記共刺激性ドメインは、C D 1 3 7 共刺激性分子から単離される、項目 1 1 2 ~ 1 2 6 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 8)

前記一次シグナル伝達ドメインは、F c R 、 F c R 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 2 2、C D 7 9 a、C D 7 9 b、および C D 6 6 d からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目 1 1 2 ~ 1 2 7 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 2 9)

前記一次シグナル伝達ドメインは、C D 3 ポリペプチドから単離される、項目 1 1 2 ~ 1 2 8 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 3 0)

前記細胞外結合ドメインは、抗体もしくはその抗原結合断片、受容体細胞外ドメイン、またはリガンドを含む、項目 1 1 2 ~ 1 2 9 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 3 1)

前記細胞外結合ドメインは、ラクダ I g、リヤマ I g、アルパカ I g、I g N A R、F a b ' 断片、F ( a b ' )<sub>2</sub>断片、二特異性 F a b 二量体 ( F a b 2 )、三特異性 F a b 三量体 ( F a b 3 )、F v、一本鎖 F v タンパク質 ( s c F v )、b i s - s c F v、( s c F v )<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 F v タンパク質 ( d s F v )、およびシングルドメイン抗体 ( s d A b、ラクダ科 V H H、ナノボディ) からなる群から選択される抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 1 1 2 ~ 1 3 0 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 3 2)

前記細胞外結合ドメインが、ヒト化抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 1 1 2 ~ 1 3 1 に記載の融合ポリペプチド。

10

20

30

40

50

(項目 1 3 3)

( a ) F R B 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、 F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含む融合ポリペプチド。

(項目 1 4 1 )

融合ポリペプチドであって、

( a ) F R B 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) ポリペプチド切断シグナル ; ならびに

( c ) 抗体またはその抗原結合断片、 F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含む、融合ポリペプチド。

(項目 1 4 2 )

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、 T 細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 4 、 C D 5 、 C D 8 、 C D 9 、 C D 1 6 、 C D 2 2 、 C D 2 7 、 C D 2 8 、 C D 3 3 、 C D 3 7 、 C D 4 5 、 C D 6 4 、 C D 8 0 、 C D 8 6 、 C D 1 3 4 、 C D 1 3 7 、 C D 1 5 2 、 C D 1 5 4 、 A M N 、 および P D C D 1 からなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目 1 3 8 ~ 1 4 1 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 4 3 )

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、 C D 4 膜貫通ドメインおよび C D 8 膜貫通ドメインからなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目 1 3 8 ~ 1 4 2 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 4 4 )

前記共刺激性ドメインおよび / または前記一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ ( I T A M ) を含有する、項目 1 3 8 ~ 1 4 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 4 5 )

前記共刺激性ドメインは、 T L R 1 、 T L R 2 、 T L R 3 、 T L R 4 、 T L R 5 、 T L R 6 、 T L R 7 、 T L R 8 、 T L R 9 、 T L R 1 0 、 C A R D 1 1 、 C D 2 、 C D 7 、 C D 2 7 、 C D 2 8 、 C D 3 0 、 C D 4 0 、 C D 5 4 ( I C A M ) 、 C D 8 3 、 C D 9 4 、 C D 1 3 4 ( O X 4 0 ) 、 C D 1 3 7 ( 4 - 1 B B ) 、 C D 2 7 8 ( I C O S ) 、 D A P 1 0 、 L A T 、 S L P 7 6 、 T R A T 1 、 T N F R 2 、 T N F R S 1 4 、 T N F R S 1 8 、 T N F R S 2 5 、 および Z A P 7 0 からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目 1 3 8 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 4 6 )

前記共刺激性ドメインは、 C D 2 8 、 C D 1 3 4 、 および C D 1 3 7 からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目 1 3 8 ~ 1 4 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 4 7 )

前記共刺激性ドメインは、 C D 1 3 7 共刺激性分子から単離される、項目 1 3 8 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 4 8 )

前記一次シグナル伝達ドメインは、 F c R 、 F c R 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 2 2 、 C D 7 9 a 、 C D 7 9 b 、 および C D 6 6 d からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目 1 3 8 ~ 1 4 7 のいずれか一項に記載の融合

10

20

30

40

50

ポリペプチド。

(項目 1 4 9)

前記一次シグナル伝達ドメインは、C D 3 ポリペプチドから単離される、項目 1 3 8 ~ 1 4 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 5 0)

前記抗体またはその抗原結合断片が、ラクダ I g、ラマ I g、アルパカ I g、I g N A R、F a b '断片、F ( a b ' )<sub>2</sub>断片、二特異性 F a b 二量体 ( F a b 2 )、三特異性 F a b 三量体 ( F a b 3 )、F v、一本鎖 F v タンパク質 (「 s c F v 」)、ビス - s c F v、( s c F v )<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 F v タンパク質 (「 d s F v 」)、およびシングルドメイン抗体 ( s d A b、ラクダ科 V H H、ナノボディ) からなる群から選択される、項目 1 3 8 ~ 1 4 9 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

10

(項目 1 5 1)

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒトまたはヒト化されている、項目 1 3 8 ~ 1 5 0 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 5 2)

前記抗体またはその抗原結合断片が、s c F v または一つ以上のラクダ科 V H H 抗体を含む、項目 1 3 8 ~ 1 5 0 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 5 3)

前記抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍関連抗原 ( T A A )、腫瘍特異的抗原 ( T S A )、N K G 2 D リガンド、T 細胞受容体 ( T C R ) リガンド、および T C R リガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 2 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

20

(項目 1 5 4)

前記抗体またはその抗原結合断片が、F R、v<sub>6</sub> インテグリン、B C M A、B 7 - H 3、B 7 - H 6、C A I X、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 4、C D 4 4 v 6、C D 4 4 v 7 / 8、C D 7 0、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 1 2 3、C D 1 3 3、C D 1 3 8、C D 1 7 1、C E A、C L D N 6、C L D N 1 8、2、C L L - 1、C S - 1、C S P G 4、C T A G E 1、D L L 3、E G F R、E G F R v I I I、E G P 2、E G P 4 0、E P C A M、E P H A 2、E R B B 4、F A P、F C R L 5、A c h R、G D 2、G D 3、G P C 3、H E R 2、H E R 2 p 9 5、I L - 1 0 R、I L - 1 3 R、2、K a p p a、L A G E - 1 A、L a m b d a、L e Y、L 1 - C A M、M A G E - A 1、M A G E - A 3、M A G E - A 4、M A G E - A 6、M A G E A 1 0、M e l a n A または M A R T 1、S L N)、M U C 1、M U C 1 6、M I C A、M I C B、N C A M、N Y - E S O - 1、P L A C 1、P R A M E、P S C A、P S M A、R O R 1、S S X 2、サバイピン、T A G 7 2、T E M 1 / C D 2 4 8、T E M 7 R、T P B G、U L B P 1、U L B P 2、U L B P 3、U L B P 4、U L B P 5、U L B P 6、V E G F R 2、および W T - 1 からなる群から選択される抗原に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

30

(項目 1 5 5)

前記抗体またはその抗原結合断片が、B C M A、B 7 - H 3、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 3、C D 7 9 A、C D 7 9 B および / または E G F R v I I I に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 4 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

40

(項目 1 5 6)

前記抗体またはその抗原結合断片が、B C M A に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 5 7)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 1 9 に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 5 8)

50

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 2 0 または C D 2 2 に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 5 9)

前記抗体またはその抗原結合断片が、B 7 - H 3 に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 6 0)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 3 3 に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 6 1)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 7 9 A に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 6 2)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 7 9 B に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 6 3)

前記抗体またはその抗原結合断片が、E G F R v I I I に結合する、項目 1 3 8 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 6 4)

融合ポリペプチドであって、

( a ) F K B P 1 2 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、C D 8 膜貫通ドメイン、C D 1 3 7 共刺激性ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) ポリペプチド切断シグナル；ならびに

( c ) 抗体またはその抗原結合断片、F R B T 2 0 9 8 L 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、C D 4 膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含む融合ポリペプチド。

(項目 1 6 5)

融合ポリペプチドであって、

( a ) F K B P 1 2 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、C D 8 膜貫通ドメイン、C D 1 3 7 共刺激性ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) ポリペプチド切断シグナル；ならびに

( c ) 抗体またはその抗原結合断片、F R B T 2 0 9 8 L 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、C D 4 膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含む融合ポリペプチド。

(項目 1 6 6)

融合ポリペプチドであって、

( a ) F R B T 2 0 9 8 L 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、C D 8 膜貫通ドメイン、C D 1 3 7 共刺激性ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) ポリペプチド切断シグナル；ならびに

( c ) 抗体またはその抗原結合断片、F K B P 1 2 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、C D 4 膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含む融合ポリペプチド。

(項目 1 6 7)

融合ポリペプチドであって、

( a ) F R B T 2 0 9 8 L 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、C D 8 膜貫通ドメイン、C D 1 3 7 共刺激性ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) ポリペプチド切断シグナル；ならびに

10

20

30

40

50

(c) 抗体またはその抗原結合断片、F K B P 1 2 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、C D 4 膜貫通ドメイン、およびO X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、を含む融合ポリペプチド。

(項目 1 6 8 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、ラクダI g、ラマI g、アルパカI g、I g N A R、F a b ' 断片、F ( a b ' )<sub>2</sub>断片、二特異性F a b 二量体 ( F a b 2 )、三特異性F a b 三量体 ( F a b 3 )、F v、一本鎖F vタンパク質 (「s c F v」)、ビス-s c F v、( s c F v )<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化F vタンパク質 (「d s F v」)、およびシングルドメイン抗体 ( s d A b、ラクダ科V H H、ナノボディ) からなる群から選択される、項目 1 6 4 ~ 1 6 7 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

10

(項目 1 6 9 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒトまたはヒト化されている、項目 1 6 4 ~ 1 6 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 7 0 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、s c F vまたは一つ以上のラクダ科V H H抗体を含む、項目 1 6 4 ~ 1 6 9 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 7 1 )

前記抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍関連抗原 ( T A A )、腫瘍特異的抗原 ( T S A )、N K G 2 D リガンド、T 細胞受容体 ( T C R ) リガンド、および T C R リガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目 1 6 4 ~ 1 7 0 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

20

(項目 1 7 2 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、F R、<sub>v</sub> 6 インテグリン、B C M A、B 7 - H 3、B 7 - H 6、C A I X、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 4、C D 4 4 v 6、C D 4 4 v 7 / 8、C D 7 0、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 1 2 3、C D 1 3 3、C D 1 3 8、C D 1 7 1、C E A、C L D N 6、C L D N 1 8、2、C L L - 1、C S - 1、C S P G 4、C T A G E 1、D L L 3、E G F R、E G F R v I I I、E G P 2、E G P 4 0、E P C A M、E P H A 2、E R B B 4、F A P、F C R L 5、A c h R、G D 2、G D 3、G P C 3、H E R 2、H E R 2 p 9 5、I L - 1 0 R、I L - 1 3 R、2、K a p p a、L A G E - 1 A、L a m b d a、L e Y、L 1 - C A M、M A G E - A 1、M A G E - A 3、M A G E - A 4、M A G E - A 6、M A G E A 1 0、M e l a n AまたはM A R T 1、S L N)、M U C 1、M U C 1 6、M I C A、M I C B、N C A M、N Y - E S O - 1、P L A C 1、P R A M E、P S C A、P S M A、R O R 1、S S X 2、サバイピン、T A G 7 2、T E M 1 / C D 2 4 8、T E M 7 R、T P B G、U L B P 1、U L B P 2、U L B P 3、U L B P 4、U L B P 5、U L B P 6、V E G F R 2、およびW T - 1 からなる群から選択される抗原に結合する、項目 1 6 4 ~ 1 7 1 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

30

(項目 1 7 3 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、B C M A、B 7 - H 3、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 3、C D 7 9 A、C D 7 9 B および / またはE G F R v I I I に結合する、項目 1 6 4 ~ 1 7 2 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

40

(項目 1 7 4 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、B C M A に結合する、項目 1 6 4 ~ 1 7 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 7 5 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 1 9 に結合する、項目 1 6 4 ~ 1 7 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 7 6 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 2 0 またはC D 2 2 に結合する、項目 1 6 4

50



～ 1 7 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 7 7)

前記抗体またはその抗原結合断片が、B 7 - H 3 に結合する、項目 1 6 4 ～ 1 7 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 7 8)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 3 3 に結合する、項目 1 6 4 ～ 1 7 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 7 9)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 7 9 A に結合する、項目 1 6 4 ～ 1 7 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 8 0)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 7 9 B に結合する、項目 1 6 4 ～ 1 7 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 8 1)

前記抗体またはその抗原結合断片は、E G F R v I I I に結合し、任意で前記抗体は、E G F R 8 0 6 またはその抗原結合断片である、項目 1 6 4 ～ 1 7 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 8 2)

前記多量体形成ドメインは、前記第一のポリペプチドと前記第二のポリペプチドが発現されるとき、細胞外に局在する、項目 1 6 4 ～ 1 8 1 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 8 3)

前記ポリペプチド切断シグナルが、ウイルス自己切断ポリペプチドである、項目 8 4 ～ 1 8 2 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 8 4)

前記ポリペプチド切断シグナルが、ウイルス自己切断 2 A ポリペプチドである、項目 8 4 ～ 1 8 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 8 5)

前記ポリペプチド切断シグナルは、口蹄疫ウイルス (F M D V) (F 2 A) ペプチド、ウマ鼻炎 A ウイルス (E R A V) (E 2 A) ペプチド、T h o s e a a s i g n a ウイルス (T a V) (T 2 A) ペプチド、プタテッシュウウイルス - 1 (P T V - 1) (P 2 A) ペプチド、タイロウイルス 2 A ペプチド、および脳心筋炎ウイルス 2 A ペプチドからなる群から選択されるウイルス自己切断ポリペプチドである、項目 8 4 ～ 1 8 4 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 1 8 6)

項目 1 ～ 8 3 のいずれか一項に記載の第一または第二のポリペプチドをコードする、または項目 8 4 ～ 1 8 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

(項目 1 8 7)

項目 1 ～ 8 3 のいずれか一項に記載の第一または第二のポリペプチドをコードする、または項目 8 4 ～ 1 8 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドをコードする、c D N A。

(項目 1 8 8)

項目 1 ～ 8 3 のいずれか一項に記載の第一または第二のポリペプチドをコードする、または項目 8 4 ～ 1 8 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドをコードする、R N A。

(項目 1 8 9)

項目 1 8 6 ～ 1 8 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含有するベクター。

(項目 1 9 0)

前記ベクターが、発現ベクターである、項目 1 8 9 に記載のベクター。

(項目 1 9 1)

10

20

30

40

50

前記ベクターが、トランスポゾンである、項目 1 8 9 に記載のベクター。

(項目 1 9 2)

前記ベクターが、p i g g y B A C トランスポゾンまたは S l e e p i n g B e a u t y トランスポゾンである、項目 1 9 1 に記載のベクター。

(項目 1 9 3)

前記ベクターが、ウイルスベクターである、項目 1 8 9 に記載のベクター。

(項目 1 9 4)

前記ベクターが、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス ( A A V ) ベクター、ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、またはレトロウイルスベクターである、項目 1 9 3 に記載のベクター。

(項目 1 9 5)

前記レトロウイルスベクターが、レンチウイルスベクターである、項目 1 9 4 に記載のベクター。

(項目 1 9 6)

前記レンチウイルスベクターが、ヒト免疫不全ウイルス 1 ( H I V - 1 )、ヒト免疫不全ウイルス 2 ( H I V - 2 )、ビスナ - マエディウイルス ( V M V ) ウイルス、ヤギ関節炎脳炎ウイルス ( C A E V )、ウマ伝染性貧血ウイルス ( E I A V )、ネコ免疫不全ウイルス ( F I V )、ウシ免疫不全ウイルス ( B I V )、およびサル免疫不全ウイルス ( S I V ) からなる群から選択される、項目 1 9 5 に記載のベクター。

(項目 1 9 7)

項目 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の非天然細胞、項目 8 4 ~ 1 8 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド、項目 1 8 6 ~ 1 8 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、または項目 1 8 9 ~ 1 9 6 のいずれか一項に記載のベクターを含む、組成物。

(項目 1 9 8)

薬学的に許容される担体、および項目 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の非天然細胞、項目 8 4 ~ 1 8 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド、項目 1 8 6 ~ 1 8 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、または項目 1 8 9 ~ 1 9 6 のいずれか一項に記載のベクターを含む医薬組成物。

(項目 1 9 9)

その必要のある対象を治療する方法であって、項目 1 9 7 または項目 1 9 8 に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 2 0 0)

癌、感染性疾患、自己免疫性疾患、炎症性疾患および免疫不全の少なくとも一つの症状、もしくはそれらに関連する状態を治療、予防または改善する方法であって、項目 1 9 7 または項目 1 9 8 に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 2 0 1)

固形癌を治療する方法であって、項目 1 9 7 または項目 1 9 8 に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 2 0 2)

前記固形癌は、肝癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、膀胱癌、脳腫瘍、肉腫、頭頸部癌、骨癌、甲状腺癌、腎癌、または皮膚癌を含む、項目 2 0 1 に記載の方法。

(項目 2 0 3)

前記固形癌は、膵臓癌、肺癌または乳癌である、項目 2 0 1 または 2 0 2 に記載の方法。

(項目 2 0 4)

悪性血液疾患を治療する方法であって、項目 1 9 7 または項目 1 9 8 に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 2 0 5)

前記悪性血液疾患は、白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫である、項目 2 0 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## (項目 2 0 6)

ポリペプチド複合体であって、

( a ) 第一の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、第一の共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、ならびに

( b ) 細胞外結合ドメイン、第二の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および第二の共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

( c ) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

10

## (項目 2 0 7)

前記第一および第二の多量体形成ドメインが、異なっている、項目 2 0 6 に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 0 8)

前記第一および第二の共刺激性ドメインが、異なっている、項目 2 0 6 または項目 2 0 7 に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 0 9)

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、ラパマイシンまたはそのラパログ、クーママイシンまたはその誘導体、ジベレリンまたはその誘導体、アブシジン酸 ( A B A ) またはその誘導体、メトトレキサートまたはその誘導体、シクロスポリン A またはその誘導体、F K 5 0 6 / シクロスポリン A ( F K C s A ) またはその誘導体、およびトリメトプリム ( T m p ) - F K 5 0 6 結合タンパク質 ( F K B P ) の合成リガンド ( S L F ) またはその誘導体、からなる群から選択される架橋因子と会合する、項目 2 0 6 ~ 2 0 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

20

## (項目 2 1 0)

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、F K B P と F K B P - r a p a m y c i n b i n d i n g ( F R B )、F K B P とカルシニューリン、F K B P とシクロフィリン、F K B P と細菌ジヒドロ葉酸レダクターゼ ( D H F R )、カルシニューリンとシクロフィリン、および P Y R 1 - l i k e 1 ( P Y L 1 ) と a b s c i s s i c a c i d i n s e n s i t i v e 1 ( A B I 1 ) からなる群から選択されるペアである、項目 2 0 6 ~ 2 0 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

30

## (項目 2 1 1)

前記第一の多量体形成ドメインは、F K B P ポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、F R B ポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目 2 0 6 ~ 2 1 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 1 2)

前記第一の多量体形成ドメインは、F R B ポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、F K B P ポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目 2 0 6 ~ 2 1 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 1 3)

前記架橋因子が、A P 2 1 9 6 7、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目 2 0 6 ~ 2 1 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

40

## (項目 2 1 4)

前記第一および第二の多量体形成ドメインは、F R B T 2 0 9 8 L および F K B P 1 2 から選択され、前記架橋因子は、シロリムスまたは A P 2 1 9 6 7 である、項目 2 0 6 ~ 2 1 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 1 5)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、T 細胞受容体

50

のアルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖、CD3、CD3、CD3、CD3、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD27、CD28、CD33、CD37、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152、CD154、CD278、アムニオンレス (AMN)、および programmed cell death 1 (PDCD1) からなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目206～214のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目216)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、CD4膜貫通ドメイン、CD8膜貫通ドメイン、およびAMN膜貫通ドメインからなる群から選択される、項目206～215のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

(項目217)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、異なっている、項目206～216のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目218)

前記共刺激性ドメインおよび/または前記一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) を含有する、項目206～217のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目219)

前記第一および第二の共刺激性ドメインは独立して、Toll様受容体1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、caspase recruitment domain family member 11 (CARD11)、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、DNAX-Activation Protein 10 (DAP10)、Linker for activation of T-cells family member 1 (LAT)、SH2 Domain-Containing Leukocyte Protein Of 76 kD (SLP76)、T cell receptor associated transmembrane adaptor 1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、およびzeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70 (ZAP70) からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目206～218のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

20

30

(項目220)

前記第一の共刺激性ドメインは、CD28、CD134およびCD137からなる群から選択される共刺激性分子から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、CD28、CD278、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、OX40またはTNFR2から単離される、項目206～219のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目221)

前記第一の共刺激性ドメインは、CD137から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、OX40またはTNFR2から単離される、項目206～220のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

40

(項目222)

前記第一の共刺激性ドメインは、CD137から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、OX40から単離される、項目206～221のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目223)

前記第一の共刺激性ドメインは、CD137から単離され、前記第二の共刺激性ドメインは、TNFR2から単離される、項目206～221のいずれか一項に記載のポリペ

50

チド複合体。

(項目 2 2 4)

前記一次シグナル伝達ドメインは、FcR、FcR、CD3、CD3、CD3、CD3、CD22、CD79a、CD79b、およびCD66dからなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目 2 0 6 ~ 2 2 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 2 5)

前記一次シグナル伝達ドメインは、CD3 ポリペプチドから単離される、項目 2 0 6 ~ 2 2 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 2 6)

前記細胞外結合ドメインは、抗体もしくはその抗原結合断片、受容体細胞外ドメイン、またはリガンドを含む、項目 2 0 6 ~ 2 2 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 2 7)

前記細胞外結合ドメインは、ラクダIg、リヤマIg、アルパカIg、Ig NAR、Fab'断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、二特異性Fab二量体(Fab<sub>2</sub>)、三特異性Fab三量体(Fab<sub>3</sub>)、Fv、一本鎖Fvタンパク質(scFv)、bis-scFv、(scFv)<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化Fvタンパク質(dsFv)、およびシングルドメイン抗体(sdAb、ラクダ科VHH、ナノボディ)からなる群から選択される抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 2 0 6 ~ 2 2 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 2 8)

前記細胞外結合ドメインが、ヒト化抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 2 0 6 ~ 2 2 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 2 9)

前記細胞外結合ドメインが、ヒト抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 2 0 6 ~ 2 2 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 3 0)

前記細胞外結合ドメインが、scFvを含む、項目 2 0 6 ~ 2 2 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 3 1)

前記細胞外結合ドメインが、一つ以上のラクダ科VHH抗体を含む、項目 2 0 6 ~ 2 2 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 3 2)

前記細胞外結合ドメインは、腫瘍関連抗原(TAA)、腫瘍特異的抗原(TSA)、NKGD2リガンド、T細胞受容体(TCR)リガンド、およびTCRリガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目 2 0 6 ~ 2 3 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 3 3)

前記細胞外結合ドメインが、FR、<sub>v</sub>、<sub>6</sub>インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD16、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CEA、CLDN6、CLDN18.2、CLL-1、CS-1、CSPG4、CTAGE1、DLL3、EGFR、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPCAM、EPHA2、ERBB4、FAP、FCRL5、AChR、GD2、GD3、GPC3、HER2、HER2p95、IL-10R、IL-13R<sub>2</sub>、Kappa、LAGE-1A、Lambda、LeY、L1-CAM、MAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGEA10、MelanAまたはMART1、SLN)、MUC1、MUC16、MICA、MICB、NCAM、NY-ESO-1、PLAC1、PRAM

10

20

30

40

50

E、PSCA、PSMA、ROR1、SSX2、サバイビン、TAG72、TEM1/CD248、TEM7R、TPBG、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6、VEGFR2、およびWT-1からなる群から選択される抗原に結合する、項目206～232のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目234)

ポリペプチド複合体であって、

(a) 第一の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および/または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

(b) 細胞外結合ドメイン、第二の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、およびOX40共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

(c) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

10

(項目235)

ポリペプチド複合体であって、

(a) 第一の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および/または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

(b) 細胞外結合ドメイン、第二の多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、およびTNFR2共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

(c) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

20

(項目236)

前記第一および第二の多量体形成ドメインが、同じである、項目234または項目235に記載のポリペプチド複合体。

(項目237)

前記第一および第二の多量体形成ドメインが、異なっている、項目234または項目236に記載のポリペプチド複合体。

30

(項目238)

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、ラパマイシンまたはそのラパログ、クーママイシンまたはその誘導体、ジベレリンまたはその誘導体、ABAまたはその誘導体、メトトレキサートまたはその誘導体、シクロスポリンAまたはその誘導体、FKCsAまたはその誘導体、およびSLFまたはその誘導体からなる群から選択される架橋因子と会合する、項目234～237のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目239)

前記第一の多量体形成ドメインおよび前記第二の多量体形成ドメインは、FKBPとFRB、FKBPとカルシニューリン、FKBPとシクロフィリン、FKBPとDHFR、カルシニューリンとシクロフィリン、およびPYL1とABI1からなる群から選択されるペアである、項目234～238のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

40

(項目240)

前記第一の多量体形成ドメインは、FKBPポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、FRBポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目234～239のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目241)

前記第一の多量体形成ドメインは、FRBポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記第二の多量体形成ドメインは、FKBPポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目234～239のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

50

## (項目 2 4 2)

前記架橋因子が、A P 2 1 9 6 7、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目 2 3 4 ~ 2 4 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 4 3)

前記第一および第二の多量体形成ドメインは、F R B T 2 0 9 8 L および F K B P 1 2 から選択され、前記架橋因子は、シロリムスまたは A P 2 1 9 6 7 である、項目 2 3 4 ~ 2 4 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 4 4)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、T 細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖、C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 4 、 C D 5 、 C D 8 、 C D 9 、 C D 1 6 、 C D 2 2 、 C D 2 7 、 C D 2 8 、 C D 3 3 、 C D 3 7 、 C D 4 5 、 C D 6 4 、 C D 8 0 、 C D 8 6 、 C D 1 3 4 、 C D 1 3 7 、 C D 1 5 2 、 C D 1 5 4 、 A M N 、 および P D C D 1 からなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目 2 3 4 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 4 5)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、C D 4 膜貫通ドメインおよび C D 8 膜貫通ドメインからなる群から独立して選択される、項目 2 3 4 ~ 2 4 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 4 6)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、同じである、項目 2 3 4 ~ 2 4 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 4 7)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは、異なっている、項目 2 3 4 ~ 2 4 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 4 8)

前記共刺激性ドメインおよび / または前記一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ ( I T A M ) を含有する、項目 2 3 4 ~ 2 4 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 4 9)

前記共刺激性ドメインは、T L R 1 、 T L R 2 、 T L R 3 、 T L R 4 、 T L R 5 、 T L R 6 、 T L R 7 、 T L R 8 、 T L R 9 、 T L R 1 0 、 C A R D 1 1 、 C D 2 、 C D 7 、 C D 2 7 、 C D 2 8 、 C D 3 0 、 C D 4 0 、 C D 5 4 ( I C A M ) 、 C D 8 3 、 C D 9 4 、 C D 1 3 4 ( O X 4 0 ) 、 C D 1 3 7 ( 4 - 1 B B ) 、 C D 2 7 8 ( I C O S ) 、 D A P 1 0 、 L A T 、 S L P 7 6 、 T R A T 1 、 T N F R 2 および Z A P 7 0 からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目 2 3 4 ~ 2 4 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 5 0)

前記共刺激性ドメインは、C D 2 8 、 C D 1 3 4 、 および C D 1 3 7 からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目 2 3 4 ~ 2 4 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 5 1)

前記共刺激性ドメインは、C D 1 3 7 共刺激性分子から単離される、項目 2 3 4 ~ 2 5 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 5 2)

前記一次シグナル伝達ドメインは、F c R 、 F c R 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 2 2 、 C D 7 9 a 、 C D 7 9 b 、 および C D 6 6 d からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目 2 3 4 ~ 2 5 1 のいずれか一項に記載のポリ

10

20

30

40

50

ペプチド複合体。

(項目 2 5 3)

前記一次シグナル伝達ドメインは、C D 3 ポリペプチドから単離される、項目 2 3 4 ~ 2 5 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 5 4)

前記細胞外結合ドメインは、抗体もしくはその抗原結合断片、受容体細胞外ドメイン、またはリガンドを含む、項目 2 3 4 ~ 2 5 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 5 5)

前記細胞外結合ドメインは、ラクダ I g、リヤマ I g、アルパカ I g、I g N A R、F a b ' 断片、F ( a b ' )<sub>2</sub>断片、二特異性 F a b 二量体 ( F a b 2 )、三特異性 F a b 三量体 ( F a b 3 )、F v、一本鎖 F v タンパク質 ( s c F v )、b i s - s c F v、( s c F v )<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 F v タンパク質 ( d s F v )、およびシングルドメイン抗体 ( s d A b、ラクダ科 V H H、ナノボディ) からなる群から選択される抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 2 3 4 ~ 2 5 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 5 6)

前記細胞外結合ドメインが、ヒト化抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 2 3 4 ~ 2 5 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 5 7)

前記細胞外結合ドメインが、ヒト抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 2 3 4 ~ 2 5 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 5 8)

前記細胞外結合ドメインが、s c F v を含む、項目 2 3 4 ~ 2 5 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 5 9)

前記細胞外結合ドメインが、一つ以上のラクダ科 V H H 抗体を含む、項目 2 3 4 ~ 2 5 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 6 0)

前記細胞外結合ドメインは、腫瘍関連抗原 ( T A A )、腫瘍特異的抗原 ( T S A )、N K G 2 D リガンド、T 細胞受容体 ( T C R ) リガンド、および T C R リガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目 2 3 4 ~ 2 5 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 6 1)

前記細胞外結合ドメインが、F R、v<sub>6</sub> インテグリン、B C M A、B 7 - H 3、B 7 - H 6、C A I X、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 4、C D 4 4 v 6、C D 4 4 v 7 / 8、C D 7 0、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 1 2 3、C D 1 3 3、C D 1 3 8、C D 1 7 1、C E A、C L D N 6、C L D N 1 8、2、C L L - 1、C S - 1、C S P G 4、C T A G E 1、D L L 3、E G F R、E G F R v I I I、E G P 2、E G P 4 0、E P C A M、E P H A 2、E R B B 4、F A P、F C R L 5、A c h R、G D 2、G D 3、G P C 3、H E R 2、H E R 2 p 9 5、I L - 1 0 R、I L - 1 3 R、2、K a p p a、L A G E - 1 A、L a m b d a、L e Y、L 1 - C A M、M A G E - A 1、M A G E - A 3、M A G E - A 4、M A G E - A 6、M A G E A 1 0、M e l a n A または M A R T 1、S L N)、M U C 1、M U C 1 6、M I C A、M I C B、N C A M、N Y - E S O - 1、P L A C 1、P R A M E、P S C A、P S M A、R O R 1、S S X 2、サバイビン、T A G 7 2、T E M 1 / C D 2 4 8、T E M 7 R、T P B G、U L B P 1、U L B P 2、U L B P 3、U L B P 4、U L B P 5、U L B P 6、V E G F R 2、および W T - 1 からなる群から選択される抗原に結合する、項目 2 3 4 ~ 2 6 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 6 2)

10

20

30

40

50



ポリペプチド複合体であって、

( a ) F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、 F R B 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

( c ) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

( 項目 2 6 3 )

10

ポリペプチド複合体であって、

( a ) F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、 F R B 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

( c ) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

( 項目 2 6 4 )

20

ポリペプチド複合体であって、

( a ) F R B 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、 F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

( c ) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

( 項目 2 6 5 )

30

ポリペプチド複合体であって、

( a ) F R B 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第一の膜貫通ドメイン、共刺激性ドメイン、および / または一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、 F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、第二の膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

( c ) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

( 項目 2 6 6 )

40

前記架橋因子が、 A P 2 1 9 6 7 、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目 2 6 2 ~ 2 6 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

( 項目 2 6 7 )

前記 F R B 多量体形成ドメインは、 F R B T 2 0 9 8 L であり、 F K B P 多量体形成ドメインは F K B P 1 2 であり、架橋因子は、シロリムスまたは A P 2 1 9 6 7 である、項目 2 6 2 ~ 2 6 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

( 項目 2 6 8 )

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、 T 細胞受容体

50

のアルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖、CD 3、CD 3、CD 3、CD 3、CD 4、CD 5、CD 8、CD 9、CD 16、CD 22、CD 27、CD 28、CD 33、CD 37、CD 45、CD 64、CD 80、CD 86、CD 134、CD 137、CD 152、CD 154、AMN、およびPDCD1からなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目262～267のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目269)

前記第一の膜貫通ドメインおよび前記第二の膜貫通ドメインは独立して、CD 4膜貫通ドメインおよびCD 8膜貫通ドメインからなる群から選択されるポリペプチドから選択される、項目262～268のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

(項目270)

前記共刺激性ドメインおよび/または前記一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)を含有する、項目262～269のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目271)

前記共刺激性ドメインは、TLR 1、TLR 2、TLR 3、TLR 4、TLR 5、TLR 6、TLR 7、TLR 8、TLR 9、TLR 10、CARD 11、CD 2、CD 7、CD 27、CD 28、CD 30、CD 40、CD 54 (ICAM)、CD 83、CD 94、CD 134 (OX40)、CD 137 (4-1BB)、CD 278 (ICOS)、DAP 10、LAT、SLP 76、TRAT 1、TNFR 2およびZAP 70からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目262～270のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

20

(項目272)

前記共刺激性ドメインは、CD 28、CD 134、およびCD 137からなる群から選択される共刺激性分子から単離される、項目262～271のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目273)

前記共刺激性ドメインは、CD 137共刺激性分子から単離される、項目262～272のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目274)

前記一次シグナル伝達ドメインは、FcR、FcR、CD 3、CD 3、CD 3、CD 3、CD 22、CD 79a、CD 79b、およびCD 66dからなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目262～273のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

30

(項目275)

前記一次シグナル伝達ドメインは、CD 3ポリペプチドから単離される、項目262～274のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目276)

前記抗体またはその抗原結合断片が、ラクダIg、ラマIg、アルパカIg、IgNAR、Fab'断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、二特異性Fab二量体(Fab<sub>2</sub>)、三特異性Fab三量体(Fab<sub>3</sub>)、Fv、一本鎖Fvタンパク質('scFv')、ビス-scFv、(scFv)<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化Fvタンパク質('dsFv')、およびシングルドメイン抗体(sdAb、ラクダ科VHH、ナノボディ)からなる群から選択される、項目262～275のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

40

(項目277)

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒトまたはヒト化されている、項目262～276のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目278)

前記抗体またはその抗原結合断片が、scFvまたは一つ以上のラクダ科VHH抗体を

50

含む、項目 2 6 2 ~ 2 7 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 7 9)

前記抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍関連抗原 (TAA)、腫瘍特異的抗原 (TSA)、NK G 2 D リガンド、T 細胞受容体 (TCR) リガンド、および TCR リガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目 2 6 2 ~ 2 7 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 0)

前記抗体またはその抗原結合断片が、FR、 $\nu_6$  インテグリン、BCMA、B7 - H3、B7 - H6、CAIX、CD16、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CEA、CLDN6、CLDN18.2、CLL-1、CS-1、CSPG4、CTAGE1、DLL3、EGFR、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPCAM、EPHA2、ERBB4、FAP、FCRL5、Achr、GD2、GD3、GPC3、HER2、HER2 p95、IL-10R、IL-13R2、Kappa、LAGE-1A、Lambda、LeY、L1-CAM、MAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGEA10、MelanAまたはMART1、SLN)、MUC1、MUC16、MICA、MICB、NCAM、NY-ESO-1、PLAC1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX2、サバイピン、TAG72、TEM1/CD248、TEM7R、TPBG、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6、VEGFR2、およびWT-1からなる群から選択される抗原に結合する、項目 2 6 2 ~ 2 7 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 1)

前記抗体またはその抗原結合断片が、BCMA、B7 - H3、CD19、CD20、CD22、CD33、CD79A、CD79Bおよび/またはEGFRvIIIに結合する、項目 2 6 2 ~ 2 8 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 2)

前記抗体またはその抗原結合断片が、BCMAに結合する、項目 2 6 2 ~ 2 8 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 3)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD19に結合する、項目 2 6 2 ~ 2 8 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 4)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD20またはCD22に結合する、項目 2 6 2 ~ 2 8 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 5)

前記抗体またはその抗原結合断片が、B7 - H3に結合する、項目 2 6 2 ~ 2 8 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 6)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD33に結合する、項目 2 6 2 ~ 2 8 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 7)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD79Aに結合する、項目 2 6 2 ~ 2 8 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 8)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD79Bに結合する、項目 2 6 2 ~ 2 8 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 8 9)

前記抗体またはその抗原結合断片が、EGFRvIIIに結合する、項目 2 6 2 ~ 2 8 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

20

30

40

50

## (項目 2 9 0)

ポリペプチド複合体であって、

( a ) F K B P 1 2 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、 C D 8 膜貫通ドメイン、 C D 1 3 7 共刺激性ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、 F R B T 2 0 9 8 L 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、 C D 4 膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

( c ) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

10

## (項目 2 9 1)

ポリペプチド複合体であって、

( a ) F K B P 1 2 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、 C D 8 膜貫通ドメイン、 C D 1 3 7 共刺激性ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、 F R B T 2 0 9 8 L 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、 C D 4 膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

( c ) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

20

## (項目 2 9 2)

ポリペプチド複合体であって、

( a ) F R B T 2 0 9 8 L 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、 C D 8 膜貫通ドメイン、 C D 1 3 7 共刺激性ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、 F K B P 1 2 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、 C D 4 膜貫通ドメイン、および T N F R 2 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

( c ) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

30

## (項目 2 9 3)

ポリペプチド複合体であって、

( a ) F R B T 2 0 9 8 L 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、 C D 8 膜貫通ドメイン、 C D 1 3 7 共刺激性ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝達ドメインを含む第一のポリペプチド、

( b ) 抗体またはその抗原結合断片、 F K B P 1 2 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、 C D 4 膜貫通ドメイン、および O X 4 0 共刺激性ドメインを含む第二のポリペプチド、ならびに

( c ) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、架橋因子、を含むポリペプチド複合体。

40

## (項目 2 9 4)

前記架橋因子が、 A P 2 1 9 6 7 またはシロリムスである、項目 2 9 0 ~ 2 9 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

## (項目 2 9 5)

前記抗体またはその抗原結合断片が、ラクダ I g、ラマ I g、アルパカ I g、I g N A R、F a b ' 断片、F ( a b ' )<sub>2</sub>断片、二特異性 F a b 二量体 ( F a b 2 )、三特異性 F a b 三量体 ( F a b 3 )、F v、一本鎖 F v タンパク質 (「 s c F v 」)、ビス - s c F v、( s c F v )<sub>2</sub>、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 F v タンパク質 (「 d s F v 」)、およびシングルドメイン抗体 ( s d A b、ラクダ科 V H H、ナノボディ) からなる群から選択される、項目 2 9 0 ~ 2 9 4 のい

50

ずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 9 6 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒトまたはヒト化されている、項目 2 9 0 ~ 2 9 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 9 7 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、s c F v または一つ以上のラクダ科 V H H 抗体を含む、項目 2 9 0 ~ 2 9 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 2 9 8 )

前記抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍関連抗原 ( T A A )、腫瘍特異的抗原 ( T S A )、N K G 2 D リガンド、T 細胞受容体 ( T C R ) リガンド、および T C R リガンドからなる群から選択される抗原に結合する、項目 2 9 0 ~ 2 9 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

(項目 2 9 9 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、F R、v<sub>6</sub> インテグリン、B C M A、B 7 - H 3、B 7 - H 6、C A I X、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 4、C D 4 4 v 6、C D 4 4 v 7 / 8、C D 7 0、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 1 2 3、C D 1 3 3、C D 1 3 8、C D 1 7 1、C E A、C L D N 6、C L D N 1 8、2、C L L - 1、C S - 1、C S P G 4、C T A G E 1、D L L 3、E G F R、E G F R v I I I、E G P 2、E G P 4 0、E P C A M、E P H A 2、E R B B 4、F A P、F C R L 5、A c h R、G D 2、G D 3、G P C 3、H E R 2、H E R 2 p 9 5、I L - 1 0 R、I L - 1 3 R、2、K a p p a、L A G E - 1 A、L a m b d a、L e Y、L 1 - C A M、M A G E - A 1、M A G E - A 3、M A G E - A 4、M A G E - A 6、M A G E A 1 0、M e l a n A または M A R T 1、S L N)、M U C 1、M U C 1 6、M I C A、M I C B、N C A M、N Y - E S O - 1、P L A C 1、P R A M E、P S C A、P S M A、R O R 1、S S X 2、サバイビン、T A G 7 2、T E M 1 / C D 2 4 8、T E M 7 R、T P B G、U L B P 1、U L B P 2、U L B P 3、U L B P 4、U L B P 5、U L B P 6、V E G F R 2、および W T - 1 からなる群から選択される抗原に結合する、項目 2 9 0 ~ 2 9 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

20

(項目 3 0 0 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、B C M A、B 7 - H 3、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 3、C D 7 9 A、C D 7 9 B および / または E G F R v I I I に結合する、項目 2 9 0 ~ 2 9 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

30

(項目 3 0 1 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、B C M A に結合する、項目 2 9 0 ~ 3 0 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 3 0 2 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 1 9 に結合する、項目 2 9 0 ~ 3 0 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 3 0 3 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 2 0 または C D 2 2 に結合する、項目 2 9 0 ~ 3 0 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

40

(項目 3 0 4 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、B 7 - H 3 に結合する、項目 2 9 0 ~ 3 0 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 3 0 5 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 3 3 に結合する、項目 2 9 0 ~ 3 0 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 3 0 6 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 7 9 A に結合する、項目 2 9 0 ~ 3 0 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

50

(項目 3 0 7)

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 7 9 B に結合する、項目 2 9 0 ~ 3 0 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 3 0 8)

前記抗体またはその抗原結合断片は、E G F R v I I I に結合し、任意で前記抗体は、E G F R 8 0 6 またはその抗原結合断片である、項目 2 9 0 ~ 3 0 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 3 0 9)

前記多量体形成ドメインは、前記第一のポリペプチドと前記第二のポリペプチドが発現されるとき、細胞外に局在する、項目 2 9 0 ~ 3 0 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

20

30

40

50