

【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12月12日(2019.12.12)

【公表番号】特表2018-538277(P2018-538277A)

【公表日】平成30年12月27日(2018.12.27)

【年通号数】公開・登録公報2018-050

【出願番号】特願2018-526651(P2018-526651)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/17	(2015.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	15/11	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 1 2 N	5/09	(2010.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	35/17	Z
C 0 7 K	14/705	Z N A
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	15/11	
C 0 7 K	14/725	
C 1 2 N	5/09	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/04	

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月30日(2019.10.30)

【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】

多成分キメラ抗原受容体(CAR)を含む組成物であって、該多成分CARが、

a. 1) 第1の標的リガンドに特異的な抗体試薬および2)タンパク質相互作用ドメインを含む、第1の認識ポリペプチド；ならびに

b. 1) 該第1の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと特異的に結合できる細胞外タンパク質相互作用ドメインおよび2)細胞内T細胞受容体(TCR)シグナル伝達ドメインを含む、シグナル伝達ポリペプチドを含む、前記組成物。

【請求項2】

前記タンパク質相互作用ドメインが、ロイシンジッパードメインであり、任意で、一方のロイシンジッパードメインがBZip(RR)であり、もう一方のロイシンジッパードメインがAZip(EE)であるか；または

前記蛋白質相互作用ドメインが、P S D 95 - D 1 g 1 - z o - 1 (P D Z) ドメインであ

るか；または

一方のタンパク質相互作用ドメインがストレプトアビジンであり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがストレプトアビジン結合タンパク質(SBP)であるか；または、

a. 一方のタンパク質相互作用ドメインがmTORのFKBP結合ドメイン(FRB)であり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがFK506結合タンパク質(FKBP)である；

b. 一方のタンパク質相互作用ドメインがシクロフィリン-Fas融合タンパク質(CyP-Fas)であり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがFK506結合タンパク質(FKBP)である；

c. 一方のタンパク質相互作用ドメインがカルシニューリンA(CNA)であり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがFK506結合タンパク質(FKBP)である；

d. 一方のタンパク質相互作用ドメインがジベレリン非感受性(GIA)であり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがジベレリン非感受性矮性1(GID1)である；

e. 一方のタンパク質相互作用ドメインがSnapタグであり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがHaloタグである；もしくは

f. 一方のタンパク質相互作用ドメインがT14-3-3-cdeltaCであり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがPMA2のC末端ペプチド(CT52)であるか；または

一方のタンパク質相互作用ドメインがPYLであり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがABIであるか；または

一方のタンパク質相互作用ドメインがヌクレオチドタグであり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがジンクフィンガードメインであり、任意で、該認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインがヌクレオチドタグであり、該シグナル伝達ポリペプチドの細胞外タンパク質相互作用ドメインがジンクフィンガードメインであり、任意で該ヌクレオチドタグがDNAタグもしくはdsDNAタグである、

請求項1記載の組成物。

【請求項3】

(i) 第2の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii) 前記第1の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインへの結合について前記シグナル伝達ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと競合するタンパク質相互作用ドメインとを含む、第2の認識ポリペプチドをさらに含み、

任意で、該第2の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと該第1の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインの親和性が、該シグナル伝達ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと該第1の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインの親和性よりも大きく、

任意で、該第2の認識ポリペプチドによって認識される標的リガンドが、健康および/または非標的細胞上では見出されるが病的および/または標的細胞上では見出されない、

請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】

前記組成物が、(i) 第2の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii) タンパク質相互作用ドメインとを含む、第2の認識ポリペプチドをさらに含み；

前記シグナル伝達ポリペプチドが、該第2の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと特異的に結合する第2のタンパク質相互作用ドメインをさらに含み、

任意で、該シグナル伝達ポリペプチドの第2のタンパク質相互作用ドメインと該第2の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインの親和性が、該シグナル伝達ポリペプチドの第1のタンパク質相互作用ドメインと前記第1の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインの親和性よりも弱く、

任意で、該第1および第2の認識ポリペプチドがそれぞれ第2のタンパク質相互作用ドメインを含み；かつ該第2のタンパク質相互作用ドメインが相互に特異的に結合する、

請求項1~3のいずれか一項記載の組成物。

【請求項5】

多成分キメラ抗原受容体(CAR)を含む組成物であって；該多成分CARが、

a. (i) 第1の標的リガンドに特異的な抗体試薬および(ii) ヌクレオチドタグの第1の部分を含む、第1の認識ポリペプチド；

b. (i) 第2の標的リガンドに特異的な抗体試薬および(ii) 該ヌクレオチドタグの第2の部分を含む、第2の認識ポリペプチド；ならびに

c. (i) 該ヌクレオチドタグの個々の部分の会合によって形成される完全なヌクレオチドタグと特異的に結合できる細胞外ジンクフィンガードメインおよび(ii) 細胞内T細胞受容体（TCR）シグナル伝達ドメインを含む、シグナル伝達ポリペプチドを含み；

該ヌクレオチドタグの該個々の部分が、それらが相互に会合していないかぎり、該ジンクフィンガードメインによって特異的に結合されることが~~できず~~、

任意で、該ヌクレオチドタグの第1の部分がssDNAであり、該ヌクレオチドタグの第2の部分が相補的ssDNAであり、

任意で、組成物が、(i) 第3の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii) 前記ヌクレオチドタグの第3の部分とをコードする、第3の認識ポリペプチドをさらに含み；

該ヌクレオチドタグの個々の部分または個々の部分のうち2つの組合せは前記ジンクフィンガードメインによって特異的に結合されることができないが、3つの部分全てが相互に会合している場合は結果として生じる複合体は該ジンクフィンガードメインによって特異的に結合されることができ、

任意で、(i) 該ヌクレオチドタグの第1の部分がssDNAであり；(ii) 該ヌクレオチドタグの第2および第3の部分が、それぞれ該第1の部分と相補的なssDNAであり、かつ(iii) 該ヌクレオチドタグの第2および第3の部分が、相互に重複しない配列を有する、前記組成物。

【請求項6】

多成分キメラ抗原受容体（CAR）を含む組成物であって；該多成分CARが、

a. (i) 第1の標的リガンドに特異的な抗体試薬および(ii) 第1のヌクレオチドタグを含む、第1の認識ポリペプチド；

b. (i) 第2の標的リガンドに特異的な抗体試薬および(ii) 第2のヌクレオチドタグを含む、第2の認識ポリペプチド；ならびに

c. (i) 該第1のヌクレオチドタグと特異的に結合できる細胞外ジンクフィンガードメインおよび(ii) 細胞内T細胞受容体（TCR）シグナル伝達ドメインを含む、シグナル伝達ポリペプチドを含み；

該ヌクレオチドタグが相互に会合している場合は、それらは該ジンクフィンガードメインによって特異的に結合されることが~~できず~~、

任意で、該第1のヌクレオチドタグがヘアピンループ構造を形成し、該第2のヌクレオチドタグが、該第1のヌクレオチドタグの、該ヘアピンループの1本の足の一部および該ヘアピンループのループの一部を包含する部分と相補的であり、

任意で、該第2の標的リガンドが、健康および／または非標的細胞上では見出されるが病的および／または標的細胞上では見出されない、前記組成物。

【請求項7】

標的リガンドが、病的および／もしくは標的細胞上で見出されるリガンドであるか；または

シグナル伝達ポリペプチドと特異的に結合できる認識ポリペプチドによって特異的に結合される標的リガンドが、病的および／もしくは標的細胞上で見出されるリガンドであるか；または

シグナル伝達ポリペプチドと特異的に結合できる認識ポリペプチドによって特異的に結合される標的リガンドが、病的および／もしくは標的細胞上では見出されるが健康および／もしくは非標的細胞上では見出されないリガンドであり、

任意で、該病的細胞が、がん性細胞である、

請求項1～6のいずれか一項記載の組成物。

【請求項8】

前記抗体試薬が、免疫グロブリン分子、モノクローナル抗体、キメラ抗体、CDR移植抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、ジスルフィド結合Fv、scFv、単一ドメイン抗体、ダイアボディ(diabody)、多重特異性抗体、デュアル特異性抗体、抗イディオタイプ抗体、および二重特異性抗体からなる群より選択され、

任意で、前記細胞内TCRシグナル伝達ドメインが、TCR、FcR、FcR、CD3、CD3、CD3、CD22、CD79a、CD79b、CD66d、CARD11、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54(ICAM)、CD83、CD134(OX40)、CD137(4-1BB)、CD150(SLAMF1)、CD152(CTLA4)、CD223(LAG3)、CD270(HVEM)、CD273(PD-L2)、CD274(PD-L1)、CD278(ICOS)、DAP10、LAT、NKG2C SLP76、TRIM、ZAP70、および41BBからなる群より選択されるタンパク質のシグナル伝達ドメインである、

請求項1～7のいずれか一項記載の組成物。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか一項記載の第2の多成分CARをさらに含み、

任意で、該第2の多成分CARの抗体試薬が、第1の多成分CARの抗体試薬によって結合される標的リガンドとは異なる標的リガンドに特異的に結合し、

任意で、該第2の多成分CARの細胞内T細胞受容体(TCR)シグナル伝達ドメインが、T細胞活性を阻害し、任意で、T細胞活性を阻害する該第2の多成分CARの細胞内T細胞受容体(TCR)シグナル伝達ドメインが、PD1；CTLA4；BTLA；KIR；LAG-3；TIM-3；A2aR；LAIR-1；およびTGITからなる群より選択されるポリペプチドのシグナル伝達ドメインを含み、

任意で、該第2の多成分CARのシグナル伝達ポリペプチドと特異的に結合できる認識ポリペプチドによって特異的に結合される標的リガンドが、健康および／または非標的細胞上で見出されるリガンドであるか、または該第2の多成分CARのシグナル伝達ポリペプチドと特異的に結合できる認識ポリペプチドによって特異的に結合される標的リガンドが、健康および／または非標的細胞上では見出されるが病的および／または標的細胞上では見出されないリガンドである、

請求項1～8のいずれか一項記載の組成物。

【請求項10】

前記シグナル伝達ポリペプチドが、細胞の膜上に存在し、任意で、1種または複数種の前記認識ポリペプチドが、細胞外空間に存在する、請求項1～9のいずれか一項記載の組成物。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか一項記載の組成物を発現し、任意で、細胞が、T細胞、NK細胞、またはNKT細胞である、改変細胞。

【請求項12】

請求項1～10のいずれか一項記載の組成物または請求項11記載の細胞を含む、標的細胞を殺傷するためのまたは疾患を有する対象を治療するための医薬であって、

任意で、該疾患が、がん；固形がん；乳がん；肺がん；急性リンパ芽球性白血病；多発性骨髄腫；および難治性多発性骨髄腫からなる群より選択される、

前記医薬。

【請求項13】

多成分キメラ抗原受容体(CAR)シグナル伝達ポリペプチドを含む改変細胞であって、該シグナル伝達ポリペプチドが、(i)細胞外タンパク質相互作用ドメインおよび(ii)細胞内T細胞受容体(TCR)シグナル伝達ドメインを含み、

任意で、

該タンパク質相互作用ドメインがロイシンジッパードメインであり、任意で、該ロイシンジッパードメインが、BZip(RR)もしくはAZip(EE)であるか；または、該タンパク質相互作用ドメインが、PSD95-Dlg1-zo-1(PDZ)ドメインであるか；または該タンパク質相互作用ドメインが、ストレプトアビジンもしくはストレプトアビジン結合

タンパク質 (SBP) であるか；または

該タンパク質相互作用ドメインが、mTORのFKBP結合ドメイン (FRB) もしくはFK506結合タンパク質 (FKBP) であるか；または

該タンパク質相互作用ドメインが、PYLもしくはABIであるか；または

該タンパク質相互作用ドメインが、ヌクレオチドタグもしくはジンクフィンガードメインであり、任意で、該ヌクレオチドタグがDNAタグもしくはdsDNAタグであり、

任意で、該シグナル伝達ポリペプチドが、該細胞の膜上に存在し、

任意で、該細胞が、T細胞、NK細胞、もしくはNKT細胞であり、

任意で、該細胞内TCRシグナル伝達ドメインが、TCR、FcR、FcR、CD3、CD3、CD3、CD3、CD22、CD79a、CD79b、CD66d、CARD11、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD152 (CTLA4)、CD223 (LAG3)、CD270 (HVEM)、CD273 (PD-L2)、CD274 (PD-L1)、CD278 (ICOS)、DAP10、LAT、NKG2C SLP76、TRIM、ZAP70、および41BBからなる群より選択されるタンパク質のシグナル伝達ドメインであり、

任意で、該シグナル伝達ポリペプチドが、第2の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと特異的に結合する第2のタンパク質相互作用ドメインをさらに含み、

任意で、該細胞が、第2の多成分CARシグナル伝達ポリペプチドをさらに含む、

前記改変細胞。

【請求項 1 4】

請求項13記載の細胞を含み、

(i) 第1の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii) シグナル伝達ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと特異的に結合できるタンパク質相互作用ドメインとを含む、第1の認識ポリペプチドと組み合わせて用いられる、

疾患を有する対象を処置するための医薬であって、

任意で、該抗体試薬が、免疫グロブリン分子、モノクローナル抗体、キメラ抗体、CDR移植抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、ジスルフィド結合Fv、scFv、単一ドメイン抗体、ダイアボディ、多重特異性抗体、デュアル特異性抗体、抗イディオタイプ抗体、および二重特異性抗体からなる群より選択され；

任意で、該細胞が、該対象にとって自己由来であり；

任意で、該細胞が、該対象の細胞に由来しかつ／またはその子孫であり、かつ多成分CARを含むようにエクスピボで改変されており；

任意で、該タンパク質相互作用ドメインが、ロイシンジッパードメインであり、一方のロイシンジッパードメインがBZip (RR) であり、もう一方のロイシンジッパードメインがAZip (EE) である；

任意で、該タンパク質相互作用ドメインが、PSD95-Dlg1-zo-1 (PDZ) ドメインであり、一方のタンパク質相互作用ドメインがストレプトアビジンであり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがストレプトアビジン結合タンパク質 (SBP) であり；

任意で、

a. 一方のタンパク質相互作用ドメインがmTORのFKBP-結合ドメイン (FRB) であり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがFK506結合タンパク質 (FKBP) である；

b. 一方のタンパク質相互作用ドメインがシクロフィリン-Fas融合タンパク質 (CyP-Fas) であり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがFK506結合タンパク質 (FKBP) である；

c. 一方のタンパク質相互作用ドメインがカルシニューリンA (CNA) であり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがFK506結合タンパク質 (FKBP) である；

d. 一方のタンパク質相互作用ドメインがジベレリン非感受性 (GIA) であり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがジベレリン非感受性矮性1 (GID1) である；

e. 一方のタンパク質相互作用ドメインがSnapタグであり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがHaloタグである；または

f. 一方のタンパク質相互作用ドメインがT14-3-3-cdeltaCであり、もう一方のタンパク質

相互作用ドメインがPMA2のC末端ペプチド（CT52）であり；

任意で、

- a. 一方のタンパク質相互作用ドメインがmTORのFKBP-結合ドメイン（FRB）でありかつもう一方のタンパク質相互作用ドメインがFK506結合タンパク質（FKBP）である場合、該医薬が、タクロリムス、ラパログ（rapalog）、またはエベロリムスと組み合わせて用いられ；
- b. 一方のタンパク質相互作用ドメインがシクロフィリン-Fas融合タンパク質（CyP-Fas）でありかつもう一方のタンパク質相互作用ドメインがFK506結合タンパク質（FKBP）である場合、該医薬が、FKCsAと組み合わせて用いられ；
- c. 一方のタンパク質相互作用ドメインがカルシニューリンA（CNA）でありかつもう一方のタンパク質相互作用ドメインがFK506結合タンパク質（FKBP）である場合、該医薬が、FK506と組み合わせて用いられ；
- d. 一方のタンパク質相互作用ドメインがジベレリン非感受性（GIA）でありかつもう一方のタンパク質相互作用ドメインがジベレリン非感受性矮性1（GID1）である場合、該医薬が、ジベレリンと組み合わせて用いられ；
- e. 一方のタンパク質相互作用ドメインがSnapタグでありかつもう一方のタンパク質相互作用ドメインがHaloタグである場合、該医薬が、HaXSと組み合わせて用いられ；または
- f. 一方のタンパク質相互作用ドメインがT14-3-3-cdeltaCでありかつもう一方のタンパク質相互作用ドメインがPMA2のC末端ペプチド（CT52）である場合、該医薬が、フシコクシンと組み合わせて用いられ；

任意で、一方のタンパク質相互作用ドメインがPYLであり、もう一方のタンパク質相互作用ドメインがABIであり；

任意で、該認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインがヌクレオチドタグであり、該シグナル伝達ポリペプチドの細胞外タンパク質相互作用ドメインがジンクフィンガードメインであり、任意で、該ヌクレオチドタグがDNAタグもしくはdsDNAタグである、前記医薬。

【請求項 1 5】

(1)

(i) 第2の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii) 前記第1の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインへの結合について前記シグナル伝達ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと競合するタンパク質相互作用ドメインとを含む第2の認識ポリペプチドと組み合わせて用いられ、

任意で、該第2の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと該第1の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインの親和性が、該シグナル伝達ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと該第1の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインの親和性よりも大きく、

任意で、該第2の認識ポリペプチドによって認識される標的リガンドが、健康および／もしくは非標的細胞上では見出されるが病的および／もしくは標的細胞上では見出されないか；または

(2)

(i) 第2の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii) タンパク質相互作用ドメインとを含む第2の認識ポリペプチドと組み合わせて用いられ、
該シグナル伝達ポリペプチドが、該第2の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと特異的に結合する第2のタンパク質相互作用ドメインをさらに含み、

任意で、該シグナル伝達ポリペプチドの第2のタンパク質相互作用ドメインと該第2の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインの親和性が、該シグナル伝達ポリペプチドの第1のタンパク質相互作用ドメインと該第1の認識ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインの親和性よりも弱く、

任意で、該第1および第2の認識ポリペプチドが、それぞれ第2のタンパク質相互作用ドメインを含み；かつ該第2のタンパク質相互作用ドメインが、相互に特異的に結合するか；

または

(3)

c. (i) 第1の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii)ヌクレオチドタグの第1の部分とを含む、第1の認識ポリペプチド；および

d. (i) 第2の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii)該ヌクレオチドタグの第2の部分とを含む、第2の認識ポリペプチドと

組み合わせて用いられ、

前記シグナル伝達ポリペプチドが、該ヌクレオチドタグの個々の部分の会合によって形成される完全ヌクレオチドタグと特異的に結合できる細胞外ジンクフィンガードメインを含み；

該ヌクレオチドタグの該個々の部分が、それらが相互に会合していないかぎり、該ジンクフィンガードメインによって特異的に結合されることができず；

任意で、該ヌクレオチドタグの第1の部分がssDNAであり、該ヌクレオチドタグの第2の部分が相補的ssDNAであり、

任意で、(i) 第3の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii) 該ヌクレオチドタグの第3の部分とをコードする第3の認識ポリペプチドと組み合わせて用いられ、該ヌクレオチドタグの個々の部分または個々の部分のうち2つの組合せは該ジンクフィンガードメインによって特異的に結合されることができないが、3つの部分全てが相互に会合している場合は結果として生じる複合体は該ジンクフィンガードメインによって特異的に結合されることができ、任意で、(i)該ヌクレオチドタグの第1の部分が、ssDNAであり；(ii)該ヌクレオチドタグの第2および第3の部分が、それぞれ該第1の部分と相補的であるssDNAであり；かつ(iii)該ヌクレオチドタグの該第2および該第3の部分が、相互に重複しない配列を有するか、または

(4)

c. (i) 第1の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii)第1のヌクレオチドタグとを含む、第1の認識ポリペプチド；および

d. (i) 第2の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii)第2のヌクレオチドタグとを含む、第2の認識ポリペプチド

と組み合わせて用いられ、

該シグナル伝達ポリペプチドが、該第1のヌクレオチドタグと特異的に結合できる細胞外ジンクフィンガードメインを含み；

該ヌクレオチドタグが相互に会合している場合は、それらは該ジンクフィンガードメインによって特異的に結合されることができず、

任意で、該第1のヌクレオチドタグがヘアピンループ構造を形成し、該第2のヌクレオチドタグが、該第1のヌクレオチドタグの、該ヘアピンループの1本の足の一部および該ヘアピンループのループの一部を包含する部分と相補的であり、

任意で、該第2の標的リガンドが、健康および／もしくは非標的細胞上では見出されるが病的および／もしくは標的細胞上では見出されない、

請求項14記載の医薬であって、

任意で、標的リガンドが、病的および／もしくは標的細胞上で見出されるリガンドであり、任意で、シグナル伝達ポリペプチドと特異的に結合できる認識ポリペプチドによって特異的に結合される標的リガンドが、病的および／もしくは標的細胞上で見出されるリガンドであるか、またはシグナル伝達ポリペプチドと特異的に結合できる認識ポリペプチドによって特異的に結合される標的リガンドが、病的および／もしくは標的細胞上では見出されるが健康および／もしくは非標的細胞上では見出されないリガンドであり、任意で、該病的細胞が、がん性細胞であり、

任意で、該細胞が第2の多成分CARシグナル伝達ポリペプチドを含み、該医薬が(i)第2の標的リガンドに特異的な抗体試薬と、(ii)第2のシグナル伝達ポリペプチドのタンパク質相互作用ドメインと特異的に結合できるタンパク質相互作用ドメインとを含む第2の認識ポリペプチドと組み合わせて用いられ、

任意で、該第2の多成分CARシグナル伝達ポリペプチドの細胞内T細胞受容体（TCR）シグナル伝達ドメインが、T細胞活性を阻害するか、または該第2のシグナル伝達ポリペプチドと特異的に結合できる認識ポリペプチドによって特異的に結合される標的リガンドが、健康および／または非標的細胞上で見出されるリガンドであり、

任意で、該第2のシグナル伝達ポリペプチドと特異的に結合できる認識ポリペプチドによって特異的に結合される標的リガンドが、健康および／もしくは非標的細胞上では見出されるが病的および／もしくは標的細胞上では見出されないリガンドである、

前記医薬。