

【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3年2月25日(2021.2.25)

【公表番号】特表2020-513839(P2020-513839A)

【公表日】令和2年5月21日(2020.5.21)

【年通号数】公開・登録公報2020-020

【出願番号】特願2019-558994(P2019-558994)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	15/86	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	5/0786	(2010.01)
C 1 2 N	5/0787	(2010.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/12	Z N A
C 1 2 N	15/13	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	14/725	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/86	Z
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	5/0786	
C 1 2 N	5/0787	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	35/17	A
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/76	

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月8日(2021.1.8)

## 【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】

(i) T I M - 1 に結合する抗原結合ドメイン、(ii) 膜貫通ドメイン、及び(iii)少なくとも1つの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、単離されたキメラ抗原受容体(CAR)であって、

前記抗原結合ドメインは、任意に、

(a) T I M - 1 に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、前記抗体またはその抗原結合断片は、任意に、モノクローナル抗体、单一特異性抗体、多特異性抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、四量体抗体、四価抗体、多重特異性抗体、一本鎖抗体、ドメイン特異的抗体、單一ドメイン抗体、ドメイン欠失抗体、scFc融合タンパク質、一本鎖抗体、キメラ抗体、合成抗体、組み換え抗体、ハイブリッド抗体、変異型抗体、CDR移植抗体、Fabを含む抗体断片、Fab'2断片、Fab'断片、Fv断片、一本鎖Fv(scFv)断片、Fd断片、dAb断片、ダイアボディ、ナノボディ、二価ナノボディ、サメ可変IgNARドメイン、VHH抗体、ラクダ抗体、及びミニボディからなる群から選択され、

(b) ヒトIgG抗体もしくはその抗原結合断片、Fab、またはscFvを含み、

(c) T I M - 1 の細胞外ムチンドメイン領域に結合し、任意に、アミノ酸配列LPRQNH(配列番号97)またはT I M - 1(配列番号315)の192~197位のアミノ酸残基に結合し、且つ/或いは

(d) T I M - 1 に対する結合について、

(d-1) Ab1.29、Ab2.70.2、もしくはAb2.59.2のVL鎖のアミノ酸配列(配列番号203、205、もしくは207)に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有する、または、配列番号253、255、もしくは257によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するVL鎖を含み、かつ、

(d-2) Ab1.29、Ab2.70.2、もしくはAb2.59.2のVH鎖のアミノ酸配列(配列番号202、204、もしくは206)に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有する、または、配列番号252、254、もしくは256によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するVH鎖

を含む抗体と競合する、CAR。

## 【請求項2】

前記抗原結合ドメインは、VL鎖及びVH鎖を含む抗体またはその抗原結合断片を含み、任意に、

(i) 前記VL鎖は、Ab1.29、Ab2.70.2、もしくはAb2.59.2のVL鎖のアミノ酸配列(配列番号203、205、もしくは207)に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するか、または、配列番号253、255、もしくは257によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有し、かつ、前記VH鎖は、Ab1.29、Ab2.

70.2. もしくは A b 2 . 5 9 . 2 の V H 鎖のアミノ酸配列（配列番号 2 0 2 、 2 0 4 、もしくは 2 0 6 ）に対して少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、もしくは 1 0 0 % の同一性を有するか、または、配列番号 2 5 2 、 2 5 4 、もしくは 2 5 6 によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、もしくは 1 0 0 % の同一性を有し、  
( i i ) 前記 V L 鎖は、可動性リンカーによって、可変重（ V H ）鎖に連結され、任意に、前記可動性リンカーは G 4 S リンカーであり、任意に、配列番号 2 0 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、もしくは 1 0 0 % の同一性を有するか、または、配列番号 2 5 1 によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、もしくは 1 0 0 % の同一性を有し、

( i i i ) ( i i i - 1 ) 前記 V L 鎖は、前記 C A R の N 末端に位置する（前記 V L 鎖は、前記 C A R の V H 鎖に対して N 末端に位置する）か、または ( i i i - 2 ) 前記 V H 鎖は、前記 C A R の N 末端に位置し（前記 V H 鎖は、前記 C A R の V L 鎖に対して N 末端に位置する）、

( i v ) 前記抗原結合ドメインは、 s c F v 1 2 9 H 、 1 2 9 L 、 2 7 2 H 、 2 7 2 L 、 2 5 9 2 H 、もしくは 2 5 9 2 L のアミノ酸配列（配列番号 2 0 8 、 2 0 9 、 2 1 0 、 2 1 1 、 2 1 2 、もしくは 2 1 3 ）に対して少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、もしくは 1 0 0 % の同一性を有するか、または、配列番号 2 5 8 、 2 5 9 、 2 6 0 、 2 6 1 、 2 6 2 、もしくは 2 6 3 によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、もしくは 1 0 0 % の同一性を有し、更に任意に、

( v ) 前記抗原結合ドメインは、細胞毒性薬にコンジュゲートされる、請求項 1 に記載の単離された C A R 。

### 【請求項 3】

( I ) 前記抗原結合ドメインは、リンカー、スペーサー、またはヒンジによって、前記膜貫通ドメインに結合され、任意に、前記リンカー、前記スペーサー、または前記ヒンジは

( I - i ) C D 2 8 、 C D 8 、免疫グロブリン定常領域もしくはそのバリアント、免疫グロブリンヒンジ領域、 I g G 4 ヒンジ領域、免疫グロブリン C H 1 / C L 領域、 F c 領域、免疫グロブリン C H 2 ドメイン、免疫グロブリン C H 3 ドメイン、及び / またはそれらの任意の組み合わせからなる群の 1 つ以上、または

( I - i i ) 任意に C D 2 8 H のアミノ酸配列（配列番号 2 1 4 ）に対して少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、もしくは 1 0 0 % の同一性を有するか、または配列番号 2 6 4 によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、もしくは 1 0 0 % の同一性を有する、 C D 2 8

に由来し、

( I I ) 前記膜貫通ドメインは、

( I I - i ) C D 2 8 、 C D 3 イプシロン、 C D 4 、 C D 5 、 C D 8 、 C D 9 、 C D 1 6 、 C D 2 2 、 C D 3 3 、 C D 3 7 、 C D 4 5 、 C D 6 4 、 C D 8 0 、 C D 8 6 、 C D 1 3 4 、 C D 1 3 7 、 C D 1 5 4 、 T C R アルファ、 T C R ベータ、及び C D 3 ゼータからなる群から選択されるタンパク質、または

( I I - i i ) 任意に C D 2 8 T M のアミノ酸配列（配列番号 2 1 5 ）に対して少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、もしくは 1 0 0 % の同一性を有するか、または配列番号 2 6 5 によ

ってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、もしくは 100% の同一性を有する、CD28

の膜貫通ドメインに由来し、

(III) 前記細胞内シグナル伝達ドメインは、

(III-i) リンパ球受容体鎖、TCR/CD3複合体タンパク質、Fc受容体サブユニット、IL-2受容体サブユニット、CD3、FcRガンマ、FcRベータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD66d、CD278 (ICOS)、FcRI、DAP10、及びDAP12からなる群から選択されるタンパク質の細胞内シグナル伝達ドメインであるか、または

(III-ii) 任意にCD3CYPのアミノ酸配列(配列番号219)に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するか、または配列番号269によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有する、CD3に由来し、且つ/或いは

(IV) CARは、さらに、

(IV-i) MHCクラスI分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子(SLAMタンパク質)、活性化NK細胞受容体、Tol1リガンド受容体、B7-H3、BAFFR、BTLA、BLAME (SLAMF8)、CD2、CD4、CD5、CD7、CD8アルファ、CD8ベータ、CD11a、LFA-1 (CD11a/CD18)、CD11b、CD11c、CD11d、CD18、CD19、CD19a、CD27、CD28、CD29、CD30、CD40、CD49a、CD49D、CD49f、CD69、CD84、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103、OX40 (CD134)、4-1BB (CD137)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、CD160 (BY55)、SELPLG (CD162)、DNAM1 (CD226)、Ly9 (CD229)、SLAMF4 (CD244、2B4)、ICOS (CD278)、CEACAM1、CD5、CRTAM、DAP10、GADS、GITR、HVEM (LIGHTR)、IA4、ICAM-1、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、ITGA6、ITGAD、ITGAE、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、ITGB2、ITGB7、KIRDS2、LAT、LFA-1、LIGHT、LTBR、NKG2C、NKG2D、NKp30、NKp44、NKp46、NKp80 (KLRF1)、PAG/Cbp、PD-1、PSGL1、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAMF7、SLP-76、TNFR2、TRANCE/RANKL、VLA1、VLA-6、及びCD83に特異的に結合するリガンドからなる群から選択されるタンパク質、または

(IV-ii) CD28、4-1BB (CD137)、及びDAP10からなる群から選択されるタンパク質であって、任意にCD28CYP(配列番号217)、BBCYP(配列番号216)、もしくはDAP10CYP(配列番号218)のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するか、または配列番号266、267、もしくは268によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するタンパク質

に由来する1つ以上の共刺激ドメインを含む、請求項1又は2に記載の単離されたCAR。

【請求項4】

(I) 前記膜貫通ドメインが、CD28TMのアミノ酸配列(配列番号215)を含むCD28の膜貫通ドメインを含み、

(I I) 前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3 CYPのアミノ酸配列（配列番号219）を含むCD3の細胞内シグナル伝達ドメインを含み、

(I I I) 前記抗原結合ドメインが、

(i) 272H（配列番号210）、

(i i) 2592H（配列番号212）、または

(i i i) 2592L（配列番号213）のアミノ酸配列を含むscFvを含み、任意に

（A）前記抗原結合ドメインが、任意にCD28Hのアミノ酸配列（配列番号214）に對して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有する、または配列番号264によってコードされるアミノ酸配列に對して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するCD28のヒンジを介して前記膜貫通ドメインに結合され、

（B）CARは、さらに、CD28、4-1BB、またはDAP10に由来する1つ以上の共刺激ドメインであって、任意にCD28CYP（配列番号217）、BBCYP（配列番号216）、もしくはDAP10CYP（配列番号218）のアミノ酸配列に對して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するか、または配列番号266、267、もしくは268によってコードされるアミノ酸配列に對して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の単離されたCAR。

#### 【請求項5】

(I)

(I-i) 272H-BB（配列番号222）、

(I-ii) 272H-CD28（配列番号223）、

(I-iii) 272H-DAP10（配列番号224）、

(I-iv) 2592H-BB（配列番号226）、

(I-v) 2592H-CD28（配列番号227）、

(I-vi) 2592H-DAP10（配列番号228）、もしくは

(I-vii) 2592L-CD28（配列番号229）のアミノ酸配列、または

(I I) 配列番号272、273、274、276、277、278または279によってコードされるアミノ酸配列

に對して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の単離されたCAR。

#### 【請求項6】

請求項1～5のいずれか1項に記載のCARをコードする、単離された核酸配列。

#### 【請求項7】

請求項6に記載の核酸配列を含む、ベクターであって、任意にDNA、RNA、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、レトロウイルスベクター、またはインビトロ転写ベクターからなる群から選択される、ベクター。

#### 【請求項8】

さらに、

(i) シグナルペプチドであって、任意に配列番号230のアミノ酸配列に對して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有する、または配列番号280によってコードされるアミノ酸配列に對して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%

の同一性を有する前記シグナルペプチド、

( i i ) T 2 A リボソームスキップ配列であって、任意に配列番号 2 3 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、もしくは 1 0 0 % の同一性を有する、または配列番号 2 8 1 によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、もしくは 1 0 0 % の同一性を有する前記 T 2 A リボソームスキップ配列、

( i i i ) 選択マーカーであって、任意に切断 C D 1 9 ( t C D 1 9 ) である前記選択マーカーであり、任意に配列番号 2 3 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、もしくは 1 0 0 % の同一性を有する、または配列番号 2 8 2 によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、もしくは 1 0 0 % の同一性を有する前記選択マーカー、

( i v ) プロモーター、

( v ) ポリ ( A ) テール、

( v i ) 3 ' U T R 、

( v i i ) 自殺機構、

( v i i i ) 1 つ以上の共抑制性受容体、例えば、 C T L A - 4 もしくは P D - 1 のシグナル伝達ドメイン ( 「 i C A R 」 ) 、及び / または、

( i x ) 腫瘍微小環境内で濃縮されたマトリックスメタロプロテアーゼの存在下で開裂される基質ペプチド ( 「 マスクされた C A R 」 )

をコードする配列を含む、請求項 6 に記載の単離された核酸配列または請求項 7 に記載のベクター。

#### 【請求項 9】

( i ) 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の C A R を含む、または

( i i ) 請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の C A R をコードする核酸配列もしくはベクターを含む、組み換え細胞または単離された細胞であって、任意に、

( a ) 初代ヒト細胞もしくは他の哺乳類細胞であるか、またはそれに由来するか、

( b ) 任意に T リンパ球、 B リンパ球、ナチュラルキラー細胞、好酸球、 N K / T 細胞、マクロファージ、及び单球から選択される、免疫細胞であるか、および / または

( c ) T 細胞、 T 細胞前駆細胞、 C D 4 + T 細胞、 C D 8 + T 細胞、ナイーブ T ( T N ) 細胞、エフェクター T ( T E F F ) 細胞、記憶 T 細胞、幹細胞記憶 T ( T S C M ) 細胞、中央記憶 T ( T C M ) 細胞、エフェクター記憶 T ( T E M ) 細胞、高分化型エフェクター記憶 T 細胞、腫瘍浸潤リンパ球 ( T I L ) 、未熟 T 細胞、成熟 T 細胞、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞、粘膜関連インバリアント T ( M A I T ) 細胞、制御性 T ( T r e g ) 細胞、ヘルパー T 細胞、 T H 1 細胞、 T H 2 細胞、 T H 3 細胞、 T H 1 7 細胞、 T H 9 細胞、 T H 2 2 細胞、濾胞性ヘルパー T 細胞、アルファ / ベータ T 細胞、デルタ / ガンマ T 細胞、ナチュラルキラー ( N K ) 細胞、ナチュラルキラー T ( N K T ) 細胞、サイトカイン誘導キラー ( C I K ) 細胞、及びリンホカイン活性化キラー ( L A K ) 細胞から選択される、組み換え細胞または単離された細胞。

#### 【請求項 10】

( I )

( I - i ) 別の C A R 、任意に活性化 C A R または抑制性 C A R を発現する、

( I - i i ) 自殺遺伝子を含む、

( I - i i i ) 別の抗原、任意に腫瘍抗原に特異的である、

( I - i v ) p p 6 5 C M V 特異的 T 細胞、 C M V 特異的 T 細胞、 E B V 特異的 T 細胞、水痘ウイルス特異的 T 細胞、インフルエンザウイルス特異的 T 細胞、及び / またはアデノウイルス特異的 T 細胞である、

( I - v ) 生存促進シグナルを過剰発現する、

(I - v i ) 抗生存シグナルを逆転する、  
(I - v i i ) B c l - x L または B C L - 2 を過剰発現する、  
(I - v i i i ) B a k または B a x が含まれるがこれに限定されない細胞死遺伝子の発現を抑制するまたはその機能を阻害する、  
(I - i x ) h T E R T を過剰発現する、  
(I - x ) F a s 発現を排除する、  
(I - x i ) T G F ドミナントネガティブ受容体を発現する、  
(I - x i i ) その内因性 T C R の発現を野生型 T 細胞と比較して低減または排除する、  
(I - x i i i ) 免疫抑制性メディエーターを避ける、及び / または  
(I - x i v ) ホーミング機構  
 の特徴の 1 つ以上を組み込むようにさらに改変または選択され、  
(I I ) 前記 C A R が T I M - 1 に結合すると、抗腫瘍細胞傷害性を示し、  
(I I I ) T I M - 1 発現細胞への曝露時に、任意に G M - C S F 、 I L - 6 、 R A N T E S ( C C L 5 ) 、 T N F - 、 I L - 4 、 I L - 1 0 、 I L - 1 3 、または I F N - のうちの 1 つ以上である、サイトカイン及び / またはケモカインの産生を増大し、  
(I V ) T I M - 1 発現細胞への曝露時に、任意に乳酸デヒドロゲナーゼ産生で測定される、細胞傷害活性を示し、および / または  
(V ) 前記 C A R が T I M - 1 に結合すると、活性化または刺激されて増殖する、請求項 9 に記載の組み換え細胞または単離された細胞。

【請求項 1 1】

(I) (I - i ) 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の C A R または (I - i i ) 請求項 9 または 1 0 に記載の組み換え細胞もしくは単離された細胞と、  
 任意に、 1 つ以上の腫瘍関連抗原に特異的に結合する 1 つ以上のさらなる薬剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の C A R を発現するように改変された免疫細胞を含む医薬組成物であって、

(I ) 対象における免疫細胞媒介反応を刺激するために用い、任意に、前記改変された免疫細胞は、前記 C A R が T I M - 1 に結合すると、活性化または刺激されて増殖し、それにより、前記対象において免疫細胞媒介反応を刺激することを特徴とし、または  
(I I ) 対象において T I M - 1 を発現する細胞の好ましくない増殖と関連する疾患、障害、または状態を治療するため、任意に、がん、自己免疫、感染症、及び炎症性疾患から選択される状態の治療のために用い、任意に、前記改変免疫細胞は、前記 C A R が T I M - 1 に結合すると活性化または刺激されて増殖し、それにより、T I M - 1 を発現する細胞の好ましくない増殖と関連する疾患、障害、または状態を治療することを特徴とし、

(I I I ) 対象におけるがんの治療に使用され、任意に、

(I I I - i ) 前記がんは固形腫瘍であり、任意に癌腫、黒色腫、肉腫、神経膠腫、または皮膚癌であり、

(I I I - i i ) 前記腫瘍細胞は T I M - 1 を発現し、

(I I I - i i i ) 前記がんは、腎細胞癌、卵巣明細胞癌、及び肺癌から選択され、

(I I I - i v ) 腫瘍増殖及び / または腫瘍体積を低減するために使用され、及び / または

(I I I - v ) 前記治療される対象は、少なくとも 1 つの化学療法剤に耐性である、ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 1 3】

(I ) 前記改変免疫細胞が、サイトカイン及びケモカイン、任意に G M - C S F 、 I L - 6 、 R A N T E S ( C C L 5 ) 、 T N F - 、 I L - 4 、 I L - 1 0 、 I L - 1 3 および I F N - の 1 つ以上の産生の増加によって測定される免疫反応を誘導し、  
(I I ) 前記改変免疫細胞が、T 細胞であり、任意に自己 T 細胞またはドナー由来 T 細胞であり、

(Ⅲ) 前記改変免疫細胞が、請求項9または10に記載の組み換え細胞もしくは単離された細胞であるか、または請求項6～8のいずれか1項に記載のCARをコードする核酸もしくはベクターを含み、

(Ⅳ) 前記対象に別の療法が施され、任意に前記療法が、化学療法、放射線療法、毒素系療法、放射化学系療法、もしくは外科的療法であり、及び／または

(Ⅴ) 別の治療薬が前記改変免疫細胞と組み合わせて投与され、任意に前記治療薬が、(V-i) CAR分子を発現する細胞の有効性を高めるものであり、及び／または

(V-ii) CAR分子を発現する細胞の投与に伴う1つ以上の副作用を改善するものである、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

対象において改変免疫細胞集団を拡大するため、または持続性の改変免疫細胞集団を生成するための、請求項1～5のいずれか1項に記載のCARを発現する免疫細胞、請求項6～8のいずれか1項に記載のCARをコードする核酸もしくはベクターを含む免疫細胞、または請求項9または10に記載の組み換え細胞もしくは単離された細胞である免疫細胞を含む医薬組成物であって、前記改変免疫細胞は、投与後、少なくとも1ヶ月間は前記対象内に残り、任意に、前記改変免疫細胞集団は、

(i) 前記対象に投与された少なくとも1つの改変免疫細胞、

(ii) 前記対象に投与された改変免疫細胞の後代、

(iii) それらの組み合わせ、及び／または

(iv) 記憶T細胞を含み、

さらに任意に、前記細胞集団が、投与後少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、または少なくとも3年間、前記対象内で持続する、医薬組成物。

【請求項15】

請求項6～8のいずれか1項に記載のCARをコードする単離された核酸配列またはベクターを免疫細胞に導入することを含む、CAR発現免疫細胞を产生するin vitroの方法であって、任意に、

前記CAR発現免疫細胞は、

(i) フローサイトメトリーまたは免疫蛍光アッセイを介して測定される前記CARの発現に基づいて単離され、任意にCD3及びtCD19発現が高く、及び／または

(ii)

(ii-1) 磁気ビーズ、任意にOKT3を含む可溶性抗体、及び／または

(ii-2) 任意にIL-2を含むサイトカイン

への曝露を介して刺激されて増殖する、方法。