

【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3年12月9日(2021.12.9)

【公表番号】特表2021-501606(P2021-501606A)

【公表日】令和3年1月21日(2021.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2021-003

【出願番号】特願2020-543738(P2020-543738)

【国際特許分類】

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	14/725	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	15/867	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	5/078	(2010.01)
C 1 2 Q	1/6844	(2018.01)
C 1 2 N	15/10	(2006.01)
C 1 2 Q	1/6809	(2018.01)
C 1 2 M	1/00	(2006.01)
C 1 2 M	1/34	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)

【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	14/725	
C 0 7 K	14/705	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/867	Z
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	5/078	
C 1 2 Q	1/6844	Z
C 1 2 N	15/10	2 0 0 Z

C 1 2 Q	1/6809	Z
C 1 2 M	1/00	A
C 1 2 M	1/34	Z
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年10月29日(2021.10.29)

## 【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】

キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドであって、  
該ポリヌクレオチドが、(a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)少なくとも125アミノ酸長のスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域、をコードする核酸配列を含み、

ヒト細胞における該ポリヌクレオチドの発現後に、該ポリヌクレオチド由来の転写されたRNAが、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、  
 ポリヌクレオチド。

## 【請求項2】

コードされる前記スペーサーが、ヒンジ領域、免疫グロブリンC<sub>H</sub>2領域、および免疫グロブリンC<sub>H</sub>3領域の配列を含む、請求項1記載のポリヌクレオチド。

## 【請求項3】

前記スペーサーが、IgG4/2キメラヒンジ、またはヒトIgG4ヒンジ領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸の置換を含む改変IgG4ヒンジ；ヒトIgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域；およびヒトIgG4 C<sub>H</sub>3領域を含む、請求項1または2記載のポリヌクレオチド。

## 【請求項4】

コードされる前記スペーサーが、(i)SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii)SEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するSEQ ID NO: 649の機能性バリエント；または(iii)少なくとも125アミノ酸長である(i)もしくは(ii)の連続部分であるか、あるいはそれを含む、請求項1~3のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

## 【請求項5】

(a) 前記スペーサーをコードする核酸が、少なくとも1つの改変されたスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を含み、該改変されたスプライスドナー部位および/またはアクセプター部位が、SEQ ID NO: 621に記載される配列に含まれる参照スプライスドナー部位および/または参照スプライスアクセプター部位に対応する1つまたは複数のヌクレオチド改変を含むか、

(b) 前記1つまたは複数のヌクレオチド改変がヌクレオチド置換を含むか、および/または

(c) 前記1つまたは複数のヌクレオチド改変のうちの少なくとも1つが、前記参照スプライスアクセプター部位および/または参照スプライスドナー部位のスプライス部位接合部の1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10残基以内にある、請求項1~4のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

**【請求項6】**

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとももしくは約、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99、もしくは1.0のスプライス部位予測スコアを有し；かつ/または

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとも、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でスプライシング事象に関与すると予想される、

請求項5記載のポリヌクレオチド。

**【請求項7】**

前記1つまたは複数のヌクレオチド改変が、サイレントであり、かつ/またはSEQ ID NO: 621と比較して縮重コドンをもたらし、かつ/またはコードされる前記スペーサーのアミノ酸配列を変えない、請求項5または6記載のポリヌクレオチド。

**【請求項8】**

前記参照スプライスドナー部位が、配列aatctaagtacggac (SEQ ID NO: 705)、tcaactgg tacgtgg (SEQ ID NO:706)、acaatttagtaaggca (SEQ ID NO:707)、および/またはaccacagg tgtatac (SEQ ID NO:708)を含むか、

前記参照スプライスアクセプター部位が、配列aagtttcttctgtattccaggctgaccgtggataa atctc (SEQ ID NO:742)、および/または gggcaacgtttcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc (SEQ ID NO:743)を含むか、

前記改変されたスプライスドナー部位が、agtctaaatacggac (SEQ ID NO:661)、tcaactgtatgtgg (SEQ ID NO:662)、accatctccaaggcc (SEQ ID NO:663)、および/またはgccccag gttaacac (SEQ ID NO:664)に記載されているか、および/または

前記改変されたスプライスアクセプター部位が、cagtttcttcctgtatagtagactcacccgtggataaatacaa (SEQ ID NO:672)、gggcaacgtttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID NO:673)、および/またはcgcccttgcccttcctgtcccgctccctgttgcggacct (SEQ ID NO:766)に記載されている、

請求項5~7のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

**【請求項9】**

前記参照スプライスドナー部位が、配列tcaactggtaacgtgg (SEQ ID NO: 706)を含み、かつ/または前記参照スプライスアクセプター部位が、配列aagtttcttctgtattccaggctgac cgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742)を含むか、および/または

前記改変されたスプライスドナー部位が、tcaactggatgtgg (SEQ ID NO:662)に記載されており、かつ/または前記改変されたアクセプター部位が、cagtttcttcctgtatagtagactcacccgtggataaatcaa (SEQ ID NO:672)に記載されている、

請求項5~8のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

**【請求項10】**

前記スペーサーが、SEQ ID NO: 622に記載されるヌクレオチド配列またはその一部分によってコードされる、請求項1~9のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

**【請求項11】**

キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドであって、該ポリヌクレオチドが、  
(i) (a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID NO: 622に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域、または、

(ii) (a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID NO: 622に記載される配列からなるもしくは該配列から本質的になるか、またはSE

Q ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域  
をコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

**【請求項 1 2】**

前記抗原が、疾患もしくは病態と関連があるか、または該疾患もしくは病態と関連がある病変部の環境の細胞で発現し、ここで、該疾患または病態が、がんである、請求項1～11のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 1 3】**

前記抗原が、B細胞成熟抗原(BCMA)、ROR1、炭酸脱水酵素9(CAIX)、tEGFR、Her2/neu(受容体型チロシンキナーゼerbB2)、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2(EPG-9)、上皮糖タンパク質40(EPG-40)、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、Gタンパク質共役型受容体クラスCグループ5メンバーD(GP RC5D)、HMW-MAA、IL-92R-1、IL-13R-2、キナーゼ挿入ドメイン受容体(kdr)、カツバ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、黒色腫関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、黒色腫の優先的発現抗原(PRAME)、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がん-精巣抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1(MUC1)、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、がん胎児抗原(CEA)、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-9、O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、病原体特異的抗原である、請求項1～12のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 1 4】**

前記抗原がB細胞成熟抗原(BCMA)である、請求項13記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 1 5】**

コードされる前記抗原結合ドメインが、重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域および軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域を含む抗体断片であり、かつ、

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および267に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および535に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および536に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項1～14のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 1 6】**

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、または609のいずれか1つより選択されるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれる、重鎖相補性決定領域1(CDR-H1)、重鎖相補性決定領域2(CDR-H2)、および重鎖相補性決定領域3(CDR-H3)を含み；かつ

前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、または610のいずれか1つより選択されるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれる、軽鎖相補性決定領域1(CDR-L1)、軽鎖相補性決定領域2(CDR-L2)、および軽鎖相補性決定領域3(CDR-L3)を含む、  
請求項15記載のポリヌクレオチド。

【請求項17】

コードされる前記抗原結合ドメインが、重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域および軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域を含む抗体断片であり、かつ、

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、  
請求項1～16のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項18】

コードされる前記抗原結合ドメインが、重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域および軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域を含む抗体断片であり、かつ、

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 256に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 267に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 519に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 535に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 115に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 536に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 609に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 610に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含む、  
請求項1～17のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項19】

前記断片がscFvを含む、請求項15～18のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項20】

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、(a)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列；(b)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列；または(c)(a)もしくは(b)の縮重配列を含むか、および／または

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460、440、715、717、または719のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む、

請求項1～19のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項21】

以下をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド：

(1)ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、

(i)SEQ ID NO: 617に記載される重鎖可変( $V_H$ )領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、 $V_H$ 領域、および

(ii)SEQ ID NO: 618のいずれかに記載される軽鎖可変( $V_L$ )領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、 $V_L$ 領域

を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2)IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域と、IgG4 C<sub>H</sub>3領域とを含むスペーサーであって、該スペーサーが、SEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列を含むか、および／またはSEQ ID NO: 622に記載されるヌクレオチド配列によりコードされる、スペーサー；

(3)膜貫通ドメイン；ならびに

(4)CD3ゼータ(CD3 $\zeta$ )鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

【請求項22】

前記細胞内シグナル伝達領域が、活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ(CD3 $\zeta$ )鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエントもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む、請求項1～21のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項23】

前記細胞内シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、ここで、該共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、請求項22記載のポリヌクレオチド。

【請求項24】

前記膜貫通ドメインが、CD4、CD28、もしくはCD8由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、請求項1～23のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項25】

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列を含むか、またはSEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、請求項1～24のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項26】

請求項1～25のいずれか一項記載のポリヌクレオチドによってコードされる、キメラ抗原受容体。

【請求項27】

(a)B細胞成熟抗原(BCMA)を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)少なくとも125アミノ酸長のスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域を含む、キメラ抗原受容体。

**【請求項 28】**

前記スペーサーが、IgG4/2キメラヒンジ、またはヒトIgG4ヒンジ領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸の置換を含む改変IgG4ヒンジ；ヒトIgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域；およびヒトIgG4 C<sub>H</sub>3領域を含む、請求項27記載のキメラ抗原受容体。

**【請求項 29】**

前記スペーサーが、

(i)SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii)SEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するSEQ ID NO: 649の機能性バリエント；または(iii)少なくとも125アミノ酸長である(i)もしくは(ii)の連続部分であるか、またはそれを含む、請求項27または28記載のキメラ抗原受容体。

**【請求項 30】**

前記抗原結合ドメインが、重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域および軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域を含む抗体断片であり、かつ、

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および267に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および535に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および536に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項27～29のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体。

**【請求項 31】**

前記抗原結合ドメインが、重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域および軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域を含む抗体断片であり、かつ、

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、

請求項27～30のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体。

**【請求項 32】**

前記抗原結合ドメインが、重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域および軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域を含む抗体断

片であり、かつ、

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 256に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 267に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 519に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 535に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 115に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 536に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 609に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 610に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含む、

請求項27～31のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 3 3】

前記断片がscFvを含む、請求項30～32のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 3 4】

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478、128～139、268～278、329、442、558～576、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478、128～139、268～278、329、442、558～576、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項27～33のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 3 5】

前記細胞内シグナル伝達領域が、活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ(CD3 $\zeta$ )鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエントもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む、請求項27～34のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 3 6】

前記細胞内シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、ここで、該共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、請求項35記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 3 7】

前記膜貫通ドメインが、CD4、CD28、もしくはCD8由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、請求項27～36のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 3 8】

請求項27～37のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 3 9】

請求項1～25および38のいずれか一項記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項 4 0】

請求項26～37のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体、請求項1～25および38のいずれか一項記載のポリヌクレオチド、または請求項39記載のベクターを含む、改変細胞。

【請求項 4 1】

前記細胞が免疫細胞である、および/または前記免疫細胞が、NK細胞またはT細胞である、請求項40記載の改変細胞。

【請求項 4 2】

請求項40または41記載の改変細胞を含む、組成物。

**【請求項 4 3】**

前記組成物がCD4+T細胞およびCD8+T細胞を含み、CD4+T細胞対CD8+T細胞の比が、1:3~3:1または約1:3~3:1である、請求項42記載の組成物。

**【請求項 4 4】**

疾患または障害を治療するための医薬を製造するための、請求項40もしくは41記載の改変細胞または請求項42もしくは43記載の組成物の使用。

**【請求項 4 5】**

前記疾患または障害が、B細胞成熟抗原(BCMA)の発現と関連があるか、および/または自己免疫性の疾患もしくは障害および/またはがんである、請求項44記載の方法または使用。

**【請求項 4 6】**

前記がんが、(i)リンパ腫、白血病、または形質細胞悪性腫瘍であるか、および/または(ii)多発性骨髄腫である、請求項45記載の使用。

**【請求項 4 7】**

前記使用が、特定用量の改変T細胞を投与することを含み、該特定用量の改変T細胞が、 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個のCAR発現T細胞から、 $1.2 \times 10^9$ 個もしくは約 $1.2 \times 10^9$ 個のCAR発現T細胞を含む、請求項44~46のいずれか一項記載の使用。

**【請求項 4 8】**

前記使用が、特定用量の改変細胞または特定用量の改変細胞を含む組成物を投与することを含み、対象が、該特定用量の細胞の投与時または投与前に、

リンパ球除去療法を受けており；

自家幹細胞移植(ASCT)、免疫調節剤、プロテアソーム阻害剤、および抗CD38抗体の中から選択される、前記疾患または障害に対する3回以上の前治療を受けており；

多発性骨髄腫に対する少なくとも3回または少なくとも4回の前治療の後に再発したかまたは難治性であり；

成人対象者であるか、または25歳以上もしくは35歳以上であり；

多発性骨髄腫の診断から、およそ4年間、または2~15年間もしくは2~12年間の期間があり；

多発性骨髄腫に対する前レジメンを約10回または3回~15回もしくは4回~15回受けたことがある；

ポルテゾミブ、カルフィルゾミブ、レナリドマイド、ポマリドミド、および/または抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性であったか、またはこれらに応答しなかった；

以前に自家幹細胞移植を受けたことがあるか、または以前に自家幹細胞移植を受けたことがなく；かつ/あるいは

IMWGの細胞遺伝学的高リスクを有する、

請求項44~47のいずれか一項記載の使用。

**【請求項 4 9】**

導入遺伝子の転写された核酸の不均一性を決定する方法であって、

a)少なくとも1つの5'および3'プライマー対を使用して、転写された核酸を増幅する工程であって、少なくとも1つの対が、該転写された核酸の5'非翻訳領域(5'UTR)内の核酸配列に相補的な5'プライマーと、該転写された核酸の3'非翻訳領域(3'UTR)内の核酸配列に相補的な3'プライマーとを含み、1種または複数種の増幅産物を生成する、工程；ならびに

b)該増幅産物を検出する工程であって、少なくとも1つの5'および3'プライマー対からの2種以上の増幅産物の存在が該増幅産物の不均一性を示す、工程を含む、方法。

**【請求項 5 0】**

プロセッサーおよびメモリーを含むコンピューターシステムであって、該メモリーが、請求項49記載の方法のいずれか1つまたは複数の工程を該プロセッサーに実施させる実行可能な命令を含む、コンピューターシステム。

**【手続補正2】****【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0103**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0103】**

プロセッサーおよびメモリーを含むコンピューターシステムも提供され、メモリーは、発現する導入遺伝子転写産物の不均一性を低下させる方法のいずれか1つまたは複数の工程をプロセッサーに実施させる実行可能な命令を含む。

**[本発明1001]**

(a)B細胞成熟抗原(BCMA)を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)少なくとも25アミノ酸長のスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域を含む、キメラ抗原受容体。

**[本発明1002]**

前記スペーサーが、免疫グロブリン定常領域の一部分を含む、本発明1001のキメラ抗原受容体。

**[本発明1003]**

前記スペーサーが、ヒンジ領域、C<sub>H</sub>2領域、およびC<sub>H</sub>3領域の配列を含む、本発明1001または本発明1002のキメラ抗原受容体。

**[本発明1004]**

前記ヒンジ領域が、IgG4ヒンジ領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2ヒンジ領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4ヒンジ領域が任意でヒトIgG4ヒンジ領域であり、かつ該IgG2ヒンジ領域が任意でヒトIgG2ヒンジ領域であり；

前記CH2領域が、IgG4 CH2領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 CH2領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4 CH2領域が任意でヒトIgG4 CH2領域であり、かつ該IgG2 C H2領域が任意でヒトIgG2 CH2領域であり；かつ/または

前記CH3領域が、IgG4 CH3領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 CH3領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4 CH3領域が任意でヒトIgG4 CH3領域であり、かつ該IgG2 CH3領域が任意でヒトIgG2のCH3領域である、

本発明1003のキメラ抗原受容体。

**[本発明1005]**

前記ヒンジ、C<sub>H</sub>2、およびC<sub>H</sub>3が、IgG4由来のヒンジ領域、C<sub>H</sub>2、およびC<sub>H</sub>3のそれぞれの全部または一部分を含む、本発明1003または本発明1004のキメラ抗原受容体。

**[本発明1006]**

前記ヒンジ領域が、キメラヒンジ領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のヒンジ領域を含み；

前記C<sub>H</sub>2領域が、キメラC<sub>H</sub>2領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のC<sub>H</sub>2領域を含み；かつ/または

前記C<sub>H</sub>3領域が、キメラC<sub>H</sub>3領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のC<sub>H</sub>3領域を含む、

本発明1003または本発明1004のキメラ抗原受容体。

**[本発明1007]**

前記スペーサーが、IgG4/2キメラヒンジ、またはヒトIgG4ヒンジ領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸の置換を含む改変IgG4ヒンジ；ヒトIgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域；およびヒトIgG4 C<sub>H</sub>3領域を含む、本発明1001～1006のいずれかのキメラ抗原受容体。

**[本発明1008]**

前記スペーサーが、

(i)SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii)SEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するSEQ ID NO: 649の機能性バリエント；または(iii)少なくとも125アミノ酸長である(i)もしくは(ii)の連続部分

であるか、またはそれを含む、本発明1001～1004、1006および1007のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1009]

前記スペーサーが、SEQ ID NO: 649に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1001～1003および1006～1008のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1010]

(a)B細胞成熟抗原(BCMA)を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)SEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域を含む、キメラ抗原受容体。

[本発明1011]

前記抗原結合ドメインが、重鎖可変( $V_H$ )領域および軽鎖可変( $V_L$ )領域を含む抗体断片である、本発明1001～1010のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1012]

前記 $V_H$ 領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、もしくは609のいずれかに記載される $V_H$ 領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ

前記 $V_L$ 領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、もしくは610のいずれかに記載される $V_L$ 領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、

本発明1011のキメラ抗原受容体。

[本発明1013]

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および267に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および535に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、それぞれSEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および536に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；または

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

本発明1011または本発明1012のキメラ抗原受容体。

[本発明1014]

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、またはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1011～1013のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1015]

前記 $V_H$ 領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、または609のいずれか1つより選択される $V_H$ 領域のアミノ酸配列内に含まれる、重鎖相補性決定領域1(CDR-H1)、重鎖相補性決定領域2(CDR-H2)、および重鎖相補性決定領域3(CDR-H3)を含み；かつ

前記 $V_L$ 領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、または610のいずれか1つより選択される $V_L$ 領域のアミノ酸配列内に含まれる、軽鎖相補性決定領域1(CDR-L1)、軽鎖相補性決定領域2(CDR-L2)、および軽鎖相補性決定領域3(CDR-L3)を含む、

本発明1011～1013のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1016]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、本発明1011～1015のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1017]

前記V<sub>H</sub>領域が、(a)SEQ ID NO: 1、2、507、または593のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H1；(b)SEQ ID NO: 4、5、513、または594のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H2；および(c)SEQ ID NO: 7、10、157、517、または595のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含み；かつ

前記V<sub>L</sub>領域が、(a)SEQ ID NO: 33、178、380、589、または601のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L1；(b)SEQ ID NO: 43、183、400、590、または602のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L2；および(c)SEQ ID NO: 194、416、421、591、または603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、本発明1011～1013および1015のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1018]

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、本発明1011～1013、1015および1017のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1019]

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、本発明1011～1018のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1020]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、もしくは609のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618、267

、535、536、もしくは610のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1011～1013、1015、1017および1018のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1021]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 256に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 267に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 519に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 535に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 115に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 536に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 609に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 610に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含む、

本発明1011～1013、1015、1017、1018、および1020のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1022]

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むか；または前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつ

前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615

、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、  
本発明1011～1021のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1023]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1011～1022のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1024]

前記断片がscFvを含む、本発明1011～1023のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1025]

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、可動性リンカーによって連結されている、本発明1011～1024のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1026]

前記scFvが、アミノ酸配列  
GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:361)

を含むリンカーを含む、本発明1025のキメラ抗原受容体。

[本発明1027]

前記V<sub>H</sub>領域が、前記V<sub>L</sub>領域に対してアミノ末端側にある、本発明1011～1026のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1028]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478、128～139、268～278、329、442、558～576、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478、128～139、268～278、329、442、558～576、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1011～1027のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1029]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1001～1028のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1030]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1001～1029のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1031]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列を含む、本発明1001～1030のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1032]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、(a)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列；(b)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列；または(c)(a)もしくは(b)の縮重配列を含む、本発明1001～1031のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1033]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460、440、715、717、または719のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む、本発明1001～1032のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1034]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460に記載されるヌクレオチド配列を含む、本発明1001～1033のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1035]

前記V<sub>H</sub>領域が、前記V<sub>L</sub>領域に対してカルボキシ末端側にある、本発明1011～1026のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1036]

以下を含む、キメラ抗原受容体：

(1)ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、

(i)SEQ ID NO: 617に記載される重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、V<sub>H</sub>領域、および

(ii)SEQ ID NO: 618のいずれかに記載される軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、V<sub>L</sub>領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2)IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域と、IgG4 C<sub>H</sub>3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；

(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに

(4)CD3ゼータ(CD3<sub>ζ</sub>)鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

[本発明1037]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、  
本発明1036のキメラ抗原受容体。

#### [本発明1038]

以下を含む、キメラ抗原受容体：

(1)ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、  
SEQ ID NO: 617に記載される重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、  
CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域、ならびにSEQ ID NO: 618に記載される軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域；または  
それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域；

それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域；

それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域；または

それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域  
を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2)IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域と、IgG4 C<sub>H</sub>3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；

(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに

(4)CD3ゼータ(CD3 $\zeta$ )鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

#### [本発明1039]

前記細胞外抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 617に記載されるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列およびSEQ ID NO: 618に記載されるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列を含む、本発明1036～1038のいずれかのキメラ抗原受容体。

#### [本発明1040]

前記細胞内シグナル伝達領域が、活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含む、本発明1001～1035のいずれかのキメラ抗原受容体。

#### [本発明1041]

前記活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができ、T細胞受容体(TCR)の構成要素であり、かつ/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)を含む、本発明1040のキメラ抗原受容体。

#### [本発明1042]

前記活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ（CD3 $\zeta$ ）鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリアントもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む、本発明1040または本発明1041のキメラ抗原受容体。

[本発明1043]

前記活性化細胞質ドメインが、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1040～1042のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1044]

前記細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO: 628に記載される配列またはSEQ ID N 0: 628に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1036～1039、1042、および1043のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1045]

前記細胞内シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、本発明1040～1044のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1046]

前記共刺激シグナル伝達領域が、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1045のキメラ抗原受容体。

[本発明1047]

前記共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1036～1039、1045、および1046のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1048]

前記共刺激シグナル伝達領域が、4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、本発明1036～1039および1045～1047のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1049]

前記共刺激シグナル伝達領域が、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1036～1039および1045～1048のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1050]

前記共刺激シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 626に記載される配列またはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1036～1039および1045～1049のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1051]

前記共刺激シグナル伝達領域が、前記膜貫通ドメインと前記細胞内シグナル伝達領域の間にある、本発明1036～1050のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1052]

前記膜貫通ドメインが、CD4、CD28、もしくはCD8由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、本発明1001～1051のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1053]

前記膜貫通ドメインが、CD28由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、本発明1052のキメラ抗原受容体。

[本発明1054]

前記膜貫通ドメインが、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1001～1053のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1055]

前記膜貫通ドメインが、SEQ ID NO: 624に記載される配列またはSEQ ID NO: 624に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1001～1054のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1056]

前記キメラ抗原受容体が、そのN末端からC末端の順に、前記抗原結合ドメイン、前記スペーサー、前記膜貫通ドメイン、および前記細胞内シグナル伝達ドメインを含む、本発明

1001～1055のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1057]

(a)前記抗原結合ドメインもしくは前記キメラ抗原受容体の、標的細胞の表面で発現しているBCMAに結合する能力、または(b)該キメラ抗原受容体を発現する細胞を、表面BCMAを発現する細胞に曝露した後の、該キメラ抗原受容体の機能もしくは活性を示す測定値が、ある濃度または量の可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの存在下で低減もしくはブロックされないかまたは実質的に低減もしくはブロックされず、

該濃度または量が、同じまたは実質的に同じ条件下での参照抗BCMA組換え受容体または参照抗BCMA結合ドメインに関する結合または機能もしくは活性の測定値をブロックもしくは低減または実質的にブロックもしくは低減することができる濃度または量であるか、あるいは、生物試料中に存在する濃度または量である、

本発明1001～1056のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1058]

前記可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの濃度または量が、

対象者のもしくは多発性骨髄腫患者の血清中もしくは血液中もしくは血漿中に存在する濃度もしくは量であるか、または多発性骨髄腫を有する患者集団もしくはその亜型もしくは亜集団内の患者の血清中、血液中、もしくは血漿中に存在する平均の濃度もしくは量である；あるいは

同じまたは実質的に同じ条件下での参照抗BCMA組換え受容体、任意で参照抗BCMA CAR、に関する前記結合または測定値を低減もしくはブロックまたは実質的に低減もしくはブロックする濃度または量である、

本発明1057のキメラ抗原受容体。

[本発明1059]

SEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、またはSEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる、本発明1001～1058のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1060]

SEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、またはSEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる、本発明1001～1059のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1061]

SEQ ID NO: 755に記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、または該配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる、本発明1001～1060のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1062]

SEQ ID NO: 755に記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、本発明1001～1061のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1063]

本発明1001～1062のいずれかのキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド。

[本発明1064]

ヒト細胞、任意でヒトT細胞における前記ポリヌクレオチドの発現後に、前記ポリヌクレオチド由来のRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、本発明1063のポリヌクレオチド。

[本発明1065]

コードされる前記キメラ抗原受容体が、

IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域と、IgG4 C<sub>H</sub>3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；またはSEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するSEQ ID NO: 649の機能性バリエントを含む、本発明1063または本発明1064のポリヌクレオチド。

[本発明1066]

キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドであって、

(a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)少なくとも125アミノ酸長のスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域、をコードする核酸を含み、

ヒト細胞、任意でヒトT細胞における該ポリヌクレオチドの発現後に、該ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、  
ポリヌクレオチド。

[本発明1067]

コードされる前記スペーサーが、免疫グロブリンの一部分を含む、本発明1063～1066のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1068]

コードされる前記スペーサーが、ヒンジ領域、C<sub>H</sub>2領域、およびC<sub>H</sub>3領域の配列を含む、本発明1063～1067のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1069]

前記ヒンジ領域が、IgG4ヒンジ領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2ヒンジ領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4ヒンジ領域が任意でヒトIgG4ヒンジ領域であり、かつ該IgG2ヒンジ領域が任意でヒトIgG2ヒンジ領域であり；

前記CH2領域が、IgG4 CH2領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 CH2領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4 CH2領域が任意でヒトIgG4 CH2領域であり、かつ該IgG2 CH2領域が任意でヒトIgG2 CH2領域であり；かつ/または

前記CH3領域が、IgG4 CH3領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 CH3領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4 CH3領域が任意でヒトIgG4 CH3領域であり、かつ該IgG2 CH3領域が任意でヒトIgG2 CH3領域である、

本発明1063、1064、および1066～1068のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1070]

前記ヒンジ、C<sub>H</sub>2、およびC<sub>H</sub>3が、IgG4由来のヒンジ領域、C<sub>H</sub>2、およびC<sub>H</sub>3のそれぞれの全部または一部分を含む、本発明1063、1064、および1066～1069のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1071]

前記ヒンジ領域が、キメラヒンジ領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のヒンジ領域を含み；

前記C<sub>H</sub>2領域が、キメラC<sub>H</sub>2領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のC<sub>H</sub>2領域を含み；かつ/または

前記C<sub>H</sub>3領域が、キメラC<sub>H</sub>3領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のC<sub>H</sub>3領域を含む、

本発明1063、1064、および1066～1069のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1072]

前記スペーサーが、IgG4/2キメラヒンジ、またはヒトIgG4ヒンジ領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸の置換を含む改変IgG4ヒンジ；ヒトIgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域；およびヒトIgG4 C<sub>H</sub>3領域を含む、本発明1063、1064、および1066～1071のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1073]

コードされる前記スペーサーが、(i)SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii)SEQ ID NO

: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するSEQ ID NO: 649の機能性バリエント；または(iii)少なくとも125アミノ酸長である(i)もしくは(ii)の連続部分であるか、あるいはそれを含む、本発明1063、1064、および1066～1072のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1074]

コードされる前記スペーサーが、SEQ ID NO: 649に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1063～1073のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1075]

前記スペーサーをコードする核酸が、少なくとも1つの改変されたスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を含み、該改変されたスプライスドナー部位および/またはアクセプター部位が、SEQ ID NO: 621に記載される配列に含まれる参照スプライスドナー部位および/または参照スプライスアクセプター部位に対応する1つまたは複数のヌクレオチド改変を含む、本発明1063～1074のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1076]

前記1つまたは複数のヌクレオチド改変がヌクレオチド置換を含む、本発明1075のポリヌクレオチド。

[本発明1077]

前記参照スプライスドナー部位および/または参照スプライスアクセプター部位が、標準的、非標準的、または隠れたスプライス部位である、本発明1075または本発明1076のポリヌクレオチド。

[本発明1078]

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとももしくは約、0.4、0.5、0.6、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99、もしくは1.0のスプライス部位予測スコアを有し；かつ/または

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとも、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でスライシング事象に関与すると予想される、  
本発明1075～1077のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1079]

前記参照スプライスドナー部位が、配列  
(SEQ ID NO:

705), tcaactggtaacgtgg (SEQ ID NO:706), acaatttagtaaggca (SEQ ID NO:707) 及び/もしくは  
accacaggtgtatac (SEQ ID NO:708)

を含み；かつ/または

前記参照スプライスアクセプター部位が、配列  
aagtttcttctgtattccaggctgaccgtggataatctc (SEQ ID NO:742) 及び/もしくは  
gggcaacgtgttcttgcatgcacgaagccctgc (SEQ ID NO:743)

を含む、

本発明1075～1078のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1080]

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、  
少なくとももしくは約、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99、もしくは1.0のス  
プライス部位予測スコアを有し；かつ/または

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、  
少なくとも、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でスブ  
ライシング事象に関与すると予想される、  
本発明1075～1078のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1081]

前記参照スライスドナー部位が、配列tcaactggtaacgtgg ( SEQ ID NO: 706 ) を含み；かつ/または

前記参照スライスアクセプター部位が、配列aagtttcttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc ( SEQ ID NO: 742 ) を含む、本発明1075～1078および1080のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1082]

前記1つまたは複数のヌクレオチド改変のうちの少なくとも1つが、前記参照スライスアクセプター部位および/または参照スライスドナー部位のスライス部位接合部の1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10残基以内にある、本発明1075～1081のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1083]

前記1つまたは複数のヌクレオチド改変が、サイレントであり、かつ/またはSEQ ID NO: 621と比較して縮重コドンをもたらし、かつ/またはコードされる前記スペーサーのアミノ酸配列を変えない、本発明1075～1082のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1084]

前記改変されたスライスドナー部位が、  
agtctaaatacggac (SEQ ID NO:661),

tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO:662), accatetccaaggcc (SEQ ID NO:663) 及び/もしくは  
gcccccagggttacac (SEQ ID NO:664)

に記載されており；かつ/または

前記改変されたスライスアクセプター部位が、  
cagtttcttcctgtatagtagactcacccgtggataaatcaa

(SEQ ID NO:672), gggcaacgtgtcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID NO: 673) 及び/もしくは  
cgcccttgccctcctgtcccgctccctgtttgccggacct (SEQ ID NO:766)

に記載されている、

本発明1075～1083のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1085]

前記改変されたスライスドナー部位が、  
tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO:662)

に記載されており、かつ/または前記改変されたアクセプター部位が、  
cagtttcttcctgtatagtagactcacccgtggataaatcaa (SEQ ID NO:672) 及び/もしくは  
cgcccttgccctcctgtcccgctccctgtttgccggacct (SEQ ID NO:766)

に記載されている、

本発明1075～1084のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1086]

前記スペーサーが、SEQ ID NO: 622に記載されるヌクレオチド配列またはその一部分によつてコードされる、本発明1063～1085のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1087]

キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドであつて、

(a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID N  
O: 622に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはSEQ ID NO: 649に記載さ  
れるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグ  
ナル伝達領域

をコードする核酸を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1088]

キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドであつて、

(a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID N

0: 622に記載される配列からなるもしくは該配列から本質的になるか、またはSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域をコードする核酸を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1089]

細胞における前記ポリヌクレオチドの発現後に、前記ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、本発明1087または本発明1088のポリヌクレオチド。

[本発明1090]

ヒト細胞、任意でヒトT細胞における発現後に、前記ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、参照ポリヌクレオチドから転写されたmRNAの不均一性と比較して低下した不均一性を示し、該参照ポリヌクレオチドが、前記ポリヌクレオチドと同じアミノ酸配列をコードし、該参照ポリヌクレオチドが、前記ポリヌクレオチドと比較して、スペーサーをコードする核酸における1つもしくは複数のスプライスドナー部位および/または1つもしくは複数のスプライスアクセプター部位の存在において異なりかつ/あるいは1つまたは複数のヌクレオチド改変を含み、かつ/あるいはSEQ ID NO: 621に記載される配列を含む、本発明1063～1089のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1091]

前記RNA不均一性が、10%もしくは約10%より大きく、15%もしくは約15%より大きく、20%もしくは約20%より大きく、25%もしくは約25%より大きく、30%もしくは約30%より大きく、40%もしくは約40%より大きく、50%もしくは約50%より大きく、またはそれより大きく低下している、本発明1090のポリヌクレオチド。

[本発明1092]

前記参照ポリヌクレオチドから転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、10%もしくは約10%より高い、15%もしくは約15%より高い、20%もしくは約20%より高い、25%もしくは約25%より高い、30%もしくは約30%より高い、40%もしくは約40%より高い、50%もしくは約50%より高い、またはそれより高いRNA不均一性を示す、本発明1090または本発明1091のポリヌクレオチド。

[本発明1093]

前記RNA均一性および/または不均一性が、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、または液体クロマトグラフィーによって決定される、本発明1063～1092のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1094]

ヒト細胞における発現のためにコドンが最適化されている、本発明1063～1093のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1095]

前記抗原が、疾患もしくは病態と関連があるか、または該疾患もしくは病態と関連がある病変部の環境の細胞で発現する、本発明1063～1094のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1096]

前記疾患または病態が、がんである、本発明1063～1095のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1097]

前記疾患または病態が、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である、本発明1063～1096のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1098]

前記抗原が、B細胞成熟抗原(BCMA)、ROR1、炭酸脱水酵素9(CAIX)、tEGFR、Her2/neu(受容体型チロシンキナーゼerbB2)、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2(EPG-9)、上皮糖タンパク質40(EPG-40)、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎児アセ

チルコリン受容体、GD2、GD3、Gタンパク質共役型受容体クラスCグループ5メンバーD ( GP RC5D ) 、 HMW-MAA 、 IL-92R- 、 IL-13R- 2 、 キナーゼ挿入ドメイン受容体 ( kdr ) 、 カツバ軽鎖、 Lewis Y 、 L1-細胞接着分子 ( L1-CAM ) 、 黒色腫関連抗原 ( MAGE ) -A1 、 MAGE-A3 、 MAGE-A6 、 黒色腫の優先的発現抗原 ( PRAME ) 、 サバイビン、 TAG72 、 B7-H6 、 IL-13受容体 2 ( IL-13Ra2 ) 、 CA9 、 GD3 、 HMW-MAA 、 CD171 、 G250/CAIX 、 HLA-A1 MAGE A1 、 HLA-A2 NY-ESO-1 、 PSCA 、 葉酸受容体-a 、 CD44v6 、 CD44v7/8 、 avb6インテグリン、 8H9 、 NCAM 、 VEGF受容体、 5T4 、 胎児AchR 、 NKG2Dリガンド、 CD44v6 、 二重抗原、 がん-精巣抗原、 メソテリン 、 マウスCMV 、 ムチン1 ( MUC1 ) 、 MUC16 、 PSCA 、 NKG2D 、 NY-ESO-1 、 MART-1 、 gp100 、 肺癌胎児抗原、 ROR1 、 TAG72 、 VEGF-R2 、 がん胎児抗原 ( CEA ) 、 Her2/neu 、 エストロゲン受容体、 プロゲステロン受容体、 エフリンB2 、 CD123 、 c-Met 、 GD-9 、 O-アセチル化GD2 ( OGD2 ) 、 CE7 、 ウィルムス腫瘍1 ( WT-1 ) 、 サイクリン、 サイクリンA2 、 CCL-1 、 CD138 、 病原体特異的抗原である、 本発明1063～1097のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1099]

前記抗原がB細胞成熟抗原(BCMA)である、 本発明1098のポリヌクレオチド。

[本発明1100]

コードされる前記抗原結合ドメインが、 重鎖可変 ( $V_H$ ) 領域および軽鎖可変 ( $V_L$ ) 領域を含む抗体断片である、 本発明1063～1099のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1101]

前記 $V_H$ 領域が、 SEQ ID NO: 617、 115、 256、 519、 もしくは609のいずれかに記載される $V_H$ 領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、 91%、 92%、 93%、 94%、 95%、 96%、 97%、 98%、 もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、 または該配列を含み； かつ

前記 $V_L$ 領域が、 SEQ ID NO: 618、 267、 535、 536、 もしくは610のいずれかに記載される $V_L$ 領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、 91%、 92%、 93%、 94%、 95%、 96%、 97%、 98%、 もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、 または該配列を含む、

本発明1100のポリヌクレオチド。

[本発明1102]

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、 それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、 もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、 それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列、 もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および267に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、 それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるアミノ酸配列、 もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および535に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、 それぞれSEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列、 もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および536に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか； または

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、 それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、 もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

本発明1100または本発明1101のポリヌクレオチド。

[本発明1103]

前記 $V_H$ 領域および前記 $V_L$ 領域が、 それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、 またはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

本発明1100～1102のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1104]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、または609のいずれか1つより選択されるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれる、重鎖相補性決定領域1(CDR-H1)、重鎖相補性決定領域2(CDR-H2)、および重鎖相補性決定領域3(CDR-H3)を含み；かつ

前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、または610のいずれか1つより選択されるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれる、軽鎖相補性決定領域1(CDR-L1)、軽鎖相補性決定領域2(CDR-L2)、および軽鎖相補性決定領域3(CDR-L3)を含む、

本発明1100～1102のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1105]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、

本発明1100～1104のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1106]

前記V<sub>H</sub>領域が、(a)SEQ ID NO: 1、2、507、または593のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H1；(b)SEQ ID NO: 4、5、513、または594のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H2；および(c)SEQ ID NO: 7、10、157、517、または595のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含み；かつ

前記V<sub>L</sub>領域が、(a)SEQ ID NO: 33、178、380、589、または601のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L1；(b)SEQ ID NO: 43、183、400、590、または602のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L2；および(c)SEQ ID NO: 194、416、421、591、または603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、

本発明1100～1102および1104のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1107]

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、

本発明1100～1102、1104および1106のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1108]

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1

、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、本発明1100～1107のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1109]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、もしくは609のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、もしくは610のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1100～1102、1104、1106および1107のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1110]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 256に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 267に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 519に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 535に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 115に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 536に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 609に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 610に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含む、

本発明1100～1102、1104、1106、1107および1109のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1111]

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むか；または前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；

前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、

本発明1100～1110のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1112]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1110～1111のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1113]

前記断片がscFvを含む、本発明1100～1112のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1114]

前記V<sub>H</sub>領域および前記V<sub>L</sub>領域が、可動性リンカーによって連結されている、本発明1100～1113のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1115]

前記scFvが、アミノ酸配列  
GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:361)  
を含むリンカーを含む、本発明1114のポリヌクレオチド。

[本発明1116]

前記V<sub>H</sub>領域が、前記V<sub>L</sub>領域に対してアミノ末端側にある、本発明1100～1115のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1117]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1100～1116のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1118]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1100～1117のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1119]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列を含む、本発明1100～1118のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1120]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、(a)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列；(b)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列；または(c)(a)もしくは(b)の縮重配列を含む、本発明1100～1119のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1121]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460、440、715、717、または719のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む、本発明1100～1120のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1122]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460に記載されるヌクレオチド配列を含む、本発明1100～1121のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1123]

前記V<sub>H</sub>領域が、前記V<sub>L</sub>領域に対してカルボキシ末端側にある、本発明1100～1116のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1124]

以下をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド：

(1)ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、

(i)SEQ ID NO: 617に記載される重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、V<sub>H</sub>領域、および

(ii)SEQ ID NO: 618のいずれかに記載される軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、V<sub>L</sub>領域

を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2)IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域と、IgG4 C<sub>H</sub>3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；

(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに

(4)CD3ゼータ(CD3 $\zeta$ )鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

[本発明1125]

前記V<sub>H</sub>領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1

、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V<sub>H</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V<sub>L</sub>領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、  
本発明1124のポリヌクレオチド。

#### [本発明1126]

以下をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド：

(1)ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、  
SEQ ID NO: 617に記載される重鎖可変(V<sub>H</sub>)領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、  
CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域；ならびにSEQ ID NO: 618に記載される軽鎖可変(V<sub>L</sub>)領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域；または  
それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域；

それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域；

それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域；または

それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV<sub>H</sub>領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV<sub>L</sub>領域  
を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2)IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC<sub>H</sub>2領域と、IgG4 C<sub>H</sub>3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；

(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに

(4)CD3ゼータ(CD3 $\zeta$ )鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

#### [本発明1127]

前記細胞外抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 617に記載されるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列およびSEQ ID NO: 618に記載されるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列を含む、本発明1124～1126のいずれかのポリヌクレオチド。

#### [本発明1128]

前記細胞内シグナル伝達領域が、活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含む、本発明1063～1123のいずれかのポリヌクレオチド。

#### [本発明1129]

前記活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができ、T細胞受容体(TCR)の構成要素であり、かつ/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)を含む、本発明1128のポリヌクレオチド。

#### [本発明1130]

前記活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ(CD3 $\zeta$ )鎖の細胞質シグナル伝

達ドメインまたはその機能性バリアントもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む、本発明1128または本発明1129のポリヌクレオチド。

[本発明1131]

前記活性化細胞質ドメインが、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1128～1130のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1132]

前記細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO: 628に記載される配列またはSEQ ID N 0: 628に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1124～1127、1130、および1131のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1133]

前記細胞質シグナル伝達ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 627に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である、本発明1124～1127、および1130～1132のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1134]

前記細胞質シグナル伝達ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 652に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1124～1127、および1130～1133のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1135]

前記細胞内シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、本発明1128～1134のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1136]

前記共刺激シグナル伝達領域が、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1135のポリヌクレオチド。

[本発明1137]

前記共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1124～1127、1135および1136のポリヌクレオチド。

[本発明1138]

前記共刺激シグナル伝達領域が、4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、本発明1124～1127および1135～1137のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1139]

前記共刺激シグナル伝達領域が、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1124～1127および1135～1138のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1140]

前記共刺激シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 626に記載される配列またはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1124～1127および1135～1139のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1141]

前記共刺激領域をコードする核酸が、SEQ ID NO: 625に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である、本発明1124～1127および1135～1140のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1142]

前記共刺激シグナル伝達領域をコードする核酸が、SEQ ID NO: 681に記載される配列を含む、本発明1124～1127および1135～1141のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1143]

前記細胞内シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 628に記載される配列、またはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列と、SEQ ID NO: 626に記載される配列、またはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸配列とを含む、本発明1063～1139のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1144]

前記細胞内シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 628およびSEQ ID NO: 626に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1063～1139および1143のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1145]

前記共刺激シグナル伝達領域が、CD28の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、本発明1124～1127、1135～1137、1139、および1144のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1146]

前記細胞内シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 628に記載される配列、またはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列と、SEQ ID NO: 680に記載される配列、またはSEQ ID NO: 680に記載される配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を示すアミノ酸配列とを含む、本発明1063～1139および1145のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1147]

前記細胞内シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 628およびSEQ ID NO: 680に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1063～1139、1145、および1146のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1148]

前記共刺激シグナル伝達領域が、前記膜貫通ドメインと前記細胞内シグナル伝達領域の間にある、本発明1135～1147のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1149]

前記膜貫通ドメインが、CD4、CD28、もしくはCD8由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、本発明1063～1148のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1150]

前記膜貫通ドメインが、CD28由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、本発明1149のポリヌクレオチド。

[本発明1151]

前記膜貫通ドメインが、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1063～1150のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1152]

前記膜貫通ドメインが、SEQ ID NO: 624に記載される配列またはSEQ ID NO: 624に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1063～1151のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1153]

前記膜貫通ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 623に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である、本発明1063～1152のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1154]

前記膜貫通ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 688に記載される配列を含む、本発明1153のポリヌクレオチド。

[本発明1155]

コードされる前記キメラ抗原受容体が、そのN末端からC末端の順に、前記抗原結合ドメイン、前記スペーサー、前記膜貫通ドメイン、および前記細胞内シグナル伝達領域を含む、本発明1063～1154のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1156]

短縮型の受容体をさらにコードする、本発明1063～1155のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1157]

コードされる前記抗原結合ドメインおよび/もしくはコードされる前記キメラ抗原受容体の結合、または表面BCMAを発現する細胞に曝露した後のコードされる前記キメラ抗原受容体の機能もしくは活性を示す測定値が、可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの存在下で低減もしくはブロックされないかまたは実質的に低減もしくはブロックされない、本発明1063～1156のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1158]

前記可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの濃度または量が、  
対象者のもしくは多発性骨髄腫患者の血清中もしくは血液中もしくは血漿中に存在する濃度もしくは量に相当するか、または当該疾患または障害に関する患者集団における平均の濃度または量に相当する；あるいは、

同じアッセイにおける参照抗BCMA組換え受容体、任意で参照抗BCMA CAR、を発現する細胞に関する前記結合または測定値を低減もしくはブロックまたは実質的に低減もしくはブロックする、前記可溶性またはシェディングされたBCMAの濃度または量に相当する、本発明1157のポリヌクレオチド。

[本発明1159]

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列を含むか、またはSEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、本発明1063～1158のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1160]

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列を含むか、またはSEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、本発明1063～1159のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1161]

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 755に記載される配列を含むか、または該配列に対して少なくとももしくは少なくとも約、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、本発明1063～1160のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1162]

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 755に記載される配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、本発明1063～1161のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1163]

本発明1063～1162のいずれかのポリヌクレオチドを含む、ベクター。

[本発明1164]

ウイルスベクターである、本発明1163のベクター。

[本発明1165]

前記ウイルスベクターがレトロウイルスベクターである、本発明1164のベクター。

[本発明1166]

前記ウイルスベクターがレンチウイルスベクターである、本発明1164または本発明1165のベクター。

[本発明1167]

本発明1063～1162のいずれかのポリヌクレオチドによってコードされる、キメラ抗原受

容体。

[本発明1168]

本発明1001～1062および1167のいずれかのキメラ抗原受容体を含む、改変細胞。

[本発明1169]

本発明1063～1162のいずれかのポリヌクレオチドまたは本発明1163～1166のいずれかのベクターを含む、改変細胞。

[本発明1170]

免疫細胞である、本発明1168または本発明1169の改変細胞。

[本発明1171]

免疫細胞が、対象者から得られた初代細胞である、本発明1168～1170のいずれかの改変細胞。

[本発明1172]

前記免疫細胞が、NK細胞またはT細胞である、本発明1170または本発明1171の改変細胞。

[本発明1173]

前記免疫細胞がT細胞であり、該T細胞がCD4+および/またはCD8+T細胞である、本発明1170～1172のいずれかの改変細胞。

[本発明1174]

少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、前記キメラ抗原受容体をコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含む、本発明1168～1173のいずれかの改変細胞。

[本発明1175]

前記細胞が、前記キメラ抗原受容体をコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含み、該RNAが、細胞における参考キメラ抗原受容体をコードする転写されたmRNAの不均一性と比較して低下した不均一性を示し、該参考キメラ抗原受容体が、前記キメラ抗原受容体と同じアミノ酸配列を含むが、前記CARをコードするポリヌクレオチド中に1つまたは複数のヌクレオチド差異を含む異なるポリヌクレオチド配列によってコードされ、かつ/あるいは該参考キメラ抗原受容体が、スペーサーをコードする核酸中に1つもしくは複数のスプライスドナー部位および/または1つもしくは複数のスプライスアクセプター部位を含むポリヌクレオチドによってコードされる、本発明1168～1174のいずれかの改変細胞。

[本発明1176]

前記RNA不均一性が、10%もしくは約10%より大きく、15%もしくは約15%より大きく、20%もしくは約20%より大きく、25%もしくは約25%より大きく、30%もしくは約30%より大きく、40%もしくは約40%より大きく、50%もしくは約50%より大きく、またはそれより大きく低下している、本発明1175の改変細胞。

[本発明1177]

前記参考CARをコードするポリヌクレオチドが、10%もしくは約10%より高い、15%もしくは約15%より高い、20%もしくは約20%より高い、25%もしくは約25%より高い、30%もしくは約30%より高い、40%もしくは約40%より高い、50%もしくは約50%より高い、またはそれより高いRNA不均一性を示す、前記参考CARをコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含む、本発明1175または本発明1176の改変細胞。

[本発明1178]

前記RNA均一性および/または不均一性が、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、または液体クロマトグラフィーによって決定される、本発明1174～1177のいずれかの改変細胞。

[本発明1179]

複数の前記改変細胞の中で、該複数の細胞のうちの10%未満もしくは約10%未満、9%未満もしくは約9%未満、8%未満もしくは約8%未満、7%未満もしくは約7%未満、5%未満もしくは約5%未満、4%未満もしくは約4%未満、3%未満もしくは約3%未満、2%未満

もしくは約2%未満、または1%未満もしくは約1%未満が、持続性シグナル伝達および/または抗原非依存性の活性またはシグナル伝達を示すキメラ抗原受容体を含む、本発明1168～1178のいずれかの改変細胞。

[本発明1180]

本発明1001～1062および1167のいずれかのキメラ抗原受容体、本発明1063～1162のいずれかのポリヌクレオチド、または本発明1163～1166のいずれかのベクターを含む、組成物。

[本発明1181]

本発明1168～1179のいずれかの改変細胞を含む、組成物。

[本発明1182]

前記組成物がCD4+T細胞およびCD8+T細胞を含み、CD4+T細胞対CD8+T細胞の比が、1:3～3:1または約1:3～3:1である、本発明1181の組成物。

[本発明1183]

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、本発明1180～1182のいずれかの組成物。

[本発明1184]

本発明1168～1179のいずれかの改変細胞または本発明1180～1183のいずれかの組成物を、疾患または障害を有する対象者に投与することを含む、治療方法。

[本発明1185]

ある用量の前記改変細胞、またはある用量の前記改変細胞を含む組成物を投与することを含む、本発明1184の方法。

[本発明1186]

疾患または障害を治療するための医薬を製造するための、本発明1168～1179のいずれかの改変細胞または本発明1180～1183のいずれかの組成物の使用。

[本発明1187]

疾患または障害を治療するための、本発明1168～1179のいずれかの改変細胞または本発明1180～1183のいずれかの組成物の使用。

[本発明1188]

前記改変細胞または前記組成物が、治療レジメンで使用するためのものであり、該治療レジメンが、ある用量の前記改変細胞、またはある用量の前記改変細胞を含む組成物を投与することを含む、本発明1186または本発明1187の使用。

[本発明1189]

前記疾患または障害が、B細胞成熟抗原(BCMA)の発現と関連があり、任意でB細胞関連障害である、本発明1184もしくは本発明1185の方法または本発明1186～1188のいずれかの使用。

[本発明1190]

BCMAと関連がある前記疾患または障害が、自己免疫性の疾患または障害である、本発明1184～1189のいずれかの方法または使用。

[本発明1191]

BCMAと関連がある前記疾患または障害が、がんである、本発明1185～1190のいずれかの方法または使用。

[本発明1192]

前記がんが、BCMAを発現するがんである、本発明1191の方法または使用。

[本発明1193]

前記がんが、B細胞悪性腫瘍である、本発明1191または本発明1192の方法または使用。

[本発明1194]

前記がんが、リンパ腫、白血病、または形質細胞悪性腫瘍である、本発明1191～1193のいずれかの方法または使用。

[本発明1195]

前記がんがリンパ腫であり、該リンパ腫が、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトライムマクログロブリン血症、濾胞性リンパ

腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫(MALT)、辺縁帯リンパ腫、脾リンパ腫、結節性单球様B細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、大細胞型リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、肺B細胞血管中心性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)、またはマントル細胞リンパ腫(MCL)である、本発明1194の方法または使用。

[本発明1196]

前記がんが白血病であり、該白血病が、慢性リンパ性白血病(CLL)、形質細胞白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)である、本発明1195の方法または使用。

[本発明1197]

前記がんが形質細胞悪性腫瘍であり、該形質細胞悪性腫瘍が多発性骨髄腫(MM)または形質細胞腫である、本発明1194の方法または使用。

[本発明1198]

前記がんが多発性骨髄腫(MM)である、本発明1191～1194および1197のいずれかの方法または使用。

[本発明1199]

前記用量の改変T細胞が、 $1 \times 10^7$ 個または約 $1 \times 10^7$ 個のCAR発現T細胞から、 $2 \times 10^9$ 個または約 $2 \times 10^9$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1185および1188～1198のいずれかの方法または使用。

[本発明1200]

前記用量の改変T細胞が、 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個のCAR発現T細胞から、 $1.2 \times 10^9$ 個もしくは約 $1.2 \times 10^9$ 個のCAR発現T細胞、 $5.0 \times 10^7$ 個もしくは約 $5.0 \times 10^7$ 個のCAR発現T細胞から、 $4.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $4.5 \times 10^8$ 個のCAR発現T細胞、または $1.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $1.5 \times 10^8$ 個のCAR発現T細胞から、 $3.0 \times 10^8$ 個もしくは約 $3.0 \times 10^8$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1185および1188～1199のいずれかの方法または使用。

[本発明1201]

前記用量の改変T細胞が、 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個、 $5.0 \times 10^7$ 個もしくは約 $5.0 \times 10^7$ 個、 $1.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $1.5 \times 10^8$ 個、 $3.0 \times 10^8$ 個もしくは約 $3.0 \times 10^8$ 個、 $4.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $4.5 \times 10^8$ 個、 $8.0 \times 10^8$ 個もしくは約 $8.0 \times 10^8$ 個、または $1.2 \times 10^9$ 個もしくは約 $1.2 \times 10^9$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1185および1188～1200のいずれかの方法または使用。

[本発明1202]

前記用量の改変T細胞が、 $5.0 \times 10^7$ 個もしくは約 $5.0 \times 10^7$ 個、 $1.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $1.5 \times 10^8$ 個、 $3.0 \times 10^8$ 個もしくは約 $3.0 \times 10^8$ 個、または $4.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $4.5 \times 10^8$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1185および1188～1201のいずれかの方法または使用。

[本発明1203]

前記用量の改変T細胞が、1:1もしくは約1:1であるか、または約1:3～約3:1である、CD4<sup>+</sup>CAR発現T細胞対CD8<sup>+</sup>CAR発現T細胞の比および/またはCD4<sup>+</sup>T細胞対CD8<sup>+</sup>T細胞の比で、CD4<sup>+</sup>T細胞とCD8<sup>+</sup>T細胞の組み合わせを含む、本発明1185および1188～1202のいずれかの方法または使用。

[本発明1204]

前記用量の改変T細胞のうちの約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満の前記CAR発現T細胞が、アポトーシスのマーカー、任意でアネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1185および1188～1203のいずれかの方法または使用。

[本発明1205]

前記用量の改変T細胞のうちの5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満の前記CAR発現T細胞が、アネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1185および1188～1204のいずれかの方法または使用。

[本発明1206]

前記投与の前に、前記対象者が、該対象者の体表面積あたり20～40mgもしくは約20～40mg/m<sup>2</sup>、任意で30mgもしくは約30mg/m<sup>2</sup>のフルダラビンを2～4日間にわたって毎日投与すること、および/または該対象者の体表面積あたり200～400mgもしくは約200～400mg/m<sup>2</sup>、任意で300mg/m<sup>2</sup>もしくは約300mg/m<sup>2</sup>のシクロホスファミドを2～4日間にわたって毎日投与することを含むリンパ球除去療法を受けている、本発明1184、1185、および1188～1205のいずれかの方法または使用。

#### [本発明1207]

前記対象者が、該対象者の体表面積あたり30mgまたは約30mg/m<sup>2</sup>のフルダラビンを3日間にわたって毎日投与すること、および該対象者の体表面積あたり300mgまたは約300mg/m<sup>2</sup>のシクロホスファミドを3日間にわたって毎日投与することを含むリンパ球除去療法を受けている、本発明1184、1185、および1188～1206のいずれかの方法または使用。

#### [本発明1208]

前記対象者が、前記用量の細胞の投与時または投与前に、前記疾患または障害に対する3回以上の前治療、任意で4回以上の前治療を受けており、

任意で、該前治療が、

自家幹細胞移植(ASCT)；

免疫調節剤；

プロテアソーム阻害剤；および

抗CD38抗体

の中から選択される、

本発明1184、1185、および1188～1207のいずれかの方法または使用。

#### [本発明1209]

前記免疫調節剤が、サリドマイド、レナリドマイド、およびポマリドミドの中から選択される、本発明1208の方法または使用。

#### [本発明1210]

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、およびイキサゾミブの中から選択される、本発明1208または本発明1209の方法または使用。

#### [本発明1211]

前記抗CD38抗体が、ダラツムマブであるか、またはダラツムマブを含む、本発明1208～1210のいずれかの方法または使用。

#### [本発明1212]

前記用量の細胞の投与時に、および/またはリンパ球除去化学療法もしくは白血球除去時に、前記対象者が、活動性の形質細胞白血病(PCL)もその病歴も有していない、本発明1184、1185、および1188～1211のいずれかの方法または使用。

#### [本発明1213]

前記用量の細胞の投与時に、前記対象者が二次性の形質細胞白血病(PCL)を発症している、本発明1184、1185、および1188～1212のいずれかの方法または使用。

#### [本発明1214]

前記投与時に、前記対象者が、

多発性骨髄腫に対する少なくとも3回または少なくとも4回の前治療の後に再発したかまたは難治性であり；

成人対象者であるか、または25歳以上もしくは35歳以上であり；

多発性骨髄腫の診断から、およそ4年間、または2～15年間もしくは2～12年間の期間があり；

多発性骨髄腫に対する前レジメンを約10回または3回～15回もしくは4回～15回受けたことがある；

ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、レナリドマイド、ポマリドミド、および/または抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性であったか、またはこれらに応答しなかった；

以前に自家幹細胞移植を受けたことがあるか、または以前に自家幹細胞移植を受けたことがなく；かつ/あるいは

IMWGの細胞遺伝学的高リスクを有する、

本発明1184、1185、および1188～1213のいずれかの方法または使用。

[本発明1215]

前記方法が、任意で前記投与の開始後の指定の時点において、前記対象者の前記疾患または障害を有する対象者コホート中の少なくとも1人または少なくとも10%、少なくとも0%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、もしくは95%の対象者において、特定の奏効またはアウトカムを達成することができ、任意で、該対象者コホートが、少なくとも該方法によって治療される対象者と同じ前治療数、予後もしくは予後因子、亜型、二次的合併症、または他の特定の患者特性を有し；

該奏効が、客観的奏効(OR)、完全奏効(CR)、厳格な完全奏効(sCR)、非常に良好な部分奏効(VGPR)、部分奏効(PR)および最小奏効(MR)からなる群より選択され；

該奏効またはアウトカムが、ORであるか、またはORを含み；

該奏効またはアウトカムが、CRであるか、またはCRを含む、

本発明1184～1214のいずれかの方法または使用。

[本発明1216]

前記奏効またはアウトカムが、ORであり、前記コホートの少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%の対象者において達成される、本発明1215の方法または使用。

[本発明1217]

前記奏効またはアウトカムが、CRまたはsCRであり、前記コホートの少なくとも20%、30%、または40%の対象者において達成される、本発明1215の方法または使用。

[本発明1218]

前記用量の細胞が、 $1.5 \times 10^8$ 個未満の細胞、または $1.5 \times 10^8$ 個未満のCAR+T細胞、または $3 \times 10^8$ 個未満のCAR+T細胞、または $4.5 \times 10^8$ 個未満のCAR+T細胞である、本発明1215～1217のいずれかの方法または使用。

[本発明1219]

前記用量の細胞が、 $1.5 \times 10^8$ 個以下の細胞、または $1.5 \times 10^8$ 個以下のCAR+T細胞である、本発明1215～1217のいずれかの方法または使用。

[本発明1220]

前記用量の細胞が、 $5 \times 10^7$ 個または約 $5 \times 10^7$ 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1215～1219のいずれかの方法または使用。

[本発明1221]

前記用量の細胞が、 $1.5 \times 10^8$ 個または約 $1.5 \times 10^8$ 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1215～1219のいずれかの方法または使用。

[本発明1222]

前記用量の細胞が、 $3 \times 10^8$ 個または約 $3 \times 10^8$ 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1215～1219のいずれかの方法または使用。

[本発明1223]

前記用量の細胞が、 $4.5 \times 10^8$ 個または約 $4.5 \times 10^8$ 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1215～1219のいずれかの方法または使用。

[本発明1224]

前記奏効またはアウトカムが、グレード3以上もしくはグレード4以上の神経毒性がないこと、グレード3以上もしくはグレード4以上のサイトカイン放出症候群がないことを含むか、またはさらに含む、本発明1215～1223のいずれかの方法または使用。

[本発明1225]

前記用量の改変T細胞が、 $5.0 \times 10^7$ 個もしくは約 $5.0 \times 10^7$ 個、 $1.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $1.5 \times 10^8$ 個、 $3.0 \times 10^8$ 個もしくは約 $3.0 \times 10^8$ 個、または $4.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $4.5 \times 10^8$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1215～1224のいずれかの方法または使用。

[本発明1226]

前記用量の改変T細胞が、 $5.0 \times 10^7$ 個または約 $5.0 \times 10^7$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発

明1215～1225のいずれかの方法または使用。

[本発明1227]

前記用量の改変T細胞が、 $1.5 \times 10^8$ 個または約 $1.5 \times 10^8$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1215～1225のいずれかの方法または使用。

[本発明1228]

前記用量の改変T細胞が、 $3 \times 10^8$ 個または約 $3 \times 10^8$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1215～1225のいずれかの方法または使用。

[本発明1229]

前記用量の改変T細胞が、 $4.5 \times 10^8$ 個または約 $4.5 \times 10^8$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1215～1225のいずれかの方法または使用。

[本発明1230]

前記細胞または組成物が、ある用量のCAR+細胞の投与後に、任意で該投与の開始後の指定の時間において、ある対象者コホート内もしくはその評価可能な対象者のうちの少なくとも1人または少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、もしくは少なくとも95%の対象者において、特定の奏効またはアウトカムを達成することができ、該対象者コホートが、多発性骨髄腫を有するコホートである、本発明1168～1179のいずれかの細胞または本発明1180～1183のいずれかの組成物。

[本発明1231]

前記奏効またはアウトカムが、投与開始後の前記指定の時間において達成され、該指定の時間が、該開始後1、2、3、6、9、または12か月である、本発明1230の細胞または組成物。

[本発明1232]

前記奏効またはアウトカムが、投与開始後の前記指定の時間において達成され、該指定の時間が、該開始後1または2または3か月である、本発明1231の細胞または組成物。

[本発明1233]

前記対象者コホートが、再発性または難治性の多発性骨髄腫を有する対象者であり；前記対象者コホートが、多発性骨髄腫に対する少なくとも3回の前治療を投与され、該前治療の後に再発したかまたは難治性であった、再発性または難治性の多発性骨髄腫を有する対象者であり、該前治療が、免疫調節剤、プロテアソーム阻害剤、および/または抗CD38抗体を任意で含み；

前記対象者コホートが、多発性骨髄腫に対する少なくとも3回の前治療を投与され、該前治療の後に再発したかまたは難治性であった、再発性または難治性の多発性骨髄腫を有する対象者であり、該前治療が、免疫調節剤、プロテアソーム阻害剤、および/または抗CD38抗体、および/または自家幹細胞移植を任意で含み；かつ/あるいは

前記対象者コホートが、前記投与時に、活動性の形質細胞白血病（PCL）もPCLの病歴も有さない対象者であり；

前記対象者コホートが、前記細胞の投与より前に二次性の形質細胞白血病（PCL）を発症している対象者であり；

前記対象者コホートが、多発性骨髄腫に対する少なくとも4回または平均で少なくとも10回の前治療を投与され、該前治療の後に再発したかまたは難治性であった、再発性または難治性の多発性骨髄腫を有する対象者であるかまたは該対象者を含み；

前記対象者コホートが、成人対象者からなるかまたは成人対象者を含み；

前記対象者コホートが、4年間である診断からの時間の中央値、および/または2～12年間の範囲である診断からの時間を有し；

前記対象者コホートが、多発性骨髄腫に対する、中央値で10回の前レジメンまたは3～15回もしくは4～15回の前治療を受けており；

前記対象者コホートが、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、レナリドマイド、ポマリドミド、および抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性である対象者を含み；

前記対象者コホートが、以前に自家幹細胞移植を受けたことがある対象者を含み；かつ

/あるいは

前記対象者コホートが、IMWGの細胞遺伝学的高リスクを有する対象者を含む、本発明1230の細胞または組成物。

[本発明1234]

前記免疫調節剤が、サリドマイド、レナリドマイド、およびポマリドミドの中から選択され、前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、およびイキサゾミブの中から選択され、かつ/または前記抗CD38抗体が、ダラツムマブであるか、もしくはダラツムマブを含む、本発明1233の細胞または組成物。

[本発明1235]

前記奏効もしくはアウトカムが、任意で国際骨髄腫作業部会（IMWG）の統一効果判定規準に基づいて、客観的奏効（OR）、完全奏効（CR）、厳格な完全奏効（sCR）、非常に良好な部分奏効（VGPR）、部分奏効（PR）および最小奏効（MR）からなる群より選択されるか；

前記奏効もしくはアウトカムが、任意で国際骨髄腫作業部会（IMWG）の統一効果判定規準に基づいて、ORであるか、もしくはORを含むか；または

前記奏効もしくはアウトカムが、任意で国際骨髄腫作業部会（IMWG）の統一効果判定規準に基づいて、CRであるか、もしくはCRを含む、本発明1230～1234のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1236]

前記奏効またはアウトカムが、ORであるか、またはORを含む、本発明1230～1235のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1237]

前記用量が、前記コホートの少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%の対象者において前記奏効またはアウトカムを達成することができる、本発明1230～1236のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1238]

前記奏効またはアウトカムが、CRもしくはsCRであるか、またはCRもしくはsCRを含む、本発明1230～1235のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1239]

前記用量が、前記コホートの少なくとも20%、30%、または40%の対象者において前記奏効またはアウトカムを達成することができます、本発明1230～1238のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1240]

前記奏効またはアウトカムを達成することができます前記用量が $1.5 \times 10^8$ 個未満の細胞であり、

前記奏効またはアウトカムを達成することができます前記用量が $1.5 \times 10^8$ 個未満のCAR+T細胞である、

本発明1230～1239のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1241]

前記奏効もしくはアウトカムを達成することができます前記用量が $1.5 \times 10^8$ 個未満の細胞であるか；

前記奏効もしくはアウトカムを達成することができます前記用量が $1.5 \times 10^8$ 個未満のCAR+T細胞であるか；または

前記奏効もしくはアウトカムを達成することができます前記用量が $3 \times 10^8$ 個未満のCAR+T細胞であるか；または

前記奏効もしくはアウトカムを達成することができます前記用量が $4.5 \times 10^8$ 個未満のCAR+T細胞である、

本発明1230～1240のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1242]

前記奏効またはアウトカムを達成することができます前記用量が $1 \times 10^8$ 個未満の細胞であ

り、

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が $1 \times 10^8$ 個未満のCAR+T細胞である、

本発明1230～1241のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1243]

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が、 $5 \times 10^7$ 個もしくは約 $5 \times 10^7$ 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1230～1242のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1244]

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が、 $1.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $1.5 \times 10^8$ 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1230～1243のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1245]

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が、 $3 \times 10^8$ 個もしくは約 $3 \times 10^8$ 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1230～1244のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1246]

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が、 $4.5 \times 10^8$ 個もしくは約 $4.5 \times 10^8$ 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1230～1245のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1247]

前記奏効またはアウトカムが、グレード3以上もしくはグレード4以上の神経毒性がないこと、グレード3以上もしくはグレード4以上のサイトカイン放出症候群がないことを含むか、またはさらに含む、本発明1230～1246のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1248]

導入遺伝子の転写された核酸の不均一性を決定する方法であって、

a) 少なくとも1つの5'および3'プライマー対を使用して、転写された核酸を増幅する工程であって、少なくとも1つの対が、該転写された核酸の5'非翻訳領域(5'UTR)内の核酸配列に相補的な5'プライマーと、該転写された核酸の3'非翻訳領域(3'UTR)内の核酸配列に相補的な3'プライマーとを含み、1種または複数種の増幅産物を生成する、工程；ならびに

b) 該増幅産物を検出する工程であって、少なくとも1つの5'および3'プライマー対からの2種以上の増幅産物の存在が該増幅産物の不均一性を示す、工程を含む、方法。

[本発明1249]

b)において検出される違いが、増幅された転写産物の異なる長さである、本発明1248の方法。

[本発明1250]

b)における違いが、増幅された転写産物のクロマトグラフィープロファイルの違いである、本発明1248の方法。

[本発明1251]

前記増幅産物における違いが、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリーエlectric泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、またはクロマトグラフィーによって決定される、本発明1248～1250のいずれかの方法。

[本発明1252]

前記5'プライマーが、前記転写された核酸のプロモーター領域から転写された配列に特異的である、本発明1248～1251のいずれかの方法。

[本発明1253]

前記転写された核酸が、ポリヌクレオチドのアミノ酸コード配列内の配列および/または転写されたmRNA前駆体の3'非翻訳領域内の配列に特異的な3'プライマーを使用して増幅

される、本発明1248～1252のいずれかの方法。

[本発明1254]

前記3'プライマーが、転写されたmRNA前駆体の3'非翻訳領域のポリアデニル化配列またはエンハンサー領域に特異的である、本発明1248～1253のいずれかの方法。

[本発明1255]

工程a)が、前記転写された核酸の5'非翻訳領域(5'UTR)内の核酸配列に相補的な5'プライマーと、前記3'非翻訳領域(3'UTR)内の核酸配列に相補的な3'プライマーとを含む単一の5'および3'プライマー対を使用して、单一増幅反応によって行われる、本発明1248～1254のいずれかの方法。

[本発明1256]

工程a)が、第1の5'および3'プライマー対、第2の5'および3'プライマー対、ならびに任意でさらなる5'および3'プライマー対を使用する並列または後続の増幅反応によって行われ；

該第1の5'および3'プライマー対が、前記転写された核酸の5'UTR内の核酸配列に相補的な5'プライマーと、該転写された核酸の3'UTR内の核酸配列に相補的な3'プライマーとを含み；

該第2の5'および3'プライマー対が、その配列が核酸転写産物の翻訳される配列の一部に相補的である5'プライマーと、その配列が該転写産物の3'UTR内の核酸配列に相補的である3'プライマーとを含み；かつ

該任意のさらなる5'および3'プライマー対がそれぞれ、該転写産物の翻訳される領域内の配列に相補的な配列を含む、

本発明1248～1255のいずれかの方法。

[本発明1257]

前記並列または後続の増幅反応が、前記転写産物の重複部分を増幅する、本発明1256の方法。

[本発明1258]

前記増幅産物が、約1.5キロベース、約2キロベース、約2.5キロベース、約3キロベース、約3.5キロベース、約4キロベース、約4.5キロベース、約5キロベース、約5.5キロベース、約6キロベース、約7キロベース、または約8キロベースの長さであると予想される、本発明1248～1257のいずれかの方法。

[本発明1259]

不均一性を有するとして検出された転写された核酸が、1つまたは複数のスプライス部位除去の導入遺伝子候補として同定される、本発明1248～1258のいずれかの方法。

[本発明1260]

前記導入遺伝子候補の前記転写された核酸が、細胞における発現後に、少なくともまたは少なくとも約、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、またはそれより高い不均一性を示す、本発明1259の方法。

[本発明1261]

発現する導入遺伝子転写産物の不均一性を低下させる方法であって、

a) 本発明1259または本発明1260の方法に従って、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を同定する工程；

b) 1つまたは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を同定する工程；ならびに

c) b)で同定された該1つもしくは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/もしくはスプライスアクセプター部位またはその近くで核酸配列を改変し、それによって改変ポリヌクレオチドを生成する、工程

を含む、方法。

[本発明1262]

d) 工程a)と同様に、前記スプライス部位除去の導入遺伝子候補を評価する工程をさらに含む、本発明1261の方法。

[本発明1263]

e) 工程d)における前記転写産物の不均一性が、工程a)で決定した前記転写産物の不均一性と比較して低下するまで、工程b)～d)を繰り返すことをさらに含む、本発明1262の方  
法。

[本発明1264]

前記1つまたは複数の潜在的なスライスドナー部位および/またはスライスアクセプターパー  
部位が、約もしくは少なくとも約、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、もしくは1.0  
のスライシング事象のスコアを示し、かつ/または少なくとも70%、75%、80%、85%  
、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でスライシング事象に関与すると予想され  
る、本発明1261～1263のいずれかの方法。

[本発明1265]

スライスドナー部位およびスライスアクセプターパー部位が独立に同定される、本発明  
1261～1264のいずれかの方法。

[本発明1266]

前記スライスアクセプターパー部位および/またはスライスドナー部位が、標準的、非  
標準的、および/または隠れたスライスアクセプターパー部位および/またはスライスドナ  
ー部位である、本発明1261～1265のいずれかの方法。

[本発明1267]

前記導入遺伝子が、キメラ抗原受容体またはキメラ抗原受容体の一部分である、本発明  
1261～1266のいずれかの方法。

[本発明1268]

前記CARポリペプチドが、重鎖可変( $V_H$ )領域および軽鎖可変( $V_L$ )領域を含む抗体断  
片、任意で単鎖抗体断片(scFv)、を含む抗原結合ドメイン；スペーサー；膜貫通領域；  
ならびに細胞内シグナル伝達領域を含む、本発明1267の方法。

[本発明1269]

前記改変ポリヌクレオチドが、コードされる前記CARポリペプチドの抗原結合ドメイン  
のコード配列内で改変されていない、本発明1267または本発明1268の方法。

[本発明1270]

前記導入遺伝子がコードするアミノ酸配列が、前記ポリヌクレオチドの改変後に変化し  
ていない、本発明1261～1269のいずれかの方法。

[本発明1271]

前記改変ポリヌクレオチドから転写されたRNAが、細胞における非改変ポリヌクレオチ  
ドの発現後に、少なくともまたは少なくとも約、70%、75%、80%、85%、90%、または  
95%の均一性を示す、本発明1261～1270のいずれかの方法。

[本発明1272]

前記細胞がヒト細胞である、本発明1248～1271のいずれかの方法。

[本発明1273]

前記細胞がT細胞である、本発明1248～1272のいずれかの方法。

[本発明1274]

前記方法が、コンピューターで実行される方法であり、1つまたは複数の工程a)～c)が  
、1つまたは複数のプロセッサーおよびメモリーを含む電子デバイスで行われる、本発明1  
248～1273のいずれかの方法。

[本発明1275]

プロセッサーおよびメモリーを含むコンピューターシステムであって、該メモリーが、  
本発明1248～1274のいずれかの方法のいずれか1つまたは複数の工程を該プロセッサーに  
実施させる実行可能な命令を含む、コンピューターシステム。