

【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5年8月7日(2023.8.7)

【国際公開番号】WO2021/021963

【公表番号】特表2022-542321(P2022-542321A)

【公表日】令和4年9月30日(2022.9.30)

【年通号数】公開公報(特許)2022-180

【出願番号】特願2022-506145(P2022-506145)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 31/12(2006.01)

A 6 1 P 31/04(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/0783 Z N A

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 35/17 Z

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和5年7月28日(2023.7.28)

【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】

免疫療法における使用のためのナチュラルキラー(NK)細胞調製物を調製する方法であって、

互いと免疫学的に適合しない複数の臍帯血細胞または胎盤血細胞を選択するステップ；
赤血球およびT細胞が枯渇したCD34⁺が富化された造血幹および前駆細胞(HSPC)を調製するステップ；

前記CD34⁺が富化されたHSPCを、インターロイキン-3(IL-3)、インターロイキン-6(IL-6)、トロンボポエチン(TPO)、Flt-3リガンド(Flt-3L)および幹細胞因子(SCF)を含む増殖培養培地中、Notchリガンドおよび組換えヒトフィブロネクチンまたはその断片でコーティングされた固相上で、外因性フィーダー細胞の非存在下、増殖されたHSPCが生成するのに十分な時間培養するステップであって、前記増殖されたHSPCが、前記増殖の間にCD56⁺細胞に実質的に分化

10

20

30

40

50

しない、ステップ；ならびに

前記増殖されたHSPCを、有効量のIL-2およびIL-15、非動物起源血清代替物を含む分化培養培地中、前記外因性フィーダー細胞の非存在下、約50～約80%のCD56⁺細胞および約50～約20%の内因性CD56⁻細胞、もしくは約50～約85%のCD56⁺細胞および約50～約15%の内因性CD56⁻細胞を含むNK細胞組成物ならびに/または調製物が生成するのに十分な時間培養するステップを含み、

前記CD56⁺細胞が、高頻度のNKp30、NKp46、NKp44、NKG2AおよびグランザイムB、中～高頻度のパーフォリンおよびCD107a、低～中頻度のCD16を発現し、実質的にKIRを発現せず；前記CD56⁻細胞が、中～高頻度のグランザイムB、高頻度のCD107aおよび低頻度のパーフォリンを発現する、方法。

10

【請求項2】

前記増殖培養培地が、内因性のIL-15、IL-7、IL-2、G-CSF、GM-CSF、LIF、MIP-1aまたはアリール炭化水素受容体アンタゴニストを含有しない、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

IL-15が、前記CD34⁺が富化されたHSPCの前記増殖の間に添加される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記IL-15が、前記増殖段階の最後の約4～7日の間に添加される、請求項3に記載の方法。

20

【請求項5】

前記分化培養培地が、添加されたFlt-3L、FGF-2、IL-6、IL-7、IL-12、IL-3、GM-CSF、G-CSF、LIF、MIP-1アルファ、SCF、IL-21、IL-18および4-1BBLを含有しない、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項6】

IL-2およびIL-15が、前記分化培養培地に添加される唯一のサイトカインである、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

前記分化培養培地が、外因性抗原提示細胞を含有しない、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

30

【請求項8】

非動物血清代替物が、ヒトAB血清、新鮮な凍結ヒト血漿またはヒト血小板溶解物である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項9】

前記HSPCが、体細胞、胚性幹細胞、末梢血単核細胞または誘導多能性幹細胞に由来しない、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項10】

前記NK細胞組成物および/または調製物が、2%未満のCD3⁺細胞、2%未満のCD19⁺細胞および/または2%未満のCD34⁺細胞を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

40

【請求項11】

前記CD56⁺細胞が、高頻度のKIR2DL4をさらに発現する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

前記Notchリガンドが、DXIまたはNotchに特異的な抗体である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項13】

前記NK細胞組成物および/または調製物の細胞が、遺伝子改変されている、先行する

50

請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

前記遺伝子改変が、前記増殖段階の間、または前記NK細胞の分化の後である、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

前記NK細胞組成物および/または調製物の前記細胞が、抗原認識受容体を発現するように遺伝子改変されている、請求項13または14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記遺伝子改変が、TCRまたはCARを発現するポリヌクレオチドの導入である、請求項13～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記TCRまたは前記CARが、ウイルス抗原、細菌抗原、腫瘍特異的または腫瘍関連抗原に特異的に結合する、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

前記ウイルス抗原が、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタインバーウイルス(EBV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、肝炎ウイルス、ジカウイルス、インフルエンザウイルスまたはコロナウイルス中に存在する、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

前記ヘルペスウイルスが、HSV1またはHSV2であり、前記肝炎ウイルスが、A、BまたはC型肝炎であり、前記コロナウイルスが、SARS-CoVまたはSARS-CoV-2である、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記腫瘍特異的または腫瘍関連抗原が、炭酸脱水酵素IX(CAIX)、癌胎児抗原(CEA)、CD8、CD7、CD10、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CLL1、CD34、CD38、CD41、CD44、CD49c、CD49f、CD56、CD66c、CD73、CD74、CD104、CD133、CD138、CD123、CD142、CD44V6、サイトメガロウイルス(CMV)感染細胞の抗原(例えば、細胞表面抗原)、皮膚リンパ球関連抗原(CLA; P-セレクチン糖タンパク質リガンド-1(PSGL-1)の特殊なグリコフォーム)、上皮性糖タンパク質-2(EGP-2)、上皮性糖タンパク質-40(EGP-40)、上皮細胞接着分子(EpCAM)、受容体チロシン-プロテインキナーゼerb-B2、3、4(erb-B2、3、4)、葉酸結合タンパク質(FBP)、胎児アセチルコリン受容体(AChR)、葉酸受容体-アルファ、ガングリオシドG2(GD2)、ガングリオシドG3(GD3)、ヒト上皮性増殖因子受容体2(HER2)、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)、インターロイキン-13受容体サブユニットアルファ-2(IL-13Rアルファ2)、カッパ軽鎖、キナーゼ挿入ドメイン受容体(KDR)、Lewis Y(LeY)、L1細胞接着分子(L1CAM)、黒色腫抗原ファミリーA, 1(MAGE-A1)、ムチン16(MUC16)、ムチン1(MUC1)、メソテリン(MSLN)、ERBB2、MAGEA3、p53、MART1、GP100、プロテインナーゼ3(PR1)、チロシナーゼ、サバイピン、hTERT、EphA2、NKG2Dリガンド、がん精巣抗原NY-ESO-1、腫瘍胎児抗原(h5T4)、前立腺幹細胞抗原(PSCA)、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、ROR1、テトラスパニン8(TSPAN8)、腫瘍関連糖タンパク質72(TAG-72)、血管内皮増殖因子R2(VEGF-R2)、ウィルムス腫瘍タンパク質(WT-1)、BCMA、GPC3、NKCS1、EGF1R、EGFR-VIII、CRLF2またはERBBである、請求項17に記載の方法。

【請求項 21】

前記腫瘍特異的または腫瘍関連抗原が、CD19、ROR1、Her2、PSMA、PSCA、メソテリンまたはCD20である、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

10

20

30

40

50

前記CARが、CD3ゼータ、CD28および4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン；CD27、CD28、4-1BB、2B4、DAP10、DAP12、OX40、CD30、CD40、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2CまたはB7-H3の共刺激ドメインを含む少なくとも1つの共刺激ドメイン；CD8、CD28、CD3ゼータ、CD4、4-1BB、OX40、ICOSまたはNKG2Dの膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；ならびにIgG₁のヒンジ領域を含むスペーサー領域、免疫グロブリンのCH₂CH₃領域、CD3の一部、CD28の一部またはCD8の一部をさらに含む、請求項16~21のいずれかに記載の方法。

【請求項23】

10

前記CARが、モノクローナル抗体FMC63のCDRを有する一本鎖Fv(scFv)を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記NK細胞組成物および/または調製物が、凍結保護剤をさらに含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項25】

前記NK細胞調製物を製剤化して、対象への注入のためのNK細胞組成物を形成するステップをさらに含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項26】

免疫療法における使用のためのナチュラルキラー(NK)細胞組成物であって、約50~約80%のCD56⁺細胞および約50~約20%の内因性CD56⁻細胞、または約50~約85%のCD56⁺細胞および約50~約15%の内因性CD56⁻細胞であって、前記CD56⁺細胞が、高頻度のNKp30、NKp46、NKp44、NKG2A、NKG2DおよびグランザイムB、中~高頻度のパーフォリンおよびCD107a、低~中頻度のCD16を発現し、実質的にKIRを発現せず；前記CD56⁻細胞が、中~高頻度のグランザイムB、高頻度のCD107aおよび低頻度のパーフォリンを発現する、CD56⁺細胞および内因性CD56⁻細胞、ならびに薬学的に許容される担体を含む、NK細胞組成物。

20

【請求項27】

前記調製物が、外因性フィーダー細胞を含有しない、請求項26に記載のNK細胞組成物。

30

【請求項28】

前記NK細胞組成物が、Notchリガンドで増殖されたHSPCから生成される、請求項26~27のいずれかに記載のNK細胞組成物。

【請求項29】

前記NK細胞組成物が、2%未満のCD3⁺細胞、2%未満のCD19⁺細胞および/または2%未満のCD34⁺細胞を含む、請求項26~28のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

【請求項30】

前記CD56⁺細胞が、高頻度のKIR2DL4をさらに発現する、請求項26~29のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

40

【請求項31】

前記組成物の前記細胞が、遺伝子改変されている、請求項26~30のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

【請求項32】

前記組成物の前記細胞が、抗原認識受容体を発現するように遺伝子改変されている、請求項31に記載のNK細胞組成物。

【請求項33】

前記遺伝子改変が、TCRまたはCARを発現するポリヌクレオチドの導入を含む、請求項31~32のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

50

【請求項 3 4】

前記 T C R または前記 C A R が、ウイルス抗原、細菌抗原または腫瘍関連もしくは腫瘍特異的抗原に特異的に結合する、請求項 3 3 に記載の N K 細胞組成物および/または調製物。

【請求項 3 5】

前記ウイルス抗原が、サイトメガロウイルス (C M V)、エプスタインバーウイルス (E B V)、ヒト免疫不全ウイルス (H I V)、単純ヘルペスウイルス (H S V)、肝炎ウイルス、ジカウイルス、インフルエンザウイルスまたはコロナウイルス中に存在する、請求項 3 4 に記載の N K 細胞組成物および/または調製物。

【請求項 3 6】

前記ヘルペスウイルスが、H S V 1 または H S V 2 であり、前記肝炎ウイルスが、A、B または C 型肝炎であり、あるいは前記コロナウイルスが、S A R S - C o V または S A R S - C o V - 2 である、請求項 3 5 に記載の N K 細胞組成物および/または調製物。

【請求項 3 7】

前記腫瘍関連または腫瘍特異的抗原が、炭酸脱水酵素 I X (C A 1 X)、癌胎児抗原 (C E A)、C D 8、C D 7、C D 1 0、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C L L 1、C D 3 4、C D 3 8、C D 4 1、C D 4 4、C D 4 9 c、C D 4 9 f、C D 5 6、C D 6 6 c、C D 7 3、C D 7 4、C D 1 0 4、C D 1 3 3、C D 1 3 8、C D 1 2 3、C D 1 4 2、C D 4 4 V 6、サイトメガロウイルス (C M V) 感染細胞の抗原 (例えば、細胞表面抗原)、皮膚リンパ球関連抗原 (C L A ; P - セレクチン糖タンパク質リガンド - 1 (P S G L - 1) の特殊なグリコフォーム)、上皮性糖タンパク質 - 2 (E G P - 2)、上皮性糖タンパク質 - 4 0 (E G P - 4 0)、上皮細胞接着分子 (E p C A M)、受容体チロシン - プロテインキナーゼ e r b - B 2、3、4 (e r b - B 2、3、4)、葉酸結合タンパク質 (F B P)、胎児アセチルコリン受容体 (A C h R)、葉酸受容体 - アルファ、ガングリオシド G 2 (G D 2)、ガングリオシド G 3 (G D 3)、ヒト上皮性増殖因子受容体 2 (H E R 2)、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (h T E R T)、インターロイキン - 1 3 受容体サブユニットアルファ - 2 (I L - 1 3 R アルファ 2)、カップ軽鎖、キナーゼ挿入ドメイン受容体 (K D R)、L e w i s Y (L e Y)、L 1 細胞接着分子 (L 1 C A M)、黒色腫抗原ファミリー A、黒色腫関連抗原 A 1 (M A G E - A 1)、ムチン 1 6 (M U C 1 6)、ムチン 1 (M U C 1)、メソテリン (M S L N)、E R B B 2、M A G E A 3、p 5 3、M A R T 1、G P 1 0 0、プロテイナーゼ 3 (P R 1)、チロシナーゼ、サバイピン、h T E R T、E p h A 2、N K G 2 D リガンド、がん精巢抗原 N Y - E S 0 - 1、腫瘍胎児抗原 (h 5 T 4)、前立腺幹細胞抗原 (P S C A)、前立腺特異的膜抗原 (P S M A)、R O R 1、テトラスパニン 8 (T S P A N 8)、腫瘍関連糖タンパク質 7 2 (T A G - 7 2)、血管内皮増殖因子 R 2 (V E G F - R 2)、ウィルムス腫瘍タンパク質 (W T - 1)、B C M A、G P C 3、N K C S 1、E G F 1 R、E G F R - V I I I、C R L F 2 または E R B B である、請求項 2 6 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物および/または調製物。

【請求項 3 8】

前記腫瘍関連または腫瘍特異的抗原が、C D 1 9、R O R 1、H e r 2、P S M A、P S C A、メソテリン、C R L F 2 または C D 2 0 である、請求項 2 6 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物。

【請求項 3 9】

前記抗原認識受容体が、C A R である、請求項 3 3 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物。

【請求項 4 0】

前記 C A R が、C D 3 ゼータ、C D 2 8 および 4 - 1 B B の細胞内シグナル伝達ドメイン; C D 2 7、C D 2 8、4 - 1 B B、2 B 4、D A P 1 0、D A P 1 2、O X 4 0、C D 3 0、C D 4 0、リンパ球機能関連抗原 - 1 (L F A - 1)、C D 2、C D 7、L I G

10

20

30

40

50

H T、N K G 2 C または B 7 - H 3 共刺激ドメインの少なくとも1つの共刺激ドメイン；C D 8、C D 2 8、C D 3 ゼータ、C D 4、4 - 1 B B、O X 4 0、I C O S または N K G 2 D の膜貫通ドメイン；ならびに I g G ₁ のスペーサー領域、免疫グロブリンの C H ₂ C H ₃ 領域、C D 3 の一部、C D 2 8 の一部または C D 8 の一部を含む、請求項 3 9 に記載の N K 細胞組成物。

【請求項 4 1】

前記腫瘍抗原が、C D 1 9 である、請求項 3 7 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物。

【請求項 4 2】

前記腫瘍関連または腫瘍特異的抗原が、H E R 2 またはメソテリンである、請求項 3 7 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物。 10

【請求項 4 3】

凍結保護剤をさらに含む、請求項 2 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物。

【請求項 4 4】

前記 N K 細胞組成物が、対象への注入のために製剤化されている、請求項 2 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物。

【請求項 4 5】

前記 N K 細胞組成物が、約 5 0 0 0 万 ~ 約 2 0 億個の生存細胞を含む、請求項 4 4 に記載の N K 細胞組成物。

【請求項 4 6】

前記 N K 細胞組成物が、約 5 0 0 0 万 ~ 約 2 0 億個の C D 5 6 ⁺ 細胞を含む、請求項 4 4 に記載の N K 細胞組成物。 20

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 5】

結果は、メソテリン C A R - N K 細胞が、N O M O - 1 M S L N - / - 標的細胞と比較して、親 N O M O - 1 標的細胞の死滅において、有意かつ特異的な増加（最高で 2 7 % ）を実証したことを示した。同様の低レベルの死滅は、いずれかの N O M O - 1 標的細胞系に対する対照 N K 細胞で観察された（図 2 4 ）。 30

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

（項目 1）

免疫療法における使用のためのナチュラルキラー（NK）細胞調製物を調製する方法であって、

互いと免疫学的に適合しない複数の臍帯血細胞または胎盤血細胞を選択するステップ；赤血球およびT細胞が枯渇したC D 3 4 ⁺が富化された造血幹および前駆細胞（H S P C）を調製するステップ；

前記C D 3 4 ⁺が富化されたH S P Cを、インターロイキン - 3（I L - 3）、インターロイキン - 6（I L - 6）、トロンボポエチン（T P O）、F l t - 3リガンド（F l t - 3 L）および幹細胞因子（S C F）を含む増殖培養培地中、N o t c hリガンドおよび組換えヒトフィブロネクチンまたはその断片でコーティングされた固相上で、外因性フィーダー細胞の非存在下、増殖されたH S P Cが生成するのに十分な時間培養するステップであって、前記増殖されたH S P Cが、前記増殖の間にC D 5 6 ⁺細胞に実質的に分化しない、ステップ；ならびに 40

前記増殖されたH S P Cを、有効量のI L - 2およびI L - 1 5、非動物起源血清代替物を含む分化培養培地中、前記外因性フィーダー細胞の非存在下、約5 0 ~ 約8 0 %のC D 5 6 ⁺細胞および約5 0 ~ 約2 0 %の内因性C D 5 6 ⁻細胞、もしくは約5 0 ~ 約8 5 %のC D 5 6 ⁺細胞および約5 0 ~ 約1 5 %の内因性C D 5 6 ⁻細胞を含むNK細胞組成 50

物ならびに / または調製物が生成するのに十分な時間培養するステップを含み、

前記 CD 5 6⁺細胞が、高頻度の NK p 3 0、NK p 4 6、NK p 4 4、NK G 2 A および グランザイム B、中～高頻度の パーフォリン および CD 1 0 7 a、低～中頻度の CD 1 6 を発現し、実質的に K I R を発現せず；前記 CD 5 6⁻細胞が、中～高頻度の グランザイム B、高頻度の CD 1 0 7 a および 低頻度の パーフォリン を発現する、方法。

(項目 2)

前記増殖培養培地が、内因性の I L - 1 5、I L - 7、I L - 2、G - C S F、G M - C S F、L I F、M I P - 1 a または アリール炭化水素受容体アンタゴニストを含有しない、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

I L - 1 5 が、前記 CD 3 4⁺が富化された H S P C の前記増殖の間に添加される、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記 I L - 1 5 が、前記増殖段階の最後の約 4 ~ 7 日の間に添加される、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記分化培養培地が、添加された F I t - 3 L、F G F - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 1 2、I L - 3、G M - C S F、G - C S F、L I F、M I P - 1 アルファ、S C F、I L - 2 1、I L - 1 8 および 4 - 1 B B L を含有しない、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 6)

I L - 2 および I L - 1 5 が、前記分化培養培地に添加される唯一のサイトカインである、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 7)

前記分化培養培地が、外因性抗原提示細胞を含有しない、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 8)

非動物血清代替物が、ヒト A B 血清、新鮮な凍結ヒト血漿またはヒト血小板溶解物である、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 9)

前記 H S P C が、体細胞、胚性幹細胞、末梢血単核細胞または誘導多能性幹細胞に由来しない、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0)

前記 NK 細胞組成物および / または調製物が、2 % 未満の CD 3⁺細胞、2 % 未満の CD 1 9⁺細胞および / または 2 % 未満の CD 3 4⁺細胞を含む、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1)

前記 CD 5 6⁺細胞が、高頻度の K I R 2 D L 4 をさらに発現する、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2)

前記 N o t c h リガンドが、D X I または N o t c h に特異的な抗体である、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3)

前記 NK 細胞組成物および / または調製物の細胞が、遺伝子改変されている、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 4)

前記遺伝子改変が、前記増殖段階の間、または前記 NK 細胞の分化の後である、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

10

20

30

40

50

前記NK細胞組成物および/または調製物の前記細胞が、抗原認識受容体を発現するように遺伝子改変されている、項目13または14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記遺伝子改変が、TCRまたはCARを発現するポリヌクレオチドの導入である、項目13～15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記TCRまたは前記CARが、ウイルス抗原、細菌抗原、腫瘍特異的または腫瘍関連抗原に特異的に結合する、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記ウイルス抗原が、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタインバーウイルス(EBV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、肝炎ウイルス、ジカウイルス、インフルエンザウイルスまたはコロナウイルス中に存在する、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記ヘルペスウイルスが、HSV1またはHSV2であり、前記肝炎ウイルスが、A、BまたはC型肝炎であり、前記コロナウイルスが、SARS-CoVまたはSARS-CoV-2である、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記腫瘍特異的または腫瘍関連抗原が、炭酸脱水酵素IX(CAIX)、癌胎児抗原(CEA)、CD8、CD7、CD10、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD34、CD38、CD41、CD44、CD49c、CD49f、CD56、CD66c、CD73、CD74、CD104、CD133、CD138、CD123、CD142、CD44v6、サイトメガロウイルス(CMV)感染細胞の抗原(例えば、細胞表面抗原)、皮膚リンパ球関連抗原(CLA; P-セレクチン糖タンパク質リガンド-1(PSGL-1)の特殊なグリコフォーム)、上皮性糖タンパク質-2(EGP-2)、上皮性糖タンパク質-40(EGP-40)、上皮細胞接着分子(EpCAM)、受容体チロシン-プロテインキナーゼerb-B2、3、4(erb-B2、3、4)、葉酸結合タンパク質(FBP)、胎児アセチルコリン受容体(AChR)、葉酸受容体-アルファ、ガングリオシドG2(GD2)、ガングリオシドG3(GD3)、ヒト上皮性増殖因子受容体2(HER2)、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)、インターロイキン-13受容体サブユニットアルファ-2(IL-13Rアルファ2)、カッパ軽鎖、キナーゼ挿入ドメイン受容体(KDR)、Lewis Y(LeY)、L1細胞接着分子(L1CAM)、黒色腫抗原ファミリーA, 1(MAGE-A1)、ムチン16(MUC16)、ムチン1(MUC1)、メソテリン(MSLN)、ERBB2、MAGEA3、p53、MART1、GP100、プロテインナーゼ3(PR1)、チロシナーゼ、サバイビン、hTERT、EphA2、NKG2Dリガンド、がん精巢抗原NY-ES0-1、腫瘍胎児抗原(h5T4)、前立腺幹細胞抗原(PSCA)、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、ROR1、テトラスパニン8(TSPAN8)、腫瘍関連糖タンパク質72(TAG-72)、血管内皮増殖因子R2(VEGF-R2)、ウィルムス腫瘍タンパク質(WT-1)、BCMA、GPC3、NKCS1、EGF1R、EGFR-VIII、CRLF2またはERBBである、項目17に記載の方法。

(項目21)

前記腫瘍特異的または腫瘍関連抗原が、CD19、ROR1、Her2、PSMA、PSCA、メソテリンまたはCD20である、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記CARが、CD3ゼータ、CD28および4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン; CD27、CD28、4-1BB、2B4、DAP10、DAP12、OX40、CD30、CD40、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2CまたはB7-H3の共刺激ドメインを含む少なくとも1つの共刺激ドメイン; CD8、CD28、CD3ゼータ、CD4、4-1B

10

20

30

40

50

B、OX40、ICOSまたはNKGD2の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；ならびにIgG₁のヒンジ領域を含むスペーサー領域、免疫グロブリンのCH₂CH₃領域、CD3の一部、CD28の一部またはCD8の一部をさらに含む、項目16～21のいずれかに記載の方法。

(項目23)

前記CARが、モノクローナル抗体FMC63のCDRを有する一本鎖Fv(scFv)を含む、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記NK細胞組成物および/または調製物が、凍結保護剤をさらに含む、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目25)

前記NK細胞調製物を製剤化して、対象への注入のためのNK細胞組成物を形成するステップをさらに含む、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目26)

免疫療法における使用のためのナチュラルキラー(NK)細胞組成物であって、約50～約80%のCD56⁺細胞および約50～約20%の内因性CD56⁻細胞、または約50～約85%のCD56⁺細胞および約50～約15%の内因性CD56⁻細胞であって、前記CD56⁺細胞が、高頻度のNKp30、NKp46、NKp44、NKGD2A、NKGD2およびグランザイムB、中～高頻度のパーフォリンおよびCD107a、低～中頻度のCD16を発現し、実質的にKIRを発現せず；前記CD56⁻細胞が、中～高頻度のグランザイムB、高頻度のCD107aおよび低頻度のパーフォリンを発現する、CD56⁺細胞および内因性CD56⁻細胞、ならびに薬学的に許容される担体を含む、NK細胞組成物。

(項目27)

前記調製物が、外因性フィーダー細胞を含有しない、項目26に記載のNK細胞組成物。

(項目28)

前記NK細胞組成物が、Notchリガンドで増殖されたHSPCから生成される、項目26～27のいずれかに記載のNK細胞組成物。

(項目29)

前記NK細胞組成物が、2%未満のCD3⁺細胞、2%未満のCD19⁺細胞および/または2%未満のCD34⁺細胞を含む、項目26～28のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

(項目30)

前記CD56⁺細胞が、高頻度のKIR2DL4をさらに発現する、項目26～29のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

(項目31)

前記組成物の前記細胞が、遺伝子改変されている、項目26～30のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

(項目32)

前記組成物の前記細胞が、抗原認識受容体を発現するように遺伝子改変されている、項目31に記載のNK細胞組成物。

(項目33)

前記遺伝子改変が、TCRまたはCARを発現するポリヌクレオチドの導入を含む、項目31～32のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

(項目34)

前記TCRまたは前記CARが、ウイルス抗原、細菌抗原または腫瘍関連もしくは腫瘍特異的抗原に特異的に結合する、項目33に記載のNK細胞組成物および/または調製物。

(項目35)

前記ウイルス抗原が、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタインバーウイルス(

10

20

30

40

50

E B V)、ヒト免疫不全ウイルス (H I V)、単純ヘルペスウイルス (H S V)、肝炎ウイルス、ジカウイルス、インフルエンザウイルスまたはコロナウイルス中に存在する、項目 3 4 に記載の N K 細胞組成物および / または調製物。

(項目 3 6)

前記ヘルペスウイルスが、H S V 1 または H S V 2 であり、前記肝炎ウイルスが、A、B または C 型肝炎であり、あるいは前記コロナウイルスが、S A R S - C o V または S A R S - C o V - 2 である、項目 3 5 に記載の N K 細胞組成物および / または調製物。

(項目 3 7)

前記腫瘍関連または腫瘍特異的抗原が、炭酸脱水酵素 I X (C A 1 X)、癌胎児抗原 (C E A)、C D 8、C D 7、C D 1 0、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C L L 1、C D 3 4、C D 3 8、C D 4 1、C D 4 4、C D 4 9 c、C D 4 9 f、C D 5 6、C D 6 6 c、C D 7 3、C D 7 4、C D 1 0 4、C D 1 3 3、C D 1 3 8、C D 1 2 3、C D 1 4 2、C D 4 4 V 6、サイトメガロウイルス (C M V) 感染細胞の抗原 (例えば、細胞表面抗原)、皮膚リンパ球関連抗原 (C L A ; P - セレクチン糖タンパク質リガンド - 1 (P S G L - 1) の特殊なグリコフォーム)、上皮性糖タンパク質 - 2 (E G P - 2)、上皮性糖タンパク質 - 4 0 (E G P - 4 0)、上皮細胞接着分子 (E p C A M)、受容体チロシン - プロテインキナーゼ e r b - B 2、3、4 (e r b - B 2、3、4)、葉酸結合タンパク質 (F B P)、胎児アセチルコリン受容体 (A C h R)、葉酸受容体 - アルファ、ガングリオシド G 2 (G D 2)、ガングリオシド G 3 (G D 3)、ヒト上皮性増殖因子受容体 2 (H E R 2)、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (h T E R T)、インターロイキン - 1 3 受容体サブユニットアルファ - 2 (I L - 1 3 R アルファ 2)、カッパ軽鎖、キナーゼ挿入ドメイン受容体 (K D R)、L e w i s Y (L e Y)、L 1 細胞接着分子 (L 1 C A M)、黒色腫瘍抗原ファミリー A、黒色腫瘍関連抗原 A 1 (M A G E - A 1)、ムチン 1 6 (M U C 1 6)、ムチン 1 (M U C 1)、メソテリン (M S L N)、E R B B 2、M A G E A 3、p 5 3、M A R T 1、G P 1 0 0、プロテインナーゼ 3 (P R 1)、チロシナーゼ、サバイピン、h T E R T、E p h A 2、N K G 2 D リガンド、がん精巢抗原 N Y - E S 0 - 1、腫瘍胎児抗原 (h 5 T 4)、前立腺幹細胞抗原 (P S C A)、前立腺特異的膜抗原 (P S M A)、R O R 1、テトラスパニン 8 (T S P A N 8)、腫瘍関連糖タンパク質 7 2 (T A G - 7 2)、血管内皮増殖因子 R 2 (V E G F - R 2)、ウィルムス腫瘍タンパク質 (W T - 1)、B C M A、G P C 3、N K C S 1、E G F 1 R、E G F R - V I I I、C R L F 2 または E R B B である、項目 2 6 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物および / または調製物。

(項目 3 8)

前記腫瘍関連または腫瘍特異的抗原が、C D 1 9、R O R 1、H e r 2、P S M A、P S C A、メソテリン、C R L F 2 または C D 2 0 である、項目 2 6 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物。

(項目 3 9)

前記抗原認識受容体が、C A R である、項目 3 3 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の N K 細胞組成物。

(項目 4 0)

前記 C A R が、C D 3 ゼータ、C D 2 8 および 4 - 1 B B の細胞内シグナル伝達ドメイン；C D 2 7、C D 2 8、4 - 1 B B、2 B 4、D A P 1 0、D A P 1 2、O X 4 0、C D 3 0、C D 4 0、リンパ球機能関連抗原 - 1 (L F A - 1)、C D 2、C D 7、L I G H T、N K G 2 C または B 7 - H 3 共刺激ドメインの少なくとも 1 つの共刺激ドメイン；C D 8、C D 2 8、C D 3 ゼータ、C D 4、4 - 1 B B、O X 4 0、I C O S または N K G 2 D の膜貫通ドメイン；ならびに I g G ₁ のスペーサー領域、免疫グロブリンの C H ₂、C H ₃ 領域、C D 3 の一部、C D 2 8 の一部または C D 8 の一部を含む、項目 3 9 に記載の N K 細胞組成物。

(項目 4 1)

前記腫瘍抗原が、C D 1 9 である、項目 3 7 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の N K 細胞組

10

20

30

40

50

成物。

(項目 4 2)

前記腫瘍関連または腫瘍特異的抗原が、HER2 またはメソテリンである、項目 3 7 ~ 4 0 のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

(項目 4 3)

凍結保護剤をさらに含む、項目 2 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

(項目 4 4)

前記NK細胞組成物が、対象への注入のために製剤化されている、項目 2 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のNK細胞組成物。

(項目 4 5)

前記NK細胞組成物が、約5000万~約20億個の生存細胞を含む、項目 4 4 に記載のNK細胞組成物。

(項目 4 6)

前記NK細胞組成物が、約5000万~約20億個のCD56⁺細胞を含む、項目 4 4 に記載のNK細胞組成物。

(項目 4 7)

必要とする対象を処置する方法であって、治療有効量の項目 2 6 ~ 4 6 のいずれか一項に記載のNK細胞組成物を前記対象に投与するステップを含む、方法。

(項目 4 8)

前記対象が、腫瘍抗原を発現するがんを有し、前記組成物の前記NK細胞が、前記腫瘍抗原に結合する抗原認識受容体を発現する、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記対象が、ウイルスまたは細菌感染を有し、前記組成物の前記NK細胞が、前記ウイルスまたは細菌に結合する抗原認識受容体を発現する、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記対象が、ウイルスまたは細菌感染を有し、前記対象が、項目 2 6 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のNK細胞組成物および/または調製物を投与される、項目 4 7 に記載の方法

(項目 5 1)

前記NK細胞組成物が、凍結保護剤を含む、項目 5 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50