

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7227131号

(P7227131)

(45)発行日 令和5年2月21日(2023.2.21)

(24)登録日 令和5年2月13日(2023.2.13)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/573

Z M D

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 35/17

Z N A

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

請求項の数 64 (全185頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-529529(P2019-529529)

(86)(22)出願日 平成29年12月1日(2017.12.1)

(65)公表番号 特表2020-511406(P2020-511406
A)

(43)公表日 令和2年4月16日(2020.4.16)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/064364

(87)国際公開番号 WO2018/102787

(87)国際公開日 平成30年6月7日(2018.6.7)

審査請求日 令和2年11月30日(2020.11.30)

(31)優先権主張番号 62/514,765

(32)優先日 平成29年6月2日(2017.6.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/429,738

(32)優先日 平成28年12月3日(2016.12.3)

最終頁に続く

(73)特許権者 516316897

ジュノー セラピューティクス インコー
ポレイテッドアメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン
州 シアトル デクスター アベニュー ノ
ース 4 0 0 スイート 1 2 0 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 C A R - T細胞の投薬を決定するための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

キメラ抗原受容体(CAR)を発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質を含む、対象において疾患または状態を処置する方法において使用するための組成物であって、ここで、該組成物はCARを発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を低下させることを用途とする組成物であり、

該対象が、CARを発現する遺伝子操作されたT細胞を投与される対象であり、かつ、該対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である対象であり、

該試料が、遺伝子操作されたT細胞のある用量の投与を受ける前の対象から得られ、

腫瘍負荷量の体積測定値が直径の積の和(SPD)であり、かつ、該閾値が50 cm²以上であり、

炎症マーカーが乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)であり、かつ、該閾値が500ユニット/リットル以上であり、かつ、

該作用物質がステロイドである、

該組成物。

【請求項2】

対象において疾患または状態を処置するための医薬の製造のための、キメラ抗原受容体(CAR)を発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質の使用であって、ここで、該医薬はCARを発現する遺伝子操作されたT細胞の拡

10

20

大または増殖を低下させることを用途とする医薬であり、

該対象が、CARを発現する遺伝子操作されたT細胞を投与される対象であり、かつ、該対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である対象であり、

該試料が、遺伝子操作されたT細胞のある用量の投与を受ける前の対象から得られ、

腫瘍負荷量の体積測定値が直径の積の和（SPD）であり、かつ、該閾値が50 cm²以上であり、

炎症マーカーが乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）であり、かつ、該閾値が500ユニット/リットル以上であり、かつ、

該作用物質がステロイドである、
該使用。

【請求項3】

前記作用物質が、遺伝子操作されたT細胞の前記用量の投与を開始する前の、または開始するのと同様の投与用に製剤化されている、請求項1記載の組成物。

【請求項4】

前記作用物質の使用の前に、前記対象が、遺伝子操作されたT細胞の前記用量の投与後の毒性発症の危険性があると同定されている、請求項1または3記載の組成物。

【請求項5】

SPDが、対象についてコンピューター断層撮影法（CT）、陽電子放射断層撮影法（PET）および/または磁気共鳴画像法（MRI）を使用して測定される、請求項1、3、および4のいずれか一項記載の組成物。

【請求項6】

LDHが比色アッセイまたは免疫アッセイを使用して評価される、請求項1および3～5のいずれか一項記載の組成物。

【請求項7】

LDHが免疫アッセイを使用して評価され、該免疫アッセイが、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、酵素免疫アッセイ（EIA）、放射免疫アッセイ（RIA）、表面プラズモン共鳴（SPR）、ウエスタンブロット、ラテラルフローアッセイ、免疫組織化学、タンパク質アレイまたは免疫-PCR（iPCR）から選択される、請求項6記載の組成物。

【請求項8】

前記試料が、血液試料、血漿試料もしくは血清試料である、または血液試料、血漿試料もしくは血清試料を含む、請求項1および3～7のいずれか一項記載の組成物。

【請求項9】

SPDまたはLDHのレベル、量、または濃度が、前記遺伝子操作されたT細胞の投与開始前1日、2日、3日、4日、6日、8日、12日、16日、20日、24日、28日またはそれ以上の範囲内で前記対象において測定される、請求項1および3～8のいずれか一項記載の組成物。

【請求項10】

前記SPDまたはLDHのレベル、量、または濃度が、前記対象へのリンパ球枯渇療法の実施前の対象において測定される、請求項1および3～9のいずれか一項記載の組成物。

【請求項11】

前記遺伝子操作されたT細胞の用量が、それぞれが両端の値を含めて 1×10^5 個～ 5×10^8 個もしくは約 1×10^5 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個～ 2.5×10^8 個もしくは約 1×10^6 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個～ 1×10^8 個もしくは約 5×10^6 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^7 個～ 2.5×10^8 個もしくは約 1×10^7 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^7 個～ 1×10^8 個もしくは約 5×10^7 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞を含む、請求項1および3～10のいずれか一項記載の組成物。

【請求項12】

ステロイドがコルチコステロイドである、請求項1および3～11のいずれか一項記載の

10

20

30

40

50

組成物。

【請求項 1 3】

ステロイドがデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンである、請求項1および3～12のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 4】

ステロイドが、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg～40 mgもしくは約1.0 mg～約40 mg、1.0 mg～20 mgもしくは約1.0 mg～約20 mg、2.0 mg～20 mgもしくは約2.0 mg～約20 mg、5.0 mg～25.0 mgもしくは約5.0 mg～約25.0 mg、10 mg～20 mgもしくは約10 mg～約20 mgのデキサメタゾンまたはその同等物である量での投与用に製剤化されている、請求項1および3～13のいずれか一項記載の組成物。

10

【請求項 1 5】

前記作用物質を投与することを含まない組成物と比較して、処置された複数の対象において、永続的応答、任意で完全奏効（CR）または客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）、任意で3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする該応答を達成する対象の割合の増大を達成する、請求項1および3～14のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記増大が、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である、請求項15記載の組成物。

20

【請求項 1 7】

前記組成物によって処置された対象の少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする完全奏効（CR）を達成する;かつ/あるいは

前記組成物によって処置された対象の少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする客観的奏効（OR）を達成する、請求項1および3～16のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 8】

30

前記組成物に従って処置された対象の50%超もしくは約50%超、60%超もしくは約60%超、70%超もしくは約70%超、または80%超もしくは約80%超が、グレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を示さず、かつ/またはグレード2以上もしくはグレード3以上の神経毒性を示さない;あるいは

前記組成物に従って処置された対象の40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または55%超もしくは約55%超が、いかなる神経毒性もCRSも示さない、請求項1および3～17のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記毒性が、
何らかの神経毒性もしくはサイトカイン放出症候群（CRS）；
重篤な毒性もしくはグレード3以上の毒性；
重篤なCRSもしくはグレード3以上のCRS;または
重篤な神経毒性、グレード2以上の神経毒性もしくはグレード3以上の神経毒性から選択される、請求項4～18のいずれか一項記載の組成物。

40

【請求項 2 0】

重篤な毒性がグレード3～5の神経毒性である、請求項19記載の組成物。

【請求項 2 1】

疾患または状態が癌である、請求項1および3～20のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 2 2】

癌がB細胞悪性腫瘍である、請求項21記載の組成物。

50

【請求項 2 3】

癌が、肉腫、癌腫、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）および骨髄腫からなる群より選択される、請求項22記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記対象がヒトである、請求項1および3～23のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 2 5】

CARが、疾患もしくは状態に関連する抗原、かつ/または疾患もしくは状態に関連する細胞において発現される抗原に特異的に結合する、請求項1および3～24のいずれか一項記載の組成物。

10

【請求項 2 6】

前記抗原が、5T4、8H9、avb6インテグリン、B7-H6、B細胞成熟抗原（BCMA）、CA9、癌精巢抗原、炭酸脱水酵素9（CAIX）、CCL-1、CD19、CD20、CD22、CEA、B型肝炎表面抗原、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD138、CD171、癌胎児性抗原（CEA）、CE7、サイクリン、サイクリンA2、c-Met、二重抗原、EGFR、上皮糖タンパク質2（EPG -2）、上皮糖タンパク質40（EPG -40）、EPHa2、エフリンB2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、エストロゲン受容体、胎児AchR、葉酸受容体アルファ、葉酸結合タンパク質（FBP）、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、G250/CAIX、GD2、GD3、gp100、Her 2/neu（受容体チロシンキナーゼerbB2）、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13受容体アルファ2（IL-13Ra2）、キナーゼ挿入ドメイン受容体（kdr）、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MART-1、メソテリン、マウスCMV、ムチン1（MUC1）、MUC16、NCAM、NKG2D、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、O-アセチル化GD2（OGD2）、腫瘍胎児性抗原、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、PSCA、プロゲステロン受容体、サバイビン、ROR1、TAG72、tEGFR、VEGF受容体、VEGF-R2、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、病原体特異的抗原の中から選択される、請求項25記載の組成物。

20

【請求項 2 7】

CARが、疾患もしくは状態に関連する抗原、かつ/または疾患もしくは状態に関連する細胞において発現される抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、請求項1および3～26のいずれか一項記載の組成物。

30

【請求項 2 8】

前記細胞内シグナル伝達ドメインがCD3ゼータ（CD3ζ）鎖の細胞内ドメインを含む、請求項27記載の組成物。

【請求項 2 9】

CARが共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、請求項27または請求項28記載の組成物。

【請求項 3 0】

共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、請求項29記載の組成物。

40

【請求項 3 1】

前記遺伝子操作されたT細胞がCD4+またはCD8+である、請求項1および3～30のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記T細胞が、対象から得られる初代T細胞である、請求項1および3～31のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記遺伝子操作細胞の細胞が前記対象に対して自己由来である、請求項1および3～32

50

のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記作用物質が、遺伝子操作されたT細胞の前記用量の投与を開始する前の、または開始するの同時の投与用に製剤化されている、請求項2記載の使用。

【請求項 3 5】

前記作用物質の使用の前に、前記対象が、遺伝子操作されたT細胞の前記用量の投与後の毒性発症の危険性があると同定されている、請求項2記載の使用。

【請求項 3 6】

SPDが、対象についてコンピューター断層撮影法（CT）、陽電子放射断層撮影法（PET）および/または磁気共鳴画像法（MRI）を使用して測定される、請求項2および34～35のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 7】

LDHが比色アッセイまたは免疫アッセイを使用して評価される、請求項2および34～36のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 8】

LDHが免疫アッセイを使用して評価され、該免疫アッセイが、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、酵素免疫アッセイ（EIA）、放射免疫アッセイ（RIA）、表面プラズモン共鳴（SPR）、ウエスタンブロット、ラテラルフローアッセイ、免疫組織化学、タンパク質アレイまたは免疫-PCR（iPCR）から選択される、請求項37記載の使用。

【請求項 3 9】

前記試料が、血液試料、血漿試料もしくは血清試料である、または血液試料、血漿試料もしくは血清試料を含む、請求項2および34～38のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 0】

SPDまたはLDHのレベル、量、または濃度が、前記遺伝子操作されたT細胞の投与開始前1日、2日、3日、4日、6日、8日、12日、16日、20日、24日、28日またはそれ以上の範囲内で前記対象において測定される、請求項2および34～39のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 1】

前記SPDまたはLDHのレベル、量、または濃度が、前記対象へのリンパ球枯渇療法の実施前の対象において測定される、請求項2および34～40のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 2】

前記遺伝子操作されたT細胞の用量が、それぞれが両端の値を含めて 1×10^5 個～ 5×10^8 個もしくは約 1×10^5 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個～ 2.5×10^8 個もしくは約 1×10^6 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個～ 1×10^8 個もしくは約 5×10^6 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^7 個～ 2.5×10^8 個もしくは約 1×10^7 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^7 個～ 1×10^8 個もしくは約 5×10^7 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞を含む、請求項2および34～41のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 3】

ステロイドがコルチコステロイドである、請求項2および34～42のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 4】

ステロイドがデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンである、請求項2および34～43のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 5】

ステロイドが、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg～40 mgもしくは約1.0 mg～約40 mg、1.0 mg～20 mgもしくは約1.0 mg～約20 mg、2.0 mg～20 mgもしくは約2.0 mg～約20 mg、5.0 mg～25.0 mgもしくは約5.0 mg～約25.0 mg、10 mg～20 mgもしくは約10 mg～約20 mgのデキサメタゾンまたはその同等物である量での投与用に製剤化されている、請求項2および34～44のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 6】

前記作用物質を投与することを含まない医薬と比較して、処置された複数の対象において

10

20

30

40

50

、永続的応答、任意で完全奏効（CR）または客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）、任意で3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする該応答を達成する対象の割合の増大を達成する、請求項2および34～45のいずれか一項記載の使用。

【請求項47】

前記増大が、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である、請求項46記載の使用。

【請求項48】

前記医薬によって処置された対象の少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする完全奏効（CR）を達成する;かつ/あるいは

10

前記医薬によって処置された対象の少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする客観的奏効（OR）を達成する、請求項2および34～47のいずれか一項記載の使用。

【請求項49】

前記医薬に従って処置された対象の50%超もしくは約50%超、60%超もしくは約60%超、70%超もしくは約70%超、または80%超もしくは約80%超が、グレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を示さず、かつ/またはグレード2以上もしくはグレード3以上の神経毒性を示さない;あるいは

20

前記医薬に従って処置された対象の40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または55%超もしくは約55%超が、いかなる神経毒性もCRSも示さない、請求項2および34～48のいずれか一項記載の使用。

【請求項50】

前記毒性が、

何らかの神経毒性もしくはサイトカイン放出症候群（CRS）;

重篤な毒性もしくはグレード3以上の毒性;

重篤なCRSもしくはグレード3以上のCRS;または

重篤な神経毒性、グレード2以上の神経毒性もしくはグレード3以上の神経毒性から選択される、請求項35～49のいずれか一項記載の使用。

30

【請求項51】

重篤な毒性がグレード3～5の神経毒性である、請求項50記載の使用。

【請求項52】

疾患または状態が癌である、請求項2および34～51のいずれか一項記載の使用。

【請求項53】

癌がB細胞悪性腫瘍である、請求項52記載の使用。

【請求項54】

癌が、肉腫、癌腫、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）および骨髄腫からなる群より選択される、請求項53記載の使用。

40

【請求項55】

前記対象がヒトである、請求項2および34～54のいずれか一項記載の使用。

【請求項56】

CARが、疾患もしくは状態に関連する抗原、かつ/または疾患もしくは状態に関連する細胞において発現される抗原に特異的に結合する、請求項2および34～55のいずれか一項記載の使用。

【請求項57】

前記抗原が、5T4、8H9、avb6インテグリン、B7-H6、B細胞成熟抗原（BCMA）、CA9

50

、癌精巢抗原、炭酸脱水酵素9 (CAIX)、CCL-1、CD19、CD20、CD22、CEA、B型肝炎表面抗原、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD138、CD171、癌胎児性抗原 (CEA)、CE7、サイクリン、サイクリンA2、c-Met、二重抗原、EGFR、上皮糖タンパク質2 (EPG-2)、上皮糖タンパク質40 (EPG-40)、EPHa2、エフリンB2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、エストロゲン受容体、胎児AchR、葉酸受容体アルファ、葉酸結合タンパク質 (FBP)、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、G250/CAIX、GD2、GD3、gp100、Her2/neu (受容体チロシンキナーゼerbB2)、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13受容体アルファ2 (IL-13Ra2)、キナーゼ挿入ドメイン受容体 (kdr)、カッパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子 (L1-CAM)、メラノーマ関連抗原 (MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MART-1、メソテリン、マウスCMV、ムチン1 (MUC1)、MUC16、NCAM、NKG2D、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、O-アセチル化GD2 (OGD2)、腫瘍胎児性抗原、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、PSCA、プロゲステロン受容体、サバイビン、ROR1、TAG72、tEGFR、VEGF受容体、VEGF-R2、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、病原体特異的抗原の中から選択される、請求項56記載の使用。

10

【請求項58】

CARが、疾患もしくは状態に関連する抗原、かつ/または疾患もしくは状態に関連する細胞において発現される抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、請求項2および34～57のいずれか一項記載の使用。

20

【請求項59】

前記細胞内シグナル伝達ドメインがCD3ゼータ (CD3ζ) 鎖の細胞内ドメインを含む、請求項58記載の使用。

【請求項60】

CARが共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、請求項58または請求項59記載の使用。

【請求項61】

共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、請求項60記載の使用。

【請求項62】

前記遺伝子操作されたT細胞がCD4+またはCD8+である、請求項2および34～61のいずれか一項記載の使用。

30

【請求項63】

前記T細胞が、対象から得られる初代T細胞である、請求項2および34～62のいずれか一項記載の使用。

【請求項64】

前記遺伝子操作細胞の細胞が前記対象に対して自己由来である、請求項2および34～63のいずれか一項記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連技術の相互参照

40

本出願は、2016年12月3日に出願された、「細胞療法における投薬決定法 (METHODS FOR DETERMINING DOSING IN CELL THERAPY)」と題される米国仮特許出願第62/429,738号、2017年6月2日に出願された、「細胞療法における投薬決定法 (METHODS FOR DETERMINING DOSING IN CELL THERAPY)」と題される米国仮特許出願第62/514,765号、および2017年6月5日に出願された、「細胞療法における投薬決定法 (METHODS FOR DETERMINING DOSING IN CELL THERAPY)」と題される米国仮特許出願第62/515,523号の優先権を主張する。なお、これらの内容はそれらの全体が参照により組み入れられる。

【0002】

配列表の参照による組み込み

50

本出願は電子的フォーマットでの配列表と一緒に提出されている。配列表は、735042009240SeqList.txt（2017年11月29日作成、サイズ:34キロバイト）と題されるファイルとして提供される。配列表の電子的フォーマットでの情報はその全体が参照により組み入れられる。

【0003】

分野

本開示は、いくつかの局面において、細胞療法、例えば、T細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）などの組換え受容体を用いて操作された細胞などの細胞療法を投与する、および/またはその投薬を決定する方法に関する。いくつかの態様において、本発明の方法は、投薬のための治療範囲および/または治療域を、例えば、細胞療法または操作された細胞を投与した後の毒性発症リスクの推定確率、および治療アウトカムまたは治療応答、例えば、その徴候または症状の治療、軽減もしくは改善、またはその程度もしくは永続性などの推定確率に基づいて決定することを含む。

【背景技術】

【0004】

背景

様々なアプローチが、免疫療法のために、例えば、T細胞、例えば、遺伝子操作された抗原受容体（例えば、CARなど）を発現するT細胞などを投与することを含む養子細胞療法のために利用可能である。いくつかの局面において、利用可能な方法は必ずしも完全に満足できるものでない場合がある。免疫療法および養子細胞療法のためのさらなる戦略、例えば、投与された細胞の持続性、活性および/または増殖、ならびに応答を強化するための戦略、ならびに、T細胞表現型を調節するための戦略が求められている。いくつかの態様において、そのような必要性に対処するための方法、細胞、組成物、製造品およびシステムが提供される。

【発明の概要】

【0005】

概要

本明細書において、対象に投薬するまたは対象を処置する方法が提供され、この方法はいくつかの局面において、操作された細胞、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）を用いて操作された細胞のある用量を対象に投与する工程、ならびに/またはそのような操作された細胞が投与されたことがある対象を評価する工程、および/またはさらなる作用物質（1つまたは複数）を該対象に投与する工程を含む。いくつかの態様において、投与される用量は治療範囲および/または治療域の範囲内であり、かつ/または操作された細胞、例えば、CAR+細胞の全体的なまたはピーク時の量または数を、対象の試料または組織または体液において、例えば対象の血液等において、指定範囲の範囲内、例えば、指定または決定された治療範囲の範囲内等で、任意で投与後のある特定の期間の期間内においてまたは投与後のある特定の期間にわたって達成するために十分である。いくつかの局面において、治療範囲は、様々な確率（例えば、推定確率など）、例えば、応答の確率、および/または毒性（例えば、重篤および/またはグレード3以上の毒性（例えば、神経毒性（NT）など）、例えば、グレード3以上の毒性）の徴候もしくは症状を現す確率もしくは危険性に基づいて決定され、あるいは関連する。

【0006】

いくつかの態様において、投与は、準最適な、または低下した、または少ない用量の細胞の投与を含み、該投与は、いくつかの局面では、治療範囲および/もしくは治療域の範囲内であるためには、または治療範囲および/もしくは治療域の範囲内であることを達するためには、または治療範囲および/もしくは治療域の範囲内であることをもたらすためには不十分であり、かつ/あるいは、操作された細胞、例えば、CAR+細胞の全体的またはピーク時の量または数を、対象の試料または組織または体液において、例えば、対象の血液などにおいて、例えば、指定または決定された治療範囲の範囲内などの指定範囲の範囲内で、任意で、投与後のある特定の期間の期間内でまたは投与後のある特定の期間にわたって達

成するためには不十分である。いくつかの局面において、例えば、そのような態様の様々な局面などにおいて、提供された方法は、操作された細胞以外の、または操作された細胞に加えて、化合物を対象に投与することをさらに含む。いくつかの局面において、そのような作用物質は、CAR+細胞などの操作された細胞の拡大(expansion)、持続性、および/または該細胞に対する対象の曝露の可能性、程度、迅速性またはレベルを増強し得るまたは増大させ得ることが知られているまたはそれが疑われる作用物質であってもよい。いくつかの局面において、作用物質は、インビボで細胞の拡大を増大もしくは促進させ、かつ/または、対象における細胞、例えばCAR+細胞などの、レベル、拡大の程度もしくは迅速性、ピークレベル、AUCまたは他の尺度をもたらしことができ、拡大は治療範囲および/または治療域の範囲内である。任意のそのような態様のいくつかにおいて、治療範囲はいくつかの局面では、様々な確率(例えば、推定確率など)、例えば、応答の確率、および/または毒性(例えば、重篤および/またはグレード3以上の毒性(例えば、神経毒性(NT)など)、例えば、グレード3以上の毒性)の徴候もしくは症状が生じる確率もしくは危険性に基づいて決定されるか、あるいはこれらの確率に関連する。

【0007】

いくつかの態様において、方法は、例えば、細胞療法または操作された細胞を対象に投与することについて、対象の試料における、例えば、血液試料または血液由来試料などにおける操作された細胞または他の細胞のレベル(例えば、血液中ピークCAR細胞など)を任意で経時的にモニターして、例えば、細胞が治療範囲および/または治療域の範囲内であるかどうかを評価することを含む。いくつかの局面において、細胞が治療範囲または治療域の範囲内でない場合、提供される方法は、操作された細胞の拡大または該細胞への曝露を増強するための化合物、例えばピーク時のCAR+の拡大および/またはレベルおよび/または曝露および/またはAUCが治療範囲または所望範囲の範囲内であるようにインビボでCAR+細胞拡大を増強するための化合物の投与などの、対象への投与を含む。

【0008】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、試料における操作された細胞、例えば、CAR+細胞のレベルが、試料の1マイクロリットルあたりの細胞、例えば、CAR+細胞の個数として求められる;いくつかの態様において、ピークレベルは、細胞または細胞療法を対象に投与した後の、任意で、該投与後の指定された期間を通して最大のそのような測定値である。

【0009】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、治療範囲は、毒性もしくは毒性アウトカムまたはその徴候もしくは症状の推定確率、例えば、重篤な毒性および/または神経毒性(NT)もしくはCRSなどの推定確率が20%未満である、15%未満である、10%未満である、または5%未満である範囲であり、いくつかの局面において、該確率は、例えば、細胞療法および/または組換え受容体を発現するように操作された細胞を用いて処置されたかまたはそれらが投与された対象のアウトカムに基づく確率曲線に基づいている。いくつかの態様において、治療の反応、効果、改善または治療を達成する推定確率は20%超であり、25%超であり、30%超であり、40%超であり、45%超であり、50%超であり、55%超であり、60%超であり、65%超であり、70%超であり、75%超であり、80%超であり、85%超であり、90%超であり、95%超であり、またはそれ以上である。

【0010】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、毒性は神経毒性であり、かつ/または重篤な毒性であり、かつ/またはグレード3~5の神経毒性である。

【0011】

いくつかの態様において、応答または応答の指標は、対象の骨髄において測定される骨髄応答またはアウトカムである。場合により、骨髄応答の有無がフローサイトメトリーおよび/またはIgH配列決定によるか、あるいはそれらによって決定され、かつ/あるいは対象の試料における、任意で対象の器官、組織または体液、例えば、対象のリンパ節、骨髄、腫瘍部位、血液または他の試料などにおける疾患または状態の細胞の減少または排除を

10

20

30

40

50

示しており、あるいはそのような減少または排除である。

【0012】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、疾患または状態は癌である。いくつかの局面において、癌は、肉腫、癌腫、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、白血病、CLL、ALL、AMLおよび骨髄腫からなる群より選択される。場合により、癌は、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である。

【0013】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、キメラ抗原受容体（CAR）は、抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内のシグナル伝達ドメインとを含有する。いくつかの局面において、細胞内のシグナル伝達ドメインはCD3ゼータ（CD3ζ）鎖の細胞内ドメインを含有する。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体（CAR）は共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む。場合により、共刺激性のシグナル伝達領域はCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの場合において、共刺激性ドメインはCD28のドメインである。いくつかの場合において、共刺激性ドメインは4-1BBのドメインである。

【0014】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、CARは、B細胞によって発現される抗原、ROR1、B細胞成熟抗原（BCMA）、tEGFR、Her2、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、GPCR5D、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、サバイビン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体α2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-α、CD44v6、CD44v7/8、αvβ6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異的抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される抗原を特異的に認識する、または該抗原と特異的に結合する。

【0015】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、細胞はT細胞である。場合により、T細胞はCD4+またはCD8+である。

【0016】

製造品および組成物、例えば、細胞と、上記態様のいずれかの方法および使用に従う投与などの投与のための説明書とを含有する製造品および組成物などもまた提供される。

【0017】

本明細書において、疾患または状態を処置するための、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のある用量を、該疾患または状態を有する対象に投与する工程、遺伝子操作された細胞の該用量を投与した後に、該対象の血液中のCAR+T細胞をモニターして、該細胞が治療範囲の範囲内であるかを評価する工程、および、該遺伝子操作された細胞が治療範囲の範囲内でない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を対象に

10

20

30

40

50

該投与する工程を含む処置方法が提供され、該治療範囲は、(i) 65%超もしくは約65%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%超、90%超もしくは約90%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

10

【0018】

本明細書において、対象の血液中の、キメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞を含有する遺伝子操作された細胞の存在をモニターして、該細胞が治療範囲の範囲内であるかを評価する工程であって、疾患または状態を処置するための遺伝子操作された細胞のある用量が以前に該対象に投与されたことがある、工程、および、遺伝子操作された細胞が治療範囲の範囲内でない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を該対象に投与する工程を含む処置方法が提供され、該治療範囲は、(i) 65%超もしくは約65%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%超、90%超もしくは約90%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%、25%未満もしくは約25%、20%未満もしくは約20%、15%未満もしくは約15%、10%未満もしくは約10%、5%未満もしくは約5%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。いくつかの態様において、対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最小個数よりも少ない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を増大させることができる作用物質が対象に投与される。場合により、作用物質によりCAR特異的拡大が可能である。

20

30

【0019】

いくつかの態様において、作用物質は、CARに対して特異的な抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン受容体アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGF β 抗体もしくは抗TGF β R抗体、またはサイトカインである。

【0020】

いくつかの態様において、対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最大個数よりも大きい場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質が対象に投与される。いくつかの例において、作用物質はステロイドである。場合により、ステロイドはコルチコステロイドである。いくつかの態様において、ステロイドはデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンである。

40

【0021】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、ステロイドは、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg~40 mgもしくは約1.0 mg~約40 mg、1.0 mg~20 mgもしくは約1.0 mg~約20 mg、2.0 mg~20 mgもしくは約2.0 mg~約20 mg、5.0 mg~25.0 mgもしくは約5.0 mg~約25.0 mg、10 mg~20 mgもしくは約10 mg~約20 mgのデキサメタゾ

50

ンまたはその同等物である量で投与される。

【0022】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、対象は、遺伝子操作された細胞の投与開始後少なくとも8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日または21日である時点で血液中のCAR+T細胞についてモニターされる。いくつかの態様において、対象は、遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日～22日もしくは約11日～22日、12日～18日もしくは約12日～18日、または14日～16日もしくは約14日～16日である時点で血液におけるCAR+T細胞についてモニターされる。

【0023】

いくつかの態様において、作用物質は、遺伝子操作された細胞の投与開始後8日超もしくは約8日超、9日超もしくは約9日超、10日超もしくは約10日超、11日超もしくは約11日超、12日超もしくは約12日超、13日超もしくは約13日超、14日超もしくは約14日超、15日超もしくは約15日超、16日超もしくは約16日超、17日超もしくは約17日超、18日超もしくは約18日超、19日超もしくは約19日超、20日超もしくは約20日超、または21日超もしくは約21日超である時点で投与される。いくつかの態様において、作用物質は、遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日～22日もしくは約11日～22日、12日～18日もしくは約12日～18日、または14日～16日もしくは約14日～16日である時点で投与される。

【0024】

操作された細胞の活性を調節する方法であって、対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である対象を選択する工程であって、試料が、キメラ抗原受容体（CAR）を発現する遺伝子操作されたT細胞を含有せず、かつ/またはCARを発現する遺伝子操作されたT細胞の投与を受けるのに先立って対象から得られる、工程と、選択された対象に、CARを発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質を投与する工程とを含む方法が提供される。

【0025】

操作された細胞の活性を調節する方法であって、対象に、キメラ抗原受容体（CAR）を発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を対象において低下させることができる作用物質を投与することを含む調節方法が提供され、該対象は、該対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である対象である。

【0026】

いくつかの態様において、作用物質は、キメラ抗原受容体を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のある用量の投与を開始する前に、または開始すると同時に投与される。場合により、方法は、遺伝子操作された細胞のある用量を投与する工程をさらに含む。

【0027】

いくつかの態様において、対象は疾患または状態を有しており、遺伝子操作された細胞は、疾患または状態を処置するためのものである。

【0028】

いくつかの態様において、作用物質を投与する前、選択された対象に、遺伝子操作された細胞の投与後の毒性発生の危険性がある。いくつかの態様において、作用物質の投与は、対象において、または方法によってそのように処置される選択された対象の大多数において、または方法によってそのように処置される選択された対象の75%超、80%超、85%超、90%超、95%超において、治療範囲内のピークCAR+T細胞を達成するために十分である。

【0029】

いくつかの局面において、治療範囲は、65%超もしくは約65%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%

10

20

30

40

50

超、90%超もしくは約90%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%、25%未満もしくは約25%、20%未満もしくは約20%、15%未満もしくは約15%、10%未満もしくは約10%、5%未満もしくは約5%の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

10

【0030】

いくつかの態様において、腫瘍負荷量の体積測定値が測定され、体積測定値は、直径の積の和 (SPD)、最長腫瘍直径 (LD)、最長腫瘍直径の和 (SLD)、腫瘍体積、壊死体積、壊死-腫瘍比 (NTR)、腫瘍周囲浮腫 (PTE)、および浮腫-腫瘍比 (ETR) である。場合により、体積測定値は直径の積の和 (SPD) である。いくつかの態様において、体積測定値は、対象についてコンピューター断層撮影法 (CT)、陽電子放射断層撮影法 (PET) および/または磁気共鳴画像法 (MRI) を使用して測定される。

【0031】

いくつかの態様において、対象からの試料における炎症マーカーが測定され、炎症マーカーは、C反応性タンパク質 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR)、アルブミン、フェリチン、 β 2ミクログロブリン (β 2-M)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、サイトカインまたはケモカインである。場合により、炎症マーカーはLDHである。いくつかの例において、炎症マーカーは、IL-7、IL15、MIP-1アルファまたはTNF-アルファであるサイトカインまたはケモカインである。いくつかの態様において、サイトカインまたはケモカインは、マクロファージまたは単球の活性化に関連する。任意のそのような態様のいくつかにおいて、試料は、血液試料、血漿試料もしくは血清試料であり、または血液試料、血漿試料もしくは血清試料を含む。場合により、炎症マーカーは、比色アッセイまたは免疫アッセイを使用して評価される。場合により、炎症マーカーは、免疫アッセイを使用して評価され、該免疫アッセイが、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA)、酵素免疫アッセイ (EIA)、放射免疫アッセイ (RIA)、表面プラズモン共鳴 (SPR)、ウェスタンブロット、ラテラルフローアッセイ、免疫組織化学、タンパク質アレイまたは免疫-PCR (iPCR) から選択される。

20

30

【0032】

いくつかの態様において、閾値は、複数例の対照対象における体積測定値もしくは炎症マーカーの平均値を25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内、もしくは5%の範囲内で上回る値、かつ/または複数例の対照対象における体積測定値もしくは炎症マーカーの平均値を標準偏差の範囲内で上回る値;複数例の対照対象からの少なくとも1例の対象において測定される体積測定値または炎症マーカーの最高値を上回る値、任意でそのような最大変化倍数を50%の範囲内、25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内、または5%の範囲内で上回る値;ならびに/あるいは複数例の対照対象からの75%超、80%超、85%超、90%超、95%超、または98%超の対象において測定された場合の体積測定値もしくは炎症マーカーの最高値を上回る値である。

40

【0033】

いくつかの態様において、複数例の対照対象は、遺伝子操作された細胞のある用量を受ける前の対象の一群であり、ここで、該一群の対照対象のそれぞれが、治療範囲内の最大ピークCAR+T細胞を上回る血液中ピークCAR+T細胞を示した;該一群の対照対象のそれぞれが、毒性、任意で神経毒性またはサイトカイン放出症候群 (CRS)、グレード2もしくはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性、またはグレード3以上のCRSを、同じ疾患または状態を処置するための操作された細胞のある用量を受けた後に現し続けた;該一群の対照対象のそれぞれが、応答、任意で完全奏効 (CR) または部分奏効 (PR) を、遺伝子操作

50

された細胞の該用量が投与された後に現さなかった;ならびに/あるいは該一群の対照対象のそれぞれが、永続的応答を、遺伝子操作された細胞の該用量が投与された後の、任意で3ヶ月もしくは約3ヶ月もしくは3ヶ月超もしくは約3ヶ月、または6ヶ月もしくは約6ヶ月もしくは約6ヶ月超もしくは約6ヶ月にわたって現さなかった。

【0034】

いくつかの態様において、体積測定値はSPDであり、閾値が $30/\text{cm}^2$ もしくは約 $30/\text{cm}^2$ であるか、 $40/\text{cm}^2$ もしくは約 $40/\text{cm}^2$ であるか、 $50/\text{cm}^2$ もしくは約 $50/\text{cm}^2$ であるか、 $60/\text{cm}^2$ もしくは約 $60/\text{cm}^2$ であるか、または $70/\text{cm}^2$ もしくは約 $70/\text{cm}^2$ である。

【0035】

いくつかの態様において、炎症マーカーはLDHであり、閾値が300ユニット/リットルもしくは約300ユニット/リットルであるか、400ユニット/リットルもしくは約400ユニット/リットルであるか、500ユニット/リットルもしくは約500ユニット/リットルであるか、または600ユニット/リットルもしくは約600ユニット/リットルである。

【0036】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、作用物質はステロイドである。いくつかの場合において、ステロイドはコルチコステロイドである。いくつかの例において、ステロイドはデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾンである。任意のそのような態様のいくつかにおいて、ステロイドは、それぞれが両端の値を含めて $1.0\text{ mg}\sim 40\text{ mg}$ もしくは約 $1.0\text{ mg}\sim 40\text{ mg}$ 、 $1.0\text{ mg}\sim 20\text{ mg}$ もしくは約 $1.0\text{ mg}\sim 20\text{ mg}$ 、 $2.0\text{ mg}\sim 20\text{ mg}$ もしくは約 $2.0\text{ mg}\sim 20\text{ mg}$ 、 $5.0\text{ mg}\sim 25.0\text{ mg}$ もしくは約 $5.0\text{ mg}\sim 25.0\text{ mg}$ 、 $10\text{ mg}\sim 20\text{ mg}$ もしくは約 $10\text{ mg}\sim 20\text{ mg}$ のデキサメタゾンまたはその同等物である量で投与される。いくつかの態様において、体積測定値または炎症マーカーは、遺伝子操作された細胞の投与開始前1日、2日、3日、4日、6日、8日、12日、16日、20日、24日、28日またはそれ以上の範囲内で対象において測定される。

【0037】

対象に投薬する方法が提供され、該方法は、キメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のある用量を疾患または状態を有する対象に投与する工程であって、該用量が、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、対象において、または該方法によってそのように処置される対象の大多数において、または該方法によってそのように処置された対象の75%超、80%超、85%超、90%超、95%超において達成するために十分である数の遺伝子操作された細胞を含む、工程を含み、該治療範囲は、(i) 65%超もしくは約65%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%超、90%超もしくは約90%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%、25%未満もしくは約25%、20%未満もしくは約20%、15%未満もしくは約15%、10%未満もしくは約10%、5%未満もしくは約5%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または(ii) 10細胞/マイクロリットル $\sim$ 500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル $\sim$ 500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または(iii) 2細胞/マイクロリットル $\sim$ 200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル $\sim$ 200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

【0038】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、遺伝子操作された細胞の用量は、それぞれが両端の値を含めて 1×10^5 個 $\sim 5 \times 10^8$ 個もしくは約 1×10^5 個 $\sim 5 \times 10^8$ 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個 $\sim 2.5 \times 10^8$ 個もしくは約 1×10^6 個 $\sim 2.5 \times 10^8$ 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個 $\sim 1 \times 10^8$ 個もしくは約 5×10^6 個 $\sim 1 \times 10^8$ 個の総CAR発現T細胞、 1×10^7 個 $\sim 2.5 \times 10^8$ 個もしくは約 1×10^7 個 $\sim 2.5 \times 10^8$ 個の総CAR発現T細胞、 5×10^7 個 $\sim 1 \times 10^8$ 個もしくは約 5×10^7 個 $\sim 1 \times 10^8$ 個の総CAR発現T細胞を含有する。いく

つかの態様において、遺伝子操作された細胞の用量は、少なくとも 1×10^5 個もしくは少なくとも約 1×10^5 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^5 個もしくは少なくとも約 2.5×10^5 個のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^5 個もしくは少なくとも約 5×10^5 個のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^6 個もしくは少なくとも約 1×10^6 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^6 個もしくは少なくとも約 2.5×10^6 個のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^6 個もしくは少なくとも約 5×10^6 個のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^7 個もしくは少なくとも約 1×10^7 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^7 個もしくは少なくとも約 2.5×10^7 個のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^7 個もしくは少なくとも約 5×10^7 個のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^8 個もしくは少なくとも約 1×10^8 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^8 個もしくは少なくとも約 2.5×10^8 個のCAR発現細胞、または少なくとも 5×10^8 個もしくは少なくとも約 5×10^8 個のCAR発現細胞を含有する。

10

【0039】

対象に投薬する方法が提供され、該方法は、キメラ抗原受容体（CAR）を用いて操作されたT細胞を含む遺伝子操作された細胞の準最適な用量を疾患または状態を有する対象に投与する工程であって、該用量が、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、対象において、または該方法によってそのように処置された対象の大多数において、または該方法によってそのように処置された対象の75%超、80%超、85%超、90%超、95%超において達成するために不十分である数の遺伝子操作された細胞を含む、工程と、該遺伝子操作された細胞を投与した後に、CAR+細胞の拡大または増殖を対象において強化するための作用物質を、治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+T細胞を達成するために投与する工程とを含み、該治療範囲は、(i) 65%超もしくは約65%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%超、90%超もしくは約90%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%、25%未満もしくは約25%、20%未満もしくは約20%、15%未満もしくは約15%、10%未満もしくは約10%、5%未満もしくは約5%の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

20

30

【0040】

いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞の前記用量を投与した後、方法は、対象の血液中のCAR+T細胞をモニターすることを含む。いくつかの態様において、作用物質の投与後に、方法は、遺伝子操作された細胞の同じ用量の投与を含むが作用物質を用いない方法と比較して、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞の増大した頻度を対象において達成するか、または決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、対象において、もしくは該方法によってそのように処置された対象の大多数において、または該方法によってそのように処置された対象の75%超、80%超、85%超、90%超、95%超において達成する。

40

【0041】

いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞の用量は、 1×10^7 個未満または約 1×10^7 個未満のCAR発現細胞、 5×10^6 個未満または約 5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^6 個未満または約 2.5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 1×10^6 個未満または約 1×10^6 個未満のCAR発現細胞、 5×10^5 個未満または約 5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^5 個未満または約 2.5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 1×10^5 個未満または約 1×10^5 個未満のCAR発現細胞である。

【0042】

50

いくつかの態様において、作用物質は、CAR+T細胞の拡大を増大させることができる、任意でCAR特異的拡大を増大させることができる。場合により、作用物質は、CARに対して特異的な抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン受容体アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGFβ抗体もしくは抗TGFβR抗体、またはサイトカインである。

【0043】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、方法は、作用物質を投与することを含まない方法と比較して、処置された複数の対象において、永続的応答、任意で完全奏効（CR）または客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）、任意で3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする該応答を達成する対象の割合の増大を達成する。いくつかの例において、増大は、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である。いくつかの態様において、方法に従って処置された対象の少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする完全奏効（CR）を達成し、かつ/あるいは方法に従って処置された対象の少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする客観的奏効（OR）を達成する。

【0044】

いくつかの態様において、方法に従って処置された対象の50%超もしくは約50%超、60%超もしくは約60%超、70%超もしくは約70%超、または80%超もしくは約80%超が、グレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を示さず、かつ/またはグレード2以上もしくはグレード3以上の神経毒性を示さない;あるいは方法に従って処置された対象の40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または55%超もしくは約55%超が、神経毒性またはCRSをどのようなものであれ示さない。

【0045】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、ピークCAR+T細胞が、対象の血液における1マイクロリットルあたりのCAR+T細胞の個数として求められる。いくつかの態様において、治療範囲は、毒性の推定確率が、20%未満、15%未満、10%未満または5%未満であり、かつ、応答を達成する推定確率が、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である範囲である。

【0046】

いくつかの態様において、毒性の確率は、何らかの神経毒性もしくはサイトカイン放出症候群（CRS）;重篤な毒性もしくはグレード3以上の毒性;重篤なCRSもしくはグレード3以上のCRS;または重篤な神経毒性、グレード2以上の神経毒性もしくはグレード3以上の神経毒性から選択される毒性に基づく。いくつかの態様において、毒性の確率は、重篤な毒性もしくはグレード3以上の毒性の確率に基づく。場合により、重篤な毒性はグレード3〜5の神経毒性である。

【0047】

いくつかの態様において、応答の確率は、完全奏効（CR）、客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）である応答に基づいており、任意で応答は永続的であり、任意で3ヶ月もしくは少なくとも3ヶ月または6ヶ月もしくは少なくとも6ヶ月にわたって長続きする。いくつかの態様において、応答は、対象の骨髄における悪性免疫グロブリン重鎖座（IGH）および/または指標クローンの存在の評価に基づいて判定した場合、骨髄応答である。場合により、悪性IGHおよび/または指標クローンはフローサイトメトリーまたはIgH配列決定によって評価される。

【0048】

永続的応答の可能性を評価する方法であって、対象からの生物学的試料において、1つ

もしくは複数の炎症マーカーのピークレベル、および/またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のピークレベルを検出する工程であって、疾患または状態を処置するための遺伝子操作された細胞のある用量が以前に該対象に投与されたことがある、工程と、個々にピークレベルを閾値と比較し、それにより、対象が、遺伝子操作された細胞の投与に対する永続的応答を達成するであろう可能性を判定する工程とを含む。

【0049】

いくつかの態様において、1つもしくは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値よりも低い場合、対象は、永続的応答を達成する可能性があり、一方、1つもしくは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値を超えている場合、対象は、永続的応答を達成する可能性がない；または、遺伝子操作された細胞のピークレベルが治療範囲の範囲内で、下限閾値と、上限閾値との間である場合、対象は、永続的応答を達成する可能性があり、一方、遺伝子操作された細胞のピークレベルが下限閾値よりも低いもしくは上限閾値を超えている場合、対象は、永続的応答を達成する可能性がない。

【0050】

いくつかの態様において、対象が、永続的応答を達成する可能性がないと判定される場合、治療剤による処置のために、または、遺伝子操作された細胞以外の代替りの治療的処置による処置のために対象を選択することをさらに含む。いくつかの局面において、対象が、永続的応答を達成する可能性がないと判定される場合、治療剤、または、遺伝子操作された細胞以外の代替りの治療的処置を施す工程をさらに含む。

【0051】

キメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞の投与を受けたことがある対象であって、該対象からの試料における1つもしくは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値を超えている、かつ/または該対象からの試料における、キメラ抗原受容体（CAR）を含むT細胞のピークレベルが下限閾値よりも低い、もしくは上限閾値を超えている対象を選択すること、ならびに治療剤、または遺伝子操作された細胞以外の代替りの治療的処置を該対象に施す工程を含む処置方法が提供される。

【0052】

いくつかの態様において、応答は、完全奏効（CR）、客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）である。場合により、応答は、3ヶ月もしくは3ヶ月超、4ヶ月もしくは4ヶ月超、5ヶ月もしくは5ヶ月超、または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする。

【0053】

いくつかの態様において、ピークレベルは、遺伝子操作された細胞の投与開始後少なくとも8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日または21日である時点で評価され、かつ/あるいは試料は該時点で対象から得られる。いくつかの態様において、ピークレベルは、遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日～22日もしくは約11日～22日、12日～18日もしくは約12日～18日、または14日～16日もしくは約14日～16日である時点で評価され、かつ/あるいは試料は該時点で対象から得られる。

【0054】

いくつかの態様において、ピークレベルは1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベルであり、炎症マーカーは、C反応性タンパク質（CRP）、IL-2、IL-6、IL-10、IL-15、TNF-アルファ、MIP-1アルファ、MIP-1ベータ、MCP-1、CXCL10またはCCL13から選択される。いくつかの態様において、1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベルが評価され、閾値は、遺伝子操作された細胞の投与を受けたことがある対照対象の一群において決定した場合、該炎症マーカーのピークレベルの中央値もしくは平均値から25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内、もしくは5%の範囲内であり、かつ/または中央値もしくは平均値から標準偏差の範囲内であり、該一群の対象のそれぞれが、任意で、遺伝子操作された細胞の投与後3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超で、永続的応答、任意でCRおよび/またはPRを達成しなかった。いくつかの場合に

において、対照対象は、遺伝子操作された細胞の投与後、任意で、遺伝子操作された細胞の投与後3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超で、安定疾患（SD）または進行性疾患（PD）を示した。

【0055】

いくつかの態様において、ピークレベルは、CAR+T細胞またはそのCD8+T細胞サブセットのピークレベルである。いくつかの態様において、下限閾値および上限閾値は、65%超または約65%超、70%超または約70%超、75%超または約75%超、80%超または約80%超、85%超または約85%超、90%超または約90%超の応答推定確率、および30%未満または約30%、25%未満または約25%、20%未満または約20%、15%未満または約15%、10%未満または約10%、5%未満または約5%の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例または複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞またはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの治療範囲のそれぞれ下端および上端である。

10

【0056】

いくつかの態様において、治療範囲は、毒性の推定確率が、20%未満、15%未満、10%未満または5%未満であり、かつ、応答を達成する推定確率が、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である範囲である。場合により、毒性の確率は、何らかの神経毒性もしくはサイトカイン放出症候群（CRS）；重篤な毒性もしくはグレード3以上の毒性；重篤なCRSもしくはグレード3以上のCRS；または重篤な神経毒性、グレード2以上の神経毒性もしくはグレード3以上の神経毒性から選択される毒性に基づく。いくつかの態様において、応答の確率は、完全奏効（CR）、客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）である応答に基づいており、任意で応答は永続的であり、任意で3ヶ月もしくは少なくとも3ヶ月または6ヶ月もしくは少なくとも6ヶ月にわたって長続きする。

20

【0057】

いくつかの態様において、ピークCAR+T細胞が、対象の血液における1マイクロリットルあたりのCAR+T細胞の個数として求められる。いくつかの態様において、上限閾値は、300細胞/マイクロリットル～1000細胞/マイクロリットルもしくは約300細胞/マイクロリットル～1000細胞/マイクロリットル、または400細胞/マイクロリットル～600細胞/マイクロリットルもしくは約400細胞/マイクロリットル～600細胞/マイクロリットルであり、あるいは約300細胞/マイクロリットル、400細胞/マイクロリットル、500細胞/マイクロリットル、600細胞/マイクロリットル、700細胞/マイクロリットル、800細胞/マイクロリットル、900細胞/マイクロリットル、または1000細胞/マイクロリットルである；あるいは下限閾値は、10細胞/マイクロリットル未満もしくは約10細胞/マイクロリットル未満、9細胞/マイクロリットル未満もしくは約9細胞/マイクロリットル未満、8細胞/マイクロリットル未満もしくは約8細胞/マイクロリットル未満、7細胞/マイクロリットル未満もしくは約7細胞/マイクロリットル未満、6細胞/マイクロリットル未満もしくは約6細胞/マイクロリットル未満、5細胞/マイクロリットル未満もしくは約5細胞/マイクロリットル未満、4細胞/マイクロリットル未満もしくは約4細胞/マイクロリットル未満、3細胞/マイクロリットル未満もしくは約3細胞/マイクロリットル未満、2細胞/マイクロリットル未満もしくは約2細胞/マイクロリットル未満、または1細胞/マイクロリットル未満もしくは約1細胞/マイクロリットル未満である。

30

40

【0058】

いくつかの態様において、試料は血液試料または血漿試料である。いくつかの態様において、方法はエキスピボで行われる。

【0059】

いくつかの態様において、CAR+T細胞のピークレベルは下限閾値よりも小さく、治療剤は、CAR+T細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質である。場合により、作用物質はステロイドである。場合により、ステロイドはコルチコステロイドである。いくつかの例において、ステロイドはデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンで

50

ある。いくつかの態様において、ステロイドは、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg～40 mgもしくは約1.0 mg～約40 mg、1.0 mg～20 mgもしくは約1.0 mg～約20 mg、2.0 mg～20 mgもしくは約2.0 mg～約20 mg、5.0 mg～25.0 mgもしくは約5.0 mg～約25.0 mg、10 mg～20 mgもしくは約10 mg～約20 mgのデキサメタゾンまたはその同等物である量で投与される。

【0060】

いくつかの態様において、CAR+T細胞のピークレベルは上限閾値を超えており、治療剤は、CAR+T細胞の拡大、任意でCAR特異的拡大を増大させることができる作用物質である。

【0061】

いくつかの態様において、作用物質は、CARに対して特異的な抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン受容体アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGFβ抗体もしくは抗TGFβR抗体、またはサイトカインである。

【0062】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、疾患または状態は癌である。場合により、癌はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの例においては、癌は、肉腫、癌腫、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、白血病、CLL、ALL、AMLおよび骨髄腫からなる群より選択される。いくつかの場合において、癌は、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である。

【0063】

いくつかの態様において、対象はヒトである。

【0064】

いくつかの態様において、CARは、疾患もしくは状態に関連する抗原、かつ/または疾患もしくは状態に関連する細胞において発現される抗原に特異的に結合する。いくつかの例において、抗原は、5T4、8H9、avb6インテグリン、B7-H6、B細胞成熟抗原（BCMA）、CA9、癌精巣抗原、炭酸脱水酵素9（CAIX）、CCL-1、CD19、CD20、CD22、CEA、B型肝炎表面抗原、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD138、CD171、癌胎児性抗原（CEA）、CE7、サイクリン、サイクリンA2、c-Met、二重抗原、EGFR、上皮糖タンパク質2（EPG-2）、上皮糖タンパク質40（EPG-40）、EPHa2、エフリンB2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、エストロゲン受容体、胎児AchR、葉酸受容体アルファ、葉酸結合タンパク質（FBP）、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、G250/CAIX、GD2、GD3、gp100、Her2/neu（受容体チロシンキナーゼerbB2）、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13受容体アルファ2（IL-13Ra2）、キナーゼ挿入ドメイン受容体（kdr）、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MART-1、メソテリン、マウスCMV、ムチン1（MUC1）、MUC16、NCAM、NKG2D、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、O-アセチル化GD2（OGD2）、腫瘍胎児性抗原、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、PSCA、プロゲステロン受容体、サバイビン、ROR1、TAG72、tEGFR、VEGF受容体、VEGF-R2、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、病原体特異的抗原の中から選択される。

【0065】

いくつかの態様において、キメラ抗原受容体（CAR）は、抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含有する細胞内のシグナル伝達ドメインとを含有する。場合により、細胞内のシグナル伝達ドメインはCD3ゼータ（CD3ζ）鎖の細胞内ドメインを含有する。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体（CAR）は共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含有する。いくつかの局面において、共刺激性のシグナル伝達領域はCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含有する。いくつかの態様において、共刺

10

20

30

40

50

激性ドメインは4-1BBのドメインである。

【0066】

いくつかの態様において、細胞はT細胞である。場合により、T細胞はCD4+またはCD8+である。いくつかの例において、T細胞は、対象から得られる初代T細胞である。任意のそのような態様のいくつかにおいて、遺伝子操作細胞の細胞は対象に対して自己由来である。いくつかの態様において、細胞は対象に対して同種異系である。

【0067】

また、キメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞を含有する組成物と、ピークCAR+T細胞が治療範囲の範囲内であるかを評価する結果に従って、または該結果に基づいてある細胞の用量を対象に投与するための説明書とを含有するキットが提供され、該治療範囲は、(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。いくつかの態様において、説明書は、遺伝子操作された細胞が治療範囲の範囲内でない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を対象に投与することを規定する。いくつかの態様において、キットは該作用物質をさらに含有する。

【0068】

CAR+T細胞を含む遺伝子操作された細胞の拡大または増殖を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質と、ピークCAR+T細胞が治療範囲の範囲内であるかを評価する結果に基づいて、遺伝子操作された細胞が投与されたことがある対象に作用物質を投与するための説明書とを含有するキットが提供され、該治療範囲は、(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。いくつかの態様において、説明書は、対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最小個数より少ない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を増大させることができる作用物質が対象に投与されることを規定する。いくつかの態様において、作用物質によりCAR特異的拡大が可能である。

【0069】

いくつかの態様において、作用物質は、CARに対して特異的な抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン受容体アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGF β 抗体もしくは抗TGF β R抗体、またはサイトカインである。いくつかの態様において、対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最大個数より大きい場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質が対象に投与される。

【0070】

CAR+T細胞を含む遺伝子操作された細胞の拡大または増殖を対象において低下させる

ことができる作用物質と、対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度について対象を評価し、該レベル、量または濃度が閾値レベル以上である場合、該作用物質を対象に投与するための説明書とを含有するキットであって、試料が、キメラ抗原受容体（CAR）を発現する遺伝子操作されたT細胞を含有せず、かつ/またはCARを発現する遺伝子操作されたT細胞の投与を受けるのに先立って対象から得られる、キットが提供される。いくつかの態様において、体積測定値は、直径の積の和（SPD）、最長腫瘍直径（LD）、最長腫瘍直径の和（SLD）、腫瘍体積、壊死体積、壊死-腫瘍比（NTR）、腫瘍周囲浮腫（PTE）、および浮腫-腫瘍比（ETR）である。場合により、体積測定値は直径の積の和（SPD）である。

【0071】

いくつかの態様において、炎症マーカーは、C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、アルブミン、フェリチン、 β 2ミクログロブリン（ β 2-M）、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、サイトカインまたはケモカインである。いくつかの例において、炎症マーカーはLDHである。

【0072】

いくつかの態様において、作用物質はステロイドである。場合により、ステロイドはコルチコステロイドである。いくつかの例において、ステロイドはデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンである。いくつかの態様において、ステロイドは、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg～40 mgもしくは約1.0 mg～約40 mg、1.0 mg～20 mgもしくは約1.0 mg～約20 mg、2.0 mg～20 mgもしくは約2.0 mg～約20 mg、5.0 mg～25.0 mgもしくは約5.0 mg～約25.0 mg、10 mg～20 mgもしくは約10 mg～約20 mgのデキサメタゾンまたはその同等物である量での投与のために配合される。

【0073】

いくつかの態様において、CARは、疾患もしくは状態に関連する抗原、かつ/または疾患もしくは状態に関連する細胞において発現される抗原に特異的に結合する。いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞は、T細胞、任意でCD4+T細胞またはCD8+T細胞を含む。

【0074】

また、本明細書において提供されるキットのいずれかを含有する製造品が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0075】

【図1】血液におけるCD4+/切断型受容体+またはCD8+/切断型受容体+のCAR-T細胞の個数に基づいて構築された、応答の推定確率曲線と、グレード3～5の神経毒性を発症する推定確率とを示す。

【図2A】図2Aは、最良総合効果（best overall response）によってグループ分けされた対象について注入後のある特定の時点で測定される末梢血におけるCD3+/CAR+T細胞の個数を示す。

【図2B】図2B～図2Dは、3ヶ月での継続した応答によってグループ分けされた、応答を達成した対象について注入後のある特定の時点で測定される末梢血におけるCD3+/CAR+T細胞、CD4+/CAR+T細胞レベルおよびCD8+/CAR+T細胞レベルを示す。

【図2C】図2Bの説明を参照のこと。

【図2D】図2Bの説明を参照のこと。

【図3】20%以上の対象で発生した臨床検査値異常および治療中に発生した有害事象（TEAE）を経験した対象の割合を示す。*:研究処置には無関係であり、リンパ腫の進行に起因する、1例の、多臓器不全のグレード5のAE;+:フルダラビン、シクロホスファミドおよびCAR T細胞療法に関連するとして研究者が評価したびまん性肺胞損傷の1例のグレード5のAEが、増殖因子ならびに広域抗生物質および広域抗真菌で好中球減少性である間に進行性呼吸不全のための機械的換気を拒否した対象において23日目に発生した。

【図4】CRSおよび神経毒性の発症までの観測時間を表す Kaplan-Meier 曲線である。

【図5A】処置された対象のサブグループにおける奏効率を示す。

10

20

30

40

50

【図5B】処置された対象のサブグループにおける奏効率を示す。

【図6A】対象のコホート全体およびコアコホートにおける奏効期間（CR/PR、CRまたはPR）および全生存期間を示す。

【図6B】対象のコホート全体およびコアコホートにおける奏効期間（CR/PR、CRまたはPR）および全生存期間を示す。

【図7A】処置後の様々な時点での末梢血におけるCAR⁺T細胞の薬物動態学を異なる用量レベルにおいて示す。

【図7B】処置後の様々な時点での末梢血におけるCAR⁺T細胞の薬物動態学を奏効者と非奏効者との間において示す。

【図7C】処置後の様々な時点での末梢血におけるCAR⁺T細胞の薬物動態学を、いずれかの神経毒性を発症した、またはどのような神経毒性も発症しなかった対象において示す。

【図8】CAR⁺T細胞を投与する前の対象の血清において測定される分析物のレベル、および神経毒性の発症に対する相関を示す。

【図9】CAR-Tを発現するCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞を含有する抗CD19細胞療法により処置されるNHL対象のコホート全体およびコアコホートに含まれる個々の対象における無増悪期間（月数）をプロットし、かつ、個々の対象において経時的に認められる最良総合効果および応答永続性ならびに個々の臨床アウトカムを示しているグラフを示す。^a:患者は、特に断りのない場合を除いて、1ヶ月目にBORを達成した;^b:リンパ腫によるCNS関与の完全な消散が2名の患者で認められた;^c:1名の患者が疾患進行時での生検の後で再拡大した。

【図10】図10Aは、抗CD19 CAR発現細胞が投与されたことがある87名の対象からの血液試料において、切断型受容体に特異的な抗体を使用するフローサイトメトリーによって評価される、1μLの血液あたりのCAR発現CD3⁺細胞の個数の中央値（±四分位数）（CD3、丸;N=87）、または、CARをコードするベクターに存在するウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント（WPPE）に特異的なプライマーを使用する定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）によって評価される、1μgのゲノムDNAあたりの組み込まれたCAR導入遺伝子のコピー数の中央値（±四分位数）（qPCR、四角;N=85）を示す。フローサイトメトリーにおけるCAR⁺細胞検出のためのカットオフをCAR⁺ゲートにおける25以上の事象で設定し、qPCRのための検出限界が、1μgのゲノムDNAあたり12.5コピー以上のCAR導入遺伝子であった。図10Bは、CD19 CAR発現細胞が投与されたことがある67名の対象からの血液試料および骨髄試料における、11日目±3日での1μLあたりのCD4⁺CAR⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺細胞の相対的数を示す。直線は一致の線（line of unity）を表し、回帰線ではない。

【図11】図11Aおよび図11Bは、デノボでの、もしくはインドレントリンパ腫から形質転換されるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL、NOS;N=27）、形質転換された濾胞性リンパ腫（tFL;N=10）、辺縁帯リンパ腫もしくは慢性リンパ球性白血病から形質転換されるDLBCL（tMZL/tCLL;N=4）、またはマンテル細胞リンパ腫（MCL;N=5）を有する、CAR発現T細胞をDL1で受けたことがある対象サブグループにおけるCD4⁺CAR⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺細胞の、0日目と28日目との間での曲線下面積の中央値（±四分位値）（AUC_{0~28};図11A）、および最大血清中濃度（C_{max};CAR⁺細胞/μL血液;図11B）を示す。

【図12A】図12Aおよび図12Bは、CAR⁺細胞をDL1またはDL2で受けたことがある対象における、CD3⁺CAR⁺細胞、CD4⁺CAR⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺細胞の、0日目と28日目との間での曲線下面積の中央値（±四分位値）（AUC_{0~28};図12A）、および最大血清中濃度（C_{max};CAR⁺細胞/μL血液;図12B）を示す。

【図12B】図12Aの説明を参照のこと。

【図13A】図13A~図13Dは、経時的な1μLの血液あたりのCAR発現のCD4⁺CAR⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺細胞の個数の中央値（±四分位値）を、サイトカイン放出症候群を発症しなかった対象（CRSなし）と比較してCRSを発症した対象（何らかのCRS）において（CD4⁺:図13A;CD8⁺:図13B）、または、神経毒性を発症しなかった対象（NTなし）

10

20

30

40

50

と比較してNTを発症した対象（何らかのNT）において示す（CD4+:図13C;CD8+:図13D）。

【図13B】図13Aの説明を参照のこと。

【図13C】図13Aの説明を参照のこと。

【図13D】図13Aの説明を参照のこと。

【図14】CR、PRまたはPDの最良総合効果（BOR）を有した対象によってグループ分けされる対象における1 μ LあたりのピークCD3⁺CAR⁺細胞の個数（CD3+C_{max}）を示す。

【図15A】大きいCAR+細胞拡大（CD3+C_{max}>500）を示した対象、および小さいCAR+細胞拡大（CD3+C_{max}<500）を示した対象からの血清試料におけるリンパ球枯渇前の血中分析物レベルを示す。

【図15B】大きいCAR+細胞拡大（CD3+C_{max}>500）を示した対象、および小さいCAR+細胞拡大（CD3+C_{max}<500）を示した対象からの血清試料におけるピーク血中分析物レベルを示す。

【図16】DL1またはDL2のCAR+細胞が投与される個々の対象について、CD3+CAR+細胞のAUC_{0~28}（細胞*日/ μ L）に対してリンパ球枯渇前のSPD（cm²）を表すプロットを示す。

【図17A】図17Aおよび図17Bは、リンパ球枯渇前の血中分析物レベルを、サイトカイン放出症候群を発症しなかった対象（CRSグレード0）と比較してCRSを発症した対象（CRSグレード1~4）からの血清試料において（図17A）、または、神経毒性を発症しなかった対象（NTグレード1~4）と比較してNTを発症した対象（NTグレード0）からの血清試料において示す（図17B）。単位は以下の通りであった:フェリチンおよびD-ダイマー（ μ g/L）;CRP（mg/L）;サイトカイン（pg/mL）。

【図17B】図17Aの説明を参照のこと。

【図18】リンパ球枯渇前の患者パラメーターのサイズ積和（sum of product dimensions）（SPD;cm²）（これは腫瘍負荷量を示す）、および乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH;U/L）レベルの評価を、サイトカイン放出症候群を発症しなかった対象（CRSなし）と比較してCRSを発症した対象（何らかのCRS）において、または神経毒性を発症しなかった対象（NTなし）と比較してNTを発症した対象（何らかのNT）において示す。

【図19A】図19Aは、リンパ球枯渇前のLDH（U/L）レベルに対してリンパ球枯渇前のSPD（cm²）を、神経毒性を発症した個体（グレード1~4のNT）、またはNTを発症しなかった対象（グレード0のNT）において（左側パネル）、およびCRSを発症した個体（グレード1~4のCRS）、またはCRSを発症しなかった対象（グレード0のCRS）において（右側パネル）示す。点線は、CRSまたはNTのより大きい率に関連するSPDのレベル（50 cm²以上）またはNTのレベル（500以上）を表す。

【図19B】図19Bは、SPDのレベル（50 cm²以上）またはNTのレベル（500以上）に基づく、CRSまたはNTを発症することについてのオッズ比推定値を、95%信頼区間（CI）とともに示す。

【図20】3ヶ月での永続的奏効を有した対象 対 3ヶ月での奏効を有しなかった対象についての、リンパ球枯渇前の腫瘍負荷量パラメーター（SPD）および血中分析物レベルを示す。単位は以下の通りであった:フェリチンおよびD-ダイマー（ μ g/L）;CRPおよびSAA-1（mg/L）;サイトカイン（pg/mL）。

【図21A】図21Aおよび図21Bは、ピーク血中分析物レベルを、サイトカイン放出症候群を発症しなかった対象（CRSなし）と比較してCRSを発症した対象（何らかのCRS）において（図21A）、または神経毒性を発症しなかった対象（NTなし）と比較してNTを発症した対象（何らかのNT）において示す（図21B）。単位は以下の通りであった:CRP（mg/L）;SAA-1（mg/L）;サイトカイン（pg/mL）。

【図21B】図21Aの説明を参照のこと。

【図22A】図22Aは、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）の最良総合効果（BOR）を有した対象（N=57）からの血清試料におけるピーク血中分析物レベルを、安定疾患（SD）または進行性疾患（PD）を有した対象（N=17）におけるレベルと比較して示す。

10

20

30

40

50

【図 2 2 B】図 22B は、SD/PD の 3 ヶ月応答を有した対象 (N=31) からの血清試料におけるピーク血中分析物レベルを、CR/PR の 3 ヶ月応答を有した対象 (N=35) と比較して示す。単位は以下の通りであった: CRP (mg/L); SAA-1 (mg/L); サイトカイン (pg/mL)。

【図 2 3 A】図 23A～図 23C は、CD3+CAR 発現細胞 (図 23A)、CD4+CAR 発現細胞 (図 23B) または CD8+CAR 発現細胞 (図 23C) の最大血清中濃度 (C_{max} ; 細胞/ μ L 血液) に基づく、応答、毒性および永続的応答のアウトカムについての推定確率曲線を示す。全奏効率 (ORR; 完全奏効 (CR) および部分奏効 (PR) を有する対象を含む)、3 ヶ月応答 (M3 応答; 投与後 3 ヶ月目での CR および PR を含む)、何らかの NT、何らかの CRS、グレード 3～4 の NT、グレード 3～5 の NT、またはグレード 2～5 の CRS についての推定確率曲線。

10

【図 2 3 B】図 23A の説明を参照のこと。

【図 2 3 C】図 23A の説明を参照のこと。

【発明を実施するための形態】

【0076】

詳細な説明

1. 治療投薬量範囲の決定方法

本明細書において提供される態様には、細胞療法、例えば、操作された細胞を含む細胞療法を、疾患または状態、例えば、該療法の細胞によって特異的に認識される疾患または状態を有する、または有することが疑われる対象に施すことを含む、およびそのような投与に関連づけられる、方法、使用、組成物および製造品がある。提供された態様はいくつかの局面においては、前記対象に投薬すること、例えば、特定の用量の細胞療法を前記対象に投与すること、例えば、治療投薬量範囲および/または治療投薬量域の範囲内である用量、または該治療投薬量範囲および/または治療投薬量域の範囲内と思われる用量を投与することに関連し、該治療投薬量範囲および/または治療投薬量域は概して、操作された細胞の所望のレベルを対象の試料、体液、組織、器官または部位において達成する、または達成する可能性がある治療投薬量範囲および/または治療投薬量域である。

20

【0077】

養子細胞療法 (対象となる疾患または障害に特異的なキメラ受容体、例えば、キメラ抗原受容体 (CAR) および/または他の組換え抗原受容体などを発現する細胞の投与を伴う養子細胞療法、同様にまた、他の養子免疫細胞療法および養子 T 細胞療法を含む) は、癌ならびに他の疾患および障害を処置することにおいて効果的である可能性がある。ある特定の状況において、養子細胞療法に対する利用可能な取り組みは必ずしも常に完全に満足できるものでないことがある。いくつかの状況において、治療に対する最適な応答は、投与された細胞が標的、例えば、標的抗原を認識し、これに結合し、対象体内の適切な部位、腫瘍およびその環境に輸送され、局在化し、そして首尾良く進入し、活性化され、拡大し、細胞傷害性殺傷およびサイトカインなどの様々な因子の分泌を含めて、様々なエフェクター機能を発揮し、長期間を含めて持続し、ある特定の表現型状態 (例えば、エフェクター、長続きするメモリー状態、低分化状態およびエフェクター状態など) に分化し、移行し、またはそのような表現型状態への再プログラミングに関わり、効果的かつ頑健な想起応答をクリアランスおよび標的リガンドまたは標的抗原に対する再曝露の後でもたらし、そして、消耗、アネルギー、最終分化、および/または抑制状態への分化を回避することができるか、または低下させることができるかに依存し得る。

30

【0078】

いくつかの局面において、養子細胞療法の治療効果は、そのような細胞が投与される対象における、場合により重篤であり得る毒性が、投与された細胞のある特定の用量または曝露において発達することによって制限されることがある。場合により、より大きい用量のそのような細胞は、例えば、細胞への曝露を、例えば、拡大および/または持続性を促進させることなどにより増大させることによって、治療効果を増大させることができるが、毒性またはより重篤な毒性を発達させる一層より大きい危険性をもたらすこともある。ま

40

50

た、場合により、より大きい疾患負荷を有する対象はまた、毒性またはより重篤な毒性を発達させることについての危険性がより大きい場合がある。対象に細胞療法を投薬するためのある特定の利用可能な方法は、必ずしも常に完全に満足できるものでないことがある。細胞の用量を増大すること、あるいは投与された細胞の対象における拡大または増殖を促進させることは、より高い奏効率に関連づけられ得るが、毒性の発達における増大にもまた関連づけられ得る。

【0079】

提供された方法は、細胞療法の用量を決定することにおいて、利用可能なアプローチを超える利点をもたらす。提供された方法では、治療投薬量範囲および/または治療投薬量域の範囲内である用量または範囲内ではないかと思われる用量を対象に投与することができ、なお、治療投薬量範囲および/または治療投薬量域は一般には、操作された細胞の所望のレベルを対象において達成する、または達成する可能性がある範囲および/または域である。提供された方法は、処置アウトカム、例えば、有利なアウトカムもしくは応答および/または永続的な応答もしくはアウトカムなどの高い程度または指定された所望の程度の可能性を達成し得る、あるいはそのような可能性に関連し得る、ならびに対象に細胞療法を投与した後で毒性アウトカムまたは毒性を発達させる比較的低い程度または最小限の程度または所望の程度の可能性にもまた関連し得る細胞の投薬を可能にする。提供された方法はまた、応答および/または永続的な応答を達成する可能性がないと対象が判定される場合、細胞療法の調節、修正および/または変更を可能にし、それにより、応答を、毒性の危険性を実質的に増大させることなく最適化することによって、利用可能な取り組みを上回る利点をもたらす。いくつかの態様において、薬物動態学パラメーター、患者属性、腫瘍負荷量、および/または炎症マーカーなどのバイオマーカーの発現を、より大きい応答またはより永続的な応答を、毒性の危険性を実質的に増大させることなく達成するために、応答の可能性、ならびに/あるいは治療を調節するための、修正するための、または変更するための任意の必要性を判定するために使用することができる。

【0080】

いくつかの態様において、治療的な投薬量範囲および/または投薬量域は、いくつかの局面ではピークレベルである操作された細胞、例えば、CAR T細胞の所望のレベルを達成し、または達成する可能性がある。なお、ピークレベルは一般には、関連した試料、体液、組織、器官または他の部位において処置後または処置後のある特定の期間の期間内に認められる、または測定される細胞の最大数、濃度または割合を示す。いくつかの局面において、レベルは、所与の時間における、または所与の期間にわたる数、濃度もしくは割合（例えば、重量あたりの細胞の個数、体積あたりの細胞の個数、面積あたりの細胞の個数、または総細胞数あたりの細胞の個数など）、あるいは細胞に対する対象または組織または器官または体液または部位の曝露である場合がある。いくつかの局面において、レベルは、処置または細胞の投与もしくはその開始の後での所与の期間にわたる、組織または試料または体液または器官または他の部位における関連した細胞の個数または割合または他の読取りのプロットに関する曲線下面積（AUC）である。

【0081】

いくつかの例において、レベルは、処置後またはその開始後の1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、12日目、13日目、14日目、15日目、16日目、17日目、18日目、19日目、20日目もしくは21日目、または1週目、2週目、3週目、4週目、5週目、6週目、7週目、8週目、9週目、10週目、11週目もしくは12週目、またはそれ以上での血液におけるCAR+細胞濃度（例えば、細胞/ μ l）、一定の期間にわたるCAR+細胞/体積（例えば、CAR+細胞/マイクロリットル）の曲線のAUC、処置後の血液における最大もしくはピークCAR+細胞/体積（例えば、CAR+細胞/マイクロリットル）、または1マイクロリットルの血液あたりのCAR+細胞として表される。いくつかの態様において、所望のレベルは、決定された治療範囲の範囲内または範囲内のレベルである。

【0082】

いくつかの態様において、治療範囲は、処置アウトカム、例えば、有利なアウトカムもしくは応答および/または永続的な応答もしくはアウトカムなどの高い程度または指定された所望の程度の可能性に関連する、ならびに対象に細胞療法（例えば、操作された細胞）を投与した後で毒性アウトカムまたは毒性を発達させる比較的低い程度または最小限の程度または所望の程度の可能性にもまた関連する治療範囲および/または治療域である。いくつかの局面において、毒性または毒性アウトカムはサイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性（NT）である。いくつかの局面において、毒性または毒性アウトカムは、任意のCRSまたはグレード1以上のCRS、あるいは任意の神経毒性またはグレード1以上の神経毒性である。いくつかの局面において、毒性または毒性アウトカムは、重篤なCRSまたはグレード3以上のCRS、あるいは重篤な神経毒性またはグレード3以上の神経毒性である。場合により、毒性の危険性が、疾患負荷、細胞の用量、細胞の拡大、および細胞の薬物動態学（PK）に相関づけられ、例えば、細胞曝露またはピーク細胞濃度に相関づけられる。それにもかかわらず、応答を最大にするために同時に、場合により、より高い、またはより大きい、細胞の用量、細胞の曝露、または細胞のピーク濃度が要求される。しかしながら、いくつかの局面において、永続的応答、例えば、治療開始からの一定の期間の後で持続している応答の確率が、ある特定の用量、曝露または濃度に達するまでのより高い、またはより大きい、細胞の用量、細胞の曝露、または細胞のピーク濃度により、増大し得ること、その後、低下し得ることが本明細書において見出される。本明細書において、応答もしくは永続的応答の推定確率を最大にし、かつ、毒性の推定リスクを最少にするために用量を決定することができる治療範囲および/または治療域、例えば、曲線間における最も広い範囲が存在することが、CAR+T細胞により処置される対象の集団から生じる毒性（例えば、CRSまたは神経毒性、重篤なCRSまたは重篤な神経毒性）ならびに応答（例えば、骨髄応答）および/または永続的応答についての確率曲線から見出される。いくつかの態様において、そのような確率曲線は、対象に投与するための細胞の用量を選ぶための、または決定するための方法において使用することができる。いくつかの態様において、そのような確率曲線は、例えば、細胞の拡大、活性および/または機能に影響を与える作用物質および/または介入を投与することによって、細胞の用量を修正するための、ならびに/あるいは細胞の拡大および/または活性を調節するための方法において使用することができる。

【0083】

いくつかの態様において、提供された方法は、キメラ抗原受容体（CAR）を用いて操作された細胞のある用量を対象に投与することを含み、この場合、用量は、決定された治療範囲の範囲内のピークCAR+細胞/ μl 、および/または決定された治療範囲の範囲内の曝露（例えば、AUC）を達成するために十分であり、治療範囲は、応答アウトカム（例えば、骨髄応答）および/または永続的応答、例えば、3ヶ月での応答の推定確率、ならびに毒性アウトカム（例えば、グレード3～5の神経毒性）の推定確率に基づいて決定される。

【0084】

いくつかの態様において、推定確率は、対象の集団、例えば、少なくとも10名、25名、50名、100名、150名、300名、400名、500名またはそれ以上などの対象の集団から得られる結果またはアウトカムに基づいて作成される確率曲線から決定される。いくつかの態様において、対象の集団は、罹患した対象であり、例えば、腫瘍または癌などの疾患または状態有する対象などである。いくつかの態様において、対象の集団には、疾患または状態を処置するための候補である可能性がある、または候補である、あるいは疾患または状態を処置するための遺伝子操作された細胞、例えば、CAR-T細胞による処置を受けている、または受けたことがある対象が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、対象は、肉腫、癌腫またはリンパ腫（任意で非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、白血病、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）および骨髄腫）を有する。いくつかの態様において、対象はCLLを有する。いくつかの態様において、第1の確率曲線が、毒性アウトカム（例えば、CRSまたは神経毒性、例えば、グレード3～5の神経毒性など）の

危険性について作成され、第2の確率曲線が、応答アウトカム（例えば、骨髄応答）について作成される。いくつかの態様において、第1の確率曲線が、毒性アウトカム（例えば、CRSまたは神経毒性、例えば、グレード3～5の神経毒性など）の危険性について作成され、第2の確率曲線が、永続的な応答アウトカムについて作成される。いくつかの態様において、これらの確率曲線はS字形曲線として変換され、または提供される。

【0085】

いくつかの態様において、毒性（例えば、CRSまたは神経毒性、例えば、グレード3～5のCRSまたは神経毒性など）の推定確率、ならびに/あるいは応答（例えば、骨髄応答）および/または永続的な応答（例えば、3ヶ月での応答）の推定確率が、生物学的試料（例えば、血液など）におけるピークCAR+細胞濃度（細胞/ μ l）に相間づけられる。いくつかの態様において、CAR+細胞はT細胞であり、またはT細胞を含み、例えば、CD3+T細胞であり、またはCD3+T細胞を含む。いくつかの態様において、T細胞はCD4+またはCD8+のT細胞である。いくつかの態様において、投与された組成物は、CD4+CAR+T細胞およびCD8+CAR+T細胞を含み、確率曲線が、CD4+細胞について、およびCD8+細胞について、ならびに/あるいはCD3+細胞について別々に作成される。

【0086】

いくつかの態様において、提供された方法には、対象に投薬する方法であって、組換え受容体（例えば、抗原受容体など、例えば、キメラ抗原受容体（CAR））を用いて操作された細胞のある用量を対象に投与することを含み、用量が、決定された治療範囲の範囲内のピークCAR+細胞/ μ lを達成するために十分であり、治療範囲が、応答アウトカム（例えば、骨髄応答）および/または永続的な応答（例えば、3ヶ月での応答）の推定確率、ならびに毒性アウトカム（例えば、CRSまたは神経毒性、例えば、グレード3～5の神経毒性など）の推定確率に基づいて決定される、方法が含まれる。いくつかの態様において、毒性を引き起こす推定確率は毒性確率曲線で35%未満であり、30%未満であり、25%未満であり、20%未満であり、15%未満であり、10%未満であり、または5%未満である。いくつかの態様において、応答を達成する推定確率は、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である。いくつかの態様において、永続的な応答、例えば、3ヶ月での応答を達成する推定確率は、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である。いくつかの態様において、毒性は、CRS、例えば、任意のCRSなど、例えば、グレード1以上のCRSなど、または神経毒性、例えば、任意の神経毒性など、例えば、グレード1以上の神経毒性などである。いくつかの態様において、重篤な毒性は、重篤なCRSまたはグレード3以上のCRS、あるいは重篤な神経毒性またはグレード3以上の神経毒性である。場合により、応答は骨髄応答である。いくつかの態様において、応答は、IgHディープシーケンシング（deep sequencing）を使用して評価される。いくつかの態様において、毒性アウトカムは、重篤な神経毒性またはグレード3以上の神経毒性、例えば、グレード3～5の神経毒性などである。

【0087】

また、疾患または状態（例えば、腫瘍または癌）を有する対象に細胞のある用量を投与すること、および、注入後の対象を、ピークCAR+細胞/ μ lについて、例えば、1つまたは複数の様々な時点において、例えば、細胞療法で注入後3日もしくは約3日もしくは3日超、7日もしくは約7日もしくは7日超、14日もしくは約14日もしくは14日超、28日もしくは約28日もしくは28日超、2ヶ月もしくは約2ヶ月もしくは2ヶ月超、3ヶ月もしくは約3ヶ月もしくは3ヶ月超、4ヶ月もしくは約4ヶ月もしくは4ヶ月超、5ヶ月もしくは約5ヶ月もしくは5ヶ月超、6ヶ月もしくは約6ヶ月もしくは6ヶ月超、1年もしくは約1年もしくは1年超、2年もしくは約2年もしくは2年超、またはそれ以上の時点において、あるいはAUCを一定期間にわたって、例えば、投与後1つまたは複数の時点まで、例えば、細胞療法で注入後3日もしくは約3日もしくは3日超まで、7日もしくは約7日もしくは7日超まで、14日もしくは約14日もしくは14日超まで、28日もしくは約28日もしくは28日超まで、2ヶ月もしくは約2ヶ月もしくは2ヶ月超まで、3ヶ月もしくは約3ヶ月もしくは3ヶ月超まで、4ヶ月もしくは約4ヶ月もしくは4ヶ月超まで、5ヶ月もしくは約5ヶ月もしくは5ヶ月

10

20

30

40

50

超まで、6ヶ月もしくは約6ヶ月もしくは6ヶ月超まで、1年もしくは約1年もしくは1年超まで、2年もしくは約2年もしくは2年超まで、またはそれ以上までモニターすることによる投薬方法が提供される。いくつかの態様において、方法は、確率ピークCAR+細胞/ μl が、例えば、毒性確率曲線および/または応答確率曲線および/または永続的応答確率曲線から決定されるなどする治療範囲にあることを判定することまたは評価することを含むことができる。いくつかの態様において、ピークCAR+細胞/ μl またはAUCが治療範囲でない場合、方法は、CAR+細胞の拡大をインビボで強化または高めて、その結果、ピークCAR+拡大が、例えば、提供された方法によって決定されるなどする治療範囲の範囲内であるようにするための、ならびに/あるいはCAR+T細胞の活性および/または拡大を低下させるための、抑制するための、防止するための、および/または遅らせるための化合物または作用物質を投与することをさらに含む。

10

【0088】

また、疾患または状態（例えば、腫瘍または癌）を有する対象に、細胞の準最適な用量を対象に投与することによって投薬する方法であって、用量が、決定された治療範囲の範囲内でのピークCAR+細胞/ μl を達成するために不十分である、方法が提供される。いくつかの態様において、方法は、CAR+細胞の拡大をインビボで強化または高めて、その結果、ピークCAR+拡大が、例えば、提供された方法によって決定されるなどする治療範囲の範囲内であるようにするための化合物または作用物質を投与することをさらに含む。

【0089】

いくつかの態様において、方法は、ピークCD3+CAR+T細胞濃度、ピークCD4+CAR+T細胞濃度および/またはピークCD8+CAR+T細胞濃度（細胞/ μl ）についての応答確率曲線および毒性確率曲線、ならびに/あるいはAUCに基づいて、例えば、ピークCD8+CAR+T細胞濃度に基づいて細胞の第2の用量を対象に投与することをさらに含む。いくつかの態様において、方法は、ピークCD3+CAR+T細胞濃度、ピークCD4+CAR+T細胞濃度および/またはピークCD8+CAR+T細胞濃度（細胞/ μl ）についての応答確率曲線および毒性確率曲線、ならびに/あるいはAUCに基づいて、例えば、ピークCD8+CAR+T細胞濃度に基づいて腫瘍微小環境（TME）標的化作用物質を対象に投与することをさらに含む。いくつかの局面において、方法は、より永続的な応答および/または寛解を達成する投薬範囲の選択を可能にする。また、薬物動態学パラメーター、例えば、対象における投与された細胞の最大（ピーク）血漿中濃度（ C_{max} ）および曲線下面積（すなわち、時間を治療剤（CAR+T細胞）の血漿中濃度に対してプロットすることによって作成される曲線の下側の面積;AUC）などを評価すること、決定すること、またはモニターすることを含む方法が提供される。いくつかの態様において、そのような評価は、投与された細胞が治療範囲または治療域の範囲内であるかどうかを判定するために使用することができる。いくつかの態様において、そのような評価は、治療の調節、修正および/または変更を、例えば、投与されたCAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を調節することができる作用物質を投与することによって行うために、追加の用量および/または修正された用量を投与するために、かつ/あるいは代替療法を投与するために指標として使用することができる。いくつかの態様において、それに従って治療剤を投与する方法もまた提供される。いくつかの態様において、そのような評価は、治療の進行をモニターするために、かつ/または調節された治療の影響を評価するために使用することができる。いくつかの態様において、そのような測定は、応答または永続的応答の可能性を評価するために使用することができる。

20

30

40

【0090】

また、他のパラメーター、例えば、患者属性、腫瘍負荷量、および/または炎症マーカーなどのバイオマーカーの発現などを評価すること、決定すること、またはモニターすることを含む方法が提供される。いくつかの態様において、評価は、細胞療法の投与またはその開始に先立って得られる対象からの試料を使用して実施することができる。いくつかの態様において、評価は、細胞療法の投与またはその開始の後で得られる対象からの試料を使用して実施することができる。いくつかの態様において、そのような評価は、投与された細胞が治療範囲または治療域の範囲内である可能性があるかどうか、あるいは治療範囲

50

または治療域の範囲内であることと相関する、または連携する可能性があるかどうかを判定するために使用することができる。いくつかの態様において、そのような評価は、治療の調節、修正および/または変更を、例えば、投与されたCAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を調節することができる作用物質を投与することによって行うために、追加の用量および/または修正された用量を投与するために、かつ/あるいは代替療法を投与するために指標として使用することができる。いくつかの態様において、それに従って治療剤を投与する方法もまた提供される。いくつかの態様において、そのような評価は、治療の進行をモニターするために、かつ/または調節された治療の影響を評価するために使用することができる。いくつかの態様において、そのような測定は、応答または永続的応答の可能性を評価するために使用することができる。

10

【0091】

II. 毒性および応答の確率曲線

いくつかの態様において、記載されるような対象の集団からの確率曲線が作成され、毒性アウトカム（例えば、CRSもしくは神経毒性、例えば、グレード3～5の神経毒性など）の危険性もしくは応答（例えば、骨髄応答）、ならびに/または応答の永続性（例えば、3ヶ月目の応答）と相間づけられる。いくつかの態様において、上記で記載されるような毒性アウトカムおよび応答アウトカムに関する情報が、対象におけるピーク細胞レベルおよび/またはピーク細胞濃度あるいは曝露（例えば、AUC）に関して集められるデータと組み合わされ、かつ/あるいは相間づけられる。いくつかの態様において、毒性アウトカムおよび応答アウトカムに関する情報が、それぞれが細胞レベルデータ（例えば、CAR+T細胞のピーク数またはピーク濃度）と相間づけられ、独立して評価される対象のコホートから集められる。いくつかの態様において、例えば、毒性アウトカムデータが、毒性確率曲線を構築するために集められ、CAR+細胞数に関して評価される。場合により、永続的応答アウトカムについてのデータを含む応答アウトカムデータが、応答確率曲線および/または永続的応答確率曲線を構築するために集められCAR+細胞数により評価される。

20

【0092】

いくつかの態様において、得られた毒性確率曲線および応答確率曲線および/または永続的応答確率曲線は、対象の投薬決定または適応する処置を知らせるために、一緒に評価することができる。例えば、並行して、またはほぼ同時に、または実質的に同時に評価することができる。

30

【0093】

いくつかの態様において、毒性アウトカムおよび応答アウトカムが、応答の推定確率曲線、および毒性を発達させる推定確率を、血液におけるCAR+T細胞の個数、濃度および/または曝露に基づいて構築するために使用される。場合により、応答を達成する推定確率が、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である。場合により、永続的応答、例えば、3ヶ月または6ヶ月での応答を達成する推定確率が、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である。場合により、毒性を引き起こす、または毒性を生じさせる推定確率が毒性確率曲線で35%未満であり、30%未満であり、25%未満であり、20%未満であり、15%未満であり、10%未満であり、または5%未満である。

40

【0094】

いくつかの態様において、方法は、決定された目標治療範囲または目標治療域の範囲内である対象におけるピークCAR+細胞濃度を達成するための十分な数または用量の細胞を投与することを含む。いくつかの態様において、方法は、ピークCAR+細胞濃度を決定された目標治療範囲または目標治療域の範囲内で、該方法によってそのように処置される対象の大多数において、あるいは該方法によってそのように処置される対象の50%超もしくは約50%超、60%超もしくは約60%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%超、90%超もしくは約90%超、95%超もしくは約95%超、またはそれ以上において、例えば、75%超において達成するための十分な数または用量の細胞を投与することを含む。提供された方法において、

50

治療剤の毒性（毒性アウトカム）に関連する1つまたは複数の治療アウトカムまたは事象、および効力（永続的応答アウトカムを含む応答アウトカム）に関連する1つまたは複数の治療アウトカムまたは事象が評価され、投薬決定が、提供された方法に合致してなされる。いくつかの態様において、毒性アウトカムおよび応答アウトカムに関する情報が、対象におけるピーク細胞レベル、ピーク細胞濃度、および/または曝露に関して集められるデータと組み合わせられ、かつ/あるいは相間づけられる。いくつかの態様において、毒性アウトカムおよび応答アウトカムに関する情報が、それぞれが細胞レベルデータと相間づけられ、独立して評価される対象のコホートから集められる。いくつかの態様において、例えば、毒性アウトカムデータが、毒性確率曲線を構築するために収集および評価され、応答アウトカムデータが、応答確率曲線を構築するために収集および評価される。いくつかの態様において、永続的応答アウトカムデータ（例えば、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月または12ヶ月での永続的応答）が、永続的応答確率曲線を構築するために収集および評価される。

10

【0095】

いくつかの態様において、毒性確率曲線および応答確率曲線は、対象の投薬決定または適応する処置を知らせるために、一緒に評価することができ、例えば、並行して、またはほぼ同時に、または実質的に同時に評価することなどができる。

【0096】

いくつかの態様において、毒性アウトカムおよび応答アウトカムが、毒性アウトカムおよび応答アウトカムが存在する時点でモニターされる。そのような結果/アウトカムが存在し得る特定の時点は、特定の治療剤に依存することになるであろうし、また、医師または臨床医などの当業者には知られており、または決定するためにそのような当業者のレベルの範囲内である。いくつかの態様において、毒性アウトカムおよび応答アウトカムが評価される時点は、毒性または効力の症状が対象において検出可能である期間もしくははおおよそ該期間の期間内においてであり、あるいは非応答または毒性に関連する有害アウトカムが対象において検出できないそのような時点においてである。いくつかの態様において、この期間は、毒性アウトカムおよび/または応答アウトカムが対象においてピークに達したときに近い、あるいは実質的に近い。いくつかの態様において、この期間には、応答の永続性を評価するために要求される期間、例えば、細胞を最初に投与した後の3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月または12ヶ月での永続的応答を評価するために要求される期間が含まれる。

20

【0097】

いくつかの態様において、毒性アウトカムまたは応答アウトカムは、対象への治療剤の最初の用量の開始後120日以内もしくはは約120日以内、最初の用量の開始後90日以内もしくはは約90日以内、最初の用量の開始後60日以内もしくはは約60日以内、または対象への最初の用量の開始後30日以内もしくはは約30日以内である時点で対象において評価することができる。いくつかの態様において、毒性アウトカムまたは応答は、対象への最初の用量の開始後6日以内もしくはは約6日以内、12日以内もしくはは約12日以内、16日以内もしくはは約16日以内、20日以内もしくはは約20日以内、24日以内もしくはは約24日以内、28日以内もしくはは約28日以内、32日以内もしくはは約32日以内、36日以内もしくはは約36日以内、40日以内もしくはは約40日以内、44日以内もしくはは約44日以内、48日以内もしくはは約48日以内、52日以内もしくはは約52日以内、56日以内もしくはは約56日以内、60日以内もしくはは約60日以内、64日以内もしくはは約64日以内、68日以内もしくはは約68日以内、72日以内もしくはは約72日以内、76日以内もしくはは約76日以内、80日以内もしくはは約80日以内、84日以内もしくはは約84日以内、88日以内もしくはは約88日以内、92日以内もしくはは約92日以内、96日以内もしくはは約96日以内、または100日以内もしくはは約100日以内で対象において評価することができる。

30

40

【0098】

いくつかの態様において、毒性アウトカムまたは応答アウトカムは、治療剤の1回だけの用量が投与されたときにそのような期間において存在しており、あるいは評価することまたはモニターすることができる。養子細胞療法に関連して、所与の「用量」の投与は、単一の組成物および/または単一の中断されない投与として、例えば単回注射もしくはは持続

50

注入としての所与の量または数の細胞を投与することを包含し、加えて、3日以下である指定された期間にわたって多数の個々の組成物または注入物で提供される分割用量としての所与の量または数の細胞を投与することもまた包含する。したがって、いくつかの状況において、最初の用量は、1つだけの時点で与えられる、または開始される指定された数の細胞の1回だけの投与または連続した投与である。しかしながら、いくつかの状況において、最初の用量は、3日以下の期間にわたって多数回の注射または注入で、例えば、3日間または2日間にわたって1日に1回などで投与され、あるいは1日だけの期間にわたって多数回の注入によって投与される。

【0099】

用語「分割用量」は、1日超にわたって投与されるように分割される用量を示す。このタイプの投薬は本発明の方法によって包含され、単回用量であると見なされる。

10

【0100】

本明細書において使用される場合、「最初の用量」は、与えられた用量の時期を記述するために使用され、なお、この与えられた用量は場合により、唯一の用量であることが可能であり、あるいはその後に1つまたは複数の反復用量または追加用量を続けることができる。この用語は、対象が治療剤のある用量を以前に受けたことがないこと、それどころか、対象が、同じまたは実質的に同じ治療剤のある用量を以前に受けたことがないことさえ必ずしも含意していない。

【0101】

いくつかの態様において、毒性アウトカムまたは応答アウトカムは、治療剤の最初のサイクルの投与の後、治療剤の2回目のサイクルの投与の後、治療剤の3回目のサイクルの投与の後、または治療剤の4回目のサイクルの投与の後であるような期間において存在しており、かつ/あるいは評価することまたはモニターすることができる。いくつかの態様において、投与サイクルは、連続した投与にわたって繰り返される投薬計画の繰り返されたスケジュールであることが可能である。いくつかの態様において、投与スケジュールは、毎日、1日おき、あるいは1週間、2週間、3週間または4週間（例えば、28日間）にわたって週に1回であることが可能である。

20

【0102】

いくつかの態様において、毒性アウトカムまたは応答アウトカムは、毒性アウトカムに関連する1つまたは複数の症状または事象、および応答アウトカムに関連する1つまたは複数の症状または事象をモニターすることによって評価することができる。いくつかの態様において、疾患または状態は腫瘍または癌である。

30

【0103】

A. 毒性アウトカム

いくつかの態様において、治療剤（例えば、CAR T細胞）の投与に対する対象における毒性アウトカムを評価することまたはモニターすることができる。いくつかの態様において、毒性アウトカムは、毒性事象、例えば、サイトカイン放出症候群（CRS）、重篤なCRS（sCRS）、マクロファージ活性化症候群、腫瘍崩壊症候群、3日以上にわたる少なくとも38°Cもしくは約38°Cでの発熱、および少なくとも20 mg/dLもしくは約20 mg/dLのC反応性タンパク質（CRP）の血漿中レベル、神経毒性および/または重篤な神経毒性などであり、あるいはそれらに関連する。いくつかの態様において、毒性アウトカムは、徴候、または症状、その存在または非存在により、対象における毒性の特定の広がり、重篤度またはレベルが規定され得る特定の徴候、ならびにその症状および/または量もしくは程度である。治療剤（例えば、CAR-T細胞）の望まれない毒性アウトカムに関連づけられる特定の徴候、症状、および/またはそれらの量もしくは程度を指定することまたは決定することは、当業者のレベルの範囲内である。

40

【0104】

いくつかの態様において、毒性アウトカムは、毒性事象に関連する指標である。いくつかの態様において、毒性アウトカムは、1つまたは複数のバイオマーカーの存在または非存在、あるいは1つまたは複数のバイオマーカーの所与レベルの存在または非存在である

50

。いくつかの態様において、バイオマーカーは、サイトカイン放出症候群（CRS）、重篤なCRSまたはCRS関連アウトカムを示す、血清もしくは他の体液または組織に存在する分子である。いくつかの態様において、バイオマーカーは、神経毒性または重篤な神経毒性を示す、血清もしくは他の体液または組織に存在する分子である。

【0105】

いくつかの態様において、CRS関連アウトカムなどの毒性事象が、例えば、CRSの指標または毒性の他の生化学的指標のレベルが、ベースラインレベルまたは処置前レベル、例えば、治療剤の最初の用量を投与する直前での指標の血清中レベルなどの10倍超もしくは約10倍超、15倍超もしくは約15倍超、20倍超もしくは約20倍超、25倍超もしくは約25倍超、50倍超もしくは約50倍超、75倍超もしくは約75倍超、100倍超もしくは約100倍超、125倍超もしくは約125倍超、150倍超もしくは約150倍超、200倍超もしくは約200倍超、または250倍超もしくは約250倍超である場合、対象は毒性または毒性アウトカムを示す。

10

【0106】

いくつかの局面において、毒性アウトカムはサイトカイン放出症候群（CRS）もしくは重篤なCRS（sCRS）であり、またはサイトカイン放出症候群（CRS）もしくは重篤なCRS（sCRS）に関連し、またはサイトカイン放出症候群（CRS）もしくは重篤なCRS（sCRS）を示す。CRS、例えば、sCRSが、場合により養子T細胞療法後に、また、他の生物学的製造物の対象への投与の後に生じる可能性がある。Davila et al., Sci Transl Med 6, 224ra25 (2014); Brentjens et al., Sci. Transl. Med. 5, 177ra38 (2013); Grupp et al., N. Engl. J. Med. 368, 1509-1518 (2013); および Kochenderfer et al., Blood 119, 2709-2720 (2012); Xu et al., Cancer Letters 343 (2014) 172-78を参照のこと。

20

【0107】

典型的には、CRSが、例えば、T細胞、B細胞、NK細胞、単球および/またはマクロファージにより媒介される激化した全身免疫応答によって引き起こされる。そのような細胞は、大量の炎症性メディエーター、例えば、サイトカインおよびケモカインなどを放出する場合がある。サイトカインは急性炎症応答の引き金となる場合があり、かつ/または微小血管漏出、心不全もしくは死をもたらすことがある内皮器官損傷を誘発する場合がある。重篤な、命を脅かすCRSは、肺浸潤および肺傷害、腎不全、または播種性血管内凝固を引き起こす可能性がある。他の重篤な、命を脅かす毒性には、心臓毒性、呼吸窮迫、神経学的毒性および/または肝不全が含まれ得る。

30

【0108】

CAR発現細胞を投与するという状況では、CRSが典型的には、CARを発現する細胞が注入された後6日～20日で生じる。Xu et al., Cancer Letters 343 (2014) 172-78を参照のこと。場合により、CRSが、CAR T細胞の注入後の6日未満または20日超で生じる。CRSの発生率および時期が、注入時におけるベースラインサイトカインレベルまたは腫瘍負荷量に関連づけられる場合がある。一般に、CRSは、インターフェロン（IFN）- γ 、腫瘍壊死因子（TNF）- α および/またはインターロイキン（IL）-2の上昇した血清中レベルを伴う。CRSにおいて急速に誘発され得る他のサイトカインが、IL-1 β 、IL-6、IL-8およびIL-10である。

40

【0109】

CRSに関連する例示的な徴候または症状には、発熱、寒け、悪寒、低血圧、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、脳症、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）/アラニントランスアミナーゼ（ALT）上昇、腎不全、心臓障害、低酸素症、神経学的障害、および死が含まれる。神経学的合併症には、せん妄、発作様活動、錯乱、単語発見困難、失語症および/または鈍感化が含まれる。他のCRSに関連する徴候またはアウトカムには、疲労、悪心、頭痛、発作、頻脈、筋痛、発疹、急性血管漏出症候群、肝機能障害および腎不全が含まれる。いくつかの局面において、CRSは、1つまたは複数の因子、例えば、血清フェリチン、d-ダイマー、アミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼおよびトリグ

50

リセリドなどにおける増大に関連し、あるいは低フィブリノーゲン血症または肝脾腫大に関連する。

【0110】

いくつかの態様において、CRSに関連する徴候または症状には、下記の1つまたは複数が含まれる:持続性発熱、例えば、指定温度の発熱、例えば、38℃または約38℃を超える発熱を2日間以上、例えば、3日間以上、例えば、4日間以上にわたって、または少なくとも連続する3日間にわたって;38℃または約38℃を超える発熱;サイトカイン（例えば、IFN- γ またはIL-6）の上昇;ならびに/あるいは毒性の少なくとも1つの臨床徴候、例えば、低血圧（例えば、少なくとも1つの静脈内血管作用性昇圧薬によって測定されるような）など;低酸素症（例えば、90%未満または約90%未満の血漿酸素（PO₂）レベル）;ならびに/あるいは1つまたは複数の神経学的障害（精神状態の変化、鈍麻、および発作を含む）。

10

【0111】

例示的なCRS関連アウトカムには、CRSに関連するサイトカインおよびケモカインならびに他の因子を含めて、1つまたは複数の因子の増大した、または高い血清中レベルが含まれる。例示的なアウトカムには、そのような因子の1つまたは複数の合成または分泌における増大がさらに含まれる。そのような合成または分泌は、T細胞、またはT細胞と相互作用する細胞（例えば、生来の免疫細胞またはB細胞など）による合成または分泌であり得る。

【0112】

いくつかの態様において、1つまたは複数の炎症マーカー、例えば、サイトカインまたはケモカインが、CAR処置の前、CAR処置の期間中、またはCAR処置の後においてモニターされる。いくつかの局面において、前記1つまたは複数のサイトカインまたはケモカインには、IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-1 β 、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、sIL-2R α 、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）またはマクロファージ炎症性タンパク質（MIP）が含まれる。いくつかの態様において、IFN- γ 、TNF- α およびIL-6がモニターされる。

20

【0113】

いくつかの態様において、1つまたは複数のバイオマーカーの存在は、CRSまたは神経毒性などの毒性事象のグレード、重篤度または広がりを示している。いくつかの態様において、毒性アウトカムは、毒性事象の特定のグレード、重篤度または広がりであり、例えば、CRSまたは神経毒性の特定のグレード、重篤度または広がりなどである。いくつかの態様において、特定のグレード、重篤度または広がりについての毒性事象の存在は、用量制限毒性であり得る。いくつかの態様において、毒性事象が存在しないこと、あるいは特定のグレード、重篤度または広がりには達しない毒性事象が存在することは、用量制限毒性が存在しないことを示し得る。

30

【0114】

どの患者が、sCRSを発症することについて危険性がある可能性がより高いかを予測するためにCRSの発症と相関すると思われるCRS基準が、開発されている（Davilla et al. Science translational medicine. 2014;6（224）:224ra25を参照のこと）。因子には、発熱、低酸素症、低血圧、神経学的変化、処置により誘発された上昇が処置前の腫瘍負荷量およびsCRS症状の両方とよく相関し得る炎症性サイトカインの上昇した血清中レベルが含まれる。CRSの診断および管理に関する他の指針が公知である（例えば、Lee et al, Blood. 2014;124（2）:188-95を参照のこと）。いくつかの態様において、CRSグレードを反映する基準が、下記の表1に詳しく記載される基準である。

40

【0115】

（表1）CRS用の例示的なグレード判定基準

グレード	症状の説明
1 軽度	生命を脅かさない。対症的処置（例えば、解熱剤および制吐剤など）のみを必要とする（例えば、発熱、悪心、疲労、頭痛、筋痛、倦怠感）
2 中程度	中程度の介入を必要とし、それに応答する： - 酸素要求量<40%、または - 輸液もしくは低用量の単回昇圧剤に対して応答する低血圧、または - グレード2の器官毒性（CTCAE v4.0による）
3 重篤	積極的介入を必要とし、それに応答する： - 酸素要求量$\geq$40%、または - 高服用量の単回昇圧剤（例えば、ノルエピネフリン$\geq 20 \mu\text{g/kg/分}$、ドーパミン$\geq 10 \mu\text{g/kg/分}$、フェニレフリン$\geq 200 \mu\text{g/kg/分}$、またはエピネフリン$\geq 10 \mu\text{g/kg/分}$）を必要とする低血圧、または - 複数回昇圧剤を必要とする低血圧（例えば、バソプレシン+上記作用物質のうちの1つ、または$20 \mu\text{g/kg/分}$以上のノルエピネフリンと同等の併用昇圧剤）、または - グレード3の器官毒性もしくはグレード4の高トランスアミナーゼ血漿（CTCAE v4.0による）
4 生命を脅かす	生命を脅かす： - 人工呼吸器補助の必要、または - グレード4の器官毒性（高トランスアミナーゼ血漿を除く）
5 致死性的	死亡

10

20

【0116】

いくつかの態様において、毒性アウトカムは重篤なCRSである。いくつかの態様において、毒性アウトカムは、重篤なCRSの非存在（例えば、中程度または軽度のCRS）である。いくつかの態様において、重篤なCRSには、例えば、表1に示されるなどする、グレードが3以上であるCRSが含まれる。いくつかの態様において、重篤なCRSには、グレードが2以上であるCRS、例えば、グレード2、グレード3、グレード4またはグレード5のCRSなどが含まれる。

30

【0117】

いくつかの態様において、毒性アウトカムのレベル、例えば、CRS関連アウトカムのレベル、例えば、CRSの指標物の血漿中レベルが、ELISAによって測定される。いくつかの態様において、発熱および/またはC反応性タンパク質（CRP）のレベルを測定することができる。いくつかの態様において、発熱を有し、かつ、CRPが 15 mg/dL 以上である対象は、重篤なCRSを発症することについて危険性が高いと見なされる場合がある。いくつかの態様において、CRSに伴う血清中の因子、またはCRS関連アウトカムには、Flt-3L、フラクタルカイン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、インターロイキン-1ベータ（IL-1 β ）、IL-2、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、インターフェロンガンマ（IFN- γ ）、マクロファージ炎症性タンパク質（MIP）-1、MIP-1、sIL-2R α または腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）を含めて、炎症性のサイトカインおよび/またはケモカインのレベルおよび/または濃度における増大が含まれる。いくつかの態様において、因子またはアウトカムには、C反応性タンパク質（CRP）が含まれる。CRSについての早期かつ容易に測定可能な危険性因子であることに加えて、CRPはまた、細胞拡大についてのマーカーでもある。いくつかの態様において、 15 mg/dL 以上など、CRPの高いレベルを有すると測定される対象は、CRSを有する。いくつかの態様において、CRPの高いレベルを有すると測定される対象は、CRSを有しない。いくつかの態様において、CRSの尺度には、CRPの測定、およびCRSを示す別の要素が含まれる。

40

【0118】

いくつかの局面において、毒性アウトカムは神経毒性であり、または神経毒性に関連す

50

る。いくつかの態様において、神経毒性の臨床的危険性に関連する徴候または症状には、錯乱、せん妄、表出性失語症、鈍麻、ミオクロヌス、嗜眠、変化した精神状態、痙攣、発作様活動、発作（任意で脳波図（EEG）によって確認されるような発作）、上昇したレベルのβアミロイド（Aβ）、上昇したレベルのグルタミン酸、および上昇したレベルの酸素ラジカルが含まれる。いくつかの態様において、神経毒性は、（例えば、グレード1～5の尺度を使用して）重篤度に基づいてグレード判定される（例えば、Guido Cavaletti & Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6, 657-666（2010年12月）；国立癌研究所-共通毒性規準（Common Toxicity Criteria）バージョン4.03（NCI-CTCAE v 4.03）を参照のこと）。いくつかの態様において、投与後に対象が、セルフケア（例えば、入浴、衣類の着脱、食事摂取、トイレ使用、服薬）を制限する下記の1）、2）からの症状を示す場合、対象は、細胞療法もしくはその細胞の用量の投与に応答して、または該投与に対して二次的に「重篤な神経毒性」を発症すると見なされる：1）末梢運動神経の炎症または変性を含めて、末梢運動神経障害の症状；2）末梢感覚神経の炎症または変性、異常な感覚および不快な感覚をもたらす異常感覚（例えば、感覚知覚の歪みなど）、神経痛（例えば、神経または神経群に沿った激しい痛みを伴う感覚など）、ならびに/あるいは感覚異常（例えば、刺激の非存在下でのピリピリ感、しびれ感、圧迫、冷感および温感の異常な皮膚感覚をもたらす感覚ニューロンの機能的障害など）を含めて、末梢感覚神経障害の症状。いくつかの態様において、重篤な神経毒性には、例えば、表2に示されるなどする、グレードが3以上である神経毒性が含まれる。いくつかの態様において、重篤な神経毒性には、グレードが2以上である神経毒性、例えば、グレード2、グレード3、グレード4またはグレード5の神経毒性などが含まれる。

【0119】

（表2）神経毒性用の例示的なグレード判定基準

グレード	症状の説明
1 無症候性または軽度	軽度または無症候性の症状
2 中程度	手段的日常生活動作（ADL）（例えば、食事準備、食品雑貨類または衣類の購入、電話使用、金銭管理など）を制限する症状の存在
3 重篤	セルフケアADL（入浴、衣類の着脱、自身による食事、トイレ使用、服薬など）を制限する症状の存在
4 生命を脅かす	緊急介入を必要とする、生命を脅かす症状
5 致死的	死亡

【0120】

いくつかの態様において、毒性アウトカムは用量制限毒性である。いくつかの態様において、毒性アウトカムは用量制限毒性の非存在である。いくつかの態様において、用量制限毒性（DLT）は、特定の毒性を評価するための任意の公知の指針または公表された指針によって、例えば、上記で記載され、国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）（CTCAE）バージョン4.0を含むいずれかなどによって評価されるような任意のグレード3以上の毒性として定義される。

【0121】

B. 応答アウトカム

いくつかの態様において、治療剤の投与に対する対象における応答アウトカムをモニターすることまたは評価することができる。いくつかの態様において、応答アウトカムは無応答である。いくつかの態様において、応答アウトカムは部分奏効である。いくつかの態様において、応答アウトカムは完全奏効（CR）である。いくつかの態様において、応答ア

ウトカムは、対象における疾患負荷をモニターすることによって評価される。いくつかの態様において、無応答、部分奏効または臨床的応答もしくは完全奏効の存在を評価することができる。

【0122】

いくつかの態様において、部分奏効（PR）または完全奏効（CR）は、治療剤が対象における疾患または状態の拡大または負荷を低下させるものまたは防止するものである。例えば、疾患または状態が腫瘍である場合、腫瘍のサイズ、嵩、転移、骨髄での芽球または分子的に検出可能な癌の割合における低下、ならびに/あるいは予後もしくは生存または腫瘍負荷量に関連する他の症状における改善が、治療剤（例えば、CAR T細胞）による処置の前と比較して認められる場合、低下した疾患負荷が現れるか、または存在している。

10

【0123】

いくつかの態様において、対象が別の治療に対して抵抗性になっているにもかかわらず、投与により、対象は効果的に処置される。いくつかの態様において、方法に従って処置された対象の少なくとも35%、少なくとも40%、もしくは少なくとも50%が完全奏効（CR）を達成し、かつ/または方法に従って処置された対象の少なくとも50%、少なくとも60%、もしくは少なくとも70%が客観的奏効率（ORR）を達成する。いくつかの態様において、方法に従って処置された対象の少なくとも50%もしくは少なくとも約50%、対象の少なくとも60%もしくは少なくとも約60%、対象の少なくとも70%もしくは少なくとも約70%、対象の少なくとも80%もしくは少なくとも約80%、または対象の少なくとも90%もしくは少なくとも約90%がCRを達成し、かつ/または客観的奏効（OR）を達成する。いくつかの態様において、効果的な処置について評価される基準には、全奏効率または客観的奏効率（ORR）、完全奏効（CR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）および/または全生存期間（OS）が含まれる。

20

【0124】

いくつかの態様において、本明細書において提供される方法に従って処置された対象の少なくとも40%または少なくとも50%が完全寛解（CR）を達成し、3ヶ月超もしくは約3ヶ月超、6ヶ月超もしくは約6ヶ月超、または12ヶ月超もしくは約12ヶ月超、あるいは13ヶ月超、または約14ヶ月の無増悪生存期間（PFS）および/または全生存期間（OS）を示し、平均では、方法に従って処置された対象は、6ヶ月超もしくは約6ヶ月超、12ヶ月超もしくは約12ヶ月超、または18ヶ月超もしくは約18ヶ月超の中央値のPFSまたはOSを示し、かつ/あるいは対象は治療後のPFSまたはOSを少なくとも6ヶ月もしくは約6ヶ月にわたって、少なくとも12ヶ月もしくは約12ヶ月にわたって、少なくとも18ヶ月もしくは約18ヶ月にわたって、またはそれ以上にわたって示す。

30

【0125】

いくつかの局面において、対象、例えば、NHLを有する対象などにおける奏効率はLugano基準に基づく。（Cheson et al., (2014) JCO 32 (27):3059-3067; Johnson et al., (2015) Radiology 2:323-338; Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4 (1):5）。いくつかの局面において、応答評価では、臨床的方法、血液学的方法および/または分子的方法のいずれかが利用される。いくつかの局面において、Lugano基準を使用して評価される応答は、陽電子放射断層撮影法（PET）-コンピューター断層撮影法（CT）および/またはCTを必要に応じて使用することを伴う。PET-CT評価は、フルオロデオキシグルコース（FDG）をFDG親和性リンパ腫のために使用することをさらに含む場合がある。いくつかの局面において、PET-CTが、応答をFDG親和性組織学において評価するために使用されるであろう場合には、5段階尺度が使用され得る。いくつかの点で、5段階尺度は下記の評価基準を含む;1、バックグラウンドを超える取り込みが認められない;2、縦隔以下である取り込み;3、縦隔を超えるが、肝臓以下である取り込み;4、肝臓を穏やかに超える取り込み;5、肝臓および/または新病変よりも著しく高い取り込み;X、リンパ腫に関連づけられるとは思われない新しい取り込み領域。

40

【0126】

いくつかの局面において、Lugano基準を使用して記載されるような完全奏効は、様々

50

な測定可能な部位における完全な代謝的応答および完全な放射線学的応答を伴う。いくつかの局面において、これらの部位には、リンパ節およびリンパ管外部位が含まれ、この場合、CRが、PET-CTが使用されるときには5段階尺度で、残留塊の有無にかかわらず、1、2または3のスコアとして記載される。いくつかの局面において、生理学的取り込みが高い、または脾臓内もしくは骨髄内での活性化（例えば、化学療法または骨髄性コロニー刺激因子による）を伴うワルダイエル輪部位またはリンパ節外部位では、取り込みが、正常な縦隔および/または肝臓を超えている場合がある。この状況では、最初の関与の部位における取り込みが周囲の正常な組織と同じくらいである場合、たとえ組織が高い生理的取り込みを有しているとしても、完全な代謝的応答が推測され得る。いくつかの局面において、応答が、CTを使用してリンパ節において評価され、この場合、CRが、疾患のリンパ節外部位がないとして記載され、標的リンパ節/結節性塊が、病変の最長横径（LDi）において1.5 cm以下にまで退行しなければならない。評価のさらなる部位には、骨髄が含まれ、この場合、PET-CTに基づく評価は、骨髄におけるFDG親和性疾患の証拠が不足していることを示さなければならず、また、CTに基づく評価は正常な形態学を示さなければならず、そして、不確定である場合、IHC陰性でなければならない。さらなる部位には、正常にまで退行しなければならないが、臓器腫大の評価が含まれる場合がある。いくつかの局面において、非測定病変および新病変が評価され、これらは、CRの場合には非存在でなければならない（Cheson et al., (2014) JCO 32 (27) :3059-3067;Johnson et al., (2015) Radiology 2:323-338;Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4 (1) :5）。

【0127】

いくつかの局面において、Lugano基準を使用して記載されるような部分奏効（PR）は、様々な測定可能な部位における部分的な代謝的応答および/または放射線学的応答を伴う。いくつかの局面において、これらの部位には、リンパ節およびリンパ管外部位が含まれ、この場合、PRが、PET-CTが使用されるときには、ベースラインおよび任意のサイズの残留塊と比較して、低下した取り込みとともに4または5のスコアとして記載される。暫定的に、そのような所見は応答性疾患を示す可能性がある。処置終了時に、そのような所見は残存疾患を示す可能性がある。いくつかの局面において、応答が、CTを使用してリンパ節において評価され、この場合、PRが、標的となる6つまでの測定可能なリンパ節およびリンパ節外部位のサイズ積和（SPD）における50%以上の減少として記載される。病変が小さすぎて、CTで測定できない場合、5 mm×5 mmがデフォルト値として割り当てられ、病変がもはや視認されない場合、値は0 mm×0 mmであり、5 mm×5 mmを超えるが、正常よりも小さいリンパ節については、実測値が計算のために使用される。評価のさらなる部位には、骨髄が含まれ、この場合、PET-CTに基づく評価は、正常な骨髄における取り込みよりも大きく、しかし、ベースラインと比較して低下した残留取り込み（許容される化学療法からの反応性変化と矛盾しない広がった取り込み）を示さなければならない。いくつかの局面において、持続する限局性変化がリンパ節応答の状況での骨髄において認められる場合、MRIまたは生検によるさらなる評価、あるいは合間でのスキャンが検討されなければならない。いくつかの局面において、さらなる部位には、臓器腫大の評価が含まれてもよく、この場合、脾臓が、正常を超えての長さでの50%超の退行を有したにちがいない。いくつかの局面において、非測定病変および新病変が評価され、これらは、PRの場合には非存在/正常でなければならない、退行しなければならない、しかし、増大があってはならない。無応答/安定疾患（SD）または進行性疾患（PD）もまた、PET-CTおよび/またはCTに基づく評価を使用して測定することができる。（Cheson et al., (2014) JCO 32 (27) :3059-3067;Johnson et al., (2015) Radiology 2:323-338;Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4 (1) :5）。

【0128】

いくつかの点で、無増悪生存期間（PFS）が、癌などの疾患の処置期間中および処置後における期間の長さであって、対象が該疾患を伴って生存し、しかし、該疾患が悪化しない期間の長さとして記載される。いくつかの局面において、客観的奏効（OR）が、測定可能な応答として記載される。いくつかの局面において、客観的奏効率（ORR）が、CRまた

10

20

30

40

50

はPRを達成した患者の割合として記載される。いくつかの局面において、全生存期間（OS）が、癌などの疾患についての診断日または処置開始日のどちらかからの期間の長さであって、該疾患と診断された対象が依然として生存している期間の長さとして記載される。いくつかの局面において、無事象生存期間（EFS）が、癌のための処置が終了した後の期間の長さであって、対象が、処置が防止または遅延のために意図されたある特定の合併症または事象を有しないままである期間の長さとして記載される。これらの事象には、癌の再発、またはある特定の症状の発症（例えば、骨に拡大した癌からの骨痛など）、または死亡が含まれる場合がある。

【0129】

いくつかの態様において、奏効期間（DOR）の測定尺度には、腫瘍応答の記録から疾患進行までの時間が含まれる。いくつかの態様において、応答を評価するためのパラメーターには、永続的応答、例えば、治療開始からの一定期間の後で持続している応答、および/または治療に対する長続きする肯定的応答を含むことができる。いくつかの態様において、永続的応答が、治療開始後約1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、18ヶ月または24ヶ月での奏効率によって示される。いくつかの態様において、応答は3ヶ月超または6ヶ月超にわたって長続きする。いくつかの態様において、永続的応答は、治療投与後の3ヶ月目で測定される応答、例えば、3ヶ月応答である。いくつかの態様において、永続的応答は、治療投与後6ヶ月目で測定される応答、例えば、6ヶ月応答である。

【0130】

いくつかの局面において、RECIST基準が、客観的腫瘍応答を判定するために使用され、いくつかの局面においては固形腫瘍における客観的腫瘍応答を判定するために使用される。（Eisenhauer et al., European Journal of Cancer 45（2009）228-247）。いくつかの局面において、RECIST基準が、客観的腫瘍応答を標的病変について判定するために使用される。いくつかの点で、RECIST基準を使用して判定されるような完全奏効が、すべての標的病変の消失として記載され、病理学的リンパ節はどれも（標的であろうと、または非標的であろうと）、10 mm未満への短軸における低下を有しなければならない。他の局面において、RECIST基準を使用して判定されるような部分奏効が、ベースライン直径和を参照として採用して、標的病変の直径和における少なくとも30%の減少として記載される。他の局面において、進行性疾患（PD）が、調べたときの最小和を参照として採用して、標的病変の直径和における少なくとも20%の増大として記載される（直径が、調べたときの最小値である場合、最小和はベースライン和を含む）。20%の相対的増大に加えて、和はまた、少なくとも5 mmの絶対的増大を明らかにしなければならない（いくつかの局面においては、1つまたは複数の新病変の出現もまた、進行と見なされる）。他の局面において、安定疾患（SD）が、調べている最中の最小直径和を参照として採用して、PRについて適格とするための十分な収縮、またはPDについて適格とするための十分な増大のどちらもがないとして記載される。

【0131】

いくつかの態様において、疾患または状態は腫瘍であり、疾患負荷における低下は腫瘍サイズにおける低下である。いくつかの態様において、疾患負荷低下が、1つまたは複数の因子、例えば、対象またはその体液もしくは器官もしくは組織における疾患細胞の負荷または数、腫瘍の塊または体積、あるいは転移の程度または広がりなどにおける低下によって示される。いくつかの態様において、疾患負荷、例えば、腫瘍負荷量を形態学的疾患および/または微小残存病変（minimal residual disease）の広がりについて評価することまたはモニターすることができる。

【0132】

いくつかの態様において、対象における疾患または状態の負荷が検出され、評価され、または測定される。疾患負荷が、いくつかの局面においては、対象における、あるいは対象の器官、組織または体液、例えば、血液または血清などにおける疾患細胞または疾患関連細胞、例えば、腫瘍細胞の総数を検出することによって検出される場合がある。いくつ

かの態様において、疾患負荷、例えば、腫瘍負荷量が、固形腫瘍の塊および/または転移の数もしくは広がり測定することによって評価される。いくつかの局面において、対象の生存、ある一定期間の期間内での生存、生存の広がり、無事象生存もしくは無症状生存または無再発生存の存在または継続期間が評価される。いくつかの態様において、疾患または状態の任意の症状が評価される。いくつかの態様において、疾患または状態の負荷の測定基準が規定される。

【0133】

いくつかの態様において、疾患負荷は、対象における、あるいは対象の器官、組織または体液における、例えば、腫瘍部位または別の部位、例えば、転移を示しているであろう部位の器官または組織などにおける疾患の総細胞数を包含し得る。例えば、腫瘍細胞が、ある特定の血液学的悪性腫瘍の状況では血液または骨髄において検出および/または定量化される場合がある。疾患負荷はいくつかの態様において、腫瘍の塊、転移の数もしくは広がり、および/または骨髄に存在する芽細胞の割合を含むことができる。

【0134】

いくつかの態様において、対象は白血病を有する。疾患負荷の程度を、血液または骨髄における残存白血病の評価によって判定することができる。

【0135】

いくつかの局面において、対象、例えば、慢性リンパ性白血病（CLL）を有する対象などにおける奏効率は、慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ（International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia）（IWCLL）の応答基準に基づく（Hallek, et al., Blood 2008, Jun 15;111 (12):5446-5456）。いくつかの局面において、これらの基準は下記のように記載される:完全寛解（CR）、これはいくつかの局面においては、免疫表現型決定による末梢血クロン性リンパ球の非存在、リンパ節症の非存在、肝腫大または脾腫の非存在、全身症状の非存在、および満足できる血球数を必要とする;不完全な骨髄回復を伴う完全寛解（CRi）、これはいくつかの局面においては、正常な血球数を有しないことを除いて、上記のCRとして記載される;部分寛解（PR）、これはいくつかの局面においては、末梢血球数における改善と一緒に、リンパ球数における50%以上の低下、リンパ節症における50%以上の低下、または肝臓もしくは脾臓における50%以上の縮小として記載される;進行性疾患（PD）、これはいくつかの局面においては、 $5 \times 10^9/L$ 超に至るリンパ球数における50%以上の上昇、リンパ節症における50%以上の増大、肝臓もしくは脾臓のサイズにおける50%以上の増大、リヒター形質転換、またはCLLに起因する新しい血球減少症として記載される;および安定疾患、これはいくつかの局面においては、CR、CRi、PRまたはPDについての基準を満たさないとして記載される。

【0136】

いくつかの態様において、細胞の前記用量を投与した1ヶ月以内に、対象におけるリンパ節がサイズにおいて20 mm未満もしくは約20 mm未満である、サイズにおいて10 mm未満もしくは約10 mm未満である、またはサイズにおいて10 mm未満もしくは約10 mm未満である場合、対象はCRまたはORを示す。

【0137】

いくつかの態様において、CLLの指標クローン（index clone）が、対象の骨髄において（または方法に従って処置された対象の50%超、60%超、70%超、80%超、90%超、またはそれ以上の骨髄において）検出されない。いくつかの態様において、CLLの指標クローンが、IgHディープシーケンシングによって評価される。いくつかの態様において、指標クローンが、細胞投与後1ヶ月もしくは約1ヶ月または少なくとも1ヶ月もしくは少なくとも約1ヶ月、2ヶ月もしくは約2ヶ月または少なくとも2ヶ月もしくは少なくとも約2ヶ月、3ヶ月もしくは約3ヶ月または少なくとも3ヶ月もしくは少なくとも約3ヶ月、4ヶ月もしくは約4ヶ月または少なくとも4ヶ月もしくは少なくとも約4ヶ月、5ヶ月もしくは約5ヶ月または少なくとも5ヶ月もしくは少なくとも約5ヶ月、6ヶ月もしくは約6ヶ月または少なくとも6ヶ月もしくは少なくとも約6ヶ月、12ヶ月もしくは約12ヶ月または少なくとも12ヶ月もしくは約12ヶ月、18ヶ月もしくは約18ヶ月または少なくとも

10

20

30

40

50

18ヶ月もしくは少なくとも約18ヶ月、あるいは24ヶ月もしくは約24ヶ月または少なくとも24ヶ月もしくは少なくとも約24ヶ月である時点で検出されない。

【0138】

いくつかの態様において、骨髄での芽球の割合における低下が、治療剤による処置に先立つ骨髄における芽球の割合と比較して認められる場合、応答アウトカムが存在する。いくつかの態様において、処置前の骨髄での芽球の数または割合と比較して、骨髄での芽球の数または割合における、少なくとも20%もしくは少なくとも約20%、少なくとも30%もしくは少なくとも約30%、少なくとも40%もしくは少なくとも約40%、少なくとも50%もしくは少なくとも約50%、少なくとも60%もしくは少なくとも約60%、少なくとも70%もしくは少なくとも約70%、少なくとも80%もしくは少なくとも約80%、少なくとも90%もしくは少なくとも約90%、少なくとも95%もしくは少なくとも約95%、またはそれ以上の減少または低下が認められる場合、疾患負荷の低下が存在する。

10

【0139】

いくつかの態様において、対象が形態学的疾患を示さない（非形態学的疾患）、または実質的な形態学的疾患を示さない場合、対象は応答を示す。いくつかの態様において、例えば、光学顕微鏡法によって検出されるように、5%以上の芽球が骨髄において認められる場合、対象は形態学的疾患を示す。いくつかの態様において、5%未満の芽球が骨髄において認められる場合、対象は完全寛解または臨床的寛解を示す。

【0140】

いくつかの態様において、対象が形態学的疾患を処置前に示したが、分子的疾患（例えば、分子的に検出可能である、例えば、フローサイトメトリーまたは定量的PCRによって検出されるように分子的に検出可能である最小残存病変（MRD））を伴って、または伴うことなく、完全寛解（例えば、骨髄における5%未満の芽球）を処置後に示す場合、対象は、軽減された疾患負荷または低下した疾患負荷を示す。いくつかの態様において、対象が分子的疾患を処置前に示したが、処置後には分子的疾患を示さない場合、対象は、軽減された疾患負荷または低下した疾患負荷を示す。

20

【0141】

いくつかの態様において、対象は完全寛解を示す場合があり、しかし、少ない割合の（光学顕微鏡法技術によって）形態学的に検出不能な残存白血病細胞が存在する。対象が5%未満の芽球を骨髄において示し、かつ、分子的に検出可能な癌を示す場合、対象は、微小残存病変（MRD）を示すと言われる。いくつかの態様において、分子的に検出可能な癌を、少数の細胞の高感度検出を可能にする様々な分子的技術のいずれかを使用して評価することができる。いくつかの局面において、そのような技術には、PCRアッセイが含まれ、これにより、染色体転座によって生じる特有のIg/T細胞受容体遺伝子再構成または融合転写物を決定することができる。いくつかの態様において、フローサイトメトリーを、白血病特異的な免疫表現型に基づく癌細胞を特定するために使用することができる。いくつかの態様において、癌の分子的検出では、100,000個の正常な細胞においてわずか1個の白血病細胞もしくは芽球細胞、または10,000個の正常な細胞においてわずか1個の白血病細胞もしくは芽球細胞を検出することができる。いくつかの態様において、100,000個の細胞における少なくとも1個または1個超の白血病細胞が、例えば、PCRまたはフローサイトメトリーなどによって検出される場合、対象は、分子的に検出可能であるMRDを示す。

30

【0142】

いくつかの態様において、場合により、白血病細胞を、PCR技術またはフローサイトメトリー技術を使用して対象において検出することができないように、対象の疾患負荷は分子的に検出不能であり、またはMRD⁻である。

【0143】

いくつかの態様において、応答アウトカムは、対象が微小残存病変または分子的検出可能な疾患状態を達成する、または示すCRの非存在または完全奏効の存在である。いくつかの態様において、応答アウトカムは、分子的に検出可能な疾患を伴うCRの存在、または分子的に検出可能な疾患を伴わないCRの存在である。いくつかの態様において、対象は、本

40

50

明細書において記載されるような方法を使用して、例えば、骨髓における芽球、または分子的疾患をフローサイトメトリー法またはqPCR法によって評価する方法などを使用して疾患負荷について評価される。

【0144】

本明細書において提供される方法のいくつかの態様において、応答が、完全寛解もしくは完全奏効（CR）および/または客観的奏効（OR）によって判定され、かつ/あるいは対象は、CR、OR、サイズが20 mm未満もしくは約20 mm未満のリンパ節を、細胞の前記用量を投与した1ヶ月以内に示し、かつ/あるいは疾患または状態、例えば、CLLまたはNHLなどの指標クローンが、任意でIgHディープシーケンシングによって評価される場合、任意で前記細胞用量の投与後1ヶ月もしくは約1ヶ月または少なくとも1ヶ月もしくは少なくとも約1ヶ月、2ヶ月もしくは約2ヶ月または少なくとも2ヶ月もしくは少なくとも約2ヶ月、3ヶ月もしくは約3ヶ月または少なくとも3ヶ月もしくは少なくとも約3ヶ月、4ヶ月もしくは約4ヶ月または少なくとも4ヶ月もしくは少なくとも約4ヶ月、5ヶ月もしくは約5ヶ月または少なくとも5ヶ月もしくは少なくとも約5ヶ月、6ヶ月もしくは約6ヶ月または少なくとも6ヶ月もしくは少なくとも約6ヶ月、12ヶ月もしくは約12ヶ月または少なくとも12ヶ月もしくは少なくとも約12ヶ月、18ヶ月もしくは約18ヶ月または少なくとも18ヶ月もしくは少なくとも約18ヶ月、あるいは24ヶ月もしくは約24ヶ月または少なくとも24ヶ月もしくは少なくとも約24ヶ月である時点で、対象の骨髓において（または方法に従って処置された対象の50%超の骨髓において）検出されない。

【0145】

C.操作された細胞の薬物動態学（PK）、例えば、ピーク細胞レベルの決定

いくつかの態様において、方法は、T細胞、例えば、T細胞に基づく治療のために投与されるT細胞の曝露、数、濃度、持続性および増殖の評価を含む。いくつかの態様において、本明細書において提供される方法における細胞、例えば、免疫療法（例えば、T細胞療法）のために投与される細胞の曝露、または長期にわたる拡大および/または持続性、ならびに/あるいは該細胞の細胞表現型または機能的活性における変化を、T細胞の特徴をインビトロまたはエクスピボにおいて評価することによって測定することができる。いくつかの態様において、そのようなアッセイは、免疫療法、例えば、T細胞療法のために使用されるT細胞の機能を、本明細書において提供される細胞療法を投与する前または投与した後において判定するために、または確認するために使用することができる。

【0146】

いくつかの局面において、曝露、数、濃度、持続性および増殖は薬物動態学パラメーターに関連する。場合により、薬物動態学を、最大（ピーク）血漿中濃度（ C_{max} ）、ピーク時間（すなわち、最大血漿中濃度（ C_{max} ）が生じる時間; T_{max} ）、最小血漿中濃度（すなわち、治療剤、例えば、CAR+T細胞の服用間における最小血漿中濃度; C_{min} ）、排出半減期（ $T_{1/2}$ ）および曲線下面積（すなわち、時間を治療剤（CAR+T細胞）の血漿中濃度に対してプロットすることによって作成される曲線の下側の面積;AUC）のようなパラメーターを投与後に測定することによって評価することができる。投与後の血漿における特定の治療剤、例えば、CAR+T細胞の濃度を、血液の試料における治療剤、例えば、CAR+T細胞の濃度を評価するために好適である当技術分野において公知である任意の方法、または本明細書において記載される任意の方法を使用して測定することができる。例えば、核酸に基づく方法（例えば、定量的PCR（qPCR）など）、またはフローサイトメトリーに基づく方法、あるいは他のアッセイ、例えば、免疫アッセイ、ELISA、またはクロマトグラフィー/質量分析に基づくアッセイなどを使用することができる。

【0147】

いくつかの態様において、投与された細胞、例えば、CAR+T細胞組成物の薬物動態学（PK）が、投与された細胞の利用可能性、例えば、生物学的利用能を評価するために決定される。いくつかの態様において、投与された細胞の決定された薬物動態学パラメーターには、最大（ピーク）血漿中濃度（ C_{max} ）、例えば、 $CD3^+CAR^+$ 細胞、 $CD4^+CAR^+$ 細胞および/または $CD8^+CAR^+$ T細胞の C_{max} など、 C_{max} が達成される時点（ T_{max} ）、例えば

、 $CD3^{+}CAR^{+}$ 細胞、 $CD4^{+}CAR^{+}$ 細胞および/または $CD8^{+}CAR^{+}T$ 細胞の T_{max} など、ならびに/あるいは曲線下面積（AUC）、例えば、 $CD3^{+}CAR^{+}$ 細胞、 $CD4^{+}CAR^{+}$ 細胞および/または $CD8^{+}CAR^{+}T$ 細胞の $AUC_{0\sim 28}$ などが含まれる。いくつかの態様において、薬物動態学パラメーターはピーク $CD3^{+}CAR^{+}T$ 細胞濃度（ C_{max} $CD3^{+}CAR^{+}T$ 細胞）または $CD8^{+}CAR^{+}T$ 細胞濃度（ C_{max} $CD8^{+}CAR^{+}T$ 細胞）である。いくつかの態様において、薬物動態学パラメーターは、 $CD3^{+}CAR^{+}T$ 細胞の $AUC_{0\sim 28}$ （ $AUC_{0\sim 28}$ $CD3^{+}CAR^{+}T$ 細胞）または $CD8^{+}CAR^{+}T$ 細胞の $AUC_{0\sim 28}$ （ $AUC_{0\sim 28}$ $CD8^{+}CAR^{+}T$ 細胞）である。

【0148】

いくつかの態様において、「曝露」は、ある特定の期間にわたる治療剤投与後の血漿（血液または血清）における治療剤、例えば、 $CAR^{+}T$ 細胞の身体曝露を示す。いくつかの態様において、曝露は、治療剤、例えば、 $CAR^{+}T$ 細胞のある用量を投与した後の薬物動態学分析によって求められるような治療剤濃度-時間曲線の下側の面積（AUC）として示すことができる。場合により、AUCは、細胞療法において投与される細胞については細胞 $\times$ 日/ μ Lで、またはその対応する単位で表される。いくつかの態様において、AUCは、サンプル患者集団などの患者集団における平均AUCとして測定され、例えば、1名または複数名の患者からの平均AUCとして測定される。いくつかの態様において、全身曝露は、ある特定の期間の範囲内における曲線下面積（AUC）、例えば、0日目から、1日目まで、2日目まで、3日目まで、4日目まで、5日目まで、6日目まで、7日目まで、8日目まで、9日目まで、10日目まで、11日目まで、12日目まで、13日目まで、14日目まで、21日目まで、28日目まで、もしくはそれ以上まで、または1週目まで、2週目まで、3週目まで、4週目まで、5週目まで、6週目まで、7週目まで、8週目まで、9週目まで、10週目まで、11週目まで、12週目まで、13週目まで、14週目まで、15週目まで、もしくはそれ以上まで、または1ヶ月目まで、2ヶ月目まで、3ヶ月目まで、4ヶ月目まで、5ヶ月目まで、6ヶ月目まで、7ヶ月目まで、8ヶ月目まで、9ヶ月目まで、10ヶ月目まで、11ヶ月目まで、12ヶ月目まで、18ヶ月目まで、24ヶ月目まで、48ヶ月目まで、もしくはそれ以上までの曲線下面積（AUC）を示す。いくつかの態様において、AUCは、すべての測定されたデータ、および測定された薬物動態学（PK）パラメーターから外挿されるデータを含めて、治療剤、例えば、 $CAR^{+}T$ 細胞の投与後の0日目から28日目までのAUC（ $AUC_{0\sim 28}$ ）として、例えば、サンプル患者集団などの患者集団からの平均AUCなどとして測定される。いくつかの態様において、経時的な曝露、例えば、ある特定の期間にわたるAUC、例えば、 $AUC_{0\sim 28}$ などを求めるために、治療剤濃度-時間曲線が、パラメーター、例えば、細胞濃度の経時的な多数回の測定または評価を使用して、例えば、1日毎に、2日毎に、3日毎に、4日毎に、5日毎に、6日毎に、7日毎に、8日毎に、9日毎に、10日毎に、11日毎に、12日毎に、13日毎に、14日毎に、21日毎に、もしくは28日毎に、またはそれ以上で得られる測定値を使用して作成される。

【0149】

いくつかの態様において、 T 細胞投与後、ならびに治療の投与前、投与期間中および/または投与後での対象における、組換え受容体を発現する細胞（例えば、 T 細胞に基づく治療のために投与される CAR 発現細胞）の存在および/または量が検出される。いくつかの局面において、核酸に基づく方法、例えば、定量的PCR（qPCR）などが、組換え受容体を発現する細胞（例えば、 T 細胞に基づく治療のために投与される CAR 発現細胞）の量を対象の血液試料または血清試料または器官試料または組織試料（例えば、疾患部位、例えば、腫瘍試料）において評価するために使用される。いくつかの局面において、持続性が、1マイクログラムのDNAあたりの、受容体、例えば、 CAR をコードするDNAまたはプラスミドのコピー数として、あるいは1マイクロリットルの試料（例えば、血液または血清）あたりの、または1マイクロリットルの試料につき末梢血単核細胞（PBMC）もしくは白血球もしくは T 細胞の総数あたりの受容体発現細胞、例えば、 CAR 発現細胞の個数として定量化される。いくつかの態様において、qPCRまたは他の核酸に基づく方法のために使用されるプライマーまたはプローブは、組換え受容体をコードする核酸、ならびに/あるいはプラスミドおよび/またはベクターの他の構成成分またはエレメント（これらには、調節エ

10

20

30

40

50

レメント（例えば、プロモーター、転写調節エレメントおよび/もしくは転写後調節エレメントまたは転写応答エレメントおよび/もしくは転写後応答エレメント）、またはマーカー（例えば、代用マーカー）が含まれる）と結合するために、それらを認識するために、かつ/またはそれらを増幅するために特異的である。いくつかの態様において、プライマーは、調節エレメントについて、例えば、ウッドチャック肝炎ウイルスの転写後調節エレメント（WPRE）などについて特異的であり得る。

【0150】

いくつかの態様において、細胞は、T細胞、例えば、CAR発現T細胞の投与後4日もしくは少なくとも4日の時、14日もしくは少なくとも14日の時、15日もしくは少なくとも15日の時、27日もしくは少なくとも27日の時、または28日もしくは少なくとも28日の時に対象において検出される。いくつかの局面において、細胞は、T細胞、例えば、CAR発現T細胞の投与後2週間もしくは少なくとも2週間の時、4週間もしくは少なくとも4週間の時、または6週間もしくは少なくとも6週間の時、あるいは3ヶ月もしくは少なくとも3ヶ月の時、6ヶ月もしくは少なくとも6ヶ月の時、または12週間もしくは少なくとも12週間の時、18週間もしくは少なくとも18週間の時、または24ヶ月もしくは少なくとも24ヶ月の時、または30ヶ月もしくは少なくとも30ヶ月の時、または36ヶ月もしくは少なくとも36ヶ月の時、あるいは1年もしくは少なくとも1年の時、2年もしくは少なくとも2年の時、3年もしくは少なくとも3年の時、4年もしくは少なくとも4年の時、5年もしくは少なくとも5年の時、またはそれ以上の時に検出される。

【0151】

いくつかの態様において、ピークレベルおよび/またはAUCが、遺伝子操作された細胞の投与開始後少なくとも8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日または21日である時点で評価され、かつ/あるいは試料が該時点で対象から得られる。いくつかの態様において、ピークレベルおよび/またはAUCが、遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日～22日もしくは約11日～22日、12日～18日もしくは約12日～18日、または14日～16日もしくは約14日～16日である時点で評価され、かつ/あるいは試料が該時点で対象から得られる。

【0152】

拡大および/または持続性を示す曝露、例えば、細胞、例えば、T細胞療法のために投与されるT細胞の個数または濃度は、対象がさらされる細胞の最大数または最大濃度、検出可能な細胞の持続期間、またはある特定の数もしくは割合を超える細胞、ある期間にわたっての細胞の個数または濃度についての曲線下面積（AUC）、ならびに/あるいはそれらの組合せおよびそれらの指標に関して示される場合がある。そのようなアウトカムが、公知の方法を使用して、例えば、特定の試料（例えば、血液、血清、血漿または組織、例えば、腫瘍試料など）における核酸またはDNAの総量と比較して、組換え受容体をコードする核酸のコピー数を検出するためのqPCR、および/または、受容体を発現する細胞を、該受容体に特異的な抗体を一般には使用して検出するフローサイトメトリーアッセイなどを使用して評価され得る。細胞に基づくアッセイもまた、機能的な細胞（例えば、疾患もしくは状態の細胞に結合すること、および/または該細胞を中和すること、および/または該細胞に対して応答、例えば、細胞傷害性応答などを誘発すること、あるいは受容体によって認識される抗原を発現することが可能である細胞など）の数または割合または濃度を検出するために使用される場合がある。

【0153】

いくつかの局面において、細胞に対する対象の増大した曝露には、細胞の増大した拡大が含まれる。いくつかの態様において、受容体発現細胞、例えば、CAR発現細胞が、T細胞、例えば、CAR発現T細胞が投与された後の対象において拡大する。

【0154】

いくつかの態様において、受容体を発現する細胞が、対象の血清、血漿、血液または組織、例えば、腫瘍試料において、例えば、qPCR、またはフローサイトメトリーに基づく検出方法などの指定された方法によって、T細胞、例えば、CAR発現T細胞の投与後少なく

とも20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日、40日、41日、42日、43日、44日、45日、46日、47日、48日、49日、50日、51日、52日、53日、54日、55日、56日、57日、58日、59日、60日またはそれ以上において、T細胞、例えば、CAR発現T細胞の投与後少なくとも2週間もしくは約2週間にわたって、3週間もしくは約3週間にわたって、4週間もしくは約4週間にわたって、5週間もしくは約5週間にわたって、6週間もしくは約6週間にわたって、7週間もしくは約7週間にわたって、8週間もしくは約8週間にわたって、9週間もしくは約9週間にわたって、10週間もしくは約10週間にわたって、11週間もしくは約11週間にわたって、12週間もしくは約12週間にわたって、13週間もしくは約13週間にわたって、14週間もしくは約14週間にわたって、15週間もしくは約15週間にわたって、16週間もしくは約16週間にわたって、17週間もしくは約17週間にわたって、18週間もしくは約18週間にわたって、19週間もしくは約19週間にわたって、20週間もしくは約20週間にわたって、21週間もしくは約21週間にわたって、22週間もしくは約22週間にわたって、23週間もしくは約23週間にわたって、24週間もしくは約24週間にわたって、またはそれ以上にわたって検出可能である。

【0155】

いくつかの局面において、少なくとも約 1×10^2 個、少なくとも約 1×10^3 個、少なくとも約 1×10^4 個、少なくとも約 1×10^5 個、または少なくとも約 1×10^6 個、もしくは少なくとも約 5×10^6 個、もしくは少なくとも約 1×10^7 個、もしくは少なくとも約 5×10^7 個、もしくは少なくとも約 1×10^8 個の組換え受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞）、ならびに/あるいは1マイクロリットルあたり少なくとも10個、25個、50個、100個、200個、300個、400個、または500個、または1000個の受容体発現細胞、例えば、1マイクロリットルあたり少なくとも10個が、対象またはその体液、血漿、血清、組織、組織もしくは区画において、例えば、その血液（例えば、末梢血）または疾患部位（例えば、その腫瘍）などにおいて検出可能であり、または存在する。いくつかの態様において、そのような数または濃度の細胞が、T細胞、例えば、CAR発現T細胞の投与後少なくとも約20日間、少なくとも約40日間もしくは少なくとも約60日間、または少なくとも約3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間もしくは12ヶ月間、または少なくとも2年間もしくは3年間にわたって対象において検出可能である。そのような細胞数は、フローサイトメトリーに基づく方法または定量的PCRに基づく方法、および公知の方法を使用する総細胞数への外挿によって検出される通りである場合がある。例えば、Brentjens et al., Sci Transl Med. 2013 5 (177)、Park et al, Molecular Therapy 15 (4):825-833 (2007)、Savoldo et al., JCI 121 (5):1822-1826 (2011)、Davila et al., (2013) PLoS ONE 8 (4):e61338、Davila et al., Oncoimmunology 1 (9):1577-1583 (2012)、Lamers, Blood 2011 117:72-82、Jensen et al., Biol Blood Marrow Transplant 2010 September;16 (9):1245-1256、Brentjens et al., Blood 2011 118 (18):4817-4828を参照のこと。

【0156】

いくつかの局面において、免疫組織化学、PCRおよび/またはフローサイトメトリーによって測定されるような、例えば、末梢血または骨髄または他の区画における、100細胞あたりの、組換え受容体をコードする核酸のコピー数、例えば、ベクターコピー数が、細胞、例えば、CAR発現T細胞の投与後約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間もしくは少なくとも約6週間、または少なくとも約2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月もしくは12ヶ月、または少なくとも2年もしくは3年において少なくとも0.01であり、少なくとも0.1であり、少なくとも1であり、または少なくとも10である。いくつかの態様において、1マイクログラムのゲノムDNAあたりの、受容体、例えば、CARを発現するベクターのコピー数が、T細胞、例えば、CAR発現T細胞の投与後約1週間、約2週間、約3週間もしくは少なくとも約4週間、またはそのような投与の後の少なくとも2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10

ヶ月、11ヶ月もしくは12ヶ月、または少なくとも2年もしくは3年の時点において少なくとも100であり、少なくとも1000であり、少なくとも5000であり、または少なくとも10,000であり、または少なくとも15,000であり、または少なくとも20,000である。

【0157】

いくつかの局面において、細胞によって発現される受容体、例えば、CARは、細胞を投与した後、例えば、T細胞の投与開始後少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、または3年超である時点で、対象、その血漿、血清、血液、組織および/または疾患部位、例えば、腫瘍部位において定量的PCR (qPCR) またはフローサイトメトリーによって検出可能である。いくつかの態様において、T細胞 (例えば、CAR発現T細胞) が投与された後でのある期間にわたる、対象の体液、血漿、血清、血液、組織、器官および/または疾患部位、例えば、腫瘍部位における受容体 (例えば、CAR) 発現細胞の濃度についての曲線下面積 (AUC) が測定される。

10

【0158】

応答または永続的応答の可能性を評価する方法もまた提供される。いくつかの態様において、方法は、対象からの生物学的試料において、1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベル、ならびに/あるいはキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のピークレベルを検出することを伴い、この場合、疾患または状態を処置するための遺伝子操作された細胞のある用量が以前に対象に投与されたことがある。いくつかの態様において、方法は、個々にピークレベルを閾値と比較し、それにより、対象が、遺伝子操作された細胞の投与に対する永続的応答を達成するであろう可能性を判定することを含む。

20

【0159】

いくつかの態様において、1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値よりも低い場合、対象は、応答または永続的応答を達成する可能性があり、一方、1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値を超えている場合、対象は、永続的応答を達成する可能性がない。いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞のピークレベルが治療範囲の範囲内で、下限閾値と、上限閾値との間である場合、対象は、永続的応答を達成する可能性があり、一方、遺伝子操作された細胞のピークレベルが下限閾値よりも低いか、または上限閾値を超えている場合、対象は、永続的応答を達成する可能性がない。

30

【0160】

III. 処置方法

いくつかの態様において、処置方法が提供される。いくつかの態様において、方法は、免疫療法および/または細胞療法を投与することを含む。いくつかの態様において、方法は、遺伝子操作された細胞、例えば、組換え受容体、例えば、キメラ抗原受容体 (CAR) などを発現するように操作された細胞を投与することを含む。いくつかの態様において、方法は、細胞が目標治療範囲または目標治療域の範囲内であるように、細胞、例えば、CAR + 発現細胞のある用量を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、対象における細胞が目標治療範囲または目標治療域の範囲内にあるかどうかを、パラメーター、例えば、ピーク細胞濃度 (C_{max}) などの薬物動態学パラメーターをモニターすることによって判定することまたは評価することができる。いくつかの局面において、提供された方法にはまた、パラメーター、例えば、ピーク細胞濃度 (C_{max}) などの薬物動態学パラメーター、患者属性、および/またはバイオマーカーの評価に基づいて、対象の用量を決定する方法、または対象に投薬する方法が含まれる。

40

【0161】

いくつかの態様において、組換え受容体を発現する細胞のある用量が、癌を含めて、様々な疾患、状態および障害を処置するために、または防止するために対象に投与される。いくつかの態様において、細胞、集団および組成物が、処置されるべき特定の疾患または状態を有する対象または患者に、例えば、養子T細胞療法などの養子細胞療法を介して投与される。いくつかの態様において、細胞および組成物、例えば、インキュベーションお

50

よび/または他の処理工程の後における操作された組成物および産生終了時の組成物などが、対象に、例えば、疾患または状態を有する対象あるいはその危険性がある対象などに投与される。いくつかの局面において、方法はそれによって、疾患または状態の処置を、例えば、疾患または状態の1つまたは複数の症状の改善を、例えば、操作されたT細胞によって認識される抗原を発現する癌における腫瘍負荷量を減らすことなどによってもたす。

【0162】

養子細胞療法のための細胞を投与するための様々な方法が公知であり、提供された方法および組成物に関連して使用される場合がある。例えば、養子T細胞療法の様々な方法が、例えば、米国特許出願公開第2003/0170238号（Gruenbergら）、米国特許第4,690,915号（Rosenberg）、Rosenberg（2011）Nat Rev Clin Oncol. 8（10）:577-85に記載される。例えば、Themeli et al.（2013）Nat Biotechnol. 31（10）:928-933;Tsukahara et al.（2013）Biochem Biophys Res Commun 438（1）:84-9;Davila et al.（2013）PLoS ONE 8（4）:e61338を参照のこと。

【0163】

処置される疾患または状態は、抗原の発現が疾患状態または障害の病因に関連する、かつ/または関与する、例えば、そのような疾患、状態または障害を引き起こす、悪化させる、あるいはそうでない場合にはそれらに関与するどれもが可能である。例示的な疾患および状態には、悪性腫瘍または細胞の形質転換（例えば、癌）、自己免疫疾患もしくは炎症性疾患、または感染性疾患、例えば、細菌病原体、ウイルス病原体または他の病原体によって引き起こされる感染性疾患に関連する疾患または状態が含まれ得る。処置することができる様々な疾患および状態に関連する抗原を含めて、例示的な抗原が、上記に記載される。特定の態様において、キメラ抗原受容体または遺伝子組換えTCRは、疾患または状態に関連する抗原に特異的に結合する。

【0164】

疾患、状態および障害の中には、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍およびメラノーマを含めて、また、限局性腫瘍および転移性腫瘍を含めて、様々な腫瘍、感染性疾患、例えば、ウイルスまたは他の病原体、例えば、HIV、HCV、HBV、CMVによる感染症など、および寄生虫疾患、ならびに自己免疫疾患および炎症性疾患がある。いくつかの態様において、疾患または状態は、腫瘍、癌、悪性腫瘍、新生物、または他の増殖性の疾患もしくは障害である。そのような疾患には、白血病、リンパ腫、例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、難治性濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、緩徐進行型B細胞リンパ腫、B細胞悪性腫瘍、結腸、肺、肝臓、乳房、前立腺、卵巣、皮膚の癌、メラノーマ、骨の癌、脳腫瘍、卵巣癌、上皮癌、腎細胞癌、膵臓腺癌、ホジキンリンパ腫、子宮頸癌、結腸直腸癌、神経膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、髄芽細胞腫、骨肉腫、滑膜肉腫および/または中皮腫が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、対象は急性リンパ芽球性白血病（ALL）を有する。いくつかの態様において、対象は非ホジキンリンパ腫を有する。

【0165】

いくつかの態様において、疾患または状態は感染性の疾患または状態であり、例えば、ウイルス感染症、レトロウイルス感染症、細菌感染症および原虫感染症、免疫不全症、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バールウイルス（EBV）、アデノウイルス、BKポリオマウイルスなどであり、しかし、これらに限定されない。いくつかの態様において、疾患または状態は、自己免疫性または炎症性の疾患または状態、例えば、関節炎（例えば、関節リウマチ（RA））、I型糖尿病、全身性エリテマトーデス（SLE）、炎症性腸疾患、乾癬、強皮症、自己免疫性甲状腺疾患、グレーブス病、クローン病、多発性硬化症、喘息、および/または移植に関連する疾患または状態などである。

【0166】

いくつかの態様において、疾患または状態に関連する抗原は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン（ $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン）、B細胞成熟抗原（BCMA）、B7-H3、B7-H6、炭酸脱水酵素9（CA9

10

20

30

40

50

、これはCAIXまたはG250としてもまた公知である)、癌精巣抗原、癌/精巣抗原1B (CTAG、これはNY-ESO-1およびLAGE-2としてもまた公知である)、癌胎児性抗原 (CEA)、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1 (CCL-1)、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD138、CD171、上皮増殖因子タンパク質 (EGFR)、切断型上皮増殖因子タンパク質 (tEGFR)、III型上皮増殖因子受容体変異 (EGFR vIII)、上皮糖タンパク質2 (EPG-2)、上皮糖タンパク質40 (EPG-40)、エフリンB2、エフリン受容体A2 (EPHa2)、エストロゲン受容体、Fc受容体様5 (FCRL5;これはFc受容体ホモログ5またはFCRH5としてもまた公知である)、胎児アセチルコリン受容体 (胎児AChR)、葉酸結合タンパク質 (FBP)、葉酸受容体アルファ、ガングリオシドGD2、O-アセチル化GD2 (OGD2)、ガングリオシドGD3、糖タンパク質100 (gp100)、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、Her2/neu (受容体チロシンキナーゼerb-B2)、Her3 (erb-B3)、Her4 (erb-B4)、erbB二量体、ヒト高分子量メラノーマ関連抗原 (HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球抗原A1 (HLA-A1)、ヒト白血球抗原A2 (HLA-A2)、IL-22受容体アルファ (IL-22Ra)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13Ra2)、キナーゼ挿入ドメイン受容体 (kdr)、カップ軽鎖、L1細胞接着分子 (L1-CAM)、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA (LRRC8A)、Lewis Y、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メソテリン、c-Met、マウスサイトメガロウイルス (CMV)、ムチン1 (MUC1)、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD (NKG2D) リガンド、メラニンA (MART-1)、神経細胞接着分子 (NCAM)、腫瘍胎児性抗原、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、プロゲステロン受容体、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原 (PSCA)、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (ROR1)、サバイビン、トロホブラスト糖タンパク質 (5T4としてもまた公知であるTPBG)、腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、血管内皮増殖因子受容体2 (VEGFR2)、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、病原体特異的抗原、またはユニバーサルタグに関連する抗原、および/またはビオチン化分子、ならびに/あるいはHIV、HCV、HBVまたは他の病原体によって発現される分子からなる群より選択される。いくつかの態様において受容体によって標的とされる抗原には、B細胞悪性腫瘍に関連する抗原、例えば、いくつかの公知のB細胞マーカーのいずれかなどが含まれる。いくつかの態様において、抗原は、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Ig kappa、Ig lambda、CD79a、CD79bもしくはCD30を含むか、またはこれらを含む。

【0167】

いくつかの態様において、疾患または障害に関連する抗原は、オーファンチロシンキナーゼ受容体ROR1、tEGFR、Her2、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、OEPHa2、ErbB2、3もしくは4、FBP、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子、MAGE-A1、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、CS-1、c-Met、GD-2、およびMAGE A3、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリンA1 (CCNA1) などのサイクリン、ならびに/あるいはビオチン化分子、ならびに/あるいはHIV、HCV、HBVまたは他の病原体によって発現される分子からなる群より選択される。

【0168】

いくつかの態様において、細胞療法、例えば、養子T細胞療法は、自己由来移入によって行われ、この場合、細胞が、細胞療法を受ける予定の対象から、またはそのような対象に由来する試料から単離され、かつ/またはそうでない場合には調製される。したがって、いくつかの局面において、細胞は、処置を必要としている対象、例えば、患者に由来し、

10

20

30

40

50

そして、細胞は単離および処理の後において、同じ対象に投与される。

【0169】

いくつかの態様において、細胞療法、例えば、養子T細胞療法は、同種異系移入によって行われ、この場合、細胞は、細胞療法を受ける予定の対象または細胞療法を最終的には受ける対象、例えば、第1の対象とは異なる対象から単離され、かつ/またはそうでない場合には調製される。そのような態様において、細胞はその後、同じ種の異なる対象、例えば、第2の対象に投与される。いくつかの態様において、第1および第2の対象は遺伝的に同一である。いくつかの態様において、第1および第2の対象は遺伝的に類似している。いくつかの態様において、第2の対象は、第1の対象と同じHLAクラスまたはHLAスーパータイプを発現する。

10

【0170】

細胞は、任意の好適な手段によって、例えば、ボーラス注入によって、注射によって、例えば、静脈内注射または皮下注射、眼内注射、眼周囲注射、網膜下注射、硝子体内注射、経中隔注射、強膜下注射、脈絡膜内注射、前房内注射、結膜下（subconjunctival）注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、眼球周囲注射または後強膜近傍（posterior juxtascleral）送達によって投与することができる。いくつかの態様において、細胞は、非経口投与、肺内投与および鼻腔内投与、ならびに局所的処置のために所望される場合、病巣内投与によって投与される。非経口注入には、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または皮下投与が含まれる。いくつかの態様において、所与の用量が細胞の単回ボーラス投与によって投与される。いくつかの態様において、所与の用量が、細胞の多数回のボーラス投与によって、例えば、3日以下の期間にわたって投与され、または細胞の連続注入投与によって投与される。

20

【0171】

疾患の防止または処置のために、適切な投薬量は、処置されるべき疾患のタイプ、細胞または組換え受容体のタイプ、疾患の重篤度または経過、細胞が防止目的または治療目的のために投与されるかどうか、以前の治療、対象の臨床履歴および細胞に対する応答、ならびに主治医の裁量に依存する場合がある。組成物および細胞はいくつかの態様において、一度に、または一連の処置にわたって患者に好適に投与される。

【0172】

いくつかの態様において、細胞は、併用処置の一部として、例えば、別の治療的介入、例えば、抗体または操作された細胞または受容体または作用物質（例えば、細胞傷害性剤または治療剤など）などと同時あるいは任意の順序での逐次的などにより投与される。細胞はいくつかの態様において、同時または任意の順序での逐次的のどちらであれ、1つもしくは複数の追加の治療剤と、または別の治療的介入に関連して共投与される。いくつかの状況において、細胞は、細胞集団が1つまたは複数の追加の治療剤の作用を高めるように、あるいは1つまたは複数の追加の治療剤が細胞集団の作用を高めるように、時間的に十分に近い別の治療と共投与される。いくつかの態様において、細胞は、1つまたは複数の追加の治療剤に先立って投与される。いくつかの態様において、細胞は、1つまたは複数の追加の治療剤の後で投与される。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加の作用物質には、例えば、持続性を高めるためのサイトカイン、例えば、IL-2などが含まれる。いくつかの態様において、方法は化学療法剤の投与を含む。

30

40

【0173】

いくつかの態様において、方法は、例えば、腫瘍負荷量を投与に先立って減らすための化学療法剤、例えば、コンディショニング用化学療法剤の投与を含む。

【0174】

対象を免疫枯渇療法（例えば、リンパ球枯渇療法）によりプレコンディショニングすることはいくつかの局面において、養子細胞療法（ACT）の効果を改善することができる。

【0175】

したがって、いくつかの態様において、方法は、プレコンディショニング剤（例えば、リンパ球枯渇剤または化学療法剤など、例えば、シクロホスファミド、フルダラビンまた

50

はそれらの組合せなど)を細胞療法の開始に先立って対象に投与することを含む。例えば、対象には、プレコンディショニング剤が、細胞療法を開始する少なくとも2日前に、例えば、細胞療法を開始する少なくとも3日前、4日前、5日前、6日前または7日前などにおいて投与される場合がある。いくつかの態様において、対象には、プレコンディショニング剤が、細胞療法を開始する最大でも7日前に、例えば、細胞療法を開始する最大でも6日前、5日前、4日前、3日前または2日前に投与される。

【0176】

いくつかの態様において、対象は、20 mg/kg～100 mg/kgもしくは約20 mg/kg～100 mg/kgの用量、例えば、40 mg/kg～80 mg/kgもしくは約40 mg/kg～80 mg/kgなどの用量でのシクロホスファミドによりプレコンディショニングされる。いくつかの局面において、対象は、60 mg/kgまたは約60 mg/kgのシクロホスファミドによりプレコンディショニングされる。いくつかの態様において、シクロホスファミドは単回用量で投与することができ、あるいは複数回の用量で、例えば、毎日、1日おきに、または3日毎に与えられるなどして投与することができる。いくつかの態様において、シクロホスファミドは1日間または2日間にわたって1日に1回投与される。

【0177】

いくつかの態様において、リンパ球枯渇剤がフルダラピンを含む場合、対象には、フルダラピンが、1 mg/m²～100 mg/m²もしくは約1 mg/m²～100 mg/m²の用量で、例えば、10 mg/m²～75 mg/m²もしくは約10 mg/m²～75 mg/m²、15 mg/m²～50 mg/m²もしくは約15 mg/m²～50 mg/m²、20 mg/m²～30 mg/m²もしくは約20 mg/m²～30 mg/m²、または24 mg/m²～26 mg/m²もしくは約24 mg/m²～26 mg/m²などの用量で投与される。いくつかの場合において、対象には、25 mg/m²のフルダラピンが投与される。いくつかの態様において、フルダラピンは単回用量で投与することができ、あるいは複数回の用量で、例えば、毎日、1日おきに、または3日毎などに与えられるなどして投与することができる。いくつかの態様において、フルダラピンは、例えば、1日間～5日間などにわたって、例えば、3日間～5日間にわたって毎日投与される。

【0178】

いくつかの態様において、リンパ球枯渇剤は、様々な作用物質の組合せ、例えば、シクロホスファミドとフルダラピンとの組合せなを含む。したがって、作用物質の組合せには、任意の用量または投与スケジュール、例えば、上記で記載される用量または投与スケジュールなどでのシクロホスファミドと、任意の用量または投与スケジュール、例えば、上記で記載される用量または投与スケジュールなどでのフルダラピンとが含まれる場合がある。例えば、いくつかの局面において、対象には、60 mg/kg (約2 g/m²) のシクロホスファミドと、25 mg/m²の3回～5回の用量のフルダラピンとが最初の用量または後続の用量に先立って投与される。

【0179】

細胞が投与された後、操作細胞集団の生物学的活性がいくつかの態様において、例えば、いくつかの公知の方法のいずれかによって測定される。評価するパラメーターには、操作されたT細胞または天然のT細胞または他の免疫細胞の、抗原に対する特異的な結合であって、インビボでは、例えば、画像化による特異的な結合、または、エクスピボでは、例えば、ELISAもしくはフローサイトメトリーによる特異的な結合が含まれる。ある特定の態様において、操作された細胞が標的細胞を破壊し得るかを、当技術分野において公知である任意の好適な方法を使用して、例えば、Kochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32 (7) :689-702 (2009)、およびHerman et al. J. Immunological Methods, 285 (1) :25-40 (2004)に記載される細胞傷害性アッセイなどを使用して測定することができる。ある特定の態様において、細胞の生物学的活性が、CD107a、IFN γ 、IL-2およびTNFなどの1つまたは複数のサイトカインの発現および/または分泌をアッセイすることによって測定される。いくつかの局面において、生物学的活性が、腫瘍負荷量または腫瘍量における低下などの臨床アウトカムを評価することによって測定される。

【0180】

ある特定の態様において、操作された細胞は任意のいくつかの方法でさらに改変され、その結果、その治療効力または予防効力が増大するようにされる。例えば、集団によって発現される操作されたCARまたはTCRは、直接的に、またはリンカーを介して間接的にそのどちらでも、標的化部分にコンジュゲート化することができる。化合物、例えば、CARまたはTCRを標的化部分にコンジュゲート化する慣行が当技術分野において公知である。例えば、Wadwa et al., J. Drug Targeting 3:111 (1995)、および米国特許第5,087,616号を参照のこと。

【0181】

A. 投薬

いくつかの態様において、対象には、CAR+T細胞の治療範囲および/または治療域を達成するか、または達成する可能性がある用量が投与される。方法はいくつかの態様においては、血液中ピークCAR+細胞数を、該ピークCAR+細胞数が、毒性を引き起こすある特定の推定確率よりも小さい範囲の範囲内で達成することになるか、または達成する可能性がある量で細胞のある用量を投与することを含む。方法はいくつかの態様においては、血液中ピークCAR+細胞数を、該ピークCAR+細胞数が、応答または永続的応答を引き起こすある特定の推定確率よりも大きい範囲の範囲内で達成することになるか、または達成する可能性がある量で細胞のある用量を投与することを含む。場合により、細胞の量は、疾患または状態を処置するために効果的である量であり、例えば、治療有効量または予防有効量などである。場合により、応答を達成する推定確率が、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である。場合により、毒性を引き起こす推定確率が毒性確率曲線で35%未満であり、30%未満であり、25%未満であり、20%未満であり、15%未満であり、10%未満であり、または5%未満である。いくつかの態様において、細胞の前記用量は、応答を達成する所望の推定確率を上回っており、かつ、毒性を引き起こす所望の推定確率を下回っている。

【0182】

いくつかの態様において、投与される細胞の量または用量は、例えば、セクションIIにおいて記載されるように、様々なパラメーター、例えば、薬物動態学パラメーターの評価、ならびに応答および/または毒性の推定確率に基づく。

【0183】

いくつかの態様において、方法は、決定された目標治療範囲または目標治療域の範囲内である対象におけるピークCAR+細胞濃度を達成するための十分な数または用量の細胞を投与することを含む。いくつかの態様において、方法は、該方法によってそのように処置される対象の大多数において、あるいは該方法によってそのように処置される対象の50%超もしくは約50%超、60%超もしくは約60%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%超、90%超もしくは約90%超、95%超もしくは約95%超、またはそれ以上において、例えば、75%超において、ピークCAR+細胞濃度を、決定された目標治療範囲または目標治療域の範囲内で達成するための十分な数または用量の細胞を投与することを含む。

【0184】

いくつかの態様において、治療域または治療範囲は、上記において、例えば、セクションIIにおいて記載されるように決定される。いくつかの態様において、治療範囲は、65%超もしくは約65%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%超、90%超もしくは約90%超、95%超もしくは約95%超、またはそれ以上の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%、25%未満もしくは約25%、20%未満もしくは約20%、15%未満もしくは約15%、10%未満もしくは約10%、5%未満もしくは約5%、またはそれ以下の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例または複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞またはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている。

【0185】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、治療域または治療範囲は、細胞、例えば、CD3+、CD4+またはCD8+のT細胞の個数および/または濃度の特定の範囲に基づいて決定される。いくつかの態様において、治療域を達成することができる血液における例示的なピークCD3+CAR+T細胞濃度は、血液において1マイクロリットルあたり約1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、20個、30個、40個、50個のCD3+CAR+T細胞と、血液において1マイクロリットルあたり約200個、300個、400個、500個、600個、700個もしくは750個のCD3+CAR+T細胞との間を含むか、またはこれらを含む。いくつかの態様において、治療域を達成することができる血液における例示的なピークCD8+CAR+T細胞濃度は、血液において1マイクロリットルあたり約1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、20個、30個、40個、50個のCD8+CAR+T細胞と、血液において1マイクロリットルあたり約200個、300個、400個、500個、600個、700個もしくは750個のCD8+CAR+T細胞との間を含むか、またはこれらを含む。

【0186】

いくつかの態様において、目標治療範囲または目標治療域は、投与後の血液において10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルまたは約10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルでのピークCD3+CAR+T細胞濃度である。いくつかの態様において、目標治療範囲または目標治療域は、投与後の血液において2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルまたは約2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルでのピークCD8+CAR+T細胞濃度である。

【0187】

いくつかの態様において、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のある用量を疾患または状態を有する対象に投与する工程であって、該用量が、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、該対象において、または該方法によってそのように処置された対象の大多数において、または該方法によってそのように処置された対象の75%超において達成するために十分である数の遺伝子操作された細胞を含む、工程を含む、対象に投薬する方法が提供され、該治療範囲は、(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または(ii) 10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後での血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または(iii) 2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

【0188】

いくつかの態様において、(a) キメラ抗原受容体（CAR）を用いて操作されたT細胞を含む遺伝子操作された細胞の準最適な用量を疾患または状態を有する対象に投与する工程であって、該用量が、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、該対象において、または該方法によってそのように処置された対象の大多数において、または該方法によってそのように処置された対象の75%超において達成するために不十分である数の遺伝子操作された細胞を含む、工程と、(b) 該遺伝子操作された細胞を投与した後に、CAR+細胞の拡大または増殖を対象において強化するための作用物質を、治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+T細胞を達成するために投与する工程とを含む、対象に投薬する方法が提供され、該治療範囲は、(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または(ii) 10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル～500

細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または (iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。いくつかの態様において、対象には、目標治療範囲または目標治療域を達成することができる用量が投与される。いくつかの態様において、用量は、 1×10^7 個未満もしくは約 1×10^7 個未満のCAR発現細胞、 5×10^6 個未満もしくは約 5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^6 個未満もしくは約 2.5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 1×10^6 個未満もしくは約 1×10^6 個未満のCAR発現細胞、 5×10^5 個未満もしくは約 5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^5 個未満もしくは約 2.5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 1×10^5 個未満もしくは約 1×10^5 個未満のCAR発現細胞である。

10

【0189】

養子細胞療法に関連して、所与の「用量」の投与は、単一の組成物および/または単一の中断されない投与として、例えば単回注射もしくは持続注入としての所与の量または数の細胞を投与することを包含し、加えて、最大でも3日である指定された期間にわたって多数の個々の組成物または注入物で提供される分割用量としての所与の量または数の細胞を投与することもまた包含する。したがって、いくつかの状況において、用量は、ある1つの時点で与えられるか、または開始される、指定された数の細胞の単回投与または連続投与である。しかしながら、いくつかの状況において、用量は、最大でも3日の期間にわたる、例えば、3日間または2日間にわたって1日に1回などでの多数回の注射または注入で投与され、あるいはただ1日の期間にわたる多数回の注入によって投与される。

20

【0190】

したがって、いくつかの局面において、用量の細胞は単一の薬学的組成物で投与される。いくつかの態様において、用量の細胞は、まとめると最初の用量の細胞を含有する複数の組成物で投与される。

【0191】

用語「分割用量」は、1日超にわたって投与されるように分割される用量を示す。このタイプの投薬は本発明の方法によって包含され、単回用量であると見なされる。

【0192】

したがって、用量はいくつかの局面においては、分割用量として投与される場合がある。例えば、いくつかの態様において、用量が、2日間にわたって、または3日間にわたって対象に投与される場合がある。分割投薬のための例示的な方法には、用量の25%を初日に投与し、用量の残る75%を2日目に投与することが含まれる。他の態様において、最初の用量の33%が初日に投与され、残る67%が2日目に投与される場合がある。いくつかの局面において、用量の10%が初日に投与され、用量の30%が2日目に投与され、用量の60%が3日目に投与される。いくつかの態様において、分割用量は3日超にはわたらない。

30

【0193】

いくつかの態様において、前記用量の細胞は、複数の組成物または溶液（例えば、用量のいくらかの細胞をそれぞれが含有する第1および第2の組成物または溶液、任意でそれ以上の組成物または溶液など）の投与によって投与される場合がある。いくつかの局面において、異なる集団および/またはサブタイプの細胞をそれぞれが含有する複数の組成物が別々に、または独立して、任意ではあるが、ある特定の期間の範囲内で投与される。例えば、そのような集団またはサブタイプの細胞は、CD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞をそれぞれ、ならびに/あるいはCD8⁺富化集団およびCD4⁺富化集団をそれぞれ含むことができ、例えば、組換え受容体を発現するように遺伝子操作された細胞をそれぞれが個々に含むCD4⁺T細胞および/またはCD8⁺T細胞を含むことができる。いくつかの態様において、用量の投与は、用量のCD8⁺T細胞または用量のCD4⁺T細胞を含む第1の組成物の投与と、前記用量のCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞の他方を含む第2の組成物の投与とを含む。

40

【0194】

いくつかの態様において、組成物または用量の投与、例えば、複数の細胞組成物の投与

50

は、細胞組成物を別々に投与することを含む。いくつかの局面において、この別々の投与は同時に、または任意の順序で逐次的に行われる。いくつかの態様において、用量は第1の組成物および第2の組成物を含み、第1の組成物および第2の組成物は、0時間～12時間離して、0時間～6時間離して、または0時間～2時間離して投与される。いくつかの態様において、第1の組成物の投与の開始と、第2の組成物の投与の開始とが、最大でも2時間離して、最大でも1時間離して、または最大でも30分離して、最大でも15分離して、最大でも10分離して、もしくは最大でも5分離して行われる。いくつかの態様において、第1の組成物の投与の開始および/または完了と、第2の組成物の投与の完了および/または開始とが、最大でも2時間離して、最大でも1時間離して、または最大でも30分離して、最大でも15分離して、最大でも10分離して、もしくは最大でも5分離して行われる。

10

【0195】

いくつかの組成物において、第1の組成物、例えば、用量の第1の組成物はCD4+T細胞を含む。いくつかの組成物において、第1の組成物、例えば、用量の第1の組成物はCD8+T細胞を含む。いくつかの態様において、第1の組成物は第2の組成物に先立って投与される。

【0196】

いくつかの態様において、細胞の用量または組成物は、組換え受容体を発現するCD8+細胞に対する、組換え受容体を発現するCD4+細胞の、および/またはCD8+細胞に対するCD4+細胞の定義された比率または目標比率を含み、この場合、そのような比率は任意で約1:1であるか、または約1:3～約3:1であり、例えば、約1:1である。いくつかの局面において、異なる細胞集団の目標比率または所望の比率（例えば、CD4+:CD8+比またはCAR+CD4+:CAR+CD8+比、例えば、1:1）を有する組成物または用量の投与は、一方の集団を含有する細胞組成物を投与し、その後、他方の集団を含有する別個の細胞組成物を投与することを含み、この場合、投与は目標比率または所望の比率においてであるか、あるいはおよそ目標比率または所望の比率においてである。

20

【0197】

いくつかの態様において、細胞の1回または複数回の連続用量または後続用量を対象に投与することができる。いくつかの態様において、細胞の連続用量または後続用量は、細胞の最初の用量の投与開始後の7日超もしくは約7日超で、14日超もしくは約14日超で、21日超もしくは約21日超で、28日超もしくは約28日超で、または35日超もしくは約35日超で投与される。細胞の連続用量または後続用量は、最初の用量よりも多いこと、最初の用量とおよそ同じであること、または最初の用量よりも少ないことが可能である。いくつかの態様において、T細胞療法の投与、例えば、細胞の最初の用量および/または2回目の用量の投与などを繰り返すことができる。

30

【0198】

いくつかの態様において、細胞のある用量が、提供された方法に従って対象に投与される。いくつかの態様において、用量のサイズまたは時期は、対象における特定の疾患または状態の関数として決定される。特定の疾患のための用量のサイズまたは時期を経験的に決定することは、当業者のレベルの範囲内である。投薬量は、疾患もしくは障害および/または患者および/または他の処置に特有の属性に依存して変動する場合がある。

40

【0199】

いくつかの局面において、最初の用量の投与と、連続する用量の投与との間の期間が、約9日～約35日、約14日～約28日、または15日～27日である。いくつかの態様において、連続する用量の投与が、最初の用量を投与した後の約14日超かつ約28日未満である時点においてである。いくつかの局面において、最初の用量と、連続する用量との間の期間が、約21日である。いくつかの態様において、追加の1回または複数回の用量、例えば、連続する用量が、連続する用量を投与した後で投与される。いくつかの局面において、追加の連続する1回または複数回の用量が、以前の用量を投与した後の少なくとも約14日で、かつ約28日未満で投与される。いくつかの態様において、追加の用量は、前回用量の後の約14日未満で、例えば、前回用量の後の4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11

50

日、12日または13日で投与される。いくつかの態様において、用量は前回用量の後の約14日未満では投与されず、かつ/または、用量は前回用量の後の約28日を超えては投与されない。

【0200】

いくつかの態様において、細胞、例えば、組換え受容体発現細胞の用量は、T細胞の最初の用量と、T細胞の1つの連続する用量とを含む2つの用量（例えば、二倍用量）を含み、この場合、最初の用量および2回目の用量の一方または両方がT細胞の分割用量の投与を含む。

【0201】

ある特定の態様において、細胞、または細胞のサブタイプの個々の集団は、約10万個～約1000億個の細胞の範囲で、および/または対象の体重の1キログラムあたりその量の細胞で、例えば、10万個～約500億個の細胞（例えば、約500万個の細胞、約2500万個の細胞、約5億個の細胞、約10億個の細胞、約50億個の細胞、約200億個の細胞、約300億個の細胞、約400億個の細胞、または前記値のいずれか2つによって定義される範囲）、100万個～約500億個の細胞（例えば、約500万個の細胞、約2500万個の細胞、約5億個の細胞、約10億個の細胞、約50億個の細胞、約200億個の細胞、約300億個の細胞、約400億個の細胞、または前記値のいずれか2つによって定義される範囲）、例えば、約1000万個～約1000億個の細胞（例えば、約2000万個の細胞、約3000万個の細胞、約4000万個の細胞、約6000万個の細胞、約7000万個の細胞、約8000万個の細胞、約9000万個の細胞、約100億個の細胞、約250億個の細胞、約500億個の細胞、約750億個の細胞、約900億個の細胞、または前記値のいずれか2つによって定義される範囲）など、そして場合により、約1億個の細胞～約500億個の細胞（例えば、約1.2億個の細胞、約2.5億個の細胞、約3.5億個の細胞、約4.5億個の細胞、約6.5億個の細胞、約8億個の細胞、約9億個の細胞、約30億個の細胞、約300億個の細胞、約450億個の細胞）、もしくはこれらの範囲の間における任意の値、および/または対象の体重のキログラムあたりで、対象に投与される。投薬量は、疾患もしくは障害および/または患者および/または他の処置に特有の属性に依存して変動する場合がある。いくつかの態様において、そのような値は組換え受容体発現細胞の個数を示し、他の態様においては、そのような値は、投与されるT細胞もしくはPBMCまたは総細胞の個数を示す。

【0202】

いくつかの態様において、細胞療法は、少なくとも 0.1×10^6 細胞/kg（対象の体重）もしくは少なくとも約 0.1×10^6 細胞/kgもしくは 0.1×10^6 細胞/kgもしくは約 0.1×10^6 細胞/kg、少なくとも 0.2×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 0.2×10^6 細胞/kgもしくは 0.2×10^6 細胞/kgもしくは約 0.2×10^6 細胞/kg、少なくとも 0.3×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 0.3×10^6 細胞/kgもしくは 0.3×10^6 細胞/kgもしくは約 0.3×10^6 細胞/kg、少なくとも 0.4×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 0.4×10^6 細胞/kgもしくは 0.4×10^6 細胞/kgもしくは約 0.4×10^6 細胞/kg、少なくとも 0.5×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 0.5×10^6 細胞/kgもしくは 0.5×10^6 細胞/kgもしくは約 0.5×10^6 細胞/kg、少なくとも 1×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 1×10^6 細胞/kgもしくは 1×10^6 細胞/kgもしくは約 1×10^6 細胞/kg、少なくとも 2.0×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 2.0×10^6 細胞/kgもしくは 2.0×10^6 細胞/kgもしくは約 2.0×10^6 細胞/kg、少なくとも 3×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 3×10^6 細胞/kgもしくは 3×10^6 細胞/kgもしくは約 3×10^6 細胞/kg、または少なくとも 5×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 5×10^6 細胞/kgもしくは 5×10^6 細胞/kgである数の細胞を含む用量の投与を含む。

【0203】

いくつかの態様において、細胞療法は、それぞれが両端の値を含めて 0.1×10^6 細胞/kg（対象の体重）～ 1.0×10^7 細胞/kgもしくは約 0.1×10^6 細胞/kg～ 1.0×10^7 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg～ 5×10^6 細胞/kgもしくは約 0.5×10^6 細胞/kg～ 5×10^6 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg～ 3×10^6 細胞/kgもしくは約 0.5×10^6 細胞/kg～ 3×10^6 細胞/kg

/kg、 0.5×10^6 細胞/kg $\sim 2 \times 10^6$ 細胞/kgもしくは約 0.5×10^6 細胞/kg $\sim 2 \times 10^6$ 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg $\sim 1 \times 10^6$ 細胞/kgもしくは約 0.5×10^6 細胞/kg $\sim 1 \times 10^6$ 細胞/kg、 1.0×10^6 細胞/kg $\sim 5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくは約 1.0×10^6 細胞/kg $\sim 5 \times 10^6$ 細胞/kg、 1.0×10^6 細胞/kg $\sim 3 \times 10^6$ 細胞/kgもしくは約 1.0×10^6 細胞/kg $\sim 3 \times 10^6$ 細胞/kg、 1.0×10^6 細胞/kg $\sim 2 \times 10^6$ 細胞/kgもしくは約 1.0×10^6 細胞/kg $\sim 2 \times 10^6$ 細胞/kg、 2.0×10^6 細胞/kg $\sim 5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくは約 2.0×10^6 細胞/kg $\sim 5 \times 10^6$ 細胞/kg、 2.0×10^6 細胞/kg $\sim 3 \times 10^6$ 細胞/kgもしくは約 2.0×10^6 細胞/kg $\sim 3 \times 10^6$ 細胞/kg、または 3.0×10^6 細胞/kg $\sim 5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくは約 3.0×10^6 細胞/kg $\sim 5 \times 10^6$ 細胞/kgである数の細胞を含む用量の投与を含む。

【0204】

いくつかの態様において、細胞の用量は、 2×10^5 個/kgもしくは約 2×10^5 個/kgの細胞 $\sim 2 \times 10^6$ 個/kgもしくは約 2×10^6 個/kgの細胞、例えば、 4×10^5 個/kgもしくは約 4×10^5 個/kgの細胞 $\sim 1 \times 10^6$ 個/kgもしくは約 1×10^6 個/kgの細胞、または 6×10^5 個/kgもしくは約 6×10^5 個/kg $\sim 8 \times 10^5$ 個/kgもしくは約 8×10^5 個/kgの細胞などを含む。いくつかの態様において、細胞の用量は、最大でも対象の体重の1キログラムあたり 2×10^5 個の細胞（例えば、抗原発現細胞、例えば、CAR発現細胞など）（細胞/kg）、例えば、最大でも 3×10^5 細胞/kgもしくは約 3×10^5 細胞/kg、最大でも 4×10^5 細胞/kgもしくは約 4×10^5 細胞/kg、最大でも 5×10^5 細胞/kgもしくは約 5×10^5 細胞/kg、最大でも 6×10^5 細胞/kgもしくは約 6×10^5 細胞/kg、最大でも 7×10^5 細胞/kgもしくは約 7×10^5 細胞/kg、最大でも 8×10^5 細胞/kgもしくは約 8×10^5 細胞/kg、最大でも 9×10^5 細胞/kgもしくは約 9×10^5 細胞/kg、最大でも 1×10^6 細胞/kgもしくは約 1×10^6 細胞/kg、または最大でも 2×10^6 細胞/kgもしくは約 2×10^6 細胞/kgなどを含む。いくつかの態様において、細胞の用量は、対象の体重の1キログラムあたり少なくとも 2×10^5 個もしくは少なくとも約 2×10^5 個もしくは 2×10^5 個もしくは約 2×10^5 個の細胞（例えば、抗原発現細胞、例えば、CAR発現細胞など）（細胞/kg）、例えば、少なくとも 3×10^5 細胞/kgもしくは少なくとも約 3×10^5 細胞/kgもしくは 3×10^5 細胞/kgもしくは約 3×10^5 細胞/kg、少なくとも 4×10^5 細胞/kgもしくは少なくとも約 4×10^5 細胞/kgもしくは 4×10^5 細胞/kgもしくは約 4×10^5 細胞/kg、少なくとも 5×10^5 細胞/kgもしくは少なくとも約 5×10^5 細胞/kgもしくは 5×10^5 細胞/kgもしくは約 5×10^5 細胞/kg、少なくとも 6×10^5 細胞/kgもしくは少なくとも約 6×10^5 細胞/kgもしくは 6×10^5 細胞/kgもしくは約 6×10^5 細胞/kg、少なくとも 7×10^5 細胞/kgもしくは少なくとも約 7×10^5 細胞/kgもしくは 7×10^5 細胞/kgもしくは約 7×10^5 細胞/kg、少なくとも 8×10^5 細胞/kgもしくは少なくとも約 8×10^5 細胞/kgもしくは 8×10^5 細胞/kgもしくは約 8×10^5 細胞/kg、少なくとも 9×10^5 細胞/kgもしくは少なくとも約 9×10^5 細胞/kgもしくは 9×10^5 細胞/kgもしくは約 9×10^5 細胞/kg、少なくとも 1×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 1×10^6 細胞/kgもしくは 1×10^6 細胞/kgもしくは約 1×10^6 細胞/kg、または少なくとも 2×10^6 細胞/kgもしくは少なくとも約 2×10^6 細胞/kgもしくは 2×10^6 細胞/kgもしくは約 2×10^6 細胞/kgなどを含む。

【0205】

いくつかの態様において、細胞は、いくつかの局面においては細胞または細胞タイプの所望の用量または数ならびに/あるいは細胞タイプの所望の比率を含む所望の投薬量で投与される。したがって、細胞の投薬量はいくつかの態様においては、細胞の総数（または1kgの体重あたりの数）、および個々の集団またはサブタイプの所望の比率（例えば、CD4+対CD8+比など）に基づく。いくつかの態様において、細胞の投薬量は、個々の集団または個々の細胞タイプにおける細胞の所望の総数（または1kgの体重あたりの数）に基づく。いくつかの態様において、投薬量は、そのような特徴の組合せ、例えば、個々の集団における総細胞の所望の数、細胞の所望の比率、および細胞の所望の総数などに基づく。

【0206】

いくつかの態様において、CD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞などの細胞の集団またはサブタイプが、総細胞の所望の用量、例えば、T細胞の所要の用量などの許容差または許容差

10

20

30

40

50

の範囲内で投与される。いくつかの局面において、所望の用量は、細胞の所望の数、または細胞が投与される対象の単位体重あたりの細胞の所望の数、例えば、細胞/kgである。いくつかの局面において、所望の用量は、細胞の最小数、または単位体重あたりの細胞の最小数においてであり、あるいは細胞の最小数、または単位体重あたりの細胞の最小数を超えている。いくつかの局面において、所望の用量で投与される場合、総細胞の中において、個々の集団またはサブタイプが、所望の産生比（例えば、 $CD4^+$ 対 $CD8^+$ 比など）またはそれに近い比率で、例えば、そのような比のある特定の許容差または許容誤差の範囲内で存在する。

【0207】

いくつかの態様において、細胞は、細胞の個々の集団またはサブタイプの1つまたは複数の所望の用量（例えば、 $CD4^+$ 細胞の所望の用量および/または $CD8^+$ 細胞の所望の用量など）の許容差または許容差の範囲内で投与される。いくつかの局面において、所望の用量は、サブタイプまたは集団の細胞の所望の数、あるいは細胞が投与される対象の単位体重あたりのそのような細胞の所望の数、例えば、細胞/kgである。いくつかの局面において、所望の用量は、集団もしくはサブタイプの細胞の最小数、または単位体重あたりの集団もしくはサブタイプの細胞の最小数においてであり、あるいは集団もしくはサブタイプの細胞の最小数、または単位体重あたりの集団もしくはサブタイプの細胞の最小数を超えている。

10

【0208】

したがって、いくつかの態様において、投薬量は、総細胞の所望の一定の用量、および所望の比率に基づいており、かつ/あるいは個々のサブタイプまたは亜集団の1つまたは複数（例えば、それぞれ）の所望の一定の用量に基づいている。したがって、いくつかの態様において、投薬量は、T細胞の所望の一定の用量または最小用量、および $CD4^+$ 細胞対 $CD8^+$ 細胞の所望の比率に基づいており、かつ/あるいは $CD4^+$ 細胞および/または $CD8^+$ 細胞の所望の一定の用量または最小用量に基づいている。

20

【0209】

いくつかの態様において、細胞は、多数の細胞集団または細胞サブタイプ、例えば、 $CD4^+$ および $CD8^+$ の細胞またはサブタイプなどの所望の産生比の許容範囲または許容範囲の範囲内で投与される。いくつかの局面において、所望の比率は特定の比率であることが可能であり、または比率の所与の範囲であることが可能である。例えば、いくつかの態様において、所望の比率（例えば、 $CD4^+$ 細胞対 $CD8^+$ 細胞の比率）は、5:1もしくは約5:1～5:1もしくは約5:1（または約1:5超かつ約5:1未満）、または1:3もしくは約1:3～3:1もしくは約3:1（または約1:3超かつ約3:1未満）、例えば、2:1もしくは約2:1～1:5もしくは約1:5（または約1:5超かつ約2:1未満、例えば、5:1もしくは約5:1、4.5:1もしくは約4.5:1、4:1もしくは約4:1、3.5:1もしくは約3.5:1、3:1もしくは約3:1、2.5:1もしくは約2.5:1、2:1もしくは約2:1、1.9:1もしくは約1.9:1、1.8:1もしくは約1.8:1、1.7:1もしくは約1.7:1、1.6:1もしくは約1.6:1、1.5:1もしくは約1.5:1、1.4:1もしくは約1.4:1、1.3:1もしくは約1.3:1、1.2:1もしくは約1.2:1、1.1:1もしくは約1.1:1、1:1もしくは約1:1、1:1.1もしくは約1:1.1、1:1.2もしくは約1:1.2、1:1.3もしくは約1:1.3、1:1.4もしくは約1:1.4、1:1.5もしくは約1:1.5、1:1.6もしくは約1:1.6、1:1.7もしくは約1:1.7、1:1.8もしくは約1:1.8、1:1.9:1:2もしくは約1:1.9:1:2、1:2.5もしくは約1:2.5、1:3もしくは約1:3、1:3.5もしくは約1:3.5、1:4もしくは約1:4、1:4.5もしくは約1:4.5、または1:5もしくは約1:5など）などである。いくつかの局面において、許容差は、これらの範囲の間の任意の値を含めて、所望の比率の約1%以内、約2%以内、約3%以内、約4%以内、約5%以内、約10%以内、約15%以内、約20%以内、約25%以内、約30%以内、約35%以内、約40%以内、約45%以内、約50%以内である。

30

40

【0210】

特定の態様において、細胞の個数および/または濃度は組換え受容体（例えば、CAR）発現細胞の個数を示す。他の態様において、細胞の個数および/または濃度は、投与されるすべての細胞、T細胞または末梢血単核細胞（PBMC）の数または濃度を示す。

50

【0211】

いくつかの態様において、例えば、対象がヒトである場合、用量は、約 5×10^8 個未満の総組換え受容体（例えば、CAR）発現細胞、T細胞または末梢血単核細胞（PBMC）を、例えば、約 1×10^6 個～ 5×10^8 個のそのような細胞の範囲、例えば、 2×10^6 個、 5×10^6 個、 1×10^7 個、 5×10^7 個、 1×10^8 個、もしくは 5×10^8 個などの総そのような細胞、または前述の値のいずれか2つの間での範囲で含む。

【0212】

いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞の用量は、 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 2.5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 1×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 5×10^6 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 2.5×10^6 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 1×10^6 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 2.5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 1×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 5×10^6 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 2.5×10^6 個の総CAR発現T細胞、 2.5×10^6 個もしくは約 2.5×10^6 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 2.5×10^6 個もしくは約 2.5×10^6 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 2.5×10^6 個もしくは約 2.5×10^6 個～ 5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 2.5×10^6 個もしくは約 2.5×10^6 個～ 2.5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 2.5×10^6 個もしくは約 2.5×10^6 個～ 1×10^7 個の総CAR発現T細胞、 2.5×10^6 個もしくは約 2.5×10^6 個～ 5×10^6 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個もしくは約 5×10^6 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個もしくは約 5×10^6 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個もしくは約 5×10^6 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個もしくは約 5×10^6 個～ 5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個もしくは約 5×10^6 個～ 2.5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個もしくは約 5×10^6 個～ 1×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個～ 5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個～ 2.5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個～ 5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、または 2.5×10^8 個もしくは約 2.5×10^8 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞を含む。

【0213】

いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞の用量は、少なくとも 1×10^5 個もしくは少なくとも約 1×10^5 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^5 個もしくは少なくとも約 2.5×10^5 個のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^5 個もしくは少なくとも約 5×10^5 個のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^6 個もしくは少なくとも約 1×10^6 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^6 個もしくは少なくとも約 2.5×10^6 個のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^6 個もしくは少なくとも約 5×10^6 個のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^7 個

10

20

30

40

50

もしくは少なくとも約 1×10^7 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^7 個もしくは少なくとも約 2.5×10^7 個のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^7 個もしくは少なくとも約 5×10^7 個のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^8 個もしくは少なくとも約 1×10^8 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^8 個もしくは少なくとも約 2.5×10^8 個のCAR発現細胞、または少なくとも 5×10^8 個もしくは少なくとも約 5×10^8 個のCAR発現細胞を含む。

【0214】

いくつかの態様において、細胞療法は、それぞれが両端の値を含めて 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 5×10^8 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞または総末梢血単核細胞（PBMC）、 5×10^5 個もしくは約 5×10^5 個～ 1×10^7 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞または総末梢血単核細胞（PBMC）、または 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 1×10^7 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞または総末梢血単核細胞（PBMC）の細胞数を含む用量の投与を含む。いくつかの態様において、細胞療法は、少なくとも 1×10^5 個もしくは少なくとも約 1×10^5 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞、または総末梢血単核細胞（PBMC）、例えば、少なくとも 1×10^6 個もしくは少なくとも 1×10^6 個、少なくとも 1×10^7 個もしくは少なくとも約 1×10^7 個、少なくとも 1×10^8 個もしくは少なくとも約 1×10^8 個などのそのような細胞の細胞数を含む細胞の用量の投与を含む。いくつかの態様において、この数は、CD3+またはCD8+の総数に関してであり、場合により、組換え受容体発現（CAR+）細胞の総数にもまた関してである。いくつかの態様において、細胞療法は、それぞれが両端の値を含めて 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 5×10^8 個のCD3+もしくはCD8+の総T細胞またはCD3+もしくはCD8+の組換え受容体発現細胞、 5×10^5 個もしくは約 5×10^5 個～ 1×10^7 個のCD3+もしくはCD8+の総T細胞またはCD3+もしくはCD8+の組換え受容体発現細胞、あるいは 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 1×10^7 個のCD3+もしくはCD8+の総T細胞またはCD3+もしくはCD8+の組換え受容体発現細胞を含む用量の投与を含む。いくつかの態様において、細胞療法は、それぞれが両端の値を含めて 1×10^5 個もしくは約 1×10^5 個～ 5×10^8 個の総CD3+/CAR+細胞もしくは総CD8+/CAR+細胞、 5×10^5 個もしくは約 5×10^5 個～ 1×10^7 個の総CD3+/CAR+細胞もしくは総CD8+/CAR+細胞、または 1×10^6 個もしくは約 1×10^6 個～ 1×10^7 個の総CD3+/CAR+細胞もしくは総CD8+/CAR+細胞の細胞数を含む用量の投与を含む。

【0215】

いくつかの態様において、用量のT細胞は、CD4+T細胞、CD8+T細胞、または、CD4+T細胞およびCD8+T細胞を含む。

【0216】

いくつかの態様において、例えば、対象がヒトである場合、CD4+T細胞およびCD8+T細胞を含む用量においてであることを含めて、用量のCD8+T細胞は、約 1×10^6 個～ 5×10^8 個の総組換え受容体（例えば、CAR）発現CD8+細胞を、例えば、約 5×10^6 個～ 1×10^8 個のそのような細胞の範囲で、そのような細胞、 1×10^7 個、 2.5×10^7 個、 5×10^7 個、 7.5×10^7 個、 1×10^8 個、もしくは 5×10^8 個などの総そのような細胞、または前述の値のいずれか2つの間での範囲で含む。いくつかの態様において、患者には、多数回の用量が投与され、これらの用量のそれぞれが、または総用量が、前述の値のいずれかの範囲内であり得る。いくつかの態様において、細胞の用量は、それぞれが両端の値を含めて 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個～ 0.75×10^8 個の総組換え受容体発現CD8+T細胞、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個～ 2.5×10^7 個の総組換え受容体発現CD8+T細胞、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個～ 0.75×10^8 個の総組換え受容体発現CD8+T細胞の投与を含む。いくつかの態様において、細胞の用量は、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個、 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個、 7.5×10^7 個もしくは約 7.5×10^7 個、 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個、または 5×10^8 個もしくは約 5×10^8 個の総組換え受容体発現CD8+T細胞の投与を含む。

【0217】

いくつかの態様において、細胞、例えば、組換え受容体発現T細胞の用量が単回用量と

して対象に投与され、あるいは2週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年またはそれ以上の期間の範囲内で1回だけ投与される。

【0218】

いくつかの局面において、用量のサイズは、1つまたは複数の基準に基づいて、例えば、以前の処置、例えば、化学療法に対する対象の応答、対象における疾患負荷（例えば、腫瘍の量、嵩、サイズ、あるいは転移の程度、範囲またはタイプなど）、病期、および/または毒性アウトカム（例えば、CRS、マクロファージ活性化症候群、腫瘍崩壊症候群、神経毒性、ならびに/あるいは細胞および/または組換え受容体が投与されることに対する宿主免疫応答）を発症する対象の可能性もしくは発生率などに基づいて決定される。

【0219】

IV. 処置のモニタリング方法、評価方法および調節方法

いくつかの態様において、処置方法が提供される。いくつかの態様において、方法は、免疫療法および/または細胞療法を投与することを含む。いくつかの態様において、方法は、遺伝子操作された細胞、例えば、組換え受容体、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）などを発現するように操作された細胞を投与することを含む。いくつかの態様において、方法は、細胞が目標治療範囲または目標治療域の範囲内であるように、細胞、例えば、CAR+発現細胞のある用量を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、方法はまた、対象における細胞が治療範囲または治療域の範囲内にあるかどうかを判定するために、様々なパラメーター、例えば、ピーク細胞濃度（Cmax）などの薬物動態学パラメーターをモニターすることを含む。いくつかの態様において、細胞が治療範囲または治療域の範囲内でない場合、処置は、例えば、追加用量を投与することによって、後続または追加の用量を変更することによって、ならびに/あるいはCAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を調節することができる作用物質を投与することによって修正することができる。いくつかの局面において、提供された方法はまた、様々なパラメーター、例えば、ピーク細胞濃度（Cmax）などの薬物動態学パラメーター、患者属性、および/またはバイオマーカーの評価に基づいて、対象の用量を決定する方法、または対象に投薬する方法を含む。

【0220】

いくつかの局面において、治療を調節する方法、例えば、細胞療法、例えば、組換え受容体発現細胞を用いるT細胞療法などを調節する方法が提供される。いくつかの態様において、細胞療法は、細胞療法を受けている対象に、CAR+T細胞の拡大、増殖、拡大、生存、活性および/または機能を調節することができる作用物質、例えば、CAR+T細胞の拡大、増殖、生存および/または活性を増減させることができる作用物質を対象に投与することによって調節される。

【0221】

いくつかの態様において、作用物質は、薬物動態学パラメーター、例えば、ピークCAR+T細胞濃度、曝露（例えば、AUC）および/または細胞レベルもしくは細胞濃度の評価の後で投与される。いくつかの態様において、作用物質は、薬物動態学パラメーター、応答、永続的応答、および/または毒性の発達に関連する、かつ/あるいはそれらと関連づけられる他のパラメーター、例えば、患者属性、因子、特徴および/またはバイオマーカーの発現などの評価の後で投与される。

【0222】

いくつかの態様において、疾患または状態を有する対象に、疾患または状態を処置するための組換え受容体、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）などを発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のある用量を投与することを含む処置方法が提供される。いくつかの態様において、方法は、遺伝子操作された細胞の該用量を投与した後、対象の血液における薬物動態学パラメーター、例えば、CAR+T細胞をモニターして、細胞が治療範囲または治療域の範囲内にあるかどうかを評価することを含む。いくつかの態様において、方法は、遺伝子操作された細胞が治療範囲の範囲内でない場合、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を対象に投与する工程を含む。

10

20

30

40

50

【0223】

いくつかの態様において、対象の血液において、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞の存在を、細胞が治療範囲の範囲内であるかどうかを評価するためにモニターすることを含む処置方法であって、疾患または状態を処置するための遺伝子操作された細胞のある用量が以前に対象に投与されたことがある、処置方法もまた提供される。いくつかの態様において、方法はまた、遺伝子操作された細胞が治療範囲の範囲内でない場合、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を投与することを含む。

【0224】

いくつかの局面において、対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最小個数よりも少ない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を増大させることができる作用物質が対象に投与される。いくつかの局面において、対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最大個数よりも大きい場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質が対象に投与される。

10

【0225】

いくつかの態様において、操作された細胞の活性を調節する方法もまた提供される。いくつかの態様において、方法は、対象からの試料におけるパラメーター（例えば、腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーなど）のレベル、量または濃度が閾値レベル以上であることを評価することを含む。いくつかの態様において、試料は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現する遺伝子操作されたT細胞を含まず、かつ/またはCARを発現する遺伝子操作されたT細胞の投与を受けるのに先立って対象から得られる。いくつかの態様において、対象は、CARを発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質の投与のために選択される。いくつかの態様において、CARを発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質が対象に投与される。

20

【0226】

いくつかの態様において、操作された細胞の活性を調節する方法であって、対象に、キメラ抗原受容体（CAR）を発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を対象において低下させることができる作用物質を投与することを伴い、対象が、対象からの試料におけるパラメーター（例えば、腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカー）のレベル、量または濃度が閾値レベル以上である対象である、調節方法が提供される。

30

【0227】

いくつかの態様において、提供された方法は、遺伝子操作された細胞、例えば、組換え受容体、例えば、CARを発現するように操作されたT細胞を投与することを含む。いくつかの態様において、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を調節することができる、例えば、増減させることができる作用物質が、キメラ抗原受容体を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のある用量の投与を開始する前に、または開始すると同時に投与される。いくつかの局面において、作用物質を投与する前、選択された対象に、遺伝子操作された細胞の投与後の毒性発生の危険性がある。いくつかの態様において、作用物質の投与は、ピークCAR+T細胞を対象において治療範囲または治療域で達成するために十分である。いくつかの態様において、作用物質の投与は、方法によってそのように処置された対象の大多数における血液において、あるいは方法によってそのように処置された対象の50%超もしくは約50%超、60%超もしくは約60%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%超、90%超もしくは約90%超、95%超もしくは約95%超、またはそれ以上における、例えば、75%超における血液において、ピークCAR+T細胞濃度を、決定された目標治療範囲または目標治療域の範囲内で達成するために十分である。

40

【0228】

いくつかの態様において、対象に投薬する方法が提供される。いくつかの態様において、方法は、キメラ抗原受容体（CAR）を用いて操作されたT細胞を含む遺伝子操作された

50

細胞の準最適な用量を疾患または状態を有する対象に投与する工程であって、該用量が、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、対象において、または該方法によってそのように処置された対象の大多数において、または該方法によってそのように処置された対象の75%超において達成するために不十分である数の遺伝子操作された細胞を含む、工程を含む。いくつかの態様において、方法は、治療範囲または治療域の範囲内の血液中ピークCAR+T細胞を達成するために、遺伝子操作された細胞を投与することによって、CAR+細胞の拡大または増殖を対象において高めるための作用物質を投与することを含む。いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞の用量は、 1×10^7 個未満もしくは約 1×10^7 個未満のCAR発現細胞、 5×10^6 個未満もしくは約 5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^6 個未満もしくは約 2.5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 1×10^6 個未満もしくは約 1×10^6 個未満のCAR発現細胞、 5×10^5 個未満もしくは約 5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^5 個未満もしくは約 2.5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 1×10^5 個未満もしくは約 1×10^5 個未満のCAR発現細胞である。

10

【0229】

いくつかの態様において、作用物質の投与後に、方法は、遺伝子操作された細胞の同じ用量の投与を含むが作用物質を用いない方法と比較して、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞の増大した頻度を対象において達成するか、または決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、対象において、または該方法によってそのように処置された対象の大多数において、または該方法によってそのように処置された対象の75%超において達成する。

20

【0230】

いくつかの態様において、治療範囲または治療域は、本明細書において、例えば、セクションIIまたはどこか他のところで記載されるように決定される。いくつかの態様において、治療範囲は、65%超もしくは約65%超、70%超もしくは約70%超、75%超もしくは約75%超、80%超もしくは約80%超、85%超もしくは約85%超、90%超もしくは約90%超、95%超もしくは約95%超、またはそれ以上の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%、25%未満もしくは約25%、20%未満もしくは約20%、15%未満もしくは約15%、10%未満もしくは約10%、5%未満もしくは約5%、またはそれ以下の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例または複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞またはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている。

30

【0231】

いくつかの態様において、治療域または治療範囲は、細胞、例えば、CD3+、CD4+またはCD8+のT細胞の個数および/または濃度の特定の範囲に基づいて決定される。いくつかの態様において、治療域を達成することができる血液における例示的なピークCD3+CAR+T細胞濃度としては、血液において1マイクロリットルあたり約1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、20個、30個、40個、50個のCD3+CAR+T細胞と、血液において1マイクロリットルあたり約200個、300個、400個、500個、600個、700個または750個のCD3+CAR+T細胞との間が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、治療域を達成することができる血液における例示的なピークCD8+CAR+T細胞濃度としては、血液において1マイクロリットルあたり約1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、20個、30個、40個、50個のCD8+CAR+T細胞と、血液において1マイクロリットルあたり約200個、300個、400個、500個、600個、700個または750個のCD8+CAR+T細胞との間が挙げられ、あるいは含まれる。

40

【0232】

いくつかの態様において、方法はまた、対象の血液中のCAR+T細胞を、遺伝子操作された細胞を投与した後でモニターすることを含む。

【0233】

いくつかの態様において、対象は、遺伝子操作された細胞の投与開始後少なくとも8日

50

、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日または21日である時点で血液中のCAR+T細胞についてモニターされる。いくつかの態様において、対象は、遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日～22日もしくは約11日～22日、12日～18日もしくは約12日～18日、または14日～16日もしくは約14日～16日である時点で血液におけるCAR+T細胞についてモニターされる。

【0234】

応答または永続的応答の可能性を評価する方法、およびそれに応じて治療剤を投与する方法もまた提供される。いくつかの態様において、方法は、対象からの生物学的試料において、1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベル、ならびに/あるいはキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のピークレベルを検出することを伴い、この場合、疾患または状態を処置するための遺伝子操作された細胞のある用量が以前に対象に投与されたことがある。いくつかの態様において、方法は、個々にピークレベルを閾値と比較し、それにより、対象が、遺伝子操作された細胞の投与に対する永続的応答を達成するであろう可能性を判定することを含む。

【0235】

いくつかの態様において、1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値よりも低い場合、対象は、応答または永続的応答を達成する可能性があり、一方、1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値を超えている場合、対象は、永続的応答を達成する可能性がない。いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞のピークレベルが治療範囲の範囲内で、下限閾値と、上限閾値との間である場合、対象は、永続的応答を達成する可能性があり、一方、遺伝子操作された細胞のピークレベルが下限閾値よりも低いか、または上限閾値を超えている場合、対象は、永続的応答を達成する可能性がない。

【0236】

いくつかの態様において、閾値は、体積測定値または炎症マーカーの平均値を25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内または5%の範囲内で上回る値、かつ/あるいは複数例の対照対象における体積測定値または炎症マーカーの平均値を標準偏差の範囲内で上回る値である。いくつかの態様において、閾値は、体積測定値または炎症マーカーの最高値を上回る値で、任意で複数例の対照対象の中からの少なくとも1例の対象において測定されるそのような最大変化倍数を50%の範囲内、25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内または5%の範囲内で上回る値である。いくつかの態様において、閾値は、複数例の対照対象からの75%超、80%超、85%超、90%超、または95%超、または98%超の対象の中において測定されるような体積測定値または炎症マーカーの最高値を上回る値である。いくつかの態様において、複数例の対照対象は、遺伝子操作された細胞のある用量を受ける前の対象の一群であり、該一群の対照対象のそれぞれが、治療範囲における最大ピークCAR+T細胞を超える血液でのピークCAR+T細胞を示した;該一群の対照対象のそれぞれが、毒性、任意で神経毒性またはサイトカイン放出症候群（CRS）、グレード2もしくはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性、またはグレード3以上のCRSを、同じ疾患または状態を処置するための操作された細胞のある用量を受けた後で発症し続けた;該一群の対照対象のそれぞれが、応答、任意で完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を、遺伝子操作された細胞の該用量が投与された後で現さなかった;ならびに/あるいは該一群の対照対象のそれぞれが、永続的応答を、遺伝子操作された細胞の該用量が投与された後において任意で3ヶ月もしくは約3ヶ月もしくは3ヶ月超もしくは約3ヶ月、または6ヶ月もしくは約6ヶ月もしくは6ヶ月超もしくは約6ヶ月にわたって現さなかった。

【0237】

いくつかの態様において、方法はまた、応答または永続的応答を達成する可能性の評価に基づいて、作用物質または代替療法を投与することを含む。いくつかの態様において、対象が、応答または永続的応答を達成する可能性がないと判定される場合、対象は、治療剤による処置のために、または遺伝子操作された細胞以外の代わりの治療的処置による処

置のために選択される。いくつかの態様において、対象が、応答または永続的応答を達成する可能性がないと判定される場合、治療剤、または遺伝子操作された細胞とは異なる代わりの治療的処置は対象に投与されない。

【0238】

いくつかの態様において、対象を治療剤および/または代わりの治療的処置の投与のために選択することを含む処置方法もまた提供される。いくつかの態様において、方法は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞の投与を受けたことがある対象で、対象からの試料における1つもしくは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値を超えている、かつ/または対象からの試料における、キメラ抗原受容体（CAR）を含むT細胞のピークレベルが下限閾値よりも低いか、もしくは上限閾値を超えている対象を選択することを含む。

10

【0239】

いくつかの態様において、応答は、完全奏効（CR）、客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）である。いくつかの態様において、応答は、3ヶ月もしくは3ヶ月超、4ヶ月もしくは4ヶ月超、5ヶ月もしくは5ヶ月超、または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする。

【0240】

いくつかの態様において、ピークレベルは、遺伝子操作された細胞の投与開始後少なくとも8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日または21日である時点で評価され、かつ/あるいは試料は該時点で対象から得られる。いくつかの態様において、ピークレベルは、遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日～22日もしくは約11日～22日、12日～18日もしくは約12日～18日、または14日～16日もしくは約14日～16日である時点で評価され、かつ/あるいは試料は該時点で対象から得られる。

20

【0241】

いくつかの態様において、ピークレベルとしては、1つまたは複数の炎症マーカー（C反応性タンパク質（CRP）、IL-2、IL-6、IL-10、IL-15、TNF-アルファ、MIP-1アルファ、MIP-1ベータ、MCP-1、CXCL10またはCCL13）のピークレベルが挙げられ、あるいは含まれる。

【0242】

いくつかの態様において、1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベルが評価され、閾値は、遺伝子操作された細胞の投与を受けたことがある対照対象の一群において決定した場合、該炎症マーカーのピークレベルの中央値もしくは平均値から25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内、または5%の範囲内であり、かつ/または中央値もしくは平均値から標準偏差の範囲内であり、該一群の対象のそれぞれが、任意で、遺伝子操作された細胞の投与後3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超で、永続的応答、任意でCRおよび/またはPRを達成しなかった。いくつかの態様において、対照対象は、遺伝子操作された細胞が投与された後、任意で3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超において、遺伝子操作された細胞が投与された後での安定疾患（SD）または進行性疾患（PD）を示した。いくつかの態様において、ピークレベルは、CAR+T細胞またはそのCD8+T細胞サブセットのピークレベルである。

30

40

【0243】

いくつかの態様において、下限閾値および上限閾値は、65%超または約65%超の応答推定確率、および30%未満または約30%の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例または複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞またはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの治療範囲のそれぞれ下端および上端である。いくつかの態様において、治療範囲は、毒性の推定確率が、20%未満、15%未満、10%未満または5%未満であり、かつ、応答を達成する推定確率が、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である範囲である。

【0244】

50

いくつかの態様において、応答の確率は、完全奏効（CR）、客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）である応答に基づいており、任意で応答は永続的であり、任意で3ヶ月もしくは少なくとも3ヶ月または6ヶ月もしくは少なくとも6ヶ月にわたって長続きする。

【0245】

いくつかの態様において、ピークCAR+T細胞が、対象の血液における1マイクロリットルあたりのCAR+T細胞の個数として求められる。いくつかの態様において、上限閾値は、300細胞/マイクロリットル～1000細胞/マイクロリットルもしくは約300細胞/マイクロリットル～1000細胞/マイクロリットル、または400細胞/マイクロリットル～600細胞/マイクロリットルもしくは約400細胞/マイクロリットル～600細胞/マイクロリットルであり、あるいは約300細胞/マイクロリットル、400細胞/マイクロリットル、500細胞/マイクロリットル、600細胞/マイクロリットル、700細胞/マイクロリットル、800細胞/マイクロリットル、900細胞/マイクロリットル、または1000細胞/マイクロリットルである;あるいは下限閾値は、10細胞/マイクロリットル未満もしくは約10細胞/マイクロリットル未満、9細胞/マイクロリットル未満もしくは約9細胞/マイクロリットル未満、8細胞/マイクロリットル未満もしくは約8細胞/マイクロリットル未満、7細胞/マイクロリットル未満もしくは約7細胞/マイクロリットル未満、6細胞/マイクロリットル未満もしくは約6細胞/マイクロリットル未満、5細胞/マイクロリットル未満もしくは約5細胞/マイクロリットル未満、4細胞/マイクロリットル未満もしくは約4細胞/マイクロリットル未満、3細胞/マイクロリットル未満もしくは約3細胞/マイクロリットル未満、2細胞/マイクロリットル未満もしくは約2細胞/マイクロリットル未満、または1細胞/マイクロリットル未満もしくは約1細胞/マイクロリットル未満である。

【0246】

本明細書において提供される方法のいくつかの態様において、方法は、作用物質を投与することを含まない方法と比較して、複数の処置される対象において、永続的応答、任意で完全奏効（CR）または客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）、任意で3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする該応答を達成する対象の割合の増大を達成する。いくつかの態様において、増大は、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である。

【0247】

いくつかの態様において、方法に従って処置された対象の少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする完全奏効（CR）を達成し、かつ/あるいは方法に従って処置された対象の少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする客観的奏効（OR）を達成する。いくつかの態様において、方法に従って処置された対象の50%超もしくは約50%超、60%超もしくは約60%超、70%超もしくは約70%超、または80%超もしくは約80%超が、グレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を示さず、かつ/またはグレード2以上もしくはグレード3以上の神経毒性を示さない;あるいは方法に従って処置された対象の40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または55%超もしくは約55%超が、いかなる神経毒性もCRSも示さない。

【0248】

いくつかの態様において、パラメーター-、例えば、患者および/または疾患もしくは状態に特徴的な属性、因子、ならびに/あるいはバイオマーカーの発現などが、治療、例えば、細胞療法の投与に先立って評価される。いくつかの態様において、パラメーター-、例えば、患者および/または疾患もしくは状態に特徴的な属性、因子、ならびに/あるいはバイオマーカーの発現などが、治療、例えば、細胞療法の投与の後で評価される。いくつかの態様において、パラメーター-には、治療、例えば、細胞療法の投与の後で評価することが

できる、患者および/または疾患もしくは状態に特徴的な属性、因子、ならびに/あるいはバイオマーカーの発現のレベルまたは測定値、例えば、ピークレベルが含まれる。

【0249】

いくつかの態様において、パラメーターはSPDであり、場合により、毒性、例えば、CRSまたはNTの発達が、閾値を超えているSPD値と相関づけられる。いくつかの態様において、体積測定値はSPDであり、閾値が $30/\text{cm}^2$ もしくは約 $30/\text{cm}^2$ であるか、 $40/\text{cm}^2$ もしくは約 $40/\text{cm}^2$ であるか、 $50/\text{cm}^2$ もしくは約 $50/\text{cm}^2$ であるか、 $60/\text{cm}^2$ もしくは約 $60/\text{cm}^2$ であるか、または $70/\text{cm}^2$ もしくは約 $70/\text{cm}^2$ である。いくつかの態様において、体積測定値はSPDであり、閾値が $30/\text{cm}^2$ もしくは約 $30/\text{cm}^2$ であるか、 $40/\text{cm}^2$ もしくは約 $40/\text{cm}^2$ であるか、 $50/\text{cm}^2$ もしくは約 $50/\text{cm}^2$ であるか、 $60/\text{cm}^2$ もしくは約 $60/\text{cm}^2$ であるか、または $70/\text{cm}^2$ もしくは約 $70/\text{cm}^2$ である。

10

【0250】

いくつかの態様において、パラメーターはLDHであり、場合により、毒性、例えば、CRSまたはNTの発達が、閾値を超えているLDH値と相関づけられる。いくつかの態様において、炎症マーカーはLDHであり、閾値が300ユニット/リットルもしくは約300ユニット/リットルであるか、400ユニット/リットルもしくは約400ユニット/リットルであるか、500ユニット/リットルもしくは約500ユニット/リットルであるか、または600ユニット/リットルもしくは約600ユニット/リットルである。

【0251】

A. 薬物動態学パラメーター

20

場合により、提供される態様は、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を調節することができる作用物質を、薬物動態学的（PK）パラメーターの評価に基づいて対象に投与することを含む。いくつかの態様において、薬物動態学パラメーターには、本明細書において、例えば、セクションII.Cにおいて記載される薬物動態学パラメーターのどれもが含まれる。いくつかの態様において、薬物動態学パラメーターには、投与後における最大（ピーク）血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）、ピーク時間（すなわち、最大血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）が生じる時間; $T_{\max}$ ）、最小血漿中濃度（すなわち、治療剤、例えば、CAR+T細胞の服用間における最小血漿中濃度; $C_{\min}$ ）、排出半減期（ $T_{1/2}$ ）および曲線下面積（すなわち、時間を治療剤（CAR+T細胞）の血漿中濃度に対してプロットすることによって作成される曲線の下側の面積;AUC）が含まれる。

30

【0252】

いくつかの態様において、評価された薬物動態学パラメーターが、投与される細胞の用量が治療範囲および/または治療域の範囲内でないこと、あるいは治療範囲および/または治療域の範囲外にあることを示す場合、対象には、CAR+T細胞の拡大、増殖、および/または対象に対する活性を調節することができる作用物質を投与することができる。いくつかの態様において、治療範囲および/または治療域は、本明細書において記載されるいずれかであり、かつ/または本明細書において記載される任意の薬物動態学パラメーターに関連する。

【0253】

いくつかの態様において、薬物動態学パラメーター、例えば、対象の血液におけるCAR+T細胞のピーク数が、治療範囲での該薬物動態学パラメーター、例えば、対象の血液におけるCAR+T細胞のピーク数の最小数よりも小さい場合、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を増大させる作用物質が対象に投与される。

40

【0254】

いくつかの態様において、薬物動態学パラメーター、例えば、対象の血液におけるCAR+T細胞のピーク数が、治療範囲での該薬物動態学パラメーター、例えば、対象の血液におけるCAR+T細胞のピーク数の最大数よりも大きい場合、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を低下させる作用物質が対象に投与される。

【0255】

いくつかの態様において、作用物質は、薬物動態学パラメーター、例えば、ピークCAR

50

+T細胞濃度、曝露（例えば、AUC）および/または細胞レベルもしくは細胞濃度の評価の後で投与される。

【0256】

いくつかの局面において、提供された態様は、薬物動態学パラメーター、例えば、血液におけるCAR+T細胞の個数または濃度を評価することおよび/またはモニターすることを含む。いくつかの態様において、方法は、対象の血液におけるCAR+T細胞の個数および/または濃度を、細胞が治療範囲および/または治療域の範囲内であるかどうかを評価するためにモニターすることを含む。いくつかの態様において、方法は、対象が治療範囲の範囲内でない場合、CAR+T細胞の拡大を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を対象に投与することを含む。

10

【0257】

いくつかの態様において、治療範囲および/または治療域は、本明細書において記載されるパラメーターの評価に基づく任意の基準に基づいて決定され、かつ/または本明細書において記載されるパラメーターの評価に基づく任意の基準に基づいている。いくつかの態様において、治療範囲および/または治療域は、65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後で血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

20

【0258】

B.患者属性およびバイオマーカー

場合により、提供された態様は、パラメーター、例えば、患者および/または疾患もしくは状態に特徴的な属性、因子、ならびに/あるいはバイオマーカーの発現などを評価することを含む。いくつかの態様において、評価されたパラメーターは、薬物動態学パラメーター、応答、永続的応答、および/または毒性の発達に関連し、かつ/あるいはそれらと関連づけられる。いくつかの態様において、パラメーターには、患者因子または患者属性が含まれる。いくつかの態様において、パラメーターには、疾患または状態に特徴的な属性、因子が含まれる。いくつかの態様において、パラメーターは、処置に先立って、例えば、細胞療法の投与に先立って評価される。いくつかの態様において、パラメーターは、処置の後で、例えば、細胞療法の1回または複数回の用量の投与の後で評価される。

30

【0259】

いくつかの態様において、パラメーターとしては、薬物動態学パラメーター、例えば、最大（ピーク）血漿中濃度（ C_{max} ）、ピーク時間（すなわち、最大血漿中濃度（ C_{max} ）が生じる時間; T_{max} ）、最小血漿中濃度（すなわち、治療剤、例えば、CAR+T細胞の服用間における最小血漿中濃度; C_{min} ）、排出半減期（ $T_{1/2}$ ）および曲線下面積（すなわち、時間を治療剤（CAR+T細胞）の血漿中濃度に対してプロットすることによって作成される曲線の下側の面積;AUC;例えば、 $AUC_{0\sim 28}$ など）が挙げられ、あるいは含まれる。

40

【0260】

いくつかの態様において、パラメーターとしては、患者の状況および/または患者の疾患もしくは状態を示す1つまたは複数の因子が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、パラメーターは、腫瘍負荷量を示すものである。いくつかの態様において、腫瘍負荷量を示す因子が、腫瘍の体積測定値である。いくつかの態様において、体積測定値は、病変部の測定値、例えば、腫瘍サイズ、腫瘍直径、腫瘍体積、腫瘍塊、腫瘍負荷または腫瘍嵩、腫瘍関連浮腫、腫瘍関連壊死、および/または転移の数もしくは範囲などである。いくつかの態様において、腫瘍の体積測定値は二次元測定値である。例えば、いくつかの態様において、病変部の面積が、すべての測定可能な腫瘍の最長直径と最長直交直径

50

との積として計算される。場合により、腫瘍の体積測定値は一次元測定値である。場合により、測定可能な病変部のサイズが最長直径として評価される。いくつかの態様において、直径の積の和（SPD）、最長腫瘍直径（LD）、最長腫瘍直径の和（SLD）、壊死、腫瘍体積、壊死体積、壊死-腫瘍比（NTR）、腫瘍周囲浮腫（PTE）、および浮腫-腫瘍比（ETR）が測定される。

【0261】

腫瘍負荷量を測定し、評価するための例示的な方法には、例えば、Carceller et al., *Pediatr Blood Cancer*, (2016) 63 (8) :1400-1406、およびEisenhauer et al., *Eur J Cancer*, (2009) 45 (2) :228-247に記載される方法が含まれる。いくつかの態様において、体積測定値は、すべての測定可能な腫瘍の最長直交直径の積の和を求めることによって測定される直径の積の和（SPD）である。いくつかの局面において、腫瘍または病変は、最長直径（LD）に関して、および/またはすべての測定可能な病変部の最長腫瘍直径の和（SLD）を求めることによって一次元で測定される。いくつかの態様において、腫瘍の体積測定値は、腫瘍壊死の体積定量化、例えば、壊死体積および/または壊死-腫瘍比（NTR）などである（Monsky et al., *Anticancer Res*, (2012) 32 (11) :4951-4961を参照のこと）。いくつかの局面において、腫瘍の体積測定値は、腫瘍関連浮腫の体積定量化、例えば、腫瘍周囲浮腫（PTE）および/または浮腫-腫瘍比（ETR）などである。いくつかの態様において、測定することを、画像化技術、例えば、対象についてコンピューター断層撮影法（CT）、陽電子放射断層撮影法（PET）および/または磁気共鳴画像法（MRI）などを使用して実施することができる。

【0262】

いくつかの態様において、体積測定値はSPDであり、場合により、毒性、例えば、CRSまたはNTの発達が、閾値を超えているSPD値と相関づけられる。いくつかの態様において、体積測定値はSPDであり、閾値が $30/\text{cm}^2$ もしくは約 $30/\text{cm}^2$ であるか、 $40/\text{cm}^2$ もしくは約 $40/\text{cm}^2$ であるか、 $50/\text{cm}^2$ もしくは約 $50/\text{cm}^2$ であるか、 $60/\text{cm}^2$ もしくは約 $60/\text{cm}^2$ であるか、または $70/\text{cm}^2$ もしくは約 $70/\text{cm}^2$ である。いくつかの態様において、体積測定値はSPDであり、閾値が $30/\text{cm}^2$ もしくは約 $30/\text{cm}^2$ であるか、 $40/\text{cm}^2$ もしくは約 $40/\text{cm}^2$ であるか、 $50/\text{cm}^2$ もしくは約 $50/\text{cm}^2$ であるか、 $60/\text{cm}^2$ もしくは約 $60/\text{cm}^2$ であるか、または $70/\text{cm}^2$ もしくは約 $70/\text{cm}^2$ である。

【0263】

いくつかの態様において、腫瘍の体積測定値は、スクリーニング時に、例えば、対象における状態または疾患の確認および/または特定のための定期的評価または採血などのときに求められる。

【0264】

いくつかの局面において、パラメーター、例えば、腫瘍負荷量の測定値は薬物動態学パラメーターと相関し、かつ/または薬物動態学パラメーターに関連する。いくつかの態様において、薬物動態学パラメーターを含めて、パラメーターは、応答および/または永続的応答、ならびに/あるいは毒性、例えば、CRSまたは神経毒性（NT）を発達させることについての危険性に関連する。

【0265】

いくつかの態様において、パラメーターとしては、バイオマーカーの少なくとも1つまたはパネルが挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、バイオマーカーの発現および/または存在が、薬物動態学パラメーター、応答、永続的応答、および/または毒性の発達に関連し、かつ/あるいはそれらと相関づけられる。いくつかの態様において、パラメーターは、特定の参照値に対して、例えば、応答および/または永続的応答、ならびに/あるいは毒性、例えば、CRSまたは神経毒性（NT）を発達させることについての危険性に関連する参照値に対して比較される。いくつかの態様において、方法はまた、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を調節することができる作用物質を、患者因子および/またはバイオマーカーの評価に基づいて対象に投与することを含む。

【0266】

いくつかの局面において、態様は、パラメーターを検出するために、かつ/またはパラメーターの存在を評価するために、かつ/またはパラメーターを検出するために生物学的試料を得ることを含む。いくつかの態様において、生物学的試料は、細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量から、あるいは細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは投薬のいずれかの開始後から概して4時間～12ヶ月の範囲内、例えば、細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量後、あるいは細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは投薬のいずれかの開始後概して1日もしくは約1日、2日もしくは約2日、3日もしくは約3日、4日もしくは約4日、5日もしくは約5日、6日もしくは約6日、7日もしくは約7日、8日もしくは約8日、9日もしくは約9日、10日もしくは約10日、11日もしくは約11日、12日もしくは約12日、13日もしくは約13日、14日もしくは約14日、21日もしくは約21日、28日もしくは約28日、30日もしくは約30日、60日もしくは約60日、90日もしくは約90日、またはそれ以上、2週間もしくは約2週間、3週間もしくは約3週間、4週間もしくは約4週間、5週間もしくは約5週間、6週間もしくは約6週間、7週間もしくは約7週間、8週間もしくは約8週間、9週間もしくは約9週間、10週間もしくは約10週間、11週間もしくは約11週間、12週間もしくは約12週間、13週間もしくは約13週間、14週間もしくは約14週間、15週間もしくは約15週間、またはそれ以上、あるいは1ヶ月もしくは約1ヶ月、2ヶ月もしくは約2ヶ月、3ヶ月もしくは約3ヶ月、4ヶ月もしくは約4ヶ月、5ヶ月もしくは約5ヶ月、6ヶ月もしくは約6ヶ月、7ヶ月もしくは約7ヶ月、8ヶ月もしくは約8ヶ月、9ヶ月もしくは約9ヶ月、10ヶ月もしくは約10ヶ月、11ヶ月もしくは約11ヶ月、12ヶ月もしくは約12ヶ月、18ヶ月もしくは約18ヶ月、24ヶ月もしくは約24ヶ月、48ヶ月もしくは約48ヶ月、またはそれ以上の範囲内で得られる。いくつかの態様において、パラメーターは、細胞療法の投与に先立って、あるいは細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量の直後に、あるいは細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量のいずれかの開始後に、例えば、細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量から、あるいは細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量のいずれかの開始後から概して4時間～3日の範囲内に、例えば、細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量後、あるいは細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量のいずれかの開始後概して1日もしくは約1日、2日もしくは約2日、または3日もしくは約3日の範囲内に対象において評価または測定される。いくつかの態様において、パラメーターは評価され、または測定される。いくつかの態様において、パラメーターは、細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量から、あるいは細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量のいずれかの開始後から概して4時間～12ヶ月の範囲内に、例えば、細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量後、あるいは細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量のいずれかの開始後概して1日もしくは約1日、2日もしくは約2日、3日もしくは約3日、4日もしくは約4日、5日もしくは約5日、6日もしくは約6日、7日もしくは約7日、8日もしくは約8日、9日もしくは約9日、10日もしくは約10日、11日もしくは約11日、12日もしくは約12日、13日もしくは約13日、14日もしくは約14日、21日もしくは約21日、28日もしくは約28日、30日もしくは約30日、60日もしくは約60日、90日もしくは約90日、またはそれ以上、2週間もしくは約2週間、3週間もしくは約3週間、4週間もしくは約4週間、5週間もしくは約5週間、6週間もしくは約6週間、7週間もしくは約7週間、8週間もしくは約8週間、9週間もしくは約9週間、10週間もしくは約10週間、11週間もしくは約11週間、12週間もしくは約12週間、13週間もしくは約13週間、14週間もしくは約14週間、15週間もしくは約15週間、またはそれ以上、あるいは1ヶ月もしくは約1ヶ月、2ヶ月もしくは約2ヶ月、3ヶ月もしくは約3ヶ月、4ヶ月もしくは約4ヶ月、5ヶ月もしくは約5ヶ月、6ヶ月もしくは約6ヶ月、7ヶ月もしくは約7ヶ月、8ヶ月もしくは約8ヶ月、9ヶ月もしくは約9ヶ月、10ヶ月もしくは約10ヶ月、11ヶ月もしくは約11ヶ月、12ヶ月もしくは約12ヶ月、18ヶ月もしくは約18ヶ月、24ヶ月もしくは約24ヶ月、48ヶ月もしくは約48ヶ月、またはそれ以上の範囲内に評価される。

【0267】

いくつかの局面において、パラメーター、例えば、患者因子および/またはバイオマーカー

10

20

30

40

50

ーは、薬物動態学パラメーターと相関し、かつ/または薬物動態学パラメーターに関連する。いくつかの態様において、薬物動態学パラメーターを含めて、パラメーターは、応答および/または永続的応答、ならびに/あるいは毒性、例えば、CRSまたは神経毒性（NT）を発達させることについての危険性に関連する。

【0268】

いくつかの態様において、パラメーターはバイオマーカーである。いくつかの態様において、パラメーターとしては、バイオマーカーの発現、ならびに/あるいは特定のバイオマーカーを発現する細胞の個数、濃度および/または割合が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、パラメーターには、複数のバイオマーカーを含むパネルにおけるバイオマーカーまたはそれぞれのバイオマーカーが含まれる。いくつかの態様において、バイオマーカーは、サイトカインおよび/または他の血清因子もしくは血液因子、例えば、本明細書において記載されるようないずれかなどであり、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、パネルにおけるバイオマーカーまたはそれぞれのバイオマーカーは、場合によりケモカインであることが可能であるサイトカインである。いくつかの態様において、パネルにおけるバイオマーカーまたはそれぞれのバイオマーカーは可溶性の受容体を含む。いくつかの態様において、パネルにおけるバイオマーカーまたはそれぞれのバイオマーカーは可溶性の血清タンパク質を含む。例示的なバイオマーカー、またはバイオマーカーの例示的なパネルが本明細書において記載される。

【0269】

いくつかの態様において、パラメーター-としては、血液分析物のレベルおよび/または濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、パラメーター-としては、炎症マーカーのレベルおよび/または濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、血液分析物および/または炎症マーカーとしては、インターロイキン-7（IL-7）、IL-15、マクロファージ炎症性タンパク質（MIP-1 α ）のレベルおよび/または濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、血液分析物および/または炎症マーカーとしては、IL-6、IL-10、IL-16、インターフェロンガンマ（IFN- γ ）、腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）、MIP-1 α 、MIP-1 β 、単球走化性タンパク質-1（MCP-1）およびC-X-Cモチーフケモカイン10（CXCL10）のレベルおよび/または濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、血液分析物および/または炎症マーカーとしては、フェリチン、C反応性タンパク質（CRP）、D-ダイマー（フィブリン分解産物）、IL-6、IL-10、IL-15、IL-16、TNF- α 、MIP-1 α およびMIP-1 β のレベルおよび/または濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、血液分析物および/または炎症マーカーとしては、LDH、フェリチン、CRP、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- α 2、MCP-1およびMIP-1 β のレベルおよび/または濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、血液分析物および/または炎症マーカーとしては、CRP、血清アミロイドA1（SAA-1）、IL-2、IL-6、IL-10、IL-15、TNF- α 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、CXCL10およびC-Cモチーフケモカインリガンド13（CCL13）のレベルおよび/または濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、血液分析物および/または炎症マーカーとしては、LDH、フェリチン、CRP、D-ダイマー、SAA-1、IL-6、IL-10、IL-15、IL-16、TNF- α 、IFN- γ およびMIP-1 α のレベルおよび/または濃度が挙げられ、あるいは含まれる。

【0270】

いくつかの態様において、炎症マーカーとしては、C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、アルブミン、フェリチン、 β 2ミクログロブリン（ β 2-M）または乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）のレベルまたは存在が挙げられ、あるいは含まれ、検出され、評価される。いくつかの態様において、炎症マーカーが、免疫アッセイを使用して評価される。例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、酵素免疫アッセイ（EIA）、放射免疫アッセイ（RIA）、表面プラズモン共鳴（SPR）、ウエスタンブロット、ラテラルフローアッセイ、免疫組織化学、タンパク質アレイまたは免疫-PCR（iPCR）を、炎症マーカーを検出するために使用することができる。いくつかの態様において、製造品を使用

10

20

30

40

50

することには、腫瘍負荷量を示す炎症マーカーを検出することが含まれる。場合により、炎症マーカーをアッセイすることまたは評価することは、フローサイトメトリーを使用することである。場合により、試薬は、炎症マーカーと結合する可溶性タンパク質である。いくつかの例において、試薬は、C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、アルブミン、フェリチン、 $\beta 2$ ミクログロブリン（ $\beta 2$ -M）または乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）と結合するタンパク質である。

【0271】

いくつかの態様において、バイオマーカー、例えば、炎症マーカーは、C反応性タンパク質（CRP）であるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、CRPが、血清、血漿、または血液などの試料からのヒトCRPの定量測定値を得るためにインビトロ酵素結合免疫吸着アッセイを使用して評価される。いくつかの例において、CRPが、ヒト酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を使用して検出される。いくつかの態様において、バイオマーカー、例えば、炎症マーカーは、赤血球沈降速度（ESR）であるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、ESRが、赤血球が垂直のピペットまたはチューブにおいて血漿からの分離後に落下した距離を（ミリメートル/時の単位で）測定することによって評価される。いくつかの態様において、バイオマーカーは、アルブミンであるか、またはそれを含む。いくつかの局面において、アルブミンが、比色試験またはインビトロ酵素結合免疫吸着アッセイを使用して評価される。いくつかの例において、アルブミンが、ヒト酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を使用して検出される。いくつかの態様において、バイオマーカー、例えば、炎症マーカーは、フェリチンまたは $\beta 2$ ミクログロブリンであるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、フェリチンまたは $\beta 2$ ミクログロブリンが、免疫アッセイを使用して評価され、またはELISAを使用して検出される。いくつかの局面において、バイオマーカー、例えば、炎症マーカーは、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）であるか、またはそれを含み、LDHは、比色試験またはインビトロ酵素結合免疫吸着アッセイを使用して評価される。

【0272】

いくつかの態様において、パラメーターはLDHであり、場合により、毒性、例えば、CRSまたはNTの発達が、閾値を超えているLDH値と相関づけられる。いくつかの態様において、炎症マーカーはLDHであり、閾値が300ユニット/リットルもしくは約300ユニット/リットルであるか、400ユニット/リットルもしくは約400ユニット/リットルであるか、500ユニット/リットルもしくは約500ユニット/リットルであるか、または600ユニット/リットルもしくは約600ユニット/リットルである。

【0273】

いくつかの態様において、1つまたは複数のバイオマーカーには、2つ以上のバイオマーカー、例えば、炎症性サイトカインなどのサイトカイン、ならびに/あるいは患者属性、例えば、腫瘍負荷量および/または炎症マーカーの発現が含まれる。いくつかの局面において、2つ以上のバイオマーカーは、同じ試料から同時に測定される。他の局面において、2つ以上のバイオマーカーは、同じ試料から、または対象からの異なる試料からまたは逐次的に測定される。

【0274】

いくつかの態様において、バイオマーカーまたはバイオマーカーのパネルのレベル、量、濃度または他のパラメーターは、細胞の薬物動態学パラメーター、例えば、最大（ピーク）血漿中濃度（ C_{max} ）、ピーク時間（すなわち、最大血漿中濃度（ C_{max} ）が生じる時間； T_{max} ）、最小血漿中濃度（すなわち、治療剤、例えば、CAR+T細胞の服用間における最小血漿中濃度； C_{min} ）、排出半減期（ $T_{1/2}$ ）および曲線下面積（すなわち、時間を治療剤（CAR+T細胞）の血漿中濃度に対してプロットすることによって作成される曲線の下側の面積；AUC；例えば、 $AUC_{0\sim 28}$ など）を示す。いくつかの態様において、バイオマーカーまたはバイオマーカーのパネルのレベル、量、濃度は、毒性、例えば、神経毒性（例えば、重篤な神経毒性など）および/またはsCRSなどのCRSを発症する危険性を示す。いくつかの態様において、バイオマーカーまたはバイオマーカーのパネルのレベル、量、濃度

は、応答、例えば、客観的奏効（OR）、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）あるいは永続的応答、例えば、3ヶ月応答の可能性および/または確率を示し、そのような可能性および/または確率と相関し、かつ/あるいはそのような可能性および/または確率に関連する。

【0275】

いくつかの態様において、パラメーターとしては、C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、アルブミン、フェリチン、 $\beta 2$ ミクログロブリン（ $\beta 2$ -M）、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）のレベル、濃度および/または数が挙げられ、また含まれ、かつ/あるいは炎症性サイトカインが挙げられる。いくつかの態様において、炎症マーカーはLDHである。いくつかの態様において、LDHのレベル、濃度および/または数は、疾患負荷の代用、例えば、腫瘍または癌の代用であり、ある特定の対象の処置の潜在的神経毒性リスク評価および/またはリスク適合した投薬もしくは調節のために有用である場合がある。いくつかの局面において、LDHレベルは、単独で、かつ/または別の処置前パラメーターとの組合せで、例えば、疾患負荷の別の尺度もしくは指標など、例えば、体積測定での腫瘍測定値など、例えば、サイズ積和（SPD）、または疾患負荷の他のCTもしくはMRIに基づいた体積測定での測定など、例えば、本明細書において記載されるいずれかなどとの組合せで評価される場合がある。いくつかの局面において、疾患負荷を示す1つまたは複数のパラメーターが評価され、いくつかの状況では、神経毒性をT細胞療法の後で発症する危険性の存在、非存在または程度を示す場合がある。いくつかの局面において、1つまたは複数のパラメーターはLDHおよび/または体積測定での腫瘍測定値を含む。いくつかの態様において、パラメーターはSPDおよび/またはLDHである。

10

20

【0276】

いくつかの態様において、パラメーターは、患者の属性、因子および/または特性である。いくつかの態様において、パラメーターは処置前の測定値であり、例えば、ベースライン測定値、注入前の測定値、および/またはリンパ球枯渇前の測定値である。いくつかの態様において、パラメーターは、処置前に、例えば、細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量の前に、あるいは前述のいずれかの開始後および/または細胞療法に先立つリンパ球枯渇の後で評価される。いくつかの態様において、パラメーターはリンパ球枯渇に先立って評価される。

【0277】

いくつかの態様において、処置前の測定値としては、C反応性タンパク質（CRP）、D-ダイマー（フィブリン分解産物）、フェリチン、IFN- $\alpha 2$ 、IFN- γ 、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-15、IL-16、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、マクロファージ炎症性タンパク質（MIP-1 α ）、MIP-1 β 、MCP-1、SAA-1および/またはTNF- α のレベルおよび/または濃度が挙げられ、あるいは含まれる。

30

【0278】

いくつかの態様において、これらのパラメーターの1つまたは複数のより高いまたはより低い処置前の測定値は、CAR+T細胞のより高いまたはより低い薬物動態学パラメーター（例えば、 C_{max} またはAUC）、ならびに/あるいは毒性（例えば、CRSまたはNT、例えば、重篤なCRSまたは重篤なNTなど）のより高いまたはより低い割合および/または発生率に相関づけられ、かつ/あるいはそれらに関連する。いくつかの態様において、これらのパラメーターの1つまたは複数のより高いまたはより低い処置前の測定値は、より高いまたはより低い応答、例えば、CRおよびPRを含むORR、ならびに/あるいは応答、例えば、3ヶ月応答のより高いまたはより低い永続性に相関づけられ、かつ/あるいはそれらに関連する。

40

【0279】

いくつかの態様において、これらのパラメーターの1つまたは複数のより高い処置前の測定値は、CAR+T細胞のより高い薬物動態学パラメーター（例えば、 C_{max} またはAUC）、ならびに/あるいは毒性（例えば、CRSまたはNT、例えば、重篤なCRSまたは重篤なNTなど）のより高い割合および/または発生率に相関づけられ、かつ/あるいはそれらに関連

50

する。

【0280】

いくつかの態様において、パラメーターとしては、処置後の測定値、例えば、治療、例えば、細胞療法を投与した後でのピーク測定値または最大測定値、ならびに/あるいは注入後の測定値、および/または細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量の後、あるいは前述のいずれかの開始後での測定値が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、ピーク測定値は、細胞療法の投与および/またはその開始の後のある特定の時間の後での所与の期間の範囲内における、例えば、細胞療法の投与またはその最初の投与もしくは用量後、あるいは前述のいずれかの開始後1日もしくは約1日、2日もしくは約2日、3日もしくは約3日、4日もしくは約4日、5日もしくは約5日、6日もしくは約6日、7日もしくは約7日、8日もしくは約8日、9日もしくは約9日、10日もしくは約10日、11日もしくは約11日、12日もしくは約12日、13日もしくは約13日、14日もしくは約14日、21日もしくは約21日、28日もしくは約28日、30日もしくは約30日、60日もしくは約60日、90日もしくは約90日、またはそれ以上、2週間もしくは約2週間、3週間もしくは約3週間、4週間もしくは約4週間、5週間もしくは約5週間、6週間もしくは約6週間、7週間もしくは約7週間、8週間もしくは約8週間、9週間もしくは約9週間、10週間もしくは約10週間、11週間もしくは約11週間、12週間もしくは約12週間、13週間もしくは約13週間、14週間もしくは約14週間、15週間もしくは約15週間、またはそれ以上、あるいは1ヶ月もしくは約1ヶ月、2ヶ月もしくは約2ヶ月、3ヶ月もしくは約3ヶ月、4ヶ月もしくは約4ヶ月、5ヶ月もしくは約5ヶ月、6ヶ月もしくは約6ヶ月、7ヶ月もしくは約7ヶ月、8ヶ月もしくは約8ヶ月、9ヶ月もしくは約9ヶ月、10ヶ月もしくは約10ヶ月、11ヶ月もしくは約11ヶ月、12ヶ月もしくは約12ヶ月、18ヶ月もしくは約18ヶ月、24ヶ月もしくは約24ヶ月、48ヶ月もしくは約48ヶ月、またはそれ以上の範囲内におけるピーク値または最大値であるか、またはこれらの値を含む。

【0281】

いくつかの態様において、パラメーターとしては、サイトカインまたはケモカインを含めて炎症マーカーのピークレベルおよび/またはピーク濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、これらのパラメーターの1つまたは複数のより低いピーク測定値は、CAR+T細胞のより高い薬物動態学パラメーター（例えば、 C_{max} またはAUC）、ならびに/あるいは毒性（例えば、CRSまたはNT、例えば、重篤なCRSまたは重篤なNTなど）のより高い割合および/または発生率に相関づけられ、かつ/あるいはそれらに関連する。いくつかの態様において、これらのパラメーターの1つまたは複数のより低い処置前の測定値は、応答、例えば、CRおよびPRを含むORR、および/または応答、例えば、3ヶ月応答のより低い永続性に相関づけられ、かつ/あるいはそれらに関連する。

【0282】

いくつかの態様において、パラメーターとしては、サイトカインまたはケモカインを含めて炎症マーカーのピークレベルおよび/またはピーク濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、パラメーターとしては、C-Cモチーフケモカインリガンド13（CCL13）、C反応性タンパク質（CRP）、C-X-Cモチーフケモカイン10（CXCL10）、IL-2、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-15、IL-16、インターフェロンガンマ（IFN- γ ）、リンホトキシン-アルファ（LT- α ）、単球走化性タンパク質-1（MCP-1）、マクロファージ炎症性タンパク質1アルファ（MIP-1 α ）、MIP-1 β 、血清アミロイドA1（SAA-1）、トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGF- β ）および腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）を含めて、バイオマーカーのピークレベルおよび/またはピーク濃度が挙げられ、あるいは含まれる。いくつかの態様において、これらのパラメーターの1つまたは複数のより高いピークレベルおよび/またはピーク濃度は、毒性（例えば、CRSまたはNT、例えば、重篤なCRSまたは重篤なNTなど）のより高い割合および/または発生率に相関づけられ、かつ/あるいはそれらに関連する。いくつかの態様において、より低いピークレベルおよび/またはピーク濃度は、応答、例えば、CRおよびPRを含むORR、および/または応答、例えば、3ヶ月応答のより大きい永続性に相関づけられ、かつ/あるいはそれらに關

連する。

【0283】

いくつかの態様において、閾値は、体積測定値または炎症マーカーの平均値を25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内または5%の範囲内で上回る値、かつ/あるいは複数例の対照対象における体積測定値または炎症マーカーの平均値を標準偏差の範囲内で上回る値である。いくつかの態様において、閾値は、体積測定値または炎症マーカーの最高値を上回る値で、任意で複数例の対照対象の中からの少なくとも1例の対象において測定されるそのような最大変化倍数を50%の範囲内、25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内または5%の範囲内で上回る値である。いくつかの態様において、閾値は、複数例の対照対象からの75%超、80%超、85%超、90%超、または95%超、または98%超の対象の中において測定されるような体積測定値または炎症マーカーの最高値を上回る値である。いくつかの態様において、複数例の対照対象は、遺伝子操作された細胞のある用量を受ける前の対象の一群であり、該一群の対照対象のそれぞれが、治療範囲における最大ピークCAR+T細胞を超える血液でのピークCAR+T細胞を示した;該一群の対照対象のそれぞれが、毒性、任意で神経毒性またはサイトカイン放出症候群(CRS)、グレード2もしくはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性、またはグレード3以上のCRSを、同じ疾患または状態を処置するための操作された細胞のある用量を受けた後で発症し続けた;該一群の対照対象のそれぞれが、応答、任意で完全奏効(CR)または部分奏効(PR)を、遺伝子操作された細胞の該用量が投与された後で現さなかった;ならびに/あるいは該一群の対照対象のそれぞれが、永続的応答を、遺伝子操作された細胞の該用量が投与された後において任意で3ヶ月もしくは約3ヶ月もしくは3ヶ月超もしくは約3ヶ月、または6ヶ月もしくは約6ヶ月もしくは6ヶ月超もしくは約6ヶ月にわたって現さなかった。

【0284】

C.測定用試薬

いくつかの態様において、パラメーター、例えば、患者因子、バイオマーカー、炎症マーカーおよび/またはサイトカインは、パラメーターを検出することができる1つもしくは複数の試薬、またはパラメーターについて特異的である1つもしくは複数の試薬を使用して検出される。いくつかの態様において、パラメーターの検出もしくは評価のための、および/または治療、例えば、細胞療法を調節するためのキットおよび製造品もまた提供される。

【0285】

いくつかの態様において、説明書もまた、処置、任意で細胞療法による処置のための候補である対象からの生物学的試料をアッセイするための試薬を使用するために提供され、なお、前記細胞療法は、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量または組成物を任意で含む。製造品を使用するいくつかの態様において、C-Cモチーフケモカインリガンド13(CCL13)、C反応性タンパク質(CRP)、C-X-Cモチーフケモカイン10(CXCL10)、D-ダイマー(フィブリン分解産物)、フェリチン、IFN- α 2、インターロイキン-2(IL-2)、IL-10、IL-15、IL-16、IL-6、IL-7、IL-8、インターフェロンガンマ(IFN- γ)、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)、マクロファージ炎症性タンパク質(MIP-1 α)、MIP-1 β 、単球走化性タンパク質-1(MCP-1)、SAA-1、血清アミロイドA1(SAA-1)、腫瘍壊死因子アルファ(TNF- α)のレベルまたは存在が検出され、評価される。製造品を使用するいくつかの態様において、C反応性タンパク質(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)、アルブミン、フェリチン、 β 2ミクログロブリン(β 2-M)または乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)のレベルまたは存在が検出され、評価される。腫瘍負荷量を示す1つまたは複数の患者属性、因子および/またはバイオマーカーを検出し、評価する方法もまた提供される。

【0286】

いくつかの態様において、1つまたは複数のパラメーター、例えば、バイオマーカーの値を測定することは、分析物を直接的または間接的に検出することができる試薬を生物学

10

20

30

40

50

的試料と接触させ、生物学的試料における分析物の存在もしくは非存在、レベル、量または濃度を決定することを含む。いくつかの態様において、1つまたは複数のパラメーター、例えば、バイオマーカーとしては、C-Cモチーフケモカインリガンド13 (CCL13)、C反応性タンパク質 (CRP)、C-X-Cモチーフケモカイン10 (CXCL10)、D-ダイマー (フィブリン分解産物)、フェリチン、IFN- α 2、インターロイキン-2 (IL-2)、IL-10、IL-15、IL-16、IL-6、IL-7、IL-8、インターフェロングamma (IFN- γ)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、マクロファージ炎症性タンパク質 (MIP-1 α)、MIP-1 β 、単球走化性タンパク質-1 (MCP-1)、SAA-1、血清アミロイドA1 (SAA-1)、腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) が挙げられ、検出され、評価される。製造品を使用するいくつかの態様において、C反応性タンパク質 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR)、アルブミン、フェリチン、 β 2ミクログロブリン (β 2-M) または乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) のレベルまたは存在。いくつかの態様において、1つまたは複数のパラメーター、例えば、バイオマーカーは、LDHであるか、またはそれを含む。

10

【0287】

いくつかの局面において、試薬は、バイオマーカーに特異的に結合する結合分子である。例えば、いくつかの態様において、試薬は抗体またはその抗原結合フラグメントである。いくつかの態様において、試薬としては、バイオマーカーの基質または結合パートナーが挙げられ、あるいは含まれる。

【0288】

いくつかの態様において、LDHの存在、非存在もしくはレベル、量、濃度および/または他の尺度が試料において検出され、または決定される。LDHの検出または測定の様々な方法が公知である。例えば、NADHへのNAD⁺還元を介した乳酸のピルビン酸へのLDH転換を測定するアッセイを、LDHを試料において検出するために使用することができる。いくつかの態様において、試料は、電子伝達剤の存在下で酸化されるNADHを試料中のLDHの程度としてもたらず補酵素NADの存在下で乳酸と接触させられる。いくつかの態様において、NADHは、吸収を可視光範囲において測定することによって検出可能であるプローブまたは色素前駆体と相互作用する。いくつかの例において、ジアホラーゼはNADHを使用して、テトラゾリウム塩 (INT) を赤色のホルマザン生成物に還元し、生成物が測定される。したがって、いくつかの態様において、形成される有色生成物の量が、試料におけるLDH活性に正比例する。

20

30

【0289】

いくつかの態様において、患者属性、因子および/またはバイオマーカーが、免疫アッセイを使用して評価される。例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA)、酵素免疫アッセイ (EIA)、放射免疫アッセイ (RIA)、表面プラズモン共鳴 (SPR)、ウエスタンブロット、ラテラルフローアッセイ、免疫組織化学、タンパク質アレイまたは免疫-PCR (iPCR) を、患者属性、因子および/またはバイオマーカーを検出するために使用することができる。いくつかの態様において、製造品を使用することには、腫瘍負荷量を示す患者属性、因子および/またはバイオマーカーを検出することが含まれる。場合により、患者属性、因子および/またはバイオマーカーをアッセイすることまたは評価することは、フローサイトメトリーを使用することである。場合により、試薬は、患者属性、因子および/またはバイオマーカーと結合する可溶性タンパク質である。いくつかの例において、試薬は、C反応性タンパク質 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR)、アルブミン、フェリチン、 β 2ミクログロブリン (β 2-M) または乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) と結合するタンパク質である。

40

【0290】

いくつかの態様において、C反応性タンパク質 (CRP) が、血清、血漿または血液など試料からのヒトCRPの定量測定値を得るためにインビトロ酵素結合免疫吸着アッセイを使用して評価される。いくつかの例において、CRPが、ヒト酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) を使用して検出される。いくつかの態様において、赤血球沈降速度 (ESR) が、赤血球が垂直のピペットまたはチューブにおいて血漿からの分離後で落下した距離を (ミリメ

50

ートル/時の単位で)測定することによって評価される。いくつかの局面において、アルブミンが、比色試験またはインビトロ酵素結合免疫吸着アッセイを使用して評価される。いくつかの例において、アルブミンが、ヒト酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)を使用して検出される。いくつかの態様において、フェリチンまたは $\beta 2$ ミクログロブリンが、免疫アッセイを使用して評価され、またはELISAを使用して検出される。いくつかの局面において、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)が、比色試験またはインビトロ酵素結合免疫吸着アッセイを使用して評価される。

【0291】

用語「抗体」は本明細書においては、最も広い意味で使用され、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を包含し、これらには、フラグメント抗原結合(Fab)フラグメント、 $F(ab')_2$ フラグメント、Fab'フラグメント、Fvフラグメント、組換えIgG(rIgG)フラグメント、単鎖抗体フラグメント(単鎖可変フラグメント(scFv))および単ドメイン抗体(例えば、sdAb、sdFv、ナノボディ)フラグメントを含む)を含めて、インタクトな抗体および機能的な(抗原結合性)抗体フラグメントが含まれる。この用語は、免疫グロブリンの遺伝子操作された形態および/または他の方法で改変された形態、例えば、イントラボディ(intrabody)、ペプチボディ(peptibody)、キメラ抗体、完全ヒト抗体、ヒト化抗体、およびヘテロコンジュゲート抗体、多重特異性(例えば、二重特異性)抗体、ジアボディ、トリアボディおよびテトラボディ、タンデム型ジ-scFv、タンデム型トリ-scFvなどを包含する。別途明記される場合を除き、用語「抗体」は、その機能的な抗体フラグメントを包含するように理解されなければならない。この用語はまた、インタクトな抗体または完全長の抗体を包含し、これには、IgGおよびそのサブクラス、IgM、IgE、IgA、ならびにIgDを含めて任意のクラスまたはサブクラスの抗体が含まれる。

【0292】

提供された抗体の中には、抗体フラグメントがある。「抗体フラグメント」は、インタクトな抗体ではない、インタクトな抗体の一部分を含む分子で、該インタクトな抗体が結合する抗原と結合する分子を示す。抗体フラグメントの例には、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、 $F(ab')_2$;ジアボディ;線状抗体;単鎖抗体分子(例えば、scFv);および抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体が含まれるが、これらに限定されない。特定の態様において、抗体は、可変重鎖領域および/または可変軽鎖領域を含む単鎖抗体フラグメント(例えば、scFvなど)である。

【0293】

単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインのすべてもしくは一部分または軽鎖可変ドメインのすべてもしくは一部分を含む抗体フラグメントである。ある特定の態様において、単ドメイン抗体はヒト単ドメイン抗体である。

【0294】

抗体フラグメントを、インタクトな抗体のタンパク質分解的消化、同様にまた、組換え宿主細胞による産生(これらに限定されない)を含めて様々な技法によって製造することができる。いくつかの態様において、抗体は、組換え産生されたフラグメント、例えば、天然には存在しない編成を含むフラグメント(例えば、2つ以上の抗体領域もしくは抗体鎖が合成リンカー、例えば、ペプチドリinkerによってつながれるフラグメントなど)、および/または天然に存在するインタクトな抗体の酵素消化によって産生されないことがある編成を含むフラグメントなどである。いくつかの局面において、抗体フラグメントはscFvである。

【0295】

「ヒト化」抗体は、すべてまたは実質的にすべてのCDRアミノ酸残基が非ヒトCDRに由来し、かつ、すべてまたは実質的にすべてのFRアミノ酸残基がヒトFRに由来する抗体である。ヒト化抗体は任意で、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部分を含む場合がある。非ヒト抗体の「ヒト化形態」は、元になる非ヒト抗体の特異性および親和性を保持しながら、典型的にはヒトに対する免疫原性を低下させるためにヒト化を受けた該非ヒト抗体の変異体を示す。いくつかの態様において、ヒト化抗体におけるいくつかのFR残

基が、例えば、抗体の特異性または親和性を回復するために、あるいは改善するために、非ヒト抗体（例えば、CDR残基が由来する抗体）からの対応する残基により置換される。

【0296】

提供された抗体の中には、ヒト抗体がある。「ヒト抗体」は、ヒトまたはヒト細胞、あるいはヒト抗体レパートリーまたは他のヒト抗体コード配列（ヒト抗体ライブラリーを含む）を利用する非ヒト供給源によって産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。この用語からは、非ヒト抗原結合領域を含む非ヒト抗体のヒト化形態、例えば、すべてまたは実質的にすべてのCDRが非ヒトである非ヒト抗体のヒト化形態などは除外される。

【0297】

ヒト抗体は、インタクトなヒト抗体またはヒト可変領域を有するインタクトな抗体を抗原チャレンジに应答して産生するように改変されているトランスジェニック動物に免疫原を投与することによって調製される場合がある。そのような動物は典型的には、内因性の免疫グロブリン遺伝子座を置き換えるか、あるいは染色体外に存在するか、または動物の染色体にランダムに組み込まれるヒト免疫グロブリン遺伝子座のすべてまたは一部分を含有する。そのようなトランスジェニック動物では、内因性の免疫グロブリン遺伝子座は一般に不活性化されている。ヒト抗体はまた、ヒトレパートリーに由来する抗体コード配列を含有するヒト抗体ライブラリー（ファージディスプレイライブラリーおよび無細胞ライブラリーを含む）に由来する場合がある。

【0298】

提供された抗体の中には、モノクローナル抗体フラグメントを含めてモノクローナル抗体がある。用語「モノクローナル抗体」は、本明細書において使用される場合、実質的に均質な抗体の集団からまたは該集団内で得られる抗体を示し、すなわち、天然に存在する変異を含有する、またはモノクローナル抗体調製物の産生期間中に生じる、生じ得る変異体（そのような変異体は一般に少量で存在する）を除いて、集団を構成する個々の抗体は同一である。ポリクローナル抗体調製物（これは典型的には異なるエピトープに対する異なる抗体を含む）とは対照的に、モノクローナル抗体調製物のそれぞれのモノクローナル抗体は抗原表面のただ1つのエピトープに向けられる。この用語は、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするとして解釈してはならない。モノクローナル抗体が、ハイブリドーマからの作製、組換えDNA法、ファージディスプレイ法および他の抗体ディスプレイ法（これらに限定されない）を含めて、様々な技術によって作製される場合がある。

【0299】

検出可能なシグナルを間接的または直接的にかかわらず生じさせることができる標識に結合したバイオマーカーに対する抗体を含む抗体イムノコンジュゲートもまた提供される。これらの抗体イムノコンジュゲートは研究用途または診断用途のために使用することができる。標識は好ましくは、検出可能なシグナルを直接的または間接的のどちらかで生成することができる。例えば、標識は、放射線不透過性または放射性同位体、例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I など、蛍光性化合物（蛍光団）または化学発光化合物（発色団）、例えば、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミンおよびルシフェリンなど、酵素、例えば、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼまたは西洋ワサビペルオキシダーゼなど、造影剤、あるいは金属イオンである場合がある。いくつかの態様において、標識は、シンチグラフィ研究用の放射性原子、例えば、 ^{99}Tc または ^{123}I 、あるいは核磁気共鳴（NMR）画像化（これはまた、磁気共鳴画像法（MRI）として知られる）のためのスピンラベル、例えば、ジルコニウム-89、ヨウ素-123、ヨウ素-131、インジウム-111、フッ素-19、炭素-13、窒素-15、酸素-17、ガドリニウム、マンガンまたは鉄などである。ジルコニウム-89は、例えば、PET画像化のために、様々な金属キレート剤に対して錯体形成させられ、また、抗体に対してコンジュゲート化させられる場合がある（WO 2011/056983）。

【0300】

いくつかの態様において、抗体イムノコンジュゲートは間接的に検出可能である。例え

10

20

30

40

50

ば、骨髄系細胞イムノコンジュゲートの集団で発現されるマーカーに対する抗体について特異的であり、かつ検出可能な標識を含有する二次抗体を、抗体イムノコンジュゲートを検出するために使用することができる。

【0301】

いくつかの態様において、本明細書において提供される患者属性、因子および/またはバイオマーカーを検出することができる、あるいはそれらについて特異的である抗体が、様々な公知のアッセイによってそれらの物理的/化学的特性および/または生物学的活性について特定され、スクリーニングされ、または特徴づけられる場合がある。1つの局面において、抗体は、例えば、公知の方法によって、例えば、細胞に基づく結合アッセイを含めて、免疫アッセイ、ELISA、ウエスタンブロッティング、および/またはフローサイトメトリーアッセイなどによって、その抗原結合活性について試験される。

【0302】

D. 試料

ある特定の態様において、1つまたは複数の患者属性、因子および/またはバイオマーカーが、疾患負荷を示す因子における変化倍数を決定するために2つ以上の時点で得られる1つまたは複数の試料において測定され、評価され、かつ/または決定される。特定の態様において、試料は、対象から取得される、採取される、かつ/または得られる生物学的試料である。ある特定の態様において、対象は疾患または状態を有し、かつ/あるいは疾患または状態を有することが疑われる。いくつかの態様において、対象は治療を受けたことがあり、受けることになっており、または受けるための候補である。いくつかの態様において、治療は細胞療法の投与である。特定の実施形態において、治療は免疫療法である。ある特定の態様において、細胞療法は疾患または障害を処置し、かつ/あるいは処置することができる。いくつかの態様において、治療は、1つまたは複数の操作された細胞を含有する細胞療法である。いくつかの態様において、操作された細胞は組換え受容体を発現する。特定の態様において、組換え受容体はCARである。特定の態様において、試料が、治療が投与されたことがある対象、治療が投与されることになっている対象、または治療が投与されるための候補である対象から取得され、採取され、かつ/または得られる。特定の態様において、試料が、治療、例えば、細胞療法による処置または投与に先立って取得され、採取され、かつ/または得られる。

【0303】

いくつかの態様において、試料は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現する遺伝子操作されたT細胞を含まず、かつ/またはCARを発現する遺伝子操作されたT細胞の投与を受けるのに先立って対象から得られる。

【0304】

特定の態様において、試料が、治療が投与されたことがある対象、治療が投与されることになっている対象、または治療が投与されるための候補である対象から取得され、採取され、かつ/または得られる。特定の態様において、試料が、治療、例えば、細胞療法による処置または投与に先立って取得され、採取され、かつ/または得られる。本明細書において記載される方法、キットおよび製造品に従って、試料は、毒性または毒性の危険性に関連する、かつ/または相関する1つまたは複数の患者属性、因子および/またはバイオマーカーについて評価することができる。毒性を発達する危険性および/または応答に関連する、かつ/あるいはそれらと相関づけられる患者属性、因子および/またはバイオマーカーで、免疫療法を受けるのに先立って対象から採取される、または得られる試料において検出され得る例示的なものには、C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、アルブミン、フェリチン、 β 2ミクログロブリン（ β 2-M）または乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）が含まれる。いくつかの態様において、毒性を発達する危険性および/または応答に関連する、かつ/あるいはそれらと相関づけられる患者属性、因子および/またはバイオマーカーで、免疫療法を受ける前または受けた後において対象から採取される、または得られる試料において検出され得るものには、C-Cモチーフケモカインリガンド13（CCL13）、C反応性タンパク質（CRP）、C-X-Cモチーフケモカイン10（CXCL10）、D-ダイマー（

フィブリン分解産物)、フェリチン、IFN- α 2、インターロイキン-2 (IL-2)、IL-10、IL-15、IL-16、IL-6、IL-7、IL-8、インターフェロングamma (IFN- γ)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、マクロファージ炎症性タンパク質 (MIP-1 α)、MIP-1 β 、単球走化性タンパク質-1 (MCP-1)、SAA-1、血清アミロイドA1 (SAA-1)、腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) が含まれる。したがって、いくつかの局面において、提供された方法は、細胞療法 (例えば、CAR-T細胞) などの免疫療法を受けるのに先立って、薬物動態学パラメーターを治療域または治療範囲の範囲内において達成し得る対象を特定することに関連する。いくつかの態様において、提供された方法は、免疫療法または細胞療法を受ける前または受けた後において、免疫療法または細胞療法を、例えば、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を対象に投与することによって調節するために対象を特定することに関連する。本明細書においてどこか他のところで記載されるように、方法は、対象が免疫療法投与後に注意深くモニターされなければならないか、外来治療の候補であるか、または治療の処置を病院環境で受けなければならないか、かつ/あるいは、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を調節することができる作用物質、ならびに/あるいは毒性の危険性の防止、処置または改善をもたらす介入を受けるための候補であるかを判定するために使用することができる。

【0305】

いくつかの態様において、試料が、状態または疾患を有する対象または有することが疑われる対象から取得され、採取され、かつ/または得られる。いくつかの態様において、対象は癌または増殖性疾患を有するか、または有することが疑われる。特定の態様において、対象は、抗原に関連する、かつ/または該抗原を発現する罹患細胞に関連する疾患または状態を有するか、または有することが疑われる。いくつかの態様において、疾患または状態、例えば、癌または増殖性障害は、 α v β 6インテグリン (α v β 6インテグリン)、B細胞成熟抗原 (BCMA)、B7-H6、炭酸脱水酵素9 (CA9、これはCAIXまたはG250としてもまた公知である)、癌精巣抗原、癌/精巣抗原1B (CTAG、これはNY-ESO-1およびLAGE-2としてもまた公知である)、癌胎児性抗原 (CEA)、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1 (CCL-1)、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD138、CD171、上皮増殖因子タンパク質 (EGFR)、切断型上皮増殖因子タンパク質 (tEGFR)、III型上皮増殖因子受容体変異 (EGFR vIII)、上皮糖タンパク質2 (EPG-2)、上皮糖タンパク質40 (EPG-40)、エフリンB2、エフリン受容体A2 (EPHa2)、エストロゲン受容体、Fc受容体様5 (FCRL5;これはFc受容体ホモログ5またはFCRH5としてもまた公知である)、胎児アセチルコリン受容体 (胎児AChR)、葉酸結合タンパク質 (FBP)、葉酸受容体アルファ、胎児アセチルコリン受容体、ガングリオシドGD2、O-アセチル化GD2 (OGD2)、ガングリオシドGD3、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、糖タンパク質100 (gp100)、Her2/neu (受容体チロシンキナーゼerbB2)、Her3 (erb-B3)、Her4 (erb-B4)、erbB二量体、ヒト高分子量メラノーマ関連抗原 (HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球抗原A1 (HLA-AI)、ヒト白血球抗原A2 (HLA-A2)、IL-22受容体アルファ (IL-22Ra)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13Ra2)、キナーゼ挿入ドメイン受容体 (kdr)、カップ軽鎖、L1細胞接着分子 (L1CAM)、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA (LRRC8A)、Lewis Y、メラノーマ関連抗原 (MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メソテリン、c-Met、マウスサイトメガロウイルス (CMV)、ムチン1 (MUC1)、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD (NKG2D) リガンド、メラニンA (MART-1)、神経細胞接着分子 (NCAM)、腫瘍胎児性抗原、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、プロゲステロン受容体、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原 (PSCA)、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (ROR1)、サバイビン、トロホブラスト糖タンパク質 (5T4としてもまた公知であるTPBG)、腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、血管内皮増殖因子受容体2 (VEGFR2)、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、および/または病原体特異的抗原に関連する。ある特定の態様において、対象は、CD19に関連す

10

20

30

40

50

る、かつ/またはCD19を発現する罹患細胞に関連する疾患または状態を有するか、または有することが疑われる。

【0306】

いくつかの態様において、試料が、B細胞悪性腫瘍または血液学的悪性腫瘍である癌または増殖性疾患を有する対象あるいは有することが疑われる対象から取得され、採取され、かつ/または得られる。いくつかの態様において、癌または増殖性疾患は、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫（MM）、リンパ腫または白血病、リンパ芽球性白血病（ALL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）および/または急性骨髄性白血病（AML）である。いくつかの態様において、癌または増殖性障害はALLである。いくつかの態様において、対象はALLを有するか、または有することが疑われる。いくつかの態様において、ALLは成人ALLである。特定の態様において、ALLは小児ALLである。

10

【0307】

特定の態様において、2つ以上の試料が、治療の投与に先立って対象から得られ、採取され、かつ/または取得される。ある特定の態様において、試料は生物学的試料である。ある特定の態様において、試料は、血液試料、血漿試料または血清試料である。ある特定の態様において、試料は組織試料である。いくつかの態様において、試料は生検物である。いくつかの態様において、試料が、スクリーニング時に、例えば、対象における状態または疾患の確認および/または特定ののための定期的評価または採血などのときに対象から得られる。

20

【0308】

E.細胞の拡大および活性を調節するための作用物質

いくつかの局面において、投与された細胞、例えば、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性を、パラメーター、例えば、薬物動態学パラメーターおよび/または他のパラメーター（例えば、患者属性および/またはバイオマーカーの発現など）の評価および/または判定に基づいて調節するための方法が提供される。いくつかの態様において、方法は、投与された細胞、例えば、CAR+T細胞の拡大、増殖および/または活性をパラメーターの判定に依存して調節する、例えば、増減などさせる作用物質を投与することを含む。いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞が、パラメーター（例えば、薬物動態学パラメーター、例えば、最大またはピークCAR+細胞濃度など）の評価に基づいて治療範囲の範囲内でない場合、作用物質が投与される。いくつかの態様において、作用物質は、CAR+T細胞の増殖および/または拡大を増大させる、増強する、または高める作用物質である。いくつかの態様において、作用物質は、CAR+T細胞の増殖および/または拡大を低下させる、軽減させる、または弱める作用物質である。

30

【0309】

いくつかの態様において、作用物質は、逐次的に、断続的に、あるいは治療（例えば、養子細胞療法のための細胞など）と同時に、またはそれと同じ組成物において投与することができる。いくつかの態様において、作用物質は、細胞、例えば、組換え受容体（例えば、CAR）を発現する細胞の投与前に、投与と同時に、投与とともに断続的に、投与期間中、投与の経過期間中、または投与後に投与される。いくつかの態様において、そのような作用物質には、投与された細胞、例えば、T細胞などの免疫細胞の細胞拡大および/または活性を調節する作用物質が含まれる。いくつかの態様において、そのような作用物質には、投与された細胞、例えば、T細胞などの免疫細胞の細胞拡大および/または活性の拡大および/または増殖を低減させるか、または低下させる作用物質が含まれる。

40

【0310】

いくつかの態様において、作用物質は、遺伝子操作された細胞の投与開始後8日超もしくは約8日超、9日超もしくは約9日超、10日超もしくは約10日超、11日超もしくは約11日超、12日超もしくは約12日超、13日超もしくは約13日超、14日超もしくは約14日超、15日超もしくは約15日超、16日超もしくは約16日超、17日超もしくは約17日超、18日超もしくは約18日超、19日超もしくは約19日超、20日超もしくは約20日超、または2

50

1日超もしくは約21日超である時点で投与される。いくつかの態様において、作用物質は、遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日～22日もしくは約11日～22日、12日～18日もしくは約12日～18日、または14日～16日もしくは約14日～16日である時点で投与される。

【0311】

いくつかの態様において、作用物質は、本明細書において記載されるような時点で、かつ提供された方法に従って、かつ/または提供された製造品もしくは組成物とともに投与される。いくつかの態様において、作用物質は、免疫療法および/または細胞療法の開始後の3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日または10日の範囲内である時点で、例えば、3日未満もしくは最大でも3日、4日未満もしくは最大でも4日、5日未満もしくは最大でも5日、6日未満もしくは最大でも6日、7日未満もしくは最大でも7日、8日未満もしくは最大でも8日、9日未満もしくは最大でも9日、または10日未満もしくは最大でも10日である時点で投与される。いくつかの態様において、作用物質は、免疫療法および/または細胞療法の投与開始後1日以内もしくは約1日以内、2日以内もしくは約2日以内、または3日以内もしくは約3日以内で投与される。

10

【0312】

場合により、作用物質または治療または介入は単独で投与される、あるいは本明細書において記載されるような組成物または配合物、例えば、薬学的な組成物または配合物などの一部として投与される。したがって、作用物質は単独で、または薬学的組成物の一部として、静脈内投与または経口投与により、あるいは任意の他の許容される公知の投与経路によって、または本明細書において記載されるように投与することができる。

20

【0313】

1.細胞拡大の増強または強化のための作用物質

いくつかの態様において、方法には、投与された細胞、例えば、組換え受容体発現細胞の拡大、増殖、生存および/または効力を増強すること、高めること、または強化することができる薬物または作用物質との併用投与、例えば、同時投与または逐次投与を含む方法が含まれる。いくつかの態様において、そのような作用物質は、ピークCAR+T細胞拡大を治療範囲において達成するために投与される。いくつかの態様において、投与された細胞の用量は準最適であり、作用物質の併用投与は、拡大を、血液中ピークCAR+T細胞を治療範囲内で達成するように高めるかまたは増強する。いくつかの態様において、方法は、ある用量の細胞を投与すること、および血液中のピークCAR+T細胞をモニターして、治療範囲が維持されることまたは達成されることを保証すること、ならびに、そうでない場合、作用物質または化合物を投与して、治療的用量を高めることまたは増強することを含む。いくつかの態様において、細胞の拡大が低いか、または制限される場合、例えば、低い薬物動態学パラメーター、例えば、低いピークCAR+T細胞濃度 (C_{max}) などの状況では、腫瘍抑制効果が制限されることがある。

30

【0314】

いくつかの態様において、作用物質は、細胞（例えば、組換え受容体（例えば、CAR）を発現する細胞）の投与前、投与期間中、投与の経過期間中、または投与後において投与される。いくつかの態様において、そのような作用物質には、操作された細胞の拡大、増殖、生存および/または効力を、導入遺伝子、例えば、組換え受容体をコードする導入遺伝子を特異的に調節することによって特異的に増強すること、高めること、または強化することができる作用物質が含まれる。いくつかの態様において、そのような作用物質には、投与された細胞、例えば、T細胞などの免疫細胞の細胞拡大および/または活性を調節する作用物質が含まれる。

40

【0315】

いくつかの態様において、投与された細胞、例えば、組換え受容体を発現するように操作された細胞は、投与された細胞の拡大、増殖、生存および/または効力を増強するように、高めるように、または強化するように改変されている。いくつかの態様において、投与された細胞、例えば、組換え受容体を発現するように操作された細胞は、操作された細胞

50

の拡大、増殖、生存および/または効力が、例えば、作用物質の投与などによって調節され得るように、かつ/または制御され得るように改変されている。いくつかの態様において、作用物質は、操作された細胞の増殖、拡大および/または生存をインビボで抑制する阻害因子の影響を最小限にする。

【0316】

いくつかの態様において、追加の作用物質は、小分子、ペプチド、ポリペプチド、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマーもしくは核酸分子（例えば、siRNA）、脂質、多糖、またはそれらの任意の組合せである。いくつかの態様において、追加の作用物質は、特定の因子、分子、受容体、機能および/または酵素の阻害剤または活性化剤である。いくつかの態様において、追加の作用物質は、特定の因子、分子、受容体、機能および/または酵素のアゴニストまたはアンタゴニストである。いくつかの態様において、追加の作用物質は、1つまたは複数の因子および/または代謝産物の類似体または誘導体である。いくつかの態様において、追加の作用物質はタンパク質またはポリペプチドである。いくつかの態様において、追加の作用物質は、細胞、例えば、操作された細胞、例えば、追加の用量の投与された同じ操作された細胞および/または異なる操作された細胞などである。

【0317】

いくつかの態様において、作用物質は導入遺伝子特異的な拡大が可能である。いくつかの態様において、導入遺伝子特異的な拡大のための例示的な方法または作用物質には、内因性抗原曝露、ワクチン接種、抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、および/または調節可能な組換え受容体が含まれる。例えば、いくつかの態様において、導入遺伝子特異的な拡大のための方法には、ワクチン接種法が含まれる。いくつかの態様において、作用物質は、ペプチドワクチン、または細胞に基づくワクチン、例えば、組換え受容体によって認識される特定の抗原を発現するように操作された細胞である（例えば、WO 2016/069647、WO 2011/066048、米国特許出願公開第2016/0304624号、米国特許第9,476,028号、およびHailemichael and Overwijk, *Int J Biochem Cell Biol.* (2014) 53:46-50を参照のこと）。いくつかの態様において、導入遺伝子特異的な拡大のための方法は、抗イディオタイプ抗体を投与することを含む。抗イディオタイプ抗体はその抗原結合フラグメントを含めて、抗体またはその抗原結合フラグメント（例えば、組換え受容体（例えば、キメラ抗原受容体（CAR）など）の抗原結合ドメイン）のイディオトープを特異的に認識し、該イディオトープに特異的に標的化され、かつ/または該イディオトープに特異的に結合する。イディオトープは、抗体の可変部分の内部における任意の1つだけの抗原決定基またはエピトープである。いくつかの態様において、抗イディオタイプ抗体またはその抗原結合フラグメントはアゴニストであり、かつ/あるいは、コンジュゲートを含む特定の抗体、または該抗体もしくはその抗原結合フラグメントを含有する組換え受容体を発現する細胞を刺激するための特異的活性を示す（例えば、米国特許出願公開第2016/0096902号、同第2016/0068601号、同第2014/0322183号、同第2015/0175711号、同第2015/283178号、米国特許第9,102,760号、Jena et al. *PloS one* (2013) 8 (3) :e57838、Long et al., *Nature Medicine* (2015) 21 (6) :581-590、Lee et al., *The Lancet* (2015) 385 (9967) :517-528、Zhao et al., *PloS One* (2014) 9 (5) :e96697、Leung et al., *MAbs.* (2015) 7 (1) :66-76を参照のこと）。

【0318】

いくつかの態様において、方法は、操作された細胞の拡大を、例えば、投与された細胞、例えば、操作された免疫細胞の増殖、拡大および/または活性化の負の調節因子を阻害することによって調節することを含む。対象の身体における特定の環境において、組換え受容体を発現する投与された細胞は、該細胞の成長、増殖、拡大および/または生存の抑圧または抑制を引き起こす環境、例えば、免疫抑制環境に遭遇する可能性がある。例えば、免疫抑制環境は、免疫抑制サイトカイン、調節性調節因子および共阻害性受容体を含有し得る。いくつかの態様において、追加の作用物質は、投与された細胞の拡大を調節するため

に、例えば、抑制的環境を克服するために使用することができる。

【0319】

いくつかの態様において、追加の作用物質には、免疫調節剤、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン経路またはアデノシン受容体のアンタゴニストまたはアゴニスト、ならびにシグナル伝達経路の調節剤、例えば、キナーゼ阻害剤が含まれる。

【0320】

いくつかの態様において、追加の作用物質は免疫調節剤であり、例えば、免疫チェックポイント阻害剤などである。いくつかの例において、追加の作用物質は、投与された細胞の拡大および/または増殖を増大させ、強化し、または増強し、かつ、それによって免疫応答を、免疫チェックポイントタンパク質を遮断すること（すなわち、免疫チェックポイント阻害剤）によって増大させ、強化し、または増強する。いくつかの態様において、追加の作用物質は、操作された細胞、例えば、組換え受容体発現細胞の活性を強化する作用物質であり、免疫阻害分子または免疫チェックポイント分子を阻害する分子である。免疫阻害分子の例には、PD-1、PD-L1、CTLA4、TEVI3、CEACAM（例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5）、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4およびTGFβRが含まれる。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイントタンパク質に対する抗体、例えば、細胞傷害性Tリンパ球抗原4（CTLA4またはCD152）、プログラム細胞死タンパク質1（PD-1）またはプログラム細胞死タンパク質1リガンド1（PD-L1）に対する抗体などが可能である（例えば、Pardoll, Nat Rev Cancer. 2012 Mar. 22;12（4）:252-264を参照のこと）。

【0321】

免疫チェックポイント阻害剤には、統計学的に有意な様式で免疫系の阻害経路を遮断するか、または阻害する任意の作用物質が含まれる。そのような阻害剤には、小分子阻害剤が含まれる場合があり、あるいは免疫チェックポイント受容体、リガンドおよび/または受容体-リガンド相互作用に結合して、それらを遮断するか、または阻害する抗体またはその抗原結合フラグメントが含まれる場合がある。いくつかの態様において、特定の受容体の調節、強化および/または刺激により、免疫チェックポイント経路構成要素を克服することができる。遮断、阻害、調節、強化および/または刺激のために標的とされ得る例示される免疫チェックポイント分子には、PD-1（CD279）、PD-L1（CD274、B7-H1）、PDL2（CD273、B7-DC）、CTLA-4、LAG-3（CD223）、TIM-3、4-1BB（CD137）、4-1BBL（CD137L）、GITR（TNFRSF18、AITR）、CD40、OX40（CD134、TNFRSF4）、CXCR2、腫瘍関連抗原（TAA）、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、B7H3、B7H4、VISTA、KIR、2B4（これはCD2ファミリーの分子に属し、NK細胞、γδ細胞およびメモリーCD8+（αβ）T細胞のすべてで発現される）、CD160（これはBY55としてもまた示される）、CGEN-15049、CEACAM（例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5）、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3（CD276）、B7-H4（VTCN1）、HVEM（TNFRSF14またはCD270）、KIR、A2aR、MHCクラスI、MHCクラスII、GAL9、アデノシン、およびトランスフォーミング増殖因子受容体（TGFR、例えば、TGFRベータ）が含まれるが、これらに限定されない。免疫チェックポイント阻害剤には、前記分子のいずれかの1つまたは複数に結合し、その活性を遮断し、もしくは阻害し、かつ/または強化し、もしくはは刺激する抗体またはその抗原結合フラグメントあるいは他の結合タンパク質が含まれる。

【0322】

例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、トレメリムマブ（CTLA-4遮断抗体（これはチシリムマブとしてもまた公知である）、CP-675,206）、抗OX40、PD-L1モノクローナル抗体（抗B7-H1;MEDI4736）、MK-3475（PD-1遮断剤）、ニボルマブ（抗PD-1抗体）、CT-011（抗PD-1抗体）、BY55モノクローナル抗体、AMP224（抗PD-L1抗体）、BMS-936559（抗PD-L1抗体）、MPLDL3280A（抗PD-L1抗体）、MSB0010718C（抗PD-L1抗体）およびイピリムマブ（抗CTLA-4抗体（これはYervoy（登録商標）としてもまた公知である）、MDX-010およびMDX-101）が含まれる。例示的な免疫調節抗

10

20

30

40

50

体には、ダクリズマブ（ゼナパックス）、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、バシリキシマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、MPDL3280A、ピディリズマブ（CT-011）、MK-3475、BMS-936559、MPDL3280A（アテゾリズマブ）、トレメリムマブ、IMP321、BMS-986016、LAG525、ウレルマブ、PF-05082566、TRX518、MK-4166、ダセツズマブ（SGN-40）、ルカツムマブ（HCD122）、SEA-CD40、CP-870、CP-893、MEDI6469、MEDI6383、MOXR0916、AMP-224、MSB0010718C（アベルマブ）、MEDI4736、PDR001、rHlgM12B7、ウロクプルマブ、BKT140、バルリルマブ（Varlilumab）（CDX-1127）、ARGX-110、MGA271、リリルマブ（BMS-986015、IPH2101）、IPH2201、ARGX-115、エマクツツマブ、CC-90002およびMNRP1685Aまたはそれらの抗体結合フラグメントが含まれるが、これらに限定されない。他の例示的な免疫調節剤には、例えば、アフツズマブ（Roche（登録商標）から入手可能）、ペグフィルグラスチム（Neulasta（登録商標））、レナリドミド（CC-5013、Revlimid（登録商標））、サリドマイド（Thalomid（登録商標））、アクチミド（ac timid）（CC4047）、およびIRX-2（インターロイキン1、インターロイキン2およびインターフェロンガンマを含むヒトサイトカインの混合物、CAS 951209-71-5、IRX The rapeuticsから入手可能）が含まれる。

【0323】

いくつかの態様において、作用物質には、調節性T細胞（Treg）集団を減少させる分子が含まれる。Treg細胞の個数を減少させる（例えば、Treg細胞を枯渇させる）様々な方法が当技術分野において公知であり、これらの方法では、例えば、CD25枯渇、シクロホスファミド投与、およびグルココルチコイド誘発TNFRファミリー関連遺伝子（GITR）機能を調節することが含まれる。GITRは、活性化されたT細胞でアップレギュレートされるTNFRスーパーファミリーのメンバーであり、免疫系を強化する。対象におけるTreg細胞の個数をアフエーシスの前または操作された細胞、例えば、CAR発現細胞の投与の前において減らすことにより、腫瘍微小環境における望まれない免疫細胞（例えば、Treg）の数を減らすことができ、かつ、対象の再発危険性を低下させることができる。いくつかの態様において、作用物質には、GITRを標的とする、かつ/またはGITR機能を調節する分子、例えば、GITRアゴニスト、および/または調節性T細胞（Treg）を枯渇させるGITR抗体などが含まれる。いくつかの態様において、作用物質はシクロホスファミドである。いくつかの態様において、GITR結合分子、および/またはGITR機能を調節する分子（例えば、GITRアゴニストおよび/またはTreg枯渇GITR抗体）が、操作された細胞、例えば、CAR発現細胞に先立って投与される。例えば、いくつかの態様において、GITRアゴニストを細胞のアフエーシスに先立って投与することができる。いくつかの態様において、シクロホスファミドが、操作された細胞、例えば、CAR発現細胞の投与（例えば、注入または再注入）に先立って、または細胞のアフエーシスに先立って対象に投与される。いくつかの態様において、シクロホスファミドおよび抗GITR抗体が、操作された細胞、例えば、CAR発現細胞の投与（例えば、注入または再注入）に先立って、または細胞のアフエーシスに先立って対象に投与される。

【0324】

いくつかの態様において、作用物質はGITRアゴニストである。例示的なGITRアゴニストには、例えば、GITR融合タンパク質および抗GITR抗体（例えば、二価の抗GITR抗体）、例えば、米国特許第6,111,090号、欧州特許第090505号（B1）、米国特許第8,586,023号、PCT公開番号WO2010/003118および同2011/090754に記載されるGITR融合タンパク質、または、例えば、米国特許第7,025,962号、欧州特許第1947183号（B1）、米国特許第7,812,135号、米国特許第8,388,967号、米国特許第8,591,886号、欧州特許第1866339号、PCT公開番号WO2011/028683、PCT公開番号WO2013/039954、PCT公開番号WO2005/007190、PCT公開番号WO2007/133822、PCT公開番号WO2005/055808、PCT公開番号WO99/40196、PCT公開番号WO2001/03720、PCT公開番号WO99/20758、PCT公開番号WO2006/083289、PCT公開番号WO2005/115451、米国特許第7,618,632号およびPCT公開番号WO2011/051726に記載される

抗GITR抗体などが含まれる。例示的な抗GITR抗体がTRX518である。

【0325】

いくつかの態様において、作用物質は、サリドマイドの構造的または機能的な類似体または誘導体、ならびに/あるいはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤である。いくつかの態様において、免疫調節剤はセレブロン (CRBN) に結合する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、CRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体に結合する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、CRBNおよびCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体に結合する。いくつかの態様において、免疫調節剤はCRBNのタンパク質発現または遺伝子発現をアップレギュレーションする。いくつかの局面において、CRBNは、CRL4^{CRBN} E3ユビキチンリガーゼのための基質アダプターであり、該酵素の特異性を調節する。いくつかの態様において、CRBまたはCRBN E3ユビキチンリガーゼ複合体に結合することにより、E3ユビキチンリガーゼ活性が阻害される。いくつかの態様において、免疫調節剤はKZF1 (Ikaros) およびIKZF3 (Aiolos) のユビキチン化を誘発し、かつ/またはIKZF1 (Ikaros) およびIKZF3 (Aiolos) の分解を誘発する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、CRL4^{CRBN} E3ユビキチンリガーゼによるカゼインキナーゼ1A1 (CK1 α) のユビキチン化を誘発する。いくつかの態様において、CK1 α のユビキチン化はCK1 α 分解をもたらす。

10

【0326】

いくつかの態様において、作用物質はIkaros (IKZF1) 転写因子の阻害剤である。いくつかの態様において、作用物質はIkarosのユビキチン化を強化する。いくつかの態様において、作用物質はIkarosの分解を強化する。いくつかの態様において、作用物質はIkarosのタンパク質発現または遺伝子発現をダウンレギュレーションする。いくつかの態様において、作用物質の投与はIkarosタンパク質レベルにおける低下を引き起こす。

20

【0327】

いくつかの態様において、作用物質はAiolos (IKZF3) 転写因子の阻害剤である。いくつかの態様において、作用物質はAiolosのユビキチン化を強化する。いくつかの態様において、作用物質はAiolosの分解を強化する。いくつかの態様において、作用物質はAiolosのタンパク質発現または遺伝子発現をダウンレギュレーションする。いくつかの態様において、作用物質の投与はAiolosタンパク質レベルにおける低下を引き起こす。

【0328】

いくつかの態様において、作用物質はサリドマイド (2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオン) またはサリドマイドの類似体もしくは誘導体である。ある特定の態様において、サリドマイド誘導体には、類似する生物学的活性を有するサリドマイドの構造的変異体が含まれる。例示的なサリドマイド誘導体には、レナリドミド (REVLIMMUNOMODULATORY COMPOUND (商標); Celgene Corporation)、ポマリドミド (これはACTIMMUNOMODULATORY COMPOUND (商標) またはPOMALYST (商標) (Celgene Corporation) としてもまた公知である)、CC-1088、CDC-501およびCDC-801、加えて米国特許第5,712,291号、同第7,320,991号および同第8,716,315号、米国特許出願公開第2016/0313300号、ならびにPCT公開番号WO 2002/068414および同WO2008/154252に開示される化合物が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0329】

いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第5,635,517号 (これは参照により本明細書に組み入れられる) に記載されるようにベンゾ環がアミノで置換される1-オキソ-および1,3-ジオキソ-2- (2,6-ジオキソピペリジン (dioxopiperidin) -3-イル) イソインドリンである。

【0330】

いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第7,091,353号、米国特許出願公開第2003/0045552号および国際特許出願番号PCT/US01/50401 (国際公開番号WO02/059106) (これらのそれぞれが参照により本明細書に組み入れられる) に開示されるイソインドール系免疫調節化合物の部類に属する化合物である。例えば、いくつかの態様にお

50

いて、作用物質は、[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド、(2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、4-(アミノメチル)-2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-イソインドリン-1,3-ジオン、N-(2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル)-アセトアミド、N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}シクロプロピル-カルボキサミド、2-クロロ-N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}アセトアミド、N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-3-ピリジルカルボキサミド、3-{1-オキソ-4-(ベンジルアミノ)イソインドリン-2-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-4-(ベンジルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}プロパンアミド、N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}-3-ピリジルカルボキサミド、N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}ヘプタンアミド、N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}-2-フリルカルボキサミド、{N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル}メチルアセタート、N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミド、N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-チエニルカルボキサミド、N-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}(ブチルアミノ)カルボキサミド、N-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}(オクチルアミノ)カルボキサミド、またはN-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}(ベンジルアミノ)カルボキサミドである。

【0331】

いくつかの態様において、作用物質は、レナリドミド、ポマリドミド、アバドミド、またはレナリドミド、ポマリドミド、アバドミドの立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、レナリドミド、レナリドミドの立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物はレナリドミドまたは((RS)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン)である。

【0332】

いくつかの態様において、方法は、組換え受容体を発現する細胞を、阻害性の細胞表面受容体、例えば、トランスフォーミング増殖因子β受容体(TGFβR)を阻害する作用物質と接触させることを含む。いくつかの態様において、投与された細胞、例えば、組換え受容体発現細胞は、そのエフェクター機能を阻害することができる免疫抑制性サイトカインの影響に抵抗するように操作することができる(例えば、Foster et al., J Immunother. (2008) 31:500-505; Bollard et al., Molecular Therapy. (2012) 20:S22; Bendle et al., J. Immunol. (2013) 191 (6):3232-3239を参照のこと)。いくつかの態様において、追加の作用物質は抗TGFβ抗体または抗TGFβR抗体である(例えば、WO 2011/109789を参照のこと)。

【0333】

いくつかの態様において、追加の作用物質は、免疫抑制因子、例えば、アデノシンの代謝、シグナル伝達および/または輸送を調節する。いくつかの態様において、追加の作用物質は、細胞外アデノシンまたはアデノシン受容体の阻害剤、あるいは細胞外アデノシンレベルの減少または低下を引き起こす作用物質、例えば、細胞外アデノシンの形成を妨げ、細

胞外アデノシンを分解し、不活性にし、かつ/または低下させる作用物質などである。いくつかの態様において、追加の作用物質は、A2a受容体、A2b受容体および/またはA3受容体などのアデノシン受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、アンタゴニストは、アデノシン受容体と結合するが、G1タンパク質依存性細胞内経路を誘発しないペプチドまたはペプチド模倣体である。例示的なアデノシン受容体アンタゴニストが、米国特許第5,565,566号、同第5,545,627号、同第5,981,524号、同第5,861,405号、同第6,066,642号、同第6,326,390号、同第5,670,501号、同第6,117,998号、同第6,232,297号、同第5,786,360号、同第5,424,297号、同第6,313,131号、同第5,504,090号および同第6,322,771号、ならびにJacobson and Gao, Nat Rev Drug Discov. (2006) 5 (3) :247-264に記載される。

10

【0334】

いくつかの態様において、作用物質は、A2受容体 (A2R) アンタゴニスト、例えば、A2aアンタゴニストなどである。例示的なA2Rアンタゴニストには、KW6002 (イストラデフィリン)、SCH58261、カフェイン、パラキサンチン、3,7-ジメチル-1-プロパギルキサンチン (DMPX)、8- (m-クロロステリル) カフェイン (CSC)、MSX-2、MSX-3、MSX-4、CGS-15943、ZM-241385、SCH-442416、プレラデナント、ビパデナント (BII014)、V2006、ST-1535、SYN-115、PSB-1115、ZM241365、FSPTP、およびA2R発現を標的とする阻害性核酸 (例えば、siRNAまたはshRNA)、またはA2Rを標的とする任意の抗体もしくはその抗原結合フラグメントが含まれる。いくつかの態様において、作用物質は、例えば、Ohta et al., Proc Natl Acad Sci U S A (2006) 103:13132-13137; Jin et al., Cancer Res. (2010) 70 (6) :2245-2255; Leone et al., Computational and Structural Biotechnology Journal (2015) 13:265-272; Beavis et al., Proc Natl Acad Sci U S A (2013) 110:14711-14716; および Pinna, A., Expert Opin Investig Drugs (2009) 18:1619-1631; Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res (2014) 2 (7) :598-605; 米国特許第8,080,554号; 米国特許第8,716,301号; 米国特許出願公開第20140056922号; 国際公開WO2008/147482; 米国特許第8,883,500号; 米国特許出願公開第20140377240号; 国際公開WO02/055083; 米国特許第7,141,575号; 米国特許第7,405,219号; 米国特許第8,883,500号; 米国特許第8,450,329号および米国特許第8,987,279号に記載されるA2Rアンタゴニストである。

20

【0335】

いくつかの態様において、方法は、免疫調節性である追加の作用物質を投与することを含む。いくつかの態様において、追加の作用物質は一般に、免疫細胞の増殖、拡大、生存および/または効力を促進させることができる。いくつかの態様において、追加の作用物質は、投与された細胞、例えば、組換え受容体発現細胞を特異的に促進させることができる。いくつかの態様において、追加の作用物質はサイトカインである。いくつかの態様において、追加の作用物質はリガンドである。

30

【0336】

いくつかの態様において、追加の作用物質は免疫刺激性リガンドであり、例えば、CD40Lである。いくつかの態様において、追加の作用物質はサイトカインであり、例えば、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、アルファ、ベータまたはガンマインターフェロン (IFN)、およびエリスロポイエチン (EPO) である。いくつかの態様において、作用物質はサイトカインである。いくつかの態様において、免疫調節剤はサイトカインであり、またはサイトカインの増大した発現を腫瘍微小環境において誘発する作用物質である。サイトカインは、T細胞の拡大、分化、生存および恒常性に関連づけられる重要な機能を有する。本明細書において提供される細胞および/または組成物を受ける対象に投与することができるサイトカインには、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-18およびIL-21の1つまたは複数が含まれる。いくつかの態様において、投与されるサイトカインは、IL-7、IL-15またはIL-21、あるいはそれらの組合せである。いくつかの態様において、操作された細胞、例えば、CAR発現細胞の投与に対する最適でない応答を有する対象へのサイトカインの投与は、

40

50

投与された細胞、例えば、CAR発現細胞の効力および/または抗腫瘍活性を改善する。

【0337】

いくつかの態様において、作用物質は、低酸素誘導因子1アルファ（HIF-1 α ）シグナル伝達の阻害剤である。HIF-1 α の例示的な阻害剤には、ジゴキシン、アクリフラビン、サチブチン-7およびガネテスピブが含まれる。

【0338】

いくつかの態様において、作用物質には、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤、例えば、本明細書において記載されるプロテインチロシンホスファターゼ阻害剤が含まれる。いくつかの態様において、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤はSHP-1阻害剤であり、例えば、本明細書において記載されるSHP-1阻害剤、例えば、スチボグルコン酸ナトリウムなどである。いくつかの態様において、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤はSHP-2阻害剤であり、例えば、本明細書において記載されるSHP-2阻害剤である。

【0339】

いくつかの局面において、方法は、例えば、対象の血清、血漿、血液または組織、例えば、腫瘍試料における1マイクログラムのDNAあたり、組換え受容体、例えば、CARをコードする核酸のコピー数における少なくとも2倍の増大、少なくとも4倍の増大、少なくとも10倍の増大、または少なくとも20倍の増大をもたらす（旧セクションから、調節方法のセクションに移動）。

【0340】

いくつかの局面において、方法は、例えば、フローサイトメトリーによって測定されるように、投与された細胞の大きいインビボ増殖をもたらす。いくつかの局面において、細胞の高いピーク割合が検出される。例えば、いくつかの態様において、対象の血液もしくは疾患部位またはその白血球画分、例えば、PBMC画分またはT細胞画分におけるT細胞、例えば、CAR発現T細胞の投与後でのピークまたは最大のレベルまたは濃度において、細胞の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%が、組換え受容体、例えば、CARを発現する。

【0341】

いくつかの態様において、方法は、1マイクログラムのDNAあたり少なくとも100コピー、500コピー、1000コピー、1500コピー、2000コピー、5000コピー、10,000コピーもしくは15,000コピーの受容体、例えば、CARをコードする核酸、あるいは末梢血単核細胞（PBMC）の総数、単核細胞の総数、T細胞の総数、または対象の血液もしくは血清もしくは他の体液もしくは器官もしくは組織のマイクロリットルの総数あたり少なくとも0.1個、0.2個、0.3個、0.4個、0.5個、0.6個、0.7個、0.8個または0.9個の受容体発現、例えば、CAR発現細胞の最大濃度を対象の血液または血清または他の体液または器官または組織においてもたらす。いくつかの態様において、受容体を発現する細胞が、対象の血液における総PBMCの少なくとも10%、20%、30%、40%、50%もしくは60%として、ならびに/あるいはT細胞、例えば、CAR発現T細胞の後の少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、24週間、36週間、48週間もしくは52週間にわたって、またはそのような投与の後の1年間、2年間、3年間、4年間、5年間もしくはそれ以上にわたってそのようなレベルで検出される。

【0342】

2.細胞拡大を低下させるための作用物質

いくつかの態様において、提供された方法および製造品は、CAR+T細胞の拡大、増殖および/もしくは活性を調節することができる、例えば、増減させることができる1つもしくは複数の作用物質もしくは処置に関連して使用することができ、または該作用物質もしくは処置を含む（involve）もしくは含む（include）ことができる。いくつかの態様において、作用物質は、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる。いくつかの態様において、ある特定の閾値を超

10

20

30

40

50

えるCAR+T細胞の拡大および/または増殖、あるいは炎症マーカーなどのある特定のバイオマーカーの大きい発現が、低下した応答および/または低下した永続的応答に関連し得る。いくつかの態様において、対象における投与された細胞が、非常に大きいまたは過度な拡大を有すると判定される場合、あるいは対象が、非常に大きい拡大または過度な拡大に関連するバイオマーカーを発現すると判定される場合、対象は、応答および/または永続的応答を達成する可能性がないと判定される場合がある。いくつかの態様において、非常に大きい拡大または過度な拡大はまた、大きい腫瘍負荷量および炎症性サイトカイン産生に関連する。いくつかの態様において、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる作用物質をそのような対象に投与することができる。

10

【0343】

いくつかの状況において、投与された細胞療法、例えば、CAR+T細胞療法の最適な効力は、投与された細胞が活性化され、拡大し、様々なエフェクター機能を発揮し、長期間を含めて持続し、ある特定の表現型状態（例えば、長続きするメモリー状態、低分化状態およびエフェクター状態など）に分化し、移行し、またはそのような表現型状態への再プログラミングに関わり、免疫抑制状態を疾患の局所的微小環境において回避するかまたは低下させ、効果的かつ頑健な想起応答をクリアランスおよび標的リガンドまたは標的抗原に対する再曝露の後でもたらし、そして、消耗、アネルギー、末梢性寛容、最終分化、および/または抑制状態への分化を回避することまたは低下させることができるかに依存し得る。いくつかの局面において、投与されたT細胞の過剰なまたは非常に大きい拡大または増殖は、消耗、アネルギー、末梢性寛容、最終分化、および/または抑制状態への分化をもたらす場合がある。いくつかの局面において、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる作用物質は、そのような消耗または分化を防止することまたは低下させることができる。

20

【0344】

いくつかの態様において、作用物質の投与は、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができ、例えば、ステロイドなどが、投与されたCAR+T細胞の低下した拡大をもたらすことができる。いくつかの態様において、作用物質の投与は、パラメーターにおける変化、例えば、低下した体積測定値、例えば、SPDまたは炎症マーカー、例えば、LDHの発現をもたらすことができる。

30

【0345】

いくつかの態様において、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる作用物質はステロイドであり、IL-6受容体、CD122受容体（IL-2Rベータ受容体）またはCCR2などのサイトカイン受容体のアンタゴニストもしくは阻害剤であり、またはIL-6、MCP-1、IL-10、IFN- γ 、IL-8またはIL-18などのサイトカインの阻害剤である。いくつかの態様において、作用物質は、サイトカイン受容体および/またはサイトカイン、例えば、TGF- β などのアゴニストである。いくつかの態様において、作用物質、例えば、アゴニスト、アンタゴニストまたは阻害剤は、抗体もしくは抗原結合フラグメント、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

40

【0346】

いくつかの態様において、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる作用物質はステロイドであり、例えば、コルチコステロイドである。コルチコステロイドには典型的には、グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドが含まれる。

【0347】

任意のコルチコステロイド、例えば、グルココルチコイドを、本明細書において提供される方法において使用することができる。いくつかの態様において、グルココルチコイドには、合成および非合成のグルココルチコイドが含まれる。例示的なグルココルチコイドには、アルクロメタゾン類、アルゲストン類、ベクロメタゾン類（例えば、ジプロピオン

50

酸ベクロメタゾン)、ベタメタゾン類(例えば、17-吉草酸ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、吉草酸ベタメタゾン)、ブデソニド類、クロベタゾール類(例えば、プロピオン酸クロベタゾール)、クロベタゾン類、クロコルトロン類(例えば、ピバル酸クロコルトロン)、クロプレドノール類、コルチコステロン類、コルチゾン類およびヒドロコルチゾン類(例えば、酢酸ヒドロコルチゾン)、コルチバゾール類、デフラザコート類、デソニド類、デソキシメタゾン類、デキサメタゾン類(例えば、21-リン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム)、ジフロラゾン類(例えば、二酢酸ジフロラゾン)、ジフルコルトロン類、ジフルプレドナート類、エノキサロン類、フルアザコルト類、フルクロロニド類、フルドロコルチゾン(例えば、酢酸フルドロコルチゾン)、フルメタゾン類(例えば、ピバル酸フルメタゾン)、フルニソリド類、フルオシノロン類(例えば、フルオシノロンアセトニド)、フルオシノニド類、フルオコルチン類、フルオコルトロン類、フルオロメトロン類(例えば、酢酸フルオロメトロン)、フルペロロン(例えば、酢酸フルペロロン)、フルプレドニデン類、フルプレドニゾロン類、フルランドレノリド類、フルチカゾン類(例えば、プロピオン酸フルチカゾン)、ホルモコータル類、ハルシノニド類、ハロベタゾール類、ハロメタゾン類、ハロプレドン類、ヒドロコルタマート類、ヒドロコルチゾン類(例えば、21-酪酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセボナート、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプラート、酪酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンシビオナート、ヒドロコルチゾンヘミスクシナート、ヒドロコルチゾンプロブタート、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、吉草酸ヒドロコルチゾン)、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン類、メドリゾン類、メプレドニゾン類、メチルプレドニゾロン類(メチルプレドニゾロンアセボナート、酢酸メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンヘミスクシナート、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム)、モメタゾン類(例えば、フロ酸モメタゾン)、パラメタゾン類(例えば、酢酸パラメタゾン)、プレドニカルバート類、プレドニゾロン類(例えば、プレドニゾロン25-ジエチルアミノアセタート、リン酸プレドニゾロンナトリウム、プレドニゾロン21-ヘミスクシナート、酢酸プレドニゾロン、プレドニゾロンファルネシラート、プレドニゾロンヘミスクシナート、プレドニゾロン-21(ベータ-D-グルクロニド)、プレドニゾロンメタスルホベンゾアート、プレドニゾロンステアグラート、プレドニゾロンテブタート、プレドニゾロンテトラヒドロフタラート)、プレドニゾン類、プレドニバル類、プレドニリデン類、リメキサロン類、チキソコルトール類、トリウムシノロン類(例えば、トリウムシノロンアセトニド、トリウムシノロンベネトニド、トリウムシノロンヘキサアセトニド、トリウムシノロンアセトニド21-パルミタート、二酢酸トリウムシノロン)が含まれるが、これらに限定されない。これらのグルココルチコイドおよびそれらの塩が、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (A. Osol編、Mack Pub. Co., Easton, Pa.) (第16版、1980年)において詳細に議論されている。

【0348】

いくつかの態様において、ステロイドは、免疫療法および/または細胞療法の投与あるいはその最初の投与または用量の後、あるいは前述のいずれかの開始の後で投与される。いくつかの態様において、ステロイドは、免疫療法および/または細胞療法の投与あるいはその最初の投与または用量の後、あるいは前述のいずれかの開始の後の12時間、18時間、24時間、36時間または48時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日またはそれ以上、あるいは2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間またはそれ以上の範囲内で投与される。いくつかの態様において、ステロイドは、免疫療法および/または細胞療法の投与あるいはその最初の投与もしくは用量の後、あるいは前述のいずれかの開始の後の12時間、24時間、36時間または48時間の範囲内、あるいは2日、3日または4日の範囲内で投与される。

【0349】

いくつかの例において、グルココルチコイドは、コルチゾン類、デキサメタゾン類、ヒドロコルチゾン類、メチルプレドニゾロン類、プレドニゾロン類およびプレドニゾン類の

中から選択される。具体的な一例において、グルココルチコイドはデキサメタゾンである。

【0350】

いくつかの態様において、作用物質はコルチコステロイドであり、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させるために、低下させるために、かつ/または弱めるために治療効果的である量で投与される。いくつかの態様において、改善または成功した処置の指標には、薬物動態学パラメーター、例えば、本明細書において記載されるいずれか、例えば、ピークCAR+T細胞濃度および/またはAUCなどの決定が含まれる。

【0351】

いくつかの局面において、コルチコステロイドは治療有効用量で提供される。治療有効濃度を、公知のインビトロ系またはインビボ系（例えば、動物モデル系）で試験することによって経験的に決定することができる。加えて、動物モデルを、最適な投薬量範囲を特定することを助けるために用いることができる。経験的に決定することができる正確な投薬量は、特定の治療用製剤、投薬スケジュールおよび服用スケジュール、投与経路、ならびに疾患の重篤度に依存し得る。

【0352】

コルチコステロイドは、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させるために、低下させるために、かつ/または弱めるために効果的である任意の量で投与することができる。コルチコステロイド、例えば、グルココルチコイドは、例えば、服用あたり0.1 mg~100 mgもしくは約0.1 mg~100 mg、0.1 mg~80 mgもしくは約0.1 mg~80 mg、0.1 mg~60 mgもしくは約0.1 mg~60 mg、0.1 mg~40 mgもしくは約0.1 mg~40 mg、0.1 mg~30 mgもしくは約0.1 mg~30 mg、0.1 mg~20 mgもしくは約0.1 mg~20 mg、0.1 mg~15 mgもしくは約0.1 mg~15 mg、0.1 mg~10 mgもしくは約0.1 mg~10 mg、0.1 mg~5 mgもしくは約0.1 mg~5 mg、0.2 mg~40 mgもしくは約0.2 mg~40 mg、0.2 mg~30 mgもしくは約0.2 mg~30 mg、0.2 mg~20 mgもしくは約0.2 mg~20 mg、0.2 mg~15 mgもしくは約0.2 mg~15 mg、0.2 mg~10 mgもしくは約0.2 mg~10 mg、0.2 mg~5 mgもしくは約0.2 mg~5 mg、0.4 mg~40 mgもしくは約0.4 mg~40 mg、0.4 mg~30 mgもしくは約0.4 mg~30 mg、0.4 mg~20 mgもしくは約0.4 mg~20 mg、0.4 mg~15 mgもしくは約0.4 mg~15 mg、0.4 mg~10 mgもしくは約0.4 mg~10 mg、0.4 mg~5 mgもしくは約0.4 mg~5 mg、0.4 mg~4 mgもしくは約0.4 mg~4 mg、1 mg~20 mgもしくは約1 mg~20 mg、1 mg~15 mgもしくは約1 mg~15 mg、または1 mg~10 mgもしくは約1 mg~10 mgの量で、70 kgの成人対象に投与される。典型的には、コルチコステロイド、例えば、グルココルチコイドは、服用あたり0.4~20 mgもしくは約0.4~20 mgの量で、例えば、服用あたり0.4 mgもしくは約0.4 mg、0.5 mgもしくは約0.5 mg、0.6 mgもしくは約0.6 mg、0.7 mgもしくは約0.7 mg、0.75 mgもしくは約0.75 mg、0.8 mgもしくは約0.8 mg、0.9 mgもしくは約0.9 mg、1 mgもしくは約1 mg、2 mgもしくは約2 mg、3 mgもしくは約3 mg、4 mgもしくは約4 mg、5 mgもしくは約5 mg、6 mgもしくは約6 mg、7 mgもしくは約7 mg、8 mgもしくは約8 mg、9 mgもしくは約9 mg、10 mgもしくは約10 mg、11 mgもしくは約11 mg、12 mgもしくは約12 mg、13 mgもしくは約13 mg、14 mgもしくは約14 mg、15 mgもしくは約15 mg、16 mgもしくは約16 mg、17 mgもしくは約17 mg、18 mgもしくは約18 mg、19 mgもしくは約19 mg、または20 mgもしくは約20 mgで、平均的な成人対象に投与される。

【0353】

いくつかの態様において、コルチコステロイドは、例えば、0.001 mg/kg（対象）もしくは約0.001 mg/kg、0.002 mg/kgもしくは約0.002 mg/kg、0.003 mg/kgもしくは約0.003 mg/kg、0.004 mg/kgもしくは約0.004 mg/kg、0.005 mg/kgもしくは約0.005 mg/kg、0.006 mg/kgもしくは約0.006 mg/kg、0.007 mg/kgもしくは約0.007 mg/kg、0.008 mg/kgもしくは約0.008 mg/kg、0.009 mg/kgもしくは約0.009 mg/kg、0.01 mg/kgもしくは約0.01 mg/kg、0.015 mg/kgもしくは約0.015 mg/kg、0.02 mg/kgもしくは約0.02 mg/kg、0.025 mg/kgもしくは約0.025 mg/kg、0.03

mg/kgもしくは約0.03 mg/kg、0.035 mg/kgもしくは約0.035 mg/kg、0.04 mg/kg
もしくは約0.04 mg/kg、0.045 mg/kgもしくは約0.045 mg/kg、0.05 mg/kgもしくは
約0.05 mg/kg、0.055 mg/kgもしくは約0.055 mg/kg、0.06 mg/kgもしくは約0.
06 mg/kg、0.065 mg/kgもしくは約0.065 mg/kg、0.07 mg/kgもしくは約0.07 mg
/kg、0.075 mg/kgもしくは約0.075 mg/kg、0.08 mg/kgもしくは約0.08 mg/kg、
0.085 mg/kgもしくは約0.085 mg/kg、0.09 mg/kgもしくは約0.09 mg/kg、0.095
mg/kgもしくは約0.095 mg/kg、0.1 mg/kgもしくは約0.1 mg/kg、0.15 mg/kgもし
くは約0.15 mg/kg、0.2 mg/kgもしくは約0.2 mg/kg、0.25 mg/kgもしくは約0.25
mg/kg、0.30 mg/kgもしくは約0.30 mg/kg、0.35 mg/kgもしくは約0.35 mg/kg、
0.40 mg/kgもしくは約0.40 mg/kg、0.45 mg/kgもしくは約0.45 mg/kg、0.50 mg/
kgもしくは約0.50 mg/kg、0.55 mg/kgもしくは約0.55 mg/kg、0.60 mg/kgもし
くは約0.60 mg/kg、0.65 mg/kgもしくは約0.65 mg/kg、0.70 mg/kgもしくは約0.70
mg/kg、0.75 mg/kgもしくは約0.75 mg/kg、0.80 mg/kgもしくは約0.80 mg/kg、
0.85 mg/kgもしくは約0.85 mg/kg、0.90 mg/kgもしくは約0.90 mg/kg、0.95 mg/
kgもしくは約0.95 mg/kg、1 mg/kgもしくは約1 mg/kg、1.05 mg/kgもしくは約1.0
5 mg/kg、1.1 mg/kgもしくは約1.1 mg/kg、1.15 mg/kgもしくは約1.15 mg/kg、1
.20 mg/kgもしくは約1.20 mg/kg、1.25 mg/kgもしくは約1.25 mg/kg、1.3 mg/kg
もしくは約1.3 mg/kg、1.35 mg/kgもしくは約1.35 mg/kg、または1.4 mg/kgもし
くは約1.4 mg/kgの投薬量で、典型的には体重が約70 kg～75 kgである平均的な成人対象
に投与される。

【0354】

コルチコステロイドまたはグルココルチコイド、例えば、デキサメタゾン、経口投与
することができ（錠剤、液体または液体高濃度物）、PO投与することができ、静脈内（IV
）投与することができ、筋肉内投与することができ、あるいは任意の他の公知の経路また
は（例えば、薬学的配合物剤に関して）本明細書において記載される経路によって投与す
ることができる。いくつかの局面において、コルチコステロイドはボーラスとして投与さ
れ、また、他の局面においては、コルチコステロイドは所与の期間にわたって投与され
る場合がある。いくつかの局面において、コルチコステロイドはボーラスとして投与され、
また、他の局面においては、コルチコステロイドは所与の期間にわたって、例えば、1分
、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、15分、20分、30分、40分、50
分、60分、70分、80分、90分、120分、180分、240分、360分、480分もしくは720
分、またはそれ以上、あるいは前述の値のいずれか2つによって規定される範囲にわた
って投与される場合がある。

【0355】

いくつかの局面において、グルココルチコイドは、1日超の期間にわたって、例えば、2
日にわたって、3日にわたって、4日にわたって、またはそれ以上にわたって投与するこ
とができる。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、1日に1回、1日に2回、ま
たは1日に3回もしくはそれ以上で投与することができる。例えば、コルチコステロイド、
例えば、デキサメタゾンは、いくつかの例では、10 mg（または等価量）で、3日間にわ
たって1日2回、IV投与される場合がある。

【0356】

いくつかの態様において、ステロイド、例えば、コルチコステロイドは、所与の期間に
わたって多数回の用量で投与される。いくつかの局面において、ステロイド、例えば、コ
ルチコステロイドは、2日超、3日超、4日超、5日超、6日超、7日超、8日超、9日超、1
0日超、11日超、12日超、13日超、14日超もしくはそれ以上、または2週間超、3週間超
、4週間超、5週間超、6週間超、7週間超、8週間超、9週間超、10週間超もしくはそれ以
上にわたって投与することができる。いくつかの態様において、ステロイド、例えば、コ
ルチコステロイドは、約6時間、12時間、18時間、24時間もしくはそれ以上、または2日
、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日もしくはそ
れ以上、または2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間

もしくはそれ以上の総継続期間にわたって多数回の用量または反復した用量で投与することができる。いくつかの態様において、ステロイド、例えば、コルチコステロイドは、1日に1回、1日に2回、または1日に3回もしくはそれ以上で投与することができる。いくつかの態様において、ステロイド、例えば、コルチコステロイドは、少なくとも1時間毎もしくは少なくとも約1時間毎、少なくとも2時間毎もしくは少なくとも約2時間毎、少なくとも3時間毎もしくは少なくとも約3時間毎、少なくとも4時間毎もしくは少なくとも約4時間毎、少なくとも5時間毎もしくは少なくとも約5時間毎、少なくとも6時間毎もしくは少なくとも約6時間毎、少なくとも7時間毎もしくは少なくとも約7時間毎、少なくとも8時間毎もしくは少なくとも約8時間毎、少なくとも9時間毎もしくは少なくとも約9時間毎、少なくとも10時間毎もしくは少なくとも約10時間毎、少なくとも11時間毎もしくは少なくとも約11時間毎、少なくとも12時間毎もしくは少なくとも約12時間毎、少なくとも18時間毎もしくは少なくとも約18時間毎、少なくとも24時間毎もしくは少なくとも約24時間毎、少なくとも36時間毎もしくは少なくとも約36時間毎、少なくとも48時間毎もしくは少なくとも約48時間毎、または少なくとも3日毎もしくは少なくとも約3日毎、少なくとも4日毎もしくは少なくとも約4日毎、少なくとも5日毎もしくは少なくとも約5日毎、少なくとも6日毎もしくは少なくとも約6日毎、少なくとも7日毎もしくは少なくとも約7日毎、少なくとも8日毎もしくは少なくとも約8日毎、少なくとも9日毎もしくは少なくとも約9日毎、少なくとも10日毎もしくは少なくとも約10日毎、少なくとも11日毎もしくは少なくとも約11日毎、少なくとも12日毎もしくは少なくとも約12日毎、少なくとも13日毎もしくは少なくとも約13日毎、少なくとも14日毎もしくは少なくとも約14日毎、または少なくとも2週間毎もしくは少なくとも約2週間毎、少なくとも3週間毎もしくは少なくとも約3週間毎、少なくとも4週間毎もしくは少なくとも約4週間毎、少なくとも5週間毎もしくは少なくとも約5週間毎、少なくとも6週間毎もしくは少なくとも約6週間毎、少なくとも7週間毎もしくは少なくとも約7週間毎、少なくとも8週間毎もしくは少なくとも約8週間毎、少なくとも9週間毎もしくは少なくとも約9週間毎、または少なくとも10週間毎もしくは少なくとも約10週間毎、あるいはそれ以上で投与することができる。いくつかの局面において、ステロイド、例えば、グルココルチコイドは、1日超の期間にわたって、例えば、2日にわたって、3日にわたって、または4日にわたって、あるいはそれ以上にわたって多数回の用量または反復した用量で投与することができる。いくつかの態様において、ステロイド、例えば、コルチコステロイドまたはグルココルチコイドは、6時間、12時間、18時間、24時間、または2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日もしくは10日、またはそれ以上の総継続期間にわたって投与することができる。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、1日に1回、1日に2回、または1日に3回、または1日に4回もしくはそれ以上で投与することができる。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、少なくとも1時間毎もしくは少なくとも約1時間毎、少なくとも2時間毎もしくは少なくとも約2時間毎、少なくとも3時間毎もしくは少なくとも約3時間毎、少なくとも4時間毎もしくは少なくとも約4時間毎、少なくとも5時間毎もしくは少なくとも約5時間毎、少なくとも6時間毎もしくは少なくとも約6時間毎、少なくとも7時間毎もしくは少なくとも約7時間毎、少なくとも8時間毎もしくは少なくとも約8時間毎、少なくとも9時間毎もしくは少なくとも約9時間毎、少なくとも10時間毎もしくは少なくとも約10時間毎、少なくとも11時間毎もしくは少なくとも約11時間毎、少なくとも12時間毎もしくは少なくとも約12時間毎、少なくとも18時間毎もしくは少なくとも約18時間毎、少なくとも24時間毎もしくは少なくとも約24時間毎、少なくとも36時間毎もしくは少なくとも約36時間毎、少なくとも48時間毎もしくは少なくとも約48時間毎、またはそれ以上で投与することができる。

【0357】

いくつかの態様において、ステロイド、例えば、コルチコステロイドまたはグルココルチコイドは、1日あたり所与の用量で、例えば、1日あたり特定の用量で投与することができる。いくつかの態様において、1日あたりの例示的な用量には、1日あたり0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8

mg/kg、0.9 mg/kg、1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kgまたは10 mg/kg、あるいは前述の値およびそれらの等価量のいずれか2つによって規定される範囲が含まれる。いくつかの態様において、ステロイド、例えば、コルチコステロイドまたはグルココルチコイドは、0.25 mg/kg/日もしくは約0.25 mg/kg/日、0.5 mg/kg/日もしくは約0.5 mg/kg/日、0.75 mg/kg/日もしくは約0.75 mg/kg/日、1 mg/kg/日もしくは約1 mg/kg/日、1.5 mg/kg/日もしくは約1.5 mg/kg/日、2.0 mg/kg/日もしくは約2.0 mg/kg/日、2.5 mg/kg/日もしくは約2.5 mg/kg/日、3.0 mg/kg/日もしくは約3.0 mg/kg/日、3.5 mg/kg/日もしくは約3.5 mg/kg/日、4.0 mg/kg/日もしくは約4.0 mg/kg/日、4.5 mg/kg/日もしくは約4.5 mg/kg/日、5.0 mg/kg/日もしくは約5.0 mg/kg/日、5.5 mg/kg/日もしくは約5.5 mg/kg/日、6.0 mg/kg/日もしくは約6.0 mg/kg/日、7.0 mg/kg/日もしくは約7.0 mg/kg/日、8.0 mg/kg/日もしくは約8.0 mg/kg/日、9.0 mg/kg/日もしくは約9.0 mg/kg/日、10.0 mg/kg/日もしくは約10.0 mg/kg/日、11.0 mg/kg/日もしくは約11.0 mg/kg/日、12.0 mg/kg/日もしくは約12.0 mg/kg/日、13.0 mg/kg/日もしくは約13.0 mg/kg/日、14.0 mg/kg/日もしくは約14.0 mg/kg/日、15.0 mg/kg/日もしくは約15.0 mg/kg/日、16.0 mg/kg/日もしくは約16.0 mg/kg/日、17.0 mg/kg/日もしくは約17.0 mg/kg/日、18.0 mg/kg/日もしくは約18.0 mg/kg/日、19.0 mg/kg/日もしくは約19.0 mg/kg/日、20.0 mg/kg/日もしくは約20.0 mg/kg/日、25.0 mg/kg/日もしくは約25.0 mg/kg/日、50.0 mg/kg/日もしくは約50.0 mg/kg/日、または100.0 mg/kg/日もしくは約100.0 mg/kg/日、または前述の値およびそれらの等価量のいずれか2つによって規定される範囲で投与することができる。いくつかの態様において、1日あたりの例示的な用量には、1日あたり5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、150 mg、または200 mg、あるいは前述の値およびそれらの等価量のいずれか2つによって規定される範囲が含まれる。いくつかの態様において、ステロイド、例えば、コルチコステロイドまたはグルココルチコイドは、5 mg/日もしくは約5 mg/日、10 mg/日もしくは約10 mg/日、20 mg/日もしくは約20 mg/日、30 mg/日もしくは約30 mg/日、40 mg/日もしくは約40 mg/日、50 mg/日もしくは約50 mg/日、60 mg/日もしくは約60 mg/日、70 mg/日もしくは約70 mg/日、80 mg/日もしくは約80 mg/日、90 mg/日もしくは約90 mg/日、100 mg/日もしくは約100 mg/日、150 mg/日もしくは約150 mg/日、または200 mg/日もしくは約200 mg/日、あるいは前述の値およびそれらの等価量のいずれか2つによって規定される範囲で投与することができる。

【0358】

いくつかの態様において、コルチコステロイド、例えば、グルココルチコイドの投薬量が、処置あたり連続してより少ない投薬量で投与される。したがって、いくつかのそのような処置計画において、コルチコステロイドの用量が漸減される。例えば、コルチコステロイドは4 mgの初期用量（またはデキサメタゾンなどに関しては等価用量）で投与されることがあり、それぞれの連続する投与のときには、用量が少なくされ、その結果、用量が次回投与については3 mgであり、次回投与については2 mgであり、次回投与については1 mgであるようにされる場合がある。

【0359】

一般に、効力差が、異なるコルチコステロイドの間には存在するので、投与されるコルチコステロイドの用量は、具体的なコルチコステロイドに依存している。薬物は効力が異なること、したがって、用量は、同等の効果をj得るためには変わり得ることが、典型的には理解される。表4は、様々なグルココルチコイドおよび投与経路についての効力に関して同等性を示す。臨床服用における当量効力は周知である。（非時間治療学的様式での）等価なステロイド服用に関する情報が英国国民医薬品集（BNF）37（1999年3月）に見出され得る。

【0360】

（表4）グルココルチコイド投与

10

20

30

40

50

グルココルチコイド (経路)	当量効力
ヒドロコルチゾン (IVまたはPO)	20
プレドニゾン	5
プレドニゾン (IVまたはPO)	5
コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム (IV)	4
デキサメタゾン (IVまたはPO)	0.5-0.75

【0361】

したがって、いくつかの態様において、ステロイドは、それぞれが両端の値を含めて1日あたり1.0 mgもしくは約1.0 mg～20 mgのデキサメタゾン、例えば、1日あたり1.0 mgもしくは約1.0 mg～15 mgのデキサメタゾン、1日あたり1.0 mgもしくは約1.0 mg～10 mgのデキサメタゾン、1日あたり2.0 mgもしくは約2.0 mg～8 mgのデキサメタゾン、または1日あたり2.0 mgもしくは約2.0 mg～6.0 mgのデキサメタゾンなどの等価投薬量で投与される。場合により、ステロイドは、1日あたり4 mgもしくは約4 mgまたは8 mgもしくは約8 mgのデキサメタゾンの等価用量で投与される。

10

【0362】

いくつかの態様において、発熱がトシリズマブによる処置の後で持続する場合、ステロイドが投与される。例えば、いくつかの態様において、デキサメタゾンが、継続した発熱の場合には最大でも6時間毎～12時間毎に、5 mg～10 mgの投薬量で経口投与または静脈内投与により投与される。いくつかの態様において、トシリズマブが、酸素補充と同時に、または酸素補充に引き続いて投与される。

20

【0363】

いくつかの態様において、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる作用物質は、ミクログリア細胞活性の阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤の投与により、ミクログリアの活性が調節される。いくつかの態様において、阻害剤は、ミクログリアにおけるシグナル伝達経路の活性を阻害するアンタゴニストである。いくつかの態様において、ミクログリア阻害剤は、ミクログリアの恒常性、生存および/または増殖に影響を及ぼす。いくつかの態様において、阻害剤はCSF1Rシグナル伝達経路を標的とする。いくつかの態様において、阻害剤はCSF1Rの阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤は小分子である。場合により、阻害剤は抗体である。

30

【0364】

いくつかの局面において、阻害剤の投与により、ミクログリアの恒常性および生存性における変化、ミクログリア細胞増殖の低下または遮断、ミクログリア細胞の低下もしくは排除、ミクログリア活性化における低下、ミクログリアからの一酸化窒素産生における低下、ミクログリアにおける一酸化窒素シンターゼ活性における低下、またはミクログリア活性化によって影響を受ける運動ニューロンの保護から選択される1つまたは複数の影響がもたらされる。いくつかの態様において、作用物質は、CSF1R阻害の血清中もしくは血中のバイオマーカーのレベルを変化させる;すなわち、阻害剤の投与の開始直前の時点と比較しての尿中1型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX) のレベルにおける低下。いくつかの態様において、作用物質の投与はミクログリア活性の活性を一時的に阻害し、かつ/またはミクログリア活性の阻害は永久的でない。いくつかの態様において、作用物質の投与はCSF1R活性の活性を一時的に阻害し、かつ/またはCSF1R活性の阻害は永久的でない。

40

【0365】

いくつかの態様において、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる作用物質は、抗炎症剤、NADPHオキシダーゼ (NOX2) の阻害剤、カルシウムチャネル遮断剤、ナトリウムチャネル遮断剤から選択され、GM-CSFを阻害し、CSF1Rを阻害し、CSF-1と特異的に結合し、IL-34と特異的に結合し、核因子カッパB (NF-κB) の活性化を阻害し、CB₂受容体を活性化し、かつ/

50

またはCB₂アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤であり、ミクロRNA-155 (miR-155) を阻害し、ミクロRNA-124 (miR-124) をアップレギュレーションし、ミクログリアにおける一酸化窒素産生を阻害し、一酸化窒素シンターゼを阻害し、あるいは転写因子NR F2 (これはまた、核因子 (赤血球由来2) 様2またはNFE2L2とも呼ばれる) を活性化する。

【0366】

いくつかの態様において、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる作用物質は、サイトカイン (例えば、トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF-ベータ)、インターロイキン6 (IL-6)、インターロイキン10 (IL-10)、IL-2、MIP1 β (CCL4)、TNFアルファ、IL-1、インターフェロンガンマ (IFN-ガンマ) または単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) など) を標的とするものであり、例えば、そのようなサイトカインのアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの態様において、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる作用物質は、サイトカイン受容体 (例えば、IL-6受容体 (IL-6R)、IL-2受容体 (IL-2R/CD25)、MCP-1 (CCL2) 受容体 (CCR2またはCCR4)、TGF-ベータ受容体 (TGF-ベータI、IIまたはIII)、IFN-ガンマ受容体 (IFNGR)、MIP1 β 受容体 (例えば、CCR5)、TNFアルファ受容体 (例えば、TNFR1)、IL-1受容体 (IL1-R α /IL-1R β)、またはIL-10受容体 (IL-10R) など) を標的とするものである (例えば、それらを阻害するか、またはそれらのアンタゴニストである)。

【0367】

CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる選択された作用物質の量は、標準的な臨床技術によって決定することができる。例示的な有害事象には、アラニンアミノトランスフェラーゼにおける増大、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼにおける増大、悪寒、発熱性好中球減少症、頭痛、低血圧、左室機能不全、脳症、水頭症、発作および/または振戦が含まれるが、これらに限定されない。

【0368】

いくつかの態様において、作用物質は、30 mgもしくは約30 mg~5000 mg、例えば、50 mgもしくは約50 mg~1000 mg、50 mgもしくは約50 mg~500 mg、50 mgもしくは約50 mg~200 mg、50 mgもしくは約50 mg~100 mg、100 mgもしくは約100 mg~1000 mg、100 mgもしくは約100 mg~500 mg、100 mgもしくは約100 mg~200 mg、200 mgもしくは約200 mg~1000 mg、200 mgもしくは約200 mg~500 mg、または500 mgもしくは約500 mg~1000 mgの投薬量で投与される。

【0369】

いくつかの態様において、阻害剤は、0.5 mg/kgもしくは約0.5 mg/kg~100 mg/kg、例えば、1 mg/kgもしくは約1 mg/kg~50 mg/kg、1 mg/kgもしくは約1 mg/kg~25 mg/kg、1 mg/kgもしくは約1 mg/kg~10 mg/kg、1 mg/kgもしくは約1 mg/kg~5 mg/kg、5 mg/kgもしくは約5 mg/kg~100 mg/kg、5 mg/kgもしくは約5 mg/kg~50 mg/kg、5 mg/kgもしくは約5 mg/kg~25 mg/kg、5 mg/kgもしくは約5 mg/kg~10 mg/kg、10 mg/kgもしくは約10 mg/kg~100 mg/kg、10 mg/kgもしくは約10 mg/kg~50 mg/kg、10 mg/kgもしくは約10 mg/kg~25 mg/kg、25 mg/kgもしくは約25 mg/kg~100 mg/kg、25 mg/kg~50 mg/kg~50 mg/kg~100 mg/kgもしくは約25 mg/kg~50 mg/kg~50 mg/kg~100 mg/kgなどで投与される。いくつかの態様において、作用物質は、それぞれが両端の値を含めて1 mg/kgもしくは約1 mg/kg~10 mg/kg、2 mg/kgもしくは約2 mg/kg~8 mg/kg、2 mg/kgもしくは約2 mg/kg~6 mg/kg、2 mg/kgもしくは約2 mg/kg~4 mg/kg、または6 mg/kgもしくは約6 mg/kg~8 mg/kgの投薬量で投与される。いくつかの局面において、作用物質は、少なくとも1 mg/kgもしくは少なくとも約1 mg/kgもしくは約1 mg/kg、少なくとも2 mg/kgもしくは少なくとも約2 mg/kgもしくは約2 mg/kg、少なくとも4 mg/kgもしくは少なくとも約4 mg/kgもしくは約4 mg/kg、少なくとも6 mg/kgもしくは少なくとも約6

mg/kgもしくは約6 mg/kg、少なくとも8 mg/kgもしくは少なくとも約8 mg/kgもしくは約8 mg/kg、少なくとも10 mg/kgもしくは少なくとも約10 mg/kgもしくは約10 mg/kg、またはそれ以上の投薬量で投与される。いくつかの態様において、作用物質は、4 mg/kgまたは8 mg/kgの用量で投与される。

【0370】

いくつかの態様において、作用物質は、注射、例えば、静脈内注射または皮下注射、眼内注射、眼周囲注射、網膜下注射、硝子体内注射、経中隔注射、強膜下注射、脈絡膜内注射、前房内注射、結膜下注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、眼球周囲注射、または後傍強膜送達によって投与される。いくつかの態様において、作用物質は、非経口投与、肺内投与および鼻腔内投与、ならびに局所的処置のために所望される場合、病巣内投与によって投与される。非経口注入には、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または皮下投与が含まれる。

10

【0371】

いくつかの態様において、作用物質の量が、1日に約2回もしくはほぼ2回、およそ毎日もしくはほぼ毎日、約1日おきもしくはほぼ1日おきに、週に約3回もしくはほぼ3回、およそ毎週もしくはほぼ毎週、約1週おきもしくはほぼ1週おきに、または月に約1回もしくはほぼ1回で投与される。

【0372】

いくつかの態様において、作用物質は、組成物または配合物、例えば、下記で記載されるような薬学的組成物または薬学的配合物などの一部として投与される。したがって、場合により、作用物質を含む組成物が、下記で記載されるように投与される。他の局面において、作用物質は単独で投与され、また、任意の公知の許容される投与経路によって、または、例えば、組成物および薬学的配合物などに関して本明細書において記載される投与経路によって投与され得る。

20

【0373】

いくつかの態様において、作用物質は、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である。いくつかの態様において、方法は、ミクログリア活性の阻害剤の投与を含む。いくつかの態様において、作用物質は、ミクログリアにおけるシグナル伝達経路の活性を阻害するアンタゴニストである。いくつかの態様において、作用物質は、ミクログリアの恒常性、生存および/または増殖に影響を及ぼす。

30

【0374】

いくつかの態様において、CAR+T細胞の拡大および/または増殖を減少させること、低下させること、および/または弱めることができる作用物質は抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの態様において、作用物質は、トシリズマブ、シルツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ (olokizumab) (CDP6038)、エルシリモマブ (elsilimomab)、ALD518/BMS-945429、シルクマブ (CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301またはFM101である。

【0375】

いくつかの態様において、作用物質は、IL-6またはIL-6受容体 (IL-6R) のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、作用物質は、IL-6活性を中和する抗体、例えば、IL-6またはIL-6Rに結合する抗体または抗原結合フラグメントなどである。例えば、いくつかの態様において、作用物質は、トシリズマブ (アトリズマブ) またはサリルマブ、すなわち、抗IL-6R抗体であり、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第8,562,991号に記載される抗IL-6R抗体である。場合により、IL-6を標的とする作用物質は、IL-6抗体、例えば、シルツキシマブ、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ (CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、FM101またはオロキズマブ (CDP6038) などである。いくつかの局面において、作用物質は、リガンド-受容体相互作用を阻害することによってIL-6活性を中和する場合がある。この一般的なタイプの取り組みの実現可能性が、インターロイキン-1についての天

40

50

然の存在する受容体アンタゴニストを用いて実証されている。Harmurn, C. H. et al., *Nature* (1990) 343:336-340を参照のこと。いくつかの局面において、IL-6/IL-6Rのアンタゴニストまたは阻害剤がIL-6ムテインであり、例えば、米国特許第5591827号に記載されるIL-6ムテインなどである。いくつかの態様において、IL-6/IL-6Rのアンタゴニストまたは阻害剤である作用物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0376】

いくつかの態様において、作用物質はトシリズマブである。いくつかの実施形態では、トシリズマブは、提供された方法、ならびに/あるいは提供された製造品または組成物に従う初期介入として、1 mg/kgもしくは約1 mg/kg～12 mg/kgの投薬量で、例えば、4 mg/kgもしくは約4 mg/kg、8 mg/kgもしくは約8 mg/kg、または10 mg/kgもしくは約10 mg/kgで投与される。いくつかの態様において、トシリズマブは静脈内注入によって投与される。いくつかの態様において、トシリズマブは、アセトアミノフェンに対して非応答性である、10時間続く39℃超の持続した発熱について投与される。いくつかの態様において、症状が初期用量の48時間後に再発する場合、トシリズマブの第2の投与が施される。

【0377】

いくつかの態様において、作用物質は、TGF- β またはTGF- β 受容体（例えば、TGF- β 受容体I、IIまたはIII）のアゴニストまたは刺激剤である。いくつかの局面において、作用物質は、TGF- β 活性を増大させる抗体、例えば、TGF- β またはその様々な受容体の1つに結合する抗体または抗原結合フラグメントなどである。いくつかの態様において、TGF- β および/またはその受容体のアゴニストまたは刺激剤である作用物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0378】

いくつかの態様において、作用物質は、MCP-1 (CCL2) またはMCP-1受容体（例えば、MCP-1受容体のCCR2またはCCR4）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、作用物質は、MCP-1活性を中和する抗体、例えば、MCP-1またはその様々な受容体の1つ (CCR2またはCCR4) に結合する抗体または抗原結合フラグメントなどである。いくつかの態様において、MCP-1のアンタゴニストまたは阻害剤は、Gong et al. *J Exp Med.* 1997 Jul 7;186 (1) :131-137、またはShahrara et al. *J Immunol* 2008;180:3447-3456に記載されるいずれかである。いくつかの態様において、MCP-1および/またはその受容体 (CCR2またはCCR4) のアンタゴニストまたは阻害剤である作用物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0379】

いくつかの態様において、作用物質は、IFN- γ またはIFN- γ 受容体 (IFNGR) のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、作用物質は、IFN- γ 活性を中和する抗体、例えば、IFN- γ またはその受容体 (IFNGR) に結合する抗体または抗原結合フラグメントなどである。いくつかの局面において、IFN-ガンマ中和抗体は、Dobber et al. *Cell Immunol.* 1995 Feb;160 (2) :185-92、またはOzmen et al. *J Immunol.* 1993 Apr 1;150 (7) :2698-705に記載されるいずれかである。いくつかの態様において、IFN- γ /IFNGRのアンタゴニストまたは阻害剤である作用物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0380】

いくつかの態様において、作用物質は、IL-10またはIL-10受容体 (IL-10R) のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、作用物質は、IL-10活性を中和する抗体、例えば、IL-10またはIL-10Rに結合する抗体または抗原結合フラグメントなどである。いくつかの局面において、IL-10中和抗体は、Dobber et al. *Cell Immunol.* 1995 Feb;160 (2) :185-92、またはHunter et al. *J Immunol.* 2005 Jun 1;174 (1) :7368-75に記載されるいずれかである。いくつかの態様において、IL-10/IL-10Rのアンタゴニストまたは阻害剤である作用物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、

または核酸である。

【0381】

いくつかの態様において、作用物質は、IL-1またはIL-1受容体（IL-1R）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、作用物質は、IL-1Rの改変形態であるIL-1受容体アンタゴニスト、例えば、アナキンラ（例えば、Fleischmann et al., (2006) Annals of the rheumatic diseases, 65 (8) :1006-12を参照のこと）などである。いくつかの局面において、作用物質は、IL-1活性を中和する抗体、例えば、IL-1またはIL-1Rに結合する抗体または抗原結合フラグメントなど、例えば、カナキヌマブ（例えば、EP 2277543を参照のこと）などである。いくつかの態様において、IL-1/IL-1Rのアンタゴニストまたは阻害剤である作用物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

10

【0382】

いくつかの実施形態において、作用物質は、腫瘍壊死因子（TNF）または腫瘍壊死因子受容体（TNFR）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、作用物質は、TNF活性を遮断する抗体、例えば、TNF（例えば、TNF- α など）またはその受容体（TNFR、例えば、TNFRp55またはTNFRp75）に結合する抗体または抗原結合フラグメントなどである。いくつかの局面において、作用物質は、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブおよびエタネルセプトの中から選択される。いくつかの態様において、TNF/TNFRのアンタゴニストまたは阻害剤である作用物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

20

【0383】

いくつかの態様において、作用物質は、ヤヌスキナーゼ（JAK）および2つのシグナル伝達・転写活性化因子（STAT）シグナル伝達カスケードを介するシグナル伝達のアンタゴニストまたは阻害剤である。JAK/STATタンパク質は、サイトカインおよびサイトカイン受容体シグナル伝達の共通要素である。いくつかの態様において、JAK/STATのアンタゴニストまたは阻害剤である作用物質、例えば、ルキシソリチニブ（例えば、Mesa et al. (2012) Nature Reviews Drug Discovery, 11 (2) :103-104を参照のこと）、トファシチニブ（これは、Xeljanz、Jakvinusタソシチニブ、およびCP-690550としてもまた公知である）、バリシチニブ（これは、LY-3009104、INCB-28050としてもまた公知である）、フィルゴチニブ（G-146034、GLPG-0634）、ガンドチニブ（LY-2784544）、レスタウルチニブ（CEP-701）、モメロチニブ（GS-0387、CYT-387）、パクリチニブ（Pacritinib）（SB1518）、およびウパダシチニブ（Upadacitinib）（ABT-494）。いくつかの態様において、作用物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

30

【0384】

いくつかの態様において、作用物質はキナーゼ阻害剤である。キナーゼ阻害剤、例えば、CDK4キナーゼ阻害剤、BTKキナーゼ阻害剤、MNKキナーゼ阻害剤、またはDGKキナーゼ阻害剤などは、腫瘍細胞に存在する構成的に活性化生存経路を調節することができ、かつ/または免疫細胞の機能を調節することができる。いくつかの態様において、阻害剤はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤であり、例えば、イブルチニブである。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はホスファチジルイノシトール-4,5-ビスリン酸3-キナーゼ（PI3K）阻害剤である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、CDK4阻害剤、例えば、CDK4/6阻害剤である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はmTOR阻害剤であり、例えば、ラパマイシン、ラパマイシン類似体、OSI-027などである。mTOR阻害剤は、例えば、mTORC1阻害剤および/またはmTORC2阻害剤、例えば、mTORC1阻害剤および/またはmTORC2阻害剤であることが可能である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はMNK阻害剤または二重PI3K/mTOR阻害剤である。いくつかの態様において、他の例示的なキナーゼ阻害剤には、AKT阻害剤のペリホシン、mTOR阻害剤のテムシロリムス、Srcキナーゼ阻害剤のダサチニブおよびホスタマチニブ、JAK2阻害剤のパクリチニブおよびルキシソリチニブ、PKC β 阻害剤のエンザスタウリンおよびブリオスタチン

40

50

、ならびにAAK阻害剤のアリセルチブが含まれる。

【0385】

いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、イブルチニブ (PCI-32765)、GDC-0834、RN-486、CGI-560、CGI-1764、HM-71224、CC-292、ONO-4059、CNX-774およびLFM-A13から選択されるBTK阻害剤である。いくつかの態様において、BTK阻害剤はインターロイキン-2誘導性キナーゼ (ITK) のキナーゼ活性を低下も、阻害もせず、GDC-0834、RN-486、CGI-560、CGI-1764、HM-71224、CC-292、ONO-4059、CNX-774およびLFM-A13から選択される。

【0386】

いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はBTK阻害剤であり、例えば、イブルチニブ (1- [(3R)-3- [4-アミノ-3- (4-フェノキシフェニル) -1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-1-イル] ピペリジン-1-イル] プロパ-2-エン-1-オン;これはPCI-32765としてもまた公知である) である。いくつかの態様において、阻害剤はBTK阻害剤であり、例えば、イブルチニブ (PCI-32765) である。いくつかの態様において、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回またはそれ以上の周期のイブルチニブが投与される。いくつかの態様において、BTK阻害剤は、国際特許出願公開WO2015/079417に記載されるBTK阻害剤である。

【0387】

いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はPI3K阻害剤である。PI3Kは、細胞周期の調節およびリンパ腫の生存に関与するPI3K/Akt/mTOR経路の中心となるものである。例示的なPI3K阻害剤には、イデラリシブ (PI3K δ 阻害剤) が含まれる。いくつかの態様において、作用物質はイデラリシブおよびリツキシマブである。

【0388】

いくつかの態様において、作用物質はラパマイシンの哺乳動物標的 (mTOR) の阻害剤である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、テムシロリムス、リダホロリムス (これはAP23573およびMK8669としてもまた公知である)、エベロリムス (RAD001)、ラパマイシン (AY22989)、シマピモド (simapimod)、AZD8055、PF04691502、SF1126およびXL765から選択されるmTOR阻害剤である。いくつかの態様において、作用物質はマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) の阻害剤であり、例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブおよびトラメチニブなどである。

【0389】

いくつかの態様において、デバイス、例えば、血液ろ過または血漿ろ過を伴う吸収性樹脂技術を、サイトカインレベルを低下させるために使用することができる。いくつかの態様において、サイトカインレベルを低下させるために使用されるデバイスは、物理的なサイトカイン吸収体、例えば、体外サイトカイン吸収体などである。いくつかの態様において、物理的なサイトカイン吸収体を、サイトカインをエクスピボの体外様式で血流から取り除くために使用することができる。いくつかの態様において、作用物質は多孔性ポリマーである。いくつかの態様において、作用物質はCytoSorbである (例えば、Basu et al. Indian J Crit Care Med. (2014) 18 (12):822-824を参照のこと)。

【0390】

V.操作された細胞

いくつかの態様において、提供された方法は、様々な腫瘍を含む疾患または状態の処置などのために細胞療法を投与することに関連する。いくつかの態様において、提供された方法に従っての使用のためのT細胞療法は、疾患または状態に関連する分子を認識し、かつ/または該分子に特異的に結合し、そして、そのような分子に結合したとき、応答、例えば、そのような分子に対する免疫応答などをもたらすように設計される組換え受容体を発現する操作された細胞を投与することを含む。受容体には、キメラ受容体、例えば、キメラ抗原受容体 (CAR)、および遺伝子組換えT細胞受容体 (TCR) またはキメラ自己抗体受容体 (CAAR) を含めて他の遺伝子組換え抗原受容体が含まれ得る。

【0391】

いくつかの態様において、細胞は、操作された受容体、例えば、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）などの操作された抗原受容体、またはT細胞受容体（TCR）を含有するか、または含有するように操作される。そのような細胞の集団、そのような細胞を含有する、かつ/またはそのような細胞が富化される組成物、例えば、T細胞またはCD8⁺もしくはCD4⁺の細胞などある特定のタイプの細胞が富化されるか、または選択される組成物などもまた提供される。組成物の中には、例えば、養子細胞療法のためなどの投与のための薬学的組成物および薬学的配合物がある。細胞および組成物を対象、例えば、患者に投与するための治療方法もまた提供される。

【0392】

したがって、いくつかの態様では、細胞は、遺伝子操作によって導入された1つまたは複数の核酸を含み、それによってそのような核酸の組換え産物または遺伝子操作された産物を発現する。いくつかの態様では、遺伝子導入は、例えばサイトカインまたは活性化マーカーの発現によって測定されるように、細胞の増殖、生存、および/または活性化などの応答を誘導する刺激と組み合わせることなどによって、最初に細胞を刺激し、続いて活性化した細胞を形質導入し、培養下で臨床適用に十分な数まで増殖させることによって達成される。

【0393】

A. 組換え受容体

細胞は概して、機能的非TCR抗原受容体を含む抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）、およびトランスジェニックT細胞受容体（TCR）のような他の抗原結合受容体などの、組換え受容体を発現する。受容体の中にはまた、キメラ自己抗体受容体（CAAR）などの他のキメラ受容体もある。

【0394】

1. キメラ抗原受容体（CAR）

いくつかの態様では、組換え受容体はキメラ抗原受容体（CAR）を含む。いくつかの態様では、CARは、特定の細胞型の表面に発現される抗原などの特定の抗原（またはマーカーもしくはリガンド）に特異的である。いくつかの態様では、抗原はポリペプチドである。いくつかの態様では、抗原は炭水化物または他の分子である。いくつかの態様では、抗原は、正常または非標的細胞または組織と比較して、疾患または状態の細胞、例えば腫瘍または病原性細胞上に選択的に発現されるかまたは過剰発現される。他の態様では、抗原は正常細胞上に発現され、および/または操作された細胞上に発現される。

【0395】

特定の態様では、キメラ受容体などの組換え受容体は、T細胞における一次活性化シグナルを誘導することができる細胞質（細胞内）領域などの細胞質シグナル伝達ドメイン（互換的に細胞内シグナル伝達ドメインとも呼ばれる）、例えばT細胞受容体（TCR）成分の細胞質シグナル伝達ドメイン（例えばCD3-ゼータ（CD3ζ）鎖のゼータ鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能的変異体もしくはシグナル伝達部分）を含む、および/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）を含む、細胞内シグナル伝達領域を含有する。

【0396】

いくつかの態様では、キメラ受容体は、抗原（またはリガンド）に特異的に結合する細胞外結合ドメインをさらに含む。いくつかの態様では、キメラ受容体は、抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインを含むCARである。いくつかの態様では、抗原（またはリガンド）は、細胞の表面上に発現されるタンパク質である。いくつかの態様では、CARはTCR様CARであり、抗原は、細胞内タンパク質のペプチド抗原などのプロセッシングされたペプチド抗原であり、これは、TCRのように、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）分子に関連して細胞表面上で認識される。

【0397】

CARを含む例示的な抗原受容体、およびそのような受容体を操作して細胞に導入するための方法は、例えば国際公開公報第200014257号、同第2013126726号、同第2012/1

10

20

30

40

50

29514号、同第2014031687号、同第2013/166321号、同第2013/071154号、同第2013/123061号、米国特許出願公開第2002131960号、同第2013287748号、同第20130149337号、米国特許第6,451,995号、同第7,446,190号、同第8,252,592号、同第8,339,645号、同第8,398,282号、同第7,446,179号、同第6,410,319号、同第7,070,995号、同第7,265,209号、同第7,354,762号、同第7,446,191号、同第8,324,353号、および同第8,479,118号、および欧州特許出願公開第2537416号に記載されているもの、ならびに/またはSadelain et al., *Cancer Discov.*, 3 (4) :388-398(2013); Davila et al. *PLoS ONE* 8 (4) :e61338(2013); Turtle et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 24 (5) :633-39(2012); Wu et al., *Cancer*, 18 (2) :160-75(2012)によって記載されているものを含む。いくつかの局面では、抗原受容体は、米国特許第7,446,190号に記載されているCAR、および国際公開公報第2014055668 A1号に記載されているものを含む。CARの例としては、国際公開公報第2014031687号、米国特許第8,339,645号、同第7,446,179号、米国特許出願公開第2013/0149337号、米国特許第7,446,190号、同第8,389,282号、Kochenderfer et al., *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10, 267-276 (2013); Wang et al., *J. Immunother.* 35 (9) :689-701(2012); およびBrentjens et al., *Sci Transl Med.*, 5 (177) (2013)などの前述の刊行物のいずれかに開示されているCARが挙げられる。国際公開公報第2014031687号、米国特許第8,339,645号、同第7,446,179号、米国特許出願公開第2013/0149337号、米国特許第7,446,190号、および米国特許第8,389,282号も参照のこと。CARなどのキメラ受容体は、通常、抗体分子の一部などの細胞外抗原結合ドメイン、通常は抗体の可変重 (VH) 鎖領域および/または可変軽 (VL) 鎖領域、例えばscFv抗体断片を含む。

【0398】

いくつかの態様では、受容体によって標的とされる抗原はポリペプチドである。いくつかの態様では、抗原は炭水化物または他の分子である。いくつかの態様では、抗原は、正常または非標的細胞または組織と比較して、疾患または状態の細胞、例えば腫瘍または病原性細胞上に選択的に発現されるかまたは過剰発現される。他の態様では、抗原は正常細胞上に発現され、および/または操作された細胞上に発現される。

【0399】

いくつかの態様では、CARは、養子療法によって標的とされる特定の細胞型で発現される抗原、例えば癌マーカー、および/または正常細胞型もしくは非罹患細胞型で発現される抗原などの抑制応答を誘導することが意図されている抗原などの、特定の抗原（またはマーカーまたはリガンド）に対する特異性を備えて構築される。したがって、CARは、典型的には、その細胞外部分に、1つもしくは複数の抗原結合断片、ドメイン、もしくは部分、または1つもしくは複数の抗体可変ドメインなどの1つまたは複数の抗原結合分子、および/または抗体分子を含む。いくつかの態様では、CARは、モノクローナル抗体 (mAb) の可変重鎖 (VH) および可変軽鎖 (VL) に由来する一本鎖抗体断片 (scFv) などの抗体分子の1つまたは複数の抗原結合部分を含む。

【0400】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合部分は、抗原受容体などの組換え受容体の一部として細胞上に発現される。抗原受容体の中には、キメラ抗原受容体 (CAR) などの機能的非TCR抗原受容体がある。通常ペプチド-MHC複合体に対してTCR様特異性を示す抗体または抗原結合断片を含むCARは、TCR様CARとも称され得る。いくつかの態様では、TCR様CARのMHC-ペプチド複合体に特異的な細胞外抗原結合ドメインは、いくつかの局面ではリンカーおよび/または膜貫通ドメインを介して、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達成分に連結される。いくつかの態様では、そのような分子は、典型的には、TCRなどの天然の抗原受容体を介するシグナル、および任意で、共刺激受容体と組み合わせたそのような受容体を介するシグナルを模倣または近似することができる。

【0401】

いくつかの態様では、キメラ受容体（例えばCAR）などの組換え受容体は、抗原（またはリガンド）に結合する、例えば特異的に結合するリガンド結合ドメインを含む。キメラ

受容体によって標的とされる抗原の中には、養子細胞療法によって標的とされる疾患、状態、または細胞型に関連して発現されるものがある。疾患および状態には、血液癌、B、T および骨髄性白血病、リンパ腫および多発性骨髄腫のようなリンパ腫、白血病、および/または骨髄腫などの免疫系の癌を含む癌および腫瘍を含む、増殖性、新生物性、および悪性の疾患および障害がある。

【0402】

いくつかの態様では、抗原（またはリガンド）はポリペプチドである。いくつかの態様では、抗原は炭水化物または他の分子である。いくつかの態様では、抗原（またはリガンド）は、正常または非標的細胞または組織と比較して、疾患または状態の細胞、例えば腫瘍または病原性細胞上に選択的に発現されるかまたは過剰発現される。

10

【0403】

いくつかの態様では、CARは、細胞の表面に発現される、無傷の抗原などの抗原を特異的に認識する抗体または抗原結合断片（例えばscFv）を含む。

【0404】

いくつかの態様において受容体に標的とされる抗原は、 $\alpha v \beta 6$ インテグリン（ $\alpha v \beta 6$ インテグリン）、B細胞成熟抗原（BCMA）、B7-H3、B7-H6、炭酸アンヒドラーゼ9（CA9、CAIXまたはG250としても知られる）、癌精巣抗原、癌/精巣抗原1B（CTAG、NY-ESO-1およびLAGE-2としても知られる）、癌胎児性抗原（CEA）、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1（CCL-1）、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD138、CD171、上皮成長因子タンパク質（EGFR）、切断型上皮成長因子タンパク質（tEGFR）、上皮成長因子受容体III型変異体（EGFR vIII）、上皮糖タンパク質2（EPG-2）、上皮糖タンパク質40（EPG-40）、エフリンB2、エフリン受容体A2（EPHa2）、エストロゲン受容体、Fc受容体様5（FCRL5；Fc受容体ホモログ5またはFCRH5としても知られる）、胎児アセチルコリン受容体（胎児AChR）、葉酸結合タンパク質（FBP）、葉酸受容体 α 、ガングリオシドGD2、O-アセチル化GD2（OGD2）、ガングリオシドGD3、糖タンパク質100（gp100）、Gタンパク質共役受容体5D（GPCR5D）、Her2/neu（受容体チロシンキナーゼerb-B2）、Her3（erb-B3）、Her4（erb-B4）、erbB二量体、ヒト高分子量黒色腫関連抗原（HMW-MAA）、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球抗原A1（HLA-A1）、ヒト白血球抗原A2（HLA-A2）、IL-22受容体 α （IL-22R α ）、IL-13受容体 $\alpha 2$ （IL-13R $\alpha 2$ ）、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、 κ 軽鎖、L1細胞接着分子（L1-CAM）、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA（LRR C8A）、ルイスY、黒色腫関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メソテリン、c-Met、マウスサイトメガロウイルス（CMV）、ムチン1（MUC1）、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD（NKG2D）リガンド、メラニンA（MART-1）、神経細胞接着分子（NCAM）、胎児腫瘍性抗原、黒色腫の優先発現抗原（PRAME）、プロゲステロン受容体、前立腺特異抗原、前立腺幹細胞抗原（PSCA）、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1（ROR1）、サバイビン、栄養膜糖タンパク質（TPBG、5T4としても知られる）、腫瘍関連糖タンパク質72（TAG72）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR2）、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、病原体特異的もしくは病原体により発現される抗原、またはユニバーサルタグに関連する抗原、および/またはビオチン化分子、および/またはHIV、HCV、HBVもしくは他の病原体によって発現される分子であるか、これらを含む。いくつかの態様において受容体によって標的とされる抗原は、多くの公知のB細胞マーカーのいずれかなどの、B細胞悪性腫瘍に関連する抗原を含む。いくつかの態様では、抗原は、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Ig κ 、Ig λ 、CD79a、CD79bまたはCD30であるかまたはそれを含む。

20

30

40

【0405】

いくつかの態様において受容体によって標的とされる抗原は、オーファンチロシンキナーゼ受容体ROR1、tEGFR、Her2、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA

50

、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、FBP、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子、MAGE-A1、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異的抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、およびMAGE A3、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリンA1（CCNA1）などのサイクリン、および/またはビオチン化分子、ならびに/あるいはHIV、HCV、HBVまたは他の病原体によって発現される分子であるか、またはそれらを含む。いくつかの態様では、CARは病原体特異的抗原または病原体発現抗原に結合する。いくつかの態様では、CARは、ウイルス抗原（例えばHIV、HCV、HBV等）、細菌抗原、および/または寄生虫抗原に特異的である。

10

【0406】

いくつかの態様では、CARは、細胞表面にMHC-ペプチド複合体として提示される腫瘍関連抗原のような細胞内抗原を特異的に認識する抗体または抗原結合断片（例えばscFv）などのTCR様抗体を含む。いくつかの態様では、MHC-ペプチド複合体を認識する抗体またはその抗原結合部分は、抗原受容体などの組換え受容体の一部として細胞上に発現され得る。抗原受容体の中には、キメラ抗原受容体（CAR）などの機能的非TCR抗原受容体がある。通常ペプチド-MHC複合体に対してTCR様の特異性を示す抗体または抗原結合断片を含むCARは、TCR様CARとも称され得る。

20

【0407】

「主要組織適合遺伝子複合体」（MHC）への言及は、いくつかの場合には、細胞機構によって処理されたペプチド抗原を含むポリペプチドのペプチド抗原と複合体を形成することができる多型ペプチド結合部位または結合溝を含むタンパク質、通常糖タンパク質を指す。いくつかの場合には、MHC分子は、TCRまたはTCR様抗体などの、T細胞上の抗原受容体が認識可能な立体配座で抗原を提示するために、ペプチドとの複合体、すなわちMHC-ペプチド複合体としてを含めて、細胞表面上に表示または発現され得る。通常MHCクラスI分子は、いくつかの場合には3つの α ドメインを備える膜貫通 α 鎖、および非共有結合した β 2ミクログロブリンを有するヘテロ二量体である。通常MHCクラスII分子は、2つの膜貫通糖タンパク質、 α および β から構成され、それらは両方とも、典型的には膜を貫通している。MHC分子は、ペプチドに結合するための1つまたは複数の抗原結合部位および適切な抗原受容体による認識に必要な配列を含むMHCの有効部分を含み得る。いくつかの態様では、MHCクラスI分子は、サイトゾルに由来するペプチドを細胞表面に送達し、そこでMHC-ペプチド複合体は、通常CD8⁺T細胞であるが、いくつかの場合にはCD4⁺T細胞などのT細胞によって認識される。いくつかの態様では、MHCクラスII分子は、小胞系に由来するペプチドを細胞表面に送達し、そこでそれらは、典型的にはCD4⁺T細胞によって認識される。通常MHC分子は、マウスではH-2、ヒトではヒト白血球抗原（HLA）と総称される一群の連鎖する遺伝子座によってコードされる。したがって、典型的には、ヒトMHCはヒト白血球抗原（HLA）とも称され得る。

30

40

【0408】

「MHC-ペプチド複合体」または「ペプチド-MHC複合体」という用語またはその変形は通常、MHC分子の結合溝または裂におけるペプチドの非共有相互作用などによる、ペプチド抗原とMHC分子との複合体または結合を指す。いくつかの態様では、MHC-ペプチド複合体は細胞の表面に存在するかまたは表示される。いくつかの態様では、MHC-ペプチド複合体は、TCR、TCR様CAR、またはその抗原結合部分などの抗原受容体によって特異的に認識され得る。

【0409】

いくつかの態様では、ペプチド抗原またはエピトープなどのポリペプチドのペプチドは、抗原受容体による認識などのために、MHC分子と結合することができる。通常ペプチド

50

は、ポリペプチドまたはタンパク質などのより長い生物学的分子の断片に由来するかまたはそれに基づく。いくつかの態様では、ペプチドは、典型的には長さが約8～約24アミノ酸である。いくつかの態様では、ペプチドは、MHCクラスII複合体における認識のために9～22アミノ酸または約9～22アミノ酸の長さを有する。いくつかの態様では、ペプチドは、MHCクラスI複合体における認識のために8～13アミノ酸または約8～13アミノ酸の長さを有する。いくつかの態様では、MHC-ペプチド複合体などのMHC分子の状況でペプチドを認識すると、TCRまたはTCR様CARなどの抗原受容体は、T細胞増殖、サイトカイン産生、細胞傷害性T細胞応答または他の応答などのT細胞応答を誘導するT細胞への活性化シグナルを生成または誘発する。

【0410】

いくつかの態様では、TCR様抗体または抗原結合部分は、公知であるかまたは公知の方法によって生成することができる（例えば米国特許出願公開第2002/0150914号；同第2003/0223994号；同第2004/0191260号；同第2006/0034850号；同第2007/00992530号；同第20090226474号；同第20090304679号；および国際公開公報第03/068201号参照）。

【0411】

いくつかの態様では、MHC-ペプチド複合体に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分は、特定のMHC-ペプチド複合体を含む有効量の免疫原で宿主を免疫することによって生成することができる。いくつかの場合には、MHC-ペプチド複合体のペプチドは、MHCに結合することができる抗原、例えば腫瘍抗原、例えばユニバーサル腫瘍抗原、骨髄腫抗原、または以下に記載される他の抗原のエピトープである。いくつかの態様では、次いで、免疫応答を惹起するために有効量の免疫原を宿主に投与し、ここで免疫原は、MHC分子の結合溝内のペプチドの三次元提示に対する免疫応答を惹起するのに十分な期間、その三次元形態を保持する。次いで、宿主から収集した血清を、MHC分子の結合溝内のペプチドの三次元提示を認識する所望の抗体が生成されているかどうかを決定するために検定する。いくつかの態様では、生成された抗体を、抗体が、MHC分子単独、関心対象のペプチド単独、およびMHCと無関係なペプチドとの複合体からMHC-ペプチド複合体を識別できることを確認するために評価することができる。その後所望の抗体を単離することができる。

【0412】

いくつかの態様では、MHC-ペプチド複合体に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分は、ファージ抗体ライブラリなどの抗体ライブラリディスプレイ法を使用することによって作製できる。いくつかの態様では、例えば、ライブラリのメンバーが1つまたは複数のCDRの1つまたは複数の残基において変異している、変異型Fab、scFvまたは他の抗体型のファージディスプレイライブラリを作製することができる。例えば米国特許出願公開第20020150914号、同第2014/0294841号、およびCohen CJ.et al. (2003) J Mol. Recogn. 16:324-332参照。

【0413】

本明細書における「抗体」という用語は最も広い意味で使用され、無傷の抗体、ならびに断片抗原結合 (Fab) 断片、F(ab')₂断片、Fab'断片、Fv断片、組換えIgG (rIgG) 断片、抗原に特異的に結合することができる可変重鎖 (V_H) 領域、一本鎖可変断片 (scFv) を含む一本鎖抗体断片、および単一ドメイン抗体 (例えばsdAb、sdFv、ナノボディ) 断片を含む機能的 (抗原結合) 抗体断片を含む、ポリクローナルおよびモノクローナル抗体を含む。この用語は、遺伝子操作されたおよび/または他の方法で修飾された形態の免疫グロブリン、例えばイントラボディ、ペプチボディ、キメラ抗体、完全ヒト抗体、ヒト化抗体、およびヘテロコンジュゲート抗体、多重特異性、例えば二重特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディ、およびテトラボディ、タンデムdi-scFv、タンデムtri-scFvを包含する。特に明記されない限り、「抗体」という用語はその機能的抗体断片を包含すると理解されるべきである。この用語はまた、IgGおよびそのサブクラス、IgM、IgE、IgA、およびIgDを含む任意のクラスまたはサブクラスの抗体を含む、無傷または完全長抗体を包

10

20

30

40

50

含する。

【0414】

いくつかの態様では、抗原結合タンパク質、抗体、およびその抗原結合断片は、完全長抗体の抗原を特異的に認識する。いくつかの態様では、抗体の重鎖および軽鎖は完全長であり得るか、または抗原結合部分 (Fab、F(ab')₂、Fvまたは一本鎖Fv断片 (scFv)) であり得る。他の態様では、抗体重鎖定常領域は、例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD、およびIgEから選択され、特に、例えばIgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4から、より具体的にはIgG1 (例えばヒトIgG1) から選択される。別の態様では、抗体軽鎖定常領域は、例えばκまたはλ、特にκから選択される。

【0415】

提供される抗体の中には抗体断片がある。「抗体断片」とは、無傷の抗体が結合する抗原に結合する無傷の抗体の一部を含む、無傷の抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；直鎖抗体；可変重鎖 (V_H) 領域、scFvおよび単一ドメインV_H単一抗体などの一本鎖抗体分子；ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体が含まれるが、これらに限定されるわけではない。特定の態様では、抗体は、scFvなどの可変重鎖領域および/または可変軽鎖領域を含む一本鎖抗体断片である。

【0416】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に関与する抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン (それぞれV_HおよびV_L) は概ね類似の構造を有し、各ドメインは4つの保存されたフレームワーク領域 (FR) および3つのCDRを含む。(例えばKindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007) 参照。) 単一のV_HまたはV_Lドメインが、抗原結合特異性を付与するのに十分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体を、抗原に結合する抗体由来のV_HまたはV_Lドメインを用いて単離して、それぞれ相補的V_LまたはV_Hドメインのライブラリをスクリーニングしてもよい。例えばPortolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993) ; Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991) 参照。

【0417】

単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全部もしくは一部、または軽鎖可変ドメインの全部もしくは一部を含む抗体断片である。特定の態様では、単一ドメイン抗体はヒト単一ドメイン抗体である。いくつかの態様では、CARは、抗原、例えば癌マーカーまたは標的とされる細胞もしくは疾患、例えば腫瘍細胞もしくは癌細胞の細胞表面抗原、例えば本明細書に記載されるかまたは公知の標的抗原のいずれかに特異的に結合する抗体重鎖ドメインを含む。

【0418】

抗体断片は、無傷の抗体のタンパク質分解消化ならびに組換え宿主細胞による産生を含むがこれらに限定されるわけではない、様々な技術によって作製することができる。いくつかの態様では、抗体は、合成リンカー、例えばペプチドリンカーによって連結された2つもしくはそれ以上の抗体領域もしくは鎖を有するものなどの、天然には生じない配置を含む断片、および/または天然の無傷の抗体の酵素消化によっては生成され得ない断片などの、組換えによって生成された断片である。いくつかの態様では、抗体断片はscFvである。

【0419】

「ヒト化」抗体は、すべてまたは実質的にすべてのCDRアミノ酸残基が非ヒトCDRに由来し、すべてまたは実質的にすべてのFRアミノ酸残基がヒトFRに由来する抗体である。ヒト化抗体は、任意で、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。非ヒト抗体の「ヒト化型」は、親の非ヒト抗体の特異性および親和性を保持しながら、典型的にはヒトに対する免疫原性を低下させるために、ヒト化を受けた非ヒト抗体の変異体を指す。いくつかの態様では、ヒト化抗体中のいくつかのFR残基は、例えば抗体特異性

10

20

30

40

50

または親和性を回復または改善するために、非ヒト抗体（例えばCDR残基が由来する抗体）からの対応する残基で置換される。

【0420】

したがって、いくつかの態様では、TCR様CARを含むキメラ抗原受容体は、抗体または抗体断片を含む細胞外部分を含有する。いくつかの態様では、抗体または断片はscFvを含む。いくつかの局面では、キメラ抗原受容体は、抗体または断片を含む細胞外部分と細胞内シグナル伝達領域とを含む。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達領域は細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメイン、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができるシグナル伝達ドメイン、T細胞受容体（TCR）成分のシグナル伝達ドメイン、および/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）を含むシグナル伝達ドメインであるかまたはそれを含む。

【0421】

いくつかの態様では、組換え受容体、例えばCARの抗体部分を含む、CARなどの組換え受容体は、ヒンジ領域、例えばIgG4ヒンジ領域、ならびに/またはC_H1/C_Lおよび/もしくはFc領域などの免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部をさらに含む。いくつかの態様では、その抗体部分を含むCARなどの組換え受容体は、スペーサーをさらに含み、これは、ヒンジ領域、例えばIgG4ヒンジ領域、ならびに/またはC_H1/C_Lおよび/もしくはFc領域などの、免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部またはその変異体もしくは修飾型であり得るかまたはそれを含み得る。いくつかの態様では、組換え受容体はスペーサーおよび/またはヒンジ領域をさらに含む。いくつかの態様では、定常領域またはその部分は、IgG4またはIgG1などのヒトIgGのものである。いくつかの局面では、定常領域の一部は、抗原認識成分、例えばscFvと膜貫通ドメインとの間のスペーサー領域として機能する。スペーサーは、スペーサーが存在しない場合と比較して、抗原結合後の細胞の応答性の増大をもたらす長さのものであり得る。例示的なスペーサー、例えばヒンジ領域は、国際公開公報第2014031687号に記載されているものを含む。いくつかの例では、スペーサーは、12アミノ酸もしくは約12アミノ酸の長さであるか、または12アミノ酸未満の長さである。例示的なスペーサーとしては、少なくとも約10～229個のアミノ酸、約10～200個のアミノ酸、約10～175個のアミノ酸、約10～150個のアミノ酸、約10～125個のアミノ酸、約10～100個のアミノ酸、約10～75個のアミノ酸、約10～50個のアミノ酸、約10～40個のアミノ酸、約10～30個のアミノ酸、約10～20個のアミノ酸、または約10～15個のアミノ酸を有する、および列挙された範囲のいずれかの両端の値の間の任意の整数個のアミノ酸を含むものが挙げられる。いくつかの態様では、スペーサー領域は、約12個もしくはそれ未満のアミノ酸、約119個もしくはそれ未満のアミノ酸、または約229個もしくはそれ未満のアミノ酸を有する。例示的なスペーサーには、IgG4ヒンジ単独、C_H2およびC_H3ドメインに連結されたIgG4ヒンジ、またはC_H3ドメインに連結されたIgG4ヒンジを含む。例示的なスペーサーとしては、Hudecek et al., Clin.Cancer Res.,19:3153(2013)、国際公開公報第2014031687号、米国特許第8,822,647号、または米国特許出願公開第2014/0271635号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0422】

いくつかの態様では、定常領域またはその部分は、IgG4またはIgG1などのヒトIgGのものである。いくつかの態様では、スペーサーは、配列ESKYGPPCPPCP（SEQ ID NO：1に示す）を有し、SEQ ID NO：2に示す配列によってコードされる。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO：3に示す配列を有する。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO：4に示す配列を有する。いくつかの態様では、定常領域またはその部分はIgDのものである。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO：5に示す配列を有する。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO：1、3、4および5のいずれかと少なくともまたは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の配列同一性を示す

アミノ酸の配列を有する。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO: 26~34に示す配列を有する。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO: 26~34のいずれかと少なくともまたは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。

【0423】

この抗原認識ドメインは通常、CARの場合には、TCR複合体などの抗原受容体複合体を介して活性化を模倣するシグナル伝達成分、および/または別の細胞表面受容体を介するシグナルなどの、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達成分に連結されている。したがって、いくつかの態様では、抗原結合成分（例えば抗体）は、1つまたは複数の膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域に連結されている。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは細胞外ドメインに融合されている。一態様では、受容体、例えばCAR中のドメインの1つと天然に関連している膜貫通ドメインが使用される。いくつかの場合には、膜貫通ドメインは、同じまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインへのそのようなドメインの結合を回避して、受容体複合体の他の成員との相互作用を最小限に抑えるように選択されるかまたはアミノ酸置換によって改変される。

【0424】

いくつかの態様における膜貫通ドメインは、天然の供給源または合成供給源のいずれかに由来する。供給源が天然である場合、いくつかの局面におけるドメインは、任意の膜結合または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域には、T細胞受容体、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154の α 鎖、 β 鎖、または ζ 鎖に由来する（すなわち少なくともその膜貫通領域含む）ものが含まれる。あるいは、いくつかの態様における膜貫通ドメインは合成である。いくつかの局面では、合成膜貫通ドメインは、ロイシンおよびバリンなどの疎水性残基を主に含む。いくつかの局面では、フェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンのトリプレットが合成膜貫通ドメインの各末端に見出される。いくつかの態様では、結合は、リンカー、スペーサー、および/または膜貫通ドメインによる。

【0425】

細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域の中には、天然の抗原受容体を介するシグナル、共刺激受容体と合わせてそのような受容体を介するシグナル、および/または共刺激受容体のみを介するシグナルを模倣するまたはそれらに近似するものがある。いくつかの態様では、短いオリゴペプチドリンカーまたはポリペプチドリンカー、例えばグリシンおよびセリンを含むもの、例えばグリシン-セリンダブルレットなどの2~10アミノ酸長のリンカーが存在し、CARの膜貫通ドメインと細胞質シグナル伝達ドメインまたは領域との間に結合を形成する。

【0426】

受容体、例えばCARは、通常少なくとも1つの細胞内シグナル伝達成分を含む。いくつかの態様では、受容体は、T細胞活性化および細胞毒性を媒介するTCR CD3鎖、例えばCD3 ζ 鎖などのTCR複合体の細胞内成分を含む。したがって、いくつかの局面では、抗原結合部分は1つまたは複数の細胞シグナル伝達モジュールに連結されている。いくつかの態様では、細胞シグナル伝達モジュールは、CD3膜貫通ドメイン、CD3細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または他のCD膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、受容体、例えばCARは、Fc受容体 γ 、CD8、CD4、CD25またはCD16などの1つまたは複数の追加の分子の一部をさらに含む。例えば、いくつかの局面では、CARまたは他のキメラ受容体は、CD3-ゼータ（CD3 ζ ）またはFc受容体 γ とCD8、CD4、CD25またはCD16との間のキメラ分子を含む。

【0427】

いくつかの態様では、CARまたは他のキメラ受容体の連結時に、受容体の細胞質ドメインまたは細胞内シグナル伝達ドメインもしくは領域は、正常なエフェクター機能または免疫細胞、例えばCARを発現するように操作されたT細胞の応答の少なくとも1つを活性化す

る。例えば、いくつかの状況では、CARは、T細胞の機能、例えば細胞溶解活性またはTヘルパー活性、例えばサイトカインまたは他の因子の分泌を誘導する。いくつかの態様では、抗原受容体成分または共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域の末端切断された部分は、例えばそれがエフェクター機能シグナルを伝達する場合、無傷の免疫刺激鎖の代わりに使用される。いくつかの態様では、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域は、T細胞受容体（TCR）の細胞質配列、およびいくつかの局面では、天然の状況でそのような受容体と協調的に作用して、抗原受容体結合後にシグナル伝達を開始する共受容体のもの、および/またはそのような分子の任意の誘導体もしくは変異体、および/または同様の機能的能力を有する合成配列も含む。

【0428】

天然のTCRに関連して、完全な活性化は通常、TCRを介したシグナル伝達だけでなく、共刺激シグナルも必要とする。したがって、いくつかの態様では、完全な活性化を促進するために、二次シグナルまたは共刺激シグナルを生成するための成分もCARに含まれる。他の態様では、CARは共刺激シグナルを生成するための成分を含まない。いくつかの局面では、追加のCARが同じ細胞中で発現され、二次シグナルまたは共刺激シグナルを生成するための成分を提供する。

【0429】

T細胞活性化は、いくつかの局面では、2つのクラスの細胞質シグナル伝達配列:TCRを介して抗原依存性の一次活性化を開始するもの（一次細胞質シグナル伝達配列）、および抗原非依存的に作用して二次または共刺激シグナルを提供するもの（二次細胞質シグナル伝達配列）によって媒介されると説明される。いくつかの局面では、CARはそのようなシグナル伝達成分の一方または両方を含む。

【0430】

いくつかの局面では、CARは、TCR複合体の一次活性化を調節する一次細胞質シグナル伝達配列を含む。刺激性に作用する一次細胞質シグナル伝達配列は、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはITAMとして公知のシグナル伝達モチーフを含み得る。一次細胞質シグナル伝達配列を含むITAMの例には、TCR ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD8、CD22、CD79a、CD79bおよびCD66dに由来するものが含まれる。いくつかの態様では、CAR中の細胞質シグナル伝達分子は、細胞質シグナル伝達ドメインもしくは領域、その一部、またはCD3 ζ に由来する配列を含む。

【0431】

いくつかの態様では、CARは、CD28、4-1BB、OX40、DAP10、およびICOSなどの共刺激受容体のシグナル伝達ドメインもしくは領域および/または膜貫通部分を含む。いくつかの局面では、同じCARが活性化成分と共刺激成分の両方を含む。

【0432】

いくつかの態様では、活性化ドメインは1つのCAR内に含まれ、一方共刺激成分は、別の抗原を認識する別のCARによって提供される。いくつかの態様では、CARは、活性化または刺激性CAR、共刺激性CARを含み、両方とも同じ細胞上で発現される（国際公開公報第2014/055668号参照）。いくつかの局面では、細胞は、1つまたは複数の刺激性もしくは活性化CARおよび/または共刺激性CARを含む。いくつかの態様では、細胞は、阻害性CAR（iCAR、Fedorov et al., Sci.Transl.Medicine,5（215）（2013）参照）、例えば疾患または状態に関連するおよび/または特異的である抗原以外の抗原を認識するCARをさらに含み、それにより、疾患を標的とするCARを介して送達される活性化シグナルが、阻害性CARのそのリガンドへの結合によって低減または阻害され、例えばオフターゲット効果を減少させる。

【0433】

特定の態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3（例えばCD3 ζ ）細胞内ドメインに連結されたCD28膜貫通ドメインおよびシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3 ζ 細胞内ドメインに連結された、キメラCD28およびCD137（4-1BB、TNFRSF9）共刺激ドメインを含む。

10

20

30

40

50

【0434】

いくつかの態様では、CARは、細胞質部分に1つまたは複数、例えば2つまたはそれ以上の共刺激ドメインおよび活性化ドメイン、例えば一次活性化ドメインを包含する。例示的なCARは、CD3 ζ 、CD28、および4-1BBの細胞内成分を含む。

【0435】

いくつかの態様では、CARもしくは他の抗原受容体は、受容体を発現するための細胞の形質導入もしくは操作を確認するために使用し得る細胞表面マーカーなどのマーカー、例えば末端切断されたEGFR (tEGFR) などの短縮型の細胞表面受容体をさらに含む。いくつかの局面では、マーカーは、CD34、NGFR、または上皮増殖因子受容体 (例えばtEGFR) の全部または一部 (例えば短縮形態) を含む。いくつかの態様では、マーカーをコードする核酸は、切断可能なリンカー配列、例えばT2Aなどのリンカー配列をコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されている。例えば、マーカー、および任意でリンカー配列は、公開されている国際公開第2014031687号に開示されている任意のものであり得る。例えば、マーカーは、任意で、T2A切断可能リンカー配列などのリンカー配列に連結されている短縮型EGFR (tEGFR) であり得る。短縮型EGFR (例えばtEGFR) のための例示的なポリペプチドは、SEQ ID NO: 7もしくは16に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO: 7もしくは16と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。例示的なT2Aリンカー配列は、SEQ ID NO: 6もしくは17に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO: 6もしくは17と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。

【0436】

いくつかの態様では、マーカーは、天然ではT細胞上に見出されない、または天然ではT細胞の表面上に見出されない分子、例えば細胞表面タンパク質、またはその一部である。いくつかの態様では、分子は非自己分子、例えば非自己タンパク質、すなわち細胞が養子移入される宿主の免疫系によって「自己」として認識されないものである。

【0437】

いくつかの態様では、マーカーは、治療機能を果たさない、および/または遺伝子操作のため、例えば成功裏に操作された細胞を選択するためのマーカーとして使用されること以外には全く作用をもたらさない。他の態様では、マーカーは、治療分子または何らかの所望の作用を及ぼす分子、例えば、養子移入時またはリガンドとの遭遇時に細胞の応答を増強するおよび/または減弱させる共刺激分子または免疫チェックポイント分子などの、インビボで遭遇される細胞に対するリガンドであり得る。

【0438】

いくつかの場合には、CARは、第一、第二、および/または第三世代のCARと称される。いくつかの局面では、第一世代のCARは、抗原結合の際にCD3鎖誘導シグナルのみを提供するものである；いくつかの局面では、第二世代のCARは、そのようなシグナルと、CD28またはCD137などの共刺激受容体由来の細胞内シグナル伝達ドメインを含むものなどの共刺激シグナルとを提供するものである；いくつかの局面では、第三世代のCARは、異なる共刺激受容体の複数の共刺激ドメインを含むものである。

【0439】

いくつかの態様では、キメラ抗原受容体は、抗体または抗体断片を含む細胞外部分を含む。いくつかの局面では、キメラ抗原受容体は、抗体または断片を含む細胞外部分と細胞内シグナル伝達ドメインとを含む。いくつかの態様では、抗体または断片はscFvを含み、細胞内ドメインはITAMを含む。いくつかの局面では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ (CD3 ζ) 鎖の ζ 鎖のシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、キメラ抗原受容体は、細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとを連結する膜貫通ドメインを含む。いくつかの局面では、膜貫通ドメインはCD28の膜貫通部分を含む。

いくつかの態様では、キメラ抗原受容体はT細胞共刺激分子の細胞内ドメインを含む。細胞外ドメインと膜貫通ドメインは直接または間接的に連結され得る。いくつかの態様では、細胞外ドメインと膜貫通ドメインは、本明細書に記載されるものなどのスパーサーによって連結されている。いくつかの態様では、受容体は、膜貫通ドメインが由来する分子の細胞外部分、例えばCD28細胞外部分を含む。いくつかの態様では、キメラ抗原受容体は、T細胞共刺激分子またはその機能的変異体に由来する細胞内ドメインを、例えば膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に含む。いくつかの局面では、T細胞共刺激分子はCD28または4-1BBである。

【0440】

いくつかの態様では、scFvはFMC63に由来する。FMC63は、ヒト起源のCD19を発現するNalm-1およびNalm-16細胞に対して惹起されたマウスモノクローナルIgG1抗体である (Ling, N.R., et al. (1987) Leucocyte typing III.302)。FMC63抗体は、それぞれSEQ ID NO: 38および39に示すCDRH1およびH2、およびSEQ ID NO: 40または54に示すCDRH3、およびSEQ ID NO: 35に示すCDRL1、およびSEQ ID NO: 36または55に示すCDRL2、およびSEQ ID NO: 37または56に示すCDRL3を含む。FMC63抗体は、SEQ ID NO: 41のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V_H) およびSEQ ID NO: 42のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V_L) を含む。いくつかの態様では、svFvは、SEQ ID NO: 35に示すCDRL1、SEQ ID NO: 36もしくは55に示すCDRL2、およびSEQ ID NO: 37もしくは56に示すCDRL3を含む可変軽鎖、ならびに/またはSEQ ID NO: 38に示すCDRH1、SEQ ID NO: 39に示すCDRH2、およびSEQ ID NO: 40もしくは54に示すCDRH3を含む可変重鎖を含む。いくつかの態様では、scFvは、SEQ ID NO: 41に示すFMC63の可変重鎖領域およびSEQ ID NO: 42に示すFMC63の可変軽鎖領域を含む。いくつかの態様では、可変重鎖と可変軽鎖はリンカーによって接続されている。いくつかの態様では、リンカーはSEQ ID NO: 24に示されている。いくつかの態様では、scFvは、順に、V_H、リンカー、およびV_Lを含む。いくつかの態様では、scFvは、順に、V_L、リンカー、およびV_Hを含む。いくつかの態様では、svFcは、SEQ ID NO: 25に示すヌクレオチドの配列、またはSEQ ID NO: 25と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる。いくつかの態様では、scFvは、SEQ ID NO: 43に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO: 43と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含む。

【0441】

いくつかの態様では、scFvはSJ25C1に由来する。SJ25C1は、ヒト起源のCD19を発現するNalm-1およびNalm-16細胞に対して惹起されたマウスモノクローナルIgG1抗体である (Ling, N.R., et al. (1987) Leucocyte typing III.302)。SJ25C1抗体は、それぞれSEQ ID NO: 47~49に示すCDRH1、H2およびH3、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 44~46に示すCDRL1、L2およびL3配列を含む。SJ25C1抗体は、SEQ ID NO: 50のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V_H) およびSEQ ID NO: 51のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V_L) を含む。いくつかの態様では、svFvは、SEQ ID NO: 44に示すCDRL1、SEQ ID NO: 45に示すCDRL2、およびSEQ ID NO: 46に示すCDRL3を含む可変軽鎖ならびに/またはSEQ ID NO: 47に示すCDRH1、SEQ ID NO: 48に示すCDRH2、およびSEQ ID NO: 49に示すCDRH3を含む可変重鎖を含む。いくつかの態様では、scFvは、SEQ ID NO: 50に示すSJ25C1の可変重鎖領域およびSEQ ID NO: 51に示すSJ25C1の可変軽鎖領域を含む。いくつかの態様では、可変重鎖と可変軽鎖はリンカーによって接続されている。いくつかの態様では、リンカーはSEQ ID NO: 52に示されている。いくつかの態様では、scFvは、順に、V_H、リンカー、およびV_Lを含む。いくつかの態様では、scFvは、順に、V_L、リンカー、およびV_Hを含む。いくつかの態様では、scFvは、SEQ ID NO: 53に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO: 53と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%

10

20

30

40

50

、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含む。

【0442】

例えば、いくつかの態様では、CARは、抗体、例えば抗体断片、CD28の膜貫通部分またはその機能的変異体であるかまたはそれを含む膜貫通ドメイン、ならびにCD28のシグナル伝達部分またはその機能的変異体およびCD3ζのシグナル伝達部分またはその機能的変異体を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、抗体、例えば抗体断片、CD28の膜貫通部分またはその機能的変異体であるかまたはそれを含む膜貫通ドメイン、ならびに4-1BBのシグナル伝達部分またはその機能的変異体およびCD3ζのシグナル伝達部分またはその機能的変異体を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかのそのような態様では、受容体は、ヒトIg分子などのIg分子の一部、例えばIg

10

【0443】

いくつかの態様では、組換え受容体、例えばCARの膜貫通ドメインは、ヒトCD28の膜貫通ドメイン（例えばアクセッション番号P01747.1）またはその変異体、例えばSEQ ID NO：8に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：8と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む膜貫通ドメインであるかまたはそれを含む；いくつかの態様では、組換え受容体の膜貫通ドメイン含有部分は、SEQ ID NO：9に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：9と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有するアミノ酸の配列、または例えばヒトCD28の27アミノ酸の膜貫通ドメインを含む。

20

【0444】

いくつかの態様では、キメラ抗原受容体はT細胞共刺激分子の細胞内ドメインを含む。いくつかの局面では、T細胞共刺激分子はCD28または4-1BBである。

【0445】

いくつかの態様では、組換え受容体、例えばCARの細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域もしくは成分は、ヒトCD28の細胞内共刺激シグナル伝達ドメインまたはその機能的変異体もしくは部分、例えば天然CD28タンパク質の186~187位にLLからGGへの置換を有するドメインを含む。例えば、いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域は、SEQ ID NO：10もしくは11に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：10もしくは11と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み得る。いくつかの態様では、細胞内ドメインまたは領域は、4-1BBの細胞内共刺激シグナル伝達ドメインもしくは領域（例えばアクセッション番号Q07011.1）またはその機能的変異体もしくは部分、例えばSEQ ID NO：12に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：12と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列、または例えばヒト4-1BBの42アミノ酸の細胞質ドメインを含む。

30

40

【0446】

いくつかの態様では、組換え受容体、例えばCARの細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域は、ヒトCD3鎖、任意にζ刺激シグナル伝達ドメインもしくは領域またはその機能的変異体、例えばヒトCD3ζのアイソフォーム3の112アミノ酸の細胞質ドメインもしくは領域（アクセッション番号P20963.2）、または米国特許第7,446,190号もしくは同第8,911,993号に記載されているCD3ζシグナル伝達ドメインもしくは領域を含む。例えば、いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域は、SEQ ID NO：13、14もしくは15に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：13、14もしくは15と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%

50

、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。

【0447】

いくつかの局面では、スペーサーは、IgGのヒンジ領域のみ、例えばIgG4またはIgG1のヒンジのみ、例えばSEQ ID NO: 1に示すヒンジのみのスペーサーを含む。他の態様では、スペーサーは、任意でC_H2および/またはC_H3ドメインに連結されたIgヒンジ、例えばIgG4由来のヒンジであるかまたはそれを含む。いくつかの態様では、スペーサーは、例えばSEQ ID NO: 4に示すような、C_H2およびC_H3ドメインに連結されたIgヒンジ、例えばIgG4ヒンジである。いくつかの態様では、スペーサーは、例えばSEQ ID NO: 3に示すような、C_H3ドメインのみに連結されたIgヒンジ、例えばIgG4ヒンジである。いくつかの態様では、スペーサーは、グリシン-セリンリッチ配列または他の柔軟なリンカー、例えば公知の柔軟なリンカーであるかまたはそれを含む。

10

【0448】

例えば、いくつかの態様では、CARは、scFvを含む抗体断片などの抗体、スペーサー、例えばヒンジ領域および/または重鎖分子の1つもしくは複数の定常領域などの免疫グロブリン分子の一部を含むスペーサー、例えばIgヒンジ含有スペーサー、CD28由来の膜貫通ドメインの全部または一部を含む膜貫通ドメイン、CD28由来の細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびにCD3ζシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、抗体またはscFvなどの断片、任意のIgヒンジ含有スペーサーなどのスペーサー、CD28由来の膜貫通ドメイン、4-1BB由来の細胞内シグナル伝達ドメイン、およびCD3ζ由来のシグナル伝達ドメインを含む。

20

【0449】

いくつかの態様では、そのようなCAR構築物をコードする核酸分子は、例えばCARをコードする配列の下流に、T2Aリボソームスキップエレメントおよび/またはtEGFR配列をコードする配列をさらに含む。いくつかの態様では、配列は、SEQ ID NO: 6もしくは17に示すT2Aリボソームスキップエレメント、またはSEQ ID NO: 6もしくは17と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列をコードする。いくつかの態様では、抗原受容体（例えばCAR）を発現するT細胞はまた、短縮型EGFR（EGFRt）を非免疫原性選択エピトープとして発現するように生成することもでき（例えば同じ構築物から2つのタンパク質を発現するためにT2Aリボソームスイッチによって分離されたCARとEGFRtをコードする構築物の導入によって）、これはその後、そのような細胞を検出するためのマーカーとして使用することができる（例えば米国特許第8,802,374号参照）。いくつかの態様では、配列は、SEQ ID NO: 7もしくは16に示すtEGFR配列、またはSEQ ID NO: 7もしくは16と少なくとももしくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列をコードする。

30

【0450】

対象に投与される細胞によって発現されるCARなどの組換え受容体は、通常、治療されている疾患もしくは状態またはその細胞において発現される、それに関連する、および/またはそれに対して特異的な分子を認識するまたはそれに特異的に結合する。分子、例えば抗原に特異的に結合すると、受容体は通常、ITAM形質導入シグナルなどの免疫刺激シグナルを細胞内に送達し、それによって疾患または状態を標的とする免疫応答を促進する。例えば、いくつかの態様では、細胞は、疾患もしくは状態の細胞もしくは組織によって発現されるか、または疾患もしくは状態に関連する抗原に特異的に結合するCARを発現する。

40

【0451】

2. T細胞受容体（TCR）

いくつかの態様では、腫瘍の抗原、ウイルスまたは自己免疫タンパク質などの標的ポリ

50

ペプチドのペプチドエпитープまたはT細胞エпитープを認識するT細胞受容体（TCR）またはその抗原結合部分を発現する、T細胞などの操作された細胞が提供される。

【0452】

いくつかの態様では、「T細胞受容体」または「TCR」は、可変 α 鎖および β 鎖（それぞれTCR α およびTCR β としても知られる）または可変 γ 鎖および δ 鎖（それぞれTCR α およびTCR β としても知られる）またはそれらの抗原結合部分を含み、MHC分子に結合したペプチドに特異的に結合することができる分子である。いくつかの態様では、TCRは $\alpha\beta$ 形態である。典型的には、 $\alpha\beta$ および $\gamma\delta$ 形態で存在するTCRは通常構造的に類似するが、それらを発現するT細胞は異なる解剖学的位置または機能を有し得る。TCRは、細胞の表面上にまたは可溶性形態で見出され得る。通常TCRは、それが通常は主要組織適合遺伝子複合体（MHC）分子に結合した抗原を認識することに関与するT細胞（またはTリンパ球）の表面上に見出される。

【0453】

特に明記されない限り、「TCR」という用語は、完全なTCR、ならびにその抗原結合部分または抗原結合断片を包含すると理解されるべきである。いくつかの態様では、TCRは、 $\alpha\beta$ 形態または $\gamma\delta$ 形態のTCRを含む、無傷または完全長のTCRである。いくつかの態様では、TCRは、完全長未満のTCRであるが、MHC分子に結合した特定のペプチドに結合する、例えばMHC-ペプチド複合体に結合する抗原結合部分である。いくつかの場合には、TCRの抗原結合部分または断片は、完全長または無傷のTCRの構造ドメインの一部のみを含み得るが、それでもなお、完全なTCRが結合するMHC-ペプチド複合体などのペプチドエпитープに結合することができる。いくつかの場合には、抗原結合部分は、特定のMHC-ペプチド複合体に結合するための結合部位を形成するのに十分な、TCRの可変 α 鎖および可変 β 鎖などのTCRの可変ドメインを含む。通常、TCRの可変鎖は、ペプチド、MHCおよび/またはMHC-ペプチド複合体の認識に関与する相補性決定領域を含む。

【0454】

いくつかの態様では、TCRの可変ドメインは、通常は抗原認識ならびに結合能力および特異性に対する主な寄与因子である、超可変ループまたは相補性決定領域（CDR）を含む。いくつかの態様では、TCRのCDRまたはそれらの組み合わせは、所与のTCR分子の抗原結合部位の全部または実質的に全部を形成する。TCR鎖の可変領域内の様々なCDRは、通常、CDRと比較してTCR分子間で通常より少ない変動性を示すフレームワーク領域（FR）によって分離されている（例えばJores et al., Proc.Nat'l Acad.Sci.U.S.A.87:9138,1990; Chothia et al., EMBO J.7:3745,1988参照; またLefranc et al., Dev.Comp.Immunol.27:55,2003も参照のこと）。いくつかの態様では、CDR3は、抗原結合もしくは特異性に関与する主なCDRであるか、または抗原認識および/もしくはペプチド-MHC複合体のプロセッシングされたペプチド部分との相互作用のために、所与のTCR可変領域上の3つのCDRのうちで最も重要である。いくつかの状況では、 α 鎖のCDR1は特定の抗原ペプチドのN末端部分と相互作用することができる。いくつかの状況では、 β 鎖のCDR1はペプチドのC末端部分と相互作用することができる。いくつかの状況では、CDR2は、MHC-ペプチド複合体のMHC部分との相互作用またはMHC部分の認識に最も強く寄与するか、またはそれに関与する主要なCDRである。いくつかの態様では、 β 鎖の可変領域は、通常はスーパー抗原結合に関与し、抗原認識には関与しないさらなる超可変領域（CDR4またはHVR4）を含み得る（Kotb (1995) Clinical Microbiology Reviews,8:411-426）。

【0455】

いくつかの態様では、TCRはまた、定常ドメイン、膜貫通ドメインおよび/または短い細胞質尾部を含み得る（例えばJaneway et al., Immunobiology:The Immune System in Health and Disease,3rd Ed.,Current Biology Publications,p.4:33,1997参照）。いくつかの局面では、TCRの各々の鎖は、1つのN末端免疫グロブリン可変ドメイン、1つの免疫グロブリン定常ドメイン、膜貫通領域、およびC末端に短い細胞質尾部を有し得る。いくつかの態様では、TCRは、シグナル伝達の媒介に関与するCD3複合体のインバリアントタンパク質と会合している。

【0456】

いくつかの態様では、TCR鎖は1つまたは複数の定常ドメインを含む。例えば、所与のTCR鎖（例えば α 鎖または β 鎖）の細胞外部分は、2つの免疫グロブリン様ドメイン、例えば可変ドメイン（例えば $V\alpha$ または $V\beta$ ；典型的にはKabatナンバリングに基づき鎖のアミノ酸1～116位、Kabat et al., “Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5th ed.）、および細胞膜に隣接する定常ドメイン（例えば α 鎖定常ドメインもしくは $C\alpha$ 、典型的にはKabatナンバリングに基づき鎖の117～259位または β 鎖定常ドメインもしくは $C\beta$ 、典型的にはKabatに基づき鎖の117～295位）を含み得る。例えば、いくつかの場合には、2本の鎖によって形成されるTCRの細胞外部分は、2つの膜近位定常ドメイン、および2つの膜遠位可変ドメインを含み、これらの可変ドメインはそれぞれCDRを含む。TCRの定常ドメインは、システイン残基がジスルフィド結合を形成し、それによってTCRの2本の鎖を連結する短い連結配列を含み得る。いくつかの態様では、TCRが定常ドメイン内に2つのジスルフィド結合を含むように、TCRは、 α 鎖および β 鎖のそれぞれにさらなるシステイン残基を有し得る。

10

【0457】

いくつかの態様では、TCR鎖は膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは正に荷電している。いくつかの場合には、TCR鎖は細胞質尾部を含む。いくつかの場合には、その構造は、TCRがCD3およびそのサブユニットのような他の分子と会合することを可能にする。例えば、膜貫通領域を有する定常ドメインを含むTCRは、タンパク質を細胞膜に固定し、CD3シグナル伝達装置または複合体のインバリアントサブユニットと会合し得る。CD3シグナル伝達サブユニット（例えば $CD3\gamma$ 、 $CD3\delta$ 、 $CD3\epsilon$ および $CD3\zeta$ 鎖）の細胞内尾部は、TCR複合体のシグナル伝達能力に関与する1つまたは複数の免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはITAMを含む。

20

【0458】

いくつかの態様では、TCRは、2本の鎖 α および β （または任意で γ および δ ）のヘテロ二量体であり得るか、または一本鎖TCR構築物であり得る。いくつかの態様では、TCRは、1つまたは複数のジスルフィド結合などによって連結されている2本の別々の鎖（ α 鎖と β 鎖または γ 鎖と δ 鎖）を含むヘテロ二量体である。

【0459】

いくつかの態様では、TCRは、実質的に完全長のコード配列が容易に利用可能である $V\alpha$ 、 β 鎖の配列などの公知のTCR配列から生成することができる。細胞供給源から、 V 鎖配列を含む完全長TCR配列を得るための方法は周知である。いくつかの態様では、TCRをコードする核酸は、所与の1つまたは複数の細胞内もしくは細胞から単離されたTCRコード核酸のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅、または公的に入手可能なTCR DNA配列の合成などの様々な供給源から得ることができる。

30

【0460】

いくつかの態様では、TCRは、T細胞（例えば細胞傷害性T細胞）などの細胞、T細胞ハイブリドーマまたは他の公的に入手可能な供給源などの生物学的供給源から得られる。いくつかの態様では、T細胞は、インビボで単離された細胞から得ることができる。いくつかの態様では、TCRは胸腺的に選択されたTCRである。いくつかの態様では、TCRはネオエピトープ拘束性TCRである。いくつかの態様では、T細胞は、培養されたT細胞ハイブリドーマまたはクローンであり得る。いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合部分は、TCRの配列の知識から合成的に生成することができる。

40

【0461】

いくつかの態様では、TCRは、標的ポリペプチド抗原またはその標的T細胞エピトープに対して候補TCRのライブラリをスクリーニングすることから同定または選択されたTCRから生成される。TCRライブラリは、PBMC、脾臓または他のリンパ系器官に存在する細胞を含む、対象から単離されたT細胞からの $V\alpha$ および $V\beta$ のレパートリの増幅によって作製することができる。いくつかの場合には、T細胞は腫瘍浸潤リンパ球（TIL）から増幅す

50

ることができる。いくつかの態様では、TCRライブラリはCD4⁺またはCD8⁺細胞から作製することができる。いくつかの態様では、TCRは、正常なまたは健康な対象のT細胞供給源、すなわち正常なTCRライブラリから増幅することができる。いくつかの態様では、TCRは、罹患対象のT細胞供給源、すなわち罹患TCRライブラリから増幅することができる。いくつかの態様では、縮重プライマーを使用して、ヒトから得られたT細胞などの試料におけるRT-PCRなどによって、V α およびV β の遺伝子レパートリを増幅する。いくつかの態様では、scTvライブラリは、増幅産物がクローニングされるかまたはリンカーによって分離されるように構築されるナイーブV α およびV β ライブラリから構築することができる。対象および細胞の供給源に依存して、ライブラリはHLA対立遺伝子特異的であり得る。あるいは、いくつかの態様では、TCRライブラリは、親または骨格TCR分子の突然変異誘発または多様化によって作製することができる。いくつかの局面では、TCRは、例えば α 鎖または β 鎖の突然変異誘発などによる指向性進化に供される。いくつかの局面では、TCRのCDR内の特定の残基が変更されている。いくつかの態様では、選択されたTCRを親和性成熟によって改変することができる。いくつかの態様では、ペプチドに対するCTL活性を評価するためのスクリーニングなどによって、抗原特異的T細胞を選択し得る。いくつかの局面では、TCR、例えば抗原特異的T細胞上に存在するTCRは、結合活性、例えば抗原に対する特定の親和性またはアビディティなどによって選択し得る。

【0462】

いくつかの態様では、遺伝子操作された抗原受容体は、組換えT細胞受容体（TCR）および/または天然に存在するT細胞からクローニングされたTCRを含む。いくつかの態様では、標的抗原（例えば癌抗原）に対する高親和性T細胞クローンは、患者から同定され、単離され、細胞に導入される。いくつかの態様では、標的抗原に対するTCRクローンは、ヒト免疫系遺伝子（例えばヒト白血球抗原系、またはHLA）を用いて操作されたトランスジェニックマウスにおいて作製されている。例えば腫瘍抗原参照（例えばParkhurst et al. (2009) Clin Cancer Res.15:169-180およびCohen et al. (2005) J Immunol.175:5799-5808参照）。いくつかの態様では、標的抗原に対するTCRを単離するためにファージディスプレイが使用される（例えばVarela-Rohena et al. (2008) Nat Med.14:1390-1395およびLi (2005) Nat Biotechnol.23:349-354参照）。

【0463】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合部分は、改変または操作されているものである。いくつかの態様では、指向性進化法を使用して、特定のMHC-ペプチド複合体に対するより高い親和性などの変更された特性を有するTCRを生成する。いくつかの態様では、指向性進化は、酵母ディスプレイ（Holler et al., (2003) Nat Immunol,4,55-62; Holler et al., (2000) Proc Natl Acad Sci U S A,97,5387-92）、ファージディスプレイ（Li et al., (2005) Nat Biotechnol,23,349-54）、またはT細胞ディスプレイ（Chervin et al., (2008) J Immunol Methods,339,175-84）を含むがこれらに限定されるわけではないディスプレイ法によって達成される。いくつかの態様では、ディスプレイアプローチは、公知のTCR、親TCR、または参照TCRを操作するまたは改変することを含む。例えば、いくつかの場合には、野生型TCRを、CDRの1つまたは複数の残基が変異している変異誘発されたTCRを生成するための鋳型として使用することができ、所望の標的抗原に対するより高い親和性などの所望の変更された特性を有する変異体を選択する。

【0464】

いくつかの態様では、関心対象のTCRを作製または生成する際に使用するための標的ポリペプチドのペプチドは、公知であるかまたは当業者によって容易に同定され得る。いくつかの態様では、TCRまたは抗原結合部分を生成する際に使用するのに適したペプチドは、関心対象の標的ポリペプチド、例えば下記の標的ポリペプチド中のHLA拘束性モチーフの存在に基づいて決定することができる。いくつかの態様では、ペプチドは、当業者に公知のコンピュータ予測モデルを用いて同定される。いくつかの態様では、MHCクラスI結合部位を予測するために、そのようなモデルとしては、ProPred1（Singh and Raghava

10

20

30

40

50

(2001) *Bioinformatics* 17 (12) :1236-1237) およびSYFPEITHI (Schuler et al., (2007) *Immunoinformatics Methods in Molecular Biology*, 409 (1) :75-93 2007) が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。いくつかの態様では、MHC拘束性エピトープは、全白人の約39~46%で発現されるHLA-A0201であり、したがって、TCRまたは他のMHC-ペプチド結合分子を調製するのに使用するためのMHC抗原の適切な選択である。

【0465】

コンピュータ予測モデルを用いたHLA-A0201結合モチーフならびにプロテアソームおよび免疫プロテアソームの切断部位は当業者に公知である。MHCクラスI結合部位を予測するために、そのようなモデルとしては、ProPred1 (Singh and Raghava, ProPred: prediction of HLA-DR binding sites. *Bioinformatics* 17 (12) :1236-1237 2001により詳細に記載されている)、およびSYFPEITHI (Schuler et al., SYFPEITHI, Database for Searching and T-Cell Epitope Prediction. in *Immunoinformatics Methods in Molecular Biology*, vol 409 (1) :75-93 2007参照) が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0466】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合部分は、結合特性などの1つまたは複数の特性が変更されている、組換え生産された天然タンパク質またはその変異型であり得る。いくつかの態様では、TCRは、ヒト、マウス、ラット、または他の哺乳動物などの様々な動物種の1つに由来し得る。TCRは細胞結合型でも可溶型でもよい。いくつかの態様では、提供される方法の目的のために、TCRは細胞の表面に発現される細胞結合型である。

【0467】

いくつかの態様では、TCRは完全長TCRである。いくつかの態様では、TCRは抗原結合部分である。いくつかの態様では、TCRは二量体TCR (dTCR) である。いくつかの態様では、TCRは一本鎖TCR (sc-TCR) である。いくつかの態様では、dTCRまたはscTCRは、国際公開公報第03/020763号、同第04/033685号、同第2011/044186号に記載されている構造を有する。

【0468】

いくつかの態様では、TCRは膜貫通配列に対応する配列を含む。いくつかの態様では、TCRは細胞質配列に対応する配列を含む。いくつかの態様では、TCRはCD3とTCR複合体を形成することができる。いくつかの態様では、dTCRまたはscTCRを含む任意のTCRは、T細胞の表面上に活性TCRを生じるシグナル伝達ドメインに連結され得る。いくつかの態様では、TCRは細胞の表面上に発現される。

【0469】

いくつかの態様では、dTCRは、TCR α 鎖可変領域配列に対応する配列がTCR α 鎖定常領域細胞外配列に対応する配列のN末端に融合している第一のポリペプチド、およびTCR β 鎖可変領域配列に対応する配列がTCR β 鎖定常領域細胞外配列に対応する配列のN末端に融合している第二のポリペプチドを含み、第一のポリペプチドと第二のポリペプチドはジスルフィド結合によって連結されている。いくつかの態様では、結合は、天然の二量体 $\alpha\beta$ TCR中に存在する天然の鎖間ジスルフィド結合に対応し得る。いくつかの態様では、鎖間ジスルフィド結合は天然のTCR中には存在しない。例えば、いくつかの態様では、1つまたは複数のシステインをdTCRポリペプチド対の定常領域細胞外配列に組み込むことができる。いくつかの場合には、天然および非天然の両方のジスルフィド結合が望ましいことがある。いくつかの態様では、TCRは、膜に固定するための膜貫通配列を含む。

【0470】

いくつかの態様では、dTCRは、可変 α ドメイン、定常 α ドメインおよび定常 α ドメインのC末端に結合した第一の二量体化モチーフを含むTCR α 鎖、ならびに可変 β ドメイン、定常 β ドメインおよび定常 β ドメインのC末端に結合した第一の二量体化モチーフを含むTCR β 鎖を含み、ここで、第一と第二の二量体化モチーフは容易に相互作用して、第一の二量体化モチーフ中のアミノ酸と第二の二量体化モチーフ中のアミノ酸との間に共有結

合を形成し、TCR α 鎖とTCR β 鎖と一緒に連結する。

【0471】

いくつかの態様では、TCRはscTCRである。典型的には、scTCRは当業者に公知の方法を用いて生成することができる。例えばSoo Hoo, W.F. et al., PNAS (USA) 89,4759 (1992); Wulfiging, C. and Pluckthun, A., J. Mol. Biol. 242,655 (1994); Kurucz, I. et al., PNAS (USA) 90 3830 (1993); 国際公開公報第96/13593号、同第96/18105号、同第99/60120号、同第99/18129号、同第03/020763号、同第2011/044186号; およびSchlueter, C.J. et al., J. Mol. Biol. 256,859 (1996) 参照。いくつかの態様では、scTCRは、TCR鎖の会合を容易にするために導入された非天然ジスルフィド鎖間結合を含む(例えば国際公開公報第03/020763号参照)。いくつかの態様では、scTCRは、そのC末端に融合した異種ロイシンジッパーが鎖の会合を促進する、非ジスルフィド結合短縮型TCRである(例えば国際公開公報第99/60120号参照)。いくつかの態様では、scTCRは、ペプチドリンカーを介してTCR β 可変ドメインに共有結合したTCR α 可変ドメインを含む(例えば国際公開公報第99/18129号参照)。

10

【0472】

いくつかの態様では、scTCRは、TCR α 鎖可変領域に対応するアミノ酸配列によって構成される第一のセグメント、TCR β 鎖定常ドメイン細胞外配列に対応するアミノ酸配列のN末端に融合したTCR β 鎖可変領域配列に対応するアミノ酸配列によって構成される第二のセグメント、および第一のセグメントのC末端を第二のセグメントのN末端に連結するリンカー配列を含む。

20

【0473】

いくつかの態様では、scTCRは、 α 鎖細胞外定常ドメイン配列のN末端に融合した α 鎖可変領域配列によって構成される第一のセグメント、ならびに β 鎖細胞外定常配列と膜貫通配列との配列のN末端に融合した β 鎖可変領域配列およびによって構成される第二のセグメント、ならびに任意で、第一のセグメントのC末端を第二のセグメントのN末端に連結するリンカー配列を含む。

【0474】

いくつかの態様では、scTCRは、 β 鎖細胞外定常ドメイン配列のN末端に融合したTCR β 鎖可変領域配列によって構成される第一のセグメント、ならびに α 鎖細胞外定常配列と膜貫通配列との配列のN末端に融合した α 鎖可変領域配列およびによって構成される第二のセグメント、ならびに任意で、第一のセグメントのC末端を第二のセグメントのN末端に連結するリンカー配列を含む。

30

【0475】

いくつかの態様では、第一および第二のTCRセグメントを連結するscTCRのリンカーは、TCRの結合特異性を保持しながら、単一のポリペプチド鎖を形成することができる任意のリンカーであり得る。いくつかの態様では、リンカー配列は、例えば式-P-AA-P-を有してよく、式中、Pはプロリンであり、AAはアミノ酸配列を表し、アミノ酸はグリシンおよびセリンである。いくつかの態様では、第一および第二のセグメントは、その可変領域配列がそのような結合のために配向されるように対合される。したがって、いくつかの場合には、リンカーは、第一のセグメントのC末端と第二のセグメントのN末端との間、またはその逆の間の距離を橋渡しするのに十分な長さを有するが、scTCRの標的リガンドへの結合を遮断または低減するほどには長くない。いくつかの態様では、リンカーは、10~45個のアミノ酸、例えば10~30個のアミノ酸もしくは26~41個のアミノ酸残基、例えば29、30、31もしくは32個のアミノ酸、またはおよそこれらの個数のアミノ酸を含み得る。いくつかの態様では、リンカーは、式-PGGG-(SGGGG)-5-P-(SEQ ID NO: 22)を有し、式中、Pはプロリンであり、Gはグリシンであり、およびSはセリンである。いくつかの態様では、リンカーは、配列

40

GSADDAKKDAKKDGKS (SEQ ID NO: 23)

を有する。

50

【0476】

いくつかの態様では、scTCRは、 α 鎖の定常ドメインの免疫グロブリン領域の残基を β 鎖の定常ドメインの免疫グロブリン領域の残基に連結する共有ジスルフィド結合を含む。いくつかの態様では、天然TCR中の鎖間ジスルフィド結合は存在しない。例えば、いくつかの態様では、1つまたは複数のシステインを、scTCRポリペプチドの第一および第二のセグメントの定常領域細胞外配列に組み込むことができる。いくつかの場合には、天然および非天然の両方のジスルフィド結合が望ましい場合もある。

【0477】

導入された鎖間ジスルフィド結合を含むdTCRまたはscTCRのいくつかの態様では、天然のジスルフィド結合は存在しない。いくつかの態様では、天然の鎖間ジスルフィド結合を形成する天然のシステインの1つまたは複数、セリンまたはアラニンなどの別の残基に置換されている。いくつかの態様では、導入されるジスルフィド結合は、第一および第二のセグメント上の非システイン残基をシステインに変異させることによって形成することができる。TCRの例示的な非天然ジスルフィド結合は、国際公開公報第2006/000830号に記載されている。

【0478】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合断片は、 $10^{-5} \sim 10^{-12} \text{M}$ または約 $10^{-5} \sim 10^{-12} \text{M}$ ならびにその中のすべての個々の値および範囲の標的抗原に対する平衡結合定数で親和性を示す。いくつかの態様では、標的抗原はMHC-ペプチド複合体またはリガンドである。

【0479】

いくつかの態様では、 α 鎖および β 鎖などのTCRをコードする1つまたは複数の核酸は、PCR、クローニングまたは他の適切な手段によって増幅し、適切な1つまたは複数の発現ベクターにクローニングすることができる。発現ベクターは、任意の適切な組換え発現ベクターであり得、任意の適切な宿主を形質転換またはトランスフェクトするために使用することができる。適切なベクターには、プラスミドおよびウイルスなどの、増殖および拡大のため、または発現のため、またはその両方のために設計されたものが含まれる。

【0480】

いくつかの態様では、ベクターは、pUCシリーズ (Fermentas Life Sciences)、pBluescriptシリーズ (Stratagene, LaJolla, Calif.)、pETシリーズ (Novagen, Madison, Wis.)、pGEXシリーズ (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)、またはpEXシリーズ (Clontech, Palo Alto, Calif.) のベクターであり得る。いくつかの場合には、 λ G10、 λ GT11、 λ ZapII (Stratagene)、 λ EMBL4、および λ NM1149などのバクテリオファージベクターも使用することができる。いくつかの態様では、植物発現ベクターを使用することができ、これには、pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121およびpBIN19 (Clontech) が含まれる。いくつかの態様では、動物発現ベクターには、pEUK-Cl、pMAMおよびpMAMneo (Clontech) が含まれる。いくつかの態様では、レトロウイルスベクターなどのウイルスベクターが使用される。

【0481】

いくつかの態様では、組換え発現ベクターは、標準的な組換えDNA技術を用いて調製することができる。いくつかの態様では、ベクターは、適切に、かつベクターがDNAベースであるかRNAベースであるかを考慮に入れて、ベクターが導入される宿主の種類（例えば細菌、真菌、植物、または動物）に特異的な転写および翻訳開始および終止コドンなどの調節配列を含み得る。いくつかの態様では、ベクターは、TCRまたは抗原結合部分（または他のMHC-ペプチド結合分子）をコードするヌクレオチド配列に機能的に連結された非天然プロモーターを含み得る。いくつかの態様では、プロモーターは、非ウイルスプロモーターまたはウイルスプロモーター、例えばサイトメガロウイルス (CMV) プロモーター、SV40プロモーター、RSVプロモーター、およびマウス幹細胞ウイルスの長い末端反復配列中に見られるプロモーターであり得る。当業者に公知の他のプロモーターも企図される。

【0482】

いくつかの態様では、T細胞クローンが得られた後、TCR α 鎖および β 鎖を単離し、遺伝子発現ベクターにクローニングする。いくつかの態様では、TCR α および β 遺伝子は、両方の鎖が共発現するように、ピコルナウイルス2Aリボソームスキップペプチドを介して連結される。いくつかの態様では、TCRの遺伝子導入は、レトロウイルスもしくはレンチウイルスベクター、またはトランスポゾンを経由して達成される（例えばBaum et al. (2006) Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 13:1050-1063 ; Frecha et al. (2010) Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 18:1748-1757 ; およびHackett et al. (2010) Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 18:674-683参照）。

10

【0483】

いくつかの態様では、TCRをコードするベクターを作製するために、関心対象のTCRを発現するT細胞クローンから単離された全cDNAから α 鎖および β 鎖をPCR増幅し、発現ベクターにクローニングする。いくつかの態様では、 α 鎖と β 鎖は同じベクターにクローニングされる。いくつかの態様では、 α 鎖と β 鎖は異なるベクターにクローニングされる。いくつかの態様では、作製された α 鎖および β 鎖は、レトロウイルスベクター、例えばレンチウイルスベクターに組み込まれる。

【0484】

3. キメラ自己抗体受容体 (CAAR)

いくつかの態様では、組換え受容体はキメラ自己抗体受容体 (CAAR) である。いくつかの態様では、CAARは自己抗体に特異的である。いくつかの態様では、CAARを発現するように操作されたT細胞などのCAARを発現する細胞を使用して、自己抗体発現細胞に特異的に結合してこれを死滅させることができるが、正常な抗体発現細胞には結合せず、これを死滅させない。いくつかの態様では、CAAR発現細胞を使用して、自己免疫疾患などの自己抗原の発現に関連する自己免疫疾患を治療することができる。いくつかの態様では、CAAR発現細胞は、最終的に自己抗体を産生し、その細胞表面に自己抗体を提示するB細胞を標的とし、これらのB細胞を治療的介入のための疾患特異的標的としてマークすることができる。いくつかの態様では、CAAR発現細胞を使用して、抗原特異的キメラ自己抗体受容体を用いて疾患を引き起こすB細胞を標的とすることによって、自己免疫疾患における病原性B細胞を効率的に標的とし、死滅させることができる。いくつかの態様では、組換え受容体は、米国特許出願公開第2017/0051035号に記載されるものなどのCAARである。

20

【0485】

いくつかの態様では、CAARは、自己抗体結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達領域を含む。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達領域は細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメイン、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができるシグナル伝達ドメイン、T細胞受容体 (TCR) 成分のシグナル伝達ドメイン、および/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) を含むシグナル伝達ドメインであるかまたはそれを含む。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達領域は、二次または共刺激シグナル伝達領域 (二次細胞内シグナル伝達領域) を含む。

30

40

【0486】

いくつかの態様では、自己抗体結合ドメインは自己抗原またはその断片を含む。自己抗原の選択は、標的とされる自己抗体の種類に依存し得る。例えば、自己抗原は、それが特定の疾患状態、例えば自己抗体媒介自己免疫疾患などの自己免疫疾患に関連する、B細胞などの標的細胞上の自己抗体を認識するために選択され得る。いくつかの態様では、自己免疫疾患は尋常性天疱瘡 (PV) を含む。例示的な自己抗原には、デスモグレイン1 (Dsg1) およびDsg3が含まれる。

【0487】

4. マルチターゲティング

50

いくつかの態様では、細胞および方法は、それぞれが同じかまたは異なる抗原を認識し、典型的にはそれぞれが異なる細胞内シグナル伝達成分を含む、細胞上の2つまたはそれ以上の遺伝子操作された受容体の発現などのマルチターゲティング戦略を含む。そのようなマルチターゲティング戦略は、例えば国際特許出願公報第2014055668A1号（例えば、オフターゲット細胞、例えば正常細胞上では個別に存在するが、治療される疾患または状態の細胞上でのみ一緒に存在する2つの異なる抗原を標的とする、活性化CARと共刺激CARとの組み合わせを記載する）、ならびにFedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5 (215) (2013)（活性化CARが正常細胞または非罹患細胞、および治療される疾患または状態の細胞の両方で発現される1つの抗原に結合し、阻害性CARが正常細胞または治療されることが望ましくない細胞でのみ発現される別の抗原に結合するものなどの、活性化CARと阻害性CARを発現する細胞を記載する）に記載されている。

10

【0488】

例えば、いくつかの態様では、細胞は、通常第一の受容体によって認識される抗原、例えば第一の抗原への特異的結合時に細胞への活性化シグナルを誘導することができる第一の遺伝子操作された抗原受容体（例えばCARまたはTCR）を発現する受容体を含む。いくつかの態様では、細胞は、通常第二の受容体によって認識される第二の抗原への特異的結合時に免疫細胞への共刺激シグナルを誘導することができる第二の遺伝子操作された抗原受容体（例えばCARまたはTCR）、例えばキメラ共刺激受容体をさらに含む。いくつかの態様では、第一の抗原と第二の抗原は同じである。いくつかの態様では、第一の抗原と第二の抗原は異なる。

20

【0489】

いくつかの態様では、第一および/または第二の遺伝子操作された抗原受容体（例えばCARまたはTCR）は、細胞への活性化シグナルを誘導することができる。いくつかの態様では、受容体は、ITAMまたはITAM様モチーフを含有する細胞内シグナル伝達成分を含む。いくつかの態様では、第一の受容体によって誘導される活性化は、細胞内でのシグナル伝達またはタンパク質発現の変化を含み、結果として、ITAMリン酸化および/またはITAM媒介シグナル伝達カスケードの開始などの免疫応答の開始、免疫学的シナプスの形成および/または結合した受容体付近の分子（例えばCD4もしくはCD8など）のクラスター化、NF-κBおよび/またはAP-1などの1つまたは複数の転写因子の活性化、ならびに/またはサイトカインなどの因子の遺伝子発現、増殖、および/もしくは生存の誘導をもたらす。

30

【0490】

いくつかの態様では、第一および/または第二の受容体は、CD28、CD137（4-1BB）、OX40、および/またはICOSなどの共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、第一の受容体と第二の受容体は、異なる共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインを含む。一態様では、第一の受容体はCD28共刺激シグナル伝達領域を含み、第二の受容体は4-1BB共刺激シグナル伝達領域を含むか、またはその逆である。

【0491】

いくつかの態様では、第一および/または第二の受容体は、ITAMまたはITAM様モチーフを含む細胞内シグナル伝達ドメインと共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインの両方を含む。

40

【0492】

いくつかの態様では、第一の受容体はITAMまたはITAM様モチーフを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、第二の受容体は共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインを含む。同じ細胞内で誘導される活性化シグナルと組み合わせる共刺激シグナルは、免疫応答、例えば遺伝子発現の増加、サイトカインおよび他の因子の分泌、ならびに細胞死滅などのT細胞媒介エフェクター機能のような堅固で持続的な免疫応答をもたらすものである。

【0493】

いくつかの態様では、第一の受容体単独の連結または第二の受容体単独の連結のいずれもが、堅固な免疫応答を誘導しない。いくつかの局面では、1つの受容体のみが連結されている場合、細胞は、抗原に対して寛容もしくは非応答性になるか、または阻害され、お

50

および/または因子を増殖もしくは分泌するまたはエフェクター機能を実行するように誘導されない。しかしながら、いくつかのそのような態様では、第一および第二の抗原を発現する細胞の遭遇時などに複数の受容体が連結されると、例えば1つもしくは複数のサイトカインの分泌、増殖、持続性、および/または標的細胞の細胞傷害性死滅などの免疫エフェクター機能の実行によって示されるように、完全な免疫活性化または刺激などの所望の応答が達成される。

【0494】

いくつかの態様では、2つの受容体はそれぞれ、細胞への活性化シグナルおよび阻害性シグナルを誘導し、その結果、一方の受容体によるその抗原への結合は細胞を活性化するまたは応答を誘導するが、第二の阻害性受容体によるその抗原への結合はその応答を抑制または減弱させるシグナルを誘導する。例は、活性化CARと阻害性CARまたはiCARとの組み合わせである。そのような戦略は、例えば、活性化CARが、疾患または状態において発現されるが正常細胞上でも発現される抗原に結合し、阻害性受容体が、正常細胞上で発現されるが疾患または状態の細胞上では発現されない別の抗原に結合する場合に使用され得る。

【0495】

いくつかの態様では、マルチターゲット戦略は、特定の疾患または状態に関連する抗原が非罹患細胞上でおよび/または操作された細胞自体で、一過性（例えば遺伝子操作に関連する刺激時に）または永続的に発現される場合に用いられる。そのような場合、2つの別々のおよび個別に特異的な抗原受容体の連結を必要とすることによって、特異性、選択性、および/または有効性が改善され得る。

【0496】

いくつかの態様では、複数の抗原、例えば第一および第二の抗原は、癌細胞などの標的とされる細胞、組織、または疾患もしくは状態で発現される。いくつかの局面では、細胞、組織、疾患または状態は、多発性骨髄腫または多発性骨髄腫細胞である。いくつかの態様では、複数の抗原のうちの1つまたは複数の通常、正常もしくは非罹患細胞もしくは組織などの細胞療法で標的とすることが望ましくない細胞、および/または操作された細胞自体でも発現される。そのような態様では、細胞の応答を達成するために複数の受容体の連結を必要とすることによって、特異性および/または活性が達成される。

【0497】

B. 遺伝子操作のためのベクターおよび方法

遺伝子操作された構成成分、例えば、組換え受容体（例えば、CARまたはTCR）を導入するための様々な方法が周知であり、提供された方法および組成物とともに使用される場合がある。例示的な方法には、ウイルス、例えば、レトロウイルスまたはレンチウイルスによる形質導入、トランスポゾンおよびエレクトロポレーションを介した方法を含めて、受容体をコードする核酸を移入するための様々な方法が含まれる。

【0498】

いくつかの態様において、遺伝子移入が、最初に細胞を、例えば、細胞を、例えば、サイトカインまたは活性化マーカーの発現によって測定されるような応答（例えば、増殖、生存および/または活性化など）を誘発する刺激と一緒にすることにより刺激することによって達成され、続いて、活性化された細胞への形質導入が行われ、そして、培養での拡大が臨床適用のために十分な数にまで行われる。

【0499】

いくつかの態様において、組換え核酸が、組換え感染性ウイルス粒子、例えば、シミアンウイルス40（SV40）、アデノウイルス、アデノ関連ウイルス（AAV）に由来するベクターなどを使用して細胞に移入される。いくつかの態様において、組換え核酸が、組換えのレンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクター、例えば、ガンマ-レトロウイルスベクターなどを使用してT細胞に移入される（例えば、Koste et al. Gene Therapy doi:10.1038/gt.2014.25（2014）; Carlens et al. Exp Hematol., 28（10）:1137-46（2000）; Alonso-Camino et al. Mol Ther Nucl Acids 2, e93（2013）; Park et

10

20

30

40

50

al., Trends Biotechnol., November 29 (11) :550-557 (2011) を参照のこと)。

【0500】

いくつかの態様において、レトロウイルスベクターは長末端反復配列 (LTR) を有する (例えば、モロニーマウス白血病ウイルス (MoMLV)、骨髄増殖性肉腫ウイルス (MPSV)、マウス胚性幹細胞ウイルス (MESV)、マウス幹細胞ウイルス (MSCV)、脾臓フォーカス形成ウイルス (SFFV) またはアデノ関連ウイルス (AAV) に由来するレトロウイルスベクター)。ほとんどのレトロウイルスベクターがマウスレトロウイルスに由来する。いくつかの態様において、レトロウイルスには、任意の鳥類細胞供給源または哺乳動物細胞供給源に由来するレトロウイルスが含まれる。レトロウイルスは典型的には両向性であり、このことは、レトロウイルスは、ヒトを含めて数種の生物種の宿主細胞に感染することができることを意味している。1つの態様において、発現させられることになる遺伝子が、レトロウイルスの gag 配列、pol 配列および/または env 配列に取って代わる。いくつかの例示的なレトロウイルスシステムが記載されている (例えば、米国特許第 5,219,740 号、同第 6,207,453 号、同第 5,219,740 号; Miller and Rosman, BioTechniques, 7:980-990 (1989); Miller, A.D. Human Gene Therapy, 1:5-14 (1990); Scarpa et al. Virology, 180:849-852 (1991); Burns et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:8033-8037 (1993); および Boris-Lawrie and Temin, Cur. Opin. Genet. Develop., 3:102-109 (1993))。

10

【0501】

レンチウイルス形質導入の様々な方法が公知である。例示的な方法が、例えば、Wang et al., J. Immunother., 35 (9) :689-701 (2012); Cooper et al. Blood, 101:1637-1644 (2003); Verhoeven et al., Methods Mol Biol., 506:97-114 (2009); および Cavalieri et al., Blood., 102 (2) :497-505 (2003) に記載される。

20

【0502】

いくつかの態様において、組換え核酸がエレクトロポレーションにより T 細胞に移入される (例えば、Chicaybam et al, PLoS ONE 8 (3) :e60298 (2013)、および Van T edeloo et al. Gene Therapy 7 (16) :1431-1437 (2000) を参照のこと)。いくつかの態様において、組換え核酸が転位により T 細胞に移入される (例えば、Manuri et al. Hum Gene Ther 21 (4) :427-437 (2010); Sharma et al. Molec Ther Nucl Acid s 2, e74 (2013); および Huang et al. Methods Mol Biol 506:115-126 (2009) を参照のこと)。遺伝物質を免疫細胞において導入し、発現させる他の方法には、リン酸カルシウムトランスフェクション (例えば、Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, New York, N.Y.) に記載されるようなリン酸カルシウムトランスフェクション)、プロトプラスト融合、カチオン性リポソーム媒介のトランスフェクション、タングステン粒子によって促進される微小粒子照射 (Johnston, Nature, 346:776-777 (1990))、およびリン酸ストロンチウム DNA 共沈殿 (Brash et al., Mol. Cell Biol., 7:2031-2034 (1987)) が含まれる。

30

【0503】

組換え産物をコードする核酸を移入するための他の取り組みおよびベクターが、例えば、国際特許出願公開番号 WO2014055668 および米国特許第 7,446,190 号に記載される取り組みおよびベクターである。

40

【0504】

いくつかの態様において、細胞、例えば、T 細胞は、拡大期間中または拡大後のどちらかで、例えば、T 細胞受容体 (TCR) またはキメラ抗原受容体 (CAR) によるトランスフェクションに供される場合がある。所望の受容体の遺伝子を導入するためのこのトランスフェクションを、例えば、任意の好適なレトロウイルスベクターを用いて行うことができる。遺伝子改変された細胞集団はその後、最初の刺激 (例えば、CD3/CD28 刺激) から解放し、続いて、第 2 のタイプの刺激により、例えば、新たに導入された受容体を介して刺激することができる。この第 2 のタイプの刺激には、ペプチド/MHC 分子、遺伝子導入された受容体の同族 (架橋性) リガンド (例えば、CAR の天然リガンド)、または (例えば、

50

受容体内の定常領域を認識することによって)新しい受容体のフレームワークの内部に直接に結合する任意のリガンド(例えば、抗体など)の形態での抗原性刺激が含まれる場合がある。例えば、Cheadle et al, *Methods Mol Biol.* 907:645-66 (2012)、または Barrett et al., *Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer Annual Review of Medicine*, Vol. 65:333-347 (2014)を参照のこと。

【0505】

場合により、細胞、例えば、T細胞が活性化されることを必要としないベクターが使用されることがある。いくつかのそのような例において、細胞は、選択および/または形質導入が活性化に先立って行われることがある。したがって、細胞は、該細胞の培養に先立って、または培養に続いて、ならびに、場合によっては該培養の少なくとも一部と同時に、またはその期間中に操作されることがある。

10

【0506】

いくつかの局面において、細胞はさらに、サイトカインまたは他の因子の発現を促進するように操作される。追加の核酸、例えば、導入用遺伝子の中には、治療の効力を、例えば、移入された細胞の生存性および/または機能を促進することなどによって改善するための核酸;細胞の選択および/または評価のための遺伝子マーカーを提供するための遺伝子、例えば、インビボでの生存または局在化を評価するための遺伝子など;安全性を、例えば、Lupton S.D. et al., *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991)、および Riddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992)によって記載されるように細胞をインビボでの陰性選択に対して感受性にすることによって改善するための遺伝子がある。また、優勢な陽性選択マーカーを陰性選択マーカーと融合することから得られる二官能性の選択可能融合遺伝子の使用を記載するPCT/US91/08442およびPCT/US94/05601 (Lupton et al.)の公開公報もまた参照のこと。例えば、Riddellらの米国特許第6,040,177号(14欄~17欄)を参照のこと。

20

【0507】

いくつかの態様において、1つだけのプロモーターにより、自己切断ペプチドをコードする配列(例えば、2A配列)またはプロテアーゼ認識部位(例えば、フリン)をコードする配列によって互いに隔てられる2つまたは3つの遺伝子(例えば、代謝経路を調節することに関与する分子をコードする遺伝子、および組換え受容体をコードする遺伝子)をただ1つのオープンリーディングフレーム(ORF)に含有するRNAの発現が導かれる場合がある。したがって、ORFは、翻訳時(2Aの場合)または翻訳後のどちらかで個々のタンパク質にプロセッシングされる単一ポリペプチドをコードする。場合により、T2Aなどのペプチドは、リボソームに2AエレメントのC末端でのペプチド結合の合成をスキップさせ(リボソームスキッピング)、これにより、2A配列の末端と、下流側での次のペプチドとの間での分離をもたらすことができる(例えば、de Felipe, *Genetic Vaccines and Ther.* 2:13 (2004)、および de Felipe et al. *Traffic* 5:616-626 (2004)を参照のこと)。多くの2Aエレメントが公知である。本明細書において開示される方法および核酸において使用され得る2A配列の例が、限定されることなく、米国特許出願公開第20070116690号に記載されるような口蹄疫ウイルス由来の2A配列(F2A、例えば、SEQ ID NO:21)、ウマ鼻炎Aウイルス由来の2A配列(E2A、例えば、SEQ ID NO:20)、トセア・アシグナ(Thosea asigna)ウイルス由来の2A配列(T2A、例えば、SEQ ID NO:6または17)、およびブタテッシュウウイルス-1由来の2A配列(P2A、例えば、SEQ ID NO:18または19)である。

30

40

【0508】

C. 遺伝子操作のための細胞および細胞の調製

受容体を発現し、提供される方法によって投与される細胞の中には、操作された細胞がある。遺伝子操作は通常、レトロウイルス形質導入、トランスフェクション、または形質転換などによる、細胞を含む組成物への組換えまたは操作された成分をコードする核酸の導入を含む。

【0509】

50

いくつかの態様では、核酸は異種であり、すなわち通常は細胞または細胞から得られる試料中には存在せず、例えば操作されている細胞中に通常は認められない別の生物もしくは細胞、またはそのような細胞が由来する生物から得られるものである。いくつかの態様では、複数の異なる細胞型からの様々なドメインをコードする核酸のキメラ組み合わせを含有するものを含む、天然には認められない核酸などの核酸は、天然には存在しない。

【0510】

細胞は通常、哺乳動物細胞などの真核細胞であり、典型的にはヒト細胞である。いくつかの態様では、細胞は、血液、骨髄、リンパ、またはリンパ系器官に由来し、先天性または適応免疫の細胞などの免疫系の細胞、例えばリンパ球を含む骨髄またはリンパ系細胞、典型的にはT細胞および/またはNK細胞である。他の例示的な細胞としては、人工多能性幹細胞 (iPSC) を含む多能性幹細胞などの幹細胞が挙げられる。細胞は、典型的には、対象から直接単離されたもの、および/または対象から単離されて凍結されたものなどの初代細胞である。いくつかの態様では、細胞は、T細胞または他の細胞型の1つまたは複数のサブセット、例えば全T細胞集団、CD4⁺細胞、CD8⁺細胞、およびそれらの亜集団、例えば機能、活性化状態、成熟度、分化、拡大、再循環、局在化、および/もしくは持続能力についての潜在能、抗原特異性、抗原受容体の種類、特定の器官もしくは区画における存在、マーカーもしくはサイトカイン分泌プロファイル、ならびに/または分化の程度によって定義されるものを含む。治療される対象に関して、細胞は同種異系および/または自己由来であり得る。方法の中には、既製の方法が含まれる。既製の技術などに関するいくつかの局面では、細胞は、人工多能性幹細胞 (iPSC) などの幹細胞のような多能性である。いくつかの態様では、方法は、凍結保存の前または後に、対象から細胞を単離すること、それらを調製し、処理し、培養し、および/または操作すること、ならびにそれらを同じ対象に再導入することを含む。

【0511】

T細胞ならびに/またはCD4⁺および/もしくはCD8⁺T細胞のサブタイプおよび亜集団の中には、ナイーブT (T_N) 細胞、エフェクターT細胞 (T_{EFF})、メモリーT細胞およびそのサブタイプ、例えば幹細胞メモリーT (T_{SCM}) 細胞、セントラルメモリーT (T_{CM}) 細胞、エフェクターメモリーT (T_{EM}) 細胞、または最終分化エフェクターメモリーT細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、未熟T細胞、成熟T細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、粘膜関連インバリアントT (MAIT) 細胞、天然のおよび適応制御性T (Treg) 細胞、ヘルパーT細胞、例えばTH1細胞、TH2細胞、TH3細胞、TH17細胞、TH9細胞、TH22細胞、濾胞性ヘルパーT細胞、α/βT細胞、およびδ/γT細胞がある。

【0512】

いくつかの態様では、細胞はナチュラルキラー (NK) 細胞である。いくつかの態様では、細胞は、単球または顆粒球、例えば骨髄細胞、マクロファージ、好中球、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、および/または好塩基球である。

【0513】

いくつかの態様では、細胞は、遺伝子操作によって導入された1つまたは複数の核酸を含み、それによってそのような核酸の組換え産物または遺伝子操作された産物を発現する。いくつかの態様では、核酸は異種であり、すなわち通常は細胞または細胞から得られる試料中には存在せず、例えば操作されている細胞中に通常は認められない別の生物もしくは細胞、またはそのような細胞が由来する生物から得られるものである。いくつかの態様では、複数の異なる細胞型からの様々なドメインをコードする核酸のキメラ組み合わせを含有するものを含む、天然には認められない核酸などの核酸は、天然には存在しない。

【0514】

いくつかの態様では、操作された細胞の調製は、1つまたは複数の培養および/または調製工程を含む。CARなどのトランスジェニック受容体をコードする核酸を導入するための細胞は、生物学的試料などの試料、例えば対象から得られたまたは対象に由来するものから単離され得る。いくつかの態様では、細胞が単離される対象は、疾患もしくは状態を有するか、または細胞療法を必要とするか、または細胞療法が投与される対象である。いく

つかの態様における対象は、細胞が単離、処理、および/または操作されている養子細胞療法などの特定の治療的介入を必要とするヒトである。

【0515】

したがって、いくつかの態様における細胞は初代細胞、例えば初代ヒト細胞である。試料には、組織、体液、および対象から直接採取した他の試料、ならびに分離、遠心分離、遺伝子操作（例えばウイルスベクターによる形質導入）、洗浄、および/またはインキュベーションなどの1つまたは複数の処理工程から得られる試料が含まれる。生物学的試料は、生物学的供給源から直接得られた試料または処理された試料であり得る。生物学的試料には、血液、血漿、血清、脳脊髄液、滑液、尿および汗などの体液、組織および臓器に由来する処理された試料を含む組織および臓器試料が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0516】

いくつかの局面では、細胞が由来するまたは単離される試料は、血液もしくは血液由来の試料であるか、またはアフエーシスもしくは白血球アフエーシスの産物であるかもしくはそれに由来する。例示的な試料としては、全血、末梢血単核細胞（PBMC）、白血球、骨髄、胸腺、組織生検材料、腫瘍、白血病、リンパ腫、リンパ節、腸管関連リンパ組織、粘膜関連リンパ組織、脾臓、他のリンパ組織、肝臓、肺、胃、腸、結腸、腎臓、膵臓、乳房、骨、前立腺、子宮頸、精巣、卵巣、扁桃腺、または他の臓器、および/またはそれに由来する細胞が挙げられる。試料には、細胞療法、例えば養子細胞療法に関連して、自己由来および同種異系供給源由来の試料が含まれる。

20

【0517】

いくつかの態様では、細胞は細胞株、例えばT細胞株に由来する。いくつかの態様における細胞は、異種供給源、例えばマウス、ラット、非ヒト霊長動物、およびブタから得られる。

【0518】

いくつかの態様では、細胞の単離は、1つまたは複数の調製および/または非親和性ベースの細胞分離工程を含む。いくつかの例では、細胞は、例えば不要な成分を除去する、所望の成分を濃縮する、特定の試薬に感受性の細胞を溶解または除去するために、洗浄、遠心分離、および/または1つもしくは複数の試薬の存在下でインキュベートされる。いくつかの例では、細胞は、密度、付着特性、サイズ、感受性、および/または特定の成分に対する耐性などの1つまたは複数の特性に基づいて分離される。

30

【0519】

いくつかの例では、対象の循環血液由来の細胞は、例えばアフエーシスまたは白血球アフエーシスによって得られる。試料は、いくつかの局面では、T細胞を含むリンパ球、単球、顆粒球、B細胞、他の有核白血球、赤血球、および/または血小板を含み、いくつかの局面では、赤血球および血小板以外の細胞を含む。

【0520】

いくつかの態様では、対象から採集された血球を、例えば血漿画分を除去し、その後の処理工程のために細胞を適切な緩衝液または培地に入れるために洗浄する。いくつかの態様では、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で細胞を洗浄する。いくつかの態様では、洗浄溶液は、カルシウムおよび/またはマグネシウムおよび/または多くもしくはすべての二価カチオンを含まない。いくつかの局面では、洗浄工程は、製造業者の指示に従って半自動「フロースルー」遠心分離機（例えばCobe 2991細胞プロセッサ、Baxter）によって達成される。いくつかの局面では、洗浄工程は、製造業者の指示に従って接線流ろ過（TFF）によって達成される。いくつかの態様では、細胞は、洗浄後に、例えば $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ を含まないPBSなどの様々な生体適合性緩衝液に再懸濁される。特定の態様では、血球試料の成分を除去し、細胞を培地に直接再懸濁する。

40

【0521】

いくつかの態様では、方法は、密度に基づく細胞分離方法、例えば赤血球を溶解することによる末梢血からの白血球の調製、およびパーコールまたはフィコール勾配による遠心

50

分離を含む。

【0522】

いくつかの態様では、単離方法は、表面マーカー、例えば表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸などの1つまたは複数の特定の分子の細胞における発現または存在に基づく種々の細胞型の実分離を含む。いくつかの態様では、そのようなマーカーに基づく分離のための任意の公知の方法を使用し得る。いくつかの態様では、分離は、親和性または免疫親和性に基づく分離である。例えば、いくつかの局面における単離は、1つまたは複数のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞での発現または発現レベルに基づく細胞および細胞集団の実分離、例えばそのようなマーカーに特異的に結合する抗体または結合パートナーとのインキュベーション、続いて通常は、洗浄工程および抗体または結合パートナーに結合していない細胞からの抗体または結合パートナーに結合した細胞の実分離によるものを含む。

10

【0523】

そのような分離工程は、試薬に結合した細胞をさらなる使用のために保持する陽性選択、および/または抗体もしくは結合パートナーに結合しなかった細胞を保持する陰性選択に基づき得る。いくつかの例では、両方の画分をさらなる使用のために保持する。いくつかの局面では、陰性選択は、分離が、所望の集団以外の細胞によって発現されるマーカーに基づいて最も良好に行われるように、異種集団において細胞型を特異的に同定する抗体が利用可能でない場合に特に有用であり得る。

【0524】

20

分離は、特定の細胞集団または特定のマーカーを発現する細胞の100%の濃縮または除去をもたらす必要はない。例えば、マーカーを発現する細胞などの特定の種類の細胞の陽性選択または濃縮は、そのような細胞の個数または割合を増加させることを指すが、マーカーを発現しない細胞の完全な非存在をもたらす必要はない。同様に、マーカーを発現する細胞などの特定の種類の細胞の陰性選択、除去、または枯渇は、そのような細胞の個数または割合を減少させることを指すが、そのような細胞すべての完全な除去をもたらす必要はない。

【0525】

いくつかの例では、1回の工程から陽性または陰性選択された画分が、その後の陽性または陰性選択などの別の分離工程に供される、複数回の分離工程が行われる。いくつかの例では、それぞれが陰性選択の標的となるマーカーに特異的な複数の抗体または結合パートナーと共に細胞をインキュベートすることなどによって、複数のマーカーを同時に発現する細胞を単一の実分離工程で枯渇させることができる。同様に、様々な細胞型上に発現された複数の抗体または結合パートナーと共に細胞をインキュベートすることによって、複数の細胞型を同時に陽性選択することができる。

30

【0526】

例えば、いくつかの局面では、T細胞の特定の亜集団、例えば陽性または高レベルの1つまたは複数の表面マーカー、例えばCD28⁺、CD62L⁺、CCR7⁺、CD27⁺、CD127⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD45RA⁺、および/またはCD45RO⁺T細胞を発現する細胞は、陽性または陰性選択技術によって単離される。

40

【0527】

例えばCD3⁺、CD28⁺T細胞は、抗CD3/抗CD28結合磁気ビーズ（例えばDYNABEADS（登録商標）M-450 CD3/CD28T Cell Expander）を用いて陽性選択することができる。

【0528】

いくつかの態様では、単離は、陽性選択による特定の細胞集団の濃縮、または陰性選択による特定の細胞集団の枯渇によって行われる。いくつかの態様では、陽性または陰性選択は、それぞれ陽性または陰性選択された細胞上に発現される（マーカー⁺）または比較的高いレベルで発現される（マーカー^高）1つまたは複数の表面マーカーに特異的に結合する1つまたは複数の抗体または他の結合剤と共に細胞をインキュベートすることによって

50

達成される。

【0529】

いくつかの態様では、T細胞は、B細胞、単球、またはCD14などの他の白血球のような非T細胞上に発現されるマーカーの陰性選択によってPBMC試料から分離される。いくつかの局面では、CD4⁺またはCD8⁺選択工程を用いてCD4⁺ヘルパーT細胞とCD8⁺細胞傷害性T細胞を分離する。そのようなCD4⁺およびCD8⁺集団は、1つまたは複数のナイーブT細胞、メモリーT細胞、および/またはエフェクターT細胞亜集団上に発現されるまたは比較的高い程度に発現されるマーカーについての陽性または陰性選択によって、さらに亜集団に分類することができる。

【0530】

いくつかの態様では、CD8⁺細胞は、それぞれの亜集団に関連する表面抗原に基づく陽性選択または陰性選択などによって、ナイーブ、セントラルメモリー、エフェクターメモリー、および/またはセントラルメモリー幹細胞がさらに濃縮または枯渇される。いくつかの態様では、セントラルメモリーT (T_{CM}) 細胞の濃縮は、いくつかの局面ではそのような亜集団において特に堅固である、投与後の長期生存、増殖、および/または生着を改善するためなどの有効性を高めるために行われる。Terakura et al., Blood.1:72-82(2012) ; Wang et al., J Immunother.35 (9) :689-701(2012)参照。いくつかの態様では、TCMに富むCD8⁺T細胞とCD4⁺T細胞とを組み合わせることは、有効性をさらに増強する。

【0531】

態様では、メモリーT細胞は、CD8⁺末梢血リンパ球のCD62L⁺およびCD62L⁻サブセットの両方に存在する。PBMCは、例えば抗CD8抗体および抗CD62L抗体を使用して、CD62L⁻CD8⁺および/またはCD62L⁺CD8⁺画分を濃縮または枯渇させることができる。

【0532】

いくつかの態様では、セントラルメモリーT (T_{CM}) 細胞の濃縮は、CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3、および/またはCD127の陽性または高表面発現に基づく ; いくつかの局面では、それは、CD45RAおよび/またはグランザイムBを発現するかまたは高発現する細胞についての陰性選択に基づく。いくつかの局面では、TCM細胞が濃縮されたCD8⁺集団の単離は、CD4、CD14、CD45RAを発現する細胞の枯渇、およびCD62Lを発現する細胞の陽性選択または濃縮によって行われる。一局面では、セントラルメモリーT (T_{CM}) 細胞の濃縮は、CD4発現に基づいて選択された細胞の陰性画分から出発して、これをCD14およびCD45RAの発現に基づく陰性選択、ならびにCD62Lの発現に基づく陽性選択に供して行われる。いくつかの局面ではそのような選択は同時に行われ、他の局面では連続的にどちらの順序でも行われる。いくつかの局面では、CD8⁺細胞集団または亜集団を調製するのに使用されるのと同じCD4発現に基づく選択工程が、任意で1つまたは複数のさらなる陽性または陰性選択工程後に、CD4に基づく分離からの陽性および陰性画分の両方が保持され、方法のその後の工程で使用されるように、CD4⁺細胞集団または亜集団を生成するためにも用いられる。

【0533】

特定の例では、PBMCの試料または他の白血球試料を、陰性画分と陽性画分の両方が保持されるCD4⁺細胞の選択に供する。次いで、陰性画分を、CD14およびCD45RAまたはCD19の発現に基づく陰性選択、ならびにCD62LまたはCCR7などのセントラルメモリーT細胞に特徴的なマーカーに基づく陽性選択に供し、ここで陽性選択と陰性選択はどちらの順序でも行われる。

【0534】

CD4⁺Tヘルパー細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を同定することによって、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、およびエフェクター細胞に分類される。CD4⁺リンパ球は標準的な方法によって得ることができる。いくつかの態様では、ナイーブCD4⁺Tリンパ球は、CD45RO⁻、CD45RA⁺、CD62L⁺、CD4⁺T細胞である。いくつかの態様では、セントラルメモリーCD4⁺細胞はCD62L⁺およびCD45RO⁺である。いくつかの態様で

10

20

30

40

50

は、エフェクターCD4⁺細胞はCD62L⁻およびCD45RO⁻である。

【0535】

一例では、陰性選択によってCD4⁺細胞を濃縮するために、モノクローナル抗体カクテルは、典型的にはCD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR、およびCD8に対する抗体を含む。いくつかの態様では、抗体または結合パートナーは、陽性および/または陰性選択のための細胞の分離を可能にする、磁気ビーズまたは常磁性ビーズなどの固体支持体またはマトリックスに結合される。例えば、いくつかの態様では、細胞および細胞集団は、免疫磁気（または親和性磁気）分離技術（Methods in Molecular Medicine, vol.58: Metastasis Research Protocols, Vol.2: Cell Behavior In vitro and In vivo, p 17-25 Edited by: S.A. Brooks and U. Schumacher（著作権）Humana Press Inc., Totowa, NJに総説されている）を用いて分離または単離される。

10

【0536】

いくつかの局面では、分離される細胞の試料または組成物は、小型の磁化可能または磁気応答性材料、例えば磁気応答性粒子または微粒子、例えば常磁性ビーズ（例えばDynabeadsまたはMACSビーズなど）と共にインキュベートされる。磁気応答性材料、例えば粒子は通常、分離することを所望する、例えば陰性または陽性選択することを所望する1つまたは複数の細胞、または細胞集団上に存在する分子、例えば表面マーカーに特異的に結合する結合パートナー、例えば抗体に直接または間接的に結合される。

【0537】

いくつかの態様では、磁性粒子またはビーズは、抗体または他の結合パートナーなどの特異的結合成員に結合した磁気応答性材料を含む。磁気分離方法に使用される多くの周知の磁気応答性材料がある。適切な磁性粒子としては、参照により本明細書に組み入れられる、Moldayの米国特許第4,452,773号、および欧州特許第452342B号に記載されているものが挙げられる。Owenの米国特許第4,795,698号およびLibertiらの米国特許第5,200,084号に記載されているもののようなコロイドサイズの粒子が他の例である。

20

【0538】

インキュベーションは通常、抗体もしくは結合パートナー、または磁性粒子もしくはビーズに付着している、そのような抗体もしくは結合パートナーに特異的に結合する二次抗体もしくは他の試薬などの分子が、試料中の細胞上に存在する場合は細胞表面分子に特異的に結合する条件下で行われる。

30

【0539】

いくつかの局面では、試料を磁場中に置き、磁気応答性粒子または磁化可能粒子が付着している細胞を磁石に引きつけ、非標識細胞から分離する。陽性選択の場合は、磁石に引き寄せられる細胞が保持される；陰性選択の場合は、引き寄せられない細胞（非標識細胞）が保持される。いくつかの局面では、陽性選択と陰性選択の組み合わせは同じ選択工程の間に行われ、この場合は陽性画分と陰性画分が保持され、さらに処理されるかまたはさらなる分離工程に供される。

【0540】

特定の態様では、磁気応答性粒子は、一次抗体または他の結合パートナー、二次抗体、レクチン、酵素、またはストレプトアビジンで被覆されている。特定の態様では、磁性粒子は、1つまたは複数のマーカーに特異的な一次抗体のコーティングを介して細胞に付着している。特定の態様では、ビーズではなく細胞を一次抗体または結合パートナーで標識し、次いで細胞型特異的二次抗体または他の結合パートナー（例えばストレプトアビジン）で被覆した磁性粒子を添加する。特定の態様では、ストレプトアビジン被覆磁性粒子を、ビオチン化一次抗体または二次抗体と組み合わせて使用する。

40

【0541】

いくつかの態様では、磁気応答性粒子は、その後インキュベート、培養および/または操作されることになる細胞に付着したままである；いくつかの局面では、粒子は患者への投与のための細胞に付着したままである。いくつかの態様では、磁化可能粒子または磁気応答性粒子は細胞から除去される。細胞から磁化可能粒子を除去する方法は公知であり、例

50

例えば競合する非標識抗体、および磁化可能粒子または切断可能なリンカーに結合した抗体の使用を含む。いくつかの態様では、磁化可能粒子は生分解性である。

【0542】

いくつかの態様では、親和性に基づく選択は、磁気活性化細胞選別（MACS）（Miltenyi Biotech, Auburn, CA）による。磁気活性化細胞選別（MACS）システムは、磁化された粒子が付着した細胞の高純度の選択が可能である。特定の態様では、MACSは、外部磁場の印加後に非標的種と標的種が連続的に溶出されるモードで動作する。すなわち、磁化粒子に付着した細胞は、付着していない種が溶出されている間、適所に保持される。次に、この最初の溶出工程が完了した後、磁場に捕捉されて溶出が妨げられていた種は、それらが溶出され、回収され得るように何らかの方法で解放される。特定の態様では、非標的細胞は標識され、細胞の不均一な集団から除去される。

10

【0543】

特定の態様では、単離または分離は、本発明の方法の単離、細胞調製、分離、処理、インキュベーション、培養、および/または製剤化工程のうちの1つまたは複数を実行するシステム、機器、または装置を用いて実施される。いくつかの局面では、システムは、例えばエラー、使用者の取り扱い、および/または汚染を最小限に抑えるために、これらの工程のそれぞれを閉鎖環境または無菌環境で実行するために使用される。一例では、システムは、国際特許出願公報第2009/072003号、または米国特許出願公開第20110003380A1号に記載されているシステムである。

【0544】

いくつかの態様では、システムまたは装置は、統合システムもしくは自己完結型システムで、および/または自動化されたもしくはプログラム可能な方式で、単離、処理、操作、および製剤化工程のうちの1つまたは複数、例えば全部を実行する。いくつかの局面では、システムまたは装置は、システムまたは装置に接続されたコンピュータおよび/またはコンピュータプログラムを含み、これにより、使用者が処理、単離、操作および製剤化工程をプログラムする、制御する、そのアウトカムを評価する、および/またはその様々な局面を調整することが可能になる。

20

【0545】

いくつかの局面では、分離および/または他の工程は、例えば閉鎖系および無菌系における臨床規模レベルでの細胞の自動分離のために、CliniMACSシステム（Miltenyi Biotec）を用いて行われる。構成要素には、統合マイクロコンピュータ、磁気分離ユニット、蠕動ポンプ、および様々なピンチバルブが含まれ得る。統合コンピュータは、いくつかの局面では、機器のすべての構成要素を制御し、標準化された順序で反復手順を実行するようにシステムに指示する。いくつかの局面における磁気分離ユニットは、可動永久磁石と選択カラム用のホルダとを含む。蠕動ポンプはチューブセット全体の流速を制御し、ピンチバルブと共に、システムを通る緩衝液の制御された流れおよび細胞の継続的な懸濁を確実にする。

30

【0546】

いくつかの局面におけるCliniMACSシステムは、滅菌非発熱性溶液中で供給される抗体結合磁化可能粒子を使用する。いくつかの態様では、細胞を磁性粒子で標識した後、細胞を洗浄して過剰の粒子を除去する。続いて細胞調製バッグをチューブセットに接続し、次に緩衝剤を含むバッグおよび細胞収集バッグにチューブセットを接続する。チューブセットは、プレカラムと分離カラムを含むあらかじめ組み立てられた滅菌チューブからなり、使い捨て専用である。分離プログラムの開始後、システムは自動的に細胞試料を分離カラムに適用する。標識細胞はカラム内に保持され、非標識細胞は一連の洗浄工程によって除去される。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は標識されておらず、カラム内に保持されない。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は標識されており、カラム内に保持される。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は、磁場の除去後にカラムから溶出され、細胞収集バッグ内に収集される。

40

50

【0547】

特定の態様では、分離および/または他の工程は、CliniMACS Prodigyシステム (Milenyi Biotec) を使用して行われる。いくつかの局面におけるCliniMACS Prodigyシステムは、遠心分離による細胞の自動洗浄および分画を可能にする細胞処理ユニットを備える。CliniMACS Prodigyシステムはまた、ソース細胞産物の巨視的層を識別することによって最適な細胞分画エンドポイントを決定する搭載カメラおよび画像認識ソフトウェアを含み得る。例えば、末梢血は自動的に赤血球、白血球および血漿層に分離される。CliniMACS Prodigyシステムはまた、例えば細胞分化および増殖、抗原負荷、ならびに長期細胞培養などの細胞培養プロトコルを達成する統合細胞培養チャンバを含み得る。入力ポートは培地の無菌除去および補充を可能にし、細胞は統合顕微鏡を使用してモニタリングすることができる。例えばKlebanoff et al., J Immunother.35 (9) :651-660(2012), Terakura et al., Blood.1:72-82(2012)およびWang et al., J Immunother.35 (9) :689-701(2012)参照。

10

【0548】

いくつかの態様では、本明細書に記載の細胞集団はフローサイトメトリーによって収集および濃縮（または枯渇）され、フローサイトメトリーでは、複数の細胞表面マーカーについて染色された細胞が流体流中で運ばれる。いくつかの態様では、本明細書に記載の細胞集団は、分取規模（FACS）選別によって収集および濃縮（または枯渇）される。特定の態様では、本明細書に記載の細胞集団は、FACSに基づく検出システムと組み合わせた微小電気機械システム（MEMS）チップの使用によって収集および濃縮（または枯渇）される（例えばWO2010/033140、Cho et al., Lab Chip 10,1567-1573(2010)；およびGodin et al., J Biophoton.1 (5) :355-376(2008)参照）。どちらの場合も、細胞を複数のマーカーで標識して、明確に定義されたT細胞サブセットを高純度で単離することができる。

20

【0549】

いくつかの態様では、抗体または結合パートナーは、陽性選択および/または陰性選択のための分離を容易にするために、1つまたは複数の検出可能なマーカーで標識される。例えば、分離は蛍光標識抗体への結合に基づき得る。いくつかの例では、1つまたは複数の細胞表面マーカーに特異的な抗体または他の結合パートナーの結合に基づく細胞の分離は、例えばフローサイトメトリー検出システムと組み合わせた、分取規模（FACS）および/または微小電気機械システム（MEMS）チップを含む蛍光活性化細胞選別（FACS）などによって流体流中で行われる。そのような方法は、同時に複数のマーカーに基づく陽性選択および陰性選択を可能にする。

30

【0550】

いくつかの態様では、調製方法は、単離、インキュベーション、および/または操作の前または後のいずれかに、細胞を凍結する、例えば凍結保存する工程を含む。いくつかの態様では、凍結およびその後の解凍工程は、細胞集団中の顆粒球および、ある程度まで、単球を除去する。いくつかの態様では、細胞は、例えば血漿および血小板を除去するための洗浄工程の後に、凍結溶液中に懸濁される。いくつかの局面では様々な公知の凍結溶液およびパラメータのいずれを使用してもよい。一例は、20%DMSOおよび8%ヒト血清アルブミン（HSA）を含有するPBS、または他の適切な細胞凍結培地を使用することを含む。次にこれを培地で1:1に希釈して、DMSOおよびHSAの最終濃度がそれぞれ10%および4%になるようにする。次いで細胞を概ね毎分1°の速度で-80℃に凍結し、液体窒素貯蔵タンクの気相中で保存する。

40

【0551】

いくつかの態様では、細胞は、遺伝子操作の前またはそれに関連してインキュベートおよび/または培養される。インキュベーション工程は、培養、刺激、活性化、および/または増殖を含み得る。インキュベーションおよび/または操作は、ユニット、チャンバ、ウェル、カラム、チューブ、チューブセット、バルブ、バイアル、培養皿、バッグ、または細胞を培養するための他の容器などの培養容器中で実施され得る。いくつかの態様では、組

50

成物または細胞は、刺激条件または刺激物質の存在下でインキュベートされる。そのような条件には、集団中の細胞の増殖、拡大、活性化、および/もしくは生存を誘導する、抗原曝露を模倣する、ならびに/または組換え抗原受容体の導入などの遺伝子操作のために細胞をプライミングするように設計されたものが含まれる。

【0552】

条件は、特定の培地、温度、酸素含量、二酸化炭素含量、時間、作用物質、例えば栄養素、アミノ酸、抗生物質、イオン、および/または刺激因子、例えばサイトカイン、ケモカイン、抗原、結合パートナー、融合タンパク質、組換え可溶性受容体、および細胞を活性化するように設計された他の任意の剤の1つまたは複数を含み得る。

【0553】

いくつかの態様では、刺激条件または刺激物質は、TCR複合体の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる1つまたは複数の作用物質、例えばリガンドを含む。いくつかの局面では、作用物質は、T細胞におけるTCR/CD3細胞内シグナル伝達カスケードを作動または開始させる。そのような作用物質には、TCRに特異的なものなどの抗体、例えば抗CD3が含まれ得る。いくつかの態様では、刺激条件は、共刺激受容体、例えば抗CD28を刺激することができる1つまたは複数の作用物質、例えばリガンドを含む。いくつかの態様では、そのような作用物質および/またはリガンドは、ビーズなどの固体支持体および/または1つもしくは複数のサイトカインに結合し得る。任意で、増殖方法は、抗CD3抗体および/または抗CD28抗体を培地に（例えば少なくとも約0.5ng/mlの濃度で）添加する工程をさらに含み得る。いくつかの態様では、刺激物質は、IL-2、IL-15、および/またはIL-7を含む。いくつかの局面において、IL-2濃度は、少なくとも約10単位/mLである。

【0554】

いくつかの局面では、インキュベーションは、Riddellらの米国特許第6,040,177号、Klebanoff et al., J Immunother.35 (9):651-660(2012), Terakura et al., Blood. 1:72-82(2012), および/またはWang et al., J Immunother.35 (9):689-701(2012)に記載されているような技術に従って行われる。

【0555】

いくつかの態様では、T細胞は、培養開始組成物に、非分裂末梢血単核細胞（PBMC）などのフィーダ細胞を添加すること（例えば、得られる細胞集団が、増殖させるべき初期集団中の各Tリンパ球につき少なくとも約5、10、20、または40またはそれ以上のPBMCフィーダ細胞を含むように）、および培養物をインキュベートすること（例えばT細胞の個数を増やすのに十分な時間）によって増殖される。いくつかの局面では、非分裂フィーダ細胞は、γ線照射PBMCフィーダ細胞を含み得る。いくつかの態様では、PBMCは、細胞分裂を防ぐために約3000~3600ラドの範囲のγ線を照射される。いくつかの局面では、フィーダ細胞は、T細胞集団の添加の前に培地に添加される。

【0556】

いくつかの態様では、刺激条件は、ヒトTリンパ球の増殖に適した温度、例えば少なくとも約25℃、通常少なくとも約30℃、通常37℃または約37℃を含む。任意で、インキュベーションは、非分裂EBV形質転換リンパ芽球様細胞（LCL）をフィーダ細胞として添加することをさらに含み得る。LCLは、約6000~10,000ラドの範囲のγ線で照射することができる。いくつかの局面におけるLCLフィーダ細胞は、少なくとも約10:1のLCLフィーダ細胞対初期Tリンパ球の比率などの、任意の適切な量で提供される。

【0557】

態様では、抗原特異的CD4⁺および/またはCD8⁺T細胞などの抗原特異的T細胞は、ナイーブまたは抗原特異的Tリンパ球を抗原で刺激することによって得られる。例えば、サイトメガロウイルス抗原に対する抗原特異的T細胞株またはクローンは、感染した対象からT細胞を単離し、同じ抗原で細胞をインビトロで刺激することによって生成することができる。

【0558】

VI. 組成物および製剤

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、細胞療法は、薬学的組成物または製剤などの組成物または製剤として提供される。そのような組成物は、提供される方法に従って、例えば疾患、状態、および障害の予防もしくは治療において、または検出方法、診断方法、および予後判定方法において使用することができる。

【0559】

「薬学的製剤」という用語は、その中に含まれる活性成分の生物学的活性を有効にするような形態であり、製剤が投与される対象に対して許容できないほど毒性である追加成分を含まない調製物を指す。

【0560】

「薬学的に許容される担体」は、対象に対して非毒性である、活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体は、緩衝剤、賦形剤、安定剤、または防腐剤を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0561】

いくつかの態様では、操作されたT細胞（例えばCAR T細胞）などのT細胞療法は、薬学的に許容される担体と共に製剤化される。いくつかの局面では、担体の選択は、一部には特定の細胞によっておよび/または投与方法によって決定される。したがって、種々の適切な製剤が存在する。例えば、薬学的組成物は防腐剤を含み得る。適切な防腐剤としては、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、および塩化ベンザルコニウムが挙げられ得る。いくつかの局面では、2つまたはそれ以上の防腐剤の混合物が使用される。防腐剤またはその混合物は、典型的には全組成物の約0.0001重量%から約2重量%の量で存在する。担体は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に記載されている。薬学的に許容される担体は通常、用いられる投与量および濃度でレシピエントに非毒性であり、以下のものが含まれるが、これらに限定されるわけではない：リン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール、メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノールおよびm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えばZn-タンパク質錯体）；ならびに/またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン界面活性剤。

【0562】

いくつかの局面では緩衝剤が組成物に含まれる。適切な緩衝剤としては、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、ならびに他の様々な酸および塩が挙げられる。いくつかの局面では、2つまたはそれ以上の緩衝剤の混合物が使用される。緩衝剤またはその混合物は、典型的には全組成物の約0.001重量%から約4重量%の量で存在する。投与可能な薬学的組成物を調製するための方法は公知である。例示的な方法は、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)においてより詳細に記載されている。

【0563】

製剤は水溶液を含み得る。製剤または組成物はまた、活性が細胞に相補的であるおよび/またはそれぞれの活性が互いに悪影響を及ぼさない1つまたは複数の活性成分を含む、細胞で予防または治療される特定の適応症、疾患、または状態に有用な複数の活性成分を含み得る。そのような活性成分は、意図される目的のために有効な量で組み合わせて適切に存在する。したがって、いくつかの態様では、薬学的組成物は、化学療法剤、例えばアス

10

20

30

40

50

パラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、シスプラチン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、メトトレキサート、パクリタキセル、リツキシマブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン等のような他の薬学的に活性な剤または薬物をさらに含む。

【0564】

いくつかの態様における薬学的組成物は、治療上有効な量または予防上有効な量などの、疾患または状態を治療または予防するために有効な量で細胞を含む。いくつかの態様における治療または予防の有効性は、治療対象の定期的な評価によってモニタリングされる。数日間またはそれ以上にわたる反復投与については、状態に応じて、疾患症状の所望の抑制が起こるまで治療が繰り返される。しかしながら、他の投与レジメンも有用であり得、決定され得る。所望の投与量は、組成物の単回ボーラス投与によって、組成物の複数回ボーラス投与によって、または組成物の持続注入投与によって送達することができる。

10

【0565】

細胞は、標準的な投与技術、製剤、および/または装置を用いて投与され得る。組成物の保存および投与のための、注射器およびバイアルなどの製剤および装置が提供される。細胞に関して、投与は自己由来または異種であり得る。例えば、免疫応答性細胞または前駆体は、一対象から得ることができ、同じ対象または異なる、適合性の対象に投与され得る。末梢血由来免疫応答性細胞またはそれらの子孫（例えばインビボ、エクスピボまたはインビトロ由来）は、カテーテル投与、全身注入、局所注入、静脈内注射、または非経口投与を含む局所注入によって投与することができる。治療用組成物（例えば遺伝子改変された免疫応答性細胞を含む薬学的組成物）を投与する場合、治療用組成物は通常、単位投与注射形態（溶液、懸濁液、エマルジョン）に製剤化される。

20

【0566】

製剤には、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、肺投与、経皮投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、口腔投与、舌下投与、または坐剤投与用のものが含まれる。いくつかの態様では、剤または細胞集団は非経口投与される。本明細書で使用される「非経口」という用語は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、腔内投与、および腹腔内投与を含む。いくつかの態様では、剤または細胞集団は、静脈内、腹腔内、または皮下注射による末梢全身送達を用いて対象に投与される。

【0567】

いくつかの態様における組成物は、いくつかの局面では選択されたpHに緩衝され得る、滅菌液体製剤、例えば等張水溶液、懸濁液、エマルジョン、分散液、または粘性組成物として提供される。液体製剤は通常、ゲル、他の粘性組成物、および固体組成物よりも調製が容易である。さらに、液体組成物は、特に注射によって投与するのにいくぶんより便利である。他方で、粘性組成物は、特定の組織とのより長い接触期間を提供する適切な粘度範囲内に製剤化することができる。液体または粘性組成物は担体を含むことができ、担体は、例えば水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール）およびそれらの適切な混合物を含む溶媒または分散媒であり得る。

30

【0568】

滅菌注射溶液は、適切な担体、希釈剤、または賦形剤、例えば滅菌水、生理食塩水、グルコース、デキストロース等との混合物などの溶媒中に細胞を組み込むことによって調製することができる。組成物は凍結乾燥することもできる。組成物は、所望される投与経路および製剤に依存して、湿潤剤、分散剤または乳化剤（例えばメチルセルロース）、pH緩衝剤、ゲル化または増粘添加剤、防腐剤、香味剤、着色剤等のような補助物質を含有し得る。いくつかの局面では、標準的なテキストを参考にして適切な製剤を調製し得る。

40

【0569】

抗菌防腐剤、抗酸化剤、キレート剤、および緩衝剤を含む、組成物の安定性および無菌性を高める様々な添加剤を添加することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等によっ

50

て確実にすることができる。注射用医薬形態の持続的吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたらされ得る。

【0570】

インビボ投与に使用される製剤は通常は無菌である。無菌性は、例えば滅菌濾過膜を通して濾過することによって容易に達成され得る。

【0571】

疾患の予防または治療のために、適切な投与量は、治療される疾患の種類、1つまたは複数の剤の種類、細胞または組換え受容体の種類、疾患の重症度および経過、剤または細胞が予防目的または治療目的のいずれで投与されるか、過去の療法、対象の病歴および剤または細胞に対する応答、ならびに主治医の裁量に依存し得る。組成物は、いくつかの態様では、一度にまたは一連の治療にわたって対象に適切に投与される。

【0572】

VII. キットおよび製造品

提供された遺伝子操作細胞、ならびに該操作細胞の拡大、増殖および/または活性を調節するための1つまたは複数の作用物質、ならびに/あるいはさらなる治療剤および/または該治療剤を含む組成物、任意で1つまたは複数のパラメーター（例えば、薬物動態学パラメーター）ならびに/あるいは患者属性および/またはバイオマーカーの発現を評価し、かつ/または測定するための試薬、そして、任意ではあるが、提供された方法に従っての使用のための説明書、例えば、提供された方法に従っての投与および/または評価のための説明書を含む製造品またはキットもまた提供される。製造品は、容器と、容器表面の、または容器に付随するラベルまたは添付文書とを含む場合がある。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、試験管、IV溶液バッグなどが含まれる。容器はガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。いくつかの態様において、容器は無菌アクセスポートを有する。例示的な容器には、注射用ニードルによって突き刺すことができる栓を有するものを含めて、静脈内溶液バッグ、バイアルが含まれる。

【0573】

本明細書において提供される製造品は包装材を含有する。提供された材料を包装する際に使用されるための様々な包装材が当業者には周知である。例えば、米国特許第5,323,907号、同第5,052,558号および同第5,033,252号を参照のこと（これらのそれぞれがその全体において本明細書に組み込まれる）。包装材の例には、プリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、使い捨て型実験室用品（例えば、ピペットチップおよび/またはプラスチックプレート、またはボトル）が含まれるが、これらに限定されない。製造品またはキットは、材料の分配を容易にするように、またはハイスループット様式もしくは大規模な様式での使用を容易にするように、例えば、ロボット機器での使用を容易にするようにデバイスを含むことができる。典型的には、包装は、含有される組成物に関して非反応性である。

【0574】

製造品またはキットは、組成物が、本明細書において記載される状態（例えば、多発性骨髄腫）などの特定の状態を処置するために使用され得ることを示す添付文書をさらに含む場合がある。代替において、または加えて、製造品またはキットは、薬学的に許容され得る緩衝液を含む別の容器または同じ容器をさらに含む場合がある。製造品またはキットは、他の材料、例えば、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、ニードルおよび/またはシリンジなどをさらに含む場合がある。

【0575】

いくつかの態様において、製造品またはキットは、1つまたは複数の容器（典型的には複数の容器）、包装材、ならびに該容器（1つまたは複数）および/または包装の表面の、またはそれらに付随するラベルまたは添付文書を含み、なお、添付文書は一般には使用説明書、例えば、核酸組立て、および/または組み立てられた核酸分子もしくは一式の核酸分子の細胞への導入、例えば、提供された方法において使用される細胞（例えば、T細胞、T細胞株および/またはT細胞組成物など）へのトランスフェクションもしくは形質導入など

のための説明書を含む。

【0576】

容器はいくつかの態様においては、単独である組成物、あるいは、操作された細胞、例えば、本明細書において記載されるいずれかなどの拡大、増殖および/または活性を調節することができる1つまたは複数の作用物質を含有する別の組成物と組み合わせられる組成物を保持する。製造品またはキットは、組成物が含有される1つまたは複数の容器を含む場合があり、この場合、組成物は、操作された細胞、例えば、本明細書において記載されるいずれかなどの拡大、増殖および/または活性を調節することができる1つまたは複数の作用物質を含み、組成物は任意でさらなる治療剤を含み、なお、そのような製造品またはキットはさらに、対象を有効量で処置するための指示をラベルまたは添付文書を含む。

10

【0577】

いくつかの態様において、製造品および/またはキットは、リンパ球枯渇療法のための作用物質をさらに含み、リンパ球枯渇療法を投与するための説明書を任意でさらに含む。いくつかの態様において、説明書を、投与のための組成物に付随するラベルまたは添付文書として含むことができる。

【0578】

いくつかの態様において、製造品および/またはキットは、生物学的サンプル、例えば、投与のための候補である対象、または治療が投与されたことがある対象から得られる生物学的サンプルをアッセイするための1つまたは複数の試薬と、任意で試薬の使用またはアッセイのための説明書、例えば、1つまたは複数のパラメーター（例えば、薬物動態学パラメーター）ならびに/あるいは患者属性および/またはバイオマーカーの発現の評価のための説明書、そして、任意で使用説明書、例えば、投与および/または評価のための説明書とをさらに含む。いくつかの態様において、生物学的試料は、血液試料、血漿試料または血清試料であり、あるいはそれらから得られる。

20

【0579】

いくつかの態様において、試薬は細胞療法の投与前または細胞療法の投与後において使用することができる。例えば、いくつかの態様において、製造品および/またはキットは、ある特定の薬物動態学パラメーター、応答アウトカムおよび/または毒性に関連する特定の患者属性および/または炎症マーカーのレベルを測定するための試薬、ならびに測定のための説明書をさらに含有する。いくつかの態様において、試薬は、パラメーターを測定するためのインビトロアッセイ（例えば、免疫アッセイ、アプタマーに基づくアッセイ、組織学的アッセイもしくは細胞学的アッセイ、またはmRNA発現レベルアッセイなど）を実施するための成分を含む。いくつかの態様において、インビトロアッセイが、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、免疫ブロッティング、免疫沈降、放射免疫アッセイ（RIA）、免疫染色、フローサイトメトリーアッセイ、表面プラズモン共鳴（SPR）、化学発光アッセイ、ラテラルフロー免疫アッセイ、阻害アッセイまたはアビディティアッセイの中から選択される。いくつかの局面において、試薬は、バイオマーカー（例えば、分析物）と特異的に結合する結合試薬である。場合により、結合試薬は、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、アプタマーまたは核酸プローブである。いくつかの態様において、製造品は、パラメーターを評価するための本明細書において記載される任意の試薬を含有する。

30

【0580】

いくつかの態様において、製造品および/またはキットは、1つまたは複数のパラメーター（例えば、薬物動態学パラメーター）ならびに/あるいは患者属性および/またはバイオマーカーの発現を検出することができる1つまたは複数の試薬、例えば、投与および/または評価のための説明書、ならびに処置のための候補である対象から得られる生物学的試料をアッセイするために試薬を使用するための説明書を含み、なお、前記1つまたは複数のパラメーターは、CAR+細胞（例えば、CD3+CAR+細胞、CD4+CAR+細胞および/またはCD8+CAR+細胞）の最大（ピーク）血漿中濃度（ C_{max} ）、ピーク時間（すなわち、最大血漿中濃度（ C_{max} ）が生じる時間; T_{max} ）、最小血漿中濃度（すなわち、治療剤（例えば、CAR+T細胞）の服用間における最小血漿中濃度; C_{min} ）、排出半減期（ $T_{1/2}$ ）お

50

よび曲線下面積（すなわち、時間を治療剤（CAR+T細胞）の血漿中濃度に対してプロットすることによって作成される曲線の下側の面積；AUC）、腫瘍の体積測定値、例えば、直径の積の和（SPD）、最長腫瘍直径（LD）、最長腫瘍直径の和（SLD）、壊死、腫瘍体積、壊死体積、壊死-腫瘍比（NTR）、腫瘍周囲浮腫（PTE）および浮腫-腫瘍比（ETR）、赤血球沈降速度（ESR）、アルブミン、 β 2ミクログロブリン（ β 2-M）、C-Cモチーフケモカインリガンド13（CCL13）、C反応性タンパク質（CRP）、C-X-Cモチーフケモカイン10（CXCL10）、IL-2、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-15、IL-16、インターフェロンガンマ（IFN- γ ）、リンホトキシン-アルファ（LT- α ）、単球走化性タンパク質-1（MCP-1）、マクロファージ炎症性タンパク質1アルファ（MIP-1 α ）、MIP-1 β 、血清アミロイドA1（SAA-1）、トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGF- β ）および腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）の中から選択される。いくつかの態様において、分析物および/またはパラメーターの閾値レベルと比較される対象におけるパラメーターの存在もしくは非存在、レベル、量または濃度をアッセイするための説明書もまた含まれる。

【0581】

VIII. 定義

別途定義される場合を除き、本明細書において使用するすべての専門用語、表記法、ならびに他の技術用語および科学用語または用語法は、請求項に記載された主題が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有することが意図される。いくつかの場合には、一般に理解されている意味を有する用語が、明快さのために、かつ/または即座の参照のために本明細書において定義されており、そして、そのような定義が本明細書に含まれることは、当技術分野において一般に理解されていることを超える実質的な違いを表すように必ずしも解釈されなければならないことはない。

【0582】

本明細書において使用する場合、「対象」は、哺乳動物、例えば、ヒトまたは他の動物などであり、典型的にはヒトである。いくつかの態様において、免疫調節剤ポリペプチド、操作された細胞、または組成物が投与される対象（例えば、患者）は哺乳動物であり、典型的には霊長類であり、例えば、ヒトなどである。いくつかの態様において、霊長類はサルまたは類人猿である。対象は雄性または雌性であることが可能であり、乳幼児期、若年期、青年期、成体期および老齢期の対象を含めて任意の好適な年齢であることが可能である。いくつかの態様において、対象は霊長類以外の哺乳動物であり、例えば、齧歯類などである。

【0583】

本明細書において使用する場合、「治療」（およびその文法上の変形、例えば、「治療する（treat）」または「治療する（treating）」など）は、疾患もしくは状態もしくは障害、あるいはそれに伴う症状、有害な影響もしくはアウトカム、または表現型の完全または部分的な改善または軽減を示す。治療の望ましい影響には、疾患の発生または再発を防止すること、症状の軽減、疾患の任意の直接的または間接的な病理学的結果を軽減すること、転移を防止すること、疾患進行の速度を低下させること、疾患状態の改善または緩和、ならびに寛解または改善された予後が含まれるが、これらに限定されない。これらの用語は、疾患を完全に治癒させること、あるいは、任意の症状、またはすべての症状もしくはアウトカムに対する影響を完全に排除することを暗示していない。

【0584】

本明細書において使用する場合、「疾患の発症を遅らせる」とは、疾患（例えば、癌）の発症を先延ばしすること、妨げること、遅くすること、遅延させること、安定させること、抑制すること、および/または延期させることを意味する。この遅れは、疾患歴および/または治療されている個体に依存して、様々な長さの期間であることが可能である。当業者には明白であるように、十分な遅れまたは著しい遅れは、個体が疾患を発症させないという点で、実際には防止を包含し得る。例えば、後期段階の癌（例えば、転移の発生など）が遅らされる場合がある。

【0585】

10

20

30

40

50

「防止する」は、本明細書において使用する場合、疾患に対する素因を有するかもしれないが、該疾患が未だ診断されていない対象における該疾患の発生または再発に関して予防を提供することを包含する。いくつかの態様において、提供された細胞および組成物は、疾患の発症を遅らせるために、または疾患の進行を遅くするために使用される。

【0586】

本明細書において使用する場合、機能または活性を「抑制する」ことは、対象となる条件またはパラメータを除いて他の点では同じ条件と比較したとき、あるいは代替では別の条件と比較して、この機能または活性を低下させることである。例えば、腫瘍成長を抑制する細胞は、該細胞の非存在下での腫瘍の成長速度と比較して腫瘍の成長速度を低下させる。

【0587】

作用物質（例えば、薬学的製剤、細胞または組成物）の「有効量」は投与との関連において、所望された結果（例えば、治療結果または予防結果など）を達成するために、そのような達成のために必要な投薬量/量において、かつ必要な期間にわたって効果的な量を示す。

【0588】

作用物質（例えば、薬学的製剤または操作された細胞）の「治療有効量」は、所望の治療結果、例えば、疾患、状態または障害の処置などについて所望の治療結果、および/または処置の薬物動態学的もしくは薬力学的な効果を達成するために、そのような達成のために必要な投薬量において、かつ必要な期間にわたって効果的である量を示す。治療有効量は、様々な因子、例えば、対象の疾患状態、年齢、性別および体重、ならびに投与される免疫調節ポリペプチドまたは操作された細胞などに応じて変動する場合がある。いくつかの態様において、提供された方法は、免疫調節ポリペプチド、操作された細胞、または組成物を有効量で、例えば、治療有効量で投与することを含む。

【0589】

「予防有効量」は、所望の予防的結果を達成するために、そのような達成のために必要な投薬量において、かつ必要な期間にわたって効果的である量を示す。典型的には、しかし、必ずしもそうであるとは限らないが、予防的用量が、疾患に先立って、または疾患のより初期の段階で対象において使用されるので、予防有効量は治療有効量より少ないであろう。

【0590】

用語「薬学的製剤」は、調製物であって、該調製物に含有される有効成分の生物学的活性が効果的であることを可能にするような形態であり、かつ、製剤が投与されるであろう対象に対して許容できないほどに毒性であるさらなる成分を何ら含有しない調製物を示す。

【0591】

「薬学的に許容される担体」は、対象にとって非毒性である、有効成分以外の薬学的製剤における成分を示す。薬学的に許容される担体には、緩衝液、賦形剤、安定剤または保存剤が含まれるが、それらに限定されない。

【0592】

本明細書において使用する場合、ヌクレオチド位置またはアミノ酸位置が、開示された配列（例えば、配列表に示される配列など）におけるヌクレオチド位置またはアミノ酸位置「に対応する」という言及は、標準的なアライメントアルゴリズム（例えば、GAPアルゴリズムなど）を使用して同一性を最大とするように、開示された配列とアラインメントしたときに特定されるヌクレオチド位置またはアミノ酸位置を示す。配列をアラインメントすることにより、当業者は、例えば、保存されたアミノ酸残基および同一のアミノ酸残基をガイドとして使用して、対応する残基を特定することができる。通常は、対応する位置を特定するために、アミノ酸の配列は、最も高水準の一致が得られるようにアラインメントされる（例えば、Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988 ; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993 ; Computer Analysis of S

10

20

30

40

50

equence Data, Part I, Griffin, A.M. and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994 ; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987 ; および Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991 ; Carrillo et al. (1988) SIAM J Applied Math 48:1073を参照のこと)。

【0593】

用語「ベクター」は、本明細書において使用する場合、連結される別の核酸を増やすことができる核酸分子を示す。この用語には、自己複製する核酸構造物としてのベクター、同様にまた、導入されている宿主細胞のゲノムに組み込まれるベクターが含まれる。ある種のベクターは、機能的に連結される核酸の発現を導くことができる。そのようなベクターは本明細書において「発現ベクター」として示される。ベクターには、ウイルスベクター、例えば、レトロウイルスベクター（例えば、ガンマレトロウイルスベクターおよびレンチウイルスベクター）などが挙げられる。

10

【0594】

用語「宿主細胞」、用語「宿主細胞株」および用語「宿主細胞培養物」は交換可能に使用され、外因性核酸が導入されている細胞を、そのような細胞の子孫を含めて示す。宿主細胞には、「形質転換体」および「形質転換（された）細胞」が含まれ、これらには、初代形質転換細胞、および、継代数に関係なく、初代形質転換細胞に由来する子孫が含まれる。子孫は、核酸の内容において親細胞と完全に同一でなくてもよく、変異を含有する場合がある。最初に形質転換された細胞においてスクリーニングされた、または選択されたのと同じ機能または生物学的活性を有する変異子孫が本明細書において含まれる。

20

【0595】

本明細書において使用する場合、細胞または細胞の集団が特定のマーカーについて「陽性」であると述べられることは、特定のマーカー（典型的には表面マーカー）が細胞表面または細胞において検出可能に存在していることを示す。表面マーカーが言及されるとき、この用語は、フローサイトメトリーによって、例えば、マーカーに特異的に結合する抗体を用いて染色し、前記抗体を検出することによって検出されるような表面発現の存在を示し、この場合、染色が、イソタイプの一致する対照を、それ以外の点では同一の条件のもとで用いる、同じ手順を行って検出される染色を実質的に超えるレベルでフローサイトメトリーによって検出可能であり、かつ/またはマーカーについて陽性であることが知られている細胞についてのレベルと実質的に類似するレベルであり、かつ/またはマーカーについて陰性であることが知られている細胞についてのレベルよりも実質的に高いレベルである。

30

【0596】

本明細書において使用する場合、細胞または細胞の集団が特定のマーカーについて「陰性」であると述べられることは、特定のマーカー（典型的には表面マーカー）が細胞表面または細胞において実質的に検出可能に存在していることが認められないことを示す。表面マーカーが言及されるとき、この用語は、フローサイトメトリーによって、例えば、マーカーに特異的に結合する抗体を用いて染色し、前記抗体を検出することによって検出されるような表面発現の非存在を示し、この場合、染色が、イソタイプの一致する対照を、それ以外の点では同一の条件のもとで用いる、同じ手順を行って検出される染色を実質的に超えるレベルでフローサイトメトリーによって検出されず、かつ/またはマーカーについて陽性であることが知られている細胞についてのレベルよりも実質的に低いレベルであり、かつ/またはマーカーについて陰性であることが知られている細胞についてのレベルと比較して実質的に類似するレベルである。

40

【0597】

本明細書において使用する場合、「アミノ酸配列同一性パーセント(%)」および「同一性パーセント」は、アミノ酸配列（参照ポリペプチド配列）に関して使用する場合には、最大の配列同一性パーセントを達成するように配列をアライメントし、必要ならば、ギャップを導入した後、かつ、どのような保存的置換も配列同一性の一部として考慮せずに

50

、参照ポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である候補配列（例えば、対象となる抗体またはフラグメント）におけるアミノ酸残基の百分率として定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定するためのアライメントを、当技術分野における技量の範囲内にある様々な方法で、例えば、公開されているコンピュータソフトウェア（例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign（DNASTAR）のソフトウェアなど）を使用して達成することができる。当業者は、最大のアライメントを比較されている配列の全長にわたって達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含めて、配列をアライメントするための適切なパラメータを決定することができる。

【0598】

本明細書において使用する場合、単数形である「1つの（a）」、「1つの（an）」および「その（the）」は、文脈がそうでないことを明確に示す場合を除き、複数形の言及物を包含する。例えば、「1つの（a）」または「1つの（an）」は、「少なくとも1つ」または「1つまたは複数」を意味する。本明細書において記載される様々な局面および変形は、様々な局面および変形「からなる」こと、ならびに/あるいは様々な局面および変形「から本質的になる」ことを包含することが理解される。

【0599】

本開示の全体を通して、請求項に記載される主題の様々な局面が範囲形式で示される。範囲形式での記載は単に便宜および簡潔性のためであり、請求項に記載される主題の範囲に関して柔軟性のない限定として解釈してはならないことを理解しなければならない。したがって、範囲の記載は、可能な部分範囲、同様にまた、その範囲に含まれる個々の数値をすべて具体的に開示していると見なされなければならない。例えば、値の範囲が与えられる場合、その範囲の上限と、下限との間におけるそれぞれの中間の値、およびその指定された範囲における任意の他の指定された値または中間の値が、請求項に記載される主題の範囲内に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限がこれらのより小さい範囲に独立して含まれてもよく、これらもまた、指定された範囲における任意の具体的に除外された限界点に従うことを条件にして、請求項に記載される主題の範囲内に包含される。指定された範囲が限界点の一方または両方を含む場合、そのような含まれた限界点のどちらかまたは両方を除外する範囲もまた、請求項に記載される主題の範囲内に含まれる。このことは、範囲の広さにかかわらず、当てはまる。

【0600】

用語「約」は、本明細書において使用する場合、この技術分野における当業者には容易に理解されるそれぞれの値についての通常の誤差範囲を示す。「約」を伴って値またはパラメータが本明細書において示される場合、その値またはパラメータそのものに向けられる態様が含まれる（記載される）。例えば、「約X」が示される記載では、「X」の記載が含まれる。

【0601】

本明細書において使用する場合、組成物は、細胞を含めて、2つ以上の製造物、物質または化合物の混合物をどのようなものであっても示す。組成物は、溶液、懸濁物、液体、粉末、ペースト、水性、非水性、またはそれらの任意の組合せであり得る。

【0602】

本出願中で言及される特許文書、科学論文およびデータベースを含むすべての刊行物は、あたかも各々個々の刊行物が個別に参照により組み入れられるのと同程度に、すべての目的のためにそれらの全体が参照により組み入れられる。本明細書に示す定義が、参照により本明細書に組み入れられる特許、出願、公開出願、および他の刊行物に示す定義と相反する、またはそうでなくとも矛盾する場合、本明細書に示す定義が、参照により本明細書に組み入れられる定義より優先される。

【0603】

本明細書で使用される章の見出しは、構成目的のためだけのものであり、記載されている主題を限定すると解釈されるべきではない。

【0604】

IX. 例示的な態様

本明細書に提供される態様には以下のものがある：

1.

(a) 疾患または状態を処置するための、キメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のある用量を、該疾患または状態を有する対象に投与する工程、

(b) 遺伝子操作された細胞の該用量を投与した後に、該対象の血液中のCAR+T細胞をモニターして、該細胞が治療範囲の範囲内であるかを評価する工程、および

(c) 該遺伝子操作された細胞が治療範囲の範囲内でない場合、CAR+T細胞の拡大 (expansion) または増殖を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を該対象に投与する工程

を含む処置方法であって、

該治療範囲が、

(i) 65% 超もしくは約65% 超の応答推定確率、および30% 未満もしくは約30% の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または

(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または

(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である、
該処置方法。

2.

(a) 対象の血液中の、キメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞の存在をモニターして、該細胞が治療範囲の範囲内であるかを評価する工程であって、疾患または状態を処置するための遺伝子操作された細胞のある用量が以前に該対象に投与されたことがある、工程、および

(c) 遺伝子操作された細胞が治療範囲の範囲内でない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を該対象に投与する工程

を含む処置方法であって、

該治療範囲が、

(i) 65% 超もしくは約65% 超の応答推定確率、および30% 未満もしくは約30% の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または

(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または

(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である、
該処置方法。

3. 前記対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最小個数よりも少ない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を増大させることができる作用物質が該対象に投与される、態様1または態様2の方法。

4. 前記作用物質によりCAR特異的拡大が可能である、態様3の方法。

5. 前記作用物質が、CARに対して特異的な抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン受容体ア

10

20

30

40

50

ンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGF β 抗体もしくは抗TGF β R抗体、またはサイトカインである、態様4の方法。

6. 前記対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最大個数よりも大きい場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質が該対象に投与される、態様1または態様2の方法。

7. 前記作用物質がステロイドである、態様6の方法。

8. ステロイドがコルチコステロイドである、態様7の方法。

9. ステロイドがデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンである、態様7または態様8の方法。

10. ステロイドが、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg~40 mgもしくは約1.0 mg~約40 mg、1.0 mg~20 mgもしくは約1.0 mg~約20 mg、2.0 mg~20 mgもしくは約2.0 mg~約20 mg、5.0 mg~25.0 mgもしくは約5.0 mg~約25.0 mg、10 mg~20 mgもしくは約10 mg~約20 mgのデキサメタゾンまたはその同等物である量で投与される、態様7~9のいずれかの方法。

11. 前記対象が、前記遺伝子操作された細胞の投与開始後少なくとも8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日または21日である時点で血液中のCAR+T細胞についてモニターされる、態様1~10のいずれかの方法。

12. 前記対象が、前記遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日~22日もしくは約11日~22日、12日~18日もしくは約12日~18日、または14日~16日もしくは約14日~16日である時点で血液中のCAR+T細胞についてモニターされる、態様1~11のいずれかの方法。

13. 前記作用物質が、前記遺伝子操作された細胞の投与開始後8日超もしくは約8日超、9日超もしくは約9日超、10日超もしくは約10日超、11日超もしくは約11日超、12日超もしくは約12日超、13日超もしくは約13日超、14日超もしくは約14日超、15日超もしくは約15日超、16日超もしくは約16日超、17日超もしくは約17日超、18日超もしくは約18日超、19日超もしくは約19日超、20日超もしくは約20日超、または21日超もしくは約21日超である時点で投与される、態様1~11のいずれかの方法。

14. 前記作用物質が、前記遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日~22日もしくは約11日~22日、12日~18日もしくは約12日~18日、または14日~16日もしくは約14日~16日である時点で投与される、態様1~13のいずれかの方法。

15.

(a) 対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である対象を選択する工程であって、該試料が、キメラ抗原受容体(CAR)を発現する遺伝子操作されたT細胞を含まない、かつ/またはCARを発現する遺伝子操作されたT細胞の投与を受ける前に該対象から得られる、工程、および

(b) 選択された対象に、CARを発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質を投与する工程を含む、操作された細胞の活性を調節する方法。

16. キメラ抗原受容体(CAR)を発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を対象において低下させることができる作用物質を対象に投与する工程を含む、操作された細胞の活性を調節する方法であって、

該対象が、該対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である対象である、
該調節方法。

17. 前記作用物質が、キメラ抗原受容体を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のある用量の投与を開始する前に、または開始するのと同時に投与される、態様15または態様16の方法。

18. 前記遺伝子操作された細胞のある用量を投与する工程をさらに含む、態様17の方

10

20

30

40

50

法。

19. 前記対象が疾患または状態を有しており、前記遺伝子操作された細胞が、疾患または状態を処置するためのものである、態様15~18のいずれかの方法。

20. 前記作用物質を投与する前、前記選択された対象に、遺伝子操作された細胞の投与後の毒性発症の危険性がある、態様15~19のいずれかの方法。

21. 前記作用物質の投与が、前記対象において、または前記方法によってそのように処置された選択された対象の大多数において、または前記方法によってそのように処置された選択された対象の75%超において、治療範囲内のピークCAR+T細胞を達成するために十分である、態様14~20のいずれかの方法。

22. 前記治療範囲が、

(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、前記遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または

(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または

(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である、

態様21の方法。

23. 前記腫瘍負荷量の体積測定値が測定され、該体積測定値が、直径の積の和 (SPD)、最長腫瘍直径 (LD)、最長腫瘍直径の和 (SLD)、腫瘍体積、壊死体積、壊死-腫瘍比 (NTR)、腫瘍周囲浮腫 (PTE)、および浮腫-腫瘍比 (ETR) である、態様15~22のいずれかの方法。

24. 前記体積測定値が直径の積の和 (SPD) である、態様15~23のいずれかの方法。

25. 前記体積測定値が、対象についてコンピューター断層撮影法 (CT)、陽電子放射断層撮影法 (PET) および/または磁気共鳴画像法 (MRI) を使用して測定される、態様15~24のいずれかの方法。

26. 前記対象からの試料における炎症マーカーが測定され、該炎症マーカーが、C反応性タンパク質 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR)、アルブミン、フェリチン、 β 2ミクログロブリン (β 2-M)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、サイトカインまたはケモカインである、態様15~22のいずれかの方法。

27. 炎症マーカーがLDHである、態様15~22および26のいずれかの方法。

28. 炎症マーカーが、IL-7、IL15、MIP-1アルファまたはTNF-アルファであるサイトカインまたはケモカインである、態様15~22および26のいずれかの方法。

29. サイトカインまたはケモカインがマクロファージまたは単球の活性化に関連する、態様15~22、26および28のいずれかの方法。

30. 前記試料が、血液試料、血漿試料もしくは血清試料である、または血液試料、血漿試料もしくは血清試料を含む、態様15~22および26~29のいずれかの方法。

31. 炎症マーカーが、比色アッセイまたは免疫アッセイを使用して評価される、態様15~22および26~30のいずれかの方法。

32. 炎症マーカーが、免疫アッセイを使用して評価され、該免疫アッセイが、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA)、酵素免疫アッセイ (EIA)、放射免疫アッセイ (RIA)、表面プラズモン共鳴 (SPR)、ウエスタンブロット、ラテラルフローアッセイ、免疫組織化学、タンパク質アレイまたは免疫-PCR (iPCR) から選択される、態様31の方法。

33. 前記閾値が、

i) 複数例の対照対象における体積測定値もしくは炎症マーカーの平均値を25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内、もしくは5%の範囲内で上回る値、かつ/または複数例の対照対象における体積測定値もしくは炎症マーカーの平均値を標準偏

10

20

30

40

50

差の範囲内で上回る値;

ii) 複数例の対照対象からの少なくとも1例の対象において測定される体積測定値または炎症マーカーの最高値を上回る値、任意でそのような最大変化倍数を50%の範囲内、25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内、または5%の範囲内で上回る値;ならびに/あるいは

iii) 複数例の対照対象からの75%超、80%超、85%超、90%超、または95%超、または98%超の対象において測定された場合の体積測定値もしくは炎症マーカーの最高値を上回る値

である、態様15~32のいずれかの方法。

34. 前記複数例の対照対象が、前記遺伝子操作された細胞のある用量を受ける前の対象の一群であり、ここで、

該一群の対照対象のそれぞれが、治療範囲内の最大ピークCAR+T細胞を上回る血液中ピークCAR+T細胞を示した;

該一群の対照対象のそれぞれが、毒性、任意で神経毒性またはサイトカイン放出症候群(CRS)、グレード2もしくはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性またはグレード3以上のCRSを、同じ疾患または状態を処置するための操作された細胞のある用量を受けた後に発症し続けた;

該一群の対照対象のそれぞれが、前記遺伝子操作された細胞の該用量が投与された後に、応答、任意で完全奏効(CR)または部分奏効(PR)を現さなかった;ならびに/あるいは

該一群の対照対象のそれぞれが、前記遺伝子操作された細胞の該用量が投与された後の、任意で3ヶ月もしくは約3ヶ月もしくは3ヶ月超もしくは約3ヶ月超、または6ヶ月もしくは約6ヶ月もしくは6ヶ月超もしくは約6ヶ月にわたって、永続的応答を現さなかった、態様33の方法。

35. 前記体積測定値がSPDであり、閾値が30/cm²もしくは約30/cm²であるか、40/cm²もしくは約40/cm²であるか、50/cm²もしくは約50/cm²であるか、60/cm²もしくは約60/cm²であるか、または70/cm²もしくは約70/cm²である、態様15~34のいずれかの方法。

36. 炎症マーカーがLDHであり、閾値が300ユニット/リットルもしくは約300ユニット/リットルであるか、400ユニット/リットルもしくは約400ユニット/リットルであるか、500ユニット/リットルもしくは約500ユニット/リットルであるか、または600ユニット/リットルもしくは約600ユニット/リットルである、態様15~35のいずれかの方法。

37. 前記作用物質がステロイドである、態様15~36のいずれかの方法。

38. ステロイドがコルチコステロイドである、態様37の方法。

39. ステロイドがデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾンである、態様37または態様38の方法。

40. ステロイドが、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg~40 mgもしくは約1.0 mg~約40 mg、1.0 mg~20 mgもしくは約1.0 mg~約20 mg、2.0 mg~20 mgもしくは約2.0 mg~約20 mg、5.0 mg~25.0 mgもしくは約5.0 mg~約25.0 mg、10 mg~20 mgもしくは約10 mg~約20 mgのデキサメタゾンまたはその同等物である量で投与される、態様37~39のいずれかの方法。

41. 前記体積測定値または炎症マーカーが、前記遺伝子操作された細胞の投与開始前1日、2日、3日、4日、6日、8日、12日、16日、20日、24日、28日またはそれ以上の範囲内で前記対象において測定される、態様15~40のいずれかの方法。

42. 対象に投薬する方法であって、

該方法が、

キメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のある用量を疾患または状態を有する対象に投与する工程であって、該用量が、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、該対象において、または該方法によってそのように処置された対象の大多数において、または該方法によってそのように処置された対象の75%超において達成するために十分である数の遺伝子操作された細胞を含む、工程

10

20

30

40

50

を含み、

該治療範囲が、

(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または

(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または

(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である、

該投薬方法。

43. 前記遺伝子操作された細胞の用量が、それぞれが両端の値を含めて 1×10^5 個~ 5×10^8 個もしくは約 1×10^5 個~ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個~ 2.5×10^8 個もしくは約 1×10^6 個~ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個~ 1×10^8 個もしくは約 5×10^6 個~ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^7 個~ 2.5×10^8 個もしくは約 1×10^7 個~ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^7 個~ 1×10^8 個もしくは約 5×10^7 個~ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞を含む、態様1~42のいずれかの方法。

44. 前記遺伝子操作された細胞の用量が、少なくとも 1×10^5 個もしくは少なくとも約 1×10^5 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^5 個もしくは少なくとも約 2.5×10^5 個のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^5 個もしくは少なくとも約 5×10^5 個のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^6 個もしくは少なくとも約 1×10^6 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^6 個もしくは少なくとも約 2.5×10^6 個のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^6 個もしくは少なくとも約 5×10^6 個のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^7 個もしくは少なくとも約 1×10^7 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^7 個もしくは少なくとも約 2.5×10^7 個のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^7 個もしくは少なくとも約 5×10^7 個のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^8 個もしくは少なくとも約 1×10^8 個のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^8 個もしくは少なくとも約 2.5×10^8 個のCAR発現細胞、または少なくとも 5×10^8 個もしくは少なくとも約 5×10^8 個のCAR発現細胞を含む、態様1~43のいずれかの方法。

45. 対象に投薬する方法であって、

該方法が、

(a) キメラ抗原受容体(CAR)を用いて操作されたT細胞を含む遺伝子操作された細胞の準最適な用量を疾患または状態を有する対象に投与する工程であって、該用量が、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、該対象において、または該方法によってそのように処置された対象の大多数において、または該方法によってそのように処置された対象の75%超において達成するために不十分である数の遺伝子操作された細胞を含む、工程と、

(b) 該遺伝子操作された細胞を投与した後に、CAR+細胞の拡大または増殖を対象において強化するための作用物質を、治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+T細胞を達成するために投与する工程と

を含み、

該治療範囲が、

(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または

(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後

10

20

30

40

50

の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または

(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である、

該投薬方法。

46. 前記遺伝子操作された細胞の前記用量の投与後に、前記対象の血液中のCAR+T細胞をモニターする工程を含む、態様45の方法。

47. 前記作用物質の投与後に、

前記遺伝子操作された細胞の同じ用量の投与を含むが作用物質を用いない方法と比較して、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞の増大した頻度を前記対象において達成する;または

決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、前記対象において、もしくは該方法によってそのように処置された対象の大多数において、もしくは該方法によってそのように処置された対象の75%超において達成する、

態様45または態様46の方法。

48. 前記遺伝子操作された細胞の用量が、 1×10^7 個未満または約 1×10^7 個未満のCAR発現細胞、 5×10^6 個未満または約 5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^6 個未満または約 2.5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 1×10^6 個未満または約 1×10^6 個未満のCAR発現細胞、 5×10^5 個未満または約 5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^5 個未満または約 2.5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 1×10^5 個未満または約 1×10^5 個未満のCAR発現細胞である、態様45~48のいずれかの方法。

49. 前記作用物質が、CAR+T細胞の拡大、任意でCAR特異的拡大を増大させることができる、態様45~48のいずれかの方法。

50. 前記作用物質が、CARに対して特異的な抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン受容体アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGF β 抗体もしくは抗TGF β R抗体、またはサイトカインである、態様49の方法。

51. 前記作用物質を投与することを含まない方法と比較して、処置された複数の対象において、永続的応答、任意で完全奏効(CR)または客観的奏効(OR)または部分奏効(PR)、任意で3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする該応答を達成する対象の割合の増大を達成する、態様1~50のいずれかの方法。

52. 前記増大が、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である、態様1~51のいずれかの方法。

53.

前記方法に従って処置された対象の少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする完全奏効(CR)を達成する;かつ/あるいは

前記方法に従って処置された対象の少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする客観的奏効(OR)を達成する、態様1~52のいずれかの方法。

54.

前記方法に従って処置された対象の50%超もしくは約50%超、60%超もしくは約60%超、70%超もしくは約70%超、または80%超もしくは約80%超が、グレード3以上のサイトカイン放出症候群(CRS)を示さず、かつ/またはグレード2以上もしくはグレード3以上の神経毒性を示さない;あるいは

前記方法に従って処置された対象の40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または55%超もしくは約55%超が、いかなる神経毒性もCRSも示さない、

10

20

30

40

50

態様1～53のいずれかの方法。

55. ピークCAR+T細胞が、対象の血液における1マイクロリットルあたりのCAR+T細胞の個数として求められる、態様1～54のいずれかの方法。

56. 前記治療範囲が、

毒性推定確率が20%未満、15%未満、10%未満または5%未満であり、かつ、応答を達成する推定確率が65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である範囲

である、態様1～55のいずれかの方法。

57. 前記毒性確率が、

何らかの神経毒性もしくはサイトカイン放出症候群（CRS）；

重篤な毒性もしくはグレード3以上の毒性；

重篤なCRSもしくはグレード3以上のCRS；または

重篤な神経毒性、グレード2以上の神経毒性もしくはグレード3以上の神経毒性から選択される毒性に基づく、態様1～56のいずれかの方法。

58. 前記毒性確率が、重篤な毒性またはグレード3以上の毒性の確率に基づく、態様1～57のいずれかの方法。

59. 重篤な毒性がグレード3～5の神経毒性である、態様57または態様58の方法。

60. 前記応答確率が、完全奏効（CR）、客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）である応答に基づいており、任意で応答は永続的であり、任意で3ヶ月もしくは少なくとも3ヶ月または6ヶ月もしくは少なくとも6ヶ月にわたって長続きする、態様1～59のいずれかの方法。

61. 前記応答が、対象の骨髄における悪性免疫グロブリン重鎖座（IGH）および/または指標クローンの存在の評価に基づいて判定した場合、骨髄応答である、態様1～60のいずれかの方法。

62. 悪性IGHおよび/または指標クローンがフローサイトメトリーまたはIgH配列決定によって評価される、態様61の方法。

63.

(a) 対象からの生物学的試料において、1つもしくは複数の炎症マーカーのピークレベル、および/またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞のピークレベルを検出する工程であって、疾患または状態を処置するための遺伝子操作された細胞のある用量が以前に該対象に投与されたことがある、工程、および

(b) 個々にピークレベルを閾値と比較し、それにより、対象が、該遺伝子操作された細胞の投与に対する永続的応答を達成するであろう可能性を判定する工程を含む、永続的応答の可能性を評価する方法。

64. 1つもしくは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値よりも低い場合、前記対象は、永続的応答を達成する可能性があり、1つもしくは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値を超えている場合、前記対象は、永続的応答を達成する可能性がない；または

前記遺伝子操作された細胞のピークレベルが治療範囲の範囲内で下限閾値と上限閾値との間である場合、前記対象は、永続的応答を達成する可能性があり、前記遺伝子操作された細胞のピークレベルが下限閾値よりも低いもしくは上限閾値を超えている場合、前記対象は、永続的応答を達成する可能性がない、

態様63の方法。

65. 前記対象が、永続的応答を達成する可能性がないと判定される場合、治療剤による処置のために、または前記遺伝子操作された細胞以外の代替りの治療的処置による処置のために対象を選択する工程をさらに含む、態様63または態様64の方法。

66. 前記対象が、永続的応答を達成する可能性がないと判定される場合、治療剤、または前記遺伝子操作された細胞以外の代替りの治療的処置を施す工程をさらに含む、態様63～65のいずれかの方法。

67.

(a) キメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞の投与を

10

20

30

40

50

受けたことがある対象であって、

該対象からの試料における1つもしくは複数の炎症マーカーのピークレベルが閾値を超えている、かつ/または

該対象からの試料における、キメラ抗原受容体（CAR）を含むT細胞のピークレベルが下限閾値よりも低いかもしくは上限閾値を超えている

対象を選択する工程、ならびに

（b）治療剤、または該遺伝子操作された細胞以外の代替りの治療的処置を該対象に施す工程

を含む、処置方法。

68．前記応答が、完全奏効（CR）、客観的奏効（OR）または部分奏効（PR）である、態様63～66のいずれかの方法。

69．前記応答が、3ヶ月もしくは3ヶ月超、4ヶ月もしくは4ヶ月超、5ヶ月もしくは5ヶ月超、または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって長続きする、態様63～66および68のいずれかの方法。

70．前記ピークレベルが、前記遺伝子操作された細胞の投与開始後少なくとも8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日もしくは21日である時点で評価され、かつ/または前記試料が該時点で前記対象から得られる、態様63～69のいずれかの方法。

71．前記ピークレベルが、前記遺伝子操作された細胞の投与開始後、それぞれが両端の値を含めて11日～22日もしくは約11日～22日、12日～18日もしくは約12日～18日、または14日～16日もしくは約14日～16日である時点で評価され、かつ/あるいは前記試料が該時点で前記対象から得られる、態様63～70のいずれかの方法。

72．前記ピークレベルが1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベルであり、該炎症マーカーが、C反応性タンパク質（CRP）、IL-2、IL-6、IL-10、IL-15、TNF-アルファ、MIP-1アルファ、MIP-1ベータ、MCP-1、CXCL10またはCCL13から選択される、態様63～71のいずれかの方法。

73．1つまたは複数の炎症マーカーのピークレベルが評価され、閾値が、前記遺伝子操作された細胞の投与を受けたことがある対照対象の一群において決定した場合、該炎症マーカーのピークレベルの中央値もしくは平均値から25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内、もしくは5%の範囲内であり、かつ/または該ピークレベルの中央値もしくは平均値から標準偏差の範囲内であり、

該一群の対象のそれぞれが、任意で、前記遺伝子操作された細胞の投与後3ヶ月もしくは3ヶ月超でまたは6ヶ月もしくは6ヶ月超で、永続的応答、任意でCRおよび/またはPRを達成しなかった、

態様64～72のいずれかの方法。

74．前記対照対象が、前記遺伝子操作された細胞が投与された後に、任意で、前記遺伝子操作された細胞の投与後3ヶ月もしくは3ヶ月超でまたは6ヶ月もしくは6ヶ月超で、安定疾患（SD）または進行性疾患（PD）を示した、態様73の方法。

75．前記ピークレベルが、CAR+T細胞またはそのCD8+T細胞サブセットのピークレベルである、態様63～71のいずれかの方法。

76．前記下限閾値および上限閾値がそれぞれ、

65%超または約65%超の応答推定確率、および30%未満または約30%の毒性推定確率に関連する、前記遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例または複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞またはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの治療範囲

の下端および上端である、態様64～71および75のいずれかの方法。

77．前記治療範囲が、

毒性推定確率が20%未満、15%未満、10%未満または5%未満であり、かつ、応答を達成する推定確率が65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である範囲

10

20

30

40

50

である、態様64～71、75および76のいずれかの方法。

78. 前記毒性確率が、

何らかの神経毒性もしくはサイトカイン放出症候群 (CRS) ;

重篤な毒性もしくはグレード3以上の毒性;

重篤なCRSもしくはグレード3以上のCRS;または

重篤な神経毒性、グレード2以上の神経毒性もしくはグレード3以上の神経毒性から選択される毒性に基づく、態様76または態様77の方法。

79. 前記応答確率が、完全奏効 (CR)、客観的奏効 (OR) または部分奏効 (PR) である応答に基づいており、任意で応答は永続的であり、任意で3ヶ月もしくは少なくとも3ヶ月または6ヶ月もしくは少なくとも6ヶ月にわたって長続きする、態様76～78のいずれかの方法。

80. ピークCAR+T細胞が、対象の血液における1マイクロリットルあたりのCAR+T細胞の個数として求められる、態様64～71および75～79のいずれかの方法。

81.

前記上限閾値が、300細胞/マイクロリットル～1000細胞/マイクロリットルもしくは約300細胞/マイクロリットル～1000細胞/マイクロリットル、または400細胞/マイクロリットル～600細胞/マイクロリットルもしくは約400細胞/マイクロリットル～600細胞/マイクロリットルであり、あるいは約300細胞/マイクロリットル、400細胞/マイクロリットル、500細胞/マイクロリットル、600細胞/マイクロリットル、700細胞/マイクロリットル、800細胞/マイクロリットル、900細胞/マイクロリットル、または1000細胞/マイクロリットルである;あるいは

前記下限閾値が、10細胞/マイクロリットル未満もしくは約10細胞/マイクロリットル未満、9細胞/マイクロリットル未満もしくは約9細胞/マイクロリットル未満、8細胞/マイクロリットル未満もしくは約8細胞/マイクロリットル未満、7細胞/マイクロリットル未満もしくは約7細胞/マイクロリットル未満、6細胞/マイクロリットル未満もしくは約6細胞/マイクロリットル未満、5細胞/マイクロリットル未満もしくは約5細胞/マイクロリットル未満、4細胞/マイクロリットル未満もしくは約4細胞/マイクロリットル未満、3細胞/マイクロリットル未満もしくは約3細胞/マイクロリットル未満、2細胞/マイクロリットル未満もしくは約2細胞/マイクロリットル未満、または1細胞/マイクロリットル未満もしくは約1細胞/マイクロリットル未満である、

態様64～71および75～80のいずれかの方法。

82. 前記試料が血液試料または血漿試料である、態様63～81のいずれかの方法。

83. エクスビオで行われる、態様63～82のいずれかの方法。

84. CAR+T細胞のピークレベルが下限閾値よりも小さく、治療剤が、CAR+T細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質である、態様65～83のいずれかの方法。

85. 前記作用物質がステロイドである、態様84の方法。

86. ステロイドがコルチコステロイドである、態様85の方法。

87. ステロイドがデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾンである、態様85または態様86の方法。

88. ステロイドが、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg～40 mgもしくは約1.0 mg～約40 mg、1.0 mg～20 mgもしくは約1.0 mg～約20 mg、2.0 mg～20 mgもしくは約2.0 mg～約20 mg、5.0 mg～25.0 mgもしくは約5.0 mg～約25.0 mg、10 mg～20 mgもしくは約10 mg～約20 mgのデキサメタゾンまたはその同等物である量で投与される、態様85～87のいずれかの方法。

89. CAR+T細胞のピークレベルが上限閾値を超えており、治療剤が、CAR+T細胞の拡大、任意でCAR特異的拡大を増大させることができる作用物質である、態様85～88のいずれかの方法。

90. 前記作用物質が、CARに対して特異的な抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン受容体

10

20

30

40

50

アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGF β 抗体もしくは抗TGF β R抗体、またはサイトカインである、態様89の方法。

91. 疾患または状態が癌である、態様1~90のいずれかの方法。

92. 癌がB細胞悪性腫瘍である、態様91の方法。

93. 癌が、肉腫、癌腫、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、白血病、CLL、ALL、AMLおよび骨髄腫からなる群より選択される、態様92の方法。

94. 癌が、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である、態様93の方法。

95. 前記対象がヒトである、態様1~94のいずれかの方法。

96. CARが、疾患もしくは状態に関連する抗原、かつ/または疾患もしくは状態に関連する細胞において発現される抗原に特異的に結合する、態様1~95のいずれかの方法。

97. 前記抗原が、5T4、8H9、avb6インテグリン、B7-H6、B細胞成熟抗原(BCMA)、CA9、癌精巢抗原、炭酸脱水酵素9(CAIX)、CCL-1、CD19、CD20、CD22、CEA、B型肝炎表面抗原、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD138、CD171、癌胎児性抗原(CEA)、CE7、サイクリン、サイクリンA2、c-Met、二重抗原、EGFR、上皮糖タンパク質2(EPG-2)、上皮糖タンパク質40(EPG-40)、EPHa2、エフリンB2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFRvIII、エストロゲン受容体、胎児AChR、葉酸受容体アルファ、葉酸結合タンパク質(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、G250/CAIX、GD2、GD3、gp100、Her2/neu(受容体チロシンキナーゼerbB2)、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13受容体アルファ2(IL-13Ra2)、キナーゼ挿入ドメイン受容体(kdr)、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MART-1、メソテリン、マウスCMV、ムチン1(MUC1)、MUC16、NCAM、NKG2D、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、O-アセチル化GD2(OGD2)、腫瘍胎児性抗原、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、PSCA、プロゲステロン受容体、サバイビン、ROR1、TAG72、tEGFR、VEGF受容体、VEGF-R2、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、病原体特異的抗原の中から選択される、態様96の方法。

98. キメラ抗原受容体(CAR)が、抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、態様1~97のいずれかの方法。

99. 前記細胞内シグナル伝達ドメインがCD3ゼータ(CD3 ζ)鎖の細胞内ドメインを含む、態様98の方法。

100. キメラ抗原受容体(CAR)が共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、態様98または態様99の方法。

101. 共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、態様100の方法。

102. 共刺激性ドメインが4-1BBのドメインである、態様15または態様16の方法。

103. 前記細胞がT細胞である、態様1~102のいずれかの方法。

104. 前記T細胞がCD4+またはCD8+である、態様103の方法。

105. 前記T細胞が、対象から得られる初代T細胞である、態様1~104のいずれかの方法。

106. 前記遺伝子操作細胞の細胞が前記対象に対して自己由来である、態様1~105のいずれかの方法。

107. 前記細胞が前記対象に対して同種異系である、態様1~106のいずれかの方法。

108.

キメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞を含む遺伝子操作された細胞を含む組成物と、

ピークCAR+T細胞が治療範囲の範囲内であるかの評価の結果に従って、または該結果

に基づいて、該細胞のある用量を対象に投与するための説明書とを含むキットであって、

該治療範囲が、

(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または

(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または

(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である、

該キット。

109. 前記遺伝子操作された細胞が治療範囲の範囲内でない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質を前記対象に投与することを、前記説明書が規定する、態様108のキット。

110. 作用物質をさらに含む、態様109のキット。

111.

CAR+T細胞を含む遺伝子操作された細胞の拡大または増殖を対象において調節することができる、任意で増減させることができる作用物質と、

ピークCAR+T細胞が治療範囲の範囲内であるかの評価の結果に基づいて、該遺伝子操作された細胞が投与されたことがある対象に該作用物質を投与するための説明書とを含むキットであって、

該治療範囲が、

(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作された細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている;または

(ii) 10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル~500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である;または

(iii) 2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル~200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作された細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である、

該キット。

112. 前記対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最小個数よりも少ない場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を増大させることができる作用物質が該対象に投与されることを、前記説明書が規定する、態様109~111のいずれかのキット。

113. 前記作用物質によりCAR特異的拡大が可能である、態様112のキット。

114. 前記作用物質が、CARに対して特異的な抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン受容体アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGFβ抗体もしくは抗TGFβR抗体、またはサイトカインである、態様112または態様113のキット。

115. 前記対象の血液中のCAR+T細胞のピーク個数が治療範囲内のピークCAR+T細胞の最大個数よりも大きい場合、CAR+T細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質が該対象に投与される、態様109~111のいずれかのキット。

116.

CAR+T細胞を含む遺伝子操作された細胞の拡大または増殖を対象において低下させる

10

20

30

40

50

ことができる作用物質と、

対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度について該対象を評価し、該レベル、量または濃度が閾値レベル以上である場合、該作用物質を該対象に投与するための説明書とを含むキットであって、

該試料が、キメラ抗原受容体（CAR）を発現する遺伝子操作されたT細胞を含まない、かつ/またはCARを発現する遺伝子操作されたT細胞の投与を受ける前に該対象から得られる、該キット。

117. 前記体積測定値が、直径の積の和（SPD）、最長腫瘍直径（LD）、最長腫瘍直径の和（SLD）、腫瘍体積、壊死体積、壊死-腫瘍比（NTR）、腫瘍周囲浮腫（PTE）、および浮腫-腫瘍比（ETR）である、態様116のキット。

118. 前記体積測定値が直径の積の和（SPD）である、態様116または態様117のキット。

119. 炎症マーカーが、C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、アルブミン、フェリチン、 β 2ミクログロブリン（ β 2-M）、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、サイトカインまたはケモカインである、態様116のキット。

120. 炎症マーカーがLDHである、態様119のキット。

121. 前記作用物質がステロイドである、態様115～120のいずれかのキット。

122. ステロイドがコルチコステロイドである、態様121のキット。

123. ステロイドがデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンである、態様121または態様122のキット。

124. ステロイドが、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg～40 mgもしくは約1.0 mg～約40 mg、1.0 mg～20 mgもしくは約1.0 mg～約20 mg、2.0 mg～20 mgもしくは約2.0 mg～約20 mg、5.0 mg～25.0 mgもしくは約5.0 mg～約25.0 mg、10 mg～20 mgもしくは約10 mg～約20 mgのデキサメタゾンまたはその同等物である量での投与のために配合される、態様121～124もいずれかのキット。

125. CARが、疾患もしくは状態に関連する抗原、かつ/または疾患もしくは状態に関連する細胞において発現される抗原に特異的に結合する、態様108～124のいずれかのキット。

126. 前記遺伝子操作された細胞が、T細胞、任意でCD4+T細胞またはCD8+T細胞を含む、態様108～125のいずれかのキット。

127. 態様108～126のいずれかのキットを含む製造品。

128. キメラ抗原受容体（CAR）を用いて操作された細胞のある用量を対象に投与することを含む、対象に投薬する方法であって、該用量が、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を達成するために十分であり、該治療範囲が、応答の推定確率と、重篤な毒性またはグレード3以上の毒性の推定確率とに基づいて決定される、方法。

129. 疾患または状態を有する対象に、細胞の準最適な用量を投与することを含む、対象に投薬する方法であって、該用量が、決定された治療範囲の範囲内のピークCAR細胞を達成するために不十分であり、ピークCAR+拡大が治療範囲の範囲内であるようにCAR+細胞拡大をインビボで強化するための化合物を投与することがさらに含まれる、該方法。

130. 治療範囲が、応答の推定確率と、重篤な毒性またはグレード3以上の毒性の推定確率とに基づいて決定される、態様129の方法。

131. 対象に投薬する方法であって、

疾患または状態を有する対象に、疾患または状態を処置するための細胞のある用量を投与すること;

血液中ピークCAR細胞を、該細胞が治療範囲の範囲内であるかを評価するためにモニターすること;および

対象が治療範囲の範囲内でない場合、ピークCAR+拡大が治療範囲の範囲内であるようにCAR+細胞拡大をインビボで強化するための化合物を投与すること

10

20

30

40

50

を含む、該方法。

132. ピークCAR細胞が1マイクロリットルあたりのCAR+細胞の個数として決定される、態様128~131のいずれかの方法。

133. 治療範囲が、毒性を引き起こす推定確率が毒性確率曲線で20%未満、15%未満、10%未満または5%未満であり、かつ、応答を達成する推定確率が、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超またはそれ以上である範囲である、態様128~132のいずれかの方法。

134. 重篤な毒性がグレード3~5の神経毒性である、態様128~133のいずれかの方法。

135. 応答が骨髄応答である、態様128~134のいずれかの方法。

136. 骨髄応答がフローサイトメトリーまたはIgH配列決定によるものである、態様135の方法。

137. 疾患または状態が癌である、態様128~136のいずれかの方法。

138. 癌が、肉腫、癌腫、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、白血病、CLL、ALL、AMLおよび骨髄腫からなる群より選択される、態様137の方法。

139. 癌が、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である、態様137の方法。

140. キメラ抗原受容体(CAR)が、抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内のシグナル伝達ドメインとを含む、態様128~139のいずれかの方法。

141. 細胞内のシグナル伝達ドメインがCD3ゼータ(CD3ζ)鎖の細胞内ドメインを含む、態様140の方法。

142. キメラ抗原受容体(CAR)が共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、態様140または態様141の方法。

143. 共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、態様142の方法。

144. 共刺激性ドメインがCD28のドメインである、態様142または態様143の方法。

145. CARが、ROR1、B細胞成熟抗原(BCMA)、tEGFR、Her2、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サバイビン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体α2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-α、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される抗原を特異的に認識する、または該抗原と特異的に結合する、態様128~144のいずれかの方法。

146. 細胞がT細胞である、態様128~145のいずれかの方法。

147. T細胞がCD4+またはCD8+である、態様146の方法。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0605】

X. 実施例

以下の実施例は例示目的のためだけに含まれ、本発明の範囲を限定するためには意図されない。

【0606】

実施例1: 高リスクCLL患者におけるピークCAR T細胞拡大ならびに応答および神経毒性に基づく骨髄応答の確率

再発性または難治性 (R/R) のCD19+慢性リンパ球性白血病 (CLL) を有する24名の成人対象に、CD19に特異的なキメラ抗原受容体 (CAR) を発現する自己由来T細胞を投与し、対象を下記のように評価した。

【0607】

CARは、CD19に特異的なscFv (V_L-リンカー-V_H配向) を含み、FMC63由来の可変領域、IgGヒンジ領域、膜貫通領域、ならびにヒトの41BBおよびCD3ゼータに由来する細胞内のシグナル伝達ドメインを有した。構築物はさらに、CAR発現についての代用マーカーとして役立った切断型EGFR (EGFRt) をコードし、EGFRtコード領域がT2Aスキップ配列によってCAR配列から隔てられていた。細胞の投与に先立って、患者は白血球アフェレーシスを受け；CD4+集団およびCD8+集団は、免疫親和性に基づく濃縮法によって選択し、CAR構築物を有するウイルスベクターを用いて形質導入し、15日間にわたって培養で拡大した。

【0608】

CAR+T細胞の注入の少なくとも48時間 (最大で96時間) 前から始まって、対象は、(a) エトポシドを伴う、または伴わないシクロホスファミド (Cy、60 mg/kg) (13名中2名の対象)、あるいは (b) フルダラビン (flu、25 mg/m²、3日間～5日間にわたって毎日) と組み合わせたシクロホスファミド (Cy、60 mg/kg) (cy/flu、13名中11名の対象) のいずれかによるリンパ球枯渇化学療法を受けた。

【0609】

投与用の細胞は一般には、約1:1のCAR+CD4+T細胞対CAR+CD8+T細胞比で配合された。治療用組成物はすべての対象のために首尾よく製造された。13名中1名の対象については、目標用量 (2x10⁶/kg CAR+) よりも少ない細胞が作製された。

【0610】

対象には、CD8+CAR+T細胞対CD4+CAR-T細胞の約1:1の比を有する組成物を3つの異なる用量レベルの1つで注入した (対象の1キログラム (kg) の体重あたり2 x 10⁵個 (N=4)、2 x 10⁶個 (N=8) または2 x 10⁷個 (N=1) のCAR+T細胞)。リンパ球枯渇療法およびT細胞注入を外来で投与した。

【0611】

サイトカイン放出症候群 (CRS) の発生率およびグレードを、Lee et al, Blood, 2014; 124 (2): 188-95に従って求めた。処置後、対象を、神経毒性 (錯乱、失語症、発作、痙攣、嗜眠および/または精神状態変化の症状を含む神経学的合併症) について評価し、モニターし、グレード1～5の尺度を使用して重篤度に基づいてグレード判定した (例えば、Guido Cavaletti & Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6, 657-666 (2010年12月) を参照のこと)。グレード3 (重篤な症状)、グレード4 (生命を脅かす症状) またはグレード5 (死亡) は、重篤な神経毒性を示した。

【0612】

応答の推定確率曲線と、グレード3～5の神経毒性を発症する推定確率とを、血液におけるCD4+/EGFRt+またはCD8+/EGFRt+のCAR-T細胞の個数に基づいて構築した (図1)。概して、CAR-T細胞の個数が増大するにつれて、応答の確率が増大し、そしてこれは、グレード3～5の神経毒性を発症する確率が増大する間、プラトー状態であった。

【0613】

実施例2: 抗CD19 CAR発現細胞の対象への投与

再発性または難治性（R/R）の非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する28名の対象に、抗CD19キメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己由来T細胞を投与した。対象の人口統計学およびベースライン特徴を表3に示す。CARは、マウス抗体由来の抗CD19 scFvと、免疫グロブリン由来のスペーサーと、CD28由来の膜貫通ドメインと、4-1BB由来の共刺激性領域と、CD3ゼータの細胞内のシグナル伝達ドメインとを含有した。自己由来CAR発現T細胞を作製するために、T細胞を、個々の対象から得られる白血球アフェレーシス試料からの免疫親和性に基づく濃縮によって単離し、活性化し、抗CD19 CARをコードするウイルスベクターを用いて形質導入し、その後、拡大を（CD4+CAR+T細胞対CD8+CAR+T細胞の約1:1比の目標比で）行った。

【0614】

（表3）人口統計学およびベースライン特徴

特徴	N=28
年齢中央値、歳（範囲）	63 (37-79)
≥ 70 歳, n (%)	6 (21)
男性/女性, n (%)	19/9 (68/32)
B-NHL サブタイプ, n (%)	
DLBCL, NOS	15 (54)
形質転換 DLBCL	10 (36)
濾胞性、グレード 3B	1 (4)
MCL	2 (7)
疾患状態, n (%)	
難治性 [*]	24 (86)
化学療法抵抗性 [†]	23 (82)
ベースライン ECOG スコア, n (%)	
0	14 (50)
1	10 (36)
2	4 (14)
治療歴	
中央値（範囲）	4 (1-8)
≥ 5, n (%)	7 (25)
以前の造血幹細胞移植, n (%)	
何らかの HSCT	16 (57)
同種異系	4 (14)
自己由来	13 (46)

* 最後の治療に対してCR未満

† 最後の化学療法含有療法に対してSDまたはPD、あるいは自己由来SCT後12ヶ月未満での再発

【0615】

CAR発現T細胞の投与に先立って、対象を30 mg/m²のフルダラビンを用いて3日間にわたって毎日、かつ、300 mg/m²のシクロホスファミドを用いて3日間にわたって毎日、処

置した。凍結保存された細胞組成物を静脈内投与の前に解凍した。治療用のT細胞用量を、約1:1の目標比で投与される配合されたCD4+CAR+細胞集団および配合されたCD8+CAR+集団を投与することによって、規定された細胞組成物として投与した。d=0において、その後、対象を静脈内注入による 5×10^7 個（DL1）または 1×10^8 個（DL2）のCAR発現T細胞の単回用量スケジュールまたは二倍用量スケジュールにより処置した（それぞれの単回用量を、CD4+CAR発現T細胞およびCD8+CAR発現T細胞の別個の注入を介してそれぞれ行った）。

【0616】

治療中に発生した有害事象の有無をCAR-T細胞療法の様々な用量スケジュールにより処置される対象において評価した（表4および表5）。表5に示されるように、重篤なサイトカイン放出症候群（sCRS）（グレード3～5）は認められず、サイトカイン放出症候群（CRS）は対象の36%（10/28）で認められた。グレード3～4の神経毒性が対象の14%（4/28）で認められ、対象の18%（5/28）がいずれかのグレードの神経毒性を示した。1名の対象がトシリズマブにより処置され、4名の患者が早期発症のグレード2のCRSまたは神経毒性のためにデキサメタゾンを受けた。6名の対象が予防的な抗てんかん薬を受けた。

【0617】

（表4）治療中に発生した有害事象

	DL1-S N=22	DL1-D N=3	DL2-S N=3	合計 N=28
何らかの TEAE	21 (96)	3 (100)	3 (100)	27 (96)
何らかのグレード 3-5 [*] の TEAE	16 (73)	3 (100)	0	19 (68)
何らかの関連した TEAE	14 (64)	2 (67)	1 (33)	17 (61)
何らかの関連したグレード 3-5 [*] の TEAE	4 (18)	1 (33)	0	5 (18)
15%以上の患者において報告されたすべてのグレードのTEAE 基本語, n (%)				
疲労	7 (32)	2 (67)	2 (67)	11 (39)
サイトカイン放出症候群	8 (36)	2 (67)	0	10 (36)
食欲不振	6 (27)	1 (33)	1 (33)	8 (29)
便秘	5 (23)	1 (33)	1 (33)	7 (25)
嘔吐	5 (23)	1 (33)	1 (33)	7 (25)
下痢	5 (23)	1 (33)	0	6 (21)
めまい	6 (27)	0	0	6 (21)
頭痛	4 (18)	1 (33)	0	5 (18)
高血圧	4 (18)	1 (33)	0	5 (18)
悪心	3 (14)	1 (33)	1 (33)	5 (18)
末梢性浮腫	5 (23)	0	0	5 (18)
臨床検査値異常				
貧血	16 (73)	1 (33)	1 (33)	18 (64)
好中球減少	22 (100)	3 (100)	2 (67)	27 (96)
血小板減少	13 (59)	3 (100)	2 (67)	18 (64)

* 進行し、後続治療を開始した、MCLを有する1名の患者において、CAR-T細胞療法に関

連する可能性がある」と評価された、1例のグレード5の呼吸不全

【0618】

(表5) 特に関心が持たれる治療中に発生した有害事象

基準語, n (%)	DL1-S N=22	DL1-D N=3	DL2-S N=3	合計 N=28
何らかのサイトカイン放出症候群 (CRS)	8 (36)	2 (67)	0	10 (36)
グレード 3-4	0	0	0	0
何らかの神経毒性 [*]	4 (18)	1 (33)	0	5 (18)
グレード 3-4	3 (14)	1 (33)	0	4 (14)

* 脳症、錯乱状態、意識レベル低下、嗜眠または発作を含む

【0619】

群の中の対象を、DL1の単回用量の最後のCAR+T細胞注入後の、進行中の研究における特定の時点までの期間にわたって観察される、最良総合効果について評価した。全体的応答の結果が表6に示される。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) コホートにおいてDL1の単回用量により処置される20名の対象に関して、80% (16/20) の全奏効率 (ORR) が認められ、60% (12/20) の対象が完全寛解 (CR) の証拠を示した。20% (4/20) の対象が部分奏効 (PR) の証拠を示し、20% (4/20) の対象が進行性疾患 (PD) の証拠を示した。CAR+T細胞の投与に先立って、(最後の化学療法含有療法後に安定疾患もしくは進行性疾患、または自己由来SCT後の12ヶ月未満に再発を示している) 化学療法抵抗性であった対象に関して、全奏効率は83%であった (10例のORR、7例のCR、3例のPR、2例のPD、n=12)。(完全でない寛解を最後の処置の後で示しているが、化学療法抵抗性であるとは見なされない) 難治性対象において、全奏効率は77%であった (13例のORR、9例のCR、4例のPR、4例のPD、n=17)。

【0620】

(表6) 総合効果

	DLBCLコホート、DL1単回投与スケジュール		
	全体 (n=20)	難治性 [*] (n=17)	化学療法抵抗性 [†] (n=12)
ORR, n (%) [95% CI]	16 (80) [56, 94]	13 (77) [50, 93]	10 (83) [52, 98]
CR, n (%) [95% CI]	12 (60) [36, 81]	9 (53) [28, 77]	7 (58) [28, 85]
PR	4 (20)	4 (24)	3 (25)
PD	4 (20)	4 (24)	2 (17)

* 最後の治療に対してCR未達

† 最後の化学療法含有療法に対してSDまたはPD、あるいは自己由来SCT後12ヶ月未満での再発

【0621】

評価時にDL1の2回の用量により処置されていた3名のDLBCL対象に関して、2名が部分奏効 (PR) を示し、1名が進行性疾患 (PD) を示した。評価時にDL2の単回用量により処置されていた2名のDLBCL対象において、両方の対象が、CRを達成することが認められた

。合計で2名の対象が評価時にDL1の単回用量により処置されているMCLコホートにおいて、1例のPRおよび1例のPDが認められた。ダブルヒット（double-hit）を有する2名の対象、トリプルヒット（triple-hit）を有する3名の対象、および二重発現型（double-expressor）DLBCLを有する4名の対象が処置され、すべてが奏効を達成した（7例のCR、2例のPR）。

【0622】

細胞を導入遺伝子特異的試薬とインキュベーションすることによって、末梢血におけるCAR⁺T細胞の個数を、処置後のある特定の時点で測定した。注入後のある特定の時点で測定される、末梢血中のCD3⁺/CAR⁺T細胞の個数が、図2Aにおいて最良総合効果によってグループ分けされた、DL1の単回用量を用いて処置された対象について、示される。PDの場合よりも大きいピークCD3⁺/CAR⁺T細胞が奏効者（CR/PR）において認められた。図2B～図2Dは、3ヶ月時の継続した奏効（CR/PR）またはPDによってグループ分けされた、応答を達成した対象における、CD3⁺/CAR⁺T細胞、CD4⁺/CAR⁺T細胞レベルおよびCD8⁺/CAR⁺T細胞レベル（細胞/ μ L血液;平均 $\pm$ SEM）を示す。

【0623】

奏効者（CR/PR）およびPDについてのC_{max}（CAR⁺細胞/ μ L血液）および曲線下面積（AUC）を求め、表7に示した。結果は、永続的応答が、経時的な、およびピーク拡大時における血中のより大きいCD3⁺/CAR⁺T細胞レベルと相関するという結論と一致していた。

【0624】

（表7）PDに対してCR/PRを有する患者においてより大きいC_{max}およびAUC_{0~28}

	CD3		CD4		CD8	
	CR/PR (n=16)	PD (n=4)	CR/PR (n=16)	PD (n=4)	CR/PR (n=16)	PD (n=4)
C_{max} (CAR⁺細胞/μL血液)						
平均(SD)	612 (1919)	2 (1)	220 (754)	1 (0.6)	426 (1314)	0.5 (0.5)
中央値(最小値、 最大値)	33 (1, 7726)	1 (1, 3)	8 (1, 3040)	1 (0, 2)	4 (0, 5238)	0.3 (0, 1)
Q1, Q3	7, 123	0.7, 2	2, 46	0.6, 2	0.8, 104	0.1, 0.9
AUC₀₋₂₈						
平均(SD)	5883 (18821)	16 (13)	2369 (8388)	10 (7)	3873 (11963)	6 (6)
中央値(最小値、 最大値)	196 (11, 75773)	14 (4, 31)	47 (7, 33740)	9 (3, 17)	23 (1, 47834)	4 (1, 14)
Q1, Q3	52, 781	5, 26	16, 261	4, 16	4, 761	1, 10

AUC_{0~28}=0日目と28日目との間における示されたCAR⁺細胞集団についての1マイクロリットルあたりの数

【0625】

実施例3:再発性および難治性の非ホジキンリンパ腫（NHL）の対象への抗CD19 CAR発現細胞の投与

A.対象および処置

CD19に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己由来T細胞を含有する治療用のCAR⁺T細胞組成物を、B細胞悪性腫瘍を有する対象に投与した。結果が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、デノボ型またはインドレントリンパ腫からの形質転換型（NOS）、縦隔原発b細胞性大細胞型リンパ腫（PMBCL）、および2通りの治療に失敗した後の濾胞性リンパ腫悪性3b（FLG3B）を含めて、再発性または難治性（R/R）の侵襲性

非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する55名の成人対象のコホート（コホート全体）についての進行中の研究における特定の時点までの評価について本実施例で記載される。処置される対象の中には、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）（ECOG）スコアが0～2である対象（追跡調査中央値、3.2ヶ月）が含まれた。これら55名の対象には、マンツル細胞リンパ腫（MCL）の対象は含まれなかった。対象は以前の同種異系幹細胞移植（SCT）に基づいて誰も除外されず、また、要求されるアフェレーシスのための最小絶対的リンパ球数（ALC）が存在しなかった。

【0626】

これら55人の対象のコアサブセット（不良のパフォーマンスステータス（ECOG 2）、辺縁帯リンパ腫（MZL）および/または慢性リンパ球性白血病（CLL、Richter's）から形質転換されるDLBCLを有するそのような対象を除外するサブセット）（コアコホート）についてのこの時点でのアウトカムを別個に評価した。

【0627】

コホート全体およびコアコホートの人口統計学およびベースライン特徴を表8に示す。

【0628】

（表8）人口統計学およびベースライン特徴

特徴	全体 N=55	コア N=44
年齢中央値、歳（範囲）	61 (29-82)	61 (29-82)
≥ 65 歳, n (%)	22 (40)	17 (39)
男性/女性, n (%)	38/17 (69/31)	28/16 (64/36)
診断からの月数、中央値（範囲）	17 (3-259)	20 (8-259)
B-NHLサブタイプ, n (%)		
DLBCL, NOS	40 (73)	35 (80)
形質転換DLBCL	14 (26)	8 (18)
濾胞性、グレード3B	1 (2)	1 (2)
分子サブタイプ, n (%)		
ダブルヒット/トリプルヒット	15 (27)	12 (27)
ダブルエクスペレッサー	6 (11)	4 (9)
患者特徴, n (%)		
化学療法抵抗性 [†]	42 (76)	34 (77)
ECOG 0-1	48 (87)	44 (100)
ECOG 2	7 (13)	0
治療歴、中央値（範囲）	3 (1-11)	3 (1-8)
5種類未満の治療	44 (80)	37 (84)
何らかのHSCT	27 (49)	22 (50)
同種異系	4 (7)	3 (7)
自己由来	24 (44)	20 (45)

*最後の化学療法含有療法に対してSDまたはPD、あるいは自己由来SCT後12ヶ月未満での再発

【0629】

投与される治療用T細胞組成物を、処置されるための個々の対象から得られる白血球ア

フェレーシス試料からのCD4+細胞およびCD8+細胞の免疫親和性に基づく濃縮を含むプロセスによって作製した。単離されたCD4+T細胞およびCD8+T細胞を活性化し、抗CD19 CARをコードするウイルスベクターによる形質導入に供し、その後、操作された細胞集団の拡大および凍結保存を行った。CARは、マウス抗体由来の抗CD19 scFvと、免疫グロブリン由来のスペーサーと、CD28由来の膜貫通ドメインと、4-1BB由来の共刺激性領域と、CD3ゼータの細胞内のシグナル伝達ドメインとを含有した。

【0630】

凍結保存された細胞組成物を静脈内投与の前に解凍した。治療用のT細胞用量を、約1:1の目標比で投与される配合されたCD4+CAR+細胞集団および配合されたCD8+CAR+集団を投与することによって、規定された細胞組成物として投与した。対象に、下記のように、CAR発現T細胞の単回用量または二倍用量を投与した（それぞれの単回用量を、CD4+CAR発現T細胞およびCD8+CAR発現T細胞の別個の注入を介してそれぞれ行った）： 5×10^7 個の総CAR発現T細胞を含有する用量レベル1（DL1）の単回用量（ $n=30$ ）、それぞれの用量が約14日離して投与されるDL1の二倍用量（ $n=6$ 、投薬間違いのために二回用量スケジュールによる2回のDL2用量を不注意で受けた1名の対象を含む）、または 1×10^8 個（DL2）の総CAR発現T細胞を含有する用量レベル2（DL2）の単回用量（ $n=18$ ）。CAR+T細胞の注入の3日前から始まって、対象は、フルダラビン（flu、 30 mg/m^2 ）およびシクロホスファミド（Cy、 300 mg/m^2 ）によるリンパ球枯渇化学療法を受けた。

【0631】

B.安全性

CAR-T細胞療法の治療中に発生した有害事象（TEAE）の有無を評価した。図3は、20%以上の対象で発生した臨床検査値異常およびTEAEを経験したことが認められる対象の割合を示す。図3に示されるTEAEに加えて、下記の事象語（event term）が5%以上の患者においてグレード3～4で認められた：白血球数低下（13.6%）、脳症（12%）、高血圧（7%）。認められる毒性の程度は用量レベル1と用量レベル2との間で一致していた。

【0632】

対象はまた、国立癌研究所の共通毒性規準（National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria）（CTCAE）スケール [バージョン4.03（NCI-CTCAE v4.03）] に従って1～5のスケールでグレード判定される神経毒性（錯乱、失語症、脳症、ミオクローヌス発作、痙攣、嗜眠および/または変化した精神状態の症状を含む神経学的合併症）について評価し、モニターした。共通毒性規準（CTCAE）スケール、バージョン4.03（NCI-CTCAE v4.03）。有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン4（米国保健福祉省、2009年5月28日発行）（v4.03:2010年6月14日）、およびGuido Cavaletti & Paola Marmioli Nature Reviews Neurology 6, 657-666（2010年12月）を参照のこと。サイトカイン放出症候群（CRS）もまた調べ、モニターし、重篤度に基づいてグレード判定した。

【0633】

コホート全体の対象の84%において、重篤な（グレード3以上の）サイトカイン放出症候群（CRS）および重篤な神経毒性は認められなかった。加えて、コホート全体の対象の60%はCRSまたは神経毒性をどのようなグレードであれ発症していないことが認められた。CRS、神経毒性（NT）、sCRSまたは重篤な神経毒性（sNT）の発生率における違いが、用量レベルの間で認められなかった。表9には、少なくとも1つの用量のCAR-T細胞を受けた28日後での患者におけるサイトカイン放出症候群（CRS）および神経毒性の有害事象の発生率がまとめられる。表9に示されるように、sCRS（グレード3～4）が、DL2の単回用量またはDL1の二倍用量を受けるとどのような対象においても認められなかった。重篤な神経毒性または重篤なCRS（グレード3～4）がコホート全体の対象の16%（9/55）で、また、コアサブセットにおける対象の18%（8/44）で認められた。11%（ $n=6$ ）の対象がトシリズマブを受け、24%（ $n=13$ ）の対象がデキサメタゾンを受けた。コホート全体内のECOG2対象において、CRSおよび神経毒性の認められた割合はそれぞれ71%および29%であった。

【0634】

(表9) CRSおよび神経毒性の有害事象の有無の評価

	全体				コア
	全用量 レベル	DL1S	DL2S	DL1D [†]	
安全性, N	55	30	19	6	44
sCRSまたはsNT, n (%)	9 (16)	6 (20)	2 (11)	1 (17)	8 (18)
CRSまたはNT, n (%)	22 (40)	12 (40)	7 (37)	3 (50)	15 (34)
CRS					
グレード 1-2, n (%)	18 (33)	10 (33)	5 (26)	3 (50)	12 (27)
グレード 3-4, n (%)	1 (2)	1 (3)	0	0	1 (2)
神経毒性					
グレード 1-2, n (%)	3 (6)	1 (3)	2 (11)	0	2 (5)
グレード 3-4, n (%)	9 (16)	6 (20)	2 (11)	1 (17)	8 (18)

[†] 投薬間違いのためにDL2の2回用量スケジュールで処置される1名の患者を含む。

【0635】

図4は、CRSおよび/または神経毒性の発生までの観測時間を表す Kaplan-Meier 曲線を示す。示されるように、CRSの発生および神経毒性の発生までの観察された中央値時間がそれぞれ5日および11日であり、11%の患者のみが細胞療法の投与の開始後72時間未満でCRSの発生を経験した。CRSが消散するまでの中央値時間、および神経毒性がグレード1以下に消散するまでの中央値時間がそれぞれ5日および7日であった。CRSおよび神経毒性が完全に消散するまでの中央値時間がそれぞれ5日および11日であった。結果は、対象におけるどのCRSまたは神経毒性も早期発生率が低いという結論と一致していた。

【0636】

C. 処置に対する応答

対象を応答についてモニターし、これは、腫瘍負荷量をCAR+T細胞の投与の1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、7ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後および24ヶ月後に評価することによることを含んだ。奏効率が表10に列挙される。厳しい前処置を受けた、または予後が不良であった、かつ/または再発性もしくは難治性の疾患を有した対象が含まれる対象のコホートにおいて、永続的奏効の高い割合が認められた。コア (n=44) コホートにおけるすべての用量にわたる対象について、認められた全奏効率 (ORR) が86%であり、認められた完全奏効 (CR) 率が59%であった。コアコホートについての3ヶ月において、全奏効率 (ORR) が66%であり、3ヶ月CR率がコアコホートにおいて50%であった。コアコホートにおいて、3ヶ月ORRが用量レベル1では58% (11/19) であり、用量レベル2では78%であり、3ヶ月CR率が用量レベル1については42% (8/19) であり、用量レベル2については56% (5/9) であり、これらは、処置アウトカムに対する示唆された用量応答効果と一致していた。加えて、結果は、用量と、応答の永続性との関係と一致していた。

【0637】

(表10) 応答

10

20

30

40

50

	全体				コア
	全用量 レベル	DL1S	DL2S	DL1D ^c	全用量 レベル
最良総合効果, N ^a	54	30	18	6	44
ORR, % (95% CI)	76 (62, 87)	80 (61, 92)	72 (47, 90)	67 (23, 96)	86 (73, 95)
CR, % (95% CI)	52 (38, 66)	53 (34, 72)	50 (26, 74)	50 (12, 88)	59 (43, 74)
≥ 3ヶ月 f/u, n ^b	41	24	11	6	32
3ヶ月 ORR, % (95% CI)	51 (35, 67)	46 (26, 67)	64 (31, 89)	50 (12, 88)	66 (47, 81)
3ヶ月 CR, % (95% CI)	39 (24, 56)	33 (16, 55)	46 (17, 77)	50 (12, 88)	50 (32, 68)

DL1S:DL1の1回用量スケジュール;DL2S:DL2の1回用量スケジュール;DL1D:DL1の2回用量スケジュール;

^a PD、死亡、または28日でのグレード再判定スキャンの事象を有する患者を含む。データスナップショットの前の28日未満での処置された患者は含まれなかった。

^b 分母は、3ヶ月以上前でのCAR T細胞療法を受けた患者の数、3ヶ月目での効力評価に関する事前データ、またはPDもしくは死亡の事前の評価である。

^c 投薬間違いのためにDL2の2回用量スケジュールで処置された1名の患者を含む。

【0638】

コホート全体およびコアコホートにおける対象の様々なサブグループにおける全奏効率が図5Aおよび図5Bにそれぞれ示される。危険性の高いDLBCLサブグループにおいて、奏効率が一般に高かった。50%を超えるORRが、ダブル/トリプルヒットの分子サブタイプを有する患者であって、原発性難治性もしくは化学療法抵抗性のDLBCLを有するか、またはCRをこれまで達成したことがない患者において、3ヶ月目に認められた。リンパ腫によるCNS関与の完全な消散が2名の患者において認められた。

【0639】

評価の特定の時点よりも6ヶ月以上前に処置される対象において、3ヶ月で奏効していた10名の患者のうち、9名（90%）が6ヶ月において奏効したままであった。評価時点において、奏効を有していたコアサブセットにおける97%の対象が生存しており、追跡調査において、追跡調査期間の中央値が3.2ヶ月であった。

【0640】

奏効期間および全生存期間についての結果（最良総合効果（非奏効者、CR/PR、CRおよび/またはPR）によってグループ分けされる）が、コホート全体およびコアコホートの対象について、図6Aおよび図6Bにそれぞれ示される。示されるように、長期生存が奏効者において認められ、奏効の増大した永続性が、CRを有する対象において認められた。3ヶ月で奏効しているすべての患者が評価時に生存したままであり、だが、不良なパフォーマンスステータス（ECOG 2）を有する6名中5名の対象が死亡していた。

【0641】

C. 血中のCAR+T細胞の評価

薬物動態学分析を、処置後の様々な時点での末梢血におけるCAR+T細胞の個数を評価するために行った。図7Aに示されるように、対数目盛りでプロットされる1μLの血液あたりの細胞数（中央値±四分位）によって測定されるようなCD4+CAR発現細胞およびCD8+CAR発現細胞が、両方の投与された用量レベルでの評価の経過期間中を通して検出された。

10

20

30

40

50

【0642】

曲線下面積（AUC）（ある期間にわたる血中のCD8+CAR+細胞数）の増大した中央値が、より低い用量レベルと比較して、毒性における増大が認められることなく、より大きい用量レベルが投与される対象の間では認められた。より大きいピークCD8+/CAR+T細胞曝露が、非奏効者（PD）の場合よりも奏効者（CR/PR）において認められた；3ヶ月および6ヶ月に至るまでを除いて、評価時を超える細胞の持続性が、疾患が進行している対象においてさえ認められた（図7B）。結果は、処置は、操作された細胞の長期にわたる曝露および持続を、不良な応答を有する対象においてでさえもたらしたという結論と一致していた。いくつかの態様において、併用取り組みが使用され、例えば、免疫チェックポイント調節剤または他の免疫調節剤を、例えば、再発または疾患進行の後において、例えば、末梢血における細胞のレベルによって測定されるように、操作された細胞が対象において持続する時点で投与することなどが使用される。いくつかの局面において、細胞は、長期間にわたって持続しているので、他の作用物質または処置の後で再拡大し、もしくは活性化され、かつ/または抗腫瘍機能を示す。CD4+CAR+T細胞数およびCD8+CAR+T細胞数のより大きい中央値が一般に、神経毒性を発症した対象の血液において経時的に認められた（図7C）。

【0643】

D. 血中分析物および神経毒性

サイトカインを含めて様々な処置前の血中分析物を、CAR+T細胞の投与に先立って対象の血液において測定した。神経毒性を発症する危険性に対する潜在的な相関関係を、統計学的分析を使用して評価した。図8は、神経毒性をCAR+T細胞療法の後で発症した対象に対する、神経毒性を発現しなかった対象における下記単位での評価された分析物（LDH、U/L；フェリチン、ng/mL；CRP、mg/L；サイトカイン、pg/mL）の中央値レベルを示す。LDH、フェリチン、CRP、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- α 2、MCP-1およびMIP-1 β を含めて、ある特定の血中分析物のレベルが、神経毒性を発症する危険性のレベルに関連することが認められた（ウィルコクソンp値<0.05、多重度調整なし）。具体的には、結果は、LDHの処置前レベル（これはいくつかの態様においては疾患負荷の代用である）が、ある特定の対象の処置の潜在的神経毒性リスク評価および/またはリスク適合した投薬もしくは調節のために有用であるかもしれないという結論と一致していた。加えて、CAR-T細胞組成物の投与前に測定される腫瘍負荷量は、神経毒性を発症する危険性と相関した（スピアマンp値<0.05）。いくつかの局面において、LDHレベルは、単独で、かつ/または別の処置前パラメーターとの組合せで、例えば、疾患負荷の他の尺度もしくは指標など、例えば、体積測定での腫瘍測定値（例えば、サイズ積和（SPD）、または疾患負荷の他のCTに基づいた、もしくはMRIに基づいた体積測定での測定値など）などとの組合せで評価される場合がある。いくつかの局面において、疾患負荷を示す1つまたは複数のパラメーターが評価され、いくつかの状況では、神経毒性をT細胞療法の後で発症する危険性の存在、非存在または程度を示す場合がある。いくつかの局面において、1つまたは複数のパラメーターはLDHおよび/または体積測定での腫瘍測定値を含む。

【0644】

図9は、コホート全体およびコアコホートの中における個々の対象についての無増悪期間（月数）をプロットするグラフを示す。それぞれの棒が1名の患者を表す。陰影付けは、（それぞれの場合において、別途示される場合を除き、1ヶ月で達成される）最良総合効果を示している；模様は用量を示している（実線＝用量レベル1（DL1）、単回用量；網掛け、用量レベル2（DL2）、単回用量；垂直網掛け＝用量レベル1（DL1）、2回用量）。水平方向の矢印は進行中の応答を示している。幾人かの個々の対象を最初に、安定疾患（SD）または部分奏効（PR）を示すとして（例えば、1ヶ月で）評価し、後には、PR（例えば、SDからPRへの転換）またはCRを達成していることが認められた。そのような場合、個々の患者の棒の陰影付けは、記されるように、最良総合効果を示しており、それぞれの個々の患者の棒に沿うドット（陰影付けが、達成される応答に同じように対応する）は、それぞれのSD、PRおよび/またはCRが該対象において生じていると認められた時を示してい

10

20

30

40

50

る。リンパ腫によるCNS関与の完全な消散が2名の患者において認められた。1名の対象におけるCAR+細胞は、再発後の生検の後で拡大していることが認められた。

【0645】

実施例4:マントル細胞リンパ腫（MCL）を有する対象への抗CD19 CAR発現細胞の投与

実施例1で記載されるように作製される、CD19に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己由来T細胞を含有する治療用のCAR+T細胞組成物を、1つの一連の治療に失敗しているマントル細胞リンパ腫（MCL）の4名のヒト対象に投与した。凍結保存された細胞組成物を静脈内投与の前に解凍した。治療用のT細胞組成物を、同じ対象に由来するCAR+の操作されたT細胞の配合されたCD4+集団およびCD8+集団が約1:1の目標比で投与される規定された組成物細胞製造物として投与した。対象には、（CD4+CAR発現T細胞およびCD8+CAR発現T細胞の分割用量としての）CAR発現T細胞の用量を、 5×10^7 個のCAR発現T細胞を含有する用量レベル1（DL1）の単回用量で投与した。CAR+T細胞の注入の3日前から始まって、対象は、フルダラビン（flu、 30 mg/m^2 ）およびシクロホスファミド（Cy、 300 mg/m^2 ）によるリンパ球枯渇化学療法を受けた。

【0646】

対象を実施例1で記載されるように応答および毒性についてモニターした。CRSまたは神経毒性が対象のいずれにおいても認められなかった。処置された4名の対象のうち、2名の対象が（永続的でない）PRを達成し、2名の患者が進行性疾患を有した。

【0647】

実施例5:抗CD19 CAR発現細胞を投与した後での、再発性および難治性の非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象における薬物動態学、薬力学および血中分析物のさらなる評価

薬物動態学パラメーターおよび薬力学パラメーターならびに血中分析物を、上記の実施例3に記載される臨床研究におけるその後の時点で患者において評価した。

【0648】

A.対象、応答および安全性

本実施例において示されるこの時点での分析は、抗CD19 CAR発現細胞が投与されたことがあるDLBCLコホート全体（応答について評価される88名（34名がコアコホート由来）、および安全性について評価される91名）における合計で91名の対象の評価に基づく。表11に示される通り。客観的奏効率（ORR）が74%であり、これには、完全奏効（CR）を示した52%の対象が含まれた。いずれかのグレードのサイトカイン放出症候群（CRS）の発生率が35%であり、1%が重篤なCRSであり、いずれかのグレードの神経毒性（NT）の発生率が19%であり、1%が重篤なNTであった。

【0649】

（表11）CAR+細胞投与後の応答および安全性

	全体	コア		
	全用量 レベル	全用量 レベル ^a	DL1S	DL2S
最良総合効果 (BOR), n ^b	88	65	34	27
ORR, % (95% CI)	74 (63,83)	80(68, 89)	77 (59,89)	82 (62, 94)
CR, % (95% CI)	52 (41,63)	55(43, 68)	47 (30, 65)	63 (42, 81)
安全性, n ^c	91	67	34	29
何らかのCRS, % (95% CI)	35 (25, 46)	36 (24, 48)	41 (25, 59)	24 (10, 44)
sCRS(グレード3-4), % (95% CI)	1 (0, 6)	1 (0, 8)	38 (0, 15)	0
何らかのNTx, % (95% CI)	19 (11,28)	21 (12, 33)	24 (11, 41)	17 (6, 36)
sNTx(グレード3-4), % (95% CI)	12 (6, 21)	15 (7, 26)	21 (9, 38)	7 (1, 23)

a 4名の患者がDL1D（用量レベル1、2回用量スケジュール）で処置され、類似したアウトカムを有した。

b PD、死亡、または28日でのグレード再判定スキンの事象を有する患者を含む。1名の患者はグレード再判定スキンが利用できなかった。

c 適合するCAR発現細胞製造物の少なくとも1回の用量をデータスナップショット日の28日前に受けた、または死亡した対象をすべて含む。

【0650】

B.薬物動態学評価

代用マーカーとして使用される切断型受容体に特異的な抗体を使用するフローサイトメトリー、およびキメラ抗原受容体 (CAR) をコードするベクターに存在するウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント (WPPE) に特異的なプライマーを使用する定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) による評価可能なPKを有するDLBCLコホートでの86名の対象における投与前の時点 (処置前またはリンパ球枯渇化学療法 (LDC) 前) および (投与日を1日目とする) 処置後の様々な時点での末梢血および骨髄におけるCAR⁺T細胞の個数。示されたCAR⁺細胞集団についての1マイクロリットルあたりの数を0日目~28日目の間でプロットする曲線下面積 ($AUC_{0\sim28}$)、およびCAR⁺細胞の最大血中濃度またはピーク血中濃度 (C_{max} ; CAR⁺細胞/ μ L血液) を評価した。B細胞形成不全を、CD19に関する染色によりフローサイトメトリーによって末梢血において評価した。サイトカインを、多重サイトカインアッセイを使用して測定した。安全性分析のために、異なる用量レベルを受けるすべての対象からのデータをプールした。応答分析のために、データを用量レベルによって階層化した。統計学的分析は、多重度調整を行うことなく両側で行った。

【0651】

図10Aは、qPCRまたはqPCRによって評価されるような、示された様々な時点における1マイクロリットルの血液あたりのCAR⁺T細胞の検出された数を示す。図10Bは、11日目±3日における1マイクロリットルの骨髄に対する1マイクロリットルの血液あたりのCAR⁺細胞を示す。図10Aに示されるように、対象からの試料におけるCAR発現細胞の様々なレベルが、フローサイトメトリーに基づくアッセイ、およびqPCRに基づくアッセイの両方によって認められた。図10Bに示されるように、PK結果が評価されるすべての対象 (フローサイトメトリーおよびqPCRについてそれぞれ、 $n=87$ および85) が、血液および骨髄におけるCAR発現細胞の検出可能な数を示した。結果は、CAR⁺T細胞が骨髄および血液と同様に輸送されているという観察結果と一致していた。

【0652】

($AUC_{0\sim28}$ および C_{max} によって評価されるような) CD4⁺CAR発現細胞およびCD8⁺CAR発現細胞の経時的なレベルを、CAR発現T細胞をDL1で受けていた下記の異なる患者サブグループにおいて比較した:デノボでの、もしくは濾胞性リンパ腫から形質転換されるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL、NOS; $N=27$)、形質転換された濾胞性リンパ腫 (tFL; $N=10$)、辺縁帯リンパ腫もしくは慢性リンパ球性白血病から形質転換されるDLBCL (tMZL/tCLL; $N=4$)、またはマントル細胞リンパ腫 (MCL; $N=5$)。図11Aおよび図11Bに示されるように、 $AUC_{0\sim28}$ および C_{max} が、異なる疾患サブグループにおける対象の間では変化しており、CD4⁺CAR発現細胞およびCD8⁺CAR発現細胞の拡大が非コアサブセットではより低くなる傾向があった。

【0653】

C.用量レベルによる薬物動態学評価

CD3⁺CAR発現細胞、CD4⁺CAR発現細胞およびCD8⁺CAR発現細胞についての $AUC_{0\sim28}$ および C_{max} はまた、コアコホート (DLBCL、NOSまたは高グレードB細胞リンパ腫 (ダブル/トリプルヒット) を有する対象; $N=65$) において、用量レベル1 (DL1) を受けたことがある対象、および用量レベル2 (DL2) を受けたことがある対象について比較した。図12Aおよび図12B、ならびに表12に示されるように、CD3⁺CAR発現細胞、CD4⁺CAR発現細胞およびCD8⁺CAR発現細胞について、 $AUC_{0\sim28}$ のより大きい中央値が、DL1を受けたことがある対象と比較して、DL2を受ける対象において認められた。同様に、DL2を受けたことがある対象におけるより大きい拡大の傾向がDLBCLコホート全体において認められた。3ヶ月でのより大きい奏効永続性 (DOR) もまた、DL1を受けたことがある対象と比較して、毒性を増加させることなく、DL2を受けたことがある対象において認められた。CD4⁺CAR⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺細胞についての C_{max} までの中央値時間 (T

10

20

30

40

50

max) が、DL1を受ける対象と、DL2を受ける対象との間で類似していた。

【0654】

増大したCAR+T細胞曝露が、DL1に対してDL2において認められ、このことは、DL2対象における、増大した毒性を伴わない増大した奏効持続性に対応する。

【0655】

(表12) コアコホートでの用量レベルによってグループ分けされた対象における薬物動態学

	DL1S (n = 32)	DL2S (n = 27)	合計, DL1SおよびDL2S (n = 59)
CD3⁺			
C _{max} , 中央値 (細胞/μL)	48.2	96.2	65.8
Q1, Q3	15.6, 151.3	30.2, 219.5	19.0, 204.2
最小値, 最大値	0.1, 7726.3	1.1, 1280.9	0.1, 7726.3
T _{max} , 中央値 (日)	14.5	15.0	15.0
Q1, Q3	11, 15	11, 15	11, 15
最小値, 最大値	9, 24	8, 31	8, 31
AUC ₀₋₂₈ , 中央値 (細胞*日/μL)	477.7	823.1	542.4
Q1, Q3	165.9, 999.3	155.8, 3628.3	155.8, 3381.9
最小値, 最大値	1.8, 142816.7	16.5, 16087.8	1.8, 142816.7
CD4⁺			
C _{max} , 中央値 (細胞/μL)	7.0	14.9	7.7
Q1, Q3	2.6, 46.0	2.0, 46.8	2.5, 46.8
最小値, 最大値	0.1, 3039.9	0.2, 169.4	0.1, 3039.9
T _{max} , 中央値 (日)	14.0	15.0	15.0
Q1, Q3	11, 15	11, 15	11, 15
最小値, 最大値	8, 24	8, 31	8, 31
AUC ₀₋₂₈ , 中央値 (細胞*日/μL)	71.1	166.1	91.5
Q1, Q3	26.4, 274.7	18.1, 679.0	23.9, 368.8
最小値, 最大値	1.2, 68990.3	2.9, 4266.8	1.2, 68990.3
CD8⁺			
C _{max} , 中央値 (細胞/μL)	26.1	62.8	43.6
Q1, Q3	3.7, 111.2	26.2, 171.7	9.1, 151.6
最小値, 最大値	0.0, 5237.6	0.7, 1261.8	0.0, 5237.6
T _{max} , 中央値 (日)	15.0	15.0	15.0
Q1, Q3	11, 16	11, 17	11, 16
最小値, 最大値	4, 28	8, 31	4, 31
AUC ₀₋₂₈ , 中央値 (細胞*日/μL)	347.2	606.6	412.2
Q1, Q3	52.1, 871.4	155.7, 2463.4	72.1, 1852.5
最小値, 最大値	0.3, 81865.9	4.7, 15570.0	0.3, 81865.9

【0656】

D. 持続性

CAR発現細胞の持続性、およびCD19+B細胞形成不全 (CD19+B細胞の少ない数または非存在) を、検出可能なCD3⁺、CD4⁺またはCD8⁺CAR発現細胞レベル、および血液において検出されるCD19+B細胞のレベルにそれぞれ基づいて、CAR+T細胞が投与されたことがある評価可能なDLBCL対象において様々な時点で評価した。結果を表13に示す。進行時に評価される対象 (n=37) において、進行時での1μLあたり0.17細胞のCD4+CAR+発現細胞の中央値 (範囲、0~65.5細胞/μL) が認められ、1μLあたり0.15細胞のCD8+CAR+細胞の中央値 (範囲、0~131.8細胞/μL) が進行時で認められた。再発 (CR/PRを達成した後での進行) のときに評価される対象 (n=12) において、1μLあたり0.17細胞のCD4+CAR発現細胞の中央値 (範囲、0~35.1細胞/μL)、および1μL

あたり0.20細胞のCD8+CAR発現細胞の中央値（範囲、0～131.8細胞/ μ L）が再発時に認められた。CAR発現細胞の長期持続が、評価可能なDLBCL対象の75%において12ヶ月で認められた。B細胞形成不全の長期持続もまた、対象の75%において12ヶ月で、また、再発状態に関係ない対象において認められた。結果は、抗CD19 CAR発現細胞が長期持続をほとんどの対象において示したという結論と一致しており、進行中の低レベルの疾患抑制の可能性を再発患者においてさえ示唆する。

【0657】

再発した対象のうち、91.7%（11/12）が再発時での血液における検出可能なCAR発現細胞を有した。この結果は、併用療法または他の介入がいくつかの態様においては、CAR発現細胞、例えば、消耗させられることがあるCAR発現細胞などを増強するために、かつ/または高めるために使用され得るという結論と一致している。

【0658】

（表13）CAR+細胞長期持続およびCD19形成不全

	3ヶ月目	6ヶ月目	9ヶ月目	12ヶ月目	進行時	再発時
評価可能な患者におけるCAR Tの持続性、n	50	30	18	12	37	12
CD3 ⁺ , %	100	80.0	77.8	75.0	91.9	91.7
CD4 ⁺ , %	88.0	63.3	50.0	41.7	83.8	83.3
CD8 ⁺ , %	90.0	70.0	55.6	50.0	83.8	75.0
CD19 ⁺ B細胞形成不全 (<1細胞/ μ L)、%	96.0	93.3	77.8	75.0	97.3	100

【0659】

E.薬物動態学評価および毒性

CD4⁺CAR発現細胞およびCD8⁺CAR発現細胞のAUC_{0~28}およびC_{max}はまた、いずれかのグレード（この評価では、グレード1～4のいずれか;グレード5のCRSまたはNTは認められなかった）のサイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性（NT）を有する対象については、いずれかのグレードのCRSまたはNTを示すとして評価されない対象に対して評価した。CD4⁺CAR⁺AUC_{0~28}の中央値（Q1、Q3）がCRSなし（グレード0）については59（18、210）であり、何らかのCRS（グレード1～4）については267（91、1510）であり（ $p=0.001$ ）、CD8⁺CAR⁺AUC_{0~28}の中央値（Q1、Q3）がCRSなし（グレード0）については310（36、900）であり、何らかのCRS（グレード1～4）については605（174、5619）であり（ $p=0.021$ ）、CD4⁺CAR⁺AUC_{0~28}の中央値（Q1、Q3）がNTなし（グレード0）については71（23、244）であり、何らかのNT（グレード1～4）については1269（184、3057）であり（ $p=0.003$ ）、CD8⁺CAR⁺AUC_{0~28}の中央値（Q1、Q3）がNTなし（グレード0）については304（43、799）であり、何らかのNT（グレード1～4）については2463（607、7691）であった（ $p=0.004$ ）。上記で記載されるように、また、図13A～図13Dに示されるように、CD4⁺CAR発現細胞およびCD8⁺CAR発現細胞の経時的なより大きいレベルがCRSおよびNTに伴った。

【0660】

F.薬物動態学評価および応答

1 μ LあたりのピークCD3⁺CAR⁺細胞の個数（CD3+C_{max}）を、CR、PRまたはPDの最良総合効果（BOR）を有する対象において経時的に評価した。図14に示されるように、より良好なBORに向かう傾向が、対象間の変動性を伴って、より大きい拡大を有する対象において認められた。

【0661】

G.血中分析物および患者パラメーターによる薬物動態学評価

インターロイキン-7（IL-7）、IL-15、マクロファージ炎症性タンパク質（MIP-1 α ）を含めて、CAR+T細胞処置前（リンパ球枯渇化学療法前）の血漿中サイトカインレベルを、500未満のCAR+CD3+血中C_{max}を示す対象（N=7）の場合と比較して、500を超

えるCAR+CD3+血中 C_{max} を示す対象 (N=55) において評価した。図15Aに示されるように、CAR+T細胞処置前の上昇したサイトカイン血漿中レベルが、500を超えるCAR+CD3+ C_{max} に関連することが認められた。

【0662】

様々な血漿中サイトカイン (IL-6、IL-10、IL-16、インターフェロングamma (IFN- γ)、腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α)、MIP-1 α 、MIP-1 β 、単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) およびC-X-Cチーフケモカイン10 (CXCL10) のピークレベルもまた、500未満のCAR+CD3+血中 C_{max} を示す対象 (N=9) と比較して、500を超えるCAR+CD3+血中 C_{max} を示す対象 (N=68) において評価した。図15Bに示されるように、より大きいピークサイトカインレベルが、500を超えるCAR+CD3+ C_{max} に関連することが認められた (ウィルコクソンP値<0.05、多重度調整なし)。

【0663】

腫瘍負荷量の指標としてのCAR+T細胞処置前 (リンパ球枯渇化学療法 (LDC) 前) の体積測定腫瘍測定値のサイズ積和 (SPD) と、ある期間にわたるCAR+T曝露を表すCD3+CAR+T細胞のAUC_{0~28}との関係性を評価した。図16に示されるように、正の相関が、0.32のスピアマン相関およびp=0.019により、ベースラインSPDと、CD3+AUC_{0~28}との間で認められた。

【0664】

H.処置前の患者パラメーターならびに応答および毒性のアウトカム

サイトカインおよび炎症マーカー (例えば、フェリチン、C反応性タンパク質 (CRP)、D-ダイマー (フィブリン分解産物)、IL-6、IL-10、IL-15、IL-16 TNF- α 、MIP-1 α およびMIP-1 β など) を含めて、CAR+T細胞処置前 (LDC前) の分析物レベルを、いずれかのグレード (ここではグレード1~4) のサイトカイン放出症候群 (CRS) または神経毒性 (NT) を有する対象については、CRSまたはNTをどのようなものであれ有しない対象 (グレード0) に対して比較した。このコホートにおいて、CRSグレード1~4を有する対象において、1例を除くすべてのCRS事象が、グレード1またはグレード2であると判定された。図17A (CRS) および図17B (NT) に示されるように、より大きいピーク血漿中サイトカインレベルおよび炎症マーカーレベルが、単変量解析に基づいて、CRSおよびNTに関連することが認められた (ウィルコクソンP値<0.05、CRSについてのフェリチン (p=0.14) およびCRSについてのCRP (p=0.09) を除くすべての分析物について)。

【0665】

処置前 (LDC前) の患者パラメーター、例えば、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) のレベル、および腫瘍負荷量の指標としての体積測定腫瘍測定値 (例えば、サイズ積和 (SPD) など) などを、CRSまたはNTを発症していると認められない対象と、CRSまたは神経毒性を発症していると認められる対象との間で比較した。図18に示されるように、CRSまたはNTを有する対象は、より大きいレベルの処置前の患者パラメーター、例えば、SPDレベルおよびLDHレベルなどを示し、そのようなレベルは、単変量統計学分析により、CRSまたはNTと相関づけられることが認められた。CRSおよびNTに関連することが認められた他の患者パラメーターには、診断からのより短い時間が含まれる (p=0.05およびp=0.09、CRSおよびNTについてそれぞれ)。CRSまたはNTに関連しないことが認められた患者パラメーターには、年齢 (p=0.19およびp=0.54、それぞれ) および以前の治療回数 (p=0.67およびp=0.59、それぞれ) および患者体重 (p=0.35およびp=0.44、それぞれ) が含まれる。

【0666】

図19Aは、個々の患者の間における処置前のSPDレベルおよびLDHレベルを示す (ドット;個々のドットの陰影付けが、個々の患者が、いずれかのグレードの神経毒性を示したか、または示さなかったか (左側パネル)、あるいはいずれかのグレードのCRSを示したか、または示さなかったか (右側パネル) を示している)。図19Aにおいて、y軸およびz軸での点線は、50 cm²以上のSPD、および500以上のLDHをそれぞれ表す。図19Aに示されるように、約50 cm²以上のSPD、および/または約500以上のLDHが、NTおよびCRS

の危険性に関連することが認められた。図19Aにおける点線によって示されるSPDレベルおよびLDHレベルを上回る、または下回る対象においてCRSまたはNTを発症することについての計算されたオッズ比推定値が95%信頼区間(CI)とともに、図19Bに示される。1を超えるオッズ比は、CRSまたはNTを発症する増大した確率または可能性を示した。示されるように、50 cm²以上のSPD、および500以上のLDHが、CRSまたはNTを発症する増大した危険性に関連することが認められた。50 cm²以上のSPDおよび500以上のLDHが、いずれかのグレードのCRSおよびNTを発症することにおける約8倍増大した危険性に関連することが認められた。

【0667】

腫瘍負荷量に関連するパラメーター (SPD)、炎症性サイトカインおよび他の血中分析物 (LDH、フェリチン、CRP、D-ダイマー、SAA-1、IL-6、IL-10、IL-15、IL-16、TNF- α 、IFN- γ および MIP-1 α を含む) を含めて様々な処置前 (LDC前) の患者パラメーターを、単変量統計学分析を用いて、3ヶ月での永続的奏効を有する、または有しない対象について比較した。図20に示されるように、腫瘍負荷量のある特定のマーカー (炎症または炎症性サイトカインのマーカー) が、永続的奏効を示す対象ではより低いことが認められた (p値<0.05、SPD (p=0.1274) を除くすべてのパラメーターについて)。

【0668】

I. ピーク血中分析物、応答および毒性

サイトカインおよび炎症マーカー (例えば、CRP、血清アミロイドA1 (SAA-1)、IL-2、IL-6、IL-10、IL-15、TNF- α 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、CXCL10およびC-Cモチーフケモカインリガンド13 (CCL13) など) を含めて、血中分析物のピーク処置前血漿中レベルを、グレード1~4のサイトカイン放出症候群 (CRS) または神経毒性 (NT) を有する対象については、いずれかのCRSまたはNTを有することが認められない対象に対して比較した。図21A (CRS) および図21B (NT) に示されるように、より大きいピーク血漿中サイトカインレベルおよび炎症マーカーレベルが、CRSおよびNTに関連することが認められた (ウィルコクソンP値<0.001、IL-15 (P=0.05および0.006、それぞれ) を除いてCRSなし 対 何らかのCRS、およびNTなし 対 何らかのNTについて)。

【0669】

サイトカインおよび炎症マーカー (例えば、CRP、SAA-1、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、リンホトキシン-アルファ (LT- α)、TNF- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、CXCL10、およびトランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β) など) を含めて血中分析物のピーク血漿中濃度を、完全奏効 (CR) または部分奏効 (PR) の最良総合効果 (BOR) を有する対象 (N=57) については、安定疾患 (SD) または進行性疾患 (PD) を有する対象 (N=17) におけるレベルと比較して評価し、あるいは3ヶ月のSDまたはPDを有する対象 (SD/PD) (N=31) については、CR/PRを3ヶ月で示す対象 (N=35) と比較して評価した。図22A (最良総合効果 (BOR)) および図22B (3ヶ月目での応答) に示されるように、より低いピーク血漿中サイトカインレベルおよび炎症マーカーレベルが、より良好なBORおよび3ヶ月目での応答に関連することが認められた (ウィルコクソンP値<0.05、多重度調整なし)。

【0670】

実施例6: ピークCAR T細胞数に基づく、応答、永続的応答および毒性の確率

応答、永続的応答および毒性の確率を、上記の実施例3~5に記載される臨床研究から得られる、抗CD19 CAR発現細胞の投与後でのコアDLBCL集団の評価可能な対象におけるCAR+発現細胞のピーク数に基づいて計算した。対象には、実施例5における時点で分析される対象が含まれた。

【0671】

CD3+、CD4+またはCD8+のCAR発現細胞の最大血中濃度 (C_{max}; 細胞/ μ L血液) に基づく、奏効 (全奏効率ORR; 完全奏効 (CR) および部分奏効 (PR) を有する対象を含む)、3ヶ月奏効 (M3奏効; 投与後3ヶ月目でのCRおよびPRを含む)、何らかのNT、何らかのCRS、グレード3~4のNT、グレード3~5のNT、またはグレード2~5のCRS) の

10

20

30

40

50

推定確率曲線。確率曲線のために、線形ロジスティック回帰モデル適合を使用し、ただし、CD3+についての3ヶ月目でのCR/PR、およびCD8+についての3ヶ月目でのCR/PRの場合には、二次モデル適合を使用した。

【0672】

図23A (CD3+)、図23B (CD8+) および図23C (CD4+) に示されるように、より大きいCD3+拡大、CD8+拡大およびCD4+拡大が、CRS、NTおよび奏効 (ORR) の増大した割合と相関することが認められた。より大きいCD3+拡大およびCD8+拡大は、 C_{max} が高い場合には永続的応答 (3ヶ月でのCR/PR) の確率の低下をもたらすことが認められた。

【0673】

結果は、腫瘍負荷量および高レベルの炎症バイオマーカーを含めて、ある特定の処置前の患者特徴が、増大したCRSおよび神経毒性、ならびに増大したCAR T細胞拡大に関連したという結論と一致している。より低い永続的応答が、非常に高いレベルのCAR+細胞数またはCAR+細胞拡大に関連し、このことは、ある特定の高い程度のCAR拡大が、非常に拡大しているCAR+細胞の消耗を引き起こしているかもしれないという観察結果と一致していた。

【0674】

本明細書において提供されるいくつかの態様において、CAR+T細胞拡大またはピークCAR+T細胞レベルの治療範囲または治療域が、毒性の危険性を最小限にするために、かつ/あるいは応答の可能性および/または応答の永続性を最大限にするために役立つか、または設計される施された方法または組成物または投薬量によって目標とされ、かつ/または達成される。いくつかの態様において、拡大または曝露がある特定のレベルに達していない対象には、例えば、CAR-T機能を高めるためなどに、1つまたは複数の追加の介入が施されることがある。いくつかの態様において、高レベルの曝露または拡大を示す対象 (例えば、毒性の危険性および/または応答の永続性の低下した可能性を有する対象など) には、例えば、観測されたパラメーターの1つまたは複数に基づくなどする1つまたは複数の介入が、例えば、早期措置または予防的措置 (例えば、CAR+T細胞拡大を低下させる、または制限する、ならびに/あるいは毒性を軽減する、または応答の永続性を改善するという目的のための措置など) などが施されることがある。

【0675】

この時点での本研究において、増大したCAR+T細胞曝露、およびより大きい拡大中央値が、DL1に対してDL2において認められ、このことは、DL2対象における増大した毒性を伴わない増大した奏効永続性 (DOR) に対応した。結果は、ある範囲を超える増大したCAR+細胞拡大が永続的応答と相関したが、非常に大きい程度の拡大が毒性のより大きい危険性および/または応答のより低い永続性に関連し得るという結論と一致している。ある特定の患者特異的因子、例えば、ベースライン患者因子など、例えば、恒常性レベルおよび炎症性サイトカインレベル、ならびに腫瘍負荷量を示すパラメーターなどが、いくつかの態様においては、より大きい程度の拡大、および毒性の増大した危険性に関連する可能性がある。

【0676】

本発明は、例えば、本発明の様々な局面を例示するために提供される特定の開示された態様に範囲が限定されることは意図されない。記載される組成物および方法に対する様々な改変が本明細書における説明および教示から明らかになるであろう。そのような変形は、本開示の真の範囲および精神から逸脱することなく実施され得るし、本開示の範囲内に含まれることが意図される。

【0677】

配列

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	配列	説明
1	ESKYGPPCPPCP	スペーサ (IgG4ヒンジ) (aa) ヒト
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCTTGCCCT	スペーサ (IgG4ヒンジ) (nt) ヒト
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNY TQKSLSLSLGK	ヒンジ-CH3 スペーサ ヒト
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVQLHQLDNLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK	ヒンジ-CH2-CH3 スペーサ ヒト
5	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGLAKATTAPATTRNTGRGGEKKKEKEKEEQE ERETKTPECPSTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLDKAHLTWEV AGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQR LMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPNILLMWLEDQRE VNTSGFAPARPPPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLNA SRSEVSYVTDH	IgD-ヒンジ-Fc ヒト
6	LEGGGEGRSLLTCGDVEENPGPR	T2A 人工
7	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSI SGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDKLTKVKEITGFLLIQAWPENRTDLHA FENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVLIISGNKNLCYAN TINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSCR NVSRGRECVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQ CAHYIDGPHCVKTCAGVMGENTTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYTGCTGPGLEG CPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	eEGR 人工
8	FWVLVVVGGLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセシオン番号 P10747のアミノ酸 153~179) ヒト
9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKP FWVLVVVGGLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセシオン番号 P10747のアミノ酸 114~179) ヒト
10	RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	CD28 (P10747の アミノ酸180~220) ヒト
11	RSKRSRGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	CD28 (LL → GG)

10

20

30

40

50

		ヒト
12	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB (Q07011.1の アミノ酸 214~255) ヒト
13	RVKFSSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	CD3 ζ ヒト
14	RVKFSSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	CD3 ζ ヒト
15	RVKFSSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	CD3 ζ ヒト
16	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSIISGDLHLIPVAFRGDSFTHTPPL DPQELDILKTVEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVV SLNITSLGLRSLKEISDGDVILSGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRG ENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRF VENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCFAGVMGEN NTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCTNGPKIPSIATGMVGALLLL LVVALGIGLGM	tEGFR 人工
17	EGRGSLTTCGDVEENPGP	T2A 人工
18	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
19	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
20	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
21	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
22	PGGG-(SGGGG) ₅ -P- ここで、Pはプロリンであり、Gはグリシンであり、 Sはセリンである	リンカー
23	GSADDAKKDAAKKDCKS	リンカー
24	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	リンカー
25	gacatccagatgacccagaccacctccagcctgagcgccagcctggcgaccgg gtgaccatcagctgccgggccagccagacatcagcaagtacctgaactggtat cagcagaagcccgacggcaccgtcaagctgctgatctaccacaccagccggctg cacagcgcgctgccagccggttttagcggcagcgctccggcaccgactacagc ctgaccatctccaacctggaacaggaagatatcgccacctacttttgccagcag ggcaacacactgcctacacctttggcgggcggaacaaagctggaaatcaccggc agcacctccggcagcgccgaagcctggcagcgcgagggcagcaaccaaggcgag gtgaagctgcaggaaagcgccctggcctggtggccccagccagagcctgagc gtgacctgcaccgtgagcgcgctgagcctgccccgactacggcgctgagctggatc cggcagccccccaggaaggcgctggaatggctggcgctgactctggggcagcgag accacctactacaacagcgccctgaagagccggctgaccatcatcaaggacaac agcaagagccaggtgttctctgaagatgaacagcctgcagaccgacgacaccgccc atctactactgcgccaagcactactactacggcggcagctacgccatggactac tggggccagggcaccagc gtgaccgtgagcagc	scFvを コードする配列
26	X ₁ PPX ₂ P X ₁ は、グリシン、システインまたはアルギニンである； X ₂ はシステインまたはトレオニンである	ヒンジ
27	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	ヒンジ
28	Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro	ヒンジ
29	ELKTPLGDTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTP PPCPRC	ヒンジ
30	Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro	ヒンジ

10

20

30

40

31	Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro	ヒンジ
32	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro	ヒンジ
33	Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro	ヒンジ
34	Glu Val Val Val Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro	ヒンジ
35	RASQDISKYLN	FMC63 CDR L1
36	SRLHSGV	FMC63 CDR L2
37	GNTLPYTFG	FMC63 CDR L3
38	DYGVVS	FMC63 CDR H1
39	VIWGSETTYNSALKS	FMC63 CDR H2
40	YAMDYWG	FMC63 CDR H3
41	EVKLQESGPGGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGS ETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMD YWGQGTSTVTSS	FMC63 VH
42	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT	FMC63 VL
43	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITG STSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTA IYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTSS	FMC63 scFv
44	KASQNVGTNVA	SJ25C1 CDR L1
45	SATYRNS	SJ25C1 CDR L2
46	QQYNRYPYT	SJ25C1 CDR L3
47	SYWMN	SJ25C1 CDR H1
48	QIYPGDDTNYNGKFKG	SJ25C1 CDR H2
49	KTISSVVDYFDY	SJ25C1 CDR H3
50	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGQLEWIGQIYPG DGDNTYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARKTISSVVDY FDYWGQGTITVTSS	SJ25C1 VH
51	DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYR NSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQQYNRYPYTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 VL
52	GGGGSGGGSGGGGS	リンカー
53	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGQLEWIGQIYPG DGDNTYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARKTISSVVDY FDYWGQGTITVTSSGGGGSGGGSGGGGSDIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKA SQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQ SKDLADYFCQQYNRYPYTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 scFv
54	HYYYGGSYAMDY	FMC63 CDR H3
55	HTSRLHS	FMC63 CDR L2
56	QQGNTLPYT	FMC63 CDR L3

10

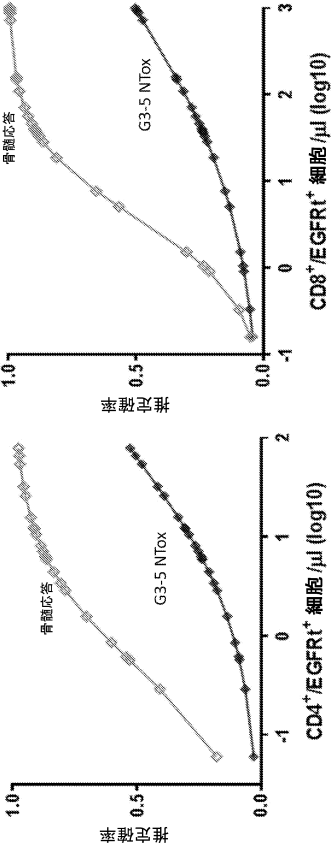
20

30

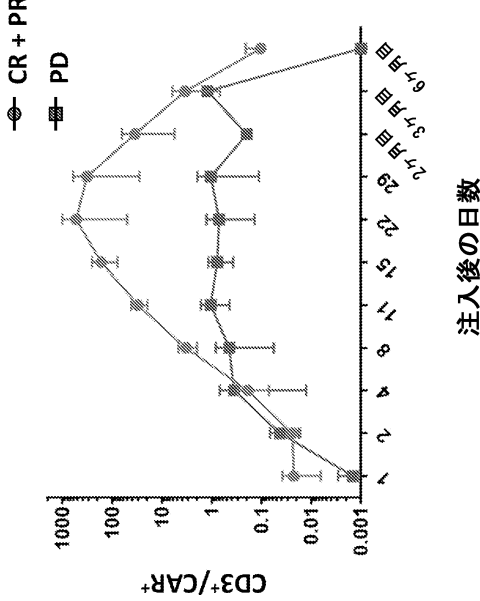
40

50

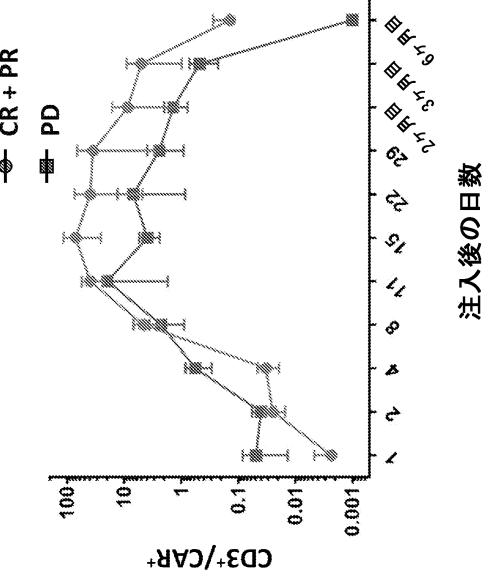
【図面】
【図 1】



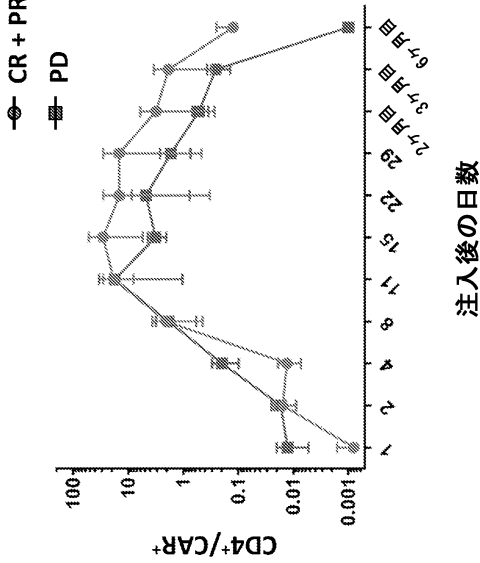
【図 2 A】



【図 2 B】



【図 2 C】



10

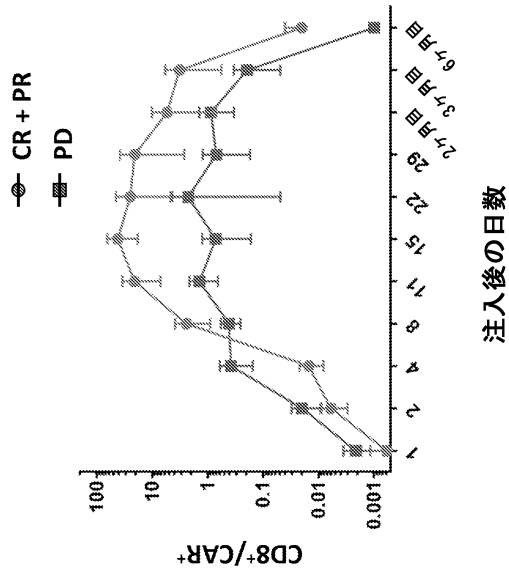
20

30

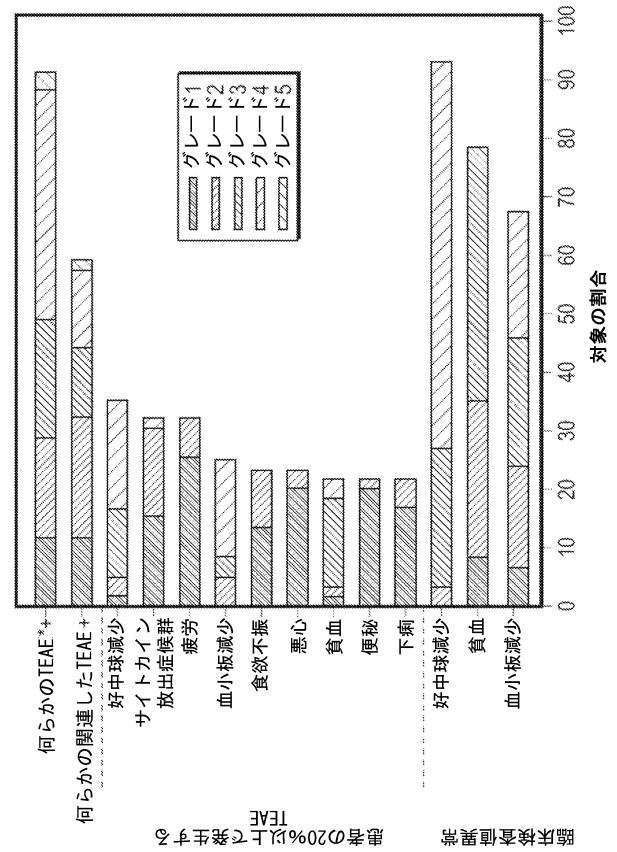
40

50

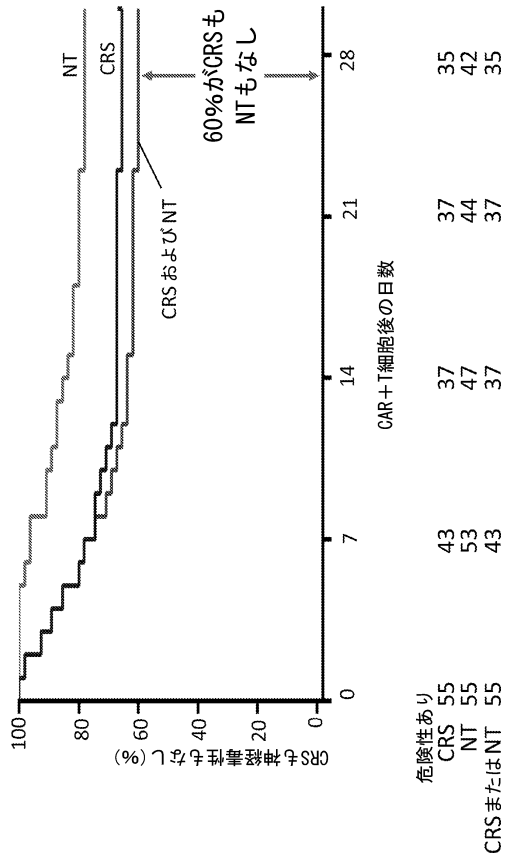
【図 2 D】



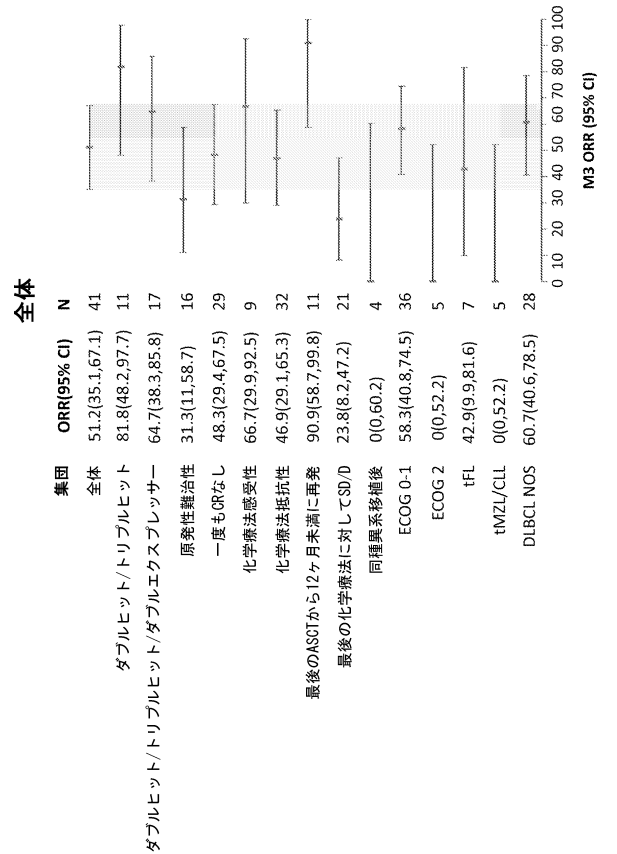
【図 3】



【図 4】

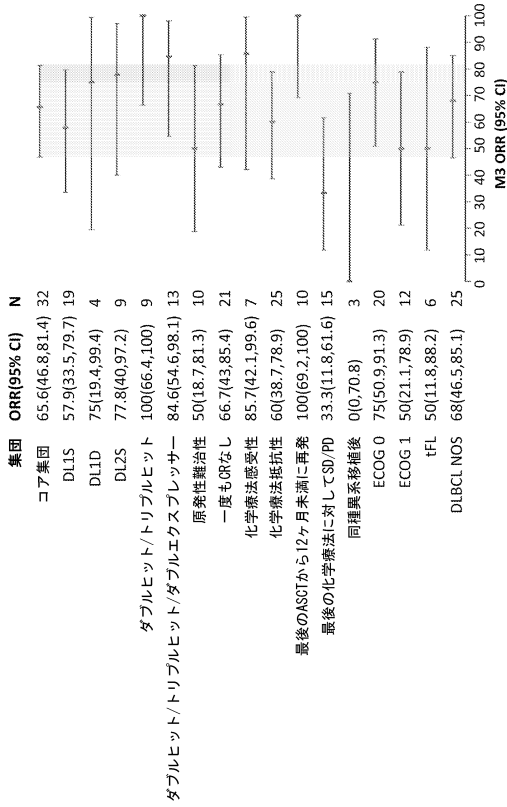


【図 5 A】



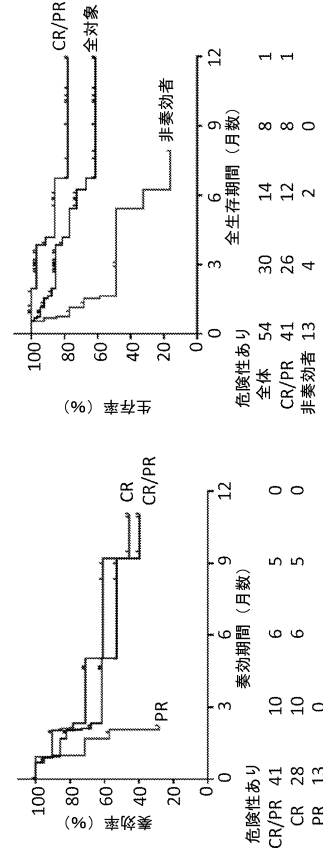
【図 5 B】

コア



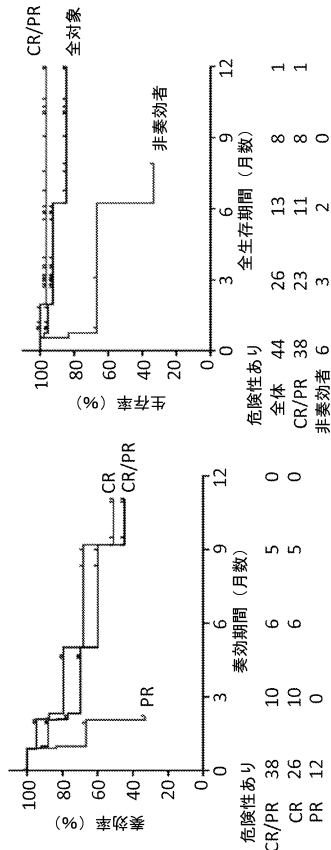
【図 6 A】

全体



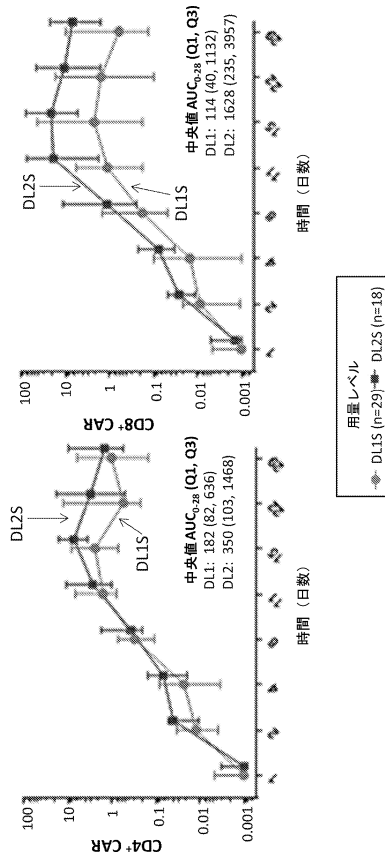
【図 6 B】

コア



【図 7 A】

用量レベル



10

20

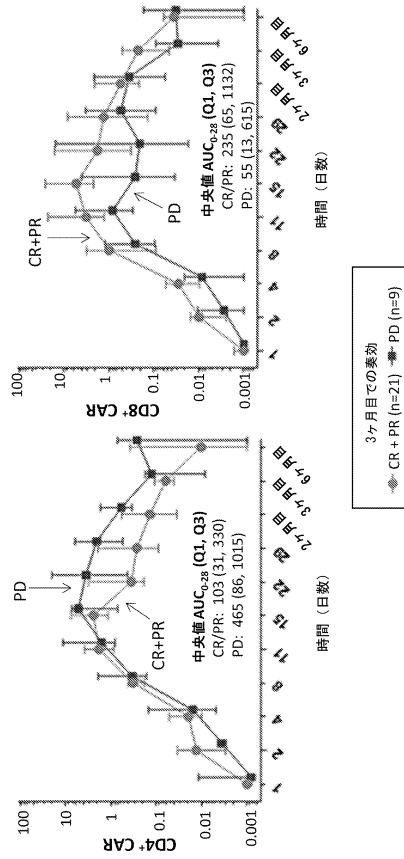
30

40

50

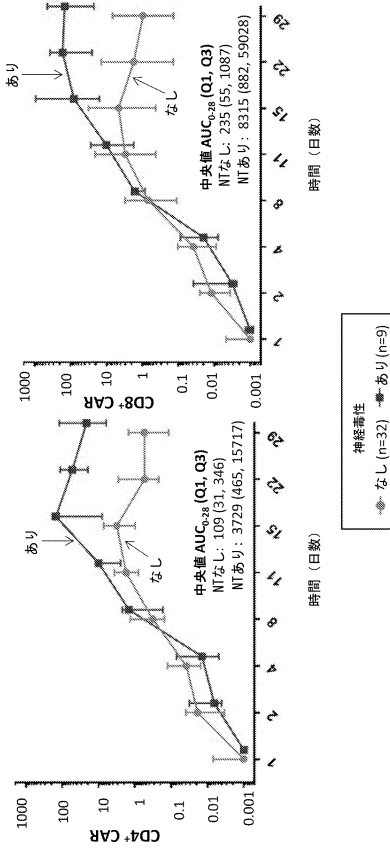
【図 7 B】

3ヶ月目までの奏効

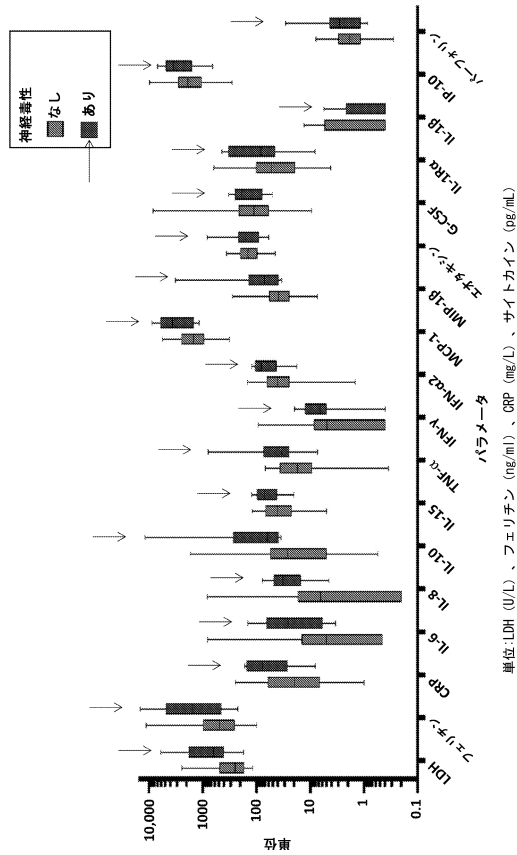


【図 7 C】

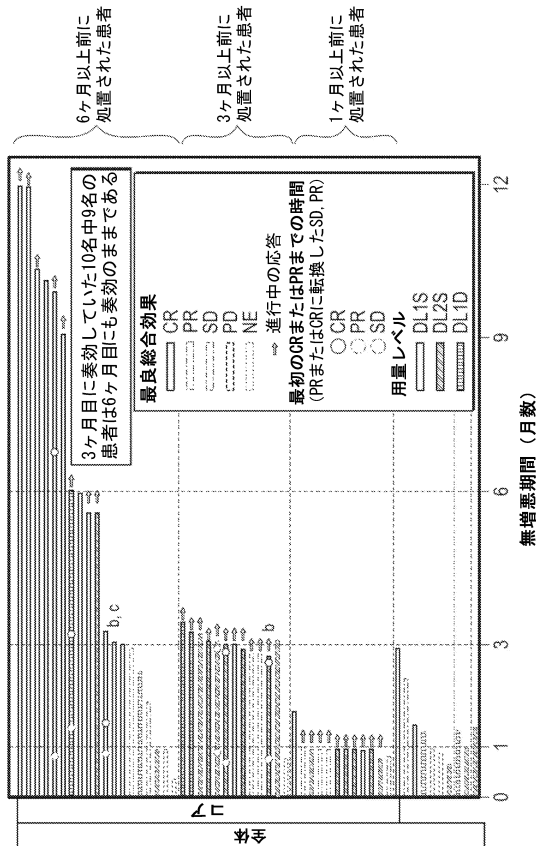
神経毒性



【図 8】



【図 9】



10

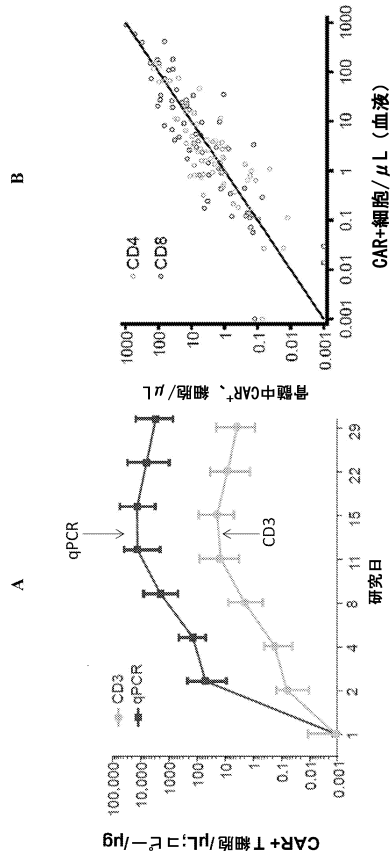
20

30

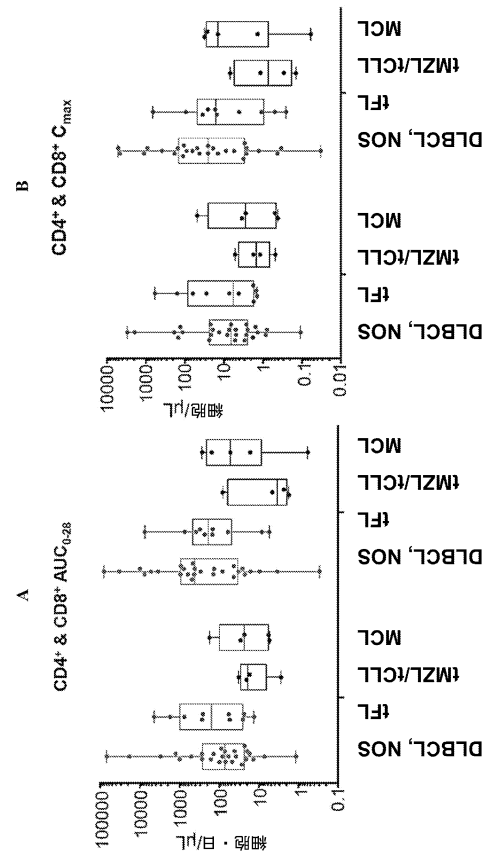
40

50

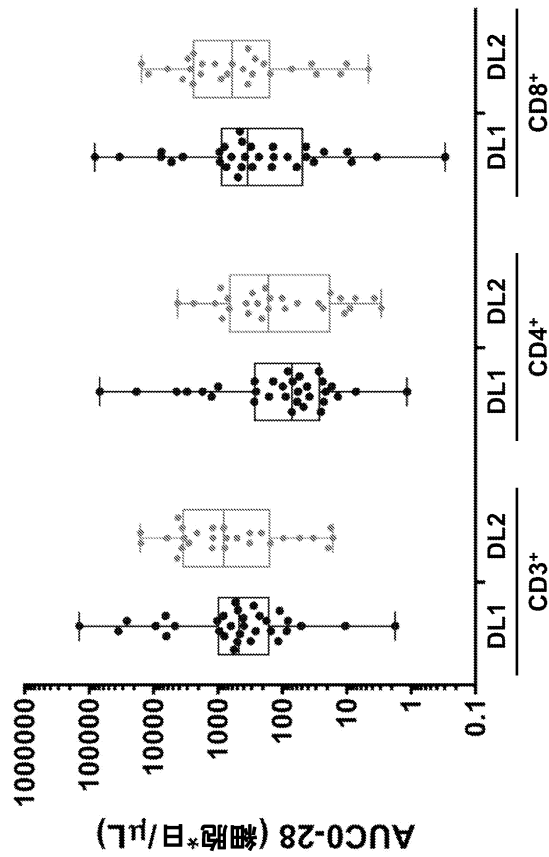
【図 10】



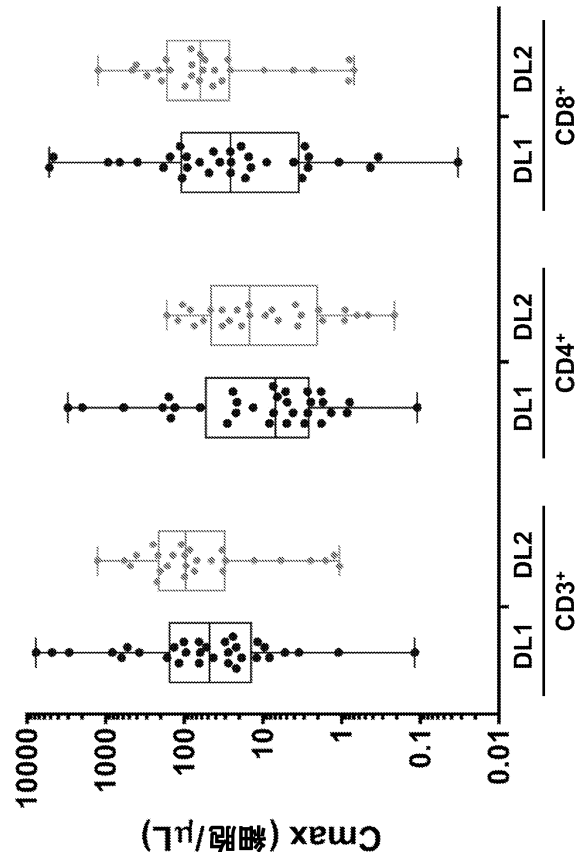
【図 11】



【図 12 A】



【図 12 B】



10

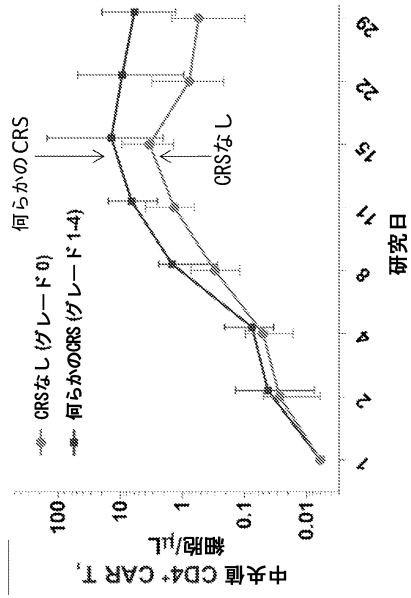
20

30

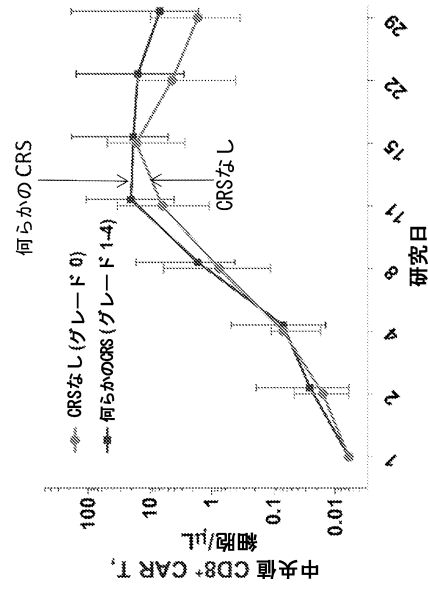
40

50

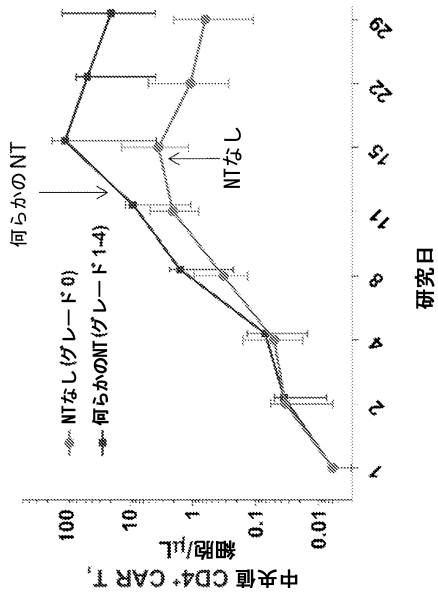
【図 1 3 A】



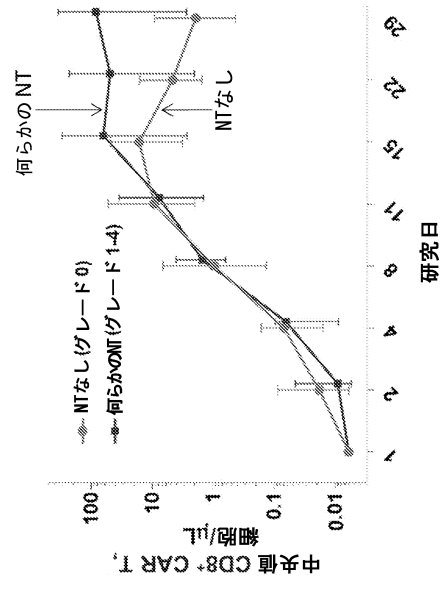
【図 1 3 B】



【図 1 3 C】



【図 1 3 D】



10

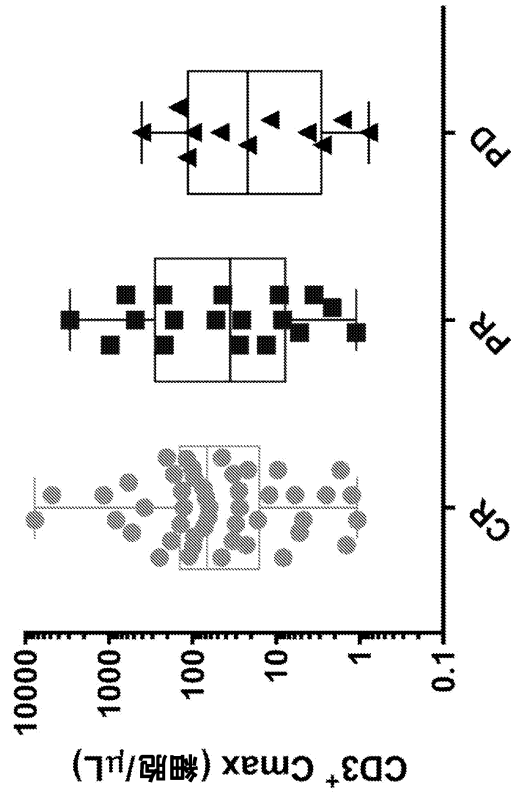
20

30

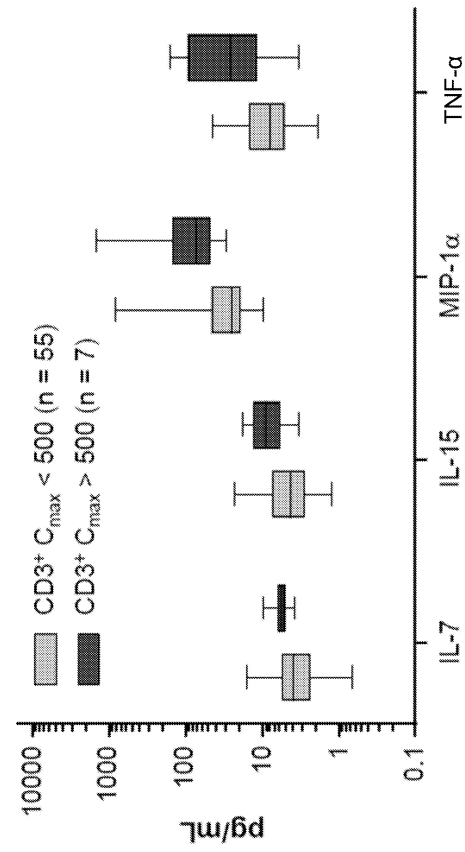
40

50

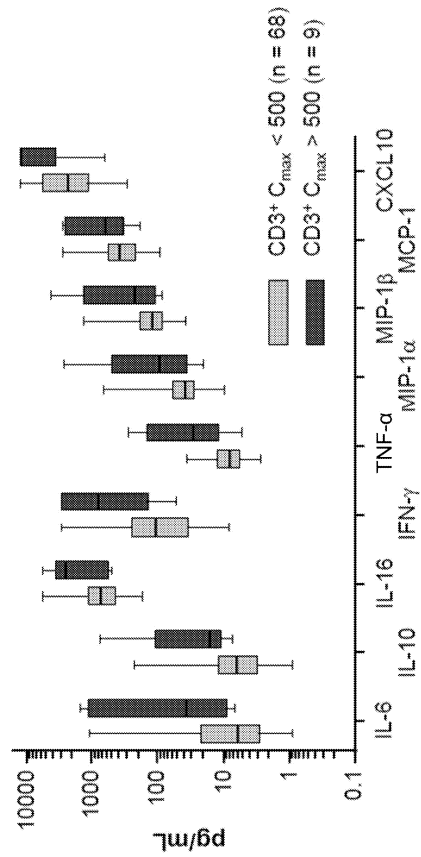
【図 1 4】



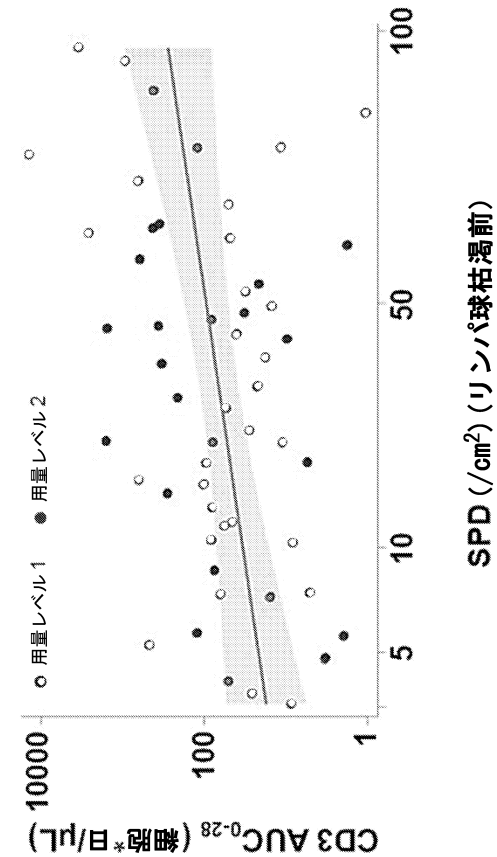
【図 1 5 A】



【図 1 5 B】



【図 1 6】



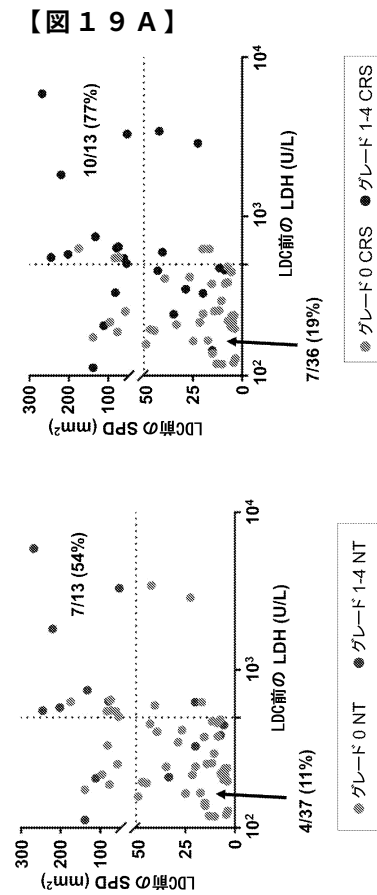
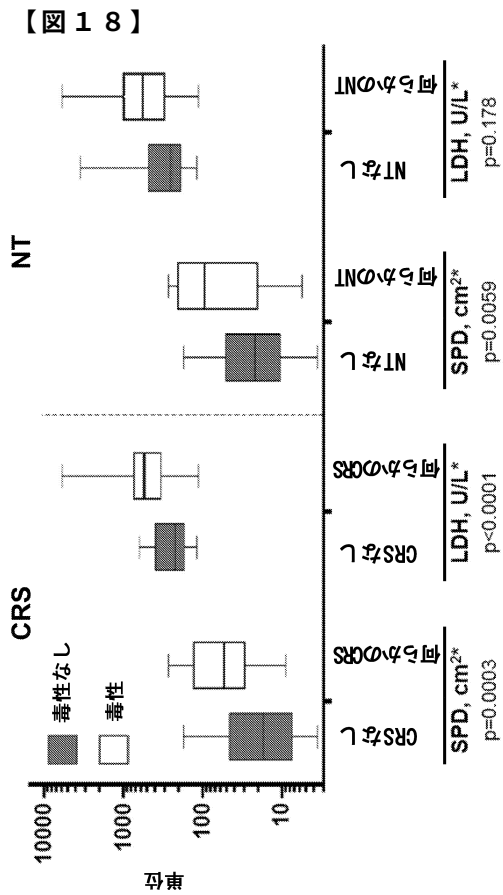
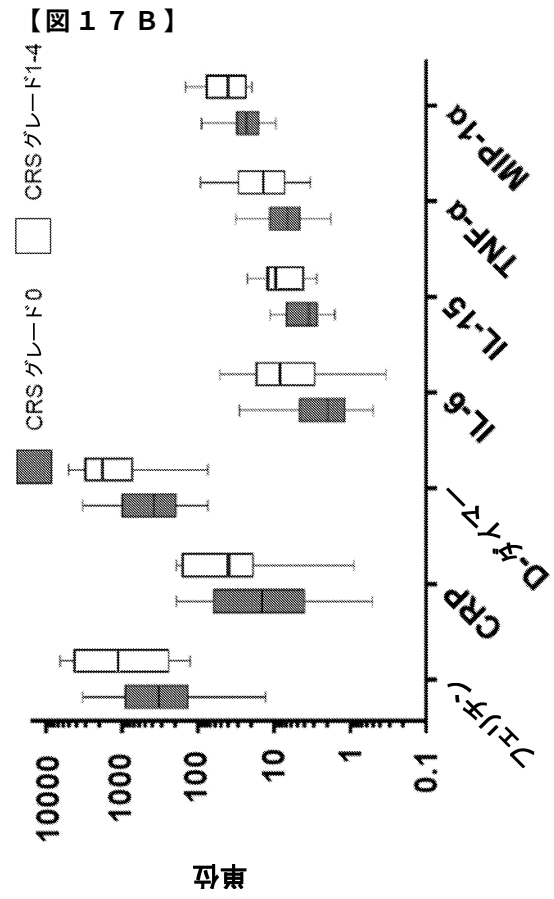
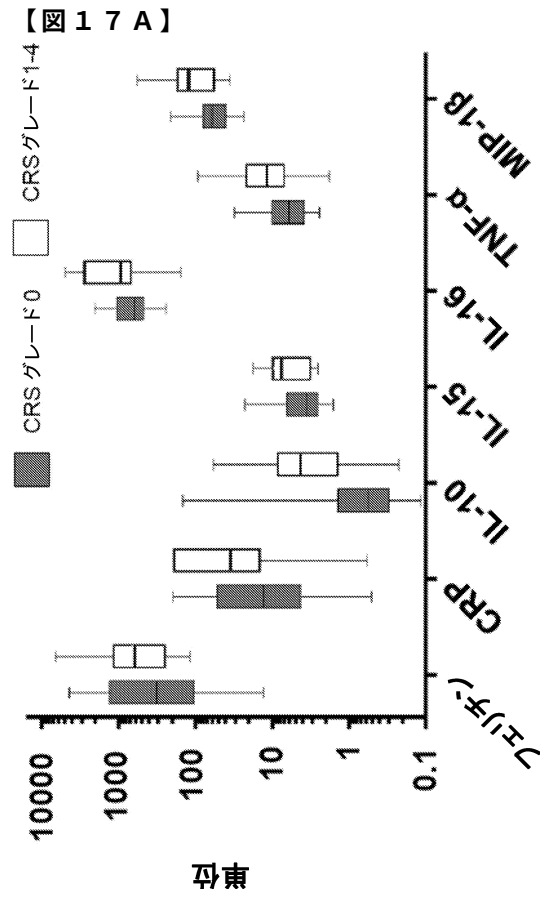
10

20

30

40

50



10

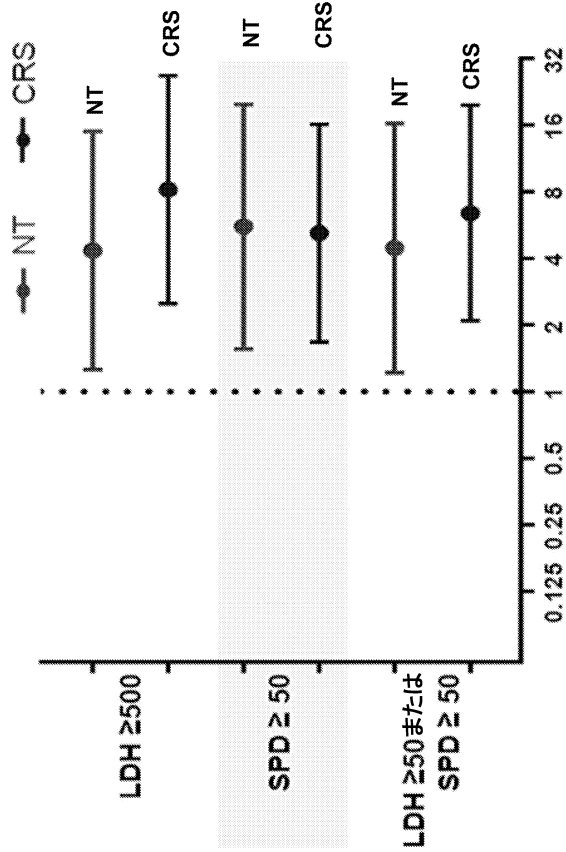
20

30

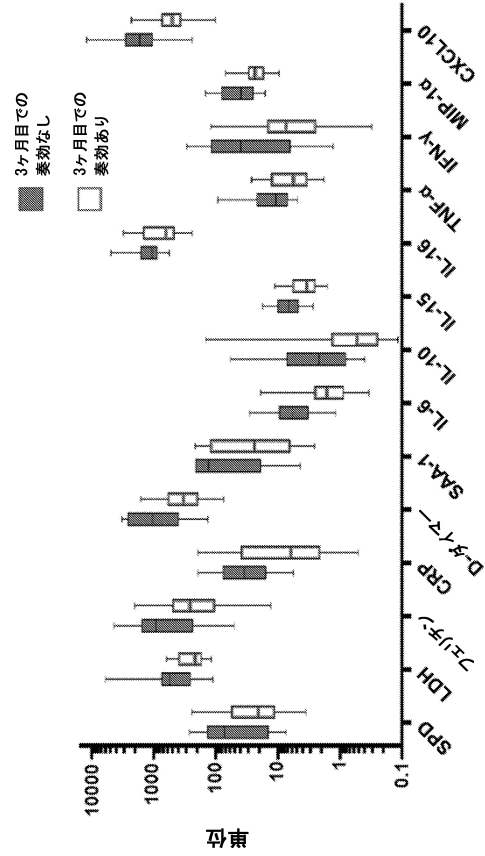
40

50

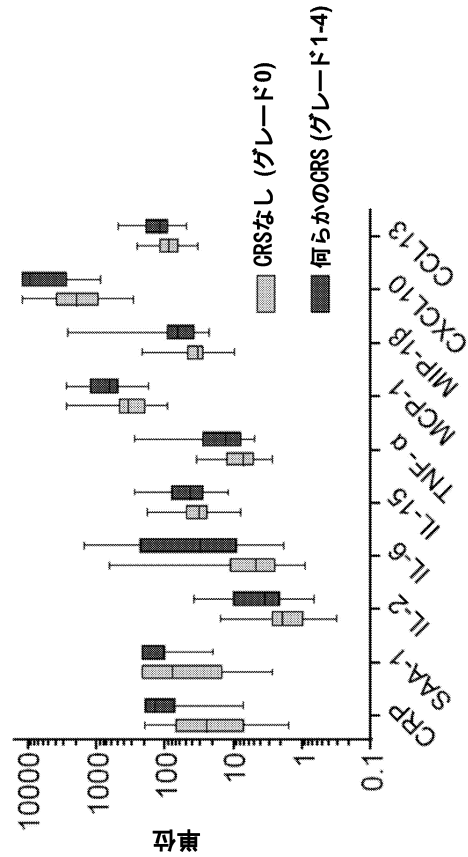
【図 19 B】



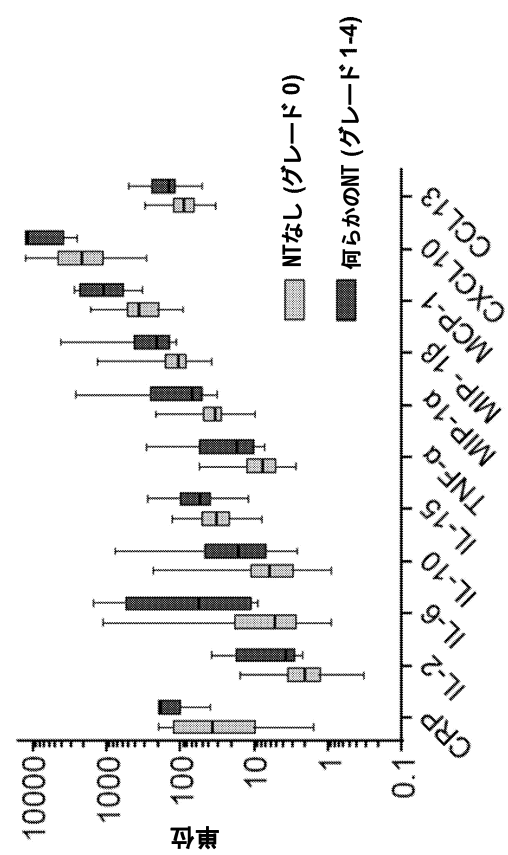
【図 20】



【図 21 A】



【図 21 B】



10

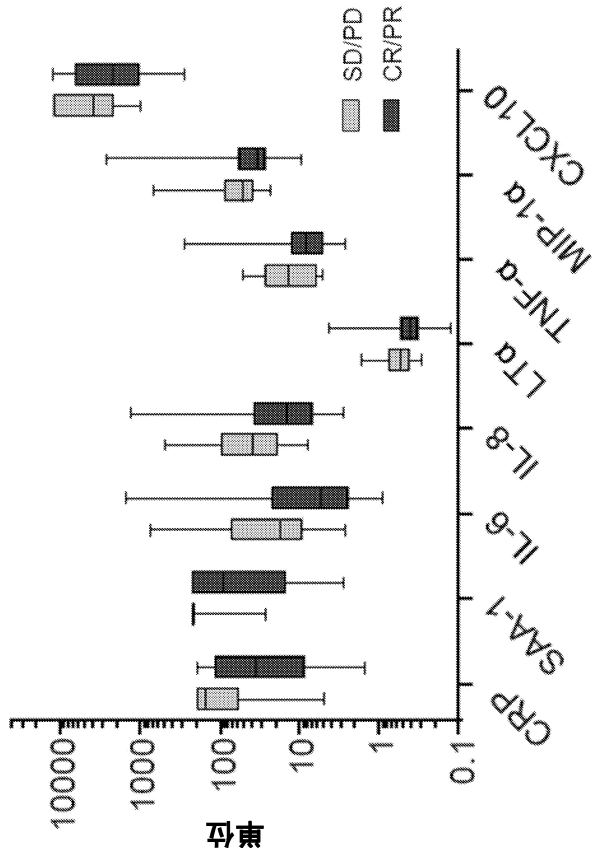
20

30

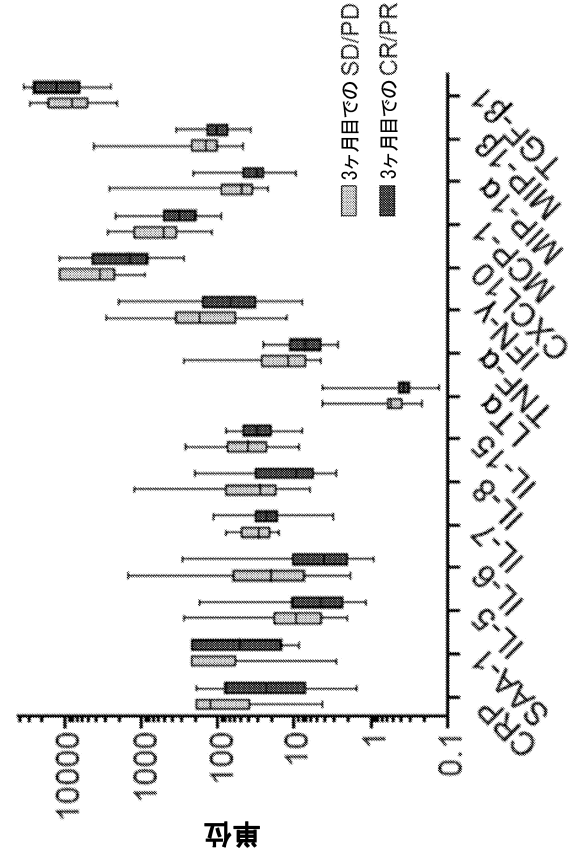
40

50

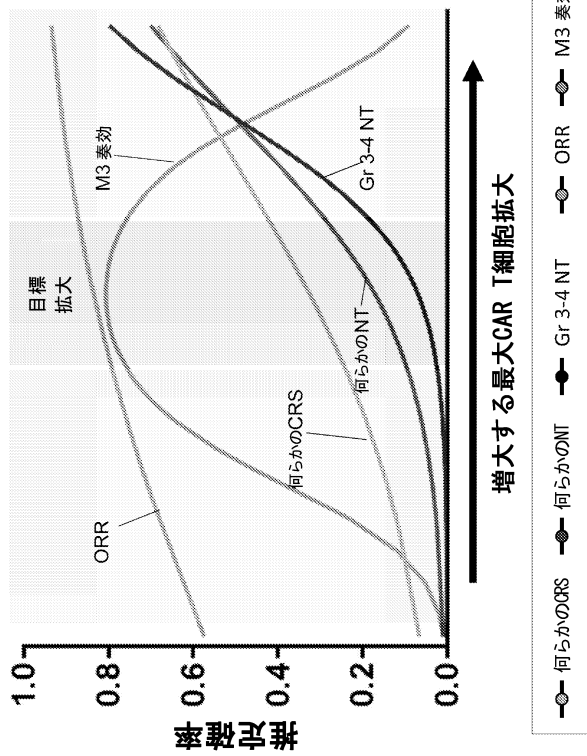
【図 2 2 A】



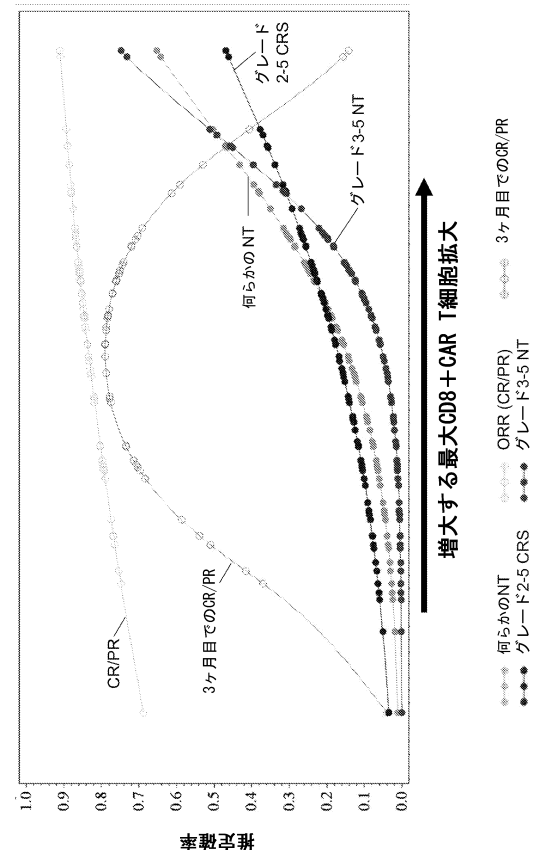
【図 2 2 B】



【図 2 3 A】



【図 2 3 B】



10

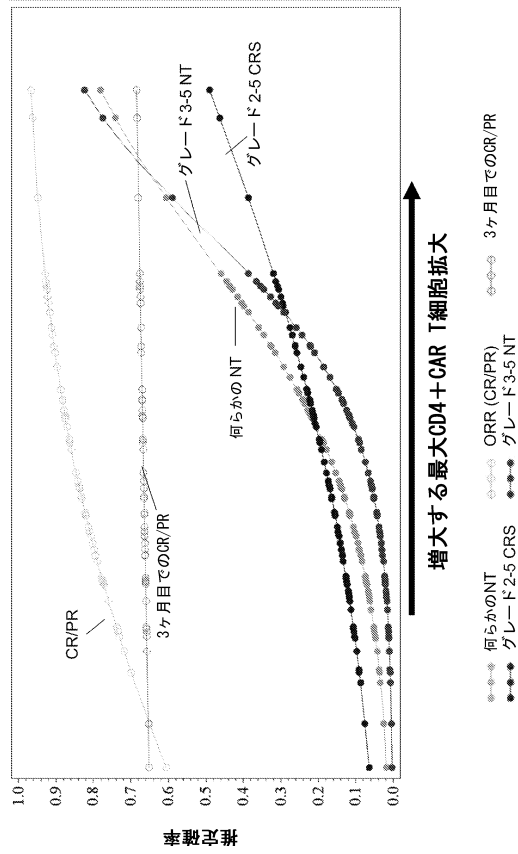
20

30

40

50

【図 2 3 C】



【配列表】

0007227131000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/515,523

(32)優先日 平成29年6月5日(2017.6.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 リ フ

アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0 0 ス
イト 1 2 0 0

(72)発明者 アルバートソン ティナ

アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0 0 ス
イト 1 2 0 0

(72)発明者 ヘイベル マーク ディー.

アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0 0 ス
イト 1 2 0 0

(72)発明者 サザーランド クレア エル.

アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0 0 ス
イト 1 2 0 0

審査官 原口 美和

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 1 3 2 3 6 6 (WO, A 1)

特表 2 0 1 5 - 5 2 2 0 8 1 (JP, A)

CANCER DISCOVERY, 2016年04月13日, Vol. 6, No. 6, pp. 664-679

NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY, 2016年, VOL:13, NR:1, PAGE(S):25 - 40, ht
tp://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.187

Leukemia, 2016年10月14日, Vol. 31, No. 1, pp. 246-248

PLOS ONE, 2016年11月02日, Vol. 11, No. 11, e0165302

Immunotherapy, 2016年08月03日, Vol. 8, No. 9, pp. 1033-1044

The Journal of Clinical Investigation, 2016年06月, Vol. 126, No. 6, pp. 2123-2138

Cancer Immunol Immunother, 2007年, Vol. 56, pp. 1551-1563

Tumor Biol, 2016年, Vol. 37, pp. 14083-14088

BATLEVI C L, NOVEL IMMUNOTHERAPIES IN LYMPHOID MALIGNANCIES, NATURE REV
IEWS | CLINICAL ONCOLOGY, 2016年, VOL:13, NR:1, PAGE(S):25 - 40, http://dx.doi.or
g/10.1038/nrclinonc.2015.187

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 5 / 1 7
A 6 1 K 3 1 / 5 7 3
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0
P u b M e d