

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2025-507678  
(P2025-507678A)

(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

| (51)国際特許分類        |                                                                                                                                                                                            |           | F I     |                                                                                                                                                                       | テーマコード (参考) |                    |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|
| A 6 1 K           | 40/31                                                                                                                                                                                      | (2025.01) | A 6 1 K | 40/31                                                                                                                                                                 | 4 B 0 6 5   |                    |
| A 6 1 K           | 40/11                                                                                                                                                                                      | (2025.01) | A 6 1 K | 40/11                                                                                                                                                                 | 4 C 0 7 6   |                    |
| A 6 1 K           | 35/17                                                                                                                                                                                      | (2025.01) | A 6 1 K | 35/17                                                                                                                                                                 | 4 C 0 8 4   |                    |
| A 6 1 K           | 40/42                                                                                                                                                                                      | (2025.01) | A 6 1 K | 40/42                                                                                                                                                                 | 4 C 0 8 5   |                    |
| A 6 1 P           | 35/00                                                                                                                                                                                      | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00                                                                                                                                                                 | 4 C 0 8 6   |                    |
|                   |                                                                                                                                                                                            |           | 審査請求    | 未請求                                                                                                                                                                   | 予備審査請求      | 未請求 (全150頁) 最終頁に続く |
|                   |                                                                                                                                                                                            |           |         |                                                                                                                                                                       |             |                    |
| (21)出願番号          | 特願2024-550195(P2024-550195)                                                                                                                                                                |           | (71)出願人 | 523202185<br>ヤンセン バイオテック, インク.<br>アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 9<br>0 4 4 ホーシャム リッジビュー ドラ<br>イブ 8 0 0 / 8 5 0                                                                   |             |                    |
| (86)(22)出願日       | 令和5年2月27日(2023.2.27)                                                                                                                                                                       |           | (71)出願人 | 522232824<br>ナンジン レジェンド バイオテック シ<br>ーオー., エルティーディー.<br>中華人民共和国 2 1 1 1 0 0 ジアング<br>ス ナンジン ジアンニン ディストリクト<br>ロンミアン アベニュー 5 6 8 番 ライフ<br>サイエンス タウン ビルディング オブ<br>ナンジン 6 番 |             |                    |
| (85)翻訳文提出日        | 令和6年9月17日(2024.9.17)                                                                                                                                                                       |           | (71)出願人 | 523322298<br>レジェンド バイオテック ユーエスエー<br>最終頁に続く                                                                                                                            |             |                    |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2023/063352                                                                                                                                                                          |           |         |                                                                                                                                                                       |             |                    |
| (87)国際公開番号        | WO2023/164695                                                                                                                                                                              |           |         |                                                                                                                                                                       |             |                    |
| (87)国際公開日         | 令和5年8月31日(2023.8.31)                                                                                                                                                                       |           |         |                                                                                                                                                                       |             |                    |
| (31)優先権主張番号       | 63/314,968                                                                                                                                                                                 |           |         |                                                                                                                                                                       |             |                    |
| (32)優先日           | 令和4年2月28日(2022.2.28)                                                                                                                                                                       |           |         |                                                                                                                                                                       |             |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                                                                                                                                                                                     |           |         |                                                                                                                                                                       |             |                    |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ<br>,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),<br>EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(<br>AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,<br>FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV<br>最終頁に続く |           |         |                                                                                                                                                                       |             |                    |

(54)【発明の名称】 B C M A を標的とする、多発性骨髄腫のための C A R - T 細胞療法

(57)【要約】

本願は、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を用いて、多発性骨髄腫に罹患している被験体を治療する方法を提供する。本願はさらに、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含有する医薬製品、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液の取扱説明書、及びシルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含有する医薬製品を販売するための方法を提供する。

【選択図】 図 1

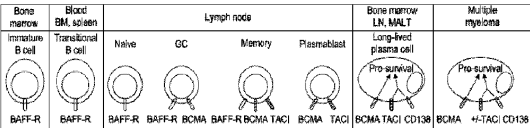


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

被験体を治療する方法であって、前記被験体に、キメラ抗原受容体（CAR）を含有する T 細胞を含む一定の用量の組成物の単回注入を投与することを含み、

ここで、前記 CAR は、SEQ ID NO: 17 のアミノ酸配列を含み、  
ここで、前記用量は、 $0.5 \times 10^6$  から  $1.0 \times 10^6$  個の T 細胞 / kg 被験体体重を含み、且つ

ここで、前記方法は、約 20℃ から 25℃ の温度で約 2.5 時間内に前記被験体への前記用量の T 細胞の投与を完了することを含む、被験体を治療する方法。

**【請求項 2】**

前記被験体は、再発性又は難治性多発性骨髄腫に罹患しており、前記被験体は、複数の前治療ラインを受けており、且つここで任意選択的に、前記被験体は、三つ又はより多くの前治療ラインを受けた、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記被験体は、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗 CD38 モノクローナル抗体とを含む、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記 T 細胞は、自家 T 細胞である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6】**

(1) 前記被験体に前記 T 細胞を投与する前に、前記被験体にリンパ除去化学療法レジメンを投与することであって、任意選択的に、

(a) 前記リンパ除去化学療法レジメンが、前記被験体にシクロホスファミドとフルダラビンを投与することを含み、

(b) 前記リンパ除去化学療法レジメンが、前記被験体にシクロホスファミドとフルダラビンを静脈内投与することを含み、

(c) 前記リンパ除去化学療法レジメンが、前記被験体に約 300 mg / m<sup>2</sup> の用量のシクロホスファミドと 30 mg / m<sup>2</sup> の用量のフルダラビンを毎日静脈内投与することを含み、

(d) 前記リンパ除去化学療法レジメンが、約 3 日であり、

(e) 前記方法が、前記被験体に前記 T 細胞を投与する前に、前記被験体に前記リンパ除去化学療法レジメンを少なくとも約 2 ～ 4 日間投与することを含むこと、又は、

(2) 前記被験体に前記 T 細胞を投与する前に、前記被験体に前投薬を多くとも 60 分間投与し、且つここで、前記前投薬が、解熱剤と抗ヒスタミン剤とを含むことであって、任意選択的に、

(a) 前記方法が、前記被験体に前記 T 細胞を投与する前に、前記被験体に前記前投薬を約 30 ～ 60 分間投与することを含み、

(b) 前記解熱剤がパラセタモール又はアセトアミノフェンを含み、

(c) 前記解熱剤が約 650 mg ～ 1000 mg の用量のアセトアミノフェンを含み、

(d) 前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミンを含み、

(e) 前記ジフェンヒドラミンの用量が約 25 mg ～ 50 mg 又は等価量であり、

(f) 前記前投薬が経口投与又は静脈内投与され、又は

(g) 前記前投薬が全身性コルチコステロイドを含まないことをさらに含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記方法は、投与前に、前記用量の T 細胞を解凍することを含み、ここで、前記解凍は、約 15 分間以内に完了され、ここで任意選択的に、約 37℃ ± 2℃ の温度で前記用量の

10

20

30

40

50

T細胞を解凍する、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記方法は、前記用量のT細胞を投与した後に、前記被験体のサイトカイン放出症候群（CRS）を治療することをさらに含み、ここで任意選択的に、前記被験体のCRSを治療することは、前記被験体に抗サイトカイン剤又はコルチコステロイドを投与することを含み、ここで任意選択的に、

（1） 前記抗サイトカイン剤は、サイトカインを標的とするモノクローナル抗体を含み、ここで任意選択的に、前記サイトカインを標的とするモノクローナル抗体は、IL-6R阻害剤であり、ここで任意選択的に、前記IL-6R阻害剤は、トシリズマブであり、ここで任意選択的に、前記方法は、約1時間内に約8mg/kgの用量でトシリズマブを静脈内投与することを含み、ここで任意選択的に、前記トシリズマブの用量は、約800mgを超えず、ここで任意選択的に、前記トシリズマブの用量は、24時間内に3回用量を超えないか又は合計4回用量を超えず、ここでさらに任意選択的に、前記抗サイトカイン剤は、トシリズマブ以外の抗サイトカイン剤をさらに含み、ここでさらに任意選択的に、前記抗サイトカイン剤は、トシリズマブ以外の、サイトカインを標的とするモノクローナル抗体をさらに含み、

（2） 前記コルチコステロイドは、デキサメタゾン又はメチルプレドニゾロンを含み、ここで任意選択的に、前記コルチコステロイドは、デキサメタゾンであり、ここでさらに任意選択的に、前記方法は、約12～24時間ごとに前記被験体に約10mgの用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含み、ここでさらに任意選択的に、前記方法は、約12時間ごとに前記被験体に約10mgの用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含み、ここでさらに任意選択的に、前記方法は、約6～12時間ごとに前記被験体に約20mgの用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含み、ここでさらに任意選択的に、前記方法は、約6時間ごとに前記被験体に約20mgの用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含み、ここで任意選択的に、前記コルチコステロイドは、メチルプレドニゾロンであり、ここでさらに任意選択的に、前記方法は、約12時間ごとに前記被験体に約2mg/kgの用量のメチルプレドニゾロンを静脈内投与することを含み、ここでさらに任意選択的に、前記方法は、約24時間ごとに前記被験体に約1～2gの用量のメチルプレドニゾロンを静脈内投与することを含み、又は、

（3） 前記方法は、前記被験体に免疫阻害剤を投与することを含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

CRSは、発熱、発熱、低血圧、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、悪寒、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、洞性頻脈、高ビリルビン血症、酸欠、呼吸不全、急性腎損傷、播種性血管内凝固と出血（例えば、腹膜後、脳内又は胃腸出血）、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）、マクロファージ活性化症候群（MAS）、狭心症、上室性と心室性頻脈、不快感、筋肉痛、C反応性タンパク質増加、フェリチン、血中アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、臓器毒性又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

CRSは、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）又はマクロファージ活性化症候群（MAS）を含み、ここで、HLH又はMASの症状は、低血圧、びまん性肺胞損傷を伴う酸欠、凝固障害、血球減少、腎機能障害を含む多臓器機能障害又はそれらの任意の組み合わせを含み、ここで任意選択的に、前記方法は、前記被験体に治療を投与してHLH又はMASを軽減することを含む、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記方法は、前記用量の前記T細胞を投与した後に、前記被験体の神経毒性を治療することをさらに含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記神経毒性は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）、パーキン

10

20

30

40

50

ソン病、ギラン・バレット症候群、免疫介在性脊髄炎、末梢神経障害、脳神経麻痺又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記神経毒性は、I C A N S を含み、且つここで、前記 I C A N S は、脳症、失語症、頭痛、意識レベル低下、てんかん発作、運動発現、頭蓋内圧亢進（I C P）、脳浮腫又はそれらの任意の組み合わせを含み、ここで任意選択的に、前記 I C A N S は、焦点性又は全般的てんかん発作、脳波図（E E G）上の非痙攣性てんかん発作、命を危険にさらす長時間のてんかん発作、反復性臨床又は電気てんかん発作、深部焦点性運動無力、片側不全麻痺、不全対麻痺、神経イメージングにおける焦点性／局所性浮腫、昏迷、意識不明、神経イメージングにおけるびまん性脳浮腫、除脳又は除皮質硬直、第 V I 脳神経麻痺、視神経乳頭浮腫、クッシング症候群又はそれらの任意の組み合わせを含み、ここで任意選択的に、

10

（1） 前記方法は、約 1 2 ～ 2 4 時間ごとに前記被験体に約 1 0 m g の用量のデキサメタゾンを約 2 ～ 3 日間にわたり静脈内投与することを含み、

（2） 前記方法は、約 1 2 時間ごとに前記被験体に約 1 0 m g の用量のデキサメタゾンを約 2 ～ 3 日間以上にわたり静脈内投与することを含み、

（3） 前記方法は、約 6 時間ごとに前記被験体に約 1 0 ～ 2 0 m g の用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含み、又は、

（4） 前記方法は、約 2 4 時間ごとに前記被験体に約 1 ～ 2 g ／日の用量のメチルプレドニゾロンを投与することを含み、

20

ここでさらに任意選択的に、前記 I C A N S は、脳浮腫を含み、ここでさらに任意選択的に、前記方法は、前記被験体に過剰換気と高張化療法を投与することを含み、ここでさらに任意選択的に、前記方法は、前記被験体に非鎮静性抗痙攣薬を投与することを含み、且つここでさらに任意選択的に、前記非鎮静性抗痙攣薬は、レベチラセタムである、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記神経毒性は、パーキンソン病を含み、ここで任意選択的に、前記パーキンソン病は、パーキンソン症状又は非パーキンソン症状を含み、ここで任意選択的に、前記パーキンソン症状又は前記非パーキンソン症状は、振戦、運動緩慢、不随意運動、常同症、自発運動喪失、仮面様顔貌、無関心、平淡、疲労、強直、精神運動鈍重、顕微書字障害、書字障害、失行症、無気力、困惑、眠気、意識喪失、反射遅延、反射亢進、記憶喪失、嚥下困難、便失禁、転倒、腰をかがめた姿勢、歩行緩慢、筋力低下及び衰弱、運動機能障害、運動及び感覚喪失、運動不能無言症、前頭葉放出徴候又はそれらの任意の組み合わせを含み、ここで任意選択的に、前記方法は、前記被験体に治療を投与してパーキンソン病を軽減することを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

30

【請求項 1 5】

前記神経毒性は、ギラン・バレット症候群を含み、ここで任意選択的に、ギラン・バレット症候群は、ギラン・バレット症候群のミラー・フィッシャー変異体と一致する症状、脳症、運動無力、言語障害、多発神経根神経炎又はそれらの任意の組み合わせを含み、ここで任意選択的に、前記方法は、前記被験体に治療を投与してギラン・バレット症候群を軽減することを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

40

【請求項 1 6】

前記神経毒性は、免疫介在性脊髄炎を含み、ここで任意選択的に、免疫介在性脊髄炎の症状は、括約筋制御障害を伴う下肢又は下腹感覚減退を含み、ここで任意選択的に、前記方法は、前記被験体に治療を投与して免疫介在性脊髄炎を軽減することを含み、ここで任意選択的に、前記治療は、コルチコステロイド又は免疫グロブリンを含み、且つここで任意選択的に、前記方法は、前記免疫グロブリンを静脈内投与することを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記神経毒性は、末梢神経障害を含み、ここで任意選択的に、前記末梢神経障害は、感

50

覚神経障害、運動神経障害、感覚運動神経障害又はそれらの任意の組み合わせを含み、且つここで任意選択的に、前記方法は、前記被験体に治療を投与して末梢神経障害を軽減することを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 18】

前記神経毒性は、脳神経麻痺を含み、ここで任意選択的に、脳神経麻痺は、第 3 脳神経麻痺、第 6 脳神経麻痺、第 7 脳神経麻痺又は両側性第 7 脳神経麻痺を含み、且つここで任意選択的に、前記方法は、前記被験体に治療を投与して脳神経麻痺を軽減することを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 19】

前記方法は、前記被験体に、CAR を含む T 細胞を投与する前に、前記被験体にリンパ除去化学療法レジメンを投与した後に又は CAR を含む前記用量の T 細胞を投与した後に、前記被験体の長期又は再発性血球減少を治療することをさらに含み、ここで任意選択的に、前記長期再発性血球減少は、長期好中球減少、長期血小板減少、再発性好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、貧血又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 20】

前記方法は、前記被験体の感染を治療することをさらに含み、ここで任意選択的に、前記感染は、ウィルス性、細菌性、真菌性又は示されていない病原体によるものであり、ここで任意選択的に、前記感染は、肺膿瘍、敗血症、肺炎、気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスチスジロベシ肺炎、CMV 大腸炎（HSV-1 肝炎を伴う）、真菌性動脈瘤、脳アスペルギルス症又は COVID-19 感染を含み、ここで任意選択的に、前記感染は、発熱性好中球減少又はクモ膜下出血を引き起こし、ここで任意選択的に、前記方法は、前記被験体に抗微生物剤を投与することを含み、ここで任意選択的に、前記抗微生物剤は、抗生物質であり、ここでさらに任意選択的に、前記抗生物質は、広域抗生物質であり、ここで任意選択的に、前記感染は、ウィルス性のものであり、且つここでさらに任意選択的に、前記方法は、前記被験体に抗ウィルス療法又はワクチンを投与することを含む、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記方法は、前記被験体の低ガンマグロブリン血症を治療することをさらに含み、ここで任意選択的に、CAR を含む前記用量の T 細胞を投与した後に、低ガンマグロブリン血症は、約 500 mg / dL よりも低い実験室 IgG レベルを含み、且つここで任意選択的に、前記方法は、CAR を含む前記用量の T 細胞を投与した後に、前記被験体に一定用量の静脈内免疫グロブリン（IVIg）を投与することを含む、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記方法は、前記被験体の過敏反応を治療することをさらに含み、ここで任意選択的に、前記過敏反応は、紅潮、胸部不快感、頻脈、喘息、振戦、灼熱感、アレルギー反応又はそれらの任意の組み合わせを含み、且つここで任意選択的に、前記方法は、前記被験体に治療を投与して前記過敏反応を軽減することを含む、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 23】

前記方法は、前記被験体の続発性悪性腫瘍を治療することをさらに含み、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記組成物は、ジメチルスルホキシド又はデキストラン-40 から選択される賦形剤をさらに含み、ここで任意選択的に、前記賦形剤は、ジメチルスルホキシドであり、ここで任意選択的に、前記賦形剤は、約 1 ～ 10 % のジメチルスルホキシドであり、且つここでさらに任意選択的に、前記賦形剤は、約 5 % のジメチルスルホキシドである、請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

50

静脈内注入のためのシルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む医薬製品であって、前記医薬製品は、包装されており、且つここで、前記包装は、ラベルを含み、前記ラベルは、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するための承認された医薬製品として識別し、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む、医薬製品。

【請求項26】

必要のある成人患者において再発性又は難治性多発性骨髄腫を治療する方法であって、承認された医薬製品の医薬製品ラベルに記載の量と方式で、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品を投与することを含む、方法。

10

【請求項27】

シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品を販売する方法であって、参照製品の医薬製品ラベルが、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するための説明書を含む医薬製品を販売することを含み、ここで、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む、方法。

【請求項28】

シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む医薬製品の販売を許可する方法であって、参照製品の医薬製品ラベルは、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するための説明書を含む医薬製品の販売を許可することを含み、ここで、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む、方法。

20

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、2022年2月28日に提出された米国臨時特許出願番号63／314,968の優先権を主張し、その開示内容は全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表

本願は、すでにXMLというファイル形式で本願と共に提出された、コンピュータ読み取り可能な配列表を含有し、その内容は全体として参照により本明細書に組み込まれる。該出願と共に提出された配列表は、XMLファイルタイトルが「14651-054-228\_\_SEQ\_\_LISTING.xml」であり、2023年2月23日に作成され、サイズが21,916バイトである。

30

【背景技術】

【0003】

多発性骨髄腫は、侵襲性形質細胞腫瘍である。多発性骨髄腫は、骨髄中で制御不能に増殖するB細胞腫瘍であると考えられている。症状としては、高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病巣、細菌感染、過粘稠血及びアミロイドーシスのうちの一つの又は複数が挙げられる。プロテアソーム阻害剤と、免疫調節薬物と、モノクローナル抗体とを含む利用可能な新規療法が患者の転帰を有意に改善したが、多発性骨髄腫は依然として治療不能な疾患であると考えられている。ほとんどの患者が再発したり、治療で治療困難になったりするため、多発性骨髄腫のための新規療法は、継続的に必要とされている。

40

【発明の概要】

【0004】

一態様では、多発性骨髄腫に罹患している被験体を治療する方法を提供し、前記方法は、単回静脈内注入によって、前記被験体に、T細胞を含む組成物を投与することを含み、前記T細胞は、キメラ抗原受容体(CAR)を含み、前記キメラ抗原受容体は、

a) 第1の抗BCMA結合部分と第2のBCMA結合部分とを含む細胞外抗原結合ドメインと、

50

b) 膜貫通ドメインと、

c) 細胞内シグナル伝達ドメインとを含み、

それにより、CARを発現するT細胞（CAR-T細胞）を一定の用量で前記被験体に送達し、

ここで、第1のBCMA結合部分は、SEQ ID NO: 2に記載のアミノ酸配列を含み、第2のBCMA結合部分は、SEQ ID NO: 4に記載のアミノ酸配列を含む。

【0005】

いくつかの実施例において、前記用量は、 $1.0 \times 10^5 \sim 5.0 \times 10^6$ 個の前記CAR-T細胞／キログラムの前記被験体の質量を含む。いくつかの実施例において、前記用量は、 $5.0 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^6$ 個の前記CAR-T細胞／キログラムの前記被験体の質量を含む。いくつかの実施例において、前記用量は、約 $0.75 \times 10^6$ 個の前記CAR-T細胞／キログラムの前記被験体の質量を含む。いくつかの実施例において、前記用量は、1被験体あたり $1.0 \times 10^8$ 個未満の前記CAR-T細胞を含む。

10

【0006】

いくつかの実施例において、前記単回静脈内注入は、1バッグの前記CAR-T細胞を用いて投与する。いくつかの実施例において、前記1バッグの前記CAR-T細胞の前記投与は、前記1バッグのCAR-T細胞の解凍後、遅くとも3時間で完了する。

【0007】

いくつかの実施例において、前記単回静脈内注入は、2バッグの前記CAR-T細胞を用いて投与する。いくつかの実施例において、前記2バッグの前記CAR-T細胞のうちの各バッグの前記投与は、前記2バッグのCAR-T細胞のうちの前記各バッグの解凍後、遅くとも3時間で完了する。

20

【0008】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後に骨髄中で評定された微小残存病変（MRD）の陰性状態を、前記被験体において効果的に得る。いくつかの実施例において、前記MRDの陰性状態は、前記CAR-T細胞の前記注入後約28日から約179日の間の一回目の追跡期間で得られる。

【0009】

いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、前記CAR-T細胞の注入に先立って行われる。いくつかの実施例において、前記リンパ除去レジメンは、シクロホスファミドの投与又はフルダラビンの投与を含む。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、静脈内投与される。いくつかの実施例において、前記リンパ除去レジメンは、前記CAR-T細胞注入前の5から7日に行われる。いくつかの実施例において、前記リンパ除去レジメンは、前記CAR-T細胞注入前の5から7日に、シクロホスファミドとフルダラビンを静脈内投与することを含む。いくつかの実施例において、前記シクロホスファミドは、 $300 \text{ mg} / \text{m}^2$ で静脈内投与される。いくつかの実施例において、前記フルダラビンは、 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ で静脈内投与される。

30

【0010】

いくつかの実施例において、前記方法は、CAR-T細胞のインビボ増幅を有意に減少させることなく、注入後3日を超えて前記被験体のサイトカイン放出症候群（CRS）を治療することをさらに含む。いくつかの実施例において、前記CRS的治療は、被験体にIL-6R阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施例において、前記IL-6R阻害剤は、抗体である。いくつかの実施例において、前記抗体は、IL-6Rの細胞外ドメインとの結合によってIL-6Rを阻害する。いくつかの実施例において、前記IL-6R阻害剤は、IL-6とIL-6Rとの結合を阻止する。いくつかの実施例において、IL-6R阻害剤は、トシリズマブである。

40

【0011】

いくつかの実施例において、CAR-T細胞を含む注入前の多くとも1時間に、解熱剤と抗ヒスタミン剤とを含む注入プロドラッグで被験体を治療する。いくつかの実施例にお

50

いて、前記解熱剤は、パラセタモール又はアセトアミノフェンを含む。いくつかの実施例において、前記解熱剤は、被験体に経口投与又は静脈内投与される。いくつかの実施例において、前記解熱剤は、650mgから1000mgの用量で被験体に投与される。いくつかの実施例において、前記抗ヒスタミン剤は、ジフェンヒドラミンを含む。いくつかの実施例において、前記抗ヒスタミン剤は、被験体に経口投与又は静脈内投与される。いくつかの実施例において、前記抗ヒスタミン剤は、25mgから50mgの用量又はその等価用量で投与される。

【0012】

いくつかの実施例において、CAR-T細胞を含む注入は、ジメチルスルホキシド又はデキストラン-40から選択される賦形剤をさらに含む。

【0013】

いくつかの実施例において、被験体は、少なくとも三つの前治療ラインを含む以前の治療を受けた。いくつかの実施例において、前記少なくとも三つの前治療ラインは、少なくとも一つの薬物による治療を含み、前記少なくとも一つの薬物は、プロテアソーム阻害剤(PI)、免疫調節剤(IMiD)又は抗CD38抗体のうちの少なくとも一つを含む。

【0014】

いくつかの実施例において、被験体は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に再発する。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に、少なくとも二つの薬物で治療し難い。いくつかの実施例において、被験体を治療し難い前記少なくとも二つの薬物は、PIとIMiDとを含む。いくつかの実施例において、被験体は、少なくとも三つの薬物で治療し難い。いくつかの実施例において、被験体は、少なくとも四つの薬物で治療し難い。いくつかの実施例において、被験体は、少なくとも五つの薬物で治療し難い。

【0015】

いくつかの実施例において、前記方法は、91%より大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、93%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、95%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、97%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、99%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記CAR-T細胞の前記注入後少なくとも12ヶ月の追跡期間中央値に全奏効率を評定する。

【0016】

いくつかの実施例において、前記方法は、1.15ヶ月未満の初回奏効の期間中央値を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、1.10ヶ月未満の初回奏効の期間中央値を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、1.05ヶ月未満の初回奏効の期間中央値を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、1.00ヶ月未満の初回奏効の期間中央値を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、0.95ヶ月未満の初回奏効の期間中央値を効果的に得る。

【0017】

いくつかの実施例において、前記方法は、2.96ヶ月未満の最良奏効の期間中央値を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、2.86ヶ月未満の最良奏効の期間中央値を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、2.76ヶ月未満の最良奏効の期間中央値を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、2.66ヶ月未満の最良奏効の期間中央値を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、2.56ヶ月未満の最良奏効の期間中央値を効果的に得る。

【0018】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約28日又はより長い追跡期間に骨髄中で評定された微小残存病変(MRD)の陰性状態を、前記被験体において効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月又はより長い追跡期間に骨髄中で評定された前記MRDの陰性

10

20

30

40

50

状態を、前記被験体において効果的に維持する。

【0019】

いくつかの実施例において、第1のBCMA結合部分及び／又は第2のBCMA結合部分は、抗BCMA VHHである。いくつかの実施例において、第1のBCMA結合部分は、第1の抗BCMA VHHであり、且つ第2のBCMA結合部分は、第2の抗BCMA VHHである。いくつかの実施例において、第1のBCMA結合部分は、SEQ ID NO: 10の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。いくつかの実施例において、第2のBCMA結合部分は、SEQ ID NO: 12の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。いくつかの実施例において、第1のBCMA結合部分と第2のBCMA結合部分は、ペプチドリンカーを介して互いに連結される。

10

【0020】

いくつかの実施例において、ペプチドリンカーは、SEQ ID NO: 3のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、ペプチドリンカーは、SEQ ID NO: 11の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

【0021】

いくつかの実施例において、CARポリペプチドは、前記ポリペプチドのN末端に位置するシグナルペプチドをさらに含む。いくつかの実施例において、シグナルペプチドは、CD8 $\alpha$ に由来するものである。いくつかの実施例において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO: 1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO: 9の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

20

【0022】

いくつかの実施例において、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO: 6のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO: 14の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

【0023】

いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫エフェクター細胞の一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3 $\zeta$ に由来するものである。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、一つ又は複数の共刺激シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO: 8のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO: 16の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO: 7のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO: 15の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

30

【0024】

いくつかの実施例において、CARポリペプチドは、細胞外抗原結合ドメインのC末端と膜貫通ドメインのN末端との間に位置するヒンジドメインをさらに含む。いくつかの実施例において、ヒンジドメインは、SEQ ID NO: 5のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、ヒンジドメインは、SEQ ID NO: 13の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

40

【0025】

いくつかの実施例において、T細胞は、自家T細胞である。いくつかの実施例において、T細胞は、同種異系T細胞である。

【0026】

いくつかの実施例において、被験体は、ヒトである。

【0027】

一態様では、多発性骨髄腫に罹患しており且つ少なくとも三つの前治療ラインを受けた被験体を治療する方法を提供し、前記方法は、単回静脈内注入によって、T細胞を含む組成物を被験体に投与することを含み、前記T細胞は、キメラ抗原受容体(CAR)を含み

50

、前記キメラ抗原受容体は、SEQ ID NO: 17のアミノ酸配列を含んで、CARを発現する約 $0.75 \times 10^6$ 個のT細胞(CAR-T細胞)／キログラムの被験体の質量の用量を被験体に送達し、ここで、前記方法は、前記被験体において最小残存疾患(MRD)の陰性状態を効果的に得、前記最小残存疾患の陰性状態は、前記CAR-T細胞の前記注入後28日以上を追跡期間に骨髓中で評定された。

【0028】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約44%から約65%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-4}$ の感度閾値レベルで、約57%から約76%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約47%から約68%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-6}$ の感度閾値レベルで、約29%から約50%の比率で、前記MRDの陰性状態を効果的に得る。

10

【0029】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記投与後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約55%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-4}$ の感度閾値レベルで、約67%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約58%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-6}$ の感度閾値レベルで、約39%の比率で、前記MRDの陰性状態を効果的に得る。

20

【0030】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評定可能なサンプルを有する被験体において、約83%から約98%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評定可能なサンプルを有する被験体において、約82%から約97%の比率で、前記微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。

【0031】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評定可能なサンプルを有する被験体において、約93%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評定可能なサンプルを有する被験体において、約92%の比率で、前記微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。

30

【0032】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後に、被験体において少なくとも一つの奏効を効果的に得、ここで、前記少なくとも一つの奏効は、良いものから悪いものへの順序で、厳格な完全奏効、完全奏効、最良部分奏効、部分奏効又は最小奏効を含む。

【0033】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約27日から約321日の期間前に、初回奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約27日から約89日の期間前に、初回奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約42日前に、初回奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約29日前に、初回奏効を効果的に得る。

40

【0034】

いくつかの実施例において、前記方法は、最小奏効、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約91%から約99%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期

50

間に、約 93% から約 100% の比率で、最小奏効、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 97% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 98% の比率で、最小奏効、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。

【0035】

いくつかの実施例において、前記方法は、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 91% から約 99% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 93% から約 100% の比率で、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 97% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 97% の比率で、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。

10

【0036】

いくつかの実施例において、前記方法は、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 86% から約 97% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 88% から約 98% の比率で、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 93% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 95% の比率で、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。

20

【0037】

いくつかの実施例において、前記方法は、完全奏効又は厳格な完全奏効の最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 57% から約 76% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 73% から約 89% の比率で、完全奏効又は厳格な完全奏効の前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 67% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 83% の比率で、完全奏効又は厳格な完全奏効の前記最良奏効を効果的に得る。

30

【0038】

いくつかの実施例において、前記方法は、厳格な完全奏効の最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 57% から約 76% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 73% から約 89% の比率で、厳格な完全奏効の前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 67% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 83% の比率で、厳格な完全奏効の前記最良奏効を効果的に得る。

40

【0039】

いくつかの実施例において、前記方法は、被験体の無増悪生存期間を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入から前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 209 日、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 386 日、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 632 日又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 684 日まで

50

の期間に、被験体の前記無増悪生存期間を効果的に得る。

【0040】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約6ヶ月の追跡期間に、約79%から約93%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約67%から約84%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約57%から約75%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約21ヶ月の追跡期間に、約57%から約75%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約24ヶ月の追跡期間に、約49%から約70%の比率で、前記無増悪生存期間を効果的に得る。

【0041】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約6ヶ月の追跡期間に、約88%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約76%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約67%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約21ヶ月の追跡期間に、約67%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約24ヶ月の追跡期間に、約61%の比率で、前記無増悪生存期間を効果的に得る。

【0042】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約1日を超えて前記被験体のサイトカイン放出症候群を治療することをさらに含む。いくつかの実施例において、前記方法は、前記サイトカイン放出症候群を最初に観察してから約1、3、4、6、16又は97日の期間に、前記サイトカイン放出症候群の約1%から約99%の回復率を効果的に得る。

【0043】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約3日を超えて前記被験体の免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性を治療することをさらに含む。いくつかの実施例において、前記方法は、前記免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性を最初に観察してから約1、4、5、8、12又は16日の期間に、前記免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性の約1%から約17%の回復率を効果的に得る。

【0044】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約27日から約534日の期間前に、前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約27日から約293日の期間前に、前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約153日前に、前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約78日前に、前記最良奏効を効果的に得る。

【0045】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記初回奏効の時点から、前記CAR-T細胞の前記注入後約180日、前記CAR-T細胞の前記注入後約357日、前記CAR-T細胞の前記注入後約606日又は前記CAR-T細胞の前記注入後約654日までの追跡期間に、被験体における奏効を効果的に維持する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約6ヶ月の追跡期間に、約77%から約91%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約63%から約81%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約56%から約75%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約21ヶ月の追跡期間に、約52%から約72%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約24ヶ月の追跡期間に、約48%から約70%の比率で、奏効を効果的に維持する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約6ヶ月の追跡期間に、約85%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約74%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約67%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約24ヶ月の追跡期間に、約56%から約75%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約27日から約534日の期間前に、前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約27日から約293日の期間前に、前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約153日前に、前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約78日前に、前記最良奏効を効果的に得る。

胞の前記注入後約21ヶ月の追跡期間に、約63%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約24ヶ月の追跡期間に、約60%の比率で、奏効を効果的に維持する。

【0046】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記投与時点から前記CAR-T細胞の前記投与後約3ヶ月までに $10^{-5}$ の感度閾値レベルで骨髄中に評定された微小残存病変(MRD)の陰性状態を、前記被験体において効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約25%から約44%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約33%から約54%の比率で、微小残存病変(MRD)の陰性完全奏効又は微小残存病変(MRD)の陰性厳格完全奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約34%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約43%の比率で、微小残存病変(MRD)の陰性完全奏効又は微小残存病変(MRD)の陰性厳格完全奏効を効果的に得る。

10

【0047】

本開示はさらに、静脈内注入のためのシルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む医薬製品に関し、ここで、該医薬製品は、包装されており、且つここで、該包装は、ラベルを含み、該ラベルは、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するための承認された医薬製品として識別し、該前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。

20

【0048】

本開示は、必要のある成人患者において再発性又は難治性多発性骨髄腫を治療する方法を提供し、それは、承認された医薬製品の医薬製品ラベル及び／又は本明細書に記載の治療治療レジメンに記載の量と方式で、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品を投与することを含む。

【0049】

本開示は、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品を販売する方法をさらに提供し、前記方法は、このような医薬製品を販売することを含み、ここで、このような医薬製品の参照製品の医薬製品ラベルは、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫患者を治療するための説明書を含み、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。

30

【0050】

本開示は、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む医薬製品の販売を許可する方法をさらに提供し、前記方法は、このような医薬製品の販売を許可することを含み、ここで、このような医薬製品の参照製品の医薬製品ラベルは、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫患者を治療するための説明書を含み、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。

40

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】BCMA抗原の、リンパ節におけるGC、記憶及び形質芽細胞の表面、骨髄LN及びMALTにおける長寿命形質細胞並びに多発性骨髄腫細胞での発現を示した図である。BAFF-R抗原は、形質芽細胞、長寿命形質細胞又は多発性骨髄腫細胞で発現しない。TACIは、記憶及び形質芽細胞、長寿命形質細胞及び多発性骨髄腫細胞で発現する。CD138は、長寿命形質細胞及び多発性骨髄腫細胞のみで発現する。

【0052】

【図2】シルタカブタジンオートルーセルCARの設計を示した図である。シルタカブタジンオートルーセルは、二つのVHHドメインを含み、様々な他のCARで発見された単

50

一のV Lドメイン及び単一のV Hドメインとは異なる。シルタカブタジンオートルーセルは、細胞内C D 1 3 7とヒトC D 3 3ドメインとを含む。

【0053】

【図3】シルタカブタジンオートルーセルC A Rをコードするウィルスを製造し、ウィルスを患者のT細胞中に形質導入し、そしてシルタカブタジンオートルーセルを発現するC A R T細胞を製造する概略図である。

【0054】

【図4】シルタカブタジンオートルーセルC A R T細胞の研究設計を示した概略図である。患者集団は、再発性又は難治性多発性骨髄腫に罹患しており、3つの以前のライン又はP I / I M i Dの両方で治癒し難く、以前にP I、I M i D及び抗C D 3 8に曝露された患者を含む。主な目標は、安全性とR P 2 Dの確立、例えば、有害事象の発生率と重症度（ステージ1 b）の調査である。別の主な目標は、有効性である。I M W Gで定義されている（ステージ2）ように、O R R - P R又はより良いものである。以下は副次的な目標である。有害事象の発生率及び重症度（ステージ2）並びに任意のさらなる有効性の特徴づけ。

【0055】

【図5 A】追跡期間中央値が12.4ヶ月である場合に、独立審査委員会（I R C）の評定に基づいて、全ての治療分析集団における追跡回数の最も多い50名の奏効者における奏効と奏効持続期間（D O R）を、縦軸に沿って奏効者の追跡持続期間の順序に並べることを示したグラフである。

【0056】

【図5 B】追跡期間中央値が12.4ヶ月である場合に、独立審査委員会（I R C）の評定に基づいて、全ての治療分析集団における追跡回数の最も少ない44名の奏効者における奏効と奏効持続期間（D O R）を、縦軸に沿って奏効者の追跡持続期間の順序に並べることを示したグラフである。

【0057】

【図6】追跡期間中央値が12.4ヶ月である場合に、独立審査委員会（I R C）の評定に基づいて、全ての治療分析集団における奏効者の奏効持続期間（D O R）のK a p l a n - M e i e r図であり、それは、奏効者が9ヶ月と12ヶ月間に奏効を維持する確率がそれぞれ約80.2%と68.2%であることを示した。

【0058】

【図7】追跡期間中央値が12.4ヶ月である場合に、全ての治療分析集団における全ての被験体の全生存期間（O S）のK a p l a n - M e i e r図であり、それは、9ヶ月と12ヶ月の生存率がそれぞれ約90.7%と88.5%であることを示した。

【0059】

【図8】、

【図9】、

【図10】、

【図11】、

【図12】、

【図13】、

【図14】及び

【図15】追跡期間中央値が12.4ヶ月である場合に、本明細書に記載のステージ1 b - 2 臨床試験で得られたレジメンとデータの記述を示した図であり、ここで、再発性、難治性多発性骨髄腫に罹患している患者をシルタカブタジンオートルーセルで治療した。

【0060】

【図16】、

【図17】、

【図18】及び

【図19】本明細書に記載のステージ1 b - 2 臨床試験におけるサイトカイン放出症候群（C R S）の評価と評定に関する記述を示した図であり、ここで、再発性、難治性多発性

10

20

30

40

50

骨髄腫に罹患している患者をシルタカブタジンオートルーセルで治療した。

【0060】

【図20】追跡期間中央値が18ヶ月である場合に、独立審査委員会（IRC）の評定に基づいて、全ての治療分析集団における奏効者における奏効と奏効持続期間（DOR）を示したグラフである。

【0061】

【図21】追跡期間中央値が18ヶ月である場合に、独立審査委員会（IRC）の評定に基づいて、治療分析集団における奏効者の奏効持続期間（DOR）のKaplan-Meier図である。

【0062】

【図22】追跡期間中央値が18ヶ月である場合に、独立審査委員会（IRC）の評定に基づいて、所有治療分析集団における奏効者の無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier図である。

【0063】

【図23】追跡期間中央値が18ヶ月である場合に、全ての治療分析集団における全ての被験体の全生存期間（OS）のKaplan-Meier図である。

【0064】

【図24A】、

【図24B】及び

【図24C】追跡期間中央値が18ヶ月である場合に、独立審査委員会（IRC）の評定に基づいて、全ての治療分析集団における全奏効率（ORR）のサブグループ分析を示したフォレストプロットである。

【0065】

【図25A】、

【図25B】及び

【図25C】追跡期間中央値が18ヶ月である場合に、独立審査委員会（IRC）の評定に基づいて、全ての治療分析集団における奏効持続期間（DOR）のサブグループ分析を示したフォレストプロットである。

【0066】

【図26A】、

【図26B】及び

【図26C】追跡期間中央値が18ヶ月である場合に、全ての治療分析集団の骨髄における $10^{-5}$ の全体MRD陰性率のサブグループ分析を示したフォレストプロットである。

【0067】

【図27A】、

【図27B】及び

【図27C】追跡期間中央値が18ヶ月である場合に、全ての治療分析集団における評定可能なサンプルを有する被験体の骨髄における $10^{-5}$ の全体MRD陰性率のサブグループ分析を示したフォレストプロットである。

【0068】

【図28】間接治療比較（ITC）分析のための比較群の選択を纏めた図である。

【0069】

【図29A】及び

【図29B】全てのインデックス日付を使用して、シルタカブタジンオートルーセルにより治療された患者及び医師による治療選択により治療された患者の全生存期間に対して行われたメタ分析比較を示した図である。

【0070】

【図30】全てのインデックス日付を使用して、シルタカブタジンオートルーセルにより治療された患者及び医師による治療選択により治療された患者の無増悪生存期間に対して行われたメタ分析比較を示した図である。

10

20

30

40

50

## 【0071】

【図31】第1のインデックス日付を使用して、シルタカブタジンオートルーセルにより治療された患者及び医師による治療選択により治療された患者の全生存期間に対して行われたメタ分析比較を示した図である。

## 【0072】

【図32】第1のインデックス日付を使用して、シルタカブタジンオートルーセルにより治療された患者及び医師による治療選択により治療された患者の無増悪生存期間に対して行われたメタ分析比較を示した図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0073】

本開示は、関連する核酸、組換え発現ベクター、宿主細胞、細胞群、抗体又はその抗原結合部分、及び本開示の免疫細胞とCAR発現T細胞に関する医薬組成物をさらに提供する。CAR-T細胞を用いた治療の投与レジメン、剤形及び方法をさらに提供した。

## 【0074】

以下では、本開示のいくつかの態様を、説明のみを目的とした例を参照して説明する。理解すべきこととして、本開示に対する全面的な理解を提供するために、多くの特別な詳細、関係及び方法を提供する。しかしながら、当業者であれば容易に認識できるように、本開示は、一つ又は複数の特別な詳細なしに実践され、又は他の方法、レジメン、試薬、細胞株及び動物を用いて実践され得る。本開示は、いくつかの動作が、異なる順序で発生し、及び／又は他の動作又は事象と同時に発生し得るため、示される動作又は事象の順序に限定されない。なお、本開示による方法を実現するために、示された全ての動作、ステップ又は事象を必要とするとは限らない。

## 【0075】

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての分野の用語、記号及び他の科学用語又は専門用語は、いずれも当業者に一般に理解される意味を有することが意図されている。いくつかの場合に、明確さ及び／又は参照の便宜のために、本明細書は、一般的に理解される意味を有する用語を定義し、且つこのような定義を含む本明細書は、必ずしも、当分野で一般的に理解される意味と有意な差異を示すものとして解釈されるべきではない。さらに理解されるように、用語（一般的な辞書で定義されているような用語）は、関連分野の文脈におけるその意味と一致する意味及び／又は本明細書で別途定義される意味を有するものとして解釈されるべきである。

## 【0076】

「約」（「about」又は「approximately」）という用語は、統計学的に有意な値の範囲内に含まれる。このような範囲は、所定の値又は範囲のオーダー内であってもよく、好ましくは50%内であり、より好ましくは20%内であり、さらにより好ましくは10%内であり、且つなおさらに好ましくは5%内である。「約」（「about」又は「approximately」）という用語に包含される許容可能な変化は、研究対象の特定の系に依存し、且つ当業者に容易に理解され得る。

## 【0077】

「抗体」という用語は、モノクローナル抗体（免疫グロブリンFc領域を有する全長4鎖抗体又は重鎖単独全長抗体を含む）と、多エピトープ特異性を有する抗体組成物と、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、二重抗体及び単鎖分子）と、抗体断片（例えば、Fab、F(ab')<sub>2</sub>及びFv）とを含む。「免疫グロブリン」（Ig）と「抗体」という用語は、本明細書で交換可能に使用される。本明細書で考慮される抗体は、単ドメイン抗体、例えば、重鎖のみ抗体を含む。

## 【0078】

「重鎖のみ抗体」又は「HCAb」という用語は、機能性抗体を含み、それは、重鎖を含むが、通常、4鎖抗体に見られる軽鎖を欠く。ラクダ科動物（例えば、ラクダ、ラマ、アルパカ）は、HCAbを産生することが知られている。

## 【0079】

「単ドメイン抗体」又は「sdAb」という用語は、三つの相補性決定領域（CDR）を有する単一抗原結合ポリペプチドを指す。単独のsdAbは、抗原に結合することができるが、CDR含有の対応するポリペプチドとペアリングしない。いくつかの場合に、単ドメイン抗体は、ラクダHCAbからエンジニアリングされ、且つその重鎖可変ドメインは、本明細書で「VHH」と呼ばれる。いくつかのVHHは、「ナノ抗体」とも呼ばれ得る。ラクダsdAbは、既知の最も小さい抗原結合抗体断片の一つである（例えば、Hamers-Castermanら, Nature 363:446-8 (1993)、Greenbergら, Nature 374:168-73 (1995)、Hassanzadeh-Ghassabehら, Nanomedicine (Lond), 8:1013-26 (2013)を参照されたい）。基本的なVHHは、N末端からC末端へ、FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4構造を有し、ここで、FR1からFR4は、それぞれフレームワーク領域1から4を指し、且つここで、CDR1からCDR3は、相補性決定領域1から3を指す。

10

#### 【0080】

抗体の「可変領域」又は「可変ドメイン」は、該抗体の重鎖又は軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖と軽鎖の可変ドメインは、それぞれ「VH」と「VL」と呼ばれてもよい。これらのドメインは、通常、抗体の最も可変な部分（同じクラスの他の抗体と比較する）であり、且つ抗原結合部位を含有する。ラクダ科動物種からの重鎖のみ抗体は、「VHH」ドメインと呼ばれる単一の重鎖可変領域を有する。そのため、VHHは、特殊なタイプの可変領域である。

20

#### 【0081】

「可変」という用語は、可変ドメインのいくつかのセグメントの配列が抗体間で大きく異なるという事実を指す。Vドメイン（即ち可変ドメイン）は、抗原結合を媒介し、特定の抗体のその特定の抗原に対する特異性を定義する。しかしながら、可変性は、可変ドメインの全スパンにわたって均一に分布しない。逆に、それは、軽鎖と重鎖可変ドメイン中の超可変領域（HVR）と呼ばれる三つのセグメントに集中している。可変ドメインのより保存的な部分は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれる。天然重鎖と軽鎖の可変ドメインは、それぞれ、主にβシート構造を用いる四つのFR領域を含み、それらは三つのHVRを介して連結され、この三つのHVRは連結して、βシート構造を連結するループを形成し、且ついくつかの場合にβシート構造の一部を形成する。各本の鎖におけるHVRは、FR領域によって緊密に結合され、且つ抗体の抗原結合部位の形成に有利である（抗体がsdAb又はHCAbではない場合、別の鎖からのHVRとともに）（Kabataら, Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)を参照されたい）。定常ドメインは、抗体と抗原との結合に直接関与しないが、抗体依存性細胞傷害での抗体の関与などの様々なエフェクター機能を示す。

30

#### 【0082】

「抗体の断片」、「抗体断片」、「抗体の機能断片」及び「抗原結合部分」という用語は、本明細書に交換可能に使用され、抗体の一つ又は複数の断片又は部分を意味し、これらの断片又は部分は、抗原に特異的に結合する能力を保持する（通常、Holligerら, Nat. Biotech., 23(9): 1126-1129 (2005)を参照されたい）。本明細書に開示される核酸配列によりコードされるCARの抗原認識部分は、任意のBCMA結合抗体断片を含有してもよい。抗体断片は、望ましくは例えば、一つ又は複数のCDR、可変領域（又はその一部）、定常領域（又はその一部）又はそれらの組み合わせを含む。抗体断片の例は、(i) VL、VH、CL及びCHIドメインで構成される1価断片であるFab断片と、(ii) ヒンジ領域位置のジスルフィド結合により連結される二つのFab断片を含む2価断片であるF(ab')<sub>2</sub>断片と、(iii) 抗体の単一アームのVLとVHドメインで構成されるFv断片と、(iv) 合成リンカーを介して連結されるFv断片の二つのドメイン（即ちVLとVH）で構成

40

50

される1価分子である単鎖Fv (scFv) であって、該合成リンカーは、二つのドメインを単一のポリペプチド鎖に合成することができる(例えば、Birdら, Science, 242: 423-426 (1988)、Hustonら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988)、及びOsbourneら, Nat. Biotechnol., 16: 778 (1998)を参照されたい)単鎖Fv (scFv) と、(v) ポリペプチド鎖の二量体である二重抗体であって、各ポリペプチド鎖は、ペプチドリッカーを介してVLに連結されるVHを含み、該ペプチドリッカーは、同一のポリペプチド鎖におけるVHとVLとの間のペアリングを可能にしないほど短すぎ、それにより異なるVH-VLポリペプチド鎖における相補的ドメイン同士のペアリングを駆動して、二つの機能性抗原結合部位を有する二量体分子を産生する二重抗体とを含むが、それらに限らない。抗体断片は、当分野で既知のものであり、且つ例えば、米国特許出願公開第2009/0093024 A1号により詳しく記述されている。

10

#### 【0083】

本明細書で使用されるように、「特異的結合」、「特異的認識」又は「……に対して特異性を有する」という用語は、測定と再現が可能である相互作用を指し、例えば、標的と抗原結合タンパク質(例えば、CAR又はVHH)との結合であり、それは、生体分子を含むヘテロ分子集団の存在下での標的の存在の決定を決定する。

#### 【0084】

「特異性」という用語は、抗原結合タンパク質(例えば、CAR又はVHH)による抗原の特定のエピトープに対する選択的認識を指す。例えば、天然抗体は、単一特異的である。

20

#### 【0085】

「キメラ抗原受容体」又は「CAR」は、人工的に構築されたハイブリッドタンパク質又はポリペプチドであり、それは、T細胞シグナル伝達ドメインに連結される抗体(又は抗体断片)の抗原結合ドメインを含有する。CARの特徴は、選択された標的に、T細胞の特異性と反応性を非MHC拘束的にリダイレクトする能力(モノクローナル抗体の抗原結合特性を利用する)を含んでもよい。非MHC拘束的な抗原認識は、CARを発現するT細胞に、抗原を認識する能力を与える(抗原プロセッシングに依存しない)ため、腫瘍エスケープの主なメカニズムを回避した。なお、T細胞で発現する場合、CARは、内因性T細胞受容体(TCR)α及びβ鎖と二量体化しないことに有利である。CARを発現するT細胞は、本明細書において、CAR-T細胞、CAR-T細胞又はCAR修飾T細胞と呼ばれ、且つこれらの用語は、本明細書に交換可能に使用される。該細胞は、遺伝子修飾されてその表面で抗体結合ドメインを安定的に発現することによって、MHCに依存しない新規抗原特異性を付与することができる。「BCMA CAR」は、BCMAに対して特異な細胞外結合ドメインを有するCARを指す。「二重エピトープCAR」は、BCMAの二つの異なるエピトープに対して特異的な細胞外結合ドメインを有するCARを指す。

30

#### 【0086】

「シルタカブタジンオートルーセル」(「ciltacel」)は、キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T)療法であり、それは、B細胞成熟抗原(BCMA)に対するアビディティを付与するように設計される、BCMAを標的とする二つのVHHドメインを含む。シルタカブタジンオートルーセルは、シルタカブタジンオートルーセルCAR(レンチウイルスベクターによりコードされるCAR)により形質導入されたTリンパ球を含んでもよい。CARは、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA CAR)を標的とする。シルタカブタジンオートルーセルCARをコードするレンチウイルスベクターの概略図は、図2に示すとおりである。シルタカブタジンオートルーセルCARのアミノ酸配列は、SEQ ID NO: 17のアミノ酸配列である。

40

#### 【0087】

「発現(expressとexpression)」という用語は、遺伝子又はDNA

50

配列における情報の生成を許容する、又は引き起こすことを意味する。例えば、発現は、対応する遺伝子又はDNA配列の転写と翻訳に関与する細胞機能を活性化することによってタンパク質を産生する形態を用い得る。DNA配列は、細胞において、又は細胞発現によって、タンパク質などの「発現生成物」を形成する。発現生成物自体、例えば、得られたタンパク質は、細胞により「発現」されとも呼ばれ得る。発現生成物は、細胞内、細胞外又は膜貫通として特徴付けられてもよい。

#### 【0088】

「治療 (treat又はtreatment)」という用語は、治療性治療を指し、ここで、目的は、望ましくない生理的变化もしくは疾患を緩和もしくは軽減し、又は治療期間に有益なもしくは望ましい臨床結果を提供することである。有益な又は望ましい臨床結果は、検出可能であるか検出不可能であるかを問わず、症状の軽減、疾患程度の減少、疾患状態の安定化 (即ち、悪化しない)、疾患進行の遅延又は緩和、疾患状態の改善又は緩和、及び／又は寛解 (部分的寛解であろうと、完全寛解であろうと) を含む。「治療」はさらに、被験体が治療を受けていない場合の予想生存期間と比較して生存期間を延長することを意味してもよい。治療を必要とする被験体は、望ましくない生理的变化又は疾患にすでに罹患している被験体、及び生理的变化又は疾患に罹患する傾向がある被験体を含む。治療は、本明細書で「薬物 (medicament又はmedication)」と呼ばれる治療剤に関してもよく、それは、その作用によって、関心のある有益な又は望ましい臨床結果の実現に役立つことを意図してもよい。治療剤又は薬物は、多くの経路を介して被験体に投与することができ、少なくとも静脈内と経口経路を含む。治療剤又は薬物の投与に関連する用語「静脈内」は、一つ又は複数の静脈内に前記治療剤又は薬物を投与することを指す。治療剤又は薬物の投与に関連する用語「経口」は、口などの口腔通路を介して前記治療剤又は薬物を投与することを指す。

#### 【0089】

本明細書に使用されるように、「被験体」という用語は、動物を指す。「被験体」と「患者」という用語は、被験体を言及する場合に、本明細書に交換可能に使用される。そのため、「被験体」は、患者として疾患を治療しているか又は疾患を予防している人を指す。本明細書に記載の方法は、任意の分類に属する動物被験体を治療するために用いられてもよい。このような動物の例は、哺乳動物を含む。哺乳動物は、マウスとハムスターなどの齧歯目 (order Rodentia) 哺乳動物、及びウサギなどの兎形目 (order Lagomorpha) 哺乳動物を含むが、それらに限らない。哺乳動物は、ネコ科動物 (ネコ) とイヌ科動物 (イヌ) を含む食肉目 (order Carnivora) であってもよい。哺乳動物は、ウシ科動物 (ウシ) とブタ科動物 (ブタ) とを含む偶蹄目、又はウマ科動物 (ウマ) を含む奇蹄目であってもよい。哺乳動物は、霊長目 (order Primate)、セボイド目 (order Ceboid) 又はシモイド目 (order Simoid) (サル) 又は類人猿目 (order Anthropoid) (ヒト及びサル) であってもよい。いくつかの実施例において、哺乳動物はヒトである。

#### 【0090】

用量又は量に適用される用語「有効」は、それを必要とする被験体に投与された後に、望ましい活性を産生するのに十分な化合物又は医薬組成物の量を指す。なお、活性成分の組み合わせを投与する場合、前記組み合わせの有効量は、個々に投与される場合に有効となる各成分の量を含んでもよいし、含まなくてもよい。必要とされる正確な量は、被験体の種、年齢と一般的な状況、治療される病態の重症度、用いられる一つの又は複数の特定の薬物、投与パターンなどに応じて、被験体によって変化する。

#### 【0091】

本明細書に記載の組成物と結合して使用される語句「薬学的に許容される」は、生理学的に許容され且つ哺乳動物 (例えば、ヒト) に投与される場合に有害反応を典型的に生じない、組成物の分子実体及び他の成分を指す。好ましくは、「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府もしくは州政府の規制当局によって承認され又は米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方においてリストされて哺乳動物、より具体的にはヒトに使用

することを意味する。

【0092】

本明細書の治療方法と結合して使用される用語「治療ライン」は、計画された治療手順の一つ又は複数のサイクルを指し、それは、単一薬剤療法又は組み合わせ療法の一つ又は複数の計画サイクル及び計画の方式で投与される治療順序で構成され得る。例えば、誘導療法、続いて自家由来幹細胞移植、続いて維持される計画治療方法は、一つの治療ラインである。疾患進行、再発又は毒性のため、計画された治療コースを、他の治療剤又は薬物（単独又は組み合わせ）を含むように修正した場合、新たな治療ラインを開始したと考えられる。計画された療法後の観察期が、疾患に対して追加の治療を行う必要があるため中断した場合にも、新たな治療ラインを開始したと考えられる。

10

【0093】

本明細書における特定の治療剤又は薬物による治療と結合して使用される用語「難治性」は、前記治療剤又は薬物に奏効しない疾患又は疾患被験体を指す。語句「難治性骨髄腫」は、主な又は救急療法では奏効しないか又は最後の療法から60日以内に進行する疾患を指す。

【0094】

「不応性疾患」という語句は、療法において最小奏効が達成されないか又は疾患進行まで発展するものを指す。

【0095】

本明細書で使用される用語は、特定の実施例を説明する目的のためだけであり、限定することを意図していない。本明細書に使用されるように、不定冠詞「一つ／種（a／an）」と「該／前記」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の参照を含むと理解されるべきである。

20

【0096】

開示全体を通じて、本開示の各態様は、範囲の形で提示され得る。理解すべきこととして、範囲形式の記述は、単に便宜及び簡潔性のためのものであり、本開示の範囲に対する不柔軟な制限として解釈されるべきではない。そのため、範囲の記述は、正確に開示された全ての可能なサブ範囲及び該範囲内の個々の数値を有すると見なされるべきである。例えば、1から6などの範囲の記述は、1から3、1から4、1から5、2から4、2から6、3から6などの正確に開示されたサブ範囲、及び該範囲内の個々の数字、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、及び6を有すると見なされるべきである。別の例として、95%～99%の同一性のような範囲は、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有し、且つ96%～99%、96%～98%、96%～97%、97%～99%、97%～98%及び98%～99%の同一性などを含むサブ範囲を含む。これは、範囲の幅に関わらず適用される。

30

【0097】

ベクター

標準組換え技術を用いて、本願に記載のCARをコードするポリヌクレオチド配列を得ることができる。ハイブリドーマ細胞などの抗体産生細胞から、所望のポリヌクレオチド配列を単離し配列決定することができる。代替的に、ヌクレオチド合成装置又はPCR技術を用いて、ポリヌクレオチドを合成することができる。

40

【0098】

本開示は、本明細書に開示されるCARをコードする核酸配列を含むベクターをさらに提供した。ベクターは、例えば、プラスミド、コスミド、ウィルスベクター（例えば、レトロウィルス又はアデノウィルス）又はファージであってもよい。適切なベクターとベクター製造方法は、当分野でよく知られているものである（例えば、SambrookらとAusubelらを参照されたい）。

【0099】

本明細書に開示されるCARをコードする核酸配列以外に、ベクターは、好ましくは、宿主細胞において核酸配列の発現を提供する発現制御配列、例えば、プロモーター、エン

50

ハンサー、ポリアデニル化シグナル、転写ターミネーター、内部リボソーム進入部位 (IRES) などを含む。例示的な発現制御配列は、当分野で既知のものであり、且つ例えば、Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990) に記述されている。  
【0100】

いくつかの実施例において、ベクターは、プロモーターを含む。多くの潜在的な宿主細胞に認識される多数のプロモーターは周知である。選択されたプロモーターは、制限酵素消化により、ソースDNAからプロモーターを除去し、単離されたプロモーター配列を本願のベクターに挿入することによって、本明細書に開示されるCARをコードするシストロンDNAに操作可能に連結され得る。多くの異なるソースからの多数のプロモーターは、構成性、誘導性及び阻害性プロモーターを含むことが当分野でよく知られている。代表的なプロモーターソースは、例えば、ウィルス、哺乳動物、昆虫、植物、酵母及び細菌を含み、且つこれらのソースからの適切なプロモーターは、容易に入手可能であり、又は例えば、ATCCのような寄託センター及び他の商業的もしくは個人的ソースからの公的に利用可能な配列に基づいて合成して製造することができる。プロモーターは、一方向性 (即ち、一つの方向に転写を開始する) 又は二方向性 (即ち、3'又は5'方向に転写を開始する) であり得る。プロモーターの非限定的例としては、例えば、T7細菌発現系、pBAD (araA) 細菌発現系、サイトメガロウィルス (CMV) プロモーター、SV40 プロモーター及びRSVプロモーターが挙げられる。誘導性プロモーターは、例えば、Tet系 (米国特許第5,464,758と5,814,618号)、エクジソン誘導性系 (Noz, Proc. Natl. Acad. Sci., 93: 3346-3351 (1996))、T-Rex (商標) 系 (Invitrogen, Carlsbad, CA)、LACSWITCH (商標) 系 (Stratagene, San Diego, CA) 及びCre-ERTタモキシフェン誘導性リコンビナーゼ系 (Indra, Nuc. Acid. Res., 27: 4324-4327 (1999)); Nuc. Acid. Res., 28: e99 (2000)、米国特許第7,112,715号、及びKramer & Fussenegger, Methods Mol. Biol., 308: 123-144 (2005)) を含む。

【0101】

いくつかの実施例において、ベクターは、「エンハンサー」を含む。本明細書に使用されるように、「エンハンサー」という用語は、例えば、それに操作可能に連結される核酸配列の転写を増加させるDNA配列を指す。エンハンサーは、核酸配列のコード領域から数キロベース離れて位置してもよく、且つ調節因子の結合、DNAメチル化パターン又はDNA構造の変化を媒介することができる。様々な異なるソースからの多数のエンハンサーは、当分野で周知であり、且つクローニングされたポリヌクレオチド又はクローニングされたポリヌクレオチド内で (例えば、寄託センター、例えばATCC、及び他の商業的ソース又は個人的ソースから) 入手可能である。プロモーター (例えば、一般的に使用されるCMVプロモーター) を含む多くのポリヌクレオチドは、エンハンサー配列をも含む。エンハンサーは、コード配列の上流、内部又は下流に位置し得る。「Igエンハンサー」という用語は、エンハンサー領域に由来するエンハンサー要素を指し、該エンハンサー領域は、免疫グロブリン (Ig) 遺伝子座内にマップされる。このようなIgエンハンサーは、例えば、重鎖 ( $\mu$ ) 5'エンハンサー、軽鎖 ( $\kappa$ ) 5'エンハンサー、 $\kappa$  及び  $\mu$  イントロンエンハンサー、並びに3'エンハンサーを含む (一般的には、Paul W. E. (編集), Fundamental Immunology, 3rd Edition, Raven Press, New York (1993), ページ353~363、及び米国特許第5,885,827号を参照されたい)。

【0102】

いくつかの実施例において、ベクターは、「選択可能マーカー遺伝子」を含む。本明細書に使用されるように、「選択可能マーカー遺伝子」という用語は、核酸配列を発現する

10

20

30

40

50

細胞が、対応する選択剤の存在下で特異的に選択されるか、又は標的とされることを可能にする核酸配列を指す。適切な選択可能マーカー遺伝子は、当分野で既知であり、且つ例えば、国際特許出願公開WO 1992/08796とWO 1994/28143、Wiglerら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3567 (1980)、O'Hareら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1527 (1981)、Mulligan & Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 2072 (1981)、Colberre-Garapinら、J. Mol. Biol., 150: 1 (1981)、Santerreら、Gene, 30: 147 (1984)、Kentら、Science, 237: 901-903 (1987)、Wiglerら、Cell, IP. 223 (1977)、Szybalska & Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026 (1962)、Lowyら、Cell, 22: 817 (1980)、及び米国特許第5,122,464と5,770,359号に記述されている。

10

【0103】

いくつかの実施例において、ベクターは、「エピソード発現ベクター」又は「エピソード」であり、それは、宿主細胞において複製可能であり、適切な選択圧の存在下で、宿主細胞内のDNAの染色体外セグメントとして存続する（例えば、Coneseら、Gene Therapy, 11: 1735-1742 (2004)を参照されたい）。代表的な市販のエピソード発現ベクターは、エプスタインバーウィルス由来核抗原1 (EBNA1)とエプスタインバーウィルス (EBV)複製始点 (oriP)を利用するエピソードプラスミドを含むが、それらに限らない。Invitrogen (カリフォルニア州カールズバード)からのベクターpREP4、pCEP4、pREP7及びpcDNA3.1並びにStratagene (カリフォルニア州ラホヤ)からのpB-CMVは、EBNA1とoriPの代わりに、T抗原とSV40複製始点を使用するエピソードベクターの非限定的例を代表する。

20

【0104】

いくつかの実施例において、ベクターは、「組込み発現ベクター」であり、それは、宿主細胞のDNA中にランダムに組込まれ得るか、又は発現ベクターと宿主細胞の染色体DNAにおける特定の部位との間の組換えを可能にするように、組換え部位を含んでもよい。このような組込み発現ベクターは、宿主細胞染色体の内因性発現制御配列を利用して所望のタンパク質の発現を実現することができる。部位特異的な方式で組込まれるベクターの例としては、例えば、Invitrogen (Carlsbad, CA)からのflp-in系の成分（例えば、pcDNA (商標)5/FRT）、又は例えば、Stratagene (La Jolla, CA)からのpExchange-6コアベクターに見出され得るcre-lox系が挙げられる。宿主細胞染色体にランダムに組込まれたベクターの例としては、例えば、Invitrogen (Carlsbad, CA)からのpcDNA3.1 (T抗原が存在しない場合に導入される)、及びPromega (Madison, WI)からのpCI又はpFNI OA (ACT) FLEXI (商標)が挙げられる。

30

40

【0105】

いくつかの実施例において、ベクターは、ウィルスベクターである。代表的なウィルス発現ベクターは、アデノウィルスベースのベクター（例えば、Crucell, Inc. (Leiden, The Netherlands)から入手可能なアデノウィルスベースのPer.C6系）、レンチウィルスベースのベクター（例えば、Life Technologies (Carlsbad, CA)からのレンチウィルスベースのpPL及びレトロウィルスベクター（例えば、Stratagene (La Jolla, CA)からのpFB-ERVプラスpCFB-EGSH)を含むが、それらに限らない。好ましい実施例において、ウィルスベクターは、レンチウィルスベクターである。

【0106】

50

CARをコードする本発明核酸を含むベクターを宿主細胞に導入し、該宿主細胞は、これによりコードされるCARを発現することができ、任意の適切な原核細胞又は真核細胞を含む。好ましい宿主細胞は、容易且つ確実に増殖することができ、合理的で速い増殖速度を有し、充分特徴付けられた発現系を有し、且つ容易且つ効果的に形質転換又はトランスフェクトされ得る宿主細胞である。

【0107】

本明細書に使用されるように、「宿主細胞」という用語は、発現ベクターを含有し得る任意のタイプの細胞を指す。宿主細胞は、真核細胞、例えば、植物、動物、真菌もしくは藻類であってもよく、又は原核細胞、例えば、細菌もしくは原生動物であってもよい。宿主細胞は、培養細胞又は初代細胞、即ち生体例えば、ヒトから直接単離されたものであってもよい。宿主細胞は、接着細胞又は浮遊細胞、即ち浮遊液中で増殖する細胞であってもよい。適切な宿主細胞は、当分野で既知であり、例えば、DH5α大腸菌細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞、サルVERO細胞、COS細胞、HEK 293細胞などを含む。好ましい実施例において、宿主細胞は、HEK 293細胞である。いくつかの実施例において、HEK 293細胞は、ATCC SD-3515系に由来するものである。いくつかの実施例において、HEK 293細胞は、IU-VPF MCB系に由来するものである。いくつかの実施例において、HEK 293細胞は、IU-VPF MWCB系に由来するものである。いくつかの実施例において、宿主細胞は、末梢血リンパ球(PBL)、末梢血単核細胞(PBMC)又はナチュラルキラー細胞(NK)であってもよい。好ましくは、宿主細胞は、ナチュラルキラー(NK)細胞である。さらに好ましくは、宿主細胞は、T細胞である。

【0108】

組換え発現ベクターを増幅又は複製するために、宿主細胞は、原核細胞、例えば、DH5α細胞であってもよい。ウィルス発現ベクターからウィルスを産生するために、宿主細胞は、真核細胞、例えば、HEK 293細胞であってもよい。組換えCARを産生するために、宿主細胞は、哺乳動物細胞であってもよい。宿主細胞は、好ましくは、ヒト細胞である。宿主細胞は、任意の細胞タイプであってもよく、任意のタイプの組織からのものであってもよく、且つ任意の発生段階のものであってもよい。適切な哺乳動物宿主細胞を選択するための方法、及び細胞を形質転換、培養、増幅、スクリーニング、精製するための方法は、当分野で既知である。

【0109】

いくつかの実施例において、本開示は、本明細書に記載のCARをコードする核酸配列を発現する、単離された宿主細胞を提供する。

【0110】

いくつかの実施例において、宿主細胞は、T細胞である。本開示のT細胞は、任意のT細胞、例えば、初代T細胞などの培養T細胞、又は培養T細胞株からのT細胞、又は哺乳動物から得られたT細胞であってもよい。哺乳動物から得られた場合、T細胞は、多くのソースから得ることができ、血液、骨髄、リンパ節、胸腺、又は他の組織もしくは体液を含むが、それらに限らない。さらに、T細胞を濃縮又は精製してもよい。T細胞は、好ましくは、ヒトT細胞(例えば、ヒトから単離されるもの)である。T細胞は、任意の発生段階であってもよく、CD4+/CD8+ダブルポジティブT細胞、CD4+ヘルパーT細胞、例えば、ThとTh2細胞、CD8+T細胞(例えば、細胞傷害性T細胞)、腫瘍浸潤細胞、記憶T細胞、ナイーブT細胞などを含むが、それらに限らない。一実施例において、T細胞は、CD8+T細胞又はCD4+T細胞である。T細胞株は、例えば、アメリカンタイプカルチャーコレクション(ATCC, Manassas, VA)とドイツ微生物細胞培養コレクション(DSMZ)から入手可能であり、且つ例えば、Jurkat細胞(ATCC TIB-152)、Super-T1細胞(ATCC CRL-1942)、RPMI 8402細胞(DSMZ ACC-290)、Karpas 45細胞(DSMZ ACC-545)及びその誘導体を含む。

【0111】

いくつかの実施例において、宿主細胞は、ナチュラルキラー（NK）細胞である。NK細胞は、先天性免疫系において機能する細胞傷害性リンパ球である。NK細胞は、大顆粒リンパ球として定義され、共通リンパ前駆細胞から分化した第3クラスの細胞を構成し、該共通リンパ前駆細胞は、またBリンパ球とTリンパ球を産生する（例えば、Immunobiology, 第5版, Janewayら, 編集, Garland Publishing, New York, NY (2001)を参照されたい）。NK細胞は、骨髄、リンパ節、脾臓、扁桃、胸腺で分化し成熟する。成熟した後、NK細胞は、独特の細胞傷害性顆粒を有する大リンパ球としてサイクルに入る。NK細胞は、いくつかの異常な細胞、例えば、いくつかの腫瘍細胞とウイルスに感染した細胞を認識し死滅することができ、且つ細胞内の病原体に対する先天性免疫防御において重要であると考えられる。以上でT細胞に関して述べたように、NK細胞は、任意のNK細胞、例えば、初代NK細胞などの培養NK細胞、又は培養NK細胞株からのNK細胞、又は哺乳動物から得られたNK細胞であってもよい。哺乳動物から得られた場合、NK細胞は、多くのソースから得ることができ、血液、骨髄、リンパ節、胸腺、又は他の組織もしくは体液を含むが、それらに限らない。さらに、NK細胞を濃縮又は精製してもよい。NK細胞は、好ましくは、ヒトNK細胞（例えば、ヒトから単離されたもの）である。NK細胞株は、例えば、アメリカンタイプカルチャーコレクション（ATCC, Manassas, VA）から入手可能であり、例えば、NK-92細胞（ATCC CRL-2407）、NK92MI細胞（ATCC CRL-2408）及びその誘導体を含む。

10

20

【0112】

いくつかの実施例において、CARをコードする核酸配列は、「トランスフェクト」、「形質転換」又は「形質導入」によって細胞に導入され得る。本明細書に使用されるように、「トランスフェクション」、「形質転換」又は「形質導入」は、物理的又は化学的方法を使用することによって、一つ又は複数の外因性ポリヌクレオチドを宿主細胞に導入することを指す。

多くのトランスフェクション技術は、当分野で既知であり、且つ例えば、リン酸カルシウムDNA共沈殿（例えば、Murray E. J. (編集), Methods in Molecular Biology [分子生物学的方法], 第7巻, Gene Transfer and Expression Protocols [遺伝子転移及び発現プロトコル], Humana Press (1991))、DEAE-デキストラン、エレクトロポレーション、カチオン性リポソーム媒介トランスフェクト、タングステン粒子により促進される微粒子衝撃（Johnston, Nature [自然], 346: 776-777 (1990))、及びリン酸ストロンチウムDNA共沈殿（Brashら, Mol. Cell Biol. [細胞分子生物学], 7: 2031-2034 (1987))を含む。感染した顆粒が適切なパッケージング細胞中で増殖した後、ファージ又はウィルスベクターを宿主細胞に導入してもよく、ここで、多くのパッケージング細胞は市販で入手可能である。

30

【0113】

キメラ抗原受容体

国際特許公開第WO 2018/028647号は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。米国特許公開第2018/0230225号は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0114】

本開示は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現する細胞で被験体を治療する方法を提供した。CARは、一つ又は複数の単一ドメイン抗体を含有する細胞外抗原結合ドメインを含む。様々な実施例において、BCMAを標的とするCAR（本明細書において「BCMA CAR」とも呼ばれる）を提供し、それは、ポリペプチドを含み、該ポリペプチドは、（a）抗BCMA結合部分を含む細胞外抗原結合ドメインと、（b）膜貫通ドメインと、（c）細胞内シグナル伝達ドメインとを含む。いくつかの実施例において、抗BCMA結合部分は、ラクダ、キメラ、ヒト又はヒト化である。いくつかの実施例において

50

、細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞）の一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施例において、一次細胞内シグナル伝達ドメインは、CD4に由来するものである。いくつかの実施例において、一次細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3ζに由来するものである。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施例において、共刺激シグナル伝達ドメインは、CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83のリガンド及びそれらの組み合わせからなる群から選択される共刺激分子から由来したものである。いくつかの実施例において、膜貫通ドメインは、CD137から由来したものである。

10

#### 【0115】

いくつかの実施例において、BCMA CARは、細胞外抗原結合ドメインのC末端と膜貫通ドメインのN末端との間に位置するヒンジドメイン（例えば、CD8αヒンジドメイン）をさらに含む。いくつかの実施例において、BCMA CARは、ポリペプチドのN末端に位置するシグナルペプチド（例えば、CD8αシグナルペプチド）をさらに含む。いくつかの実施例において、ポリペプチドは、N末端からC末端まで、CD8αシグナルペプチド、細胞外抗原結合ドメイン、CD8αヒンジドメイン、CD28膜貫通ドメイン、CD28に由来する第1の共刺激シグナル伝達ドメイン、CD137に由来する第2の共刺激シグナル伝達ドメイン及びCD4に由来する一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施例において、ポリペプチドは、N末端からC末端まで、CD8αシグナルペプチド、細胞外抗原結合ドメイン、CD8αヒンジドメイン、CD8α膜貫通ドメイン、CD137に由来する第2の共刺激シグナル伝達ドメイン及びCD3ζに由来する一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施例において、BCMA CARは、単一特異性である。いくつかの実施例において、BCMA CARは1価である。

20

#### 【0116】

本願は、BCMAなどの抗原に特異的に結合する二つ以上（2、3、4、5、6又はより多くのうちのいずれか一つを含むが、それらに限らない）の結合部分を有するCARをさらに提供した。いくつかの実施例において、一つ又は複数の結合部分は、抗原結合断片である。いくつかの実施例において、一つ又は複数の結合部分は、単一ドメイン抗体を含む。いくつかの実施例において、一つ又は複数の結合部分は、VHHを含む。

30

#### 【0117】

いくつかの実施例において、CARは、ポリペプチドを含む多価（例えば、2価、3価又はより高い価数の）CARであり、該ポリペプチドは、（a）抗原（例えば、腫瘍抗原）に特異的に結合する複数（例えば、少なくとも約2、3、4、5、6又はより多くのうちのいずれか一つ）の結合部分を含む細胞外抗原結合ドメインと、（b）膜貫通ドメインと、（c）細胞内シグナル伝達ドメインとを含む。

#### 【0118】

いくつかの実施例において、結合部分、例えば、VHH（複数のVHHを含むか、又は第1のVHH及び／又は第2のVHHである）は、ラクダ、キメラ、ヒト又はヒト化である。いくつかの実施例において、結合部分又はVHHは、ペプチド結合又はペプチドリinkerを介して互いに連結される。いくつかの実施例において、各ペプチドリinkerの長さは、約50（例えば、約35、25、20、15、10又は5のうちのいずれか一つ以下）個のアミノ酸以下である。

40

#### 【0119】

いくつかの実施例において、第1のBCMA結合部分及び／又は第2のBCMA結合部分は、抗BCMA VHHである。いくつかの実施例において、第1のBCMA結合部分は、第1の抗BCMA VHHであり、且つ第2のBCMA結合部分は、第2の抗BCMA VHHである。

#### 【0120】

いくつかの実施例において、第1のBCMA結合部分と第2のBCMA結合部分は、ペ

50

プチドリンカーを介して互いに連結される。いくつかの実施例において、ペプチドリンカーは、SEQ ID NO: 3のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、ペプチドリンカーは、SEQ ID NO: 11の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

#### 【0121】

いくつかの実施例において、CARは、細胞外抗原結合ドメインのC末端と膜貫通ドメインのN末端との間に位置するヒンジドメイン（例えば、CD8 $\alpha$ ヒンジドメイン）をさらに含む。いくつかの実施例において、CARは、ポリペプチドのN末端に位置するシグナルペプチド（例えば、CD8 $\alpha$ シグナルペプチド）をさらに含む。

#### 【0122】

理論に束縛されることを望むものではないが、多価CAR又は第1のBCMA結合部分と第2のBCMA結合部分を含有する細胞外抗原結合ドメインを含むそれらのCARは、異なる抗原結合部位の相乗結合を介して多量体抗原を標的とすることに特に適し、又は抗原に対する結合親和性又はアビディティを強化することに適し得る。向上したアビディティは、治療効果を達成するために必要なCAR-T細胞の用量を有意に減少させることを可能にすることができ、例えば、用量範囲は、 $4.0 \times 10^4$ から $1.0 \times 10^6$ 個のCAR-T細胞／キログラムの被験体の質量、又は $3.0 \times 10^6$ から $1.0 \times 10^8$ 個の総CAR-T発現細胞である。1価CAR、例えば、bb2121は、同等な効果を実現するために、これらの量の5から10倍で投与する必要があると得る。様々な実施例において、低下した用量範囲は、サイトカイン放出症候群（CRS）とCAR-T療法の他の潜在的危険な副作用の有意な減少を提供することができる。

#### 【0123】

本明細書に記載のCARにおける様々な結合部分（例えば、第1のBCMA結合部分と第2のBCMA結合部分とを含む細胞外抗原結合ドメイン）は、ペプチドリンカーを介して互いに連結され得る。異なる結合部分（例えば、VHH）を連結するペプチドリンカーは、同じであってもよく、又は異なってもよい。CARの異なるドメインもペプチドリンカーを介して互いに連結され得る。いくつかの実施例において、結合部分（例えば、VHH）は、いかなるペプチドリンカーもなしに、直接連結される。

#### 【0124】

本明細書に記載のCARにおけるペプチドリンカーは、任意の適切な長さを有してもよい。いくつかの実施例において、ペプチドリンカーの長さは、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、75、100個又はより多くのアミノ酸のうちのいずれか一つである。いくつかの実施例において、ペプチドリンカーの長さは、約100、75、50、40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5個又はより少ないアミノ酸のうちのいずれか一つ以下である。いくつかの実施例において、ペプチドリンカーの長さは、約1個のアミノ酸から約10個のアミノ酸、約1個のアミノ酸から約20個のアミノ酸、約1個のアミノ酸から約30個のアミノ酸、約5個のアミノ酸から約15個のアミノ酸、約10個のアミノ酸から約25個のアミノ酸、約5個のアミノ酸から約30個のアミノ酸、約10個のアミノ酸から約30個のアミノ酸、約30個のアミノ酸から約50個のアミノ酸、約50個のアミノ酸から約100個のアミノ酸又は約1個のアミノ酸から約100個のアミノ酸のうちのいずれか一つである。

#### 【0125】

本願のCARは、細胞外抗原結合ドメインに直接又は間接的に連結され得る膜貫通ドメインを含む。

#### 【0126】

CARは、T細胞活性化部分を含んでもよい。T細胞活性化部分は、任意の適切な分子に由来するか又は得られた任意の適切な部分であってもよい。一実施例において、例えば、T細胞活性化部分は、膜貫通ドメインを含む。膜貫通ドメインは、当分野で既知の任意

10

20

30

40

50

の分子に由来するか又は得られた任意の膜貫通ドメインであってもよい。例えば、膜貫通ドメインは、CD8a分子又はCD28分子から得られたか又は由来したものであってもよい。理論に束縛されることを望むものではないが、CD8は、膜貫通糖タンパク質であり、T細胞受容体(TCR)の共受容体として機能し、且つ主に細胞傷害性T細胞の表面で発現する。CD8の最も一般的な形態は、CD8αとCD8β鎖から構成される二量体として存在する。CD28は、T細胞で発現し、T細胞の活性化に必要な共刺激シグナルを提供する。CD28は、CD80(B7.1)とCD86(B7.2)の受容体である。好ましい実施例において、CD8αとCD28は、ヒトである。

#### 【0127】

膜貫通ドメインに加えて、T細胞活性化部分は、細胞内(intracellular、即ちcytoplasmic)T細胞シグナル伝達ドメインをさらに含んでもよい。細胞間T細胞シグナル伝達ドメインは、CD28分子、CD3ζ分子又はその修飾形態、ヒトFc受容体γ(FcRγ)鎖、CD27分子、OX40分子、4-1BB分子又は当分野で既知の他の細胞内シグナル伝達分子から得られたか又はそれらに由来するものであってもよい。理論に束縛されることを望むものではないが、(1) CD28は、T細胞共刺激に重要なT細胞マーカーであり、(2) CD3ζは、TCRと会合してシグナルを産生し、免疫受容体チロシンに基づく活性化モチーフ(ITAM)を含有し、及び(3) 4-1BBは、CD137とも呼ばれ、強力な共刺激シグナルをT細胞に伝達することによって、Tリンパ球の分化を促進し、且つTリンパ球の長期生存期間を向上させる。好ましい実施例において、CD28、CD3ζ、4-1BB、OX40及びCD27は、ヒトである。

#### 【0128】

本明細書に開示される核酸配列によりコードされるCARのT細胞激活ドメインは、任意の組み合わせのいずれか一つの上記膜貫通ドメインと、いずれか一つ又は複数の上記細胞間T細胞シグナル伝達ドメインとを含んでもよい。例えば、本明細書に開示される核酸配列は、CD28膜貫通ドメインと、CD28及びCD3ζの細胞内T細胞シグナル伝達ドメインとを含むCARをコードすることができる。代替的に、例えば、本明細書に開示される核酸配列は、CD8α膜貫通ドメインと、CD28、CD3ζ、Fc受容体γ(FcRγ)鎖及び／又は4-1BBの細胞内T細胞シグナル伝達ドメインとを含むCARをコードすることができる。

#### 【0129】

いくつかの実施例において、CARポリペプチドは、前記ポリペプチドのN末端に位置するシグナルペプチドをさらに含む。いくつかの実施例において、シグナルペプチドは、CD8αに由来するものである。いくつかの実施例において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO: 1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO: 9の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

#### 【0130】

いくつかの実施例において、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO: 6のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO: 14の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

#### 【0131】

いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫エフェクター細胞の一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3ζに由来するものである。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、少なくとも一つの共刺激シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO: 8のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO: 16の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO: 7のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:

15の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

【0132】

いくつかの実施例において、CARポリペプチドは、細胞外抗原結合ドメインのC末端と膜貫通ドメインのN末端との間に位置するヒンジドメインをさらに含む。いくつかの実施例において、ヒンジドメインは、SEQ ID NO: 5のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、ヒンジドメインは、SEQ ID NO: 13の核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

【0133】

いくつかの実施例において、CARは、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及びSEQ ID NO: 8のうちの一つ又は複数又は全てを含む。一実施例において、CARは、SEQ ID NO: 17を含む。いくつかの実施例において、CARは、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15及びSEQ ID NO: 16のうちの一つもしくは複数又は全ての核酸配列によりコードされるポリペプチドを含む。

10

【0134】

免疫エフェクター細胞組成物

「免疫エフェクター細胞」は、免疫エフェクター機能を発揮し得る免疫細胞を指す。いくつかの実施例において、免疫エフェクター細胞は、少なくともFcγRIIIを発現し、且つADCCエフェクター機能を発揮する。ADCCを媒介する免疫エフェクター細胞の例としては、末梢血単核細胞(PBMC)、ナチュラルキラー(NK)細胞、単核細胞、細胞傷害性T細胞、好中球、及び好酸球が挙げられる。いくつかの実施例において、免疫エフェクター細胞は、T細胞である。いくつかの実施例において、T細胞は、自家T細胞である。いくつかの実施例において、T細胞は、同種異系T細胞である。いくつかの実施例において、T細胞は、CD4+/CD8-、CD4-/CD8+、CD4+/CD8+、CD4-/CD8-、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施例において、T細胞は、CARを発現し標的細胞(例えば、CD20+又はCD19+腫瘍細胞)と結合した後に、IL-2、TFN及び/又はTNFを産生する。いくつかの実施例において、CD8+ T細胞は、CARを発現し標的細胞に結合した後に、抗原特異性標的細胞を溶解する。

20

30

【0135】

ベクターを免疫エフェクター細胞に導入する生物学的方法は、DNAとRNAベクターを用いることを含む。ウィルスベクターは、遺伝子を哺乳動物、例えば、ヒトの細胞に挿入するための最も広く使用されている方法となっている。ベクターを免疫エフェクター細胞に導入するための化学的方法は、高分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフェア、ビーズなどのコロイド分散系と、水中油型エマルジョン、ミセル、混合ミセル及びリポソームを含む脂質ベースの系とを含む。インビトロ送達ビヒクルとしての例示的なコロイド系は、リポソーム(例えば、人工膜小胞)である。

40

【0136】

本明細書による剤形は、 $3.0 \times 10^7$ から $1.0 \times 10^8$ 個のCAR-T細胞を含み、前記CAR-T細胞は、ポリペプチドを含有するCARを含み、前記ポリペプチドは、(a) BCMAの第1のエピトープに特異的に結合する第1のBCMA結合部分と、BCMAの第2のエピトープに特異的に結合する第2のBCMA結合部分とを含む細胞外抗原結合ドメインと、(b) 膜貫通ドメインと、(c) 細胞内シグナル伝達ドメインとを含み、ここで、第1のエピトープと第2のエピトープとは異なる。いくつかの実施例において、剤形は、 $3.0 \times 10^7$ から $4.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $3.5 \times 10^7$ から $4.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $4.0 \times 10^7$ から $5.0 \times 10^7$ 個のCA

50

R-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $4.5 \times 10^7$ から $5.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $5.0 \times 10^7$ から $6.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $5.5 \times 10^7$ から $6.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $6.0 \times 10^7$ から $7.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $6.5 \times 10^7$ から $7.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $7.0 \times 10^7$ から $8.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $7.5 \times 10^7$ から $8.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $8.0 \times 10^7$ から $9.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $8.5 \times 10^7$ から $9.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $9.0 \times 10^7$ から $1.0 \times 10^8$ 個のCAR-T細胞を含む。

10

#### 【0137】

いくつかの実施例において、提供される剤形は、 $3.0 \times 10^7$ から $1.0 \times 10^8$ 個のエンジニアリングされた免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞）を含み、前記エンジニアリングされた免疫エフェクター細胞は、ポリペプチドを含有するCARを含み、前記ポリペプチドは、(a) BCMAの第1のエピトープに特異的に結合する第1の抗BCMA VHHと、BCMAの第2のエピトープに特異的に結合する第2の抗BCMA VHHとを含む細胞外抗原結合ドメインと、(b) 膜貫通ドメインと、(c) 細胞内シグナル伝達ドメインとを含み、ここで、第1のエピトープと第2のエピトープとは異なる。いくつかの実施例において、剤形は、 $3.0 \times 10^7$ から $4.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $3.5 \times 10^7$ から $4.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $4.0 \times 10^7$ から $5.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $4.5 \times 10^7$ から $5.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $5.0 \times 10^7$ から $6.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $5.5 \times 10^7$ から $6.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $6.0 \times 10^7$ から $7.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $6.5 \times 10^7$ から $7.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $7.0 \times 10^7$ から $8.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $7.5 \times 10^7$ から $8.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $8.0 \times 10^7$ から $9.0 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $8.5 \times 10^7$ から $9.5 \times 10^7$ 個のCAR-T細胞を含む。いくつかの実施例において、剤形は、 $9.0 \times 10^7$ から $1.0 \times 10^8$ 個のCAR-T細胞を含む。

20

30

#### 【0138】

いくつかの実施例において、本明細書に記載のCAR-T剤形の細胞群は、T細胞又はT細胞群を、例えば、分化の異なる段階で含む。T細胞分化の段階は、最低の分化度から最高の分化度までのナイーブT細胞、幹中央記憶T細胞、中央記憶T細胞、エフェクター記憶T細胞及び最終エフェクターT細胞を含む。抗原曝露後、ナイーブT細胞は、増殖し、記憶T細胞、例えば、幹中央記憶T細胞と中央記憶T細胞に分化し、そしてエフェクター記憶T細胞に分化する。適切なT細胞受容体、共刺激シグナルと炎症シグナルを受けた後、記憶T細胞は、最終エフェクターT細胞にさらに分化する。例えば、Restifo, Blood, 124, 4 (2014): 476-77、及びJoshira, J. Immunol., 180, 3 (2008): 1309-15を参照されたい。

40

#### 【0139】

ナイーブT細胞は、細胞表面マーカーの、CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95-という発現パターンを有し得る。幹中央記憶T細胞(Tscm)は、細胞表面マーカーの、CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95+という発現パターンを有し得る。中央記憶T細胞(Tcm)は、細胞表面マーカーの、CCR7+、CD

50

62L+、CD45RO+、CD95+という発現パターンを有し得る。エフェクター記憶T細胞 (Tem) は、細胞表面マーカーの、CCR7-、CD62L-、CD45RO+、CD95+という発現パターンを有し得る。最終エフェクターT細胞 (Teff) は、細胞表面マーカーの、CCR7-、CD62L-、CD45RO-、CD95+という発現パターンを有し得る。例えば、Gattinoniら Nat. Med. 17 (2011) : 1290-7、及びFlynnら Clin. Translat. Immunol. 3 (2014) : e20を参照されたい。

#### 【0140】

##### 医薬組成物及び製剤

本願は、医薬組成物をさらに提供し、それは、本開示のいずれか一つの抗BCMA抗体を含むか、又は本明細書に記載のいずれか一つのCAR (例えば、BCMA CAR) のいずれか一つのエンジニアリングされた免疫エフェクター細胞と、薬学的に許容されるベクターとを含む。医薬組成物は、本明細書に記載の、所望の純度を有する任意の免疫エフェクター細胞を、任意選択的な薬学的に許容されるベクター、賦形剤又は安定剤 (Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A. による編集 (1980)) と混合することによって、凍結乾燥製剤又は水溶液の形式で、製造されてもよい。いくつかの実施例において、CAR-T細胞の医薬組成物は、ジメチルスルホキシド又はデキストラン-40から選択される賦形剤をさらに含む。

#### 【0141】

本明細書に記載の組成物は、一つの又は複数のベクターを含む医薬組成物の一部として投与されてもよい。ベクターの選択は、本明細書に開示されるCARを発現する特定の核酸配列、ベクター又は宿主細胞、及び本明細書に開示されるCARを発現する核酸配列、ベクター又は宿主細胞を投与するための特定の方法によって部分的に決定される。そのため、本開示の医薬組成物の複数の適切な製剤が存在する。

#### 【0142】

例えば、医薬組成物は、防腐剤を含有してもよい。適切な防腐剤は、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを含んでもよい。二つ又はより多くの防腐剤の混合物を任意選択に用いてもよい。防腐剤又はその混合物は、典型的に、総組成物の重量に対して、約0.0001%から約2%の量で存在する。

#### 【0143】

また、組成物に緩衝剤を使用してもよい。適切な緩衝剤は、例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸、リン酸カリウム及び様々な他の酸と塩を含む。二つ又はより多くの緩衝剤の混合物を任意選択に用いてもよい。緩衝剤又はその混合物は、典型的に、総組成物の重量に対して、約0.001%から約4%の量で存在する。

#### 【0144】

本明細書に開示されるCARをコードする核酸配列又は本明細書に開示されるCARを発現する宿主細胞を含む組成物は、包接複合体、例えば、シクロデキストリン包接複合体、又はリポソームとして調製されてもよい。リポソームは、宿主細胞 (例えば、T細胞又はNK細胞) 又は本明細書に開示される核酸配列を特定の組織に標的化するために用いられてもよい。リポソームはまた、本明細書に開示される核酸配列の半減期を増加させるために用いられてもよい。例えば、Szokaら, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980)、及び米国特許第4,235,871、4,501,728、4,837,028、及び5,019,369号に記述されているもののような、多くの方法は、リポソームの製造に用いられ得る。組成物は、本明細書に開示される組成物の送達が生体部位の感作前に発生し、且つ治療対象部位の感作を引き起こすのに十分な時間を有するように、時限放出送達システム、遅延放出送達システム及び持続放出送達システムを用いてもよい。多くのタイプの放出送達システムは、利用可能であり、当業者に知られているものである。このようなシステムは、組成物の反復

投与を回避することによって、被験体及び医師に対する利便性を増加させ、且つ本開示のいくつかの組成物の実施例に特に適することができる。

【0145】

いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $1.0 \times 10^5$ から $2.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $1.5 \times 10^5$ から $2.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $2.0 \times 10^5$ から $3.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $2.5 \times 10^5$ から $3.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $3.0 \times 10^5$ から $4.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $3.5 \times 10^5$ から $4.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $4.0 \times 10^5$ から $5.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $4.5 \times 10^5$ から $5.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $5.0 \times 10^5$ から $6.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $5.5 \times 10^5$ から $6.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $6.0 \times 10^5$ から $7.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $6.5 \times 10^5$ から $7.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $7.0 \times 10^5$ から $8.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $7.5 \times 10^5$ から $8.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $8.0 \times 10^5$ から $9.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $8.5 \times 10^5$ から $9.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $9.0 \times 10^5$ から $1.0 \times 10^6$ 個の細胞/kgの用量で製剤化される。好ましい実施例において、用量は、約 $0.75 \times 10^6$ 個の細胞/kgで製剤化される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、 $1.0 \times 10^8$ 個の細胞/被験体より少ない用量で製剤化される。

10

【0146】

治療方法

本願はさらに、細胞免疫療法に使用するための方法と組成物に関する。いくつかの実施例において、細胞免疫療法は、被験体の癌を治療するためのものであり、血液悪性腫瘍と固形腫瘍とを含むが、それらに限らない。いくつかの実施例において、被験体は、ヒトである。いくつかの実施例において、方法は、成人と小児科集団を治療するのに適しており、全ての年齢サブグループを含み、且つ第1のライン又は後続のラインを含む任意の治療ラインとして使用され得る。

20

【0147】

本明細書に記載の任意の抗BCMA VHH、CAR及びエンジニアリングされた免疫エフェクター細胞（例えば、CAR-T細胞）は、癌を治療する方法での使用のために用いることができる。いくつかの実施例において、免疫エフェクター細胞は、自家由来である。いくつかの実施例において、免疫エフェクター細胞は、同種異系である。

30

【0148】

いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $1.0 \times 10^5$ から $2.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $1.5 \times 10^5$ から $2.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $2.0 \times 10^5$ から $3.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $2.5 \times 10^5$ から $3.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $3.0 \times 10^5$ から $4.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $3.5 \times 10^5$ から $4.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $4.0 \times 10^5$ から $5.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $4.5 \times 10^5$ から $5.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $5.0 \times 10^5$ から $6.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $5.5 \times 10^5$ から $6.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $6.0 \times 10^5$ から $7.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $6.5 \times 10^5$ から $7.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $7.0 \times 10^5$ から $8.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $7.5 \times 10^5$ から $8.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $8.0 \times 10^5$ から $9.0 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $8.5 \times 10^5$ から $9.5 \times 10^5$ 個の細胞/kg、 $9.0 \times 10^5$ から $1.0 \times 10^6$ 個の細胞/kg、 $1.0 \times 10^6$ から $2.0 \times 10^6$ 個の細胞/kg、 $1.5 \times 10^6$ から $2.5 \times 10^6$ 個の細胞/kg、 $2.0 \times 10^6$ から $3.0 \times 10^6$ 個の細胞/kg、 $2.5 \times 10^6$ から $3.5 \times 10^6$ 個の細胞/kg、 $3.0 \times 10^6$ から $4.0 \times 10^6$ 個の細胞/kg、 $3.5 \times 10^6$ から $4.5 \times 10^6$ 個の細胞/kg、 $4.0 \times 10^6$ から $5.0 \times 10^6$ 個の細胞/kg、 $4.5 \times 10^6$ から $5.5 \times 10^6$ 個の細胞/kg又は $5.0 \times 10^6$ から $6.0 \times 10^6$ 個の細胞/kgの用量で投与される。好ましい実施例において、用量は、約 $0.75 \times 10^6$ 個の細胞/kgを含む。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、1被験体あたり約 $1.0 \times 10^8$ 個の細胞の用量で投与される。

40

50

## 【0149】

いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、1被験体あたり $1.0 \times 10^8$ 個の細胞未満の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $3.0$ から $4.0 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $3.5$ から $4.5 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $4.0$ から $5.0 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $4.5$ から $5.5 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $5.0$ から $6.0 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $5.5$ から $6.5 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $6.0$ から $7.0 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $6.5$ から $7.5 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $7.0$ から $8.0 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $7.5$ から $8.5 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $8.0$ から $9.0 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $8.5$ から $9.5 \times 10^7$ 個の細胞の用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $9.0 \times 10^7$ から $1.0 \times 10^8$ 個の細胞の用量で投与される。

10

## 【0150】

いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $0.693 \times 10^6$ 個のCAR陽性生T細胞/kgの用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $0.52 \times 10^6$ 個のCAR陽性生T細胞/kgの用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $0.94 \times 10^6$ 個のCAR陽性生T細胞/kgの用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $0.709 \times 10^6$ 個のCAR陽性生T細胞/kgの用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $0.51 \times 10^6$ 個のCAR陽性生T細胞/kgの用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、約 $0.95 \times 10^6$ 個のCAR陽性生T細胞/kgの用量で投与される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞は、外来診療環境で投与される。

20

30

## 【0151】

いくつかの実施例において、被験体に投与される、CAR-T細胞を含む組成物は、ジメチルスルホキシド又はデキストラン-40から選択される賦形剤をさらに含む。

## 【0152】

いくつかの実施例において、一回又は複数回の静脈内注入において、CAR-T細胞を（例えば、任意の前述の用量で）投与する。いくつかの実施例において、前記CAR-T細胞の前記投与は、単回静脈内注入によるものである。いくつかの実施例において、単回静脈内注入は、1バッグのCAR-T細胞を用いて投与する。いくつかの実施例において、前記1バッグの前記CAR-T細胞の前記投与は、前記1バッグのCAR-T細胞が解凍された時点から、前記1バッグのCAR-T細胞が解凍されてから3時間が経った時点までに完了する。いくつかの実施例において、単回静脈内投与は、2バッグの前記CAR-T細胞を用いて投与する。いくつかの実施例において、前記2バッグの前記CAR-T細胞のうちの各バッグの前記投与は、前記2バッグのCAR-T細胞のうちの第1バッグが解凍された時点から、前記第1バッグのCAR-T細胞が解凍されてから3時間が経った時点までに完了する。

40

## 【0153】

いくつかの実施例において、初期のアフェレシスからCAR-T細胞の投与までの時間は、41、47、54、61、68、75、82、89、96、103、110、117、124、131、138、145、152、159、166又は167日より短い。いくつかの実施例において、初期のアフェレシスからCAR-T細胞の投与までの時間は

50

、41、47、54、61、68、75、82、89、96、103、110、117、124、131、138、145、152、159、166又は167日より長い。

【0154】

いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、CAR-T細胞の投与に先立って行われる。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、シクロホスファミドの投与及び／又はフルダラビンの投与を含む。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、静脈内投与によるものである。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、CAR-T細胞投与の5から7日前に行われる。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、CAR-T細胞投与の2から4日前に行われる。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、CAR-T細胞投与の5から7日前にシクロホスファミドとフルダラビンを静脈内投与することを含む。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、CAR-T細胞投与の2から4日前にシクロホスファミドとフルダラビンを静脈内投与することを含む。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、300mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを静脈内投与することを含む。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、30mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを静脈内投与することを含む。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、3日間にわたり毎日行われる。CAR-T細胞の投与遅延が14日を超える場合に、リンパ除去レジメンを繰り返してもよい。

10

【0155】

いくつかの実施例において、CAR-T細胞で治療する方法は、CAR-T細胞を投与してから3日以内に、CAR-T細胞のインビボ増幅を有意に低下させることなく、被験体のサイトカイン放出症候群（CRS）を治療することをさらに含む。いくつかの実施例において、CRSの治療は、被験体にIL-6R阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施例において、IL-6R阻害剤は、抗体である。いくつかの実施例において、IL-6R阻害剤は、IL-6Rの細胞外ドメインとの結合によってIL-6Rを阻害する。いくつかの実施例において、IL-6R阻害剤は、IL-6とIL-6Rとの結合を阻止する。いくつかの実施例において、IL-6R阻害剤は、トシリズマブである。CRSは、臨床症状に基づいて同定されてもよい〔本明細書による承認ラベルを参照されたい〕。いくつかの実施例において、発熱、酸欠及び低血圧の他の原因を評価し治療する。実験室テストにより、播種性血管内凝固、血液学的パラメータ及び肺、心臓、腎臓及び肝機能をモニタリングしてもよい。CRSは、本明細書に開示される承認ラベルの表1における提案に基づいて管理されてもよい。これらの方法は、CRSを経験する患者にレベチラセタムを投与して抗痙攣予防を行うことを含んでもよい。いくつかの実施例において、これらの方法は、連続心臓テレメトリ及びパルスオキシメータ法で、グレード2又はより高いCRS（例えば、液体に奏効しない低血圧、又は酸素化を補う必要のある酸欠）を経験する患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施例において、集中治療室レベルモニタリングと支持療法は、重度又は命を危険にさらすCRSに用いられてもよい。フロントライン介入（例えば、トシリズマブ又はトシリズマブとコルチコステロイド）で治療し難いCRSに対して、これらの方法は、代替治療レジメン（即ち、より高いコルチコステロイド用量、代替抗サイトカイン薬剤、例えば、抗IL1及び／又は抗TNF $\alpha$ 、抗T細胞療法）を含む。難治性CRSの特徴は、発熱、末端臓器毒性（例えば、酸欠、低血圧）がフロントライン介入から12時間内に改善されないか又はHLH/MASを発生することである。

20

30

40

【0156】

いくつかの実施例において、CAR-T細胞で治療する方法は、CAR-T細胞投与の多くとも1時間前に、解熱剤と抗ヒスタミン剤とを含む注入プロドラッグで被験体を治療することをさらに含む。いくつかの実施例において、解熱剤は、パラセタモール又はアセトアミノフェンを含む。いくつかの実施例において、解熱剤は、被験体に経口投与又は静脈内投与される。いくつかの実施例において、解熱剤は、650mgから1000mgの用量で被験体に投与される。いくつかの実施例において、抗ヒスタミン剤は、ジフェンヒドラミンを含む。いくつかの実施例において、抗ヒスタミン剤は、被験体に経口投与又は

50

静脈内投与される。いくつかの実施例において、抗ヒスタミン剤は、25 mg から 50 mg の用量又はその等価用量で投与される。標準投与技術を用いて、組成物を哺乳動物に投与してもよく、該組成物は、本明細書に開示される CAR コード核酸配列を発現する宿主細胞、又は本明細書に開示される CAR コード核酸配列を含むベクターを含み、該標準投与技術は、経口、静脈内、腹膜内、皮下、肺、経皮、筋肉内、鼻腔内、経頬、舌下、又は坐薬投与を含む。組成物は、好ましくは、非経口投与に適する。本明細書に使用されるように、「非経口」という用語は、静脈内、筋肉内、皮下、直腸、膈内と腹膜内投与を含む。さらに好ましくは、末梢性全身送達を用いて、静脈内、腹膜内又は皮下注射により、組成物を哺乳動物に投与する。最も好ましくは、組成物は、静脈内注入により投与される。

【0157】

本明細書に開示される CAR コード核酸配列を発現する宿主細胞又は本明細書に開示される CAR コード核酸配列を含むベクターを含む組成物は、一つの又は複数の別の治療剤と共に投与することができ、該治療剤は、哺乳動物に共投与され得る。「共投与」は、本明細書に開示される CAR が一つの又は複数の他の治療剤の効果を強化することができ、又はその逆も同様であるように、一つの又は複数の別の治療剤と、本明細書に開示される宿主細胞又は本明細書に開示されるベクターを含む組成物を、十分に近い時間で投与することを指す。この態様では、まず本明細書に開示される宿主細胞又は本明細書に開示されるベクターを含む組成物を投与してもよく、且つ次に一つの又は複数の別の治療剤を投与してもよく、又はその逆も同様である。

【0158】

本明細書に記載の CAR 発現細胞と少なくとも一つの別の治療剤を、同時に（同じ又は個別の組成物で）、又は順次投与してもよい。順次投与の場合、まず本明細書に記載の CAR 発現細胞を投与してもよく、且つ次に別の薬剤を投与してもよく、又は投与順序を逆にしてもよい。

【0159】

いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、CAR-T細胞の投与に先立って行われる。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、前記 CAR-T細胞投与の約2から約7日前に行われる。いくつかの実施例において、リンパ除去レジメンは、静脈内投与される。いくつかの実施例において、前記リンパ除去レジメンは、シクロホスファミドの投与又はフルダラビンの投与を含む。いくつかの実施例において、前記シクロホスファミドは、 $300\text{ mg}/\text{m}^2$  で静脈内投与される。いくつかの実施例において、前記フルダラビンは、 $30\text{ mg}/\text{m}^2$  で静脈内投与される。

【0160】

いくつかの実施例において、シクロホスファミドの  $300\text{ mg}/\text{m}^2$  での静脈内投与とフルダラビンの  $30\text{ mg}/\text{m}^2$  での静脈内投与とを含むリンパ除去レジメンは、前記 CAR-T細胞の約2から約7日前に行われる。

【0161】

いくつかの実施例において、被験体はさらに、架橋療法を受け、ここで、前記架橋療法は、アフエレスと前記リンパ除去レジメンとの間の少なくとも一つの架橋薬物による短期治療を含み、且つここで、前記少なくとも一つの架橋薬物は、以前に、被験体の疾患安定化、最小奏効、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効の効果がすでに得られた。いくつかの実施例において、前記架橋療法が行われたにもかかわらず、被験体の腫瘍負荷が増加した。いくつかの実施例において、前記架橋療法が行われたにもかかわらず、被験体の腫瘍負荷が約25%以上増加した。適切な架橋療法は、例えば、デキサメタゾン、ボルテゾミブ、シクロホスファミド及びポマリドミドを含む。いくつかの実施例において、架橋療法は、デキサメタゾンを含む。いくつかの実施例において、架橋療法は、ボルテゾミブを含む。いくつかの実施例において、架橋療法は、シクロホスファミドを含む。いくつかの実施例において、架橋療法は、ポマリドミドを含む。

【0162】

いくつかの実施例において、前記 CAR-T細胞の前記投与の多くとも約1時間前に、

解熱剤と抗ヒスタミン剤とを含む投与プロドラッグで被験体を治療する。いくつかの実施例において、前記解熱剤は、パラセタモール又はアセトアミノフェンを含む。いくつかの実施例において、前記解熱剤は、被験体に経口投与又は静脈内投与される。いくつかの実施例において、前記解熱剤は、650mgから1000mgの用量で被験体に投与される。いくつかの実施例において、前記抗ヒスタミン剤は、ジフェンヒドラミンを含む。いくつかの実施例において、前記抗ヒスタミン剤は、被験体に経口投与又は静脈内投与される。いくつかの実施例において、前記抗ヒスタミン剤は、25mgから50mgの用量又はその等価用量で投与される。いくつかの実施例において、前記解熱剤は、パラセタモール又はアセトアミノフェンを含み、前記解熱剤は、650mgから1000mgの用量で、被験体に経口投与又は静脈内投与され、且つここで、前記抗ヒスタミン剤は、ジフェンヒ  
10  
10

【0163】

いくつかの実施例において、前記方法は、CAR-T細胞投与前に、3日間にわたる毎日のシクロホスファミド300mg/m<sup>2</sup>静脈内投与（IV）及びフルダラビン30mg/m<sup>2</sup> IVを含むリンパ除去化学療法レジメンを投与し、解熱剤（例えば、アセトアミノフェン650から1000mgを経口投与又は静脈内投与する）と抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン25から50mg又は等価物を経口投与又は静脈内投与する）とを含む注入プロドラッグを投与し、ここで、

CAR-T細胞は、リンパ除去化学療法が完了してから2～4日後に投与され、

CAR-T細胞は、注入プロドラッグが投与してから30～60分間後に投与される。

【0164】

いくつかの実施例において、患者には以下のいずれか一つがある場合、CAR-T細胞を投与しないか、又はCAR-T細胞投与を遅延する。臨床的意味のある活動性感染又は炎症性障害、又は、グレード3の悪心、嘔吐、下痢又は便秘を除く、シクロホスファミド及びフルダラビンによりコンディショニングされる≧グレード3の非血液学的毒性。CAR-T細胞の投与は、これらの事象が≦グレード1消退するまで遅延すべきである。いくつかの実施例において、予防的な全身性コルチコステロイドを投与しない。

【0165】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記被験体のサイトカイン放出症候群（CRS）の診断をさらに含む。好ましい実施例において、診断は、以前に米国血液骨髓移植学会（ASBMT）であった米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス分類に基づいて行われる。表13は、CRS診断のASTCTコンセンサス分類の非限定的まとめを提供した。いくつかの実施例において、IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$ 、C反応性タンパク質（CRP）及びフェリチンのうちの一つ又は複数又は全てのレベルを評定することによってCRSを評定する。

【0166】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記被験体のサイトカイン放出症候群（CRS）を治療することをさらに含む。いくつかの実施例において、解熱剤でCRSを治療する。いくつかの例において、抗サイトカイン療法でCRSを治療する。いくつかの実施例において、CRSの治療は、注入後約3日超に発生する。いくつかの実施例において、CRSの治療は、CAR-T細胞のインビボ増幅を有意に減少させることなく行われる。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞のインビボ増幅を有意に減少させることなく、前記CAR-T細胞投与から約3日以上後に前記被験体のサイトカイン放出症候群を治療することをさらに含む。いくつかの実施例において、CRSの治療は、被験体にIL-6阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施例において、IL-6阻害剤は、抗体である。いくつかの実施例において、抗体は、IL-6Rの細胞外ドメインとの結合によってIL-6Rを阻害する。いくつかの実施例において、IL-6阻害剤は、IL-6とIL-6Rとの結合を阻止する。いくつかの実施例において、IL-6阻害剤は、トシリズマブである。いくつかの実施例において、抗サイトカイン療法は  
40  
50

、トシリズマブの投与を含む。いくつかの実施例において、抗サイトカイン療法は、ステロイドの投与を含む。いくつかの実施例において、CRSの治療は、トシリズマブ以外のモノクローナル抗体による治療を含む。いくつかの実施例において、トシリズマブ以外の抗体は、サイトカインを標的とする。いくつかの実施例において、トシリズマブ以外の抗体により標的化されるサイトカインは、IL-1である。いくつかの実施例において、IL-1を標的とする抗体は、アナキンラである。いくつかの実施例において、トシリズマブ以外の抗体により標的化されるサイトカインは、TNF $\alpha$ である。いくつかの実施例において、CRSの治療は、被験体にコルチコステロイドを投与することを含む。いくつかの実施例において、CRSの治療は、血管収縮薬の使用を含む。いくつかの実施例において、CRSの治療は、挿管又は機械的換気を含む。いくつかの実施例において、CRSの治療は、被験体にシクロホスファミドを投与することを含む。いくつかの実施例において、CRSの治療は、被験体にエタネルセプトを投与することを含む。いくつかの実施例において、CRSの治療は、被験体にレベチラセタムを投与することを含む。いくつかの実施例において、CRSの治療は、サポートケアを含む。

10

20

30

40

#### 【0167】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記被験体の免疫細胞エフェクター関連神経毒性（ICANS）を診断することをさらに含む。いくつかの実施例において、診断は、米国国立がん研究所有害事象共通用語標準（NCI CTCAE）の標準に基づいて行われる。いくつかの実施例において、診断は、NCI CTCAE標準バージョン5.0に基づいて行われる。いくつかの実施例において、診断は、米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス分類システムに基づいて行われる。いくつかの実施例において、実施例は、ICANと一致する神経毒性を有する。表14は、ICANS診断のためのASTCTコンセンサス分類システムの非限定的まとめを提供した。いくつかの実施例において、ICANSの治療は、被験体にIL-6R阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施例において、IL-6R阻害剤は、抗体である。いくつかの実施例において、抗体は、IL-6Rの細胞外ドメインとの結合によってIL-6Rを阻害する。いくつかの実施例において、IL-6R阻害剤は、IL-6とIL-6Rとの結合を阻止する。いくつかの実施例において、IL-6R阻害剤は、トシリズマブである。いくつかの実施例において、ICANSの治療は、被験体にIL-1阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施例において、IL-1阻害剤は、抗体である。好ましい実施例において、IL-1阻害性抗体は、アナキンラである。いくつかの実施例において、ICANSの治療は、被験体にコルチコステロイドを投与することを含む。いくつかの実施例において、ICANSの治療は、被験体にレベチラセタムを投与することを含む。いくつかの実施例において、ICANSの治療は、被験体にデキサメタゾン投与することを含む。いくつかの実施例において、ICANSの治療は、被験体にメチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウムを投与することを含む。いくつかの実施例において、ICANSの治療は、被験体にペチジンを投与することを含む。いくつかの実施例において、ICANSの治療は、被験体にトシリズマブ、アナキンラ、コルチコステロイド、レベチラセタム、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム又はペチジンのうちの一つの又は複数又は全てを投与することを含む。

#### 【0168】

CRS期間中に神経毒性の併発が疑われる場合、その逆も同様であるように、前記方法は、以下を投与することを含んでもよい。

- ・ 本明細書に開示される承認ラベルに基づく、表1及び2におけるCRS及び神経毒性レベルのより侵襲性の介入によるコルチコステロイド
- ・ 本明細書に開示される承認ラベルの表1におけるCRSレベルによるトシリズマブ
- ・ 本明細書に開示される承認ラベルの表2における神経毒性による抗癲癇薬

#### 【0169】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記被験体の血球減少を診断することをさらに含む。いくつかの実施例において、血球減少は、リンパ球減少、好中球減少及び血小板

50

減少のうちの一つの又は複数又は全てを含む。理論に束縛されるものではないが、グレード2以下ではなくグレード3又はグレード4のリンパ球減少症は、リンパ球数が $0.5 \times 10^9$ 個の細胞／リットルの被験体血液サンプル未満であることを特徴とし、グレード2以下ではなくグレード3又はグレード4の好中球減少症は、好中球数が1000個の細胞／マイクロリットルの被験体血液サンプル未満であることを特徴とし、グレード2以下ではなくグレード3又はグレード4の血小板減少症は、血小板数が50,000個の細胞／マイクロリットルの被験体血液サンプル未満であることを特徴とする。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4のリンパ球減少症に罹患している被験体の75%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下のリンパ球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4のリンパ球減少症に罹患している被験体の80%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下のリンパ球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4のリンパ球減少症に罹患している被験体の85%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下のリンパ球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4のリンパ球減少症に罹患している被験体の90%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下のリンパ球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の好中球減少症に罹患している被験体の70%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の好中球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の好中球減少症に罹患している被験体の75%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の好中球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の好中球減少症に罹患している被験体の80%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の好中球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の好中球減少症に罹患している被験体の85%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の好中球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の血小板減少症に罹患している被験体の30%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の血小板減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の血小板減少症に罹患している被験体の34%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の血小板減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の血小板減少症に罹患している被験体の38%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の血小板減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の血小板減少症に罹患している被験体の42%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の血小板減少症に回復した。

10

20

30

40

50

#### 【0170】

本明細書に開示されるCARコード核酸配列を発現する宿主細胞又は本明細書に開示されるCARコード核酸配列を含むベクターを含む組成物を哺乳動物（例えば、ヒト）に投与すると、当分野で既知の任意の適切な方法によってCARの生物学的活性を測定することができる。本明細書に開示される方法によると、CARは、多発性骨髄腫細胞におけるBCMAに結合し、且つこれらの多発性骨髄腫細胞は破壊される。CARと多発性骨髄腫細胞表面におけるBCMAとの結合は、例えば、ELISAとフローサイトメトリーを含む、当分野で既知の任意の適切な方法によって測定することができる。CARが多発性骨髄腫細胞を破壊する能力は、例えば、Kochenderferら、J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009)、及びHermanら J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004) に記述されている細胞傷害性アッセイなどの当分野で既知の任意の適切な方法によって測定することができる。CARの生物学的活性はまた、いくつかのサイトカイン、例えば、CD 107a、IFN $\gamma$ 、IL-2及びTNFの発現のアッセイによ

って測定することができる。

【0171】

本明細書に記載の方法は、固形癌と液体癌とを含む様々な癌の治療に用いられ得る。いくつかの実施例において、これらの方法は、多発性骨髄腫を治療するためのものである。本明細書に記載の方法は、補助治療又は新規な補助治療において、第1の療法、第2の療法、第3の療法又は当分野で既知の他のタイプの癌療法（例えば、化学療法、手術、放射線、遺伝子療法、免疫療法、骨髄移植、幹細胞移植、標的療法、凍結療法、超音波療法、光線力学的療法、ラジオ波焼灼など）との組み合わせ療法として用いられてもよい。

【0172】

いくつかの実施例において、癌は、多発性骨髄腫である。いくつかの実施例において、癌は、デューリー サーマン（Durie-Salmon）分類系に基づくステージⅠ、ステージⅡ又はステージⅢ、及び／又はステージA又はステージBの多発性骨髄腫である。いくつかの実施例において、癌は、国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）によって公表された国際分類系に基づくステージⅠ、ステージⅡ又はステージⅢの多発性骨髄腫である。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は進行性である。

【0173】

いくつかの実施例において、被験体は、少なくとも三つの前治療ラインを含む前治療を受けた。いくつかの実施例において、前治療ラインの中央値は6である。いくつかの実施例において、前治療ラインは、手術、放射線療法、又は自家移植もしくは同種異体移植、又はこれらの治療の任意の組み合わせを含む。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、薬物による治療を含み、該薬物は、プロテアソーム阻害剤（PI）である。PIの非限定的例は、ボルテゾミブと、カルベンゾミブと、イゾミブとを含む。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、薬物による治療を含み、該薬物は、免疫調節薬物（IMiD）である。IMiDの非限定的例としては、レナリドミド、ボマリドミド及びサリドマイドが挙げられる。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、薬物による治療を含み、該薬物は、コルチコステロイドである。コルチコステロイドの非限定的例としては、デキサメタゾンとプレドニゾンが挙げられる。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、薬物による治療を含み、該薬物は、アルキル化剤である。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、薬物による治療を含み、該薬物は、アントラサイクリンである。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、薬物による治療を含み、該薬物は、抗CD38抗体である。抗CD38抗体の非限定的例としては、ダラツムマブ、イサツキシマブ及び研究抗体TAK-079が挙げられる。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、薬物による治療を含み、該薬物は、エロツズマブである。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、薬物による治療を含み、該薬物は、パノビノスタットである。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、少なくとも一つの薬物による治療を含み、前記少なくとも一つの薬物は、PI、IMiD及び抗CD38抗体のうちの少なくとも一つを含む。いくつかの実施例において、少なくとも三つの前治療ラインは、少なくとも一つの薬物による治療を含み、前記少なくとも一つの薬物は、PI、IMiD及びアルキル化剤のうちの少なくとも一つを含む。いくつかの実施例において、被験体は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に再発する。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、ボルテゾミブ、カルベンゾミブ、イゾミブ、レナリドミド、ボマリドミド、サリドマイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、アルキル化剤、ダラツムマブ、イサツキシマブ、TAK-079、エロツズマブ及びパノビノスタットのうちの一つの又は複数又は全てで治療し難い。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に、少なくとも二つの薬物で治療し難い。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫を治療し難い少なくとも二つの薬物は、PIとIMiDとを含む。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に、少なくとも三つの薬物で治療し難い。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に、少なくとも四

10

20

30

40

50

つの薬物で治癒し難い。いくつかの実施例において、少なくとも四つの前治療ラインは、少なくとも一つの薬物による治療を含み、前記少なくとも一つの薬物は、PI、IMiD、抗CD38抗体及びアルキル化剤のうちの少なくとも一つを含む。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に、少なくとも五つの薬物で治癒し難い。

【0174】

いくつかの実施例において、被験体は、前記CAR-T細胞の前記投与前に、約10%から約30%の骨髄形質細胞を有する。

【0175】

いくつかの実施例において、骨髄吸引又は生検は、臨床評価のために行われてもよく、又は骨髄吸引は、バイオマーカー評価のために行われてもよい。いくつかの実施例において、臨床分類（形態学、細胞遺伝学、免疫組織化学又は免疫蛍光又はフローサイトメトリー）を行ってもよい。いくつかの実施例において、骨髄吸引物の一部に対して免疫表現型分析を行い、BCMA、CD138陽性多発性骨髄腫細胞におけるチェックポイントリガンド発現及びT細胞におけるチェックポイント発現をモニタリングしてもよい。いくつかの実施例において、骨髄吸引物DNAの次世代シーケンシング（NGS）を用いて、被験体において微小残存病変（MRD）をモニタリングすることができる。骨髄吸引物DNAのNGSは、当業者に知られているものである。いくつかの実施例において、clonoseqを介してNGSを行う。いくつかの実施例において、ベースライン骨髄吸引物を用いて骨髄腫クローンを定義することができ、且つ治療後サンプルを用いてMRD陰性を評価することができる。いくつかの実施例において、MRDの陰性状態は、評価可能なサンプルに基づいてもよい。いくつかの実施例において、評価可能なサンプルは、補正、品質管理及び特定の感度レベル下で評価可能な細胞適正のうちの一つ又は複数又は全てによるものである。いくつかの実施例において、感度レベルは、 $10^{-6}$ である。いくつかの実施例において、感度レベルは、 $10^{-6}$ であり、感度レベルは、 $10^{-5}$ である。いくつかの実施例において、感度レベルは、 $10^{-4}$ である。いくつかの実施例において、感度レベルは、 $10^{-3}$ である。

【0176】

いくつかの実施例において、国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）に基づく効果基準を用いて、治療方法に対する被験体の奏効を評価し、これらの基準は、表6にまとめられている。いくつかの実施例において、奏効を厳格な完全奏効（sCR）に分類してもよい。いくつかの実施例において、奏効を完全奏効（CR）に分類してもよく、それは、厳格な完全奏効（sCR）よりも悪い。いくつかの実施例において、奏効を最良部分奏効（VGPR）に分類してもよく、それは、完全奏効（CR）よりも悪い。いくつかの実施例において、奏効を部分奏効（PR）に分類してもよく、それは、最良部分奏効（VGPR）よりも悪い。いくつかの実施例において、奏効を最小奏効（MR）に分類してもよく、それは、部分奏効（PR）よりも悪い。いくつかの実施例において、奏効を疾患安定化（SD）に分類してもよく、それは、最小奏効（MR）よりも悪い。いくつかの実施例において、奏効を疾患進行（PD）に分類してもよく、それは、疾患安定化よりも悪い。

【0177】

いくつかの実施例において、国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）に基づく効果基準を評価するための試験は、血清と尿における骨髄腫タンパク質（M-タンパク質）の測定、アルブミンに対して補正された血清カルシウム、骨髄検査、骨調査と髄外性形質細胞腫の文書記録である。

【0178】

血液と尿中M-タンパク質の測定のための試験の非限定的な例は、当業者に知られているものであり、且つ血清定量Ig、血清タンパク質電気泳動（SPEP）、血清免疫固定電気泳動、血清FLCアッセイ、24時間尿中Mタンパク質電気泳動定量（UPEP）、尿免疫固定電気泳動及び血清 $\beta$ 2-ミクログロブリンを含む。

【0179】

高カルシウム血症を検出するために、血液サンプルにおける、アルブミンに対して補正された血清カルシウムを計算することは、当業者に知られているものである。理論に束縛されることを望むものではないが、カルシウムは、アルブミンに結合し、且つ結合していない（遊離している）カルシウムのみは、生物学的活性を有し、そのため、異常なアルブミンレベルに対して、血清カルシウムレベルを調整しなければならない（「補正された血清カルシウム」）。

#### 【0180】

いくつかの実施例において、頭蓋骨、脊柱全体、骨盤、胸部、上腕骨、大腿骨及び任意の他の骨のうちのいずれか一つ又は全ての骨調査を行い、I V造影を使用することなく、X線撮影（「X線」）又は低線量コンピュータ断層撮影（C T）診断品質スキャンによって評価することができ、この両方は、当業者に知られているものである。いくつかの実施例において、T細胞投与後と疾患進行が確認される前に、症状に基づく臨床指示の有無にかかわらず、奏効又は進行を記録するために、X線又はC Tスキャンを局所的に行ってもよい。いくつかの実施例において、磁気共鳴画像法（M R I）は、骨疾患を評価するために用いられてもよいが、骨調査を代替するものではない。M R Iは、当業者に知られているものである。いくつかの実施例において、完全な骨調査に加えて、スクリーニング時に放射性核種骨スキャンを使用すれば、二つの方法で疾患状態を記録することができる。放射性核種骨スキャンは、当業者に知られているものである。いくつかの実施例において、放射性核種骨スキャンと完全な骨調査は、同時に行われてもよい。いくつかの実施例において、放射性核種骨スキャンは、完全な骨調査を代替しない可能性がある。いくつかの実施例において、被験体が骨の変化で疼痛症状により表される疾患進行を示した場合、被験体が経験する症状に応じて、骨調査又は他の放射線撮影によって疾患進行を記録することができる。

#### 【0181】

いくつかの実施例において、臨床検査又はM R Iによって髄外性形質細胞腫を記録することができる。いくつかの実施例において、I V造影使用の禁忌症がない場合、C Tスキャンによって髄外性形質細胞腫を記録することができる。いくつかの実施例において、C T部分が十分な診断品質を有する場合、陽電子放出断層撮影（P E T）スキャンとC Tスキャンとの融合によって髄外性形質細胞腫を記録することができる。いくつかの実施例において、確診されたC R又は確診された疾患進行が発生するまで、被験体に対して、髄外疾患の測定可能部位の局所的評価、測定又は評価を、4週間ごとに行ってもよい。いくつかの実施例において、髄外性形質細胞腫の評価を12週間ごとに行ってもよい。

#### 【0182】

いくつかの実施例において、V G P R又はP R又はM Rに適合するために、従来の髄外性形質細胞腫の垂直直径の積の合計を、それぞれ90%超又は少なくとも50%減少させてもよい。いくつかの実施例において、疾患進行に適合するために、従来の髄外性形質細胞腫の垂直直径の積の合計は、少なくとも50%増加しなければならないか、又は短軸上で $>1\text{ cm}$ である以前の病巣の最長直径は、少なくとも50%増加しなければならないか、又は新たな形質細胞腫が発生していなければならない。いくつかの実施例において、存在する全ての髄外性形質細胞腫がいずれも報告されとは限らない場合、疾患進行に適合するために、報告された形質細胞腫の垂直直径の積の合計は、少なくとも50%増加した。いくつかの実施例において、研究治療が免疫固定アッセイを干渉する場合、C Rは、免疫固定時に、多発性骨髄腫に関連するオリジナルのMタンパク質が消失すると定義されてもよい。

#### 【0183】

いくつかの実施例において、疾患負荷又は腫瘍負荷の変化に基づいて、治療方法に対する被験体における奏効を評定する。疾患負荷又は腫瘍負荷は、被験体における測定可能疾患のタイプを表す。いくつかの実施例において、治療後パラタンパク質レベルの変化に基づいて、腫瘍負荷の変化を評定することができる。いくつかの実施例において、パラタンパク質は、血清におけるM-タンパク質である。いくつかの実施例において、パラタンパ

ク質は、血清におけるM-タンパク質である。いくつかの実施例において、損なわれた遊離軽鎖と損なわれていない遊離軽鎖（dFLC）との間の差異に基づいて、腫瘍負荷の変化を評定することができる。いくつかの実施例において、腫瘍負荷の変化は、ベースラインに対する、即ちCAR-T細胞投与前に対する最大パラタンパク質減少に基づいて評定される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後28日以上を追跡期間中央値に腫瘍負荷の変化を評定する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後1ヶ月以上の追跡期間中央値に腫瘍負荷の変化を評定する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後3ヶ月以上の追跡期間中央値に腫瘍負荷の変化を評定する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後6ヶ月以上の追跡期間中央値に腫瘍負荷の変化を評定する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後9ヶ月以上の追跡期間中央値に腫瘍負荷の変化を評定する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後12ヶ月以上の追跡期間中央値に腫瘍負荷の変化を評定する。

10

**【0184】**

いくつかの実施例において、第2の用量のCAR-T細胞の第2の静脈内注入による投与によって、被験体を再治療する。いくつかの実施例において、再治療用量は、 $1.0 \times 10^5$  から  $5.0 \times 10^6$  個のCAR-T細胞／キログラムの被験体質量を含む。いくつかの実施例において、再治療用量は、約  $0.75 \times 10^5$  個のCAR-T細胞／キログラムの被験体質量を含む。いくつかの実施例において、被験者は、CAR-T細胞の最初の注入後、最小奏効又はより良好な奏効の最良奏効後に疾患進行を示す場合に、再治療される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞の最初の注入から疾患進行の検出までの時間は、少なくとも六ヶ月を含む。

20

**【0185】**

一態様では、多発性骨髄腫に罹患している被験体を治療する方法を提供し、前記方法は、単回静脈内注入によって、キメラ抗原受容体（CAR）を含む治療有効数のT細胞を含む組成物を前記被験体に投与して、CARを発現する一定用量のT細胞（CAR-T細胞）を前記被験体に送達することを含む。

**【0186】**

いくつかの実施例において、被験体は、少なくとも三つの前治療ラインを含む前治療を受けた。いくつかの実施例において、前記少なくとも三つの前治療ラインは、少なくとも一つの薬物による治療を含み、前記少なくとも一つの薬物は、PI、IMiD及び抗CD38抗体のうちの少なくとも一つを含む。いくつかの実施例において、被験体は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に再発する。

30

**【0187】**

いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に、少なくとも二つの薬物で治癒し難い。いくつかの実施例において、被験体を治癒し難い前記少なくとも二つの薬物は、PIとIMiDとを含む。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に、少なくとも三つの薬物で治癒し難い。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に、少なくとも四つの薬物で治癒し難い。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫は、前記少なくとも三つの前治療ラインの後に、少なくとも五つの薬物で治癒し難い。

40

**【0188】**

いくつかの実施例において、被験体年齢は、65歳よりも大きい。いくつかの実施例において、被験体は、黒人またはアフリカ系米国人である。いくつかの実施例において、被験体は、3つの前治療ラインを受けた。いくつかの実施例において、被験体は、少なくとも4つの前治療ラインを受けた。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫又は被験体は、三つの薬物に対して治癒し難く、即ち多発性骨髄腫又は被験体は、三つで治癒し難い。いくつかの実施例において、多発性骨髄腫又は被験体は、五つの薬物（medicaments又はdrug）に対して治癒し難く、即ち多発性骨髄腫又は被験体は、五つの薬物で治癒し難い。いくつかの実施例において、被験体は、細胞遺伝学的標準リスクを有する

50

。いくつかの実施例において、被験体は、細胞遺伝学的高リスクを有する。いくつかの実施例において、被験体又は多発性骨髄腫は、国際分類系に基づいてステージIIIとして特徴づけられている。いくつかの実施例において、被験体は、前記CAR-T細胞の前記投与前に、約10%から約30%の骨髄形質細胞を有する。いくつかの実施例において、被験体は、前記CAR-T細胞の前記投与前に、約31%から約59%の骨髄形質細胞を有する。いくつかの実施例において、被験体は、前記CAR-T細胞の前記投与前に、約60%から約100%の骨髄形質細胞を有する。いくつかの実施例において、被験体の腫瘍でのBCMA発現は、多発性骨髄腫患者集団又はランダムに選択した任意の集団での中央値より低い。いくつかの実施例において、被験体の腫瘍でのBCMA発現は、多発性骨髄腫患者集団又はランダムに選択した任意の集団での中央値以上である。いくつかの実施例において、形質細胞腫は、被験体に存在する。いくつかの実施例において、形質細胞腫は、骨に基づくものである。いくつかの実施例において、形質細胞腫は、髄外性であるいくつかの実施例において、形質細胞腫は、骨に基づくものであり、髄外性である。

10

#### 【0189】

いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約1%から約100%、約60%から約100%、約65%から約100%、約70%から約100%、約75%から約100%、約80%から約100%、約85%から約100%、約90%から約100%、約92%から約100%、約95%から約100%、約96%から約100%、約97%から約100%、約98%から約100%、又は約99%から約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約1%から約100%の比率で、約1%から約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約1%から約100%の比率で、約60%から約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約1%から約92%の比率で、約65%から約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約1%から約88%の比率で、約70%から約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約1%から約88%の比率で、約90%から約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約1%から約88%の比率で、約95%から約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約1%から約88%の比率で、約99%から約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、約1%から約83%の比率で、約100%減少した腫瘍負荷を効果的に得る。

20

30

#### 【0190】

いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得るか、又は前記微小残存病変(MRD)の状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-6}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-5}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-4}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-3}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、骨髄において評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、評定可能な骨髄サンプルで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、骨髄DNAで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記投与後約28日以上、前記

40

50

CAR-T細胞の前記投与後約2ヶ月以上、前記CAR-T細胞の前記投与後約3ヶ月以上、前記CAR-T細胞の前記投与後約6ヶ月以上、前記CAR-T細胞の前記投与後約9ヶ月以上、又は前記CAR-T細胞の前記投与後約12ヶ月以上の追跡期間に骨髄において評定された微小残存病変(MRD)の陰性状態を、前記被験体において効果的に得る。いくつかの実施例において、前記微小残存病変(MRD)の陰性状態は、前記CAR-T細胞の前記注入後約28日から約179日の間の一回目の追跡期間で得られる。

#### 【0191】

いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、初めて得られた微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-5}$ の感度レベルでMRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-6}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-4}$ の感度レベルでMRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-3}$ の感度レベルでMRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、骨髄サンプルで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、評定可能な骨髄サンプルで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、骨髄DNAで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記投与後約29日から約359日、前記CAR-T細胞の前記投与後約29日から約9ヶ月、前記CAR-T細胞の前記投与後約29日から約6ヶ月、前記CAR-T細胞の前記投与後約29日から約3ヶ月、又は前記CAR-T細胞の前記投与後約29日から約2ヶ月の第2の追跡期間に骨髄において評定された前記微小残存病変(MRD)の陰性状態を、前記被験体において効果的に維持する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約180日から約359日の第2の追跡期間に骨髄において評定された前記微小残存病変(MRD)の陰性状態を、前記被験体において効果的に維持する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約360日から約539日の第2の追跡期間に骨髄において評定された前記微小残存病変(MRD)の陰性状態を、前記被験体において効果的に維持する。

#### 【0192】

いくつかの実施例において、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-6}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-5}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-4}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-3}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約359日、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約9ヶ月、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約6ヶ月、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約3ヶ月、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約2ヶ月、又はCAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約29日の追跡期間中央値に、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約44%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記投与後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約55%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約65%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-4}$ の感度閾値レベルで、約57%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-4}$ の感度閾値レベルで、約67%の比率で、前記CAR-

T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-4}$ の感度閾値レベルで、約76%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約47%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約58%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約68%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-6}$ の感度閾値レベルで、約29%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-6}$ の感度閾値レベルで、約39%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-6}$ の感度閾値レベルで、約50%以下の比率で、前記微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約44%から約65%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-4}$ の感度閾値レベルで、約57%から約76%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約47%から約68%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-6}$ の感度閾値レベルで、約29%から約50%の比率で、前記微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記投与後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約55%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-4}$ の感度閾値レベルで、約67%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、約58%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-6}$ の感度閾値レベルで、約39%の比率で、前記微小残存病変(MRD)の陰性状態を効果的に得る。

10

20

30

40

50

#### 【0193】

いくつかの実施例において、評価可能な骨髄とMRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、 $10^{-6}$ の感度レベルで、評価可能な骨髄とMRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、 $10^{-5}$ の感度レベルで、評価可能な骨髄とMRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、 $10^{-4}$ の感度レベルで、評価可能な骨髄とMRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、 $10^{-3}$ の感度レベルで、評価可能な骨髄とMRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約359日、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約9ヶ月、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約6ヶ月、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約3ヶ月、CAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約2ヶ月、又はCAR-T細胞投与からCAR-T細胞投与後約29日の追跡期間中央値に、評価可能な骨髄とMRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有する被験体において、約83%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有する被験体において、約93%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有する被験体において、約98%の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有する被験体において、約82%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有する被験体において、約92%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有す

る被験体において、約 97% 以下の比率で、前記微小残存病変 (MRD) の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$  の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有する被験体において、約 83% から約 98% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$  の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有する被験体において、約 82% から約 97% の比率で、前記微小残存病変 (MRD) の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$  の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有する被験体において、約 93% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、 $10^{-5}$  の感度閾値レベルで、評価可能なサンプルを有する被験体において、約 92% の比率で、前記微小残存病変 (MRD) の陰性状態を効果的に得る。

10

#### 【0194】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後に、被験体において少なくとも一つの奏効を効果的に得、ここで、前記少なくとも一つの奏効は、良いものから悪いものへの順序で、厳格な完全奏効、完全奏効、最良部分奏効、部分奏効又は最小奏効を含む。

#### 【0195】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 27 日以上、約 29 日以上、約 42 日以上、約 89 日以上、又は約 321 日以上、約 321 日以上の期間の間に初回奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 27 日から約 321 日の期間前に、初回奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 27 日から約 89 日の期間前に、初回奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 42 日前に、初回奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 29 日前に、初回奏効を効果的に得る。

20

#### 【0196】

いくつかの実施例において、厳格な完全奏効を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、完全奏効又はより良好な奏効を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、最良部分奏効又はより良好な奏効を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、部分奏効又はより良好な奏効を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、最小奏効又はより良好な奏効を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。

30

#### 【0197】

いくつかの実施例において、前記方法は、最小奏効、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの最良奏効、即ち最小奏効又はより良好な奏効の最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法が最小奏効又はより良好な奏効の最良奏効を効果的に得る比率は、臨床的有用率と称される。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 91% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 97% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 99% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 93% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 98% 以下の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 100% 以下の比率で、最小奏効又はより良好な奏効の前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 91% から約 99% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 93% から約 100% の比率で、最小奏効、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は

40

50

厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約97%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約98%の比率で、最小奏効、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。

【0198】

いくつかの実施例において、前記方法は、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効、即ち部分奏効又はより良好な奏効の最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法が部分奏効又はより良好な奏効の最良奏効を効果的に得る比率を全生存率又は全奏効率と称する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約91%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約97%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約99%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約93%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約97%以下の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約100%以下の比率で、部分奏効又はより良好な奏効の最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約91%から約99%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約93%から約100%の比率で、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約97%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約97%の比率で、部分奏効、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。

【0199】

いくつかの実施例において、前記方法は、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効、即ち最良部分奏効又はより良好な奏効の最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約86%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約93%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約97%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約88%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約95%以下の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約98%以下の比率で、最良部分奏効又はより良好な奏効の前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約86%から約97%の比率で、又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約88%から約98%の比率で、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約93%の比率又は前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約95%の比率で、最良部分奏効、完全奏効又は厳格な完全奏効のうちのいずれか一つの前記最良奏効を効果的に得る。

【0200】

いくつかの実施例において、前記方法は、完全奏効又は厳格な完全奏効の最良奏効、即ち完全奏効又はより良好な奏効の最良奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約57%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約67%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約76%以下の比率で、前記CAR-T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約73%以下の比率で、前記

10

## 20

30

## 40

50

## 50

いくつかの実施例において、前記方法は、前記初回奏効の時点から前記C A R－T細胞の前記注入後約180日まで、前記初回奏効の時点から前記C A R－T細胞の前記注入後約357日まで、前記初回奏効の時点から前記C A R－T細胞の前記注入後約606日まで、又は前記初回奏効の時点から前記C A R－T細胞の前記注入後約654日までの追跡期間に、被験体における奏効を効果的に維持する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記C A R－T細胞の前記注入後約6ヶ月の追跡期間に、約77%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約6ヶ月の追跡期間に、約85%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約6ヶ月の追跡期間に、約91%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約63%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約74%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約12ヶ月の追跡期間に、約81%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約56%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約67%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約18ヶ月の追跡期間に、約75%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約21ヶ月の追跡期間に、約52%以下の比率で、前記C A R－T細胞の前記注入後約21ヶ月の

追跡期間に、約 63% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 21 ヶ月の追跡期間に、約 72% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 48% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 60% 以下の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 70% 以下の比率で、奏効を効果的に維持する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 6 ヶ月の追跡期間に、約 77% から約 91% の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 63% から約 81% の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 56% から約 75% の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 21 ヶ月の追跡期間に、約 52% から約 72% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 48% から約 70% の比率で、奏効を効果的に維持する。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 6 ヶ月の追跡期間に、約 85% の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 74% の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 67% の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 21 ヶ月の追跡期間に、約 63% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 60% の比率で、奏効を効果的に維持する。

10

#### 【0204】

いくつかの実施例において、ここで、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記投与時点から前記 CAR-T 細胞の前記投与後約 3 ヶ月までに、 $10^{-5}$  の感度閾値レベルで、骨髓中で評定された微小残存病変 (MRD) の陰性状態を、前記被験体において効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 25% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 34% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 44% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 33% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 43% 以下の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 54% 以下の比率で、微小残存病変 (MRD) の陰性完全奏効又は微小残存病変 (MRD) の陰性厳格完全奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 25% から約 44% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 33% から約 54% の比率で、微小残存病変 (MRD) の陰性完全奏効又は微小残存病変 (MRD) の陰性厳格完全奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 34% の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 43% の比率で、微小残存病変 (MRD) の陰性完全奏効又は微小残存病変 (MRD) の陰性厳格完全奏効を効果的に得る。

20

30

#### 【0205】

いくつかの実施例において、前記方法は、被験体の無増悪生存期間を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入から前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 209 日、前記 CAR-T 細胞の前記注入から前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 386 日、前記 CAR-T 細胞の前記注入から前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 632 日又は前記 CAR-T 細胞の前記注入から前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 684 日の間に、被験体の前記無増悪生存期間を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 6 ヶ月の追跡期間に、約 79% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 6 ヶ月の追跡期間に、約 88% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 6 ヶ月の追跡期間に、約 93% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 67% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 76% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 84% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 57% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 67% 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞

40

50

の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 75 % 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 21 ヶ月の追跡期間に、約 57 % 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 21 ヶ月の追跡期間に、約 67 % 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 21 ヶ月の追跡期間に、約 75 % 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 49 % 以下の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 61 % 以下の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 70 % 以下の比率で、前記無増悪生存期間を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 6 ヶ月の追跡期間に、約 79 % から約 93 % の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 67 % から約 84 % の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 57 % から約 75 % の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 21 ヶ月の追跡期間に、約 57 % から約 75 % の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 49 % から約 70 % の比率で、前記無増悪生存期間を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 6 ヶ月の追跡期間に、約 88 % の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 12 ヶ月の追跡期間に、約 76 % の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 18 ヶ月の追跡期間に、約 67 % の比率で、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 21 ヶ月の追跡期間に、約 67 % の比率で、又は前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 24 ヶ月の追跡期間に、約 61 % の比率で、前記無増悪生存期間を効果的に得る。

10

20

【0206】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 1 日を超えて前記被験体のサイトカイン放出症候群を治療することをさらに含む。いくつかの実施例において、前記方法は、前記サイトカイン放出症候群を最初に観察してから約 1、3、4、6、16 又は 97 日の期間に、前記サイトカイン放出症候群の約 1 % から約 99 % の回復率を効果的に得る。

【0207】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記 CAR-T 細胞の前記注入後約 3 日を超えて前記被験体の免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性を治療することをさらに含む。いくつかの実施例において、前記方法は、前記免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性を最初に観察してから約 1、4、5、8、12 又は 16 日の期間に、前記免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性の約 1 % から約 17 % の回復率を効果的に得る。

30

【0208】

いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、90 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、91 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、92 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、93 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、94 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、95 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、96 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、97 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、98 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、99 % よりも大きい被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、100 % の被験体において、減少した腫瘍負荷を効果的に得る。

40

【0209】

いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、微小残存病変 (MRD) の

50

陰性状態を効果的に得るか、又は前記微小残存病変（MRD）の状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、微小残存病変（MRD）の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-6}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変（MRD）の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-5}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変（MRD）の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-4}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変（MRD）の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-3}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変（MRD）の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、骨髄において評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、評定可能な骨髄サンプルで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、骨髄DNAで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の28日以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の1ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の3ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の6ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の9ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の12ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に得る。

10

20

30

40

50

#### 【0210】

いくつかの実施例において、治療方法は、被験体において、初めて得られた微小残存病変（MRD）の陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-5}$ の感度レベルでMRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-6}$ の感度レベルで被験体において微小残存病変（MRD）の陰性状態を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-4}$ の感度レベルでMRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、治療方法は、 $10^{-3}$ の感度レベルでMRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、骨髄サンプルで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、評定可能な骨髄サンプルで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、骨髄DNAで評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の1ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の3ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の6ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の9ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後の12ヶ月以上を追跡期間に評定する場合、治療方法は、MRDの陰性状態を効果的に維持する。

#### 【0211】

いくつかの実施例において、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-6}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-5}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-4}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-3}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-2}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。いくつかの実施例において、 $10^{-1}$ の感度レベルで、MRDの陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評定する。

$10^{-3}$  の感度レベルで、MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 28 日以上を追跡期間中央値に MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 1 ヶ月以上を追跡期間中央値に MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 3 ヶ月以上を追跡期間中央値に MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 6 ヶ月以上を追跡期間中央値に MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 9 ヶ月以上を追跡期間中央値に MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 12 ヶ月以上を追跡期間中央値に MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。

10

【0212】

いくつかの実施例において、評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、 $10^{-6}$  の感度レベルで、評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、 $10^{-5}$  の感度レベルで、評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、 $10^{-4}$  の感度レベルで、評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、 $10^{-3}$  の感度レベルで、評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 28 日以上を追跡期間中央値に評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 1 ヶ月以上を追跡期間中央値に評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 3 ヶ月以上を追跡期間中央値に評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 6 ヶ月以上を追跡期間中央値に評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 9 ヶ月以上を追跡期間中央値に評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、CAR-T 細胞投与後の 12 ヶ月以上を追跡期間中央値に評価可能な骨髄と MRD の陰性状態を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。

20

30

【0213】

いくつかの実施例において、厳格な完全奏効を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、完全奏効又はより良好な奏効を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、最良部分奏効又はより良好な奏効を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、部分奏効又はより良好な奏効を有する被験体の割合を評価することによって、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、全奏効率を用いて、治療方法の有効性を評価する。いくつかの実施例において、全奏効率は、部分奏効又はより良好な奏効を有する被験体の割合である。

40

【0214】

いくつかの実施例において、前記方法は、 $10^{-5}$  の感度閾値レベルで、39%よりも

50

大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、44%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、49%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、54%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、59%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、64%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、69%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、74%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、70%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、評価可能な骨髄中において、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、75%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、評価可能な骨髄中において、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、80%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、評価可能な骨髄中において、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、85%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、評価可能な骨髄中において、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、90%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、評価可能な骨髄中において、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、95%よりも大きい微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記方法は、評価可能な骨髄中において、 $10^{-5}$ の感度閾値レベルで、100%の微小残存病変（MRD）陰性率を効果的に得る。

10

20

30

40

50

#### 【0215】

いくつかの実施例において、治療方法は、90%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、91%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、93%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、95%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、97%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、99%よりも大きい全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、100%の全奏効率を効果的に得る。いくつかの実施例において、前記CAR-T細胞の前記注入後少なくとも6ヶ月の追跡期間中央値に全奏効率を評価する。いくつかの実施例において、前記CAR-T細胞の前記注入後少なくとも12ヶ月の追跡期間中央値に全奏効率を評価する。

#### 【0216】

いくつかの実施例において、70%超の被験体は、CAR-T細胞投与後9ヶ月の時点で治療方法に奏効する。いくつかの実施例において、72%超の被験体は、CAR-T細胞投与後9ヶ月の時点で治療方法に奏効する。いくつかの実施例において、74%超の被験体は、CAR-T細胞投与後9ヶ月の時点で治療方法に奏効する。いくつかの実施例において、76%超の被験体は、CAR-T細胞投与後9ヶ月の時点で治療方法に奏効する。いくつかの実施例において、78%超の被験体は、CAR-T細胞投与後9ヶ月の時点で治療方法に奏効する。いくつかの実施例において、80%超の被験体は、CAR-T細胞投与後9ヶ月の時点で治療方法に奏効する。いくつかの実施例において、82%超の被験体は、CAR-T細胞投与後9ヶ月の時点で治療方法に奏効する。いくつかの実施例において、84%超の被験体は、CAR-T細胞投与後9ヶ月の時点で治療方法に奏効する。いくつかの実施例において、86%超の被験体は、CAR-T細胞投与後9ヶ月の時点で治療方法に奏効する。

#### 【0217】

10

## 20

30

## 40

50

いくつかの実施例において、治療方法は、60%よりも大きい被験体において、完全奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、61%よりも大きい被験体において、完全奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、62%よりも大きい被験体において、完全奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、63%よりも大きい被験体において、完全奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、64%よりも大きい被験体において、完全奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、65%よりも大きい被験体において、完全奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、66%よりも大きい被験体において、完全奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、67%よりも大きい被験体において、完全奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後1ヶ月未満で完全奏効又はより良好な奏効を評定した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後3ヶ月未満で完全奏効又はより良好な奏効を評定した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後6ヶ月未満で完全奏効又はより良好な奏効を評定した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後9ヶ月未満で完全奏効又はより良好な奏効を評定した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後12ヶ月未満で完全奏効又はより良好な奏効を評定した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後15ヶ月未満で完全奏効又はより良好な奏効を評定した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後15ヶ月超に完全奏効又はより良好な奏効を評定した。

いくつかの実施例において、治療方法は、85%よりも大きい被験体において、最良部分奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、86%よりも大きい被験体において、最良部分奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、87%よりも大きい被験体において、最良部分奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、88%よりも大きい被験体において、最良部分奏効又はより良好な奏効を効果的に得る。いくつ

10

## 20

20

## 30

30

## 40

40

## 50

いくつかの実施例において、該方法は、CAR-T細胞投与後12ヶ月の時点で、80%よりも大きい全生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、CAR-T細胞投与後12ヶ月の時点で、83%よりも大きい全生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、CAR-T細胞投与後12ヶ月の時点で、86%よりも大きい全生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、CAR-T細胞投与後12ヶ月の時点で、89%よりも大きい全生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、CAR-T細胞投与後12ヶ月の時点で、92%よりも大きい全生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、CAR-T細胞投与後12ヶ月の時点で、93%よりも大きい全生存率を効果的に得る。

## 【0226】

いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後9ヶ月の時点で、70%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後9ヶ月の時点で、72%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後9ヶ月の時点で、75%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後9ヶ月の時点で、77%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後9ヶ月の時点で、80%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後9ヶ月の時点で、82%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後9ヶ月の時点で、85%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後9ヶ月の時点で、87%以上の無増悪生存率を効果的に得る。

10

## 【0227】

いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後12ヶ月の時点で、66%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後12ヶ月の時点で、69%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後12ヶ月の時点で、72%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後12ヶ月の時点で、76%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後12ヶ月の時点で、80%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。いくつかの実施例において、該方法は、C A R-T細胞投与後12ヶ月の時点で、84%よりも大きい無増悪生存率を効果的に得る。

20

## 【0228】

いくつかの実施例において、治療方法は、サイトカイン放出症候群から回復した86%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、サイトカイン放出症候群から回復した88%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、サイトカイン放出症候群から回復した90%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、サイトカイン放出症候群から回復した92%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、サイトカイン放出症候群から回復した94%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、サイトカイン放出症候群から回復した96%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、サイトカイン放出症候群から回復した98%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、サイトカイン放出症候群から回復した99%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、100%サイトカイン放出症候群から回復した被験体を効果的に得る。

30

## 【0229】

いくつかの実施例において、治療方法は、免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性（あれば）から回復した90%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性（あれば）から回復した92%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性（あれば）から回復した94%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性（あれば）から回復した96%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性（あれば）から回復した98%よりも大きい被験体を効果的に得る。いくつかの実施例において、治療方法は、免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性（あれば）から回復した100%の被験体を効果的に得る。

40

50

## 【0230】

いくつかの実施例において、前記方法は、前記被験体の血球減少を診断することをさらに含む。いくつかの実施例において、血球減少は、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少のうちの一つの又は複数又は全てを含む。理論に束縛されるものではないが、グレード2以下ではなくグレード3又はグレード4のリンパ球減少症は、リンパ球数が $0.5 \times 10^9$ 個の細胞／リットルの被験体血液サンプル未満であることを特徴とし、グレード2以下ではなくグレード3又はグレード4の好中球減少は、好中球数が1000個の細胞／マイクロリットルの被験体血液サンプル未満であることを特徴とし、グレード2以下ではなくグレード3又はグレード4の血小板減少は、血小板数が50,000個の細胞／マイクロリットルの被験体血液サンプル未満であることを特徴とする。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4のリンパ球減少症に罹患している被験体の75%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下のリンパ球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4のリンパ球減少症に罹患している被験体の80%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下のリンパ球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4のリンパ球減少症に罹患している被験体の85%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下のリンパ球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4のリンパ球減少症に罹患している被験体の90%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下のリンパ球減少症に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の好中球減少症に罹患している被験体の70%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の好中球減少に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の好中球減少症に罹患している被験体の75%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の好中球減少に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の好中球減少症に罹患している被験体の80%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の好中球減少に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の好中球減少症に罹患している被験体の85%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の好中球減少に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の血小板減少症に罹患している被験体の30%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の血小板減少に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の血小板減少症に罹患している被験体の34%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の血小板減少に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の血小板減少症に罹患している被験体の38%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の血小板減少に回復した。いくつかの実施例において、CAR-T細胞投与後にグレード3又はグレード4の血小板減少症に罹患している被験体の42%超は、CAR-T細胞投与後60日目にグレード2以下の血小板減少に回復した。

## 【0231】

いくつかの実施例において、第2の用量のCAR-T細胞の第2の静脈内注入による投与によって、被験体を再治療する。いくつかの実施例において、再治療用量は、 $1.0 \times 10^5$ から $5.0 \times 10^6$ 個のCAR-T細胞／キログラムの被験体質量を含む。いくつかの実施例において、再治療用量は、約 $0.75 \times 10^5$ 個のCAR-T細胞／キログラムの被験体質量を含む。いくつかの実施例において、被験体は、CAR-T細胞の最初の注入後、最小奏効又はより良好な奏効の最良奏効後に疾患進行を示す場合に、再治療される。いくつかの実施例において、CAR-T細胞の最初の注入から疾患進行の検出までの時間は、少なくとも六ヶ月を含む。

## 【0232】

セット（キット）及び製品

本明細書に記載の任意の組成物は、セットに含まれていてもよい。いくつかの実施例において、エンジニアリングされた不死化CART細胞は、セットにおいて提供され、該セットは、細胞の増幅に適した試薬、例えば、培地をさらに含んでもよい。

【0233】

非限定的例において、キメラ受容体発現構築体、キメラ受容体発現構築体を産生するための一つ又は複数の試薬、発現構築体をトランスフェクトするための細胞、及び／又は発現構築体をトランスフェクトするための不死化T細胞を取得するための一つ又は複数の計器（このような計器は、シリンジ、ピペット、鉗子及び／又はこのような医学的に承認された任意の装置であってもよい）である。

【0234】

いくつかの態様では、セットは、細胞エレクトロポレーションのための試薬又は装置を含む。

【0235】

いくつかの実施例において、セットは、人工抗原提示細胞を含む。

【0236】

セットは、適切に等分された一つ又は複数の本開示の組成物又は本開示の組成物を生成するための試薬を含んでもよい。セットの成分は、水性媒体又は凍結乾燥の形式で包装されてもよい。セットの容器装置は、少なくとも一つのバイアル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジ又は他の容器装置を含んでもよい（成分は、その中に入れることができ、且つ好ましくは適切に等分される）。セットに一つより多くの成分が存在する場合、セットは、通常、第2、第3又は他の追加の容器をさらに含有し、追加の成分は、その中に別々に配置され得る。しかしながら、成分の様々な組み合わせは、バイアルに含まれ得る。本開示のセットは、通常、キメラ受容体構築体及び任意の他の試薬容器を密閉制限に収容して商業的に販売するための装置を更に含む。このような容器は、例えば、所望のバイアルがその中に保持されている、射出成形又はブロー成形されたプラスチック容器を含んでもよい。

【0237】

承認された医薬製品

本開示は、再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療する方法をさらに提供し、それは、承認された医薬製品の医薬製品ラベル及び／又は本明細書に記載の投与及び／又は治療レジメンに記載の量と方式で、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品を前記患者に投与することを含む。

【0238】

本開示はさらに、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む医薬製品に関し、ここで、前記医薬製品は、包装されており、且つここで、前記包装は、ラベルを含み、前記ラベルは、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するための承認された医薬製品として識別し、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。

【0239】

本開示は、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品を販売する方法をさらに提供し、前記方法は、承認された医薬製品を販売することを含み、ここで、承認された医薬製品の参照製品の医薬製品ラベルは、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫患者を治療するための説明書を含み、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。

【0240】

いくつかの実施例において、販売方法は、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品のバイオシミラーを販売する方法を含み、前記方法は、バイオシミラーを販売することを含み、ここで、バイオシミラーの参照製品の医薬製品ラベルは、四

10

20

30

40

50

つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫患者を治療するための説明書を含み、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。

【0241】

本開示は、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む医薬製品の販売を許可する方法をさらに提供し、前記方法は、このような医薬製品の販売を許可することを含み、ここで、このような医薬製品の参照製品の医薬製品ラベルは、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫患者を治療するための説明書を含み、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。

10

【0242】

いくつかの実施例において、販売を許可する方法は、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された薬物のバイオシミラーの販売を許可する方法を含み、前記方法は、バイオシミラーの販売を許可することを含み、ここで、バイオシミラーの参照製品の医薬製品ラベルは、治療四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫患者を治療するための説明書を含み、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。

【0243】

本明細書で使用される「売り出す」又は「販売」という用語は、医薬製品、例えば、医薬組成物又は剤形を売り手から買い手に移転することを指す。

20

【0244】

本明細書で使用される「販売を許可する」という用語は、売り手が、買い手に対して、医薬製品、例えば、医薬組成物又は剤形の販売の提案を出すことを指す。これらの方法は、医薬製品の販売を許可することを含む。

【0245】

「医薬製品」という用語は、政府当局、例えば、食品医薬品局又は他の国の類似している当局により発売が既に承認された活性薬物成分を含有する製品を指す。

【0246】

「ラベル」又は「医薬製品ラベル」は、患者に提供される情報を指し、それは、医薬製品に関する情報を提供する。このような情報は、医薬製品の記述、臨床薬理学、適応症（医薬製品の用途）、禁忌症（誰が該医薬製品を服用すべきではないか）、警告、予防措置、不良事象（副作用）、薬物乱用と依存、用量と投与、妊娠中の使用、授乳中の母親の使用、子供と高齢者の使用、医薬製品の供給方式、患者の安全情報又はそれらの任意の組み合わせのうちの一つ又は複数を含むが、それらに限らない。いくつかの実施例において、ラベル又は医薬製品ラベルは、BCMA CAR T細胞を必要とする患者のための説明書を提供した。更なる実施例において、ラベル又は医薬製品ラベルは、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を識別し、BCMA CAR T細胞を必要とする患者のための説明書を提供する。

30

【0247】

「参照製品」という用語は、提案されたバイオシミラー製品と比較する、FDAにより承認されたバイオ製品（承認された医薬製品）を指す。これに加えて、参照製品の承認は、安全性と有効性データの完全な補充に基づく。提案されたバイオシミラー製品と参照製品とを比較し評定して、該製品が高度に類似し、且つ臨床的な意味の差異がないことを確保する。

40

【0248】

「バイオシミラー」は、従来のFDAにより承認された参照製品（承認された医薬製品）と高度に類似し且つ臨床的な意味の差異がないバイオ製品を指す。参照製品と提出されたバイオシミラーの構造及び機能を広く分析（即ち、特徴付け）し、製品の特性、例えば、純度、化学的特性と生物学的活性を比較することで、バイオシミラーと参照製品とが高度に類似していることを証明することができる。参照製品と提出されたバイオシミラー製

50

品との臨床不活性成分でのわずかな差異（例えば、参照製品で使用される安定剤又は緩衝液に比べて、わずかな差異がある）は、許容可能である。FDAは、バイオシミラーがFDAの高い承認基準に合致することを確保するために、提出されたバイオシミラー製品と参照製品とのいかなる差異を注意深く評定する。バイオ製品の製造中、製品がバイオシミラーであっても参照製品であっても、わずかな差異（即ち、許容可能な製品内変化）が予想される。メーカーはさらに、提出されたバイオシミラー製品が安全性、純度及び効力（安全性と有効性）の点で参照製品とは臨床的な意義の差異がないことを証明しなければならない、これは、通常、ヒト薬物動態（曝露）と薬力学（奏効）研究、臨床免疫原性評定及び（必要があれば）追加の臨床研究により証明される。

#### 【0249】

提出されたバイオシミラー製品のメーカーは、データを生成し、提出された製品をFDAにより承認された参照製品と比較して、生物学的類似性を証明する。バイオシミラー製品の申請には、参照製品との生物学的類似性を有することを証明するデータが含まれなければならない、ここで、

- － 分析研究の結果、臨床において活性成分のわずかな差異がないが、バイオ製品と参照製品とが高度に類似していること、
- － 毒性評定を含む動物研究、及び
- － 一つ又は複数の臨床研究であって、提出されたバイオシミラー製品が参照製品で許可された一つ又は複数の適応症における安全性、純度及び効力を得ることを証明するために十分であり、通常、免疫原性、薬物動態（PK）、及び場合によっては薬力学（PD）の評定を含み、比較臨床研究を含む可能性もあるものという点からのデータを含む。

#### 【0250】

参照製品と同じである完全な非臨床と臨床データを生成するのではなく、提出されたバイオシミラーとFDAにより承認された参照製品とが高度に類似しており且つ臨床的な意味の差異がないことを証明するメーカーは、FDAが以前に参照製品に対して承認した安全性と有効性の確定に部分的に依存する可能性がある。そのため、バイオシミラーメーカーは、それほど多くの臨床試験を行う必要がないかもしれない。

#### 【0251】

本明細書は、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品の供給、貯蔵及び処理の方法をさらに開示する。シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品は、5% DMSO中の冷凍シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含有する輸液バッグにおいて提供され、輸液バッグと金属ケースにおける70mLの懸濁液（NDC 57894-111-01）又は輸液バッグと金属ケースにおける30mLの懸濁液（NDC 57894-111-02）とされる。各輸液バッグは、いずれもアルミニウム製冷凍ケースに単独で包装される。輸液バッグは、-120℃以下で、例えば、液体窒素気相に低温貯蔵された容器において、貯蔵、輸送され、承認された医薬製品は、輸液バッグを保護するケースを含むオリジナルの包装に貯蔵される。いくつかの実施例において、白血球アフレーションから製品の利用可能性までの時間は、27から66日であってもよい。いくつかの実施例において、白血球アフレーションから製品の利用可能性までの時間は、32日であってもよい。

#### 【0252】

以下の例示的な実施例は、単に本開示の例であることを意図するため、いかなる方式で本開示を限定するものと見なされるべきではない。

#### 例示的な実施例

（実施例1）被験体を治療する方法であって、前記被験体に、キメラ抗原受容体（CAR）を含有するT細胞を含む一定の用量の組成物の単回注入を投与することを含み、

ここで、前記CARは、SEQ ID NO: 17のアミノ酸配列を含み、

ここで、前記用量は、 $0.5 \times 10^6$ から $1.0 \times 10^6$ 個のT細胞/kg被験体体重を含み、且つ

ここで、前記方法は、約20℃から25℃の温度で約2.5時間内に前記被験体への前

10

20

30

40

50

記用量の T 細胞の投与を完了することを含む、被験体を治療する方法。

(実施例 2) 前記被験体は、再発性又は難治性多発性骨髄腫に罹患しており、それは、複数の前治療ラインを受けており、且つここで任意選択的に、前記被験体は、三つ又はより多くの前治療ラインを受けた、実施例 1 に記載の方法。

(実施例 3) 前記被験体は、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた、実施例 1 又は 2 に記載の方法。

(実施例 4) 前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗 CD 38 モノクローナル抗体とを含む、実施例 2 又は 3 に記載の方法。

(実施例 5) 前記 T 細胞は、自家 T 細胞である、実施例 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 6) 前記方法は、前記被験体に前記 T 細胞を投与する前に、前記被験体にリンパ除去化学療法レジメンを投与することをさらに含む、実施例 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 7) 前記リンパ除去化学療法レジメンは、前記被験体にシクロホスファミドとフルダラビンを投与することを含む、実施例 6 に記載の方法。

(実施例 8) 前記リンパ除去化学療法レジメンは、前記被験体にシクロホスファミドとフルダラビンを静脈内投与することを含む、実施例 7 に記載の方法。

(実施例 9) 前記リンパ除去化学療法レジメンは、前記被験体に約  $300 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量のシクロホスファミドと  $30 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量のフルダラビンを毎日静脈内投与することを含む、実施例 8 に記載の方法。

(実施例 10) 前記リンパ除去化学療法レジメンは、約 3 日である、実施例 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 11) 前記方法は、前記被験体に前記 T 細胞を投与する前に、前記被験体に前記リンパ除去化学療法レジメンを少なくとも約 2 ~ 4 日間投与することを含む、実施例 6 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 12) 前記方法は、前記被験体に前記 T 細胞を投与する前に、前記被験体に前投薬を多くとも 60 分間投与することをさらに含み、且つここで、前記前投薬は、解熱剤と抗ヒスタミン剤とを含む、実施例 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 13) 前記方法は、前記被験体に前記 T 細胞を投与する前に、前記被験体に前記前投薬を約 30 ~ 60 分間投与することを含む、実施例 12 に記載の方法。

(実施例 14) 前記解熱剤は、パラセタモール又はアセトアミノフェンを含む、実施例 12 又は 13 に記載の方法。

(実施例 15) 前記解熱剤は、約  $650 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$  の用量のアセトアミノフェンを含む、実施例 14 に記載の方法。

(実施例 16) 前記抗ヒスタミン剤は、ジフェンヒドラミンを含む、実施例 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 17) 前記ジフェンヒドラミンの用量は、約  $25 \text{ mg} \sim 50 \text{ mg}$  又は等価量である、実施例 16 に記載の方法。

(実施例 18) 前記前投薬は、経口投与又は静脈内投与される、実施例 12 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 19) 前記前投薬は、全身性コルチコステロイドを含まない、実施例 12 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 20) 前記方法は、投与前に、前記用量の T 細胞を解凍することを含み、ここで、前記解凍は、約 15 分間以内に完了される、実施例 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 21) 約  $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  の温度で前記用量の T 細胞を解凍する、実施例 20 に記載の方法。

(実施例 22) 前記方法は、前記用量の T 細胞を投与した後に、前記被験体のサイトカイン放出症候群 (CRS) を治療することをさらに含む、実施例 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(実施例 23) CRS は、発熱、発熱、低血圧、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、悪寒、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、洞性頻脈、高ビリルビン血症、酸欠、呼吸不全、急性腎損傷、播種性血管内凝固と出血（例えば、腹膜後、脳内又は胃腸出血）、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）、マクロファージ活性化症候群（MAS）、狭心症、上室性と心室性頻脈、不快感、筋肉痛、C 反応性タンパク質増加、フェリチン、血中アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、臓器毒性又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 22 に記載の方法。

(実施例 24) 前記被験体の CRS を治療することは、前記被験体に抗サイトカイン剤又はコルチコステロイドを投与することを含む、実施例 22 又は 23 に記載の方法。

(実施例 25) 前記抗サイトカイン剤は、サイトカインを標的とするモノクローナル抗体を含む、実施例 24 に記載の方法。

(実施例 26) 前記サイトカインを標的とするモノクローナル抗体は、IL-6R 阻害剤である、実施例 25 に記載の方法。

(実施例 27) 前記 IL-6R 阻害剤は、トシリズマブである、実施例 26 に記載の方法。

(実施例 28) 前記方法は、約 1 時間内に約 8 mg / kg の用量でトシリズマブを静脈内投与することを含む、実施例 27 に記載の方法。

(実施例 29) 前記トシリズマブの用量は、約 800 mg を超えない、実施例 28 に記載の方法。

(実施例 30) 前記トシリズマブの用量は、24 時間内に 3 回用量を超えない、実施例 28 又は 29 に記載の方法。

(実施例 31) 前記トシリズマブの用量は、合計 4 回用量を超えない、実施例 28 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 32) 前記抗サイトカイン剤は、トシリズマブ以外の抗サイトカイン剤をさらに含む、実施例 24 に記載の方法。

(実施例 33) 前記抗サイトカイン剤は、トシリズマブ以外の、サイトカインを標的とするモノクローナル抗体をさらに含む、実施例 24 に記載の方法。

(実施例 34) 前記コルチコステロイドは、デキサメタゾン又はメチルプレドニゾロンを含む、実施例 24 ~ 33 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 35) 前記コルチコステロイドは、デキサメタゾンである、実施例 34 に記載の方法。

(実施例 36) 前記方法は、約 12 ~ 24 時間ごとに前記被験体に約 10 mg の用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含む、実施例 35 に記載の方法。

(実施例 37) 前記方法は、約 12 時間ごとに前記被験体に約 10 mg の用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含む、実施例 36 に記載の方法。

(実施例 38) 前記方法は、約 6 ~ 12 時間ごとに前記被験体に約 20 mg の用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含む、実施例 35 に記載の方法。

(実施例 39) 前記方法は、約 6 時間ごとに前記被験体に約 20 mg の用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含む、実施例 38 に記載の方法。

(実施例 40) 前記コルチコステロイドは、メチルプレドニゾロンである、実施例 34 に記載の方法。

(実施例 41) 前記方法は、約 12 時間ごとに前記被験体に約 2 mg / kg の用量のメチルプレドニゾロンを静脈内投与することを含む、実施例 40 に記載の方法。

(実施例 42) 前記方法は、約 24 時間ごとに前記被験体に約 1 ~ 2 g の用量のメチルプレドニゾロンを静脈内投与することを含む、実施例 40 に記載の方法。

(実施例 43) 前記方法は、前記被験体に免疫阻害剤を投与することを含む、実施例 22 又は 23 に記載の方法。

(実施例 44) 前記方法は、前記用量の前記 T 細胞を投与した後に、前記被験体の神経毒性を治療することをさらに含む、実施例 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 45) 前記神経毒性は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS

10

20

30

40

50

）、パーキンソン病、ギラン＝バレット（Guillain-Barré）症候群、免疫介在性脊髄炎、末梢神経障害、脳神経麻痺又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 44 に記載の方法。

（実施例 46）前記神経毒性は、ICANS を含み、且つここで、前記 ICANS は、脳症、失語症、頭痛、意識レベル低下、てんかん発作、運動発現（motor finding）、頭蓋内圧亢進（ICP）、脳浮腫又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 45 に記載の方法。

（実施例 47）前記 ICANS は、焦点性又は全般性てんかん発作、脳波図（EEG）上の非痙攣性てんかん発作、命を危険にさらす長時間のてんかん発作、反復性臨床又は電気てんかん発作、深部焦点性運動無力、片側不全麻痺、不全対麻痺、神経イメージングにおける焦点性／局所性浮腫、昏迷、意識不明、神経イメージングにおけるびまん性脳浮腫、除脳又は除皮質硬直、第 V I 脳神経麻痺、視神経乳頭浮腫、クッシング症候群又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 46 に記載の方法。

（実施例 48）前記方法は、約 12 ～ 24 時間ごとに前記被験体に約 10 mg の用量のデキサメタゾンを約 2 ～ 3 日間にわたり静脈内投与することを含む、実施例 46 又は 47 に記載の方法。

（実施例 49）前記方法は約 12 時間ごとに前記被験体に約 10 mg の用量のデキサメタゾンを約 2 ～ 3 日間以上にわたり静脈内投与することを含む、実施例 48 に記載の方法。

（実施例 50）前記方法は、約 6 時間ごとに前記被験体に約 10 ～ 20 mg の用量のデキサメタゾンを静脈内投与することを含む、実施例 46 又は 47 に記載の方法。

（実施例 51）前記方法は、約 24 時間ごとに前記被験体に約 1 ～ 2 g / 日の用量のメチルプレドニゾロンを投与することを含む、実施例 46 ～ 50 のいずれか一項に記載の方法。

（実施例 52）前記 ICANS は、脳浮腫を含む、実施例 46 ～ 50 のいずれか一項に記載の方法。

（実施例 53）前記方法は、前記被験体に過剰換気と高張化療法を投与することを含む、実施例 52 に記載の方法。

（実施例 54）前記方法は、前記被験体に非鎮静性抗癲癇薬を投与することを含む、実施例 46 ～ 53 のいずれか一項に記載の方法。

（実施例 55）前記非鎮静性抗癲癇薬は、レベチラセタムである、実施例 54 に記載の方法。

（実施例 56）前記神経毒性は、パーキンソン病を含む、実施例 45 に記載の方法。

（実施例 57）前記パーキンソン病は、パーキンソン症状又は非パーキンソン症状を含む、実施例 56 に記載の方法。

（実施例 58）前記パーキンソン症状又は前記非パーキンソン症状は、振戦、運動緩慢、不随意運動、常同症、自発運動喪失、仮面様顔貌、無関心、平淡、疲労、強直、精神運動鈍重、顕微書字障害、書字障害、失行症、無気力、困惑、眠気、意識喪失、反射遅延、反射亢進、記憶喪失、嚥下困難、便失禁、転倒、腰をかがめた姿勢、歩行緩慢、筋力低下及び衰弱、運動機能障害、運動及び感覚喪失、運動不能無言症、前頭葉放出徴候又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 57 に記載の方法。

（実施例 59）前記方法は、前記被験体に治療を投与してパーキンソン病を軽減することを含む、実施例 56 ～ 58 のいずれか一項に記載の方法。

（実施例 60）前記神経毒性は、ギラン＝バレット症候群を含む、実施例 45 に記載の方法。

（実施例 61）ギラン＝バレット症候群は、ギラン＝バレット症候群のミラー＝フィッシャー（Miller-Fisher）変異体と一致する症状、脳症、運動無力、言語障害、多発神経根神経炎又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 60 に記載の方法。

（実施例 62）前記方法は、前記被験体に治療を投与してギラン＝バレット症候群を軽減することを含む、実施例 61 に記載の方法。

（実施例 63）前記神経毒性は、免疫介在性脊髄炎を含む、実施例 45 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(実施例 6 4) 免疫介在性脊髄炎の症状は、括約筋制御障害を伴う下肢又は下腹感覚減退を含む、実施例 6 3 に記載の方法。

(実施例 6 5) 前記方法は、前記被験体に治療を投与して免疫介在性脊髄炎を軽減することを含み、ここで任意選択的に、前記治療は、コルチコステロイド又は免疫グロブリンを含み、且つここで任意選択的に、前記方法は、前記免疫グロブリンを静脈内投与することを含む、実施例 6 3 又は 6 4 に記載の方法。

(実施例 6 6) 前記神経毒性は、末梢神経障害を含む、実施例 4 5 に記載の方法。

(実施例 6 7) 前記末梢神経障害は、感覚神経障害、運動神経障害、感覚運動神経障害又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 6 6 に記載の方法。

(実施例 6 8) 前記方法は、前記被験体に治療を投与して末梢神経障害を軽減することを含む、実施例 6 6 又は 6 7 に記載の方法。

(実施例 6 9) 前記神経毒性は、脳神経麻痺を含む、実施例 4 5 に記載の方法。

(実施例 7 0) 脳神経麻痺は、第 3 脳神経麻痺、第 6 脳神経麻痺、第 7 脳神経麻痺又は両側性第 7 脳神経麻痺を含む、実施例 6 9 に記載の方法。

(実施例 7 1) 前記方法は、前記被験体に治療を投与して脳神経麻痺を軽減することを含む、実施例 6 9 又は 7 0 に記載の方法。

(実施例 7 2) C R S は、血球貪食性リンパ組織球症 (H L H) 又はマクロファージ活性化症候群 (M A S) を含み、ここで、H L H 又は M A S の症状は、低血圧、びまん性肺胞損傷を伴う酸欠、凝固障害、血球減少、腎機能障害を含む多臓器機能障害又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 2 3 に記載の方法。

(実施例 7 3) 前記方法は、前記被験体に治療を投与して H L H 又は M A S を軽減することを含む、実施例 7 2 に記載の方法。

(実施例 7 4) 前記方法は、前記被験体に、C A R を含む T 細胞を投与する前に、前記被験体にリンパ除去化学療法レジメンを投与した後に又は C A R を含む前記用量の T 細胞を投与した後に、前記被験体の長期又は再発性血球減少を治療することをさらに含む、実施例 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 7 5) 前記長期再発性血球減少は、長期好中球減少、長期血小板減少、再発性好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、貧血又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 7 4 に記載の方法。

(実施例 7 6) 前記方法は、前記被験体の感染を治療することをさらに含む、実施例 1 ~ 7 5 に記載の方法。

(実施例 7 7) 感染は、ウィルス性、細菌性、真菌性又は示されていない病原体によるものであり、ここで任意選択的に、前記感染は、肺膿瘍、敗血症、肺炎、気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスチスジロベシ肺炎、C M V 大腸炎 (H S V - 1 肝炎を伴う)、真菌性動脈瘤、脳アスペルギルス症又は C O V I D - 1 9 感染を含む、実施例 7 6 に記載の方法。

(実施例 7 8) 前記感染は、発熱性好中球減少又はクモ膜下出血を引き起こす、実施例 7 6 に記載の方法。

(実施例 7 9) 前記方法は、前記被験体に抗微生物剤を投与することを含む、実施例 7 6 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 8 0) 前記抗微生物剤は、抗生物質である、実施例 7 9 に記載の方法。

(実施例 8 1) 前記抗生物質は、広域抗生物質である、実施例 8 0 に記載の方法。

(実施例 8 2) 前記感染は、ウィルス性のものである、実施例 7 7 に記載の方法。

(実施例 8 3) 前記方法は、前記被験体に抗ウィルス療法又はワクチンを投与することを含む、実施例 8 2 に記載の方法。

(実施例 8 4) 前記方法は、前記被験体の低ガンマグロブリン血症を治療することをさらに含む、実施例 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 8 5) C A R を含む前記用量の T 細胞を投与した後に、低ガンマグロブリン血症は、約 5 0 0 m g / d L よりも低い実験室 I g G レベルを含む、実施例 8 4 に記載の方法。

。

10

20

30

40

50

(実施例 86) 前記方法は、CARを含む前記用量のT細胞を投与した後に、前記被験体に一定用量の静脈内免疫グロブリン (IVIg) を投与することを含む、実施例 84 又は 85 に記載の方法。

(実施例 87) 前記方法は、前記被験体の過敏反応を治療することをさらに含む、実施例 1～86 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 88) 前記過敏反応は、紅潮、胸部不快感、頻脈、喘息、振戦、灼熱感、アレルギー反応又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施例 87 に記載の方法。

(実施例 89) 前記方法は、前記被験体に治療を投与して前記過敏反応を軽減することを含む、実施例 87 又は 88 に記載の方法。

(実施例 90) 前記方法は、前記被験体の続発性悪性腫瘍を治療することをさらに含む、実施例 1～89 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 91) 前記組成物は、ジメチルスルホキシド又はデキストラン-40 から選択される賦形剤をさらに含む、実施例 1～90 のいずれか一項に記載の方法。

(実施例 92) 前記賦形剤は、ジメチルスルホキシドである、実施例 91 に記載の方法。

(実施例 93) 前記賦形剤は、約 1%～10% のジメチルスルホキシドである、実施例 92 に記載の方法。

(実施例 94) 前記賦形剤は、約 5% のジメチルスルホキシドである、実施例 93 に記載の方法。

(実施例 95) 静脈内注入のためのシルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む医薬製品であって、前記医薬製品は、包装されており、且つここで、前記包装は、ラベルを含み、前記ラベルは、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するための承認された医薬製品として識別し、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む、医薬製品。

(実施例 96) 必要のある成人患者において再発性又は難治性多発性骨髄腫を治療する方法であって、承認された医薬製品の医薬製品ラベルに記載の量と方式で、シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品を投与することを含む、方法。

(実施例 97) シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む承認された医薬製品を販売する方法であって、このような医薬製品を販売することを含み、ここで、このような医薬製品の参照製品の医薬製品ラベルは、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するための説明書を含み、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む、方法。

(実施例 98) シルタカブタジンオートルーセル懸濁液を含む医薬製品の販売を許可する方法であって、このような医薬製品の販売を許可することを含み、ここで、このような医薬製品の参照製品の医薬製品ラベルは、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するための説明書を含み、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む、方法。

【0253】

例

以下の例は、本明細書に開示されるいくつかの実施例をさらに説明するために提供される。例は、開示される実施例を限定するものではなく、説明することを意図している。

【0254】

例 1：シルタカブタジンオートルーセル

B細胞成熟抗原 (BCMA) であり、CD269とTNFRSF17とも呼ばれる) は、20キロダルトンのIII型膜タンパク質であり、それは、腫瘍壊死受容体スーパーファミリーの一部である。BCMAは、主にB系細胞において高レベルで発現する細胞表面抗原である。図1は、様々な免疫由来細胞でのBCMAの発現を示した。比較研究によると、BCMAはほとんどの正常な組織で欠乏し、CD34陽性造血幹細胞では発現しない。

B C M A は、B 細胞の増殖を誘導する 2 つのリガンドに結合し、B 細胞の成熟と後続の形質細胞への分化において肝心な役割を果たす。B C M A は、選択的発現及び骨髓腫細胞の増殖と生存に対する生物学的重要性により、C A R - T に基づく免疫療法（シルタカブタジンオートルーセル）の有望な標的となった。

【0255】

シルタカブタジンオートルーセルは、B C M A を標的とする自家キメラ抗原受容体 T 細胞（C A R - T）療法である。シルタカブタジンオートルーセルキメラ抗原受容体（C A R）は、アビディティを付与するように設計され、B 細胞成熟抗原（B C M A）を標的とする二つの V H H ドメインを含む。構築体の図面は、図 2 に示された。シルタカブタジンオートルーセルは、S E Q I D N O : 2 に記載のアミノ酸配列を含む V H H ドメインと、S E Q I D N O : 4 に記載のアミノ酸配列を含む V H H ドメインとを含む。

10

【0256】

例 2：シルタカブタジンオートルーセルによる治療方法

ここで、ステージ 1 b - 2、オープンラベル、多施設研究が記述され、該研究は、再発性又は難治性多発性骨髓腫成年被験体におけるシルタカブタジンオートルーセルの安全性と有効性を評価することを目的とした。研究のステージ 1 b 部分において、シルタカブタジンオートルーセルの推薦されるステージ 2 用量（R P 2 D）を確認した。ステージ 2 において、ステージ 1 b で確立した R P 2 D で被験体を治療した。研究のステージ 2 部分の目的は、シルタカブタジンオートルーセルの安全性と効果をさらに確立することである。図 3 では、研究フローチャートの概略的概要が記述されており、それは、シルタカブタジンオートルーセル注入間のリンパ除去レジメンを含む。

20

【0257】

一回目の分析は、最後の被験体とその初期用量のシルタカブタジンオートルーセルを受けてから約 6 ヶ月後に行われた。本レポートは、レジメンにより指定された一回目の分析により生成された。表 1 では、研究に参加した被験体のまとめがリストされており、ここで、パーセントは、分析集団に参加した全ての被験者の数を分母として計算された。米国で、合計 113 名の被験体（ステージ 1 b : 35 名、ステージ 2 : 78 名）が試験に参加し（アフエレシス）、ここで、101 名の被験体（ステージ 1 b : 30 名、ステージ 2 : 71 名）は、コンディショニングレジメンを受け、97 名の被験体（ステージ 1 b : 29 名、ステージ 2 : 68 名）は、シルタカブタジンオートルーセル注入を受け、対象の R P 2 D 下で該注入を受けた。この 97 名の被験体は、全ての治療分析群を構成し、それは、以下に示される全ての有効性と安全性分析の基礎となった。臨床的カットオフの時に、K a p l a n - M e i e r 積の限界推定値によると、全ての治療分析群の追跡持続期間中央値は 12.4 ヶ月であった。表 2 では、該研究の追跡期間のまとめがリストされており、それは、シルタカブタジンオートルーセルの最初の注入日（1 日目）に対する追跡期間をリストした。

30

【0258】

再発性又は難治性多発性骨髓腫に罹患している患者を含むために、患者集団をスクリーニングし、これらの患者は、3 つの以前のラインを受けたか、又は P I / I M i D の両方で治療し難く、及び以前に P I、I M i D、抗 C D 38 に曝露され、ここで、P I は、プロテアソーム阻害剤であり、I M i D は、免疫調節薬物であった。別の可能な薬物は、アルキル化剤（A L K Y）であった。条件を満たす患者は、年齢  $\geq 18$  歳であり、国際骨髓腫ワーキンググループ（I M W G）診断基準に基づいて M M であると診断され、ベースライン時に測定可能な疾患を持っており、米国東海岸癌臨床試験グループ（E C O G）行動状態スコアが 0、1 又は 2 であった。研究のステージ 1 b 部分における患者集団の人口統計学的及び疾患特徴は、図 8 に示すとおりである。

40

【0259】

末梢血単核細胞（P B M C）を収集するために、条件を満たす被験体に対してアフエレシスを行った。試験に参加することは、アフエレシス当日と定義された。シルタカブタジンオートルーセル医薬製品（D P）は、アフエレシスから選択された T 細胞により産生さ

50

れた。アフエレシス又は生産に失敗した被験体がアフエレシスを再び試みることを許容する。

#### 【0260】

臨床的指示がある場合に（即ち、シルタカブタジンオートルーセルの製造を待っている間、疾患の安定性を維持するために）、架橋療法（アフエレシスと第1の用量コンディショニングレジメンとの間の抗形質細胞指向治療）は許容された。被験体の臨床的状态とCAR-T製品の利用可能な時間に基づいて、追加的なサイクルの架橋療法を考慮した。架橋療法は、以前に被験体に対して少なくとも疾患安定化奏効が発生した短期治療として定義された。

#### 【0261】

治療の安全基準を満たした後、被験体によるリンパ除去の実現を補助し、CAR-T細胞の増幅を促進するために、被験体にコンディショニングレジメンを投与した。リンパ除去レジメンは、シクロホスファミド  $300\text{ mg/m}^2$  とフルダラビン  $30\text{ mg/m}^2$  を、3日間にわたり毎日静脈内（IV）投与することを含む。シルタカブタジンオートルーセル注入前のシクロホスファミド  $300\text{ mg/m}^2$  とフルダラビン  $30\text{ mg/m}^2$  は、市販のCAR-T製品 Kymriah と Yescarta で使用されるリンパ除去レジメンと一致した。

#### 【0262】

コンディショニングレジメンが開始してから5から7日後、図4に示すようにウィルス形質導入によりアフエレシス材料から製造されたシルタカブタジンオートルーセルは、一日目と定義された日に投与された。シルタカブタジンオートルーセル注入の約1時間前に、被験体は、前投薬を受けた。コルチコステロイドは、注入前の間に使用されなかった。表5は、注入プロドラッグをリストした。注入プロドラッグで治療した後に、 $0.75 \times 10^6$  個のCAR陽性生T細胞/kg（範囲： $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$  個のCAR陽性生T細胞/kg）の総目標用量で単回注入においてシルタカブタジンオートルーセルの投与を行い、最大総用量は、 $1.0 \times 10^8$  個のCAR陽性生T細胞であった。

#### 【0263】

冷凍保存された1つ又は2つの患者指定輸液バッグには、一定の用量のシルタカブタジンオートルーセルが含有されていた。シルタカブタジンオートルーセルの解凍時間は注入時間と合わせられた。患者が準備の整った時点で注入用のシルタカブタジンオートルーセルを得ることができるように、注入時間を事前に確認し、解凍開始時間を調整した。一つ以上のバッグを受けて治療的注入を行う場合、一度に一つのバッグを解凍する。前のバッグが安全に投与されたと確認した時、次のバッグを解凍／注入する。

#### 【0264】

注入後期は、シルタカブタジンオートルーセル注入が完了した1日目から開始し、100日目まで続いた。治療後期は101日目から開始し、研究が完了する（最後の被験体はその初期用量のシルタカブタジンオートルーセルを受けてから2年後と定義される）まで続いた。図14では、血中濃度によって測定したシルタカブタジンオートルーセルの増幅と持続性をまとめた。

#### 【0265】

例3：シルタカブタジンオートルーセルによる治療方法の有効性評価

表6にまとめられる、IMWGに基づく奏効基準を用い、該研究は、奏効を良いものから悪いものへの順序で、厳格な完全奏効（sCR）、完全奏効（CR）、最良部分奏効（VGPR）、部分奏効（PR）、最小奏効（MR）、疾患安定化又は疾患進行に分類した。疾患進行は、臨床研究の現場にわたって一貫して記録された。IMWGに基づく効果基準を評定するために行われた試験は以下のとおりである：

- 血清及び尿における骨髓腫タンパク質の測定：血液と24時間尿サンプルからの以下の試験を用いて、骨髓腫タンパク質（Mタンパク質）の測定を行った。血清定量Ig、血清タンパク質電気泳動（SPEP）、血清免疫固定電気泳動、血清FLCアッセイ（CR/sCRが疑われる被験体及び血清FLC疾患のみに罹患している被験体に対して毎回

10

20

30

40

50

の疾患評価を行う)、24時間尿中Mタンパク質電気泳動定量(UPEP)、尿免疫固定電気泳動、血清 $\beta 2$ -ミクログロブリン。少なくとも一回の反復研究により、一つの実験室試験に基づく疾患進行を証明した。CRから再発した後、疾患進行が確認されるまで、疾患の評価を継続した。スクリーニング時及びこの後にCRが疑われる時(血清又は24時間尿中Mタンパク質電気泳動[SPEP又はUPEPによる]が0又は定量不可能である場合)に、血清と尿免疫固定及び血清遊離軽鎖(FLC)アッセイを行った。軽鎖多発性骨髄腫に罹患している被験体に対して、一般的には、血清と尿免疫固定試験を行った。

・ アルブミンに対して補正された血清カルシウム：証明された疾患進行が進行するまで、アルブミンに対して補正された血清カルシウムを計算するための血液サンプルを収集し分析し、任意の他の原因がない場合、高カルシウム血症(補正された血清カルシウム $> 11.5 \text{ mg/dL}$  [ $> 2.9 \text{ mmol/L}$ ])の進行は、疾患進行又は再発を指示する可能性がある。カルシウムは、アルブミンに結合し、且つ結合していない(遊離している)カルシウムのみは、生物学的活性を有し、そのため、異常なアルブミンレベルに対して、血清カルシウムレベルを調整しなければならない(「補正された血清カルシウム」)。

・ 骨髄検査：臨床評価のために骨髄吸引又は生検を行った。バイオマーカー評価のために骨髄吸引を行った。臨床分類(形態学、細胞遺伝学、免疫組織化学又は免疫蛍光又はフローサイトメトリー)を行った。骨髄吸引物の一部に対して免疫表現型分析を行い、BCMA、CD138陽性多発性骨髄腫細胞におけるチェックポイントリガンド発現及びT細胞におけるチェックポイント発現をモニタリングした。可能であれば、CRとsCR及び疾患進行を確認するために骨髄吸引を行った。なお、微小残存病変(MRD)陰性が、多発性骨髄腫治療におけるPFSとOSの潜在的代替物であると評価されるため、骨髄吸引物DNAに対して次世代シーケンシング(NGS)を使用して被験体におけるMRDをモニタリングした。ベースライン骨髄吸引物を用いて骨髄腫クローンを定義し、且つ治療後サンプルを用いてMRD陰性を評価した。第1回用量のコンディショニングレジメン前に( $\leq 7$ 日)新鮮な骨髄吸引物を収集した。

・ 骨調査：スクリーニング段階の間に、骨調査(頭蓋骨、脊柱全体、骨盤、胸部、上腕骨、大腿骨及び研究者により疾患に関すると疑われる任意の他の骨を含む)を行い、IV造影を使用することなく、X線撮影(「X線」)又は低線量コンピュータ断層撮影(CT)スキャンによって評価した。CTスキャンを使用する場合、診断品質を有する。シルタカブタジンオートルーセル注入後、且つ疾患進行を確認する前、症状に基づく臨床指示の有無にかかわらず、奏効又は進行を記録するために、X線又はCTスキャンを局所的に行った。磁気共鳴画像法(MRI)は、骨疾患を評価するための許容可能な方法であり、必要に応じて組み込まれ、しかしながら、それは骨調査を代替していなかった。完全な骨調査に加えて、スクリーニング時に放射性核種骨スキャンを使用すれば、二つの方法で疾患状態を記録した。これらの試験は、同時に行われた。放射性核種骨スキャンは、完全な骨調査を代替しない可能性がある。被験体が骨の変化で疼痛症状により表される疾患進行を示した場合、被験体が経験した症状に応じて、骨調査又は他の放射線撮影によって疾患進行を記録した。放射線学的調査が明らかな疾患進行診断をもたらす場合、反復的な確認性X線を行う必要があると考えられなかった。変化が明確ではない場合、1~3週間内に反復的なX線を行った。

・ 髄外性形質細胞腫の文書記録：第1回用量のコンディショニングレジメン前 $\leq 14$ 日に、既知の髄外性形質細胞腫の部位を記録した。臨床検査又はMRIを用いて疾患の髄外部位を記録した。IV造影使用の禁忌症がない場合、CTスキャン評価は、許容可能な代替レジメンであると考えられた。髄外性形質細胞腫の大きさを記録するための陽電子放出断層撮影スキャン又は超音波試験は許容されなかった。しかしながら、PET/CT融合スキャンのCT部分は、十分な診断品質を有する場合、PET/CT融合スキャンは、任意選択的に、髄外性形質細胞腫を記録するためのものであった。形質細胞腫病歴を有する全ての被験体に対して、又は第1回用量のコンディショニングレジメン前 $\leq 14$ 日に臨

10

20

30

40

50

床指示がある場合、臨床検査又は放射線画像化によって髄外性形質細胞腫を評定した。形質細胞腫病歴を有する被験体又は治療中に臨床指示を受けた他の被験体に対して、確診されたCR又は確診された疾患進行が発生するまで、髄外疾患の測定可能部位の局所的評定、測定又は評価を、（身体検査のために）4週間ごとに行った。放射線学的評定のみを行い得る場合、髄外性形質細胞腫の評価を12週間ごとに行った。放射線照射されたか又は切除された病巣は、測定不可能であると考えられ、且つ疾患進行のみをモニタリングした。VGPR又はPR／最小奏効（MR）に適合するために、従来の髄外性形質細胞腫の垂直直径の積の合計は、それぞれ90%超又は少なくとも50%減少しなければならず、且つ新たな形質細胞腫が発生しないようにしなければならなかった。疾患進行に適合するために、従来の髄外性形質細胞腫の垂直直径の積の合計は、少なくとも50%増加しなければならないか、又は短軸上で>1cmである以前の病巣の最長直径は、少なくとも50%増加しなければならないか、又は新たな形質細胞腫が発生していなければならなかった。存在する全ての髄外性形質細胞腫がいずれも報告されるとは限らないが、報告された形質細胞腫の垂直直径の積の合計が少なくとも50%増加した場合、疾患進行基準に適合した。

10

#### 【0266】

研究治療が免疫固定アッセイを干渉すると確認した場合、CRは、免疫固定時に、多発性骨髄腫に関連するオリジナルのMタンパク質が消失すると定義され、且つCRのアッセイは、研究治療に続発する、関連しないMタンパク質に影響されなかった。

研究のエンドポイントは、（独立審査委員会（IRC）に評定されたように）以下のとおりである：

20

- ・ 次世代シーケンシング（clonoSEQバージョン2.0）（Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA, USA）を用い、ベースラインにおいて、28日目、及び6、12、18と24ヶ月目に追跡する時、完全奏効が疑われる患者でMRDを評定し、そして、研究に残っていた患者の疾患が進行するまで、12ヶ月ごとに評定した。以下のサンプルにおいてMRD陰性を評定し、これらのサンプルは、校正又は品質管理され、 $10^{-5}$ の試験閾値で評価するための十分な細胞を含む。6ヶ月目及び12ヶ月目の追跡時のMRD陰性率を推定することにより、MRDの陰性状態の持続性を評価した。

- ・ 臨床的有用率（CBR）は、IMWG基準に基づいて、MR又はより良好な奏効（sCR+CR+VGPR+PR+MR）に達した被験体の割合であると定義された。

30

- ・ 全奏効率（ORR）は、IMWG基準に基づいて、PR又はより良好な奏効（sCR+CR+VGPR+PR）に達した被験体の割合であると定義された。

- ・ VGPR又はより良好な奏効の奏効率は、IMWG基準に基づいて、VGPR又はより良好な奏効（sCR+CR+VGPR）に達した被験体の割合であると定義された。

- ・ 奏効持続期間（DOR）は、奏効者（PR又はより良好な奏効を有する）において、奏効（PR又はより良好な奏効）の初期記録日から進行疾患（IMWG基準に定義されたように）が最初に記録された証拠がある日までの時間から計算された。陽性免疫固定又は微量Mタンパク質によるCRからの再発は、疾患進行であると考えられなかった。CRから再発した後、疾患進行が確認されるまで、疾患の評価を継続した。

40

- ・ 奏効期間（TTR）は、シルタカブタジンオートルーセルが最初に注入された日から、被験体がPR又はより良好な奏効の全ての基準を満たす初回の有効性評価までの時間であると定義された。

- ・ 無増悪生存期間（PFS）は、シルタカブタジンオートルーセルが最初に注入された日から、疾患進行（IMWG基準に定義されたように）が最初に記録された日、又は任意の原因による死亡（先に発生したものに準じる）までの時間であると定義された。

- ・ 全生存期間（OS）は、シルタカブタジンオートルーセルが最初に注入された日から、被験体が死亡した日まで測定された。

#### 【0267】

ORRに対して、奏効率及びその95%正確な信頼区間（CI）は、二項分布に基づい

50

て計算され、信頼区間の下限が30%を超える場合、帰無仮説を棄却した。VGPR又はより良好な奏効の奏効率、DOR、PFS及びOSの分析は、ORRと同じカットオフ値で行われた。Kaplan-Meier方法を用いて、事象発現時間有効性のエンドポイント（DOR、PFS及びOS）を推定した。DORの分布（中央値とKaplan-Meier曲線）は、Kaplan-Meier推定値を使用して提供された。OS、PFS及びTTRに対して類似した分析を行った。

【0268】

例4：シルタカブタジンオートルーセルによる治療方法の安全性評価

米国国立がん研究所有害事象共通用語標準（NCI-CTCAEバージョン5.0）に従って、CRS及びCAR-T細胞に関連する神経毒性（例えば、ICANS）を除く有害事象に対して、追跡、報告及び分類を行った。CRSは、ASTCTコンセンサス分類に基づいて評定され、表7にまとめられた。最初のCRS徴候（例えば、発熱）があった場合、被験体はすぐに入院して評価した。他の発熱原因が排除された場合、トシリズマブ介入は、必要に応じて、発熱の症状を呈する被験体の治療に使用された。トシリズマブは、CRS重症度のリスクが高い被験体の早期治療（例えば、高ベースライン腫瘍負荷、早期に開始する発熱又は対症療法24時間後の持続的発熱）に必要に応じて使用された。特にCRSがトシリズマブに奏効しない場合、サイトカインを標的とする他のモノクローナル抗体（例えば、抗IL1及び／又は抗TNF $\alpha$ ）を任意選択的に使用した。

10

【0269】

CAR-T細胞関連神経毒性（例えば、ICANS）は、ASTCTコンセンサス分類で分類され、表8にまとめられた。なお、CRS（例えば、発熱、低血圧）とICANS（例えば、意識レベル低下、癲癇）の全ての個体症状は、いずれも個体有害事象として得られ、CTCAE基準に基づいて分類された。CRSに一時的に関連しない神経毒性、又はICANSに適合しない任意の他の神経系有害事象を、CTCAE基準に基づいて分類した。NCI-CTCAEバージョン5.0にリスクされていない任意の有害事象又は重篤な有害事象を、研究者の臨床的判断に基づいて、以下の基準グレードで分類した。

20

- ・ グレード1：軽度、無症状または軽度の症状、臨床的又は診断的観察のみ、介入は指示されていない。

- ・ グレード2：中度、最小限の、局所的な、又は非侵襲的な介入を指示し、年齢に合った日常生活の道具的な活動を制限する。

30

- ・ グレード3：重篤であるか、又は医学的に有意であるが、直ちに命を危険にさらすものではなく、入院又は入院期間の延長を指示し、障害、セルフケアの日常生活活動を制限する。

- ・ グレード4：命を危険にさらす結果、緊急介入を指示する。

- ・ グレード5：有害事象に関連する死亡。

【0270】

独立審査委員会（IRC）の評定に基づいて、追跡期間中央値が12.4ヶ月である場合、全ての治療分析集団における奏効者の奏効と奏効持続期間は、図5に示すとおりである。表9は、全ての治療分析集団における被験体の総合最良奏効をまとめた。全ての治療分析群において、IRC評定に基づいて、94名の被験体（96.9%）は、PR又はより良好な奏効を達成し、65名の被験体（67.0%）は、完全奏効（CR）又はより良好な奏効を達成し、CBRは96.9%であった。以下では、シルタカブタジンオートルーセルにより誘導された深くて持続的な奏効を示す。VGPR又はより良好な奏効の比率は92.8%であり、CR又はより良好な奏効の比率は67.0%であり、臨床的カットオフ時間の追跡期間中央値は、12.4ヶ月であり、DOR中央値に達しなかった。以下には、シルタカブタジンオートルーセルの有効性を評価するための指標がまとめられている。

40

- ・ 腫瘍負荷減少：100%の被験体は、腫瘍負荷が減少した。図10には、ステージ1b-2研究における患者の腫瘍負荷軽減のグラフが示されている。

- ・ 全奏効率（ORR）：96.9%の被験体は、全奏効を有し、95%の正確なCI

50

(91.2%、99.4%)を有する。図11には、ステージ1b-2研究における患者のORRのまとめが示されている。

- ・ V G P R又はより良好な奏効：90名の被験体(92.8%の被験体)は、V G P R(最良部分奏効)又はより良好な奏効を達成した。

- ・ 奏効持続期間(DOR)：95% C I(15.9、NE)月数で、DOR中央値に達しておらず、9ヶ月と12ヶ月時に、奏効者が奏効を維持する確率は、それぞれ80.2%(95% C I:70.4%、87.0%)と68.2%(95% C I:54.4%、78.6%)であった。図6には、全ての治療分析集団における全ての奏効者のDORのKaplan-Meier図が示されており、表10には、全ての治療分析集団における全ての奏効者のDORがまとめられた。図13には、ステージ1b-2研究における患者のDORのグラフが示されている。

- ・ 奏効期間(TTR)：初回奏効(PR又はより良好な奏効)の期間中央値と最良奏効の期間中央値は、それぞれ0.95と2.56ヶ月であった。

- ・ 無増悪生存期間(PFS)：95% C I(16.79、NE)月数で、PFS中央値に達しておらず、9ヶ月と12ヶ月のPFS率(95% C I)は、それぞれ80.3%(70.9%、87.0%)と76.6%(66.0%、84.3%)であった。表11には、全ての治療分析群におけるPFSのまとめが示されている。

- ・ 全生存期間(OS)：臨床的カットオフ時間に、14名の被験体(14.4%)は、既に死亡した。9ヶ月と12ヶ月の全生存率(95% C I)は、それぞれ90.7%(82.8%、95.0%)と88.5%(80.2%、93.5%)であった。図7には、全ての治療分析集団に基づくOSのKaplan-Meier図が示されており、表12には、全ての治療分析集団に基づくOSがまとめられた。

- ・ 平均残存疾患(MRD)陰性率( $10^{-5}$ の感度レベルで)：MRD陰性率は、54.6%(95% C I:44.2%、64.8%)であり、33名(34.0%)の被験体は、MRD陰性CR/sCRに達した。表13には、全ての治療分析群における全ての被験体の骨髄における $10^{-5}$ での総MDR陰性率のまとめが示されており、表14には、全ての治療分析群における、 $10^{-5}$ で評価可能なサンプルを有する被験体の総MDR陰性率のまとめが示されている。評価可能なサンプルは、校正され品質管理されたサンプルであり、且つそれぞれの試験閾値下で評価するための十分な細胞を有する。図12と図15には、ステージ1b-2研究における患者のMRDのまとめが示されている。

【0271】

シルタカブタジンオートルーセルは、CAR-T療法の作用メカニズムと一致する安全性特徴を有すると確認された。図9には、ステージ1b-2試験における有害事象のまとめが示されている。

- ・ CRS：CRSのCAR-T細胞関連有害事象は、よく見られる(94.8%)が、ほとんどが低グレードであった。ASTCTコンセンサス分類システムの評価によると、全てのグレードのCRSは、92名の被験体(94.8%)に報告された。CRS持続期間が97日である被験体からの、1例(1.1%)の致死的事象を除いて、全てのCRS事象は回復した。表15と図16には、全ての治療分析集団における治療中に発生したCRS事象のまとめが示されている。図17~19には、全ての患者から観察した様々なCRSタンパク質マーカーのグラフとまとめが示されている。

- ・ 免疫エフェクター細胞関連神経毒性(ICANS)：ASTCTコンセンサス分類システムの評価によると、全てのグレードのICANSは、16名(16.5%)の被験体に報告された。全ての事象は、いずれも回復した。表16には、全ての治療分析群におけるシルタカブタジンオートルーセル注入の後に発症したICANSのまとめが示されている。

- ・ 血球減少：グレード3又はグレード4の血球減少は、注入後期によく見られるものであり、リンパ球減少と、好中球減少と、血小板減少とを含むが、これらの事象のうちの大多数は60日目までに回復した。シルタカブタジンオートルーセルを注入してから100日目までに、96名(99.0%)、95名(97.9%)及び60名(61.9%)の

被験体は、それぞれグレード3又はグレード4のリンパ球減少、好中球減少及び血小板減少に罹患していた。60日目まで、88名(90.7%)、85名(87.6%)及び41名(42.3%)の被験体は、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少に対する初期グレード3又はグレード4の事象をグレード2以下に回復させた。表17には、全ての治療分析群における、シルタカブタジンオートルーセルで治療した後の血球減少のまとめが示されている。

【0272】

要するに、単一薬剤と単回注入のシルタカブタジンオートルーセルは、多数の前治療を受けた患者集団において、96.9%のORRと1ヶ月以内に迅速に開始する奏効を含む、これまでにない臨床活性を示した。

【0273】

例5：追跡期間中央値18ヶ月のシルタカブタジンオートルーセルによる治療方法の評価結果

該分析までに、97名の患者は、シルタカブタジンオートルーセル注入（投与用量中央値は、 $0.71 \times 10^6$ であり、範囲は、 $0.51 \times 10^6 \sim 0.95 \times 10^6$ 個のCAR陽性生T細胞/kg）を受けた。ベースライン細胞遺伝学的データを有する91名の患者において、23名の患者(23.7%)は、少なくとも一つの異常な染色体が存在する高リスクに基づく細胞遺伝学的特徴を有し、del17p(19.6%)、t(4;14)(3.1%)及び／又はt(14;16)(2.1%)を含む。評価可能な骨髓生検及び／又は抽吸サンプルを有する96名の患者において、半分以上の患者(60.4%)は、低い疾患負荷( $\leq 30$ 個の形質細胞)を有し、21.9%の患者は、高い疾患負荷( $\geq 60$ 個の形質細胞)を有し、17.7%患者は、中等の疾患負荷(30~60個の形質細胞)を有した。19.6%の患者は、スクリーニング時に形質細胞腫が検出された。

【0274】

表18~26と図20~23には、追跡期間中央値が18ヶ月である場合の様々な安全性／有効性パラメータが詳しく記述されており、以下にもこれらのパラメータがまとめられている。

効果

- ・ 18ヶ月の追跡中央値の場合、ORRは97.9%(95% CI、92.7~99.7)であり、sCR率は80.4%であり、VGPR率は14.4%であり、PR率は3.1%であった(表1)。

- ・ 初回奏効の期間中央値は1ヶ月(範囲、0.9~10.7)であり、最良奏効の期間中央値は2.6ヶ月(範囲、0.9~15.2)であり、CR又はより良好な奏効の期間中央値は2.6ヶ月(範囲、0.9~15.2)であった。

- ・ 母集団のDOR中央値は21.8ヶ月(95% CI、21.8~推定不能)であり、sCR患者において達していなかった。

- ・ 全ての患者のPFS中央値は22.8ヶ月(95% CI、22.8~推定不能)であり、sCR患者において達していなかった(図20)。全ての患者とsCR患者における18ヶ月PFS率は、それぞれ66.0%(95% CI、54.9~75.0)と75.9%(95% CI、63.6~84.5)であった。

- ・ 全ての患者における18ヶ月OS率は、80.9%(95% CI、71.4~87.6)であった(図20)。

- ・ MRD評定可能な61名の患者において、91.8%の患者は、 $10^{-5}$ の閾値でMRDの陰性状態に達した。44.3%(27/61)の患者のMRD陰性は $\geq 6$ ヶ月持続し、18%(11/61)の患者は $\geq 12$ ヶ月持続した。

- MRDが $\geq 6$ ヶ月及び $\geq 12$ ヶ月持続した患者における18ヶ月PFS率は、それぞれ96.3%(95% CI、76.5~99.5)と100%であった。

- ・ 全てのサブグループにわたるORRは、一貫して高く(範囲、95.1%~100%)、三つの前治療ラインで治療した患者(100% [95% CI、80.5~100])、細胞遺伝学的高リスク特徴を有する患者(100% [95% CI、85.2~1

10

20

30

40

50

00] )、疾患負荷が高い患者 ( $\geq 60\%$  骨髓形質細胞、 $95.2\%$  [ $95\%$  CI、 $76.2 \sim 99.9$ ]) 及び形質細胞腫患者 ( $100.0\%$  [ $95\%$  CI、 $82.4 \sim 100$ ]) を含む (表2)。MRD 評定可能な患者のすべてのサブグループにわたるMRD 陰性率 (閾値、 $10^{-5}$ ) は、 $80\% \sim 100\%$  であった。

・ ORRとMRDの陰性利益は一致したが、特定のサブグループにおいて、他の有効性結果を維持しなかった。

・ ステージISS III患者は、低いDOR中央値 ( $13.8$  ヶ月 [ $95\%$  CI、 $5.1 \sim$  推定不能])、 $18$  ヶ月PFS率 ( $34.3\%$  [ $95\%$  CI、 $9.4 \sim 61.6$ ]) と $18$  ヶ月OS率 ( $48.2\%$  [ $95\%$  CI、 $20.8 \sim 71.2$ ]) を有するが、ベースライン時に形質細胞腫が存在する患者は、低いDOR中央値 ( $6.8$  ヶ月 [ $4.0 \sim$  推定不能])、 $18$  ヶ月PFS率 ( $46.8\%$  [ $95\%$  CI、 $23.7 \sim 67.0$ ]) と $18$  ヶ月OS率 ( $64.5\%$  [ $95\%$  CI、 $35.6 \sim 83.0$ ]) を有した。

・ 腫瘍負荷が高い ( $\geq 60\%$  の骨髓形質細胞) 患者は、低い $18$  ヶ月PFS率 ( $50.6\%$  [ $95\%$  CI、 $27.5 \sim 69.9$ ]) と $18$  ヶ月OS率 ( $71.4\%$  [ $95\%$  CI、 $47.2 \sim 86.0$ ]) を有した。

#### 安全性

・ シルタカブタジンオートルーセルで治療した患者において、長い追跡持続期間により新たな安全性シグナルは観察されていなかった。

・ 最もよく見られる ( $\geq 25\%$ ) グレード3/4の治療中に発生したAE (TEAE) は、好中球減少 ( $94.8\%$ )、貧血 ( $68.0\%$ )、白血球減少 ( $60.8\%$ )、血小板減少 ( $59.8\%$ ) とリンパ球減少 ( $49.5\%$ ) であった (表3)。

・ 最もよく見られるグレード3/4の非血液学的TEAEは、低リン血症 ( $7.2\%$ )、疲労 ( $5.2\%$ ) とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の上昇 ( $5.2\%$ ) であった (表3)。

・  $94.8\%$  ( $n=92$ ) の患者 ( $94.6\%$  がグレード1/2である) にCRSが報告され、発症時間中央値は7日 (範囲:  $1 \sim 12$ ) であり、持続期間中央値は4日 (範囲:  $1 \sim 97$ ) であった。 $92$  名の患者のうちの $91$  名は、CRSが14日以内に寛解し、グレード5CRSと血球貪食性リンパ組織球症に罹患している一名の患者は、延長したグレード4CRSの後遺症の後、 $99$  日目に死亡した。

・ 初期分析に比べて、延長した追跡において新たな神経毒性事象が報告されず、新たな神経認知TEAE症例も同定されなかった。

・ 疾患が進行する1名の患者を、シルタカブタジンオートルーセルで再治療し、患者は、再治療後に病状が安定しており (コンピュータアルゴリズムによる)、治療に関連する神経毒性が発生しなかった。

#### 【0275】

本明細書に記述されているシルタカブタジンオートルーセル試験のこのような延長した追跡により、シルタカブタジンオートルーセルが、中央値の6つの以前の治療を受けたRRMM患者において臨床利益を18ヶ月維持し、且つこのような患者が、管理可能な副作用特徴を経験し、新たな安全性シグナルがないことが示された。追加の6ヶ月の追跡期間に、高いORR ( $97.9\%$ ) が維持された。深くて持続的な奏効が観察され、ここで、 $80.4\%$  の患者はsCRを示した。 $91.8\%$  の評価可能な患者においても、MRD陰性が維持され、 $6 \sim 12$  ヶ月持続した。いくつかの前治療ラインに曝露された患者を含む、複数の疾患背景にわたる長期生存期間の結果の改善に対するMRD陰性の予後価値を示す証拠を考慮すると、MRDの陰性状態の持続性を評価することは、特に興味深い。

#### 【0276】

シルタカブタジンオートルーセルに対して18ヶ月間追跡した後、新たな安全性シグナルは確認されなかった。最もよく報告されるTEAEは、初期分析で報告されたシルタカブタジンオートルーセルの副作用特徴と一致した。新たな神経毒性事象が報告されておらず、新たな運動と神経認知TEAE病例が観察されなかった。

## 【0277】

要するに、本明細書に記載の、より長い追跡期間を有するシルタカブタジンオートルーセル試験のデータは、三つに曝露されたRRMM患者におけるシルタカブタジンオートルーセルの有意な臨床利益を証明した。

## 【0278】

例6：患者サブグループにおけるシルタカブタジンオートルーセル治療方法の評価結果

次に、ステージ1b-2のシルタカブタジンオートルーセル臨床試験において、異なる患者サブグループにおけるシルタカブタジンオートルーセルの有効性と安全性を評価した。条件を満たす患者は、多発性骨髄腫（MM）に罹患しており、少なくとも3つの前レジメンを受けたか又はプロテアソーム阻害剤（PI）と免疫調節薬物（IMiD）の両方で治癒し難く、PI、IMiDと抗CD38抗体を受けた。アフエレスス後、架橋療法を行うことを可能にした。患者は、リンパ除去（300mg/m<sup>2</sup>シクロホスファミド、30mg/m<sup>2</sup>フルダラビン、毎日、合計3日）後5～7日に、単回シルタカブタジンオートルーセル注入（目標用量：0.75×10<sup>6</sup>個のCAR+活T細胞/kg、範囲0.5～1.0×10<sup>6</sup>）を受けた。主な目的は、シルタカブタジンオートルーセルの安全性と特徴づけ、推薦されたステージ2用量（ステージ1b）を確認し、有効性を評価する（ステージ2）ことである。Leeら（Blood 2014）は、サイトカイン放出症候群（CRS）を分類し、有害事象共通用語標準（CTCAE）v5.0（ステージ1b）に基づいて、神経毒性を分類した。CRS及び免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性（ICANS）は、米国移植細胞治療学会（ASTCT）基準（ステージ2）に基づいて分類された。本明細書では、LeeらとCTCAE v5.0は、それぞれCRSとICANSのASTCTにマッピングした。ベースライン（BL）特徴に基づいて、以下のサブグループにおいて、効果と安全性を評価した：年齢≥65歳、黒人／アフリカ系米国人、3つの前治療ライン（LOT）、≥4つの以前のLOT、三つで治癒し難い、五つの薬物で治癒し難く、細胞遺伝学的標準及び高リスク、国際分類系ステージIII、骨髄形質細胞（≤30%、>30から<60%、及び≥60%）、BCMA腫瘍発現（<中央値、≥中央値）及び形質細胞腫の存在（骨に基づくものと髄外性）。

## 【0279】

表28～32及び図24～27には、追跡期間中央値が18ヶ月である場合に分析された異なるサブグループの様々な安全性／有効性パラメータが詳しく記述されている。これらのパラメータは以下のようにまとめられている。

## 【0280】

該サブグループ分析までに、18ヶ月の追跡期間中央値に、母集団中の97名の患者（58.8%が男性であり、年齢中央値が、61歳である〔範囲43～78〕、診断から試験に参加するまでの時間中央値が5.9年である〔1.6～18.2〕）は、シルタカブタジンオートルーセルを受けた。有効性結果は、母集団に相当し、全ての評価されたサブグループにわたってORRは常に高く（範囲は95.1%～100%であり、表）、細胞遺伝学的高リスク、ISS ステージIIIMM、≥60%のBL骨髄細胞及びBL形質細胞腫を有するサブグループを含む。DOR中央値及びPFS中央値は、母集団と一致するか、又は大多数のサブグループでは達成されていないが、ISS ステージIII及びBL形質細胞腫などの高リスク疾患患者ではさらに低かった（表）。全てのサブグループでは、10<sup>-5</sup>の閾値下で、MRD評定可能な大多数の患者（80%～100%）は、MRD陰性を実現した。18ヶ月のPFSとOS率は、大多数のサブグループにおける母集団と一致した。これらの改善は、発生率が低いが、高リスク疾患患者においても実現された（表）。異なるサブグループでは、CRS、ICANS及び他のCAR T細胞神経毒性（ICANSとして報告されていない事象〔即ち、CRS及びICANSからの復帰後に一定期間が経って発症した〕）発生率は、母集団と一致し、新たな安全性シグナルがなかった。

## 【0281】

18ヶ月の追跡中央値に、単回注入されたシルタカブタジンオートルーセルは、本明細

10

20

30

40

50

書に記載の全ての評価された予後不良の高リスク患者サブグループにおいて、深くて持続的な奏効を引き起こした。異なるサブグループにわたって、90%~100%の患者は、ORRを実現し、細胞遺伝学的高リスク、ISS ステージIII MM、BL 骨髄細胞 $\geq 60\%$ 及びBL 形質細胞腫の患者を含む。サブグループにわたるシルタカブタジンオートルーセルの安全性特徴は、母集団と一致し、新たな安全性シグナルがなかった。

【0282】

例7：シルタカブタジンオートルーセル治療方法と医師の選択治療との比較

例2~4（同上）に記載したように、シルタカブタジンオートルーセルは、再発性又は難治性多発性骨髄腫（「RRMM」）に罹患している患者において、有効で安全であり、これらの患者は、三つに曝露された（免疫調節薬物、プロテアソーム阻害剤と抗CD38モノクローナル抗体に曝露された）。該適応症に対する明確なケア基準がなく、且つシルタカブタジンオートルーセル及び他の関連治療を評価する直接的な対面試験がないため、シルタカブタジンオートルーセルと現在の臨床実践に使用されている治療（即ち医師の治療選択（「PCT」））との間で間接治療比較（ITC）を行った。簡単に言えば、メタ分析を行い、ITCの統合によって三つに曝露されたRRMM患者におけるシルタカブタジンオートルーセルとPCTを評価し、全生存期間（「OS」）と無増悪生存期間（「PFS」）の単一のアンサンプル効果の推定を得た。

【0283】

OS及びPFSに対するシルタカブタジンオートルーセル及びPCTの比較的有效性を調べるITCを含む。図28には、ITC分析のための比較群の選択がまとめられている。PCTに関するデータは、以下のソースに由来する。（i）主に米国のコミュニティにおける多発性骨髄腫の登録に基づくFlatironデータベース、（ii）3つの世界的RRMMダラツムマブランダム化臨床試験（POLLUX [NCT02076009]、CASTOR [NCT02136134]及びEQUULEUS [NCT01998971]）の長期追跡結果、（iii）米国に基づくレトロスペクティブMAMMOTH研究、（iv）Oncology Information Service（OIS）によりメンテナンスされている代表的なドイツ患者登録、及び（v）LocoMMotion研究[NCT04035226]における、少なくとも三つの前治療ライン（少なくとも一つのPI、IMiD及び抗CD38抗体を含む）を受けたRRMM患者の実際のライフケア基準の有効性及び安全性に関する事前的、非介入性、多国籍研究。各ITCにおいて、PCT群は、例2~4に記述されているシルタカブタジンオートルーセルのステージ1b-2臨床試験（「シルタカブタジンオートルーセル試験」）の肝心の適格基準を満たす患者で構成され、逆処理確率重み付け法を使用して、それをシルタカブタジンオートルーセル試験と同等にした。そのため、ITCはメタ分析に適したと考えられる。メタ分析は、ロバスト分散推定器を用いて、ITCの各対におけるシルタカブタジンオートルーセル試験の使用を解釈した。

【0284】

二つの集団でメタ分析を行った。（1）シルタカブタジンオートルーセル研究で試験に参加した（アフェレシス）全ての参加者及びPCT群における条件を満たす全ての患者を含む「ITT」（治療企図）集団、及び（2）シルタカブタジンオートルーセル研究でシルタカブタジンオートルーセルを注入した全ての参加者、及びPCT群における、治療開始後47日以内に（OISとLocoMMotionは52日である）進行又は死亡なし条件を満たす全ての患者を含む「mITT」（修正された治療企図）集団、シルタカブタジンオートルーセル研究における、アフェレシスから注入までの時間の中央値（平均）。メタ分析は二つの形で行われた。

1. 主なメタ分析は、修正された治療企図（「mITT」）と治療企図（「ITT」）を使用する集団の全てのインデックス日付を考慮し、PCTに比べて、シルタカブタジンオートルーセル試験において、シルタカブタジンオートルーセル治療の全ての参加者を使用した。これらのメタ分析に対して、各適格なLOTの開始をインデックス日付として使用した。それらがLOT開始時にも条件を満たす場合、複数回の後続療法を受けた、P

10

20

30

40

50

C T群の条件を満たす患者は、分析に複数のL O T（独立した観察結果として）寄与した。全てのインデックス日付を有するI T Cは、M A M M O T HとL o c c o M M o t i o nに使用できない。

2. m I T TとI T T集団の最初のインデックス日付を用いて、I T Cに対して追加の分析を行った。これらのメタ分析については、条件を満たす1番目のL O Tの開始をインデックス日付として使用し、P C T群における各患者は、条件を満たす1番目のL O Tのみを分析に寄与した。

【0285】

感度分析は、シルタカブタジンオートルーセル試験における試験に参加する全ての参加者に基づくI T C効果推定値を考慮した。アンサンプルのまとめ効果推定値は、ハザード比（H R）及び対応する95%信頼区間（C I）として呈された。

10

【0286】

データの利用可能性に基づいて、主なメタ分析は、O Sのための四つのI T CとP F Sのための三つのI T Cを含む。試験に参加する全ての参加者を含む感度分析は、主なメタ分析の結果を証明した。図29～32には、全てのインデックス日付又は一番目のインデックス日付を使用し、シルタカブタジンオートルーセル試験における試験に参加した／治療された患者と、医師の治療選択を受けた患者の全生存期間（O S）又は無増悪生存期間（P F S）に対するメタ分析比較が示されている。

【0287】

O S、P F S、T T N TのO R Rにおいて、シルタカブタジンオートルーセルは、P C Tより優れた有意な優位性を示し、三つに曝露されたR R M M患者の有効な療法としての潜在性を強調した。結論は、集団（m I T TとI T T）及び利用可能なインデックス日付にわたって一致した。

20

【0288】

要するに、メタ分析により、シルタカブタジンオートルーセルが、O SとP F SにおいてP C Tよりも有意な優位性を有することが示され、三つに曝露されたR R M M患者における有効な療法としての潜在性を強調した。シルタカブタジンオートルーセルと現実の臨床実践に使用される治療に対して対面比較を行っていない場合、I T Cに対するこのメタ分析により、三つに曝露されたR R M M患者に対して、シルタカブタジンオートルーセルにより提供された臨床利益がP C Tより遙かに大きいことが示された。

30

【表1】

表1：被験体治療の概要、試験に参加した全ての分析群

|                                                | ステージ 1b     | ステージ 2      | ステージ 1b+ステージ 2 |
|------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------|
| 分析群：試験に参加した全ての被験体                              | 35          | 78          | 113            |
| アフエレシスを受けた被験体                                  | 35 (100.0%) | 78 (100.0%) | 113 (100.0%)   |
| コンディショニングレジメンを受けた被験体                           | 30 (85.7%)  | 71 (91.0%)  | 101 (89.4%)    |
| シルタカブタジンオートルーセル注入を受けた被験体                       | 29 (82.9%)  | 68 (87.2%)  | 97 (85.8%)     |
| コンディショニングレジメンを受けたが、シルタカブタジンオートルーセル注入を受けなかった被験体 | 1 (2.9%)    | 3 (3.8%)    | 4 (3.5%)       |
| 原因                                             |             |             |                |
| 有害事象                                           | 1 (2.9%)    | 0           | 1 (0.9%)       |
| 被験体がさらなる研究治療を拒否する                              | 0           | 2 (2.6%)    | 2 (1.8%)       |
| 死亡                                             | 0           | 1 (1.3%)    | 1 (0.9%)       |

40

【表 2】

| 表 2：研究の追跡持続期間のまとめ、全ての治療分析群 |              |              |                |
|----------------------------|--------------|--------------|----------------|
|                            | ステージ 1b      | ステージ 2       | ステージ 1b+ステージ 2 |
| 分析群：全ての治療                  | 29           | 68           | 97             |
| 追跡持続期間（月数）                 |              |              |                |
| N                          | 29           | 68           | 97             |
| 平均値（SD）                    | 16.67（3.815） | 10.79（2.597） | 12.55（4.033）   |
| 中央値                        | 16.94        | 11.27        | 12.42          |
| 範囲                         | （3.3+、24.9）  | （1.5+、14.8）  | （1.5+、24.9）    |
| は、被験体が死亡したことを表す。           |              |              |                |

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3：多発性骨髄腫の前療法のとめ、全ての治療分析群

|                                                                 | ステージ 1b     | ステージ 2      | ステージ 1b+ス<br>テージ 2 |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| 分析群：全ての治療                                                       | 29          | 68          | 97                 |
| 多発性骨髄腫の前治療ラインの数                                                 |             |             |                    |
| N                                                               | 29          | 68          | 97                 |
| クラス、n (%)                                                       |             |             |                    |
| 3                                                               | 7 (24.1%)   | 10 (14.7%)  | 17 (17.5%)         |
| 4                                                               | 3 (10.3%)   | 13 (19.1%)  | 16 (16.5%)         |
| 5                                                               | 6 (20.7%)   | 9 (13.2%)   | 15 (15.5%)         |
| >5                                                              | 13 (44.8%)  | 36 (52.9%)  | 49 (50.5%)         |
| 平均値 (SD)                                                        | 6.1 (3.37)  | 6.4 (3.19)  | 6.3 (3.23)         |
| 中央値                                                             | 5.0         | 6.0         | 6.0                |
| 範囲                                                              | (3, 18)     | (3, 18)     | (3, 18)            |
| 前移植                                                             | 26 (89.7%)  | 61 (89.7%)  | 87 (89.7%)         |
| 自家                                                              | 26 (89.7%)  | 61 (89.7%)  | 87 (89.7%)         |
| 1                                                               | 19 (65.5%)  | 51 (75.0%)  | 70 (72.2%)         |
| 2                                                               | 7 (24.1%)   | 10 (14.7%)  | 17 (17.5%)         |
| 同種異体                                                            | 0           | 8 (11.8%)   | 8 (8.2%)           |
| 前放射線療法                                                          | 7 (24.1%)   | 40 (58.8%)  | 47 (48.5%)         |
| 前の癌に関連する手術/手順                                                   | 2 (6.9%)    | 22 (32.4%)  | 24 (24.7%)         |
| 前 PI                                                            | 29 (100.0%) | 68 (100.0%) | 97 (100.0%)        |
| ボルテゾミブ                                                          | 25 (86.2%)  | 67 (98.5%)  | 92 (94.8%)         |
| カルベンゾミブ                                                         | 26 (89.7%)  | 57 (83.8%)  | 83 (85.6%)         |
| イゾミブ                                                            | 9 (31.0%)   | 20 (29.4%)  | 29 (29.9%)         |
| 前 IMiD                                                          | 29 (100.0%) | 68 (100.0%) | 97 (100.0%)        |
| レナリドミド                                                          | 29 (100.0%) | 67 (98.5%)  | 96 (99.0%)         |
| ボマリドミド                                                          | 26 (89.7%)  | 63 (92.6%)  | 89 (91.8%)         |
| サリドマイド                                                          | 6 (20.7%)   | 15 (22.1%)  | 21 (21.6%)         |
| 前 PI と前 IMiD                                                    | 29 (100.0%) | 68 (100.0%) | 97 (100.0%)        |
| 前コルチコステロイド                                                      | 29 (100.0%) | 68 (100.0%) | 97 (100.0%)        |
| デキサメタゾン                                                         | 29 (100.0%) | 68 (100.0%) | 97 (100.0%)        |
| プレドニゾン                                                          | 3 (10.3%)   | 6 (8.8%)    | 9 (9.3%)           |
| 前アルキル化剤                                                         | 28 (96.6%)  | 66 (97.1%)  | 94 (96.9%)         |
| 前アントラサイクリン                                                      | 9 (31.0%)   | 18 (26.5%)  | 27 (27.8%)         |
| 前抗 CD38 抗体                                                      | 29 (100.0%) | 68 (100.0%) | 97 (100.0%)        |
| ダラツムマブ                                                          | 27 (93.1%)  | 67 (98.5%)  | 94 (96.9%)         |
| イサツキシマブ                                                         | 2 (6.9%)    | 6 (8.8%)    | 8 (8.2%)           |
| TAK-079                                                         | 1 (3.4%)    | 0           | 1 (1.0%)           |
| 前エロツズマブ                                                         | 4 (13.8%)   | 19 (27.9%)  | 23 (23.7%)         |
| 前パノビノスタット                                                       | 5 (17.2%)   | 6 (8.8%)    | 11 (11.3%)         |
| 前 PI+IMiD+ALKY                                                  | 28 (96.6%)  | 66 (97.1%)  | 94 (96.9%)         |
| 前 PI+IMiD+抗 CD38 抗体                                             | 29 (100.0%) | 68 (100.0%) | 97 (100.0%)        |
| 前 PI+IMiD+抗 CD38 抗体+ALKY                                        | 28 (96.6%)  | 66 (97.1%)  | 94 (96.9%)         |
| 以前の五つに曝露された (少なくとも 2 つの<br>PI+少なくとも 2 つの IMiD+1 つの抗 CD38<br>抗体) | 22 (75.9%)  | 59 (86.8%)  | 81 (83.5%)         |

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4：前多発性骨髄腫療法で治癒し難い状態に対するまとめ、全ての治療分析群

|                                                 | ステージ 1b     | ステージ 2      | ステージ 1b+ステージ 2          |
|-------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------------------|
| 分析群：全ての治療                                       | 29          | 68          | 97                      |
| 任意の時点で以前の療法で治癒し難い<br>治癒し難い状態                    | 29 (100.0%) | 68 (100.0%) | 97 (100.0%)             |
| PI+IMiD+抗 CD38 抗体                               | 25 (86.2%)  | 60 (88.2%)  | 85 (87.6%)              |
| 任意の PI                                          | 25 (86.2%)  | 62 (91.2%)  | 87 (89.7%)              |
| 任意の IMiD                                        | 28 (96.6%)  | 67 (98.5%)  | 95 (97.9%)              |
| 任意の抗 CD38 抗体                                    | 29 (100.0%) | 67 (98.5%)  | 96 (99.0%)              |
| 少なくとも 2 つの PI+少なくとも 2 つ<br>の IMiD+1 つの抗 CD38 抗体 | 9 (31.0%)   | 32 (47.1%)  | 41 (42.3%)              |
| 最後の前治療ラインで治癒し難い<br>以下で治癒し難い                     | 28 (96.6%)  | 68 (100.0%) | 96 (99.0%)              |
| ボルテゾミブ                                          | 15 (51.7%)  | 51 (75.0%)  | 66 (68.0%)              |
| カルベンゾミブ                                         | 21 (72.4%)  | 42 (61.8%)  | 63 (64.9%)              |
| イゾミブ                                            | 7 (24.1%)   | 20 (29.4%)  | 27 (27.8%)              |
| レナリドミド                                          | 22 (75.9%)  | 57 (83.8%)  | 79 (81.4%)              |
| ポマリドミド                                          | 22 (75.9%)  | 59 (86.8%)  | 81 (83.5%)              |
| サリドマイド                                          | 1 (3.4%)    | 7 (10.3%)   | 8 (8.2%)                |
| ダラツムマブ                                          | 27 (93.1%)  | 67 (98.5%)  | 94 (96.9%) <sup>a</sup> |
| イサツキシマブ                                         | 2 (6.9%)    | 5 (7.4%)    | 7 (7.2%)                |
| TAK-079                                         | 1 (3.4%)    | 0           | 1 (1.0%)                |
| エロツズマブ                                          | 1 (3.4%)    | 18 (26.5%)  | 19 (19.6%)              |
| パノビノスタット                                        | 3 (10.3%)   | 5 (7.4%)    | 8 (8.2%)                |

<sup>a</sup> 別の二名の被験体は、他の抗 CD 3 8 抗体で治癒し難い

【表 5】

表 5：注入プロドラッグ

| 薬物      | 用量                                | 投与                                                                                                    |
|---------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 抗ヒスタミン剤 | ジフェンヒドラミン (50 mg) 又は均等物           | 経口投与-シルタカブタジンオートルーセル注入の 1 時間 (±15 分間) 前に投与する<br>又は、<br>IV-シルタカブタジンオートルーセル注入の 30 分間 (±15 分間) 前に注入を開始する |
| 解熱剤     | アセトアミノフェン (650 mg～1,000 mg) 又は均等物 | 経口投与又は IV-シルタカブタジンオートルーセル注入の 30 分間 (±15 分間) 前に投与する                                                    |

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6：多発性骨髄腫治療に奏効する基準

| 奏効                         | 奏効基準                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 厳格な完全奏効 (sCR)              | <ul style="list-style-type: none"> <li>以下のように定義される CR に加え、</li> <li>正常な FLC 比率、及び</li> <li>クローン形質細胞 (PC) が存在しない (免疫組織化学又は 2～4 色のフローサイトメトリーによる)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 完全奏効 (CR) <sup>a</sup>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>血清と尿の陰性免疫固定、及び</li> <li>任意の軟部組織形質細胞腫の消失、及び</li> <li>骨髄中で &lt; 5% PC</li> <li>血清と尿の免疫固定には、一つの又は複数の初期モノクローナルタンパク質のアイソタイプの証拠がない。<sup>b</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 最良部分奏効 (VGPR) <sup>a</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>免疫固定により検出できるが、電気泳動検出により検出できない血清と尿 M 成分、又は</li> <li>血清 M 成分が <math>\geq 90\%</math> 低下し、それに尿 M 成分が &lt; 100 mg/24 時間である</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 部分奏効 (PR)                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>血清 M タンパク質が <math>\geq 50\%</math> 減少し、24 時間尿中 M タンパク質が <math>\geq 90\%</math> 低下するか又は &lt; 200 mg/24 時間まで低下する</li> <li>血清と尿中 M タンパク質が測定不可能である場合、損なわれた FLC レベルと損なわれていない FLC レベルとの間の差異は、M タンパク質基準を代替するために、<math>\geq 50\%</math> 低下しなければならない</li> <li>血清と尿中 M タンパク質が測定不可能であり、且つ血清 FLC アッセイも測定不可能である場合、骨髄 PC は、ベースラインパーセントが <math>\geq 30\%</math> になったという条件で、M タンパク質を代替するために、<math>\geq 50\%</math> 低下しなければならない</li> <li>上記基準に加えて、ベースライン時に存在する場合、軟部組織形質細胞腫の大きさも <math>\geq 50\%</math> 減少しなければならない。</li> </ul>                                                                                                                                                              |
| 最小奏効 (MR)                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>血清 M タンパク質が 25%～49% 低下し、24 時間尿中 M タンパク質が 50%～89% 低下する</li> <li>上記基準に加えて、ベースライン時に存在する場合、軟部組織形質細胞腫の大きさも <math>\geq 50\%</math> 減少しなければならない。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 疾患安定化                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>sCR、CR、VGPR、PR、MR 又は疾患進行の基準を満たさない</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 疾患進行 <sup>c</sup>          | <p>以下の基準のいずれか一つ又は複数：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下のいずれか一つは、最低奏効値に比べて 25% 増加する： <ul style="list-style-type: none"> <li>血清 M 成分 (絶対的増加が <math>\geq 0.5</math> g/dL でなければならない)、及び/又は</li> <li>尿 M 成分 (絶対的増加が <math>\geq 200</math> mg/24 時間でなければならない)、及び/又は</li> <li>測定可能な血清と尿中 M タンパク質レベルがない被験体のみににおいて：損なわれた FLC レベルと損なわれていない FLC レベルとの間の差異 (絶対的増加が <math>&gt; 10</math> mg/dL でなければならない)</li> <li>測定可能な血清と尿中 M タンパク質レベルがなく、且つ FLC レベルによって測定され得る疾患がない被験体のみににおいて、骨髄 PC パーセント (絶対的増加が <math>\geq 10\%</math> でなければならない)。</li> </ul> </li> <li>一つ又は複数の新たな病巣の外観、&gt; 1 個の病巣の測定病巣の最大垂直直径の積の合計は、最も低い値に比べて <math>\geq 50\%</math> 増加し、又は短軸 &gt; 1 cm である以前の病巣の最長直径は <math>\geq 50\%</math> 増加した</li> </ul> |

10

20

30

40

|  |                                                                                                                                                                                          |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 新な骨病巣の明らかな進展又は従来骨病巣の大きさの明らかな増加</li> <li>• これが疾患の唯一のスケールであれば、循環形質細胞は、<math>\geq 50\%</math>（最低 200 個の細胞/<math>\mu\text{L}</math>）増加し、</li> </ul> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

a. 疾患が血清 FLC レベルのみによって測定可能な被験体に対する CR 及び VGPR 解説基準の説明：上記列挙された CR 基準に加えて、このような被験体における CR は、0.26 から 1.65 の正常な FLC 比率を指示する。このような被験体の VGPR、損なわれた FLC レベルと損なわれていない FLC レベルとの間の差異は、 $\geq 90\%$  低下しなければならない。他の基準によって最良部分奏効を取得する患者に対して、軟部組織形質細胞腫の最大垂直直径の合計（SPD）は、ベースラインに比べて、 $90\%$  以上低下しなければならない。

10

b. いくつかの場合に、可能なことには、免疫固定が依然としてオリジナルの Mタンパク質軽鎖アイソタイプを検出したが、それに伴う重鎖成分は消失し、重鎖成分が検出不可能であっても、クローンが軽鎖のみを分泌するクローンに進化した可能性があるため、CR であると考えられない。そのため、IgA  $\lambda$  骨髄腫に罹患している患者がいる場合、CR の条件を満たすために、血清又は尿の免疫固定から IgA を検出してはならず、IgA がいない場合に遊離  $\lambda$  を検出した場合、それは異なる重鎖アイソタイプ（IgG、IgM など）を伴わなければならない。

c. 疾患進行の解説基準に対する説明：疾患進行の骨髄基準は、疾患が Mタンパク質と FLC レベルによって測定不可能な被験体のみ用いられ、「 $25\%$  増加」は、Mタンパク質と FLC を指すが、骨病巣又は軟部組織形質細胞腫を指すものではなく、且つ「最低奏効値」は確定値である必要がない。

20

注意：任意の新たな療法を確立する前の任意の時間に、全ての奏効クラス（CR、sCR、VGPR、PR、MR 及び疾患進行）は、2 回の連続的な評定を行う必要があり、放射線学的研究を行う場合、CR、sCR、VGPR、PR、MR 及び疾患安定化クラスは、進行性又は新たな骨病巣の既知の証拠がないことも必要である。VGPR と CR クラスには、ベースライン時の疾患が血清、尿、その両方で測定できるか否か、又はその両方で測定できないか否かにかかわらず、血清と尿研究が必要である。

これらの奏効要件を満たすために放射線学的研究を行う必要がない。骨髄評定を確認する必要がない。疾患進行に対して、最低 M 成分  $\geq 5 \text{ g/dL}$  である場合、 $\geq 1 \text{ g/dL}$  の血清 M 成分の増加は、再発を確定するのに十分である。

30

40

50

【表 7】

表 7：サイトカイン放出症候群 A S T C T コンセンサス分類系

| グレード   | 毒性                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| グレード 1 | 発熱 <sup>a</sup> （温度 $\geq 38^{\circ}$ ）                                                                                                                                                                                      |
| グレード 2 | 発熱 <sup>a</sup> （温度 $\geq 38^{\circ}$ ）及び以下のいずれか一つ： <ul style="list-style-type: none"> <li>低血圧、血管収縮薬は不要</li> <li>及び/又は<sup>c</sup>低酸素状態であり、低流量鼻カニューレ<sup>b</sup>又は噴気を必要とする。</li> </ul>                                       |
| グレード 3 | 発熱 <sup>a</sup> （温度 $\geq 38^{\circ}$ ）及び以下のいずれか一つ： <ul style="list-style-type: none"> <li>低血圧、バソプレシンを含むか又は含まない血管収縮薬を必要とし、</li> <li>及び/又は<sup>c</sup>低酸素状態であり、高流量鼻カニューレ<sup>b</sup>、マスク、非再呼吸式マスク又はベンチュリマスクを必要とする。</li> </ul> |
| グレード 4 | 発熱 <sup>a</sup> （温度 $\geq 38^{\circ}$ ）及び以下のいずれか一つ： <ul style="list-style-type: none"> <li>低血圧、複数の血管収縮薬（バソプレシンを含まない）を必要とし、</li> <li>及び/又は<sup>c</sup>低酸素状態であり、陽圧（例えば、CPAP、BiPAP、挿管及び機械的通気）を必要とする。</li> </ul>                 |
| グレード 5 | 死亡                                                                                                                                                                                                                           |

<sup>a</sup> 任意の他の原因に帰することができない発熱。CRSに罹患しており解熱剤又はトシリズマブもしくはステロイドなどの抗サイトカイン療法を受けた患者には、発熱によってその後のCRS重症度を分類する必要がない。この場合に、CRS分類は、低血圧及び/又は低酸素によって駆動される。

<sup>b</sup> 低流量鼻カニューレは、 $\leq 6\text{ L}/\text{分間}$ で酸素ガスを送達するか又は噴気で酸素ガスを送達すると定義される。高流量鼻カニューレは、 $> 6\text{ L}/\text{分間}$ で酸素ガスを送達すると定義される。

<sup>c</sup> CRSグレードは、より深刻な事象によって確定される：任意の他の原因に帰することができない低血圧又は低酸素。

注意：CRSに関連する臓器毒性は、CTCAE v 5.0に基づいて分類することができるが、CRS分類に影響を与えない。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）のASTCTコンセンサス分類系<sup>a, b</sup>

| 神経毒性分野     | グレード1     | グレード2    | グレード3                                                            | グレード4                                                                                |
|------------|-----------|----------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| ICE スコア    | 7～9       | 3～6      | 0～2                                                              | 0（患者を呼び覚ませず、ICEを行うことができない）。                                                          |
| 意識レベルが低下する | 自発的に目覚める。 | 音で呼び覚ます。 | 触覚刺激だけで目覚める。                                                     | 患者を呼び覚ますことができないか又は呼び覚ますために、激しい又は反復的な触覚刺激が必要である。人事不省又は意識不明。                           |
| 癲癇         | N/A       | N/A      | 任意の臨床的癲癇は、部分癲癇であるか全般癲癇であるかを問わず、迅速に寛解し又は、EEG 上の非痙攣性癲癇は、介入により寛解する。 | 命を危険にさらす長時間の癲癇（>5 分間）、又は、反復的な臨床又は電気癲癇、その間にベースラインに回復しない。                              |
| 運動発現       | N/A       | N/A      | N/A                                                              | 深部焦点運動無力、例えば、片側不全麻痺又は不全対麻痺。                                                          |
| 頭蓋内圧亢進/脳浮腫 | N/A       | N/A      | 神経イメージングにおける焦点性/局所性浮腫。                                           | 神経イメージングにおけるびまん性脳浮腫、又は、脳幹への脱抑制又は皮質への脱抑制による姿勢制御、又は、VI 番目の脳神経麻痺、又は視神経乳頭浮腫、又は、クッシング症候群。 |

a：Leeら2019の毒性分類に基づく

b：ICANSグレードは、任意の他の原因に帰することができない最も深刻な事象（ICEスコア、意識レベル、癲癇、運動発現、ICP亢進／脳浮腫）によって確定される。

注意：二回の研究中に、全ての他の神経系有害事象（ICANSとは無関係）は、CTCAE バージョン5.0を用いて分類を継続すべきである。

10

20

30

40

【表 9】

表 9：国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）コンセンサス基準に基づく全体最良奏効（独立審査委員会（IRC）により評定されたように）、追跡期間中央値が 12.4 ヶ月である全ての治療分析群

|                                   | ステージ 1b     |                     | ステージ 2     |                     | ステージ 1b+ステージ 2 |                     |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|------------|---------------------|----------------|---------------------|
|                                   | n (%)       | %に対して 95%<br>正確な CI | n (%)      | %に対して 95%<br>正確な CI | n (%)          | %に対して 95%<br>正確な CI |
|                                   |             |                     |            |                     |                |                     |
| 分析群：全ての治療                         | 29          | 68                  |            |                     | 97             |                     |
| 最良奏効                              |             |                     |            |                     |                |                     |
| 厳格な完全奏効（sCR）                      | 25 (86.2%)  | (68.3%、96.1%)       | 40 (58.8%) | (46.2%、70.6%)       | 65 (67.0%)     | (56.7%、76.2%)       |
| 完全奏効（CR）                          | 0           | (NE、NE)             | 0          | (NE、NE)             | 0              | (NE、NE)             |
| MRD 陰性 CR/sCR <sup>a</sup>        | 14 (48.3%)  | (29.4%、67.5%)       | 19 (27.9%) | (17.7%、40.1%)       | 33 (34.0%)     | (24.7%、44.3%)       |
| 最良部分奏効（VGPR）                      | 3 (10.3%)   | (2.2%、27.4%)        | 22 (32.4%) | (21.5%、44.8%)       | 25 (25.8%)     | (17.4%、35.7%)       |
| 部分奏効（PR）                          | 1 (3.4%)    | (0.1%、17.8%)        | 3 (4.4%)   | (0.9%、12.4%)        | 4 (4.1%)       | (1.1%、10.2%)        |
| 最小奏効（MR）                          | 0           | (NE、NE)             | 0          | (NE、NE)             | 0              | (NE、NE)             |
| 疾患安定化（SD）                         | 0           | (NE、NE)             | 0          | (NE、NE)             | 0              | (NE、NE)             |
| 疾患進行（PD）                          | 0           | (NE、NE)             | 1 (1.5%)   | (0.0%、7.9%)         | 1 (1.0%)       | (0.0%、5.6%)         |
| 評定不可能（NE）                         | 0           | (NE、NE)             | 2 (2.9%)   | (0.4%、10.2%)        | 2 (2.1%)       | (0.3%、7.3%)         |
| 全奏効（sCR + CR + VGPR + PR）         | 29 (100.0%) | (88.1%、100.0%)      | 65 (95.6%) | (87.6%、99.1%)       | 94 (96.9%)     | (91.2%、99.4%)       |
| P 値（全奏効率 ≤ 30% の帰無仮説に対する片側正確二項検定） |             |                     |            |                     | <0.0001        |                     |
| 臨床利益（全奏効+MR）                      | 29 (100.0%) | (88.1%、100.0%)      | 65 (95.6%) | (87.6%、99.1%)       | 94 (96.9%)     | (91.2%、99.4%)       |
| VGPR 又はより良好な奏効（sCR - CR + VGPR）   | 28 (96.6%)  | (82.2%、99.9%)       | 62 (91.2%) | (81.8%、96.7%)       | 90 (92.8%)     | (85.7%、97.0%)       |
| CR 又はより良好な奏効（sCR + CR）            | 25 (86.2%)  | (68.3%、96.1%)       | 40 (58.8%) | (46.2%、70.6%)       | 65 (67.0%)     | (56.7%、76.2%)       |

キーワード：CI = 信頼区間。

<sup>a</sup> MRD 陰性 CR / s CR。死亡 / 進行 / 後続療法（専用）まで、CR / s CR に達してから 3 ヶ月以内のみに MRD 評定（ $10^{-5}$  試験閾値）を行う。

【表 10】

表 10：独立審査委員会（IRC）評定に基づく奏効持続期間、追跡期間中央値が 12.4 ヶ月である全ての治療分析群における奏効者

|                       | ステージ 1b          | ステージ 2           | ステージ 1b + ステージ 2 |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
| 分析群：全ての治療における奏効者      | 29               | 65               | 94               |
| 奏効持続期間                |                  |                  |                  |
| 事象数 (%)               | 9 (31.0%)        | 15 (23.1%)       | 24 (25.5%)       |
| 審査数 (%)               | 20 (69.0%)       | 50 (76.9%)       | 70 (74.5%)       |
| Kaplan-Meier 推定値 (月数) |                  |                  |                  |
| 25%分位数 (95% CI)       | 12.0 (6.0、NE)    | 10.3 (4.5、NE)    | 11.1 (6.0、NE)    |
| 中央値 (95% CI)          | NE (15.9、NE)     | NE (NE、NE)       | NE (15.9、NE)     |
| 75%分位数 (95% CI)       | NE (NE、NE)       | NE (NE、NE)       | NE (NE、NE)       |
| 6 ヶ月無事象率% (95% CI)    | 93.1 (75.1、98.2) | 80.7 (68.5、88.5) | 84.6 (75.4、90.6) |
| 9 ヶ月無事象率% (95% CI)    | 86.2 (67.3、94.6) | 77.4 (64.8、85.9) | 80.2 (70.4、87.0) |
| 12 ヶ月無事象率% (95% CI)   | 72.1 (51.8、85.0) | 71.9 (54.8、83.4) | 68.2 (54.4、78.6) |

キーワード：CI = 信頼区間、NE = 推定不能。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1：独立審査委員会（I R C）評定に基づく無増悪生存期間、追跡期間中央値が 1 2. 4 ヶ月である全ての治療分析群

|                       | ステージ 1b          | ステージ 2           | ステージ 1b + ステ<br>ージ 2 |
|-----------------------|------------------|------------------|----------------------|
| 分析群：全ての治療             | 29               | 68               | 97                   |
| 無増悪生存期間               |                  |                  |                      |
| 事象数 (%)               | 9 (31.0%)        | 16 (23.5%)       | 25 (25.8%)           |
| 審査数 (%)               | 20 (69.0%)       | 52 (76.5%)       | 72 (74.2%)           |
| Kaplan-Meier 推定値 (月数) |                  |                  |                      |
| 25%分位数 (95% CI)       | 13.73 (6.93、NE)  | 11.17 (5.42、NE)  | 12.02 (6.97、NE)      |
| 中央値 (95% CI)          | NE (16.79、NE)    | NE (NE、NE)       | NE (16.79、NE)        |
| 75%分位数 (95% CI)       | NE (NE、NE)       | NE (NE、NE)       | NE (NE、NE)           |
| 6 ヶ月無増悪生存率% (95% CI)  | 93.1 (75.1、98.2) | 85.3 (74.4、91.8) | 87.6 (79.2、92.8)     |
| 9 ヶ月無増悪生存率% (95% CI)  | 86.2 (67.3、94.6) | 77.8 (65.9、86.0) | 80.3 (70.9、87.0)     |
| 12 ヶ月無増悪生存率% (95% CI) | 82.8 (63.4、92.4) | 72.6 (56.5、83.6) | 76.6 (66.0、84.3)     |
| 18 ヶ月無増悪生存率% (95% CI) | 57.7 (25.9、79.9) | NE (NE、NE)       | 54.2 (26.4、75.4)     |
| キーワード：C I = 信頼区間。     |                  |                  |                      |

10

【表 1 2】

表 1 2：全生存期間、追跡期間中央値が 1 2. 4 ヶ月である全ての治療分析群

|                       | ステージ 1b          | ステージ 2           | ステージ 1b + ステ<br>ージ 2 |
|-----------------------|------------------|------------------|----------------------|
| 分析群：全ての治療             | 29               | 68               | 97                   |
| 全生存期間                 |                  |                  |                      |
| 事象数 (%)               | 5 (17.2%)        | 9 (13.2%)        | 14 (14.4%)           |
| 審査数 (%)               | 24 (82.8%)       | 59 (86.8%)       | 83 (85.6%)           |
| Kaplan-Meier 推定値 (月数) |                  |                  |                      |
| 25%分位数 (95% CI)       | 19.12 (13.73、NE) | NE (NE、NE)       | 19.12 (19.12、NE)     |
| 中央値 (95% CI)          | 22.80 (19.12、NE) | NE (NE、NE)       | 22.80 (19.12、NE)     |
| 75%分位数 (95% CI)       | NE (22.80、NE)    | NE (NE、NE)       | NE (22.80、NE)        |
| 6 ヶ月全生存率% (95% CI)    | 96.6 (77.9、99.5) | 92.6 (83.2、96.9) | 93.8 (86.7、97.2)     |
| 9 ヶ月全生存率% (95% CI)    | 93.1 (75.1、98.2) | 89.7 (79.5、94.9) | 90.7 (82.8、95.0)     |
| 12 ヶ月全生存率% (95% CI)   | 93.1 (75.1、98.2) | 86.5 (75.7、92.7) | 88.5 (80.2、93.5)     |
| 18 ヶ月全生存率% (95% CI)   | 89.7 (71.3、96.5) | NE (NE、NE)       | 85.8 (75.4、92.1)     |
| キーワード：C I = 信頼区間。     |                  |                  |                      |

20

30

【表 1 3】

表 1 3：次世代シーケンシング（NGS）に基づく骨髄の  $10^{-5}$  での全体微小残存病変（MRD）陰性率のまとめ、追跡期間中央値が 1 2. 4 ヶ月である全ての治療分析群

|                       | ステージ 1b       | ステージ 2        | ステージ 1b + ステ<br>ージ 2 |
|-----------------------|---------------|---------------|----------------------|
| 分析群：全ての治療             | 29            | 68            | 97                   |
| MRD 陰性率 ( $10^{-5}$ ) | 18 (62.1%)    | 35 (51.5%)    | 53 (54.6%)           |
| MRD 陰性率の 95% 正確な CI   | (42.3%、79.3%) | (39.0%、63.8%) | (44.2%、64.8%)        |
| キーワード：C I = 信頼区間。     |               |               |                      |

40

50

【表 1 4】

表 1 4 : 次世代シーケンシングに基づく骨髄の  $10^{-5}$  での全体微小残存病変 (MRD) 陰性率のまとめ、追跡期間中央値が 12.4 ヶ月である全ての治療分析群において  $10^{-5}$  で評定可能なサンプルを有する被験体

|                                                  | ステージ 1b         | ステージ 2         | ステージ 1b+ステージ 2 |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|
| 分析群 : 全ての治療において $10^{-5}$ 下で<br>評定可能なサンプルを有する被験体 | 18              | 39             | 57             |
| MRD 陰性率 ( $10^{-5}$ )                            | 18 (100.0%)     | 35 (89.7%)     | 53 (93.0%)     |
| MRD 陰性率の 95% 正確な CI                              | (81.5%, 100.0%) | (75.8%, 97.1%) | (83.0%, 98.1%) |
| キーワード : CI = 信頼区間。                               |                 |                |                |

10

20

30

40

50

【表 15】

表 15：治療中に発生したサイトカイン放出症候群（CRS）事象のまとめ、追跡期間中央値が12.4ヶ月である全ての治療分析群

|                                       | ステージ 1b     | ステージ 2      | ステージ 1b + ステージ 2 |
|---------------------------------------|-------------|-------------|------------------|
| 分析群：全ての治療                             | 29          | 68          | 97               |
| CRS に罹患している被験体の数                      | 27 (93.1%)  | 65 (95.6%)  | 92 (94.8%)       |
| 最大毒性グレード                              |             |             |                  |
| グレード 1                                | 14 (48.3%)  | 35 (51.5%)  | 49 (50.5%)       |
| グレード 2                                | 10 (34.5%)  | 28 (41.2%)  | 38 (39.2%)       |
| グレード 3                                | 1 (3.4%)    | 2 (2.9%)    | 3 (3.1%)         |
| グレード 4                                | 1 (3.4%)    | 0           | 1 (1.0%)         |
| グレード 5                                | 1 (3.4%)    | 0           | 1 (1.0%)         |
| CAR-T 細胞の初期注入から CRS 初回発症までの時間（日数）     |             |             |                  |
| N                                     | 27          | 65          | 92               |
| 平均値（SD）                               | 7.0 (2.01)  | 6.4 (2.28)  | 6.6 (2.21)       |
| 中央値                                   | 7.0         | 7.0         | 7.0              |
| 範囲                                    | (2, 12)     | (1, 10)     | (1, 12)          |
| CRS 持続期間（日数）                          |             |             |                  |
| N                                     | 27          | 65          | 92               |
| 平均値（SD）                               | 7.0 (18.04) | 5.2 (2.68)  | 5.7 (9.94)       |
| 中央値                                   | 3.0         | 4.0         | 4.0              |
| 範囲                                    | (2, 97)     | (1, 14)     | (1, 97)          |
| 四分位範囲                                 | (2.0, 4.0)  | (3.0, 6.0)  | (3.0, 6.0)       |
| 支持的処置を用いて CRS を治療する被験体の数 <sup>a</sup> | 26 (89.7%)  | 62 (91.2%)  | 88 (90.7%)       |
| 抗 IL6 受容体トシリズマブ                       | 23 (79.3%)  | 44 (64.7%)  | 67 (69.1%)       |
| IL-1 受容体アンタゴニストアナキンラ                  | 6 (20.7%)   | 12 (17.6%)  | 18 (18.6%)       |
| コルチコステロイド                             | 6 (20.7%)   | 15 (22.1%)  | 21 (21.6%)       |
| 血管収縮薬を使用する                            | 2 (6.9%)    | 2 (2.9%)    | 4 (4.1%)         |
| 酸素ガスを使用する                             | 1 (3.4%)    | 5 (7.4%)    | 6 (6.2%)         |
| 噴気                                    | 0           | 0           | 0                |
| 鼻カニューレ低流量（≤6 L/min）                   | 1 (3.4%)    | 5 (7.4%)    | 6 (6.2%)         |
| 鼻カニューレ高流量（>6 L/min）                   | 0           | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)         |
| マスク                                   | 0           | 0           | 0                |
| 非再呼吸式マスク                              | 0           | 0           | 0                |
| ベンチュリマスク                              | 0           | 0           | 0                |
| 他                                     | 0           | 0           | 0                |
| 陽圧                                    | 1 (3.4%)    | 0           | 1 (1.0%)         |
| 二重レベル気道陽圧                             | 1 (3.4%)    | 0           | 1 (1.0%)         |
| 挿管/機械的通気                              | 1 (3.4%)    | 0           | 1 (1.0%)         |
| 他                                     | 24 (82.8%)  | 57 (83.8%)  | 81 (83.5%)       |
| CRS 結果                                |             |             |                  |
| N                                     | 27          | 65          | 92               |
| 回復又は寛解                                | 26 (96.3%)  | 65 (100.0%) | 91 (98.9%)       |
| 回復していないか又は寛解されていない                    | 0           | 0           | 0                |
| 回復又は寛解に後遺症が伴う                         | 0           | 0           | 0                |
| 回復又は寛解中                               | 0           | 0           | 0                |
| 致死                                    | 1 (3.7%)    | 0           | 1 (1.1%)         |
| 未知                                    | 0           | 0           | 0                |

10

20

30

40

【表 1 6】

表 1 6 : シルタカブタジンオートルーセル注入後に発症した免疫エフェクター細胞関連神経毒性 (ICANS) のまとめ、追跡期間中央値が 1 2. 4 ヶ月である全ての治療分析群

|                                            | ステージ 1b                | ステージ 2      | ステージ 1b+ステージ 2 |    |
|--------------------------------------------|------------------------|-------------|----------------|----|
| 分析群：全ての治療                                  | 29                     | 68          | 97             |    |
| ICANS に罹患している被験体の数                         | 3 (10.3%) <sup>a</sup> | 13 (19.1%)  | 16 (16.5%)     |    |
| 最大毒性グレード                                   |                        |             |                |    |
| グレード 1                                     | 2 (6.9%)               | 8 (11.8%)   | 10 (10.3%)     |    |
| グレード 2                                     | 0                      | 4 (5.9%)    | 4 (4.1%)       | 10 |
| グレード 3                                     | 1 (3.4%)               | 0           | 1 (1.0%)       |    |
| グレード 4                                     | 0                      | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)       |    |
| グレード 5                                     | 0                      | 0           | 0              |    |
| シルタカブタジンオートルーセルの初期<br>注入から ICANS 初回発症までの時間 |                        |             |                |    |
| N                                          | 3                      | 13          | 16             |    |
| 平均値 (SD)                                   | 6.3 (2.89%)            | 7.5 (2.22%) | 7.3 (2.29)     |    |
| 中央値                                        | 8.0                    | 8.0         | 8.0            |    |
| 範囲                                         | (3, 8)                 | (4, 12)     | (3, 12)        |    |
| ICANS 持続期間 (日数)                            |                        |             |                |    |
| N                                          | 3                      | 13          | 16             |    |
| 平均値 (SD)                                   | 3.7 (2.08%)            | 5.2 (3.09%) | 4.9 (2.93)     | 20 |
| 中央値                                        | 3.0                    | 4.0         | 4.0            |    |
| 範囲                                         | (2, 6)                 | (1, 12)     | (1, 12)        |    |
| ICANS を治療する被験体の数                           | 3 (10.3%)              | 13 (19.1%)  | 16 (16.5%)     |    |
| IL-1 受容体アンタゴニストアナキ니라                       | 0                      | 3 (4.4%)    | 3 (3.1%)       |    |
| 抗 IL6 受容体トシリズマブ                            | 1 (3.4%)               | 2 (2.9%)    | 3 (3.1%)       |    |
| コルチコステロイド                                  | 1 (3.4%)               | 8 (11.8%)   | 9 (9.3%)       |    |
| レベチラセタム                                    | 0                      | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)       |    |
| デキサメタゾン                                    | 1 (3.4%)               | 8 (11.8%)   | 9 (9.3%)       |    |
| メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリ<br>ウム                    | 0                      | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)       |    |
| ペチジン                                       | 0                      | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)       | 30 |
| ICANS 結果                                   |                        |             |                |    |
| N                                          | 3                      | 13          | 16             |    |
| 回復又は寛解                                     | 3 (100.0%)             | 13 (100.0%) | 16 (100.0%)    |    |

【表 1 7】

表 1 7 : シルタカブタジンオートルーセルによる治療後の血球減少のまとめ、追跡期間中央値が 1 2. 4 ヶ月である全ての治療分析群

|        | ステージ 1b + ステージ 2<br>(N = 97) |                                             |                                             |  |
|--------|------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--|
|        | 1 日目の投与後<br>グレード 3/4 (%)     | 初期グレード 3/4 (%)<br>30 目に ≤ グレード 2 まで<br>回復した | 初期グレード 3/4 (%)<br>60 目に ≤ グレード 2 まで回<br>復した |  |
| 血小板減少  | 60 (61.9%)                   | 23 (23.7%)                                  | 41 (42.3%)                                  |  |
| 好中球減少  | 95 (97.9%)                   | 67 (69.1%)                                  | 85 (87.6%)                                  |  |
| リンパ球減少 | 96 (99.0%)                   | 84 (86.6%)                                  | 88 (90.7%)                                  |  |

【表 18】

表 18：国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）コンセンサス基準に基づく全体最良奏効（独立審査委員会（IRC）により評定されたように）、追跡期間中央値が18ヶ月である全ての治療分析群

|                                  | ステージ 1b     |                 | ステージ 2     |                | ステージ 1b+ステージ 2 |                |
|----------------------------------|-------------|-----------------|------------|----------------|----------------|----------------|
|                                  | n (%)       | %に対する 95% CI    | n (%)      | %に対する 95% CI   | n (%)          | %に対する 95% CI   |
| 分析群：全ての治療                        | 29          |                 | 68         |                | 97             |                |
| 最良奏効                             |             |                 |            |                |                |                |
| 厳格な完全奏効 (sCR)                    | 28 (96.6%)  | (82.2%, 99.9%)  | 52 (76.5%) | (64.6%, 85.9%) | 80 (82.5%)     | (73.4%, 89.4%) |
| 完全奏効 (CR)                        | 0           | (NE, NE)        | 0          | (NE, NE)       | 0              | (NE, NE)       |
| MRD 陰性 CR/sCR <sup>a</sup>       | 16 (55.2%)  | (35.7%, 73.6%)  | 26 (38.2%) | (26.7%, 50.8%) | 42 (43.3%)     | (33.3%, 53.7%) |
| 最良部分奏効 (VGPR)                    | 0           | (NE, NE)        | 12 (17.6%) | (9.5%, 28.8%)  | 12 (12.4%)     | (6.6%, 20.6%)  |
| 部分奏効 (PR)                        | 1 (3.4%)    | (0.1%, 17.8%)   | 2 (2.9%)   | (0.4%, 10.2%)  | 3 (3.1%)       | (0.6%, 8.8%)   |
| 最小奏効 (MR)                        | 0           | (NE, NE)        | 0          | (NE, NE)       | 0              | (NE, NE)       |
| 疾患安定化 (SD)                       | 0 (NE, NE)  | 0               | (NE, NE)   | 0              | (NE, NE)       |                |
| 疾患進行 (PD)                        | 0           | (NE, NE)        | 1 (1.5%)   | (0.0%, 7.9%)   | 1 (1.0%)       | (0.0%, 5.6%)   |
| 評定不可能 (NE)                       | 0           | (NE, NE)        | 1 (1.5%)   | (0.0%, 7.9%)   | 1 (1.0%)       | (0.0%, 5.6%)   |
| 全奏効 (sCR + CR + VGPR + PR) P 値   | 29 (100.0%) | (88.1%, 100.0%) | 66 (97.1%) | (89.8%, 99.6%) | 95 (97.9%)     | (92.7%, 99.7%) |
| 臨床利益 (全奏効 + MR)                  | 29 (100.0%) | (88.1%, 100.0%) | 66 (97.1%) | (89.8%, 99.6%) | 95 (97.9%)     | (92.7%, 99.7%) |
| VGPR 又はより良好な奏効 (sCR + CR + VGPR) | 28 (96.6%)  | (82.2%, 99.9%)  | 64 (94.1%) | (85.6%, 98.4%) | 92 (94.8%)     | (88.4%, 98.3%) |
| CR 又はより良好な奏効 (sCR + CR)          | 28 (96.6%)  | (82.2%, 99.9%)  | 52 (76.5%) | (64.6%, 85.9%) | 80 (82.5%)     | (73.4%, 89.4%) |

キーワード：C I = 信頼区間、NE = 推定不能。

<sup>a</sup> MRD 陰性 CR / s CR。死亡 / 進行 / 後続治療（専用）まで、CR / s CR に達してから 3 ヶ月以内のみに MRD 評定（10<sup>-5</sup> 試験閾値）を行う。

注意：国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）コンセンサス基準（2016）に基づき、独立審査委員会（IRC）により奏効を評定する。

注意：パーセントは、全ての治療分析群における被験体の数を分母として計算された。

注意：正確な 95% の信頼区間を提供した。

注意：全奏効率 < 30% である帰無仮説に関する正確二項検定の片側 p 値を提供した。

【表 19】

表 19：独立審査委員会（IRC）評定に基づく奏効持続期間、追跡期間中央値が18ヶ月である全ての治療分析群における奏効者

|                       | ステージ 1b           | ステージ 2            | ステージ 1b+ステージ 2    |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 分析群：全ての治療における奏効者      | 29                | 66                | 95                |
| 奏効持続期間                |                   |                   |                   |
| 事象数 (%)               | 12 (41.4%)        | 23 (34.8%)        | 35 (36.8%)        |
| 審査数 (%)               | 17 (58.6%)        | 43 (65.2%)        | 60 (63.2%)        |
| Kaplan-Meier 推定値 (月数) |                   |                   |                   |
| 25%分位数 (95% CI)       | 12.0 (6.0, 24.3)  | 10.3 (5.1, 20.2)  | 11.9 (6.0, 20.2)  |
| 中央値 (95% CI)          | NE (15.9, NE)     | NE (20.2, NE)     | NE (21.8, NE)     |
| 75%分位数 (95% CI)       | NE (NE, NE)       | NE (NE, NE)       | NE (NE, NE)       |
| 6ヶ月無事象率% (95% CI)     | 93.1 (75.1, 98.2) | 81.8 (70.2, 89.2) | 85.3 (76.4, 91.0) |
| 12ヶ月無事象率% (95% CI)    | 72.4 (52.3, 85.1) | 74.2 (61.9, 83.1) | 73.5 (63.3, 81.2) |
| 18ヶ月無事象率% (95% CI)    | 69.0 (48.8, 82.5) | 65.8 (52.8, 76.0) | 66.7 (56.1, 75.3) |
| 21ヶ月無事象率% (95% CI)    | 65.5 (45.4, 79.7) | 61.4 (46.3, 73.4) | 62.9 (51.5, 72.3) |
| 24ヶ月無事象率% (95% CI)    | 61.7 (41.5, 76.7) | NE (NE, NE)       | 60.2 (48.0, 70.3) |

キーワード：C I = 信頼区間、NE = 推定不能。

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 2 0 : 独立審査委員会 ( I R C ) 評定に基づく無増悪生存期間、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群

|                       | ステージ 1b             | ステージ 2              | ステージ 1b+ステージ 2      |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 分析群 : 全ての治療           | 29                  | 68                  | 97                  |
| 無増悪生存期間               |                     |                     |                     |
| 事象数 (%)               | 12 (41.4%)          | 24 (35.3%)          | 36 (37.1%)          |
| 審査数 (%)               | 17 (58.6%)          | 44 (64.7%)          | 61 (62.9%)          |
| Kaplan-Meier 推定値 (月数) |                     |                     |                     |
| 25%分位数 (95% CI)       | 13.73 (6.93, 25.23) | 11.01 (5.42, 21.09) | 12.85 (6.97, 21.09) |
| 中央値 (95% CI)          | NE (16.79, NE)      | NE (21.09, NE)      | NE (22.80, NE)      |
| 75%分位数 (95% CI)       | NE (NE, NE)         | NE (NE, NE)         | NE (NE, NE)         |
| 6 ヶ月無増悪生存率% (95% CI)  | 93.1 (75.1, 98.2)   | 85.3 (74.4, 91.8)   | 87.6 (79.2, 92.8)   |
| 12 ヶ月無増悪生存率% (95% CI) | 82.8 (63.4, 92.4)   | 73.5 (61.3, 82.4)   | 76.3 (66.5, 83.6)   |
| 18 ヶ月無増悪生存率% (95% CI) | 69.0 (48.8, 82.5)   | 66.0 (53.4, 75.9)   | 66.9 (56.5, 75.3)   |
| 21 ヶ月無増悪生存率% (95% CI) | 69.0 (48.8, 82.5)   | 66.0 (53.4, 75.9)   | 66.9 (56.5, 75.3)   |
| 24 ヶ月無増悪生存率% (95% CI) | 61.9 (41.8, 76.8)   | 61.9 (47.3, 73.5)   | 60.5 (48.5, 70.4)   |

キーワード : C I = 信頼区間、N E = 推定不能。

10

【表 2 1】

表 2 1 : 全生存期間、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群

|                       | ステージ 1b           | ステージ 2            | ステージ 1b+ステージ 2    |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 全ての治療分析群              | 29                | 68                | 97                |
| 全生存期間                 |                   |                   |                   |
| 事象数 (%)               | 7 (24.1%)         | 16 (23.5%)        | 23 (23.7%)        |
| 審査数 (%)               | 22 (75.9%)        | 52 (76.5%)        | 74 (76.3%)        |
| Kaplan-Meier 推定値 (月数) |                   |                   |                   |
| 25%分位数 (95% CI)       | 27.24 (13.73, NE) | NE (11.01, NE)    | 23.59 (14.62, NE) |
| 中央値 (95% CI)          | NE (27.24, NE)    | NE (NE, NE)       | NE (27.24, NE)    |
| 75%分位数 (95% CI)       | NE (NE, NE)       | NE (NE, NE)       | NE (NE, NE)       |
| 6 ヶ月全生存率% (95% CI)    | 96.6 (77.9, 99.5) | 92.6 (83.2, 96.9) | 93.8 (86.7, 97.2) |
| 12 ヶ月全生存率% (95% CI)   | 93.1 (75.1, 98.2) | 85.3 (74.4, 91.8) | 87.6 (79.2, 92.8) |
| 18 ヶ月全生存率% (95% CI)   | 89.7 (71.3, 96.5) | 77.9 (66.1, 86.0) | 81.4 (72.2, 87.9) |
| 21 ヶ月全生存率% (95% CI)   | 86.2 (67.3, 94.6) | 76.2 (64.1, 84.7) | 79.2 (69.6, 86.1) |
| 24 ヶ月全生存率% (95% CI)   | 78.7 (58.5, 89.8) | 76.2 (64.1, 84.7) | 74.0 (61.9, 82.7) |

キーワード : C I = 信頼区間、N E = 推定不能。

20

30

【表 2 2】

表 2 2 : 骨髄における全体的MRD陰性率のまとめ、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群

|                              | ステージ 1b        | ステージ 2         | ステージ 1b+ステージ 2 |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 分析群 : 全ての治療                  | 29             | 68             | 97             |
| MRD 陰性率 (10 <sup>-4</sup> )  | 23 (79.3%)     | 42 (61.8%)     | 65 (67.0%)     |
| MRD 陰性率の 95% CI <sup>a</sup> | (60.3%, 92.0%) | (49.2%, 73.3%) | (56.7%, 76.2%) |
| MRD 陰性率 (10 <sup>-5</sup> )  | 19 (65.5%)     | 37 (54.4%)     | 56 (57.7%)     |
| MRD 陰性率の 95% CI <sup>a</sup> | (45.7%, 82.1%) | (41.9%, 66.5%) | (47.3%, 67.7%) |
| MRD 陰性率 (10 <sup>-6</sup> )  | 17 (58.6%)     | 21 (30.9%)     | 38 (39.2%)     |
| MRD 陰性率の 95% CI <sup>a</sup> | (38.9%, 76.5%) | (20.2%, 43.3%) | (29.4%, 49.6%) |

キーワード : C I = 信頼区間。

<sup>a</sup> 正確な 9 5 % 信頼区間。

注意 : 次世代シーケンシング ( N G S ) に基づくMRD状態結果。

40

【表 2 3】

表 2 3：骨髄における  $10^{-5}$ での全体的MRD陰性率のまとめ、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群において  $10^{-5}$ で評定可能なサンプルを有する被験体

|                                          | ステージ 1b        | ステージ 2        | ステージ 1b+ステージ 2 |
|------------------------------------------|----------------|---------------|----------------|
| 全ての治療において $10^{-5}$ で評定可能なサンプルを有する分析群被験体 | 19             | 42            | 61             |
| MRD 陰性率 ( $10^{-5}$ )                    | 19 (100.0%)    | 37 (88.1%)    | 56 (91.8%)     |
| MRD 陰性率の 95% CI <sup>a</sup>             | (82.4%、100.0%) | (74.4%、96.0%) | (81.9%、97.3%)  |

キーワード：CI＝信頼区間、MRD＝微小残存病変。  
<sup>a</sup> 正確な 95%信頼区間。  
注意：評価可能なサンプルは、較正されQCされたそれらのサンプルであり、且つそれぞれの試験閾値下で評価するための十分な細胞を有する。  
注意：次世代シーケンシング（NGS）に基づくMRD状態結果。

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2 4：定性インタビューの参加状態（はい／いいえ）により、治療中に発生したサイトカイン放出症候群（CRS）事象をまとめ、追跡期間中央値が18ヶ月である全ての治療分析群

|                                       | ステージ 1b+ステージ 2 |             |            |
|---------------------------------------|----------------|-------------|------------|
|                                       | YES            | NO          | 合計         |
| 分析群：全ての治療                             | 30             | 67          | 97         |
| CRS に罹患している被験体の数                      | 29 (96.7%)     | 63 (94.0%)  | 92 (94.8%) |
| 最大毒性グレード                              |                |             |            |
| グレード 1                                | 18 (60.0%)     | 31 (46.3%)  | 49 (50.5%) |
| グレード 2                                | 9 (30.0%)      | 29 (43.3%)  | 38 (39.2%) |
| グレード 3                                | 2 (6.7%)       | 1 (1.5%)    | 3 (3.1%)   |
| グレード 4                                | 0              | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)   |
| グレード 5                                | 0              | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)   |
| CAR-T 細胞の初期注入から CRS 初回発症までの時間<br>（日数） |                |             |            |
| N                                     | 29             | 63          | 92         |
| 平均値（SD）                               | 6.8 (2.22)     | 6.4 (2.20)  | 6.6 (2.21) |
| 中央値                                   | 7.0            | 7.0         | 7.0        |
| 範囲                                    | (2, 10)        | (1, 12)     | (1, 12)    |
| CRS 持続期間（日数）                          |                |             |            |
| N                                     | 29             | 63          | 92         |
| 平均値（SD）                               | 4.6 (2.76)     | 6.2 (11.86) | 5.7 (9.94) |
| 中央値                                   | 4.0            | 4.0         | 4.0        |
| 範囲                                    | (1, 12)        | (2, 97)     | (1, 97)    |
| 四分位範囲                                 | (3.0, 6.0)     | (3.0, 6.0)  | (3.0, 6.0) |
| <=7 日                                 | 24 (82.8%)     | 57 (90.5%)  | 81 (88.0%) |
| 支持的処置を用いて CRS を治療する被験体の数 <sup>a</sup> | 26 (86.7%)     | 62 (92.5%)  | 88 (90.7%) |
| 抗 IL6 受容体トシリズマブ                       | 16 (53.3%)     | 52 (77.6%)  | 68 (70.1%) |
| IL-1 受容体アンタゴニストアナキ니라                  | 3 (10.0%)      | 15 (22.4%)  | 18 (18.6%) |
| コルチコステロイド                             | 5 (16.7%)      | 16 (23.9%)  | 21 (21.6%) |
| 静脈内輸液                                 | 9 (30.0%)      | 20 (29.9%)  | 29 (29.9%) |
| 血管収縮薬を使用する                            | 2 (6.7%)       | 2 (3.0%)    | 4 (4.1%)   |
| 酸素ガスを使用する                             | 2 (6.7%)       | 4 (6.0%)    | 6 (6.2%)   |
| 噴気                                    | 0              | 0           | 0          |
| 鼻カニューレ低流量（≤6 L/min）                   | 2 (6.7%)       | 4 (6.0%)    | 6 (6.2%)   |
| 鼻カニューレ高流量（>6 L/min）                   | 1 (3.3%)       | 0           | 1 (1.0%)   |
| マスク                                   | 0              | 0           | 0          |
| 非再呼吸式マスク                              | 0              | 0           | 0          |
| ベンチュリマスク                              | 0              | 0           | 0          |
| 他                                     | 0              | 0           | 0          |
| 陽圧                                    | 0              | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)   |
| 二重レベル気道陽圧                             | 0              | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)   |
| 挿管/機械的通気                              | 0              | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)   |
| 他                                     | 0              | 0           | 0          |
| 鎮痛薬/抗炎症薬                              | 21 (70.0%)     | 51 (76.1%)  | 72 (74.2%) |
| 抗感染症薬物                                | 15 (50.0%)     | 33 (49.3%)  | 48 (49.5%) |
| 抗癲癇薬物                                 | 0              | 1 (1.5%)    | 1 (1.0%)   |
| 他                                     | 1 (3.3%)       | 9 (13.4%)   | 10 (10.3%) |
| CRS 結果                                |                |             |            |
| N                                     | 29             | 63          | 92         |
| 回復又は寛解                                | 29 (100.0%)    | 62 (98.4%)  | 91 (98.9%) |
| 致死                                    | 0              | 1 (1.6%)    | 1 (1.1%)   |

キーワード：CRS＝サイトカイン放出症候群。

<sup>a</sup> CRS と CRS 症状を治療する支持的処置を含む。

注意：パーセントが全ての治療分析群における CRS に罹患している被験体の数を分母として計算される CRS の結果と CRS の持続期間を除いて、パーセントは、全ての治療分析群における被験体の数を分母として計算される。

注意：CRS は、最初にステージ 1 b において Lee 基準（Lee ら 2014）に基づいて分類され、ステージ 2 において ASTCT コンセンサス分類系（Lee ら 2019）に基づいて分類され、eCRF におけるデータに基づいてステージ 1 b におけるグレードを ASTCT に変換した。本表には、ステージ 1 b とステージ 2 の ASTCT 毒性グレードが示されている。

注意：CAR-T 細胞の初期注入から CRS 初回発症までの時間は、CRS 初回発症日付－CAR-T 細胞の初期注入日付＋1 として計算される。

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 2 5 : 定性インタビューの参加状態 (はい/いいえ) により、シルタカブタジンオートルーセル注入後に発症した免疫エフェクター細胞関連神経毒性 (ICANS) をまとめ、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群

|                      | ステージ 1b+ステージ 2 |            |            |
|----------------------|----------------|------------|------------|
|                      | YES            | NO         | 合計         |
| 全ての治療分析群             | 30             | 67         | 97         |
| ICANS に罹患している被験体の数   | 7 (23.3%)      | 9 (13.4%)  | 16 (16.5%) |
| 最大毒性グレード             |                |            |            |
| グレード 1               | 6 (20.0%)      | 4 (6.0%)   | 10 (10.3%) |
| グレード 2               | 1 (3.3%)       | 3 (4.5%)   | 4 (4.1%)   |
| グレード 3               | 0              | 1 (1.5%)   | 1 (1.0%)   |
| グレード 4               | 0              | 1 (1.5%)   | 1 (1.0%)   |
| グレード 5               | 0              | 0          | 0          |
| JNJ-68284528 の初期注入から |                |            |            |
| ICANS 初回発症までの時間      |                |            |            |
| N                    | 7              | 9          | 16         |
| 平均値 (SD)             | 8.0 (2.52)     | 6.7 (2.06) | 7.3 (2.29) |
| 中央値                  | 8.0            | 8.0        | 8.0        |
| 範囲                   | (4, 12)        | (3, 9)     | (3, 12)    |
| ICANS 持続期間 (日数)      |                |            |            |
| N                    | 7              | 9          | 16         |
| 平均値 (SD)             | 3.6 (2.23)     | 6.0 (3.08) | 4.9 (2.93) |
| 中央値                  | 3.0            | 6.0        | 4.0        |
| 範囲                   | (1, 8)         | (2, 12)    | (1, 12)    |
| ICANS を治療する被験体の数     | 4 (13.3%)      | 6 (9.0%)   | 10 (10.3%) |
| IL-1 受容体アンタゴニストアナキ니라 | 0              | 3 (4.5%)   | 3 (3.1%)   |
| 抗 IL6 受容体トシリズマブ      | 1 (3.3%)       | 3 (4.5%)   | 4 (4.1%)   |
| コルチコステロイド            | 3 (10.0%)      | 6 (9.0%)   | 9 (9.3%)   |
| デキサメタゾン              | 3 (10.0%)      | 6 (9.0%)   | 9 (9.3%)   |
| メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム  | 0              | 1 (1.5%)   | 1 (1.0%)   |
| レベチラセタム              | 1 (3.3%)       | 1 (1.5%)   | 2 (2.1%)   |
| ベチジン                 | 1 (3.3%)       | 0          | 1 (1.0%)   |
| ICANS 結果             |                |            |            |
| 回復又は寛解               | 7 (23.3%)      | 9 (13.4%)  | 16 (16.5%) |
| 併発 CRS               |                |            |            |
| YES                  | 6 (85.7%)      | 9 (100.0%) | 15 (93.8%) |
| NO                   | 1 (14.3%)      | 0          | 1 (6.3%)   |
| ICANS が CRS より先行する   | 0              | 0          | 0          |
| ICANS が CRS の後       | 1 (3.3%)       | 0          | 1 (1.0%)   |

キーワード : CRS = サイトカイン放出症候群、ICANS = 免疫エフェクター細胞関連神経毒性。

<sup>a</sup>ステージ 1 b の 2 名の被験体に対して、報告された用語は CAR-T 細胞関連脳症候群 (CRES) である。これらの事象は、ASTCT コンセンサス分類系を開示する前に報告され、NCICTCAE バージョン 5.0 に基づいて分類された。NCICTCAE バージョン 5.0 によると、この 2 名の被験体の最大毒性グレードは、それぞれグレード 1 とグレード 3 である。

注意 : ASTCT コンセンサス分類系 (Lee ら 2019) 又は NCICTCAE バージョン 5.0 に基づいて ICANS を評価する。

注意 : パーセントが全ての治療分析群における ICANS 被験体の数を分母として計算される併発 CRS を除いて、パーセントは、全ての治療分析群における被験体の数を分母として計算される。

注意 : ICANS 治療は、ICANS と ICANS 症状に対して実施された治療を含む。

注意 : これらの各事象の持続期間に重複がある場合、ICANS と CRS は、併発すると考えられる。

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 2 6 : シルタカブタジンオートルーセル治療後に延長した血球減少の発生率、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群

|        | 1 日目に投与後にグレード 3/4 (%) になる | ステージ 1b + ステージ 2 (N=97)                                  |                                                          |                                                        |
|--------|---------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|        |                           | 初期がグレード 3/4 (%) であり、30 日目に<=グレード 2 に回復していない <sup>a</sup> | 初期がグレード 3/4 (%) であり、60 日目に<=グレード 2 に回復していない <sup>a</sup> | >60 日目のグレード 3/4 発生率 (%) (グレード 3/4 初期回復後 <sup>a</sup> ) |
| 血小板減少  | 60 (61.9%)                | 40 (41.2%)                                               | 25 (25.8%)                                               | 6 (6.2%)                                               |
| 好中球減少  | 95 (97.9%)                | 29 (29.9%)                                               | 10 (10.3%)                                               | 12 (12.4%)                                             |
| リンパ球減少 | 96 (99.0%)                | 12 (12.4%)                                               | 8 (8.2%)                                                 | 30 (30.9%)                                             |
| 貧血     | 68 (70.1%)                | 1 (1.0%)                                                 | 1 (1.0%)                                                 | 10 (10.3%)                                             |

<sup>a</sup>最悪の毒性グレードを有する実験室結果は歴日に用いられる。回復の定義：回復期<=10日である場合、二つの連続したグレード<=2の結果が単独のいくつかの日に存在する必要がある。

注意：1 日目から 100 日目に評定された実験室結果は、分析に含まれている。

注意：血小板減少：グレード 3/4 - 血小板計数<50,000 個の細胞/μL。

注意：好中球減少：グレード 3/4 - 好中球計数<1000 個の細胞/μL。

注意：リンパ球減少：グレード 3/4 - リンパ球計数<0.5×10<sup>9</sup>/L。

注意：貧血：グレード 3 - ヘモグロビン<8 g/dL。NCI-CTCAE v5によると、グレード 4 は、実験室計数により定義されていない。

注意：パーセントは、治療された被験体の数に基づく。

10

【表 2 7】

表 2 7 : 人口統計学的及びベースライン疾患特徴を選択し、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群

|                              | >65 歳        | 黒人/アフリカ系米国人  | 三つの前治療ライン    | >=4 つの前治療ライン | 三つで治療し難い     | 五つの薬物で治療し難い  | 細胞遺伝学的高リスク   | 細胞遺伝学的標準リスク  |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 分析群: 全ての治療年齢、歳               | 35           | 17           | 17           | 80           | 85           | 41           | 23           | 68           |
| N                            | 35           | 17           | 17           | 80           | 85           | 41           | 23           | 68           |
| クラス、n (%)                    |              |              |              |              |              |              |              |              |
| <65                          | 0            | 11 (64.7%)   | 13 (76.5%)   | 49 (61.3%)   | 55 (64.7%)   | 26 (63.4%)   | 16 (69.6%)   | 43 (63.2%)   |
| 65 - 75                      | 27 (77.1%)   | 4 (23.5%)    | 3 (17.6%)    | 24 (30.0%)   | 23 (27.1%)   | 10 (24.4%)   | 7 (30.4%)    | 18 (26.5%)   |
| > 75                         | 8 (22.9%)    | 2 (11.8%)    | 1 (5.9%)     | 7 (8.8%)     | 7 (8.2%)     | 5 (12.2%)    | 0            | 7 (10.3%)    |
| 平均値 (SD)                     | 71.2 (4.14)  | 60.9 (9.56)  | 60.9 (7.59)  | 62.2 (8.56)  | 61.7 (8.33)  | 61.4 (8.92)  | 61.1 (7.67)  | 62.1 (8.46)  |
| 中央値                          | 70.0         | 61.0         | 59.0         | 62.0         | 60.0         | 60.0         | 61.0         | 60.5         |
| 範囲                           | (65, 78)     | (46, 78)     | (49, 76)     | (43, 78)     | (43, 78)     | (43, 77)     | (49, 75)     | (43, 78)     |
| 初回 MM からの時間: 診断から試験に参加するまで、年 |              |              |              |              |              |              |              |              |
| N                            | 35           | 17           | 17           | 80           | 85           | 41           | 23           | 68           |
| 平均値 (SD)                     | 7.62 (3.619) | 6.38 (4.195) | 4.72 (2.003) | 7.27 (3.732) | 6.77 (3.705) | 7.16 (3.849) | 7.18 (3.873) | 6.64 (3.592) |
| 中央値                          | 6.77         | 5.33         | 4.57         | 6.71         | 5.88         | 6.64         | 6.31         | 5.91         |
| 範囲                           | (2.4, 18.2)  | (2.0, 18.2)  | (1.6, 8.4)   | (1.6, 18.2)  | (1.6, 18.2)  | (1.7, 15.0)  | (2.5, 16.3)  | (1.6, 18.2)  |
| 多発性骨髄腫の前治療ラインの数              |              |              |              |              |              |              |              |              |
| N                            | 35           | 17           | 17           | 80           | 85           | 41           | 23           | 68           |
| 平均値 (SD)                     | 6.7 (3.36)   | 5.4 (2.18)   | 3.0 (0.00)   | 7.1 (3.12)   | 6.4 (3.22)   | 7.2 (2.85)   | 6.1 (3.40)   | 6.5 (3.21)   |
| 中央値                          | 6.0          | 6.0          | 3.0          | 6.0          | 6.0          | 7.0          | 5.0          | 6.0          |
| 範囲                           | (3, 18)      | (3, 11)      | (3, 3)       | (4, 18)      | (3, 18)      | (3, 14)      | (3, 18)      | (3, 18)      |

キーワード：BM=骨髄、PC=形質細胞。

20

30

40

50

【表 2 8】

表 2 8：異なる患者サブグループの有効性結果、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群

| 患者、n (%)                                     | ORR<br>%<br>(95% CI) | DOR 中央値<br>月数<br>(95% CI) | MRD 陰性<br>* 10 <sup>-5</sup><br>n<br>(%) | PFS 中央値<br>月数 (95%<br>CI) | 18 ヶ月 PFS<br>%<br>(95% CI) | 18 ヶ月 OS<br>%<br>(95% CI) |
|----------------------------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 全体、97 (100%)                                 | 97.9% (92.7～99.7)    | 21.8<br>(21.8～NE)         | 56<br>(91.8)                             | 22.8<br>(22.8～NE)         | 66<br>(54.9～75.0)          | 80.9<br>(71.4～87.6)       |
| ≥ 65 歳、35<br>(36%)                           | 97.1<br>(85.1～99.9)  | NE                        | 21<br>(91.3)                             | NR                        | 72.7<br>(53.6～84.9)        | 82.9<br>(65.8～91.9)       |
| 黒人/アフリカ<br>系米国人、17<br>(18%)                  | 100.0<br>(80.5～100)  | NE<br>(6.8～NE)            | 10<br>(83.3)                             | NR                        | 56.6<br>(29.3～76.8)        | 80.9<br>(51.3～93.5)       |
| 3 つの以前の<br>LOT、17 (18%)                      | 100.0<br>(80.5～100)  | 21.8<br>(12.9～NE)         | 8<br>(80.0)                              | 22.8<br>(13.8～NE)         | 75.6<br>(47.3～90.1)        | 88.2<br>(60.6～96.9)       |
| ≥ 4 つの以前の<br>LOT、80 (82%)                    | 97.5<br>(91.3～99.7)  | NE<br>(15.9～NE)           | 48<br>(94.1)                             | NR                        | 63.6<br>(50.9～73.9)        | 79.4<br>(68.4～86.9)       |
| 三つで治癒し<br>難い、85 (88%)                        | 97.6<br>(91.8～99.7)  | NE                        | 50<br>(92.6)                             | NR                        | 64.6<br>(52.4～74.4)        | 79.4<br>(68.8～86.7)       |
| 五つの薬物で<br>治癒し難い、41<br>(42%)                  | 95.1<br>(83.5～99.4)  | NE<br>(14.4～NE)           | 17<br>(85.0)                             | NR                        | 66.7<br>(49.4～79.3)        | 74.7<br>(57.9～85.6)       |
| 細胞遺伝学的<br>リスク<br>標準リスク、68<br>(70%)           | 97.1<br>(89.8～99.6)  | 21.8<br>(21.8～NE)         | 40<br>(95.2)                             | 22.8<br>(22.8～NE)         | 69.5<br>(55.7～79.7)        | 81.8<br>(70.0～89.3)       |
| 高リスク、23<br>(24%)                             | 100.0<br>(85.2～100)  | NE                        | 14<br>(82.4)                             | NR                        | 56.5<br>(34.3～73.8)        | 78.0<br>(55.5～90.2)       |
| ISS ステージ<br>III、14 (14%)                     | 100.0<br>(76.8～100)  | 13.8<br>(5.1～NE)          | 6<br>(100.0)                             | 14.6<br>(6.1～NE)          | 34.3<br>(9.4～61.6)         | 48.2<br>(20.8～71.2)       |
| 骨髄形質細胞<br>≤ 30%、58<br>(60%)                  | 98.3<br>(90.8～100)   | 21.8<br>(21.8～NE)         | 28<br>(96.6)                             | 22.8<br>(22.8～NE)         | 69.6<br>(55.5～80.0)        | 82.6<br>(70.0～90.2)       |
| > 30%から<br><60%、17 (18%)                     | 100.0<br>(80.5～100)  | NE<br>(15.9～NE)           | 14<br>(87.5)                             | NR                        | 75.6<br>(37.8～92.3)        | 91.7<br>(53.9～98.8)       |
| ≥ 60%、21<br>(22%)                            | 95.2<br>(76.2～99.9)  | NE<br>(5.5～NE)            | 14<br>(87.5)                             | NR                        | 50.6<br>(27.5～69.9)        | 71.4<br>(47.2～86.0)       |
| ベースライン<br>BCMA 腫瘍発<br>現<br>≥ 中央値、31<br>(32%) | 96.8<br>(83.3～99.9)  | 21.8<br>(15.9～NE)         | 16 (94.1)                                | 22.8<br>(22.8～NE)         | 71.8<br>(50.4～85.2)        | 86.8<br>(68.6～94.9)       |
| < 中央値、31<br>(32%)                            | 100.0<br>(88.8～100)  | NE                        | 22 (95.7)                                | NR                        | 70.8<br>(51.4～83.6)        | 79.2<br>(59.0～90.2)       |
| ベースライン<br>形質細胞腫†<br>19 (20%)                 | 100.0<br>(82.4～100)  | 6.8<br>(4.0～NE)           | 10 (90.9)                                | 13.8 (5.3～NE)             | 46.8<br>(23.7～67.0)        | 64.5<br>(35.6～83.0)       |

\*MRD 評定可能な患者において、血液又は尿から測定した疾患状態に関係なく、2 8 日目と 6、1 2、1 8 及び 2 4 ヶ月目に、次世代シーケンシング (c l o n o s e q, A d a p t i v e B i o t e c h n o l o g i e s) により、全ての治療患者において、1 0<sup>-5</sup> の閾値で、評定可能なサンプル中で MRD を評定する。†骨に基づく形質細胞腫と髄外性形質細胞腫とを含む。

DOR、奏効持続期間、LOT、治療ライン、MRD、微小残存病変、NE、推定不能、NR、未達成、ORR、全奏効率、OS、全生存期間、PFS、無増悪生存期間。

10

20

30

40

50

【表 2 9】

表 2 9 A : 全生存期間、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群、サブグループ分析 (A 部分)

|                          | >65 歳                  | 黒人/ア<br>フリカ系<br>米国人    | 三つの前治<br>療ライン           | >=4 つの<br>前治療ラ<br>イン    | 三つで治<br>癒し難い            | 五つの薬<br>物で治癒<br>し難い    | 細胞遺伝<br>学的高リ<br>スク     | 細胞遺伝<br>学的標準<br>リスク     |
|--------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 分析群: 全ての治療               | 35                     | 17                     | 17                      | 80                      | 85                      | 41                     | 23                     | 68                      |
| 全生存期間                    |                        |                        |                         |                         |                         |                        |                        |                         |
| 事象数 (%)                  | 8 (2.9%)               | 5 (29.4%)              | 4 (23.5%)               | 19 (23.8%)              | 20 (23.5%)              | 11 (26.8%)             | 6 (26.1%)              | 16 (23.5%)              |
| 審査数 (%)                  | 27 (77.1%)             | 12 (70.6%)             | 13 (76.5%)              | 61 (76.3%)              | 65 (76.5%)              | 30 (73.2%)             | 17 (73.9%)             | 52 (76.5%)              |
| Kaplan-Meier 推定値<br>(月数) |                        |                        |                         |                         |                         |                        |                        |                         |
| 25%分位数 (95%<br>CI)       | 22.80<br>(9.26、<br>NE) | 23.59<br>(3.25、<br>NE) | 27.24 (8.11、<br>NE)     | 23.59<br>(13.73、<br>NE) | 23.59<br>(13.73、<br>NE) | 23.59<br>(8.11、<br>NE) | 19.12<br>(3.25、<br>NE) | 23.59<br>(12.48、<br>NE) |
| 中央値 (95% CI)             | NE (22.80、<br>NE)      | NE (19.91、<br>NE)      | 27.24 (NE、<br>NE)       | NE (NE、<br>NE)          | NE (NE、<br>NE)          | NE (23.59、<br>NE)      | NE (NE、<br>NE)         | NE (27.24、<br>NE)       |
| 75%分位数 (95%<br>CI)       | NE (NE、<br>NE)         | NE (23.59、<br>NE)      | 27.24 (NE、<br>NE)       | NE (NE、<br>NE)          | NE (NE、<br>NE)          | NE (NE、<br>NE)         | NE (NE、<br>NE)         | NE (NE、<br>NE)          |
| 6 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)    | 94.3 (79.0、<br>98.5)   | 88.2 (60.6、<br>96.9)   | 100.0 (100.0、<br>100.0) | 92.5 (84.1、<br>96.6)    | 94.1 (86.4、<br>97.5)    | 90.2 (76.1、<br>96.2)   | 91.3 (69.5、<br>97.8)   | 95.6 (86.9、<br>98.6)    |
| 12 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)   | 85.7 (69.0、<br>93.8)   | 88.2 (60.6、<br>96.9)   | 88.2 (60.6、<br>96.9)    | 87.5 (78.0、<br>93.1)    | 87.1 (77.9、<br>92.6)    | 87.8 (73.2、<br>94.7)   | 87.0 (64.8、<br>95.6)   | 88.2 (77.8、<br>93.9)    |
| 18 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)   | 82.9 (65.8、<br>91.9)   | 82.4 (54.7、<br>93.9)   | 88.2 (60.6、<br>96.9)    | 80.0 (69.4、<br>87.2)    | 80.0<br>(69.8-87.0)     | 75.5 (59.3、<br>86.0)   | 78.3 (55.4、<br>90.3)   | 82.3 (71.0、<br>89.6)    |
| 21 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)   | 79.8 (62.2、<br>89.8)   | 76.0 (48.0、<br>90.3)   | 81.4 (52.6、<br>93.6)    | 78.7 (68.0、<br>86.2)    | 78.6 (68.3、<br>86.0)    | 75.5 (59.3、<br>86.0)   | 73.7 (50.5、<br>87.2)   | 80.7 (69.0、<br>88.3)    |
| 24 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)   | 70.9 (45.4、<br>86.1)   | 57.0 (18.0、<br>83.2)   | 81.4 (52.6、<br>93.6)    | 71.9 (57.7、<br>82.1)    | 72.7 (59.4、<br>82.2)    | 68.0 (45.9、<br>82.6)   | 73.7 (50.5、<br>87.2)   | 73.6 (58.2、<br>84.0)    |

キーワード: C I = 信頼区間、N E = 推定不能、B M = 骨髄、P C = 形質細胞。

【表 3 0】

表 2 9 B : 全生存期間、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群、サブグループ分析 (B 部分)

|                           | ISS ステ<br>ージ III      | ベースラ<br>イン B M<br>P C<br><= 30% | ベースライ<br>ン B M P C<br>>30 から<<br>60% | ベースライ<br>ン B M P C<br>>= 60% | ベースライ<br>ン腫瘍<br>B C M A 発現<br><中央値 | ベースライ<br>ン腫瘍<br>B C M A 発現<br>>=中央値 | ベースライン<br>形質細胞腫が<br>存在する |
|---------------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| 分析群: 全ての治療                | 14                    | 58                              | 17                                   | 21                           | 31                                 | 31                                  | 19                       |
| 全生存期間                     |                       |                                 |                                      |                              |                                    |                                     |                          |
| 事象数 (%)                   | 7 (50.0%)             | 13 (22.4%)                      | 1 (5.9%)                             | 8 (38.1%)                    | 8 (25.8%)                          | 6 (19.4%)                           | 8 (42.1%)                |
| 審査数 (%)                   | 7 (50.0%)             | 45 (77.6%)                      | 16 (94.1%)                           | 13 (61.9%)                   | 23 (74.2%)                         | 25 (80.6%)                          | 11 (57.9%)               |
| Kaplan-Meier 推定<br>値 (月数) |                       |                                 |                                      |                              |                                    |                                     |                          |
| 25%分位数 (95%<br>CI)        | 9.26 (3.98、<br>14.62) | 27.24 (13.<br>73、NE)            | NE (16.62、<br>NE)                    | 12.48 (3.25、<br>NE)          | 22.80 (10.02、<br>NE)               | 27.24 (9.26、<br>NE)                 | 12.25 (3.91、<br>23.59)   |
| 中央値 (95% CI)              | NE (8.31、<br>NE)      | NE (27.24、<br>NE)               | NE (NE、NE)                           | NE (12.48、<br>NE)            | NE (22.80、<br>NE)                  | NE (27.24、<br>NE)                   | 23.59 (12.25、<br>NE)     |
| 75%分位数 (95%<br>CI)        | NE (14.62、<br>NE)     | NE (27.24、<br>NE)               | NE (NE、NE)                           | NE (22.80、<br>NE)            | NE (NE、NE)                         | NE (NE、NE)                          | NE (23.59、<br>NE)        |
| 6 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)     | 92.9 (59.1、<br>99.0)  | 96.6 (86.9、<br>99.1)            | 100.0 (100.0、<br>100.0)              | 85.7 (62.0、<br>95.2)         | 93.5 (76.6、<br>98.3)               | 96.8 (79.2、<br>99.5)                | 89.5 (64.1、<br>97.3)     |
| 12 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)    | 64.3 (34.3、<br>83.3)  | 89.7 (78.4、<br>95.2)            | 100.0 (100.0、<br>100.0)              | 76.2 (51.9、<br>89.3)         | 90.3 (72.9、<br>96.8)               | 90.3 (72.9、<br>96.8)                | 78.9 (53.2、<br>91.5)     |
| 18 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)    | 50.0 (22.9、<br>72.2)  | 82.8 (70.3、<br>90.3)            | 94.1 (65.0、<br>99.1)                 | 71.4 (47.2、<br>86.0)         | 80.6 (61.9、<br>90.8)               | 87.1 (69.2、<br>95.0)                | 68.0 (42.1、<br>84.2)     |
| 21 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)    | 50.0 (22.9、<br>72.2)  | 81.0 (68.3、<br>89.0)            | 94.1 (65.0、<br>99.1)                 | 65.5 (40.6、<br>82.0)         | 77.3 (58.2、<br>88.5)               | 87.1 (69.2、<br>95.0)                | 61.8 (36.0、<br>79.8)     |
| 24 ヶ月全生存率%<br>(95% CI)    | NE (NE、<br>NE)        | 75.9 (59.1、<br>86.5)            | 94.1 (65.0、<br>99.1)                 | 52.4 (12.4、<br>75.6)         | 67.6 (40.8、<br>84.3)               | 80.9 (58.2、<br>92.0)                | 46.4 (15.8、<br>72.6)     |

キーワード: C I = 信頼区間、N E = 推定不能、B M = 骨髄、P C = 形質細胞。

10

20

30

40

50

【表 3 1】

表 3 0 A : 無増悪生存期間、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群、サブグループ分析 (A 部分)

|                                                    | >65 歳              | 黒人/アフリカ系米国人        | 三つの前治療ライン          | >=4 つの前治療ライン          | 三つで治療し難い              | 五つの薬物で治療し難い         | 細胞遺伝学的高リスク            | 細胞遺伝学的標準リスク           |    |
|----------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| 分析群 : 全ての治療                                        | 35                 | 17                 | 17                 | 80                    | 85                    | 41                  | 23                    | 68                    |    |
| 無増悪生存期間<br>事象数 (%)                                 |                    |                    |                    |                       |                       | 13<br>(31.7%)       |                       |                       | 10 |
| 審査数 (%)                                            | 10 (28.6%)         | 7 (41.2%)          | 5 (29.4%)          | 31 (38.8%)            | 31 (36.5%)            | 28<br>(68.3%)       | 11 (47.8%)            | 23 (33.8%)            |    |
| Kaplan-Meier 推定値 (月数)                              | 25 (71.4%)         | 10 (58.8%)         | 12 (70.6%)         | 49 (61.3%)            | 54 (63.5%)            |                     | 12 (52.2%)            | 45 (66.2%)            |    |
| 25% 分位数<br>(95% CI)                                | 15.28<br>(4.99、NE) | 10.35<br>(32.5、NE) | 22.80<br>(4.21、NE) | 11.01<br>(6.51、16.79) | 12.85<br>(6.97、16.79) | 13.73<br>(3.98、NE)  | 10.35<br>(3.25、13.80) | 14.62<br>(6.97、25.23) |    |
| 中央値 (95% CI)                                       | NE (25.23、NE)      | NE (7.69、NE)       | NE (13.80、NE)      | NE (21.45、NE)         | NE (25.23、NE)         | NE (NE、NE)          | 21.09<br>(10.84、NE)   | NE (22.80、NE)         |    |
| 75% 分位数<br>(95% CI)                                | NE (25.23、NE)      | NE (NE、NE)         | NE (NE、NE)         | NE (NE、NE)            | NE (NE、NE)            | NE (NE、NE)          | NE (NE、NE)            | NE (NE、NE)            | 20 |
| 6 ヶ月無増悪生存率% (95% CI)                               | 85.7 (69.0、93.8)   | 88.2 (60.6、96.9)   | 94.1 (65.0、99.1)   | 86.3 (76.5、92.1)      | 88.2 (79.2、93.5)      | 87.8<br>(732、94.7)  | 82.6 (60.1、93.1)      | 91.2 (81.4、95.9)      |    |
| 12 ヶ月無増悪生存率% (95% CI)                              | 82.9 (65.8、91.9)   | 64.7 (37.7、82.3)   | 88.2 (60.6、96.9)   | 73.8 (62.6、82.0)      | 76.5 (65.9、84.1)      | 75.6<br>(59.4、86.1) | 69.6 (46.6、84.2)      | 79.4 (67.7、87.3)      |    |
| 18 ヶ月無増悪生存率% (95% CI)                              | 74.0 (55.9、85.5)   | 58.2 (31.7、77.5)   | 75.6 (47.3、90.1)   | 65.0 (53.4、74.3)      | 65.7 (54.5、74.7)      | 68.3<br>(51.7、80.2) | 56.5 (34.3、73.8)      | 70.4 (57.9、79.8)      |    |
| 21 ヶ月無増悪生存率% (95% CI)                              | 74.0 (55.9、85.5)   | 58.2 (31.7、77.5)   | 75.6 (47.3、90.1)   | 65.0 (53.4、74.3)      | 65.7 (54.5、74.7)      | 68.3<br>(51.7、80.2) | 56.5 (34.3、73.8)      | 70.4 (57.9、79.8)      |    |
| 24 ヶ月無増悪生存率% (95% CI)                              | 74.0 (55.9、85.5)   | 58.2 (31.7、77.5)   | 66.2 (35.5、84.8)   | 60.2 (47.7、70.7)      | 63.5 (51.8、73.1)      | 68.3<br>(51.7、80.2) | 48.4 (25.1、68.4)      | 64.1 (49.5、75.5)      | 30 |
| キーワード : C I = 信頼区間、N E = 推定不能、B M = 骨髄、P C = 形質細胞。 |                    |                    |                    |                       |                       |                     |                       |                       |    |

【表 3 2】

表 3 0 B : 無増悪生存期間、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群、サブグループ分析 (B 部分)

|                           | ISS ステージ III           | ベースライン BM PC ≤ 30%     | ベースライン BM PC >30 から < 60%  | ベースライン BM PC ≥ 60%    | ベースライン腫瘍 BCMA 発現 < 中央値    | ベースライン腫瘍 BCMA 発現 ≥ 中央値 | ベースライン形質細胞腫が存在する       |
|---------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| 分析群：全ての治療<br>無増悪生存期間      | 14                     | 58                     | 17                         | 21                    | 31                        | 31                     | 19                     |
| 事象数 (%)                   | 8 (57.1%)              | 19 (32.8%)             | 6 (35.3%)                  | 10 (47.6%)            | 11 (35.5%)                | 9 (29.0%)              | 10 (52.6%)             |
| 審査数 (%)                   | 6 (42.9%)              | 39 (67.2%)             | 11 (64.7%)                 | 11 (52.4%)            | 20 (64.5%)                | 22 (71.0%)             | 9 (47.4%)              |
| Kaplan-Meier 推定値<br>(月数)  |                        |                        |                            |                       |                           |                        |                        |
| 25%分位数 (95% CI)           | 6.51 (3.9、8、<br>14.62) | 13.80 (6.93、<br>25.23) | 21.09 (6.97、<br>NE)        | 6.51 (0.95、<br>12.85) | 13.80<br>(5.42、<br>25.23) | 16.79<br>(4.99、<br>NE) | 5.32 (3.25、<br>7.69)   |
| 中央値 (95% CI)              | 14.95 (6.08、<br>NE)    | NE (25.23、<br>NE)      | NE (16.79、<br>NE)          | NE (6.51、<br>NE)      | NE (21.45、<br>NE)         | NE (22.80、<br>NE)      | 13.80<br>(5.32、<br>NE) |
| 75%分位数 (95% CI)           | NE (14.62、<br>NE)      | NE (NE、NE)             | NE (21.45、<br>NE)          | NE (NE、<br>NE)        | NE (25.23、<br>NE)         | NE (NE、<br>NE)         | NE (13.80、<br>NE)      |
| 6 ヶ月無増悪生存<br>率% (95% CI)  | 85.7 (53.9、<br>96.2)   | 87.9 (76.3、<br>94.1)   | 100.0<br>(100.0、<br>100.0) | 81.0 (56.9、<br>92.4)  | 90.3 (72.9、<br>96.8)      | 90.3 (72.9、<br>96.8)   | 73.7 (47.9、<br>88.1)   |
| 12 ヶ月無増悪生存<br>率% (95% CI) | 57.1 (28.4、<br>78.0)   | 77.6 (64.6、<br>86.3)   | 88.2 (60.6、<br>96.9)       | 66.7 (42.5、<br>82.5)  | 80.6 (61.9、<br>90.8)      | 80.6 (61.9、<br>90.8)   | 52.6 (28.7、<br>71.9)   |
| 18 ヶ月無増悪生存<br>率% (95% CI) | 42.9 (17.7、<br>66.0)   | 70.7 (57.2、<br>80.6)   | 76.5 (48.8、<br>90.4)       | 51.6 (28.7、<br>70.4)  | 71.0 (51.6、<br>83.7)      | 74.1 (54.7、<br>86.1)   | 47.4 (24.4、<br>67.3)   |
| 21 ヶ月無増悪生存<br>率% (95% CI) | 42.9 (17.7、<br>66.0)   | 70.7 (57.2、<br>80.6)   | 76.5 (48.8、<br>90.4)       | 51.6 (28.7、<br>70.4)  | 71.0 (51.6、<br>83.7)      | 74.1 (54.7、<br>86.1)   | 47.4 (24.4、<br>67.3)   |
| 24 ヶ月無増悪生存<br>率% (95% CI) | NE (NE、<br>NE)         | 66.5 (51.1、<br>78.1)   | 54.6 (23.0、<br>78.0)       | 51.6 (28.7、<br>70.4)  | 63.9 (41.2、<br>79.7)      | 67.3 (44.8、<br>82.3)   | 47.4 (24.4、<br>67.3)   |

キーワード：C I = 信頼区間、N E = 推定不能、B M = 骨髄、P C = 形質細胞。

10

20

30

40

50

## 【表 3 3】

表 3 1 : 治療中に発生したサイトカイン放出症候群 (CRS) 事象のまとめ、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群、サブグループ分析

|                                    | >65 歳       | 黒人/アフリカ系米国人  | 三つの前治療ライン   | ≧4 つの前治療ライン | 三つで治療し難い    | 五つの薬物で治療し難い | 細胞遺伝学的高リスク  | 細胞遺伝学的標準リスク |
|------------------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 分析群：全ての治療                          | 35          | 17           | 17          | 80          | 85          | 41          | 23          | 68          |
| CRS に罹患している被験体の数                   | 34 (97.1%)  | 16 (94.1%)   | 17 (100.0%) | 75 (93.8%)  | 81 (95.3%)  | 40 (97.6%)  | 22 (95.7%)  | 64 (94.1%)  |
| 最大毒性グレード                           |             |              |             |             |             |             |             |             |
| グレード 1                             | 16 (45.7%)  | 11 (64.7%)   | 9 (52.9%)   | 40 (50.0%)  | 42 (49.4%)  | 21 (51.2%)  | 12 (52.2%)  | 34 (50.0%)  |
| グレード 2                             | 16 (45.7%)  | 3 (17.6%)    | 6 (35.3%)   | 32 (40.0%)  | 34 (40.0%)  | 18 (43.9%)  | 8 (34.8%)   | 27 (39.7%)  |
| グレード 3                             | 0           | 1 (5.9%)     | 2 (11.8%)   | 1 (1.3%)    | 3 (3.5%)    | 0           | 1 (4.3%)    | 2 (2.9%)    |
| グレード 4                             | 1 (2.9%)    | 0            | 0           | 1 (1.3%)    | 1 (1.2%)    | 0           | 0           | 01 (1.5%)   |
| グレード 5                             | 1 (2.9%)    | 1 (5.9%)     | 0           | 1 (1.3%)    | 1 (1.2%)    | 1 (2.4%)    | 1 (4.3%)    | 0           |
| CAR-T 細胞の初期注入から CRS 初回発症までの時間 (日数) |             |              |             |             |             |             |             |             |
| N                                  | 34          | 16           | 17          | 75          | 81          | 40          | 22          | 64          |
| 平均値 (SD)                           | 6.4 (2.24)  | 6.0 (2.28)   | 6.9 (2.01)  | 6.5 (2.25)  | 6.5 (2.19)  | 6.6 (2.00)  | 6.0 (2.42)  | 6.8 (2.04)  |
| 中央値                                | 6.5         | 6.5          | 7.0         | 7.0         | 7.0         | 7.0         | 7.0         | 7.0         |
| 範囲                                 | (2、12)      | (2、10)       | (2、10)      | (1、12)      | (1、12)      | (2、10)      | (2、10)      | (1、12)      |
| CRS 持続期間 (日数)                      |             |              |             |             |             |             |             |             |
| N                                  | 34          | 16           | 17          | 75          | 81          | 40          | 22          | 64          |
| 平均値 (SD)                           | 7.5 (16.03) | 10.3 (23.22) | 4.5 (2.27)  | 6.0 (10.95) | 5.9 (10.57) | 7.2 (14.79) | 9.0 (19.17) | 4.6 (2.55)  |
| 中央値                                | 4.0         | 4.0          | 4.0         | 4.0         | 4.0         | 4.0         | 4.0         | 4.0         |
| 範囲                                 | (1、97)      | (2、97)       | (2、10)      | (1、97)      | (1、97)      | (1、97)      | (2、97)      | (1、14)      |
| 四分位範囲                              | (3.0、6.0)   | (3.0、6.5)    | (3.0、5.0)   | (3.0、6.0)   | (3.0、6.0)   | (3.0、6.0)   | (4.0、6.0)   | (3.0、5.5)   |
| <+7 日                              | 30 (88.2%)  | 13 (81.3%)   | 15 (88.2%)  | 66 (88.0%)  | 70 (86.4%)  | 35 (87.5%)  | 18 (81.8%)  | 58 (90.6%)  |
| 支持的処置を用いて CRS を治療する被験体の数           | 33 (94.3%)  | 15 (88.2%)   | 17 (100.0%) | 71 (88.8%)  | 77 (90.6%)  | 38 (92.7%)  | 22 (95.7%)  | 62 (91.2%)  |
| 抗 IL6 受容体トシリズマブ                    | 29 (82.9%)  | 7 (41.2%)    | 12 (70.6%)  | 56 (70.0%)  | 58 (68.2%)  | 31 (75.6%)  | 17 (73.9%)  | 48 (70.6%)  |
| IL-1 受容体アンタゴニスト                    | 5 (14.3%)   | 4 (23.5%)    | 1 (5.9%)    | 17 (21.3%)  | 16 (18.8%)  | 6 (14.6%)   | 7 (30.4%)   | 10 (14.7%)  |
| アナキニラ                              |             |              |             |             |             |             |             |             |
| コルチコステロイド                          | 8 (22.90/4) | 3 (17.6%)    | 1 (5.90/4)  | 20 (25.0%)  | 18 (21.2%)  | 9 (22.0%)   | 10 (43.5%)  | 10 (14.7%)  |
| 静脈内輸液                              | 10 (28.6%)  | 2 (11.8%)    | 3 (17.6%)   | 26 (32.5%)  | 26 (30.6%)  | 14 (34.1%)  | 6 (26.1%)   | 21 (30.90%) |
| 血管収縮薬を使用する                         | 1 (2.90/4)  | 1 (5.90/4)   | 2 (11.8%)   | 2 (2.5%)    | 4 (4.7%)    | 0           | 1 (4.3%)    | 3 (4.4%)    |
| 酸素ガスを使用する                          | 4 (11.4%)   | 2 (11.8%)    | 1 (5.90/4)  | 5 (6.3%)    | 6 (7.1%)    | 3 (7.3%)    | 2 (8.7%)    | 4 (5.9%)    |
| 噴気                                 | 0           | 0            | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| 鼻カニューレ低流量 (≦ 6 L/min)              | 4 (11.4%)   | 2 (11.8%)    | 1 (5.90/4)  | 5 (6.3%)    | 6 (7.1%)    | 3 (7.3%)    | 2 (8.7%)    | 4 (5.9%)    |
| 鼻カニューレ低流量 (> 6 L/min)              | 0           | 1 (5.90/4)   | 1 (5.90/4)  | 0           | 1 (1.2%)    | 0           | 1 (4.3%)    | 0           |
| マスク                                | 0           | 0            | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| 非再呼吸式マスク                           | 0           | 0            | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| ベンチュリマスク                           | 0           | 0            | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |

10

20

30

40

50

|           |            |            |             |            |            |            |            |             |
|-----------|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| 他         | 0          | 0          | 0           | 0          | 0          | 0          | 0          | 0           |
| 陽圧        | 1 (2.9%)   | 1 (5.9%)   | 0           | 1 (1.3%)   | 1 (1.2%)   | 1 (2.4%)   | 1 (4.3%)   | 0           |
| 二重レベル気道陽圧 | 1 (2.9%)   | 1 (5.9%)   | 0           | 1 (1.3%)   | 1 (1.2%)   | 1 (2.4%)   | 1 (4.3%)   | 0           |
| 挿管/機械的通気  | 1 (2.9%)   | 1 (5.9%)   | 0           | 1 (1.3%)   | 1 (1.2%)   | 1 (2.4%)   | 1 (4.3%)   | 0           |
| 他         | 0          | 0          | 0           | 0          | 0          | 0          | 0          | 0           |
| 鎮痛薬/抗炎症薬  | 27 (77.1%) | 13 (76.5%) | 14 (82.4%)  | 58 (72.5%) | 62 (72.9%) | 32 (78.0%) | 18 (78.3%) | 50 (73.5%)  |
| 抗感染症薬物    | 18 (51.4%) | 8 (47.1%)  | 10 (58.8%)  | 38 (47.5%) | 41 (48.2%) | 21 (51.2%) | 14 (60.9%) | 30 (44.1%)  |
| 抗癲癇薬物     | 1 (2.9%)   | 0          | 0           | 1 (1.3%)   | 1 (1.2%)   | 1 (2.4%)   | 1 (4.3%)   | 0           |
| 他         | 6 (17.1%)  | 3 (17.6%)  | 1 (5.9%)    | 9 (11.3%)  | 9 (10.6%)  | 5 (12.2%)  | 4 (17.4%)  | 4 (5.9%)    |
| NRS 結果    |            |            |             |            |            |            |            |             |
| N         | 34         | 16         | 17          | 75         | 81         | 40         | 22         | 64          |
| 回復又は寛解    | 33 (97.1%) | 15 (93.8%) | 17 (100.0%) | 74 (98.7%) | 80 (98.8%) | 39 (97.5%) | 21 (95.5%) | 64 (100.0%) |
| 致死        | 1 (2.9%)   | 1 (6.3%)   | 0           | 1 (1.3%)   | 1 (1.2%)   | 1 (2.5%)   | 1 (4.5%)   | 0           |

キーワード：BM＝骨髄、CRS＝サイトカイン放出症候群、PC＝形質細胞

\* CRS と CRS 症状を治療する支持的処置を含む。

注意：パーセントが全ての治療分析群における CRS に罹患している被験体の数を分母として計算される CRS の結果と CRS の持続期間を除いて、パーセントは、全ての治療分析群における被験体の数を分母として計算される。

注意：CRS は、最初にステージ 1 b において Lee 基準 (Lee ら 2014) に基づいて分類され、ステージ 2 において ASTCT コンセンサス分類系 (Lee ら 2019) に基づいて分類され、eCRF におけるデータに基づいてステージ 1 b におけるグレードを ASTCT に変換した。本表には、ステージ 1 b とステージ 2 の ASTCT 毒性グレードが示されている。

注意：CAR-T 細胞の初期注入から CRS 初回発症までの時間は、CRS 初回発症日付－CAR-T 細胞の初期注入日付＋1 として計算される。

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表 3 2 : シルタカブタジンオートルーセル注入後に発症した免疫エフェクター細胞関連神経毒性 (ICANS) のまとめ、追跡期間中央値が 1 8 ヶ月である全ての治療分析群、サブグループ分析

|                                              | >65 歳      | 黒人/アフリカ系<br>米国人 | 三つの前<br>治療ライ<br>ン | >=4 つの<br>前治療ラ<br>イン | 三つで治<br>癒し難い | 五つの薬<br>物で治癒<br>し難い | 細胞遺伝<br>学的高リ<br>スク | 細胞遺伝<br>学的標準<br>リスク |
|----------------------------------------------|------------|-----------------|-------------------|----------------------|--------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| 分析群：全ての治療                                    | 35         | 17              | 17                | 80                   | 85           | 41                  | 23                 | 68                  |
| ICANS に罹患している被験体の数                           | 10 (28.6%) | 0               | 2 (11.8%)         | 14 (17.5%)           | 15 (17.6%)   | 8 (19.5%)           | 2 (8.7%)           | 12 (17.6%)          |
| 最大毒性グレード                                     |            |                 |                   |                      |              |                     |                    |                     |
| グレード 1                                       | 6 (17.1%)  | 0               | 2 (11.8%)         | 8 (10.0%)            | 9 (10.6%)    | 5 (12.2%)           | 1 (4.3%)           | 8 (11.8%)           |
| グレード 2                                       | 2 (5.7%)   | 0               | 0                 | 4 (5.0%)             | 4 (4.7%)     | 2 (4.9%)            | 1 (4.3%)           | 3 (4.4%)            |
| グレード 3                                       | 1 (2.9%)   | 0               | 0                 | 1 (1.3%)             | 1 (1.2%)     | 0                   | 0                  | 1 (1.5%)            |
| グレード 4                                       | 1 (2.9%)   | 0               | 0                 | 1 (1.3%)             | 1 (1.2%)     | 1 (2.4%)            | 0                  | 0                   |
| グレード 5                                       | 0          | 0               | 0                 | 0                    | 0            | 0                   | 0                  | 0                   |
| JNJ-68284528 の初期<br>注入から ICANS 初回<br>発症までの時間 |            |                 |                   |                      |              |                     |                    |                     |
| N                                            | 10         | 0               | 2                 | 14                   | 15           | 8                   | 2                  | 12                  |
| 平均値 (SD)                                     | 7.3 (2.36) | -               | 6.0 (2.83)        | 7.4 (2.28)           | 7.2 (2.37)   | 7.9 (1.25)          | 6.0 (2.83)         | 7.8 (2.17)          |
| 中央値                                          | 7.5        | -               | 6.0               | 8.0                  | 8.0          | 8.0                 | 6.0                | 8.0                 |
| 範囲                                           | (4, 12)    | -               | (4, 8)            | (3, 12)              | (3, 12)      | (6, 10)             | (4, 8)             | (3, 12)             |
| ICANS 持続期間 (日<br>数)                          |            |                 |                   |                      |              |                     |                    |                     |
| N                                            | 10         | 0               | 2                 | 14                   | 15           | 8                   | 2                  | 12                  |
| 平均値 (SD)                                     | 4.5 (2.80) | -               | 6.0 (2.83)        | 4.8 (3.02)           | 5.1 (2.92)   | 4.5 (2.33)          | 5.0 (2.83)         | 4.3 (2.87)          |
| 中央値                                          | 3.5        | -               | 6.0               | 4.0                  | 4.0          | 4.0                 | 5.0                | 4.0                 |
| 範囲                                           | (1, 9)     | -               | (4, 8)            | (1, 12)              | (1, 12)      | (1, 9)              | (3, 7)             | (1, 12)             |
| ICANS を治療する被<br>験体の数                         | 6 (17.1%)  | 0               | 0                 | 10 (12.5%)           | 10 (11.8%)   | 7 (17.1%)           | 2 (8.7%)           | 7 (10.3%)           |
| IL-1 受容体アンタ<br>ゴニストアナキン<br>ラ                 | 2 (5.7%)   | 0               | 0                 | 3 (3.8%)             | 3 (3.5%)     | 2 (4.9%)            | 1 (4.3%)           | 1 (1.5%)            |
| 抗 IL6 受容体トシ<br>リズマブ                          | 2 (5.7%)   | 0               | 0                 | 4 (5.0%)             | 4 (4.7%)     | 3 (7.3%)            | 1 (4.3%)           | 2 (2.9%)            |
| コルチコステ<br>ロイド                                | 6 (17.1%)  | 0               | 0                 | 9 (11.3%)            | 9 (10.6%)    | 6 (14.6%)           | 2 (8.7%)           | 6 (8.8%)            |
| デキサメタゾ<br>ン                                  | 6 (17.1%)  | 0               | 0                 | 9 (11.3%)            | 9 (10.6%)    | 6 (14.6%)           | 2 (8.7%)           | 6 (8.8%)            |
| メチルプレド<br>ニゾロンコハ<br>ク酸ナトリウ<br>ム              | 1 (2.9%)   | 0               | 0                 | 1 (1.3%)             | 1 (1.2%)     | 1 (2.4%)            | 0                  | 0                   |
| レベチラセタム                                      | 1 (2.9%)   | 0               | 0                 | 2 (2.5%)             | 2 (2.4%)     | 2 (4.9%)            | 1 (4.3%)           | 0                   |
| ベチジン                                         | 0          | 0               | 0                 | 1 (1.3%)             | 1 (1.2%)     | 1 (2.4%)            | 0                  | 1 (1.5%)            |
| ICANS 結果                                     |            |                 |                   |                      |              |                     |                    |                     |
| 回復又は寛解                                       | 10 (28.6%) | 0               | 2 (11.8%)         | 14 (17.5%)           | 15 (17.6%)   | 8 (19.5%)           | 2 (8.7%)           | 12 (17.6%)          |
| 併発 CRS                                       |            |                 |                   |                      |              |                     |                    |                     |
| YES                                          | 9 (25.7%)  | 0               | 2 (11.8%)         | 13 (16.3%)           | 14 (16.5%)   | 8 (19.5%)           | 2 (8.7%)           | 11 (16.2%)          |
| NO                                           | 1 (2.9%)   | 0               | 0                 | 1 (1.3%)             | 1 (1.2%)     | 0                   | 0                  | 1 (1.5%)            |
| ICANS が CRS<br>より先行する                        | 0          | 0               | 0                 | 0                    | 0            | 0                   | 0                  | 0                   |
| ICANS が CRS<br>の後                            | 1 (2.9%)   | 0               | 0                 | 1 (1.3%)             | 1 (1.2%)     | 0                   | 0                  | 1 (1.5%)            |

キーワード：BM＝骨髄、CRS＝サイトカイン放出症候群、ICANS＝免疫エフェクター細胞関連神経毒性、PC＝形質細胞、TE＝治療中に発生した

注意：ASTCT コンセンサス分類系 (Lee ら 2019) 又は NCICCTCAE バージョン 5.0 に基づいて ICANS を評価する。ステージ 1b の 2 名の被験体に対して、報告された用語は CAR-T 細胞関連脳症候群 (CREB) である。これらの事象は、ASTCT コンセンサス分類系を開示する前に報告され、NCICCTCAE バージョン 5.0 に基づいて分類された。NCICCTCAE バージョン 5.0 によると、この 2 名の被験体の最大毒性グレードは、それぞれグレード 1 とグレード 3 である。

注意：パーセントは、全ての治療分析群における被験体の数を分母として計算された。

注意：ICANS 治療は、ICANS と ICANS 症状に対して実施された治療を含む。

注意：これらの各事象の持続期間に重複がある場合、ICANS と CRS は、併発すると考えられる。

## 【0289】

## 例 8：承認された医薬製品ラベル

## 承認された医薬製品ラベル：

10

20

30

40

50

【表 3 5】

## 処方情報の強調点

これらの強調点には、CARVYKTIを安全かつ効率的に使用するために必要なすべての情報は含まれていない。CARVYKTIの完全な処方情報を参照されたい。

静脈内注入用CARVYKTI<sup>TM</sup>（シルタカブタジンオートルーセル）懸濁液  
アメリカで初めて承認された：2022

警告：サイトカイン放出症候群、神経毒性、HLH/MAS及び長期及び再発性血球減少

完全なブラックボックス警告については、完全な処方情報を参照されたい。

・ サイトカイン放出症候群（CRS）は、致命的又は命を危険にさらす反応を含み、CARVYKTI治療後の患者に発生する。活動性感染や炎症性疾患患者にCARVYKTIを投与してはいけない。トシリズマブ又はトシリズマブ及びコルチコステロイドを使用して、重度又は命を危険にさらすCRSを治療する。（2. 2、2. 3、5. 1）

・ 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は、致命的又は命を危険にさらす可能性があり、CARVYKTI治療後に発生し、CRS発症前、CRSと同時に、CRS消退後又はCRS無しを含む。CARVYKTI治療後の神経事象をモニタリングする。必要に応じてサポートケア及び/又はコルチコステロイドを提供する。（2. 2、2. 3、5. 2）

・ パーキンソン病とギラン・バレット症候群及びその関連合併症による致命的又は命を危険にさらす反応は、CARVYKTI治療後に発生する。（5. 2）

・ 血球貪食性リンパ組織球症/マクロファージ活性化症候群（HLH/MAS）は、致命的又は命を危険にさらす反応を含み、CARVYKTI治療後の患者に発生する。HLH/MASは、CRS又は神経毒性と一緒に発生することがある。（5. 3）

・ CARVYKTI治療後、長期及び/又は再発性血球減少が発生し、出血と感染を伴い、造血を回復するために幹細胞移植が必要である。（5. 5）

・ CARVYKTIは、リスク評定と寛解戦略（REMS）（CARVYKTI REMSと呼ばれる）における制限された項目でのみ得られる。（5. 4）

-----適応症及び使用方法-----

-----

CARVYKTIは、B細胞成熟抗原（BCMA）に指向する遺伝子修飾された自家T細胞免疫療法であり、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するのに適用され、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。（1）

-----用量及び投与-----

-----

自家のみの使用に供される。静脈内への使用のみに供される。

・ CARVYKTIを注入する前に、シクロホスファミドとフルダラビンのリンパ除去レジメンを投与する。（2. 2）

・ 白血球枯渇フィルターを使用してはいけない。（2. 2）

・ 注入前に患者の身分を検証する。（2. 2）

・ アセトアミノフェンとH1-抗ヒスタミン剤を用いて前投薬を行う。（2. 2）

・ 全身性コルチコステロイドの予防的な使用を避ける。（2. 2）

・ 注入前にトシリズマブの利用可能性を確認する。（2. 2、5. 1）

・ CARVYKTIの用量は、キメラ抗原受容体（CAR）陽性生T細胞の数に基づく。（2. 1）

・ 推奨用量範囲は、 $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$  個のCAR陽性生T細胞/kg体重であり、一回の単回用量での注入の最大用量は、 $1 \times 10^8$  個のCAR陽性生T細胞である。（2. 1）

・ REMS認定の医療機関でCARVYKTIを投与する。（2. 2）

-----剤形及び強度-----

-----

・ CARVYKTIは、静脈内注入用細胞懸濁液である。（3）

・ 単回用量のCARVYKTIは、一つの輸液バッグにおいて $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$  個のCAR陽性生T細胞/kg体重の細胞懸濁液を含有する。（3）

-----禁忌-----

-----

無し（4）

-----

-----警告及び注意事項-----

-----

・ 長期及び再発性血球減少：CARVYK

10

20

30

40

TI 注入後、患者は、 $\geq$ グレード3の血球減少を示す可能性がある。血球減少が一部又は完全に回復した後、一回又は複数回のグレード3以上の血球減少の再発が発生する可能性がある。CARVYKTI 注入前後に血球計数をモニタリングする。長期好中球減少は、感染リスクの増加につながる。

(5. 5)

・ 感染：患者の感染徴候及び症状をモニタリングし、適切に治療を行う。(5. 6)

・ 低ガンマグロブリン血症：モニタリングし、免疫グロブリン代替療法を考慮する。(5. 7)

・ 過敏反応：過敏反応が発生する。注入中に過敏反応をモニタリングする。(5. 8)

・ 続発性悪性腫瘍：CARVYKTI で治療した後に続発性悪性腫瘍が発生した場合、1-800-526-7736まで電話してJanssen Biotech, Inc. に連絡してください。(5. 9)

・ 運転及び機械使用能力への影響：患者は、CARVYKTI を受けてから少なくとも8週間以内、及び新しい神経毒性発症が発生した場合には、運転及び危険な職業又は活動、例えば重い機械又は潜在的危険な機械の操作を避けることを推奨する。(5.

10)

-----有害反応-----

最もよく見られる非実験室有害反応（発生率が20%よりも大きい）は、発熱、サイトカイン放出症候群、低ガンマグロブリン血症、低血圧、筋骨格痛、疲労、感染—示されていない病原体、咳、悪寒、下痢、悪心、脳症、食欲不振、上気道感染、頭痛、頻脈、めまい、呼吸困難、浮腫、ウイルス感染、凝固障害、便秘及び嘔吐である。最もよく見られる実験室有害反応（発生率が50%以上）は、血小板減少、好中球減少、貧血、アミノトランスフェラーゼ上昇及び低アルブミン血症を含む。(6)

有害反応の疑いがあると報告するには、1-800-526-7736まで電話してJanssen Biotech, Inc. (1-800-JANSSEN) に連絡するか又は1-800-FDA-1088まで電話して又はwww.fda.gov/medwatchでFDAに連絡してください。

患者相談情報と投薬ガイドラインについては、17を参照してください。

改訂日：02/2022

完全な処方情報：内容\*

警告：サイトカイン放出症候群、神経毒性、HLH/MAS及び長期及び再発性血球減少

1 適応症及び使用方法

2 用量及び投与

2. 1 用量

2. 2 投与

2. 3 深刻な有害反応の管理

3 剤形及び強度

4 禁忌

5 警告及び注意事項

5. 1 サイトカイン放出症候群

5. 2 神経毒性

5. 3 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) /マクロファージ活性化症候群 (MAS)

5. 4 CARVYKTI REMS

5. 5 長期及び再発性血球減少

5. 6 感染

5. 7 低ガンマグロブリン血症

5. 8 過敏反応

5. 9 続発性悪性腫瘍

5. 10 運転及び機械使用能力への影

響

6 有害反応

6. 1 臨床試験経験

6. 2 免疫原性

7 薬物相互作用

8 特定の集団への使用

8. 1 妊娠

8. 2 授乳

8. 3 生殖可能性のある女性と男性

8. 4 子供への使用

8. 5 高齢者への使用

11 記述

12 臨床薬理学

12. 1 作用メカニズム

12. 2 薬力学

12. 3 薬物動態

13 非臨床毒理学

13. 1 発癌、突然変異誘発、生殖能力の損傷

14 臨床研究

15 引用文献

16 どのように供給/貯蔵及び処理するか

## 17 患者相談情報

\*完全な処方情報において省略した部分

又は小節はリストされていない。

10

20

30

40

【表 3 6】

## 完全な処方情報

警告：サイトカイン放出症候群、神経毒性、HLH/MAS及び長期及び再発性血球減少  
 サイトカイン放出症候群（CRS）は、致命的又は命を危険にさらす反応を含み、CARVYKTI治療後の患者に発生する。活動性感染や炎症性疾患患者にCARVYKTIを投与してはいけない。トシリズマブ又はトシリズマブ及びコルチコステロイドを使用して、重度又は命を危険にさらすCRSを治療する[用量及び投与（2. 2、2. 3）、警告及び注意事項（5. 1）を参照されたい]。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は、致命的又は命を危険にさらす可能性があり、CARVYKTI治療後に発生し、CRS発症前、CRSと同時、CRS消退後又はCRS無しを含む。CARVYKTI治療後の神経事象をモニタリングする。必要に応じてサポートケア及び／又はコルチコステロイドを提供する[用量及び投与（2. 2、2. 3）、警告及び注意事項（5. 2）を参照されたい]。

パーキンソン病とギラン・バレット症候群及びその関連合併症による致命的又は命を危険にさらす反応は、CARVYKTI治療後に発生する[警告及び注意事項（5. 2）を参照されたい]。

血球貪食性リンパ組織球症／マクロファージ活性化症候群（HLH/MAS）は、致命的又は命を危険にさらす反応を含み、CARVYKTI治療後の患者に発生する。HLH/MASは、CRS又は神経毒性と一緒に発生することがある。[警告及び注意事項（5. 3）を参照されたい]。

CARVYKTI治療後、長期及び／又は再発性血球減少が発生し、出血と感染を伴い、造血を回復するために幹細胞移植が必要である。[警告及び注意事項（5. 5）を参照されたい]。

CARVYKTIは、リスク評定と寛解戦略（REMS）（CARVYKTI REMSプログラムと呼ばれる）における制限された項目でのみ得られる。[警告及び注意事項（5. 4）を参照されたい]。

10

20

## 1 適応症及び使用方法

CARVYKTIは、B細胞成熟抗原（BCMA）に指向する遺伝子修飾された自家T細胞免疫療法であり、四つ又はより多くの前治療ラインを受けた後の再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者を治療するのに適用され、前記前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む。

30

## 2 用量及び投与

自家のみの使用に供される。静脈内への使用のみに供される。

## 2. 1 用量

CARVYKTIは、単回用量注入として提供され、一つの輸液バッグにキメラ抗原受容体（CAR）陽性生T細胞の懸濁液を含有する。

推奨用量範囲は、 $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$  個のCAR陽性生T細胞/kg体重であり、一回の注入の最大用量は、 $1 \times 10^8$  個のCAR陽性生T細胞である。

## 2. 2 投与

CARVYKTIは、自家のみの使用に供される。患者の身分はCARVYKTIケースと輸液バッグの患者識別子と一致しなければならない。患者専用ラベルの情報が予想患者と一致しない場合は、CARVYKTIを注射しないでください。

40

患者のためにCARVYKTI注入を準備する

リンパ除去化学療法レジメンを開始する前にCARVYKTIの利用可能性を確認する。

## 前処理

リンパ除去化学療法レジメンの投与：1日当たりシクロホスファミド $300 \text{ mg/m}^2$  静脈内（IV）及びフルダラビン $30 \text{ mg/m}^2$  IVを3日間続けた。

腎機能障害の用量調整の情報については、シクロホスファミドとフルダラビンの処方情報を参照してください。

50

患者が過去の架橋療法（臨床的に顕著な活動性感染、心臓毒性と肺毒性を含む）又は過去の同種異体幹細胞移植患者の活動性移植物の抗宿主病により深刻な有害反応が現れた場合、リンパ除去レジメンを遅延させなければならない。CARVYKTIの投与遅延が14日を超え、患者が一回目のリンパ除去レジメンの毒性から回復した場合、リンパ除去レジメンを繰り返すことを検討する。

リンパ除去化学療法レジメンが完成してから2～4日後にCARVYKTI注入を投与する。

患者が以下のいずれかの状況にある場合、CARVYKTI注入遅延させなければならない。

- ・ 臨床的に顕著な活動性感染又は炎症性障害。

10

- ・ グレード3の悪心、嘔吐、下痢又は便秘を除く、シクロホスファミド及びフルダラビンによりコンディショニングされる≧グレード3の非血液学的毒性。CARVYKTI注入は、これらの事象が≦グレード1消退するまで遅延すべきである。

#### 前投薬

CARVYKTI注入の30～60分間前に、全ての患者に以下の注入プロドラッグを投与する。

- ・ 解熱剤（アセトアミノフェン650から1000mgを経口投与又は静脈内投与する）。

- ・ 抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン25から50mg又は等価物を経口投与又は静脈内投与する）。

20

全身性コルチコステロイドの予防的な使用は、CARVYKTIの活性を阻害する可能性があるため避けるべきである。

#### CARVYKTIの受け入れ

- ・ 注入に使用することが承認されたすべての場所は、液体窒素気相に必要な貯蔵条件をサポートする。

- ・ CARVYKTIは液体窒素気相輸送箱の中で直接注入センターに関連する細胞実験室又は臨床薬局に運ばれる。

- ・ 輸送箱の患者識別子を使って患者の身分を確認する。

- ・ 患者が当日の投与の準備ができないと予想される場合は、輸送箱の有効期限が切れる前に、CARVYKTIを現場の液体窒素気相貯蔵に移す。

30

#### 注入用CARVYKTIの準備

使用する準備ができるまで、製品を解凍してはいけない。CARVYKTIの解凍時間は注入時間と合わせられた。注入時間を予め確認し、患者の準備ができた時にCARVYKTI注入ができるように解凍開始時間を調整した。解凍後、CARVYKTI注入は、室温／環境温度（20℃～25℃）で2.5時間以内に完了しなければならない。

製品を解凍する前に、注入の前と回復の間にトシリズマブと救急設備が使用できることを確認する。

1. 患者の身分の確認：CARVYKTIを準備する前に、患者の身分とCARVYKTIケース上の患者識別子とを照合する。患者専用ラベル上の情報が予想患者と一致しない場合、ケースからCARVYKTI輸液バッグを取り出さないでください。ラベルと患者識別子の間に何らかの違いがある場合は、1-800-526-7736まで電話してJanssen Biotech, Inc. を連絡してください。

40

2. 患者の身分が確認された後、ケースからCARVYKTI製品バッグを取り出し、ケースラベル上の患者情報とバッグラベル上の患者情報とが一致するかどうかをチェックする。

3. 解凍前に製品バッグに、例えば破裂又は亀裂のような、容器の完全性を損なう箇所がないかどうかをチェックするバッグが破損した場合、投与せず、1-800-526-7736まで連絡してJanssen Biotech, Inc. に連絡してください。

4. 解凍前に輸液バッグを密封可能なビニール袋（無菌のものが好ましい）に入れる。

50

5. CARVYKTIを水浴又はドライ解凍方法を用いて $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ で、輸液バックに氷が見えないまで解凍する。解凍開始から解凍完了までの総時間は15分を超えないべきである。

6. 密封可能なビニール袋から輸液バッグを取り出して拭く。バッグの内容物を軽く混ぜて、細胞物質の塊を分散させる。まだ細胞塊が見られる場合は、袋の内容物を軽く混ぜ続ける。小さな塊の細胞物質は温和な手動混合で分散すべきである。注入前に、CARVYKTIを異なる容器に事前に濾過したり、洗浄したり、回転させたり、新しい培地に再懸濁させたりしないでください。

7. 再冷凍又は冷蔵解凍した製品を使用しないでください。

投与

- ・ 自家への注入のみに使用される。
- ・ 白血球枯渇フィルターを使用してはいけない。
- ・ 注入の前と回復の間に少なくとも二剤のトシリズマブと救急設備が使用できることを確保する。
- ・ 中心静脈通路はCARVYKTIの注入に使用でき、末梢通路の悪い患者に使用を奨励する。

1. 輸液バッグ上の患者識別子を使って患者の身分を確認する。患者専用ラベルの情報が予想患者と一致しない場合は、CARVYKTIを注射しないでください。

2. 注入前に注入装置の管を生理食塩水で灌流する。

3. 解凍後、オンラインフィルターを装着した注入装置を用いて、2.5時間以内にCARVYKTIバッグの内容物全体を静脈内注入で投与する。

4. CARVYKTI注入中にバッグの内容物を軽く混ぜて、細胞物質の塊を分散させる。

5. 製品バッグの内容物の全ての注入後、全ての製品が送達されることを確実にするために、点滴チューブを含む主投与装置の総収容体積以上の生理食塩水で投与管路（オンラインフィルターを含む）を洗い流す。

CARVYKTIにはヒト血球が含まれており、これらの血球はコピーが無力で自己失活している遅いウィルスベクターで遺伝子修飾されている。一般的な予防措置と現地の生物安全ガイドラインに従ってCARVYKTIを処理し、処分して、潜在的な感染症の伝播を避ける。

注入後のモニタリング

REMS認定の医療機関でCARVYKTIを投与する。

認定された医療機関でCARVYKTIを投与してから10日以内に、患者のサイトカイン放出症候群（CRS）及び神経毒性の徴候及び症状を少なくとも毎日モニタリングする。遅延性神経毒性の徴候及び症状を4週間にわたり定期的にモニタリングする。

患者は、注入後少なくとも4週間以内に、認定された医療機関の近くに留まるように指導される。

患者は、注入後少なくとも8週間以内に運転又は危険な活動を回避するように指導される。

## 2.3 深刻な有害反応の管理

サイトカイン放出症候群

臨床症状に基づいてCRSを識別する [警告及び注意事項（5.1）を参照されたい]。発熱、酸欠及び低血圧の他の病因を評定し治療する。実験室テストにより、播種性血管内凝固、血液学的パラメータ及び肺、心臓、腎臓及び肝機能をモニタリングすることを考慮する。CRSが疑われる場合、表1における提案に基づいて管理する。

CRSを経験した患者の心臓と他の臓器の機能を症状が消えるまで密接にモニタリングしなければならない。CRSを経験した患者にレベチラセタムを使用して抗痙攣予防を行うことを考慮する。

グレード2又はより高いCRS（例えば、液体に奏効しない低血圧、又は酸素化を補う必要のある酸欠）を経験した患者は、連続テレメトリ及びパルスオキシメータ法でモニ

10

20

30

40

50

タリングされるべきである。

重度又は命を危険にさらす CRS について、集中治療室レベルモニタリング及び支持療法を考慮する。

フロントライン介入（例えば、トシリズマブ又はトシリズマブとコルチコステロイド）で治癒し難い CRS に対して、代替治療レジメン（即ち、より高いコルチコステロイド用量、代替抗サイトカイン薬剤、例えば、抗 IL 1 及び／又は抗 TNF  $\alpha$ 、抗 T 細胞療法）を考慮する。難治性 CRS の特徴は、発熱、末端臓器毒性（例えば、酸欠、低血圧）がフロントライン介入から 12 時間内に改善されないか又は HLH / MAS を発生することである。

CRS 期間中に神経毒性の併発が疑われる場合、以下を投与する。

10

- ・ 表 1 及び 2 における CRS 及び神経毒性レベルのより侵襲性の介入によるコルチコステロイド

- ・ 表 1 における CRS レベルによるトシリズマブ

- ・ 表 2 における神経毒性による抗癲癇薬

20

30

40

50

【表 3 7】

表 1 : CRS レベル及び管理ガイドライン

| CRS レベル <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                 | トシリズマブ <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                 | コルチコステロイド <sup>f</sup>             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>グレード 1</b><br>温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$                                                                                                                                                                                        | 以下の患者において：<br>・ 早期発熱（注入後 72 時間未満で発症した場合）<br>1 時間内にトシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与（IV）（800 mg 以下）を考慮してもよい                                                                                                                                                      | N/A                                |
| <b>グレード 2</b><br>症状は、適度な介入を必要とし、それに奏効する。<br>温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 及び：<br>低血圧であり、血管収縮薬は不要であり、<br>及び／又は、<br>酸欠、挿管 <sup>e</sup> 又はブローバイガスによる酸素吸収<br>又は、<br>グレード 2 臓器毒性。 <sup>g</sup>                                             | 1 時間内にトシリズマブ 8 mg/kg IV（800 mg 以下）を投与する。<br>多くとも 1 リットルの静脈内注入又は酸素補充量の増加に奏効しない場合は、必要に応じて 8 時間ごとにトシリズマブを繰り返す。                                                                                                                                         | 12～24 時間ごとにデキサメタゾン 10 mg IV を考慮する。 |
|                                                                                                                                                                                                                                      | 24 時間以内に改善がないか又は急速に進展する場合、トシリズマブを繰り返し、デキサメタゾンの用量及び頻度を増やす（6 から 12 時間ごとに 20 mg IV）。<br>24 時間以内に改善がないか又は急速な進展が続く場合、12 時間ごとにメチルプレドニゾン 2 mg/kg IV に変更する。<br>2 回用量のトシリズマブの後、代替抗サイトカイン薬剤を考慮する。 <sup>d</sup><br>24 時間以内に 3 回用量のトシリズマブを超えないか又は合計 4 回用量を超えない。 |                                    |
| <b>グレード 3</b><br>症状には侵襲性介入が必要であり、該介入に奏効する。<br>温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 及び：<br>低血圧、バソプレシンを含むか又は含まない血管収縮薬を必要とし、<br>及び／又は、<br>酸欠、高流量鼻カニューレ <sup>e</sup> 、マスク、非再呼吸式マスク又はベンチュリマスクを必要とし、<br>又は、<br>グレード 3 臓器毒性又はグレード 4 アミノトランスフェラーゼ上昇。 | グレード 2 に応じて                                                                                                                                                                                                                                         | 12 時間ごとにデキサメタゾン 10 mg IV を投与する。    |
|                                                                                                                                                                                                                                      | 24 時間以内に改善がないか又は急速に進展する場合、トシリズマブを繰り返し、デキサメタゾンの用量及び頻度を増やす（6 から 12 時間ごとに 20 mg IV）。<br>24 時間以内に改善がないか又は急速な進展が続く場合、12 時間ごとにメチルプレドニゾン 2 mg/kg IV に変更する。<br>2 回用量のトシリズマブの後、代替抗サイトカイン薬剤を考慮する。 <sup>d</sup><br>24 時間以内に 3 回用量のトシリズマブを超えないか又は合計 4 回用量を超えない。 |                                    |
| <b>グレード 4</b><br>命を危険にさらす症状。                                                                                                                                                                                                         | グレード 2 に応じて                                                                                                                                                                                                                                         | 6 時間ごとにデキサメタゾン 20 mg IV を投与する。     |

10

20

30

40

50

表 1 : CRS レベル及び管理ガイドライン

| CRS レベル <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                | トシリズマブ <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                     | コルチコステロイド <sup>f</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 人工呼吸器サポート、連続<br>静脈-静脈血液透析<br>(CVVHD) が必要である。<br>温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 及び：<br>低血圧であり、複数の血管<br>収縮薬（バソプレシンを含<br>まない）を必要とし、<br>及び／又は、<br>酸欠であり、陽圧（例えば、<br>CPAP、BiPAP、挿管及び機<br>械的通気）を必要とし、<br>又は、<br>グレード 4 臓器毒性（アミ<br>ノトランスフェラーゼ上昇<br>を含まない）である。 | 2 回用量のトシリズマブの後、代替抗サイトカイン薬剤 <sup>d</sup> を<br>考慮する。24 時間以内に 3 回用量のトシリズマブを超えな<br>いか又は合計 4 回用量を超えない。<br>24 時間以内に改善がない場合、メチルプレドニゾロン (1-2 g<br>IV、24 ごとに繰り返す必要があり、臨床的必要に応じて次<br>第に減少する) 又は他の免疫阻害剤（例えば、他の抗 T 細胞<br>療法）を必要とする。 |                        |

10

<sup>a</sup> ASTCT 2019 分類システム (Lee ら、2019) に基づき、臓器毒性を  
含むように修正した。

20

<sup>b</sup> 詳しくは、トシリズマブ処方情報を参照されたい。

<sup>c</sup> CRS に起因する。発熱は、例えば解熱剤又は抗サイトカイン療法（例えば、トシ  
リズマブ又はステロイド）の介入によって隠される可能性があるため、低血圧又は酸欠と  
同時に現れるとは限らない。発熱していないことは、CRS 管理の決定に影響を及ぼさな  
い。この場合に、CRS 管理は、低血圧及び／又は酸欠及び任意の他の原因に帰すること  
ができないより深刻な事象によって駆動される。

<sup>d</sup> サイトカインを標的とするモノクローナル抗体は、無奏効 CRS の機構実践に従っ  
て考慮することができる。

<sup>e</sup> 低流量鼻カニューレ  $\leq 6 \text{ L/min}$ 、高流量鼻カニューレ  $> 6 \text{ L/min}$ 。

<sup>f</sup> コルチコステロイドを事象がグレード 1 以下になるまで使用し続け、コルチコステ  
ロイドの総曝露量が 3 日より大きい場合、ステロイドを徐々に減らす。

30

<sup>g</sup> 米国国立がん研究所有害事象共通用語標準 (NCI CTCAE) バージョン 5.  
0 に基づいて臓器毒性分類を行う。

## 神経毒性

患者の神経毒性 (ICANS 及び他の神経毒性) の徴候及び症状 (表 2) をモニタリン  
グする。神経徴候又は症状の他の病因を排除する。重度又は命を危険にさらす神経毒性に  
集中治療及び支持療法を提供する。非 ICANS 神経毒性は、第 5.2 節を参照されたい  
。ICANS が疑われる場合、表 2 における提案に基づいて管理する。

神経毒性事象期間中に CRS の併発が疑われる場合、以下を投与する。

40

・ 表 1 及び 2 における CRS 及び神経毒性レベルのより侵襲性の介入によるコルチコ  
ステロイド

- ・ 表 1 における CRS グレードによるトシリズマブ
- ・ 表 2 における神経毒性による抗癲癇薬

50

【表 3 8】

表 2：I C A N S 管理ガイドライン

| ICANS グレード <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                    | コルチコステロイド                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>グレード 1</b><br>ICE スコア 7~9 <sup>b</sup><br>又は意識レベル低下：自発的に目覚める。                                                                                                                                                                                                           | 12 から 24 時間ごとにデキサメタゾン <sup>c</sup> 10 mg IV を 2 から 3 日間にわたり投与することを考慮する。<br>非鎮静性抗癲癇薬（例えば、レベチラセタム）による癲癇の予防を考慮する。                                                                                                                                                                                                          |
| <b>グレード 2</b><br>ICE スコア -3~6 <sup>b</sup><br>又は意識レベル低下：音で呼び覚ます                                                                                                                                                                                                            | 12 時間ごとにデキサメタゾン <sup>c</sup> 10 mg IV を 2~3 日間にわたるか又は持続症状に対してより長時間にわたり投与する。<br>コルチコステロイドの総曝露量が 3 日より大きい場合、ステロイドを徐々に減らすことを考慮する。<br>24 時間以内に改善がないか又は神経毒性が悪化する場合、デキサメタゾンの用量及び/又は頻度の増加を 6 時間ごとに多くとも 20 mg IV まで増加する。<br>非鎮静性抗癲癇薬（例えば、レベチラセタム）による癲癇の予防を考慮する。                                                                 |
| <b>グレード 3</b><br>ICE スコア -0~2 <sup>b</sup><br>（ICE スコアが 0 であるが、患者が覚醒でき（例えば、覚醒時に全体失語症を伴う）、評定できる場合）<br>又は意識レベル低下：触覚刺激だけで目覚め、<br>又はいずれか一つのでんかん発作：<br>・ いずれかの迅速に消退する臨床てんかん発作、焦点性又は全般性、又は<br>・ EEG 上の非痙攣性てんかん発作、介入により消退され<br>又は頭蓋内圧（ICP）亢進：神経イメージングにおける焦点性/局所性浮腫 <sup>d</sup> 。 | 6 時間ごとにデキサメタゾン 10 mg-20 mg IV を投与する。<br>24 時間後に改善がないか又は神経毒性が悪化する場合、デキサメタゾンの用量を 6 時間ごとに少なくとも 20 mg IV まで増加し、又は高用量のメチルプレドニゾロン（1~2 g/日、必要があれば、24 時間ごとに繰り返し、臨床的必要に応じて徐々に減少する）まで増加する。<br>非鎮静性抗癲癇薬（例えば、レベチラセタム）による癲癇の予防を考慮する。<br>脳浮腫が疑われる場合、過剰換気及び高張化療法を考慮する。高用量のメチルプレドニゾロン（1~2 g、必要があれば、24 時間ごとに繰り返し、臨床的必要に応じて徐々に減少する）を投与する。 |
| <b>グレード 4</b><br>ICE スコア -0 <sup>b</sup> （患者を呼び覚ませず且つ ICE 評定を行うことができない）<br>又はいずれか一つの意識レベル低下：<br>・ 患者を呼び覚ますことができないか、又は呼び覚ますために、激しいもしくは反復的な触覚刺激が必要であり、又は<br>・ 昏迷又は意識不明であり、<br>又はいずれか一つのでんかん発作：<br>・ 命を危険にさらす長期てんかん発作（> 5 min）、又は                                             | 6 時間ごとにデキサメタゾン <sup>c</sup> 20 mg IV を投与する。<br>24 時間後に改善がないか又は神経毒性が悪化する場合、高用量のメチルプレドニゾロン（1~2 g/日、必要があれば、24 時間ごとに繰り返し、臨床的必要に応じて徐々に減少する）まで増加する。<br>非鎮静性抗癲癇薬（例えば、レベチラセタム）による癲癇の予防を考慮する。<br>ICP 亢進/脳浮腫が疑われる場合、過剰換気及び高張化療法を考慮する。高用量のメチ                                                                                       |

10

20

30

40

表 2 : ICANS 管理ガイドライン

| ICANS グレード <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                               | コルチコステロイド                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>反復的な臨床又は電気てんかん発作、ベースラインに回復せず、又は運動発現<sup>c</sup>：</li> <li>深度焦点性運動無力、例えば、片側不全麻痺又は不全対麻痺、又は ICP 亢進/脳浮腫、以下の徴候/症状を伴う：</li> <li>神経イメージングにおけるびまん性脳浮腫、又は</li> <li>除脳又は除皮質硬直、又は</li> <li>第 VI 脳神経麻痺、又は</li> <li>視神経乳頭浮腫、又は</li> <li>クッシング症候群</li> </ul> | <p>ルプレドニゾロン（1～2 g/日、必要があれば、24 時間ごとに繰り返し、臨床的に必要に応じて徐々に減少する）の投与を考慮し、神経内科及び/又は神経外科の立ち合い診察を考慮する</p> |

10

注意：ICANS 分類及び管理は、最も深刻な事象（ICE スコア、意識レベル、てんかん発作、運動発現、ICP 亢進/脳浮腫）によって確定され、任意の他の原因に帰することができない。

<sup>a</sup> ASTCT 2019 神経毒性の分類基準（Lee ら、2019）。

20

<sup>b</sup> 患者が覚醒でき、免疫エフェクター細胞関連脳症（ICE）の評定を行うことができる場合、**方向**（年、月、都市、病院をガイドとする＝4 点）、**命名**（3 つの対象、例えば、ポインティングクロック、ペン、ボタンを命名する＝3 点）、**コマンドに従うこと**（例えば、「指を 2 本見せてください」又は「目を閉じて舌を出してください」＝1 点）、**文章を書くこと**（標準的な文を書く能力＝1 点）、及び**注意力**（100 から 10 個おきに逆に数える＝1 点）を評定する。患者を呼び覚ませず且つ ICE 評定を行うことができない場合（グレード 4 ICANS）＝0 点。

<sup>c</sup> 全ての言及されたデキサメタゾン投与は、いずれもデキサメタゾン又は等価物である。

<sup>d</sup> 関連浮腫を伴うか又は伴わない頭蓋内出血は神経毒性の特徴とみなされず、ICANS 分類から除外される。NCI CTCAE v 5.0 に基づいて分類してもよい。

30

<sup>e</sup> 免疫エフェクター細胞療法に関連する振戦及びミオクロニーは、NCI CTCAE v 5.0 に基づいて分類してもよいが、それらは、ICANS 分類に影響を与えない。

### 3 剤形及び強度

CARVYKTI は、静脈内注入用細胞懸濁液である。

単回用量の CARVYKTI は、一つの輸液バッグにおいて  $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$  個の CAR 陽性生 T 細胞 / kg 体重の細胞懸濁液、多くとも  $1 \times 10^8$  個の CAR 陽性生 T 細胞を含有する [どのように供給/貯蔵及び処理するか (16) を参照されたい]。

### 4 禁忌

無し。

### 5 警告及び注意事項

#### 5.1 サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群は、致命的又は命を危険にさらす反応を含み、CARVYKTI 治療後に発生する。シルタカブタジンオートルーセルを受けた患者の 95% (92/97) に CRS が発生した。5% (5/97) の患者にグレード 3 以上の CRS (2019 ASTCT グレード)<sup>1</sup> が発生し、1 名の患者にグレード 5 CRS が報告された。CRS 発症の期間中央値は、7 日（範囲：1 から 12 日）であった。一名の患者の CRS 持続期間が 97 日であり、その後致命的な結果が出た以外、全ての患者の CRS 持続期間中央値は 4 日（範囲：1 から 40 日）であった。CRS を経験した患者のうち、CRS の最もよ

40

50

く見られる症状は、発熱（100%）、低血圧（43%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇（22%）、悪寒（15%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（14%）及び洞性頻脈（11%）を含んだ。CRSに関連するグレード3以上の事象は、AST及びALT上昇、高ビリルビン血症、低血圧、発熱、酸欠、呼吸不全、急性腎損傷、びまん性血管内凝固、HLH/MAS、狭心症、上室性と心室性頻脈、不快感、筋肉痛、C反応性タンパク質増加、フェリチン、血中アルカリホスファターゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼを含んだ〔有害反応（6.1）を参照されたい〕。

臨床症状に基づいてCRSを同定する。発熱、酸欠及び低血圧の他の病因を評価し治療する。報告によると、CRSは、HLH/MASの発見と繋がり、且つ症候群の生理学は重なる可能性がある。HLH/MASは、命を危険にさらす潜在的な病症である。治療後に依然としてCRS進行性症状が現われるか又は治療し難いCRSの患者に対して、HLH/MASの証拠を評価する。第5.3節、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）/マクロファージ活性化症候群（MAS）を参照されたい。

97名の患者のうち、69名（71%）の患者がシルタカブタジンオートルーセル注入後にトシリズマブ及び／又はコルチコステロイドによるCRSの治療を受けた。44名（45%）の患者は、コルチコステロイドを使用せずにトシリズマブを受け、ここで、33名（34%）は、単剤を受け、11名（11%）は、1回用量以上を受け、24名の患者（25%）は、トシリズマブ及びコルチコステロイドを受け、1名の患者（1%）は、コルチコステロイドのみを受けた。

CARVYKTI注入前に少なくとも二剤のトシリズマブが使用できることを確保する。

REMS認定の医療機関でCARVYKTIを注入してから10日以内に、患者のCRSの徴候及び症状を少なくとも毎日モニタリングする。注入後少なくとも4週間以内に、患者のCRS徴候又は症状をモニタリングする。CRSの一つ目の徴候が現われる場合、表1に示すように、サポートケア、トシリズマブ又はトシリズマブ及びコルチコステロイド治療を開始する〔投薬及び投与（2.3）を参照されたい〕。

いつでもCRSの徴候又は症状が出たら、患者にすぐに診察を受けることを勧める〔患者相談情報（17）を参照されたい〕。

## 5.2 神経毒性

CARVYKTI治療後に神経毒性が発生し、重度、命を危険にさらすか又は致命的なものである可能性がある。神経毒性は、ICANS、パーキンソン病徴候及び症状を伴う神経毒性、ギラン・バレット症候群、末梢神経障害及び脳神経麻痺を含む。これらの神経毒性の徴候及び症状ならびにその中のいくつかの毒性の発症遅延性質について、患者に問い合わせを行う。いつでも任意のこれらの神経毒性の徴候又は症状が出たら、すぐに診察を受けてさらに評価と管理を行うように患者を指導する〔患者相談情報（17）を参照されたい〕。

全体的に言えば、26%（25/97）の患者は、シルタカブタジンオートルーセル注入後に以下に記載の一つ又は複数の神経毒性サブタイプ<sup>2</sup>が発生しており、ここで、11%（11/97）の患者は、グレード3以上の事象を経験した。2つの実行中の研究においてもこれらの神経毒性サブタイプは観察された〔有害反応（6.1）を参照されたい〕。

免疫エフェクター細胞に関連する神経毒性症候群（ICANS）

CARVYKTIを受けた患者は、CARVYKTI治療後に、CRS発症前、CRSと同時、CRS消退後又はCRS無しを含む場合に、致命的又は命を危険にさらすICANSを経験することがある。

シルタカブタジンオートルーセルを患者のうち、23%（22/97）でICANSが発生し、3%（3/97）のグレード3又はグレード4事象及び2%（2/97）のグレード5（致命）事象を含む。2名の患者は生存の最後の既知の日に持続的なグレード3及びグレード1のICANSが発生し、一名の患者は、パーキンソン病の特徴を有する神経毒性で死亡した時に持続的なグレード1のICANSが発生した。ICANS発症の期間

10

20

30

40

50

中央値は、8日（範囲：1から28日）であった。22名の患者のうち、17名（77%）のICANSが消退し、消退期間中央値は、6日（範囲：2から143日）であった。致命的なICANSに罹患していた患者、他の原因で死亡した時にICANSが持続していた患者又は生存の最後の既知の日にICANSが持続していた患者を含む全ての患者のICANS持続期間中央値は、7.5日（範囲：2から927日）であった。全ての22名のICANS患者はいずれもCRSに罹患していた。ICANS発症は、16名の患者のCRS期間中、3名の患者のCRS発症前、3名の患者のCRS事象の後に発生した。

ICANSの最もよく見られる（ $\geq 5\%$ ）症状は、脳症（23%）、失語症（8%）及び頭痛（6%）を含む。

REMS認定の医療機関でCARVYKTIを注入してから10日以内に、患者のICANSの徴候及び症状を少なくとも毎日モニタリングする。ICANS症状の他の原因を排除する。注入後少なくとも4週間以内に患者のICANS徴候又は症状をモニタリングし、適時に治療する。神経毒性は、必要に応じて、サポートケア及び／又はコルチコステロイドにより管理されるべきである〔用量及び投与（2.3）を参照されたい〕。

#### パーキンソン病

CARTITUDE-1研究において、いずれかの神経毒性を経験した25名患者のうち、5名の男性患者が神経毒性を有し、ICANSと異なるいくつかのパーキンソン病の徴候及び症状を伴っていた。パーキンソン病を伴う神経毒性は、シルタカブタジンオートルーセルの他の実行中の試験で報告されていた。患者には、振戦、運動緩慢、不随意運動、常同症、自発運動喪失、仮面様顔貌、無関心、平淡、疲労、強直、精神運動鈍重、顕微書字障害、書字障害、失行症、無気力、困惑、眠気、意識喪失、反射遅延、反射亢進、記憶喪失、嚥下困難、便失禁、転倒、腰をかがめた姿勢、歩行緩慢、筋力低下及び衰弱、運動機能障害、運動及び感覚喪失、運動不能無言症及び前頭葉放出徴候を含むパーキンソン病及び非パーキンソン病の症状がある。症状は、一名又は多名の患者において試みられた、全身化学療法、髄腔内化学療法とステロイド、ドーパミン作動薬、全身性コルチコステロイド、血漿置換及び静脈内免疫グロブリンとダサチニブという治療の一つ又は複数に対して、無反応性であった。1名の患者は、パーキンソン病治療、免疫阻害剤又は化学療法を受けずに部分的な消退を経験し、残存歩行障害を伴った。CARTITUDE-1において、5名の患者のパーキンソン病の発症期間中央値は、シルタカブタジンオートルーセル注入後43日（範囲：15から108日）であった。1名の患者は、シルタカブタジンオートルーセル投与から247日後に、パーキンソン病を神経毒性で死亡し、持続性パーキンソン病に罹患していた二名の患者は、シルタカブタジンオートルーセル投与から162日と119日後に感染性原因で死亡し、残りの2名の患者において、パーキンソン病症状は、シルタカブタジンオートルーセル投与後に多くとも530日間持続した。1、2、1及び1名の患者における最大毒性グレードはそれぞれ2、3、4及び5であった。全ての5名の患者は以前のCRS病歴（ $n$ =グレード4、2、 $n$ =グレード1、3）を有し、5名の患者のうち、4名は、以前のICANS（ $n$ =グレード3、1、 $n$ =グレード1、2）を有した。

患者のパーキンソン病徴候及び症状をモニタリングし、これらの徴候及び症状は、サポートケア措置によって発症を遅延させ、管理される可能性がある。パーキンソン病を治療するための薬物は、CARVYKTI治療後にパーキンソン病症状を改善又は消退する治療効果情報は、限られている。

#### ギラン・バレット症候群

静脈内免疫グロブリン治療を使用するが、別の実行中のシルタカブタジンオートルーセル研究においてギラン・バレット症候群（GBS）後の致命的な結果が発生した。報告された症状は、GBSのミラー・フィッシャー（Miller-Fisher）変異体と一致する症状、脳症、運動無力、言語障害及び多発神経根神経炎を含む。

GBSをモニタリングする。GBS末梢神経障害が現われる患者を評定する。GBSの重症度に基づいて、サポートケア措置を採用し、免疫グロブリンと血漿置換を併用してGBSを治療することを考慮する。

10

20

30

40

50

## 末梢神経障害

CARTITUDE-1において、6名の患者に末梢神経障害が現われた。これらの神経障害は、感覚神経障害、運動神経障害又は感覚運動神経障害として現れた。症状発症の期間中央値は62日（範囲：4から136日）であり、末梢神経障害の持続期間中央値は256日（範囲：2から465日）であり、持続性神経障害患者を含む。これら6名の患者のうち、2名の患者にグレード3の末梢神経障害が現われ、3名の患者に神経障害消退が現われた。1名の患者がコルチコステロイド治療を使用したことは、末梢神経障害の改善とは関係がなかった。他の実行中のシルタカブタジンオートルーセル試験において、末梢神経障害を経験した患者も脳神経麻痺又はGBSを経験した。

## 脳神経麻痺

CARTITUDE-1において、3名の患者（3.1%）は脳神経麻痺を経験した。3名の患者はいずれも第7脳神経麻痺に罹患しており、一名の患者は、同時に第5脳神経麻痺に罹患していた。発症期間中央値は、注入シルタカブタジンオートルーセル後26日（範囲：21から101日）であった。全ての3名の患者はいずれも全身性コルチコステロイドを受けており、症状が消退し、1名の患者は、コルチコステロイドのほか、バラシクロビルをさらに受けた。消退期間中央値は、症状発症後70日（範囲：1から79日）であった。実行中のシルタカブタジンオートルーセル試験において、脳神経麻痺患者の第3及び第6脳神経麻痺、両側性第7脳神経麻痺の発生、改善後の脳神経麻痺の悪化及び末梢神経障害の発生も報告された。

患者の脳神経麻痺徴候及び症状をモニタリングする。徴候及び症状の重症度及び進行に基づいて、全身性コルチコステロイドを用いて管理を行うことを考慮する。

## 5.3 血球貪食性リンパ組織球症（HLH）／マクロファージ活性化症候群（MAS）

1名の患者（1%）は、シルタカブタジンオートルーセル注入から99日後に致命的なHLHが発生した。HLH事象の前に長期CRSで、97日間続いた。

HLH／MASの症状は、低血圧、びまん性肺胞損傷を伴う酸欠、凝固障害、血球減少及び腎機能障害を含む多臓器機能障害を含む。

HLHは、命を危険にさらす疾患であり、早期発見と治療をしなければ死亡率が高い。HLH／MASの治療は、機構基準に従って実施すべきである。

## 5.4 CARVYKTI REMS

CRS及び神経毒性のリスクにより、CARVYKTIは、リスク評価と寛解戦略（REMS）（CARVYKTI REMSプログラムと呼ばれる）における制限された項目でのみ得られる［ブラックボックス警告、警告及び注意事項（5.1, 5.2）を参照されたい］。CARVYKTI REMSに必要なコンポーネント：

- ・ CARVYKTIを分配し投与する医療機関は、登録し、REMSの要件を遵守しなければならない。

- ・ 認定された医療機関は、現場ですぐにトシリズマブを得ることができなければならない。

- ・ CRSを治療する必要がある場合は、各患者がCARVYKTI注入後2時間以内に少なくとも2回用量のトロポニン抗が注入可能であることを確保する。

- ・ 認定された医療機関は、CARVYKTIを処方、分配又は投与するヘルスケア提供者がCRSと神経毒性管理に関するトレーニングを受けたことを確保しなければならない。

より多くの情報については、[www.carvykti.rems.com](http://www.carvykti.rems.com)又は1-844-672-0067までお問い合わせください。

## 5.5 長期及び再発性血球減少

リンパ除去化学療法及びCARVYKTI注入後、患者は、長期及び再発性血球減少を示す可能性がある。CARTITUDE-1（N=97）の研究において、30%（29／97）の患者は、長期のグレード3又はグレード4の好中球減少を経験しており、41%（40／97）の患者は、長期のグレード3又はグレード4の血小板減少を経験しており、これらの症状は、注入シルタカブタジンオートルーセルから30日目まで依然として

10

20

30

40

50

消退しなかった。31% (29/95) の患者は、1ヶ月後にグレード3又はグレード4の好中球減少から回復し、シルタカブタジンオートルーセル注入後の回復期間中央値は1.8ヶ月 (範囲: 1.0から3.7ヶ月) であった。52% (32/61) の患者は、1ヶ月後にグレード3又はグレード4の血小板減少から回復し、シルタカブタジンオートルーセル注入後の回復期間中央値は1.9ヶ月 (範囲: 1.1から8.5ヶ月) であった。

一名の患者は、長期血小板減少のため、自家由来幹細胞を受けて造血再構成を受けた。

シルタカブタジンオートルーセル注入後、最初のグレード3又はグレード4の血球減少から回復した後に、63% (61/97)、18% (17/97)、60% (58/97) 及び37% (36/97) の患者に再発性グレード3又はグレード4の好中球減少、血小板減少、リンパ球減少及び貧血が現われた。シルタカブタジンオートルーセル注入から60日目に、31%、12%及び6%の患者は、グレード3又はグレード4の血球減少から初期的に回復した後に、それぞれグレード3以上のリンパ球減少、好中球減少及び血小板減少を再発した [有害反応 (6.1) を参照されたい]。87% (84/97) の患者は、グレード3又はグレード4の血球減少から最初に回復した後に、グレード3又はグレード4の血球減少を1回、2回又は3回以上再発した。6名及び11名の患者は、死亡時に、それぞれグレード3又はグレード4の好中球減少及び血小板減少に罹患していた。

CARVYKTI注入前後に血球計数をモニタリングする。現地機関のガイドラインによれば、成長因子及び血液製品を用いた輸血により、血球減少の管理を支援する。

## 5.6 感染

CARVYKTIは、活動性感染又は炎症性障害患者に投与してはいけない。CARVYKTI注入後、患者に重度、命を危険にさらすか又は致命的な感染が現われた [有害反応 (6.1) を参照されたい]。

57名 (59%) の患者に感染 (全てのグレード) が発生した。23% (22/97) の患者にグレード3又はグレード4の感染が発生しており、17%の患者にグレード3又はグレード4の、示されていない病原体による感染が発生しており、7%の患者にウィルス感染が発生しており、1%の患者に細菌感染が発生しており、1%の患者に真菌感染が発生した。全体的に言えば、4名の患者にグレード5の感染: 肺膿瘍 (n=1)、敗血症 (n=2) 及び肺炎 (n=1) が発生した。

CARVYKTI注入前後に患者の感染徴候及び症状をモニタリングし、患者を適切に治療する。標準機関ガイドラインに従って、予防的、先進的及び/又は治療的抗微生物剤を投与する。10%の患者には、シルタカブタジンオートルーセル注入後に発熱性好中球減少が観察されており、且つCRSと併発する可能性がある。発熱性好中球減少の場合には、感染状況を評定し、医学的指示に基づいて広域抗生物質、液体及び他のサポートケアを使用して管理を行う。

## ウィルスの再活性化

B型肝炎ウィルス (HBV) の再活性化は、場合によっては劇症肝炎、肝不全及び死亡を引き起こし、低ガンマグロブリン血症患者に発生することがある。

細胞を収集して生産に使用する前に、臨床ガイドラインに従ってサイトメガロウィルス (CMV)、HBV、C型肝炎ウィルス (HCV) 及びヒト免疫不全ウィルス (HIV) 又は任意の他の感染因子 (臨床において指示がある場合) のスクリーニングを行う。

現地機構のガイドライン/臨床実践によると、ウィルスの再活性化を防止するために抗ウィルス治療を考慮する。

## 5.7 低ガンマグロブリン血症

CARVYKTI治療を受ける患者に低ガンマグロブリン血症が発生することがある。12% (12/97) の患者において、低ガンマグロブリン血症が不良事象として報告され、シルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者の92% (89/97) において、注入後に実験室IgGレベルが500mg/dL以下に低下した。シルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者の94% (91/97) には、注入後に有害反応とするンマグロブリン血症が発生したか又は実験室IgGレベルが500mg/dLよりも低かった。38%の患者は、シルタカブタジンオートルーセル注入後に、有害反応又は予防のた

めの静脈内免疫グロブリン（IVIg）を受けた。

CARVYKTIで治療した後に、免疫グロブリンレベルをモニタリングし、IgG < 400 mg / dLのためにIVIgを投与した。現地機構のガイドラインに基づいて、感染予防措置及び抗生物質又は抗ウイルス予防を含む管理を行う。

#### 生ワクチンの使用

CARVYKTI治療期間中又はその後に生ウイルスワクチンによる免疫化の安全性は、未だ研究されていない。リンパ除去化学療法開始前の少なくとも6週間、CARVYKTI治療期間中及びCARVYKTI治療後の免疫回復まで、生ウイルスワクチンの接種は推奨しない。

#### 5.8 過敏反応

5%（5 / 97）の患者は、シルタカブタジンオートルーセル注入後に過敏反応が発生した。全ての反応はいずれもグレード1であり、症状は、紅潮（n = 4）、胸部不快感（n = 2）、頻脈（n = 1）、喘息（n = 1）、振戦（n = 1）及び灼熱感（n = 1）を含む。深刻な過敏反応は、アレルギー反応を含み、CARVYKTIにおけるジメチルスルホキシド（DMSO）によることがある。注入後2時間に患者の深刻な反応の徴候及び症状を注意深くモニタリングすべきである。過敏反応の重症度に応じて、患者を適時に治療し、適切に管理する。

#### 5.9 続発性悪性腫瘍

CARVYKTI治療を受ける患者には、続発性悪性腫瘍が発生することがある。続発性悪性腫瘍を一生モニタリングする。続発性悪性腫瘍が発生した場合、1-800-526-7736まで電話してJanssen Biotech, Inc. に連絡して報告し、患者サンプルを収集してT細胞由来の続発性悪性腫瘍を検出することについての説明を取得する。

#### 5.10 運転及び機械使用能力への影響

精神状態の変化、てんかん発作、神経認知能力の低下又は神経障害を含む潜在的な神経事象のため、CARVYKTIを受けた患者はCARVYKTIを投与してから8週間以内に意識的又は協調的に変化又は低下するリスクがある。患者は、初期段階及び新しい神経毒性が発生した場合、運転及び危険な職業又は活動、例えば重い機械又は潜在的危険な機械の操作を避けることを推奨する。

#### 6 有害反応

以下の臨床的意義のある有害反応もラベルの他のところで述べた。

- ・ サイトカイン放出症候群 [警告及び注意事項（5.1）を参照されたい]。
- ・ 神経毒性 [警告及び注意事項（5.2）を参照されたい]。
- ・ 血球貪食性リンパ組織球症（HLH）／マクロファージ活性化症候群（MAS） [警告及び注意事項（5.3）を参照されたい]。
- ・ 長期及び再発性血球減少 [警告及び注意事項（5.5）を参照されたい]。
- ・ 感染 [警告及び注意事項（5.6）を参照されたい]。
- ・ 低ガンマグロブリン血症 [警告及び注意事項（5.7）を参照されたい]。
- ・ 過敏反応 [警告及び注意事項（5.8）を参照されたい]。

#### 6.1 臨床試験の経験

臨床試験は広範な変化の条件下で行われるため、一つの薬物の臨床試験で観察された有害反応率と別の薬物の臨床試験で観察された有害反応率とを直接比較することはできず、実践で観察された有害反応率を反映できない可能性がある。

本節に記述されている安全性データは、CARTITUDE-1研究（米国コホート）において、再発性／難治性多発性骨髄腫に罹患している97名の成人患者のシルタカブタジンオートルーセルへの曝露を反映し、受けたシルタカブタジンオートルーセルは製品発行仕様に適合しないか、又はCARVYKTIの製品発行仕様を確認するのに十分なデータを有しないため、生産に失敗した17名（18%）の患者を含む。患者が受けるシルタカブタジンオートルーセルの用量範囲は、0.51から0.95 × 10<sup>6</sup>個のCAR陽性生T細胞 / kg体重 [臨床研究（14）を参照されたい] である。CNS病歴（例えば、

10

20

30

40

50

てんかん発作又は脳血管虚血)を有するか又は慢性免疫阻害治療を持続的に受ける必要がある患者は、除外される。追跡期間中央値は、18ヶ月であった。研究集団の年齢中央値は、61歳(範囲:43から78歳)であり、36%は、65歳以上であり、59%は、男性であった。米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)ベースライン時の行動状態について、40%の患者は、0であり、56%の患者は、1であり、4%の患者は、2であった。シルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者のうち、3名の患者は、ベースライン時のクレアチニン除去率は、 $<45\text{ mL/min}$ であった。研究集団の詳細情報については、臨床研究(14)を参照されたい。

警告及び注意事項部分の安全性データは、実行中の二つのオープンタグラウン研究におけるシルタカブタジンオートルーセルへの曝露をさらに反映しており、一つの非ランダムマルチコホート研究(CARTITUDE-2)において未治療の再発性／難治性多発性骨髄腫に罹患していた患者、及び一つのランダム対照研究(CARTITUDE-4)において再発性／難治性多発性骨髄腫に罹患していた患者を含む。

最もよく見られる(10%以上)グレード3又はグレード4の非実験室有害反応は、感染—示されていない病原体(17%)、肺炎(11%)、発熱性好中球減少(10%)及び低血圧(10%)であった。

最もよく見られる非実験室有害反応(発生率は20%以上である)は、発熱、サイトカイン放出症候群、低ガンマグロブリン血症、低血圧、筋骨格痛、疲労、示されていない病原体の感染、咳、悪寒、下痢、悪心、脳症、食欲不振、上気道感染、頭痛、頻脈、めまい、呼吸困難、浮腫、ウイルス感染、凝固障害、便秘及び嘔吐を含む。

55%の患者に深刻な有害反応が発生した。最もよく見られる非実験室(5%以上)の深刻な有害反応は、CRS(21%)、敗血症(7%)、脳症(10%)及び肺炎(7%)を含む。9%の患者に致命的な有害反応が発生した。

表3には、シルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者の少なくとも10%に発生した有害反応がまとめられている。

表4には、最もよく見られるグレード3又はグレード4の実験室異常が記述されている。

10

20

30

40

50

【表 3 9】

表 3 : CARTITUDE-1 研究 (N=97) においてシルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者の少なくとも 10% から観察された有害反応

| 系の臓器の分類 (SOC)<br>好ましい用語    | 任意のグレード<br>(%) | グレード 3 以上 (%) |
|----------------------------|----------------|---------------|
| <b>血液とリンパ系疾患</b>           |                |               |
| 凝固障害 <sup>a</sup>          | 22             | 2.1           |
| 発熱性好中球減少                   | 10             | 10            |
| <b>心臓病</b>                 |                |               |
| 頻脈 <sup>b</sup>            | 27             | 1             |
| <b>胃腸疾患</b>                |                |               |
| 下痢 <sup>c</sup>            | 33             | 1             |
| 悪心                         | 31             | 1             |
| 便秘                         | 22             | 0             |
| 嘔吐                         | 20             | 0             |
| <b>一般的な疾患及び投与部位の病症</b>     |                |               |
| 発熱                         | 96             | 5             |
| 疲労                         | 47             | 7             |
| 悪寒                         | 33             | 0             |
| 浮腫 <sup>e</sup>            | 23             | 0             |
| <b>免疫系疾患</b>               |                |               |
| サイトカイン放出症候群 <sup>f</sup>   | 95             | 5             |
| 低ガンマグロブリン血症 <sup>g</sup>   | 94             | 2             |
| <b>感染及び侵襲 <sup>h</sup></b> |                |               |
| 感染-示されていない病原体 <sup>i</sup> | 41             | 17            |
| 上気道感染 <sup>j</sup>         | 28             | 3             |
| ウイルス感染 <sup>k</sup>        | 23             | 7             |
| 肺炎 <sup>l</sup>            | 12             | 11            |
| 敗血症 <sup>m</sup>           | 10             | 7             |
| 細菌感染 <sup>n</sup>          | 10             | 3             |
| <b>代謝と栄養障害</b>             |                |               |
| 食欲不振                       | 29             | 1             |
| <b>筋骨格及び結合組織障害</b>         |                |               |
| 筋骨格痛 <sup>o</sup>          | 48             | 2             |
| <b>神経系疾患</b>               |                |               |
| 脳症 <sup>p</sup>            | 30             | 6             |
| 頭痛                         | 27             | 0             |
| めまい <sup>q</sup>           | 23             | 1             |
| 運動機能障害 <sup>r</sup>        | 16             | 3             |
| <b>精神疾患</b>                |                |               |
| 不眠                         | 13             | 0             |
| <b>呼吸器、胸部及び縦隔疾患</b>        |                |               |
| 咳 <sup>s</sup>             | 39             | 0             |
| 呼吸困難 <sup>t</sup>          | 23             | 3             |
| 鼻づまり                       | 15             | 0             |
| 酸欠                         | 12             | 4             |
| <b>血管疾患</b>                |                |               |
| 低血圧 <sup>u</sup>           | 51             | 10            |

10

20

30

40

50

表3：CARTITUDE-1研究（N=97）においてシルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者の少なくとも10%から観察された有害反応

| 系の臓器の分類（SOC）<br>好ましい用語 | 任意のグレード<br>（%） | グレード3以上（%） |
|------------------------|----------------|------------|
| 高血圧                    | 19             | 6          |
| 出血 <sup>v</sup>        | 15             | 4          |

MedDRA 23.0バージョンを使用して有害反応を報告する

<sup>a</sup> 凝固障害は、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、凝固障害、播種性血管内凝固、低フィブリノゲン血症、国際標準化比の増加及びプロトロンビン時間延長を含む。SOCで報告される用語を調査することも含む。

<sup>b</sup> 頻脈は、洞性頻脈及び頻脈を含む。

<sup>c</sup> 下痢は、大腸炎及び下痢を含む。

<sup>d</sup> 疲労は、無力、疲労及び不快感を含む。

<sup>e</sup> 浮腫は、顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫、末梢浮腫、眼窩周浮腫、周囲腫脹、肺水腫及び陰嚢浮腫を含む。

<sup>f</sup> サイトカイン放出症候群は、サイトカイン放出症候群及び全身炎症反応症候群を含む。

<sup>g</sup> 低ガンマグロブリン血症は、CARVYKT I注入後の低ガンマグロブリン血症不良事象（12%）及び／又は実験室IgGレベルが500 mg/dLよりも低い被験体（92%）を含む。

<sup>h</sup> 感染および侵襲的な系の臓器分類有害事象は、病原体の種類及び選択された臨床症候群によってグループ化される。

<sup>i</sup> 感染一示されていない病原体は、四肢膿瘍、非定型肺炎、菌血症、気管支炎、結膜炎、感染性小腸大腸炎、毛包炎、胃腸炎、肺膿瘍、肺混濁、骨髓炎、中耳炎、耳下腺炎、直腸周囲膿瘍、肺炎、発疹膿疱、鼻炎、敗血症、敗血症ショック、副鼻腔炎、皮膚感染、軟部組織感染、歯感染、上気道感染及び尿路感染を含む。

<sup>j</sup> 上気道感染は、ヒトライノウイルス検査の陽性、鼻炎、ライノウイルス感染、副鼻腔炎、上気道感染及びウイルス性上気道感染を含む。SOCで報告される用語を調査することも含む。上気道感染も病原体に分類される可能性がある。

<sup>k</sup> ウイルス感染は、アデノウイルス検査の陽性、コロナウイルス感染、サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス血症、腸管ウイルス感染、ウイルス性胃腸炎、帯状疱疹、播種性帯状疱疹、インフルエンザ様疾患、口唇ヘルペス、パラインフルエンザウイルス感染、ライノウイルス感染、ウイルス性尿路感染及びウイルス性上気道感染を含む。

<sup>l</sup> 肺炎は、非定型肺炎、肺膿瘍、肺混濁、ニューモシスチスジロベシ肺炎、肺炎及び吸入性肺炎を含む。

<sup>m</sup> 敗血症は、菌血症、細菌性敗血症、シェードモナス菌血症、敗血症、敗血症ショック及びブドウ球菌菌血症を含む。

<sup>n</sup> 細菌感染は、四肢膿瘍、胆嚢炎、急性胆嚢炎、クロストリジウムディフィシル大腸炎、クロストリジウムディフィシル感染、細菌性小腸大腸炎、骨髓炎、直腸周囲膿瘍、軟部組織感染、ブドウ球菌感染及び歯感染を含む。

<sup>o</sup> 筋骨格痛は、関節痛、背部痛、骨痛、関節強直、筋挫傷、筋骨格胸痛、筋肉骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格強直、筋肉痛、頸部痛、非心性胸痛及び四肢痛を含む。

<sup>p</sup> 脳症は、健忘症、思考の鈍化、混乱状態、意識レベル低下、注意力障害、脳症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、嗜眠、記憶障害、精神障害、精神状態の変化、非感染性脳炎及び嗜眠を含む。

<sup>q</sup> めまいは、めまい、卒倒前兆及び卒倒を含む。

<sup>r</sup> 運動機能障害は、運動機能障害、筋肉痙攣、筋肉の張り、筋力の低下及びミオクロームスを含む。

<sup>s</sup> 咳は、咳、痰性咳及び上気道咳症候群を含む。

<sup>t</sup> 呼吸困難は、急性呼吸不全、呼吸困難、労力性呼吸困難、呼吸不全及び過呼吸を含む。

<sup>u</sup> 低血圧は、低血圧及び直立性低血圧を含む。

<sup>v</sup> 出血は、結膜出血、挫傷、アザ、鼻出血、眼挫傷、下血、喀血、輸液部位血腫、口腔挫傷、点状出血、術後出血、肺出血、網膜出血及び硬膜下血腫を含む。

10

20

30

40

シルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者の10%未満で発生した他の臨床的に重要な有害反応は、以下を含む。

- ・ 心臓病：不整脈<sup>a</sup>（8%）、胸痛<sup>b</sup>（7%）
- ・ 眼部疾患：複視（1%）
- ・ 胃腸疾患：嚥下困難（1%）
- ・ 免疫系疾患：血球貪食性リンパ組織球症（1%）、過敏反応（5%）
- ・ 感染及び侵襲：尿路感染<sup>c</sup>（4.1%）
- ・ 怪我、中毒及び術後合併症：転倒（3.1%）
- ・ 代謝と栄養障害：腫瘍崩壊症候群（1%）

50

- ・ 筋骨格及び結合組織障害：姿勢異常（１％）
  - ・ 神経系疾患：失語症<sup>d</sup>（８％）、運動失調<sup>e</sup>（８％）、振戦（６％）、麻痺<sup>f</sup>（４．１％）、パーキンソン病（４．１％）、末梢神経障害（６％）、顕微書字障害（４．１％）、書字障害（３．１％）、顔の表情の減少（３．１％）、運動緩慢（２．１％）、歯車状強直（１％）、脳血管障害（１％）、てんかん発作１％、言語鈍重（１％）、眼球振戦（１％）
  - ・ 精神疾患：譫妄<sup>g</sup>（５％）、うつ病<sup>h</sup>（４．１％）、精神運動鈍重（１％）
  - ・ 腎臓及び泌尿器系疾患腎不全<sup>i</sup>（７％）
  - ・ 皮膚及び皮下組織：発疹<sup>j</sup>（８％）
  - ・ 血管疾患：血栓形成<sup>k</sup>（５％）
- a 不整脈は、心房細動、心房粗動、上室性頻脈、心室性早拍、心室性頻脈を含む。
- b 胸痛は、狭心症、胸部不快感及び胸痛を含む。
- c 尿路感染は、尿路感染及びウィルス性尿路感染を含む。
- d 失語症は、失語症、構音障害及び言語障害を含む。
- e 運動失調は、運動失調、平衡障害及び歩行障害を含む。
- f 麻痺は、脳神経麻痺、顔面神経麻痺及び腓神経麻痺を含む。
- g 譫妄は、激動、幻覚、易刺激、性格の変化及び不安を含む。
- h うつ病は、うつ病及び平淡な感情を含む。
- i 腎不全は、急性腎損傷、血クレアチニン上昇、慢性腎症及び腎機能障害を含む。
- j 発疹は、紅斑、発疹、斑点状丘疹及び発疹膿疱を含む。
- k 血栓形成は、深部静脈血栓形成及び器械関連血栓形成を含む。

10

20

#### 実験室異常

表４には、実験室データによる最もよく見られる的グレード３又はグレード４の実験室異常が示されており、少なくとも１０％の患者に発生した。

#### 【表４０】

表４：研究CARTITUDE－１（N＝９７）においてシルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者の少なくとも１０％のグレード３又はグレード４の実験室異常

| 実験室異常                 | グレード３又はグレード４（％） |
|-----------------------|-----------------|
| リンパ球減少                | 99              |
| 好中球減少                 | 98              |
| 白血球減少                 | 98              |
| 貧血                    | 72              |
| 血小板減少                 | 63              |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇 | 21              |

30

NCI不良事象汎用語標準バージョン５．０版を用いて実験室異常を分類した。実験室

異常は、グレード列における遞減頻度に応じて順序付けされた。

40

シルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者の１０％未満で発生した他の臨床的に重要なグレード３又はグレード４の実験室異常（実験室データに基づく）は、フィブリノゲン減少、低アルブミン血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、γグルタミルトランスフェラーゼ上昇、アルカリホスファターゼ上昇、低カリウム血症、ビリルビン上昇を含む。

#### ６．２ 免疫原性

CARVYKTIの免疫原性は、すでに検証済みの測定法を用いて評定されており、投与前と注入後の複数の時点で抗BCMA CARの細胞外部分に対する結合抗体を検出するために用いられる。研究CARTITUDE－１において、９７名の患者のうち、１９名（１９．６％）の抗製品抗体が陽性を示した。

50

観察された抗製品抗体がC A R V Y K T Iの初期増幅及び持続性動力学、有効性又は安全性に影響を及ぼすことを示す明確な証拠はない。

## 7 薬物相互作用

H I VとC A R V Y K T I製造用レンチウイルスとは、限られた短いスパンを持つ同じ遺伝物質（RNA）を有する。そのため、商業的H I V核酸検査（N A T）によっては、C A R V Y K T Iを受けた患者に偽陽性の結果が出る可能性がある。

## 8 特定の集団への使用

### 8.1 妊娠

#### リスクのまとめ

妊婦でのC A R V Y K T Iの使用に関するデータはない。妊婦に投与したときに胎児に危害を与えるかどうかを評定するために、C A R V Y K T Iに対して動物の生殖と発育毒性の研究は行われていない。現在では、C A R V Y K T Iが胎児に転移して胎児毒性を引き起こす可能性があるかどうかは不明である。作用メカニズムによっては、形質導入細胞が胎盤を通過すると、B細胞リンパ球減少及び低ガンマグロブリン血症を含む胎児毒性を引き起こす可能性がある。そのため、妊婦又は出産の可能性はあるが避妊していない女性にはC A R V Y K T Iの使用は推奨しない。胎児にリスクを及ぼす可能性があることを妊婦に知らせなければならない。C A R V Y K T I治療後の妊娠は主治医師と検討すべきである。

米国の一般集団の中で、臨床で公認された妊娠中の重大な出産不良及び流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ2%～4%及び15%～20%であった。

### 8.2 授乳

#### リスクのまとめ

母乳におけるC A R V Y K T Iの存在、母乳育児への影響、及び乳量への影響に関する情報はない。発育及び健康に対する母乳栄養の利益、並びにC A R V Y K T Iに対する母親の臨床的必要性、並びにC A R V Y K T I又は潜在的な母親の疾患が、母乳乳児にとって、いかなる潜在的な悪影響も考慮すべきである。

### 8.3 生殖可能性のある女性と男性

#### 妊娠テスト

C A R V Y K T I治療を受ける前に、出産適齢女性の妊娠状態を検証しなければならない。

#### 避妊

C A R V Y K T I治療を受けた後の避妊持続期間に関するアドバイスを提供するには十分なデータがない。

臨床試験では、出産の可能性のある女性患者に効率的な避妊方法を採用することを推奨し、出産の可能性のあるパートナー又はそのパートナーが妊娠している男性患者に、患者がC A R V Y K T I注射を受けてから1年後までバリア避妊方法を使用するように指示する。

リンパ除去化学療法を受けた患者が避妊を必要とする情報については、リンパ除去化学療法の処方情報を参照してください。

#### 不妊

C A R V Y K T Iが生育能力に及ぼす影響についてのデータはない。

### 8.4 子供への使用

C A R V Y K T Iの子供患者における安全性と有効性はまだ確定していない。

### 8.5 高齢者への使用

研究C A R T I T U D E - 1においてシルタカブタジンオートルーセルを受けた97名の患者のうち、28%は、65から75歳であり、8%は、75歳以上であった。C A R T I T U D E - 1には、有効性が若い患者と異なるかどうかを判断するのに十分な65歳以上の患者の数は含まれていなかった。62名の65歳以下の患者のうち、全てのグレード及びグレード3以上の神経毒性は、それぞれ19%（12／62）及び6%（4／62）の患者に発生した。35名の $\geq 65$ 歳患者のうち、全てのグレード及びグレード3以上

の神経毒性は、それぞれ37% (13 / 35) 及び20% (7 / 35) の患者に発生した。

## 1.1 記述

CARVYKTI (シルタカブタジンオートルーセル) は、BCMAに指向する遺伝子修飾された自家T細胞免疫療法である。CARVYKTIは、患者の末梢血単核細胞から製造され、これらの細胞は標準的な白血球アフェレーシスによって得られる。単核細胞は、T細胞を濃縮し、非複製型レンチウイルスベクターでの形質導入によってエクスピボで遺伝子修飾を行い、抗BCMA標的ドメインを含むキメラ抗原受容体(CAR)を発現し、該ドメインは、4-1BB共刺激ドメイン及びCD3-ζシグナル伝達ドメインという二つの単一ドメイン抗体からなる。

10

形質導入された抗BCMA CAR T細胞を細胞培養物において増幅し、洗浄し、懸濁液にして冷凍保存する。該製品は、無菌テストに合格しなければ、冷凍懸濁液として患者専用輸液バッグで輸送できない。製品を解凍し、そして患者体内に注入し、ここで、抗BCMA CAR T細胞は、BCMAを発現する標的細胞を識別し、除去することができる。[用量及び投与(2.2)、どのように供給/貯蔵及び処理するか(16)を参照されたい]。

CARVYKTIには、T細胞のほか、ナチュラルキラー(NK)細胞が含有される可能性もある。該製剤は、5%ジメチルスルホキシド(DMSO)を含有する。

## 1.2 臨床薬理学

### 1.2.1 作用メカニズム

20

CARVYKTIは、BCMAに指向する遺伝子修飾された自家T細胞免疫療法であり、BCMAを発現する細胞を識別し除去するキメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子組換えを用いて、患者自身のT細胞をリプログラミングすることに関する。CARVYKTI CARタンパク質は、ヒトBCMAに対する高アビディティを付与するように設計される、BCMAを標的とする二つの単一ドメイン抗体、4-1BB共刺激ドメイン及びCD3-ζ(CD3ζ)シグナル伝達細胞内ドメインを有する。BCMAを発現する細胞と結合した後に、CARは、T細胞の活性化、増幅及び標的細胞の除去を促進する。

### 1.2.2 薬力学

シルタカブタジンオートルーセル単回注入後、CAR陽性T細胞の増幅は、血清可溶性BCMA、血清Mタンパク質及び/又は遊離軽鎖の減少と同時に発生した。全ての患者において、IL-6、IL-10、IFN-γ及びIL-2受容体αのレベルは、注入後に増加し、7~14日目にピークに達した。全てのサイトカインの血清レベルは、通常、注入後2~3ヶ月以内にベースラインレベルに回復した。

30

### 1.2.3 薬物動態

単回注入を受けた97名の多発性骨髄腫患者において、シルタカブタジンオートルーセルの薬物動態(PK)を評価し、用量中央値は、 $0.71 \times 10^6$  個のCAR陽性生T細胞/kg (範囲:  $0.51 \times 10^6$  から  $0.95 \times 10^6$  個の細胞/kg) であった。

単回注入後、シルタカブタジンオートルーセルは、初期増幅段階を示し、その後急速に低下し、その後ゆっくりと低下した。しかしながら、高度な個体間の変異性が観察された。

40

【表 4 1】

表 5：多発性骨髄腫患者におけるシルタカブタジンオートルーセルの薬物動態パラメータ

| パラメータ                                  | まとめと統計     | N=97                      |
|----------------------------------------|------------|---------------------------|
| $C_{max}$ (コピー/ $\mu$ g ゲノム DNA)       | 中央値 (範囲)、n | 47806 (7189 ~ 115234)、97  |
| $t_{max}$ (日数)                         | 中央値 (範囲)、n | 12.7 (8.7 ~ 329.8)、97     |
| $AUC_{0-28d}$ (コピー*日/ $\mu$ g ゲノム DNA) | 中央値 (範囲)、n | 371569 (58691~2024126)、97 |
| $t_{1/2}$ (日数)                         | 中央値 (範囲)、n | 15.3 (3.0 ~ 95.4)、42      |

10

細胞増幅後、全ての患者において、いずれもシルタカブタジンオートルーセルの持続期間が観察された。分析時 ( $n=65$ )、末梢血中の CAR 遺伝子組換えレベルが投与前のベースラインレベルに回復する時間中央値は、注入後約 100 日 (範囲：28 から 365 日) であった。

骨髄中に検出できるシルタカブタジンオートルーセル曝露は、シルタカブタジンオートルーセルが体循環から骨髄に分布していることを示した。血液遺伝子組み換えレベルと同様に、骨髄遺伝子組み換えレベルは経時的に低下し、高度な個体間の変異性を示した。

CRS を管理するために、いくつかの患者にはトシリズマブ、コルチコステロイド及びアナキンを必要とする。トシリズマブ、コルチコステロイド及びアナキンを投与した後に、シルタカブタジンオートルーセルは、増幅し続け、持続的に存在した。トシリズマブによる CRS の治療を受けた患者 ( $n=68$ ) において、シルタカブタジンオートルーセルの中央値  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-28d}$  は、それぞれ、トシリズマブによる CRS の治療を受けていない患者 ( $n=29$ ) の 168% 及び 209% であった。コルチコステロイドによる CRS の治療を受けた患者 ( $n=21$ ) において、シルタカブタジンオートルーセルの中央値  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-28d}$  は、それぞれ、コルチコステロイドによる CRS の治療を受けていない患者 ( $n=76$ ) の 186% 及び 307% であった。なお、アナキンによる CRS の治療を受けた患者 ( $n=18$ ) において、シルタカブタジンオートルーセルの中央値  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-28d}$  は、それぞれ、アナキンによる CRS の治療を受けていない患者 ( $n=79$ ) の 139% 及び 232% であった。

20

30

#### 特定の集団

シルタカブタジンオートルーセルの薬物動態 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-28d}$ ) は、年齢 (43 から 78 歳)、性別、体重、人種、軽度の肝機能障害 [(総ビリルビン  $\leq$  正常上限 (ULN) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  $>$  ULN) 又は (ULN  $<$  総ビリルビン  $\leq$  1.5 倍の ULN)] 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  $>$  ULN) 又は軽度の腎機能障害 ( $60 \text{ mL/min} \leq$  クレアチニン除去率 [CRCL])  $<$   $90 \text{ mL/min}$ ) による影響を受けなかった。CARVYKTI について正式な腎臓と肝臓損傷研究は行わなかった。

#### 1.3 非臨床毒理学

40

##### 1.3.1 発癌、突然変異誘発、生殖能力の損傷

CARVYKTI については、指示されていないため、遺伝子毒性又は発癌性の研究は行わなかった。健常ドナー及び多発性骨髄腫患者により生産された CARVYKTI のインビトロ研究によると、サイトカイン非依存性増殖、及び発癌性形質転換に関連する遺伝子の近傍への優先的組込みを示す証拠はない。

生殖能力に対する CARVYKTI の影響を評価するための研究は、未だ行われていない。

#### 1.4 臨床研究

CARTITUDE-1 (NCT03548207) においてシルタカブタジンオートルーセルの有効性が評価されており、これは、再発性又は難治性多発性骨髄腫成人患者に

50

おいて行われたオープンラベル、単一アーム、多施設研究であり、これらの患者は、過去に少なくとも三つの前治療ラインを受けており、前治療ラインは、プロテアソーム阻害剤と、免疫調節剤と、抗CD38モノクローナル抗体とを含む〔有害反応（6.1）を参照されたい〕。

CNS多発性骨髄腫、形質細胞白血病、異種遺伝子幹細胞移植、クレアチニン除去率 $<40\text{ mL/min}$ 、絶対リンパ球濃度 $<300/\mu\text{L}$ 、絶対好中球計数 $<750$ 個の細胞 $/\text{mm}^3$ 、血小板計数 $<50,000/\text{mm}^3$ 、肝アミノトランスフェラーゼ $>3$ 倍の正常上限、心臓駆出率 $<45\%$ 又は活動性重度感染がある患者を含む、アフエレスス又は免疫阻害剤による持続的な治療前の6ヶ月以内に既知の活動又は過去の深刻な中枢神経系（CNS）疾患の病歴を有した患者は、いずれも試験外に排除された。

10

白血球アフエレススを受けた113名の患者のうち、16名患者は、疾病進行（ $n=2$ ）、死亡（ $n=9$ ）又は研究からの退出（ $n=5$ ）のため、シルタカブタジンオートルーセルを受けなかった。有効性評価可能な集団には、97名の患者は、シルタカブタジンオートルーセルを受けており、ここで、受けたシルタカブタジンオートルーセルはCARVYKTI製品発行仕様に適合しないか、又は受けたシルタカブタジンオートルーセルはCARVYKTIの製品発行仕様を確認するのに十分なデータを有しないため、生産に失敗した17名（18%）の患者を含む。

有効性評価可能な97名の患者のうち、年齢中央値は61歳（範囲：43から78歳）であり、59%は、男性であり、71%は、白人であり、18%は、黒人であった。大多数の患者（86%）は、国際分類系（ISS）ステージI又はステージIIであった。ベースライン細胞遺伝学的データが利用可能な91名の患者のうち、24%の患者には、細胞遺伝学的高リスク（ $t(4:14)$ 、 $t(14:16)$ 又は $17p13\text{ del}$ がある）があった。13%の患者は、髄外疾患に罹患していた。

20

前治療ラインの数の中央値は、6（範囲：3から18）であり、ここで、82%の患者は、4つ又はより多くの前治療ラインを受けており、90%の患者は、以前に自家由来幹細胞移植（ASCT）を受けており、8%の患者は、同種異体移植を受けた。99%の患者は、彼らの最後の前治療ラインで治癒し難く、88%は、プロテアソーム阻害剤（PI）、免疫調節剤及び抗CD38抗体で治癒し難い。

生産過程において、シルタカブタジンオートルーセル治療を受けた大多数の患者（75%）は、その多発性骨髄腫を制御するために架橋療法を受けた。白血球アフエレススから製品発売までの時間中央値は、32日（範囲：27から66日）であった。

30

最もよく用いられる架橋療法薬物（ $\geq 20\%$ の患者）は、62名の患者（64%）に投与したデキサメタゾンと、26名の患者（27%）に投与したシクロホスファミドと、22名患者（23%）に投与したボルテゾミブと、21名患者（22%）に投与したポマリドミドとを含む。

有効性は、独立審査委員会（IRC）が国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）の標準を用いて評価した全奏効率、完全奏効率及び奏効持続期間に基づいて確定された（表6を参照されたい）。初回奏効の期間中央値は、1ヶ月（範囲：0.9から10.7ヶ月）であった。

40

【表 4 2】

表 6：IMWG標準を用いたIRCによるCARTITUDE-1有効性結果のまとめ

| シルタカブタジンオートルーセル治療<br>(N=97)                                      |                 |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 全奏効率 (sCR <sup>a</sup> + VGPR + PR) n (%)                        | 95 (97.9)       |
| 95% CI (%)                                                       | (92.7, 99.7)    |
| 厳格な完全奏効 (sCR) <sup>a</sup> n (%)                                 | 76 (78.4)       |
| 95% CI <sup>b</sup> (%)                                          | (68.8, 86.1)    |
| 最良部分奏効 (VGPR) n (%)                                              | 16 (16.5)       |
| 95% CI <sup>b</sup> (%)                                          | (9.7, 25.4)     |
| 部分奏効 (PR) n (%)                                                  | 3 (3.1)         |
| 95% CI <sup>b</sup> (%)                                          | (0.6, 8.8)      |
| 奏効持続期間 (DOR)                                                     |                 |
| 奏効者の数                                                            | 95              |
| DOR (月数)：中央値 (95% CI) <sup>c</sup>                               | 21.8 (21.8, NE) |
| sCR <sup>a</sup> の奏効者の数                                          | 76              |
| 最良奏効が sCR <sup>a</sup> である場合の DOR (月数)：中央値 (95% CI) <sup>c</sup> | NE (21.8, NE)   |
| VGPR 又はより良好な奏効の奏効者の数                                             | 92              |
| 最良奏効が VGPR 又はより良好な奏効である場合の DOR (月数)：中央値 (95% CI) <sup>c</sup>    | 21.8 (21.8, NE) |

注意：18ヶ月の追跡期間中央値に基づく。

<sup>a</sup> 全ての完全奏効はいずれも厳格なCRである。

<sup>b</sup> 正確な95%信頼区間。

<sup>c</sup> Kaplan-Meier推定値。

CI = 信頼区間、IRC = 独立審査委員会、IMWG = 国際骨髓腫ワーキンググループ、NE = 推定不能。

10

20

30

白血球アフェレーシスを受けた113名の患者の、IRCにより評定された全奏効率は、84% (95% CI: 76, 90) であり、厳格CR率は、67% (95% CI: 58, 76) であり、VGPR率は、14% (95% CI: 8, 22) であり、PR率は、3% (95% CI: 1, 8) であった。

#### 1.5 引用文献

1 Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625~638.

2 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v 5.0; 2017.

#### 1.6 どのように供給／貯蔵及び処理するか

CARVYKTIは、5% DMSO中の遺伝子修飾された自家T細胞の冷凍懸濁液を含む輸液バッグにおいて提供され、

・ 輸液バッグと金属ケースにおける70mL懸濁液 (NDC 57894-111-01)

又は、

40

50

・ 輸液バッグと金属ケースにおける30mL懸濁液（NDC 57894-111-02）とされる

各CARVYKTI輸液バッグは、いずれもアルミニウム製冷凍ケースに単独で包装される。

受け取った後、患者の身分をケース及び輸液バッグ上の患者識別子と照合する。

－120℃以下で、例えば、液体窒素気相に低温貯蔵された容器において、貯蔵、輸送される。

CARVYKTIを、輸液バッグを保護するケースを含むオリジナルの包装に貯蔵する。

注入前にCARVYKTIを解凍する〔用量及び投与（2）を参照されたい〕。

## 17 患者相談情報

患者にFDA承認の患者ラベル（投薬ガイドライン）を読むことを勧める。

患者が生産失敗のリスク〔18%、（臨床研究において17/97であった）〕を理解できるようにする。生産に失敗した場合は、2回目のCARVYKTI生産を試してもよい。なお、患者が製品を待つ間、余分な抗がん治療（リンパ除去を除く）が必要になる可能性があり、且つ輸液前の間の有害反応のリスクが高まる可能性があり、CARVYKTIの投与が遅れたり阻止されたりする可能性がある。

患者には、輸液後10日以内にREMS認可の医療機関で毎日モニタリングを受けると伝え、患者は、注入後少なくとも4週間以内に、認定された医療機関の近くに留まるように指導される。

注入前に、患者に以下のリスクを知らせ、以下の徴候又は症状が出た場合は、直ちに医師の診察を受けてください。

### サイトカイン放出症候群（CRS）

CRSの徴候又は症状は、発熱、悪寒、疲労、頭痛、頻脈、低血圧、酸欠、めまい／頭重又は臓器毒性〔警告及び注意事項（5.1）、有害反応（6.1）を参照されたい〕を含む。

### 神経毒性

神経事象に関連する徴候又は症状について、そのうちのいくつかは注入後数日、数週間又は数ヶ月に発生し、以下を含む〔警告及び注意事項（5.2）、有害反応（6.1）を参照されたい〕。

ICANS：例えば、失語症、脳症、意識レベル低下、てんかん発作、譫妄、書字障害

パーキンソン病：例えば、振戦、顕微書字障害、運動緩慢、強直、歩行緩慢、腰をかがめた姿勢、仮面様顔貌、無関心、平淡、嗜眠、眠気

ギラン＝バレット症候群：例えば、運動無力及び多発神経根神経炎

末梢神経障害：例えば、末梢運動及び／又は感覚神経機能障害

脳神経麻痺：例えば、顔面神経麻痺、顔面麻痺

### 長期及び再発性血球減少

骨髄阻害に関連する徴候又は症状は、好中球減少、血小板減少、貧血又は発熱性好中球減少を含み、数週間又は数ヶ月続く。骨髄阻害に関連する徴候又は症状は、再発の可能性があり〔警告及び注意事項（5.5）、有害反応（6.1）を参照されたい〕。

### 感染

感染に関連する徴候又は症状〔警告及び注意事項（5.6）、有害反応（6.1）を参照されたい〕。

### 過敏反応

過敏反応に関連する徴候又は症状は、紅潮、息苦しさ、頻脈及び呼吸困難を含む〔警告及び注意事項（5.8）を参照されたい〕。

患者への知らせ：

・ CARVYKTI注入前後に血球計数を定期的にモニタリングする〔警告及び注意事項（5.5）を参照されたい〕。

・ 続発性悪性腫瘍と診断された場合、1-800-526-7736まで電話してJ

10

20

30

40

50

Janssen Biotech, Inc. に連絡してください [警告及び注意事項 (5.9) を参照されたい]。

- ・ 治療後少なくとも8週間以内、及び新しい神経毒性発症が発生した場合には、運転及び危険な職業又は活動、例えば重い機械又は潜在的危険な機械の操作を避ける [警告及び注意事項 (5.10) を参照されたい]。

- ・ 生ウイルスワクチンを接種する前に、CARVYKTIを使用した治療状況を医師に伝える [警告及び注意事項 (5.7) を参照されたい]。

生産／販売：

Janssen Biotech, Inc.,  
Horsham, PA 19044, USA  
U.S. License Number 1864

販売：

Legend Biotech  
Somerset, NJ 08873, USA

(著作権) 2022 Janssen Pharmaceutical Companies

【表 4.3】

| <p style="text-align: center;">投薬ガイドライン<br/>CARVYKTI™ (car-vick-tee)<br/>(シルタカブタジンオートルーセル)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <p>CARVYKTI 治療を開始する前に、本投薬ガイドラインを読んでください。治療について知れば知るほど、積極的にケアを受けることができます。ご自分の健康状態又は治療についてご質問がある場合は、ヘルスケア提供者にお問い合わせください。この投薬ガイドラインを読んでも、ヘルスケア提供者と治療について話し合う代わりにはなりません。</p>                                                                                                                                                                                                                                          | 20 |
| <p><b>CARVYKTI について知っておくべき最も重要な情報とは？</b></p> <p>CARVYKTI は、重篤であるか又は命を危険にさらし、死亡に至る可能性のある副作用を引き起こす可能性があります。次のいずれかの状況に遭遇した場合は、すぐにヘルスケア提供者に電話するか、緊急援助を求めてください。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発熱 (100.4°F / 38°C 以上)</li> <li>・ 悪寒又は身震い</li> <li>・ 心拍数が上がるか不規則になること</li> <li>・ 呼吸困難</li> <li>・ 血圧が非常に低いこと</li> <li>・ めまい／頭重</li> <li>・ 神経系への影響は、輸液を受けてから数日又は数週間後に起こる可能性があり、最初は微妙かもしれません。例えば、</li> </ul> | 30 |

10

20

30

40

50

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 困惑、警戒心の低下又は方向の見失い、話が難しい又は口がはっきりしないこと、閲読、文章書き及び単語理解が難しいこと、記憶力の失われ</li> <li>○ 協調を失い、運動と平衡に影響を与え、動作が遅くなり、筆跡が変わる</li> <li>○ 感情を表現する能力が低下したり、あまりおしゃべりではなかったり、活動に興味がなかったり、表情が減ったりすることを含む、性格の変化</li> <li>○ 手足のひりひり、しびれと痛み、歩行困難、脚部及び／又は腕の脱力、及び呼吸困難</li> <li>○ 顔のしびれ、顔や目の筋肉の活動が困難であること</li> </ul> <p>重要なことは、あなたのヘルスケア提供者に、CARVYKTIを既に受けていることを伝え、あなたのCARVYKTI患者ウォレットカードを提示することです。あなたのヘルスケア提供者はあなたの副作用を治療するために他の薬物を提供することがあります。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10 |
| <p><b>CARVYKTIとは？</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CARVYKTIは、多発性骨髄腫と呼ばれる骨髄癌罹患している成人患者に対する治療のためのものです。少なくとも四つの他の治療が効かない場合又は作動を止める場合に使用します。</li> <li>・ CARVYKTIは、あなた自身の白血球から作られた薬物であり、これらの白血球は、あなたの多発性骨髄腫細胞を識別し、攻撃するために改変（遺伝子修飾）されています。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
| <p><b>CARVYKTIを受け入れる前に、ヘルスケア提供者に、次のものがあるかどうかを含め、すべての医療状況を知らせてください。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 現在又は過去の神経障害（例えば、てんかん発作、卒中、新しいか又は悪化した記憶力喪失）</li> <li>・ 肺部又は呼吸障害</li> <li>・ 心臓障害</li> <li>・ 肝臓障害</li> <li>・ 腎臓障害</li> <li>・ 近期又は活動性感染</li> <li>・ 血球計数が低いこと</li> </ul> <p>処方薬と非処方薬、ビタミン、生薬サプリメントを含む、服用しているすべての薬物をヘルスケア提供者に知らせてください。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 20 |
| <p><b>どうやってCARVYKTIを受け入れますか？</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CARVYKTIは、あなた自身の白血球から作られるため、あなたの血液は、「白血球アフエレーシス」（l o o - k a h - f u r - e e - s i s）と呼ばれるプロセスで収集されます。該プロセスには3から6時間かかり、繰り返す必要がある場合があります。</li> <li>・ あなたの白血球は生産センターに送られてCARVYKTIを製造します。生産現場で細胞を受け取ってから、ヘルスケア提供者に返送するまでは約4～5週間かかりますが、時間は異なる場合があります。</li> <li>・ CARVYKTIを製作する際に、多発性骨髄腫を治療するために他の薬を入手することがあります。このように、多発性骨髄腫は悪化しません。</li> </ul> <p>CARVYKTIを取得する前に、ヘルスケア提供者は3日間の化学療法を提供して、あなたの体の準備をします。</p> <p>CARVYKTIを服用する前の30から60分に、他の薬を服用することがあります。これらは以下を含む可能性があります。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アレルギー反応を治療する薬物（抗ヒスタミン剤）</li> <li>・ 解熱剤（例えば、アセトアミノフェン）</li> </ul> <p>CARVYKTIの準備ができたなら、ヘルスケア提供者は静脈に挿入されたカテーテル（チューブ）を通してCARVYKTI（静脈内注入）を提供します。あなたのCARVYKTI用量は、一つの輸液バッグによって投与されます。注入には通常約30～60分かかります。</p> <p><b>CARVYKTIを取得した後、注入後少なくとも10日以内に治療を受けた認可され</b></p> | 40 |

10

20

30

40

50

た医療機関でモニタリングを行います。

治療を受ける場所の近くに少なくとも4週間滞在する予定があるべきです。あなたのヘルスケア提供者は、治療が有効かどうかをチェックし、発生する可能性のある如何なる副作用に対応できるよう支援します深刻な副作用が出た場合は、副作用が抑えられ、安全に退院できるまで入院することがあります。

あなたのヘルスケア提供者は、血液検査を行い、あなたの進展を追従することを希望します。血液検査を行うことが重要です。予約を逃した場合は、できるだけ早くヘルスケア提供者に連絡して時間を再設定してください。

#### CARVYKTIを受け入れた後は何を避けるべきですか？

・ 精神がはっきりしない場合は、CARVYKTIを受け入れてから少なくとも8週間以内に、運転、重い機械の操作又は他の危険な活動を避けてください。これは、治療により記憶と協調の障害、嗜眠、困惑、めまい、てんかん発作又はヘルスケア提供者が議論しているその他の神経副作用を引き起こすからです。

・ CARVYKTI治療前後の一定期間内に、生ワクチンと呼ばれるいくつかのワクチンを接種してはいけません。ワクチンを接種する必要がある場合は、ヘルスケア提供者にお問い合わせください。

・ 血液、臓器、組織又は細胞を寄付して移植しないでください。

#### CARVYKTIの可能な又は合理的に可能な副作用とは？

CARVYKTIの最もよく見られる副作用は、以下を含みます。

- ・ 発熱（100.4°F/38°C以上）、悪寒
- ・ めまい又は頭重
- ・ 頭痛、筋肉又は関節疼痛、非常に疲れていること
- ・ 精神状態の変化、困惑
- ・ 感染
- ・ 血液中の抗体（免疫グロブリン）レベルが低いこと
- ・ 咳、過呼吸
- ・ 下痢、悪心、食欲不振、便秘
- ・ 心拍数が上がるか不規則になること
- ・ 凝固障害

CARVYKTIは、サイトカイン放出症候群又はCRSと呼ばれる非常によく見られる副作用を引き起こし、重度又は致命的である可能性があります。CRSの症状は、発熱、呼吸困難、めまい又は頭重、悪心、頭痛、心拍数が上がる、低血圧又は疲労を含みます。CARVYKTIを受けた後に発熱又はその他の任意の症状が出た場合は、すぐにヘルスケア提供者に連絡してください。

CARVYKTIは、死亡につながる可能性のある命を危険にさらす感染リスクを高めます。発熱、悪寒又は何らかの感染徴候又は症状が出た場合は、すぐにヘルスケア提供者に連絡してください。

CARVYKTIは、様々な神経副作用を引き起こし、その中には重度または致命的なものもあります。症状は、困惑、方向性障害、意識喪失、てんかん発作、話すこと、読むことや書くことが難しいこと、振戦動作が遅くなること、性格の変化、てんかん発作、うつ病、手足のひりひりとしびれ、脚部及び腕の脱力及び顔のしびれを含みます。

CARVYKTIは、一つ以上のタイプの血球（赤血球、白血球又は血小板[血液の凝縮を助ける細胞]）を下げることができ、これにより、弱ったり疲れたり、深刻な感染又は出血のリスクが高まる可能性があります。治療後、ヘルスケア提供者は、血液検査を行ってこの点を検査します。発熱、悪寒又は何らかの感染徴候又は症状、疲れ、アザ又は出血が出た場合には、ヘルスケア提供者に連絡してください。

血液中にCARVYKTIが含まれていると、HIV陰性であっても、商業用ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査でHIV陽性の結果を誤って出す可能性があります。

これらはCARVYKTIのすべての可能な副作用ではありません。何らかの副作用が出た場合には、ヘルスケア提供者までお電話ください。

1-800-FDA-1088までお電話でFDAに副作用を報告できます。

#### CARVYKTIを安全かつ効率的に使用するための一般的な情報

10

20

30

40

薬物の処方投薬ガイドラインに記載されていない目的で使用されることがあります。CARVYKTIに関するより多くの情報については、ヘルスケア提供者をお問い合わせください。医療専門家向けに作成されたCARVYKTIの情報については、ヘルスケア提供者をお問い合わせください。より多くの情報については、www.CARVYKTI.comにアクセスするか又は1-800-526-7736までお電話ください。

#### CARVYKTIの成分とは？

活性成分：シルタカブタジンオートルーセル

不活性成分：DMSO

生産／販売：Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA. U.S. License Number 1864

販売：Legend Biotech, Somerset, NJ 08873, USA. より多くの情報については、1-800-526-7736まで電話するか又はwww.CARVYKTI.comにアクセスしてください。

本投薬ガイドラインは、米国食品医薬品局により承認された。

発行日：2022年2月

10

20

30

40

50

#### 【0290】

警告及び注意事項については、以下の追加情報を提供する。

#### 【0291】

CRSに関連するグレード3以上の事象は、AST及びALT上昇、高ビリルビン血症、低血圧、発熱、酸欠、呼吸不全、急性腎損傷、びまん性血管内凝固及び出血、HLH/MAS、狭心症、上室性と心室性頻脈、不快感、筋肉痛、C反応性タンパク質増加、フェリチン、血中アルカリホスファターゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼを含んだ〔有害反応（6.1）を参照されたい〕。

#### 【0292】

別の実行中のCARVYKTI研究では、CRSとHLH/MASの疑いのある一名の患者には、血小板減少、凝固障害と抗凝固の状況下で致命的な腹膜後出血が発生した。

#### 【0293】

CARVYKTI治療後に神経毒性が発生し、重度、命を危険にさらすか又は致命的なものである可能性がある。神経毒性は、ICANS、神経毒性伴有パーキンソン病徴候及び症状、ギラン・バレット症候群、免疫介在性脊髄炎、末梢神経障害及び脳神経麻痺を含む。これらの神経毒性の徴候及び症状ならびにその中のいくつかの毒性の発症遅延性について、患者に問い合わせを行う。いつでも任意のこれらの神経毒性の徴候又は症状が出たら、すぐに診察を受けてさらに評価と管理を行うように患者を指導する〔患者相談情報（17）を参照されたい〕。

#### 【0294】

CARTITUDE-1研究において、いずれかの神経毒性を経験した25名患者のうち、5名の男性患者が神経毒性を有し、ICANSと異なるいくつかのパーキンソン病の徴候及び症状を伴っていた。パーキンソン病を伴う神経毒性は、シルタカブタジンオートルーセルの他の実行中の試験で報告されていた。患者には、振戦、運動緩慢、不随意運動、常同症、自発運動喪失、仮面様顔貌、無関心、平淡、疲労、強直、精神運動鈍重、顕微書字障害、書字障害、失行症、無気力、困惑、眠気、意識喪失、反射遅延、反射亢進、記憶喪失、嚥下困難、便失禁、転倒、腰をかがめた姿勢、歩行緩慢、筋力低下及び衰弱、運動機能障害、運動及び感覚喪失、運動不能無言症及び前頭葉放出徴候を含むパーキンソン病及び非パーキンソン病の症状がある。症状は、一名又は多名の患者において試みられた、全身化学療法、髄腔内化学療法とステロイド、ドーパミン作動薬、全身性コルチコステロイド、血漿置換及び静脈内免疫グロブリンとダサチニブという治療の一つ又は複数に対して、無反応性であった。1名の患者は、パーキンソン病治療、免疫阻害剤又は化学療法を受けずに部分的な消退を経験し、残存歩行障害を伴った。CARTITUDE-1にお

いて、5名の患者のパーキンソン病の発症期間中央値は、シルタカブタジンオートルーセル注入後43日（範囲：15から108日）であった。1名の患者は、シルタカブタジンオートルーセル投与から247日後に、パーキンソン病を神経毒性で死亡し、持続性パーキンソン病に罹患していた2名の患者は、シルタカブタジンオートルーセル投与から162日と119日後に感染性原因で死亡し、残りの2名の患者において、パーキンソン病症状は、シルタカブタジンオートルーセル投与後に多くとも530日間持続した。1、2、1及び1名の患者における最大毒性グレードはそれぞれ2、3、4及び5であった。全ての5名の患者は以前のCRS病歴（n＝グレード4、2、n＝グレード1、3）を有し、5名の患者のうち、4名は、以前のICANS（n＝グレード4、1）を有した。

【0295】

10

免疫介在性脊髄炎：もうひとつの実行中の研究において、グレード3の脊髄炎は、CARVYKTIで治療してから25日に発生した。報告された症状は、括約筋制御障害を伴う下肢及び下腹感覚減退を含む。コルチコステロイド及び静脈内免疫グロブリンを用いて症状を改善した。脊髄炎は他の原因で死亡した時も続いていた。

【0296】

別の実行中のCARVYKTI研究では、一名のグレード4のHLH/MAS患者には、治療後12日に凝固障害及び血小板減少の状況で致命的な脳内及び胃腸出血が発生した〔警告及び注意事項（5.1）を参照されたい〕。HLH/MASが発生した患者は重症出血のリスクが高まった。HLH/MAS患者の血液学的パラメータをモニタリングし、機構のガイドラインに従って輸血を行った。

20

【0297】

CARVYKTIの他の研究において報告されたグレード5の感染は、気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスチスジロベシ肺炎及びCMV大腸炎（HSV-1肝炎を伴う）を含んだ。もう一名の患者は脳アスペルギルス症で真菌性動脈瘤に罹患し、くも膜下出血で死亡した。

【0298】

再発性又は難治性多発性骨髄腫のランダム対照研究（CARTITUDE-4）において、標準治療群に比べて、シルタカブタジンオートルーセル治療を受けた患者の致死的なCOVID-19感染率が増加した。予防措置の重要性について、患者に問い合わせを行った。免疫機能低下COVID-19患者のワクチン接種と管理機構のガイドラインに従った。

30

【0299】

本明細書に援用された全ての特許、開示された出願及び参照文献の教示は、いずれも全体として参照により本明細書に組込まれる。

【0300】

例示的な実施例が特に示され、説明されたが、当業者であれば理解できるように、添付の特許請求の範囲に包含される実施例の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細において様々な変更がなされ得る。

配列

SEQ ID NO: 1 – シルタカブタジンオートルーセルCAR CD8αシグナルペプチド、CD8α SPアミノ酸配列

MALPVTALLLPALLLHAARP

SEQ ID NO: 2 – シルタカブタジンオートルーセルCAR BCMA結合ドメイン、VHH1アミノ酸配列

QVKLEESGGGLVQAGRSRLRLSCAASEHTFSSSHVMGWFRQA  
PGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNACKKTL  
Y LQMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGGQGTVTVSS

SEQ ID NO: 3 – シルタカブタジンオートルーセルCAR BCMA結合ドメイン、G4Sリンカーアミノ酸配列

GGGGS

40

50

50

SEQ ID NO: 13 - シルタカブタジンオートルーセルCAR CD8 $\alpha$ ヒンジ核酸配列

ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCAACCAACACCGGGCGCCCA  
CCATCGCGTCGCGAGCCCCCTGTCCCTGCGGCCCAAGAGGCGGTG  
CCGGCCAGCGGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGGCTG  
GACTTCGCCTGTGAT

SEQ ID NO: 14 - シルタカブタジンオートルーセルCAR CD8 $\alpha$ 膜貫通核酸配列

ATCTACATCTGGGCGGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGGTCC  
TTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCCTTTACTGC

SEQ ID NO: 15 - シルタカブタジンオートルーセルCAR CD137細胞内核酸配列

AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAAC  
CATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGG  
CTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAAGAAAGAGGAGGATGT  
GAACTG

SEQ ID NO: 16 - シルタカブタジンオートルーセルCAR CD3 $\zeta$ 細胞内核酸配列

AGAGTGAAAGTTTCAGCAGGAGCGCGACGCCCCCGCGGTACC  
AGCAGGGGCCAGAACCCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGG  
ACGAAGAGAGGAGGTACGATGTTTTTGGACAAGAGACGTGGC  
CGGGACCCCTGAGATGGGGGGGAAAGCCGAGAAAGGAAGAAC  
CTCAGGAAGGCCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGAT  
GGCGGAGGGCCTACAGTGTGAGATTGGGATGAAAGGGCGAGCGC  
CGGAGGGGGCAAGGGGGCACGATGGGCCTTTACCAGGGGTCTCA  
GTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCA  
GGCCCTGCCCCCTCGCTAA

SEQ ID NO: 17 - シルタカブタジンオートルーセルCARアミノ酸配列

MALPVTALLPLALLHAARPQVKLEESGGGLVQAGRSLR  
LSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDIST  
YADSVKGRFTISRDNACKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAAR  
RIDAADFDSWGQGTQVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQAG  
GSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAALISLSPTLA  
YYAESVKGRFTISRDNACKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAA  
DRKSVM SIRPDYWGQGTQVTVSSSTSTTTPAPRPPTPAPT  
IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT  
CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED  
GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL  
NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK  
DKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL  
HMQALPPR

10

20

30

40



【図 5 A - 1】

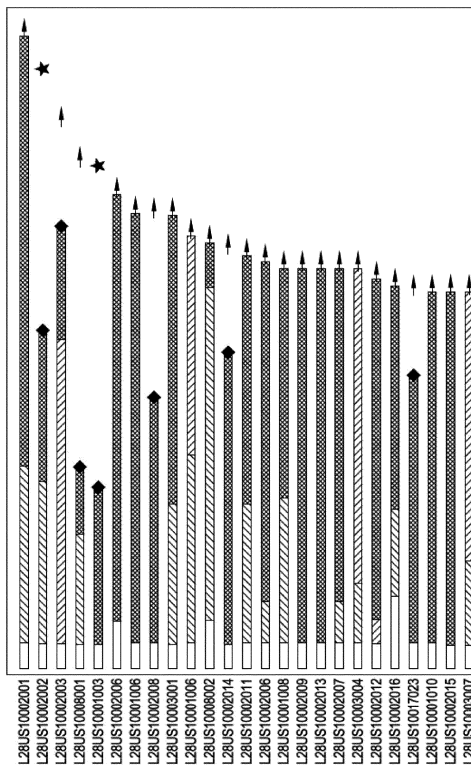


図 5 A

【図 5 A - 2】

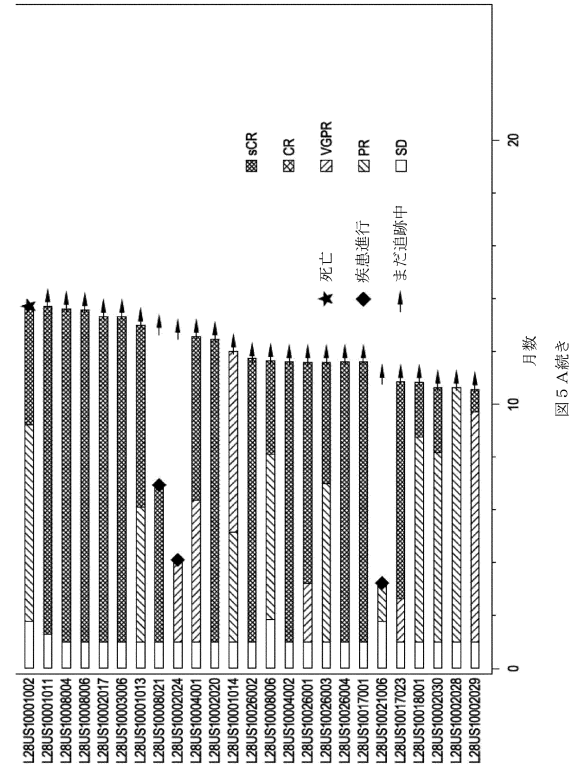


図 5 A 続き

10

20

【図 5 B - 1】

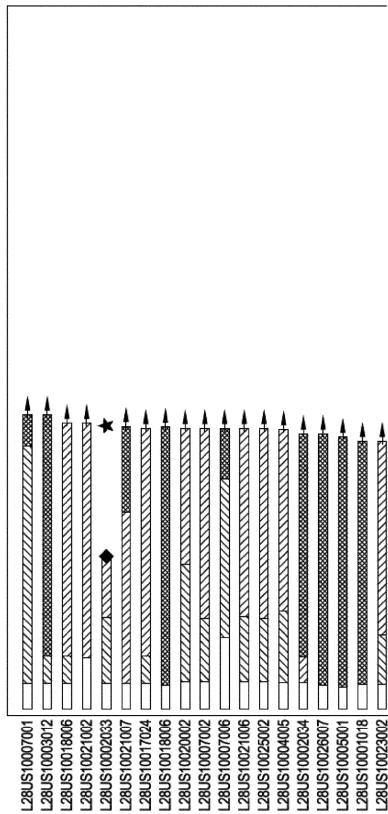


図 5 B

【図 5 B - 2】

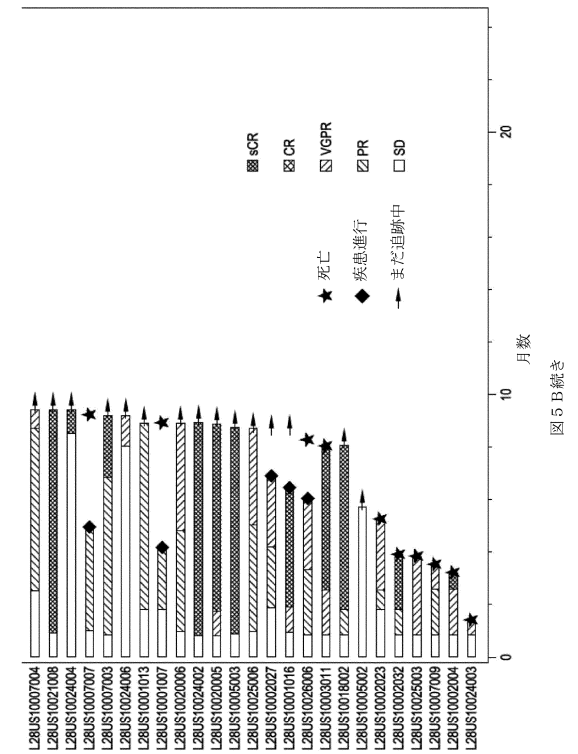


図 5 B 続き

30

40

50

【図 6】

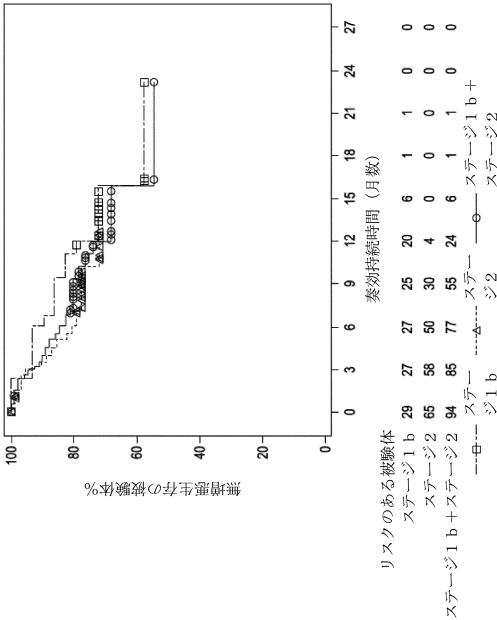


図 6

【図 7】

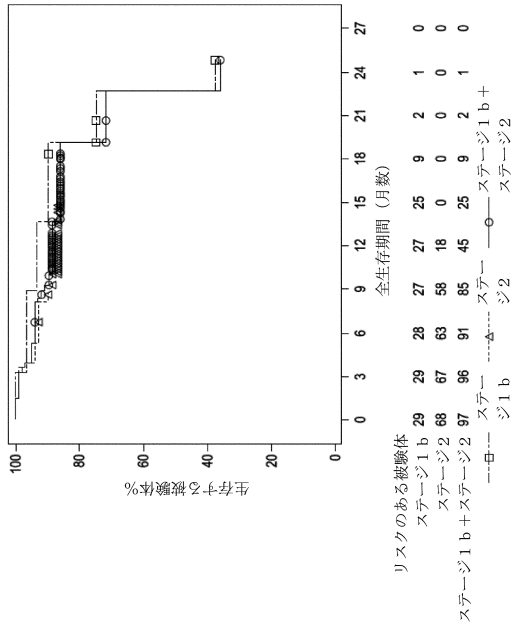


図 7

【図 8】

|                                   | 合計 (N = 29)  |                              | 合計 (N = 29) |
|-----------------------------------|--------------|------------------------------|-------------|
| 年齢中央値、(範囲)                        | 60 (50 – 75) | 骨髄腫のタイプ、 <sup>b</sup> n (%)  |             |
| 女性、n (%)                          | 15 (52)      | IgG                          | 15 (52)     |
| 髄外性形質細胞腫 ≥ 1、n (%)                | 4 (14)       | IgA                          | 1 (3)       |
| 骨髄形質細胞 ≥ 60%、n (%)                | 7 (24)       | IgM                          | 1 (3)       |
| 診断以来の年数中央値 (範囲)                   | 6 (2 – 16)   | IgD                          | 1 (3)       |
| 細胞遺伝学的的高リスク特徴、 <sup>a</sup> n (%) | 7 (25)       | 二クローン性                       | 1 (3)       |
| del17p                            | 4 (14)       | 軽鎖                           | 10 (35)     |
| t(4;14)                           | 2 (7)        | 以前の自家移植、n (%)                | 25 (86)     |
| t(4;14)                           | 1 (4)        | 三つに曝露された、 <sup>c</sup> n (%) | 29 (100)    |
| 以前の治療ライン中央値、n (範囲)                | 5 (3 – 18)   | 三つで治癒し難い                     | 25 (86)     |
| 受けた架橋療法、n (%)                     | 24 (83)      | 五つに曝露された、 <sup>d</sup> n (%) | 21 (72)     |
|                                   |              | 五つで治癒し難い                     | 9 (31)      |

<sup>a</sup> 中心FISHによる、<sup>b</sup> 免疫固定による、<sup>c</sup> PI、IMiD及び抗CD38、<sup>d</sup> ≥ 2 PI、≥ 2 IMiD及び抗CD38

図 8

【図 9】

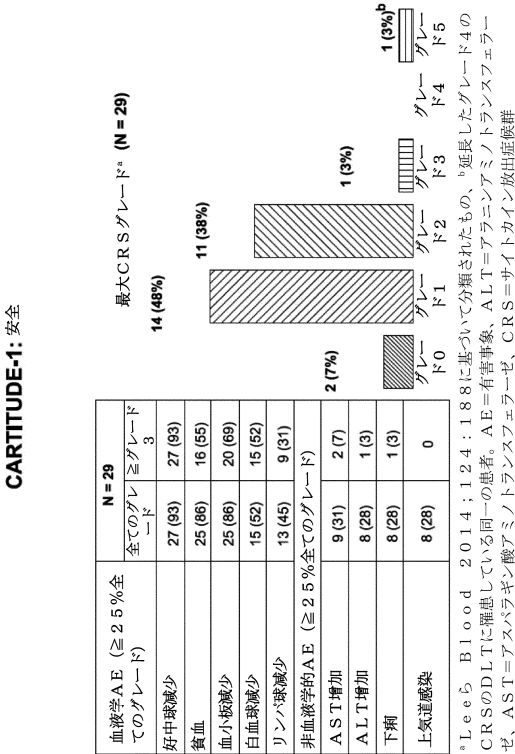
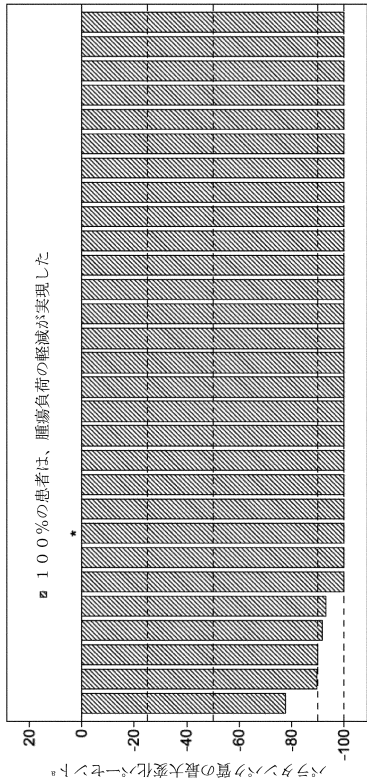


図 9

【図 1 0】

CARTITUDE-1 有効性：腫瘍負荷軽減

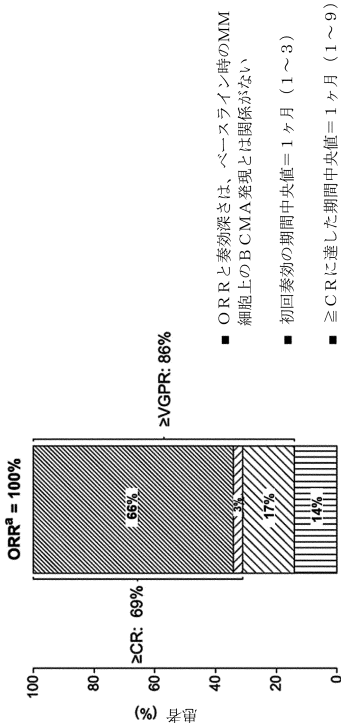


\*血清Mタンパク質、尿中Mタンパク質又は損なわれた遊離軽鎖と損なわれていない遊離軽鎖との間の差異 (dFLC)。\*ベースライン時、Bence-Jones 蛋白尿は、架橋療法の間にはばらく奏効し、出力は、dFLC値を表す

図 1 0

【図 1 1】

CARTITUDE-1: 全奏効率



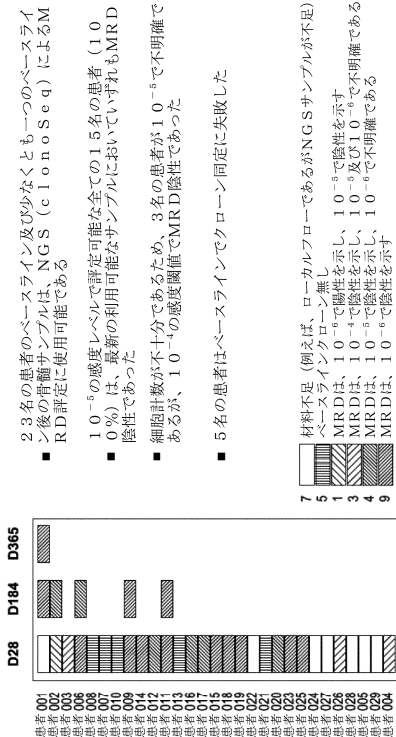
最良効果<sup>b</sup> = ■ sCR □ CR □ VGPR □ PR

<sup>a</sup> PRより良好な奏効、独立審査委員会により評定された。<sup>b</sup> 疾患安定化又は疾患進行を最良効果とする患者がいけない。CR=完全奏効、ORR=全奏効率、PR=部分奏効、sCR=厳格な完全奏効、VGPR=最良部分奏効

図 1 1

【図 1 2】

CARTITUDE-1: 微小残存病変



D = 日、MRD = 微小残存病変、NGS = 次世代シーケンシング

図 1 2

【図 1 3】

CARTITUDE-1: 奏効持続期間

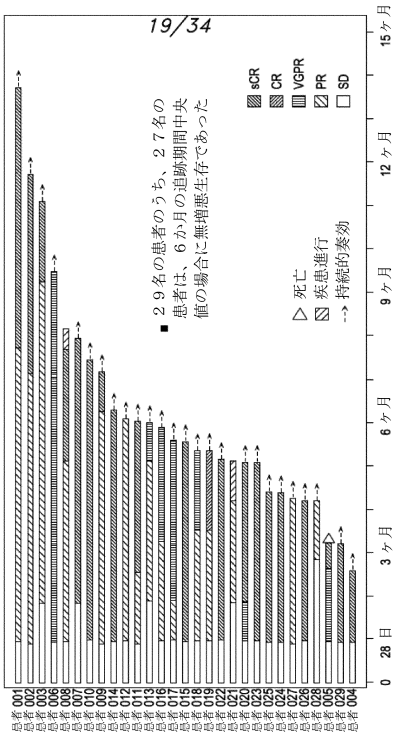
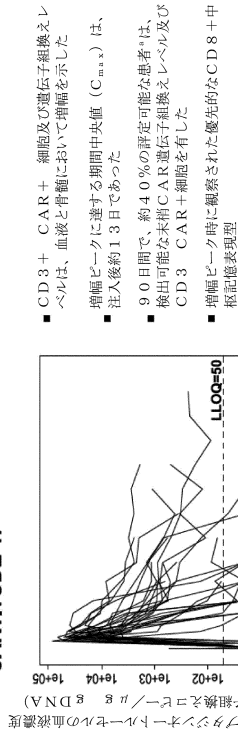
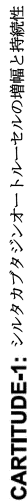


図 1 3

【図 14】



| PK パラメータ               | 平均 C <sub>AR</sub> 濃度 (S.D.) |
|------------------------|------------------------------|
| C <sub>max</sub>       | 35,596 (17972)               |
| AUC <sub>(0-28d)</sub> | 343,146 (195765)             |

\*収集されたPKサンプル&gt;90日の患者 (n=25)、LLOQ=定量下限

☒ 14

【圖 15】

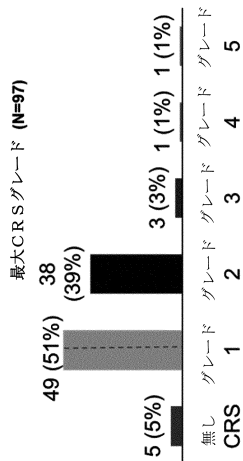
### CARTITUDE-1: 微小殘存病變

| 骨髄、n (%)              | 感度閾値 (NGS)       |                  |                  |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
|                       | 10 <sup>-4</sup> | 10 <sup>-5</sup> | 10 <sup>-6</sup> |
| 28日目                  |                  |                  |                  |
| MRD-評定可能 <sup>a</sup> | 15               | 12               | 8                |
| MRD陰性                 | 15 (100)         | 12 (100)         | 7 (88)           |
| 6ヶ月目                  |                  |                  |                  |
| MRD-評定可能              | 5                | 5                | 3                |
| MRD陰性                 | 5 (100)          | 5 (100)          | 3 (100)          |
| 12ヶ月目                 |                  |                  |                  |
| MRD-評定可能              | 1                | 1                | 1                |
| MRD陰性                 | 1 (100)          | 1 (100)          | 1 (100)          |

「評定可能なサンプルは、校正されており且つ該当する試験閾値で評定するために十分な細胞を有する。MRD=微小残存病変、NGS=次世代シーケンシング」

☒ 15

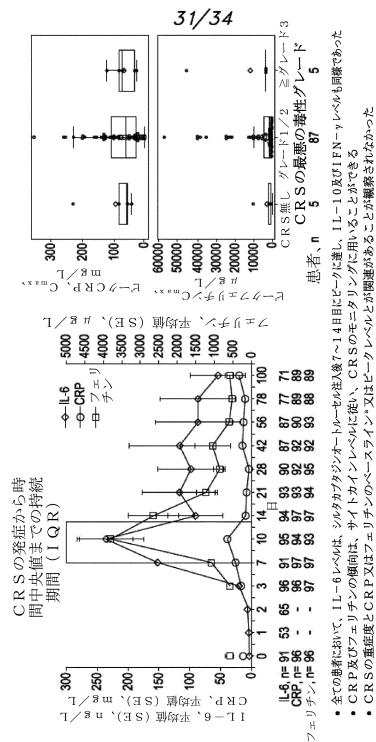
【図 16】



16 ✕

【圖 17】

シルカタブタジンオートルーセル治療を受けた患者のIL-6、CRP及びフェリチンレベル



「データが示されていない

BL、ベースライン、 $C_{max}$ 、最大濃度、CRP、C反応性タンパク質、CRS、サイトカイン放出症候群、IL、インターロイキン、IQR、四分位範囲、SE、標準誤差、

图 17

【図 18】

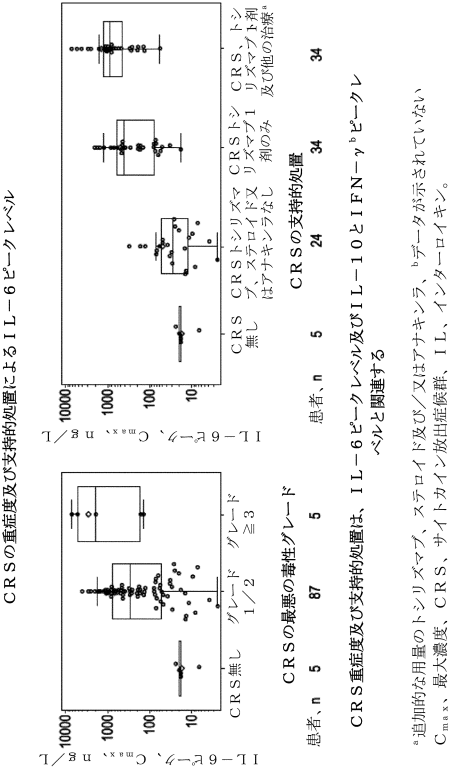


図 18

【図 19】

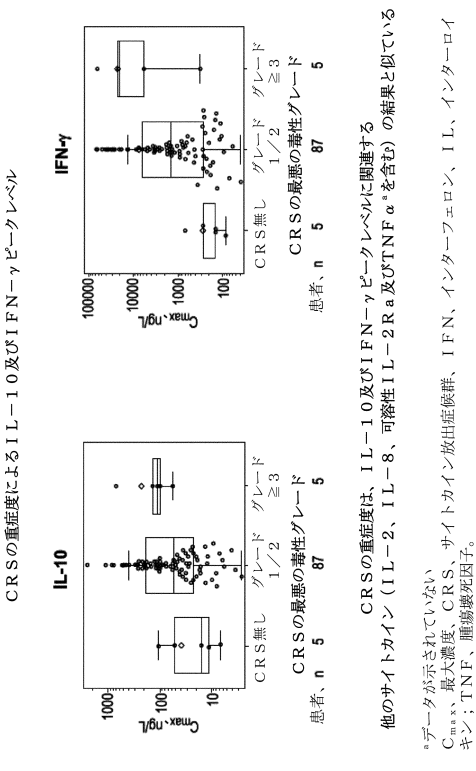


図 19

【図 20】

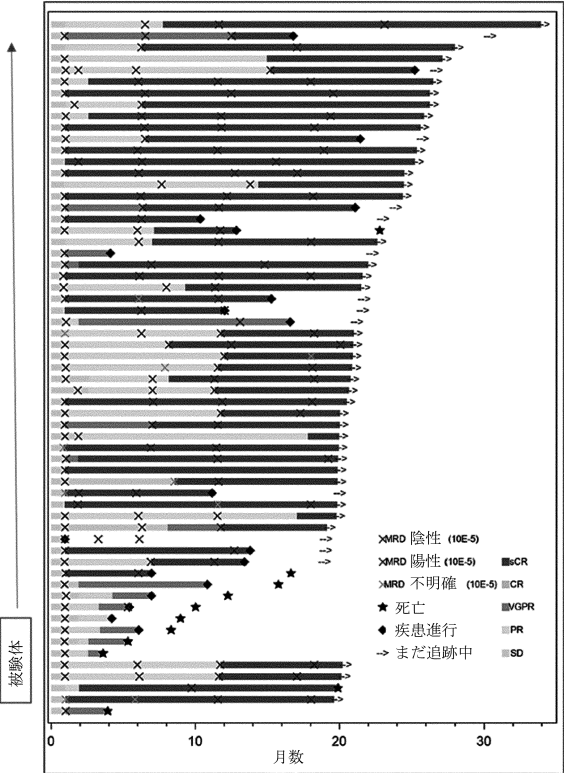


図 20

【図 21】

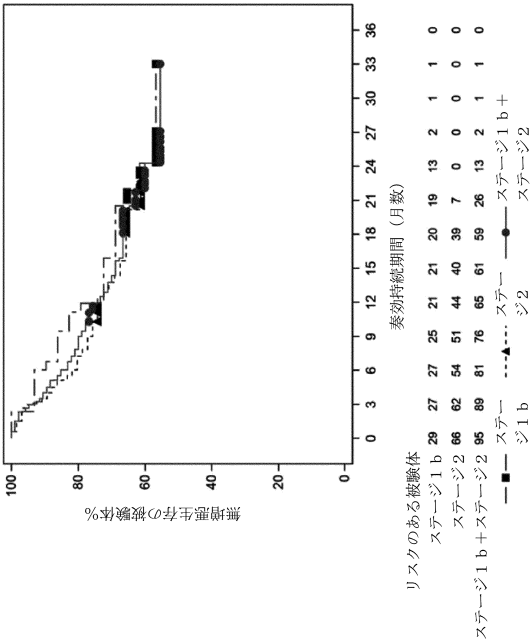


図 21

10

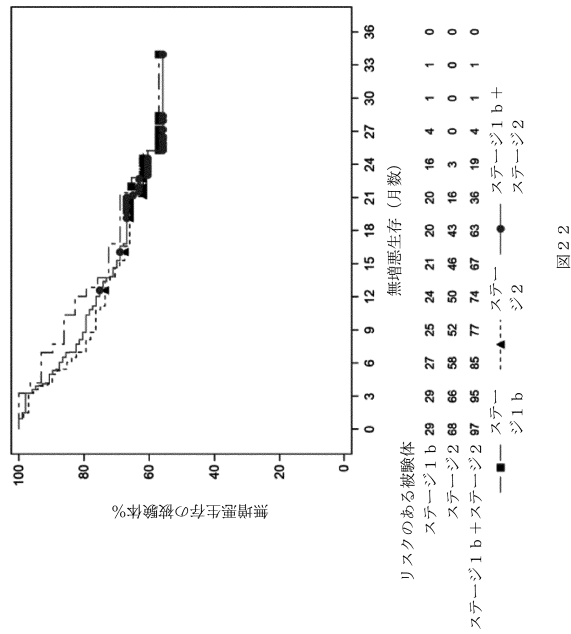
20

30

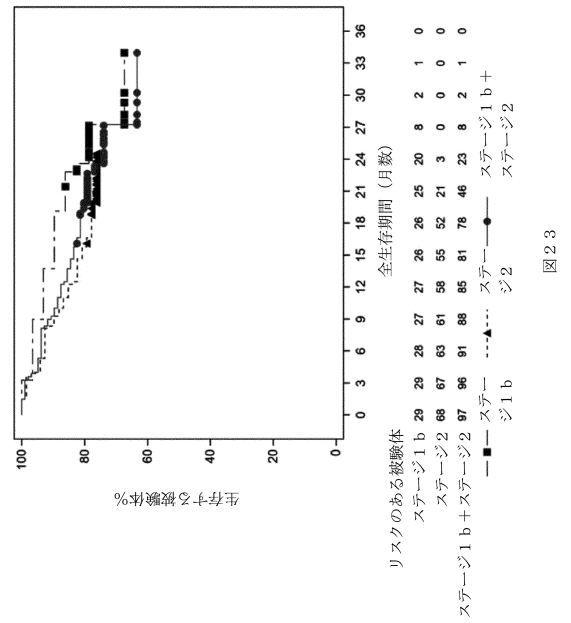
40

50

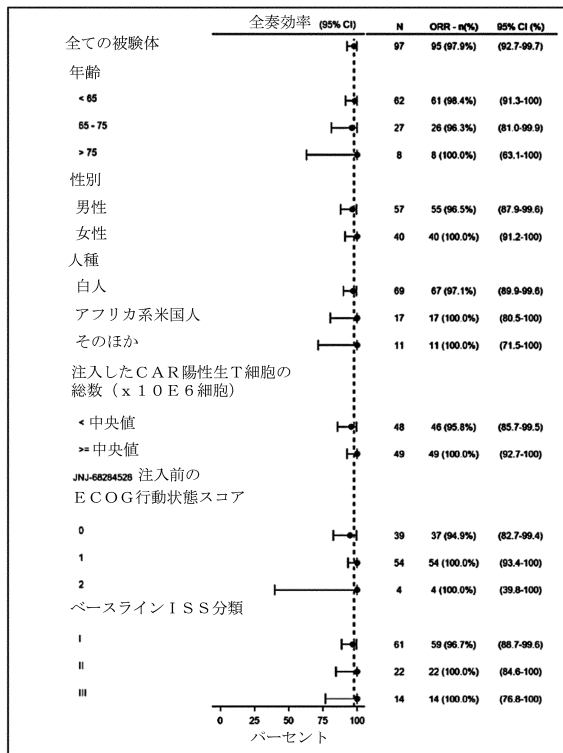
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4 A】



【図 2 4 B】

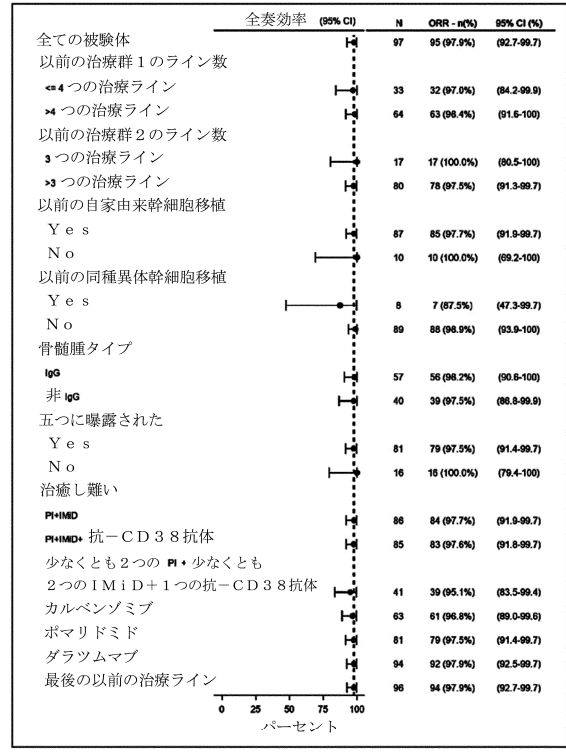


図 2 4 A

図 2 4 B

10

20

30

40

50

【図 2 4 C】

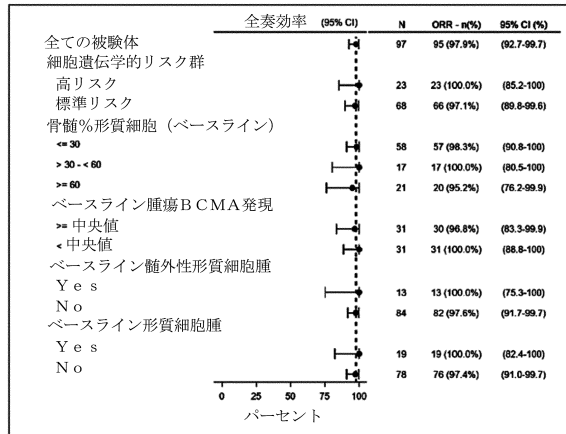


図 2 4 C

【図 2 5 A】

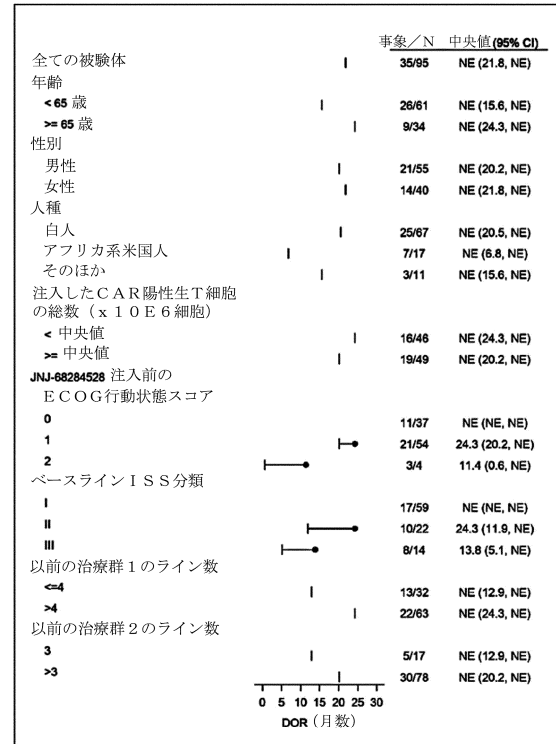


図 2 5 A

【図 2 5 B】

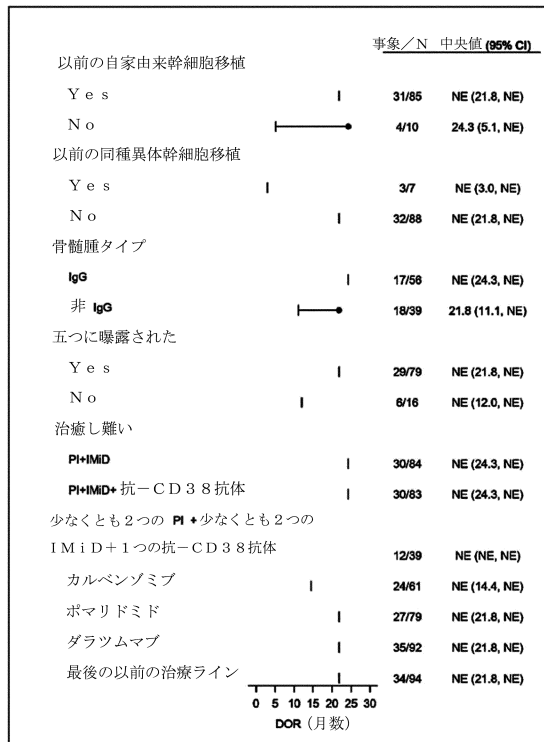


図 2 5 B

【図 2 5 C】

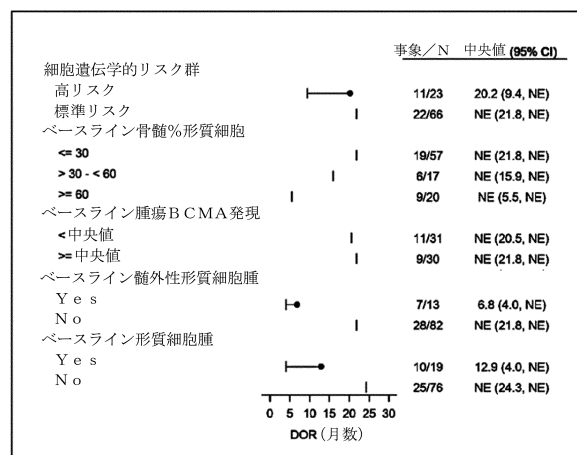


図 2 5 C

10

20

30

40

50

【図 2 6 A】

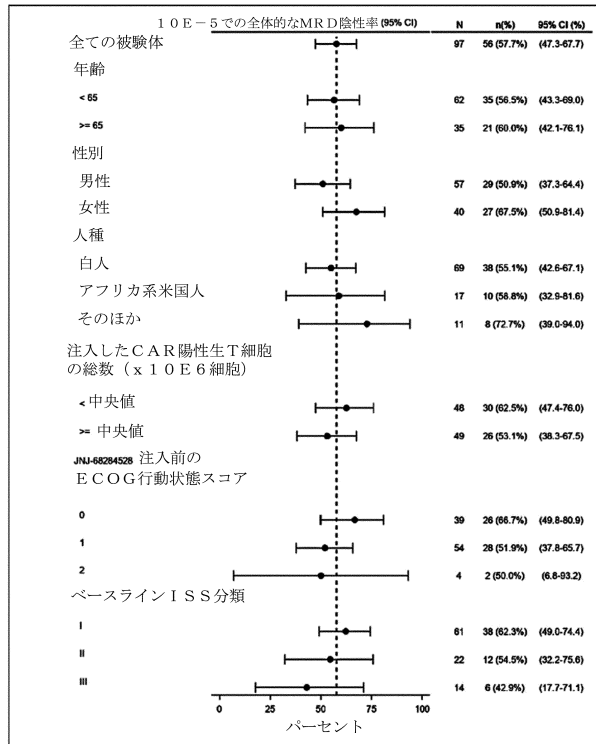


図 2 6 A

【図 2 6 B】

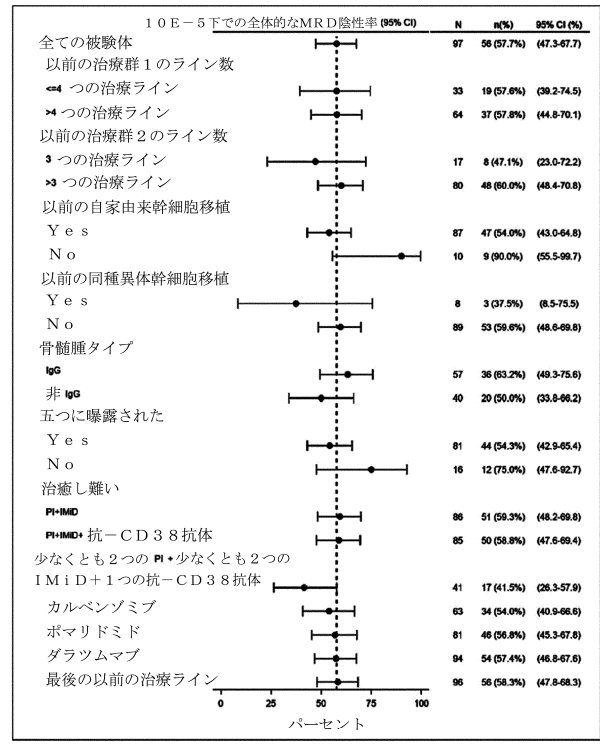


図 2 6 B

【図 2 6 C】

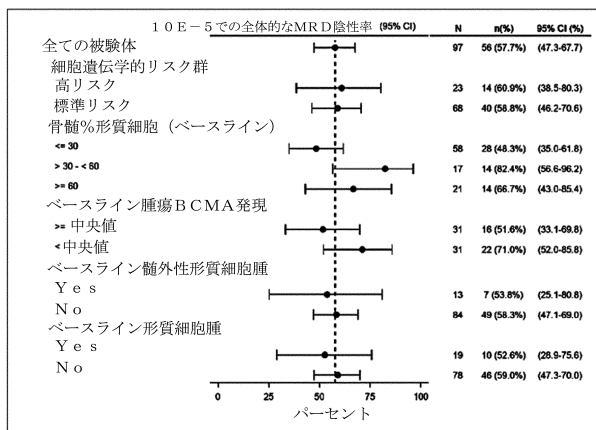


図 2 6 C

【図 2 7 A】

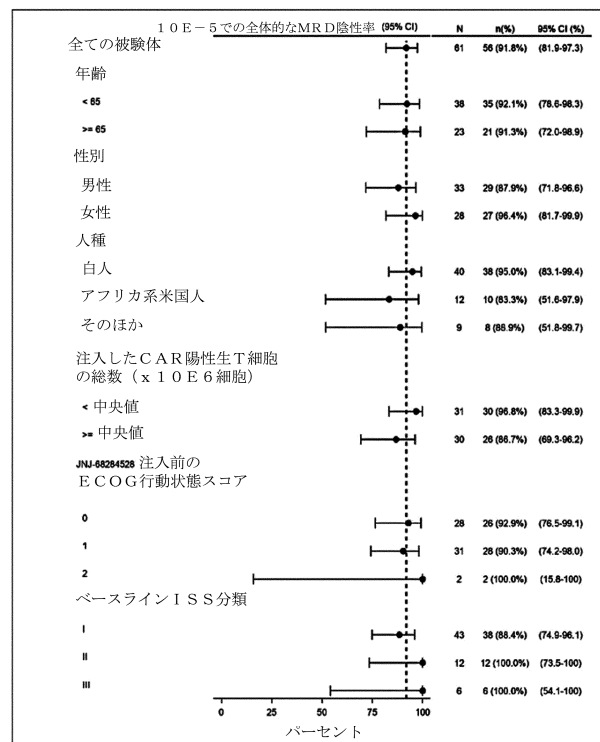


図 2 7 A

10

20

30

40

50

【図 2 7 B】

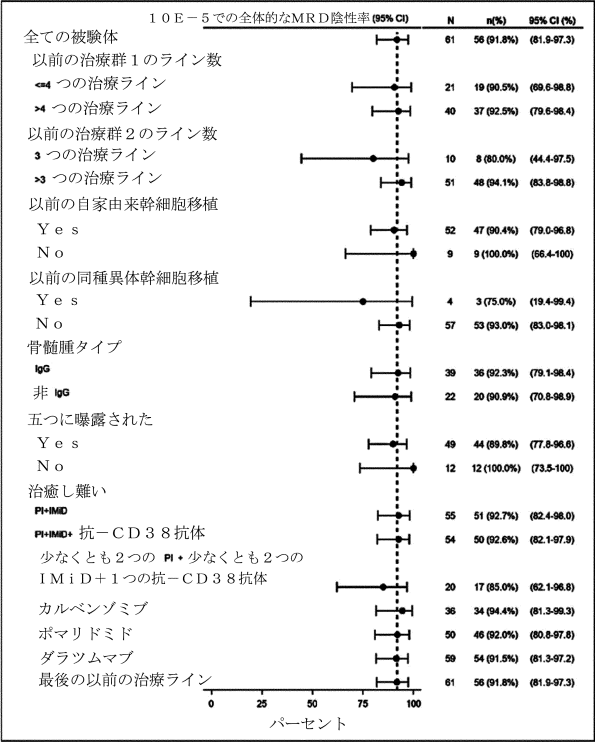


図 2 7 B

【図 2 7 C】

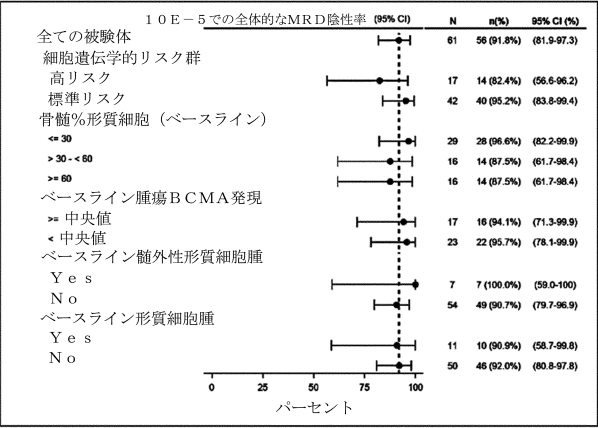


図 2 7 C

【図 2 8】

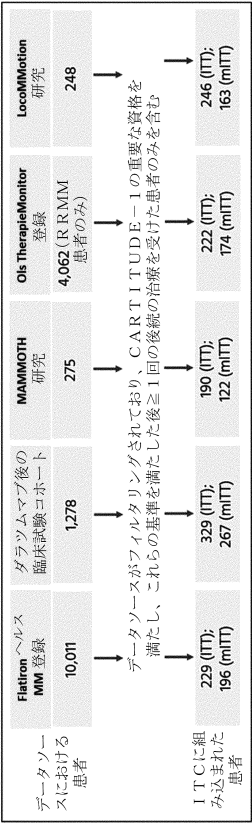


図 2 8

【図 2 9 A】

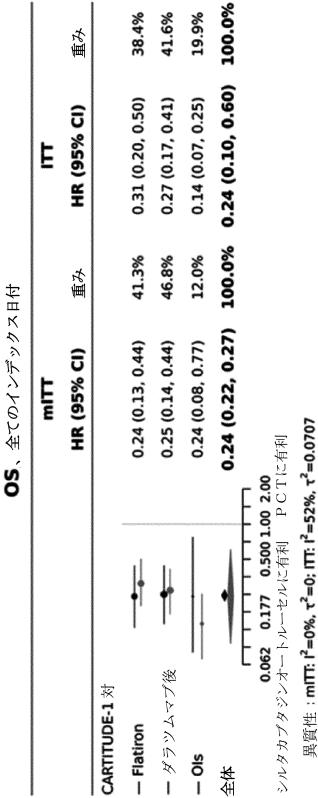


図 2 9 A

10

20

30

40

50

【図 2 9 B】

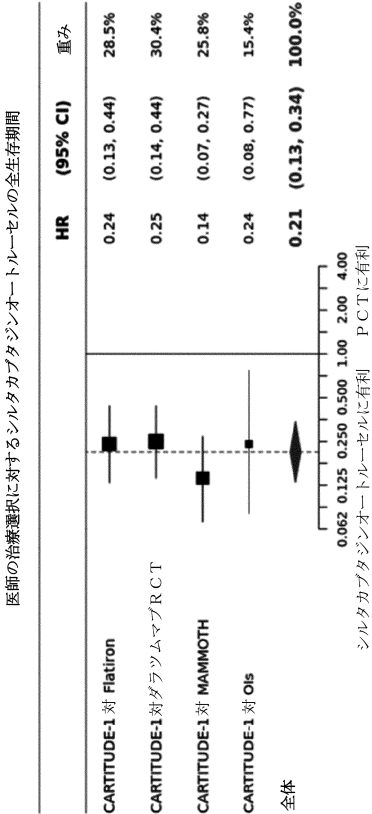


図 2 9 B

【図 3 0】

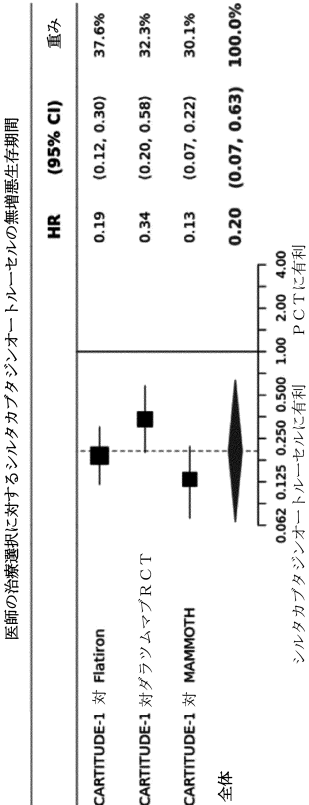


図 3 0

【図 3 1】

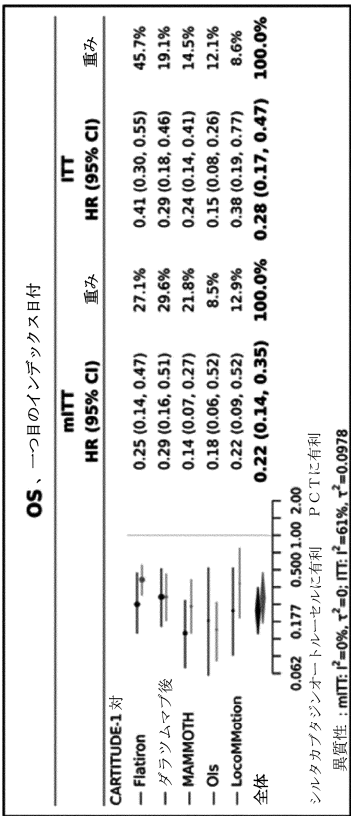


図 3 1

【図 3 2】

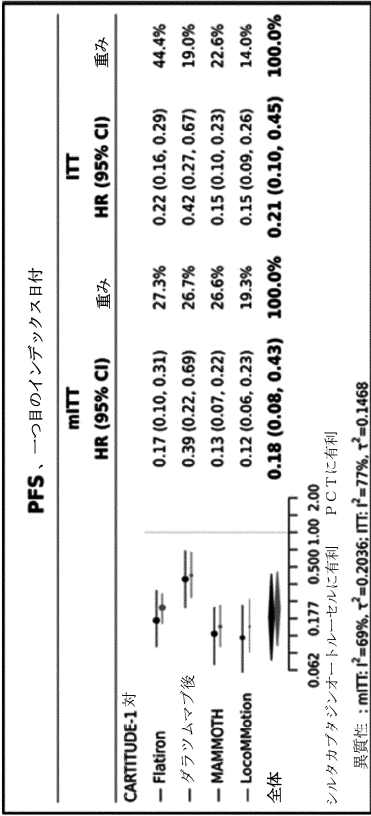


図 3 2

【配列表】  
2025507678000001.xml

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
**PCT/US2023/063352**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**INV. A61K39/00**  
**ADD.**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
**A61K**

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

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

**EPO-Internal**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>X</b>  | <b>BERDEJA JESUS G ET AL: "Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study",<br/>THE LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL,<br/>vol. 398, no. 10297,<br/>24 June 2021 (2021-06-24), pages 314-324,<br/>XP086703761,<br/>ISSN: 0140-6736, DOI:<br/>10.1016/S0140-6736(21)00933-8<br/>[retrieved on 2021-06-24]</b> | <b>25,26</b>          |
| <b>Y</b>  | <b>the whole document</b><br>-----<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>1-24</b>           |

☒ 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

"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

Date of the actual completion of the international search

**21 August 2023**

Date of mailing of the international search report

**30/08/2023**

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

**Manu, Dominique**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2023/063352

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                              |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
| Y                                                    | A: "ABECMA package insert",<br>,<br>1 March 2021 (2021-03-01), XP093054710,<br>Retrieved from the Internet:<br>URL:https://www.fda.gov/media/147055/download<br>[retrieved on 2023-06-15]<br>the whole document<br>-----     | 1-24                  |
| Y                                                    | A: "TECARTUS package insert",<br>,<br>1 October 2021 (2021-10-01), XP093054713,<br>Retrieved from the Internet:<br>URL:https://www.fda.gov/media/140409/download<br>[retrieved on 2023-06-15]<br>the whole document<br>----- | 1-24                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/063352

**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/US2023/063352**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.: **27, 28**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**A meaningful search is not possible on the basis of claims 27 and 28 because claims 27 and 28 are directed to a method for doing business ( Rule 39.1(iii) PCT and PCT Guidelines A9.07[2]).**
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.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an 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.:

30

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.

## 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)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)  
 A 6 1 K 31/675 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7076 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/167 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/135 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/573 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/20 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/36 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/10 (2006.01)  
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)  
 C 1 2 N 5/0783 (2010.01)  
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/24 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 U  
 A 6 1 K 39/395 T  
 A 6 1 K 47/68  
 A 6 1 K 31/675  
 A 6 1 P 37/04  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 K 31/7076  
 A 6 1 K 31/167  
 A 6 1 K 31/135  
 A 6 1 P 37/00  
 A 6 1 K 31/573  
 A 6 1 K 39/395 D  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 47/20  
 A 6 1 K 47/36  
 A 6 1 K 9/10  
 C 1 2 N 5/10 Z N A  
 C 1 2 N 5/0783  
 C 0 7 K 16/28  
 C 0 7 K 16/24

,MC,ME,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,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,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,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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

インク.

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州 0 8 8 7 3 サマーセット コットンテール レーン 2 1 0 1  
 100097456

(74)代理人

弁理士 石川 徹

(72)発明者

シャオファー ファン

カナダ エービー ティー6ダブリュー 0 ケー3 エドモントン アルミタージュ クレスセント エ  
 スダブリュー 1 0 6 7

(72)発明者

ジョーダン シェクター

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州 0 8 8 6 9 ラリタン ユーエス ルート 2 0 2 9 2 0

(72)発明者

リダ パコー

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州 0 8 8 7 3 サマーセット コットンテール レーン 2 1 0  
 1 シー/オー レジェンド バイオテック ユーエスエー インク.

(72)発明者

マイケル ハーシュマン

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州 0 8 8 7 3 サマーセット コットンテール レーン 2 1 0  
 1 シー/オー レジェンド バイオテック ユーエスエー インク.

F ターム (参考)

4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 BA01 CA44 CA46  
 4C076 AA22 AA95 BB13 CC27 CC41 DD55 EE30 EE59  
 4C084 AA22 NA06 ZA361 ZA591 ZB072 ZB261 ZB311 ZB312 ZB331 ZB351  
 ZC412 ZC751  
 4C085 AA13 AA14 BB01 BB11 BB12 BB50 CC03 CC31 DD62 EE01  
 EE03 GG02  
 4C086 AA01 AA02 DA10 DA35 EA18 MA02 MA03 MA04 MA66 NA05  
 NA06 ZA01 ZA02 ZA06 ZA07 ZA11 ZA15 ZA22 ZA38 ZA40 ZA43  
 ZA53 ZA54 ZA55 ZA59 ZA60 ZA66 ZA81 ZA94 ZB01 ZB02 ZB09  
 ZB21 ZB26 ZC20 ZC21 ZC75

---

F ターム (参考)

C75

4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 CA04 CA16 MA02 MA23 MA66 NA05  
NA06 NA13 ZA36 ZA59 ZB01 ZB02 ZB09 ZB26 ZB33 ZB35 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA05 GA02 GA31 KA01 MA03 MA04 MA72 MA86  
NA06 ZB02 ZB09 ZB26 ZC75

4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74