

【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L-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L-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1～6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1～6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1～6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 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 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 I - 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 I - 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 - 10 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 - 10 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。

[ 10 ]

前記 I L - 10 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である、請求項 1 に記載の方法。

[ 11 ]

前記 I L - 10 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。

[ 12 ]

前記キメラ抗原受容体及び前記 I L - 10 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IL-10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IL-10  
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IL-10  
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IL-10薬剤を発現するベクターでトラン  
スフェクトされたCD8+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12~16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12~16のいずれか1項に記載の方  
法。

[ 1 9 ]

前記IL-10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  
12~16のいずれか1項に記載の方法。

[ 2 0 ]

投与される前記IL-10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IL-10薬剤の量が10~100ng/mLの血清濃度を達成するの  
に十分である、請求項20に記載の方法。

[ 2 2 ]

前記IL-10薬剤がPEG-IL-10である、請求項1に記載の方法。

[ 2 3 ]

前記PEG-IL-10が、IL-10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PEG分子を含む、請求項22に記載の方  
法。

[ 2 4 ]

前記PEG-IL-10がモノペグ化IL-10とジペグ化IL-10の混合物を含む  
、請求項22に記載の方法。

[ 2 5 ]

前記PEG-IL-10の前記PEG成分が5kDa~20kDaの分子質量を有する  
、請求項22に記載の方法。

[ 2 6 ]

前記PEG-IL-10の前記PEG成分が少なくとも20kDaの分子質量を有する  
、請求項22に記載の方法。

[ 2 7 ]

前記PEG-IL-10の前記PEG成分が少なくとも30kDの分子質量を有する、  
請求項22に記載の方法。

[ 2 8 ]

前記IL-10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、エキソビオ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、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 I 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 a 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ェレ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ェレ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 C D 8 + T 細胞である、請求項 7 0 に記載の方法。

[ 7 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 7 3 に記載の方法。

[ 7 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 7 3 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 4 1 または 4 2 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 4 3 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 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 8 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。

[ 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 I L - 1 0 薬剤が発現される、請求項 4 2 または 4 3 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 I L - 1 0 薬剤が発現される、請求項 4 2 または 4 3 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 I L - 1 0 薬剤が発現される、請求項 4 2 または 4 3 に記載の方法

。

[ 8 4 ]

請求項 4 2 または 4 3 に記載の I L - 1 0 薬剤をコードする核酸分子。

[ 8 5 ]

前記 I L - 1 0 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 8 4 に記載の核酸分子。

[ 8 6 ]

請求項 8 4 または 8 5 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 8 6 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 8 7 に記載のベクター。

[ 8 9 ]

請求項 5 2 または 4 3 に記載の I L - 1 0 薬剤を発現する、形質転換細胞または宿主細胞。

[ 9 0 ]

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

b ) 前記 C A R - 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 C A R - 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 C A R - T T 細胞の機能を増強する、C A R - T T 細胞の機能の増強方法。

[ 9 1 ]

前記薬剤が低分子干渉 R N A ( s i R N A ) 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-ペ-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 T N F 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-ペ-ファミリーの前記メンバーが T G F - である、請求項 9 2 に記載の方法。

[ 9 5 ]

T G F - 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。