

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539630

(P2024-539630A)

(43)公表日 令和6年10月29日(2024.10.29)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12		4 C 0 8 5
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		4 C 0 8 7
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10		4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全161頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-522219(P2024-522219)	(71)出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ ASTRAZENECA AKTIEB OLAG スウェーデン国エスエー - 1 5 1 8 5 セーデルテイエ
(86)(22)出願日	令和4年10月14日(2022.10.14)	(74)代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(85)翻訳文提出日	令和6年6月7日(2024.6.7)	(74)代理人	100138911 弁理士 櫻井 陽子
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/059885	(72)発明者	ボスコ, エミリー アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デ ラウェア州ウィルミントン、コンコード ・パイク 1 8 0 0、ピー・オー・ボックス ス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファー 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2023/062604		
(87)国際公開日	令和5年4月20日(2023.4.20)		
(31)優先権主張番号	63/262,602		
(32)優先日	令和3年10月15日(2021.10.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 抗 S T E A P 2 キメラ抗原受容体及びその使用

(57)【要約】

本開示は、ヒト S T E A P 2 に特異的に結合する抗原結合ドメインを含むキメラ抗原受容体及び抗体、それをコードするヌクレオチド、それを含む細胞並びに癌（例えば、前立腺癌）の治療においてそれを使用する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キメラ抗原受容体 (CAR) をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、前記 CAR は、

(i) ヒト前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原 - 2 (STEAP2) 上のエピトープに結合する抗原結合ドメイン；

(ii) 膜貫通ドメイン；及び

(iii) 細胞内ドメイン

を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 2】

前記抗原結合ドメインは、ヒト STEAP2 の細胞外ループ上のエピトープに結合する、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3】

前記抗原結合ドメインは、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、一本鎖断片可変 (scFv)、一本鎖抗体、V_HH、vNAR、ナノボディ (単ドメイン抗体) 又はその任意の組み合わせを含む、請求項 1 又は 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4】

前記抗原結合ドメインは、scFv を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 5】

前記抗原結合ドメインは、可変重鎖領域 (VH) 及び可変軽鎖領域 (VL) を含み、前記 VH は、VH 相補性決定領域 (CDR) 1、VH - CDR2、VH - CDR3 を含み；前記 VL は、VL - CDR1、VL - CDR2 及び VL - CDR3 を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 6、16、26、36、46 及び 96 から選択されるアミノ酸配列を含む VH - CDR3 を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 5、15、25、35、45 及び 95 から選択されるアミノ酸配列を含む VH - CDR2 を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 4、14、24、34、44 及び 94 から選択されるアミノ酸配列を含む VH - CDR1 を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 9】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 3、13、23、33、43 及び 93 から選択されるアミノ酸配列を含む VL - CDR3 を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 10】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 2、12、22、32、42 及び 92 から選択されるアミノ酸配列を含む VL - CDR2 を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 11】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 1、11、21、31、41 及び 91 から選択されるアミノ酸配列を含む VL - CDR1 を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 12】

前記抗原結合ドメインは、

10

20

30

40

50

(a) 配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3；

(b) 配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3；

10

(c) 配列番号 2 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 2 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 2 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 2 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 2 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3；

(d) 配列番号 3 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 3 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 3 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 3 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 3 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3；

20

(e) 配列番号 4 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 4 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 4 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 4 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3；又は

(f) 配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3

30

を含む、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 3】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、4 7 及び 9 7 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H を含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 4】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、4 7 及び 9 7 から選択されるアミノ酸配列を含む V H を含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

40

【請求項 1 5】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、4 8 及び 9 8 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 6】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、4 8 及び 9 8 から選択されるアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオ

50

【請求項 26】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % 又は少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 27】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % 又は少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 ~ 5 又は 26 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 28】

前記抗原結合ドメインは、
 (a) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ;
 (b) 配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ;
 (c) 配列番号 27 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 28 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ;
 (d) 配列番号 37 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 38 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ;
 (e) 配列番号 47 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 48 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ;
 (f) 配列番号 57 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 58 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ;
 (g) 配列番号 67 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 68 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ;
 (h) 配列番号 77 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 78 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ;
 (i) 配列番号 87 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 88 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; 又は
 配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列を含む V L
 を含む、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 29】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % 又は少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 17 又は 28 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 30】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 99 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % 又は少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 17 又は 28 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 31】

前記細胞内ドメインは、共刺激ドメイン又はその部分を含む、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 3 2】

前記細胞内ドメインは、C D 3 z の細胞内ドメイン、C D 2 8 共刺激ドメイン、C D 2 7 共刺激ドメイン、4 - 1 B B 共刺激ドメイン、I C O S 共刺激ドメイン、O X - 4 0 共刺激ドメイン、G I T R 共刺激ドメイン、C D 2 共刺激ドメイン、I L - 2 R 共刺激ドメイン、M y D 8 8 / C D 4 0 a C D 2 8 共刺激ドメイン及びその任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激ドメインを含む、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3 3】

前記細胞内ドメインは、4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

10

【請求項 3 4】

前記細胞内ドメインは、C D 3 z の細胞内ドメイン及びC D 2 8 共刺激ドメインを含む、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3 5】

前記細胞内ドメインは、配列番号 1 3 1 を含むC D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 1 3 0 を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3 6】

前記細胞内ドメインは、C D 3 z の細胞内ドメイン、C D 2 8 共刺激ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

20

【請求項 3 7】

前記膜貫通ドメインは、C D 4、C D 8 又はC D 2 8 の膜貫通ドメインから選択される膜貫通ドメインを含む、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3 8】

前記膜貫通ドメインは、C D 2 8 の膜貫通ドメインを含み、且つ配列番号 1 2 9 を含む、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3 9】

前記C A Rは、ヒンジ/スペーサードメインをさらに含む、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

30

【請求項 4 0】

前記ヒンジ/スペーサードメインは、免疫グロブリンヒンジ/スペーサーを含む、請求項 3 9 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4 1】

前記ヒンジ/スペーサードメインは、I g G ヒンジドメインを含む、請求項 3 9 又は 4 0 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4 2】

前記ヒンジ/スペーサードメインは、I g G 1 ヒンジドメイン、I g G 2 ヒンジドメイン、I g G 3 ヒンジドメイン又はI g G 4 ヒンジドメインを含む、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

40

【請求項 4 3】

前記ヒンジ/スペーサードメインは、I g G 4 ヒンジドメインを含み、且つ配列番号 1 2 8 を含む、請求項 3 9 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4 4】

前記C A Rは、配列番号 1 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4 5】

50

くとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 54】

前記 CAR は、配列番号 118 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 55】

前記 CAR は、配列番号 119 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 56】

アーマリング分子をさらにコードし、前記アーマリング分子は、細胞の表面上で発現されるとき、腫瘍微小環境における前記細胞の免疫抑制に対抗する、請求項 1 ~ 55 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 57】

前記アーマリング分子は、機能阻害 TGF - 受容体 2 型 (TGFRIIDN) を含む、請求項 56 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 58】

前記アーマリング分子は、配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 56 又は 57 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 59】

前記アーマリング分子は、配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 56 ~ 58 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 60】

前記 CAR をコードする前記ヌクレオチド配列は、配列番号 101 又は 103 に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有する、請求項 1 ~ 59 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 61】

前記 CAR をコードする前記ヌクレオチド配列は、配列番号 101 又は 103 に記載されるヌクレオチド配列を含む、請求項 60 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 62】

アーマリング分子をコードする第 2 のヌクレオチド配列をさらに含み、前記第 2 のヌクレオチド配列は、配列番号 104 に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有する、請求項 1 ~ 61 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 63】

前記第 2 のヌクレオチドは、配列番号 104 に記載されるヌクレオチド配列を含む、請

10

20

30

40

50

求項 6 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6 4】

前記 C A R をコードする前記ヌクレオチド配列は、配列番号 1 0 1 に記載されるヌクレオチド配列を含み、及び前記第 2 のヌクレオチド配列は、配列番号 1 0 4 に記載されるヌクレオチド配列を含む、請求項 6 3 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6 5】

前記 C A R をコードする前記ヌクレオチド配列は、配列番号 1 0 3 に記載されるヌクレオチド配列を含み、及び前記第 2 のヌクレオチド配列は、配列番号 1 0 4 に記載されるヌクレオチド配列を含む、請求項 6 3 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6 6】

前記 C A R をコードする前記ヌクレオチド配列及び前記第 2 のヌクレオチド配列は、第 3 のヌクレオチド配列によって連結され、前記第 3 のヌクレオチド配列は、切断可能なペプチドリンカーをコードする、請求項 5 6 ~ 6 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6 7】

前記切断可能なペプチドリンカーは、自己切断ペプチドリンカーである、請求項 6 6 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6 8】

前記切断可能なペプチドリンカーは、T 2 A ペプチドを含む、請求項 6 6 又は 6 7 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6 9】

前記切断可能なペプチドリンカーは、配列番号 1 2 6 を含む、請求項 6 6 ~ 6 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 0】

配列番号 1 0 7 に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 6 4 又は 6 6 ~ 6 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 1】

配列番号 1 0 7 に記載されるヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 6 4 又は 6 6 ~ 7 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 2】

前記 C A R は、配列番号 1 1 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 6 3 又は 6 5 ~ 6 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 3】

前記 C A R は、配列番号 1 1 7 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 6 3、6 5 ~ 6 9 又は 7 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 4】

前記 C A R は、配列番号 1 2 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9 又は 6 6 ~ 6 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 5】

10

20

30

40

50

前記 C A R は、配列番号 1 2 0 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9、6 6 ~ 6 9 又は 7 4 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 6】

前記 C A R は、配列番号 1 2 1 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9 又は 6 6 ~ 6 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 7】

前記 C A R は、配列番号 1 2 1 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9、6 6 ~ 6 9 又は 7 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 8】

前記 C A R は、配列番号 1 2 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9 又は 6 6 ~ 6 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7 9】

前記 C A R は、配列番号 1 2 2 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9、6 6 ~ 6 9 又は 7 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8 0】

前記 C A R は、配列番号 1 2 3 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9、6 6 ~ 6 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8 1】

前記 C A R は、配列番号 1 2 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9、6 6 ~ 6 9 又は 8 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8 2】

前記 C A R は、配列番号 1 2 4 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9 又は 6 6 ~ 6 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8 3】

前記 C A R は、配列番号 1 2 4 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9、6 6 ~ 6 9 又は 8 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8 4】

前記 C A R は、配列番号 1 2 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9 又は 6 6 ~ 6 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8 5】

前記 C A R は、配列番号 1 2 5 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 7、2 8、3 1 ~ 4 3、5 6 ~ 5 9、6 6 ~ 6 9 又は 8 4 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8 6】

請求項 1 ~ 8 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクター又はベクターのセット。

【請求項 8 7】

ウイルスベクターである、請求項 8 6 に記載のベクター又はベクターのセット。

【請求項 8 8】

請求項 1 ~ 8 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド又は請求項 8 6 若しくは 8 7 に記載のベクター若しくはベクターのセットを含む細胞。 10

【請求項 8 9】

免疫細胞である、請求項 8 8 に記載の細胞。

【請求項 9 0】

T 細胞、ナチュラルキラー (N K) 細胞、細胞傷害性 T リンパ球 (C T L)、制御性 T 細胞、腫瘍浸潤性リンパ球及びその任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 8 8 又は 8 9 に記載の細胞。

【請求項 9 1】

(i) ヒト S T E A P 2 に結合するキメラ抗原受容体 (C A R) をコードするポリヌクレオチド、及び (i i) アーマリング分子をコードするポリヌクレオチドを含む細胞。 20

【請求項 9 2】

免疫細胞である、請求項 9 1 に記載の細胞。

【請求項 9 3】

T 細胞、ナチュラルキラー (N K) 細胞、細胞傷害性 T リンパ球 (C T L)、制御性 T 細胞、腫瘍浸潤性リンパ球及びその任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 9 1 又は 9 2 に記載の細胞。

【請求項 9 4】

ヒト細胞である、請求項 9 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 9 5】

前記 C A R は、V H 及び V L を含む抗原結合ドメインを含み、前記 V H は、V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3 を含み、前記 V L は、V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3 を含み； 30

(a) 前記 V L - C D R 1 は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V L - C D R 2 は、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V L - C D R 3 は、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V H - C D R 1 は、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V H - C D R 2 は、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V H - C D R 3 は、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(b) 前記 V L - C D R 1 は、配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V L - C D R 2 は、配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V L - C D R 3 は、配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V H - C D R 1 は、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V H - C D R 2 は、配列番号 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V H - C D R 3 は、配列番号 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含むか； 40

(c) 前記 V L - C D R 1 は、配列番号 2 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V L - C D R 2 は、配列番号 2 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V L - C D R 3 は、配列番号 2 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V H - C D R 1 は、配列番号 2 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V H - C D R 2 は、配列番号 2 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V H - C D R 3 は、配列番号 2 6 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(d) 前記 V L - C D R 1 は、配列番号 3 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V L 50

列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(b) 前記 V H は、配列番号 1 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 1 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(c) 前記 V H は、配列番号 2 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 2 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(d) 前記 V H は、配列番号 3 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 3 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(e) 前記 V H は、配列番号 4 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 4 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(f) 前記 V H は、配列番号 5 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 5 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(g) 前記 V H は、配列番号 6 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 6 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(h) 前記 V H は、配列番号 7 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 7 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；又は

(i) 前記 V H は、配列番号 8 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 8 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；又は

(j) 前記 V H は、配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 9 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 9 8】

前記アーマリング分子は、機能阻害 T G F - 受容体 2 型 (T G F R I I D N) を含む、請求項 9 1 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 9 9】

前記アーマリング分子は、配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 9 1 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 0 0】

前記アーマリング分子は、配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 9 1 ~ 9 9 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 0 1】

前記 C A R をコードする前記ポリヌクレオチドは、配列番号 1 0 1 又は 1 0 3 に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項 9 1 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 0 2】

前記 C A R をコードする前記ポリヌクレオチドは、配列番号 1 0 1 又は 1 0 3 に記載されるヌクレオチド配列を含む、請求項 1 0 1 に記載の細胞。

【請求項 1 0 3】

前記アーマリング分子をコードする前記ポリヌクレオチドは、配列番号 1 0 4 に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項 9 1 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 0 4】

10

20

30

40

50

前記アーマリング分子をコードする前記ポリヌクレオチドは、配列番号104に記載されるヌクレオチド配列を含む、請求項91～103のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項105】

前記CARをコードする前記ポリヌクレオチドは、配列番号101に記載されるヌクレオチド配列を含み、及び前記アーマリング分子をコードする前記ポリヌクレオチドは、配列番号104に記載されるヌクレオチド配列を含む、請求項91～104のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項106】

前記CARをコードする前記ポリヌクレオチドは、配列番号103に記載されるヌクレオチド配列を含み、及び前記アーマリング分子をコードする前記ポリヌクレオチドは、配列番号104に記載されるヌクレオチド配列を含む、請求項91～105のいずれか一項に記載の細胞。

10

【請求項107】

前記CARをコードする前記ポリヌクレオチド及び前記アーマリング分子をコードする前記ポリヌクレオチドは、単一のプロモーターの制御下で作動可能に連結される、請求項91～106のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項108】

前記CARをコードする前記ポリヌクレオチド及び前記アーマリング分子をコードする前記ポリヌクレオチドは、IRESによって作動可能に連結される、請求項91～107のいずれか一項に記載の細胞。

20

【請求項109】

前記CARをコードする前記ポリヌクレオチド及び前記アーマリング分子をコードする前記ポリヌクレオチドは、切断可能なペプチドリンカーをコードするヌクレオチド配列によって連結される、請求項91～107のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項110】

前記切断可能なペプチドリンカーは、自己切断ペプチドリンカーである、請求項109に記載の細胞。

【請求項111】

前記切断可能なペプチドリンカーは、T2Aペプチドを含む、請求項109又は110に記載の細胞。

30

【請求項112】

前記切断可能なペプチドリンカーは、配列番号126を含む、請求項109～111のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項113】

ヒトSTEAP2に結合するキメラ抗原受容体(CAR)を含む細胞であって、前記CARは、

a) 配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3；

40

b) 配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号12に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号16に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3；

c) 配列番号21に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号22に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号23に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号24に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号25に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号26に記載されるア

50

ミノ酸配列を含むVH - CDR 3 ;

d) 配列番号31に記載されるアミノ酸配列を含むVL - CDR 1、配列番号32に記載されるアミノ酸配列を含むVL - CDR 2、配列番号33に記載されるアミノ酸配列を含むVL - CDR 3、配列番号34に記載されるアミノ酸配列を含むVH - CDR 1、配列番号35に記載されるアミノ酸配列を含むVH - CDR 2、配列番号36に記載されるアミノ酸配列を含むVH - CDR 3 ; 又は

e) 配列番号41に記載されるアミノ酸配列を含むVL - CDR 1、配列番号42に記載されるアミノ酸配列を含むVL - CDR 2、配列番号43に記載されるアミノ酸配列を含むVL - CDR 3、配列番号44に記載されるアミノ酸配列を含むVH - CDR 1、配列番号45に記載されるアミノ酸配列を含むVH - CDR 2、配列番号46に記載されるアミノ酸配列を含むVH - CDR 3 ; 又は

f) 配列番号91に記載されるアミノ酸配列を含むVL - CDR 1、配列番号92に記載されるアミノ酸配列を含むVL - CDR 2、配列番号93に記載されるアミノ酸配列を含むVL - CDR 3、配列番号94に記載されるアミノ酸配列を含むVH - CDR 1、配列番号95に記載されるアミノ酸配列を含むVH - CDR 2、配列番号96に記載されるアミノ酸配列を含むVH - CDR 3

を含む抗原結合ドメインを含む、細胞。

【請求項114】

アーマリング分子をさらに含む、請求項113に記載の細胞。

【請求項115】

前記CARは、

a) 配列番号7に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL ;

b) 配列番号17に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL ;

c) 配列番号27に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号28に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL ;

d) 配列番号37に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号38に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約8

10

20

30

40

50

5%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV L；

e) 配列番号47に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV H及び配列番号48に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV L；又は

f) 配列番号97に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV H及び配列番号98に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV L

を含む抗原結合ドメインを含む、請求項113又は114に記載の細胞。

【請求項116】

前記CARは、配列番号9のアミノ酸配列を含む抗原結合ドメインを含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項117】

前記CARは、配列番号99のアミノ酸配列を含む抗原結合ドメインを含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項118】

前記CARは、配列番号10のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項119】

前記CARは、配列番号108のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項120】

前記CARは、配列番号109のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項121】

前記CARは、配列番号110のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項122】

前記CARは、配列番号111のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項123】

前記CARは、配列番号112のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項124】

前記CARは、配列番号113のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項125】

前記CARは、配列番号114のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項113～115のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 2 6】

前記 C A R は、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 2 7】

前記 C A R は、配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 2 8】

前記 C A R は、配列番号 1 1 8 のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 2 9】

前記 C A R は、配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の細胞。

10

【請求項 1 3 0】

前記アーマリング分子は、機能阻害 T G F - 受容体 2 型 (T G F R I I D N) を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 3 1】

前記アーマリング分子は、配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の細胞。

20

【請求項 1 3 2】

前記アーマリング分子は、配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 3 3】

配列番号 1 0 6 に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 又は 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 3 4】

配列番号 1 1 7 に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 又は 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の細胞。

30

【請求項 1 3 5】

配列番号 1 2 0 に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 又は 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 3 6】

配列番号 1 2 1 に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 又は 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 3 7】

配列番号 1 2 2 に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 又は 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 3 8】

配列番号 1 2 3 に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 又は 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の細胞。

40

【請求項 1 3 9】

配列番号 1 2 4 に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 又は 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 4 0】

配列番号 1 2 5 に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 又は 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 1 4 1】

ヒト S T E A P 2 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合部分であって、可変重鎖領

50

域 (VH) 及び可変軽鎖領域 (VL) を含み、前記 VH は、VH 相補性決定領域 (CDR) 1、VH - CDR 2、VH - CDR 3 を含み；前記 VL は、VL - CDR 1、VL - CDR 2 及び VL - CDR 3 を含み、

(a) 前記 VL - CDR 1 は、配列番号 1、11、21、31、41 及び 91 から選択されるアミノ酸配列を含み；

(b) 前記 VL - CDR 2 は、配列番号 2、12、22、32、42 及び 92 から選択されるアミノ酸配列を含み；

(c) 前記 VL - CDR 3 は、配列番号 3、13、23、33、43 及び 93 から選択されるアミノ酸配列を含み；

(d) 前記 VH - CDR 1 は、配列番号 4、14、24、34、44 及び 94 から選択されるアミノ酸配列を含み；

(e) 前記 VH - CDR 2 は、配列番号 5、15、25、35、45 及び 95 から選択されるアミノ酸配列を含み；及び

(f) 前記 VH - CDR 3 は、配列番号 6、16、26、36、46 及び 96 から選択されるアミノ酸配列を含む、抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 142】

(a) 前記 VL - CDR 1 は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 2 は、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 3 は、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 1 は、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 2 は、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 VH - CDR 3 は、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(b) 前記 VL - CDR 1 は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 2 は、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 3 は、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 1 は、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 2 は、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 VH - CDR 3 は、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(c) 前記 VL - CDR 1 は、配列番号 21 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 2 は、配列番号 22 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 3 は、配列番号 23 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 1 は、配列番号 24 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 2 は、配列番号 25 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 VH - CDR 3 は、配列番号 26 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(d) 前記 VL - CDR 1 は、配列番号 31 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 2 は、配列番号 32 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 3 は、配列番号 33 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 1 は、配列番号 34 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 2 は、配列番号 35 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 VH - CDR 3 は、配列番号 36 に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(e) 前記 VL - CDR 1 は、配列番号 41 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 2 は、配列番号 42 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 3 は、配列番号 43 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 1 は、配列番号 44 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 2 は、配列番号 45 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 VH - CDR 3 は、配列番号 46 に記載されるアミノ酸配列を含むか；又は

(f) 前記 VL - CDR 1 は、配列番号 91 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 2 は、配列番号 92 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VL - CDR 3 は、配列番号 93 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 1 は、配列番号 94 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 VH - CDR 2 は、配列番号 95 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記 VH - CDR 3 は、配列番号 96 に記載されるアミノ酸配列を

含む、請求項 1 4 1 に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 1 4 3】

前記 V H は、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、4 7、5 7、6 7、7 7、8 7 及び 9 7 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 4 1 又は 1 4 2 に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 1 4 4】

前記 V H は、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、4 7、5 7、6 7、7 7、8 7 及び 9 7 から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 4 1 ~ 1 4 3 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 1 4 5】

前記 V L は、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、4 8、5 8、6 8、7 8、8 8 及び 9 8 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 4 1 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 1 4 6】

前記 V L は、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、4 8、5 8、6 8、7 8、8 8 及び 9 8 から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 4 1 ~ 1 4 5 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 1 4 7】

(a) 前記 V H は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

(b) 前記 V H は、配列番号 1 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 1 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

(c) 前記 V H は、配列番号 2 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び前記 V L は、配列番号 2 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

(d) 前記 V H は、配列番号 3 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少な

10

20

30

40

50

98に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項141~146のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項148】

(a)前記VHは、配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号8に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(b)前記VHは、配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号18に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(c)前記VHは、配列番号27に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号28に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(d)前記VHは、配列番号37に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号38に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(e)前記VHは、配列番号47に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号48に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(f)前記VHは、配列番号57に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号58に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(g)前記VHは、配列番号67に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号68に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(h)前記VHは、配列番号77に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号78に記載されるアミノ酸配列を含むか；

(i)前記VHは、配列番号87に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号88に記載されるアミノ酸配列を含むか；又は

(j)前記VHは、配列番号97に記載されるアミノ酸配列を含み、及び前記VLは、配列番号98に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項141~147のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項149】

請求項1~85のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項86若しくは87に記載のベクター、請求項88~140のいずれか一項に記載の細胞又は請求項141~148のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項150】

疾患又は状態の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、請求項1~85のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項86若しくは87に記載のベクター、請求項88~140のいずれか一項に記載の細胞、請求項141~148のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分又は請求項149に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項151】

前記疾患又は状態は、癌を含む、請求項150に記載の方法。

【請求項152】

癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、請求項1~85のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項86若しくは87に記載のベクター、請求項88~140のいずれか一項に記載の細胞、請求項141~148のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分又は請求項149に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項153】

前記癌は、前立腺癌を含む、請求項151又は152に記載の方法。

【請求項154】

前記前立腺癌は、転移性、再発性又は再燃性である、請求項153に記載の方法。

【請求項 155】

疾患又は状態の治療を、それを必要とする対象において行うことにおける、請求項 1 ~ 85 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 86 若しくは 87 に記載のベクター、請求項 88 ~ 140 のいずれか一項に記載の細胞、請求項 141 ~ 148 のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分又は請求項 149 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 156】

前記疾患又は状態は、癌を含む、請求項 155 に記載の使用。

【請求項 157】

癌の治療を、それを必要とする対象において行うことにおける、請求項 1 ~ 85 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 86 若しくは 87 に記載のベクター、請求項 88 ~ 140 のいずれか一項に記載の細胞、請求項 141 ~ 148 のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分又は請求項 149 に記載の医薬組成物の使用。

10

【請求項 158】

前記癌は、前立腺癌を含む、請求項 156 又は 157 に記載の使用。

【請求項 159】

前記前立腺癌は、転移性、再発性又は再燃性である、請求項 158 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、全体として参照により本明細書に組み込まれる、2021年10月15日に
出願された米国仮特許出願第 63 / 262 , 602 号明細書の優先権の利益を主張する。

【0002】

E F S W E B を介して電子的に提出された配列表の参照

本出願で提出される、電子的に提出された配列表 (C A R T S T E A P 2 - 1 0 0 - W
O - P C T . x m l ; サイズ : 1 4 4 , 4 8 1 バイト ; 及び作成日 : 2 0 2 2 年 1 0 月 1
3 日) は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

免疫療法は、癌を含む様々な種類の疾患に対する対処における強力なツールとして台頭
している。免疫療法は、様々な種類の腫瘍に対処する患者自身の免疫系の力を利用する。

【0004】

キメラ抗原受容体 (C A R) T 細胞療法は、遺伝子操作された T 細胞を用いて癌に対処
する、細胞ベースの免疫療法の特定の形態である。C A R T 細胞療法では、T 細胞を患
者の血液から収集して、抗原結合ドメイン及び T 細胞活性化ドメインの両方を含有する C
A R を発現するようにエクスピボで操作して、より大きい集団に増殖させて患者に投与す
る。C A R T 細胞は、生きた薬物としての機能を果たし、癌細胞に結合してその破壊を
もたらす。成功した場合、C A R T 細胞治療の効果は、臨床的寛解後長く C A R T 細
胞の永続性及び増殖が患者において検出されることによって証明されるように、長期間持
続する傾向がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

いくつかの有望な C A R - 療法が使用のために承認されているが、この療法を使用して
治療され得る適応症の数を増やすために、新規の標的に対して C A R を開発する必要性が
存在したままである。本明細書では、ヒト S T E A P 2 に向けられる新規の C A R 及び癌
、例えば前立腺癌の治療でそれを使用する方法が記載される。

【課題を解決するための手段】

【0006】

20

30

40

50

本開示のいくつかの態様は、キメラ抗原受容体（CAR）をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、CARは、（i）ヒト前立腺の6回膜貫通上皮抗原-2（STEAP2）上のエピトープに結合する抗原結合ドメイン；（ii）膜貫通ドメイン；及び（iii）細胞内ドメインを含む、ポリヌクレオチドを対象とする。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、ヒトSTEAP2の細胞外ループ上のエピトープに結合する。

【0007】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、一本鎖断片可変（scFv）、一本鎖抗体、V_HH、vNAR、ナノボディ（単ドメイン抗体）又はその任意の組み合わせを含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、scFvを含む。

10

【0008】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、可変重鎖領域（VH）及び可変軽鎖領域（VL）を含み、VHは、VH相補性決定領域（CDR）1、VH-CDR2、VH-CDR3を含み；VLは、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含む。

【0009】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号6、16、26、36、46及び96から選択されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号5、15、25、35、45及び95から選択されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号4、14、24、34、44及び94から選択されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号3、13、23、33、43及び93から選択されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号2、12、22、32、42及び92から選択されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号1、11、21、31、41及び91から選択されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1を含む。

20

【0010】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、（a）配列番号1に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；（b）配列番号11に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号12に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号13に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号14に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号15に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号16に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；（c）配列番号21に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号22に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号23に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号24に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号25に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号26に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；（d）配列番号31に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号32に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号33に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号34に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号35に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号36に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；（e）配列番号41に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号42に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号43に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号44に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号45に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号46に記載のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；又は（f）配列番号91に記載のアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号92に記載

30

40

50

載のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む。

【 0 0 1 1 】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 7、17、27、37、47 及び 97 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 7、17、27、37、47 及び 97 から選択されるアミノ酸配列を含む V H を含む。

10

【 0 0 1 2 】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 8、18、28、38、48 及び 98 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 8、18、28、38、48 及び 98 から選択されるアミノ酸配列を含む V L を含む。

20

【 0 0 1 3 】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ; (b) 配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ; (c) 配列番号 27 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 28 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ; (d) 配列番号 37 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 38 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む

30

40

50

Lを含む。

【0020】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号87に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む。

【0021】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号88に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む。

10

【0022】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号97に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む。

【0023】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号98に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0024】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、(a)配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列を含むVL；(b)配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列を含むVL；(c)配列番号27に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号28に記載されるアミノ酸配列を含むVL；(d)配列番号37に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号38に記載されるアミノ酸配列を含むVL；(e)配列番号47に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号48に記載されるアミノ酸配列を含むVL；(f)配列番号57に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号58に記載されるアミノ酸配列を含むVL；(g)配列番号67に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号68に記載されるアミノ酸配列を含むVL；(h)配列番号77に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号78に記載されるアミノ酸配列を含むVL；又は(i)配列番号87に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号88に記載されるアミノ酸配列を含むVL；又は(j)配列番号97に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号98に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む。

30

40

【0025】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号9に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号99に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0026】

50

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、共刺激ドメイン又はその部分を含む。いくつかの態様では、細胞内ドメインは、CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン、CD27共刺激ドメイン、4-1BB共刺激ドメイン、ICOS共刺激ドメイン、OX-40共刺激ドメイン、GITR共刺激ドメイン、CD2共刺激ドメイン、IL-2R共刺激ドメイン、MyD88/CD40a CD28共刺激ドメイン及びその任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、細胞内ドメインは、4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、細胞内ドメインは、CD3zの細胞内ドメイン及びCD28共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、細胞内ドメインは、CD3zの細胞内ドメイン及び4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CD3zの細胞内ドメインは、配列番号131を含み、4-1BB共刺激ドメインは、配列番号130を含む。いくつかの態様では、CD3zの細胞内ドメインを含む細胞内ドメイン及び4-1BB共刺激ドメインは、配列番号130を含む。いくつかの態様では、細胞内ドメインは、CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン及び4-1BB共刺激ドメインを含む。

10

【0027】

いくつかの態様では、CARは、配列番号10に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0028】

いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD4、CD8又はCD28の膜貫通ドメインから選択される膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD28の膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CD28の膜貫通ドメインは、配列番号129を含む。

20

【0029】

いくつかの態様では、CARはさらに、ヒンジ/スペーサドメインを含む。いくつかの態様では、ヒンジ/スペーサドメインは、免疫グロブリンヒンジ/スペーサーを含む。いくつかの態様では、ヒンジ/スペーサドメインは、IgGヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、ヒンジ/スペーサドメインは、IgG1ヒンジドメイン及びIgG2ヒンジドメイン、IgG3ヒンジドメイン又はIgG4ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、ヒンジ/スペーサドメインは、IgG4ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、IgG4ヒンジドメインは、配列番号128を含む。

30

【0030】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドはさらに、アーマリング分子をコードし、アーマリング分子は、細胞の表面上で発現されるとき、腫瘍微小環境における細胞の免疫抑制に対抗する。いくつかの態様では、アーマリング分子は、機能障害TGF-受容体2型(TGFRIIDN)を含む。いくつかの態様では、アーマリング分子は、配列番号105に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、アーマリング分子は、配列番号105に記載されるアミノ酸配列を含む。

40

【0031】

いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号101又は103に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有する。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号101又は103に記載されるヌクレオチド配列を含む。

50

【0032】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドはさらに、アーマリング分子をコードする第2のヌクレオチド配列を含み、第2のヌクレオチド配列は、配列番号104に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有する。いくつかの態様では、第2のヌクレオチドは、配列番号104に記載されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号101に記載されるヌクレオチド配列を含み、第2のヌクレオチド配列は、配列番号104に記載されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号103に記載されるヌクレオチド配列を含み、第2のヌクレオチド配列は、配列番号104に記載されるヌクレオチド配列を含む。

10

【0033】

いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列及び第2のヌクレオチド配列は、第3のヌクレオチド配列によって連結され、第3のヌクレオチド配列は、切断可能なペプチドリンカーをコードする。いくつかの態様では、切断可能なペプチドリンカーは、自己切断ペプチドリンカーである。いくつかの態様では、切断可能なペプチドリンカーは、T2Aペプチドを含む。いくつかの態様では、切断可能なペプチドリンカーは、配列番号126を含む。

20

【0034】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、配列番号107に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、配列番号107に記載されるヌクレオチド配列を含む。

【0035】

本開示のいくつかの態様は、本明細書で開示されるポリヌクレオチドを含むベクター又はベクターのセットを対象とする。いくつかの態様では、ベクターは、ウイルスベクターである。

30

【0036】

本開示のいくつかの態様は、本明細書で開示されるポリヌクレオチド又は本明細書で開示されるベクター若しくはベクターのセットを含む細胞を対象とする。いくつかの態様では、細胞は、免疫細胞である。いくつかの態様では、細胞は、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、制御性T細胞、腫瘍浸潤性リンパ球及びその任意の組み合わせからなる群から選択される。

【0037】

本開示のいくつかの態様は、(i)ヒトSTEAP2に結合するキメラ抗原受容体(CAR)をコードするポリヌクレオチド、及び(ii)アーマリング分子をコードするポリヌクレオチドを含む細胞を対象とする。いくつかの態様では、細胞は、免疫細胞である。いくつかの態様では、細胞は、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、制御性T細胞、腫瘍浸潤性リンパ球及びその任意の組み合わせからなる群から選択される。いくつかの態様では、細胞は、ヒト細胞である。

40

【0038】

いくつかの態様では、CARは、VH及びVLを含む抗原結合ドメインを含み、VHは、VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3を含み、VLは、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含み；(a)VL-CDR1は、配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2は、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR3は、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含み、VH-CDR1

50

【 0 0 4 3 】

いくつかの態様では、V Hは、配列番号 8 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び V Lは、配列番号 8 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【 0 0 4 4 】

いくつかの態様では、V Hは、配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び V Lは、配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【 0 0 4 5 】

いくつかの態様では、(a) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; (b) 配列番号 1 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 1 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; (c) 配列番号 2 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 2 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; (d) 配列番号 3 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 3 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; (e) 配列番号 4 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 4 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; (f) 配列番号 5 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 5 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; (g) 配列番号 6 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 6 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; (h) 配列番号 7 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 7 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; (i) 配列番号 8 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L ; 又は (j) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む細胞が提供される。

【 0 0 4 6 】

いくつかの態様では、アーマリング分子は、機能阻害 T G F - 受容体 2 型 (T G F R I I D N) を含む。いくつかの態様では、アーマリング分子は、配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、アーマリング分子は、配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 4 7 】

いくつかの態様では、C A R をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 1 0 1 又は 1 0 3 に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、C A R をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 1 0 1 又は 1 0 3 に記載されるヌクレオチド配列を含む。

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、アーマリング分子をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 104 に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、アーマリング分子をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 104 に記載されるヌクレオチド配列を含む。

【0049】

いくつかの態様では、CAR をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 101 に記載されるヌクレオチド配列を含み、及びアーマリング分子をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 104 に記載されるヌクレオチド配列を含む。

10

【0050】

いくつかの態様では、CAR をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 103 に記載されるヌクレオチド配列を含み、及びアーマリング分子をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 104 に記載されるヌクレオチド配列を含む。

【0051】

いくつかの態様では、CAR をコードするポリヌクレオチド及びアーマリング分子をコードするポリヌクレオチドは、単一のプロモーターの制御下で作動可能に連結される。いくつかの態様では、CAR をコードするポリヌクレオチド及びアーマリング分子をコードするポリヌクレオチドは、IRES によって作動可能に連結される。いくつかの態様では、CAR をコードするポリヌクレオチド及びアーマリング分子をコードするポリヌクレオチドは、切断可能なペプチドリンカーをコードするヌクレオチド配列によって連結される。いくつかの態様では、切断可能なペプチドリンカーは、自己切断ペプチドリンカーである。いくつかの態様では、切断可能なペプチドリンカーは、T2A ペプチドを含む。いくつかの態様では、切断可能なペプチドリンカーは、配列番号 126 を含む。

20

【0052】

本開示のいくつかの態様は、可変重鎖領域 (VH) 及び可変軽鎖領域 (VL) を含む、ヒト STEAP2 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合部分を対象とし、VH は、VH 相補性決定領域 (CDR) 1、VH-CDR2、VH-CDR3 を含み；VL は、VL-CDR1、VL-CDR2 及び VL-CDR3 を含み、(i) VL-CDR1 は、配列番号 1、11、21、31、41 及び 91 から選択されるアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2 は、配列番号 2、12、22、32、42 及び 92 から選択されるアミノ酸配列を含み；(iii) VL-CDR3 は、配列番号 3、13、23、33、43 及び 93 から選択されるアミノ酸配列を含み；(iv) VH-CDR1 は、配列番号 4、14、24、34、44 及び 94 から選択されるアミノ酸配列を含み；(v) VH-CDR2 は、配列番号 5、15、25、35、45 及び 95 から選択されるアミノ酸配列を含み；及び (vi) VH-CDR3 は、配列番号 6、16、26、36、46 及び 96 から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

【0053】

いくつかの態様では、(a) VL-CDR1 は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2 は、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR3 は、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、VH-CDR1 は、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、VH-CDR2 は、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び VH-CDR3 は、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(b) VL-CDR1 は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2 は、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR3 は、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含み、VH-CDR1 は、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含み、VH-CDR2 は、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び VH-CDR3 は、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(c) VL-CDR1 は、配列番号 21 に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2 は、配列番号 22 に記

40

50

載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 3 は、配列番号 2 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 1 は、配列番号 2 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 2 は、配列番号 2 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V H - C D R 3 は、配列番号 2 6 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(d) V L - C D R 1 は、配列番号 3 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 2 は、配列番号 3 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 3 は、配列番号 3 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 1 は、配列番号 3 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 2 は、配列番号 3 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V H - C D R 3 は、配列番号 3 6 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(e) V L - C D R 1 は、配列番号 4 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 2 は、配列番号 4 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 3 は、配列番号 4 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 1 は、配列番号 4 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 2 は、配列番号 4 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V H - C D R 3 は、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列を含むか；又は(f) V L - C D R 1 は、配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 2 は、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 3 は、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 1 は、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 2 は、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V H - C D R 3 は、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む。

10

【 0 0 5 4 】

いくつかの態様では、V H は、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、4 7、5 7、6 7、7 7、8 7 及び 9 7 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、V H は、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、4 7、5 7、6 7、7 7、8 7 及び 9 7 から選択されるアミノ酸配列を含む。

20

【 0 0 5 5 】

いくつかの態様では、V L は、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、4 8、5 8、6 8、7 8、8 8 及び 9 8 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、V L は、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、4 8、5 8、6 8、7 8、8 8 及び 9 8 から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

【 0 0 5 6 】

いくつかの態様では、(a) V H は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 8 と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか；(b) V H は、配列番号 1 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 1 8 と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか；(c) V H は、配列番号 2 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも

40

50

とも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 98 と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0057】

いくつかの態様では、(a) V H は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(b) V H は、配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(c) V H は、配列番号 27 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 28 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(d) V H は、配列番号 37 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 38 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(e) V H は、配列番号 47 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 48 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(f) V H は、配列番号 57 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 58 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(g) V H は、配列番号 67 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 68 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(h) V H は、配列番号 77 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 78 に記載されるアミノ酸配列を含むか；(i) V H は、配列番号 87 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 88 に記載されるアミノ酸配列を含むか；又は (j) V H は、配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び V L は、配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列を含む。

10

20

【0058】

本開示のいくつかの態様は、本明細書で開示されるポリヌクレオチド、本明細書で開示されるベクター、本明細書で開示される細胞又は本明細書で開示される抗体若しくは抗原結合部分及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象とする。

【0059】

本開示のいくつかの態様は、疾患又は状態の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、本明細書で開示されるポリヌクレオチド、本明細書で開示されるベクター、本明細書で開示される細胞、本明細書で開示される抗体若しくは抗原結合部分又は本明細書で開示される医薬組成物を投与することを含む方法を対象とする。いくつかの態様では、疾患又は状態は、癌を含む。

30

【0060】

本開示のいくつかの態様は、癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に本明細書で開示されるポリヌクレオチド、本明細書で開示されるベクター、本明細書で開示される細胞、本明細書で開示される抗体若しくは抗原結合部分又は本明細書で開示される医薬組成物を投与することを含む方法を対象とする。いくつかの態様では、癌は、前立腺癌を含む。いくつかの態様では、前立腺癌は、転移性、再発性又は再燃性である。

【0061】

本開示のいくつかの態様は、疾患又は状態の治療を、それを必要とする対象において行うことにおける、本明細書で開示されるポリヌクレオチド、本明細書で開示されるベクター、本明細書で開示される細胞、本明細書で開示される抗体若しくは抗原結合部分又は本明細書で開示される医薬組成物の使用を対象とする。いくつかの態様では、疾患又は状態は、癌を含む。

40

【0062】

本開示のいくつかの態様は、癌の治療を、それを必要とする対象において行うことにおける、本明細書で開示されるポリヌクレオチド、本明細書で開示されるベクター、本明細書で開示される細胞、本明細書で開示される抗体若しくは抗原結合部分又は本明細書で開示される医薬組成物の使用を対象とする。いくつかの態様では、癌は、前立腺癌を含む。

50

いくつかの態様では、前立腺癌は、転移性、再発性又は再燃性である。

【図面の簡単な説明】

【0063】

【図1】[図1A-1H]ゲノムのHuman Protein Atlasデータベースによる様々な腫瘍型にわたるSTEAP2発現及び局在化(図1A)、cDNAアレイ遺伝子発現プロファイリング(図1B)及び特定用途向けのポリクローナル抗体による免疫組織化学(IHC)による細胞表面タンパク質発現(図1C)を示す。原発性前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)及び前立腺リンパ節転移並びにSTEAP2膜発現のための前立腺癌骨転移の脱灰された正面向きの切片を含有する組織マイクロアレイに対するIHC(図1D)、CRPC(図1E)及び骨転移(図1F)におけるSTEAP2の

10

対応する画像。正常なヒト組織マイクロアレイにおけるSTEAP2 IHC及びin-situハイブリダイゼーション(ISH)及びスコア化基準の概要(図1G)。正常な前立腺組織におけるSTEAP2 IHC染色の例(図1H)。
 【図2】[図2A-2F]図2Aは、40A3 scFv-FcがヒトSTEAPファミリーメンバー(STEAP1、2、3及び4)及びマウスSTEAP2に対する結合に関して試験されたことを示す。40A3 scFv-Fc親和性は、Graph Pad Prismにおけるシグモイド曲線の用量反応に対するEC50値から計算され、モル濃度に変換された。図2B~2Fは、抗原陽性細胞株: Ad293 STEAP3-2(図2F)、Ad293 STEAP3-2マウス(図2E)及びLNCA P(図2C)細胞並びに抗原陰性細胞株: Ad293(図2D)及びLNCA P STEAP2 CRISPR(図2B)に対する結合に関して選別された複数のscFv-Fc及び全長IgG1抗体の結果を示す。LNCA P細胞株「LNCA P STEAP2 CRISPR」におけるSTEAP2発現は、CRISPRノックアウトを介して除去されており、STEAP3-2細胞は、STEAP3の細胞表面局在化を利用し、さらにSTEAP2に対する免疫応答を誘発するためのSTEAP3タンパク質の骨格上に移植されたSTEAP2細胞外ループを有するキメラ細胞株である。図2B~2Fは、40A3 scFv-Fc、40A3 IgG1及び14N scFv、陽性対照としてのSTEAP2のための既知の結合体並びに陰性対照としての非結合IgG1に関する結合曲線を示す。抗ヒトFc二次抗体にコンジュゲートされたAlexa fluor 647は、フローサイトメトリーによる細胞に結合するscFv-Fc又はIgG1の検出のために使用された。

20

30

【図3】[図3A-3E]図3Aは、アーマリング戦略を含むCAR設計を示す。図3B~3Dは、10日目の形質導入されていない細胞集団(図3B)、40A3Bz(図3C)及び40A3Bz dnTGFRII(図3D)形質導入細胞集団を示す。図3Eは、40A3Bz及び40A3Bz dnTGFRII CAR-T細胞における天然TGFRIIの下流の急性のシグナル伝達の指標としてのpSMAD2/3及び総SMAD2/3のウエスタンブロットを示す。40A3Bz CAR又は形質導入されていない細胞単独と比較したdnTGFRII(40A3Bz)CAR-T細胞におけるTGF媒介性シグナル伝達の著しい抑止が確認された(図3E)。

【図4】[図4A-4P]図4Aは、形質転換後の口バスタなCAR-Tの増殖を示す。図4B~4Eは、CD8+CAR-T細胞が無感作/幹細胞様表現型を維持することを示す。図4F~4Kは、CD45RO/CD62L/CD70/CD27を含む表現型表面マーカーに関して染色され、フローサイトメトリー及びFlowJoを使用して分析された同じドナー細胞由来の40A3Bz STEAP2 CAR-T細胞及び40A3Bz dnTGFRII STEAP2 CAR-T細胞を示す。キー=無感作(CD45RO-CD62L+)、中央メモリー(CD45RO+CD62L+)、エフェクターメモリー(CD45RO+CD62L-)及びエフェクター(CD45RO-CD62L-)。CAR=キメラ抗原受容体; dnTGFRII=機能阻害トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体II; FACS=蛍光標識細胞分取; STEAP2=前立腺の6回膜貫通上皮抗原2; TGF=トランスフォーミング増殖因子ベータ。図4L~4Nは、40A3Bz CAR-T及び40A3Bz dnTGFRII CAR-T細胞が混合さ

40

50

れたCD4 : CD8比を呈することを示す。図4Oは、dnTGFRIIアーミングが、C4-2腫瘍細胞死滅によって実証されるとおり、TGFの存在下でCAR-T活性を有効にすることを示す。図4Pは、Bangのビーズ少量簡易細胞キットを使用する抗体結合能に関する抗STEAP2抗体-alex fluor 647コンジュゲートによるFACS及びSTEAP2細胞表面IHCの評価により特性を明らかにされた様々な腫瘍細胞株を示す(図4P、左パネル)。腫瘍細胞株は、1:1のE:T比で40A3Bz dnTGFRII CAR-T細胞と共培養され、CAR-T細胞から放出されたIFNのレベルに関して24時間目に培地が分析された。40A3Bz dnTGFRII CAR-Tは、C4-2、LNCAP、VCAP、22RV1腫瘍細胞株との共培養における大幅なIFN放出を誘導した(図4P、右パネル)。

10

【図5】[図5A-5K]図5A~5B及び5D~5Eは、IHC(図5A及び5D)及びISH(図5B及び5E)によって決定されるとおり、LNCAP STEAP2 CRISPR(図5D~5E)及びLNCAP(図5A~5B)細胞集団におけるSTEAP2発現を示す。40A3Bz dnTGFRII CAR-T及び40A3Bz dnTGFRII STEAP2 CAR-T細胞は、抗原陽性細胞株(「Ad293 STEAP3-2」及び「LNCAP」)及び抗原陰性細胞株(「Ad293」細胞及び「LNCAP STEAP2 CRISPR」細胞)と共培養された。ヒトT細胞培地(5%ヒトAB熱不活性化血清及び300U/mL IL-2が補充されたAIM-V培地)中で10日間増殖された機能障害40A3Bz TGFRII STEAP2 CAR-T細胞は、LNCAP STEAP2 CRISPR(図5F)及びAd293細胞(図5H)と対照的にLNCAP(図5C)及びAd293 STEAP3-2(図5G)に関して示されるとおり、アーミングされていないSTEAP2 CAR-T細胞と同様の様式で抗原陽性標的細胞を死滅させることが示された。標的細胞の死滅は、xCELLIGENCEインピーダンスアッセイを使用して100時間にわたって測定された。図5I~5Kは、MSD ECLアッセイを使用して測定されるCAR-T細胞及びサイトカイン(IFN、TNF及びIL-2)の添加の24時間後に取得された同じ共培養実験からの上清を示す: TNF(図5I)、IFN(図5J)、IL-2(図5K)。

20

【図6】試験されたSTEAP2 CAR-Tコンストラクトが、共培養の24時間後にIFN分泌を介して評価されるとおり、最小限のオンターゲット、オフターゲット活性を実証することを示す。

30

【図7】[図7A-7R]図7A~7Cは、アーミングされていないSTEAP2 CAR-T細胞が、前立腺癌細胞株で移植されたNSGマウスへの尾静脈注射を介して3つの用量レベル(3/7/21x10⁶細胞)で投与されたインビボでの結果を示す。腫瘍は、側腹部にCultrex BME中において1:1で移植された。腫瘍体積(図7A)は、STEAP2高発現細胞株C4-2を担持するマウスにおいて移植後に35日間測定された。マウスは、腫瘍が175mm³に到達したときに無作為化され、T細胞が投与された。マウスの体重(図7B)は、C4-2細胞株による移植後の28日目まで測定された。図7Cは、C4-2モデルにおいてIHCによって決定されるとおりのSTEAP2発現を示す。図7D~7Fは、中等度のSTEAP2発現を有する細胞株22RV1を担持するマウスにおいて移植後53日間測定された腫瘍体積(図7D)を示す。マウスは、腫瘍が175mm³に到達したときに無作為化され、T細胞が投与された。マウスの体重(図7E)は、22RV1細胞株による移植後の50日目まで測定された。図7Fは、22RV1異種移植モデルにおいてIHCによって決定されるとおりのSTEAP2発現を示す。図7Gは、22RV1担腫瘍マウスがCAR-T細胞による投与後4、7、14及び21日後に採血された結果を示す。血清試料は、インビボでの経時的なサイトカイン産生を評価するための電気化学発光(ECL)アッセイを使用して分析された。図7Hは、40A3Bzマウス体内分布のGenevestigator分析を示す。図7I~7Kは、ISHを介して評価されるとおりの注入の10日後のSTEAP2発現を示し、用量依存的な病巣の浸潤を有し、損傷の徴候を有しない。図7L~7Mは、心臓の基部の神

40

50

経へのCD3 + CAR - T浸潤の証拠を示さない（注入後の10日目の採取時の 2.1×10^6 細胞用量）。図7N ~ 7Oは、末梢皮下神経へのCD3 + CAR - T浸潤の証拠を示さない（注入後の10日目の採取時の 2.1×10^6 細胞用量）。図7P ~ 7Rは、40A3 CAR - T細胞が 8×10^6 の濃度で投与され、注入後の14日目の採取時に評価された後の皮下腫瘍試料分析を示す。高密度CAR - T浸潤物内に捕捉された2つの小さい無傷の末梢神経及び浸潤されていない末梢神経が見られる（図7P、矢印）。最小 ~ 軽度のSTEAP2染色を有するいくつかの小さい血管も存在する（図7R、矢印）。非常に高密度のCD3 + CAR - T浸潤物にもかかわらず、神経は、無傷であり、冒されているように見えない（図7Q）。

【図8】 [図8A - 8I] STEAP2でアーマリングされたCAR - T細胞が、細胞溶解及びIFN - 産生に関するものを含む、優れた持続及び分化プロファイルを実証していることを示す。図8Aは、5ラウンドの連続的な死滅の模式図を示す。図8Bは、40A3Bz dnTGF RIIでアーマリングされたCAR - T細胞、40A3BzでアーマリングされていないCAR - T細胞及び対照T細胞による治療後のT細胞の表現型を示す。図8Cは、40A3Bz dnTGF RIIでアーマリングされたCAR - T細胞、40A3BzでアーマリングされていないCAR - T細胞及び対照T細胞の細胞溶解活性を示す。図8Dは、40A3Bz dnTGF RIIでアーマリングされたCAR - T細胞、40A3BzでアーマリングされていないCAR - T細胞及び対照T細胞のサイトカイン放出を示す。図8Eは、腫瘍体積を示し、図8Fは、40A3Bz dnTGF RIIでアーマリングされたCAR - T、40A3BzでアーマリングされていないCAR - T及び対照T細胞で治療されたマウスの体重を示す。図8Gは、マウス当たり 2.5×10^6 個の40A3Bz dnTGF RIIでアーマリングされたCAR - T細胞、40A3BzでアーマリングされていないCAR - T細胞及び対照T細胞で治療されたマウスにおけるサイトカイン放出を示す。図8Hは、腫瘍細胞を発現するC4 - 2ルシフェラーゼを移植され、且つ形質導入されていないT細胞、40A3Bz dnTGF RIIでアーマリングされたCAR - T細胞又は40A3BzでアーマリングされていないCAR - T細胞で治療されたマウスにおける蛍光シグナルを示す。図8Iは、C4 - 2細胞を発現するルシフェラーゼによる移植後の22日目までに測定されたマウスの体重を示す。

【図9】 [図9A - 9F] 増強されたCAR - Tの生産が抗腫瘍活性を増大させることを示す。図9Aは、SMARTプロセスに従って生産され、且つ同じドナー由来の形質導入されていないT細胞（UT）と比較して4日目の増殖時に表現型を決定された40A3Bz dnTGF RII CAR - T細胞を示す。図9Bは、4種の濃度（0.3、1、3、 6×10^6 個のCAR陽性細胞）で投与された40A3Bz dnTGF RII SMART CAR - T細胞で治療されたNSG MHCクラス1クラス2ノックアウトマウスへのTGF を過剰発現している22Rv1腫瘍細胞の移植の50日後まで測定された腫瘍体積（上部）及び体重（下部）を示す。図9Cは、CTG - 3610前立腺癌細胞の凍結されたストック由来のPDX断片が移植され、腫瘍体積が $125 \sim 250 \text{ mm}^3$ の範囲にあるときに無作為化され、且つ 5×10^6 個のUT SMART対照と比較して 0.5×10^6 又は 5×10^6 個の40A3Bz dnTGF RII SMART CAR - T細胞でBの場合のように投与されたNSGクラス1クラス2ノックアウトマウスの腫瘍体積（上部）及び体重（下部）を示す。CTG - 3610腫瘍細胞の膜STEAP2及びTGF に関するIHC強度及び割合スコアが表示される。図9Dは、CTG - 2440前立腺癌細胞の凍結されたストック由来のPDX断片が移植され、腫瘍体積が $125 \sim 250 \text{ mm}^3$ の範囲にあるときに無作為化され、且つ 5×10^6 個のUT SMART対照と比較して 0.5×10^6 又は 5×10^6 個の40A3Bz dnTGF RII SMART CAR - T細胞でBの場合のように投与されたNSGクラス1クラス2ノックアウトマウスの腫瘍体積（上部）及び体重（下部）を示す。CTG - 2440細胞の膜STEAP2及びTGF に関するIHC強度及び割合スコアが表示される。図9Eは、Lucap 147前立腺癌細胞の凍結されたストック由来のPDX断片が移植され、腫瘍体積が $125 \sim 250 \text{ mm}$

10

20

30

40

50

m^3 の範囲にあるときに無作為化され、且つ 5×10^6 個の UT SMART 対照と比較して 0.5×10^6 又は 5×10^6 個の 40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T 細胞で B の場合のように投与された NSG クラス 1 クラス 2 ノックアウトマウスの腫瘍体積 (上部) 及び体重 (下部) を示す。Lucap 147 細胞の膜 STEAP2 及び TGF に関する IHC 強度及び割合スコアが表示される。図 9F は、Lucap 73 前立腺癌細胞の凍結されたストック由来の PDX 断片が移植され、腫瘍体積が $125 \sim 250 \text{ mm}^3$ の範囲にあるときに無作為化され、且つ 5×10^6 個の UT SMART 対照と比較して 0.5×10^6 又は 5×10^6 個の 40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T 細胞で B の場合のように投与された NSG クラス 1 クラス 2 ノックアウトマウスの腫瘍体積 (上部) 及び体重 (下部) を示す。Lucap 73 細胞の膜 STEAP2 及び TGF に関する IHC 強度及び割合スコアが表示される。

【図 10】 [図 10A - 10D] 図 10A は、ブロッキング抗 STEAP2 抗体 (0.2 、 2 、 20 又は $200 \mu\text{g/ml}$) の存在下での LNCAP 腫瘍細胞及び $0.3:1$ の E:T 比での 40A3Bz dnTGF RII CAR-T 細胞又は形質導入されていない T 細胞の共培養物の腫瘍細胞株増殖を示す。図 10B は、ブロッキング抗 STEAP2 抗体又はアイソタイプブロッキング抗体 (0.2 、 2 、 20 又は $200 \mu\text{g/ml}$) の存在下での LNCAP 腫瘍細胞及び $0.3:1$ 若しくは $1:1$ の E:T 比での 40A3Bz dnTGF RII CAR-T 細胞又は形質導入されていない T 細胞の共培養物の上清における MSD ECL アッセイによって決定される IFN レベルを示す。図 10C は、ブロッキング抗 STEAP2 抗体 (0.2 、 2 、 20 又は $200 \mu\text{g/ml}$) の存在下での LNCAP STEAP2 CRISPR 腫瘍細胞及び $0.3:1$ の E:T 比での 40A3Bz dnTGF RII CAR-T 細胞又は形質導入されていない T 細胞の共培養物の腫瘍細胞株増殖を示す。図 10D は、ブロッキング抗 STEAP2 抗体又はアイソタイプブロッキング抗体 (0.2 、 2 、 20 又は $200 \mu\text{g/ml}$) の存在下での LNCAP STEAP2 CRISPR 腫瘍細胞及び $0.3:1$ 若しくは $1:1$ の E:T 比での 40A3Bz dnTGF RII CAR-T 細胞又は形質導入されていない T 細胞の共培養物の上清における MSD ECL アッセイによって決定される IFN レベルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0064】

本開示は、ヒト前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原 - 2 (STEAP2) 上のエピトープに特異的に結合する抗原結合部分に関する。本開示のいくつかの態様は、キメラ抗原受容体 (CAR) をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、CAR は、ヒト STEAP2 上のエピトープに結合する抗原結合ドメインを含む、ポリヌクレオチドを対象とする。本開示のいくつかの態様は、ポリヌクレオチドを含む宿主細胞を対象とする。本開示の他の態様は、ヒト STEAP2 上のエピトープに特異的に結合する抗体又はその抗原結合部分を対象とする。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、ヒト STEAP2 の細胞外ループ上のエピトープに結合する。本開示のさらなる態様は、治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、ポリヌクレオチド、細胞及び / 又は抗体若しくはその抗原結合部分を対象に投与することを含む方法を対象とする。いくつかの態様では、対象は、前立腺癌又は前立腺癌に由来する腫瘍に苦しめられている。

【0065】

I. 用語

本説明がより容易に理解され得るように、特定の用語が最初に定義される。追加の定義については、詳細な説明全体を通して記載する。

【0066】

用語「1つの (a)」又は「1つの (an)」実体は、その実体の 1 つ以上を指すことに留意すべきであり; 例えば、「ヌクレオチド配列」は、1 つ以上のヌクレオチド配列を表すと理解される。そのため、用語「1つの (a)」(又は「1つの (an)」)、「1 つ以上」及び「少なくとも 1 つ」は、本明細書において互換的に使用され得る。

【0067】

さらに、本明細書で使用される「及び/又は」は、他の特徴又は構成要素の有無にかかわらず、2つの特定の特徴又は構成要素のそれぞれの特定の開示であるとみなされるべきである。したがって、本明細書において、「A及び/又はB」などの語句で使用される「及び/又は」という用語は、「A及びB」、「A又はB」、「A」（単独）並びに「B」（単独）を含むことが意図されている。同様に、「及び/又は」という用語は、「A、B及び/又はC」のような表現で使用される場合、以下の態様：A、B及びC；A、B又はC；A又はC；A又はB；B又はC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独）；B（単独）；並びにC（単独）の各々を包含するものとする。

【0068】

態様が「含む」という用語を用いて本明細書に記載される場合には常に、「～からなる」及び/又は「～から本質的になる」という用語で記載される別の類似の態様も提供されることを理解されたい。本明細書で使用する場合、用語「含む（comprise）」及び「包含する（include）」並びにこれらの変形（例えば、「含む（comprises）」、「含んでいる」、「包含する（includes）」及び「包含している」）は、記載された構成要素、特徴、要素若しくは工程又は構成要素群、特徴群、要素群若しくは工程群を含むが、任意の他の構成要素、特徴、要素若しくは工程又は構成要素群、特徴群、要素群若しくは工程群を除外しないことを示すと理解されるであろう。用語「～を含む」、「～から本質的になる」及び「～からなる」のいずれも、それらの通常の意味を保持しながら、他の2つの用語のいずれかと置き換えられ得る。

【0069】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示に係る当業者が一般に理解しているものと同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei - Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 及びOxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、本開示で使用される用語の多くの一般辞書を当業者に提供する。

【0070】

単位、接頭辞及び記号は、これらの国際単位系（SI）で認められている形態で表記される。数値範囲には、この範囲を画定する数字が含まれる。別段の指示がない限り、ヌクレオチド配列は、5'から3'方向に左から右に書かれる。アミノ酸配列は、アミノからカルボキシ方向に左から右に書かれる。本明細書中で提供される見出しは、全体として本明細書を参照することによって得ることのできる本開示の様々な態様を限定するものではない。したがって、直下に定義される用語は、本明細書全体を参照することによってより詳細に定義される。

【0071】

「約」という用語は、本明細書では、およそ、ほぼ、周囲の又はその領域内を意味するために使用される。「約」という用語が数値範囲と組み合わせて使用される場合、「約」は、示される数値の上下に境界を拡大することにより、この範囲を変更する。一般に、「約」という用語は、示された値の上下の数値を、例えば10パーセント上下（より高いか又はより低い）の変動によって変更し得る。

【0072】

「抗体」という用語は、いくつかの態様では、ジスルフィド結合により相互接続されている少なくとも2つの重（H）鎖及び2つの軽（L）鎖を含むタンパク質を指す。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではVHと省略される）及び重鎖定常領域（本明細書ではCHと省略される）で構成される。一部の抗体、例えば、天然に存在するIgG抗体におい

10

20

30

40

50

て、重鎖定常領域は、ヒンジ及び3つのドメイン、C H 1、C H 2及びC H 3で構成される。一部の抗体、例えば、天然に存在するI g G抗体において、各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではV Lと省略される）及び軽鎖定常領域で構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン（本明細書ではC Lと省略される）で構成される。V H及びV L領域は、フレームワーク領域（F R）と称されるより保存された領域が挿入された、相補性決定領域（C D R）と称される超可変性領域にさらに細分され得る。それぞれのV H及びV Lは、3つのC D R及び4つのF Rで構成されており、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端に配置されている：F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3及びF R 4。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典的補体系の第10の成分（C 1 q）を含む宿主組織又は要素に対する免疫グロブリンの結合を媒介し得る。重鎖は、C末端リジンを有しても又は有しなくてもよい。本明細書において別段の指定がない限り、可変領域中のアミノ酸は、K a b a t付番システムを使用して付番され、定常領域中のアミノ酸は、E Uシステムを使用して付番される。

【0073】

免疫グロブリンは、I g A、分泌型I g A、I g G及びI g Mを含むがこれらに限定されない一般的に知られているアイソタイプのいずれかに由来し得る。I g Gアイソタイプは、特定の種においてサブクラスに分割される：ヒトにおけるI g G 1、I g G 2、I g G 3及びI g G 4並びにマウスにおけるI g G 1、I g G 2 a、I g G 2 b及びI g G 3。いくつかの態様では、本明細書に記載される抗体は、I g G 1サブタイプのものである。免疫グロブリン、例えば、I g G 1は、いくつかのアロタイプで存在し、最大でも少数のアミノ酸において互いに異なる。「抗体」は、一例として、天然に存在する抗体及び天然に存在しない抗体の両方；モノクローナル及びポリクローナル抗体；キメラ及びヒト化抗体；ヒト及び非ヒト抗体並びに完全に合成的な抗体を含む。

【0074】

抗体の「抗原結合部分」という用語は、本明細書で使用する場合、抗原（例えば、ヒトS T E A P 2）に特異的に結合する能力を保持する抗体の1つ以上の断片を指す。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片によって果たされ得る。抗体、例えば、本明細書に記載される抗S T E A P 2抗体の「抗原結合部分」という用語に包含される結合性断片の例は、(i) F a b断片（パピイン切断からの断片）又はV_L、V_H、L C及びC H 1ドメインからなる同様の一価断片；(i i) F (a b ') 2断片（ペプシン切断からの断片）又はヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つのF a b断片を含む同様の二価断片；(i i i) V_H及びC H 1ドメインからなるF d断片；(i v) 抗体の単一アームのV_L及びV_HドメインからなるF v断片；(v) V_Hドメインからなるd A b断片（W a r d e t a l . , (1 9 8 9) N a t u r e 3 4 1 : 5 4 4 - 5 4 6）；(v i) 単離された相補性決定領域（C D R）及び(v i i) 合成リンカーによって任意選択により結合され得る2つ以上の単離されたC D Rの組み合わせを含む。さらに、F v断片の2つのドメインであるV_L及びV_Hは、別々の遺伝子によりコードされるが、それらは、組換え法を使用して、単一のタンパク質鎖として作製することを可能とする合成リンカーにより結合することができ、V_L及びV_H領域は対になって、一価分子（一本鎖F v（s c F v）として知られる；例えば、B i r d e t a l . (1 9 8 8) S c i e n c e 2 4 2 : 4 2 3 - 4 2 6；及びH u s t o n e t a l . (1 9 8 8) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 8 5 : 5 8 7 9 - 5 8 8 3を参照されたい）を形成する。そのような一本鎖抗体は、抗体の「抗原結合部分」という用語に包含されることも意図される。これらの抗体断片は、当業者に知られている従来の技術を使用して得られ、断片は、無傷の抗体と同じ様式で、効用について選別される。抗原結合部分は、組換えD N A技術又は無傷の免疫グロブリンの酵素的又は化学的切断により産生され得る。

【0075】

用語「キメラ抗原受容体」又は「C A R」は、本明細書で使用する場合、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む操作された抗原結合ポリペ

10

20

30

40

50

ブチドを指す。細胞、例えば、免疫細胞の表面上でのCARの発現により、細胞が特定の抗原を標的化し、結合することが可能になる。いくつかの態様では、CARは、免疫細胞、例えば、T細胞によって発現される。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、一本鎖断片可変(scFv)、一本鎖抗体、VHH、vNAR、ナノボディ(単ドメイン抗体)又はその任意の組み合わせを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD4、CD8 又はCD28の膜貫通ドメインから選択される膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、細胞内ドメインは、共刺激ドメイン又はその部分を含む。いくつかの態様では、細胞内ドメインは、CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン、CD27共刺激ドメイン、4-1BB共刺激ドメイン、ICOS共刺激ドメイン、OX-40共刺激ドメイン、GITR共刺激ドメイン、CD2共刺激ドメイン、IL-2R 共刺激ドメイン、MyD88/CD40a CD28共刺激ドメイン及びその任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激ドメインを含む。CARはさらに、「ヒンジ」又は「スペーサー」ドメインを含み得る。ヒンジ/スペーサードメインの非限定的な例としては、IgG1ヒンジドメイン及びIgG2ヒンジドメイン、IgG3ヒンジドメイン又はIgG4ヒンジドメインなどの免疫グロブリンヒンジ/スペーサードメインが挙げられる。

10

【0076】

本明細書で使用する場合、用語「アーマリング」は、免疫抑制に対抗することができる1つ以上の「アーマリング分子」をさらに発現するためのCAR発現細胞(例えば、CAR-T細胞)の分子操作を指す。例えば、調査者らは最近、PD-1遮断一本鎖可変断片(scFv)を分泌するCAR-T細胞の修飾を報告し、これは、PD-L1+の血液学的腫瘍及び固形腫瘍のマウスモデルにおいて、CAR-T細胞の抗腫瘍活性を改善した(Rafiq, S., Yeku, O., Jackson, H. et al. Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy in vivo. Nat Biotechnol 36, 847-856 (2018))。他の研究は、機能阻害TGF-受容体2型(TGFRIIDN)アーマリング分子によりT細胞をアーマリングして、T細胞上のTGF-の抑制性作用を中和する有効性を実証した(Bollard et al., Tumor-Specific T-Cells Engineered to Overcome Tumor Immune Evasion Induce Clinical Responses in Patients With Relapsed Hodgkin Lymphoma, J Clin Oncol 36(11):1128-1139 (2018))。現在、少なくとも1つの臨床研究が、去勢抵抗性前立腺癌を治療するためのTGFRIIDNアーマリング分子により抗PSMA-CAR-T細胞をアーマリングする有効性を研究している(NCT03089203)。

20

30

【0077】

本明細書で使用する場合、用語「親和性」は、抗原又は標的(エピトープなど)のその同族結合ドメイン(パラトープなど)への結合の強度の尺度を指す。本明細書で使用する場合、用語「アビディティ」は、エピトープ及びパラトープの集団(すなわち抗原及び抗原結合ドメイン)間の複合体の全体的な安定性を指す。

40

【0078】

用語「エピトープ」は、キメラ抗原受容体、免疫グロブリン又は抗体が、例えば、それを同定するために使用される特定の方法によって定義されるとおりの特異的に結合する抗原(例えば、STEAP2)上の部位を指す。エピトープは、連続するアミノ酸(一般に線状エピトープ)又はタンパク質の三次元フォールディングによって並置される連続していないアミノ酸(一般に立体構造エピトープ)の両方から形成され得る。連続するアミノ酸から形成されるエピトープは、変性溶媒への暴露に際して常にではないが典型的に保持される一方で、三次元フォールディングによって形成されるエピトープは、変性溶媒による処理に際して典型的に失われる。エピトープは通常、固有の空間的立体構造中に少なく

50

とも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15個のアミノ酸を含む。

【0079】

2つ以上の抗原結合部分に関して用語「同じエピトープに結合する」は、抗原結合部分が、アミノ酸残基の同じ区分に結合することを意味する。「標的への結合に関して別の抗体と競合する」抗原結合部分は、標的への他の抗体の結合を阻害する（部分的に又は完全に）抗原結合部分を指す。

【0080】

本明細書で使用する場合、用語「特異的な結合」、「選択的な結合」、「選択的に結合する」及び「特異的に結合する」は、既定の抗原上のエピトープに結合する抗原結合部分（例えば、CAR又は抗体）を指す。通常、抗原結合部分（例えば、CAR又は抗体）は、(i)例えば、分析物としての既定の抗原、例えばヒトSTEAP2及びリガンドとしての抗体を使用するBIACORE（登録商標）2000機器における表面プラズモン共鳴（SPR）技術又は抗原陽性細胞への抗体の結合のスクッチャード分析によって決定されるとき、およそ 10^{-8} M未満、 10^{-9} M未満若しくは 10^{-10} M未満又はそれ以下など、およそ 10^{-7} M未満の平衡解離定数（ K_D ）で結合し、且つ(ii)既定の抗原又は密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例えば、BSA、カゼイン）に結合するための親和性より少なくとも2倍大きい親和性で既定の抗原に結合する。したがって、「ヒトSTEAP2に特異的に結合する」抗原結合部分（例えば、CAR又は抗体）は、およそ 10^{-8} M未満、 10^{-9} M未満若しくは 10^{-10} M未満又はそれ以下など、 10^{-7} M以下の K_D でヒトSTEAP2に結合する抗原結合部分（例えば、CAR又は抗体）を指す。

10

20

【0081】

「ポリペプチド」は、少なくとも2つの連続的に連結されたアミノ酸残基を含む鎖を指し、鎖の長さの上限はない。タンパク質中の1つ以上のアミノ酸残基は、グリコシル化、リン酸化又はジスルフィド結合形成などであるがこれらに限定されない修飾を含有し得る。「タンパク質」は、1つ以上のポリペプチドを含み得る。

【0082】

用語「核酸分子」は、本明細書で使用する場合、DNA分子及びRNA分子を含むことが意図される。核酸分子は、一本鎖又は二本鎖であり得、且つcDNAであり得る。

30

【0083】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基の同様の側鎖を有するアミノ酸残基による置換を指す。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベータ-分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。いくつかの態様では、STEAP2結合部分（例えば、抗STEAP2 CAR又は抗体）中の予測される非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリー由来の別のアミノ酸残基で置き換えられる。

40

【0084】

2つの配列間の同一性パーセントは、配列により共有される同一の位置の数の関数であり（すなわち、%相同性 = 同一の位置の数 / 全ての位置数 × 100）、2配列の最適アラインメントのために導入される必要がある、ギャップ数及び各ギャップの長さが考慮される。2配列間の配列比較及び同一性パーセントの決定は、下の非限定的実施例に記載されるとおり、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。

【0085】

50

2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、NWS gap dna . CMPマトリックス及び40、50、60、70又は80のギャップ重み及び1、2、3、4、5又は6の長さ重みを使用するGCGソフトウェアパッケージ(worl d w i d e w e b . g c g . c o mで入手可能)内のGAPプログラムを使用して決定される。2つのヌクレオチド配列又はアミノ酸配列間の同一性パーセントは、PAM120重み残基表、12のギャップ長ペナルティー及び4のギャップペナルティーを使用して、ALIGNプログラム(バージョン2.0)に組み込まれている、E. Meyers及びW. Miller (CABIOS, 4: 11 - 17 (1989))のアルゴリズムを使用しても決定され得る。加えて、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、Blossum 62マトリックス又はPAM250マトリックス及び16、14、12、10、8、6又は4のギャップ重み及び1、2、3、4、5又は6の長さ重みのいずれかを使用して、GCGソフトウェアパッケージ(<http://www.gcg.com>で入手可能)におけるGAPプログラムに組み込まれているNeedleman及びWunsch (J. Mol. Biol. (48): 444 - 453 (1970))アルゴリズムを使用して決定され得る。

【0086】

本明細書に記載される核酸及びタンパク質配列をさらに、「クエリ配列」として使用して、例えば、関連する配列を同定するために、公的データベースに対して検索を実施することができる。このような検索は、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 - 10のNBLAST及びXBLASTプログラム(バージョン2.0)を使用して実施され得る。BLASTによるヌクレオチド検索を、NBLASTプログラム、スコア=100、ワード長=12により実施して、本明細書に記載される核酸分子と相同なヌクレオチド配列を得ることができる。BLASTによるタンパク質検索を、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3で実施して、本明細書に記載されるタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的でギャップ付きアラインメントを得るために、ギャップ付きBLASTが、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17): 3389 - 3402に記載されるとおりに利用され得る。BLAST及びギャップ付きBLASTプログラムを利用するとき、それぞれのプログラム(例えば、XBLAST及びNBLAST)のデフォルトパラメーターを使用することができる。worl d w i d e w e b . n c b i . n l m . n i h . g o vを参照されたい。

【0087】

用語「ベクター」は、本明細書で使用する場合、連結されている別の核酸を輸送することができる核酸分子を指すように意図される。ベクターの1つの型は「プラスミド」であり、追加のDNAセグメントがライゲートされ得る環状二本鎖DNAループを指す。ベクターの別の型は、ウイルスベクターであり、追加のDNAセグメントはウイルスゲノムにライゲートされ得る。特定のベクターは、このベクターが導入された宿主細胞中で自律的に複製する能力がある(例えば、細菌の複製起点を有する細菌ベクター及びエピソームの哺乳類ベクター)。他のベクター(例えば、非エピソームの哺乳類ベクター)は、宿主細胞中への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれ得、それにより宿主ゲノムとともに複製される。さらに、特定のベクターは、作動可能に連結された遺伝子の発現を指示することができる。そのようなベクターは、「組換え発現ベクター」(又は単に「発現ベクター」と本明細書で称される。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、プラスミドの形態である場合が多い。本明細書において、「プラスミド」及び「ベクター」は、プラスミドがベクターの最も一般的に使用される形態であるため、互換的に使用され得る。しかしながら、等価な機能を発揮するウイルスベクター(例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス)などの他の形態の発現ベクターも含まれる。

【0088】

用語「組換え宿主細胞」(又は単に「宿主細胞」)は、本明細書で使用する場合、細胞中に天然に存在しない核酸を含む細胞を指すように意図され、組換え発現ベクターが組み

込まれている細胞であり得る。そのような用語は、特定の対象細胞だけでなく、そのような細胞の子孫を指すことが意図されることを理解されたい。特定の改変が変異又は環境的影響のいずれかに起因して後続世代において生じ得るため、そのような子孫は、事実上、親細胞と同一であり得ないが、依然として本明細書において使用される用語「宿主細胞」の範囲内に含まれる。

【0089】

「免疫応答」は当技術分野で理解されるとおりであり、一般的に、外来病原体又は異常な、例えば、癌性細胞に対する脊椎動物内の生物学的応答を指し、この応答は、これらの病原体及びそれらによって引き起こされる疾患に対して生物を保護する。免疫応答は、免疫系の1つ以上の細胞（例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、ナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、好酸球、肥満細胞、樹状細胞又は好中球）及びこれらの細胞又は肝臓のいずれかによって産生される可溶性高分子（抗体、サイトカイン及び補体を含む）の作用であって、侵入病原体、病原体に感染した細胞若しくは組織、癌性若しくは他の異常な細胞又は自己免疫若しくは病理学的炎症の場合には正常なヒト細胞若しくは組織の選択的標的化、結合、損傷、破壊及び/又は脊椎動物の体からの排除をもたらす作用によって媒介される。免疫応答としては、例えば、T細胞、例えばエフェクターT細胞、Th細胞、CD4⁺細胞、CD8⁺T細胞若しくはTreg細胞の活性化若しくは阻害又は免疫系のいずれかの他の細胞、例えばNK細胞の活性化若しくは阻害が挙げられる。

10

【0090】

「免疫療法」は、免疫系又は免疫応答を誘導するか、増強するか、抑制するか又は他の点で修飾することを含む方法による、疾患で苦しめられているか、又は疾患に罹患するリスクを有するか若しくは疾患の再発のリスクを有する対象の治療を指す。

20

【0091】

本明細書で使用する場合、用語「連結される」は、2つ以上の分子の会合を指す。連結は、共有結合性又は非共有結合性であり得る。連結は、遺伝的でもあり得る（すなわち組換え的に融合される）。そのような連結は、化学的コンジュゲーション及び組換えタンパク質産生などの多種多様の当技術分野で認識される技術を使用して達成され得る。

【0092】

本明細書で使用する場合、「治療する」、「治療」又は「～の治療」という用語は、癌の治療との関連で使用される場合、疾患病状の軽減、疾患症状の軽減若しくは除去、生存率の増大の促進及び/又は不快感の低減を指す。例えば、治療は、療法が対象に施されたとき、疾患の症状、兆候又は原因を軽減する能力を指し得る。治療は、少なくとも1つの臨床症状の緩和若しくは軽減及び/又は病態の進行の阻害若しくは遅延及び/又は疾患若しくは疾病の発症の予防若しくは遅延も指す。

30

【0093】

本明細書で使用する場合、「癌」は、体内の異常細胞の制御されない増殖を特徴とする疾患の広範な群を指す。調節されない細胞分裂は、隣接組織に侵入し、リンパ系又は血流を介して身体の遠位部分に転移する可能性がある悪性腫瘍又は細胞の形成をもたらし得る。

【0094】

本明細書で使用する場合、投与される治療物質、例えば、CAR-T細胞の「有効量」又は「治療有効量」という用語は、癌を治療すること又は癌の治療などの特に言明又は意図した目的を実行するのに十分な量である。「有効量」は、言明した目的に関して、日常的な実験に基づいて決定することができる。

40

【0095】

本明細書で使用する場合、「対象」、「個体」又は「患者」という用語は、診断、予後又は治療が所望される任意の対象、特に哺乳動物対象を指す。哺乳動物対象には、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、ウシ、クマなどが含まれる。

【0096】

50

本明細書で使用する場合、用語「 μg 」及び「 μM 」は、それぞれ「 μg 」及び「 μM 」と互換的に使用される。

【0097】

本明細書に記載される様々な態様は、以下の細区分においてさらに詳述される。

【0098】

I. 本開示のポリヌクレオチド

本開示のいくつかの態様は、ヒトSTEAP2に特異的に結合するCARをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを対象とする。いくつかの態様では、CARは、(i)STEAP2上のエピトープに結合する抗原結合ドメイン、(ii)膜貫通ドメイン、及び(iii)細胞内ドメインを含む。いくつかの態様では、CARはさらに、ヒンジ/スペーサドメインを含む。いくつかの態様では、ヒンジ/スペーサドメインは、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインの間に配置される。

10

【0099】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドはさらに、アーマリング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列及びアーマリング部分をコードするヌクレオチド配列は、同じプロモーターの制御下で発現される。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列及びアーマリング部分をコードするヌクレオチド配列は、2つのプロモーターの制御下で発現される。いくつかの態様では、2つのプロモーターは、異なるプロモーターである。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列及びアーマリング部分をコードするヌクレオチド配列は、単一の連続したポリペプチドとして発現される。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列及びアーマリング部分をコードするヌクレオチド配列は、2つの別々のポリペプチドとして発現される。いくつかの態様では、CAR及びアーマリング部分をコードするヌクレオチド配列は、リンカーをコードするヌクレオチド配列によって連結される。いくつかの態様では、リンカーは、ペプチドリンカーである。いくつかの態様では、リンカーは、切断可能なリンカーである。いくつかの態様では、リンカーは、例えば、T2Aペプチドを含む自己切断ペプチドリンカーである。

20

【0100】

I. A. 抗原結合ドメイン

本明細書では、CARをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、CARは、(i)ヒトSTEAP2上のエピトープに結合する抗原結合ドメイン、(ii)細胞内シグナル伝達ドメイン、及び(iii)膜貫通ドメインを含む、ポリヌクレオチドが開示される。いずれかの抗原結合ドメインが、本明細書で開示される組成物において使用され得る。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、一本鎖断片可変(scFv)、一本鎖抗体、VHH、vNAR、ナノボディ(単ドメイン抗体)又はその任意の組み合わせを含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、scFvを含む。

30

【0101】

いくつかの態様では、CARの抗原結合ドメインは、可変重鎖領域(VH)及び可変軽鎖領域(VL)を含み、VHは、VH相補性決定領域(CDR)1、VH-CDR2、VH-CDR3を含み；VLは、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号6、16、26、36、46及び96から選択されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号5、15、25、35、45及び95から選択されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号4、14、24、34、44及び94から選択されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1を含む。

40

【0102】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号3、13、23、33、43及び93から選択されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。いくつかの態様では、抗

50

原結合ドメインは、配列番号 2、12、22、32、42 及び 92 から選択されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2 を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 1、11、21、31、41 及び 91 から選択されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1 を含む。

【0103】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む。

10

【0104】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む。

【0105】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 21 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 22 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 23 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 24 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 25 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 26 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む。

20

【0106】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 31 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 32 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 33 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 34 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 35 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 36 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む。

【0107】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 41 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 42 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 43 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 44 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 45 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 46 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む。

30

【0108】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 58 に記載されるアミノ酸配列を有する VL 領域中に存在する VL - CDR 1、VL - CDR 2 及び VL - CDR 3；並びに配列番号 57 に記載されるアミノ酸配列を有する VH 領域中に存在する VH - CDR 1、VH - CDR 2 及び VH - CDR 3 を含む。

【0109】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 68 に記載されるアミノ酸配列を有する VL 領域中に存在する VL - CDR 1、VL - CDR 2 及び VL - CDR 3；並びに配列番号 67 に記載されるアミノ酸配列を有する VH 領域中に存在する VH - CDR 1、VH - CDR 2 及び VH - CDR 3 を含む。

40

【0110】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 78 に記載されるアミノ酸配列を有する VL 領域中に存在する VL - CDR 1、VL - CDR 2 及び VL - CDR 3；並びに配列番号 77 に記載されるアミノ酸配列を有する VH 領域中に存在する VH - CDR 1、VH - CDR 2 及び VH - CDR 3 を含む。

【0111】

50

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 88 に記載されるアミノ酸配列を有する V L 領域中に存在する V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3 ; 並びに配列番号 87 に記載されるアミノ酸配列を有する V H 領域中に存在する V H - C D R 1、V H - C D R 2 及び V H - C D R 3 を含む。

【 0 1 1 2 】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列を有する V L 領域中に存在する V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3 ; 並びに配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列を有する V H 領域中に存在する V H - C D R 1、V H - C D R 2 及び V H - C D R 3 を含む。

【 0 1 1 3 】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 7、17、27、37、47、57、67、77、87 及び 97 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H を含む抗原結合ドメインを含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 7、17、27、37、47、57、67、77、87 及び 97 から選択されるアミノ酸配列を含む V H を含む。

【 0 1 1 4 】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 8、18、28、38、48、58、68、78、88 及び 98 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、配列番号 8、18、28、38、48、58、68、78、88 及び 98 から選択されるアミノ酸配列を含む V L を含む。

【 0 1 1 5 】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む。

【 0 1 1 6 】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む。

【 0 1 1 7 】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 27 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも

10

20

30

40

50

I . B . 細胞内ドメイン

本明細書では、CARをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、CARは、(i)ヒトSTEAP2上のエピトープに結合する抗原結合ドメイン、(ii)細胞内シグナル伝達ドメイン、及び(iii)膜貫通ドメインを含む、ポリヌクレオチドが開示される。いずれかの細胞内シグナル伝達ドメインが、本明細書で開示される組成物において使用され得る。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメイン又はその部分を含む。

【0128】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン、CD27共刺激ドメイン、4-1BB共刺激ドメイン、ICOS共刺激ドメイン、OX-40共刺激ドメイン、GITR共刺激ドメイン、CD2共刺激ドメイン、IL-2R共刺激ドメイン、MyD88/CD40a CD28共刺激ドメイン及びその任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激ドメインを含む。

10

【0129】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；及び(ii)4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。

20

30

【0130】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；及び(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；及び(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。

40

【0131】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、CD3zの細胞内ドメイン及びCD28共刺

50

を含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。

10

20

【0134】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。

30

【0135】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン及び4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン及び4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミ

40

50

ノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。

10

20

【 0 1 3 6 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。

30

40

【 0 1 3 7 】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；及び (i i) 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少な

50

くとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。

【 0 1 3 8 】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、C D 3 z の細胞内ドメイン及び C D 2 8 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び C D 2 8 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメインを含む。

【 0 1 3 9 】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、C D 3 z の細胞内ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び 4 - 1 B B 共

刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号17に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。

10

20

【0140】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン及び4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号12に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号16に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン及び4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号17に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；並びに(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン、配列番号133に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ド

30

40

50

メイン；並びに (i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 1 3 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。

【 0 1 4 1 】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；及び (i i) 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。

【 0 1 4 2 】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、C D 3 z の細胞内ドメイン及び C D 2 8 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び C D 2 8 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 1 3 3 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメインを含む。いくつかの態

10

20

30

40

50

様では、C A Rは、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 1 3 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメインを含む。

【 0 1 4 3 】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、C D 3 z の細胞内ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A Rは、(i) 配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A Rは、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A Rは、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。

【 0 1 4 4 】

いくつかの態様では、細胞内ドメインは、C D 3 z の細胞内ドメイン、C D 2 8 共刺激ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A Rは、(i) 配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 1 3 3 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくと

10

20

30

40

50

も約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、
 10 少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 28 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；並びに (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 28 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメインを含む。
 20

【 0 1 4 5 】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 10 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 10 に記載されるアミノ酸配列を含む。
 30

【 0 1 4 6 】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 108 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 108 に記載されるアミノ酸配列を含む。

【 0 1 4 7 】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 109 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 109 に記載されるアミノ酸配列を含む。
 40

【 0 1 4 8 】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 110 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 110 に記載されるアミノ酸配列を含む。
 50

本明細書では、CARをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、CARは、(i)ヒトSTEAP2上のエピトープに結合する抗原結合ドメイン、(ii)細胞内シグナル伝達ドメイン、及び(iii)膜貫通ドメインを含む、ポリヌクレオチドが開示される。いずれかの膜貫通ドメインが、本明細書で開示される組成物中で使用され得る。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD4、CD8又はCD28の膜貫通ドメインから選択される膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD28膜貫通ドメインを含む。

【0158】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；(ii)4-1BB共刺激ドメイン；及び(iii)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0159】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；及び(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；及び(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン

を含む。

【0160】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；(ii)CD3zの細胞内ドメイン及びCD28共刺激ドメイン；並びに(iii)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号133に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号133に記載されるアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0161】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号133に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。

。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号133に記載されるアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0162】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；(ii)CD3zの細胞内ドメイン及び4-1BB共刺激ドメイン；並びに(iii)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0163】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(iii)

i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(ii) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む CD3z の細胞内ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4-1BB 共刺激ドメイン；並びに (iii) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0164】

いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む VL-CDR1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む VL-CDR2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む VL-CDR3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む VH-CDR1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む VH-CDR2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む VH-CDR3 を含む抗原結合ドメイン；(ii) の CD3z の細胞内ドメイン、CD28 共刺激ドメイン及び 4-1BB 共刺激ドメイン；並びに (iii) CD28 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL を含む抗原結合ドメイン；(ii) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む CD3z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む CD28 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む 4-1BB 共刺激ドメイン；並びに (iii) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む VL を含む抗原結合ドメイン；(ii) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む CD3z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列を含む CD28 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4-1BB 共刺激ドメイン；並びに (iii) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0165】

いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合

10

20

30

40

50

ドメイン；(i i)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン、配列番号133に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(i i i)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(i i)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン、配列番号133に記載されるアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(i i i)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0166】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号12に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号16に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；(i i)4-1BB共刺激ドメイン；及び(i i i)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号17に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(i i)配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(i i i)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(i i)配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(i i i)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0167】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含む

くとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに (i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに (i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【 0 1 6 9 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) の C D 3 z の細胞内ドメイン、C D 2 8 共刺激ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに (i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに (i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに (i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【 0 1 7 0 】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号91に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号92に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号93に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号94に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号95に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号96に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；(ii)4-1BB共刺激ドメイン；及び(iii)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号97に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号98に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号97に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号98に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0171】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号91に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号92に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号93に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号94に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号95に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号96に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；(ii)CD3zの細胞内ドメイン及びCD28共刺激ドメイン；並びに(iii)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号97に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号98に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号133に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン；並びに(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくと

10

20

30

40

50

も約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン；並びに (i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0172】

いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 91 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 92 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 93 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 94 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 95 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 96 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに (i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに (i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに (i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0173】

いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 91 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 92 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 93 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 94 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 95 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 96 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) の C D 3 z の細胞内ドメイン、C D 2 8 共刺激ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに (i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少

なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに(i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；並びに(i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインを含む。

【0174】

いくつかの態様では、C A R は、配列番号 10 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 108 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 109 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 110 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 111 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 112 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 113 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 114 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 115 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 116 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 118 に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C A R は、配列番号 119 に記載されるアミノ酸配列を含む。

【0175】

I . D . スペーサー / ヒンジドメイン

本明細書では、C A R をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、C A R は、(i) ヒト S T E A P 2 上のエピトープに結合する抗原結合ドメイン、(i i) 細胞内シグナル伝達ドメイン、(i i i) 膜貫通ドメイン、及び(i v) ヒンジ / スペーサードメインを含む、ポリヌクレオチドが開示される。いずれかのヒンジ / スペーサードメインが、本明細書で開示される組成物において使用され得る。いくつかの態様では、ヒンジ / スペーサードメインは、ヒト免疫グロブリンヒンジ / スペーサードメインを含む。いくつかの態様では、ヒンジ / スペーサードメインは、I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、ヒンジ / スペーサードメインは、I g G 1 ヒンジドメイン及び I

g G 2 ヒンジドメイン、I g G 3 ヒンジドメイン又はI g G 4 ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、ヒンジ/スパーサドメインは、I g G 4 ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、I g G ヒンジドメインは、バリエントヒンジドメインである。いくつかの態様では、I g G 4 ヒンジドメインは、バリエントI g G 4 ヒンジドメインである。いくつかの態様では、バリエントI g G 4 ヒンジドメインは、S 2 2 8 P 変異を含む。いくつかの態様では、I g G 4 ヒンジドメインは、配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列を含む。

【 0 1 7 6 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；及び(i v) I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。

【 0 1 7 7 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。

も約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；及び (i v) 配列番号 128 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；及び (i v) 配列番号 128 に記載されるアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。

10

【 0 1 7 8 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び C D 2 8 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに (i v) I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに (i v) 配列番号 128 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通；並びに (i v) 配列番号 128 に記載されるアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。

20

30

40

【 0 1 7 9 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なく

50

とも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン； (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む CD3z の細胞内ドメイン及び配列番号 133 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む CD28 共刺激ドメイン； (i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに (i v) 配列番号 128 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン； (i i) CD3z の細胞内ドメイン及び CD28 共刺激ドメイン； (i i i) CD28 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに (i v) I g G ヒンジドメインを含む。

【 0 1 8 0 】

いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン； (i i) CD3z の細胞内ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメイン； (i i i) CD28 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに (i v) I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CAR は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン； (i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む CD3z の細胞内ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン； (i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに (i v) 配列番号 128 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、

少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) I g G ヒンジドメインを含む。

【 0 1 8 1 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 130 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 129 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 128 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) I g G ヒンジドメインを含む。

【 0 1 8 2 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 z の細胞内ドメイン、C D 2 8 共刺激ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 131 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号

10

20

30

40

50

133に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)配列番号128に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むIgGヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号7に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン及び4-1BB共刺激ドメイン；(iii)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)IgGヒンジドメインを含む。

10

20

【0183】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン、配列番号133に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)配列番号128に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むIgGヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号9に記載されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメイン；(ii)CD3zの細胞内ドメイン、CD28共刺激ドメイン及び4-1BB共刺激ドメイン；(iii)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)IgGヒンジドメインを含む。

30

40

【0184】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含む

50

V L - C D R 1、配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；及び(i v) I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 1 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 1 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 1 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 1 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。

【 0 1 8 5 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び C D 2 8 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 1 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 1 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 1 3 3 に

記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン；(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)配列番号128に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むIgGヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(iii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号133に記載されるアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン；(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)配列番号128に記載されるアミノ酸配列を含むIgGヒンジドメインを含む。

10

【0186】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号12に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号16に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；(iii)CD3zの細胞内ドメイン及び4-1BB共刺激ドメイン；(iii)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)IgGヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号17に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(iii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)配列番号128に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むIgGヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む

20

30

40

50

抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 zの細胞内ドメイン及び4 - 1 B B共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) I g Gヒンジドメインを含む。

【0187】

いくつかの態様では、C A Rは、(i) 配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含むV L - C D R 1、配列番号12に記載されるアミノ酸配列を含むV L - C D R 2、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含むV L - C D R 3、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含むV H - C D R 1、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含むV H - C D R 2、配列番号16に記載されるアミノ酸配列を含むV H - C D R 3を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 zの細胞内ドメイン、C D 2 8共刺激ドメイン及び4 - 1 B B共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) I g Gヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A Rは、(i) 配列番号17に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV H及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lを含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 zの細胞内ドメイン、配列番号133に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 2 8共刺激ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む4 - 1 B B共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号128に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むI g Gヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A Rは、(i) 配列番号17に記載されるアミノ酸配列を含むV H及び配列番号18に記載されるアミノ酸配列を含むV Lを含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むC D 3 zの細胞内ドメイン、配列番号133に記載されるアミノ酸配列を含むC D 2 8共刺激ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4 - 1 B B共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通；並びに(i v) 配列番号128に記載されるアミノ酸配列を含むI g Gヒンジドメインを含む。

【0188】

いくつかの態様では、C A Rは、(i) 配列番号91に記載されるアミノ酸配列を含むV L - C D R 1、配列番号92に記載されるアミノ酸配列を含むV L - C D R 2、配列番号93に記載されるアミノ酸配列を含むV L - C D R 3、配列番号94に記載されるアミノ酸配列を含むV H - C D R 1、配列番号95に記載されるアミノ酸配列を含むV H - C

10

20

30

40

50

D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；及び(i v) I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。

10

20

【 0 1 8 9 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 z の細胞内ドメイン及び C D 2 8 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン及び配列番号 1 3 3 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有

30

40

50

するアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン；(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)配列番号128に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むIgGヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号97に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号98に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号133に記載されるアミノ酸配列を含むCD28共刺激ドメイン；(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含むCD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)配列番号128に記載されるアミノ酸配列を含むIgGヒンジドメインを含む。

10

【0190】

いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号91に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号92に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号93に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号94に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号95に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号96に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメイン；(ii)CD3zの細胞内ドメイン及び4-1BB共刺激ドメイン；(iii)CD28の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)IgGヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号97に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号98に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む4-1BB共刺激ドメイン；(iii)配列番号129に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(iv)配列番号128に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むIgGヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、(i)配列番号97に記載されるアミノ酸配列を含むVH及び配列番号98に記載されるアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメイン；(ii)配列番号131に記載されるアミノ酸配列を含むCD3zの細胞内ドメイン及び配列番号130に記載されるアミノ酸配列を含む4-1

20

30

40

50

B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。

【 0 1 9 1 】

いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 z の細胞内ドメイン、C D 2 8 共刺激ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 1 3 3 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % を有するアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) 配列番号 1 3 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 z の細胞内ドメイン、配列番号 1 3 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 2 8 共刺激ドメイン及び配列番号 1 3 0 に記載されるアミノ酸配列を含む 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) 配列番号 1 2 9 に記載されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) 配列番号 1 2 8 に記載されるアミノ酸配列を含む I g G ヒンジドメインを含む。いくつかの態様では、C A R は、(i) 配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメイン；(i i) C D 3 z の細胞内ドメイン、C D 2 8 共刺激ドメイン及び 4 - 1 B B 共刺激ドメイン；(i i i) C D 2 8 の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；並びに(i v) I g G ヒンジドメインを含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 2 】

いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号101に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有する。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号101に記載されるヌクレオチド配列を含む。

【 0 1 9 3 】

いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号102に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有する。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号102に記載されるヌクレオチド配列を含む。

10

【 0 1 9 4 】

いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号103に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有する。いくつかの態様では、CARをコードするヌクレオチド配列は、配列番号103に記載されるヌクレオチド配列を含む。

20

【 0 1 9 5 】

I . E . アーマリング分子

本明細書では、(a) CARをコードするヌクレオチド配列(CARは、ヒトSTEAP2上のエピトープに結合する抗原結合ドメインを含む)、及び(b)アーマリング分子をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドが開示される。腫瘍関連免疫抑制に対してより耐性であるCAR-T細胞を作製する1つのアプローチは、「アーマリング」と呼ばれている。アーマリングは、免疫抑制に対抗することができる1つ以上の「アーマリング分子」を発現するようなCAR-T細胞の分子操作である。例えば、調査者らは、PD-1遮断一本鎖可変断片(scFv)を分泌するCAR-T細胞の修飾を報告し、これは、PD-1+の血液学的腫瘍及び固形腫瘍のマウスモデルにおいて、CAR-T細胞の抗腫瘍活性を改善した(Rafiq, S., Yeku, O., Jackson, H. et al. Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy in vivo. Nat Biotechnol 36, 847-856 (2018))。他の研究は、機能阻害TGF-受容体2型(TGFRIIDN)アーマリング分子によりT細胞をアーマリングして、T細胞上のTGF-の抑制性作用を中和する有効性を実証した(Bollard et al., Tumor-Specific T-Cells Engineered to Overcome Tumor Immune Evasion Induce Clinical Responses in Patients With Relapsed Hodgkin Lymphoma, J Clin Oncol 36(11):1128-1139(2018))。現在、少なくとも1つの臨床研究が、去勢抵抗性前立腺癌を治療するためのTGFRIIDNアーマリング分子(NCT03089203)により抗PSMA-CAR-T細胞をアーマリングする有効性を研究している。

30

40

【 0 1 9 6 】

いくつかの態様では、アーマリング分子は、機能阻害TGF-受容体2型(TGFRIIDN)を含む。いくつかの態様では、アーマリング分子は、配列番号105に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、

50

少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、アーマリング分子は、配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含む。

【0197】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) TGFRIIDN をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。

10

20

【0198】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) TGFRIIDN をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含

30

40

50

む抗原結合ドメインを含む)；及び(b)配列番号105に記載されるアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。

【0199】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a)CARをコードするヌクレオチド配列(CARは、配列番号91に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号92に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号93に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号94に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号95に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号96に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメインを含む)；及び(b)TGFRINDNをコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a)CARをコードするヌクレオチド配列(CARは、配列番号91に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号92に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号93に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号94に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号95に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号96に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメインを含む)；及び(b)配列番号105に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a)CARをコードするヌクレオチド配列(CARは、配列番号91に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号92に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号93に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号94に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号95に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号96に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメインを含む)；及び(b)配列番号105に記載されるアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。

10

20

【0200】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a)CARをコードするヌクレオチド配列(CARは、配列番号7に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメインを含む)；並びに(b)TGFRINDNをコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a)CARをコードするヌクレオチド配列(CARは、配列番号7に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び配列番号8に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む抗原結合ドメインを含む)；並びに(b)配列番号105に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。いくつかの

30

40

50

くとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) T G F R I I D N をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。

10

20

【 0 2 0 3 】

いくつかの態様では、アーマリング分子は、機能障害 T G F - 受容体 2 型 (T G F R I I D N) を含む。いくつかの態様では、アーマリング分子は、配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、アーマリング分子は、配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含む。

30

【 0 2 0 4 】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) T G F R I I D N をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも

40

50

も約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。

【0205】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) TGFRIIDN をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。

【0206】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) TGFRIIDN をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%

10

20

30

40

50

少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 119 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。

10

【0221】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 101 に記載されるヌクレオチド配列を含む CAR をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 104 に記載されるヌクレオチド配列を含むアーミング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0222】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 102 に記載されるヌクレオチド配列を含む CAR をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 104 に記載されるヌクレオチド配列を含むアーミング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

20

【0223】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 103 に記載されるヌクレオチド配列を含む CAR をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 104 に記載されるヌクレオチド配列を含むアーミング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0224】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 101 に記載されるヌクレオチド配列を含む CAR をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

30

【0225】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 102 に記載されるヌクレオチド配列を含む CAR をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0226】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) 配列番号 103 に記載されるヌクレオチド配列を含む CAR をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0227】

いくつかの態様では、CAR をコードするヌクレオチド及びアーミング分子をコードするヌクレオチドは、第 3 のヌクレオチド配列によって連結され、第 3 のヌクレオチド配列は、切断可能なペプチドリナーをコードする。いくつかの態様では、切断可能なペプチドリナーは、T2A ペプチドを含む。いくつかの態様では、切断可能なペプチドリナーは、配列番号 126 を含む。

40

【0228】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、配列番号 107 に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレ

50

オチドは、配列番号 107 に記載されるヌクレオチド配列を含む。

【0229】

II. 本開示の抗STEAP2抗体

本開示のいくつかの態様は、ヒトSTEAP2に特異的に結合する抗体又はその抗原結合部分を対象とする。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、可変重鎖領域（VH）及び可変軽鎖領域（VL）を含み、VHは、VH相補性決定領域（CDR）1、VH-CDR2、VH-CDR3を含み；VLは、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号6、16、26、36、46及び96から選択されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号5、15、25、35、45及び95から選択されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合ドメインは、配列番号4、14、24、34並びに44及び94から選択されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1を含む。

10

【0230】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号3、13、23、33、43及び93から選択されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号2、12、22、32、42及び92から選択されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号1、11、21、31、41及び91から選択されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1を含む。

20

【0231】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。

【0232】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号12に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号16に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。

30

【0233】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号21に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号22に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号23に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号24に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号25に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号26に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。

40

【0234】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号31に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号32に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号33に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号34に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号35に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号36に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。

【0235】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号41に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号42に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CD

50

R 2、配列番号 4 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 4 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む。

【 0 2 3 6 】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 5 8 に記載されるアミノ酸配列を有する V L 領域中に存在する V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3；並びに配列番号 5 7 に記載されるアミノ酸配列を有する V H 領域中に存在する V H - C D R 1、V H - C D R 2 及び V H - C D R 3 を含む。

【 0 2 3 7 】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 6 8 に記載されるアミノ酸配列を有する V L 領域中に存在する V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3；並びに配列番号 6 7 に記載されるアミノ酸配列を有する V H 領域中に存在する V H - C D R 1、V H - C D R 2 及び V H - C D R 3 を含む。

【 0 2 3 8 】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 7 8 に記載されるアミノ酸配列を有する V L 領域中に存在する V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3；並びに配列番号 7 7 に記載されるアミノ酸配列を有する V H 領域中に存在する V H - C D R 1、V H - C D R 2 及び V H - C D R 3 を含む。

【 0 2 3 9 】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 8 8 に記載されるアミノ酸配列を有する V L 領域中に存在する V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3；並びに配列番号 8 7 に記載されるアミノ酸配列を有する V H 領域中に存在する V H - C D R 1、V H - C D R 2 及び V H - C D R 3 を含む。

【 0 2 4 0 】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列を有する V L 領域中に存在する V L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3；並びに配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列を有する V H 領域中に存在する V H - C D R 1、V H - C D R 2 及び V H - C D R 3 を含む。

【 0 2 4 1 】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、4 7、5 7、6 7、7 7、8 7 及び 9 7 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、4 7、5 7、6 7、7 7、8 7 及び 9 7 から選択されるアミノ酸配列を含む V H を含む。

【 0 2 4 2 】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、4 8、5 8、6 8、7 8、8 8 及び 9 8 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、4 8、5 8、6 8、7 8、8 8 及び 9 8 から選択されるアミノ酸配列を含む V L を含む。

【 0 2 4 3 】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を

10

20

30

40

50

も約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む。

【0253】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を含む。

10

【0254】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 99 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 99 に記載されるアミノ酸配列を含む。

20

【0255】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、本明細書で開示される抗体又はその抗原結合部分とヒト S T E A P 2 への結合に関して交差競合する。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、本明細書で開示される抗体又はその抗原結合部分と同じヒト S T E A P 2 上のエピトープに結合する。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合部分は、本明細書で開示される抗体又はその抗原結合部分と重複するヒト S T E A P 2 上のエピトープに結合する。

【0256】

I I I . 本開示の細胞

本開示のいくつかの態様は、本明細書で開示されるポリヌクレオチド又はポリペプチドを含む細胞を対象とする。本開示のいくつかの態様は、(i) ヒト S T E A P 2 に結合するキメラ抗原受容体 (C A R) をコードするポリヌクレオチドを含む細胞を対象とする。いくつかの態様では、細胞はさらに、(i i) アーマリング分子をコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、細胞は、免疫細胞である。いくつかの態様では、細胞は、T 細胞、ナチュラルキラー (N K) 細胞、細胞傷害性 T リンパ球 (C T L)、制御性 T 細胞、腫瘍浸潤性リンパ球及びその任意の組み合わせからなる群から選択される。いくつかの態様では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの態様では、細胞は、ヒト細胞である。

30

【0257】

本開示の細胞は、任意の供給元を通して得ることができる。例えば、T 細胞は、造血幹細胞集団からインビトロで分化され得るか、又は T 細胞は、対象から得ることができる。T 細胞は、例えば、末梢血単核球、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位由来の組織、腹水、胸水、脾臓組織及び腫瘍から得ることができる。加えて、T 細胞は、当技術分野において利用可能な 1 つ以上の T 細胞株に由来し得る。T 細胞は、F I C O L L (商標) 分離及び / 又はアフエレーシスなどの当業者に知られる任意の数の技術を使用して対象から回収される血液の単位から得ることもできる。特定の態様では、アフエレーシスから回収される細胞を洗浄して、血漿画分を除去し、その後の加工のために適切な緩衝液又は培地に置く。いくつかの態様では、細胞を P B S で洗浄する。理解されるとおり、洗浄工程は、例えば、半自動フロースルー遠心機、例えば、C O B E (商標) 2991 細胞プロセッサ、B a x t e r C Y T O M A T E (商標) などを使用することによって使用され得る。いくつかの態様では、洗浄された細胞は、1 つ以上の生体適合性緩衝液又

40

50

は緩衝液を伴うか若しくは伴わない他の生理食塩水溶液中で再懸濁される。特定の態様では、アフエーシス試料の望まれない構成成分は除去される。T細胞療法のためにT細胞を単離する追加の方法は、全体として参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2013/0287748号明細書で開示される。

【0258】

特定の態様では、T細胞は、例えば、PERCOLL™勾配を介する遠心分離を使用することにより、赤血球を溶解させ、単球を枯渇させることによってPBM Cから単離される。いくつかの態様では、CD28+、CD4+、CD8+、CD45RA+及びCD45RO+ T細胞などのT細胞の特定の亜集団はさらに、当技術分野で知られる陽性又は陰性選択技術によって単離される。例えば、陰性選択によるT細胞集団の濃縮は、陰性選択された細胞に固有の表面マーカーを対象とする抗体の組み合わせにより達成され得る。いくつかの態様では、陰性選択された細胞上に存在する細胞表面マーカーを対象とするモノクローナル抗体のカクテルを使用する負磁気免疫接着若しくはフローサイトメトリーによる細胞選別及び/又は選択が使用され得る。例えば、陰性選択によりCD4+細胞を濃縮するために、モノクローナル抗体カクテルは通常、CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR及びCD8に対する抗体を含む。特定の態様では、フローサイトメトリー及び細胞選別を使用して、本開示における使用のための目的の細胞集団を単離する。

10

【0259】

いくつかの態様では、PBM Cは、本明細書に記載されるとおりの方法を使用して免疫細胞(CARなど)による遺伝子改変のために直接的に使用される。特定の態様では、PBM Cを単離した後、Tリンパ球をさらに単離し、細胞傷害性Tリンパ球及びヘルパーTリンパ球の両方を、遺伝子改変及び/又は増殖の前又は後にナイーブ、メモリー及びエフェクターT細胞亜集団に選別される。

20

【0260】

いくつかの態様では、CD8+細胞をさらに、CD8+細胞のこれらの型の各々と会合される細胞表面抗原を同定することによってナイーブ、中央メモリー及びエフェクター細胞に選別される。いくつかの態様では、中央メモリーT細胞の表現型マーカーの発現は、CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3及びCD127を含み、グランザイムBに関して陰性である。いくつかの態様では、中央メモリーT細胞は、CD45RO+、CD62L+、CD8+ T細胞である。いくつかの態様では、エフェクターT細胞は、CD62L、CCR7、CD28及びCD127に関して陰性であり、グランザイムB及びパーフォリンに関して陽性である。特定の態様では、CD4+ T細胞はさらに、亜集団に選別される。例えば、CD4+ TヘルパーT細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を同定することによってナイーブ、中央メモリー及びエフェクター細胞に選別され得る。

30

【0261】

いくつかの態様では、免疫細胞、例えば、T細胞は、既知の方法を使用する単離後に遺伝子改変されるか、又は免疫細胞は、遺伝子改変の前にインビトロで活性化され、増幅される(又は前駆細胞の場合には分化される)。別の態様では、免疫細胞、例えば、T細胞は、本明細書に記載されるCARで遺伝子改変され(例えば、CARをコードする1つ以上のヌクレオチド配列を含むウイルスベクターで形質導入される)、続いてインビトロで活性化及び/又は増殖される。T細胞を活性化し、増殖させるための方法は、当技術分野で知られており、例えば、内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,905,874号明細書;同第6,867,041号明細書;及び同第6,797,514号明細書;並びに国際公開第2012/079000号パンフレットにおいて記載される。一般に、そのような方法は、PBM C又は単離されたT細胞を、IL-2などの適切なサイトカインを伴う培養培地中において、ビーズ又は他の表面に一般に結合された抗CD3及び抗CD28抗体などの刺激剤及び共刺激剤と接触させることを含む。同じビーズに結合された抗CD3及び抗CD28抗体は、「サロゲート」抗原提示細胞(AP

40

50

C)として機能する。一例は、ヒトT細胞の生理的活性化のためのDynaBeads(登録商標)システム、CD3/CD28活性化因子/刺激因子システムである。他の態様では、T細胞を、内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,040,177号明細書及び同第5,827,642号明細書及び国際公開第2012/129514号パンフレットに記載されるものなどの方法を使用して、活性化し、刺激して、フィーダー細胞及び適切な抗体及びサイトカインとともに増殖させる。

【0262】

特定の態様では、T細胞は、ドナー対象から得られる。いくつかの態様では、ドナー対象は、癌又は腫瘍で苦しめられているヒト患者である。他の態様では、ドナー対象は、癌又は腫瘍で苦しめられていないヒト患者である。

【0263】

いくつかの態様では、細胞は、CARをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド(CARは、配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメインを含む)を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、CARをコードするヌクレオチド配列(CARは、配列番号1に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号2に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号3に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号4に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号5に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号6に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメインを含む)を含む。

【0264】

いくつかの態様では、細胞は、CARをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド(CARは、配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号12に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号16に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメインを含む)を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、CARをコードするヌクレオチド配列(CARは、配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR1、配列番号12に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR2、配列番号13に記載されるアミノ酸配列を含むVL-CDR3、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR1、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR2、配列番号16に記載されるアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む抗原結合ドメインを含む)を含む。

【0265】

いくつかの態様では、細胞は、CARをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレ

10

20

30

40

50

されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、
 少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、
 少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有する
 アミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) を含む。いくつかの態様では、
 ポリヌクレオチドは、C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 17 に
 記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%
 %、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、
 少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有
 するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なく
 とも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、
 少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、
 少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列
 を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) を含む。いくつかの態様では、ポリ
 ヌクレオチドは、C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 17
 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なく
 とも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、
 少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列
 を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、
 少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、
 少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%
 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む
 抗原結合ドメインを含む) を含む。

【0268】

いくつかの態様では、細胞は、C A R をコードするヌクレオチド配列を含むポリ
 ヌクレオチド (C A R は、配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、
 少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、
 少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は
 少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98
 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、
 少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、
 少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有
 するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) を含む。いくつかの態
 様では、ポリヌクレオチドは、C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、
 配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、
 少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、
 少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99%
 の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載される
 アミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、
 少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、
 少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を
 有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) を含む。いく
 つかの態様では、ポリヌクレオチドは、C A R をコードするヌクレオチド配列
 (C A R は、配列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、
 少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、
 少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%
 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配
 列番号 98 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、
 少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、
 少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99%
 の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) を
 含む。

【0269】

いくつかの態様では、細胞は、C A R をコードするヌクレオチド配列を含むポリ
 ヌクレ

少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、
少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又
は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む
。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配
列 (CAR は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 2
に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列
を含む VL - CDR 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配
列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 6 に記載されるアミ
ノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 1
05 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。

10

【0276】

いくつかの態様では、細胞は、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は
、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 12 に記載さ
れるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む
VL - CDR 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番
号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 16 に記載されるアミ
ノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) TGF R
IIDN をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチド
は、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 11 に記載される
アミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む VL
- CDR 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 1
4 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸
配列を含む VH - CDR 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR
3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配
列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85
%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97
%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含
むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR を
コードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む
VL - CDR 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番
号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 14 に記載されるアミ
ノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - C
DR 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ド
メインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミン
グ分子を含む。

20

30

【0277】

いくつかの態様では、細胞は、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は
、配列番号 91 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 92 に記載さ
れるアミノ酸配列を含む VL - CDR 2、配列番号 93 に記載されるアミノ酸配列を含む
VL - CDR 3、配列番号 94 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番
号 95 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 2、配列番号 96 に記載されるアミ
ノ酸配列を含む VH - CDR 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) TGF R
IIDN をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチド
は、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 91 に記載される
アミノ酸配列を含む VL - CDR 1、配列番号 92 に記載されるアミノ酸配列を含む VL
- CDR 2、配列番号 93 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR 3、配列番号 9
4 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR 1、配列番号 95 に記載されるアミノ酸
配列を含む VH - CDR 2、配列番号 96 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR
3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配
列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85

40

50

%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 91 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR1、配列番号 92 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR2、配列番号 93 に記載されるアミノ酸配列を含む VL - CDR3、配列番号 94 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR1、配列番号 95 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR2、配列番号 96 に記載されるアミノ酸配列を含む VH - CDR3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。

10

【0278】

いくつかの態様では、細胞は、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) TGFRIIDN をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーミング分子を含む。

20

30

40

【0279】

いくつかの態様では、細胞は、(a) CAR をコードするヌクレオチド配列 (CAR は、配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85

50

列番号 97 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 98 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含むアーマリング分子を含む。

【 0 2 8 1 】

いくつかの態様では、細胞は、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) T G F R I I D N をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 104 に記載される核酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有する核酸配列を含むアーマリング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 104 に記載される核酸配列を含むアーマリング分子を含む。

【 0 2 8 2 】

いくつかの態様では、細胞は、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) T G F R I I D N をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む) ; 及び (b) 配列番号 104 に記載される核酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有する核酸配列を含むアーマ

10

20

30

40

50

約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 104 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有する核酸配列を含むアーマリング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 104 に記載される核酸配列を含むアーマリング分子を含む。

10

【 0 2 8 5 】

いくつかの態様では、細胞は、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) T G F R I I D N をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 104 に記載される核酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有する核酸配列を含むアーマリング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 17 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 18 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% 又は少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 104 に記載される核酸配列を含むアーマリング分子を含む。

20

30

40

【 0 2 8 6 】

50

いくつかの態様では、細胞は、(a) C A Rをコードするヌクレオチド配列 (C A Rは、配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) T G F R I I D N をコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 1 0 4 に記載される核酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有する核酸配列を含むアーマリング分子を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、(a) C A R をコードするヌクレオチド配列 (C A R は、配列番号 9 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 9 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L を含む抗原結合ドメインを含む) ; 並びに (b) 配列番号 1 0 4 に記載される核酸配列を含むアーマリング分子を含む。

【 0 2 8 7 】

いくつかの態様では、細胞は、(a) 配列番号 1 0 1 に記載されるヌクレオチド配列を含む C A R をコードするヌクレオチド配列 ; 及び (b) 配列番号 1 0 4 に記載されるヌクレオチド配列を含むアーマリング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【 0 2 8 8 】

いくつかの態様では、細胞は、(a) 配列番号 1 0 2 に記載されるヌクレオチド配列を含む C A R をコードするヌクレオチド配列 ; 及び (b) 配列番号 1 0 4 に記載されるヌクレオチド配列を含むアーマリング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【 0 2 8 9 】

いくつかの態様では、細胞は、(a) 配列番号 1 0 3 に記載されるヌクレオチド配列を含む C A R をコードするヌクレオチド配列 ; 及び (b) 配列番号 1 0 4 に記載されるヌクレオチド配列を含むアーマリング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【 0 2 9 0 】

いくつかの態様では、細胞は、(a) 配列番号 1 0 1 に記載されるヌクレオチド配列を含む C A R をコードするヌクレオチド配列 ; 及び (b) 配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列を含むアーマリング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【 0 2 9 1 】

いくつかの態様では、細胞は、(a) 配列番号 1 0 2 に記載されるヌクレオチド配列を

含む C A R をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列を含むアーマリング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【 0 2 9 2 】

いくつかの態様では、細胞は、(a) 配列番号 1 0 3 に記載されるヌクレオチド配列を含む C A R をコードするヌクレオチド配列；及び (b) 配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列を含むアーマリング分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【 0 2 9 3 】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 0 7 に記載されるヌクレオチド配列と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、配列番号 1 0 7 に記載されるヌクレオチド配列を含む。

10

【 0 2 9 4 】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 0 6 に記載されるアミノ酸と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、ポリペプチドは、配列番号 1 0 6 に記載されるアミノ酸配列を含む。

20

【 0 2 9 5 】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 1 7 に記載されるアミノ酸と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、ポリペプチドは、配列番号 1 1 7 に記載されるアミノ酸配列を含む。

【 0 2 9 6 】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 2 0 に記載されるアミノ酸と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、ポリペプチドは、配列番号 1 2 0 に記載されるアミノ酸配列を含む。

30

【 0 2 9 7 】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 2 1 に記載されるアミノ酸と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、ポリペプチドは、配列番号 1 2 1 に記載されるアミノ酸配列を含む。

40

【 0 2 9 8 】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 2 2 に記載されるアミノ酸と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 % 又は少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、ポリペプチドは、配列番号 1 2 2 に記載されるアミノ酸配列を含む。

【 0 2 9 9 】

50

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 2 3 に記載されるアミノ酸と少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % 又は少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、ポリペプチドは、配列番号 1 2 3 に記載されるアミノ酸配列を含む。

【0300】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 2 4 に記載されるアミノ酸と少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % 又は少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、ポリペプチドは、配列番号 1 2 4 に記載されるアミノ酸配列を含む。

10

【0301】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 2 5 に記載されるアミノ酸と少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % 又は少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。いくつかの態様では、ポリペプチドは、配列番号 1 2 5 に記載されるアミノ酸配列を含む。

20

【0302】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む C A R を含む。

【0303】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む C A R を含む。

30

【0304】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む C A R を含む。

40

【0305】

いくつかの態様では、細胞は、(i) 配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む C A R、及び (i i) 配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

【0306】

50

いくつかの態様では、細胞は、(i) 配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む C A R、及び (i i) 配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

【 0 3 0 7 】

いくつかの態様では、細胞は、(i) 配列番号 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2、配列番号 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3、配列番号 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1、配列番号 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2、配列番号 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む抗原結合ドメインを含む C A R、及び (i i) 配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

【 0 3 0 8 】

いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 0 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 0 8 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 0 9 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 1 0 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。いくつかの態様では、細胞は、配列番号 1 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C A R 及び配列番号 1 0 5 に記載されるアミノ酸を含むアーミング分子を含む。

【 0 3 0 9 】

I V . 本開示のベクター、宿主細胞及び医薬組成物

いくつかの態様では、本開示のポリヌクレオチドは、ベクター中に存在する。そのため、本明細書では、本開示のポリヌクレオチドを含むベクターが提供される。いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載されるとおりの C A R をコードするポリヌクレオチドを含むベクター又はベクターのセットを対象とする。他の態様では、本開示は、本明細書で開示されるとおりの S T E A P 2 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含むベクター又はベクターのセットを対象とする。

【 0 3 1 0 】

いくつかの態様では、ベクターのセットは、第 1 のベクター及び第 2 のベクターを含み、第 1 のベクターは、本明細書で開示される C A R をコードする核酸配列を含み、第 2 のベクターは、本明細書で開示されるアーミング分子をコードする核酸配列を含む。

【 0 3 1 1 】

当技術分野で知られるいずれかのベクターが、本開示に好適であり得る。いくつかの態様では、ベクターは、ウイルスペクターである。いくつかの態様では、ベクターは、レト

10

20

30

40

50

ロウイルスベクター、DNAベクター、マウス白血病ウイルスベクター、SFGベクター、プラスミド、RNAベクター、アデノウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、エプスタイン・パールウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、アデノウイルス随伴ベクター(AAV)、レンチウイルスベクター又はその任意の組み合わせである。

【0312】

他の態様では、本明細書では、本開示のポリヌクレオチド又はベクターを含む宿主細胞が提供される。いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載されるとおりのCAR又はTCRをコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞、例えば、インビトロ細胞を対象とする。いくつかの態様では、本開示は、本明細書で開示されるとおりのSTEP2に特異的に結合する抗体又はその抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞、例えば、インビトロ細胞を対象とする。他の態様では、本開示は、STEP2に特異的に結合するCARをコードするポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを含むインビトロ細胞を対象とする。他の態様では、本開示は、本明細書で開示されるとおりのSTEP2に特異的に結合する抗体又はその抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを含む細胞、インビトロ細胞を対象とする。

10

【0313】

任意の細胞が、本開示のポリヌクレオチド、ベクター又はポリペプチドのための宿主細胞として使用され得る。いくつかの態様では、細胞は、原核細胞、真菌細胞、酵母細胞又は哺乳動物細胞などの高等真核細胞であり得る。好適な原核生物としては、グラム陰性又はグラム陽性生物などの真正細菌、例えば、エシェリキア属(*Escherichia*)、例えば、E.コリ(*E. coli*)などの腸内細菌科(*Enterobacteriaceae*)；エンテロバクター属(*Enterobacter*)；エルウィニア属(*Erwinia*)；クレブシエラ属(*Klebsiella*)；プロテウス属(*Proteus*)；サルモネラ属(*Salmonella*)、例えば、サルモネラ・チフィリウム(*Salmonella typhimurium*)；セラチア属(*Serratia*)、例えば、セラチア・マルセスカンス(*Serratia marcescans*)及びシゲラ属(*Shigella*)；B.サブチリス(*B. subtilis*)及びB.リケニフォルミス(*B. licheniformis*)などの桿菌；P.エルギノーサ(*P. aeruginosa*)などのシュードモナス属(*Pseudomonas*)；並びにストレプトマイセス属(*Streptomyces*)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様では、細胞は、ヒト細胞である。

20

30

【0314】

本開示の他の態様は、本明細書に記載されるポリヌクレオチド、本明細書に記載されるベクター、本明細書に記載されるポリペプチド又は本明細書に記載される細胞を含む組成物を対象とする。いくつかの態様では、組成物は、薬学的に許容される担体、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、保存剤及び/又はアジュバントを含む。いくつかの態様では、組成物は、賦形剤を含む。一態様では、組成物は、CARをコードするポリヌクレオチドを含み、CARは、STEP2に特異的に結合する抗原結合分子を含む。別の態様では、組成物は、本開示のポリヌクレオチドによってコードされるCARを含み、CARは、STEP2に特異的に結合する抗原結合分子を含む。別の態様では、組成物は、CARをコードするポリヌクレオチドを含むT細胞を含み、CARは、STEP2に特異的に結合する抗原結合分子を含む。別の態様では、組成物は、本明細書に記載されるとおりのSTEP2に特異的に結合する抗体又はその抗原結合分子を含む。別の態様では、組成物は、本明細書で開示されるとおりのSTEP2に特異的に結合する抗原結合ドメインを含むCARをコードするポリヌクレオチドを含む細胞(例えば、T細胞、例えば、CAR-T細胞)を含む。

40

【0315】

他の態様では、組成物は、非経口送達、吸入又は経口などの消化管を介する送達のために製剤化される。そのような薬学的に許容される組成物の調製は、当業者の能力の範囲内

50

である。特定の態様では、緩衝液は、典型的には約 5 ~ 約 8 の pH 範囲内の生理的 pH 又はわずかに低い pH で組成物を維持するために使用される。特定の態様では、非経口投与が企図されるとき、組成物は、薬学的に許容される媒体中において追加の治療剤を伴うか又は伴わない B C M A に対する所望の抗原結合分子を含むパイロジェンフリーの非経口で許容される水溶液の形態にある。特定の態様では、非経口注射のための媒体は、少なくとも 1 つの追加の治療剤を伴うか又は伴わない B C M A に対する抗原結合分子が、適切に保存された無菌の等張溶液として製剤化される無菌蒸留水である。特定の実施形態では、調製物は、その後、デポー注射を介して送達される産物の制御放出又は持続放出を提供するポリマー性化合物（ポリ乳酸又はポリグリコール酸など）、ビーズ又はリポソームを伴う所望の分子の製剤を含む。特定の態様では、埋め込み型の薬物送達デバイスを使用して、

10

【0316】

V I . 本開示の方法

本開示の特定の態様は、疾患又は状態の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に本明細書で開示される組成物を投与することを含む方法を対象とする。いくつかの態様では、疾患又は状態は、癌を含む。いくつかの態様では、癌は、前立腺癌である。いくつかの態様では、癌は、前立腺癌に由来する腫瘍（例えば、前立腺癌の転移から生じる腫瘍）を含む。いくつかの態様では、癌（例えば、前立腺癌）は、局所進行性である。いくつかの態様では、癌（例えば、前立腺癌）は、転移性である。いくつかの態様では、癌（例えば、前立腺癌）は、再発性である。いくつかの態様では、癌（例えば、前立腺癌）は、再燃性である。

20

【0317】

本明細書で開示される組成物、例えば、本明細書で開示される C A R をコードするポリヌクレオチドを含む T 細胞は、1 つ以上の追加の免疫療法を含む他の抗癌療法と組み合わせて使用され得る。いくつかの態様では、本明細書で開示される組成物は、追加の抗癌剤と同時に投与される。いくつかの態様では、本明細書で開示される組成物及び追加の抗癌剤は、（例えば、同じ日又は異なる日に）逐次的に投与される。

【0318】

いくつかの態様では、追加の抗癌剤は、代謝拮抗剤（葉酸アンタゴニスト、ピリミジン類似体、プリン類似体及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤を含むが、これらに限定されない）を含む。いくつかの態様では、追加の抗癌剤は、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラピン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、リン酸フルダラピン、ペントスタチン、ゲムシタピン及びその任意の組み合わせを含む。

30

【0319】

いくつかの態様では、追加の抗癌剤は、タキサン、パクリタキセル（例えば、T A X O L（商標））、ドセタキセル、ディスコデルモリド（D D M）、ジクチオスタチン（D C T）、ペロルシド A、エポチロン、エポチロン A、エポチロン B、エポチロン C、エポチロン D、エポチロン E、エポチロン F、フラノエポチロン D、デスオキシエポチロン B 1、[17] - デヒドロデスオキシエポチロン B、[18] デヒドロデスオキシエポチロン B、C 12、13 - シクロプロピル - エポチロン A、C 6 - C 8 架橋エポチロン A、t r a n s - 9、10 - デヒドロエポチロン D、c i s - 9、10 - デヒドロエポチロン D、16 - デスメチルエポチロン B、エポチロン B I O、ディスコデルモリド（d i s c o d e r o m o l i d e）、パツピロン（p a t u p i l o n e）（E P O - 906）、K O S - 862、K O S - 1584、Z K - E P O、A B J - 789、X A A 296 A（ディスコデルモリド）、T Z T - 1027（ソブリドチン）、I L X - 651（タシドチン塩酸塩）、ハリコンドリン B、エリブリンメシル酸塩（E - 7389）、ヘミアステリン（H T I - 286）、E - 7974、クリプトフィシン、L Y - 355703、マイタンシノイドイムノコンジュゲート（D M - 1）、M K C - 1、A B T - 751、T L - 38067、T - 900607、S B - 715992（イスピネシブ）、S B - 743921、M K - 0731、S T A - 5312、エリユテロピン、17 ベータ - アセトキシ - 2 - エ

40

50

トキシ - 6 - オキシ - B - ホモ - エストラ - 1 , 3 , 5 (1 0) - トリエン - 3 - オール、シクロストレブチン、イソラウリマリド、ラウリマリド、4 - エピ - 7 - デヒドロキシ - 1 4 , 1 6 - ジデメチル - (+) - ディスコデルモリド及びクリプトシロン 1、微小管安定化並びにその任意の組み合わせを含む。

【 0 3 2 0 】

【 表 1 】

表 1. 配列

配列番号	説明	配列
1	STEAP2 VL CDR1 (40A3)	RASQSVNSNLA
2	STEAP2 VL CDR2	GASTRAT
3	STEAP2 VL CDR3	QQYNNWPFT
4	STEAP2 VH CDR1	RNSAVWN
5	STEAP2 VH CDR2	RTYYRSKWYNDYAVSVKS
6	STEAP2 VH CDR3	GLLQNNFYYYMDV
7	STEAP2 VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQS PSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSL QVNSVTPEDTAVYYCARGLLQNNFYYYMDVWGKGTITVTVSS

10

20

30

40

50

【 0 3 2 1 】

【表 2】

配列番号	説明	配列
8	STEAP2 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDF VYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
9	STEAP2 scFv アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDF VYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGSGGGSGGGG SQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSRNSAVVNWIRQ SPSRGLEWLGRTYYRSKWyNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFS LQVNSVTPEDTAVYYCARGLLQNNFYYYMDVWGKGTITVTVSS
10	STEAP2 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISLQSEDFVYYCQQYNNWPFTFGPGTKV DIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSSQVQLQQSGPGLVKPSQTL LSTCAISGDSVSRNSAVVNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWyN DYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQVNSVTPEDTAVYYCARGL LQNNFYYYMDVWGKGTITVTVSSGSESKYGPCCPCPFVWL VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
11	STEAP2-3 VL CDR1 (40A 3GL-L07)	RASQSVSSNLA
12	STEAP2-3 VL CDR2	GASTRAT
13	STEAP2-3 VL CDR3	QQYNNWPFT
14	STEAP2-3 VH CDR1	RNSAVWN
15	STEAP2-3 VH CDR2	RTYYRSKWyNDYAVSVKS
16	STEAP2-3 VH CDR3	GLLQNFYYYMDV
17	STEAP2-3 VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSRNSAVVNWIRQ PSRGLEWLGRTYYRSKWyNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSL QLNSVTPEDTAVYYCARGLLQNFYYYMDVWGKGTITVTVSS
18	STEAP2-3 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDF VYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
21	STEAP2-2 VL CDR1 (mm 30D12)	RSSQSVVHSHNGNTYLE

10

20

30

40

【 0 3 2 2 】

50

【表 3】

配列番号	説明	配列
22	STEAP2-2 VL CDR2	KVSNRFS
23	STEAP2-2 VL CDR3	FQGSHVPYT
24	STEAP2-2 VH CDR1	SYGMS
25	STEAP2-2 VH CDR2	TISSGGSYTFYPDIMKG
26	STEAP2-2 VH CDR3	RGYGTIYTFSFDS
27	STEAP2-2 VH	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMSWVRQTPD KRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTISRDNAMNTLYLQMS SLKSEDSAMYICARRGYGTIYTFSFDSWGQGTTLTVSS
28	STEAP2-2 VL	DVLMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSVVHSNANTYLEWYL QKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGVYYCFQGSHPVYTFGGGTKLEIK
31	STEAP2-2 ヒト化1 VL CDR1	RSSQSVVHSNANTYLE
32	STEAP2-2 ヒト化1 VL CDR2	KVSNRFS
33	STEAP2-2 ヒト化1 VL CDR3	FQGSHVPYT
34	STEAP2-2 ヒト化1 VH CDR1	SYGMS
35	STEAP2-2 ヒト化1 VH CDR2	TISSGGSYTFYPDIMKG
36	STEAP2-2 ヒト化1 VH CDR3	RGYGTIYTFSFDA
37	STEAP2-2 ヒト化1 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSYGMSWVRQAPG KRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARRGYGTIYTFSFDAWGQGTTLTVSS
38	STEAP2-2 ヒト化1 VL	DVVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSVVHSNANTYLEWYL QKPGQSPQLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQGSHPVYTFGGGTKLEIK

10

20

30

40

【 0 3 2 3 】

50

【表 4】

配列番号	説明	配列
41	STEAP2-2 ヒト化2 VL CDR1	RSSQSVVHSNANTYLE
42	STEAP2-2 ヒト化2 VL CDR2	KVSNRFS
43	STEAP2-2 ヒト化2 VL CDR3	FQGSHVPYT
44	STEAP2-2 ヒト化2 VH CDR1	SYGMS
45	STEAP2-2 ヒト化2 VH CDR2	TISSGGSYTFYDPIMKG
46	STEAP2-2 ヒト化2 VH CDR3	RGYGTIYTFSEFDA
47	STEAP2-2 ヒト化2 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPG KRLEWVSTISSGGSYTFYDPIMKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARRGYGTIYTFSEDAWGQGTTLTVSS
48	STEAP2-2 ヒト化2 VL	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSVVHSNANTYLEWYL QKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQGSHPYTFGQGTKLEIK
57	STEAP2-4 VH (40A1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMTWVRQAPG KGLEWVSVITYSGGRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYFCAKDRIAAVGPFQDYWGQGTTLTVSS
58	STEAP2-4 VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISVYLAWYQQEPGK APKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCQQLNLYPRTFGQGTKVEIK
67	STEAP2-5 VH (34C1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWGWISGYTGNTNYAQKLGRTMTADTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCARGGSYFDYWGQGTTLTVSS
68	STEAP2-5 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFA TYYCQQFNSFSPITFGQGRLEIK
77	STEAP2-6 VH (6E10)	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMEWVKQRP QGLEWIGMIHPNSGITNYNERFKNKATLTVDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARDHYYILAYWGQGTTLTVSA

10

20

30

40

【 0 3 2 4 】

50

【表 5】

配列番号	説明	配列
78	STEAP2-6 VL	DVLMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSVVHSNGNTYLEWYL QKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVE AEDLGVYYCFQGSHPVYTFGGGTKLEIK
87	STEAP2-7 VH (22F3)	QVQLQQPGADLVKPGASVKMSCKASGHTFTNYWVTWVKQRP QGLEWIGNFYPGSGI IKYNENFRSKATLTVDISSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARSKLGDSFYFDYWGQGTTLTVSS
88	STEAP2-7 VL	DVVMTQTPLSLPVS LGNQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYL QKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVE AEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGTKLEIK
91	STEAP2-8 40A3GL- LO14) VL CDR1	RASQSVASNLA
92	STEAP2-8 VL CDR2	GASTRAT
93	STEAP2-8 VL CDR3	QQYNNWPFT
94	STEAP2-8 VH CDR1	RNSAVWN
95	STEAP2-8 VH CDR2	RTYYRSKWYNDYAPSVKS
96	STEAP2-8 VH CDR3	GLRQNQFYYYMDV
97	STEAP2-8 VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQS PSRGGLEWLGRTYYRSKWYNDYAPSVKS RITINPDTSKNQFSL QLNSVTPEDTAVYYCARGLRQNQFYYYMDVWGKGTITVTVSS
98	STEAP2-8 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLA WYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDF VYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
99	STEAP2-8 scFv	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLA WYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDF VYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQ SPSRGGLEWLGRTYYRSKWYNDYAPSVKS RITINPDTSKNQF LQLNSVTPEDTAVYYCARGLRQNQFYYYMDVWGKGTITVTVSS
101	STEAP2 scFv 核酸配列	GAGATTGTGATGACCCAGAGCCCTGCAACTCTGAGCGTGTCA CCCGGAGAAAGGGCCACTCTGTCGTGTCGAGCATCGCAGTCC GTGAACTCCAATCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGGCAG GCCCCGAGGCTGCTCATCTACGGTGCCCTCCACGAGAGCCACG GGAATTCAGCGCGCTTTAGCGGATCCGGCTCGGGAACCGAG TTCACCCCTTACCATCTCATCGCTGCAATCCGAAGATTCGCC GTGTATTACTGTCAACAGTACAACA ACTGGCCGTTACCTTT GGCCCGGGA ACTAAGGTCGACATCAAGGGCGGCGGGGCTCT GGGGGTGGCGGAAGCGGCGGCGGCGGATCCGGTGGCGGCGGA AGCCAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGACCCGACTCGTGAAG CCGTCACAGACTCTGTCCCTGACTTGCGCGATTTCCGGCGAT TCCGTGTCCGCAACTCCGCTGTGTGGA ACTGGATCCGGCAG

10

20

30

40

【 0 3 2 5 】

50

【表 6】

配列番号	説明	配列	
		TCGCC TTCGAGAGGACTGGAGTGGCTGGGACGGACCTACTAC CGCTCAAAATGGTATAACGACTATGCTGTGTCCGTCAAGAGC CGCATCACCATTAACCCCGATACCTCCAAGAACCAGTTCAGT CTGCAAGTCAACAGCGTGACTCCTGAGGACACCGCCGTGTAC TACTGCGCCCGGGTCTGCTGCAAAACAACCTTCTACTACTAC ATGGACGCTCGGGGAAAGGGAAC TACTGTGACCGTGTCTCTCC	
102	STEAP2 BZ CAR 核酸配列	ATGCTGCTCCTTGTACATCACTGCTGCTCTGCGAACTGCC CACCTGCATTCCCTCCTGATCCCCGAGATTGTGATGACCCAG AGCCCTGCAACTCTGAGCGTGTACCCCGGAGAAAGGGCCACT CTGTCTGTGTCGAGCATCGCAGTCCGTGAACTCCAATCTCGCC TGGTACCAGCAGAAGCCTGGGCAGGCCCGAGGCTGCTCATC TACGGTGCCCTCCACGAGAGCCACGGGAATTCACGCGCGCTT AGCGGATCCGGCTCGGGAACCGAGTTCACCCCTACCATCTCA TCGCTGCAATCCGAAGATTTCCGCGTGTATTACTGTCAACAG TACAACAAC TGGCCGTTACCTTTGGCCCGGGAAC TAAGGTC GACATCAAGGGCGGCGGGGCTCTGGGGGTGGCGGAAGCGGC GGCGGCGGATCCGGTGGCGGCGGAAGCCAAGTGCAGCTGCAG CAGTCCGGACCCGGACTCGTGAAGCCGTCCAGACTCTGTCC CTGACTTGCGCGATTTCCGGCGATTCGCTGTCCCGCAACTCC GCTGTGTGGAAC TGGATCCGGCAGTCGCCCTCCGAGAGGACTG GAGTGGCTGGGACGGACCTACTACCGCTCAAAATGGTATAAC GACTATGCTGTGTCGTC AAGAGCCGCATCACCATTAACCC GATACCTCCAAGAACCAGTTCAGTCTGCAAGTCAACAGCGTG ACTCCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGTCTG CTGCAAAACAAC TCTACTACTACATGGACGCTCGGGGAAAG GGAAC TACTGTGACCGTGTCTCCGGCTCCGAAATCAAAATAC GGTCCGCCATGCCACCGTGCCTTCTGGGTGCTCGTGGTC GTCCGAGGGGTCTGGCCTGCTACTCCCTGCTGGTCACCGTG GCGTTTATCATCTTCTGGGTGAAGCGGGGAAGGAAGAAGCTA CTGTACATTTTCAAGCAGCCTTTCATGCGGCCGTGTGCAGACC ACCCAGGAAGAGGACGGCTGTTCCCTGCCGTTCCCCGAGGAA GAGGAAGGGGGTTGCGAGCTGCGCGTGAAGTTCAGCAGGAGC GCTGATGCCCCAGCGTACCAACAGGGGCAAAACCAGTTGTAC AACGAACTGAACCTTGGTCCGGCGGAAGAGTACGACGTGCTT GACAAGCGCCCGGCAGAGATCCCGAGATGGGTGGAAAGCCG CGGCGGAAGAATCCGCAGGAAGGGCTCTACAACGAGCTCCAG AAGGACAAGATGGCCGAAGCCTACAGCGAAATCGGGATGAAG GGCGAAAGACGCCGGGAAAAGGACACGACGGACTGTACCAG GGTTGTGACCGCGACCAAGGACACCTACGACGCCCTGCAT ATGCAAGCCTTGCCGCCGAGATGA	10 20 30
103	STEAP2-2 scFv 核酸配列	GATGTTTTGATGACCCAAACTCCTCTCTCCCTGCCCTGTCAGT CTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTG CAGATCTAGTCAGAGT GTTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAAATGGTACCTG CAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTT TCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGTTTCAGTGGCAGT GGATCAGGGACAGATTTACACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAG GCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTC AAGTTTCACAT	40

【 0 3 2 6 】

【表 7】

配列番号	説明	配列	
		GTTCCGTACACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA GGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGTGGATCTGGCGCGGAGGA AGTGGTGGCGGAGGCTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGG GGAGACTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGT GCCGCCTCTGGATTCTCTTTCTCCTCTTATGGCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAATGGGTGCAACC ATTAGTAGTGGTGGTAGTTACACCTTCTATCCCGACATTATG AAGGGGCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCATGAACACC CTGTACCTGCAAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACTCAGCC ATGTATTACTGTGCAAGACGGGGCTACGGTACTATCTACACG TTTTCCTTTGACTCCTGGGGCCAAGGCACCCTCTCACAGTC TCCAGC	10
104	機能阻害 IGF-β 受容体2型 核酸配列	ATGGGACGCGGGCTGCTTCGAGGACTCTGGCCACTTCATATC GTGTTGTGGACTCGCATCGCTTCAACCATTCGCGCCGACGTG CAGAAGTCCGTGAACAATGACATGATCGTGACCGACAACAAC GGTGCAGTGAAGTTCACACAGCTGTGCAAGTTCCTGCGATGTC AGATTGAGCACTTGGCACAACCAGAAAGTCTGTCATGTCAAAC TGCTCCATCACCTCCATCTGCGAGAAGCCTCAAGAGGTCTGC GTGGCCGTGTGGCGGAAGAACGACGAGAACATCACCTTGAA ACCGTGTGCCACGATCCGAAGCTGCCTTATCACGACTTCATT CTGGAAGATGCCGCTCGCCCAAGTGTATCATGAAAGAAAAG AAAAAGCCCGAGAAACGTTCTTCATGTGCTCGTGTAGCTCC GACGAGTGCACGACAACATATCTTTAGCGAAGAGTACAAC ACTTCCAACCTGACCTCCTGCTCGTGATTTTCAAGTCACC GGCATTTCCCTGCTGCCCCGCTGGGGCGTGGCGATCTCGGTG ATCATTATCTTCTACTGTTACCGGGTCAATAGGCAG	20
105	機能阻害 TGF-β 受容体2型 アミノ酸配列	MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIIPPHVQKSVNNDMIVTDNN GAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV VAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKIMKEK KKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQVT GISLLPPLGVAISVILIFCYRVNRQ	30
106	STEAP2 BZ CAR-T2A- 機能阻害 TGF-β 受容体2型 アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF SSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTEFGPGTKV DIKGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQQSGPGLVKPSQTL LTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYN DYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQVNSVTPEDTAVYYCARGL LQNNFYYYMDVWGKGTITVTVSSGSESKYGPCCPPCFWVLLV VGGVLACYLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQT TQEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPRGSGEGRSLLTCGDVEENPGPMGRGLLRGLWPLHI	40

【 0 3 2 7 】

【表 8】

配列番号	説明	配列	
		VLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDV RFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLE TVCHDPKLPYHDFILEDAAASPKCIMKEKKKPGETFFFMCSSS DECNDNIIFSEEYNTSNPDLVVIFQVTGISLLPPLGVAISV IIIFYCYRVNRQ	
107	STEAP2 BZ CAR-T2A- 機能阻害 TGF-β 受容体2型 核酸配列	ATGCTGCTCCTTGTACATCACTGCTGCTCTGCGAACTGCCC CACCTGCATTCCCTCCTGATCCCCGAGATTGTGATGACCCAG AGCCCTGCAACTCTGAGCGTGTACCCCGGAGAAAGGGCCACT CTGTCGTGTCGAGCATCGCAGTCCGTGAACCTCCAATCTCGCC TGGTACCAGCAGAAGCCTGGGCAGGCCCGAGGCTGCTCATC TACGGTGCCTCCACGAGAGCCACGGGAATCCAGCGCGCTTT AGCGGATCCGGCTCGGGAACCGAGTTCACCTTACCATCTCA TCGCTGCAATCCGAAGATTCGCGGTGTATTACTGTCAACAG TACAACAACCTGGCCGTTACCTTTGGCCCGGGAACTAAGGTC GACATCAAGGGCGGGCGGGGGCTCTGGGGGTGGCGGAAGCGGC GGCGGCGGATCCGGTGGCGGGCGGAAGCCAAGTGCAGCTGCAG CAGTCCGGACCCGGACTCGTGAAGCCGTCCCAGACTCTGTCC CTGACTTGC GCGATTTCGGGCGATTCCGTGTCCCGCAACTCC GCTGTGTGGAACGGATCCGGCAGTCGCCCTTCGAGAGGACTG GAGTGGCTGGGACGGACCTACTACCGCTCAAAATGGTATAAC GACTATGCTGTGTCCGTCAAGAGCCGCATCACCATTAACCCC GATACCTCCAAGAACCAGTTCAGTCTGCAAGTCAACAGCGTG ACTCCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGGTCTG CTGCAAAACAACCTCTACTACTACATGGACGCTCTGGGGAAAG GGAACTACTGTGACCGTGTCTCCGGCTCCGAATCAAATAC GGTCCGCCATGCCACCGTGGCCCTCTGGGTGCTCGTGGTC GTCGGAGGGGTTCTGGCCTGCTACTCCCTGCTGGTCACCGTG GCGTTTATCATCTTCTGGGTGAAGCGGGGAAGGAAGAAGCTA CTGTACATTTCAAGCAGCCTTTCATGCGGCCGTGTGCAGACC ACCCAGGAAGAGGACGGCTGTTCCTGCCGTTCCCGAGGAA GAGGAAGGGGGTTGCGAGCTGCGCSTGAAGTTCAGCAGGAGC GCTGATGCCCCAGCGTACCAACAGGGGCAAAACCAGTTGTAC AACGAACCTGAACCTTGGTCCGGCGGAAGAGTACGACGTGCTT GACAAGCGCCGCGGCAGAGATCCCAGATGGGTGGAAAGCCG CGGCGGAAGAATCCGCAGGAAGGGCTCTACAACGAGCTCCAG AAGGACAAGATGGCCGAAGCCTACAGCGAAATCGGGATGAAG GGCGAAAGACGCCGGGAAAAGGACACGACGGACTGTACCAG GGTTTGTGACCGCGACCAAGGACACCTACGACGCCCTGCAT ATGCAAGCCTTGCCGCCGAGAGGATCCGGAGAGGGGAGGGGA AGCCTCCTCACTTGGCGCGATGTGGAGGAAAACCCGGGTCTT ATGGGACGCGGGCTGCTTCGAGGACTCTGGCCACTTCATATC GTGTTGTGGACTCGCATCGCTTCAACCATTCCGCCGCACGTG CAGAAGTCCGTGAACAATGACATGATCGTGACCGACAACAAC GGTGCAGTGAAGTTCACACAGCTGTGCAAGTCTGCGATGTC AGATTCAGCACTTGGCACAACCAGAAGTCTGCATGTCAAAC TGCTCCATCACCTCCATCTGCGAGAAGCCTCAAGAGGTCTGC GTGGCCGTGTGGCGGAAGAACGACGAGAACATCACCTGGAA	10 20 30 40

【 0 3 2 8 】

【表 9】

配列番号	説明	配列	
		ACCGTGTGCCACGATCCGAAGCTGCCTTATCACGACTTCATT CTGGAAGATGCCGCTCGCCCAAGTGATCATGAAAGAAAAG AAAAAGCCCGGAGAAACGTTCTTCATGTGCTCGTGTAGCTCC GACGAGTGCAACGACAACATTATCTTTAGCGAAGAGTACAAC ACTTCCAACCCCTGACCTCCTGCTCGTGATTTTTCAAGTCACC GGCATTTCCTGCTGCCCCCGCTGGGCGTGGCGATCTCGGTG ATCATTATCTTCTACTGTTACCGGGTCAATAGGCAG	
108	STEAP2-2 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLI PDVLM TQTPLSLPVSLGDQAS ISCRSSQSVVHSHNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPTYFG GGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGDLVLP GGSRLKLSCAASGFTFSYGMWVRQTPDKRLEWVATISSGGS YTFYDPIMKGRFTISRDNAMNTLYLQMSLKSSEDSAMYYCAR RGYGTIYTFSDSWGQGTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRKGKHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR	10
109	STEAP2-2 ヒト化1 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLI PDVVM TQSPISLPVTLGQPAS ISCRSSQSVVHSHNANTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPTYFG QGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVLP GGSRLKLSCAASGFTFSYGMWVRQAPGKRLEWVATISSGGS YTFYDPIMKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAR RGYGTIYTFSDAWGQGTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRKGKHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR	20
110	STEAP2-2 ヒト化2 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLI PDVVM TQSPISLPVTLGQPAS ISCRSSQSVVHSHNANTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPTYFG QGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQP GGSRLKLSCAASGFTFSYGMWVRQAPGKRLEWVSTISSGGS YTFYDPIMKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAR RGYGTIYTFSDAWGQGTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRKGKHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR	30
111	STEAP2-3 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTEGPGTKV DIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSGPGLVKPSQTL	40

【 0 3 2 9 】

【表 1 0】

配列番号	説明	配列
		LTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYN DYAVSVKSRIITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGL LQNQFYYYMDVWGKGTTVTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVV VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
112	STEAP2-4 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIIPDIQLTQSPSFLSASVGDVRT ITCRASQGISVYLAWYQQEPGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKV EIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSSFAMTWVRQAPGKGLEWVSVITYSGGRTYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYFCAKDRIAA VGPFDYWGGTTLVTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVL ACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
113	STEAP2-5 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIIPDIQMTQSPSTLSASVGDVRT ITCRASQISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQFNFSFPIFTGQGTR LEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGGGLEWGMWISGYTGNTNY AQKLGQRVMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGGSY FDYWGGTTLVTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR EEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
114	STEAP2-6 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIIPDVLMTQTPLSLPSVSLGDQAS ISCRSSQSVVHNSGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPVYTFG GGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGQVQLQQPGAELVKP GASVKLSCKASGYTFTSYWMEWVKQRPQGLEWIGMIHPNSG ITNYNERFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR DHYYILAYWGGTTLVTVSAGSESKYGPPCPPCFWVLVVVGG VLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR

10

20

30

40

【 0 3 3 0】

【表 1 1】

配列番号	説明	配列	
115	STEAP2-7 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIIPDVVMTQTPLSLPVSLGNQAS ISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFG AGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQPGADLVKP GASVKMSCKASGHTFTNYWVTWVKQRPGGLEWIGNFYPGSG IIKYNENFRSKATLTVDISSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR SKLGDSFYFDYWGGQTTLTVSSGSESKYGPPCPPCPFWVLV VGGVLACYSLLVTVAFII FWVKRGRKLLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	10
116	STEAP2-8 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVASNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISSSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTEFGPGTKV DIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSGPGLVKPSQTL LTCALSGDSVSRNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYN DYAPSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGL RQNQFYYYMDVWVGKGTIVTVSSGSESKYGPPCPPCPFWVLV VGGVLACYSLLVTVAFII FWVKRGRKLLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	20
117	STEAP2-2 BZ CAR- T2A-機能 阻害 TGF-β 受容体2型 アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIIPDVLMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCRSSQSVVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVYFCFQGSHPVPTFG GGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVPSGGDLV GGSLKLSCAASGFSFSSYGMWVVRQTPDKRLEWVATISSGGS YTFYFPDIMKGRFTISRDNAMNTLYLQMSLSEDSAMYYCAR RGYGTIYTFSDSWGQGTTLTVSSGSESKYGPPCPPCPFWVL VVVGGVLACYSLLVTVAFII FWVKRGRKLLLYIFKQPFMRPV QTQEEDGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPRGSSEGRGSLTTCGDVEENPGPMGRGLLRGLWPL HIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFC DVRFSTCDNQKSCMSNCSITSI CEKPQEVAVWRKNDENIT LETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIMKEKKKPGETF FMCSC SSDECNDNII FSEEYNTSNPDLILLVIFQVTFGISLLPPLGVAI SVIIIFYCYRVNRQ	30
118	STEAP2-2 ヒト化I BZ CAR	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIIPDVVMTQSPSLPVTLGQPAS ISCRSSQSVVHSNANTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYFCFQGSHPVPTFG	40

【 0 3 3 1】

【表 1 2】

配列番号	説明	配列	
	アミノ酸配列	QGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKP GGSRLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKRLEWVATISSGGS YTFYPDIMKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAR RGYGTIYTFSDAWGQGTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVL VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNO LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGGLSTATKDTYDA LHMQUALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGRGLLRGLWPL HIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFC DVRFSTCDNQKSCMSNCSITSIKEKPQEVCAVWRKNDENIT LETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKIMKEKKKPGETF FMCSC SDECDNIIFSEEYNTSNPDLVIFQVTGISLPLGVAI SVIIIFCYRVNRQ	10
119	STEAP2-2 ヒト化2 BZ CAR アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIIPDVMTQSPLSLPLVTLGQPAS LSCRSSQSVVHSNANTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG VPDFRSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPYPTFG QGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKRLEWVSTISSGGS YTFYPDIMKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAR RGYGTIYTFSDAWGQGTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVL VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNO LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGGLSTATKDTYDA LHMQUALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGRGLLRGLWPL HIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFC DVRFSTCDNQKSCMSNCSITSIKEKPQEVCAVWRKNDENIT LETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKIMKEKKKPGETF FMCSC SDECDNIIFSEEYNTSNPDLVIFQVTGISLPLGVAI SVIIIFCYRVNRQ	20
120	STEAP2-3 BZ CAR- T2A-機能 阻害 TGF- β 受容体2型 アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF SSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTEGPGTKV DIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGQVQLQQSGPGLVKPSQTLT LTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYN DYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGL LQNQFYYYMDVWGKTTVTIVSSGSESKYGPPCPPCFWVLVV VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQT TQFEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNO NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGGLSTATKDTYDALH MQALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGRGLLRGLWPLHI VLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFC DVRFSTCDNQKSCMSNCSITSIKEKPQEVCAVWRKNDENITL	30
			40

【 0 3 3 2】

【表 1 4】

配列番号	説明	配列
		VLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGRGLLRGLWPLHIVLW TRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRF TCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVAVWRKNDENITLETVC HDPKLPYHDFILEDAAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDEC NDNIIFSEEYNTSNPDLLLVI FQVTGISLLPPLGVAISVII FYCYRVNRQ
124	STEAP2-7 BZ CAR-T2A -機能阻害 TGF-β 受容体2型 アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDVVMTQTPLSLPVSLGNQAS ISCRSSQLVHNSGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG VPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVFCSQSTHVPLTFG AGTKLEIKGGGGSGGGGGSGGGGGSGVQLQQPGADLVKPF GASVKMSCKASGHTFTNYWVTVWVKQRPQGLEWIGNFYPGSG IKYNNENFRSKATLTVDISSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR SKLGDSFYFDYWGQGTTLTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLV VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGRGLLRGLWPLHI VLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDV RFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVAVWRKNDENITLET TVCHDPKLPYHDFILEDAAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSS DECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVI FQVTGISLLPPLGVAISV IIFCYRVNRQ
125	STEAP2-8 BZ CAR- T2A- 機能阻害 TGF-β 受容体2型 アミノ酸配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVASNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKV DIKGGGGSGGGGGSGGGGGSGVQLQQSGPGLVKPSQTL LTCAISGDSVSRNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRTYRYSKWIN DYAPSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGL RQNQFYYYMDVWGKGTITVTVSSGSESKYGPPCPPCFWVLV VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPRGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGRGLLRGLWPLHI VLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDV RFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVAVWRKNDENITLET TVCHDPKLPYHDFILEDAAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSS DECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVI FQVTGISLLPPLGVAISV IIFCYRVNRQ

10

20

30

40

【 0 3 3 4】

【表 15】

配列番号	説明	配列
126	T2A ペプチド	GSGEGRGSLLTTCGDVEENPGP
127	シグナル ペプチド	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIIP
128	IgG4P ヒンジ (S228P)	ESKYGPPCPPCP
129	CD28 膜貫通 ドメイン	FWVLVVVGGVLAACYSLLVTVAFIIFWV
130	4-1BB 活性化 ドメイン (Bドメイン)	KRGRKLLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEGGCEL
131	CD3ゼータ ドメイン (zドメイン)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
132	Bzドメイン	KRGRKLLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
133	CD28 共刺激 ドメイン	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS

10

20

30

【0335】

本開示の実施は、特に指示されない限り、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学、組換えDNA及び免疫学の従来技術を用いるものであり、これらは、当技術分野の技能の範囲内にある。そのような技術は、文献に十分説明されている。例えば、Sambrook et al., ed. (1989) *Molecular Cloning A Laboratory Manual* (2nd ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook et al., ed. (1992) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D.N. Glover ed., (1985) *DNA Cloning, Volumes I and II*; Gait, ed. (1984) *Oligonucleotide Synthesis*; Mullis et al. 米国特許第4,683,195号明細書; Hames and Higgins, eds. (1984) *Nucleic Acid Hybridization*; Hames and Higgins, eds. (1984) *Transcription And Translation*; Freshney (1987) *Culture Of Animal Cells* (Alan R. Liss, Inc.); *Immobilized Cells And Enzymes* (IRL Press) (1986); Perbal (19

40

50

84) A Practical Guide To Molecular Cloning; the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu et al., eds., Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155; Mayer and Walker, eds. (1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV; Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986);); Crooks, Antisense drug Technology: Principles, strategies and applications, 2nd Ed. CRC Press (2007) 及び Ausubel et al. (1989) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.) を参照されたい。

10

【0336】

20

以下の実施例は、例示として提供されるのであり、限定を意図するものではない。

【実施例】

【0337】

実施例 1：抗 STEAP2 CAR の作製及び特徴付け

STEAP2 は、鉄及び銅を還元して、細胞取り込み、代謝及び増殖を促進するメタロレダクターゼであり、これは、前立腺癌において支配的に発現され、前立腺癌の外部の健康な組織又は他の癌型においてほとんど又は全く発現されない (図 1A ~ 1C)。STEAP2 発現は、正常組織及び前立腺癌 cDNA アレイの定量的リアルタイム PCR 分析によって分析された。CRPC FFPE 患者の試料から作製された cDNA も含まれた。GAPDH は、標準化対照として利用された (図 1B)。STEAP2 は、転移及び CRPC を含む全ての疾患段階全体にわたって高い均一性の細胞表面発現を有し (図 1B)、正常なヒト組織発現プロファイル：前立腺及び腎皮質における最小の発現に起因する限定的な組織陥没及び毒性リスクを伴う (図 1A ~ 1C)。本発明者らは、疾患進行全体にわたって広範囲の腫瘍型及び前立腺癌にわたる cDNA アレイ分析、ISH 及び IHC を実施して、そのタンパク質が正常な前立腺と比較して前立腺癌における細胞表面で過剰発現され、且つ存在することを確認した (図 1C)。

30

【0338】

IHC は、原発性前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) 及び前立腺リンパ節転移並びに STEAP2 膜発現のための前立腺癌骨転移の脱灰された正面向きの切片を含有する組織マイクロアレイに対して実施された (図 1D)。STEAP2 の高発現は、CRPC 上 (図 1E) 及び骨転移において (図 1F) 見出された。正常なヒト組織マイクロアレイにおいて実施される STEAP2 IHC 及び ISH は、大部分の正常組織における欠損又は低い STEAP2 (図 1G) 及び正常な前立腺組織における高い STEAP2 タンパク質レベル (図 1H) を実証した。

40

【0339】

複数の抗 STEAP2 抗原結合コンストラクトが作製され、結合特異性に関してアッセイされた。インビトロ結合アッセイを実施して、抗原陽性及び陰性細胞株を使用して、STEAP2 の特異性 (図 2A) 並びに候補 scFv - Fc' の細胞上の結合親和性 (図 2B ~ 2F) を評価した。クローン 40A3 は、Ad293 細胞によって異種性に発現されるヒト、イヌ及びマウス/ラット STEAP2 に対する強力なオンターゲット結合を示し

50

(図2A、2E及び2F)、対照Ad293細胞(図2A及び2D)又は他のSTEAPファミリーメンバーを発現するAd293細胞(図2A)に対してほとんど又は全く結合しなかった。クローン40A3はさらに、両方がscFv-Fc CARコンストラクトとして及びIgG1抗体としてLNCAp細胞(アンドロゲン感受性ヒト前立腺癌細胞)に結合した;この結合は、STEAP2ノックアウトLNCAp細胞において消失した(図2B)。

【0340】

クローン40A3の抗原結合ドメインを使用して、4-1BB共刺激ドメイン及びCD3ゼータシグナル伝達ドメインに40A3抗原結合ドメインを融合することにより、40A3Bzとして本明細書で称されるCARコンストラクトを作製した(図3A、上部)。インビボでCAR-T有効性をさらに増強するために、CARをコードする配列は、ウイルス性T2Aペプチドをコードする配列によって連結された機能阻害TGFRII(dnTGFRII)をコードする配列の上流に置かれた(図3A、下部)。T2Aペプチドは、同じプロモーターからの2つの別々のタンパク質の発現を可能にし、両方のタンパク質の等モルの発現を確実にする。次に、レンチウイルス形質導入を使用して、高効率でCARコンストラクトを発現させた(図3B~3D)。CAR-T細胞は、レンチウイルス形質導入を介してCD3/CD28ビーズ活性化ドナーT細胞を使用して作製された。CAR-T細胞を、CAR-T培養条件で10日間増殖させた後、細胞表面CAR発現のフローサイトメトリー評価を行って、形質導入されていないドナーT細胞と比較した。40A3Bzを認識するパラトープ抗体を、TGFRII抗体と組み合わせて利用して、10日目に形質導入されていない細胞集団(図3B)、40A3Bz(図3C)及び40A3Bz dnTGFRII(図3D)形質導入細胞集団における40A3Bz及び40A3Bz dnTGFRIIの細胞表面局在化を評価した。

【0341】

dnTGFRIIアーミングの機能的確証を提供するために、CAR陽性細胞(40A3Bz STEAP2 CAR及び403Bz dnTGFRII STEAP2 CAR-T細胞)を、形質導入後の4日目にFACSを介して>97%の純度まで精製した。これらの細胞は、15日目まで増殖させ、XVIVO(商標)15培地中で17時間飢餓状態にした後、1ng/mLの組換えヒトTGFRIIで刺激した。天然のTGFRIIの下流の急性シグナル伝達の分析は、pSMAD2/3、総SMAD2/3及び-アクチンに関するウェスタンブロットにおいてアーミングされたCAR-T細胞とアーミングされていないCAR-T細胞の間で比較された(図3E)。40A3Bz CAR又は形質導入されていない細胞単独と比較したdnTGFRII(40A3Bz)CAR-T細胞におけるTGFRII媒介性シグナル伝達の著しい抑止が確認された(図3E)。

【0342】

表現型の特徴付けは、2つの健康なドナーから増殖された(40A3Bz)STEAP2 CAR及びdnTGFRII(40A3Bz)STEAP2 CAR-T細胞に対して実施された。全ての条件に由来するT細胞は、CD62L及びCD45RO抗体による染色によって決定されるとおり、10日目の増殖プロセスの最後にナイーブ/中央メモリー表現型を優勢に有することが示された(図4F~4K)。増殖されたCAR-T細胞も分化及び枯渇マーカー(例えば、CD45RA、CD69、KLRG1、CD127、PD1及びLAG-3;データは示されない)の発現に関して評価された。全体的に、データは、CAR及びdnTGFRIIアーミングがT細胞において発現され得ることを示した。さらに、それは、CARコンストラクトへのdnTGFRIIアーミングの導入は、培養の最後に細胞表現型に実質的に影響を及ぼすように見えなかったことを示した。

【0343】

形質導入された40A3Bz STEAP2 CAR及び40A3Bz dnTGFRII STEAP2 CAR-T細胞は、ロバストな増殖を示した(図4A)。表現型

の特徴付けは、2つの健康なドナーから増殖された40A3Bz STEAP2 CAR及び40A3Bz dnTGF RII STEAP2 CAR-T細胞に対して実施された。全ての条件に由来するT細胞は、ナイーブ/幹細胞様表現型を優勢に有することが示された(図4B~4K)。増殖されたCAR-T細胞も分化及び枯渇マーカー(例えば、CD45RA、CD69、KLRG1、CD127、PD1及びLAG-3;データは示されない)の発現に関して評価された。さらに、40A3Bz STEAP2 CAR及び40A3Bz dnTGF RII STEAP2 CAR-T細胞は、混合されたCD4:CD8比を維持した(図4L~4N)。また、40A3Bz dnTGF RII STEAP2 CAR-T細胞は、30ng/ml TGFの存在下でC4-2標的細胞を死滅させることもできた(図4O)。40A3Bz STEAP2 CAR及び40A3Bz dnTGF RII STEAP2 CAR-Tは、30ng/mlの組換えTGFで6日間前処理して、CAR-T機能を抑制し、続いて1:4 E:T比でmKate赤色蛍光タンパク質を安定に発現するC4-2細胞による共培養アッセイにおいて利用された。細胞傷害は、120時間にわたって共培養物中でRFP陽性細胞の存在によって経時的にIncucyte(登録商標)生細胞イメージングシステムを使用して画像化された。結果は、免疫抑制性TGFに対する暴露後にインビトロでのdnTGF RIIでアーマリングされたCARの効力の改善を示した。

10

【0344】

様々な腫瘍細胞株が、Bangのビーズ少量簡易細胞キットを使用して抗体結合能に関して抗STEAP2抗体-alexa fluor 647コンジュゲートでFACSにより特性を明らかにされた。STEAP2細胞表面IHCが、これらの細胞株に対して実施され、定量された(図4P、左のパネル)。さらに、これらの細胞株は、1:1のE:T比で40A3Bz dnTGF RII CAR-T共培養アッセイに含まれ、培地を、CAR-T細胞からのIFN放出のレベルを分析するために24時間目に採取した。40A3Bz dnTGF RII CAR-Tは、C4-2、LNCaP、VCAP、22RV1細胞株に対する特異的な細胞傷害性を示した(図4P、右のパネル)。

20

【0345】

経時的なSTEAP2 CARの特異的な細胞傷害性も決定された。STEAP2 CAR-T細胞は、LNCaP細胞(図5A~5C)及びヒトSTEAP2を外因的に発現するAd293細胞に対して細胞傷害性であったが(図5G)、STEAP2ノックアウトLNCaP細胞(図5D~5F)又は対照Ad293細胞(図5H)に対しては細胞傷害性ではなかった。ヒトT細胞培地(5%ヒトAB熱不活性化血清及び300U/ml IL-2が補充されたAIM-V(商標)培地)中で10日間増殖された機能阻害TGF RII 40A3Bz STEAP2 CAR-T細胞は、アーマリングされていないSTEAP2 CAR-T細胞と同様の様式で抗原陽性標的細胞を死滅させることが示された(図5C、5F及び5G~5H)。加えて、40A3Bz及び40A3Bz dnTGF RII STEAP2 CAR-T細胞は、共培養の24時間後に炎症性サイトカインを放出することが示された(図5I~5K)。細胞傷害活性及び炎症性サイトカインの放出は、抗原陰性標的とアーマリングされたSTEAP2 CAR-T細胞の共培養後に観察されなかった。これは、T細胞活性が、STEAP2抗原依存的であり、持続性のCARシグナル伝達の証拠がないことを示す。STEAP2 CAR-Tは、最小限のオンターゲット、オフ腫瘍活性を有した(図6)。

30

40

【0346】

実施例2:マウスモデルにおける抗STEAP2 CARのインビボ有効性

マウスに、STEAP2陽性腫瘍細胞を移植し、形質導入されていない(UT)T細胞又はGPC3-G08-Bz陰性対照で形質導入されたT細胞、14N陽性対照又は300万、700万若しくは2100万個の40A3Bz CAR-T細胞で形質導入されたT細胞を投与した(図7A~7F)。インビボでの概念実証試験は、STEAP2を発現することが示される2つの前立腺癌細胞株、C4-2及び22RV1を使用して実施された(図7C及び7F)。データは、3種の異なる用量での40A3Bz STEAP2

50

CAR-T細胞の注入後にNSGマウスにおけるC4-2腫瘍の制御を明らかにした(図7A)。マウス体重における有害な変化は、試験中の3種全てのCAR-T細胞で観察されなかった(図7B)。これらのデータは、40A3 scFvがマウスSTEAP2と交差反応できると仮定すれば、安全性の観点から関連している。C4-2と比較して低いSTEAP2受容体密度及び発現の割合を含有する22RV1異種移植モデルにおいて、腫瘍の制御は、40A3Bz STEAP2 CAR-T細胞の最高用量(2.1×10^6)でのみ明らかであった(図7D)。部分奏効は、 7×10^6 の用量で見られ、腫瘍細胞増殖に対する効果は、最も低い 3×10^6 のT細胞用量で観察されなかった。C4-2モデルと同様に、22RV1細胞株で移植され、続いてSTEAP2 CAR-T細胞の3種の濃度レベルで投与されたマウスは、試験中の体重の有害な変化を示さなかった(図7E)。

10

【0347】

22RV1異種移植試験からのマウスは、サイトカイン産生の動力学を評価するためにCAR-T細胞注入後の4、7、14及び21日目に出血させられた。ヒトIFN、IL-2及びTNFレベルは、血清中で評価され、大部分のCAR-T細胞用量に関して4日目又は7日目にピークに達し、14及び21日目に低減した(図7G)。これらのデータは、インビボでの様々なレベルのSTEAP2抗原を発現する腫瘍細胞株によるチャレンジ後にSTEAP2 CAR-T細胞による腫瘍認識を確認している。注入の10日後のSTEAP2発現は、ISHを介して評価され、用量依存的な病巣の浸潤を有し、損傷の徴候を有しなかった(図7I~7K)。

20

【0348】

STEAP2 CAR-T投与は、心臓の基部の神経へのCD3+CAR-T浸潤の証拠(図7L~7M)及び末梢皮下神経へのCD3+CAR-T浸潤の証拠(図7N~7O)を示さなかった。しかしながら、高密度CAR-T浸潤物内に捕捉された2つの小さい無傷の末梢神経及び浸潤されていない末梢神経が観察された(図7P; 矢印)。いくつかの小さい血管も、最小~軽度のSTEAP2染色を有する腫瘍内に観察された(図7R; 矢印)。非常に高密度のCD3+CAR-T浸潤物にもかかわらず(図7Q)、神経は、無傷であり、冒されているように見えなかった。

【0349】

STEAP2 CAR-Tは、形質導入されていないT細胞と比較して持続性の増大を示した。5ラウンドの連続的な死滅(図8A)後、40A3Bz dnTGFRII CAR-T細胞は、抗原陽性細胞の存在下で一貫した細胞溶解及びIFN- γ 産生の継続(図8E~8G)を示した一方で、TCM及びTEM分化状態を支配的に維持した(図8B)。TGF β 過剰発現C4-2腫瘍細胞を移植されたNSGマウスにおける尾静脈注射により3種の濃度(0.5、2.5、 5×10^6 個のCAR陽性細胞)で投与された40A3Bz及び40A3Bz dnTGFRII CAR-T細胞は、腫瘍移植の60日後まで腫瘍体積の縮小(図8E)及び体重の維持(図8F)を示した。腫瘍体積の縮小(図8E)及びサイトカイン放出(図8D及び8G)はさらに、dnTGFRIIアーミングによって増強された。完全レスポナー(CR)は、2つの連続的な測定に関して0mm³の腫瘍体積を有するマウスとして定義された。

30

40

【0350】

NSGマウスは、C4-2ルシフェラーゼ発現細胞を脛骨内腔に移植され、ルシフェラーゼシグナルがモニターされた。腫瘍束が 4.04×10^8 光子/secに達したとき、動物に、マウス当たり 1×10^6 、 1×10^5 、 5×10^5 又は 1×10^6 個の40A3Bz CAR-T細胞又は40A3Bz dnTGFRII CAR-T細胞を注射した。腫瘍体積及び体重は、投与後22日間モニターされ、用量依存的な腫瘍増殖阻害は明らかであり、40A3Bzと比較して40A3Bz dnTGFRII CAR-Tでより大きい阻害が見られた(図8H)。試験中の体重の有害な変化は観察されなかった(図8I)。

【0351】

50

いくつかの態様では、40A3Bz dnTGF RII CAR-T細胞は、SMARTプロセスに従って製造され、CAR陽性、活性化及び細胞の表現型は、増殖の4日目に評価され、同じドナー由来の形質導入されていないT細胞と比較された(図9A)。40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞は、TGFを過剰発現する22Rv1細胞を移植されたNSG MHCクラス1クラス2ノックアウトマウスにおいて尾静脈注射によって4種の濃度(0.3、1、3、 6×10^6 のCAR陽性細胞)で投与された。腫瘍体積及び体重は、腫瘍移植の50日後まで測定された(図9B)。腫瘍体積は、全ての40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞で治療されたマウス(図9B、上部)において効果的に縮小され、体重に対する有害作用はなかった(図9B、下部)。

10

【0352】

さらに、NSGクラス1クラス2ノックアウトマウスは、CTG-3610前立腺癌細胞の凍結されたストックに由来するPDX断片が移植され、腫瘍体積が $125 \sim 250 \text{ mm}^3$ の範囲にあるときに無作為化された。膜STEAP2及びTGFに関するCTB-3610細胞のIHC強度スコアは、2+であり、割合スコアは、STEAP2については5、TGFについては2であった(図9C)。マウスは、 0.5×10^6 又は 5×10^6 の40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞で投与され、 5×10^6 UT SMART対照と比較された。両方の用量で、40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞は、腫瘍増殖を効率的に抑制し(図9C、上部)、体重に対する有害作用はなかった(図9C、下部)。

20

【0353】

NSGクラス1クラス2ノックアウトマウスは、CTG-2440前立腺癌細胞の凍結されたストックに由来するPDX断片が移植され、腫瘍体積が $125 \sim 250 \text{ mm}^3$ の範囲にあるときに無作為化された。膜STEAP2及びTGFに関するIHC強度スコアは、2+であり、割合スコアは、STEAP2については5、TGFについては2であった(図9D)。マウスは、 0.5×10^6 又は 5×10^6 の40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞で投与され、 5×10^6 UT SMART対照と比較された。40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞は、腫瘍増殖を用量依存的に抑制し(図9D、上部)、体重に対する有害作用はなかった(図9D、下部)。

30

【0354】

NSGクラス1クラス2ノックアウトマウスは、Lucap147前立腺癌細胞の凍結されたストックに由来するPDX断片が移植され、腫瘍体積が $125 \sim 250 \text{ mm}^3$ の範囲にあるときに無作為化された。膜STEAP2に関するIHC強度スコアは、1+であり、膜STEAP2に関する割合スコアは、5であった(図9E)。マウスは、 0.5×10^6 又は 5×10^6 の40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞で投与され、 5×10^6 UT SMART対照と比較された。40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞は、腫瘍増殖を用量依存的に抑制し(図9E、上部)、体重に対する有害作用はなかった(図9E、下部)。

【0355】

NSGクラス1クラス2ノックアウトマウスは、Lucap73前立腺癌細胞の凍結されたストックに由来するPDX断片が移植され、腫瘍体積が $125 \sim 250 \text{ mm}^3$ の範囲にあるときに無作為化された。膜STEAP2に関するIHC強度スコアは、1+であり、膜STEAP2に関する割合スコアは、3であった(図9F)。マウスは、 0.5×10^6 又は 5×10^6 の40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞で投与され、 5×10^6 UT SMART対照と比較された。40A3Bz dnTGF RII SMART CAR-T細胞は、腫瘍増殖を用量依存的に抑制し(図9F、上部)、体重に対する有害作用はなかった(図9F、下部)。

40

【0356】

共培養は、0.3:1のE:T比でLNCaP腫瘍細胞株及び40A3Bz dnTGF

50

F R I I C A R - T細胞により準備され、ブロッキング抗 S T E A P 2 抗体が培養物に投与された (0 . 2、2、20又は200 μ g / ml) (図 10 A)。共培養は、ブロッキング抗 S T E A P 2 抗体又はアイソタイプ対照ブロッキング抗体 (0 . 2、2、20又は200 μ g / ml) の存在下において 0 . 3 : 1 及び 1 : 1 の E : T 比で L N C a P 腫瘍細胞株及び 40A3Bz dnTGF R I I C A R - T細胞によっても準備され、I F N レベルが培地中で決定された (図 10 B)。40A3Bz dnTGF R I I C A R - T細胞は、低濃度のブロッキング抗 S T E A P 2 抗体の存在下で L N C a P 細胞の細胞増殖を効率的に阻害した。しかしながら、最高濃度の抗 S T E A P 2 は、40A3Bz dnTGF R I I C A R - T細胞による L N C a P 細胞の増殖阻害を妨げた (図 10 A)。同様に、I F N レベルは、高濃度ではなく低濃度のブロッキング S T E A P 2 抗体の存在下で 40A3Bz dnTGF R I I C A R - T細胞によって用量依存的に誘導されたが、アイソタイプ対照ブロッキング抗体は、I F N レベルに対して効果を有しなかった (図 10 B)。

10

【0357】

ブロッキング抗 S T E A P 2 抗体 (0 . 2、2、20又は200 μ g / ml) の存在下での 0 . 3 : 1 の E : T 比の 40A3Bz dnTGF R I I C A R - T細胞と L N C a P S T E A P 2 C R I S P R細胞の共培養は、形質導入されていないT細胞の存在下と同様の 40A3Bz dnTGF R I I C A R - T細胞の存在下での L N C a P S T E A P 2 C R I S P R細胞の細胞増殖を示し (図 10 C)、培養培地中への I F N の分泌を示さなかった (図 10 D)。

20

【0358】

具体的な態様についての前述の説明は、本開示の概略的な本質を十全に明らかにするものであるため、他者は、当技術分野の技術の範囲内にある知識を適用することにより、過度の実験を行うことなく、本開示の一般的な概念から逸脱することなく、容易にそのような具体的な態様を改良し、且つ/又は様々な適用に適合させることができるであろう。したがって、そのような適合形態及び改良形態は、本明細書に提供される教示及び指針に基づき、開示される態様の均等物の意味及び範囲内にあることが意図される。本明細書における語法又は用語法は、限定ではなく、説明を目的とするものであり、したがって、本明細書の用語法又は語法は、当業者によって教示及び指針を踏まえて解釈されるべきであることが理解されなければならない。

30

【0359】

本開示の他の実施形態は、本明細書の考慮事項及び本明細書で開示される開示の実施から当業者に自明であろう。本明細書及び実施例は、例示としてのみ考慮され、本開示の真の範囲及び趣旨は、以下の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

【0360】

本明細書で開示される全ての刊行物、特許及び特許出願は、各々の個々の刊行物、特許又は特許出願が具体的且つ個別に参照により組み込まれることが示された場合と同程度に参照により組み込まれる。

40

50

【 図 2 - 4 】

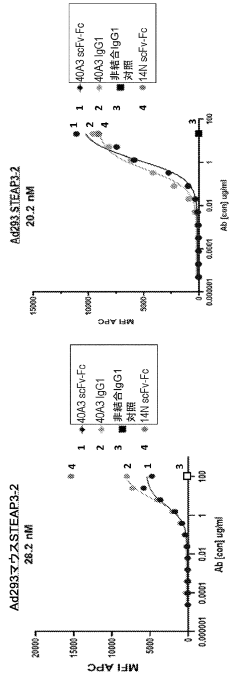


図2F

図2E

【 図 3 - 1 】

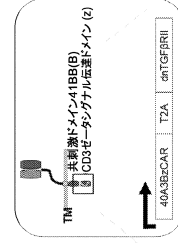


図3A

10

20

【 図 3 - 2 】

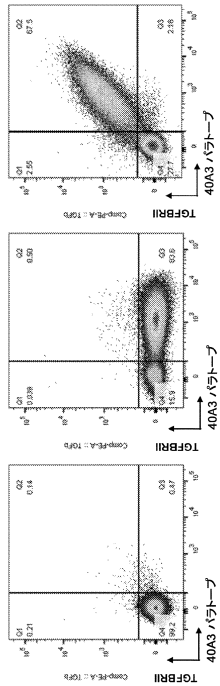


図3D

図3C

図3B

【 図 3 - 3 】

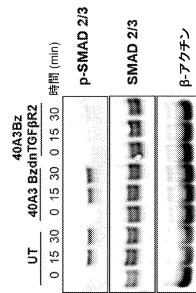


図3E

30

40

50

【 図 4 - 1 】

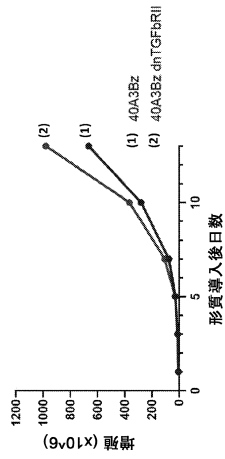
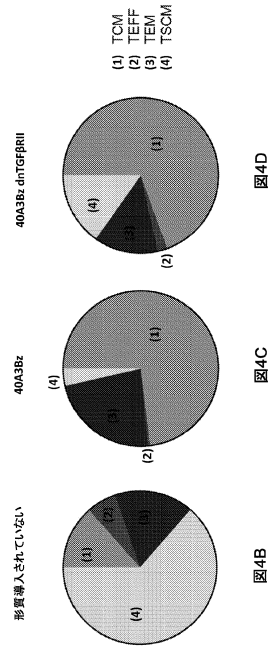


図4A

【 図 4 - 2 】



10

20

【 図 4 - 3 】

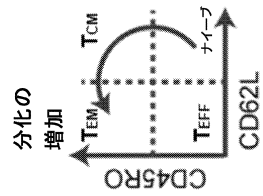
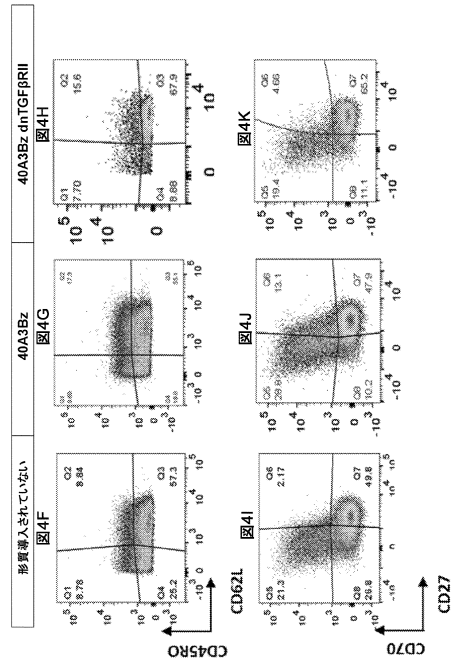


図4E

【 図 4 - 4 】

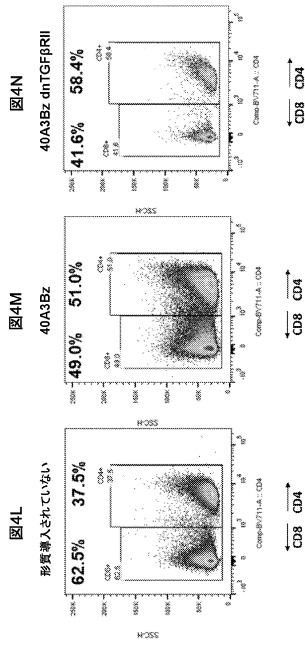


30

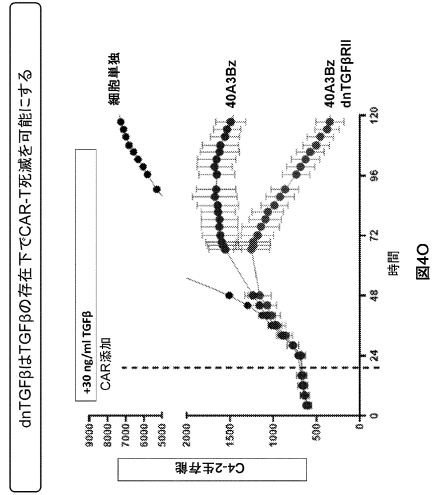
40

50

【 図 4 - 5 】



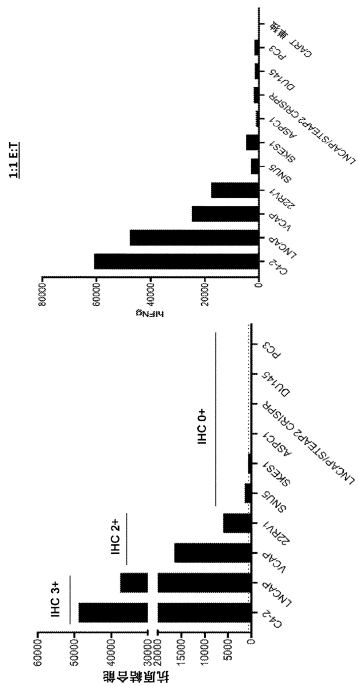
【 図 4 - 6 】



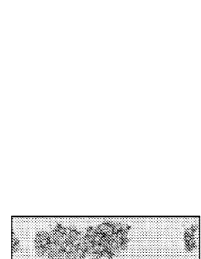
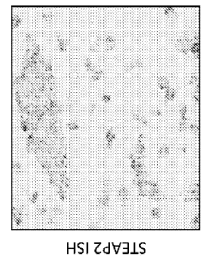
10

20

【 図 4 - 7 】



【 図 5 - 1 】



30

40

50

【 図 5 - 2 】

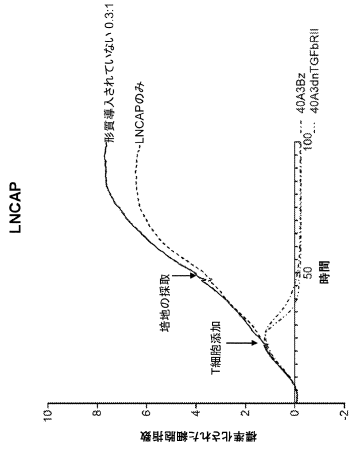


図5C

【 図 5 - 3 】

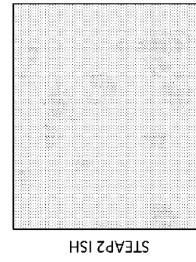


図 5E

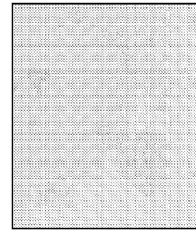


図 5D

10

20

【 図 5 - 4 】

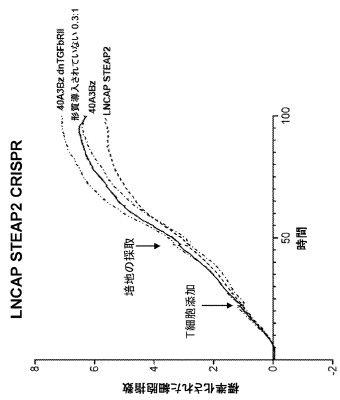


図5F

【 図 5 - 5 】

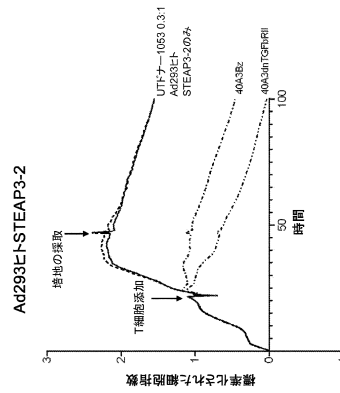


図5G

30

40

50

【 図 5 - 6 】

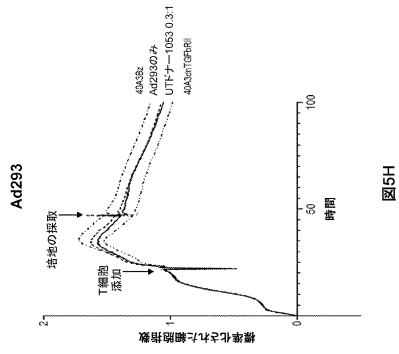


図5H

【 図 5 - 7 】

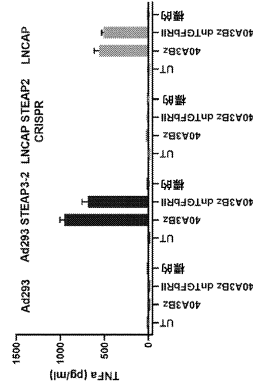


図5I

10

20

【 図 5 - 8 】

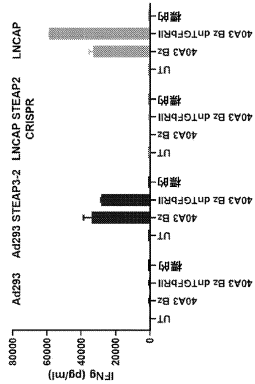


図5J

【 図 5 - 9 】

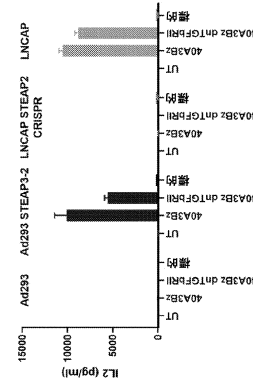


図5K

30

40

50

【 図 7 - 4 】

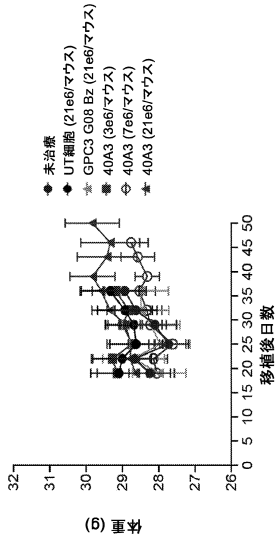


図7E

【 図 7 - 5 】

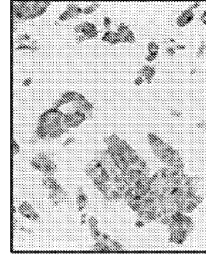


図 7F

10

20

【 図 7 - 6 】

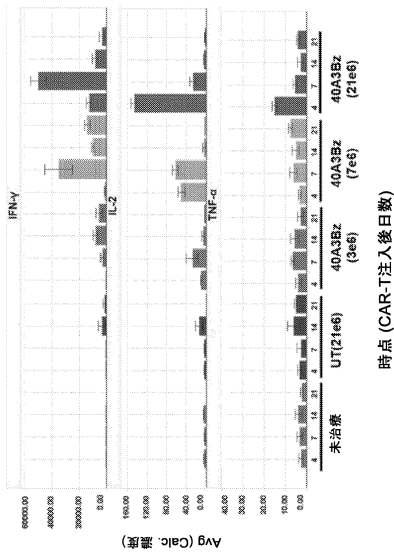


図7G

【 図 7 - 7 】

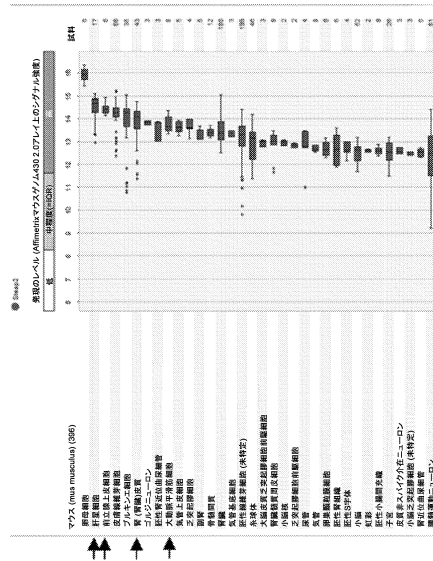


図7H

30

40

50

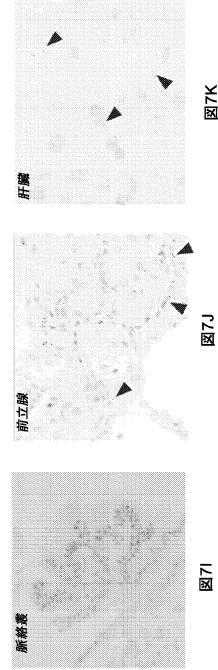
【 図 7 - 8 】

マウス生体分布、注入後10日目

- 300万、700万、2100万、40A3B-細胞
- CD3浸漬及び凍結に對して評価された心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、前立腺、皮膚
- 用重依存性的病巣浸漬、損傷の観察なし:
300万:1/6 肝臓
700万:3/6 肺、肝臓
2100万:4/6 肺、心臓、肝臓

図7H(続き)

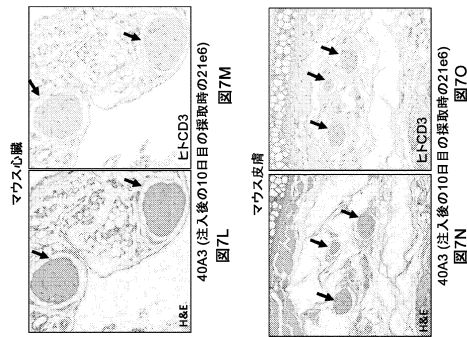
【 図 7 - 9 】



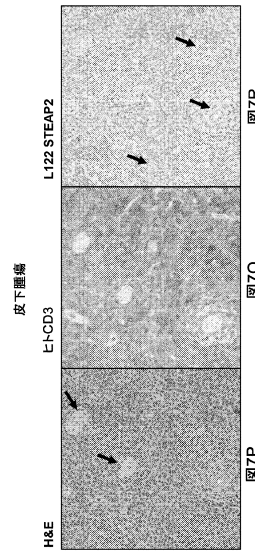
10

20

【 図 7 - 10 】



【 図 7 - 11 】

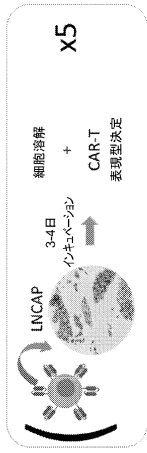


30

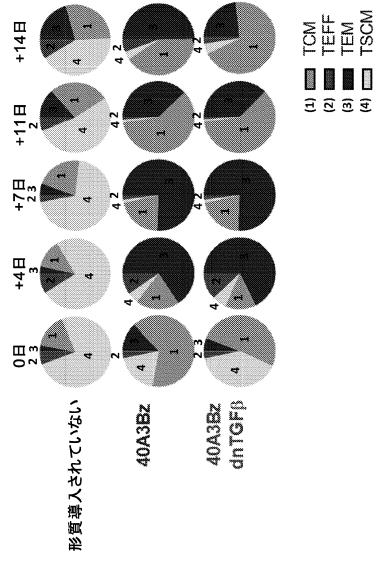
40

50

【 図 8 - 1 】



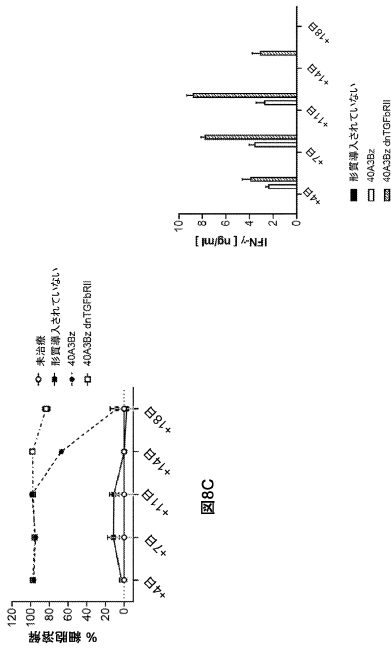
【 図 8 - 2 】



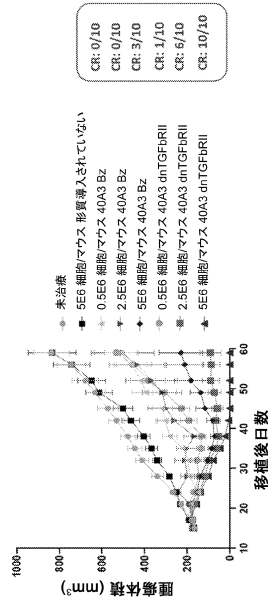
10

20

【 図 8 - 3 】



【 図 8 - 4 】



30

40

50

【 8 - 5 】

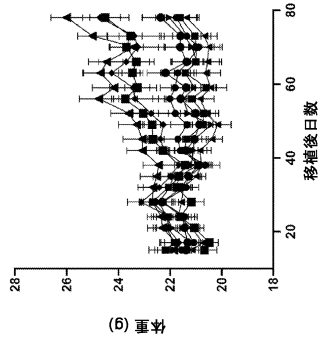


図8F

【 8 - 6 】

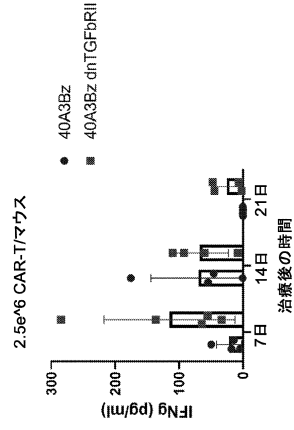


図8G

10

20

【 8 - 7 】

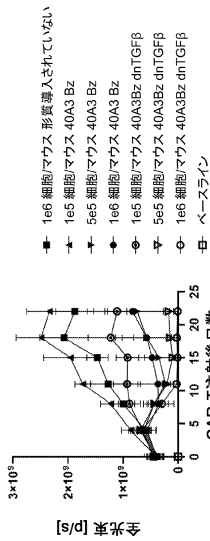


図8H

【 8 - 8 】

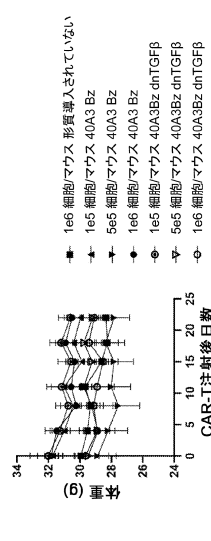


図8I

30

40

50

【 図 9 - 1 】

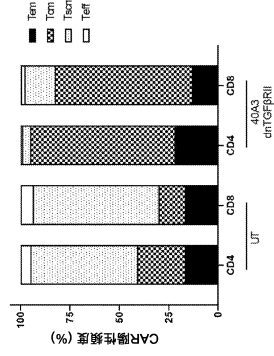


図9A

【 図 9 - 2 】

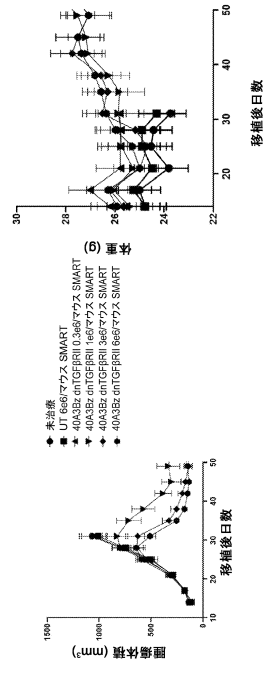


図9B

【 図 9 - 3 】

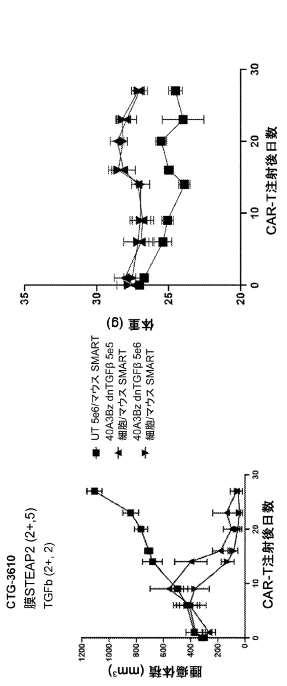


図9C

【 図 9 - 4 】

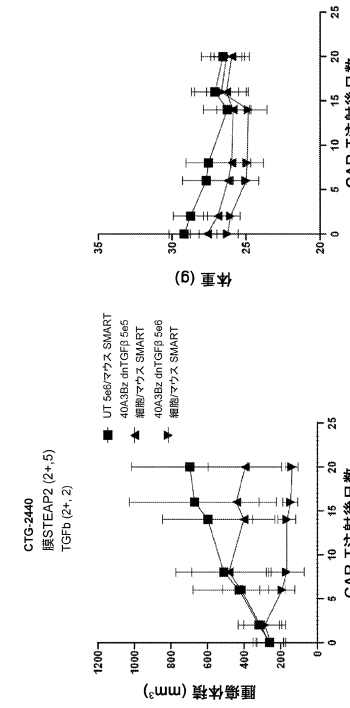


図9D

10

20

30

40

50

【 図 9 - 5 】

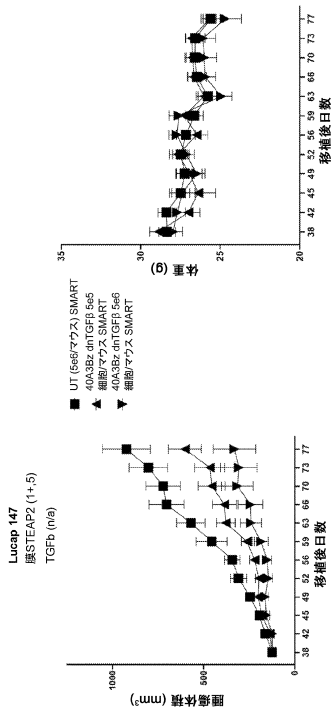


図9E

【 図 9 - 6 】

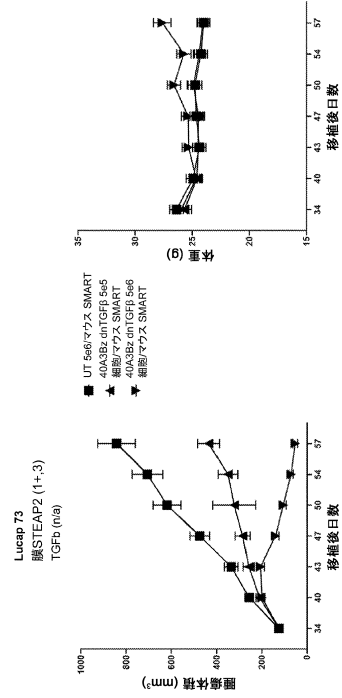


図9F

10

20

【 図 10 - 1 】

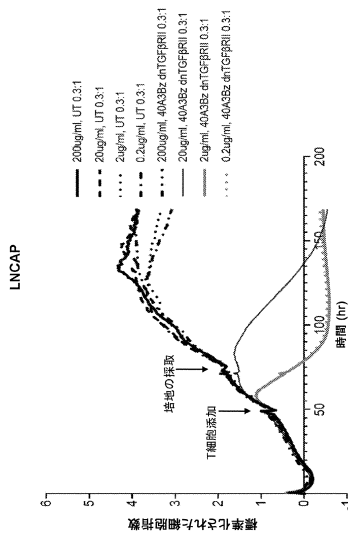


図10A

【 図 10 - 2 】

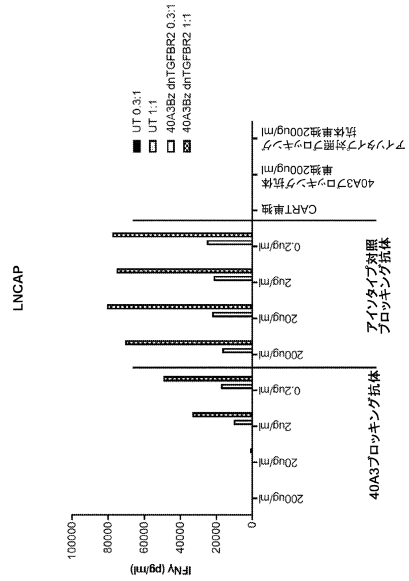


図10B

30

40

50

【 図 10 - 3 】

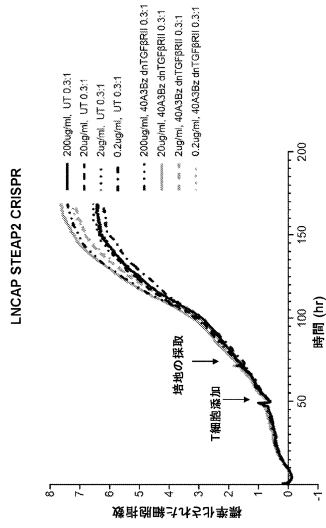


図10C

【 図 10 - 4 】

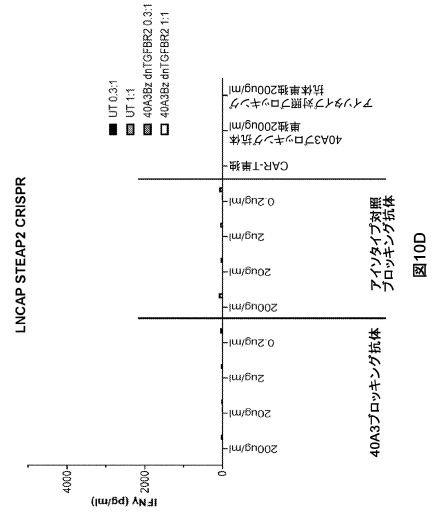


図10D

10

20

30

40

50

【 配列表 】

2024539630000001.xml

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 22/59885

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC - INV. A61K 35/17, C07K 14/71, C07K 19/00, C07K 16/28 (2022.01)
 ADD. A61K 48/00, A61P 35/00 (2022.01)
 CPC - INV. A61K 35/17, A61K 39/001102, A61K 39/001103
 ADD. A61K 48/00, A61P 35/00, C07K 2319/00, C07K 2319/03
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

10

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

20

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/0038442 A1 (KITE PHARMA, INC.) 6 February 2020 (06.02.2020) para [0019], [0030], [0112], [0118], [0119].	1, 3/1
Y		2, 3/2, 91-93
A		113-115, 141-143
Y	WO 2005/079480 A2 (NUVELO, INC.) 1 September 2005 (01.09.2005) pg 13 para 1, claim 1.	2, 3/2
Y	US 2021/0213119 A1 (IMMUNOTECH BIOPHARM CO., LTD.) 15 July 2021 (15.07.2021) para [0004], claim 1.	91-93
A	US 2011/0082054 A1 (LADNER) 7 April 2011 (07.04.2011) SEQ ID NO: 27	113-115, 141-143
A	US 2012/0316071 A1 (SMIDER et al.) 13 December 2012 (13.12.2012) SEQ ID NO: 2145	113-115, 141-143

30

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

40

Date of the actual completion of the international search 27 December 2022	Date of mailing of the international search report MAR 02 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 22/59885

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. forming part of the international application as filed.
- b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 22/59885

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 10
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 4-90, 94-112, 116-140, 144-159
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
—Go to Extra Sheet for continuation—

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 30
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Claims 1-3, 91-93, 113-115, 141-143, limited to SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 40

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 22/59885

Continuation of Box III: Observations where Unity of Invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-3, 91-93, 113-115, 141-143, drawn to a cell comprising a chimeric antigen receptor (CAR) that binds human STEAP2, or a polynucleotide encoding said CAR. The CAR that specifically binds STEAP2 will be searched to the extent that it is the first named, LCDR-1,2,3 SEQ ID NOs: 1,2,3 respectively [comprised by VL SEQ ID NO: 8] and HCDR-1,2,3 SEQ ID NOs: 4,5,6 respectively [comprised by VH SEQ ID NO: 7] (see claims 113(a), 115(a)). This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-3, 91-93, 113-115, 141-143 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. Additional CARs that specifically bind STEAP2 will be searched upon payment of additional fees. Applicant must specify the claims that encompass any additional LCDRs, VLS, HCDRs, VHs. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be: CAR comprises LCDR-1,2,3 SEQ ID NO: 11,12,13 respectively [comprised by VL SEQ ID NO: 18], HCDR-1,2,3 SEQ ID NOs: 14,15,16 respectively [comprised by VH SEQ ID NO: 17] (claims 1-3, 91-93, 113-115, 141-143).

10

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

No technical features are shared between the polypeptide sequences of Group I+ and, accordingly, this group lacks unity a priori.

20

Common Technical Feature:

Additionally, even if Groups I+ inventions were considered to share the technical features of:

—a cell comprising a chimeric antigen receptor (CAR) that binds human STEAP2, or a polynucleotide encoding said CAR, where the CAR comprises an antigen binding domain that binds STEAP2, a transmembrane domain and an intracellular domain.

However, said common technical feature does not represent a contribution over the prior art, and is disclosed by US 2020/0038442 A1 to Kite Pharma, Inc. (hereinafter "Kite").

As to the common technical feature, Kite discloses a cell comprising a chimeric antigen receptor (CAR) (para [0030]; "the method further comprises engineering the population of T cells to express a CAR") that binds human STEAP2 (para [0019]; "In some embodiments, the chimeric antigen receptor targets a tumor antigen selected from: STEAP2"), or a polynucleotide encoding said CAR (para [0119]; "the polynucleotide encodes a CAR"), where the CAR comprises an antigen binding domain that binds STEAP2 (para [0053]; An "antigen binding molecule," "antigen binding portion," or "antibody fragment" refers to any molecule that comprises the antigen binding parts (e.g., CDRs) of the antibody from which the molecule is derived. An antigen binding molecule may include the antigenic complementarity determining regions (CDRs); para [0019]; "In some embodiments, the chimeric antigen receptor targets a tumor antigen selected from: STEAP2"), a transmembrane domain and an intracellular domain (para [0112]; "the costimulatory domain for the CAR of the disclosure may further comprise a transmembrane domain and/or an intracellular signaling domain. The transmembrane domain may be fused to the extracellular domain of the CAR. The costimulatory domain may similarly be fused to the intracellular domain of the CAR")

30

As the common technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a common special technical feature that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Group I+ inventions lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued): Claims 4-90, 94-112, 116-140, 144-159 are dependent claims and are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 K	16/40 (2006.01)	C 0 7 K	16/40
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K	35/76
A 6 1 K	35/17 (2015.01)	A 6 1 K	35/17
A 6 1 K	35/12 (2015.01)	A 6 1 K	35/12
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395

D

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

マシューティカルズ・リミテッド・パートナーシップ内

(72)発明者

ヴァン ディック, デウォルド

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
、ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・
パートナーシップ内

(72)発明者

ムーディ, ゴードン

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
、ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・
パートナーシップ

(72)発明者

フェイゼンベーカー, クリスティン

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザーズバーグ、ワン・メディミューン・ウェイ、メ
ディミューン・リミテッド・ライアピリティ・カンパニー内

(72)発明者

チャン, チエン - イン

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザーズバーグ、ワン・メディミューン・ウェイ、メ
ディミューン・リミテッド・ライアピリティ・カンパニー内

F ターム (参考)

4B065 AA90Y AA94X AB01 BA02 CA44
4C084 AA07 AA13 NA14 ZB26
4C085 AA14 BB01 DD61 EE01
4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 BB65 BC83 CA04 CA09 CA12 NA14
ZB26
4H045 AA11 AA20 AA30 BA09 BA10 DA76 EA20 FA74