

【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2年2月27日(2020.2.27)

【公表番号】特表2019-500394(P2019-500394A)

【公表日】平成31年1月10日(2019.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2019-001

【出願番号】特願2018-534665(P2018-534665)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	35/761	(2015.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/763	(2015.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
C 0 7 D	207/34	(2006.01)
C 0 7 D	401/14	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/85	(2006.01)
C 1 2 N	15/867	(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	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/53	(2006.01)
C 1 2 N	15/55	(2006.01)
C 1 2 N	15/90	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	9/02	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	

A 6 1 K	35/761	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	35/763	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	31/7088	
C 0 7 D	207/34	C S P
C 0 7 D	401/14	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/85	Z
C 1 2 N	15/867	Z
C 1 2 N	15/861	Z
C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/869	Z
C 1 2 N	15/113	1 3 0 Z
C 1 2 N	15/09	1 0 0
C 1 2 N	15/09	1 1 0
C 1 2 N	15/53	
C 1 2 N	15/55	
C 1 2 N	15/90	Z
C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	9/02	
C 1 2 N	9/99	
C 0 7 K	16/28	

【手続補正書】**【提出日】**令和2年1月16日(2020.1.16)**【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】**

L S D 1 阻害剤との組み合わせにおいて、対象における疾患を処置する方法において、
使用のための、C A R を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団を含む組成物であって、該方法は、該対象にL S D 1 阻害剤およびC A R を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含む、使用のための組成物。

【請求項2】

疾患が腫瘍抗原の発現と関連する疾患である、請求項1に記載の使用のための組成物。

【請求項3】

- a) LSD1阻害剤を、対象が該免疫エフェクター細胞の集団を投与される前に投与する；
 b) LSD1阻害剤を、該免疫エフェクター細胞の集団と同時に投与する；
 c) LSD1阻害剤を、対象が該免疫エフェクター細胞の集団を投与された後に投与する；または
 d) a)、b)および/またはc)の任意の組み合わせである。

請求項1または2に記載の使用のための組成物。

【請求項4】

LSD1阻害剤が、対象が該免疫エフェクター細胞の集団を投与される前に投与され、LSD1阻害剤の該投与は、該免疫エフェクター細胞の集団の投与後継続される、所望により、LSD1阻害剤の投与が、該LSD1阻害剤非存在下の該免疫エフェクター細胞投与の同等集団と比較して、該免疫エフェクター細胞の集団の抗腫瘍効果を高めるのに十分な量である、請求項3に記載の使用のための組成物。

【請求項5】

LSD1阻害剤との組み合わせにおいて、対象におけるCARを発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団、例えば、CART19(例えば、CTL019)の治療有効性を高める方法において、使用のための、CARを発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団を含む組成物であって、所望により、該方法は、該細胞におけるLSD1の活性または発現を、一過性にまたは持続性に、減少させることを含む、所望により、該細胞におけるLSD1の活性または発現を減少させる手順が、細胞とLSD1阻害剤の接触を含む、使用のための組成物。

【請求項6】

LSD1阻害剤の投与または接触が、所望によりLSD1阻害剤と接触していない細胞と比較して、

- 1) ナイーブT細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
- 2) ナイーブT細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
- 3) T_{EM}細胞の数減少；
- 4) T_{EM}細胞の割合減少；
- 5) CD45RA+CD62L+T細胞の割合増加；
- 6) CD45RA+CD62L+T細胞の数増加；
- 7) CD45RA+CCR7+T細胞の割合増加；
- 8) CD45RA+CCR7+T細胞の数増加；
- 9) PD-1陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
- 10) PD-1陰性免疫エフェクター細胞 / PD-1陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
- 11) PD-1+/Lag3+/Tim3+免疫エフェクター細胞の割合減少；
- 12) PD-1-/Lag3-/Tim3-免疫エフェクター細胞対PD-1+/Lag3+/Tim3+免疫エフェクター細胞の比増加；
- 13) 免疫エフェクター細胞の増殖増加；
- 14) 該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、IFNgおよび/またはIL-2)産生増加；または
- 15) 上記の2以上の組み合わせ

をもたらす、請求項1～5の何れかに記載の使用のための組成物。

【請求項7】

免疫エフェクター細胞の集団を製造する方法であって、
 a) 免疫エフェクター細胞の集団とLSD1阻害剤を接触させ；
 それにより免疫エフェクター細胞の集団を製造し、
 ここで、LSD1阻害剤との接触が、非接触免疫エフェクター細胞の集団と比較して、次の

- 1) ナイーブ T 細胞、例えば、T_{S C M} 細胞の割合増加；
- 2) ナイーブ T 細胞、例えば、T_{S C M} 細胞の数増加；
- 3) T_{F M} 細胞の数減少；
- 4) T_{F M} 細胞の割合減少；
- 5) C D 4 5 R A + C D 6 2 L + T 細胞の割合増加；
- 6) C D 4 5 R A + C D 6 2 L + T 細胞の数増加；
- 7) C D 4 5 R A + C C R 7 + T 細胞の割合増加；
- 8) C D 4 5 R A + C C R 7 + T 紹介の数増加；
- 9) P D - 1 陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
- 10) P D - 1 陰性免疫エフェクター細胞 / P D - 1 陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
- 11) P D - 1 + / L a g 3 + / T i m 3 + 免疫エフェクター細胞の割合減少；
- 12) P D - 1 - / L a g 3 - / T i m 3 - 免疫エフェクター細胞対 P D - 1 + / L a g 3 + / T i m 3 + 免疫エフェクター細胞の比増加；
- 13) 免疫エフェクター細胞の増殖増加；
- 14) 該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン（例えば、I F N g および / または I L - 2 ）産生増加；または
- 15) 上記の 2 以上の組み合わせ； の 1 以上を生じさせる、方法。

【請求項 8】

(i) 方法が、さらに b) C A R をコードする核酸を免疫エフェクター細胞の集団の細胞に挿入する手順を含む、所望により、該手順 a) の接触が、該手順 b) の挿入の

- 1) 前；
- 2) 同時；
- 3) 後；または
- 4) 上記 1) ~ 3) の 2 以上の任意の組み合わせ；

で行う；および / または

(i i) 手順 a) の接触および所望により手順 b) の挿入が、エクスピボである、

請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

(i) 請求項 7 または 8 に記載の方法により製造された免疫エフェクター細胞の集団；

または

(i i) キメラ抗原受容体 (C A R) を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団であって、C A R が抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該細胞における L S D 1 の発現および / または機能が低減または排除されている、所望により、さらに、L S D 1 阻害剤を含むか、または L S D 1 阻害剤と接触されている、免疫エフェクター細胞の集団

である、免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 10】

免疫エフェクター細胞の集団が T 細胞または N K 細胞を含む、請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の使用のための組成物、請求項 7 または 8 に記載の方法、または請求項 9 に記載の免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 11】

C A R が抗原結合ドメイン（これは所望により抗体または抗体フラグメント、T C R または T C R フラグメントである）、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメイン（これは所望により共刺激ドメインおよび / または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインである）を含む、所望により、抗原結合ドメインが T S H R 、 C D 1 9 、 C D 1 2 3 、 C D 2 2 、 C D 3 0 、 C D 1 7 1 、 C S - 1 、 C L L - 1 、 C D 3 3 、 E G F R V I I I 、 G D 2 、 G D 3 、 B C M A 、 T n A g 、 P S M A 、 R O R 1 、 F L T 3 、 F A P 、 T A G 7 2 、 C D 3 8 、 C D 4 4 v 6 、 C E A 、 E P C A M 、 B 7 H 3

、K I T、I L - 1 3 R a 2、メソテリン、I L - 1 1 R a、P S C A、P R S S 2 1、V E G F R 2、ルイスY、C D 2 4、P D G F R - ベータ、S S E A - 4、C D 2 0、葉酸受容体アルファ、E R B B 2 (H e r 2 / n e u)、M U C 1、E G F R、N C A M、プロスターぜ、P A P、E L F 2 M、エフリンB 2、I G F - I 受容体、C A I X、L M P 2、g p 1 0 0、b c r - a b 1、チロシナーゼ、E p h A 2、フコシルG M 1、s L e、G M 3、T G S 5、H M W M A A、o - アセチル - G D 2、葉酸受容体ベータ、T E M 1 / C D 2 4 8、T E M 7 R、C L D N 6、G P R C 5 D、C X O R F 6 1、C D 9 7、C D 1 7 9 a、A L K、ポリシアル酸、P L A C 1、G l o b o H、N Y - B R - 1、U P K 2、H A V C R 1、A D R B 3、P A N X 3、G P R 2 0、L Y 6 K、O R 5 1 E 2、T A R P、W T 1、N Y - E S O - 1、L A G E - 1 a、M A G E - A 1、レグマイン、H P V E 6、E 7、M A G E A 1、E T V 6 - A M L、精子タンパク質17、X A G E 1、T i e 2、M A D - C T - 1、M A D - C T - 2、F o s 関連抗原1、p 5 3、p 5 3変異体、プロステイン、サバイビンおよびテロメラーゼ、P C T A - 1 / ガレクチン8、メランA / M A R T 1、R a s 变異体、h T E R T、肉腫転座切断点、M L - I A P、E R G (T M P R S S 2 E T S 融合遺伝子)、N A 1 7、P A X 3、アンドロゲン受容体、サイクリンB 1、M Y C N、R h o C、T R P - 2、C Y P 1 B 1、B O R I S、S A R T 3、P A X 5、O Y - T E S 1、L C K、A K A P - 4、S S X 2、R A G E - 1、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、R U 1、R U 2、腸カルボキシルエステラーゼ、m u t h s p 7 0 - 2、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 7 2、L A I R 1、F C A R、L I L R A 2、C D 3 0 0 L F、C L E C 1 2 A、B S T 2、E M R 2、L Y 7 5、G P C 3、F C R L 5 およびI G L L 1からなる群から選択される腫瘍抗原に結合する、請求項1～6または10の何れかに記載の使用のための組成物、請求項7、8または10に記載の方法、または請求項9または10に記載の免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項12】

抗原結合ドメインが

(i) 表6～9に示すC D 1 9 結合ドメインのアミノ酸配列、例えば、表9に示すC T L 0 1 9 s c F v ドメインのアミノ酸配列または配列番号957のアミノ酸配列またはそれと少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(ii) 表6～9に示すヒト化C D 1 9 結合ドメインのアミノ酸配列、例えば、表9に示すC A R 2 s c F v ドメインのアミノ酸配列または配列番号898のアミノ酸配列またはそれと少なくとも95%同一のアミノ酸配列；または

(iii) 表11A～11Bに示すB C M A 結合ドメインのアミノ酸配列、例えば、表11Aに示す139109 s c F v ドメインのアミノ酸配列または配列番号967のアミノ酸配列またはそれと少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む抗体または抗体フラグメントであるか；または

C A R が

(i) 表6～9に示すC D 1 9 C A R のアミノ酸配列、例えば、表9に示すC T L 0 1 9 のアミノ酸配列または配列番号956のアミノ酸配列またはそれと少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(ii) 表6～9に示すヒト化C D 1 9 C A R のアミノ酸配列、例えば、表9に示すC A R 2 のアミノ酸配列または配列番号902のアミノ酸配列またはそれと少なくとも95%同一のアミノ酸配列；または

(iii) 表11A～11Bに示すB C M A C A R のアミノ酸配列、例えば、表11Aに示す139109 C A R のアミノ酸配列または配列番号971のアミノ酸配列またはそれと少なくとも95%同一のアミノ酸配列

を含む、請求項11に記載の使用のための組成物、方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項13】

(a) 膜貫通ドメインが

(i) 配列番号12のアミノ酸配列に少なくとも1、2または3修飾を有するが、修飾が

20、10または5を超えないアミノ酸配列または配列番号12のアミノ酸配列と95～99%同一性を有する配列；または

(i i) 配列番号12の配列

を含む；および／または

(b) 抗原結合ドメインがヒンジ領域により膜貫通ドメインに結合され、ここで、該ヒンジ領域は、配列番号2または配列番号6またはそれと95～99%同一性を有する配列を含む；および／または

(c) CARが配列番号2を含むリーダー配列を含む。

請求項11または12に記載の使用のための組成物、方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項14】

(a) 細胞内シグナル伝達ドメインが一次シグナル伝達ドメインおよび／または共刺激シグナル伝達ドメインを含み、ここで、一次シグナル伝達ドメインがCD3ゼータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、共通FcRガンマ(FCER1G)、FcRベータ(FcイプシロンR1b)、CD79a、CD79b、FcガンマRIIa、DAP10またはDAP12から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む；

(b) 一次シグナル伝達ドメインが

(i) 配列番号18または配列番号20のアミノ酸配列に少なくとも1、2または3修飾を有するが、修飾が20、10または5を超えないアミノ酸配列または配列番号18または配列番号20のアミノ酸配列と95～99%同一性を有する配列；または

(i i) 配列番号18または配列番号20のアミノ酸配列

を含む；および／または

(c) 細胞内シグナル伝達ドメインが共刺激シグナル伝達ドメインまたは一次シグナル伝達ドメインおよび共刺激シグナル伝達ドメインを含み、ここで、共刺激シグナル伝達ドメインがCD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83と特異的に結合するリガンド、CD5、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKP80(KLRF1)、CD160、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49d、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、TRANSCERANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKP44、NKP30、NKP46およびNKG2Dからなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む；

(d) 共刺激シグナル伝達ドメインが配列番号14または配列番号16のアミノ酸配列に少なくとも1、2または3修飾を有するが、修飾が20、10または5を超えないアミノ酸配列または配列番号14または配列番号16のアミノ酸配列と95～99%同一性を有する配列を含む；

(e) 共刺激シグナル伝達ドメインが配列番号14または配列番号16の配列を含む；および／または

(f) 細胞内ドメインが配列番号14または配列番号16の配列および配列番号18または配列番号20の配列を含み、ここで、これら細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は

同じフレームにかつ単一ポリペプチド鎖として発現される、

請求項 1 1 ~ 1 3 の何れかに記載の使用のための組成物、方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 1 5】

LSD1阻害剤が(1) LSD1遺伝子またはその対応する制御要素の1以上の部位を標的とする遺伝子編集系；(2)LSD1遺伝子の標的配列に相補性の配列を含む核酸(例えば、siRNAまたはshRNAまたはアンチセンスオリゴヌクレオチド)；(3)タンパク質(例えば、ドミナントネガティブLSD1、例えば、触媒的不活性LSD1またはLSD1のドミナントネガティブ結合パートナー)；(4)小分子；(5)(1)～(3)の何れかをコードする核酸；または(6)(1)～(5)の任意の組み合わせである、所望により、

(a) LSD1阻害剤が、例えば、配列番号43～配列番号82から選択される、表1に示すLSD1遺伝子の標的配列に相補性の配列を含むshRNAまたはsiRNAである；

(b) LSD1阻害剤が、表1の抗LSD1 shRNAをコードする任意の配列を含む核酸によりコードされる、例えば、配列番号83～配列番号122から選択される配列を含む核酸によりコードされるshRNAである；または

(c) LSD1阻害剤が表1の抗LSD1 shRNAをコードする任意の配列、例えば、配列番号83～配列番号122から選択される配列を含む核酸である、

請求項1～6または10～14の何れかに記載の使用のための組成物、請求項7、8または10～14の何れかに記載の方法、または請求項9～14の何れかに記載の免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 1 6】

該核酸がベクターに配置される、所望により、ベクターがレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター、単純ヘルペスウイルス(HSV)ベクター、プラスミド、ミニサークル、ナノプラスミドまたはRNAベクターである、および/またはベクターがさらにCARをコードする配列を含む、請求項15に記載の使用のための組成物、方法、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 1 7】

LSD1阻害剤がCRISPRゲノム編集系、亜鉛フィンガーヌクレアーゼゲノム編集系、TALENゲノム編集系およびメガヌクレアーゼゲノム編集系から選択される、LSD1遺伝子(KDM1A)またはその制御要素の配列に特異的なゲノム編集系である、所望により、LSD1阻害剤が、LSD1遺伝子(KDM1A)またはその制御要素の配列に相補性のターゲティングドメインを含む、例えば、配列番号132～862の何れか1つを含む、gRNA分子を含むCRISPRゲノム編集系である、請求項15に記載の使用のための組成物、方法、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 1 8】

LSD1阻害剤が小分子であり、さらに、小分子が可逆性LSD1阻害剤または不可逆性LSD1阻害剤である、所望により、LSD1阻害剤が、

a) GSK2699537；

b) rel-2-[[(1R,2S)-2-[4-[(4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]シクロプロピル]アミノ]-1-(4-メチル-1-ピペラジニル)-エタノン；

c) (R)-4-(5-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-2-(p-トリル)ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル；

d) (1S,2R)-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-フェニルシクロプロパン-1-アミン；

e) N,N-ジメチル-1-((4-(4-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-1H-インダゾール-1-イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-アミン；

f) 5 - (6 - クロロ - 4 ' - (メチルスルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリル ;

g) r e l - N - [(1 R , 2 S) - 2 - フェニルシクロプロピル] - 4 - ピペリジンアミン ;

h) 2 - (1 R , 2 S) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタノン ;

i) T r a n s - 3 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシリル) - 6 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ; または

j) 前記の何れかの薬学的に許容される塩

である、請求項 1 5 に記載の使用のための組成物、方法、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 19】

L S D 1 阻害剤が抗体またはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされている、所望により、抗体またはその抗原結合フラグメントが T 細胞表面の抗原を認識する、所望により、 T 細胞表面の抗原が C D 3 である、請求項 1 8 に記載の使用のための組成物、方法、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 20】

(a) L S D 1 阻害剤がタンパク質、例えば、 L S D 1 のドミナントネガティブ結合パートナー（例えば、 L S D 1 または C o - R E S T または A R 共アクティベーター複合体の他のメンバーと相互作用するヒストンデアセチラーゼ (H D A C) ）または該 L S D 1 のドミナントネガティブ結合パートナーをコードする核酸である；または

(b) L S D 1 の阻害剤がタンパク質、例えば、ドミナントネガティブ（例えば、触媒的不活性） L S D 1 または該ドミナントネガティブ L S D 1 をコードする核酸である、請求項 1 5 に記載の使用のための組成物、方法、または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 21】

対象における疾患を処置する方法において使用のための請求項 9 に記載の免疫エフェクター細胞の集団であって、該方法は、該対象に有効量の免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含む、所望により、

(a) 方法が、さらに、該対象に L S D 1 阻害剤を投与することを含む；

(b) 対象が免疫エフェクター細胞の集団の投与前に、 L S D 1 阻害剤の前処置を受ける；

(c) 対象が L S D 1 阻害剤および免疫エフェクター細胞の集団の同時処置を受ける；および / または

(d) 対象が免疫エフェクター細胞の集団の投与後に L S D 1 阻害剤での処置を受ける、免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 22】

疾患が腫瘍抗原の発現と関連する疾患である、請求項 1 9 に記載の使用のための免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 23】

疾患、例えば、腫瘍抗原の発現と関連する疾患が、増殖性疾患、前癌状態、癌および腫瘍抗原の発現と関連する非癌関連徵候から選択される、所望により、癌が

(i) 慢性リンパ性白血病 (C L L) 、急性白血病、急性リンパ性白血病 (A L L) 、急性骨髓白血病 (A M L) 、 B 細胞急性リンパ性白血病 (B - A L L) 、 T 細胞急性リンパ性白血病 (T - A L L) 、慢性骨髓性白血病 (C M L) 、 B 細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発性大 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、 M A L T リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髓腫、骨髓異形成および骨髓異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトームマクログロブリン血症または前白血病の 1 以上から選択される血液癌であるか、または

(i i) 結腸癌、直腸癌、腎臓細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、骨癌、膀胱癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腫瘍、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、膀胱癌、腎臓もしくは輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）新生物、原発CNSリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、環境誘発癌、該癌の組み合わせおよび該癌の転移病変からなる群から選択される。

請求項1～6または10～20の何れかに記載の使用のための組成物、請求項7、8または10～20の何れかに記載の方法、請求項9～20の何れかに記載の免疫エフェクター細胞の集団、または請求項21または22に記載の使用のための免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項24】

対象がヒトである、請求項1～6または10～20の何れかに記載の使用のための組成物、請求項7、8または10～20の何れかに記載の方法、請求項9～20の何れかに記載の免疫エフェクター細胞の集団、または請求項19～22の何れかに記載の使用のための免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項25】

N,N-ジメチル-1-(4-(4-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-1H-インダゾール-1-イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-アミン、および5-(6-クロロ-4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロール-3-カルボニトリルから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

治療に使用するための、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

LSD1阻害剤を含む、免疫エフェクター細胞の集団のエクスピボ製造に使用するための組成物。

【請求項28】

免疫エフェクター細胞を製造する方法であって、CARをコードする核酸を該細胞に導入することを含み、核酸がLSD1発現および/または機能が低減されるように、該細胞のゲノムにLSD1遺伝子内で統合される、方法。