

【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 2 年 4 月 9 日 (2020.4.9)

【公表番号】特表 2019-518425 (P2019-518425A)

【公表日】令和 1 年 7 月 4 日 (2019.7.4)

【年通号数】公開・登録公報 2019-026

【出願番号】特願 2018-554036 (P2018-554036)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 35/28 (2015.01)

A 6 1 K 35/26 (2015.01)

A 6 1 K 35/51 (2015.01)

A 6 1 K 35/42 (2015.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 K 35/15 (2015.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 14/725

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 14/705

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/17 A

A 6 1 K 35/28

A 6 1 K 35/26

A 6 1 K 35/51
 A 6 1 K 35/42
 A 6 1 K 35/12
 A 6 1 K 35/15
 C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月2日(2020.3.2)

【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】

サルベージキメラ抗原受容体 (CAR) であって、

- a) 細胞外抗原結合ドメイン、
- b) 多量体化ドメイン、
- b) 膜貫通ドメイン、
- c) 1つ以上の細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン、および/または
- d) 一次シグナル伝達ドメインを含む、サルベージキメラ抗原受容体 (CAR)。

【請求項 2】

(a) 前記細胞外抗原結合ドメインが、抗体またはその抗原結合断片を含む、

(b) 前記細胞外抗原結合ドメインが、ラクダ Ig、Ig NAR、Fab 断片、Fab' 断片、F(ab)'₂ 断片、F(ab)'₃ 断片、Fv、一本鎖 Fv 抗体 (「scFv」)、ビス-scFv、(scFv)₂、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 Fv タンパク質 (「dsFv」)、および単ドメイン抗体 (sdAb、ナノボディ) からなる群から選択される抗体またはその抗原結合断片を含む、

(c) 前記細胞外抗原結合ドメインが、scFv である、

(d) 前記細胞外抗原結合ドメインが、アルファ葉酸受容体、5T4、_v₆ インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD16、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD138、CD171、CEA、CSPG4、EGFR、EGFR ファミリー、例えば、ErbB2 (HER2)、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPCAM、EphA2、EpCAM、FAP、胎児 AchR、FR、GD2、GD3、グリピカン-3 (GPC3)、HLA-A1+MAGE1、HLA-A2+MAGE1、HLA-A3+MAGE1、HLA-A1+NY-ESO-1、HLA-A2+NY-ESO-1、HLA-A3+NY-ESO-1、IL-11R、IL-13R₂、ラムダ、Lewis-Y、カップパ、メソテリン、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2D リガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX、サバイビン、TAG72、TEM、VEGFR2、および WT-1 からなる群から選択される抗原に結合する、

(e) 前記細胞外抗原結合ドメインが、BCMA、CD19、CSPG4、PSCA、ROR1、および TAG72 からなる群から選択される抗原に結合する、

(f) 前記細胞外抗原結合ドメインが、BCMA、CD19、CD20、CD22、CD23、CD33、CD37、CD52、CD80、および HLA-DR からなる群から選択される抗原に結合する、

(g) 前記細胞外抗原結合ドメインが、BCMA または CD19 に結合する、

(h) 前記細胞外抗原結合ドメインが、がん細胞上に発現する抗原に結合する、

(i) 前記細胞外抗原結合ドメインが、固形がん細胞上に発現する抗原に結合する、

(j) 前記細胞外抗原結合ドメインが、液性がん細胞上に発現する抗原に結合する、

(k) 前記細胞外抗原結合ドメインが、悪性B細胞上に発現する抗原に結合する、あるいは

(l) 前記細胞外抗原結合ドメインが、悪性形質細胞上に発現する抗原に結合する、請求項1に記載のサルベージCAR。

【請求項3】

(a) 前記多量体化ドメインが、FKBPポリペプチド、FRBポリペプチド、カルシニューリンポリペプチド、サイクロフィリンポリペプチド、細菌DHFRポリペプチド、PYL1ポリペプチド、ABI1ポリペプチド、GIB1ポリペプチド、GAIポリペプチド、およびそれらのバリエーションからなる群から選択される、

(b) 前記多量体化ドメインが、FKBPポリペプチド、FRBポリペプチド、およびそのバリエーションからなる群から選択される、あるいは

(c) 前記多量体化ドメインが、FKBP12ポリペプチドおよびFRBT2098Lポリペプチドからなる群から選択される、請求項1または2に記載のサルベージCAR。

【請求項4】

(a) 前記膜貫通ドメインが、T細胞受容体のアルファ鎖またはベータ鎖、CD3、CD4、CD8、CD9、CD16、CD22、CD27、CD28、CD33、CD37、CD45、CD64、CD71、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152、CD154、AMN、およびPD1からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、

(b) 前記膜貫通ドメインが、CD8、CD4、CD45、PD1、およびCD152からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、あるいは

(c) 前記膜貫通ドメインが、CD8 から単離される、請求項1～3のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

【請求項5】

(a) 前記1つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインおよび/または一次シグナル伝達ドメインが、免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)を含む、

(b) 前記1つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、CARD11、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54(ICAM)、CD83、CD134(OX40)、CD137(4-1BB)、CD278(ICOS)、DAP10、LAT、NKD2C、SLP76、TRIM、およびZAP70からなる群から選択される共刺激分子から単離される、

(c) 前記1つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、CD28、CD134、CD137、およびCD278からなる群から選択される共刺激分子から単離される、

(d) 前記1つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、CD137から単離される、

(e) 前記一次シグナル伝達ドメインが、FcR、FcR、CD3、CD3、CD3、CD3、CD22、CD79a、CD79b、およびCD66dからなる群から選択されるポリペプチドから単離される、あるいは

(f) 前記一次シグナル伝達ドメインが、CD3 から単離される、請求項1～4のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

【請求項6】

(a) シグナルペプチド、抗BCMA scFv、リンカー、FRB(T82L)多量体化ドメイン、CD8 ヒンジおよび膜貫通ドメイン、4-1BB共刺激ドメイン、およびCD3 一次シグナル伝達ドメインを含む、あるいは

(b) 配列番号2に記載のアミノ酸配列を含む、サルベージCAR。

【請求項7】

二量体化可能なサルベージ受容体であって、

I) a) 抗原結合ドメイン、および

b) 多量体化ドメインを含む、

II) a) 抗原結合ドメイン、

b) 多量体化ドメイン、および

c) アンカードメインを含む、

III) a) 抗原結合ドメイン、

b) リンカー、および

c) 多量体化ドメインを含む、

IV) a) シグナルペプチド、

b) 抗原結合ドメイン、

c) リンカー、および

d) 多量体化ドメインを含む、

V) a) 抗原結合ドメイン、

b) リンカー、

c) 多量体化ドメイン、

d) ヒンジドメイン、および

e) アンカードメインを含む、

VI) a) シグナルペプチド、あるいは

b) 抗原結合ドメイン、

c) リンカー、

d) 多量体化ドメイン、

e) ヒンジドメイン、および

f) アンカードメインを含む、

二量体化可能なサルベージ受容体。

【請求項 8】

(a) 前記抗原結合ドメインが、抗体またはその抗原結合断片を含む、

(b) 前記細胞外抗原結合ドメインが、ラクダ Ig、Ig NAR、Fab 断片、Fab' 断片、F(ab)'₂ 断片、F(ab)'₃ 断片、Fv、一本鎖 Fv 抗体 (「scFv」)、ビス-scFv、(scFv)₂、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 Fv タンパク質 (「dsFv」)、および単一ドメイン抗体 (sdAb、ナノボディ) からなる群から選択される抗体またはその抗原結合断片を含む、

(c) 前記細胞外抗原結合ドメインが、scFv である、

(d) 前記細胞外抗原結合ドメインが、アルファ葉酸受容体、5T4、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD16、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD138、CD171、CEA、CSPG4、EGFR、EGFR ファミリー、例えば、ErbB2 (HER2)、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPCAM、EphA2、EpCAM、FAP、胎児 Achr、FR α 、GD2、GD3、グリピカン-3 (GPC3)、HLA-A1+MAGE1、HLA-A2+MAGE1、HLA-A3+MAGE1、HLA-A1+NY-ESO-1、HLA-A2+NY-ESO-1、HLA-A3+NY-ESO-1、IL-11R α 、IL-13R α 2、ラムダ、Lewis-Y、カップパ、メソテリン、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2D リガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX、サバイピン、TAG72、TEM、VEGFR2、および WT-1 からなる群から選択される抗原に結合する、

(e) 前記細胞外抗原結合ドメインが、BCMA、CD19、CSPG4、PSCA、ROR1、および TAG72 からなる群から選択される抗原に結合する、

(f) 前記細胞外抗原結合ドメインが、BCMA、CD19、CD20、CD22、C

D 2 3、C D 3 3、C D 3 7、C D 5 2、C D 8 0、およびH L A - D Rからなる群から選択される抗原に結合する、

(g) 前記細胞外抗原結合ドメインが、B C M AまたはC D 1 9に結合する、

(h) 前記細胞外抗原結合ドメインが、がん細胞上に発現する抗原に結合する、

(i) 前記細胞外抗原結合ドメインが、固形がん細胞上に発現する抗原に結合する、

(j) 前記細胞外抗原結合ドメインが、液性がん細胞上に発現する抗原に結合する、

(k) 前記細胞外抗原結合ドメインが、悪性B細胞上に発現する抗原に結合する、あるいは

(l) 前記細胞外抗原結合ドメインが、悪性形質細胞上に発現する抗原に結合する、請求項7に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

【請求項9】

(a) 前記多量体化ドメインが、F K B Pポリペプチド、F R Bポリペプチド、カルシニューリンポリペプチド、サイクロフィリンポリペプチド、細菌D H F Rポリペプチド、P Y L 1ポリペプチド、A B I 1ポリペプチド、G I B 1ポリペプチド、G A Iポリペプチド、およびそれらのバリエーションからなる群から選択される、

(b) 前記多量体化ドメインが、F K B Pポリペプチド、F R Bポリペプチド、およびそのバリエーションからなる群から選択される、

(c) 前記多量体化ドメインが、F K B P 1 2ポリペプチドおよびF R B T 2 0 9 8 Lポリペプチドからなる群から選択される、

(d) 前記ヒンジドメインが、C D 4ヒンジ、C D 8 ヒンジ、P D - 1ヒンジ、およびC D 1 5 2ヒンジから本質的になる群から選択される、

(e) 前記アンカードメインが、G P I分子および膜貫通ドメインからなる群から選択される、あるいは

(f) 前記アンカードメインが、前記T細胞受容体のアルファ鎖またはベータ鎖、C D 2 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 3、C D 3 7、C D 4 5、C D 6 4、C D 7 1、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 4、C D 1 3 7、C D 1 5 2、C D 1 5 4、A M N、およびP D 1からなる群から選択されるポリペプチドの膜貫通領域であるを含む、

請求項7または8に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

【請求項10】

(a) シグナルペプチド、抗C D 1 9 s c F v、リンカー、およびF K B P 1 2多量体化ドメインを含む、

(b) シグナルペプチド、抗C D 1 9 s c F v、リンカー、および架橋因子に結合したF K B P 1 2多量体化ドメインを含む、

(c) 配列番号3～5のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド配列を含む、あるいは

(d) 架橋因子に結合した、配列番号3～5のうちのいずれか1つに記載のポリペプチド配列を含む、

二量体化可能なサルベージ受容体。

【請求項11】

(a) 請求項1～6のいずれか1項に記載のサルベージC A R、および/または

(b) 請求項7～10のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項12】

請求項11に記載のポリヌクレオチドをコードする、ベクター。

【請求項13】

(a) 前記ベクターが、発現ベクターである、

(b) 前記ベクターが、エピソームベクターである、

(c) 前記ベクターが、ウイルスベクターである、

(d) 前記ベクターが、レトロウイルスベクターである、あるいは

(e) 前記ベクターが、レンチウイルスベクターである、
請求項 1 2 に記載のベクター。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R、請求項 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体、請求項 1 1 に記載のポリヌクレオチド、または請求項 1 2 もしくは 1 3 に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項 1 5】

前記細胞が、

(a) 造血細胞である、

(b) 免疫エフェクター細胞である、

(c) C D 3 ⁺、C D 4 ⁺、C D 8 ⁺、またはこれらの組み合わせである、

(d) T 細胞である、あるいは

(e) 細胞傷害性 T リンパ球 (C T L)、腫瘍浸潤リンパ球 (T I L)、またはヘルパー T 細胞である、

請求項 1 4 に記載の細胞。

【請求項 1 6】

(a) 請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R、請求項 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体、請求項 1 1 に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 2 もしくは 1 3 に記載のベクター、または請求項 1 4 もしくは 1 5 に記載の細胞を含む、あるいは

(b) 生理学的に許容される担体、および請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R、請求項 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体、請求項 1 1 に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 2 もしくは 1 3 に記載のベクター、または請求項 1 4 もしくは 1 5 に記載の細胞を含む、
組成物。

【請求項 1 7】

サルベージ C A R システムであって、

I) a) 第 1 の抗原に結合する請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R を含む C A R T 細胞と、

b) 第 2 の抗原に結合する請求項 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体と、

c) 架橋因子と、を含む、

I I) a) 第 1 の抗原に結合する請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R を含む C A R T 細胞と、

b) 第 2 の抗原に結合する請求項 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体と、を含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、架橋因子に結合している、あるいは

I I I) a) 第 1 の抗原に結合する請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R および第 2 の抗原に結合する請求項 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体を含む、C A R T 細胞と、

b) 架橋因子と、を含む、

サルベージ C A R システム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 0】

特定の実施形態において、寛解される 1 つ以上の症状は、脱力感、疲労、息切れ、易挫

傷性および易出血性、頻繁な感染症、リンパ節腫大、腹部の膨張または痛み、骨痛または関節痛、骨折、計画外の体重減少、食欲不振、寝汗、持続的微熱、ならびに排尿減少からなる群から選択される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

サルベージキメラ抗原受容体 (CAR) であって、

- a) 細胞外抗原結合ドメイン、
- b) 多量体化ドメイン、
- b) 膜貫通ドメイン、
- c) 1 つ以上の細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン、および / または
- d) 一次シグナル伝達ドメインを含む、サルベージキメラ抗原受容体 (CAR)。

(項目 2)

サルベージキメラ抗原受容体 (CAR) であって、

- a) 細胞外抗原結合ドメイン、
- b) 膜貫通ドメイン、
- b) 多量体化ドメイン、
- c) 1 つ以上の細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン、および / または
- d) 一次シグナル伝達ドメインを含む、サルベージ抗原受容体 (CAR)。

(項目 3)

前記細胞外抗原結合ドメインが、抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 1 または項目 2 に記載のサルベージ CAR。

(項目 4)

前記抗体または抗原結合断片が、ラクダ Ig、Ig NAR、Fab 断片、Fab' 断片、F(ab)'₂ 断片、F(ab)'₃ 断片、Fv、一本鎖 Fv 抗体 (「scFv」)、ビス-scFv、(scFv)₂、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 Fv タンパク質 (「dsFv」)、および単一ドメイン抗体 (sdAb、ナノボディ) からなる群から選択される、項目 3 に記載のサルベージ CAR。

(項目 5)

前記抗体または抗原結合断片が、scFv である、項目 3 または項目 4 に記載のサルベージ CAR。

(項目 6)

前記細胞外抗原結合ドメインが、アルファ葉酸受容体、5T4、_v₆ インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD16、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD138、CD171、CEA、CSPG4、EGFR、EGFR ファミリー、例えば、Erbb2 (HER2)、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPCAM、EphA2、EPCAM、FAP、胎児 AchR、FR、GD2、GD3、グリピカン-3 (GPC3)、HLA-A1+MAGE1、HLA-A2+MAGE1、HLA-A3+MAGE1、HLA-A1+NY-ESO-1、HLA-A2+NY-ESO-1、HLA-A3+NY-ESO-1、IL-11R、IL-13R₂、ラムダ、Lewis-Y、カップ、メソテリン、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2D リガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX、サバイピン、TAG72、TEM、VEGFR2、および WT-1 からなる群から選択される抗原に結合する、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のサルベージ CAR。

(項目 7)

前記細胞外抗原結合ドメインが、BCMA、CD19、CSPG4、PSCA、ROR1、および TAG72 からなる群から選択される抗原に結合する、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ CAR。

(項目 8)

前記細胞外抗原結合ドメインが、BCMA、CD19、CD20、CD22、CD23、CD33、CD37、CD52、CD80、およびHLA-DRからなる群から選択される抗原に結合する、項目1～6のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 9)

前記細胞外抗原結合ドメインが、BCMAまたはCD19に結合する、項目1～7のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 10)

前記細胞外抗原結合ドメインが、がん細胞上に発現する抗原に結合する、項目1～5のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 11)

前記細胞外抗原結合ドメインが、固形がん細胞上に発現する抗原に結合する、項目1～5のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 12)

前記細胞外抗原結合ドメインが、液性がん細胞上に発現する抗原に結合する、項目1～5のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 13)

前記細胞外抗原結合ドメインが、悪性B細胞上に発現する抗原に結合する、項目1～5のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 14)

前記細胞外抗原結合ドメインが、悪性形質細胞上に発現する抗原に結合する、項目1～5のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 15)

前記多量体化ドメインが、FKBPポリペプチド、FRBポリペプチド、カルシニューリンポリペプチド、サイクロフィリンポリペプチド、細菌DHFRポリペプチド、PYL1ポリペプチド、ABI1ポリペプチド、GIB1ポリペプチド、GAIポリペプチド、およびそれらのバリエーションからなる群から選択される、項目1～14のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 16)

前記多量体化ドメインが、FKBPポリペプチド、FRBポリペプチド、およびそのバリエーションからなる群から選択される、項目1～15のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 17)

前記多量体化ドメインが、FKBP12ポリペプチドおよびFRBT2098Lポリペプチドからなる群から選択される、項目1～16のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 18)

前記膜貫通ドメインが、T細胞受容体のアルファ鎖またはベータ鎖、CD、CD3、CD、CD3、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD27、CD28、CD33、CD37、CD45、CD64、CD71、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152、CD154、AMN、およびPD1からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目1～17のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 19)

前記膜貫通ドメインが、CD8、CD4、CD45、PD1、およびCD152からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目1～18のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 20)

前記膜貫通ドメインが、CD8 から単離される、項目1～19のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目 2 1)

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインおよび / または一次シグナル伝達ドメインが、免疫受容体チロシン活性化モチーフ (I T A M) を含む、項目 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R。

(項目 2 2)

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、T L R 1、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T L R 1 0、C A R D 1 1、C D 2、C D 7、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 5 4 (I C A M)、C D 8 3、C D 1 3 4 (O X 4 0)、C D 1 3 7 (4 - 1 B B)、C D 2 7 8 (I C O S)、D A P 1 0、L A T、N K D 2 C、S L P 7 6、T R I M、および Z A P 7 0 からなる群から選択される共刺激分子から単離される、項目 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R。

(項目 2 3)

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、C D 2 8、C D 1 3 4、C D 1 3 7、および C D 2 7 8 からなる群から選択される共刺激分子から単離される、項目 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R。

(項目 2 4)

前記 1 つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、C D 1 3 7 から単離される、項目 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R。

(項目 2 5)

前記一次シグナル伝達ドメインが、F c R、F c R、C D 3、C D 3、C D 3、C D 3、C D 2 2、C D 7 9 a、C D 7 9 b、および C D 6 6 d からなる群から選択されるポリペプチドから単離される、項目 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R。

(項目 2 6)

前記一次シグナル伝達ドメインが、C D 3 から単離される、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R。

(項目 2 7)

ヒンジ領域ポリペプチドをさらに含む、項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R。

(項目 2 8)

前記ヒンジ領域ポリペプチドが、C D 8 のヒンジ領域を含む、項目 2 7 に記載のサルベージ C A R。

(項目 2 9)

スパーサー領域をさらに含む、項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R。

(項目 3 0)

シグナルペプチドをさらに含む、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R。

(項目 3 1)

前記シグナルペプチドが、I g G 1 重鎖シグナルポリペプチド、C D 8 シグナルポリペプチド、またはヒト G M - C S F 受容体アルファシグナルポリペプチドを含む、項目 3 0 に記載のサルベージ C A R。

(項目 3 2)

シグナルペプチド、抗 B C M A s c F v、リンカー、F R B (T 8 2 L) 多量体化ドメイン、C D 8 ヒンジおよび膜貫通ドメイン、4 - 1 B B 共刺激ドメイン、および C D 3 一次シグナル伝達ドメインを含む、サルベージ C A R。

(項目 3 3)

配列番号 2 に記載のアミノ酸配列を含む、サルベージ C A R。

(項目 3 4)

二量体化可能なサルベージ受容体であって、

a) 抗原結合ドメイン、および

b) 多量体化ドメインを含む、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目35)

二量体化可能なサルベージ受容体であって、

a) 抗原結合ドメイン、

b) 多量体化ドメイン、および

c) アンカードメインを含む、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目36)

二量体化可能なサルベージ受容体であって、

a) 抗原結合ドメイン、

b) リンカー、および

c) 多量体化ドメインから本質的になる、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目37)

二量体化可能なサルベージ受容体であって、

a) シグナルペプチド、

b) 抗原結合ドメイン、

c) リンカー、および

d) 多量体化ドメインから本質的になる、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目38)

二量体化可能なサルベージ受容体であって、

a) 抗原結合ドメイン、

b) リンカー、

c) 多量体化ドメイン、

d) ヒンジドメイン、および

e) アンカードメインから本質的になる、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目39)

二量体化可能なサルベージ受容体であって、

a) シグナルペプチド、

b) 抗原結合ドメイン、

c) リンカー、

d) 多量体化ドメイン、

e) ヒンジドメイン、および

f) アンカードメインから本質的になる、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目40)

前記抗原結合ドメインが、抗体またはその抗原結合断片を含む、項目34～39のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目41)

前記抗体または抗原結合断片が、ラクダIg、Ig NAR、Fab断片、Fab'断片、F(ab)'₂断片、F(ab)'₃断片、Fv、一本鎖Fv抗体(「scFv」)、ビス-scFv、(scFv)₂、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化Fvタンパク質(「dsFv」)、および単一ドメイン抗体(sdAb、ナノボディ)からなる群から選択される、項目40に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目42)

前記抗体または抗原結合断片が、scFvである、項目40または項目41に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目43)

前記抗原結合ドメインが、アルファ葉酸受容体、5T4、_v₆インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD16、CD19、CD20、CD22、

CD 30、CD 33、CD 37、CD 44、CD 44 v 6、CD 44 v 7 / 8、CD 70、CD 79 a、CD 79 b、CD 123、CD 138、CD 171、CEA、CSPG4、EGFR、EGFRファミリー、例えば、Erbb2 (HER2)、EGFRvIII、EGP2、EGP40、EPCAM、EphA2、EPCAM、FAP、胎児AChR、FR、GD2、GD3、グリピカン-3 (GPC3)、HLA-A1+MAGE1、HLA-A2+MAGE1、HLA-A3+MAGE1、HLA-A1+NY-ESO-1、HLA-A2+NY-ESO-1、HLA-A3+NY-ESO-1、IL-11R、IL-13R 2、ラムダ、Lewis-Y、カップ、メソテリン、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX、サバイピン、TAG72、TEM、VEGFR2、およびWT-1からなる群から選択される抗原に結合する、項目34～42のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目44)

前記抗原結合ドメインが、BCMA、CD19、CSPG4、PSCA、ROR1、およびTAG72からなる群から選択される抗原に結合する、項目34～43のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目45)

前記抗原結合ドメインが、BCMA、CD19、CD20、CD22、CD23、CD33、CD37、CD52、CD80、およびHLA-DRからなる群から選択される抗原に結合する、項目34～44のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目46)

前記抗原結合ドメインが、BCMAまたはCD19に結合する、項目34～45のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目47)

前記抗原結合ドメインが、がん細胞上に発現する抗原に結合する、項目34～46のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目48)

前記抗原結合ドメインが、固形がん細胞上に発現する抗原に結合する、項目34～47のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目49)

前記抗原結合ドメインが、液性がん細胞上に発現する抗原に結合する、項目34～48のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目50)

前記抗原結合ドメインが、悪性B細胞上に発現する抗原に結合する、項目34～49のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目51)

前記抗原結合ドメインが、悪性形質細胞上に発現する抗原に結合する、項目34～47のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目52)

前記多量体化ドメインが、FKBPポリペプチド、FRBポリペプチド、カルシニューリンポリペプチド、サイクロフィリンポリペプチド、細菌DHFRポリペプチド、PYL1ポリペプチド、ABI1ポリペプチド、GIB1ポリペプチド、GAIポリペプチド、およびそれらのバリエーションからなる群から選択される、項目34～51のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目53)

前記多量体化ドメインが、FKBPポリペプチド、FRBポリペプチド、およびそのバリエーションからなる群から選択される、項目34～52のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目54)

前記多量体化ドメインが、F K B P 1 2 ポリペプチドおよびF R B T 2 0 9 8 L ポリペプチドからなる群から選択される、項目3 4 ~ 5 3 のいずれか1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目5 5)

前記ヒンジドメインが、C D 4 ヒンジ、C D 8 ヒンジ、P D - 1 ヒンジ、およびC D 1 5 2 ヒンジから本質的になる群から選択される、項目3 6 ~ 5 4 のいずれか1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目5 6)

前記アンカードメインが、G P I 分子および膜貫通ドメインからなる群から選択される、項目3 6 ~ 5 5 のいずれか1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目5 7)

前記アンカードメインが、前記T細胞受容体のアルファ鎖またはベータ鎖、C D 、C D 3 、C D 、C D 3 、C D 4、C D 5、C D 8 、C D 9、C D 1 6、C D 2 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 3、C D 3 7、C D 4 5、C D 6 4、C D 7 1、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 4、C D 1 3 7、C D 1 5 2、C D 1 5 4、A M N、およびP D 1 からなる群から選択されるポリペプチドの膜貫通領域であるを含む、項目3 6 ~ 5 6 のいずれか1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目5 8)

シグナルペプチド、抗C D 1 9 s c F v、リンカー、およびF K B P 1 2 多量体化ドメインを含む、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目5 9)

シグナルペプチド、抗C D 1 9 s c F v、リンカー、および架橋因子に結合したF K B P 1 2 多量体化ドメインを含む、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目6 0)

配列番号3 ~ 5 のうちのいずれか1 つに記載のポリペプチド配列を含む、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目6 1)

架橋因子に結合した、配列番号3 ~ 5 のうちのいずれか1 つに記載のポリペプチド配列を含む、二量体化可能なサルベージ受容体。

(項目6 2)

項目1 ~ 3 3 のいずれか1 項に記載のサルベージC A Rをコードする、ポリヌクレオチド。

(項目6 3)

項目3 4 ~ 6 1 のいずれか1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体をコードする、ポリヌクレオチド。

(項目6 4)

項目6 2 または項目6 3 に記載のポリヌクレオチドをコードする、ベクター。

(項目6 5)

前記ベクターが、発現ベクターである、項目6 4 に記載のベクター。

(項目6 6)

前記ベクターが、エピソームベクターである、項目6 4 または項目6 5 に記載のベクター。

(項目6 7)

前記ベクターが、ウイルスベクターである、項目6 4 ~ 6 6 のいずれか1 項に記載のベクター。

(項目6 8)

前記ベクターが、レトロウイルスベクターである、項目6 4 ~ 6 7 のいずれか1 項に記載のベクター。

(項目6 9)

前記ベクターが、レンチウイルスベクターである、項目6 4 ~ 6 8 のいずれか1 項に記

載のベクター。

(項目70)

前記レンチウイルスベクターが、ヒト免疫不全ウイルス1(HIV-1)、ヒト免疫不全ウイルス2(HIV-2)、ヒスナ・マエディウイルス(VMV)ウイルス、ヤギ関節炎脳炎ウイルス(CAEV)、ウマ伝染性貧血ウイルス(EIAV)、ネコ免疫不全ウイルス(FIV)、ウシ免疫不全ウイルス(BIV)、およびサル免疫不全ウイルス(SIV)から本質的になる群から選択される、項目69に記載のベクター。

(項目71)

左(5')レトロウイルスLTR、プサイ()パッケージングシグナル、セントラルポリプリントラクト/DNAフラップ(cPPT/FLAP)、レトロウイルス排出エレメント、項目62または項目63に記載のポリヌクレオチドに作動可能に連結されたプロモーター、および右(3')レトロウイルスLTRを含む、項目64~70のいずれか1項に記載のベクター。

(項目72)

前記5'LTRのプロモーターが、異種プロモーターに置き換えられている、項目71に記載のベクター。

(項目73)

前記異種プロモーターが、サイトメガロウイルス(CMV)プロモーター、ラウス肉腫ウイルス(RSV)プロモーター、またはサルウイルス40(SV40)プロモーターである、項目72に記載のベクター。

(項目74)

前記3'LTRが、自己不活性化型(SIN)LTRである、項目71に記載のベクター。

(項目75)

項目1~33のいずれか1項に記載のサルページCAR、項目34~61のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルページ受容体、項目62もしくは項目63に記載のポリヌクレオチド、および/または項目64~74のいずれか1項に記載のベクターを含む、細胞。

(項目76)

項目1~33のいずれか1項に記載のサルページCAR、および項目34~61のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルページ受容体を含む、細胞。

(項目77)

項目62または項目63に記載の1つ以上のポリヌクレオチドを含む、細胞。

(項目78)

項目64~74のいずれか1項に記載の1つ以上のベクターを含む、細胞。

(項目79)

前記細胞が、造血細胞である、項目75~78のいずれか1項に記載の細胞。

(項目80)

前記細胞が、免疫エフェクター細胞である、項目75~79のいずれか1項に記載の細胞。

(項目81)

前記細胞が、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、またはこれらの組み合わせである、項目75~80のいずれか1項に記載の細胞。

(項目82)

前記細胞が、T細胞である、項目75~81のいずれか1項に記載の細胞。

(項目83)

前記細胞が、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、またはヘルパーT細胞である、項目75~82のいずれか1項に記載の細胞。

(項目84)

前記細胞源が、末梢血単核細胞、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位か

らの組織、腹水、胸水、脾臓組織、または腫瘍である、項目 75 ~ 83 のいずれか 1 項に記載の細胞。

(項目 85)

項目 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R、項目 34 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体、項目 62 もしくは 63 に記載のポリヌクレオチド、項目 64 ~ 74 のいずれか 1 項に記載のベクター、および / または項目 75 ~ 78 のいずれか 1 項に記載の細胞を含む、組成物。

(項目 86)

生理学的に許容される担体、および項目 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R、項目 34 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体、項目 62 もしくは 63 に記載のポリヌクレオチド、項目 64 ~ 74 のいずれか 1 項に記載のベクター、および / または項目 75 ~ 78 のいずれか 1 項に記載の細胞を含む、組成物。

(項目 87)

サルベージ C A R システムであって、

a) 第 1 の抗原に結合する項目 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R を含む C A R T 細胞と、

b) 第 2 の抗原に結合する項目 34 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体と、

c) 架橋因子と、を含む、サルベージ C A R システム。

(項目 88)

サルベージ C A R システムであって、

a) 第 1 の抗原に結合する項目 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R を含む C A R T 細胞と、

b) 第 2 の抗原に結合する項目 34 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体と、を含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、架橋因子に結合している、サルベージ C A R システム。

(項目 89)

サルベージ C A R システムであって、

a) 第 1 の抗原に結合する項目 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R および第 2 の抗原に結合する項目 34 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体を含む、C A R T 細胞と、

c) 架橋因子と、を含む、サルベージ C A R システム。

(項目 90)

前記二量体化可能なサルベージ受容体が、誘導性プロモーターに作動可能に連結されたポリヌクレオチドによってコードされる、項目 89 に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 91)

前記第 1 の抗原が、前記第 2 の抗原と異なる、項目 87 ~ 90 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 92)

前記第 1 の抗原および第 2 の抗原が、B C M A、C D 19、C D 20、C D 22、C D 23、C D 33、C D 37、C D 52、C D 80、および H L A - D R からなる群から選択される、項目 87 ~ 91 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 93)

前記第 1 の抗原および第 2 の抗原が、B C M A または C D 19 からなる群から選択される、項目 87 ~ 92 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 94)

前記第 1 の抗原が B C M A であり、第 2 の抗原が C D 19 である、項目 87 ~ 93 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 95)

前記第 1 の抗原が C D 19 であり、第 2 の抗原が B C M A である、項目 87 ~ 94 のい

ずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 9 6)

前記サルベージ C A R の多量体化ドメインおよび二量体化可能なサルベージ受容体の多量体化ドメインが、 F K B P および F R B 、 F K B P およびカルシニューリン、 F K B P およびサイクロフィリン、 F K B P および細菌 D H F R 、カルシニューリンおよびサイクロフィリン、 P Y L 1 および A B I 1 、または G I B 1 および G A I 、またはそのバリエーションから選択される対である、項目 8 7 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 9 7)

前記サルベージ C A R の多量体化ドメインが、 F K B P ポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体の多量体化ドメインが、 F R B ポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目 8 7 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 9 8)

前記サルベージ C A R の多量体化ドメインが、 F R B ポリペプチドまたはそのバリエーションを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体の多量体化ドメインが、 F K B P ポリペプチドまたはそのバリエーションを含む、項目 8 7 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 9 9)

前記架橋因子が、 A P 2 1 9 6 7 、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、項目 8 7 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 1 0 0)

前記サルベージ C A R が、 B C M A に特異的な s c F v 、 F R B T 2 0 9 8 L 多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1 B B の共刺激ドメイン、および C D 3 の一次シグナル伝達ドメインを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、 C D 1 9 に特異的な s c F v 、 F K B P 1 2 多量体化ドメイン、および任意に、アンカードメインを含み、前記架橋因子が、 A P 2 1 9 6 7 である、項目 8 7 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 1 0 1)

前記サルベージ C A R が、 B C M A に特異的な s c F v 、 F K B P 1 2 多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1 B B の共刺激ドメイン、および C D 3 の一次シグナル伝達ドメインを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、 C D 1 9 に特異的な s c F v 、 F R B T 2 0 9 8 L 多量体化ドメイン、および任意に、アンカードメインを含み、前記架橋因子が、 A P 2 1 9 6 7 である、項目 8 7 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 1 0 2)

前記サルベージ C A R が、 C D 1 9 に特異的な s c F v 、 F R B T 2 0 9 8 L 多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1 B B の共刺激ドメイン、および C D 3 の一次シグナル伝達ドメインを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、 B C M A に特異的な s c F v 、 F K B P 1 2 多量体化ドメイン、および任意に、アンカードメインを含み、前記架橋因子が、 A P 2 1 9 6 7 である、項目 8 7 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 1 0 3)

前記サルベージ C A R が、 C D 1 9 に特異的な s c F v 、 F K B P 1 2 多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1 B B の共刺激ドメイン、および C D 3 の一次シグナル伝達ドメインを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、 B C M A に特異的な s c F v 、 F R B T 2 0 9 8 L 多量体化ドメイン、および任意に、アンカードメインを含み、前記架橋因子が、 A P 2 1 9 6 7 である、項目 8 7 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 1 0 4)

前記サルベージ C A R が、B C M A に特異的な s c F v、F R B 多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1 B B の共刺激ドメイン、および C D 3 の一次シグナル伝達ドメインを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、C D 1 9 に特異的な s c F v、F K B P 1 2 多量体化ドメイン、および任意に、アンカードメインを含み、前記架橋因子が、ラパマイシン、テムシロリムス、またはエベロリムスである、項目 8 7 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 1 0 5)

前記サルベージ C A R が、B C M A に特異的な s c F v、F K B P 1 2 多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1 B B の共刺激ドメイン、および C D 3 の一次シグナル伝達ドメインを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、C D 1 9 に特異的な s c F v、F R B 多量体化ドメイン、および任意に、アンカードメインを含み、前記架橋因子が、ラパマイシン、テムシロリムス、またはエベロリムスである、項目 8 7 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 1 0 6)

前記サルベージ C A R が、C D 1 9 に特異的な s c F v、F R B 多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1 B B の共刺激ドメイン、および C D 3 の一次シグナル伝達ドメインを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、B C M A に特異的な s c F v および F K B P 1 2 多量体化ドメイン、および任意に、アンカードメインを含み、前記架橋因子が、ラパマイシン、テムシロリムス、またはエベロリムスである、項目 8 7 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 1 0 7)

前記サルベージ C A R が、C D 1 9 に特異的な s c F v、F K B P 1 2 多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1 B B の共刺激ドメイン、および C D 3 の一次シグナル伝達ドメインを含み、前記二量体化可能なサルベージ受容体が、B C M A に特異的な s c F v および F R B 多量体化ドメイン、および任意に、アンカードメインを含み、前記架橋因子が、ラパマイシン、テムシロリムス、またはエベロリムスである、項目 8 7 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 1 0 8)

対象における再発性 / 難治性がん細胞の数を減少させるための方法であって、前記対象に、

a) 項目 3 4 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の有効量の二量体化可能なサルベージ受容体であって、前記対象が、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R を含む免疫エフェクター細胞をこれまでに投与されたことがある、二量体化可能なサルベージ受容体と、

b) 前記二量体化可能なサルベージ受容体および前記サルベージ C A R の多量体化ドメインに結合する有効量の架橋因子と、を投与することを含む、方法。

(項目 1 0 9)

対象における再発性 / 難治性がん細胞の数を減少させるための方法であって、前記対象に、

a) 架橋因子に結合した項目 3 4 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の有効量の二量体化可能なサルベージ受容体であって、前記対象が、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R を含む免疫エフェクター細胞をこれまでに投与されたことがある、二量体化可能なサルベージ受容体を投与することを含む、方法。

(項目 1 1 0)

対象における再発性 / 難治性がん細胞の数を減少させるための方法であって、前記対象に、

a) 項目 3 4 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体を含む有効量のサルベージ C A R T 細胞と、

b) 前記二量体化可能なサルベージ受容体の発現を誘発させるための誘導物質剤と、

c) 前記二量体化可能なサルベージ受容体および前記サルベージC A Rの多量体化ドメインに結合する有効量の架橋因子と、を投与することを含む、方法。

(項目111)

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象に、

a) 項目34～61のいずれか1項に記載の有効量の二量体化可能なサルベージ受容体であって、前記対象が、項目1～33のいずれか1項に記載のサルベージC A Rを含む免疫エフェクター細胞をこれまでに投与されたことがある、二量体化可能なサルベージ受容体と、

b) 前記二量体化可能なサルベージ受容体および前記サルベージC A Rの多量体化ドメインに結合する有効量の架橋因子と、を投与することを含む、方法。

(項目112)

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象に、

a) 架橋因子に結合した項目34～61のいずれか1項に記載の有効量の二量体化可能なサルベージ受容体であって、前記対象が、項目1～33のいずれか1項に記載のサルベージC A Rを含む免疫エフェクター細胞をこれまでに投与されたことがある、二量体化可能なサルベージ受容体を投与することを含む、方法。

(項目113)

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象に、

a) 項目34～61のいずれか1項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体を含む有効量のサルベージC A R T細胞と、

b) 前記二量体化可能なサルベージ受容体の発現を誘発させるための誘導物質剤と、

c) 前記二量体化可能なサルベージ受容体および前記サルベージC A Rの多量体化ドメインに結合する有効量の架橋因子と、を投与することを含む、方法。

(項目114)

前記がんが、固形がんである、項目108～113のいずれか1項に記載の方法。

(項目115)

前記がんが、副腎癌、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳/CNS癌、乳癌、気管支腫瘍、心臓腫瘍、子宮頸癌、胆管細胞癌、軟骨肉腫、脊索腫、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、乳管内上皮内癌(DCIS)子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼癌、卵管癌、線維組織腫(fibrous histiosarcoma)、線維肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、胚細胞腫瘍、神経膠腫、神経膠芽腫、頭頸部癌、血管芽腫、肝細胞癌、下咽頭癌、眼球内黒色腫、カボジ肉腫、腎癌、喉頭癌、平滑筋肉腫、口唇癌、脂肪肉腫、肝臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺カルチノイド腫瘍、悪性中皮腫、髄様癌、髄芽腫、髄膜腫(meningioma)、黒色腫、メルケル細胞癌、正中管癌(midline tract carcinoma)、口癌、粘液肉腫、骨髓異形成症候群、骨髓増殖性腫瘍、鼻腔および副鼻腔癌、上咽頭癌、神経芽細胞腫、乏突起神経膠腫、口頭癌、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、睪癌、睪島細胞腫瘍、乳頭癌、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、直腸癌、網膜芽細胞腫、腎細胞癌、腎盂腎および尿管癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮脂腺癌、皮膚癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、小細胞肺癌、小腸癌、胃の癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、血管癌、外陰癌、ならびにウィルムス腫瘍からなる群から選択される、項目108～113のいずれか1項に記載の方法。

(項目116)

前記がんが、肝臓癌、脾臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、脳癌、骨癌、甲状腺癌、腎臓癌、および皮膚癌からなる群から選択される、項目108～113のいずれか1項に記載の方法。

(項目117)

前記がんが、液性がんまたは血液がんである、項目 1 0 8 ~ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記血液学的悪性腫瘍が、B 細胞悪性腫瘍である、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 1 9)

前記 B 細胞悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫、および多発性骨髄腫からなる群から選択される、項目 1 1 8 に記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記 B 細胞悪性腫瘍が、急性リンパ球性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、赤白血病、有毛細胞白血病 (H C L)、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、および慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性骨髄単球性白血病 (C M M L)、および真性赤血球増加症、ホジキンリンパ腫、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、菌状息肉腫、未分化大細胞リンパ腫、セザリー症候群、前駆 T リンパ芽球性リンパ腫、多発性骨髄腫、顕性多発性骨髄腫、くすぶり多発性骨髄腫、形質細胞白血病、非分泌性骨髄腫、I g D 骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、ならびに髄外性形質細胞腫からなる群から選択される、項目 1 1 8 または項目 1 1 9 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記 B 細胞悪性腫瘍が、多発性骨髄腫である、項目 1 1 8 ~ 1 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 2 2)

対象におけるがんに関連する 1 つ以上の症状を寛解させるための方法であって、前記対象に、

a) 項目 3 4 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の有効量の二量体化可能なサルベージ受容体であって、前記対象が、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R を含む免疫エフェクター細胞をこれまでに投与されたことがある、二量体化可能なサルベージ受容体と、

b) 前記二量体化可能なサルベージ受容体および前記サルベージ C A R の多量体化ドメインに結合する有効量の架橋因子と、を投与することを含む、方法。

(項目 1 2 3)

対象におけるがんに関連する 1 つ以上の症状を寛解させるための方法であって、前記対象に、

a) 架橋因子に結合した項目 3 4 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の有効量の二量体化可能なサルベージ受容体であって、前記対象が、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載のサルベージ C A R を含む免疫エフェクター細胞をこれまでに投与されたことがある、二量体化可能なサルベージ受容体を投与することを含む、方法。

(項目 1 2 4)

対象におけるがんに関連する 1 つ以上の症状を寛解させるための方法であって、前記対象に、

a) 項目 3 4 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の二量体化可能なサルベージ受容体を含む有効量のサルベージ C A R T 細胞と、

b) 前記二量体化可能なサルベージ受容体の発現を誘発させるための誘導物質剤と、

c) 前記二量体化可能なサルベージ受容体および前記サルベージ C A R の多量体化ドメインに結合する有効量の架橋因子と、を投与することを含む、方法。

(項目 1 2 5)

寛解される前記 1 つ以上の症状が、脱力感、疲労、息切れ、易挫傷性および易出血性、頻繁な感染症、リンパ節腫大、腹部の膨張または痛み、骨痛または関節痛、骨折、計画外の体重減少、食欲不振、寝汗、持続的微熱、ならびに排尿減少からなる群から選択される

、項目 1 2 2 ~ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。