

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 6 月 27 日 (2019.6.27)

【公表番号】特表 2018-516913 (P2018-516913A)

【公表日】平成 30 年 6 月 28 日 (2018.6.28)

【年通号数】公開・登録公報 2018-024

【出願番号】特願 2017-561747 (P2017-561747)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/17	(2015.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/86	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	15/24	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 K	35/13	(2015.01)
A 6 1 K	35/74	(2015.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	38/20	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	47/60	(2017.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 0 7 K	14/54	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	35/17	Z
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/86	Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	15/113	Z
C 1 2 N	15/24	
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 K	35/13	
A 6 1 K	35/74	B
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/713	

A 6 1 K	47/60	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	39/395	L
C 0 7 K	14/725	Z N A
C 0 7 K	14/54	

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月24日(2019.5.24)

【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】

癌に関連した疾患、障害または状態を治療するための医薬組成物であって、
前記医薬組成物は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な複数の細胞を含み、
 前記キメラ抗原受容体は、前記標的細胞集団に結合することができる少なくとも1つの抗原特異的標的化領域を含み、
 前記標的細胞集団への前記キメラ抗原受容体の標的化領域の前記結合は、活性化誘導細胞死を惹起することができ、
前記活性化誘導細胞死は、前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な治療有効量のIL-10薬剤が投与されるものである、
 医薬組成物。

【請求項2】

癌に関連した疾患、障害または状態を治療するための医薬組成物であって、
前記医薬組成物は、
 a) キメラ抗原受容体（CAR）であって、
 前記キメラ抗原受容体は、前記標的細胞集団に結合することができる少なくとも1つの抗原特異的標的化領域を含み、
 前記標的細胞集団への前記キメラ抗原受容体の標的化領域の前記結合は、活性化誘導細胞死を惹起することができる、キメラ抗原受容体（CAR）と、
 b) 前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な量のIL-10薬剤と
 を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な複数の細胞を含む、医薬組成物。

【請求項3】

癌に関連した疾患、障害または状態を治療するための医薬組成物であって、
前記医薬組成物は、
 a) キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な第1の複数の細胞であって、
 前記キメラ抗原受容体は、前記標的細胞集団に結合することができる少なくとも1つの抗原特異的標的化領域を含み、
 前記標的細胞集団への前記キメラ抗原受容体の標的化領域の前記結合が、活性化誘導細胞死を惹起することができる、治療的に有効な第1の複数の細胞と、
 b) 前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な量のIL-10薬剤を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な第2の複数の細胞と
を含む、医薬組成物。

【請求項4】

前記 C A R が前記標的細胞集団を特異的に認識する抗原結合ドメインを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 5】

前記 C A R が膜貫通ドメイン及びシグナリングドメインをさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 6】

前記シグナリングドメインが C D 3 ゼータシグナリングドメインを含む、請求項 5 に記載の 医薬組成物。

【請求項 7】

前記シグナリングドメインが少なくとも 1 つの共刺激性ドメインを含む、請求項 5 に記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

前記 I L - 1 0 薬剤が活性化メモリー C D 8 + T 細胞の機能を増強する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

前記 I L - 1 0 薬剤の投与が前記治療的に有効な複数の細胞の投与より前である、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 10】

前記 I L - 1 0 薬剤の投与が前記治療的に有効な複数の細胞の投与と同時にである、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 11】

前記 I L - 1 0 薬剤の投与が前記治療的に有効な複数の細胞の前記投与の後である、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

前記キメラ抗原受容体及び前記 I L - 1 0 薬剤が同じベクターによって発現される、請求項 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 13】

前記キメラ抗原受容体及び前記 I L - 1 0 薬剤が異なるベクターによって発現される、請求項 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 14】

前記治療的に有効な複数の細胞に、細胞毒性機能を増強するのに十分な量で前記 I L - 1 0 薬剤を発現するベクターをトランスフェクトする、請求項 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 15】

前記治療的に有効な第 2 の複数の細胞に、細胞毒性機能を増強するのに十分な量で前記 I L - 1 0 薬剤を発現するベクターをトランスフェクトする、請求項 3 に記載の 医薬組成物。

【請求項 16】

前記治療的に有効な第 2 の複数の細胞が、前記 I L - 1 0 薬剤を発現するベクターでトランスフェクトされた C D 8 + T 細胞を含む、請求項 3 に記載の 医薬組成物。

【請求項 17】

前記ベクターがプラスミドを含む、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 18】

前記ベクターがウイルスベクターを含む、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 19】

前記 I L - 1 0 薬剤の発現が発現制御エレメントによってモジュレートされる、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 20】

投与される前記 I L - 1 0 薬剤の量が細胞毒性機能を増強するのに十分である、請求項

1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

投与される前記 I L - 1 0 薬剤の量が 1 0 ~ 1 0 0 n g / m L の血清濃度を達成するのに十分である、請求項 2 0 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記 I L - 1 0 薬剤が P E G - I L - 1 0 である、請求項 2 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記 P E G - I L - 1 0 が、I L - 1 0 の少なくとも 1 つの単量体の少なくとも 1 つのアミノ酸残基に共有結合した少なくとも 1 つの P E G 分子を含む、請求項 2 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記 P E G - I L - 1 0 がモノペグ化 I L - 1 0 とジペグ化 I L - 1 0 の混合物を含む、請求項 2 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が 5 k D a ~ 2 0 k D a の分子質量を有する、請求項 2 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が少なくとも 2 0 k D a の分子質量を有する、請求項 2 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が少なくとも 3 0 k D の分子質量を有する、請求項 2 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記標的細胞集団が腫瘍抗原を含み、前記腫瘍抗原が、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、R O R 1、メソテリン、C D 3 3 / I L 3 R a、c - M e t、P S M A、糖脂質 F 7 7、E G F R v I I I、G D - 2、N Y - E S O - 1 T C R、M A G E A 3 T C R またはこれらの任意の組み合わせから成る群から選択される、請求項 3 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】0 2 7 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 7 1】

本明細書で引用されるすべての刊行物、特許出願、受託番号及び他の参考文献は、個々の刊行物または特許出願のそれぞれが参照により組み込まれると具体的及び個々に示されるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

本発明は以下の態様も含む。

[1]

対象の標的細胞集団に対する T 細胞性免疫応答のモジュレート方法であって、

a) キメラ抗原受容体 (C A R) を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な複数の細胞を前記対象に導入することであり、

ここで、前記キメラ抗原受容体は、前記標的細胞集団に結合することができる少なくとも 1 つの抗原特異的標的化領域を含み、

前記標的細胞集団への前記キメラ抗原受容体の標的化領域の前記結合は、活性化誘導細胞死を惹起することができるものであること、及び

b) 前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な治療有効量の I L - 1 0 薬剤を前記対象に投与すること
を含み、

それによって、前記 T - 細胞性免疫応答をモジュレートする、前記モジュレート方法。

[2]

対象の標的細胞集団に対する T 細胞性免疫応答のモジュレート方法であって、

a) キメラ抗原受容体 (C A R) であり、

ここで、前記キメラ抗原受容体は、前記標的細胞集団に結合することができる少なくとも 1 つの抗原特異的標的化領域を含み、

前記標的細胞集団への前記キメラ抗原受容体の標的化領域の前記結合は、活性化誘導細胞死を惹起することができるもの、及び

b) 前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な量の L - 1 0 薬剤を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な複数の細胞を前記対象に導入することを含み、

それによって、前記 T - 細胞性免疫応答をモジュレートする、前記モジュレート方法。

[3]

対象の標的細胞集団に対する T 細胞性免疫応答のモジュレート方法であって、

a) キメラ抗原受容体 (C A R) を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な第 1 の複数の細胞であり、

ここで、前記キメラ抗原受容体は、前記標的細胞集団に結合することができる少なくとも 1 つの抗原特異的標的化領域を含み、

前記標的細胞集団への前記キメラ抗原受容体の標的化領域の前記結合は、活性化誘導細胞死を惹起することができるもの；及び

b) 前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な量の L - 1 0 薬剤を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な第 2 の複数の細胞を前記対象に導入することを含み、

それによって、前記 T - 細胞性免疫応答をモジュレートする、前記モジュレート方法。

[4]

前記 C A R が、前記標的細胞集団を特異的に認識する抗原結合ドメインを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[5]

前記 C A R が膜貫通ドメイン及びシグナリングドメインをさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[6]

前記シグナリングドメインが C D 3 ゼータシグナリングドメインを含む、請求項 5 に記載の方法。

[7]

前記シグナリングドメインが少なくとも 1 つの共刺激性ドメインを含む、請求項 5 に記載の方法。

[8]

前記 I L - 1 0 薬剤が活性化メモリー C D 8 + T 細胞の機能を増強する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[9]

前記 I L - 1 0 薬剤の投与が前記治療的に有効な複数の細胞の投与より前である、請求項 1 に記載の方法。

[1 0]

前記 I L - 1 0 薬剤の投与が前記治療的に有効な複数の細胞の投与と同時にである、請求項 1 に記載の方法。

[1 1]

前記 I L - 1 0 薬剤の投与が前記治療的に有効な複数の細胞の前記投与の後である、請求項 1 に記載の方法。

[1 2]

前記キメラ抗原受容体及び前記 I L - 1 0 薬剤が同じベクターによって発現される、請

求項 2 に記載の方法。

[1 3]

前記キメラ抗原受容体及び前記 I L - 1 0 薬剤が異なるベクターによって発現される、請求項 2 に記載の方法。

[1 4]

前記治療的に有効な複数の細胞に細胞毒性機能を増強するのに十分な量で前記 I L - 1 0 薬剤を発現するベクターをトランスフェクトする、請求項 2 に記載の方法。

[1 5]

前記治療的に有効な第 2 の複数の細胞に細胞毒性機能を増強するのに十分な量で前記 I L - 1 0 薬剤を発現するベクターをトランスフェクトする、請求項 3 に記載の方法。

[1 6]

前記治療的に有効な第 2 の複数の細胞が前記 I L - 1 0 薬剤を発現するベクターでトランスフェクトされた C D 8 + T 細胞を含む、請求項 3 に記載の方法。

[1 7]

前記ベクターがプラスミドを含む、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[1 8]

前記ベクターがウイルスベクターを含む、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[1 9]

前記 I L - 1 0 薬剤の発現が発現制御エレメントによってモジュレートされる、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[2 0]

投与される前記 I L - 1 0 薬剤の量が細胞毒性機能を増強するのに十分である、請求項 1 に記載の方法。

[2 1]

投与される前記 I L - 1 0 薬剤の量が 1 0 ~ 1 0 0 n g / m L の血清濃度を達成するのに十分である、請求項 2 0 に記載の方法。

[2 2]

前記 I L - 1 0 薬剤が P E G - I L - 1 0 である、請求項 1 に記載の方法。

[2 3]

前記 P E G - I L - 1 0 が、I L - 1 0 の少なくとも 1 つの単量体の少なくとも 1 つのアミノ酸残基に共有結合した少なくとも 1 つの P E G 分子を含む、請求項 2 2 に記載の方法。

[2 4]

前記 P E G - I L - 1 0 がモノペグ化 I L - 1 0 とジペグ化 I L - 1 0 の混合物を含む、請求項 2 2 に記載の方法。

[2 5]

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が 5 k D a ~ 2 0 k D a の分子質量を有する、請求項 2 2 に記載の方法。

[2 6]

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が少なくとも 2 0 k D a の分子質量を有する、請求項 2 2 に記載の方法。

[2 7]

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が少なくとも 3 0 k D の分子質量を有する、請求項 2 2 に記載の方法。

[2 8]

前記 I L - 1 0 薬剤が皮下に投与される、請求項 1 に記載の方法。

[2 9]

前記複数の細胞が前記対象から得られ、エキソビボで遺伝子改変される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

[3 0]

前記複数の細胞がアフェレーシスによって前記対象から得られる、請求項 2 9 に記載の方法。

[3 1]

前記第 1 の複数の細胞が前記対象から得られ、エキソビボで遺伝子改変される、請求項 3 に記載の方法。

[3 2]

前記第 2 の複数の細胞が前記対象から得られ、エキソビボで遺伝子改変される、請求項 3 1 に記載の方法。

[3 3]

前記第 1 の複数の細胞及び前記第 2 の複数の細胞がアフェレーシスによって前記対象から得られる、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

[3 4]

前記複数の細胞がメモリー C D 8 + T 細胞である、請求項 3 0 に記載の方法。

[3 5]

前記第 1 の複数の細胞がメモリー C D 8 + T 細胞である、請求項 3 3 に記載の方法。

[3 6]

前記第 2 の複数の細胞がナイーブ C D 8 + T 細胞である、請求項 3 3 に記載の方法。

[3 7]

前記複数の細胞が自己の腫瘍細胞である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

[3 8]

前記第 1 の複数の細胞及び前記第 2 の複数の細胞が自己の腫瘍細胞である、請求項 3 に記載の方法。

[3 9]

前記標的細胞集団が腫瘍抗原を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[4 0]

前記腫瘍抗原が、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、R O R 1、メソテリン、C D 3 3 / I L 3 R a、c - M e t、P S M A、糖脂質 F 7 7、E G F R v I I I、G D - 2、N Y - E S O - 1 T C R、M A G E A 3 T C R またはこれらの任意の組み合わせから成る群から選択される、請求項 4 3 に記載の方法。

[4 1]

癌に関連した疾患、障害または状態を有する対象の治療方法であって、

a) キメラ抗原受容体 (C A R) を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な複数の細胞を前記対象に導入することであり、

ここで、前記キメラ抗原受容体は、前記標的細胞集団に結合することができる少なくとも 1 つの抗原特異的標的化領域を含み、

前記標的細胞集団への前記キメラ抗原受容体の標的化領域の前記結合は、活性化誘導細胞死を惹起することができること、及び

b) 前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な治療有効量の I L - 1 0 薬剤を前記対象に投与することを含む、前記治療方法。

[4 2]

癌に関連した疾患、障害または状態を有する対象の治療方法であって、

a) キメラ抗原受容体 (C A R) であり、

ここで、前記キメラ抗原受容体は、前記標的細胞集団に結合することができる少なくとも 1 つの抗原特異的標的化領域を含み、

前記標的細胞集団への前記キメラ抗原受容体の標的化領域の前記結合は、活性化誘導細胞死を惹起することができるもの、及び

b) 前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な量の L - 1 0 薬剤を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な複数の細胞を前記対象に導入すること

を含む、前記治療方法。

[4 3]

癌に関連した疾患、障害または状態を有する対象の治療方法であって、

a) キメラ抗原受容体 (C A R) を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な第 1 の複数の細胞であり、

ここで、前記キメラ抗原受容体は、前記標的細胞集団に結合することができる少なくとも 1 つの抗原特異的標的化領域を含み、

前記標的細胞集団への前記キメラ抗原受容体の標的化領域の前記結合が、活性化誘導細胞死を惹起することができるものの、及び

b) 前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な量の L - 1 0 薬剤を発現するように遺伝子改変した、治療的に有効な第 2 の複数の細胞
を前記対象に導入することを含む、前記治療方法。

[4 4]

前記 C A R が前記標的細胞集団を特異的に認識する抗原結合ドメインを含む、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[4 5]

前記 C A R が膜貫通ドメイン及びシグナリングドメインをさらに含む、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[4 6]

前記シグナリングドメインが C D 3 ゼータシグナリングドメインを含む、請求項 4 5 に記載の方法。

[4 7]

前記シグナリングドメインが少なくとも 1 つの共刺激性ドメインを含む、請求項 4 5 に記載の方法。

[4 8]

前記 I L - 1 0 薬剤が活性化メモリー C D 8 + T 細胞の機能を増強する、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[4 9]

前記 I L - 1 0 薬剤の投与が前記治療的に有効な複数の細胞の投与より前である、請求項 4 1 に記載の方法。

[5 0]

前記 I L - 1 0 薬剤の投与が前記治療的に有効な複数の細胞の投与と同時にである、請求項 4 1 に記載の方法。

[5 1]

前記 I L - 1 0 薬剤の投与が前記治療的に有効な複数の細胞の前記投与の後である、請求項 4 1 に記載の方法。

[5 2]

前記キメラ抗原受容体及び前記 I L - 1 0 薬剤が同じベクターによって発現される、請求項 4 2 に記載の方法。

[5 3]

前記キメラ抗原受容体及び前記 I L - 1 0 薬剤が異なるベクターによって発現される、請求項 4 2 に記載の方法。

[5 4]

前記治療的に有効な複数の細胞に、細胞毒性機能を増強するのに十分な量で前記 I L - 1 0 薬剤を発現するベクターをトランスフェクトする、請求項 4 2 に記載の方法。

[5 5]

前記治療的に有効な第 2 の複数の細胞に、細胞毒性機能を増強するのに十分な量で前記 I L - 1 0 薬剤を発現するベクターをトランスフェクトする、請求項 4 3 に記載の方法。

[5 6]

前記治療的に有効な第 2 の複数の細胞が、前記 I L - 1 0 薬剤を発現するベクターでト

ランスフェクトされた C D 8 + T 細胞を含む、請求項 4 3 に記載の方法。

[5 7]

前記ベクターがプラスミドを含む、請求項 5 2 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[5 8]

前記ベクターがウイルスベクターを含む、請求項 5 2 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[5 9]

前記 I L - 1 0 薬剤の発現が発現制御エレメントによってモジュレートされる、請求項 5 2 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[6 0]

投与される前記 I L - 1 0 薬剤の量が細胞毒性機能を増強するのに十分である、請求項 4 1 に記載の方法。

[6 1]

投与される前記 I L - 1 0 薬剤の量が 1 0 ~ 1 0 0 n g / m L の血清濃度を達成するのに十分である、請求項 6 0 に記載の方法。

[6 2]

前記 I L - 1 0 薬剤が P E G - I L - 1 0 である、請求項 4 1 に記載の方法。

[6 3]

前記 P E G - I L - 1 0 が、I L - 1 0 の少なくとも 1 つの単量体の少なくとも 1 つのアミノ酸残基に共有結合した少なくとも 1 つの P E G 分子を含む、請求項 6 2 に記載の方法。

[6 4]

前記 P E G - I L - 1 0 がモノペグ化 I L - 1 0 とジペグ化 I L - 1 0 の混合物を含む、請求項 6 2 に記載の方法。

[6 5]

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が 5 k D a ~ 2 0 k D a の分子質量を有する、請求項 6 2 に記載の方法。

[6 6]

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が少なくとも 2 0 k D a の分子質量を有する、請求項 6 2 に記載の方法。

[6 7]

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が少なくとも 3 0 k D の分子質量を有する、請求項 6 2 に記載の方法。

[6 8]

前記 I L - 1 0 薬剤が皮下に投与される、請求項 4 1 に記載の方法。

[6 9]

前記複数の細胞が前記対象から得られ、エキソビボで遺伝子改変される、請求項 4 1 または 4 2 に記載の方法。

[7 0]

前記複数の細胞がアフエーシスによって前記対象から得られる、請求項 6 9 に記載の方法。

[7 1]

前記第 1 の複数の細胞が前記対象から得られ、エキソビボで遺伝子改変される、請求項 4 3 に記載の方法。

[7 2]

前記第 2 の複数の細胞が前記対象から得られ、エキソビボで遺伝子改変される、請求項 7 1 に記載の方法。

[7 3]

前記第 1 の複数の細胞及び前記第 2 の複数の細胞がアフエーシスによって前記対象から得られる、請求項 7 1 または 7 2 に記載の方法。

[7 4]

前記複数の細胞がメモリーCD8 + T細胞である、請求項70に記載の方法。

[7 5]

前記第1の複数の細胞がメモリーCD8 + T細胞である、請求項73に記載の方法。

[7 6]

前記第2の複数の細胞がナイーブCD8 + T細胞である、請求項73に記載の方法。

[7 7]

前記複数の細胞が自己の腫瘍細胞である、請求項41または42に記載の方法。

[7 8]

前記第1の複数の細胞及び前記第2の複数の細胞が自己の腫瘍細胞である、請求項43に記載の方法。

[7 9]

前記標的細胞集団が腫瘍抗原を含む、請求項41～43のいずれか1項に記載の方法。

[8 0]

前記腫瘍抗原が、CD19、CD20、CD22、ROR1、メソテリン、CD33 / IL3Ra、c - Met、PSMA、糖脂質F77、EGFRvIII、GD - 2、NY - ES0 - 1 TCR、MAGE A3 TCRまたはこれらの任意の組み合わせから成る群から選択される、請求項43に記載の方法。

[8 1]

前記対象に導入してから少なくとも2週、前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な量で前記IL - 10薬剤が発現される、請求項42または43に記載の方法。

[8 2]

前記対象に導入してから少なくとも1か月、前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な量で前記IL - 10薬剤が発現される、請求項42または43に記載の方法

。

[8 3]

前記対象に導入してから少なくとも3か月、前記活性化誘導細胞死を予防または制限するのに十分な量で前記IL - 10薬剤が発現される、請求項42または43に記載の方法

。

[8 4]

請求項42または43に記載のIL - 10薬剤をコードする核酸分子。

[8 5]

前記IL - 10薬剤をコードする前記核酸分子の発現を与える発現制御エレメントに作動可能に連結した、請求項84に記載の核酸分子。

[8 6]

請求項84または85に記載の核酸分子を含むベクター。

[8 7]

前記ベクターがウイルスベクターを含む、請求項86に記載のベクター。

[8 8]

前記ベクターがプラスミドを含む、請求項87に記載のベクター。

[8 9]

請求項52または43に記載のIL - 10薬剤を発現する、形質転換細胞または宿主細胞。

[9 0]

a) CARを発現するようにT細胞を遺伝子操作し、それによって、CAR - T T細胞を生成すること、及び

b) 前記CAR - T T細胞によって分泌される少なくとも1つのサイトカインの量を低減する薬剤で前記CAR - T T細胞をモジュレートすること
を含み、それによって前記CAR - T T細胞の機能を増強する、CAR - T T細胞の機能の増強方法。

[9 1]

前記薬剤が低分子干渉RNA (siRNA) である、請求項 9 0 に記載の方法。

[9 2]

前記サイトカインが腫瘍壊死因子ファミリーまたはトランスフォーミング増殖因子ベータスーパーファミリーのメンバーである、請求項 9 1 に記載の方法。

[9 3]

前記腫瘍壊死因子ファミリーの前記メンバーがTNF である、請求項 9 2 に記載の方法。

[9 4]

前記トランスフォーミング増殖因子ベータスーパーファミリーの前記メンバーがTGF - である、請求項 9 2 に記載の方法。

[9 5]

TGF - の量を低減させることが調節性T細胞の増殖を低減させる、請求項 9 4 に記載の方法。