

【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】平成 29 年 11 月 9 日 (2017.11.9)

【公表番号】特表 2016-534995 (P2016-534995A)

【公表日】平成 28 年 11 月 10 日 (2016.11.10)

【年通号数】公開・登録公報 2016-063

【出願番号】特願 2016-522791 (P2016-522791)

【国際特許分類】

C 07K 16/28 (2006.01)

C 12N 15/00 (2006.01)

A 61P 35/02 (2006.01)

A 61P 37/04 (2006.01)

A 61K 47/50 (2017.01)

A 61K 39/395 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61K 38/00 (2006.01)

【FI】

C 07K 16/28 Z N A

C 12N 15/00

A 61P 35/02

A 61P 37/04

A 61K 47/48

A 61K 39/395 N

A 61P 43/00 1 0 7

A 61K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 9 月 27 日 (2017.9.27)

【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】

キメラ抗原受容体 - エフェクター細胞 (CAR - EC) を活性化するためのスイッチであって、

a. 前記 CAR - EC 上のキメラ抗原受容体と相互作用するキメラ抗原受容体相互作用ドメイン (CAR - ID) と、

b. 非天然アミノ酸を含む標的相互作用ドメイン (TID) であって、標的細胞上の表面分子と相互作用する TID とを含むスイッチ。

【請求項 2】

a. 前記 CAR - ID が、前記 TID に結合しているか、あるいは

b. 前記 CAR - ID が、前記非天然アミノ酸を介して前記 TID に結合しているか、あるいは

c. 前記 CAR - ID が、前記 TID の前記非天然アミノ酸に部位特異的に結合しているか、あるいは

d. リンカーをさらに含み、

(i) 前記リンカーが、好ましくは、前記 C A R - I D を前記 T I D に結合させているか、または

(i i) 前記リンカーが、好ましくは、前記非天然アミノ酸を介して前記 C A R - I D を前記 T I D に結合させているか、または

(i i i) 前記リンカーが、好ましくは、前記 C A R - I D を前記 T I D の前記非天然アミノ酸に部位特異的に結合させているか、または

(i v) 前記リンカーが、好ましくは、1つまたは複数の末端に、アミノオキシ基、アジド基、シクロオクチン基、またはこれらの組合せを含むか、あるいは

e . 前記 C A R - I D が、低分子を含み、

(i) 前記低分子が、好ましくは、ハプテンであるか、または

(i i) 前記低分子が、好ましくは、フルオレセインイソチオシアネート (F I T C) であり、前記 T I D が、好ましくは、F I T C のイソチオシアネートにコンジュゲートしているか、もしくは、好ましくは、F I T C のイソチオシアネートにコンジュゲートしたリンカーをさらに含むか、または

(i i i) 前記低分子が、好ましくは、ビオチンである、
請求項 1 に記載のスイッチ。

【請求項 3】

a . 前記 T I D が、抗体の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来するか、あるいは

b . 前記 T I D が、単鎖可変断片 (s c F v) の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来するか、あるいは

c . 前記 T I D が、抗 C D 1 9 抗体の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来するか、あるいは

d . 前記 T I D が、抗 C D 1 9 抗体の単鎖可変ドメイン (s c F v) の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来するか、あるいは

e . 前記 T I D が、抗 C D 2 0、抗 C D 2 2、抗 C D 3 3、抗 B M S A、抗 C E A、抗 C L L 1、抗 C S 1、抗 E G F R、および抗 H e r 2 からなる群から選択される抗体の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来するか、あるいは

f . 前記 T I D が、抗 C D 2 0、抗 C D 2 2、抗 C D 3 3、抗 B M S A、抗 C E A、抗 C L L 1、抗 C S 1、抗 E G F R、および抗 H e r 2 からなる群から選択される抗体の単鎖可変ドメイン (s c F v) の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来し、

ここで、

(i) 前記非天然アミノ酸が、好ましくは、前記抗体の一部に挿入されており、前記 T I D が前記抗体に基づくかまたはこれに由来するか、あるいは

(i i) 前記非天然アミノ酸が、好ましくは、前記抗体のアミノ酸と置き換わり、前記 T I D が前記抗体に基づくかまたはこれに由来する、

請求項 1 に記載のスイッチ。

【請求項 4】

キメラ抗原受容体 - エフェクター細胞 (C A R - E C) を活性化させるための複数のスイッチを含む組成物であって、前記複数のスイッチのうちの 1 つのスイッチが、(a) 前記 C A R - E C 上のキメラ抗原受容体と相互作用するキメラ抗原受容体相互作用ドメイン (C A R - I D) と、(b) 標的細胞上の表面分子と相互作用する標的相互作用ドメイン (T I D) とを含み、前記スイッチの少なくとも約 6 0 % が、構造的に相同である組成物。

【請求項 5】

前記スイッチの少なくとも約 8 0 % が、構造的に相同である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

キメラ抗原受容体 - エフェクター細胞 (C A R - E C) を活性化させるための複数のスイッチを含む組成物であって、前記複数のスイッチのうちの 1 つのスイッチが、(a) 前

記 C A R - E C 上のキメラ抗原受容体と相互作用するキメラ抗原受容体相互作用ドメイン (C A R - I D) と、 (b) ポリペプチドを含む標的相互作用ドメイン (T I D) とを含み、前記 C A R - I D が、前記スイッチの少なくとも 60 % において、前記 T I D 内の同じ所定の部位に結合している、組成物。

【請求項 7】

a . 前記 C A R - I D が、低分子を含み、前記低分子が、好ましくは、フルオレセインイソチオシアネート (F I T C) であるか、あるいは

b . 前記 T I D が、低分子を含み、前記低分子が、好ましくは、2 - [3 - (1 , 3 - ジカルボキシプロピル) ウレイド] ペンタン二酸、葉酸、またはこれらの誘導体からなる群から選択されるか、あるいは

c . 前記複数のスイッチのうちの前記 1 つのスイッチが、リンカーをさらに含み、前記リンカーが、好ましくは、前記 C A R - I D を前記 T I D に結合させている、

請求項 4 または 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

a . 前記 C A R - I D が、前記スイッチの少なくとも約 80 % において、前記 T I D 内の同じ所定の部位に結合しているか、あるいは

b . 前記 T I D 内の前記所定の部位が、アミノ酸残基であり、前記アミノ酸残基が、好ましくは、非天然アミノ酸である、

請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

キメラ抗原受容体 - エフェクター細胞 (C A R - E C) を活性化させるためのスイッチ中間体であって、

a . 低分子を含むキメラ抗原受容体相互作用ドメイン (C A R - I D) であって、前記 C A R - E C 上のキメラ抗原受容体と相互作用する C A R - I D と、

b . 前記 C A R - I D に接続されたリンカーであって、前記 C A R - E C と相互作用する領域を含まず、標的細胞上の表面分子と相互作用する領域を含まないリンカーとを含むスイッチ中間体。

【請求項 10】

a . 前記リンカーが、シクロオクチンを含むか、あるいは

b . 前記リンカーが、P E G - シクロオクチンリンカーであるか、あるいは

c . 前記リンカーが、トリアゾールを含み、前記トリアゾールが、好ましくは、1 , 2 , 3 - トリアゾールまたは 1 , 2 , 4 - トリアゾールであるか、あるいは

d . 前記 C A R - I D が、フルオレセインイソチオシアネート (F I T C) を含む、

請求項 9 に記載のスイッチ中間体。

【請求項 11】

キメラ抗原受容体 - エフェクター細胞 (C A R - E C) を活性化させるためのスイッチ中間体であって、

a . 非天然アミノ酸を含む標的相互作用ドメイン (T I D) であって、標的細胞上の表面分子と相互作用する T I D と、

b . 前記 T I D に接続されたリンカーであって、前記 C A R - E C と直接相互作用する領域を含まず、前記標的細胞と直接相互作用する領域を含まないリンカーとを含むスイッチ中間体。

【請求項 12】

a . 前記リンカーが、二官能性リンカーであるか、あるいは

b . 前記リンカーが、ヘテロ二官能性リンカーであるか、あるいは

c . 前記リンカーが、ポリエチレングリコール (P E G) を含む、

請求項 9 または請求項 11 に記載のスイッチ中間体。

【請求項 13】

a . 前記リンカーが、一方の端部に、アジドを含むか、あるいは

b . 前記リンカーが、一方の端部に、アミノオキシを含むか、あるいは

c . 前記リンカーが、アジド - P E G - アミノオキシリンカーであるか、あるいは
 d . 前記リンカーが、オキシムライゲーションを介して前記 T I D に結合しているか、
 あるいは
 e . 前記 T I D が、抗体または抗体断片に基づくか、またはこれに由来するか、あるいは
 f . 前記 T I D が、1 つまたは複数の非天然アミノ酸を含む、
 請求項 1 1 に記載のスイッチ中間体。

【請求項 1 4】

(a) キメラ抗原受容体相互作用ドメイン (C A R - I D) と、(b) 標的相互作用ドメイン (T I D) とを含むスイッチを生成する方法であって、

a . 第 1 のリンカーを、前記 T I D にカップリングさせて、前記 T I D にコンジュゲートした前記第 1 のリンカーを含む第 1 のスイッチ中間体を生成するステップと、

b . 前記第 1 のスイッチ中間体を、前記 C A R - I D にカップリングし、これにより、前記スイッチを生成するステップと
 を含む方法。

【請求項 1 5】

第 2 のリンカーを、前記 C A R - I D にカップリングさせて、前記 C A R - I D にコンジュゲートした前記第 2 のリンカーを含む第 2 のスイッチ中間体を生成するステップをさらに含む、請求項 1 4 に記載の方法であって、

a . 前記第 1 のスイッチ中間体を、前記 C A R - I D にカップリングさせることが、好ましくは、前記第 1 のスイッチ中間体を、前記第 2 のスイッチ中間体にカップリングさせることを含むか、あるいは

b . 前記第 1 のリンカーを、前記 T I D にカップリングさせることが、好ましくは、オキシムライゲーションを含み、前記第 2 のリンカーが、好ましくは、シクロオクチンを含み、前記第 1 のスイッチ中間体を、前記第 2 のスイッチ中間体にカップリングさせることが、好ましくは、付加環化反応を含み、

(i) 前記第 1 のリンカーが、好ましくは、アジドを含み、前記付加環化反応が、好ましくは、前記第 2 のリンカーの前記シクロオクチンを、前記第 1 のリンカーの前記アジドと反応させることを含むか、または

(i i) 前記付加環化反応が、好ましくは、[3 + 2] 付加環化反応を含む、
 方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 7】

本明細書では、疾患または状態を処置する方法であって、キメラ抗原受容体相互作用ドメイン (C A R - I D) および標的相互作用ドメイン (T I D) を含む第 1 のキメラ抗原エフェクター細胞 (C A R - E C) スイッチを、それを必要とする被験体に投与するステップを含む方法が開示される。方法はさらに、C A R - E C スイッチの C A R - I D に結合するキメラ抗原受容体 (C A R) を含むキメラ抗原受容体エフェクター細胞 (C A R - E C) を、被験体に投与するステップを含みうる。C A R - E C スイッチと C A R - E C は、同時に投与することができる。C A R - E C スイッチと C A R - E C は、逐次的に投与することができる。方法はさらに、第 2 の C A R - E C スイッチを投与するステップを含みうる。第 1 の C A R - E C スイッチは、第 1 の標的上の第 1 の表面分子に結合することが可能であって、第 2 の C A R - E C スイッチは、第 2 の標的上の第 2 の表面分子に結合しうる。第 1 のスイッチと第 2 のスイッチは、同時に投与することができる。第 1 のス

イチと第２のスイッチは、逐次的に投与することができる。第１の表面分子と第２の表面分子は、異なりうる。第１の表面分子と第２の表面分子は、同じでありうる。第１の標的と第２の標的は、異なりうる。第１の標的と第２の標的は、同じでありうる。第１の表面分子と第２の表面分子は、異なる標的上にありうる。第１の表面分子と第２の表面分子は、同じ標的でありうる。第１のＣＡＲ－ＥＣスイッチと第２のＣＡＲ－ＥＣスイッチは、ＣＡＲ－ＥＣ上の同じキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）に結合しうる。方法はさらに、１つまたは複数のさらなるＣＡＲ－ＥＣを投与するステップを含みうる。ＣＡＲ－ＥＣは、同じでありうる。ＣＡＲ－ＥＣは、異なりうる。ＣＡＲ－ＥＣは、Ｔ細胞、エフェクターＢ細胞、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、およびこれらの前駆体から選択することができる。ＣＡＲ－ＥＣは、Ｔ細胞でありうる。Ｔ細胞は、ナイーブＴ細胞、メモリーＴ細胞、セントラルメモリーＴ細胞、エフェクターメモリーＴ細胞、ヘルパーＴ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ８／ＣＤ４＋Ｔ細胞、Ｔ細胞、Ｔ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ細胞、ナチュラルキラー細胞、マクロファージから選択することができる。ＣＡＲ－ＥＣのＣＡＲは、抗体またはその断片を含みうる。抗体は、抗ＦＩＴＣ抗体またはその断片を含みうる。その断片は、ｓｃＦｖでありうる。ＣＡＲ－ＥＣのＣＡＲは、配列番号１～４から選択される、１つまたは複数のポリヌクレオチドによりコードされうる。ＣＡＲは、配列番号１～４から選択される、１つまたは複数のポリヌクレオチドと少なくとも約７０％同一なポリヌクレオチドによりコードされうる。状態は、がんでありうる。がんは、再発性がん、難治性がん、神経膠芽細胞腫、卵巣がん、前立腺がん、ホルモン不応性前立腺がん、および乳がんから選択することができる。がんは、液性腫瘍または固形腫瘍から選択される腫瘍を含みうる。がんは、異種腫瘍（heterogeneous tumor）を含みうる。がんは、血液悪性腫瘍でありうる。血液悪性腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病、Ｂ細胞リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、Ｂ細胞前リンパ性白血病、びまん性大細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、および多発性骨髄腫から選択することができる。血液悪性腫瘍は、Ｂ細胞悪性腫瘍でありうる。血液悪性腫瘍は、ＣＤ１９陽性血液悪性腫瘍でありうる。状態は、感染症でありうる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目１）

キメラ抗原受容体－エフェクター細胞（ＣＡＲ－ＥＣ）を活性化するためのスイッチであって、

a．前記ＣＡＲ－ＥＣ上のキメラ抗原受容体と相互作用するキメラ抗原受容体相互作用ドメイン（ＣＡＲ－ＩＤ）と、

b．非天然アミノ酸を含む標的相互作用ドメイン（ＴＩＤ）であって、標的細胞上の表面分子と相互作用するＴＩＤとを含むスイッチ。

（項目２）

前記ＣＡＲ－ＩＤが、前記ＴＩＤに結合している、項目１に記載のスイッチ。

（項目３）

前記ＣＡＲ－ＩＤが、前記非天然アミノ酸を介して前記ＴＩＤに結合している、項目１に記載のスイッチ。

（項目４）

前記ＣＡＲ－ＩＤが、前記ＴＩＤの前記非天然アミノ酸に部位特異的に結合している、項目１に記載のスイッチ。

（項目５）

リンカーをさらに含む、項目１に記載のスイッチ。

（項目６）

前記リンカーが、前記ＣＡＲ－ＩＤを前記ＴＩＤに結合させている、項目５に記載のスイッチ。

（項目７）

前記リンカーが、前記非天然アミノ酸を介して前記ＣＡＲ－ＩＤを前記ＴＩＤに結合さ

せている、項目 5 に記載のスイッチ。

(項目 8)

前記リンカーが、前記 C A R - I D を前記 T I D の前記非天然アミノ酸に部位特異的に結合させている、項目 5 に記載のスイッチ。

(項目 9)

前記リンカーが、1 つまたは複数の末端に、アミノオキシ基、アジド基、シクロオクチン基、またはこれらの組合せを含む、項目 5 に記載のスイッチ。

(項目 10)

前記 C A R - I D が、低分子を含む、項目 1 に記載のスイッチ。

(項目 11)

前記低分子が、ハプテンである、項目 10 に記載のスイッチ。

(項目 12)

前記低分子が、フルオレセインイソチオシアネート (F I T C) である、項目 10 に記載のスイッチ。

(項目 13)

前記 T I D が、F I T C のイソチオシアネートにコンジュゲートしている、項目 12 に記載のスイッチ。

(項目 14)

F I T C のイソチオシアネートにコンジュゲートしたリンカーをさらに含む、項目 12 に記載のスイッチ。

(項目 15)

前記低分子が、ビオチンである、項目 10 に記載のスイッチ。

(項目 16)

前記 T I D が、抗体の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来する、項目 1 に記載のスイッチ。

(項目 17)

前記 T I D が、単鎖可変断片 (s c F v) の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来する、項目 1 に記載のスイッチ。

(項目 18)

前記 T I D が、抗 C D 19 抗体の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来する、項目 1 に記載のスイッチ。

(項目 19)

前記 T I D が、抗 C D 19 抗体の単鎖可変ドメイン (s c F v) の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来する、項目 1 に記載のスイッチ。

(項目 20)

前記 T I D が、抗 C D 20、抗 C D 22、抗 C D 33、抗 B M S A、抗 C E A、抗 C L L 1、抗 C S 1、抗 E G F R、および抗 H e r 2 からなる群から選択される抗体の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来する、項目 1 に記載のスイッチ。

(項目 21)

前記 T I D が、抗 C D 20、抗 C D 22、抗 C D 33、抗 B M S A、抗 C E A、抗 C L L 1、抗 C S 1、抗 E G F R、および抗 H e r 2 からなる群から選択される抗体の単鎖可変ドメイン (s c F v) の少なくとも一部に基づくか、またはこれに由来する、項目 1 に記載のスイッチ。

(項目 22)

前記非天然アミノ酸が、前記抗体の一部に挿入されており、前記 T I D が前記抗体に基づくかまたはこれに由来する、項目 16 に記載のスイッチ。

(項目 23)

前記非天然アミノ酸が、前記抗体のアミノ酸と置き換わり、前記 T I D が前記抗体に基づくかまたはこれに由来する、項目 16 に記載のスイッチ。

(項目 24)

キメラ抗原受容体 - エフェクター細胞 (C A R - E C) を活性化させるための複数のスイッチを含む組成物であって、前記複数のスイッチのうちの1つのスイッチが、(a) 前記 C A R - E C 上のキメラ抗原受容体と相互作用するキメラ抗原受容体相互作用ドメイン (C A R - I D) と、(b) 標的細胞上の表面分子と相互作用する標的相互作用ドメイン (T I D) とを含み、前記スイッチの少なくとも約 60 % が、構造的に相同である組成物。

(項目 25)

前記スイッチの少なくとも約 80 % が、構造的に相同である、項目 24 に記載の組成物。

(項目 26)

キメラ抗原受容体 - エフェクター細胞 (C A R - E C) を活性化させるための複数のスイッチを含む組成物であって、前記複数のスイッチのうちの1つのスイッチが、(a) 前記 C A R - E C 上のキメラ抗原受容体と相互作用するキメラ抗原受容体相互作用ドメイン (C A R - I D) と、(b) ポリペプチドを含む標的相互作用ドメイン (T I D) とを含み、前記 C A R - I D が、前記スイッチの少なくとも 60 % において、前記 T I D 内の同じ所定の部位に結合している、組成物。

(項目 27)

前記 C A R - I D が、前記スイッチの少なくとも約 80 % において、前記 T I D 内の同じ所定の部位に結合している、項目 26 に記載の組成物。

(項目 28)

前記 C A R - I D が、低分子を含む、項目 24 または 26 に記載の組成物。

(項目 29)

前記低分子が、フルオレセインイソチオシアネート (F I T C) である、項目 28 に記載の組成物。

(項目 30)

前記 T I D が、低分子を含む、項目 24 または 26 に記載の組成物。

(項目 31)

前記低分子が、2 - [3 - (1 , 3 - ジカルボキシプロピル) ウレイド] ペンタン二酸、葉酸、またはこれらの誘導体からなる群から選択される、項目 30 に記載の組成物。

(項目 32)

前記複数のスイッチのうちの前記 1 つのスイッチが、リンカーをさらに含む、項目 24 または 26 に記載の組成物。

(項目 33)

前記リンカーが、前記 C A R - I D を前記 T I D に結合させている、項目 32 に記載の組成物。

(項目 34)

前記 T I D 内の前記所定の部位が、アミノ酸残基である、項目 26 に記載の組成物。

(項目 35)

前記アミノ酸残基が、非天然アミノ酸である、項目 34 に記載の組成物。

(項目 36)

キメラ抗原受容体 - エフェクター細胞 (C A R - E C) を活性化させるためのスイッチ中間体であって、

a . 低分子を含むキメラ抗原受容体相互作用ドメイン (C A R - I D) であって、前記 C A R - E C 上のキメラ抗原受容体と相互作用する C A R - I D と、

b . 前記 C A R - I D に接続されたリンカーであって、前記 C A R - E C と相互作用する領域を含まず、標的細胞上の表面分子と相互作用する領域を含まないリンカーとを含むスイッチ中間体。

(項目 37)

前記リンカーが、シクロオクチンを含む、項目 36 に記載のスイッチ中間体。

(項目 38)

前記リンカーが、PEG - シクロオクチンリンカーである、項目 3 6 に記載のスイッチ中間体。

(項目 3 9)

前記リンカーが、トリアゾールを含む、項目 3 6 に記載のスイッチ中間体。

(項目 4 0)

前記トリアゾールが、1 , 2 , 3 - トリアゾールまたは 1 , 2 , 4 - トリアゾールである、項目 3 9 に記載のスイッチ中間体。

(項目 4 1)

前記 CAR - ID が、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) を含む、項目 3 6 に記載のスイッチ中間体。

(項目 4 2)

キメラ抗原受容体 - エフェクター細胞 (CAR - EC) を活性化させるためのスイッチ中間体であって、

a . 非天然アミノ酸を含む標的相互作用ドメイン (TID) であって、標的細胞上の表面分子と相互作用する TID と、

b . 前記 TID に接続されたリンカーであって、前記 CAR - EC と直接相互作用する領域を含まず、前記標的細胞と直接相互作用する領域を含まないリンカーとを含むスイッチ中間体。

(項目 4 3)

前記リンカーが、二官能性リンカーである、項目 3 6 または項目 4 2 に記載のスイッチ中間体。

(項目 4 4)

前記リンカーが、ヘテロ二官能性リンカーである、項目 3 6 または項目 4 2 に記載のスイッチ中間体。

(項目 4 5)

前記リンカーが、ポリエチレングリコール (PEG) を含む、項目 3 6 または項目 4 2 に記載のスイッチ中間体。

(項目 4 6)

前記リンカーが、一方の端部に、アジドを含む、項目 4 2 に記載のスイッチ中間体。

(項目 4 7)

前記リンカーが、一方の端部に、アミノオキシを含む、項目 4 2 に記載のスイッチ中間体。

(項目 4 8)

前記リンカーが、アジド - PEG - アミノオキシリンカーである、項目 4 2 に記載のスイッチ中間体。

(項目 4 9)

前記リンカーが、オキシムライゲーションを介して前記 TID に結合している、項目 4 2 に記載のスイッチ中間体。

(項目 5 0)

前記 TID が、抗体または抗体断片に基づくか、またはこれに由来する、項目 4 2 に記載のスイッチ中間体。

(項目 5 1)

前記 TID が、1 つまたは複数の非天然アミノ酸を含む、項目 4 2 に記載のスイッチ中間体。

(項目 5 2)

(a) キメラ抗原受容体相互作用ドメイン (CAR - ID) と、(b) 標的相互作用ドメイン (TID) とを含むスイッチを生成する方法であって、

a . 第 1 のリンカーを、前記 TID にカップリングさせて、前記 TID にコンジュゲートした前記第 1 のリンカーを含む第 1 のスイッチ中間体を生成するステップと、

b . 前記第 1 のスイッチ中間体を、前記 CAR - ID にカップリングし、これにより、

前記スイッチを生成するステップと
を含む方法。

(項目 5 3)

第 2 のリンカーを、前記 C A R - I D にカップリングさせて、前記 C A R - I D にコン
ジューゲートした前記第 2 のリンカーを含む第 2 のスイッチ中間体を生成するステップをさ
らに含む、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記第 1 のスイッチ中間体を、前記 C A R - I D にカップリングさせることが、前記第
1 のスイッチ中間体を、前記第 2 のスイッチ中間体にカップリングさせることを含む、項
目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記第 1 のリンカーを、前記 T I D にカップリングさせることが、オキシムライゲーシ
ョンを含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記第 2 のリンカーが、シクロオクチンを含む、項目 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記第 1 のスイッチ中間体を、前記第 2 のスイッチ中間体にカップリングさせることが
、付加環化反応を含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記第 1 のリンカーが、アジドを含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記付加環化反応が、前記第 2 のリンカーの前記シクロオクチンを、前記第 1 のリンカ
ーの前記アジドと反応させることを含む、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記付加環化反応が、[3 + 2] 付加環化反応を含む、項目 5 7 に記載の方法。