

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7695882号
(P7695882)

(45)発行日 令和7年6月19日(2025.6.19)

(24)登録日 令和7年6月11日(2025.6.11)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	40/31 (2025.01)	A 6 1 K	40/31	Z N A
A 6 1 K	40/11 (2025.01)	A 6 1 K	40/11	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
請求項の数 34 (全404頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-531104(P2021-531104)	(73)特許権者	516316897	
(86)(22)出願日	令和1年11月29日(2019.11.29)		ジュノー セラピューティクス インコー	
(65)公表番号	特表2022-513685(P2022-513685		ポレイテッド	
	A)		アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン	
(43)公表日	令和4年2月9日(2022.2.9)		州 シアトル デクスター アベニュー ノ	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/063889		ース 4 0 0 スイート 1 2 0 0	
(87)国際公開番号	WO2020/113194	(74)代理人	100102978	
(87)国際公開日	令和2年6月4日(2020.6.4)		弁理士 清水 初志	
審査請求日	令和4年11月28日(2022.11.28)	(74)代理人	100160923	
(31)優先権主張番号	62/774,164		弁理士 山口 裕孝	
(32)優先日	平成30年11月30日(2018.11.30)	(74)代理人	100119507	
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 刑部 俊	
	米国(US)	(74)代理人	100142929	
(31)優先権主張番号	62/776,415		弁理士 井上 隆一	
(32)優先日	平成30年12月6日(2018.12.6)	(74)代理人	100148699	
最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 養子細胞療法を用いた処置のための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

再発性または抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫（r/r LBCL）である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置するのに使用するための、T細胞の用量を含む組成物であって、

（i）該用量のT細胞が、CD19に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を含み；ここで、該CARは、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、4-1BBに由来する細胞質シグナル伝達ドメインと、CD3ゼータに由来する細胞質シグナル伝達ドメインとを含み、

（ii）該T細胞の用量が、 1×10^7 個または約 1×10^7 個の生存CAR発現T細胞から、 2×10^8 個または約 2×10^8 個までの生存CAR発現T細胞を含み、

（iii）該T細胞の用量が、およそ1：5～およそ5：1のCARを発現するCD4+ T細胞：CARを発現するCD8+ T細胞の比を含み、かつ

（iv）細胞の該用量の投与時またはその直前に、対象が、高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）の両方に不適格であると特定されるか、または特定されている、組成物。

【請求項2】

再発性または抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫（r/r LBCL）である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置するための医薬の製造における、T細胞の用量を含む組成物の使用であって、

(i) 該用量のT細胞が、CD19に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を含み；
ここで、該CARは、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、4-1
BBに由来する細胞質シグナル伝達ドメインと、CD3ゼータに由来する細胞質シグナル伝達
ドメインとを含み、

(ii) 該T細胞の用量が、 1×10^7 個または約 1×10^7 個の生存CAR発現T細胞から、 2×10^8 個または約 2×10^8 個までの生存CAR発現T細胞を含み、

(iii) 該T細胞の用量が、およそ1：5～およそ5：1のCARを発現するCD4+ T細胞：CA
Rを発現するCD8+ T細胞の比を含み、かつ

(iv) 細胞の該用量の投与時またはその直前に、対象が、高用量化学療法および造血幹
細胞移植（HSCT）の両方に不適格であると特定されるか、または特定されている、
使用。

10

【請求項3】

(a) 前記LBCLが、アグレッシブ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）、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCL、辺縁
帯リンパ腫から形質転換した（tMZL）DLBCL、慢性リンパ性白血病から形質転換した（t
CLL；リヒター）DLBCL、高悪性度B細胞リンパ腫（HGBCL）、ダブル/トリプルヒット
リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL
）、形質転換した濾胞性リンパ腫（tFL）、および/または濾胞性リンパ腫（FL）から選択
される；または

(b) 前記大細胞型B細胞リンパ腫が、高悪性度B細胞リンパ腫（HGBCL）である、

20

(c) 前記大細胞型B細胞リンパ腫が、ダブル/トリプルヒットリンパ腫である、

(d) 前記大細胞型B細胞リンパ腫が、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）である、

(e) 前記大細胞型B細胞リンパ腫が、マントル細胞リンパ腫（MCL）である、

(f) 前記大細胞型B細胞リンパ腫が、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）ではない、

(g) 前記大細胞型B細胞リンパ腫が、形質転換した濾胞性リンパ腫（tFL）である、ま
たは

(h) 前記大細胞型B細胞リンパ腫が、濾胞性リンパ腫（FL）である、

請求項1記載の組成物。

【請求項4】

前記DLBCLが、DLBCL NOS（デノボ（de novo）もしくはインドレントリンパ腫から
形質転換したもの）である、請求項3記載の組成物。

30

【請求項5】

前記FLが、濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）である、請求項3記載の組成物。

【請求項6】

前記HGBCLが、

(i) MYCならびにBCL2および/もしくはBCL6の再編成を有する、かつ/または

(ii) DLBCL組織像を有する、

請求項3記載の組成物。

【請求項7】

前記LBCLがFLであり、前記FLが、濾胞内のCD10、BCL6、およびBCL2の共発現、なら
びに/またはt(14;18)/(q32;q21)（IGH-BCL2）および/もしくはBCL6の再編成に関連し
ている、

40

請求項3または5記載の組成物。

【請求項8】

前記組成物の対象における使用時またはその直前に、対象が、CARを発現する細胞の別
の用量以外の、疾患または状態のための2種類以上の以前の療法、3種類以上の以前の療法
、または4種類以上の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれ
に対して抵抗性になっている、

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】

50

(a) 該以前の療法が、アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的作用物質を含む、

(b) 該以前の療法が、以前のCD19標的療法である場合には、該以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料が、CD19を発現する細胞を含む、

(c) 該以前の療法が、同種異系もしくは自己のHSC Tを含む、かつ/あるいは

(d) 対象が、以前の療法に应答して完全寛解 (CR) を達成していない、
請求項8記載の組成物。

【請求項10】

前記1つもしくは複数のCD20標的作用物質が、

(i) リツキシマブを含む、ならびに/または

(ii) R-CHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、塩酸ドキシソルビシン (ヒドロキシダウノマイシン)、硫酸ビンクリスチン (oncovin)、およびプレドニゾン) を含む、請求項9記載の組成物。

【請求項11】

前記対象が、HSC Tを受けた後1年以内にもしくは1年未満で再発している、請求項9記載の組成物。

【請求項12】

(a) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、

(i) 対象が、侵襲性疾患もしくは高リスク疾患を有すると、もしくは予後不良を有すると特定されている、

(ii) 対象が、化学療法抵抗性疾患を有する、もしくは化学療法後に持続的なもしくは再発性の疾患を有すると特定されている、

(iii) 対象が、化学療法抵抗性リンパ腫を有すると特定されている、および/または

(iv) 対象が、中枢神経系 (CNS) 合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫、または二次性CNSリンパ腫を有すると特定されるかまたは特定されている；および/あるいは

(b) 組成物の対象における使用時またはその前に、CNS合併症を伴うリンパ腫または二次性リンパ腫を示したかまたはそれを示すと特定された、前記組成物によって処置された対象の少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%が、CNS疾患の消散を達成した、

(c) 対象が、65歳以上の年齢である、

(d) 処置された対象の中で、35%超もしくは約35%超、40%超もしくは約40%超、45%超もしくは約45%超、または50%超もしくは約50%超、または、前述のいずれかの間の任意の値が、65歳以上の年齢である、

(e) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、対象が、心機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている、

(f) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、対象が、腎機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている、

(g) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、対象が、肺機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている、

(h) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、対象が、肝機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている、

(i) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、対象が、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を生成するための白血球アフェレーシス時とCD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量の投与との間にブリッジング化学療法を受けている、

(j) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、対象が、以前の療法後の疾患制御のためにブリッジング化学療法を受けている、

(k) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、対象が、高用量化学療法に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている、

(l) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、対象が、造血幹細胞移植 (HSC T) に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている、

10

20

30

40

50

(m) 前記組成物の対象における使用時またはその前に、対象が、高用量化学療法およびHSCTの両方に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている、ならびに/あるいは

(n) 対象が、0、1、または2である米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)) を有すると特定されるかまたは特定されている、
請求項1および3～11のいずれか一項記載の組成物。

【請求項13】

(a) 前記化学療法抵抗性リンパ腫が、化学療法抵抗性DLBCLである；

(b) 前記対象が、50%未満または約50%未満の左室駆出率 (LVEF) を伴う心機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている；

(c) 前記対象が、60 mL/min未満または約60 mL/min未満の計算クレアチニークリアランスを伴う、腎機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている；

(d) 前記対象が、60%以下または約60%以下の一酸化炭素肺拡散能 (DLCO) を伴う肺機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている；

(e) 前記対象が、正常値上限 (ULN) の2倍よりも多いまたは約2倍よりも多いアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) を伴う肝機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている；および/または

(f) 前記ブリッジング化学療法が、以下：

リツキシマブ-ゲムシタビン+オキサリプラチン、デキサメタゾン、放射線療法、リツキシマブ、プレドニゾン、BR、レナリドミド、ゲムシタビン+オキサリプラチン、ブレンツキシマブベドチン、イブルチニブ、ベンダムスチン、および/またはゲムシタビン+リツキシマブ

のうちの1つまたは複数の中から選択される、

請求項12記載の組成物。

【請求項14】

前記組成物の対象における使用前に、

(a) 対象が、50 cm²以上または約50 cm²以上である、対象における腫瘍の生成物寸法の総計 (SPD) を有すると特定されるかもしくは特定されている、または

(b) 対象が、ポジトロン放出断層撮影法 (PET) 陽性の疾患を有する、

請求項1および3～13のいずれか一項記載の組成物。

【請求項15】

前記組成物の対象における使用前に、対象が以下を有するかまたは以下であるかどうかについて、前記組成物による処置のために対象が特定されているかまたは選択されている、請求項1および3～14のいずれか一項記載の組成物：

(a)

再発性もしくは抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫；ならびに/または
アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的作用物質；ならびに/または
2種類以上の治療ライン後もしくは自己HSCT後の再発性もしくは抵抗性の疾患；ならびに/または

0、1、もしくは2であるECOGパフォーマンスステータスを有する；ならびに/または
対象が以前のCD19標的療法を受けている場合には、以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料が、CD19を発現する細胞を含んでいること、

(b)

70歳以上の年齢；ならびに/または

2であるECOGパフォーマンスステータス；ならびに/または

肺機能障害；ならびに/または

心機能障害；ならびに/または

腎機能障害；ならびに/または

肝機能障害、ならびに/または

(c)

ダブル/トリプルヒットリンパ腫；

化学療法抵抗性リンパ腫；

悪性腫瘍を処置するための以前の療法に応答してCRを達成していないこと；および/または

自己幹細胞移植（ASCT）を受けた後1年以内にもしくは1年未満で再発していること；
および/または

CNS合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫を有すること。

【請求項16】

以下である、請求項15記載の組成物：

(a) 前記対象が、60%以下もしくは約60%以下のDLCOを伴う肺機能障害を有する；

(b) 前記対象が、50%未満もしくは約50%未満のLVEFを伴う心機能障害を有する；

(c) 前記対象が、60 mL/min未満もしくは約60 mL/min未満の計算クレアチニンクリアランスを伴う腎機能障害を有する；

(d) 前記対象が、ULNの2倍よりも多いまたは約2倍よりも多いASTおよびALTを伴う肝機能障害を有する；

(e) 前記対象が、化学療法抵抗性DLBCLである化学療法抵抗性リンパ腫を有する；および/または

(f) 前記対象が、NHLであるダブル/トリプルヒットリンパ腫を有する。

【請求項17】

T細胞の用量が、CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞である、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18】

前記組成物が複数の別々の組成物として製剤化され、該複数の別々の組成物が、前記CD8+ T細胞を含む第1の組成物と前記CD4+ T細胞を含む第2の組成物を含む、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19】

第1の組成物が、第2の組成物の前に投与されるためのものである、請求項18記載の組成物。

【請求項20】

第1の組成物と第2の組成物が、48時間以下の間隔で投与されるためのものである、請求項19記載の組成物。

【請求項21】

前記CD4+ T細胞が前記CD19 CARを含み、および/または、前記CD8+ T細胞が前記CD19 CARを含む、請求項1～20のいずれか一項記載の組成物。

【請求項22】

前記T細胞の用量が、およそ1：3～およそ3：1のCARを発現するCD4+ T細胞：CARを発現するCD8+ T細胞の比を含む、請求項1および3～21のいずれか一項記載の組成物。

【請求項23】

前記T細胞の用量が、1：1のCARを発現するCD4+ T細胞：CARを発現するCD8+ T細胞の比を含む、請求項1および3～22のいずれか一項記載の組成物。

【請求項24】

CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞の用量が、

2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個から、1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個までの総組換え受容体発現T細胞；5×10⁷個もしくは約5×10⁷個から、1×10⁸個もしくは約1×10⁸個までの総組換え受容体発現T細胞；5×10⁷個もしくは約5×10⁷個の総組換え受容体発現T細胞；1×10⁸個もしくは約1×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞；または1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞

10

20

30

40

50

を含む、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25】

前記組成物の対象における使用前に、対象が、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドを含むリンパ球枯渇療法でプレコンディショニングされている、
請求項1および3～24のいずれか一項記載の組成物。

【請求項26】

前記T細胞の用量および/または前記リンパ球枯渇療法が、外来患者用送達を介して投与されるためのものである、請求項25記載の組成物。

【請求項27】

対象における前記組成物の使用および任意の追跡調査が、外来患者扱いで、かつ/または病院への入院もしくは病院での一晩の滞在を必要とせずに行われる；ならびに

対象が持続性の発熱、または解熱薬での処置後に1℃よりも多く低下するかもしれないかしくは低下していないかしくは低下しない発熱を示す場合には、該対象が、病院に入院するかまたは病院で一晩滞在し、かつ/あるいは神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置を施される、請求項1および3～26のいずれか一項記載の組成物。

【請求項28】

前記組成物の対象における使用前に、対象が、神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置を施されていない、請求項1および3～27のいずれか一項記載の組成物。

【請求項29】

対象に、神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置が施される、
請求項1および3～28のいずれか一項記載の組成物。

【請求項30】

前記作用物質が、抗IL-6抗体、抗IL-6受容体抗体、もしくはステロイドであるかしくはそれを含む、および/または

前記作用物質が、トシリズマブ、シルツキシマブ、デキサメタゾン、もしくはメチルプレドニゾロンであるかしくはそれを含む、請求項29記載の組成物。

【請求項31】

前記組成物の対象における使用時またはその前に、

対象が、アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的作用物質で処置されるかしくは処置されている；ならびに/または

対象が、2種類以上の治療ライン後もしくは自己HSCT後に再発性もしくは抵抗性の疾患であるかしくはそれを有する；ならびに/または

対象が、0、1、もしくは2であるECOGパフォーマンスステータスを有すると特定されるかしくは特定されている；ならびに/または

対象が以前のCD19標的療法を受けている場合には、該以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料が、CD19を発現する細胞を含む；ならびに/または

細胞の用量の投与が、外来患者用送達を介して行われる、

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32】

(a)

前記組成物の対象における使用時またはその前に、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、またはASCTの投与後の再発を、有したかまたは有していると特定された対象の少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%が、OR、または3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成した、かつ/あるいは

(b)

前記組成物で処置された対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50

10

20

30

40

50

0%が、完全奏効（CR）を達成する；

CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるCRを示す；かつ/あるいは

1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、CRを達成した後3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超にわたって奏効のままである、CRのままである、および/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/あるいは前記組成物で処置された対象の少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、客観的奏効（OR）を達成する；

ORを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを示す；かつ/あるいは

ORを達成した対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、ORを達成した後3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している；ならびに/あるいは

前記組成物の対象における使用時またはその前に、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、またはASCTの投与後の再発を、有したかまたは有していると特定された対象の少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%が、OR、または3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成した、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33】

(a)

CRまたはORが、3ヶ月超または6ヶ月超にわたって永続性がある；ならびに/あるいは前記組成物で処置された対象の少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、3ヶ月超または6ヶ月超にわたって永続性のあるCRを達成する；かつ/あるいは

前記組成物で処置され、CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ月超にわたってCRのままである、または奏効のままである、または生存したままである；かつ/あるいは

前記組成物で処置され、1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超よりも長くにわたって奏効のままである、CRのままである、および/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/あるいは

前記組成物で処置された対象の少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、ORを達成する；

対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成する；かつ/あるいは

前記組成物で処置され、ORを達成した対象の少なくとも、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ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している、

(b)

前記組成物で処置された対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、CNS疾患のCRまたは寛解を達成する；

CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%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CRのままである；かつ/あるいは

1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCNS疾患のCRまたは寛解を達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または

10

20

30

40

50

6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超よりも長くにわたって奏効のままである、CRのままである、かつ/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/あるいは

前記組成物で処置された対象の少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、CNS疾患のORまたは寛解を達成する；

対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%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ORを達成する；かつ/あるいは

CNS疾患のORまたは寛解を達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している；ならびに/あるいは

脳病変が、25%、50%、75%、もしくはそれ以上よりも多く、または約25%、50%、75%、もしくはそれ以上よりも多く、サイズまたは体積が低減している；

CNS疾患の低減または寛解またはクリアランスが、前記組成物で処置された対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%において達成される、

(c)

前記組成物で処置された対象の50%超もしくは約50%超、約60%超もしくは約60%超、約70%超もしくは約70%超、または約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）を示さない、かつ/またはグレード3以上の神経毒性を示さない、および/あるいは、40%超または50%超または55%超が、いかなる神経毒性またはCRSも示さない、かつ/あるいは

(d)

前記組成物で処置された対象の少なくとも50%が、CRを達成する；

前記組成物で処置された対象の少なくとも70%が、ORを達成する；および

前記組成物で処置された対象の50%超または約50%超が、いかなるグレードのCRSまたは神経毒性も示さない；および

前記組成物で処置された対象の80%超または約80%超が、グレード3以上のCRSを示さない、かつ/またはグレード3以上の神経毒性を示さない、

請求項32記載の組成物。

【請求項34】

前記組成物で処置された対象の30%、35%、40%、もしくは50%よりも多く、または約30%、35%、40%、もしくは50%よりも多くが、いかなるグレードのCRSまたは神経毒性も示さない；ならびに/あるいは

前記組成物で処置された対象の少なくとも45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%、または少なくとも約45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%が、処置の3日後よりも早期にCRSの発症を示さず、かつ/または処置の5日後よりも早期に神経毒性の発症を示さない；ならびに/あるいは

前記組成物で処置された対象の間での神経毒性の発症中央値が、前記組成物で処置された対象におけるCRSのピーク中央値、またはCRSの消散までの時間の中央値の時点またはその後であり、かつ/あるいは前記組成物で処置された対象の間での神経毒性の発症中央値が、8、9、10、もしくは11日より大きい、または約8、9、10、もしくは11日より大きい、

請求項33記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、「METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY」という表題の2018年11月30日に出願された米国特許仮出願第62/774,164号、「METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY」という表題の2018年12月6

10

20

30

40

50

日に出願された米国特許仮出願第62/776,415号、「METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY」という表題の2019年5月14日に出願された米国特許仮出願第62/847,926号、「METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY」という表題の2019年5月30日に出願された米国特許仮出願第62/854,945号、「METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY」という表題の2019年8月22日に出願された米国特許仮出願第62/890,600号、および「METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY」という表題の2019年11月5日に出願された米国特許仮出願第62/931,204号からの優先権を主張し、それらの内容は、そ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入れ

本願は、電子形式の配列表と共に提出されている。配列表は、2019年11月28日に作成された、735042019640SeqList.txtという名称のファイルとして提供されており、これはサイズが34.2キロバイトである。配列表の電子形式の情報は、その全体が参照により組み入れられる。

【0003】

分野

本開示は、一部の局面では、ある特定のB細胞悪性腫瘍などの疾患および状態を有する対象を処置するための細胞の用量の投与を含む養子細胞療法、ならびに関連した方法、組成物、使用、および製造物品に関する。細胞は、概して、キメラ抗原受容体（CAR）などの組換え受容体を発現する。一部の態様では、疾患または状態は、大細胞型B細胞リンパ腫、例えばびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。また、細胞療法に関連した毒性を発症するリスクを評価する方法、ならびにリスクの評価に基づいて対象を特定する方法および対象を処置する方法も提供される。

【背景技術】

【0004】

背景

疾患および状態を処置するために、様々な免疫療法および/または細胞療法の方法が利用可能である。例えば、がんまたは他の疾患もしくは障害の処置において、養子細胞療法（関心対象の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を発現する細胞の投与を含む養子細胞療法、ならびに他の養子免疫細胞療法および養子T細胞療法を含む）が有益である場合がある。改善されたアプローチが必要とされる。そのような必要性に応える方法、使用、および製造物品が提供される。

【発明の概要】

【0005】

概要

再発性または抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫（r/r LBCL）である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法が、本明細書において提供される。提供される態様のいずれかの一部において、方法は、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を対象に投与する段階であって、各用量のT細胞が、CD19に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を含み：該T細胞の用量が、 1×10^7 個または約 1×10^7 個のCAR発現T細胞から、 2×10^8 個または約 2×10^8 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含み；該T細胞の用量が、およそ1：1の、CARを発現するCD4⁺ T細胞：CARを発現するCD8⁺ T細胞の比を含み；かつ、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD8⁺ T細胞を含む第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含む第2の組成物とを含む、段階を含む。

【0006】

また、以下の段階を含有する、疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法も、本明細書において提供される：CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞

10

20

30

40

50

胞の用量を対象に投与する段階であって、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の各々が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、受容体を個々に含有し、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含有する第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含有する第2の組成物とを含む、段階。

【0007】

また、以下の段階を含む、B細胞悪性腫瘍である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法も、本明細書において提供される： $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量を対象に投与する段階であって、各用量のT細胞が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、組換え受容体を含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含む第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含む第2の組成物とを含む、段階。

【0008】

また、以下の段階を含む、大細胞型B細胞リンパ腫である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法も、本明細書において提供される： $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量を対象に投与する段階であって、各用量のT細胞が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、組換え受容体を含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含む第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含む第2の組成物とを含む、段階。

【0009】

以下の段階を含む、非ホジキンリンパ腫（NHL）または大細胞型B細胞リンパ腫である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法が、本明細書において提供される：NHLまたは大細胞型B細胞リンパ腫によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含有するT細胞の用量を対象に投与する段階であって、該T細胞の用量が、 1×10^7 個または約 1×10^7 個のCAR発現T細胞から、 2×10^8 個または約 2×10^8 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含有し；ならびに、該T細胞の用量が、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞を含有し、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の各々が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、受容体を個々に含有し、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含む第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含有する第2の組成物とを含む、段階。

【0010】

提供される態様のいずれかの一部において、T細胞の用量は、規定された比の、CARを発現する $CD4^+$ 細胞：CARを発現する $CD8^+$ 細胞、および/または $CD4^+$ 細胞： $CD8^+$ 細胞を含み、該比は、およそ1：1であるか、またはおよそ1：3～およそ3：1である。

【0011】

以下の段階を含む、非ホジキンリンパ腫（NHL）または大細胞型B細胞リンパ腫である疾患または状態を有する対象を処置する方法が、本明細書において提供される：NHLまたは大細胞型B細胞リンパ腫によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含むT細胞の用量を対象に投与する段階であって、該T細胞の用量が、規定された比の、CARを発現する $CD4^+$ 細胞：CARを発現する $CD8^+$ 細胞、および/または $CD4^+$ 細胞： $CD8^+$ 細胞を含有し、該比が、およそ1：1であるかまたは1：1であり、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含む第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含有する第2の組成物とを含む、段階。

【0012】

また、以下の段階を含む、非ホジキンリンパ腫（NHL）または大細胞型B細胞リンパ腫

である疾患または状態を有する対象を処置する方法も、本明細書において提供される：NHLまたは大細胞型B細胞リンパ腫によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含むT細胞の用量を対象に投与する段階であって、該T細胞の用量が、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の組換え受容体発現T細胞から、 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個の組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）を含有し、該用量が、規定された比の、組換え受容体を発現するCD4⁺細胞：組換え受容体を発現するCD8⁺細胞、および/またはCD4⁺細胞：CD8⁺細胞を含有し、該比が、およそ1：1であるかまたは1：1であり；かつ該方法が、（1）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%における完全奏効（CR）、および/または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%における客観的奏効（OR）をもたらし、かつ（2）グレード2よりも高いサイトカイン放出症候群（CRS）および/またはグレード2よりも高い神経毒性を示す、50%以下の対象をもたらし、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物は、CD8⁺ T細胞を含有する第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含有し、含む第2とを含有する、段階。

【0013】

提供される態様のいずれかの一部において、方法は、以下の段階を含む：リンパ腫である疾患または状態を有する対象に、リンパ腫によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含有するT細胞の用量を投与する段階であって、対象におけるリンパ腫が、中枢神経系（CNS）合併症を伴うかまたはそれを含み；ならびに、該T細胞の用量が、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞を含有し、各用量のT細胞が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、受容体を含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD8⁺ T細胞を含有する第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含有する第2の組成物とを含む、段階。提供される態様のいずれかの一部において、細胞の用量の投与時またその前に、対象は、脳病変、例えば側頭葉脳病変を含む。任意のこのような態様の一部において、リンパ腫は、B細胞悪性腫瘍である。任意のこのような態様の一部において、リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫（NHL）または大細胞型B細胞リンパ腫である。

【0014】

以下の段階を含む処置の方法が、本明細書において提供される：（a）処置のために、濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象を選択する段階；（b）FLまたはその細胞もしくは組織によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合する、および/あるいはFLに関連する、組換え受容体を発現するT細胞を含むT細胞の用量を、対象に投与する段階。

【0015】

提供される態様のいずれかの一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、アグレッシブ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）、任意でDLBCL NOS（デノボ（de novo）もしくはインドレントから形質転換したもの）、高悪性度B細胞リンパ腫（HGBCL）、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、形質転換した濾胞性リンパ腫（tFL）、および/または濾胞性リンパ腫（FL）、任意で濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）から選択される。任意の態様の一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。任意の態様の一部において、DLBCLは、DLBCL NOS、デノボDLBCL、またはインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。任意の態様の一部において、DLBCLは、デノボDLBCLである。任意の態様の一部において、DLBCLは、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。任意の態様の一部において、DLBCLは、辺縁帯リンパ腫から形質転換した（tMZL）DLBCL、または慢性リンパ性白血血病から形質転換した（tCLL；リヒター）DLBCLである。任意の態様の一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、高悪性度B細胞リンパ腫（HGBCL）である。任意の態様の一部において、HGBCLは、MYCならびにBCL2および/またはBCL6の再編成を有する。任意の態様の一部において、HGBCLは、DLBCL組織像を有する。任意の態

様の一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、ダブル/トリプルヒットリンパ腫である。任意の態様の一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBC）である。任意の態様の一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、マントル細胞リンパ腫（MCL）である。任意の態様の一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）ではない。任意の態様の一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、形質転換した濾胞性リンパ腫（tFL）である。任意の態様の一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、濾胞性リンパ腫（FL）である。任意の態様の一部において、FLは、濾胞内のCD10、BCL6、およびBCL2の共発現、ならびに/またはt(14;18)/(q32;q21)（IGH-BCL2）および/もしくはBCL6の再編成に関連している。任意の態様の一部において、大細胞型B細胞リンパ腫は、濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）である。

10

【0016】

任意の態様の一部において、T細胞の用量は、CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、またはCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞について濃縮される。任意の態様の一部において、T細胞の用量における細胞の70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは98%よりも多く、または約70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは98%よりも多くは、CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、またはCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞である。任意の態様の一部において、T細胞の用量は、規定された比の、受容体を発現するCD4⁺細胞：受容体を発現するCD8⁺細胞、および/またはCD4⁺ T細胞：CD8⁺ T細胞を含み、該比は、およそ1：1であるか、またはおよそ1：3～およそ3：1である。任意の態様の一部において、規定された比は、1：1であるかまたはおよそ1：1である。任意の態様の一部において、T細胞の用量は、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を含み、各用量のT細胞は、FLまたはその細胞もしくは組織によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合する、および/あるいはFLに関連する、組換え受容体を含み、投与は、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物は、CD8⁺ T細胞を含む第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含む第2の組成物とを含む。

20

【0017】

提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与の開始は、第2の組成物の投与の開始前に行われる。提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、48時間以下の間隔で行われる。提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、36時間以下の間隔で、24時間以下の間隔で、12時間以下の間隔で、6時間以下の間隔で、4時間以下の間隔で、2時間以下の間隔で、1時間以下の間隔で、または30分以下の間隔で行われる。提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、0もしくは約0から、48時間もしくは約48時間、0もしくは約0から、36時間もしくは約36時間、0もしくは約0から、24時間もしくは約24時間、0もしくは約0から、12時間もしくは約12時間、0もしくは約0から、6時間もしくは約6時間、0もしくは約0から、2時間もしくは約2時間、0もしくは約0から、1時間もしくは約1時間、0もしくは約0から、30分もしくは約30分、30分もしくは約30分から、48時間もしくは約48時間、30分もしくは約30分から、36時間もしくは約36時間、30分もしくは約30分から、24時間もしくは約24時間、30分もしくは約30分から、12時間もしくは約12時間、30分もしくは約30分から、6時間もしくは約6時間、30分もしくは約30分から、4時間もしくは約4時間、30分もしくは約30分から、2時間もしくは約2時間、30分もしくは約30分から、1時間もしくは約1時間、1時間もしくは約1時間から、48時間もしくは約48時間、1時間もしくは約1時間から、36時間もしくは約36時間、1時間もしくは約1時間から、24時間もしくは約24時間、1時間もしくは約1時間から、12時間もしくは約12時間、1時間もしくは約1時間から、6時間もしくは約6時間、1時間もしくは約1時間から、4時間もしくは約4時間、1時間もしくは約1時間から、2時間もしくは約2時間、2時間もしくは約2時間から、48時間もしくは約48時間、2時間もしくは約2時間から、36時間もしくは約36時間、2時間もしくは約2時間から、24時間もしくは約24時間、2時間もしくは約2時間から、12時間もしくは約12時間、2時間もしくは約2時間から、6時間もしくは約6時間、2時間もしくは約2時間から、4

30

40

50

時間もしくは約4時間、4時間もしくは約4時間から、48時間もしくは約48時間、4時間もしくは約4時間から、36時間もしくは約36時間、4時間もしくは約4時間から、24時間もしくは約24時間、4時間もしくは約4時間から、12時間もしくは約12時間、4時間もしくは約4時間から、6時間もしくは約6時間、6時間もしくは約6時間から、48時間もしくは約48時間、6時間もしくは約6時間から、36時間もしくは約36時間、6時間もしくは約6時間から、24時間もしくは約24時間、6時間もしくは約6時間から、12時間もしくは約12時間、12時間もしくは約12時間から、48時間もしくは約48時間、12時間もしくは約12時間から、36時間もしくは約36時間、12時間もしくは約12時間から、24時間もしくは約24時間、24時間もしくは約24時間から、48時間もしくは約48時間、24時間もしくは約24時間から、36時間もしくは約36時間、または36時間もしくは約36時間から、48時間もしくは約48時間で行われる。

10

【0018】

提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、同じ日に行われ、かつ約0～約12時間の間隔で、約0～約6時間の間隔で、もしくは約0～2時間の間隔で行われ；または、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は、約1分～約1時間の間隔で、もしくは約5分～約30分の間隔で行われる。提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物と第2の組成物は、2時間以下、1時間以下、30分以下、15分以下、10分以下、または5分以下の間隔で投与される。

【0019】

提供される態様のいずれかの一部において、 $CD4^+$ T細胞によって含有される受容体および/もしくは $CD8^+$ T細胞によって含有される受容体は、同じ組換え受容体を含み、ならびに/または $CD4^+$ T細胞および/もしくは $CD8^+$ T細胞は、同じ組換え受容体を発現するように遺伝子操作されている。

20

【0020】

提供される態様のいずれかの一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、規定された比の、組換え受容体を発現する $CD4^+$ 細胞：組換え受容体を発現する $CD8^+$ 細胞、および/または $CD4^+$ 細胞： $CD8^+$ 細胞を含有する；ならびに/あるいは、第1の組成物および第2の組成物の一方における受容体を含有する $CD4^+$ T細胞、ならびに第1の組成物および第2の組成物の他方における受容体を含有する $CD8^+$ T細胞は、1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、規定された比で存在する；ならびに/あるいは、第1の組成物および第2の組成物において投与される、受容体を含有する $CD4^+$ T細胞および受容体を含有する $CD8^+$ T細胞は、規定された比で存在し、該比は、1：1であるかもしくはおよそ1：1であり、またはおよそ1：3～およそ3：1である。提供される態様のいずれかの一部において、規定された比は、1：1であるかまたはおよそ1：1である。

30

【0021】

提供される態様のいずれかの一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個から、 2×10^8 個もしくは約 2×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）； 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個から、 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）； 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個から、 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）； 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の総組換え受容体発現T細胞； 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞；または 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞を含有する。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の総組換え受容体発現T細胞を含む。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 1×10^8 個または約 1×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞を含む。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞を含む。

40

50

【0022】

提供される態様のいずれかの一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個から、 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞（両端の値を含む）； 1.25×10^7 個もしくは約 1.25×10^7 個から、 7.5×10^7 個もしくは約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞（両端の値を含む）； 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個から、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞（両端の値を含む）； 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞； 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞；または 7.5×10^7 個もしくは約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞を含有する。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 2.5×10^7 個または約 2.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞を含む。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞を含む。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 7.5×10^7 個または約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞を含む。

10

【0023】

提供される態様のいずれかの一部において、組換え受容体は、疾患もしくは状態に関連するか、または疾患もしくは状態に関連する病変の環境の細胞において発現される抗原に特異的に結合する。

【0024】

20

提供される態様のいずれかの一部において、疾患または状態は、がんである。任意のこのような態様の一部において、疾患または状態は、B細胞悪性腫瘍である。任意のこのような態様の一部において、疾患または状態は、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である。提供される態様のいずれかの一部において、疾患または状態は、B細胞悪性腫瘍であり、かつ/または急性リンパ芽球性白血病（ALL）、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、もしくは大細胞型B細胞リンパ腫である。提供される態様のいずれかの一部において、疾患または状態は、大細胞型B細胞リンパ腫である。提供される態様のいずれかの一部において、大細胞型B細胞リンパ腫などの疾患または状態は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、DLBCL（他に特定されないもの（NOS））、デノボDLBCL、またはインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、デノボDLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、濾胞性リンパ腫から形質転換したDLBCL（tFL）である。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、辺縁帯リンパ腫から形質転換した（tMZL）DLBCL、または慢性リンパ性白血病から形質転換した（tCLL；リヒター）DLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、疾患または状態は、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）または濾胞性リンパ腫（FL）、例えば濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）である。任意の態様の一部において、疾患または状態は、濾胞性リンパ腫（FL）である。提供される態様のいずれかの一部において、NHLまたは大細胞型B細胞リンパ腫は、アグレッシブNHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、NOS（デノボもしくはインドレントから形質転換したもの）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、および/または濾胞性リンパ腫（FL）、例えば濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）からなる群より選択される。任意の態様の一部において、疾患または状態は、濾胞性リンパ腫（FL）である。任意の態様の一部において、FLは、濾胞内のCD10、BCL6、およびBCL2の共発現、ならびに/またはt(14;18)/(q32;q21) (IGH-BCL2) および/もしくはBCL6の再編成に関連している。任意の態様の一部において、疾患または状態は、マンツル細胞リンパ腫（MCL）である。

30

40

【0025】

任意のこのような態様の一部において、標的抗原は、B細胞抗原である。提供される態様のいずれかの一部において、抗原は、CD19である。

50

【0026】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時またはその直前に、対象は、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または状態のための2種類、3種類、4種類、またはそれ以上の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている。

【0027】

任意の態様の一部において、以前の療法は、アントラサイクリンおよびCD20標的作用物質を含む。任意の態様の一部において、1つまたは複数のCD20標的作用物質は、リツキシマブを含む。任意の態様の一部において、1つまたは複数のCD20標的作用物質は、R-C HOP（リツキシマブ、シクロホスファミド、塩酸ドキシソルビシン（ヒドロキシダウノマイシン）、硫酸ビンクリスチン（oncovin）、およびプレドニゾン）を含む。

10

【0028】

任意の態様の一部において、以前の療法は、同種異系または自己の造血幹細胞移植（HSCT）を含む。任意の態様の一部において、対象は、HSCTを受けた後1年以内にまたは1年未満で再発している。

【0029】

任意の態様の一部において、対象は、以前の療法に応答して完全寛解（CR）を達成していない。

【0030】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、侵襲性疾患もしくは高リスク疾患を有すると、または予後不良を有すると特定されている。

20

【0031】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、化学療法抵抗性疾患を有する、または化学療法後に持続的なもしくは再発性の疾患を有すると特定されている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、化学療法抵抗性リンパ腫、任意で化学療法抵抗性DLBCLを有すると特定されている。

【0032】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、中枢神経系（CNS）合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫、または二次性CNSリンパ腫を有すると特定されている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、中枢神経系（CNS）合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫、または二次性CNSリンパ腫を有すると特定されるかまたは特定されている；および/あるいは、細胞の用量の投与時または投与前に、CNS合併症を伴うリンパ腫または二次性CNSリンパ腫を示したかまたはそれを示すと特定された、方法に従って処置された対象の少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%は、CNS疾患の消散を達成した。

30

【0033】

任意の態様の一部において、対象は、65歳以上の年齢である。任意の態様の一部において、処置された対象の中で、35%超もしくは約35%超、40%超もしくは約40%超、45%超もしくは約45%超、または50%超もしくは約50%超、または、前述のいずれかの間の任意の値は、65歳以上の年齢である。任意の態様の一部において、対象は、70歳以上の年齢である。

40

【0034】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、任意で50%未満または約50%未満の左室駆出率（LVEF）を伴う、心機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、任意で60 mL/min未満または約60 mL/min未満の計算クレアチニンクリアランスを伴う、腎機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、任意で60%以下または約60%以下の一酸化炭素肺拡散能（DLCO）を伴う、肺機能障害を有すると特定されるかまた

50

は特定されている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、任意で正常値上限（ULN）の2倍よりも多いまたは約2倍よりも多いアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を伴う、肝機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている。

【0035】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を生成するための白血球アフェレーシス時とCD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量の投与との間にブリッジング化学療法を受けている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、以前の療法後の疾患制御のためにブリッジング化学療法を受けている。任意の態様の一部において、ブリッジング化学療法は、以下の1つまたは複数の中から選択される：リツキシマブ-ゲムシタピン+オキサリプラチン、デキサメタゾン、放射線療法、リツキシマブ、プレドニゾン、BR、レナリドミド、ゲムシタピン+オキサリプラチン、ブレンツキシマブベドチン、イブルチニブ、ベンダムスチン、および/またはゲムシタピン+リツキシマブ。

【0036】

任意の態様の一部において、対象は、0、1、または2の米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS））を有すると特定されるかまたは特定されている。任意の態様の一部において、対象は、0または1であるEastern Cooperative Oncology Group パフォーマンスステータス（ECOG PS）を有すると特定されるかまたは特定されている。任意の態様

【0037】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与前に、対象は、50 cm²もしくはそれよりも多いまたは約50 cm²もしくはそれよりも多い、対象における腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）を有すると特定されるかまたは特定されている。

【0038】

提供される態様のいずれかの一部において、組換え受容体は、キメラ抗原受容体（CAR）である。提供される態様のいずれかの一部において、CARは、抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、およびCD3-ゼータ（CD3ζ）鎖を含有する細胞内シグナル伝達ドメイン、およびCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインである共刺激シグナル伝達領域を含有する。

【0039】

提供される態様のいずれかの一部において、T細胞は、対象から得られた初代T細胞である。提供される態様のいずれかの一部において、T細胞は、対象に対して自己である。

【0040】

提供される態様のいずれかの一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、または自己幹細胞移植（ASCT）の投与後の再発を、有したかまたは有していると特定された対象の少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%は、OR、または3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成した。

【0041】

提供される態様のいずれかの一部において、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%、または少なくとも50%は、完全奏効（CR）を達成する；CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるCRを示す；かつ/あるいは、1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、CRを達成した後3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超にわたって奏効のままである、CRのままである、および/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/あるいは、

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%、または少なくとも70%は、客観的奏効（OR）を達成する；ORを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを示す；かつ/あるいは、ORを達成した対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%は、ORを達成した後3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している；ならびに/あるいは、細胞の用量の投与時または投与前に、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、または自己幹細胞移植（ASCT）の投与後の再発を、有したかまたは有していると特定された対象の少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%は、OR、または3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成した。

10

【0042】

提供される態様のいずれかの一部において、細胞は、対象に対して自己であり、および、いかなるアフェレーシス用最小絶対リンパ球数（ALC）も、療法の生成のために必要とされない、かつ/または指定されない；および/あるいは、細胞は、疾患もしくは状態を有する対象のまたは選択された集団の対象の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%について、方法に従って投与のための細胞生成物を作製することができるプロセスによって生成される。

【0043】

提供される態様のいずれかの一部において、方法に従って処置された対象の50%超もしくは約50%超、約60%超もしくは約60%超、約70%超もしくは約70%超、または約80%超もしくは約80%超は、グレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を示さない、かつ/またはグレード3以上の神経毒性を示さない、および/あるいは、40%超または50%超または55%超は、いかなる神経毒性またはCRSも示さない。

20

【0044】

提供される態様のいずれかの一部において、CRまたはORは、3ヶ月超または6ヶ月超にわたって永続性がある；ならびに/あるいは、方法に従って処置された対象の少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%は、3ヶ月超または6ヶ月超にわたって永続性のあるCRを達成する；かつ/あるいは、方法で処置され、CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ月超にわたってCRのままである、または奏効のままである、または生存したままである；かつ/あるいは、方法で処置され、1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超よりも長くにわたって奏効のままである、CRのままである、および/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/あるいは、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%、または少なくとも70%は、客観的奏効（OR）を達成する；対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成する；かつ/あるいは、方法で処置され、ORを達成した対象の少なくとも、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している。

30

40

【0045】

提供される態様のいずれかの一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、中枢神経系（CNS）合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫を有すると特定されるかまたは特定されている；および/あるいは、細胞の用量の投与時または投与前に、CNS合併症を伴うリンパ腫を示したかまたはそれを示すと特定された、方法に従って処置された対象の少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%は、CNS疾患の消散を達成した。

50

【0046】

提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、48時間以下の間隔で行われる。提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、36時間以下の間隔で、24時間以下の間隔で、12時間以下の間隔で、6時間以下の間隔で、4時間以下の間隔で、2時間以下の間隔で、1時間以下の間隔で、または30分以下の間隔で行われる。

【0047】

提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、0もしくは約0から、48時間もしくは約48時間、0もしくは約0から、36時間もしくは約36時間、0もしくは約0から、24時間もしくは約24時間、0もしくは約0から、12時間もしくは約12時間、0もしくは約0から、6時間もしくは約6時間、0もしくは約0から、2時間もしくは約2時間、0もしくは約0から、1時間もしくは約1時間、0もしくは約0から、30分もしくは約30分、30分もしくは約30分から、48時間もしくは約48時間、30分もしくは約30分から、36時間もしくは約36時間、30分もしくは約30分から、24時間もしくは約24時間、30分もしくは約30分から、12時間もしくは約12時間、30分もしくは約30分から、6時間もしくは約6時間、30分もしくは約30分から、4時間もしくは約4時間、30分もしくは約30分から、2時間もしくは約2時間、30分もしくは約30分から、1時間もしくは約1時間、1時間もしくは約1時間から、48時間もしくは約48時間、1時間もしくは約1時間から、36時間もしくは約36時間、1時間もしくは約1時間から、24時間もしくは約24時間、1時間もしくは約1時間から、12時間もしくは約12時間、1時間もしくは約1時間から、6時間もしくは約6時間、1時間もしくは約1時間から、4時間もしくは約4時間、1時間もしくは約1時間から、2時間もしくは約2時間、2時間もしくは約2時間から、48時間もしくは約48時間、2時間もしくは約2時間から、36時間もしくは約36時間、2時間もしくは約2時間から、24時間もしくは約24時間、2時間もしくは約2時間から、12時間もしくは約12時間、2時間もしくは約2時間から、6時間もしくは約6時間、2時間もしくは約2時間から、4時間もしくは約4時間、4時間もしくは約4時間から、48時間もしくは約48時間、4時間もしくは約4時間から、36時間もしくは約36時間、4時間もしくは約4時間から、24時間もしくは約24時間、4時間もしくは約4時間から、12時間もしくは約12時間、4時間もしくは約4時間から、6時間もしくは約6時間、6時間もしくは約6時間から、48時間もしくは約48時間、6時間もしくは約6時間から、36時間もしくは約36時間、6時間もしくは約6時間から、24時間もしくは約24時間、6時間もしくは約6時間から、12時間もしくは約12時間、12時間もしくは約12時間から、48時間もしくは約48時間、12時間もしくは約12時間から、36時間もしくは約36時間、12時間もしくは約12時間から、24時間もしくは約24時間、24時間もしくは約24時間から、48時間もしくは約48時間、24時間もしくは約24時間から、36時間もしくは約36時間、または36時間もしくは約36時間から、48時間もしくは約48時間で行われる。

【0048】

提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、同じ日に行われ、かつ約0～約12時間の間隔で、約0～約6時間の間隔で、もしくは約0～2時間の間隔で行われる；または、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は、約1分～約1時間の間隔で、もしくは約5分～約30分の間隔で行われる。

【0049】

提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物と第2の組成物は、2時間以下、1時間以下、30分以下、15分以下、10分以下、または5分以下の間隔で投与される。

【0050】

提供される態様のいずれかの一部において、CD4⁺ T細胞によって含まれる受容体および/もしくはCD8⁺ T細胞によって含まれる受容体は、同じ組換え受容体を含み、ならびに/またはCD4⁺ T細胞および/もしくはCD8⁺ T細胞は、同じ組換え受容体を発現するように遺伝子操作されている。

【0051】

提供される態様のいずれかの一部において、リンパ腫は、B細胞悪性腫瘍である。提供される態様のいずれかの一部において、リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫（NHL）である。

【0052】

提供される態様のいずれかの一部において、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%、または少なくとも50%は、CNS疾患の完全奏効（CR）または寛解を達成する；CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、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CRのままである；かつ/あるいは、1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCNS疾患のCRまたは寛解を達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超にわたって奏効のままである、CRのままである、かつ/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/あるいは、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%、または少なくとも70%は、CNS疾患の客観的奏効（OR）または寛解を達成する；対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、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ORを達成する；かつ/あるいは、CNS疾患のORまたは寛解を達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している；ならびに/あるいは、脳病変は、25%、50%、75%、もしくはそれ以上よりも多く、または約25%、50%、75%、もしくはそれ以上よりも多く、サイズまたは体積が低減している；ならびに/あるいは、CNS疾患の低減または寛解またはクリアランスは、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%、または少なくとも50%において達成される。

【0053】

提供される態様のいずれかの一部において、方法に従って処置された対象の30%、35%、40%、もしくは50%よりも多く、または約30%、35%、40%、もしくは50%よりも多くは、いかなるグレードのサイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性も示さない；ならびに/あるいは、方法に従って処置された対象の少なくとも45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%、または少なくとも約45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%は、投与の開始の3日後よりも早期にCRSの発症を示さず、かつ/または投与の開始の5日後よりも早期に神経毒性の発症を示さない；ならびに/あるいは、方法に従って処置された対象の間での神経毒性の発症中央値は、方法に従って処置された対象におけるCRSのピーク中央値、またはCRSの消散までの時間の中央値の時点またはその後であり、かつ/あるいは方法に従って処置された対象の間での神経毒性の発症中央値が、8、9、10、もしくは11日より大きい、または約8、9、10、もしくは11日より大きい。

【0054】

任意の態様の一部において、方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くは、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月の全般的健康状態において、European Organization for Research and Treatment Core Quality of Life Questionnaire version 3.0（EORTC QLQ-C30）の10ポイント以上の改善を示す。任意の態様の一部において、方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くは、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月の身体機能において、EORTC QLQ-C30の10ポイント以上の改善を示す。任意の態様の一部において、方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くは、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比

較して、投与後6ヶ月または12ヶ月の疲労において、EORTC QLQ-C30の10ポイント以上の改善を示す。任意の態様の一部において、方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くは、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月の疼痛において、EORTC QLQ-C30の10ポイント以上の改善を示す。任意の態様の一部において、方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くは、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月の疼痛において、EORTC QLQ-C30の10ポイント以上の改善を示す。

10

【0055】

任意の態様の一部において、方法に従って処置された対象の間の平均5レベルEuroQol-5D (EQ-5D-5L) スコアは、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月で同じであるかまたはより高い。任意の態様の一部において、方法に従って処置された対象の間の平均EuroQol全般的視覚的アナログ尺度 (EQ-VAS) スコアは、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月で同じであるかまたはより高い。

【0056】

提供される態様のいずれかの一部において、細胞の用量の投与の開始前に、対象は、細胞の用量の投与後の毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または処置を施されていない。

20

【0057】

提供される態様のいずれかの一部において、作用物質は、抗IL-6抗体、抗IL-6受容体抗体、またはステロイドであるかまたはそれを含む。提供される態様のいずれかの一部において、作用物質は、トシリズマブ、シルツキシマブ、デキサメタゾン、またはメチルプレドニゾロンであるかまたはそれを含む。

【0058】

提供される態様のいずれかの一部において、投与および任意の追跡調査は、外来患者扱いで、かつ/または病院への入院もしくは病院での一晚の滞在を必要とせずに行われる；ならびに、対象が持続性の発熱、または解熱薬での処置後に1℃よりも多く低下するもしくは低下していないかもしくは低下しない発熱を示す場合には、該対象は、病院に入院するかまたは病院で一晩滞在し、かつ/あるいは神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置を施される。

30

【0059】

提供される態様のいずれかの一部において、NHLは、アグレッシブNHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL), NOS (デノボもしくはインドレントから形質転換したもの)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 (PMBCL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、および/または濾胞性リンパ腫 (FL)、例えば濾胞性リンパ腫グレード3B (FL3B) からなる群より選択される。任意の態様の一部において、対象は、濾胞性リンパ腫 (FL) を有する。提供される態様のいずれかの一部において、NHLは、DLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、DLBCL (他に特定されないもの (NOS))、デノボDLBCL、またはインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、デノボDLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、濾胞性リンパ腫から形質転換したDLBCL (tFL) である。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、辺縁帯リンパ腫から形質転換した (tMZL) DLBCL、または慢性リンパ性白血病から形質転換した (tCLL; リヒター) DLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、NHLは、原発性縦隔B細胞リンパ腫 (PMBCL)、または濾胞性リンパ腫 (FL)、例えば濾胞性リンパ腫グレード3B (FL3B) である。任意の態様の一部において、対象は、濾胞性リンパ腫 (FL) を有する。

40

50

【0060】

提供される態様のいずれかの一部において、対象は、0、1、または2であるEastern Cooperative Oncology Group パフォーマンスステータス（ECOG PS）のステータスを有すると特定されるかまたは特定されている。任意の態様の一部において、対象は、0または1であるEastern Cooperative Oncology Group パフォーマンスステータス（ECOG PS）を有すると特定されるかまたは特定されている。

【0061】

提供される態様のいずれかの一部において、細胞の用量の投与時またはその直前に、対象は、大細胞型B細胞リンパ腫またはNHLなどの疾患または状態のための1種類または複数種類の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている。いくつかの態様では、1種類、2種類、または3種類の以前の療法は、CARを発現する細胞の別の用量以外である。

10

【0062】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時またはその直前に、対象は、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または状態のための1種類の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時またはその直前に、対象は、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または状態のための2種類以上の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時またはその直前に、対象は、高用量化学療法に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時またはその直前に、対象は、造血幹細胞移植（HSCT）に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時またはその直前に、対象は、高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）の両方に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている。

20

【0063】

任意の態様の一部において、対象は、再発性/抵抗性NHLを有し、かつ細胞の用量の投与時またはその直前に、対象は、高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）の両方に対して不適格であると特定されるかまたは特定されており、ならびに対象は、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または状態のための1種類の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、再発性もしくは抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫を有するかもしくは有すると特定されている；ならびに/または対象は、アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的作用物質で処置されるかもしくは処置されている；ならびに/または対象は、2種類以上の治療ライン後もしくは自己HSCT後に再発性もしくは抵抗性の疾患であるかもしくはそれを有する；ならびに/または対象は、1もしくは2であるECOGパフォーマンスステータスを有すると特定されるかもしくは特定されている；ならびに/または対象が以前のCD19標的療法を受けている場合には、以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料は、CD19を発現する細胞を含む；ならびに細胞用量の投与は、外来患者用送達を介して行われる。

30

40

【0064】

提供される態様のいずれかの一部において、細胞の用量の投与時または投与前に；対象は、ダブル/トリプルヒットリンパ腫を有すると特定されるかもしくは特定されている；および/または対象は、化学療法抵抗性リンパ腫、例えば化学療法抵抗性DLBCLを有すると特定されるかもしくは特定されている；および/または対象は、以前の療法に応答して完全寛解（CR）を達成していない；および/または対象は、自己幹細胞移植（ASCT）を受けた後1年以内にもしくは1年未満で再発している。

【0065】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、ポジトロン放出断層撮影法（PET）陽性の疾患を有する。

50

【0066】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象は、アントラサイクリンおよび1つまたは複数のCD20標的作用物質で処置されるかまたは処置されている。任意の態様の一部において、1つまたは複数のCD20標的作用物質は、リツキシマブを含む。任意の態様の一部において、1つまたは複数のCD20標的作用物質は、R-CHOP（リツキシマブ、シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン（ヒドロキシダウノマイシン）、硫酸ビンクリスチン（oncovin）、およびプレドニゾン）を含む。

【0067】

提供される態様のいずれかの一部において、細胞の用量の投与前に、以下を有する対象を、細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階：ダブル/トリプルヒットリンパ腫；化学療法抵抗性リンパ腫、例えば化学療法抵抗性DLBCL；疾患もしくは障害、例えば、NHLもしくは大細胞型B細胞リンパ腫などの悪性腫瘍を処置するための以前の療法に応答して完全寛解（CR）を達成していない；および/または自己幹細胞移植（ASCT）を受けた後1年以内もしくは1年未満で再発している；および/または中枢神経系（CNS）合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫を有する。

10

【0068】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与前に、提供される態様は、濾胞性リンパ腫（FL）、例えば、濾胞内のCD10、BCL6、およびBCL2の共発現、ならびに/またはt(14;18)/(q32;q21)（IGH-BCL2）および/もしくはBCL6の再編成に関連しているFLを有する対象を、細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階を含む。

20

【0069】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に、対象が以前のCD19標的療法を受けている場合には、以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料は、CD19を発現する細胞を含む。

【0070】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に：対象は、再発性もしくは抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫を有するかもしくは有すると特定されている；ならびに/または対象は、アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的作用物質で処置されるかもしくは処置されている；ならびに/または対象は、2種類以上の治療ライン後もしくは自己HSCT後に再発性もしくは抵抗性の疾患であるかもしくはそれを有する；ならびに/または対象は、1もしくは2であるECOGパフォーマンスステータスを有すると特定されるかもしくは特定されている；ならびに/または対象が以前のCD19標的療法を受けている場合には、以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料は、CD19を発現する細胞を含む。

30

【0071】

任意の態様の一部において、細胞用量の投与は、外来患者用送達を介して行われる。

【0072】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与時または投与前に：対象は、再発性もしくは抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫を有するかもしくは有すると特定されている；ならびに/または対象は、アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的作用物質で処置されるかもしくは処置されている；ならびに/または対象は、2種類以上の治療ライン後もしくは自己HSCT後に再発性もしくは抵抗性の疾患であるかもしくはそれを有する；ならびに/または対象は、1もしくは2であるECOGパフォーマンスステータスを有すると特定されるかまたは特定されている；ならびに/または対象が以前のCD19標的療法を受けている場合には、以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料は、CD19を発現する細胞を含む；ならびに細胞用量の投与は、外来患者用送達を介して行われる。

40

【0073】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与前に、再発性/抵抗性NHLを有する；高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）の両方に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている；ならびに、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または

50

状態のための1種類の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている対象を、細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階。

【0074】

任意の態様の一部において、細胞の用量の投与前に、以下であるかまたは以下を有する対象を、細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階：70歳以上の年齢；ならびに/または、2であるECOGパフォーマンスステータス；ならびに/または、任意で60%以下もしくは約60%以下の一酸化炭素肺拡散能（DLCO）を伴う、肺機能障害；ならびに/または、任意で50%未満もしくは約50%未満の左室駆出率（LVEF）を伴う、心機能障害；ならびに/または、任意で60 mL/min未満もしくは約60 mL/min未満の計算クレアチニンクリアランスを伴う、腎機能障害；ならびに/または、任意で正常値上限（ULN）の2倍よりも多いもしくは約2倍よりも多いアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を伴う、肝機能障害。

10

【0075】

任意の態様の一部において、外来患者用送達を介して行われる細胞の用量の投与前に、以下であるかまたは以下を有する対象を、細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階：再発性もしくは抵抗性の大型細胞型B細胞リンパ腫；ならびに/または、アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的作用物質；ならびに/または、2種類以上の治療ライン後もしくは自己HSCT後の再発性もしくは抵抗性の疾患；ならびに/または、1もしくは2であるECOGパフォーマンスステータス；ならびに/または、対象が以前のCD19標的療法を受けている場合には、以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料は、CD19を発現する細胞を含む。

20

【0076】

任意の態様の一部において、投与前に、対象は、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法でプレコンディショニングされている。任意の態様の一部において、方法はまた、細胞の用量の投与の直前に、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法を対象に施す段階も含む。

【0077】

任意の態様の一部において、細胞用量の投与および/またはリンパ球枯渇療法は、外来患者用送達を介して行われる。任意の態様の一部において、細胞用量の投与および/またはリンパ球枯渇療法は、非三次医療センターにおいて行われる。任意の態様の一部において、細胞の用量の投与後に、対象は、任意で電話による接触および/または医療専門家による訪問を介して、外来患者の境遇でモニタリングされる。

30

【0078】

提供される態様のいずれかの一部において、方法は、追加の治療剤または療法を対象に施す段階をさらに含む。一部の態様では、追加の剤または療法は、細胞療法以外、例えばCAR⁺ T細胞療法以外の療法である。

【0079】

提供される態様のいずれかの一部において、CARは、抗原に特異的な細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、場合によっては4-1BBである、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、場合によってはCD3ゼータである、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；CARは、順番に、抗原に特異的な細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；またはCARは、抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、およびCD3-ゼータ（CD3ζ）鎖を含む細胞内シグナル伝達ドメイン、およびCD28もしくは4-1BBのシグナル伝達ドメインである共刺激シグナル伝達領域を含む。

40

【0080】

提供される態様のいずれかの一部において、抗原結合ドメインは、scFvである。任意のこのような態様の一部において、scFvは、RASQDISKYLN（SEQ ID NO: 35）のアミノ

50

酸配列、SRLHSGV (SEQ ID NO: 36) のアミノ酸配列、および/もしくはGNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37) のアミノ酸配列、ならびに/またはDYGVS (SEQ ID NO: 38) のアミノ酸配列、
VIWGSETTYNSALKS (SEQ ID NO: 39)

のアミノ酸配列、および/もしくはYAMDYWG (SEQ ID NO: 40) のアミノ酸配列を含み、あるいは、scFvは、FMC63の可変重鎖領域およびFMC63の可変軽鎖領域、ならびに/もしくはFMC63のCDRL1配列、FMC63のCDRL2配列、FMC63のCDRL3配列、FMC63のCDRH1配列、FMC63のCDRH2配列、およびFMC63のCDRH3配列を含むか、または前述のいずれかと同じエピトープに結合するか、もしくは結合についてそれと競合し、ならびに、場合によっては、scFvは、順番に、V_H、場合によってはSEQ ID NO: 24を含むリンカー、およびV_Lを含み、ならびに/またはscFvは、フレキシブルリンカーを含み、かつ/もしくはSEQ ID NO: 43として示されるアミノ酸配列を含む、

【0081】

提供される態様のいずれかの一部において、共刺激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である。任意のこのような態様の一部において、共刺激シグナル伝達領域は、4-1BBのシグナル伝達ドメインである。任意のこのような態様の一部において、共刺激ドメインは、SEQ ID NO: 12、またはそれに対して少なくとも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そのバリエーションを含む、

【0082】

提供される態様のいずれかの一部において、一次シグナル伝達ドメインは、CD3ゼータシグナル伝達ドメインである。任意のこのような態様の一部において、一次シグナル伝達ドメインは、それに対して少なくとも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有する、SEQ ID NO: 13、14、または15を含む、

提供される態様のいずれかの一部において、CARは、膜貫通ドメインとscFvとの間にスペーサーをさらに含む。任意のこのような態様の一部において、スペーサーは、免疫グロブリンヒンジまたはその改変されたバージョン、場合によってはIgG4ヒンジまたはその改変されたバージョンのすべてまたは一部分を含むかまたはそれからなる、ポリペプチドスペーサーである、

【0083】

任意のこのような態様の一部において、スペーサーは、約15個以下のアミノ酸であり、かつCD28細胞外領域またはCD8細胞外領域を含まない。任意のこのような態様の一部において、スペーサーは、12アミノ酸長または約12アミノ酸長である。任意のこのような態様の一部において、スペーサーは、SEQ ID NO: 1の配列、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34によってコードされる配列、またはそれに対して少なくとも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前述のいずれかのバリエーションを有するかまたはそれからなる；ならびに/あるいは、スペーサーは、式X₁PPX₂Pを含むかまたはそれからなり、配列中、X₁はグリシン、システイン、またはアルギニンであり、X₂はシステインまたはスレオニンである、

【0084】

提供される態様のいずれかの一部において、CARは、抗原に特異的なscFv、膜貫通ドメイン、場合によっては4-1BBであるかもしくはそれを含有する、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、場合によってはCD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含有する、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含有し、場合によっては、膜貫通ドメインとscFvとの間にスペーサーをさらに含有する；CARは、順番に、抗原に特異的なscFv、膜貫通ドメイン、場合によ

ては4-1BBシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、場合によってはCD3ゼータシグナル伝達ドメインである、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含有する；またはCARは、順番に、抗原に特異的なscFv、スパーサー、膜貫通ドメイン、場合によっては4-1BBシグナル伝達ドメインである、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、場合によってはCD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含有する、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含有する；ならびに、スパーサーは、(a) 免疫グロブリンヒンジもしくはその改変されたバージョンのすべてもしくは一部分を含有するかもしくはそれからなる、または約15個以下のアミノ酸を含有し、かつCD28細胞外領域もしくはCD8細胞外領域を含有しない、10
(b) 場合によってはIgG4ヒンジである免疫グロブリンヒンジもしくはその改変されたバージョンのすべてもしくは一部分を含有するかもしくはそれからなる、かつ/または約15個以下のアミノ酸を含有し、かつCD28細胞外領域もしくはCD8細胞外領域を含有しない、または(c) 12アミノ酸長もしくは約12アミノ酸長である、かつ/または場合によってはIgG4である免疫グロブリンヒンジもしくはその改変されたバージョンのすべてもしくは一部分を含有するかもしくはそれからなる；または(d) SEQ ID NO: 1の配列、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34によってコードされる配列、またはそれに対して少なくとも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前述のいずれかのバリエーションを有するかまたは20
それからなる、または(e) 式 X_1PPX_2P を含有するかまたはそれからなり、配列中、 X_1 はグリシン、システイン、またはアルギニンであり、 X_2 はシステインまたはスレオニンである、ポリペプチドスパーサーである；ならびに/あるいは、共刺激ドメインは、SEQ ID NO: 12またはそれに対して少なくとも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そのバリエーションを含有する；ならびに/あるいは、一次シグナル伝達ドメインは、それに対して少なくとも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有する、SEQ ID NO: 13、14、または15を含む；ならびに/あるいは、scFvは、RASQDISKYL N (SEQ ID NO: 35) のアミノ酸配列、SRLHSGV (SEQ ID NO: 36) のアミノ酸配列、30
および/もしくはGNTLPYTTFG (SEQ ID NO: 37) のアミノ酸配列、ならびに/またはDY GVS (SEQ ID NO: 38) のアミノ酸配列、VIWGSETTYNSALKS (SEQ ID NO: 39)

のアミノ酸配列、および/もしくはYAMDYWG (SEQ ID NO: 40) のアミノ酸配列を含む、または、scFvは、FMC63の可変重鎖領域およびFMC63の可変軽鎖領域、ならびに/もしくはFMC63のCDRL1配列、FMC63のCDRL2配列、FMC63のCDRL3配列、FMC63のCDRH1配列、FMC63のCDRH2配列、およびFMC63のCDRH3配列を含むか、または前述のいずれかと同じエピトープに結合するか、もしくは結合についてそれと競合する、ならびに場合によっては、scFvは、順番に、 V_H 、場合によってはSEQ ID NO: 24を含むリンカー、および V_L を含有する、ならびに/またはscFvは、フレキシブルリンカーを含有し、かつ/もしくはSEQ ID NO: 24として示されるアミノ酸配列を含有する。

【0085】

提供される態様のいずれかの一部において、抗原は、B細胞抗原である。任意のこのような態様の一部において、抗原は、CD19である。提供される態様のいずれかの一部において、投与前に、対象は、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法でプレコンディショニングされている。提供される態様のいずれかの一部において、投与の直前に、リンパ球枯渇療法を対象に施す段階は、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含む。提供される態様のいずれかの一部において、細胞用量の投与および/またはリンパ球枯渇療法は、外来患者用送達を介して行われる；ならび

に、対象が持続性の発熱、または解熱薬での処置後に1℃よりも多く低下するかもしれないか、または低下していないかもしれないか、または低下しない発熱を示す場合には、該対象は、病院に入院するかまたは病院で一晩滞在し、かつ/あるいは神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置を施される。

【0086】

提供される態様のいずれかの一部において、細胞の用量は、非経口的に投与される。任意のこのような態様の一部において、細胞の用量は、静脈内に投与される。提供される態様のいずれかの一部において、T細胞は、対象から得られた初代T細胞である。提供される態様のいずれかの一部において、T細胞は、対象に対して自己である。提供される態様のいずれかの一部において、対象は、ヒト対象である。

10

【0087】

また、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞を含有する組成物を含有する製造物品も、本明細書において提供される。任意のこのような態様の一部において、製造物品はまた、本明細書において提供される方法のいずれかに従って細胞の用量を投与するための説明書も含有する。

【0088】

以下の段階を含有する、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを評価する方法が、本明細書において提供される：(a) 対象において1つまたは複数のパラメータを評価する段階であって、該1つまたは複数のパラメータが、対象由来の生物学的試料におけるLDH、フェリチン、もしくはC反応性タンパク質(CRP)のレベル、量、もしくは濃度から選択されるか、または対象における腫瘍の生成物寸法の総計(SPD)であり；該対象が、細胞療法での処置についての候補であり、該細胞療法が、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量を含有し；かつ、該評価する段階が、細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が、組換え受容体および/もしくは該操作された細胞を含有しない、段階；ならびに(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、1つまたは複数のパラメータが閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、(i) 該パラメータが生成物寸法の総計(SPD)であり、該閾値レベルが、30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上であるか、または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上である；(ii) 該パラメータがLDHであり、該閾値レベルが、300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上であるか、または約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上である；(iii) 該パラメータがフェリチンであり、該閾値レベルが、1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上であるか、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上である；かつ/あるいは(iv) 該パラメータがCRPであり、該閾値レベルが、5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上であるか、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上である、段階。

20

30

40

【0089】

また、以下の段階を含有する、対象を特定する方法も提供される：(a) 対象において1

50

つまたは複数のパラメータを評価する段階であって、該1つまたは複数のパラメータが、対象由来の生物学的試料におけるLDH、フェリチン、もしくはC反応性タンパク質（CRP）のレベル、量、もしくは濃度から選択されるか、または対象における腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）であり；該対象が、細胞療法での処置についての候補であり、該細胞療法が、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量を含有し；かつ、該評価する段階が、細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が、組換え受容体および/もしくは該操作された細胞を含有しない、段階；ならびに（b）1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、1つまたは複数のパラメータが閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを有する対象を特定する段階であって、（i）該パラメータが生成物寸法の総計（SPD）であり、該閾値レベルが、30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上であるか、または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上である；（ii）該パラメータがLDHであり、該閾値レベルが、300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上であるか、または約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上である；（iii）該パラメータがフェリチンであり、該閾値レベルが、1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上であるか、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上である；かつ/あるいは（iv）該パラメータがCRPであり、該閾値レベルが、5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上であるか、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上である、段階。

【0090】

また、以下の段階を含有する処置の方法も、本明細書において提供される：（a）対象において1つまたは複数のパラメータを評価する段階であって、該1つまたは複数のパラメータが、対象由来の生物学的試料におけるLDH、フェリチン、もしくはC反応性タンパク質（CRP）のレベル、量、もしくは濃度から選択されるか、または対象における腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）であり；該対象が、細胞療法での処置についての候補であり、該細胞療法が、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量を含有し；かつ、該評価する段階が、細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が、組換え受容体および/もしくは該操作された細胞を含有しない、段階；ならびに（b）1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、1つまたは複数のパラメータが閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、（i）該パラメータが生成物寸法の総計（SPD）であり、該閾値レベルが、30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上であるか、または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上である；（ii）該パラメータがLDHであり、該閾値レベルが、300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上であるか、または約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上である；（iii）該パラメータがフェリチンであり、該閾値レベルが、1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム

/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上であるか、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上である；かつ/あるいは（iv）該パラメータがCRPであり、該閾値レベルが、5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上であるか、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上である、段階；ならびに（c）評価後にまたは評価の結果に基づいて、対象に細胞療法を施す段階。任意のこのような態様の一部において、方法はまた、毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置を、施す段階、も含む。

【0091】

提供される態様のいずれかの一部において、提供される方法におけるパラメータはSPDであり、閾値レベルは50 cm²である。提供される方法のいずれかの一部において、提供される方法におけるパラメータはLDHであり、閾値レベルは500単位/リットルである。提供される態様のいずれかの一部において、提供される方法における1つまたは複数のパラメータはSPDおよびLDHであり、SPDについての閾値レベルは50 cm²であり、LDHについての閾値レベルは500単位/リットルである。提供される態様のいずれかの一部において、提供される方法におけるパラメータはフェリチンであり、閾値レベルは5000ナノグラム/ミリリットルである。提供される態様のいずれかの一部において、提供される方法におけるパラメータはCRPであり、閾値レベルは10ミリグラム/リットルである。提供される態様のいずれかの一部において、方法における1つまたは複数のパラメータはフェリチンおよびCRPであり、フェリチンについての閾値レベルは5000ナノグラム/ミリリットルであり、CRPについての閾値レベルは10ミリグラム/リットルである。

【0092】

提供される態様のいずれかの一部において、提供される方法における生物学的試料は、血液または血漿試料である。提供される態様のいずれかの一部において、提供される方法におけるSPDは、身体CTおよび/もしくはMRIイメージングまたは他のイメージングに基づいて測定される。提供される態様のいずれかの一部において、1つもしくは複数の分析物のレベル、量、もしくは濃度および/またはSPDは、処置の前、アフエレーシスの前、または細胞生成物製造の前に測定される。

【0093】

また、以下の段階を含有する、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを評価する方法も、本明細書において提供される：（a）遺伝子操作された細胞を含有する細胞療法を以前に施されている対象由来の生物学的試料において、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞のピーク濃度を評価する段階；および（b）遺伝子操作された細胞のピーク濃度などの1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、該閾値レベルが、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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上であるか、または約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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上である、段階。

【0094】

また、以下の段階を含有する、対象を特定する方法も、本明細書において提供される：

(a) 遺伝子操作された細胞を含有する細胞療法を以前に施されている対象由来の生物学的試料において、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞のピーク濃度を評価する段階；および (b) 遺伝子操作された細胞のピーク濃度などの1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを有する対象を特定する段階であって、該閾値レベルが、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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上であるか、または約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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上である、段階。

10

【0095】

また、以下の段階を含有する処置の方法も、本明細書において提供される：(a) 遺伝子操作された細胞を含有する細胞療法を以前に施されている対象由来の生物学的試料において、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞のピーク濃度を評価する段階；および

(b) 遺伝子操作された細胞のピーク濃度などの1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、該閾値レベルが、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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上であるか、または約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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上である、段階、および (c) 評価後にまたは評価の結果に基づいて、対象に細胞療法を施す段階。任意のこのような態様の一部において、方法はまた、毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置を、施す段階、も含む。提供される態様のいずれかの一部において、提供される方法における閾値レベルは、500細胞/マイクロリットルである。

20

30

【0096】

また、対象が、細胞療法を施され、かつ毒性を発症するリスクを有すると特定される場合には、毒性の症状について該対象をモニタリングする段階をさらに含有する方法も、本明細書において提供される。

【0097】

提供される態様のいずれかの一部において、毒性は、神経毒性またはCRSである。提供される態様のいずれかの一部において、毒性は、グレード1以上の神経毒性またはCRSである。提供される態様のいずれかの一部において、毒性は、重度の神経毒性であるか、またはグレード2以上の神経毒性、グレード3以上の神経毒性、もしくはグレード4以上の神経毒性である。提供される態様のいずれかの一部において、毒性は、グレード1以上の神経毒性である。提供される態様のいずれかの一部において、毒性は、重度の神経毒性またはグレード3以上の神経毒性である。提供される態様のいずれかの一部において、毒性は、重度のCRSであるか、またはグレード2以上のCRS、グレード3以上のCRS、もしくはグレード4以上のCRSである。提供される態様のいずれかの一部において、毒性は、グレード1以上のCRSである。提供される態様のいずれかの一部において、毒性は、重度のCRSまたはグレード3以上のCRSである。

40

50

【0098】

また、対象が毒性を発症するリスクを有すると特定される場合には、該対象に以下を施す処置の方法も、本明細書において提供される：(a) (1) 毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置、および(2) 細胞療法、ここで、作用物質の投与は、対象に対する細胞療法を施すことの(i) 開始の前に、(ii) 開始の1、2、もしくは3日以内に、(iii) 開始と並行して、および/または(iv) 開始の後の最初の発熱時に施されるべきである；ならびに/あるいは(b) 低減した用量での、または、細胞療法を施した後に、毒性もしくは重度の毒性を発症するリスクに関連しない、または対象の大多数、および/もしくは対象が有するかもしくは有すると疑われる疾患もしくは状態を有する対象の大多数において、毒性もしくは重度の毒性を発症するリスクに関連しない用量での、細胞療法；ならびに/あるいは(c) 入院患者の境遇でのおよび/または1日もしくは複数日にわたる病院への入院を伴う、対象に対する細胞療法の施与。任意のこのような態様の一部において、細胞療法は、さもなければ、外来患者扱いでまたは1日もしくは複数日にわたる病院への入院を伴わずに、対象に施されるべきである。

【0099】

提供される態様のいずれかの一部において、作用物質または他の処置は、抗IL-6抗体または抗IL-6受容体抗体である。提供される態様のいずれかの一部において、作用物質または他の処置は、トシリズマブ、シルツキシマブ、クラザキズマブ、サリルマブ、オロギズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNT0136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中から選択される作用物質であるかまたはそれを含有する。提供される態様のいずれかの一部において、作用物質または他の処置は、トシリズマブである。提供される態様のいずれかの一部において、作用物質または他の処置は、1つまたは複数のステロイドであるかまたはそれを含有する。提供される態様のいずれかの一部において、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。提供される態様のいずれかの一部において、ステロイドは、デキサメタゾンである。提供される態様のいずれかの一部において、作用物質または他の処置は、昇圧剤の投与を含有する。提供される態様のいずれかの一部において、作用物質または他の処置は、挿管を含む。提供される態様のいずれかの一部において、作用物質または他の処置は、透析を含む。

【0100】

提供される態様のいずれかの一部において、組換え受容体は、疾患もしくは状態に関連するか、または疾患もしくは状態に関連する病変の環境の細胞において発現される抗原(例えば、標的抗原)に特異的に結合する。任意のこのような態様の一部において、抗原は、B細胞抗原である。任意のこのような態様の一部において、抗原は、CD19である。提供される態様のいずれかの一部において、疾患または状態は、がんである。提供される態様のいずれかの一部において、疾患または状態は、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である。提供される態様のいずれかの一部において、疾患または状態は、B細胞悪性腫瘍であり、かつ/または急性リンパ芽球性白血病(ALL)、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病(CLL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、もしくは大細胞型B細胞リンパ腫である。任意のこのような態様の一部において、疾患または状態は、大細胞型B細胞リンパ腫である。提供される態様のいずれかの一部において、大細胞型B細胞リンパ腫などの疾患または状態は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、DLBCL(他に特定されないもの(NOS))、デノボDLBCL、またはインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、デノボDLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、濾胞性リンパ腫から形質転換したDLBCL(tFL)である。提供される態様のいずれかの一部において、DLBCLは、辺縁帯リンパ腫から形質転換した(tMZL)DLBCL、または慢性リンパ性白血病から形質転換した(tCLL; リヒター)DLBCLである。提供される態様のいずれかの一部において、疾患または状態は、原発性縦隔B細胞リンパ腫

(PMBCL) または濾胞性リンパ腫 (FL)、例えば濾胞性リンパ腫グレード3B (FL3B) である。任意の態様の一部において、疾患または状態は、濾胞性リンパ腫 (FL) である。任意の態様の一部において、疾患または状態は、濾胞性リンパ腫 (FL) である。任意の態様の一部において、FLは、濾胞内のCD10、BCL6、およびBCL2の共発現、ならびに/またはt(14;18)/(q32;q21) (IGH-BCL2) および/もしくはBCL6の再編成に関連している。任意の態様の一部において、疾患または状態は、マントル細胞リンパ腫 (MCL) である。

【0101】

提供される態様のいずれかの一部において、組換え受容体は、キメラ抗原受容体 (CAR) である。提供される態様のいずれかの一部において、操作された細胞は、T細胞、例えば、CD4⁺ T細胞および/またはCD8⁺ T細胞を含む。提供される態様のいずれかの一部において、細胞療法は、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を対象に投与する段階であって、各用量のT細胞が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される抗原、例えば標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、受容体を含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD8⁺ T細胞を含有する第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含有する第2の組成物とを含有する、段階を含む。

【0102】

提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与の開始は、第2の組成物の投与の開始前に行われる。提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、48時間以下の間隔で行われる。提供される態様のいずれかの一部において、第1の組成物の投与と第2の組成物の投与は、36時間以下の間隔で、24時間以下の間隔で、12時間以下の間隔で、6時間以下の間隔で、4時間以下の間隔で、2時間以下の間隔で、1時間以下の間隔で、または30分以下の間隔で行われる。

【0103】

提供される態様のいずれかの一部において、CD4⁺ T細胞によって含有される受容体および/もしくはCD8⁺ T細胞によって含有される受容体は、同じ組換え受容体を含み、ならびに/またはCD4⁺ T細胞および/もしくはCD8⁺ T細胞は、同じ組換え受容体を発現するように遺伝子操作されている。

【0104】

提供される態様のいずれかの一部において、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量は、1:1であるかもしくはおよそ1:1である、またはおよそ1:3～およそ3:1である、規定された比の、組換え受容体を発現するCD4⁺細胞:組換え受容体を発現するCD8⁺細胞、および/またはCD4⁺細胞:CD8⁺細胞を含有する;ならびに/あるいは、第1の組成物および第2の組成物の一方における受容体を含有するCD4⁺ T細胞、ならびに第1の組成物および第2の組成物の他方における受容体を含有するCD8⁺ T細胞は、1:1であるかもしくはおよそ1:1である、またはおよそ1:3～およそ3:1である、規定された比で存在する;ならびに/あるいは、第1の組成物および第2の組成物において投与される、受容体を含有するCD4⁺ T細胞および受容体を含有するCD8⁺ T細胞は、規定された比で存在し、該比は、1:1であるかもしくはおよそ1:1であり、またはおよそ1:3～およそ3:1である。提供される態様のいずれかの一部において、規定された比は、1:1であるかまたはおよそ1:1である。

【0105】

提供される態様のいずれかの一部において、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量は、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個から、 2×10^8 個もしくは約 2×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞(両端の値を含む); 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個から、 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞(両端の値を含む); 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個から、 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞(両端の値を含む); 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の総組換え受容体発現T細胞; 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞;または 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個の

総組換え受容体発現T細胞を含有する。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の総組換え受容体発現T細胞を含む。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 1×10^8 個または約 1×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞を含む。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞を含む。

【0106】

提供される態様のいずれかの一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個から、 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞（両端の値を含む）； 1.25×10^7 個もしくは約 1.25×10^7 個から、 7.5×10^7 個もしくは約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞（両端の値を含む）； 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個から、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞（両端の値を含む）； 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞； 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞；または 7.5×10^7 個もしくは約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞を含有する。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 2.5×10^7 個または約 2.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞を含む。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞を含む。任意のこのような態様の一部において、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量は、 7.5×10^7 個または約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現 $CD8^+$ T細胞を含む。

【0107】

提供される態様のいずれかの一部において、T細胞は、対象から得られた初代T細胞であるか、または対象に対して自己である。

【0108】

組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞を含む組成物；および本明細書において提供される方法のいずれかに従って、毒性を発症するリスクを評価する、対象を特定する、または対象を処置するための説明書を含有する製造物品が、本明細書において提供される。任意のこのような態様の一部において、製造物品はまた、毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置も含有する。

[本発明1001]

以下の段階を含む、再発性または抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫（r/r LBCL）である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法：

$CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量を対象に投与する段階であって、各用量のT細胞が、 $CD19$ に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を含み、

該T細胞の用量が、 1×10^7 個または約 1×10^7 個のCAR発現T細胞から、 2×10^8 個または約 2×10^8 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含み；

該T細胞の用量が、およそ1：1の、CARを発現する $CD4^+$ T細胞：CARを発現する $CD8^+$ T細胞の比を含み；かつ

該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含む第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含む第2の組成物とを含む、段階。

[本発明1002]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、アグレッシブ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）、任意でDLBCL NOS（デノボ（de novo）もしくはインドレントから形質転換したもの）、高悪性度B細胞リンパ腫（HGBCL）、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、形質転換した濾胞性リンパ腫（tFL）、および/または濾胞性リンパ腫（FL）、任意で濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）から選択される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記DLBCLが、DLBCL NOS、デノボDLBCL、またはインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである、本発明1003の方法。

[本発明1005]

前記DLBCLが、デノボDLBCLである、本発明1003または本発明1004の方法。

[本発明1006]

前記DLBCLが、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである、本発明1003または本発明1004の方法。

10

[本発明1007]

前記DLBCLが、辺縁帯リンパ腫から形質転換した（tMZL）DLBCL、または慢性リンパ性白血病から形質転換した（tCLL；リヒター）DLBCLである、本発明1003または本発明1004の方法。

[本発明1008]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、高悪性度B細胞リンパ腫（HGBCL）である、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1009]

前記HGBCLが、MYCならびにBCL2および/またはBCL6の再編成を有する、本発明1001、1002、および1008のいずれかの方法。

20

[本発明1010]

前記HGBCLが、DLBCL組織像を有する、本発明1001、1002、1008、および1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、ダブル/トリプルヒットリンパ腫である、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1012]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）である、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1013]

30

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、マントル細胞リンパ腫（MCL）である、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1014]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）ではない、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1015]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、形質転換した濾胞性リンパ腫（tFL）である、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1016]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、濾胞性リンパ腫（FL）である、本発明1001または本発明1002の方法。

40

[本発明1017]

以下の段階を含む、処置の方法：

（a）処置のために、濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象を選択する段階；

（b）FLまたはその細胞もしくは組織によって発現される抗原に特異的に結合する、かつ/またはFLに関連する、組換え受容体

を発現するT細胞を含む、T細胞の用量

を、対象に投与する段階。

[本発明1018]

前記T細胞の用量が、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を含み、

50

各用量のT細胞が、

FLまたはその細胞もしくは組織によって発現される抗原に特異的に結合する、かつ/またはFLに関連する、組換え受容体を含み、

前記投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD8⁺T細胞を含む第1の組成物と、CD4⁺T細胞を含む第2の組成物とを含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

前記組換え受容体が、キメラ抗原受容体（CAR）である、本発明1017または本発明1018の方法。

[本発明1020]

前記抗原が、CD19である、本発明1017～1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

細胞の用量の投与前に、濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象を、該細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階を含む、本発明1018～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

前記FLが、濾胞内のCD10、BCL6、およびBCL2の共発現、ならびに/またはt(14;18)/(q32;q21) (IGH-BCL2) および/もしくはBCL6の再編成に関連している、本発明1016～1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

前記FLが、濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）である、本発明1016～1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

細胞の用量の投与時またはその直前に、対象が、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または状態のための2種類以上の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている、本発明1001～1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

細胞の用量の投与時またはその直前に、対象が、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または状態のための3種類以上の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている、本発明1001～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

細胞の用量の投与時またはその直前に、対象が、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または状態のための4種類以上の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている、本発明1001～1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

前記以前の療法が、アントラサイクリンおよびCD20標的作用物質を含む、本発明1024～1026のいずれかの方法。

[本発明1028]

1つまたは複数のCD20標的作用物質が、リツキシマブを含む、本発明1027の方法。

[本発明1029]

1つまたは複数のCD20標的作用物質が、R-CHOP（リツキシマブ、シクロホスファミド、塩酸ドキシソルビシン（ヒドロキシダウノマイシン）、硫酸ビンクリスチン（oncovin）、およびプレドニゾン）を含む、本発明1027または本発明1028の方法。

[本発明1030]

前記以前の療法が、以前のCD19標的療法である場合には、該以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料が、CD19を発現する細胞を含む、本発明1024～1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

前記以前の療法が、同種異系または自己の造血幹細胞移植（HSCT）を含む、本発明1024～1030のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

[本発明1032]

対象が、H SCTを受けた後1年以内にまたは1年未満で再発している、本発明1031の方法。

[本発明1033]

対象が、以前の療法に应答して完全寛解（CR）を達成していない、本発明1024～1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、侵襲性疾患もしくは高リスク疾患を有すると、または予後不良を有すると特定されている、本発明1001～1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、化学療法抵抗性疾患を有する、または化学療法後に持続的なもしくは再発性の疾患を有すると特定されている、本発明1001～1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、化学療法抵抗性リンパ腫、任意で化学療法抵抗性DLBCLを有すると特定されている、本発明1001～1035のいずれかの方法。

[本発明1037]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、中枢神経系（CNS）合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫、または二次性CNSリンパ腫を有すると特定されている、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、中枢神経系（CNS）合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫、または二次性CNSリンパ腫を有すると特定されるかまたは特定されている；および/あるいは

細胞の用量の投与時または投与前に、CNS合併症を伴うリンパ腫または二次性リンパ腫を示したかまたはそれを示すと特定された、前記方法に従って処置された対象の少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%が、CNS疾患の消散を達成した、

本発明1001～1037のいずれかの方法。

[本発明1039]

対象が、65歳以上の年齢である、本発明1001～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

処置された対象の中で、35%超もしくは約35%超、40%超もしくは約40%超、45%超もしくは約45%超、または50%超もしくは約50%超、または、前述のいずれかの間の任意の値が、65歳以上の年齢である、本発明1001～1039のいずれかの方法。

[本発明1041]

対象が、70歳以上の年齢である、本発明1001～1039のいずれかの方法。

[本発明1042]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、

任意で50%未満または約50%未満の左室駆出率（LVEF）を伴う、心機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている、本発明1001～1041のいずれかの方法。

[本発明1043]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、任意で60 mL/min未満または約60 mL/min未満の計算クレアチニークリアランスを伴う、腎機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている、本発明1001～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、任意で60%以下または約60%以下の一酸化炭素肺拡散能（DLCO）を伴う、肺機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている、本発明1001～1043のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

[本発明1045]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、任意で正常値上限（ULN）の2倍よりも多いまたは約2倍よりも多いアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を伴う、肝機能障害を有すると特定されるかまたは特定されている、本発明1001～1044のいずれかの方法。

[本発明1046]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、 $CD4^{+}$ T細胞および $CD8^{+}$ T細胞の用量を生成するための白血球アフェレーシス時と $CD4^{+}$ T細胞および $CD8^{+}$ T細胞の用量の投与との間にブリッジング化学療法を受けている、本発明1001～1045のいずれかの方法。

[本発明1047]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、以前の療法後の疾患制御のためにブリッジング化学療法を受けている、本発明1001～1046のいずれかの方法。

[本発明1048]

前記ブリッジング化学療法が、以下：

リツキシマブ-ゲムシタビン+オキサリプラチン、デキサメタゾン、放射線療法、リツキシマブ、プレドニゾン、BR、レナリドミド、ゲムシタビン+オキサリプラチン、ブレンツキシマブベドチン、イブルチニブ、ベンダムスチン、および/またはゲムシタビン+リツキシマブ

のうちの1つまたは複数の中から選択される、本発明1046または本発明1047の方法。

[本発明1049]

細胞の用量の投与時またはその直前に、対象が、高用量化学療法に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている、本発明1001～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

細胞の用量の投与時またはその直前に、対象が、造血幹細胞移植（HSCT）に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている、本発明1001～1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

細胞の用量の投与時またはその直前に、対象が、高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）の両方に対して不適格であると特定されるかまたは特定されている、本発明1049または本発明1050の方法。

[本発明1052]

細胞の用量の投与時またはその直前に、対象が、高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）の両方に対して不適格であると特定されるかまたは特定されており、かつ対象が、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または状態のための1種類の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている、本発明1001～1051のいずれかの方法。

[本発明1053]

対象が、0、1、または2である米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS））を有すると特定されるかまたは特定されている、本発明1001～1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

対象が、0または1であるEastern Cooperative Oncology Group パフォーマンスステータス（ECOG PS）を有すると特定されるかまたは特定されている、本発明1001～1053のいずれかの方法。

[本発明1055]

対象が、2であるEastern Cooperative Oncology Group パフォーマンスステータス（ECOG PS）を有すると特定されるかまたは特定されている、本発明1001～1053のいずれかの方法。

[本発明1056]

細胞の用量の投与前に、対象が、 50 cm^2 以上または約 50 cm^2 以上である、対象における腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）を有すると特定されるかまたは特定されている、本発

10

20

30

40

50

明1001～1055のいずれかの方法。

[本発明1057]

細胞の用量の投与時または投与前に、対象が、ポジトロン放出断層撮影法（PET）陽性の疾患を有する、本発明1001～1055のいずれかの方法。

[本発明1058]

細胞の用量の投与前に、細胞の用量の投与のために対象を特定するかまたは選択する、本発明1001～1056のいずれかの方法。

[本発明1059]

細胞の用量の投与前に、以下を有するかまたは以下である対象を、細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階を含む、本発明1001～1057のいずれかの方法：

再発性もしくは抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫；ならびに/または

アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的作用物質；ならびに/または

2種類以上の治療ライン後もしくは自己HSCT後の再発性もしくは抵抗性の疾患；ならびに/または

0、1、もしくは2であるECOGパフォーマンスステータスを有する；ならびに/または

対象が以前のCD19標的療法を受けている場合には、以前のCD19標的療法後の対象から得られた生物学的試料が、CD19を発現する細胞を含んでいること。

[本発明1060]

細胞の用量の投与前に、以下を有するかまたは以下である対象を、細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階を含む、本発明1001～1057のいずれかの方法：

70歳以上の年齢；ならびに/または

2であるECOGパフォーマンスステータス；ならびに/または

任意で60%以下もしくは約60%以下の一酸化炭素肺拡散能（DLCO）を伴う、肺機能障害；ならびに/または

任意で50%未満もしくは約50%未満の左室駆出率（LVEF）を伴う、心機能障害；ならびに/または

任意で60 mL/min未満もしくは約60 mL/min未満の計算クレアチニンクリアランスを伴う、腎機能障害；ならびに/または

任意で正常値上限（ULN）の2倍よりも多いまたは約2倍よりも多いアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を伴う、肝機能障害。

[本発明1061]

細胞の用量の投与前に、以下を有する対象を、細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階を含む、本発明1001～1057のいずれかの方法：

ダブル/トリプルヒットリンパ腫；

化学療法抵抗性リンパ腫、任意で化学療法抵抗性DLBCL；

悪性腫瘍、任意でNHLを処置するための以前の療法に応答して完全寛解（CR）を達成していないこと；および/または

自己幹細胞移植（ASCT）を受けた後1年以内にもしくは1年未満で再発していること；および/または

中枢神経系（CNS）合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫を有すること。

[本発明1062]

T細胞の用量が、CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、または、CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞について濃縮されており、任意で、T細胞の用量における細胞の70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは98%よりも多く、または約70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは98%よりも多きが、CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、または、CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞である、本発明1001～1061のいずれかの方法。

[本発明1063]

第1の組成物の投与の開始が、第2の組成物の投与の開始前に行われる、本発明1001～1

10

20

30

40

50

017および1019～1062のいずれかの方法。

[本発明1064]

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、48時間以下の間隔で行われる、本発明1001～1017および1019～1063のいずれかの方法。

[本発明1065]

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、36時間以下の間隔で、24時間以下の間隔で、12時間以下の間隔で、6時間以下の間隔で、4時間以下の間隔で、2時間以下の間隔で、1時間以下の間隔で、または30分以下の間隔で行われる、本発明1001～1017および1019～1064のいずれかの方法。

[本発明1066]

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、同じ日に行われ、かつ約0～約12時間の間隔で、約0～約6時間の間隔で、もしくは約0～2時間の間隔で行われる；または

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が、約1分～約1時間の間隔で、もしくは約5分～約30分の間隔で行われる、本発明1001～1017および1019～1064のいずれかの方法。

[本発明1067]

第1の組成物と第2の組成物が、2時間以下、1時間以下、30分以下、15分以下、10分以下、または5分以下の間隔で投与される、本発明1001～1017および1019～1064のいずれかの方法。

[本発明1068]

CD4⁺ T細胞によって含まれる組換え受容体および/もしくはCD8⁺ T細胞によって含まれる組換え受容体が、同じ組換え受容体である、ならびに/またはCD4⁺ T細胞および/もしくはCD8⁺ T細胞が、同じ組換え受容体を発現するように遺伝子操作されている、本発明1001～1067のいずれかの方法。

[本発明1069]

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、
2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個から、1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

5×10⁷個もしくは約5×10⁷個から、1×10⁸個もしくは約1×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

5×10⁷個もしくは約5×10⁷個の総組換え受容体発現T細胞；

1×10⁸個もしくは約1×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞；または

1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞

を含む、本発明1001～1068のいずれかの方法。

[本発明1070]

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、5×10⁷個または約5×10⁷個の総組換え受容体発現T細胞を含む、本発明1001～1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、1×10⁸個または約1×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞を含む、本発明1001～1069のいずれかの方法。

[本発明1072]

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、1.5×10⁸個または約1.5×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞を含む、本発明1001～1069のいずれかの方法。

[本発明1073]

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、

1.25×10⁷個もしくは約1.25×10⁷個から、7.5×10⁷個もしくは約7.5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個から、5×10⁷個もしくは約5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞；

10

20

30

40

50

5×10⁷個もしくは約5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺T細胞；または7.5×10⁷個もしくは約7.5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺T細胞を含む、本発明1001～1069のいずれかの方法。

[本発明1074]

CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞の用量が、2.5×10⁷個または約2.5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺T細胞を含む、本発明1001～1069、1070、および1073のいずれかの方法。

[本発明1075]

CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞の用量が、5×10⁷個または約5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺T細胞を含む、本発明1001～1069、1071、および1073のいずれかの方法。

[本発明1076]

CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞の用量が、7.5×10⁷個または約7.5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺T細胞を含む、本発明1001～1069、1072、および1073のいずれかの方法。

[本発明1077]

投与前に、対象が、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法でプレコンディショニングされている、本発明1001～1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

細胞の用量の投与の直前に、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法を対象に施す段階をさらに含む、本発明1001～1077のいずれかの方法。

[本発明1079]

細胞の用量の投与および/またはリンパ球枯渇療法が、外来患者用送達を介して行われる、本発明1077または本発明1078の方法。

[本発明1080]

細胞の用量の投与および/またはリンパ球枯渇療法が、非三次医療センターにおいて行われる、本発明1079の方法。

[本発明1081]

投与および任意の追跡調査が、外来患者扱いで、かつ/または病院への入院もしくは病院での一晚の滞在を必要とせずに行われる；ならびに

対象が持続性の発熱、または解熱薬での処置後に1℃よりも多く低下するかもしれないかもしくは低下しない発熱を示す場合には、該対象が、病院に入院するかまたは病院で一晩滞在し、かつ/あるいは神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置を施される、本発明1001～1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

細胞の用量の投与の開始前に、対象が、神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置を施されていない、本発明1001～1081のいずれかの方法。

[本発明1083]

対象に、神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置を施す段階をさらに含む、本発明1001～1082のいずれかの方法。

[本発明1084]

前記作用物質が、抗IL-6抗体、抗IL-6受容体抗体、またはステロイドであるかまたはそれを含む、本発明1081～1083のいずれかの方法。

[本発明1085]

前記作用物質が、トシリズマブ、シルツキシマブ、デキサメタゾン、またはメチルプレドニゾロンであるかまたはそれを含む、本発明1081～1084のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

[本発明1086]

前記作用物質が、トシリズマブであるかまたはそれを含む、本発明1081～1085のいずれかの方法。

[本発明1087]

前記作用物質が、デキサメタゾンであるかまたはそれを含む、本発明1081～1085のいずれかの方法。

[本発明1088]

細胞の用量の投与時または投与前に、
対象が、アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的作用物質で処置される
かもしくは処置されている；ならびに/または

対象が、2種類以上の治療ライン後もしくは自己HSCT後に再発性もしくは抵抗性の疾患
であるかもしくはそれを有する；ならびに/または

対象が、0、1、もしくは2であるECOGパフォーマンスステータスを有すると特定される
かもしくは特定されている；ならびに/または

対象が以前のCD19標的療法を受けている場合には、該以前のCD19標的療法後の対象か
ら得られた生物学的試料が、CD19を発現する細胞を含む；ならびに

細胞の用量の投与が、外来患者用送達を介して行われる、

本発明1001～1087のいずれかの方法。

[本発明1089]

前記T細胞が、対象から得られた初代T細胞である、本発明1001～1088のいずれかの方
法。

[本発明1090]

前記T細胞が、対象に対して自己である、本発明1001～1089のいずれかの方法。

[本発明1091]

細胞の用量の投与時または投与前に、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、または自己幹細
胞移植（ASCT）の投与後の再発を、有したかまたは有していると特定された対象の少な
くとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%が、OR、または3ヶ月も
しくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成した、本発
明1001～1090のいずれかの方法。

[本発明1092]

前記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%、または少なくと
も50%が、完全奏効（CR）を達成する；

CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もし
くは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるCRを示す；かつ/ある
いは

1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRを達成した対象の少なくとも60%、70%、8
0%、90%、または95%が、CRを達成した後3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月
もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超にわたって奏効のままである、CRのままである、
および/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/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50%、少なくとも60%、または少なくと
も70%が、客観的奏効（OR）を達成する；

ORを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もし
くは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを示す；かつ/ある
いは

ORを達成した対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、O
Rを達成した後3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏
効のままである、または生存している；ならびに/あるいは

細胞の用量の投与時または投与前に、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、または自己幹細
胞移植（ASCT）の投与後の再発を、有したかまたは有していると特定された対象の少な
くとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%が、OR、または3ヶ月も

10

20

30

40

50

しくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成した、
本発明1001～1091のいずれかの方法。

[本発明1093]

前記方法に従って処置された対象の少なくとも50%が、完全奏効（CR）を達成する；
CRを達成した対象の少なくとも60%が、6ヶ月または6ヶ月超にわたって永続性のあるCR
Rを示す；かつ/あるいは

1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRを達成した対象の少なくとも60%が、CRを
達成した後6ヶ月または6ヶ月超にわたって奏効のままである、CRのままである、および/
または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/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70%が、客観的奏効（OR）を達成する；
ORを達成した対象の少なくとも60%が、6ヶ月または6ヶ月超にわたって永続性のある
ORを示す；かつ/あるいは

ORを達成した対象の少なくとも50%が、ORを達成した後6ヶ月または6ヶ月超にわたっ
て奏効のままである、または生存している；ならびに/あるいは

細胞の用量の投与時または投与前に、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、または自己幹細胞
移植（ASCT）の投与後の再発を、有したかまたは有していると特定された対象の少なく
とも40%が、OR、または3ヶ月もしくは3ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成した、
本発明1001～1092のいずれかの方法。

[本発明1094]

前記細胞が、対象に対して自己であり、および

いかなるアフエーシス用最小絶対リンパ球数（ALC）も、療法の生成のために必要と
されない、かつ/または指定されない；および/あるいは

該細胞が、疾患もしくは状態を有する対象のまたは選択された集団の対象の少なくとも9
0%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%に
ついて、前記方法に従って投与のための細胞生成物を作製することができるプロセスによ
って生成される、

本発明1001～1093のいずれかの方法。

[本発明1095]

CRまたはORが、3ヶ月超または6ヶ月超にわたって永続性がある；ならびに/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20%、少なくとも25%、少なくとも35
%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、3ヶ月超または6ヶ月超にわたって永続
性のあるCRを達成する；かつ/あるいは

前記方法で処置され、CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、また
は95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ
月超にわたってCRのままである、または奏効のままである、または生存したままである；
かつ/あるいは

前記方法で処置され、1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRを達成した対象の少な
くとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または
6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超よりも長くにわたって奏効のままである、C
Rのままである、および/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；な
らびに/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50%、少なくとも60%、または少なくと
も70%が、客観的奏効（OR）を達成する；

対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超
または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成する；かつ/あるいは

前記方法で処置され、ORを達成した対象の少なくとも、少なくとも35%、少なくとも4
0%、または少なくとも50%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ
月超にわたって奏効のままである、または生存している、

本発明1092～1094のいずれかの方法。

[本発明1096]

前記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%、または少なくとも50%が、CNS疾患の完全奏効（CR）または寛解を達成する；

CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%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CRのままである；かつ/あるいは1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCNS疾患のCRまたは寛解を達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超よりも長くにわたって奏効のままである、CRのままである、かつ/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/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50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、CNS疾患の客観的奏効（OR）または寛解を達成する；

対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%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ORを達成する；かつ/あるいは

CNS疾患のORまたは寛解を達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している；ならびに/あるいは

脳病変が、25%、50%、75%、もしくはそれ以上よりも多く、または約25%、50%、75%、もしくはそれ以上よりも多く、サイズまたは体積が低減している；ならびに/あるいは

CNS疾患の低減または寛解またはクリアランスが、前記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%、または少なくとも50%において達成される、本発明1001~1095のいずれかの方法。

[本発明1097]

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、約60%超もしくは約60%超、約70%超もしくは約70%超、または約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）を示さない、かつ/またはグレード3以上の神経毒性を示さない、および/あるいは、40%超または50%超または55%超が、いかなる神経毒性またはCRSも示さない、

本発明1001~1096のいずれかの方法。

[本発明1098]

前記方法に従って処置された対象の80%超または約80%超が、グレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を示さない、かつ/またはグレード3以上の神経毒性を示さない、本発明1001~1097のいずれかの方法。

[本発明1099]

前記方法に従って処置された対象の95%超が、グレード3以上のCRSを示さない、本発明1001~1098のいずれかの方法。

[本発明1100]

前記方法に従って処置された対象の85%超が、グレード3以上の神経毒性を示さない、本発明1001~1099のいずれかの方法。

[本発明1101]

前記方法に従って処置された対象の30%、35%、40%、もしくは50%よりも多く、または約30%、35%、40%、もしくは50%よりも多くが、いかなるグレードのサイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性も示さない；ならびに/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45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%、または少なくとも約45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%が、投与の開始の3日後よりも早期にCRSの発症を示さず、かつ/または投与の開始の5日後よりも早期に神経毒性の発症を示さない；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象の間での神経毒性の発症中央値が、前記方法に従って処置された対象におけるCRSのピーク中央値、またはCRSの消散までの時間の中央値の時

10

20

30

40

50

点またはその後であり、かつ/あるいは前記方法に従って処置された対象の間での神経毒性の発症中央値が、8、9、10、もしくは11日よりも大きい、または約8、9、10、もしくは11日よりも大きい、
本発明1001～1100のいずれかの方法。

[本発明1102]

前記方法に従って処置された対象の50%超または約50%超が、いかなるグレードのサイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性も示さない；ならびに/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45%または少なくとも約45%が、投与の開始の3日後よりも早期にCRSの発症を示さない、かつ/または投与の開始の5日後よりも早期に神経毒性の発症を示さない；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象の間での神経毒性の発症中央値が、前記方法に従って処置された対象におけるCRSのピーク中央値、またはCRSの消散までの時間の中央値の時点またはその後であり、かつ/あるいは前記方法に従って処置された対象の間での神経毒性の発症中央値が、8日または約8日よりも大きい、

本発明1001～1101のいずれかの方法。

[本発明1103]

前記方法に従って処置された対象の少なくとも50%が、完全奏効（CR）を達成する；

前記方法に従って処置された対象の少なくとも70%が、客観的奏効（OR）を達成する；および

前記方法に従って処置された対象の50%超または約50%超が、いかなるグレードのサイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性も示さない；および

前記方法に従って処置された対象の80%超または約80%超が、グレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を示さない、かつ/またはグレード3以上の神経毒性を示さない、

本発明1001～1102のいずれかの方法。

[本発明1104]

前記方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くが、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月の全般的健康状態において、European Organization for Research and Treatment Core Quality of Life Questionnaire version 3.0（EORTC QLQ-C30）の10ポイント以上の改善を示す；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くが、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月の身体機能において、EORTC QLQ-C30の10ポイント以上の改善を示す；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くが、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月の疲労において、EORTC QLQ-C30の10ポイント以上の改善を示す；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くが、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月または12ヶ月の疼痛において、EORTC QLQ-C30の10ポイント以上の改善を示す；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多く、または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、もしくは60%よりも多くが、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月

10

20

30

40

50

月または12ヶ月の疼痛において、EORTC QLQ-C30の10ポイント以上の改善を示す、
本発明1001～1103のいずれかの方法。

[本発明1105]

前記方法に従って処置された対象の間の平均5レベルEuroQol-5D (EQ-5D-5L) スコア
が、処置前もしくは処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月もしくは12ヶ月で同
じであるかもしくはより高い；および/または

前記方法に従って処置された対象の間の平均EuroQol全般的視覚的アナログ尺度 (EQ-V
AS) スコアが、処置前もしくは処置後1ヶ月のスコアと比較して、投与後6ヶ月もしくは1
2ヶ月で同じであるかもしくはより高い、
本発明1001～1104のいずれかの方法。

10

[本発明1106]

前記CARが、

抗原に特異的な細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、任意で4-1BBである、
共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインと、任意でCD3ゼータである、一次シ
グナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインと
を含む；

前記CARが、順番に、

抗原に特異的な細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、共刺激分子に由来する
細胞質シグナル伝達ドメインと、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグ
ナル伝達ドメインと

20

を含む；または

前記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、CD3-ゼータ (CD3ζ) 鎖を含む
細胞内シグナル伝達ドメインと、4-1BBのシグナル伝達ドメインである共刺激シグナル伝
達領域と
を含む、

本発明1001～1105のいずれかの方法。

[本発明1107]

前記CARが、

CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、4-1BBに由来する細
胞質シグナル伝達ドメインと、CD3ゼータに由来する細胞質シグナル伝達ドメインと
を含む、本発明1001～1106のいずれかの方法。

30

[本発明1108]

前記抗原結合ドメインが、scFvである、本発明1107の方法。

[本発明1109]

前記scFvが、

RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35) のアミノ酸配列、SRLHSGV (SEQ ID NO: 36)
のアミノ酸配列、および/もしくはGNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37) のアミノ酸配列、な
らびに/またはDYGVS (SEQ ID NO: 38) のアミノ酸配列、
VIWGSETTYNSALKS (SEQ ID NO: 39)

40

のアミノ酸配列、および/もしくはYAMDYWG (SEQ ID NO: 40) のアミノ酸配列
を含む、あるいは、

前記scFvが、

FMC63の可変重鎖領域およびFMC63の可変軽鎖領域、ならびに/もしくはFMC63のC
DRL1配列、FMC63のCDRL2配列、FMC63のCDRL3配列、FMC63のCDRH1配列、FM
C63のCDRH2配列、およびFMC63のCDRH3配列を含むか、または前述のいずれかと同じ
エピトープに結合するか、もしくは結合についてそれと競合する、ならびに、

任意で、

前記scFvが、順番に、V_Hと、任意でSEQ ID NO: 24を含むリンカーと、V_Lとを含む

50

、ならびに/または

前記scFvが、フレキシブルリンカーを含み、かつ/もしくはSEQ ID NO: 43として示されるアミノ酸配列を含む、
本発明1108の方法。

[本発明1110]

前記scFvが、FMC63の可変重鎖領域およびFMC63の可変軽鎖領域を含む、本発明1108または本発明1109の方法。

[本発明1111]

前記共刺激シグナル伝達領域が、4-1BBのシグナル伝達ドメインである、本発明1106～1110のいずれかの方法。

[本発明1112]

共刺激ドメインが、SEQ ID NO: 12、またはそれに対して少なくとも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そのバリエーションを含む、本発明1106～1111のいずれかの方法。

[本発明1113]

一次シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータシグナル伝達ドメインである、本発明1106～1112のいずれかの方法。

[本発明1114]

一次シグナル伝達ドメインが、それに対して少なくとも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有する、SEQ ID NO: 13、14、または15を含む、本発明1106～1113のいずれかの方法。

[本発明1115]

前記CARが、膜貫通ドメインとscFvとの間にスペーサーをさらに含む、本発明1106～1114のいずれかの方法。

[本発明1116]

前記スペーサーが、免疫グロブリンヒンジまたはその改変されたバージョン、任意でIgG4ヒンジまたはその改変されたバージョンのすべてまたは一部分を含むかまたはそれからなる、ポリペプチドスペーサーである、本発明1115の方法。

[本発明1117]

前記スペーサーが、12アミノ酸長または約12アミノ酸長である、本発明1115または本発明1116の方法。

[本発明1118]

前記スペーサーが、SEQ ID NO: 1の配列、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34によってコードされる配列、またはそれに対して少なくとも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前述のいずれかのバリエーションを有するかまたはそれからなる；ならびに/あるいは

前記スペーサーが、式 X_1PPX_2P を含むかまたはそれからなり、配列中、 X_1 がグリシン、システイン、またはアルギニンであり、 X_2 がシステインまたはスレオニンである、本発明1115～1117のいずれかの方法。

[本発明1119]

前記スペーサーが、

(a) 免疫グロブリンヒンジもしくはその改変されたバージョンのすべてもしくは一部分を含むかもしくはそれからなる、または約15個以下のアミノ酸を含み、かつCD28細胞外領域もしくはCD8細胞外領域を含まない、(b) 免疫グロブリンヒンジ、任意でIgG4ヒンジ、もしくはその改変されたバージョンのすべてもしくは一部分を含むかもしくはそれからなる、かつ/または約15個以下のアミノ酸を含み、かつCD28細胞外領域もしくはCD8細胞外領域を含まない、または(c) 12アミノ酸長もしくは約12アミノ酸長である、か

10

20

30

40

50

つ/または免疫グロブリンヒンジ、任意でIgG4、もしくはその改変されたバージョンのすべてもしくは一部分を含むかもしくはそれからなる；または（d）SEQ ID NO: 1の配列、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34によってコードされる配列、またはそれに対して少なくとも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前述のいずれかのバリエーションを有するかまたはそれからなる、または（e）式 X_1PPX_2P を含むかまたはそれからなり、配列中、 X_1 がグリシン、システイン、またはアルギニンであり、 X_2 がシステインまたはスレオニンである、ポリペプチドスペーサー

である；ならびに/あるいは

前記共刺激ドメインが、

SEQ ID NO: 12またはそれに対して少なくとも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そのバリエーション

を含む；ならびに/あるいは

前記一次シグナル伝達ドメインが、

それに対して少なくとも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有する、SEQ ID NO: 13、14、または15

を含む；ならびに/あるいは

前記scFvが、

RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35) のアミノ酸配列、SRLHSGV (SEQ ID NO: 36) のアミノ酸配列、および/もしくはGNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37) のアミノ酸配列、ならびに/またはDYGVVS (SEQ ID NO: 38) のアミノ酸配列、VIWGSETTYNSALKS (SEQ ID NO: 39)

のアミノ酸配列、および/もしくはYAMDYWG (SEQ ID NO: 40) のアミノ酸配列を含む、あるいは、

前記scFvが、

FMC63の可変重鎖領域およびFMC63の可変軽鎖領域、ならびに/もしくはFMC63のCDRL1配列、FMC63のCDRL2配列、FMC63のCDRL3配列、FMC63のCDRH1配列、FMC63のCDRH2配列、およびFMC63のCDRH3配列を含むか、または前述のいずれかと同じエピトープに結合するか、もしくは結合についてそれと競合する、ならびに、

任意で、

前記scFvが、順番に、 V_H と、任意でSEQ ID NO: 24を含むリンカーと、 V_L とを含む、ならびに/または

前記scFvが、フレキシブルリンカーを含み、かつ/もしくはSEQ ID NO: 43として示されるアミノ酸配列を含む、

本発明1115～1118のいずれかの方法。

[本発明1120]

前記スペーサーが、SEQ ID NO: 1の配列を含むポリペプチドスペーサーである；

前記共刺激ドメインが、SEQ ID NO: 12を含む；

前記一次シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO: 13、14、または15を含む；

前記抗原結合ドメインが、FMC63の可変重鎖領域およびFMC63の可変軽鎖領域を含むscFvを含む、

本発明1115～1119のいずれかの方法。

[本発明1121]

細胞の用量が、非経口的に、任意で静脈内に投与される、本発明1001～1120のいずれかの方法。

[本発明1122]

10

20

30

40

50

前記対象が、ヒト対象である、本発明1001～1121のいずれかの方法。

[本発明1123]

組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞を含む組成物；および任意で、本発明1001～1122のいずれかの方法に従って細胞の用量を投与するための説明書を含む、製造物品。

[本発明1124]

以下の段階を含む、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを評価する方法：

(a) 対象において1つまたは複数のパラメータを評価する段階であって、

該1つまたは複数のパラメータが、対象由来の生物学的試料におけるLDH、フェリチン、もしくはC反応性タンパク質（CRP）のレベル、量、もしくは濃度から選択されるか、または対象における腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）であり；

該対象が、細胞療法での処置についての候補であり、該細胞療法が、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量を含み；かつ

該評価する段階が、細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が、組換え受容体および/もしくは該操作された細胞を含まない、段階；ならびに

(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、1つまたは複数のパラメータが閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、

(i) 該パラメータがフェリチンであり、該閾値レベルが、1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上であるか、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上である；かつ/あるいは

(ii) 該パラメータがCRPであり、該閾値レベルが、5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上であるか、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上である、段階。

[本発明1125]

以下の段階を含む、対象を特定する方法：

(a) 対象において1つまたは複数のパラメータを評価する段階であって、

該1つまたは複数のパラメータが、対象由来の生物学的試料におけるLDH、フェリチン、もしくはC反応性タンパク質（CRP）のレベル、量、もしくは濃度から選択されるか、または対象における腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）であり；

該対象が、細胞療法での処置についての候補であり、該細胞療法が、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量を含み；かつ

該評価する段階が、細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が、組換え受容体および/もしくは該操作された細胞を含まない、段階；ならびに

(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、1つまたは複数のパラメータが閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを有する対象を特定する段階であって、

(i) 該パラメータがフェリチンであり、該閾値レベルが、1000ナノグラム/ミリリッ

10

20

30

40

50

トル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上であるか、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上である；かつ/あるいは

(ii) 該パラメータがCRPであり、該閾値レベルが、5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上であるか、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上である、段階。

[本発明1126]

以下の段階を含む、処置の方法：

(a) 対象において1つまたは複数のパラメータを評価する段階であって、

該1つまたは複数のパラメータが、対象由来の生物学的試料におけるLDH、フェリチン、もしくはC反応性タンパク質（CRP）のレベル、量、もしくは濃度から選択されるか、または対象における腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）であり；

該対象が、細胞療法での処置についての候補であり、該細胞療法が、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量を含み；かつ

該評価する段階が、細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が、組換え受容体および/もしくは該操作された細胞を含まない、段階；ならびに

(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、1つまたは複数のパラメータが閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、

(i) 該パラメータがフェリチンであり、該閾値レベルが、1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上であるか、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上である；かつ/あるいは

(ii) 該パラメータがCRPであり、該閾値レベルが、5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上であるか、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上である、段階；ならびに

(c) 評価後にまたは評価の結果に基づいて、対象に、

細胞療法、および任意で、毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置を施す段階。

[本発明1127]

前記パラメータがフェリチンであり、前記閾値レベルが5000ナノグラム/ミリリットルである、本発明1124～1126のいずれかの方法。

[本発明1128]

前記パラメータがCRPであり、前記閾値レベルが10ミリグラム/リットルである、本発明1124～1127のいずれかの方法。

[本発明1129]

前記1つまたは複数のパラメータがフェリチンおよびCRPであり、フェリチンについての閾値レベルが5000ナノグラム/ミリリットルであり、CRPについての閾値レベルが10ミリグラム/リットルである、本発明1124～1128のいずれかの方法。

[本発明1130]

前記生物学的試料が、血液または血漿試料である、本発明1124～1129のいずれかの方法。

[本発明1131]

フェリチンまたはCRPのレベル、量、または濃度が、処置の前、アフエーシスの前、または細胞生成物製造の前に測定される、本発明1124～1130のいずれかの方法。

[本発明1132]

以下の段階を含む、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを評価する方法：

(a) 遺伝子操作された細胞を含む細胞療法を以前に施されている対象由来の生物学的試料において、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞のピーク濃度を評価する段階；および

(b) 遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、

該閾値レベルが、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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上であるか、または約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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上である、段階。

[本発明1133]

以下の段階を含む、対象を特定する方法：

(a) 遺伝子操作された細胞を含む細胞療法を以前に施されている対象由来の生物学的試料において、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞のピーク濃度を評価する段階；および

(b) 遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを有する対象を特定する段階であって、

該閾値レベルが、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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上であるか、または約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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上である、段階。

[本発明1134]

以下の段階を含む、処置の方法：

(a) 遺伝子操作された細胞を含む細胞療法を以前に施されている対象由来の生物学的試

10

20

30

40

50

料において、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞のピーク濃度を評価する段階；ならびに

(b) 遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、

該閾値レベルが、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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上であるか、または約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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上である、

段階；ならびに

(c) 評価後にまたは評価の結果に基づいて、対象に、

細胞療法、および任意で、毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置を施す段階。

[本発明1135]

前記閾値レベルが、500細胞/マイクロリットルである、本発明1132～1134のいずれかの方法。

[本発明1136]

対象が、細胞療法を施され、かつ毒性を発症するリスクを有すると特定される場合には、毒性の症状について該対象をモニタリングする段階をさらに含む、本発明1124～1135のいずれかの方法。

[本発明1137]

前記毒性が、神経毒性またはサイトカイン放出症候群（CRS）である、本発明1124～1136のいずれかの方法。

[本発明1138]

前記毒性が、グレード1以上の神経毒性またはCRSである、本発明1124～1137のいずれかの方法。

[本発明1139]

前記毒性が、グレード1以上の神経毒性である、本発明1124～1138のいずれかの方法。

[本発明1140]

前記毒性が、重度の神経毒性であるか、またはグレード2以上の神経毒性、グレード3以上の神経毒性、もしくはグレード4以上の神経毒性である、本発明1124～1139のいずれかの方法。

[本発明1141]

前記毒性が、重度の神経毒性またはグレード3以上の神経毒性である、本発明1124～1140のいずれかの方法。

[本発明1142]

前記毒性が、グレード1以上のCRSである、本発明1124～1138のいずれかの方法。

[本発明1143]

前記毒性が、重度のCRSであるか、またはグレード2以上のCRS、グレード3以上のCRS、もしくはグレード4以上のCRSである、本発明1124～1138および1142のいずれかの方法。

[本発明1144]

前記毒性が、重度のCRSまたはグレード3以上のCRSである、本発明1124～1138、1142、および1143のいずれかの方法。

[本発明1145]

10

20

30

40

50

対象が毒性を発症するリスクを有すると特定される場合には、該対象に以下を施す、本発明1124～1144のいずれかの方法：

(a)

(1) 毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置、および

(2) 細胞療法であって、作用物質の投与は、対象に対する細胞療法を施すことの (i) 開始の前に、(ii) 開始の1、2、もしくは3日以内に、(iii) 開始と並行して、および/または (iv) 開始の後の最初の発熱時に施されるべきである、細胞療法；ならびに/あるいは

(b) 低減した用量での、または、細胞療法を施した後に、毒性もしくは重度の毒性を発症するリスクに関連しない、または対象の大多数、および/もしくは対象が有するかもしくは有すると疑われる疾患もしくは状態を有する対象の大多数において、毒性もしくは重度の毒性を発症するリスクに関連しない用量での、細胞療法；ならびに/あるいは

(c) 入院患者の境遇でのおよび/または1日もしくは複数日にわたる病院への入院を伴う、対象に対する細胞療法の施与であって、任意で、該細胞療法が、さもなければ、外来患者扱いでまたは1日もしくは複数日にわたる病院への入院を伴わずに、対象に施されるべきである、施与。

[本発明1146]

前記作用物質または他の処置が、抗IL-6抗体または抗IL-6受容体抗体である、本発明1145の方法。

[本発明1147]

前記作用物質または他の処置が、トシリズマブ、シルツキシマブ、クラザキズマブ、サリルマブ、オロキズマブ (CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ (CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中から選択される作用物質であるかまたはそれを含む、本発明1146の方法。

[本発明1148]

前記作用物質または他の処置が、トシリズマブである、本発明1146または本発明1147の方法。

[本発明1149]

前記作用物質または他の処置が、1つまたは複数のステロイドであるかまたはそれを含む、本発明1148の方法。

[本発明1150]

前記ステロイドが、デキサメタゾンまたはメチルプレドニゾンである、本発明1149の方法。

[本発明1151]

前記ステロイドが、デキサメタゾンである、本発明1149または本発明1150の方法。

[本発明1152]

前記組換え受容体が、疾患もしくは状態に関連するか、または疾患もしくは状態に関連する病変の環境の細胞において発現される抗原に特異的に結合する、本発明1124～1151のいずれかの方法。

[本発明1153]

前記疾患または状態が、がんである、本発明1124～1152のいずれかの方法。

[本発明1154]

前記疾患または状態が、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である、本発明1124～1153のいずれかの方法。

[本発明1155]

前記疾患または状態が、B細胞悪性腫瘍である、かつ/または急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病 (CLL)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、もしくは大細胞型B細胞リンパ腫である、本発明1124～1054のいずれかの方法。

[本発明1156]

前記疾患または状態が、大細胞型B細胞リンパ腫である、本発明1124～1155のいずれかの方法。

[本発明1157]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、アグレッシブ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）、任意でDLBCL NOS（デノボもしくはインドレントから形質転換したもの）、高悪性度B細胞リンパ腫（HGBCL）、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、形質転換した濾胞性リンパ腫（tFL）、および/または濾胞性リンパ腫（FL）、任意で濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）から選択される、本発明1156の方法。

[本発明1158]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である、本発明1156または本発明1157の方法。

[本発明1159]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、濾胞性リンパ腫（FL）である、本発明1156または本発明1157の方法。

[本発明1160]

前記FLが、濾胞内のCD10、BCL6、およびBCL2の共発現、ならびに/またはt(14;18)/(q32;q21) (IGH-BCL2) および/もしくはBCL6の再編成に関連している、本発明1159の方法。

[本発明1161]

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、マントル細胞リンパ腫（MCL）である、本発明1156または本発明1157の方法。

[本発明1162]

前記組換え受容体が、標的抗原に結合し、該標的抗原が、B細胞抗原、任意でCD19である、本発明1036～1049のいずれかの方法。

[本発明1163]

前記組換え受容体が、キメラ抗原受容体（CAR）である、本発明1124～1162のいずれかの方法。

[本発明1164]

前記遺伝子操作された細胞が、T細胞、任意でCD4⁺ T細胞および/またはCD8⁺ T細胞を含む、本発明1124～1163のいずれかの方法。

[本発明1165]

細胞療法を施すことが、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を対象に投与することを含み、

各用量のT細胞が、

疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される抗原に特異的に結合する、かつ/あるいは疾患または状態に関連する、組換え受容体を含み、

該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD8⁺ T細胞を含む第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含む第2の組成物とを含む、本発明1124～1163のいずれかの方法。

[本発明1166]

第1の組成物の投与の開始が、第2の組成物の投与の開始前に行われる、本発明1165の方法。

[本発明1167]

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、48時間以下の間隔で行われる、本発明1165または本発明1166の方法。

[本発明1168]

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、36時間以下の間隔で、24時間以下の間隔で、12時間以下の間隔で、6時間以下の間隔で、4時間以下の間隔で、2時間以下の間隔で

10

20

30

40

50

、1時間以下の間隔で、または30分以下の間隔で行われる、本発明1165～1167のいずれかの方法。

[本発明1169]

CD4⁺ T細胞によって含まれる組換え受容体および/もしくはCD8⁺ T細胞によって含まれる組換え受容体が、同じ組換え受容体であるかもしくはそれを含む、ならびに/またはCD4⁺ T細胞および/もしくはCD8⁺ T細胞が、同じ組換え受容体を発現するように遺伝子操作されている、本発明1124～1168のいずれかの方法。

[本発明1170]

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、

1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、規定された比の、受容体を発現するCD4⁺ T細胞：組換え受容体を発現するCD8⁺ T細胞、および/またはCD4⁺ T細胞：CD8⁺ T細胞を含む；ならびに/あるいは

第1の組成物および第2の組成物の一方における、組換え受容体を含むCD4⁺ T細胞、ならびに第1の組成物および第2の組成物の他方における、組換え受容体を含むCD8⁺ T細胞が、

1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、規定された比で存在する；ならびに/あるいは

第1の組成物および第2の組成物において投与される、受容体を含むCD4⁺ T細胞および組換え受容体を含むCD8⁺ T細胞が、規定された比で存在し、該比が、1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、本発明1124～1169のいずれかの方法。

[本発明1171]

前記規定された比が、1：1であるかまたはおよそ1：1である、本発明1124～1170のいずれかの方法。

[本発明1172]

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、

1×10⁷個もしくは約1×10⁷個から、2×10⁸個もしくは約2×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個から、1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

5×10⁷個もしくは約5×10⁷個から、1×10⁸個もしくは約1×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

5×10⁷個もしくは約5×10⁷個の総組換え受容体発現T細胞；

1×10⁸個もしくは約1×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞；または

1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞

を含む、本発明1124～1171のいずれかの方法。

[本発明1173]

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、

1×10⁷個もしくは約1×10⁷個から、1×10⁸個もしくは約1×10⁸個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

1.25×10⁷個もしくは約1.25×10⁷個から、7.5×10⁷個もしくは約7.5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個から、5×10⁷個もしくは約5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞；

5×10⁷個もしくは約5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞；または

7.5×10⁷個もしくは約7.5×10⁷個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞

を含む、本発明1124～1172のいずれかの方法。

[本発明1174]

前記T細胞が、対象から得られた初代T細胞であるか、または対象に対して自己である、本発明1124～1173のいずれかの方法。

[本発明1175]

前記対象が、ヒト対象である、本発明1124～1174のいずれかの方法。

[本発明1176]

組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞を含む組成物、および任意で、毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置；ならびに、本発明1124～1175のいずれかの方法に従って、毒性を発症するリスクを評価する、対象を特定する、または対象を処置するための説明書を含む、製造物品。

10

【図面の簡単な説明】

【0109】

【図1】検査所見の異常、および対象の20%以上において起こった治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event）（TEAE）を経験した対象のパーセンテージを示す。*：試験処置とは無関係の、リンパ腫の進行による多臓器不全である1例のグレード5のAE；†：びまん性肺胞傷害である1例のグレード5のAEであり、研究者は、フルダラビン、シクロホスファミド、およびCAR T細胞療法に関連していると評価し、これは、増殖因子ならびに広域スペクトルの抗生物質および抗真菌剤に対して好中球減少性でありながら、進行性呼吸不全に対する人工呼吸を拒否した対象において23日目に起こった。

20

【図2】CRSおよび神経毒性の発症までの観察された時間を示す、カプラン・マイヤー曲線である。

【図3A】図3Aおよび図3Bは、処置された対象のサブグループの間での3ヶ月客観的奏効率（ORR）を示す。

【図3B】図3Aの説明を参照のこと。

【図4A】図4Aおよび図4Bは、対象のフルコホートおよびコアコホートにおける奏効（CR/PR、CR、またはPR）の継続期間および全生存期間を示す。

【図4B】図4Aの説明を参照のこと。

【図5A】図5Aは、異なる用量レベルでの、処置後の様々な時点での末梢血におけるCAR⁺ T細胞の薬物動態を示す。図5Bは、レスポnderとノンレスポnderとの間での、処置後の様々な時点での末梢血におけるCAR⁺ T細胞の薬物動態を示す。図5Cは、任意の神経毒性を発症した対象または発症しなかった対象における、処置後の様々な時点での末梢血におけるCAR⁺ T細胞の薬物動態を示す。

30

【図5B】図5Aの説明を参照のこと。

【図5C】図5Aの説明を参照のこと。

【図6A】図6Aは、ある特定の時点で測定された、化学療法抵抗性の形質転換したDLBCLを有する対象の末梢血におけるCD3⁺/CAR⁺ T細胞、CD4⁺/CAR⁺ T細胞、CD8⁺/CAR⁺ T細胞の数を示す。図6Bは、右中頭蓋窩における頭蓋内異常および右後耳介領域の皮下組織における広範囲の異常を示す、処置前体軸PET-CT画像を示す。図6Cは、抗CD19 CAR⁺ T細胞での処置後の図2Bにおける異常の消散を示す、処置後PET-CT画像である。図6Dは、右中頭蓋窩における均質の質量増大を示す、処置前脳MRI（造影剤の使用を伴う高解像度T₁強調画像；軸方向像）である。図6Eは、質量増大のほぼ完全な消散を示す、処置後MRI画像である。図6Fは、¹⁸F-フルオロデオキシグルコースの強い取り込み（矢印）を伴う右後耳介腫瘍再出現を示す、再発時の体軸PET-CT画像である。図6Gは、切開生検およびCAR⁺ T細胞の再拡大増殖後の後耳介腫瘍の消散を示す、PET-CTイメージングである。

40

【図6B】図6Aの説明を参照のこと。

【図6C】図6Aの説明を参照のこと。

【図6D】図6Aの説明を参照のこと。

【図6E】図6Aの説明を参照のこと。

【図6F】図6Aの説明を参照のこと。

50

【図6G】図6Aの説明を参照のこと。

【図7】CAR⁺T細胞の投与前の対象の血清において測定された分析物のレベル、および神経毒性の発症に対する相関を示す。

【図8】CAR-T発現CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞を含有する抗CD19細胞療法で処置されたNHL対象のフルコホートおよびコアコホート内の個々の対象における、無増悪時間（月）をプロットする、経時的に観察された最良総合効果および奏効の永続性、ならびに個々の臨床アウトカムを示すグラフを示す。^a：患者は、他に注記される場合を除いて、1ヶ月でBORを達成した；^b：2人の患者において観察されたリンパ腫によるCNS合併症の完全消散；^c：1人の患者は、疾患進行時の生検後に再拡大増殖した。

【図9】図9Aは、抗CD19 CAR発現細胞を投与されていた87人の対象由来の血液試料における、切断型受容体に特異的な抗体を用いてフローサイトメトリーによって評価された、CAR発現CD3⁺細胞数/ μ L血液の中央値（ $\pm$ 四分位数）（CD3、丸；N=87）；またはCARをコードするベクター中に存在するウッドチャック肝炎ウイルス転写後制御エレメント（WPRES）に特異的なプライマーを用いた定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）によって評価された、組み込まれたCAR導入遺伝子のコピー数/ μ gゲノムDNAの中央値（ $\pm$ 四分位数）（qPCR、正方形；N=85）を示す。フローサイトメトリーにおけるCAR⁺細胞検出についてのカットオフは、CAR⁺ゲートにおける25イベント以上に設定し、qPCRについての検出の限界は、1 μ gのゲノムDNA当たり12.5コピー以上のCAR導入遺伝子であった。

図9Bは、11日 $\pm$ 3日目の、抗CD19 CAR発現細胞を投与されていた67人の対象由来の血液および骨髄試料における、CD4⁺CAR発現細胞の相対数/ μ LおよびCD8⁺CAR発現細胞の相対数/ μ Lを示す。線は、まとまりの線（line of unity）を表し、回帰直線ではない。

【図10】図10Aおよび10Bは、DL1でCAR発現T細胞を受けていた、デノボもしくはインドレントリンパ腫から形質転換したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL, NOS；N=27）、形質転換した濾胞性リンパ腫（tFL；N=10）、辺縁帯リンパ腫もしくは慢性リンパ性白血病から形質転換したDLBCL（tMZL/tCLL；N=4）、またはマントル細胞リンパ腫（MCL；N=5）を有す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0~28日の曲線下面積（AUC₀₋₂₈；図10A）および最大血清濃度（C_{max}；CAR⁺細胞/ μ L血液；図10B）の中央値（ $\pm$ 四分位数）を示す。

【図11A】図11Aおよび11Bは、DL1またはDL2でCAR⁺細胞を受けていた対象における、CD3⁺CAR⁺細胞、CD4⁺CAR⁺細胞、およびCD8⁺CAR⁺細胞の0~28日の曲線下面積（AUC₀₋₂₈；図11A）および最大血清濃度（C_{max}；CAR⁺細胞/ μ L血液；図11B）の中央値（ $\pm$ 四分位数）を示す。

【図11B】図11Aの説明を参照のこと。

【図12-1】図12A~12Dは、サイトカイン放出症候群を発症しなかった対象（CRSなし）と比較したCRSを発症した対象（任意のCRS）における（CD4⁺：図12A；CD8⁺：図12B）、または神経毒性を発症しなかった対象（NTなし）と比較したNTを発症した対象（任意のNT）における（CD4⁺：図12C；CD8⁺：図12D）、経時的なCAR発現CD4⁺CAR⁺細胞数/ μ L血液およびCD8⁺CAR⁺細胞数/ μ L血液の中央値（ $\pm$ 四分位数）を示す。

【図12-2】図12-1の説明を参照のこと。

【図13A】図13Aおよび13Bは、CR、PR、もしくはPDの最良総合効果（BOR）、またはCR、PR、もしくはPDの3ヶ月（M3）永続奏効を有した対象によってグループ分けされた対象における、ピークCD3⁺CAR⁺細胞数/ μ L（CD3⁺C_{max}）を示す。

【図13B】図13Aの説明を参照のこと。

【図14A】図14Aは、高いCAR⁺細胞拡大増殖を示した対象（CD3⁺C_{max}>500）および低いCAR⁺細胞拡大増殖を示した対象（CD3⁺C_{max}<500）由来の血清試料におけるリンパ球枯渇前の血液分析物レベルを示す。図14Bは、高いCAR⁺細胞拡大増殖を示した対象（CD3⁺C_{max}>500）および低いCAR⁺細胞拡大増殖を示した対象（CD3⁺C_{max}<500）由来の血清試料におけるピーク血液分析物レベルを示す。

【図14B】図14Aの説明を参照のこと。

【図15】DL1またはDL2のCAR⁺細胞を投与された個々の対象について、CD3⁺CAR⁺細胞

10

20

30

40

50

胞のAUC₀₋₂₈ (細胞*日/ μ L) に対するリンパ球枯渇前のSPD (cm^2) を示す、プロットを示す。

【図16A】図16Aおよび16Bは、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) と比較したCRSを発症した対象 (CRSグレード1~4) 由来の (図16A)、または神経毒性を発症しなかった対象 (NTグレード1~4) と比較したNTを発症した対象 (NTグレード0) 中の (図16B)、血清試料におけるリンパ球枯渇前の血液分析物レベルを示す。単位は、フェリチンおよびD-ダイマー ($\mu\text{g/L}$) ; CRP (mg/L)、ならびにサイトカイン (pg/mL) であった。

【図16B】図16Aの説明を参照のこと。

【図17】サイトカイン放出症候群を発症しなかった対象 (CRSなし) と比較したCRSを発症した対象 (任意のCRS) における、または神経毒性を発症しなかった対象 (NTなし) と比較したNTを発症した対象 (任意のNT) における、腫瘍負荷量を示す生成物寸法の総計 (SPD; cm^2) および乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH; U/L) レベルである、リンパ球枯渇前の患者のパラメータの評価を示す。

【図18A】図18Aは、神経毒性を発症した個体 (グレード1~4 NT) またはNTを発症していない対象 (グレード0 NT) における (左パネル)、およびCRSを発症した個体 (グレード1~4 CRS) またはCRSを発症していない対象 (グレード0 CRS) における (右パネル)、リンパ球枯渇前のLDH (U/L) レベルに対するリンパ球枯渇前のSPD (cm^2) を示すプロットである。点線は、より高い割合のCRSまたはNTに関連しているSPD (50 cm^2 以上) またはLDH (500 U/L以上) のレベルを表す。図18Bは、95%信頼区間 (CI) での、SPD (50 cm^2 以上) またはLDH (500 U/L以上) のレベルに基づくCRSまたはNTの発症についてのオッズ比推定値を示す。図18Cは、95%信頼区間 (CI) での、閾値よりも低い値についてのオッズ比推定値を含む、SPDまたはLDHのレベルに基づくCRSまたはNTの発症についてのオッズ比推定値を示す。

【図18B】図18Aの説明を参照のこと。

【図18C】図18Aの説明を参照のこと。

【図19】3ヶ月で持続性の奏効を有した対象について：3ヶ月で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 (SPD) および血液分析物レベルを示す。単位は、フェリチンおよびD-ダイマー ($\mu\text{g/L}$) ; CRPおよびSAA-1 (mg/L)、ならびにサイトカイン (pg/mL) であった。

【図20A】図20Aおよび20Bは、サイトカイン放出症候群を発症しなかった対象 (CRSなし) と比較したCRSを発症した対象 (任意のCRS) 由来の (図20A)、または神経毒性を発症しなかった対象 (NTなし) と比較したNTを発症した対象 (任意のNT) 中の (図20B)、血清試料におけるピーク血液分析物レベルを示す。単位は、CRP (mg/L)、SAA-1 (mg/L)、およびサイトカイン (pg/mL) であった。

【図20B】図20Aの説明を参照のこと。

【図21A】図21Aは、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た、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) 由来の血清試料におけるピーク血液分析物レベルを示す。図21Bは、3ヶ月奏効CR/PRを有した対象 (N=35) と比較した、SD/PDの3ヶ月奏効を有した対象 (N=31) 由来の血清試料におけるピーク血液分析物レベルを示す。単位は、CRP (mg/L)、SAA-1 (mg/L)、およびサイトカイン (pg/mL) であった。

【図21B】図21Aの説明を参照のこと。

【図22】95%信頼区間での、処置された対象のサブグループの間での3ヶ月客観的奏効率 (ORR) を示す。

【図23A】CR、PRを達成した対象、奏効を示したすべての対象、ノンレスポonder、およびすべての処置された対象について、図23Aおよび23Bは、フルコホート (図23A) およびコアコホート (図23B) についての奏効の継続期間 (DOR) を示し、図23Cおよび23Dは、フルコホート (図23C) およびコアコホート (図23D) についての全生存期間を示す。F/U中央値は、奏効の継続期間について6.3ヶ月であった。

【図23B】図23Aの説明を参照のこと。

【図23C】図23Aの説明を参照のこと。

【図23D】図23Aの説明を参照のこと。

【図24】患者の20%以上において起こったフルDLBCLコホートにおける治療下で発現した有害事象（TEAE）を経験した対象のパーセンテージを示す。少なくとも28日の追跡調査を伴う、DL1の適合生成物で処置されたMCLを有する5人の患者についてのデータは、含めなかった。^b：CAR⁺ T細胞投与とは無関係の、敗血症性ショックである1例のグレード5のAE。^c：びまん性肺胞傷害である1例のグレード5のAEであり、研究者は、フルダラビン、シクロホスファミド、およびCAR⁺ T細胞に関連していると評価し、これは、増殖因子ならびに広域スペクトルの抗生物質および抗真菌剤に対して好中球減少性でありながら、進行性呼吸不全に対する人工呼吸を拒否した患者において23日目に起こった。^d：検査所見の異常。

10

【図25】フルコホートにおける、経時的なCRSまたは神経毒性を発症した対象のパーセンテージを示す。

【図26】実施例8に記載されるCAR T細胞を含有する操作された細胞を作製するためのプロセスの様々な段階での、CD4⁺細胞およびCD8⁺細胞について濃縮されたT細胞組成物のT細胞純度を示す、箱ひげ図を示す。組成物におけるCD4⁺細胞およびCD8⁺細胞の頻度（全白血球に対する割合,%）が示される。

【図27-1】図27A~27Cは、高い製剤化体積または低い製剤化体積の治療用細胞組成物におけるCD4⁺CAR⁺ T細胞およびCD8⁺CAR⁺ T細胞の濃度（図27A）、生存率（図27B）、およびカスパーゼ-3陰性の頻度（図27C）を示す、箱ひげ図を示す。

20

【図27-2】図27-1の説明を参照のこと。

【図28A】図28Aは、DL1およびDL2での投与のためのCAR T細胞組成物中に存在する、CD3⁺CAR⁺ T細胞の数を示す。図28Bは、DL1およびDL2での投与のためのCAR T細胞組成物中に存在する、CD4⁺CAR⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺細胞、ならびにCD4⁺CAR⁺TNF- α ⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺TNF- α ⁺細胞の数を示す。

【図28B】図28Aの説明を参照のこと。

【図29】実施例6に記載される試験時点での、患者の20%以上において起こったフルDLBCLコホートにおける治療下で発現した有害事象（TEAE）を経験した対象のパーセンテージを示す。少なくとも28日の追跡調査を伴う、DL1の適合生成物で処置されたMCLを有する6人の対象についてのデータは、含めなかった。^b：疾患進行の境遇で起こった、CAR⁺ T細胞投与とは無関係の、敗血症性ショックである1例のグレード5のAE。^c：びまん性肺胞傷害である1例のグレード5のAEであり、研究者は、フルダラビン、シクロホスファミド、およびCAR⁺ T細胞に関連していると評価し、これは、増殖因子ならびに広域スペクトルの抗生物質および抗真菌剤に対して好中球減少性でありながら、進行性呼吸不全に対する人工呼吸を拒否した患者において23日目に起こった。^d：検査所見の異常。

30

【図30】95%信頼区間での、処置された対象のサブグループの間での6ヶ月客観的奏効率（ORR）を示す。^aコアコホートにおけるすべての用量レベルで処置されたすべてのDLBCL対象を含む。

【図31A】CR、PRを達成した対象、奏効を示したすべての対象、ノンレスポonder、およびすべての処置された対象について、図31Aおよび31Bは、フルコホート（図31A）およびコアコホート（図31B）についての奏効の継続期間（DOR）を示し、図31Cおよび31Dは、フルコホート（図31C）およびコアコホート（図31D）についての全生存期間を示す。NE、推定不可能。

40

【図31B】図31Aの説明を参照のこと。

【図31C】図31Aの説明を参照のこと。

【図31D】図31Aの説明を参照のこと。

【図32A】図32A~32Fは、500細胞/ μ L以下または500細胞/ μ Lよりも上のCAR⁺細胞/ μ LのC_{max}（図32A）；50 cm²以下または50 cm²よりも上のSPD（図32B）；500単位/L以下または500単位/Lよりも上のLDH（図32C）；10 mg/L以下のCRPおよび50

50

00 ng/mL以下のフェリチン、または10 mg/Lよりも上のCRPおよび5000 ng/mLよりも上のフェリチン（図32D）、ならびに入院患者の境遇または外来患者の境遇（図32E～32F）によってグループ分けされた対象における、様々な医療資源パラメータ（平均入院日、集中治療室（ICU）における平均日、トシリズマブ使用の割合（%）および昇圧剤、挿管または透析の使用の割合（%）、病院滞在の平均長）の使用を示す。

【図32B】図32Aの説明を参照のこと。

【図32C】図32Aの説明を参照のこと。

【図32D】図32Aの説明を参照のこと。

【図32E】図32Aの説明を参照のこと。

【図32F】図32Aの説明を参照のこと。

【図33】ベースラインからCAR⁺ T細胞組成物の注入後6ヶ月までの、対象についての平均の好みにより重み付けされた健康状態スコアを示す。

【図34】ベースラインからCAR⁺ T細胞組成物の注入後6ヶ月までの、対象についてのベースラインからの平均変化を示す。

【図35】ベースラインからCAR⁺ T細胞組成物の注入後6ヶ月まで評価された、健康状態効用スコアにおける臨床的に有意義な変化を有する対象の割合を示す。

【図36A】図36A～36Eは、ベースラインからCAR⁺ T細胞組成物の注入後6ヶ月までの、移動性（図36A）、セルフケア（図36B）、日常活動（図36C）、疼痛/不快感（図36D）、および不安/抑うつ（図36E）の面について中程度、重度、または極度の問題を報告する患者のパーセンテージを示す。

【図36B】図36Aの説明を参照のこと。

【図36C】図36Aの説明を参照のこと。

【図36D】図36Aの説明を参照のこと。

【図36E】図36Aの説明を参照のこと。

【図37】ベースラインからCAR⁺ T細胞組成物の注入後6ヶ月までの、対象についての平均の全般的健康評価スコア（EQ-VAS）を示す。

【図38】ベースラインからCAR⁺ T細胞組成物の注入後6ヶ月までの、対象についてのEQ-VASスコアにおけるベースラインからの平均変化を示す。

【図39】用量レベル1（DL1）および用量レベル2（DL2）についての、用量レベルによるCAR T細胞拡大増殖を示す。

【図40】CRSおよびNEの発症および消散の日付内に医療資源利用（HRU）を特定するための方法を示す。

【図41】抗CD19 CAR発現細胞の投与後の再発性および抵抗性の非ホジキンリンパ腫を有する対象についての、施設、薬物、および診断の費用を示す。

【図42】処置後3ヶ月で完全奏効（CR）または進行性疾患（PD）を示す対象中の処置前腫瘍生検における、差次的遺伝子発現プロファイルを示す。

【図43】びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）細胞株試料において濾胞性リンパ腫細胞株試料（FL;FL_DLBCCL_DN）と比較してより高発現されている遺伝子を含む、処置後3ヶ月でPDに関連する様々な濃縮された遺伝子セットを示す。

【図44】FL腫瘍生検とDLBCL腫瘍生検との間の差次的遺伝子発現を示す。

【図45】図45A～45Bは、FL腫瘍とDLBCL腫瘍との間の例示的な遺伝子EZH2（図45A）およびCD3ε（図45B）の差次的遺伝子発現を示す。

【図46】図46Aおよび46Bは、DLBCL（「DLBCL遺伝子セット」と呼ばれる；図46A）：FL（「FL遺伝子セット」と呼ばれる；図46B）において上昇したことが見出された遺伝子と、CRを示すよう進んだ対象またはPDを示すよう進んだ対象との間の単一試料遺伝子セットエンリッチメント解析（ssGSEA）スコアを示し、DLBCLにおいて見られた腫瘍遺伝子発現プロファイルと比較して、FLにおいて見られたものにより類似した腫瘍遺伝子発現プロファイルを有する対象は、処置後3ヶ月でCRを示す可能性がより高かったことを図示する。

【図47】再発性/抵抗性大細胞型B細胞リンパ腫（R/R LBCL）の処置ライン、疾患サブ

10

20

30

40

50

タイプ、および部分母集団による試験の概要を示す。DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；FL3B、濾胞性リンパ腫グレード3B；PMBCL、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫；RCT、ランダム化比較試験；R/R、再発性/抵抗性；SCNSL、二次性中枢神経系リンパ腫；^aいくつかの刊行物内での複数のサブグループの報告のために、図において列記された試験数は、合計で78を上回る；^b「混合移植集団」は、移植適格性患者および移植不適格性患者が両方とも登録された試験を含む。「混合集団」は、集団が指定されなかった試験を含む。

【図48】白血球アフェレーシスを受け、続いてCAR+ T細胞療法で処置された対象、ならびにすべての用量レベルであるDL1、DL1D、DL2、およびDL3にわたってアウトカムを評価するために用いられた処置レジメンの概要を示す。

【図49A】図49A～49Cは、DOR中央値（図49A）、CRを有する対象の間でのPFS中央値（図49B）、およびCRを達成した対象の間でのOS中央値（図49C）を含む、奏効について評価可能な対象の間での有効性および奏効アウトカムを示す。

【図49B】図49Aの説明を参照のこと。

【図49C】図49Aの説明を参照のこと。

【図50A】図50A～50Bは、客観的奏効率（図50A）および完全奏効率（図50B）を含む、すべての評価可能な対象および奏効を有する対象についてサブグループにわたって観察された奏効を示す。

【図50B】図50Aの説明を参照のこと。

【図51A】図51A～51Fは、無増悪生存期間に関係するサブグループにわたる奏効の継続期間（図51A）、組織学的サブグループによるもの（図51B）、ブリッジング療法によるもの（図51C）、化学療法感受性状態：化学療法抵抗性状態によるもの（図51D）、LDC前のSPD状態によるもの（図51E）、年齢のグループによるもの（図51F）、ならびに併存症を有する対象：併存症を有しない対象における奏効の継続期間（図51G）を示す。

【図51B】図51Aの説明を参照のこと。

【図51C】図51Aの説明を参照のこと。

【図51D】図51Aの説明を参照のこと。

【図51E】図51Aの説明を参照のこと。

【図51F】図51Aの説明を参照のこと。

【図51G】図51Aの説明を参照のこと。

【図52】図52A～52Bは、全般的健康状態（図52A）および身体機能（図52B）においてベースラインからの平均（SE）変化として評価された応答を示す。

【図53】図53A～53Bは、疲労（図53A）および疼痛（図53B）についてベースラインからの平均（SE）変化として評価された応答を示す。

【図54-1】図54A～54Dは、全般的健康状態（図54A）、身体機能（図54B；1ヶ月は例外とする）、疲労（図54C）、および疼痛（図54D）を含む分野における、臨床的に有意な改善、状態の変化なし、または悪化を経験した、EORTC QLQ-C30質問票について評価可能な対象の結果を示す。

【図54-2】図54-1の説明を参照のこと。

【図55】図55A～55Bは、健康状態指標スコア（図55A）およびEQ-VAS（図55B）についてベースラインからの平均（SE）変化として評価された、EORTC QLQ-C30質問票について評価可能な対象の応答を示す。

【図56】有効性および客観的奏効について評価された、入院患者または外来患者としてモニタリングされた個々の対象の結果を示す。

【図57】トシリズマブ、トシリズマブおよびステロイド、昇圧剤、またはステロイドのみを受けていた、CRS、NE、またはCRSおよびNEの両方を有する対象のパーセンテージを示す。

【図58】12ヶ月（11.2～16.7の範囲）の追跡調査期間中央値（95% CI）を有する完全レスポnder（CR）および部分レスポnder（PR）について、奏効について評価可能な対象の間での持続奏効の確率および奏効の継続期間を示す。

10

20

30

40

50

【図59】年齢、LBCLサブタイプ、ブリッジング療法の使用、高い疾患負荷、以前のHSC T、および二次性CNSリンパ腫の存在を含む、多様な臨床的特徴を有する対象の間での、95%信頼区間での全奏効率（ORR）および完全奏効（CR）を示す。

【図60】完全レスポナー（CR）、部分レスポナー（PR）、ノンレスポナー、および全体平均を含む、客観的奏効によって評価された対象についての無増悪生存期間（PFS）の確率を示す。

【図61】完全レスポナー（CR）、部分レスポナー（PR）、ノンレスポナー、および全体平均を含む、客観的奏効によって評価された対象についての全生存期間（OS）の確率を示す。

【図62】HGL、tFL、PMBCL、tiNHL、およびDLBCL、NOSを含む、組織学的サブタイプによる無増悪生存期間（PFS）を示す。

【図63】試験日に261人の対象についてCD19+ B細胞に対してqPCRおよびフローサイトメトリーによって解析された、CAR+ T細胞（CD19+ B細胞、CD3+切断型受容体、および導入遺伝子）についての細胞動態パラメータを示す。

【図64】フローサイトメトリーを通して試験日に解析された、CAR+ T細胞（CD3+、CD4+、およびCD8+ 切断型受容体+）についての細胞動態パラメータを示す。

【発明を実施するための形態】

【0110】

詳細な説明

1. 遺伝子操作細胞を用いた細胞療法の方法および使用

疾患または病態（一般的には、がんまたは腫瘍（例えば、白血病またはリンパ腫、最も具体的にはB細胞悪性腫瘍または非ホジキンリンパ腫（NHL））であるかまたはそれを含む）を有する対象を処置するための、操作細胞（例えば、T細胞）および/またはその組成物の方法および使用が提供される。提供される方法のいずれかの特定の態様において、T細胞は、CD19に対するキメラ抗原受容体（CAR）で操作される。いくつかの局面において、疾患または病態はB細胞リンパ腫である。いくつかの局面において、疾患または病態は大細胞型B細胞リンパ腫である。いくつかの局面において、疾患または病態はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）またはそのサブタイプである。いくつかの局面において、方法および使用により、例えば特定の群の処置された対象において、特定の代替的方法と比べて改善された奏効および/またはより持続的な奏効または有効性および/または毒性もしくは他の副作用の低いリスクが、もたらされるかあるいは得られる。いくつかの態様において、方法は、指定された数または相対数の操作細胞を投与すること、規定の比の特定の型の細胞を投与すること、特定の患者集団、例えば特定のリスクプロファイル、病期および/または処置歴および/またはその組合せを有する患者集団を処置することの長所によって好都合となる。

【0111】

また、毒性の発現と相関し得る特定のパラメーター、例えば、特異的バイオマーカーの発現または分析物を評価すること、ならびに毒性を予防する、および/または軽減させるための処置、例えば介入治療のための方法を含む方法が提供される。また、免疫療法および/または細胞療法を施した後の転帰、例えば治療転帰、例えば、いくつかの場合において、少なくとも3ヶ月、6ヶ月、もしくはそれより長い持続的な奏効などの、持続的奏効である完全奏効（CR）または部分奏効（PR）などの、奏効；または安全性転帰、例えば毒性の発現、例えば、神経毒性またはCRSと相関し得る特定のパラメーター、例えば、特異的バイオマーカーの発現または分析物を評価することを伴う方法が提供される。また、奏効の可能性および/または毒性リスクの可能性を、パラメーター、例えばバイオマーカーの発現または分析物の評価に基づいて評価するための方法が提供される。また、細胞療法における使用のための組成物が提供される。また、例えば本明細書において提供される方法における使用のための製造物品およびキットが提供される。いくつかの態様において、製造物品およびキットはまた、本明細書において提供される方法に従う使用のための説明書を含む。

【0112】

いくつかの態様において、方法および使用は、白血病もしくはリンパ腫および/またはそれが由来する細胞型によって発現される抗原、それらに関連する抗原、および/またはそれらに特異的な抗原を認識する、養子細胞療法における遺伝子改変型（組換え）細胞表面受容体、一般的にキメラ受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）、を発現する細胞を対象に投与することを含む。細胞は一般的に、投与用に製剤化された組成物で投与される；方法は一般的に、1回または複数回の用量の細胞を対象に投与することを伴い、当該用量は、特定の数または相対数の細胞または操作細胞および/または組成物において規定の比または組成の2以上のサブタイプ（例えば、CD4 T細胞とCD8 T細胞）を含み得る。

【0113】

いくつかの態様において、細胞、集団、および組成物は、処置される特定の疾患または病態を有する対象に、例えば養子細胞療法、例えば養子T細胞療法によって投与される。いくつかの態様において、方法は、リンパ腫または白血病、またはB細胞悪性腫瘍、例えば大細胞型B細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象を、ある用量の抗原受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞）で処置することを伴う。

【0114】

いくつかの態様において、提供される方法は、特定の群またはサブセットの対象、例えば、高リスク疾患、例えば高リスクNHLまたは高リスク大細胞型B細胞リンパ腫を有すると特定される対象を処置することを伴う。いくつかの局面において、方法により、アグレッシブおよび/または予後不良の形態のB細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば標準的な治療に対して再発しているか、または抵抗性（R/R）であり、かつ/あるいは予後不良を有するNHLを有する対象が処置される。いくつかの局面において、方法により、標準的な治療に対して再発しているか、または抵抗性（R/R）である大細胞型B細胞リンパ腫を有する対象が処置される。いくつかの場合において、利用可能な治療に対する、標準治療（SOC）に対する、もしくは該疾患および/または患者集団に指示される参照治療に対する全奏効率（ORR；いくつかの場合において客観的奏効率としても知られる）は40%未満であり、かつ/または完全奏効（CR；いくつかの場合において完全寛解としても知られる）は20%未満である。いくつかの態様において、化学療法抵抗性DLBCLでは、参照治療または利用可能な処置または標準治療での治療でのORRは約26%であり、CR率は約8%である（Crump et al. Outcomes in refractory aggressive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results from the international SCHOLAR study. ASCO 2016 [Abstract 7516]）。いくつかの局面において、提供される方法、組成物、使用および製造物品により、利用可能な治療に対して改善された卓越した奏効が得られる。いくつかの態様において、改善されたまたは優れた奏効は、現在の標準治療（SOC）に対するものである。いくつかの態様において、B細胞NHL、非ホジキンリンパ腫（NHL）などの、B細胞悪性腫瘍の処置のための現在のSOCは、3サイクルまでのリツキシマブ、デキサメタゾン、シタラビン（AraC）およびシスプラチン（R-DHAP）、リツキシマブ、イフォスファミド、カルボプラチンおよびエトポシド（R-ICE）、またはリツキシマブ、ゲムシタビン、デキサメタゾンおよびシスプラチン（R-GDP）のいずれかと、その後の応答対象でのカルムスチン、エトポシド、シタラビンおよびメルファラン（BEAM）高用量化学療法ならびに造血幹細胞移植（HSCT）を含む（例えば、Crump et al., J Clin Oncol. 2014; 32(31):3490-6; Gisselbrecht, et al., J Clin Oncol. 2010; 28(27):4184-90; van Imhoff et al., J Clin Oncol. 2017; 35(5):544-51を参照のこと）。

【0115】

大細胞型B細胞リンパ腫（LBCL）は、非ホジキンリンパ腫（NHL）の最も一般的なサブタイプである。最先端の処置では、対象の約60%が治癒する；しかしながら、対象の約30%が再発し、約10%が最先端の処置に抵抗性である。特に第三次またはそれ以上の（3L+）治療としての、再発性/抵抗性（R/R）疾患を有する対象の処置選択肢には、サルベージ化学療法（CT）が主に含まれる。2つのキメラ抗原受容体（CAR）T細胞産物および抗体薬物コンジュゲートが第三次治療として承認されている。R/R LBCLの第二次およびそれ

10

20

30

40

50

以上の（2L+）または3L+治療内での満たされていない医療ニーズは、上記の新しい治療法を含む、LBCL対象の臨床転帰に関するエビデンスの系統的文献レビュー（SLR）に基づいて特定された。

【0116】

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventionsおよび8683データベースレコードと追加ソースをスクリーニングするEuropean Union Health Technology Assessment要件に従って実施された例示的なSLRに基づいて、78例のユニークな研究を網羅する103刊行物が特定された。このレビューでは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、インドレントリンパ腫から形質転換したDLBCL、および二次中枢神経系（SCNS）が関与するR/R DLBCLを含む、R/R LBCL内でのランダム化および非ランダム化/観察研究が特定された。レビューされたソースには、EMBASE、MEDLINE、The Cochrane Library、および臨床会議（ASCO、ESMO、EHA、ASH、ICML、AACR、およびEORTC）が含まれていた。SLRを表す例示的な概略図が図47に描かれている。特定された研究は、処置方針およびR/R LBCLサブタイプによって特徴づけられた。特定された研究から観察されたOS、PFS、DOR、OR、および安全性について説明した。疾患のサブタイプ、対象の適格性基準、および追跡期間は、研究間で特に異なっていた。

【0117】

例示的なSLRに基づいて、3L+集団では、11例のサルベージCTおよび2例のCAR T細胞療法研究により、生存転帰が報告された。サルベージCTでは、研究全体で報告されたORRは0%から54%の範囲であったが、CRは5.6%~31%の範囲であった。OSの中央値（mOS）は3~9か月の範囲であり、1つの範囲外の研究では20ヶ月の時点でmOSが報告されている。サルベージCT研究のなかで報告されたPFS中央値（mPFS）は、2~6ヶ月の範囲であった。CAR T細胞療法の中で、抗CD19 CAR T細胞療法で処置された対象（n = 101）は、CR率58%を報告しており、追跡期間中央値27.1ヶ月後のDOR中央値（mDOR）は11.1ヶ月であった。mPFSは5.9ヶ月であり、mOSに到達しなかった。追跡期間中央値19.3ヶ月で、別の抗CD19 CAR T細胞療法で処置された対象（n = 115）はCR 40%を有したが、しかしmDORに到達しなかった。mOSはすべての注入患者で11.1ヶ月であった。

【0118】

2L+移植適格集団（36例の研究）では、高用量CT + HSCTを受けた対象は9ヶ月から5年の間にmOSを達成した。移植不適格な集団では、16例の研究が3~20ヶ月の間にmOSを報告した。移植適格な集団と不適格な集団の混合を伴う研究（30例の研究）では、1~17ヶ月のmOSが報告された。

【0119】

試料サイズが限られている数例の研究では、LBCLサブタイプ（例えば、PMBCL、SCNSリンパ腫、非FLインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCL、FL3B）の転帰が報告されていることが分かった。3L+の設定では、1例の研究で中央値6.6ヶ月後にmOSに到達しなかったことが報告された。2L+の設定では、4例の研究でそれぞれ2~9ヶ月と10~16ヶ月の範囲のmPFSおよびmOSの転帰が報告された。

【0120】

R/R LBCLにおけるサルベージ化学療法の安全性を評価する研究の中で、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、および感染症が最も一般的に報告された有害事象（AE）であり、好中球減少症が最も報告された。CAR T細胞療法の安全性転帰を報告している3つの研究の中で、データから、血液学的AE（おそらくリンパ球除去CTに関連している）、サイトカイン放出症候群、および神経毒性が最も報告されていることが示された。

【0121】

例示的な研究に基づくと、再発性/抵抗性大細胞型B細胞リンパ腫（LBCL）を有する患者の50%未満が、第三次または後続の処置に対する奏効を達成する（Van Den Neste et al. Bone Marrow Transplant. 2016;51:51-7; Gonzalez-Barca E et al. Bone Marrow Transplant 2019）。自家造血幹細胞移植（HSCT）を伴う高用量化学療法は、化学

10

20

30

40

50

療法感受性疾患を有する移植適格患者での初回再発時の標準的処置のままである (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, March 6, 2019) が、ほとんどの患者はこのアプローチで治癒しないであろう (Van Den Neste et al. Bone Marrow Transplant. 2016;51:51-7; Gonzalez-Barca E et al. Bone Marrow Transplant 2019, National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, March 6, 2019, Gisselbrecht C et al. J Clin Oncol. 2010; 28:4184-90)。いくつかの研究において、化学療法抵抗性疾患を有する対象の転帰は悪化しており、従来の処置に対する完全奏効 (CR) 率7%および全生存期間 (OS) 6ヶ月である。(Crump et al. Blood. 2017;130:1800-8)。有害な転帰は、高齢、中枢神経系 (CNS) の関与 (Thanarajasingam et al. Br J Haematol. 2018;183:149-52; Nabhan et al. J Clin Oncol. 2018; 36:7545) および併存疾患 (Pfreundschuh Blood. 2010;116:5103-10) に関連していた。

【0122】

アキシカブタゲンシロルユーセル (axi-cel) およびチサゲンレクロイセルを含めて、特定のCD19指向性CAR-T細胞療法は、B細胞リンパ腫の処置に利用可能である。ある例示的な研究において、axi-cel処置を受けた対象はCR率 (研究者あたり) 54%を達成し、長期寛解 (追跡期間中央値、15.4ヶ月) 40%を有した (Neelapu et al. N Engl Med. 2017. 377;2531-44)。ほとんどの対象がCRS (93%) およびNE (64%) を発現し、発症までの時間の中央値はそれぞれ2日および5日、グレード3以上のCRS (Leeグレード分類基準 (Lee et al. Blood. 2014;124:188-95)) で、NEはそれぞれ13%および28%で発生し、43%がトシリズマブを投与された (27%がコルチコステロイドを投与された)。別の例示的な研究において、チサゲンレクロイセルを投与された患者の約3分の1が、1年の時点で長期寛解を維持した (Schuster et al. N Engl J Med. 2019. 380:45-56)。ほとんどの対象 (58%) がCRSを発現し、21%がNEを有した。グレード3以上のCRS (Penngグレード分類基準, Porter et al. J Hematol Oncol. 2018;11:35) およびNEが、それぞれ、患者の22%および12%において報告された (Schuster et al. N Engl J Med. 2019. 380:45-56)。さらに、これらの治療法には、PMBCL、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCL、FL3Bを有する患者、ならびに特定の高リスクの特徴、例えば続発性CNSリンパ腫、中等度の腎臓/心臓併存疾患、およびブリッジ療法の必要性を有する患者を含む、特定の高リスク患者の処置が含まれない。

【0123】

現在のエビデンスのSLRおよび調査から、2L+および3L+ LBCLを有する対象に利用可能な治療法では満たされない、好ましい利益/リスクおよび持続的応答を提供する追加の治療選択肢に対する重要かつ満たされていない高い要求が実証された。さらに、より稀なLBCLサブタイプについては限られたデータしか利用できなかった。これらの所見から、対処しなければならないR/R LBCLの重要な処置ギャップ、および既存の処置の改善の必要性が明らかにされた。そのような要求を満たすことができる態様が本明細書において提供される。

【0124】

いくつかの態様において、方法、使用および製造物品は、例えば、特定のタイプの疾患、診断基準、以前の処置および/または以前の処置に対する応答に基づいて、対象の特定のグループもしくはサブセットを選定もしくは特定することを伴う、または対象の特定のグループもしくはサブセットを選定もしくは特定することを伴う対象の処置に使用される。いくつかの態様において、方法は、1つもしくは複数の以前の療法による処置後の寛解に続いて再発したか、またはその治療に対して抵抗性になった対象;あるいは1つもしくは複数の以前の療法、例えば、1つもしくは複数の標準治療ラインに対して再発しているか、または抵抗性 (R/R) である対象を処置することを伴う。

【0125】

いくつかの態様において、対象は、B細胞悪性腫瘍、例えばB細胞リンパ腫および/または非ホジキンリンパ腫 (NHL) を有する。いくつかの態様において、対象は、B細胞悪性

10

20

30

40

50

腫瘍、例えば大細胞型B細胞リンパ腫、例えば、再発性/抵抗性（R/R）大細胞型B細胞リンパ腫を有する。いくつかの態様において、対象は、大細胞型B細胞リンパ腫、例えばびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）（例えば、特定不能（NOS；デノボもしくはインドレントからの形質転換型）のDLBCLまたは他のDLBCL）を有する。いくつかの態様において、対象は、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）または濾胞性リンパ腫、例えば濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）を有する。いくつかの局面において、B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫もしくはPBMCLであるか、またはそれらを含む。いくつかの局面において、対象は、特定不能（NOS）のDLBCLであるDLBCLを有する。いくつかの態様において、DLBCLなどの、リンパ腫はデノボである。いくつかの態様において、DLBCLなどの、リンパ腫は、別のインドレントリンパ腫から形質転換される。いくつかの態様において、DLBCLなどの、リンパ腫は、濾胞性リンパ腫（tFL）から形質転換される。いずれかの態様のいくつかにおいて、対象は濾胞性リンパ腫（FL）を有する。

【0126】

特定の態様において、本明細書において提供される方法は、CARがCD19指向性scFv抗原結合ドメイン（例えば、FMC63からの）を含む、CD19指向性CAR T細胞療法を施すことに基づく。CARはさらに、CD3ゼータからのシグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、また、CD28を含むコンストラクトと比較してCRSおよびNEの発生率が低いことに関連している4-1BB共刺激ドメインも組み込んでいる（Lu et al. J Clin Oncol. 2018;36:3041）。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は、インビトロで別々に形質導入および増殖されて、等しい（約1:1）標的用量で投与されるCD8+およびCD4+ T細胞サブセットを含む。いくつかの態様において、以前の研究における毒性の増加に関連する2つのパラメーターである、投与された総用量およびCD8+ CAR+ T細胞用量のばらつきは低い（Neelapu et al. N Engl Med. 2017. 377;2531-44; Turtle et al. Sci Transl Med. 2016;8:355ra116; Hay et al. Blood. 2017;130:2295-306）。

【0127】

特定の態様において、提供される方法を使用して、利用可能な処置選択肢が限られたままである、高齢患者および併存疾患またはCNSの関与を有する患者などの、特定のLBCLサブタイプまたは高リスクグループを処置することができる。例えば、既存のCAR T細胞療法は、専門の処置センターへの適用を制限し得る、サイトカイン放出症候群（CRS）および神経学的事象（NE）を含む、重度のCAR T細胞関連毒性に関連しており（Yescarta Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Gilead Pharma September 10, 2019; Kymriah Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Novartis September 10, 2019）、処置困難な患者での使用に影響を与える。有利な利益/リスクを有するCAR T細胞療法、特に有効性が高く、重度のCRSおよびNEの発生率が低いものは、対象サブグループおよび外来患者の管理/モニタリングをより広く含めることを可能にし得る。

【0128】

特定の態様において、提供される方法は、他の抗CD19 CAR-T細胞療法を含む他の療法による処置から以前に除外された特定の対象を含む、LBCLを有する対象において、好ましい転帰をもたらす。本明細書において示される対象のグループにおける、LBCLを有する対象におけるCD19指向性CAR T細胞による処置は、インビボでのCAR T細胞増殖の増加に関連する奏効を含む持続的奏効をもたらし、CAR T細胞は注入後に長期間存続した。いくつかの態様において、提供される方法は、化学療法抵抗性であったか、またはブリッジング療法による疾患制御のために即時処置を必要とした患者を含む、アグレッシブな高リスク疾患を有する高度に前処置された患者において好ましい転帰を実証した。本明細書における所見は、アグレッシブな高リスク疾患を有する対象を、提供される方法に従ってCD19指向性CAR T細胞療法で処置することを支持する。例えば、PMBCL、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCL、FL3Bを有する対象、ならびに続発性CNSリンパ

腫、中等度の腎臓/心臓併存疾患などの、特定の高リスクの特徴を有する患者、およびブリッジング療法の必要性を有する患者は、提供される方法に従って処置され得る。いくつかの態様において、提供される方法は、（例えば、疾患を処置するための2つ、3つまたはそれ以上の以前の療法で）高度に前処置された対象を処置するために使用され得る。提供される方法によって処置され得るサブグループの中には、75歳を超えるものを含む、年齢65歳以上の高齢サブグループもある。本明細書における所見は、重度のCRSおよびNEの低い発生率ですべてのサブグループにわたり、持続奏効を含む、ORRおよびCRが観察されたことを実証している。

【0129】

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よって処置されるすべての対象の半分未満が、CRSまたはNEを発現する。いくつかの態様において、グレード3以上のCRSおよびNEの発生率は低く（それぞれ2%および10%）、実施例に記載されるように処置された対象のグループにおいて致命的なCRSまたはNEは発生しなかった。いくつかの態様において、CRSおよびNEの低い全体的な発生率および重症度は、その遅発性（それぞれ中央値、5日および9日）とともに、外来患者の投与/モニタリングを選定の対象において支持するものである。いくつかの態様において、外来患者という設定でのCAR T細胞組成物を投与された対象における安全性および有効性の転帰は、処置された集団全体と同様である。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体(CAR) T細胞療法は、一般に、大学医療センターでの入院患者の処置に限定されてきた；しかしながら、再発性/抵抗性(R/R)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を有する米国でのほとんどの患者は、がん治療の外来患者用送達一般的な大学以外の医療センターで治療を受けている。本明細書において提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、外来患者という設定でのCAR T細胞療法の注入および管理は、コミュニティ/大学以外のセンターでのさらに幅広い利用およびアクセスの改善をもたらす。

【0130】

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のいずれかによる処置は、本研究における高リスクでアグレッシブな再発性/抵抗性LBCLを有する対象のなかで、高い持続的CR率ならびに重度のCRSおよびNEの低い発生率をもたらす。いくつかの態様において、臨床的に意義のある活動は、稀なLBCL組織学的サブタイプおよび予後不良の特徴を有するものを含め、満たされていない医学的必要性を有する対象サブグループにわたって観察される。いくつかの態様において、重度のCRSおよびNEの発生率が低く、発症までの時間が遅いため、外来患者の投与/モニタリングが可能になる。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のいずれかの固有のリスク/利益プロファイルは、患者および潜在的な療養場所をさらに多く含めることを可能にし得る。

【0131】

いくつかの態様において、方法は、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス(ECOG) 0~1または0~2を有する対象処置することを伴う。いくつかの態様において、方法により、一般的に治療または特定の参照治療に対する奏効が不十分であるDLBCL患者またはその対象の予後不良集団、例えば、1つまたは複数、例えば2つもしくは3つの染色体転座（例えば、いわゆる「ダブルヒット」または「トリプルヒット」リンパ腫を有するDLBCL患者またはその対象の予後不良集団；MYC/8q24座の転座を、通常、t(14;18)(q32;q21) bcl-2遺伝子との組合せで、または/およびBCL6/3q27染色体転座を有するDLBCL患者またはその対象の予後不良集団；例えば、Xu et al. (2013) Int J Clin Exp Pathol.6 (4):788-794参照、および/または自家幹細胞移植(ASCT)施行後に再発（例えば12ヶ月以内に再発）したDLBCL患者またはその対象の予後不良集団、および/または化学療法抵抗性であるとみなされているDLBCL患者またはその対象の予後不良集団が処置される。

【0132】

いくつかの局面において、提供される態様は、提供される方法が、高い毒性リスクを伴うことなく、細胞療法のための利用可能な特定の方法及び比べて高い持続性を伴って高い奏

10

20

30

40

50

効率を得るために使用され得る観測結果に基づいている。いくつかの態様において、提供される方法により、対象において、細胞療法のために養子移入された細胞の長期持続および/または低毒性発現率が可能になる。いくつかの態様において、方法は、治療が奏効しそうであるか、もしくはおそらく治療が奏効する対象を細胞療法での処置に選定するため、および/または毒性リスクは最小限であるが高い奏効率および/またはより持続的な奏効のための適切な用量もしくは投与レジメンを決定するために使用され得る。いくつかの局面において、提供される態様は、完全奏効（CR）などの改善された奏効を示す対象が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）と比較して濾胞性リンパ腫（FL）のものに、より類似した遺伝子発現パターンに関連する遺伝子発現パターンを示した、という所見に基づく。提供される態様およびそのような方法は、養子細胞療法、例えばCAR-T細胞療法の安全で有効な臨床応用を容易にするための合理的戦略の情報をもたらし得る。

10

【0133】

いくつかの局面において、対象は、移植不適格（TNE）リンパ腫を有し、例えば、対象は、高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）に不適格である。いくつかの態様において、対象は、TNE再発性/抵抗性（R/R）アグレッシブ大細胞型B細胞NHLを有する。いくつかの局面において、免疫化学療法による第一次治療が不奏効、かつ高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）に不適格である、R/Rアグレッシブ大細胞型B細胞NHLを有する対象は、予後不良である。いくつかの局面において、これらの対象に利用可能な処置選択肢には、放射線療法の有無にかかわらず、リツキシマブと組み合わせたプラチナ/ゲムシタピンベースまたはベンダムスチンベースのレジメンが含まれる。しかしながら、いくつかの局面において、治療的選択肢がないため、利用可能な治療法の長期転帰は依然として不十分である。提供される方法は、そのような対象のための改善された処置を供与する。

20

【0134】

いくつかの態様において、提供される態様は、提供されるCAR発現T細胞療法を受けている対象によって報告されるように、健康関連の生活の質（HRQoL）の改善の利点を供与する。いくつかの局面において、処置の過程の初期に、例えば、投与1ヶ月以内に、対象は、細胞療法を施すことに関連する有害事象（例えば、毒性）および投与からまだ回復中である可能性がある。提供される方法および細胞療法の使用は、特に長期間にわたり（例えば、12ヶ月の時点でまたは細胞療法を施した後に）、患者が報告したHRQoLの顕著な改善をもたらすことが観察されている。提供される方法は、様々な対象に対し、改善されたHRQoLを含めて、改善された処置転帰を供与する。

30

【0135】

いくつかの態様において、抗原受容体（例えば、CAR）は、当該疾患または病態に関連する標的抗原、例えばB細胞悪性腫瘍、例えば大細胞型B細胞リンパ腫またはNHLに関連する標的抗原に特異的に結合する。いくつかの態様において、当該疾患または障害に関連する抗原は、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79bまたはCD30から選択される。いくつかの態様において、当該疾患または障害、例えばB細胞悪性腫瘍、例えば大細胞型B細胞リンパ腫に関連する抗原は、CD19である。

40

【0136】

いくつかの態様において、方法は、細胞療法を施した後の毒性を低減させる方法で使用する毒性の発現または毒性の発現のリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることができる作用物質または他の処置を含み、ここで該方法は、(a) 対象における1つまたは複数のパラメーターを評価する段階であって、ここで該1つまたは複数のパラメーターが対象由来の生物学的試料中のフェリチンまたはC反応性タンパク質（CRP）のレベル、量または濃度から選択され；ここで該対象が細胞療法による処置の候補であり、該細胞療法が組換え受容体を発現する遺伝子操作細胞の用量を含み；かつここで該評価する段階が細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が組換え受容体および/もしくは該操作細胞を含まない、該段階；(b) 対象が毒性

50

のリスクがあるかどうか特定する段階であって、ここで該1つまたは複数のパラメーターが閾値レベルより上である場合に該対象は毒性のリスクがあり、該1つまたは複数のパラメーターが閾値レベルであるか、または閾値レベルより下である場合に該対象は毒性のリスクがない、該段階; (c) 評価の結果に続いてまたは基づいて、該対象に該細胞療法を施す段階を含む。

【0137】

いくつかの態様において、方法は、処置の方法で使用するための細胞療法を含み、ここで該方法が対象に該細胞療法を施す段階を含み、ここで該対象が毒性を発現するリスクがあると特定されており、ここで対象を特定する段階が、(a) 対象における1つまたは複数のパラメーターを評価する段階であって、ここで該1つまたは複数のパラメーターが対象における腫瘍の、対象由来の生物学的試料中のLDH、フェリチンまたはC反応性タンパク質(CRP)のレベル、量または濃度から選択され; ここで該対象が細胞療法による処置の候補であり、該細胞療法が組換え受容体を発現する遺伝子操作細胞の用量を含み; かつここで該評価する段階が細胞療法を施す前に行われ、ならびに/または該生物学的試料もしくは腫瘍が組換え受容体および/もしくは該操作細胞を含まない、該段階; ならびに(b) 対象が毒性のリスクがあるかどうか特定する段階であって、ここで該1つまたは複数のパラメーターが閾値レベルより上である場合に該対象は毒性のリスクがあり、該1つまたは複数のパラメーターが閾値レベルであるか、または閾値レベルより下である場合に該対象は毒性のリスクがなく、ここで: (i) 該パラメーターがフェリチンであり、かつ閾値レベルが1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットルもしくは8000ナノグラム/ミリリットルより上、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットルもしくは8000ナノグラム/ミリリットルより上であり; および/あるいは(ii) 該パラメーターがCRPであり、かつ閾値レベルが5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットルもしくは50ミリグラム/リットルより上、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットルもしくは50ミリグラム/リットルより上である、該段階; ならびにここで(c) 評価の結果に続いてまたは基づいて、該対象に該細胞療法、および、任意で、毒性の発現または毒性の発現のリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることができる作用物質または他の処置を、施す段階、を含む。

【0138】

処置の方法で使用するための毒性の発現または毒性の発現のリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることができる作用物質または他の処置であって、ここで該方法が対象に該作用物質または他の処置を施す段階を含み、ここで該対象が毒性を発現するリスクがあると特定されており、ここで対象を特定する段階が、(a) 対象における1つまたは複数のパラメーターを評価する段階であって、ここで該1つまたは複数のパラメーターが対象由来の生物学的試料中のフェリチンまたはC反応性タンパク質(CRP)のレベル、量または濃度から選択され; ここで該対象が細胞療法による処置の候補であり、該細胞療法が組換え受容体を発現する遺伝子操作細胞の用量を含み; かつここで該評価する段階が細胞療法を施す前に行われ、ならびに/または該生物学的試料もしくは腫瘍が組換え受容体および/もしくは該操作細胞を含まない、該段階; ならびに(b) 対象が毒性のリスクがあるかどうか特定する段階であって、ここで該1つまたは複数のパラメーターが閾値レベルより上である場合に該対象は毒性のリスクがあり、該1つまたは複数のパラメーターが閾値レベルであるか、または閾値レベルより下である場合に該対象は毒性のリスクがなく、ここで: (i) 該パラメーターがフェリチンであり、かつ閾値レベルが100

0ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットルもしくは8000ナノグラム/ミリリットルより上、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットルもしくは8000ナノグラム/ミリリットルより上であり; および/あるいは(ii) 該パラメーターがCRPであり、かつ閾値レベルが5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットルもしくは50ミリグラム/リットルより上、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットルもしくは50ミリグラム/リットルより上である、該段階; ならびにここで(c) 評価の結果に続いてまたは基づいて、該対象に該細胞療法、および毒性の発現または毒性の発現のリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることができる作用物質または他の処置を、施す段階、を含む。

【0139】

細胞療法を施した後の毒性を低減させる方法で使用するための毒性の発現または毒性の発現のリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることができる作用物質または他の処置であって、ここで該方法は、(a) 対象における1つまたは複数のパラメーターを評価する段階であって、ここで該1つまたは複数のパラメーターが対象由来の生物学的試料中のフェリチンまたはC反応性タンパク質(CRP)のレベル、量または濃度から選択され; ここで該対象が細胞療法による処置の候補であり、該細胞療法が組換え受容体を発現する遺伝子操作細胞の用量を含み; かつここで該評価する段階が細胞療法を施す前に行われ、ならびに/または該生物学的試料もしくは腫瘍が組換え受容体および/もしくは該操作細胞を含まない、該段階; ならびに(b) 対象が毒性のリスクがあるかどうか特定する段階であって、ここで該1つまたは複数のパラメーターが閾値レベルより上である場合に該対象は毒性のリスクがあり、該1つまたは複数のパラメーターが閾値レベルであるか、または閾値レベルより下である場合に該対象は毒性のリスクがなく、ここで: (i) 該パラメーターがフェリチンであり、かつ閾値レベルが1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットルもしくは8000ナノグラム/ミリリットルより上、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットルもしくは8000ナノグラム/ミリリットルより上であり; および/あるいは(ii) 該パラメーターがCRPであり、かつ閾値レベルが5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットルもしくは50ミリグラム/リットルより上、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットルもしくは50ミリグラム/リットルより上である、該段階; ならびにここで(c) 評価の結果に続いてまたは基づいて、該対象に該細胞療法、および毒性の発現または毒性の発現のリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることができる作用物質または他の処置を、施す段階、を含む。

【0140】

いくつかの態様において、方法は、対象、組織、または細胞(例えば、疾患、病態、もしくは障害を有するか、そのリスクがあるか、またはその疑いがあるもの)に、細胞または細胞を含む組成物を投与する段階を含む。いくつかの態様において、対象は、成人/成体

である対象である。いくつかの態様において、対象は年齢30歳、40歳、50歳、60歳もしくは70歳を超えている、または約30歳、40歳、50歳、60歳もしくは70歳を超えている。

【0141】

いくつかの態様において、方法は、B細胞悪性腫瘍、例えば大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、DLBCL）の特定の予後またはリスクを有するとして選定または特定された対象への細胞の投与を含む。いくつかの態様において、方法は、非ホジキンリンパ腫（NHL）を有するとして選定または特定された対象への細胞の投与を含む。リンパ腫、例えば非ホジキンリンパ腫（NHL）または大細胞型B細胞リンパ腫は多様な疾患であり得る。NHLを有する一部の対象は処置なしで生存し得るが、別の一部の対象は即座の介入が必要とされ得る。いくつかの場合において、NHLを有する対象は、疾患予後および/または推奨処置戦略の情報をもたらし得る群に分類され得る。いくつかの場合において、このような群は「低リスク」、「中リスク」、「高リスク」および/または「非常に高リスク」であり得、患者は、いくつかの要素、例えば限定するわけではないが、遺伝子異常および/または形態学的もしくは物理的特性に応じてそのような群として分類され得る。いくつかの態様において、当該方法に従って、および/または該製造物品もしくは組成物により処置される対象は、NHLのリスクに基づいて分類または特定される。いくつかの態様において、対象は、高リスクNHLを有する対象である。

10

【0142】

いくつかの態様において、対象は、当該組換え受容体を発現する細胞の投与前に、当該疾患または病態、例えば大細胞型B細胞リンパ腫またはNHLを標的とする療法または治療剤で以前に処置されたことがある。いくつかの態様において、対象は、造血幹細胞移植（HSCT）、例えば、同種異系HSCTまたは自家HSCTで以前に処置されたことがある。いくつかの態様において、対象は、標準的な療法での処置後、予後不良を有した、かつ/または1次もしくはそれ以降の、以前の療法が奏効しなかった。いくつかの態様において、対象は、疾患または障害、例えば大細胞型B細胞リンパ腫またはNHLを処置するための、リンパ球除去療法以外の、少なくとも1つ、2つ、3つもしくは4つ、または少なくとも約1つ、2つ、3つもしくは4つ、または約1つ、2つ、3つもしくは4つの他の療法、および/または該抗原受容体を発現する細胞の用量の投与で処置されたか、あるいはそれらを以前に受けたことがある。いくつかの態様において、対象は、アントラサイクリン、CD20標的薬、および/またはイブルチニブを含む療法で処置されたか、あるいはそれらを以前に受けたことがある。

20

30

【0143】

いくつかの態様において、対象は、化学療法または放射線療法で以前に処置されたことがある。いくつかの局面において、対象は、その他の療法または治療剤に対して抵抗性または非奏効性である。いくつかの態様において、対象は、例えば、別の療法または治療介入、例えば化学療法または放射線での処置後、持続的なまたは再発性の疾患を有する。

【0144】

いくつかの態様において、対象は、移植に適格である対象、例えば造血幹細胞移植（HSCT）、例えば同種異系HSCTに適格である対象である。いくつかの態様において、対象は、造血幹細胞移植（HSCT）、例えば自家HSCTに適格であるような、移植に適格である対象である。いくつかのそのような態様において、対象は、適格であるにもかかわらず、本明細書に示す対象への操作細胞（例えば、CAR-T細胞）または該細胞を含む組成物の投与前に、移植の施行を以前に受けたことがない。

40

【0145】

いくつかの態様において、対象は、造血幹細胞移植（HSCT）、例えば同種異系HSCTに適格でないような、移植に適格でない（移植不適格、TNEとしても公知の）対象である。いくつかの態様において、そのような対象に、操作細胞（例えば、CAR-T細胞）または該細胞を含む組成物が、本明細書において提供される態様に従って投与される。

【0146】

50

いくつかの態様において、対象は、対象が以下の基準のうちの少なくとも1つを満たしたために造血幹細胞移植に適格ではない対象である：年齢70歳以上、ECOG PS 2、ならびに/または障害のある肺機能（ $DLCO \leq 60\%$ 、ただし $SpO_2 \geq 92\%$ 室内空気でおよび $CTCAE \leq 1$ 呼吸困難）、心臓機能（ $LVEF \geq 40\%$ かつ $< 50\%$ ）、腎機能（クレアチニンクリアランス > 30 かつ < 60 mL/分）、または肝機能（ $AST/ALT > 2$ かつ $\leq 5 \times ULN$ ）。

【0147】

いずれかの態様のいくつかにおいて、細胞の用量の投与時にまたはその投与時直前に、対象は、高用量化学療法に不適格であると特定されるか、または特定されている。いずれかの態様のいくつかにおいて、細胞の用量の投与時にまたはその投与時直前に、対象は、造血幹細胞移植（HSCT）に不適格であると特定されるか、または特定されている。いずれかの態様のいくつかにおいて、細胞の用量の投与時にまたはその投与時直前に、対象は、高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）の両方に不適格であると特定されるか、または特定されている。

10

【0148】

いずれかの態様のいくつかにおいて、対象は再発性/抵抗性NHLを有しており、細胞の用量の投与時にまたはその投与時直前に、対象は、高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）の両方に不適格であると特定されるか、または特定されており、対象は、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または病態に対する1つの以前の療法による処置後の寛解に続いて再発したか、またはその治療に対して抵抗性になった。

【0149】

20

いずれかの態様のいくつかにおいて、細胞の用量の投与時にまたは投与前に、対象は、年齢70歳またはそれ以上と特定されるか、または特定されている。いずれかの態様のいくつかにおいて、対象は、ECOGパフォーマンスステータス2を有すると特定されるか、または特定されている。いずれかの態様のいくつかにおいて、対象は、60%もしくはそれ未満または約60%もしくはそれ未満の一酸化炭素肺拡散能（ $DLCO$ ）を任意で用いて、障害のある肺機能を有すると特定されるか、または特定されている。いずれかの態様のいくつかにおいて、対象は、50%未満または約50%未満の左心室駆出分画率（ $LVEF$ ）を任意で用いて、障害のある心臓機能を有すると特定されるか、または特定されている。いずれかの態様のいくつかにおいて、対象は、60 mL/分未満または約60 mL/分未満の計算されたクレアチニンクリアランスを任意で用いて、障害のある腎機能を有すると特定されるか、または特定されている。いずれかの態様のいくつかにおいて、対象は、正常上限（ ULN ）の2倍超または約2倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ AST ）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ ALT ）を任意で用いて、障害のある肝機能を有すると特定されるか、または特定されている。

30

【0150】

いくつかの態様において、対象は、中枢神経系（CNS）の関与に関連する、または伴うリンパ腫を有し、対象はレベチラセタムなどの抗瘰癧薬で以前に処置されている。

【0151】

いくつかの態様において、方法は、高リスク大細胞型B細胞リンパ腫または高リスクNHLを有するとして選定または特定された対象への細胞の投与を含む。いくつかの態様において、対象は、例えばB細胞悪性腫瘍、例えば高リスクB細胞リンパ腫または高リスクNHLに関連する1つまたは複数の細胞遺伝学的異常を示す。いくつかの態様において、対象は、アグレッシブNHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫（TCHRBCL）、バーキットリンパ腫（BL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、および/または濾胞性リンパ腫（FL）であると性状診断または判定された疾患または病態を有することに基づいて選定または特定される。特定の態様において、本明細書において提供される方法を用いて処置される対象としては、アグレッシブ大細胞型B細胞リンパ腫またはアグレッシブNHLを有する対象、特に、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、非特定型（NOS；デノボおよびインドレントからの形質転換型）、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）、ま

40

50

たは濾胞性リンパ腫グレード3B (FL3B) を有する対象が挙げられる。いずれかの態様のいくつかにおいて、対象は濾胞性リンパ腫 (FL) を有する。特定の態様において、本明細書において提供される方法を使用して処置される対象としては、濾胞性リンパ腫 (FL) または別のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLを有する対象が挙げられる。特定の態様において、本明細書において提供される方法を使用して処置される対象としては、インドレント組織型から形質転換したDLBCL (tDLBCL) を有する対象が挙げられる。いくつかの態様において、対象は、辺縁帯リンパ腫 (MZL) または慢性リンパ球性白血病 (CLL) (例えば、リヒター) から形質転換したDLBCLを有する。いくつかの態様において、CLLからの形質転換を有する対象は、CLLのアグレッシブリンパ腫への、最も一般的にはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) への形質転換と定義されるリヒター症候群 (RS) を示し得る (例えば、Parikh et al. Blood 2014 123:1647-1657参照)。

10

【0152】

いくつかの態様において、対象はマントル細胞リンパ腫 (MCL) を有する。いくつかの態様において、MCLは、染色体転座t(11;14)(q13;132)によって特徴づけられる (Vose JM, et al. Am J Hematol. 2017.; 92:806-813)。いくつかの態様において、対象は、TP53突然変異および/または高い増殖指数 (Ki67>30%) を含む不良リスク因子を有する。いくつかの態様において、対象は、以前の骨髓病変、以前の胸膜滲出および/またはCNS疾患を含む不良リスク因子を有する。いくつかの態様において、対象は、MCLバリエントを含む不良リスク因子を有する。いくつかの態様において、対象は、MCLの芽球様細胞バリエントを有する。いくつかの態様において、対象は、MCLの多形性バリエントを有する。いくつかの態様において、対象は、以前の1ライン以上の治療の後で不奏効の、(再発性/抵抗性, R/R) マントル細胞リンパ腫 (MCL) を有する。いくつかの態様において、対象は、以前の1、2、3、4、5、6または7ラインの治療の後で不奏効の、(再発性/抵抗性, R/R) マントル細胞リンパ腫 (MCL) を有する。いくつかの態様において、対象は、以前にイブルチニブおよび/またはベネトクラクスを受けていた。いくつかの態様において、対象は、イブルチニブおよび/またはベネトクラクスを投与された後に再発したMCLを有する。いくつかの態様において、対象は、アントラサイクリンおよびCD20標的薬 (例えば、R-CHOP) を含む1次またはそれ以上の以前の免疫化学療法ラインを受けていた。いくつかの態様において、対象は、以前の造血幹細胞療法 (HSCT)、例えば、同種異系HSCTまたは自家HSCTを受けていた。いくつかの態様において、対象は、R/R疾患を伴うサイクリンD1発現性MCLについて確認されている。

20

30

【0153】

いずれかの態様のいくつかにおいて、細胞の用量の投与時にまたは投与前に、対象は、アントラサイクリンおよび1つまたは複数のCD20標的薬で処置されるか、または処置されている。いずれかの態様のいくつかにおいて、1つまたは複数のCD20標的薬はリツキシマブを含む。いずれかの態様のいくつかにおいて、1つまたは複数のCD20標的薬はR-CHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン塩酸塩 (ヒドロキシダウノマイシン)、ビンクリスチン硫酸塩 (オンコビン) およびプレドニゾン) を含む。

【0154】

いくつかの態様において、対象は不良パフォーマンスステータスを有する。いくつかの局面において、処置される集団は、0~2のいずれかである、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス (ECOG) を有する対象を含む。諸態様のいずれかの他の局面において、処置される対象はECOG 0~1の対象を含んだか、またはECOG 2の対象を含まない。諸態様のいずれかのいくつかの局面において、処置される対象は、2回以上の以前の療法が、不奏効であった。いくつかの態様において、対象は、辺縁帯リンパ腫 (MZL) および慢性リンパ球性白血病 (CLL、例えばリヒター) から形質転換したDLBCLを有しない。いくつかの態様において、対象は、不良な全生存率と相関するという特徴を有する。いくつかの態様において、対象は、完全奏効 (CR) を達成したことがなく、自家幹細胞移植 (ASCT) を受けたことがなく、1つまたは複数の第二次治療に抵抗性であり、原発性抵抗性疾患を有し、かつ/またはECOGパフォーマンススコア2もしくはECOGスコア0

40

50

～1を有する。いくつかの態様において、対象は、ECOGパフォーマンスステータス0または1を有すると特定されるか、または特定されている。

【0155】

いくつかの態様において、処置される対象は、2ラインの治療の不奏効後、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、デノボもしくはインドレントリンパ腫からの形質転換型（特定不能, NOS）、原発性縦隔大細胞型b細胞リンパ腫（PMBCL）および濾胞性リンパ腫グレード3b（FL3B）、ならびにECOGスコア0～2を有する対象群を含み、対象は任意で同種異系幹細胞移植（SCT）で以前に処置されたことがあり得る。いくつかの態様のいくつかにおいて、処置される対象は、濾胞性リンパ腫（FL）を有する。いくつかの態様において、そのような対象群は「フルコホート」と称され得る。いくつかの態様において、対象は、当該対象が前記基準を満たす場合、養子細胞療法での処置に対して選定される。いくつかの態様において、前記群（「フルコホート」）内において、対象は、当該対象が、不良パフォーマンスステータス（例えば、ECOG 2）を有し、かつ/または辺縁帯リンパ腫（MZL）または慢性リンパ球性白血病（CLL、リヒター）から形質転換したDLBCLを有する場合、処置に対して選定されないか、または処置から除外される。したがって、いくつかの態様において、対象は、当該対象が、2ラインの治療の不奏効後、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、デノボもしくはインドレントリンパ腫からの形質転換型（NOS）、原発性縦隔大細胞型b細胞リンパ腫（PMBCL）および濾胞性リンパ腫グレード3b（FL3B）、ならびにECOGスコア0または1を有する対象を有する場合、処置に対して選定され、対象は任意で同種異系幹細胞移植（SCT）で以前に処置されたことがあり得るが、辺縁帯リンパ腫（MZL）または慢性リンパ球性白血病（CLL、リヒター）から形質転換したDLBCLを有しない。いくつかの態様において、対象は、当該対象が濾胞性リンパ腫（FL）を有する場合、処置に対して選定される。

【0156】

いくつかの態様のいくつかにおいて、細胞の用量の投与時にまたは投与前に、対象は、ダブル/トリプルヒットリンパ腫を有すると特定されるか、または特定されている。いくつかの態様のいくつかにおいて、対象は、化学療法抵抗性リンパ腫、任意で化学療法抵抗性DLBCLを有すると特定されるか、または特定されている。いくつかの態様のいくつかにおいて、対象は、以前の療法に应答した完全寛解（CR）を達成していない。いくつかの態様のいくつかにおいて、対象は、自家幹細胞移植（ASCT）を受けた後1年以内もしくは1年未満で再発している。

【0157】

いくつかの態様において、そのような対象群は「コアコホート」と称され得る。いくつかの態様において、処置される対象は「コアコホート」の対象である。いくつかの局面において、提供される態様は、特定の用量の細胞療法を施された特定の対象集団、例えば「コアコホート」対象が、完全奏効（CR）率が55%超であり、高い持続性を伴う80%超の全奏効率（ORR）、例えば、長期間にわたって、例えば3ヶ月より長く維持し、3ヶ月ORRが65%超および3ヶ月CR率が約50%である奏効を示すという観測結果に基づいている。特に、提供される観測結果により、3ヶ月ORRは、2つまたは3つの染色体転座（「ダブルヒット」または「トリプルヒット」リンパ腫；MYC/8q24座の転座を、通常、t（14;18）（q32;q21）bcl-2遺伝子との組合せで有する、または/かつBCL6/3q27染色体転座を有する；例えば、Xu et al.（2013）Int J Clin Exp Pathol.6（4）:788-794参照）、原発性抵抗性リンパ腫、化学療法抵抗性DLBCLを有する対象、ならびに以前にCRを達成したことがない対象において高いことが示された。

【0158】

いくつかの局面において、規定の組成の細胞療法の、高い奏効率および/または高い奏効持続性ならびに低い毒性レベルおよび/または毒性発生率と関連する特定の用量での投与のための組成物、方法および使用が提供される。いくつかの態様において、投与される組成物または用量は、細胞および/または特定の表現型を有する1つもしくは複数の細胞の一律用量および/または固定用量、例えば厳密に一律の用量、例えばそのような細胞の特定の数

または目標数値と比べてばらつきもしくは分散が特定の範囲および/または度合内である数値である。いくつかの態様において、投与される組成物または用量は、規定の比のCD4⁺細胞とCD8⁺細胞（例えば、CD4⁺CAR⁺T細胞：CD8⁺CAR⁺T細胞の比が1:1）を含み、かつ/または当該比からのばらつきが特定の度合内（例えば±10%以内、例えば±8%以内）である比、例えばばらつきもしくは分散の度合が±10%以下、例えば±8%以下である比を含む。いくつかの態様において、CD4⁺細胞およびCD8⁺細胞は個々に製剤化され、投与される。いくつかの態様において、投与される細胞は、一貫性のある活性および/または機能、例えばサイトカイン産生、アポトーシスおよび/または拡大増殖を示す。いくつかの態様において、提供される組成物は、高度に一貫性のある規定の活性、ならびに、例えば、組成物中の、細胞数、細胞機能および/または細胞活性の観点での細胞間での少ないばらつき、あるいは調製物間の少ないばらつきを示す。いくつかの態様において、活性および/または機能における一貫性、例えば、組成物の調製物間の少ないばらつきにより、有効性および/または安全性の改善が可能になる。いくつかの態様において、規定の組成での投与により、高い不均一性を有する細胞組成物の投与と比べて、製造物の低いばらつき、および低い毒性、例えばCRSまたは神経毒性がもたらされた。また、いくつかの態様において、規定の一貫性のある組成物により、一貫性のある細胞拡大増殖も示される。そのような一貫性により、用量の特定、治療域、用量応答の評価および安全性または毒性転帰と関連し得る対象要因の特定が容易になり得る。

【0159】

いくつかの態様において、特定の用量レベルでの単回輸注の投与を受けた特定の cohorts の対象では、6ヶ月後、60%超の持続的奏効率が得られ得る。いくつかの態様において、いくつかの cohorts の対象では、80%超の全奏効率（ORR、いくつかの場合において、客観的奏効率としても知られる）、60%超の完全奏効（CR）率および/または6ヶ月目における高い持続的CR率が得られ得る。いくつかの態様において、規定の用量を受けた対象は、安全性転帰の改善を示し、例えば、対象の3分の2より多くが、いずれかのCRSまたはNTを示さない。いくつかの局面において、重度のCRSまたは重度のNTの割合が低い。いくつかの態様において、特定の規定の用量で観測される高曝露（例えば、C_{max}およびAUC₀₋₂₈）は、毒性、例えばCRSまたはNTの増大を伴わない。いくつかの態様において、特定の対象要因、例えば特定のバイオマーカーが毒性リスクを予測するために使用され得る。いくつかの態様において、提供される態様を使用すると、低い毒性リスクで高い奏効率が得られ得る。

【0160】

いくつかの態様において、提供される組成物、製造物品、キット、方法、および使用を用いて処置された対象のうち、毒性を軽快させるため、処置するため、または予防するための作用物質（例えば、トシリズマブおよび/またはデキサメタゾン）が、細胞療法を施す前または後のいずれかで投与されるのは、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、または5%以下である。いくつかの態様において、対象は、操作細胞（例えば、CAR-T細胞）の投与を受ける前にいずれかの予防処置が施行されない。

【0161】

いくつかの態様において、提供される態様は利点をもたらし、例えば、外来患者ベースでの細胞療法の施与を可能にする。CAR T細胞療法は一般的に、大学の医療センターで、などの、入院患者という設定のなかで施与されてきた。しかしながら、R/Rびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を有する多くの対象は、がん治療の外来患者用送達が行われる医療センターで治療を受けている。いくつかの局面において、外来患者という設定でのCAR T細胞療法の注入および管理は、コミュニティ/大学以外のセンターにおける外来患者処置のさらに広い利用を含めて、そのような療法へのアクセスを改善し得る。いくつかの態様において、細胞用量の投与および/またはリンパ球除去療法は、非三次医療センターにおいて行われる。いくつかの態様において、細胞療法、例えば、提供される態様に従う用量のT細胞の投与は、外来患者ベースで行われ得るか、または対象の病院への入院、例えば1泊滞在が必要とされる病院への入院を必要としない。いくつかの態様において、そのような外

10

20

30

40

50

来患者への投与により、低毒性で高い持続的奏効率は維持されたまま到達性の増大およびコスト削減が可能となり得る。いくつかの局面において、外来患者の処置は、例えばリンパ球枯渇後の以前の処置によって既に何らかの他の方法で免疫低下状態であり、病院での滞在または入院患者の状況で曝露のリスクが高まる患者に好都合であり得る。また、いくつかの局面において、外来患者の処置により、入院患者、病院設定または移植センターを利用できないかもしれない対象に対する処置の選択肢が増え、それにより処置の利用性が広がる。いくつかの態様において、ある用量の細胞の投与後、対象は外来患者という設定で、任意で電話による接触を介しておよび/または医療専門家による訪問を介して、モニターされる。

【0162】

いくつかの態様において、提供される組成物、製造物品、キット、方法および使用を用いて外来患者ベースで処置される対象は少なくとも3日間、依然として外来患者の状態であるか、またはそのように処置された特定の割合(%)の対象、例えば少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%もしくは少なくとも95%の対象は少なくとも3日間、依然として外来患者の状態である。いくつかの局面において、対象は、少なくとも4日間、5日間、6日間、7日間、8日間またはそれより長く、依然として外来患者の状態である。いくつかの態様において、提供される組成物、製造物品、キット、方法および使用を用いて処置される対象は、他の組成物、製造物品、キット、方法および使用で処置された対象と比べて例えば少なくとも10%、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%もしくは少なくとも40%の、病院での滞在の持続期間の短縮を示す。

【0163】

いくつかの態様において、方法、細胞および組成物は、ある範囲の患者特性および/または腫瘍負荷の対象に対して高い持続的奏効率をもたらし得る。いくつかの態様において、方法、細胞および組成物は、予後不良を有する高リスク患者に対して、有害効果または毒性が低いリスクで高い持続的奏効率をもたらし得る。いくつかの態様において、方法および使用により、高奏効率および/またはより持続的な奏効もしくは有効性および/または細胞療法と関連し得る毒性もしくは他の副作用、例えば神経毒性(NT)もしくはサイトカイン放出症候群(CRS)の低いリスクが、もたらされるかあるいは得られる。いくつかの局面において、提供される観測結果により、重度のNT(sNT)または重度のCRS(sCRS)の低い割合およびいずれかの毒性、例えばNTまたはCRSがない患者の高い割合が示された。

【0164】

いくつかの態様において、提供される方法に従って処置された対象および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、もしくは少なくとも75%、またはそれより多くが完全奏効(CR)を達成する。いくつかの態様において、提供される方法に従って処置された対象および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、もしくは少なくとも90%が客観的奏効(OR)を達成する。いくつかの態様において、提供される方法に従って処置された対象および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、またはそれより多くが、1ヶ月までに、2ヶ月までに、または3ヶ月までに、CRまたはORを達成する。

【0165】

いくつかの態様において、細胞療法の施与の開始後、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、またはそれより長くまでに、提供される方法に従って処置された対象および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、またはそれより多くは、依然として奏効状態であり、例えば依然としてCRまたはOR状態である。いくつかの態様において、

そのような奏効、例えばCRまたはORは、例えば、提供される方法に従って処置された対象の少なくとも60%もしくは少なくとも約60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、またはそれより多くにおいて、あるいは1ヶ月までに、または3ヶ月までにCRを達成しているそのような対象において、少なくとも3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、または9ヶ月間にわたって持続的である。いくつかの態様において、提供される方法に従って処置された対象および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、またはそれより多く、あるいは1ヶ月までに、または3ヶ月までにCRを達成しているそのような対象は、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、もしくは9ヶ月より長く、または約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月より長く、もしくは約9ヶ月より長く、生存しているか、または進行なしで生存している。

【0166】

いくつかの態様において、提供される方法に従う、および/または提供される製造物品もしくは組成物での処置によってそのような対象において観測される結果としての奏効は、処置された対象の大部分において低リスクのいずれかの毒性もしくは低リスクの重度の毒性と関連するか、または処置された対象の大部分において低リスクのいずれかの毒性もしくは低リスクの重度の毒性をもたらす。いくつかの態様において、提供される方法に従って処置された対象および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の、30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、もしくは60%超より多く、または約30%超、35%超、40%超、50%超、55%超、もしくは60%超より多くはいずれかのグレードのCRSまたはいずれかのグレードの神経毒性（NT）を示さない。いくつかの態様において、提供される方法に従って処置された対象および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の50%超、60%超、70%超、もしくは80%超より多く、または約50%超、60%超、70%超、もしくは80%超より多くは重度のCRSまたはグレード3以上のCRSを示さない。いくつかの態様において、提供される方法に従って処置された対象および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の50%超、60%超、70%超、もしくは80%超より多く、または約50%超、60%超、70%超、もしくは80%超より多くは、重度の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4または5の神経毒性を示さない。

【0167】

いくつかの態様において、当該方法に従って、および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の少なくとも45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%、または少なくとも約45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%は、早期発現型CRSもしくは神経毒性を示さず、かつ/または該投与の開始後1日目、2日目、3日目、もしくは4日目より早くにCRSの発現を示さない。いくつかの態様において、当該方法に従って、および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象の少なくとも45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%、または少なくとも約45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%は、当該投与の開始後3日目、4日目、5日目、6日目、または7日目より早くに神経毒性の発現を示さない。いくつかの局面において、当該方法に従って、および/または提供される製造物品もしくは組成物で処置された対象における神経毒性の発現中央値は、当該方法に従って処置された対象におけるCRSのピーク中央値もしくはその後であるか、または該方法に従って処置された対象におけるCRSの消退までの時間中央値もしくはその後である。いくつかの場合において、当該方法に従って処置された対象の神経毒性の発現中央値は、8日、9日、10日、もしくは11日より後、または約8日、9日、10日、もしくは11日より後である。

【0168】

いくつかの態様において、そのような結果は、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 から、 1.5×10^8 もしくは約 1.5×10^8 個、例えば 5×10^7 もしくは約 5×10^7 から、 1×10^8 もしくは約 1

10

20

30

40

50

×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞(例えばCAR⁺T細胞)、例えば本明細書に記載される、規定の比(例えば1:1もしくは約1:1の比)、かつ/または厳密な数もしくは一律の数もしくは固定された数の、CAR⁺T細胞または特定の型のCAR⁺T細胞、例えばCD4⁺CAR⁺T細胞および/もしくはCD8⁺CAR⁺T細胞、および/またはそのような細胞のいずれかの指定された分散度の範囲内、例えば、そのような厳密な数もしくは一律の数もしくは固定された数と比べて、+または- (プラスまたはマイナス、いくつかの場合において±と表示される) 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、もしくは15%である数で投与されるCD4⁺およびCD8⁺T細胞を含む、ある用量のT細胞の投与後に観測される。いくつかの態様において、そのような一律の細胞数または固定された細胞数は、例えば、総CAR⁺T細胞あるいはCD8⁺および/またはCD4⁺CAR⁺T細胞が、2.5×10⁷、5×10⁷、10×10⁷、15×10⁷、もしくは20×10⁷個、または約2.5×10⁷、5×10⁷、10×10⁷、15×10⁷、もしくは20×10⁷個である。いくつかの態様において、用量中の細胞数は、5×10⁷個のCD4⁺CAR⁺T細胞(いくつかの場合において2.5×10⁷個のCD4⁺CAR⁺T細胞と2.5×10⁷個のCD8⁺CAR⁺T細胞)を含むか、またはそれからなるか、または本質的にそれからなり; いくつかの態様において、これは、10×10⁷個のCAR⁺T細胞(いくつかの場合において5×10⁷個のCD4⁺CAR⁺T細胞と5×10⁷個のCD8⁺CAR⁺T細胞)を含むか、またはそれからなるか、または本質的にそれからなる。いくつかの局面において、投与される細胞数は、前述の態様におけるそのような数の特定の分散度の範囲内、例えば、そのような細胞数と比べてプラスまたはマイナス(±) 5、6、7、8、9、または10%以内、例えばプラスまたはマイナス8%以内である。いくつかの局面において、当該用量は、そのような細胞(例えば、総CAR⁺T細胞あるいはCD8⁺および/またはCD4⁺CAR⁺T細胞)の数と、治療の奏効もしくはその持続期間(例えば、寛解、完全寛解および/または特定の寛解持続期間が得られる可能性)および/または前記のもののいずれかの持続期間を示す1つまたは複数の転帰との間に相関(任意で線形関係)が観測される範囲内である。いくつかの局面において、投与される細胞の用量が高いほど、より大きな奏効が、毒性(例えば、CRSもしくは神経毒性)の発生率もしくはリスクまたは対象における毒性、例えば重度のCRSもしくは重度の神経毒性の発生率もしくはリスクの度合に影響を与えることなく、もしくは実質的に影響を与えることなく、または影響を及ぼすことなく、もしくは実質的に影響を及ぼすことなくもたらされ得ることがみられる。

【0169】

いくつかの局面において、提供される方法は、高いまたは特定の奏効率(例えば、施与後の特定の期間後(例えば3ヶ月後または6ヶ月後)に評価された集団における奏効率)、例えば、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%もしくは80%もしくは81%、82%、83%、84%、もしくは85%、またはそれより高いORR(例えば、6ヶ月ORRまたは3ヶ月ORR)、および30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、71%、72%、73%、もしくはそれより高い、または約75%もしくはそれより高いCR率(例えば、6ヶ月CR率または3ヶ月CR率)を達成することができ、これはまた、例えば特定の期間または少なくとも特定の期間にわたって持続的であり、例えば、療法の開始後1ヶ月超、3ヶ月超、もしくは6ヶ月超、またはそれより長く、あるいは9ヶ月またはそれより長く持続する。いくつかの態様において、そのような奏効率および持続性は、そのような療法のたった1回の施与または用量後に受けられる。また、提供される方法による、および/または提供される製造物品もしくは組成物でのそのような対象の処置は、いくつかの態様において、対象で高い奏効率が見られるが高細胞投与量であっても毒性、例えば神経毒性またはCRSの発現の高発生率は示さないことになる。いくつかの態様において、そのような奏効を達成する対象の約50%、55%、もしくは60%、または50%、55%、もしくは60%超は、いずれのグレードの毒性も発現せず、例えばいずれのグレードのCRSおよび/または神経毒性も発現しない。

【0170】

したがって、いくつかの態様において、提供される方法、製造物品および/または組成物

は、処置のための、例えば養子細胞療法のための他の利用可能な方法または解決法またはアプローチと比べて利点をもたらし得る。特に、提供される態様の中には、高リスクNHLを有する対象に対して、毒性または副作用は低発生率で高率の持続的奏効が得られることにより利点をもたらすものがある。

【0171】

A. 処置方法

操作T細胞などの操作細胞または操作細胞を含む組成物を投与することを伴う処置方法が本明細書において提供される。また、操作細胞および/またはその組成物の投与を伴う方法ならびに操作細胞（例えば、T細胞）および/またはその組成物の使用、例えば、疾患または病態を有する対象、例えば白血病またはリンパ腫またはB細胞悪性腫瘍、例えばびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）もしくはそのサブタイプ、細胞型B細胞リンパ腫および/または非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象の処置のための方法が提供される。いくつかの態様において、提供される方法および使用では、例えば特定の群の処置された対象において、特定の代替的方法と比べて改善された奏効および/またはより持続的な奏効もしくは有効性および/または毒性もしくは他の副作用の低いリスクが得られ得る。また、いくつかの局面において、操作T細胞などの操作細胞または操作細胞を含む組成物を、対象、例えば疾患または障害を有する対象に投与する方法が提供される。また、いくつかの局面において、疾患または障害の処置のための、操作T細胞などの操作細胞または操作細胞を含む組成物の使用が提供される。また、いくつかの局面において、疾患または障害の処置用の医薬の製造のための、操作T細胞などの操作細胞または操作細胞を含む組成物の使用が提供される。また、いくつかの局面において、操作T細胞などの操作細胞または操作細胞を含む組成物を、疾患もしくは障害の処置における使用のために、または疾患もしくは障害を有する対象への投与のために投与する方法が提供される。いくつかの局面において、操作T細胞などの操作細胞または操作細胞を含む組成物の使用は、本明細書に記載される方法のいずれかに従う。

【0172】

本明細書に記載されるいずれかの疾患または病態などの、疾患または病態である対象を選択する段階；ならびに疾患もしくは病態またはその細胞もしくは組織によって発現される標的抗原に特異的に結合するおよび/あるいは疾患または病態に関連する組換え受容体を発現するT細胞を含むT細胞の用量を対象に投与する段階を伴う処置の方法も提供される。

【0173】

キメラ抗原受容体（CAR）などの組換え受容体を発現する操作細胞、またはそれを含む組成物は、種々の治療的、診断的および予防的適応症において有用である。例えば、操作細胞または操作細胞を含む組成物は、対象における種々の疾患および障害を処置するのに有用である。そのような方法および使用は、例えば、疾患、病態、または障害、例えばB細胞悪性腫瘍、例えば大細胞型B細胞リンパ腫を有する対象への、操作細胞またはそれを含む組成物の投与を伴う、治療方法および使用を含む。いくつかの態様において、操作細胞またはそれを含む組成物は、疾患または障害の処置をもたらすのに有効な量で投与される。使用には、そのような方法および処置における、ならびにそのような治療方法を行うための医薬の調製における、操作された細胞または組成物の使用が含まれる。いくつかの態様において、方法は、操作細胞、またはそれを含む組成物を、疾患または病態を有するまたは有すると疑われる対象に投与することによって行われる。いくつかの態様において、方法はそれにより、対象における疾患または病態または障害を処置する。

【0174】

養子細胞療法用の細胞の投与のための一般的な方法は公知であり、提供される方法および組成物と関連して使用され得る。例えば、養子細胞療法の方法は、例えば、Gruenberg et al.に対する米国特許出願公開第2003/0170238号；Rosenbergに対する米国特許第4,690,915号；Rosenberg（2011）Nat Rev Clin Oncol.8（10）:577-85）に記載されている。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

t al. (2013) PLoS ONE 8 (4) :e61338を参照のこと。

【0175】

処置される疾患または病態は、抗原の発現が疾患、病態もしくは障害の病因に関連する、および/または疾患、病態、もしくは障害の病因に関与する、例えば、そのような疾患、病態、または障害を引き起こす、悪化させる、あるいは別の様式で関与する任意のものであり得る。例示的な疾患および病態としては、悪性腫瘍もしくは細胞の形質転換に関連する疾患もしくは病態（例えば、がん）、自己免疫疾患もしくは炎症性疾患、または例えば細菌病原体、ウイルス病原体もしくは他の病原体によって引き起こされる感染性疾患が挙げられ得る。処置され得る種々の疾患および病態に関連する抗原を含む例示的な抗原は前記に記載している。特定の態様において、キメラ抗原受容体（CAR）または遺伝子導入TCRは、当該疾患または病態に関連する抗原に特異的に結合する。

10

【0176】

当該疾患、病態、および障害の中には、腫瘍、例えば充実性腫瘍、造血器悪性腫瘍、およびメラノーマ、ならびに例えば、限局性および転移性の腫瘍、感染性疾患、例えばウイルスもしくは他の病原体、例えばHIV、HCV、HBV、CMV、HPVによる感染、ならびに寄生虫症、ならびに自己免疫疾患および炎症性疾患がある。

【0177】

いくつかの態様において、処置される疾患、障害または病態は腫瘍、がん、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。そのような疾患としては、限定するわけではないが、白血病、リンパ腫、例えば、急性骨髄性（myeloid）（または骨髄性（myelogenous））白血病（AML）、慢性骨髄性（myeloid）（または骨髄性（myelogenous））白血病（CML）、急性リンパ球性（またはリンパ芽球性）白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、マンテル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、バーキットリンパ腫（BL）、ホジキンリンパ腫（HL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、難治性濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）および多発性骨髄腫（MM）が挙げられる。

20

【0178】

いくつかの態様において、処置される疾患または病態は、B細胞悪性腫瘍である。いくつかの態様において、疾患または病態は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の中から選択されるB細胞悪性腫瘍である。いくつかの態様において、疾患または病態はNHLである。いくつかの態様において、疾患または病態は大細胞型B細胞リンパ腫である。いくつかの態様において、疾患または病態はDLBCLである。いくつかの態様において、疾患または病態は特定不能のDLBCL（DLBCL, NOS）である。いくつかの態様において、疾患または病態はNHLであり、NHLは、アグレッシブNHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、NOS（デノボおよびインドレントからの形質転換型）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫（TCHRBCL）、バーキットリンパ腫（BL）、マンテル細胞リンパ腫（MCL）、および/または濾胞性リンパ腫（FL）からなる群より選択される。いくつかの態様において、疾患または病態は濾胞性リンパ腫（FL）である。いくつかの態様において、濾胞性リンパ腫は濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）である。いくつかの態様において、疾患または病態はマンテル細胞リンパ腫（MCL）である。

30

40

【0179】

いくつかの態様において、提供される方法、使用または製造物品に従って処置される疾患または病態は、DLBCLである。いくつかの局面において、DLBCLは、特定不能（NOS）のDLBCLであり、これはいくつかの場合において、デノボまたはインドレント疾患からの形質転換型と特徴づけることができる。

【0180】

いくつかの態様において、処置に対して選定されるDLBCL, NOS、および/または提供

50

される方法のいずれかに従って処置されるDLBCL, NOSを有する対象は、優勢な結節外位置を有するDLBCLではないDLBCL、最終分化したB細胞の大細胞型リンパ腫ではないDLBCL、またはDLBCLと他のリンパ系腫瘍の間にある特徴を有するB細胞新生物ではないDLBCLを有する。

【0181】

いくつかの態様において、処置に対して選定されるDLBCL, NOS、および/または提供される方法のいずれかに従って処置されるDLBCL, NOSを有する対象は、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫（TCHRBCL）ではなく、中枢神経系（CNS）の原発性DLBCLではなく、原発性皮膚DLBCL、下肢型、またはエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性DLBCL（例えば、高齢者のEBV陽性DLBCL）ではないDLBCL、およびいくつかの場合において、慢性炎症に関連するDLBCLではないDLBCLを有する。

10

【0182】

いくつかの態様において、処置に対して選定されるDLBCL, NOS、および/または提供される方法のいずれかに従って処置されるDLBCL, NOSを有する対象は、Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫（B-LBL）ではない高悪性度B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫ではない高悪性度B細胞リンパ腫、またはMYCとBCL2および/もしくはBCL6再編成とを伴う高悪性度B細胞リンパ腫ではない高悪性度B細胞リンパ腫を有する。いくつかの局面において、DLBCLは、いくつかの場合において、Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫（B-LBL）ではない高悪性度B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫ではない高悪性度B細胞リンパ腫、またはMYCとBCL2および/もしくはBCL6再編成とを伴う高悪性度B細胞リンパ腫ではない高悪性度B細胞リンパ腫と特徴づけることができる、DLBCL, NOSである。

20

【0183】

いくつかの態様において、処置に対して選定されるDLBCL, NOS、および/または提供される方法のいずれかに従って処置されるDLBCL, NOSを有する対象は、起始細胞の分子のおよび/または細胞遺伝学的特徴に基づき胚中心B細胞様（GCB）および活性化B細胞様（ABC）であるDLBCLを有する。

【0184】

いくつかの態様において、DLBCLはデノボまたは原発性DLBCLである。いくつかの態様において、疾患または病態（DLBCLなどのリンパ腫などの）は、濾胞性リンパ腫（FL）などの、インドレントリンパ腫から形質転換されるような、疾患または病態の異なるサブタイプから形質転換される。いくつかの態様において、そのような他のインドレントリンパ腫は、例えば、辺縁帯B細胞リンパ腫（MZL）および慢性リンパ球性白血病/小細胞リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）を含み得る。いくつかの態様において、疾患または病態は、濾胞性リンパ腫から形質転換した（tFL）DLBCLである；いくつかの局面において、それは別のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。いくつかの態様において、対象は、形質転換濾胞性リンパ腫（tFL）を有すると疑われるか、または特徴づけられる。いくつかの態様において、疾患または病態は、FLから形質転換したDLBCLである。いくつかの局面において、疾患または病態は、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。

30

【0185】

いくつかの態様において、提供される方法、使用または製造物品に従って処置される疾患または病態は、辺縁帯リンパ腫から形質転換した（tMZL）DLBCLまたは慢性リンパ球性白血病から形質転換した（tCLL；リヒター）DLBCLなどの、別のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。いくつかの場合において、疾患または病態は、DLBCL tMZLまたはDLBCL tCLLである。いくつかの態様において、それは、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換した疾患または病態である。いくつかの態様において、それは、FLまたは他のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLまたは大細胞型B細胞リンパ腫などの、DLBCLまたは大細胞型B細胞リンパ腫である。いくつかの態様において、対象は、DLBCL tMZLまたはDLBCL tCLLなどの、別のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLを有すると特徴づけられる。

40

50

【0186】

いくつかの態様において、疾患また病態は濾胞性リンパ腫（FL）である。いくつかの態様において、対象は、当該対象が濾胞性リンパ腫（FL）を有する場合、処置に対して選定される。いくつかの態様において、FLは、弱小化したマントルゾーン、分極の喪失、および/または可染体マクロファージの欠如を示す腫瘍性濾胞を示すか、またはそれに関連している。いくつかの態様において、FLは、中心細胞および中心芽細胞の混合物に関連している。いくつかの態様において、FLは中心細胞に関連していない。いくつかの態様において、FLはグレード3 FLである。いくつかの態様において、グレード3 FLは、高倍率視野（HPF）あたり15個超の中心芽細胞を示すか、またはそれに関連している。いくつかの態様において、FLは、濾胞内のCD10、BCL6およびBCL2の共発現に関連している。いくつかの態様において、FLは、t(14;18)/IGH-BCL2および/またはBCL6再編成に関連するか、またはそれらによって特徴づけられる。いくつかの態様において、FLは、t(14;18)(q32;q21)転座に関連している。いくつかの局面において、t(14;18)(q32;q21)転座は、BCL2発現を免疫グロブリン（Ig）重遺伝子座（IGH）エンハンサーの制御下に置く。いくつかの局面において、t(14;18)は、グレード1および2 FLの約90%、グレード3Aの60~70%およびグレード3B FL症例の15~30%において検出される。いくつかの態様において、FLは、BCL2転座t(2;18)およびt(18;22)に関連している。いくつかの態様において、転座t(2;18)およびt(18;22)に関連するFLは、BCL6再編成にも関連している。いずれかの態様のいくつかにおいて、FLは、濾胞内のCD10、BCL6およびBCL2の共発現、ならびに/またはt(14;18)/(q32;q21) (IGH-BCL2)および/もしくはBCL6再編成に関連している。

10

20

【0187】

いくつかの態様において、FLは、リンパ節および/または脾臓、骨髓、末梢血、ならびに他の結節外部位に関わる。いくつかの態様において、FLはリンパ節に関わる。いくつかの局面において、FLに関連する例示的な特徴は、Choi et al. (2018) Arch Pathol Lab Med 142:1330-1340; Luminari et al., (2012) Rev. Brad. Hematol. Hemoter., 34:54-59およびSalles (2007) ASH Education Book, 2007:216-25に記載されたものを含む。いくつかの局面において、FLの場合、疾患負荷の程度を評価するために使用される例示的なパラメーターは、ヘモグロビンレベル（例えば、<12 g/dLまたは<10 g/dL）、赤血球沈降速度（ESR）、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）レベル、およびβ2-ミクログロブリン(B2M)値、遺伝子発現、単一ヌクレオチド多型（SNPs; 例えばIL-8、IL-2、IL-12B、およびIL1RN中）、miRNA発現、ならびにタンパク質発現（例えば、CD68、STAT1、FOXP3、CD57）などのパラメーターを含む。（Salles (2007) ASH Education Book, 2007:216-25）。FLの場合、疾患の程度または負担は、アンアーバー病期分類システム、腫瘍負荷、巨大腫瘍病変、疾患の結節もしくは結節外部位の数、および/または骨髓関与によって評価され得る。

30

【0188】

いくつかの局面において、FLを有する対象などの、対象の生存率は、イタリアリンパ腫インターグループ（ILI）および/または国際濾胞性リンパ腫予後因子プロジェクト（IFLPFP）によって開発されたスコアリングシステムに基づく。（Luminari et al., (2012) Rev. Brad. Hematol. Hemoter., 34:54-59）。いくつかの局面において、ILISコアは、年齢、性別、B症状、結節外部位の数、赤血球沈降速度（ESR）および乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）の独立的な予後役割に基づく。いくつかの局面において、IFLPFPSコアは、年齢、アンアーバーステージ、ヘモグロビンレベル、結節部位領域の数、および血清LDHレベルのリスク因子に基づく。いくつかの場合において、IFLPFPは、FLを有する患者の全生存率を特徴づけまたは予測するために使用され得る。

40

【0189】

いくつかの態様において、提供される方法は、以下：処置のために、濾胞性リンパ腫（FL）を有する対象を選定する段階；ならびにFLまたはその細胞もしくは組織によって発現される標的抗原に特異的に結合する、および/またはFLに関連する組換え受容体を発現するT細胞を含むT細胞の用量を対象に投与する段階を伴う。

50

【0190】

いずれかの態様のいくつかにおいて、T細胞の用量はCD4⁺およびCD8⁺ T細胞の用量を含み、ここで各用量のT細胞は、FLまたはその細胞もしくは組織によって発現される標的抗原に特異的に結合する、および/またはFLに関連する組換え受容体を含み、ここで投与は複数の別個の組成物を投与することを含み、複数の別個の組成物は、CD8⁺ T細胞を含む第一の組成物およびCD4⁺ T細胞を含む第二の組成物を含む。

【0191】

いくつかの態様において、疾患または病態は、結節外の高悪性度非ホジキンB細胞リンパ腫である。いくつかの態様において、結節外の高悪性度非ホジキンB細胞リンパ腫は、原発性CNSリンパ腫（PCNSL）である。いくつかの態様において、PCNSLは、全身性リンパ腫が存在しない中枢神経系（CNS）に関わる。いくつかの態様において、PCNSLは、脳、脊椎、脳脊髄液（CSF）、および眼に限定される。いくつかの態様において、PCNSLはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。いくつかの態様において、PCNSLは、バーキットリンパ腫、インドレントリンパ腫またはT細胞リンパ腫である。いくつかの態様において、PCNSLは神経学的徴候を含む。いくつかの態様において、神経学的徴候は、限局性神経学的欠損、精神状態および行動変化、頭蓋内圧亢進の症状、および/または発作を含む。いくつかの態様において、疾患または病態に関連する例示的な特徴は、Grommesら（J. Clin Oncol 2017; 35(21):2410-18）に記載されているものを含む。

【0192】

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よる処置の対象は、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）を有しない。

【0193】

いくつかの態様において、疾患または病態は、続発性中枢神経系リンパ腫（SCNSL）である。いくつかの態様において、SCNSLは、全身性リンパ腫を有する患者にある。いくつかの態様において、SCNSLは転移性リンパ腫と称される。いくつかの態様において、SCNSLはDLBCLである。いくつかの態様において、SCNSLは、脳、髄膜、脊髄、および眼に関わり得るアグレッシブリンパ腫である。いくつかの態様において、SCNSLは軟髄膜への広がりを含む。いくつかの態様において、SCNSLは脳実質疾患を含む。いくつかの態様において、疾患または病態に関連する例示的な特徴には、Malikovaら（Neurophychiatric Disease and Treatment 2018; 14:733-40.）に記載されているものを含む。

【0194】

いくつかの態様において、疾患または病態は、DLBCL組織学を任意で有してもよい、MYCならびにBCL2および/またはBCL6の再編成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫である。いくつかの態様において、疾患または病態は、DLBCL NOS（デノボまたはインドレントからの形質転換型）である。いくつかの態様において、疾患または病態は、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）または濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）である。いくつかの態様において、疾患または病態は濾胞性リンパ腫（FL）である。いくつかの態様において、それは、CNSの関与を伴うDLBCLである。いくつかの態様において、対象は、中枢神経系におけるDLBCL（続発性CNSリンパ腫）の再発を有する。いくつかの態様において、続発性CNSリンパ腫は、脳実質および/または軟髄膜に関わる。いくつかの態様において、対象は、疾患または障害を処置するために少なくとも1つ、2つ、3つ、4つもしくは5つまたは少なくとも約1つ、2つ、3つ、4つもしくは5つまたは約1つ、2つ、3つ、4つもしくは5つの他の治療で処置されているか、あるいはそれらを以前に受けたことがある。いくつかの態様において、対象は、以前のメトロトレキサート（methotrexate）、チオテパおよび/またはシタラピンを受けていた。いくつかの態様において、対象は、メトロトレキサート、チオテパおよび/またはシタラピンを受けた後に再発したMCLを有する。いくつかの態様において、対象は、以前の造血幹細胞療法（HSCT）、例えば、同種異系HSCTまたは自家HSCTを受けていた。

【0195】

いくつかの態様において、対象は、ダブル/トリプルヒットリンパ腫もしくはダブル/ト

10

20

30

40

50

リプルヒット分子サブタイプのリンパ腫を有するか、または有すると特定されている。いくつかの態様において、リンパ腫は、MYC（骨髄細胞腫症がん遺伝子）、BCL2（B細胞リンパ腫2）および/またはBCL6（B細胞リンパ腫6）の遺伝子再編成（例えば、転座）の存在によって性状診断されるダブルヒットリンパ腫である。いくつかの態様において、遺伝子再編成は、別の遺伝子再編成との組合せでMYC/8q24座に影響する。例えば、その他の遺伝子再編成は、BCL2に関与するt（14;18）（q32;q21）を含む。いくつかの態様において、遺伝子再編成は、BCL6/3q27との組合せでMYC/8q24座に影響する。いくつかの態様において、リンパ腫は、MYC、BCL2およびBCL6の遺伝子再編成の存在によって性状診断されるトリプルヒットリンパ腫である；例えば、Aukema et al.,（2011）Blood 117:2319-2331参照。そのような態様のいくつかの局面において、対象はECOG 0～1であるか、あるいはMZLもしくはCLLからの形質転換型DLBCLを有しないかもしくは有する疑いがないか、またはMZLもしくはCLLからの形質転換型DLBCLを有するとして特徴づけられない。諸局面において、当該治療はそのような対象に対して指示される、および/または説明書は、そのような集団内の対象への投与を示す。いくつかの態様において、2016 WHO基準（Swerdlow et al.,（2016）Blood 127（20）:2375-2390）に基づき、ダブル/トリプルヒットリンパ腫は、DLBCL組織学を有するMYCならびにBCL2および/またはBCL6の再編成（ダブル/トリプルヒット）を伴う高悪性度B細胞リンパ腫とみなされ得る。

【0196】

いくつかの態様において、NHLはLugano分類に基づいて病期分類され得る（例えば、Cheson et al.,（2014）JCO 32（27）:3059-3067；Cheson, B.D.（2015）Chin Clin Oncol 4（1）:5参照）。いくつかの場合において、病期はローマ数字I～IV（1～4）によって記載され、リンパ系以外の器官（リンパ節外器官）が冒される限局性の病期（IまたはII）のリンパ腫はEで示される。I期は、1つのリンパ節もしくは隣接するリンパ節群内への浸潤またはリンパ節浸潤のない単一のリンパ節外病変（IE）を表す。2期は、同じ横隔膜側の2つもしくはそれ以上のリンパ節群内への浸潤または限局性の連続リンパ節外浸潤（IIE）を伴うリンパ節の程度によってI期もしくはII期を表す。III期は、脾臓浸潤を伴う横隔膜の両側または横隔膜より上のリンパ節におけるリンパ節内への浸潤を表す。IV期は、非連続性のさらなるリンパ外浸潤の浸潤を表す。加えて、「巨大腫瘤病変」は、胸部の特にII期の大きな腫瘍を示すために使用され得る。疾患の程度は、集積性（アビッド（avid））リンパ腫については陽電子放出断層撮影（PET）-コンピュータ断層撮影（CT）によって、非集積性組織学についてはCTによって判断される。いずれかの態様のいくつかにおいて、細胞の用量の投与時または投与前に、提供される態様によって処置される対象は、陽電子放出断層撮影（PET）陽性疾患を有する。

【0197】

いずれかの態様のいくつかにおいて、細胞の用量の投与時にまたは投与前に、対象が以前のCD19標的療法を受けた場合、以前のCD19標的療法後に対象から得られた生物学的試料は、CD19を発現する細胞を含む。

【0198】

いくつかの態様において、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス指標は、対象、例えば以前の療法で成績不良を有した対象を評価するため、または対象、例えば以前の療法で成績不良を有した対象を処置に選定するために使用され得る（例えば、Oken et al.（1982）Am J Clin Oncol.5:649-655参照）。パフォーマンスステータスのECOGスケールは、患者の自分の身のまわりのことをする能力、日常動作および身体能力（例えば、歩行、作業など）の観点からの機能性レベルを示す。いくつかの態様において、ECOGパフォーマンスステータス0は、対象が通常の活動を行うことができることを示す。いくつかの局面において、ECOGパフォーマンスステータス1を有する対象は、身体活動においていくらかの制限を示すが該対象の歩行は完全である。いくつかの局面において、ECOGパフォーマンスステータス2を有する患者の歩行は50%超である。また、いくつかの場合において、ECOGパフォーマンスステータス2を有する対象は自分の

身のまわりのことをすることができ得る；例えば、Sorensen et al., (1993) Br J Cancer 67 (4) 773-775を参照のこと。ECOGパフォーマンスステータスを反映した基準を以下の表1に示す。

【0199】

(表1) ECOGパフォーマンスステータス基準

グレード	ECOGパフォーマンスステータス
0	全く問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で、自分の身の回りのことはすべて可能だが、作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身のまわりのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。
5	死亡。

10

【0200】

いずれかの態様のいくつかにおいて、細胞の用量の投与時にまたはその投与時直前に、対象は、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患もしくは病態に対する1つもしくは複数の以前の療法による処置後の寛解に続いて再発したか、またはその治療に対して抵抗性になった。いくつかの態様において、対象は、1つ、2つもしくは3つまたはそれ以上の以前の療法（CARを発現する細胞の別の用量以外）に対する処置後の寛解に続いて再発したか、またはその治療に対して抵抗性になった。いくつかの態様において、対象は、例えば、細胞の用量が第二次治療であるような、1つの以前の療法（CARを発現する細胞の別の用量以外）に対する処置後の寛解に続いて再発したか、またはその治療に対して抵抗性になった。いくつかの態様において、対象は、例えば、細胞の用量が第四次治療などの、第三次もしくはそれ以上の療法であるような、2つもしくはそれ以上の以前の治療（CARを発現する細胞の別の用量以外）に対する処置後の寛解に続いて再発したか、またはその治療に対して抵抗性になった。

20

30

【0201】

いくつかの局面において、提供される態様に従って処置される対象は、再発性または抵抗性アグレッシブ大細胞型B細胞リンパ腫（R/R LBCL）を有する成人対象を含む。適格な対象は2つまたはそれ以上の以前の療法による処置後にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL、特定不能[NOS]；インドレント組織型から形質転換したDLBCL [tDLBCL]を含む）、DLBCL組織学を有するMYCとBCL2および/もしくはBCL6再編成とを伴う高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）、または濾胞性リンパ腫グレード3Bを有していた。いくつかの態様において、続発性CNSリンパ腫を有する対象は、提供される態様に従って処置され得る。いくつかの局面において、抗CD19 CARの注入後に完全奏効を達成したが再発した対象は、提供される態様に従って処置され得る。いくつかの態様において、最初の注入後に最良の応答として安定した疾患（SD）を達成した、CAR発現T細胞療法、例えば、同じCAR+ T細胞を発現する操作T細胞を以前に投与されている対象は、例えば、CAR発現T細胞療法の2回目の注入またはサイクルとして、提供される態様に従って処置され得る。

40

【0202】

いくつかの態様において、細胞の用量の投与時にまたは投与前に、対象は、再発性もしくは抵抗性大細胞型B細胞リンパ腫を有すると特定されるか、または特定されており；ならびに/あるいは対象は、アントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的薬で処置されるか、または処置されており；ならびに/あるいは対象は、2つもしくはそれ以上のラ

50

インの治療後にまたは自家HSCT後に再発性もしくは抵抗性疾患であるか、またはそれらを有し；ならびに/あるいは対象は、ECOGパフォーマンスステータス1もしくは2を有すると特定されるか、または特定されており；ならびに/あるいは対象が以前のCD19標的療法を受けた場合、以前のCD19標的療法後に対象から得られた生物学的試料は、CD19を発現する細胞を含む。いくつかの態様において、細胞用量の投与は、外来患者用送達によって行われる。

【0203】

いくつかの局面において、外来患者の設定での、例えば、非三次センターでなど、提供される態様に従って処置される対象は、再発性/抵抗性B細胞NHLを有する成人患者を含む。いくつかの局面において、例えば外来患者の設定での、提供される態様に従って処置される対象は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫から生じる形質転換DLBCL（tDLBCL）、DLBCL組織学を有するMYCとBCL2および/もしくはBCL6再編成とを伴う高悪性度B細胞リンパ腫を有する対象を含む。いくつかの局面において、例えば外来患者の設定での、提供される態様に従って処置される対象は、アントラサイクリンおよびリツキシマブで処置され、DLBCLに対する2つもしくはそれ以上の全身治療ライン後にまたは自家HSCT後に再発性/抵抗性疾患を有する対象を含む。

【0204】

いくつかの態様において、外来患者用送達によって行われる細胞の用量の投与前に、提供される態様は、細胞の用量の投与に関して、以下であるか、または以下を有する対象を特定または選定することを伴う：再発性もしくは抵抗性大細胞型B細胞リンパ腫；および/またはアントラサイクリンおよび1つもしくは複数のCD20標的薬；および/または2つもしくはそれ以上のラインの治療後のまたは自家HSCT後の再発性もしくは抵抗性疾患；および/またはECOGパフォーマンスステータス1もしくは2；かつ/あるいは、対象が以前のCD19標的療法を受けたことがある場合、以前のCD19標的療法後に対象から得られた生物学的試料は、CD19を発現する細胞を含む。

【0205】

いくつかの態様において、細胞の用量の投与前に、提供される態様は、細胞の用量の投与に関して、以下を有する対象を特定または選定することを伴う：ダブル/トリプルヒットリンパ腫；化学療法抵抗性リンパ腫、任意で化学療法抵抗性DLBCL；悪性腫瘍、任意でNHLを処置するための以前の療法の奏効による完全寛解（CR）を達成していない；および/または自家幹細胞移植（ASCT）を受けてから1年以内もしくは1年未満に再発し；および/または中枢神経系（CNS）の関与に関連するもしくは伴うリンパ腫を有する。

【0206】

いくつかの局面において、提供される態様に従って処置される対象は、アグレッシブB細胞NHLに対する単一ラインの免疫化学療法から再発したか、またはそれに対して抵抗性であり、HSCTに不適格である成人対象を含む。いくつかの局面において、提供される態様に従って処置される対象は、アントラサイクリンおよびCD20標的薬を含む、以前の1ラインの免疫化学療法後にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、非特定型（NOS；デノボまたは濾胞性リンパ腫からの形質転換型[tFL]）、DLBCL組織学を有するMYCとBCL2および/もしくはBCL6再編成とを伴う高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒットリンパ腫[DHL/THL]）、ならびに濾胞性リンパ腫グレード3Bを有する対象を含む。いくつかの局面において、提供される態様に従って処置される対象は、続発性CNSの関与を有する対象を含む。いくつかの局面において、提供される態様に従って処置される対象は、CAR T細胞療法に適格でありながら、高用量化学療法およびHSCTの両方に不適格であり、移植不適格（TNE）であるとみなされる対象を含む。いくつかの局面において、TNEである対象は、以下のTNE基準の少なくとも1つを満たす対象を含む：（a）年齢 ≥ 70 歳；（b）ECOGパフォーマンスステータス2；および/または（c）障害のある肺機能（一酸化炭素[DLCO] $\leq 60\%$ 、ただしSaO₂ $\geq 92\%$ 室内空気中およびCTCAE ≤ 1 呼吸困難）、心臓機能（左心室駆出分画率[LVEF] $\geq 40\%$ かつ $< 50\%$ ）、腎機能（クレアチニンクリアランス > 30 かつ 60 mL/分）、または肝機能（AST/ALT > 2 かつ $\leq 5 \times$ ULN）。いくつかの局

10

20

30

40

50

面において、提供される態様に従って処置される対象は、例えば、CAR発現T細胞療法の2回目の注入として、1回目の注入後に完全奏効（CR）を達成したが、再発した、CAR発現T細胞療法、例えば、同じCAR+ T細胞を発現する操作T細胞を以前に投与されている対象を含む。

【0207】

いくつかの態様において、細胞の用量の投与前に、提供される態様は、細胞の用量の投与に関して、再発性/抵抗性NHLを有する；高用量化学療法および造血幹細胞移植（HSCT）の両方に不適格であると特定されるか、または特定されている；およびCARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または病態に対する1つの以前の療法による処置後の寛解に続いて再発したか、またはその療法に対して抵抗性になった、対象を特定または選定することを伴う。

10

【0208】

いくつかの態様において、細胞の用量の投与前に、提供される態様は、細胞の用量の投与に関して、以下であるか、または以下を有する対象を特定または選定することを伴う：年齢70歳もしくはそれ以上；および/あるいはECOGパフォーマンスステータス2；および/あるいは60%もしくはそれ未満または約60%もしくはそれ未満の一酸化炭素肺拡散能（DLCO）を任意で用いて、障害のある肺機能；および/あるいは50%未満または約50%未満の左心室駆出分画率（LVEF）を任意で用いて、障害のある心臓機能；および/あるいは60 mL/分未満または約60 mL/分未満の計算されたクレアチニークリアランスを任意で用いて、障害のある腎機能；および/あるいは正常上限（ULN）の2倍超または約2倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を任意で用いて、障害のある肝機能。

20

【0209】

いくつかの局面において、提供される態様に従う処置の対象は、適切な器官機能を有する対象を含む。いくつかの局面において、適切な器官機能を決定するための例示的な基準としては、室内空気での飽和O₂濃度SaO₂≥92%および有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events；CTCAE）≤1 呼吸困難；LVEF≥40%；計算されたクレアチニークリアランス（CockcroftおよびGault）>30 mL/分；AST/ALT ≤ 5 × ULN；リンパ球除去化学療法を受けるのに適切な骨髄機能；ならびに/あるいは総ビリルビン<2.0 mg/dL（またはジルベール症候群もしくは肝臓のリンパ腫性浸潤を有する対象の場合は<3.0 mg/dL）が挙げられる。

30

【0210】

いくつかの態様において、当該疾患または病態は、感染性の疾患もしくは病態、例えば限定するわけではないが、ウイルス感染、レトロウイルス感染、細菌感染および原虫感染、免疫不全、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）、アデノウイルス、BKポリオマウイルスであるか、またはそれらに関連する。いくつかの態様において、当該疾患または病態は、自己免疫性または炎症性の疾患または病態、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/または移植と関連する疾患もしくは病態である。

40

【0211】

いくつかの態様において、当該疾患または障害に関連する抗原は、αvβ6インテグリン（avb6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、CAIXもしくはG250としても知られる）、がん精巣抗原、がん/精巣抗原1B（CTAG、NY-ESO-1およびLAGE-2としても知られる）、がん胎児性抗原（CEA）、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフ型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、CD133、CD138、CD171、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（CSPG4）、上皮成長因子タンパク質（EGFR）、III型上皮成長因子受容体変異（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（

50

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もしくはFCRH5としても知られる)、胎児型アセチルコリン受容体 (胎児型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)、グリピカン-3 (GPC3)、Gタンパク質共役受容体5D (GPRC5D)、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-22R α)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R α 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (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 (LRRRC8A)、ルイスY、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン (MSLN)、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、メラナ (MART-1)、神経細胞接着分子 (NCAM)、腫瘍胎児性抗原、メラノーマ優先発現抗原 (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)、受容体型チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (ROR1)、サバイビン、栄養芽層糖タンパク質 (TPBG 5T4としても知られる)、腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72)、チロシナーゼ関連タンパク質1 (TRP1、TYRP1もしくはgp75としても知られる)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2、ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼもしくはDCTとしても知られる)、血管内皮成長因子受容体 (VEGFR)、血管内皮成長因子受容体2 (VEGFR2)、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、病原体特異的抗原もしくは病原体発現抗原、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の中から選択される。いくつかの態様における受容体によって標的とされる抗原としては、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が挙げられる。いくつかの態様において、抗原は、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカップ、Igラムダ、CD79a、CD79b、もしくはCD30であるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、疾患または病態はB細胞悪性腫瘍、例えば大細胞型B細胞リンパ腫 (例えば、DLBCL) であり、抗原はCD19である。

【0212】

いくつかの態様において、抗原は、病原体特異的抗原もしくは病原体発現抗原であるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、抗原は、ウイルス性抗原 (例えば、HIV、HCV、HBVなどに由来するウイルス性抗原)、細菌性抗原、および/または寄生虫抗原である。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、細胞を、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する、および/または別の様式で調製する自家移入によって行われる。したがって、いくつかの局面において、細胞は、処置を必要とする対象、例えば患者に由来し、当該細胞は、単離および加工処理後に同じ対象に投与される。

【0213】

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、細胞を、細胞療法を受ける予定の対象以外の対象または最終的に細胞療法を受ける対象以外の対象、例えば第一の対象から単離する、および/または別の様式で調製する同種異系移入によって行われる。そのような態様において、当該細胞は次いで、同じ種の異なる対象、例えば第二の対象に投与される。いくつかの態様において、第1および第二の対象は遺伝学的に同一である。いくつかの態様において、第1および第二の対象は遺伝学的に類似している。いくつかの態様において、第二の対象は、第一の対象と同じHLAクラスまたはスーパータイプを発現する。

【0214】

細胞は、いずれかの適切な手段によって、例えばボラス輸注によって、注射、例えば

10

20

30

40

50

、静脈内もしくは皮下注射、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（subconjunctival）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）送達によって投与され得る。いくつかの態様において、細胞は、非経口、肺内および鼻腔内ならびに、局所処置が所望される場合は病巣内投与によって投与される。非経口輸注としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内または皮下投与が挙げられる。いくつかの態様において、所与の用量は該細胞の単回ボラス投与によって投与される。いくつかの態様において、当該用量は、例えば3日以下の期間にわたる該細胞の反復ボラス投与によって、または該細胞の連続輸注投与によって投与される。いくつかの態様において、当該細胞用量またはいずれかの追加の治療、例えばリンパ球除去療法、介入治療および/または併用療法の施与は外来患者用送達によって行われる。

10

【0215】

いくつかの態様において、当該細胞用量またはいずれかの追加の治療、例えばリンパ球除去療法、介入治療および/または併用療法の施与は入院患者の通院によって行われる。いくつかの局面において、当該細胞用量またはいずれかの追加の治療、例えばリンパ球除去療法、介入治療および/または併用療法の施与は入院患者という設定で、例えば、大学医療センターで実施される。いくつかの局面において、治療は外来患者という設定で、例えば、大学以外の医療センターで受けられる。いくつかの局面において、外来患者という設定での、細胞療法またはいずれかの追加の治療、例えば、リンパ球除去療法、介入治療および/または併用療法の施与および管理は、コミュニティ/大学以外のセンターにおけるさらに広い利用およびアクセスの改善をもたらし得る。

20

【0216】

疾患の予防または処置のためには、適切な投与量は、処置される疾患の型、細胞または組換え受容体の型、細胞の投与が予防目的であれ治療目的であれ疾患の重症度および経過、前の治療、対象の病歴および該細胞に対する奏効、ならびに担当医の裁量に依存し得る。組成物および細胞はいくつかの態様において、対象に1回で、または一連の処置で適切に投与される。

【0217】

いくつかの態様において、細胞は、併用処置の一部として、例えば別の治療介入または追加の治療介入（例えば、抗体または改変された細胞または受容体または作用物質、例えば細胞傷害剤もしくは治療剤）と同時に、あるいは任意の順序で逐次的に、投与される。いくつかの態様における細胞は、1つもしくは複数の追加の治療剤とともに、または別の治療介入と関連させて同時もしくは任意の順序で逐次のいずれかで共投与される。いくつかの態様において、追加の治療剤は、本明細書に記載されるいずれかの介入または作用物質、例えば本明細書の例えばセクションIIに記載される、毒性の症状を軽減させ得ると記載のいずれかの介入または作用物質である。いくつかの状況において、細胞は、別の治療法と共に、当該細胞集団が1つまたは複数の追加の治療剤の効果が増強されるように、またはその逆も同様となるように時間的に十分に近接して共投与される。いくつかの態様において、細胞は、当該1つまたは複数の追加の治療剤の前に投与される。いくつかの態様において、細胞は、当該1つまたは複数の追加の治療剤の後に投与される。いくつかの態様において、当該1つまたは複数の追加の作用物質としては、例えば持続を増強するためのサイトカイン、例えばIL-2が挙げられる。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

【0218】

いくつかの態様において、方法は、例えば、当該投与の前に腫瘍負荷を低減させるための化学療法剤、例えば前処置化学療法剤の投与を含む。

【0219】

免疫除去（例えば、リンパ球除去）治療での対象の前処置により、いくつかの局面において養子細胞療法（ACT）の効果が改善され得る。

【0220】

50

したがって、いくつかの態様において、方法は、前処置剤、例えばリンパ球除去剤または化学療法剤、例えばシクロホスファミド、フルダラビン、またはそれらの組合せを、細胞療法の開始前に対象に投与することを含む。例えば、細胞療法の開始の少なくとも2日前、例えば少なくとも3日前、4日前、5日前、6日前、または7日前に、前処置剤が対象に投与され得る。いくつかの態様において、細胞療法の開始の7日以内、例えば6日、5日、4日、3日、または2日以内に、前処置剤が対象に投与される。

【0221】

いくつかの態様において、対象は、対象の体重あたり、20 mg/kg～100 mg/kg、または約20 mg/kg～100 mg/kg、例えば40 mg/kg～80 mg/kgまたは約40 mg/kg～80 mg/kgの用量のシクロホスファミドで前処置される。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で前処置されるか、またはそれらを投与される。いくつかの態様において、シクロホスファミドは、単回用量で投与され得るか、または複数回の用量で投与され得る、例えば毎日、1日おき、もしくは3日毎に投与される。いくつかの態様において、シクロホスファミドは、1日または2日間にわたって1日1回、投与される。いくつかの態様において、リンパ球除去剤がシクロホスファミドを含む場合、シクロホスファミドは、両端の値を含め、対象の体表面積あたり、100 mg/m²～500 mg/m²または約100 mg/m²～500 mg/m²の、例えば、200 mg/m²～400 mg/m²、もしくは約200 mg/m²～400 mg/m²、または250 mg/m²～350 mg/m²もしくは約250 mg/m²～350 mg/m²の用量で対象に投与される。いくつかの場合において、対象に約100 mg/m²のシクロホスファミドが投与される。いくつかの場合において、対象に約150 mg/m²のシクロホスファミドが投与される。いくつかの場合において、対象に約200 mg/m²のシクロホスファミドが投与される。いくつかの場合において、対象に約250 mg/m²のシクロホスファミドが投与される。いくつかの場合において、対象に約300 mg/m²のシクロホスファミドが投与される。いくつかの態様において、シクロホスファミドは、単回用量で投与され得るか、または複数回の用量で投与され得る、例えば毎日、1日おき、もしくは3日毎に投与され得る。いくつかの態様において、シクロホスファミドは、例えば1～5日間、例えば3～5日間にわたって、毎日、投与される。いくつかの場合において、細胞療法の開始前に約300 mg/m²の対象の体表面積のシクロホスファミドが3日間にわたって毎日、対象に投与される。いくつかの態様において、細胞療法の開始前に合計で300 mg/m²、400 mg/m²、500 mg/m²、600 mg/m²、700 mg/m²、800 mg/m²、900 mg/m²、1000 mg/m²、1200 mg/m²、1500 mg/m²、1800 mg/m²、2000 mg/m²、2500 mg/m²、2700 mg/m²、3000 mg/m²、3300 mg/m²、3600 mg/m²、4000 mg/m²もしくは5000 mg/m²または約300 mg/m²、400 mg/m²、500 mg/m²、600 mg/m²、700 mg/m²、800 mg/m²、900 mg/m²、1000 mg/m²、1200 mg/m²、1500 mg/m²、1800 mg/m²、2000 mg/m²、2500 mg/m²、2700 mg/m²、3000 mg/m²、3300 mg/m²、3600 mg/m²、4000 mg/m²もしくは5000 mg/m²のシクロホスファミド、あるいは前記のいずれかによって定義される範囲のシクロホスファミドが対象に投与される。

【0222】

いくつかの態様において、リンパ球除去剤がフルダラビンを含む場合、フルダラビンは、両端の値を含め、1 mg/m²または約1 mg/m²から、100 mg/m²または100 mg/m²、例えば10 mg/m²または約10 mg/m²から、75 mg/m²または約75 mg/m²、15 mg/m²または約15 mg/m²から、50 mg/m²または約50 mg/m²、20 mg/m²または約20 mg/m²から、40 mg/m²または約40 mg/m²、24 mg/m²または約24 mg/m²から、35 mg/m²または約35 mg/m²の用量で対象に投与される。いくつかの場合において、10 mg/m²または10 mg/m²または約10 mg/m²のフルダラビンが対象に投与される。いくつかの場合において、15 mg/m²または約15 mg/m²のフルダラビンが対象に投与される。いくつかの場合において、20 mg/m²または約20 mg/m²のフルダラビンが対象に投与される。いくつかの場合において、25 mg/m²または約25 mg/m²のフルダラビンが対象に投与される。いくつかの場合において、30 mg/m²または約30 mg/m²のフルダラビンが

対象に投与される。いくつかの態様において、フルダラビンは、単回用量で投与され得るか、または複数回の用量で投与され得る、例えば毎日、1日おき、もしくは3日毎に投与され得る。いくつかの態様において、フルダラビンは、例えば1～5日間、例えば3～5日間にわたって、毎日投与される。いくつかの場合において、細胞療法の開始前に30 mg/m²または約30 mg/m²の対象の体表面積のフルダラビンが3日間にわたって毎日、対象に投与される。いくつかの態様において、細胞療法の開始前に合計で10 mg/m²、20 mg/m²、25 mg/m²、30 mg/m²、40 mg/m²、50 mg/m²、60 mg/m²、70 mg/m²、80 mg/m²、90 mg/m²、100 mg/m²、120 mg/m²、150 mg/m²、180 mg/m²、200 mg/m²、250 mg/m²、270 mg/m²、300 mg/m²、330 mg/m²、360 mg/m²、400 mg/m²もしくは500 mg/m²または約10 mg/m²、20 mg/m²、25 mg/m²、30 mg/m²、40 mg/m²、50 mg/m²、60 mg/m²、70 mg/m²、80 mg/m²、90 mg/m²、100 mg/m²、120 mg/m²、150 mg/m²、180 mg/m²、200 mg/m²、250 mg/m²、270 mg/m²、300 mg/m²、330 mg/m²、360 mg/m²、400 mg/m²もしくは500 mg/m²のシクロホスファミド、あるいは前記のいずれかによって定義される範囲のシクロホスファミドが対象に投与される。

【0223】

いくつかの態様において、リンパ球除去剤は単一の作用物質、例えばシクロホスファミドまたはフルダラビンを含む。いくつかの態様において、フルダラビンまたは他のリンパ球除去剤なしに、シクロホスファミドだけが対象に投与される。いくつかの態様において、投与前に、対象は、対象の体表面積あたり、200～400 mg/m²または約200～400 mg/m²での、任意で300 mg/m²または約300 mg/m²での、2～4日にわたって、毎日の、シクロホスファミドの投与を含むリンパ球除去療法を受けている。いくつかの態様において、例えば、シクロホスファミドまたは他のリンパ球除去剤なしに、フルダラビンだけが対象に投与される。いくつかの態様において、投与前に、対象は、対象の体表面積あたり、20～40 mg/m²または約20～40 mg/m²での、任意で30 mg/m²または約30 mg/m²での、2～4日にわたって、毎日の、フルダラビンの投与を含むリンパ球除去療法を受けている。

【0224】

いくつかの態様において、リンパ球除去剤は、剤の組合せ、例えばシクロホスファミドとフルダラビンの組合せを含む。したがって、剤の組合せは、任意の用量または投与スケジュール、例えば前記のもの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、例えば前記のもののフルダラビンを含み得る。例えば、いくつかの局面において、初回用量または後続用量の前に、60 mg/kgまたは約60 mg/kg（約2 g/m²）のシクロホスファミドと3～5回用量の25 mg/m²のフルダラビンが対象に投与される。一部の対象では、細胞の投与前に、フルダラビン（30 mg/m²/日で3日間）およびシクロホスファミド（300 mg/m²/日で3日間）（flu/cy）が並行して静脈内投与される。いくつかの態様において、対象は、リンパ球除去剤の1つまたは複数の用量の、低減された、遅延された、または除外された用量が投与される。

【0225】

いくつかの態様において、セクションIII.Eに記載されるように組換え受容体（例えば、CAR）を用いて細胞療法の細胞を操作するために（例えば、白血球除去によって）対象から細胞を収集した後に、およびリンパ球除去療法の前に、対象はブリッジング療法を受け得る。いくつかの態様において、ブリッジング療法は化学療法である。ブリッジング療法は、操作された（例えばCAR+）T細胞の用量を受ける前に疾患を制御するための任意の抗がん療法であり得る。患者の年齢、疾患の重症度または程度、副作用の可能性、リンパ球除去療法前の投与のタイミング、以前の治療法および他の要因などの要因に基づき、特定の疾患または病態を処置するのに熟練した実践者の判断に基づきブリッジング療法として種々の治療法のいずれかが施され得る。ブリッジング療法は、放射線療法または全身療法を含みうる。リンパ球除去療法の前に橋渡しとして与えられ得る例示的な治療法としては、リツキシマブ、デキサメタゾン、プレドニゾン、レナリドミド、ゲムシタビン、オキサ

リプラチン、ブレンツキシマブベドチン、イブルチニブ (ibrutinib)、もしくはベンダムスチン、または前記のいずれかの任意の組合せが挙げられるが、これらに限定されることはない。いくつかの場合において、ブリッジング療法はゲムシタビンおよびオキサリプラチンである。いくつかの場合において、ブリッジング療法はゲムシタビンおよびリツキシマブである。いくつかの場合において、ブリッジング療法はリツキシマブおよびゲムシタビンおよびオキサリプラチンである。リンパ球除去療法を受ける前に、対象は、例えば陽電子放出断層撮影 (PET) により、疾患状態について評価される。いくつかの態様において、ブリッジング療法後にPET陽性疾患を示す対象のみにリンパ球除去療法が与えられ、操作された (例えばCAR+) T細胞の用量が投与される。他の態様において、対象がブリッジング療法後にCRを達成する場合、対象にはリンパ球除去療法または操作された (例えば、CAR+) T細胞の用量が与えられない。

10

【0226】

当該細胞の投与後、いくつかの態様における操作細胞集団の生物学的活性が、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としては、例えば画像診断によるインビボまたは例えばELISAもしくはフローサイトメトリーによるエキソビボでの、改変T細胞もしくは天然のT細胞または他の免疫細胞の抗原に対する特異的結合が挙げられる。特定の態様において、操作細胞が標的細胞を破壊する能力は、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) に記載の細胞毒性アッセイなどのいずれかの適切な公知の方法を用いて測定され得る。特定の態様において、細胞の生物学的活性は、1つまたは複数のサイトカイン (例えば、CD107a、IFN γ 、IL-2、およびTNF) の発現および/または分泌をアッセイすることにより測定される。いくつかの局面において、生物学的活性は、臨床転帰、例えば腫瘍負荷または腫瘍細胞量の低減を評価することにより測定される。

20

【0227】

特定の態様において、操作細胞は、任意の数の方法で、その治療有効性または予防有効性が高まるようにさらに修飾される。例えば、当該集団によって発現される改変されたCARまたはTCRは、直接またはリンカーを介して間接的にいずれかで標的指向部分にコンジュゲートされ得る。化合物、例えばCARまたはTCRを標的指向部分にコンジュゲートさせる実務は公知である。例えば、Wadwa et al., J.Drug Targeting 3:111 (1995) および米国特許5,087,616を参照のこと。いくつかの態様において、細胞は、併用処置の一部として、例えば別の治療介入 (例えば、抗体または改変された細胞または受容体または作用物質、例えば細胞傷害剤もしくは治療剤) と同時に、あるいは任意の順序で逐次的に、投与される。いくつかの態様における細胞は、1つもしくは複数の追加の治療剤とともに、または別の治療介入と関連させて、同時または任意の順序で逐次、のいずれかで共投与される。いくつかの状況において、細胞は、別の治療法と共に、当該細胞集団が1つまたは複数の追加の治療剤の効果が増強されるように、またはその逆も同様となるように、時間的に十分に近接して共投与される。いくつかの態様において、細胞は、当該1つまたは複数の追加の治療剤の前に投与される。いくつかの態様において、細胞は、当該1つまたは複数の追加の治療剤の後に投与される。いくつかの態様において、当該1つまたは複数の追加の作用物質としては、例えば持続を増強するためのサイトカイン、例えばIL-2が挙げられる。

30

【0228】

いくつかの態様において、対象は、例えば、注入反応のリスクを最小化するために、前投与される。いくつかの局面において、前投与は、鎮痛薬および/または抗ヒスタミン薬の投与を含む。いくつかの態様において、前投与は、アセトアミノフェンおよび/もしくはジフェンヒドラミン、または別のH1-抗ヒスタミン薬の投与を含む。いくつかの態様において、患者は、細胞療法による処置前30~60分または約30~60分の時点で、アセトアミノフェン (例えば、経口で650 mg) およびジフェンヒドラミン (例えば、25~50 mg、IVもしくは経口)、または別のH1-抗ヒスタミン薬を有する。

40

50

【0229】

B. 投与

いくつかの態様において、ある用量の細胞が、提供される方法に従って、および/または提供される製造物品もしくは組成物で、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タイミングは、対象の具体的な疾患または病態の関数として決定される。いくつかの場合において、提供される説明に鑑みた具体的な疾患のための用量のサイズまたはタイミングは経験的に決定され得る。

【0230】

提供される態様のいずれかのいくつかの態様において、組換え受容体を発現する操作T細胞などの、T細胞の用量は、CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞またはCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞について濃縮されている細胞組成物または細胞集団を含むか、それらについて濃縮されているか、またはそれらを含む。いずれかのそのような態様のいくつかにおいて、T細胞の用量中の細胞の70%、75%、80%、85%、90%、95%もしくは98%超または約70%、75%、80%、85%、90%、95%もしくは98%超がCD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞またはCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞である。いずれかの態様のいくつかにおいて、当該用量のT細胞は、規定の比の受容体発現CD4⁺細胞と受容体発現CD8⁺細胞、および/または規定の比のCD4⁺ T細胞とCD8⁺ T細胞を含み、当該比は約1:1であり、または約1:3～約3:1である。いずれかの態様のいくつかにおいて、規定の比は1:1または約1:1である。

【0231】

提供されるいずれかの態様のいくつかにおいて、当該用量のT細胞は、CD4⁺およびCD8⁺ T細胞の用量を含み、ここで各用量のT細胞は、本明細書に記載されているいずれかなどの、疾患もしくは障害によって発現される標的抗原、またはその細胞もしくは組織に特異的に結合する、あるいは疾患もしくは障害に関連する組換え受容体を含む。いくつかの局面において、投与は複数の別個の組成物を投与することを含み、当該複数の別個の組成物は、CD8⁺ T細胞を含む第一の組成物およびCD4⁺ T細胞を含む第二の組成物を含む。

【0232】

いくつかの態様において、当該用量の細胞は、 2×10^5 または約 2×10^5 個/kgから、 2×10^6 または約 2×10^6 個/kg、例えば 4×10^5 もしくは約 4×10^5 個/kgから、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 個/kg、または 6×10^5 もしくは約 6×10^5 個/kgから、 8×10^5 もしくは約 8×10^5 個/kgの細胞を含む。いくつかの態様において、当該用量の細胞は、対象の体重1キログラムあたり 2×10^5 個（個/kg）以下の細胞（例えば、抗原提示細胞、例えばCAR発現細胞）、例えば 3×10^5 もしくは約 3×10^5 個/kg以下の細胞、 4×10^5 もしくは約 4×10^5 個/kg以下の細胞、 5×10^5 もしくは約 5×10^5 個/kg以下の細胞、 6×10^5 もしくは約 6×10^5 個/kg以下の細胞、 7×10^5 もしくは約 7×10^5 個/kg以下の細胞、 8×10^5 もしくは約 8×10^5 個/kg以下の細胞、 9×10^5 もしくは約 9×10^5 個/kg以下の細胞、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 個/kg以下の細胞、または 2×10^6 もしくは約 2×10^6 個/kg以下の細胞を含む。いくつかの態様において、当該用量の細胞は、対象の体重1キログラムあたり少なくとも 2×10^5 または少なくとも約 2×10^5 または 2×10^5 または約 2×10^5 個（個/kg）の細胞（例えば、抗原提示細胞、例えばCAR発現細胞）、例えば少なくとも 3×10^5 もしくは少なくとも約 3×10^5 もしくは 3×10^5 もしくは約 3×10^5 個/kgの細胞、少なくとも 4×10^5 もしくは少なくとも約 4×10^5 もしくは 4×10^5 もしくは約 4×10^5 個/kgの細胞、少なくとも 5×10^5 もしくは少なくとも約 5×10^5 もしくは 5×10^5 もしくは約 5×10^5 個/kgの細胞、少なくとも 6×10^5 もしくは少なくとも約 6×10^5 もしくは 6×10^5 もしくは約 6×10^5 個/kgの細胞、少なくとも 7×10^5 もしくは少なくとも約 7×10^5 もしくは 7×10^5 もしくは約 7×10^5 個/kgの細胞、少なくとも 8×10^5 もしくは少なくとも約 8×10^5 もしくは 8×10^5 もしくは約 8×10^5 個/kgの細胞、少なくとも 9×10^5 もしくは少なくとも約 9×10^5 もしくは 9×10^5 もしくは約 9×10^5 個/kgの細胞、少なくとも 1×10^6 もしくは少なくとも約 1×10^6 もしくは 1×10^6 もしくは約 1×10^6 個/kgの細胞、または少なくとも 2×10^6 もしくは少なくとも約 2×10^6 もしくは 2×10^6 もしくは約 2×10^6 個/kgの細胞を含む。いくつかの

態様において、細胞の数は、生存細胞、例えば、生存T細胞であるそのような細胞の数である。

【0233】

特定の態様において、細胞または個々のサブタイプの細胞集団は、10万もしくは約10万から、1000億もしくは約1000億個の範囲の細胞、および/または対象の体重1キログラムあたり前記量の細胞、例えば、10万もしくは約10万から、500億もしくは約500億個の細胞（例えば、500万もしくは約500万個の細胞、2500万もしくは約2500万個の細胞、5億もしくは約5億個の細胞、10億もしくは約10億個の細胞、50億もしくは約50億個の細胞、200億もしくは約200億個の細胞、300億もしくは約300億個の細胞、400億もしくは約400億個の細胞、または前記の値のいずれか2つによって規定される範囲の細胞）、100万もしくは約100万から、500億もしくは約500億個の細胞（例えば、500万もしくは約500万個の細胞、2500万もしくは約2500万個の細胞、5億もしくは約5億個の細胞、10億もしくは約10億個の細胞、50億もしくは約50億個の細胞、200億もしくは約200億個の細胞、300億もしくは約300億個の細胞、400億もしくは約400億個の細胞、または前記の値のいずれか2つによって規定される範囲の細胞）、例えば1000万もしくは約1000万から、1000億もしくは約1000億個の細胞（例えば、2000万もしくは約2000万個の細胞、3000万もしくは約3000万個の細胞、4000万もしくは約4000万個の細胞、6000万もしくは約6000万個の細胞、7000万もしくは約7000万個の細胞、8000万もしくは約8000万個の細胞、9000万もしくは約9000万個の細胞、100億もしくは約100億個の細胞、250億もしくは約250億個の細胞、500億もしくは約500億個の細胞、750億もしくは約750億個の細胞、900億もしくは約900億個の細胞、または前記の値のいずれか2つによって規定される範囲の細胞）、およびいくつかの場合において1億もしくは約1億から、500億もしくは約500億個の細胞（例えば、1億2000万もしくは約1億2000万個の細胞、2億5000万もしくは約2億5000万個の細胞、3億5000万もしくは約3億5000万個の細胞、6億5000万もしくは約6億5000万個の細胞、8億もしくは約8億個の細胞、9億もしくは約9億個の細胞、30億もしくは約30億個の細胞、300億もしくは約300億個の細胞、450億もしくは約450億個の細胞）あるいはこれらの範囲の間のいずれかの値および/または対象の体重1キログラムあたり前記値の細胞で、対象に投与される。投与量は、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定の属性に応じて異なり得る。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数を称する；他の態様において、それらは、投与されるT細胞またはPBMCまたは全細胞の数を称する。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞であるそのような細胞の数である。

【0234】

いくつかの態様において、当該用量の細胞は、細胞用量が対象の体表面積もしくは体重に関係しない、または対象の体表面積もしくは体重を基準にしないような、一律用量の細胞または固定用量の細胞である。

【0235】

いくつかの態様において、当該用量の遺伝子操作細胞は、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 2.5×10^8 もしくは約 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 2.5×10^7 もしくは約 2.5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^6 もしくは約 5×10^6 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 2.5×10^6 もしくは約 2.5×10^6 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 2.5×10^8 もしくは約 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の総

30

50

【0237】

いくつかの態様において、細胞療法は、細胞数が各両端の値を含め、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞、もしくは総末梢血単核球（PBMC）、 5×10^5 もしくは約 5×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞、もしくは総末梢血単核球（PBMC）または 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞、もしくは総末梢血単核球（PBMC）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、細胞数が少なくとも 1×10^5 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、もしくは総末梢血単核球（PBMC）、例えば少なくとも 1×10^6 もしくは少なくとも 1×10^6 個、少なくとも 1×10^7 もしくは少なくとも約 1×10^7 個、少なくとも 1×10^8 もしくは少なくとも約 1×10^8 個の当該細胞を含む用量の細胞の投与を含む。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞、例えば、生存T細胞であるそのような細胞の数である。

10

【0238】

いくつかの態様において、数は、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 、または $CD4^+$ および $CD8^+$ 細胞の、また、いくつかの場合において組換え受容体発現（例えば CAR^+ ）細胞の総数に関するものである。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞であるそのような細胞の数である。

【0239】

いくつかの態様において、細胞療法は、細胞数が各両端の値を含め、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 総T細胞または $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 組換え受容体（例えば CAR ）発現細胞、 5×10^5 もしくは約 5×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 総T細胞または $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 組換え受容体（例えば CAR ）発現細胞、あるいは 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 総T細胞または $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 組換え受容体（例えば CAR ）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、細胞数が各両端の値を含め、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総 $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ 細胞、 5×10^5 もしくは約 5×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総 $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ 細胞、または 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総 $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ 細胞を含む用量の投与を含む。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞であるそのような細胞の数である。

20

30

【0240】

いくつかの態様において、当該用量の遺伝子操作細胞は、少なくとも 2.5×10^7 もしくは少なくとも約 2.5×10^7 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞、少なくとも 5×10^7 もしくは少なくとも約 5×10^7 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞、または少なくとも 1×10^8 もしくは少なくとも約 1×10^8 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞を含む。いくつかの態様において、当該用量の遺伝子操作細胞は、 2.5×10^7 もしくは約 2.5×10^7 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞、または 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞を含む。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞であるそのような細胞の数である。

40

【0241】

いくつかの態様において、当該用量のT細胞は、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体（例えば CAR ）発現T細胞または 2.5×10^7 もしくは約 2.5×10^7 個の組換え受容体（例えば CAR ）発現 $CD8^+$ T細胞を含む。いくつかの態様において、当該用量のT細胞は、

50

1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞または 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD8⁺ T細胞を含む。いくつかの態様において、当該用量のT細胞は、 1.5×10^8 もしくは約 1.5×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞または 0.75×10^8 もしくは約 0.75×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD8⁺ T細胞を含む。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞であるそのような細胞の数である。

【0242】

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

【0243】

いくつかの態様において、例えば、対象がヒトである場合、当該用量のCD8⁺ T細胞（CD4⁺およびCD8⁺ T細胞を含む用量中のものを含む）は、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総組換え受容体（例えば、CAR）発現CD8⁺細胞、例えば、 5×10^6 もしくは約 5×10^6 から、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の範囲の当該細胞、例えば 1×10^7 、 2.5×10^7 、 5×10^7 、 7.5×10^7 、 1×10^8 、 1.5×10^8 、もしくは 5×10^8 個の当該総細胞、または前記の値のいずれか2つの間の範囲を含む。いくつかの態様において、患者は反復用量を投与され、当該用量または総用量の各々は、前記のもののいずれかの値の範囲内であり得る。いくつかの態様において、当該用量の細胞は各両端の値を含め、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 から、 0.75×10^8 もしくは約 0.75×10^8 個の総組換え受容体発現CD8⁺ T細胞、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 から、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の総組換え受容体発現CD8⁺ T細胞、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 から、 0.25×10^8 もしくは約 0.25×10^8 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、当該用量の細胞は、 1×10^7 、 2.5×10^7 、 5×10^7 、 7.5×10^7 、 1×10^8 、 1.5×10^8 、 2.5×10^8 、もしくは 5×10^8 個、または約 1×10^7 、 2.5×10^7 、 5×10^7 、 7.5×10^7 、 1×10^8 、 1.5×10^8 、 2.5×10^8 、もしくは 5×10^8 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、細胞の数は、生存細胞であるそのような細胞の数である。

【0244】

いくつかの態様において、例えば、対象がヒトである場合、当該用量は、約 5×10^8 個より少ない総組換え受容体（例えば、CAR）発現細胞、T細胞、または末梢血単核球（PBMC）、例えば、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の範囲のそのような細胞、例えば 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 1.5×10^8 、もしくは 5×10^8 個、または約 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 1.5×10^8 、もしくは 5×10^8 個のそのような総細胞、あるいは前記の値のいずれか2つの間の範囲を含む。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞であるそのような細胞の数である。

【0245】

いくつかの態様において、患者は反復用量で投与され、当該用量または総用量の各々は、前記のもののいずれかの値の範囲内であり得る。いくつかの態様において、当該用量の細胞は各両端の値を含め、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 1.5×10^8 もしくは約 1.5×10^8 個の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞、 5×10^5 もしくは約 5×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞、または 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞の投与を含む。

【0246】

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

【0247】

10

20

30

40

50

一部の態様では、前記用量の細胞、例えば、組換え受容体発現T細胞は対象に単一用量として投与されるか、または2週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年、またはそれより長い期間内で1回だけ投与される。

【0248】

養子細胞療法の状況では、ある特定の「用量」の投与は、ある特定の量または数の細胞を単回組成物投与および/またはとぎれない(uninterrupted)単回投与として、例えば、単回注射または連続注入として投与することを包含し、ある特定の量または数の細胞を、指定された期間、例えば、3日以下にわたって複数の個々の組成物または注入の形で提供される分割用量または複数の組成物として投与することも包含する。従って、ある状況では、用量は、1つの時点で与えられるか、または開始する、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、ある状況では、用量は、3日以下の期間にわたって、例えば、3日もしくは2日にわたって1日1回の複数回の注射もしくは注入の形で投与されるか、または1日に複数回注入することで投与される。

10

【0249】

従って、一部の局面では、前記用量の細胞は単一の薬学的組成物に入れられて投与される。一部の態様では、前記用量の細胞は複数の組成物に入れられて投与され、複数の組成物は合わさって前記用量の細胞を含有する。

【0250】

一部の態様では、「分割用量」という用語は、何日にもわたって投与されるように分割された用量を指す。このタイプの投薬は本発明の方法に包含され、単一用量とみなされる。

20

【0251】

従って、前記用量の細胞は分割用量、例えば、経時的に投与される分割用量として投与されてもよい。例えば、一部の態様では、前記用量は2日または3日にわたって対象に投与されてもよい。分割投薬のための例示的な方法は、初日に用量の25%を投与する段階と、2日目に用量の残りの75%を投与する段階を含む。他の態様では、初日に用量の33%が投与されてもよく、2日目に残りの67%が投与されてもよい。一部の局面では、初日に用量の10%が投与され、2日目に用量の30%が投与され、3日目に用量の60%が投与される。一部の態様では、分割用量は3日を超えて広がらない。

【0252】

一部の態様では、前記用量の細胞は、複数の組成物または溶液、例えば、第1および第2の組成物または溶液、任意で、もっと多くの組成物または溶液を投与することによって投与されてもよく、それぞれの組成物または溶液は前記用量のいくつかの細胞を含む。一部の局面では、それぞれが異なる細胞集団および/または細胞サブタイプを含有する複数の組成物は、別々にまたは独立して、任意で、ある特定の期間内に投与される。例えば、細胞集団または細胞サブタイプは、それぞれ、CD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞を含んでもよい、ならびに/または、それぞれ、CD8⁺濃縮集団およびCD4⁺濃縮集団、例えば、CD4⁺T細胞および/またはCD8⁺T細胞を含んでもよく、それぞれが個々に、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含む。一部の態様では、前記用量の投与は、ある用量のCD8⁺T細胞、またはある用量の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の組成物の投与を含む。

30

【0253】

いくつかの態様において、当該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は、当該細胞組成物の別々の投与を伴う。いくつかの局面において、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。特定の態様において、別々の投与は、ある用量のCD8⁺T細胞またはある用量のCD4⁺T細胞を含む第一の組成物ならびに他の用量のCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞を含む第二の組成物を、任意の順序で、投与することによって逐次的に行われる。いくつかの態様において、当該用量は第一の組成物および第二の組成物を含み、第一の組成物および第二の組成物は、互いに48時間以内に、例えば互いに36時間以下でまたは互いに24時間以内に投与される。いくつかの態様において、第一の組成物および第二の組成物は、0~12時間あけて、0~6時間あけて、または0~2時間あ

40

50

けて投与される。いくつかの態様において、第一の組成物の投与の開始および第二の組成物の投与の開始は、2時間以下、1時間以下、もしくは30分以下あけて、15分以下、10分以下、または5分以下あけて行われる。いくつかの態様において、第一の組成物の投与の開始および/または終了ならびに第二の組成物の投与の終了および/または開始は、2時間以下、1時間以下、もしくは30分以下あけて、15分以下、10分以下、または5分以下あけて行われる。

【0254】

いくつかの組成物において、第一の組成物、例えば当該用量の第一の組成物は $CD4^+$ T細胞を含む。いくつかの組成物において、第一の組成物、例えば当該用量の第一の組成物は $CD8^+$ T細胞を含む。いくつかの態様において、第一の組成物は第二の組成物の前に投与される。特定の態様において、 $CD8^+$ T細胞は $CD4^+$ T細胞の前に投与される。

10

【0255】

いくつかの態様において、当該用量または組成の細胞は、規定の比もしくは目標の比の、組換え受容体（例えばCAR）を発現する $CD4^+$ 細胞 対 組換え受容体（例えばCAR）を発現する $CD8^+$ 細胞、および/または規定の比もしくは目標の比の $CD4^+$ 細胞 対 $CD8^+$ 細胞を含み、当該比は任意で約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、目標の比または所望の比（例えば、 $CD4^+ : CD8^+$ 比または $CAR^+ CD4^+ : CAR^+ CD8^+$ 比、例えば1:1）の異なる細胞集団を有する組成物または用量の投与は、当該集団の一方を含む細胞組成物の投与、次いで、当該集団の他方を含む別個の細胞組成物の投与を伴い、ここで、当該投与は、目標の比もしくは所望の比または概ね目標の比もしくは所望の比での投与である。いくつかの局面において、規定の比である用量または組成の細胞の投与により、T細胞療法の拡大増殖、持続性、および/または抗腫瘍活性の改善がもたらされる。

20

【0256】

いくつかの態様において、当該用量の遺伝子操作細胞は、 2.5×10^7 または約 2.5×10^7 個の $CD4^+$ CAR+生存細胞および 2.5×10^7 または約 2.5×10^7 個の $CD8^+$ CAR+生存細胞の別々の用量を含む、 5×10^7 または約 5×10^7 個の $CD3^+$ CAR+生存細胞である。いくつかの態様において、当該用量の遺伝子操作細胞は、 5×10^7 または約 5×10^7 個の $CD4^+$ CAR+生存細胞および 5×10^7 または約 5×10^7 個の $CD8^+$ CAR+生存細胞の別々の用量を含む、 1×10^8 または約 1×10^8 個の $CD3^+$ CAR+生存細胞である。いくつかの態様において、当該用量の遺伝子操作細胞は、 0.75×10^8 または約 0.75×10^8 個の $CD4^+$ CAR+生存細胞および 0.75×10^8 または約 0.75×10^8 個の $CD8^+$ CAR+生存細胞の別々の用量を含む、 1.5×10^8 または約 1.5×10^8 個の $CD3^+$ CAR+生存細胞である。

30

【0257】

一部の態様では、対象には、複数の用量、例えば、2つ以上の用量または複数の連続した用量の細胞が与えられる。一部の態様では、2つの用量が対象に投与される。一部の態様では、対象には、第1の用量の約4日後、5日後、6日後、7日後、8日後、9日後、10日後、11日後、12日後、13日後、14日後、15日後、16日後、17日後、18日後、19日後、20日後、または21日後に、連続した用量、例えば、第2の用量が投与される。一部の態様では、連続した用量の投与後に、さらなる用量が投与されるように、第1の用量の後に複数の連続した用量が投与される。一部の局面では、さらなる用量にある、対象に投与される細胞の数は第1の用量および/または連続した用量と同じであるか、または類似する。一部の態様では、さらなる用量は先の用量より大きい。

40

【0258】

一部の局面では、第1の用量および/または連続した用量のサイズは、1つまたは複数の判断基準、例えば、前処置、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量、例えば、腫瘍量、容積、サイズ、または転移の度合い、程度、もしくはタイプ、ステージ、ならびに/または対象が毒性アウトカム、例えば、CRS、マクロファージ活性化症候群、腫瘍溶解症候群、神経毒性を発症する可能性もしくは発生率、ならびに/あるいは投与されている細胞および/または組換え受容体に対する宿主免疫応答に基づいて決定される

50

。

【0259】

一部の局面では、第1の用量の投与と連続した用量の投与との間の期間は、約9～約35日、約14～約28日、または15～27日である。一部の態様では、連続した用量の投与は、第1の用量の投与後、約14日より長く、かつ約28日より短い時点である。一部の局面では、第1の用量と連続した用量との間の期間は約21日である。一部の態様では、連続した用量の投与後に、さらなる用量、例えば、連続した用量が投与される。一部の局面では、さらなる連続した用量は、先の用量の投与後、少なくとも約14日、かつ約28日より短い時点で投与される。一部の態様では、さらなる用量は、先の用量の後、約14日未満で、例えば、先の用量の4日後、5日後、6日後、7日後、8日後、9日後、10日後、11日後、12日後、または13日後に投与される。一部の態様において、先の用量の後、約14日未満で用量は投与されない、および/または先の用量の後、約28日を超えて用量は投与されない。

10

【0260】

一部の態様では、前記用量の細胞、例えば、組換え受容体発現細胞は、第1の用量のT細胞と、連続した用量のT細胞を含む2つの用量(例えば、二重用量(double dose))を含み、第1の用量と第2の用量の一方または両方は分割用量のT細胞の投与を含む。

【0261】

一部の態様では、前記用量の細胞は、一般的に、疾患負荷量の低減において効果を示すのに十分な大きさである。

【0262】

一部の態様では、前記細胞は、望ましい投与量で投与される。望ましい投与量は、一部の局面では、細胞もしくは細胞タイプの望ましい用量もしくは数、および/または細胞タイプの望ましい比を含む。従って、細胞の投与量は、一部の態様では、細胞の総数(または体重1kgあたりの数)および個々の集団またはサブタイプの望ましい比、例えば、CD4⁺とCD8⁺の比に基づいている。一部の態様では、細胞の投与量は、個々の集団の中にある細胞、または個々の細胞タイプの望ましい総数(または体重1kgあたりの数)に基づいている。一部の態様では、投与量は、このような特徴、例えば、全細胞の望ましい数、望ましい比、および個々の集団にある細胞の望ましい総数の組み合わせに基づいている。

20

【0263】

一部の態様では、細胞の集団またはサブタイプ、例えば、CD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞は、全細胞の望ましい用量、例えば、T細胞の望ましい用量で、または全細胞の望ましい用量、例えば、T細胞の望ましい用量の許容される差の範囲内で投与される。一部の局面では、望ましい用量は、望ましい細胞数、または細胞が投与される対象の体重の単位あたりの望ましい細胞数、例えば、細胞/kgである。一部の局面では、望ましい用量は、細胞の最小数であるか、もしくはこの最小数より多いか、または体重の単位あたりの細胞の最小数であるか、もしくはこの最小数より多い。一部の局面では、望ましい用量で投与される全細胞の中で個々の集団またはサブタイプは、望ましい出力比(output ratio)(例えば、CD4⁺とCD8⁺の比)で、またはその近くで、例えば、このような比の、ある特定の許容される差または誤差の範囲内で存在する。

30

【0264】

一部の態様では、前記細胞は、細胞の個々の集団もしくはサブタイプの1つもしくは複数の望ましい用量、例えば、CD4⁺細胞の望ましい用量および/もしくはCD8⁺細胞の望ましい用量で、または細胞の個々の集団もしくはサブタイプの1つもしくは複数の望ましい用量、例えば、CD4⁺細胞の望ましい用量および/もしくはCD8⁺細胞の望ましい用量の許容される差の範囲内で投与される。一部の局面では、望ましい用量は、前記サブタイプもしくは集団の細胞の望ましい数、または前記細胞が投与された対象の体重の単位あたりの、このような細胞の望ましい数、例えば、細胞/kgである。一部の局面では、望ましい用量は、前記集団もしくはサブタイプの細胞の最小数であるか、またはこの最小数より多いか、あるいは体重の単位あたりの前記集団もしくはサブタイプの細胞の最小数であるか、またはこの最小数より多い。

40

50

【0265】

従って、一部の態様では、投与量は、全細胞の望ましい決まった用量、および望ましい比に基づいている、ならびに/または個々のサブタイプもしくは部分母集団の1つまたは複数の、例えば、それぞれの望ましい決まった用量に基づいている。従って、一部の態様では、投与量は、T細胞の望ましい決まった用量または最小用量、およびCD4⁺細胞とCD8⁺細胞の望ましい比に基づいている、ならびに/またはCD4⁺細胞および/またはCD8⁺細胞の望ましい決まった用量もしくは最小用量に基づいている。

【0266】

一部の態様では、前記細胞は、複数の細胞集団またはサブタイプ、例えば、CD4⁺細胞およびCD8⁺細胞またはサブタイプの望ましい出力比で、または望ましい出力比の許容される範囲内で投与される。一部の局面では、望ましい比は特定の比でもよく、比の範囲でもよい。例えば、一部の態様では、望ましい比(例えば、CD4⁺細胞とCD8⁺細胞の比)は、5:1もしくは約5:1から、5:1もしくは約5:1(または1:5もしくは約1:5より大きく、かつ5:1もしくは約5:1より小さい)であるか、または1:3もしくは約1:3から、3:1もしくは約3:1(または1:3もしくは約1:3より大きく、かつ3:1もしくは約3:1より小さい)であり、例えば、2:1もしくは約2:1から、1:5もしくは約1:5(または1:5もしくは約1:5より大きく、かつ2:1もしくは約2:1より小さい、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もしくは約1:1.9、1:2もしくは約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)である。一部の局面では、許容される差は、望ましい比の約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%以内であり、これらの範囲の間の任意の値を含む。

【0267】

特定の態様では、細胞の数および/または濃度は、組換え受容体(例えば、CAR)発現細胞の数を指す。他の態様では、細胞の数および/または濃度は、投与される全ての細胞、T細胞、または末梢血単核球(PBMC)の数または濃度を指す。

【0268】

一部の局面では、前記用量のサイズは、1つまたは複数の判断基準、例えば、前処置、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量、例えば、腫瘍量、高、サイズ、または転移の程度、度合い、もしくはタイプ、ステージ、ならびに/あるいは対象が毒性アウトカム、例えば、CRS、マクロファージ活性化症候群、腫瘍溶解症候群、神経毒性を発症する可能性または発生率、ならびに/あるいは投与されている細胞および/または組換え受容体に対する宿主免疫応答に基づいて決定される。

【0269】

一部の態様では、前記方法はまた、1つもしくは複数のさらなる用量のキメラ抗原受容体(CAR)発現細胞および/もしくはリンパ球枯渇療法を施す段階も含む、ならびに/または前記方法の1つもしくは複数の段階が繰り返される。一部の態様では、1つまたは複数のさらなる用量は初回用量と同じである。一部の態様では、1つまたは複数のさらなる用量は初回用量と異なる、例えば、初回用量より多い、例えば、初回用量の2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、もしくは10倍であるか、またはそれより多いか、あるいは約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、もしくは10倍であるか、またはそれより多いか、あるいは初回用量より少ない、例えば、初回用量より多い、初回用量の1/2、1/3、1/4、1/5、1/6、1/7、1/8、1/9、もしくは1/10であるか、またはそれより少ない

。一部の態様では、1つまたは複数のさらなる用量の投与は、初回処置または任意の前処置に対する対象の応答、対象における疾患負荷量、例えば、腫瘍量、嵩、サイズ、または転移の程度、度合い、もしくはタイプ、ステージ、ならびに/あるいは対象が毒性アウトカム、例えば、CRS、マクロファージ活性化症候群、腫瘍溶解症候群、神経毒性を発症する可能性または発生率、ならびに/あるいは投与されている細胞および/または組換え受容体に対する宿主免疫応答に基づいて決定される。

【0270】

C. 応答、有効性、および生存

一部の態様では、投与によって、対象が別の療法に対して抵抗性になったのにもかかわらず対象を効果的に処置する。一部の態様では、前記方法に従って処置された対象の少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、もしくは少なくとも50%は完全寛解(CR)を達成する;および/または前記方法に従って処置された対象の少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、もしくは少なくとも約70%は客観的奏効(OR)を達成する。一部の態様では、前記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を達成する、および/または客観的奏効(OR)を達成する。一部の態様では、効果的な処置について評価される判断基準には、全奏効率(ORR;場合によっては客観的奏効率としても知られる)、完全奏功(CR;場合によっては完全寛解としても知られる)、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。

【0271】

一部の態様では、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%は完全寛解(CR;場合によっては完全奏功としても知られる)を達成し、3ヶ月、6ヶ月、もしくは12ヶ月より長い、または約3ヶ月、約6ヶ月、もしくは約12ヶ月より長い、あるいは13ヶ月または約14ヶ月より長い無増悪生存期間(PFS)および/または全生存期間(OS)を示し、平均して、前記方法に従って処置された対象は、6ヶ月、12ヶ月、もしくは18ヶ月より長い、または約6ヶ月、約12ヶ月、もしくは約18ヶ月より長い中央値PFSまたはOSを示す、および/あるいは対象は療法後に少なくとも6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月以上、もしくはそれより長いPFSもしくはOS、または少なくとも約6ヶ月、約12ヶ月、約18ヶ月以上、もしくはそれより長いPFSもしくはOSを示す。

【0272】

一部の局面では、対象、例えば、ALLまたはNHLがある対象における奏効率はLugano判断基準に基づいている(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)。一部の局面では、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を利用する。一部の局面では、Lugano判断基準を用いて評価される応答は、適宜、ポジトロン放出断層撮影(PET)-コンピュータ断層撮影法(CT)および/またはCTの使用を伴う。PET-CT評価はFDGアビッド(FDG-avid)リンパ腫についてはフルオロデオキシグルコース(FDG)の使用をさらに含むことがある。一部の局面では、FDGアビッド組織学における応答を評価するためにPET-CTが用いられる場合、5ポイントスケールが用いられる場合がある。いくつかの点では、5ポイントスケールは、以下の判断基準を含む:1、バックグラウンドを上回る取り込みがない;2、取り込みは縦隔以下;3、取り込みは縦隔より高いが肝臓以下である;4、取り込みは肝臓より若干高い;5、取り込みは肝臓より著しく高いかつ/または新たな病変がある;X、リンパ腫と関係している可能性が低い新たな取り込み領域がある。

【0273】

一部の局面では、Lugano判断基準を用いて説明されるような処置終了時の完全奏功は、様々な測定可能な部位での完全代謝奏功と完全放射線学的奏功(complete radiologic response)を伴う。一部の局面では、これらの部位にはリンパ節とリンパ外部位が含まれ、

この場合、CRは、PET-CTを使用した時に5ポイントスケールで、残存腫瘍の有無にかかわらず1、2、または3のスコアで表される。一部の局面では、ワルダイエル輪または節外性部位では、多量の生理的取り込みにより、または(例えば、化学療法もしくは骨髄性コロンニ刺激因子を用いる)脾臓内もしくは骨髄内での活性化により、取り込みが正常な縦隔および/または肝臓より多い場合がある。この状況では、最初に関与した部位の取り込みが、組織に多量の生理的取り込みがあったとしても周囲の正常組織を超えなければ、完全代謝奏功が推測され得る。一部の局面では、応答はCTを用いてリンパ節において評価され、この場合、CRは、疾患のリンパ外部位はなく、標的リンパ節/節性腫瘍は病変部の最長横径(LDi)が ≤ 1.5 cmまで退縮しなければならないと説明される。さらなる評価部位には骨髄が含まれる。この場合、PET-CTに基づく評価は、骨髄にFDG-avid疾患の証拠が無いことを示さなければならず、CTに基づく評価は正常形態を示さなければならず、これらが不確かであれば、IHC陰性でなければならない。さらなる部位には臓器腫脹の評価が含まれる場合があり、臓器腫脹は正常まで退縮しなければならない。一部の局面では、測定されなかった病変部および新たな病変部が評価され、これらは、CRの場合では存在してはならない(Cheson et al., JCO September 20, 2014 vol. 32 no. 27 3059-3067; Johnson et al., (2015) Imaging for staging and response assessment in lymphoma. Radiology 2:323-338)。

【0274】

一部の局面では、Lugano判断基準を用いて表される部分奏功(PR;場合によっては部分寛解としても知られる)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含む。一部の局面では、これらの部位はリンパ節とリンパ外部位を含み、PRは、PET-CTが用いられた時にはベースラインと比較して低下した取り込みと、任意のサイズの残存塊(residual mass)がある、4または5のスコアで表される。合間に、このような所見は、応答している病変を示すことがある。処置の終了時に、このような所見は残存病変を示すことがある。一部の局面では、応答はCTを用いてリンパ節中に評価され、PRは、6つまでの測定可能な標的リンパ節と節外性部位のSPDの $\geq 50\%$ 減少で表される。病変部が小さすぎてCTでは測定できない場合、5mm $\times$ 5mmがデフォルト値として割り当てられる。病変部がもはや目に見えなければ、この値は0mm $\times$ 0mmであり、 > 5 mm $\times$ 5mmであるが、標準より小さなリンパ節については、実測値が計算に用いられる。さらなる評価部位は骨髄を含み、この場合、PET-CTベースの評価は、正常骨髄での取り込みよりも多いが、ベースラインと比較して低下した残存取り込みを示さなければならない(化学療法からの反応性変化と適合する散在性の取り込みは許される)。一部の局面では、リンパ節応答という面に関して骨髄中で持続的な局所変化があれば、MRIもしくは生検またはインターバルスキャン(interval scan)を用いた、さらなる評価を考慮しなければならない。一部の局面では、さらなる部位は臓器拡大の評価を含む場合があり、この場合、脾臓の長さは通常を超えて $> 50\%$ 退縮していなければならない。一部の局面では、測定されていない病変部および新たな病変部が評価され、PRの場合、存在しない/正常、退縮していなければならない、増加はしてはいけい。PET-CTおよび/またはCTベースの評価を用いて、奏功なし/安定状態(stable disease)(SD)も進行性疾患(PD)も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)。

【0275】

この試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品規制調和国際会議のGCP(Good Clinical Practice)ガイドライン、および適用される規制要件に従って実施された。

【0276】

いくつかの点で、無増悪生存期間(PFS)は、疾患、例えば、がんが処置されている間および処置された後に対象が病気を抱えているが、疾患が悪化していない時間の長さで表される。一部の局面では、客観的奏効(OR)は、測定可能な応答で表される。一部の局面では、客観的奏効率(ORR;場合によっては全奏効率としても知られる)は、CRまたはPRを達成した患者の割合で表される。一部の局面では、全生存期間(OS)は、診断日またはがんなど

10

20

30

40

50

の疾患の処置の開始日のいずれかから、疾患と診断された対象が依然として生存している時間の長さで表される。一部の局面では、イベントフリー生存期間(EFS)は、がんの処置が終了した後、対象に、処置を阻止または遅延することになっている、ある特定の合併症もイベントも無い時間の長さで表される。これらのイベントは、がんの再発、またはある特定の症状、例えば、骨まで広がったがんによる骨疼痛の開始、または死亡を含む場合がある。

【0277】

一部の態様では、奏効期間(DOR)の尺度は、腫瘍応答の記録から疾患進行までの時間を含む。一部の態様では、応答を評価するためのパラメータは、永続性のある応答、例えば、療法開始から、ある期間の後に持続する応答を含むことがある。一部の態様では、永続性のある応答は、療法を開始して約1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、7ヶ月後、8ヶ月後、9ヶ月後、10ヶ月後、11ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後、または24ヶ月後の奏効率によって示される。一部の態様では、応答は3ヶ月超または6ヶ月超にわたって永続する。

【0278】

一部の局面では、腫瘍縮小効果(objective tumor response)を確かめるために、一部の局面では、固形がんにおける腫瘍縮小効果を確かめるためにRECIST判断基準が用いられる(Eisenhauer et al., European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247)。一部の局面では、RECIST判断基準は標的病変部に対する腫瘍縮小効果を確かめるために用いられる。いくつかの点において、RECIST判断基準を用いて確かめられる完全奏効は全ての標的病変部が消失することといわれ、(標的でも非標的でも)あらゆる病理学的リンパ節の短軸が<10mmまで短くなっていなければならない。他の局面では、RECIST判断基準を用いて確かめられる部分奏効は、ベースラインの直径の和を基準として、標的病変部の直径の和が少なくとも30%減少することといわれる。他の局面では、進行性疾患(PD)は、研究されている最小の和(これは、ベースラインの和が、研究されている最小の和であればベースラインの和を含む)を基準として、標的病変部の直径の和が少なくとも20%増加することといわれる。上記の和は20%の相対的増加に加えて、少なくとも5mmの絶対的増加も示さなければならない(一部の局面では、1つまたは複数の新たな病変部が現れることも進行であるとみなされる)。他の局面では、安定状態(SD)は、研究されている直径の最小の和を基準として、PRの認定を得るほどには十分に縮小しておらず、PDの認定を得るほどには十分に増大していないといわれる。

【0279】

いくつかの態様において、濾胞性リンパ腫(FL)を有する対象の生存率は、一般的に上記(Luminari et al., (2012) Rev. Brad. Hematol. Hemoter., 34:54-59)のように、イタリアリンパ腫インターグループ(Italian Lymphoma Intergroup; ILI)および/または国際濾胞性リンパ腫予後因子プロジェクト(International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project; IFLPFP)によって開発されたスコアリングシステムに基づく。いくつかの態様において、FLなどの疾患の程度は、一般的に上記のように、アンアーバー病期分類システム、腫瘍負荷、巨大腫瘍病変、疾患の結節もしくは結節外部位の数、および/または骨髄関与によって評価され得る。

【0280】

一部の局面では、提供される方法に従う投与、および/または提供される製造物品もしくは組成物を用いた投与は、一般的に、対象における疾患または状態の拡大または負荷量を低減または阻止する。例えば、疾患または状態が腫瘍の場合、前記方法は、一般的に、腫瘍サイズ、容積(bulk)、転移、骨髄中にある芽細胞のパーセント、もしくは分子的に検出可能ながんを低減する、および/または予後もしくは生存もしくは腫瘍負荷量に関連する他の症状を改善する。

【0281】

疾患負荷量は、対象における、または対象の臓器、組織、もしくは体液における、例えば、腫瘍または別の位置、例えば、転移を示す位置の臓器または組織における疾患の細胞

10

20

30

40

50

の総数を包含してもよい。例えば、腫瘍細胞は、ある特定の血液腫瘍の状況では血液中または骨髄中で検出および/または定量されてもよい。疾患負荷量は、一部の態様では、腫瘍の質量、転移の数もしくは程度、および/または骨髄に存在する芽細胞のパーセントを含んでもよい。

【0282】

一部の態様では、対象は白血病を有する。疾患負荷量の程度は、血液中または骨髄中の残存する白血病を評価することによって確かめることができる。

【0283】

一部の局面では、対象、例えば、CLLがある対象の奏効率はIWCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)奏功判断基準(Hallek, et al., Blood 2008, Jun 15; 111(12): 5446-5456)に基づいている。一部の局面では、これらの判断基準は、以下:完全寛解(CR;場合によっては完全奏功としても知られる)、一部の局面では、免疫表現型検査による末梢血クロールリンパ球の非存在、リンパ節腫脹の非存在、肝腫大または巨脾腫の非存在、全身症状の非存在、および満足のいく血球数を必要とする;不完全な骨髄回復を伴う完全寛解(complete remission with incomplete marrow recovery)(CRi)、一部の局面では、上記のCRで表されるが、正常な血球数を伴わない;部分寛解(PR;場合によっては部分奏功としても知られる)、一部の局面では、リンパ球数の $\geq 50\%$ の低下、リンパ節腫脹の $\geq 50\%$ の低下、または肝臓もしくは脾臓における $\geq 50\%$ の低下と末梢血球数の改善で表される;進行性疾患(PD)、一部の局面では、 $> 5 \times 10^9/L$ までのリンパ球数の $\geq 50\%$ の上昇、リンパ節腫脹の $\geq 50\%$ の増大、肝臓もしくは脾臓サイズの $\geq 50\%$ の増大、リヒター型形質転換(Richter's transformation)、またはCLLによる新たな血球減少で表される;および安定、一部の局面では、CR、CRi、PR、またはPDの判断基準を満たしていないと表される、のように表される。

【0284】

一部の態様では、対象は、前記用量の細胞を投与して1ヶ月以内に、対象のリンパ節のサイズが20mm未満もしくは約20mm未満、サイズが10mm未満もしくは約10mm未満、またはサイズが10mm未満もしくは約10mm未満であれば、対象はCRまたはORを示す。

【0285】

一部の態様では、CLLのインデックスクロール(index clone)が対象の骨髄中に(または前記方法に従って処置された対象の50%超、60%超、70%超、80%超、90%超、もしくはそれより多くの骨髄中に)検出されない。一部の態様では、CLLのインデックスクロールはIgHディープシークエンシングによって評価される。一部の態様では、インデックスクロールは、細胞を投与して1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後、もしくは24ヶ月後、または約1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後、もしくは24ヶ月後、または少なくとも1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後、もしくは24ヶ月後、または少なくとも約1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後、もしくは24ヶ月後の時間で評価されない。

【0286】

一部の態様では、例えば、光学顕微鏡により検出された時に、骨髄中に5%を上回るか、もしくはこれに等しい芽細胞、例えば、骨髄中に10%を上回るか、もしくはこれに等しい芽細胞、骨髄中に20%を上回るか、もしくはこれに等しい芽細胞、骨髄中に30%を上回るか、もしくはこれに等しい芽細胞、骨髄中に40%を上回るか、もしくはこれに等しい芽細胞、または骨髄中に50%を上回るか、もしくはこれに等しい芽細胞があれば、対象は形態的疾患を示す。一部の態様では、骨髄中に5%未満の芽細胞があれば、対象は完全寛解または臨床寛解を示す。

【0287】

一部の態様では、対象は白血病を有する。疾患負荷量の程度は、血液または骨髄における残存白血病を評価することによって確かめることができる。

【0288】

一部の態様では、対象は、例えば、光学顕微鏡によって検出された時に骨髓に5%超または5%の芽細胞があれば、例えば、骨髓に10%超もしくは10%の芽細胞、骨髓に20%超もしくは20%の芽細胞、骨髓に30%超もしくは30%の芽細胞、骨髓に40%超もしくは40%の芽細胞、または骨髓に50%超もしくは50%の芽細胞があれば形態学的疾患を示す。一部の態様では、対象は、骨髓に5%未満の芽細胞があれば完全寛解または臨床寛解を示す。

【0289】

一部の態様では、対象は完全寛解を示すことがあるが、少ない割合の、(光学顕微鏡法により)形態学的に検出不可能な残存白血病細胞が存在する。骨髓に5%未満の芽細胞を示し、かつ分子的に検出可能ながんを示せば、対象は微小残存病変(MRD)を示すといわれる。一部の態様では、分子的に検出可能ながんは、少数の細胞の高感度検出を可能にする様々な任意の分子的技法を用いて評価することができる。一部の局面では、このような技法には、ユニークなIg/T細胞受容体遺伝子再編成、または染色体転座によって生じた融合転写物を確認することができるPCRアッセイが含まれる。一部の態様では、フローサイトメトリーを用いて、白血病特異的免疫表現型に基づいてがん細胞を特定することができる。一部の態様では、がんの分子的検出によって、100,000個の正常細胞の中で1個の白血病細胞を検出することができる。一部の態様では、例えば、PCRまたはフローサイトメトリーによって、100,000個の細胞の中で1個の白血病細胞が検出されれば、対象は、分子的に検出可能なMRDを示す。一部の態様では、場合によっては、PCRまたはフローサイトメトリー法を用いて白血病細胞が対象において検出できないように、対象の疾患負荷量は、分子的に検出不可能であるか、またはMRD-である。

【0290】

一部の態様では、対象の骨髓において(または前記方法に従って処置された対象の50%超、60%超、70%超、80%超、90%超、もしくはそれより多くの骨髓において)、白血病、例えばCLLの指標クローンが検出されない。一部の態様では、白血病、例えばCLLの指標クローンはIGHディープシーケンシングによって検出される。一部の態様では、指標クローンは、細胞を投与して1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後、もしくは24ヶ月後、または約1ヶ月後、約2ヶ月後、約3ヶ月後、約4ヶ月後、約5ヶ月後、約6ヶ月後、約12ヶ月後、約18ヶ月後、もしくは約24ヶ月後、または少なくとも、1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後、もしくは24ヶ月後、または少なくとも、約1ヶ月後、約2ヶ月後、約3ヶ月後、約4ヶ月後、約5ヶ月後、約6ヶ月後、約12ヶ月後、約18ヶ月後、もしくは約24ヶ月後の時間で検出されない。

【0291】

一部の局面では、MRDはフローサイトメトリーによって検出される。フローサイトメトリーは、がん細胞があるかどうか骨髓および末梢血試料をモニタリングするのに使用することができる。特定の局面では、フローサイトメトリーは、骨髓におけるがん細胞の存在を検出またはモニタリングするのに用いられる。一部の局面では、フローサイトメトリーによるマルチパラメータ免疫学的検出が、がん細胞を検出するのに用いられる(例えば、Coustans-Smith et al., (1998) Lancet 351:550-554を参照されたい)。一部の局面では、マスサイトメトリーによるマルチパラメータ免疫学的検出が、がん細胞を検出するのに用いられる。一部の例では、がん細胞を検出するのに、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、または50のパラメータを使用することができる。検出に用いられる抗原は、検出されているがんに基づいて選択される(Foon and Todd (1986) Blood 68:1-31)。

【0292】

一部の例では、骨髓が骨髓吸引または骨髓生検によって収集され、分析のためにリンパ球が単離される。単離されたリンパ球上にあるエピトープ、例えば、末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ(TdT)、CD3、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD33、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD34、CD45、CD56、CD79b、IgM、および/ま

たはKORSA3544を検出するために、蛍光色素(例えば、フルオレセインイソチオシアネート(FITC)、フィコエリトリン、ペリジニクロロフィルタンパク質、またはビオチン)に結合したモノクローナル抗体および/またはポリクローナル抗体を使用することができる。次いで、複数のエピトープを検出するためには、標識された細胞を、フローサイトメトリー、例えば、マルチパラメータフローサイトメトリー、またはマスサイトメトリーを用いて検出することができる。

【0293】

リンパ系細胞は、光散乱ドットプロットに基づいて同定およびゲーティングし、次いで2回目のゲーティングをして関心対象の免疫表現型的特徴を表している細胞集団を同定することができる。例示的なエピトープを下記の表2に示している。白血病およびリンパ腫についての他の免疫学的分類には、Foon and Todd Blood (1986) 68(1): 1-31によって提供されているいくつかの局面において、MRDのフローサイトメトリー評価は、1種または複数種のCLL免疫表現型(例えば、低レベルの前方/側方散乱;CD3^{陰性};CD5⁺;CD14^{陰性};CD19⁺;CD23⁺;CD45⁺;CD56^{陰性})を有する生きたリンパ球を定量することによって実現することができる。

【0294】

(表2) 例示的な免疫表現型および細胞遺伝学的特徴

10

20

30

40

50

疾患	免疫表現型	細胞遺伝学
慢性リンパ性白血病 (CLL)	汎-B+; CD5+; CD23+; CD79b/CD22 弱い ; FMC7-; sIg 弱い	トリソミー12 del(13)(q14.3) del 11q22-q23 del 17p13 (p53) t(11;14)(q13;q32) BCL1/IgH 再編成 t(14;19)(q32;q13) IgH欠失 (14q32) del(6q) +8q24 +3 +18 del 6q21
小リンパ球性リンパ腫 (SLL)	汎-B+; CD5+; CD23+; CD10-; sIgM+ 微弱	del(6)(q21-23)
リンパ形質細胞性 リンパ腫	汎-B+; CD5-; CD10- ; cyIgM+	t(9;14)(p13;q32) PAX5/IgH
濾胞中心細胞リンパ腫	汎-B+; CD10+/-; CD5-; sIg+	t(14;18)(q32;q21) / BCL2 再編成
びまん性大細胞型 リンパ腫	CD19+; CD22+; CD10-/+; SIg+	t(14;18) および p53 変異 t(3;V)(q27;V)/ BCL6 再編成 バリエーションc-MYC 再編成
バーキットリンパ腫	汎-B+; TdT-; CD10+; CD5-; sIgM+	t(8;14)(q24;q32)または バリエーション / c-MYC 再編成
バーキット様リンパ腫	汎-B+; TdT-; CD10- /+ CD5-; sIg+	t(8;14) または バリエーション t(8;14)+ t(14;18)
マンテル細胞リンパ腫	汎-B +; CD5+; CD23-; CD10-/+; sIgM+ bright	t(11;14)(q13;q32) / BCL1 再編成
辺縁帯B細胞リンパ腫 (MZBCL)	汎-B+; CD5-/+; CD10-; CD23-; CD11c+/-; cyIg + (細胞の40%), sIgM+ 陽性; sIgD-	t(11;18)(q21;q21) / PI2 / MLT 融合: 節外性低悪性度 MALTリンパ腫: インドレント疾患 t(1;14)(p21;q32): 節外性MALTリンパ腫 del(7)(q22-31): 脾臓MZBCL /+3q: 節性、節外性、および 脾臓MZBCL

+ : 症例の > 90% で陽性

+/- : 症例の 50% 超で陽性

-/+ : 症例の 50% 未満で陽性

- : 症例の < 10% で陽性

Pan-Bマーカー: 例えば、CD19、CD20、CD79a

sIg: 表面免疫グロブリン

cyIg: 細胞質免疫グロブリン

【 0 2 9 5 】

一部の局面では、収集されたB細胞の免疫グロブリン重鎖(IGH)遺伝子座のディープシーケンシングを用いて微小残存病変(MRD)を検出することができる。特定のIgG再編成の

10

20

30

40

50

クローンが存在することは、B細胞悪性腫瘍、例えば、CLLもしくはNHLの存在、および/またはその悪性細胞の残存物の存在を検出するためのマーカーとなることができる。一部の局面では、細胞、例えば、B細胞を含む集団またはB細胞を含むと疑われる集団が血液から収集および単離される。一部の局面では、細胞は、骨髄、例えば、骨髄吸引液もしくは骨髄生検材料および/または他の生物学的試料から収集および単離される。一部の局面では、相補性決定領域3(CDR3)のポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅が、前記遺伝子座のV領域内およびJ領域内にある高度に保存された配列に対するプライマーを用いて成し遂げられ、前記プライマーは、微小残存病変を評価する目的で細胞のクローン集団を特定するのに用いられ得る。特定の系列の細胞の数に関する情報を提供する、および/または特定の可変鎖、例えば、可変重鎖もしくはその結合部位を発現するもの、例えば、クローン集団を含む、クローン集団を検出するための他の方法、例えば、シングル細胞配列決定アプローチが用いられる場合がある。一部の局面では、IGH DNAは、縮重プライマー、または異なる細胞クローン間で共有される可変鎖の領域を認識するプライマー、例えば、IGH配列のコンセンサスV領域および縮重コンセンサスJ領域を認識するプライマーを用いて増幅される。V領域の例示的な配列は、
ACACGGCCTCGTGTATTACTGT (SEQ ID NO: 57)

10

である。J領域の例示的な縮重コンセンサス配列は、
ACCTGAGGAGACGGTGACC (SEQ ID NO: 58)

20

である。

【0296】

PCR産物または配列決定結果は、一部の局面では、再編成された対立遺伝子に特異的であり、MRD検出のためのクローンマーカーとして役立つ。CDR3領域のPCR増幅後に、PCR産物を配列決定して、B細胞悪性腫瘍をCAR-T細胞療法、例えば、CD19 CAR-T細胞療法で処置した後のMRDを高感度検出するための対立遺伝子特異的PCR用のプローブとして構築した患者特異的オリゴヌクレオチドを得ることができる。コンセンサスプライマーを用いてPCR産物が生成されない例では、代わりにフレームワーク領域1に対するV領域ファミリー特異的プライマーを使用することができる。

【0297】

30

一部の局面では、処置後の、PCRによって検出可能な腫瘍細胞、例えば、B細胞悪性腫瘍、例えば、NHLまたはCLLの細胞、例えば、悪性IGH配列またはクローンIGH配列に対応する検出可能なIGH配列の持続性は再発リスクの増加と関連付けられる。一部の局面では、処置後に悪性IGH配列が陰性の患者は(一部の局面では、進行を示すか、もしくは部分奏効を示す、例えば、リンパ節腫脹の持続しか示さない他の判断基準、またはある状況では、疾患もしくは完全奏功の欠如と関連付けられる可能性がある他の判断基準の状況でも)、持続性の悪性IGH配列をもつ患者と比較してPFSの可能性が高いか、またはCRもしくは永続性のあるCRもしくは長期の生存期間に入ると考えられ得る。一部の態様では、このような予後およびステージ分類の決定は、例えば、他の臨床症状の分析、例えば、リンパ節サイズまたは他のステージ分類判断基準と比較して、療法を施した後、短期間で悪性細胞の一掃が観察される処置にとって特に関連した重要性をもつ。例えば、このような一部の局面では、他の利用可能なステージ分類または予後アプローチと比較して、骨髄などの試料中に、検出可能なIGHまたは微小残存病変が存在しないことは、応答、または応答の可能性、またはその永続性にとって好ましい読み取り値(readout)であるかもしれない。一部の局面では、MRDからの結果、例えば、IGHディープシーケンシング情報は、さらなる介入またはその欠如を特徴付ける場合がある。例えば、前記方法および他の提供される態様は、いくつかの状況では、悪性IGHが陰性であると思われる対象が、一部の局面では、提供される、ある用量の療法を用いて、これ以上処置されない場合があるか、もしくは悪性IGHが陰性であると思われる対象に、一部の局面では、提供される、ある用量の療法がこれ以上施されないか、または前記対象に、さらに少ない用量もしくは低減した用量が

40

50

投与されることを提供する。逆に、IGHディープシーケンシングを介してMRDを示した対象は、例えば、同様の用量もしくはさらに多い用量の最初に施された療法を用いて、またはさらなる処置を用いて、さらに処置されることが提供または指定される場合がある。いくつかの局面において、疾患もしくは病態は、初回用量の投与後にも持続し、かつ/または初回用量の投与は、対象の疾患もしくは病態を完全に治すには十分ではない。

【0298】

いくつかの態様において、方法は、腫瘍細胞の数、腫瘍のサイズ、患者の生存期間またはイベントフリー生存期間の長さなどの疾患または病態の負荷を、同等の方法を用いた場合に観察されるであろう低減よりも、大きな程度まで、かつ/またはより長い期間、低減する。この同等の方法では、代替え投与レジメン、例えば、1種もしくは複数種の代替え治療物質を対象に投与するレジメン、ならびに/または提供される方法に従って、かつ/もしくは提供される製造品もしくは組成物とともに細胞の用量および/もしくはリンパ球枯渇剤を対象に投与することをしないレジメンを用いる。いくつかの態様において、対象における疾患または病態の負荷は、検出、評価、または測定される。いくつかの局面において、疾患負荷は、対象中、または対象の器官、組織、もしくは体液、例えば血液もしくは血清の中の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得る。いくつかの局面において、対象の生存率、特定の期間内の生存率、生存の程度、イベントフリー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持続期間が評価される。いくつかの態様において、疾患または病態の任意の症状が評価される。いくつかの態様において、疾患または病態の負荷の尺度が指定される。

【0299】

いくつかの態様において、方法により、他の方法と比べて対象のイベントフリー生存率または全生存率が改善する。他の方法とは、例えば、1種もしくは複数種の代替え治療物質を対象に投与する方法、ならびに/または提供される方法に従って、かつ/もしくは提供される製造品もしくは組成物とともに細胞の用量および/もしくはリンパ球枯渇剤を対象に投与することをしない方法である。例えば、いくつかの態様において、方法によって処置された対象の投与後6ヶ月時点のイベントフリー生存率または確率は、約40%超、約50%超、約60%超、約70%超、約80%超、約90%超、または約95%超である。いくつかの局面において、全生存率は、約40%超、約50%超、約60%超、約70%超、約80%超、約90%超、または約95%超である。いくつかの態様において、方法によって処置された対象は、少なくとも6ヶ月、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年までの、イベントフリー生存、無再発生存、または生存を示す。いくつかの態様において、無増悪期間が長くなり、例えば、無増悪期間は、6ヶ月超もしくは約6ヶ月超、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年である。

【0300】

いくつかの態様において、方法による処置後、他の方法と比べて再発確率が低下する。他の方法とは、例えば、1種もしくは複数種の代替え治療物質を対象に投与する方法、ならびに/または提供される方法に従って、かつ/もしくは提供される製造品もしくは組成物とともに細胞の用量および/もしくはリンパ球枯渇剤を対象に投与することをしない方法である。例えば、いくつかの態様において、初回投与後6ヶ月時点の再発確率は、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、または約10%未満である。

【0301】

いくつかの場合において、投与細胞、例えば養子移入された細胞の薬物動態が、投与細胞の利用能、例えば生物学的利用能を評価するために測定される。養子移入された細胞の薬物動態を測定するための方法は、操作細胞を投与された対象から末梢血を採取する段階および末梢血中の操作細胞の数または比率を測定する段階を含んでよい。細胞を選択および/または単離するためのアプローチは、キメラ抗原受容体(CAR)に特異的な抗体(例えば、Brentjens et al., Sci. Transl. Med. 2013 Mar; 5(177): 177ra38); タンパク質L(Zheng et al., J. Transl. Med. 2012 Feb; 10:29); CAR中の特定部位に直接導入されるS

10

20

30

40

50

trep-Tag配列などのエピトープタグ(Strep-Tagに対する結合試薬を用いてCARを直接的に評価する)(Liu et al. (2016) Nature Biotechnology, 34:430; 国際特許出願公開W02015095895)、およびCARポリペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体(国際特許出願公開W02014190273を参照されたい)の使用を含んでよい。いくつかの場合において、外因性マーカー遺伝子が、細胞の検出または選択を可能にするため、また場合によっては細胞自殺を促進するために、操作細胞を用いる療法とともに使用されてよい。いくつかの場合において、短縮型の上皮増殖因子受容体(EGFRt)を、形質導入された細胞において、(例えばCARまたはTCR)関心対象の導入遺伝子と同時発現させることができる(例えば米国特許第8,802,374号を参照されたい)。EGFRtは、抗体セツキシマブ(エルビタックス(登録商標))または他の治療的な抗EGFR抗体もしくは結合分子によって認識されるエピトープを含む場合があり、このことを利用して、EGFRt構築物および別の組換え受容体、例えばキメラ抗原受容体(CAR)を用いて操作された細胞を同定もしくは選択し、かつ/または該受容体を発現する細胞を排除もしくは分離することができる。例えば、米国特許第8,802,374号およびLiu et al., Nature Biotech. 2016 April; 34(4): 430-434を参照されたい。

【0302】

いくつかの態様において、患者から得た生物試料、例えば血液中のCAR⁺T細胞の数は、例えば細胞の薬物動態を測定するために、細胞療法薬の投与後のある期間に測定することができる。いくつかの態様において、対象の血液中または方法によってそのように処置された対象の大半において検出可能なCAR⁺T細胞、任意でCAR⁺CD8⁺T細胞および/またはCAR⁺CD4⁺T細胞の数は、1細胞/ μ Lより多い、5細胞/ μ Lより多い、または10細胞/ μ Lより多い。

【0303】

D. 毒性

いくつかの態様において、提供される方法は、例えば、代替えCAR⁺T細胞組成物などの代替え細胞療法薬の投与および/または所定の比率で投与されない細胞投与などの別の細胞投与と比べて、毒性、毒性の転帰もしくは症状、毒性を促進する特徴、因子、もしくは特性、例えばサイトカイン放出症候群(CRS)もしくは神経毒性(NT)に関連するかもしくはそれを示唆する症状もしくは転帰の比率を低くし、かつ/または程度を低くする特徴を含むようデザインされる。

【0304】

いくつかの態様において、提供される方法は、高い比率または高い可能性の毒性も毒性転帰ももたらさず、言い換えると、例えば他のいくつかの細胞療法と比べて、毒性または毒性転帰、例えば、神経毒性(NT)、サイトカイン放出症候群(CRS)の比率または可能性を低くする。いくつかの態様において、方法は、重度NT(sNT)、重度CRS(sCRS)、マクロファージ活性化症候群、腫瘍崩壊症候群、3またはそれ以上の日数の少なくとも38℃または少なくとも約38℃の熱、および少なくとも20mg/dLまたは少なくとも約20mg/dLのCRP血漿レベルをもたらしもせず、それらのリスクを高めもしない。いくつかの態様において、提供される方法に従って処置された対象の30%、35%、40%、50%、55%、60%もしくはそれ以上より多く、または約30%、35%、40%、50%、55%、60%もしくはそれ以上より多くは、いかなるグレードのCRSもいかなるグレードの神経毒性も示さない。いくつかの態様において、処置された対象の50%以下(例えば、処置された対象の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%またはそれ以上)が、グレード2超のサイトカイン放出症候群(CRS)および/またはグレード2超の神経毒性を示す。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%(例えば、処置された対象の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%またはそれ以上)は、重度の毒性転帰(例えば、重度CRSまたは重度の神経毒性)を示さず;例えば、グレード3以上の神経毒性を示さず、かつ/または重度CRSを示さず;または処置後の一定期間内、例えば、細胞の投与から1週間、2週間、もしくは1ヶ月以内に、そのようにならない。いくつかの態様において、ある種の毒性を測定するために評価されるパラメータ

ーには、有害事象(AE)、用量規定毒性(DLT)、CRS、およびNTが含まれる。

【0305】

養子T細胞療法の実施、例えばキメラ抗原受容体を発現するT細胞を用いる治療は、サイトカイン放出症候群および神経毒性などの毒性作用または毒性転帰を引き起こす場合がある。いくつかの例において、このような作用または転帰は、高レベルの循環血中サイトカインと同時に起こり、これらは、観察される毒性の根底にある可能性がある。

【0306】

一部の局面では、毒性アウトカムはサイトカイン放出症候群(CRS)もしくは重度CRS(sCRS)であるか、サイトカイン放出症候群(CRS)もしくは重度CRS(sCRS)に関連するか、またはサイトカイン放出症候群(CRS)もしくは重度CRS(sCRS)を示す。CRS、例えば、sCRSは、場合によっては、養子T細胞療法後に、および他の生物製品が対象に投与された後に起こることがある。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を参照されたい。

【0307】

典型的に、CRSは、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って媒介される悪化した全身免疫応答によって引き起こされる。このような細胞は、多量の炎症メディエーター、例えば、サイトカインおよびケモカインを放出することがある。サイトカインは急性炎症応答を誘発することがある、および/または微小血管漏出、心不全、もしくは死亡の原因となり得る内皮臓器損傷を誘導することがある。重度の、命に関わるCRSは、肺浸潤および肺損傷、腎不全、または播種性血管内凝固につながる可能性がある。他の重度の、命に関わる毒性には、心毒性、呼吸窮迫、神経毒性、および/または肝不全が含まれ得る。いくつかの局面において、発熱、特に高熱(38.5°C以上または101.3°F以上)は、CRSまたはそのリスクに関連している。いくつかの場合において、CRSの特徴または症状が感染を模倣している。いくつかの態様において、感染は、CRS症状を呈する対象においても考慮され、培養物によるモニタリングおよび経験的抗生物質療法が施行され得る。CRSに関連する他の症状には、心機能障害、成人呼吸窮迫症候群、腎不全および/または肝不全、凝固障害、播種性血管内凝固症候群、ならびに毛細血管漏出症候群が含まれ得る。

【0308】

CRSは、抗炎症性療法、例えば、抗IL-6療法、例えば、抗IL-6抗体、例えば、トシリズマブ、または抗生物質、または記載されるような薬剤を用いて処置されることがある。CRSのアウトカム、徴候、および症状は公知であり、本明細書に記載のものを含む。一部の態様では、特定のレジメンもしくは投与が、ある特定のCRS関連アウトカム、徴候、もしくは症状をもたらす場合、または特定のレジメンもしくは投与が、ある特定のCRS関連アウトカム、徴候、もしくは症状をもたらさない場合、特定のアウトカム、徴候、および症状、ならびに/またはその数量もしくは程度が指定されることがある。

【0309】

CAR発現細胞の投与の状況では、CRSは、典型的には、CARを発現する細胞を注入して6~20日後に起こる。Xu et al., Cancer Letters 343 (2014) 172-78を参照されたい。場合によっては、CRSは、CAR T細胞の注入後、6日未満または20日を超える時点で起こる。CRSの発生率およびタイミングは注入時のベースラインサイトカインレベルまたは腫瘍負荷量と関係する場合がある。一般的に、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の血清レベルの上昇を伴う。CRSにおいて迅速に誘導され得る他のサイトカインは、IL-1 β 、IL-6、IL-8、およびIL-10である。

【0310】

例示的なCRS関連アウトカムには、発熱、硬直、悪寒、低血圧、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、脳症、ALT/ASTの上昇、腎不全、心臓障害、低酸素、神経障害、およ

10

20

30

40

50

び死亡が含まれる。神経学的合併症には、せん妄、発作様活動、錯乱、喚語困難(word-finding difficulty)、失語症、および/または昏迷状態が含まれる。他のCRS関連アウトカムには、疲労、悪心、頭痛、発作、頻拍、筋肉痛、発疹、急性血管漏出症候群、肝機能低下、および腎不全が含まれる。一部の局面では、CRSは、1種類または複数種の因子、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、およびトリグリセリドの増加に関連するか、または低フィブリノゲン血症もしくは肝脾腫に関連する。CRSに関連する他の例示的な徴候または症状には、血行動態不安定、発熱性好中球減少、血清中C反応性タンパク質(CRP)の増加、凝固パラメーター(例えば、国際標準比(INR)、プロトロンビン時間(PTI)、および/もしくはフィブリノーゲン)の変化、心臓機能および他の器官機能の変化、ならびに/または絶対好中球数(ANC)が含まれる。

10

【0311】

一部の態様では、CRS関連アウトカムには、持続的な発熱、例えば、2日以上、例えば、3日以上、例えば、4日以上にわたる、または少なくとも3日間連続した、指定された温度の発熱、例えば、38℃または約38℃を超える発熱;38℃または約38℃を超える発熱;サイトカインの上昇、例えば、少なくとも2種類のサイトカイン(例えば、インターフェロン γ (IFN γ), GM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, フラクタルカイン、およびIL-5、ならびに/もしくは腫瘍壊死因子 α (TNF α)からなる群のうちの少なくとも2つの処置前レベルと比較した最大倍率変化、例えば、少なくとも75もしくは少なくとも約75の最大倍率変化、またはこのようなサイトカインの少なくとも1つの最大倍率変化、例えば、少なくとも250もしくは少なくとも約250の最大倍率変化;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種類の静脈内血管作動性昇圧薬(intravenous vasoactive pressor)によって測定した時);低酸素(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障害(精神状態変化、鈍麻、および発作を含む)の1つまたは複数が含まれる。一部の態様では、神経毒性(NT)は、CRSと並行して観察されることがある。

20

【0312】

例示的なCRS関連アウトカムには、サイトカインおよびケモカイン、ならびにCRSに関連する他の因子を含む1種類または複数種の因子の増大した、または高い血清レベルが含まれる。さらに、例示的なアウトカムには、このような因子の1つまたは複数の合成または分泌の増加が含まれる。こ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、自然免疫細胞もしくはB細胞によるものでもよい。

30

【0313】

一部の態様では、CRS関連血清因子またはCRS関連アウトカムには、インターフェロン γ (IFN- γ)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、sIL-2Ra、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、マクロファージ炎症性タンパク質(MIP)-1、腫瘍壊死因子 α (TNF α)、IL-6、およびIL-10、IL-1 β 、IL-8、IL-2、MIP-1、Flt-3L、フラクタルカイン、および/またはIL-5を含む、炎症性サイトカインおよび/またはケモカインが含まれる。一部の態様では、前記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。CRPはCRSの早期に、かつ容易に測定可能な危険因子であることに加えて、細胞拡大増殖マーカーでもある。一部の態様では、高レベル、例えば、 ≥ 15 mg/dLのCRPがあると測定された対象はCRSを有する。一部の態様では、高レベルのCRPがあると測定された対象はCRSを有さない。一部の態様では、CRSの測定は、CRPおよびCRSを示す別の因子の測定を含む。

40

【0314】

一部の態様では、CAR処置の前、間、または後に1種類または複数種の炎症性サイトカインまたはケモカインがモニタリングされる。一部の局面では、1種類または複数種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。一部の態様では、IFN- γ 、TNF- α 、およびIL-6がモニタリングされる。

50

【0315】

どの患者が、sCRSを発症するリスクがある可能性が高いかを予測するために、CRSの発症と相関するように思われるCRS判断基準が開発されている(Davilla et al. Science translational medicine. 2014;6(224):224ra25を参照されたい)。因子には、発熱、低酸素、低血圧、神経変化、炎症性サイトカイン、例えば、処置によって誘導される上昇が処置前の腫瘍負荷量およびsCRS症状とよい相関を示すことができる7種類一組のサイトカイン(IFN γ 、IL-5、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびGM-CSF)の血清レベルの上昇が含まれる。CRSの診断および管理に関する他のガイドラインは公知である(例えば、Lee et al, Blood. 2014;124(2):188-95を参照されたい)。一部の態様では、CRSグレードを反映する判断基準は、以下の表3に詳述した判断基準である。

10

【0316】

(表3) CRSの例示的なグレード分類基準

グレード	症状の説明
1 軽度	命にかかわらない、解熱薬および制吐薬などの対症療法しか必要としない (例えば、発熱、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感)
2 中程度	中程度の介入を必要とし、これに応答する ＜40%の酸素需要量、または - 流体または低用量の一種類の昇圧剤に応答する低血圧、または - グレード2の臓器毒性(CTCAE v4.0による)
3 重度	積極的な介入を必要とし、これに応答する: ≥40%の酸素需要量、または - 高用量の一種類の昇圧剤(例えば、≥20μg/kg/minのノルエピネフリン、≥10μg/kg/minのドーパミン、≥200μg/kg/minのフェニレフリン、もしくは≥10μg/kg/minのエピネフリン)を必要とする低血圧、または - 複数種の昇圧剤(例えば、バソプレッシン+上記の薬剤の1つ、もしくは≥20μg/kg/minのノルエピネフリンに相当する昇圧剤の組み合わせ)を必要とする低血圧、または - グレード3の臓器毒性もしくはグレード4の高トランスアミナーゼ血症(CTCAE v4.0による)
4 命にかかわる	命にかかわる: - 人工呼吸器のサポートを必要とする、または - グレード4の臓器毒性(高トランスアミナーゼ血症を除く)
5 致死	死亡

20

30

【0317】

いくつかの態様において、CRSグレードを反映する基準は、以下の表4に詳述したものである。

【0318】

(表4) CRSの例示的なグレード分類基準

40

50

症状/徴候	グレード 1 (軽度)	グレード2 (中程度)	グレード3 (重度)	グレード4 (命にかかわる)
	CRSグレードは最も重篤な症状(発熱を除く)によって規定される			
温度 ≥38.5°C/101.3°F	任意	任意	任意	任意
収縮期血圧 ≤90 mm Hg	N/A	輸液または単回低用量の 昇圧剤に応答する	高用量または 複数回の昇圧剤 を必要とする	命にかかわる
SaO ₂ > 90% に到達するための 酸素の必要性	N/A	FiO ₂ < 40%	FiO ₂ ≥ 40%	人工呼吸器による サポートを 必要とする
臓器毒性	N/A	グレード2	グレード3 または 高トランスアミナーゼ 血症	グレード4 (高トランスアミナー ゼ血症を除く)

10

【0319】

いくつかの態様において、高用量昇圧剤治療は、以下の表5に詳述したものを含む。

【0320】

(表5) 高用量昇圧剤 (用量はすべて、3時間以上を要する)

昇圧剤	用量
ノルエピネフリン単剤療法	≥ 20 µg/min
ドーパミン単剤療法	≥ 10 µg/kg/min
フェニレフリン単剤療法	≥ 200 µg/min
エピネフリン単剤療法	≥ 10 µg/min
バソプレッシンの場合	バソプレッシン+ノルエピネフリンの等価物 (NE) ≥ 10 µg/min ^a
昇圧剤の組み合わせ (バソプレッシン ではない) の場合	ノルエピネフリンの等価物 ≥ 20 µg/min ^a

20

^a VASST 試験用昇圧剤等価方程式 (Trial Vasopressor Equivalent Equation) :
ノルエピネフリン等価用量 = [ノルエピネフリン (µg/分)] + [ドーパミン (µg/kg/分)
] ÷ 2] + [エピネフリン (µg/分)] + [フェニレフリン (µg/分) ÷ 10]

30

【0321】

いくつかの態様において、毒性転帰は重度のCRSである。いくつかの態様において、毒性転帰は重度のCRSがないこと (例えば中等度または軽度のCRS) である。いくつかの態様において、対象は、投与後、当該対象が: (1) 少なくとも3日間の少なくとも摂氏38°Cの熱; (2) (a) 以下の7種類のサイトカインの群: インターフェロンガンマ (IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカインおよびIL-5のうちの少なくとも2種類について投与直後のレベルと比べて少なくとも75の最大変化倍数および/または (b) 以下の7種類のサイトカインの群: インターフェロンガンマ (IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカインおよびIL-5のうちの少なくとも1種類について投与直後のレベルと比べて少なくとも250の最大変化倍数; ならびに (c) 毒性の少なくとも1つの臨床徴候、例えば低血圧 (少なくとも1種類の静脈内血管作用性昇圧薬が必要とされる) または低酸素症 (PO₂ < 90%) または1つもしくは複数の神経系の障害 (例えば、精神状態の変化、鈍麻、および/または発作) のいずれかをを含むサイトカイン上昇を示すならば、細胞療法の施与もしくはその細胞用量に応答した、または細胞療法の施与もしくはその細胞用量に副次的な「重度のCRS」 (「sCRS」) を発現するとみなされる。いくつかの態様において、重度のCRSは、例えば表3および表4に示す、グレード3またはそれ以上のCRSを含む。

40

50

【0322】

いくつかの態様において、毒性転帰のレベル、例えばCRS関連転帰、例えばCRSの指標の血清レベルは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）のレベルが測定され得る。いくつかの態様において、発熱およびCRP ≥ 15 mg/dLを有する対象は、重度のCRSを発現するリスクが高いと見なされ得る。いくつかの態様において、CRS関連血清因子またはCRS関連転帰としては、炎症性サイトカインおよび/またはケモカイン、例えば、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 ）のレベルおよび/または濃度の増加が挙げられる。いくつかの態様において、因子または転帰はC反応性タンパク質（CRP）を含む。CRSの早期に容易に測定可能なリスクファクターであるに加えて、CRPはまた、細胞の拡大増殖のマーカーでもある。いくつかの態様において、高レベルのCRP、例えば ≥ 15 mg/dLを有することが測定される対象はCRSを有する。いくつかの態様において、高レベルのCRPを有することが測定される対象はCRSを有しない。いくつかの態様において、CRSの測定は、CRPおよびCRSを示す別の因子の測定を含む。

10

【0323】

いくつかの態様において、重度CRSまたはグレード3以上のCRS、例えばグレード4以上に関連する転帰には、以下のうちの1つまたは複数が含まれる:持続的な発熱、例えば、2もしくはそれ以上、例えば3もしくはそれ以上、例えば4もしくはそれ以上の日数の、または少なくとも3日連続の、指定温度、例えば38℃超または約38℃超の発熱;38℃超または約38℃超の発熱;サイトカインの増加、例えば、少なくとも2種のサイトカイン(例えば、インターフェロン γ (IFN γ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびIL-5、ならびに/もしくは腫瘍壊死因子 α (TNF α)からなる群に属する少なくとも2種)の処置前レベルと比べて、例えば少なくとも75もしくは少なくとも約75の最大変化率、またはそのようなサイトカインのうちの少なくとも1種について、例えば少なくとも250もしくは少なくとも約250の最大変化率;ならびに/あるいは毒性についての少なくとも1種の臨床徴候、例えば、低血圧(例えば、少なくとも1種の静脈内血管作動性昇圧薬を用いて測定した場合);低酸素(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種または複数種の神経障害(精神状態の変化、鈍麻、および発作を含む)。いくつかの態様において、重度CRSには、集中治療室(ICU)での管理または看護を必要とするCRSが含まれる。

20

30

【0324】

いくつかの態様において、CRS、例えば重度CRSは、(1)持続的な発熱(少なくとも3日間の少なくとも38℃の発熱)および(2)少なくとも20mg/dLまたは少なくとも約20mg/dLのCRP血清レベルの組合せを含む。いくつかの態様において、CRSは、2種もしくはそれ以上の血管収縮薬を必要とする低血圧または機械的人工換気を必要とする呼吸不全を含む。いくつかの態様において、血管収縮薬の投与量は、2回目または後続の投与において増やされる。

40

【0325】

いくつかの態様において、重度CRSまたはグレード3のCRSは、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、悪寒、発熱性好中球減少、頭痛、左室機能不全、脳障害、水頭症、および/または振戦を含む。

【0326】

様々なアウトカムを測定または検出するための方法を指定することができる。

【0327】

一部の局面では、毒性アウトカムは神経毒性であるか、または神経毒性に関連する。一部の態様では、神経毒性の臨床リスクに関連する症状には、錯乱、せん妄、失語症、表出性失語、鈍麻、ミオクローヌス、嗜眠、精神状態変化、痙攣、発作様活動、発作(任意で、

50

脳波[EEG]によって確認される)、高レベルの β アミロイド($A\beta$)、高レベルのグルタミン酸、および高レベルの酸素ラジカルが含まれる。一部の態様では、神経毒性は(例えば、グレード1～5スケールを用いて)重症度に基づいてグレード分類される(例えば、Guido Cavalletti & Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6, 657-666 (December 2010); National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)を参照されたい)。

【0328】

場合によっては、神経症状はsCRSの最初期の症状でもよい。一部の態様では、神経症状は細胞療法注入の5～7日後に始まることが認められる。一部の態様では、神経変化の持続期間は3～19日でもよい。場合によっては、sCRSの他の症状が消散した後に神経変化の回復が起こる。一部の態様では、神経変化の消散の時間または程度は、抗IL-6および/またはステロイドを用いた処置によって早まらない。

【0329】

一部の態様では、対象は、投与後に、1)末梢運動神経の炎症または変性を含む末梢性運動ニューロパチーの症状;2)末梢感覚神経の炎症または変性を含む末梢性感覚ニューロパチーの症状、ジセステジア、例えば、異常な感覚および不快な感覚の原因となる感覚認知のゆがみ、神経痛、例えば、神経もしくは神経群に沿った激しく痛い感覚、ならびに/またはパレステジア、例えば、刺激の非存在下での刺痛、しびれ、圧力、冷感、および温感の異常な皮膚感覚の原因となる感覚ニューロンの機能障害の中から、セルフケア(例えば、入浴、衣服の着脱、食事、トイレの使用、服薬)を制限する症状を示すのであれば、細胞療法またはその用量の細胞の投与に応答または付随して「重度の神経毒性」を発症しているとみなされる。一部の態様では、重度の神経毒性は、グレードが3以上の神経毒性、例えば、表6に示した神経毒性を含む。

【0330】

(表6)神経毒性の例示的なグレード分類基準

グレード	症状の説明
1 無症候または軽度	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、食事の準備、食品雑貨類または衣類の買い物、電話の使用、金銭の管理を制限する症状の存在
3 重度	セルフケアADL、例えば、入浴、衣服の着脱、一人で食事をする、トイレの使用、服薬を制限する症状の存在
4 命にかかわる	緊急の介入を必要とする命にかかわる症状
5 致死	死亡

【0331】

いくつかの態様において、方法は、他の方法と比べて、CRSまたは神経毒性に関連する症状を減らす。いくつかの局面において、提供される方法は、他の方法と比べて、重度CRSまたはグレード3以上のCRSに関連する症状、転帰、または因子を含む、CRSに関連する症状、転帰、または因子を減らす。例えば、本発明の方法に従って処置された対象は、説明した、例えば表3および表4で説明したいずれかのようなCRS、例えば重度CRSまたはグレード3以上のCRSについての検出可能な症状、転帰、もしくは因子を持たない場合があるか、かつ/または症状、転帰、もしくは因子が減少している場合がある。いくつかの態様において、本発明の方法に従って処置された対象は、他の方法によって処置された対象と比べて、神経毒性の症状が減少している場合があり、該症状は、例えば、四肢の衰弱または麻痺;記憶、視力、および/または知力の低下;制御できない強迫行動および/または強制行

動;妄想;頭痛;運動制御の低下、認知衰退、および自律神経系機能障害を含む認知および行動に関する問題;ならびに性機能不全である。いくつかの態様において、本発明の方法に従って処置された対象は、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、神経痛、または知覚異常に関連する症状が減少している場合がある。

【0332】

いくつかの態様において、方法は、神経系および/または脳に対する損傷、例えばニューロン死を含む、神経毒性に関連する転帰を減らす。いくつかの局面において、方法は、神経毒性に関連する因子、例えば、 β アミロイド(A β)、グルタミン酸、および酸素ラジカルのレベルを低下させる。

【0333】

いくつかの態様において、毒性転帰は、用量制限毒性(DLT)である。いくつかの態様において、毒性転帰は、用量制限毒性である。いくつかの態様において、毒性転帰は、用量制限毒性が存在しないことである。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または公開された指針によって評価した場合の、グレード3以上の任意の毒性と定義される。このような指針は、例えば前述のいずれかであり、国立がん研究所(NCI)有害事象共通用語規準(CTCAE)バージョン4.0を含む。

【0334】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともにT細胞の用量を投与した際に観察される、毒性、例えばCRSもしくは神経毒性または重度のCRSもしくは神経毒性、例えばグレード3以上のCRSもしくは神経毒性を発症する比率、リスク、または可能性が低いことから、外来患者扱いで細胞療法薬を投与することが可能になる。いくつかの態様において、提供される方法に従い、かつ/または提供される製造品もしくは組成物を用いる、細胞療法薬、例えば、T細胞(例えばCAR⁺T細胞)の用量の投与は、外来患者扱いで実施されるか、または対象の入院、例えば一晩の滞在を要する入院を必要としない。

【0335】

いくつかの局面において、外来患者扱いで処置される対象を含む、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに細胞療法薬、例えば、T細胞(例えばCAR⁺T細胞)の用量を投与される対象は、該対象が毒性、例えば神経毒性もしくはCRSの徴候もしくは症状を示さない限りまたは示すまで、該細胞用量の投与の前または投与とともに、任意の毒性を処置するための介入を受けない。毒性を処置、遅延、減弱、または改善するための例示的な作用物質は、セクションIIにおいて説明する。

【0336】

いくつかの態様において、外来患者扱いで処置される対象を含む、細胞療法薬、例えば、T細胞(例えばCAR⁺T細胞)の用量を投与される対象が発熱を示す場合、該対象は、熱を下げるための治療剤を与えられるか、または摂取もしくは投与するよう指示される。いくつかの態様において、対象の発熱は、特定の閾値温度もしくは閾値レベルまたはそれより高い(またはそう測定される)該対象の体温と特徴付けられる。いくつかの局面において、閾値温度は、少なくとも低度の発熱、少なくとも中度の発熱、および/または少なくとも高度の発熱に関連しているものである。いくつかの態様において、閾値温度は、特定の温度または範囲である。例えば、閾値温度は、38、39、40、41、もしくは42℃または約38、39、40、41、もしくは42℃、あるいは少なくとも38、39、40、41、もしくは42℃または少なくとも約38、39、40、41、もしくは42℃であってよく、かつ/あるいは38℃もしくは約38℃から、39℃もしくは約39℃の範囲、39℃もしくは約39℃から、40℃もしくは約40℃の範囲、40℃もしくは約40℃から、41℃もしくは約41℃の範囲、または41℃もしくは約41℃から、42℃もしくは約42℃の範囲であってよい。

【0337】

いくつかの態様において、熱を下げるように設計された治療は、解熱剤を用いる治療を含む。解熱剤は、熱を下げる任意の作用物質、例えば、化合物、組成物、または成分、例として、NSAID(イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、およびニメスリドなど

10

20

30

40

50

)、サリチル酸類、例えば、アスピリン、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、およびサリチル酸ナトリウム、パラセタモール、アセトアミノフェン、メタミゾール、ナブメトン、フェナキソン、アンチピリン、解熱薬など解熱効果を有することが公知である任意の数の作用物質のうちの1つを含んでよい。いくつかの態様において、解熱剤はアセトアミノフェンである。いくつかの態様において、アセトアミノフェンは、4時間ごとを上限として、12.5mg/kgの用量で経口または静脈内投与することができる。いくつかの態様において、解熱剤は、イブプロフェンもしくはアスピリンであるか、またはイブプロフェンもしくはアスピリンを含む。

【0338】

いくつかの態様において、発熱が持続性の発熱である場合、以下のセクションIIにおいて説明するいずれかのような、毒性を処置するための代替治療剤が対象に投与される。外来患者扱いで処置される対象について、持続性の発熱を有し、かつ/または有すると判定される場合、該対象は病院に戻るよう指示される。いくつかの態様において、対象は、次の場合に、持続性の発熱を有し、かつ/または有すると判定されるかもしくはみなされる: 解熱剤、例えば、NSAIDまたはサリチル酸類、例えば、イブプロフェン、アセトアミノフェン、またはアスピリンを用いる治療のような、熱を下げるように設計された治療などの指定治療の後に、対象が、妥当な閾値温度またはそれ以上の熱を示し、かつその際、該対象の熱もしくは体温が下がらないか、または指定の量もしくは指定の量より多くは下がらない(例えば、1℃より多くは下がらない。一般に、約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃、または約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃より多くは変動しない)、場合。例えば、対象は、対象が、少なくとも38もしくは39℃または少なくとも約38または39℃の熱を示すか、または示すと判定され、この熱が、アセトアミノフェンなどの解熱剤を用いる治療後でさえ、6時間にわたって、8時間にわたって、もしくは12時間にわたって、または24時間にわたって、0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃、または約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃下がらないか;あるいは0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃より多く、または約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃より多く下がらないか、あるいは1%、2%、3%、4%、もしくは5%、または約1%、2%、3%、4%、もしくは5%下がらない場合、持続性の発熱を有するとみなされる。いくつかの態様において、解熱剤の投与量は、対象が、熱または特定のタイプの熱、例えば細菌感染もしくはウイルス感染、例えば限局性感染もしくは全身感染に付随する熱を下げる際に通常有効な投与量である。

【0339】

いくつかの態様において、対象は、対象が妥当な閾値温度またはそれ以上の熱を示し、かつその際、該対象の熱または体温が、約1℃または約1℃より多くは変動せず、一般に、約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃、または約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃より多くは変動しない場合、持続性の発熱を有し、かつ/または有すると判定されるかもしくはみなされる。通常、このように特定の量より多い変動または特定の量の変動がないことは、所定の期間にわたって測定される(例えば、24時間、12時間、8時間、6時間、3時間、または1時間の期間にわたる。発熱の最初の徴候から、または指定された閾値を体温が最初に上回ってから測定されてよい)。例えば、いくつかの態様において、対象は、対象が、少なくとも38もしくは39℃または少なくとも約38または39℃あるいは少なくとも38もしくは39℃または少なくとも約38または39℃の熱を示し、体温が、6時間にわたって、8時間にわたって、もしくは12時間にわたって、または24時間にわたって、0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃より多く、または約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃より多くは変動しない場合、持続性の発熱を示すとみなされるか、または判定される。

【0340】

いくつかの態様において、発熱は、持続性の発熱である;いくつかの局面において、対象は、持続性の発熱を有すると判定された時点に、例えば、そのような判定から、または毒性を誘発する可能性がある初期療法、例えば細胞療法、例えば、CAR⁺T細胞などのT細胞の投与後の最初のそのような判定から、1、2、3、4、5、6、またはそれ以下の時間内に

、処置される。

【0341】

いくつかの態様において、毒性を処置するための1種または複数種の介入または作用物質、例えば毒性を標的とする治療薬は、対象が、例えば、前述の態様のいずれかに従って測定した場合に持続性の発熱を示すと判定または確認(例えば、最初に判定または確認)される時点またはその直後に、施される。いくつかの態様において、1種または複数種の毒性標的治療薬は、そのような確認または判定から一定期間内に、例えば、それから30分、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、または8時間以内に投与される。

【0342】

E. 健康状態および健康関連の生活の質

いくつかの態様において、提供される方法は投与前と比較して、対象報告の健康に関連した生活の質(Health Related Quality of Life; HQRL)の向上および症状の影響に及ぼす効果を当該用量のCAR+ T細胞の投与後にもたらす特徴を含むように設計されるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、そのような特徴は、当該用量のCAR発現細胞の投与前に(例えば、ベースライン(BL)時に)およびCAR発現細胞の投与後の1つまたは複数の様々な時点で、例えば2週間ごとに、毎月、2ヶ月ごとに、3ヶ月ごとにまたはそれ以上で、欧州がん治療研究機構による生活の質の質問票バージョン3.0(European Organization for Research and Treatment Core Quality of Life Questionnaire version 3.0; EORTC QLQ-C30)の施行によりモニターまたは評価され得る。いくつかの態様において、評価は、代替の健康状態に関連する特定の健康状態に対する人の好みの強さの尺度を含み得る。いくつかの局面において、EORTC QLQ-C30は、あらゆるがん診断を受けた対象に適用可能な生活の質の尺度である。いくつかの局面において、それには一般的な身体的症状、身体的機能、疲労および倦怠感、ならびに社会的および感情的機能に対処する30項目が含まれる。いくつかの局面において、サブスケールスコアは0~100スケールに変換され、機能スケールのスコアが高いほど機能が優れていることを示し、症状スケールのスコアが高いほど症状が悪いことを示す。いくつかの態様において、ユーティリティスケールは、0(死亡)から1(最適または「完全な」健康)までのスケールで数値を割り当てる。いくつかの態様において、異なる健康状態で費やされた時間は、質調整生存年に集約される。

【0343】

いくつかの態様において、提供される方法は、臨床的および経済的評価のための健康の単純で一般的な尺度としてEuroQoL Groupにより開発された健康状態の標準化された尺度EuroQol-5D(EQ-5D)によって決定されるような、対象での知覚される健康状態および幸福の増加をもたらすように設計されるか、またはそれをもたらす特徴を含む。いくつかの態様において、提供される方法は、健康効用指数スコアおよび視覚的アナログスケール[VAS](EQ-5D-5L)によって決定されるような、対象での知覚される健康状態および幸福の増加をもたらすように設計されるか、またはそれをもたらす特徴を含む。いくつかの態様において、EQ-5D-5L(一般的な選好ベースの尺度)は、健康状態の効用の推定を可能にする(Brooks R. Health Policy (1996); 37(1):53-72; The EuroQoL Group. Health Policy (1990); 16(3):199-208; Pickard AS et al. health Qual Life Outcomes (2007); 5:70)。いくつかの態様において、EQ-5D-5Lは幅広い健康状態における健康状態の効用の推定を可能にする。いくつかの態様において、EQ-5D-5Lは、単一概要指数(すなわち、健康状態指数スコア)およびグローバル視覚的アナログスケール(EQ-VAS)を含む。いくつかの態様において、EQ-5D-5L健康状態評価は、移動性、セルフケア、日常活動、疼痛/不快感、および不安/抑うつを含む5項目の健康状態から構成される。いくつかの態様において、EQ-5D-5Lは、-0.109~1のスケールで設定されたUS値を使用し単一概要指数としてスコア付けされ、スコア0は死亡を示し、1は「完全な健康」を示し、負のスコアは、死よりも悪いとされる状態を反映する。いくつかの態様において、EQ-5D-5L単一概要指数スコアにおけるベースラインからの ≥ 0.07 の変化は、臨床的に意味のある変化の指標である(Pickard et al. Health Qual Life Outcomes (2007); 5:70)。

10

20

30

40

50

【0344】

いくつかの態様において、EQ-VASは0～100のスケールで評価され、0は想像できる最悪の健康状態を表し、100は想像できる最高の健康状態を表す。いくつかの態様において、対象は、0から100までの番号が付けられたスケールにXを配することによって、評価の日にその健康状態を評価する（EQ-5D-5L User Guide. https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf. 2019年4月9日にアクセス）。

【0345】

いくつかの態様において、対象はそのスコアを決定する。いくつかの局面において、記述システムは、項目（移動性、セルフケア、日常活動、疼痛/不快感、不安/抑うつ）を含む。いくつかの局面において、各項目は5つのレベル（問題なし、軽度の問題、中程度の問題、重度の問題、極度の問題）を有する。VAS評価スケールは、垂直方向の20 cmの視覚的アナログスケールであり、エンドポイントには、上部に、想像できる最高の健康状態、かつ、下部に、想像できる最悪の健康状態のラベルが付され、それぞれ100と0の数値を有する。いくつかの場合において、参加者は、5つの項目のそれぞれで最も適切なステートメントに対してボックスにチェックマークを付ける（または十字を配置する）ことによって、自分の健康状態を示すように求められる。

【0346】

いくつかの局面において、患者報告アウトカム（PRO）を使用して、患者のその処置経験を測定することができる。いくつかの局面において、PROは、医療従事者からの解釈なしに、患者によって直接提供され得る。いくつかの局面において、CAR T細胞療法を受けている患者においてHRQoLを検査するための例示的なツールとしては、PROMIS、SF-36、およびEQ-5D-5Lが挙げられる。いずれかの態様のいくつかにおいて、EORTC QLQ-C30およびEQ-5D-5Lは、健康関連の生活の質を評価するために使用される。いくつかの局面において、患者のHRQoLに対する処置の短期的および長期的効果の両方が調べられる。

【0347】

いくつかの態様において、提供される態様に従って処置される対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%もしくは60%超または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%もしくは60%超が、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して投与後6ヶ月または12ヶ月の全般的健康状態において欧州がん治療研究機構による生活の質の質問票バージョン3.0（EORTC QLQ-C30）での10ポイントまたはそれ以上の改善を示す。いくつかの態様において、提供される態様に従って処置される対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%もしくは60%超または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%もしくは60%超が、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して投与後6ヶ月または12ヶ月の身体機能においてEORTC QLQ-C30での10ポイントまたはそれ以上の改善を示す。いくつかの態様において、提供される態様に従って処置される対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%もしくは60%超または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%もしくは60%超が、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して投与後6ヶ月または12ヶ月の疲労においてEORTC QLQ-C30での10ポイントまたはそれ以上の改善を示す。いくつかの態様において、提供される態様に従って処置される対象の25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%もしくは60%超または約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%もしくは60%超が、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して投与後6ヶ月または12ヶ月の痛みにおいてEORTC QLQ-C30での10ポイントまたはそれ以上の改善を示す。

【0348】

いくつかの態様において、提供される態様に従って処置される対象間の平均5レベルEur

10

20

30

40

50

oQol-5D (EQ-5D-5L) スコアは、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して投与後6ヶ月または12ヶ月の時点で同じあるか、またはそれを超える。いくつかの態様において、提供される態様に従って処置される対象間の平均EuroQolグローバル視覚的アナログスケール (EQ-VAS) スコアは、処置前または処置後1ヶ月のスコアと比較して投与後6ヶ月または12ヶ月の時点で同じあるか、またはそれを超える。

【0349】

F. バイオマーカー、分析物、またはパラメーター

提供される方法の中には、対象における細胞療法と関連する毒性の発現リスクを評価する方法であって、毒性、例えば神経毒性、例えば重度の神経毒性および/またはCRS、例えば重度のCRSと関連するバイオマーカー（例えば、分析物）またはパラメーターを評価または検出することを伴う方法がある。また、提供される方法の中には、対象における細胞療法の奏効の可能性を評価する方法であって、奏効転帰、例えば完全奏効 (CR) および部分奏効 (PR) を含む客観的奏効 (OR) と関連するバイオマーカー（例えば、分析物）またはパラメーターを評価または検出することを伴う方法がある。いくつかの態様において、関連する奏効転帰は、持続的奏効、例えば初期奏効後3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、もしくはそれより長い持続的な奏効を含む。

【0350】

いくつかの態様において、方法は、1つもしくはパネルのバイオマーカー（例えば、分析物）の有無および/または1つもしくはパネルのバイオマーカー（例えば、分析物）と関連するパラメーター（例えば、濃度、量、レベルまたは活性）を評価または検出することを伴う。いくつかの場合において、方法は、当該1つまたは複数のパラメーターを、特定の参照値と、例えば閾値レベル（また、本明細書において「閾値の値」とも称する）、例えば、毒性の発現リスクと関連するもの、あるいは特定の奏効、例えばOR、CRもしくはPR、または持続的奏効、例えば 初期奏効後3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、もしくはそれより長い持続的な奏効と関連するものと比較することを含み得る。いくつかの態様において、方法はまた、細胞療法での処置のための対象を、バイオマーカーの有無の評価および/またはバイオマーカーと該バイオマーカーの参照値もしくは閾値レベルとの比較に基づいて選定する段階も伴う。いくつかの態様において、方法はまた、毒性の発現を、処置する、予防する、遅延させる、および/または減弱させることができる作用物質または療法を、例えば、バイオマーカーの有無の評価および/またはバイオマーカーと該バイオマーカーの参照値もしくは閾値レベルとの比較に基づいて施す段階も伴う。

【0351】

いくつかの態様において、方法は、細胞療法を行った後における、対象の奏効の可能性または毒性の発現のリスクを評価することを伴う。いくつかの態様において、方法は、生物学的試料中の1つまたは複数の分析物のレベル、量、または濃度を評価する段階を伴い、ここで、生物学的試料が、細胞療法での処置の候補である対象に由来し、該細胞療法が任意で、組換え受容体を発現する、ある用量または組成の遺伝子操作細胞を含み；該生物学的試料が、該細胞療法を施す前に該対象から得られ、かつ/または該生物学的試料が、該組換え受容体および/または該操作細胞を含まない。いくつかの局面において、方法は、試料中の分析物のレベル、量、または濃度を閾値レベルと個々に比較する段階であって、それにより細胞療法を施した後に毒性を発現するリスクを求める段階を伴う。いくつかの局面において、比較は、細胞療法を行った後における、対象の奏効の可能性または毒性の発現のリスクを求めるために使用され得る。

【0352】

いくつかの態様において、方法はまた、細胞療法、例えば特定の用量の細胞療法での処置、例えば特定の用量の細胞療法、例えば本明細書、例えばセクションI.AおよびI.Bに記載のものの投与のための対象を、バイオマーカーの有無の評価および/またはバイオマーカーと該バイオマーカーの参照値もしくは閾値レベルとの比較に基づいて選定する段階も伴う。いくつかの態様において、方法はまた、追加の作用物質（例えば、毒性の発現またはそのリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることが

できる作用物質または他の処置)での処置のための対象を、バイオマーカーの有無の評価および/またはバイオマーカーと該バイオマーカーの参照値もしくは閾値レベルとの比較に基づいて選定する段階も伴う。

【0353】

いくつかの態様において、パラメーターは、患者および/または疾患もしくは病態に特徴的な属性、因子であるか、あるいは患者および/または疾患もしくは病態に特徴的な属性、因子を含む。いくつかの態様において、パラメーターは腫瘍負荷に関するパラメーター、例えば腫瘍負荷の測定値である。いくつかの局面において、方法はまた、対象を、バイオマーカーの有無の評価および/またはバイオマーカーと該バイオマーカーの参照値もしくは閾値レベルとの比較によって判定された毒性リスクに基づいて生じ得る毒性症状についてさらにモニタリングすることも伴う。いくつかの局面において、対象由来の生物学的試料、例えば血液試料または組織試料は、特定の転帰および/または毒性の解析、相関および/または検出のために、バイオマーカー（例えば、分析物）の有無を検出するため、例えば、バイオマーカーのパラメーター（例えば、濃度、量、レベルまたは活性）を検出または測定するため、および/またはバイオマーカーの存在を評価するために採取され得る。いくつかの態様において、バイオマーカーの発現を含むバイオマーカーと関連する特定の生理学的または生物学的パラメーターおよび/または臨床パラメーターおよび検査パラメーターが、細胞療法を施す前または細胞療法を施した後の対象由来の生物学的試料、例えば血液で評価され得る。いくつかの態様において、発現 バイオマーカーまたは分析物および/または臨床パラメーターおよび検査パラメーターは、細胞療法を施す前（処置前）の対象由来の生物学的試料、例えば血液で評価され得る。いくつかの態様において、発現 バイオマーカーまたは分析物および/または臨床パラメーターおよび検査パラメーターは、細胞療法を施した後（処置後）の対象由来の生物学的試料、例えば血液で評価され得る。いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）の濃度、量、レベルもしくは活性および/または臨床パラメーターおよび検査パラメーターは、細胞療法を施す前または細胞療法を施した後、1つまたは複数の時点で評価され得る。また、いくつかの態様において、指定された期間中におけるピークバイオマーカー（例えば、分析物）の濃度、量、レベルもしくは活性および/または臨床パラメーターおよび検査パラメーターも測定され得る。

【0354】

いくつかの態様において、バイオマーカーまたは分析物は、特定の状態もしくは現象、例えば生物学的プロセス、治療転帰、細胞の表現型もしくは罹病状態を示し得る、または特定の状態もしくは現象、例えば生物学的プロセス、治療転帰、細胞の表現型もしくは罹病状態と関連し得る、客観的に測定可能な特徴または生物学的試料、例えば細胞によって発現されるか、もしくは生物学的試料、例えば細胞中の分子である。いくつかの局面において、バイオマーカーもしくは分析物またはバイオマーカーもしくは分析物と関連するパラメーターが測定または検出され得る。例えば、バイオマーカーまたは分析物の発現の有無が検出され得る。いくつかの局面において、バイオマーカーまたは分析物のパラメーター、例えば濃度、量、レベルまたは活性が測定または検出され得る。いくつかの態様において、バイオマーカーの存在、非存在、発現、濃度、量、レベルおよび/または活性が、特定の状態、例えば特定の治療転帰もしくは対象の状態と関連し得る、そのような特定の状態と相関し得る、そのような特定の状態を示し得る、および/またはそのような特定の状態を予測し得る。いくつかの局面において、バイオマーカーまたは分析物、例えば本明細書に記載されるいずれかのものの存在、非存在、発現、濃度、量、レベルおよび/または活性は、特定の転帰または状態、例えば、特定の治療転帰、例えば奏効転帰または毒性転帰の可能性を評価するために使用され得る。いくつかの態様において、例示的バイオマーカーは、サイトカイン、細胞表面分子、ケモカイン、受容体、可溶性受容体、可溶性血清タンパク質および/または分解産物を含む。また、いくつかの態様において、バイオマーカーまたは分析物は、患者および/または疾患もしくは病態に特徴的な特定の属性、因子あるいは患者の状態および/または患者の疾患もしくは病態を示す因子（例えば、疾病負荷）、および/または臨床パラメーターもしくは検査パラメーターを含み得る。

10

20

30

40

50

【0355】

いくつかの態様において、バイオマーカーは単独で、または他のバイオマーカーとの組合せで、例えばバイオマーカーパネルで使用され得る。いくつかの態様において、特定のバイオマーカーの発現は、特定の転帰または毒性、例えば神経毒性の発現と相関し得る。いくつかの態様において、評価され得るバイオマーカー（例えば、分析物）は、そのパラメーターも含めて、乳酸脱水素酵素（LDH）、フェリチン、C反応性タンパク質（CRP）、インターロイキン-6（IL-6）、IL-7、IL-8、IL-10、IL-15、IL-16、腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）、インターフェロンアルファ2（IFN- α 2）、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 ）、マクロファージ炎症性タンパク質1ベータ（MIP-1 β ）、エオタキシン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、IL-1受容体アルファ（IL-1R α ）、IL-1 β 、IFN- γ 誘導性タンパク質10（IP-10）、パーフォリン、およびD-ダイマー（フィブリン分解産物）を含む。いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）は、そのパラメーターも含めて、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 を含む。いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）は、そのパラメーターも含めて、フェリチン、CRP、D-ダイマー、IL-6、IL-15、TNF- α およびMIP-1 α を含む。いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）は、そのパラメーターも含めて、フェリチン、CRP、IL-10、IL-15、IL-16、TNF- α またはMIP-1 β を含む。

10

【0356】

いくつかの態様において、方法は、1つまたは複数のバイオマーカーの有無、例えば、1つまたは複数のバイオマーカーと関連するパラメーター（例えば、濃度、量、レベルまたは活性）を検出することを含み、ここで、当該1つまたは複数のバイオマーカーは、乳酸脱水素酵素（LDH）、フェリチン、C反応性タンパク質（CRP）、インターロイキン-6（IL-6）、IL-7、IL-8、IL-10、IL-15、IL-16、腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）、インターフェロンアルファ2（IFN- α 2）、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 ）、マクロファージ炎症性タンパク質1ベータ（MIP-1 β ）、エオタキシン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、IL-1受容体アルファ（IL-1R α ）、IL-1 β 、IFN- γ 誘導性タンパク質10（IP-10）、パーフォリン、およびD-ダイマー（フィブリン分解産物）の中から選択される。

20

【0357】

いくつかの態様において、評価されるパラメーターは、患者および/または疾患もしくは病態に特徴的な属性、因子および/またはバイオマーカーの発現であるか、あるいは患者および/または疾患もしくは病態に特徴的な属性、因子および/またはバイオマーカーの発現を含む。いくつかの態様において、パラメーターは、患者の状態および/または患者の疾患もしくは病態を示す1つまたは複数の因子であるか、あるいは患者の状態および/または患者の疾患もしくは病態を示す1つまたは複数の因子を含む。いくつかの態様において、パラメーターは腫瘍負荷を示す。いくつかの態様において、腫瘍負荷を示す因子は、腫瘍のボリューム測定値である。いくつかの態様において、ボリューム測定値は、病変部の測定値、例えば腫瘍サイズ、腫瘍の直径、腫瘍体積、腫瘍の質量、腫瘍量もしくは腫瘍、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程度の測定値である。いくつかの態様において、腫瘍のボリューム測定値は、二次元の測定値である。例えば、いくつかの態様において、病変部の面積が、測定可能なすべての腫瘍の、最長直径と、それに垂直の最長直径との積として計算される。いくつかの場合において、腫瘍のボリューム測定値は一次元の測定値である。いくつかの場合において、測定可能な病変部のサイズは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）、腫瘍周囲の浮腫（PTE）、および浮腫-腫瘍比（ETR）が測定される。

30

40

【0358】

腫瘍負荷を測定および評価するための例示的な方法としては、例えば、Carceller et al., *Pediatr Blood Cancer*. (2016) 63 (8) :1400-1406およびEisenhauer et al., E

50

ur J Cancer. (2009) 45 (2) :228-247に記載のものが挙げられる。いくつかの態様において、ボリューム測定は、測定可能なすべての腫瘍の垂直方向の最大直径の積の和を求めることにより測定される、直径の積の和 (SPD) である。いくつかの局面において、腫瘍または病変部は、最長直径 (LD) を用いて一次元で、および/または測定可能なすべての病変部の最長腫瘍直径の和 (SLD) を求めることにより測定される。いくつかの態様において、腫瘍のボリューム測定値は腫瘍壊死のボリューム測定定量値、例えば壊死体積および/または壊死-腫瘍比 (NTR) であり、Monsky et al., Anticancer Res. (2012) 32 (11) :4951-4961を参照されたい。いくつかの局面において、腫瘍のボリューム測定値は、腫瘍関連浮腫のボリューム測定定量値、例えば腫瘍周囲の浮腫 (PTE) および/または浮腫-腫瘍比 (ETR) である。いくつかの態様において、測定は、対象の画像診断手法、例えばコンピュータ断層撮影 (CT)、陽電子放出断層撮影 (PET) および/または磁気共鳴画像診断 (MRI) を用いて行われ得る。

10

【0359】

いくつかの態様において、腫瘍のボリューム測定値はスクリーニングセッション時に、例えば対象の病態または疾患を確認および/または特定するためのルーチン評価または採血時に求められる。

【0360】

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 (例えば、分析物) の有無および/またはパラメーターは生物学的試料で評価される。いくつかの局面において、生物学的試料は体液または組織である。いくつかのそのような態様において、生物学的試料、例えば体液は、全血、血清もしくは血漿であるか、または全血、血清もしくは血漿を含む。

20

【0361】

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 (例えば、分析物) の有無および/またはパラメーターは、細胞療法を施す前 (例えば、輸注前) に評価され、例えば、操作細胞の投与の開始の最大2日、最大7日、最大14日、最大21日、最大28日、最大35日または最大40日前に得る。いくつかの態様において、生物学的試料は対象から、細胞療法を施す前 (例えば、輸注前) に得られ、例えば、操作細胞の投与の開始の最大2日、最大7日、最大14日、最大21日、最大28日、最大35日または最大40日前に得られる。

【0362】

いくつかの態様において、生物学的試料は成分除去試料または白血球除去試料である。いくつかの態様において、細胞療法を施した後に、1つまたは複数のバイオマーカー (例えば、分析物) のもしくは非存在および/またはパラメーターが評価されるか、あるいは生物学的試料が得られる。いくつかの態様において、試薬は、細胞療法を施す前または細胞療法を施した後に、診断目的で、対象を特定するため、および/または処置転帰および/または毒性を評価するために使用され得る。

30

【0363】

いくつかの態様において、当該1つまたは複数のバイオマーカーの値の測定はインビトロアッセイを行うことを含む。いくつかの局面において、インビトロアッセイはイムノアッセイ、アプタマーベースのアッセイ、組織学的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である。いくつかの態様において、当該1つまたは複数のバイオマーカーの値は、酵素結合イムノソルベントアッセイ (ELISA)、イムノブロットティング、免疫沈降、ラジオイムノアッセイ (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、ラテラルフローイムノアッセイ、阻害アッセイまたはアビディティアッセイによって測定される。いくつかの場合において、当該1つまたは複数のバイオマーカーのうちの少なくとも1つの値が、当該少なくとも1つのバイオマーカーに特異的に結合する結合試薬を用いて測定される。いくつかの局面において、結合試薬は、抗体もしくはその抗原結合断片、アプタマー、または核酸プローブである。

40

【0364】

いくつかの態様において、当該1つまたは複数のバイオマーカー (例えば、分析物) の値の測定は、分析物を直接または間接的に検出することができる試薬を生物学的試料と接

50

触させること、および該生物学的試料中の該分析物の有無、レベル、量、または濃度を調べることを含む。いくつかの態様において、当該1つまたは複数のバイオマーカー（例えば、分析物）は乳酸脱水素酵素（LDH）、フェリチン、CRP、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-15、IL-16、TNF-アルファ、IFN-ガンマ、MCP-1、MIP-1ベータ、エオタキシン、G-CSF、IL-1Rアルファ、IL-1Rベータ、IP-10、パーフォリン、およびD-ダイマー（フィブリン分解産物）である。いくつかの態様において、当該1つまたは複数のバイオマーカー（例えば、分析物）はLDH、フェリチン、CRP、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-アルファ、IFN-アルファ2、MCP-1およびMIP-1ベータである。いくつかの態様において、当該1つまたは複数のバイオマーカー（例えば、分析物）はLDHであるか、またはLDHを含む。

【0365】

いくつかの局面において、試薬は分析物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断片である。いくつかの態様において、試薬は、分析物の基質もしくは結合パートナーであるか、または分析物の基質もしくは結合パートナーを含む。

【0366】

いくつかの態様において、LDHの存在、非存在またはパラメーター（例えば、レベル、量、濃度および/または他の測定値）が試料中において検出または測定される。LDHを検出または測定する種々の方法が公知である。例えば、NADHへのNAD⁺の還元を経るLDHによる乳酸のピルビン酸への転換を測定するアッセイが、試料中のLDHを検出するために使用され得る。いくつかの態様において、試料を乳酸と、試料中のLDHの尺度となる補酵素NADの存在下で接触させるとNADHが生じ、次いで、これは電子移動剤の存在下で酸化される。いくつかの態様において、NADHは、可視光範囲の吸光度を測定することによって検出可能なプローブまたは色素前駆物質と相互作用する。いくつかの例では、ジアフォラーゼがNADHを利用してテトラゾリウム塩（INT）を赤色のホルマゼン産物に還元し、この産物が測定される。したがって、いくつかの態様において、形成された有色産物の量は試料中のLDH活性と正比例する。

【0367】

いくつかの態様において、方法は、試料中の分析物のレベル、量、または濃度を閾値レベルと個々に比較すること、それにより、細胞療法を施した後に毒性を発現するリスクを求めるか、またはそれにより対象が細胞療法の奏効を達成する可能性を求めることを伴う。いくつかの局面において、例示的閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中の分析物のレベル、量、または濃度の平均または中央値の値および細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中の分析物のレベル、量、または濃度の平均または中央値の値のある範囲内または標準偏差内の値に基づいて決定され得、ここで、当該群の各対象は、特定の転帰、例えば特定の治療転帰を示した、例えば、奏効を示したか、もしくは奏効を示さなかったかのいずれか；または毒性を発現したか、もしくは毒性を発現しなかったかのいずれかの対象である。いくつかの態様において、閾値の値の決定の特定の局面は、セクションI.E.1およびI.E.2で後述するものを含む。

【0368】

1. 奏効転帰と関連する例示的なバイオマーカー、分析物またはパラメーター

いくつかの態様において、分析物またはバイオマーカーは、特定の転帰、例えば特定の奏効転帰、例えば客観的奏効（OR）、完全奏効（CR）、もしくは部分奏効（PR）、あるいは持続的奏効、例えば3、6、9ヶ月目もしくはそれより後も持続的なORもしくはCRもしくはPRと関連する、このような特定の転帰と相関している、このような特定の転帰を示す、および/またはこのような特定の転帰を予測する。いくつかの態様において、例えば参照値または閾値レベルと比べて、そのようなバイオマーカー（例えば、分析物）のうちの1つまたは複数のレベルの低下もしくは低減またはレベルの増大は、奏効、例えばOR、CRもしくはPR、または本明細書、例えばセクションI.Cに記載されるいずれかの奏効転帰、任意で持続的奏効、例えば少なくとも3ヶ月、6ヶ月、もしくはそれより長い持続的な奏効と関連し得る。

【0369】

いくつかの態様において、分析物またはバイオマーカーは、細胞療法が（例えば、遺伝子操作細胞を含む組成物を用いて）施された対象における特定の転帰（例えば、特定の奏効もしくは持続的奏効転帰）と関連し、該転帰と相関し、該転帰を示し、かつ/または該転帰を予測する。いくつかの態様において、細胞療法を施す前に対象から得られた生物学的試料中の1つまたは複数の分析物の存在、発現、レベル、量、または濃度が、特定の転帰（例えば、特定の奏効もしくは持続的奏効転帰）と関連し得、該転帰と相関し得、該転帰を示し得、かつ/または該転帰を予測し得る。いくつかの態様において、特定のバイオマーカーの存在、発現、レベル、量、または濃度は、特定の奏効もしくは持続的奏効転帰と相関し得る。いくつかの態様において、奏効転帰は、本明細書、例えばセクションI.Cに記載されるいずれかの奏効転帰であり得る。

10

【0370】

いくつかの態様において、方法は、試料中の分析物のレベル、量、または濃度を閾値レベルと個々に比較する段階であって、それにより対象が細胞療法の奏効を達成する可能性を求める段階を含む。いくつかの態様において、方法は、処置が奏効する可能性が高い対象を、試料中の分析物のレベル、量、または濃度を閾値レベルと個々に比較することにより対象が細胞療法の奏効を達成する可能性を求めた結果に基づいて選定する段階を含む。いくつかの態様において、方法はまた、処置に対して選定された対象に該細胞療法を施す段階も含む。いくつかの態様において、対象が奏効または持続的奏効を達成する可能性が低いと判定された場合、追加の治療剤を該対象に投与することをさらに含む。

20

【0371】

いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）は、奏効転帰および/または持続的奏効と関連するものを含む。いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）は、そのパラメーターも含めて、LDH、フェリチン、CRP、D-ダイマー、血清アミロイドA1（SAA-1）、IL-6、IL-10、IL-15、IL-16、TNF- α 、IFN- γ 、MIP-1 α およびC-X-Cモチーフ型ケモカイン10（CXCL10）を含む。

【0372】

いくつかの局面において、細胞療法を行った後の奏効の可能性の、評価され得る、または評価に関して解析され得る例示的分析物またはバイオマーカーは、フェリチン、LDH、CXCL10、G-CSF、およびIL-10から選択される1つまたは複数の分析物を含む。いくつかの態様において、前記の分析物またはバイオマーカーのいずれかについて、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベル未満である場合は対象が奏効を達成する可能性が高く、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベルより上である場合は対象が奏効を達成する可能性が低い。いくつかの態様において、奏効は客観的奏効であるか、または客観的奏効を含む。いくつかの態様において、客観的奏効は完全奏効（CR）もしくは部分奏効（PR）であるか、または完全奏効（CR）もしくは部分奏効（PR）を含む。いくつかの局面において、細胞療法を施す前（処置前）に得られた対象由来の生物学的試料中のフェリチン、LDH、CXCL10、G-CSF、およびIL-10の低値レベルは、客観的奏効、例えば完全奏効（CR）または部分奏効（PR）が得られることと関連し得る。

30

40

【0373】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のフェリチン、LDH、CXCL10、G-CSFもしくはIL-10のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より下の25%以内、20%以内、15%以内、10%以内、もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より下の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物の投与後、奏効を達成した対象である。いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のフェリチン、LDH、CXCL10、G-CSFもしくはIL-10のレベル、量、もしくは濃度、または該生物学的試料における腫瘍負荷のボリューム測定値の中央値もしくは平均値より上の25%以内、

50

20%以内、15%以内、10%以内、もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より上の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物の投与後に安定（SD）および/または進行性疾患（PD）を示した対象である。

【0374】

いくつかの局面において、持続的細胞療法を行った後の奏効の可能性の、評価され得る、または評価に関して解析され得る例示的分析物またはバイオマーカーは、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 、MIP-1 α 、CXCL-10、IL-8、MCP-1、およびMIP-1 β から選択される1つまたは複数の分析物を含む。いくつかの態様において、前記の分析物またはバイオマーカーのいずれかについて、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベル未満である場合は対象で持続的奏効が得られる可能性が高く、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベルより上である場合は対象が持続的奏効を達成する可能性が低い。いくつかの態様において、持続的奏効は3ヶ月以上、4ヶ月以上、5ヶ月以上、または6ヶ月以上にわたって持続的な完全奏効（CR）または部分奏効（PR）であるか、あるいは3ヶ月以上、4ヶ月以上、5ヶ月以上、または6ヶ月以上にわたって持続的な完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を含む。いくつかの態様において、持続的奏効は少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRもしくはPRであるか、または少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRもしくはPRを含む。いくつかの局面において、細胞療法を施す前（処置前）に得られた対象由来の生物学的試料中の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 、MIP-1 α 、CXCL-10、IL-8、MCP-1、およびMIP-1 β の低値レベルは、持続的奏効、例えば少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRまたはPRが得られることと関連し得る。

【0375】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中の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 、MIP-1 α 、CXCL-10、IL-8、MCP-1もしくはMIP-1 β のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より下の25%以内、20%以内、15%以内、10%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より下の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物の投与後、持続的奏効を達成した対象である。

【0376】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中の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 、MIP-1 α 、CXCL-10、IL-8、MCP-1もしくはMIP-1 β のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より上の25%以内、20%以内、15%以内、10%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より上の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物の投与後に持続的奏効を達成しなかった対象である。

【0377】

いくつかの態様において、奏効は持続的奏効、例えば少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRまたはPRである。

【0378】

いくつかの態様において、LDHの閾値レベルは600 U/L、500 U/L、400 U/L、300 U/Lもしくは200 U/Lまたは約600 U/L、500 U/L、400 U/L、300 U/Lもしくは200 U/Lであり、あるいは600 U/L、500 U/L、400 U/L、300 U/Lもしくは200 U/Lより下または約600 U/L、500 U/L、400 U/L、300 U/Lもしくは200 U/Lより下である。

【0379】

いくつかの態様において、フェリチンの例示的閾値レベルは1000 $\mu\text{g/L}$ 、900 $\mu\text{g/L}$ 、800 $\mu\text{g/L}$ 、700 $\mu\text{g/L}$ 、600 $\mu\text{g/L}$ 、500 $\mu\text{g/L}$ 、400 $\mu\text{g/L}$ 、300 $\mu\text{g/L}$ もしくは

は200 µg/Lまたは約1000 µg/L、900 µg/L、800 µg/L、700 µg/L、600 µg/L、500 µg/L、400 µg/L、300 µg/Lもしくは200 µg/Lであり、あるいは1000 µg/L、900 µg/L、800 µg/L、700 µg/L、600 µg/L、500 µg/L、400 µg/L、300 µg/Lもしくは200 µg/Lより下または約1000 µg/L、900 µg/L、800 µg/L、700 µg/L、600 µg/L、500 µg/L、400 µg/L、300 µg/Lもしくは200 µg/Lより下である。

【0380】

いくつかの態様において、CRPの例示的閾値レベルは20 mg/L、19 mg/L、18 mg/L、17 mg/L、16 mg/L、15 mg/L、14 mg/L、13 mg/L、12 mg/L、11 mg/L、10 mg/L、9 mg/L、8 mg/L、7 mg/L、6 mg/Lもしくは5 mg/Lまたは約20 mg/L、19 mg/L、18 mg/L、17 mg/L、16 mg/L、15 mg/L、14 mg/L、13 mg/L、12 mg/L、11 mg/L、10 mg/L、9 mg/L、8 mg/L、7 mg/L、6 mg/Lもしくは5 mg/Lであり、あるいは20 mg/L、19 mg/L、18 mg/L、17 mg/L、16 mg/L、15 mg/L、14 mg/L、13 mg/L、12 mg/L、11 mg/L、10 mg/L、9 mg/L、8 mg/L、7 mg/L、6 mg/Lもしくは5 mg/Lより下または約20 mg/L、19 mg/L、18 mg/L、17 mg/L、16 mg/L、15 mg/L、14 mg/L、13 mg/L、12 mg/L、11 mg/L、10 mg/L、9 mg/L、8 mg/L、7 mg/L、6 mg/Lもしくは5 mg/Lより下である。

10

【0381】

いくつかの態様において、D-ダイマーの例示的閾値レベルは1000 µg/L、900 µg/L、800 µg/L、700 µg/L、600 µg/L、500 µg/L、400 µg/L、300 µg/Lもしくは200 µg/Lまたは約1000 µg/L、900 µg/L、800 µg/L、700 µg/L、600 µg/L、500 µg/L、400 µg/L、300 µg/Lもしくは200 µg/Lであり、あるいは1000 µg/L、900 µg/L、800 µg/L、700 µg/L、600 µg/L、500 µg/L、400 µg/L、300 µg/Lもしくは200 µg/Lより下または約1000 µg/L、900 µg/L、800 µg/L、700 µg/L、600 µg/L、500 µg/L、400 µg/L、300 µg/Lもしくは200 µg/Lより下である。

20

【0382】

いくつかの態様において、SAA-1の例示的閾値レベルは100 mg/L、90 mg/L、80 mg/L、70 mg/L、60 mg/L、50 mg/L、40 mg/L、30 mg/Lもしくは20 mg/Lまたは約100 mg/L、90 mg/L、80 mg/L、70 mg/L、60 mg/L、50 mg/L、40 mg/L、30 mg/Lもしくは20 mg/Lであり、あるいは100 mg/L、90 mg/L、80 mg/L、70 mg/L、60 mg/L、50 mg/L、40 mg/L、30 mg/Lもしくは20 mg/Lより下または約100 mg/L、90 mg/L、80 mg/L、70 mg/L、60 mg/L、50 mg/L、40 mg/L、30 mg/Lもしくは20 mg/Lより下である。

30

【0383】

いくつかの態様において、IL-6の例示的閾値レベルは6 pg/mL、5 pg/mL、4 pg/mL、3 pg/mLもしくは2 pg/mLまたは約6 pg/mL、5 pg/mL、4 pg/mL、3 pg/mLもしくは2 pg/mLであり、あるいは6 pg/mL、5 pg/mL、4 pg/mL、3 pg/mLもしくは2 pg/mLより下または約6 pg/mL、5 pg/mL、4 pg/mL、3 pg/mLもしくは2 pg/mLより下である。

40

【0384】

いくつかの態様において、IL-10の例示的閾値レベルは2 pg/mL、1 pg/mL、0.9 pg/mL、0.8 pg/mL、0.7 pg/mL、0.6 pg/mLもしくは0.5 pg/mLまたは約2 pg/mL、1 pg/mL、0.9 pg/mL、0.8 pg/mL、0.7 pg/mL、0.6 pg/mLもしくは0.5 pg/mLであり、あるいは2 pg/mL、1 pg/mL、0.9 pg/mL、0.8 pg/mL、0.7 pg/mL、0.6 pg/mLもしくは0.5 pg/mLより下または約2 pg/mL、1 pg/mL、0.9 pg/mL、0.8 pg/mL、0.7 pg/mL、0.6 pg/mLもしくは0.5 pg/mLより下である。

【0385】

いくつかの態様において、IL-15の例示的閾値レベルは7 pg/mL、6 pg/mL、5 pg/mL、4 pg/mLもしくは3 pg/mLまたは約7 pg/mL、6 pg/mL、5 pg/mL、4 pg/mLも

50

しくは3 pg/mLであり、あるいは7 pg/mL、6 pg/mL、5 pg/mL、4 pg/mLもしくは3 pg/mLより下または約7 pg/mL、6 pg/mL、5 pg/mL、4 pg/mLもしくは3 pg/mLより下である。

【0386】

いくつかの態様において、IL-16の例示的閾値レベルは1000 pg/mL、900 pg/mL、800 pg/mL、700 pg/mLもしくは600 pg/mLまたは約1000 pg/mL、900 pg/mL、800 pg/mL、700 pg/mLもしくは600 pg/mLであり、あるいは1000 pg/mL、900 pg/mL、800 pg/mL、700 pg/mLもしくは600 pg/mLより下または約1000 pg/mL、900 pg/mL、800 pg/mL、700 pg/mLもしくは600 pg/mLより下である。

【0387】

いくつかの態様において、TNF- α の例示的閾値レベルは10 pg/mL、9 pg/mL、8 pg/mL、7 pg/mLもしくは6 pg/mLまたは約10 pg/mL、9 pg/mL、8 pg/mL、7 pg/mLもしくは6 pg/mLであり、あるいは10 pg/mL、9 pg/mL、8 pg/mL、7 pg/mLもしくは6 pg/mLより下または約10 pg/mL、9 pg/mL、8 pg/mL、7 pg/mLもしくは6 pg/mLより下である。

【0388】

いくつかの態様において、IFN- γ の例示的閾値レベルは30 pg/mL、20 pg/mL、10 pg/mL、9 pg/mL、8 pg/mLもしくは7 pg/mLまたは約30 pg/mL、20 pg/mL、10 pg/mL、9 pg/mL、8 pg/mLもしくは7 pg/mLであり、あるいは30 pg/mL、20 pg/mL、10 pg/mL、9 pg/mL、8 pg/mLもしくは7 pg/mLより下または約30 pg/mL、20 pg/mL、10 pg/mL、9 pg/mL、8 pg/mLもしくは7 pg/mLより下である。

【0389】

いくつかの態様において、MIP-1 α の例示的閾値レベルは40 pg/mL、30 pg/mLもしくは20 pg/mLまたは約40 pg/mL、30 pg/mLもしくは20 pg/mLであり、あるいは40 pg/mL、30 pg/mLもしくは20 pg/mLより下または約40 pg/mL、30 pg/mLもしくは20 pg/mLより下であり；かつ/あるいは

【0390】

いくつかの態様において、CXCL-10の例示的閾値レベルは1500 pg/mL、1000 pg/mL、900 pg/mL、800 pg/mL、700 pg/mL、600 pg/mLもしくは500 pg/mLまたは約1500 pg/mL、1000 pg/mL、900 pg/mL、800 pg/mL、700 pg/mL、600 pg/mLもしくは500 pg/mLであり、あるいは1500 pg/mL、1000 pg/mL、900 pg/mL、800 pg/mL、700 pg/mL、600 pg/mLもしくは500 pg/mLより下または約1500 pg/mL、1000 pg/mL、900 pg/mL、800 pg/mL、700 pg/mL、600 pg/mLもしくは500 pg/mLより下である。

【0391】

いくつかの局面において、持続的細胞療法を行った後の奏効の可能性の、評価され得る、または評価に関して解析され得る例示的分析物またはバイオマーカーは、フェリチン、CRP、LDH、CXCL10、IL-8、IL-10、IL-15、MCP-1、MIP-1 β およびTNF- α から選択される1つまたは複数の分析物を含む。いくつかの態様において、前記の分析物またはバイオマーカーのいずれかについて、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベル未満である場合は対象で持続的奏効が得られる可能性が高く、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベルより上である場合は対象が持続的奏効を達成する可能性が低い。いくつかの態様において、持続的奏効は3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月もしくは6ヶ月にわたってまたは3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月もしくは6ヶ月より長きにわたって持続的な完全奏効（CR）または部分奏効（PR）であるか、あるいは3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月もしくは6ヶ月にわたってまたは3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月もしくは6ヶ月より長きにわたって持続的な完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を含む。いくつかの態様において、持続的奏効は少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRもしくはPRであるか、または少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRもしくはPRを含む。いくつかの局面において、細胞療法を施す前（処置前）に得られた対象由来の生物学的試料中のフェリチン、CRP、LDH、CXC

10

20

30

40

50

L10、IL-8、IL-10、IL-15、MCP-1、MIP-1 β およびTNF- α の低値レベルは、持続的奏効、例えば少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRまたはPRが得られることと関連し得る。

【0392】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のフェリチン、CRP、LDH、CXCL10、IL-8、IL-10、IL-15、MCP-1、MIP-1 β もしくはTNF- α のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より下の25%以内、20%以内、15%以内、10%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より下の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物の投与後、持続的奏効を達成した対象である。

10

【0393】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のフェリチン、CRP、LDH、CXCL10、IL-8、IL-10、IL-15、MCP-1、MIP-1 β もしくはTNF- α のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より上の25%以内、20%以内、15%以内、10%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より上の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物の投与後に持続的奏効を達成しなかった対象である。

【0394】

いくつかの局面において、持続的細胞療法を行った後の奏効の可能性の、評価され得る、または評価に関して解析され得る例示的分析物またはバイオマーカーは、ヘモグロビンおよびアルブミンから選択される1つまたは複数の分析物を含む。いくつかの態様において、前記の分析物またはバイオマーカーのいずれかについて、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベルより上である場合は対象で持続的奏効が得られる可能性が高く、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベル未満である場合は対象が持続的奏効を達成する可能性が低い。いくつかの態様において、持続的奏効は3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月もしくは6ヶ月にわたってまたは3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月もしくは6ヶ月より長きにわたって持続的な完全奏効（CR）または部分奏効（PR）であるか、あるいは3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月もしくは6ヶ月にわたってまたは3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月もしくは6ヶ月より長きにわたって持続的な完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を含む。いくつかの態様において、持続的奏効は、少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRもしくはPRであるか、または少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRもしくはPRを含む。いくつかの局面において、細胞療法を施す前（処置前）に得られた対象由来の生物学的試料中のヘモグロビンおよびアルブミンの高値レベルは、持続的奏効、例えば少なくとも3ヶ月にわたって持続的なCRまたはPRが得られることと関連し得る。

20

30

【0395】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のヘモグロビンもしくはアルブミンのレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より上の25%以内、20%以内、15%以内、10%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より上の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物の投与後、持続的奏効を達成した対象である。

40

【0396】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のヘモグロビンもしくはアルブミンのレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より下の25%以内、20%以内、15%以内、10%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より下の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物の投与後に持続的奏効を達成しなかった対象である。

50

【0397】

2. 毒性転帰と関連する例示的なバイオマーカー、分析物、またはパラメーター

いくつかの態様において、分析物またはバイオマーカーは、細胞療法が（例えば遺伝子操作細胞を含む組成物を用いて）施された対象における特定の転帰（例えば、毒性の発現）と関連し、該転帰と相関し、該転帰を示し、かつ/または該転帰を予測する。いくつかの態様において、細胞療法を施す前に対象から得られた生物学的試料中の1つまたは複数の分析物の存在、発現、レベル、量、または濃度が、特定の転帰（例えば、毒性の発現、例えば本明細書、例えばセクションI.Dに記載されるいずれかの毒性転帰）と関連し得、該転帰と相関し得、該転帰を示し得、かつ/または該転帰を予測し得る。いくつかの態様において、特定のバイオマーカーの存在、発現、レベル、量、または濃度は、特定の転帰または毒性（例えばNTまたはCRSの発現）と相関し得る。いくつかの態様において、毒性は、潜在的に細胞療法と関連する毒性、例えば本明細書、例えばセクションI.Dに記載されるいずれかのものである。いくつかの態様において、毒性は、神経毒性（NT）またはサイトカイン放出症候群（CRS）である。いくつかの態様において、毒性は、重度のNTまたは重度のCRSである。いくつかの態様において、毒性は、グレード2もしくはそれ以上のNTまたはグレード2もしくはそれ以上のCRSである。いくつかの態様において、毒性は、グレード3もしくはそれ以上のNTまたはグレード3もしくはそれ以上のCRSである。

10

【0398】

いくつかの態様において、方法は、試料中の分析物のレベル、量、または濃度を閾値レベルと個々に比較すること、それにより、細胞療法を施した後に毒性を発現するリスクを求めることを含む。いくつかの態様において、方法は、細胞療法を行った後に毒性を発現するリスクを有する対象を、試料中の分析物のレベル、量、または濃度を閾値レベルと個々に比較することによって特定することを含む。いくつかの態様において、方法はまた、評価の結果に従って、または評価の結果に基づいて、対象に細胞療法を施す段階、および任意で、毒性の発現またはそのリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることができる作用物質または他の処置を、施す段階、も含む。いくつかの態様において、方法はまた、対象に細胞療法が施され、当該対象が毒性を発現するリスクを有すると特定される場合、当該対象を毒性の症状についてモニタリングすることも伴う。

20

【0399】

いくつかの態様において、対象が毒性を発現するリスクを有すると特定される場合、以下の段階のうちの1つまたは複数が行われ得、当該対象への施与が行われ得る：（a）（1）毒性の発現またはそのリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、もしくは減弱させることができる作用物質または他の処置、および（2）細胞療法を対象に施す段階であって、該作用物質の投与が、（i）対象に対する細胞療法の施与の開始の前、（ii）対象に対する細胞療法の施与の開始の1、2、もしくは3日以内、（iii）対象に対する細胞療法の施与の開始と並行して、および/または（iv）対象に対する細胞療法の施与の開始後の最初の発熱時に行われる、段階；ならびに/あるいは（b）低用量で、あるいは細胞療法を施した後に、毒性または重度の毒性を発現するリスクを伴わないか、あるいは対象の大部分において、および/または疾患もしくは病態（当該対象が有するかもしくは有する疑いがあるもの）を有する対象の大部分において、毒性または重度の毒性を発現するリスクを伴わない用量で、該対象に細胞療法を施す段階；ならびに/あるいは（c）入院患者の状況で、かつ/または病院への1日もしくは複数日の入院を伴って、該対象に細胞療法を施す段階、ここで任意で、それ以外の場合は、外来患者ベースで、または病院への1日もしくは複数日の入院なしで、該対象に細胞療法を施す。

30

40

【0400】

いくつかの態様において、評価され得るバイオマーカーまたは分析物は、そのパラメーターも含めて、乳酸脱水素酵素（LDH）、フェリチン、C反応性タンパク質（CRP）、インターロイキン-6（IL-6）、IL-7、IL-8、IL-10、IL-15、IL-16、腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）、インターフェロンアルファ2（IFN- α 2）、単球走化性タンパク質-1（MC

50

P-1)、マクロファージ炎症性タンパク質1アルファ (MIP-1 α)、マクロファージ炎症性タンパク質1ベータ (MIP-1 β)、エオタキシン、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、IL-1受容体アルファ (IL-1R α)、IL-1 β 、IFN- γ 誘導性タンパク質10 (IP-10)、パーフォリン、およびD-ダイマー (フィブリン分解産物)を含む。いくつかの態様において、バイオマーカー (例えば、分析物)は、そのパラメーターも含めて、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 を含む。いくつかの態様において、バイオマーカー (例えば、分析物)は、そのパラメーターも含めて、フェリチン、CRP、D-ダイマー、IL-6、IL-15、TNF- α およびMIP-1 α を含む。いくつかの態様において、バイオマーカー (例えば、分析物)は、そのパラメーターも含めて、フェリチン、CRP、IL-10、IL-15、IL-16、TNF- α またはMIP-1 β を含む。いくつかの態様において、例えば参照値または閾値レベルと比べて、そのようなバイオマーカー (例えば、バイオマーカー)のうちの1つまたは複数の高値レベルまたはレベルの上昇は、神経毒性、例えば、重度の神経毒性、あるいはグレード3もしくはそれ以上、またはグレード4もしくは5の神経毒性の発現と関連し得る。いくつかの態様において、例えば参照値または閾値レベルと比べて、そのようなバイオマーカー (例えば、分析物)のうちの1つまたは複数の高値レベルまたはレベルの上昇は、神経毒性、例えば、重度の神経毒性、あるいはグレード3もしくはそれ以上、またはグレード4もしくは5の神経毒性の発現と関連し得る。

【0401】

いくつかの局面において、細胞療法を施した後に毒性を発現するリスクの、評価され得る、または評価に関して解析され得る例示的分析物またはバイオマーカーは、LDH、フェリチン、C反応性タンパク質 (CRP)、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- α 2、MCP-1、およびMIP-1 β から選択される1つまたは複数の分析物を含む。いくつかの態様において、前記の分析物またはバイオマーカーのいずれかについて、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベルより上である場合には、対象は毒性を発現するリスクを有し、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベル未満である場合には、対象は毒性を発現するリスクが低い。いくつかの態様において、毒性は神経毒性である。いくつかの局面において、細胞療法を施す前 (処置前)に得られた対象由来の生物学的試料中のLDH、フェリチン、C反応性タンパク質 (CRP)、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- α 2、MCP-1、およびMIP-1 β の高値レベルは、神経毒性を発現する高リスクと関連し得る。

【0402】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のLDH、フェリチン、C反応性タンパク質 (CRP)、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- α 2、MCP-1もしくはMIP-1 β のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より上の25%以内、20%以内、15%以内、30%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より上の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物を受けた後に全く毒性を発現しなかった対象である。

【0403】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のLDH、フェリチン、C反応性タンパク質 (CRP)、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- α 2、MCP-1もしくはMIP-1 β のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より下の25%以内、20%以内、15%以内、30%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より下の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物を受けた後に毒性を発現した対象である。

【0404】

いくつかの態様において、毒性はNTである。いくつかの態様において、毒性はグレード2またはそれ以上のNTである。いくつかの態様において、毒性はグレード3またはそれ以

10

20

30

40

50

上のNTである。いくつかの態様において、毒性は重度のNTである。いくつかの態様において、毒性はCRSである。いくつかの態様において、毒性はグレード2またはそれ以上のCRSである。いくつかの態様において、毒性はグレード3またはそれ以上のCRSである。いくつかの態様において、毒性は重度のCRSである。

【0405】

いくつかの態様において、LDHの例示的閾値レベルは300 U/L、400 U/L、500 U/L、600 U/Lもしくは700 U/Lまたは約300 U/L、400 U/L、500 U/L、600 U/Lもしくは700 U/Lであり、あるいは300 U/L、400 U/L、500 U/L、600 U/Lもしくは700 U/Lより上または約300 U/L、400 U/L、500 U/L、600 U/Lもしくは700 U/Lより上である。

10

【0406】

いくつかの態様において、フェリチンの例示的閾値レベルは500 ng/mL、600 ng/mL、700 ng/mL、800 ng/mL、900 ng/mL、1000 ng/mLもしくは1500 ng/mLまたは約500 ng/mL、600 ng/mL、700 ng/mL、800 ng/mL、900 ng/mL、1000 ng/mLもしくは1500 ng/mLであり、あるいは500 ng/mL、600 ng/mL、700 ng/mL、800 ng/mL、900 ng/mL、1000 ng/mLもしくは1500 ng/mLより上または約500 ng/mL、600 ng/mL、700 ng/mL、800 ng/mL、900 ng/mL、1000 ng/mLもしくは1500 ng/mLより上である。

【0407】

いくつかの態様において、CRPの例示的閾値レベルは20 mg/L、30 mg/L、40 mg/L、50 mg/L、60 mg/L、70 mg/Lもしくは80 mg/Lまたは約20 mg/L、30 mg/L、40 mg/L、50 mg/L、60 mg/L、70 mg/Lもしくは80 mg/Lであり、あるいは20 mg/L、30 mg/L、40 mg/L、50 mg/L、60 mg/L、70 mg/Lもしくは80 mg/Lより上または約20 mg/L、30 mg/L、40 mg/L、50 mg/L、60 mg/L、70 mg/Lもしくは80 mg/Lより上である。

20

【0408】

いくつかの態様において、IL-6の例示的閾値レベルは5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、20 pg/mLもしくは30 pg/mLまたは約5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、20 pg/mLもしくは30 pg/mLであり、あるいは5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、20 pg/mLもしくは30 pg/mLより上または約5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、20 pg/mLもしくは30 pg/mLより上である。

30

【0409】

いくつかの態様において、IL-8の例示的閾値レベルは8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、20 pg/mLもしくは30 pg/mLまたは約8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、20 pg/mLもしくは30 pg/mLであり、あるいは8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、20 pg/mLもしくは30 pg/mLより上または約8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、20 pg/mLもしくは30 pg/mLより上である。

【0410】

いくつかの態様において、IL-10の例示的閾値レベルは20 pg/mL、30 pg/mL、40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mLもしくは70 pg/mLまたは約20 pg/mL、30 pg/mL、40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mLもしくは70 pg/mLであり、あるいは20 pg/mL、30 pg/mL、40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mLもしくは70 pg/mLより上または約20 pg/mL、30 pg/mL、40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mLもしくは70 pg/mLより上である。

40

【0411】

いくつかの態様において、TNF- α の例示的閾値レベルは20 pg/mLもしくは30 pg/mLまたは約20 pg/mLもしくは30 pg/mLであり、あるいは20 pg/mLもしくは30 pg/mLより上または約20 pg/mLもしくは30 pg/mLより上である。

【0412】

50

いくつかの態様において、IFN- α 2の例示的閾値レベルは40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mL、70 pg/mLもしくは80 pg/mLまたは約40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mL、70 pg/mLもしくは80 pg/mLであり、あるいは40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mL、70 pg/mLもしくは80 pg/mLより上または約40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mL、70 pg/mLもしくは80 pg/mLより上である。

【0413】

いくつかの態様において、MCP-1の例示的閾値レベルは；および/または200 pg/mLもしくは300 pg/mLまたは約200 pg/mLもしくは300 pg/mLであり、あるいは200 pg/mLもしくは300 pg/mLより上または約200 pg/mLもしくは300 pg/mLより上である。

【0414】

いくつかの態様において、MIP-1 β の例示的閾値レベルは40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mL、70 pg/mLもしくは80 pg/mLまたは約40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mL、70 pg/mLもしくは80 pg/mLであり、あるいは40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mL、70 pg/mLもしくは80 pg/mLより上または約40 pg/mL、50 pg/mL、60 pg/mL、70 pg/mLもしくは80 pg/mLより上である。

【0415】

いくつかの態様において、SPDの例示的閾値レベルは30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²もしくは70 cm²または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²もしくは70 cm²であり、あるいは30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²もしくは70 cm²より上または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²もしくは70 cm²より上である。

【0416】

いくつかの態様において、LDHの例示的閾値レベルは300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットルもしくは600単位/リットルまたは約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットルもしくは600単位/リットルであり、あるいは300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットルもしくは600単位/リットルより上または約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットルもしくは600単位/リットルより上である。

【0417】

いくつかの態様において、フェリチンの例示的閾値レベルは1000 ng/mL、2000 ng/mL、3000 ng/mL、4000 ng/mL、5000 ng/mL、6000 ng/mL、7000 ng/mLもしくは8000 ng/mLまたは約1000 ng/mL、2000 ng/mL、3000 ng/mL、4000 ng/mL、5000 ng/mL、6000 ng/mL、7000 ng/mLもしくは8000 ng/mLであり、あるいは1000 ng/mL、2000 ng/mL、3000 ng/mL、4000 ng/mL、5000 ng/mL、6000 ng/mL、7000 ng/mLもしくは8000 ng/mLより上または約1000 ng/mL、2000 ng/mL、3000 ng/mL、4000 ng/mL、5000 ng/mL、6000 ng/mL、7000 ng/mLもしくは8000 ng/mLより上である。

【0418】

いくつかの態様において、CRPの例示的閾値レベルは5 mg/L、10 mg/L、15 mg/L、20 mg/L、25 mg/L、30 mg/L、40 mg/Lもしくは50 mg/Lまたは約5 mg/L、10 mg/L、15 mg/L、20 mg/L、25 mg/L、30 mg/L、40 mg/Lもしくは50 mg/Lであり、あるいは5 mg/L、10 mg/L、15 mg/L、20 mg/L、25 mg/L、30 mg/L、40 mg/Lもしくは50 mg/Lより上または約5 mg/L、10 mg/L、15 mg/L、20 mg/L、25 mg/L、30 mg/L、40 mg/Lもしくは50 mg/Lより上である。

【0419】

いくつかの態様において、パラメーターはSPDであり、閾値レベルは50 cm²である。いくつかの態様において、パラメーターはLDHであり、閾値レベルは500単位/リットルである。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はSPDおよびLDHであり、SPDの閾値レベルは50 cm²であり、LDHの閾値レベルは500単位/リットルである。

【0420】

いくつかの態様において、パラメーターはフェリチンであり、閾値レベルは5000 ng/

10

20

30

40

50

mLである。いくつかの態様において、パラメーターはCRPであり、閾値レベルは10 mg/Lである。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はフェリチンおよびCRPであり、フェリチンの閾値レベルは5000 ng/mLであり、CRPの閾値レベルは10 mg/Lである。

【0421】

いくつかの局面において、細胞療法を施した後に毒性を発現するリスクの、評価され得る、または評価に関して解析され得る例示的分析物またはバイオマーカーは、IL-8、IL-10、およびCXCL10から選択される1つまたは複数の分析物を含む。いくつかの態様において、前記の分析物またはバイオマーカーのいずれかについて、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベルより上である場合は、対象は、毒性を発現するリスクを有し、分析物の1つまたは複数のレベル、量、または濃度が閾値レベル未満である場合は、対象は、毒性を発現するリスクが低い。いくつかの態様において、毒性はNTである。いくつかの態様において、毒性は、重度のNTまたはグレード3もしくはそれ以上のNTである。いくつかの局面において、細胞療法を施す前（処置前）に得られた対象由来の生物学的試料中のIL-8、IL-10およびCXCL10の高値レベルは、NTまたは重度のNTまたはグレード3もしくはそれ以上のNTを発現する高リスクと関連し得る。

【0422】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のIL-8、IL-10もしくはCXCL10のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より上の25%以内、20%以内、15%以内、30%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より上の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物を受けた後に全く毒性を発現しなかった対象である。

【0423】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中のIL-8、IL-10もしくはCXCL10のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値より下の25%以内、20%以内、15%以内、30%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より下の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物を受けた後に毒性を発現した対象である。

【0424】

いくつかの局面において、細胞療法を施した後に毒性を発現するリスクの、評価され得る、または評価に関して解析され得る例示的分析物もしくはバイオマーカーまたは腫瘍負荷のボリューム測定値は、直径の積の和（SPD）、LDH、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 から選択される1つもしくは複数の分析物または腫瘍負荷のボリューム測定値を含む。いくつかの態様において、前記の分析物もしくはバイオマーカーまたは腫瘍負荷のボリューム測定値のいずれかについて、1つもしくは複数の分析物のレベル、量、もしくは濃度または腫瘍負荷のボリューム測定値が閾値レベルより上である場合は、対象は毒性を発現するリスクを有し、1つもしくは複数の分析物のレベル、量、もしくは濃度または腫瘍負荷のボリューム測定値が閾値レベル未満である場合は、対象は、毒性を発現するリスクが低い。いくつかの態様において、毒性はNTである。いくつかの局面において、細胞療法を施す前（処置前）に得られた対象由来の生物学的試料における直径の積の和（SPD）、LDH、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 の高値のレベルまたは測定値は、NT（NT）またはサイトカイン放出症候群（CRS）を発現する高リスクと関連し得る。

【0425】

いくつかの態様において、当該1つもしくは複数の分析物または腫瘍負荷のボリューム測定値はLDH、SPD、IL-10、IL-15、IL-16、TNF- α 、およびMIP-1 β から選択され、

毒性はNTである。いくつかの態様において、当該1つもしくは複数の分析物または腫瘍負荷のボリューム測定値はLDH、SPD、CRP、d-ダイマー、IL-6、IL-15、TNF- α およびMIP-1 α から選択され、毒性はCRSである。いくつかの局面において、細胞療法を施す前（処置前）に得られた対象由来の生物学的試料中のLDH、SPD、IL-10、IL-15、IL-16、TNF- α 、およびMIP-1 β の高値のレベルまたは測定値は、NT（NT）を発現する高リスクと関連し得る。いくつかの局面において、細胞療法を施す前（処置前）に得られた対象由来の生物学的試料中のLDH、SPD、CRP、d-ダイマー、IL-6、IL-15、TNF- α およびMIP-1 α の高値のレベルまたは測定値は、サイトカイン放出症候群（CRS）発現の高リスクと関連し得る。

【0426】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料におけるLDH、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 もしくはMIP-1 β のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値または直径の積の和（SPD）である腫瘍負荷のボリューム測定値の中央値もしくは平均値より上の25%以内、20%以内、15%以内、32%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より上の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物を受けた後に全く毒性を発現しなかった対象である。

【0427】

いくつかの態様において、閾値レベルは、細胞療法を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料におけるLDH、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 もしくはMIP-1 β のレベル、量、もしくは濃度の中央値もしくは平均値または直径の積の和（SPD）である腫瘍負荷のボリューム測定値の中央値もしくは平均値より下の25%以内、20%以内、15%以内、32%以内もしくは5%以内であり、かつ/または該中央値もしくは該平均値より下の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物を受けた後に毒性を発現した対象である。

【0428】

いくつかの態様において、毒性はNTであり、LDHの例示的閾値レベルは300 U/L、400 U/L、500 U/Lもしくは600 U/Lまたは約300 U/L、400 U/L、500 U/Lもしくは600 U/Lであり、あるいは300 U/L、400 U/L、500 U/Lもしくは600 U/Lより上または約300 U/L、400 U/L、500 U/Lもしくは600 U/Lより上である。

【0429】

いくつかの態様において、毒性はNTであり、SPDの例示的閾値レベルは30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、70 cm²、80 cm²もしくは90 cm²または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、70 cm²、80 cm²もしくは90 cm²であり、あるいは30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、70 cm²、80 cm²もしくは90 cm²より上または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、70 cm²、80 cm²もしくは90 cm²より上である。

【0430】

いくつかの態様において、毒性はNTであり、IL-10の例示的閾値レベルは0.8 pg/mL、0.9 pg/mL、1 pg/mL、2 pg/mL、3 pg/mLもしくは4 pg/mLまたは約0.8 pg/mL、0.9 pg/mL、1 pg/mL、2 pg/mL、3 pg/mLもしくは4 pg/mLであり、あるいは0.8 pg/mL、0.9 pg/mL、1 pg/mL、2 pg/mL、3 pg/mLもしくは4 pg/mLより上または約0.8 pg/mL、0.9 pg/mL、1 pg/mL、2 pg/mL、3 pg/mLもしくは4 pg/mLより上である。

【0431】

いくつかの態様において、毒性はNTであり、IL-15の例示的閾値レベルは3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mLもしくは7 pg/mLまたは約3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mLもしくは7 pg/mLであり、あるいは3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6

10

20

30

40

50

pg/mLもしくは7 pg/mLより上または約3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mLもしくは7 pg/mLより上である。

【0432】

いくつかの態様において、毒性はNTであり、IL-16の例示的閾値レベルは600 pg/mL、700 pg/mL、800 pg/mL、900 pg/mLもしくは1000 pg/mLまたは約600 pg/mL、700 pg/mL、800 pg/mL、900 pg/mLもしくは1000 pg/mLであり、あるいは600 pg/mL、700 pg/mL、800 pg/mL、900 pg/mLもしくは1000 pg/mLより上または約600 pg/mL、700 pg/mL、800 pg/mL、900 pg/mLもしくは1000 pg/mLより上である。

【0433】

いくつかの態様において、毒性はNTであり、TNF- α の例示的閾値レベルは6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mLもしくは10 pg/mLまたは約6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mLもしくは10 pg/mLであり、あるいは6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mLもしくは10 pg/mLより上または約6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mLもしくは10 pg/mLより上である。

【0434】

いくつかの態様において、毒性はNTであり、MIP-1 β の例示的閾値レベルは70 pg/mL、80 pg/mL、90 pg/mLもしくは100 pg/mLまたは約70 pg/mL、80 pg/mL、90 pg/mLもしくは100 pg/mLであり、あるいは70 pg/mL、80 pg/mL、90 pg/mLもしくは100 pg/mLより上または約70 pg/mL、80 pg/mL、90 pg/mLもしくは100 pg/mLより上である。

【0435】

いくつかの態様において、毒性はCRSであり、LDHの例示的閾値レベルは300 U/L、400 U/L、500 U/Lもしくは600 U/Lまたは約300 U/L、400 U/L、500 U/Lもしくは600 U/Lであり、あるいは300 U/L、400 U/L、500 U/Lもしくは600 U/Lより上または約300 U/L、400 U/L、500 U/Lもしくは600 U/Lより上である。

【0436】

いくつかの態様において、毒性はCRSであり、SPDの閾値レベルは20 cm²、30 cm²、40 cm²もしくは50 cm²または約20 cm²、30 cm²、40 cm²もしくは50 cm²であり、あるいは20 cm²、30 cm²、40 cm²もしくは50 cm²より上または約20 cm²、30 cm²、40 cm²もしくは50 cm²より上である。

【0437】

いくつかの態様において、毒性はCRSであり、フェリチンの例示的閾値レベルは300 ng/mL、400 ng/mL、500 ng/mL、600 ng/mL、700 ng/mL、800 ng/mL、900 ng/mLもしくは1000 ng/mLまたは約300 ng/mL、400 ng/mL、500 ng/mL、600 ng/mL、700 ng/mL、800 ng/mL、900 ng/mLもしくは1000 ng/mLであり、あるいは300 ng/mL、400 ng/mL、500 ng/mL、600 ng/mL、700 ng/mL、800 ng/mL、900 ng/mLもしくは1000 ng/mLより上または約300 ng/mL、400 ng/mL、500 ng/mL、600 ng/mL、700 ng/mL、800 ng/mL、900 ng/mLもしくは1000 ng/mLより上である。

【0438】

いくつかの態様において、毒性はCRSであり、CRPの例示的閾値レベルは20 mg/L、30 mg/Lもしくは40 mg/Lまたは約20 mg/L、30 mg/Lもしくは40 mg/Lであり、あるいは20 mg/L、30 mg/Lもしくは40 mg/Lより上または約20 mg/L、30 mg/Lもしくは40 mg/Lより上である。

【0439】

いくつかの態様において、毒性はCRSであり、d-ダイマーの例示的閾値レベルは300 pg/mL、400 pg/mL、500 pg/mL、600 pg/mL、700 pg/mL、800 pg/mL、900 pg/mLもしくは1000 pg/mLまたは約300 pg/mL、400 pg/mL、500 pg/mL、600 pg/mL、700 pg/mL、800 pg/mL、900 pg/mLもしくは1000 pg/mLであり、あるいは3

10

20

30

40

50

00 pg/mL、400 pg/mL、500 pg/mL、600 pg/mL、700 pg/mL、800 pg/mL、900 pg/mLもしくは1000 pg/mLより上または約300 pg/mL、400 pg/mL、500 pg/mL、600 pg/mL、700 pg/mL、800 pg/mL、900 pg/mLもしくは1000 pg/mLより上である。

【0440】

いくつかの態様において、毒性はCRSであり、IL-6の例示的閾値レベルは2 pg/mL、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mLもしくは9 pg/mLまたは約2 pg/mL、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mLもしくは9 pg/mLであり、あるいは2 pg/mL、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mLもしくは9 pg/mLより上または約2 pg/mL、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mLもしくは9 pg/mLより上である。

10

【0441】

いくつかの態様において、毒性はCRSであり、IL-15の例示的閾値レベルは3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mLもしくは10 pg/mLまたは約3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mLもしくは10 pg/mLであり、あるいは3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mLもしくは10 pg/mLより上または約3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mLもしくは10 pg/mLより上である。

【0442】

いくつかの態様において、毒性はCRSであり、TNF- α の例示的閾値レベルは7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mLもしくは15 pg/mLまたは約7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mLもしくは15 pg/mLであり、あるいは7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mLもしくは15 pg/mLより上または約7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mLもしくは15 pg/mLより上である。

20

【0443】

いくつかの態様において、毒性はCRSであり、MIP-1 α の例示的閾値レベルは20 pg/mL、30 pg/mLもしくは40 pg/mLまたは約20 pg/mL、30 pg/mLもしくは40 pg/mLであり、あるいは20 pg/mL、30 pg/mLもしくは40 pg/mLより上または約20 pg/mL、30 pg/mLもしくは40 pg/mLより上である。

【0444】

いくつかの態様において、バイオマーカーはLDHであり、いくつかの場合では、毒性、例えばCRSまたはNTの発現は、閾値の値より上であるLDHの値と相関する。いくつかの態様において、炎症マーカーはLDHであり、閾値の値は、300単位/リットルもしくは約300単位/リットルであり、400単位/リットルもしくは約400単位/リットルであり、500単位/リットルもしくは約500単位/リットルであり、または600単位/リットルもしくは約600単位/リットルである。

30

【0445】

いくつかの態様において、毒性はNTまたはCRSであり、SPDの例示的閾値レベルは30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²もしくは70 cm²または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²もしくは70 cm²であり、あるいは30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²もしくは70 cm²より上または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²もしくは70 cm²より上である。

40

【0446】

いくつかの態様において、毒性はNTまたはCRSであり、LDHの例示的閾値レベルは300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットルもしくは600単位/リットルまたは約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットルもしくは600単位/リットルであり、あるいは300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットルもしくは600単位/リットルより上または約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットルもしくは600単位/リットルより上である。

【0447】

50

いくつかの態様において、毒性はNTまたはCRSであり、フェリチンの例示的閾値レベルは1000 ng/mL、2000 ng/mL、3000 ng/mL、4000 ng/mL、5000 ng/mL、6000 ng/mL、7000 ng/mLもしくは8000 ng/mLまたは約1000 ng/mL、2000 ng/mL、3000 ng/mL、4000 ng/mL、5000 ng/mL、6000 ng/mL、7000 ng/mLもしくは8000 ng/mLであり、あるいは1000 ng/mL、2000 ng/mL、3000 ng/mL、4000 ng/mL、5000 ng/mL、6000 ng/mL、7000 ng/mLもしくは8000 ng/mLより上または約1000 ng/mL、2000 ng/mL、3000 ng/mL、4000 ng/mL、5000 ng/mL、6000 ng/mL、7000 ng/mLもしくは8000 ng/mLより上である。

【0448】

いくつかの態様において、毒性はNTまたはCRSであり、CRPの例示的閾値レベルは5 mg/L、10 mg/L、15 mg/L、20 mg/L、25 mg/L、30 mg/L、40 mg/Lもしくは50 mg/Lまたは約5 mg/L、10 mg/L、15 mg/L、20 mg/L、25 mg/L、30 mg/L、40 mg/Lもしくは50 mg/Lであり、あるいは5 mg/L、10 mg/L、15 mg/L、20 mg/L、25 mg/L、30 mg/L、40 mg/Lもしくは50 mg/Lより上または約5 mg/L、10 mg/L、15 mg/L、20 mg/L、25 mg/L、30 mg/L、40 mg/Lもしくは50 mg/Lより上である。

【0449】

いくつかの態様において、パラメーターはSPDであり、閾値レベルは50 cm²である。いくつかの態様において、パラメーターはLDHであり、閾値レベルは500単位/リットルである。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はSPDおよびLDHであり、SPDの閾値レベルは50 cm²であり、LDHの閾値レベルは500単位/リットルである。

【0450】

いくつかの態様において、試料中のバイオマーカー（例えば、分析物）のレベル、量、または濃度が該分析物の閾値レベル以上である場合は、毒性の発現またはそのリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることができる作用物質または他の処置が、当該対象への細胞療法の施与の開始前、施与の開始の1、2、もしくは3日以内、施与の開始と並行して、および/または施与の開始後の最初の発熱時に、対象に施される。毒性の発現の処置、予防、遅延、低減またはそのリスクの減弱のための、提供される方法との関連で使用するための例示的な作用物質または介入は、セクションIIに記載されている。

【0451】

いくつかの場合において、試料中のバイオマーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である場合は、低用量で、あるいは細胞療法を施した後に、毒性または重度の毒性を発現するリスクを伴わないか、あるいは対象の大部分において、および/または疾患もしくは病態（当該対象が有するかもしれないもしくは有する疑いがあるもの）を有する対象の大部分において、毒性または重度の毒性を発現するリスクを伴わない用量で、細胞療法が対象に施される。いくつかの場合において、試料中のバイオマーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である場合は、入院患者の状況で、かつ/または病院への1日もしくは複数日の入院を伴って、対象に細胞療法が施され、ここで任意で、それ以外の場合は、外来患者ベースで、または病院への1日もしくは複数日の入院なしで、対象に細胞療法が施される。

【0452】

いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）のレベル、量、または濃度が該分析物の閾値レベル未満である場合は、任意で非低用量で、対象に細胞療法が施される。いくつかの場合において、任意で外来患者ベースで、または病院への1日もしくは複数日の入院なしで、細胞療法が施される。いくつかの態様において、分析物のレベル、量、または濃度が閾値レベルより下である場合、細胞療法の施与は、当該細胞療法の施与の前に、もしくは該細胞療法の施与と並行して、および/または熱以外の毒性の症状の徴候の発現の前に、毒性の発現を、処置する、予防する、遅延させる、もしくは減弱させることができる作用物質もしくは処置を適用することを含まず；かつ/または細胞療法の施与は、外来患者の状況で、かつ/または対象が病院に一晩または1日もしくは複数の連続日入院することなく、かつ/または対象が病院に1日もしくは複数日入院することなく、対象に行

10

20

30

40

50

われるべきであるか、または行われ得る。

【0453】

提供される方法のいくつかの局面において、対象は、バイオマーカー（例えば、分析物）のパラメーター（例えば、濃度、量、レベルもしくは活性）または、個々にバイオマーカー（例えば、分析物）の各々と、当該バイオマーカーの対応するパラメーターまたは各バイオマーカーの参照値、例えば閾値レベルとの比較によって、毒性（例えば、神経毒性、例えば重度のNTあるいはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性、例えばグレード4もしくは5のNTおよび/またはCRS、例えば重度のCRSあるいはグレード3もしくはそれ以上のCRS）を発現するリスクがあると判定される。いくつかの態様において、比較は、対象が、毒性、例えばNT、例えば重度のNTあるいはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性、例えばグレード4もしくは5のNTおよび/またはCRS、例えば重度のCRSあるいはグレード3もしくはそれ以上のCRSを発現するリスクがあるのか、ないのかを示す、および/または前記毒性の発現リスクの度合を示す。いくつかの態様において、参照値は、単独またはパネル内のバイオマーカーの1つもしくは複数との組合せのいずれかで、そのような毒性が起こるか、または起こりそうであるという良好な予測値（例えば、精度、感度および/または特異性）がみられる閾値レベルまたはカットオフであるものである。いくつかの場合において、そのような参照値、例えば閾値レベルは、当該方法を行う前に、例えば細胞療法で以前に処置され、バイオマーカーのパラメーターもしくはパネル内の個々の各バイオマーカーの、毒性転帰の存在（例えば、NT、例えば重度のNTあるいはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性、例えばグレード4もしくは5のNTおよび/またはCRS、例えば重度のCRSあるいはグレード3もしくはそれ以上のCRSの存在）との相関について評価された複数の対象から事前に決められ得るか、または既知であり得るか、あるいは該複数の対象から事前に決められるか、または既知である。

【0454】

いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、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 ）のパラメーターが、対応するパラメーターの参照値、例えば閾値レベルより高いか、または大きいことは、毒性リスクの陽性予測と関連する（単独で、またはパネル内のその他のバイオマーカーの評価と併せて）。いくつかの態様において、バイオマーカーのパラメーターが、対応するパラメーターの参照値、例えば閾値レベルと等しいか、または参照値、例えば閾値レベルより低いことは、毒性リスクの陰性予測と関連する（単独で、またはパネル内のその他のバイオマーカーの評価と併せて）。

【0455】

いくつかの態様において、閾値レベルは、バイオマーカーについて陽性である試料中の該バイオマーカー（例えば、分析物）のレベル、量、濃度または他の測定値に基づいて決定される。いくつかの局面において、閾値レベルは、組換え受容体発現治療用細胞組成物を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中の分析物もしくは該生物学的試料におけるパラメーターの平均のレベル、量、もしくは濃度もしくは測定値の25%以内、20%以内、15%以内、10%以内、もしくは5%以内であり、かつ/または組換え受容体発現治療用細胞組成物を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中の分析物もしくは該生物学的試料におけるパラメーターの平均のレベル、量、もしくは濃度もしくは測定値の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物を受けた後、毒性、例えばNT、例えば重度のNTあるいはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性、例えばグレード4もしくは5のNTおよび/またはCRS、例えば重度のCRSあるいはグレード3以上のCRSを発現した対象である。

【0456】

提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）は、重度のNT、例えば重度のNTあるいはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性、例えばグレード4もしくは5のNTおよび/または重度のCRSあるいはグレード3以上のCRSを発現するリスクと相関する、および/または該リスクを予測する。いくつかの態様において

、閾値レベルは、組換え受容体発現治療用細胞組成物を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中の分析物もしくは該生物学的試料におけるパラメーターの平均のレベル、量、もしくは濃度もしくは測定値の25%以内、20%以内、15%以内、10%以内、もしくは5%以内であり、かつ/または組換え受容体発現治療用細胞組成物を受ける前の対象の群から得られた生物学的試料中の分析物もしくは該生物学的試料におけるパラメーターの平均のレベル、量、もしくは濃度もしくは測定値の標準偏差以内であり、ここで、当該群の各対象は、同じ疾患または病態を処置するための組換え受容体発現治療用細胞組成物を受けた後、重度のNTあるいはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性、例えばグレード4もしくは5のNTおよび/または重度のCRSあるいはグレード3以上のCRSを発現した対象である。

10

【0457】

いくつかの態様において、ボリューム測定値はSPDであり、いくつかの場合では、毒性（例えばCRSまたはNT）の発現は、閾値の値より上であるSPDの値と相関する。いくつかの態様において、ボリューム測定値はSPDであり、閾値の値は30 cm²もしくは約30 cm²、40 cm²もしくは約40 cm²、50 cm²もしくは約50 cm²、60 cm²もしくは約60 cm²、または70 cm²もしくは約70 cm²である。いくつかの態様において、ボリューム測定値はSPDであり、閾値の値は、30 cm²もしくは約30 cm²、40 cm²もしくは約40 cm²、50 cm²もしくは約50 cm²、60 cm²もしくは約60 cm²、または70 cm²もしくは約70 cm²である。

【0458】

いくつかの態様において、パラメーター（腫瘍のボリューム測定値の測定値）は、細胞療法の奏効および/または毒性、例えばCRSもしくはNT（NT）を発現するリスクと関連する。

20

【0459】

いくつかの態様において、ボリューム測定値はSPDであり、閾値レベルは、30 cm²もしくは約30 cm²、40 cm²もしくは約40 cm²、50 cm²もしくは約50 cm²、60 cm²もしくは約60 cm²、または70 cm²もしくは約70 cm²である。いくつかの態様において、ボリューム測定値はSPDであり、閾値レベルは50 cm²または約50 cm²である。

【0460】

いくつかの態様において、分析物はLDHであり、閾値レベルは、300単位/リットル（U/L）もしくは約300単位/リットル（U/L）、400 U/Lもしくは約400 U/L、500 U/Lもしくは約500 U/L、または600 U/Lもしくは約600 U/Lである。いくつかの態様において、分析物はLDHであり、閾値レベルは500 U/Lまたは約500 U/Lである。

30

【0461】

いくつかの態様において、パラメーターまたはバイオマーカーはLDHである。いくつかの態様において、バイオマーカーはLDHであり、閾値の値は500 U/Lもしくはそれより高い、または約500 U/Lもしくはそれより高い。いくつかの態様において、パラメーターまたはバイオマーカーはSPDである。いくつかの態様において、パラメーターはSPDであり、閾値の値は50 cm²またはそれより高いか、もしくは約50 cm²またはそれより高い。いくつかの態様において、バイオマーカーまたはパラメーターはSPDおよびLDHであり、閾値の値は50 cm²もしくはそれより高い、または約50 cm²もしくはそれより高いSPDおよび500 U/Lもしくはそれより高い、または約500 U/Lもしくはそれより高いLDHである。いくつかの態様において、バイオマーカーまたはパラメーターは、CRSまたはNTを発現する高いリスクと関連する。

40

【0462】

いくつかの態様において、閾値の値より上であるパラメーターまたはマーカーの測定値、例えば、50 cm²もしくはそれより高い、または約50 cm²もしくはそれより高いSPD、および500 U/Lもしくはそれより高い、または約500 U/Lもしくはそれより高いLDHは、約2、3、4、5、6、7、8、9、10倍またはそれより高いCRSまたはNT、例えばいずれかのグレードCRSまたはNTの発現リスクと関連する。いくつかの態様において、閾値の値

50

より下であるパラメーターまたはマーカーの測定値、例えば、500 cm²未満もしくは約500 cm²未満のSPDおよび500 U/L未満もしくは約500 U/L未満のLDHは、約2、3、4、5、6、7、8、9、10倍またはそれより低いCRSまたはNT、例えばいずれかのグレードCRSまたはNTの発現リスクと関連する。

【0463】

いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）は、細胞の薬物動態（PK）パラメーターの増大、例えば、細胞の最大血清濃度（C_{max}）の上昇または曝露（例えば、曲線下面積（AUC））の増大と関連するものを含む。いくつかの態様において、バイオマーカー（例えば、分析物）は、そのパラメーターも含めて、IL-7、IL-15、MIP-1α、およびTNF-αを含む。

【0464】

いくつかの態様において、パラメーターは、腫瘍負荷に関するパラメーター、例えば腫瘍負荷の測定値である。いくつかの局面において、方法はまた、対象を、バイオマーカーの有無の評価および/またはバイオマーカーと該バイオマーカーの参照値もしくは閾値レベルとの比較によって判定された毒性リスクに基づいて生じ得る毒性症状についてさらにモニタリングすることも伴う。

【0465】

いくつかの態様において、リンパ球除去の開始前に高い処置前腫瘍負荷（垂直直径の積の和によって測定される）（SPD; $\geq 500 \text{ cm}^2$ ）または高い血清乳酸脱水素酵素（LDH; $\geq 500 \text{ U/L}$ ）を有するNHL対象はまた、CRSおよび/またはNTを発現するいっそう高いリスクを有し得る。いくつかの態様において、フェリチンおよびC反応性タンパク質（CRP）などの、高い投与前レベルの炎症マーカーもCRSと関連し得る。いくつかの態様において、IL-6、IFN-γ、フェリチン、およびCRPのピークレベルは、いずれかのグレードまたはグレード3もしくはそれ以上のNTと関連付けられ得る。いくつかの態様において、B細胞急性リンパ芽球性白血病（ALL）および高い疾患負担を有する対象は、CRSを発現するリスクが高い可能性がある。いくつかの態様において、重度のNTは、養子細胞療法の時点でより高い疾患負担と関連し得る。いくつかの態様において、脳脊髄液（CSF）中のタンパク質レベルは、ベースライン測定と比較して、NTを有する患者において上昇し得る。いくつかの局面において、他の器官（肝および腎臓）機能障害、ならびに低酸素血症、および感染症も脳症の一因となる可能性がある。いくつかの局面において、サイトカイン媒介内皮活性化が、凝固障害、毛細血管漏出、および血液脳関門破壊と関連し、高濃度の全身性サイトカインのCSFへの通過を可能にし得る。

【0466】

3. 測定するための試薬

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可能な、またはパラメーターに特異的な、1つまたは複数の試薬を用いて検出される。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/または治療法、例えば、細胞療法を調節するためのキットおよび製造物品も提供される。

【0467】

いくつかの態様において、任意で細胞療法による、処置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に試薬を使用するための説明書も提供され、該細胞療法は、組換え受容体を発現する遺伝子操作細胞の用量または組成物を任意で含んでもよい。製造物品を使用するいくつかの態様において、C-Cモチーフ型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-α2、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）、乳酸脱水素酵素（LDH）、マクロファージ炎症性タンパク質（MIP-1α）、MIP-1β、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および評価される。製造物品を使用するいくつかの

10

20

30

40

50

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、 $\beta 2$ ミクログロブリン（ $\beta 2$ -M）、または乳酸脱水素酵素（LDH）のレベルまたは存在が検出および評価される。腫瘍負荷を示す1つまたは複数の患者の属性、因子および/またはバイオマーカーを検出および評価する方法も提供される。

【0468】

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できる試薬を、生物学的試料と接触させること、および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、バイオマーカーがC-Cモチーフ型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- $\alpha 2$ 、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 ）、乳酸脱水素酵素（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 ）であり、検出および評価される。製造物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、 $\beta 2$ ミクログロブリン（ $\beta 2$ -M）、または乳酸脱水素酵素（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LDHを含む。

【0469】

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断片である。いくつかの態様において、試薬は、バイオマーカーの基質もしくは結合パートナーであるか、またはバイオマーカーの基質もしくは結合パートナーを含む。

【0470】

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/または他の測定値が、試料において検出または測定される。LDHを検出または測定する種々の方法が公知である。例えば、NADHへのNAD⁺の還元を経るLDHによる乳酸のピルビン酸への転換を測定するアッセイが、試料中のLDHを検出するために使用され得る。いくつかの態様において、試料を乳酸と、試料中のLDHの尺度となる補酵素NADの存在下で接触させるとNADHが生じ、次いで、これは電子移動剤の存在下で酸化される。いくつかの態様において、NADHは、可視光範囲の吸光度を測定することによって検出可能なプローブまたは色素前駆物質と相互作用する。いくつかの例では、ジアフォラーゼがNADHを利用してテトラゾリウム塩（INT）を赤色のホルマザン産物に還元し、この産物が測定される。したがって、いくつかの態様において、形成された有色産物の量は試料中のLDH活性と正比例する。

【0471】

いくつかの態様において、患者の属性、因子、および/またはバイオマーカーは、イムノアッセイを使用して評価される。例えば、酵素結合イムノソルベントアッセイ（ELISA）、酵素イムノアッセイ（EIA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、表面プラズモン共鳴（SPR）、ウエスタンブロット、側方流動アッセイ、免疫組織化学、タンパク質アレイまたはイムノPCR（iPCR）を使用して、患者の属性、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。いくつかの態様において、製造物品を使用することは、腫瘍負荷を示す患者の属性、因子および/またはバイオマーカーを検出することを含む。いくつかの場合において、患者の属性、因子および/またはバイオマーカーのアッセイまたは評価は、フローサイトメトリーの使用である。いくつかの場合において、試薬は、患者の属性、因子および/またはバイオマーカーに結び付く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）、または乳酸脱水素酵素（LDH）に結び付くタンパク

質である。

【0472】

いくつかの態様において、C反応性タンパク質（CRP）は、血清、血漿、または血液などの試料からヒトCRPの定量的測定値を得るために、インビトロ酵素結合イムノソルベント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はヒト酵素結合イムノソルベントアッセイ（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）は、垂直ピペットまたはチューブにおいて血漿から分離した後に赤血球が落下した距離（ミリメートル/時の単位）を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、アルブミンは、比色試験またはインビトロ酵素結合イムノソルベントアッセイを使用して評価される。いくつかの例において、アルブミンは、ヒト酵素結合イムノソルベントアッセイ（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β2ミクログロブリンは、イムノアッセイを使用して評価されるか、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、乳酸脱水素酵素（LDH）は、比色試験またはインビトロ酵素結合イムノソルベントアッセイを使用して評価される。

10

【0473】

提供される抗体の中には、モノクローナル抗体断片を含む、モノクローナル抗体がある。本明細書において使用する「モノクローナル抗体」という用語は、実質上均一な抗体の集団から得られる抗体またはそのような集団内にある抗体を指す。すなわち集団を構成する個々の抗体は、天然の突然変異を含有するバリエーションまたはモノクローナル抗体調製物の生産中に生じるバリエーションが考えられる点を除けば同一であり、そのようなバリエーションは一般に微量で存在する。典型的には異なるエピトープを指向する異なる抗体を含むポリクローナル調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、ある抗原上の単一エピトープを指向する。この用語は、何らかの特定の方法による抗体の生産を必要とすると解釈してはならない。モノクローナル抗体は、例えば限定するわけではないが、ハイブリドーマからの生成、組換えDNA法、ファージディスプレイ、および他の抗体ディスプレイ法など、様々な技法によって製造されうる。

20

【0474】

検出可能なシグナルを間接的にまたは直接生じさせることができる、標識へ結合され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を、さらに提供する。これらの抗体イムノコンジュゲートは、研究または診断適用に使用され得る。標識は、好ましくは、検出可能なシグナルを直接または間接的に生じさせることができる。例えば、標識は、放射線不透過体もしくは放射性同位体、例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I ；蛍光（フルオロフォア）もしくは化学発光（クロモフォア）化合物、例えば、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミンもしくはルシフェリン；酵素、例えば、アルカリホスファターゼ、β-ガラクトシダーゼもしくはホースラディッシュペルオキシダーゼ；イメージング剤；または金属イオンであり得る。いくつかの態様において、標識は、シンチグラフィー試験用の放射性原子、例えば、 ^{99}Tc もしくは ^{123}I 、または核磁気共鳴（NMR）イメージング（磁気共鳴画像法、MRIとしても公知）用のスピン標識、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、マンガンもしくは鉄である。ジルコニウム-89は、例えば、PETイメージング用に、様々な金属キレート剤と錯体形成させ、抗体へコンジュゲートさせてもよい（WO 2011/056983）。

30

40

【0475】

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。例えば、骨髄系細胞の集団上に発現されるマーカーに対する抗体イムノコンジュゲートに特異的であり、かつ検出可能な標識を含有する、二次抗体が、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。

【0476】

いくつかの態様において、本明細書に提供される患者の属性、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か、またはそれに対して特異的である抗体は、様々な公

50

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同定、スクリーニング、または特徴づけされ得る。一局面において、抗体は、例えば、公知の方法、例えば、イムノアッセイ、ELISA、ウエスタンブロット法、および/またはフローサイトメトリーアッセイ（細胞ベースの結合アッセイを含む）によって、その抗原結合活性について試験される。

【0477】

II. 毒性症状の処置または軽快のための介入または作用物質

いくつかの態様において、提供される方法および製造物品は、毒性の発現の処置、予防、遅延または減弱のための1つもしくは複数の作用物質または処置と関連して使用され得るか、あるいは該作用物質または処置を伴い得るか、あるいは含み得る。いくつかの例では、毒性の発現を、処置する、予防する、遅延させる、もしくは減弱させることができる作用物質または他の処置が、遺伝子操作細胞を含む治療用細胞組成物の投与の前に、および/または該投与と並行して施される。

【0478】

いくつかの態様において、毒性の発現を、処置する、予防する、遅延させる、もしくは減弱させることができる作用物質（例えば毒性ターゲティング剤）または処置は、ステロイドであるか、サイトカイン受容体（例えば、IL-6受容体、CD122受容体（IL-2Rベータ受容体）、もしくはCCR2）の拮抗薬もしくは阻害剤であるか、またはサイトカイン（例えば、IL-6、MCP-1、IL-10、IFN- γ 、IL-8、もしくはIL-18）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 の作動薬である。いくつかの態様において、作用物質、例えば作動薬、拮抗薬、または阻害剤は、抗体もしくは抗原結合断片、低分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0479】

いくつかの態様において、輸液ボラスが介入として、例えばCRSと関連する低血圧を処置するために使用され得る。いくつかの態様において、目標ヘマトクリットレベルは>24%である。いくつかの態様において、介入は、血液または血漿を濾過する吸収性樹脂技術の使用を含む。いくつかの場合において、介入は、透析、プラズマフェレシス、または同様の技術を含む。いくつかの態様において、昇圧薬またはアセトアミノフェンが使用され得る。

【0480】

いくつかの態様において、作用物質は、当該療法（例えば、養子細胞療法用の細胞）と逐次、間欠的、もしくは同時に、または同じ組成物で、投与され得る。例えば、作用物質は、免疫療法および/または細胞療法の施与前、施与中、施与と同時、または施与後に投与され得る。

【0481】

いくつかの態様において、作用物質は、本明細書に記載される時点で、提供される方法に従って、および/または提供される製造物品もしくは組成物で投与される。いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤は、例えば免疫療法および/または細胞療法の開始後3、4、5、6、7、8、9、もしくは10日未満または3、4、5、6、7、8、9、もしくは10日以下の範囲内の時点で投与される。いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤は、免疫療法および/または細胞療法の施与の開始後、1もしくは約1日以内、2もしくは約2日以内、または3もしくは約3日以内に投与される。

【0482】

いくつかの態様において、作用物質（例えば毒性ターゲティング剤）は、免疫療法および/または細胞療法の施与の開始後、対象がグレード2以上のCRSまたはグレード2以上の神経毒性を示していない時点で、対象に投与される。いくつかの局面において、毒性ターゲティング剤は、免疫療法および/または細胞療法の施与の開始後、対象が重度のCRSまたは重度の神経毒性を示していない時点で投与される。したがって、免疫療法および/または細胞療法の施与の開始と毒性ターゲティング剤の投与の開始の間において、対象は、グレ

ード2以上のCRS、例えば重度のCRSを示しておらず、かつ/またはグレード2以上の神経毒性、例えば重度の神経毒性を示していない対象である。

【0483】

いくつかの態様において、作用物質は、特定の手順、ガイドライン、介入もしくはレジメンに基づいてまたはそれらに従って、例えば、毒性および/または奏効転帰などの、転帰の評価およびモニタリング、ならびに/あるいはパラメーターまたはバイオマーカー、例えば、薬物動態パラメーター、患者の属性もしくは因子および/またはバイオマーカーの発現のモニタリングに基づいて投与され得る。いくつかの態様において、例示的な手順、ガイドライン、介入またはレジメンは、W0 2019/109035に記載されている介入またはレジメンを含むが、これらに限定されることはない。

10

【0484】

毒性、例えば重度のCRS (sCRS)、または重度の神経毒性の処置または軽快のための介入の非限定的な例を表7に示す。いくつかの態様において、介入は、トシリズマブまたは記載の他の毒性ターゲティング剤を含み、38℃超もしくは約38℃、または39℃超もしくは約39℃超の持続性の発熱または持続的な発熱が対象にみられる時点であり得る。いくつかの態様において、発熱は、対象において介入前、10時間より長く、12時間より長く、16時間より長く、または24時間より長く持続している。

【0485】

(表7) 例示的な介入

CRSに関連する症状	提案される介入
≥ 38.3℃の発熱	アセトアミノフェン (12.5 mg/kg) PO/IV 最大4時間毎
アセトアミノフェンに応答しない 10時間にわたる ≥ 39℃の持続的な発熱	トシリズマブ (8~12 mg/kg) IV
トシリズマブ後の ≥ 39℃の持続的な発熱	デキサメサゾン 5~10 mg IV/PO 発熱継続に伴って最大6~12時間毎
トシリズマブの初期投与48時間後の 症状の再発	トシリズマブ (8~12 mg/kg) IV
低血圧	輸液ボラス, 目標ヘマトクリット >24%
初回輸液ボラス後 (6時間以内) の 持続的/再発性の低血圧	トシリズマブ (8~12 mg/kg) IV
12時間より長い低血圧のための 低用量昇圧薬の使用	昇圧薬の持続使用を伴う デキサメサゾン 5~10 mg IV/PO 最大6時間毎
低血圧のための、より高い用量の昇圧薬の開始 または第二の昇圧薬の追加	昇圧薬の持続使用を伴う デキサメサゾン 5~10 mg IV/PO 最大6時間毎
酸素補給の開始	トシリズマブ (8~12 mg/kg) IV
緊急挿管の懸念を伴う 呼吸補助の増加	昇圧薬の持続使用を伴う デキサメサゾン 5~10 mg IV/PO 最大6時間毎
トシリズマブの初期用量が投与された後 48時間以上経過しても、再発性/持続的な症状	トシリズマブ (8~12 mg/kg) IV

20

30

40

【0486】

薬剤または療法または介入を施す他の非限定的な例は、以下の表8 (CRS) および表9 (NT) に記載されている。いくつかの局面では、サイトカイン放出症候群 (CRS) は、臨床症状に基づいて同定される。いくつかの態様では、対象者は、発熱、低酸素症、および低血圧症の他の原因について評価され、治療される。いくつかの実施形態では、対象者がCRSを有することが疑われる場合、表8のガイドラインに従ってCRSを管理する。いくつかの実施形態では、対象者がCRSの間に並行して神経学的毒性を有することが疑われる場合、C

50

RSの間、神経毒性は、表9のガイドラインに従って管理される。

【0487】

(表8) CRSのグレード分類および管理のガイダンス

CRSグレード ^a	トシリズマブ	コルチコステロイド
グレード 1 発熱	注入後72時間以上の場合、対症療法的に処置する。 注入後72時間未満の場合、トシリズマブを8mg/kg 1時間にわたってIV投与する(800mgを超えないこと)。	注入後72時間以上の場合、対症療法的に処置する。 注入後72時間未満の場合、デキサメサゾン10mg 24時間毎にIV投与する。
グレード 2 症状は中程度の介入を必要とし、それに応答する。 発熱、40%未満のFiO₂ 酸素必要量、または輸液もしくは低用量の1つの昇圧薬に応答する低血圧、またはグレード2の臓器毒性。	トシリズマブを8mg/kg 1時間にわたってIV投与する(800mgを超えないこと)。	注入後72時間以上の場合、デキサメサゾン 10mg をIVで12~24時間毎、を検討する。 注入後72時間未満の場合、デキサメサゾン 10mg を12~24時間毎にIV投与する。
	24時間以内に改善がみられない、または急速に進行する場合、トシリズマブを繰り返し、かつ、デキサメサゾンの用量と頻度を段階的に増やす(10~20mg IV、6~12時間毎)。 改善がみられない、または急速な進行が継続する場合、デキサメサゾンを最大にし、必要に応じて、高用量のメチルプレドニゾロン 2mg/kgに変更する。トシリズマブ2用量後、別の免疫抑制剤を検討する。トシリズマブは、24時間で3用量、または合計4用量を超えないこと。	
グレード 3 症状は積極的な介入を必要とし、それに応答する。 発熱、40%以上のFiO₂ 酸素必要量、または高用量もしくは複数の昇圧薬を必要とする低血圧、またはグレード3の臓器毒性、またはグレード4の高トランスアミナーゼ血症。	グレード2に従う。	デキサメサゾン10mgを12時間毎にIV投与する。
	24時間以内に改善がみられない、または、CRSが急速に進行する場合、グレード2に従ってトシリズマブおよびステロイドの使用を段階的に増やす。	
グレード 4 命にかかわる症状。 人工呼吸器によるサポートもしくは連続的な静脈血液濾過(CVVHD)の必要性、またはグレード4の臓器毒性(高トランスアミナーゼ血症を除く)。	グレード2に従う。	デキサメサゾン20mgを6時間毎にIV投与する。
	24時間以内に改善がみられない、または、CRSが急速に進行する場合、グレード2に従ってトシリズマブおよびステロイドの使用を段階的に増やす。	

ステロイドが開始される場合、ステロイドを少なくとも3回の用量または症状が完全に解消するまで継続し、ステロイドの漸減を検討する。

^a CRSのグレード分類のためのLee基準 (Lee et al, 2014)。

【0488】

いくつかの局面において、例えば表9に記載されるように、神経学的事象 (NE) または神経毒性 (NT) の場合、対象を神経毒性の徴候および症状についてモニターする。いくつ

かの局面において、神経学的症状の他の原因は除外される。いくつかの局面において、重度または命にかかわる神経毒性に対する集中治療支援療法が提供される。いくつかの態様において、NTが疑われる場合、NTは、表9のガイドラインに従って管理される。いくつかの局面において、対象が神経毒性事象中に並行してCRSを有することが疑われる場合、CRSは、表8の推奨に従って管理される。

【0489】

(表9) 神経毒性 (NT) のグレード分類および管理のガイダンス

NTグレード ^a	コルチコステロイドおよび抗痙攣薬
グレード1	発作予防のために、非鎮静型抗痙攣薬 (例えば、レベチラセタム) を開始する。 注入後72時間以上の場合、観察する。 注入後72時間未満の場合、デキサメサゾン 10mg、12~24時間毎、2~3日のIV投与を検討する。
グレード2	発作予防のために、非鎮静型抗痙攣薬 (例えば、レベチラセタム) を開始する。 デキサメサゾン 10mg、12時間毎、2~3日、IV投与、または症状が持続するならそれ以上。ステロイドへの曝露が合計で3日を超えたら、漸減を検討する。 24時間以降に改善がみられない、または神経毒性が悪化する場合、デキサメサゾンの用量および/または頻度を、最大、20mg IV、6時間毎、まで増加する。 さらなる24時間以降に改善がみられない、急速に症状が進行する、または命にかかわる合併症が生じた場合、メチルプレドニゾロンを与える (初回用量 2mg/kg、続いて、2mg/kgを一日4回に分けて; 7日以内に漸減する)。
グレード3	発作予防のために、非鎮静型抗痙攣薬 (例えば、レベチラセタム) を開始する。 デキサメサゾン 10~20mg IV、8~12時間毎。 ステロイドは、孤発性のグレード3の頭痛には推奨されない。 24時間以降に改善がみられない、または神経毒性が悪化する場合、メチルプレドニゾロンを段階的に増加する (用量と頻度は、グレード2に従う)。 脳浮腫が疑われる場合、過換気および高浸透圧療法を検討する。 高用量のメチルプレドニゾロン (1~2g、必要であれば24時間毎に反復; 臨床的に必要があれば漸減する)、およびシクロホスファミド 1.5mg/m ² を与える。
グレード4	発作予防のために、非鎮静型抗痙攣薬 (例えば、レベチラセタム) を開始する。 デキサメサゾン 20mg IV、6時間毎。 24時間以降に改善がみられない、または神経毒性が悪化する場合、メチルプレドニゾロンを段階的に増加する (用量と頻度は、グレード2に従う)。 脳浮腫が疑われる場合、過換気および高浸透圧療法を検討する。 高用量のメチルプレドニゾロン (1~2g、必要であれば24時間毎に反復; 臨床的に必要があれば漸減する)、およびシクロホスファミド 1.5mg/m ² を与える。

^a 神経毒性のグレード分類のためのNCI CTCAE基準

【0490】

いくつかの場合において、作用物質または療法または介入 (例えば毒性ターゲティング剤) は、単独で施されるか、または組成物または製剤 (例えば、本明細書に記載される薬学的組成物または製剤) の一部として施される。したがって、単独でまたは薬学的組成物の一部としての作用物質は、静脈内もしくは経口投与され得るか、またはいずれかの他の許容される公知の投与経路によって、または本明細書に記載されるとおりに投与され得る。

【0491】

いくつかの態様において、投与レジメンにおける作用物質の投与量または投与頻度は、グレード2以上のCRSもしくは神経毒性、例えば重度のもの、例えばグレード3以上のCRS

、または重度のもの、例えばグレード3以上の神経毒性、を発現したか、あるいは診断された後（例えば、グレード3以上のCRSまたは神経毒性の身体的徴候または症状が現れた後）に対象が該作用物質で処置される方法における該作用物質の投与量またはその頻度と比べて少ない。いくつかの態様において、投与レジメンにおける作用物質の投与量または投与頻度は、免疫療法および/または細胞療法を施した後、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間またはそれ以上より長く、対象がCRSまたは神経毒性について処置される方法における作用物質の投与量またはその頻度と比べて少ない。いくつかの態様において、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍もしくはそれ以上より大きく、または約1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍もしくはそれ以上より大きく、投与量を少なくする。いくつかの態様において、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%もしくはそれ以上より大きく、または約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%もしくはそれ以上投与量を少なくする。いくつかの態様において、投与頻度を少なくする、例えば1日の投与回数を少なくするか、または投与日数を少なくする。

【0492】

A. ステロイド

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法に対する毒性の発現またはそのリスクを処置する、および/もしくは予防する、遅延させる、または減弱させる作用物質（例えば毒性ターゲティング剤）は、ステロイド、例えばコルチコステロイドである。コルチコステロイドとしては典型的には、グルココルチコイドおよび鉱質コルチコイドが挙げられる。

【0493】

いずれかのコルチコステロイド（例えばグルココルチコイド）が、本明細書で提供する方法において使用され得る。いくつかの態様において、グルココルチコイドは、合成グルココルチコイドおよび非合成グルココルチコイドを含む。例示的なグルココルチコイドとしては、限定するわけではないが、アルクロメタゾン、アルゲストン、ベクロメタゾン（例えば、ニプロピオン酸ベクロメタゾン）、ベタメタゾン（例えば、17-吉草酸ベタメタゾン、ベタメタゾン酢酸ナトリウム、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、吉草酸ベタメタゾン）、ブデソニド、クロベタゾール（例えば、プロピオン酸クロベタゾール）、クロベタゾン、クロコルトロン（例えば、ピバル酸クロコルトロン）、クロブレドノール、コルチコステロン、コルチゾンおよびヒドロコルチゾン（例えば、酢酸ヒドロコルチゾン）、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン（例えば、21-リン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム）、ジフロラゾン（例えば、二酢酸ジフロラゾン）、ジフルコルトロン、ジフルブレドナート、エノキシロン、フルアザコルト（fluazacort）、フルクロロニド（fluclosonide）、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（例えば、ピバリン酸フルメタゾン）、フルニソリド、フルオシノロン（例えば、フルオシノロンアセトニド）、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン（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）、フルブレドニデン、フルブレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾン（例えば、プロピオン酸フルチカゾン）、ホルモコルタール、ハルシノニド、ハロベタゾール、ハロメタゾン、ハロブレドン、ハイドロコルタメート、ヒドロコルチゾン（例えば、21-酪酸ヒドロコルチゾン、アセポン酸ヒドロコルチゾン、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、シピオン酸ヒドロコルチゾン、ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンプロブタート（probutate）、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム、吉草酸ヒドロコルチゾン）、エタボン酸ロテブレドノール、マジブレドン（mazipredone）、メドリゾン、メブレドニゾン、メチルブレドニゾロン（アセポン酸メチルブレドニゾロン、酢酸メチルブレドニゾロン、ヘミコハク酸メチルブレドニゾロン、メチルブレドニゾロンコハク酸ナトリウム）、モメタゾン（例えば、フランカルボン酸モメタゾン）、パラメタゾン（例えば、酢酸パラメタゾン

)、プレドニカルバート、プレドニゾロン (例えば、25-ジエチルアミノ酢酸プレドニゾロン、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、21-ヘミコハク酸プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン; ファルネシル酸プレドニゾロン、ヘミコハク酸プレドニゾロン、プレドニゾロン-21 (ベータ-D-グルクロニド)、メタスルホ安息香酸プレドニゾロン、プレドニゾロンステアグラート、テプト酸プレドニゾロン、テトラヒドロフタル酸プレドニゾロン)、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキシロン、チキソコロトール (tixocortol)、トリアムシノロン (例えば、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド (benetonide)、トリアムシノロンヘキサアセトニド、トリアムシノロンアセトニド21-パルミタート、二酢酸トリアムシノロン) が挙げられる。このようなグルココルチコイドおよびその塩は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed. 1980) に詳細に記述されている。 10

【0494】

いくつかの例では、グルココルチコイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、およびプレドニゾンの中から選択される。特定の例では、グルココルチコイドはデキサメタゾンである。

【0495】

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、免疫療法および/または細胞療法に対する毒性 (例えばCRSまたは神経毒性) の1つまたは複数の症状が、処置される、軽快する、または軽減されるのに治療上有効な量で投与される。いくつかの態様において、改善または成功裡の処置の指標としては、毒性のグレード分類スケール (例えば、CRSまたは神経毒性のグレード分類スケール) において該当するスコアが示されない (例えば3より下のスコア) という判定、あるいは本明細書に記述したグレード分類スケールにおけるグレード分類もしくは重症度の変化、例えばスコア4からスコア3への変化、またはスコア4からスコア2、1、もしくは0への変化が挙げられる。 20

【0496】

いくつかの局面において、コルチコステロイドは治療上有効な用量で提供される。治療上有効な濃度は、公知のインビトロまたはインビボ (例えば、動物モデル) の系で試験することにより経験的に決定され得る。例えば、免疫療法および/または細胞療法に対する毒性 (例えばCRSまたは神経毒性) の症状または有害効果を軽快させるために投与される選択されたコルチコステロイドの量は、標準的な臨床手法によって決定され得る。加えて、至適投与量範囲の確認を補助するために動物モデルが使用され得る。経験的に決定され得る厳密な投与量は、具体的な治療用調製物、レジメン、および投与スケジュール、投与経路、ならびに疾患の重篤性に依存し得る。 30

【0497】

コルチコステロイドは、毒性 (例えばCRSまたは神経毒性) と関連する1つまたは複数の症状を軽快させるのに有効な任意の量で投与され得る。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、70 kgの成人ヒト対象に対して、用量あたり、0.1もしくは約0.1から、100もしくは約100 mg、0.1もしくは約0.1から、80もしくは約80 mg、0.1もしくは約0.1から、60もしくは約60 mg、0.1もしくは約0.1から、40もしくは約40 mg、0.1もしくは約0.1から、30もしくは約30 mg、0.1もしくは約0.1から、20もしくは約20 mg、0.1もしくは約0.1から、15もしくは約15 mg、0.1もしくは約0.1から、10もしくは約10 mg、0.1もしくは約0.1から、5もしくは約5 mg、0.2もしくは約0.2から、40もしくは約40 mg、0.2もしくは約0.2から、30もしくは約30 mg、0.2もしくは約0.2から、20もしくは約20 mg、0.2もしくは約0.2から、15もしくは約15 mg、0.2もしくは約0.2から、10もしくは約10 mg、0.2もしくは約0.2から、5もしくは約5 mg、0.4もしくは約0.4から、40もしくは約40 mg、0.4もしくは約0.4から、30もしくは約30 mg、0.4もしくは約0.4から、20もしくは約20 mg、0.4もしくは約0.4から、15もしくは約15 mg、0.4もしくは約0.4から、10もしくは約10 mg、0.4もしくは約0.4から、5もしくは約5 mg、0.4もしくは約0.4から、4もしくは約4 mg、1もしくは約1から、20もしくは約20 mg、1もしくは約1から、15もしくは約15 mg、または1から、10もし 40 50

くは約10 mgの量で投与され得る。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、平均的な成人ヒト対象に対して、用量あたり、0.4もしくは約0.4から、20もしくは約20 mg、例えば、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mgもしくは20 mgまたは約0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mgもしくは20 mgの量で投与される。

【0498】

いくつかの態様において、コルチコステロイドは、例えば、典型的には体重が約70 kg～75 kgである平均的な成人ヒト対象に対して、（対象の）0.001 mg/kg、0.002 mg/kg、0.003 mg/kg、0.004 mg/kg、0.005 mg/kg、0.006 mg/kg、0.007 mg/kg、0.008 mg/kg、0.009 mg/kg、0.01 mg/kg、0.015 mg/kg、0.02 mg/kg、0.025 mg/kg、0.03 mg/kg、0.035 mg/kg、0.04 mg/kg、0.045 mg/kg、0.05 mg/kg、0.055 mg/kg、0.06 mg/kg、0.065 mg/kg、0.07 mg/kg、0.075 mg/kg、0.08 mg/kg、0.085 mg/kg、0.09 mg/kg、0.095 mg/kg、0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg、0.25 mg/kg、0.30 mg/kg、0.35 mg/kg、0.40 mg/kg、0.45 mg/kg、0.50 mg/kg、0.55 mg/kg、0.60 mg/kg、0.65 mg/kg、0.70 mg/kg、0.75 mg/kg、0.80 mg/kg、0.85 mg/kg、0.90 mg/kg、0.95 mg/kg、1 mg/kg、1.05 mg/kg、1.1 mg/kg、1.15 mg/kg、1.20 mg/kg、1.25 mg/kg、1.3 mg/kg、1.35 mg/kgもしくは1.4 mg/kgまたは約0.001 mg/kg、0.002 mg/kg、0.003 mg/kg、0.004 mg/kg、0.005 mg/kg、0.006 mg/kg、0.007 mg/kg、0.008 mg/kg、0.009 mg/kg、0.01 mg/kg、0.015 mg/kg、0.02 mg/kg、0.025 mg/kg、0.03 mg/kg、0.035 mg/kg、0.04 mg/kg、0.045 mg/kg、0.05 mg/kg、0.055 mg/kg、0.06 mg/kg、0.065 mg/kg、0.07 mg/kg、0.075 mg/kg、0.08 mg/kg、0.085 mg/kg、0.09 mg/kg、0.095 mg/kg、0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg、0.25 mg/kg、0.30 mg/kg、0.35 mg/kg、0.40 mg/kg、0.45 mg/kg、0.50 mg/kg、0.55 mg/kg、0.60 mg/kg、0.65 mg/kg、0.70 mg/kg、0.75 mg/kg、0.80 mg/kg、0.85 mg/kg、0.90 mg/kg、0.95 mg/kg、1 mg/kg、1.05 mg/kg、1.1 mg/kg、1.15 mg/kg、1.20 mg/kg、1.25 mg/kg、1.3 mg/kg、1.35 mg/kgもしくは1.4 mg/kgの投与量で投与され得る。

【0499】

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）は、経口（錠剤、液状剤もしくは濃縮液状剤）、PO、静脈内（IV）、筋肉内で、またはいずれかの他の公知の経路もしくは本明細書に（例えば、薬学的製剤に関して）記載される経路によって、投与され得る。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、他の局面ではある期間にわたって投与され得る。

【0500】

いくつかの局面において、グルココルチコイドは、1日より長い期間にわたって、例えば2日間にわたって、3日間にわたって、もしくは4日間にわたって、またはそれより長くにわたって投与され得る。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、1日1回、1日2回、もしくは1日3回、またはそれより多くで投与され得る。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）をIVで1日2回、3日間にわたって投与され得る。

【0501】

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）の投与量は、処置ごとに連続的に低くする投与量で投与される。したがって、いくつかのそのような処置レジメンにおいて、コルチコステロイドの用量は漸減される。例えば、コルチコステロイドは、4 mgの初期用量（または等価用量、例えばデキサメタゾンに関して）で投与

10

20

30

40

50

され得、各後続投与時は、用量が次の投与では3 mg、次の投与では2 mg、次の投与では1 mgとなるように用量が低減され得る。

【0502】

通常、投与されるコルチコステロイドの用量は、異なるコルチコステロイド間で効力に差があるため、具体的なコルチコステロイドに依存する。典型的に、薬物は効力がさまざまであること、したがって、等価な効果を得るための用量もさまざまであり得ることが理解されよう。表8は、種々のグルココルチコイドおよび投与経路での効力に関する等価性を示す。臨床投与における等価効力は周知である。等価なステロイド投与（非時間治療学的方法での）に関する情報は、British National Formulary (BNF) 37, March 1999 をみるとよい。

【0503】

（表8）グルココルチコイドの投与

グルココルチコイド (経路)	等価効力
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
メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム (IV)	4
デキサメタゾン (IVまたはPO)	0.5~0.75

【0504】

したがって、いくつかの態様において、ステロイドは、各両端の値を含め、1.0 mgもしくは約1.0 mgから、20 mgもしくは約20 mgのデキサメタゾン/日、例えば1.0 mgもしくは約1.0 mgから、15 mgもしくは約15 mgのデキサメタゾン/日、1.0 mgもしくは約1.0 mgから、10 mgもしくは約10 mgのデキサメタゾン/日、2.0 mgもしくは約2.0 mgから、8 mgもしくは約8 mgのデキサメタゾン/日、または2.0 mgもしくは約2.0 mgから、6.0 mgもしくは約6.0 mgのデキサメタゾン/日の等価投与量で投与される。いくつかの場合において、ステロイドは、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/日の等価用量で投与される。

【0505】

いくつかの態様において、ステロイドは、トシリズマブでの処置後に熱が持続する場合に投与される。例えば、いくつかの態様において、デキサメタゾンは、熱が継続している状態で6~12時間毎まで5~10 mgの投与量で経口投与または静脈内投与される。いくつかの態様において、トシリズマブは、酸素補給と並行して、または酸素補給後に投与される。

【0506】

B. ミクログリア細胞阻害剤

いくつかの態様において、併用療法における阻害剤はミクログリア細胞の活性の阻害剤である。いくつかの態様において、当該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拮抗薬である。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、阻害剤は低分子である。いくつかの場合において、阻害剤は抗体である。

【0507】

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改変、ミクログリア細胞の増殖の減少もしくはブロック、ミクログリア細胞の低減もしくは消去、ミクログリア活性化の低減、ミクログリアによる一酸化窒素生成の低減、ミクログリアの一酸化窒素合成酵素活性の低下、またはミクログリアの活性化の影響を受

ける運動神経細胞の保護から選択される、1つまたは複数の効果がもたらされる。いくつかの態様において、作用物質は、CSF1R阻害のバイオマーカーの血清中または血中レベルを改変させる、または阻害剤投与の開始直前の時点と比べて尿中1型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）レベルを減少させる。いくつかの態様において、作用物質の投与により、ミクログリア活性の活性が一過的に阻害される、および/またはこのとき、ミクログリア活性の阻害は永続的でない。いくつかの態様において、作用物質の投与により、CSF1Rの活性が一過的に阻害される、および/またはこのときCSF1R活性の阻害は永続的でない。

【0508】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は、低分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合断片、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伴う。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拮抗薬である。いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は、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。

【0509】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質は、抗炎症性剤、NADPHオキシダーゼ（NOX2）の阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ナトリウムチャネル遮断薬から選択される、GM-CSFを阻害する、CSF1Rを阻害する、CSF-1に特異的に結合する、IL-34に特異的に結合する、核内因子カッパB（NF- κ B）の活性化を阻害する、CB₂受容体を活性化させる、および/またはCB₂作動薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤である、マイクロRNA-155（miR-155）を阻害する、マイクロRNA-124（miR-124）を上方調節する、ミクログリアにおける一酸化窒素生成を阻害する、一酸化窒素合成酵素を阻害する、あるいは転写因子NRF2（核内因子（赤血球系由来2）様2またはNFE2L2とも称される）を活性化する。

【0510】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質はCSF1（マクロファージコロニー刺激因子 MCSFとも称される）を標的とする。いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は、M-CSF受容体のMCSF刺激型リン酸化に影響を及ぼす（Pryer et al. Proc Am Assoc Cancer Res, AACR Abstract nr DDT02-2（2009））。いくつかの場合において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質はMCS110である（国際特許出願公開公報第2014001802号；臨床試験記録番号（Clinical Trial Study Record No.）:A1 NCT00757757；NCT02807844；NCT02435680；NCT01643850）。

【0511】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は、CSF1経路を標的とする低分子である。いくつかの態様において、作用物質は、CSF1Rに結合する低分子である。いくつかの態様において、作用物質は、CSF1Rキナーゼに対するATPの結合と競合することによりCSF1Rキナーゼ活性を阻害する低分子である。いくつかの態様において、作用物質は、CSF1R受容体の活性化を阻害する低分子である。いくつかの場合において、CSF-1リガンドのCSF1Rに対する結合が阻害される。いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は、米国特許出願公開第20160032248号に記載の阻害剤のいずれかである。

【0512】

いくつかの態様において、作用物質は、PLX-3397、PLX7486、JNJ-40346527、JNJ28312141、ARRY-382、PLX73086（AC-708）、DCC-3014、AZD6495、GW2580、Ki20227、BLZ945、PLX647、PLX5622から選択される低分子阻害剤である。いくつかの態様において、作用物質は、Conway et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 102（44）:16078-83（2005）；Dagher et al., Journal of Neuroinflammation, 12:139（2015）；Ohno et al., Mol Cancer Ther.5（11）:2634-43（2006）；von Tresckow et al. Clin Cancer Res., 21（8）（2015）；Manthey et al. Mol Cancer Th

10

20

30

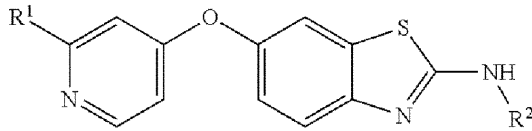
40

50

er. (8 (11) :3151-61 (2009) ; Pyonteck et al., Nat Med.19 (10) :1264-1272 (2013) ; Haegel et al., Cancer Res AACR Abstract nr 288 (2015) ; Smith et al., Cancer Res AACR Abstract nr 4889 (2016) ; 臨床試験記録番号:NCT01525602 ; NCT02734433 ; NCT02777710 ; NCT01804530 ; NCT01597739 ; NCT01572519 ; NCT01054014 ; NCT01316822 ; NCT02880371 ; NCT02673736 ; 国際特許出願公開公報第2008063888A2号、同第2006009755A2号、米国特許出願公開第20110044998号、同第2014/0065141号および同第2015/0119267号に記載の阻害剤のいずれかである。

【0513】

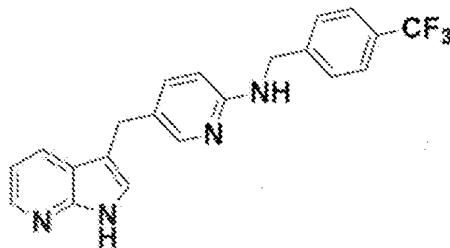
いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は4- ((2- ((1R,2R) -2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) ベンゾ[d]チアゾル-6-イル) オキシ) -N-メチルピコリンアミド (BLZ945) もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:



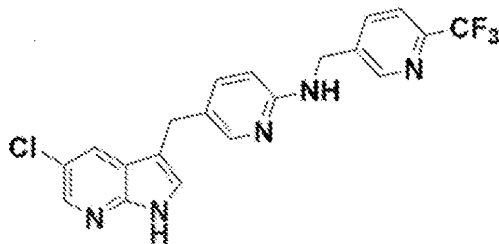
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R1はアルキルピラゾールまたはアルキルカルボキサミドであり、R2はヒドロキシシクロアルキルである。

【0514】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は5- ((5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) メチル) -N- ((6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチル) ピリジン-2-アミン、N-[5- ((5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) メチル)-2-ピリジニル]-6- (トリフルオロメチル) -3-ピリジンメタンアミン (PLX 3397) もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は5- (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル) -N-[[4- (トリフルオロメチル) フェニル]メチル]-2-ピリジンアミン二塩酸塩 (PLX647) もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は以下の化合物:



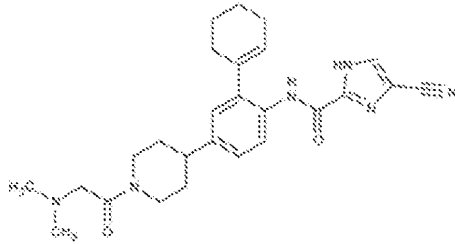
またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は以下の化合物:



またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第7893075号に記載の阻害剤のいずれかである。

【0515】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は4-シアノ-N-[2-(1-シクロヘキセン-1-イル)-4-[1-[(ジメチルアミノ)アセチル]-4-ピペリジニル]フェニル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩 (JNJ28312141) もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:

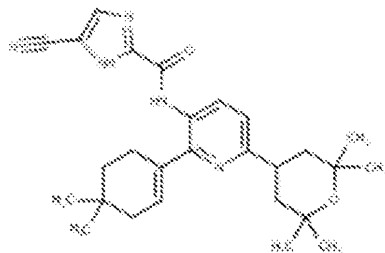


10

またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第7645755号に記載の阻害剤のいずれかである。

【0516】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は1H-イミダゾール-2-カルボキサミド、5-シアノ-N-(2-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-6-(テトラヒドロ-2,2,6,6-テトラメチル-2H-ピラン-4-イル)-3-ピリジニル)-、4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 N-(2-(4,4-ジメチルシクロヘキス-1-エニル)-6-(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミド、4-シアノ-N-(2-(4,4-ジメチルシクロヘキス-1-エン-1-イル)-6-(2,2,6,6-テトラメチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (JNJ-40346527) もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:



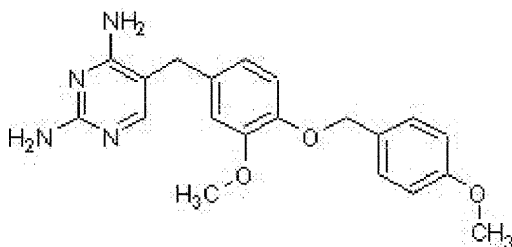
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0517】

別の態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は5-(3-メトキシ-4-(4-メトキシベンジル)オキシ)ベンジル)ピリミジン-2,4-ジアミン (GW2580) もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:

40

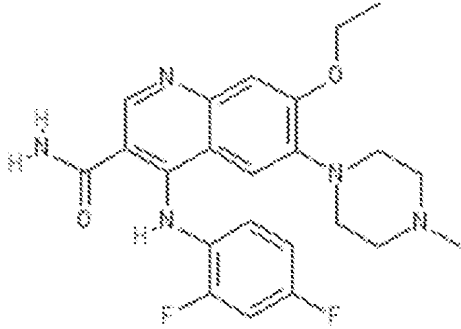


またはその薬学的に許容される塩である (国際特許出願公開公報第2009099553号)。

【0518】

50

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質は4-(2,4-ジフルオロアニリノ)-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミド (AZD6495) もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:



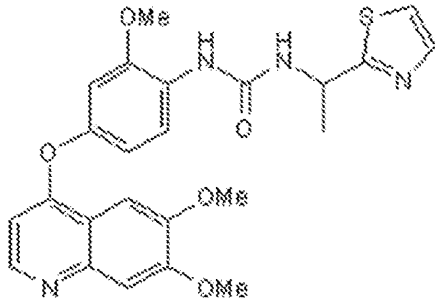
10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0519】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性を低下させる作用物質はN-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N'-[1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]尿素 (Ki20227) もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:

20



またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0520】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質はCSF1経路を標的とする抗体である。いくつかの態様において、作用物質はCSF1Rに結合する抗体である。いくつかの態様において、抗CSF1R抗体はCSF1Rの二量体化をブロックする。いくつかの態様において、抗CSF1R抗体は、ドメインD4とD5によって形成されるCSF1Rの二量体化界面をブロックする (Ries et al. Cancer Cell 25 (6):846-59 (2014))。いくつかの場合において、作用物質は、エマクツツマブ (RG7155; RO5509554)、カビラリズム (FPA-008)、LY-3022855 (IMC-CS4)、AMG-820、TG-3003、MCS110、H27K15、12-2D6、2-4A5 (Rovida and Sbarba, J Clin Cell Immunol. 6:6 (2015); 臨床試験記録番号: NCT02760797; NCT01494688; NCT02323191; NCT01962337; NCT02471716; NCT02526017; NCT01346358; NCT02265536; NCT01444404; NCT02713529; NCT00757757; NCT02807844; NCT02435680; NCT01643850) から選択される。

40

【0521】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質はテトラサイクリン系抗生物質である。例えば、作用物質は、ミクログリア細胞内のIL-1b、IL-6、TNF-αまたはiNOS濃度に影響を及ぼす (Yrjaenheikki et al. PNAS 95 (26):15769-15774 (1998); 臨床試験記録番号: NCT01120899)。いくつかの態様において、作用物質はオピオイド拮抗薬である (Younger et al. Pain Med. 10 (4):663-672 (2009))。いくつかの態様において、作用物質はグルタミン酸作動性神経伝達を低減させる (米

50

国特許第5,527,814号)。いくつかの態様において、作用物質はNFkBシグナル伝達を調節する (Valera et al J.Neuroinflammation 12:93 (2015) ; 臨床試験記録番号:NC T00231140)。いくつかの態様において、作用物質はカンナビノイド受容体を標的とする (Ramirez et al.J.Neurosci 25 (8) :1904-13 (2005))。いくつかの態様において、作用物質は、ミノサイクリン、ナロキソン、リルゾール、レナリドミドおよびカンナビノイド (任意でWIN55または212-2) から選択される。

【0522】

ミクログリアによる一酸化窒素生成は、いくつかの場合では、神経毒性をもたらす、または神経毒性を増大させると考えられている。いくつかの態様において、作用物質はミクログリアによる一酸化窒素生成を調節または阻害する。いくつかの態様において、作用物質は一酸化窒素合成酵素 (NOS) を阻害する。いくつかの態様において、NOS阻害剤は、4-アミノ-テトラヒドロピオプテリン (4-ABH4) としても知られるロノプテリン (Ronopaterin) (VAS-203) である。いくつかの態様において、NOS阻害剤はシンデュニスタット (cindunistat)、A-84643、ONO-1714、L-NOARG、NCX-456、VAS-2381、GW-273629、NXN-462、CKD-712、KD-7040またはグアニジノエチルジスルフィドである。いくつかの態様において、作用物質は、Hoeing et al., Cell Stem Cell.2012 Nov 2;11 (5) :620-32に記載の阻害剤のいずれかである。

【0523】

いくつかの態様において、作用物質は、例えば中枢神経系へのT細胞輸送をブロックする。いくつかの態様において、T細胞輸送のブロックにより、免疫細胞が中枢神経系内へと血管壁を通過すること、例えば血液脳関門を通過することが低減または抑制され得る。いくつかの場合において、活性化された抗原特異的T細胞は炎症促進性サイトカイン、例えばIFN- γ およびTNFを産生し、CNS内で再活性化されると、レジデント細胞、例えばミクログリアおよび星状細胞の活性化をもたらす。Kivisakk et al., Neurology.2009 Jun 2;72 (22) :1922-1930を参照のこと。したがって、いくつかの態様において、活性化されたT細胞をミクログリア細胞から、例えば血液脳関門を通過するそのような細胞の輸送をブロックすること、および/または血液脳関門を通過するそのような細胞の能力を阻害することによって隔離すると、ミクログリアの活性化が低減または消去され得る。いくつかの態様において、作用物質は、免疫細胞、例えばT細胞上の接着分子を阻害する。いくつかの態様において、作用物質はインテグリンを阻害する。いくつかの態様において、インテグリンはアルファ-4インテグリンである。いくつかの態様において、作用物質はナタリズマブ (タイサブリ (登録商標)) である。いくつかの態様において、作用物質は細胞表面受容体を調節する。いくつかの態様において、作用物質は、スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受容体、例えばS1PR1またはS1PR5を調節する。いくつかの態様において、作用物質は、細胞受容体、例えばスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受容体、例えばS1PR1またはS1PR5の内在化を引き起こす。いくつかの態様において、作用物質はフィンゴリモド (Gilenya (登録商標)) またはオザニモド (RPC-1063) である。

【0524】

転写因子NRF2は、例えば、プロモーター領域内にシス作用性エレメントを含む遺伝子をオンにすることによって抗酸化応答を調節すると考えられている。そのようなエレメントの一例としては抗酸化剤応答エレメント (ARE) が挙げられる。いくつかの態様において、作用物質はNRF2を活性化させる。いくつかの態様において、ミクログリア細胞内でNRF2が活性化されるとミクログリア細胞のIFNおよびLPSに対する応答性が低下する。いくつかの態様において、NRF2が活性化されると、脱髄、軸索消失、神経細胞死および/または希突起膠細胞死が阻害、遅滞または低減される。いくつかの態様において、作用物質は、NRF2によって調節される細胞の細胞保護経路を上方調節する。いくつかの態様において、NRF2を活性化させる作用物質はフマル酸ジメチル (テクフィデラ (登録商標)) である。いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第8,399,514号に記載の阻害剤のいずれかである。いくつかの態様において、作用物質は、Hoeing et al., Cell Stem Cell.2012 Nov 2;11 (5) :620-32に記載の阻害剤のいずれかである。

10

20

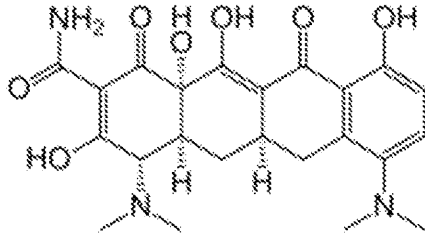
30

40

50

【0525】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質は(4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-ビス(ジメチルアミノ)-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド(ミノサイクリン)もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は、米国特許出願公開第20100190755号に記載の化合物のいずれかである。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:

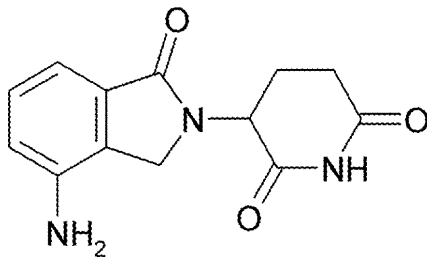


10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0526】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質は3-(7-アミノ-3-オキソ-1H-イソインドル-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(レナリドミド)もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:

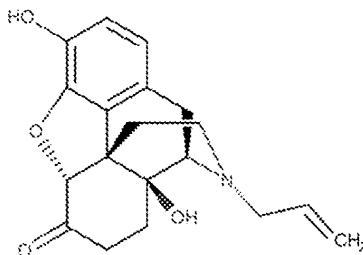


20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0527】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質は4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-ジヒドロキシ-3-プロプ-2-エニル-2,4,5,6,7a,13-ヘキサヒドロ-1H-4,12-メタノベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン-7-オン(ナロキソン)もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第8247425号に記載の化合物のいずれかである。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:



40

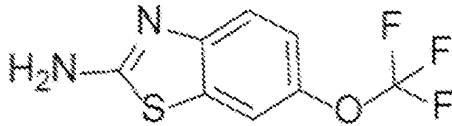
またはその薬学的に許容される塩である。

【0528】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質は、米国特許第5527814号に記載の2-アミノ-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾチアゾール、6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミンまたは6-(トリフルオロメトキシ)-

50

1,3-ベンゾチアゾル-2-アミン（リルゾール）もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:



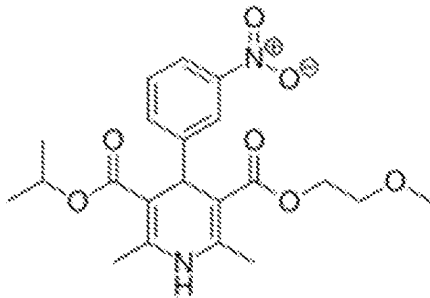
またはその薬学的に許容される塩である。

【0529】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質は、ミクログリアにおけるシグナル伝達経路のモジュレーターである。いくつかの場合において、作用物質はミクログリアのシグナル伝達を低減させる。いくつかの態様において、作用物質はGM-CSF（CSF2）阻害剤である。他の態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質はイオンチャネル遮断薬である。いくつかの具体的な態様において、作用物質はカルシウムチャネル遮断薬である。例えば、いくつかの具体的な例において、作用物質はジヒドロピリジン系カルシウムチャネル遮断薬である。いくつかの態様において、作用物質はマイクロRNA阻害剤である。例えば、作用物質はmiR-155を標的とする。いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質は、MOR103、ニモジピン、IVIgおよびLNA-抗miR-155（Butovsky et al. *Ann Neurol.*, 77 (1):75-99 (2015) and Sanz et al., *Br J Pharmacol.* 167 (8):1702-1711 (2012); Winter et al., *Ann Clin and Transl Neurol.* 2328-9503 (2016); 臨床試験記録番号: NCT01517282、NCT00750867) から選択される。

【0530】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質は3-(2-メトキシエチル) 5-プロパン-2-イル2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート（ニモジピン）もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第3799934号に記載の阻害剤のいずれかである。いくつかの態様において、作用物質は以下の化合物:



またはその薬学的に許容される塩である。

【0531】

いくつかの場合において、ミクログリア細胞の活性化を低下させる作用物質は、中枢神経系のみに影響を及ぼす形態および/または腫瘍関連マクロファージに影響を及ぼさない形態で投与される。いくつかの態様において、作用物質は、ミクログリアの休眠状態を促進するがミクログリアを消去しない、または数を減らさない。いくつかの態様において、方法は、例えばPonomarev et al., *Nature Medicine*, (1):64-70 (2011)に記載のように、ミクログリア活性を脳内で特異的に阻害することを伴う。

【0532】

ミクログリア細胞の活性化を低減させる例示的な作用物質およびそのような作用物質を投与するための例示的投与レジメンを以下の表9に示す。

【0533】

(表9) 例示的なミクログリア阻害剤および投与レジメン

例示的な阻害剤	分子の型	分子標的	例示的な投与レジメン
ペキシダルチニブ (PLX3397)	低分子	CSF1R; c-Kit; FLT3	200 mgの錠剤を1日2回28日間; 分割投与レジメンとして毎日投与 用量漸増部分において5つの用量 レベルが可能: 5日間400mg 2日間休薬 (間欠スケジュール)、400mg、600mg、 800mgまたは1000mg; 1000mg/日を2週間、 次いで800mg/日を22週間
エマクツズマブ (RG1755; RO5509554)	モノクローナル 抗体	CSF1R	2週間毎に1回 100~3000mg
カビラリズマブ (FPA-008)	抗体	CSF1R	2週間毎に30分間の静脈内注入
LY-3022855 (IMC-CS4)	モノクローナル 抗体	CSF1R	1.25 mg/kgの静脈内送達 2週間毎に6週間
JNJ-40346527	低分子	CSF1R	1日2回 100mgを12週間; 100~1000mgのカプセル剤を毎日
MCS110	抗体	MCSF (CSF1)	1日目に開始して4週間毎に1回静脈内投与 10mg/kg MCS110を最大4回用量
MOR103	抗体	GM-CSF	6回用量の0.5~2.0 mg/kgを70日間
IVIg	免疫グロブリン	不明	毎月0.4g/kgを6ヶ月間静脈内注入
ミノサイクリン	低分子	広域スペクトラム 抗生物質; IL-1b; IL-6, TNF-a; iNOS	経口投与で100mgのミノサイクリンを 1日2回 24ヶ月
ナロキシソン	低分子	オピオイド受容体	4.5 mgのナルトレキソン塩酸塩 カプセル剤を1日1回 8週間
レナリドミド/ サリドマイド	低分子	NFkB シグナル伝達	毎日 100~400 mg
リルゾール	低分子	ミクログリアによる グルタミン酸放出	50 mgを1日2回
カンナビノイド/ カンナビジオール (例えば WIN55,212-2)	低分子	カンナビノイド 受容体	経口で 10mg/kg/日を6週間 (平均 700mg/日)
フマル酸 ジメチル (Tecfidera ^(登録商標))	低分子	Nrf2 シグナル伝達	開始用量の120mgを経口で 1日2回 7日間摂取。その後用量を 240mgに増加し 経口で1日2回摂取。
ナタリズマブ (Tysabri ^(登録商標))	抗体	α 4 インテグリン	300 mg を1時間かけて静脈注入, 4週間毎
フィンゴリモド (Gilenya ^(登録商標))	低分子	S1PR1を含む S1P 受容体	0.5 mg を経口で 1日1回
オザニモド (RPC-1063)	低分子	S1PR1および S1PR5	0.25 mg, 0.5 mg, または 1 mg を 1日1回

【0534】

C. 他の作用物質 (例えば、サイトカインを標的とする作用物質)

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法の毒性、例えばCRSまたは神経毒性の症状を処置するかまたは軽快させる作用物質 (例えば毒性ターゲティング剤) は、サイトカインを標的とするものであり、例えば、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)) の拮抗薬または阻害剤である。いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法の毒性、例えばCRSま

たは神経毒性の症状を処置するかまたは軽快させる作用物質は、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もしくはCCR4）、TGF-ベータ受容体（TGF-ベータI、IIもしくは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（IL-1R α /IL-1R β ）、またはIL-10受容体（IL-10R））を標的とする（例えば、阻害するか、またはその拮抗薬である）ものである。

【0535】

免疫療法および/または細胞療法に対する毒性、例えばCRSまたは神経毒性の症状または有害効果を軽快させるために投与される選択された免疫療法および/または細胞療法の毒性、例えばCRSまたは神経毒性の症状を処置するか、または軽快させる作用物質の量は標準的な臨床手法によって決定され得る。例示的な有害事象としては、限定するわけではないが、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、悪寒、発熱性好中球減少症、頭痛、低血圧、左心室機能障害、脳障害、水頭、発作、および/または振戦が挙げられる。

【0536】

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から、5000 mgもしくは約5000 mg、例えば50 mgもしくは約50 mgから、1000 mgもしくは約1000 mg、50 mgもしくは約50 mgから、500 mgもしくは約500 mg、50 mgもしくは約50 mgから、200 mgもしくは約200 mg、50 mgもしくは約50 mgから、100 mgもしくは約100 mg、100 mgもしくは約100 mgから、1000 mgもしくは約1000 mg、100 mgもしくは約100 mgから、500 mgもしくは約500 mg、100 mgもしくは約100 mgから、200 mgもしくは約200 mg、200 mgもしくは約200 mgから、1000 mgもしくは約1000 mg、200 mgもしくは約200 mgから、500 mgもしくは約500 mg、または500 mgから、1000 mgもしくは約1000 mgの投与量で投与される。

【0537】

いくつかの態様において、作用物質は、0.5 mg/kgもしくは約0.5 mg/kgから、100 mg/kgもしくは約100 mg/kg、例えば1 mg/kgもしくは約1 mg/kgから、50 mg/kgもしくは約50 mg/kg、1 mg/kgもしくは約1 mg/kgから、25 mg/kgもしくは約25 mg/kg、1 mg/kgもしくは約1 mg/kgから、10 mg/kgもしくは約10 mg/kg、1 mg/kgもしくは約1 mg/kgから、5 mg/kgもしくは約5 mg/kg、5 mg/kgもしくは約5 mg/kgから、100 mg/kgもしくは約100 mg/kg、5 mg/kgもしくは約5 mg/kgから、50 mg/kgもしくは約50 mg/kg、5 mg/kgもしくは約5 mg/kgから、25 mg/kgもしくは約25 mg/kg、5 mg/kgもしくは約5 mg/kgから、10 mg/kgもしくは約10 mg/kg、10 mg/kgもしくは約10 mg/kgから、100 mg/kgもしくは約100 mg/kg、10 mg/kgもしくは約10 mg/kgから、50 mg/kgもしくは約50 mg/kg、10 mg/kgもしくは約10 mg/kgから、25 mg/kgもしくは約25 mg/kg、25 mg/kgもしくは約25 mg/kgから、100 mg/kgもしくは約100 mg/kg、25 mg/kgもしくは約25 mg/kgから、50 mg/kgもしくは約50 mg/kg、または50 mg/kgもしくは約50 mg/kgから、100 mg/kgもしくは約100 mg/kgで投与される。いくつかの態様において、作用物質は、各両端の値を含め、1 mg/kgもしくは約1 mg/kgから、10 mg/kgもしくは約10 mg/kg、2 mg/kgもしくは約2 mg/kgから、8 mg/kgもしくは約8 mg/kg、2 mg/kgもしくは約2 mg/kgから、6 mg/kgもしくは約6 mg/kg、2 mg/kgもしくは約2 mg/kgから、4 mg/kgもしくは約4 mg/kg、または6 mg/kgから、8 mg/kgもしくは約8 mg/kgの投与量で投与される。いくつかの局面において、作用物質は、少なくとも1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg、6 mg/kg、8 mg/kg、10 mg/kgもしくはそれ以上、または少なくとも約1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg、6 mg/kg、8 mg/kg、10 mg/kgもしくはそれ以上の投与量で投与される。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。

【0538】

いくつかの態様において、作用物質は、注射、例えば静脈内もしくは皮下注射、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（subconjunctival）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送達によって投与される。いくつかの態様において、細胞は、非経口、肺内および鼻腔内ならびに、局所処置が所望される場合は病巣内投与によって投与される。非経口輸注としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内または皮下投与が挙げられる。

【0539】

いくつかの態様において、作用物質の該量は、約もしくはおよそ1日2回、毎日、1日おき、週3回、毎週、隔週または月1回で投与される。

【0540】

いくつかの態様において、作用物質は、組成物または製剤、例えば後述するような薬学的組成物または製剤の一部として投与される。したがって、いくつかの場合では、作用物質を含む組成物が、後述するようにして投与される。他の局面において、作用物質は単独で投与され、いずれかの公知の許容される投与経路によって、または本明細書に例えば組成物および薬学的製剤に関して記載されるものによって投与され得る。

【0541】

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法の毒性、例えばCRSまたは神経毒性の症状を処置するか、または軽減させる作用物質は抗体または抗原結合断片である。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（CDP6038）、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ（CNTO 136）、CPSI-2634、ARGX-109、FE301またはFM101である。

【0542】

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）の拮抗薬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の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断片である。例えば、いくつかの態様において、作用物質は抗IL-6R抗体のトシリズマブ（アトリズマブ）もしくはサリルマブであるか、または抗IL-6R抗体のトシリズマブ（アトリズマブ）もしくはサリルマブを含む。いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第8,562,991号に記載の抗IL-6R抗体である。いくつかの場合において、IL-6を標的とする作用物質は、抗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）である。いくつかの局面において、作用物質はIL-6の活性を、リガンド-受容体間相互作用を阻害することによって中和し得る。この一般的な型のアプローチの実現可能性は、インターロイキン-1に対する天然の受容体拮抗薬で実証されている。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拮抗薬または阻害剤はIL-6ムテイン、例えば米国特許第5591827号に記載のものである。いくつかの態様において、IL-6/IL-6Rの拮抗薬または阻害剤である作用物質は、低分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0543】

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。いくつかの態様において、トシリズマブは、提供される方法に従う、および/または提供される製造物品もしくは組成物での早期介入として、1 mg/kgもしくは約1 mg/kgから、12 mg/kgもしくは約12 mg/kg、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の投与量で投与される。いくつかの態様において、トシリズマブは静脈内輸注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が効かない10時間持続している39℃を超える持続的な発熱に対して投与される。いくつかの態様において、初期用量の48時間後に症状が繰り返した場合、トシリズマブの2回目の投与が行われる。

【0544】

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 もしくは III）の作動薬または刺激薬である。いくつかの局面において、作用物質は、TGF- β の活性を高める抗体、例えば TGF- β またはその受容体のうちの 1 つに結合する抗体または抗原結合断片である。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作動薬または刺激薬である作用物質は、低分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0545】

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 CCR2 もしくは CCR4）の拮抗薬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 の活性を中和する抗体、例えば MCP-1 またはその受容体のうちの 1 つ（CCR2 もしくは CCR4）に結合する抗体または抗原結合断片である。いくつかの態様において、MCP-1 の拮抗薬または阻害剤は、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 に記載のいずれかのものである。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 もしくは CCR4）の拮抗薬または阻害剤である作用物質は、低分子、タンパク質、もしくはペプチド、または核酸である。

10

【0546】

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) の拮抗薬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 の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断片である。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 に記載のいずれかのものである。いくつかの態様において、IFN- γ /IFNGR の拮抗薬または阻害剤である作用物質は、低分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

20

【0547】

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) の拮抗薬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断片である。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 (11) :7368-75 に記載のいずれかのものである。いくつかの態様において、IL-10/IL-10R の拮抗薬または阻害剤である作用物質は、低分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

30

【0548】

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) の拮抗薬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 の修飾形態である IL-1 受容体拮抗薬、例えば アナキンラ である（例えば、Fleischmann et al., (2006) Annals of the rheumatic diseases. 65 (8) :1006-12 参照）。いくつかの局面において、作用物質は、IL-1 の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断片、例えば カナキヌマブ である（EP 2277543 もまた参照のこと）。いくつかの態様において、IL-1/IL-1R の拮抗薬または阻害剤である作用物質は、低分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

40

【0549】

いくつかの態様において、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) の拮抗薬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 の活性をブロックする抗体、例えば TNF、例えば TNF α またはその受容体 (TNFR、例えば、TNFRp55 もしくは TNFRp75) に結合する抗体または抗原結合断片である。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 の拮抗薬または阻害剤である作用物質は、低分子、タンパク質もしくはペプチド、

50

または核酸である。いくつかの態様において、作用物質は、TNFに影響を及ぼす低分子、例えばレナリドミドである（例えば、Muller et al. (1999) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.9 (11) :1625参照）。

【0550】

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つのシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）シグナル伝達カスケードを介するシグナル伝達の拮抗薬または阻害剤である。JAK/STATタンパク質は、サイトカインとサイトカイン受容体シグナル伝達の共通の構成成分である。いくつかの態様において、JAK/STATの拮抗薬または阻害剤である作用物質、例えばルキソリチニブ（例えば、Mesa et al. (2012) Nature Reviews Drug Discovery.11 (2) :103-104参照）、トファシチニブ（ゼルヤンツ、JakvinsusタソシチニブおよびCP-690550としても知られる）、バリシチニブ（LY-3009104、INCB-28050としても知られる）、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（SB1518）、およびウパダシチニブ（ABT-494）。いくつかの態様において、作用物質は、低分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0551】

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。いくつかの態様において、作用物質はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤はイブルチニブもしくはアカラブルチニブであるか、またはイブルチニブもしくはアカラブルチニブを含む（例えば、Barrett et al., ASH 58th Annual Meeting San Diego, CA December 3-6, 2016, Abstract 654; Ruella et al., ASH 58th Annual Meeting San Diego, CA December 3-6, 2016, Abstract 2159参照）。いくつかの態様において、作用物質は、米国特許第7,514,444号；同第8,008,309号；同第8,476,284号；同第8,497,277号；同第8,697,711号；同第8,703,780号；同第8,735,403号；同第8,754,090号；同第8,754,091号；同第8,957,079号；同第8,999,999号；同第9,125,889号；同第9,181,257号；または同第9,296,753号に記載の阻害剤である。

【0552】

いくつかの態様において、デバイス、例えば血液または血漿を濾過する吸収性樹脂技術が、サイトカインレベルを下げるために使用され得る。いくつかの態様において、サイトカインレベルを下げるために使用されるデバイスは物理的サイトカイン吸収材、例えば体外サイトカイン吸収材である。いくつかの態様において、物理的サイトカイン吸収材は、サイトカインを血流から体外的エキソピボ法で除くために使用され得る。いくつかの態様において、作用物質は多孔質高分子である。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) :822-824参照）。

【0553】

III. 細胞によって発現される組換え抗原受容体

いくつかの態様において、提供される方法における使用のための、または提供される方法と関連して投与される細胞は、操作された受容体、例えば操作された抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）、またはT細胞受容体（TCR）を含むか、あるいは操作された受容体、例えば操作された抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）、またはT細胞受容体（TCR）を含むように操作される。また、そのような細胞の集団、そのような細胞を含む組成物および/またはそのような細胞が濃縮されている組成物、例えば、特定の型の細胞、例えばT細胞またはCD8⁺もしくはCD4⁺細胞が濃縮または選択された組成物が提供される。当該組成物の中でも、投与用、例えば養子細胞療法用の薬学的組成物および製剤がある。また、細胞および組成物を対象に、例えば患者に、提供される方法に従って、および/または提供される製造物品もしくは組成物で投与するための治療方法が提供される。

10

20

30

40

50

【0554】

いくつかの態様において、細胞は、遺伝子改変によって導入された1つまたは複数の核酸を含み、それにより、そのような核酸の組換え産物または遺伝子改変産物を発現する。いくつかの態様において、遺伝子導入は、まず細胞を、例えば該細胞を、例えばサイトカインまたは活性化マーカーの発現による測定時に応答、例えば増殖、生存、および/または活性化を誘導する刺激と合わせることによって刺激した後、活性化された該細胞の形質導入、および臨床応用に十分な数までの培養での拡大増殖を行うことによって行われる。

【0555】

細胞は一般的に、組換え受容体、例えば抗原受容体、例えば機能性の非TCR抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体 (CAR)、および他の抗原結合受容体、例えば遺伝子導入T細胞受容体 (TCR) を発現する。当該受容体には、他のキメラ受容体もある。

【0556】

A. キメラ抗原受容体 (CAR)

提供される方法および使用のいくつかの態様において、キメラ受容体、例えばキメラ抗原受容体は、所望の抗原 (例えば、腫瘍抗原) に対する特異性をもたらすリガンド結合ドメイン (例えば、抗体または抗体断片) と細胞内シグナル伝達ドメインとを結び付ける1つまたは複数のドメインを含有する。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、刺激性または活性化型の細胞内ドメイン部分、例えばT細胞刺激性ドメインまたはT細胞活性化ドメインであり、一次活性化シグナルまたは一次シグナルをもたらす。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、エフェクター機能を促進するための共刺激シグナル伝達ドメインを含有または追加で含有する。いくつかの態様において、キメラ受容体は、免疫細胞において遺伝子改変されると、T細胞の活性を調節し得、いくつかの場合ではT細胞の分化または恒常性を調節し得、それにより、例えば養子細胞療法の方法における使用のための改善されたインビボでの長寿命、生存性、および/または持続性を有する遺伝子操作細胞がもたらされ得る。

【0557】

例示的な抗原受容体、例えばCAR、ならびにそのような受容体を改変して細胞内に導入するための方法としては、例えば、国際特許出願公開公報第200014257号、同第2013126726号、同第2012/129514号、同第2014031687号、同第2013/166321号、同第2013/071154、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号ならびに欧州特許第2537416号に記載のものおよび/またはSadelain et al., *Cancer Discov.*2013 April;3 (4) :388-398 ; Davila et al. (2013) *PLoS ONE* 8 (4) :e61338 ; Turtle et al., *Curr.Opin.Immunol.*, 2012 October;24 (5) :633-39 ; Wu et al., *Cancer*, 2012 March 18 (2) :160-75に記載のものが挙げられる。いくつかの局面において、抗原受容体としては、米国特許第:7,446,190号に記載のCARおよび国際特許出願公開公報第:2014055668 A1号に記載のものが挙げられる。CARの例としては、前述のいずれかの刊行物、例えばWO2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、米国特許第:7,446,190号、米国特許第:8,389,282号、Kochenderfer et al., 2013, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10, 267-276 (2013) ; Wang et al. (2012) *J.Immunother.*35 (9) :689-701 ; およびBrentjens et al., *Sci Transl Med.*2013 5 (177) に開示されたCARが挙げられる。また、WO2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、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。

【0558】

キメラ受容体 (例えばCAR) は概して、細胞外抗原結合ドメイン、例えば抗体分子の一部、概して、抗体の可変重 (V_H) 鎖領域および/または可変軽 (V_L) 鎖領域、例えばsc

Fv抗体断片を含む。

【0559】

いくつかの態様において、当該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。いくつかの態様において、抗原は糖鎖または他の分子である。いくつかの態様において、抗原は、正常な細胞もしくは組織または標的とされない細胞もしくは組織と比べて、当該疾患または病態の細胞（例えば腫瘍細胞または病原体細胞）上に選択的に発現または過剰発現する。他の態様において、抗原は正常細胞上に発現し、かつ/または操作細胞上に発現する。

【0560】

いくつかの態様において、特定の抗原（またはマーカーもしくはリガンド）、例えば、養子療法によって標的とされる特定の細胞タイプにおいて発現している抗原、例えばがんマーカー、および/または減弱応答を誘導することを目的とした抗原、例えば正常細胞もしくは非罹患細胞タイプの表面において発現している抗原に対する特異性をもつCARが構築される。したがって、CARは、典型的には、細胞外部分に、1つもしくは複数の抗原結合分子、例えば、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、および/または抗体分子を含む。いくつかの態様において、CARは、抗体分子の1つまたは複数の抗原結合部分、例えば、モノクローナル抗体（mAb）の可変重鎖（V_H）および可変軽鎖（V_L）に由来する単鎖抗体断片（scFv）を含む。

【0561】

いくつかの態様において、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、機能的な非TCR抗原受容体、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）がある。一般的に、ペプチド-MHC複合体に向けられたTCR様特異性を示す抗体または抗原結合断片を含有するCARはまた、TCR様CARと呼ばれることもある。いくつかの態様において、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、いくつかの局面においてリンカーおよび/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。いくつかの態様において、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、共刺激受容体と組合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。

【0562】

いくつかの態様において、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。キメラ受容体が標的とする抗原の中には、養子細胞療法を介して標的とされる疾患、病態、または細胞型との関連で発現されるものがある。疾患および病態の中には増殖性、腫瘍性、および悪性の疾患および障害があり、これには、血液がん、免疫系のがん、例えばリンパ腫、白血病、および/またはメラノーマ、例えばB細胞、T細胞、および骨髄性の白血病、リンパ腫、ならびに多発性骨髄腫を含む、がんおよび腫瘍が含まれる。

【0563】

いくつかの態様において、抗原（またはリガンド）はポリペプチドである。いくつかの態様において、それは炭水化物または他の分子である。いくつかの態様において、抗原（またはリガンド）は、正常または非標的細胞もしくは組織と比較して、疾患または病態の細胞、例えば、腫瘍または病原性細胞上に選択的に発現または過剰発現される。

【0564】

いくつかの態様において、CARは、細胞の表面上に発現されるインタクトな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。

【0565】

いくつかの態様において、当該受容体によって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、炭酸脱水酵素9（CA9、CAIXもしくはG250としても知られる）、がん精巣抗原、がん/精巣抗原1B（CTAG、NY-ESO-1およびLAGE-2としても知られる）、がん胎児性抗原（CEA）、サイクリ

10

20

30

40

50

ン、サイクリンA2、C-Cモチーフ型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、CD133、CD138、CD171、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4 (CSPG4)、上皮成長因子タンパク質 (EGFR)、III型上皮成長因子受容体変異 (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; Fc受容体ホモログ5もしくはFCRH5としても知られる)、胎児型アセチルコリン受容体 (胎児型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)、グリピカン-3 (GPC3)、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-22R α)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R α 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (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)、ルイスY、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン (MSLN)、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、メラノーマ優先発現抗原 (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)、受容体型チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (ROR1)、サバイビン、栄養芽層糖タンパク質 (TPBG 5T4としても知られる)、腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72)、チロシナーゼ関連タンパク質1 (TRP1、TYRP1もしくはgp75としても知られる)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2、ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼもしくはDCTとしても知られる)、血管内皮成長因子受容体 (VEGFR)、血管内皮成長因子受容体2 (VEGFR2)、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、病原体特異的抗原もしくは病原体発現抗原、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の中から選択されるか、あるいは α v β 6インテグリン (avb6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、CAIXもしくはG250としても知られる)、がん精巣抗原、がん/精巣抗原1B (CTAG、NY-ESO-1およびLAGE-2としても知られる)、がん胎児性抗原 (CEA)、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフ型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、CD133、CD138、CD171、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4 (CSPG4)、上皮成長因子タンパク質 (EGFR)、III型上皮成長因子受容体変異 (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; Fc受容体ホモログ5もしくはFCRH5としても知られる)、胎児型アセチルコリン受容体 (胎児型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)、グリピカン-3 (GPC3)、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-22R α)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R α 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (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)、ルイスY、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン (MSLN)、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

10

20

30

40

50

A (MART-1)、神経細胞接着分子 (NCAM)、腫瘍胎児性抗原、メラノーマ優先発現抗原 (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)、受容体型チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (ROR1)、サバイビン、栄養芽層糖タンパク質 (TPBG 5T4としても知られる)、腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72)、チロシナーゼ関連タンパク質1 (TRP1、TYRP1もしくはgp75としても知られる)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2、ドパクロムトートメラーゼ、ドパクロムデルタ-イソメラーゼもしくはDCTとしても知られる)、血管内皮成長因子受容体 (VEGFR)、血管内皮成長因子受容体2 (VEGFR2)、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、病原体特異的抗原もしくは病原体発現抗原、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の中から選択されるものを含む。いくつかの態様における該受容体によって標的とされる抗原は、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を含む。いくつかの態様において、当該受容体によって標的とされる抗原はCD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79bもしくはCD30であるか、またはそれらを含む。いくつかの態様において、疾患または病態はB細胞悪性腫瘍、例えば大細胞型B細胞リンパ腫 (例えば、DLBCL) であり、抗原はCD19である。

【0566】

いくつかの態様において、抗原は、病原体特異的抗原もしくは病原体発現抗原であるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、抗原は、ウイルス性抗原 (例えば、HIV、HCV、HBVなどに由来するウイルス性抗原)、細菌性抗原、および/または寄生虫抗原である。

【0567】

「主要組織適合遺伝子複合体」(MHC)への言及は、多様な形をもつペプチド結合部位または結合溝 (groove) を含有し、場合によっては、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化することができるタンパク質、一般的には糖タンパク質を指す。場合によっては、MHC分子は、T細胞の表面にある抗原受容体、例えば、TCRまたはTCR様抗体が認識可能なコンホメーション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-ペプチド複合体を含めて細胞表面に示されてもよく、発現されてもよい。一般的に、MHCクラスI分子は、膜貫通 α 鎖、場合によっては、3つの α ドメインをもつ膜貫通 α 鎖と、非共有結合している β 2ミクログロブリンを有するヘテロ二量体である。一般的に、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 で構成され、 α および β は両方とも典型的には膜を貫通している。MHC分子は、ペプチドを結合するための抗原結合部位と、適切な抗原受容体が認識するのに必要な配列を含有する、MHCの有効な部分を含んでもよい。いくつかの態様において、MHCクラスI分子は、MHC-ペプチド複合体が、T細胞、例えば、一般的にはCD8⁺T細胞であるが、場合によってはCD4⁺T細胞によって認識される場所である細胞表面に、サイトゾル内に生じたペプチドを送達する。いくつかの態様において、MHCクラスII分子は、典型的には、小胞系内に生じたペプチドがCD4⁺T細胞によって認識される場所である細胞表面に、このようなペプチドを送達する。一般的に、MHC分子は、総称して、マウスではH-2、ヒトではヒト白血球抗原 (HLA) と呼ばれる、連鎖した遺伝子座の一群によってコードされる。従って、典型的に、ヒトMHCはヒト白血球抗原 (HLA) と呼ばれることもある。

【0568】

「MHC-ペプチド複合体」もしくは「ペプチド-MHC複合体」という用語またはそのバリエーションは、ペプチド抗原とMHC分子の複合体または結合、例えば、一般的に、MHC分子の結合溝または裂け目 (cleft) におけるペプチドの非共有結合相互作用によるペプチド抗原とMHC分子の複合体または結合を指す。いくつかの態様において、MHC-ペプチド複合体は細胞の表面に存在するか、または細胞の表面で示される。いくつかの態様において、抗原受容体、例えば、TCR、TCR様CAR、またはその抗原結合部分がMHC-ペプチド複合体を特異的に認識することができる。

【0569】

いくつかの態様において、ポリペプチドのペプチド抗原またはエピトープなどのペプチドは、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。一般的に、前記ペプチドは、もっと長い生物学的分子、例えば、ポリペプチドまたはタンパク質の断片に由来するか、またはこれに基づく。いくつかの態様において、前記ペプチドの長さは典型的には約8～約24アミノ酸である。いくつかの態様において、ペプチドの長さは、MHCクラスII複合体における認識の場合、9または約9から、22アミノ酸である。いくつかの態様において、ペプチドの長さは、MHCクラスI複合体における認識の場合、8または約8から、13アミノ酸である。いくつかの態様において、MHC-ペプチド複合体などのMHC分子の状況においてペプチドが認識されると、TCRまたはTCR様CARなどの抗原受容体は、T細胞に対して、T細胞応答、例えば、T細胞増殖、サイトカイン産生、細胞傷害性T細胞応答、または他の応答を誘導する活性化シグナルを発生または誘発する。

10

【0570】

いくつかの態様において、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産生され得る（例えば、米国公開出願番号US 2002/0150914; US 2003/0223994; US 2004/0191260; US 2006/0034850; US 2007/00992530; US 20090226474; US20090304679; および国際PCT公開番号WO 03/068201を参照のこと）。

【0571】

いくつかの態様において、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有する有効量の免疫原で宿主を免疫化することによって生成することができる。場合によっては、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、または下記で説明される他の抗原のエピトープである。いくつかの態様において、次いで、免疫応答を誘発するために有効量の免疫原が宿主に投与される。この場合、免疫原は、MHC分子の結合溝内でのペプチドの三次元提示に対して免疫応答を誘発するのに十分な期間にわたって、その三次元形態を保持する。次いで、MHC分子の結合溝内でのペプチドの三次元提示を認識する望ましい抗体が生成されたかどうか確かめるために、宿主から収集した血清がアッセイされる。いくつかの態様において、生成された抗体は、MHC-ペプチド複合体を、MHC分子だけと、関心対象のペプチドだけと、およびMHCと無関係のペプチドの複合体と区別できることを確かめるために評価することができる。次いで、望ましい抗体は単離することができる。

20

30

【0572】

いくつかの態様において、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ーなどの抗体ライブラリーディスプレイ法を用いることによって生成することができる。いくつかの態様において、変異体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ーを作製することができる。例えば、前記のファージディスプレイライブラリーではライブラリーメンバーは、1つまたは複数のCDRの1つまたは複数の残基が変異されている。例えば米国公開出願番号US20020150914、US2014/0294841; およびCohen CJ. et al. (2003) J Mol. Recogn. 16:324-332を参照されたい。

40

【0573】

本明細書において「抗体」という用語は最も広い意味で用いられ、インタクトな抗体、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、単鎖可変断片 (scFv) を含む単鎖抗体断片、およびシングルドメイン抗体 (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、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を含む。この用語は、遺伝子操作された免疫グロブリンおよび/または別の方法で改変された形の免疫グロブリン、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

50

ート (heteroconjugate) 抗体、多重特異性抗体、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。特に定めのない限り、「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しなければならない。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インタクトな抗体または完全長抗体も包含する。

【0574】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、抗体の重鎖および軽鎖は完全長でもよく、抗原結合部分 (Fab、F(ab')₂、Fv、または単鎖Fv断片 (scFv)) でもよい。他の態様において、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、さらに具体的にはIgG1 (例えば、ヒトIgG1) から選択される。別の態様において、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。

【0575】

提供される抗体の中には抗体断片がある。「抗体断片」とは、インタクトな抗体が結合する抗原に結合する、インタクトな抗体の部分を含む、インタクトな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、単鎖抗体分子、例えば、scFvおよびシングルドメインV_Hシングル抗体;ならびに抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれるが、これに限定されない。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断片、例えば、scFvである。

【0576】

用語「相補性決定領域」および「CDR」は、「超可変領域」または「HVR」と同義であり、いくつかの場合には、抗原特異性および/または結合親和性を与える、抗体可変領域内のアミノ酸の非連続的配列を指すことが公知である。一般に、各重鎖可変領域には3つのCDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)があり、各軽鎖領域には3つのCDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)がある。「フレームワーク領域」および「FR」は、いくつかの場合には、重鎖および軽鎖の可変領域の非CDR部分を指すことが公知である。一般に、各完全長重鎖可変領域には4つのFR(FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4)があり、各完全長軽鎖可変領域には4つのFR(FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4)がある。

【0577】

所与のCDRまたはFRの正確なアミノ酸配列境界は、いくつかの周知の方式のいずれかを用いて容易に特定することができる。これらの方式には、Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」番号付与方式); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」番号付与方式); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745." (「Contact」番号付与方式); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (「IMGT」番号付与方式); Honegger A and Pluckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70 (「Aho」番号付与方式);およびMartin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272 (「AbM」番号付与方式)によって説明されているものが含まれる。

【0578】

所与のCDRまたはFRの境界は、特定のために使用される方式に応じて変動し得る。例えば、Kabat方式は、構造アライメントに基づいているのに対し、Chothia方式は、構造情

10

20

30

40

50

報に基づいている。Kabat方式とChothia方式のどちらの番号付与も、最も一般的な抗体領域配列長に基づいており、挿入には挿入文字、例えば「30a」によって対応し、一部の抗体には欠失が現れる。これら2つの方式は、ある種の挿入および欠失(「インデル」)を異なる位置に配置するため、異なる番号が付与される。Contact方式は、複合体結晶構造の解析に基づいており、Chothia番号付与方式と多くの点で類似している。AbM方式は、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用されているものに基づく、Kabat定義とChothia定義の折衷案である。

【0579】

下記の表10は、Kabat、Chothia、AbM、およびContact方式によってそれぞれ特定された、CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3およびCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3の例示的な位置境界を一覧にしている。CDR-H1について、残基の番号付与は、Kabat番号付与方式およびChothia番号付与方式の両方を用いて記載されている。FRはCDRの間に位置しており、例えば、FR-L1はCDR-L1の前方に位置し、FR-L2はCDR-L1とCDR-L2の間に位置し、FR-L3はCDR-L2とCDR-L3の間に位置し、以下同様である。示されているKabatの番号付与方式ではH35AおよびH35Bに挿入を配置するため、Chothia CDR-H1ループの末端は、示されているKabatの番号付与方式の慣例を用いて番号付与すると、ループの長さに応じてH32とH34の間で変動することに留意されたい。

【0580】

(表10) 様々な番号付与方式に基づく、CDRの境界

CDR	Kabat	Chothia	AbM	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (Kabat 番号付与 ¹)	H31--H35B	H26--H32.34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (Chothia 番号付与 ²)	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

1 - Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD

2 - Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948

【0581】

したがって、別段の指定が無い限り、所与の抗体またはその領域、例えばその可変領域の「CDR」もしくは「相補性決定領域」、または個々の指定されたCDR(例えば、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)は、前述の方式のいずれかまたは他の公知の方式によって定められた、ある(または具体的な)相補性決定領域を包含すると理解されるべきである。例えば、特定のCDR(例えばCDR-H3)が、所与のV_H領域またはV_L領域のアミノ酸配列中に対応するCDRのアミノ酸配列を含むと記載されている場合、そのようなCDRは、前述の方式のいずれかまたは他の公知の方式によって定めた場合に、対応するCDR(例えばCDR-H3)の配列を可変領域内に有していると理解される。いくつかの態様において、具体的なCDR配列が指定される。提供される抗体の例示的なCDR配列は、様々な番号付与方式を用いて説明されるが、提供される抗体は、他の前述の番号付与方式のいずれかまたは当業者に公知の他の番号付与方式に従って説明されるようなCDRを含むことができると理解される。

【0582】

同様に、別段の指定が無い限り、所与の抗体またはその領域、例えばその可変領域のFRまたは個々の指定されたFR(例えば、FR-H1、FR-H2、FR-H3、FR-H4)は、公知の方式のいずれかによって定められる、ある(または具体的な)フレームワーク領域を包含すると

理解されるべきである。場合によっては、個々のCDR、FR、または複数のFRもしくはCDRを特定するための方式は指定される。例えば、CDRは、Kabat、Chothia、AbM、もしくはContactの方法、または他の公知の方式によって定められる。他の場合において、CDRまたはFRの特定のアミノ酸配列が与えられる。

【0583】

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体を抗原に結合させるのに関与している抗体重鎖または抗体軽鎖のドメインを意味する。一般に、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、類似した構造を有しており、各ドメインは、4つの保存されている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)を参照されたい)。単一のV_HドメインまたはV_Lドメインが、抗原結合特異性を与えるのに十分である場合がある。さらに、特定の抗原に結合する抗体は、その抗原に結合する抗体に由来するV_HドメインまたはV_Lドメインを用いて、相補的なV_LドメインまたはV_Hドメインのライブラリーをそれぞれスクリーニングして、単離することもできる。例えば、Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)を参照されたい。

【0584】

シングルドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部を含む抗体断片である。ある特定の態様において、シングルドメイン抗体はヒトシングルドメイン抗体である。いくつかの態様において、CARは、抗原、例えば、がんマーカー、または標的化しようとする細胞もしくは疾患、例えば、腫瘍細胞もしくはがん細胞の細胞表面抗原、例えば、本明細書に記載の、または公知の任意の標的抗原に特異的に結合する抗体重鎖ドメインを含む。

【0585】

抗体断片は、インタクトな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生成を含むが、これに限定されない様々な技法によって作ることができる。いくつかの態様において、抗体は、組換えにより生成された断片、例えば、天然では生じない配置を含む断片、例えば、2つもしくはそれ以上の抗体領域もしくは鎖が合成リンカー、例えば、ペプチドリinkerでつながっている断片、および/または天然のインタクトな抗体の酵素消化では生成されないことがある断片である。いくつかの態様において、抗体断片はscFvである。

【0586】

「ヒト化」抗体とは、すべての、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、すべての、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。「ヒト化型」の非ヒト抗体とは、典型的には、親非ヒト抗体の特異性および親和性を保持しながらヒトに対する免疫原性を小さくするためにヒト化されている、非ヒト抗体のバリエーションを指す。いくつかの態様において、ヒト化抗体にある、いくつかのFR残基は、例えば、抗体特異性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残基が得られた抗体)に由来する対応する残基で置換される。

【0587】

いくつかの態様において、抗原または抗原結合ドメインはCD19である。いくつかの態様において、scFvは、CD19に特異的な抗体または抗体断片に由来するV_HおよびV_Lを含む。いくつかの態様において、CD19に結合する抗体または抗体断片は、FMC63およびSJ25C1などのマウス由来抗体である。いくつかの態様において、抗体または抗体断片は、例えば米国特許出願公開第2016/0152723号に記載されているようなヒト抗体である。

【0588】

いくつかの態様において、scFvはFMC63に由来する。一般に、FMC63は、ヒト由来CD19を発現するNalm-1細胞およびNalm-16細胞に対して産生させたマウスモノクローナルIgG1抗体を指す(Ling, N. R., et al. (1987). *Leucocyte typing III*. 302)。いくつ

10

20

30

40

50

かの態様において、FMC63 抗体は、SEQ ID NO: 38および39にそれぞれ示すCDR-H1およびCDR-H2、ならびにSEQ ID NO: 40または54に示すCDR-H3;ならびにSEQ ID NO: 35に示すCDR-L1およびSEQ ID NO: 36または55に示すCDR-L2およびSEQ ID NO: 37または34に示すCDR-L3を含む。いくつかの態様において、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。

【0589】

いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO: 35のCDR-L1配列、SEQ ID NO: 36のCDR-L2配列、およびSEQ ID NO: 37のCDR-L3配列を含む可変軽鎖、ならびに/またはSEQ ID NO: 38のCDR-H1配列、SEQ ID NO: 39のCDR-H2配列、およびSEQ ID NO: 40のCDR-H3配列を含む可変重鎖を含む。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO: 41に示す可変重鎖領域およびSEQ ID NO: 42に示す可変軽鎖領域を含む。いくつかの態様において、可変重鎖および可変軽鎖は、リンカーによって連結されている。いくつかの態様において、リンカーは、SEQ ID NO: 56に示される。いくつかの態様において、scFvは、V_H、リンカー、およびV_Lを順番に含む。いくつかの態様において、scFvは、V_L、リンカー、およびV_Hを順番に含む。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO: 57に示すヌクレオチド配列、またはSEQ ID NO: 57に対して少なくとも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。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO: 43に示すアミノ酸配列、またはSEQ ID NO: 43に対して少なくとも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。

【0590】

いくつかの態様において、scFvはSJ25C1に由来する。SJ25C1は、ヒト由来CD19を発現するNalm-1細胞およびNalm-16細胞に対して産生させ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)。いくつかの態様において、SJ25C1抗体は、SEQ ID NO: 47~49にそれぞれ示すCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびにSEQ ID NO: 44~46にそれぞれ示すCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3配列を含む。いくつかの態様において、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。

【0591】

いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO: 44のCDR-L1配列、SEQ ID NO: 45のCDR-L2配列、およびSEQ ID NO: 46のCDR-L3配列を含む可変軽鎖、ならびに/またはSEQ ID NO: 47のCDR-H1配列、SEQ ID NO: 48のCDR-H2配列、およびSEQ ID NO: 49のCDR-H3配列を含む可変重鎖を含む。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO: 50に示す可変重鎖領域およびSEQ ID NO: 51に示す可変軽鎖領域を含む。いくつかの態様において、可変重鎖および可変軽鎖は、リンカーによって連結されている。いくつかの態様において、リンカーは、SEQ ID NO: 52に示される。いくつかの態様において、scFvは、V_H、リンカー、およびV_Lを順番に含む。いくつかの態様において、scFvは、V_L、リンカー、およびV_Hを順番に含む。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO: 53に示すアミノ酸配列、またはSEQ ID NO: 53に対して少なくとも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。

【0592】

いくつかの態様において、抗原はCD20である。いくつかの態様において、scFvは、CD20に特異的な抗体または抗体断片に由来するV_HおよびV_Lを含有する。いくつかの態様において、CD20に結合する抗体または抗体断片は、リツキシマブである、またはリツキシマブに由来する抗体、例えばリツキシマブscFvである。

【0593】

いくつかの態様において、抗原はCD22である。いくつかの態様において、scFvは、CD22に特異的な抗体または抗体断片に由来するV_HおよびV_Lを含有する。いくつかの態様において、CD22に結合する抗体または抗体断片は、m971である、またはm971に由来する抗体、例えばm971 scFvである。

【0594】

いくつかの態様において、抗原または抗原結合ドメインはBCMAである。いくつかの態様において、scFvは、BCMAに特異的な抗体または抗体断片に由来するV_HおよびV_Lを含有する。いくつかの態様において、BCMAに結合する抗体または抗体断片は、国際特許出願国際公開公報第2016/090327号および国際公開公報第2016/09032号に記載されている抗体または抗体断片に由来するV_HおよびV_Lである、またはそれらを含有する。

10

【0595】

いくつかの態様において、抗原または抗原結合ドメインはGPCR5Dである。いくつかの態様において、scFvは、GPCR5Dに特異的な抗体または抗体断片に由来するV_HおよびV_Lを含む。いくつかの態様において、GPCR5Dに結合する抗体または抗体断片は、国際特許出願、公開番号WO 2016/090329およびWO 2016/090312に記載される抗体または抗体断片に由来するV_HおよびV_Lであるか、またはそれらを含む。

【0596】

いくつかの態様において、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。いくつかの局面において、キメラ抗原受容体は、抗体または断片を含む細胞外部分および細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、抗体または断片はscFvを含む。いくつかの局面において、キメラ抗原受容体は、抗体または断片を含む細胞外部分および細胞内シグナル伝達領域を含む。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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/もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ITAM）を含むシグナル伝達ドメインであるか、またはそれらを含む。

20

【0597】

一部の態様では、前記組換え受容体、例えば、CARの抗体部分は、免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部、例えば、ヒンジ領域、例えば、IgG4ヒンジ領域、および/またはC_H1/C_Lおよび/またはFc領域をさらに含む。一部の態様では、定常領域または定常部分はヒトIgG、例えば、IgG4またはIgG1の定常領域または定常部分である。一部の局面では、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にあるスペーサー領域として役立つ。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前記細胞の応答性を高める長さのものでよい。例示的なスペーサーには、Hudecek et al. (2013) Clin. Cancer Res., 19:3153、国際特許出願公開番号 WO2014031687、米国特許第8,822,647号、または米国特許出願公開第US2014/0271635号に記載のスペーサーが含まれるが、これに限定されない。

30

【0598】

一部の態様では、定常領域または定常部分は、ヒトIgG、例えば、IgG4またはIgG1の定常領域または定常部分である。一部の態様では、スペーサーは、配列ESKYGPPCPPCP(SEQ ID NO: 1に示す)を有し、SEQ ID NO:2に示した配列によってコードされる。一部の態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:3に示した配列を有する。一部の態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:4に示した配列を有する。一部の態様では、定常領域または定常部分はIgDの定常領域または定常部分である。一部の態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:5に示した配列を有する。一部の態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:1、3、4、または5のいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を有する。一部の態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:26~34に示した配列を有する。一部の態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:26~34のいずれかと少なくとも

40

50

も85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはそれより大きい配列同一性を示すアミノ酸配列を有する。

【0599】

一部の態様では、前記抗原受容体は、細胞外ドメインに直接的または間接的に連結された細胞内ドメインを含む。一部の態様では、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を連結する膜貫通ドメインを含む。一部の態様では、細胞内シグナル伝達ドメインはITAMを含む。例えば、一部の局面では、抗原認識ドメイン(例えば、細胞外ドメイン)は、一般的に、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達成分、例えば、抗原受容体複合体、例えば、CARの場合はTCR複合体を介した活性化、および/または別の細胞表面受容体を介したシグナルを模倣するシグナル伝達成分に連結される。一部の態様では、キメラ受容体は、細胞外ドメイン(例えば、scFv)と細胞内シグナル伝達ドメインとの間で連結または融合された膜貫通ドメインを含む。従って、一部の態様では、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と細胞内シグナル伝達ドメインに連結される。

10

【0600】

一態様では、前記受容体、例えば、CARにおいて前記ドメインの1つと天然で結合している膜貫通ドメインが用いられる。場合によっては、膜貫通ドメインは、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小にするために、このようなドメインと、同じまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインとの結合を避け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。

20

【0601】

膜貫通ドメインは一部の態様では天然供給源または合成供給源のいずれかに由来する。供給源が天然の場合、前記ドメインは、一部の局面では、任意の膜結合タンパク質または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域は、T細胞受容体の α 鎖、 β 鎖、もしくは γ 鎖、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154に由来する膜貫通領域を含む(すなわち、少なくとも、これらの膜貫通領域を含む)。または、膜貫通ドメインは一部の態様では合成である。一部の局面では、合成膜貫通ドメインは、主に、疎水性残基、例えば、ロイシンおよびバリンを含む。一部の局面では、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られる。一部の態様では、連結は、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ものである。一部の局面では、膜貫通ドメインはCD28の膜貫通部分を含有する。

30

【0602】

一部の態様では、細胞外ドメインおよび膜貫通ドメインは直接的または間接的に連結することができる。一部の態様では、細胞外ドメインおよび膜貫通は、スペーサー、例えば、本明細書に記載の任意のスペーサーによって連結される。一部の態様では、前記受容体は、膜貫通ドメインが得られた分子の細胞外部分、例えば、CD28細胞外部分を含有する。

【0603】

細胞内シグナル伝達ドメインの中には、天然抗原受容体を介したシグナル、このような受容体と共刺激受容体の組み合わせを介したシグナル、および/または共刺激受容体のみを介したシグナルを模倣するか、またはこれに似せる細胞内シグナル伝達ドメインがある。一部の態様では、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、2~10アミノ酸長のリンカー、例えば、グリシンおよびセリン、例えば、グリシン-セリンダブルット(doublet)を含有するリンカーがCARの膜貫通ドメインと細胞質シグナル伝達ドメインとの間に存在し、その間に連結を形成する。

40

【0604】

T細胞活性化は、一部の局面では、2種類の細胞質シグナル伝達配列:TCRを介して抗原依存的に一次活性化を開始する細胞質シグナル伝達配列(一次細胞質シグナル伝達配列)、および抗原非依存的に二次シグナルまたは共刺激シグナルを供給するように働く細胞質シグ

50

ナル伝達配列(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。一部の局面では、CARは、このようなシグナル伝達成分の一方または両方を含む。

【0605】

前記受容体、例えば、CARは、一般的には、少なくとも1種類の細胞内シグナル伝達成分を含む。一部の局面では、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。刺激するように働く一次細胞質シグナル伝達配列は、免疫受容活性化チロシンモチーフ、すなわちITAMとして知られるシグナル伝達モチーフを含有してもよい。ITAMを含有する一次細胞質シグナル伝達配列の例には、CD3 ζ 鎖、FcR γ 、CD3 γ 、CD3 δ 、およびCD3 ϵ に由来する一次細胞質シグナル伝達配列が含まれる。一部の態様では、CARにある細胞質シグナル伝達分子は、CD3 ζ に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、その一部、またはCD3 ζ に由来する配列を含有する。

10

【0606】

一部の態様では、前記受容体は、TCR複合体の細胞内成分、例えば、T細胞活性化および細胞傷害性を媒介するTCR CD3鎖、例えば、CD3 ζ 鎖を含む。従って、一部の局面では、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る。一部の態様では、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。一部の態様では、前記受容体、例えば、CARは、1種類または複数種のさらなる分子、例えば、Fc受容体 γ 、CD8、CD4、CD25、またはCD16の一部をさらに含む。例えば、一部の局面では、CARまたは他のキメラ受容体には、CD3-ゼータ(CD3- ζ)またはFc受容体 γ と、CD8、CD4、CD25、また

20

【0607】

一部の態様では、CARまたは他のキメラ受容体が連結されると、前記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細胞の正常なエフェクター機能または応答の少なくとも1つを活性化する。例えば、ある状況では、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。一部の態様では、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の切断された部分が、例えば、エフェクター機能シグナルを伝達するのであれば、インタクトな免疫賦活性鎖の代わりに用いられる。一部の態様では、細胞内シグナル伝達ドメインはT細胞受容体(TCR)の細胞質配列を含み、一部の局面では、天然の状況では、このような受容体と協調して、抗原受容体結合後にシグナル伝達を開始するように働く補助受容体の細胞質配列も含む。

30

【0608】

天然TCRの状況では、完全活性化には、一般的に、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される。従って、一部の態様では、完全活性化を促進するには、二次シグナルまたは共刺激シグナルを発生させるための成分もCARに含まれる。他の態様では、CARは、共刺激シグナルを発生させるための成分を含まない。一部の局面では、さらなるCARが同じ細胞において発現され、二次シグナルまたは共刺激シグナルを発生させるための成分を提供する。

【0609】

一部の態様では、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。一部の態様では、CARは、共刺激受容体、例えば、CD28、4-1BB、OX40、DAP10、およびICOSのシグナル伝達ドメインおよび/または膜貫通部分を含む。一部の局面では、同じCARが活性化成分と共刺激成分を両方とも含む。一部の態様では、キメラ抗原受容体は、T細胞共刺激分子に由来する細胞内ドメインまたはその機能的バリエーションを、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。一部の局面では、T細胞共刺激分子はCD28または41BBである。

40

【0610】

一部の態様では、あるCARには活性化ドメインが含まれるのに対して、別の抗原を認識する別のCARによって共刺激成分が提供される。一部の態様では、CARは活性化CARまた

50

は刺激CAR、共刺激CARを含み、両方とも同じ細胞上に発現される(WO2014/055668を参照されたい)。一部の局面では、前記細胞は1種類または複数種の刺激CARもしくは活性化CARおよび/または共刺激CARを含む。一部の態様では、前記細胞は、阻害性CAR(iCAR)。Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215)(December, 2013)を参照されたい。例えば、前記疾患もしくは状態に関連する、および/または前記疾患もしくは状態に特異的な抗原以外の抗原を認識するCAR。例えば、オフターゲット効果を小さくするために、疾患標的指向CARを通じて送達された活性化シグナルは、阻害性CARとそのリガンドが結合することによって減弱または阻害される)をさらに含む。

【0611】

いくつかの態様において、二つの受容体は、それぞれ、細胞に対しての活性化シグナルおよび阻害シグナルを誘導し、その結果、受容体の一方のその抗原へのライゲーションが細胞を活性化するか、または応答を誘導するが、第2の阻害性受容体のその抗原へのライゲーションは、その応答を抑制または減衰するシグナルを誘導する。例としては、活性化CARおよび阻害CAR(iCAR)の組合せがある。そのような戦略は、例えば、活性化CARが、疾患または病態において発現されるが正常細胞でも発現される抗原に結合し、阻害性受容体が、正常細胞に発現されるが、疾患または病態の細胞には発現されない別の抗原に結合するという状況において、オフターゲット効果の可能性を低減するために使用され得る。

【0612】

いくつかの局面において、キメラ受容体は阻害CAR(例えばiCAR)であるか、またはそれを含み、細胞におけるITAM促進応答および/または共刺激促進応答などの、免疫応答を減衰または抑制する細胞内成分を含む。そのような細胞内シグナル伝達成分の例は、PD-1、CTLA4、LAG3、BTLA、OX2R、TIM-3、TIGIT、LAIR-1、PGE2受容体、A2ARを含むEP2/4アデノシン受容体を含む免疫チェックポイント分子に見られるものである。いくつかの局面において、操作された細胞は、細胞の応答、例えば、活性化CARおよび/または共刺激CARによって誘導される応答を減衰するように働くような、そのような阻害性分子のシグナル伝達ドメインまたはそのような阻害性分子に由来するシグナル伝達ドメインを含んだ阻害CARを含む。

【0613】

ある特定の態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3(例えば、CD3-ζ)細胞内ドメインと連結したCD28膜貫通およびシグナル伝達ドメインを含む。一部の態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3ζ細胞内ドメインと連結したキメラCD28およびCD137(4-1BB、TNFRSF9)共刺激ドメインを含む。

【0614】

一部の態様では、CARは、細胞質部分に、1つまたは複数の、例えば、2つ以上の、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含む。例示的なCARは、CD3ζ、CD28、および4-1BBの細胞内成分を含む。

【0615】

一部の態様では、前記抗原受容体はマーカーをさらに含む、および/またはCARもしくは他の抗原受容体を発現する細胞は、代用マーカー、例えば、前記受容体の形質導入もしくは前記受容体を発現させるための細胞の操作を確認するのに用いられ得る細胞表面マーカーをさらに含む。一部の局面では、マーカーは、CD34、NGFR、または上皮増殖因子受容体の全てまたは一部(例えば、切断型)、例えば、このような細胞表面受容体の切断型バージョン(例えば、tEGFR)を含む。一部の態様では、マーカーをコードする核酸は、リンカー配列、例えば、切断可能なリンカー配列、例えば、T2Aをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結される。例えば、マーカー、任意で、リンカー配列は、公開された特許出願番号WO2014031687に開示されるような任意のものでよい。例えば、マーカーは、任意で、リンカー配列、例えば、T2A切断可能なリンカー配列に連結された切断型EGFR(tEGFR)でもよい。

【0616】

切断型EGFR(例えば、tEGFR)の例示的なポリペプチドは、SEQ ID NO:7もしくは16に

10

20

30

40

50

示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:7もしくは16と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。例示的なT2Aリンカー配列は、SEQ ID NO:6もしくは17に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:6もしくは17と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

【0617】

一部の態様では、マーカーは、T細胞上に天然で見出されないか、もしくはT細胞の表面に天然で見出されない分子、例えば、細胞表面タンパク質、またはその一部である。一部の態様では、前記分子は、非自己分子、例えば、非自己タンパク質、すなわち、前記細胞が養子移入される宿主の免疫系が「自己」と認識しない分子である。

【0618】

一部の態様では、マーカーは治療機能を果たさない、および/または遺伝子操作するための、例えば、首尾良く操作された細胞を選択するためのマーカーとして使用する以外の効果をもたらさない。他の態様では、マーカーは治療用分子でもよく、何らかの望ましい効果を別の方法で発揮する分子、例えば、細胞がインビボで遭遇するリガンド、例えば、養子移入時に前記細胞の応答を強める、および/または弱めるための、ならびにリガンドに遭遇するための共刺激分子または免疫チェックポイント分子でもよい。

【0619】

場合によっては、CARは、第一世代CAR、第二世代CAR、および/または第三世代CARと呼ばれる。一部の局面では、第一世代CARは、抗原が結合した時に、CD3鎖によって誘導されるシグナルしか生じないCARである。一部の局面では、第二世代CARは、このようなシグナルと共刺激シグナルを生じるCAR、例えば、CD28またはCD137などの共刺激受容体に由来する細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARである。一部の局面では、第三世代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CARである。

【0620】

例えば、一部の態様では、CARは、抗体、例えば、抗体断片と、CD28の膜貫通部分もしくはその機能的バリエーションであるか、またはそれを含む膜貫通ドメインと、CD28のシグナル伝達部分もしくはその機能的バリエーションおよびCD3ζのシグナル伝達部分もしくはその機能的バリエーションを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。一部の態様では、CARは、抗体、例えば、抗体断片と、CD28の膜貫通部分もしくはその機能的バリエーションであるか、またはそれを含む膜貫通ドメインと、4-1BBのシグナル伝達部分もしくはその機能的バリエーションおよびCD3ζのシグナル伝達部分もしくはその機能的バリエーションを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。一部のこのような態様では、前記受容体は、Ig分子の一部、例えば、ヒトIg分子の一部、例えば、Igヒンジ、例えば、IgG4ヒンジを含むスペーサー、例えば、ヒンジのみのスペーサーをさらに含む。

【0621】

一部の態様では、前記組換え受容体、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)もしくはそのバリエーション、例えば、SEQ ID NO:8に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:8と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはそれより大きい配列同一性を示すアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインであるか、あるいはこれを含む。一部の態様では、組換え受容体の膜貫通ドメイン含有部分は、SEQ ID NO:9に示したアミノ酸配列、あるいはSEQ ID NO:9と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはそれより大きい配列同一性、またはSEQ ID NO:9と少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0622】

一部の態様では、前記組換え受容体、例えば、CARの細胞内シグナル伝達成分は、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バリエーションもしくは部分、例えば、天然CD28タンパク質の位置186-187においてLL→GG置換のあるドメインを含む。例えば、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:10もしくは11に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:10もしくは11と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含んでもよい。一部の態様では、細胞内ドメインは、4-1BBの細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン(例えば、(アクセッション番号Q07011.1))またはその機能的バリエーションもしくは部分、例えば、SEQ ID NO:12に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:12と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

10

【0623】

一部の態様では、組換え受容体、例えば、CARの細胞内シグナル伝達ドメインは、ヒトCD3 ζ 刺激シグナル伝達ドメインまたはその機能的バリエーション、例えば、ヒトCD3 ζ のアイソフォーム3の112 AA細胞質ドメイン(アクセッション番号:P20963.2)、または米国特許第7,446,190号もしくは米国特許第8,911,993号に記載のCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む。例えば、一部の態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:13、14、もしくは15に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:13、14、もしくは15と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

20

【0624】

一部の局面では、スペーサーは、IgGのヒンジ領域しか含まず、例えば、IgG4またはIgG1のヒンジ領域しか含まず、例えば、SEQ ID NO:1に示した、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、CH₂ドメインおよび/またはCH₃ドメインに連結された、Igヒンジ、例えば、IgG4由来ヒンジであるか、これを含有する。一部の態様では、スペーサーは、例えば、SEQ ID NO:4に示した、CH₂ドメインおよびCH₃ドメインに連結されたIgヒンジ、例えば、IgG4ヒンジである。一部の態様では、スペーサーは、例えば、SEQ ID NO:3に示した、CH₃ドメインだけに連結されたIgヒンジ、例えば、IgG4ヒンジである。一部の態様では、スペーサーは、グリシン-セリンリッチ配列もしくは他のフレキシブルリンカー、例えば、公知のフレキシブルリンカーであるか、またはこれを含む。

30

【0625】

例えば、一部の態様では、CARは、抗体、例えば、scFvを含む抗体断片と、スペーサー、例えば、免疫グロブリン分子の一部、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を含むスペーサー、例えば、Ig-ヒンジ含有スペーサーと、CD28由来膜貫通ドメインの全てまたは一部を含む膜貫通ドメインと、CD28由来細胞内シグナル伝達ドメインと、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む。一部の態様では、CARは、抗体または断片、例えば、scFvと、スペーサー、例えば、任意のIg-ヒンジ含有スペーサーと、CD28由来膜貫通ドメインと、4-1BB由来細胞内シグナル伝達ドメインと、CD3 ζ 由来シグナル伝達ドメインを含む。

40

【0626】

特定の態様において、CARは、FMC63由来のscFv抗原結合ドメイン;免疫グロブリンヒンジスペーサー、膜貫通ドメイン、ならびに4-1BBのシグナル伝達ドメインおよびCD3-ゼータ(CD3 ζ)鎖のシグナル伝達ドメインである共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むCD19指向性CARである。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO:43に記載される配列を含む。いくつかの態様において、scFvは、アミノ酸配列RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35)、SRLHSGV (SEQ ID NO: 36)のアミノ酸配列、およびGNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37)のアミノ酸配列を有するCDRを有するVL;ならびにD

50

YGVS (SEQ ID NO: 38)のアミノ酸配列、
VIWGSETTYNSALKS (SEQ ID NO: 39)

のアミノ酸配列およびYAMDYWG (SEQ ID NO: 40))を有するCDRを有するVHを有する。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO:8に記載される配列を有する。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO:8と少なくとも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有する配列を有する。いくつかの態様において、4-1BB共刺激シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:12に記載される配列を有する。いくつかの態様において、4-1BB共刺激シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:12と少なくとも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の配列を有する。いくつかの態様において、CD3ゼータドメインは、SEQ ID NO: 13に記載される配列を有する。いくつかの態様において、CD3ゼータシグナル伝達ドメインは、それと少なくとも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有する配列を有する。いくつかの態様において、CD19指向性CARは、CD19に結合し、T細胞において発現され、例えばCD19への結合により、CARを介して刺激されると、CD19+標的細胞に対するサイトカイン産生および/または細胞毒性活性を媒介する。

【0627】

一部の態様では、このようなCAR構築物をコードする核酸分子は、T2Aリボソームスキップエレメントおよび/もしくはtEGFR配列をコードする配列を、例えば、CARをコードする配列の下流にさらに含む。一部の態様では、前記配列は、SEQ ID NO:6もしくは17に示した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85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはそれより大きい配列同一性を示すアミノ酸配列をコードする。一部の態様では、抗原受容体(例えば、CAR)を発現するT細胞はまた、(例えば、同じ構築物から2種類のタンパク質を発現するように、T2Aリボソームスイッチによって分けられたCARおよびEGFRtをコードする構築物を導入することによって)非免疫原性選択エпитープとして切断型EGFR(EGFRt)を発現させ、次いで、このような細胞を検出するためのマーカーとして使用できるように作製することもできる(例えば、米国特許第8,802,374号を参照されたい)。一部の態様では、前記配列は、SEQ ID NO:7もしくは16に示したtEGFR配列、またはSEQ ID NO:7もしくは16と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはそれより大きい配列同一性を示すアミノ酸配列をコードする。いくつかの場合において、T2Aなどのペプチドは、2AエレメントのC末端におけるペプチド結合の合成をリボソームに読み飛ばさせて(リボソームスキッピング)、2A配列の末端と次の下流ペプチドの間で分離させることができる(例えば、de Felipe, Genetic Vaccines and Ther. 2:13 (2004)およびde Felipe et al. Traffic 5:616-626 (2004)を参照されたい)。多くの2Aエレメントは、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できる2A配列の例には、非限定的に、米国特許出願公開第20070116690号に記載されている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)、ゾーシアシグナウイルス由来の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。

【0628】

対象に投与された細胞によって発現される、CARなどの組換え受容体は、処置される疾患もしくは病態またはその細胞において発現されるか、それに関連するか、かつ/またはそれに特異的である分子を認識するか、または特異的に結合するのが通常である。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

激シグナルを細胞中に送達し、それによって疾患または病態を標的とする免疫応答を促進する。例えば、いくつかの態様において、細胞は、疾患もしくは病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病態に関連する抗原に特異的に結合するCARを、発現する。

【0629】

B. T細胞受容体(TCR)

いくつかの態様において、提供される方法、使用、製造品、または組成物とともに使用される操作された細胞、例えばT細胞は、標的ポリペプチド、例えば、腫瘍タンパク質、ウイルスタンパク質、または自己免疫タンパク質といった抗原のペプチドエピトープまたはT細胞エピトープを認識するT細胞受容体(TCR)またはその抗原結合部分を発現する細胞である。

【0630】

いくつかの態様において、「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 としても公知である)もしくは可変 γ 鎖および δ 鎖(それぞれTCR α およびTCR β としても公知である)またはそれらの抗原結合部分を含み、かつ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。いくつかの態様において、TCRは $\alpha\beta$ 型である。典型的には、 $\alpha\beta$ 型および $\gamma\delta$ 型で存在するTCRは全般的に構造が類似しているが、それらを発現するT細胞は、解剖学的位置または機能が独特であり得る。TCRは、細胞の表面に、または可溶型で、存在することができる。通常、TCR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一般に関与している場合、T細胞(またはTリンパ球)の表面に見出される。

【0631】

別段の定めが無い限り、用語「TCR」は、完全なTCRおよび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。いくつかの態様において、TCRは、 $\alpha\beta$ 型または $\gamma\delta$ 型のTCRを含む、インタクトTCRまたは完全長TCRである。いくつかの態様において、TCRは、完全長より短い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。いくつかの場合において、TCRの抗原結合部分または断片は、完全長TCRまたはインタクトTCRの構造ドメインの一部のみを含む場合があるが、それでもなお、完全なTCRが結合するペプチドエピトープ、例えばMHC-ペプチド複合体に結合する能力を有する。いくつかの場合において、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の可変ドメイン、例えばTCRの可変 α 鎖および可変 β 鎖を含む。一般に、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。

【0632】

いくつかの態様において、TCRの可変ドメインは、一般に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。いくつかの態様において、TCRのCDRまたはそれらの組合せは、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、一般に、CDRと比較してTCR分子間で一般にばらつきがより少ないフレームワーク領域(FR)によって隔てられている(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)。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、 β 鎖の可変領域は

、一般に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（CDR 4またはHVR4）を含み得る（Kotb（1995）Clinical Microbiology Reviews,8:411-426）。

【0633】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。

10

【0634】

いくつかの態様において、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番号付与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番号付与に基づき鎖の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。いくつかの態様において、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。

20

【0635】

いくつかの態様において、TCR鎖は膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様において、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 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ およびCD3 ζ 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。

30

【0636】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。

40

【0637】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。

【0638】

いくつかの態様において、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

50

。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、TCRは胸腺的に選択されたTCRである。いくつかの態様において、TCRはネオエピトープ拘束性TCRである。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、TCRまたはその抗原結合部分もしくはその抗原結合断片は、TCRの配列の知識から合成的に生成することができる。

【0639】

いくつかの態様において、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のライブラリー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ライブラリーは、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 α およびV β 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）から増幅することができる。いくつかの態様において、TCRライブラリーはCD4⁺またはCD8⁺細胞から作製することができる。いくつかの態様において、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ライブラリーから増幅することができる。いくつかの態様において、TCRは、罹患対象のT細胞供給源、すなわち罹患TCRライブラリーから増幅することができる。いくつかの態様において、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ーを増幅する。いくつかの態様において、scTvライブラリーは、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隔てられるように構築されるナイーブV α およびV β ライブラリー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、ライブラリーはHLA対立遺伝子特異的であり得る。あるいは、いくつかの態様において、TCRライブラリーは、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。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。

【0640】

いくつかの態様において、TCRまたはその抗原結合部分は、改変または操作されたものである。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。

【0641】

いくつかの態様において、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容易に同定され得る。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、ペプチドは、利用可能なコ

ンピュータ予測モデルを用いて同定される。いくつかの態様において、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 (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。いくつかの態様において、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。

【0642】

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。

【0643】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。

【0644】

いくつかの態様において、TCRは完全長TCRである。いくつかの態様において、TCRは抗原結合部分である。いくつかの態様において、TCRは二量体TCR (dTcr) である。いくつかの態様において、TCRは一本鎖TCR (sc-TCR) である。いくつかの態様において、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。

【0645】

いくつかの態様において、TCRは膜貫通配列に対応する配列を含む。いくつかの態様において、TCRは細胞質配列に対応する配列を含む。いくつかの態様において、TCRはCD3とTCR複合体を形成することができる。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、TCRは細胞の表面上に発現される。

【0646】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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、いくつかの態様において、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り得る。いくつかの態様において、TCRは、膜に固定するための膜貫通配列を含む。

【0647】

いくつかの態様において、dTcrは、可変 α ドメイン、定常 α ドメインおよび定常 α ド

10

20

30

40

50

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。

【0648】

いくつかの態様において、TCRはscTCRである。典型的には、scTCRは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。いくつかの態様において、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）。いくつかの態様において、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）。いくつかの態様において、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）。

【0649】

いくつかの態様において、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。

【0650】

いくつかの態様において、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。

【0651】

いくつかの態様において、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。

【0652】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、リンカーは、10または約10から、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、またはおよそ前記個数のアミノ酸を含み得る。いくつかの態様において、リンカーは、式-PGGG- (SGGGG) 5-P- (SEQ ID NO:28) を有し、式中、Pはプロリンであり、Gはグリシンであり、か

10

20

30

40

50

つSはセリンである。いくつかの態様において、リンカーは、配列 GSADDAKKDAAKKDGKS (SEQ ID NO:29)

を有する。

【0653】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、天然TCR中の鎖間ジスルフィド結合は存在しない。例えば、いくつかの態様において、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ことがあり得る。

10

【0654】

導入された鎖間ジスルフィド結合を含むdTCRまたはscTCRのいくつかの態様において、天然のジスルフィド結合は存在しない。いくつかの態様において、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つまたは複数は、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。いくつかの態様において、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。

【0655】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、標的抗原はMHC-ペプチド複合体またはリガンドである。

20

【0656】

いくつかの態様において、 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、増殖および拡大増殖のため、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。

30

【0657】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、動物発現ベクターには、pEUK-Cl、pMAMおよびpMAMneo (Clontech) が含まれる。いくつかの態様において、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。

40

【0658】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、ベクターは、適宜におよびベクターが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。いくつかの態様において、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

50

連結された非天然プロモーターを含み得る。いくつかの態様において、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。他の公知のプロモーターも企図される。

【0659】

いくつかの態様において、TCRをコードするベクターを生成するために、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。いくつかの態様において、α鎖とβ鎖は同じベクターにクローニングされる。いくつかの態様において、α鎖とβ鎖は異なるベクターにクローニングされる。いくつかの態様において、生成された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。

【0660】

遺伝子操作細胞および細胞の製造方法

いくつかの態様において、提供される方法は、疾患または病態を有する対象に、組換え抗原受容体を発現する細胞投与することを伴う。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の導入のための種々の方法が周知であり、提供される方法および組成物で使用され得る。例示的な方法は、受容体をコードする核酸の移入のためのもの、例えば、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によるものを含む。

【0661】

当該受容体を発現し、提供される方法によって投与される細胞の中には、操作細胞がある。遺伝子操作は一般的に、組換え構成成分または操作された構成成分をコードする核酸の、例えばレトロウイルスによる形質導入、トランスフェクションまたは形質転換による該細胞を含む組成物内への導入を伴う。

【0662】

C. キメラ自己抗体受容体（CAAR）

いくつかの態様において、提供される方法、使用、製造物品、および組成物と関連して使用される操作細胞によって発現される組換え受容体の中でも、キメラ自己抗体受容体（CAAR）がある。いくつかの態様において、CAARは自己抗体に特異的である。いくつかの態様において、CAARを発現する細胞、例えばCAARを発現するように操作T細胞は、自己抗体発現細胞に特異的に結合して死滅させるが正常な抗体発現細胞にはそうしないように使用され得る。いくつかの態様において、CAAR発現細胞は、自己抗原の発現と関連する自己免疫疾患、例えば自己免疫疾患を処置するために使用され得る。いくつかの態様において、CAAR発現細胞は、最終的に自己抗体を産生し、自身の細胞表面上に該自己抗体をディスプレイするB細胞を標的とし得、このようなB細胞を治療介入のための疾患特異的標的としてマーキングする。いくつかの態様において、CAAR発現細胞は、抗原特異的キメラ自己抗体受容体を用いて疾患原因B細胞を標的とすることによって自己免疫疾患の病原性B細胞を効率的に標的化して死滅させるために使用され得る。いくつかの態様において、組換え受容体はCAAR、例えば米国特許出願公開第2017/0051035号に記載のいずれかである。

【0663】

いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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。いくつかの態様において、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）構成成分であるシグナル伝達ドメインおよび/または免疫受容体活性化チロシンモチーフ（ITAM）を含むシグナル伝達ドメインであるか、あるい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）構成成分であるシグナル

伝達ドメインおよび/または免疫受容活性化チロシンモチーフ (ITAM) を含むシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達領域は、副刺激または共刺激シグナル伝達領域 (副細胞内シグナル伝達領域) を含む。

【0664】

いくつかの態様において、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タイプに応じて変わり得る。例えば、自己抗原は、特定の疾患状態、例えば、自己抗体媒介性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それが認識することを理由として、選択してよい。いくつかの態様において、自己免疫疾患には尋常性天疱瘡(PV)が含まれる。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。

【0665】

D. マルチターゲティング

いくつかの態様において、提供される方法、使用、製造品、および組成物とともに使用される細胞には、マルチターゲティング戦略を使用する細胞が含まれる。マルチターゲティング戦略は、例えば、同じまたは異なる抗原を各々が認識し、かつ典型的には、異なる細胞内シグナル伝達構成要素を各々が含む、2種またはそれ以上の遺伝子操作された受容体を細胞上で発現させることである。このようなマルチターゲティング戦略は、例えば、国際特許出願公開番号WO 2014055668 A1(例えば、標的ではない、例えば正常細胞上では個別に存在するが、処置されるべき疾患または病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との組合せを記載している)ならびにFedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (2013)(活性化CARおよび阻害性CARを発現する細胞、例えば、活性化CARが、正常または非罹患細胞と処置されるべき疾患または病態の細胞との両方で発現される1つの抗原に結合し、阻害性CARが、正常細胞または処置されることが望まれない細胞でのみ発現される別の抗原に結合する、細胞を記載している)に記載されている。

【0666】

例えば、いくつかの態様において、細胞は、第1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み、該第1の受容体は、通常、該受容体によって認識される抗原、例えば第1の抗原に特異的に結合すると、細胞に活性化シグナルまたは刺激シグナルを誘導することができる。いくつかの態様において、細胞は、第2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み、該第2の受容体は、通常、該受容体によって認識される第2の抗原に特異的に結合すると、免疫細胞に共刺激シグナルを誘導することができる。いくつかの態様において、第1の抗原および第2の抗原は、同じである。いくつかの態様において、第1の抗原および第2の抗原は、異なる。

【0667】

いくつかの態様において、第1および/または第2の遺伝子操作された抗原受容体(例えばCARまたはTCR)は、細胞に活性化シグナルを誘導することができる。いくつかの態様において、受容体は、ITAMモチーフまたはITAM様モチーフを含む細胞内シグナル伝達構成要素を含む。いくつかの態様において、第1の受容体によって誘導される活性化は、細胞におけるシグナル伝達またはタンパク質発現の変化を含み、その結果として、ITAMリン酸化および/もしくはITAM媒介性シグナル伝達カスケードの開始などの免疫応答の開始、免疫シナプスの形成および/もしくは結合され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/もしくはAP-1などの1種もしくは複数種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が起こる。

【0668】

いくつかの態様において、第1および/または第2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または領域を含む。いくつかの態様において、第1の受容体および第2の受容体は、異なる共刺激

10

20

30

40

50

受容体の細胞内シグナル伝達ドメインを含む。1つの態様において、第1の受容体はCD28共刺激シグナル伝達領域を含み、第2の受容体は4-1BB共刺激シグナル伝達領域を含み、またはその逆である。

【0669】

いくつかの態様において、第1および/または第2の受容体は、ITAMモチーフまたは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を両方とも含む。

【0670】

いくつかの態様において、第1の受容体は、ITAMモチーフまたは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2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。同じ細胞において誘導される活性化シグナルと組み合わせられた共刺激シグナルは、免疫応答、例えば、強固かつ持続的な免疫応答、例えば、遺伝子発現の増大、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細胞媒介性エフェクター機能を結果としてもたらすものである。

【0671】

いくつかの態様において、第1の受容体のみの連結も、第2の受容体のみの連結も、強固な免疫応答を誘導しない。いくつかの局面において、1種類の受容体のみが連結されている場合、細胞は、抗原に対して寛容化されるもしくは非応答性になるか、または阻害され、かつ/あるいは増殖するようにも因子を分泌するようにもエフェクター機能を果たすようにも誘導されない。しかし、いくつかのそのような態様において、複数種の受容体が連結される場合、例えば、第1および第2の抗原を発現する細胞に遭遇すると、例えば、1種もしくは複数種のサイトカインの分泌、増殖、存続性、および/または標的細胞の細胞障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な所望の応答、例えば最大限の免疫活性化または刺激が達成される。

【0672】

いくつかの態様において、2種の受容体は、それぞれ、細胞に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、受容体のうちの一方によるその抗原への結合は、細胞を活性化するかまたは応答を誘導するが、第2の阻害性受容体によるその抗原への結合は、その応答を抑制するかまたは弱めるシグナルを誘導する。例は、活性化CARと阻害性CARすなわちiCARとの組合せである。このような戦略、例えば、活性化CARが、疾患または病態において発現されるが正常細胞でも発現される抗原に結合し、阻害性受容体が、正常細胞で発現されるが疾患または病態の細胞では発現されない別の抗原に結合する戦略が、使用され得る。

【0673】

いくつかの態様において、マルチターゲティング戦略は、特定の疾患または病態に関連する抗原が、一過性に(例えば、遺伝子操作に関連する刺激時に)または恒久的に、非罹患細胞で発現され、かつ/または操作された細胞それ自体において発現される場合に使用される。そのような場合には、2つの異なる、個々に特異的な抗原受容体の連結を必要とすることにより、特異性、選択性、および/または有効性が改善され得る。

【0674】

いくつかの態様において、複数種の抗原、例えば、第1および第2の抗原は、標的とされる細胞、組織、または疾患もしくは病態において、例えばがん細胞において発現される。いくつかの局面において、細胞、組織、疾患、または病態は、多発性骨髄腫または多発性骨髄腫細胞である。いくつかの態様において、通常、複数種の抗原のうちの1種または複数種は、細胞療法によって標的とすることが望ましくない細胞、例えば、正常もしくは罹患していない細胞もしくは組織および/または操作された細胞自体でも発現される。そのような態様において、細胞の応答を達成するために多種の受容体の連結を必要とすることにより、特異性および/または有効性が実現される。

【0675】

E. 細胞を操作する方法

10

20

30

40

50

特定の態様において、操作された細胞は、1種もしくは複数種のインプット組成物および/または単一の生物試料から、濃縮T細胞のアウトプット組成物を生成するプロセスによって作製される。特定の態様において、アウトプット組成物は、組換え受容体、例えば、抗CD19 CARなどのCARを発現する細胞を含む。特定の態様において、アウトプット組成物の細胞は、自己細胞療法などの、治療薬として対象に投与するのに適している。いくつかの態様において、アウトプット組成物は、濃縮CD4+T細胞または濃縮CD8+T細胞の組成物である。

【0676】

いくつかの態様において、操作された細胞を生成または作製するためのプロセスは、以下の段階のうちのいくつかまたはすべてを含む工程による:生物試料を採取もしくは入手する段階;該生物試料からインプット細胞を単離、選択、もしくは濃縮する段階;該インプット細胞を凍結保存し保管する段階;該インプット細胞を刺激条件下で解凍および/もしくはインキュベーションする段階;組換えポリヌクレオチド、例えば、CARなどの組換え受容体をコードするポリヌクレオチドを発現するかもしくは含むように、該刺激された細胞を操作する段階;該操作された細胞を、例えば、量、密度、もしくは拡大増殖の閾値まで培養する段階;該培養された細胞をアウトプット組成物として製剤化する段階;ならびに/または該細胞を輸注のために遊離させ、かつ/もしくは対象に投与するのに適する時まで、該製剤化アウトプット細胞を凍結保存し保管する段階。特定の態様において、このプロセスは、濃縮T細胞の2種またはそれ以上のインプット組成物、例えば、別個のCD4+組成物および別個のCD8+組成物を用いて実施され、これらの組成物は、同じ出発生物試料または初期生物試料から別々に処理および操作され、所定の比、例えばCD4+T細胞とCD8+T細胞の比1:1で再注入して対象に戻される。いくつかの態様において、濃縮T細胞は、操作されたT細胞、例えば、組換え受容体を発現するように形質導入されたT細胞であるか、またはそれを含む。

【0677】

特定の態様において、組換え受容体(例えば抗CD19 CAR)を発現する操作された細胞のアウトプット組成物は、細胞の初期および/またはインプット組成物から作製される。いくつかの態様において、インプット組成物は、濃縮T細胞、濃縮CD4+T細胞、および/または濃縮CD8+T細胞の組成物(以下、それぞれ濃縮T細胞組成物、濃縮CD4+T細胞組成物、および濃縮CD8+T細胞組成物とも呼ばれる)である。いくつかの態様において、CD4+T細胞が濃縮された組成物は、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、または99.9%のCD4+T細胞を含む。特定の態様において、濃縮CD4+T細胞の組成物は、100%のCD4+T細胞を含み、約100%のCD4+T細胞を含む。特定の態様において、濃縮T細胞組成物は、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、0.1%未満、もしくは0.01%未満のCD8+T細胞を含むかもしくは含有し、かつ/またはCD8+T細胞を含有せず、かつ/またはCD8+T細胞を含まないもしくは実質的に含まない。いくつかの態様において、細胞の集団は、本質的にCD4+T細胞からなる。いくつかの態様において、CD8+T細胞が濃縮された組成物は、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、もしくは99.9%のCD8+T細胞を含有するか、または約100%のCD8+のCD8+T細胞を含有もしくは含有する。特定の態様において、濃縮CD8+T細胞の組成物は、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、0.1%未満、もしくは0.01%未満のCD4+T細胞を含むかもしくは含有し、かつ/またはCD4+T細胞を含有せず、かつ/またはCD4+T細胞を含まないもしくは実質的に含まない。いくつかの態様において、細胞の集団は、本質的にCD8+T細胞からなる。

【0678】

特定の態様において、操作された細胞を作製するためのプロセスは、次のうちの1つまたは複数を含み、さらには含むことができる:細胞、例えばインプット組成物の細胞を活性化および/もしくは刺激する段階;例えば、形質導入もしくはトランスフェクションによって組換えタンパク質をコードするポリヌクレオチドを導入するために、該活性化および/もしくは刺激された細胞の遺伝子を操作する段階;ならびに/または例えば増殖および/もしくは拡大増

殖を促進する条件下で、該操作された細胞を培養する段階。特定の態様において、提供される方法は、細胞をインキュベーション、活性化、刺激、操作、形質導入、トランスフェクション、および/または培養した後に得られたアウトプット組成物を回収、採取、および/または製剤化する段階とともに使用されてよい。

【0679】

いくつかの態様において、提供される方法および使用に沿って使用される操作された細胞、例えば、前述の抗CD19 CARを発現するものは、細胞を選択、単離、活性化、刺激、拡大増殖、培養、および/または製剤化するためのプロセスによって作製または生成される。いくつかの態様において、このような方法には、前述のいずれかが含まれる。

【0680】

いくつかの態様において、提供される方法および使用に沿って使用される操作された細胞、例えば、前述の抗CD19 CARを発現するものは、例えば、WO 2019/089855およびWO 2015/164675に記載されている例示的なプロセスによって作製または生成される。

【0681】

任意の態様のうちのいくつかにおいて、操作された細胞、例えば前述の抗CD19 CARを発現するもの、またはそのような細胞を含む組成物、例えば、同じ抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)をそれぞれ発現する操作されたCD4+T細胞および操作されたCD8+T細胞を含む組成物を生成、作製、または製造するための例示的なプロセスは、プロセスの段階に濃縮CD4+細胞集団および濃縮CD8+細胞集団を別々に供する段階を含む。操作された細胞を生成または製造するための例示的なプロセスのいくつかの局面において、CD4+細胞およびCD8+細胞は、例えば白血球搬出によって得られるヒト末梢血単核細胞(PBMC)より別々に選択されて、別々の濃縮CD4+細胞組成物および濃縮CD8+細胞組成物を生成する。いくつかの局面において、このような細胞は、凍結保存することができる。いくつかの局面において、CD4+組成物およびCD8+組成物は、後で解凍し、刺激、形質導入、および拡大増殖のための段階に別々に供することができる。

【0682】

操作された細胞を生成または製造するための例示的なプロセスのいくつかの局面において、解凍されたCD4+細胞およびCD8+細胞は、例えば、抗CD3抗体および抗CD28抗体に結合させた、ポリスチレンでコーティングされた常磁性ビーズの存在下で(例えば、ビーズと細胞の比が1:1で)、別々に刺激される。いくつかの局面において、刺激は、ヒト組換えIL-2、ヒト組換えIL-15、およびN-アセチルシステイン(NAC)を含む培地において行われる。いくつかの局面において、CD4+細胞用の細胞培地は、ヒト組換えIL-7も含むことができる。

【0683】

操作された細胞を生成または製造するための例示的なプロセスのいくつかの局面において、ビーズの導入後、同じCAR、例えば同じ抗CD19 CARをコードするレンチウイルスベクターを用いて、CD4+細胞およびCD8+細胞に別々に形質導入する。いくつかの局面において、CARは、マウス抗体に由来する抗CD19 scFv、免疫グロブリンスペーサー、CD28に由来する膜貫通ドメイン、4-1BBに由来する共刺激領域、およびCD3-ζ細胞内シグナル伝達ドメインを含むことができる。いくつかの局面において、ベクターは、T2A配列によってCAR構築物に結合されている、CAR発現に関する代用マーカーとして役立つ短縮型受容体をコードすることができる。例示的なプロセスのいくつかの局面において、これらの細胞は、10 μg/ml硫酸プロタミンの存在下で形質導入される。

【0684】

操作された細胞を生成または製造するための例示的なプロセスのいくつかの局面において、形質導入後、磁場に曝露することにより、細胞組成物からビーズを取り出す。いくつかの局面において、CD4+細胞組成物およびCD8+細胞組成物は、連続的に混ぜ、バイオリアクター(例えばXuri W25バイオリアクター)によって酸素を送りながら、別々に培養して拡大増殖させる。いくつかの場合において、ポロキサマーが培地に添加される。いくつかの局面において、CD4+細胞組成物およびCD8+細胞組成物のどちらも、IL-2およびIL-1

10

20

30

40

50

5の存在下で培養される。いくつかの局面において、CD4+細胞培地はまた、IL-7も含んだ。いくつかの場合において、CD4+細胞およびCD8+細胞は、回収前に、4倍に拡大増殖するまでそれぞれ培養される。いくつかの局面において、閾値に到達後1日目に、各組成物に由来する細胞を別々に回収、製剤化、および凍結保存することができる。いくつかの局面において、操作された細胞、例えば前述の抗CD19 CARを発現するもの、またはそのような細胞を含む組成物、例えば、同じ抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)をそれぞれ発現する操作されたCD4+T細胞および操作されたCD8+T細胞を含む組成物を生成、作製、または製造するための例示的なプロセスは、下記の表11に説明することを含む。

【0685】

(表11) CD4+ CAR-T細胞およびCD8+ CAR-T細胞を作製するための例示的なプロセス

段階	CD4+ 細胞	CD8+ 細胞
刺激 (1~2日目)	- 抗 CD3/CD28 抗体 結合ビーズ - ビーズ対細胞比 1:1 - 培地: IL-2, IL-7, IL-15, および NAC	- 抗 CD3/CD28 抗体 結合ビーズ - ビーズ対細胞比 1:1 - 培地: IL-2, IL-15, および NAC
形質導入 (2~5日目)	形質導入アジュバント (例えば、10 µg/ml 硫酸プロタミン)	形質導入アジュバント (例えば、10 µg/ml 硫酸プロタミン)
ビーズ取り出し (5日目*)	磁気ビーズの取り出し	磁気ビーズの取り出し
拡大増殖 (5日目*~回収時)	- 揺動バイオリアクター および/または 連続混合 - 培地: IL-2, IL-7, IL15, および ポロキサマー	- 揺動バイオリアクター および/または 連続混合 - 培地: IL-2, IL15, および ポロキサマー

*概数

【0686】

他の局面において、操作された細胞またはそのような細胞を含む組成物を生成、作製、または製造するための別の例示的なプロセスには、上記の例示的なプロセスとは次の点で異なるプロセスが含まれる:刺激時にNACは培地に添加されないこと;CD4+細胞培地がIL-2を含まないこと;細胞が、ビーズと細胞の比が3:1で刺激されること;細胞が、より高濃度の硫酸プロタミンを用いて形質導入されること;ビーズの取り出しが7日目頃に行われること;ならびに拡大増殖が、静的環境で、すなわち、連続的混合も灌流(例えば半連続灌流および/もしくは段階的灌流)もせず、かつポロキサマーなしで行われること。

【0687】

いくつかの態様において、少なくとも1種の別個の濃縮CD4+T細胞組成物および少なくとも1種の別個の濃縮CD8+T細胞組成物は、単一の生物試料、例えば、患者または健康個体などの同ドナーに由来するPBMCまたは他の白血球の試料から、単離、選択、濃縮、または入手される。いくつかの態様において、別個の濃縮CD4+T細胞組成物および別個の濃縮CD8+T細胞組成物は、同じ生物試料、例えば、1名の対象から入手、採取、および/または収集された単一の生物試料に由来し、例えば、最初に単離され、選択され、かつ/または濃縮された。いくつかの態様において、生物試料は、CD4+T細胞の選択に最初に供され、その際、陰性画分と陽性画分の両方が確保され、陰性画分はCD8+T細胞の選択にさらに供される。他の態様において、生物試料は、CD8+T細胞の選択に最初に供され、その際、陰性画分と陽性画分の両方が確保され、陰性画分はCD4+T細胞の選択にさらに供される。いくつかの態様において、選択の方法は、国際PCT公開公報第2015/164675号に記載されているように実施する。いくつかの態様において、選択の方法は、国際PCT公開公報第2019/089855号に記載されているように実施する。いくつかの局面において、少なくと

も1種の濃縮CD8+T細胞組成物と少なくとも1種の濃縮CD4+T細胞組成物とが、同じ生物試料、例えば、同じドナー患者または健康個体に由来する別個の組成物となるように、生物試料をまずCD8+T細胞について陽性選択して、少なくとも1種の濃縮CD8+T細胞組成物を生成し、次に陰性画分をCD4+T細胞について陽性選択して、少なくとも1種の濃縮CD4+T細胞組成物を生成する。いくつかの局面において、例えば、少なくとも1種は濃縮CD4+T細胞組成物であり、少なくとも1種は同じドナーに由来する別の濃縮CD8+T細胞組成物である、2種またはそれ以上の別個の濃縮T細胞組成物は、別々に凍結、例えば、凍結保存媒体中で凍結保護または凍結保存される。

【0688】

いくつかの局面において、例えば、少なくとも1種は濃縮CD4+T細胞組成物であり、少なくとも1種は同じ生物試料に由来する別の濃縮CD8+T細胞組成物である、2種またはそれ以上の別個の濃縮T細胞組成物は、刺激性試薬と接触させることによって(例えば、T細胞活性化のためのCD3/CD28とコンジュゲートされた磁性ビーズとともにインキュベーションすることによって)、活性化および/または刺激される。いくつかの局面において、活性化/刺激された各細胞組成物は、例えば、組換えタンパク質(例えばCAR)をコードするウイルスベクターを用いて操作、形質導入、および/またはトランスフェクトされて、各細胞組成物のCD4+T細胞およびCD8+T細胞において同じ組換えタンパク質を発現するようになる。いくつかの局面において、方法は、刺激性試薬、例えば磁性ビーズを細胞組成物から取り出す段階を含む。いくつかの局面において、操作されたCD4+T細胞を含む細胞組成物および操作されたCD8+T細胞を含む細胞組成物は、例えば、その中のCD4+T細胞集団およびCD8+T細胞集団を別々に拡大増殖させるために、別々に培養される。一定の態様において、培養に由来する細胞組成物は、例えば、細胞組成物を製剤緩衝液中で洗浄することにより、回収および/もしくは採取ならびに/または製剤化される。一定の態様において、CD4+T細胞を含む製剤化細胞組成物およびCD8+T細胞を含む製剤化細胞組成物は、凍結、例えば、凍結保存媒体中で凍結保護または凍結保存される。いくつかの局面において、各製剤中の操作されたCD4+T細胞およびCD8+T細胞は、同じドナーまたは生物試料に由来し、同じ組換えタンパク質(例えば抗CD19 CARなどのCAR)を発現する。いくつかの局面において、別個の操作されたCD4+製剤および別個の操作されたCD8+製剤は、所定の比、例えば1:1で、それを必要とする対象、例えば同じドナーに投与される。

【0689】

1. 遺伝子操作のための細胞および細胞の調製

いくつかの態様において、提供される方法、使用、製造品、または組成物とともに使用される細胞、例えばT細胞は、組換え受容体、例えば本明細書に記載のCARまたはTCRを発現するように遺伝子操作された細胞である。いくつかの態様において、操作された細胞は、細胞療法、例えば養子細胞療法において使用される。いくつかの態様において、操作された細胞は免疫細胞である。いくつかの態様において、操作された細胞は、T細胞、例えばCD4+T細胞またはCD8+T細胞である。

【0690】

一部の態様では、前記核酸、例えば組換え受容体をコードする核酸は異種である、すなわち、細胞または細胞から得られた試料、例えば、別の生物または細胞から得られた試料に通常は存在せず、例えば、操作されている細胞および/またはこのような細胞が得られた生物に普通は見出されない。一部の態様では、前記核酸は天然に存在せず、例えば、複数の異なる細胞タイプに由来する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む核酸を含む、自然界で見出されない核酸である。

【0691】

細胞は一般的に、真核細胞、典型的には、哺乳動物細胞、例えば、ヒト細胞である。一部の態様において、前記細胞は血液、骨髄、リンパ、またはリンパ系臓器に由来し、免疫系の細胞、例えば、自然免疫もしくは適応免疫の細胞、例えば、リンパ球、典型的にはT細胞および/またはNK細胞を含む骨髄系細胞またはリンパ系細胞である。他の例示的な細胞には、幹細胞、例えば、人工多能性幹細胞(iPSC)を含む多分化能性幹細胞および多能

10

20

30

40

50

性幹細胞が含まれる。前記細胞は、典型的には、初代細胞、例えば、対象から直接単離された、および/または対象から単離され、凍結された細胞である。一部の態様において、前記細胞には、T細胞または他の細胞タイプの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、およびその部分母集団、例えば、機能、活性化状態、成熟度、分化能、拡大増殖、再循環、局在化、および/もしくは持続の能力、抗原特異性、抗原受容体のタイプ、特定の臓器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規定されるT細胞または他の細胞タイプの1つまたは複数のサブセットが含まれる。処置しようとする対象に関して、前記細胞は同種異系および/または自己由来でもよい。前記方法の中には既製の方法が含まれる。一部の局面において、例えば、既製の技術の場合、前記細胞は多能性および/または多分化能性であり、例えば、幹細胞、例えば、人工多能性幹細胞 (iPSC) である。一部の態様において、前記方法は、対象から細胞を単離する段階、細胞を調製、処理、培養、および/または操作する段階、ならびに凍結保存前または凍結保存後に細胞を同じ対象に再導入する段階を含む。

【0692】

T細胞ならびに/またはCD4+T細胞および/もしくはCD8+T細胞のサブタイプおよび部分母集団の中には、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})、セントラルメモリーT (T_{CM})、エフェクターメモリーT (T_{EM})、または高度に分化した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、粘膜関連インバリエント (mucosa-associated invariant) T (MAIT) 細胞、天然および適応性の調節性T (T_{REG}) 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、濾胞ヘルパーT細胞、 α/β T細胞、ならびに δ/γ T細胞がある。

【0693】

一部の態様において、前記細胞はナチュラルキラー (NK) 細胞である。一部の態様において、前記細胞は、単球または顆粒球、例えば、骨髄系細胞、マクロファージ、好中球、樹状細胞、マスト細胞、好酸球、および/または好塩基球である。

【0694】

一部の態様では、前記細胞は、遺伝子工学を介して導入された1つまたは複数の核酸を含み、それによって、こ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。一部の態様では、前記核酸は異種である、すなわち、細胞または細胞から得られた試料、例えば、別の生物または細胞から得られた試料に通常は存在せず、例えば、操作された細胞および/またはこのような細胞が得られた生物に普通は見出されない。一部の態様では、前記核酸は天然に存在せず、例えば、複数の異なる細胞タイプに由来する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む核酸を含む、自然界で見出されない核酸である。

【0695】

一部の態様では、操作された細胞の調製は1つまたは複数の培養段階および/または調製段階を含む。トランスジェニック受容体、例えば、CARをコードする核酸を導入するための細胞は、試料、例えば、生物学的試料、例えば、対象から得られた試料または対象に由来する試料から単離されてもよい。一部の態様では、細胞が単離される対象は、前記疾患もしくは状態を有するか、細胞療法を必要とするか、または細胞療法が施される対象である。対象は、一部の態様では、特定の治療介入、例えば、養子細胞療法を必要とし、このために細胞が単離、処理、および/または処理されているヒトである。

【0696】

従って、前記細胞は、一部の態様では、初代細胞、例えば、初代ヒト細胞である。前記試料には、対象から直接採取した組織、液体、および他の試料、ならびに1つまたは複数の処理段階、例えば、分離、遠心分離、遺伝子操作 (例えば、ウイルスベクターを用いた形質導入)、洗浄、および/またはインキュベーションに起因する試料が含まれる。生物学

10

20

30

40

50

的試料は、生物学的供給源から直接得られた試料でもよく、処理された試料でもよい。生物学的試料には、体液、例えば、血液、血漿、血清、脳脊髄液、滑液、尿および汗、組織および臓器試料が、これらから得られた処理済み試料を含めて含まれるが、これに限定されない。

【0697】

一部の局面において、前記細胞が得られる、または単離される試料は血液もしくは血液由来試料であるか、アフエーシスもしくは白血球搬出法による生成物であるか、またはこれから得られる。例示的な試料には、全血、末梢血単核球（PBMC）、白血球、骨髓、胸腺、組織生検材料、腫瘍、白血病、リンパ腫、リンパ節、消化管に関連するリンパ系組織、粘膜に関連するリンパ系組織、脾臓、他のリンパ系組織、肝臓、肺、胃、腸、結腸、腎臓、膵臓、乳房、骨、前立腺、子宮頸部、精巣、卵巣、扁桃腺、もしくは他の臓器、および/またはこれらに由来する細胞が含まれる。試料には、細胞療法、例えば、養子細胞療法の状況では、自己供給源および同種異系供給源に由来する試料が含まれる。

10

【0698】

一部の態様において、前記細胞は細胞株、例えば、T細胞株に由来する。前記細胞は、一部の態様では、異種供給源から、例えば、マウス、ラット、非ヒト霊長類、およびブタから得られる。

【0699】

一部の態様において、前記細胞の単離には、1つまたは複数の調製段階および/または親和性に基づかない細胞分離段階が含まれる。一部の例では、例えば、望ましくない成分を除去するために、望ましい成分を濃縮するために、細胞を溶解するか、または特定の試薬に対して感受性のある細胞を除去するために、1種類または複数種の試薬の存在下で細胞が洗浄、遠心分離、および/またはインキュベートされる。一部の例では、細胞は、密度、粘着性、サイズ、特定の成分に対する感受性および/または耐性などの1つまたは複数の特性に基づいて分離される。

20

【0700】

一部の例では、対象の循環血に由来する細胞は、例えば、アフエーシスまたは白血球搬出法によって得られる。試料は、一部の局面では、T細胞、単球、顆粒球、B細胞、他の有核白血球を含むリンパ球、赤血球、および/または血小板を含有し、一部の局面では、赤血球および血小板以外の細胞を含有する。

30

【0701】

一部の態様において、例えば、血漿画分を除去するために、および後の処理段階のために前記細胞を適切な緩衝液または培地に入れるために、対象から収集した血球は洗浄される。一部の態様において、前記細胞はリン酸緩衝食塩水（PBS）で洗浄される。一部の態様において、洗浄溶液には、カルシウムおよび/もしくはマグネシウムならびに/または多くの、もしくは全ての二価カチオンが無い。一部の局面において、洗浄段階は半自動「フロースルー」遠心機（例えば、Cobe 2991 cell processor, Baxter）によって製造業者の説明書に従って成し遂げられる。一部の局面において、洗浄段階はタンジェンシャルフロー濾過（TFF）によって製造業者の説明書に従って成し遂げられる。一部の態様において、洗浄後に、前記細胞は、様々な生体適合性緩衝液、例えば、 $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ を含まないPBSで再懸濁される。ある特定の態様において、血球試料の成分は除去され、前記細胞は培養培地に直接、再懸濁される。

40

【0702】

一部の態様において、前記方法には、密度に基づく細胞分離方法、例えば、赤血球溶解による末梢血からの白血球の調製、およびPercoll勾配またはFicoll勾配による遠心分離が含まれる。

【0703】

いくつかの態様において、選択段階の少なくとも一部は、選択試薬とともに細胞をインキュベーションすることを含む。例えば、選択方法の一環としての、1種または複数種の選択試薬とのインキュベーションは、1種または複数種の特殊な分子、例えば表面マーカー

50

一、例えば表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸の細胞中または細胞表面での発現または存在に基づいて1種または複数種の異なる細胞型を選択するための1種または複数種の選択試薬を用いて、実施されてよい。いくつかの態様において、そのようなマーカーに基づく分離のために1種または複数種の選択試薬を用いる任意の公知の方法が使用されてよい。いくつかの態様において、1種または複数種の選択試薬は、親和性またはイムノアフィニティーに基づく分離である分離をもたらす。例えば、いくつかの局面における選択は、1種または複数種のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞発現または発現レベルに基づいて細胞および細胞集団を分離するための1種または複数種の試薬とともにインキュベーションすることを含み、これは、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相手とともにインキュベーションすることにより、通常はその後に、洗浄段階と、該抗体または該結合相手に結合していない細胞からの該抗体または該結合相手に結合している細胞の分離が続く。

【0704】

このようなプロセスのいくつかの局面において、ある体積量の細胞が、ある量の親和性に基づく所望の選択試薬と混合される。イムノアフィニティーに基づく選択は、分離される細胞と、細胞上のマーカーに特異的に結合する分子、例えば、粒子などの固形表面上の抗体または他の結合相手との好ましいエネルギー相互作用をもたらす任意の方式または方法を用いて実施することができる。いくつかの態様において、方法は、細胞のマーカーに特異的な選択試薬(例えば抗体)でコーティングされている粒子、例えば磁性ビーズなどのビーズを用いて実施される。これらの粒子(例えばビーズ)は、エネルギー的に好ましい相互作用を促進するのに役立つ一定の細胞密度対粒子(例えばビーズ)比率で、振盪または混合しつつ、チューブまたはバッグなどの容器中で細胞とインキュベーションまたは混合することができる。他の場合では、方法は、選択の全部または一部分が、例えば遠心回転の状態にある遠心チャンバーの内部キャビティにおいて行われる細胞選択を含む。いくつかの態様において、イムノアフィニティーに基づく選択試薬などの選択試薬との細胞のインキュベーションは、遠心チャンバー中で実施される。一定の態様において、単離または分離は、国際特許出願公開番号W02009/072003またはUS20110003380A1に記載されている系、器具、または装置を用いて行われる。一例を挙げれば、系は、国際公開公報第2016/073602号に記載されている系である。

【0705】

いくつかの態様において、遠心チャンバーのキャビティでそのような選択段階またはその一部分(例えば、抗体でコーティングされた粒子、例えば磁性ビーズとのインキュベーション)を行うことにより、使用者は、いくつかのパラメーター、例えば、様々な溶液の体積、加工処理中の溶液の添加およびそのタイミングを制御することができる。このことにより、他の利用可能な方法と比べて利点をもたらすことができる。例えば、インキュベーション時にキャビティ中の液体体積を減らせることにより、選択において使用される粒子(例えばビーズ試薬)の濃度、およびしたがって溶液の化学的能力を、キャビティ中の細胞総数に影響を与えることなく、増大させることができる。この結果として、加工処理される細胞と選択のために使用される粒子とのペア相互作用を強めることができる。いくつかの態様において、例えば、本明細書において説明する系、回路、および制御に関連する場合に、チャンバー中でインキュベーション段階を行うことにより、使用者はインキュベーション中に所望の回数の溶液攪拌を実行することが可能になり、これによっても相互作用を向上させることができる。

【0706】

いくつかの態様において、選択段階の少なくとも一部は、遠心チャンバー中で実施され、選択試薬とともに細胞をインキュベーションすることを含む。このようなプロセスのいくつかの局面において、ある体積量の細胞が、ある量の親和性に基づく所望の選択試薬と混合され、その際、該選択試薬の量は、製造業者の取扱い説明書に従って同じ数の細胞および/または同じ体積の細胞を選択するためにチューブまたは容器中で同様の選択を実施する際に通常使用されるよりはるかに少ない量である。いくつかの態様において、製造業者

10

20

30

40

50

の取扱い説明書に従って同じ数の細胞および/または同じ体積の細胞を得るためにチューブまたは容器を用いるインキュベーションにおいて細胞を選択するために使用される同じ選択試薬の量の5%以下、10%以下、15%以下、20%以下、25%以下、50%以下、60%以下、70%以下、または80%以下である、1種または複数種の選択試薬の量が、使用される。

【0707】

いくつかの態様において、選択、例えば、イムノアフィニティーに基づく細胞選択のために、細胞は、選択試薬とともに選択緩衝液も含む混合物中で、チャンバーのキャビティにおいてインキュベーションされる。該選択試薬は、例えば、濃縮および/または枯渇することが望まれる細胞上の表面マーカースには特異的に結合するが、その混合物中の他の細胞上のものには結合しない分子、例として抗体である。抗体は、ポリマーまたは表面などの足場、例えば、磁性ビーズなどのビーズに結合されていてもよく、例えば、CD4およびCD8に特異的なモノクローナル抗体に結合された磁性ビーズである。いくつかの態様において、前述したように、選択試薬は、振盪または回転しながらチューブ中で選択が実施される場合に同じ数の細胞または同じ体積の細胞の選択についてほぼ同じまたは同様の効率を実現するために典型的に使用されるかまたは必要であると思われる選択試薬の量と比較して、実質的に少ない(例えば、その量の5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、または80%以下である)量で、チャンバーのキャビティ中の細胞に添加される。いくつかの態様において、インキュベーションは、例えば10mL~200mL、例えば、少なくとも10mL、20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、100mL、150mL、もしくは200mL、または少なくとも約10mL、20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、100mL、150mL、もしくは200mLである、試薬のインキュベーションに伴う目標体積を実現するために、細胞および選択試薬に選択緩衝液を添加して、実施される。いくつかの態様において、選択緩衝液および選択試薬は、細胞に添加する前に予備混合される。いくつかの態様において、選択緩衝液および選択試薬は、細胞に別々に添加される。いくつかの態様において、選択インキュベーションは、定期的に穏やかに混合する条件下で実施され、この条件は、エネルギー的に好ましい相互作用を促進するのに役立ち、それによって、選択試薬の総使用量を少なくし、同時に高い選択効率を実現することを可能にし得る。

【0708】

いくつかの態様において、選択試薬とのインキュベーションの合計期間は、5分~6時間、例えば30分~3時間または約5分~6時間、例えば約30分~3時間、例えば、少なくとも30分、60分、120分、もしくは180分、または少なくとも約30分、60分、120分、もしくは180分である。

【0709】

いくつかの態様において、インキュベーションは、通常、混合条件下で行われ、例えば、通常は比較的低い力または速度、例えば細胞をペレット化するために使用される速度よりも低い速度で、例えば600rpm~1700rpmまたは約600rpm~1700rpm(例えば、600rpm、1000rpm、もしくは1500rpm、もしくは1700rpm、または約600rpm、1000rpm、もしくは1500rpm、もしくは1700rpm、または少なくとも600rpm、1000rpm、もしくは1500rpm、もしくは1700rpm)で、例えば、チャンバーまたは他の容器の試料または壁に対して80g~100gまたは約80g~100g(例えば、80g、85g、90g、95g、もしくは100g、または約80g、85g、90g、95g、もしくは100g、または少なくとも80g、85g、90g、95g、もしくは100g)のRCFでの回転の存在下で行われる。いくつかの態様において、回転は、このような低速度での回転とそれに続く静止期間、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10秒間の回転および/または静止、例えば、約1または2秒の回転とそれに続く約5、6、7、または8秒間の静止という時間間隔の繰り返しを用いて行われる。

【0710】

いくつかの態様において、このようなプロセスは、チャンバーが内蔵されている完全閉

10

20

30

40

50

鎖系内で行われる。いくつかの態様において、このプロセス(およびいくつかの局面において、1つまたは複数の付加的な段階、例えば、アフェレーシス試料など細胞を含む試料を洗浄する事前洗浄段階も)は、自動化された様式で行われる。この様式では、自動化プログラムを用いて単一の閉鎖系において洗浄および結合段階を完了するように、細胞、試薬、および他の構成成分が適切な時点でチャンバーに引き入れられ、押し出され、遠心分離が実施される。

【0711】

いくつかの態様において、細胞ならびに1種および/または複数種の選択試薬のインキュベーションおよび/または混合後、インキュベーションした細胞を分離に供して、特定の1種または複数種の試薬の存在または不在に基づいて細胞を選択する。いくつかの態様において、分離は、細胞と選択試薬とのインキュベーションが実施されたのと同じ閉鎖系で実施される。いくつかの態様において、選択試薬とのインキュベーション後、選択試薬が結合した細胞を含むインキュベーションされた細胞を、イムノアフィニティーに基づく細胞分離のための系に移す。いくつかの態様において、イムノアフィニティーに基づく分離のための系は、磁気分離カラムであるか、またはそれを含む。

10

【0712】

一部の態様において、単離方法には、細胞における、1種類または複数種の特定の分子、例えば、表面マーカー、例えば、表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸の発現または存在に基づく様々な細胞タイプの分離が含まれる。一部の態様において、このようなマーカーに基づいて分離するための任意の公知の方法を使用することができる。一部の態様において、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、単離は、一部の局面では、例えば、こ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インキュベートし、その後、一般的に洗浄段階を行い、抗体または結合パートナーに結合している細胞を、抗体または結合パートナーに結合していない細胞から分離することによって、1種類または複数種のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞発現または発現レベルに基づいて細胞および細胞集団を分離することを含む。

20

【0713】

このような分離段階は、さらに使用するために、試薬に結合した細胞が保持される正の選択に基づいてもよく、および/または抗体または結合パートナーに結合していない細胞が保持される負の選択に基づいてもよい。一部の例では、さらに使用するために両画分とも保持される。一部の局面において、不均質な集団の中にある細胞タイプを特異的に特定する抗体が利用できない場合、望ましい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分離が最も良く行われるように、負の選択が特に有用な場合がある。

30

【0714】

分離によって、特定のマーカーを発現する特定の細胞集団または細胞が100%濃縮または取り出される必要はない。例えば、特定のタイプの細胞、例えば、マーカーを発現する細胞の正の選択または濃縮とは、このような細胞の数またはパーセントが増加することを指すが、このマーカーを発現しない細胞が完全に無くなる必要はない。同様に、特定のタイプの細胞、例えば、マーカーを発現する細胞の負の選択、除去、または枯渇とは、このような細胞の数またはパーセントが減少することを指すが、このような細胞が全て完全に

40

【0715】

一部の例では、複数回の分離段階が行われ、この場合、ある段階に由来する正に選択された画分または負に選択された画分は別の分離段階、例えば、後の正の選択または負の選択に供される。一部の例では、1回の分離段階で、例えば、それぞれが負の選択のために標的とされるマーカーに特異的な複数種の抗体または結合パートナーと細胞をインキュベートすることによって、同時に、複数種のマーカーを発現する細胞を枯渇することができる。同様に、様々な細胞タイプの表面に発現している複数種の抗体または結合パートナーと細胞をインキュベートすることによって、複数の細胞タイプを同時に正に選択することができる。

50

【0716】

例えば、一部の局面において、特定のT細胞部分母集団、例えば、1種類もしくは複数種の表面マーカーが陽性の細胞または高レベルの1種類もしくは複数種の表面マーカーを発現する細胞、例えば、CD28⁺、CD62L⁺、CCR7⁺、CD27⁺、CD127⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD45RA⁺、および/またはCD45RO⁺T細胞が正の選択法または負の選択法によって単離される。

【0717】

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/CD28 T Cell Expander）を用いて正に選択することができる。

10

【0718】

一部の態様において、単離は、特定の細胞集団を正の選択によって濃縮することによって、または特定の細胞集団を負の選択によって枯渇させることによって行われる。一部の態様において、正の選択または負の選択は、それぞれ、正に選択された細胞または負に選択された細胞の表面に発現している1種類もしくは複数種の表面マーカー（マーカー⁺）または比較的高いレベルで発現している1種類もしくは複数種の表面マーカー（マーカー^{high}）に特異的に結合する1種類または複数種の抗体または他の結合剤と細胞をインキュベートすることによって成し遂げられる。

【0719】

特定の態様において、生物試料、例えばPBMCまたは他の白血球の試料は、CD4⁺T細胞の選択に供され、その際、陰性画分と陽性画分の両方が確保される。一部の態様において、CD8⁺T細胞は、陰性画分より選択される。いくつかの態様において、生物試料は、CD8⁺T細胞の選択に供され、その際、陰性画分と陽性画分の両方が確保される。一部の態様において、CD4⁺T細胞は、陰性画分より選択される。

20

【0720】

一部の態様において、T細胞は、非T細胞、例えば、B細胞、単球、または他の白血球の表面に発現しているマーカー、例えば、CD14の負の選択によってPBMC試料から分離される。一部の局面において、CD4⁺ヘルパーおよびCD8⁺細胞傷害性T細胞を分離するために、CD4⁺選択段階またはCD8⁺選択段階が用いられる。このようなCD4⁺集団およびCD8⁺集団は、1つまたは複数のナイーブ、メモリー、および/またはエフェクターT細胞部分母集団の表面で発現しているか、または比較的多量に発現しているマーカーを対象にした正の選択または負の選択によって部分母集団にさらに選別することができる。

30

【0721】

一部の態様において、さらに、CD8⁺細胞は、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について、例えば、それぞれの部分母集団に関連する表面抗原に基づいた正の選択または負の選択によって濃縮または枯渇される。一部の態様において、有効性を高めるために、例えば、長期生存、拡大増殖、および/または投与後の生着を改善するために、セントラルメモリーT（T_{CM}）細胞の濃縮が行われる。一部の局面において、この有効性は、このような部分母集団において特にロバストである。Terakura et al. (2012) Blood.1:72-82; Wang et al. (2012) J Immunother. 35 (9) :689-701を参照されたい。一部の態様において、T_{CM}が濃縮されたCD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞を組み合わせると有効性がさらに高まる。

40

【0722】

態様において、メモリーT細胞は、CD8⁺末梢血リンパ球のCD62L⁺サブセットおよび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抗体を用いて、CD62L⁻CD8⁺画分および/またはCD62L⁺CD8⁺画分について濃縮または枯渇することができる。

【0723】

一部の態様において、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の正の、または多量の表面発現に基づいて

50

いる。一部の局面において、セントラルメモリーT (T_{CM}) 細胞の濃縮は、CD45RAおよび/またはグランザイムBを発現するか、または多量に発現する細胞を対象にした負の選択に基づいている。一部の局面において、T_{CM}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と、CD62Lを発現する細胞を対象にした正の選択または濃縮によって行われる。一局面的に、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負の画分から開始して行われ、この画分は、CD14およびCD45RAの発現に基づく負の選択と、CD62Lに基づく正の選択に供される。このような選択は一部の局面では同時に行われ、他の局面では連続して、どちらの順序でも行われる。一部の局面において、CD4に基づく分離から正の画分および負の画分が両方とも保持され、この方法の後の段階において、任意で、1つまたは複数のさらなる正の選択段階または負の選択段階の後に用いられるように、CD8⁺細胞集団または部分母集団の調製において用いられた同じCD4発現に基づく選択段階が、CD4⁺細胞集団または部分母集団を作製するのにも用いられる。

10

【0724】

特定の例では、PBMC試料または他の白血球試料はCD4⁺細胞の選択に供される。この場合、負の画分および正の画分が両方とも保持される。次いで、負の画分は、CD14およびCD45RAまたはCD19の発現に基づく負の選択と、セントラルメモリーT細胞に特徴的なマーカー、例えば、CD62LまたはCCR7に基づく正の選択に供される。この場合、正の選択および負の選択はどちらの順序でも行われる。

【0725】

20

CD4⁺Tヘルパー細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を特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選別される。CD4⁺リンパ球は標準的な方法によって得ることができる。一部の態様において、ナイーブCD4⁺Tリンパ球は、CD45RO⁻、CD45RA⁺、CD62L⁺、CD4⁺T細胞である。一部の態様において、セントラルメモリーCD4⁺細胞はCD62L⁺およびCD45RO⁺である。一部の態様において、エフェクターCD4⁺細胞はCD62L⁻およびCD45RO⁻である。

【0726】

一例では、負の選択によって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。一部の態様において、正の選択および/または負の選択のために細胞の分離を可能にするために、抗体または結合パートナーは固体支持体またはマトリックス、例えば、磁気ビーズまたは常磁性ビーズに結合される。例えば、一部の態様において、前記細胞および細胞集団は、免疫磁気（または親和性磁気 (affinitymagnetic)）分離法を用いて分離または単離される (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において概説される)。

30

【0727】

一部の局面において、分離しようとする細胞の試料または組成物は、小さな、磁化可能な、または磁気に反応する材料、例えば、磁気に反応する粒子または微粒子、例えば、常磁性ビーズ（例えば、DynalbeadsまたはMACSビーズ）とインキュベートされる。磁気に反応する材料、例えば、粒子は、一般的に、分離することが望ましい細胞または細胞集団、例えば、負に選択する、または正に選択することが望ましい細胞または細胞集団の表面に存在する分子、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、抗体に直接的または間接的に取り付けられる。

40

【0728】

一部の態様において、磁性粒子または磁気ビーズは、抗体または他の結合パートナーなどの特異的結合メンバーに結合される、磁気に反応する材料を含む。磁気分離方法において用いられる多くの周知の磁気に反応する材料がある。適切な磁性粒子には、参照により本明細書に組み入れられる、Molday, 米国特許第4,452,773号、および欧州特許明細書E

50

P452342Bに記載の磁性粒子が含まれる。コロイドサイズの粒子、例えば、Owen 米国特許第4,795,698号およびLiberti et al., 米国特許第5,200,084号に記載のコロイドサイズの粒子が他の例である。

【0729】

インキュベーションは、一般的に、磁性粒子または磁気ビーズに取り付けられている、抗体または結合パートナーまたはこ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分子、例えば、二次抗体もしくは他の試薬が、もし細胞表面分子が試料中の細胞の表面に存在すれば細胞表面分子に特異的に結合する条件下で行われる。

【0730】

一部の局面において、試料は磁場の中に置かれ、磁気に応答する粒子または磁化可能な粒子が取り付けられている細胞は磁石に引き付けられるか、非標識細胞から分離される。正の選択の場合、磁石に引き付けられた細胞が保持される。負の選択の場合、引き付けられなかった細胞（非標識細胞）が保持される。一部の局面において、同じ選択段階の間に正の選択と負の選択の組み合わせが行われ、正の画分および負の画分が保持され、さらに処理されるか、またはさらなる分離段階を受ける。

【0731】

ある特定の態様において、磁気に応答する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、もしくはストレプトアビジンでコーティングされる。ある特定の態様において、磁性粒子は、1種類または複数種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取り付けられる。ある特定の態様において、前記細胞はビーズではなく、一次抗体または結合パートナーで標識され、次いで、細胞タイプ特異的な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）でコーティングされた磁性粒子が添加される。ある特定の態様において、ストレプトアビジンでコーティングされた磁性粒子が、ビオチン化した一次抗体または二次抗体と一緒に用いられる。

【0732】

一部の態様において、後でインキュベート、培養、および/または操作される細胞に、磁気に応答する粒子を取り付けたままにしておく。一部の局面において、患者に投与するために、前記粒子を細胞に取り付けたままにしておく。一部の態様において、磁化可能な粒子または磁気に応答する粒子は細胞から取り除かれる。磁化可能な粒子を細胞から取り除くための方法は公知であり、例えば、競合する非標識競合抗体、および磁化可能な粒子、または切断可能なリンカーと結合体化した抗体などの使用を含む。一部の態様において、磁化可能な粒子は生分解性である。

【0733】

一部の態様において、親和性に基づく選択は、磁気活性化細胞選別（MACS）（Miltenyi Biotec, Auburn, CA）を介した選択である。磁気活性化細胞選別（MACS）システムは、磁化粒子が取り付けられている細胞を高純度で選択することができる。ある特定の態様において、MACSは、外部磁場が印加された後に、非標的種および標的種が連続して溶出されるモードで動作する。すなわち、取り付けられなかった種が溶出される間に、磁化粒子に取り付けられた細胞は所定の位置に保たれる。次いで、この第1の溶出段階が完了した後に、磁場に閉じ込められ、溶出しないようにされていた種は、このような種が溶出および回収が可能ないように何らかのやり方で遊離される。ある特定の態様において、非標的細胞は標識され、不均質な集団細胞から枯渇される。

【0734】

ある特定の態様において、単離または分離は、前記方法の単離段階、細胞調製段階、分離段階、処理段階、インキュベーション段階、培養段階、および/または製剤化段階の1つまたは複数を行うシステム、装置、または器具を用いて行われる。一部の局面において、前記システムは、例えば、誤り、使用者の操作、および/または汚染を最小限にするために、これらの各段階を閉じた、または無菌の環境において行うのに用いられる。一例では、システムは、国際特許出願公開番号 WO2009/072003またはUS20110003380 A1に記載のシステムである。

【0735】

一部の態様において、システムまたは器具は、統合システム型もしくは自立型システムにおいて、および/または自動的に、もしくはプログラム可能なやり方で、単離段階、処理段階、操作段階、および製剤化段階の1つまたは複数、例えば、全てを行う。一部の局面において、システムまたは器具は、使用者が、処理段階、単離段階、操作段階、および製剤化段階の様々な局面をプログラムする、制御する、そのアウトカムを評価する、および/または調整するのを可能にする、システムまたは器具と通信するコンピュータおよび/またはコンピュータプログラムを備える。

【0736】

一部の局面において、例えば、閉じた無菌のシステムにおいて細胞を臨床規模レベルで自動分離するために、分離段階および/または他の段階はCliniMACSシステム (Miltenyi Biotec) を用いて行われる。構成要素には、内蔵型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弁が含まれる場合がある。内蔵型コンピュータは一部の局面では機器の全構成要素を制御し、反復手順を統一された順序で行うようにシステムを命令する。磁気分離ユニットは、一部の局面では、可動性の永久磁石および選択カラム用のホルダを備える。蠕動ポンプはチューブセット全体にわたる流速を制御し、ピンチ弁と一緒に、緩衝液がシステムを制御されて流れ、細胞が絶え間なく懸濁されるのを確かなものにする。

10

【0737】

CliniMACSシステムは、一部の局面では、滅菌した非発熱性の溶液に溶解して供給される、抗体に結合した磁化可能な粒子を使用する。一部の態様において、細胞は磁性粒子で標識された後に、余分な粒子を除去するために洗浄される。次いで、細胞調製バッグがチューブセットに接続され、そして次にチューブセットは緩衝液含有バックおよび細胞収集バッグに接続される。チューブセットは、プレカラムおよび分離カラムを含む予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。分離プログラムが開始した後に、システムは分離カラムに細胞試料を自動的にアプライする。標識された細胞はカラム内に保持されるのに対して、標識されなかった細胞は一連の洗浄段階によって除去される。一部の態様において、本明細書に記載の方法と共に使用するための細胞集団は標識されず、カラム内に保持されない。一部の態様において、本明細書に記載の方法と共に使用するための細胞集団は標識され、カラム内に保持される。一部の態様において、磁場が取り除かれた後に、本明細書に記載の方法と共に使用するための細胞集団はカラムから溶出され、細胞収集バッグ内に収集される。

20

30

【0738】

ある特定の態様において、分離段階および/または他の段階はCliniMACS Prodigyシステム (Miltenyi Biotec) を用いて行われる。CliniMACS Prodigyシステムには、一部の局面では、細胞を自動洗浄し、遠心分離によって分画する細胞処理ユニット (cell processing unit) が付いている。CliniMACS Prodigyシステムはまた、内蔵カメラと、供給源の細胞産物の巨視的な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画像認識ソフトウェアも備えている場合がある。例えば、末梢血は赤血球、白血球、および血漿の層に自動的に分離される。CliniMACS Prodigyシステムはまた、細胞培養プロトコル、例えば、細胞分化および拡大増殖、抗原添加、ならびに長期細胞培養を行う内蔵型細胞発育チャンバーも備えている場合がある。インプットポートを用いると、培地を無菌的に取り出し、補充することができる。細胞は、内蔵型顕微鏡を用いてモニタリングすることができる。例えば、Klebanoff et al. (2012) J Immunother. 35 (9) : 651-660, Terakura et al. (2012) Blood. 117:72-82、およびWang et al. (2012) J Immunother. 35 (9) : 689-701を参照されたい。

40

【0739】

一部の態様において、本明細書に記載の細胞集団はフローサイトメトリーを介して収集および濃縮 (または枯渇) される。フローサイトメトリーでは、複数種の細胞表面マーカーについて染色された細胞は流体の流れに入って運ばれる。一部の態様において、本明細

50

書に記載の細胞集団は、分取スケール (preparative scale) (FACS) 選別を介して収集および濃縮 (または枯渇) される。ある特定の態様において、本明細書に記載の細胞集団は、FACSに基づく検出系と組み合わせて微小電気機械システム (MEMS) チップを用いること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. (2010) Lab Chip 10, 1567-1573; および Godin et al. (2008) J Biophoton. 1 (5) :355-376を参照されたい)。どちらの場合でも、細胞は複数種のマーカーで標識することができ、それによって、詳細に明らかにされたT細胞サブセットを高純度で単離することが可能になる。

【0740】

一部の態様において、正の選択および/または負の選択のために分離を容易にするために、抗体または結合パートナーは1種類または複数種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との結合に基づいてもよい。一部の例では、1種類または複数種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、流体の流れの中で、例えば、分取スケール (FACS) および/または微小電気機械システム (MEMS) チップを備える蛍光標識細胞分取 (FACS) によって、例えば、フローサイトメトリ検出系と組み合わせて行われる。このような方法を用いると、複数種のマーカーに基づいて正の選択および負の選択を同時に行うことができる。

【0741】

一部の態様において、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に細胞を凍結、例えば、凍結保存するための段階を含む。一部の態様において、凍結段階およびその後の解凍段階によって、細胞集団の中にある顆粒球が取り除かれ、単球がある程度まで取り除かれる。一部の態様において、例えば、血漿および血小板を取り除く洗浄段階の後に、前記細胞は凍結溶液に懸濁される。様々な任意の公知の凍結溶液およびパラメータを一部の局面で使用することができる。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伴う。次いで、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、これを培地で1:1に希釈する。いくつかの態様において、細胞組成物は、5%、6%、7%、7.5%、8%、9% もしくは10% または約5%、6%、7%、7.5%、8%、9% もしくは10% のジメチルスルホキシド、あるいは前記のいずれかによって定義される範囲、例えば7.5% または約7.5% のDMSO を含有する製剤中に保存される。いくつかの局面において、組成物は、0.5%、1%、2% もしくは2.5% (v/v) または約0.5%、1%、2% もしくは2.5% (v/v) の25% ヒトアルブミン、あるいは前記のいずれかによって定義される範囲、例えば1% (v/v) または約1% (v/v) の25% ヒトアルブミンを含有する製剤中に保存される。次いで、細胞は一般的に1分につき1°Cの速度で-80°Cまで凍結され、液体窒素貯蔵タンクの気相の中で保管される。

【0742】

いくつかの態様において、単離および/または選択によって、濃縮T細胞、例えばCD3+T細胞、CD4+T細胞、および/またはCD8+T細胞の、1種または複数種のインプット組成物がもたらされる。いくつかの態様において、2種またはそれ以上の別個のインプット組成物は、単一の生物試料から単離、選択、濃縮、または取得される。いくつかの態様において、別個のインプット組成物は、同じ対象から採取、収集、および/または取得された別個の生物試料から単離、選択、濃縮、および/または取得される。

【0743】

一定の態様において、1種または複数種のインプット組成物は、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、少なくとも99.9%、または100% もしくは約100% のCD3+T細胞を含む濃縮T細胞の組成物であるか、あるいはそれを含む。特定の態様において、濃縮T細胞のインプット組成物は、本質的にCD3+T細胞からなる。

【0744】

一定の態様において、1種または複数種のインプット組成物は、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、少なくとも99.9%、または100%もしくは約100%のCD4+T細胞を含む濃縮CD4+T細胞の組成物であるか、あるいはそれを含む。一定の態様において、CD4+T細胞のインプット組成物は、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、1%未満、0.1%未満、もしくは0.01%未満のCD8+T細胞を含み、かつ/またはCD8+T細胞を含有せず、かつ/またはCD8+T細胞を含まないもしくは実質的に含まない。いくつかの態様において、濃縮T細胞の組成物は、本質的にCD4+T細胞からなる。

10

【0745】

一定の態様において、1種または複数種の組成物は、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、少なくとも99.9%、または100%もしくは約100%のCD8+T細胞であるかまたはそれを含むCD8+T細胞の組成物であるか、あるいはそれを含む。一定の態様において、CD8+T細胞の組成物は、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、1%未満、0.1%未満、もしくは0.01%未満のCD4+T細胞を含有し、かつ/またはCD4+T細胞を含有せず、かつ/またはCD4+T細胞を含まないもしくは実質的に含まない。いくつかの態様において、濃縮T細胞の組成物は、本質的にCD8+T細胞からなる。

20

【0746】

2. 活性化および刺激

いくつかの態様において、細胞は、遺伝子操作の前にまたは遺伝子操作とともに、インキュベーションおよび/または培養される。インキュベーション段階は、培養、カルチベーション、刺激、活性化、および/または増殖を含むことができる。インキュベーションおよび/または操作は、培養容器、例えば、培養または細胞培養のための装置、チャンバー、ウェル、カラム、チューブ、チュービングセット、バルブ、バイアル、培養皿、バッグ、または他の容器中で実施されてよい。いくつかの態様において、組成物または細胞は、刺激条件または刺激物質の存在下でインキュベーションされる。このような条件には、集団における細胞の増殖、拡大増殖、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/または遺伝子操作、例えば組換え抗原受容体の導入のために細胞を予備刺激するように設計されたものが含まれる。

30

【0747】

これらの条件には、特定の培地、温度、酸素含有量、二酸化炭素含有量、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、結合相手、融合タンパク質、可溶性組換え受容体、ならびに細胞を活性化するように設計された他の任意の作用物質のうちの1つまたは複数が含まれる。

【0748】

いくつかの態様において、刺激条件または刺激物質には、TCR複合体の細胞内シグナル伝達領域を刺激または活性化することができる1種または複数種の作用物質、例えばリガンドが含まれる。いくつかの局面において、作用物質は、T細胞においてTCR/CD3細胞内シグナル伝達カスケードを作動させるかまたは開始する。このような作用物質には、抗体、例えばTCRに特異的なもの、例えば抗CD3が含まれる。いくつかの態様において、刺激条件には、共刺激受容体を刺激することができる1種または複数種の作用物質、例えばリガンド、例えば抗CD28が含まれる。いくつかの態様において、こ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ていてもよい。任意で、拡大増殖方法は、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)添加する段階をさらに含んでもよい。いくつかの態様において、刺激物質には、IL-2、IL-15、および/またはIL-7が含

40

50

まれる。いくつかの局面において、IL-2の濃度は、少なくとも約10単位/mLである。

【0749】

いくつかの局面において、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.(2012) J Immunother. 35(9): 651-660、Terakura et al. (2012) Blood.1:72-82、および/またはWang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701に記載されているもののような技術に従って行われる。

【0750】

いくつかの態様において、(例えば、結果として生じる細胞集団が、拡大増殖させようとする初期集団中の各Tリンパ球に対して少なくとも約5、10、20、もしくは40個またはそれ以上のPBMCフィーダー細胞を含むように)非分裂末梢血単核細胞(PBMC)などのフィーダー細胞を培養開始組成物に添加し;かつ(例えば、T細胞の数を増大させるのに十分な時間)培養物をインキュベーションすることによって、T細胞を拡大増殖させる。いくつかの局面において、非分裂フィーダー細胞は、ガンマ線照射PBMCフィーダー細胞を含むことができる。いくつかの態様において、PBMCは、細胞分裂を防ぐために、約3000~3600ラドの範囲のガンマ線を照射される。いくつかの局面において、フィーダー細胞は、T細胞集団の添加の前に、培地に添加される。

【0751】

いくつかの態様において、刺激条件には、ヒトTリンパ球の増殖に適している温度、例えば、少なくとも約25℃、通常は少なくとも約30℃、および通常は37℃または約37℃が含まれる。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)をフィーダー細胞として添加することをさらに含んでもよい。LCLは、約6000~10,000ラドの範囲のガンマ線で照射することができる。いくつかの局面におけるLCLフィーダー細胞は、任意の適切な量で、例えばLCLフィーダー細胞と初期Tリンパ球の比が少なくとも約10:1である量で、提供される。

【0752】

いくつかの態様において、抗原特異的T細胞、例えば抗原特異的なCD4⁺T細胞および/またはCD8⁺T細胞は、ナイーブTリンパ球または抗原特異的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、抗原特異的なT細胞株またはクローンは、サイトメガロウイルス抗原に対して、感染した対象からT細胞を単離し、同じ抗原を用いて細胞をインビトロで刺激することにより、作製することができる。

【0753】

いくつかの態様において、1種または複数種の刺激条件または刺激物質の存在下でのインキュベーションの少なくとも一部は、例えば、国際公開公報第2016/073602号に記載されているような遠心回転下で、遠心チャンバーの内部キャビティ内で行われる。いくつかの態様において、遠心チャンバー内で行われるインキュベーションの少なくとも一部は、刺激および/または活性化を誘導するための1種または複数種の試薬と混合することを含む。いくつかの態様において、細胞、例えば選択された細胞は、遠心チャンバー内で刺激条件または刺激物質と混合される。このようなプロセスのいくつかの局面において、ある体積量の細胞が、細胞培養プレートまたは他の系において同様の刺激を与える場合に通常使用されるよりもはるかに少ない量の、1種または複数種の刺激条件または刺激物質と混合される。

【0754】

いくつかの態様において、刺激物質は、遠心チャンバー内で混合せずに、例えば、定期的に振盪または回転しながらチューブまたはバッグ中で選択が実施される場合に、同じ数の細胞または同じ体積の細胞の選択についてほぼ同じまたは同様の効率を実現するために典型的に使用されるかまたは必要であると思われる刺激物質の量と比較して、実質的に少ない(例えば、その量の5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、または80%以下である)量で、チャンバーのキャビティ中の細胞に添加される。いくつかの態様において、インキュベーションは、例えば10mL~200mL、例えば、少なくとも10mL、20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、100mL、150mL、もし

くは200mL、または少なくとも約10mL、20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、100mL、150mL、もしくは200mL、または約10mL、20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、100mL、150mL、もしくは200mL、または10mL、20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、100mL、150mL、もしくは200mLである、試薬のインキュベーションに伴う目標体積を実現するために、細胞および刺激物質にインキュベーション緩衝液を添加して、実施される。いくつかの態様において、インキュベーション緩衝液および刺激物質は、細胞に添加する前に予備混合される。いくつかの態様において、インキュベーション緩衝液および刺激物質は、細胞に別々に添加される。いくつかの態様において、刺激インキュベーションは、定期的に穏やかに混合する条件下で実施され、この条件は、エネルギー的に好ましい相互作用を促進するのに役立ち、それによって、刺激物質の総使用量を少なくし、同時に細胞の刺激および活性化を実現することを可能にし得る。

【0755】

いくつかの態様において、インキュベーションは、通常、混合条件下で行われ、例えば、通常は比較的低い力または速度、例えば細胞をペレット化するために使用される速度よりも低い速度で、例えば600rpm~1700rpmまたは約600rpm~1700rpm(例えば、600rpm、1000rpm、もしくは1500rpm、もしくは1700rpm、または約600rpm、1000rpm、もしくは1500rpm、もしくは1700rpm、または少なくとも600rpm、1000rpm、もしくは1500rpm、もしくは1700rpm)で、例えば、チャンバーまたは他の容器の試料または壁に対して80g~100gまたは約80g~100g(例えば、80g、85g、90g、95g、もしくは100g、または約80g、85g、90g、95g、もしくは100g、または少なくとも80g、85g、90g、95g、もしくは100g)のRCFでの回転の存在下で行われる。いくつかの態様において、回転は、このような低速度での回転とそれに続く静止期間、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10秒間の回転および/または静止、例えば、約1または2秒の回転とそれに続く約5、6、7、または8秒間の静止という時間間隔の繰り返しを用いて行われる。

【0756】

いくつかの態様において、例えば刺激物質とのインキュベーションの合計持続時間は、1時間~96時間、1時間~72時間、1時間~48時間、4時間~36時間、8時間~30時間、もしくは12時間~24時間、または約1時間~96時間、約1時間~72時間、約1時間~48時間、約4時間~36時間、約8時間~30時間、もしくは約12時間~24時間、例えば、少なくとも6時間、12時間、18時間、24時間、36時間、もしくは72時間、または少なくとも約6時間、12時間、18時間、24時間、36時間、もしくは72時間である。いくつかの態様において、さらなるインキュベーションが、1時間~48時間、4時間~36時間、8時間~30時間、もしくは12時間~24時間、または約1時間~48時間、約4時間~36時間、約8時間~30時間、もしくは約12時間~24時間(両端の値を含む)、行われる。

【0757】

特定の態様において、刺激条件には、1種もしくは複数種のサイトカインとともに、かつ/または1種もしくは複数種のサイトカインの存在下で、濃縮T細胞の組成物をインキュベーション、培養、および/またはカルチベーションすることが含まれる。特定の態様において、1種または複数種のサイトカインは、組換えサイトカインである。いくつかの態様において、1種または複数種のサイトカインは、ヒト組換えサイトカインである。一定の態様において、1種または複数種のサイトカインは、T細胞によって発現され、かつ/またはT細胞に内在する受容体に、結合し、かつ/または結合することができる。特定の態様において、1種または複数種のサイトカインは、サイトカインの4 α -ヘリックスバンドルファミリーのメンバーであるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、サイトカインの4 α -ヘリックスバンドルファミリーのメンバーには、インターロイキン-2(IL-2)、インターロイキン-4(IL-4)、インターロイキン-7(IL-7)、インターロイキン-9(IL-9)、インターロイキン12(IL-12)、インターロイキン15(IL-15)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、および顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)が含まれるが、それらに限

10

20

30

40

50

定されるわけではない。

【0758】

いくつかの態様において、刺激は、例えば形質導入より前に、細胞の活性化および/または増殖をもたらす。

【0759】

3. 遺伝子操作のためのベクターおよび方法

いくつかの態様において、提供される方法、使用、製造品、または組成物とともに使用される操作された細胞、例えばT細胞は、組換え受容体、例えば本明細書に記載のCARを発現するように遺伝子操作された細胞である。いくつかの態様において、これらの細胞は、組換え受容体および/または他の分子をコードする核酸配列の導入、送達、または移入によって操作される。

【0760】

いくつかの態様において、操作された細胞を作製するための方法は、組換え受容体(例えば抗CD19 CAR)をコードするポリヌクレオチドを細胞、例えば刺激または活性化された細胞に導入することを含む。特定の態様において、組換えタンパク質は、説明したいずれかのような組換え受容体である。組換え受容体などの組換えタンパク質をコードする核酸分子の細胞への導入は、いくつかの公知のベクターのいずれかを用いて行われてよい。このようなベクターには、レンチウイルス系およびガンマレトロウイルス系、およびトランスポゾンベースの系、例えばPiggyBacまたはSleeping Beautyベースの遺伝子移入系を含む、ウイルス系および非ウイルス系が含まれる。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、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するものを含む、受容体をコードする核酸を移入するための方法が含まれる。いくつかの態様において、操作により、1種または複数種の操作された濃縮T細胞組成物が作製される。

【0761】

一定の態様において、1種または複数種の、刺激されたT細胞の組成物は、2種の別個の刺激された濃縮T細胞組成物であるか、またはそれらを含む。特定の態様において、濃縮T細胞の2種の別個の組成物、例えば、同じ生物試料から選択、単離、および/または濃縮された濃縮T細胞の2種の別個の組成物は、別々に操作される。一定の態様において、2種の別個の組成物には、濃縮CD4+T細胞の組成物が含まれる。特定の態様において、2種の別個の組成物には、濃縮CD8+T細胞の組成物が含まれる。いくつかの態様において、濃縮CD4+T細胞および濃縮CD8+T細胞の2種の別個の組成物は、別々に遺伝子操作される。

【0762】

いくつかの態様において、遺伝子移入は、例えば細胞を刺激物質と混合することによって、まず細胞を刺激し、続いて、活性化された細胞に形質導入し、臨床応用に十分な数まで培養によって拡大増殖させることにより、遂行される。ここで、刺激物質は、例えば、サイトカインまたは活性化マーカーの発現に基づいて測定される、応答、例えば、増殖、生存、およびまたは活性化を誘導するものである。一定の態様において、遺伝子移入は、例えば説明した方法のいずれかによって、刺激条件下で細胞をまずインキュベーションすることにより、遂行される。

【0763】

いくつかの態様において、遺伝子操作のための方法は、組成物の1つまたは複数の細胞を、組換えタンパク質、例えば組換え受容体をコードする核酸分子と接触させることによって行われる。いくつかの態様において、接触は、スピノキュレーション(例えば遠心接種)など、遠心を用いて実施することができる。このような方法には、国際公開公報第2016/073602号に記載されているもののいずれかが含まれる。例示的な遠心チャンバーには、Biosafe SAによって製造および販売されるものが含まれ、これにはSepax(登録商標)およびSepax(登録商標)2システムとともに使用するためのものが含まれ、A-200/FおよびA-200遠心チャンバーおよびそのようなシステムで使用するための様々なキットが含まれる。例示的なチャンバー、システム、ならびに加工処理用の機器およびキャビネットは、例え

ば、米国特許第6,123,655号、米国特許第6,733,433号、および米国特許出願公開US 2 008/0171951、ならびに公開された国際特許出願、公開番号WO 00/38762に記載されており、各文献の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。このようなシステムで使用するための例示的なキットには、BioSafe SAからCS-430.1、CS-490.1、CS-600.1またはCS-900.2の製品名で販売されている単回使用キットが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0764】

いくつかの態様において、接触は、スピノキュレーション(例えば遠心接種)など、遠心を用いて実施することができる。いくつかの態様において、細胞を含む組成物、ベクター、例えばウイルス粒子、および試薬を、通常は比較的低い力または速度、例えば細胞をペレット化するために使用される速度よりも低い速度で、例えば600rpm~1700rpmまたは約600rpm~1700rpm(例えば、600rpm、1000rpm、もしくは1500rpm、もしくは1700rpm、または約600rpm、1000rpm、もしくは1500rpm、もしくは1700rpm、または少なくとも600rpm、1000rpm、もしくは1500rpm、もしくは1700rpm)で、回転させることができる。いくつかの態様において、この回転は、例えばチャンバーまたはキャビティの内壁または外壁に対して測定した場合に、ある力で、例えば、100g~3200gまたは約100g~3200g(例えば、100g、200g、300g、400g、500g、1000g、1500g、2000g、2500g、3000g、もしくは3200g、または約100g、200g、300g、400g、500g、1000g、1500g、2000g、2500g、3000g、もしくは3200g、または少なくとも100g、200g、300g、400g、500g、1000g、1500g、2000g、2500g、3000g、もしくは3200g、または少なくとも約100g、200g、300g、400g、500g、1000g、1500g、2000g、2500g、3000g、もしくは3200g)の相対遠心力で、行われる。通常、用語「相対遠心力」またはRCFは、回転軸と比較して空間内の特定の点における、地球の重力と比べた、ある物体または物質(例えば、細胞、試料、もしくはペレット、および/または回転されているチャンバーもしくは他の容器内の一箇所)に加えられる有効力であると理解されている。その値は、重力、回転速度、および回転半径(回転軸からの距離、およびRCFが測定されている物体、物質、または粒子)を考慮に入れて、周知の式を用いて求めることができる。

【0765】

いくつかの態様において、システムは、他の機器とともに含まれ、かつ/または他の機器と関係するように配置される。該他の機器には、該システムにおいて実施される形質導入段階および1つまたは複数の他の様々な加工処理段階、例えば、本明細書においてまたは国際公開公報第2016/073602号において説明される遠心チャンバーシステムを用いてまたはそれに関連して行うことができる1つまたは複数の加工処理段階の局面を作動、自動化、制御、および/またはモニターするための機器が含まれる。いくつかの態様において、この機器はキャビネット内に含まれる。いくつかの態様において、機器はキャビネットを含み、キャビネットは、制御回路網、遠心分離機、カバー、モーター、ポンプ、センサー、ディスプレイ、およびユーザーインターフェースを収容する筐体を含む。例示的な装置は、米国特許第6,123,655号、米国特許第6,733,433号、およびUS 2008/0171951に記載されている。

【0766】

いくつかの態様において、システムは、一連の容器、例えば、バッグ、チュービング、活栓、クランプ、コネクタ、および遠心チャンバーを含む。いくつかの態様において、バッグなどの容器は、同じ容器または別々の容器、例えば同じバッグまたは別々のバッグの中に、形質導入しようとする細胞およびウイルスベクター粒子を含む、1つまたは複数の容器、例えばバッグを含む。いくつかの態様において、システムは、チャンバーに引き込まれる希釈剤および/もしくは洗浄溶液などの媒体、ならびに/または方法の実施中に構成要素および/もしくは組成物を希釈、再懸濁、および/もしくは洗浄するための他の構成要素を含む、1つまたは複数の容器、例えばバッグをさらに含む。これらの容器は、システム内の1つまたは複数の位置、例えばインพุットライン、希釈剤ライン、洗浄ライン、

10

20

30

40

50

廃棄物ライン、および/またはアウトプットラインに対応する位置で連結することができる。

【0767】

いくつかの態様において、チャンバーは、例えばその回転軸を中心にしてチャンバーの回転をもたらすことができる遠心分離機と結合されている。回転は、細胞の形質導入に関連するインキュベーションの前、間、および/もしくは後に、ならびに/または他の加工処理段階のうちの1つもしくは複数において、行われてよい。したがって、いくつかの態様において、様々な加工処理段階のうちの1つまたは複数は、例えば特定の力での回転下で行われる。チャンバーは、遠心分離時にチャンバーが垂直に位置し、かつ側壁と軸が垂直またはおおむね垂直であり、端壁が水平またはおおむね水平であるように、典型的には垂直またはおおむね垂直な回転が可能である。

10

【0768】

いくつかの態様において、遺伝子操作の少なくとも一部、例えば形質導入の間に、かつ/または遺伝子操作の後に、細胞は、遺伝子操作された細胞の培養のため、例えば細胞のカルチベーションまたは拡大増殖のためのバイオリアクターバッグアセンブリに移される。

【0769】

いくつかの態様において、組換え核酸は、例えば、サルウイルス40(SV40)、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)に由来するベクターなどの組換え感染性ウイルス粒子を用いて、細胞中に移入される。いくつかの態様において、組換え核酸は、組換え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を用いてT細胞中に移入される(例えば、Koste et al. (2014) Gene Therapy 2014 Apr 3. doi: 10.1038/gt.2014.25; Carlens et al. (2000) Exp Hematol 28(10): 1137-46; Alonso-Camino et al. (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park et al., Trends Biotechnol. 2011 November 29(11): 550-557)。

20

【0770】

いくつかの態様において、レトロウイルスベクター、例えば、モロニー Maus 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)、または脾フォーカス形成ウイルス(SFFV)に由来するレトロウイルスベクターは、長い末端反復配列(LTR)を有する。ほとんどのレトロウイルスベクターは、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、任意の鳥類または哺乳類の細胞供給源に由来するものが含まれる。レトロウイルスは、典型的にはアンホトロピックであり、これは、ヒトを含むいくつかの種の宿主細胞に感染できることを意味する。1つの態様において、発現させようとする遺伝子で、レトロウイルスのgag、pol、および/またはenv配列を置き換える。いくつかの例示的なレトロウイルス系が説明されている(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 (1989) BioTechniques 7:980-990; Miller, A. D. (1990) Human Gene Therapy 1:5-14; Scarpa et al. (1991) Virology 180: 849-852; Burns et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:8033-8037;およびBoris-Lawrie and Temin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop. 3:102-109を参照されたい)。

30

40

【0771】

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

【0772】

いくつかの態様において、ウイルスベクター粒子は、レトロウイルスゲノムに基づくベクターに由来する、例えばレンチウイルスゲノムに基づくベクターに由来する、ゲノムを含む。提供されるウイルスベクターのいくつかの局面において、組換え受容体、例えばCARなどの抗原受容体をコードする異種核酸は、ベクターゲノムの5'LTR配列と3'LTR配列の

50

間に含まれ、かつ/または位置する。

【0773】

いくつかの態様において、ウイルスベクターゲノムは、HIV-1ゲノムまたはSIVゲノムなどのレンチウイルスゲノムである。例えば、レンチウイルスベクターは、病原性遺伝子を複数回弱毒化することによって作製されており、例えば、遺伝子env、vif、vpu、およびnefを欠失させて、治療目的のためにベクターの安全性を高めることができる。レンチウイルスベクターは公知である。Naldini et al., (1996 and 1998); Zufferey et al., (1997); Dull et al., 1998、米国特許第6,013,516号;および同第5,994,136号を参照されたい。いくつかの態様において、これらのウイルスベクターは、プラスミドベースまたはウイルスベースであり、外来核酸の組入れのため、選択のため、および宿主細胞への核酸の移入のために必須な配列を有するように構成されている。公知のレンチウイルスは、American Type Culture Collection(「ATCC」; 10801 University Blvd., Manassas, Va. 20110-2209)などの寄託機関またはコレクションから容易に入手できるか、または一般に利用可能な技術を用いて公知の供給源から単離することができる。

10

【0774】

レンチウイルスベクターの非限定的な例には、ヒト免疫不全ウイルス1(HIV-1)、HIV-2、サル免疫不全ウイルス(SIV)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1(HTLV-1)、HTLV-2、またはウマ伝染性貧血ウイルス(E1AV)などのレンチウイルスに由来するものが含まれる。例えば、レンチウイルスベクターは、HIV病原性遺伝子を複数回弱毒化することによって作製されており、例えば、遺伝子env、vif、vpr、vpu、およびnefを欠失させて、治療目的のためにベクターの安全性を高める。レンチウイルスベクターは当技術分野において公知であり、Naldini et al., (1996 and 1998); Zufferey et al., (1997); Dull et al., 1998、米国特許第6,013,516号;および同第5,994,136号を参照されたい。いくつかの態様において、これらのウイルスベクターは、プラスミドベースまたはウイルスベースであり、外来核酸の組入れのため、選択のため、および宿主細胞への核酸の移入のために必須な配列を有するように構成されている。公知のレンチウイルスは、American Type Culture Collection(「ATCC」; 10801 University Blvd., Manassas, Va. 20110-2209)などの寄託機関またはコレクションから容易に入手できるか、または一般に利用可能な技術を用いて公知の供給源から単離することができる。

20

【0775】

いくつかの態様において、ウイルスゲノムベクターは、レンチウイルスなどのレトロウイルスの5'LTRおよび3'LTRの配列を含むことができる。いくつかの局面において、ウイルスゲノム構築物は、レンチウイルスの5'LTRおよび3'LTR由来の配列を含んでよく、特に、レンチウイルスの5'LTR由来のR配列およびU5配列ならびにレンチウイルス由来の不活性3'LTRまたは自己不活性化3'LTRを含むことができる。LTR配列は、任意の種に起源を持つ任意のレンチウイルス由来のLTR配列であることができる。例えば、それらは、HIV、SIV、FIV、またはBIVに由来するLTR配列であってよい。典型的には、LTR配列はHIV LTR配列である。

30

【0776】

いくつかの態様において、HIVウイルスベクターなどのウイルスベクターの核酸は、付加的な転写単位を欠く。ベクターゲノムは、不活性3'LTRまたは自己不活性化3'LTRを含むことができる(Zufferey et al. J Virol 72:9873, 1998; Miyoshi et al., J Virol 72: 8150, 1998)。例えば、ウイルスベクターRNAを産生するのに使用される核酸の3'LTRのU3領域における欠失を利用して、自己不活性化(SIN)ベクターを作製することができる。次いで、この欠失を、逆転写の進行中にプロウイルスDNAの5'LTRに移入することができる。通常、自己不活性化ベクターは、3'の長い末端反復配列(LTR)に由来するエンハンサー配列およびプロモーター配列の欠失を有し、この欠失はベクターの組込み時に5'LTRにコピーされる。いくつかの態様において、TATAボックスの除去を含む十分な配列の排除によって、LTRの転写活性を無効にすることができる。これにより、形質導入された細胞における完全長ベクターRNAの産生を防止することができる。いくつかの局面において、

40

50

3' LTRのU3エレメントは、そのエンハンサー配列、TATAボックス、Sp1、およびNF-κB部位の欠失を含む。自己不活性化3' LTRの結果として、侵入および逆転写の後に生成されるプロウイルスは、不活性5' LTRを含む。これにより、ベクターゲノムの起動リスク、および近傍の細胞プロモーターへのLTRの影響を低減することによって安全性を高めることができる。自己不活性化3' LTRは、当技術分野において公知である任意の方法によって構築することができる。いくつかの態様において、これは、ベクター力価にもベクターのインビトロ特性およびインビボ特性にも影響を及ぼさない。

【0777】

任意で、レンチウイルス5' LTR由来のU3配列は、ウイルス構築物中のプロモーター配列、例えば異種プロモーター配列で置き換えることができる。これにより、パッケージング細胞株から回収されるウイルスの力価を高めることができる。エンハンサー配列もまた、含めることができる。パッケージング細胞株におけるウイルスRNAゲノムの発現を増加させる任意のエンハンサー/プロモーター組合せが、使用されてよい。一例では、CMVエンハンサー/プロモーター配列が使用される(米国特許第5,385,839号および米国特許第5,168,062号)。

【0778】

一定の態様において、レンチウイルスベクターゲノムなどのレトロウイルスベクターゲノムを組み込み欠陥になるように構築することによって、挿入変異のリスクを最小限に抑えることができる。非組み込みベクターゲノムを作製するために、様々なアプローチを遂行することができる。いくつかの態様において、不活性インテグラーゼを有するタンパク質をpol遺伝子がコードするように、pol遺伝子のインテグラーゼ酵素構成要素に変異を人工的に作り出すことができる。いくつかの態様において、例えば、一方もしくは両方の付着部位を変異もしくは欠失させることにより、または欠失もしくは改変によって3' LTR近位ポリプリン領域(PPT)を非機能性にするにより、ベクターゲノム自体を改変して、組み込みを防ぐことができる。いくつかの態様において、非遺伝学的アプローチが利用可能であり、これらには、インテグラーゼの1つまたは複数の機能を阻害する薬理学的物質が含まれる。これらのアプローチは相互排他的ではなく、すなわちそれらの複数を同時に使用することができる。例えば、インテグラーゼと付着部位の両方が非機能性であることができるか、またはインテグラーゼおよびPPT部位が非機能性であることができるか、または付着部位およびPPT部位が非機能性であることができるか、またはそれらのすべてが非機能性であることができる。このような方法およびウイルスベクターゲノムは公知であり、利用可能である(Philpott and Thrasher, Human Gene Therapy 18:483, 2007; Engelman et al. J Virol 69:2729, 1995; Brown et al J Virol 73:9011 (1999); WO 2009/076524; McWilliams et al., J Virol 77:11150, 2003; Powell and Levin J Virol 70:5288, 1996を参照されたい)。

【0779】

いくつかの態様において、ベクターは、原核生物宿主細胞などの宿主細胞における増殖のための配列を含む。いくつかの態様において、ウイルスベクターの核酸は、細菌細胞などの原核細胞における増殖のための1つまたは複数の複製起点を含む。いくつかの態様において、原核生物の複製起点を含むベクターはまた、その発現によって薬剤耐性などの検出可能または選択可能なマーカーが与えられる遺伝子を含んでもよい。

【0780】

典型的には、ウイルスベクターゲノムは、パッケージング細胞株またはプロデューサー細胞株にトランスフェクトすることができるプラスミド形態で構築される。様々な公知の方法のいずれかを用いて、ゲノムがウイルスベクターゲノムのRNAコピーを含むレトロウイルス粒子を作製することができる。いくつかの態様において、少なくとも2つの構成材料が、ウイルスに基づく遺伝子送達系の作製に参与している。1つ目は、構造タンパク質およびウイルスベクター粒子を生成するために必要な酵素を包含するパッケージングプラスミドであり、2つ目は、ウイルスベクター自体、すなわち移入される遺伝物質である。バイオセーフティ保護を、これらの構成材料の一方または両方の設計に導入することがで

10

20

30

40

50

きる。

【0781】

いくつかの態様において、パッケージングプラスミドは、エンベロープタンパク質以外のすべてのレトロウイルスタンパク質、例えばHIV-1タンパク質を含むことができる(Nalidini et al., 1998)。他の態様において、ウイルスベクターは、ビルレンスに関連するもの、例えばvpr、vif、vpu、およびnef、ならびに/またはHIVの主要なトランス活性化因子であるTatなどの付加的なウイルス遺伝子を欠いていてもよい。いくつかの態様において、HIVベースのレンチウイルスベクターなどのレンチウイルスベクターは、親ウイルスの3つの遺伝子:gag、pol、およびrevのみを含み、これによって、組換えにより野生型ウイルスが再構成する可能性が低くなるかまたは無くなる。

10

【0782】

いくつかの態様において、ウイルスベクターゲノムは、該ウイルスベクターゲノムから転写されたウイルスゲノムRNAをウイルス粒子中にパッケージングするために必要なすべての構成要素を含むパッケージング細胞株中に導入される。あるいは、ウイルスベクターゲノムは、関心対象の1つまたは複数の配列、例えば組換え核酸に加えて、ウイルス構成要素をコードする1つまたは複数の遺伝子を含んでもよい。しかし、いくつかの局面において、標的細胞におけるゲノムの複製を防ぐために、複製に必要な内因性ウイルス遺伝子が除去され、パッケージング細胞株中で別途提供される。

【0783】

いくつかの態様において、パッケージング細胞株は、粒子を生成するために必要な構成要素を含む1つまたは複数のプラスミドベクターでトランスフェクトされる。いくつかの態様において、パッケージング細胞株は、LTR、シス作用性パッケージング配列、および関心対象の配列、すなわちCARなどの抗原受容体をコードする核酸を含むウイルスベクターゲノムを含むプラスミド、ならびにGag、pol、および/またはrevなどのウイルスの酵素成分および/または構成成分をコードする1つまたは複数のヘルパープラスミドでトランスフェクトされる。いくつかの態様において、レトロウイルスベクター粒子を生成する様々な遺伝子成分を別々にするために、複数のベクターを利用する。いくつかのそのような態様において、パッケージング細胞に別個のベクターを提供することにより、さもないれば複製能を有するウイルスをもたらし得る組換え事象の可能性が低くなる。いくつかの態様において、レトロウイルス構成要素のすべてを有する単一のプラスミドベクターを使用

20

30

【0784】

いくつかの態様において、レンチウイルスベクター粒子などのレトロウイルスベクター粒子は、宿主細胞の形質導入効率を高めるために偽型化される。例えば、いくつかの態様において、レンチウイルスベクター粒子などのレトロウイルスベクター粒子は、VSV-G糖タンパク質を用いて偽型化され、これにより、幅広い細胞宿主範囲が提供されて、形質導入できる細胞型の範囲が広がる。いくつかの態様において、パッケージング細胞株は、例えば、シンドビスウイルスエンベロープ、GALV、またはVSV-Gなどのゼノトロピック、ポリトロピック、またはアンホトロピックなエンベロープを含むように、非天然エンベロープ糖タンパク質をコードするプラスミドまたはポリヌクレオチドでトランスフェクトされる。

40

【0785】

いくつかの態様において、パッケージング細胞株は、ウイルスの調節タンパク質および構造タンパク質を含む、ウイルスゲノムRNAをレンチウイルスベクター粒子中にパッケージングするためにトランスで必要とされる構成要素を提供する。いくつかの態様において、パッケージング細胞株は、レンチウイルスタンパク質を発現し、かつ機能性レンチウイルスベクター粒子を産生することができる、任意の細胞株であってよい。いくつかの局面において、適切なパッケージング細胞株には、293(ATCC CCL X)、293T、HeLA(ATCC CCL 2)、D17(ATCC CCL 183)、MDCK(ATCC CCL 34)、BHK(ATCC CCL-10)、およびCf2Th(ATCC CRL 1430)細胞が含まれる。

50

【0786】

いくつかの態様において、パッケージング細胞株は、ウイルスタンパク質を安定に発現する。例えば、いくつかの局面において、gag、pol、rev、および/または他の構造遺伝子を含むがLTRおよびパッケージング構成要素を含まないパッケージング細胞株を、構築することができる。いくつかの態様において、パッケージング細胞株は、異種タンパク質をコードする核酸分子および/またはエンベローブ糖タンパク質をコードする核酸を含むウイルスペクターゲノムとともに、1つまたは複数のウイルスタンパク質をコードする核酸分子で一過性にトランスフェクトされ得る。

【0787】

いくつかの態様において、ウイルスペクターならびにパッケージングプラスミドおよび/またはヘルパープラスミドは、トランスフェクションまたは感染によってパッケージング細胞株中に導入される。パッケージング細胞株は、ウイルスペクターゲノムを含むウイルスペクター粒子を産生する。トランスフェクションまたは感染のための方法は周知である。非限定的な例には、リン酸カルシウム法、DEAE-デキストラン法、およびリポフェクション法、エレクトロポレーション、およびマイクロインジェクションが含まれる。

【0788】

組換えプラスミドならびにレトロウイルスのLTRおよびパッケージング配列が(例えばリン酸カルシウム沈殿などによって)特殊な細胞株中に導入された場合、パッケージング配列は、組換えプラスミドのRNA転写物がウイルス粒子中にパッケージングされることを可能にすることができ、該ウイルス粒子はその後、培地に分泌され得る。いくつかの態様において、次に、組換えレトロウイルスを含む培地を採取し、任意で濃縮し、遺伝子移入に使用する。例えば、いくつかの局面において、パッケージングプラスミドおよび移入ベクターをパッケージング細胞株に同時トランスフェクションした後、ウイルスペクター粒子を培地から回収し、当業者によって使用される標準的な方法によって力価測定する。

【0789】

いくつかの態様において、レンチウイルスペクターなどのレトロウイルスペクターは、レンチウイルス粒子の生成を可能にするプラスミドの導入により、例示的なHEK 293T細胞株などのパッケージング細胞株において作製することができる。いくつかの態様において、パッケージング細胞は、gagおよびpolをコードするポリヌクレオチド、ならびに抗原受容体、例えばCARなどの組換え受容体をコードするポリヌクレオチドでトランスフェクトされ、かつ/またはそれを含む。いくつかの態様において、パッケージング細胞株は、任意でおよび/またはさらに、revタンパク質をコードするポリヌクレオチドでトランスフェクトされ、かつ/またはそれを含む。いくつかの態様において、パッケージング細胞株は、任意でおよび/またはさらに、VSV-Gなどの非天然エンベローブ糖タンパク質をコードするポリヌクレオチドでトランスフェクトされ、かつ/またはそれを含む。いくつかのこのような態様において、細胞、例えばHEK 293T細胞のトランスフェクション後約2日目に、細胞上清は組換えレンチウイルスペクターを含み、これを回収し、力価測定することができる。

【0790】

回収および/または作製されたレトロウイルスペクター粒子は、説明される方法を用いて標的細胞に形質導入するために使用することができる。標的細胞に入ると、ウイルスRNAは逆転写され、核内に運ばれ、宿主ゲノムに安定に組み込まれる。ウイルスRNAの組み込み後1日目または2日目に、組換えタンパク質、例えばCARなどの抗原受容体の発現を検出することができる。

【0791】

いくつかの態様において、提供される方法は、複数の細胞を含む細胞組成物をウイルス粒子と接触させる、例えばインキュベーションすることによって細胞に形質導入する方法を含む。いくつかの態様において、トランスフェクトまたは形質導入される細胞は、対象から得られた初代細胞、例えば対象から濃縮および/もしくは選択された細胞であるか、またはそれを含む。

【0792】

いくつかの態様において、組成物中の形質導入される細胞の濃度は、 1.0×10^5 細胞/mL $\sim 1.0 \times 10^8$ 細胞/mLまたは約 1.0×10^5 細胞/mL $\sim 1.0 \times 10^8$ 細胞/mL、例えば、少なくとも 1.0×10^5 細胞/mL、 5×10^5 細胞/mL、 1×10^6 細胞/mL、 5×10^6 細胞/mL、 1×10^7 細胞/mL、 5×10^7 細胞/mL、もしくは 1×10^8 細胞/mL、または少なくとも約 1.0×10^5 細胞/mL、 5×10^5 細胞/mL、 1×10^6 細胞/mL、 5×10^6 細胞/mL、 1×10^7 細胞/mL、 5×10^7 細胞/mL、もしくは 1×10^8 細胞/mL、または約 1.0×10^5 細胞/mL、 5×10^5 細胞/mL、 1×10^6 細胞/mL、 5×10^6 細胞/mL、 1×10^7 細胞/mL、 5×10^7 細胞/mL、もしくは 1×10^8 細胞/mLである。

【0793】

いくつかの態様において、ウイルス粒子は、特定の比率の、形質導入される細胞の総数当たりのウイルスベクター粒子のコピー数またはその感染単位(IU)(IU/細胞)で、提供される。例えば、いくつかの態様において、ウイルス粒子は、接触期間中、細胞1個当たりのウイルスベクター粒子が0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、もしくは60IU、または約0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、もしくは60IU、または少なくとも0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、もしくは60IU、または少なくとも約0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、もしくは60IUで、存在する。

【0794】

いくつかの態様において、ウイルスベクター粒子の力価は、 1×10^6 IU/mL $\sim 1 \times 10^8$ IU/mLまたは約 1×10^6 IU/mL $\sim 1 \times 10^8$ IU/mL、例えば 5×10^6 IU/mL $\sim 5 \times 10^7$ IU/mLまたは約 5×10^6 IU/mL $\sim 5 \times 10^7$ IU/mL、例えば、少なくとも 6×10^6 IU/mL、 7×10^6 IU/mL、 8×10^6 IU/mL、 9×10^6 IU/mL、 1×10^7 IU/mL、 2×10^7 IU/mL、 3×10^7 IU/mL、 4×10^7 IU/mL、または 5×10^7 IU/mLである。

【0795】

いくつかの態様において、形質導入は、100未満、例えば通常60、50、40、30、20、10、5またはそれ以下より低い感染多重度(MOI)で達成することができる。

【0796】

いくつかの態様において、方法は、細胞をウイルス粒子と接触させるかまたはウイルス粒子とともにインキュベーションすることを含む。いくつかの態様において、接触の長さは、30分 ~ 72 時間、例えば、30分 ~ 48 時間、30分 ~ 24 時間、または1時間 ~ 24 時間、例えば、少なくとも30分、1時間、2時間、6時間、12時間、24時間、36時間もしくはそれ以上、または少なくとも約30分、1時間、2時間、6時間、12時間、24時間、36時間もしくはそれ以上である。

【0797】

いくつかの態様において、接触は溶液中で実施される。いくつかの態様において、細胞およびウイルス粒子は、0.5mL ~ 500 mLまたは約0.5mL ~ 500 mL、例えば、0.5mL ~ 200 mL、0.5mL ~ 100 mL、0.5mL ~ 50 mL、0.5mL ~ 10 mL、0.5mL ~ 5 mL、5mL ~ 500 mL、5mL ~ 200 mL、5mL ~ 100 mL、5mL ~ 50 mL、5mL ~ 10 mL、10mL ~ 500 mL、10mL ~ 200 mL、10mL ~ 100 mL、10mL ~ 50 mL、50mL ~ 500 mL、50mL ~ 200 mL、50mL ~ 100 mL、100mL ~ 500 mL、100mL ~ 200 mL、もしくは200mL ~ 500 mL、または約0.5mL ~ 200 mL、約0.5mL ~ 100 mL、約0.5mL ~ 50 mL、約0.5mL ~ 10 mL、約0.5mL ~ 5 mL、約5mL ~ 500 mL、約5mL ~ 200 mL、約5mL ~ 100 mL、約5mL ~ 50 mL、約5mL ~ 10 mL、約10mL ~ 500 mL、約10mL ~ 200 mL、約10mL ~ 100 mL、約10mL ~ 50 mL、約50mL ~ 500 mL、約50mL ~ 200 mL、約50mL ~ 100 mL、約100mL ~ 500 mL、約100mL ~ 200 mL、もしくは約200mL ~ 500 mLの体積中で接触させられる。

【0798】

一定の態様において、インプット細胞は、ウイルスDNAによってコードされる組換え受容体に結合するまたはそれを認識する結合分子を含む粒子で処理されるか、該粒子とともに

10

20

30

40

50

にインキュベーションされるか、または該粒子と接触させられる。

【0799】

いくつかの態様において、ウイルスベクター粒子との細胞のインキュベーションは、ウイルスベクター粒子で形質導入された細胞を含むアウトプット組成物をもたらすか、または生じる。

【0800】

いくつかの態様において、組換え核酸は、エレクトロポレーションによってT細胞に移入される(例えば、Chicaybam et al, (2013) PLoS ONE 8(3): e60298およびVan Te deloo et al. (2000) Gene Therapy 7(16): 1431-1437を参照されたい)。いくつかの態様において、組換え核酸は、トランスポジションを介してT細胞に移入される(例えば、Manuri et al. (2010) Hum Gene Ther 21(4): 427-437; Sharma et al. (2013) Molec Ther Nucl Acids 2, e74、およびHuang et al. (2009) Methods Mol Biol 506: 115-126を参照されたい)。免疫細胞に遺伝物質を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.に記載されている)、プロトプラスト融合、カチオン性リポソームを介したトランスフェクション、タングステン粒子促進微粒子銃(Johnston, Nature, 346:776-777(1990))、およびリン酸ストロンチウムDNA共沈(Brash et al., Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987))が含まれる。

10

【0801】

組換え産物をコードする核酸を移入するための他のアプローチおよびベクターは、例えば、国際特許出願公開WO2014055668および米国特許第7,446,190号に記載されているものである。

20

【0802】

いくつかの態様において、細胞、例えばT細胞は、拡大増殖中または拡大増殖後のいずれかに、例えばT細胞受容体(TCR)またはキメラ抗原受容体(CAR)で、トランスフェクトされてよい。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は、例えば、任意の適切なレトロウイルスベクターを用いて行うことができる。次いで、遺伝子改変された細胞集団を、最初の刺激(例えば、抗CD3/抗CD28刺激)から解放し、続いて、第二のタイプの刺激で、例えば、新規に導入された受容体を介して、刺激することができる。この第二のタイプの刺激には、ペプチド/MHC分子の形態での抗原性刺激、遺伝子導入された受容体の同族(架橋結合する)リガンド(例えば、CARの天然のリガンド)、または(例えば、受容体内の定常領域を認識することによって)該新たな受容体のフレームワーク内に直接結合する任意のリガンド(例えば抗体)が含まれ得る。例えば、Cheadle et al, “Chimeric antigen receptors for T-cell based therapy” Methods Mol Biol. 2012; 907:645-66またはBarrett et al., Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer Annual Review of Medicine Vol. 65: 333-347 (2014)を参照されたい。

30

【0803】

いくつかの場合において、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得る。いくつかのこのような事例では、細胞は、活性化の前に選択され、かつ/または形質導入されてよい。したがって、細胞は、細胞培養の前または後に、いくつかの場合においては、培養の少なくとも一部と同時にまたはその最中に、操作されてよい。

40

【0804】

付加的な核酸、例えば、導入のための遺伝子としては、例えば、移入された細胞の生存力および/または機能を促進することによって、療法の有効性を高めるもの;例えば、インビボでの生存または局在化を評価するために、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; 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)によって記載されているように、例えば、細胞をインビボでネガティブ選択を受けやすくすることによって、安全性を高めるための遺伝子が挙げられる。ドミナントポジティブな選択マーカーをネガティブ選択マーカーと融合することによって得られる二機能性の選択可能融合遺伝子

50

の使用を記載しているLuptonらによる公報PCT/US91/08442およびPCT/US94/05601も参照されたい。例えば、Riddellらの米国特許第6,040,177号のカラム14-17を参照されたい。

【0805】

4. 操作された細胞の培養、拡大増殖、および製剤化

いくつかの態様において、例えば、提供される方法、使用、製造品、または組成物のいずれかに従って、例えば細胞療法のための操作された細胞を作製するための方法は、細胞を培養するため、例えば、増殖および/または拡大増殖を促進する条件下で細胞を培養するための1つまたは複数の段階を含む。いくつかの態様において、細胞は、遺伝子操作する、例えば、形質導入またはトランスフェクションによって細胞に組換えポリペプチドを導入する段階の後に、増殖および/または拡大増殖を促進する条件下で培養される。特定の態様において、細胞は、刺激条件下で該細胞をインキュベーションし、かつ組換えポリヌクレオチド、例えば、組換え受容体をコードするポリヌクレオチドで形質導入またはトランスフェクトした後に、培養される。したがって、いくつかの態様において、CARをコードする組換えポリヌクレオチドによる形質導入またはトランスフェクションによって操作されたCAR陽性T細胞の組成物は、増殖および/または拡大増殖を促進する条件下で培養される。

10

【0806】

一定の態様において、操作されたT細胞の1種または複数種の組成物は、濃縮T細胞の2種の別個の組成物、例えば、CARなどの組換え受容体をコードするポリヌクレオチドを用いて操作された濃縮T細胞の2種の別個の組成物であるか、またはそれらを含む。特定の態様において、濃縮T細胞の2種の別個の組成物、例えば、同じ生物試料から選択、単離、および/または濃縮された濃縮T細胞の2種の別個の組成物は、遺伝子操作する、例えば、形質導入またはトランスフェクションによって細胞に組換えポリペプチドを導入する段階の後などに、刺激条件下で別々に培養される。一定の態様において、2種の別個の組成物には、濃縮CD4+T細胞の組成物、例えば、CARなどの組換え受容体をコードするポリヌクレオチドを用いて操作された濃縮CD4+T細胞の組成物が含まれる。特定の態様において、2種の別個の組成物には、濃縮CD8+T細胞の組成物、例えば、CARなどの組換え受容体をコードするポリヌクレオチドを用いて操作された濃縮CD4+T細胞の組成物が含まれる。いくつかの態様において、濃縮CD4+T細胞および濃縮CD8+T細胞の2種の別個の組成物、例えば、CARなどの組換え受容体をコードするポリヌクレオチドを用いてそれぞれが別々に操作された、濃縮CD4+T細胞の組成物および濃縮CD8+T細胞の組成物は、例えば、増殖および/または拡大増殖を促進する条件下で、別々に培養される。

20

30

【0807】

いくつかの態様において、培養は、増殖および/または拡大増殖を促進する条件下で行われる。いくつかの態様において、このような条件は、集団における細胞の増殖、拡大増殖、活性化、および/または生存を誘導するように設計されてよい。特定の態様において、刺激条件には、特定の培地、温度、酸素含有量、二酸化炭素含有量、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、結合相手、融合タンパク質、可溶性組換え受容体、ならびに細胞の増殖、分割、および/または拡大増殖を促進するように設計された他の任意の作用物質のうちの1つまたは複数が含まれ得る。

40

【0808】

特定の態様において、細胞は、1種または複数種のサイトカインの存在下で培養される。特定の態様において、1種または複数種のサイトカインは、組換えサイトカインである。いくつかの態様において、1種または複数種のサイトカインは、ヒト組換えサイトカインである。一定の態様において、1種または複数種のサイトカインは、T細胞によって発現され、かつ/またはT細胞に内在する受容体に、結合し、かつ/または結合することができる。特定の態様において、1種または複数種のサイトカイン、例えば組換えサイトカインは、サイトカインの4 α -ヘリックスバンドルファミリーのメンバーであるか、またはそれ

50

を含む。いくつかの態様において、サイトカインの4 α -ヘリックスバンドルファミリーのメンバーには、インターロイキン-2(IL-2)、インターロイキン-4(IL-4)、インターロイキン-7(IL-7)、インターロイキン-9(IL-9)、インターロイキン12(IL-12)、インターロイキン15(IL-15)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、および顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)が含まれるが、それらに限定されるわけではない。いくつかの態様において、1種または複数種の組換えサイトカインには、IL-2、IL-7、および/またはIL-15が含まれる。いくつかの態様において、細胞、例えば操作された細胞は、濃度1IU/mL~2,000IU/mL、10IU/mL~100IU/mL、50IU/mL~200IU/mL、100IU/mL~500IU/mL、100IU/mL~1,000IU/mL、500IU/mL~2,000IU/mL、または100IU/mL~1,500IU/mLのサイトカイン、例えば組換えヒトサイトカインの存在下で培養される。

10

【0809】

いくつかの態様において、培養は、ヒトTリンパ球などの一次免疫細胞の増殖に適した温度、例えば少なくとも約25℃、一般に少なくとも約30℃、および一般に37℃または約37℃を含むのが通常である条件下で培養される。いくつかの態様において、濃縮T細胞の組成物は、25~38℃、例えば30~37℃、例えば37℃ $\pm$ 2℃または約37℃ $\pm$ 2℃の温度でインキュベーションされる。いくつかの態様において、インキュベーションは、培養、例えばカルチベーションまたは拡大増殖によって所望または閾値の細胞密度、細胞数、または細胞用量がもたらされるまでの期間、行われる。いくつかの態様において、インキュベーションは、24時間、48時間、72時間、96時間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間もしくはそれ以上より長い、または約24時間、48時間、72時間、96時間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間もしくはそれ以上より長い、あるいは約24時間、48時間、72時間、96時間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間またはそれ以上の間である。

20

【0810】

特定の態様において、培養は閉鎖系で実施される。特定の態様において、培養は、無菌条件下の閉鎖系で実施される。特定の態様において、培養は、提供される系の1つまたは複数の段階と同じ閉鎖系で実施される。いくつかの態様において、濃縮T細胞の組成物は、閉鎖系から取り出され、培養のためにバイオリアクターに配置および/または連結される。培養用の適切なバイオリアクターの例には、GE Xuri W25、GE Xuri W5、Sartorius BioSTAT RM 20/50、Finesse SmartRocker Bioreactor Systems、およびPall XRS Bioreactor Systemsが含まれるが、それらに限定されるわけではない。いくつかの態様において、バイオリアクターは、培養段階の少なくとも一部の間に細胞を灌流し、かつ/または混合するために使用される。

30

【0811】

いくつかの態様において、混合は、揺り動かすことおよび/もしくは動かすことであるか、またはそれを含む。いくつかの場合において、バイオリアクターは、動かすか、または揺り動かすことができ、これにより、いくつかの局面では、酸素移動容量を増やすことができる。バイオリアクターを動かすことには、水平軸に沿って回転させること、垂直軸に沿って回転させること、バイオリアクターの傾いたもしくは傾斜した水平軸に沿った揺動運動、またはそれらの任意の組合せが含まれ得るが、それらに限定されるわけではない。いくつかの態様において、インキュベーションの少なくとも一部は、揺り動かしながら行われる。揺動速度および揺動角度は、所望の攪拌を実現するように調整され得る。いくつかの態様において、揺動角度は、20°、19°、18°、17°、16°、15°、14°、13°、12°、11°、10°、9°、8°、7°、6°、5°、4°、3°、2°、または1°である。一定の態様において、揺動角度は6~16°である。他の態様において、揺動角度は7~16°である。他の態様において、揺動角度は8~12°である。いくつかの態様において、揺動速度は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40rpmである。いくつかの態様において、揺動速度は、4~12rpm、例えば4~6rpm(両端の値を含む)である。

40

【0812】

50

いくつかの態様において、バイオリアクターは、0.01L/分、0.05L/分、0.1L/分、0.2L/分、0.3L/分、0.4L/分、0.5L/分、1.0L/分、1.5L/分、もしくは2.0L/分、または約0.01L/分、0.05L/分、0.1L/分、0.2L/分、0.3L/分、0.4L/分、0.5L/分、1.0L/分、1.5L/分、もしくは2.0L/分、または少なくとも0.01L/分、0.05L/分、0.1L/分、0.2L/分、0.3L/分、0.4L/分、0.5L/分、1.0L/分、1.5L/分、もしくは2.0L/分、あるいは2.0L/分超の定常空気流で、37℃または37℃に近い温度および5%または5%に近いCO₂レベルを維持する。一定の態様において、培養の少なくとも一部は、例えば培養の開始に関するタイミングおよび/または培養細胞の密度に応じて、例えば、290ml/日、580ml/日、および/または1160ml/日の速度で灌流しながら実施される。いくつかの態様において、細胞培養による拡大増殖の少なくとも一部は、例えば5°～10°、例えば6°の角度にて、一定の揺動速度、例えば5～15RPM、例えば6RMPまたは10RPMの速度で揺動運動しながら実施される。

10

【0813】

いくつかの態様において、提供される方法、使用、または製造品に従って細胞療法薬および/または操作された細胞を製造、生成、または作製するための方法は、インキュベーション、操作、および培養、ならびに/または記載される1つもしくは複数の他の加工処理段階の前または後に、細胞の製剤化、例えば該加工処理段階によって生じる遺伝子操作細胞の製剤化を含んでよい。いくつかの態様において、細胞の製剤化を含む加工処理段階のうちの1つもしくは複数のは、閉鎖系で行うことができる。いくつかの場合において、細胞は、細胞療法薬を製造、生成、または作製するための(例えば、遠心チャンバーおよび/または閉鎖系で行われる)1つまたは複数の段階で加工処理され、かつ/あるいは操作された細胞は、カルチャーおよび培養などの培養ならびに/または記載される1つもしくは複数の他の加工処理段階の前または後に、細胞の製剤化、例えば、形質導入処理段階によって生じる遺伝子操作細胞の製剤化を含んでよい。いくつかの場合において、遺伝子操作細胞は、所与の用量またはその分割量で投与するための細胞数を含む、単位用量形態の組成物として製剤化される。

20

【0814】

いくつかの態様において、組換え抗原受容体、例えばCARまたはTCRによって操作された細胞を含む細胞の用量は、組成物または製剤、例えば薬学的組成物または薬学的製剤として提供される。このような組成物は、提供される方法に従って、例えば、疾患、病態、および障害の処置において、または検出、診断、および予後判定の方法ならびに使用および製造品において使用することができる。いくつかの場合において、細胞は、投与量投与のため、例えば、単一の単位投与量の投与または複数投与量の投与のための量で、製剤化され得る。

30

【0815】

いくつかの態様において、細胞は、バッグまたはバイアルなどの容器に入れられた製剤にすることができる。いくつかの態様において、バイアルは注入バイアルであってよい。いくつかの場合において、バイアルは、所与の用量またはその分割量で投与するための細胞数を含むなど、操作された細胞の単一の単位用量を有する製剤にされる。

【0816】

40

いくつかの態様において、細胞は、薬学的に許容される緩衝液中で製剤化され、該緩衝液は、いくつかの局面において、薬学的に許容される担体または賦形剤を含み得る。いくつかの態様において、加工処理は、薬学的に許容されるかまたは対象への投与にとって望ましい媒体または製剤緩衝液に媒体を交換することを含む。いくつかの態様において、加工処理段階は、形質導入および/または拡大増殖された細胞を洗浄して、1種または複数種の任意の薬学的に許容される担体または賦形剤を含み得る薬学的に許容される緩衝液において細胞を置き換えることを含むことができる。薬学的に許容される担体または賦形剤を含むこのような薬学的形態の例は、細胞および組成物を対象に投与するために許容される形態に関連して後述する任意のものであることができる。いくつかの態様における薬学的組成物は、治療的有效量または予防的有效量などの、疾患または病態を処置または予防す

50

るために有効な量の細胞を含む。

【0817】

いくつかの態様において、製剤緩衝液は、凍結保存剤を含む。いくつかの態様において、細胞は、1.0%~30%のDMSO溶液、例えば5%~20%のDMSO溶液または5%~10%のDMSO溶液を含む凍結保存溶液を用いて製剤化される。いくつかの態様において、凍結保存溶液は、例えば、20%DMSOおよび8%ヒト血清アルブミン(HSA)を含むPBS、もしくは他の適切な細胞凍結媒体であるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、凍結保存溶液は、例えば少なくとも7.5%もしくは約7.5%のDMSOであるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、加工処理段階は、形質導入および/または拡大増殖された細胞を洗浄して、凍結保存溶液において細胞を置き換えることを含むことができる。いくつかの態様において、細胞は、最終濃度が12.5%、12.0%、11.5%、11.0%、10.5%、10.0%、9.5%、9.0%、8.5%、8.0%、7.5%、7.0%、6.5%、6.0%、5.5%、もしくは5.0%DMSO、または約12.5%、12.0%、11.5%、11.0%、10.5%、10.0%、9.5%、9.0%、8.5%、8.0%、7.5%、7.0%、6.5%、6.0%、5.5%、もしくは5.0%DMSO、または1%~15%、6%~12%、5%~10%、もしくは6%~8%DMSOである媒体および/または溶液中で凍結、例えば、凍結保護または凍結保存される。特定の態様において、細胞は、最終濃度が5.0%、4.5%、4.0%、3.5%、3.0%、2.5%、2.0%、1.5%、1.25%、1.0%、0.75%、0.5%、もしくは0.25%HSA、または約5.0%、4.5%、4.0%、3.5%、3.0%、2.5%、2.0%、1.5%、1.25%、1.0%、0.75%、0.5%、もしくは0.25%HSA、あるいは0.1%~0.5%、0.25%~4%、0.5%~2%、または1%~2%HSAである媒体および/または溶液中で凍結、例えば、凍結保護または凍結保存される。

【0818】

いくつかの態様において、製剤化は、培養または拡大増殖された細胞などの細胞の洗浄、希釈、または濃縮を含む1つまたは複数の加工処理段階を用いて行われる。いくつかの場合において、加工処理は、所与の用量またはその分割量で投与するための細胞数を含む単位用量形態の組成物など、所望の濃度または数に細胞を希釈または濃縮することを含み得る。いくつかの態様において、加工処理段階は、体積を減らし、それによって所望に応じて細胞濃度を上昇させることを含み得る。いくつかの態様において、加工処理段階は、体積を増やし、それによって所望に応じて細胞濃度を低下させることを含み得る。いくつかの態様において、加工処理は、ある体積量の製剤緩衝液を形質導入および/または拡大増殖された細胞に添加することを含む。いくつかの態様において、製剤緩衝液の体積は、10mL~100mLまたは約10mL~100mL、例えば、少なくとも50mL、100mL、200mL、300mL、400mL、500mL、600mL、700mL、800mL、900mL、もしくは1000mL、または少なくとも約50mL、100mL、200mL、300mL、400mL、500mL、600mL、700mL、800mL、900mL、もしくは1000mL、または約50mL、100mL、200mL、300mL、400mL、500mL、600mL、700mL、800mL、900mL、もしくは1000mLである。

【0819】

いくつかの態様において、細胞組成物を製剤化するためのこのような加工処理段階は、閉鎖系で行われる。このような加工処理段階の例は、細胞処理システムに関連する1つまたは複数のシステムまたはキットとともに遠心チャンバーを用いて、例えば、Sepax(登録商標)またはSepax 2(登録商標)細胞処理システムを用いて使用するためのものを含む、Biosafe SAによって製造および販売されている遠心チャンバーを用いて、実施され得る。例示的なシステムおよびプロセスは、国際公開公報第2016/073602号に記載されている。いくつかの態様において、方法は、遠心チャンバーの内部キャビティからの製剤化された組成物の圧出を行うことを含み、該製剤化された組成物は、説明した上記の態様のいずれかにおいて、薬学的に許容される緩衝液などの製剤緩衝液中で製剤化された結果として得られる細胞組成物である。いくつかの態様において、製剤化された組成物の圧出は、閉鎖系の一部として遠心チャンバーと機能的に連結された容器、例えば、本明細書に記載の生

物医用材料容器のバイアルに向けて行われる。いくつかの態様において、生物医用材料容器は、1つもしくは複数の加工処理段階を行う閉鎖系もしくは装置への組込みおよび/もしくは機能的な接続用に構成されており、かつ/または該閉鎖系もしくは装置に組み込まれるかもしくは機能的に接続されている。いくつかの態様において、生物医用材料容器は、アウトプットラインまたはアウトプット位置においてシステムに接続されている。いくつかの場合において、閉鎖系は、入口管の位置で生物医用材料容器のバイアルに接続されている。本明細書に記載の生物医用材料容器とともに使用するための例示的な閉鎖系には、Sepax(登録商標)システムおよびSepax(登録商標)2システムが含まれる。

【0820】

いくつかの態様において、遠心チャンバーまたは細胞処理システムに結合されたものなどの閉鎖系は、製剤化された組成物の圧出のために1つまたは複数の容器を接続できるポートを有するチューブラインの各端部に結合された多方向チューブマニホールドを含む、マルチポートアウトプットキットを含む。いくつかの局面において、所望の数または複数のバイアルを、マルチポートアウトプットのポートのうちの1つまたは複数、通常2つまたはそれ以上、例えば、少なくとも3、4、5、6、7、8またはそれ以上に無菌的に接続することができる。例えば、いくつかの態様において、1つまたは複数の容器、例えば生物医用材料容器をそれらのポートに、または全部よりは少ない数のポートに取り付けることができる。したがって、いくつかの態様において、系は、生物医用材料容器の複数のバイアル中へのアウトプット組成物の圧出を行うことができる。

【0821】

いくつかの局面において、細胞は、複数のアウトプット容器のうちの1つまたは複数、例えばバイアルに、投与量投与のため、例えば、単一の単位投与量の投与または複数投与量の投与のための量で、圧出され得る。例えば、いくつかの態様において、バイアルはそれぞれ、所与の用量またはその分割量で投与するための細胞数を含んでよい。したがって、各バイアルは、いくつかの局面において、投与のための単一の単位用量を含み得るか、または複数のバイアルのうちの1つより多く、例えばバイアルのうちの2つまたはバイアルのうちの3つが合わさって投与用量を構成するように、所望の用量の分割量を含んでもよい。いくつかの態様において、4つのバイアルが合わさって、投与用量を構成する。

【0822】

したがって、容器、例えばバッグまたはバイアルは、通常、投与細胞、例えばその1つまたは複数の単位用量を含む。単位用量は、対象に投与される細胞の量もしくは数、または投与される細胞の数の2倍(もしくはそれより多く)であってよい。単位用量は、対象に投与される細胞についての最低用量または可能な限り低用量であってよい。いくつかの局面において、提供される製造品は、複数のアウトプット容器のうちの1つまたは複数を含む。

【0823】

いくつかの態様において、バッグまたはバイアルなどの容器のそれぞれは、単位用量の細胞を個別に含む。したがって、いくつかの態様において、各容器は、同じまたはおおよそまたは実質的に同じ数の細胞を含む。いくつかの態様において、各単位用量は、 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 個、もしくは 1×10^8 、または約 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 、もしくは 1×10^8 個、または少なくとも 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 、もしくは 1×10^8 個、または少なくとも約 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 、もしくは 1×10^8 個の操作された細胞、全細胞、T細胞、またはPBMCを含む。いくつかの態様において、各単位用量は、 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 個、もしくは 1×10^8 個、または約 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 、もしくは 1×10^8 個、または少なくとも 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 、もしくは 1×10^8 個、または少なくとも約 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 、もしくは 1×10^8 個の、CD3+、例えばCD4+もしくはCD8+であるCAR+T細胞、または生存能力があるそのサブセットを含む。

【0824】

いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞

組成物の体積は、10mLまたは約10mLから、100mLまたは約100mL、例えば、20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、もしくは100mL、または約20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、もしくは100mL、または少なくとも20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、もしくは100mL、または少なくとも約20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、もしくは100mLである。いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞組成物の体積は、1mLまたは約1mLから、10mLまたは約10mL、例えば、1mLまたは約1mLから、5mLまたは約5mLである。いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞組成物の体積は、4mLまたは約4mLから、5mLまたは約5mLである。いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞組成物の体積は、4.4mLであるか、または約4.4mLである。いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞組成物の体積は、4.5mLであるか、または約4.5mLである。いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞組成物の体積は、4.6mLであるか、または約4.6mLである。いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞組成物の体積は、4.7mLであるか、または約4.7mLである。いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞組成物の体積は、4.8mLであるか、または約4.8mLである。いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞組成物の体積は、4.9mLであるか、または約4.9mLである。いくつかの態様において、各容器、例えばバッグまたはバイアル中の製剤化された細胞組成物の体積は、5.0mLであるか、または約5.0mLである。

【0825】

いくつかの態様において、製剤化された細胞組成物の濃度は、 0.5×10^6 個/mL超もしくは約 0.5×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 1.0×10^6 個/mL超もしくは約 1.0×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 1.5×10^6 個/mL超もしくは約 1.5×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 2.0×10^6 個/mL超もしくは約 2.0×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 2.5×10^6 個/mL超もしくは約 2.5×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 2.6×10^6 個/mL超もしくは約 2.6×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 2.7×10^6 個/mL超もしくは約 2.7×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 2.8×10^6 個/mL超もしくは約 2.8×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 2.9×10^6 個/mL超もしくは約 2.9×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 3.0×10^6 個/mL超もしくは約 3.0×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 3.5×10^6 個/mL超もしくは約 3.5×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 4.0×10^6 個/mL超もしくは約 4.0×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、 4.5×10^6 個/mL超もしくは約 4.5×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、または 5×10^6 個/mL超もしくは約 5×10^6 個/mL超の組換え受容体発現(例えばCAR⁺)/CD3+細胞もしくはそのような生存細胞、である。いくつかの態様において、CD3+細胞は、CD4+T細胞である。いくつかの態様において、CD3+細胞は、CD8+T細胞である。いくつかの態様において、CD3+T細胞は、CD4+T細胞およびCD8+T細胞である。

【0826】

いくつかの態様において、バッグまたはバイアルなどの容器中の細胞は、凍結保存することができる。いくつかの態様において、バイアルなどの容器は、後で使用するまで液体窒素中で保存することができる。

【0827】

いくつかの態様において、方法によって作製されるそのような細胞、またはそのような細胞を含む組成物は、例えば、本明細書において説明する方法、使用、および製造品に合わせて、疾患または病態を処置するために対象に投与される。

【0828】

IV. 組成物および製剤

いくつかの態様において、組換え抗原受容体、例えばCARまたはTCRによって操作された細胞を含む細胞の用量は、組成物または製剤、例えば薬学的組成物または薬学的製剤として提供される。例示的な組成物および製剤が上述され、前記細胞を操作する方法と関連して産生されたものである。このような組成物は、提供される方法もしくは使用に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに、疾患、病態、および障害の予防もしくは処置において、または検出、診断、および予後判定の方法において使用することができる。

【0829】

用語「薬学的製剤」は、「薬学的製剤」に含まれる活性成分の生物学的活性が有効になるような形をとり、製剤が投与される対象に対して容認できないほどの毒性がある、さらなる成分を含有しない調製物を指す。

【0830】

「薬学的に許容される担体」とは、対象に無毒な、活性成分以外の、薬学的製剤中にある成分を指す。薬学的に許容される担体には、緩衝液、賦形剤、安定剤、または防腐剤が含まれるが、これに限定されない。

【0831】

一部の局面では、担体の選択は、一つには、特定の細胞もしくは薬剤によって、および/または投与方法によって決定される。従って、様々な適切な製剤がある。例えば、薬学的組成物は防腐剤を含有してもよい。適切な防腐剤には、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含まれ得る。一部の局面では、2種類以上の防腐剤の混合物が用いられる。防腐剤またはその混合物は典型的には全組成物の重量に対して約0.0001%～約2%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、一般的に、使用される投与量および濃度でレシピエントに無毒であり、緩衝液、例えば、リン酸、クエン酸、および他の有機酸;アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化物質;防腐剤(例えば、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム;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、ブチルアルコールもしくはベンジルアルコール;アルキルパラベン、例えば、メチルパラベンもしくはプロピルパラベン;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);低分子量(約10残基未満)ポリペプチド;タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン;親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン;アミノ酸、例えば、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;グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む、単糖、二糖、および他の糖質;キレート剤、例えば、EDTA;糖、例えば、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;塩を形成する対イオン、例えば、ナトリウム;金属錯体(例えば、Zn-タンパク質錯体);ならびに/または非イオン界面活性剤、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)を含むが、これに限定されない。

【0832】

一部の局面では、緩衝剤が前記組成物に含まれる。適切な緩衝剤には、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、ならびに様々な他の酸および塩が含まれる。一部の局面では、2種類以上の緩衝剤の混合物が用いられる。緩衝剤またはその混合物は典型的には全組成物の重量に対して約0.001%～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 & Wilkin

10

20

30

40

50

s; 21st ed. (May 1, 2005)において、さらに詳細に説明されている。

【0833】

前記製剤または組成物はまた、前記細胞または薬剤で予防または処置されている特定の適応症、疾患、または状態に有用な複数種の活性成分も含有してよく、この場合、それぞれの活性は互いに悪影響を及ぼさない。このような活性成分は、所期の目的に有効な量で組み合わせられて適切に存在する。従って、一部の態様では、薬学的組成物は、他の薬学的に活性な薬剤または薬物、例えば、化学療法剤、例えば、アスパラギナーゼ、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、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、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、ビンクリスチンなどをさらに含む。一部の態様では、薬剤または細胞は、塩、例えば、薬学的に許容される塩の形で投与される。適切な薬学的に許容される酸添加塩には、鉱酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、および硫酸に由来する塩、ならびに有機酸、例えば、酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、およびアリアルスルホン酸、例えば、p-トルエンスルホン酸に由来する塩が含まれる。

10

【0834】

薬学的組成物は、一部の態様では、薬剤または細胞を、前記疾患または状態を処置または予防するのに有効な量、例えば、治療の有効量または予防の有効量で含む。治療有効性または予防有効性は、一部の態様では、処置される対象を定期的に評価することによってモニタリングされる。状態に応じて数日またはそれより長期間にわたって反復投与するために、疾患症状の望ましい抑止が起こるまで処置は繰り返される。しかしながら、他のレジメンが有用な場合があり、確かめることができる。望ましい投与量は組成物の単回ボラス投与によって送達されてもよく、組成物の複数回ボラス投与によって送達されてもよく、組成物の連続注入投与によって送達されてもよい。

20

【0835】

前記の薬剤または細胞は、任意の適切な手段によって、例えば、ボラス注入によって、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(subconjunctival)注射、結膜下(subconjunctival)注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、眼球周囲注射、または後強膜近傍送達によって投与することができる。一部の態様では、前記の薬剤または細胞は、非経口投与、肺内投与、および鼻腔内投与によって、所望であれば、局所処置の場合、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。一部の態様では、ある特定の用量が前記の細胞または薬剤の単回ボラス投与によって投与される。一部の態様では、ある特定の用量が、前記細胞または薬剤の複数回ボラス投与によって、例えば、3日以下の期間にわたって投与されるか、または前記細胞または薬剤の連続注入投与によって投与される。

30

【0836】

疾患の予防または処置のために、適切な投与量は、治療される疾患のタイプ、薬剤のタイプ、細胞または組換え受容体のタイプ、疾患の重症度および経過、薬剤または細胞が予防目的または治療目的で投与されるかどうか、以前の療法、対象の病歴、ならびに薬剤または細胞に対応する応答、ならびに主治医の判断に左右されることがある。前記組成物は、一部の態様では、一度に、または一連の処置にわたって対象に適切に投与される。

40

【0837】

前記の細胞または薬剤は、標準的な投与技法、製剤、および/または装置を用いて投与され得る。前記組成物を保管および投与するための製剤および装置、例えば、注射器およびバイアルが提供される。細胞について、投与は自家投与でもよく、または異種投与でもよい。例えば、ある対象から免疫応答性細胞または前駆細胞を入手し、同じ対象または異なる適合性の対象に投与することができる。末梢血に由来する免疫応答性細胞またはその子孫(例えば、インビボ、エキスピボ、またはインビトロで得られる)を、カテーテル投与を含む局所注射、全身注射、局所注射、静脈内注射、または非経口投与を介して投与するこ

50

とができる。治療用組成物(例えば、遺伝子組換えされた免疫応答性細胞、または神経毒性の症状を処置するか、もしくは回復させる薬剤を含有する薬学的組成物)が投与される時に、一般的に、注射用単位剤形(溶液、懸濁液、エマルジョン)の形で製剤化される。

【0838】

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、頬投与、舌下投与、または坐剤投与のための製剤が含まれる。一部の態様では、前記の薬剤または細胞集団は非経口投与される。本明細書で使用する用語「非経口」は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、腔投与、および腹腔内投与を含む。一部の態様では、前記の薬剤または細胞集団は、静脈内注射、腹腔内注射、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。

10

【0839】

組成物は、一部の態様では、滅菌した液体調製物、例えば、等張性水溶液、懸濁液、エマルジョン、分散液として提供されるか、または粘性のある組成物として提供され、これらは、一部の局面では、選択されたpHまで緩衝化されてもよい。液体調製物は、通常、ゲル、他の粘性のある組成物、および固体組成物より調製しやすい。さらに、液体組成物の方が、投与するのに、特に、注射によって投与するのに若干便利である。他方で、粘性のある組成物は、特定の組織との長い接触期間をもたらすように適切な粘性の範囲内で製剤化することができる。液体組成物または粘性のある組成物は、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)、およびその適切な混合物を含有する、溶媒または分散媒でもよい担体を含んでもよい。

20

【0840】

滅菌注射液は、前記の薬剤または細胞を溶媒の中に取り入れて、例えば、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、デキストロースなどと混合して調製することができる。

【0841】

インビボ投与のために使用しようとする製剤は一般的に無菌である。無菌性は、容易に、例えば、滅菌濾過膜で濾過することによって成し遂げられ得る。

【0842】

いくつかの態様において、投与される細胞の用量は、凍結保存された組成物中である。いくつかの局面において、組成物は、凍結保存された組成物を解凍した後に投与される。いくつかの態様において、組成物は解凍後30分、45分、60分、90分、120分、150分もしくは180分または約30分、45分、60分、90分、120分、150分もしくは180分以内に投与される。いくつかの態様において、組成物は、解凍後120分または約120分以内に投与される。

30

【0843】

いくつかの態様において、細胞の用量は注射器で投与される。いくつかの態様において、注射器は、0.5、1、2、2.5、3、4、5、7.5、10、20もしくは25 mLまたは約0.5、1、2、2.5、3、4、5、7.5、10、20もしくは25 mLの容量、あるいは前記のいずれかによって定義される範囲の容量を有する。

40

【0844】

V. 併用療法

方法、製造品、使用、または組成物のいくつかの態様において、細胞療法薬、例えばT細胞(例えばCAR⁺T細胞)の用量は、通常は該細胞療法薬または別の細胞療法薬以外、例えばCAR⁺T細胞療法薬以外の付加的な治療物質または治療薬と組み合わせて、対象に投与される。いくつかの態様において、細胞療法薬、例えば、CAR⁺T細胞などの遺伝子操作されたT細胞の用量は、提供される方法もしくは使用において、かつ/または製造品もしくは組成物を用いて、併用処置または併用療法の一環として、例えば、1種または複数種の付加的な治療介入と同時、逐次、または間欠的に、任意の順序で投与される。いくつかの態様において、1種または複数種の付加的な治療介入には、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(

50

DLBCL) もしくはそのサブタイプ、またはB細胞悪性腫瘍、例えばNHLなどの疾患もしくは病態を処置もしくは予防するための任意の作用物質もしくは処置、ならびに/または操作された細胞療法薬の有効性、存続性、および/もしくは活性を増大させる任意の作用物質もしくは処置が含まれる。

【0845】

いくつかの態様において、付加的な治療物質または治療薬は、細胞療法薬、例えばT細胞(例えばCAR⁺T細胞)の用量による処置に対して、応答が不十分な者であるか、またはそうである可能性が高いか、もしくはそうであると予測される、ならびに/あるいは該処置に対して、応答しない、応答しない可能性が高い、かつ/または一定期間内および/もしくはある程度までは応答しないと予測されるかもしくは応答しない対象に投与される。いくつかの態様において、付加的な治療物質は、例えば、細胞療法薬の投与開始後1ヶ月以内、2ヶ月以内、または3ヶ月以内に、完全寛解も全体的応答も示さないか、または示さない可能性が高いか、もしくは示すと予測されない対象に投与される。いくつかの態様において、付加的な治療物質は、例えば、細胞療法薬の投与後1ヶ月以内、2ヶ月以内、または3ヶ月以内に、進行性疾患(PD)を示すか、または示す可能性が高いか、もしくは示すと予測される対象に投与される。いくつかの態様において、対象は、そのように処置されるかまたは以前にその細胞療法薬で処置された同様の状態にある複数の対象を基準として、応答もある種の応答も示さない可能性が高いか、または示さないと予測される。

【0846】

いくつかの態様において、細胞療法、例えばT細胞(例えば、CAR⁺T細胞)用量に対して不十分な奏効を示すかもしれないか、または不十分な奏効を示す可能性が高い対象は、以前の療法、任意で化学療法剤を用いる以前の療法での処置後、安定もしくは進行性疾患(SD/PD)を有することになるか、もしくは以前の療法、任意で化学療法剤を用いる以前の療法での処置後、安定もしくは進行性疾患(SD/PD)を有すると特定されているNHLを有する対象、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス(ECOG)ステータス2であるか、もしくは米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス(ECOG)ステータス2であると特定されているNHLを有する対象、形質転換濾胞性リンパ腫(tFL)を有する状態であるか、もしくは形質転換濾胞性リンパ腫(tFL)を有すると特定されているNHLを有する対象、またはMZLおよびCLLから形質転換したDLBCLを有する状態であるか、もしくはMZLおよびCLLから形質転換したDLBCLを有すると特定されているNHLを有する対象を含むことが観測される。いくつかの態様において、提供される方法は、細胞療法を単独で施した場合、細胞療法に対して不十分な奏効を示すはずである、または細胞療法に対して不十分な奏効を示す可能性が高い対象を選定する段階、および該細胞療法を追加の作用物質または療法(例えば記載のいずれかのもの)との組合せで施す段階を含む。いくつかの態様において、提供される併用療法の方法での処置のための対象は、B細胞悪性腫瘍、例えばNHLを有するとして選択された対象、および以前の療法、任意で化学療法剤を用いる以前の療法での処置後、安定もしくは進行性疾患(SD/PD)を有する対象、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス(ECOG)ステータス2を有する対象、形質転換濾胞性リンパ腫(tFL)を有する対象、またはMZLおよびCLLから形質転換したDLBCLを有する対象である。いくつかの態様において、追加の作用物質または療法は、細胞療法、例えばT細胞(例えば、CAR⁺T細胞)用量の施与の開始前に、開始に付随して、もしくは開始と同時に、および/または開始後に施され得る。

【0847】

一定の態様において、細胞療法薬投与後の対象の血液中の該細胞療法薬についての薬物動態(PK)は、該細胞療法薬に応答する(例えばCRまたはORを示す)対象と応答しない(例えばPDを示す)対象とで、同様であるかまたは実質的に変わらないことが、判明している。いくつかの態様において、このような観察結果は、細胞療法薬は対象中で拡大増殖したかまたは拡大増殖しているが、最適有効性を示さない場合があることを示唆する。

【0848】

一部の状況において、細胞療法薬の最適有効性は、投与された細胞が標的抗原などの標

10

20

30

40

50

的を認識し結合して、対象、腫瘍、およびその環境内の適切な部位に移動し、局在化し、首尾よく侵入する能力に依存し得る。一部の状況において、最適有効性は、投与細胞の以下の能力に依存し得る:活性化され、拡大増殖する能力;細胞障害による死滅およびサイトカインなどの様々な因子の分泌を含む、様々なエフェクター機能を発揮する能力;長期間を含む、持続する能力;分化するか、変化するか、または特定の表現型状態(記憶が長続きする状態、分化の程度が低い状態、およびエフェクター状態など)への再プログラミングに關与する能力;疾患の局所的微小環境における免疫抑制状態を回避するかまたは低減する能力;クリアランスおよび標的リガンドまたは抗原への再曝露後に有効かつ強固な想起応答をもたらす能力;ならびに疲弊、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または低減する能力。

10

【0849】

いくつかの局面において、免疫療法、例えばT細胞療法の有効性は、疾患または障害、例えばTMEの局所的微小環境に存在する免疫抑制的な活性または因子によって制限される場合がある。いくつかの局面において、TMEは、T細胞療法のために投与されるT細胞の活性、機能、増殖、生存、および/もしくは存続性を抑制できる因子もしくは状態を含むか、または生じる。

【0850】

いくつかの態様において、細胞療法薬、例えばT細胞(例えばCAR⁺T細胞)の用量の投与開始より前に、それに伴い、もしくはそれと同時に、かつ/またはその後に、付加的な作用物質または治療薬を投与することにより、該細胞療法薬の活性、有効性、および/もしくは存続性を改善することができ、かつ/または処置された対象の応答を改善することができる。いくつかの態様において、併用処置または併用療法のための付加的な作用物質は、細胞療法薬、例えば、CAR⁺T細胞などの操作されたT細胞療法薬の治療効果の有効性および/もしくは安全性を向上させ、高め、かつ/または促進する。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、投与細胞、例えば、CARなどの組換え受容体を発現する細胞の有効性、生存もしくは存続性を向上させるか、または改善する。

20

【0851】

いくつかの態様において、療法の付加的な作用物質は、抗体または細胞障害性物質もしくは治療物質、例えば化学療法剤である。いくつかの態様において、処置または療法用の1種または複数種の付加的な作用物質は、免疫調節剤、免疫チェックポイント阻害剤、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、およびキナーゼ阻害剤である。いくつかの態様において、併用処置または併用療法は、外科的処置、移植、および/または放射線療法などの付加的な処置を含む。

30

【0852】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、プロテインホスファターゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカイン、免疫調節薬、または制御性T(Treg)細胞のレベルもしくは活性を低下させる作用物質より選択される。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、投与される細胞療法薬の有害作用を低減するかまたは和らげることにより、安全性を向上させる。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、同じ疾患、病態、または共存症を処置することができる。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、細胞、例えばCAR発現細胞の投与に関連する1種または複数種の毒性、有害作用、または副作用を和らげるか、低減するか、またはなくすことができる。

40

【0853】

いくつかの態様において、付加的な療法、処置、または作用物質には、化学療法、放射線療法、外科手術、移植、養子細胞療法、抗体、細胞障害剤、化学療法剤、サイトカイン、増殖抑制物質、抗ホルモン剤、キナーゼ阻害剤、抗血管新生剤、心臓保護剤、免疫刺激剤、免疫抑制剤、免疫チェックポイント阻害剤、抗生物質、血管新生抑制剤、代謝調節剤、もしくは他の治療物質、またはそれらの任意の組合せが含まれる。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、タンパク質、ペプチド、核酸、低分子薬、細胞、毒素、脂質、炭水化物、もしくはそれらの組合せ、または他の任意の種類の治療物質、例えば放射線

50

である。いくつかの態様において、付加的な療法、作用物質、または処置には、外科手術、化学療法、放射線療法、移植、CARなどの組換え受容体を発現する細胞の投与、キナーゼ阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、mTOR経路阻害剤、免疫抑制剤、免疫調節剤、抗体、免疫除去剤、抗体および/もしくはその抗原結合断片、抗体コンジュゲート、他の抗体治療薬、サイトトキシン、ステロイド、サイトカイン、ペプチドワクチン、ホルモン療法、代謝拮抗剤、代謝調節剤、カルシウム依存性ホスファターゼであるカルシニューリンもしくはp70S6キナーゼFK506を阻害するかまたはp70S6キナーゼを阻害する薬物、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、プロテオソーム阻害剤、GITRアゴニスト、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤、プロテインキナーゼ阻害剤、腫瘍溶解性ウイルス、および/または他のタイプの免疫療法が含まれる。いくつかの態様において、付加的な作用物質または処置は、骨髄移植、フルダラビンなどの化学療法剤を用いるT細胞除去療法、外部ビーム放射線療法(XRT)、シクロホスファミド、および/または抗体療法である。

【0854】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、キナーゼ阻害剤、例えば、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)の阻害剤、例えばイブルチニブである。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、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である。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、免疫調節薬、例えば、サリドマイドまたはサリドマイド誘導体(例えばレナリドミド)である。いくつかの態様において、付加的な療法、作用物質、または処置は、細胞障害剤もしくは化学療法剤、生物学的療法薬(例えば、モノクローナル抗体などの抗体、もしくは細胞療法薬)、または阻害剤(例えばキナーゼ阻害剤)である。

【0855】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、化学療法剤である。例示的な化学療法剤には、アントラサイクリン(例えば、リボソームドキシソルビシンなどのドキシソルビシン);ビンカアルカロイド(例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン);アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、デカルバジン、メルファラン、イホスファミド、テモゾロミド);免疫細胞抗体(例えば、アレムツズマブ、ゲムツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ);代謝拮抗剤(例えば、葉酸アンタゴニスト、ピリミジン類似体、プリン類似体、およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤、例えばフルダラビンを含む);TNFRグロコルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質(GITR)アゴニスト;プロテアソーム阻害剤(例えば、アクラシノマイシンA、グリオトキシン、もしくはボルテゾミブ);サリドマイドまたはサリドマイド誘導体(例えばレナリドミド)などの免疫調節剤が含まれる。

【0856】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、免疫調節剤である。いくつかの態様において、併用療法は、免疫抑制性のシグナル伝達の阻害または免疫刺激性のシグナル伝達の増強などによって、抗腫瘍免疫応答、例えば投与された操作細胞からの抗腫瘍免疫応答を刺激し、増幅し、かつ/またはさもなければ増強することができる免疫調節剤を含む。いくつかの態様において、免疫調節剤は、ペプチド、タンパク質であるか、または低分子である。いくつかの態様において、タンパク質は、融合タンパク質または組換えタンパク質であることができる。いくつかの態様において、免疫調節剤は、免疫学的標的、例えば、T細胞、B細胞、または抗原提示細胞などの免疫細胞上で発現されている細胞表面受容体に、結合する。例えば、いくつかの態様において、免疫調節剤は、抗体もしくは抗原に結合する抗体断片、融合タンパク質、低分子、またはポリペプチドである。いくつかの態様において、結合分子、組換え受容体、細胞、および/または組成物は、抗体またはその抗原結合断片、例えばモノクローナル抗体である付加的な作用物質と組み合わせて投与される。

【0857】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント経路の構成要素を妨害するか、阻害するか、または無効にする。免疫系は、自己寛容の維持に関与し、かつ免疫応答を調整するための、複数の阻害経路を有する。腫瘍は、腫瘍抗原に対して特異的であ

10

20

30

40

50

るT細胞を特に対象とする免疫耐性の主なメカニズムとしていくつかの免疫チェックポイント経路を使用することができ(Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264)、該T細胞は、例えば、CAR発現細胞などの操作された細胞である。多くのこのような免疫チェックポイントは、リガンド-受容体相互作用によって開始されるため、リガンドおよび/またはそれらの受容体に対する抗体によってそれらを容易に妨害することができる。抗がん剤の大多数とは対照的に、チェックポイント阻害剤は必ずしも腫瘍細胞を直接的に標的とせず、もっと正確に言えば、免疫系の内因性抗腫瘍活性を増強するためにリンパ球受容体またはそれらのリガンドを標的とする。

【0858】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、アンタゴニスト分子であるか、または免疫チェックポイント分子を含む分子の機能もしくはシグナル伝達経路を阻害もしくは妨害する能力がある免疫チェックポイント阻害剤である、免疫調節剤である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント分子または経路は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIM3、VISTA、アデノシン2A受容体(A2AR)、もしくはアデノシン、または前述のもののいずれかを含む経路である。一定の態様において、免疫チェックポイント経路を妨害するアンタゴニスト分子、例えば、低分子、核酸阻害剤(例えばRNAi)、または抗体分子は、がんおよび他の疾患に対する免疫療法の有望な手段になりつつある。

【0859】

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、1種または複数種のチェックポイントタンパク質を完全にまたはある程度、減少させるか、阻害するか、邪魔をするか、または調整する分子である。チェックポイントタンパク質は、T細胞の活性化または機能を調節する。これらのタンパク質は、T細胞応答の共刺激相互作用または阻害性相互作用に関与している。免疫チェックポイントタンパク質は、自己寛容ならびに生理学的免疫応答の持続期間および大きさを調節し、かつ維持する。

【0860】

免疫チェックポイント阻害剤には、免疫系の阻害経路を統計学的に有意な様式で妨害または阻害する任意の作用物質が含まれる。このような阻害剤には、低分子阻害剤が含まれてもよく、または免疫チェックポイント受容体、リガンド、および/もしくは受容体-リガンド相互作用について、結合し、妨害もしくは阻害する抗体もしくはその抗原結合断片が含まれてもよい。いくつかの態様において、特定の受容体の調整、増強、および/または刺激によって、免疫チェックポイント経路の構成要素に打ち勝つことができる。妨害、阻害、調整、増強、および/または刺激の標的となり得る例示的な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)、TIM3、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(CD2ファミリーの分子に属し、NK T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、およびメモリーCD8⁺($\alpha\beta$) T細胞すべての表面で発現される)、CD160(BY55とも呼ばれる)、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 β)が含まれるが、それらに限定されるわけではない。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つまたは複数について、結合および妨害もしくは阻害し、かつ/またはその活性を増強もしくは刺激する、抗体もしくはその抗原結合断片、または他の結合タンパク質が含まれる。

【0861】

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(チシリムマブ、CP-675,206としても公知のCTLA-4遮断抗体)、抗OX40、PD-L1モノクローナル抗体(抗B7-H1;MED14736)、MK-3475(PD-1遮断薬)、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)、

10

20

30

40

50

MPLDL3280A(抗PD-L1抗体)、MSB0010718C(抗PD-L1抗体)、およびイピリムマブ(ヤーボイ(登録商標)、MDX-010、およびMDX-101としても公知の抗CTLA-4抗体)が含まれる。例示的な免疫調節抗体には、ダクリズマブ(ゼナパックス)、ベバシズマブ(アバステン(登録商標))、バシリキシマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、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(CDX-1127)、ARGX-110、MGA271、リリルマブ(BMS-986015、IPH2101)、IPH2201、ARGX-115、エマクツズマブ、CC-90002、およびMNR P1685A、またはその抗体結合断片が含まれるが、それらに限定されるわけではない。他の例示的な免疫調節薬には、例えば、アフツズマブ(ロシュ(登録商標)から入手可能);ペグフィルグラスチム(ニューラスト(登録商標));レナリドミド(CC-5013、レブラミド(登録商標));サリドマイド(サロミド(登録商標))、アクチミド(CC4047);ならびに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 γ を含むヒトサイトカインの混合物、CAS951209-71-5、IRX Therapeuticsから入手可能)が含まれる。

【0862】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、プログラム細胞死1(PD-1)に結合し、かつ/または阻害する作用物質である。PD-1は、B細胞、NK細胞、およびT細胞において発現される免疫チェックポイントタンパク質である(Shinohara et al., 1995, Genomics 23:704-6; Blank et al., 2007, Cancer Immunol Immunother 56:739-45; Finger et al., 1997, Gene 197:177-87; Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264)。PD-1の主な役割は、感染に応答した炎症時に末梢組織中のT細胞の活性を制限すること、および自己免疫を制限することである。PD-1発現は、活性化されたT細胞において誘導され、その内因性リガンドの1つにPD-1が結合すると、刺激性キナーゼを阻害することによりT細胞活性化を阻害するように作用する。PD-1はまた、TCR「停止シグナル」を阻害するようにも作用する。PD-1は、Treg細胞上に高発現され、リガンドの存在下でそれらの増殖を亢進し得る(Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264)。抗PD-1抗体は、黒色腫、非小細胞肺癌、膀胱がん、前立腺がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、トリプルネガティブ乳がん、白血病、リンパ腫、および腎細胞がんの治療に使用されている(Topalian et al., 2012, N Engl J Med 366:2443-54; Lipson et al., 2013, Clin Cancer Res 19:462-8; Berger et al., 2008, Clin Cancer Res 14:3044-51; Gildener-Leapman et al., 2013, Oral Oncol 49:1089-96; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85)。例示的な抗PD-1抗体には、ニボルマブ(BMSのオプジーボ)、ペムブロリズマブ(Merckのキイトルーダ)、ピジリズマブ(Cure TechのCT-011)、ランブロリズマブ(MerckのMK-3475)、およびAMP-224(Merck)が含まれる。ニボルマブ(オプジーボ、BMS-936558、またはMDX1106とも呼ばれる; Bristol-Myers Squibb)は、PD-1を特異的に妨害する完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。PD-1に特異的に結合するニボルマブ(クローン5C4)および他のヒトモノクローナル抗体は、US8,008,449およびWO2006/121168に記載されている。ピジリズマブ(CT-011; Cure Tech)は、PD-1に結合するヒト化IgG1kモノクローナル抗体である。ピジリズマブおよび他のヒト化抗PD-1モノクローナル抗体は、WO2009/101611に記載されている。ペムブロリズマブ(以前はランブロリズマブとして公知であり、キイトルーダ、MK03475とも呼ばれる; Merck)は、PD-1に結合するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。ペムブロリズマブおよび他のヒト化抗PD-1抗体は、US8,354,509およびWO2009/114335に記載されている。他の抗PD-1抗体には、AMP514(アンプリミューン)、特に、US8,609,089、US2010028330、US20120114649、および/またはUS20150210769に記載されている抗PD-1抗体などが含まれる。AMP-224(B7-DCIg;アンプリミューン;例えばWO20

10

20

30

40

50

10/027827およびWO2011/066342に記載されている)は、PD-1とB7-H1の相互作用を妨害するPD-L2 Fc融合可溶性受容体である。

【0863】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、PD-L1(CD274およびB7-H1としても公知)および/もしくはPD-L2(CD273およびB7-DCとしても公知)に結合するか、または阻害する、作用物質である。PD-L1およびPD-L2は、活性化されたT細胞、B細胞、骨髄細胞、マクロファージ、および数種類の腫瘍細胞上に存在する、PD-1に対するリガンドである。抗腫瘍療法は、抗PD-L1抗体に重点が置かれている。PD-1とPD-L1の複合体は、CD8⁺T細胞の増殖を阻害し、免疫応答を減少させる(Topalian et al., 2012, N Engl J Med 366:2443-54; Brahmer et al., 2012, N Eng J Med 366:2455-65)。抗PD-L1 抗体は、非小細胞肺癌、黒色腫、結腸直腸がん、腎細胞がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、乳がん、および血液悪性腫瘍の治療に使用されている(Brahmer et al., 2012, N Eng J Med 366:2455-65; Ott et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5300-9; Radvanyi et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5541; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85; Berger et al., 2008, Clin Cancer Res 14:13044-51)。例示的な抗PD-L1抗体には、MDX-1105(Medarex)、MEDI4736(Medimmune)、MPDL3280A(Genentech)、BMS-935559(Bristol-Myers Squibb)、およびMSB0010718Cが含まれる。MEDI4736(Medimmune)は、PD-L1に結合し、該リガンドとPD-1の相互作用を阻害する、ヒトモノクローナル抗体である。MDPL3280A(Genentech/Roche)は、PD-L1に結合するヒトFc最適化IgG1モノクローナル抗体である。MDPL3280AおよびPD-L1に対する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許第7,943,743号および米国特許出願公開第20120039906号に記載されている。他の抗PD-L1結合物質には、YW243.55.S70(WO 2010/077634を参照されたい)およびMDX-1105(BMS-936559とも呼ばれる、ならびにWO2007/005874に記載されている抗PD-L1結合物質など)が含まれる。

【0864】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、CD152としても公知である細胞障害性Tリンパ球関連抗原(CTLA-4)の阻害剤であるか、またはCTLA-4に結合する、作用物質である。CTLA-4は、T細胞活性化を調節するように機能する共抑制分子である。CTLA-4は、T細胞上にもっぱら発現される免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。CTLA-4はT細胞活性化を阻害するように作用し、CTLA-4はヘルパーT細胞の活性を阻害し制御性T細胞の免疫抑制活性を増強することが報告されている。CTLA-4の正確な作用機序は引き続き調査であるが、CTLA-4はCD80およびCD86への結合に際してCD28に打ち勝ち、かつ阻害シグナルをT細胞に能動的に送達することにより、T細胞活性化を阻害することが示唆されている(Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264)。抗CTLA-4抗体は、黒色腫、前立腺がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌の治療のための治療において使用されている(Robert & Ghiringhelli, 2009, Oncologist 14:848-61; Ott et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5300; Weber, 2007, Oncologist 12:864-72; Wada et al., 2013, J Transl Med 11:89)。抗CTLA-4の顕著な特徴は、抗腫瘍効果のキネティクスであり、初回処置後、最長で6ヶ月の遅延期間が生理的応答に必要とされる。いくつかの場合において、縮小が認められる前に、処置開始後に腫瘍のサイズが実際に大きくなる場合がある(Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264)。例示的な抗CTLA-4抗体には、イピリムマブ (Bristol-Myers Squibb)およびトレメリムマブ(Pfizer)が含まれる。イピリムマブは最近、転移性黒色腫の治療剤としてFDAから承認を受けた(Wada et al., 2013, J Transl Med 11:89)。

【0865】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、CD223としても公知であるリンパ球活性化遺伝子-3(LAG-3)に結合し、かつ/または阻害する、作用物質である。LAG-3は、

別の免疫チェックポイントタンパク質である。LAG-3は、リンパ球活性の阻害、およびいくつかの場合において、リンパ球アネルギーの誘導と関連付けられている。LAG-3は、B細胞、NK細胞、および樹状細胞を含む、免疫系の様々な細胞において発現される。LAG-3は、強力な免疫抑制活性を有するものを含む黒色腫浸潤T細胞において実質的に発現されるMHCクラスII受容体に対する天然リガンドである。例示的な抗LAG-3抗体には、LAG-3を標的とするモノクローナル抗体であるBMS-986016(Bristol-Myers Squibb)が含まれる。IMP701(Immutep)はアンタゴニストLAG-3抗体であり、IMP731(ImmutepおよびGlaxoSmithKline)はLAG-3枯渇抗体である。他のLAG-3阻害剤には、LAG-3の可溶性部分とIgとの組換え融合タンパク質であり、MHCクラスII分子に結合し抗原提示細胞(APC)を活性化する、IMP321(Immutep)が含まれる。他の抗体は、例えばWO2010/019570およびUS 2015/0259420に記載されている。

10

【0866】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン-3(TIM-3)に結合し、かつ/またはそれを阻害する作用物質である。TIM-3は、活性化されたTh1細胞において最初に同定され、免疫応答の負の制御因子であることが示されている。TIM-3を妨害するとT細胞媒介性抗腫瘍免疫が促進され、TIM-3妨害は、ある範囲のマウス腫瘍モデルにおいて抗腫瘍活性を有する。TIM-3妨害と他の免疫療法剤、例えばTSR-042および抗CD137抗体などとの組合せは、抗腫瘍効果を増大するにあたって相加的または相乗的であり得る。TIM-3の発現は、黒色腫、NSCLC、および腎臓がんを含むいくつかの異なる腫瘍型と関連しており、さらに、腫瘍内TIM-3の発現は、NSCLC、子宮頸がん、および胃がんを含む、ある範囲の腫瘍型において予後不良と相関があることが示されている。TIM-3の妨害はまた、いくつかの慢性ウイルス性疾患に対する免疫増大を促進する際にも興味深い。TIM-3はまた、ガレクチン-9、ホスファチジルセリン、およびHMGB1を含むいくつかのリガンドと相互作用することも示されているが、あるとすればこれらのうちのどれが抗腫瘍応答の調節に重要であるのかは現時点では明らかでない。いくつかの態様において、TIM-3を標的とする抗体、抗体断片、低分子、またはペプチド阻害剤は、TIM-3のIgVドメインに結合してそのリガンドとの相互作用を阻害することができる。TIM-3を阻害する例示的な抗体およびペプチドが、US 2015/0218274、WO2013/006490、およびUS 2010/0247521に記載されている。他の抗TIM-3抗体には、ヒト化型のRMT3-23(Ngiow et al., 2011, Cancer Res, 71:3540-3551)およびクローン8B.2C12(Monney et al., 2002, Nature, 415:536-541)が含まれる。TIM-3とPD-1を阻害する二重特異性抗体が、US 2013/0156774に記載されている。

20

30

【0867】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、CEACAM阻害剤(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3、および/またはCEACAM-5の阻害剤)である作用物質である。いくつかの態様において、CEACAMの阻害剤は、抗CEACAM抗体分子である。例示的な抗CEACAM-1抗体は、WO2010/125571、WO2013/082366、WO2014/059251、およびWO2014/022332に記載されており、例えば、US2004/0047858、US7,132,255、およびWO99/052552などに記載されているモノクローナル抗体34B1、26H7、および5F4;またはその組換え型である。いくつかの態様において、抗CEACAM抗体は、例えばZheng et al. PLoS One. (2011) 6(6): e21146)に記載されているようにCEACAM-5に結合するか、または例えばWO 2013/054331およびUS 2014/0271618に記載されているようにCEACAM-1およびCEACAM-5と交差反応する。

40

【0868】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、CD137としても公知である4-1BBに結合し、かつ/またはそれを阻害する作用物質である。4-1BBは、TNFRスーパーファミリーに属する膜貫通型糖タンパク質である。4-1BB受容体は、活性化されたT細胞およびB細胞

50

胞ならびに単球の表面に存在する。例示的な抗4-1BB抗体はウレルマブ(BMS-663513)であり、これは潜在的な免疫刺激活性および抗新生物活性を有する。

【0869】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、OX40およびCD134としても公知である腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー4(TNFRSF4)に結合し、かつ/またはそれを阻害する作用物質である。TNFRSF4は、TNFRスーパーファミリーの別のメンバーである。OX40は、休止期のナイーブT細胞においては構成的に発現されず、二次的な共刺激免疫チェックポイント分子として作用する。例示的な抗OX40抗体は、MEDI6469およびMOXR0916(RG7888, Genentech)である。

10

【0870】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、制御性T細胞(Treg)集団を減少させる作用物質または分子である。Treg細胞の数を減らす(例えば枯渇させる)方法は公知であり、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導性TNFRファミリー関連遺伝子(GITR)機能の調整が含まれる。GITRは、活性化されたT細胞において上方調節されているTNFRスーパーファミリーのメンバーであり、免疫系を増強する。アフエーシス前またはCAR発現細胞などの操作された細胞の投与前に対象のTreg細胞の数を減らすと、腫瘍微小環境において不必要な免疫細胞(例えばTreg)の数を減少させることができ、対象の再発リスクが低下する。いくつかの態様において、付加的な作用物質には、GITRを標的とし、かつ/またはGITR機能を調整する分子、例えば、GITRアゴニストおよび/または制御性T細胞(Treg)を枯渇させるGITR抗体が含まれる。いくつかの態様において、付加的な作用物質にはシクロホスファミドが含まれる。いくつかの態様において、GITR結合分子および/またはGITR機能を調整する分子(例えば、GITRアゴニストおよび/またはTreg枯渇GITR抗体)は、操作された細胞、例えばCAR発現細胞より前に投与される。例えば、いくつかの態様において、GITRアゴニストは、細胞のアフエーシスより前に投与されてよい。いくつかの態様において、シクロホスファミドは、CAR発現細胞などの操作された細胞の投与(例えば、輸注もしくは再輸注)より前に、または細胞のアフエーシスより前に、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抗体は、CAR発現細胞などの操作された細胞の投与(例えば、輸注もしくは再輸注)より前に、または細胞のアフエーシスより前に、対象に投与される。

20

30

【0871】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、GITRアゴニストである作用物質である。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)が含まれ、例えば、米国特許第6,111,090号、欧州特許第090505B1号、米国特許第8,586,023号、PCT国際公開公報第2010/003118号および同第2011/090754号に記載された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1947183B1号、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国際公開公報第2011/028683号、PCT国際公開公報第2013/039954号、PCT国際公開公報第2005/007190号、PCT国際公開公報第2007/133822号、PCT国際公開公報第2005/055808号、PCT国際公開公報第99/40196号、PCT国際公開公報第2001/03720号、PCT国際公開公報第99/20758号、PCT国際公開公報第2006/083289号、PCT国際公開公報第2005/115451号、米国特許第7,618,632号、およびPCT国際公開公報第2011/051726号に記載の抗GITR抗体である。例示的な抗GITR抗体は、TRX518である。

40

【0872】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、投与される細胞、例えばCAR発現細胞の腫瘍浸潤または血管外遊走を促進する。例えば、いくつかの態様において、付加的な

50

作用物質は、CD40、例えばCD40L、例えば組換えヒトCD40Lを刺激する。分化クラスター40(CD40)もまた、TNFRスーパーファミリーのメンバーである。CD40は、抗原提示細胞上に存在する共刺激タンパク質であり、幅広い種類の免疫応答および炎症性応答を媒介する。CD40はまた、一部の悪性腫瘍においても発現され、そこで増殖を促進する。例示的な抗CD40抗体は、ダセツズマブ(SGN-40)、ルカツムマブ(Novartis、アンタゴニスト)、SEA-CD40(Seattle Genetics)、およびCP-870,893である。いくつかの態様において、腫瘍浸潤を促進する付加的な作用物質には、チロシンキナーゼ阻害剤であるスニチニブ、ヘパラナーゼ、および/またはケモカイン受容体、例えば、CCR2、CCR4、およびCCR7が含まれる。

【0873】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、サリドマイドの構造的もしくは機能的な類似体もしくは誘導体および/またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤である、免疫調節剤である。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のタンパク質または遺伝子の発現を上方調節する。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基質アダプターであり、該酵素の特異性を調整する。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への結合により、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、IKZF1(イカロス)およびIKZF3(アイオロス)のユビキチン化を誘導し、かつ/またはIKZF1(イカロス)およびIKZF3(アイオロス)の分解を誘導する。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導する。いくつかの態様において、CK1 α のユビキチン化の結果、CK1 α が分解される。

【0874】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、イカロス(IKZF1)転写因子の阻害剤である。いくつかの態様において、免疫調節剤は、イカロスのユビキチン化を促進する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、イカロスの分解を促進する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、イカロスのタンパク質または遺伝子の発現を下方調節する。いくつかの態様において、免疫調節剤を投与すると、イカロスのタンパク質レベルが低下する。

【0875】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、アイオロス(IKZF3)転写因子の阻害剤である。いくつかの態様において、免疫調節剤は、アイオロスのユビキチン化を促進する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、アイオロスの分解を促進する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、アイオロスのタンパク質または遺伝子の発現を下方調節する。いくつかの態様において、免疫調節剤を投与すると、アイオロスのタンパク質レベルが低下する。

【0876】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、イカロス(IKZF1)転写因子とアイオロス(IKZF3)転写因子の両方の阻害剤である。いくつかの態様において、免疫調節剤は、イカロスとアイオロスの両方のユビキチン化を促進する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、イカロスとアイオロスの両方の分解を促進する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、イカロスとアイオロスの両方のユビキチン化および分解を促進する。いくつかの態様において、免疫調節剤を投与すると、アイオロスのタンパク質レベルとイカロスのタンパク質レベルの両方が低下する。

【0877】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、選択的サイトカイン阻害薬(SelCID)である。いくつかの態様において、免疫調節剤は、ホスホジエステラーゼ-4(PDE4)の活性を阻害する。いくつかの態様において、免疫調節剤は、CDC25ホスファターゼの酵素活性を抑制す

10

20

30

40

50

る。いくつかの態様において、免疫調節剤は、CDC25ホスファターゼの細胞内輸送を変化させる。

【0878】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、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。特定の態様において、サリドマイド誘導体には、同様の生物学的活性を有する、サリドマイドの構造的変種が含まれる。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(ACTIMMUNOMODULATORY COMPOUND(商標)またはPOMALYST(商標)(Celgene Corporation)としても公知)、CC-1088、CDC-501、およびCDC-801、ならびに米国特許第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国際公開公報第2002/068414号および国際公開公報第2008/154252号に開示されている化合物が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

10

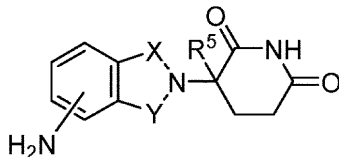
【0879】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,635,517号に記載されているような、ベンゾ環においてアミノで置換された1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンおよび1,3ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンである。

20

【0880】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、以下の式の化合物または薬学的に許容されるその塩である:



式中、XおよびYのうちの一方は-C(O)-であり、XおよびYのうちの他方は-C(O)-または-CH₂-であり、かつR⁵は、水素または低級アルキルである。いくつかの態様において、Xは-C(O)-であり、Yは-CH₂-である。いくつかの態様において、XおよびYの両方が、-C(O)-である。いくつかの態様において、R⁵は水素である。他の態様において、R⁵はメチルである。

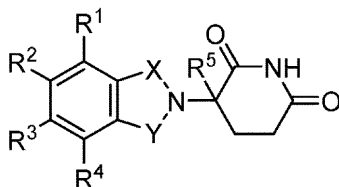
30

【0881】

いくつかの態様において、免疫調節性化合物は、米国特許第6,281,230号、同第6,316,471号、同第6,335,349号、および同第6,476,052号、ならびに国際特許出願PCT/US97/13375(国際公開公報第98/03502号)に記載されているもののような、置換された2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フタル免疫調節性化合物および置換された2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドールのクラスに属する化合物である。各文献は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0882】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、以下の式の化合物または薬学的に許容されるその塩である:



式中、

XおよびYのうちの一方は-C(O)-であり、XおよびYのうちの他方は-C(O)-または-CH₂-で

50

あり;

(1) R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ、独立にハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくはアルコキシもしくは1～4個の炭素原子であるか、または

(2) R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうちの1つは-NHR^aであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のうちの残りは水素であり、 R^a は水素もしくは炭素原子1～8個のアルキルであり;

R^5 は、水素、もしくは炭素原子1～8個のアルキル、ベンジル、もしくはハロである;

ただし、XおよびYが-C(O)-であり、かつ(i) R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のそれぞれがフルオロであるか、または(ii) R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のうちの1つがアミノである場合、 R^5 は水素以外であることを条件とする。

【0883】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、米国特許第7,091,353号、米国特許出願公開第2003/0045552号、および国際出願PCT/US01/50401(国際公開公報第02/059106号)で開示されているイソインドール免疫調節性化合物のクラスに属する化合物である。各文献は、参照により本明細書に組み入れられる。例えば、いくつかの態様において、免疫調節剤は、[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。

【0884】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、米国特許出願公開第2002/0045643号、国際公開公報第98/54170号、および米国特許第6,395,754号で開示されているイソインドール免疫調節性化合物のクラスに属する化合物である。各文献は、参照により本明細書に組み入れられる。いくつかの態様において、免疫調節剤は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,798,368号に記載されている四置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリンである。いくつかの態様において、免疫調節剤は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第6,403,613号に記載されている1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンおよび1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンである。いくつかの態様において、免疫調節剤は、どちらも参照により本明細書に組み入れられる米国特許第6,380,239号および米国特許第7,244,759号に記載されているような、インドリン環の4位または5位が置換されている1-オキソイソインドリンまたは1,3-ジオキソイソインドリンである。

10

20

30

40

50

【0885】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、2-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カルバモイル-酪酸または4-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カルバモイル-酪酸である。いくつかの態様において、免疫調節性化合物は、4-カルバモイル-4-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸、4-カルバモイル-2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸、2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-4-フェニルカルバモイル-酪酸、または2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-ペンタン二酸である。

10

【0886】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第6,458,810号に記載されているような、2位が2,6-ジオキソ-3-ヒドロキシピペリジン-5-イルで置換されているイソインドリン-1-オンまたはイソインドリン-1,3-ジオンである。いくつかの態様において、免疫調節性化合物は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンまたはそのエナンチオマーもしくはエナンチオマー混合物;または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは同質異像体である。いくつかの態様において、免疫調節性化合物は、3-[4-(4-ホルホルリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンである。

20

【0887】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、Oshima, K. et al., *Nihon Rinsho.*, 72(6): 1130-5 (2014); Millrine, D. et al., *Trends Mol Med.*, 23(4):348-364 (2017);およびCollins, et al., *Biochem J.*, 474(7):1127-1147 (2017)に記載されているとおりである。

【0888】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、レナリドミド、ポマリドミド、アバドミド;レナリドミド、ポマリドミド、アバドミドの立体異性体;または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは同質異像体である。いくつかの態様において、免疫調節性化合物は、レナリドミド、レナリドミドの立体異性体;または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは同質異像体である。いくつかの態様において、免疫調節性化合物は、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。

30

【0889】

いくつかの態様において、付加的な作用物質には、サリドマイド薬もしくはその類似体、および/またはその誘導体、例えば、レナリドミド、ポマリドミド、もしくはアブレミラストが含まれる。例えば、Bertilaccio et al., *Blood* (2013) 122:4171, Otahal et al., *Oncoimmunology* (2016) 5(4):e1115940; Fecteau et al., *Blood* (2014) 124(10):1637-1644、およびKuramitsu et al., *Cancer Gene Therapy* (2015) 22:487-495を参照されたい。レナリドミド((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;レブラミドとしても公知)は、サリドマイドの合成誘導体であり、T細胞と抗原提示細胞(APC)の間の免疫シナプス形成の強制を含む、複数の免疫調節効果を有する。例えば、いくつかの場合において、レナリドミドは、T細胞応答を調整してCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞におけるインターロイキン(IL)-2産生を増加させ、Tヘルパー(Th)応答のTh2からTh1へのシフトを誘導し、T細胞の調節性サブセット(Treg)の増殖を阻害し、かつ濾胞性リンパ腫および慢性リンパ性白血病(CLL)における免疫学的シナプスの機能を改善する(Otahal et al., *Oncoimmunology* (2016) 5(4):e1115940)。レナリドミドはまた、多発性骨髄腫(MM)患者において直接的な殺腫瘍活性を有しており、支持細胞、例えば、リンパ組織の微小環境中に見出されるナース様細胞に影響

40

50

を及ぼすことによって、CLL腫瘍細胞の生存を直接的および間接的に調整する。レナリドミドはまた、CD3連結を介したT細胞活性化または樹状細胞を介した活性化に応答して、T細胞増殖およびインターフェロン- γ 産生を促進することもできる。レナリドミドはまた、CD80、CD86、HLA-DR、CD95、およびCD40などの免疫刺激性分子をより高いレベルで発現するように悪性B細胞を誘導することもできる(Fecteau et al., Blood (2014) 124(10):1637-1644)。いくつかの態様において、レナリドミドは、毎日約1mg〜約20mg、例えば、毎日約1mg〜約10mg、約2.5mg〜約7.5mg、約5mg〜約15mg、例えば、約5mg、10mg、15mg、または20mgの投与量で投与される。いくつかの態様において、レナリドミドは、約10 μ g/kg〜5mg/kg、例えば、約100 μ g/kg〜約2mg/kg、約200 μ g/kg〜約1mg/kg、約400 μ g/kg〜約600 μ g/kg、例えば約500 μ g/kgの用量で投与される。

10

【0890】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、B細胞阻害剤である。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、CD79a、CD79b、CD179b、FLT-3、もしくはROR1の阻害剤より選択される1種もしくは複数種のB細胞阻害剤、またはそれらの組合せである。いくつかの態様において、B細胞阻害剤は、抗体(例えば、単一特異性抗体もしくは二重特異性抗体)またはその抗原結合断片である。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、B細胞標的、例えば、CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、CD79a、CD79b、CD179b、FLT-3、またはROR1を標的とする組換え受容体を発現する操作された細胞である。

20

【0891】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、CD20阻害剤、例えば抗CD20抗体(例えば、抗CD20単一特異性抗体もしくは抗CD20二重特異性抗体)またはその断片である。例示的な抗CD20抗体には、リツキシマブ、オフアツムマブ、オクレリズマブ(GA101またはR05072759としても公知)、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、TRU-015(Trubion Pharmaceuticals)、オカラツズマブ(AME-133vまたはオカラツズマブとしても公知)、およびPro131921(Genentech)が含まれるが、それらに限定されるわけではない。例えば、Lim et al. Haematologica. (2010) 95(1):135-43を参照されたい。いくつかの態様において、抗CD20抗体には、リツキシマブが含まれる。リツキシマブは、CD20に結合してCD20発現細胞の細胞溶解を引き起こす、マウス/ヒトキメラモノクローナル抗体IgG1 κ である。いくつかの態様において、付加的な作用物質にはリツキシマブが含まれる。いくつかの態様において、CD20阻害剤は低分子である。

30

【0892】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、CD22阻害剤、例えば抗CD22抗体(例えば、抗CD22単一特異性抗体もしくは抗CD22二重特異性抗体)またはその断片である。例示的な抗CD22抗体には、エプラツズマブおよびRFB4が含まれる。いくつかの態様において、CD22阻害剤は低分子である。いくつかの態様において、抗体は、任意で第2の作用物質、例えば化学療法剤にコンジュゲートさせた単一特異性抗体である。例えば、いくつかの態様において、抗体は、抗CD22モノクローナル抗体-MMAEコンジュゲート(例えばDCDT2980S)である。いくつかの態様において、抗体は、抗CD22抗体のscFv、例えば抗体RFB4のscFvである。いくつかの態様において、scFvは、シュードモナス(Pseudomonas)外毒素-A(例えばBL22)の全体またはその断片と融合される。いくつかの態様において、scFvは、シュードモナス外毒素-A(例えばモキセツモマブパストクス)の全体またはその断片(例えば38kDa断片)と融合される。いくつかの態様において、抗CD22抗体は、任意で毒素にコンジュゲートさせた抗CD19/CD22二重特異性抗体である。例えば、いくつかの態様において、抗CD22抗体は、抗CD19/CD22二重特異性部分(例えば、ヒトCD19およびCD22を認識する2つのscFvリガンド)が任意でジフテリア毒素(DT)の全体または

40

50

一部分、例えば、ジフテリア毒素(DT)の最初の389個のアミノ酸であるDT390に連結されたもの(例えばDT2219ARLなどのリガンド指向性毒素)を含む。いくつかの態様において、二重特異性部分(例えば抗CD19/抗CD22)は、毒素、例えば脱グリコシル化リシンA鎖に連結される(例えばCombotox)。

【0893】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、サイトカインであるか、または腫瘍微小環境におけるサイトカインの発現増大を誘導する作用物質である。サイトカインは、T細胞の拡大増殖、分化、生存、および恒常性に関する重要な機能を有する。提供される方法または使用における併用療法薬、本明細書において提供される組換え受容体、細胞、および/または組成物を与えられている対象に投与され得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のうちの1種または複数種が含まれる。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、もしくはIL-21、またはその組合せである。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して最適以下の応答を有する対象にサイトカインを投与すると、投与細胞、例えばCAR発現細胞の有効性および/または抗腫瘍活性が向上する。

【0894】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、サイトカイン、例えば別の細胞に対して細胞間メディエーターとして作用するタンパク質である。このようなサイトカインの例は、リンホカイン、モノカイン、および従来のポリペプチドホルモンである。サイトカインに含まれるのは、成長ホルモン、例えばヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモン、およびウシ成長ホルモン;副甲状腺ホルモン;チロキシン;インスリン;プロインスリン;リラキシン;プロリラキシン;糖タンパク質ホルモン、例えば卵胞刺激ホルモン(FSH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、および黄体形成ホルモン(LH);肝細胞増殖因子;線維芽細胞増殖因子;プロラクチン;胎盤性ラクトゲン;腫瘍壊死因子 α および β ;ミューラー管抑制因子;マウスゴナドトロピン関連ペプチド;インヒビン;アクチビン;血管内皮増殖因子;インテグリン;トロンボポエチン(TPO);神経成長因子、例えばNGF- β ;血小板増殖因子;トランスフォーミング増殖因子(TGF)、例えばTGF- α およびTGF- β ;インスリン様増殖因子Iおよび-II;エリスロポエチン(EPO);骨誘導因子;インターフェロン、例えばインターフェロン- α 、 β 、および γ ;コロニー刺激因子(CSF)、例えばマクロファージ-CSF(M-CSF);顆粒球-マクロファージ-CSF(GM-CSF);および顆粒球-CSF(G-CSF);インターロイキン(IL)、例えば、IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12;IL-15、腫瘍壊死因子、例えばTNF- α またはTNF- β ;ならびに他のポリペプチド因子、例えばLIFおよびKitリガンド(KL)である。本明細書において使用される場合、サイトカインという用語は、天然供給源に由来するタンパク質または組換え細胞培養物に由来するタンパク質、および天然配列サイトカインの生物学的に活性な等価物を含む。例えば、免疫調節剤はサイトカインであり、サイトカインはIL-4、TNF- α 、GM-CSF、またはIL-2である。

【0895】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質には、インターロイキン-15(IL-15)ポリペプチド、インターロイキン-15受容体 α (IL-15R α)ポリペプチド、またはそれらの組合せ、例えばhetIL-15(Admune Therapeutics, LLC)が含まれる。hetIL-15は、IL-15とIL-15R α のヘテロ二量体型非共有結合性複合体である。hetIL-15は、例えば、U.S.8,124,084、U.S.2012/0177598、U.S.2009/0082299、U.S.2012/0141413、およびU.S.2011/0081311に記載されている。いくつかの態様において、免疫調節剤は、1種または複数種のサイトカインを含み得る。例えば、インターロイキンには、天然サイトカインの組合せである白血球インターロイキン注射剤(Multikine)が含まれ得る。

【0896】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、アデノシンレベルおよび/またはアデノシン経路構成要素のモジュレーターである。アデノシンは、体内で免疫調節剤として機能することができる。例えば、アデノシン、およびアデノシン受容体サブタイプを非選択的に活性化させるいくつかのアデノシン類似体は、好中球による炎症性酸化生成物の産生を減少させる(Cronstein et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 451:291, 1985; Roberts et al., Biochem. J., 227:669, 1985; Schrier et al., J. Immunol. 137:3284, 1986; Cronstein et al., Clinical Immunol. Immunopath. 42:76, 1987)。いくつかの場合において、細胞外アデノシンまたはアデノシン類似体の濃度は、特定の環境、例えば腫瘍微小環境(TME)において高まり得る。いくつかの場合において、アデノシンまたはアデノシン類似体のシグナル伝達は、低酸素症または低酸素症もしくはその調節に関与する因子、例えば低酸素誘導因子(HIF)に応じて変わる。いくつかの態様において、アデノシンシグナル伝達の増大により、炎症誘発性サイトカイン産生の阻害をもたらす細胞内cAMPおよびcAMP依存性プロテインキナーゼが増加する場合があります、免疫抑制分子の合成およびTregの発生がもたらされる場合がある(Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res (2014) 2(7):598-605)。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、アデノシン、アデノシン類似体、および/またはアデノシンシグナル伝達の免疫抑制効果を低減するか、または取り消すことができる。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、低酸素駆動性A2アデノシン作動性T細胞免疫抑制を低減するか、または取り消すことができる。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、アデノシン受容体のアンタゴニスト、細胞外アデノシン分解物質、CD39/CD73エクト酵素によるアデノシン生成の阻害剤、および低酸素HIF-1 α シグナル伝達の阻害剤より選択される。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、アデノシン受容体のアンタゴニストまたはアゴニストである。

【0897】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、アデノシン受容体の活性および/または量を抑制する作用物質である。特定の態様では、細胞外アデノシンの阻害剤(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、細胞外アデノシンを不活性にし、かつ/もしくは細胞外アデノシンを減少させる作用物質)および/またはアデノシン受容体阻害剤(例えばアデノシン受容体アンタゴニスト)による細胞外アデノシンまたはアデノシン受容体の阻害または減少により、免疫応答、例えば、マクロファージ、好中球、顆粒球、樹状細胞、T細胞、および/またはB細胞を介した応答が増強され得ることを想定する。さらに、Gsタンパク質媒介性cAMP依存性細胞内経路の阻害剤およびアデノシン受容体によって誘発されるGiタンパク質媒介性細胞内経路の阻害剤もまた、急性炎症および慢性炎症を増大させ得る。

【0898】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、アデノシン受容体のアンタゴニストまたはアゴニスト、例えば、アデノシン受容体A2a、A2b、A1、およびA3のうちの1つまたは複数のアンタゴニストまたはアゴニストである。A1とA3およびA2aとA2bは、それぞれ、アデニル酸シクラーゼ活性を阻害および刺激する。ある種のアデノシン受容体、例えば、A2a、A2b、およびA3は、炎症時の免疫応答を抑制または低減し得る。したがって、免疫抑制アデノシン受容体に拮抗することにより、免疫応答、例えば、CAR発現T細胞などの投与細胞に由来する免疫応答が増強、後押し、または促進され得る。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、細胞外アデノシンの産生およびアデノシン受容体を介するアデノシン誘発性シグナル伝達を阻害する。例えば、免疫応答の増強、局所的組織炎症、および標的を定めた組織崩壊が、次のことによって促進され得る:アデノシンによりもたらされる局所的組織低酸素を抑制もしくは低減させること;蓄積された細胞外アデノシンを分解する(もしくは不活性にする)こと;免疫細胞上のアデノシン受容体の発現を妨害もしくは減少させること;および/またはアデノシン受容体を介したアデノシンリガンドによる

シグナル伝達を阻害/に拮抗すること。

【0899】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、アデノシン受容体アンタゴニストである。いくつかの態様において、アンタゴニストは、アデノシン受容体、例えば、A2a、A2b、またはA3受容体に対する低分子または化学的化合物である。いくつかの態様において、アンタゴニストは、アデノシン受容体に結合するがGiタンパク質依存性細胞内経路を開始しないペプチドまたはペプチド模倣体である。このようなアンタゴニストの例は、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号に記載されている。

【0900】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、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-プロパルギルキサンチン(DMPX)、8-(m-クロロスチリル)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もしくは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断片が含まれるが、それらに限定されるわけではない。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、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; US 8,080,554; US 8,716,301; US 20140056922; WO2008/147482; US 8,883,500; US 20140377240; WO 02/055083; US 7,141,575; US 7,405,219; US 8,883,500; US 8,450,329、およびUS 8,987,279に記載されたA2Rアンタゴニストである。

【0901】

特定の態様において、アデノシン受容体アンタゴニストは、アデノシン受容体をコードするmRNAに特異的に結合するアンチセンス分子、阻害性核酸分子(例えば、低分子阻害性RNA(siRNA))、または触媒核酸分子(例えばリボザイム)である。いくつかの態様において、アンチセンス分子、阻害性核酸分子、または触媒核酸分子は、A2a、A2b、またはA3をコードする核酸に結合する。いくつかの態様において、アンチセンス分子、阻害性核酸分子、または触媒核酸分子は、アデノシン受容体の下流の生化学的経路を標的とする。例えば、アンチセンス分子または触媒核酸は、Gsタンパク質依存性細胞内経路またはGiタンパク質依存性細胞内経路に関与する酵素を阻害することができる。いくつかの態様において、付加的な作用物質には、アデノシン受容体、例えばA2a、A2b、またはA3のドミナントネガティブ変異型が含まれる。

【0902】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、細胞外アデノシンを阻害する作用物質である。細胞外アデノシンを阻害する作用物質には、細胞外アデノシンを無機能にする(またはそのような機能を低下させる)作用物質、例えば、アデノシンの構造を改変して、アデノシンがアデノシン受容体を介してシグナル伝達する能力を阻害する物質が含まれる。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、細胞外アデノシン生成酵素もしくはアデノシン分解酵素、その改変型、またはそのモジュレーターである。例えば、いくつかの態様において、付加的な作用物質は、アデノシンに選択的に結合し、それを破壊し、それに

よって、内因的に形成されたアデノシンがアデノシン受容体を介してシグナル伝達し、炎症を終わらせる能力を無効にするか、または有意に低下させる、酵素(例えばアデノシンデアミナーゼ)または別の触媒性分子である。

【0903】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、アデノシンデアミナーゼ(ADA)またはその改変型、例えば、細胞外アデノシンの局所組織蓄積を阻害することができる組換えADAおよび/またはポリエチレングリコール修飾ADA(ADA-PEG)である。ADA-PEGは、ADA SCID患者の処置に使用されている(Hershfield(1995) Hum Mutat.5:107)。いくつかの態様において、細胞外アデノシンを阻害する作用物質には、細胞外アデノシンの形成を妨害するかもしれない減少させ、かつ/または細胞外アデノシンの蓄積を妨害するかもしれない減少させ、それによってアデノシンの免疫抑制効果を無効にするかまたは実質的に低下させる作用物質が含まれる。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、核内転写因子のモジュレーターを含む炎症誘発性分子の合成および/または分泌の調節に関与している酵素およびタンパク質を特異的に阻害する。アデノシン受容体発現あるいはGsタンパク質依存性細胞内経路もしくはGiタンパク質依存性細胞内経路またはcAMP依存性細胞内経路の発現を抑制すると、免疫応答が増大/増強し得る。

【0904】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、細胞外アデノシンを生成または産生するエクト酵素を標的とすることができる。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、連係して機能して細胞外アデノシンを生成するCD39エクト酵素およびCD73エクト酵素を標的とする。CD39(エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼとも呼ばれる)は、細胞外ATP(またはADP)を5' AMPに変換する。続いて、CD73(5'ヌクレオチダーゼとも呼ばれる)が5' AMPをアデノシンに変換する。CD39の活性はNDPキナーゼおよびアデニル酸キナーゼの作用によって取り消すことができるが、CD73の活性は不可逆的である。CD39およびCD73は、内皮細胞およびTregを含む腫瘍間質細胞上ならびにまた多くのがん細胞上にも発現される。例えば、内皮細胞上でのCD39およびCD73の発現は、腫瘍微小環境の低酸素条件下で増大している。腫瘍低酸素は、酸素送達に障害を生じさせる不十分な血液供給および無秩序な腫瘍血管系に起因し得る(Carroll and Ashcroft (2005), Expert. Rev. Mol. Med. 7(6):1-16)。また、低酸素により、アデノシンをAMPに変換するアデニル酸キナーゼ(AK)が阻害されて、細胞外アデノシン濃度が非常に高くなる。すなわち、アデノシンは、固形腫瘍内または固形腫瘍周囲の腫瘍微小環境(TME)で頻繁に起こる状態である低酸素に応答して、高濃度で放出される。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、抗CD39抗体またはその抗原結合断片、抗CD73抗体またはその抗原結合断片、例えば、MEDI9447またはTY/23、 α - β -メチレン-アデノシン三リン酸(ADP)、ARL 67156、POM-3、IPH52のうちの1つまたは複数である(例えば、Allard et al. Clin Cancer Res (2013) 19(20):5626-5635; Hausler et al., Am J Transl Res (2014) 6(2):129-139; Zhang, B., Cancer Res. (2010) 70(16):6407-6411を参照されたい)。

【0905】

いくつかの態様において、提供される方法に従って、かつ/または提供される製造品もしくは組成物とともに投与される付加的な作用物質は、化学療法剤(細胞傷害剤と呼ばれることがある)である。特定の態様において、化学療法剤は、がんなどの過剰増殖性障害の処置、予防、または改善に有効であることが公知である任意の作用物質である。化学療法剤には、低分子、合成薬物、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、核酸(例えば、アンチセンスヌクレオチド配列、三重らせん、および生物学的に活性なタンパク質、ポリペプチド、またはペプチドをコードするヌクレオチド配列を非限定的に含む、DNAポリヌクレオチドおよびRNAポリヌクレオチド)、抗体、合成または天然の無機分子、模倣作用物質、ならびに合成または天然の有機分子が含まれるが、それらに限定されるわけではない。特定の態様において、化学療法薬には、アルキル化剤、アントラサイクリン、細胞骨格攪乱物質(タキサン)、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、キナーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体および前駆体類似体、ペプチ

ド抗生物質、白金ベースの作用物質、ならびにピンカアルカロイドおよび誘導体が含まれる。

【0906】

化学療法剤には、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、BCG生菌、ベバセイズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シナカルセト、シスプラチン、クラドリビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチン α 、ダウノルビシン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、ドロモスタノロン、エリオットB液、エピルビシン、エポエチン α 、エストラムスチン、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゲフィチニブ、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、イリノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、メチルプレドニゾロン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロン、ノフェツモマブ、オブリメルセン、オペレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロナート、ペガデマゼ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、ポリフェプロサン、ポルフィマー、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム、ストレプトゾシン、タルク、タモキシフェン、タルセバ、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、およびゾレドロナートが含まれ得るが、それらに限定されるわけではない。

【0907】

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

【0908】

いくつかの態様において、付加的な作用物質には、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤、例えば、本明細書に記載の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、例えば本明細書に記載の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、例えば本明細書に記載のSHP-2阻害剤である。

【0909】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、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キナーゼ阻害剤は、腫瘍細胞に存在する構成的に活性化生存経路を調節し、かつ/または免疫細胞の機能を調整することができる。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、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-ニリン酸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、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できる。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、M

NK阻害剤またはPI3K/mTOR二重阻害剤である。いくつかの態様において、他の例示的キナーゼ阻害剤には、AKT阻害剤ペリフォシン、mTOR阻害剤テムシロリムス、Srcキナーゼ阻害剤ダサチニブおよびホスタマチニブ、JAK2阻害剤パクリチニブおよびルキシソリチニブ、PKC β 阻害剤エンザスタウリンおよびブリオスタチン、ならびにAAK阻害剤アリセルチブが含まれる。

【0910】

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より選択される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減も阻害もせず、該BTK阻害剤は、GDC-0834;RN-486;CGI-560;CGI-1764;HM-71224;CC-292;ONO-4059;CNX-774;およびLFM-A13より選択される。

10

【0911】

いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、BTK阻害剤、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]プロポ-2-エン-1-オン;PCI-32765としても公知)である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、BTK阻害剤、例えばイブルチニブ(PCI-32765)であり、イブルチニブは、約250mg、300mg、350mg、400mg、420mg、440mg、460mg、480mg、500mg、520mg、540mg、560mg、580mg、600mg(例えば、250mg、420mg、または560mg)の用量で、一定期間にわたり毎日、例えば21日間を1サイクルとして毎日または28日間を1サイクルとして毎日、投与される。いくつかの態様において、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12回またはそれ以上のサイクル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、国際出願WO 2015/079417に記載されたBTK阻害剤である。

20

【0912】

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存続に関与するPI3K/Akt/mTOR経路の中心である。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、付加的な作用物質は、イデラリシブおよびリツキシマブである。

【0913】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(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(AP23573およびMK8669としても公知);エベロリムス(RAD001);ラパマイシン(AY22989);シマピモド;AZD8055;PF04691502;SF1126;およびXL765より選択されるmTOR阻害剤である。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)の阻害剤、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である。

30

【0914】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、アポトーシス促進タンパク質または抗アポトーシスタンパク質を調節する作用物質である。いくつかの態様において、付加的な作用物質には、B細胞リンパ腫2(BCL-2)阻害剤(例えば、ABT-199もしくはGDC-0199とも呼ばれるベネトクラクス;またはABT-737)が含まれる。ベネトクラクスは、抗アポトーシスタンパク質BCL-2を阻害する低分子(4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル]メチル}-1-ピペラジニル)-N-{[3-ニトロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]フェニル}スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)ベンズアミド)である。アポトーシス促進タンパク質または抗アポトーシスタンパク質を調整する他の作用物質には、BCL-2阻害剤ABT-737、ナビトクラックス(ABT-263);最大有効性のためのMcl-1 siRNAまたはMcl-1阻害剤レチノイドN-(4-ヒドロキシフェニル)レチンアミド(4-HPR)が含まれる。いくつかの態様において、付加的な作用物質、例えば、腫瘍細胞表面のTRAILデスレセプターDR-4およびDR-5に結合することによってア

40

50

ポトース経路を活性化できる組換え腫瘍壊死因子関連アポトース誘導リガンド(Trail)、またはTrail-R2アゴニスティック抗体は、アポトース促進性の刺激をもたらす。

【0915】

いくつかの態様において、付加的な作用物質には、細胞傷害剤、例えばCPX-351(Celator Pharmaceuticals)、シタラビン、ダウノルビシン、ボサロキシシン(Sunesis Pharmaceuticals)、サパシタビン(Cyclacel Pharmaceuticals)、イダルビシン、またはミトキサントロンが含まれる。いくつかの態様において、付加的な作用物質には、メチル化抑制剤、例えばDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばアザシチジンまたはデシタビンが含まれる。

【0916】

別の態様において、追加療法は、移植、例えば同種異系幹細胞移植である。

【0917】

いくつかの態様において、追加療法は、リンパ球枯渇療法である。いくつかの態様において、リンパ球枯渇は、例えば、CAR発現細胞などの操作された細胞を投与する前に、対象に対して行われる。いくつかの態様において、リンパ球枯渇は、メルファラン、シトキサン、シクロホスファミド、およびフルダラビンのうちの1つまたは複数を投与することを含む。いくつかの態様において、リンパ球枯渇化学療法薬は、CAR発現細胞などの操作された細胞の投与(例えば輸注)より前に、並行して、または後に、対象に投与される。一例において、リンパ球枯渇化学療法薬は、CAR発現細胞などの操作された細胞の投与より前に、対象に投与される。

【0918】

いくつかの態様において、付加的な作用物質は、腫瘍溶解性ウイルスである。いくつかの態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、がん細胞内で選択的に複製し、がん細胞の死を誘発するか、またはがん細胞の増殖速度を遅くすることができる。いくつかの場合において、腫瘍溶解性ウイルスは、非がん細胞に対して効果がないか、または最小限の効果を有する。腫瘍溶解性ウイルスには、腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性レトロウイルス、腫瘍溶解性パルボウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性シンビス(Sinbis)ウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルス、または腫瘍溶解性RNAウイルス(例えば、腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ニューキャッスル病ウイルス(NDV)、腫瘍溶解性麻疹ウイルス、もしくは腫瘍溶解性水疱性口内炎ウイルス(VSV))が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0919】

他の例示的な併用療法、処置、および/または作用物質には、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛剤、および補助療法が含まれる。いくつかの態様において、付加的な作用物質には、細胞保護物質、例えば、神経保護薬、フリーラジカスカベンジャー、心臓保護薬、アントラサイクリン血管外漏出の解毒薬、および栄養物が含まれる。

【0920】

いくつかの態様において、付加的な作用物質として使用される抗体は、治療物質、例えば、化学療法剤(例えば、シトキサン、フルダラビン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、脱メチル化剤、ペプチドワクチン、抗腫瘍抗生物質、チロシンキナーゼ阻害剤、アルキル化剤、微小管阻害剤、もしくは有糸分裂阻害剤)、抗アレルギー剤、制嘔吐剤(または制吐剤)、鎮静薬、または本明細書に記載される細胞保護物質にコンジュゲートされるか、または別の様式で結合される。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、抗体-薬物コンジュゲートである。

【0921】

本明細書に記載される付加的な作用物質のいずれかは、提供される方法、使用、製造品、または組成物において記載される併用療法薬として、例えば、併用療法の1つまたは複数の作用物質および薬学的に許容される担体、例えば本明細書に記載されるいずれかのものを含む薬学的組成物の形態で調製され、投与されてよい。いくつかの態様において、提供される方法、使用、製造品、または組成物における併用療法薬は、付加的な作用物質、

療法、もしくは処置と同時に、並行して、または任意の順序で逐次、投与されてよく、その際、そのような投与は、対象の体内で各作用物質の治療的有效レベルをもたらす。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、提供される方法、使用、製造品、または組成物における併用療法薬と、例えば、同じ薬学的組成物の一部としてまたは同じ送達方法を用いて、同時投与されてよい。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、細胞療法薬、例えば、操作されたT細胞(例えばCAR⁺T細胞)の用量と同時に、ただし別個の組成物の形態で投与される。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、CAR発現細胞などの操作された細胞と、該細胞の投与より前にインキュベーションされる。

【0922】

いくつかの例において、1つまたは複数の付加的な作用物質は、細胞療法薬、例えば、操作されたT細胞(例えばCAR⁺T細胞)の用量の投与後または投与前に、選択された期間を空けて投与される。いくつかの例では、期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、1ヶ月、2ヶ月、または3ヶ月である。いくつかの例では、1つまたは複数の付加的な作用物質は、複数回投与される。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、提供される方法、使用、製造品、または組成物において、細胞療法薬、例えば、操作されたT細胞(CAR⁺T細胞)の用量の前に、例えば、該投与の2週間、12日、10日、8日、1週間、6日、5日、4日、3日、2日、または1日前に投与される。いくつかの態様において、付加的な作用物質は、提供される方法、使用、製造品、または組成物において、細胞療法薬、例えば、操作されたT細胞(例えばCAR⁺T細胞)の用量の後に、例えば、該投与から2週間、12日、10日、8日、1週間、6日、5日、4日、3日、2日、または1日後に投与される。

【0923】

追加の作用物質の用量は、治療上有効な任意の量、例えば、本明細書に記載される任意の用量の量であり得、追加の作用物質の適切な投与量は、処置される疾患の型、投与される結合分子、組換え受容体、細胞および/または組成物の型、用量および/または頻度、疾患の重症度および経過、前の治療、患者の病歴および細胞療法、例えば改変T細胞(CAR⁺T細胞)用量に対する奏効、ならびに担当医の裁量に依存し得る。

【0924】

VI. 製造物品およびキット

また、組換え受容体を発現する操作細胞またはその組成物、ならびに任意で、使用の説明書、例えば、提供される方法に従って投与するための説明書を備える、製造物品およびキットが提供される。

【0925】

いくつかの態様において、治療上有効な量の明細書に記載される操作細胞のいずれかを含む組成物、および疾患または病態を処置するために対象に投与するための説明書を備える、製造物品および/またはキットが提供される。いくつかの態様において、説明書は、本明細書において提供される方法の要素のいくつかまたは全部を指定し得る。いくつかの態様において、説明書は、細胞療法用の細胞を投与するための具体的な指示、例えば、用量、タイミング、投与する対象および投与のための病態の選択および/または特定を指定する。いくつかの態様において、製造物品および/またはキットは、治療(例えばリンパ球除去療法および/または併用療法)用の1つまたは複数の追加の作用物質、例えば本明細書に記載されるいずれかのものをさらに備え、治療用の該追加の作用物質を投与するための説明書を任意でさらに備える。いくつかの態様において、製造物品および/またはキットは、リンパ球除去療法用の作用物質をさらに備え、リンパ球除去療法を施すための説明書を任意でさらに備える。いくつかの態様において、説明書は、投与用組成物に付随するラベル表示または添付文書として備え得る。

【0926】

いくつかの態様において、説明書は、治療する対象の選択または特定の基準を指定する。いくつかの態様において、そのような基準としては、B細胞悪性腫瘍、例えば大細胞型B細胞リンパ腫を有する対象が挙げられる。いくつかの態様において、そのような基準とし

10

20

30

40

50

ては、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）もしくはそのサブタイプあるいはNHLもしくはそのサブタイプおよび/または高リスクNHLを有する対象が挙げられる。いくつかの態様において、説明書は、処置される対象としては、アグレッシブNHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫（TCHRBCL）、バーキットリンパ腫（BL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、および/または濾胞性リンパ腫（FL）であると性状診断または判定された疾患または病態を有する対象が挙げられることを指定する。特定の態様において、処置される対象としては、アグレッシブNHLを有する、特に、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、非特定型（NOS）ならびにいくつかの局面において、例えばデノボおよびインドレントからの形質転換型を有する対象が挙げられる。いくつかの局面において、処置される対象または集団には、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）もしくは濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）を有する対象が含まれ得る、および/または原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）もしくは濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）を有する対象がさらに含まれ得る。いくつかの局面において、対象は濾胞性リンパ腫（FL）を有する。

10

【0927】

いくつかの態様において、説明書には、処置される対象が、いくつかの場合において、優勢な結節外位置を有するDLBCLではないDLBCLと特徴づけることができるDLBCL、NOS、最終分化したB細胞の大細胞型リンパ腫ではないDLBCL、またはDLBCLと他のリンパ系腫瘍の間にある特徴を有するB細胞新生物ではないDLBCLを有する対象を含むことが指定されている。

20

【0928】

いくつかの態様において、説明書には、処置される対象が、いくつかの場合において、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫（TCHRBCL）ではなく、中枢神経系（CNS）の原発性DLBCLではなく、原発性皮膚DLBCL、下肢型、またはエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性DLBCL（例えば、高齢者のEBV陽性DLBCL）ではないDLBCL、および任意で慢性炎症に関連するDLBCLではないDLBCLと特徴づけることができる、特定不能のDLBCL（DLBCL, NOS）を有する対象を含むことが指定されている。

【0929】

いくつかの態様において、説明書には、処置される対象が、いくつかの場合において、Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫（B-LBL）ではない高悪性度B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫ではない高悪性度B細胞リンパ腫、またはMYCとBCL2および/もしくはBCL6再編成とを伴う高悪性度B細胞リンパ腫ではない高悪性度B細胞リンパ腫と特徴づけることができる、DLBCL, NOSを有する対象を含むことが指定されている。いくつかの局面において、DLBCLは、いくつかの場合において、Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫（B-LBL）ではない高悪性度B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫ではない高悪性度B細胞リンパ腫、またはMYCとBCL2および/もしくはBCL6再編成とを伴う高悪性度B細胞リンパ腫ではない高悪性度B細胞リンパ腫と特徴づけることができる、DLBCL, NOSである。

30

【0930】

いくつかの態様において、説明書には、処置される対象が、いくつかの場合において、起始細胞の分子的小および/または細胞遺伝学的特徴に基づき胚中心B細胞様（GCB）および活性化B細胞様（ABC）と特徴づけることができる、DLBCL, NOSを有する対象を含むことが指定されている。

40

【0931】

いくつかの態様において、説明書には、処置される対象が、DLBCLを有する対象を含むことが指定されている。いくつかの局面において、DLBCLは、いくつかの場合において、デノボまたはインドレント疾患からの形質転換型と特徴づけることができる、特定不能（NOS）のDLBCLである。いくつかの態様において、DLBCLはデノボまたは原発性DLBCLである。いくつかの態様において、処置される疾患または病態（DLBCLなどのリンパ腫などの）は、濾胞性リンパ腫（FL）などの、インドレントリンパ腫から形質転換されるよう

50

な、疾患または病態の異なるサブタイプから形質転換される。いくつかの態様において、そのような他のインドレントリンパ腫は、例えば、辺縁帯B細胞リンパ腫（MZL）および慢性リンパ球性白血病/小細胞リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）を含み得る。いくつかの態様において、処置される疾患または病態は、濾胞性リンパ腫から形質転換した（tFL）DLBCLである；いくつかの局面において、それは別のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。いくつかの態様において、処置される疾患または病態は、FLから形質転換したDLBCLである。いくつかの局面において、処置される疾患または病態は、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである。

【0932】

いくつかの態様において、説明書には、処置される対象が、辺縁帯リンパ腫から形質転換した（tMZL）DLBCLまたは慢性リンパ球性白血病から形質転換した（tCLL；リヒター）DLBCLなどの、別のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLを有する対象を含むことが指定されている。いくつかの場合において、処置される疾患または病態は、DLBCL tMZLまたはDLBCL tCLLである。いくつかの態様において、それは、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換した、処置される疾患または病態である。いくつかの態様において、それは、FLまたは他のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLまたは大細胞型B細胞リンパ腫などの、DLBCLまたは大細胞型B細胞リンパ腫である。

【0933】

いくつかの態様において、説明書には、処置される対象が、DLBCL組織学を任意で有してもよい、MYCならびにBCL2および/またはBCL6の再編成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫を有する対象を含むことが指定されている。いくつかの態様において、処置される疾患または病態は、DLBCL NOS（デノボまたはインドレントからの形質転換型）である。いくつかの態様において、疾患または病態は、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）または濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）である。いくつかの態様において、疾患または病態は濾胞性リンパ腫（FL）である。いくつかの態様において、それは、CNSの関与を伴うDLBCLである。

【0934】

いくつかの態様において、説明書には、処置される対象が、ダブル/トリプルヒットリンパ腫もしくはダブル/トリプルヒット分子サブタイプのリンパ腫を有するか、または有すると特定されている対象を含むことが指定されている。いくつかの態様において、リンパ腫は、MYC（骨髄細胞腫症がん遺伝子）、BCL2（B細胞リンパ腫2）および/またはBCL6（B細胞リンパ腫6）の遺伝子再編成（例えば、転座）の存在によって性状診断されるダブルヒットリンパ腫である。いくつかの態様において、遺伝子再編成は、別の遺伝子再編成との組合せでMYC/8q24座に影響する。例えば、その他の遺伝子再編成は、BCL2に關与するt（14;18）（q32;q21）を含む。いくつかの態様において、遺伝子再編成は、BCL6/3q27との組合せでMYC/8q24座に影響する。いくつかの態様において、リンパ腫は、MYC、BCL2およびBCL6の遺伝子再編成の存在によって性状診断されるトリプルヒットリンパ腫である；例えば、Aukema et al., (2011) Blood 117:2319-2331参照。

【0935】

いくつかの態様において、処置される対象または集団には、不良パフォーマンスステータスを有する対象が含まれる。いくつかの局面において、処置される集団には、例えば、0～2のいずれかである米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス（ECOG）を有する対象が含まれる。諸態様のいずれかの他の局面において、処置される対象にECOG 0～1の対象を含めるか、またはECOG2の対象を含めない。諸態様のいずれかのいくつかの態様において、処置される対象は、2回またはそれより多くの以前の療法が不奏効であった。いくつかの態様において、対象は、辺縁帯リンパ腫（MZL）および慢性リンパ球性白血病（CLL；リヒター）から形質転換したDLBCLを有さず、かつ/またはデノボもしくはインドレント疾患からの形質転換型として特徴づけられるDLBCLを有する。いくつかの態様において、対象はマンツル細胞リンパ腫（MCL）を有する。いずれかの態様のうちのいくつかにおいて、対象は濾胞性リンパ腫（FL）を有する。そのような態様のう

10

20

30

40

50

ちのいくつかの局面において、対象はECOG 0～1であるか、あるいはMZLもしくはCLLからの形質転換型DLBCLを有しないかもしくは有する疑いがないか、またはMZLもしくはCLLからの形質転換型DLBCLを有するとして特徴づけられない。いくつかの態様において、説明書は、細胞療法の施与は、ダブル/トリプルヒットリンパ腫（あるいはDLBCL組織学を有するMYCならびにBCL2および/またはBCL6の再編成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫）を有する状態であるか、あるいはダブル/トリプルヒットリンパ腫（あるいはDLBCL組織学を有するMYCならびにBCL2および/またはBCL6の再編成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫）を有すると特定されている対象、化学療法抵抗性リンパ腫（例えば、化学療法抵抗性DLBCL）を有すると特定されている対象、および/または以前の療法の奏効による完全寛解（CR）を達成していない対象のためのものであることを指定する。

10

【0936】

いくつかの態様において、説明書は、投与されるべき細胞用量を指定する。例えば、いくつかの態様において、説明書が指定する用量としては、 1×10^6 または約 1×10^6 から、 5×10^8 または約 5×10^8 個の総組換え受容体（例えば、CAR）発現細胞、例えば、 1×10^7 または約 1×10^7 から、 2×10^8 または約 2×10^8 個の範囲の当該細胞、例えば 1×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 もしくは 1.5×10^8 または約 1×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 もしくは 1.5×10^8 個の当該総細胞、あるいは前記の値のいずれか2つの間の範囲が挙げられる。いくつかの態様において、患者は反復用量を投与され、当該用量の各々または総用量は、前記の値のいずれかの範囲内であり得る。

【0937】

20

いくつかの態様において、製造物品またはキットは、組換え受容体（例えばCAR）を発現する複数の $CD4^+$ T細胞を含む容器（任意でバイアル）、および組換え受容体（例えばCAR）を発現する複数の $CD8^+$ T細胞を含む容器（任意でバイアル）を備える。いくつかの態様において、製造物品またはキットは、組換え受容体（例えばCAR）を発現する複数の $CD4^+$ T細胞を含む容器（任意でバイアル）を備え、同じ容器内に、組換え受容体（例えばCAR）を発現する複数の $CD8^+$ T細胞をさらに備える。いくつかの態様において、凍結保護物質が該細胞とともに含められる。いくつかの局面において、容器はバッグである。いくつかの局面において、容器はバイアルである。

【0938】

いくつかの態様において、容器、例えばバイアルは、 10×10^6 個より多くの、または 10×10^6 もしくは約 10×10^6 個より多くのT細胞または組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞、 15×10^6 個より多くの、または 15×10^6 もしくは約 15×10^6 個より多くのT細胞または組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞、 25×10^6 個より多くの、または 25×10^6 もしくは約 25×10^6 個より多くのT細胞または組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞を含む。いくつかの局面において、バイアルは、1000万個または約1000万個の細胞/mlから、7000万個または約7000万個の細胞/ml、1000万個または約1000万個の細胞/mlから、5000万個または約5000万個の細胞/ml、1000万個または約1000万個の細胞/mlから、2500万個または約2500万個の細胞/ml、1000万個または約1000万個の細胞/mlから、1500万個または約1500万個の細胞/ml、1500万個の細胞/mlから、7000万個または約7000万個の細胞/ml、1500万個または約1500万個の細胞/mlから、5000万個または約5000万個の細胞/ml、1500万個または約1500万個の細胞/mlから、2500万個または約2500万個の細胞/ml、2500万個または約2500万個の細胞/mlから、7000万個または約7000万個の細胞/ml、2500万個または約2500万個の細胞/mlから、5000万個または約5000万個の細胞/ml、および5000万個または約5000万個の細胞/mlから、7000万個または約7000万個の細胞/mlを含む。いくつかの局面において、容器内の細胞の濃度は容器内の生存細胞のものである。

30

40

【0939】

いくつかの態様において、容器、例えばバイアルは、 0.5×10^6 もしくは約 0.5×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 1.0×10^6 もしくは約 1.0×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞も

50

しくは当該生存細胞/ml、 1.5×10^6 もしくは約 1.5×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 2.0×10^6 もしくは約 2.0×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 2.5×10^6 もしくは約 2.5×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 2.6×10^6 もしくは約 2.6×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 2.7×10^6 もしくは約 2.7×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 2.8×10^6 もしくは約 2.8×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 2.9×10^6 もしくは約 2.9×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 3.0×10^6 もしくは約 3.0×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 3.5×10^6 もしくは約 3.5×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 4.0×10^6 もしくは約 4.0×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/ml、 4.5×10^6 もしくは約 4.5×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/mlまたは 5×10^6 もしくは約 5×10^6 個より多くの組換え受容体発現（例えばCAR⁺）/CD3+細胞もしくは当該生存細胞/mlを含む。いくつかの態様において、CD3+細胞はCD4+ T細胞である。いくつかの態様において、CD3+細胞はCD8+ T細胞である。いくつかの態様において、CD3+ T細胞はCD4+およびCD8+ T細胞である。

【0940】

いくつかの態様において、投与のための指定された該複数のバイアルまたは該複数の細胞もしくは単位用量の細胞は合わせて、各両端の値を含め、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞、 1×10^5 から、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞、 5×10^5 もしくは約 5×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞、または 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞を含む、ある用量の細胞を含む。いくつかの態様において、T細胞はCD3+細胞である。いくつかの態様において、CD3+細胞はCD8+ T細胞である。いくつかの態様において、CD3+ T細胞はCD4+およびCD8+ T細胞である。いくつかの態様において、投与のための指定された該複数のバイアルまたは該複数の細胞もしくは単位用量の細胞は、1つまたは複数の単位用量の組換え受容体（例えばCAR）発現CD3+ CD4+ T細胞および1つまたは複数の単位用量の組換え受容体（例えばCAR）発現CD3+ CD8+ T細胞を含む。いくつかの態様において、各単位用量の細胞の数は生存細胞である。

【0941】

いくつかの局面において、当該物品は、1つまたは複数の単位用量のCD4⁺およびCD8⁺細胞またはCD4⁺受容体⁺（例えばCAR⁺）細胞およびCD8⁺受容体⁺（例えばCAR⁺）細胞を備え、ここで、当該単位用量は、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 から、 2×10^8 もしくは約 2×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 から、 1.5×10^8 もしくは約 1.5×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞、または 1.5×10^8 もしくは約 1.5×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞を含み、ここで任意で、当該物品の該情報には、1つもしくは複数の単位用量および/またはそのような1つもしくは複数の単位用量に相当する体積の投与が指定されている。いくつかの場合において、当該物品は1つまたは複数の単位用量のCD8⁺細胞を備え、当該用量が、 5×10^6 もしくは約 5×10^6 から、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD8⁺T細胞を含むか、当該用量が、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 から、 0.75×10^8 もしくは約 0.75×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD8⁺T細胞を含むか、当該用量が、 2.5×10^7 もしくは約 2.5×10^7 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD8⁺T細胞を含むか、または該用量が、 5×10^7 もし

くは約 5×10^7 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD8⁺T細胞を含むか、または該用量が、 0.75×10^8 もしくは約 0.75×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD8⁺T細胞を含み、ここで任意で、当該物品の該情報には、1つもしくは複数の単位用量および/またはそのような1つもしくは複数の単位用量に相当する体積の投与が指定されている。いくつかの場合において、当該物品は1つまたは複数の単位用量のCD4⁺細胞を備え、当該用量が、 5×10^6 もしくは約 5×10^6 から、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD4⁺T細胞を含むか、当該用量が、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 から、 0.75×10^8 もしくは約 0.75×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD4⁺T細胞を含むか、当該用量が、 2.5×10^7 もしくは約 2.5×10^7 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD4⁺T細胞を含むか、または該用量が、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD4⁺T細胞を含むか、または該用量が、 0.75×10^8 もしくは約 0.75×10^8 個の組換え受容体（例えばCAR）発現CD4⁺T細胞を含み、ここで任意で、当該物品の該情報には、1つもしくは複数の単位用量および/またはそのような1つもしくは複数の単位用量に相当する体積の投与が指定されている。いくつかの態様において、当該物品内の細胞が、合わせて、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個以下の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞もしくはCD3⁺細胞、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個以下の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞もしくはCD3⁺細胞、 0.5×10^7 もしくは約 0.5×10^7 個以下の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞もしくはCD3⁺細胞、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 個以下の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞もしくはCD3⁺細胞、 0.5×10^6 もしくは約 0.5×10^6 個以下の総組換え受容体（例えばCAR）発現T細胞もしくは総T細胞もしくはCD3⁺細胞を含む、ある用量の細胞を含む。いくつかの態様において、各単位用量の細胞の数は生存細胞である。

【0942】

いくつかの態様において、投与のための指定された各バイアルもしくは該複数のバイアルまたは該複数の細胞もしくは単位用量の細胞には合わせて、細胞用量が対象の体表面積もしくは体重に関係しない、または対象の体表面積もしくは体重を基準にしないような一律用量の細胞または固定用量の細胞が含まれる。

【0943】

いくつかの態様において、細胞の単位用量は、対象もしくは患者に単回用量で投与され得る細胞、例えば改変T細胞の数もしくは量であるか、または対象もしくは患者に単回用量で投与され得る細胞、例えば改変T細胞の数もしくは量を含む。いくつかの態様において、単位用量は、所与の用量での投与のための細胞数の一部である。

【0944】

いくつかの態様において、投与のための指定された各バイアルもしくは該複数のバイアルまたは該複数の細胞もしくは単位用量の細胞には合わせて、約 5×10^8 個より少ない総組換え受容体（例えば、CAR）発現細胞、T細胞、または末梢血単核球（PBMC）、例えば、 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 5×10^8 個の範囲のそのような細胞、例えば 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 2.5×10^7 、 5×10^7 、 7.5×10^7 、 1×10^8 、 1.5×10^8 、もしくは 5×10^8 または約 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 2.5×10^7 、 5×10^7 、 7.5×10^7 、 1×10^8 、 1.5×10^8 、もしくは 5×10^8 個のそのような総細胞、あるいは前記の値のいずれか2つの間の範囲を含む用量が含まれる。

【0945】

いくつかの態様において、投与のための指定された各バイアルもしくは該複数のバイアルまたは該複数の細胞もしくは単位用量の細胞には合わせて、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 2.5×10^8 もしくは約 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 2.5×10^7 もしくは約 2.5×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総CAR発現T細胞、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^6 も

10

20

30

40

50

[illegible]

【 0 9 4 6 】

いくつかの態様において、投与のための指定された各バイアルもしくは該複数のバイアルまたは該複数の細胞もしくは単位用量の細胞には合わせて、少なくとも 1×10^5 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 もしくは少なくとも約 5×10^8 個のCAR発現細胞を含む用量の遺伝子操作細胞が含まれる。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞である当該細胞の数である。

【0947】

いくつかの態様において、ある用量の操作細胞の投与のための説明書に、各両端の値を含め、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞、もしくは総末梢血単核球（PBMC）、 5×10^5 もしくは約 5×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞、もしくは総末梢血単核球（PBMC）または 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総組換え受容体発現細胞、総T細胞、もしくは総末梢血単核球（PBMC）の細胞数を投与することが指定されている。いくつかの態様において、細胞療法は、少なくとも 1×10^5 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、もしくは総末梢血単核球（PBMC）、そのような少なくとも 1×10^6 もしくは少なくとも 1×10^6 、少なくとも 1×10^7 もしくは少なくとも約 1×10^7 、少なくとも 1×10^8 もしくは少なくとも約 1×10^8 個のそのような細胞の細胞数を含む、ある用量の細胞の投与を含む。いくつかの態様において、数は、 $CD3^+$ もしくは $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 、また、いくつかの場合において組換え受容体発現（例えば、 CAR^+ ）細胞の総数に関するものである。いくつかの態様において、ある用量の投与のための説明書に、各両端の値を含め、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の $CD3^+$ もしくは $CD8^+$ または $CD4^+$ および $CD8^+$ 総T細胞または $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 組換え受容体（例えばCAR）発現細胞、 5×10^5 もしくは約 5×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 総T細胞または $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 組換え受容体（例えばCAR）発現細胞、あるいは 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 総T細胞または $CD3^+$ 、 $CD8^+$ もしくは $CD4^+$ および $CD8^+$ 組換え受容体（例えばCAR）発現細胞の細胞数を投与することが指定されている。いくつかの態様において、ある用量の投与のための説明書に、各両端の値を含め、 1×10^5 もしくは約 1×10^5 から、 5×10^8 もしくは約 5×10^8 個の総 $CD3^+/CAR^+$ もしくは $CD8^+/CAR^+$ もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ 細胞、 5×10^5 もしくは約 5×10^5 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総 $CD3^+/CAR^+$ もしくは $CD8^+/CAR^+$ もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ 細胞、または 1×10^6 もしくは約 1×10^6 から、 1×10^7 もしくは約 1×10^7 個の総 $CD3^+/CAR^+$ もしくは $CD8^+/CAR^+$ もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ 細胞の細胞数を投与することが指定されている。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞である当該細胞の数である。

【0948】

いくつかの態様において、ある用量の投与のための説明書に、少なくとも 2.5×10^7 もしくは少なくとも約 2.5×10^7 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞、少なくとも 5×10^7 もしくは少なくとも約 5×10^7 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞、または少なくとも 1×10^8 もしくは少なくとも約 1×10^8 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞を含む細胞数を投与することが指定されている。いくつかの態様において、ある用量の投与のための説明書に、 2.5×10^7 もしくは約 2.5×10^7 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞、 5×10^7 もしくは約 5×10^7 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞、または 1×10^8 もしくは約 1×10^8 個の $CD3^+/CAR^+$ 、 $CD8^+/CAR^+$ 、もしくは $CD4^+/CD8^+/CAR^+$ T細胞を含む細胞数を投与することが指定されている。いくつかの態様において、細胞の数は、生存細胞である当該細胞の数である。

【0949】

いくつかの態様において、ある用量の投与のための説明書に、 2.5×10^7 または約 2.5×10^7 個の $CD4^+ CAR^+$ 生存細胞および 2.5×10^7 または約 2.5×10^7 個の $CD8^+ CAR^+$ 生存細胞の別々の用量を含む、 5×10^7 または約 5×10^7 個の $CD3^+ CAR^+$ 生存細胞である細胞数を投与することが指定されている。いくつかの態様において、ある用量の投与のための説

明書に、 5×10^7 または約 5×10^7 個のCD4+CAR+生存細胞および 5×10^7 または約 5×10^7 個のCD8+CAR+生存細胞の別々の用量を含む、 1×10^8 または約 1×10^8 個のCD3+CAR+生存細胞である細胞数を投与することが指定されている。いくつかの態様において、ある用量の投与のための説明書に、 0.75×10^8 または約 0.75×10^8 個のCD4+CAR+生存細胞および 0.75×10^8 または約 0.75×10^8 個のCD8+CAR+生存細胞の別々の用量を含む、 1.5×10^8 または約 1.5×10^8 個のCD3+CAR+生存細胞である細胞数を投与することが指定されている。

【0950】

いくつかの態様において、説明書に、投与の投与レジメンおよびタイミングが指定され得る。例えば、いくつかの態様において、説明書に、当該対象に反復用量、例えば、2回またはそれより多くの用量の細胞を投与することが指定され得る。いくつかの態様において、説明書に、反復用量のタイミング、例えば、第二の用量は第一の用量の約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20もしくは21日後に投与されること；および/または各用量の投与量の量が指定されている。

【0951】

いくつかの態様において、製造物品またはキットは、組換え受容体を発現する複数のCD4⁺T細胞、および疾患または病態を有する対象に該複数のCD4⁺T細胞の全部または一部を投与し、組換え受容体を発現するCD8⁺T細胞をさらに投与するための説明書を備える。いくつかの態様において、説明書に、CD4⁺T細胞を、CD8⁺細胞を投与する前に投与することが指定されている。いくつかの場合において、当該説明書に、CD8⁺T細胞を、CD4⁺細胞を投与する前に投与することが指定されている。いくつかの態様において、製造物品またはキットは、組換え受容体を発現する複数のCD8⁺T細胞、および疾患または病態を有する対象に該複数のCD8⁺T細胞の全部または一部と組換え受容体を発現するCD4⁺T細胞とを投与するための説明書を備える。いくつかの態様において、説明書に、細胞投与の投与レジメンおよびタイミングが指定されている。

【0952】

いくつかの局面において、当該説明書に、CD4⁺T細胞の全部または一部とCD8⁺T細胞の全部または一部を、48時間あけて、例えば36時間以下あけて、24時間以下あけて、12時間以下あけて、例えば0～12時間あけて、0～6時間あけて、または0～2時間あけて投与することが指定されている。いくつかの場合において、当該説明書に、CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞を、2時間以下、1時間以下、30分以下、15分以下、10分以下、または5分以下あけて投与することが指定されている。

【0953】

いくつかの態様において、細胞あるいは細胞型（1つもしくは複数）の用量あるいは数および/または細胞型、例えば個々の集団もしくはサブタイプの比、例えばCD4⁺:CD8⁺の比が説明書に指定されている。いくつかの態様において、集団またはサブタイプの細胞、例えばCD8⁺およびCD4⁺T細胞。例えば、いくつかの態様において、細胞は、5:1もしくは約5:1から、5:1もしくは約5:1（あるいは約1:5より大きく約5:1より小さい）または1:3もしくは約1:3から、3:1もしくは約3:1（あるいは約1:3より大きく約3:1より小さい）、例えば2:1もしくは約2:1から、1:5もしくは約1:5（あるいは約1:5より大きく約2:1より小さい）、例えば5:1、4.5:1、4:1、3.5:1、3:1、2.5:1、2:1、1.9:1、1.8:1、1.7:1、1.6:1、1.5:1、1.4:1、1.3:1、1.2:1、1.1:1、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、もしくは1:5、または約5:1、4.5:1、4:1、3.5:1、3:1、2.5:1、2:1、1.9:1、1.8:1、1.7:1、1.6:1、1.5:1、1.4:1、1.3:1、1.2:1、1.1:1、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、もしくは1:5の、複数の細胞集団もしくはサブタイプ、例えばCD4⁺およびCD8⁺細胞またはサブタイプのアウトプット比で、またはその許容範囲内で投与されることが、説明書に指定されている。いくつかの局面において、許容差は、所望の比の約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、

約50%以内であり、これらの範囲間のいずれかの値を含む。

【0954】

いくつかの態様において、製造物品および/またはキットは、本明細書に記載されるような、治療、例えばリンパ球除去療法および/または併用療法用の1つまたは複数の追加の作用物質、ならびに任意で該追加の作用物質を投与するための説明書をさらに含む。いくつかの例では、製造物品は1つまたは複数の治療剤をさらに含み得る。いくつかの態様において、治療剤は免疫調節剤、細胞傷害剤、抗がん剤または放射線療法薬である。

【0955】

いくつかの態様において、製造物品および/またはキットは、毒性の発現もしくはそのリスクを処置するため、予防するため、遅延させるため、低減させるため、もしくは減弱させるための1つもしくは複数の作用物質もしくは処置および/または対象における毒性の発現もしくはそのリスクを処置するため、予防するため、遅延させるため、低減させるため、もしくは減弱させるための1つもしくは複数の作用物質もしくは処置の施与のための説明書をさらに含む。いくつかの態様において、作用物質は、抗IL-6抗体もしくは抗IL-6受容体抗体であるか、またはそれを含む。例えば、いくつかの態様において、作用物質または処置は、トシリズマブ、シルツキシマブ、クラザキズマブ、サリルマブ、オロキズマブ (CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ (CNT0136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中から選択される作用物質であるか、またはそれを含む。例えば、いくつかの態様において、作用物質または処置は、ステロイド；IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6受容体、IFN γ 、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1 β 、CCR5、TNFアルファ、TNFR1、IL-1およびIL-1Rアルファ/IL-1ベータの中から選択されるサイトカイン受容体もしくはサイトカインの拮抗薬もしくは阻害剤；またはミクログリア細胞の活性もしくは機能を抑制する、ブロックする、もしくは低減させることができる作用物質のうちの1つまたは複数であるか、あるいはそれを含む。

【0956】

いくつかの態様において、ミクログリア細胞の活性もしくは機能を抑制する、ブロックする、もしくは低減させることができる作用物質は、抗炎症性剤、NADPHオキシダーゼ (NOX2) の阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ナトリウムチャネル遮断薬から選択される、GM-CSFを阻害する、CSF1Rを阻害する、CSF-1に特異的に結合する、IL-34に特異的に結合する、核内因子カッパB (NF- κ B) の活性化を阻害する、CB₂受容体を活性化させる、および/またはCB₂作動薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤である、マイクロRNA-155 (miR-155) を阻害する、もしくはマイクロRNA-124 (miR-124) を上方調節する。いくつかの場合において、作用物質は、ミノサイクリン、ナロキソン、ニモジピン、リルゾール、MOR103、レナリドミド、カンナビノイド (任意でWIN55または212-2)、静注用免疫グロブリン (IVIg)、イブジラスト、抗miR-155ロックド核酸 (LNA)、MCS110、PLX-3397、PLX647、PLX108-D1、PLX7486、JNJ-40346527、JNJ28312141、ARRY-382、AC-708、DCC-3014、5-(3-メトキシ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)ベンジル)ピリミジン-2,4-ジアミン (GW2580)、AZD6495、Ki20227、BLZ945、エマクツツマブ、IMC-CS4、FPA008、LY-3022855、AMG-820およびTG-3003から選択される。いくつかの態様において、作用物質はコロニー刺激因子1受容体 (CSF1R) の阻害剤である。例えば、作用物質 PLX-3397、PLX647、PLX108-D1、PLX7486、JNJ-40346527、JNJ28312141、ARRY-382、AC-708、DCC-3014、5-(3-メトキシ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)ベンジル)ピリミジン-2,4-ジアミン (GW2580)、AZD6495、Ki20227、BLZ945またはその薬学的塩もしくはプロドラッグ；エマクツツマブ、IMC-CS4、FPA008、LY-3022855、AMG-820およびTG-3003あるいはその抗原結合断片、または前記のもののいずれかの組合せである。

【0957】

いくつかの態様において、製造物品および/またはキットは、生物学的試料 (例えば、療法の施与候補の対象または療法が施されている対象に由来する生物学的試料) をアッセイ

10

20

30

40

50

するための1つまたは複数の試薬、ならびに任意で該試薬またはアッセイを使用するための説明書をさらに含む。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、もしくは血清試料であるか、またはそれから得られる。いくつかの態様において、試薬は、細胞療法の施与前または施与後に、診断目的で、対象を特定するため、ならびに/または処置転帰および/もしくは毒性を評価するために使用され得る。例えば、いくつかの態様において、製造物品および/またはキットは、毒性と関連する特定のバイオマーカー、例えばサイトカインまたは分析物のレベルを測定するための試薬、および測定のための説明書をさらに含む。いくつかの態様において、試薬としては、バイオマーカー（例えば、分析物）を測定するためのインビトロアッセイ、例えばイムノアッセイ、アプタマーベースのアッセイ、組織学的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を行うための構成成分が挙げられる。いくつかの態様において、インビトロアッセイは、酵素結合イムノソルベントアッセイ（ELISA）、イムノブロッティング、免疫沈降、ラジオイムノアッセイ（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、ラテラルフローイムノアッセイ、阻害アッセイ、および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）に特異的に結合する結合試薬である。いくつかの場合において、結合試薬は、抗体もしくはその抗原結合断片、アプタマー、または核酸プローブである。

【0958】

いくつかの態様において、製造物品および/またはキットは、1つまたは複数の分析物を検出することができる1つまたは複数の試薬、および処置の候補である対象に由来する生物学的試料をアッセイするために該試薬を使用するための説明書を備え、ここで、当該1つまたは複数の分析物は、LDH、フェリチン、CRP、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-15、IL-16、TNF-アルファ、IFN-ガンマ、MCP-1、MIP-1ベータ、エオタキシン、G-CSF、IL-1Rアルファ、IL-1Rベータ、IP-10、パーフォリン、およびD-ダイマー（フィブリン分解産物）から選択される。いくつかの態様において、1つまたは複数の分析物は、LDH、フェリチンおよび/またはCRPを含む。また、いくつかの態様において、対象の分析物の有無、レベル、量、または濃度を、当該分析物の閾値レベルと比べてアッセイするための説明書も含められる。いくつかの態様において、説明書に、提供される方法のいずれかによって、当該分析物、例えばLDH、フェリチンおよび/またはCRPの評価またはモニタリングを行うための方法が指定されている。

【0959】

いくつかの態様において、試料中の分析物のレベル、量、または濃度が該分析物の閾値レベル以上である場合は、毒性の発現またはそのリスクを、処置する、予防する、遅延させる、低減させる、または減弱させることができる作用物質または他の処置を、（i）対象に対する細胞療法の施与の開始の前、（ii）対象に対する細胞療法の施与の開始の1、2、もしくは3日以内、（iii）対象に対する細胞療法の施与の開始と並行して、および/または（iv）対象に対する細胞療法の施与の開始後の最初の発熱時に、対象に施すこと、を指定する説明書が含まれる。いくつかの場合において、試料中の分析物のレベル、量、または濃度が該分析物の閾値レベル以上である場合は、低用量で、あるいは細胞療法を施した後に、毒性または重度の毒性を発現するリスクを伴わないか、あるいは対象の大部分において、および/または疾患もしくは病態（当該対象が有するかもしれないか、あるいは有する疑いがあるもの）を有する対象の大部分において、毒性または重度の毒性を発現するリスクを伴わない用量で、細胞療法が対象に施されることが、当該説明書に指定されている。いくつかの場合において、説明書には、試料中の分析物のレベル、量、または濃度が該分析物の閾値レベル以上である場合は、入院患者の状況で、かつ/または病院への1日もしくは複数日の入院を伴って、対象に細胞療法を施し、任意で、それ以外の場合は、外来患者ベースで、または病院への1日もしくは複数日の入院なしで、対象に細胞療法を施すことが、指定されている。

【0960】

いくつかの態様において、細胞療法を施すための説明書には、試料中の分析物のレベル

、量、または濃度が閾値レベル未満である場合、任意で非低用量で、任意で外来患者ベースで、または病院への1日もしくは複数日の入院なしで、対象に細胞療法を施すことが、指定されている。いくつかの態様において、細胞療法を施すための説明書には、試料中の分析物のレベル、量、または濃度が閾値レベル未満である場合、当該細胞療法の施与の前に、もしくは該細胞療法の施与と並行して、および/または熱以外の毒性の徴候もしくは症状の発現の前に、毒性の発現を、処置する、予防する、遅延させる、もしくは減弱させることができる作用物質もしくは処置を対象に施さないことが、指定されている。いくつかの局面において、細胞療法を施すための説明書に、試料中の分析物のレベル、量、または濃度が閾値レベル未満である場合に細胞療法の施与は、外来患者の状況で、かつ/または対象が病院に一晚または1日もしくは複数の連続日入院することなく、かつ/または対象が病院に1日もしくは複数日入院することなく、対象に行われるべきであるか、または行われ得ることが指定されている。

10

【0961】

製造物品および/またはキットは、細胞療法をさらに含み得、かつ/または該細胞療法での処置とともに、当該細胞療法での処置の前に、および/または該細胞療法での処置と関連して使用するための説明書をさらに含み得る。いくつかの態様において、作用物質を投与するための説明書を含め、当該説明書に、試料中の分析物のレベル、量、または濃度が閾値レベル以上である場合は、対象に該作用物質を投与することが指定されている。いくつかの局面において、説明書に、細胞療法を対象に施すこと、ここで、作用物質の投与は (i) 対象に対する細胞療法の施与の開始の前、(ii) 対象に対する細胞療法の施与の開始の1、2、もしくは3日以内、(iii) 対象に対する細胞療法の施与の開始と並行して、および/または (iv) 対象に対する細胞療法の施与の開始後の最初の発熱時に行われるべきであることがさらに指定されている。

20

【0962】

製造品および/またはキットは、容器、および容器表面または容器に伴うラベルまたは添付文書を含んでよい。適切な容器には、例えば、瓶、バイアル、シリンジ、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てよい。いくつかの態様における容器には、単独であるか、または病態を処置、予防、および/もしくは診断するのに有効な別の組成物と組み合わせられた、組成物が保管される。いくつかの態様において、容器は、無菌取出口を有する。例示的な容器には、注射用の針によって突き刺すことができる栓の付いたものを含む、静注液バッグ、バイアル、または経口投与される作用物質のための瓶もしくはバイアルが含まれる。ラベルまたは添付文書は、その組成物が、疾患または病態を処置するのに使用されることを示してよい。製造品は、(a) 組換え受容体を発現する操作された細胞を含む組成物がその中に含まれる第1の容器; および (b) 第2の作用物質を含む組成物がその中に含まれる第2の容器を含んでよい。いくつかの態様において、製造品は、(a) 組換え受容体を発現する操作された細胞のサブタイプを含む第1の組成物がその中に含まれる第1の容器; および (b) 組換え受容体を発現する操作された細胞の別のサブタイプを含む組成物がその中に含まれる第2の容器を含んでよい。製造品は、それらの組成物を用いて特定の病態を処置できることを示す添付文書をさらに含んでよい。あるいはまたはさらに、製造品は、薬学的に許容される緩衝液を含む別のまたは同じ容器をさらに含んでもよい。これは、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、および/またはシリンジなどの他の材料もさらに含んでよい。

30

40

【0963】

VII. 例示的な態様

提供される態様には、以下がある。

1.

以下の段階を含む、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを評価する方法：

(a) 対象において1つまたは複数のパラメータを評価する段階であって、該1つまたは複数のパラメータが、対象由来の生物学的試料におけるLDH、フェリチン、もしくはC反応性タンパク質 (CRP) のレベル、量、もしくは濃度から選択されるか、または対象にお

50

ける腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）であり；

該対象が、細胞療法での処置についての候補であり、該細胞療法が、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量を含み；かつ

該評価する段階が、細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が、組換え受容体および/もしくは該操作された細胞を含まない、段階；ならびに

(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、1つまたは複数のパラメータが閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、

(i) 該パラメータが生成物寸法の総計（SPD）であり、該閾値レベルが、30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上であるか、または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上である；

(ii) 該パラメータがLDHであり、該閾値レベルが、300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上であるか、または約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上である；

(iii) 該パラメータがフェリチンであり、該閾値レベルが、1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上であるか、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上である；かつ/あるいは

(iv) 該パラメータがCRPであり、該閾値レベルが、5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上であるか、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上である、段階。

2.

以下の段階を含む、対象を特定する方法：

(a) 対象において1つまたは複数のパラメータを評価する段階であって、該1つまたは複数のパラメータが、対象由来の生物学的試料におけるLDH、フェリチン、もしくはC反応性タンパク質（CRP）のレベル、量、もしくは濃度から選択されるか、または対象における腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）であり；

該対象が、細胞療法での処置についての候補であり、該細胞療法が、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量を含み；かつ

該評価する段階が、細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が、組換え受容体および/もしくは該操作された細胞を含まない、段階；ならびに

(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、1つまたは複数のパラメータが閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを有する対象を特定する段階であって、

(i) 該パラメータが生成物寸法の総計（SPD）であり、該閾値レベルが、30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上であるか、または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上である；

(ii) 該パラメータがLDHであり、該閾値レベルが、300単位/リットル、400単位/

リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上であるか、または約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上である；

(iii) 該パラメータがフェリチンであり、該閾値レベルが、1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上であるか、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上である；かつ/あるいは

10

(iv) 該パラメータがCRPであり、該閾値レベルが、5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上であるか、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上である、段階。

3.

以下の段階を含む、処置の方法：

20

(a) 対象において1つまたは複数のパラメータを評価する段階であって、該1つまたは複数のパラメータが、対象由来の生物学的試料におけるLDH、フェリチン、もしくはC反応性タンパク質（CRP）のレベル、量、もしくは濃度から選択されるか、または対象における腫瘍の生成物寸法の総計（SPD）であり；

該対象が、細胞療法での処置についての候補であり、該細胞療法が、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞の用量を含み；かつ

該評価する段階が、細胞療法を施す前に行われ、かつ/または該生物学的試料もしくは腫瘍が、組換え受容体および/もしくは該操作された細胞を含まない、段階；ならびに

(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、1つまたは複数のパラメータが閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、

30

(i) 該パラメータが生成物寸法の総計（SPD）であり、該閾値レベルが、30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上であるか、または約30 cm²、40 cm²、50 cm²、60 cm²、もしくは70 cm²よりも上である；

(ii) 該パラメータがLDHであり、該閾値レベルが、300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上であるか、または約300単位/リットル、400単位/リットル、500単位/リットル、もしくは600単位/リットルよりも上である；

(iii) 該パラメータがフェリチンであり、該閾値レベルが、1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上であるか、または約1000ナノグラム/ミリリットル、2000ナノグラム/ミリリットル、3000ナノグラム/ミリリットル、4000ナノグラム/ミリリットル、5000ナノグラム/ミリリットル、6000ナノグラム/ミリリットル、7000ナノグラム/ミリリットル、もしくは8000ナノグラム/ミリリットルよりも上である；かつ/あるいは

40

(iv) 該パラメータがCRPであり、該閾値レベルが、5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットル

50

トルよりも上であるか、または約5ミリグラム/リットル、10ミリグラム/リットル、15ミリグラム/リットル、20ミリグラム/リットル、25ミリグラム/リットル、30ミリグラム/リットル、40ミリグラム/リットル、もしくは50ミリグラム/リットルよりも上である、段階；ならびに

(c) 評価後にまたは評価の結果に基づいて、対象に、細胞療法、および任意で、毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置を、施す段階。

4.

前記パラメータがSPDであり、前記閾値レベルが50 cm²である、態様1〜3のいずれかの方法。

10

5.

前記パラメータがLDHであり、前記閾値レベルが500単位/リットルである、態様1〜3のいずれかの方法。

6.

前記1つまたは複数のパラメータがSPDおよびLDHであり、SPDについての閾値レベルが50 cm²であり、LDHについての閾値レベルが500単位/リットルである、態様1〜5のいずれかの方法。

7.

前記パラメータがフェリチンであり、前記閾値レベルが5000ナノグラム/ミリリットルである、態様1〜3のいずれかの方法。

20

8.

前記パラメータがCRPであり、前記閾値レベルが10ミリグラム/リットルである、態様1〜3のいずれかの方法。

9.

前記1つまたは複数のパラメータがフェリチンおよびCRPであり、フェリチンについての閾値レベルが5000ナノグラム/ミリリットルであり、CRPについての閾値レベルが10ミリグラム/リットルである、態様1〜3、7、および8のいずれかの方法。

10.

前記生物学的試料が、血液または血漿試料である、態様1〜9のいずれかの方法。

11.

前記SPDが、身体CTおよび/もしくはMRIイメージングまたは他のイメージングに基づいて測定される、態様1〜10のいずれかの方法。

30

12.

1つもしくは複数の分析物のレベル、量、もしくは濃度および/またはSPDが、処置の前、アフエーシスの前、または細胞生成物製造の前に測定される、態様1〜11のいずれかの方法。

13.

以下の段階を含む、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを評価する方法：

(a) 遺伝子操作された細胞を含む細胞療法を以前に施されている対象由来の生物学的試料において、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞のピーク濃度を評価する段階；および

40

(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、該閾値レベルが、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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上であるか、または約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、もしくは1000細胞/マイク

50

ロリットルよりも上である、段階。

14.

以下の段階を含む、対象を特定する方法：

(a) 遺伝子操作された細胞を含む細胞療法を以前に施されている対象由来の生物学的試料において、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞のピーク濃度を評価する段階；および

(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、細胞療法を施した後に毒性を発症するリスクを有する対象を特定する段階であって、該閾値レベルが、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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上であるか、または約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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上である、段階。

10

15.

以下の段階を含む、処置の方法：

(a) 遺伝子操作された細胞を含む細胞療法を以前に施されている対象由来の生物学的試料において、組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞のピーク濃度を評価する段階；ならびに

20

(b) 1つまたは複数のパラメータが閾値レベルよりも上である場合には、対象は毒性のリスクがあり、遺伝子操作された細胞のピーク濃度が閾値レベル以下である場合には、対象は毒性のリスクがない、対象が毒性のリスクがあるかどうかを特定する段階であって、該閾値レベルが、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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上であるか、または約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、もしくは1000細胞/マイクロリットルよりも上である、段階；ならびに

30

(c) 評価後にまたは評価の結果に基づいて、対象に、細胞療法、および任意で、毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置を、施す段階。

16.

前記閾値レベルが、500細胞/マイクロリットルである、態様13～15のいずれかの方法。

17.

対象が、細胞療法を施され、かつ毒性を発症するリスクを有すると特定される場合には、毒性の症状について該対象をモニタリングする段階をさらに含む、態様1～16のいずれかの方法。

40

18.

前記毒性が、神経毒性またはCRSである、態様1～17のいずれかの方法。

19.

前記毒性が、グレード1以上の神経毒性またはCRSである、態様1～18のいずれかの方法。

20.

前記毒性が、重度の神経毒性であるか、またはグレード2以上の神経毒性、グレード3以上の神経毒性、もしくはグレード4以上の神経毒性である、態様1～19のいずれかの方法。

21.

50

前記毒性が、グレード1以上の神経毒性である、態様1～20のいずれかの方法。

22.

前記毒性が、重度の神経毒性またはグレード3以上の神経毒性である、態様1～20のいずれかの方法。

23.

前記毒性が、重度のCRSであるか、またはグレード2以上のCRS、グレード3以上のCRS、もしくはグレード4以上のCRSである、態様1～19のいずれかの方法。

24.

前記毒性が、グレード1以上のCRSである、態様1～19および23のいずれかの方法。

25.

前記毒性が、重度のCRSまたはグレード3以上のCRSである、態様1～19および23のいずれかの方法。

26.

対象が毒性を発症するリスクを有すると特定される場合には、該対象に以下を施す、態様1～25のいずれかの方法：

(a) (1) 毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置、および(2) 細胞療法、ここで、作用物質の投与は、対象に対する細胞療法を施すことの(i) 開始の前に、(ii) 開始の1、2、もしくは3日以内に、(iii) 開始と並行して、および/または(iv) 開始の後の最初の発熱時に施されるべきである；ならびに/あるいは

(b) 低減した用量での、または、細胞療法を施した後に、毒性もしくは重度の毒性を発症するリスクに関連しない、または対象の大多数、および/もしくは対象が有するかもしくは有すると疑われる疾患もしくは状態を有する対象の大多数において、毒性もしくは重度の毒性を発症するリスクに関連しない用量での、細胞療法；ならびに/あるいは

(c) 入院患者の境遇でのおよび/または1日もしくは複数日にわたる病院への入院を伴う、対象に対する細胞療法の施与であって、任意で、該細胞療法が、さもなければ、外来患者扱いでまたは1日もしくは複数日にわたる病院への入院を伴わずに、対象に施されるべきである、施与。

27.

前記作用物質または他の処置が、抗IL-6抗体または抗IL-6受容体抗体である、態様26の方法。

28.

前記作用物質または他の処置が、トシリズマブ、シルツキシマブ、クラザキズマブ、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中から選択される作用物質であるかまたはそれを含む、態様27の方法。

29.

前記作用物質または他の処置が、トシリズマブである、態様27または態様28の方法。

30.

前記作用物質または他の処置が、1つまたは複数のステロイドであるかまたはそれを含む、態様26の方法。

31.

前記ステロイドが、デキサメタゾンまたはメチルプレドニゾンである、態様30の方法。

32.

前記ステロイドが、デキサメタゾンである、態様30または態様31の方法。

33.

前記作用物質または他の処置が、昇圧剤の投与を含む、態様26の方法。

34.

前記作用物質または他の処置が、挿管を含む、態様26の方法。

10

20

30

40

50

35.

前記作用物質または他の処置が、透析を含む、態様26の方法。

36.

前記組換え受容体が、疾患もしくは状態に関連するか、または疾患もしくは状態に関連する病変の環境の細胞において発現される抗原に特異的に結合する、態様1～35のいずれかの方法。

37.

前記疾患または状態が、がんである、態様1～36のいずれかの方法。

38.

前記疾患または状態が、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である、態様1～37のいずれかの方法。

10

39.

前記疾患または状態が、B細胞悪性腫瘍である、かつ/または急性リンパ芽球性白血病（ALL）、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、もしくは大細胞型B細胞リンパ腫である、態様1～38aのいずれかの方法。

40.

前記疾患または状態が、大細胞型B細胞リンパ腫である、態様1～39のいずれかの方法。

41.

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である、態様40の方法。

20

42.

前記DLBCLが、DLBCL（他に特定されないもの（NOS））、デノボDLBCL、またはインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである、態様41の方法。

43.

前記DLBCLが、デノボDLBCLである、態様41または態様42の方法。

44.

前記DLBCLが、濾胞性リンパ腫から形質転換したDLBCL（tFL）である、態様41または態様42の方法。

45.

前記DLBCLが、辺縁帯リンパ腫から形質転換した（tMZL）DLBCL、または慢性リンパ性白血病から形質転換した（tCLL；リヒター）DLBCLである、態様41または態様42の方法。

30

46.

前記疾患または状態が、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）または濾胞性リンパ腫（FL）、任意で濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）である、態様1～39のいずれかの方法。

47.

前記抗原が、B細胞抗原、任意でCD19である、態様1～46のいずれかの方法。

48.

前記組換え受容体が、キメラ抗原受容体（CAR）である、態様1～47のいずれかの方法。

40

49.

前記操作された細胞が、T細胞、任意でCD4⁺ T細胞および/またはCD8⁺ T細胞を含む、態様1～48のいずれかの方法。

50.

細胞療法が、投与されるCD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を対象に投与することを含み、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の各々が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、受容体を個々に含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD8⁺ T細胞を含む第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含む第2の

50

組成物とを含む、態様1～49のいずれかの方法。

51.

第1の組成物の投与の開始が、第2の組成物の投与の開始前に行われる、態様50の方法。

52.

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、48時間以下の間隔で行われる、態様50または態様51の方法。

53.

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、36時間以下の間隔で、24時間以下の間隔で、12時間以下の間隔で、6時間以下の間隔で、4時間以下の間隔で、2時間以下の間隔で、1時間以下の間隔で、または30分以下の間隔で行われる、態様50～52のいずれかの方法。

10

54.

CD4⁺ T細胞によって含まれる受容体および/もしくはCD8⁺ T細胞によって含まれる受容体が、同じ組換え受容体を含む、ならびに/またはCD4⁺ T細胞および/もしくはCD8⁺ T細胞が、同じ組換え受容体を発現するように遺伝子操作されている、態様50～53のいずれかの方法。

55.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、

1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、規定された比の、組換え受容体を発現するCD4⁺細胞：組換え受容体を発現するCD8⁺細胞、および/またはCD4⁺細胞：CD8⁺細胞を含む；ならびに/あるいは

20

第1の組成物および第2の組成物の一方における受容体を含むCD4⁺ T細胞、ならびに第1の組成物および第2の組成物の他方における受容体を含むCD8⁺ T細胞が、

1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、規定された比で存在する；ならびに/あるいは

第1の組成物および第2の組成物において投与される、受容体を含むCD4⁺ T細胞および受容体を含むCD8⁺ T細胞が、規定された比で存在し、該比が、1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、態様50～54のいずれかの方法。

30

56.

前記規定された比が、1：1であるかまたはおよそ1：1である、態様55の方法。

57.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、

1×10⁷個もしくは約1×10⁷個から、2×10⁸個もしくは約2×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個から、1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

5×10⁷個もしくは約5×10⁷個から、1×10⁸個もしくは約1×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

40

5×10⁷個もしくは約5×10⁷個の総組換え受容体発現T細胞；

1×10⁸個もしくは約1×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞；または

1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞

を含む、態様50～56のいずれかの方法。

58.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、5×10⁷個または約5×10⁷個の総組換え受容体発現T細胞を含む、態様50～57のいずれかの方法。

59.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、1×10⁸個または約1×10⁸個の総組換え受容

50

体発現T細胞を含む、態様50～57のいずれかの方法。

60.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞を含む、態様50～57のいずれかの方法。

61.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、
 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個から、 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

1.25×10^7 個もしくは約 1.25×10^7 個から、 7.5×10^7 個もしくは約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個から、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞；

5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞；または

7.5×10^7 個もしくは約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞を含む、態様50～60のいずれかの方法。

62.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 2.5×10^7 個または約 2.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞を含む、態様50～61のいずれかの方法。

63.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞を含む、態様50～61のいずれかの方法。

64.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 7.5×10^7 個または約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞を含む、態様50～61のいずれかの方法。

65.

前記T細胞が、対象から得られた初代T細胞であるか、または対象に対して自己である、態様47～64のいずれかの方法。

66.

前記対象が、ヒト対象である、態様1～65のいずれかの方法。

67.

組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞を含む組成物、および任意で、毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることができる作用物質または他の処置；ならびに、態様1～66のいずれかの方法に従って、毒性を発症するリスクを評価する、対象を特定する、または対象を処置するための説明書を含む、製造物品。

68.

以下の段階を含む、疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法：CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を対象に投与する段階であって、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の各々が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、組換え受容体を個々に含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD8⁺ T細胞を含む第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含む第2の組成物とを含む、段階。

69.

以下の段階を含む、B細胞悪性腫瘍である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法：CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量を対象に投与する段階であって、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の各々が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、組換え受容体を含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与す

10

20

30

40

50

ることを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含む第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含む第2の組成物とを含む、段階。

70.

以下の段階を含む、大細胞型B細胞リンパ腫である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法： $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の用量を対象に投与する段階であって、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の各々が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、組換え受容体を含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含む第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含む第2の組成物とを含む、段階。

10

71.

以下の段階を含む、非ホジキンリンパ腫（NHL）または大細胞型B細胞リンパ腫である疾患または状態を有するか、またはそれを有すると疑われる対象を処置する方法：NHLによって発現される標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含むT細胞の用量を対象に投与する段階であって、

該T細胞の用量が、 1×10^7 個または約 1×10^7 個のCAR発現T細胞から、 2×10^8 個または約 2×10^8 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含み；かつ

該T細胞の用量が、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞を含み、 $CD4^+$ T細胞および $CD8^+$ T細胞の各々が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、受容体を個々に含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含む第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含有する第2の組成物とを含む、段階。

20

72.

前記T細胞の用量が、規定された比の、CARを発現する $CD4^+$ 細胞：CARを発現する $CD8^+$ 細胞、および/または $CD4^+$ 細胞： $CD8^+$ 細胞を含み、該比が、およそ1：1であるか、またはおよそ1：3～およそ3：1である、態様71の方法。

73.

以下の段階を含む、非ホジキンリンパ腫（NHL）または大細胞型B細胞リンパ腫である疾患または状態を有する対象を処置する方法：NHLによって発現される標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含むT細胞の用量を対象に投与する段階であって、該T細胞の用量が、規定された比の、CARを発現する $CD4^+$ 細胞：CARを発現する $CD8^+$ 細胞、および/または $CD4^+$ 細胞： $CD8^+$ 細胞を含み、該比が、およそ1：1であるかまたは1：1であり、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、 $CD8^+$ T細胞を含む第1の組成物と、 $CD4^+$ T細胞を含有する第2の組成物とを含む、段階。

30

74.

以下の段階を含む、非ホジキンリンパ腫（NHL）または大細胞型B細胞リンパ腫である疾患または状態を有する対象を処置する方法：NHLによって発現される標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含むT細胞の用量を対象に投与する段階であって、

40

該T細胞の用量が、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の組換え受容体発現T細胞から、 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個の組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）を含み、該用量が、規定された比の、組換え受容体を発現する $CD4^+$ 細胞：組換え受容体を発現する $CD8^+$ 細胞、および/または $CD4^+$ 細胞： $CD8^+$ 細胞を含み、該比が、およそ1：1であるかまたは1：1であり；かつ

該方法が、（1）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%における完全奏効（CR）、および/または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%における客観的奏効（OR）をもたらし、かつ（2）グレード2よりも高いサイトカイン放出症候群（CRS）および/またはグレード2よりも高い神経毒性を示す、50%以下の対象をもたらす、該投与が、複数の別々の組成物を投与

50

することを含み、該複数の別々の組成物が、CD8⁺ T細胞を含む第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含む第2の組成物とを含む、段階。

75.

以下の段階を含む、対象を処置する方法：リンパ腫である疾患または状態を有する対象に、リンパ腫によって発現される標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含むT細胞の用量を投与する段階であって、対象におけるリンパ腫が、中枢神経系（CNS）合併症を伴うかまたはそれを含み；かつ、該T細胞の用量が、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞を含み、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の各々が、疾患もしくは状態またはその細胞もしくは組織によって発現される標的抗原に特異的に結合する、および/あるいは疾患または状態に関連する、受容体を個々に含み、該投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD8⁺ T細胞を含む第1の組成物と、CD4⁺ T細胞を含む第2の組成物とを含む、段階。

10

76.

細胞の用量の投与時またその前に、対象が、脳病変、任意で側頭葉脳病変を含む、態様75の方法。

77.

前記リンパ腫が、B細胞悪性腫瘍である、態様75または態様76の方法。

78.

前記リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫（NHL）または大細胞型B細胞リンパ腫である、態様75～77のいずれかの方法。

20

79.

第1の組成物の投与の開始が、第2の組成物の投与の開始前に行われる、態様68～78のいずれかの方法。

80.

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、48時間以下の間隔で行われる、態様68～79のいずれかの方法。

81.

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、36時間以下の間隔で、24時間以下の間隔で、12時間以下の間隔で、6時間以下の間隔で、4時間以下の間隔で、2時間以下の間隔で、1時間以下の間隔で、または30分以下の間隔で行われる、態様68～80のいずれかの方法。

30

82.

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、0もしくは約0から、48時間もしくは約48時間、0もしくは約0から、36時間もしくは約36時間、0もしくは約0から、24時間もしくは約24時間、0もしくは約0から、12時間もしくは約12時間、0もしくは約0から、6時間もしくは約6時間、0もしくは約0から、2時間もしくは約2時間、0もしくは約0から、1時間もしくは約1時間、0もしくは約0から、30分もしくは約30分、30分もしくは約30分から、48時間もしくは約48時間、30分もしくは約30分から、36時間もしくは約36時間、30分もしくは約30分から、24時間もしくは約24時間、30分もしくは約30分から、12時間もしくは約12時間、30分もしくは約30分から、6時間もしくは約6時間、30分もしくは約30分から、4時間もしくは約4時間、30分もしくは約30分から、2時間もしくは約2時間、30分もしくは約30分から、1時間もしくは約1時間、1時間もしくは約1時間から、48時間もしくは約48時間、1時間もしくは約1時間から、36時間もしくは約36時間、1時間もしくは約1時間から、24時間もしくは約24時間、1時間もしくは約1時間から、12時間もしくは約12時間、1時間もしくは約1時間から、6時間もしくは約6時間、1時間もしくは約1時間から、4時間もしくは約4時間、1時間もしくは約1時間から、2時間もしくは約2時間、2時間もしくは約2時間から、48時間もしくは約48時間、2時間もしくは約2時間から、36時間もしくは約36時間、2時間もしくは約2時間から、24時間もしくは約24時間、2時間もしくは約2時間から、12時間もしくは約12時間、2時間もしくは約2時間から、6時間もしくは約6時間、2時間もしくは約2時間から、4時間もしくは約4時間、4

40

50

時間もしくは約4時間から、48時間もしくは約48時間、4時間もしくは約4時間から、36時間もしくは約36時間、4時間もしくは約4時間から、24時間もしくは約24時間、4時間もしくは約4時間から、12時間もしくは約12時間、4時間もしくは約4時間から、6時間もしくは約6時間、6時間もしくは約6時間から、48時間もしくは約48時間、6時間もしくは約6時間から、36時間もしくは約36時間、6時間もしくは約6時間から、24時間もしくは約24時間、6時間もしくは約6時間から、12時間もしくは約12時間、12時間もしくは約12時間から、48時間もしくは約48時間、12時間もしくは約12時間から、36時間もしくは約36時間、12時間もしくは約12時間から、24時間もしくは約24時間、24時間もしくは約24時間から、48時間もしくは約48時間、24時間もしくは約24時間から、36時間もしくは約36時間、または36時間もしくは約36時間から、48時間もしくは約48時間で行われる、態様68～81のいずれかの方法。

10

83.

第1の組成物の投与と第2の組成物の投与が、同じ日に行われ、かつ約0～約12時間の間隔で、約0～約6時間の間隔で、もしくは約0～2時間の間隔で行われる；または

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が、約1分～約1時間の間隔で、もしくは約5分～約30分の間隔で行われる、態様68～82のいずれかの方法。

84.

第1の組成物と第2の組成物が、2時間以下、1時間以下、30分以下、15分以下、10分以下、または5分以下の間隔で投与される、態様68～83のいずれかの方法。

20

85.

CD4⁺ T細胞によって含まれる受容体および/もしくはCD8⁺ T細胞によって含まれる受容体が、同じ組換え受容体を含む、ならびに/またはCD4⁺ T細胞および/もしくはCD8⁺ T細胞が、同じ組換え受容体を発現するように遺伝子操作されている、態様68～84のいずれかの方法。

86.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、

1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、規定された比の、組換え受容体を発現するCD4⁺細胞：組換え受容体を発現するCD8⁺細胞、および/またはCD4⁺細胞：CD8⁺細胞を含む；ならびに/あるいは

30

第1の組成物および第2の組成物の一方における受容体を含むCD4⁺ T細胞、ならびに第1の組成物および第2の組成物の他方における受容体を含むCD8⁺ T細胞が、

1：1であるかもしくはおよそ1：1である、またはおよそ1：3～およそ3：1である、規定された比で存在する；ならびに/あるいは

第1の組成物および第2の組成物において投与される、受容体を含むCD4⁺ T細胞および受容体を含むCD8⁺ T細胞が、規定された比で存在し、該比が、1：1であるかもしくはおよそ1：1であり、またはおよそ1：3～およそ3：1である、態様68～71および75～85のいずれかの方法。

40

87.

前記規定された比が、1：1であるかまたはおよそ1：1である、態様86の方法。

88.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、

1×10⁷個もしくは約1×10⁷個から、2×10⁸個もしくは約2×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個から、1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

5×10⁷個もしくは約5×10⁷個から、1×10⁸個もしくは約1×10⁸個の総組換え受容体発現T細胞（両端の値を含む）；

50

5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の総組換え受容体発現T細胞；
 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞；または
 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞
を含む、態様68～70、72、73、および75～87のいずれかの方法。

89.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の総組換え受容体発現T細胞を含む、態様68～88のいずれかの方法。

90.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 1×10^8 個または約 1×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞を含む、態様68～88のいずれかの方法。

10

91.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個の総組換え受容体発現T細胞を含む、態様68～88のいずれかの方法。

92.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、
 1×10^7 個もしくは約 1×10^7 個から、 1×10^8 個もしくは約 1×10^8 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

1.25×10^7 個もしくは約 1.25×10^7 個から、 7.5×10^7 個もしくは約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個から、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞（両端の値を含む）；

20

2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞；

5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞；または

7.5×10^7 個もしくは約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞

を含む、態様68～89のいずれかの方法。

93.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 2.5×10^7 個または約 2.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞を含む、態様68～92のいずれかの方法。

94.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞を含む、態様68～92のいずれかの方法。

30

95.

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の用量が、 7.5×10^7 個または約 7.5×10^7 個の組換え受容体発現CD8⁺ T細胞を含む、態様68～92のいずれかの方法。

96.

前記組換え受容体が、疾患もしくは状態に関連するか、または疾患もしくは状態に関連する病変の環境の細胞において発現される抗原に特異的に結合する、態様68～95のいずれかの方法。

97.

前記疾患または状態が、がんである、態様68および79～96のいずれかの方法。

40

98.

前記疾患または状態が、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である、態様68および79～95のいずれかの方法。

99.

前記疾患または状態が、B細胞悪性腫瘍である、かつ/または急性リンパ芽球性白血病（ALL）、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、もしくは大細胞型B細胞リンパ腫である、態様68および79～96のいずれかの方法。

100.

前記疾患または状態が、大細胞型B細胞リンパ腫である、態様68および79～99のいずれかの方法。

50

101.

前記大細胞型B細胞リンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である、態様70～74および78～100のいずれかの方法。

102.

前記DLBCLが、DLBCL（他に特定されないもの（NOS））、デノボDLBCL、またはインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLである、態様101の方法。

103.

前記DLBCLが、デノボDLBCLである、態様101または態様102の方法。

104.

前記DLBCLが、濾胞性リンパ腫から形質転換したDLBCL（tFL）である、態様101または態様102の方法。

10

105.

前記DLBCLが、辺縁帯リンパ腫から形質転換した（tMZL）DLBCL、または慢性リンパ性白血病から形質転換した（tCLL；リヒター）DLBCLである、態様101または態様102の方法。

106.

前記NHLまたは大細胞型B細胞リンパ腫が、アグレッシブNHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、NOS（デノボもしくはインドレントから形質転換したもの）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、および/または濾胞性リンパ腫（FL）、任意で濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）からなる群より選択される、態様71～74および99のいずれかの方法。

20

107.

前記疾患または状態が、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）または濾胞性リンパ腫（FL）、任意で濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）である、態様68～99のいずれかの方法。

108.

前記抗原が、B細胞抗原、任意でCD19である、態様68～107のいずれかの方法。

109.

前記組換え受容体が、キメラ抗原受容体（CAR）である、態様68～70および79～108のいずれかの方法。

30

110.

前記T細胞が、対象から得られた初代T細胞である、態様68～109のいずれかの方法。

111.

前記T細胞が、対象に対して自己である、態様68～110のいずれかの方法。

112.

細胞の用量の投与時または投与前に、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、または自己幹細胞移植（ASCT）の投与後の再発を、有したかまたは有していると特定された対象の少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%が、OR、または3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成した、態様68～111のいずれかの方法。

40

113.

前記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%、または少なくとも50%が、完全奏効（CR）を達成する；

CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるCRを示す；かつ/あるいは

1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、CRを達成した後3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超にわたって奏効のままである、CRのままである、および/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/あるいは

50

前記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%、または少なくとも70%が、客観的奏効（OR）を達成する；

ORを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを示す；かつ/あるいは

ORを達成した対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、ORを達成した後3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している；ならびに/あるいは

細胞の用量の投与時または投与前に、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、または自己幹細胞移植（ASCT）の投与後の再発を、有したかまたは有していると特定された対象の少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%が、OR、または3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成した、態様68～112のいずれかの方法。

10

114.

前記細胞が、対象に対して自己であり、および

いかなるアフエーシス用最小絶対リンパ球数（ALC）も、療法の生成のために必要とされない、かつ/または指定されない；および/あるいは

該細胞が、疾患もしくは状態を有する対象のまたは選択された集団の対象の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%について、前記方法に従って投与のための細胞生成物を作製することができるプロセスによって生成される、態様68～113のいずれかの方法。

20

115.

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、約60%超もしくは約60%超、約70%超もしくは約70%超、または約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）を示さない、かつ/またはグレード3以上の神経毒性を示さない、および/あるいは、40%超または50%超または55%超が、いかなる神経毒性またはCRSも示さない、態様68～114のいずれかの方法。

116.

30

CRまたはORが、3ヶ月超または6ヶ月超にわたって永続性がある；ならびに/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20%、少なくとも25%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、3ヶ月超または6ヶ月超にわたって永続性のあるCRを達成する；かつ/あるいは

前記方法で処置され、CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ月超にわたってCRのままである、または奏効のままである、または生存したままである；かつ/あるいは

前記方法で処置され、1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超よりも長くにわたって奏効のままである、CRのままである、および/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/あるいは

40

前記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%、または少なくとも70%が、客観的奏効（OR）を達成する；

対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって永続性のあるORを達成する；かつ/あるいは

前記方法で処置され、ORを達成した対象の少なくとも、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ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している、

50

態様74および79～115のいずれかの方法。

117.

細胞の用量の投与時もしくは投与前に、対象が、中枢神経系（CNS）合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫を有すると特定されるかもしくは特定されている；および/または

細胞の用量の投与時もしくは投与前に、CNS合併症を伴うリンパ腫を示したかもしくはそれを示すと特定された、前記方法に従って処置された対象の少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、もしくは少なくとも95%が、CNS疾患の消散を達成した、態様68～116のいずれかの方法。

118.

前記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%、または少なくとも50%が、CNS疾患の完全奏効（CR）または寛解を達成する；

CRを達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%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CRのままである；かつ/あるいは1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCNS疾患のCRまたは寛解を達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超および/または9ヶ月超よりも長くにわたって奏効のままである、CRのままである、かつ/または生存しているかもしくは増悪を伴わずに生存している；ならびに/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50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、CNS疾患の客観的奏効（OR）または寛解を達成する；

対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%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ORを達成する；かつ/あるいは

CNS疾患のORまたは寛解を達成した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月もしくは6ヶ月超にわたって奏効のままである、または生存している；ならびに/あるいは

脳病変が、25%、50%、75%、もしくはそれ以上よりも多く、または約25%、50%、75%、もしくはそれ以上よりも多く、サイズまたは体積が低減している；ならびに/あるいは

CNS疾患の低減または寛解またはクリアランスが、前記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%、または少なくとも50%において達成される、態様75～117のいずれかの方法。

119.

前記方法に従って処置された対象の30%、35%、40%、もしくは50%よりも多く、または約30%、35%、40%、もしくは50%よりも多くが、いかなるグレードのサイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性も示さない；ならびに/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45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%、または少なくとも約45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%が、投与の開始の3日後よりも早期にCRSの発症を示さず、かつ/または投与の開始の5日後よりも早期に神経毒性の発症を示さない；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象の間での神経毒性の発症中央値が、前記方法に従って処置された対象におけるCRSのピーク中央値、またはCRSの消散までの時間の中央値の時点またはその後であり、かつ/あるいは前記方法に従って処置された対象の間での神経毒性の発症中央値が、8、9、10、もしくは11日より大きい、または約8、9、10、もしくは11日より大きい、

態様68～118のいずれかの方法。

120.

細胞の用量の投与の開始前に、対象が、細胞の用量の投与後の毒性の発症または毒性の発症のリスクを、処置する、予防する、遅らせる、低減させる、または減衰させることが

10

20

30

40

50

できる作用物質または処置を施されていない、態様68～119のいずれかの方法。

121.

前記作用物質が、抗IL-6抗体、抗IL-6受容体抗体、またはステロイドであるかまたはそれを含む、態様120の方法。

122.

前記作用物質が、トシリズマブ、シルツキシマブ、デキサメタゾン、またはメチルプレドニゾロンであるかまたはそれを含む、態様120または態様121の方法。

123.

投与および任意の追跡調査が、外来患者扱いで、かつ/または病院への入院もしくは病院での一晩の滞在を必要とせずに行われる；ならびに

対象が持続性の発熱、または解熱薬での処置後に1℃よりも多く低下するかもしれないかもしくは低下していないかもしくは低下しない発熱を示す場合には、該対象が、病院に入院するかまたは病院で一晩滞在し、かつ/あるいは神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置を施される、

態様68～122のいずれかの方法。

124.

対象が、0、1、または2であるEastern Cooperative Oncology Group パフォーマンスステータス（ECOG）のステータスを有すると特定されるかまたは特定されている、態様68～123のいずれかの方法。

125.

細胞の用量の投与時またはその直前に、対象が、CARを発現する細胞の別の用量以外の、疾患または状態のための1種類または複数種類の以前の療法、任意で1種類、2種類、または3種類の以前の療法での処置後の寛解に続いて再発しているか、またはそれに対して抵抗性になっている、態様68～124のいずれかの方法。

126.

細胞の用量の投与時または投与前に、

対象が、ダブル/トリプルヒットリンパ腫を有すると特定されるかもしくは特定されている；および/または

対象が、化学療法抵抗性リンパ腫、任意で化学療法抵抗性DLBCLを有すると特定されるかもしくは特定されている；および/または

対象が、以前の療法に应答して完全寛解（CR）を達成していない；および/または

対象が、自己幹細胞移植（ASCT）を受けた後1年以内にもしくは1年未満で再発している、

態様68～125のいずれかの方法。

127.

細胞の用量の投与前に、以下を有する対象を、細胞の用量の投与のために特定するかまたは選択する段階を含む、態様68～126のいずれかの方法：

ダブル/トリプルヒットリンパ腫；

化学療法抵抗性リンパ腫、任意で化学療法抵抗性DLBCL；

悪性腫瘍、任意でNHLを処置するための以前の療法に应答して完全寛解（CR）を達成していない；および/または

自己幹細胞移植（ASCT）を受けた後1年以内にもしくは1年未満で再発している；および/または

中枢神経系（CNS）合併症を伴うかもしくはそれを含むリンパ腫を有する。

128.

追加の治療剤または療法、任意で細胞療法以外、任意でCAR⁺ T細胞療法以外を対象に投与する段階をさらに含む、態様68～127のいずれかの方法。

129.

前記CARが、抗原に特異的な細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、任意で4-1BB

10

20

30

40

50

である、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意でCD3ゼータである、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；

前記CARが、順番に、抗原に特異的な細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；または

前記CARが、抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、およびCD3-ゼータ（CD3ζ）鎖を含む細胞内シグナル伝達ドメイン、およびCD28もしくは4-1BBのシグナル伝達ドメインである共刺激シグナル伝達領域を含む、
態様48～66および71～128のいずれかの方法。

130.

前記抗原結合ドメインが、scFvである、態様129の方法。

131.

前記scFvが、RASQDISKYLN（SEQ ID NO: 35）のアミノ酸配列、SRLHSGV（SEQ ID NO: 36）のアミノ酸配列、および/もしくはGNTLPYTFG（SEQ ID NO: 37）のアミノ酸配列、ならびに/またはDYGVN（SEQ ID NO: 38）のアミノ酸配列、
VIWGSETTYNSALKS（SEQ ID NO: 39）

のアミノ酸配列、および/もしくはYAMDYWG（SEQ ID NO: 40）のアミノ酸配列を含む、あるいは、前記scFvが、FMC63の可変重鎖領域およびFMC63の可変軽鎖領域、ならびに/もしくはFMC63のCDRL1配列、FMC63のCDRL2配列、FMC63のCDRL3配列、FMC63のCDRH1配列、FMC63のCDRH2配列、およびFMC63のCDRH3配列を含むか、または前述のいずれかと同じエピトープに結合するか、もしくは結合についてそれと競合する、ならびに、任意で、前記scFvが、順番に、V_H、任意でSEQ ID NO: 24を含むリンカー、およびV_Lを含む、ならびに/または前記scFvが、フレキシブルリンカーを含み、かつ/もしくはSEQ ID NO: 43として示されるアミノ酸配列を含む、態様130の方法。

132.

前記共刺激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である、態様129～131のいずれかの方法。

133.

前記共刺激シグナル伝達領域が、4-1BBのシグナル伝達ドメインである、態様129～132のいずれかの方法。

134.

共刺激ドメインが、SEQ ID NO: 12、またはそれに対して少なくとも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そのバリエーションを含む、態様129～133のいずれかの方法。

135.

一次シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータシグナル伝達ドメインである、態様129～134のいずれかの方法。

136.

一次シグナル伝達ドメインが、それに対して少なくとも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有する、SEQ ID NO: 13、14、または15を含む、態様129～135のいずれかの方法。

137.

前記CARが、膜貫通ドメインとscFvとの間にスペーサーをさらに含む、態様129～136のいずれかの方法。

138.

前記スペーサーが、免疫グロブリンヒンジまたはその改変されたバージョン、任意でIgG4ヒンジまたはその改変されたバージョンのすべてまたは一部分を含むかまたはそれから

10

20

30

40

50

なる、ポリペプチドスペーサーである、態様137の方法。

139.

前記スペーサーが、約15個以下のアミノ酸であり、かつCD28細胞外領域またはCD8細胞外領域を含まない、態様137または態様138の方法。

140.

前記スペーサーが、12アミノ酸長または約12アミノ酸長である、態様137～139のいずれかの方法。

141.

前記スペーサーが、SEQ ID NO: 1の配列、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34によってコードされる配列、またはそれに対して少なくとも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前述のいずれかのバリエーションを有するかまたはそれからなる；ならびに/あるいは

前記スペーサーが、式 X_1PPX_2P を含むかまたはそれからなり、配列中、 X_1 がグリシン、システイン、またはアルギニンであり、 X_2 がシステインまたはスレオニンである、態様137～140のいずれかの方法。

142.

前記CARが、抗原に特異的なscFv、膜貫通ドメイン、任意で4-1BBであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意でCD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含み、かつ任意で、膜貫通ドメインとscFvとの間にスペーサーをさらに含む；

前記CARが、順番に、抗原に特異的なscFv、膜貫通ドメイン、任意で4-1BBシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意でCD3ゼータシグナル伝達ドメインである、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；または

前記CARが、順番に、抗原に特異的なscFv、スペーサー、膜貫通ドメイン、任意で4-1BBシグナル伝達ドメインである、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意でCD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；ならびに

前記スペーサーが、(a) 免疫グロブリンヒンジもしくはその改変されたバージョンのすべてもしくは一部分を含むかもしくはそれからなる、または約15個以下のアミノ酸を含み、かつCD28細胞外領域もしくはCD8細胞外領域を含まない、(b) 免疫グロブリンヒンジ、任意でIgG4ヒンジ、もしくはその改変されたバージョンのすべてもしくは一部分を含むかもしくはそれからなる、かつ/または約15個以下のアミノ酸を含み、かつCD28細胞外領域もしくはCD8細胞外領域を含まない、または(c) 12アミノ酸長もしくは約12アミノ酸長である、かつ/または免疫グロブリンヒンジ、任意でIgG4、もしくはその改変されたバージョンのすべてもしくは一部分を含むかもしくはそれからなる；または(d) SEQ ID NO: 1の配列、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34によってコードされる配列、またはそれに対して少なくとも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前述のいずれかのバリエーションを有するかまたはそれからなる、または(e) 式 X_1PPX_2P を含むかまたはそれからなり、配列中、 X_1 がグリシン、システイン、またはアルギニンであり、 X_2 がシステインまたはスレオニンである、ポリペプチドスペーサーである；ならびに/あるいは

前記共刺激ドメインが、SEQ ID NO: 12またはそれに対して少なくとも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そのバリエーションを含む；ならびに/あるいは

前記一次シグナル伝達ドメインが、それに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、また

10

20

30

40

50

はそれ以上の配列同一性を有する、SEQ ID NO: 13、14、または15を含む；ならびに/あるいは

前記scFvが、RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35) のアミノ酸配列、SRLHSGV (SEQ ID NO: 36) のアミノ酸配列、および/もしくはGNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37) のアミノ酸配列、ならびに/またはDYGVS (SEQ ID NO: 38) のアミノ酸配列、VIWGSETTYNSALKS (SEQ ID NO: 39)

のアミノ酸配列、および/もしくはYAMDYWG (SEQ ID NO: 40) のアミノ酸配列を含む、あるいは、前記scFvが、FMC63の可変重鎖領域およびFMC63の可変軽鎖領域、ならびに/もしくはFMC63のCDRL1配列、FMC63のCDRL2配列、FMC63のCDRL3配列、FMC63のCDRH1配列、FMC63のCDRH2配列、およびFMC63のCDRH3配列を含むか、または前述のいずれかと同じエピトープに結合するか、もしくは結合についてそれと競合する、ならびに、任意で、前記scFvが、順番に、V_H、任意でSEQ ID NO: 24を含むリンカー、およびV_Lを含む、ならびに/または前記scFvが、フレキシブルリンカーを含み、かつ/もしくはSEQ ID NO: 43として示されるアミノ酸配列を含む、態様48～66および71～141のいずれかの方法。

143.

投与前に、対象が、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法でプレコンディショニングされている、態様1～66および68～142のいずれかの方法。

144.

細胞の用量の投与の直前に、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法を対象に施す段階をさらに含む、態様50～66および68～143のいずれかの方法。

145.

細胞用量の投与および/またはリンパ球枯渇療法が、外来患者用送達を介して行われる、態様144の方法。

146.

対象が持続性の発熱、または解熱薬での処置後に1℃よりも多く低下するかもしくは低下していないかもしくは低下しない発熱を示す場合には、該対象が、病院に入院するかまたは病院で一晩滞在し、かつ/あるいは神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置または予防または低減または減衰のための作用物質または処置を施される、態様144または態様145の方法。

147.

細胞の用量が、非経口的に、任意で静脈内に投与される、態様50～66および68～146のいずれかの方法。

148.

前記対象が、ヒト対象である、態様68～147のいずれかの方法。

149.

組換え受容体を発現する遺伝子操作された細胞を含む組成物；および任意で、態様68～148のいずれかの方法に従って細胞の用量を投与するための説明書を含む、製造物品。

【0964】

VIII. 定義

用語「ポリペプチド」および「タンパク質」は、アミノ酸残基のポリマーを指すために同義に用いられ、最小の長さに限定されない。提供される受容体を含むポリペプチドと、他のポリペプチド、例えば、リンカーまたはペプチドは、天然アミノ酸残基および/または非天然アミノ酸残基を含むアミノ酸残基を含んでもよい。これらの用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、シアリル化、アセチル化、およびリン酸化も含む。一部の局面では、ポリペプチドは、タンパク質が望ましい活性を維持する限り、自然または天然の配列に対して修飾を含有してもよい。これらの修飾は、部位特異的変異誘

10

20

30

40

50

発を介した修飾のように意図的なものでもよく、タンパク質を産生する宿主の変異またはPCR増幅によるエラーを介した修飾のように偶発的なものでもよい。

【0965】

本明細書で使用する、「対象」とは、哺乳動物、例えば、ヒトまたは他の動物であり、典型的にはヒトである。一部の態様では、前記の薬剤、細胞、細胞集団、または組成物が投与される対象、例えば、患者は哺乳動物、典型的には霊長類、例えば、ヒトである。一部の態様では、霊長類はサルまたは類人猿である。対象は男性または女性でもよく、乳児、年少者、青年、成人、および老人の対象を含む任意の適切な年齢でよい。一部の態様では、対象は非霊長類哺乳動物、例えば、げっ歯類である。

【0966】

本明細書で使用する「処置(treatment)」(およびその文法上の語尾変化、例えば、「処置する(treat)」または「処置する(treating)」)とは、疾患もしくは状態もしくは障害、あるいはこれらに関連する症状、副作用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回復または低減を指す。処置の望ましい効果には、疾患の発生または再発の阻止、症状の緩和、疾患のあらゆる直接的または間接的な病理学的結果の減少、転移の阻止、疾患進行速度の減少、疾患状態の回復または軽減、および寛解または予後の改善が含まれるが、これに限定されない。これらの用語は、疾患の完治、あるいはあらゆる症状、または全ての症状もしくはアウトカムに及ぼす影響の完全な除去を意味しない。

【0967】

本明細書で使用する「疾患の発症を遅らせる」とは、疾患(例えば、がん)の発症を延ばす、邪魔する、遅くする、減速する、安定化する、抑制する、および/または延期することを意味する。この遅れは、病歴および/または処置されている個体に応じて様々な長さの時間になることがある。一部の態様では、十分な、または大きな遅れは、実際には、個体が疾患を発症しない点では予防を含む。例えば、転移の発症などの末期がんを遅らせることができる。

【0968】

本明細書で使用する「予防する」は、疾患の素因がある可能性があるが、まだ疾患と診断されていない対象において、疾患の発生または再発に関する予防を提供することを含む。一部の態様では、提供される細胞および組成物は、疾患の発症を遅らせるのに、または疾患の進行を遅くするのに用いられる。

【0969】

本明細書で使用する、機能または活性を「抑制する」ということは、関心対象の条件もしくはパラメータ以外は同じ条件と比較した時に、または別の条件と比較した時に機能または活性を低減することである。例えば、腫瘍成長を抑制する細胞は、前記細胞の非存在下での腫瘍成長の速度と比較して腫瘍成長の速度を低減する。

【0970】

投与の文脈において、薬剤、例えば、薬学的製剤、細胞、または組成物の「有効量」とは、望ましい結果、例えば、治療結果または予防結果を成し遂げるのに、必要な投与量/量で、かつ期間にわたって、有効な量を指す。

【0971】

薬剤、例えば、薬学的製剤または細胞の「治療的有效量」とは、望ましい治療結果、例えば、疾患、状態、もしくは障害を処置するための望ましい治療結果、および/または処置の薬物動態学的効果もしくは薬力学的効果を成し遂げるのに、必要な投与量で、かつ期間にわたって、有効な量を指す。治療的有效量は、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細胞集団などの要因に応じて変化する可能性がある。一部の態様では、提供される方法は、有効量、例えば、治療的有效量の前記細胞および/または組成物を投与する段階を伴う。

【0972】

「予防的有效量」とは、望ましい予防結果を成し遂げるのに、必要な投与量で、かつ期間にわたって、有効な量を指す。典型的には、疾患の前に、または疾患の初期段階に対象

10

20

30

40

50

において予防用量が用いられるので予防的有効量は治療的有效量より少ないが、必ず治療的有效量より少ないとは限らない。少ない腫瘍負荷量の状況では、予防的有効量は一部の局面では治療的有效量より多い。

【0973】

本明細書で使用する用語「約」は、この技術分野の当業者に容易に分かる、それぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」のついた値またはパラメータについての言及は、その値またはパラメータそのものに向けられた態様を含む(およびその態様について説明している)。

【0974】

本明細書で使用する単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、特に文脈によってはっきり示されていない限り複数の指示物を含む。例えば、「1つの(a)」または「1つの(an)」は「少なくとも1つの」または「1つまたは複数の」を意味する。

【0975】

本開示全体を通じて、クレームされた対象の様々な局面が範囲の形で示される。範囲の形での説明は単なる便宜および簡略のためであり、クレームされた対象の範囲に対する融通の利かない限定として解釈してはならないと理解されるはずである。従って、範囲の説明は、可能性のある全ての部分範囲ならびにその範囲内にある個々の数値を具体的に開示したとみなされるはずである。例えば、値の範囲が示された場合、その範囲の上限と下限との間の、間にあるそれぞれの値と、その述べられた範囲内にある他の任意の述べられた値または間にある値が、クレームされた対象に包含されると理解される。これらのさらに小さな範囲の上限および下限は、独立して、その小さな範囲に含まれてもよく、その述べられた範囲内にある、明確に除外されるあらゆる限界を条件としてクレームされた対象に包含される。述べられた範囲が限界の一方または両方を含む場合、それらの含まれる限界のいずれかまたは両方を除外する範囲もまた、クレームされた対象に含まれる。このことは範囲の幅に関係なく適用される。

【0976】

本明細書で使用する組成物とは、細胞を含む、2種類以上の産物、物質、または化合物の任意の混合物を指す。組成物は、溶液、懸濁液、液体、粉末、ペースト、水性、非水性、またはその任意の組み合わせでもよい。

【0977】

本明細書で使用する「濃縮する」とは、1つまたは複数の特定の細胞タイプまたは細胞集団について言及している時には、細胞タイプまたは集団の数またはパーセントを、例えば、組成物中にある、もしくは組成物の体積中にある細胞の総数と比較して、または他の細胞タイプと比べて増やすこと、例えば、前記集団もしくは細胞によって発現されたマーカーに基づく正の選択によって、または枯渇させようとする、前記細胞集団または細胞に存在しないマーカーに基づく負の選択によって増やすことを指す。この用語は、組成物から他の細胞、細胞タイプ、または集団を完全に除去することを必要とせず、このように濃縮された細胞が、濃縮された組成物中に100%もしくは100%近くで存在することを必要としない。

【0978】

本明細書で使用する、細胞または細胞集団が特定のマーカーについて「陽性」とあるという記載は、特定のマーカー、典型的には表面マーカーが細胞の表面に、または細胞の中に検出可能に存在することを指す。表面マーカーを指している場合、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で染色し、この抗体を検出することによって検出される時に表面発現が存在することを指す。ここで、染色は、フローサイトメトリーによって、他の点では同一の条件下で、アイソタイプが一致する対照またはFMO(Fluorescence minus one)ゲーティング対照を用いた同じ手順を行って検出される染色をかなり上回るレベルで、および/またはマーカーが陽性であることが分かっている細胞のレベルと実質的に類似するレベルで、および/またはマーカーが陰性である

10

20

30

40

50

ことが分かっている細胞のレベルよりかなり高いレベルで検出することができる。

【0979】

本明細書で使用する、細胞または細胞集団が特定のマーカーについて「陰性」であるという記載は、特定のマーカー、典型的には表面マーカーが細胞の表面に、または細胞の中に実質的に検出可能に存在することが無いことを指す。表面マーカーを指している場合、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で染色し、この抗体を検出することによって検出される時に表面発現が存在しないことを指す。ここで、染色は、フローサイトメトリーによって、他の点では同一の条件下で、アイソタイプが一致する対照またはFMO(Fluorescence minus one)ゲーティング対照を用いた同じ手順を行って検出される染色をかなり上回るレベルで、および/またはマーカーが陽性であることが分かっている細胞のレベルよりかなり低いレベルで、および/またはマーカーが陰性であることが分かっている細胞のレベルと比較して実質的に類似するレベルで検出されない。

10

【0980】

本明細書で使用する用語「ベクター」は、連結されている別の核酸を増やすことができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造であるベクター、ならびにベクターが導入されている宿主細胞のゲノムに組み込まれたベクターを含む。ある特定のベクターは、機能的に連結されている核酸の発現を起こすことができる。このようなベクターは本明細書において「発現ベクター」と呼ばれる。

【0981】

別途定義されない限り、本明細書において用いられ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属する、一般的に理解されているのと同じ意味を有することが意図される。場合によっては、明瞭さのためおよび/または迅速な参照のために、一般的に理解されている意味を有する用語が、本明細書において定義され、本明細書にこのような定義が含まれることは、必ずしも、一般に理解されているものを超える実質的な違いを表すと解釈されるべきではない。

20

【0982】

本願において参照される、特許文書、科学文献、およびデータベースを含むすべての刊行物は、各個々の刊行物が参照により個々に組み入れられるのと同じ程度に、すべての目的でその全体が参照により組み入れられる。本明細書において示される定義が、参照により本明細書に組み入れられる特許、出願、公開された出願、および他の刊行物において示される定義に反するか、または別のよう一致しない場合は、本明細書において示される定義が、参照により本明細書に組み入れられる定義よりも優先される。

30

【0983】

本明細書において用いられるセクションの見出しは、系統化だけを目的とし、記載される主題を限定すると解釈されるべきではない。

【実施例】

【0984】

IX. 実施例

以下の実施例は、例証の目的だけで含まれ、本発明の範囲を限定するようには意図されない。

40

【0985】

X. 実施例

以下の実施例は、例証の目的だけで含まれ、本発明の範囲を限定するようには意図されない。

【0986】

実施例1 再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象に対する抗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T細胞を含有する治療用CAR

50

+ 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。

【0987】

実施例1.A.1

B細胞悪性腫瘍を有する患者にこのような療法を投与する進行中の臨床試験における特定の時点（1.A.1）までの評価について、結果をこの実施例1.A.1に記載する。具体的には、再発性または治療抵抗性の（R/R）アグレッシブ非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する（この時点で55人の）成人ヒト対象のコホート（フルコホート）は、2種類の治療ラインの失敗後の、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、デノボまたはインドレントリンパ腫から形質転換したもの（NOS）、DLBCL組織像を有するMYCならびにBCL2および/またはBCL6の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒット）、慢性リンパ性白血病（CLL）または辺縁帯リンパ腫（MZL）から形質転換したDLBCL、原発性縦隔大細胞型b細胞リンパ腫（PMBCL）、ならびに濾胞性リンパ腫グレード3b（FL3B）を含んでいた。処置された対象の中には、0～2のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）を有する人々がいた（追跡調査期間中央値は3.2ヶ月）。1種類の治療ライン後のMCLを有する対象もまた、試験に含まれた（実施例2参照）が、フルコホートは、マントル細胞リンパ腫（MCL）を有する対象は含まなかった。いかなる対象も、事前の異種同系幹細胞移植（SCT）、二次性中枢神経系（CNS）合併症、または2のECOGスコアに基づいて除外されることはなく、必要とされるアフェレーシス用最小絶対リンパ球数（ALC）はなかった。

【0988】

フルコホート内の対象のコアサブセット（不良な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/または慢性リンパ性白血病（CLL、リヒター）から形質転換したDLBCLを有する対象、ならびに、原発性縦隔大細胞型b細胞リンパ腫（PMBCL）および濾胞性リンパ腫グレード3b（FL3B）を有する対象を除外する、フルコホート内の対象（コアコホート））について、アウトカムを別々に評価した。コアコホートには、DLBCL、NOSおよび濾胞性リンパ腫から形質転換したもの（tFL）、または高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒット）、またはDLBCL組織像を有するMYCならびにBCL2および/またはBCL6の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒット）を有する、ならびに0または1のEastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）を有する対象が含まれた。実施例1.A.1の時点で、このコアコホート内の44人の対象についてのアウトカムを評価した。

【0989】

実施例1.A.1における時点でのフルコホートおよびコアコホートの対象の人口統計およびベースラインの特徴を、表E1に示す。

【0990】

（表E1）人口統計およびベースラインの特徴

10

20

30

40

50

特徴	フル 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)
形質転換された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/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)
患者の特徴, n (%)		
化学療法抵抗性 [†]	42 (76)	34 (77)
ECOG 0~1	48 (87)	44 (100)
ECOG 2	7 (13)	0
以前の療法ライン、中央値（範囲）	3 (1~11)	3 (1~8)
5種類未満の治療ライン	44 (80)	37 (84)
任意のHSCT	27 (49)	22 (50)
同種異系	4 (7)	3 (7)
自己	24 (44)	20 (45)

*最後の化学療法含有レジメンに対してSDもしくはPD、または自己SCT後12ヶ月未満で再発。

【0991】

投与された治療用T細胞組成物は、処置されるべき個々の対象由来の白血球アフェレーシス試料からのCD4⁺細胞およびCD8⁺細胞の免疫親和性ベースの（例えば、免疫磁気選択）濃縮を含むプロセスによって作製されていた。単離されたCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞を、別々に活性化し、抗CD19 CARをコードするウイルスベクター（例えば、レンチウイルスベクター）で独立して形質導入し、続いて、低い体積での操作された細胞集団の別々の拡大増殖および凍結保存を行った。CARは、マウス抗体に由来する抗CD19 scFv（FMC63に由来する可変領域、V_L-リンカー-V_Hの配向）、免疫グロブリン由来のスペーサー、CD28由来の膜貫通ドメイン、4-1BB由来の共刺激領域、およびCD3-ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインを含有していた。ウイルスベクターは、T2Aリボソームスキップ配列によってCAR配列から隔てられた、CAR発現についてのサロゲートマーカーとして働く切断型受容体をコードする配列をさらに含有していた。

【0992】

凍結保存された細胞組成物を、静脈内投与前に解凍した。およそ1:1の標的比で投与される製剤化CD4⁺CAR⁺細胞集団および製剤化CD8⁺CAR⁺集団を投与することによって、治療用T細胞用量を規定された細胞組成物として投与した。対象に、以下のように、単回用量または2回用量のCAR発現T細胞（各単回用量は、それぞれ、CD4⁺CAR発現T細胞およびCD8⁺CAR発現T細胞の別々の注入を介する）を投与した：5×10⁷個の総CAR発現T細胞を含有する用量レベル1（DL-1）の単回用量（実施例1.A.1において評価された対象についてn=30）、各用量がおよそ14日の間隔で投与されたDL1の2回用量（実施例1.A.1において評価された対象についてn=6；1日目および14日目に投与；投与エラーのために、2用量スケジュールを介して2回のDL2用量を不注意に受けた1人の対象を含む）、ま

たは 1×10^8 個の総CAR発現T細胞を含有する用量レベル2（DL-2）の単回用量（実施例1.A.1において評価された対象について $n=18$ ）。投与された組成物についての標的用量レベルおよびT細胞サブセットの数を、表E2に示す。

【0993】

（表E2）抗CD19 CAR T細胞を含有する細胞組成物についての標的用量レベルおよびT細胞サブセットの数

用量レベル	ヘルパーT細胞 (T_H) 用量 ($CD4^+CAR^+$)	細胞傷害性T細胞 (T_C) 用量 ($CD8^+CAR^+$)	総T細胞用量 ($CD3^+CAR^+$)
1	25×10^6	25×10^6	50×10^6
2	50×10^6	50×10^6	100×10^6

10

【0994】

CAR⁺ T細胞注入前に始めて、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 ）でのリンパ球枯渇化学療法を3日間受けた。対象は、リンパ球枯渇の2～7日後にCAR発現T細胞を受けた。

【0995】

実施例1.A.2

実施例1.A.2については、上記のこの実施例1に記載される臨床試験におけるその後の時点で、結果を解析した。実施例1.A.2におけるこの解析時点で、74人の患者が処置されていた（51人の男性、23人の女性）。対象には、フルDLBCLコホート（67人のDLBCL NOS（45人のデノボ、14人のFLから形質転換したもの、8人のCLLまたはMZLから形質転換したもの）、1人のFLグレード3B、および1人のPMBCL）中の69人の対象、ならびにMCLコホートにおける5人の対象が含まれた。フル（DLBCL）コホートにおける対象の間で、年齢中央値は61歳（範囲26、82）であり、以前の療法の中央値は3（範囲1、12）であり、46人（67%）が化学療法抵抗性であり、32人（46%）がいずれかの事前の移植を受けており、少なくとも16人（23%）の患者が、ダブル/トリプルヒットリンパ腫を有していた。コアコホートにおける49人の対象を、1.A.2におけるこの時点で評価した。

20

【0996】

B. 安全性

CAR-T細胞療法の投与後の治療下で発現した有害事象（TEAE）の有無を、評価した。対象をまた、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (CTCAE) scale, version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03) に従って、1～5スケールでグレード分類された神経毒性（錯乱、失語症、脳症、ミオクロヌス発作、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、モニタリングした。Common Toxicity Criteria (CTCAE) scale, version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)。2009年5月28日に刊行されたCommon Terminology for Adverse Events (CTCAE) Version 4, U.S. Department of Health and Human Services (v4.03:2020年6月14日)；およびGuido Cavaletti & Paola Marmioli Nature Reviews Neurology 6, 657-666 (2010年12月)を参照されたい。サイトカイン放出症候群（CRS）もまた、決定してモニタリングし、重症度に基づいてグレード分類した。Lee et al, Blood. 2014;124(2):188-95を参照されたい。場合によっては、リンパ球枯渇時に開始してCAR⁺ T細胞投与の90日後まで、有害事象データを報告し、収集した。

30

【0997】

実施例1.B.1

実施例1.B.1は、実施例1.A.1における解析時点に基づく結果を記載する。

【0998】

図1は、対象の20%以上において起こった、検査所見の異常およびTEAEを経験したことが観察された、このような対象のパーセンテージを示す。図1に示されるTEAEに加えて、以下の事象用語が、患者の5%以上においてグレード3～4で観察された：白血球数の減少（13.6%）、脳症（12%）、高血圧（7%）。観察された毒性の程度は、用量レベル1

40

50

と2との間で一致していた。

【0999】

実施例1.B.1の解析におけるフルコホート対象の84%において、重度（グレード3以上）のサイトカイン放出症候群（CRS）および重度の神経毒性は観察されなかった。追加的に、フルコホート対象の60%は、いかなるグレードのCRSまたは神経毒性も発症しなかったことが観察された。CRS、神経毒性（NT）、sCRS、または重度の神経毒性（sNT）の発生率においては、用量レベル間でいかなる違いも観察されなかった。表E3は、CAR-T細胞の少なくとも1用量を受けた28日後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をまとめる。表E3に示されるように、DL2の単回用量またはDL1の2回用量を受けたいずれの対象においても、sCRS（グレード3～4）は観察されなかった。重度の神経毒性または重度のCRS（グレード3～4）は、対象のフルコホートの16%（9/55）およびコアサブセットにおける対象の18%（8/44）において観察された。対象の11%（n=6）がトシリズマブを受け、対象の24%（n=13）がデキサメタゾンを受けた。フルコホート内のECOG2対象の中で、CRSおよび神経毒性の観察された割合は、それぞれ71%および29%であった。

【1000】

（表E3）実施例1.B.1についてのCRSおよび神経毒性有害事象の有無の評価

	フル				コア
	すべての 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)

投与エラーのためにDL2の2用量スケジュールで処置された1人の患者を含む。

【1001】

図2は、1.B.1における解析についての観察されたCRSおよび/または神経毒性の発症までの時間を示す、カプラン・マイヤー曲線を示す。示されるように、観察されたCRSの発症までおよび神経毒性の発症までの時間の中央値は、それぞれ5日および11日であり、患者の11%のみが、細胞療法の投与の開始後72時間未満でCRSの発症を経験した。CRSおよび神経毒性のグレード1またはそれよりも良好までの消散までの時間の中央値は、それぞれ5日および7日であった。CRSおよび神経毒性の完全消散までの時間の中央値は、それぞれ5日および11日であった。結果は、対象における任意のCRSまたは神経毒性の早期発症の割合は低かったという結論と一致していた。

【1002】

実施例1.B.2

実施例1.B.2は、実施例1.A.2における時点での評価を記載する。この時点まで、有害事象（AE）データを、リンパ球枯渇（LD）からCAR発現T細胞の投与の90日後まで収集した。第2の時点で、DLBCLコホート（フルコホート）における69人の対象を、安全性について評価し、そのうち、38人はDL1の単回用量を受けており、25人はDL2の単回用量を受けており、および6人はDL1の2回用量スケジュールを受けていた。CRSまたはNT以外の最も一般的なTEAEには、好中球減少症（41%、28/69）、疲労（30%、21/69）、

血小板減少症（30%、21/69）、および貧血（26%、18/69）が含まれた。びまん性肺胞傷害である1例のグレード5のTEAEが、観察された。

【1003】

いかなる注入による急性毒性も観察されず、フルコホートにおける対象の大多数である64%（44/69）は、いかなるCRSまたはNTも有さないことが観察され、これは、CAR発現T細胞の外来患者用送達が可能でありうることを示す。CRSおよびNTを含むCAR T細胞関連毒性の割合は、用量レベル間で異ならなかった。安全性プロファイルが、コホートおよび用量レベルにわたって類似していることが観察された。任意のグレードのCRSまたはNTを経験したフルコホートにおける25人の対象（36%）の中で、21人（30%）はCRSを有し、14人（20%）はNTを有していた。いかなる対象もグレード3のCRSを有さず、1人（1%、1/69）のみが、グレード4のCRSを有してICUでのケアを必要とし；他の29%（20/69）はグレード1～2のCRSを有していた。NTを有する対象の20%のうち、6%（4/69）はグレード1～2を有し、14%（10/69）はグレード3～4を有し；2人（3%）は発作を有していた。いかなるグレード5のCRSまたはグレード5のNTも、観察されなかった。いかなる脳浮腫の発生も観察されなかった。すべてのCRSおよびNTの事象は、解析の時点で継続中であったグレード1の振戦の1症例を除いて、消散した。最初のCRSおよびNTの発症までの時間の中央値は、それぞれ5日（範囲2、12）および10日（範囲5、23）であった。注入後の最初の72時間において、いかなる対象もNTを有すると観察されず、10%（7/69）のみが、CRS（すべてグレード1）を有すると観察され；対象の70%よりも多くにおいて、NTよりもCRSが先行した。全体的に、13人の対象（19%）が、抗サイトカイン療法（トシリズマブのみ1人（1%）、デキサメタゾンのみ6人（9%）、または両方6人（9%））でのCRSまたはNTのための介入を必要とし、1人のみが、任意の昇圧剤による支援を必要とした。トシリズマブおよびデキサメタゾンの用量の中央値は、それぞれ1および6であった。CRSおよびNTの継続期間の中央値は、それぞれ5日および11日であった。コアコホート（n=49）の解析もまた、CRSおよびNTの類似した割合を示した。

【1004】

この評価において、両方の用量レベルで、CRSおよび/またはNTの低い発生率および遅い発症が観察され、例えば、発熱の最初の徴候またはある特定の期間を超えて続く発熱時に病院への入院を伴う、外来患者注入の実現可能性を支持した。いかなるグレード5のCRSまたはグレード5のNTも観察されず、すべての重度のCRSおよび重度のNTは消散した。さらに、3人の患者のうちおよそ2人は、いかなるCRSまたはNTも有さず、これは、外来患者扱いで細胞を投与できることを支持する。1.B.2における評価時に、4人の対象は、外来患者の境遇で処置されていた。さらに、DL1またはDL2を受けた対象において、毒性のいかなる有意義な違いも観察されず、これは、毒性のリスクの増加または安全性の懸念を伴わない、より高い奏効率の達成を示す。

【1005】

C. 処置後の奏効アウトカム

CAR⁺ T細胞の投与後1、3、6、7、12、18、および24ヶ月で、腫瘍負荷量を評価することによること、を含め、対象を奏効についてモニタリングした。

【1006】

実施例1.C.1

実施例1.C.1は、実施例1.A.1および1.B.1における解析時点に基づく結果を記載する。

【1007】

奏効率を、表E4に列記する。高い永続性の奏効率が、対象のコホートにおいて観察され、これには、多量に前処置されたか、または予後不良を有するおよび/または再発性もしくは治療抵抗性の疾患を有する対象が含まれる。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、観察された全奏効率（ORR）は86%であり、観察された完全奏効（CR）率は59%であった。コアコホートについて3ヶ月で、コアコホートの間で全奏効率（ORR）は66%であり；3ヶ月CR率は50%であった。コアコホートにおいて、3ヶ月ORRは、用量レベル1で58%（11/19）および用量レベル2で78%であり；3ヶ月CR率は

、用量レベル1で42%（8/19）および用量レベル2について56%（5/9）であり、これは、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。追加的に、結果は、用量と奏効の永続性との間の関係と一致していた。

【1008】

（表E4）奏効

	フル				コア			
	すべての 用量レベル	DL1S	DL2S	DL1D ^c	すべての 用量レベル	DL1S	DL2S	DL1D ^a
最良総合効果, N ^a	54	30	18	6	44	25	15	4
ORR,% (95% CI)	76 (62, 87)	80 (61, 92)	72 (47, 90)	67 (23, 96)	86 (73, 95)	84 (64, 95)	87 (60, 98)	100 (40, 100)
CR,% (95% CI)	52 (38, 66)	53 (34, 72)	50 (26, 74)	50 (12, 88)	59 (43, 74)	56 (35, 76)	60 (32, 84)	75 (19, 99)
≥ 3 mo f/u, n ^b	41	24	11	6	32	19	9	4
3 mo ORR,% (95% CI)	51 (35, 67)	46 (26, 67)	64 (31, 89)	50 (12, 88)	66 (47, 81)	58 (34, 80)	78 (40, 97)	75 (19, 99)
3 mo CR,% (95% CI)	39 (24, 56)	33 (16, 55)	46 (17, 77)	50 (12, 88)	50 (32, 68)	42 (20, 67)	56 (21, 86)	75 (19, 99)

DL1S：DL1 1用量スケジュール；DL2S：DL2 1用量スケジュール；DL1D：DL1 2用量スケジュール。

^aPD、死亡、または28日での再ステージ分類スキンの事象を有する患者を含めた。データスナップショットの28日前に処置された患者は含めなかった。

^b分母は、3ヶ月での評価を伴うデータスナップショット日の前、またはPDもしくは死亡の評価の前の、3ヶ月以上前にCAR T細胞療法を受けた患者の数である。

^c投与エラーのためにDL2 2用量スケジュールで処置された1人の患者を含む。

【1009】

フルコホート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の間での全奏効率を、それぞれ図3Aおよび3Bに示す。高リスクDLBCLサブグループにおいて、奏効率は概して高かった。50%超のORRが、ダブル/トリプルヒット分子サブタイプを有する、原発性治療抵抗性もしくは化学療法抵抗性DLBCLを有していた、または以前に全くCRを達成していなかった患者において3ヶ月で観察された。リンパ腫によるCNS合併症の完全消散が、2人の患者において観察された。

【1010】

評価の特定の時点の6ヶ月以上前に処置された対象の中で、3ヶ月で奏効であった10人の患者のうち、9人（90%）が、6ヶ月で奏効のままであった。評価時点で、奏効していたコアサブセットにおける対象の97%が、生存していて追跡調査中であり、追跡調査期間中央値は3.2ヶ月であった。

【1011】

（最良総合効果（ノンレスポnder、CR/PR、CR、および/またはPR）によってグループ分けされた）奏効の継続期間および全生存期間についての結果を、それぞれ図4Aおよび4Bに、対象のフルコホートおよびコアコホートについて示す。示されるように、長期にわたる生存が、レスポnderにおいて観察され、CRを有する対象において奏効の永続性が増加していた。3ヶ月で奏効であった患者はすべて、評価時に生存したままであったが、不良なパフォーマンスステータス（ECOG 2）を有する5/6人の対象は、死去していた。

【1012】

図8は、フルコホートおよびコアコホート内の個々の対象についての無増悪時間（月）

をプロットするグラフを示す。各々のバーは、単一の患者を表す。陰影は、最良総合効果（各々の場合において、他に示されない限り、1ヶ月で達成した）を示し；テクスチャは、用量（無地＝用量レベル1、単回用量；クロスハッチング、用量レベル2、単回用量；垂直ハッチング＝用量レベル1、2用量）を示す。水平の矢印は、継続中の奏効を示す。ある特定の個々の対象は、安定疾患（SD）または部分奏効（PR）を示すとして最初に評価され（例えば、1ヶ月で）、その後、PR（例えば、SDからPRへの変換）またはCRを達成したことが観察された。このような場合には、個々の患者のバーの陰影は、注記されるように、最良総合効果を示し、各個々の対象のバーに沿った点（達成された奏効に対する陰影と同じ対応）が、各々のSD、PR、および/またはCRが対象において生じたと観察された時を示す。

10

【1013】

リンパ腫によるCNS合併症の完全消散が、2人の患者において観察された。1人の対象におけるCAR⁺細胞は、再発後の生検の後に拡大増殖したことが観察された。生検の後に拡大増殖を示した対象は、化学療法抵抗性の形質転換したDLBCL（BCL2再構成ならびに複数コピーのMYCおよびBCL6を有する胚中心サブタイプ）を有していた。対象は、DL-1でCAR⁺ T細胞が投与されており、末梢血におけるCD3⁺/CAR⁺ T細胞、CD4⁺/CAR⁺ T細胞、CD8⁺/CAR⁺ T細胞の数を、ある特定の時点で測定し、図6Aに示す。対象は、用量が調整されたエトポシド、ドキソルビシン、およびビンクリスチンを伴うシクロホスファミド、およびプレドニゾン+リツキシマブ（DA-EPOCH-R）、および8/8 HLA適合の無関係ドナー由来の中間強度の同種異系幹細胞移植を含む、5種類の事前の治療ラインで以前に処置されており、かつそれに対して抵抗性であった。同種異系幹細胞移植後かつCAR⁺ T細胞を受ける前に、対象は、すべての血液系列において100%のドナーキメラリズムを示し、免疫抑制療法を受けるのをやめており、移植片対宿主病（GVHD）を有さなかった。CAR⁺ T細胞の投与前に、対象は、ポジトロン放出断層撮影法およびコンピュータ断層撮影法（PET-CT）によって観察され（図6B）、磁気共鳴画像法（MRI）によって確認された（図6D）、耳周囲腫瘍および側頭葉病変を有していた。

20

【1014】

抗CD19 CAR T細胞処置を受けた後に、対象は、PET-CT（図6C）および脳MRI（図6E）によって示されるように、注入の28日後にCRを達成し、いかなる観察される神経毒性またはCRSの兆候もなかった。CAR-T細胞の注入の3ヶ月後に、耳周囲腫瘍の再発が、この対象において注目され（図6F）、切開生検を行った。図6Aに示されるように、生検後に、目に見える腫瘍は、さらなる治療を伴わずに後退した。薬物動態解析により、末梢血におけるCAR⁺ T細胞の顕著な再拡大増殖（観察された最初の拡大増殖よりも高いレベルまでであり、ピークレベルは、注入の約113日後に観察された）が示され、これは、腫瘍退縮と同時に起きた。対象は、次いで、生検の1ヶ月後の再ステージ分類PET-CTによって確認されたように（図6G）、2回目のCRを達成するように進み、CAR-T細胞注入後6ヶ月でCRのままであった。対象のさらなる評価により、CNS奏効は永続性であり、対象は12ヶ月でCRのままであったことが示された。

30

【1015】

生検を受け、続いてCAR⁺ T細胞の再拡大増殖が観察された対象における結果は、機能的なもしくは活性を有するCAR⁺ T細胞の低減もしくは喪失、および/またはCAR-T細胞療法に対する抗腫瘍応答後の再発の後に、CAR⁺ T細胞の再拡大増殖および活性化がインビボで開始され得るという結論と一致している。さらに、最初のCAR⁺ T細胞注入の後遅くのインビボでの再拡大増殖後に、CAR⁺ T細胞は、抗腫瘍活性を再発揮することができる。この結果は、CAR⁺ T細胞の再拡大増殖および活性化を、インビボで誘発できること、ならびにCAR⁺ T細胞を再活性化する方法が、その有効性をさらに強化し得ることを支持する。

40

【1016】

CNS合併症を有する2人のDLBCL対象における完全奏効が、いかなるグレードの神経毒性の発症も伴わずに観察された。これらの結果は、本明細書において提供される態様のCAR⁺ T細胞が、神経毒性などの毒性のリスクを増加させるかまたは実質的に増加させること

50

なく、CNSに容易にアクセスし、CNS腫瘍を低減させるかまたは除去するエフェクター機能を発揮することができるという観察と一致している。他の試験において、抗CD19 CAR T細胞で処置されたALLを有する対象の中で、神経毒性の発生率と、（このようなCAR T細胞療法に応答することが観察されている）脳におけるCNS白血病の存在との間には、いかなる明らかな相関も観察されていない。したがって、神経毒性が、いくつかの状況ではCAR-T療法での処置後に起こりうるが、このような神経毒性は、必ずしも脳における標的発現またはCNSにおけるCAR T細胞の結果ではない可能性があり、かつCAR⁺ T細胞による「オンターゲット」毒性には起因しない可能性がある。

【1017】

実施例1.C.2

実施例1.C.2は、実施例1.A.2および1.B.2における解析時点に基づく結果を記載する。

【1018】

実施例1.C.2における時点まで、フルDLBCLコホートにおける68人の対象を、奏効について評価した。全奏効または客観的奏効（OR）率、3ヶ月客観的奏効率、および6ヶ月客観的奏効率は、それぞれ75%（51/68）、49%（27/55）、および40%（14/35）であった。完全奏効（CR）率、3ヶ月CR率、および6ヶ月CR率は、それぞれ56%（38/68）、40%（22/55）、および37%（13/35）であった。3ヶ月で改善された奏効率に向かう傾向が、DL1と比較してDL2で処置された対象において観察された：ORRについてp=0.148で、63%（12/19；95%CI 38, 84）対40%（12/30；95%CI 23, 59）、およびCRについてp=0.0385で、58%（11/19；95%CI 34, 80）対27%（8/30；95%CI: 12, 46）。16人のダブル/トリプルヒットリンパ腫対象の間で、ORRは81%であり、3ヶ月CR率は60%であった。

【1019】

コアコホート（実施例1.C.2における時点についてn=49）において、OR率、3ヶ月OR率、および6ヶ月OR率は、それぞれ84%（41/49）、65%（26/40）、および57%（13/23）であった。CR率、3ヶ月CR率、および6ヶ月CR率は、それぞれ61%（30/49）、53%（21/40）、および52%（12/23）であった。類似した、より高い用量での3ヶ月の改善された持続性ORRおよびCRにおける傾向が、観察された。具体的には、DL2を投与されたコアコホートにおける患者について、3ヶ月ORRは80%（12/15；95%CI 52, 96）、および3ヶ月CRは73%（11/15；95%CI 45, 92）であり、DL1を投与されたコアコホートに対象における3ヶ月ORR：52%（11/21；95%CI 30, 74）および3ヶ月CR：33%（7/21；95%CI 15, 57）と比較され、それぞれp=0.159およびp=0.0409であった。DL2を受け、3ヶ月の追跡調査を伴ったコアコホートにおける対象（n=15）の間で、3ヶ月ORRは80%であり、3ヶ月CRは73%であった。

【1020】

1.C.2におけるこの時点でのフルコホートおよびコアコホートにおけるDOR中央値は、それぞれ5.0および9.2ヶ月であり；CRの継続期間の中央値は、フルコホートにおいて9.2ヶ月であった。コアコホートにおいては、CRの継続期間の中央値に到達していなかった。全生存期間（OS）の中央値は、フルコホートにおいて13.7ヶ月であり、コアコホートにおいては到達していなかった。6ヶ月OSは、フルコホートにおいて75%であり、追跡調査期間中央値は5.8ヶ月であった。6ヶ月OSは、コアコホートにおいて88%であり、追跡調査期間中央値は5.6ヶ月であった。

【1021】

D. 血液におけるCAR⁺ T細胞の評価

実施例1.A.1、1.B.1、および1.C.1に記載される時点由来のデータに基づいて、薬物動態解析を行って、処置後の様々な時点での末梢血におけるCAR⁺ T細胞の数を評価した。DLBCLコホートにおける実施例1.A.1の時点で評価された55人の対象、および下記の実施例2に記載されるようなマンツル細胞リンパ腫（MCL）コホートにおける4人の対象（その同じ時点で評価された）由来の結果を、解析した。薬物動態（PK）測定は、CAR構築物において発現されるマーカーを検出する検証されたフローサイトメトリー、およびCAR構築

10

20

30

40

50

物の組込みを検出する定量的PCRベースのアッセイを用いて行った。B細胞形成不全を、抗CD19抗体を用いたフローサイトメトリーによって評価した。図5Aに示されるように、ログスケールでプロットされる細胞数/ μL 血液（中央値 $\pm$ 四分位数）によって測定された、 CD4^+ CAR発現細胞および CD8^+ CAR発現細胞が、投与された用量レベルの両方で評価の過程を通して検出された。DL1と比べてDL2を受けた対象は、末梢血においてより高い、 $\text{CD3}^+/\text{CAR}^+$ 、 $\text{CD4}^+/\text{CAR}^+$ 、および $\text{CD8}^+/\text{CAR}^+$ T細胞サブセットについての C_{max} 中央値および AUC_{0-28} 中央値を有していた（ AUC_{0-28} ： CD3^+ 、 CD4^+ 、および CD8^+ について、それぞれDL2：DL1は、1836：461、350：182、および1628：114であった； CD8^+ について $p < 0.05$ ； C_{max} ：それぞれDL2：DL1は、99.8：27.9、15.1：5.2、および73.1：5.5細胞/ μL であった）。最大 CD3^+ CAR⁺ T細胞拡大増殖までの時間の中央値は、15日（範囲8～29）であり、用量レベル間で異ならなかった。 CD4^+ CAR発現T細胞および CD8^+ CAR発現T細胞は、相対的に類似したレベルで骨髓にホーミングした。

【1022】

増加した曲線下面積（AUC）中央値（血液における経時的な CD8^+ CAR⁺ T細胞数）が、より低い用量レベルと比較して、より高い用量レベルを投与された対象の間で、観察される毒性の増加を伴わずに観察された。より高いピーク $\text{CD8}^+/\text{CAR}^+$ T細胞曝露が、ノンレスポonder（PD）よりもレスポonder（CR/PR）において観察され；3ヶ月および6ヶ月までを含む、評価の時間にわたる細胞の持続性が、疾患が進行していた対象においてさえも観察された（図5B）。 CD8^+ CAR⁺ T細胞の C_{max} 中央値および AUC_{0-28} 中央値は、奏効した対象においてより高く、3ヶ月で永続性の奏効を有していた（3ヶ月でCR/PR：3ヶ月でPDにおいて、 $\text{CD8}^+ C_{\text{max}}$ 中央値＝20.8：5.5； $\text{CD8}^+ \text{AUC}_{0-28}$ 中央値＝235：55）。CAR T細胞持続性について評価した対象の中で、3ヶ月で、29人の対象のうち90%および93%が、それぞれ検出可能な CD8^+ CAR⁺ T細胞および CD4^+ CAR⁺ T細胞を有し；6ヶ月で、19人の対象のうち63%および58%が、それぞれ検出可能な CD8^+ CAR⁺ T細胞および CD4^+ CAR⁺ T細胞を有していた。3ヶ月および6ヶ月で、永続性の奏効を有する対象または再発を有する対象の間で、CAR⁺ T細胞の持続性における統計学的に有意ではない違いは観察されなかった。B細胞形成不全（ < 1 細胞/ μL ）が、3ヶ月でほぼすべての対象である97%（34/35）、および6ヶ月で100%（24/24）において実証されたが、CAR⁺ T細胞は、PKを有する11人の対象のうち89%において、再発時に検出可能であった。

【1023】

DL1と比較してより高い、DL2での C_{max} および AUC_{0-28} は、CRSまたはNTの増加に関連することは観察されなかった。任意のNTについてまたはグレード2よりも高いCRSについて、 $\text{CD4}^+/\text{CAR}^+$ T細胞および $\text{CD8}^+/\text{CAR}^+$ T細胞のAUC中央値は、DL2のAUC中央値よりも、それぞれ5～10倍および3～5倍高かった。より高い疾患負荷量および炎症性サイトカインのベースラインレベルが、より高いCAR⁺ T細胞のピークレベル、より高いサイトカインピークレベル、ならびにより高いCRSおよびNTの発生率に関連することが観察された。結果は、DL2でのより高い C_{max} および AUC_{0-28} 中央値はCRSまたはNTを増加させなかったという結論と一致していた。

【1024】

結果は、不良な奏効を有する対象においてさえも、処置が、操作された細胞の長期にわたる曝露および持続性を結果としてもたらしたという結論と一致していた。一部の態様では、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している時に、例えば、再発または疾患進行後の、免疫チェックポイント調節物質または他の免疫調節剤の投与などの、併用アプローチが用いられる。一部の局面では、長期にわたって持続していた細胞が、他の作用物質または処置の投与後に、再拡大増殖するかもしれない活性化され、かつ/または抗腫瘍機能を示す。より高い $\text{CD4}^+/\text{CAR}^+$ T細胞数および $\text{CD8}^+/\text{CAR}^+$ T細胞数の中央値が、概して、神経毒性を発症した対象の血液において経時的に観察された（図5C）。結果により、CAR⁺ T細胞が、毒性の増加を伴わずに、より高い用量レベルで増加した、拡大増殖および持続性、3ヶ月での奏効の永続性を示したことが示された。血液におけるCAR⁺ T細胞およびサイトカイン高いピークレベル

は、NTおよびCRSに関連する可能性があり、かつベースライン対象因子によって影響を受ける可能性があるという示唆と一致していた結果が、観察された。CAR⁺ T細胞は、再発時に存在したことが観察され、これは、併用アプローチまたは再処置アプローチが、ある特定の利点を提供し得ることを示している。

【1025】

B. 血液分析物ならびに神経毒性、CRS、および奏効

サイトカインを含む様々な処置前血液分析物を、CAR⁺ T細胞の投与前に、対象（実施例1.A.1における時点で評価された人々）の血清において測定した。サイトカインは、マルチプレックスサイトカインアッセイを用いて測定した。神経毒性を発症するリスクに対する潜在的な相関を、単変量ノンパラメトリック検定に基づいて統計解析を用いて評価した。

【1026】

図7は、CAR⁺ T細胞療法後に神経毒性を発症しなかった対象：神経毒性を発症した対象における、単位（LDH、U/L；フェリチン、ng/mL；CRP、mg/L；サイトカイン、pg/mL）で評価された分析物のレベルの中央値を示す。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 を含む、ある特定の血液分析物のレベルは、神経毒性を発症するリスクのレベルに関連することが観察された（ウィルコクソンp値<0.05、多重性調整を伴わない）。特に、結果は、一部の態様では疾患負荷量についてのサロゲートである、LDHの処置前レベルが、潜在的な神経毒性リスク評価および/またはある特定の対象のリスクに適した投与もしくは処置の調整に有用であり得るという結論と一致していた。加えて、CAR-T細胞組成物の投与の前に測定された腫瘍負荷量は、神経毒性を発症するリスクと相関した（スピアマンp値<0.05）。一部の局面では、LDHレベルは、単独で、および/または別の処置前パラメータ、例えば、疾患負荷量の別の測定値または指標、例えば、生成物寸法の総計（SPD）または疾患負荷量の別のCTベースもしくはMRIベースの体積測定値などの腫瘍体積測定値との組み合わせで評価されてもよい。一部の局面では、疾患負荷量を示す1つまたは複数のパラメータが評価され、一部の文脈では、T細胞療法後に神経毒性を発症するリスクの有無または程度を示し得る。一部の局面では、1つまたは複数のパラメータは、LDHおよび/または腫瘍体積測定値を含む。

【1027】

追加の解析において、実施例1.A.1における時点でのDLBCLコホートにおける55人の対象、および下記の実施例2に記載されるマンツル細胞リンパ腫（MCL）の4人の対象を、安全性評価との相関についての解析に含めた。安全性について評価された59人の患者において、CRSは、32%（30%がグレード1~2、0%がグレード3、2%がグレード4）において観察され；NTは、20%（5%がグレード1~2、10%がグレード3、5%がグレード4）において観察された。用量レベルは、CRSまたはNTと相関しなかった（それぞれ、p=0.565およびp=1.00）。任意のグレードのCRSおよびNTと相関する対象因子は、より不良のパフォーマンスステータス（例えば、ECOGステータス2）（p=0.03）、およびイメージング結果に基づいて生成物の直径の総計（SPD）によって測定されるような、より高い疾患負荷量（p<0.05）であった。任意のグレードのNTの発生に関連することが観察されたCAR⁺ T細胞注入前の臨床検査パラメータおよびCAR⁺ T細胞注入前のサイトカイン測定値には、より高い血清LDH、フェリチン、およびCRP、ならびにより高い血漿IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- α 2、MCP-1、およびMIP-1 β が含まれた（各々についてp<0.05）。IL-8、IL-10、およびCXCL10のより高いCAR⁺ T細胞注入前の血清レベルもまた、グレード3~4のNTに関連していた（各々についてp<0.05）。

【1028】

奏効について評価されたDLBCLコホートにおける54人の対象のうち、より高いECOGスコアおよびCLLまたはMZLから形質転換したDLBCLは、3ヶ月でのより持続性の低い奏効と相関していた（両方についてp=0.02）。最良ORRに関連するCAR⁺ T細胞注入前のパラメータには、より低い値のフェリチン、LDH、CXCL10、G-CSF、およびIL-10が含まれ、3ヶ月での持続性の奏効に関連するものには、より低いフェリチン、CRP、LDH、CXCL10、IL-8、IL-10、IL-15、MCP-1、MIP-1 β 、TNF- α 、ならびにより高いCAR⁺ T

10

20

30

40

50

細胞注入前のヘモグロビンおよびアルブミンが含まれた（各々について $p < 0.05$ ）。

【1029】

場合によっては、アフェレーシス試料および投与用のCAR⁺ T細胞組成物を、評価して、臨床アウトカムと相関をとった。結果により、T細胞メモリーサブセットおよびT細胞機能が、ある特定の臨床アウトカムと相関し得ることが示された。

【1030】

結果により、処置前の炎症状態および高い腫瘍負荷量を含む、ある特定のベースラインの患者の特徴が、CAR発現T細胞の投与後に毒性増加のリスクがある患者の特定に有用であり得ることが示された。低い腫瘍負荷量および低い炎症状態が、改善された毒性プロファイルおよびより良好な奏効の永続性に関連することが観察された。結果は、治療の経過においてより早期に対象を処置すること、ならびに/または臨床バイオマーカーおよび検査バイオマーカーのパネルを評価して、潜在的な早期の介入のために対象をリスク層別化することが、毒性のリスクを緩和し、奏効の永続性を改善し得ることを支持する。

【1031】

実施例2 マントル細胞リンパ腫（MCL）を有する対象に対する抗CD19 CAR発現細胞の投与

実施例1に記載されるように作製された、CD19に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞を含有する治療用CAR⁺ T細胞組成物を、1種類以上の治療ライン後に失敗していたマントル細胞リンパ腫（MCL）（再発性/治療抵抗性、R/R）を有するヒト対象に投与した。適格性の患者は、少なくとも1種類の事前の治療ライン後にR/R疾患を有するMCL（サイクリンD1発現またはt[11;14]の証拠）と確認されていた。いかなる対象も、事前の異種同系幹細胞移植（SCT）、二次性中枢神経系（CNS）合併症に基づいて除外されることはなく、必要とされるアフェレーシス用最小絶対リンパ球数（ALC）はなかった。対象はまた、2のECOGスコアに基づいて除外されることもなく、これは後に、0～1のECOGスコアを有する対象も含むように修正された。T細胞組成物の製造中のブリッジング化学療法は、許容された。

【1032】

実施例2.A

実施例1に記載されるように作製された、CD19に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己T細胞を含有する治療用CAR⁺ T細胞組成物を、少なくとも1種類の治療ラインに失敗していたマントル細胞リンパ腫（MCL）を有する4人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T細胞組成物を、およそ1：1の標的比で投与される、同じ対象に由来するCAR⁺の操作されたT細胞の製剤化されたCD4⁺集団およびCD8⁺集団を有する規定された組成物細胞生成物として投与した。対象に、 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、（CD4⁺ CAR発現T細胞およびCD8⁺ CAR発現T細胞の分割または別々の用量として）CAR発現T細胞の用量を投与した。CAR⁺ T細胞注入の3日前に始めて、対象は、フルダラビン（flu、30 mg/m²）およびシクロホスファミド（Cy、300 mg/m²）でのリンパ球枯渇化学療法を受けた。

【1033】

対象を、実施例1に記載されるように奏効および毒性についてモニタリングした。対象のいずれにおいても、いかなるCRSまたは神経毒性も観察されなかった。処置された4人の対象のうち、2人の対象はPR（永続性ではない）を達成し、2人の患者は、進行性疾患を有していた。

【1034】

実施例2.B

安全性および有効性を、少なくとも1種類の事前の治療ラインに失敗していたマントル細胞リンパ腫（MCL）を有する9人のヒト対象について、実施例2.Aに記載される臨床試験におけるその後の時点で評価した。年齢中央値は、66歳（範囲58～78）であり、そのうち7人の対象は、男性であった。組織像には、芽球様細胞（n=3）および多形性（n=1）

のバリエーションが含まれた。8人の対象は、Ki67>30%（範囲40%～80%）と記録されており、1人の対象は、TP53変異を有していた。この時点での対象は、中央値が5種類（範囲3～7）の以前の療法を受けており、事前の造血幹細胞移植を受けていた3人の対象が含まれた。すべての9人の対象は、以前にイブルチニブで処置されており、そのうち4人は、イブルチニブに対して進行性疾患の最良奏効を有していた。9人の対象のうち6人（67%）は、ブリッジング化学療法を受けた。

【1035】

実施例2.Aに記載されるようなリンパ球枯渇化学療法（LDC）を受けた後、対象に、概して実施例1.Aに記載されるような、 5×10^7 個のCAR発現T細胞（DL1、約 2.5×10^7 個のCD4+CAR+ T細胞および 2.5×10^7 個のCD8+CAR+ T細胞、6人の対象）の単回用量で、または 1×10^8 個のCAR発現T細胞（DL2、約 5×10^7 個のCD4+CAR+ T細胞および 5×10^7 個のCD8+CAR+ T細胞、3人の対象）の単回用量で、CAR発現T細胞の用量を（CD4+ CAR発現T細胞およびCD8+ CAR発現T細胞の用量の別々の投与によって）投与した。

【1036】

9人の対象のうち4人（44%）は、重症の治療下で発現した有害事象（TEAE）を有し、9人の対象のうち5人（56%）は、グレード（G）3/4のTEAE、主として貧血、好中球減少症、および低リン酸血症（各々20%）を有し、9人の対象のうち3人（33%）は、グレード1（G1）のサイトカイン放出症候群（CRS）を有していた。CRS発症までの時間の中央値は、6日（範囲2～7）であり、消散までの時間の中央値は、6日（範囲2～6）であった。1人の対象は、トシリズマブおよびコルチコステロイドを受けた。神経学的事象はなかった。DL1コホート由来の4人の対象が、死亡した（3人は、疾患進行のためであり、1人は、抗CD19 CAR発現T細胞の用量の投与後に新たな抗がん療法を受けた後であった）。

【1037】

全奏効率は、78%であった（9人の対象のうち7人、DL1コホートにおける6人の対象のうち4人（12.4ヶ月の追跡調査期間中央値 [95% CI: 9.2～12.4]）およびDL2コホートにおけるすべての3人の対象（1.4ヶ月の追跡調査期間中央値 [95% CI: 1.0～1.4]）を含む）。DL1コホートにおける2人の対象は、最後の追跡調査（それぞれ281日および378日）まで、持続性のCRを維持していた。

【1038】

ピークCAR+ T細胞拡大増殖までの時間の中央値は、DL1について9.5日（範囲9～10）およびDL2について17.5日（10～27）であった。

【1039】

まとめると、これらのデータは、R/R MCLを有する対象に対する抗CD19 CAR-T細胞治療用T細胞組成物の投与が、耐容性の毒性および臨床的応答を結果としてもたらしたことを実証する。

【1040】

実施例2.C

1種類以上の事前の治療ラインに失敗していたR/Rマントル細胞リンパ腫（MCL）を有する17人のヒト対象について、実施例2.Aに記載される臨床試験におけるその後の時点で、安全性および奏効アウトカムを評価した。対象を、それぞれ、Lugano判断基準に従って有効性を、ならびにLee et al. (2014)およびCTCAE, version 4.03の判断基準によってCRSおよびNEのグレードを評価することによってを含み、実施例1に記載されるように奏効および安全性についてモニタリングした。対象を、抗CD19 CAR-T細胞治療用T細胞組成物の投与後、28日間用量制限毒性（DLT）について、および90日間治療下で発現した有害事象（TEAE）についてモニタリングした。カプラン・マイヤー法を用いて、奏効の継続期間（DOR）、全生存期間（OR）、および無増悪生存期間（PFS）を決定した。

【1041】

処置されるべき個々の対象由来の白血球アフェレーシス試料からの、CD4+細胞およびCD8+細胞の免疫親和性ベース（例えば、免疫磁気選択）の濃縮によって、実施例1に記載される25人の対象から、治療用T細胞組成物を調製した。単離されたCD4+T細胞およびCD8+

10

20

30

40

50

T細胞を、別々に活性化し、抗CD19 CARをコードするウイルスベクター（例えば、レンチウイルスベクター）で独立して形質導入し、続いて、低い体積での操作された細胞集団の別々の拡大増殖および凍結保存を行った。治療用T細胞組成物の投与前に、7人の対象の処置は、疾患進行および死亡（n=3）、二次性悪性腫瘍のためにははや選択基準を満たさなくなったこと（n=1）、または介在化学療法中のCRの達成（n=3）のために中断された。

【1042】

実施例2.Aに記載されるようにリンパ球枯渇化学療法（LDC）を受けた後、残りの対象に、概して実施例1.Aに記載されるような、 5×10^7 個のCAR発現T細胞（DL1、約 2.5×10^7 個のCD4+CAR+ T細胞および 2.5×10^7 個のCD8+CAR+ T細胞、6人の対象）の単回用量で、または 1×10^8 個のCAR発現T細胞（DL2、約 5×10^7 個のCD4+CAR+ T細胞および 5×10^7 個のCD8+CAR+ T細胞、11人の対象）の単回用量で、CAR発現T細胞の用量を（CD4+ CAR発現T細胞およびCD8+ CAR発現T細胞の用量の別々の投与によって）投与した。用量レベル1（DL1）における1人の追加の対象は、CD8+CAR+細胞の生存率が低減した不適合CAR発現T細胞生成物を受け、高い腫瘍増殖指標（Ki67 90%）を実証した；この対象は、安全性および有効性の解析には含めなかった。

【1043】

この時点で処置された対象の人口統計および対象の特徴を、表E4.1に示す。ベースラインで、大部分の対象は、イブルチニブを含む複数種類のラインの以前の療法を受けており、対象の大多数は、芽球様細胞/多形性のバリエーション、TP53変異、またはKi67>30%を含む、高リスク因子を有していた。17人の対象のうち10人（59%）は、ブリッジング抗がん療法を受けた。

【1044】

（表E4.1）ベースラインでの対象の人口統計および臨床的特徴

	DL1 (n=6)	DL2 (n=11)	すべての対象 (N=17)
年齢, 中央値 (範囲), 歳	67 (58~78)	66 (53~80)	66 (53~80)
男性, n	5	8	13 (76%)
LDC前のSPD (cm ²) ; 中央値 (範囲)	48 (2~80)	41 (0~210) ^a	41 (0~210)
LDH>500 IU/mL (LDC前), n	3	1	4 (24%)
以前の療法; 中央値 (範囲)	4 (3~6)	4 (1~8)	4 (1~8)
以前のHSCT ^b , n	2	4	6 (35%)
以前のイブルチニブ, n	6	10	16 (94%)
以前のイブルチニブに対して抵抗性 ^c	4	3	7 (41%)
以前のベネトクラクス, n	0	2	2 (12%)
以前のベネトクラクスに対して抵抗性 ^c	NA	1	1 (6%)
Ki67 >30%, ^d n/N	6/6	7/9	13/15 (87%)
TP53 変異, ^{d,e} n	1	0	1
バリエーションタイプ ^d , n			
芽球様細胞	3	1	4
多形性	1	0	1
CAR発現T細胞投与時のCNS疾患, n	0	1	1 (6%)
以前の骨髄合併症 ^{d,f} , n	2/6	N/A	2/17 (33%)
以前の胸水 ^{d,g} , n	1	5	6
ブリッジング化学療法	4	6	10 (59%)

^a1人の対象は、測定不可能な疾患（脾臓病巣、節外性）を有していた。

^b1人の対象は、同種異系HSCTを受けた。

^c抵抗性は、進行性疾患の最良奏効として定義した。

^d利用可能なデータベース登録を有する対象の数に基づく；データはすべての対象について利用可能というわけではなかった。

^eこの対象は、40%のKi67も有していた。

^fプロトコル改正後には捕捉しなかった。

^g胸水は、抗CD19 CAR-T細胞治療用T細胞組成物投与の前に開始した有害事象として報告された場合にのみ捕捉した。

CNS、中枢神経系；DL、用量レベル；HSCT、造血幹細胞移植；LDC、リンパ球枯渇化学療法；LDH、乳酸デヒドロゲナーゼ；NA、該当なし；SPD、生成物の最長垂直寸法の総計。

【1045】

A. 安全性

この時点でのこの対象集団における有害事象を、表E4.2に示す。最も一般的なグレード3または4の治療下で発現した有害事象（TEAE）は、血球減少症であった。1人の対象は、CAR発現T細胞投与後31日目に新たな抗がん療法（リツキシマブおよびレナリドミド）を受けた後38日目に、肺胞傷害であるグレード5のTEAEを有し、CAR発現T細胞用量には関連しないとみなされた。グレード5の腫瘍溶解症候群である1例の用量制限毒性（DLT）が、DL2でCAR発現T細胞の投与を受けた対象において10～12日目に起こった。この対象は、高い腫瘍負荷量、210 cm²である生成物の最長垂直寸法の総計、胸水、骨髄浸潤、および胃の合併症を有していた。対象は、挿管を拒否し、後に死亡した。

【1046】

（表 E 4 . 2）治療下で発現した有害事象

	DL1 (n=6)	DL2 (n=11)	すべての対象 (N=17)
すべてのTEAE	6	11	17 (100%)
グレード3または4のTEAE	4	9	13 (76%)
グレード5のTEAE ^a	0	1	1 (6%)
重度のTEAE	3	7	10 (59%)
最も一般的なグレード3または4のTEAE			
血小板減少症	1	6	7 (41%)
貧血	2	4	6 (35%)
好中球減少症	2	4	6 (35%)
DLT ^b	0	1	1 (6%)

^a1人の対象は、腫瘍溶解症候群であるグレード5のDLTを有していた。対象は、挿管を拒否し、後に死亡した。

DL、用量レベル；DLT、用量制限毒性；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【1047】

表E4.3に示されるように、重度のCRS（グレード4）が、DL2で処置された1人の対象において観察された。2人の対象における重度のNEを含むNEが、DL2で処置された対象において起こった。不適合生成物を受けた対象は、CRSまたはNEを経験しなかった。

【1048】

（表 E 4 . 3）特に関心対象の有害事象

	DL1 (n=6)	DL2 (n=11)	すべての対象 (N=17)
任意のグレードのCRS, n	1	6	7 (41%)
グレード3または4のCRS	0	1	1 (6%)
発症までの時間の中央値, 日 (範囲)	6 (6~6)	7 (2~10)	7 (2~10)
消散までの時間の中央値, 日 (範囲)	2 (2~2)	5 (2~8)	4 (2~8)
任意のグレードのNE, n	0	3	3 (18%)
グレード3または4のNE	0	2	2 (12%)
発症までの時間の中央値, 日 (範囲)	NA	9 (7~25)	9 (7~25)
消散までの時間の中央値, 日 (範囲)	NA	3 (1~3)	3 (1~3)
トシリズマブ使用, n	0	3	3 (18%)
コルチコステロイド使用, n	0	3	3 (18%)

CRS、サイトカイン放出症候群；DL、用量レベル；NA、該当なし；NE、神経学的事象；

NR、報告なし。

【1049】

B. 奏効

この時点でのこの集団の対象についての全奏効率を、表E4.4に示す。7人の対象が、本試験において評価された最後の時点で、継続中のCRを有しており：DL1で、1人の対象が365日目まで、1人の対象が545日目まで、DL2で、2人の対象が180日目まで、3人の対象が90日目までであった。完全奏効（CR）までの時間の中央値は、1ヶ月であり、臨床試験のこの時点では、奏効の継続期間（DOR）の中央値にまだ到達していない（観察された範囲は1.0～16.2+）。DL1で、対象は、評価の最後の時点（545日目）まで奏効を維持しており、DL2において、対象は、180日まで奏効を維持していた。17人の対象のうち、5人は処置に回答しなかった：二次性中枢神経系（CNS）合併症を有する1人の対象は、回答しなかった（29日目で安定疾患）。2人の対象は、再発時に中枢神経系（CNS）疾患を有し：1人の対象は、90日目にCNS疾患および全身疾患の両方を有し、1人の対象は、180日目で孤立性CNS疾患を有していた。

【1050】

（表 E 4 . 4）全奏効率

	DL1 ^a (n=6)	DL2 (n=11)	すべての対象 (N=17)
最良 ORR, n (%)	4 (67)	8 (73)	12 (71)
最良 CR, n (%)	2 (33)	7 (64)	9 (53)
CRまでの時間の中央値 (範囲), 月	3.6 (1~6.3)	0.9 (0.9~4.9)	1 (0.9~6.3)
PFS中央値 (範囲), 月	2.6(0.7~18.2+)	5.8 (0.4~6.0+)	5.8 (0.4~18.2+)
OS中央値 (範囲), 月	10.9 (1.2~18.2+)	NR (0.4~9.2+)	11.1 (0.4~18.2+)
追跡調査期間中央値 (範囲), 月	18.0 (1.2~18.2+)	6.2 (0.4~9.2+)	8.4 (0.4~18.2+)

CR、完全奏効；DL、用量レベル；NR、未到達；ORR、全奏効率；OS、全生存期間；PFS、無増悪生存期間。+は、継続中の奏効または生存を示す。

【1051】

用量レベルによるCAR T細胞拡大増殖を、図39に示す。2人の対象由来の薬物動態（PK）パラメータは、最後のPK試料採取時間が29日目の前であったため、計算されなかった。結果は、DL2で増加した細胞の拡大増殖を示す。理論に束縛されることを望むわけではないが、DL2でのこの増加した拡大増殖は、この用量レベルで観察されたCRSおよびNEの増加に関連する可能性がある；しかし、この観察は、少数の対象に基づく。

【1052】

まとめると、これらのデータは、R/R MCLを有する対象に対する抗CD19 CAR-T細胞治療用T細胞組成物の投与が、低い発生率のグレード3または4のCRSおよびNEを含む、耐容性の毒性を結果としてもたらしたという観察と一致している。CRSおよびNEの発生率は、類似した抗CD19 CAR T細胞組成物で処置されていたアグレッシブB細胞NHLを有する対象（n=102）における、実施例6に記載される試験において観察されたものに類似しており、そこでは、1%がグレード3/4のCRSを発症し、13%がグレード3/4のNEを発症した（表E19を参照されたい）。結果はまた、本試験における時点での71%の最良ORRおよび53%のCR率を含む、R/R MCLを有する対象における好ましい奏効率も示した。この時点で、7人の対象（41%）は、CRが継続中であり、CRの継続期間の中央値にはまだ到達していない。

【1053】

実施例3 抗CD19 CAR発現細胞の投与後の再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象における奏効、安全性、薬物動態、薬力学、および血液分析物のさらなる評価

奏効アウトカム、安全性アウトカム、薬物動態および薬力学パラメータ、ならびに血液分析物を、上記の実施例1に記載される臨床試験におけるその後の時点で、患者において評価した。

【1054】

A. 対象および処置

本実施例に示されるこの時点での解析は、抗CD19 CAR発現細胞を投与されていたフルDLBCLコホートにおける合計で91人の対象（奏効について評価された88人（65人はコアコホート由来）および安全性について評価された91人（67人はコアコホート由来）の評価に基づく。フルコホートには、DLBCL, NOS、デノボおよび任意のインドレントリンパ腫から形質転換したもの、ECOG 0～2が含まれ；解析のためのコアコホートには、DLBCL, NOSおよび濾胞性リンパ腫から形質転換したもの（tFL）、または高悪性度B細胞リンパ腫を有する、および0または1のEastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）を有する対象が含まれた。コアコホートにおける処置された患者のおよそ90%は、ダブル/トリプルヒットエクスプレッサー、原発性治療抵抗性疾患、2種類以上の治療ラインに対する抵抗性、全くCRを達成していない、または自己幹細胞移植（ASCT）を全く受けていない、などの、3～6ヶ月の短い全生存期間（OS）中央値を予測する少なくとも1つの高リスク疾患特性を有していた。1種類の治療ライン後のMCLを有する対象もまた、試験に含めた。一部の態様では、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、他に特定されないもの（NOS；デノボおよび濾胞性リンパ腫から形質転換したtFL）、またはDLBCL組織像を有するMYCならびにBCL2および/もしくはBCL6の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫を有し、かつ2のECOGスコアを有する対象または事前の造血幹細胞移植（HSCT）を受けている対象を除外する、コホートの対象に、本明細書において提供されるようなCAR-T組成物を投与する。一部の態様では、コアコホートの対象に、DL2（ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞）の単回用量で抗CD19 CAR⁺ T細胞を投与する。

【1055】

この時点で、合計で140人の対象が白血球アフェレーシスを受けており、そのうち10人は、組成物が製造されるのを待っており、2人は、製造前に撤退しており、2人は、組成物が利用不可能であった。生成物が利用可能であった別の18人の対象のうち、4人は、処置を待っており、4人は、撤退しており、10人は、進行性疾患が発症したかまたは死亡していた。合計で108人の対象に、抗CD19 CAR発現細胞が投与されており、そのうち6人は、評価可能ではなく、11人は、不適合抗CD19 CAR発現細胞（ある特定の規格を必ずしも満たさないが、投与は安全であると考えられた組成物）を受けた。対象は、DL1（n=45）、2回用量のDL1（n=6）、またはDL2（n=40）を受けた。マントル細胞リンパ腫（MCL）を有する6人の対象は、DL1でCAR⁺細胞を投与されており（5人は適合生成物で処置され、1人は不適合生成物で処置された）、5人は、28日の追跡調査を完了していた。1人のMCL対象が、CRSを発症し、誰も、トシリズマブまたはデキサメタゾンを受けなかった。生成物は、DLBCLコホートにおいてアフェレーシスを受けた対象の98%（126/128）について利用可能であった。

【1056】

この時点での対象には、外来患者の境遇で処置されていた5人の患者（DL1で処置された4人の対象、DL2で処置された1人を含む；そのうち4人は、コアコホートに含まれた）が含まれた。外来患者の境遇で処置された対象について、年齢中央値は、57歳（範囲26～61）であり、3人がDLBCL, NOSを有し、1人がtFLを有し、1人がPMBCCLを有していた。5人の対象はすべて、0または1のECOGスコアを有していた。外来患者の結果についてのデータには、外来患者の境遇で処置されていた3人の追加の対象の結果が含まれ（合計で8人の対象）、そのデータは、本実施例における解析の時点後に利用可能になった。

【1057】

その時点でのフルコホートおよびコアコホートの対象の人口統計およびベースラインの特徴を、表E5に示す。

【1058】

（表E5）患者の特徴：DLBCLコホート

10

20

30

40

50

特徴	フル (n = 91)	コア (n = 67)
年齢中央値, 歳 (範囲)	61 (20~82)	60 (20~82)
≥ 65 歳, n (%)	34 (37)	24 (36)
男性/女性, n (%)	61/30 (67/33)	46/21 (69/31)
B-NHL サブタイプ, n (%)		
DLBCL, NOS デノボ	59 (65)	51 (76)
FLから形質転換したもの (tFL)	19 (21)	16 (24)
MZLから形質転換したもの (tMZL) /CLLから形質転換したもの (tCLL)	6 (7) / 4 (4)	0
濾胞性, グレード 3B/PMBCL	1 (1) / 2 (2)	0
分子サブタイプ, n (%)		
ダブル/トリプルヒット [高悪性度B細胞リンパ腫] ^a	18 (20)	16 (24)
患者の特徴, n (%)		
化学療法抵抗性 ^b	61 (67)	44 (66)
ECOG PS 0~1 / 2 (LD前)	81 (89) / 10 (11)	67 (100) / 0
IPI 3~5 / 疾患ステージ3~4	38 (42) / 70 (77)	24 (36) / 49 (73)
CNS 合併症	2 (2)	2 (3)
以前の療法ライン, 中央値 (範囲)	3 (1~12)	3 (1~8)
全くCRを達成していない	47 (52)	34 (51)
任意のHSCT	39 (43)	28 (42)
以前の自己	36 (40)	28 (42)
以前の同種異系	5 (5)	0

HSCT、造血幹細胞移植；LD、リンパ球枯渇。

^a 治験開始時には、DLBCL, NOS組織像に含まれた；直近のWHO判断基準（Swerdlow et al., (2016) Blood 127(20):2375-2390）に基づき、現在は「DLBCL組織像を有するMYCならびにBCL2および/またはBCL6の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒット）」とみなされる。

^b 最後の化学療法含有レジメンに対してSDもしくはPD、または自己SCT後12ヶ月未満で再発。

【1059】

B. 処置後の安全性および奏効アウトカム

表E6に示されるように、客観的奏効率（ORR）は74%であり、これは、完全奏効（CR）を示した52%の対象を含んだ。任意のグレードのサイトカイン放出症候群（CRS）の発生率は、35%であり、1%は重度のCRSであり；任意のグレードの神経毒性（NT）の発生率は、19%であり、1%は重度のNTであった。

【1060】

（表E6）CAR⁺細胞投与後の奏効および安全性

	フル すべての 用量レベル	コア すべての 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
任意の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
任意のNT, % (95% CI)	19 (11, 28)	21 (12, 33)	24 (11, 41)	17 (6, 36)
sNT (グレード3~4), % (95% CI)	12 (6, 21)	15 (7, 26)	21 (9, 38)	7 (1, 23)

^a 4人の患者が、DL1D（用量レベル1、2用量スケジュール）で処置され、類似したアウトカムであった。

^b PD、死亡、または28日での再ステージ分類スキンの事象を有する患者を含む。1人の患者は、再ステージ分類スキンが利用不可能であった。

^c データスナップショット日の28日前に適合するCAR発現細胞生成物の少なくとも1用量を受けているか、または死亡したすべての対象を含む。

【1061】

表E7に示されるように、高い奏効率および低い割合の重度の毒性が、フルDLBCL集団において観察された。

【1062】

(表E7) CAR⁺細胞投与後の奏効

	フル	診断による			
		DLBCL, NOS	tFL	tCLL/MZL	FL3B/PMBCL
BOR, n ^a	88	57	19	10	2
ORR, % (95% CI)	74 (63, 83)	74 (60, 85)	84 (60, 97)	50 (19, 81)	100 (16, 100)
CR, % (95% CI)	52 (41, 63)	51 (37, 64)	63 (38, 84)	30 (7, 65)	100 (16, 100)
安全性, n ^b	91	59	19	10	3
任意のCRS, % (95% CI)	35 (25, 46)	34 (22, 47)	42 (20, 67)	20 (3, 56)	67 (9, 99)
sCRS (グレード3~4), % (95% CI)	1 (0, 6)	2 (0, 9)	0	0	0
任意のNT, % (95% CI)	19 (11, 28)	20 (11, 33)	21 (6, 46)	10 (0, 45)	0
sNT (グレード3~4), % (95% CI)	12 (6, 21)	14 (6, 25)	11 (1, 33)	10 (0, 45)	0

10

^a PD、死亡、または28日での再ステージ分類スキンの事象を有する患者を含む。1人の患者は、再ステージ分類スキンが利用不可能であった。

^b データスナップショット日の28日前に適合するCAR⁺発現細胞の少なくとも1用量を受けているか、または死亡したすべての対象を含む。

20

【1063】

表E8に示されるように、高い奏効率および用量依存的奏効が、対象のコアコホートにおいて観察された。

【1064】

(表E8) CAR⁺細胞投与後の永続性の奏効

	用量レベル ^a	DL1S	DL2S
BOR, n ^b	65	34	27
ORR (95% CI), %	80 (68, 89)	77 (59, 89)	82 (62, 94)
CR (95% CI), %	55 (43, 68)	47 (30, 65)	63 (42, 81)
≥ 3-mo f/u, n ^c	52	29	19
3-mo ORR (95% CI), %	65 (51, 78)	59 (39, 77)	74 (49, 91)
3-mo CR (95% CI), %	54 (40, 68)	41 (24, 61)	68 (43, 87)
≥ 6-mo f/u, n ^d	38	20	14
6-mo ORR (95% CI), %	47 (31, 64)	40 (19, 64)	50 (23, 77)
6-mo CR (95% CI), %	42 (26, 59)	30 (12, 54)	50 (23, 77)

30

^a 4人の患者（コア）が、DL1Dで処置され、類似したアウトカムであった。

^b PD、死亡、または28日での再ステージ分類スキンの事象を有する患者を含む。1人の患者は、再ステージ分類スキンが利用不可能であった。

^c 分母は、3ヶ月での有効性評価を伴うデータスナップショット日の前、またはPDもしくは死亡の評価の前の、3ヶ月以上前にCAR⁺細胞を受けた患者の数である。

40

^d 分母は、6ヶ月での有効性評価を伴うデータスナップショット日の前、またはPDもしくは死亡の評価の前の、6ヶ月以上前にCAR⁺細胞を受けた患者の数である。

【1065】

コアコホートにおけるすべての用量レベルで処置されたすべてのDLBCL患者を含んだ、高リスクDLBCLサブグループにおける対象の様々なサブグループの間の3ヶ月客観的奏効率（ORR）を、図22に示す。結果は、高リスクDLBCLサブグループにおける高い永続性のORRを示した。

【1066】

奏効の継続期間（DOR）および全生存期間（最良総合効果（ノンレスポナー、CR/PR

50

、CR、および/またはPR) によってグループ分けされたもの) についての結果を、図23A～23Dにおいて、フルコホートおよびコアコホートのコホートの対象について示す。結果はまた、3ヶ月でCRを有する対象の80% (16/20) が、6ヶ月でCRにとどまり、6ヶ月で奏効 (CRまたはPR) を有する対象の92% (11/12) が、奏効をより長い期間示し続けることも示した。

【1067】

図24は、検査所見の異常および治療下で発現した有害事象 (TEAE) を経験していることが観察された時点での対象のパーセンテージを示す (少なくとも28日の追跡調査を伴う、DL1の適合生成物で処置されたMCLを有する5人の患者についてのデータは、含まれない)。図24に示されるTEAEに加えて、以下の事象用語が、5%以上の患者においてグレード3～4で観察された：脳症 (8%)、汎血球減少症 (5%)、および発熱性好中球減少症 (7%)。8人の患者 (9%) が、潮紅、頭痛、発熱 (fever)、発熱 (pyrexia)、悪寒、硬直、嘔吐、発疹、蕁麻疹、掻痒症、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、息切れ、悪心、嘔吐、背痛、咳、および注入関連反応を含む、CAR⁺細胞投与に関連した投与日のAEとして定義される、注入による毒性を有していた。事象には、悪寒 (2例)、発熱 (5例)、潮紅 (1例)、頭痛 (1例)、低血圧 (1例)、注入関連反応 (1例)、発疹 (1例)、掻痒症 (1例)、および嘔吐 (1例) が含まれ、6例がグレード1の事象、1例がグレード2 (悪寒)、および1例がグレード3 (低血圧) の事象であった。コアコホートにおけるTEAEは、フルコホートにおけるものとは実質的に異ならなかった。外来患者の境遇のグループで処置された対象における最も一般的な関連したTEAEは、CRS、低血圧、嘔吐、貧血、および呼吸困難であった。

【1068】

表E9は、DL1SおよびDL2Sを受けた対象について、フルコホートまたはコアコホートにおける25パーセント以上の対象において起こったTEAEおよび神経毒性を示す。いかなる明らかな用量と毒性との関係も、DLBCL集団において観察されなかった。

【1069】

(表E9) フルコホート、コアコホート、および用量レベルによるコアコホートにおける、25%以上のTEAE

用語, n (%)	フル (N = 91)	コア ^a (n = 67)	コアDL1S (n = 34)	コアDL2S (n = 29)
	85 (93)	63 (94)	33 (97)	26 (90)
貧血 ^b	64 (70)	48 (72)	28 (82)	19 (66)
血小板減少症 ^b	48 (53)	41 (61)	20 (59)	19 (66)
疲労	34 (37)	25 (37)	11 (32)	12 (41)
CRS	32 (35)	24 (36)	14 (41)	7 (24)
悪心	25 (27)	19 (28)	12 (35)	5 (17)
下痢	23 (25)	16 (24)	7 (21)	7 (24)

a 用量レベル1、2用量スケジュールで処置された4人の患者を含む。

b 検査所見の異常。

【1070】

図25は、CAR⁺細胞の投与後の様々な時点で、CRSおよび/またはNTを有することが観察された対象の数およびパーセンテージを示す。この評価において、CRSまたはNT事象の最初の発症までの時間の中央値は、それぞれ5 (範囲1～14) 日または10 (範囲3～23) 日であることが観察された。CAR⁺細胞投与後の最初の72時間以内に、1人の患者がNT (グレード1) を有し、14%のみ (91人のうち13人) が、CRSを有していた (7例がグレード1; 6例がグレード2)。CRSまたはNTの継続期間の中央値 (Q1、Q3) は、それぞれ5 (4、8) 日または10.5 (7、19) 日であった。17症例のうち12症例 (71%) において、NTよりもCRSが先行した。1例のグレード1の振戦を除いて、すべての評価可能なNT事象は、解析時に消散しており、2人の患者が、NTの継続中に進行性疾患のために死亡した

（本実施例に記載される解析時点後に解析された追加の対象を含む、報告された事象の安全性データベースに基づく）。

【1071】

フルコホート（n=91）において、CRSまたはNTの発症を有する選択された対象に、以下のようにトシリズマブおよび/またはデキサメタゾンでの抗サイトカイン療法を投与した：トシリズマブのみ、4%（n=4）；デキサメタゾンのみ、9%（n=8）；トシリズマブおよびデキサメタゾン、8%（n=7）。デキサメタゾン用量の数の中央値は、6（範囲、2～99）であり；トシリズマブ用量の数の中央値は、1（範囲、1～3）であった。

【1072】

表E10は、DL1またはDL2で単回用量を受けたコアコホート中の対象における、毒性アウトカムを示す。CRSまたはNTによる死亡は、起こらなかった。CRSの発症までの時間の中央値は、5日（範囲、2～14）であり、NTについては11.5日（範囲、5～23）であった。コアコホートにおいて、毒性を改善するために、13%（n=9）がトシリズマブを受け、18%（n=12）がデキサメタゾンを受けた。対象の18パーセント（67人のうち12人）が、脳症（13%）を含む、脳症と一致した神経毒性用語を示し、6%（67人のうち4人）が失語症を有し、3%（67人のうち2人）が発作を有していた。表E10において、示される毒性アウトカムを示す対象の数または全対象のうちの%（括弧）を、すべての用量レベルで、または具体的にDL1もしくはDL2を投与された対象において示す。また、95%信頼区間の上限および下限も、角括弧に示す。

【1073】

（表E10）異なる用量レベルを受けたコアコホートにおける毒性

	すべての用量レベル ^a n=67	DL1S n=34	DL2S n=29
CRS, n (%) [95% CI]			
任意のグレード	24 (36) [24, 48]	14 (41) [25, 59]	7 (24) [10, 44]
グレード 1/2	23 (34) [23, 47]	13 (38) [22, 56]	7 (24) [10, 44]
グレード 3/4 (sCRS)	1 (1) [0, 8]	1 (3) [0, 15]	0
神経毒性^b, n (%) [95% CI]			
任意のグレード	14 (21) [12, 33]	8 (24) [11, 41]	5 (17) [6, 36]
グレード 1/2	4 (6) [2, 15]	1 (3) [0, 15]	3 (10) [2, 27]
グレード 3/4 (sNT)	10 (15) [7, 26]	7 (21) [9, 38]	2 (7) [1, 23]
任意, n (%) [95% CI]			
CRSまたはNT, n (%)	28 (42) [30, 54]	15 (44) [27, 62]	10 (34) [18, 54]
sCRSまたはsNT, n (%)	10 (15) [7, 26]	7 (21) [9, 38]	2 (7) [1, 23]

^a4人の患者が、DL1Dで処置され、類似したアウトカムであった。

^b錯乱状態、脳症、失語症、運動失調、小脳症候群、せん妄、意識レベルの低下、めまい、平坦な情動、視覚と手の協調の障害、記憶障害、振戦、激越、注意障害、構語障害、精神状態変化、筋力低下、発作、傾眠、および尿失禁を含む。

【1074】

不適合生成物を受けた12人の対象の中で、DL1の10人およびDL2の2人はすべて、28日の追跡調査をした。CRSは、対象の33%（4/12）において観察され、NTは、対象のいずれにおいても観察されなかった。2人の対象がトシリズマブを受け、3人の対象がデキサメタゾンを受けた。毒性の割合は、適合生成物を投与された対象のより大きなコホートにおいて観察されたものに匹敵していた。不適合生成物を受けた対象において、薬物動態（PK）増大は、CRS/NTを有する対象、高い腫瘍負荷量またはLDHレベルを有する対象において、より高かった。

【1075】

C. 外来患者投与の評価

本実施例の目的で解析された時点の後にデータが利用可能であった3人の対象を含む、合計で8人の対象についてのデータを、複数の臨床の場所で外来患者の境遇で処置されていたこの時点で評価した（58.5の年齢中央値、および0または1のECOG）。入院の長さの

平均は、入院患者の境遇で処置された対象については15.6日（SD 9.6、n=86）、外来患者の境遇で処置された対象については9.3日（SD 11.9、n=8）であった。入院の長さの40%の低減が、外来患者の境遇で処置された対象において観察された。外来患者CAR⁺T細胞投与後の、入院前の日数の中央値は、5日（範囲：4～22）であった。外来患者投与後に、誰も、集中治療室（ICU）への入院を必要としなかった。

【1076】

28日より長い投与後追跡調査を伴う外来患者の境遇で処置された8人の対象の中で、1人は、用量制限毒性期の継続期間を通して外来患者のままであった。7人の患者は、発熱を有して入院し（1人は試験4日目、残りは試験5日目以降）、6人の患者はCRSを有して入院し（4例がグレード1、2例がグレード2）、2人の患者はグレード1のNTを有していた。いかなる患者も、重度のCRSまたはNTを経験しなかった。1人の患者は、CRS（グレード2）のためにデキサメタゾンを伴わずにトシリズマブで処置され、いかなる患者も、CRSまたはNTのためにデキサメタゾンで処置されなかった。1人の患者は、CAR⁺T細胞投与の3日後に入院した。

【1077】

入院患者および外来患者の境遇で処置された91人の対象の中で、11人の対象（12%）は、毒性の管理のためにICUへの入院を必要とし；8人の対象（9%）は、CRSまたはNTの管理のためにICUへの入院を必要とし；2人の対象（2%）は、急性呼吸事象の管理のためにICUへの入院を必要とした（1例はCAR⁺T細胞投与に関連し、1例は無関係であった）。6人の対象（6%）は、挿管を受け（本実施例に記載される解析時点後に解析された追加の対象を含む、報告された事象の安全性データベースに基づく；n=94）；7人の対象（7%）は、昇圧剤を受け（TEAE評価において、CAR⁺T細胞投与後の最初の28日に低血圧を示すと定義される、報告された事象の安全性データベースに基づく）；および2人の対象（2%）は、血液ろ過を受けた（報告された事象の安全性データベースに基づく）。結果により、ICUレベルのケアおよび関連した手順を必要とした患者はごくわずかであったことが示された。結果は、外来患者の境遇での毒性の安全な管理、適切な教育、および外来患者モニタリングを伴う、外来患者投与の実現可能性を支持した。

【1078】

外来患者投与の評価は、安全な外来患者投与の実現可能性を支持した。対象の30%は、再入院しなかった。

【1079】

D. 薬物動態評価

サロゲートマーカーとして用いられる切断型受容体に特異的な抗体を用いた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中に存在するウッドチャック肝炎ウイルス転写後制御エレメント（WPRE）に特異的なプライマーを用いた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コホート中の87人の対象における、投与前（処置前またはリンパ球枯渇化学療法（LDC）前）の時点および処置後の様々な時点（投与日を1日目とする）での、末梢血および骨髓におけるCAR⁺T細胞の数。0～28日目の示されるCAR⁺細胞集団についてのマイクロリットル当たりの数をプロットする曲線下面積（AUC₀₋₂₈）、およびCAR⁺細胞の最大またはピーク血液濃度（C_{max}；CAR⁺細胞/μL血液）を、評価した。B細胞形成不全を、CD19での染色による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。マルチプレックスサイトカインアッセイを用いて、サイトカインを測定した。安全性解析については、異なる用量レベルを受けたすべての対象由来のデータをプールした。奏効解析については、データを用量レベルによって層別化した。統計解析は、多重性調整を伴わず、両側であった。

【1080】

図9Aは、qPCRまたはフローサイトメトリーによって評価された、様々な示される時点での1マイクロリットルの血液当たりの検出されたCAR⁺T細胞の数を示す。図9Bは、11±3日目の、血液のマイクロリットル：骨髓のマイクロリットル当たりのCAR⁺細胞を示す。図9Aに示されるように、対象由来の試料におけるCAR発現細胞のレベルは、フローサイト

メトリーベースのアッセイおよびqPCRベースのアッセイの両方によって観察された。図9Bに示されるように、評価されたPK結果を有するすべての対象（フローサイトメトリーおよびqPCRについて、それぞれn=86および85であり、フローサイトメトリーの結果が利用不可能であった1人の患者、およびqPCRの結果が利用不可能であった2人の患者を除外する）は、血液および骨髄において検出可能な数のCAR発現細胞を示した。結果は、CAR⁺T細胞が骨髄および血液に同様に輸送されていたという観察と一致していた。

【1081】

（AUC₀₋₂₈およびC_{max}によって評価された）CD4⁺ CAR発現細胞およびCD8⁺ CAR発現細胞の経時的なレベルを、用量レベル1（DL1）を受けた異なる患者サブグループにおいて比較した：DL1のCAR発現T細胞を受けていた、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫デノボ（DLBCL, NOS）もしくは濾胞性リンパ腫から形質転換したもの（tFL）（コア；N=32）、辺縁帯リンパ腫もしくは慢性リンパ性白血病から形質転換したDLBCL（tMZL/tCLL；N=4）、またはマントル細胞リンパ腫（MCL；N=5）。図10Aおよび10Bに示されるように、AUC₀₋₂₈およびC_{max}は、異なる疾患サブグループにおける対象の間で様々であり、CD4⁺ CAR発現細胞およびCD8⁺ CAR発現細胞の拡大増殖は、非コアサブセットにおいてより低い傾向があった。PMBCL（n=2）およびFL3B（n=1）は、限定された患者数のため、示さない。DL2を受けた対象における拡大増殖は、DL1を受けた対象においてと同様であった。

【1082】

E. 用量レベルによる薬物動態評価

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AUC₀₋₂₈およびC_{max}をまた、コアコホート（DLBCL, NOSまたは高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒット）を有する対象；N=59）における用量レベル1を受けていた対象（DL1；n=32）および用量レベル2を受けていた対象（DL2；n=27）について比較した。図11Aおよび11B、ならびに表E11に示されるように、より高いAUC₀₋₂₈中央値が、DL1を受けていた対象と比較してDL2を受けた対象において、CD3⁺ CAR発現細胞、CD4⁺ CAR発現細胞、およびCD8⁺ CAR発現細胞について観察された。同様に、DL2を受けていた対象におけるより高い拡大増殖の傾向が、フルDLBCLコホートにおいて観察された。より高い3ヶ月での奏効の永続性（DOR）もまた、毒性の増加を伴わずに、DL1を受けていた対象と比較してDL2を受けていた対象の間で観察された。CD4⁺ CAR⁺細胞およびCD8⁺ CAR⁺細胞についてのC_{max}（T_{max}）までの時間の中央値は、DL1を受けた対象とDL2を受けた対象の間で類似していた。

【1083】

増加したCAR⁺ T細胞曝露が、DL1に対してDL2において観察され、これは、DL2対象における毒性の増加を伴わない奏効の永続性の増加に対応していた。

【1084】

（表E11）コアコホート中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

10

20

30

40

50

	DL1S (n = 32)	DL2S (n = 27)	DL1SおよびDL2Sの合計 (n = 59)
CD3⁺			
C _{max} , 中央値 (細胞/ μ L)	48.2	96.2	65.8
Q1, Q3	15.6, 151.3	30.2, 219.5	19.0, 204.2
最小, 最大	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, 最大	9, 24	8, 31	8, 31
AUC ₀₋₂₈ , 中央値 (細胞*日/ μ L)	477.7	823.1	542.4
Q1, Q3	165.9, 999.3	155.8, 3628.3	155.8, 3381.9
最小, 最大	1.8, 142816.7	16.5, 16087.8	1.8, 142816.7
CD4⁺			
C _{max} , 中央値 (細胞/ μ L)	7.0	14.9	7.7
Q1, Q3	2.6, 46.0	2.0, 46.8	2.5, 46.8
最小, 最大	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, 最大	8, 24	8, 31	8, 31
AUC ₀₋₂₈ , 中央値 (細胞*日/ μ L)	71.1	166.1	91.5
Q1, Q3	26.4, 274.7	18.1, 679.0	23.9, 368.8
最小, 最大	1.2, 68990.3	2.9, 4266.8	1.2, 68990.3
CD8⁺			
C _{max} , 中央値 (細胞/ μ L)	26.1	62.8	43.6
Q1, Q3	3.7, 111.2	26.2, 171.7	9.1, 151.6
最小, 最大	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, 最大	4, 28	8, 31	4, 31
AUC ₀₋₂₈ , 中央値 (細胞*日/ μ L)	347.2	606.6	412.2
Q1, Q3	52.1, 871.4	155.7, 2463.4	72.1, 1852.5
最小, 最大	0.3, 81865.9	4.7, 15570.0	0.3, 81865.9

【1085】

F. 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不在) を、それぞれ、検出可能なCD3⁺ CAR発現細胞、CD4⁺ CAR発現細胞、もしくはCD8⁺ CAR発現細胞のレベル、および血液において検出されるCD19⁺ B細胞のレベルに基づいて、CAR⁺ T細胞を投与されていたDLBCLを有する評価可能な対象において様々な時点で評価した。結果を、表E12に示す。進行時に評価された対象 (BORにかかわらず進行の時; n=37) の間で、0.17の中央値のCD4⁺ CAR⁺細胞/ μ L (範囲、0~65.5細胞/ μ L)、および0.15の中央値のCD8⁺ CAR⁺細胞/ μ L (範囲、0~131.8細胞/ μ L) が、進行時に観察された。再発時に評価された対象 (CRを達成した後の進行の時) (n=12) の間で、0.17/ μ Lの中央値 (範囲、0~35.1細胞/ μ L) のCD4⁺ CAR発現細胞、および0.20細胞/ μ Lの中央値 (範囲、0~131.8細胞/ μ L) のCD8⁺ CAR発現細胞が、再発時に観察された。CAR発現細胞の長期持続性は、12ヶ月でDLBCLを有する評価可能な対象の75%において観察された。B細胞形成不全の長期持続性もまた、12ヶ月で対象の75%において、および再発状態にかかわらず対象において観察された。結果は、抗CD19 CAR発現細胞が大部分の対象において長期持続性を示したという結論と一致し、再発した患者においてさえも、継続中の低レベルの疾患制御についての潜在性を示唆する。

【1086】

再発した対象のうち、91.7% (11/12) は、再発時に血液において検出可能なCAR発現

細胞を有していた。この結果は、消耗した可能性があるものなどのCAR発現細胞を強化および/またはブーストするために、併用療法または他の介入が、一部の態様では用いられ得るという結論と一致する。

【1087】

(表E12) CAR⁺細胞の長期持続性およびCD19形成不全

	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	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

10

【1088】

G. 薬物動態評価および毒性

CD4⁺ CAR発現細胞およびCD8⁺ CAR発現細胞のAUC₀₋₂₈およびC_{max}をまた、任意のグレード（この評価においては、グレード1~4のいずれか；グレード5のCRSまたはNTは観察されなかった）のサイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性（NT）を有するコアコホートにおける対象について、任意のグレードのCRSまたはNTを示すと評価されなかった対象と比較した。CD4⁺ CAR⁺ AUC₀₋₂₈の中央値（Q1、Q3）は、CRSなし（グレード0；n=43）について59（18、210）、および任意のCRS（グレード1~4；n=20）について267（91、1510）（p=0.001）であり；CD8⁺ CAR⁺ AUC₀₋₂₈の中央値（Q1、Q3）は、CRSなし（グレード0；n=43）について310（36、900）、および任意のCRS（グレード1~4；n=20）について605（174、5619）（p=0.021）であり；CD4⁺ CAR⁺ AUC₀₋₂₈の中央値（Q1、Q3）は、NTなし（グレード0；n=50）について71（23、244）、および任意のNT（グレード1~4；n=13）について1269（184、3057）（p=0.003）であり；CD8⁺ CAR⁺ AUC₀₋₂₈の中央値（Q1、Q3）は、NTなし（グレード0；n=50）について304（43、799）、および任意のNT（グレード1~4；n=13）について2463（607、7691）（p=0.004）であった。上記および図12A~12Dに示されるように、経時的なより高いCD4⁺ CAR発現細胞およびCD8⁺ CAR発現細胞のレベルは、CRSおよびNTに関連していた。

20

30

【1089】

H. 薬物動態評価および奏効

ピークCD3⁺ CAR⁺細胞数/ μ L（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13Aおよび13Bに示されるように、より良好なBORに向かう傾向が、対象の間での変動を伴って、より高い拡大増殖を有する対象において観察された。

【1090】

I. 血液分析物および患者パラメータによる薬物動態解析

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 ）を含む、CAR⁺ T細胞処置前（リンパ球枯渇化学療法前）の血漿サイトカインレベルを、CAR⁺CD3⁺血液C_{max}<500 CAR⁺ T細胞/ μ Lを示した対象（N=7）においてと比較して、CAR⁺CD3⁺血液C_{max}>500 CAR⁺ T細胞/ μ Lを示した対象（N=55）において評価した。図14Aに示されるように、上昇したCAR⁺ T細胞処置前のサイトカイン血漿レベルが、CAR⁺CD3⁺ C_{max}>500 CAR⁺ T細胞/ μ Lに関連することが観察された（ウィルコクソンp値<.05（多重性の調整を伴わない）；IL-7のp=0.07を除く）。

40

【1091】

様々な血漿サイトカイン（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（M

50

CP-1)、およびC-X-Cモチーフケモカイン10 (CXCL10) のピークレベルをまた、CAR⁺CD3⁺血液C_{max}<500 CAR⁺ T細胞/μLを示した対象 (N=9) と比較して、CAR⁺CD3⁺血液C_{max}>500 CAR⁺ T細胞/μLを示した対象 (N=68) において評価した。図14Bに示されるように、より高いピークサイトカインレベルが、CAR⁺CD3⁺ C_{max}>500 CAR⁺ T細胞/μLに関連することが観察された (ウィルコクソンp値<0.05; 多重性の調整を伴わない)。

【1092】

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である生成物寸法の総計 (SPD) と、経時的なCAR⁺ T細胞曝露を表すCD3⁺ CAR⁺ T細胞のAUC₀₋₂₈との間の関係を評価した。図15に示されるように、正の相関が、ベースラインのSPDとCD3⁺ AUC₀₋₂₈との間に観察され、0.32のスピアマン相関およびp=0.019であった。

【1093】

J. 処置前の患者パラメータならびに奏効および毒性アウトカム

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 (フィブリン分解生成物)、IL-6、IL-10、IL-15、IL-16、TNF-α、MIP-1α、およびMIP-1βを含む、CAR⁺ T細胞処置前 (LDC前) の分析物レベルを、任意のグレード (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、いかなるCRSまたはNTも有さなかった対象 (グレード0) と比較した。このコホートにおいて、CRSグレード1~4を有する対象の中で、1例のCRS事象以外はすべて、グレード1または2であると判定された。図16A (CRS) および図16B (NT) に示されるように、単変量解析に基づいて、より高いピーク血漿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に関連することが観察された (CRSに対するフェリチン (p=0.14) およびCRSに対するCRP (p=0.09) を除くすべての分析物について、ウィルコクソンp値<0.05)。CRSについて、多変量解析において腫瘍負荷量を調整した後、MIP-1β、IL-10、およびTNFは、p<0.05を有し; NTについて、IL-15、IL-6、MIP-1α、およびTNFは、p<0.05を有していた。

【1094】

乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) のレベルなどの処置前 (LDC前) 患者パラメータ、および腫瘍負荷量の指標である生成物寸法の総計 (SPD) などの体積測定腫瘍測定値を、CRSまたは神経毒性を発症したことが観察されなかった対象: CRSまたはNTを発症したことが観察された対象の間で比較した。図17に示されるように、CRSまたはNTを有する対象は、より高いレベルの、SPD (cm²) およびLDH (U/L) レベルなどの処置前患者パラメータを示し; このようなレベルは、単変量統計解析で、CRSまたはNTと相関することが観察された。CRSおよびNTに関連することが観察された他の患者パラメータには、診断からのより短い時間が含まれる (それぞれ、CRSおよびNTについてp=0.05およびp=0.09)。CRSまたはNTに関連しなかったことが観察された患者パラメータには、年齢 (それぞれp=0.19およびp=0.54)、ならびに事前の治療の数 (それぞれp=0.67およびp=0.59)、疾患ステージ0~2: 3~4 (p=0.79、p=0.51)、ならびに患者の体重 (それぞれp=0.35およびp=0.44) が含まれた。

【1095】

図18Aは、個々の患者の間の処置前SPDおよびLDHレベルを示す (点; 個々の点が陰影を有することは、個々の患者が、任意のグレードの神経毒性を示したかもしくは示さなかった (左側パネル) または任意のグレードのCRSを示したかもしくは示さなかった (右側パネル) ことを示す)。図18Aにおいて、y軸およびx軸上の点線は、それぞれ、SPD≥50 cm²およびLDH≥500 U/Lを線で描く。図18Aに示されるように、およそ50 cm²以上のSPDおよび/またはおよそ500 U/L以上のLDHは、NTおよびCRSのリスクに関連することが観察された。95%信頼区間 (CI) で、図18Aにおいて点線により示されるSPDおよびLDHレベルよりも上または下の対象におけるCRSまたはNTの発症についての計算されたオッズ比推定値を、図18Bおよび18Cに示す。1を上回るオッズ比は、CRSまたはNTを発症

10

20

30

40

50

する確率または可能性の増加を示した。示されるように、50 cm²以上のSPDおよび500 U/L以上のLDHは、CRSまたはNTを発症するリスクの増加に関連することが観察された。50 cm²以上のSPDおよび500 U/L以上のLDHは、任意のグレードのCRSおよびNTを発症するリスクのおよそ8倍の増加に関連することが観察され、50 cm²よりも低いSPDおよび500 U/Lよりも低いLDHは、任意のグレードのCRSおよびNTのリスクの低減を示した。結果は、高い腫瘍負荷量および炎症バイオマーカーを含むベースラインの患者パラメータと、CAR⁺ T細胞拡大増殖ならびにCRSおよび神経毒性の割合の増加との関連と一致していた。

【1096】

腫瘍負荷量に関連するマーカー（SPD）、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 、MIP-1 α 、およびCXCL10を含む炎症性サイトカインおよび他の血液分析物を含む、様々な処置前（LDC前）の患者パラメータを、単変量統計解析で、3ヶ月で持続性の奏効を有する対象および有さない対象について比較した。図19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は、持続性の奏効を示した対象においてより低いことが観察された（SPD（ $p=0.1274$ ）を除くすべてのパラメータについて $p<0.05$ ）。同様の結果が、単独で解析した場合に、DL2を受けた対象において観察された。高い腫瘍負荷量および炎症バイオマーカーを含むベースラインの患者パラメータと、持続性の奏効との逆相関が、観察された。一部の局面では、このような逆相関は、CAR⁺ T細胞のより高い拡大増殖および消耗による可能性がある。

【1097】

CRSおよびNTの発症の程度に対する、患者因子、臨床的相関物、および血液分析物の間の関係を、単変量ノンパラメトリック検定に基づく統計解析を用いて評価した。表E13は、単変量解析の結果を列記する。この評価において、40歳未満の年齢および事前のHSCTなしは、CRSまたはNTの発生率と相関した。年齢が40歳未満の対象は、より高齢の患者よりも、より高い腫瘍負荷量の統計学的に異なる割合を有することが観察されなかった。2のECOGスコアを有する対象は、ECOGスコア0~1を有する対象と比較して、より高い腫瘍負荷量の統計学的に異なる割合を有さなかった。事前のHSCTまたはダブル/トリプルヒットもしくはダブルエクスプレッサーを有さない人々は、CRSまたはNTに関連していなかった。

【1098】

（表 E 13）キーサブグループの単変量解析

変数, n (%)	CRS			NT		
	任意の グレード	グレード 1/2	グレード 3/4	任意の グレード	グレード1/2	グレード 3/4
フル集団 (N = 91)						
年齢						
< 40 歳 (n = 8)	5 (63)	4 (50)	1 (13)	3 (38)	0	3 (38)
40~64 歳 (n = 49)	19 (39)	19 (39)	0	9 (18)	5 (10)	4 (8)
≥ 65 歳 (n = 34)	8 (24)	8 (24)	0	5 (15)	1 (3)	4 (12)
LD前のECOG PS						
0~1 (n = 81)	28 (35)	27 (33)	1 (1)	15 (19)	4 (5)	11 (14)
2 (n = 10)	4 (40)	4 (40)	0	2 (20)	2 (20)	0
ダブル/トリプルヒットまたはダブルエクスプレッサー						
あり (n = 30)	12 (40)	12 (40)	0	6 (20)	3 (10)	3 (10)
なし (n = 22)	6 (27)	6 (27)	0	4 (18)	2 (9)	2 (9)
以前のHSCT						
あり (n = 39)	10 (26)	10 (26)	0	5 (13)	4 (10)	1 (3)
なし (n = 52)	22 (42)	21 (40)	1 (2)	12 (23)	2 (4)	10 (19)

【1099】

K. ピーク血液分析物、奏効、および毒性

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)などのサイトカインおよび炎症マーカーを含む、血液分析物のピーク処置後血漿レベルを、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、任意のCRSまたはNTを有することが観察されなかった対象と比較した。図20A (CRS; CRSグレード0、n=51; CRSグレード1~4、n=28) および図20B (NT; NTグレード0、n=63; NTグレード1~4、n=16) に示されるように、より高いピーク血漿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に関連することが観察された (CRSなし: 任意のCRSおよびNTなし: 任意のNTについて、IL-15 (それぞれP=0.05および0.006) を除いて、ウィルコクソンp値<0.001)。

【1100】

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ベータ (TGF- β)などのサイトカインおよび炎症マーカーを含む、血液分析物のピーク血漿レベルを、安定疾患 (SD) もしくは進行性疾患 (PD) を有する対象 (N=17) におけるレベルと比較して、完全奏効 (CR) もしくは部分奏効 (PR) の最良総合効果 (BOR) を有する対象 (N=57) について; または3ヶ月でCR/PRを示した対象 (N=35) と比較して、3ヶ月でSDもしくはPD (SD/PD) を有する対象 (N=31) について、評価した。図21A (最良総合効果 (BOR)) および図21B (3ヶ月奏効) に示すように、より低いピーク血漿サイトカインレベルおよび炎症マーカーレベルが、3ヶ月でのより良好なBORおよび奏効に関連することが観察された (ウィルコクソンp値<0.05、多重性の調整を伴わない)。

【1101】

本試験において、抗CD19 CAR⁺細胞組成物の投与は、高リスク疾患特性を有する再発性/治療抵抗性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫 (NHL) を有する対象に施された。永続性の奏効を含む奏効が、観察され、DL2での81%のORR、63%のCRを含み、3ヶ月でCRであった患者の80%は、すべての用量レベルで、6ヶ月でCRのままであり、すべての用量レベルで処置された対象のDOR中央値は9.2ヶ月であり、本実施例における解析の時点では、CRの継続期間の中央値に到達していない。結果はまた、一部の態様では外来患者投与と一致し得る、管理可能な毒性レベルおよび好ましい安全性プロファイルと一致していた。低い割合の重度のCRS (1%) および重度の神経毒性 (12%) が観察され、最初の72時間にはほとんど事象がなかった。結果は、外来患者投与の実現可能性と一致していた。

【1102】

薬物動態評価により、CAR⁺ T細胞のより高い拡大増殖は、概して、CRSおよびNTの割合の増加に関連していたことが示された。DL2を受けた対象は、DL1を受けた対象と比較してより高いCAR T曝露を示し、これは概して、毒性の発生率の増加を伴わない、奏効の永続性の増加に対応した。一部の局面では、LDC前などの処置前の、恒常性サイトカインおよび炎症性サイトカインならびに腫瘍負荷量を含む患者因子が、非常に高い拡大増殖および毒性に関連し、かつ/またはそれを駆動することが観察された。投与されたCAR⁺ T細胞は、対象の間でのおよび疾患タイプ間の変動を伴って、すべての患者の血液および骨髄において拡大増殖することが示された。投与されたCAR⁺ T細胞はまた、長期持続性も示し、評価可能な患者の75% (9/12) は、12ヶ月で検出可能なCAR T細胞を有していた。CAR T細胞およびB細胞形成不全が、再発時に依然として存在することが観察され (それぞれ11/12および12/12人の患者)、これは、腫瘍がCAR T細胞作用を回避し得ること、および、再発を予防する、または消耗したCAR T細胞を強化、ブースト、もしくは増強するために、併用戦略が有効であり得ることを支持する。概して、より高い奏効の傾向が、対象の間での変動を伴って、より高い増大で観察され、これは、他の患者因子および/または疾患の特徴、例えば、腫瘍負荷量が、奏効の決定に寄与し得ることを支持する。

【1103】

実施例4 投与のための治療用T細胞組成物の属性および組成物の作製のためのプロセス

上記の実施例1および2における投与のために用いた、CD19に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己T細胞を含有する例示的な治療用T細胞組成物を、フローサイトメトリーおよびインビトロアッセイを用いて、100よりも多い表現型、機能、および細胞の健康に関連する属性について評価した。再発性/治療抵抗性B細胞非ホジキンリンパ腫の処置のための抗CD19 CAR-T細胞療法を評価する臨床試験に登録された対象について作製された治療用細胞組成物を、検討した（N=63；コアコホート）。細胞を、操作の前および後に、様々な属性について評価した。評価された例示的な属性を、表E14に示す。CAR T細胞のメモリー表現型および細胞の健康の表現型は、フローサイトメトリーを用いて検討した。T細胞機能は、インビトロ抗原特異的バイオアッセイを用いて評価した。特徴決定および放出テストは、代表的な数の凍結融解サイクルを経験した治療用T細胞組成物に対して実施した。

【1104】

（表E14）抗CD19 CAR T細胞を含有する治療用細胞組成物において測定された代表的な特徴決定属性

細胞組成物特徴決定クラス	代表的な属性
細胞の健康	生存率 活性細胞内カスパーゼ-3 アネキシンV
メモリー表現型	CCR7 (C-Cケモカイン受容体タイプ7)
細胞機能	TNF- α (腫瘍壊死因子 α) などの 炎症性サイトカイン

【1105】

投与用の細胞組成物の作製のために、白血球アフェレーシスを介して、自己細胞を対象から単離した。白血球アフェレーシス試料を、CAR発現細胞の作製のためのプロセスに供した。プロセスには、自動化洗浄を用いた細胞の洗浄、ならびにCD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の精製のための免疫親和性ベースの選択が含まれ、それぞれ、CD8⁺細胞について濃縮された（細胞の99%の中央値、四分位範囲（IQR）98～100%がCD8⁺であった）、およびCD4⁺細胞について濃縮された（細胞の99%の中央値、IQR 99～100%がCD4⁺であった）、2つの組成物を結果としてもたらした。

【1106】

濃縮されたCD4⁺組成物およびCD8⁺組成物の細胞を、41BB共刺激ドメインを有する抗CD19 CARをコードするベクターでのレンチウイルス形質導入に、別々に供した。形質導入された集団を、次いで、細胞の拡大増殖のための刺激試薬の存在下で、別々にインキュベートした。拡大増殖したCD8⁺細胞およびCD4⁺細胞を、別々に製剤化して凍結保存し、投与前に保管した。ロット間および/または異なる患者に由来する細胞組成物間のバリエーション、例えば、細胞の健康を示すパラメータにおいて、異なる患者属性を有するものを最小限にするために、細胞を、ロットにわたって一定の体積で保持した。細胞生成物は、狭い範囲の生細胞濃度を示した（1つのグループの対象についての細胞組成物の評価に基づく、CD8⁺：31×10⁶細胞/mLの中央値、IQR 28～40×10⁶細胞/mL、N=38；CD4⁺：35×10⁶細胞/mLの中央値、IQR 31～40×10⁶、N=36）。

【1107】

図26に示され、表E15にまとめられるように、自動化T細胞精製は、純粋なCD8⁺ T細胞集団およびCD4⁺ T細胞集団を結果としてもたらした。この戦略は、非T細胞に形質導入する確率を低減させ、拡大増殖期間とは独立して治療用細胞組成物において高いT細胞純度を結果としてもたらした。

【1108】

（表E15）プロセス段階によるT細胞純度（全白血球の%）

		白血球 アフレシス	精製後	プロセス中	薬物組成物
CD4 ⁺ T細胞 頻度	中央値	17.6	95.3	98.9	99.2
	IQR	11.7~24.7	92.1~98.5	98.1~99.2	98.7~99.6
CD8 ⁺ T細胞 頻度	中央値	19.2	96.0	98.9	99.3
	IQR	13.2~30.9	93.4~98.6	98.0~99.2	98.4~99.7

【1109】

投与の場所で、細胞組成物を解凍し、適切な用量におけるCD8⁺CAR⁺細胞およびCD4⁺CAR⁺細胞の数に対応する各組成物の標的体積に従って、別々に投与した（例えば、DL1については、 5×10^7 個の総CAR発現T細胞（各々 2.5×10^7 個のCAR発現CD4⁺細胞およびCAR発現CD8⁺細胞）を含有し、またはDL2については、 1×10^8 個の総CAR発現T細胞（各々 5×10^7 個のCAR発現CD4⁺細胞およびCAR発現CD8⁺細胞）を含有する）。

【1110】

臨床治験中に、高い体積の製剤化から低い体積の製剤化へのプロセス変更があった。変更後の治療用細胞組成物は、一定の低い体積で製剤化され、狭く制御された範囲の生細胞濃度を有した。場合によっては、低い体積の製剤化が、高い体積の製剤化の代わりに用いられた。投与のための組成物におけるCAR発現T細胞の健康を示すパラメータは、例えば、高い体積および低い体積で製剤化された細胞組成物における、解凍後の生存率、細胞表面アネキシンV発現、および活性細胞内カスパーゼ3のレベルを測定することによって評価した。

【1111】

高い体積の製剤化から低い体積の製剤化へのプロセス変更は、プロセス堅牢性の増加、および細胞の健康の属性についての変動の減少を、結果としてもたらした。個々の細胞組成物由来のCD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の中の濃度、生細胞のパーセンテージ、および活性カスパーゼ-3陰性細胞のパーセンテージについての値を、図27A~27Cに示し、表E16にまとめる。アネキシンV発現細胞のパーセンテージの中央値は、CD8⁺CAR⁺ T細胞の11%（IQR 9~18%；N=33）、およびCD4⁺CAR⁺ T細胞の10%（IQR 8~17%；N=31）であった。カスパーゼ3発現は、アネキシンV発現に類似していることが観察された。低い体積の製剤化へのシフトは、プロセスの堅牢性の増加を結果としてもたらし、細胞の健康の属性の分散を低減させた。

【1112】

（表E16）細胞の健康の属性

		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		高い製剤化 体積	低い製剤化 体積	高い製剤化 体積	低い製剤化 体積
細胞濃度 x10 ⁶ 細胞/mL	中央値	17.1	37.2	12.1	30.8
	IQR	15.9~19.3	31.7~40.4	10.9~15.3	28.5~38.0
細胞生存率(%)	中央値	82.8	82.5	72.0	80.3
	IQR	79.5~84.7	80.4~84.3	69.3~76.6	76.4~83.3
カスパーゼ-3 陰性細胞(%)	中央値		82.8		82.5
	IQR		79.5~84.7		80.4~84.3

【1113】

投与のための組成物におけるCAR⁺CD4⁺ T細胞およびCAR⁺CD8⁺ T細胞の量は、正確に制御された。例示的なセットの対象に実際に投与された細胞の数は、所与の用量についての細胞の標的数の8%以下以内であることが観察された：

・DL1で細胞を投与された対象（n=48）について、 $2.4 \sim 2.7 \times 10^7$ 個（標的±8%）のCD4⁺CAR⁺ T細胞および $2.4 \sim 2.7 \times 10^7$ 個（標的±8%）のCD8⁺CAR⁺ T細胞

・DL2で細胞を投与された対象（ $n=20$ ）について、 $4.6\sim 5.1\times 10^7$ 個（標的 $\pm 8\%$ ）のCD4⁺CAR⁺ T細胞または $4.6\sim 5.1\times 10^7$ 個（標的 $\pm 8\%$ ）のCD8⁺CAR⁺ T細胞。

【1114】

投与された用量の範囲は、異なる例示的なセットの対象において、低い変動を有することが見出された。

- ・DL1で $48\sim 52\times 10^6$ 個のCD3⁺CAR⁺ T細胞（ $n=34$ ）
- ・DL2で $96\sim 101\times 10^6$ 個のCD3⁺CAR⁺ T細胞（ $n=29$ ）
- ・DL1で $24\sim 27\times 10^6$ 個のCD4⁺CAR⁺ T細胞またはCD8⁺CAR⁺ T細胞（ $n=34$ ）
- ・DL2で $46\sim 51\times 10^6$ 個のCD4⁺CAR⁺ T細胞またはCD8⁺CAR⁺ T細胞（ $n=29$ ）。

【1115】

図28Aに示されるように、対象に投与されたCAR発現T細胞組成物は、高いT細胞純度および低いロット間の分散を示すことが観察された。例えば、プロセスおよび生成物制御を考慮して、CAR T細胞を含有する治療用細胞組成物は、細胞特異的なT細胞機能において低いロットとロットとの間の変動を有することが観察された。

【1116】

インビトロ抗原特異的サイトカイン蓄積および細胞内サイトカイン染色（ICS）により、複数のサイトカイン（IL-2、TNF- α 、およびIFN- γ ）のサイトカイン産生について、ロット間で同様の低い分散が示された。例示的なICS実験において、組成物由来の細胞を、CD19で刺激し、TNF- α を含むサイトカイン、およびメモリー表現型マーカーとしてのC-Cケモカイン受容体タイプ7（CCR7）を含む表面タンパク質について染色して、フローサイトメトリーによって解析した。サイトカインまたは表面タンパク質について陽性であった、投与のための組成物における細胞の数を、決定した。図28Bは、DL1およびDL2での投与のためのCAR T細胞組成物中に存在する、CD4⁺CAR⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺細胞、CD4⁺CAR⁺TNF- α ⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺TNF- α ⁺細胞、CD4⁺CAR⁺CCR7⁺およびCD8⁺CAR⁺CCR7⁺の数を示す。これらの結果を、表E17にまとめる。結果は、CD4⁺CAR⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺細胞、CD4⁺CAR⁺TNF- α ⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺TNF- α ⁺細胞、CD4⁺CAR⁺CCR7⁺細胞およびCD8⁺CAR⁺CCR7⁺細胞の数における低い変動を示す。例えば、TNF- α 産生について陽性の細胞の数の、狭い範囲が観察された（ $n=61$ ）。

【1117】

（表E17）制御された用量、T細胞表現型、および細胞特異的な機能（ $\times 10^6$ 細胞）

	CD4 ⁺ CAR ⁺		CD8 ⁺ CAR ⁺		CD4 ⁺ CAR ⁺ TNF- α ⁺		CD8 ⁺ CAR ⁺ TNF- α ⁺		CD4 ⁺ CAR ⁺ CCR7 ⁺		CD8 ⁺ CAR ⁺ CCR7 ⁺	
	DL1	DL2	DL1	DL2	DL1	DL2	DL1	DL2	DL1	DL2	DL1	DL2
中央値	25.1	50.1	25.0	50.0	23.0	47.4	19.9	41.7	11.1	15.8	8.9	15.0
IQR	24.7~ 25.3	49.6~ 50.0	24.8~ 25.2	49.6~ 50.4	21.3~ 23.5	46.6~ 48.5	18.3~ 21.8	39.9~ 46.0	5.5~ 14.1	11.0~ 26.0	3.0~ 14.8	8.6~ 25.3

【1118】

CD19での刺激後の腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）のCAR⁺細胞による産生を示すパラメータは、異なるロットの間で狭い範囲を示し、相対標準偏差（RSD）は、CD4⁺CAR⁺ T細胞について37%（ $N=59$ ）、CD8⁺CAR⁺ T細胞について51%（ $N=61$ ）であった。

【1119】

結果は、CD4⁺ CAR T細胞およびCD8⁺ CAR T細胞の正確なかつ一貫した用量、CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の培養条件の制御および最適化、サイトカイン産生の低い変動、ならびに/または投与のための一定の製剤化および組成物の体積を含有する組成物は、組成物において一貫した細胞の健康をもたらすことができるという観察と一致していた。提供される態様では、このような製造および制御プロセスの局面が、多数の異なる対象由来の細胞を用いて操作され、かつ多数の異なる対象に対する投与のために作製される、このような細胞組成物の属性における低い変動に寄与する。一部の局面におけるこのような局面には、対象の間での投与されるCD4⁺細胞およびCD8⁺細胞の正確な一貫した一律用量；CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞の培養条件の制御および最適化、例えば、表現型（例えば、C

CR7) およびインビトロ機能 (例えば、抗原刺激後のIL-2、TNF- α 、およびIFN- γ 産生) の、例えば異なる対象の間での低い薬物生成物ロット間の変動を結果としてもたらすもの; ならびに、細胞の健康を示す属性において、方法によって作製される治療用細胞組成物の間で一貫性を結果としてもたらすかまたはそれに寄与することができる、一定の製剤化および薬物生成物の体積の使用が含まれる。

【1120】

実施例5 抗CD19 CAR発現細胞の投与のための再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫 (NHL) を有する対象由来の投与前および投与後の腫瘍生検材料におけるバイオマーカー評価

いくつかのバイオマーカーの発現を、CAR発現細胞の投与の前および/または後に対象から収集された腫瘍生検材料において評価した。

【1121】

A. 腫瘍生検試料

実施例1.A.2における評価の時点に基づいて、上記の実施例1および2に記載される、CD19に特異的なキメラ抗原受容体 (CAR) を発現する自己T細胞を含有する治療用CAR⁺ T細胞組成物での処置を受けた、再発性または治療抵抗性の (R/R) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) またはマントル細胞リンパ腫 (MCL) を有する選択された対象から、腫瘍生検材料を収集した。腫瘍生検材料は、CAR⁺ T細胞の投与前 (処置前)、および投与の7~20日後 (処置後) に取得した。進行中の試験において、実施例1.A.2における時点までの評価についての結果を、本実施例に記載する。28人の全対象 (25人がDLBCLおよび3人がMCL) 由来の43種類の生検材料 (26種類が処置前; 17種類が処置後、および15種類が対応したペア) から、結果を検討した。

【1122】

B. バイオマーカー、奏効、および安全性アウトカムの評価

腫瘍生検材料におけるCAR⁺ T細胞の浸潤を、抗CD19 CARをコードするmRNAに特異的なインサイチュハイブリダイゼーション (ISH) プローブを用いて定量した。CAR⁺ T細胞、非CAR T細胞、およびB細胞を、CAR発現細胞についての細胞表面サロゲートマーカー、CD4、CD8、CD19、CD20、CD73、FOXP3、CD163、IDO、およびPD-L1を検出するマルチプレックス免疫蛍光 (IF) アッセイを用いて数え上げた。腫瘍生検切片を、ヘマトキシリン・エオジン (H&E) で染色し、組織の品質および腫瘍特定のために評価した。免疫蛍光画像を、画像解析ソフトウェアを用いて解析した。奏効アウトカムに対する潜在的な相関を、単変量t検定に基づく統計解析を用いて評価し、p値は、多重性調整を伴わない両側であった。

【1123】

CAR⁺ T細胞の投与の3ヶ月後を含む、投与後の様々な時点で腫瘍負荷量を評価すること、および、対象が、進行性疾患 (PD)、安定疾患 (SD)、部分奏効 (PR)、または完全奏効 (CR) を有するかどうかを判定することを含んで、対象を、奏効および安全性アウトカムについて評価した。評価された安全性アウトカムには、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (CTCAE) scale, version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03) に従って、1~5スケールでグレード分類された神経毒性 (錯乱、失語症、脳症、ミオクロヌス発作、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) が含まれた。

【1124】

C. 結果

観察された客観的奏効率 (ORR; CRおよびPRを含む) は、生検材料が評価された対象において71% (20/28) であった。グレード1、2のCRSが、生検材料が評価された対象の36% (10/28; グレード1、2) において観察され、グレード2~4のNTが、生検材料が評価された対象の18% (5/28) において観察された。

【1125】

処置前の腫瘍生検材料は、多様な細胞組成: 腫瘍細胞 (中央値: 77%; 範囲5~96%)

10

20

30

40

50

、CD4⁺細胞（0.90%；0.02～15%）、およびCD8⁺細胞（1.5%；0～23%）を含有することが観察された。結果により、CAR⁺ T細胞投与の3ヶ月後にCRまたはPRを有する対象は、PDを有する対象と比較して、より高い処置前の腫瘍における内在性CD4⁺細胞のパーセンテージを有することが示された（CR、PRの中央値：7.9%；PDの中央値：0.38%； $p < 0.0001$ ）。処置前の腫瘍におけるCD8⁺細胞のパーセンテージは、3ヶ月奏効グループの間で異ならなかった（CR、PRの中央値：1.9%；PDの中央値：0.47%； $p = 0.6496$ ）。

【1126】

処置後の生検材料において、CAR⁺ T細胞は、腫瘍に浸潤し、生検試料における細胞の最大で22%を構成することが観察された。処置後の試料（投与の7～20日後）における腫瘍浸潤のレベルは、SDまたはPD（中央値：0.51%）の最良総合効果（BOR）を達成するように進んだ対象と比較して、CR（中央値：3.9%）またはPR（中央値：1.1%）を達成するように進んだ対象において、より高いことが観察された。CD4⁺ CAR⁺ T細胞およびCD8⁺ CAR⁺ T細胞は両方とも、処置後の時点（投与の7～20日後）で腫瘍区域に浸潤していたことが観察されたが、CRを達成するように進んだ対象は、この処置後の時点で、SDまたはPDのBORを達成するように進んだ対象と比較して、より高いCD8⁺ CAR⁺ T細胞：CD4⁺ CAR⁺ T細胞の比を有することが観察された（CRの中央値：0.83；SD、PDの中央値：0.14； $p = 0.0097$ ）。

【1127】

個々の対象由来の対応した処置前の生検材料と処置後の生検材料とを比較すると、結果により、SDまたはPDのBORを最終的に達成する対象と比較して、腫瘍においてCD8⁺細胞（CAR⁺ Tおよび非CAR⁺ T）のより大きな処置後の増加を有する、CRまたはPRのBORを最終的に達成する対象に向かう傾向が示された（CR、PRの中央値変化：+5.3%；SD、PDの中央値変化：+0.06%； $p = 0.1225$ ）。

【1128】

CD73、FOXP3、CD163、IDO、およびPD-L1を含む免疫抑制因子の発現は、処置前（CD73（中央値：1.5%；範囲0～42%）、FOXP3（0.10%；0～1.5%）、IDO（0.06%；0～11%）、CD163（1.2%；0～24%）、およびPD-L1（0.16%；0～56%））と処置後（CD73（1.6%；0～53%）、FOXP3（0.09%；0～4.3%）、IDO（0.28%；0～15%）、CD163（3.6%；0～22%）、およびPD-L1（3.3%；0～65%））の対象の間で様々であった。対応した生検材料におけるCD8⁺細胞の処置後の増加が、IDO（ $R^2 = 0.64$ ）およびPD-L1（ $R^2 = 0.61$ ）の発現の処置後の増加に関連することが観察された。この結果は、評価された時のCD8⁺CAR⁺細胞の浸潤は、ある程度の奏効または奏効の継続期間を達成する潜在的な可能性を示し得る、ならびに、このような細胞の存在および/または活性は、TME因子の上方制御を結果としてもたらし得るという結論と一致している。

【1129】

D. 結論

CAR⁺ T細胞投与の3ヶ月後の永続性の奏効は、処置前の腫瘍におけるより高いレベルのCD4⁺細胞に関連することが観察された。処置後の腫瘍細胞において、CAR⁺ T細胞は、CD4⁺およびCD8⁺の両方とも、腫瘍および隣接組織に浸潤することが観察された。ORRは、腫瘍生検材料におけるCAR⁺ T細胞の増加に関連していた。処置前の腫瘍生検材料におけるCD8⁺レベルと比較した、処置後の腫瘍生検材料におけるCD8⁺レベルの増加が、IDOおよびPD-L1発現の増加に関連していた。一部の態様では、これらの経路を標的とする治療法、例えば、CAR-T細胞の投与時または投与後に投与されるものが、CAR⁺ T細胞投与後の1つまたは複数の治療アウトカムまたはその継続期間を増強する可能性がある。

【1130】

実施例6 抗CD19 CAR発現細胞の投与後の再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象における奏効および安全性アウトカムのさらなる評価

奏効および安全性アウトカムを、上記の実施例1および3に記載される臨床試験におけるその後の時点で、患者において評価した。

【1131】

A. 対象および処置

本実施例に示されるこの時点での解析は、抗CD19 CAR発現細胞を投与されていたフルコホートにおける合計で102人の対象（73人はコアコホート中）の評価に基づく。フルコホートには、DLBCL（DLBCL, NOS、デノボおよび任意のインドレントリンパ腫から形質転換したもの）；高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒット）；CLLまたはMZLから形質転換したDLBCL；PMBCL；およびFL3B、ECOG 0～2、2種類の治療ライン後を有する対象が含まれ；解析のためのコアコホートには、DLBCL, NOSおよび濾胞性リンパ腫から形質転換したもの（tFL）、または高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒット）を有する、および0または1のEastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）を有する対象が含まれた。1種類の治療ライン後のMCLを有する対象もまた、試験に含めた。フルコホートおよびコアコホートにおける処置された患者のおよそ90%は、ダブル/トリプルヒットエクस्पレッサー、原発性治療抵抗性疾患、2種類以上の治療ラインに対する抵抗性、全くCRを達成していない、自己幹細胞移植（ASCT）を全く受けていない、または2のECOG PSなどの、3～6ヶ月の短い全生存期間（OS）中央値を予測する少なくとも1つの高リスク疾患特性を有していた（Crump et al., Blood (2017) 130:1800-1808およびVan de Neste et al., Bone Marrow Transplant. (2016) 51(1):51-7を参照されたい）。

10

【1132】

この時点で、合計で134人の対象が白血球アフェレーシスを受けており、そのうち2人は、組成物が利用不可能であった。生成物は、DLBCLコホートにおいてアフェレーシスを受けた対象の99%（132/134）について利用可能であった。生成物が利用可能であった別の18人の対象のうち、5人は撤退しており、13人は、進行性疾患が発症したかまたは死亡していた。合計で114人の対象に、抗CD19 CAR発現細胞が投与されており、そのうち12人は、不適合抗CD19 CAR発現細胞（ある特定の規格を必ずしも満たさないが、投与は安全であると考えられた組成物）を受けた。対象は、DL1（n=45）、2回用量のDL1（n=6）、またはDL2（n=51）を受けた。マントル細胞リンパ腫（MCL）を有する7人の対象は、DL1でCAR⁺細胞を投与されていた。この時点で、8人の対象が、外来患者の境遇で処置された。

20

【1133】

その時点でのフルコホートおよびコアコホートの対象の人口統計およびベースラインの特徴を、表E18に示す。

30

【1134】

（表E18）患者の特徴：DLBCLコホート

40

50

特徴	フル (n = 102)	コア (n = 73)
年齢中央値 (範囲), 歳	61 (20~82)	60 (20~82)
≥0 (20~82) (範囲)	37 (36)	24 (33)
B-NHL サブタイプ, n (%)		
DLBCL, NOS デノボ	63 (62)	53 (73)
FLから形質転換したもの (tFL)	23 (23)	20 (27)
MZLから形質転換したもの (tMZL) /CLLから形質転換したもの (tCLL)	6 (6)/6 (6)	0
濾胞性、グレード 3B/PMBCL	1 (1)/3 (3)	0
分子サブタイプ, n (%)		
ダブル/トリプルヒット ^a	19 (19)	16 (22)
患者の特徴, n (%)		
ECOG PS 0~1	93 (91)	73 (100)
IPI 3~5	43 (42)	26 (36)
CNS 合併症	2 (2)	1 (1)
化学療法抵抗性 ^b	71 (70)	49 (67)
以前の療法ライン, 中央値 (範囲)	3 (1~8)	3 (2~8)
全くCRを達成していない	49 (48)	36 (49)
任意の HSCT	41 (40)	28 (38)
以前の自己	38 (37)	28 (38)
以前の同種異系	5 (5)	0

HSCT、造血幹細胞移植。IPI、国際予後指標；SD、安定疾患；WHO、世界保健機関。

^a 治験開始時には、DLBCL, NOS組織像に含まれた；直近のWHO判断基準（Swerdlow et al., (2016) Blood 127(20):2375-2390）に基づき、現在は、DLBCL組織像を有する mycならびに bcl2 および/または bcl6 の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒット）とみなされる。

^b 最後の化学療法含有レジメンに対してSDもしくはPD、または自己SCT後12ヶ月未満で再発。

【1 1 3 5】

B. 処置後の安全性および奏効アウトカム

表E19は、フルコホートおよびコアコホートの安全性アウトカムを示す。示されるように、CRSまたはNTによる死亡は観察されなかった。フルコホートにおいて、CRSの発症までの時間の中央値は、5日（範囲、2~12日）であり、NTについては10日（範囲、3~23日）であった。フルコホートにおいて、毒性介入として、17%（n=17）はトシリズマブを受け、21%（n=21）はコルチコステロイドを受けた。コアコホートにおいて、CRSまたはNTのいかなる増加も、DL1と比較してDL2で観察されなかった。

【1 1 3 6】

（表 E 1 9）CAR⁺細胞投与後の安全性アウトカム

	フル	コア		
	すべての用量レベル n = 102	すべての用量レベル ^a n = 73	DL1S n = 33	DL2S n = 37
CRS, n (%)				
任意のグレード	38 (37)	27 (37)	14 (42)	11 (30)
グレード ½	37 (36)	26 (36)	13 (39)	11 (30)
グレード ¾ (sCRS)	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0
神経毒性, n (%)				
任意のグレード	23 (23)	18 (25)	8 (24)	9 (24)
グレード ½	10 (10)	7 (10)	1 (3)	6 (16)
グレード ¾ (sNT)	13 (13)	11 (15)	7 (21)	3 (8)
任意, n (%)				
CRS または NT	44 (43)	32 (44)	15 (45)	15 (41)
sCRS または sNT	13 (13)	11 (15)	7 (21)	3 (8)

^a 3人の患者が、DL1D（用量レベル1、2用量スケジュール）で処置され、類似したアウト

カムであった。

【1137】

図29は、検査所見の異常および治療下で発現した有害事象（TEAE）を経験していることが観察された、この時点でのフルコホートにおける対象のパーセンテージ（ $n=102$ ）を示す（少なくとも28日の追跡調査を伴う、DL1の適合生成物で処置されたMCLを有する6人の対象についてのデータは、含まれない；対象の20%以上において起こったTEAEおよび検査所見の異常を示す）。

【1138】

表E20に示されるように、高い奏効率が、再発性または治療抵抗性の（R/R）DLBCLを有する対象において観察された。結果は、コアコホートにおける処置アウトカムに対する用量応答効果と一致している。閾値よりも上の腫瘍負荷量を有する対象（ 50 cm^2 よりも大きい生成物寸法の総計（SPD）である体積測定腫瘍測定値によって示される）は、DL1およびDL2を受けた対象の間で同様に分配されていた（各グループにおける対象のおよそ1/3）。

【1139】

（表E20）CAR⁺細胞投与後の奏効

	フル	コア		
	すべての用量レベル ($n=102$)	すべての用量レベル ^a ($n=73$)	DL1S ($n=33$)	DL2S ($n=37$)
ORR (95% CI), %	75 (65-83)	80 (68-88)	79 (61-91)	78 (62-90)
CR (95% CI), %	55 (45-65)	59 (47-70)	55 (36-72)	62 (45-78)
3-mo ORR (95% CI), %	51 (41-61)	59 (47-70)	52 (34-69)	65 (48-80)
3-mo CR (95% CI), %	38 (29-48)	45 (34-57)	36 (20-55)	51 (34-68)
6-mo ORR (95% CI), %	40 (31-50)	47 (35-59)	42 (26-61)	49 (32-66)
6-mo CR (95% CI), %	34 (25-44)	41 (30-53)	33 (18-52)	46 (30-63)

^a3人の患者が、DL1D（用量レベル1、2用量スケジュール）で処置され、類似したアウトカムであった。

【1140】

コアコホートにおけるすべての用量レベルで処置されたすべてのDLBCL患者を含んだ、高リスクDLBCLサブグループにおける対象の様々なサブグループの間の6ヶ月客観的奏効率（ORR）を、図30に示す。結果は、抗CD19 CAR⁺ T細胞投与について、高リスクDLBCLサブグループにおける高い永続性のORRを示した。

【1141】

奏効の継続期間（DOR、8ヶ月の追跡調査期間中央値を伴う）および全生存期間（最良総合効果（ノンレスポンス、CR/PR、CR、および/またはPR）によってグループ分けされたもの、12ヶ月の追跡調査期間中央値を伴う）についての結果を、図31A～31Dにおいて、フルコホートおよびコアコホートのコホートの対象について示す。結果は、コアコホートにおいて、3ヶ月でCRを有する対象の88%が、6ヶ月でCRを示し続け、6ヶ月でCRを示した対象の93%が、奏効をより長い期間示し続けたことを示した。

【1142】

結果は、CD4⁺ CAR⁺ T細胞およびCD8⁺ CAR⁺ T細胞の正確なかつ一貫した用量を含有する抗CD19 CAR⁺細胞組成物の投与が、予後不良および/または重い前処置を伴うR/RアグレッシブNHLを有する対象において、永続性の奏効を結果としてもたらすという観察と一致していた。結果は、コアコホートにおいて好ましい永続性の奏効率を示し、6ヶ月で49%のORRおよび46%のCR率であり、6ヶ月でCRであった（すべての用量レベルの）対象の93%が、この時点で奏効のままであった。結果はまた、低い割合の重度のCRS（1%）および重度の神経毒性（13%）を含む、管理可能な毒性および好ましい安全性プロファイルと一致しており、これは、一部の局面では、外来患者投与を支持する。

【1143】

実施例7 抗CD19 CAR発現細胞の投与後の再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫

10

20

30

40

50

(NHL)を有する対象における資源利用および処置前パラメータおよび拡大増殖の評価

様々な医療資源ならびに血液分析物および疾患負荷量などの様々な処置前パラメータの利用、ならびに細胞の拡大増殖を、抗CD19 CAR発現T細胞治療用組成物を受けていた再発性/治療抵抗性NHLを有する対象における上記の実施例に記載される、臨床試験に記載される患者において評価した。

【1144】

実施例7.I.A. 対象および処置

最初の解析を、実施例1、3、および6に記載される臨床試験における特定の時点で行った。本実施例に示されるこの時点での解析は、フルコホートにおける合計で114人の対象の評価に基づく。この時点で、96人の対象が、入院患者の境遇で処置されており、18人の対象が、外来患者の境遇で処置されていた。

【1145】

その時点での入院患者および外来患者の境遇で処置された対象の人口統計およびベースラインの特徴を、表E21に示す。

【1146】

(表E21) 患者の特徴

人口統計/特徴	入院患者投与 (n=96)	外来患者投与 (n=18)
年齢中央値 (範囲), 歳	61 (20~82)	60 (23~76)
男性, n (%)	66 (69)	13 (72)
B-NHL サブタイプ, n (%)		
DLBCL, NOS デノボ	60 (63)	9 (50)
FLから形質転換したもの	22 (23)	5 (28)
MZL/CLLから形質転換したもの	9 (9)	0 (0)
濾胞性, グレード3B/PMBCL	2 (2)	4 (22)
分子サブタイプ, n (%)		
ダブル/トリプルヒット	19 (20)	2 (11)
患者の特徴		
ECOG PS 0~1 (JCAR017前), n (%)	81 (84)	18 (100)
CNS 合併症, n (%)	2 (2)	0 (0)
化学療法抵抗性, n (%)	66 (69)	14 (78)
以前の療法ライン, 中央値 (範囲)	3 (1~8)	2 (1~5)
全くCRを達成していない, n (%)	47 (49)	9 (50)
任意のHSCT, n (%)	39 (41)	6 (33)
以前の自己	36 (38)	6 (33)
以前の同種異系	5 (5)	0 (0)

CLL、慢性リンパ球性リンパ腫；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；ECOG PS、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score；FL、濾胞性リンパ腫；FL3B、濾胞性リンパ腫グレード3B；MZL、辺縁帯リンパ腫；NOS、他に特定されないもの；PMBCL、原発性縦隔B細胞リンパ腫；SCT、幹細胞移植；IPI、国際予後指標。治験開始時には、DLBCL, NOS組織像に含まれた；直近のWHO判断基準に基づき、3は現在、DLBCL組織像を有するMYCならびにBCL2および/またはBCL6の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル/トリプルヒット）とみなされる。b最後の化学療法含有レジメンに対してSDもしくはPD、または自己HSCT後12ヶ月未満で再発。

【1147】

実施例7.I.B. 安全性アウトカム

表E22は、入院患者または外来患者の境遇での投与によって処置されていた対象の、特定の安全性関連アウトカム（CRSおよび神経学的事象の発生率）を示す。CRSまたは神経学的事象中のICUへの入院は、入院患者処置を受けた9人の対象（9.4%）において、および外来患者処置を受けた1人の患者（5.6%）において起こった。

【1148】

(表 E 2 2) 投与の場所によるサイトカイン放出症候群および神経学的事象

	入院患者投与 (n=96)	外来患者投与 (n=18)
CRS^a, n (%)		
任意のグレード	35 (36.5)	6 (33.3)
グレード 1~2	34 (35.4)	5 (27.8)
グレード 3~4 (sCRS)	1 (1.0)	1 (5.6)
神経学的事象^b, n (%)		
任意のグレード	20 (20.8)	7 (38.9)
グレード 1~2	8 (8.3)	5 (27.8)
グレード 3~4 (sNE)	12 (12.5)	2 (11.1)
任意, n (%)		
CRS または NE	39 (40.6)	9 (50)
sCRS または sNE	12 (12.5)	2 (11.1)

CRS、サイトカイン放出症候群；NE、神経学的事象；sCRS、重症のCRS；sNE、重症のNE。

^aLee, et al. Blood, 2014.7によるグレード分類。

^bCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03によるグレード分類。

【1149】

実施例7.I.C. バイオマーカー、拡大増殖、および資源利用の評価

CAR発現細胞の投与の前（処置前）に、バイオマーカーであるLDH、CRP、およびフェリチンの発現を、対象から収集された腫瘍生検材料において評価し、対象における腫瘍負荷量を、生成物寸法の総計（SPD）である体積測定腫瘍測定値によって評価した。最大血清濃度（ C_{max} ；CD3+ CAR⁺細胞/ μ L血液）もまた、投与後の対象において決定した。対象を、閾値以下もしくは閾値よりも上のSPD、LDH、CRP、および C_{max} によって、または入院患者処置もしくは外来患者処置によってグループ分けし、医療資源利用を示す様々なパラメータ（入院日、集中治療室（ICU）における日、トシリズマブ使用（毒性介入のための作用物質、（%））、および昇圧剤、挿管、または透析の使用（毒性介入のための処置、（%）））との関連を評価した。

【1150】

図32A~32Fは、500細胞/ μ L以下または500細胞/ μ Lよりも上のCAR⁺細胞/ μ Lの C_{max} （図32A）；50 cm²以下または50 cm²よりも上のSPD（図32B）；500単位/L以下または500単位/Lよりも上のLDH（図32C）；10 mg/L以下のCRPおよび5000 ng/mL以下のフェリチン、または10 mg/Lよりも上のCRPおよび5000 ng/mLよりも上のフェリチン（図32D）、ならびに入院患者の境遇または外来患者の境遇（図32E~32F）によってグループ分けされた対象における、様々な医療資源パラメータの使用を示す。

【1151】

結果は、より低い、処置前の腫瘍負荷量、ある特定の血液分析物、例えばLDH、CRP、および/もしくはフェリチンの発現、ならびに/またはより低い、処置後のピークCAR+ T細胞数を有する対象における、低減した医療資源利用（例えば、毒性の処置または介入の低減した使用）と一致していた。外来患者の境遇で処置された対象においては、入院患者の境遇で処置された対象と比較して、病院滞在の長さには42%の低減があった。概して、毒性介入、例えば、トシリズマブ、挿管、昇圧剤、および透析の使用は、入院患者処置グループおよび外来患者処置グループの両方において低く、昇圧剤の使用は、外来患者処置グループにおいて、より高いことが観察された。結果は、外来患者投与の実現可能性と一致していた。

【1152】

実施例7.II.

上記の実施例7.Iに記載される同じ臨床試験において、サイトカイン放出症候群（CRS）

および神経学的事象（NE）の発生率、医療資源利用（HRU）、および費用を、実施例6に記載されるような抗CD19 CAR発現CD4/CD8細胞組成物の適合用量を受けていた102人の対象のサブセットにおいて評価した。患者の特徴、AE発生率、検査報告、施設の使用、および処方情報についての情報を、捕捉した。CRSおよびNEの発症および消散の日付内の医療資源利用（HRU）を、図40に記載されるような方法を用いて、各対象について特定した。HRUを、各対象について特定した。HRUが、CRS関連および/またはNE関連であったかどうかを判定するために、治験管理ガイドラインを照合した。CRSまたはNEのグレードに関連した費用を、公的データベースおよび全国平均費用についての文献を用いて適用した（表E22.1）。

【1153】

ベースラインの対象の人口統計および臨床的特徴を、CRSおよび/またはNEのプロファイルによって評価した。有害事象（AE）発生率を、それぞれ、Lee et al. (2014)およびCTCAE, version 4.03の判断基準によるCRSおよびNEのグレードによってを含み、実施例1に記載されるように評価した。CRSのみ、NEのみ、非並行のCRSおよびNE（すなわち、開始日～終了日にオーバーラップがない）、ならびに並行のCRSおよびNEの発生を、判定した。

【1154】

HRUを決定し、CRSおよびNEに関連する費用を、診断、投薬（例えば、トシリズマブおよびコルチコステロイドの利用）、ならびに施設利用（例えば、CRSおよび/またはNEのグレードによる滞在の平均長（LOS）、および集中治療室（ICU）利用）に基づいてを含み、推定した。CRSおよび/またはNEのグレードによる総費用の中央値を、推定し、CRSおよび/またはNEのプロファイルに従って解析した。

【1155】

（表E22.1）費用投入^a

投入	価格（範囲）	参照
診療所訪問当たりの費用	\$114	2018 OPPS National Reimbursement Rate
入院患者1日当たりの費用 ^b	\$2,668	Health Care Utilization Project – National Inpatient Sample 2015
ICU 1日当たりの費用 ^b	\$6,546	人工呼吸を伴わない ICU 1日当たりの推定費用 ^d
診断用臨床検査	(\$6～\$23)	2018 Clinical Laboratory Fee Schedule by HCPCS code, national reimbursement rate
診断検査	(\$360～\$486)	2018 OPPS and Physician Fee Schedule national reimbursement rates
投薬/薬物 ^c	(\$0.01～\$4,914) 1用量あたり	IBM Truven Micromedex RED BOOK®, WAC Price
トシリズマブ 80 mg/4mL パイアル ^d	\$436.81	IBM Truven Micromedex RED BOOK®, WAC Price

^aこれらの費用は、提供者の視点由来の一時性およびガイドライン要求を満たす任意のHRUに適用された。

^b2018年のUS\$に上昇されている。

^c処方された量での費用。

^dトシリズマブは、8 mg/kgで投与され、対象は、1回よりも多い用量を必要とし得る。HCPCS、医療共通手順コーディングシステム（Healthcare Common Procedure Coding System）；HRU、医療資源利用；ICU、集中治療室；OPPS、外来患者定額償還方式（Outpatient Prospective Payment System）；WAC、卸購入価格。

【1156】

AEプロファイルによる患者の特徴を、表E22.2に示す。評価された102人の対象のうち

、44人は、CRSおよび/またはNEを経験し、21人の対象（21％）は、CRSのみを有し（ $G \geq 3$ なし）、6人の対象（6％）は、NEのみを有し（ $G \geq 4$ なし）、6人の対象（6％）は、非並行のCRSおよびNEを有し、11人の対象（11％）は、並行のCRSおよびNEを有していた（1例のG4 CRSを含む）。CRSを経験した38/102人の対象（37％）のうち、1人は、グレード3/4のCRSを有していた。NEを経験した23/102人の対象（23％）のうち、10人（10％）はグレード1/2であり、13人（13％）はグレード3/4であった。44人の対象のサブセットのうち、各有害事象プロファイルにおける大多数は、他に特定されないDLBCLを有していた。これらの44人の対象のうち、70％は、 $G \leq 2$ の事象を有していた（44人の対象のうち31人）。CRSおよびNEの両方を有する対象のうち、94％は、CRSを最初に有していた（17人の対象のうち16人）。非並行事象を有する対象について、NEは、CRSが消散した後2日の中央値で発症した。並行事象およびNEの前のCRSを有する11人の対象のうち10人（91％）について、NEは、CRS発症後3.5日の中央値で発症した。

【1157】

（表E22.2）AEプロファイルによるCRSおよび/またはNEを有する患者の特徴（N=44）

	グレード ^a	n(%) ^b	年齢の中央値 (範囲)	男性 n (%)	NHLのタイプ DLBCL-NOS n (%)
CRSのみ	任意	21 (48)	55.7 (26~74)	11 (52.4)	13 (61.9)
	1	13(30)	57.5 (47~74)	7 (53.8)	8 (61.5)
	2	8(18)	52.8 (26~68)	4 (50)	5 (62.5)
NE(複数可)のみ	任意	6(14)	64.3 (47~84)	4 (66.7)	3 (50)
	1	1(2)	47	0	0
	2	3(7)	62.7 (57~73)	2 (66.7)	2 (66.7)
	3	2(5)	75.5 (67~84)	2 (100)	1 (50)
非並行の CRS および NE(複数可)	任意	6(14)	55.8 (33~73)	6 (100)	3 (50)
	CRSおよび NE(複数可) ≤ 2	2(5)	57 (55~59)	2 (100)	0
	CRSまたは NE(複数可) ≥ 3	4(9)	54.5 (29~73)	4 (100)	3 (75)
並行の CRS および NE(複数可)	任意	11(25)	54.5 (29~79)	8 (72.7)	8 (72.7)
	CRSおよび NE(複数可) ≤ 2	4(9)	62.25 (51~75)	4 (100)	4 (100)
	CRSまたは NE(複数可) ≥ 3	6(14)	53.7 (37~79)	3 (50)	3 (50)
	CRSおよび NE(複数可) ≥ 3	1(2)	29	1 (100)	1 (100)

^aCRSをグレード分類するためにはLee判断基準を用い、他方、NEをグレード分類するためにはCTCAE version 4.03を用いた。最大グレードによって判定した。

^bすべてのパーセンテージを、n/44人の対象を用いて計算する。

AE、有害事象；CRS、サイトカイン放出症候群；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；NE、神経学的事象；NHL、非ホジキンリンパ腫；NOS、他に特定されないもの。

【1158】

表E22.3は、毒性のグレードによるHRUを示す。CRSを有する38人の対象のうち、11人（29％）は、トシリズマブを受け（11/102、この時点で評価された対象の11％）、CRSおよび/またはNEを有する44人のうち、21人（48％）は、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン）を受けた（21/102、この時点で評価された対象の21％）。表E22.3に示されるように、コルチコステロイド使用の割合は、AEのグレードが増加するにつれて、すべてのCRSおよび/またはAEプロファイルにわたって増加した。

【1159】

（表E22.3）グレードによるHRC（N=44）

10

20

30

40

50

	グレード	n	LOSの 中央値 日数 (範囲)	ICUの使用 n (%)	トシリズマブ n (%)	コルチコステロイド n (%)
CRS のみ	1	13	5 (1~11)	0	2 (15.4)	0
	2	8	6 (4~8)	2 (25)	1 (12.5)	4 (50)
NE(複数可)のみ	1	1	0	0	0	0
	2	3	9 (6~18)	1 (33)	0	2 (66.7)
	3	2	16.5 (12~21)	2 (100)	0	2 (100)
非並行の CRS および NE(複数可)	CRS および NE(複数可) ≤ 2	2	6.5 (2~11)	0	1 (50)	1 (50)
	CRS または NE(複数可) ≥ 3	4	16.5 (11~25)	1 (25)	1 (25)	4 (100)
並行の CRS および NE(複数可)	CRS および NE(複数可) ≤ 2	4	10.5 (5~13)	0	2 (50)	1 (25)
	CRS または NE(複数可) ≥ 3	6	16 (13~56)	3 (50)	3 (50)	6 (100)
	CRS および NE(複数可) ≥ 3	1	56	1 (100)	1 (100)	1 (100)

10

CRS、サイトカイン放出症候群；HRU、医療資源利用；ICU、集中治療室；LOS、滞在の長さ；NE、神経学的事象。

【1160】

表E23は、処置された対象の間での各毒性発生率についてのHCRUおよび費用の中央値をまとめる。G ≤ 2のCRSおよび/またはNE：G ≥ 3のCRSおよび/またはNEのための全体的な費用の中央値は、\$16,533：\$70,666であった。表E23に示されるように、CRSおよび/またはNEのための総管理費用の中央値は、主として入院によるものであり、G ≤ 2のCRSおよびNEのみについては\$177~24,945、G ≤ 2の並行のCRSおよびNEについては\$31,018、G ≥ 3のCRSおよび/またはNEについては\$45,384~263,743であった。

20

【1161】

(表E23) グレードによる費用の中央値 (N = 44)

	グレード	n	診断	薬物	施設 ^a	合計
CRS のみ	1	13	\$70	\$332	\$13,341	\$13,743
	2	8	\$249	\$175	\$16,009	\$16,434
NE(複数可)のみ	1	1	\$63	\$0	\$114	\$177
	2	3	\$527	\$406	\$24,013	\$24,945
	3	2	\$1390	\$845	\$76,223	\$79,223
非並行の CRS および NE	CRS および NE ≤ 2	2	\$771	\$2,205	\$17,856	\$20,832
	CRS または NE ≥ 3	4	\$859	\$444	\$44,081	\$45,384
並行の CRS および NE	CRS および NE ≤ 2	4	\$606	\$2,169	\$28,243	\$31,018
	CRS または NE ≥ 3	6	\$1450	\$5,128	\$75,653	\$82,231
	CRS および NE ≥ 3	1	\$3407	\$10,092	\$250,244	\$263,743

30

^a施設費用は、診療所訪問、入院、および集中治療室の滞在を表す。

CRS、サイトカイン放出症候群；NE、神経学的事象。

40

【1162】

図41に示されるように、AEの重症度が増加するにつれて、CRSおよびNEのグループについて総LOSが増加し、ICU利用率が増加した。並行のCRSおよびNEを有する対象について、すべてのカテゴリーにおける健康資源利用が、1つまたは複数のグレード ≥ 3のAEで増加した。

【1163】

解析は、CAR発現T細胞の用量で処置された対象のうち、CRSおよび/またはNEの70%がグレード ≤ 2であった、臨床試験における時点に基づいた。病院およびICUでのLOSは、CRSおよび/またはNEの管理費用に関連していた。投薬（トシリズマブを含む）のための費用は、費用の主要な構成要素ではなかったのに対して、施設の費用、一次性の入院およ

50

びICU滞在が、総管理費用の平均92.6%を占める。本試験におけるおよびこの時点での、対象におけるAE管理の推定費用は、実質的に様々であり、対象のこのグループについて\$177~\$263,743の範囲であった。グレード ≥ 3 の事象は、 $G \leq 2$ の事象に対して、全体的な費用の中央値において327%の増加を結果としてもたらした(\$70,666 : \$16,533)。グレード ≤ 2 の事象を有していた対象の9.7% (3/31)と比較して、グレード ≥ 3 の事象を有する対象の53.8% (7/13)が、AE管理のためにICUに入院した。

【1164】

これらの結果は、AEの発生率の減少ならびにより低いグレードのCRSおよびNEを伴うCAR T細胞療法は、HRUおよび費用を限定し得るという観察と一致している。

【1165】

実施例8 抗CD19 CAR発現細胞の投与後の再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫(NHL)を有する患者における健康状態の評価

CD19に特異的なキメラ抗原受容体(CAR)を発現する自己CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を含有する治療用CAR+ T細胞組成物を、実質的に実施例1、3、および6に記載されるような臨床試験において、2種類の事前の治療ラインに失敗していた再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫を有する対象に投与した。

【1166】

A. 健康関連の生活の質(HRQL)および症状(Sx)の影響

症状の影響、機能尺度、および全般的健康状態を、処置後に対象において評価した。症状の影響、機能尺度、および全般的健康状態を評価するために、European Organization for Research and Treatment Core Quality of Life Questionnaire version 3.0 (EORTC QLQ-C30)を、ベースライン(BL)、29日(1ヶ月)、ならびに2ヶ月および3ヶ月で施し、これは、0~100のポイントスコア範囲であり、より高いスコアが、改善されたHRQLまたはより低い症状負荷量を示した。機能スコアおよび生活の質(QL)スコアにおける10以上のBLからの増加、またはSxスコアにおける10ポイント以上のBLからの減少が、臨床的に有意な改善とみなされた。臨床試験における特定の時点で、127人の対象のうち87人が、ベースラインで、および1つまたは複数の他の時点で評価されていた(BL+ ≥ 1 のBL後評価)。評価可能な対象の平均の年齢範囲は、62歳(11歳の標準偏差)であった。

【1167】

表E24に示されるように、症状スコアは、注入後に概して改善した。全般的健康状態、ならびに感情および認知の機能スコアの平均値は、注入後1~3ヶ月で、BLに対して改善した。身体、役割、および社会の機能スコアは、1ヶ月でBLに対して低下し、それに続いて2~3ヶ月でBLに対して改善した。注入の3ヶ月後に特定のドメインにおいて臨床的に有意な改善を達成した対象の比率は、以下であった：疲労、50%；疼痛、51%；身体機能、22%；および全般的健康状態、41%。

【1168】

これらの結果により、この対象のサブセットにおいて、注入の2~3ヶ月後に前もって指定されたドメインにおける臨床的に有意な改善を伴い、症状およびHRQLが、生存している対象において改善したことが示される。

【1169】

(表E24) EORTC QLQ-30スコア

10

20

30

40

50

平均値 (SD)	BL (n/N=87/87)	Mo 1 (n/N=73/86)	Mo 2 (n/N=62/82)	Mo (n/N=51/70)
全般的健康状態*	65 (20)	67 (23)	76 (19)	74 (19)
身体*	80 (17)	73 (26)	81 (21)	80 (20)
役割	70 (28)	67 (31)	80 (28)	75 (28)
感情	82 (17)	83 (19)	88 (15)	86 (16)
認知	84 (17)	87 (19)	91 (16)	88 (18)
社会	71 (24)	68 (29)	77 (27)	80 (25)
疲労*	37 (22)	38 (27)	27 (22)	28 (25)
疼痛*	26 (26)	20 (26)	17 (22)	19 (23)

10

*前もって指定されたドメイン。n/N=QLQ-C30完了/試験での合計

【1170】

B. 処置後の好みにより重み付けされた健康状態

患者の幸福および知覚された健康状態を測定する健康効用指標スコアおよび視覚的アナログ尺度 [VAS] (EQ-5D-5L) を、ベースライン、29日 (1ヶ月)、および2、3、6ヶ月で、ならびにその後3ヶ月ごとに、処置された対象において解析した。EQ-5D-5L指標スコアは、広く使用されるUSの好みによる重み付けを用いて計算した。臨床試験における特定の時点で、90人の対象が、ベースラインで、および1つまたは複数の他の時点で評価されていた (BL+ ≥ 1 のBL後評価)。平均の年齢範囲は、61.7歳 (11.2歳の標準偏差 (SD)) であった。

20

【1171】

表E25に示されるように、患者は、重い前処置を受けており、90%が短い全生存期間を予測する ≥ 1 の高リスク疾患特性を有していた。

【1172】

(表E25) 患者の特徴 (EQ-5D-5Lを評価可能な集団)

人口統計/特徴	N=90
年齢中央値 (範囲), 歳	64 (24~79)
男性, n (%)	63 (70)
B細胞NHLサブタイプ, n (%)	
DLBCL, NOS デノボ	71(79)
濾胞性リンパ腫	18(20)
DLBCL組織像を有する高悪性度リンパ腫	1(1)
分子サブタイプ, n (%)	
ダブル/トリプルヒット	14(16)
患者の特徴	
ECOG PS 0~1 (LD前), n (%)	87(97)
CNS 合併症, n (%)	1(1)
化学療法抵抗性, n (%)	62(69)
全くCRを達成していない, n (%)	31(34)
診断から 治療用CAR-T細胞注入までの月数の中央値 (範囲)	21.8(5,202)
以前の療法の数の中央値 (範囲)	3(2,8)
以前の造血幹細胞移植, n (%)	33(37)

30

40

CNS、中枢神経系；CR、完全奏効；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；ECOG、Eastern Cooperative Oncology Group；LD、リンパ球枯渇；NHL、非ホジキンリンパ腫；NOS、他に特定されないもの；PS、パフォーマンスステータス。

【1173】

EQ-5D健康状態評価は、移動性、セルフケア、日常活動、疼痛/不快感、および不安/抑うつを含む、健康の5つの面から構成され、-0.109~1の尺度で設定されたUS値を用いた単一要約指標としてスコア化された。0のスコアは死亡を示し、1は「完全な健康」を示し、負のスコアは、死亡よりも悪いと知覚される状態を反映する。EQ-5D-5L単一要約指標

50

スコアの0.07以上のベースラインからの変化が、臨床的に有意義な変化の指標として先験的に指定された（例えば、Pickard AS, et al. Health Qual Life Outcomes. 2007; 5: 70を参照されたい）。

【1174】

EQ-VAS評価のためには、対象に質問して、0～100の番号をつけた尺度上にXを置くことによって評価日の彼らの健康を評価した。ここで、ゼロは想像できる最悪の健康を表し、100のスコアは想像できる最良の健康を表す（すなわち、より高いスコアは、改善された健康を示す）。観察されたスコアの解析は、観察されたスコアの記述統計（例えば、n、平均値、標準偏差、最小値、百分位数、および最大値）、ならびに各時点でのベースラインからの変化を含み、ベースラインからの変化を評価するために、両側のウィルコクソンの符号順位検定によって評価された。

10

【1175】

患者により報告されたアウトカム（PRO）を、6ヶ月まで評価し、遵守率は57%よりも高かった（表E26）。

【1176】

（表 E 2 6）EQ-5D-5L遵守率

評価時点	遵守率, n/N (%)
ベースライン	90/90 (100)
1ヶ月	76/89 (85.4)
2ヶ月	64/74 (75.3)
3ヶ月	52/73 (71.2)
6ヶ月	23/40 (57.5)

20

【1177】

図33に示されるように、好みにより重み付けされた健康状態スコアの平均値は、0.83（ベースラインで0.104のSD）であり、これは、注入後1ヶ月で減少し（-0.012 [SD 0.144]）、注入後2ヶ月（0.010 [SD 0.149]）から6ヶ月まで（0.019 [SD 0.133]）ベースラインから増加した。ベースラインでの平均ベースラインEQ-5D健康状態効用スコアは、USの集団標準（平均EQ-5D指標スコア=0.867、例えば、Szende A, et al, eds. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht, Netherlands: Springer; 2014の中の、Janssen B, et al. Chapter 3. Population norms for the EQ-5D. 2013 Sep 26.を参照されたい）よりも低かった。ベースラインからの平均変化は、1ヶ月での減少、それに続く注入後2～6ヶ月のベースラインからの増加を実証した（図34）。6ヶ月で、患者の30%が、0.07以上の改善を経験し、これは、臨床的に有意義な改善を表すと確信される（図35）。

30

【1178】

EQ-5D-5Lの移動性、セルフケア、および日常活動の面で中程度、重度、または極度の問題を報告する患者のパーセンテージは、注入後1ヶ月で増加し（図36A～36C）、疼痛/不快感なし、および不安/抑うつなしを報告する患者のパーセンテージは、ベースラインから注入後6ヶ月まで増加した（図36D～36E）。

40

【1179】

図37に示されるように、平均の全般的健康評定スコア（EQ-VAS）は、ベースラインでの70.2から、注入後6ヶ月での83.4まで単調に増加し、最小限重要な違いのアンカーに基づく推定値および分布に基づく推定値（それぞれ8～12および7～10）を超えた。平均ベースラインEQ-VAS評定は、USについての集団標準よりも低かった（平均EQ-VAS=80）（例えば、Jansen B, et al.を参照されたい）。EQ-VASスコアにおけるベースラインからの平均変化は、注入後1～6ヶ月の全般的健康状態における改善を実証した（図38）。

【1180】

これらの結果により、この対象のサブセットにおいて、平均の好みにより重み付けされた健康状態は、注入の1ヶ月後に減少したが、2～6ヶ月中に増加し、注入の6ヶ月後の患

50

者の30%において、 >0.07 の閾値を超える臨床的に有意義な改善を伴った。全般的健康
 評価スコアは、ベースラインから注入の6ヶ月後まで増加した。

【1181】

C. 処置の12ヶ月後の健康関連の生活の質（HRQL）および好みにより重み付けされた健康
 状態

上記の実施例8.Aおよび8.Bに記載される同じ試験における後の時点での対象において、
 生活の質、症状、および健康効用の影響を評価した。臨床試験におけるこの時点で、パラ
 メータを、ベースライン（BL；CAR⁺ T細胞注入前）、29日（1ヶ月）、ならびにCAR⁺ T
 細胞注入後2、3、6、9、12、18、および24ヶ月で、対象において評価した。尺度スコ
 ア上のBLからの10ポイント以上の変化（機能/健康状態の増加および症状の減少）が、臨
 床的に有意義（すなわち、患者が重要と特定するであろう変化）とみなされた。EORTC Q
 LQ-C30の前もって指定されたドメインにおける臨床的に有意義な変化（すなわち、10ポ
 イントの改善または悪化）を有する対象の比率を、BLから6ヶ月および12ヶ月までの変化
 スコアに基づいて計算した。追加的に、健康状態指標スコア（EQ-5D）およびEQ-5D-5L
 由来のEQ-VASについて、BLからの平均変化を計算した。

【1182】

評価時に、268人の対象のうち181人（平均年齢、60歳）が、EORTC QLQ-C30質問
 票について評価可能であり、186人の対象（平均年齢、60歳）がEQ-5D-5L質問票につい
 て評価可能であった。試験中追跡調査期間の中央値が、EORTC QLQ-C30およびEQ-5D-5
 Lを評価可能な集団について、それぞれ8.7ヶ月および8.8ヶ月であった時点での人口統計
 およびベースラインの特徴を、表E26.1に示す。患者により報告されるアウトカム調査参
 加率は、少なくとも6ヶ月の追跡調査を伴う対象について、最低で63%であり；少なくと
 も12ヶ月の追跡調査を伴う対象の75%が、調査を完了した。

【1183】

（表 E 2 6 . 1）人口統計およびベースラインの特徴

	カテゴリー	EORTC QLQ-C30 (n=181)	EQ-5D-5L (n=186)
年齢 (歳), 平均 (SD)		60.2 (14.0)	60.1 (13.9)
性別, n(%)	男性	117(65)	121(65)
人種, n(%)	白人	155(86)	158(85)
B細胞リンパ腫のタイプ, n(%)	DLBCL, NOS	98(54)	99(53)
	HGL, ダブル/トリプルヒットを含む	19(10)	21(11)
	インドレントリンパ腫から 形質転換したDLBCL	50(28)	51(27)
	PMBCL	13(7)	14(8)
	FL3B	1(1)	1(1)
スクリーニング時の ECOG PS, n(%)	0	73(40)	73(39)
	1	107(59)	112(60)
LDH ≥ 500 U/L, ^a n(%)		29(16)	30(16)
SPD ≥ 50 cm ² , ^a n(%)		44(25)	45(25)
CRP ≥ 20 mg/L, ^a n(%)		97(45)	101(54)
抵抗性または再発, n(%)	抵抗性	141(78)	145(78)
	再発性	40/922)	41(22)
適格の診断から CAR-T+ 細胞注入までの 月数, 平均 (SD)		32.3 (35.7)	32.3(35.4)

^a欠落していない結果を有する患者の数に基づくパーセンテージ。

CRP、C反応性タンパク質；ECOG PS、Eastern Cooperative Oncology Group performance status；FL3B、濾胞性リンパ腫グレード3B；HGL、高悪性度リンパ腫；LDC、リンパ球枯渇化学療法；LDH、乳酸デヒドロゲナーゼ；PMBCL、原発性縦隔B細胞リンパ腫；SD、標準偏差；SPD、生成物の垂直直径の総計。

【1184】

この時点での結果を、表E26.2にまとめる。EORTC QLQ-C30における関心対象の前もって指定されたドメインについて、全般的健康状態における平均スコアは、BLと比較して1ヶ月から12ヶ月まで改善を示し、他方、身体機能は、1ヶ月で低下し、それに続いて2ヶ月から12ヶ月でBLと比較して改善した。報告された疲労症状負荷は、BLと比較して、1ヶ月で同様のままであり、それに続いて注入後2ヶ月から12ヶ月まで改善した。平均疼痛症状は、BLと比較して1ヶ月から12ヶ月まで一貫してより低かったが、平均症状負荷は増減した。BLスコアからの平均変化は、12ヶ月まで、全般的健康状態において4.3～16.9、身体機能において-4.8～6.5、疲労について-15.5～0.0、および疼痛スコアにおいて-8.8～-1.8の範囲であった。EORTC QLQ-C30参照値に基づく、米国における一般集団由来の結果と比較して、試験における対象は、BLでドメインの大部分について匹敵する平均EORTC QLQ-C30スコアを有しており、これは、12ヶ月まで維持されたかまたは改善された。対象の一部分は、6ヶ月および12ヶ月で、それぞれ、全般的健康状態（52%および61%）、身体機能（30%および37%）、疲労（53%および61%）、ならびに疼痛（35%および47%）における臨床的に有意義な改善を実証した。平均EQ-5D-5L USベース健康効用指標スコアは、BLと比較して、CAR⁺ T細胞注入の1ヶ月後に減少し、2～3ヶ月でのスコアの増減、次いで6ヶ月から12ヶ月までの改善がそれに続いた。平均EQ-VASスコアは、BLと比較して1ヶ月から12ヶ月まで改善を示した。

【1185】

（表E26.2）EORTC QLQ-C30スコア、EQ-5D-5L指標スコア、およびEQ-5D-VASの平均（SD）要約

ドメイン	統計	関心対象のEORTC QLQ-C30ドメイン				EQ-5D-5L	
		全般的健康状態	身体機能	疲労	疼痛	健康指数スコア	EQ-VAS
一般集団 正常データ, USA ^{a,b}	平均 (SD)	63.9 (22.9)	80.8 (25.2)	31.9 (27.8)	27.5 (30.2)	NA	NA
ベースライン	N	181	181	181	181	186	186
	平均 (SD)	62.3 (20.3)	77.8 (19.2)	38.2 (21.8)	25.6 (25.8)	0.817 (0.120)	68.3 (19.5)
1ヶ月	N	160	160	160	160	165	164
	平均 (SD)	66.4 (21.9)	72.7 (24.8)	37.7 (26.0)	20.0 (24.8)	0.794 (0.157)	70.3 (20.2)
2ヶ月	N	146	147	147	147	150	149
	平均 (SD)	74.5 (18.9)	80.8 (19.7)	27.1 (21.1)	17.7 (21.7)	0.837 (0.136)	77.1 (17.2)
3ヶ月	N	135	134	134	135	138	138
	平均 (SD)	72.7 (19.7)	79.6 (19.5)	30.2 (22.8)	22.7 (24.2)	0.822 (0.145)	75.4 (18.9)
6ヶ月	N	81	81	81	81	85	84
	平均 (SD)	74.3 (18.6)	80.2 (18.9)	28.5 (20.9)	17.9 (23.2)	0.833 (0.122)	78.0 (18.0)
9ヶ月	N	65	65	65	65	65	65
	平均 (SD)	75.8 (16.5)	81.1 (18.1)	27.5 (19.7)	24.4 (24.7)	0.833 (0.122)	80.1 (15.6)
12ヶ月	N	38	38	38	38	38	38
	平均 (SD)	79.8 (20.1)	83.2 (20.3)	23.4 (23.5)	18.4 (25.9)	0.848 (0.157)	82.1 (17.8)

10

20

30

40

50

NA = 利用不可能

^aUS一般集団についてのEORTC QLQ-C30正常データ (N=1009) (Nolte S et al. Eur J Cancer. 2019; 107:153-163)

^b対象により報告されるアウトカムの評価は、プロトコル変更後に試験に組み込まれた；そのため、この変更後に登録された対象のみが、評価に適格性であった。追跡調査の喪失、死亡、試験時間の長さ、および他の理由により、評価の数は、12ヶ月にわたって低下している。

【1186】

EORTC QLQ-C30について、10ポイント以上のベースラインからの変化 (MID) が、臨床的に有意な違いとみなされた。全般的健康状態における12ヶ月までのベースラインからの平均変化は、4.3~16.9であり (図52A)、身体機能は-4.8~6.5であり (図52B)、疲労は-15.5~0.0であり (図53A)、および疼痛は-8.8~-1.8であった (図53B)。より高い比率の対象が、全般的健康状態 (図54A)、身体機能 (図54B; 1ヶ月は例外とする)、疲労 (図54C)、および疼痛 (図54D) を含む分野において、本試験中のすべての時点にわたって、悪化よりも臨床的に有意な改善を経験した。

【1187】

健康指標スコアにおけるベースラインからの平均変化は、1ヶ月で減少し、2~3ヶ月でのスコアの増減、および6ヶ月から12ヶ月までの改善がそれに続いた (図55A)。EQ-VASにおけるベースラインからの平均変化は、1ヶ月までおよびそれを越えて増加し、6ヶ月および12ヶ月で、それぞれ9.1~11.9の範囲であった (図55B)。

【1188】

結果は、抗CD19 CAR発現T細胞での処置が、患者により報告されるアウトカムによって測定されるような患者の経験を有意に改善すると示されたことを示した。結果は、本試験において、DLBCLコホートにおける対象が、何人かは1ヶ月で害を報告したが、12ヶ月までHRQLおよび健康効用の改善を経験したことを示した。CAR⁺ T細胞注入後12ヶ月までの低減した疲労および疼痛症状負荷もまた、観察された。HRQLおよび症状負荷 (EORTC QLQ-C30) は、抗CD19 CAR発現T細胞投与後1ヶ月のような早期に、かつ12ヶ月まで改善した。そのHRQLおよび症状負荷における臨床的に有意な改善を有する患者の比率は、悪化を有する患者の比率よりも大きかった。加えて、臨床的応答を有する患者は、臨床的応答を有さなかった患者よりも、そのHRQLにおいて臨床的に有意な改善を経験する可能性がより高かった。抗CD19 CAR発現T細胞の投与後に、健康状態指標スコア (EQ-5D-5L) および自己評価した健康 (EQ-VAS) は、1ヶ月のような早期に改善し、次いで、3ヶ月から12ヶ月まで着実に改善した。これらの結果は、対象のうちの顕著な比率が、CAR⁺ T細胞注入後6ヶ月および12ヶ月で、臨床的に有意な改善を実証したという知見を支持する。

【1189】

実施例9 再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫 (NHL) ならびに二次性CNSリンパ腫を有する対象に対する抗CD19 CAR発現細胞の投与

CD19に特異的なキメラ抗原受容体 (CAR) を発現する自己CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞を含有する治療用CAR⁺ T細胞組成物を、実質的に実施例1、3、および6に記載されるような臨床試験において、2種類の事前の治療ラインに失敗していた再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫を有する対象に投与した。試験において、処置に適格性の対象には、試験の開始時に存在し得る二次性CNSリンパ腫を有する対象が含まれ、または、二次性CNSリンパ腫が臨床試験中に発症した場合には、対象は、抗CD19 CAR治療用T細胞組成物を受け続けることができた。対象は、最初に、CAR⁺ T細胞組成物の単一の初回注入で処置され、再処置を受けた対象も含まれた。対象を、Lugano判断基準に従って有効性を、ならびに、それぞれLee et al. (2014) およびCTCAE, version 4.03の判断基準によってCRSおよびNEのグレードを評価することによってを含み、実施例1に記載されるように奏効および安全性についてモニタリングした。

【1190】

試験において、対象に、抗CD19 CAR発現細胞の単回用量を、以下のように、およそ1 : 1の標的比で投与される、製剤化CD4⁺ CAR⁺細胞集団および製剤化CD8⁺ CAR⁺集団の別々の投与による規定された組成物として投与していた（各単回用量は、それぞれ、CD4⁺ CAR発現T細胞およびCD8⁺ CAR発現T細胞の別々の注入を介する）：5×10⁷個の総CAR発現T細胞を含有する用量レベル1（DL-1）の単回用量、または1×10⁸個の総CAR発現T細胞を含有する用量レベル2（DL-2）の単回用量。最初の用量後に完全奏効を達成したが、後に進行した対象は、2回目の用量（再処置）を受けることができた。

【1191】

表E27は、解析のこの時点でDL1での3人の患者およびDL2での6人の患者を含んだ、二次性CNSリンパ腫を有していた本試験において解析された対象の患者人口統計を示す。二次性リンパ腫を有する患者の年齢中央値は、60歳であり、彼らは、中央値で3種類の以前の療法を受けていた。二次性CNSリンパ腫の発症は、様々であり；処置された対象のうち、9人の対象は、初回の処置時（n=6）、再処置前（n=2）またはサイクル前（n=1）のいずれかに、二次性CNSリンパ腫を有していた。10人目の患者は、初回の処置の時点で二次性CNSリンパ腫の診断を有していたが、後に、孤立性腕神経叢合併症（CNS合併症なし）と診断され、解析に含めなかった。

【1192】

（表E27）対象の人口統計の概要（DLBCL対象）

人口統計	初回の注入 (n=6) ^a	再処置 ^{a,b} (n=2)	DLBCLを有する すべての対象 (n=8)	MCLを有する患者 (n=1) ^c
年齢, 中央値 (範囲), 歳	62 (47~3)	52 (50~52)	60 (47~73)	59
男性対象, n	3	1	4	1
SPD ^d 中央値 (範囲), cm ²	19 (5~134)	37 (20~54)	20 (5~134)	99
LDH中央値 (範囲), U/L	247 (154~1085)	505.5 (505~506)	303.5 (154~1085)	526
以前の療法の数, 中央値 (範囲)	3 (2~5)	3.5 (3~4)	3 (2~5)	2
以前のHSCT, n	2	1	3	1
以前の処置に対して 抵抗性, n (%)	6	1	7	NA
ダブル/トリプルヒット リンパ腫, n (%)	1	1	2	NA
実質合併症のみ, n	1	1	2	1
軟膜合併症のみ, n	3	1	4	0
実質合併症および 軟膜合併症の両方, n	1	0	1	0

^aDLBCLを有する対象のみを含む。^b再処置は、最初の用量後に完全奏効を達成したが、後に進行した対象に与えられたCAR⁺ T細胞の2回目の用量として定義した。^cMCLを有する対象は、初回のCAR⁺ T細胞注入時にCNS合併症を有していた。^dSPDは、リンパ腫合併症の非CNS部位のみを測定する。

HSCT、造血幹細胞移植；LDH、乳酸デヒドロゲナーゼ；NA、利用不可能；SPD、生成物の最長垂直寸法の総計。

【1193】

表E28に示されるように、R/R DLBCLを有する、および二次性CNSリンパ腫を有する対象は、異なる組織像および様々なタイプのCNS合併症に関してを含み、高度の不均一性を示した。異なる組織像には、濾胞性リンパ腫から形質転換したDLBCL、他に特定されない

DLBCL、ならびに、MYCならびにBCL2および/またはBCL6の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫が含まれた。軟膜疾患、限局性実質病変、多発病変、硬膜合併症、および神経合併症を含んだ、様々なタイプのCNS合併症が観察された。

【1194】

(表E28) 個々の対象の特徴：CAR+ T細胞組成物投与時の活動性CNS合併症^a

対象 番号	用量 レベル	年齢 (歳) 性別	原発性 疾患	CAR+ T細胞 組成物処置時 の活動性 二次性 CNSリンパ腫	CNS合併症の タイプ	SPD (cm ²)	LDH (U/mL)	以前の 療法の数	以前の HSCT, Y/N
1	DL1	67 女性	DLBCL (tFL)	初回の処置	実質 (右側頭葉)	16.8	154	5	Y (同種異系)
2	DL1	60 男性	DLBCL (tFL)	初回の処置	硬膜合併症、 軟膜/実質増大 ^c	5.2	238	3	Y (自己)
3	DL2	73 男性	DLBCL NOS	初回の処置	軟膜 ^d	20.4	231	2	N
4	DL2	47 女性	DLBCL NOS	初回の処置	軟膜および実質	9.0	352	3	N
5	DL2	64 男性	HGBCL, DH	初回の処置	軟膜	132.4	255	2	N
6	DL2	60 女性	DLBCL NOS	初回の処置	軟膜	133.9	1085	3	N
7	DL2	59 男性	MCL	初回の処置	実質	98.9	526	2	Y (自己)
8	DL1	52 女性	DLBCL NOS ^b	D280での PD後の再処置	軟膜	53.7	506	3	Y (自己)
9	DL2	50 男性	HGBCL ^c	D90での PD後の再処置	実質	19.6	505	4	N

^a2人の追加の患者が、CNS合併症を有していた；スクリーニング時にCAR+ T細胞組成物を受ける前に消散した1人の患者において、およびより早期の治療ライン中に1人の患者において。^bSPDは、全身性疾患に基づく。^cCSFは陰性であり、軟膜増大があった。^d患者は、消散したメッケル腔合併症を有していた。^eCNS疾患は、568日目に投与された再処置前に検出された；表に示されるデータは、CNSを含む再発に続く再処置後である。^fCNSに広がったDLBCLは、CAR+ T細胞組成物の最初の用量が投与された後、傾眠、錯乱、イメージングでの軟膜合併症を伴う「わずかな側頭浮腫に関連し得る非特異的な高いシグナル」を有する部分的な視野の喪失によって現れる、可能性のある神経毒性についての評価中に検出された。患者は、最初の処置後29日目にCRを有していた。133日目の再処置後に、いかなる神経毒性も報告されなかったが、DLBCLは、再処置の29日後に進行した。Allo、同種異系；Auto、自己；CNS、中枢神経系；CSF、脳脊髄液；DL、用量レベル；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；HSCT、造血幹細胞移植；LDH、乳酸デヒドロゲナーゼ；MCL、マンツル細胞リンパ腫；NOS、他に特定されないもの；NR、報告なし；PD、進行性疾患；SD、安定疾患；SPD、生成物の最長垂直寸法の総計；tFL、濾胞性リンパ腫から形質転換したもの。

【1195】

ピークCAR+ T細胞拡大増殖までの時間の中央値は、12.5日（7～112日の中央値）で

あった。表E29は、二次性CNSリンパ腫を有する対象のグループにおける、本試験において評価された時点の治療下で発現した有害事象の概要を提供する。表E29に示されるように、二次性CNSリンパ腫を有する対象のうち、9人のうちの1人は、グレード（G）2のサイトカイン放出症候群（CRS）およびG3のNEを有し；CRSの発症が、1日目に起こって（グレード1）、2日目にグレード2に進行し、グレード3のNEが、6日目に起こって、意識レベルの低下（6～13日目）および嚥下障害（17～18日目）を伴った。追加の低いグレードのNEには、錯乱、振戦、構語障害、嗜眠、激越、硬直、内側注視、両側性眼振、左瞳孔散大、痙攣、発声障害、および嚥下障害が含まれた。

【1196】

再処置に供されていたいかなる対象も、CRSまたはNEを有さなかったが、3人の再処置対象はすべて、初回の処置時に低グレードのCRSを有していた。1人の再処置対象は、抗CD19 CAR+治療用T細胞組成物での初回の処置を受けた時、かつ二次性CNSリンパ腫の正式な診断の前に、G2の側頭浮腫のNEを有していた。評価された二次性CNSリンパ腫を有する対象の中で、対象は、予防的レベチラセタムを受け、1人の対象は、コルチコステロイドおよびトシリズマブを受けた。

【1197】

（表E29）個々の対象のアウトカム - 治療下で発現した有害事象

10

20

30

40

50

対象番号	用量 レベル	年齢 (歳) 性別	原発性 疾患	CNS合併症の タイプ	CRS ^a	NE ^a	SOC神経系/ 精神障害に おけるTEAE (任意の グレード)	重度のAE
1	DL1	67 女性	DLBCL (tFL)	実質 (右側頭葉)	なし	なし	失神、頭蓋内 出血b、めまい、 不安	血小板減少症、 失神、頭蓋内 出血b
2	DL1	60 男性	DLBCL (tFL)	硬膜合併症、 軟膜/実質増大c	なし	なし	なし	発熱性好中球 減少症、 非定型肺炎、 肺炎
3	DL2	73 男性	DLBCL NOS	軟膜 d	なし	なし	なし	なし
4	DL2	47 女性	DLBCL NOS	軟膜および実質	なし	なし	末梢性 ニューロパチー、 頭痛	なし
5	DL2	64 男性	HGBCL, DH	軟膜	なし	なし	第VI神経麻痺、 両側麻痺、 錯乱状態、 構語障害、 頭痛、不眠、 嗜眠	両側麻痺
6	DL2	60 女性	DLBCL NOS	軟膜	あり グレード2 トシリズ マブ シルツキ シマブ	あり グレード3 デキサ メタゾン ソルメ ドロール	意識レベルの 低下、激越、 眼振、錯乱状態、 構語障害、嗜眠、 筋痙縮、振戦、 顔面麻痺、頭痛、 知覚鈍麻	意識レベルの 低下
7	DL2	59 男性	MCL	実質	なし	なし	不安、知覚鈍麻、 頭痛、不眠	なし
8	DL1	52 女性	DLBCL NOSc	軟膜	なし	なし	傾眠	気管支肺 アスベルギルス症
9	DL2	50 男性	高悪性度 DLBCL d	実質	なし	なし	めまい、頭痛、 末梢性感覚 ニューロパチー	頭痛、悪心、嘔吐

a最悪のグレードおよび介入を示す。b重症ではあるが、頭蓋内出血は、グレード1とみなされ、原因として対象の慢性血小板減少症に関連していた。cCNS疾患は、568日目に投与された再処置前に検出された；表に示されるデータは、CNSを含む再発に続く再処置後である。d消散したメッケル腔合併症を有する対象。fCNSに広がったDLBCLは、CAR+ T細胞組成物の最初の用量が投与された後、傾眠、錯乱、イメージングでの軟膜合併症を伴う「わずかな側頭浮腫に関連し得る非特異的な高いシグナル」を有する部分的な視野の喪失によって現れる、可能性のある神経毒性についての評価中に検出された。対象は、最初の処置後29日目にCRを有していた。133日目の再処置後に、いかなる神経毒性も報告されなかったが、DLBCLは、再処置の29日後に進行した。133日目の再処置後に、いかなる

神経毒性も報告されなかったが、DLBCLは、再処置の29日後に進行した。

AE、有害事象；CNS、中枢神経系；CSF、脳脊髄液；CR、完全奏効；CRS、サイトカイン放出症候群；DL、用量レベル；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；MCL、マンツル細胞リンパ腫；NE、神経学的事象；NOS、他に特定されないもの；SOC、器官別大分類；TEAE、治療下で発現した有害事象；tFL、濾胞性リンパ腫から形質転換したもの。

【1198】

他の報告された毒性は、主に血球減少症であり、AEに関連した処置関連の死亡はなかった（表E30）。

【1199】

（表E30）AEの概要（DLBCL対象）

	初回の注入 ^a , (n=6)	再処置 ^{a,b} (n=2)	DLBCLを有するすべての 対象 (n=8)	MCLを有する患者 (n=1) ^c
すべてのTEAE	6	2	8	1
グレード3または4	5	2	7	1
グレード5	0	0	0	0
SAE	3	2	5	0
DLT	0	0	0	0

^aDLBCLを有する対象のみを含む。^b再処置は、最初の用量後に完全奏効を達成したが、後に進行した対象に与えられたCAR+ T細胞の2回目の用量として定義した。

AE、有害事象；DLT、用量制限毒性；SAE、重症の有害事象；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【1200】

奏効を、Lugano判断基準を用いて評価し、表E31およびE32にまとめる。二次性CNSリンパ腫を有する4人の対象が、処置に応答し、これらのうちすべてが、完全奏効である最良奏効を有し、そのうち2人は、処置後270日および545日で継続中である。4例の奏効はすべて、治療用T細胞組成物での初回の処置後に起こった。再処置された対象はいずれも、応答しなかった。

【1201】

（表E31）有効性の概要（DLBCL対象）

	初回の注入 ^a , (n=6)	再処置 ^{a,b} (n=2)	DLBCLを有する すべての対象 (n=8)	MCLを有する 患者 (n=1) ^c
最良 ORR ^d , n	4	0	4	0
最良 CRR, n	4	0	4	0
CRまでの時間, 中央値 (範囲)	1.4 (0.9~8.7)	0	1.4 (0.9~8.7)	NA
PFS, 中央値 (95% CI), 月	2.9 (0.2~NR)	NA	2.9 (0.2~NR)	NA
OS	10.7 (0.5~NR)	NA	10.7 (0.5~NR)	NA
追跡調査期間中央値	24.1 (12.3~24.1)	NA	24.1 (12.3~24.1)	NA
依然として奏効状態にある対象, n	2	0	2	0
死亡した対象 (疾患進行), n	4	2	6	0

^aDLBCLを有する対象のみを含む。^b再処置は、最初の用量後に完全奏効を達成したが、後に進行した対象に与えられたCAR+ T細胞の2回目の用量として定義した。^c最良奏効は、安定疾患であった。^d最良ORRは、二次性CNSリンパ腫が診断された後に投与されたCAR+ T細胞の用量に対する奏効とみなされた。

CR、完全奏効；CRR、CR率；NA、利用不可能；NR、未到達；ORR、全奏効率；OS、全生存期間；PFS、無増悪生存期間。

【1202】

10

20

30

40

50

(表 E 3 2) 個々の対象のアウトカム - 有効性および奏効の継続期間

対象番号	用量 レベル	年齢 (歳) 性別	原発性 疾患	CAR+ T細胞 組成物処置時 の活動性 二次性 CNSリンパ腫	CNS合併症の タイプ	最良奏効 ^a	奏効の 継続期間 (日)	最後の 診察の状態/ 進行の部位
1	DL1	67 女性	DLBCL (tFL)	初回の処置	実質 (右側頭葉)	CR ^b	65	死亡 Syst
2	DL1	60 男性	DLBCL (fTL)	初回の処置	硬膜合併症、 軟膜/実質増大 ^c	CR	533+ (継続中)	生存
3	DL2	72 男性	DLBCL NOS	初回の処置	軟膜 ^d	CR	239+ (継続中)	生存
4	DL2	47 女性	DLBCL NOS	初回の処置	軟膜および実質	PD	NA	死亡 Syst + CNS
5	DL2	64 男性	HGBCL , DH	初回の処置	軟膜	PD	NA	死亡 Clin Prog
6	DL2	60 女性	DLBCL NOS	初回の処置	軟膜	CR	59	死亡 Syst + CNS
7	DL2	59 男性	MCL	初回の処置	実質	SD	NA	生存 Syst + CNS
8	DL1	53 女性	DLBCL NOS ^e	D181での PD後の再処置	軟膜	PD	NA	死亡 Syst + CNS
9	DL2	50 男性	HGBCL ^f	D89での PD後の再処置	実質	PD	NA	死亡 Syst + CNS

^a最良ORRは、二次性CNSリンパ腫が診断された後に投与されたCAR+ T細胞の用量に対する奏効とみなされた。^b生検により診断されたように、92日目に進行していた。生検後に、患者は再びCRに戻り、366日目までそのCRを維持した。366日目に、彼女は全身性に再発したが、CNSにおいては再発しなかった。^cCNS疾患は、568日目に投与された再処置前に検出された；表に示されるデータは、CNSを含む再発に続く再処置後である。^d患者は、CAR+T細胞組成物を受ける前に消散したメッケル腔合併症を有していた。^eCSFは陰性であり、軟膜増大があった。^fCNSに広がったDLBCLは、CAR+ T細胞組成物の最初の用量が投与された後、傾眠、錯乱、イメージングでの軟膜合併症を伴う「わずかな側頭浮腫に関連し得る非特異的な高いシグナル」を有する部分的な視野の喪失によって現れる、可能性のある神経毒性についての評価中に検出された。患者は、最初の処置後29日目にCRを有していた。133日目の再処置後に、いかなる神経毒性も報告されなかったが、DLBCLは、再処置の29日後に進行した。

Clin Prog. 臨床的進行。CNS、中枢神経系；CR、完全奏効；CSF、脳脊髄液；DL、用量レベル；DH、ダブルヒット；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；MCL、マンツル細胞リンパ腫；NA、利用不可能；NOS、他に特定されないもの；PD、進行性疾患；SD、安定疾患；tFL、濾胞性リンパ腫から形質転換したもの。

【1 2 0 3】

これらの結果は、投与された抗CD19 CAR+ T細胞組成物が、処置選択肢が限定されて

いるための未だ満たされていない高い医学的ニーズ、および予後不良を有する集団である、二次性CNSリンパ腫を有する対象に、安全に送達されることができたという知見と一致している。投与された抗CD19 CAR+ T細胞は、この対象集団において管理可能な毒性および臨床的活性を実証した。いかなる過剰なNEも、この集団において観察されず、1人の対象のみが、重度のNE（グレード3）およびCRS（グレード2）を実証した。抗CD19 CAR発現T細胞に対する応答または抵抗性は、すべての対象において、全身性リンパ腫およびCNSリンパ腫の部位で類似していた。加えて、初回の処置時に二次性CNSリンパ腫を有していた6人の対象のうち4人が奏効を示し、2人は、それぞれ、CAR-T細胞投与の270日目および545日目の最後の解析時に、継続中の奏効を有していた。

【1204】

実施例10 再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する高リスク、移植適格性対象における、抗CD19 CAR発現細胞：標準治療（SOC）の療法の比較

上記の実施例1、3、および6に記載される試験において使用された、CD19に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を含有する治療用CAR+ T細胞組成物を、2種類の事前の治療ラインに失敗していた再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫を有する対象に投与する。処置に適格性対象は、アグレッシブB細胞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）、他に特定されないもの〔デノボまたは形質転換したインドレントNHL〕、ダブル/トリプルヒットリンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、または濾胞性リンパ腫グレード3B）を有する対象を含み、CD20抗体およびアントラサイクリンでの第1選択治療後に完全奏効（CR）を達成した12ヶ月以内に再発し、かつ治療抵抗性（R/R）である。除外判断基準には、自己幹細胞移植（ASCT）に対する不適格性、同種異系幹細胞移植の計画、事前の遺伝子治療もしくはCD19標的療法、または活動性感染症が含まれる。

【1205】

対象を、2つの異なるグループに割り当てる。グループ1は、3サイクルの標準治療（SOC）療法を受ける。再発性/治療抵抗性DLBCLを有する移植適格性対象のためのSOCには、応答する対象における、白金ベースのレジメン（例えば、リツキシマブ、デキサメタゾン、シタラビン（AraC）、およびシスプラチン（R-DHAP）、リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、およびエトポシド（R-ICE）、またはリツキシマブ、ゲムシタビン、デキサメタゾン、およびシスプラチン（R-GDP））、それに続くカルムスチン、エトポシド、シタラビン、およびメルファラン（BEAM）高用量化学療法、ならびに造血幹細胞移植（HSCT）が含まれる。グループ2は、フルダラビン/シクロホスファミドでのリンパ球枯渇、それに続く 100×10^6 個のCD8+ CAR+ T細胞およびCD4+ CAR+ T細胞の標的用量での抗CD19 CAR+ T細胞注入を受ける。CAR+ T細胞の製造中に、対象は、SOC療法レジメンを受けてもよい。

【1206】

実施例11 処置前生検材料の遺伝子発現プロファイルおよび臨床的応答の解析

概して上記の実施例1、3、および6に記載されるような、抗CD19 CAR T細胞を含有する治療用の操作されたT細胞組成物を投与された、再発性および治療抵抗性の（R/R）アグレッシブ非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象を、処置前腫瘍生検材料における遺伝子発現プロファイルについて評価した。

【1207】

CAR T細胞組成物の投与後に、対象を、投与の3ヶ月後を含み、臨床的応答についてモニタリングし、対象が進行性疾患（PD）または完全奏効（CR）を有するかどうかを評価することによって、CAR T細胞組成物に対する奏効を判定した。

【1208】

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を有する50人の対象由来の腫瘍生検材料を、リンパ球枯渇化学療法の投与前、およびCAR T細胞投与後11日目に収集して、腫瘍生検材料より単離されたRNAから調製された相補性DNA（cDNA）試料の遺伝子発現を、RNA

10

20

30

40

50

シーケンシング（RNA-seq）によって解析した。処置前腫瘍生検材料からRNA-seqを用いて決定された遺伝子発現レベルを、治療用自己CAR T細胞組成物の投与後の奏効に対して遡及的に相関をとった。

【1209】

図42は、処置後3ヶ月でCRまたはPDを示す対象の処置前腫瘍生検材料における、差次的遺伝子発現プロファイルを示す。0.6よりも大きいかまたは-0.6よりも小さいLog₂倍率変化カットオフ、および10%以下の偽発見率（FDR）を設定することにより、処置後3ヶ月でCRを示す対象由来の処置前生検材料において高発現された360遺伝子（n=16）、および処置後3ヶ月でPDを有する対象由来の処置前生検材料において高発現された380遺伝子（n=29）が明らかになった。差次的に発現される遺伝子のうち、T細胞に関連する遺伝子の発現は、処置後3ヶ月でCRを示した対象由来の処置前生検材料において、より高かった。ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子enhancer of zeste homolog 2である、EZH2、およびEZH2の標的である遺伝子の発現は、処置後3ヶ月でPDを示した対象についての処置前生検材料において、より高かった。

【1210】

図43に示されるように、FLと比較してDLBCLにおいてより高いレベルで発現された遺伝子として特定された遺伝子セット（「FL_DLBCCL_DN」遺伝子セットと呼ばれる；下記の実施例4に記載されるような75種類の利用可能なDLBCL細胞株試料および75種類の利用可能なFL細胞株試料における差次的遺伝子発現の解析由来）はまた、処置の3ヶ月後にPDを示す対象由来の生検材料に関連する遺伝子について高度に濃縮されていることが見出された。

【1211】

これらの結果は、FLと比較してDLBCLにおいてより高いレベルで発現される遺伝子、およびEZH2標的遺伝子が、CAR-T細胞の投与後の対象における3ヶ月でのPDに関連する遺伝子の中で、処置前生検試料において濃縮されたことを支持する。

【1212】

実施例12 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）：濾胞性リンパ腫（FL）の遺伝子発現解析

遺伝子発現についてのRNA-Seqを、実施例11における上記の、約75種類の濾胞性リンパ腫（FL）および約75種類のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の利用可能な細胞株試料より単離されたRNAから調製された相補性DNA（cDNA）試料に対して行った。解析された細胞株には、DLBCLの胚中心B細胞様（GCB）および活性化B細胞（ABC）サブタイプの両方が含まれた。図44に示されるように、差次的遺伝子発現が、DLBCL腫瘍試料およびFL腫瘍試料において観察され、異なるセットの遺伝子が、DLBCL細胞株およびFL細胞株において上昇していた。FL細胞株とDLBCL細胞株との間で差次的発現を示した遺伝子の中には、EZH2（図45A；ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼをコードする、enhancer of zeste homolog 2）およびCD3E（図45B；CD3-TCR複合体におけるイプシロンである、CD3e分子をコードする）があった。示されるように、FL腫瘍は、DLBCL細胞株と比較して、より低いEZH2の発現レベルおよびより高いCD3Eの発現レベルを示した。

【1213】

記載されるように次いで抗CD19治療用T細胞組成物を投与された、実施例11に記載される対象由来の処置前腫瘍生検材料に対するRNA-Seqによる遺伝子発現プロファイルを、DLBCL（「DLBCL遺伝子セット」と呼ばれる）：FL（「FL遺伝子セット」と呼ばれる）において上昇したことが見出された、図44に記載される試験由来の遺伝子の発現について解析した。単一試料遺伝子セットエンリッチメント解析（ssGSEA）を行って、試料とそれぞれの遺伝子セットの各ペアリングについて別々のエンリッチメントスコアを計算した。図46Aに示されるように、実施例11に記載される試験においてCRを示すように進んだ対象は、PDを示すように進んだ対象と比較して、DLBCL遺伝子セットについてより低いssGSEAスコアを有していた。逆に、図46Bに示されるように、実施例11に記載される試験

においてCRを示すように進んだ対象は、PDを示すように進んだ対象と比較して、FL遺伝子セットについてより高いssGSEAスコアを有していた。

【1214】

これらのデータは、DLBCLおよびFLを有する対象の遺伝子発現プロファイルが異なることを実証する。これらのデータは、FLを有する対象、またはDLBCL対象と比較してFL対象において上昇していることが見出された遺伝子のより高い発現を有する対象は、DLBCLを有する対象、またはFLと比較してDLBCLにおいて上昇していることが見出された遺伝子を発現する対象よりも、腫瘍環境中へのT細胞浸潤に対する耐性がより低い可能性があるという観察と一致している。

【1215】

実施例13 抗CD19 CAR発現細胞の投与後の再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象における安全性および有効性の評価

CD19に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を含有する治療用CAR+ T細胞組成物を、実質的に実施例1、3、および6に記載されるような臨床試験において、2種類の事前の治療ラインに失敗していた、再発性および治療抵抗性の大細胞型B細胞リンパ腫（LBCL）を有する対象を含む、再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫を有する対象に投与した。

【1216】

A. 対象および処置

この時点で示されるデータは、別途269人の対象と指定されない限り、治療用CAR+ T細胞組成物を受けた268人の対象由来の結果を表す。この対象のグループには、結果が実施例1、3、および6に示される対象のサブセットが含まれた。

【1217】

大細胞型B細胞リンパ腫（LBCLコホート；以前にはDLBCLコホートとも称された）における対象には、再発性/治療抵抗性（R/R）DLBCL、他に特定されないもの（NOS；任意のインドレントリンパ腫から形質転換したものを含む）、MYCならびにBCL2および/またはBCL6の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫（HGBCL）（Swerdlow SH et al. Blood. 2016;127:2375-90）、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PBMCL）、または濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）を有する、18歳以上であった対象が含まれた。対象は、2種類以上の治療ライン後のR/R疾患、および0～2のECOG PSを有していた。グレード3/4の血球減少症、軽度～中程度の臓器不全、および二次性CNSリンパ腫を有する対象が、適格性であった。ブリッジング療法が許容されたが、対象は、フルダラビンおよびシクロホスファミドでのリンパ球枯渇（LD）の前に、PET陽性の疾患を有さなければならなかった。本明細書に記載される同じ抗CD19 CARを発現する操作されたT細胞の最初の注入後に、最良奏効として安定疾患（SD）を達成した対象は、操作された細胞の2回目の注入を受けるのに適格性であった。対象は、事前の抗CD20含有化学免疫療法（例えば、アントラサイクリンおよびリツキシマブ（または他の抗CD20標的作用物質））を受け、その後再発していなければならず、事前の自己または同種異系のHSCTを受けている場合があった。中程度の腎機能不全（クレアチニンクリアランス<60 mL/min）および心機能不全（左室駆出率<50%）、低い絶対リンパ球数（最小数は必要とされない）、ならびに二次性CNS合併症を有する対象は、含めなかった。ALC、ANC、血小板、またはヘモグロビンについて、より低い閾値はなかった。DLBCLコホート中の対象におけるアウトカムの長期追跡調査を、評価した。

【1218】

マントル細胞リンパ腫（MCL）コホートについて：少なくとも1種類の事前のMCL治療ライン後の、再発性および治療抵抗性の疾患を有する、MCL（診断は、細胞遺伝学、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション〔FISH〕、またはポリメラーゼ連鎖反応〔PCR〕による、サイクリンD1発現またはt(11;14)の証拠で確認されなければならない）。

【1219】

他の判断基準には、以下が含まれた：「Recommendations for Initial Evaluation,

10

20

30

40

50

Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification」 (Cheson BD et al. J Clin Oncol. 2014. 32:3059-68) に従うポジトロン放出断層撮影法 (PET) 陽性の疾患；最後の再発由来の利用可能な保管された腫瘍生検組織および利用可能な対応する病理報告、または、少なくとも1つの腫瘍に關与した部位がスクリーニング時にアクセスできると思われる場合には、疾患の確認のために処置前生検（可能な場合には切除）を受ける意志。対象が全く完全奏効 (CR) を有していなかった場合には、直近の生検由来の試料が受け入れられた；0または1のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータス（注記、プロトコール改正5までは2のECOGステータスもまた許容された）；リンパ球枯渇化学療法 (LDC) を受けるための妥当な骨髓機能を有していると研究者によって評価され、以下として定義される、妥当な臓器機能；血清クレアチニン $\leq 1.5 \times$ 年齢調整の正常値上限 (ULN)、または計算クレアチニークリアランス (CrCl；コッククロフト・ゴールト) $> 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ；アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) $\leq 5 \times$ ULNおよび総ビリルビン $< 2.0 \text{ mg/dL}$ （またはギルバート症候群もしくは肝臓のリンパ腫性浸潤を有する患者については $< 3.0 \text{ mg/dL}$ ）；National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)のグレード ≤ 1 の呼吸困難および室内気で酸素飽和 (SaO_2) $\geq 92\%$ として定義される、妥当な肺機能；適格性の判定の1ヶ月以内に行われる心エコーまたはマルチゲート収集 (multiple uptake gated acquisition) (MUGA) スキャンによって評価されるような左室駆出率 (LVEF) $\geq 40\%$ として定義される、妥当な心機能；白血球アフェレーシス手順のための妥当な血管アクセス（末梢ラインまたは外科的に設置されたラインのいずれか）。以前のCD19標的療法を受けた対象は、事前のCD19標的療法を完了しているため、生検材料上に確認されるCD19陽性リンパ腫を有していなければならない。

【1 2 2 0】

対象を、実施例1に記載されるような抗CD19治療用CAR T細胞組成物で処置した。特に、抗CD19 CAR+ T細胞は、組み込まれた4-1BB共刺激ドメインを構築している。すべての処置した対象について、治療用T細胞組成物を、各患者由来のCD8+ T細胞サブセットおよびCD4+ T細胞サブセットを精製して抗CD19 CARを導入し、拡大増殖させ、別々に凍結保存した別々のCD4+組成物およびCD8+組成物として、個々の標的数のCD8+ CAR+ T細胞およびCD4+ CAR+ T細胞で製造した。抗CD19 CARを発現させるための別々の形質導入およびインビトロでの別々の拡大増殖を含む、CD4 CAR+ T細胞組成物およびCD8 CAR+ T細胞組成物の別々の製造により、およそ同等の標的用量（およそ1:1）でのCD4+およびCD8+のCAR操作されたT細胞の投与が可能になった。その結果、投与された全およびCD8+ CAR+ T細胞用量において、低い変動が観察された。

【1 2 2 1】

対象を、CAR T細胞での処置の前に、静脈内フルダラビン ($30 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ を3日間) + シクロホスファミド ($300 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ を3日間) で処置した。リンパ球枯渇化学療法は、CAR T細胞投与の2~7日前に完了した。試験を通して、フルダラビン投与は、フルダラビンの添付文書に基づくことになっており；フルダラビン用量を、フルダラビンのラベルに従って、腎不全を有する患者において調整した。リンパ球枯渇化学療法の用量を、表E32.1に記載する。

【1 2 2 2】

（表E32.1）リンパ球枯渇化学療法の、低減された、遅延された、または除外された用量^a

10

20

30

40

50

	LBCLの処置された対象 ^a N=268
下記を伴う対象	
低減された用量のフルダラビンまたはシクロホスファミド ^b n (%)	18 (7)
除外された用量のフルダラビンまたはシクロホスファミド ^c n (%)	2 (0.7)

LBCL、大細胞型B細胞リンパ腫。

^a対象は、>1のカテゴリーに含まれる場合があった。

^bフルダラビンまたはシクロホスファミドの少なくとも1つの低減した用量を受けたが、用量は欠落しなかった。

^cフルダラビンまたはシクロホスファミドの少なくとも1つの用量が欠落した。

^dフルダラビンまたはシクロホスファミドの少なくとも1つの遅延した用量を受けた。

【1 2 2 3】

疾患を制御するためのブリッジング療法が許容され、白血球アフェレーシス後かつリンパ球枯渇化学療法前に、研究者の決断により投与された。ブリッジング療法を、表E32.2に記載する。

【1 2 2 4】

(表 E 3 2 . 2) 抗がんブリッジング療法

	DLBCLの処置された患者 N=268
ブリッジング療法を受けたか, n (%) ^a	
受けた	159 (59)
受けていない	109 (41)
処置のタイプ, n (%) ^b	
全身療法のみ	140 (88)
放射線療法のみ	6 (4)
両方	13 (8)
最も頻繁に用いられた療法 (療法中 $\geq 3\%$), n (%) ^b	
リツキシマブ-GEMOX	24 (15)
デキサメサゾン	18 (11)
XRT	17 (11)
リツキシマブ	14 (9)
プレドニゾン	12 (8)
BR	10 (6)
レナリドミド	9 (6)
GEMOX	7 (4)
ブレンツキシマブ ベドチン	5 (3)
イブルチニブ	5 (3)
ベンダムスチン	4 (3)
ゲムシタビン+リツキシマブ	4 (3)

BR、ベンダムスチン+リツキシマブ；GEMOX、ゲムシタビン+オキサリプラチン；LBC L、大細胞型B細胞リンパ腫；XRT、放射線療法。

LBCLの処置されたセットは、CAR+ T細胞組成物の少なくとも1用量を受けたすべての患者を含む。

^a同意後かつリンパ球枯渇化学療法前に開始されたブリッジング療法。

^b分母は、ブリッジング療法を受けた患者の数である。

【1 2 2 5】

B. ベースラインの特徴

解析についてこの時点で、合計で342人の対象が白血球アフェレーシスを受けており、そのうち268人が、CAR⁺ T細胞組成物を受け（または場合によっては、示されるように2

10

20

30

40

50

69人の対象)、24人は、すべての用量レベルにわたって、不適合生成物(すなわち、CD 8+構成要素またはCD4+構成要素が放出基準を満たさなかった)を受け、2人は、組成物が利用不可能であり、48人は、主として注入前の死亡またはリンパ腫合併症のためにCAR T細胞を受けなかった(33人が、死亡し、CAR発現T細胞を受けなかった)。CAR発現細胞を作製するための例示的な製造プロセスにおいて、白血球アフェレーシスから判断基準および生成物利用可能性の獲得までの時間の中央値は、24日であった。

【1 2 2 6】

患者の特徴を、表E32.3 (n=268) および表E32.4 (n=269) に示す。年齢中央値は、63(範囲、18~86)歳であり、より高齢の部分集団(41%が65歳以上であり、10%が75歳以上であった)を含み;対象の65%が、男性であった。対象は、中程度の同時罹患率を有していた(患者の19%および5%が、それぞれ、腎機能および心機能を損なっていた)。対象は、重い前処置を受けていて(事前の治療ラインの数の中央値は3であった)、侵襲性疾患を有しており:26%は、4種類以上の事前の全身性治療ライン(3の中央値;範囲、1~8)を受けており;34%は事前の自己HSCTを、3%は事前の同種異系HSCTを受けており;67%は、化学療法抵抗性(最後の治療ラインに対して化学療法抵抗性)であり;44%は、全くCRを達成していなかった。すべての対象のうち、255人が、奏効について評価可能であった。対象は、 $\leq 1.5 \times$ 年齢調整のULNである血清クレアチニンレベル、またはクレアチンクリアランス率(CrCl) $> 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ を有していた。スクリーニング時に、対象の58%は、ECOG PS 1を有し;59%は、ブリッジング療法を必要とし;22%は、 $\text{LDH} \geq 500 \text{ U/L}$ を有し、かつ28%は、リンパ球枯渇前に $\text{SPD} \geq 50 \text{ cm}^2$ を有していた。

【1 2 2 7】

(表 E 3 2 . 3) ベースラインでの患者の特徴

10

20

30

40

50

特徴	CAR ⁺ T 細胞で処置した患者 N=268
男性 — 数 (%)	174 (65)
年齢, 歳	
中央値 (範囲)	63 (18~86)
≥65 — 数 (%)	111 (41)
≥75 — 数 (%)	27 (10)
LBCLサブタイプ — 数 (%)	
DLBCL NOS	137 (51)
FLから形質転換したDLBCL	60 (22)
他のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCL	18 (7)
HGBCL [†]	36 (13)
PMBCL	15 (6)
FLグレード3B	2 (1)
スクリーニング時の ECOG PS — 数 (%)	
0	109 (41)
1	155 (58)
2	4 (1)
LDC 前の SPD ≥50 cm ² — 数 (%) [‡]	72 (28)
LDC 前の CRP, mg/L — 中央値 (範囲)	27.90 (0.25~2158.00)
LDC 前のクレアチニンクリアランス <60 mL/min — 数 (%) [§]	51 (19)
LVEF <50% — 数 (%)	13 (5)
以前の療法ライン	
中央値 (範囲)	3.0 (1~8)
≥4 — 数 (%)	70 (26)
化学療法抵抗性 — 数 (%)	180 (67)
以前にHSCTを受けた — 数 (%)	94 (35)
自己HSCT	90 (34)
同種異系HSCT	9 (3)
以前の療法では決してCRに達さない — 数 (%)	119 (44)
ブリッジング療法を受けた — 数 (%)	159 (59)
二次性CNSリンパ腫 — 数 (%)	7 (3)

* CNSは中枢神経系を、CRは完全奏効を、CRPはC反応性タンパク質を、DLBCL NOSは他に特定されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を、ECOG PSはEastern Cooperative Oncology Group performance statusを、FLは濾胞性リンパ腫を、HGBCLはMYCならびにBCL2および/またはBCL6の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫を、HSCTは造血幹細胞移植を、LBCLは大細胞型B細胞リンパ腫を、LDCはリンパ球枯渇化学療法を、LVEFは左室駆出率を、PMBCLは原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫を、ならびにSPDは生成物直径の総計を意味する。

[†] MYCおよびBCL2またはBCL6の再構成を伴うインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLを有する患者は、HGBCLとして含めなかった。

[‡] すべての対象がSPDについて評価可能とは限らなかった (n=256)。

[§] クレアチニンクリアランスは、適格性判断基準により≥40 mL/minでなければならなかった。

^{||} LVEFは、適格性判断基準により≥40%でなければならなかった。

【1 2 2 8】

(表 E 3 2 . 4) ベースラインの特徴

10

20

30

40

50

特徴	すべてのLBCL患者, N=269
年齢, 中央値 (範囲)	63 (18~86)
≥65 歳, n (%)	112 (42)
≥75 歳, n (%)	27 (10)
NHL サブタイプ, n (%)	
DLBCL NOS	137 (51)
FL/他のインドレントリンパ腫からの形質転換	60 (22) / 18 (7)
HGBCL ^a / PMBCL / FL3B	36 (13) / 15 (6) / 3 (1)
二次性CNSリンパ腫, n (%)	7 (3)
スクリーニング時のECOG PS 0~1 / 2, n (%)	265 (99) / 4 (1)
LDC 前のSPD ≥50 cm ² , n (%) ^b	73 (28)
クレアチニンクリアランス >30 ~ <60 mL/min, n (%)	51 (19)
LVEF ≥40% ~ <50%, n (%)	13 (5)
以前の療法, 中央値 (範囲)	3 (1~8)
4種類以上の以前の療法, n (%)	71 (26)
以前にHSCTを受けた, n (%)	94 (35)
自己/同種異系 HSCT	90 (33) / 9 (3)
化学療法抵抗性, n (%) ^c	181 (67)
以前の療法で全くCRを達成していない, n (%)	119 (44)
ブリッジング療法を受けた, n (%)	159 (59)

10

^a MYCおよびBCL2またはBCL6の再構成を伴うインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLを有する対象は、HGBCLとして含めなかった。^b N=256。^c 患者が最後の化学療法含有レジメンに対してSDもしくはPDを達成したか、または自己HSCT後12ヶ月未満で再発した場合には、状態は化学療法抵抗性であった；そうでなければ、状態は化学療法感受性であった。

20

NOS、他に特定されないもの；FL（3B）、濾胞性リンパ腫（グレード3B）；HGBCL、高悪性度B細胞リンパ腫；LDC、リンパ球枯渇化学療法；PMBCL、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫；SPD、生成物の直径の総計。

【1 2 2 9】

C. 用量およびアウトカムの評価

対象は、 50×10^6 個のDL1（n=51）、 100×10^6 個のDL2（n=176）、または 150×10^6 個のDL3（n=41）を受けていた。25人を、外来患者の境遇で処置した。本実施例におけるデータは、すべての用量からプールした。

30

【1 2 3 0】

3種類の単回用量スケジュールをテストした。用量レベル1は、1日目に与えられる単回用量、および15日目に与えられるCAR T細胞の2回目の用量を伴う2用量スケジュールの両方として、テストした（表E33.1）。すべての用量レベルを増大させ、DL2を、用量確認のための標的DLとして選択した。用量設定コホートにおける有効性および安全性を、ベイズ法（Quintana M, et al. Contemp Clin Trials 2016;48:153-65）を用いて解析して、推奨されるレジメンを特定し、これを、用量確認においてさらに評価した。試験は、すべての主要応答エンドポイントおよび副次的応答エンドポイントを満たした。主要エンドポイントは、治療下で発現した有害事象（TEAE）および全奏効率（ORR）であった。副次的エンドポイントには、CR率、奏効の継続期間（DOR）、PFS、PFS比、およびOSが含まれた。CAR⁺ T細胞組成物に関連していると研究者が特定した神経学的事象（NE）を含むTEAEは、CTCAE判断基準（例えば、v4.03.20）を用いてグレード分類し；CRSは、Lee判断基準（2014）によりグレード分類し；ならびに細胞動態、B細胞形成不全、および免疫原性に関するパラメータを、下記のように評価した。ORRは、Lugano判断基準を用いて、独立した審査によって評価した。LBCLコホートにおけるすべてのCAR⁺ T細胞で処置された対象由来のデータを、DLにわたって解析した。処置レジメンの図解を、図48に記載する。

40

【1 2 3 1】

50

(表 E 3 3 . 1) 用量スケジュール

用量レベル	投与の試験日	CAR+ T細胞の標的用量		
		合計	CD8+	CD4+
DL1	1日目	50×10^6	25×10^6	25×10^6
DL1D	1日目 および 15日目	50×10^6 および 50×10^6	25×10^6 および 25×10^6	25×10^6 および 25×10^6
DL2	1日目	100×10^6	50×10^6	50×10^6
DL3	1日目	150×10^6	75×10^6	75×10^6

DL1、用量レベル1（単回用量）；DL1D、用量レベル1（2用量）；DL2、用量レベル2（単回用量）；DL3、用量レベル3（単回用量）。

【1 2 3 2】

用量制限毒性（DLT）および有害事象（AE）を、以下のように定義した：CAR+ T細胞に関連した任意の治療下で発現したグレード4または5のAE；7日以内にグレード ≤ 2 まで消散しなかった、CAR+ T細胞に関連した任意の治療下で発現したグレード3のAE；3日以内にグレード ≤ 2 まで消散しなかった、任意の治療下で発現したグレード3の発作；帰属にかかわらない、任意の治療下で発現した自己免疫毒性グレード ≥ 3 （B細胞形成不全は除外する）。2用量スケジュールにおいて、2回目のCAR+ T細胞用量を受けられないのは、CAR+ T細胞に関連した毒性のためであった。以下の予期された事象は、DLTとみなされなかった：AE報告基準を満たしたとしても、研究者が臨床的に有意とみなさなかったグレード3または4の臨床検査値；8時間でグレード ≤ 2 まで可逆性であったグレード4の注入による毒性； ≤ 2 週間のグレード3または4の発熱または発熱性好中球減少症； ≤ 2 週間のグレード3のトランスアミナーゼ； ≤ 2 週間の骨髓区画におけるT細胞拡大増殖によるグレード3の骨痛； ≤ 2 週間のグレード3または4の腫瘍溶解症候群（TLS）； ≤ 72 時間でグレード < 3 まで消散した、支援のために単一の昇圧剤を必要とするグレード3または4の低血圧（他のサイトカイン放出症候群（CRS）症状を伴わない）； ≤ 72 時間でグレード < 3 まで消散した、（挿管を必要としない）支援のために単一の昇圧剤を必要とする低血圧のみを伴うグレード3または4のCRS； ≤ 7 日間の、かつグレード ≥ 3 の事象の始まりから ≤ 28 日でベースラインまで消散した、グレード3または4の脳症；グレード3の悪寒；グレード3または4のリンパ球減少症；グレード3または4の白血球減少症；グレード3または4のB細胞形成不全および低ガンマグロブリン血症。

【1 2 3 3】

治療下で発現した有害事象（TEAE）は、CAR+ T細胞投与の開始から、CAR+ T細胞の最終投与の90日後まで（その日を含む）の任意の時に開始した有害事象として定義した。別の抗がん処置の開始後またはCAR+ T細胞再処置後に起こった任意の有害事象は、CAR+ T細胞TEAEとみなさなかった。TEAE、検査所見の異常、および神経学的事象（研究者により評価されるCAR+ T細胞に関連した神経学的事象として定義される）を、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03, 2009, October 23, 2019）を用いてグレード分類し、CRSを、Lee判断基準（Lee et al. Blood. 2014; 188-95）に従ってグレード分類した。

【1 2 3 4】

奏効の継続期間は、最初の完全奏効または部分奏効から、疾患進行または死亡までの時間として定義した。無増悪生存期間は、CAR T細胞の最初の注入から、疾患の進行または死亡までの時間として定義した。全生存期間は、CAR T細胞の最初の注入から、死亡までの時間として定義した。

【1 2 3 5】

D. 安全性アウトカム

用量設定（ $n=59$ ）および用量増大（ $n=80$ ）において処置された139人の対象の中で、9人（6%）がDLTを経験した（表E33.2）。最大耐用量は特定されなかった。DL2（1

10

20

30

40

50

00×10⁶個のCAR+ T細胞)が、用量確認において評価された用量であった。DL3で上昇したグレード1および2のCRSの割合を除いて、いかなる明らかな関係も、すべてのDLにわたって用量関連毒性と有効性との間で観察されなかった(表E33.2)。いかなるDLTも、DL1D(用量レベル1、2回用量)で起こらなかった。グレード3の脳症の事象はすべて、消散した。グレード4の脳症の事象は、疾患進行による死亡時に消散しなかった。グレード4の血小板減少症の事象は両方とも、回復/消散した。すべての対象由来のデータを組み合わせた。

【1236】

(表E33.2) 用量設定および用量増大の最中の用量制限毒性

	DLT	
	事象	最悪のグレード
用量設定(N=59)		
DL1		
患者 1	脳症	4
患者 2	発作	4
患者 3	急性腎損傷	4
DL2		
患者 4	血小板減少症	4
DL3		
患者 5	脳症	3
用量漸増(N=80)		
L1		
患者 6	脳症	3
	CRS	4
	腎不全	4
患者 7	びまん性肺胞障害	5
患者 8	血小板減少症	4
	精神状態変化	3
DL2		
患者 9	脳症	3

CRS、サイトカイン放出症候群；DL1、用量レベル1(単回用量)；DL2、用量レベル2(単回用量)；DLT、用量制限毒性。

【1237】

その時点での処置された対象のすべての有害事象アウトカムを、表E33.3に示す。

【1238】

スクリーニング時に、対象の58%は、ECOG PS 1を有しており；59%は、ブリッジング療法を必要とし；22%は、LDH≥500 U/Lを有し、28%は、LD前にSPD≥50 cm²を有していた。安全性解析において評価されたCAR+ T細胞組成物を受けている268人の対象の中で、最も頻繁な治療下で発現した有害事象(TEAE)は、好中球減少症(63%)、貧血(48%)、疲労(44%)、CRS(42%)、および悪心(33%)であった。安全性評価により、対象の79%が、グレード≥3のTEAE、主として血球減少症(好中球減少症、60%；貧血、37%；血小板減少症、27%)を有していたことが示された。CRSまたはNEは、対象の47%において起こった。任意のグレードのCRSが、5日の発症中央値で対象の42%において起こり；2%のみが、グレード≥3のCRSを有していた。NEは、9日の発症中央値で対象の30%において起こった(グレード≥3、10%)。CRSおよび/またはNEのために、対象の19%がトシリズマブを受け、21%がコルチコステロイドを受けた。表E33.3に示されるように、7人の対象(3%)が、1例のグレード5のDLTを含むグレード5のTEAEを有しており、そのうち4例は、CAR+ T細胞組成物およびLDCに帰するものであった。

【1239】

7人の対象(3%)が、1例のグレード5のDLTを含むグレード5のTEAEを有しており；起こった4例のグレード5のTEAEは、CAR+ T細胞組成物およびリンパ球枯渇療法(LD)に関連していた(びまん性肺胞傷害、肺出血、多臓器不全症候群、心筋症)。3例のグレ

ード5のTEAEは、CAR+ T細胞組成物とは無関係であり、フルダラビン白質脳症、敗血症性ショック、および進行性多巣性白質脳症であった。長期にわたるグレード ≥ 3 の血球減少症（29日目の臨床検査による評価に基づく）が、対象の37%において報告された。安全性は、年齢グループ、組織像、および臓器不全を有する対象の間で類似していた。

【1240】

表E33A-1は、268人の対象のグループについての治療有害事象を示し、表E33A-2は、同じ試験における別の時点でのすべての対象サブグループにわたる治療下で発現した有害事象を示す（ $n=269$ ）。表E33B-1（ $n=268$ ）および表E33B-2（ $n=269$ ）は、特に関心対象の他の有害事象を示す。臨床検査に基づく低ガンマグロブリン血症（IgG <500 mg/dL）が、ベースラインで49%（258人のうち127人）、試験29日目に58%（236人の対象のうち136人）、および試験365日目に61%（112人の対象のうち8人）に存在していた。

10

【1241】

表E33B-3は、発生率および管理またはCRSおよびNEを示す。CRSおよびNEは可逆性であり、1人の対象は、解析の時点で消散していないNE（グレード1の振戦）を有し、8人の対象は、他の理由による死亡時に継続中のCRS/NEを有していた。CRSおよびNEのための処置を、図57に記載し、1人の対象は、CRSのためにアナキンラおよびシルツキシマブを受け、1人の対象は、NEのためにシルツキシマブを受けた。表E33Cは、患者の2%以上において起こったサイトカイン放出症候群（CRS）の治療下で発現した症状を示す。表E33Dは、5人以上の患者において起こったグループによる治療下で発現した神経学的事象を示す。

20

【1242】

表E33E-1および表E33E-2は、用量レベルによる有害事象の比較を示す。表E33Fは、患者サブグループの間の安全性の比較を示す。表E33Gは、外来患者、再処置された患者、および不適合生成物を受けた患者の安全性アウトカムを示す。

【1243】

すべての患者の半分未満（47%）が、CRSおよび/またはNEを発症し（表E33B～E33D）、それぞれ、5日および9日の発症中央値であった。患者の42パーセントが、任意のグレードのCRSを有していた。グレード3または4のCRSはまれであり、患者の2%のみにおいて起こった。CRSは、患者の20%においてトシリズマブおよび/またはコルチコステロイドで管理され；10%はトシリズマブのみを受けた。任意のグレードのNEが、患者の30%において見られ、通常CRS中またはCRS後に起こり（73%）；10%が、グレード3または4のNEを有していた。いかなる患者も、グレード5のCRSまたはNEを有さなかった。特に関心対象の他のTEAEには、長期にわたる血球減少症（患者の37%）、低ガンマグロブリン血症（14%）、およびグレード ≥ 3 の感染症（12%）が含まれた。18人の患者（7%）が、CAR+T細胞注入後の最初の入院期間中に集中治療室に入院した。

30

【1244】

（表E33.3）有害事象

40

	すべての処置された対象 N= 268	
特に関心対象のTEAE	任意のグレード	グレード≥3
CRS, n (%)	113 (42)	6 (2)
発症までの時間, 日数の中央値 (範囲)	5 (1~14)	6.5 (3~12)
NE, n (%)	80 (30)	27 (10)
NE 発症までの時間, 日数の中央値 (範囲)	9 (1~66)	9 (2~44)
任意のトシリズマブ, n (%)	52 (19)	
トシリズマブのみ, n (%)	18 (7)	
任意のコルチコステロイド, n (%)	56 (21)	
コルチコステロイドのみ, n (%)	22 (8)	
トシリズマブとコルチコステロイドの両方, n (%)	34 (13)	
感染症, n (%)	110 (41)	33 (12)
長期にわたるグレード≥3の血球減少症, ^a n (%)	-	100 (37)
腫瘍溶解症候群, n (%)	2 (1)	2 (1)

^a長期にわたる血球減少症は、試験29日目にグレード≥3の臨床検査による評価として定義した。CRS、サイトカイン放出症候群；NE、神経学的事象；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【 1 2 4 5 】

(表 E 3 3 A - 1) 治療下で発現した有害事象

	CAR+T 細胞で処置された患者 N=268		
	任意のグレード TEAE	グレード1または2 TEAE	グレード≥3 TEAE
TEAEである患者 — 数 (%)	266 (99)	54 (20)	212 (79)
好中球減少症	168 (63)	8 (3)	160 (60)
貧血	128 (48)	28 (10)	100 (37)
疲労	119 (44)	115 (43)	4 (1)
サイトカイン放出症候群	113 (42)	107 (40)	6 (2)
悪心	89 (33)	85 (32)	4 (1)
血小板減少症	84 (31)	12 (4)	72 (27)
頭痛	80 (30)	77 (29)	3 (1)
食欲減退	76 (28)	69 (26)	7 (3)
下痢	71 (26)	70 (26)	1 (<1)
便秘	62 (23)	62 (23)	0
めまい	60 (22)	59 (22)	1 (<1)
低血圧	59 (22)	51 (19)	8 (3)
咳	56 (21)	56 (21)	0
嘔吐	56 (21)	55 (21)	1 (<1)
低カリウム血症	52 (19)	46 (17)	6 (2)
白血球減少症	43 (16)	5 (2)	38 (14)
	グレード5 TEAE		
TEAEである患者 — 数 (%)	7 (3)		
びまん性肺胞障害 ‡, §	1 (<1)		
肺出血 §	1 (<1)		
多発性臓器不全 症候群 §	1 (<1)		
白質脳症	1 (<1)		
敗血症性ショック	1 (<1)		
心筋症 §	1 (<1)		
進行性多巣性 白質脳症	1 (<1)		

10

20

30

40

50

*LBCLは大細胞型B細胞リンパ腫を、LDCはリンパ球枯渇化学療法を、およびTEAEは治療下で発現した有害事象を意味する。

†患者の少なくとも15%における。

‡用量制限毒性。

§研究者によりCAR+T細胞組成物およびLDCの両方に関連しているとみなされる。

||LDCに関連している（敗血症性ショックおよび白質脳症）か、またはCAR+T細胞組成物およびLDCの両方に無関係である（進行性多巣性白質脳症）とみなされる。

【1 2 4 6】

（表 E 3 3 A - 2）対象の25%以上における治療下で発現した有害事象^a

	すべてのLBCL患者, N=269	
	任意のグレード	グレード≥3
任意のTEAE, n (%)	267 (99)	213 (79)
好中球減少症	169 (63)	161 (60)
貧血	129 (48)	101 (38)
疲労	119 (44)	4 (1)
サイトカイン放出症候群	113 (42)	6 (2)
悪心	90 (33)	4 (1)
血小板減少症	84 (31)	72 (27)
頭痛	80 (30)	3 (1)
食欲減退	76 (28)	7 (3)
下痢	71 (26)	1 (<1)

^aTEAEを、CAR T細胞投与の開始から、CAR T細胞の最終サイクルの90日後まで（その日を含む）の任意の時に開始した有害事象として定義した。別の抗がん処置またはCAR T細胞再処置の開始後に起こった任意のAEは、CAR T細胞TEAEとみなさなかった。

DLT、用量制限毒性；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【1 2 4 7】

（表 E 3 3 B - 1）特に関心対象の治療下で発現した有害事象

事象	CAR+ T 細胞で処置された患者 N=268
CRS [†]	
任意のグレード — 数(%)	113 (42)
グレード3 — 数(%)	4 (1)
グレード4 — 数(%)	2 (1)
発症までの時間(日) — 中央値(範囲)	5 (1~14)
消散までの時間(日) — 中央値(範囲)	5 (1~17)
NE [†]	
任意のグレード — 数(%)	80 (30)
グレード3 — 数(%)	23 (9)
グレード4 — 数(%)	4 (1)
発症までの時間(日) — 中央値(範囲)	9 (1~66)
消散までの時間(日) — 中央値(範囲)	11 (1~86)
CRSのためのトシリズマブおよび/またはコルチコステロイド [‡] — 数(%)	53 (20)
トシリズマブのみ	27 (10)
トシリズマブおよびコルチコステロイド	21 (8)
コルチコステロイドのみ	5 (2)
CRSの処置のための他の投薬 — 数(%)	
アナキナラ	1 (<1)
昇圧薬	7 (3)
シルツキシマブ	1 (<1)
長期にわたる血球減少症 [§] — 数(%)	100 (37)
グレード≥3の感染症 — 数(%)	33 (12)
低ガンマグロブリン血症 — 数(%)	37 (14)
腫瘍溶解症候群 — 数(%)	2 (1)
注入関連反応 — 数(%)	3 (1)

* CRSはサイトカイン放出症候群を、LBCLは大細胞型B細胞リンパ腫を、およびNEは神経学的事象を意味する。

† いかなるグレード5のCRSまたはNEも起こらなかった。CRSは、Lee判断基準に従ってグレード分類した。²¹ NEは、研究者により評価されるCAR-T細胞組成物に関連したNEとして定義した。

‡ 並行のCRSおよびNEを有する患者は、両方の事象のためにトシリズマブまたはコルチコステロイドを受けている可能性がある。

§ 長期にわたる血球減少症には、臨床検査による評価に基づく、試験29日目に消散しなかったグレード≥3の好中球減少症、血小板減少症、または貧血が含まれた。

‖ グレード≥3の細菌感染症が、11人（4％）の患者において起き、真菌感染症が、2人（0.7％）の患者において起き、およびウイルス感染症が、4人（1.5％）の患者において起きた。

【1 2 4 8】

（表 E 3 3 B - 2）特に関心対象の他の有害事象

発生率	CAR-T細胞で処置されたすべての対象 N=269
長期にわたるグレード≥3の血球減少症, ^a n (%)	100 (37)
グレード≥3の感染症, n (%)	33 (12)
細菌性	11 (4)
ウイルス性	4 (1)
真菌性	2 (1)
その他	16 (6)
低ガンマグロブリン血症, n (%)	
有害事象報告	37 (14)
臨床検査による評価	xxx
腫瘍溶解症候群, n (%)	2 (1)
グレード 3 または 4	2 (1)
注入関連反応, n (%)	3 (1)
グレード 3 または 4	0

^a 長期にわたる血球減少症には、臨床検査による評価に基づく、試験29日目に消散しなかった好中球減少症、血小板減少症、または貧血が含まれた。55人（20.5％）の対象は、I V免疫グロブリンを受けた。

【1 2 4 9】

（表 E 3 3 B - 3）CRSおよびNEの発生率および管理

	すべてのLBCL患者 N=269
CRS ^a	
任意のグレード, n (%)	113 (42)
グレード 3, n (%)	4 (1)
グレード 4, n (%)	2 (1)
発症までの時間 (日), 中央値 (範囲)	5 (1~14)
消散までの時間 (日), 中央値 (範囲)	5 (1~17)
NE ^b	
任意のグレード, n (%)	80 (30)
グレード 3, n (%)	23 (9)
グレード 4, n (%)	4 (1)
発症までの時間 (日), 中央値 (範囲)	9 (1~66)
消散までの時間 (日), 中央値 (範囲)	11 (1~86)
ICUへの収容, n (%)	19(7)
CRSおよび/またはNEのため	12(4)
他の理由	7(3)

^a CRSは、Lee判断基準（Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-195）に従ってグレー

ド分類した；^bNEは、研究者の評価に基づき、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03によりグレード分類した。

【1250】

(表E33C) サイトカイン放出症候群 (CRS) の治療下で発現した症状

	DLBCLの処置された患者, N=268	
任意のグレードの、治療下で発現したCRS症状を有する患者, n (%)	113 (42)	
グレード≥3の、治療下で発現したCRS症状を有する患者, n (%)	20 (7)	
患者の発生率, n (%)	任意のグレード	グレード3または4
発熱	107 (40)	6 (2)
低血圧	55 (21)	7 (3)
頻拍	47 (18)	0
悪寒	34 (13)	0
低酸素	26 (10)	9 (3)
疲労	17 (6)	0
頭痛	17 (6)	3 (1)
悪心	8 (3)	0
頻呼吸	7 (3)	1 (0.4)
倦怠感	6 (2)	0

10

治療下で発現したとは、CAR+T細胞組成物注入の時から、CAR+T細胞組成物の最後の用量後90日以内までに起こったCRS症状として定義した。別の抗がん処置の開始後または再処置後に起こった任意の症状は、治療下で発現したとみなさなかった。毒性は、NCI CTCAE v4.03を用いてグレード分類した。³

20

^a全体的なCRSグレードは、Lee et al⁴に基づき、個々の症状のCTCAEグレード分類には基づかない。

【1251】

(表E33D) グループによる治療下で発現した神経学的事象

30

40

50

患者の発生率, n (%) ^a	DLBCLの処置された患者, N=268	
	任意のグレード	グレード 3または4
グループ: 脳症	57 (21)	18 (7)
錯乱状態	30 (11)	2 (0.7)
脳症	17 (6)	11 (4)
精神状態変化	10 (4)	4 (1.5)
傾眠	6 (2)	1 (0.4)
嗜眠	5 (2)	0
その他 ^b	25 (9)	2 (1)
グループ: 失語症	26 (10)	5 (2)
失語症	22 (8)	3 (1)
構語障害	5 (2)	2 (1)
その他 ^c	4 (1)	0
グループ: 振戦	26 (10)	0
振戦	25 (9)	0
本態性振戦	1 (<1)	0
グループ: せん妄	16 (6)	4 (1.5)
激越	9 (3)	3 (1)
その他 ^d	11 (4)	2 (1)
グループ: めまい	11 (4)	2 (0.7)
めまい	11 (4)	1 (<1)
失神	1 (<1)	1 (<1)
グループ: 頭痛	9 (3)	2 (1)
頭痛	9 (3)	2 (1)
片頭痛	1 (<1)	0
グループ: 運動失調/歩行障害	8 (3)	1 (<1)
運動失調	6 (2)	1 (<1)
歩行障害	2 (1)	0
グループ: 小脳	6 (2)	0
その他 ^e	9 (3)	0

神経学的事象は、研究者により評価されるCAR+T細胞組成物に関連した神経学的事象として定義し、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03を用いてグレード分類した。⁶

^a患者は、1つよりも多い事象を経験する場合があった。

^b他の事象は、4人以下の患者において起こり、健忘症、認知障害、意識レベルの低下、記憶障害、平坦な情動、離人症または現実感消失障害、注意障害、支離滅裂、および過剰睡眠が含まれた。

^c他の事象は、4人以下の患者において起こり、構音障害、発声障害、訥弁、および発話障害が含まれた。

^d他の事象は、4人以下の患者において起こり、せん妄、見当識障害、妄想、幻覚、幻視、および易怒性が含まれた。

^e他の事象は、4人以下の患者において起こり、小脳症候群、ディスメトリア、平衡障害、ジスキネジア、および視覚と手の協調の障害が含まれた。

【1 2 5 2】

(表 E 3 3 E - 1) 用量レベルによる有害事象の比較

10

20

30

40

50

	DL1	DL1D	DL2	DL3	合計
LBCLの処置された患者	n=45	n=6	n=176	n=41	N=268
任意のTEAE, n (%)	44 (98)	6 (100)	176 (100)	40 (98)	266 (99)
グレード3または4	35 (78)	5 (83)	134 (76)	31 (76)	205 (76)
グレード5	1 (2)	0	5 (3)	1 (2)	7 (3)
重度のAE	16 (36)	3 (50)	83 (47)	20 (49)	122 (45.5)
CRS, n (%)					
任意のグレード	18 (40)	3 (50)	66 (37.5)	26 (63)	113 (42)
グレード3または4	1 (2)	0	5 (3)	0	6 (2)
NE, n (%)					
任意のグレード	10 (22)	1 (17)	53 (30)	16 (39)	80 (30)
グレード3または4	7 (16)	1 (17)	16 (9)	3 (7)	27 (10)

10

AE、有害事象；CR、完全奏効；CRS、サイトカイン放出症候群；DL1、用量レベル1（単回用量）；DL1D、用量レベル1（2用量）；DL2、用量レベル2（単回用量）；DL3、用量レベル3（単回用量）；NE、神経学的事象；ORR、客観的奏効率；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【1 2 5 3】

（表 E 3 3 E - 1 - 2）単回用量レベルにわたる有害事象の比較

	DL1	DL2	DL3
LBCLの処置された患者	n=45	n=177	n=41
任意のTEAE, n (%)	44 (98)	177 (100)	40 (98)
グレード3または4	35 (78)	135 (76)	31 (76)
グレード5	1 (2)	5 (3)	1 (2)
重度のAE	16 (36)	83 (47)	20 (49)
CRS, n (%)			
任意のグレード	18 (40)	66 (37.5)	26 (63)
グレード3または4	1 (2)	5 (3)	0
NE, n (%)			
任意のグレード	10 (22)	53 (30)	16 (39)
グレード3または4	7 (16)	16 (9)	3 (7)

20

30

AE、有害事象；CR、完全奏効；CRS、サイトカイン放出症候群；DL1、用量レベル1（単回用量）；DL2、用量レベル2（単回用量）；DL3、用量レベル3（単回用量）；NE、神経学的事象；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【1 2 5 4】

（表 E 3 3 F）患者サブグループにおける安全性の比較

40

50

		TEAE		CRS	NE	
患者の発生率 n (%)	n	グレード 3～5	任意の グレード	グレード 3または4	任意の グレード	グレード 3または4
年齢						
<65 歳	157	121 (77)	72 (46)	5 (3)	46 (29)	15 (10)
≥65 歳	111	91 (82)	41 (37)	1 (1)	34 (31)	12 (11)
<75 歳	241	186 (77)	101 (42)	5 (2)	68 (28)	22 (9)
≥75 歳	27	26 (96)	12 (44)	1 (4)	12 (44)	5 (19)
LDC前のCrCl						
≥60 mL/min	217	165 (76)	86 (40)	5 (2)	58 (27)	17 (8)
<60 mL/min	51	47 (92)	27 (53)	1 (2)	22 (43)	10 (20)
スクリーニング時のLVEF						
≥40% ～ <50%	13	9 (69)	4 (31)	0	4 (31)	1 (8)
≥50%	255	203 (80)	109 (43)	6 (2)	76 (30)	26 (10)
以前の療法に 応答						
化学療法 抵抗性	180	142 (79)	76 (42)	6 (3)	50 (28)	20 (11)
化学療法 感受性	88	70 (80)	37 (42)	0	30 (34)	7 (8)
二次性CNS リンパ腫						
有り	7	7 (100)	2 (29)	0	2 (29)	2 (29)
無し	261	205 (79)	111 (42.5)	6 (2)	78 (30)	25 (10)
以前のHSCT						
有り	94	75 (80)	36 (38)	2 (2)	29 (31)	6 (6)
無し	174	137 (79)	77 (44)	4 (2)	51 (29)	21 (12)
ブリッジング療法を 受けたこと						
有り	159	137 (86)	81 (51)	5 (3)	53 (33)	21 (13)
無し	109	75 (69)	32 (29)	1 (0.9)	27 (25)	6 (5.5)
LDC前のSPD						
≥50 cm ²	72	63 (88)	43 (60)	3 (4)	31 (43)	12 (17)
<50 cm ²	184	141 (77)	66 (36)	3 (2)	47 (25.5)	15 (8)
ベースラインCRP						
<20 mg/L	117	86 (74)	35 (30)	1 (0.9)	23 (20)	5 (4)
≥20 mg/L	150	125 (83)	78 (52)	5 (3)	57 (38)	22 (15)
外来患者	25	17 (68)	12 (48)	1 (4)	11 (44)	2 (8)
再処置を 受けた ^a	15	12 (80)	5 (33)	1 (8)	NA	NA
不適合生成物を 受けた	24	20 (83)	7 (29)	1 (4)	3 (12.5)	1 (4)

CNS、中枢神経系；CR、完全奏効；CrCl、クレアチニンクリアランス；CRP、C反応性タンパク質；HSCT、造血幹細胞移植；LCD、リンパ球枯渇化学療法；LVEF、左室駆出率；NA、利用不可能；NE、神経学的事象；SPD、生成物の垂直直径の総計；TEAE、治療下で発現した有害事象。

^a 初回のCAR+T細胞組成物注入後にCRを達成したが、その後進行性疾患を発症した患者。

【1 2 5 5】

（表 E 3 3 G）外来患者、再処置された患者、および不適合生成物についての有効性

10

20

30

40

50

	外来患者 n=25	再処置された患者 ^a n=15	不適合生成物を受けた患者 ^b n=24
安全性, n %			
任意のTEAE	25 (100)	14 (93)	24 (100)
グレード3～4	17 (68)	12 (80)	18 (75)
グレード5	0	1 (7)	1 (4) ^c
重度のAE	18 (72)	NA	11 (46)
CRS, n (%)			
任意のグレード	12 (48)	5 (33)	7 (29)
グレード ≥ 3	1 (4)	1 (7)	1 (4)
NE, n (%)			
任意のグレード	11 (44)	NA	3 (12.5)
グレード ≥ 3	2 (8)	NA	1 (4) ^c

10

CI、信頼区間；CR、完全奏効；CRS、サイトカイン放出症候群；NA、利用不可能；NE、神経学的事象；NR、未到達；ORR、客観的奏効率。

^aすべての解析は、再処置後の安全性および有効性アウトカムに基づいた。

^b不適合生成物は、一方または両方の構成要素が、CAR+T細胞組成物についての放出規格を満たさなかった任意の生成物として定義した。

^c1人の患者は、ムコール症であるグレード5のTEAEを有し、これは、試験4日目に開始して終了し、リンパ球枯渇化学療法に関連しているとはみなされなかった。

20

^d研究者の評価による。

【1256】

E. 有効性および奏効アウトカム

その時点での処置された対象の有効性および奏効アウトカムを、表E33H-1に示す。IRC評価による奏効および永続性を、表E33H-2に記載する。持続奏効の確率および奏効の継続期間を、図58に記載する。追跡調査期間中央値（95% CI）は、12ヶ月（11.2～16.7の範囲）であった。

【1257】

奏効について評価可能な対象の間で（n=255）、ORRは73%（95% CI、67～78）であり；CR率は53%（95% CI、47～59）であった。表E33Hに示されるように、例えば、疾患サブタイプ、年齢（例えば、65歳以上の対象）、高い腫瘍負荷量を有する対象、ならびに化学療法感受性および化学療法抵抗性の状態に基づくものを含む、すべての対象サブグループにわたって、奏効は類似していた。表E33I-1およびE33I-2は、用量レベルによる有効性の比較を示す。表E33Jは、解析セットに従う有効性の比較を示す。表E33Kは、外来患者、再処置された患者、および不適合生成物を受けた患者についての有効性を示す。有効性は、DLの狭い範囲にわたって類似しており、個々のDLの間でORR（P=0.68）、PFS（P=0.46）、およびDOR（P=0.76）について、または解析セットの間で、統計学的に有意な違いは伴わなかった。PASについてのORRの前もって指定された主要エンドポイントは、満たされた。CAR+ T細胞組成物での再処置（n=15）は、低いORR（20%）を結果としてもたらした。不適合生成物を受けた患者（n=24）の間の有効性は、CAR+ T細胞組成物を受けた患者に類似していた。

30

【1258】

奏効は、迅速かつ永続性であり、10.8ヶ月の追跡調査期間中央値で、1ヶ月（範囲、0.7～6.0）である最初の奏効までの時間の中央値、および13.3ヶ月であるDOR中央値（95% CI、8.2～未到達 [NR]）を有していた。CRを有する患者におけるDOR中央値には、到達しなかった（95% CI、13.3～NR）（図49A）。PFS中央値は、6.8ヶ月（95% CI、3.3～11.8）であった。CRを有する患者の間で、PFS中央値には到達しなかった（95% CI、14.1～NR）（図49B）。PFS中央値は、0.72であった。全体的に、CAR+ T細胞注入後のPFSは、直前の療法由来のPFSよりも実質的に長かった。OS中央値は、12.2ヶ月の

40

50

追跡調査期間中央値を伴い、19.1ヶ月であり、推定される12ヶ月OSは、55%（95% CI、48.4～61.9）であった。CRを達成した患者の間で、推定されるOS中央値には到達しなかった（95% CI、NR～NR）（図49C）。有効性は、DLの狭い範囲にわたって類似しており（表E33I）、個々のDLの間でORR（ $P=0.68$ ）、PFS（ $P=0.46$ ）、およびDOR（ $P=0.76$ ）について、または解析セットの間で、統計学的に有意な違いは伴わなかった（表E33J）。CAR-T細胞組成物での再処置（ $n=15$ ）は、低いORR（20%）を結果としてもたらした。不適合生成物を受けた患者（ $n=24$ ）の間の有効性は、CAR+ T細胞組成物を受けた患者に類似していた（表E33K）。

【1259】

図59に示されるように、ORRは、年齢、LBCLサブタイプ、事前のHSCT、または二次性CNSリンパ腫によって異ならなかった。ブリッジング療法を必要とする対象および高い疾患負荷を有する対象は、より低いORRに向かう傾向があった。サブグループについてのCR率のパターンは、ORRのものに類似していた。PFS（図60および表E33L）ならびにOS（図61および表E33M）を、客観的奏効によって評価した。解析のこの時点で、対象の37%が、12ヶ月の試験中追跡調査期間を有しており、68%が、6ヶ月の試験中追跡調査期間を有していた。組織学的サブタイプによるPFSを、図62に示す。

【1260】

（表 E 3 3 H - 1）奏効アウトカム

奏効	評価可能な対象 N=255		評価可能な対象 N=256
	ORR, n (%)	CR, n (%)	CR, n (%)
DLBCL コホート, すべての対象	186 (73)	135 (53)	136(53)
DLBCL NOS (n=131)	89 (68)	63 (48)	64 (49)
FLからの形質転換 (n=57)	48 (84)	36 (63)	36(63)
インドレントリンパ腫からの形質転換 (n=18)	11 (61)	7 (39)	7(39)
PMBCL (n=14)	11 (79)	7 (50)	7(50)
HGBCL (n=33)	25 (76)	20 (61)	20(61)
FL3B (n=2) または (n=3)	2 (100)	2 (100)	2(67)
年齢 ≥65 歳 (n=107) または (n=108)	83 (78)	65 (61)	65(60)
LDH ≥500 U/L (n=57)	36 (63)	23 (40)	23 (40)
SPD ≥50 cm ² (n=69) または (n=70)	43 (62)	23 (33)	23(33)
化学療法感受性 (n=85)	66 (78)	46 (54)	NA
化学療法抵抗性 (n=170) または (n=171)	120 (71)	89 (52)	90(53)
以前にHSCTを受けた (n=87)	68 (78)	55 (63)	55(63)
ブリッジング療法を受けた (n=150)	101 (67)	67 (45)	68(45)

^a長期にわたる血球減少症は、試験29日目にグレード≥3の臨床検査による評価として定義した。CR、完全奏効；CRS、サイトカイン放出症候群；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；FL、濾胞性リンパ腫；FL3B、濾胞性リンパ腫グレード3B；HGBCL、高悪性度B細胞リンパ腫；HSCT、造血幹細胞移植；LDH、乳酸デヒドロゲナーゼ；NE、神経学的事象；NOS、他に特定されないもの；ORR、全奏効率；PMBCL、原発性縦隔B細胞リンパ腫；SPD、生成物の最長直径の総計；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【1261】

（表 E 3 3 H - 2）IRC評価による奏効および永続性

10

20

30

40

50

有効性を評価可能な患者 N=255	
ORR (95% CI)	73% (67~78)
CR率 (95% CI)	53% (47~59)
最初のCRまたはPRまでの時間, 中央値 (範囲)	0.95 (0.7~8.9)
DOR 中央値 (95% CI), 月 ^a	
6ヶ月でのDOR (95% CI)	60.4 (52.6~67.3)
12ヶ月でのDOR (95% CI)	54.7 (46.7~62.0)

CI、信頼区間；CR、完全奏効；DOR、奏効の継続期間；NR、未到達；ORR、客観的奏効率。

【1 2 6 2】

（表 E 3 3 I - 1）用量レベルによる有効性の比較

	DL1	DL1D	DL2	DL3	合計
LBCLの処置された有効性を 評価可能な患者	n=40	n=6	n=168	n=41	N=255
ORR, n (%)	27 (67.5)	4 (67)	125 (74)	30 (73)	186 (73)
CR, n (%)	24 (60)	3 (50)	88 (52)	20 (49)	135 (53)

AE、有害事象；CR、完全奏効；CRS、サイトカイン放出症候群；DL1、用量レベル1（単回用量）；DL1D、用量レベル1（2用量）；DL2、用量レベル2（単回用量）；DL3、用量レベル3（単回用量）；NE、神経学的事象；ORR、客観的奏効率；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【1 2 6 3】

（表 E 3 3 I - 1 - 2）用量レベルによる有効性の比較

	DL1	DL2	DL3
有効性を評価可能な患者	n=40	n=169	n=41
ORR, n (%)	27 (67.5) ^a	125 (74)	30 (73)
CR, n (%)	24 (60)	88 (52)	21 (51)

^a少数が0.5に等しくない限り、すべてのパーセンテージは端数を丸めている。CR、完全奏効；DL、用量レベル；ORR、客観的奏効率。

【1 2 6 4】

（表 E 3 3 J）解析セットに従う有効性の比較

	解析セット		
	LBCL- 有効性 ^a N=255	PAS ^b N=133	治療企図 ^c N=342
奏効, n (%)			
ORR	186 (73)	99 (74)	208 (61)
CR	135 (53)	72 (54)	149 (44)
PR	51 (20)	27 (20)	59 (17)
SD	28 (11)	13 (10)	32 (9)
PD	28 (11)	14 (11)	33 (10)
DOR (月), 中央値 (95% CI)	13.3 (8.2~NR)	11.1 (8.0~NR)	13.3 (8.2~NR)
PFS (月), 中央値 (95% CI)	6.8 (3.3~11.8)	9.0 (3.1~14.1)	4.8 (4.3~7.1)
6ヶ月 PFS, %	50.6	53.0	46.3
OS (月), 中央値 (95% CI)	19.9 (10.9~NR)	19.9 (10.4~NR)	12.8 (10.6~21.1)
6ヶ月 OS, %	74.4	72.9	70.5

10

20

30

40

50

CI、信頼区間；CR、完全奏効；DOR、奏効の継続期間；LBCL、大細胞型B細胞リンパ腫；NR、報告なし；ORR、客観的奏効率；OS、全生存期間；PD、進行性疾患；PFS、無増悪生存期間；PR、部分奏効；SD、安定疾患。

^aLBCLの処置された有効性を評価可能なセットには、独立審査委員会の評価に基づくCAR+T細胞組成物投与前に存在するPET陽性疾患を有する、LBCLの処置されたセットにおけるすべての患者が含まれた。

^b一次解析セット（PAS）は、DL2Sで処置された、LBCLの処置された解析セットのサブセットであった。

^c治療企図解析セットには、白血球アフェレーシスを受けたすべての患者が含まれた。

【1265】

（表E33K）外来患者、再処置された患者、および不適合生成物についての有効性アウトカム

	外来患者 n=25	再処置された患者 ^a n=15	不適合生成物を受けた患者 ^b n=24
有効性, % (95% CI)			
ORR	80 (59.3~93.2)	20 (4.3~48.1) ^d	62.5 (40.6~81.2)
CR	56 (34.9~75.6)	13 (1.7~40.5) ^d	42 (22.1~63.4)
奏効の継続期間, 中央値 (95% CI), 月	NR (2.4~NR)	NA	NR (3.1~NR)
無増悪生存期間, 中央値 (95% CI), 月	5.4 (3.0~NR)	NA	4.6 (3.1, NR)

CR、完全奏効；NA、利用不可能；NR、未到達；ORR、客観的奏効率。

^d研究者の評価による。

【1266】

（表E33L）客観的奏効率により評価されたPFS

	PFS
6ヶ月 (95% CI), %	
すべての対象	51.4 (44.6~57.7)
CRである対象	76.1 (67.9~82.4)
12ヶ月 (95% CI), %	
すべての対象	44.1 (37.3~50.7)
CRである対象	65.1 (56.1~72.7)

【1267】

（表E33M）客観的奏効率により評価されたOS

	OS
6ヶ月 (95% CI), %	
すべての対象	74.4 (68.4~79.4)
CRである対象	94.1 (88.6~97.0)
12ヶ月 (95% CI), %	
すべての対象	57.9 (51.3~63.8)
CRである対象	85.5 (78.2~90.5)

【1268】

外来患者注入/モニタリングおよび高リスク患者、例えば、珍しい組織学的サブタイプおよびHGBCL、年齢≥65歳、化学療法抵抗性疾患、およびブリッジ療法を必要とする

人々を含むサブタイプにわたって、奏効が観察された。奏効について評価可能な二次性CNSリンパ腫を有する6人の患者の中で、3人がCRを達成した。同様に、奏効は、年齢 ≥ 65 歳、HGBCL、化学療法抵抗性疾患、および二次性CNSリンパ腫の高リスクサブグループにおいて持続性であった（図50A～50B）。しかし、高い腫瘍負荷量を有する患者について、PFSおよびDORは、より短かった。表E33Nに示されるように、PFSは、ブリッジング療法を必要とする患者において、より短かった。図51Aは、奏効の継続期間および無増悪生存期間を示す。図51Bは、組織学的グループによる奏効の継続期間を示す。図51Cは、ブリッジング療法による奏効の継続期間を示す。図51Dは、化学療法感受性状態：化学療法抵抗性状態による奏効の継続期間を示す。図51Eは、LDC前のSPD状態による奏効の継続期間を示す。図51Fは、年齢グループによる奏効の継続期間を示す。図51Gは、併存症を有する対象：併存症を有しない対象における奏効の継続期間を示す。

【1269】

（表E33N）IRC評価によるDORおよびPFS

パラメータ	DOR		PFS	
	ハザード比 (95% CI)	P値 ^b	ハザード比 (95% CI)	P値 ^b
LDC 前の SPD ≥ 50 cm ² (参考: SPD <50 cm ²)	1.88 (1.16~3.06)	0.0111	1.77 (1.22~2.58)	0.0028
ブリッジング療法 (参考: 無し)	1.37 (0.87~2.16)	0.1805	1.45 (1.01~2.09)	0.0436
以前の最後の療法に 応答した (参考: 抵抗性)	0.68 (0.39~1.20)	0.1886	0.68 (0.43~1.08)	0.1015

CI、信頼区間；DOR、奏効の継続期間；IRC、独立審査委員会；LBCL、大細胞型B細胞リンパ腫；LDC、リンパ球枯渇化学療法；PFS、無増悪生存期間；SPD、生成物の垂直直径の総計。

^aLBCLの処置された有効性を評価可能な解析セットを用いたアドホック分析（コックス比例ハザードモデル）。

^bP値は記述的である。

【1270】

F. 細胞動態、B細胞形成不全、および免疫原性

血液におけるCAR+ T細胞の細胞動態は、単回注入としてCAR+ T細胞を受けた、かつベースライン（CAR+ T細胞注入前）および少なくとも最初の28日におけるベースライン後の測定値を有していた、LBCLの処置されたコホートにおけるすべての患者に基づいた。CAR+ T細胞導入遺伝子の検出のための検証されたリアルタイム定量的PCRアッセイを用いて、データを評価した。

【1271】

B細胞形成不全を、末梢血リンパ球の<3%に相当するCD19+ B細胞として定義した（Mueller KT et al. Clin Cancer Res. 2018.;24:6175-84）。

【1272】

抗CAR発現T細胞抗体を、電気化学発光イムノアッセイを用いて検出した。抗CAR発現T細胞抗体（最初のCAR発現T細胞注入の前に測定された、CAR発現T細胞に結合する既存の抗体）の優勢率、および抗CAR発現T細胞抗体（CAR発現T細胞の最初の注入後の任意の時点の、処置により誘導されたかまたは処置によりブーストされたCAR発現T細胞に結合する抗体）の発生率を計算することによって、免疫原性を評価した。

【1273】

238人の評価可能な患者の間で、すべてのDLにわたるCAR T細胞ピーク増大までの時間の中央値は、12日（四分位範囲、10～15）であり；最大増大（C_{max}）中央値は、23,963.7コピー/μgであり、注入後最初の28日中の曲線下面積（AUC_{0-28d}）中央値は、214,283.0日*コピー/μgであった。増大は、すべてのDLにわたって類似していた（表E33O

）。

【1274】

CAR+ T細胞は、59% (n=22/37) において1年で長期持続性を示した。CD19+ B細胞レベルは、増加する前の2~3ヶ月間低いままであり、CAR+ CD4+細胞およびCAR+ CD8+細胞の増大の動態は、類似していた。261人の対象についての、qPCRおよびフローサイトメトリーによって解析されたCAR+ T細胞：解析されたCD19+ B細胞の結果を、図63および表E33Pに示す。フローサイトメトリーによるCAR+ T細胞 (CD3+、CD8+、およびCD4+) についての結果を、図64に示す。

【1275】

レスポンドー (CRまたはPR; n=175) は、ノンレスポンドー (n=50) よりも高いC_{max}中央値 (4.06倍) およびAUC_{0-28d}中央値 (2.59倍) を有していた。より高いC_{max}中央値はまた、より高いベースラインの腫瘍負荷量 (2.45倍)、任意のグレードのCRS (2.31倍)、任意のグレードのNE (3.46倍)、およびグレード≥3のNE (5.06倍) に関連していた (表E33Q)。CAR+ T細胞は、患者の59% (n=22/37) において1年で長期持続性を示し; 73% (n=36/49) は、1年で持続性のB細胞形成不全を有していた。抗CAR+T細胞抗体は、最初のCAR+T細胞組成物注入前に11%の患者 (n=28/261) において、および注入後の任意の時点で11% (n=27/257) において検出された (大部分が処置誘導性であった)。抗体テストが陽性の患者の数が少ないため、抗CAR+T細胞抗体の状態と、有効性、安全性、または細胞動態との間の関係は、結論がでなかった。

【1276】

(表E33O) 用量レベルによる細胞動態パラメータ

パラメーター	評価可能なLBCL患者 ^a			
	DL1 n=40	DL2 n=166	DL3 n=32	DL1 + DL2 + DL3 n=238
C _{max} (コピー/μg)				
中央値	20958.2	25098.5	23548.8	23963.7
Q1, Q3	5634.7, 71868.6	9806.3, 79118.5	6374.9, 71267.3	8159.3, 78748.2
T _{max} (日)				
中央値	14.0	11.0	10.0	12.0
Q1, Q3	12.0, 19.5	10.0, 14.0	7.5, 14.0	10.0, 15.0
AUC _{0-28d} (日*コピー/μg)				
中央値	186994.0	229062.6	185393.9	214283.0
Q1, Q3	41717.3, 510264.9	96750.8, 689751.7	54491.0, 849879.3	77281.7, 689751.7

AUC_{0-28d}、注入後最初の28日中 (すなわち、1日目から29日目まで) の曲線下面積; C_{max}、最大増大; DL1、用量レベル1 (単回用量); DL2、用量レベル2 (単回用量); DL3、用量レベル3 (単回用量); LBCL、大細胞型B細胞リンパ腫; Q1、Q3、第1四分位数および第3四分位数; qPCR、定量的ポリメラーゼ連鎖反応; T_{max}、最大増大までの時間。

^a細胞動態パラメータを有する患者の数。ノンコンパートメント細胞動態パラメータを、29日目以降に細胞動態測定値を有した患者について計算した。

【1277】

(表E33P) CAR+ T細胞の薬物動態解析

	PK解析セット (qPCR) (n=261)
T _{max} , 中央値 (IQR)	12(10~15)
C _{max} , 中央値	23,963.7 コピー /μg
AUC _{0-28d} , 中央値	214,283.0 日*コピー /μg

【1278】

(表E33Q) 対象サブグループにおけるC_{max}中央値およびAUC_{0-28d}中央値の倍率変化

10

20

30

40

50

	n	C _{max} 中央値 における変化倍率	AUC _{0-28d} 中央値 における変化倍率
ベースラインでのSPD			
≥50 cm ² 対 <50 cm ²	59 167	2.45	2.86
任意のグレードのCRS 対 CRS無し ^a	95 143	2.31	2.41
任意のグレードのNE 対 NE無し	70 168	3.46	3.88
グレード≥3 NE 対 グレード0~2 NE	19 219	5.06	5.99
レスポンダー (CR+PR) 対 ノンレスポンダー	175 50	4.06	2.59

AUC、濃度曲線下面積；C_{max}、最大濃度；CR、完全奏効；CRS、サイトカイン放出症候群；NE、神経学的事象；PR、部分奏効；SPD、生成物の垂直直径の総計。

^aグレード≥3のCRSを有する患者が少なすぎたため、任意のグレードのCRS：グレード≥3のCRSの解析は含まれない。

【1279】

G. 結論

再発性/治療抵抗性のアグレッシブLBCLを有する対象におけるCD19指向性CAR T細胞療法の本実施例において報告される結果は、抗CD19 CAR+ T細胞での処置が、インビボでのCAR T細胞拡大増殖の増加を伴い、持続性の奏効を結果としてもたらしたこと、および、抗CD19 CAR+ T細胞注入後に、CAR T細胞が長期に持続したことを示す。これらの結果は、その大部分が化学療法抵抗性であり、疾患制御のためにブリッジング療法での早急な処置を必要とした、侵襲性、高リスクの疾患を有する重い前処置を受けていた対象の集団において観察された。試験はまた、予後不良の特徴、例えば、二次性CNS合併症、FL以外のインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCL、FL3B、および中程度の併存症を有する対象サブグループも含んだ。試験において処置された対象集団は、75歳を上回る年齢の人々を含み、概して高齢であった。これらの結果は、重度のCRSおよびNEの低い発生率と共に観察された。本明細書に記載される試験におけるすべての対象の半分未満が、CRSまたはNEを発症し、グレード3以上のCRSおよびNEの発生率は低く（それぞれ2%および10%）、いかなる致死のCRSまたはNEも起こらなかった。CRSおよびNEの低い全発生率および重症度は、それらの遅い発症（中央値は、それぞれ5日および9日）と共に、選択された対象における外来患者投与/モニタリングを支持する。本明細書に記載される様々な試験において外来患者の境遇で抗CD19 CAR+ T細胞を受けた25人の対象における安全性および有効性アウトカムは、対象の処置された集団全体に類似していた。

【1280】

結果は、抗CD19 CAR発現細胞の投与が、R/R大細胞型B細胞NHLを有する対象において好ましい安全性プロファイルを伴う持続性の奏効を示したことを実証した。CRSおよびNEの低い発生率および遅い発症は、外来患者投与を可能にした。これらの結果により、臨床的に有意義な奏効が、組織学的サブグループにわたって、ならびに、治療抵抗性、高齢者、併存性であった、および/または高い腫瘍負荷量を有していた対象を含む予後不良を有する対象において、観察されたことが示される。本明細書に記載されるようなCAR+ T細胞組成物での処置は、本試験における高リスクのアグレッシブ再発性および治療抵抗性LBCLを有する対象の間で、持続性CRの迅速な高い率、ならびに重度のCRSおよびNEの低い発生率を結果としてもたらした。臨床的に有意義な活性が、珍しいDLBCL組織学的サブタイプおよび予後不良の特徴を有する人々を含む、未だ満たされていない医学的ニーズを有する患者サブグループにわたって観察された。重度のCRSおよびNEの低い発生率ならびにより遅い発症までの時間は、外来患者投与/モニタリングを可能にした。結果は、より大きいグループの対象を処置するための記載される組成物および方法、ならびに潜在的なケアの場所の有用性を支持する。

【1281】

実施例14 再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する第2選択の移植不適格性（TNE）対象の処置のための抗CD19 CAR発現細胞の投与

上記の実施例1、3、および6に記載される試験において使用された、CD19に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を含有する治療用CAR⁺ T細胞組成物を、第1選択治療に失敗していた移植不適格性の（TNE）再発性および治療抵抗性の（R/R）非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性および治療抵抗性の（R/R）大細胞型B細胞リンパ腫を有する対象に、第2選択治療として投与した。

【1282】

処置に適格性の対象は、再発性/治療抵抗性大細胞型B細胞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）、他に特定されないもの〔デノボまたは形質転換したインドレントNHL〕、MYCならびにBCL2および/またはBCL6を伴う高悪性度リンパ腫〔ダブル/トリプルヒットリンパ腫〕、または濾胞性リンパ腫グレード3B）を有する対象を含み、アントラサイクリンおよびCD20標的作用物質（例えば、R-CHOP；リツキシマブ、シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン（ヒドロキシダウノマイシン）、硫酸ビンクリスチン（oncovin）、およびプレドニゾン）を含有する1種類のための事前の免疫化学療法ラインを受けていた。対象には、（例えば、年齢、パフォーマンスステータス、および/または併存症に基づいて）高用量化学療法およびそれに続くHSCTに対して不適格であると考えられた対象が、CAR T細胞療法についての判断基準を依然として満たすが、以下のTNE判断基準の少なくとも1つを満たす場合には、含まれた：年齢 ≥ 70 歳、2のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス、ならびに/または肺障害（DLCO $\leq 60\%$ であるが、室内気でSaO₂ $\geq 92\%$ およびCTCAE ≤ 1 の呼吸困難）、心障害（LVEF $\geq 40\%$ および $< 50\%$ ）、腎障害（クレアチニンクリアランス > 30 および < 60 mL/min）、もしくは肝機能障害（AST/ALT > 2 および $\leq 5 \times$ ULN）（表E 34Aを参照されたい）。処置に適格性の対象にはまた、ポジトロン放出断層撮影法（PET）陽性の疾患、最後の再発時の診断の組織学的確認（例えば、十分な腫瘍材料が、診断の中心的確認のために利用可能でなければならず、さもなければ、新しい腫瘍生検が要求される）、0もしくは1もしくは2のECOG PS、および/または白血球アフェレーシス手順のための妥当な血管アクセス（末梢ラインまたは外科的に設置されたラインのいずれか）を有する対象も含まれた。上記と同じ抗CD19 CARを発現するT細胞の投与を以前に受けて、完全奏効を達成し、かつ再発していた対象は、再処置に適格性であった。

【1283】

主要エンドポイントには、客観的奏効率（ORR）が含まれ、副次的エンドポイントには、有害事象（AE）、完全奏効率（CRR）、奏効の継続期間（DR）、薬物動態プロファイル、推定される無増悪生存期間、無再発生存期間、全生存期間、検査所見の異常、および健康関連の生活の質が含まれた。有効性は、2014年のLugano判断基準（Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 2014; 32:3059-3067）に従って評価し、CRSは、Lee判断基準（Lee DW, et al. Blood. 2014; 124:188-195）を用いてグレード分類した。NEは、CAR⁺ T細胞組成物に関連しているとみなされた有害事象（AE）であった。CRS以外のAEは、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03を用いてグレード分類した。対象を、CAR⁺ T細胞組成物の投与後90日間、治療下で発現したAE（TEAE）についてモニタリングした。研究者の自由裁量で、対象を外来患者として処置することができた。患者が、診療所を離れたか、または注入後の観察期間が終わった後に病院から退院したかもしくは診療所を離れた場合には、対象を、外来患者としてモニタリングしたとみなした。対象が、CAR⁺ T細胞組成物注入中にまたは注入後の観察期間の直後に病院に入院した場合には、対象を、入院患者としてモニタリングしたとみなした。薬物動態（PK）パラメータを、フローサイトメトリーによって決定した。

【1284】

（表E 34A）TNE判断基準

10

20

30

40

50

判断基準 ^a	詳細
年齢	年齢 ≥ 70 歳
ECOG PS	ECOG PS が 2
肺機能障害	ヘモグロビン濃度が DLCO $\leq 60\%$ に調節されている (DLCO $\leq 60\%$ であるが、室内気で 酸素飽和度が $\geq 92\%$ かつ NCI CTCAE ≤ 1 の呼吸困難)
心機能障害	左心室駆出率が $\geq 40\% \sim \leq 50\%$; 適格性の判定の4週以内に行われる 心エコーまたはマルチゲートスキャンによる評価
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (コッククロフト-ゴールト または直接測定) > 30 かつ < 60 mL/min
肝機能障害	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよび アラニンアミノトランスフェラーゼ > 2 かつ ≤ 5 xULN

10

DLCO、一酸化炭素肺拡散能；ECOG PS、Eastern Cooperative Oncology Group performance status；NCI CTCAE、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, v 4.03；ULN、正常値上限。

^aTNE判断基準は、刊行された文献、処置ガイドライン、ならびに米国および欧州における臨床医からの専門的意見に基づいて開発された。

【1285】

実施例14.A

20

解析の最初の時点で、合計で10人の対象が白血球アフェレーシスを受けており、そのうち9人が、CAR⁺ T細胞組成物を受け、1人の対象は、処置を待っていた。これらの対象について、CAR⁺ T細胞組成物は、すべての対象に対して成功裡に製造された。実施例1に記載されるように、対象は、フルダラビン/シクロホスファミドでの3日間のリンパ球枯渇の2～7日後に、DL2の標的用量（ 100×10^6 個のCAR発現T細胞）を受けた。5人の対象を、外来患者として注入し、モニタリングした。

【1286】

年齢中央値は、71（範囲、64～79）歳であり、5人の対象が、男性であった。組織学的解析に基づいて、対象は、DLBCL NOS（n=7）および形質転換した濾胞性リンパ腫（tFL、n=2）を有しており；2人の対象は、トリプルヒットを有していた（そのうち1人は、tFL組織像を有していた）。5人の対象は、以前の療法から再発し、4人の対象は、事前の治療に対して抵抗性の疾患を有していた。SPD中央値およびLDH中央値は、それぞれ26.6 cm²および201 U/Lであった。4人の対象は、 ≥ 50 cm²のSPD（n=4）および ≥ 500 U/LのLDH（n=1）を有する高い腫瘍負荷量を有していた。造血幹細胞移植併存症指標（HCT-CI）スコアの中央値は、3（範囲、0～3）であった。

30

【1287】

6人の対象が、グレード ≥ 3 の1つまたは複数の治療下で発現した有害事象（TEAE）を有し、それらは、主として血球減少症であった。3人の対象が、29日目にグレード ≥ 3 の長期にわたる血球減少症を有していた。2人の対象が、任意のグレードの感染症を有し、いかなる対象も、グレード ≥ 3 の治療下で発現した感染症を起こしていなかった。いかなる対象も、CRSまたはNEを有さず、いかなる対象も、トシリズマブ、コルチコステロイド、または昇圧剤を受けなかった。マクロファージ活性化症候群、腫瘍溶解症候群、注入反応、またはグレード5のTEAEの症例はなかった。外来患者として処置され、モニタリングされた5人の対象の中で誰も、CAR発現T細胞注入後の最初の29日以内に、有害事象のために病院に入院しなかった。

40

【1288】

9人の対象はすべて、客観的奏効を達成した。4人の対象は、完全奏効（CR）を達成し；解析の時点で、継続中のCRを有し続けていた。5人の対象は、部分奏効（PR）を達成し；2人の対象が、解析の時点で継続中のPRを示し続けていた。結果は、外来患者の境遇での対象と比較して、入院患者の境遇で処置された対象において同様であった。追跡調査期

50

間中央値は、3.5ヶ月であった。ピークCAR T細胞拡大増殖までの時間の中央値（範囲）は、10（7～21）日であった。

【1289】

これらの結果は、抗CD19 CAR発現T細胞を、前もって指定された判断基準によって高用量化学療法およびHSCTに対して不適格であったR/RアグレッシブB細胞NHLを有する対象における第2選択治療として、外来患者の境遇を含み、成功裡に投与することができるという観察と一致している。

【1290】

実施例14.B

解析の第2の時点で、合計で19人の対象が白血球アフェレーシスを受けており、そのうち13人が、CAR⁺ T細胞組成物を受けた。これらの対象について、CAR+T細胞組成物は、すべての対象に対して成功裡に製造された。6人の対象を、外来患者として処置し、モニタリングした。CAR⁺ T細胞組成物を受けた対象をすべて、安全性解析に含め、12人を、有効性解析に含めた。解析の時点でCAR+ T細胞組成物を受けていた13人の対象のうち、9人の対象は、3ヶ月以上の追跡調査期間を有していた。いかなる対象も、不適合生成物（例えば、CD8細胞構成要素またはCD4細胞構成要素の一方または両方が、CAR+T細胞組成物についての放出基準を満たさなかった生成物）を受けず、製造の失敗はなかった。

【1291】

年齢中央値は、72歳であった。スクリーニング時に、8人の対象が、1のTNE判断基準を満たし、4人の対象が、2のTNE判断基準を満たし、および1人の対象が、 ≥ 3 のTNE判断基準を満たした。外来患者として処置され、モニタリングされた6人の対象の中で誰も、CAR+T細胞組成物注入後の最初の29日以内に、AEのために入院しなかった（表E34B）。8人の対象（61.5%）は、グレード3または4のTEAE、ほとんどは血球減少症を経験した。いかなる対象も、CAR+T細胞組成物注入後に死亡しなかった（表E34C）。

【1292】

（表E34B）ベースラインでの人口統計および臨床的特徴

	対象 (N=13)
男性, n (%)	7 (54)
年齢, 歳, 中央値 (範囲)	72 (64~80)
年齢, 歳, n (%)	
<65	1 (8)
≥ 65	12 (92)
TNE判断基準, ^a n (%)	
年齢 ≥ 70 歳	8 (61.5)
ECOG PS が 2	4 (31)
DLCO $\leq 60\%$	1 (8)
LVEF <50%	1 (8)
クレアチニンクリアランス <60 mL/min	4 (31)
AST/ALT >2 x ULN	0
B細胞 NHLサブタイプ, n (%)	
DLBCL NOS	7 (54)
形質転換した FL	2 (15)
DLBCL組織像を伴う高悪性度リンパ腫	3 (23)
FL3B	1 (8)
LDH ≥ 500 U/L, n (%)	3 (23)
SPD ≥ 50 cm ² , n (%)	5 (38)
再発性, n (%) b	6 (46)
抵抗性, n (%)	7 (54)
HCT-CI スコア, 中央値 (範囲)	3 (0~9)
処置の設定, n (%)	
入院患者	7 (54)
外来患者	6 (46)

10

20

30

40

50

ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；DLCO、一酸化炭素肺拡散能；ECOG P S、Eastern Cooperative Oncology Group performance status；FL、濾胞性リンパ腫；FL3B、濾胞性リンパ腫グレード3B；HCT-CI、造血幹細胞移植併存症指標；LDH、乳酸デヒドロゲナーゼ；LVEF、左室駆出率；NHL、非ホジキンリンパ腫；NOS、他に特定されないもの；SPD、生成物の垂直直径の総計；TNE、移植不適格性；ULN、正常値上限。

すべてのパーセンテージは、.5で終わるものを除いて、端数を丸めて整数にされている。

^aスクリーニング時に評価されたTNE判断基準。b再発性：治療抵抗性は、治療目的での最後の全身性処置または移植処置に対する、完全奏効の最良奏効：部分奏効、安定疾患、または進行性疾患の最良奏効として定義した。

【1 2 9 3】

（表 E 3 4 C）治療下で発現した有害事象

	CAR+T細胞で処置された対象 (N=13)		
	任意のグレード	グレード3~4	グレード5
任意のTEAE, n (%)	12(92)	8(61.5)	0
≥15%の対象におけるTEAE, ^a n (%)			
貧血	5(38)	2(15)	0
低血圧	4(31)	0	0
好中球減少症	4(31)	4(31)	0
血小板減少症	4(31)	3(23)	0
CRS	3(23)	0	0
めまい	3(23)	0	0
疲労	3(23)	0	0
不眠	3(23)	0	0
白血球減少症	3(23)	2(15)	0
リンパ球減少症	3(23)	3(23)	0
鼻閉	3(23)	0	0
肛門失禁	2(15)	0	0
咳	2(15)	0	0
転倒	2(15)	0	0
高血圧	2(15)	1(8)	0
低マグネシウム血症	2(15)	0	0
好中球数減少	2(15)	2(15)	0
四肢疼痛	2(15)	0	0
湿性咳	2(15)	0	0

CRS、サイトカイン放出症候群；TEAE、治療下で発現した有害事象。

すべてのパーセンテージは、.5で終わるものを除いて、端数を丸めて整数にされている。

^aTEAEは、任意のグレードの縦列に基づいて、好ましい用語について頻度の降順で列記されている。

【1 2 9 4】

この時点で評価された対象の中で、いかなるグレード3または4のCRSの事象も起こらず、いかなる対象もNEを経験せず、かつマクロファージ活性化症候群、腫瘍溶解症候群、または注入反応の発生の症例はなかった（表E34D）。

【1 2 9 5】

（表 E 3 4 D）特に関心対象の有害事象

10

20

30

40

50

事象, n (%)	CAR+T細胞で処置された対象 (N=13)
CRS	
グレード 1~2	3(23)
グレード 3~5	0
NE ^a	
グレード 1~2	0
グレード 3~5	0
CRSのためのトリシズマブおよびコルチコステロイド ^b	2(15)
長期にわたるグレード ≥ 3 の血球減少症 ^c	4(31)
感染症, グレード ≥ 3	0

10

CRS、サイトカイン放出症候群；NE、神経学的事象。

^aNEは、研究者によって定義された処置関連事象であった。^bトシリズマブおよびコルチコステロイドが、低血圧を有するグレード2のCRSの2例の事象について与えられた。^c長期にわたる血球減少症には、臨床検査による評価に基づく、試験29日目に消散しなかった好中球減少症、血小板減少症、または貧血が含まれた。

【1296】

有効性について評価されたこの時点での本試験におけるすべての対象（12人の対象）は、客観的奏効を達成し（100% [12/12]）、6人の対象（50%）は、CRを達成した（表E34E）。この時点での本試験における各対象についての個々のアウトカムを、表E34Fにまとめる。12人の対象はすべて、30日目までの早期の客観的奏効を達成し、12人の対象のうち7人（58%）は、CAR+T細胞注入後3ヶ月で持続性の奏効を維持していた。1人の対象は、9ヶ月間（270日間）CRのままであり、1人の対象は、6ヶ月間（180日間）CRのままであった（図56）。本試験におけるCAR T細胞の最大濃度（Tmax）までの時間（11 [四分位範囲（IQR）：11~15] 日）は、12 [IQR：10 15] 日である、（例えば、上記の実施例1、3、6、および13に記載される）異なる試験において観察されたCAR T細胞組成物のTmaxと共に観察されたものに類似していた。

20

【1297】

（表E34E）最良総合効果^a

奏効, n (%)	CAR+T細胞で処置された対象 (N=12) ^b
ORR	12 (100)
CR	6 (50)
PR	6(50)
SD	0
PD	0

30

CR、完全奏効；ORR、客観的奏効率；PD、進行性疾患；PR、部分奏効；SD、安定疾患。

^a奏効は、解析の時点でまたはその前に起こった、29日目の来院期間（visit window）の終了を伴う患者に基づいて計算した。^b解析の時点で、1人の患者は、29日目の有効性評価をまだ受けていなかった。

【1298】

（表E34F）個々のアウトカム

40

50

対象の 番号	処置の 設定	満たされた TNE判断基準 (値)	HCT -CI スコア	腫瘍負荷量		CAR+T細胞組成物 に関連するAE (グレード3~4) ^a	CRS または NE (グレード)	最良 奏効 ^c
				LDH, IU/L ^a	SPD, cm ^{2,b}			
1	入院患者	CrCl (55 mL/min)	1	200	10	なし	0	CR
2	外来患者	年齢(71歳)	0	195	22	なし	0	CR
3	外来患者	CrCl (59 mL/min)	3	355	27	好中球減少症	0	PR
4	入院患者	年齢(71歳)	0	568	91	好中球減少症/ 血小板減少症	0	CR
5	外来患者	年齢(72歳)	3	160	8	白血球減少症/ 好中球減少症/ リンパ球減少症	0	CR
6	外来患者	年齢(72歳) DLCO (57%)	3	201	5	血小板減少症 リンパ球数の減少 好中球数の減少	0	CR
7	入院患者	年齢(79歳) ECOG PS (2)	3	260	79	なし	0	PR
8	入院患者	CrCl (58mL/min) LVEF (45%)	3	341	191	貧血	0	PR
9	外来患者	年齢(77歳)	0	201	89	なし	0	PR
10	外来患者	年齢(80歳)	6	332	21	なし	0	CR
11	入院患者	年齢(75歳)	1	1567	118	なし	2	PR
12	入院患者	年齢(72歳) ECOG PS (2) CrCl (53 mL/min)	9	562	18	なし	2 ^d	N/A ^e
13	入院患者	ECOG PS (2)	N/A	218	11	なし	1	PR

AE、有害事象；CR、完全奏効；CrCl、クレアチニンクリアランス；CRS、サイトカイン放出症候群；DLCO、一酸化炭素肺拡散能；ECOG PS、Eastern Cooperative Oncology Group performance status；HCT-CI、造血幹細胞移植併存症指標；LDH、乳酸デヒドロゲナーゼ；LVEF、左室駆出率；N/A、該当なし；NE、神経学的事象；PD、進行性疾患；PR、部分奏効；SPD、生成物の垂直直径の総計；TNE、移植不適格性。

^aLDH>500 IU/Lに基づく高い腫瘍負荷量。^bSPD>50 cm²に基づく高い腫瘍負荷量。^c電子的データ収集由来のデータ。^dAEについての追跡調査の継続期間は、28日より短かった。^e解析の時点で、この患者は、29日目の有効性評価をまだ受けていなかった。

【1299】

結果により、最も一般的なグレード3または4のTEAEは血球減少症であり、いかなる対象もグレード3~4のCRSを示さず、いかなる対象も神経学的事象を示さず、およびいかなる対象もグレード5のTEAEを有さなかったことが示された。結果によりまた、抗CD19 CAR発現T細胞組成物の投与は、CRを含む永続性の奏効を結果としてもたらしたことも示された。この試験において、すべての対象（100%）は、30日目までの早期の客観的奏効を達成し、6人の患者（50%）は、CRを達成し、7人の患者（58%）は、CAR発現T細胞注

入後3ヶ月で持続性の奏効を維持しており、2人の患者は、それぞれ6ヶ月間および9ヶ月間継続中のCRを有する。これらの結果は、抗CD19 CAR発現T細胞が、高用量化学療法およびHSCTに対して不適格であったR/RアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象における第2選択治療として、成功裡に耐受性を示すという観察と一致している。

【1300】

実施例15 外来患者の境遇での再発性および治療抵抗性の（R/R）B細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）の処置のための抗CD19 CAR発現細胞の投与

上記の実施例1、3、および6に記載される試験において使用された、CD19に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自己CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を含有する治療用CAR+ T細胞組成物を、第3選択以降の治療として、外来患者の境遇で投与した。

【1301】

処置に適格性の対象には、再発性/治療抵抗性大細胞型B細胞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）、他に特定されないもの（NOS）；生検により確認されたインドレントリンパ腫から形質転換したDLBCLを含む、MYCならびにBCL2および/またはBCL6を伴う高悪性度リンパ腫〔ダブル/トリプルヒットリンパ腫〕、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBCL）、および濾胞性リンパ腫グレード3B）を有する成人対象が含まれた。対象は、アントラサイクリンおよびリツキシマブ（または他のCD20標的作用物質）で以前に処置されており、かつ、DLBCLのための少なくとも2種類の全身性治療ライン後または自己造血幹細胞移植（HSCT）後に、再発性および治療抵抗性の疾患を有している。処置に適格性の対象にはまた、Lugano分類によるポジトロン放出断層撮影法（PET）陽性の疾患、0もしくは1のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータスを有する対象、妥当な骨髄、腎臓、肝臓、肺、および心臓の臓器機能、白血球アフェレーシス手順のための妥当な血管アクセスを有する対象、ならびに/または、事前のCD19標的療法を完了しているため、生検材料上に確認されるCD19陽性リンパ腫を有する、以前のCD19標的療法を受けている対象も含まれた。

【1302】

対象は、CD19標的CARの生成用の末梢血単核細胞（PBMC）を単離するために、白血球アフェレーシスを受けた。CD19標的CARを発現する細胞の生成中に、対象は、疾患制御のための低用量化学療法を受けることが許容された。抗CD19 CAR発現T細胞組成物の製造の成功後に、対象は、リンパ球枯渇化学療法、それに続く、静脈内（IV）注射により投与される 100×10^6 個のCAR発現T細胞の1用量を受けた。

【1303】

実施例16 抗CD19 CAR発現細胞の投与後の再発性および治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する外来患者対象についての安全性および奏効アウトカムの評価

上記の実施例1、3、6、13、14、および15に記載されるような臨床試験由来の、外来患者の境遇で処置された再発性および治療抵抗性の（R/R）非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば大細胞型B細胞リンパ腫を有する対象のグループにわたって、奏効および安全性アウトカムを評価した。

【1304】

上記の実施例1、3、6、および13に記載されるように、抗CD19 CARを発現するCD4+細胞およびCD8+細胞の規定された組成物は、R/R大細胞型B細胞NHLを有する対象において、第3選択以降の治療として高い奏効率を達成した。対象の半分未満が、サイトカイン放出症候群（CRS）および/または神経学的事象（NE）を発症し（例えば、対象の47%において）、グレード3以上の事象の低い発生率（それぞれ、CRSは2%およびNEは10%）であり、遅い発症（それぞれ、中央値は5日および10日）を考慮して、発熱または神経学的症状の最初の徴候時の入院を伴う、外来患者処置が可能になった。

【1305】

実施例16.A

外来患者の境遇でCAR+ T細胞を投与された、異なる試験にわたる合計で37人の対象を

、解析のこの時点で解析した。試験において、外来患者処置は、処置された対象の3つのグループの間で、大学ではない境遇、または大学および大学ではない医療センターの両方のいずれかで行われた。グループを、表E35にまとめる。

【1306】

(表E35) 試験デザイン

試験場所のタイプ	用量レベル	適格性判断基準	目的
グループA 大学 および 大学ではないセンター	50 x 10 ⁶ CAR+ T 細胞 100 x 10 ⁶ CAR+ T 細胞 150 x 10 ⁶ CAR+ T 細胞	2種類以上の以前の療法ライン後の 大細胞型B細胞NHL (DLBCLコホート)	安全性 有効性
グループB 大学ではないセンター	100 x 10 ⁶ CAR+ T 細胞	2種類以上の以前の療法ライン後の 大細胞型B細胞NHL	安全性 有効性
グループC 大学 および 大学ではないセンター	100 x 10 ⁶ CAR+ T 細胞	1種類のための以前の療法ライン後の 大細胞型B細胞NHL 高用量化学療法およびHSCTの 両方に対して不適格性 1以上のTNE判断基準を満たす	有効性 安全性

10

CY、シクロホスファミド；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；FLU、フルダラビン；HSCT、造血幹細胞移植；NHL、非ホジキンリンパ腫；PET、ポジトロン放出断層撮影法；TNE、移植不適格性。

【1307】

1つのグループ（グループA）には、概して実施例1、3、6、および13に記載されるような、外来患者の境遇で処置されたR/R大細胞型B細胞NHLを有する25人の対象のサブセットが含まれた。対象は、第3選択以降の治療として、50×10⁶個のCAR+細胞のDL1、100×10⁶個のCAR+細胞のDL2、または150×10⁶個のCAR+細胞のDL3で、CAR⁺ T細胞組成物を受けていた（対象は、2種類以上の事前の治療ライン、および1以下のECOG PSを有していた）。マントル細胞リンパ腫（MCL）コホートにおける対象は、1種類以上の事前の治療ラインで処置された。

20

【1308】

別のグループ（グループB）には、概して実施例15に記載されるような、CAR⁺ T細胞組成物が第3選択以降の治療として投与された試験由来の7人の対象が含まれた。対象は、アントラサイクリンおよびリツキシマブ（または他のCD20標的作用物質）で処置されており、かつ、DLBCLのための少なくとも2種類の全身性治療ライン後または自己HSCT後に、再発性および治療抵抗性疾患を有していた。

30

【1309】

別のグループ（グループC）には、CAR⁺ T細胞組成物が移植不適格性（TNE）対象のための第2選択治療として投与された試験由来の5人の対象が含まれた。対象は、CAR T細胞療法についての判断基準を依然として満たすが、実施例14に記載されるTNE判断基準の少なくとも1つ（年齢≥70歳、2のECOG PS、肺機能障害（ヘモグロビン濃度について調整された一酸化炭素肺拡散能（DLCO）≤60%（DLCO≤60%であるが、室内気で酸素飽和≥92%およびNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] ≤1の呼吸困難））、心機能障害（左室駆出率≥40%から<50%）、腎機能障害（クレアチニンクリアランス>30および<60 mL/min）、ならびに肝機能障害（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼ>2および≤5×正常値上限））を満たすことによって、高用量化学療法およびそれに続くHSCTに対して不適格であると考えられた。対象は、アントラサイクリンおよびCD20標的作用物質（例えば、R-CHOP）を含有する1種類のための免疫化学療法ラインを受けていた。

40

【1310】

試験において、適格性の対象は、R/R大細胞型B細胞NHL、妥当な臓器機能、および事前の全身性化学免疫療法を有していた（2種類以上の事前の治療ラインおよびECOG PS ≤

50

1、または、1種類の事前の治療ライン、かつECOG PS、臓器機能、および/もしくは年齢に基づいて自己造血幹細胞移植に対してTNEと考えられた)。上記の実施例に記載されるようなフルダラビン/シクロホスファミドでのリンパ球枯渇後に、CAR⁺ T細胞組成物は、上記のグループAにおける25人について3つの用量レベル（ 50×10^6 個のCAR⁺細胞のDL1、 100×10^6 個のCAR⁺細胞のDL2、または 150×10^6 個のCAR⁺細胞のDL3）のうち1つで、ならびにグループBおよびCにおいてはDL2（ 100×10^6 個のCAR⁺ T細胞）で投与された。外来患者処置のために、対象は、CAR発現T細胞注入後30日間介護者を有し、安全性モニタリング教育（危険な有害事象；例えば、発熱を認識する）を受け、ケアの場所に1時間以内で移動した。外来患者処置のための場所はすべて、集学的CAR T細胞療法チームならびに外来患者投与および有害事象モニタリングのための標準的な操作手順を有していた。サイトカイン放出症候群（CRS；Lee et al. (2014)の判断基準）および神経学的事象（NE；CAR発現T細胞投与に関連していると定義されたもの；CTCAE判断基準）は、病院において管理された。

【1311】

解析時に、試験にわたる37人の対象が、試験1日目に抗CD19 CAR⁺ T細胞を受けており、65歳以上の対象および高い腫瘍負荷量を有する対象を含めて、外来患者としてモニタリングされた。患者の特徴、安全性、および奏効アウトカムを、下記の表E35.1に示す。最も頻繁なグレード ≥ 3 の治療下で発現したAEは、血球減少症（好中球減少症43%、貧血30%、血小板減少症14%）であった。16人の対象は、任意のグレードのCRSを有し、12人は、任意のグレードのNEを有していた（19人の対象は、CRSおよび/またはNEを有していた）。重度のCRSおよび/またはNEは、2人の対象のみにおいて起こり、かつ可逆性であった（表E35.1を参照されたい）。CRSおよび/またはNEのために、3人の対象が、トシリズマブおよびコルチコステロイドを受け、4人の対象が、コルチコステロイドのみを受けた。いかなる対象も、トシリズマブのみは受けなかった。37人の対象のうち22人（59%）は、任意の時点での入院を必要とし；入院を必要としたすべての対象は、グループAまたはグループB由来であった。それらの対象のうち3人（8%）は、すべてCRSのために、試験3日目またはそれよりも早期に入院し；1人の対象は、ICUレベルのケアを必要とした（滞在の長さ、3日）。処置後の入院までの時間の中央値（範囲）は、5（2~22）日であり、滞在の長さの中央値（範囲）は、6（2~23）日であった。グループC由来の5人の対象すべてを含む、37人の対象のうち15人（41%）は、抗CD19 CAR発現細胞注入後の最初の29日には病院に入院しなかった。

【1312】

3つのグループすべてにわたって、大部分の対象は、CRを含む客観的奏効を達成した（表E35.1を参照されたい）。各試験におけるピークCAR⁺ T細胞拡大増殖までの時間の中央値は、10日であった（範囲：グループAにおいて3~21；グループBにおいて7~10；グループCにおいて7~10）。

【1313】

（表E35.1）外来患者の境遇で処置された対象についての対象の特徴、安全性、および奏効アウトカム

10

20

30

40

50

	外来患者である すべての 処置された対象 (n=37)	グループC 2番目のライン 移植不適格性 (TNE) 実施例14 (N=5)	グループB 3番目以降の 治療ライン 実施例15 (N=7)	グループA 実施例1、3、6、 7、および13 (N=25)
対象の特徴				
年齢, 中央値 (範囲) 歳	62 (24~82)	72 (69~77)	64 (49~78)	60 (24~82)
≥65, n (%)	15 (41)	5 (100)	3 (43)	7 (28)
男性, n (%)	21 (57)	3 (60)	3 (43)	15 (60)
組織像, n (%)				
DLBCL NOS	24 (65)	4 (80)	6 (86)	14 (56)
HGBCL	3 (8)	1 (20)	0	2 (8)
形質転換したDLBCL	6 (16)	0	1 (14)	5 (20)
PMBCL	4 (11)	0	0	4 (16)
以前の療法ライン, 中央値 (範囲)	2 (1~5)	1 (1~1)	2 (2~4)	2 (1~5)
再発性, ^a n (%)	13 (35)	4 (80)	2 (29)	7 (28)
抵抗性, ^a n (%)	24 (65)	1 (20)	5 (71)	18 (72)
LDH ≥500 U/L, n (%)	2 (5)	0	1 (14)	1 (4)
SPD ≥50 cm ² , n (%)	10 (27)	9 (20)	3 (43)	6 (24)
安全性				
任意のTEAE グレード ≥3, n (%)	27 (73)	3 (60)	7 (100)	17 (68)
TEAE グレード5, n (%)	0	0	0	0
特に関心対象のTEAE, n (%)				
CRS, 任意のグレード	16 (43)	0	4 (57)	12 (48)
CRS, グレード ≥3	1 (3)	0	0	1 (4)
NE, 任意のグレード	12 (32)	0	1 (14)	11 (44)
NE, グレード ≥3	2 (5)	0	0	2 (8)
CRSおよび/またはNE, 任意のグレード	19 (51)	0	4 (57)	15 (60)
CRSおよび/またはNE, グレード ≥3	2 (5)	0	0	2 (8)
奏効	N=34	N=5	N=6	N=23
ORR, n (%)	26 (76)	5 (100)	4 (67)	17 (74)
CR, n (%)	14 (41)	2 (40)	2 (33)	10 (43)
PR, n (%)	12 (35)	3 (60)	2 (33)	7 (30)

【1314】

実施例16.B

実施例16.Aにおける上記と同じ試験における異なる時点で、外来患者の境遇でCAR+ T細胞を投与された、異なる試験にわたる合計で44人の対象を、解析のこの時点で解析した。試験において、外来患者処置は、処置された対象の3つのグループの間で、大学ではない境遇、または大学および大学ではない医療センターの両方のいずれかで行われた。外来患者グループには、試験における合計で286人由来の25人の対象（9%）のサブセットを有するグループAが含まれ、グループBは、試験における合計で27人由来の13人の対象（48%）のサブセットを含み、およびグループCは、試験における合計で13人由来の6人の対象（46%）のサブセットを含んでいた。有効性を、CAR+T細胞注入後1、3、6、9、12、18、および24ヶ月での研究者の評価に基づいて、2014 Lugano判断基準（Cheson BD et al. J Clin Oncol. 2104;32:3059-3067）に従いポジトロン放出断層撮影/コンピュータ断層撮影スキャンによって評価した。Leeら（Lee DW et al. Blood. 2014;118:188-195）による判断基準を用いてグレード分類したCRSを除いて、AEを、NCI CTCAE, version 4.03を用いてグレード分類した。NEは、研究者の評価によりCAR+T細胞組成物に関連しているとみなされた、研究者の定義によるAEであった。TEAEは、CAR+T細胞組成物投与後90日以内に起こるものとして定義した。薬物動態パラメータは、フローサイトメトリーによって決定した。≥30日の追跡調査期間を有するすべての対象を、解析に含めた。

【1315】

外来患者処置の必要条件には、医師の診察を受けるべき危険なAE（発熱、CRSおよびNEの症状）を認識するための安全性モニタリング教育、CAR+T細胞組成物注入後30日間の介護者の存在、およびCAR+T細胞組成物注入後30日間のケアの場所へ1時間の移動時間内での滞在が含まれた。試験場所の必要条件には、外来患者の境遇および入院患者の境遇での集学的CAR T細胞療法チーム、1日24時間、週7日利用可能な場所準備計画に記録された、外来患者施設と入院患者施設との間のCAR T細胞患者ケアのロジスティクスおよびコミュニケーションの流れ、外来患者医療チームと入院患者医療チームとの間のケアの協調、外来患者AEモニタリングのための標準的な操作手順、ならびに1日24時間、週7日利用可能なオンコール医療保障が含まれた。入院は、CRS、NE、および重症のAEの管理を必要とする。

10

【1316】

対象は、外来患者の境遇でCAR+T細胞注入を受けたか、または患者が注入日に観察期間が終わった後に診療所を離れたかもしくは病院から退院した場合には、「外来患者」とみなした。

【1317】

ベースラインの人口統計および対象の特徴を、表E35Aに示し、安全性の概要を、表E35Bに記載する。特に関心対象の有害事象を、表E35Cに報告し、対象の20%以上において報告されたグレードのTEAEを、表E35Dに記載する。グループAについての外来患者処置の選択肢は、試験中に追加し、グループBおよびCについては試験の初めから、外来患者処置が利用可能であった。全体的に、対象の9%（25/286）が、実施例1、3、6、および13に記載される試験において外来患者として処置され（グループA）、実施例15における試験については48%（13/27）（グループB）、および実施例14における試験については46%（6/13）（グループC）であった。

20

【1318】

（表 E 3 5 A）ベースラインの人口統計および対象の特徴

	すべての外来患者 (n=44)	グループA (n=25)	グループB (n=13)	グループC (n=6)
年齢, 中央値 (範囲), 歳	62 (24~82)	62 (24~82)	62 (50~78)	72 (69~80)
≥65 歳, n (%)	18(41)	7 (28)	5 (38)	6 (100)
男性, n (%)	27 (61)	15 (60)	8 (62)	4 (67)
組織像, n (%)				
DLBCL NOS	27 (61)	14(56)	9(69)	4(67)
インドレントな組織像から 形質転換したDLBCL	9(20)	5(20)	4(31)	0
HGBCL	3(7)	2(8)	0	1(17)
PMBCL	4(9)	4(16)	0	0
FL3B	1 (2)	0	0	1(17)
スクリーニング時にECOG PS が 0~1 / 2, n (%)	44 (100)/0	25(100)/0	13(100)/0	6(100)/0
TNE判断基準,a n (%)	NA	NA	NA	
年齢 ≥70 歳				4(67)
ECOG PS が 2				0
DLCO ≤60%				1(17)
LVEF <50%				0
CrCl <60 mL/min				9(17)
AST/ALT >2 × ULN				0
以前の療法ライン, 中央値 (範囲)	2 (1-5)	2 (1-5)	3(2-5)b	1(1-1)
以前に HSCT を受けた, n (%)	13(30)	9 (36)	4(31)	NA
化学療法抵抗性,c n (%)	28 (64)	16 (64)	10(77)	2(33)
化学療法感受性,c n (%)	16(36)	9 (36)	3(23)	4(67)
LDH ≥500 U/L, n (%)	6(14)	1 (4)	5(38)	0
SPD ≥50 cm2, N/n (%)	43/12 (28)	25/6 (24)	12/5 (42)	6/1 (17)
CRP ≥20 mg/mL, n (%)	17 (39)	10(40)	7(54)	0

30

40

50

^aスクリーニング時に評価されたTNE判断基準。

^b12人の患者に基づく；1人の患者についてデータが欠落していた。

^c患者が最後の化学療法含有レジメンに対してSDもしくはPDを達成したか、または自己HSCT後12ヶ月未満で再発した場合には、状態は化学療法抵抗性であった；そうでなければ、状態は化学療法感受性であった。

ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；CrCl、クレアチニンクリアランス；CRP、C反応性タンパク質；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；DLCO、一酸化炭素肺拡散能；ECOG PS、Eastern Cooperative Oncology Group performance status；FL3B、濾胞性リンパ腫グレード3B；HGBCL、高悪性度B細胞リンパ腫；HSCT、造血幹細胞移植；LDH、乳酸デヒドロゲナーゼ；LVEF、左室駆出率；NA、該当なし；NOS、他に特定されないもの；PMBCL、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫；SPD、生成物の垂直直径の総計；TNE、移植不適格性；ULN、正常値上限。

【1319】

(表E35B) 安全性の概要

	すべての外来患者 (n=44)	グループA (n=25)	グループB (n=13)	グループC (n=6)
任意のTEAE, n (%)	42 (95)	25 (100)	12 (92)	5 (83)
TEAE, グレード≥3	31 (70)	17 (68)	11 (85)	3 (50)
TEAE, グレード5	0	0	0	0
SAE	24 (55)	18 (72)	6 (46)	0

SAE、重症の有害事象；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【1320】

(表E35C) 特に関心対象の有害事象の概要

	すべての外来患者 (n=44)	グループA (n=25)	グループB (n=13)	グループC (n=6)
CRSおよび/またはNE, n (%)				
任意のグレード	25 (57)	15 (60)	7 (35)	0
グレード≥3	3 (7)	2 (8)	0	0
CRS				
任意のグレード, n (%)	17 (39)	12 (48)	5 (38)	0
グレード≥3, n (%)	1 (2)	1 (4)	0	0
発症までの時間, 中央値(範囲), 日数	5 (2~9)	5 (2~8)	5 (2~9)	NA
消散までの時間, 中央値(範囲), 日数	6 (1~16)	6 (4~16)	4 (1~9)	NA
NE				
任意のグレード, n (%)	13 (30)	11 (44)	2 (15)	0
グレード≥3, n (%)	2 (5)	2 (8)	0	0
発症までの時間, 中央値(範囲), 日数	8 (3~22)	8 (3~22)	8.5 (8~9)	NA
消散までの時間, 中央値(範囲), 日数	16 (1~52)	18 (2~52)	2 (1~3)	NA
CRSのためのトシリズマブおよび/または コルチコステロイド, n (%)	5 (11)	5 (20)	2 (15)	0
トシリズマブのみ	0	0	0	0
トシリズマブおよびコルチコステロイド	3 (7)	1 (4)	2 (15)	0
コルチコステロイドのみ	2 (5)	4 (16)	0	0
NEのためのコルチコステロイド, n (%)	4 (9)	4 (16)	0	0
感染症, グレード≥3, n (%)	7 (16)	6 (24)	1 (8)	0
長期にわたるグレード≥3の血球減少症, a n (%)	9 (20)	3 (12)	5 (38)	1 (17)

^a長期にわたる血球減少症には、臨床検査による評価に基づく、試験29日目に消散しなかった好中球減少症、血小板減少症、または貧血が含まれた。

CRS、サイトカイン放出症候群；NA、該当なし；NE、神経学的事象；TEAE、治療下で発現した有害事象。

【1321】

(表E35D) すべての対象の20%以上において報告された任意のグレードのTEAE

	すべての外来患者 (n=44)	グループA (n=25)	グループB (n=13)	グループC (n=6)
疲労	25 (57)	17 (68)	6 (46)	2 (33)
好中球減少症	20 (45)	11 (44)	7 (54)	2 (33)
食欲減退	19 (43)	14 (56)	5 (38)	0
サイトカイン放出症候群	17 (39)	12 (48)	5 (38)	0
貧血	16 (36)	10 (40)	5 (38)	1 (17)
便秘	15 (34)	9 (36)	6 (46)	0
悪心	15 (34)	12 (48)	3 (23)	0
頭痛	14 (32)	10 (40)	4 (31)	0
咳	13 (30)	10 (40)	2 (15)	1 (17)
めまい	13 (30)	10 (40)	1 (8)	2 (33)
低血圧	13 (30)	11 (44)	2 (15)	0
血小板減少症	11 (25)	3 (12)	6 (46)	2 (33)
嘔吐	10 (23)	9 (36)	1 (8)	0
背部痛	9 (20)	6 (24)	2 (15)	1 (17)
下痢	9 (20)	7 (28)	2 (15)	0
低マグネシウム血症	9 (20)	9 (36)	0	0
振戦	9 (20)	6 (24)	3 (23)	0

10

TEAE、治療下で発現した有害事象。

20

【1322】

外来患者についての入院の概要（表E35E）および入院患者についての入院の概要（表E35F）を、記載する。グループAにおけるすべての参加者にわたる入院患者についての対象当たりの入院日中央値は、15.0日（範囲、4～98；n=244）であり、すべての試験の外来患者については、6.0日（範囲、2～23；n=25）であり、入院患者の病院滞在は60%低減していた。グループAにおける外来患者について、入院までの時間の中央値は、試験5日（範囲3～22）であり、対象のうち6人（24%）が試験4日目またはそれよりも早期に入院し、1人（4%）がICUへの入院を必要とした。グループAにおいて処置された269人の対象すべての中で、19人（7%）が、毒性管理のためにICUへの入院を必要とし、12人（4%）は、CRSおよび/またはNEの管理のためであり、7人（3%）は、他のAEの管理のためであった。有効性（表E35G）および薬物動態（表E35H）を、外来患者の境遇ですべてのサブグループにわたって評価した。実施例1、3、6、および13に記載される（実施例2にも記載される）試験由来のMCLコホートにおける患者もまた、外来患者の境遇で処置されている。

30

【1323】

(表E35E) 外来患者についての入院の概要

40

50

	すべての外来患者 (n=44)	グループA (n=25)	グループB (n=13)	グループC (n=6)
CAR T細胞注入後の任意の時点で 入院の必要性があった, n (%)	24 (55)	18 (72)	6 (46)	0
CAR T細胞注入後の入院までの時間 中央値(範囲), 日数	5 (2~22)	5 (3~22)	4.5 (2~9)	NA
試験4日目またはより早期の入院, n (%)	9 (20)	6 (24)	3 (23)	0
病院滞在の長さ, 中央値 (範囲), 日数	6.5 (1~23)	6 (2~23)	9 (4~16)	NA
ICUレベルのケアを要した, n (%)	2 (5)	1 (4)	1 (8)	0
ICUに滞在した長さ, 中央値 (範囲), 日数	4 (3~5)	3 (3~3)	5 (5~5)	NA
最初の入院の理由, n (%)				NA
CRSおよび/または NE	14 (32)	10 (40)	4 (31)	
CRS	13 (30)	9 (36)	4 (31)	
NE	1 (2)	1 (4)	0	
その他	10 (23)	8 (32)	2 (15)	

10

CRS、サイトカイン放出症候群；ICU、集中治療室；NA、該当なし；NE、神経学的事象。

【1 3 2 4】

(表 E 3 5 F) 入院患者についての入院の概要

	グループA (n=25)	グループB (n=13)	グループC (n=6) ^a
CAR T細胞投与中の最初の病院滞在の長さ 日数 中央値 Q1, Q3 範囲	15 11, 20.5 4~98	9 5, 11.5 2~21	7 4, 10 3~21
CAR T細胞投与の時点からの 最初の病院滞在の長さ 日数 中央値 Q1, Q3 範囲	11 8, 15 3~88	8 5, 11.5 2~21	6 4, 9 3~15
CAR T細胞投与のための 最初の入院中のICU収容 数 (%) 日数の中央値 Q1, Q3 日数 範囲 日数	18 (7) 7.5 3, 18 1~56	0 NA NA NA	0 NA NA NA
初期の入院の理由, n (%)			
CAR T細胞投与のための予防	225 (92)	6 (86)	5 (83)
有害事象	14 (6)	1 (14)	0
その他	5 (2)	0	1 (17)

20

30

40

^a合計で7人の患者が、入院患者として処置された；1人の患者についての入院データは、解析の時点では利用可能でなかった。

ICU、集中治療室；NA、該当なし；Q、四分位数。

【1 3 2 5】

(表 E 3 5 G) 有効性の概要

50

	すべての外来患者 (n=44)	グループA (n=25)	グループB (n=13)	グループC (n=6)
奏効, n (%)				
ORR	35 (80)	20 (80)	9 (69)	6 (100)
CR	24 (55)	14 (56)	6 (46)	4 (67)
PR	11 (25)	6 (24)	3 (23)	2 (33)
SD	3 (7)	2 (8)	1 (8)	0
PD	5 (11)	3 (12)	2 (15)	0
不明	1 (2)	0	1 (8)	0

CR、完全奏効；ORR、客観的奏効率；PD、進行性疾患；PR、部分奏効；SD、安定疾患。

【1 3 2 6】

(表 E 3 5 H) 薬物動態の概要

	グループA (n=25)	グループB (n=13)	グループC (n=6)
Tmax, 中央値(IQR)	10.0 (10.0, 14.0)	10 (7.0, 10.0)	10.0 (10.0, 10.0)
Cmax, 中央値(IQR)	62.9 (24.3, 151.8)	29.8 (14.7, 117.5)	135.1 (64.5, 185.0)
AUC, 中央値(IQR)	474.8 (169.8, 1208.0)	287.0 (128.6, 923.6)	741.9 (318.7, 1135.1)

AUC、濃度-時間曲線下面積；Cmax、最大濃度；IQR、四分位範囲；Tmax、最大濃度までの時間。

【1 3 2 7】

結果は、R/R大細胞型B細胞NHLを有する対象のサブセットが、高齢の対象および高い腫瘍負荷量を有する対象を含んで、外来患者の境遇で、成功裡に抗CD19 CAR+ T細胞で処置され、CAR T細胞関連毒性についてモニタリングされたことを実証する。低い割合のすべてのグレードおよび重度のCRSおよびNE、ならびにそれらの遅い発症を含む、安全性プロファイルを含む結果は、抗CD19 CAR発現細胞を含有する組成物で処置されたR/R B細胞NHLを有する患者について、外来患者投与を支持する。結果は、外来患者投与が、重度の毒性、例えば重度のCRSまたはNEの増加を伴わずに、集学的CAR T細胞療法チーム、ならびに適切な患者教育および外来患者モニタリング手順によって安全に管理された有害事象を伴って、様々な臨床の場所（大学/大学ではない；二重/単一の実体）にわたって複数の臨床試験において成功裡に実行されていることを示す。結果はまた、多様な患者集団（高齢者、併存症、高い腫瘍負荷量）において、重度のCRSおよびNEが、低い発生率で起こり、かつ可逆性であったことも示す。結果は、重度のCRSおよびNEが、低い発生率で起こったことを示した。早期入院の数は低く、対象の41%は、抗CD19 CAR+ T細胞注入後の最初の月中に入院を必要とせず、ICUレベルのケアは、非常に低いパーセンテージの対象（5%）において必要とされた。大部分の対象は、本試験において評価された最初の時点で（65%）および第2の時点で（80%）、客観的奏効を達成した。

【1 3 2 8】

実施例17 抗CD19 CAR発現細胞の投与のための対象由来の投与前および投与後の腫瘍生検材料における免疫蛍光（IF）および遺伝子発現解析によるバイオマーカーのさらなる評価

上記の実施例5に記載される類似した評価のその後の解析において、様々なバイオマーカーの発現を、CAR発現T細胞の投与の前および/後に対象から収集された腫瘍生検材料において、マルチプレックス免疫蛍光（IF）およびRNAプロファイリングを用いた遺伝子発現解析によって評価した。

【1 3 2 9】

A. 腫瘍生検試料

抗CD19標的治療用CAR+ T細胞組成物での処置を受けた、上記の実施例1、3、6、および13に記載される臨床試験由来の再発性または治療抵抗性の（R/R）びまん性大細胞型B

10

20

30

40

50

細胞リンパ腫（DLBCL）を有する選択された対象から、腫瘍生検材料を収集し、処置前のベースラインで、および投与のおよそ11日後（処置後D11）に取得した。

【1330】

B. 細胞マーカーの評価

83人の全対象由来の111種類の生検材料（処置前は $n=58$ ；処置後D11は $n=53$ ；28種類が対応したペア）を、マルチプレックスIFを用いて検討した。

【1331】

生検材料を、検出のための以下の3つのIFパネルを用いて評価した：（1）B細胞（CD19、CD20）およびT細胞系列（CD4、CD8）マーカー、ならびにCAR⁺細胞によって発現される切断型受容体（サロゲートマーカー）に特異的な抗体、（2）免疫抑制に関連するバイオマーカー（CD163、FoxP3、CD73、IDO1、PD-L1）、ならびに（3）免疫細胞機能に関連するバイオマーカー（CD3、Ki67、GZMB、PD-1）および切断型受容体に特異的な抗体。概して上記の実施例5.Bに記載されるように、切断型受容体に特異的な蛍光標識抗体を用いて、腫瘍生検材料内のCAR発現T細胞を特定した。

【1332】

投与の3ヶ月後を含む、CAR⁺ T細胞の投与後の様々な時点で腫瘍負荷量を評価すること、および、対象が、進行性疾患（PD）、安定疾患（SD）、部分奏効（PR）、または完全奏効（CR）を有するかどうかを判定することを含んで、対象を、奏効および安全性アウトカムについて評価した。完全奏効（CR）と進行性疾患（PD）との、最良総合効果（BOR）を有する対象についてのマーカー密度における違いの間の潜在的な関連を検討した。ベースラインおよびD11のバイオマーカー発現は、注入後およそ1ヶ月（M1）での早期の奏効（PD $n=16$ ；CR $n=42$ ）、ならびに注入後およそ9ヶ月（M9）での持続性の奏効（PD $n=76$ ；CR $n=32$ ；55人の対象をM1およびM9の両方で評価した）と相関していた。腫瘍領域と腫瘍周囲領域との間の空間的区別を伴うベースラインおよびD11のバイオマーカー発現密度と、早期および持続性の奏効との関連を評価した。すべての比較は、密度中央値における違いに基づき、統計学的有意性を、（対応のない）ウィルコクソン-マン・ホイットニーノンパラメトリック検定を介して評価された無相関P値を用いて評価した。

【1333】

バルク腫瘍RNAプロファイリングを、50種類のベースライン生検材料および37種類の処置後D11生検材料（11種類が対応したペア）のオーバーラップするサブセットにおいて行った。

【1334】

C. 結果

早期の奏効と相関したベースライン生検材料におけるバイオマーカー発現シグナルは、9ヶ月（M9）での持続性の完全奏効と相関したものと異なっていた。ベースラインでのPD-1⁺ T細胞の21%高い存在は、早期のPDを有していた対象と比較して、（M1で）早期のCRを達成した対象に関連していることが見出された（ $P=0.007$ ）。（M9で）持続性のCRを有する対象は、M9でPDを有する対象よりも、ベースラインで39%低いレベルの腫瘍関連CD163⁺マクロファージ（ $P=0.019$ ）、および270%高いレベルのCD73⁺細胞（ $P=0.028$ ）を有していた。処置後D11生検腫瘍の評価により、早期のCRおよび持続性のCRの両方を有する対象は、28%高いレベルの切断型受容体⁺CD8⁺ T細胞（CAR⁺ T細胞を示す）（ $P=0.022$ ）、および810%高い切断型受容体⁻CD4⁺（非CAR⁺ T細胞）（ $P=0.009$ ）を有したが、切断型受容体⁻CD8⁺細胞を有さなかった（ $P=0.28$ ）ことが示された。

【1335】

ベースライン生検材料と処置後D11生検材料との間のマーカー発現の変化もまた、調査した。（M9で）持続性のCRを有する対象は、D11で、減少したB細胞密度（ $P=0.029$ ）、ならびにCD8⁺GZMB⁺、Ki67⁺、および/またはPD1⁺ CAR⁺細胞の密度の増加（ $P=0.001$ ）ならびに非CAR⁺ T細胞の密度の増加（ $P=0.017$ ）を有することが見出された。9ヶ月で持続性のCRを有する対象はまた、ベースラインと比べて注入後D11で、腫瘍関連CD1

63⁺マクロファージの29%の増加を有することも観察された（ $P=0.033$ ）。

【1336】

空間的評価および複数標識細胞を可能にするIF評価から観察された一般的傾向は、バルク腫瘍RNAシーケンシングから観察されたものと一致していた。CD163のより低いベースライン発現（ $P=0.021$ ）およびCD73のより高い発現（ $P=0.054$ ）が、永続性のCRを有する対象において観察された。追加的に、CD3E、CD4、およびCAR配列の上昇した発現（ $P<0.001$ ）もまた、D11で永続性のCRを有する対象において観察され、これは、処置に応答した対象における、より多い内在性T細胞およびCAR⁺T細胞の腫瘍浸潤と一致していた。M9でCRを有する対象は、ベースラインでのCD163発現と比べて、D11で測定されたCD163発現の増加を示した（ $P<0.001$ ）。

【1337】

D. 結論

結果により、抗CD19 CAR発現細胞での初回の処置時に、腫瘍特異的CAR⁺T細胞の浸潤の増加が示された。これらの結果は、初回の処置時の腫瘍特異的CAR⁺T細胞の浸潤の増加が、能動免疫応答の確立を助けたという結論と一致している。さらに、追加の機能的内在性T細胞、特にCD4⁺T細胞の動員は、永続性の奏効に関連していた。ベースラインでのより多い数の刺激されたT細胞および/または機能的T細胞、ならびにより少ない数のマクロファージもまた、CAR⁺T細胞処置に対する永続性の奏効に関連していた。これらの結果はまた、レスポnderにおける腫瘍が、T細胞が浸潤して抗原に応答し、腫瘍中へのCAR⁺T⁺の侵入、ならびにCAR⁺T細胞機能の機能を支持する内在性リンパ球のその後の動員および刺激を促進することができる、ベースラインの腫瘍微小環境（TME）を有し得るという観察を支持する。

【1338】

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る態様に、範囲を限定されるようには意図されない。説明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。このような変形物は、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てもよく、本開示の範囲内に入ることが意図される。

【1339】

配列

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	配列	説明
1	ESKYGPPCPPCP	スパーサー (IgG4ヒンジ) (aa) ヒト(Homo sapiens)
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCTTGCCCT	スパーサー (IgG4ヒンジ) (nt) ヒト
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK	ヒンジ-CH3 スパーサー ヒト
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVQLHDWLNKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK	ヒンジ-CH2-CH3 スパーサー ヒト
5	RWPESPKAQASSVPTAQPAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEKKKEKEKEEQE ERETKTPECSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEV AGKVPITGGVEEGLLERHSNGSQSQRSLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQR LMALREPAAPVVKLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPNNILLMWLEDQRE VNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNA SRSLEVSIVTDH	IgDヒンジ-Fc ヒト
6	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A 人工
7	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSI SGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVEITGFLLIQAWPENRTDLHA FENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVIISGNKNLCYAN TINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCR NVSRGRECDKCNLLEGEPPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQ CAHYIDGPHCVKTCPCAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGTGPGLEG CPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR 人工
8	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセッション番号 P10747の アミノ酸153～179) ヒト
9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセッション番号 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) ヒト
12	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB (Q07011.1 のアミノ酸 214～255) ヒト
13	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	CD3ζ ヒト

10

20

30

40

50

14	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	CD3ζ ヒト
15	RVKFSRSADAPAYKQGGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	CD3ζ ヒト
16	RKVCNGIGIGIEFKDSLSINATNIKHFKNCTSIISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPL DPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGGQFSLAVV SLNITSLGLRSLKEISDGDVLIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRG ENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRF VENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGEN NTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNTPKIPSIATGMVGALLLL LVVALGIGLFM	tEGFR 人工
17	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A 人工
18	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
19	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
20	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
21	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
22	PGGG- (SGGG) 5-P- 配列中、Pはプロリン、Gはグリシン、Sはセリンである。	リンカー
23	GSADDAKKDAAKDGKS	リンカー
24	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	リンカー
25	gacatccagatgaccagaccacctccagcctgagcgccagcctggcgaccg gtgaccatcagctgccgggcccagccaggaacatcagcaagtacctgaactggtat cacagaagcccgacggcaccgtcaagctgctgatctaccacaccagccggctg cacagcgcgctgcccagccggttttagcggcagcggtccggcaccgactacagc ctgaccatctccaacctggaacaggaagatatcgccacctacttttgcagcag ggcaacacactgccctacacctttggcgggcggaacaaagctggaaatcaccggc agcacctccggcagcgggcaagcctggcagcgggcagggcagcaccgaagggcgag gtgaagctgcaggaaagcgccctggcctggtggccccagccagagcctgagc gtgacctgcaccgtgagcgcgctgagcctgcccactacggcgctgagctggatc cggcagccccccaggaagggcctggaatggctggcgctgatctggggcagcgag accacctactacaacagcgccctgaagagcgcgctgaccatcatcaaggacaac agcaagagccaggtgttctctgaagatgaacagcctgcagaccgacgacaccgcc atctactactgcgccaagcactactactacggcgcgagctacgccatggactac tggggccagggcaccagcgtgaccgtgagcagc	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、またはスレオニンである。	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 PPCPRCP	ヒンジ
30	Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro	ヒンジ
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	CDR L1
36	SRLHSGV	CDR L2
37	GNTLPYTFG	CDR L3
38	DYGVS	CDR H1
39	VIWGSETTYNSALKS	CDR H2
40	YAMDYWG	CDR H3

10

20

30

40

50

41	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGS ETTYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHHYYGGSYAMD YWGQGTSTVTVSS	VH
42	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT	VL
43	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITG STSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSSETTYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTA IYYCAKHHYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSS	scFv
44	KASQNVGTNVA	CDR L1
45	SATYRNS	CDR L2
46	QQYNRYPYT	CDR L3
47	SYWMN	CDR H1
48	QIYPGDGDTNYNGKFKG	CDR H2
49	KTISSVVDYFDY	CDR H3
50	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGQLEWIGQIYPG DGDINYNKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARKTISSVVDY FDYWGQGTSTVTVSS	VH
51	DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYR NSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQQYNRYPYTSGGGKLEIKR	VL
52	GGGGSGGGSGGGGS	リンカー
53	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGQLEWIGQIYPG DGDINYNKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARKTISSVVDY FDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKA SQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQ SKDLADYFCQQYNRYPYTSGGGKLEIKR	scFv
54	HYYYGGSYAMDY	CDR H3
55	HTSRLHS	CDR L2
56	QQGNTLPYT	CDR L3
57	ACACGGCCTCGTGTATTACTGT	IGH プライマー
58	ACCTGAGGAGACGGTGACC	IGH プライマー

10

20

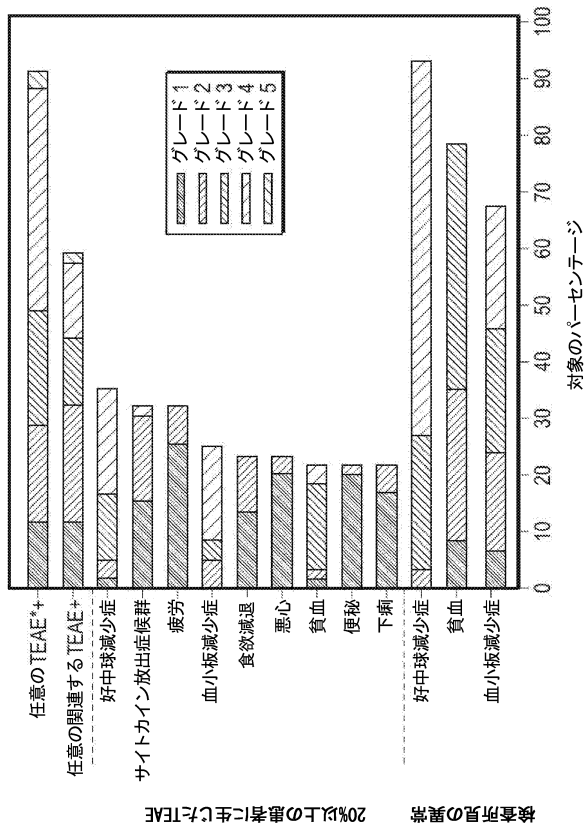
30

40

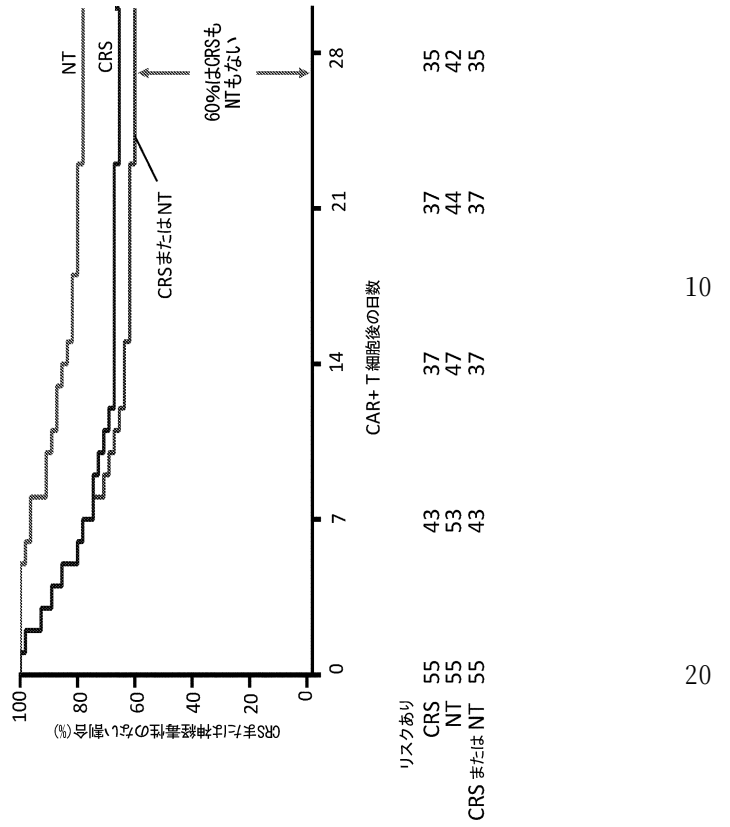
50

【図面】

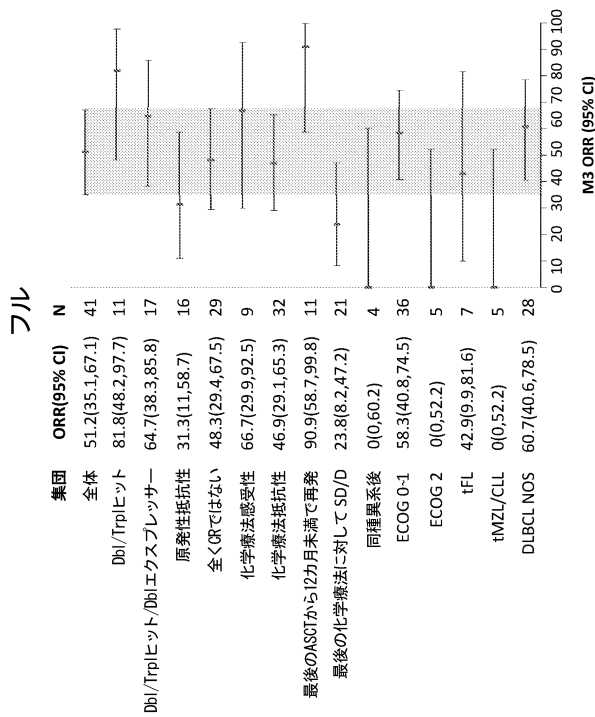
【図 1】



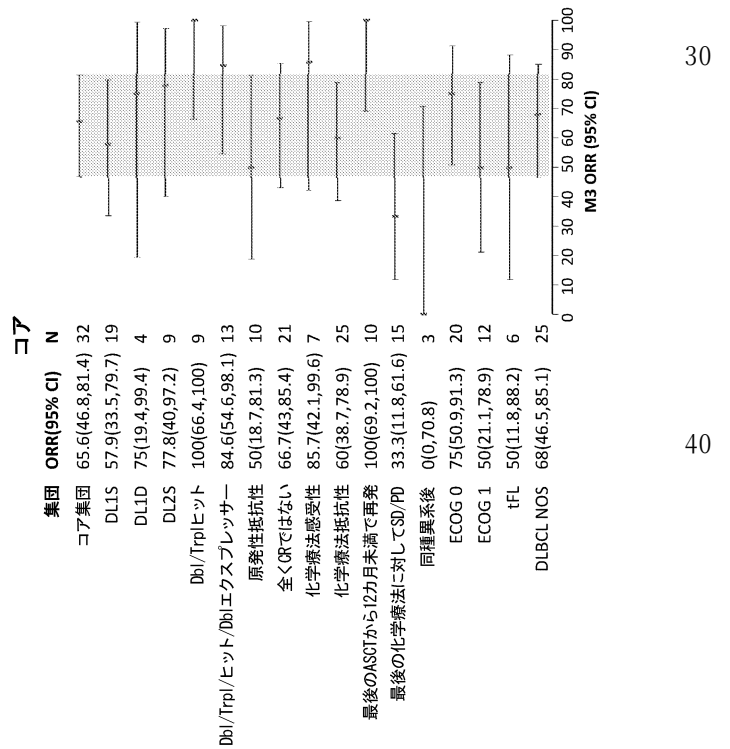
【図 2】



【図 3 A】

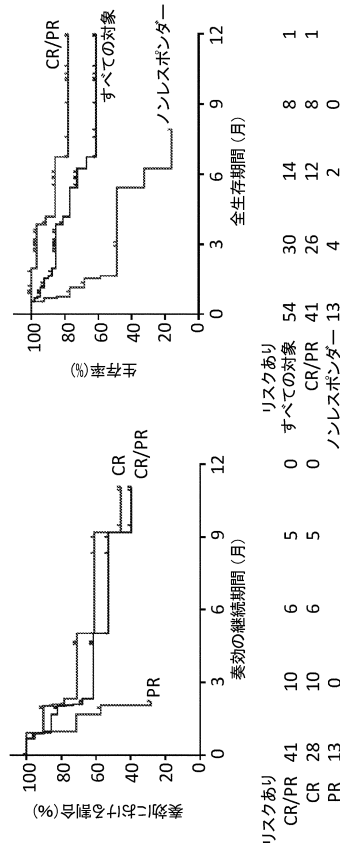


【図 3 B】



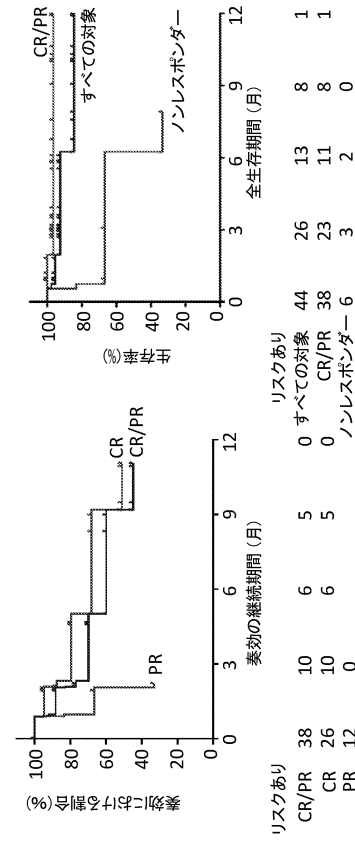
【図 4 A】

フル



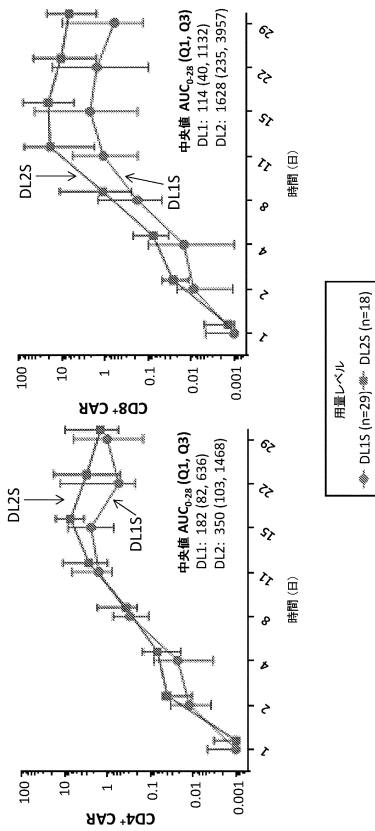
【図 4 B】

コア



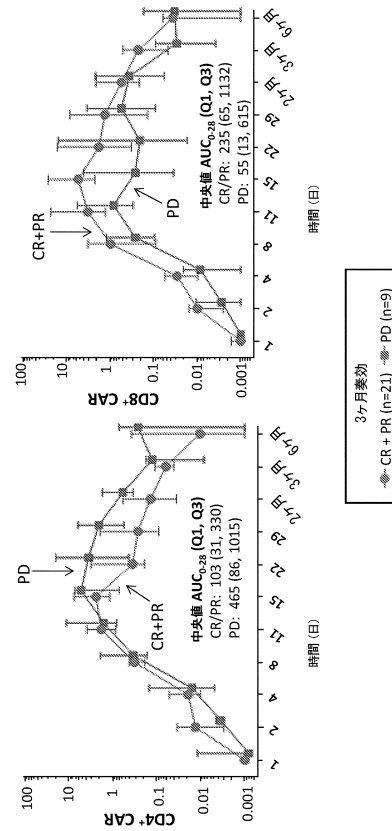
【図 5 A】

用量レベル



【図 5 B】

3ヶ月奏効



10

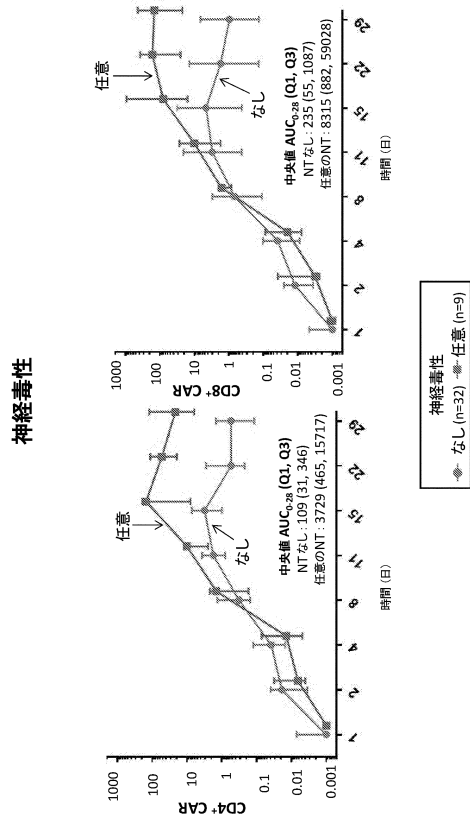
20

30

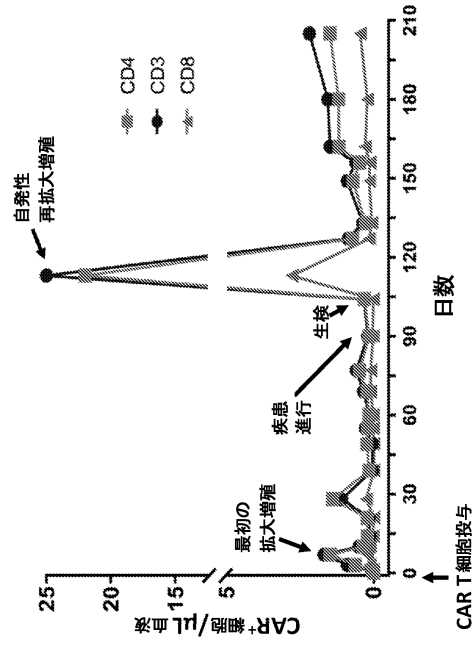
40

50

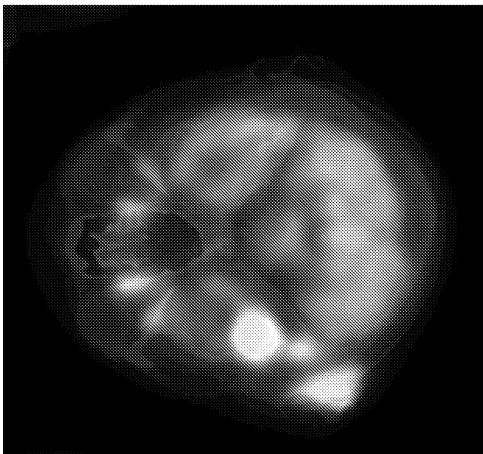
【図 5 C】



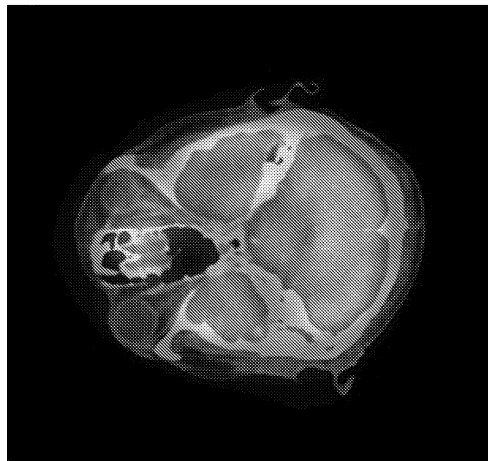
【図 6 A】



【図 6 B】



【図 6 C】



10

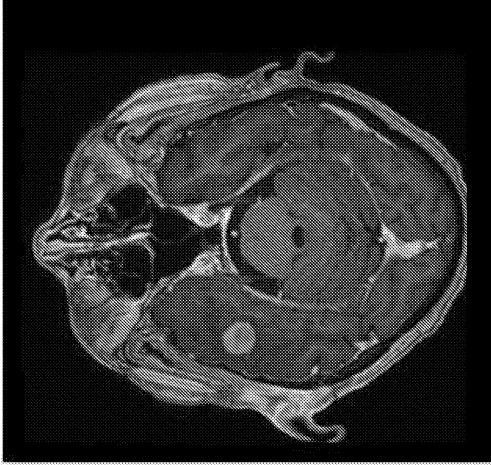
20

30

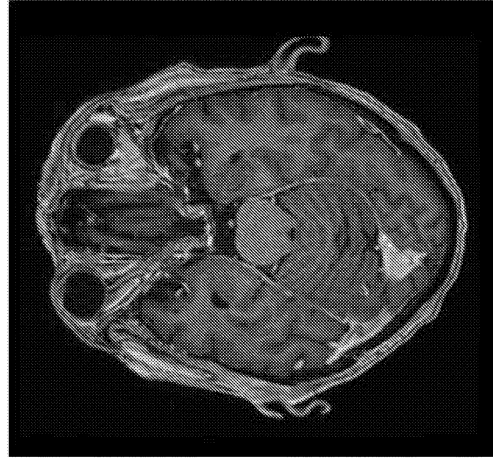
40

50

【図 6 D】

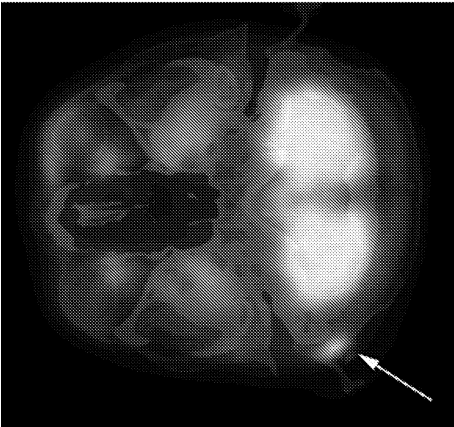


【図 6 E】

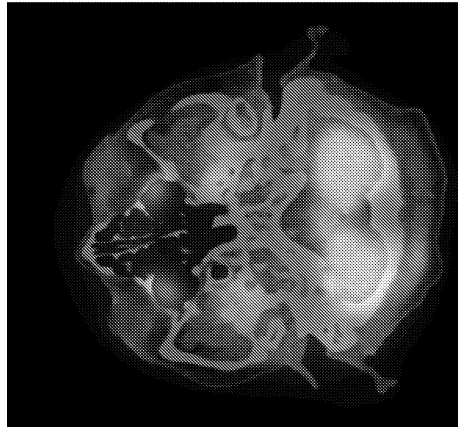


10

【図 6 F】



【図 6 G】



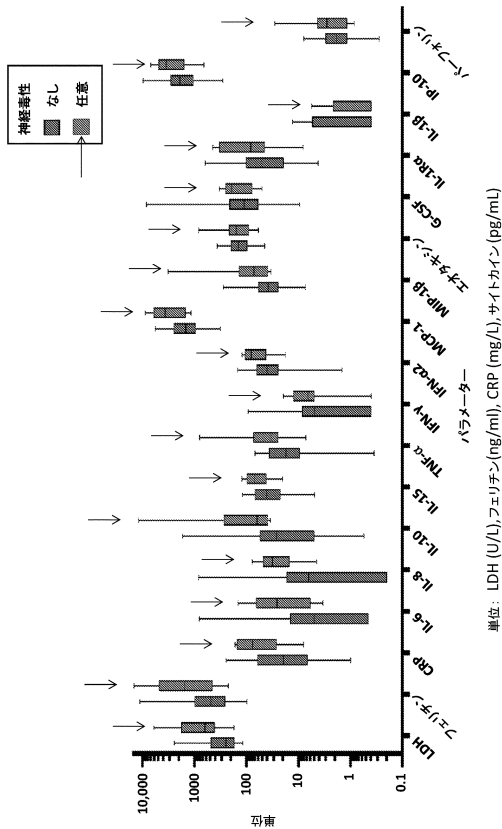
20

30

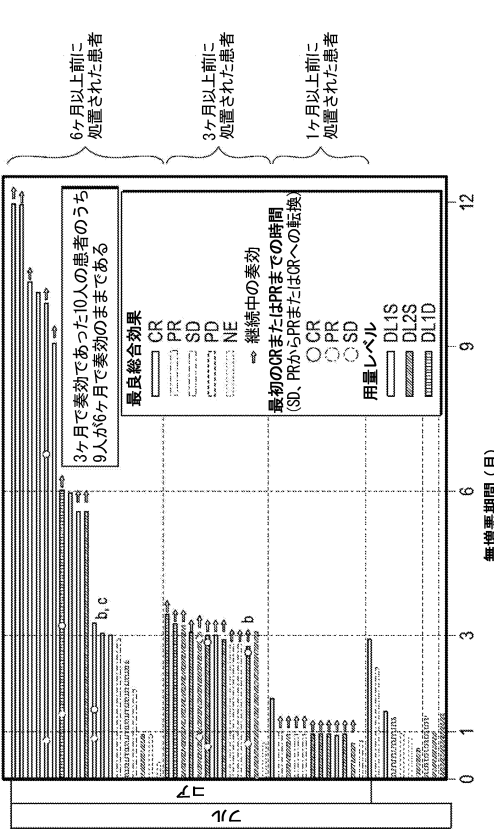
40

50

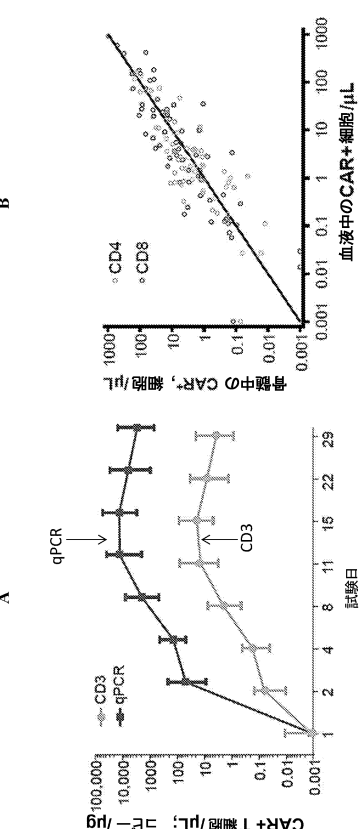
【図 7】



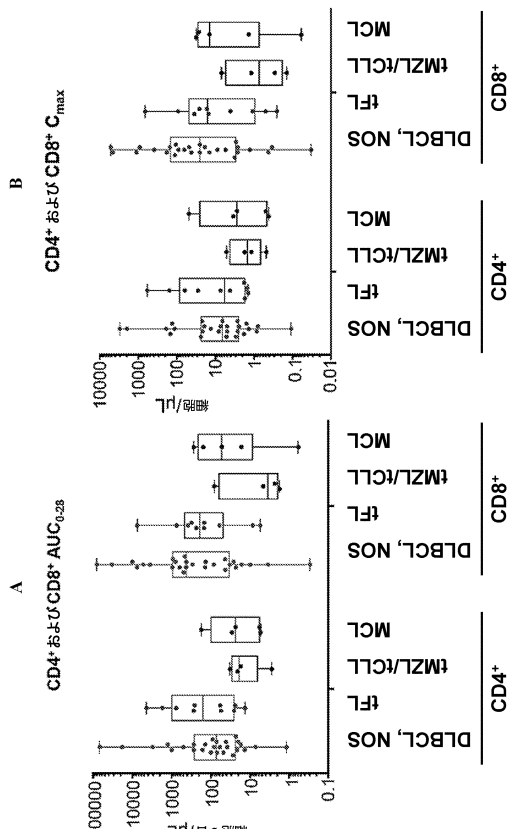
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

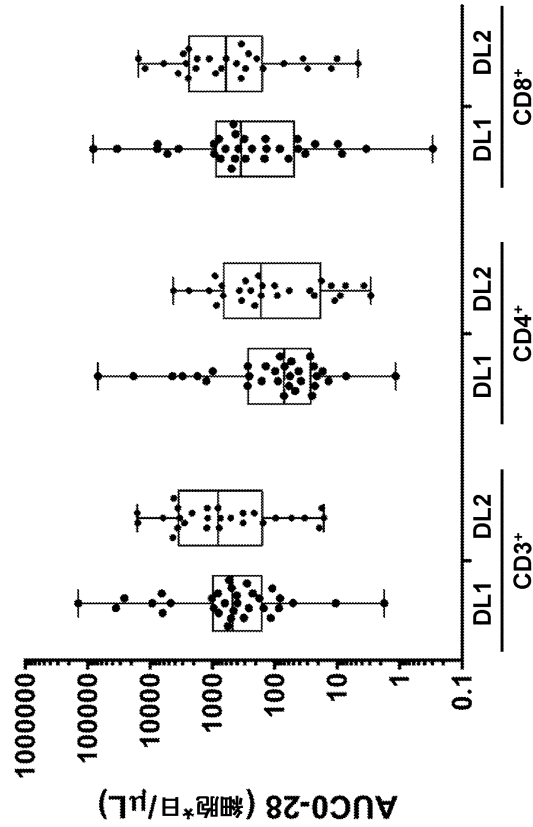
20

30

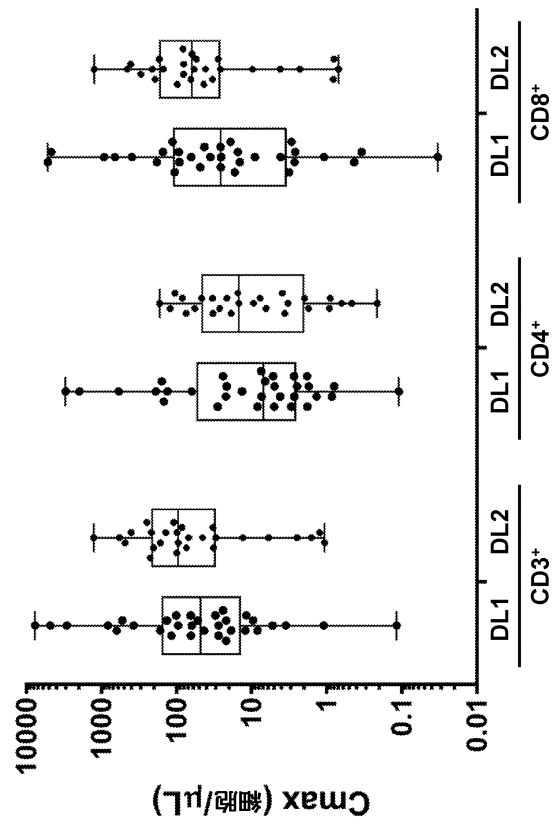
40

50

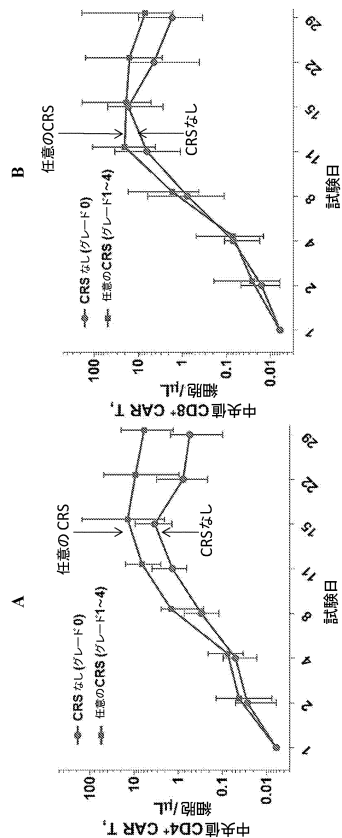
【図 1 1 A】



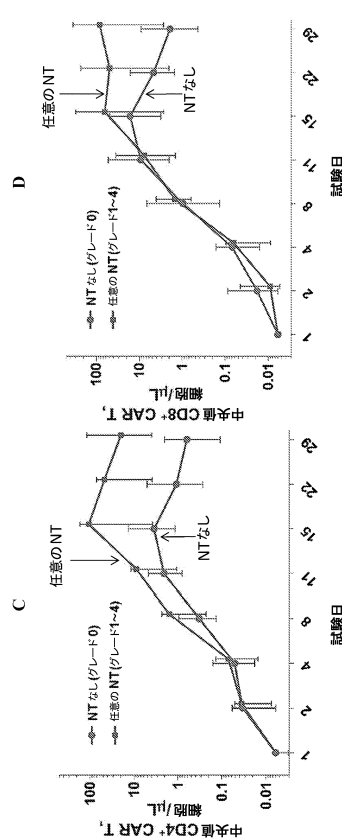
【図 1 1 B】



【図 1 2 - 1】



【図 1 2 - 2】



10

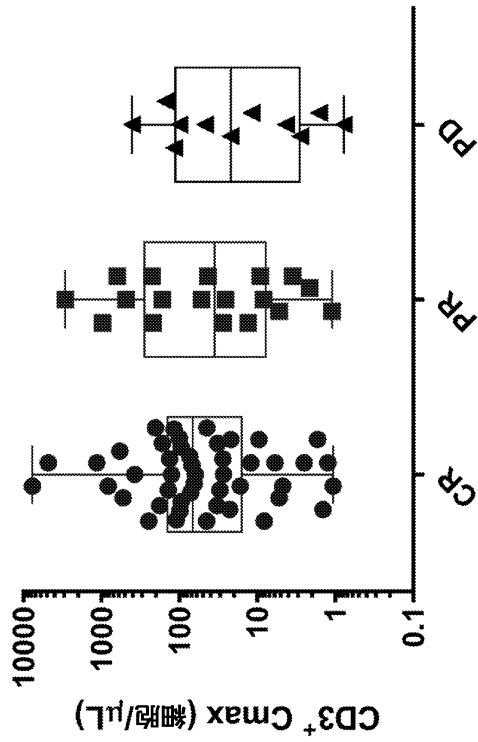
20

30

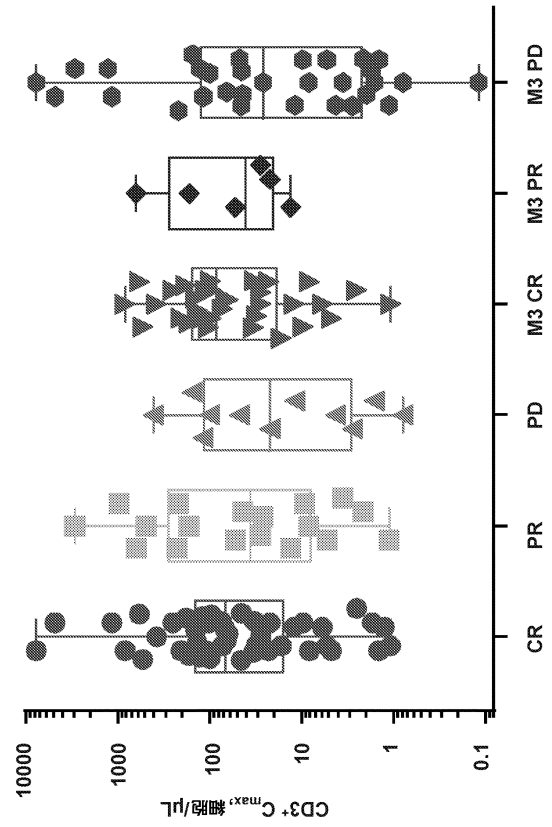
40

50

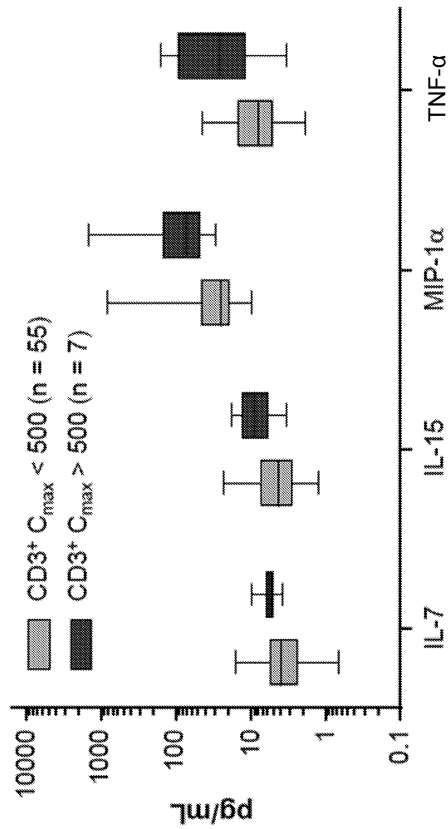
【図 1 3 A】



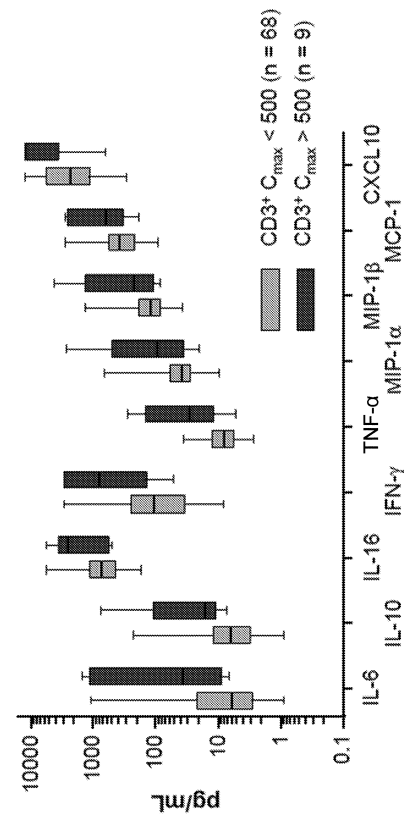
【図 1 3 B】



【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



10

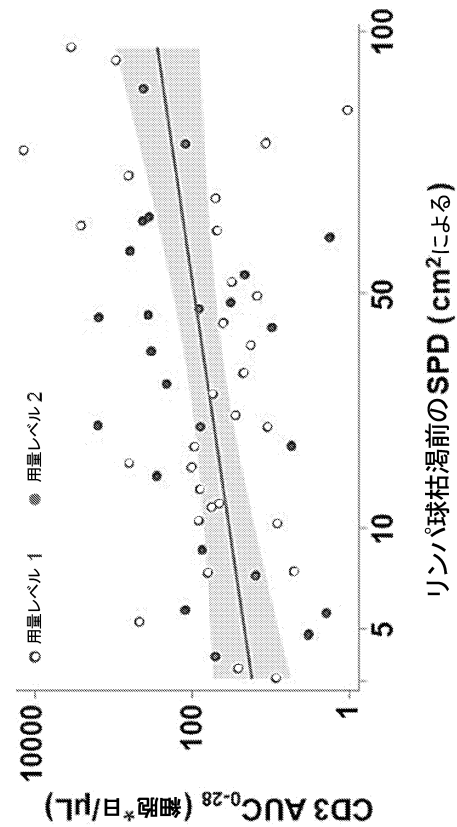
20

30

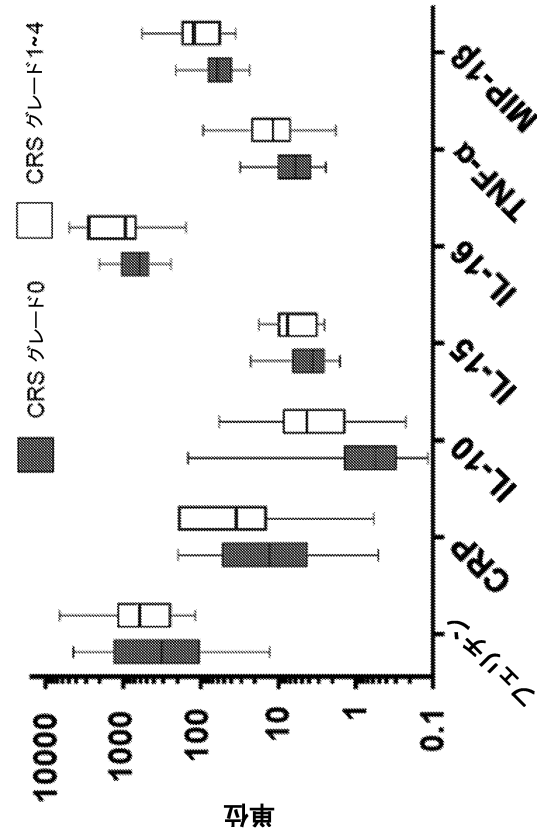
40

50

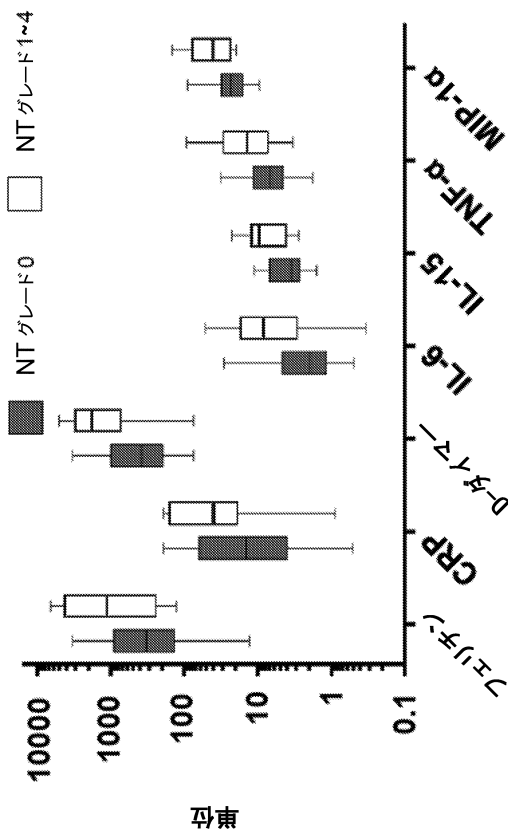
【図 1 5】



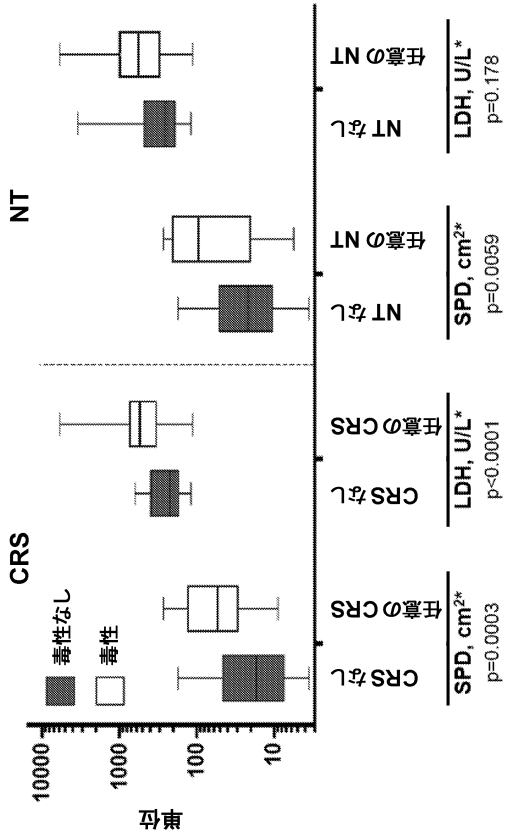
【図 1 6 A】



【図 1 6 B】



【図 1 7】



10

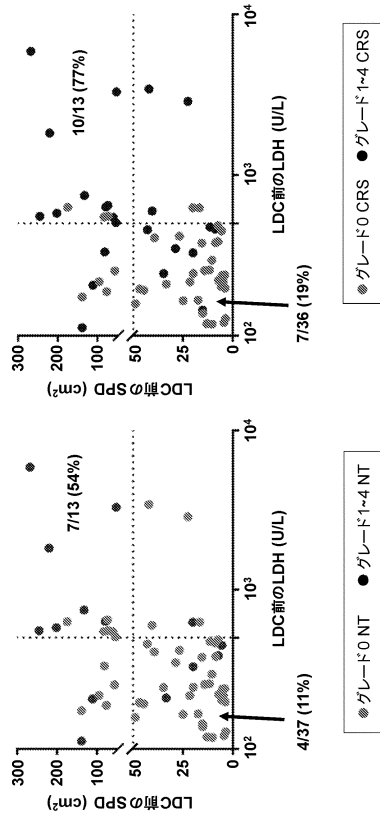
20

30

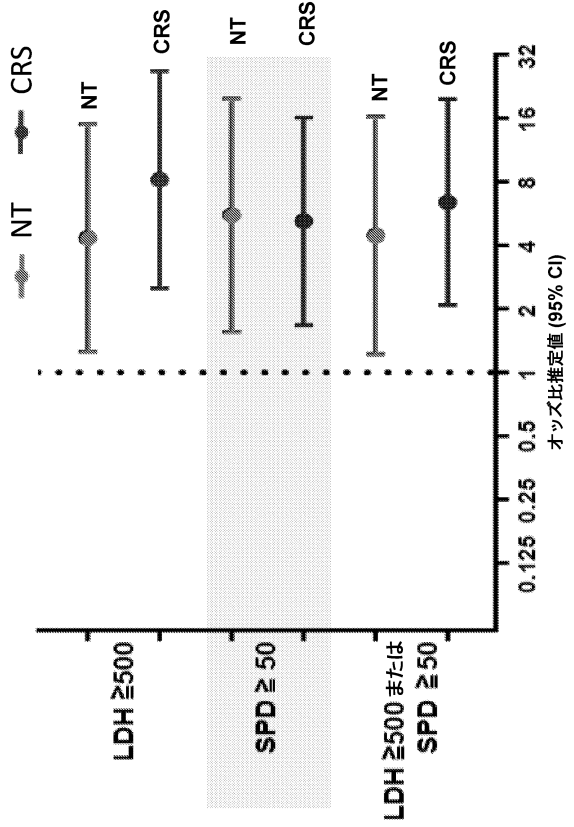
40

50

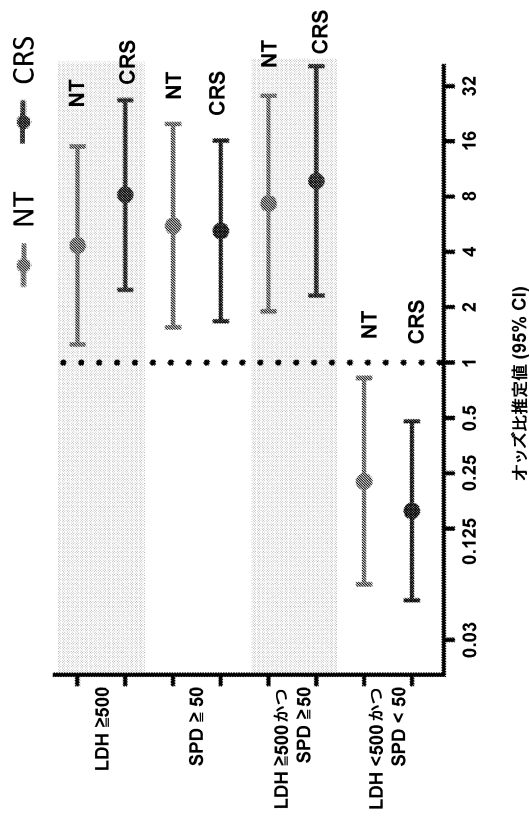
【図 18 A】



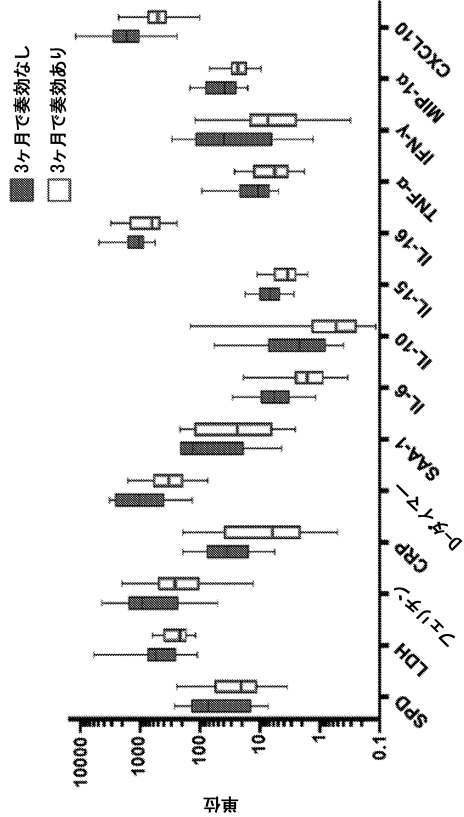
【図 18 B】



【図 18 C】



【図 19】



10

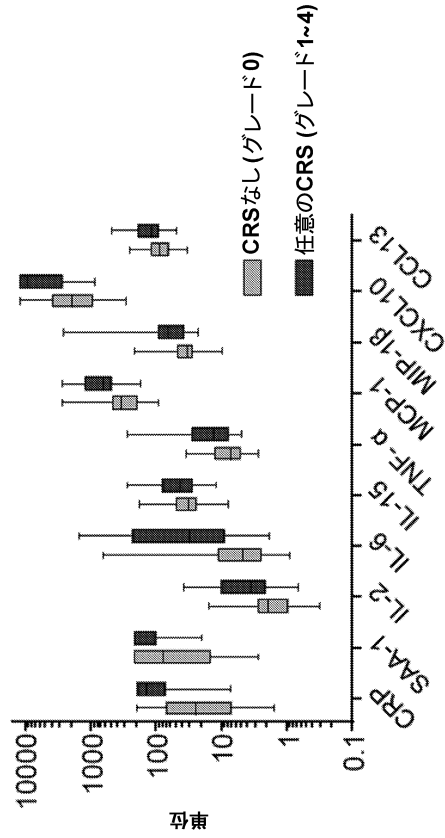
20

30

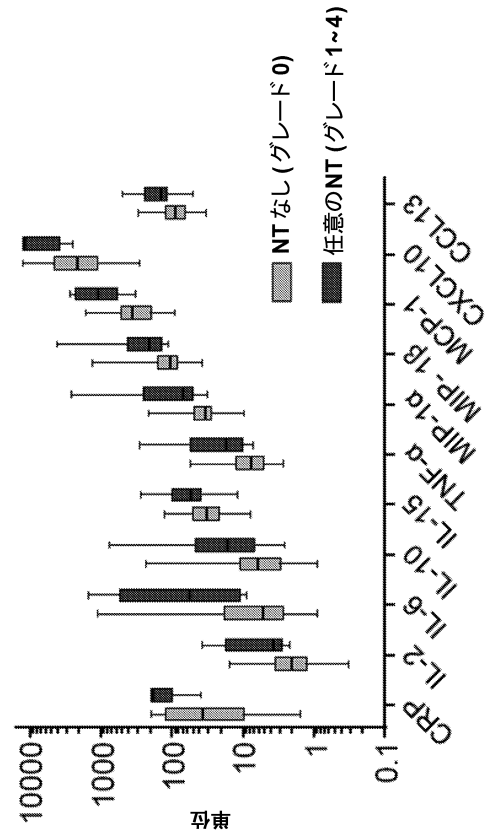
40

50

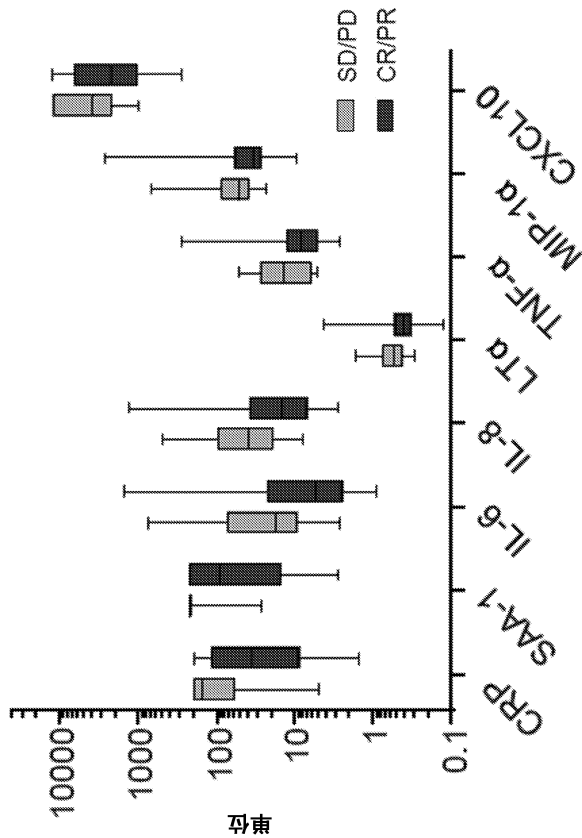
【図 20 A】



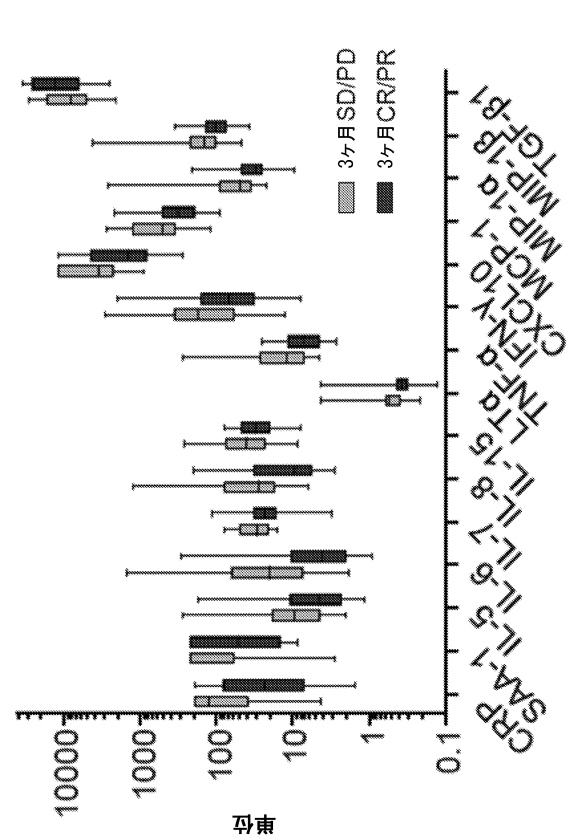
【図 20 B】



【図 21 A】



【図 21 B】



10

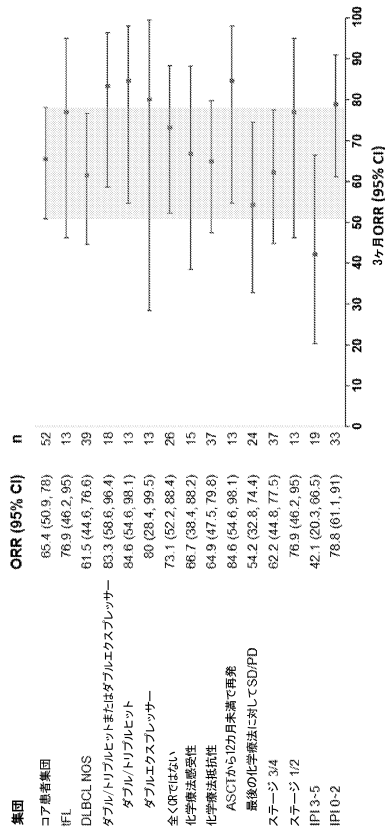
20

30

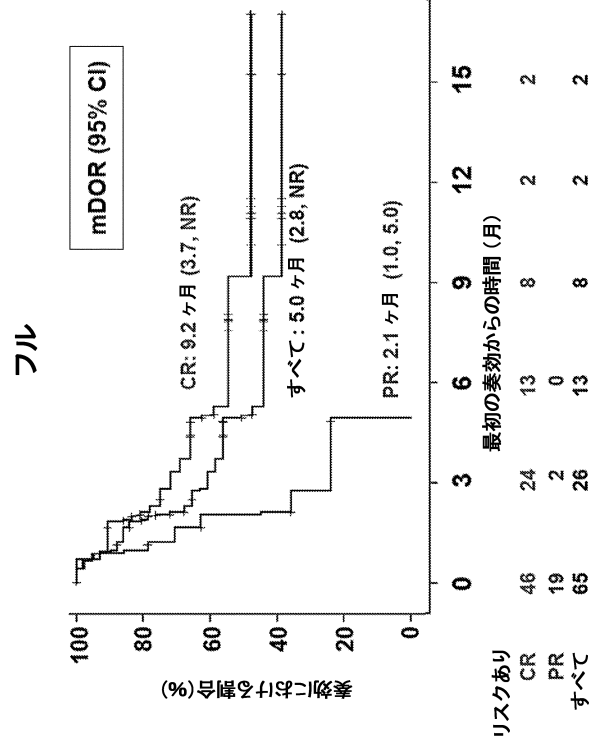
40

50

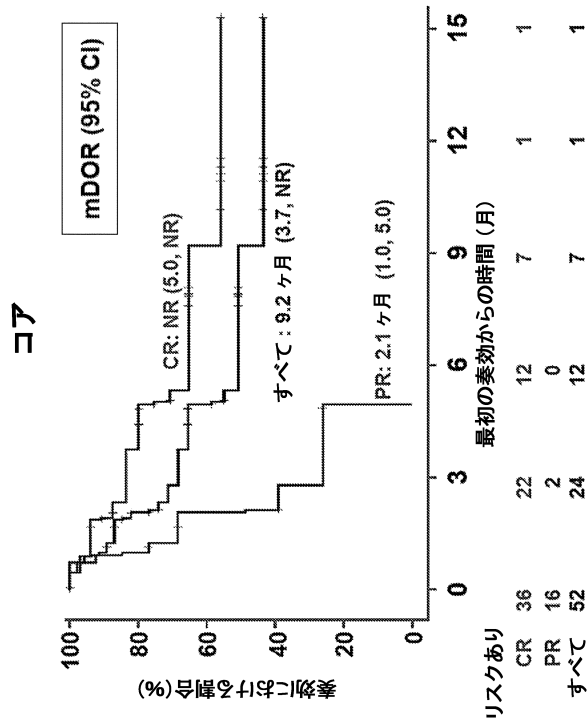
【図 2 2】



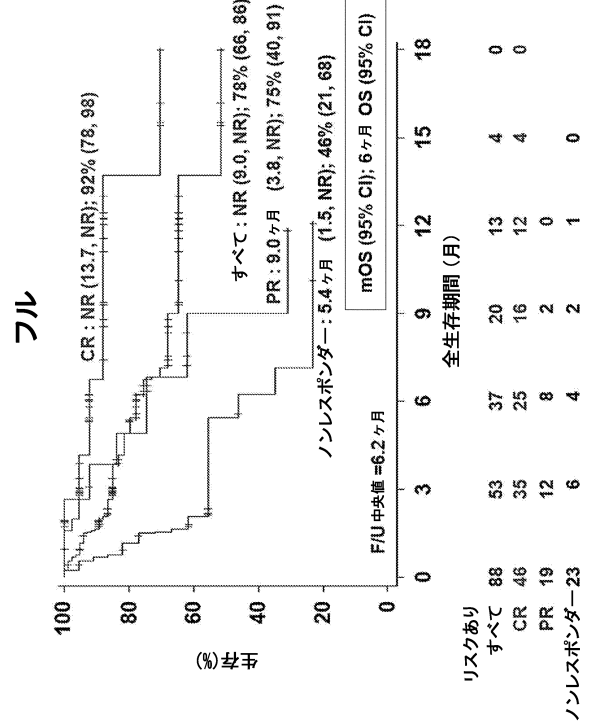
【図 2 3 A】



【図 2 3 B】



【図 2 3 C】



10

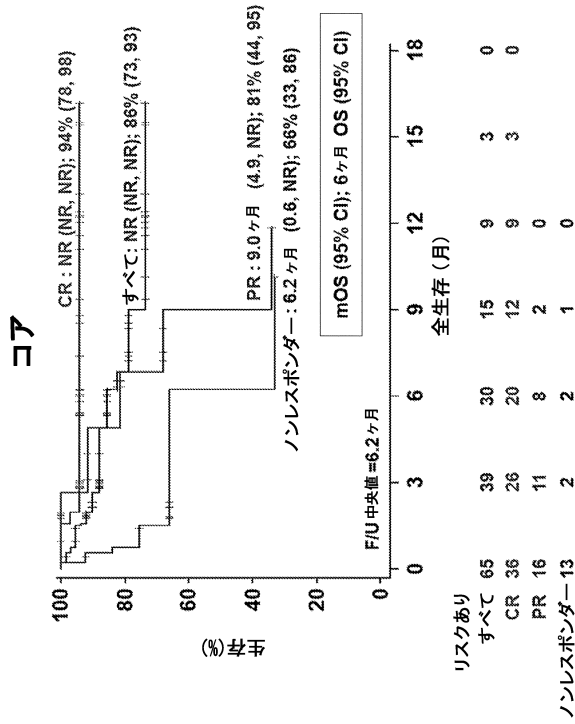
20

30

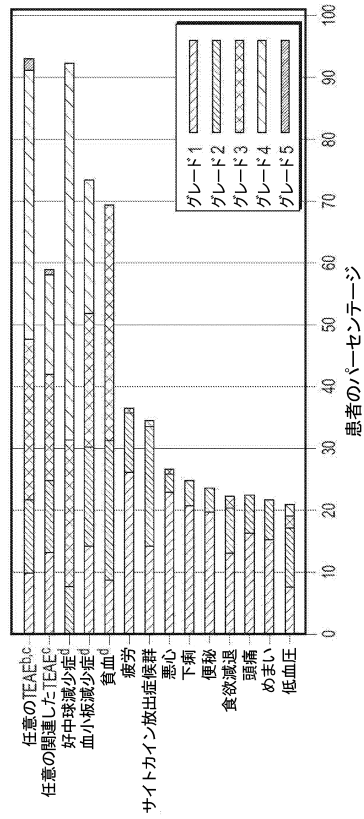
40

50

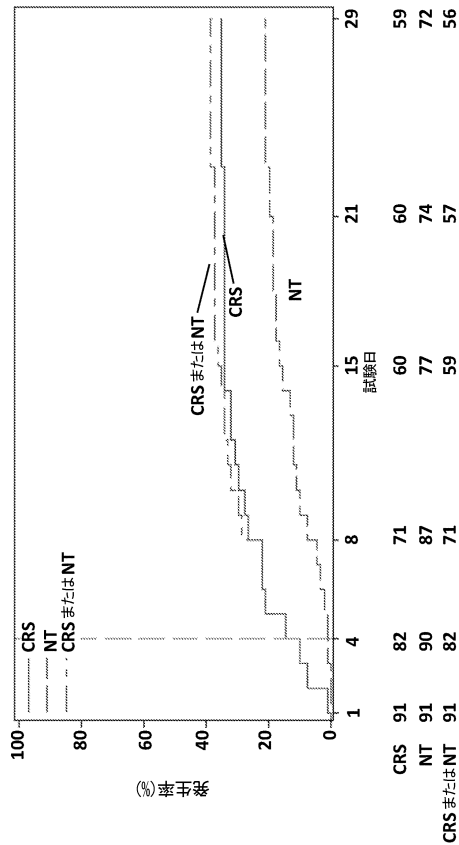
【図 2 3 D】



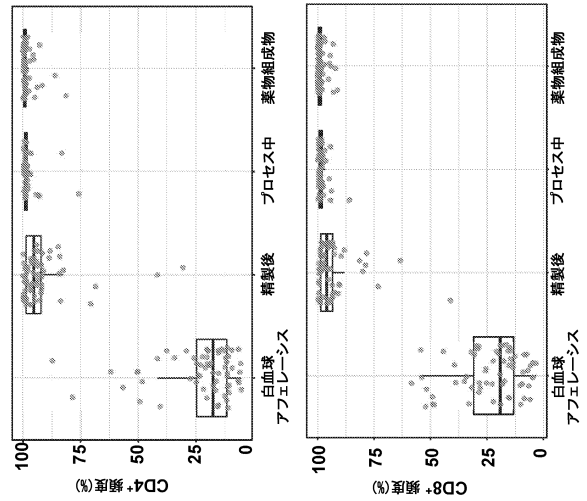
【図 2 4】



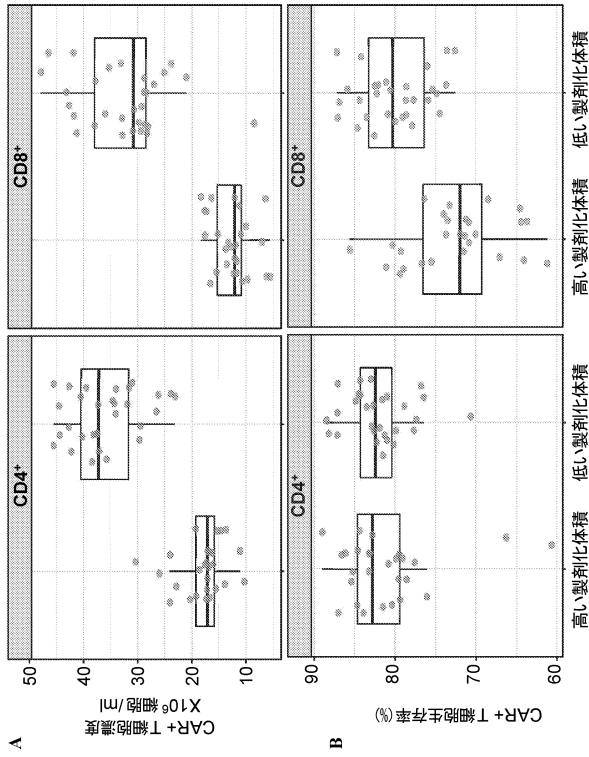
【図 2 5】



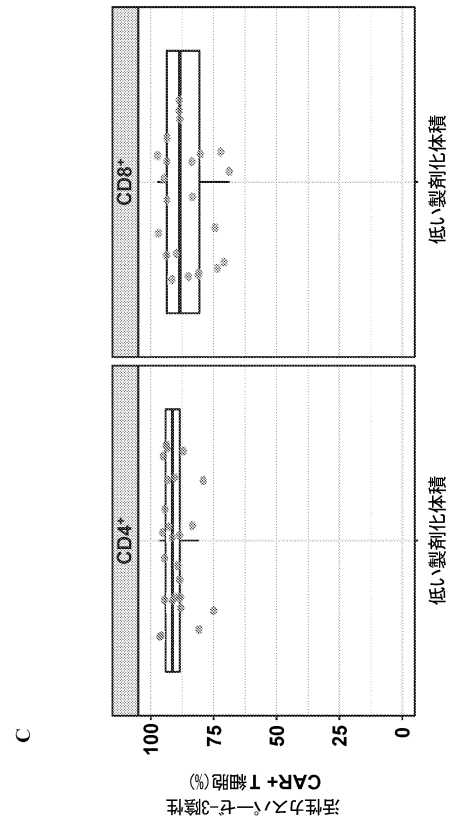
【図 2 6】



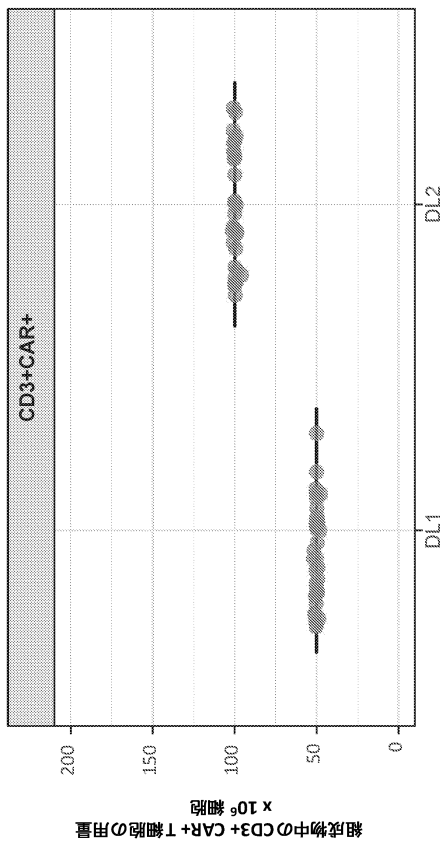
【図 27-1】



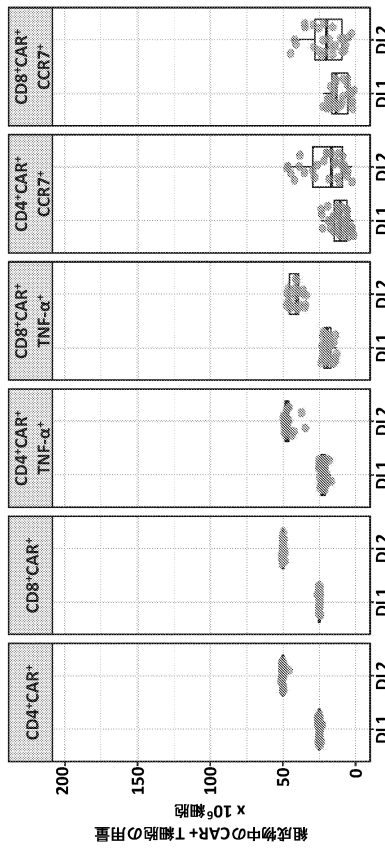
【図 27-2】



【図 28 A】



【図 28 B】



10

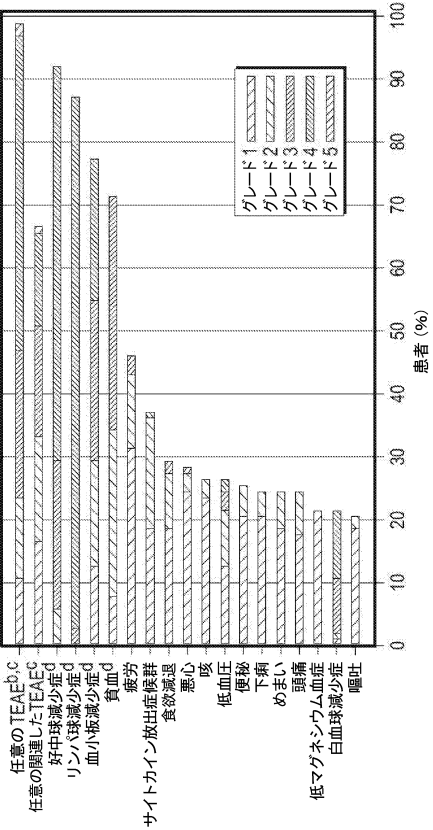
20

30

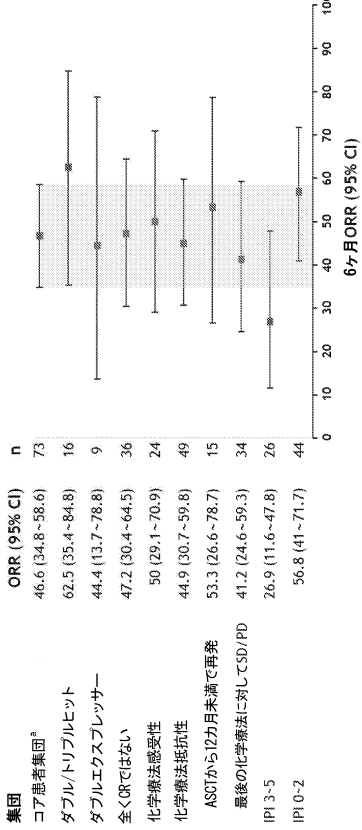
40

50

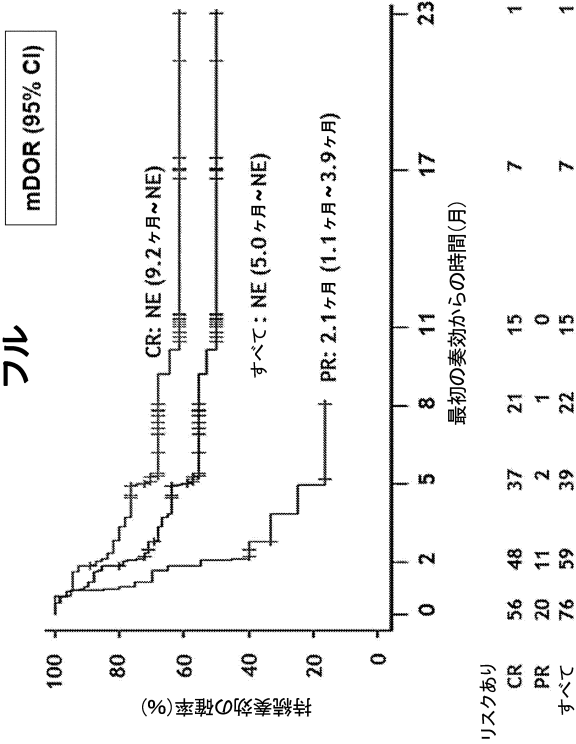
【図 29】



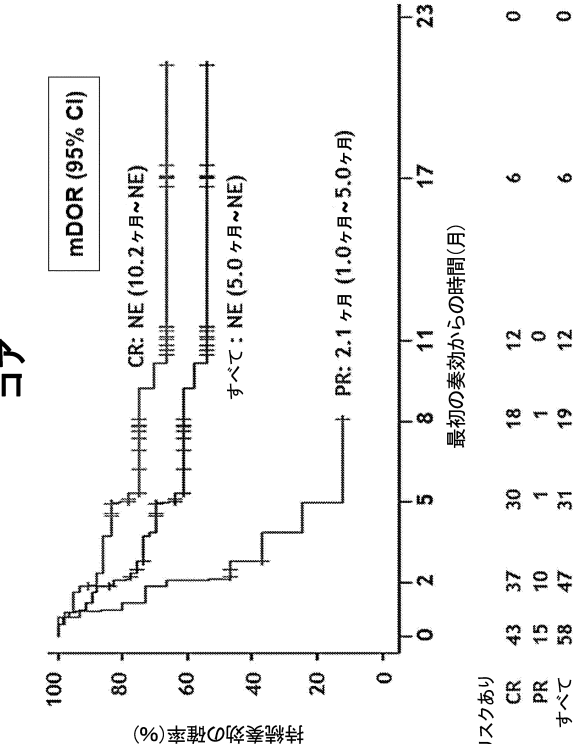
【図 30】



【図 31 A】



【図 31 B】



10

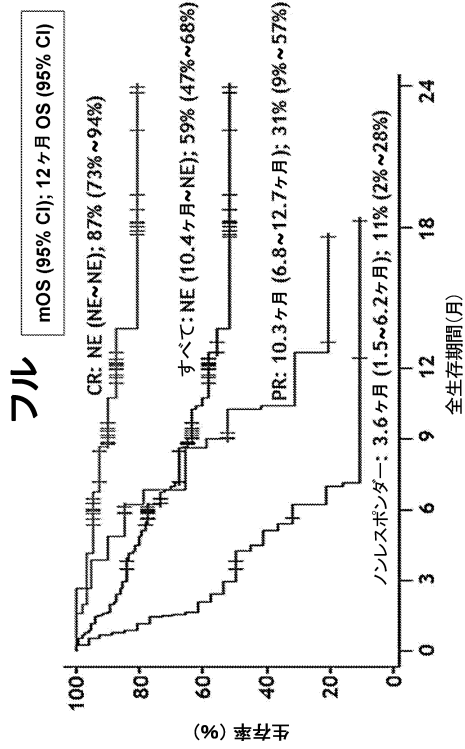
20

30

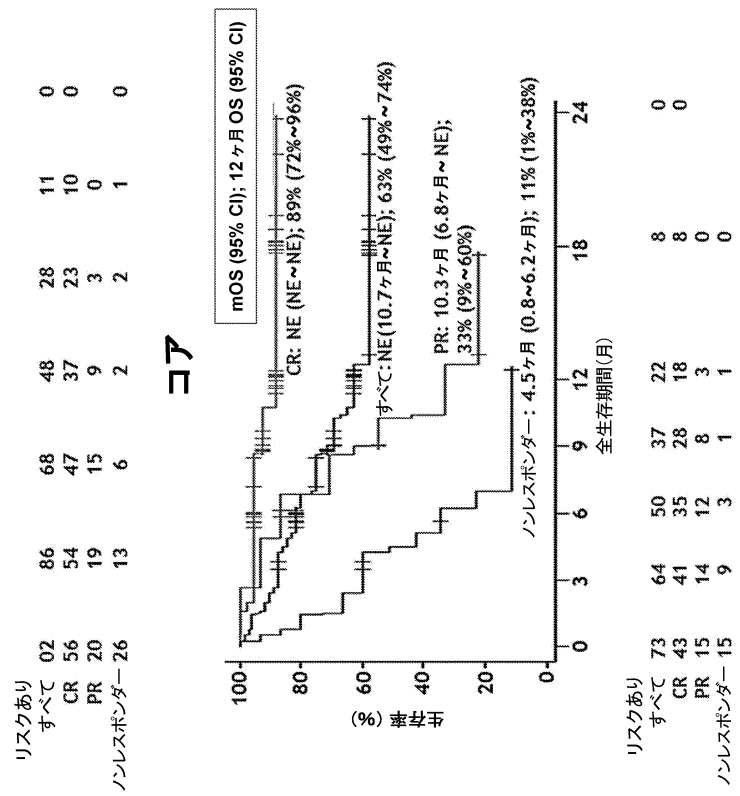
40

50

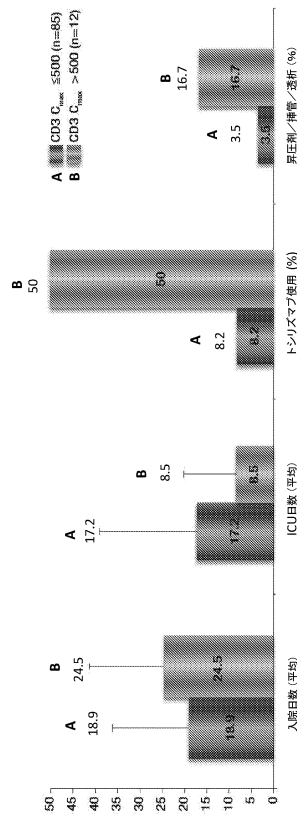
【図 3 1 C】



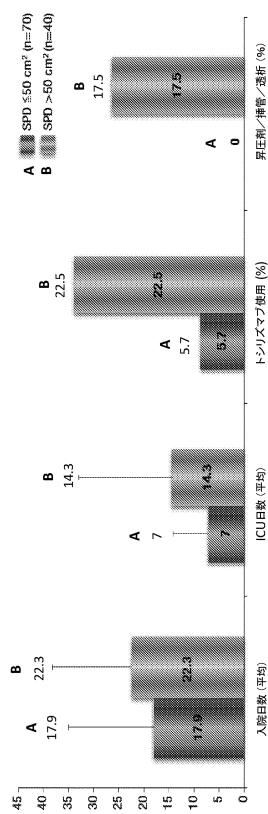
【図 3 1 D】



【図 3 2 A】



【図 3 2 B】



10

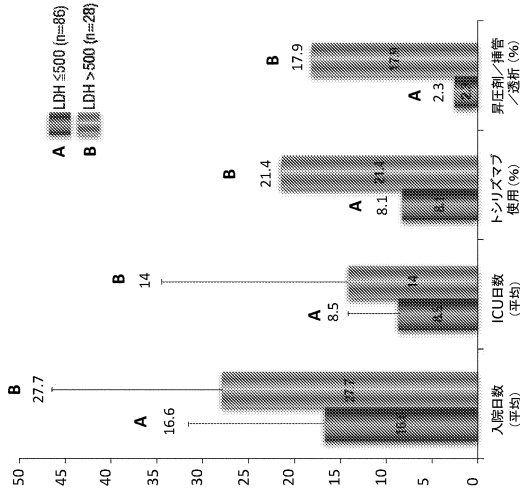
20

30

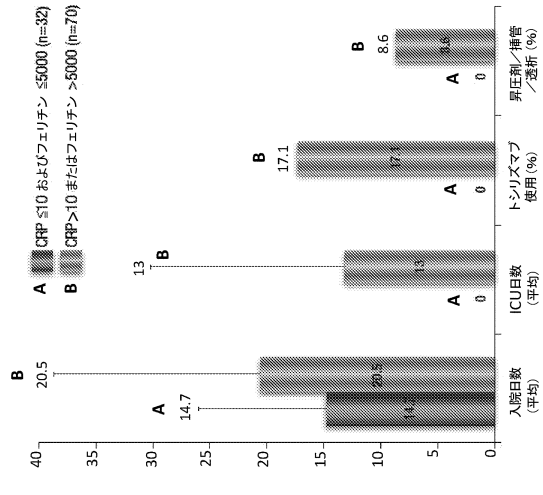
40

50

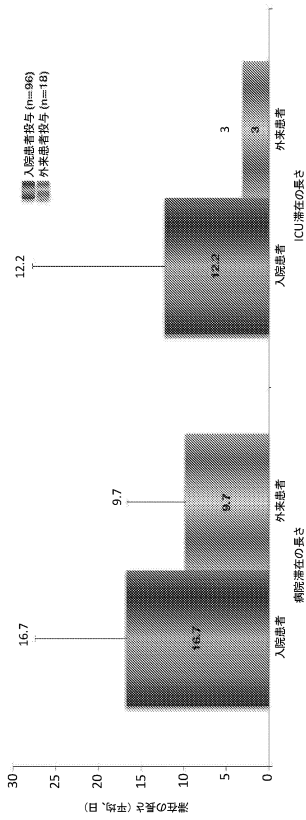
【図 3 2 C】



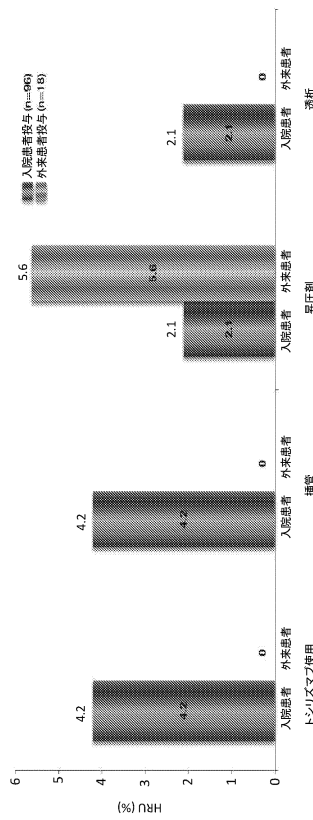
【図 3 2 D】



【図 3 2 E】



【図 3 2 F】



10

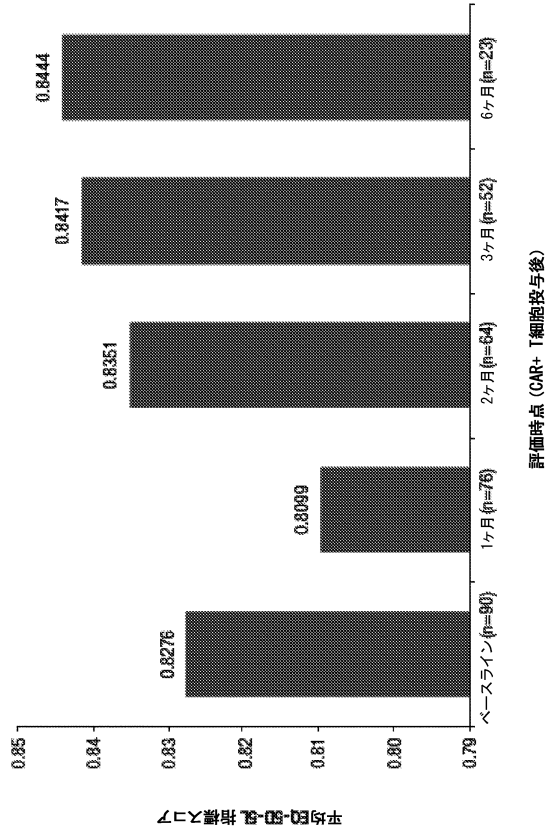
20

30

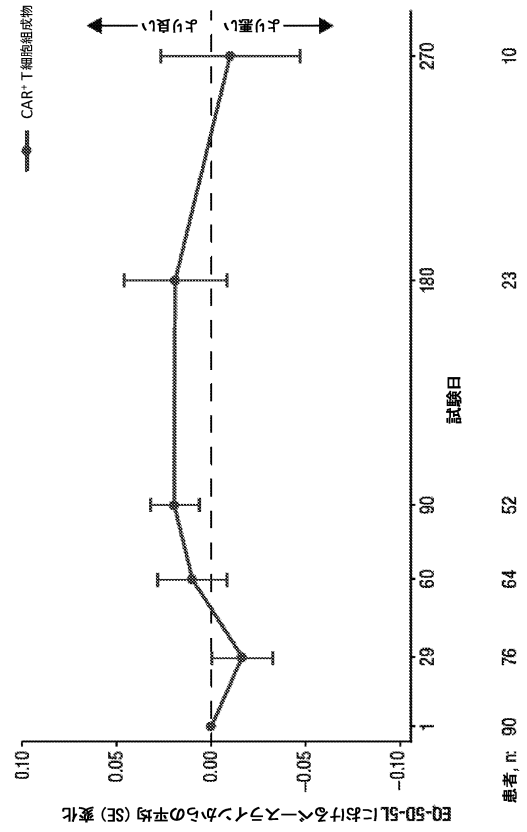
40

50

【図 3 3】

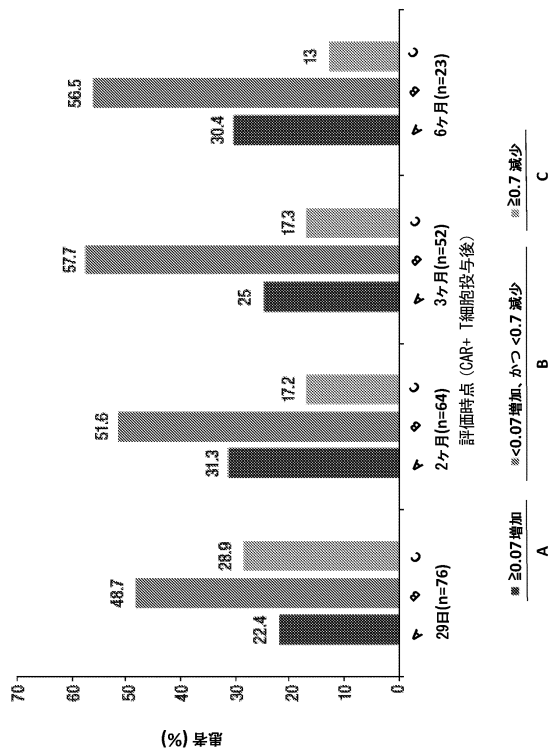


【図 3 4】

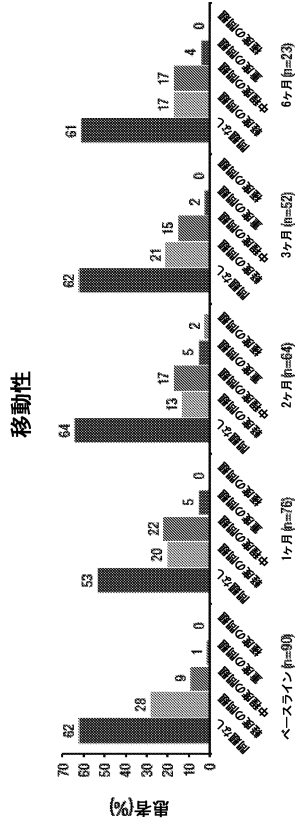


【図 3 5】

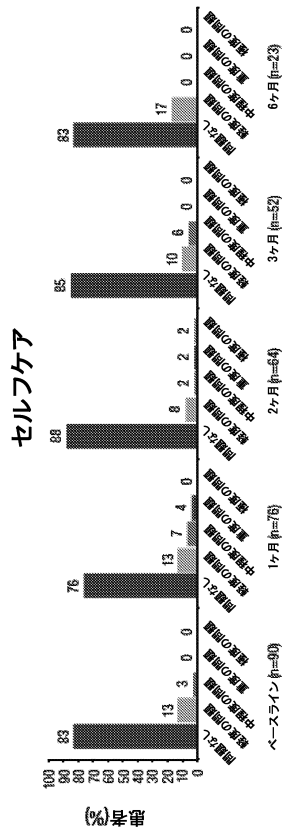
EQ-5D-5L 健康状態レスポンス解析



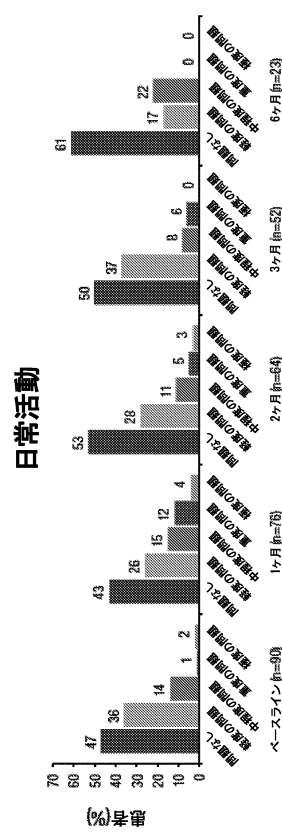
【図 3 6 A】



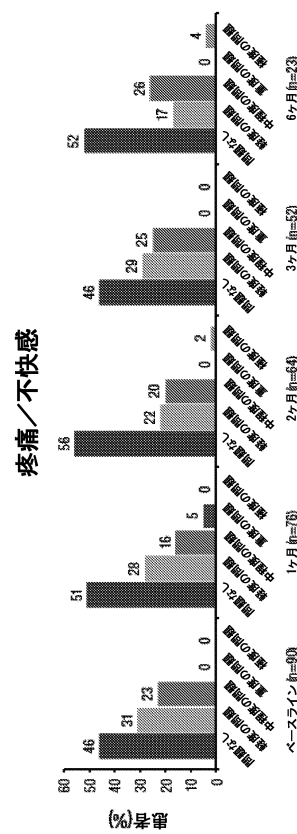
【図 3 6 B】



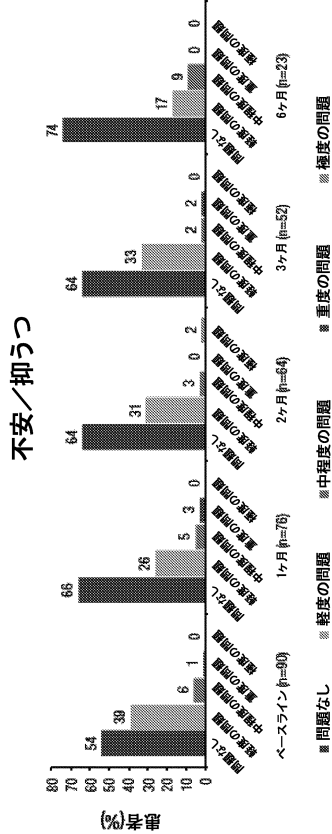
【図 3 6 C】



【図 3 6 D】



【図 3 6 E】



10

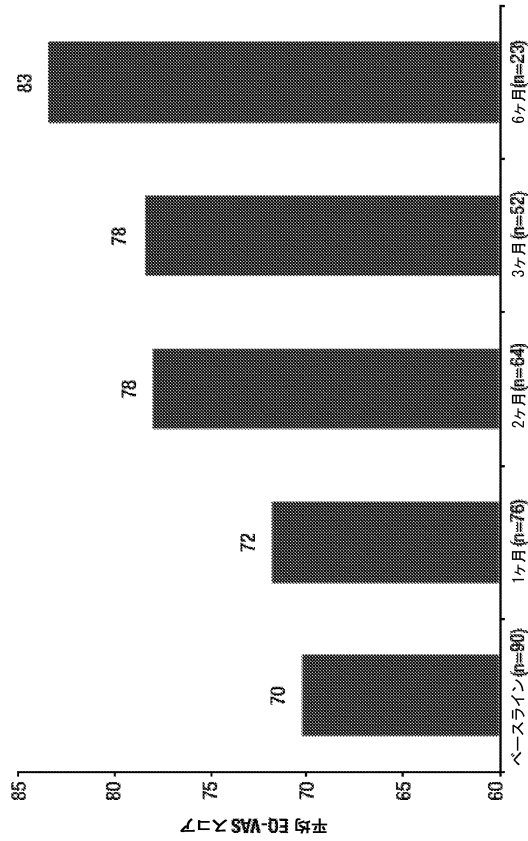
20

30

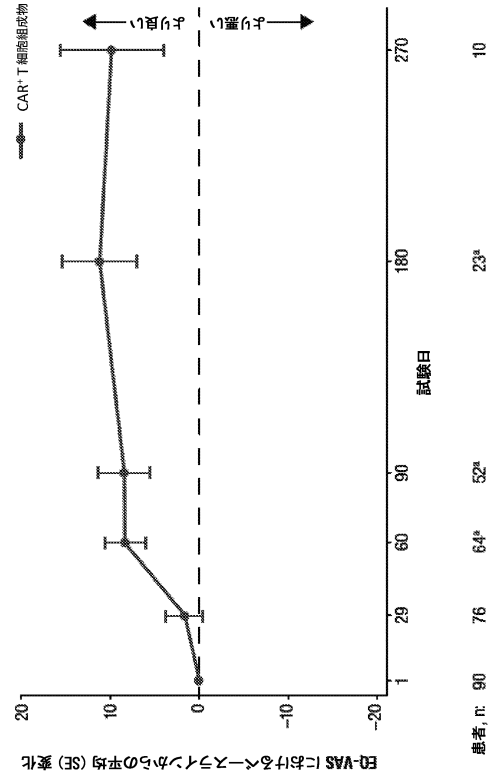
40

50

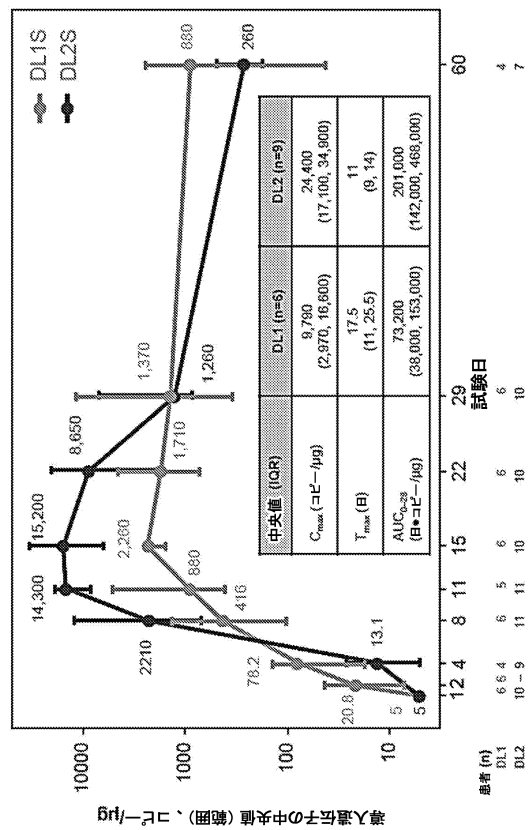
【図 3 7】



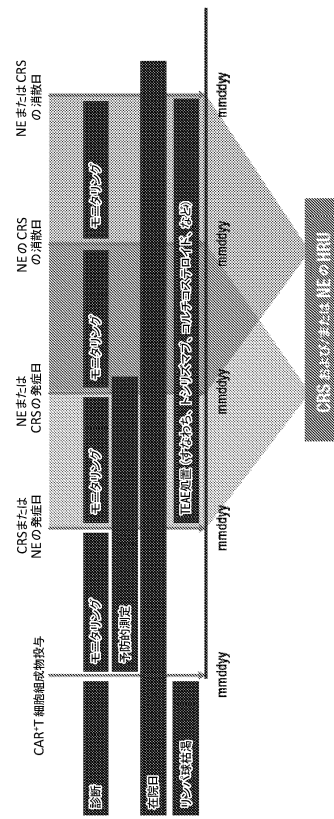
【図 3 8】



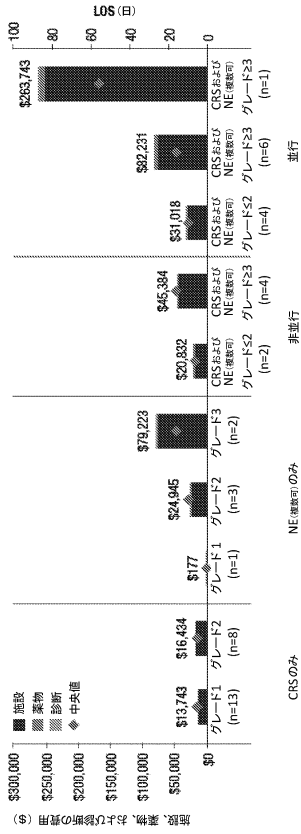
【図 3 9】



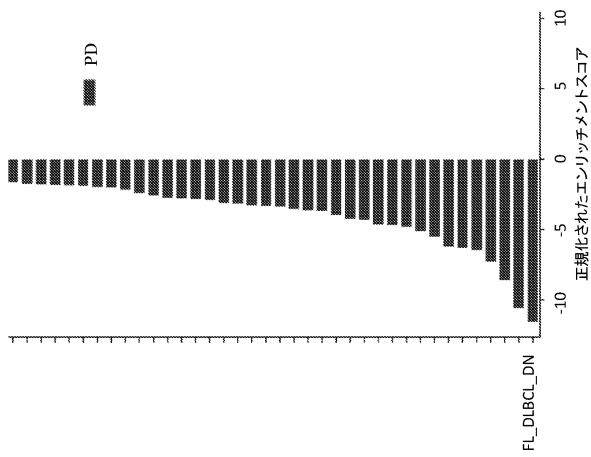
【図 4 0】



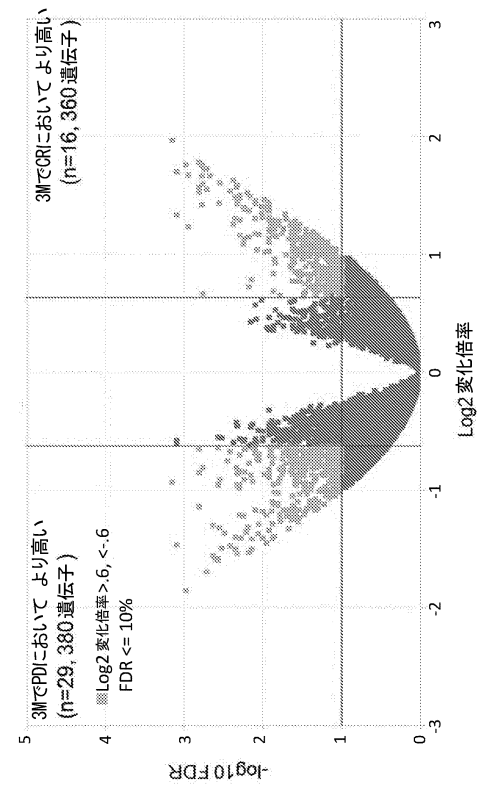
【図 4 1】



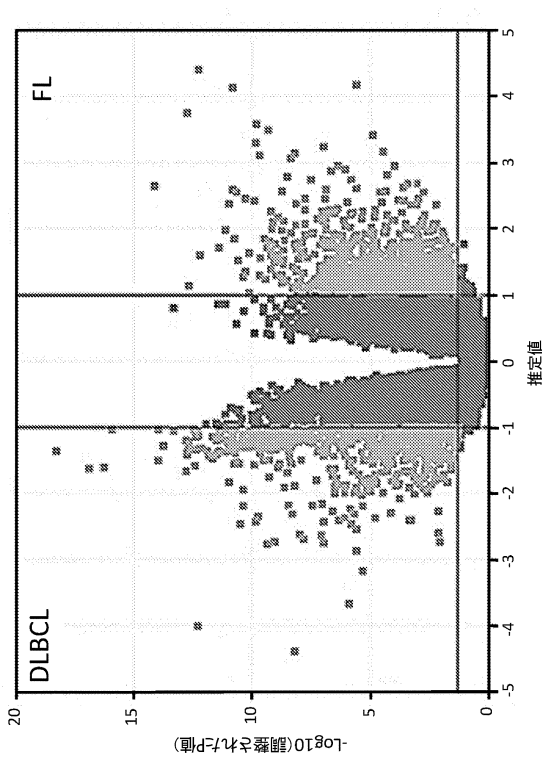
【図 4 3】



【図 4 2】



【図 4 4】



10

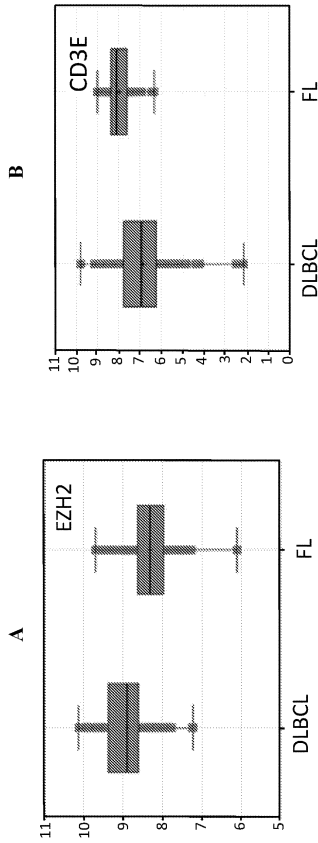
20

30

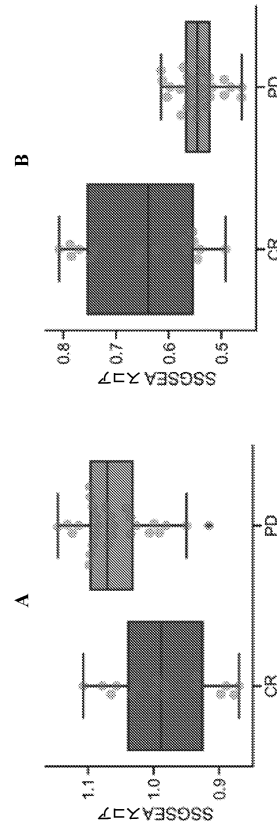
40

50

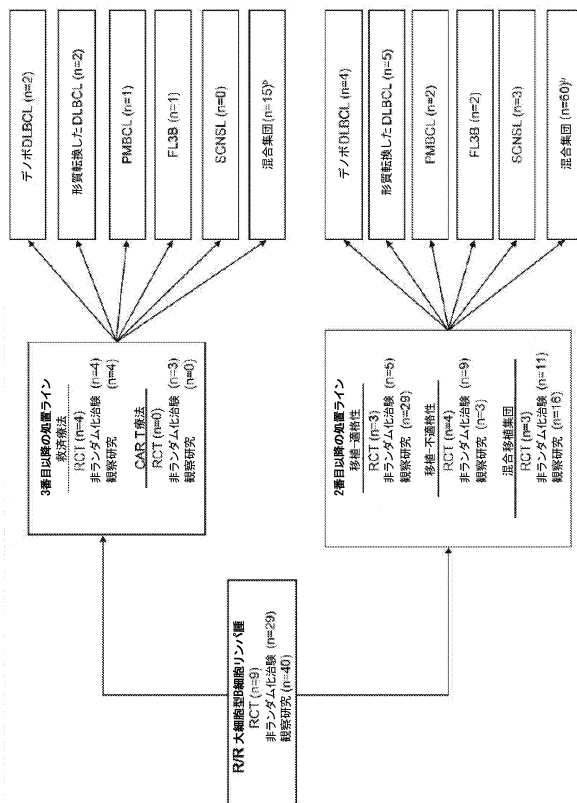
【図 4 5】



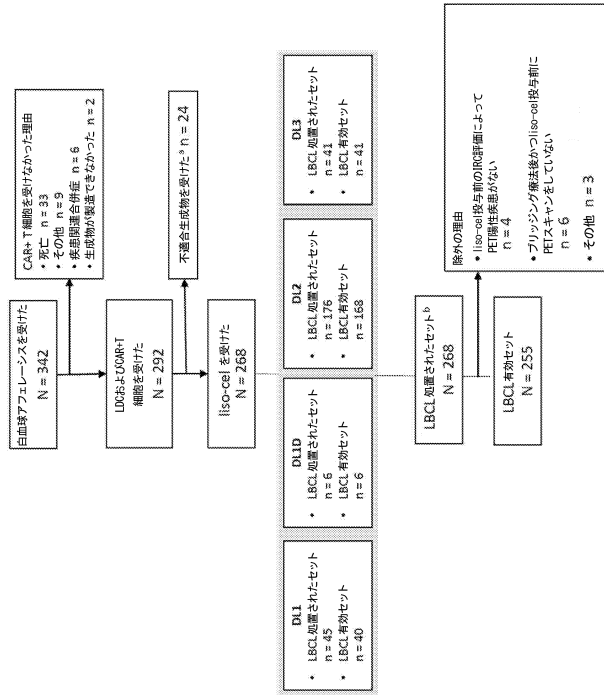
【図 4 6】



【図 4 7】



【図 4 8】



10

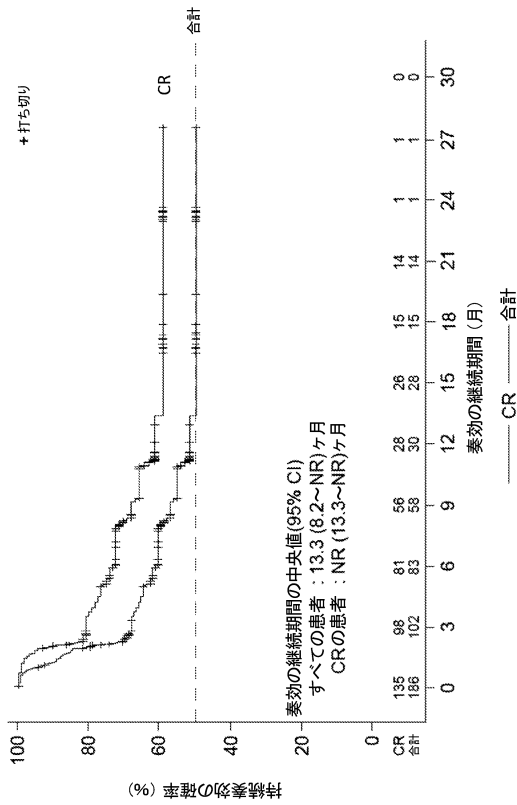
20

30

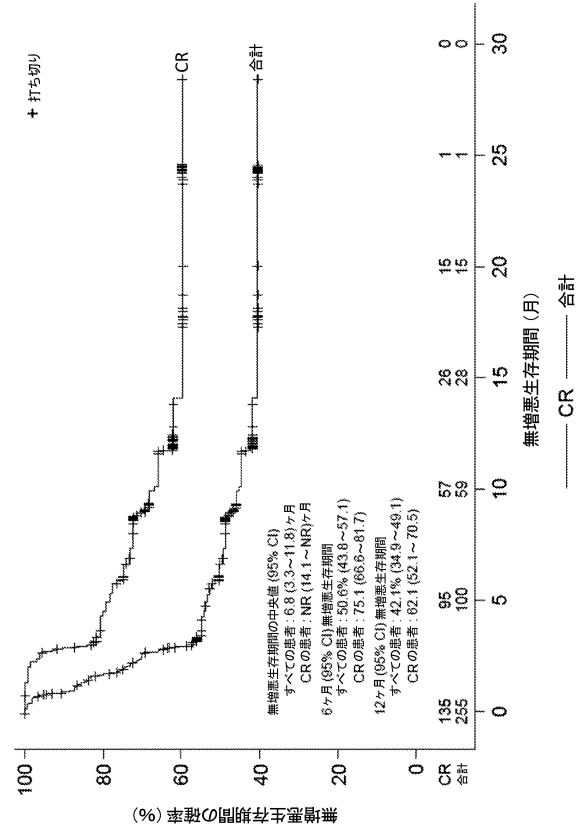
40

50

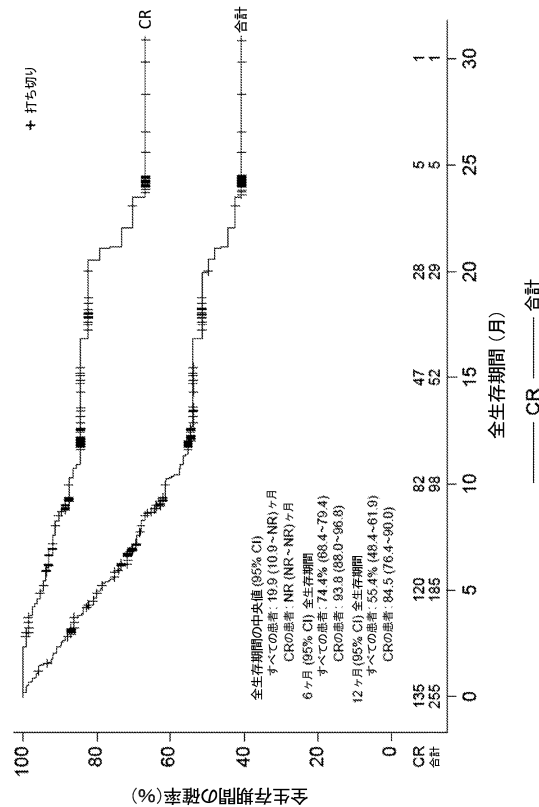
【図 4 9 A】



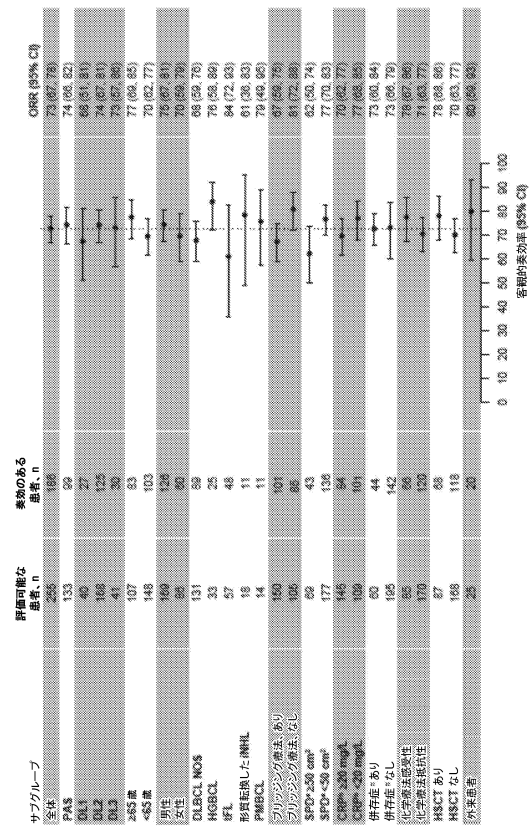
【図 4 9 B】



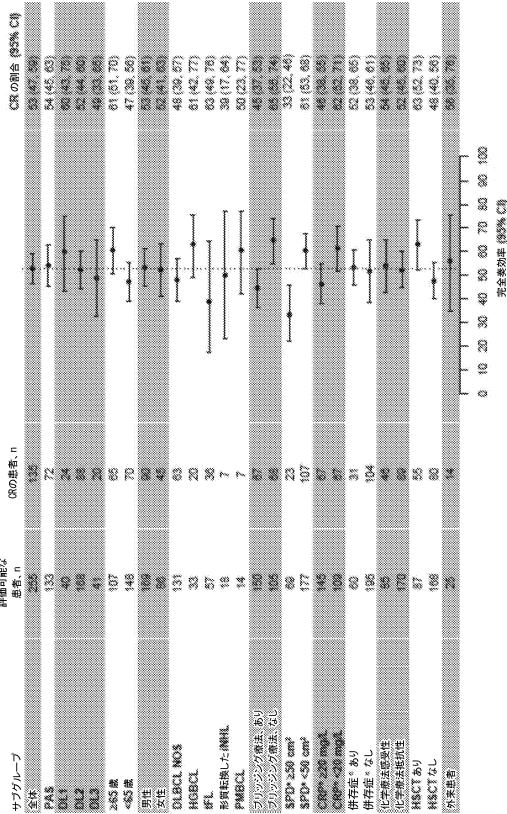
【図 4 9 C】



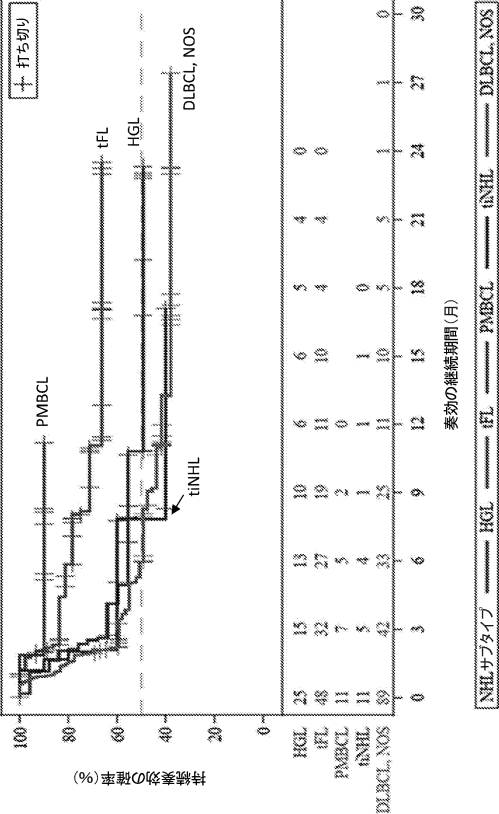
【図 5 0 A】



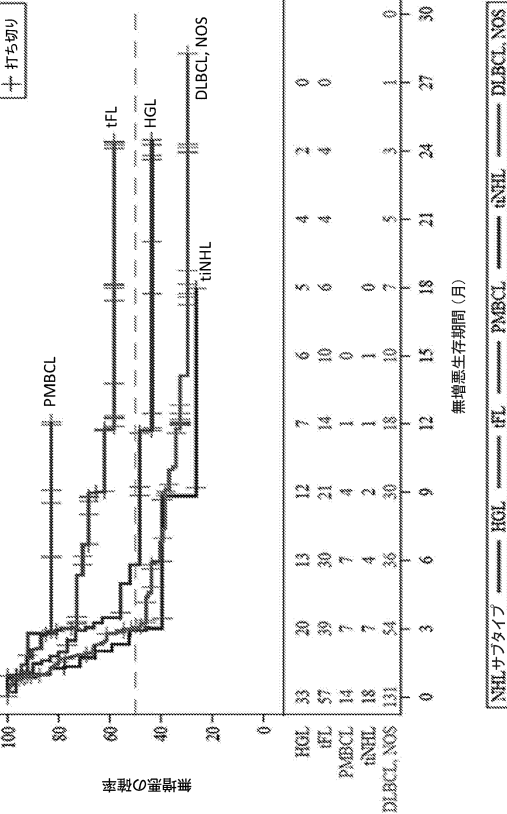
【図 5 0 B】



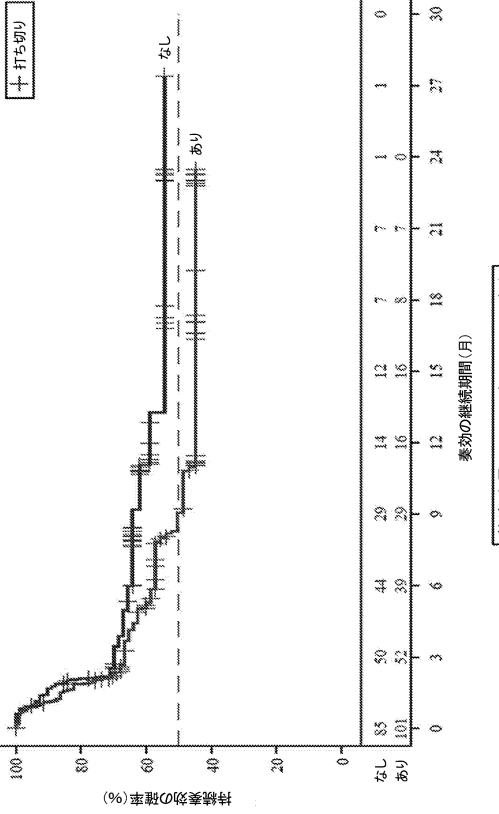
【図 5 1 A】



【図 5 1 B】



【図 5 1 C】



10

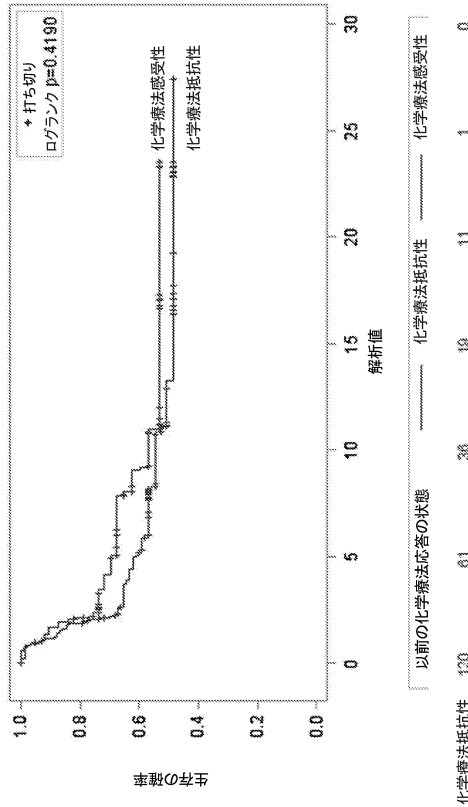
20

30

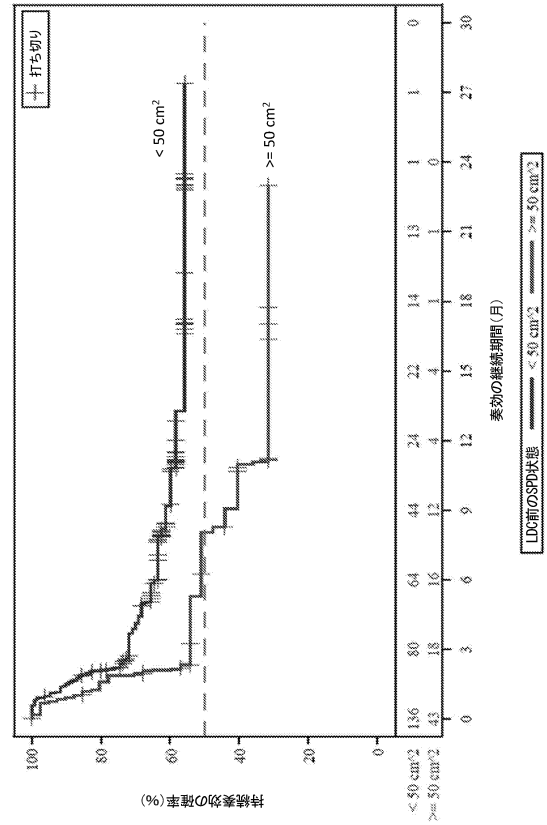
40

50

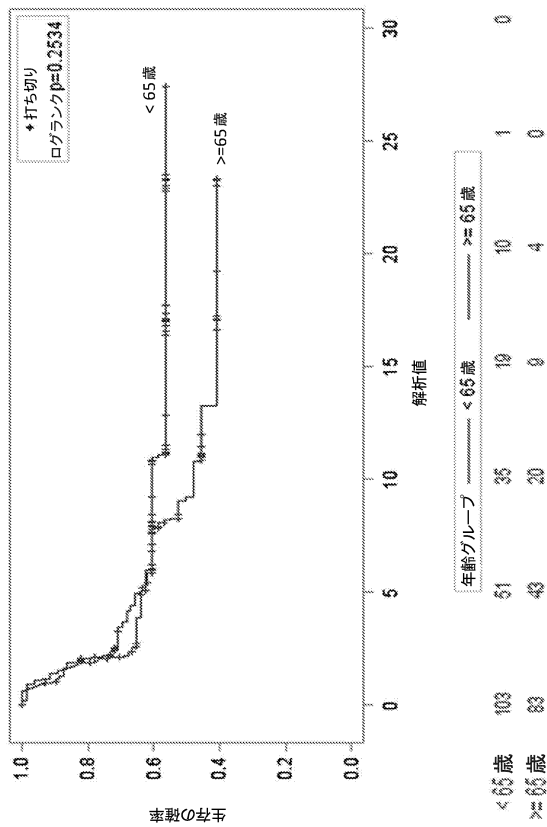
【図 5 1 D】



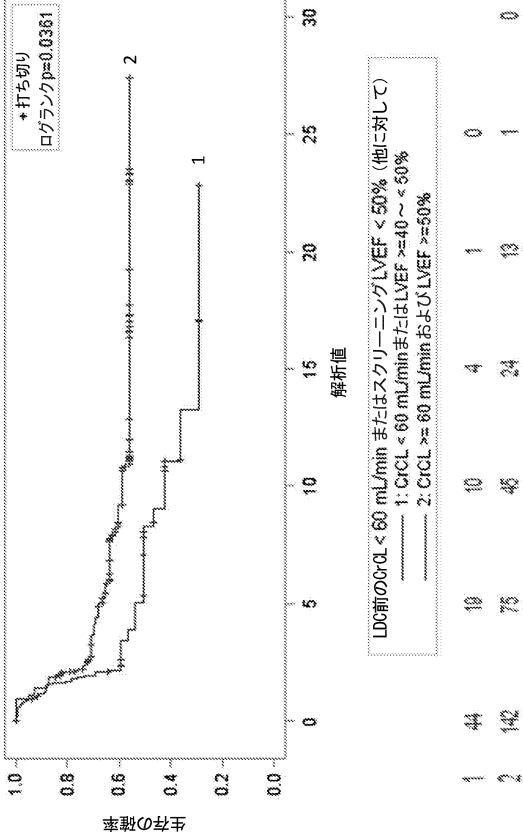
【図 5 1 E】



【図 5 1 F】



【図 5 1 G】



10

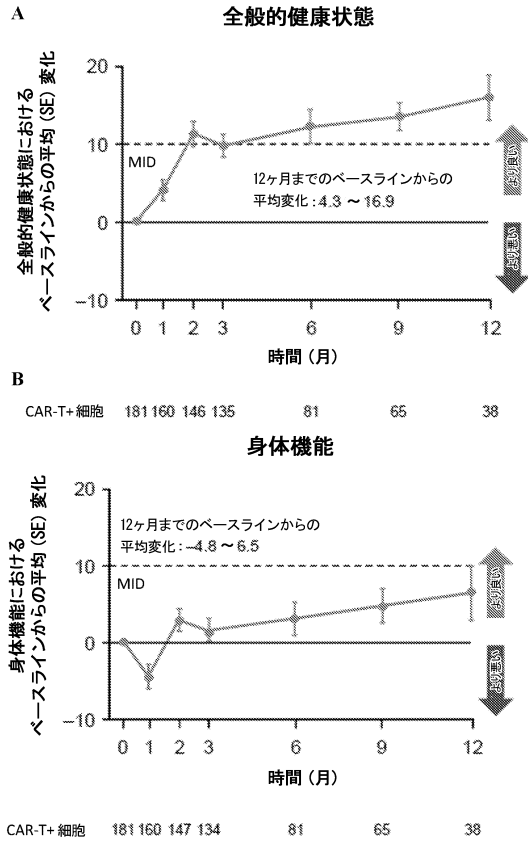
20

30

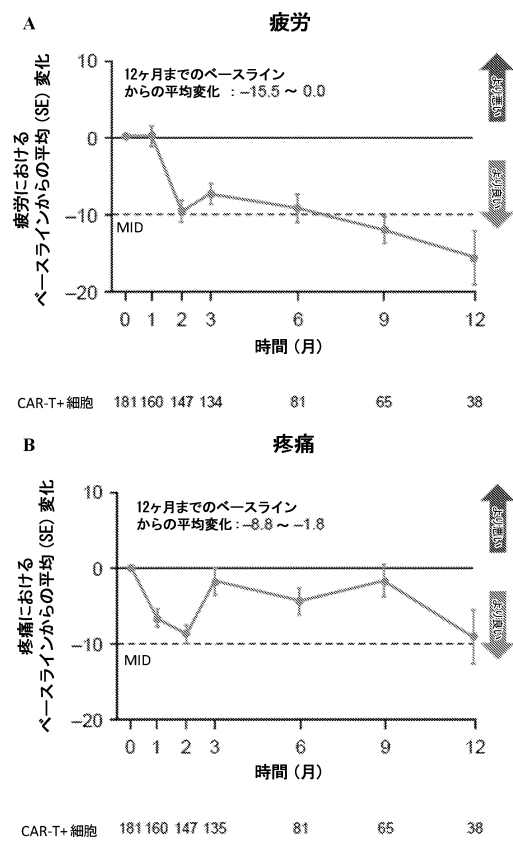
40

50

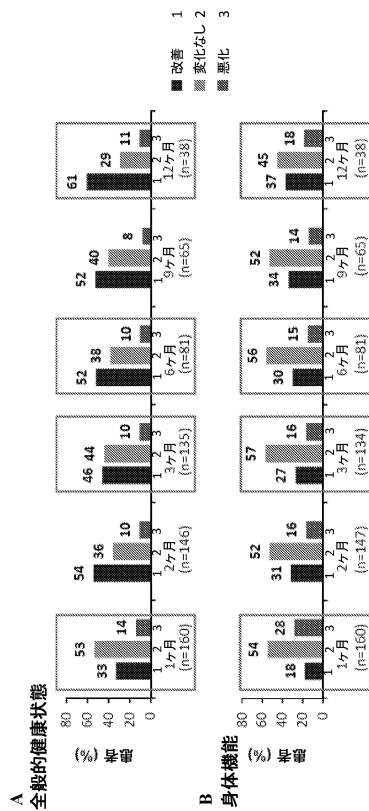
【図 5 2】



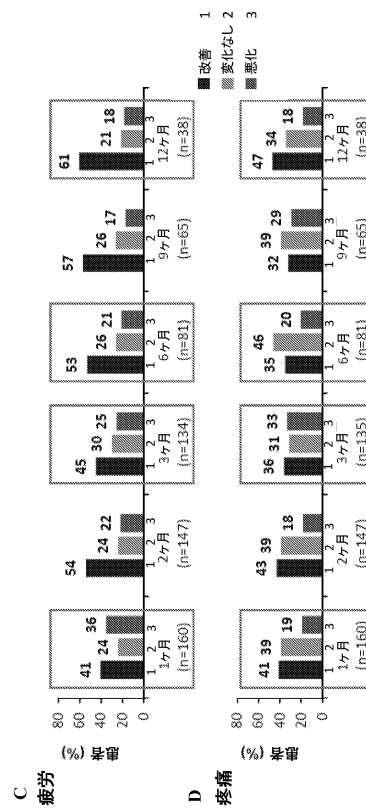
【図 5 3】



【図 5 4 - 1】



【図 5 4 - 2】



10

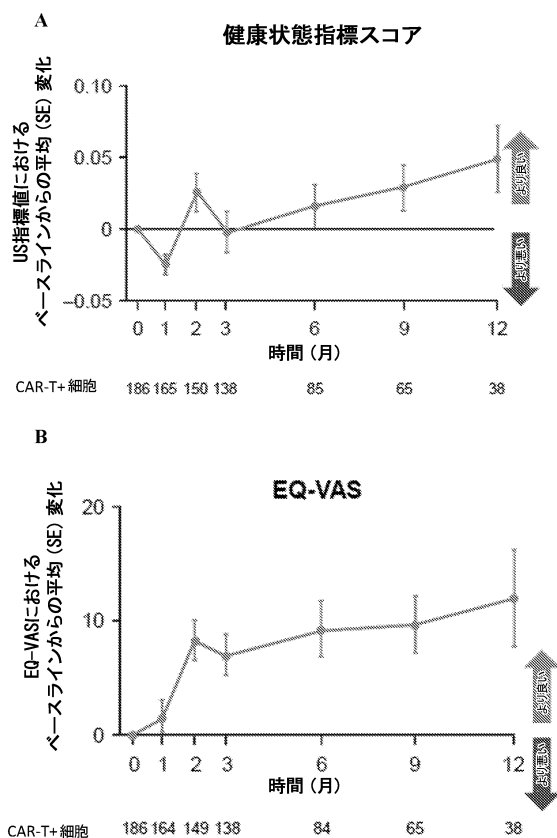
20

30

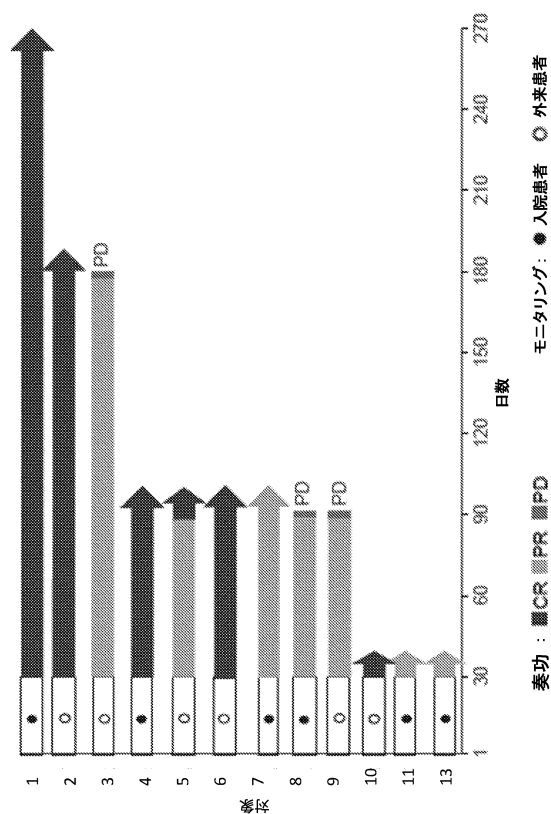
40

50

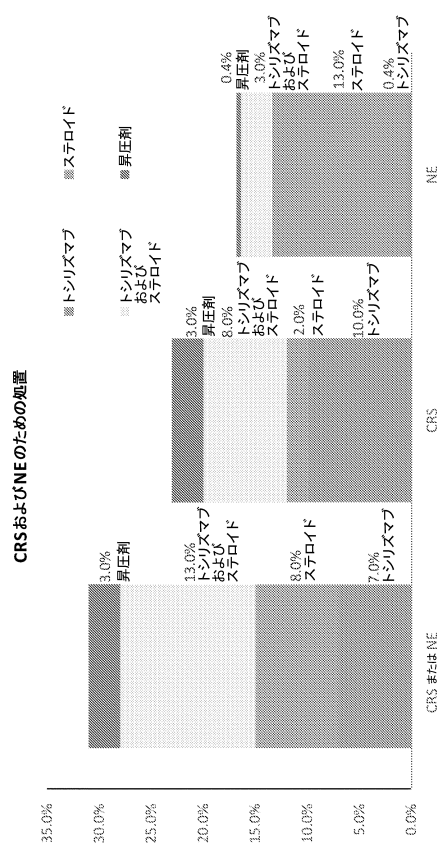
【図 5 5】



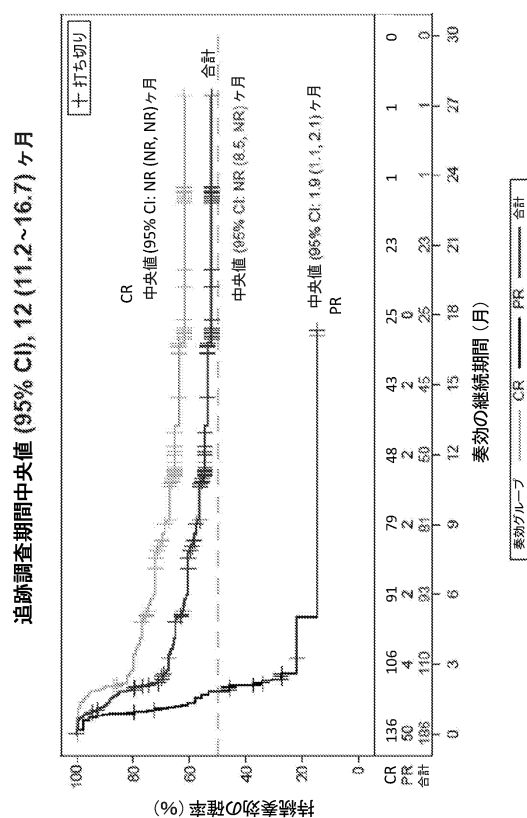
【図 5 6】



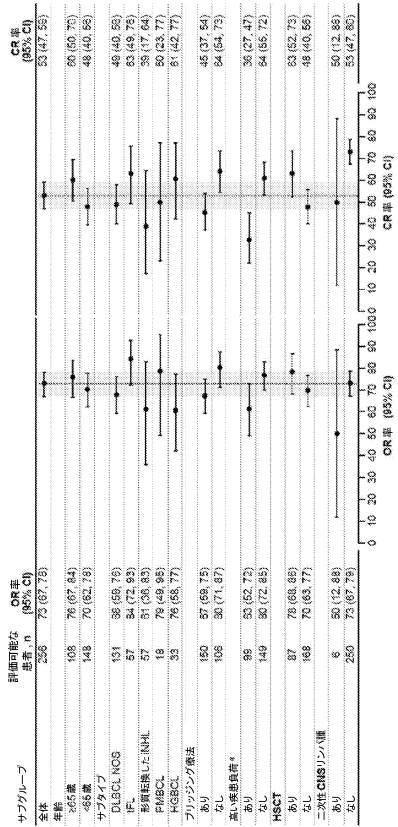
【図 5 7】



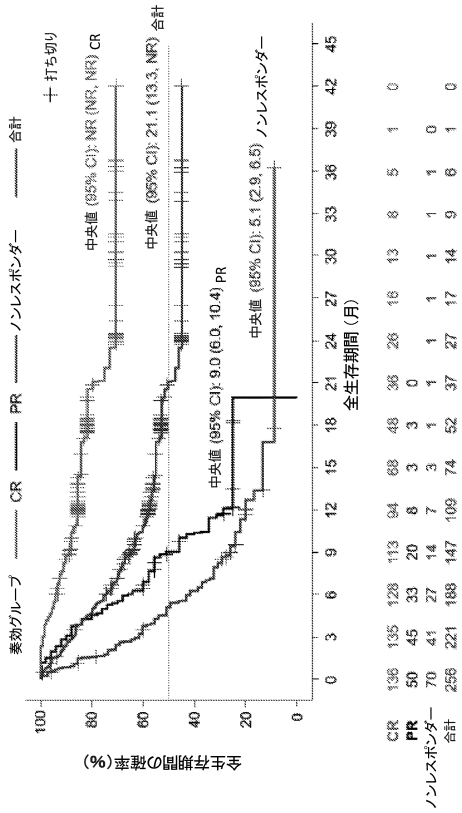
【圖 5 8】



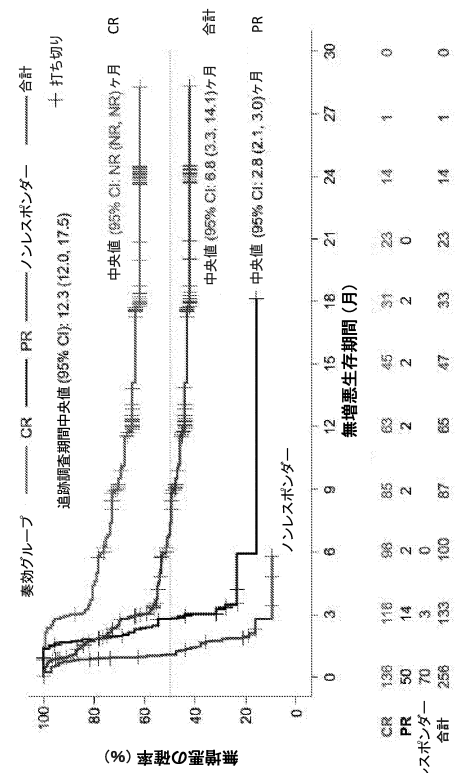
【図 59】



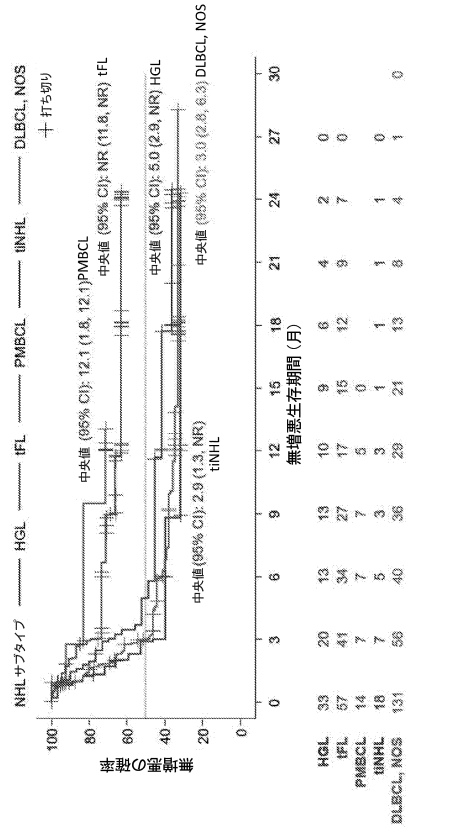
【図 61】



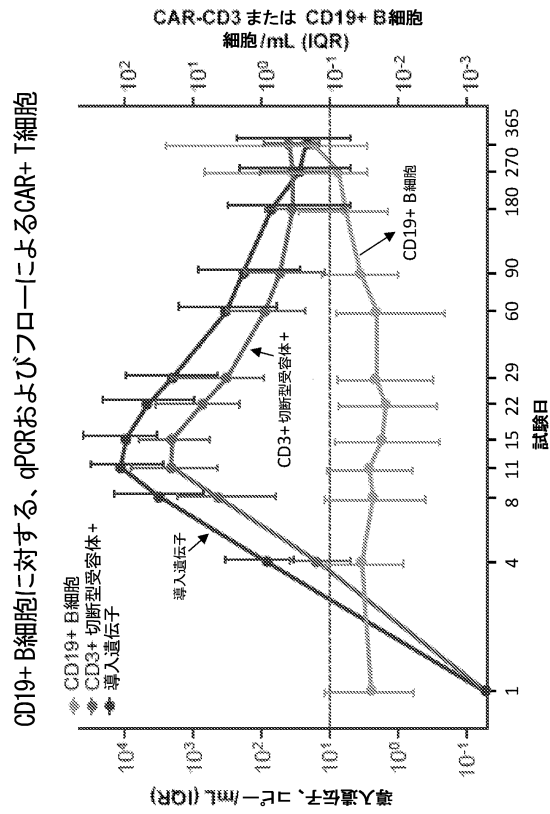
【図 60】



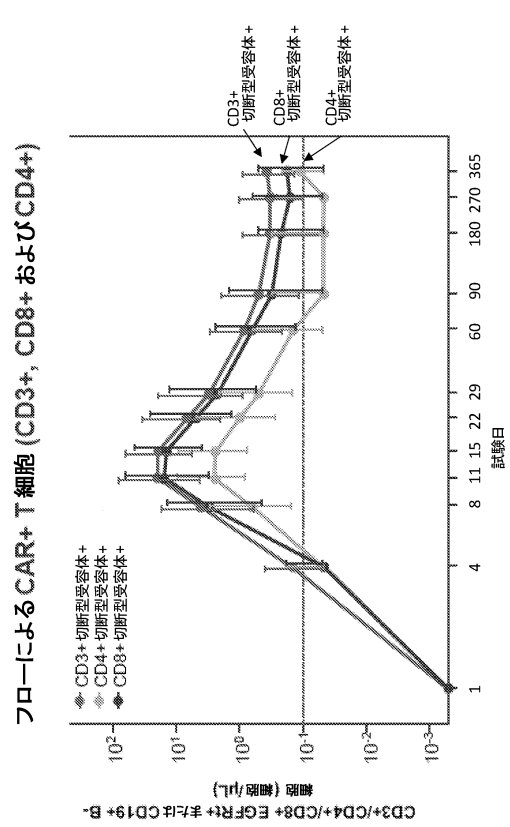
【図 62】



【図 6 3】



【図 6 4】



【配列表】

0007695882000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

F I

C 1 2 N

5/0783

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/847,926

(32)優先日 令和1年5月14日(2019.5.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/854,945

(32)優先日 令和1年5月30日(2019.5.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/890,600

(32)優先日 令和1年8月22日(2019.8.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/931,204

(32)優先日 令和1年11月5日(2019.11.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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 アルバートソン ティナ

アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200

(72)発明者 ガルシア ジェイコブ ランドルフ

アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200

(72)発明者 ギルバート マーク

アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200

(72)発明者 リー ハー

アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200

(72)発明者 サザランド クレア

アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200

(72)発明者 トレード ニコラウス セバスチャン

アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200

審査官 宮岡 真衣

- (56)参考文献 国際公開第2017/214207 (WO, A2)
国際公開第2018/157171 (WO, A2)
国際公開第2018/223101 (WO, A1)
J. Clin. Oncol., 2018年06月, 36, [15_Suppl], Article.7505

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 35/17
A61K 40/31
A61K 39/395
A61P 35/00-35/04
C12N 5/10
C12N 5/0783
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)