

【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、IgNAR、Fab断片、Fa  
 b'断片、F(ab)'2断片、F(ab)'3断片、Fv、一本鎖Fv抗体('scF  
 v')、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')、および単ードメイ  
 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、<sub>v</sub>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)、EG  
 FRVIII、EGP2、EGP40、EPICAM、EphA2、EpCAM、FAP、  
 胎児AchR、FR<sub>v</sub>、GD2、GD3、グリピカン-3(GPC3)、HLA-A1+  
 MAGE1、HLA-A2+MAGE1、HLA-A3+MAGE1、HLA-A1+N  
 Y-ESO-1、HLA-A2+NY-ESO-1、HLA-A3+NY-ESO-1、  
 IL-11R、IL-13R<sub>2</sub>、ラムダ、Lewis-Y、カッパ、メソテリン、M  
 uc1、Muc16、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、  
 PSCA、PSMA、ROR1、SSX、サバイシン、TAG72、TEM、VEGFR  
 2、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  
 D23、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C A R。

**【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ント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、およびそのバリエント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C A R。

**【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、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、

( 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C A R。

**【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C A R。

**【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C A R。

**【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、

I I ) 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、

I I I ) 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、

I V ) 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、

V I ) 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、F<sub>a</sub>' 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」）、および単ードメイン抗体（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、v<sub>6</sub>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<sub>v</sub>、GD2、GD3、グリピカン-3 (GPC3)、HLA-A1+MAGE1、HLA-A2+MAGE1、HLA-A3+MAGE1、HLA-A1+N<sub>Y</sub>-ESO-1、HLA-A2+N<sub>Y</sub>-ESO-1、HLA-A3+N<sub>Y</sub>-ESO-1、IL-11R、IL-13R<sub>2</sub>、ラムダ、Lewis-Y、カッパ、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、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ント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、およびそのバリエント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 、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、

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12に記載のベクター。

【請求項14】

請求項1～6のいずれか1項に記載のサルベージCAR、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、請求項11に記載のポリヌクレオチド、または請求項12もしくは13に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項15】

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) CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、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(CTL)、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、またはヘルパー-T細胞である、

請求項14に記載の細胞。

【請求項16】

(a) 請求項1～6のいずれか1項に記載のサルベージCAR、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、請求項11に記載のポリヌクレオチド、請求項12もしくは13に記載のベクター、または請求項14もしくは15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CAR、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、請求項11に記載のポリヌクレオチド、請求項12もしくは13に記載のベクター、または請求項14もしくは15に記載の細胞を含む、

組成物。

【請求項17】

サルベージCAR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CARを含むCAR-T細胞と、

b) 第2の抗原に結合する請求項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と、

c) 架橋因子と、を含む、

II) 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CARを含むCAR-T細胞と、

b) 第2の抗原に結合する請求項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

III) 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CARおよび第2の抗原に結合する請求項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含む、CAR-T細胞と、

b) 架橋因子と、を含む、

サルベージCAR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】0130

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0130】

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、IgNAR、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')、および単ードメイン抗体(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、<sub>v</sub><sup>6</sup>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、EPICAM、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、サバイシン、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、B C M A、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、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、項目1～6のいずれか1項に記載のサルベージC A R。

(項目9)

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、項目1～7のいずれか1項に記載のサルベージC A R。

(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C A R。

(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C A R。

(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C A R。

(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C A R。

(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C A R。

(項目15)

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ント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C A R。

(項目16)

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、およびそのバリエント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C A R。

(項目17)

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1～16のいずれか1項に記載のサルベージC A R。

(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、C D 1 、C D 3 、C D 5 、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C A R。

(項目19)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 、C D 4 、C D 4 5 、P D 1 、およびC D 1 5 2 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C A R。

(項目20)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 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C A R。

(項目21)

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、項目1~20のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目22)

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、NKG2C、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、項目1~21のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目23)

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、項目1~22のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目24)

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、項目1~23のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目25)

前記一次シグナル伝達ドメインが、FcR、FcR、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、項目1~24のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目26)

前記一次シグナル伝達ドメインが、CD3から単離される、項目1~25のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目27)

ヒンジ領域ポリペプチドをさらに含む、項目1~26のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目28)

前記ヒンジ領域ポリペプチドが、CD8のヒンジ領域を含む、項目27に記載のサルベージCAR。

(項目29)

スペーサー領域をさらに含む、項目1~28のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目30)

シグナルペプチドをさらに含む、項目1~29のいずれか1項に記載のサルベージCAR。

(項目31)

前記シグナルペプチドが、IgG1重鎖シグナルポリペプチド、CD8シグナルポリペプチド、またはヒトGM-CSF受容体アルファシグナルポリペプチドを含む、項目30に記載のサルベージCAR。

(項目32)

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、サルベージCAR。

(項目33)

配列番号2に記載のアミノ酸配列を含む、サルベージCAR。

(項目34)

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、IgNAR、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」）、および単ードメイン抗体（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、<sub>v</sub>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、EPICAM、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、カッパ、メソテリン、Muc1、Mu  
c16、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、P  
SMA、ROR1、SSX、サバイビン、TAG72、TEM、VEGFR2、およびW  
T-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、CD  
33、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、固体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  
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、PYL  
1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アント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  
リアント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34～53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55)

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36～54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56)

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36～55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57)

前記アンカードドメインが、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36～56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58)

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59)

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60)

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61)

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62)

項目1～33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63)

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コードする、ポリヌクレオチド。

(項目64)

項目62または項目63に記載のポリヌクレオチドをコードする、ベクター。

(項目65)

前記ベクターが、発現ベクターである、項目64に記載のベクター。

(項目66)

前記ベクターが、エピソームベクターである、項目64または項目65に記載のベクター。

(項目67)

前記ベクターが、ウイルスベクターである、項目64～66のいずれか1項に記載のベクター。

(項目68)

前記ベクターが、レトロウイルスベクターである、項目64～67のいずれか1項に記載のベクター。

(項目69)

前記ベクターが、レンチウイルスベクターである、項目64～68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 )、ビスナ・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項に記載のサルベージ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ベージ受容体、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項に記載のサルベージ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ベージ受容体を含む、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<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、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、末梢血单核細胞、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺問題、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 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 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 CAR 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 CAR を含む CAR 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 CAR システム。

(項目 88)

サルベージ CAR 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 CAR を含む CAR 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 CAR システム。

(項目 89)

サルベージ CAR 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 CAR 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、CAR T 細胞と、

c) 架橋因子と、を含む、サルベージ CAR 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 CAR 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 CAR システム。

(項目 92)

前記第 1 の抗原および第 2 の抗原が、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、項目 87～91 のいずれか 1 項に記載のサルベージ CAR システム。

(項目 93)

前記第 1 の抗原および第 2 の抗原が、BCMA または CD19 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 CAR システム。

(項目 94)

前記第 1 の抗原が BCMA であり、第 2 の抗原が CD19 である、項目 87～93 のいずれか 1 項に記載のサルベージ CAR システム。

(項目 95)

前記第 1 の抗原が CD19 であり、第 2 の抗原が BCMA である、項目 87～94 のい

すれか 1 項に記載のサルベージ C A R システム。

(項目 96)

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 、またはそのバリアントから選択される対である、項目 87 ~ 95 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 97)

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アントを含み、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アントを含む、項目 87 ~ 96 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 98)

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アントを含み、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アントを含む、項目 87 ~ 96 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 99)

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 87 ~ 98 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 100)

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 87 ~ 98 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 101)

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 87 ~ 98 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 102)

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 87 ~ 98 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 103)

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 87 ~ 98 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104)

前記サルベージCARが、BCMAに特異的なscFv、FRB多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4-1BBの共刺激ドメイン、およびCD3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、CD19に特異的なscFv、FKBP12多量体化ドメイン、および任意に、アンカードドメインを含み、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87～98のいずれか1項に記載のサルベージCARシステム。

(項目105)

前記サルベージCARが、BCMAに特異的なscFv、FKBFP12多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4-1BBの共刺激ドメイン、およびCD3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、CD19に特異的なscFv、FRB多量体化ドメイン、および任意に、アンカードドメインを含み、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87～98のいずれか1項に記載のサルベージCARシステム。

(項目106)

前記サルベージCARが、CD19に特異的なscFv、FRB多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4-1BBの共刺激ドメイン、およびCD3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、BCMAに特異的なscFvおよびFKBFP12多量体化ドメイン、および任意に、アンカードドメインを含み、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87～98のいずれか1項に記載のサルベージCARシステム。

(項目107)

前記サルベージCARが、CD19に特異的なscFv、FKBFP12多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4-1BBの共刺激ドメイン、およびCD3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、BCMAに特異的なscFvおよびFRB多量体化ドメイン、および任意に、アンカードドメインを含み、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87～98のいずれか1項に記載のサルベージCARシステム。

(項目108)

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CAR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CAR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109)

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CAR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110)

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CAR-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CAR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CAR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CAR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CAR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CAR-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CAR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、ユーディング肉腫、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、胆囊癌、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、カポジ肉腫、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、髓様癌、髓芽腫、髓膜腫(menangioma)、黒色腫、メルケル細胞癌、正中管癌(midline tract carcinoma)、口癌、粘液肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性腫瘍、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、躰癌、躰島細胞腫瘍、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、腫瘍、血管癌、外陰癌、ならびにウイ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、膵臓癌、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108～113のいずれか1項に記載の方法。

(項目118)

前記血液学的悪性腫瘍が、B細胞悪性腫瘍である、項目117に記載の方法。

(項目119)

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118に記載の方法。

(項目120)

前記B細胞悪性腫瘍が、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓芽球性、前骨髓球性、骨髓单球性、单球性、赤白血病、有毛細胞白血病(HCL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、および慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单球性白血病(CMM)、および真性赤血球增加症、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、バーキットリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、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リノ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、顯性多発性骨髄腫、くすぶり多発性骨髄腫、形質細胞白血病、非分泌性骨髓腫、IgD骨髓腫、骨硬化性骨髓腫、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118または項目119に記載の方法。

(項目121)

前記B細胞悪性腫瘍が、多発性骨髄腫である、項目118～120のいずれか1項に記載の方法。

(項目122)

対象におけるがんと関連する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CAR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CAR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123)

対象におけるがんと関連する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CAR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124)

対象におけるがんと関連する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CAR-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CAR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125)

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122～124のいずれか1項に記載の方法。