

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 9 月 10 日 (2020.9.10)

【公表番号】特表 2019-523301 (P2019-523301A)

【公表日】令和 1 年 8 月 22 日 (2019.8.22)

【年通号数】公開・登録公報 2019-034

【出願番号】特願 2019-526201 (P2019-526201)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/11 (2006.01)

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 38/17

C 0 7 K 14/725 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/11 Z

C 1 2 N 15/867 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 7 月 27 日 (2020.7.27)

【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】

P D - 1 阻害薬との併用での、対象における癌の治療における使用のための、キメラ抗

原受容体（CAR）を発現する免疫エフェクター細胞の集団を含むCAR療法であって、  
（a）前記CARは、抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとを含み；そして

（b）前記CAR療法及び前記PD-1阻害薬は、逐次的に投与される、例えば、CAR療法は、PD-1阻害薬の少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも8日、少なくとも9日、少なくとも10日、少なくとも11日、少なくとも12日、少なくとも13日、または少なくとも2週間前に投与される、

CAR療法。

【請求項2】

前記PD-1阻害薬の投与は、前記CAR療法の投与後20日以内に開始される、請求項1に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項3】

（i）前記方法は、前記対象におけるサイトカイン放出症候群（CRS）の存在又は非存在を評価することを更に含む；及び/又は

（ii）前記対象は、前記CAR療法後にサイトカイン放出症候群（CRS）、例えば重症CRS（例えば、CRSグレード3又はグレード4）を有しないか、又は有しないと同定される、

請求項1に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項4】

前記対象は、単回用量のCAR療法及び単回用量のPD-1阻害薬を投与され、前記CAR発現細胞の前記単回用量は、前記PD-1阻害薬の前記単回用量の投与の少なくとも2日前、例えば2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20日前に投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項5】

前記CAR療法及び前記PD-1阻害薬は、治療インターバルにわたって投与され、（i）前記治療インターバルは、単回用量の前記PD-1阻害薬及び単回用量の前記CAR療法を含む；又は

（ii）前記治療インターバルは、単回用量の前記PD-1阻害薬及び単回用量の前記CAR療法を含み、前記CAR療法の前記用量の投与で開始され、且つ前記PD-1阻害薬の前記用量の投与で完了される、

請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項6】

1用量以上、例えば1、2、3、4若しくは5用量又はそれを超える後続用量の前記PD-1阻害薬を投与することを更に含む；所望により最大6用量の前記PD-1阻害薬を投与する、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項7】

前記CAR療法及び前記PD-1阻害薬は、治療インターバルにわたって投与され、（i）前記治療インターバルは、1用量以上の後続用量の前記PD-1阻害薬を投与することを更に含む；

（ii）前記治療インターバルは、1回以上、例えば1、2、3、4若しくは5回又はそれを超える回数だけ繰り返される；

（iii）前記治療インターバル後、1回以上の後続の治療インターバルが続き、前記1回以上の後続の治療インターバルは、初回又は前回の治療インターバルと異なる；

（iv）前記治療インターバル後、1回以上の後続の治療インターバルが続き、前記1回以上の後続の治療インターバルは、前記初回又は前回の治療インターバルの完了から少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも2週間、少なくとも1ヵ月、少なくとも3ヵ月、少なくとも6ヵ月、又は少なくとも1年後に投与される；

(v) 1用量以上の後続用量、例えば1、2、3、4若しくは5用量又はそれを超える前記PD-1阻害薬は、1回以上の治療インターバルの完了後に投与される；

(vi) ある用量の前記PD-1阻害薬は、1回以上の治療インターバルの完了後、5日、6日、7日、10日、2週間、3週間、又は4週間毎に投与される；

(vii) 前記治療インターバルは、前記PD-1阻害薬の前記用量が投与される2～20日、5～17日、7～16日、8～16日、10～15日、14～21日、又は2～3週間前に投与されるある用量のCAR療法を含み、前記治療インターバルは、0～52回だけ繰り返され、前記治療インターバルは、前記前回の治療インターバルの完了から少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも2週間、少なくとも1ヵ月、少なくとも3ヵ月、少なくとも6ヵ月、又は少なくとも1年後に開始される；

(viii) 1用量以上の後続用量の前記PD-1阻害薬は、2回目の治療インターバル後、5日、7日、2週間、3週間、又は4週間毎に投与される；又は

(ix) 前記治療インターバルは、2、3、4、5、6用量又はそれを超えるPD-1阻害薬及び1用量のCAR療法を含む、

請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項8】

前記CAR療法は、CARをコードするRNAを含み、

(i) 後続用量のCAR療法は、前記CAR療法の初回用量後に前記対象に投与される；又は

(ii) 前記CAR療法の後続用量は、前記CAR療法の前回用量の少なくとも2日後、例えば2、3、4、5、6、7日、2週間、又は3週間後に投与される、

請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項9】

(i) 前記PD-1阻害薬は、例えば、3週間毎に例えば静脈内注入によって投与される約200mg又は約300mgの用量で投与される；

(ii) 前記PD-1阻害薬は、4週間毎に例えば静脈内注入によって約400mgの用量で投与される；又は

(iii) 前記PD-1阻害薬は、PD-1抗体分子であり、且つ約300mgの用量で2週間、3週間、又は4週間毎に投与され、及び前記CAR療法は、 $1 \sim 5 \times 10^8$ 細胞の用量で投与される、

請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項10】

CAR療法の用量は、

(i) PD-1阻害薬の前記第1の用量が投与される少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも8日、少なくとも9日、少なくとも10日、少なくとも11日、少なくとも12日、少なくとも13日、又は少なくとも2週間前；

(ii) PD-1阻害薬の前記第1の用量が投与される少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも8日、少なくとも9日、少なくとも10日、少なくとも11日、少なくとも12日、少なくとも13日、又は少なくとも2週間後；又は

(iii) 治療インターバルの開始の少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも8日、少なくとも9日、少なくとも10日、少なくとも11日、少なくとも12日、少なくとも13日、又は少なくとも2週間後

に投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項11】

(i) 前記PD-1阻害薬の前記用量は、前記CAR療法の前記用量が投与される約25～40日後（例えば、約25～30、30～35、又は35～40日、例えば約35日

後)又は約2～7週間後(例えば、2、3、4、5、6、又は7週間後)に投与される;  
及び/又は

(i i) 2用量以上のPD-1阻害薬が投与される場合、第2のPD-1阻害薬用量は、  
PD-1阻害薬の第1の用量が投与されてから約15～30日後(例えば、約15～20  
、20～25、又は25～30日、例えば約20日後)又は約2～5週間後(例えば、2  
、3、4、又は5週間後)に投与される、

請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項12】

前記CAR療法は、

(i) 約 $10^4$ ～約 $10^9$ 細胞/kg、例えば約 $10^4$ ～約 $10^5$ 細胞/kg、約 $10^5$   
～約 $10^6$ 細胞/kg、約 $10^6$ ～約 $10^7$ 細胞/kg、約 $10^7$ ～約 $10^8$ 細胞/kg  
、約 $10^8$ ～約 $10^9$ 細胞/kg、又は約 $1 \sim 5 \times 10^7$ 細胞/kg～約 $1 \sim 5 \times 10^8$   
細胞/kg;

(i i) 約 $1 \sim 5 \times 10^7$ 細胞/kg; 又は

(i i i) 約 $1 \sim 5 \times 10^8$ 細胞/kg

を含むCAR発現細胞の用量を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のための  
CAR療法。

【請求項13】

(i) 前記PD-1阻害薬は、抗体分子、小分子、ポリペプチド(例えば融合タンパク  
質)、又は阻害性核酸(例えばsiRNA若しくはshRNA)を含む; 又は

(i i) 前記PD-1阻害薬は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、PDR001、ピジリ  
ズマブ、AMP 514、AMP-224、及び表6に提供される任意の抗PD-1抗体  
分子からなる群から選択される抗体分子である、

請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項14】

前記PD-1阻害薬は、

(i) 表6に挙げられる任意のPD-1抗体分子アミノ酸配列の重鎖相補性決定領域1(  
HC CDR1)、重鎖相補性決定領域2(HC CDR2)、及び重鎖相補性決定領域  
3(HC CDR3)、及び表6に挙げられる任意のPD-1抗体分子アミノ酸配列の軽  
鎖相補性決定領域1(LC CDR1)、軽鎖相補性決定領域2(LC CDR2)、及  
び軽鎖相補性決定領域3(LC CDR3); 又は

(i i) 配列番号137又は140から選択されるHC CDR1アミノ酸配列、配列番  
号138又は141のHC CDR2アミノ酸配列、及び配列番号139のHC CDR  
3アミノ酸配列、及び配列番号146又は149のLC CDR1アミノ酸配列、配列番  
号147又は150のLC CDR2アミノ酸配列、及び配列番号166又は167のL  
C CDR3アミノ酸配列

を含む抗PD-1抗体分子を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのC  
AR療法。

【請求項15】

前記抗PD-1抗体分子は、

(a) (i) 表6に挙げられる任意の重鎖可変領域のアミノ酸配列、例えば配列番号14  
2、144、154、158、172、184、216、又は220、

(i i) 表6に提供される任意の重鎖可変領域のアミノ酸配列、例えば配列番号142、  
144、154、158、172、184、216、又は220に対して少なくとも1、  
2、又は3つの改変であるが、30、20、又は10以下の改変を有するアミノ酸配列、  
又は

(i i i) 表6に提供される任意の重鎖可変領域のアミノ酸配列、例えば配列番号142  
、144、154、158、172、184、216、又は220と95～99%の同一  
性を有するアミノ酸配列

を含む重鎖可変領域及び/又は

(b)(i) 表 6 に挙げられる任意の軽鎖可変領域のアミノ酸配列、例えば配列番号 1 5 2、1 6 2、1 6 8、1 7 6、1 8 0、1 8 8、1 9 2、1 9 6、2 0 0、2 0 4、2 0 8、又は 2 1 2、

(ii) 表 6 に提供される任意の軽鎖可変領域のアミノ酸配列、例えば配列番号 1 5 2、1 6 2、1 6 8、1 7 6、1 8 0、1 8 8、1 9 2、1 9 6、2 0 0、2 0 4、2 0 8、又は 2 1 2 に対して少なくとも 1、2、又は 3 つの改変であるが、3 0、2 0、又は 1 0 以下の改変を有するアミノ酸配列、又は

(iii) 表 6 に提供される任意の軽鎖可変領域のアミノ酸配列、例えば配列番号 1 5 2、1 6 2、1 6 8、1 7 6、1 8 0、1 8 8、1 9 2、1 9 6、2 0 0、2 0 4、2 0 8、又は 2 1 2 と 9 5 ~ 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列

を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 1 4 に記載の使用のための C A R 療法。

【請求項 1 6】

前記抗 P D - 1 抗体分子は、

i) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

ii) 配列番号 1 4 2 又は 1 4 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

iii) 配列番号 1 5 4 又は 1 5 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

iv) 配列番号 1 5 4 又は 1 5 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

v) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

vi) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

vii) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

viii) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 8 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

ix) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 8 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

x) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 9 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

xi) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 9 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

xii) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

xiii) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

xiv) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

xv) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

xvi) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

xvii) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 1 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

xviii) 配列番号 2 1 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

x i x ) 配列番号 2 1 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

x x ) 配列番号 2 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

x x i ) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

x x i i ) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 8 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

x x i i i ) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、又は

x x i v ) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 2 0 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む、請求項 1 4 に記載の使用のための C A R 療法。

【請求項 1 7】

前記抗 P D 1 抗体分子は、

( i ) 配列番号 5 3 0 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 5 3 1 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 5 3 2 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変 ( V H ) 領域、及び

( i i ) 配列番号 5 2 7 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 5 2 8 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 5 2 9 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変 ( V L ) 領域、

又は少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 % 又はそれを超えて同一のアミノ酸配列を含む、請求項 1 3 に記載の使用のための C A R 療法。

【請求項 1 8】

前記 C A R は、C D 1 9 抗原結合ドメインを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための C A R 療法。

【請求項 1 9】

( i ) 前記 C D 1 9 結合ドメインは、表 2 又は表 3 に挙げられる任意の C D 1 9 重鎖結合ドメインアミノ酸配列の重鎖相補性決定領域 1 ( H C C D R 1 )、重鎖相補性決定領域 2 ( H C C D R 2 )、及び重鎖相補性決定領域 3 ( H C C D R 3 )、並びに表 2 又は表 3 に挙げられる任意の C D 1 9 軽鎖結合ドメインアミノ酸配列の軽鎖相補性決定領域 1 ( L C C D R 1 )、軽鎖相補性決定領域 2 ( L C C D R 2 )、及び軽鎖相補性決定領域 3 ( L C C D R 3 ) を含む、及び / 又は

( i i ) 前記 C D 1 9 結合ドメインは、表 4 の H C C D R アミノ酸配列に係る H C C D R 1、H C C D R 2、及び H C C D R 3、並びに表 5 の L C C D R アミノ酸配列に係る L C C D R 1、L C C D R 2、及び L C C D R 3 を含む、

請求項 1 8 に記載の使用のための C A R 療法。

【請求項 2 0】

前記 C D 1 9 結合ドメインは、

( A ) ( i ) ( a ) 表 2 又は表 3 に挙げられる C D 1 9 結合ドメインの任意の重鎖可変領域のアミノ酸配列、

( b ) 表 2 又は表 3 に提供される C D 1 9 結合ドメインの任意の重鎖可変領域のアミノ酸配列に対して少なくとも 1、2、又は 3 つの改変であるが、3 0、2 0、又は 1 0 以下の改変を有するアミノ酸配列、又は

( c ) 表 2 又は表 3 に提供される C D 1 9 結合ドメインの任意の重鎖可変領域のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である、アミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び / 又は

( i i ) ( a ) 表 2 又は表 3 に提供される C D 1 9 結合ドメインの任意の軽鎖可変領域のアミノ酸配列、

( b ) 表 2 又は表 3 に提供される C D 1 9 結合ドメインの任意の軽鎖可変領域のアミノ酸

配列に対して少なくとも1、2、又は3つの改変であるが、30、20、又は10以下の改変を有するアミノ酸配列、又は

(c) 表2又は表3に提供されるCD19結合ドメインの任意の軽鎖可変領域のアミノ酸配列と少なくとも95%同一である、例えば95～99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域

又は

(B)(i) 配列番号109、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号110、配列番号112、又は配列番号115からなる群から選択されるアミノ酸配列、

(ii) 配列番号109、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号110、配列番号112、又は配列番号115のいずれかに対して少なくとも1、2、又は3つの改変であるが、30、20、又は10以下の改変を有するアミノ酸配列、又は

(iii) 配列番号109、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号110、配列番号112、又は配列番号115のいずれかに対するアミノ酸配列と少なくとも95%同一である、例えば95～99%の同一性を有するアミノ酸配列

を含む、請求項18に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項21】

前記膜貫通ドメインは、

(a) T細胞受容体の、又は鎖、CD28、CD3、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、及びCD154の膜貫通ドメイン

(b) 配列番号6のアミノ酸配列、

(c) 配列番号6のアミノ酸配列の少なくとも1、2、又は3つの改変であるが、20、10、又は5つ以下の改変を含むアミノ酸配列、又は

(d) 配列番号6のアミノ酸配列と少なくとも95%同一である、配列

を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項22】

前記細胞内シグナル伝達ドメインは、

(i) MHCクラスI分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンバ球活性化分子(SLAMタンパク質)、活性化NK細胞受容体、BTLA、Tollリガンド受容体、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、4-1BB(CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS(CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8、CD8、IL2R、IL2R、IL7R、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、

SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、又はCD83に特異的に結合するリガンドのシグナル伝達ドメインを含む共刺激シグナル伝達ドメイン；

(ii) 配列番号7のアミノ酸配列、又は配列番号7のアミノ酸配列の少なくとも1、2、又は3つの改変であるが、20、10、又は5つ以下の改変を有するアミノ酸配列、又は配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(iii) 4-1BBの機能性シグナル伝達ドメイン及び/又はCD3の機能性シグナル伝達ドメイン；

(iv) 配列番号7のアミノ酸配列及び/又は配列番号9若しくは配列番号10のアミノ酸配列、或いは配列番号7のアミノ酸配列及び/又は配列番号9若しくは配列番号10のアミノ酸配列の少なくとも1つ、2つ、又は3つの改変であるが、20、10、又は5つ以下の改変を有するアミノ酸配列、或いは配列番号7のアミノ酸配列及び/又は配列番号9若しくは配列番号10のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；又は

(v) 配列番号7のアミノ酸配列及び配列番号9又は配列番号10のアミノ酸配列、ここで前記細胞内シグナル伝達ドメインを含むアミノ酸配列は、同じフレームにおいて且つ単一のポリペプチド鎖として発現される

を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項23】

(a) CD19 CARを含む免疫エフェクター細胞の集団は、前記CD19 CARをコードする核酸を含み、前記CD19 CARをコードする前記核酸は、レンチウイルス形質導入によって前記細胞に導入される、又はインビトロ転写RNAである；及び/又は

(b) 免疫エフェクター細胞の集団は、T細胞又はNK細胞を含む、請求項18に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項24】

(a) 前記癌は、

(i) 血液癌である；

(ii) リンパ腫又は白血病である；又は

(iii) B細胞急性リンパ性白血病(BALL)、T細胞急性リンパ性白血病(TALL)、小リンパ球性白血病(SLL)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性骨髄球性白血病(CML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、パーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞型又は大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ球増殖病態、MALTリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄形成異常及び骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、又はワルデンシュトレームマクログロブリン血症の1つ以上から選択される；及び/又は

(b) 前記対象は、

(i) 哺乳類、例えばヒトである；

(ii) PD-1、PD-L1、及び/又はPD-L2を発現する；及び/又は

(iii) 基準値と比較してより多数又はより高い割合の、PD-1、LAG-3、又はTIM-3の1、2、3つ、又は全てを発現する免疫エフェクター細胞を有するか、又は有すると同定される、

請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のためのCAR療法。

【請求項25】

癌を有する哺乳類を治療するための組成物または医薬の製造のための、キメラ抗原受容体(CAR)を発現する細胞の集団の使用であって、PD-1阻害薬との併用での、有効量の前記細胞又は前記細胞の集団を前記哺乳類に投与することを含むことを特徴とし、

(a) 前記CARは、抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとを含む；及び



(b) 前記 C A R 発現細胞及び前記 P D - 1 阻害薬は、逐次的に投与される、例えば、C A R は、P D - 1 阻害薬の少なくとも 2 日、少なくとも 3 日、少なくとも 4 日、少なくとも 5 日、少なくとも 6 日、少なくとも 7 日、少なくとも 8 日、少なくとも 9 日、少なくとも 10 日、少なくとも 11 日、少なくとも 12 日、少なくとも 13 日、または少なくとも 2 週間前に投与される、  
使用。