

【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10月17日(2019.10.17)

【公表番号】特表2018-526453(P2018-526453A)

【公表日】平成30年9月13日(2018.9.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-035

【出願番号】特願2018-531308(P2018-531308)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/45 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/45

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 7/00
C 1 2 N 5/10

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月5日(2019.9.5)

【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】

少なくとも、腫瘍抗原に向けられたキメラ抗原受容体(CAR)と、ストレス誘導抗原に対する受容体と、付加的治療処置から生じる処置環境において該CARを発現する免疫系細胞を生存できるようにする生存因子と、を発現する T細胞を含む細胞組成物を含み、がんに罹患している対象に投与してがんを処置するための医薬であって、

対象への細胞組成物の投与前に、対象への細胞組成物の投与後に、対象への細胞組成物の投与と同時に、またはそれらの任意の組み合わせで、対象に施される付加的治療処置と組み合わせ用いられることを特徴とする、医薬。

【請求項2】

対象に、細胞組成物が、少なくとも1回、追加でさらに投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1記載の医薬。

【請求項3】

付加的治療処置が、対象への細胞組成物の少なくとも1回の追加投与を施す前に、対象への細胞組成物の少なくとも1回の追加投与を施した後に、対象への細胞組成物の少なくとも1回の追加投与を施すのと同時に、またはそれらの任意の組み合わせで、任意に施される、請求項1または2記載の医薬。

【請求項4】

細胞組成物がX日に対象に投与され、かつ付加的治療処置がX日の12~72時間前、X日の12~72時間後、またはX日の12~72時間前と後の両方に対象に施される、請求項1乃至3のいずれか一項記載の医薬。

【請求項5】

細胞組成物がX日に対象に投与され、かつ付加的治療処置がX日の12~72時間前、X日の12~72時間後、またはX日の12~72時間前と後の両方に対象に施され、続いて、細胞組成物がY日に対象に追加投与され、任意で、付加的治療処置がY日の12~72時間前、Y日の12~72時間後、またはY日の12~72時間前と後の両方に対象に施される、請求項1乃至4のいずれか一項記載の医薬。

【請求項6】

がんが、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、上皮癌、頭頸部癌、皮膚癌、尿生殖路の癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、腎臓癌、胃癌、小腸の癌、肝臓癌、膵臓癌、胆嚢癌、胆管の癌、食道癌、唾液腺の癌、甲状腺癌、ならびに血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、および骨髄異形成症候群からなる群より選択される、請求項1乃至5のいずれか一項記載の医薬。

【請求項7】

がんが、松果体腫瘍、下垂体腫瘍、PNET、シュワン細胞腫、リンパ腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、神経線維腫、神経細胞系および混合神経細胞膠細胞系の腫瘍、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍(ATRT)、軟骨肉腫、脈絡叢の腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、胚細胞腫瘍、神経芽腫、膠芽腫および神経膠腫からなる群より選択される、請求項1乃至5のいずれか一項記載の医薬。

【請求項8】

がんが付加的治療処置に感受性である、請求項1乃至7のいずれか一項記載の医薬。

【請求項9】

がんが付加的治療処置に耐性である、請求項1乃至7のいずれか一項記載の医薬。

【請求項10】

腫瘍抗原が、EphA2、B細胞成熟抗原(BCMA)、B7-H3、B7-H6、CAIX、CA9、CD22、CD19、CD20、ROR1、カッパまたは軽鎖、癌胎児性抗原、 α -フェトプロテイン、CA-125、グリピカン-3、上皮性腫瘍抗原、メラノーマ関連抗原、EGP2、EGP40、EPCAM、ERBB3、ERBB4、ErbB3/4、PAP、FAR、FBP、胎児AChR、葉酸受容体、変異p53、変異ras、HER2、ERBB2、HER3、葉酸結合タンパク質、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp41、5T4、8H9、GD2、CD123、CD23、CD33、CD30、CD38、CD56、c-Met、fap、メソテリン、GD3、HERV-K、IL-11R、IL-13R、CSPG4、Lewis-Y、MCSP、Mucl、Mucl6、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSC1、PSMA、EGFR、Sp17、SURVIVIN、TAG72、TEM1、TEM8、EGFRvIII、およびVEGFR2からなる群より選択される、請求項1乃至9のいずれか一項記載の医薬。

【請求項11】

がんが膠芽腫であり、腫瘍抗原がNKG2Dリガンド、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-A、MIC-B、EGFRvIIIおよびIL13Rからなる群より選択される、請求項7乃至10のいずれか一項記載の医薬。

【請求項12】

がんが膠芽腫であり、腫瘍抗原がEGFRvIIIまたはIL13Rである、請求項11記載の医薬。

【請求項13】

がんが神経芽腫であり、腫瘍抗原がNKG2Dリガンド、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-A、MIC-BおよびGD2からなる群より選択される、請求項7乃至10のいずれか一項記載の医薬。

【請求項14】

がんが神経芽腫であり、腫瘍抗原がGD2である、請求項13記載の医薬。

【請求項15】

細胞組成物が、T細胞と、T細胞およびNK細胞の少なくとも一方を含む、請求項1乃至14のいずれか一項記載の医薬。

【請求項16】

細胞組成物が、T細胞と、任意でT細胞およびNK細胞を含む、請求項1乃至15のいずれか一項記載の医薬。

【請求項17】

細胞組成物が、60%以上のT細胞と、5%以下のT細胞と、25%以下のNK細胞とを含む、請求項16記載の医薬。

【請求項18】

ストレス誘導抗原に対する受容体がNKG2D受容体である、請求項1乃至17のいずれか一項記載の医薬。

【請求項19】

付加的治療処置が、ヌクレオシドアナログ、アルキル化剤、抗代謝剤、抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、分化誘導剤、またはホルモン療法剤による処置であり、生存因子が、付加的治療処置に対する耐性を与える、請求項1乃至18のいずれか一項記載の医薬。

【請求項20】

生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ、多剤耐性タンパク質1、または5'ヌクレオチダーゼIIである、請求項1乃至19のいずれか一項記載の医薬。

【請求項21】

付加的治療処置がアルキル化剤による処置であり、生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼである、請求項19または20記載の医薬。

【請求項 2 2】

付加的治療処置がテモゾロミドによる処置であり、生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼである、請求項19または20記載の医薬。

【請求項 2 3】

T細胞が、腫瘍抗原に向けられたCARと生存因子とを発現するように遺伝子操作されており、ストレス誘導抗原に対する受容体が、免疫系細胞上に天然に存在する、請求項1乃至22のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 2 4】

T細胞が、腫瘍抗原に向けられたCARと、生存因子と、ストレス誘導抗原に対する受容体とを発現するように遺伝子操作されている、請求項1乃至22のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 2 5】

T細胞が自殺遺伝子をさらに発現する、請求項1乃至24のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 2 6】

付加的治療処置が、以下の利点：

- a. ストレス誘導抗原の誘導による細胞組成物の有効性の増加；
- b. 細胞組成物の恒常的再構成の増加；
- c. 細胞組成物のインビボ増殖の増加；および
- d. 細胞組成物の持続性の増加

の少なくとも1つを提供する、請求項1乃至25のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 2 7】

付加的治療処置が、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-AおよびMIC-Bからなる群より選択されるストレス誘導抗原の発現を増加させる、請求項1乃至26のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 2 8】

T細胞が対象から得られ、任意にエクスピボで増殖される T細胞である、請求項1乃至27のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 2 9】

少なくとも、腫瘍抗原に向けられたキメラ抗原受容体(CAR)と、付加的治療処置によりもたらされる処置環境において免疫系細胞を生存できるようにする生存因子とを発現し、さらにストレス誘導抗原に対する受容体を発現する、T細胞を含む細胞組成物。

【請求項 3 0】

がんが、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、上皮癌、頭頸部癌、皮膚癌、尿生殖路の癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、腎臓癌、胃癌、小腸の癌、肝臓癌、膵臓癌、胆嚢癌、胆管の癌、食道癌、唾液腺の癌、甲状腺癌、ならびに血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、および骨髄異形成症候群からなる群より選択される、請求項29記載の細胞組成物。

【請求項 3 1】

がんが、松果体腫瘍、下垂体腫瘍、PNET、シュワン細胞腫、リンパ腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、神経線維腫、神経細胞系および混合神経細胞膠細胞系の腫瘍、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍(ATRT)、軟骨肉腫、脈絡叢の腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、胚細胞腫瘍、神経芽腫、膠芽腫および神経膠腫からなる群より選択される、請求項29記載の細胞組成物。

【請求項 3 2】

がんが付加的治療処置に感受性である、請求項29乃至31のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項 3 3】

腫瘍抗原が、EphA2、B細胞成熟抗原(BCMA)、B7-H3、B7-H6、CAIX、CA9、CD22、CD19、CD20、ROR1、カッパまたは軽鎖、癌胎児性抗原、-フェトプロテイン、CA-125、グリピカン-3、上皮性腫瘍抗原、メラノーマ関連抗原、EGP2、EGP40、EPCAM、ERBB3、ERBB4、ErbB

3/4、PAP、FAR、FBP、胎児AchR、葉酸受容体、変異p53、変異ras、HER2、ERBB2、HER3、葉酸結合タンパク質、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp41、5T4、8H9、GD2、CD123、CD23、CD33、CD30、CD38、CD56、c-Met、fap、メソテリン、GD3、HERV-K、IL-11R、IL-13R、CSPG4、Lewis-Y、MCSP、Mucl、Mucl6、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSC1、PSMA、EGFR、Sp17、SURVIVIN、TAG72、TEM1、TEM8、EGFRvIII、およびVEGFR2からなる群より選択される、請求項29乃至32のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項34】

がんが膠芽腫であり、腫瘍抗原がNKG2Dリガンド、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-A、MIC-B、EGFRvIIIおよびIL13Rからなる群より選択される、請求項31乃至33のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項35】

がんが膠芽腫であり、腫瘍抗原がEGFRvIIIまたはIL13Rである、請求項34記載の細胞組成物。

【請求項36】

がんが神経芽腫であり、腫瘍抗原がNKG2Dリガンド、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-A、MIC-BおよびGD2からなる群より選択される、請求項31乃至33のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項37】

がんが神経芽腫であり、腫瘍抗原がGD2である、請求項36記載の細胞組成物。

【請求項38】

T細胞と、T細胞およびNK細胞の少なくとも一方を含む、請求項29乃至37のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項39】

T細胞と、任意でT細胞およびNK細胞とを含む、請求項29乃至38のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項40】

60%以上のT細胞と、5%以下のT細胞と、25%以下のNK細胞とを含む、請求項39記載の細胞組成物。

【請求項41】

T細胞が、CARおよび生存因子を発現するように遺伝子操作されており、任意で、ストレス誘導抗原に対する受容体をさらに発現するように遺伝子操作されている、請求項29乃至40のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項42】

ストレス誘導抗原に対する受容体がNKG2D受容体である、請求項41記載の細胞組成物。

【請求項43】

T細胞が、ストレス誘導抗原に対する受容体を天然に発現する、請求項29乃至40のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項44】

ストレス誘導抗原に対する受容体がNKG2D受容体である、請求項43記載の細胞組成物。

【請求項45】

付加的治療処置が、ヌクレオシドアナログ、アルキル化剤、抗代謝剤、抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、分化誘導剤、またはホルモン療法剤による処置であり、生存因子が付加的治療処置に対する耐性を与える、請求項29乃至44のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項46】

生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ、多剤耐性タンパク質1、または5'ヌクレオチダーゼIIである、請求項29乃至45のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項47】

付加的治療処置がアルキル化剤による処置であり、生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNA

メチルトランスフェラーゼである、請求項46記載の細胞組成物。

【請求項48】

付加的治療処置がテモゾロミドによる処置であり、生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼである、請求項46記載の細胞組成物。

【請求項49】

T細胞が、自殺遺伝子をさらに発現するように遺伝子操作されている、請求項29乃至48のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項50】

付加的治療処置がストレス誘導抗原の発現を増加させる、請求項29乃至49のいずれか一項記載の細胞組成物。

【請求項51】

付加的治療処置が、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-AおよびMIC-Bからなる群より選択されるストレス誘導抗原の発現を増加させる、請求項29乃至50のいずれか一項記載の細胞組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

[本発明1001]

a. 対象に、少なくとも、腫瘍抗原に向けられたキメラ抗原受容体(CAR)と、ストレス誘導抗原に対する受容体と、付加的治療処置から生じる処置環境において該CARを発現する免疫系細胞を生存できるようにする生存因子と、を発現する T細胞を含む細胞組成物を投与する段階；および

b. 対象への細胞組成物の投与前に、対象への細胞組成物の投与後に、対象への細胞組成物の投与と同時に、またはそれらの任意の組み合わせで、対象に付加的治療処置を施す段階

を含む、免疫療法処置および付加的治療処置を用いて、がん罹患している対象を処置する方法。

[本発明1002]

対象への細胞組成物の少なくとも1回の追加の投与をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

付加的治療処置が、対象への細胞組成物の少なくとも1回の追加投与を施す前に、対象への細胞組成物の少なくとも1回の追加投与を施した後に、対象への細胞組成物の少なくとも1回の追加投与を施すのと同時に、またはそれらの任意の組み合わせで、任意に施される、本発明1001の方法。

[本発明1004]

細胞組成物をX日に対象に投与し、かつ付加的治療処置をX日の12~72時間前、X日の12~72時間後、またはX日の12~72時間前と後の両方に対象に施す、本発明1001の方法。

[本発明1005]

細胞組成物をX日に対象に投与し、かつ付加的治療処置をX日の12~72時間前、X日の12~72時間後、またはX日の12~72時間前と後の両方に対象に施し、続いて、細胞組成物をY日に対象に追加投与し、任意で、付加的治療処置をY日の12~72時間前、Y日の12~72時間後、またはY日の12~72時間前と後の両方に対象に施す、本発明1001の方法。

[本発明1006]

がんが、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、上皮癌、頭頸部癌、皮膚癌、尿生殖路の癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、腎臓癌、胃癌、小腸の癌、肝臓癌、膵臓癌、胆嚢癌、胆管の癌、食道癌、唾液腺の癌、甲状腺癌、ならびに血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、および骨髄異形成症候群からなる群より選択される、本発明1001の方

法。

[本発明1007]

がんが、松果体腫瘍、下垂体腫瘍、PNET、シュワン細胞腫、リンパ腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、神経線維腫、神経細胞系および混合神経細胞膠細胞系の腫瘍、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍(ATRT)、軟骨肉腫、脈絡叢の腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、胚細胞腫瘍、神経芽腫、膠芽腫および神経膠腫からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1008]

がんが付加的治療処置に感受性である、本発明1001の方法。

[本発明1009]

がんが付加的治療処置に耐性である、本発明1001の方法。

[本発明1010]

腫瘍抗原が、EphA2、B細胞成熟抗原(BCMA)、B7-H3、B7-H6、CAIX、CA9、CD22、CD19、CD20、ROR1、カッパまたは軽鎖、癌胎児性抗原、 α -フェトプロテイン、CA-125、グリピカン-3、上皮性腫瘍抗原、メラノーマ関連抗原、EGP2、EGP40、EPCAM、ERBB3、ERBB4、ErbB3/4、PAP、FAR、FBP、胎児AchR、葉酸受容体、変異p53、変異ras、HER2、ERBB2、HER3、葉酸結合タンパク質、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp41、5T4、8H9、GD2、CD123、CD23、CD33、CD30、CD38、CD56、c-Met、fap、メソテリン、GD3、HERV-K、IL-11R、IL-13R、CSPG4、Lewis-Y、MCSP、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSC1、PSMA、EGFR、Sp17、SURVIVIN、TAG72、TEM1、TEM8、EGFRvIII、およびVEGFR2からなる群より選択される、本発明1001の方法

。

[本発明1011]

がんが膠芽腫であり、腫瘍抗原がNKG2Dリガンド、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-A、MIC-B、EGFRvIIIおよびIL13R からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1012]

がんが膠芽腫であり、腫瘍抗原がEGFRvIIIまたはIL13R である、本発明1001の方法。

[本発明1013]

がんが神経芽腫であり、腫瘍抗原がNKG2Dリガンド、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-A、MIC-BおよびGD2からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1014]

がんが神経芽腫であり、腫瘍抗原がGD2である、本発明1001の方法。

[本発明1015]

細胞組成物が、 T 細胞と、 T 細胞およびNK細胞の少なくとも一方を含む、本発明1001の方法。

[本発明1016]

細胞組成物が、 T 細胞と、任意で T 細胞およびNK細胞とを含む、本発明1001の方法。

[本発明1017]

細胞組成物が、60%以上の T 細胞と、5%以下の T 細胞と、25%以下のNK細胞とを含む、本発明1001の方法。

[本発明1018]

ストレス誘導抗原に対する受容体がNKG2D受容体である、本発明1001の方法。

[本発明1019]

付加的治療処置が、ヌクレオシドアナログ、アルキル化剤、抗代謝剤、抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、分化誘導剤、またはホルモン療法剤による処置であり、生存因子が、付加的治療処置に対する耐性を与える、本発明1001の方法。

[本発明1020]

生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ、多剤耐性タンパク質1、または5'ヌクレオチダーゼIIである、本発明1001の方法。

[本発明1021]

付加的治療処置がアルキル化剤による処置であり、生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼである、本発明1001の方法。

[本発明1022]

付加的治療処置がテモゾロミドによる処置であり、生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼである、本発明1001の方法。

[本発明1023]

T細胞が、腫瘍抗原に向けられたCARと生存因子とを発現するように遺伝子操作されており、ストレス誘導抗原に対する受容体が、免疫系細胞上に天然に存在する、本発明1001の方法。

[本発明1024]

T細胞が、腫瘍抗原に向けられたCARと、生存因子と、ストレス誘導抗原に対する受容体とを発現するように遺伝子操作されている、本発明1001の方法。

[本発明1025]

T細胞が自殺遺伝子をさらに発現する、本発明1001の方法。

[本発明1026]

付加的治療処置が、以下の利点：

- a. ストレス誘導抗原の誘導による細胞組成物の有効性の増加；
- b. 細胞組成物の恒常的再構成の増加；
- c. 細胞組成物のインビボ増殖の増加；および
- d. 細胞組成物の持続性の増加

の少なくとも1つを提供する、本発明1001の方法。

[本発明1027]

付加的治療処置が、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-AおよびMIC-Bからなる群より選択されるストレス誘導抗原の発現を増加させる、本発明1001の方法。

[本発明1028]

T細胞が対象から得られ、任意にエクスピボで増殖される、本発明1001の方法。

[本発明1029]

少なくとも、腫瘍抗原に向けられたキメラ抗原受容体(CAR)と、付加的治療処置によりもたらされる処置環境において免疫系細胞を生存できるようにする生存因子とを発現し、さらにストレス誘導抗原に対する受容体を発現する、T細胞を含む細胞組成物。

[本発明1030]

がんが、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、上皮癌、頭頸部癌、皮膚癌、尿生殖路の癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、腎臓癌、胃癌、小腸の癌、肝臓癌、膵臓癌、胆嚢癌、胆管の癌、食道癌、唾液腺の癌、甲状腺癌、ならびに血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、および骨髄異形成症候群からなる群より選択される、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1031]

がんが、松果体腫瘍、下垂体腫瘍、PNET、シュワン細胞腫、リンパ腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、神経線維腫、神経細胞系および混合神経細胞膠細胞系の腫瘍、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍(ATRT)、軟骨肉腫、脈絡叢の腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、胚細胞腫瘍、神経芽腫、膠芽腫および神経膠腫からなる群より選択される、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1032]

がんが付加的治療処置に感受性である、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1033]

腫瘍抗原が、EphA2、B細胞成熟抗原(BCMA)、B7-H3、B7-H6、CAIX、CA9、CD22、CD19、C

D20、ROR1、カッパまたは軽鎖、癌胎児性抗原、α-フェトプロテイン、CA-125、グリピカン-3、上皮性腫瘍抗原、メラノーマ関連抗原、EGP2、EGP40、EPCAM、ERBB3、ERBB4、ErbB3/4、PAP、FAR、FBP、胎児AChR、葉酸受容体、変異p53、変異ras、HER2、ERBB2、HER3、葉酸結合タンパク質、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp41、5T4、8H9、GD2、CD123、CD23、CD33、CD30、CD38、CD56、c-Met、fap、メソテリン、GD3、HERV-K、IL-11R、IL-13R、CSPG4、Lewis-Y、MCSP、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSC1、PSMA、EGFR、Sp17、SURVIVIN、TAG72、TEM1、TEM8、EGFRvIII、およびVEGFR2からなる群より選択される、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1034]

がんが膠芽腫であり、腫瘍抗原がNKG2Dリガンド、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-A、MIC-B、EGFRvIIIおよびIL13Rからなる群より選択される、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1035]

がんが膠芽腫であり、腫瘍抗原がEGFRvIIIまたはIL13Rである、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1036]

がんが神経芽腫であり、腫瘍抗原がNKG2Dリガンド、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-A、MIC-BおよびGD2からなる群より選択される、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1037]

がんが神経芽腫であり、腫瘍抗原がGD2である、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1038]

T細胞と、T細胞およびNK細胞の少なくとも一方を含む、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1039]

T細胞と、任意でT細胞およびNK細胞とを含む、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1040]

60%以上のT細胞と、5%以下のT細胞と、25%以下のNK細胞とを含む、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1041]

T細胞が、CARおよび生存因子を発現するように遺伝子操作されており、任意で、ストレス誘導抗原に対する受容体をさらに発現するように遺伝子操作されている、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1042]

ストレス誘導抗原に対する受容体がNKG2D受容体である、本発明1041の細胞組成物。

[本発明1043]

T細胞が、ストレス誘導抗原に対する受容体を天然に発現する、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1044]

ストレス誘導抗原に対する受容体がNKG2D受容体である、本発明1043の細胞組成物。

[本発明1045]

付加的治療処置が、ヌクレオシドアナログ、アルキル化剤、抗代謝剤、抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、分化誘導剤、またはホルモン療法剤による処置であり、生存因子が付加的治療処置に対する耐性を与える、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1046]

生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ、多剤耐性タンパク質1、または5'ヌクレオチダーゼIIである、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1047]

付加的治療処置がアルキル化剤による処置であり、生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNA

メチルトランスフェラーゼである、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1048]

付加的治療処置がテモゾロミドによる処置であり、生存因子がO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼである、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1049]

T細胞が、自殺遺伝子をさらに発現するように遺伝子操作されている、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1050]

付加的治療処置がストレス誘導抗原の発現を増加させる、本発明1029の細胞組成物。

[本発明1051]

付加的治療処置が、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、ULBP-4、ULBP-5、ULBP-6、MIC-AおよびMIC-Bからなる群より選択されるストレス誘導抗原の発現を増加させる、本発明1029の細胞組成物。