(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-526194
(P2020-526194A)
(43)公表日　令和2年8月31日(2020.8.31)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A01K 67/027	(2006.01)	A01K	67/027	ZNA	4H045
A01K 29/00	(2006.01)	A01K	29/00		
C12N 15/12	(2006.01)	C12N	15/12		
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13		
C07K 14/47	(2006.01)	C07K	14/47		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 248 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-572634 (P2019-572634)
(86)(22)出願日　平成30年6月29日 (2018.6.29)
(85)翻訳文提出日　令和2年2月26日 (2020.2.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/040497
(87)国際公開番号　WO2019/006427
(87)国際公開日　平成31年1月3日 (2019.1.3)
(31)優先権主張番号　62/527,030
(32)優先日　平成29年6月29日 (2017.6.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/563,635
(32)優先日　平成29年9月26日 (2017.9.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　516316897
ジュノー　セラピューティクス　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　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　スイート　１２００
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名　雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口　裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊

最終頁に続く

(54)【発明の名称】免疫療法薬と関連する毒性を評価するためのマウスモデル

(57)【要約】
免疫療法薬、例えば治療用細胞療法薬、例えば組み換え受容体（例えばキメラ抗原受容体（CAR））を発現する改変細胞（例えばT細胞）を含有する細胞療法薬に対する毒性を評価または評定するためのモデル、特にマウスモデルが、本明細書において提供される。また、当該マウスモデルを作出するための方法も提供される。また、例えば改変型もしくは代替型の免疫療法薬を評定するため、および/または試験薬剤を評定するために、毒性のマウスモデルを使用する方法であって、該試験薬剤が、ヒト対象における免疫療法薬に対する毒性低減、予防、もしくは軽快させるための可能性のある介入として評価するための薬剤、および/または免疫療法薬（例えばCAR-T細胞療法薬）と組み合わせて使用するための薬剤を含む、方法も本明細書において提供される。

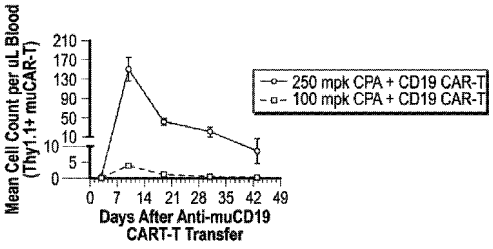


FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：
i）リンパ球除去剤を免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに
ii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。
【請求項２】
前記抗原が、マウス細胞上に天然に発現する抗原である、請求項1記載の方法。
【請求項３】
前記抗原が、B細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または前記細胞がマウスB細胞である、請求項1または請求項2記載の方法。
【請求項４】
前記抗原が、前記マウスに投与される細胞上に発現する、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項５】
前記抗原を発現する細胞を前記免疫適格マウスに投与する工程を含む、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。
【請求項６】
前記抗原を発現する細胞が腫瘍細胞である、請求項4または請求項5記載の方法。
【請求項７】
前記抗原を発現する細胞が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与を開始する前に投与される、請求項4～6のいずれか一項記載の方法。
【請求項８】
以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：
i）抗原を発現する腫瘍細胞を免疫適格マウスに投与する工程；
ii）該腫瘍細胞を投与した後に、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を該免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに
iii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該腫瘍細胞上に発現している該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。
【請求項９】
以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：
i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を、抗原を発現する腫瘍細胞を含む免疫適格マウスに投与する工程であって、任意で該腫瘍細胞が、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与開始前に該マウスに投与されており、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに
ii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該腫瘍細胞上に発現している該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。
【請求項１０】
前記腫瘍細胞が、前記マウスにおいて腫瘍が形成されるのに充分な量で投与される、請求項6～9のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１】

前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または前記免疫療法薬が、前記マウスの腫瘍量が、

直径が、5 mmより大きい、もしくは約5 mmより大きい、もしくは約5 mm、10 mmより大きい、もしくは約10 mmより大きい、もしくは約10 mm、15 mmより大きい、もしくは約15 mmより大きい、もしくは約15 mm、任意で5 mm～15 mmもしくは10 mm～15 mmの腫瘍サイズ；および/あるいは

60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3、70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3、80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3、90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3、または100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3の腫瘍体積

を含んだ後の時点でマウスに投与される、請求項6～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項１２】

前記腫瘍細胞が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始の7～28日前もしくは約7日～約28日前、14日～21日前もしくは約14日～約21日前、または17日～19日前もしくは約17日～約19日前（それぞれ両端の値を含む）に投与される、請求項6～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３】

前記腫瘍細胞が、前記免疫療法薬の投与の17日前もしくは約17日前、18日前もしくは約18日前、または19日前もしくは約19日前に投与される、請求項6～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４】

前記腫瘍細胞が、前記免疫療法薬の投与の27日前または約27日前に投与される、請求項6～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５】

前記腫瘍細胞がB細胞がん細胞株である、請求項6～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項１６】

前記B細胞がん細胞株が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞、あるいはそれらの組合せから選択される、請求項15記載の方法。

【請求項１７】

前記B細胞がん細胞株がA20細胞を含む、請求項15または請求項16記載の方法。

【請求項１８】

前記免疫療法薬が細胞療法薬を含み、該細胞療法薬が、組み換え受容体を発現するある用量の遺伝子改変細胞を含む、請求項1～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項１９】

前記改変細胞が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む、請求項18記載の方法。

【請求項２０】

前記生物学的試料が脾細胞を含む、請求項19記載の方法。

【請求項２１】

前記細胞療法薬が、前記免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む、請求項18～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項２２】

前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、請求項18～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項２３】

前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、請求項18～22のいずれか一項記載の方法。

【請求項２４】

前記組み換え受容体のアミノ酸配列がマウス配列であり；かつ/あるいは

キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/あるいは

該キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、前記マウスに対して免疫原性でない、

請求項18～23のいずれか一項記載の方法。

【請求項２５】

前記CARが、前記抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通領域、および細胞内シグナル伝達領域を含む、請求項23または請求項24記載の方法。

【請求項２６】

前記抗原結合ドメインが、単鎖断片、任意でscFvであるか、または単鎖断片、任意でscFvを含む、請求項25記載の方法。

【請求項２７】

前記細胞内シグナル伝達領域が、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖、任意でマウスCD3-ゼータ、の細胞内ドメインを含む、請求項25または26記載の方法。

【請求項２８】

前記細胞内シグナル伝達領域が共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、該共刺激シグナル伝達領域が、CD28または4-1BB、任意でマウスCD28またはマウス4-1BB、のシグナル伝達ドメインを任意で含む、請求項27記載の方法。

【請求項２９】

前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項３０】

前記抗原がCD19である、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項３１】

前記免疫適格マウスが、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、もしくは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、該NLRP12遺伝子内の変異が、任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである、請求項1～30のいずれか一項記載の方法。

【請求項３２】

前記免疫適格マウスが、C57BL/6マウスでも、その一系統もしくは亜系統でもない、請求項1～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項３３】

前記免疫適格マウスが、抗原および任意でアジュバントへの曝露後に、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で、該1種または複数種のサイトカインが炎症性サイトカインである、請求項1～32のいずれか一項記載の方法。

【請求項３４】

前記BALB/cマウスまたはその亜系統が、任意でBALB/cJマウスまたはBALB/cByJマウスである、請求項33記載の方法。

【請求項３５】

前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与後24時間目または約24時間目または24時間以内に、前記マウスが、

i）該リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与開始前と比べて、全循環リンパ球の約10％～約95％、約30％～約85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または

ii）該リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与開始前と比べて、循環T細胞の

約10％～約95％、約30％～約85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または
iii）該リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与開始前と比べて、循環B細胞の50％～約99％、約75％～約99％、もしくは約75％～約95％の除去
を含む、請求項1～34のいずれか一項記載の方法。
【請求項３６】
前記リンパ球除去剤が化学療法剤を含む、請求項1～35のいずれか一項記載の方法。
【請求項３７】
前記化学療法剤が、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む、請求項36記載の方法。
【請求項３８】
前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、少なくとも100 mg/kgもしくは少なくとも約100 mg/kgの用量のシクロホスファミド、または50 mg/kg～500 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約500 mg/kgの用量（それぞれ両端の値を含む）のシクロホスファミドを含む、請求項1～37のいずれか一項記載の方法。
【請求項３９】
前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、250 mg/kgまたは約250 mg/kgの用量のシクロホスファミドを含む、請求項1～38のいずれか一項記載の方法。
【請求項４０】
前記用量のシクロホスファミドが、前記免疫療法薬の投与の開始前に1回投与される、請求項38または請求項39記載の方法。
【請求項４１】
前記シクロホスファミドが腹腔内投与される、請求項37～40のいずれか一項記載の方法。
【請求項４２】
前記細胞療法薬が、以前にクライオ凍結（cryofreeze）されていない、請求項18～41のいずれか一項記載の方法。
【請求項４３】
前記免疫療法薬の投与が、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の12時間～48時間後に開始される、請求項1～42のいずれか一項記載の方法。
【請求項４４】
前記免疫療法薬の投与が、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の24時間後または約24時間後に開始される、請求項1～43のいずれか一項記載の方法。
【請求項４５】
前記細胞療法薬が、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6もしくは5×10^6もしくは約5×10^6個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、1×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、または2×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞の投与を含む、請求項18～44のいずれか一項記載の方法。
【請求項４６】
前記細胞療法薬が、5×10^6～5×10^7個または約5×10^6～約5×10^7個の全組み換え受容体発現細胞または全T細胞の投与を含む、請求項18～45のいずれか一項記載の方法。
【請求項４７】
前記方法が、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を含む毒性をもたらし、
該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、
炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子、のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織における、1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化
と関連するか、あるいはそれらから選択される、

請求項1～46のいずれか一項記載の方法。
【請求項４８】
前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、炎症であるか、または炎症と関連し、該炎症が、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の、組織球性・肉芽腫性浸潤を含む、請求項47記載の方法。
【請求項４９】
前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子であり、
任意で、該変化が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始前の前記マウスにおける該分子のレベル、量、または発現と比べたときの変化であるか、あるいは
任意で、該変化が、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現の平均値と比べたときの変化であり、かつ/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現の平均値と比べたときの変化であり、かつ/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの変化である、
請求項47または請求項48記載の方法。
【請求項５０】
前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFa、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、請求項49記載の方法。
【請求項５１】
前記レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で該比の変化が比の増大である、請求項47記載の方法。
【請求項５２】
前記Ang2:Ang1比が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始前の前記マウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおけるAng2:Ang1比の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、または少なくとも5,000倍増大する、請求項51記載の方法。
【請求項５３】
前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40のレベル、量、または発現の減少を含む、請求項47記載の方法。
【請求項５４】
前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、細胞、組織、または器官、任意で脳細胞、脳組織、または脳、における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連する、請求項47記載の方法。
【請求項５５】
前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、請求項47または請求項54記載の方法。
【請求項５６】
前記1種または複数種の遺伝子産物が、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応

答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、請求項47、54および55のいずれか一項記載の方法。

【請求項５７】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答に関連または関与する、請求項47、54および55のいずれか一項記載の方法。

【請求項５８】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される、請求項47および54～57のいずれか一項記載の方法。

【請求項５９】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angpt14、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、請求項47および54～58のいずれか一項記載の方法。

【請求項６０】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Aqp4（アクアポリン-4）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD6

8、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）またはCIITA（クラスIIトランス活性化因子）の中から選択される、請求項47および54～59のいずれか一項記載の方法。

【請求項６１】

毒性が脳組織損傷を含む、請求項47～60のいずれか一項記載の方法。

【請求項６２】

前記脳組織損傷が出血を含む、請求項61記載の方法。

【請求項６３】

請求項1～62のいずれか一項記載の方法によって作成されるマウスを含む、マウスモデル。

【請求項６４】

免疫適格マウスを含むマウスモデルであって、該免疫適格マウスが、

1つまたは複数のリンパ球集団の数の、同じ系統の未処置マウスにおける該1つまたは複数のリンパ球集団の平均数と比べた部分的減少；ならびに

免疫療法薬であって、免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合しかつ/または該抗原を認識し、任意で該免疫適格マウスにとって外来性であり、任意で組み換え型またはキメラである、免疫療法薬

を含む、マウスモデル。

【請求項６５】

前記部分的減少が永久的でないか、または一過的であり、任意で、該部分的減少が、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与後、14日間より長く、28日間より長く、45日間より長く、60日間より長く、3ヶ月間より長く、6ヶ月間より長く、1年間より長く、またはそれより長く存在し、任意で、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法がシクロホスファミドを含む、請求項63または請求項64記載のマウスモデル。

【請求項６６】

前記マウスが、

i）全循環リンパ球の約10％～約95％、約30％～約85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または

ii）循環T細胞の約10％～約95％、約30％～約85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または

iii）循環B細胞の約50％～約99％、約75％～約99％、もしくは約75％～約95％の除去

を含む、請求項63～65のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項６７】

前記1つまたは複数のリンパ球集団の数が、

血液1μlあたり0.1～1,000個もしくは約0.1個～約1,000個のリンパ球；

血液1μlあたり0.1～1,000個のB細胞；および/または

血液1μlあたり0.1～100個のT細胞

を含む、請求項63～66のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項６８】

前記抗原が、マウス細胞上に天然に発現する抗原である、請求項63～67のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項６９】

前記抗原が、B細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または前記細胞がマウスB細胞である、請求項63～68のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項７０】

前記抗原を発現する細胞が腫瘍細胞である、請求項68または請求項69記載のマウスモデル。

【請求項７１】

前記腫瘍細胞が、前記免疫療法薬の投与前に前記マウスに投与される、請求項70記載のマウスモデル。

【請求項７２】

免疫適格マウスを含むマウスモデルであって、該免疫適格マウスが、

1つまたは複数のリンパ球集団の数の、同じ系統の未処置マウスにおける該1つまたは複数のリンパ球集団の平均数と比べた部分的減少；

免疫療法薬であって、抗原に結合しかつ/または抗原を認識し、該免疫適格マウスにとって外来性であり、任意で組み換え型またはキメラである、免疫療法薬；ならびに

該抗原を含む腫瘍細胞であって、任意で該抗原が該腫瘍細胞の表面上に発現する、腫瘍細胞

を含む、マウスモデル。

【請求項７３】

前記腫瘍細胞が、B細胞がん細胞株を含む、請求項70～72のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項７４】

前記B細胞がん細胞株が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞から選択される、請求項73記載のマウスモデル。

【請求項７５】

前記B細胞がん細胞株が、A20細胞を含む、請求項73または請求項74記載のマウスモデル。

【請求項７６】

前記免疫療法薬が細胞療法薬を含み、該細胞療法薬が、組み換え受容体を発現する遺伝子改変細胞を含む、請求項63～75のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項７７】

前記改変細胞が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む、請求項76記載のマウスモデル。

【請求項７８】

前記生物学的試料が脾細胞を含む、請求項77記載のマウスモデル。

【請求項７９】

前記細胞療法薬が、前記免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む、請求項76～78のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項８０】

前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、請求項76～79のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項８１】

前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、請求項76～80のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項８２】

前記組み換え受容体のアミノ酸配列がマウス配列であり；かつ/あるいは

前記キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/あるいは

該キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、前記マウスに対して免疫原性でない

、
請求項76～80のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項８３】
前記CARが、前記抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通領域、および細胞内シグナル伝達領域を含む、請求項81または請求項82記載のマウスモデル。
【請求項８４】
前記抗原結合ドメインが、単鎖断片、任意でscFvであるか、または単鎖断片、任意でscFvを含む、請求項83記載のマウスモデル。
【請求項８５】
前記細胞内シグナル伝達領域が、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖、任意でマウスCD3-ゼータ、の細胞内ドメインを含む、請求項83または請求項84記載のマウスモデル。
【請求項８６】
前記細胞内シグナル伝達領域が共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、該共刺激シグナル伝達領域が、CD28または4-1BB、任意でマウスCD28またはマウス4-1BB、のシグナル伝達ドメインを任意で含む、請求項85記載のマウスモデル。
【請求項８７】
前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、請求項64～86のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項８８】
前記抗原がCD19である、請求項63～87のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項８９】
前記免疫適格マウスが、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、もしくは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、該NLRP12遺伝子内の変異が、任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである、請求項63～88のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項９０】
前記免疫適格マウスが、C57BL/6マウスでも、その亜系統でもない、請求項63～89のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項９１】
前記免疫適格マウスが、抗原および任意でアジュバントへの曝露後に、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で、該1種または複数種のサイトカインが炎症性サイトカインである、請求項63～90のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項９２】
前記免疫適格マウスが、BALB/cマウスまたはその亜系統であり、任意でBALB/cJマウスもしくはBALB/cByJマウスである、請求項63～91のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項９３】
前記リンパ球除去剤が化学療法剤を含む、請求項65～92のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項９４】
前記化学療法剤が、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む、請求項93記載のマウスモデル。
【請求項９５】
前記免疫適格マウスが、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を示し、
該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、毒性と関連し、かつ/あるいは、
炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子、のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織における、1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織

は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化から選択される、
請求項63～94のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項９６】
前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、炎症であるか、または炎症と関連し、該炎症が、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の、組織球性・肉芽腫性浸潤を含む、請求項95記載のマウスモデル。
【請求項９７】
前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である、請求項96記載のマウスモデル。
【請求項９８】
前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFα、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、請求項97記載のマウスモデル。
【請求項９９】
前記レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で、該比の変化が比の増大である、請求項95記載のマウスモデル。
【請求項１００】
前記Ang2:Ang1比が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始前の前記マウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおけるAng2:Ang1比の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、または少なくとも5,000倍増大する、請求項99記載のマウスモデル。
【請求項１０１】
前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの、レベル、量、または発現の減少を含む、請求項95記載のマウスモデル。
【請求項１０２】
前記1種または複数種の分子が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される、請求項101記載のマウスモデル。
【請求項１０３】
前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、任意で該組織は脳である、請求項95記載のマウスモデル。
【請求項１０４】
前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、請求項95または請求項103記載のマウスモデル。
【請求項１０５】
前記1種または複数種の遺伝子産物が、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組

織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、請求項95、103および104のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項１０６】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答に関連または関与する、請求項95、103および104のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項１０７】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、請求項95、103および104のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項１０８】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される、請求項95および103～107のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項１０９】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Aqp4（アクアポリン-4）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-

1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）またはCIITA（クラスIIトランス活性化因子）の中から選択される、請求項95および103～108のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項１１０】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、請求項95および103～109のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項１１１】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化が、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む、請求項95記載のマウスモデル。

【請求項１１２】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織損傷であるか、または組織損傷と関連し、任意で該組織損傷が、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷、および/または血管漏出を含む、請求項95記載のマウスモデル。

【請求項１１３】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、行動の変化であるか、または行動の変化と関連し、任意で該行動の変化が、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む、請求項95記載のマウスモデル。

【請求項１１４】

毒性が脳組織損傷を含む、請求項95～113のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項１１５】

前記脳組織損傷が出血を含む、請求項114記載のマウスモデル。

【請求項１１６】

請求項1～62のいずれか一項記載の方法によって作成されたマウスまたは請求項63～115のいずれか一項記載のマウスモデルから得られる、組織試料。

【請求項１１７】

前記組織試料が、血液、血清、脳組織、肝臓組織、肺組織、腎臓組織、および/もしくは脾臓組織であるか、またはそれらを含む、請求項116記載の組織。

【請求項１１８】

前記組織試料が脳組織であるか、または脳組織を含む、請求項116または請求項117記載の組織。

【請求項１１９】

以下の工程を含む、薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法：

i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を免疫適格マウスに投与して、毒性、および/または毒性アウトカムもしくは副作用と関連するかもしくはそれを示す1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を生じさせる工程；

ii）試験薬剤を、任意で該試験薬剤の試験投与レジメンまたは頻度で、該免疫適格マウスに投与する工程；ならびに

iii）該マウスにおける該毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程。

【請求項１２０】

前記試験薬剤が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与の開始または前記免疫療法薬の投与の開始の前、該投与の開始の後、もしくは該投与の開始と並行して、および/または該投与の開始と同時に、投与される、請求項119記載の方法。

【請求項１２１】

前記試験薬剤が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与の開始の前または前記免疫療法薬の投与の開始の前に投与される、請求項120記載の方法。

【請求項１２２】

iv）前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を対照マウスと比較する工程であって、該対照マウスが、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および前記免疫療法薬を投与されているが前記試験薬剤を投与されておらず、該対照マウスが免疫適格である、工程

をさらに含む、請求項119～121のいずれか一項記載の方法。

【請求項１２３】

以下の工程を含む、薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法：

i）試験薬剤を、任意で該試験薬剤の試験投与レジメンまたは頻度で、免疫適格マウスに投与する工程であって、該免疫適格マウスが、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を以前に投与されており、該免疫適格マウスが、毒性、および/または毒性アウトカムもしくは副作用と関連するかもしくはそれを示す1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を示す、工程；ならびに

ii）該マウスにおける該毒性および/または該1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程。

【請求項１２４】

前記免疫適格マウスが、請求項1～62のいずれか一項記載の方法によって作成されたマウス、または請求項63～115のいずれか一項記載のマウスモデルである、請求項119～123のいずれか一項記載の方法。

【請求項１２５】

iii）前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を、対照マウスと比較する工程であって、該対照マウスが、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および前記免疫療法薬を投与されているが前記試験薬剤を投与されておらず、該対照マウスが免疫適格である、工程

をさらに含む、請求項123または請求項124記載の方法。

【請求項１２６】

前記試験薬剤が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または前記免疫療法薬の投与の後に投与される、請求項119～125のいずれか一項記載の方法。

【請求項１２７】

前記試験薬剤の試験投与レジメンが、該試験薬剤の特定もしくは所定の投与量もしくは投与濃度および/または該薬剤の投与頻度が前記マウスにおける毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を変化させるかどうかを評価するためのものである、請求項119～126のいずれか一項記載の方法。

【請求項１２８】

前記試験薬剤が、小分子、小有機化合物、ペプチド、ポリペプチド、抗体もしくはその抗原結合断片、非ペプチド化合物、合成化合物、発酵産物、細胞抽出物、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、RNAi、siRNA、shRNA、多価siRNA、miRNA、および/またはウイルスを含む、請求項119～127のいずれか一項記載の方法。

【請求項１２９】

前記試験薬剤、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤が、前記毒性および/または前記徴候、症状、もしくは転帰を軽快させるための候補である、請求項119～128のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３０】

前記試験薬剤の存在下、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤の存在下で、前記

毒性および/または前記徴候、症状、もしくは転帰が変化する、任意で低減されることが、比較によって示される場合、該試験薬剤が、前記免疫療法薬に対する毒性を軽快させるための薬剤として同定されるか、または該免疫療法薬に対する毒性を軽快させる可能性が高いかもしくは軽快させると予測される、請求項119～129のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３１】

前記試験薬剤、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤が、前記細胞療法薬と組み合わせて使用するための薬剤であり、任意で、該薬剤が、該細胞療法薬の活性、有効性、生存、および/または持続を改善するためのものであるか、または改善する可能性が高いか、または改善する候補である、請求項119～128のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３２】

前記試験薬剤の存在下、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤の存在下で、前記毒性および/または前記徴候、症状、もしくは転帰が変化する、任意で増大することが、比較によって示される場合、該試験薬剤または試験投与レジメンが、前記免疫療法薬に対する毒性を悪化させるものとして同定されるか、または該免疫療法薬に対する毒性を悪化させる可能性が高いかもしくは悪化させると予測される、請求項119～128および131のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３３】

前記毒性が以下を含み、かつ/または前記毒性と関連する1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が以下から選択される、請求項119～132のいずれか一項記載の方法：
炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子、のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織における、1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化。

【請求項１３４】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、炎症であるかまたは炎症と関連し、該炎症が、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の、組織球性・肉芽腫性浸潤を含む、請求項119～133のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３５】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である、請求項119～134のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３６】

前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFa、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、請求項135記載の方法。

【請求項１３７】

前記1種または複数種の分子が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される、請求項135記載の方法。

【請求項１３８】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、任意で該組織は脳である、請求項119～134のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３９】

前記ポリヌクレオチドがRNAであり、任意で、該RNAがメッセンジャーRNA（mRNA）である、請求項128記載の方法。

【請求項１４０】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、サイトカインに対する応答、インターフェロン

ベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、請求項133または請求項138記載の方法。

【請求項１４１】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、請求項133、138および140のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４２】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、請求項133、138、140および141のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４３】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化が、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む、請求項119～142のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４４】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織損傷であるか、または組織損傷と関連し、任意で該組織損傷が、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷、および/または血管漏出を含む、請求項119～142のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４５】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、行動の変化であるか、または行動の変化と関連し、任意で該行動の変化が、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む、請求項119～142のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４６】

前記マウスにおける前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程が、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ノザンブロッティング、サザンブロッティング、マイクロアレイ、シーケンシング手技、イムノアッセイ、フローサイトメトリー、組織化学検査、体重のモニタリング、体温のモニタリング、ならびに/または身体、表現型、および/もしくは行動の変化もしくは特徴の観察によって調べられる、請求項119～145のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４７】

前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、請求項119～146のいずれか一項記載の方法。

【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、「TOXICITY MODEL AND RELATED METHODS」を表題とする2017年6月29日に出願された米国仮特許出願第62/527,030号、「MOUSE MODEL FOR ASSESSING TOXICITIES ASSOCIATED WITH IMMUNOTHERAPIES」を表題とする2017年9月26日に出願された米国仮特許出願第62/563,635号および「MOUSE MODEL FOR ASSESSING TOXICITIES ASSOCIATED WITH IMMUNOTHERAPIES」を表題とする2017年11月10日に出願された米国仮特許出願第62/584,731号に基づく優先権の恩典を主張し、それらの内容の全体をあらゆる目的のために参照により本明細書に組み入れる。

【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ともに出願される。配列表は、2018年6月29日に作成された735042011840SeqList.TXTという名称のファイルとして提供され、9,228バイトのサイズである。電子形式の配列表内の情報は、その全体が参照により組み入れられる。

【０００３】

分野

本開示により、免疫療法薬、例えば治療用細胞療法薬、例えば組み換え受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）を発現する改変細胞、例えばT細胞を含有する細胞療法薬に対する毒性を評価または評定するためのモデル、特にマウスモデルを提供する。また、マウスモデルを作出するための方法も提供する。また、例えば改変型もしくは代替型の免疫療法薬を評定するため、および/または試験薬剤（例えばヒト対象における免疫療法薬に対する毒性を低減、予防、もしくは軽快させるための可能性のある介入として評価するための薬剤、および/または免疫療法薬（例えばCAR-T細胞療法薬）と組み合わせて使用するための薬剤）を評定するために毒性のマウスモデルを使用する方法も、本明細書において提供する。

【背景技術】

【０００４】

背景

キメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法薬などの免疫療法薬は、再発性および難治性のB細胞新生物、例えば急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、および非ホジキンリンパ腫を含むがんを有する対象を処置するための大きな将来性が示されている。しかしながら、好成績であるにもかかわらず、免疫療法薬（例えばCAR-T細胞療法薬）には、有害効果および毒性、例えばサイトカイン放出症候群および神経毒性が付随し得る。このような毒性の基礎となっている機構は完全には理解されていない。免疫療法薬と関連する毒性をさらに理解し、処置するためには、さらなる研究ツール、例えばインビボ毒性モデルが必要である。

【発明の概要】

【０００５】

概要

本明細書において、以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法が提供される：i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに、ii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。

【０００６】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、抗原は、マウス細胞上に天然に発現する抗原であり、かつ/または抗原は細胞表面抗原であり、かつ/または免疫療法薬は抗原の細胞外エピトープに結合するか、もしくは該エピトープを認識する。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、細胞はマウス細胞である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、抗原は循環細胞の表面上に発現するか、または細胞は循環細胞

である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、抗原は、B細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または該細胞はマウスB細胞である。

【０００７】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、免疫療法薬は、免疫細胞を刺激または活性化する薬剤である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、免疫療法薬はT細胞誘導療法薬（T cell-engaging therapy）であり、任意で、該T細胞誘導療法薬は二重特異性抗体を含み、ここで少なくとも一方の結合部分は、T細胞抗原、任意でCD3に特異的に結合する。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、T細胞誘導療法薬のアミノ酸配列はマウス配列を含み、かつ/またはマウスに対して免疫原性ではない。

【０００８】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、免疫療法薬は細胞療法薬を含み、任意で該細胞療法薬は、組み換え受容体を発現するある用量または組成の遺伝子改変細胞を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、改変細胞は、免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、生物学的試料は脾細胞を含む。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、改変細胞はNK細胞またはT細胞を含み、任意で該T細胞はCD4+T細胞および/またはCD8+T細胞である。

【０００９】

以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法が、本明細書において提供される：i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびにii）続いて、該マウスに細胞療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む、工程。

【００１０】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、組み換え受容体はT細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、組み換え受容体はキメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、組み換え受容体のアミノ酸配列はマウス配列であり；かつ/またはキメラ受容体の個々の領域もしくはドメインは、天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/またはキメラ受容体の個々の領域もしくはドメインはマウスに対して免疫原性ではない。提供される方法のいずれかの特定の態様において、組み換え受容体はキメラ抗原受容体（CAR）であり、CARは、抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインを含む。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、抗原結合ドメインは抗体または抗原結合断片であり、該抗原結合断片は任意で単鎖断片、任意でscFvである。

【００１１】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、CARは、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖（任意でマウスCD3-ゼータ）の細胞内ドメインを含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、任意で該共刺激シグナル伝達領域は、CD28または4-1BB（任意でマウスCD28またはマウス4-1BB）のシグナル伝達ドメインを含む。

【００１２】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、抗原は、ROR1、B細胞成熟抗原（BCMA）、炭酸脱水酵素9（CAIX）、Her2/neu（受容体チロシンキナーゼerbB2）、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2（EPG-2）、上皮糖タンパク質40（EPG-40）、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質（FBP

）、FCRL5、FCRH5、胎児型アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原3（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマ優先発現抗原（PRAME）、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体アルファ2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE Al、HLA-A2、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児型AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がん精巣抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1（MUC1）、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、および/または病原体特異的抗原であるか、あるいはそれらを含む。

【００１３】

提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、抗原は、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、抗原はCD19である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、抗原は、マウスに投与される細胞上に発現し；かつ/または方法は、該抗原を発現する1つもしくは複数の細胞を免疫適格マウスに投与する工程を含み、任意で、該抗原を発現する細胞は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法を投与する前に投与される。

【００１４】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、抗原は、腫瘍上および/またはがん細胞上あるいは腫瘍内および/またはがん細胞内に発現し、かつ/または抗原発現細胞は腫瘍および/またはがん細胞であり、ここで、免疫適格マウスは、該腫瘍および/またはがん細胞を含み；かつ/または方法は、1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍もしくは腫瘍組織を、任意でリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与前に、該免疫適格マウスに投与する工程をさらに含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、がん細胞および/または腫瘍は、免疫適格マウスと同じ種のものであり、かつ/またはマウス細胞もしくはマウス腫瘍であり、任意で、該抗原は、該1つもしくは複数のがん細胞上もしくは該がん細胞内、任意で該がん細胞の表面上に発現し、かつ/または腫瘍上もしくは腫瘍内に発現する。

【００１５】

提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、当該1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍は、がん性B細胞、任意でマウスB細胞を含み、かつ/またはB細胞由来である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、マウスは以下を含有し、かつ/または1つもしくは複数のがん細胞および/もしくは腫瘍細胞は以下を含む：L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞および/またはLMycSN-p53ヌル細胞。

【００１６】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、マウスはA20細胞を含み、かつ/または1つもしくは複数のがん細胞あるいは腫瘍細胞はA20細胞を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、免疫適格マウスは、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、あるいは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、NLRP12遺伝子内の該変異は任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、免疫適格マウスはC57BL/6マウスでもその亜系統でもない。提供される方法のいずれかの特定の態様において、免疫適格マウスは、C57BL/6Jマウス、C57BL/6JJclマウス、C57BL/6JJmsSlcマウス、C57BL/6NJclマウス、C57BL/6NCrlCrljマウス、C57BL/6NTacマウス、もしくはC57BL/6CrSlcマウスで

はなく、かつ/または上記のもののいずれかの亜系統ではない。

【００１７】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、免疫適格マウスは、抗原および任意でアジュバントへの曝露後、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で、該1種または複数種のサイトカインは炎症性サイトカインである。提供される方法のいずれかの特定の態様において、免疫適格マウスはBALB/cマウスであるか、またはその亜系統である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、BALB/cマウスまたはその亜系統はBALB/cJマウスまたはBALB/cByJマウスである。

【００１８】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与後24時間目または約24時間目または24時間以内に、マウスは、i）リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の開始前と比べて、全循環リンパ球の10％～95％、30％～85％もしくは約50％～75％の除去；および/またはii）リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の開始前と比べて、循環T細胞の10％～95％、30％～85％もしくは約50％～75％の除去；および/またはiii）リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の開始前と比べて、循環B細胞の50％～99％、75％～99％もしくは75％～95％の除去を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は化学療法剤を含む。

【００１９】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、化学療法剤は、1種または複数種の毒素、アルキル化剤、DNA鎖切断剤、トポイソメラーゼII阻害薬、DNA副溝結合剤、代謝アンタゴニスト、チューブリン相互作用剤、プロゲスチン、副腎コルチコステロイド、黄体形成ホルモン放出因子アンタゴニスト、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニストまたは抗ホルモン抗原を含む。

【００２０】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、化学療法剤は、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、イホスファミド、プレドニゾン、デキサメタゾン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、フルダラビン、ペントスタチン、クラルドリビン（clardribine）、シタラビン、ゲムシタビン、メトトレキサート、プララトレキセート、ビンクリスチン、ドキソルビシン、ミトザントロン、エトポシド、ブレオマイシンまたはそれらの組合せのうちの1種類または複数種を含む。

【００２１】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、化学療法剤はシクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、少なくとも50 mg/kgもしくは少なくとも約50 mg/kg、少なくとも100 mg/kgもしくは少なくとも約100 mg/kg、少なくとも200 mg/kgもしくは少なくとも約200 mg/kg、少なくとも250 mg/kgもしくは少なくとも約250 mg/kg、少なくとも300 mg/kgもしくは少なくとも約300 mg/kg、少なくとも400 mg/kgもしくは少なくとも約400 mg/kg、少なくとも500 mg/kgもしくは少なくとも約500 mg/kgまたは少なくとも750 mg/kgもしくは少なくとも約750 mg/kg、または上記のもののいずれかの間の範囲の用量でのシクロホスファミドの投与を含む；あるいはリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、50mg/kg～750 mg/kgもしくは約50mg/kg～約750 mg/kg、50 mg/kg～500 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約500 mg/kg、50 mg/kg～250 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約250 mg/kg、50 mg/kg～100 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約100 mg/kg、100 mg/kg～750 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約750 mg/kg、100 mg/kg～500 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約500 mg/kg、100 mg/kg～250 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約250 mg/kg、250 mg/kg～750 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約750 mg/kg、250 mg/kg～500 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約500 mg/kg、または500 mg/kg～750 mg/kgもしくは約500 mg/kg～約750 mg/kgの用量でのシクロホスファミドの投与を含み、各々は両端の値を含む。

【００２２】
提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、250 mg/kgまたは約250 mg/kgの用量でのシクロホスファミドの投与を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該用量のシクロホスファミドは、免疫療法薬の投与の開始前に1回投与される。提供される方法のいずれかの特定の態様において、シクロホスファミドは腹腔内投与される。提供される方法のいずれかの特定の態様において、細胞療法薬は以前にクライオ凍結（cryofreeze）されていない。提供される方法のいずれかの特定の態様において、免疫療法薬の投与の開始は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の0.5時間～120時間後である。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、免疫療法薬の投与の開始は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の12時間～48時間後である。

【００２３】
提供される方法のいずれかの特定の態様において、免疫療法薬の投与の開始はリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の24時間後または約24時間後である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、細胞療法は、1×10^6～1×10^8個または約1×10^6～約1×10^8個の全組み換え受容体発現細胞または全T細胞の投与を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、細胞療法は、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6または5×10^6もしくは約5×10^6個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、1×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞または5×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞の投与を含む。

【００２４】
提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、方法は、1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を含む毒性をもたらし、該1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は、炎症の増大（任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大）；1種もしくは複数種の分子（任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子）のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化（任意で該分子は血清タンパク質である）；（任意で組織における）1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化（任意で該組織は脳である）；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化と関連するか、あるいはそれらから選択される。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は、炎症であるかまたは炎症と関連し、該炎症は、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の組織球性・肉芽腫性浸潤を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子は、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である。

【００２５】
提供される方法のいずれかの特定の態様において、分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化は、リンパ球除去療法および/または免疫療法薬を投与する前のマウスにおける該分子のレベル、量、または発現と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べてレベル、量、または発現の増大を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、レベル、量、または発現は、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に増大する。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、当該1種または複数種の分子は

、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFα、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される。

【００２６】

いくつかの態様において、レベル、量、または発現の増大は、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される。

【００２７】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化は、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で該比の変化は比の増大である。いくつかの態様において、Ang2:Ang1比は、リンパ球除去療法および/または免疫療法薬を投与する前のマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおけるAng2:Ang1比の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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100％ 少なくとも150％、少なくとも200％、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍または少なくとも5,000倍増大する。

【００２８】

いくつかの態様において、変化したレベル、量、もしくは発現、またはその比は、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、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40、少なくとも50、少なくとも100、少なくとも500、少なくとも1,000、もしくは少なくとも5,000、またはそれより高い、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）であるか、あるいは該比を含む。いくつかの態様において、当該Ang2:Ang1比は、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2

時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される。

【００２９】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化は、リンパ球除去療法および/または免疫療法薬を投与する前のマウスにおける該分子のレベル、量、または発現と比べたとき、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの、レベル、量、または発現の減少を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、レベル、量、または発現は、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に減少する。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の分子は、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される。

【００３０】

いくつかの態様において、レベル、量、または発現の減少は、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも

約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される。

【００３１】

提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、当該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は組織内の1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、このとき該組織は脳である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物はポリヌクレオチドもしくはその一部分であるか、またはポリヌクレオチドもしくはその一部分を含み、任意で、該一部分は該ポリヌクレオチドの部分転写物である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、ポリヌクレオチドはRNAであり、任意で、該RNAはメッセンジャーRNA（mRNA）である。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ノザンブロッティング、サザンブロッティング、マイクロアレイおよび/またはシーケンシング手技によって測定される。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現は、逆転写酵素PCR（rtPCR）および/またはリアルタイムPCRもしくは定量PCR（qPCR）によって評価される。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現はマイクロアレイによって評価される。

【００３２】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現は、シーケンシング手技、任意で非サンガー法シーケンシング手技および/または次世代シーケンシング手技によって評価される。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現は、大規模並列シグネチャーシーケンシング（MPSS）、イオン半導体シーケンシング、パイロシーケンシング、SOLiDシーケンシング、一分子リアルタイム（SMRT）シーケンシングおよび/またはナノポアDNAシーケンシングによって評価される。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現はRNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物の発現は、任意で少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に、増大する。

【００３３】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロ

ンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、または上記のもののいずれかの組合せに、関連または関与する。いくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、ウイルスプロセス、多細胞生物（multi-organism）の細胞プロセス、活性酸素種、代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、別の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答、または上記のもののいずれかの組合せと関連する。

【００３４】

特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される。

【００３５】

特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Aqp4（アクアポリン-4）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラ

スIトランス活性化因子）またはCIITA（クラスIIトランス活性化因子）の中から選択される。

【００３６】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに、関連または関与する。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31（PECAM-1）の中から選択される。提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物の発現は、任意で少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に、減少する。提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、関連する1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は、血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化は、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む。

【００３７】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は組織損傷であるか、または組織損傷と関連し、任意で、該組織損傷は、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷および/または血管漏出を含む。提供される方法のいずれかの特定の態様において、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は行動の変化であるか、または行動の変化と関連し、任意で、該行動の変化は、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む。

【００３８】

本明細書における方法によって作成されるマウスモデルが本明細書において提供される。同じ系統の未処置マウスにおける1つまたは複数のリンパ球集団の平均数と比べて1つまたは複数のリンパ球集団の数の部分的減少；および免疫療法薬を含む免疫適格マウスを含むマウスモデルが本明細書において提供され、ここで、該免疫療法薬は、免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識し、任意で、該免疫療法薬は該免疫適格マウスにとって外来性であり、任意で該免疫療法薬は組み換え型またはキメラである。

【００３９】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、部分的減少は永久的でないか、または一過的であり、任意で、該部分的減少は、リンパ球除去療法またはリンパ球除去剤の投与後、14日間より長く、28日間より長く、45日間より長く、60日間より長く、3ヶ月間より長く、6ヶ月間より長く、1年間より長く、またはそれより長く存在し、任意で、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法はシクロホスファミドを含む。

【００４０】

提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、マウスは:i）全循環リンパ球の10％～95％、30％～85％もしくは約50％～75％の除去；および/またはii）循環T細胞の10％～95％、30％～85％もしくは約50％～75％の除去；および/またはiii）循環B細胞の50％～99％、75％～99％もしくは75％～95％の除去を含む。

【００４１】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、1つまたは複数のリンパ球集団の数は、0.1～1,000個もしくは約0.1～約1,000個のリンパ球/μl血液；0.1～1,000個のB細胞/μl血液；および/または0.1～100個のT細胞/μl血液を含む。提供されるマウス

モデルのいずれかの特定の態様において、抗原は、マウス細胞上に天然に発現する抗原であり、かつ/または抗原は細胞表面抗原であり、かつ/または免疫療法薬は抗原の細胞外エピトープに結合するか、もしくは該エピトープを認識する。

【００４２】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、細胞はマウス細胞である。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、抗原は循環細胞の表面上に発現するか、または細胞は循環細胞である。

【００４３】

提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、抗原はB細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または該細胞はマウスB細胞である。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、免疫療法薬は、免疫細胞を刺激または活性化する薬剤である。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、免疫療法薬はT細胞誘導療法薬であり、任意で、該T細胞誘導療法薬は二重特異性抗体を含み、ここで少なくとも一方の結合部分は、T細胞抗原、任意でCD3に特異的に結合する。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、T細胞誘導療法薬のアミノ酸配列はマウス配列を含み、かつ/またはマウスに対して免疫原性ではない。提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、免疫療法薬は細胞療法薬を含み、任意で該細胞療法薬は、組み換え受容体を発現するある用量または組成の遺伝子改変細胞を含む。

【００４４】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、改変細胞は、免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、生物学的試料は脾細胞を含む。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、改変細胞はNK細胞またはT細胞を含み、任意で、該T細胞はCD4+T細胞および/またはCD8+T細胞である。

【００４５】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、組み換え受容体はT細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である。提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、組み換え受容体はキメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、組み換え受容体のアミノ酸配列はマウス配列であり；かつ/またはキメラ受容体の個々の領域もしくはドメインは天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/またはキメラ受容体の個々の領域もしくはドメインはマウスに対して免疫原性ではない。

【００４６】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、組み換え受容体はキメラ抗原受容体（CAR）であり、CARは、抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインを含む。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、抗原結合ドメインは、抗体または抗原結合断片であり、該抗原結合断片は、任意で単鎖断片、任意でscFvである。提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、CARは、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖（任意でマウスCD3-ゼータ）の細胞内ドメインを含む。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、任意で該共刺激シグナル伝達領域は、CD28または4-1BB（任意でマウスCD28またはマウス4-1BB）のシグナル伝達ドメインを含む。

【００４７】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、抗原は、ROR1、B細胞成熟抗原（BCMA）、炭酸脱水酵素9（CAIX）、Her2/neu（受容体チロシンキナーゼerbB2）、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2（EPG-2）、上皮糖タンパ

ク質40（EPG-40）、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質（FBP）、FCRL5、FCRH5、胎児型アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子、（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原3（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマ優先発現抗原（PRAME）、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体アルファ2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE Al、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児型AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がん精巣抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1（MUC1）、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、および/または病原体特異的抗原であるか、あるいはそれらを含む。

【００４８】

特定の態様において、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）、癌胎児性抗原（CEA）、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1（CCL-1）、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、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、ヒト白血球型抗原A1（HLA-A1）、ヒト白血球型抗原A2（HLA-A2）、IL-22受容体アルファ（IL-22Rα）、IL-13受容体アルファ2（IL-13Rα2）、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、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、前立腺特異抗原、前立腺幹細胞抗原（PSCA）、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1（ROR1）、サバイビン、栄養膜糖タンパク質（5T4としても知られるTPBG）、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、ドーパクロムトートメラーゼ、ドーパクロムデルタ-イソメラーゼもしくはDCTとしても知られる）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR2）、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、病原体特異的もしくは病原体発現抗原、あるいはユニバーサルタグと関連する抗原および/またはビオチン化分子、および/またはHIV、HCV、HBV、もしくは他の病原体によって発現される分子であるか、あるいはそれらを含む。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細胞悪性腫瘍と関連する抗原、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カッパ、Igラムダ、CD79a、CD79b、またはCD30であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、抗原はヒト抗原である。特

定の態様において、抗原はマウス抗原である。

【００４９】

いくつかの態様において、抗原は病原体特異的または病原体発現抗原であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、抗原はウイルス抗原（例えば、HIV、HCV、HBVなどに由来するウイルス抗原）、細菌抗原および/または寄生虫抗原である。

【００５０】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、抗原は、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、抗原はCD19である。提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、マウスは、抗原を発現する1つまたは複数の外来細胞を含む。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、抗原発現外来細胞は腫瘍および/またはがん細胞を含む。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、がん細胞および/または腫瘍は免疫適格マウスと同じ種のものであり、かつ/またはマウス細胞もしくはマウス腫瘍であり、任意で、該抗原は、該1つもしくは複数のがん細胞上もしくは該がん細胞内、任意で該がん細胞の表面上に発現する、および/または腫瘍上もしくは腫瘍内に発現する。

【００５１】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍細胞は、がん性B細胞、任意でマウスB細胞を含み、かつ/またはB細胞由来である。提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、当該1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍細胞は、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞および/またはLMycSN-p53ヌル細胞を含む。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍細胞はA20細胞を含む。

【００５２】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、免疫適格マウスは、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、あるいは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、NLRP12遺伝子内の該変異は任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、免疫適格マウスは、C57BL/6マウスでもその亜系統でもない。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、免疫適格マウスは、C57BL/6Jマウス、C57BL/6JJclマウス、C57BL/6JJmsSlcマウス、C57BL/6NJclマウス、C57BL/6NCrlCrljマウス、C57BL/6NTacマウス、もしくはC57BL/6CrSlcマウスではなく、かつ/または上記のもののいずれかの亜系統ではない。

【００５３】

提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、免疫適格マウスは、抗原および任意でアジュバントへの曝露後、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で、該1種または複数種のサイトカインは炎症性サイトカインである。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、免疫適格マウスはBALB/cマウスであるか、またはその亜系統である。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、BALB/cマウスまたはその亜系統はBALB/cJマウスまたはBALB/cByJマウスである。

【００５４】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、免疫適格マウスは、1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を示し、該1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は、毒性と関連し、かつ/または炎症の増大（任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大）；1種もしくは複数種の分子（任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増

殖因子、任意で炎症性分子）のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化（任意で該分子は血清タンパク質である）；（任意で組織における）1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化（任意で該組織は脳である）；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化から選択される。

【００５５】

提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は炎症であるか、または炎症と関連し、このとき該炎症は、任意で肝臓、肺、脾臓または脳の組織球性・肉芽腫性浸潤を含む。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、このとき該1種または複数種の分子はサイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化は、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べてレベル、量、または発現の増大を含む。

【００５６】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、レベル、量、または発現は、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に増大する。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の分子は、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFα、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される。

【００５７】

いくつかの態様において、レベル、量、または発現の増大は、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくと

も約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される。

【００５８】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化は、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で該比の変化は比の増大である。いくつかの態様において、Ang2:Ang1比は、リンパ球除去療法および/または免疫療法薬を投与する前のマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおけるAng2:Ang1比の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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100％ 少なくとも150％、少なくとも200％、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、または少なくとも5,000倍増大する。

【００５９】

いくつかの態様において、変化したレベル、量、もしくは発現、またはその比は、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、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40、少なくとも50、少なくとも100、少なくとも500、少なくとも1,000、もしくは少なくとも5,000、またはそれより高い、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）であるか、あるいは該比を含む。いくつかの態様において、当該Ang2:Ang1比は、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される。

【００６０】

提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化は、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、

量、または発現の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べてレベル、量、または発現の減少を含む。

【００６１】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、レベル、量、または発現は、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に減少する。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の分子は、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される。いくつかの態様において、レベル、量、または発現の減少は、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される。

【００６２】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は組織内の1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、このとき該組織は脳である。提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物はポリヌクレオチドもしくはその一部分であるか、またはポリヌクレオチドもしくはその一部分を含み、任意で、該一部分は該ポリヌクレオチドの部分転写物である。

【００６３】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、ポリヌクレオチドはRNAであり、任意で、該RNAはメッセンジャーRNA（mRNA）である。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ノザンブロッティング、サザンブロッティング、マイクロアレイおよび/またはシーケンシング手技によって調べられる。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはそ

の一部分の発現は逆転写酵素PCR（rtPCR）および/またはリアルタイムPCRもしくは定量PCR（qPCR）によって調べられる。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現はマイクロアレイによって調べられる。

【００６４】

提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現は、シーケンシング手技、任意で非サンガー法シーケンシング手技および/または次世代シーケンシング手技によって調べられる。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現は、大規模並列シグネチャーシーケンシング（MPSS）、イオン半導体シーケンシング、パイロシーケンシング、SOLiDシーケンシング、一分子リアルタイム（SMRT）シーケンシングおよび/またはナノポアDNAシーケンシングによって評価される。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現はRNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、1種または複数種の遺伝子産物の発現は、任意で少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に、増大する。

【００６５】

特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答に、関連または関与する。

【００６６】

提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答、または上記のもののいずれかの組合せに、関連または関与する。

【００６７】

提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに、関連または関与する。

【００６８】

提供される方法のいずれかの特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物

は、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、1種または複数種の遺伝子産物の発現は、任意で少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に、減少する。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化は、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む。

【００６９】

提供されるマウスモデルのいずれかのいくつかの態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は、組織損傷であるかまたは組織損傷と関連し、任意で、該組織損傷は、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷、および/または血管漏出を含む。提供されるマウスモデルのいずれかの特定の態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は、行動の変化であるかまたは行動の変化と関連し、任意で、該行動の変化は、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む。特定の局面において、本明細書において提供する方法によって作成されるマウスから得られる組織試料が準備される。

【００７０】

提供される組織の特定の態様において、組織試料は、血液、血清、脳組織、肝臓組織、肺組織、腎臓組織、および/または脾臓組織であるか、あるいはそれらを含む。提供される組織のいくつかの態様において、組織試料は脳組織であるか、または脳組織を含む。

【００７１】

本明細書において、以下の工程を含む、薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法が提供される：i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を免疫適格マウスに投与して、毒性、および/または毒性アウトカムもしくは副作用と関連するかもしくはそれを示す1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を生じさせる工程；ii）試験薬剤を、任意で該試験薬剤の試験投与レジメンまたは頻度で、該免疫適格マウスに投与する工程；ならびに、iii）該マウスにおける該毒性および/または該1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程。

【００７２】

提供される方法の特定の態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与の開始および/または免疫療法薬の投与の開始の前、該投与の開始の後、または該投与の開始と並行して、および/または あるいは該投与の開始と同時に、投与される。提供される方法の特定の態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与の開始および/または免疫療法薬の投与の開始の前に投与される。

【００７３】

提供される方法の特定の態様において、方法は、iv）毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を対照マウスと比較する工程であって、対照マウスが、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を投与されているが試験薬剤を投与されておらず、該対照マウスが免疫適格である、工程をさらに含む。

【００７４】

本明細書において、以下の工程を含む、薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法が提供される：i）試験薬剤を、任意で該試験薬剤の試験投与レジメンまたは頻度で、免疫適格マウスに投与する工程であって、該免疫適格マウスが、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を以前に投与されており、該免疫適格マウ

スが、毒性および/または毒性アウトカムもしくは副作用と関連するかもしくはそれを示す1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を示す、工程；ならびにii）該マウスにおける該毒性および/または該1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程。提供される方法の特定の態様において、免疫適格マウスは、本明細書において提供する方法によって作成されたマウスであるか、または本明細書において提供するいずれかの免疫適格マウスもしくはいずれかのマウスモデルである。

【００７５】

提供される方法のいくつかの態様において、方法は、iii）該毒性および/または該1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を対照マウスと比較する工程であって、該対照マウスが、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬が投与されているが試験薬剤は投与されておらず、該対照マウスが免疫適格である、工程をさらに含む。提供される方法の特定の態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与の後に投与される。

【００７６】

提供される方法の特定の態様において、試験薬剤の試験投与レジメンは、試験薬剤の特定もしくは所定の投与量もしくは投与濃度および/または該薬剤の投与頻度が、マウスにおける毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を変化させるかどうかを評価するためのものである。提供される方法の特定の態様において、試験薬剤は、小分子、小有機化合物、ペプチド、ポリペプチド、抗体もしくはその抗原結合断片、非ペプチド化合物、合成化合物、発酵産物、細胞抽出物、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、RNAi、siRNA、shRNA、多価siRNA、miRNA、および/またはウイルスを含む。提供される方法のいくつかの態様において、試験薬剤、任意で試験投与レジメンの試験薬剤は、該毒性および/または該徴候、症状、もしくは転帰を軽快させるための候補である。

【００７７】

提供される方法の特定の態様において、試験薬剤の存在下、任意で試験投与レジメンの試験薬剤の存在下で、毒性および/または徴候、症状、もしくは転帰が変化する、任意で低減することが、比較によって示される場合、該試験薬剤は、免疫療法薬に対する毒性を軽快させるための薬剤として同定されるか、または免疫療法薬に対する毒性を軽快させる可能性が高いかもしくは軽快させると予測される。提供される方法の特定の態様において、試験薬剤、任意で試験投与レジメンの試験薬剤は、細胞療法薬と組み合わせて使用するための薬剤であり、任意で、該薬剤は、該細胞療法薬の活性、有効性、生存、および/または持続を改善するためのものであるか、または改善する可能性が高いか、または改善する候補である。提供される方法の特定の態様において、試験薬剤の存在下、任意で試験投与レジメンの試験薬剤の存在下で、毒性および/または徴候、症状、もしくは転帰が変化する、任意で増大することが、比較によって示される場合、該試験薬剤または試験投与レジメンは、免疫療法薬に対する毒性を悪化させるものとして同定されるか、または免疫療法薬に対する毒性を悪化させる可能性が高いかもしくは悪化させると予測される。

【００７８】

提供される方法の特定の態様において、毒性は以下を含み、かつ/または毒性と関連する1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は以下から選択される：炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織内の1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化。提供される方法の特定の態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は、炎症であるかまたは炎症と関連し、該炎症は、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の組織球性・肉芽腫性浸潤を含む。

【００７９】

提供される方法の特定の態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症

状、もしくは転帰は、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子は、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である。提供される方法の特定の態様において、当該1種または複数種の分子は、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFα、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される。提供される方法のいくつかの態様において、当該1種または複数種の分子は、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される。

【００８０】

提供されるマウスモデルの特定の態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は、組織における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該組織は脳である。提供される方法の特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、ポリヌクレオチドもしくはその一部分であるか、またはポリヌクレオチドもしくはその一部分を含み、任意で、該一部分は、該ポリヌクレオチドの部分転写物である。提供される方法のいくつかの態様において、ポリヌクレオチドはRNAであり、任意で、該RNAはメッセンジャーRNA（mRNA）である。提供される方法の特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答、または上記のもののいずれかの組合せに、関連または関与する。

【００８１】

提供される方法の特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに、関連または関与する。提供される方法のいくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物は、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される。

【００８２】

提供される方法の特定の態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化は、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む。提供される方法の特定の態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は組織損傷であるか、または組織損傷と関連し、任意で、該組織損傷は、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷および/または血管漏出を含む。提供される方法のいくつかの態様において、毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰は行動の変化であるか、または行動の変化と関連し、任意で、該行動の変化は、食事量の減少、水分摂取量の減

少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む。

【００８３】

提供される方法の特定の態様において、マウスにおける毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰の評価は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ノザンブロッティング、サザンブロッティング、マイクロアレイ、シーケンシング手技、イムノアッセイ、フローサイトメトリー、組織化学検査、体重のモニタリング、体温のモニタリング、ならびに/または身体、表現型、および/もしくは行動の変化もしくは特徴の観察によって調べられる。提供される方法の特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現はRNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される。提供される方法のいくつかの態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない。

【００８４】

提供される方法の特定の態様において、免疫療法薬は、免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する。提供される方法の特定の態様において、抗原は、マウス細胞上に天然に発現する抗原であり、かつ/または抗原は細胞表面抗原であり、かつ/または免疫療法薬は抗原の細胞外エピトープに結合するか、もしくは該エピトープを認識する。提供される方法のいくつかの態様において、細胞はマウス細胞である。提供される方法の特定の態様において、抗原は循環細胞の表面上に発現するか、または細胞は循環細胞である。

【００８５】

提供される方法の特定の態様において、抗原はB細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または細胞はマウスB細胞である。提供される方法のいくつかの態様において、免疫療法薬は、免疫細胞を刺激または活性化する薬剤である。提供される方法の特定の態様において、免疫療法薬はT細胞誘導療法薬であり、任意で該T細胞誘導療法薬は二重特異性抗体を含み、ここで少なくとも一方の結合部分は、T細胞抗原、任意でCD3に特異的に結合する。提供される方法の特定の態様において、T細胞誘導療法薬のアミノ酸配列はマウス配列を含み、かつ/またはマウスに対して免疫原性ではない。

【００８６】

提供される方法のいくつかの態様において、免疫療法薬は細胞療法薬を含み、任意で該細胞療法薬は、組み換え受容体を発現するある用量または組成の遺伝子改変細胞を含む。提供される方法の特定の態様において、改変細胞は、免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む。

【００８７】

提供される方法の特定の態様において、生物学的試料は脾細胞を含む。提供される方法の特定の態様において、改変細胞はNK細胞またはT細胞を含み、任意で、該T細胞はCD4+T細胞および/またはCD8+T細胞である。提供される方法のいくつかの態様において、組み換え受容体はT細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である。

【００８８】

提供される方法の特定の態様において、組み換え受容体はキメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である。提供される方法の特定の態様において、組み換え受容体のアミノ酸配列はマウス配列であり；かつ/またはキメラ受容体の個々の領域もしくはドメインは天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/またはキメラ受容体の個々の領域もしくはドメインはマウスに対して免疫原性ではない。提供される方法のいくつかの態様において、組み換え受容体はキメラ抗原受容体（CAR）であり、CARは、抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインを含む。

【００８９】

提供される方法の特定の態様において、抗原結合ドメインは、抗体または抗原結合断片であり、該抗原結合断片は、任意で単鎖断片、任意でscFvである。提供される方法の特定の態様において、CARは、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細

胞内シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖（任意でマウスCD3-ゼータ）の細胞内ドメインを含む。提供される方法の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共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、任意で該共刺激シグナル伝達領域は、CD28または4-1BB（任意でマウスCD28またはマウス4-1BB）のシグナル伝達ドメインを含む。

【００９０】

提供される方法の特定の態様において、抗原は、ROR1、B細胞成熟抗原（BCMA）、炭酸脱水酵素9（CAIX）、Her2/neu（受容体チロシンキナーゼerbB2）、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2（EPG-2）、上皮糖タンパク質40（EPG-40）、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質（FBP）、FCRL5、FCRH5、胎児型アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子、（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原3（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマ優先発現抗原（PRAME）、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体アルファ2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE Al、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児型AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がん精巣抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1（MUC1）、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、および/または病原体特異的抗原であるか、あるいはそれらを含む。

【００９１】

提供される方法の特定の態様において、抗原は、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である。提供される方法のいくつかの態様において、抗原はCD19である。提供される方法特定の態様において、抗原は、マウスに投与される細胞上に発現し；かつ/または方法は、該抗原を発現する1つもしくは複数の細胞を免疫適格マウスに投与する工程を含み、任意で、該抗原を発現する細胞は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法を投与する前に投与される。提供される方法の特定の態様において、抗原は、腫瘍上および/もしくはがん細胞上または腫瘍内および/もしくはがん細胞内に発現し、かつ/または抗原発現細胞は腫瘍および/またはがん細胞であり、ここで、免疫適格マウスは該腫瘍および/またはがん細胞を含み；かつ/または方法は、1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍もしくは腫瘍組織を、任意でリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与前に、該免疫適格マウスに投与する工程をさらに含む。

【００９２】

提供される方法のいくつかの態様において、がん細胞および/または腫瘍は、免疫適格マウスと同じ種のものであり、かつ/またはマウス細胞もしくはマウス腫瘍であり、任意で、抗原は、1つもしくは複数のがん細胞上もしくはがん細胞内、任意でがん細胞の表面上に発現し、かつ/または腫瘍上もしくは腫瘍内に発現する。提供される方法の特定の態様において、当該1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍は、がん性B細胞、任意でマウスB細胞を含み、かつ/またはB細胞由来である。提供される方法の特定の態様において、マウスは以下を含有し、かつ/または1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍細胞は以下を含む：L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞。

【００９３】

提供される方法のいくつかの態様において、マウスはA20細胞を含み、かつ/または1つもしくは複数のがん細胞あるいは腫瘍細胞はA20細胞を含む。提供される方法の特定の態

様において、免疫適格マウスは、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、あるいは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、NLRP12遺伝子内の該変異は任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである。提供される方法の特定の態様において、免疫適格マウスは、C57BL/6マウスでもその亜系統でもない。提供される方法のいくつかの態様において、免疫適格マウスは、C57BL/6Jマウス、C57BL/6JJclマウス、C57BL/6JJmsSlcマウス、C57BL/6NJclマウス、C57BL/6NCrlCrljマウス、C57BL/6NTacマウス、もしくはC57BL/6CrSlcマウスではなく、かつ/または上記のもののいずれかの亜系統ではない。

【００９４】

提供される方法の特定の態様において、免疫適格マウスは、抗原および任意でアジュバントへの曝露後、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で、該1種または複数種のサイトカインは炎症性サイトカインである。提供される方法の特定の態様において、免疫適格マウスはBALB/cマウスであるか、またはその亜系統である。提供される方法のいくつかの態様において、BALB/cマウスまたはその亜系統はBALB/cJマウスまたはBALB/cByJマウスである。提供される方法の特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は化学療法剤を含む。提供される方法の特定の態様において、化学療法剤は、1種または複数種の毒素、アルキル化剤、DNA鎖切断剤、トポイソメラーゼII阻害薬、DNA副溝結合剤、代謝アンタゴニスト、チューブリン相互作用剤、プロゲスチン、副腎コルチコステロイド、黄体形成ホルモン放出因子アンタゴニスト、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト、または抗ホルモン抗原を含む。提供される方法の特定の態様において、化学療法剤は、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、イホスファミド、プレドニゾン、デキサメタゾン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、フルダラビン、ペントスタチン、クラルドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、メトトレキサート、プララトレキセート、ビンクリスチン、ドキソルビシン、ミトザントロン、エトポシド、ブレオマイシンまたはそれらの組合せのうちの1種類または複数種を含む。提供される方法の特定の態様において、化学療法剤はシクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む。

【００９５】

提供される方法のいくつかの態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、少なくとも50 mg/kgもしくは少なくとも約50 mg/kg、少なくとも100 mg/kgもしくは少なくとも約100 mg/kg、少なくとも200 mg/kgもしくは少なくとも約200 mg/kg、少なくとも250 mg/kgもしくは少なくとも約250 mg/kg、少なくとも300 mg/kgもしくは少なくとも約300 mg/kg、少なくとも400 mg/kgもしくは少なくとも約400 mg/kg、少なくとも500 mg/kgもしくは少なくとも約500 mg/kg、または少なくとも750 mg/kgもしくは少なくとも約750 mg/kg、または上記のもののいずれかの間の範囲の用量でのシクロホスファミドの投与を含む；あるいはリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、50mg/kg～750 mg/kgもしくは約50mg/kg～約750 mg/kg、50 mg/kg～500 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約500 mg/kg、50 mg/kg～250 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約250 mg/kg、50 mg/kg～100 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約100 mg/kg、100 mg/kg～750 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約750 mg/kg、100 mg/kg～500 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約500 mg/kg、100 mg/kg～250 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約250 mg/kg、250 mg/kg～750 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約750 mg/kg、250 mg/kg～500 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約500 mg/kg、または500 mg/kg～750 mg/kgもしくは約500 mg/kg～約750 mg/kgの用量でのシクロホスファミドの投与を含み、各々は両端の値を含む。

【００９６】

提供される方法の特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、250 mg/kgまたは約250 mg/kgの用量でのシクロホスファミドの投与を含む。提供される方法の特定の態様において、当該用量のシクロホスファミドは、免疫療法薬の投与の開始前に1回投与される。提供される方法のいくつかの態様において、シクロホスファミドは腹腔内投与される。提供される方法の特定の態様において、免疫療法薬の投与の開始は、リン

パ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の0.5時間～120時間後である。提供される方法の特定の態様において、免疫療法薬の投与の開始は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の12時間～48時間後である。提供される方法のいくつかの態様において、免疫療法薬の投与の開始は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の24時間後または約24時間後である。提供される方法の特定の態様において、細胞療法は、1×10^6～1×10^8または約1×10^6～約1×10^8個の全組み換え受容体発現細胞または全T細胞の投与を含む。提供される方法の特定の態様において、細胞療法は、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6または5×10^6もしくは約5×10^6個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、10×10^6個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、または50×10^6個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞の投与を含む。

【００９７】

いくつかの態様において、抗原は、B細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または前記細胞はマウスB細胞である。特定の態様において、抗原は、マウスに投与される細胞上に発現する。種々の態様において、抗原を発現する細胞は腫瘍細胞である。いくつかの態様において、抗原を発現する細胞は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または免疫療法薬の投与を開始する前に投与される。

【００９８】

以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法が、本明細書において提供される：i）抗原を発現する腫瘍細胞を免疫適格マウスに投与する工程；ii）該腫瘍細胞を投与した後に、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を該免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに、iii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が該腫瘍細胞上に発現する該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。

【００９９】

以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法が、本明細書において提供される：i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を、抗原を発現する腫瘍細胞を含む免疫適格マウスに投与する工程であって、任意で、該腫瘍細胞が、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与開始前に該マウスに投与されており、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに、ii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該腫瘍細胞上に発現する該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。

【０１００】

特定の態様において、腫瘍細胞は、マウスにおいて腫瘍が形成されるのに充分な量で投与される。種々の態様において、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬は、該マウスの腫瘍量が、直径が、5 mmより大きい、もしくは約5 mmより大きい、もしくは約5 mm、10 mmより大きい、もしくは約10 mmより大きい、もしくは約10 mm、15 mmより大きい、もしくは約15 mmより大きい、もしくは約15 mm、任意で5 mm～15 mmもしくは10 mm～15 mmの腫瘍サイズ；および/または60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3、70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3、80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3、90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3、または100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3の腫瘍体積を含んだ後の時点で、マウスに投与される。いくつかの態様において、腫瘍細胞は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または免疫療法薬の投与開始の7日～28日前もしくは約7日～約28日前、14日～21日前もしくは約14日～約21日前または17日～19日前もしくは約17日～約19日前に投与され、各々は両端の値を含む。特定の態様において、腫瘍細胞は、免疫療法薬の投与の17日前もしくは約17日前、18日前もしくは約18日前、または19日前もしくは約19日

前に投与される。種々の態様において、腫瘍細胞は、免疫療法薬の投与の27日前または約27日前に投与される。腫瘍細胞はB細胞がん細胞株である。

【０１０１】

いくつかの態様において、B細胞がん細胞株は、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞、あるいはそれらの組合せから選択される。

【０１０２】

特定の態様において、B細胞がん細胞株はA20細胞を含む。種々の態様において、細胞療法薬は、免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む。いくつかの態様において、細胞療法は、5×10^6～5×10^7または約5×10^6～約5×10^7個の全組み換え受容体発現細胞または全T細胞の投与を含む。

【０１０３】

免疫適格マウスを含むマウスモデルがであって、該免疫適格マウスが、1つまたは複数のリンパ球集団の数の、同じ系統の未処置マウスにおける該1つまたは複数のリンパ球集団の平均数と比べた部分的減少；免疫療法薬であって、抗原に結合しかつ/または抗原を認識し、該免疫適格マウスにとって外来性であり、任意で組み換え型またはキメラである、免疫療法薬；ならびに、該抗原を含む腫瘍細胞であって、任意で該抗原が該腫瘍細胞の表面上に発現する、腫瘍細胞、を含む、マウスモデルが、本明細書において提供される。

【０１０４】

種々の態様において、B細胞がん細胞株は、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞から選択される。いくつかの態様において、B細胞がん細胞株はA20細胞を含む。

【０１０５】

特定の態様において、免疫療法薬は細胞療法薬を含み、前記細胞療法薬は、組み換え受容体を発現する遺伝子改変細胞を含む。種々の態様において、改変細胞は、免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む。いくつかの態様において、生物学的試料は脾細胞を含む。特定の態様において、細胞療法薬は、免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該マウス抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む。種々の態様において、組み換え受容体はT細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である。いくつかの態様において、組み換え受容体はキメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である。特定の態様において、抗原は、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である。種々の態様において、抗原はCD19である。

【図面の簡単な説明】

【０１０６】

【図１Ａ】図1A～1Dは、100 mg/kg mg/kgのシクロホスファミドをi.p.で（100 mpk CPA）または250 mg/kgのシクロホスファミドをi.p.で（250 mpk CPA）、および抗マウスCD19キメラ抗原受容体を発現する細胞を含有する細胞組成物（CD19 CAR-T）またはCAR発現細胞を含んでいない細胞組成物（モック）を投与されたマウスにおける循環細胞の量を示すグラフを示す。図1Aは、100 mpk CPA＋CD19 CAR-T処置群および100 mpk CPA＋CD19 CAR-T処置群におけるCAR発現を示す）循環しているThy1.1＋細胞のレベルを示す。100 mpk CPA；100 mpk CPA＋CD19 CAR-T；250 mpk CPA；250 mpk CPA＋モック；および250 mpk CPA＋CD19 CARでの処置を受けたマウスのB細胞（図1B）、T細胞（図1C）およびCD11b＋細胞（図1D）の循環レベルを示す。

【図１Ｂ】図1Aの説明を参照。
【図１Ｃ】図1Aの説明を参照。
【図１Ｄ】図1Aの説明を参照。
【０１０７】
【図２Ａ－Ｄ】図2A～2Vは、未処置マウスならびに250 mg/kg CPA i.p.（250 mpk CPA）、250 mg/kg CPA i.p.とモック細胞組成物（CPA＋モック）、および250 mg/kg CPA i.p.と抗マウスCD19キメラ抗原受容体（CPA＋CAR-T）発現T細胞を含むT細胞組成物での処置を受けたマウスにおける循環しているサイトカインレベルを示す。IL-2（図2A）、IL-4（図2B）、IL-5（図2C）、GM-CSF（図2D）、IFN-ガンマ（図2E）、TNF-アルファ（図2F）、IL-10（図2G）、MIP-1b（図2H）、MCP-1（図2I）、IL-6（図2J）、アンジオポエチン-2（図2K）EPO（図2L）、IL-12p70（図2M）、IL-13（図2N）、IL-15（図2O）、IL-17E/IL-25（図2P）、IL-21（図2Q）、IL-23（図2R）、IL-30（図2S）、IP-10（図2T）、KC/GRO（図2U）およびMIP-1a（図2V）の循環レベルを示す。
【図２Ｅ－Ｈ】図2A-Dの説明を参照。
【図２Ｉ－Ｌ】図2A-Dの説明を参照。
【図２Ｍ－Ｐ】図2A-Dの説明を参照。
【図２Ｑ－Ｔ】図2A-Dの説明を参照。
【図２Ｕ－Ｖ】図2A-Dの説明を参照。
【０１０８】
【図２Ｗ】図2Wは、未処置マウスならびに250 mg/kgのシクロホスファミド（CPA）i.p、250 mg/kg CPA i.p.と24時間後に抗マウスCD19 CAR発現T細胞（CPA＋muCD19 CAR-T）または250 mg/kg CPA i.p.と24時間後に非標的対照の抗ヒトCD19 CAR+T細胞（CPA＋対照CAR-T）細胞での処置を受けたマウスにおける循環しているIL-6レベルを示す。血清IL-6レベルはCAR T細胞の輸注後2、5および6日目に調べた。
【０１０９】
【図２Ｘ】図2Xは、未処置マウスならびに250 mg/kgのシクロホスファミド（CPA）i.p、250 mg/kg CPA i.p.と24時間後に抗マウスCD19 CAR発現T細胞（CPA＋muCD19 CAR-T）または250 mg/kg CPA i.p.と24時間後に非標的対照の抗ヒトCD19 CAR+T細胞（CPA＋対照CAR-T）細胞での処置を受けたマウスにおける血清アンジオポエチン-2:アンジオポエチン-1の比（Ang2:Ang1比）を示す。血清アンジオポエチン-2およびアンジオポエチン-1のレベルはCAR T細胞の輸注後2、5および6日目に調べた。
【０１１０】
【図３－１】図3A～3Gは、フローサイトメトリーによって評価した、未処置マウス、または250 mg/kg CPA i.p.（250 mpk CPAのみ）、250 mg/kg CPA i.p.とモック細胞組成物（CPA＋モック）、および250 mg/kg CPA i.p.と5×10^6細胞の抗マウスCD19キメラ抗原受容体発現T細胞を含むT細胞組成物（CPA＋5e6 muCD19 CAR-T）で処置されたマウスの、細胞での処置後24時間目、48時間目、または72時間目の血中循環細胞レベルを示すグラフを示す。全CD45+生細胞（図3A）、CD11b+細胞（図3B）、T細胞（図3C）、B細胞（図3D）およびCAR-T細胞（Thy1.1＋；図3E）の循環レベルを示す。また、循環CD8+CAR-T細胞に対する循環CD4+CAR-T細胞の比（図3F）および全T細胞（図3G）も示す。24時間目、48時間目、および72時間目の時点のCPA＋モックとCPA＋CAR-T処置マウスを比較する2元配置ANOVAによる統計解析の結果をX軸に示す：ns＝有意でない；*＝p＜0.05；**＝p＜0.01；***＝p＜0.001；****＝p＜0.0001。
【図３－２】図3-1の説明を参照。
【図３－３】図3-1の説明を参照。
【０１１１】
【図４－１】図4A～4Hは、細胞での処置後24時間目、48時間目、または72時間目の、未処置マウス、または250 mg/kg CPA i.p.（CPA）、250 mg/kg CPA i.p.とモック細胞組成物（CPA＋モック）、および250 mg/kg CPA i.p.と抗マウスCD19キメラ抗原受容体発現T細胞を含むT細胞組成物（CPA＋CAR-T）で処置したマウスにおける細胞レベルを示す。図4Aは

、Thy1.2＋でゲートされたT細胞（Y軸）およびThy1.1（CAR＋）X軸を示すフローサイトメトリープロットを示す。未処置マウス（左列）ならびにCPA＋モック（中列）およびCPA＋CAR-T（右列）で処置されたマウスの血液（上段）、脾臓（中段）および脳（下段）から単離された細胞の結果を示す。個々のマウスの脳から単離されたCAR-T（Thy1.1＋）細胞（図4B）、T細胞（図4D）、B細胞（図4F）、全CD45＋生細胞（図4G）およびCD11b＋細胞（図4H）のレベルを示すグラフを示す。図4Cおよび4Eは、CD4陽性であるCAR-T細胞（図4C）および全T細胞（図4E）のパーセンテージを示すグラフを示す。24時間目、48時間目および72時間目の時点のCPA＋モックとCPA＋CAR-T処置マウスを比較する2元配置ANOVAによる統計解析の結果をX軸に示す:ns＝有意でない；*＝p＜0.05；**＝p＜0.01；***＝p＜0.001；****＝p＜0.0001。

【図４－２】図4-1の説明を参照。

【図４－３】図4-1の説明を参照。

【図４－４】図4-1の説明を参照。

【０１１２】

【図５Ａ】図5Aおよび5Bは、未処置（0h）であるか、または250 mg/kg CPA i.p.（CPA）、250 mg/kg CPA i.p.とモック細胞組成物（CPA＋モックT）、および250 mg/kg CPA i.p.と抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（CPA＋CAR-T）で処置したマウスの脳のRNAシーケンシング（RNA-seq）解析の結果を示す。脳は細胞での処置後24時間目、48時間目、または72時間目に収集した。図5Aは、RNA-seqによって脳において検出された抗マウスCD19 CARのscFv領域をコードしている転写物のアラインメントを示す。図5Bは、TPM（transcripts per million）で表した、抗マウスCD19キメラ抗原受容体（CAR）のscFv領域をコードしている転写物のレベルを示すグラフを示す。

【図５Ｂ】図5Aの説明を参照。

【０１１３】

【図６Ａ】図6AおよびBはRNA-Seq解析の結果を示す。図6Aは、未処置マウス、または250 mg/kg CPA i.p.（CPA単独）、250 mg/kg CPA i.p.とモック細胞組成物（CPA＋モック）、もしくは250 mg/kg CPA i.p.と抗マウスCD19 CAR T細胞組成物（CY＋CAR-T）で処置されたマウスの脳における遺伝子発現を示すヒートマップを示す。スケールはlog10 Q値を示す。

【図６Ｂ】図6Bは、RNA-seq遺伝子発現解析の結果に対して行ったオントロジーエンリッチメント解析の要約を示す。250 mg/kg CPA i.p.と抗マウスCD19 CAR発現T細胞を含むT細胞組成物で処置されたマウスの脳組織において最大量で検出された差次的発現遺伝子を有する30種の遺伝子オントロジーカテゴリーを列挙している。各カテゴリーの検出された差次的発現遺伝子の量（3,558個の全差次的発現遺伝子のうち）、各カテゴリーの検出された遺伝子の量（検出された17,589個の全遺伝子のうち）、エンリッチメント倍数、およびエンリッチメントオメガ値を示す。

【０１１４】

【図７Ａ】図7A～7Pは、RNAシーケンシング（RNA-seq）解析の結果を示すグラフを示す。細胞を投与した後24時間目、48時間目、および72時間目に収集された、250 mg/kg CPA i.p.（CPA）、250 mg/kg CPA i.p.とモック細胞組成物（CPA＋モック）、および250 mg/kg CPA i.p.と抗マウスCD19 CAR T細胞組成物（CPA＋CAR-T）で処置されたマウスの脳由来の個々の遺伝子の発現を示す。遺伝子発現を、未処置マウスから収集された脳における遺伝子の発現に対して正規化し、TPM（transcripts per million）として示す。いろいろなカテゴリーの例示的な遺伝子を示す。図7Aおよび7Bは、例示的な接着分子遺伝子VCAM-1、ICAM-1、Sele（E-セレクチン）、SELP（P-セレクチン）およびCD31の発現を示す。図7Cおよび7Dは、例示的な免疫応答遺伝子GBP2、GBP4、GBP5およびGBP9の発現を示す。図7E～7Gは、例示的な血管新生遺伝子Angpt2、Angpl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2およびXdhの発現を示す。図7H～7Jは、例示的なステロール代謝プロセス遺伝子Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3およびSult1a1の発現を示す。図7K～7Mは、例示的な酸化ストレスおよびおよび抗酸化防御遺伝子Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3およびPtgs2の発現を示す。図7Nおよび7O

は、例示的な一酸化窒素シグナル伝達経路遺伝子Ncf1、Nos3およびScara3の発現を示す。図7Pは、例示的なサイトカインコード遺伝子IL-4、IL-6およびGM-CSFの発現レベルを示す。

【図７Ｂ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｃ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｄ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｅ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｆ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｇ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｈ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｉ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｊ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｋ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｌ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｍ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｎ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｏ】図7Aの説明を参照。
【図７Ｐ】図7Aの説明を参照。

【０１１５】

【図８】図8は、RNAシーケンシング（RNA-seq）解析の結果を示すグラフを示す。細胞を投与した後、24時間目、48時間目、および72時間目に収集された、250 mg/kg CPA i.p.（CPA）、250 mg/kg CPA i.p.とモック細胞組成物（CPA＋モック）、および250 mg/kg CPA i.p.と抗マウスCD19 CAR T細胞組成物（CPA＋CAR-T）で処置されたマウスの脳由来の個々の遺伝子の発現を示す。遺伝子発現を、未処置マウスから収集された脳における遺伝子の発現に対して正規化し、TPMとして示す。CD274（PD-L1）、Tgtp1、およびVwfの発現を示す。

【０１１６】

【図９】図9A～9Dは、未処置マウスならびに250 mg/kg CPA i.p.（CPA）、250 mg/kg CPA i.p.とモック細胞組成物（CPA＋モック）、および250 mg/kg CPA i.p.と抗マウスCD19キメラ抗原受容体発現T細胞を含むT細胞組成物（CPA＋CAR-T）で処置されたマウスから収集された、細胞の投与後24時間目、48時間目、72時間目および5日目に採取された血清試料の血清化学検査の解析の結果を示すグラフを示す。図11A～11Dは、血清グルコースレベル（図9A）、血清アルブミンレベル（図9B）および血清カルシウムレベル（図9D）ならびに血清アルブミン/グロブリン比（図9C）を示す。統計比較を示す:*＝p＜0.05；**＝p＜0.01；***＝p＜0.001；****＝p＜0.0001。

【０１１７】

【図１０】図10は、未処置マウス（Txなし）ならびにCPA（250 mg/kg CPA）、CPAとモック細胞組成物（250 mg/kg CPA＋モックCAR-T）、およびCPAと抗マウスCD19 CAR発現T細胞を含むT細胞組成物（250 mg/kg CPA＋CAR-T）で処置されたマウスにおける体重の変化を示すグラフを示す。体重は、CPA処置の時点（0日目）およびCPA処置後1～4日目に測定した。

【０１１８】

【図１１】図11A～11Cは、未処置マウスならびに250 mg/kg CPA i.p.（CPA）、250 mg/kg CPA i.p.とモック細胞組成物（CPA＋モック）、および250 mg/kg CPA i.p.と抗マウスCD19キメラ抗原受容体発現T細胞を含むT細胞組成物（CPA＋CAR-T）で処置されたマウスに由来する組織の組織病理学検査解析の結果を示す。肝臓（図11A）、肺（図11B）および脾臓（図11C）において観察された組織球性・肉芽腫性浸潤の重症度のスコアを示す。

【０１１９】

【図１２】図12は体重の変化を示すグラフを示す。上のグラフは、未処置マウスならびにCPAとモック細胞組成物（CPA＋モック）、およびCPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（C

PA＋CAR-T）で処置されたマウスの体重の変化を示す。下のグラフは、未処置マウスならびにA20細胞（A20）、A20細胞とCPA（A20＋CPA）；A20細胞とCPAとモック細胞組成物（A20＋CPA＋モック）；およびA20細胞とCPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（A20＋CPA＋CAR-T）を投与されたマウスの体重の変化を示す。

【０１２０】

【図１３－１】図13A～13Dは、細胞の投与後3日目および6日目に、未処置マウスならびにCPAとモック細胞組成物（CPA＋モック）；CPAおよび抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（CPA＋CAR-T）で処置されたマウス、ならびにA20細胞（A20）；A20細胞とCPA（A20＋CPA）；A20細胞とCPAとモック細胞組成物（A20＋CPA＋モック）；およびCPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（A20＋CPA＋CAR-T）を投与されたマウスから収集された脾臓の組織病理学検査解析の結果を示すグラフを示す。脾臓をリンパ球系の除去（図13A）、髄外造血（図13B）、線維形成（図13C）および組織球性・肉芽腫性浸潤（図13D）の重症度について等級付けした。

【図１３－２】図13-1の説明を参照。

【０１２１】

【図１４】図14Aおよび14Bは、細胞の投与後3日目および6日目に、未処置マウスならびにCPAとモック細胞組成物（CPA＋モック）；CPAおよび抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（CPA＋CAR-T）で処置されたマウス、ならびにA20細胞（A20）；A20細胞とCPA（A20＋CPA）；A20細胞とCPAとモック細胞組成物（A20＋CPA＋モック）；およびCPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（A20＋CPA＋CAR-T）を投与されたマウスから収集された肝臓の組織病理学検査解析の結果を示すグラフを示す。肝臓を髄外造血（図14A）および組織球性/肉芽腫性浸潤（図14B）について等級付けした。

【０１２２】

【図１５】図15Aおよび15Bは、未処置マウス、ならびにCPAとモック細胞組成物（CPA＋モック）；CPAおよび抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（CPA＋CAR-T）で処置されたマウス、ならびにA20細胞（A20）；A20細胞とCPA（A20＋CPA）；A20細胞とCPAとモック細胞組成物（A20＋CPA＋モック）；およびCPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（A20＋CPA＋CAR-T）を投与されたマウスから、細胞の投与後3日目および6日目に収集された、脾臓（図15A）および肝臓（図15B）の腫瘍塊を示すグラフを示す。

【０１２３】

【図１６Ａ】図16A～16Cは、未処置マウスならびにCPA、CPAと10^7細胞の対照抗ヒトCD19 CAR-T細胞組成物（CPA＋10e6 対照CAR-T）、およびCPAと10^7細胞の抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（CPA＋10e6 muCD19 CAR-T）で処置されたマウスにおける体重（図16A）、体温（図16B）および脳水分含量（図16C）の変化を示すグラフを示す。体重は、CPA処置の時点（-1日目）、細胞の投与時点（0日目）および細胞処置後1～5日目に測定した。

【図１６Ｂ】図16Aの説明を参照。

【図１６Ｃ】図16Aの説明を参照。

【０１２４】

【図１７】図17は、処置を受けなかった、シクロホスファミドでの処置を受けた（cy単独）、シクロホスファミドと抗ヒトCD19CAR-T細胞での処置を受けた（cy＋対照CAR-T）、またはシクロホスファミドと抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置を受けた（cy＋muCD19 CAR-T）A20腫瘍細胞担持マウスの脳組織内に検出されたIL-4、IL-6およびCM-CSFタンパク質の量を示すグラフを示す。

【０１２５】

【図１８－１】図18A～18Kは、A20腫瘍細胞を注射され、処置を受けなかった（A20腫瘍のみ）、シクロホスファミドと抗ヒトCD 19CAR-T細胞での処置を受けた（＋Cy＋対照CAR-T）、またはシクロホスファミドと抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置を受けた（＋Cy＋muCD19 CAR-T）マウスにおけるCAR-T細胞の注射後のいろいろな時点で採取された血清中のサイトカイン濃度を示すグラフを示す。CAR-T細胞の注射後0～5日目に検出されたIFN-ガンマ（図18A）、TNF-アルファ（図18B）、GM-CSF（図18C）、IL-2（図18D）、IL4（図18E）

、IL-5（図18F）、IL-6（図18G）、IL-10（図18H）、MIP-1b（図18I）およびMCP-1（図18J）の濃度を示す。CAR-T細胞の注射後2日目および5日目の血清中に検出されたアンジオポエチン1に対するアンジオポエチン2の濃度比を図18Kに示す。

【図１８－２】図18-1の説明を参照。

【図１８－３】図18-1の説明を参照。

【図１８－４】図18-1の説明を参照。

【０１２６】

図19A～19Nは、RNA-Seq解析の結果を示すグラフを示す。

【０１２７】

【図１９Ａ】図19Aは、処置を受けなかった（A20-腫瘍 Txなし）、シクロホスファミドと抗ヒトCD19 CAR-T細胞での処置を受けた（＋Cy＋対照CAR-T）、またはシクロホスファミドと抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置を受けた（＋Cy ＋mCD19 CAR-T）A20腫瘍担持マウスの灌流脳組織由来の試料の安定的に発現した全遺伝子（＞5 TPM）に関する試料のクラスタリングを示すヒートマップを示す。スケールはlog10 Q値を示す。

【０１２８】

【図１９Ｂ】図19Bは、オントロジーエンリッチメント解析を要約した表およびグラフを示す。A20腫瘍細胞が注射され、250 mg/kgのシクロホスファミドをi.p.で、および抗マウスCD19 CAR発現T細胞を含むT細胞組成物で処置されたマウスの脳組織内に最大量で検出された差次的発現遺伝子を有する20の遺伝子GOカテゴリーを列挙している。各カテゴリーの検出された差次的発現遺伝子の量（1,822個の全差次的発現遺伝子のうち）、各カテゴリーの検出された遺伝子の量（検出された17,783個の全遺伝子のうち）およびエンリッチメントQ値を示す。

【０１２９】

【図１９Ｃ】図19Cは、処置を受けなかった（A20-腫瘍 Txなし）、シクロホスファミドと抗ヒトCD19 CAR-T細胞での処置を受けた（＋Cy＋対照CAR-T）、またはシクロホスファミドと抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置を受けた（＋Cy ＋mCD19 CAR-T）A20腫瘍担持マウスの脳における炎症および血管の変化と関連する例示的な差次的発現遺伝子の発現を示すヒートマップを示す。

【０１３０】

【図１９Ｄ】図19D～19Nは、CAR-T細胞の注射後48時間目に収集された脳における個々の遺伝子発現の結果を示すグラフを示す。各グラフについて、処置を受けなかった（A20-腫瘍 Txなし；左のバー）、シクロホスファミドと抗ヒトCD19 CAR-T細胞での処置を受けた（A20-腫瘍、＋CPA ＋対照CAR-T；真ん中のバー）、またはシクロホスファミドと抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置を受けた（A20-腫瘍、＋CPA ＋muCD19 CAR-T；右のバー）A20腫瘍担持マウスの脳由来の個々の遺伝子の発現を示す。遺伝子発現をTPM（transcripts per million）として示す。炎症および血管の変化（図19D）、免疫応答（図19E）、血管新生（図19Fおよび19G）、ステロール代謝プロセス（図19Hおよび19I）、接着分子（図19Jおよび19K）、サイトカイン、ケモカインおよびMHCタンパク質（図19Lおよび19M）と関連する例示的な遺伝子ならびに他の例示的な遺伝子（図19N）を示す。統計比較について、シダック多重比較検定を伴う一元配置ANOVAによりNS＝有意でない、*＝p＜0.05、**＝p＜0.01、***＝p＜0.001、****＝p＜0.0001。

【図１９Ｅ】図19Dの説明を参照。

【図１９Ｆ】図19Dの説明を参照。

【図１９Ｇ】図19Dの説明を参照。

【図１９Ｈ】図19Dの説明を参照。

【図１９Ｉ】図19Dの説明を参照。

【図１９Ｊ】図19Dの説明を参照。

【図１９Ｋ】図19Dの説明を参照。

【図１９Ｌ】図19Dの説明を参照。

【図１９Ｍ】図19Dの説明を参照。

【図１９Ｎ】図19Dの説明を参照。
【発明を実施するための形態】
【０１３１】
詳細な説明

免疫療法薬に対する毒性のマウスモデル、例えば細胞療法薬に対する毒性のマウスモデル、ならびに該マウスモデルを作出するための方法および該マウスモデルを用いて研究を行うための方法が、本明細書において提供される。いくつかの局面において、該モデルは、免疫療法薬を含む、例えば組み換え受容体（例えばCAR）を発現する改変細胞を含む、B細胞数が減っているマウス、例えばB細胞形成不全を有するマウスであるか、あるいは該マウスを含む。いくつかの態様において、例えばリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬をマウス、例えば免疫適格マウスに投与することによる、免疫療法薬に対する毒性のマウスモデルの作出方法が、本明細書において提供される。いくつかの態様において、かかる方法により、ヒト対象における免疫療法薬の投与の様相とよく似た徴候症状または転帰がもたらされる。いくつかの態様において、このような様相としては、有害効果、例えば毒性、例えば全身性炎症および/または神経炎症と関連する毒性が挙げられる。いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法薬を投与することの1つまたは複数の様相、例えば免疫療法薬の拡大増殖、持続および活性ならびに免疫療法薬と関連する毒性の機構および介入の可能性を研究、試験および/または究明するための前臨床モデルとして有用である。

【０１３２】

免疫療法薬、例えば養子細胞療法薬（例えば、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/または他の組み換え抗原受容体を発現する細胞の投与を伴うもの、ならびに他の養子免疫細胞療法薬および養子T細胞療法薬の投与を伴うもの）は、がんならびに他の疾患および障害の処置に有効であり得る。一部の特定の状況では、免疫療法、例えば養子細胞療法に利用可能なアプローチは常に完全に満足のいくものとは限らない場合があり得る。一部の状況では、1つまたは複数の所望の転帰、例えば最適な有効性は、投与された細胞が、1つもしくは複数の活性もしくは機能を実行する能力および/または1つもしくは複数の特定の特性を示す能力（例えば、1つまたは複数のその亜集団のその能力）に依存し得る。いくつかの局面において、最適な有効性は、該細胞が、標的、例えば標的抗原を認識して結合する能力に依存する；いくつかの局面において、これは、該細胞が、対象内の1つまたは複数の適切な部位、例えば標的抗原を発現する部位もしくは組織または活性が所望される部位もしくは組織に輸送される能力、該部位もしくは組織に局在する能力および/または該部位もしくは組織内に成功裡に進入する能力および/または該部位もしくは組織中を循環する能力に依存する。例示的な進入部位は腫瘍およびその環境、例えば微小環境、血管系および/またはリンパ球系もしくはリンパ器官である。最適な有効性は典型的には、該細胞が、活性化状態になる能力、拡大増殖する能力および/または種々のエフェクター機能を発揮する能力、例えば細胞傷害性殺作用および/または種々の因子、例えばサイトカインの分泌を行う能力に依存する。最適な有効性は、改変細胞が所望の場所もしくは環境内に、および/または所望の期間、例えば長期間および/または腫瘍環境もしくは疾患環境内に存在し続ける能力に依存し得る。いくつかの局面において、最適な有効性は、該細胞の少なくともサブセットが、1つまたは複数の一部の特定の表現型の状態（例えば、エフェクター、長寿命メモリー、低分化およびエフェクター状態）に分化する、移行する、または該状態への再プログラミングに関与する能力に依存し得る。いくつかの態様において、最適な有効性は、細胞が、消失および標的リガンドまたは抗原への再曝露（例えば、以前に完全寛解、任意で微小残存病変（MRD）陰性寛解が得られている対象における例えば再発の状況における抗原への再曝露）後、例えば疾患の消失後の状況においてリコール応答、例えばロバストで有効なリコール応答を行う能力に依存し得る；したがって、いくつかの局面において、最適な有効性は、細胞が、抗原への初期曝露または早期曝露後に最適性の低い状態または表現型を採用することを回避する能力、例えば細胞が、消耗状態、アネルギー状態または最終分化状

態になることを回避する（あるいは参照細胞集団と比べて低い度合の消耗 アネルギー 最終分化を示す）能力に依存し得る。いくつかの局面において、最適な有効性は、細胞が抑制状態を採用または抑制状態に分化することを回避する能力に依存し得る。

【０１３３】

いくつかの局面において、提供される態様は、養子細胞療法薬の有効性は、一部の状況において、かかる細胞が投与される対象における毒性または1つもしくは複数の毒性アウトカムの発現または発現リスクによって制限され得るという観察結果に基づいている。いくつかの場合において、かかる毒性は重度であり得る。例えば、いくつかの場合において、組み換え受容体（例えばCAR）を発現するある用量の細胞を投与することにより、毒性またはそのリスク、例えばCRSまたは神経毒性がもたらされ得る。いくつかの場合において、1つまたは複数の毒性アウトカムのリスクは、有効性の改善と関連する特性の増大と相関する様式で増大し得る。例えば、一部の状況では、比較的高用量のかかる細胞の投与および/または活性を高めるための追加の薬剤との併用療法により、投与された細胞の有効性および/または持続によって、例えば該細胞への曝露が増大することによって、例えば拡大増殖および/または持続が促進されることによって有効性が高まり得るが、これはまた、毒性またはより重度の毒性を発現させるさらに大きなリスクももたらし得る。同様に、免疫機能を向上させるための1種または複数種の薬剤の共投与は、一部の状況では、所望の活性および機能、例えばサイトカインの分泌および標的特異的細胞傷害性を向上させ得る、および/または抑制因子を低減させ得るが、これはまた、一部の特定の局面において、毒性と関連する1または複数のリスクファクターの増大とも関連し得る。

【０１３４】

毒性の処置または軽快のための一部の特定の利用可能な方法は常に完全に満足のいくものとは限らない場合があり得る。一部の状況では、毒性の処置または軽快のための利用可能な方法は毒性の原因の理解不足によって制限または障害されている。例えば、一部の治療薬および/または特定の細胞療法薬がどのようにして毒性、例えばCRS、神経毒性、および/または脳水腫を引き起こし得るのか、あるいは毒性、例えばCRS、神経毒性および/または脳水腫に至るリスクとなり得るのかは、完全には理解されていない。多くの利用可能なアプローチは、例えば、サイトカインブロックおよび/または薬剤、例えば高用量ステロイドの送達などによって毒性の下流の効果を標的とすることが重要視されているが、これはまた、投与された細胞の機能も消去または障害し得る。さらに、かかるアプローチは、しばしば、多くの場合、介入の非有効性のリスクと関連し得る、および/または1つまたは複数の望ましくない副作用と関連し得る、および/または治療薬の有効性を低下させ得る、より多くの用量の投与またはより強度の高い介入を必要とし得る、中等度または重度の毒性（例えば、中等度または重度のCRS）の徴候または症状を一般的に伴う毒性の身体的徴候もしくは症状および/またはその一定度合もしくはレベルが検出されたときのみ、かかる介入の投与を伴う。いくつかの態様において、利用可能なアプローチは、種々の形態の毒性、例えば神経毒性のうちの1つまたは複数を低減または予防する能力において完全に満足のいくものではない。

【０１３５】

いくつかの場合において、治療関連毒性を低減または軽快させることを目的とした利用可能な薬剤および/または治療薬（例えば、ステロイド）はそれ自体が中毒性副作用と関連する。かかる副作用の強さは、例えば徴候もしくは症状の後の投与時の毒性の重症度またはそのレベルもしくは度合を処置または軽快させるために必要とされ得る比較的高用量または比較的高頻度などの高投薬量の薬剤および/または治療薬で大きくなり得る。加えて、いくつかの局面において、毒性の処置のための利用可能な薬剤または治療薬は、細胞療法薬の有効性を、例えば細胞療法薬の一部として提供されるキメラ受容体（例えば、CAR）発現細胞の有効性（Sentman Immunotherapy,5:10（2013））を、例えば、かかる治療薬によって誘導される活性または1つもしくは複数の所望の下流の効果を低下させることによって制限し得る。

【０１３６】

免疫療法薬、例えば細胞療法薬の投与の徴候、症状、または転帰を理解することは、現在使用されている治療薬または治療薬候補を、特に、生命を脅かす副作用（例えば、サイトカイン放出症候群または重度の神経毒性）の可能性の状況において評定するために有用である。いくつかの局面において、かかる徴候、症状、または転帰は、免疫療法薬、例えば細胞療法薬、例えばCAR-T細胞療法薬の望ましくない転帰をもたらし得る全身性効果または組織特異的、例えば脳特異的効果を伴い得る。

【０１３７】

いくつかの態様において、免疫療法薬の様相、例えば免疫療法薬に対する毒性の機構などを試験、究明および/または評定するのに有用なツールであるマウスモデルおよびマウスモデルを作出するための方法が、本明細書において提供される。いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、毒性を低減させ得る介入の可能性または薬剤候補、例えば、毒性を処置または予防し得るが細胞療法薬の有効性のいくらかの減損は最小限である介入の可能性または薬剤候補をアッセイ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、本明細書において提供するマウスモデルは、おそらく神経毒性を予防または処置し得るであろう数多くの薬剤の中から薬剤候補およびまたは介入の可能性を評定し、優先順位をつけるために有用である。また、いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、新しい介在薬剤を同定するため、および/または介入のための標的に対する新しい経路を同定するためにも有用であり得る。いくつかの局面において、毒性の前臨床マウスモデルの使用により、かかる薬剤のより効率的でロバストな評定もしくは優先順位決定および/またはかかる薬剤の使用の可能性の識別が可能になる。

【０１３８】

特定の態様において、免疫療法薬に対する毒性を試験するのに適切な動物モデル、特にマウスモデルがないことが想定される。理論に拘束されないが、いくつかの態様において、免疫療法薬をマウスに投与することで、必ずしもマウスにおける毒性と関連するいずれかの徴候、症状または特徴がもたらされるわけではない。いくつかの態様において、毒性と関連するいずれかの徴候、症状または特徴がマウスへの免疫療法薬の投与後に顕在化するかどうかは、これまでに特定されていない要素、例えば限定するわけではないが、マウスの遺伝的背景、免疫療法薬の標的もしくは用量および/またはリンパ球除去の様式とタイミングに依存し得る。いくつかの態様において、本明細書において提供する方法で、マウスを用いて、免疫療法薬に対する毒性の動物モデルが作出され得、さらに、そうするために必要な工程および条件が提供され得ることを実証する。本明細書において提供するマウスモデルは、中でも、例えば、毒性の原因機構を試験して特定し、新しい免疫療法薬を評定するための使用、前臨床試験のため、および毒性を予防または低減するための介入の可能性の識別のための役割を果たすことが想定される。

【０１３９】

本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法薬に対する毒性を究明するのに有用であるが、このモデルの研究への応用は毒性の試験に限定されない。例えば、いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、毒性と関係していない免疫療法薬の特徴、例えば免疫療法薬、例えば細胞療法薬、例えばCAR-T細胞療法薬のインビボ拡大増殖、持続および活性を評定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、マウスモデルは、第2の治療用薬剤を免疫療法薬とともに投与することが、免疫療法薬の拡大増殖の速度に、および/または免疫療法薬が腫瘍もしくはがん細胞をインビボで除去する活性もしくは能力および/または免疫療法薬が該免疫療法薬もしくは併用療法の新たな毒性もしくは潜在する毒性を発揮もしくは悪化させる活性もしくは能力にどのように影響し得るかを評定するために使用され得る。いくつかのかかる態様において、第2の治療用薬剤は免疫療法薬の前、免疫療法薬と並行して、または免疫療法薬の後に投与され得る。いくつかの態様において、免疫療法薬と第2の治療用薬剤の投与のタイミングは、両方の薬剤が対象内に同時に存在するようにし、かつ/または免疫療法薬の治療域に対応する対象またはその器官もしくは体液もしくは組織内レベルであるレベルの第1の治

療用薬剤が存在している期間中、あるいは第1の治療用薬剤が免疫療法薬の治療域に対応する対象またはその器官もしくは体液もしくは組織内レベルで、または該レベルの範囲内で存在することが予測または推定される期間中に、第2の治療用薬剤が治療レベルで存在するようにする。したがって、いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法薬の投与のいずれかの様相または転帰を評定または評価するのに有用である。

【０１４０】

提供される方法およびマウスモデルは、免疫療法薬の試験のため、例えば免疫療法薬に対する毒性の研究のための特別な利点をもたらす。マウスは、解剖学、生理現象および遺伝学の観点においてヒトとの多くの類似性を有する；成長および繁殖が速い；小型である；比較的短い寿命を有する。これにより、比較的複雑な生物学的疑問を比較的短期間内で対処することが可能になる。免疫療法薬の試験に関して、ヒトへの免疫療法薬の投与のある特定の様相、例えば、いくつかの場合において免疫療法薬によって発現し得る毒性を反映するマウスモデルを開発することにより、所与の免疫療法薬または免疫療法薬の捕食（predation）もしくは投与のための手順の、他の動物で開発したモデルでは可能でないであろう種々の異なる条件、調整およびバリエーションの評定または評価が可能になる。したがって、いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法処置薬の多くの異なる様相の試験および理解のための有用なツールとなる。

【０１４１】

本明細書において提供する方法の特定の態様において、循環細胞上に発現する抗原を標的とする免疫療法薬が、マウスにおいて毒性を生じさせるために使用される。例えば、いくつかの態様において、免疫療法薬は、B細胞上またはB細胞内に発現する抗原、例えばCD19を標的とする改変細胞、例えばCAR発現細胞を含む細胞組成物である。循環細胞は、局在標的、例えば充実性腫瘍上に発現する抗原とは対照的に、全身に分散されている標的をもたらす。いくつかの態様において、標的が分散されているという性状により、改変細胞の急速な拡大増殖、広範な炎症、ロバストなサイトカイン放出および/または複数の器官もしくは組織に対する損傷が可能となり得る。したがって、いくつかの態様において、本明細書において提供する毒性のマウスモデルを作出するための方法は、循環細胞上に発現する抗原を標的とする免疫療法薬を投与する1つまたは複数の工程を含む。

【０１４２】

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

【０１４３】

特許文書、科学論文およびデータベースを含めて、本出願において参照されるすべての刊行物は、あたかもそれぞれの個々の刊行物が個々に参照により組み入れられているかのように、すべての目的のために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、特許出願、公開特許出願および他の刊行物において示される定義と相反するかまたは他の形で矛盾する場合は、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に優先する。

【０１４４】

本明細書において使用するセクション見出しは構成上の目的のためだけであり、記載されている主題を限定するものとして解釈してはならない。

【０１４５】

I.免疫療法薬に対する毒性のマウスモデル

免疫療法薬に対する毒性のマウスモデルが、本明細書において提供される。いくつかの

態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法薬、例えばキメラ抗原受容体（CAR）発現細胞の組成物とリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法、例えばシクロホスファミド（CPA）が投与されるマウスであるか、あるいは該マウスを含む。特定の態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法薬が投与される、低レベルまたは低量の1種または複数種の免疫細胞集団を有するマウスであるか、あるいは該マウスを含む。特定の態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の後に免疫療法薬が投与されるマウスであるか、あるいは該マウスを含む。特定の態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、低レベルまたは低量の1つまたは複数のリンパ球集団、例えばT細胞および/またはB細胞を有するマウスであって少なくとも一部の免疫療法薬を含むマウスであるか、あるいは該マウスを含む。例えば、いくつかの態様において、免疫療法薬はマウス内に循環している、および/または1つまたは複数の器官および組織内に存在している。特定の態様において、1つまたは複数のリンパ球集団のレベルまたは量は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法での事前処置によって低減されている。いくつかの態様において、免疫療法薬は、組み換え受容体（例えばCAR）を発現する1つまたは複数の細胞を含有する細胞組成物である。いくつかの態様において、組み換え受容体は、マウス抗原、例えばマウスB細胞抗原もしくはマウスCD19に結合し、かつ/またはそれを認識する。

【０１４６】

特定の態様において、マウスモデルのマウスを作出するための方法が、本明細書において提供される。いくつかの態様において、方法は、免疫療法薬を投与する1つまたは複数の工程、およびマウスの1つまたは複数のリンパ球集団を減少させる1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、1つまたは複数のリンパ球集団は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を投与することによって低減される。いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、1種または複数種のリンパ球集団が減少したマウスに免疫療法薬を投与する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、方法は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与されているマウスに免疫療法薬を投与する1つまたは複数の工程を含む。いくつかの態様において、方法は、該モデルの徴候、症状、または転帰を検出および/または測定する工程を含む。特定の態様において、当該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は、毒性であるか、あるいは毒性と関係している。いくつかの態様において、組み換え受容体（例えばCAR）を発現する1つまたは複数の細胞を含有する細胞組成物である免疫療法薬が投与される。いくつかの態様において、マウス抗原、例えばマウスB細胞抗原もしくはマウスCD19に結合し、かつ/またはそれを認識する組み換え受容体（例えばCAR）を発現する1つまたは複数の細胞を含有する細胞組成物であるか、あるいは該細胞組成物を含む免疫療法薬。

【０１４７】

特定の態様において、免疫療法薬は、1つまたは複数のリンパ球集団が減少したマウスに投与される。特定の態様において、1つまたは複数のリンパ球集団の減少は、該リンパ球の完全な減少、除去、または破壊ではない。したがって、特定の態様において、免疫療法薬は、ある量の1つまたは複数のリンパ球集団を有するマウスに投与される。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与によって、1つまたは複数のリンパ球集団は完全には低減、除去、または破壊されない。いくつかの態様において、免疫療法薬および/またはリンパ球除去剤は、免疫適格マウスに、例えば、正常な免疫応答または障害されていない免疫応答を有することができるマウスに投与される。いくつかの態様において、マウスはリンパ球の低減を有し、ここで、該低減は完全な低減ではない。特定の態様において、マウスは、免疫不全マウスではなく、例えば免疫不全マウス系統のマウス、および/または免疫応答を起こすことなく異種移植片（例えばヒト細胞）を受容するのに適切でありかつ/またはそれを受容することができるマウスではない。

【０１４８】

いくつかの態様において、本明細書において提供する方法により、マウスにおいてB細胞レベルの低減または除去がもたらされる。特定の態様において、本明細書において提供

する方法によりB細胞形成不全がもたらされる。特定の態様において、リンパ球除去剤と、B細胞に結合しかつ/またはB細胞を標的とする免疫療法薬とが、マウスに投与される。特定の態様において、当該モデルの徴候、症状、または転帰は、B細胞形成不全であるか、またはB細胞形成不全を含む。

【０１４９】

いくつかの態様において、本明細書において提供するモデルのマウスに1つまたは複数の細胞が投与され得る。いくつかの態様において、当該1つまたは複数の細胞は、免疫療法薬によって認識される抗原および/または免疫療法薬によって結合される抗原を発現する抗原発現細胞である。特定の態様において、抗原発現細胞は、免疫療法薬（例えばCAR発現細胞）の追加の標的を提供する。いくつかの態様において、抗原発現細胞の投与により、例えば免疫療法薬の追加の標的が提供されることによって、免疫療法薬の拡大増殖、持続、および/または活性が増大し得る。特定の態様において、抗原発現細胞の投与により、マウスモデルと関連する徴候、症状、または転帰が変化し得る。例えば、いくつかの態様において、抗原発現細胞は、1つまたは複数の徴候、症状、もしくは転帰、または毒性の度合または重症度を増大させ得る。特定の態様において、抗原発現細胞はがんおよび/または腫瘍細胞であり、その消失が免疫療法薬の活性を評価するために使用され得る。特定の態様において、免疫療法薬の活性に対する追加の薬剤または試験薬剤の効果が、抗原発現細胞を含みかつ/または抗原発現細胞が投与されている本明細書において提供するマウスモデルのマウスにおいて評定され得る。特定の態様において、抗原発現細胞は、マウス細胞であり、かつ/またはマウス細胞に由来する安定な細胞株のものである。いくつかの態様において、抗原発現細胞はマウスと同系である。

【０１５０】

いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、マウスモデルと関連する徴候、症状、および/または転帰を検討するのに有用である。いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、ヒト対象でみられる1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を再現し、かつ/またはそれらのモデルである。いくつかの態様において、当該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は、免疫療法薬のインビボ拡大増殖、持続、分布、および/または活性であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、本明細書において提供するモデルは、ヒトにおいて発生し得る毒性（例えばCRSまたは神経毒性）のモデルにするのに特に有用である。いくつかの態様において、本明細書において提供するモデルは、ヒトにおいて観察される細胞療法薬に対する毒性（例えば重度の神経毒性および/もしくはCRS）の一因となり得るかまたは該毒性と関連し得る様相、症状、特質、および/または特徴の評価、評定、および/または研究に有用である。いくつかの態様において、このような特徴としては、限定するわけではないが、全身性炎症応答を示す、血清サイトカインの上昇および血液化学検査値の変化、血清アルブミンおよびグルコースレベルの低下、サイトカインおよびケモカインの発現と関連する遺伝子発現の変化、ミクログリアの活性化、内皮の炎症、ならびに酸化ストレス、脾臓、肝臓、および肺を含む臓器で観察される病状、ならびに体重の減少および体温の低下が挙げられる。

【０１５１】

いくつかの態様において、本明細書において提供する毒性モデルのマウスは、1つまたは複数のがん性細胞、例えばがん性B細胞を有し得る。特定の態様において、がん細胞は、免疫療法薬、例えばCAR発現細胞の追加の標的を提供する。例えば、いくつかの態様において、マウスに、CD19を発現するがん性および/または腫瘍形成性のB細胞が注射され、続いて抗CD19 CAR発現細胞が輸注される。特定の態様において、がん性B細胞によって提供される追加の標的は、CAR発現細胞の急速なインビボ拡大増殖をもたらす。いくつかの態様において、急速なインビボ拡大増殖は、高い度合の重症度または毒性によってなされ得る。したがって、いくつかの態様において、当該モデルにおける毒性の度合または重症度は、がん性および/もしくは腫瘍形成性の細胞が注射されたか、または該細胞を有するマウスにおいて、増大するか、または高まる。

【０１５２】
いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法薬と関連する毒性を試験するのに有用である。いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法薬（例えばT細胞療法薬）と関連する、ヒト対象でみられる1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を再現する。特定の態様において、徴候、症状、および/または症状は、毒性の徴候、症状、および/または症状である。特定の態様において、本明細書において提供するモデルは、ヒトにおいて発生し得る毒性（例えばCRSまたは神経毒性）のモデルにするのに特に有用である。特定の態様において、本明細書において提供するモデルは、例えば組み換え抗原受容体発現細胞、例えばキメラ抗原受容体（CAR）を有する治療用T細胞療法薬を含む免疫療法薬に対する毒性の前臨床モデルとして有用である。特定の態様において、本明細書において提供するモデルは、ヒトにおいて観察される細胞療法薬に対する毒性（例えば重度の神経毒性および/もしくはCRS）の一因となるかまたは該毒性と関連する、1つまたは複数の様相、症状、特質、および/または特徴のモデルとなる。特定の態様において、かかる症状、特質、および/または特徴としては、限定するわけではないが、改変細胞の急速なインビボ拡大増殖、CAR発現細胞の異なる組織（例えば脳組織）内へのインビボ拡延が挙げられる。いくつかの態様において、このような特徴としては、限定するわけではないが、全身性炎症応答を示す、血清サイトカインの上昇および血液化学検査値の変化、血清アルブミンおよびグルコースレベルの低下、サイトカインおよびケモカインの発現と関連する遺伝子発現の変化、ミクログリアの活性化、内皮の炎症、ならびに酸化ストレス、脾臓、肝臓、および肺を含む臓器で観察される病状、ならびに体重の減少および体温の低下が挙げられる。

【０１５３】
いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法薬に対する毒性、例えば免疫細胞療法薬、例えばCAR T細胞療法薬に対する神経毒性をモデル設計するのに有用である。特定の態様において、提供されるマウスモデルは、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を免疫適格マウスに投与し、次いで続いて免疫療法薬を投与することにより作出される。特定の態様において、免疫適格マウスは、C57BL/6マウスでも、その一系統もしくは亜系統でもない。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与は完全な免疫除去をもたらさない。特定の態様において、免疫療法薬は、免疫適格マウスの細胞もしくは組織または免疫適格マウス内の細胞もしくは組織によって発現される抗原に結合するか、あるいは該抗原を認識する。

【０１５４】
特定の態様において、提供されるマウスモデルは、（ｉ）抗原発現細胞（例えばがん細胞）を免疫適格マウスに注射し、（ｉｉ）続いてリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を投与し、次いで（ｉｉｉ）続いて、抗原発現細胞の抗原に結合するかまたは該抗原を認識する免疫療法薬を投与することにより、作出される。特定の態様において、抗原発現細胞はマウスにおいて免疫応答を誘発しない。特定の態様において、免疫適格マウスは、C57BL/6マウスでも、その一系統もしくは亜系統でもない。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与は完全な免疫除去をもたらさない。

【０１５５】
A.マウス
いくつかの態様において、毒性のマウスモデルは、本明細書において提供する方法をマウスに対して行うこと、実施すること、および/または実行することにより、作出および/または作成される。特定の態様において、マウスは成体マウスである。特定の態様において、マウスは雄マウスである。いくつかの態様において、マウスは雌マウスである。特定の態様において、マウスは、約3週齢もしくは少なくとも約3週齢、約4週齢もしくは少なくとも約4週齢、約5週齢もしくは少なくとも約5週齢、約6週齢もしくは少なくとも約6週齢、約7週齢もしくは少なくとも約7週齢、約8週齢もしくは少なくとも約8週齢、約9週齢もしくは少なくとも約9週齢、約10週齢もしくは少なくとも約10週齢、約11週齢もしくは少なくとも約11週齢、約12週齢もしくは少なくとも約12週齢、約14週齢もしくは少なくと

も約14週齢、約16週齢もしくは少なくとも約16週齢、約18週齢もしくは少なくとも約18週齢、約20週齢もしくは少なくとも約20週齢、約24週齢もしくは少なくとも約24週齢、約28週齢もしくは少なくとも約28週齢、約32週齢もしくは少なくとも約32週齢、約6ヶ月齢もしくは少なくとも約6ヶ月齢、約9ヶ月齢もしくは少なくとも約9ヶ月齢、約12ヶ月齢もしくは少なくとも約12ヶ月齢、約15ヶ月齢もしくは少なくとも約15ヶ月齢、約18ヶ月齢もしくは少なくとも約18ヶ月齢、約21ヶ月齢もしくは少なくとも約21ヶ月齢、または約24ヶ月齢もしくは少なくとも約24ヶ月齢である。

【０１５６】

いくつかの態様において、マウスは免疫不全および/または免疫抑制状態のマウスではない。いくつかの態様において、免疫不全および/または免疫抑制状態のマウスとしては、異種移植片、例えばヒト腫瘍および/またはがん細胞異種移植片に使用され得る系統および亜系統のマウスが挙げられる。いくつかの態様において、免疫不全および/または免疫抑制状態のマウスは、別の種、例えばヒトに由来するタンパク質または細胞が、この外来タンパク質または細胞を拒絶することなく、および/または該外来タンパク質または細胞に対して免疫応答を起こすことなく注射され得る（than can be injected）マウスである。免疫不全および/または免疫抑制状態のマウスの例としては、胸腺欠損ヌードマウス、重症複合免疫不全（SCID）マウス、および非肥満糖尿病（NOD）/SCIDヒト化マウスが挙げられる。いくつかの態様において、毒性のマウスモデルは、本明細書において提供する方法を、免疫不全マウスおよび/または免疫抑制マウスではないマウスに対して行うこと、実施すること、および/または実行することにより、作出および/または作成される。

【０１５７】

特定の態様において、マウスは、1種もしくは複数種のヒト化タンパク質もしくはキメラタンパク質を発現し、かつ/または該タンパク質を発現することができる。特定の態様において、当該1種または複数種のヒト化タンパク質またはキメラタンパク質は、免疫細胞によって発現および/または放出されるタンパク質である。特定の態様において、免疫細胞はリンパ球である。特定の態様において、リンパ球はT細胞またはB細胞である。特定の態様において、当該1種または複数種のヒト化タンパク質もしくはキメラタンパク質は、ヒト化型もしくはキメラのMHCタンパク質および/またはヒト化型もしくはキメラのTCRタンパク質であるか、あるいは該タンパク質を含む。特定の態様において、当該1種または複数種のヒト化型および/またはキメラのタンパク質はヒト抗体またはキメラ抗体であるか、あるいは該抗体を含む。

【０１５８】

いくつかの態様において、マウスは免疫適格である。特定の態様において、免疫適格マウスは、例えば抗原に対して免疫応答を生じることができるマウスである。いくつかの態様において、免疫適格マウスは、外来の細胞もしくはタンパク質、例えばヒトの細胞もしくはタンパク質を拒絶することができる、および/または該細胞もしくはタンパク質に対する免疫応答を生じることができる。特定の態様において、毒性のマウスモデルは、本明細書において提供する方法を、免疫適格であるマウスに対して行うこと、実施すること、および/または実行することにより作出および/または作成される。

【０１５９】

いくつかの態様において、マウスは異系交配系統である。特定の態様において、異系交配マウス系統は、最大のヘテロ接合性が維持されるように交配された遺伝的多様性の動物の少なくとも4世代にわたる閉鎖集団である。異系交配系統は、例えば市販品として入手可能であり、Chia et al.Nature Genetics 37（11）:1181-1186（2005）およびFesting ILAR Journal 55（3）:399-404（2014）に詳細に記載されている。加えて、Institute for Laboratory Animal Researchは、そのウェブサイト（dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/）上に、指定系統および在庫ならびにその供給業者について実験動物供給業者のウェブサイトを検索するツールを有する。International Mouse Strain Resource（http://www.imsr.org/）は、ワールドワイドに入手可能な系統および在庫のデータベースであり、リポジトリのコントリビューションによる最新情報を有する。

【０１６０】
いくつかの態様において、マウスは同系交配系統である。特定の態様において、同系交配マウス系統を本明細書において提供する方法で使用することの利点は、同系交配系統の個々のマウスに由来する細胞が、同じ同系交配系統の異なる個々のマウスに、該細胞に対する免疫応答が誘発されることなく、いずれの免疫抑制剤での介入または処置を必要とすることなく輸注されおよび/または投与され得ることであることが想定される。特定の態様において、細胞療法薬に対する毒性のマウスモデルは、同系交配マウス系統の1種または複数種のマウスから作出される。特定の態様において、当該モデルは、同系交配マウス系統の亜系統の1種または複数種のマウスから作出される。

【０１６１】
特定の態様において、同系交配されマウス系統としては、限定するわけではないが、129S1、129T2、129X1、129P3、129P1、A、AKR、BALB/c、C3H、C57BL/10、C57BLKS、C57BR/cd、C57L、CAST/Ei、CBA、DBA/1、DBA/2、FVB、MRL、NOD、SJL、MOLF/Ei、SWR、NOR、NZB、NZW、RBF、BUB、I、LP、NON、P、PL、RIIS、SM、C58、ALR、ALS、BPH、BPL、BPN、DDY、EL、KK、LG、MA、NH、NZM2410、NZO、RF、SB、SEA、SI、SOD1、SPRET/Ei、WSB/Ei、YBR、およびこれらの各マウス系統のすべての同系交配亜系統が挙げられる。

【０１６２】
特定の態様において、マウスは同系交配亜系統である。特定の態様において、亜系統は、同じマウス系統の他のマウス、コロニーおよび/または集団と遺伝的に異なる同じマウス系統内のマウスのコロニーおよび/または集団である。例えば、いくつかの態様において、亜系統は、同じ同系交配系統の2つのコロニーが10世代より長く離れている場合に生じ得、あるいはいくつかの態様において、亜系統は、同じ系統の別々のコロニー間に公知の遺伝的差異がみられる場合に生じ得る。また、いくつかの態様において、異なる亜系統間の遺伝的差異は、後続世代において固定状態となる、および/または自然発生的変異の結果となる、分離時に先祖に残存しているヘテロ接合性の結果であり得る（例えば、遺伝的浮動）。

【０１６３】
特定の態様において、適切な亜系統としては、限定するわけではないが、129S1/SvImJ、129T2/SvEmsJ、129X1/SvJ、129P3/J、A/J、AKR/J、BALB/cByJ、BALB/cJ、BTBR T^{+}tf/J、BUB/BnJ、C3H/HeJ、C3H/HeOuJ、C3HeB/FeJ、C57BL/10J、C57L/J、C58/J、C57BR/cdJ、CBA/CaHN-Btkxid/J、CBA/J、DBA/1J、CAST/EiJ、DBA/1LacJ、DBA/2J、DDY/Jc1SidSeyFrkJ、FVB/NJ、KK/H1J、MRL/MpJ、MOLF/EiJ、NONcNZO10/LtJ、NON/ShiLtJ、NOD/ShiLtJ、NZL/LtJ、PL/J、SM/J、SJL/J、SWR/J、NOR/LtJ、NZB/B1NJ、NZW/LacJ、PWD/PhJ、RBF/DnJ、WSB/EiJ、129S6/SvEvTac、AJTAC、BALB/cAnNTac、BALB/cJBomTac、BALB/cABomTac、C57BL/6NTac、C57BL/6JBomTac、C57BL/10SgAiTac、C3H/HeNTac、CBA/JBomTac、DBA/1JBomTac、DBA/2NTac、DBA/2JBomTac、FVB/NTac、NOD/MrkTac、NZM/AegTac、SJL/JcrNTac、BALB/cAnNCr1BR、C3H/HeNCr1BR、C57BL/6NCr1BR、DBA/2NCr1BR、FVB/NCr1BR、C.B-17/IcrCr1BR、129/SvPasIcoCr1BR、SJL/Jor1IcoCr1BR、A/Jo1aHsd、BALB/cAnNHsd、C3H/HeNHsd、C57BL/10ScNHsd、C57BL/6NHsd、CBA/JCrHsd、DBA/2NHsd、FVB/NHsd、SAMP1/KaHsd、SAMP6/TaHsd、SAMP8/TaHsd、SAMP10/TaHsd、SJL/JCrHsd、AKR/O1aHsd、BiozziABII/RijIIsd、C57BL/6JO1aHsd、FVB/NhanIIsd、MRL/MpO1aIIsd、NZB/O1aIIsd、NZW/O1aHsd、SWR/O1aHsd、129P2/O1aHsd、および129S2/SvHsdが挙げられる。特定の態様において、同系交配マウス系統は、トランスジェニック、ノックアウト、siRNAおよび/もしくはCRISPR手法または他の遺伝子操作技術によって作成される、兄弟を姉妹と、または親-子孫間で連続10世代またはそれより長くにわたって交配されている系統である。

【０１６４】
特定の態様において、マウスはC57BL/6マウスではない。特定の態様において、マウスはC57BL/6の亜系統ではない。いくつかの態様において、マウスは、C57BL/6J、C57BL/6JJcl、C57BL/6JJmsSlc、C57BL/6NJcl、C57BL/6NCrlCrlj、C57BL/6Ntac、および/またはC57BL/6CrSlcマウスではない。特定の態様において、マウスは、約100％未満、約90％未満、

約80％未満、約75％未満、約70％未満、約60％未満、約50％未満、約40％未満、約34％未満、約30％未満、約25％未満、約20％未満、約12.5％未満、約10％未満、約6.25％未満、約5％未満、約4％未満、約3％未満、約2％未満、約1％未満、約0.1％未満、または約0.01％未満のC57BL/6バックグラウンドを有する。いくつかの態様において、マウスは、約100％未満、約90％未満、約80％未満、約75％未満、約70％未満、約60％未満、約50％未満、約40％未満、約34％未満、約30％未満、約25％未満、約20％未満、約12.5％未満、約10％未満、約6.25％未満、約5％未満、約4％未満、約3％未満、約2％未満、約1％未満、約0.1％未満、または約0.01％未満のC57BL/6J、C57BL/6JJcl、C57BL/6JJmsSlc、C57BL/6NJcl、C57BL/6NCrlCrlj、C57BL/6Ntac、および/またはC57BL/6CrSlcバックグラウンドを有する。

【０１６５】

特定の態様において、マウスモデルが免疫療法薬に対する毒性のモデルとしての機能を果たす能力は、マウスの系統および/またはマウスの遺伝的背景に部分的に依存する。例えば、いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、C57BL/6マウスに対して実施されず、行われず、かつ/または実行されない。特定の態様において、C57BL/6マウスは、このマウスが他の系統のマウス、例えばBALB/cマウスと比べて低い、および/または遅い免疫応答および/または炎症応答を有するため、細胞療法薬に対する毒性のモデルにするのに適切ではない。例えば、いくつかの態様において、本明細書において提供する方法により、C57BL/6マウスでは他の系統より刺激される発現が低度であり、かつ/または刺激されるサイトカインが少ない。特定の態様において、ヒトでみられる細胞療法薬に対する毒性に対応する毒性の様相、特質および/または表現型はC57BL/6マウスでは再現されない。したがって、いくつかの態様において、毒性を試験するのに適切なマウスモデルの開発および/または認定におけるこれまでの困難さは一部において、研究目的のためのC57BL/6マウスの普及のためである。

【０１６６】

いくつかの態様において、C57BL/6マウスの免疫応答の障害は、少なくとも一部において、C57BL/6マウスがNod様受容体ピリンドメイン含有12（NLRP12）遺伝子内に変異を有し得るという事実に起因する。C57BL/6Jマウスにおいて免疫応答を阻害するNLRP12ミスセンス変異が最近確認された。究明により、この変異は1971年より前に発生したことが明らかになり、おそらく罹病マウスモデルに関して実施された数十年間の研究に影響を与えている。NLRP12は、自然免疫系の免疫細胞の輸送およびサイトカイン産生を調節する成分である。C57BL/6J変異（3,222,537位のGがAに、Chr.7）は、NLRP12において、タンパク質-タンパク質間相互作用に推定的に重要な保存されたロイシンリッチリピート（LRR）ドメイン内にアミノ酸置換（残基1034のアルギニンがリシンに）を引き起こす。影響を受けたNLRP12のLRRドメインは、哺乳動物間で高度に保存されている。ハツカネズミ属では、2つの重要な例外：1）1034位のリシン（K）のアルギニン（R）への置換、および2）1035位のメチオニン（M）/バリン（V）のリシン（K）への置換がみられる。本質的に、このドメイン内の1034位のリシンは、ハツカネズミ属において残基1個分シフトされる。その後のC57BL/6J変異によってこのドメイン内に2つのリシン残基が導入されたことは注目に値し、これは、すべての哺乳動物の中でも珍しい。この高度に保存されたドメイン内の2つのリシンは、おそらくタンパク質-タンパク質間相互作用またはNLRP12の翻訳後調節に影響を及ぼし得る。どのマウスNLRP12バリアントがどれだけヒトNLRP12に機能的に匹敵するかは不明である；しかしながら、データにより、C57BL/6J NLRP12バリアントは、他のマウス系統（例えば、BALB/c）由来のNLRP12と比べて機能喪失変異であることが示されている（Ulland et al,Nature Communications 7:13180（2016）参照）。したがって、いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、残基1034のアルギニンがリシンである変異型および/またはバリアントNLRPポリペプチドをコードするNLRP12遺伝子が1コピー以下であるマウスに対して実行され、実施され、かつ/または行われる。

【０１６７】

いくつかの態様において、マウスが有する、1つまたは複数のミスセンス変異を有するN

LRP12変異体および/またはバリアントは、2コピー未満である。特定の態様において、マウスは、1つもしくは複数のミスセンス変異を有する1コピー以下のNLRP12変異体を有し、かつ/または1つもしくは複数のミスセンス変異を有する1つ以下のNLRPバリアントを有する。特定の態様において、1つまたは複数のミスセンス変異を有するNLRP12変異体および/またはバリアントにより、刺激に対して欠陥性の好中球動員がもたらされる。いくつかの態様において、NLRP12変異体またはバリアントにより、NLRP12変異体および/またはバリアントのコピーを有しないマウスと比べて少なくとも10％、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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％、少なくとも97％、少なくとも99％、少なくとも99.9％および/または少なくとも99.99％の刺激に対する好中球動員の低減がもたらされる。特定の態様において、NLRP12変異体またはバリアントは、残基1034においてアルギニンからリシンへの置換を有するNLRPポリペプチドをコードしている。特定の態様において、刺激に対する好中球動員はルーチン作業として、例えばUlland et al,Nature Communications 7:13180（2016）に記載のようにして評価され得る。

【０１６８】

特定の態様において、マウスでの刺激に応答した好中球動員は、残基1034においてアルギニンからリシンへの置換を有しないNLRP12ポリペプチドをコードしているNLRP12変異体および/またはバリアント遺伝子コピーを有しないマウスにおける同じ曝露に応答した好中球動員の少なくとも50％、少なくとも60％、少なくとも70％、少なくとも80％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも97％、少なくとも99％である。いくつかの態様において、マウスでの刺激に応答した好中球動員は、残基1034においてアルギニンからリシンへの置換を有しないNLRP12ポリペプチドをコードしているNLRP12変異体および/またはバリアント遺伝子コピーを有しないマウスにおける同じ曝露に応答した好中球動員の少なくとも50％、少なくとも60％、少なくとも70％、少なくとも80％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも97％、少なくとも99％である。

【０１６９】

特定の態様において、C57BL/6マウスは、1つまたは複数のミスセンス変異を有する1コピーまたは複数コピーのNLRP12変異体および/またはバリアント遺伝子を含む。特定の態様において、C57BL/6マウスは、残基1034においてアルギニンからリシンへの置換を有しないNLRP12ポリペプチドをコードしている1コピーまたは複数コピーのNLRP12変異体および/またはバリアント遺伝子を含む。

【０１７０】

いくつかの態様において、マウスでの抗原に応答した循環炎症促進性サイトカインの量またはレベルの増大はC57BL/6マウスより大きい。特定の態様において、マウスは、抗原に曝露されたC57BL/6マウス、例えば同じかまたは同様の条件下で抗原に曝露されたC57BL/6マウスでは増大しない1種または複数種の炎症促進性サイトカインのレベルまたは量の増大を有する。炎症促進性サイトカインとしては、限定するわけではないが、インターロイキン（IL）、例えばIL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10およびIL-18ならびに腫瘍壊死因子（TNF）、IFN-ガンマ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2が挙げられる。

【０１７１】

いくつかの態様において、マウスの遺伝的背景はルーチン作業として調べられ得、特定のマウス系統と関連するSNPおよび多型、例えば、公衆に利用可能なデータベース、例えばJackson Laboratoriesによって保持されているMouse Genome Informaticsによって特定されるSNPおよび/または多型を同定することなどの遺伝学手法が挙げられ得る。

【０１７２】

特定の態様において、マウスはBALB/cマウスである。特定の態様において、マウスはBALB/c亜系統である。いくつかの態様において、マウスはBALB/cJ、BALB/cAnNCr、BALB/cByJまたはBALB/cCumマウスである。特定の態様において、マウスは、少なくとも約10％、少なくとも約25％、少なくとも約30％、少なくとも約40％、少なくとも約50％、少なくとも

約60％、少なくとも約70％、少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約87.5％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、少なくとも約99％、または少なくとも約99.9％のBALB/cバックグラウンドを有する。特定の態様において、マウスは、10％、少なくとも25％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、少なくとも60％、少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも87.5％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも97％、少なくとも99％、または少なくとも99.9％のBALB/cJ、BALB/cAnNCr、BALB/cByJ、またはBALB/cCumバックグラウンドを有する。

【０１７３】

いくつかの態様において、マウスは、リンパ球集団および/または免疫細胞集団の1つまたは複数の集団が減少している。特定の態様において、マウスにはリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与されている。特定の態様において、リンパ球または免疫細胞の該1つまたは複数の集団は、免疫適格マウス、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法が投与されていない免疫適格マウスおよび/または本明細書に記載のいずれかの系統および/または亜系統の免疫適格マウスに関して低減されている。特定の態様において、リンパ球または免疫細胞の集団は、全リンパ球、全免疫細胞、T細胞、B細胞、および/またはナチュラルキラー細胞であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、リンパ球または免疫細胞の集団は、エフェクターT細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、メモリーT細胞、制御性（抑制性）T細胞、ナチュラルキラーT細胞、粘膜関連インバリアントT細胞、ガンマデルタT細胞、形質細胞、メモリーB細胞、濾胞B細胞、辺縁帯B細胞、B1細胞、B2細胞、制御性B細胞および/またはナチュラルキラー細胞であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、当該1種または複数種のリンパ球は、$CD45^+$細胞、$CD11b^+$細胞、$CD45^{hi}$；$CD11b^+$細胞、B細胞、T細胞、$CD4^+$細胞、および/または$CD8^+$細胞であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、マウスは、血液1μlあたり0.0001～1,000個もしくは約0.0001～1,000個、0.0001～0.1個もしくは約0.0001～0.1個、0.001～1個もしくは約0.001～1個、0.01～10個もしくは約0.01～10個、0.1～10個もしくは約0.1～10個、0.1～100個もしくは約0.1～100個、0.1～50個もしくは約0.1～50個、1～10個もしくは約1～10個、1～100個もしくは約1～100個、10～1,000個もしくは約10～1,000個、10～500個もしくは約10～500個、2.5～250個もしくは約2.5～250個、5～1,000個もしくは約5～1,000個、または0.01～10個もしくは約0.01～10個（それぞれ両端の値を含む）のリンパ球または免疫細胞の集団を有する。

【０１７４】

いくつかの態様において、マウスは、1つまたは複数の外来性細胞、例えば免疫療法薬によって結合および/または認識される抗原を発現する別のマウスおよび/または細胞株に由来する細胞、例えば抗原発現細胞を有する。いくつかの態様において、外来性細胞、例えば該抗原を発現する別のマウスおよび/または細胞株に由来する細胞はマウスに投与、注射または輸注されている。特定の態様において、マウスは、5×10^4～1×10^9もしくは約5×10^4～約1×10^9個の抗原発現細胞、1×10^5～1×10^8もしくは約1×10^5～約1×10^8個のCD4＋抗原発現細胞、1×10^5～1×10^6もしくは約1×10^5～約1×10^6個の抗原発現細胞、5×10^5～1×10^7もしくは約5×10^5～約1×10^7個の抗原発現細胞、2×10^5～1×10^7もしくは約2×10^5～約1×10^7個の抗原発現細胞、5×10^5～5×10^7もしくは約5×10^5～約5×10^7個の抗原発現細胞、1×10^5～1×10^7もしくは約1×10^5～約1×10^7個の抗原発現細胞、1×10^7～1×10^8もしくは約1×10^7～約1×10^8個の抗原発現細胞、5×10^5～5×10^7もしくは約5×10^5～約5×10^7個の抗原発現細胞、1×10^6～1×10^8もしくは約1×10^6～約1×10^8個の抗原発現細胞、1×10^7～1×10^9もしくは約1×10^7～約1×10^9個の抗原発現細胞、1×10^5～1×10^8もしくは約1×10^5～約1×10^8個の抗原発現細胞を有するか、または該数の抗原発現細胞が注射および/もしくは輸注されている（それぞれ両端の値を含む）。特定の態様において、マウスは、1×10^5、少なくとも1×10^5もしくは約1×10^5、2×10^5、少なくとも2×10^5もしくは約2×10^5、2.5×10^5、少なくとも2.5×10^5もしくは約2.5×10^5、3×10^5、少なくとも3×10^5もしくは約3×10^5、4×10^5、少なくとも4×10^5もしくは約4×10^5、5×10^5、少なくとも5×10^5もしくは約5×10^5、6×10^5、少なくとも6×10^5もしくは約6×10^5、7×10^5、少なく

とも7×10^5もしくは約7×10^5、7.5×10^5、少なくとも7.5×10^5もしくは約7.5×10^5、8×10^5、少なくとも8×10^5もしくは約8×10^5、9×10^5、少なくとも9×10^5もしくは約9×10^5、1×10^6、少なくとも1×10^6もしくは約1×10^6、2×10^6、少なくとも2×10^6もしくは約2×10^6、2.5×10^6、少なくとも2.5×10^6もしくは約2.5×10^6、3×10^6、少なくとも3×10^6もしくは約3×10^6、4×10^6、少なくとも4×10^6もしくは約4×10^6、5×10^6、少なくとも5×10^6もしくは約5×10^6、6×10^6、少なくとも6×10^6もしくは約6×10^6、7×10^6、少なくとも7×10^6もしくは約7×10^6、8×10^6、少なくとも8×10^6もしくは約8×10^6、9×10^6、少なくとも9×10^6もしくは約9×10^6、1×10^7、少なくとも1×10^7もしくは約1×10^7、1.1×10^7、少なくとも1.1×10^7もしくは約1.1×10^7、1.2×10^7、少なくとも1.2×10^7もしくは約1.2×10^7、1.25×10^7、少なくとも1.25×10^7もしくは約1.25×10^7、1.3×10^7、少なくとも1.3×10^7もしくは約1.3×10^7、1.4×10^7、少なくとも1.4×10^7もしくは約1.4×10^7、1.5×10^7、少なくとも1.5×10^7もしくは約1.5×10^7、1.6×10^7、少なくとも1.6×10^7もしくは約1.6×10^7、1.7×10^7、少なくとも1.7×10^7もしくは約1.7×10^7、1.75×10^7、少なくとも1.75×10^7もしくは約1.75×10^7、1.8×10^7、少なくとも1.8×10^7もしくは約1.8×10^7、1.9×10^7、少なくとも1.9×10^7もしくは約1.9×10^7、2×10^7、少なくとも2×10^7もしくは約2×10^7、2.5×10^7、少なくとも2.5×10^7もしくは約2.5×10^7、5×10^7、少なくとも5×10^7もしくは約5×10^7、7.5×10^7、少なくとも7.5×10^7もしくは約7.5×10^7、3×10^7、少なくとも3×10^7もしくは約3×10^7、3.5×10^7、少なくとも3.5×10^7もしくは約3.5×10^7、4×10^7、少なくとも4×10^7もしくは約4×10^7、5×10^7、少なくとも5×10^7もしくは約5×10^7、7×10^7、少なくとも7×10^7もしくは約7×10^7、8×10^7、少なくとも8×10^7もしくは約8×10^7、9×10^7、少なくとも9×10^7もしくは約9×10^7、1×10^8、少なくとも1×10^8もしくは約1×10^8、2×10^8、少なくとも2×10^8もしくは約2×10^8、3×10^8、少なくとも3×10^8もしくは約3×10^8、4×10^8、少なくとも4×10^8もしくは約4×10^8、5×10^8、少なくとも5×10^8もしくは約5×10^8、6×10^7、少なくとも6×10^7もしくは約6×10^7、7×10^8、少なくとも7×10^8もしくは約7×10^8、8×10^8、少なくとも8×10^8もしくは約8×10^8、1×10^8、少なくとも1×10^8もしくは約1×10^8、1×10^9、少なくとも1×10^9もしくは約1×10^9、5×10^9、少なくとも5×10^9もしくは約5×10^9または1×10^{10}、少なくとも1×10^{10}もしくは約1×10^{10}個の量の抗原発現細胞を有するか、あるいは該量の抗原発現細胞が注射および/または輸注されている。

【０１７５】

B.リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法

いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法をマウスに投与する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法によりマウスにおいて1種または複数種のリンパ球のレベルおよび/または量が低減される。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法によりマウスにおいて1種または複数種の循環リンパ球のレベルおよび/または量が低減される。いくつかの態様において、1つまたは複数のリンパ球集団は、T細胞、B細胞、および/またはナチュラルキラー細胞であるか、あるいはそれらを含む。

【０１７６】

いくつかの態様において、当該1種または複数種のリンパ球は、エフェクターT細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、メモリーT細胞、制御性（抑制性）T細胞、ナチュラルキラーT細胞、粘膜関連インバリアントT細胞、ガンマデルタT細胞、形質細胞、メモリーB細胞、濾胞B細胞、辺縁帯B細胞、B1細胞、B2細胞、制御性B細胞、および/またはナチュラルキラー細胞であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、当該1種または複数種のリンパ球は、$CD45^+$細胞、$CD11b^+$細胞、$CD45^{hi}$；$CD11b^+$細胞、B細胞、T細胞、$CD4^+$細胞、および/または$CD8^+$細胞であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法により、1種または複数種のリンパ球のレベルおよび/または量が、少なくとも10％、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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％、少なくとも97％、少なくとも99％、少なくとも99.9％、または少なく

とも99.99％低減される。いくつかの態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法により、10％～99.99％もしくは約10％～約99.99％、30％～99.9％もしくは約30％～約99.9％、30％～70％もしくは約30％～約70％、40％～80％もしくは約40％～約80％、50％～90％もしくは約50％～約90％、40％～60％もしくは約40％～約60％、50％～70％もしくは約50％～約70％、60％～80％もしくは約60％～約80％、70％～90％もしくは約70％～約90％、75％～99％もしくは約75％～約99％、60％～90％もしくは約60％～約90％、80％～99.9％もしくは約80％～約99.9％、90％～99.9％もしくは約90％～約99.9％、95％～99.99％もしくは約95％～約99.99％、50％～60％もしくは約50％～約60％、55％～65％もしくは約55％～約65％、60％～70％もしくは約60％～約70％、65％～75％もしくは約65％～約75％、70％～80％もしくは約70％～約80％、75％～85％もしくは約75％～約85％、80％～90％もしくは約80％～約90％、85％～95％もしくは約85％～約95％、または80％～100％もしくは約80％～約100％、あるいは約100％（それぞれ両端の値を含む）の該1種または複数種のリンパ球が除去される。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法による該1つまたは複数のリンパ球集団の減少は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与されてから、30分後、約30分後もしくは少なくとも30分後、1時間後、約1時間後もしくは少なくとも1時間後、2時間後、約2時間後もしくは少なくとも2時間後、3時間後、約3時間後もしくは少なくとも3時間後、4時間後、約4時間後もしくは少なくとも4時間後、6時間後、約6時間後もしくは少なくとも6時間後、8時間後、約8時間後もしくは少なくとも8時間後、12時間後、約12時間後もしくは少なくとも12時間後、24時間後、約24時間後もしくは少なくとも24時間後、36時間後、約36時間後もしくは少なくとも36時間後、48時間後、約48時間後もしくは少なくとも48時間後、60時間後、約60時間後もしくは少なくとも60時間後、72時間後、約72時間後もしくは少なくとも72時間後、5日後、約5日後もしくは少なくとも5日後、7日後、約7日後もしくは少なくとも7日後、1週間後、約1週間後もしくは少なくとも1週間後、2週間後、約2週間後もしくは少なくとも2週間後、3週間後、約3週間後もしくは少なくとも3週間後または4週間後、約4週間後もしくは少なくとも4週間後に、測定され、かつ/または調べられる。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法により、100％未満、95％未満、90％未満、または85％未満の該1種または複数種のリンパ球が低減される。

【０１７７】

いくつかの態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は全身照射またはTBIとも称される全身放射線照射ではないか、あるいは該全身放射線照射を含まない。特定の態様において、TBIは全身に送達される放射線処置である。

【０１７８】

特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、すべてのリンパ球を完全には除去しないか、または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を引き起こさない。いくつかの態様において、リンパ球除去療法が投与された後、該1つまたは複数の集団の少なくとも0.001％、少なくとも0.01％、少なくとも0.1％、少なくとも1％、少なくとも5％、少なくとも10％、少なくとも％、少なくとも20％、少なくとも25％、少なくとも30％、少なくとも40％、または少なくとも50％が存在する。特定の態様において、当該1つまたは複数の集団の少なくとも0.001％もしくは少なくとも約0.001％、少なくとも0.01％、少なくとも0.1％、少なくとも1％、少なくとも5％、少なくとも10％、少なくとも％、少なくとも20％、少なくとも25％、少なくとも30％、少なくとも40％、または少なくとも50％が、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与されてから30分後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後、24時間後、36時間後、48時間後、60時間後、72時間後、5日後、7日後、1週間後、2週間後、3週間後、または4週間後に存在する。

【０１７９】

特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、（ｉ）全身照射ではないか、または全身照射を含まず、かつ（ｉｉ）すべてのリンパ球を完全には除去しないか、または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を引き起こさない。

【０１８０】
いくつかの態様において、リンパ球除去剤は、マウスに、例えば免疫適格BALB/cマウスに投与される。特定の態様において、リンパ球除去療法がマウスに投与される。特定の態様において、リンパ球除去療法は、2回用量またはそれより多くの1種または複数種のリンパ球除去剤の投与であるか、あるいは該投与を含む。特定の態様において、リンパ球除去療法は、2種類またはそれより多くの異なるリンパ球除去剤の投与であるか、あるいは該投与を含む。いくつかの態様において、リンパ球除去療法は、少なくとも2、3、4、5、10、20、または50種類の異なるリンパ球除去剤の投与であるか、あるいは該投与を含む。
【０１８１】
特定の態様において、リンパ球除去剤は腫瘍担持マウスに、例えば抗原発現細胞または腫瘍細胞、例えばセクションI.Dに記載されているものが以前に注射されたマウスに投与される。いくつかの態様において、腫瘍量が、直径が、1 mmより大きい、もしくは約1 mmより大きい、もしくは約1 mm、2 mmより大きい、もしくは約2 mmより大きい、もしくは約2 mm、3 mmより大きい、もしくは約3 mmより大きい、もしくは約3 mm、4 mmより大きい、もしくは約4 mm より大きい、もしくは約4 mm、5 mmより大きい、もしくは約5 mm より大きい、もしくは約5 mm、6 mmより大きい、もしくは約6 mm より大きい、もしくは約6 mm、7 mmより大きい、もしくは約7 mmより大きい、もしくは約7 mm、8 mmより大きい、もしくは約8 mmより大きい、もしくは約8 mm、9 mmより大きい、もしくは約9 mmより大きい、もしくは約9 mm、10 mmより大きい、もしくは約10 mmより大きい、もしくは約10 mm、15 mmより大きい、もしくは約15 mm より大きい、もしくは約15 mm、20 mmより大きい、もしくは約20 mmより大きい、もしくは約20 mm、または20 mmより大きい腫瘍サイズであるか、あるいは該腫瘍サイズを含む時点で、リンパ球除去剤がマウスに投与される。いくつかの態様において、腫瘍量は、直径が、1 mm～20 mmもしくは約1 mm～約20 mm、5 mm～15 mmもしくは約5 mm～約15 mm、5 mm～10 mmもしくは約5 mm～約10 mm、または10 mm～15 mmもしくは約10 mm～約15 mmである（両端を含む）。特定の態様において、腫瘍量は、直径が、5 mm、約5 mm、または少なくとも5 mmの腫瘍サイズであるか、あるいは該腫瘍サイズを含む。種々の態様において、腫瘍量は、30 mm^3より大きい、もしくは約30 mm^3より大きい、もしくは約30 mm^3、40 mm^3より大きい、もしくは約40 mm^3より大きい、もしくは約40 mm^3、50 mm^3より大きい、もしくは約50 mm^3より大きい、もしくは約50 mm^3、60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3、70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3、80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3、90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3、100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3、500 mm^3より大きい、もしくは約500 mm^3より大きい、もしくは約500 mm^3または1,000 mm^3より大きい、もしくは約1,000 mm^3より大きい、もしくは約1,000 mm^3の腫瘍体積であるか、あるいは該腫瘍体積を含む。特定の態様において、腫瘍量は、60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3、70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3、80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3、90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3または100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3の腫瘍体積であるか、あるいは該腫瘍体積を含む。腫瘍量を測定する方法および手法は公知であり、Bendandi et al.,J Vaccines Immunol:JVII-120.DOI:10.29011/2575-789X.000020に記載のものが挙げられる。
【０１８２】
いくつかの態様において、リンパ球除去剤は、リンパ球上および/または1つまたは複数のリンパ球集団に存在する抗原を標的とする抗体またはその抗原結合断片であるか、あるいは該抗体またはその抗原結合断片を含む。いくつかの態様において、リンパ球除去剤は、T細胞抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片であるか、あるいは該抗体またはその抗原結合断片を含む。特定の態様において、抗原はCD2、CD3、CD4、CD8、CD11a、CD18および/またはCD52である。

【０１８３】
いくつかの態様において、リンパ球除去剤は、化学療法剤であるか、または化学療法剤を含む。いくつかの態様において、リンパ球除去剤は、アルキル化剤、シスプラチンおよびそのアナログ、代謝アンタゴニスト、トポイソメラーゼ相互作用剤、微小管阻害剤、インターフェロン、インターロイキン-2、ヒストンデアセチラーゼ阻害薬、モノクローナル抗体、エストロゲンモジュレーター、メゲストロールおよび/またはアロマターゼ阻害薬から選択される1種類または複数の化学療法剤であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、リンパ球除去剤は、毒素（例えば、サポリン、リシン、アブリン、臭化エチジウム、ジフテリア毒素、シュードモナス外毒素、および上記に列記した他のもの）；アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、シクロホスファミド、イソファミド、メクロレタミン、メルファランおよびウラシルマスタード；アジリジン、例えばチオテパ；エタンスルホン酸エステル、例えばブスルファン；ニトロソウレア、例えばカルムスチン、ロムスチンおよびストレプトゾシン；白金錯体、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン；生体内還元性アルキル化薬、例えばマイトマイシン、プロカルバジン、ダカルバジンおよびアルトレタミン）；DNA鎖切断剤（例えば、ブレオマイシン）；トポイソメラーゼII阻害薬（例えば、アムサクリン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトザントロン、ドキソルビシン、エトポシドおよびテニポシド）；DNA副溝結合剤（例えば、プリカミジン（plicamydin））；代謝アンタゴニスト（例えば、葉酸アンタゴニスト、例えばメトトレキサートおよびトリメトレキサート；ピリミジンアンタゴニスト、例えばフルオロウラシル、フルオロデオキシウリジン、CB3717、アザシチジン、シタラビンおよびフロクスウリジン；プリンアンタゴニスト、例えばメルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビン、ペントスタチン；アスパラギナーゼ；ならびにリボヌクレオチドレダクターゼ阻害薬、例えばヒドロキシウレア）；チューブリン相互作用剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチンおよびパクリタキセル（タキソール））；ホルモン剤（例えば、エストロゲン；結合型エストロゲン；エチニルエストラディオール；ジエチルスチルベステロール；クロロトリアニセン；イデネストロール（idenestrol）；プロゲスチン、例えばヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル（caproate）、メドロキシプロゲステロンおよびメゲストロール；ならびにアンドロゲン、例えばテストステロン、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロンおよびメチルテストステロン）；副腎コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロンおよびプレドニゾロン）；黄体形成ホルモン放出因子またはゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト（例えば、酢酸ロイプロリドおよび酢酸ゴセレリン）；ならびに抗ホルモン抗原（例えば、タモキシフェン、抗アンドロゲン剤、例えばフルタミド；ならびに抗副腎性薬剤、例えばミトタンおよびアミノグルテチミド）であるか、あるいはそれらを含む。

【０１８４】
いくつかの態様において、リンパ球除去剤はアルキル化剤であるか、あるいはアルキル化剤を含む。特定の態様において、アルキル化剤はナイトロジェンマスタードであるか、あるいはナイトロジェンマスタードを含む。特定の態様において、アルキル化剤は、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、またはウラシルマスタードであるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、アルキル化剤は、アジリジンであるか、あるいはアジリジンを含む。特定の態様において、アルキル化剤は、チオテパであるか、あるいはチオテパを含む。特定の態様において、アルキル化剤は、エタンスルホン酸エステルであるか、あるいはエタンスルホン酸エステルを含む。いくつかの態様において、アルキル化剤は、ブスルファンであるか、あるいはブスルファンを含む。特定の態様において、アルキル化剤は、ニトロソウレアであるか、あるいはニトロソウレアを含む。特定の態様において、アルキル化剤は、カルムスチン、ロムスチン、またはストレプトゾシンであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、アルキル化剤は、白金錯体であるか、あるいは白金錯体を含む。特定の態様において、アルキル化剤は、シスプラチンまたはカルボプラチンであるか、あるいはそれらを含む

。いくつかの態様において、アルキル化剤は、生体内還元性アルキル化薬であるか、あるいは生体内還元性アルキル化薬を含む。いくつかの態様において、アルキル化剤は、マイトマイシン、プロカルバジン、ダカルバジン、またはアルトレタミンであるか、あるいはそれらを含む。

【０１８５】

いくつかの態様において、免疫療法薬は、1回用量または複数回用量の1種または複数種のリンパ球除去剤であるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、単回用量のリンパ球除去剤がマウス（例えば免疫適格マウス）に投与される。特定の態様において、1回用量、2回用量、3回用量、4回用量、5回用量、6回用量、7回用量、8回用量、9回用量、10回用量、10回用量より多く、20回用量より多く、30回用量より多く、40回用量より多く、または50回用量より多くの1種または複数種のリンパ球除去剤がマウスに投与される。いくつかの態様において、1種または複数種のリンパ球除去剤は1回投与される。特定の態様において、複数回用量のリンパ球除去剤が、24時間もしくは約24時間、48時間もしくは約48時間、72時間もしくは約72時間、4日間もしくは約4日間、5日間もしくは約5日間、6日間もしくは約6日間、7日間もしくは約7日間、8日間もしくは約8日間、9日間もしくは約9日間、10日間もしくは約10日間、11日間もしくは約11日間、12日間もしくは約12日間、13日間もしくは約13日間、14日間もしくは約14日間、2週間もしくは約2週間、3週間もしくは約3週間、4週間もしくは約4週間、5週間もしくは約5週間、6週間もしくは約6週間、またはそれより長い期間にわたって投与される。特定の態様において、複数回用量のリンパ球除去剤が、24時間未満、48時間未満、72時間未満、4日間未満、5日間未満、6日間未満、7日間未満、8日間未満、9日間未満、10日間未満、11日間未満、12日間未満、13日間未満、14日間未満、2週間未満、3週間未満、4週間未満、5週間未満、または6週間未満の期間にわたって投与される。特定の態様において、リンパ球除去剤は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日8回、1日10回、または1日12回、対象に投与される。いくつかの態様において、当該用量のリンパ球除去剤は、1時間、約1時間、もしくは1時間以内の間隔をあけて、2時間、約2時間、もしくは2時間以内の間隔をあけて、3時間、約3時間、もしくは3時間以内の間隔をあけて、4時間、約4時間、もしくは4時間以内の間隔をあけて、または5分間～1時間あけて、1時間～2時間あけて、2～4時間あけて、4～12時間あけて、もしくは12～24時間あけて投与される（各々は両端の値を含む）。いくつかの態様において、リンパ球除去剤は、1日に1回、2日毎に1回、3日毎に1回、4日毎に1回、5日毎に1回、6日毎に1回、週1回、週2回、週3回、月1回、月2回、月3回、月4回、または月5回投与される。いくつかの態様において、リンパ球除去療法は、3日間以内に投与される2回用量もしくはそれより多くの用量であるか、またはそれを含む。いくつかの態様において、リンパ球除去療法は、1回用量もしくは複数回用量または2種類もしくはそれより多くのリンパ球除去剤の投与であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、2種類またはそれより多くのリンパ球除去剤は、フルダラビンとシクロホスファミドであるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、リンパ球除去療法は、1回用量または複数回用量の1種類のリンパ球除去剤であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、リンパ球除去療法は、単回用量の1種類のリンパ球除去剤であるか、またはそれを含む。特定の態様において、リンパ球除去剤は、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む。

【０１８６】

いくつかの態様において、1回用量または複数回用量のリンパ球除去剤は、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、経皮投与、髄腔内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経粘膜投与、皮下投与、または経直腸投与される。いくつかの態様において、リンパ球除去剤の用量は、1μg/kg～1,000 mg/kgもしくは約1μg/kg～約1,000 mg/kg、1μg/kg～100μg/kg、100μg/kg～500μg/kg、500μg/kg～1,000μg/kg、1 mg/kg～10 mg/kg、10 mg/kg～100 mg/kg、100 mg/kg～500 mg/kg、200 mg/kg～300 mg/kg、100 mg/kg～250 mg/kg、200 mg/kg～400 mg/kg、250 mg/kg～500 mg/kg、250 mg/kg～750 mg/kg、50 mg/kg～750 mg/kg、1 mg/kg～10 mg/kg、または100 mg/kg～1,000 mg/kg（体重あたりのリンパ球除去剤の量、

各々は両端の値を含む）であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、リンパ球除去剤の用量は、1μg/kgもしくは少なくとも1μg/kgもしくは約1μg/kg、5μg/kgもしくは少なくとも5μg/kgもしくは約5μg/kg、10μg/kgもしくは少なくとも10μg/kgもしくは約10μg/kg、50μg/kgもしくは少なくとも50μg/kgもしくは約50μg/kg、100μg/kgもしくは少なくとも100μg/kgもしくは約100μg/kg、200μg/kgもしくは少なくとも200μg/kgもしくは約200μg/kg、300μg/kgもしくは少なくとも300μg/kgもしくは約300μg/kg、400μg/kgもしくは少なくとも400μg/kgもしくは約400μg/kg、500μg/kgもしくは少なくとも500μg/kgもしくは約500μg/kg、600μg/kgもしくは少なくとも600μg/kgもしくは約600μg/kg、700μg/kgもしくは少なくとも700μg/kgもしくは約700μg/kg、800μg/kgもしくは少なくとも800μg/kgもしくは約800μg/kg、900μg/kgもしくは少なくとも900μg/kgもしくは約900μg/kg、1 mg/kgもしくは少なくとも1 mg/kgもしくは約1 mg/kg、5 mg/kgもしくは少なくとも5 mg/kgもしくは約5 mg/kg、10 mg/kgもしくは少なくとも10 mg/kgもしくは約10 mg/kg、25 mg/kgもしくは少なくとも25 mg/kgもしくは約25 mg/kg、50 mg/kgもしくは少なくとも50 mg/kgもしくは約50 mg/kg、100 mg/kgもしくは少なくとも100 mg/kgもしくは約100 mg/kg、150 mg/kgもしくは少なくとも150 mg/kgもしくは約150 mg/kg、200 mg/kgもしくは少なくとも200 mg/kgもしくは約200 mg/kg、250 mg/kgもしくは少なくとも250 mg/kgもしくは約250 mg/kg、300 mg/kgもしくは少なくとも300 mg/kgもしくは約300 mg/kg、350 mg/kgもしくは少なくとも350 mg/kgもしくは約350 mg/kg、400 mg/kgもしくは少なくとも400 mg/kgもしくは約400 mg/kg、450 mg/kgもしくは少なくとも450 mg/kgもしくは約450 mg/kg、500 mg/kgもしくは少なくとも500 mg/kgもしくは約500 mg/kg、550 mg/kgもしくは少なくとも550 mg/kgもしくは約550 mg/kg、600 mg/kgもしくは少なくとも600 mg/kgもしくは約600 mg/kg、650 mg/kgもしくは少なくとも650 mg/kgもしくは約650 mg/kg、700 mg/kgもしくは少なくとも700 mg/kgもしくは約700 mg/kg、750 mg/kgもしくは少なくとも750 mg/kgもしくは約750 mg/kg、800 mg/kgもしくは少なくとも800 mg/kgもしくは約800 mg/kg、850 mg/kgもしくは少なくとも850 mg/kgもしくは約850 mg/kg、900 mg/kgもしくは少なくとも900 mg/kgもしくは約900 mg/kg、950 mg/kgもしくは少なくとも950 mg/kgもしくは約950 mg/kg、または1 g/kgもしくは少なくとも1 g/kgもしくは約1 g/kgである。

【０１８７】

特定の態様において、リンパ球除去剤は、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む。いくつかの態様において、シクロホスファミドは1回投与される。特定の態様において、シクロホスファミドは、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、経皮投与、髄腔内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経粘膜投与、皮下投与、または経直腸投与される。特定の態様において、シクロホスファミド（CPA）は腹腔内投与される。特定の態様において、シクロホスファミドの用量は、1 mg/kg～10 mg/kg、10 mg/kg～100 mg/kg、100 mg/kg～500 mg/kg、200 mg/kg～300 mg/kg、100 mg/kg～250 mg/kg、200 mg/kg～400 mg/kg、250 mg/kg～500 mg/kg、250 mg/kg～750 mg/kg、50 mg/kg～750 mg/kg、1 mg/kg～10 mg/kg、または100 mg/kg～1,000 mg/kg（体重あたりのシクロホスファミドの量、各々は両端の値を含む）である。いくつかの態様において、シクロホスファミドの用量は、10 mg/kgもしくは約10 mg/kg、25 mg/kgもしくは約25 mg/kg、50 mg/kgもしくは約50 mg/kg、100 mg/kgもしくは約100 mg/kg、150 mg/kgもしくは約150 mg/kg、200 mg/kgもしくは約200 mg/kg、250 mg/kgもしくは約250 mg/kg、300 mg/kgもしくは約300 mg/kg、350 mg/kgもしくは約350 mg/kg、400 mg/kgもしくは約400 mg/kg、450 mg/kgもしくは約450 mg/kg、500 mg/kgもしくは約500 mg/kg、550 mg/kgもしくは約550 mg/kg、600 mg/kgもしくは約600 mg/kg、650 mg/kgもしくは約650 mg/kg、700 mg/kgもしくは約700 mg/kg、750 mg/kgもしくは約750 mg/kg、800 mg/kgもしくは約800 mg/kg、850 mg/kgもしくは約850 mg/kg、900 mg/kgもしくは約900 mg/kg、950 mg/kgもしくは約950 mg/kg、または1 g/kgもしくは約1 g/kgである。

【０１８８】

いくつかの態様において、約100 mg/kg、100 mg/kgより多く、または約100 mg/kgより

多くのシクロホスファミドが、マウス（例えば免疫適格マウス）に腹腔内投与される。特定の態様において、100 mg/kgのシクロホスファミドが、マウス（例えば免疫適格マウス）に腹腔内（i.p.）投与される。種々の態様において、約250 mg/kg、少なくとも250 mg/kg、または少なくとも約250 mg/kgのシクロホスファミドが、マウス（例えば免疫適格マウス）に腹腔内投与される。特定の態様において、250 mg/kgのシクロホスファミドが、マウス（例えば免疫適格マウス）に腹腔内投与される。

【０１８９】

C.免疫療法薬

本明細書において提供する方法の特定の態様は、免疫療法薬、例えば細胞療法薬、T細胞療法薬（例えば、改変T細胞療法薬、例えばCAR発現T細胞）および/またはT細胞誘導療法薬を投与する1つまたは複数の工程を含む。いくつかの態様において、免疫療法薬は、マウス（例えば免疫適格マウス）に投与される。

【０１９０】

いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、本明細書に記載されているマウス（例えばセクションI.Aに記載されているマウス）に免疫療法薬を投与する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、本明細書において提供する方法は、リンパ球または免疫細胞の集団が減少したマウスに免疫療法薬を投与する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、本明細書において提供する方法は、免疫療法薬、例えば本明細書、例えばセクションI.Cに記載されている免疫療法薬を、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法、例えば本明細書、例えばセクションI.Bに記載されているリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与されているマウスに投与する1つまたは複数の工程を含む。いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、免疫療法薬を、免疫療法薬によって結合および/または認識される抗原を発現する外来細胞を有するマウスに投与する1つまたは複数の工程を含む。いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、免疫療法薬を、抗原発現細胞、例えば免疫療法薬によって結合および/または認識される抗原を発現する外来細胞が投与、注射または輸注されているマウスに投与する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、外来細胞および/または抗原発現細胞は本明細書に記載されている抗原発現細胞、例えばセクションI.Dに記載されているものである。

【０１９１】

特定の態様において、免疫療法薬はリンパ球除去剤の投与前、該投与後または該投与中に投与される。特定の態様において、免疫療法薬はリンパ球除去剤の投与中に投与される。いくつかの態様において、リンパ球除去剤はリンパ球除去剤の投与後に投与される。特定の態様において、免疫療法薬は、リンパ球除去剤が投与された後、約4週間以内、3週間以内、2週間以内、14日以内、13日以内、12日以内、11日以内、10日以内、9日以内、8日以内、7日以内、6日以内、5日以内、4日以内、3日以内、72時間以内、60時間以内、48時間以内、42時間以内、36時間以内、30時間以内、24時間以内、18時間以内、12時間以内、6時間以内、4時間以内、3時間以内、2時間以内、または1時間以内に投与される。特定の態様において、免疫療法薬は、リンパ球除去剤が投与された後、4週目、約4週目もしくは4週間以内、3週目、約3週目もしくは3週間以内、2週目、約2週目もしくは2週間以内、14日目、約14日目もしくは14日以内、13日目、約13日目もしくは13日以内、12日目、約12日目もしくは12日以内、11日目、約11日目もしくは11日以内、10日目、約10日目もしくは10日以内、9日目、約9日目もしくは9日以内、8日目、約8日目もしくは8日以内、7日目、約7日目もしくは7日以内、6日目、約6日目もしくは6日以内、5日目、約5日目もしくは5日以内、4日目、約4日目もしくは4日以内、3日目、約3日目もしくは3日以内、72時間目、約72時間目もしくは72時間以内、60時間目、約60時間目もしくは60時間以内、48時間目、約48時間目もしくは48時間以内、42時間目、約42時間目もしくは42時間以内、36時間目、約36時間目もしくは36時間以内、30時間目、約30時間目もしくは30時間以内、24時間目、約24時間目もしくは24時間以内、18時間目、約18時間目もしくは18時間以内、12時間目、約12時間目もしくは12時間以内、6時間目、約6時間目もしくは6時間以内、4時間目、約4時間

目もしくは4時間以内、3時間目、約3時間目もしくは3時間以内、2時間目、約2時間目もしくは2時間以内または1時間目、約1時間目もしくは1時間以内に投与される。

【０１９２】

特定の態様において、免疫療法薬は抗原に結合する。特定の態様において、免疫療法薬は、細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する。特定の態様において、抗原は、細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する。いくつかの態様において、抗原は、マウスの細胞上もしくは組織上またはマウスの細胞内もしくは組織内に発現する。特定の態様において、抗原は細胞の表面上に発現する。いくつかの態様において、抗原はマウス細胞の表面上に発現する。特定の態様において、抗原は、循環細胞内または循環細胞上に発現する。いくつかの態様において、抗原は、循環細胞の表面上に発現する。特定の態様において、抗原は、マウス細胞である循環細胞の表面上に発現する。

【０１９３】

特定の態様において、マウスに、疾患の処置のためにヒト対象投与される免疫療法薬であるか、または疾患の処置のためにヒト対象投与される免疫療法薬の候補である免疫療法薬が注射される。特定の態様において、免疫療法薬は、疾患と関連する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する。中でも、免疫療法薬で処置され得るヒト対象の疾患、病態および障害は、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、ならびに自己免疫および炎症性の疾患である。いくつかの態様において、疾患または病態は腫瘍、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。かかる疾患としては、限定するわけではないが、白血病、リンパ腫、例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL）、ALL、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、難治性濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、インドレントB細胞リンパ腫、B細胞悪性腫瘍、結腸、肺、肝臓、乳房、前立腺、卵巣、皮膚のがん、メラノーマ、骨および脳のがん、卵巣がん、上皮がん、腎細胞癌、膵腺癌、ホジキンリンパ腫、子宮頸癌、結腸直腸がん、グリア芽腫、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、髄芽細胞腫、骨肉腫、滑膜肉腫および/または中皮腫である。

【０１９４】

いくつかの態様において、疾患または病態は腫瘍、例えば大腫瘍量、例えば大きな充実性腫瘍または大量数もしくは大きな塊の疾患関連細胞、例えば腫瘍細胞である。いくつかの局面において、疾患または病態は、多数の転移および/または広範な転移の局在であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの局面において、対象の腫瘍量は少なく、対象が有する転移は少ない。

【０１９５】

いくつかの態様において、抗原は疾患または病態と関連する。特定の態様において、抗原は、疾患または病態と関連するヒト抗原のマウスタンパク質ホモログである。特定の態様において、疾患または病態は、感染性の疾患または病態、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ポリオーマウイルスである。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。

【０１９６】

特定の態様において、抗原は、マウスタンパク質またはその一部分である。いくつかの態様において、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）、癌胎児

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-22Rα）、IL-13受容体アルファ2（IL-13Rα2）、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、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か、あるいは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）、癌胎児性抗原（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-22Rα）、IL-13受容体アルファ2（IL-13Rα2）、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、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からなる群より選択される。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、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、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。

【０１９７】

特定の態様において、抗原は、B細胞上に発現するマウス抗原である。B細胞内またはB細胞上に発現する抗原としては、限定するわけではないが、CD19、CD20、CD22、CD23、CD38、B220、CD40、CD43、CD138、CXCR4、BCMA、IL-6R、B220、CD21、CD35、CD24、CD23、および/またはCD40が挙げられる。特定の態様において、抗原は、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である。いくつかの態様において、抗原はCD19である。

【０１９８】

いくつかの態様において、免疫療法薬は外来性起源のもの、例えば宿主のものではない細胞、抗体またはタンパク質である。特定の態様において、免疫療法薬はマウスにとって外来性である。したがって、いくつかの態様において、免疫療法薬、例えば細胞、抗体またはタンパク質は外来、例えばマウスにとって外来である。いくつかの態様において、免疫療法薬は通常マウスによって産生されないものであるか、またはマウスに由来しない。

【０１９９】

特定の態様において、免疫療法薬は、腫瘍担持マウス（例えば、抗原発現細胞または腫瘍細胞（例えばセクションI.Dに記載されているもの）が以前に注射されたマウス）に投与される。特定の態様において、腫瘍量が、直径が、1 mmより大きい、もしくは約1 mmより大きい、もしくは約1 mm、2 mmより大きい、もしくは約2 mmより大きい、もしくは約2 mm、3 mmより大きい、もしくは約3 mmより大きい、もしくは約3 mm、4 mmより大きい、もしくは約4 mm より大きい、もしくは約4 mm、5 mmより大きい、もしくは約5 mm より大きい、もしくは約5 mm、6 mmより大きい、もしくは約6 mm より大きい、もしくは約6 mm、7 mmより大きい、もしくは約7 mmより大きい、もしくは約7 mm、8 mmより大きい、もしくは約8 mmより大きい、もしくは約8 mm、9 mmより大きい、もしくは約9 mmより大きい、もしくは約9 mm、10 mmより大きい、もしくは約10 mmより大きい、もしくは約10 mm、15 mmより大きい、もしくは約15 mm より大きい、もしくは約15 mm、20 mmより大きい、もしくは約20 mmより大きい、もしくは約20 mm、または20 mmより大きい腫瘍サイズであるか、あるいは該腫瘍サイズを含む時点で、免疫療法薬がマウスに投与される。いくつかの態様において、腫瘍量は、直径が、1 mm～20 mmもしくは約1 mm～約20 mm、5 mm～15 mmもしくは約5 mm～約15 mm、5 mm～10 mmもしくは約5 mm～約10 mm、または10 mm～15 mmもしくは約10 mm～約15 mmである（両端を含む）。特定の態様において、腫瘍量は、直径が5 mm、約5 mm、または少なくとも5 mmの腫瘍サイズであるか、あるいは該腫瘍サイズを含む。種々の態様において、腫瘍量は、30 mm^3より大きい、もしくは約30 mm^3より大きい、もしくは約30 mm^3、40 mm^3より大きい、もしくは約40 mm^3より大きい、もしくは約40 mm^3、50 mm^3より大きい、もしくは約50 mm^3より大きい、もしくは約50 mm^3、60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3、70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3、80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3より大きい、も

しくは約80 mm^3、90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3、100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3、500 mm^3より大きい、もしくは約500 mm^3より大きい、もしくは約500 mm^3、または1,000 mm^3より大きい、もしくは約1,000 mm^3より大きい、もしくは約1,000 mm^3の腫瘍体積であるか、あるいは該腫瘍体積を含む。特定の態様において、腫瘍量は、60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3、70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3、80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3、90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3、または100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3の腫瘍体積であるか、あるいは該腫瘍体積を含む。

【０２００】

特定の態様において、マウスモデルは、（ｉ）完全な免疫除去をもたらさないリンパ球除去剤を免疫適格マウスに投与し、（ｉｉ）免疫療法薬を投与する、ことにより作出される。いくつかの態様において、リンパ球除去剤の後、7日目、約7日目もしくは7日以内、6日目、約6日目もしくは6日以内、5日目、約5日目もしくは5日以内、4日目、約4日目もしくは4日以内、3日目、約3日目もしくは3日以内、72時間目、約72時間目もしくは72時間以内、60時間目、約60時間目もしくは60時間以内、48時間目、約48時間目もしくは48時間以内、36時間目、約36時間目もしくは36時間以内、24時間目、約24時間目もしくは24時間以内、18時間目、約18時間目もしくは18時間以内、12時間目、約12時間目もしくは12時間以内または6時間目、約6時間目もしくは6時間以内に、免疫療法薬が投与される。特定の態様において、マウスモデルは、完全な免疫除去をもたらさない用量でリンパ球除去剤（例えばシクロホスファミド（CPA））を投与し、次いで、リンパ球除去剤の投与後、72時間目、約72時間目もしくは72時間以内、60時間目、約60時間目もしくは60時間以内、48時間目、約48時間目もしくは48時間以内、36時間目、約36時間目もしくは36時間以内、30時間目、約30時間目もしくは30時間以内、24時間目、約24時間目もしくは24時間以内、18時間目、約18時間目もしくは18時間以内、12時間目、約12時間目もしくは12時間以内、または6時間目、約6時間目もしくは6時間以内、あるいは6時間～72時間目もしくは約6時間～約72時間目、12時間～48時間目もしくは約12時間～約48時間目、18時間～30時間目、約18時間～約30時間目（それぞれ両端の値を含む）に、免疫適格マウス（例えばBALB/cマウス）に免疫療法薬（例えば免疫細胞療法薬）を投与することにより、作出される。いくつかの態様において、免疫療法薬は、免疫系刺激剤または細胞療法薬、例えばCAR T細胞療法薬である。特定の態様において、免疫適格マウスは、免疫療法薬によって結合または認識される抗原を発現する抗原発現細胞が以前に投与または注射されたマウスである。

【０２０１】

特定の態様において、マウスモデルは、1 mg/kg～1,000 mg/kgもしくは約1 mg/kg～約1,000 mg/kg、10 mg/kg～750 mg/kgまたは50 mg/kg～500 mg/kg（体重あたりの薬剤の量）のリンパ球除去剤を免疫適格BALB/cマウス（またはその系統もしくは亜系統）にi.p.投与し、次いで、リンパ球除去剤の投与の6時間～72時間後もしくは約6時間～約72時間後、12時間～48時間後もしくは約12時間～約48時間後、または18時間～30時間後もしくは約18時間～約30時間後に免疫療法薬（例えば免疫細胞療法薬）を投与することにより、作出される。特定の態様において、リンパ球除去剤はCPAである。特定の態様において、免疫適格BALB/cマウスは、免疫療法薬によって結合または認識される抗原を発現する抗原発現細胞が以前に投与または注射されたマウスである。

【０２０２】

1.免疫系刺激剤

特定の態様において、免疫療法薬は、免疫系活性化剤または免疫系刺激剤であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、免疫系刺激剤は、少なくとも1つの免疫細胞を活性化する薬剤または治療薬である。いくつかの態様において、免疫細胞はT細胞である。特定の態様において、免疫細胞活性化剤はIL-2、例えばプロロイキン；rhu-IFN-アルファ-2aおよび/またはrhu-IFN-アルファ-2b、例えばペガシス、ロフェロン-A、イントロ

ン-AおよびPEGイントロン；抗CD3モノクローナル抗体、例えばムロモナブ-CD3および/またはオルソクロン（Orthoclone）OKT 3；TGN-1412；および/またはブリナツモマブ、例えば抗CD3xCD19 BiTEである。

【０２０３】

いくつかの態様において、免疫療法薬は、T細胞上に発現する表面分子に結合することができる結合分子であるか、あるいは該結合分子を含むT細胞誘導療法薬であるか、あるいは該T細胞誘導療法薬を含む。いくつかの態様において、表面分子はT細胞の活性化成分、例えばT細胞受容体複合体の成分である。いくつかの態様において、表面分子はCD3であるか、またはCD2である。いくつかの態様において、T細胞誘導療法薬は抗体または抗原結合断片であるか、あるいは抗体または抗原結合断片を含む。いくつかの態様において、T細胞誘導療法薬は、T細胞の活性化成分（例えばT細胞表面分子、例えばCD3またはCD2）に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインと、標的細胞上の表面抗原（例えば腫瘍またはがん細胞上の表面抗原、例えば本明細書に記載されている列記したいずれかの抗原、例えばCD19）に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインとを含む、二重特異性抗体である。いくつかの態様において、かかる抗体がその両方の標的に同時またはほぼ同時に結合することにより標的細胞とT細胞間の一時的な相互作用がもたらされ、それによりT細胞の活性化、例えば細胞傷害活性およびその後の標的細胞の溶解がもたらされ得る。

【０２０４】

かかる例示的な二重特異性T細胞誘導抗体の中には、二重特異性T細胞誘導（BiTE）分子があり、これは、フレキシブルリンカーによって融合されたタンデムscFv分子（例えば、Nagorsen and Bauerle,Exp Cell Res 317,1255-1260（2011）参照；例えばフレキシブルリンカーによって互いに融合されており、安定な会合ができる第1のサブユニットと第2のサブユニットで構成されたFcドメインをさらに含むタンデムscFv分子（WO2013026837）；ダイアボディおよびその誘導体、例えばタンデムダイアボディ（Holliger et al,Prot Eng 9,299-305（1996）；Kipriyanov et al,J Mol Biol 293,41-66（1999））；C末端ジスルフィド結合を有するダイアボディ形式を含むものであり得る二重親和性再標的化（dual affinity retargeting）（DART）分子；あるいは完全ハイブリッドマウス/ラットIgG分子を含むトリオマブ（triomab）（Seimetz et al,Cancer Treat Rev 36,458-467（2010）を含む。いくつかの態様において、T細胞誘導療法薬はブリナツモマブまたはAMG 330である。かかる任意のT細胞誘導体は、提供される方法、組成物、または組み合わせにおいて使用され得る。

【０２０５】

免疫系刺激剤および/またはT細胞誘導療法薬は、いずれかの適切な手段によって、例えばボーラス輸注によって、注射、例えば、静脈内もしくは皮下注射、眼内注射、眼球周囲注射、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、嚢内投与注射、サブコンジェクトバル（subconjectval）注射、サブコンジュンティバル（subconjuntival）注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、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、免疫療法薬は、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、胸郭内、頭蓋内または皮下投与が挙げられる。

【０２０６】

特定の態様において、1回用量または複数回用量のT細胞誘導療法薬および/または免疫系刺激剤が投与される。特定の態様において、0.001μg～5,000μgもしくは約0.001μg～約5,000μg（両端を含む）のT細胞誘導療法薬および/または免疫系刺激剤が投与される。特定の態様において、0.001μg～1,000μgもしくは約0.001μg～約1,000μg、0.001μg～1μgもしくは約0.001μg～約1μg、0.01μg～1μgもしくは約0.01μg～約1μg、0.1μg～10μgもしくは約0.1μg～約10μg、0.01μg～1μgもしくは約0.01μg～約1μg、0.1μg～5μgもしくは約0.1μg～約5μg、0.1μg～50μgもしくは約0.1μg～約50μg、1μg～100μgもしくは約1μg～約100μg、10μg～100μgもしくは約10μg～約100μg、50μg～500

μgもしくは約50μg～約500μg、100μg～1,000μgもしくは約100μg～約1,000μg、1,000μg～2,000μgもしくは約1,000μg～約2,000μg、または2,000μg～5,000μgもしくは約2,000μg～約5,000μgのT細胞誘導療法薬が投与される。いくつかの態様において、T細胞誘導療法薬の用量は、0.01μg/kg～100 mg/kgもしくは約0.01μg/kg～約100 mg/kg、0.1μg/kg～10μg/kgもしくは約0.1μg/kg～約10μg/kg、10μg/kg～50μg/kgもしくは約10μg/kg～約50μg/kg、50μg/kg～100μg/kgもしくは約50μg/kg～約100μg/kg、0.1 mg/kg～1 mg/kgもしくは約0.1 mg/kg～約1 mg/kg、1 mg/kg～10 mg/kgもしくは約1 mg/kg～約10 mg/kg、10 mg/kg～100 mg/kgもしくは約10 mg/kg～約100 mg/kg、100 mg/kg～500 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約500 mg/kg、200 mg/kg～300 mg/kgもしくは約200 mg/kg～約300 mg/kg、100 mg/kg～250 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約250 mg/kg、200 mg/kg～400 mg/kgもしくは約200 mg/kg～約400 mg/kg、250 mg/kg～500 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約500 mg/kg、250 mg/kg～750 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約750 mg/kg、50 mg/kg～750 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約750 mg/kg、1 mg/kg～10 mg/kgもしくは約1 mg/kg～約10 mg/kg、または100 mg/kg～1,000 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約1,000 mg/kg（体重あたりのリンパ球除去剤の量）であるか、あるいはそれを含む（それぞれ両端の値を含む）。いくつかの態様において、T細胞誘導療法薬の用量は、少なくとも0.1μg/kgもしくは少なくとも約0.1μg/kgであるか、または0.1μg/kgもしくは約0.1μg/kgである、少なくとも0.5μg/kgもしくは少なくとも約0.5μg/kgであるか、または0.5μg/kgもしくは約0.5μg/kgである、少なくとも1μg/kgもしくは少なくとも約1μg/kgであるか、または1μg/kgもしくは約1μg/kgである、少なくとも5μg/kgもしくは少なくとも約5μg/kgであるか、または5μg/kgもしくは約5μg/kgである、少なくとも10μg/kgもしくは少なくとも約10μg/kgであるか、または10μg/kgもしくは約10μg/kgである、少なくとも20μg/kgもしくは少なくとも約20μg/kgであるか、または20μg/kgもしくは約20μg/kgである、少なくとも30μg/kgもしくは少なくとも約30μg/kgであるか、または30μg/kgもしくは約30μg/kgである、少なくとも40μg/kgもしくは少なくとも約40μg/kgであるか、または40μg/kgもしくは約40μg/kgである、少なくとも50μg/kgもしくは少なくとも約50μg/kgであるか、または50μg/kgもしくは約50μg/kgである、少なくとも60μg/kgもしくは少なくとも約60μg/kgであるか、または60μg/kgもしくは約60μg/kgである、少なくとも70μg/kgもしくは少なくとも約70μg/kgであるか、または70μg/kgもしくは約70μg/kgである、少なくとも80μg/kgもしくは少なくとも約80μg/kgであるか、または80μg/kgもしくは約80μg/kgである、少なくとも90μg/kgもしくは少なくとも約90μg/kgであるか、または90μg/kgもしくは約90μg/kgである、少なくとも0.1 mg/kgもしくは少なくとも約0.1 mg/kgであるか、または0.1 mg/kgもしくは約0.1 mg/kgである、少なくとも0.5 mg/kgもしくは少なくとも約0.5 mg/kgであるか、または0.5 mg/kgもしくは約0.5 mg/kgである、少なくとも1 mg/kgもしくは少なくとも約1 mg/kgであるか、または1 mg/kgもしくは約1 mg/kgである、少なくとも2.5 mg/kgもしくは少なくとも約2.5 mg/kgであるか、または2.5 mg/kgもしくは約2.5 mg/kgである、少なくとも5 mg/kgもしくは少なくとも約5 mg/kgであるか、または5 mg/kgもしくは約5 mg/kgである、少なくとも10 mg/kgもしくは少なくとも約10 mg/kgであるか、または10 mg/kgもしくは約10 mg/kgである、少なくとも15 mg/kgもしくは少なくとも約15 mg/kgであるか、または15 mg/kgもしくは約15 mg/kgである、少なくとも20 mg/kgもしくは少なくとも約20 mg/kgであるか、または20 mg/kgもしくは約20 mg/kgである、少なくとも25 mg/kgもしくは少なくとも約25 mg/kgであるか、または25 mg/kgもしくは約25 mg/kgである、少なくとも30 mg/kgもしくは少なくとも約30 mg/kgであるか、または30 mg/kgもしくは約30 mg/kgである、少なくとも35 mg/kgもしくは少なくとも約35 mg/kgであるか、または35 mg/kgもしくは約35 mg/kgである、少なくとも40 mg/kgもしくは少なくとも約40 mg/kgであるか、または40 mg/kgもしくは約40 mg/kgである、少なくとも45 mg/kgもしくは少なくとも約45 mg/kgであるか、または45 mg/kgもしくは約45 mg/kgである、少なくとも50 mg/kgもしくは少なくとも約50 mg/kgであるか、または50 mg/kgもしくは約50 mg/kgである、少なくとも55 mg/kgもしくは少なくとも約55 mg/kgであるか、または55 mg/kgもしくは約55 mg/kgである、少なくとも60 mg/kgもしくは少なくとも約60 mg/kgであるか

、または60 mg/kgもしくは約60 mg/kgである、少なくとも65 mg/kgもしくは少なくとも約65 mg/kgであるか、または65 mg/kgもしくは約65 mg/kgである、少なくとも70 mg/kgもしくは少なくとも約70 mg/kgであるか、または70 mg/kgもしくは約70 mg/kgである、少なくとも75 mg/kgもしくは少なくとも約75 mg/kgであるか、または75 mg/kgもしくは約75 mg/kgである、少なくとも80 mg/kgもしくは少なくとも約80 mg/kgであるか、または80 mg/kgもしくは約80 mg/kgである、少なくとも85 mg/kgもしくは少なくとも約85 mg/kgであるか、または85 mg/kgもしくは約85 mg/kgである、少なくとも90 mg/kgもしくは少なくとも約90 mg/kgであるか、または90 mg/kgもしくは約90 mg/kgである、少なくとも95 mg/kgもしくは少なくとも約95 mg/kgであるか、または95 mg/kgもしくは約95 mg/kgである、少なくとも100 mg/kgもしくは少なくとも約100 mg/kgであるか、または100 mg/kgもしくは約100 mg/kgである、少なくとも200 mg/kgもしくは少なくとも約200 mg/kgであるか、または200 mg/kgもしくは約200 mg/kgである、少なくとも300 mg/kgもしくは少なくとも約300 mg/kgであるか、または300 mg/kgもしくは約300 mg/kgである、少なくとも400 mg/kgもしくは少なくとも約400 mg/kgであるか、または400 mg/kgもしくは約400 mg/kgである、少なくとも500 mg/kgもしくは少なくとも約500 mg/kgであるか、または500 mg/kgもしくは約500 mg/kgである、少なくとも600 mg/kgもしくは少なくとも約600 mg/kgであるか、または600 mg/kgもしくは約600 mg/kgである、少なくとも700 mg/kgもしくは少なくとも約700 mg/kgであるか、または700 mg/kgもしくは約700 mg/kgである、少なくとも800 mg/kgもしくは少なくとも約800 mg/kgであるか、または800 mg/kgもしくは約800 mg/kgである、少なくとも900 mg/kgもしくは少なくとも約900 mg/kgであるか、または900 mg/kgもしくは約900 mg/kgである、または少なくとも1,000 mg/kgもしくは少なくとも約1,000 mg/kgであるか、または1,000 mg/kgもしくは約1,000 mg/kgである。特定の態様において、T細胞誘導療法薬は、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、経皮投与、髄腔内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経粘膜投与、皮下投与、または経直腸投与される。

【０２０７】

2.細胞療法薬

いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、免疫療法薬を投与および/または輸注する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、免疫療法薬は、1つまたは複数の改変細胞を含有する細胞組成物である。いくつかの態様において、改変細胞は組み換え受容体を発現する。特定の態様において、組み換え受容体はキメラ抗原受容体（CAR）である。特定の態様において、組み換え受容体は、T細胞受容体（TCR）、例えば組み換えTCRである。いくつかの態様において、細胞組成物は、組み換え受容体を発現する細胞を含むか、または該細胞を含有する。特定の態様において、細胞組成物は、CARを発現する細胞を含むか、または該細胞を含有する。特定の態様において、細胞組成物は、組み換えTCRを発現する細胞であるか、あるいは該細胞を含む。特定の態様において、細胞組成物は、マウス細胞を含み、かつ/またはマウス細胞で構成されている。

【０２０８】

いくつかの態様において、本明細書において提供する免疫療法薬における使用のための細胞または本明細書において提供する免疫療法薬との関連において投与される細胞は、改変された受容体、例えば改変された抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）またはT細胞受容体（TCR）を含有するか、または受容体を含有するように改変されている。また、かかる細胞、例えば免疫細胞の集団、かかる細胞を含有する組成物および/またはかかる細胞が濃縮された組成物、例えば一部の特定の型の細胞、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も提供される。いくつかの態様において、細胞は、免疫細胞、例えば、脾細胞、例えばマウス脾細胞から単離、濃縮または選択された免疫細胞であるか、あるいはそれらを含む。中でも、組成物は、投与のための、例えば養子細胞療法用の薬学的組成物および製剤である。また、細胞および組成物を対象、例えば患者に、提供される方法に従って投与するための治療方法が提供される。

【０２０９】

いくつかの態様において、細胞は、遺伝子改変すること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、かかる核酸の組み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、例えばサイトカインまたは活性化マーカーの発現によって測定される増殖、生存および/または活性化などの応答を誘導する刺激と合わせることなどによって刺激した後、活性化された該細胞の形質導入を行い、臨床応用に充分な数まで培養状態して拡大増殖させることにより行われる。

【０２１０】

特定の態様において、免疫療法薬は、組み換え受容体、例えば機能性の非TCR抗原受容体を含む抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）、および他の抗原結合受容体、例えばトランスジェニックT細胞受容体（TCR）を一般的に発現する細胞であるか、あるいは該細胞を含む。また、中でも受容体は他のキメラ受容体である。

【０２１１】

特定の態様において、マウスモデルは、1 mg/kg～1,000 mg/kgもしくは約1 mg/kg～約1,000 mg/kg、10 mg/kg～750 mg/kg、または50 mg/kg～500 mg/kg（体重あたりの薬剤の量）のリンパ球除去剤を免疫適格BALB/cマウス（またはその系統もしくは亜系統）にi.p.投与し、次いで、リンパ球除去剤の投与の6時間～72時間後もしくは約6時間～約72時間後、12時間～48時間後もしくは約12時間～約48時間後、または18時間～30時間後もしくは約18時間～約30時間後に免疫療法薬（例えば免疫細胞療法薬）を投与することにより、作出される。特定の態様において、リンパ球除去剤はCPAである。いくつかの態様において、免疫療法薬は、組み換え受容体を発現する細胞（例えばマウス細胞）の組成物であるか、あるいは該組成物を含む。いくつかの態様において、1×10^6～50×10^6もしくは約1×10^6～約50×10^6個の細胞が投与される。特定の態様において、組み換え受容体（例えばTCRまたはCAR）を発現する1×10^6～50×10^6もしくは約1×10^6～約50×10^6個の細胞が投与される。いくつかの態様において、免疫適格BALB/cマウスは、免疫療法薬によって結合または認識される抗原を発現する抗原発現細胞が以前に投与または注射されたマウスである。

【０２１２】

a.キメラ受容体（CAR）

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（CAR）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を併せ持つ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、一次活性化シグナルをもたらす細胞内活性化ドメイン部分、例えばT細胞活性化ドメインである。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、エフェクター機能を助長するための共刺激シグナル伝達ドメインを含有するか、またはエフェクター機能を助長するための共刺激シグナル伝達ドメインを追加で含有している。いくつかの態様において、キメラ受容体は、免疫細胞が遺伝子改変されるとT細胞活性を調節し得、いくつかの場合において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長寿命、生存および/または持続を有する遺伝子改変細胞がもたらされ得る。

【０２１３】

例示的な抗原受容体、例えばCARならびにかかる受容体を細胞内に導入して改変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号、同第2013/123061号 米国特許出願公開第2002131960号、同第2013287748号、同第20130149337号、米国特許第:6,451,995号、同第7,446,190号、同第8,252,592,号、同第8,339,645号、同第8,398,282号、同第7,446,179号、同第6,410,319号、同第7,070,995号、同第7,265,209号、同第7,354,762号、同第7,446,191号、同第8,324,353号および同第8,479,118号ならびに欧州特許出願公開第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号に記載のような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、US8,339,645、US7,446,179、US2013/0149337、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）に開示されているようなCARが挙げられる。また、WO2014031687、US8,339,645、US7,446,179、US2013/0149337、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。

【０２１４】

キメラ受容体、例えばCARは一般的に、細胞外抗原結合ドメイン、例えば抗体分子の一部分、一般的には抗体の可変重（VH）鎖領域および/または可変軽（VL）鎖領域、例えばscFv抗体断片を含む。

【０２１５】

いくつかの態様において、キメラ受容体、例えばCARは、マウスB細胞抗原に結合し、かつ/またはマウスB細胞抗原を認識する抗体に由来する細胞外抗原結合ドメイン、例えば抗体分子の一部分、一般的には抗体の可変重（VH）鎖領域および/または可変軽（VL）鎖領域、例えばscFv抗体断片を含む。特定の態様において、細胞外抗原結合ドメインは、マウスCD19を認識し、かつ/またはマウスCD19に結合する。特定の態様において、キメラ受容体、例えばCARは、1D3ラットモノクローナル抗マウスCD19抗体に由来する細胞外抗原結合ドメイン、例えば抗体分子の一部分、一般的には抗体の可変重（VH）鎖領域および/または可変軽（VL）鎖領域、例えばscFv抗体断片を含む。いくつかの態様において、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:2に示される可変重（VH）鎖領域と少なくとも85％、少なくとも90％または少なくとも95％同一である可変重（VH）鎖領域を含有する。特定の態様において、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:2に示される可変重（VH）鎖領域を含有する。特定の態様において、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:3に示される可変軽（VL）鎖領域と少なくとも85％、少なくとも90％または少なくとも95％同一である可変軽（VL）鎖領域を含有する。特定の態様において、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:3に示される可変軽（VL）鎖領域を含有する。

【０２１６】

いくつかの態様において、ヒトの抗原を認識するか、またはヒトの抗原に結合するがマウスの抗原は認識しないか、またはマウスの抗原には結合しない対照受容体が設計される。したがって、いくつかの態様において、受容体は、ヒト抗原に結合し、かつ/またはヒト抗原を認識するが、マウス抗原には結合せず、かつ/またはマウス抗原は認識しない、細胞外結合ドメインを含有する。特定の態様において、対照受容体の細胞外抗原結合ドメインは、ヒトCD19を認識し、かつ/またはヒトCD19に結合するが、マウスCD19は認識せず、かつ/またはマウスCD19には結合しない。特定の態様において、キメラ受容体、例えばCARは、モノクローナルFMC63抗ヒトCD19抗体に由来する細胞外抗原結合ドメイン、例えば抗体分子の一部分、一般的には抗体の可変重（VH）鎖領域および/または可変軽（VL）鎖領域、例えばscFv抗体断片を含む。いくつかの態様において、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:9に示される可変重（VH）鎖領域と少なくとも85％、少なくとも90％、または少なくとも95％同一である可変重（VH）鎖領域を含有する。特定の態様において、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:9に示される可変重（VH）鎖領域を含有する。特定の態様において、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:10に示される可変軽（VL）鎖領域と少なくとも85％、少なくとも90％または少なくとも95％同一である可変軽（VL）鎖領域を含有する。特定の態様において、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:10に示される可変軽（VL）鎖領域を含有する。

【０２１７】

いくつかの態様において、受容体によって標的とされる抗原は、ポリペプチド、例えばマウスポリペプチドである。いくつかの態様において、当該抗原は、糖鎖または他の分子、例えばマウスに内在性の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

、抗原発現細胞上、例えば本明細書、例えばセクションI.Dに記載されている抗原発現細胞上に選択的に発現するか、または過剰発現する。

【０２１８】

いくつかの態様において、受容体によって標的とされる抗原としては、B細胞悪性腫瘍と関連する抗原、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、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、またはCD30である。特定の態様において、受容体によって標的とされる抗原は、B細胞上に発現するマウス抗原および/またはB細胞悪性腫瘍と関連するマウス抗原、例えばいくつかの公知のいずれかのマウスB細胞マーカーである。いくつかの態様において、抗原は、マウスのCD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79b、またはCD30である。特定の態様において、抗原はマウスCD19である。

【０２１９】

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有する細胞外部分を含む。いくつかの局面において、キメラ抗原受容体は、抗体または断片と細胞内シグナル伝達ドメインを含有する細胞外部分を含む。いくつかの態様において、抗体または断片はscFvを含む。

【０２２０】

いくつかの態様において、組み換え受容体（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分、例えばヒンジ領域、例えばIgG3ヒンジ領域および/またはCH1/CLおよび/またはFc領域をさらに含む。いくつかの態様において、定常領域または該一部分はマウスIgG、例えばIgG3またはIgG1のものである。いくつかの態様において、マウスIgGの定常領域または該一部分はマウスIgG3であるか、あるいはマウスIgG3を含む。特定の態様において、マウスIgGは、SEQ ID NO:4に示されるIgGであるか、または該IgGの一部分である。特定の態様において、マウスIgGは、SEQ ID NO:4に示されるIgGの全部または一部分と少なくとも85％、少なくとも90％、または少なくとも95％の配列同一性を有するIgG配列であるか、あるいは該IgG配列の一部分である。いくつかの局面において、定常領域の一部分は、抗原認識成分、例えばscFvと膜貫通ドメイン間のスペーサー領域としての機能を果たす。スペーサーは、スペーサーがない場合と比べて抗原結合後の細胞の応答性の増大をもたらす長さのものであり得る。例示的なスペーサーとしては、限定するわけではないが、Hudecek et al.（2013）Clin.Cancer Res.,19:3153、国際特許出願公開公報第2014031687号、米国特許第8,822,647号または米国特許出願公開第2014/0271635号に記載のものが挙げられる。

【０２２１】

いくつかの態様において、抗原受容体は、細胞外ドメインに直接または間接的に連結された細胞内ドメインを含む。いくつかの態様において、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。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ITAMを含む。例えば、いくつかの局面において、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CARの場合は抗原受容体複合体、例えばTCR複合体を介し、かつ/またはシグナル別の細胞表面受容体による活性化を模倣する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、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間に連結または融合された膜貫通ドメインを含む。したがって、いくつかの態様において、抗原結合成分（例えば、抗体）は1つまたは複数の膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインに連結される。

【０２２２】

一態様において、受容体、例えばCAR内のドメインのうちの1つと天然で結合している膜貫通ドメインが使用される。いくつかの場合において、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限にするためにかかるドメインが同じか、または異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインと結合することが回避されるように選択されるか、

または受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小限にするためにかかるドメインが同じか、または異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインと結合することが回避されるようにアミノ酸置換によって修飾される。特定の態様において、膜貫通ドメインはマウスタンパク質に由来する。

【０２２３】

いくつかの態様における膜貫通ドメインは天然供給源または合成供給源のいずれかに由来する。供給源が天然である場合、いくつかの局面における該ドメインは任意の膜結合型タンパク質または膜貫通型タンパク質に由来する。膜貫通領域としては、T細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖またはゼータ鎖、CD28、CD3イプシロン、CD45、CD4、CD5、CDS、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154に由来する（すなわち、その少なくとも膜貫通領域を含む）ものが挙げられる。あるいはまた、いくつかの態様における膜貫通ドメインは合成である。いくつかの局面において、合成膜貫通ドメインは、主として疎水性残基、例えばロイシンおよびバリンを含む。いくつかの局面において、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みられる。いくつかの態様において、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（1つもしくは複数）によるものである。いくつかの局面において、膜貫通ドメインはCD28の膜貫通部分を含有する。

【０２２４】

いくつかの態様において、膜貫通ドメインはマウスCD28に由来する。特定の態様において、膜貫通ドメインはSEQ ID NO:5に示される。特定の態様において、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO:5に示される膜貫通ドメインの全部または一部分と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％の配列同一性を有する。

【０２２５】

いくつかの態様において、細胞外ドメインと膜貫通ドメインは直接または間接的に連結され得る。いくつかの態様において、細胞外ドメインと膜貫通は、スペーサー、例えば本明細書に記載されているいずれかのものによって連結される。いくつかの態様において、受容体は、膜貫通ドメインが由来する分子の細胞外部分、例えばCD28の細胞外部分を含む。特定の態様において、細胞外部分はマウスタンパク質に由来する、例えばマウスCD28に由来する。

【０２２６】

細胞内シグナル伝達ドメインの中には、天然の抗原受容体を介するシグナル、共刺激受容体との組合せでかかる受容体を介するシグナル、および/または共刺激受容体単独を介するシグナルを模倣または近似するものがある。いくつかの態様において、短鎖の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個のアミノ酸の長さのリンカー、例えばグリシンとセリンを含むもの、例えばグリシン-セリンダブレット）を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させて、連結を形成する。

【０２２７】

T細胞の活性化は、いくつかの局面において、2つの種類の細胞質シグナル伝達配列:TCRを介する抗原依存性の一次活性化を開始させるもの（主細胞質シグナル伝達配列）と、副刺激シグナルまたは共刺激シグナルをもたらすように抗原非依存的方法で作用するもの（副細胞質シグナル伝達配列）によって媒介されると記載している。いくつかの局面において、CARは、かかるシグナル伝達成分の一方または両方を含む。特定の態様において、シグナル伝達成分の一方または両方はマウスタンパク質に由来する。

【０２２８】

受容体、例えばCARは一般的に少なくとも1つの細胞内シグナル伝達成分を含む。いくつかの局面において、CARは、TCR複合体の一次活性化を調節する主細胞質シグナル伝達配列を含む。刺激性の様式で作用する主細胞質シグナル伝達配列は、免疫受容体活性化チロシンモチーフまたはITAMとして公知のシグナル伝達モチーフを含有し得る。ITAM含有主細胞質シグナル伝達配列の例としては、CD3ゼータ鎖、FcRガンマ、CD3ガンマ、CD3デルタおよびCD3イプシロンに由来するものが挙げられる。いくつかの態様において、CAR内の細胞質

シグナル伝達分子は、細胞質シグナル伝達ドメイン、その一部分またはCD3ゼータに由来する配列を含有する。特定の態様において、ITAMはマウスITAMであり、かつ/またはマウスタンパク質に由来する。

【０２２９】

いくつかの態様において、受容体は、TCR複合体の細胞内成分、例えばT細胞の活性化および細胞傷害性を媒介するTCR CD3鎖、例えばCD3ゼータ鎖を含む。したがって、いくつかの局面において、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。いくつかの態様において、細胞シグナル伝達モジュールは、CD3膜貫通ドメイン、CD3細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または他のCD膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様において、受容体、例えばCARは、1つまたは複数の追加の分子、例えばFc受容体γ、CD8、CD4、CD25またはCD16の一部分をさらに含む。例えば、いくつかの局面において、CARまたは他のキメラ受容体は、CD3-ゼータ（CD3-ζ）またはFc受容体γとCD8、CD4、CD25またはCD16とのキメラ分子を含む。

【０２３０】

いくつかの態様において、受容体は、マウスTCR複合体の細胞内成分、例えばT細胞の活性化および細胞傷害性を媒介するマウスTCR CD3鎖、例えばマウスCD3ゼータ鎖を含む。特定の態様において、TCR複合体はマウスTCR複合体である。いくつかの態様において、細胞シグナル伝達モジュールは、マウスCD3膜貫通ドメイン、マウスCD3細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または他のマウスCD膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様において、受容体、例えばCARは、1つまたは複数の追加の分子、例えばマウスFc受容体γ、マウスCD8、マウスCD4、マウスCD25またはマウスCD16の一部分をさらに含む。例えば、いくつかの局面において、マウスCARまたは他のキメラ受容体は、マウスCD3-ゼータ（CD3-ζ）またはマウスFc受容体γとマウスCD8、マウスCD4、マウスCD25またはマウスCD16とのキメラ分子を含む。

【０２３１】

いくつかの態様において、CARまたは他のキメラ受容体がライゲーションされると、該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を発現するように改変されたT細胞の正常なエフェクター機能または応答のうちの少なくとも1つを活性化させる。例えば、いくつかの状況において、CARは、T細胞の機能、例えば細胞傷害活性またはT-ヘルパー活性、例えばサイトカインまたは他の因子の分泌を誘導する。いくつかの態様において、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短縮型部分が、例えばエフェクター機能シグナルを伝達する場合にインタクトな免疫刺激性の鎖の代わりに使用される。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、T細胞受容体（TCR）の細胞質配列を含み、いくつかの局面において、天然の状況で抗原受容体の結合後にシグナル伝達を開始させるためにかかる受容体と協調して作用する共受容体のものも含む。

【０２３２】

天然のTCRの状況では、完全な活性化には一般的に、TCRを介する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。したがって、いくつかの態様において、完全な活性化を促進させるために、副刺激シグナルまたは共刺激シグナルを生成させるための成分もまたCARに含める。他の態様において、CARは、共刺激シグナルを生成させるための成分を含まない。いくつかの局面において、追加のCARを同じ細胞内で発現させて副刺激シグナルまたは共刺激シグナルを生成させるための成分をもたらす。

【０２３３】

いくつかの態様において、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有する。いくつかの態様において、T細胞共刺激分子の（to）細胞内ドメインはマウスT細胞共刺激分子に由来する。いくつかの態様において、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。いくつかの局面において、同じCARが、活性化成分と共刺激成分の両方を含む。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、T細胞共刺激分子またはその機能性バリアン

トに由来する細胞内ドメインを、例えば膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインの間に含有する。いくつかの局面において、T細胞共刺激分子はCD28または41BBである。特定の態様において、T細胞共刺激分子はマウスCD28、4-1BB、OX40、DAP10またはICOSである。

【０２３４】

いくつかの態様において、あるCAR内に活性化ドメインを含め、一方、共刺激成分は、別の抗原を認識する別のCARによって提供される。いくつかの態様において、CARは、ともに同じ細胞上に発現する活性化CARまたは刺激性CAR、共刺激CARを含む（WO2014/055668参照）。いくつかの局面において、細胞は、1つまたは複数の刺激性CARまたは活性化ARおよび/または共刺激CARを含む。いくつかの態様において、細胞は、抑制性CAR（iCAR、Fedorov et al.,Sci.Transl.Medicine,5（215）（December,2013）参照）、例えば、疾患もしくは病態と関連するもの以外および/または該疾患もしくは病態に特異的なもの以外の抗原を認識するCARをさらに含み、この場合、疾患を標的とするCARを介して送達される活性化シグナルが、抑制性CARのそのリガンドとの結合によって減衰または阻害され、例えばオフターゲット効果が低減される。

【０２３５】

特定の態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3（例えば、CD3-ゼータ）細胞内ドメインに連結されたCD28膜貫通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、CD3ゼータ細胞内ドメインに連結されたキメラCD28およびCD137（4-1BB、TNFRSF9）共刺激ドメインを含む。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、CD3ゼータ細胞内ドメインに連結されたキメラCD28およびCD137（4-1BB、TNFRSF9）共刺激ドメインを含む。いくつかの態様において、CARは、SEQ ID NO:5に示される膜貫通領域とSEQ ID NO:6に示される細胞内シグナル伝達ドメインおよび/またはSEQ ID NO:7に示されるシグナル伝達ドメインを含有する。

【０２３６】

いくつかの態様において、CARは、1つまたは複数、例えば2つまたはそれより多く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細胞質部分に含む。例示的なCARは、CD3-ゼータ、CD28および4-1BBの細胞内成分を含む。いくつかの態様において、細胞内成分はマウスCD3-ゼータ、CD28および4-1BBに由来する。

【０２３７】

いくつかの態様において、抗原受容体はマーカーをさらに含み、かつ/またはCARもしくは他の抗原受容体を発現する細胞は、該受容体を発現するための該細胞の形質導入もしくは改変を確認するために使用され得るサロゲートマーカー、例えば細胞表面マーカーをさらに含む。いくつかの局面において、マーカーは、CD34、NGFRまたは上皮成長因子受容体の全部または一部（例えば、短縮型形態）、例えば、かかる細胞表面受容体の短縮型バージョン（例えば、tEGFR）を含む。いくつかの態様において、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、マーカーおよび任意でリンカー配列は、公開特許出願番号WO2014031687に開示された任意のものであり得る。例えば、マーカーは、リンカー配列、例えばT2A切断可能リンカー配列に任意で連結された短縮型EGFR（tEGFR）であり得る。

【０２３８】

いくつかの態様において、CARまたは他の抗原受容体は、該受容体を発現するための該細胞の形質導入もしくは改変を確認するために使用され得るマーカー、例えば細胞表面マーカー、例えば細胞表面受容体の短縮型バージョン、例えば短縮型EGFR（tEGFR）をさらに含む。いくつかの局面において、マーカーは、CD34、NGFRまたは上皮成長因子受容体の全部または一部（例えば、短縮型形態）（例えば、tEGFR）を含む。いくつかの態様において、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、マーカーおよび任意でリンカー配列は、公開特許出願番号WO2014031687に開示された任意のものであり得る

。例えば、マーカーは、リンカー配列、例えばT2A切断可能リンカー配列に任意で連結された短縮型EGFR（tEGFR）であり得る。

【０２３９】

いくつかの態様において、CARまたは他の抗原受容体は、該受容体を発現するための該細胞の形質導入もしくは改変を確認するために使用され得るマーカー、例えば細胞表面マーカーをさらに含む。いくつかの態様において、マーカーは、細胞組成物を投与された対象（例えばマウス）において免疫応答を誘導しないが、該対象にとって内在性ではなく、かつ/または該対象によって発現されない、ペプチド、タンパク質、またはその一部分である。いくつかの態様において、ペプチドは、マウスThy1、Ly45、またはCD45のアイソフォームである。

【０２４０】

Thy1.1の例示的なポリペプチドは、SEQ ID NO:8に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:8と少なくとも85％、少なくとも86％、少なくとも87％、少なくとも88％、少なくとも89％、少なくとも90％、少なくとも91％、少なくとも92％、少なくとも93％、少なくとも94％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％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。

【０２４１】

いくつかの態様において、マーカーは、T細胞上に天然にみられない、もしくはT細胞表面上に天然にみられない分子、例えば細胞表面タンパク質、またはその一部分である。いくつかの態様において、分子は、非自己分子、例えば非自己タンパク質、すなわち、細胞が養子移入される宿主の免疫系によって「自己」と認識されないものである。

【０２４２】

いくつかの態様において、マーカーは、治療機能を果たさず、かつ/または例えば、成功裡に改変された細胞を選択するための遺伝子改変のマーカーとして使用されること以外の効果はもたらさない。他の態様において、マーカーは治療用分子、または別の様式でいくらかの所望の効果を奏する分子、例えば、細胞がインビボで出合うリガンド、例えば養子移入されてリガンドと出合うと細胞の応答を増強および/または鈍化させ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あり得る。

【０２４３】

いくつかの場合において、CARは第1、第2および/または第3世代CARと称される。いくつかの局面において、第1世代CARは、抗原結合するとCD3鎖誘導性シグナルをもたらすだけのものである；いくつかの局面において、第2世代CARは、かかるシグナルと共刺激シグナルをもたらすもの、例えば共刺激受容体、例えばCD28またはCD137由来の細胞内シグナル伝達ドメインを含むものである；いくつかの局面において、第3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ものである。

【０２４４】

例えば、いくつかの態様において、CARは、抗体（例えば抗体断片）、CD28の膜貫通部分もしくはその機能性バリアントであるかまたはそれらを含む膜貫通ドメイン、およびCD28のシグナル伝達部分またはその機能性バリアントとCD3ゼータのシグナル伝達部分またはその機能性バリアントを含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかの態様において、CARは、抗体（例えば抗体断片）、CD28の膜貫通部分もしくはその機能性バリアントであるかまたはそれらを含む膜貫通ドメイン、および4-1BBのシグナル伝達部分またはその機能性バリアントとCD3ゼータのシグナル伝達部分またはその機能性バリアントを含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかのかかる態様において、受容体は、Ig分子、例えばヒトIg分子の一部分、例えばIgヒンジ、例えばIgG4ヒンジを含有するスペーサー、例えばヒンジだけのスペーサーをさらに含む。

【０２４５】

いくつかの態様において、組み換え受容体（例えばCAR）の膜貫通ドメインは、マウスCD28もしくはそのバリアントの膜貫通ドメイン、例えばSEQ ID NO:5に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:5と少なくとも85％、少なくとも86％、少なくとも87％、少なくとも8

8%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、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、あるいはそれを含む。

【０２４６】

いくつかの態様において、組み換え受容体（例えばCAR）の細胞内シグナル伝達ドメインは、マウスCD3ゼータ刺激シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリアント、例えば細胞質ドメインマウスCD3ζ（アクセッション番号:P20963.2）またはCD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。例えば、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、SEQ ID NO:7に示されるアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:7と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、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。

【０２４７】

いくつかの局面において、スペーサーは、IgGのヒンジ領域のみ、例えばマウスIgG3またはIgG1のヒンジのみを含有する。他の態様において、スペーサーは、任意でCH2および/またはCH3ドメインに連結されたIgヒンジ（例えばマウスIgG3由来ヒンジ）であるか、あるいは該ヒンジを含む。いくつかの態様において、スペーサーは、グリシン-セリンリッチ配列また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、あるいはそれらを含む。

【０２４８】

例えば、いくつかの態様において、CARは、抗体断片、例えばscFvなどの抗体、スペーサー、例えば、免疫グロブリン分子の一部分を含有する、例えば重鎖分子のヒンジ領域および/または1つもしくは複数の定常領域を含有するスペーサー、例えばIg-ヒンジ含有スペーサー、CD28由来膜貫通ドメインの全部または一部を含有する膜貫通ドメイン、CD28由来細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびにCD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、CARは、抗体または断片、例えばscFv、スペーサー、例えばいずれかのIg-ヒンジ含有スペーサー、CD28由来膜貫通ドメイン、4-1BB由来細胞内シグナル伝達ドメイン、およびCD3ゼータ由来シグナル伝達ドメインを含む。

【０２４９】

いくつかの態様において、かかる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/またはThy1.1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。また、いくつかの態様において、抗原受容体（例えば、CAR）を発現するT細胞は、Thy1.1を非免疫原性選択エピトープとして発現するように生成され得（例えば、T2Aリボソームスイッチによって隔てられたCARとThy1.1をコードする構築物を導入し、2つのタンパク質を同じ構築物で発現させることによって）、次いでこれが、かかる細胞を検出するためのマーカーとして使用され得る（例えば、米国特許第8,802,374号参照）。いくつかの態様において、配列は、SEQ ID NO:8に示されるThy1.1配列、またはSEQ ID NO:8と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、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、ペプチド、例えばT2Aは、リボソームが2AエレメントのC末端におけるペプチド結合の合成をスキップすること（リボソームスキッピング）が引き起こされ得、2A配列の末端と下流の次のペプチド間の分離がもたらされ得る（例えば、de Felipe.Genetic Vaccines and Ther.2:13（2004）and deFelipe et al.Traffic 5:616-626（2004）参照）。多くの2Aエレメントが公知である。

【０２５０】

対象に投与される細胞によって発現される組み換え受容体（例えばCAR）は一般的に、

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し、処置される疾患もしくは病態またはその細胞と関連し、かつ/または処置される疾患もしくは病態またはその細胞に特異的な分子を認識するか、もしくは該分子に特異的に結合する。分子（例えば抗原）に特異的に結合したら、受容体は一般的に、免疫刺激性シグナル（例えばITAM伝達型シグナル）を細胞内に送り、それにより、疾患または病態を標的とする免疫応答を促進させる。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抗原または疾患もしくは病態と関連する抗原に特異的に結合するCARを発現する。

【０２５１】

特定の態様において、マウスモデルは、CPA（例えば50 mg/kg～500 mg/kgまたは約50 mg/kg～約500 mg/kgのCPA）を免疫適格BALB/cマウス（またはその系統もしくは亜系統）にi.p.投与し、次いで、CPAの投与の18～30時間後もしくは約18～約30時間後に1×10^6～50×10^6もしくは約1×10^6～約50×10^6個のCAR発現細胞を投与することにより、作出される。特定の態様において、CARは、マウス内の細胞によって発現される抗原（例えば、マウス細胞によって発現される抗原、もしくはマウスに注射された細胞によって発現される抗原）に結合するか、または該抗原を認識する。いくつかの態様において、抗原はがんと関連する。特定の態様において、CARは、B細胞抗原、例えばマウスB細胞抗原もしくはB細胞マーカーを認識するか、またはそれらに結合する。いくつかの態様において、CARは、マウスのCD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79b、またはCD30に結合するか、またはそれらを認識する。特定の態様において、CARは、マウスCD19に結合するか、またはマウスCD19を認識する。特定の態様において、免疫適格BALB/cマウスは、CPAと免疫療法薬の注射の前に、抗原発現細胞が以前に注射されたマウスである。

【０２５２】

いくつかの態様において、マウスモデルは、（ｉ）100 mg/kgもしくは約100 mg/kgまたは250 mg/kgもしくは約250 mg/kgの用量を免疫適格BALB/cマウス（またはその系統もしくは亜系統）にi.p.投与し、次いで（ｉｉ）CPA注射後24時間目、約24時間目、もしくは24時間以内に、5×10^6もしくは約5×10^6、10×10^6もしくは約10×10^6、または20×10^6もしくは約20×10^6個の用量の全CAR発現細胞を投与することにより、作出される。いくつかの態様において、CARは抗マウスCD19 CARである。

【０２５３】

b.TCR

いくつかの態様において、免疫療法薬は、改変細胞（例えばT細胞）であるか、あるいは該細胞を含み、標的ポリペプチド、例えば腫瘍の抗原、ウイルスタンパク質、または自己免疫タンパク質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免疫療法薬が提供される。

【０２５４】

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TCRαおよびTCRβとしても知られる）または可変γ鎖およびδ鎖（それぞれTCRαおよびTCRβとしても知られる）またはそれらの抗原結合部分を含み、MHC分子に結合したペプチドに特異的に結合することができる分子である。いくつかの態様において、TCRはαβ形態である。典型的には、αβおよびγδ形態で存在するTCRは一般に構造的に類似するが、それらを発現するT細胞は異なる解剖学的位置または機能を有し得る。TCRは、細胞の表面上にまたは可溶性形態で見出され得る。一般に、TCRは、それが一般に主要組織適合遺伝子複合体（MHC）分子に結合した抗原を認識することに関与するT細胞（またはTリンパ球）の表面上に見出される。いくつかの態様において、TCRはマウスTCRである。

【０２５５】

いくつかの態様において、TCRは、完全なTCRまたはその抗原結合部分もしくは抗原結合断片を含む。いくつかの態様において、TCRは、αβ形態またはγδ形態のTCRを含む、無傷または完全長のTCRである。いくつかの態様において、TCRは、完全長未満のTCRである

が、MHC分子に結合した特定のペプチドに結合する、例えばMHC-ペプチド複合体に結合する抗原結合部分である。いくつかの場合には、TCRの抗原結合部分または断片は、完全長またはインタクトなTCRの構造ドメインの一部のみを含み得るが、それでもなお、完全なTCRが結合するMHC-ペプチド複合体などのペプチドエピトープに結合することができる。いくつかの場合には、抗原結合部分は、特定のMHC-ペプチド複合体に結合するための結合部位を形成するのに十分な、TCRの可変α鎖および可変β鎖などのTCRの可変ドメインを含む。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。

【０２５６】

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またはそれらの組み合わせは、所与のTCR分子の抗原結合部位の全部または実質的に全部を形成する。TCR鎖の可変領域内の様々なCDRは、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）によって分離されている（例えばJores et al.,Proc.Nat'l Acad.Sci.U.S.A.87:9138,1990;Chothia et al.,EMBO J.7:3745,1988参照;またLefranc et al.,Dev.Comp.Immunol.27:55,2003も参照のこと）。いくつかの態様において、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（CDR4またはHVR4）を含み得る（Kotb（1995）Clinical Microbiology Reviews,8:411-426）。

【０２５７】

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。

【０２５８】

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VαまたはVβ;典型的にはKabatナンバリングに基づき鎖のアミノ酸1～116位、Kabat et al.,“Sequences of Proteins of Immunological Interest,US Dept. Health and Human Services,Public Health Service National Institutes of Health,1991,5th ed.）、および細胞膜に隣接する定常ドメイン（例えばα鎖定常ドメインもしくはC_{α}、典型的にはKabatナンバリングに基づき鎖の117～259位またはβ鎖定常ドメインもしくはC_{β}、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。

【０２５９】

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、膜貫通ドメインはマウスTCRに由来する。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CD3γ、CD3δ、CD3εおよびCD3ζ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。いくつかの態様において、CD3はマウスCD3であり、かつ/またはマウスCD3に由来する。特定の態様において、CD3シグナル伝達サブユニット（例えば、CD3γ鎖、CD3δ鎖、CD3ε鎖、およびCD3ζ鎖）の細胞内尾部は、マウスCD3シグナル伝達サブユニットであり、かつ/またはマウスCD3タンパク質に由来する。

【０２６０】

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。

【０２６１】

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Ｖα，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、当該配列はマウス配列であり、例えばマウスTCRの配列である。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の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。

【０２６２】

いくつかの態様において、TCRは、生物学的供給源、例えば、マウスT細胞（例えば細胞傷害性T細胞）、マウス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から得られる。いくつかの態様において、マウス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。

【０２６３】

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マウス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マウスTCRから生成される。TCRライブラリーは、マウス、例えばドナーマウス、脾臓、または他のリンパ系器官から単離されたT細胞からのＶαおよびＶβ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、ＶαおよびＶβの遺伝子レパートリを増幅する。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分離されるように構築されるナイーブＶαおよびＶβ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。

【０２６４】

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。

【０２６５】

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MHC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。

【０２６６】

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。特定の態様において、TCRはマウスに由来する。

【０２６７】

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。

【０２６８】

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。

【０２６９】

いくつかの態様において、dTCRは、TCRα鎖可変領域配列に対応する配列がTCRα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TCRβ鎖可変領域配列に対応する配列がTCRβ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αβTCR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。いくつかの態様において、dTCRは、1つまたは複数のマウスタンパク質に由来する。

【０２７０】

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TCRα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TCRβ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、TCRα鎖とTCRβ鎖を一緒に連結する。

【０２７１】

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）;Wulfing,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TCRβ可変ドメインに共有結合したTCRα可変ドメインを含む（例えば国際公開公報第99/18129号参照）。特定の態様において、scTCRは、1つまたは複数のマウスタンパク質に由来する。

【０２７２】

いくつかの態様において、scTCRは、TCRα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、TCRβ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TCRβ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。

【０２７３】

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。

【０２７４】

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TCRβ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。

【０２７５】

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、10～45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。

【０２７６】

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。

【０２７７】

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。

【０２７８】

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}～10^{-12}Mまたは約10^{-5}～10^{-12}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。

【０２７９】

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。

【０２８０】

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、λG10、λGT11、λZapII（Stratagene）、λEMBL4、およびλNM1149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。

【０２８１】

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。

【０２８２】

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。

【０２８３】

3．遺伝子改変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、対象、例えば、疾患もしくは病態を有する対象、および/またはマウスに、組換え抗原受容体を発現する細胞を投与することを伴う。遺伝子改変された構成成分、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。

【０２８４】

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、改変細胞がある。遺伝子改変は一般的に、組換え構成成分または改変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。

【０２８５】

a．遺伝子改変のためのベクターおよび方法

いくつかの態様において、組換え核酸は細胞内に、例えば、シミアンウイルス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感染性の組換えウイルス粒子を用いて移入される。いくつかの態様において、組換え核酸はT細胞内に、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）:550-557参照。

【０２８６】

いくつかの態様において、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、例えば、モロニーマウス白血病ウイルス（MoMLV）、骨髄増殖性肉腫ウイルス（MPS

V）、マウス胚幹細胞ウイルス（MESV）、マウス幹細胞ウイルス（MSCV）、脾限局巣形成ウイルス（SFFV）またはアデノ随伴ウイルス（AAV）に由来するレトロウイルスベクター。ほとんどのレトロウイルスベクター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、レトロウイルスとしては、いずれかの鳥類細胞供給源または哺乳動物細胞供給源に由来するものが挙げられる。レトロウイルスは典型的には、ヒトを含むいくつかの種の宿主細胞に感染することができることを意味する両種性である。一態様において、発現させる遺伝子がレトロウイルスのgag、polおよび/またはenv配列と置き換わる。いくつかの例示的なレトロウイルスの系が報告されている（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。

【０２８７】

レンチウイルスによる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。

【０２８８】

いくつかの態様において、組換え核酸はT細胞内にエレクトロポレーションによって移入される（例えば、Chicaybam et al, （2013）PLoS ONE 8（3）:e60298およびVan Tedeloo et al.（2000）Gene Therapy 7（16）:1431-1437参照）。いくつかの態様において、組換え核酸はT細胞内に転移によって移入される（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 506:115-126参照）。免疫細胞内に遺伝物質を導入して発現させる他の方法としては、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.に記載のような）、プロトプラスト融合、カチオン性リポソーム媒介性トランスフェクション；タングステン粒子助長型微粒子ボンバードメント（Johnston, Nature, 346:776-777（1990））；およびリン酸ストロンチウムDNA共沈降（Brash et al., Mol.Cell Biol., 7:2031-2034（1987））が挙げられる。

【０２８９】

組換え製造物をコードする核酸の移入のための他のアプローチおよびベクターは、例えば、国際特許出願公開公報第:2014055668号および米国特許第7,446,190号に記載のものである。

【０２９０】

いくつかの態様において、細胞、例えばマウスT細胞は、拡大増殖中または拡大増殖後のいずれかにおいて、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得る。所望の受容体の遺伝子の導入のためのこのトランスフェクションは、例えば、いずれかの適切なレトロウイルスベクターを用いて行われ得る。次いで、遺伝子改変された細胞集団は初期刺激（例えば、抗CD3/抗CD28刺激）から解放され得、続いて第2の型の刺激で、例えばデノボ導入された受容体）によって刺激され得る。この第2の型の刺激としては、ペプチド/MHC分子の形態の抗原性刺激、遺伝子導入された受容体のコグネイト（架橋性）リガンド（例えば、CARの天然リガンド）またはこの新しい受容体のフレームワーク内に直接結合する（例えば、当該受容体内の定常領域を認識することによって）任意のリガンド（例えば抗体）が挙げられ得る。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）を参照のこと。

【０２９１】

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。いくつかのそのような場合において、細胞は、活性化の前に選択および/または形質導入され得る。したがって、細胞は、当該細胞の培養前または培養後、いくつかの場合では培養の少なくとも一部と同時または培養の少なくとも一部の際に改変され得る。

【０２９２】

追加の核酸（例えば、導入遺伝子）の中には、例えば、移入された細胞の生存性および/または機能を向上させることによって、治療の有効性を改善するためのもの；該細胞の選択および/または評定のための、例えばインビボ生存または局在を評価する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）に記載のような、例えば、当該細胞をインビボネガティブ選択に対して感受性にすることにより安全性を改善するための遺伝子がある；また、ドミナントポジティブ選択可能マーカーをネガティブ選択可能マーカーと融合させることにより得られる二元機能選択可能融合遺伝子の使用が記載されたLupton et al.によるPCT/US91/08442およびPCT/US94/05601の公報も参照のこと。例えば、Riddell et al., 米国特許第6,040,177号の第14～17欄を参照のこと。

【０２９３】

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

【０２９４】

いくつかの態様において、改変細胞の調製は1つまたは複数の培養および/または調製工程を含む。トランスジェニック受容体、例えばCARをコードしている核酸の導入用の細胞は、試料、例えば生物学的試料、例えば対象またはドナー、例えば細胞療法薬が投与されたマウスと同じ系統、亜系統または遺伝子構造のドナーマウスから得られるもの、あるいは試料、例えば生物学的試料、例えば対象またはドナー、例えば細胞療法薬が投与されたマウスと同じ系統、亜系統または遺伝子構造のドナーマウスに由来するものから単離され得る。

【０２９５】

したがって、いくつかの態様における細胞は初代細胞、例えばマウス初代細胞である。試料としては、対象、例えばマウスまたはドナー、例えばドナーマウスから直接採取された組織、体液および他の試料ならびに1つまたは複数の加工処理工程、例えば分離、遠心分離、遺伝子改変（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より得られる試料が挙げられる。生物学的試料は、生物学的供給源から直接得られた試料または加工処理されている試料であり得る。生物学的試料としては、限定するわけではないが、体液、例えば血液、血漿、血清、脳脊髄液、滑液、尿および汗、組織ならびに器官試料が挙げられ、これらに由来する加工処理試料も包含する。特定の態様において、試料は脾細胞、例えばマウス脾細胞であるか、または脾細胞、例えばマウス脾細胞を含む。

【０２９６】

いくつかの態様において、細胞は、血液、骨髄、リンパ、脾臓またはリンパ球系器官に由来し、免疫系の細胞、例えば自然免疫または自然免疫の細胞、例えば骨髄系またはリンパ球系の細胞、例えばリンパ球、典型的にはT細胞および/またはNK細胞である。特定の態様において、細胞は、脾臓、例えばマウス脾臓に由来し、かつ/または脾細胞、例えばマウス脾細胞から単離、選択もしくは濃縮される。他の例示的な細胞としては、幹細胞、例えば多分化能幹細胞および多能性幹細胞、例えば誘導多能性幹細胞（iPSC）が挙げられる。細胞は、典型的には初代細胞（例えばマウス初代細胞、例えば対象、例えばマウス、例

えばドナーマウス）から直接単離されたもの、および/または対象（例えばマウス対象）から単離されて凍結（例えば、クライオ凍結、極低温凍結、もしくは冷凍保存）されたものである。いくつかの態様において、細胞は、マウスT細胞または他の細胞型の1つまたは複数のサブセット、例えば全マウスT細胞集団、CD4+細胞、CD8+細胞およびその亜集団、例えば機能、活性化状態、成熟度、分化、拡大増殖、再循環、局在化および/または持続能力についての潜在能、抗原特異性、抗原受容体の型、特定の器官もしくは区画における存在、マーカーもしくはサイトカインの分泌プロフィールおよび/または分化度によって規定されるものを含む。特定の態様において、マウスT細胞の該1つまたは複数のサブセットはマウス脾細胞から単離、選択または濃縮される。処置される対象、例えば個々のマウス対象に関して、細胞は同種異系および/または自己であり得る。特定の態様において、同種異系細胞は、対象のゲノムと同じまたは同様の遺伝子構造を有する、例えば少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、少なくとも99.9％、少なくとも99.99％または少なくとも99.999％の同一性を有する対象、例えばマウスと同じ系統または亜系統のマウスに由来し得る。いくつかの態様において、同種異系細胞は、リンパ球除去されていない対象に投与された場合、または細胞が組み換え受容体を発現するように改変されていない場合、免疫応答を誘導しないか、あるいは誘導される免疫応答が最小限である。

【０２９７】

方法の中には、既製の方法が含まれる。既製の技術などに関するいくつかの局面では、細胞は、人工多能性幹細胞（iPSC）などの幹細胞のような多能性である。いくつかの態様において、方法は、凍結保存の前または後に、対象から細胞を単離すること、それらを調製し、処理し、培養し、および/または操作すること、ならびにそれらを同じ対象に再導入することを含む。

【０２９８】

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

【０２９９】

いくつかの態様において、細胞はマウスのナチュラルキラー（NK）細胞である。いくつかの態様において、細胞は、マウス単球またはマウス顆粒球、例えば骨髄細胞、マクロファージ、好中球、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、および/または好塩基球である。

【０３００】

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

【０３０１】

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

病態を有するか、または細胞療法薬を必要とするか、または細胞療法薬が投与される対象である。いくつかの態様における対象は、細胞が単離、処理、および/または操作されている養子細胞療法薬などの特定の治療的介入を必要とするヒトである。

【０３０２】

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

【０３０３】

いくつかの局面では、細胞が由来するまたは単離される試料は、血液もしくは血液由来の試料であるか、またはアフェレーシスもしくは白血球アフェレーシスの産物であるかもしくはそれに由来する。例示的な試料としては、全血、末梢血単核細胞（PBMC）、白血球、骨髄、胸腺、組織生検材料、腫瘍、白血病、リンパ腫、リンパ節、腸管関連リンパ組織、粘膜関連リンパ組織、脾臓、他のリンパ組織、肝臓、肺、胃、腸、結腸、腎臓、膵臓、乳房、骨、前立腺、子宮頸、精巣、卵巣、扁桃腺、または他の臓器、および/またはそれに由来する細胞が挙げられる。試料には、細胞療法薬、例えば養子細胞療法薬に関連して、自家供給源由来および同種供給源由来の試料が含まれる。特定の態様において、細胞は、マウス脾臓および/またはマウスリンパ節に由来するかまたはそれらから単離される。特定の態様において、細胞は、マウス脾臓および/もしくはマウスリンパ節に由来するかもしくはそれらから産生された単細胞懸濁液に由来するかまたはそれらから単離される。

【０３０４】

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

【０３０５】

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

【０３０６】

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

【０３０７】

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

において、血球試料の成分を除去し、細胞を培地に直接再懸濁する。

【０３０８】

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

【０３０９】

いくつかの態様において、単離方法は、表面マーカー、例えば表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸などの1つまたは複数の特定の分子の細胞における発現または存在に基づく種々の細胞型の分離を含む。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の任意の公知の方法を使用し得る。いくつかの態様において、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、いくつかの局面における単離は、1つまたは複数のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞での発現または発現レベルに基づく細胞および細胞集団の分離、例えばそのようなマーカーに特異的に結合する抗体または結合パートナーとのインキュベーション、続いて一般に、洗浄工程および抗体または結合パートナーに結合していない細胞からの抗体または結合パートナーに結合した細胞の分離によるものを含む。

【０３１０】

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

【０３１１】

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

【０３１２】

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

【０３１３】

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

【０３１４】

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

【０３１５】

いくつかの態様において、単離は、陽性選択による特定の細胞集団の濃縮、または陰性選択による特定の細胞集団の枯渇によって行われる。いくつかの態様において、陽性また

は陰性選択は、それぞれ陽性または陰性選択された細胞上に発現される（マーカー$^{+}$）または比較的高いレベルで発現される（マーカー^{高}）1つまたは複数の表面マーカーに特異的に結合する1つまたは複数の抗体または他の結合剤と共に細胞をインキュベーションすることによって達成される。

【０３１６】

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

【０３１７】

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

【０３１８】

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

【０３１９】

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

【０３２０】

特定の例では、PBMCの試料もしくは他の白血球試料、またはマウス脾臓および/もしくはマウスリンパ節から調製されたもしくはそれらに由来する単細胞懸濁液を、陰性画分と陽性画分の両方が保持される$CD4^{+}$細胞の選択に供する。次いで、陰性画分を、CD14およびCD45RAまたはCD19の発現に基づく陰性選択、ならびにCD62LまたはCCR7などのセントラルメモリーT細胞に特徴的なマーカーに基づく陽性選択に供し、ここで陽性選択と陰性選択はどちらの順序でも行われる。

【０３２１】

$CD4^{+}$Tヘルパー細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を同定することによって、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、およびエフェクター細胞に分類される。$CD4^{+}$リンパ

球は標準的な方法によって得ることができる。いくつかの態様において、ナイーブCD4$^+$Tリンパ球は、CD45RO$^-$、CD45RA$^+$、CD62L$^+$、およびCD4$^+$T細胞である。いくつかの態様において、セントラルメモリーCD4$^+$細胞はCD62L$^+$およびCD45RO$^+$である。いくつかの態様において、エフェクターCD4$^+$細胞はCD62L$^-$およびCD45RO$^-$である。

【０３２２】

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

【０３２３】

いくつかの局面では、分離される細胞の試料または組成物は、小型の磁化可能または磁気応答性材料、例えば磁気応答性粒子または微粒子、例えば常磁性ビーズ（例えばDynabeadsまたはMACSビーズなど）と共にインキュベーションされる。磁気応答性材料、例えば粒子は、一般に、分離することを所望する、例えば陰性または陽性選択することを所望する1つまたは複数の細胞、または細胞集団上に存在する分子、例えば表面マーカーに特異的に結合する結合パートナー、例えば抗体に直接または間接的に結合される。

【０３２４】

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

【０３２５】

インキュベーションは、一般に、抗体もしくは結合パートナー、または磁性粒子もしくはビーズに付着している、そのような抗体もしくは結合パートナーに特異的に結合する二次抗体もしくは他の試薬などの分子が、試料中の細胞上に存在する場合は細胞表面分子に特異的に結合する条件下で行われる。

【０３２６】

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

【０３２７】

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

【０３２８】

いくつかの態様において、磁気応答性粒子は、その後インキュベーション、培養および

/または操作されることになる細胞に付着したままである;いくつかの局面では、粒子は患者への投与のための細胞に付着したままである。いくつかの態様において、磁化可能粒子または磁気応答性粒子は細胞から除去される。細胞から磁化可能粒子を除去する方法は公知であり、例えば競合する非標識抗体、および磁化可能粒子または切断可能なリンカーに結合した抗体の使用を含む。いくつかの態様において、磁化可能粒子は生分解性である。

【０３２９】

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

【０３３０】

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

【０３３１】

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

【０３３２】

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

【０３３３】

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

記載の方法で使用するための細胞集団は標識されており、カラム内に保持される。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は、磁場の除去後にカラムから溶出され、細胞収集バッグ内に収集される。

【０３３４】

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

【０３３５】

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

【０３３６】

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

【０３３７】

いくつかの態様において、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のいずれかに、細胞を凍結する、例えば凍結保存する工程を含む。いくつかの態様において、凍結およびその後の解凍工程は、細胞集団中の顆粒球および、ある程度まで、単球を除去する。いくつかの態様において、細胞は、例えば血漿および血小板を除去するための洗浄工程の後に、凍結溶液中に懸濁される。いくつかの局面では様々な公知の凍結溶液およびパラメーターのいずれを使用してもよい。一例は、20％DMSOおよび8％ヒト血清アルブミン（HSA）を含有するPBS、または他の適切な細胞凍結培地を使用することを含む。次にこれを培地で1:1に希釈して、DMSOおよびHSAの最終濃度がそれぞれ10％および4％になるようにする。次いで細胞を一般に毎分1°の速度で-80℃に凍結し、液体窒素貯蔵タンクの気相中で保存する。

【０３３８】

いくつかの態様において、細胞は、遺伝子操作の前またはそれに関連してインキュベーションおよび/または培養される。インキュベーション工程は、培養、刺激、活性化、お

よび/または増殖を含み得る。インキュベーションおよび/または操作は、ユニット、チャンバ、ウェル、カラム、チューブ、チューブセット、バルブ、バイアル、培養皿、バッグ、または細胞を培養するための他の容器などの培養容器中で実施され得る。いくつかの態様において、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。そのような条件には、集団中の細胞の増殖、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/または組換え抗原受容体の導入などの遺伝子操作のために細胞をプライミングするように設計されたものが含まれる。

【０３３９】

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

【０３４０】

いくつかの態様において、刺激条件または刺激物質は、TCR複合体の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化させることができる1つまたは複数の薬剤、例えばリガンドを含む。いくつかの局面では、薬剤は、T細胞におけるTCR/CD3細胞内シグナル伝達カスケードを作動または開始させる。そのような薬剤は、TCRに特異的な抗体などの抗体、例えば抗CD3を含むことができる。いくつかの態様において、刺激条件は、共刺激受容体を刺激することができる1つまたは複数の薬剤、例えばリガンド、例えば抗CD28を含む。いくつかの態様において、そのような薬剤および/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）添加する工程をさらに含み得る。いくつかの態様において、刺激剤には、IL-2、IL-15および/またはIL-7が含まれる。いくつかの局面では、IL-2濃度は少なくとも約10単位/mLである。

【０３４１】

いくつかの局面では、インキュベーションは、Riddellらの米国特許第6,040,177号、Klebanoff et al. (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に記載されているような技術に従って行われる。

【０３４２】

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

【０３４３】

いくつかの態様において、刺激条件は、ヒトTリンパ球の増殖に適した温度、例えば少なくとも約25℃、一般に少なくとも約30℃、一般に37℃または約37℃を含む。任意で、インキュベーションは、非分裂EBV形質転換リンパ芽球様細胞（LCL）をフィーダ細胞として添加することをさらに含み得る。LCLは、約6,000～10,000ラドの範囲のγ線で照射することができる。いくつかの局面におけるLCLフィーダ細胞は、少なくとも約10:1のLCLフィーダ細胞対初期Tリンパ球の比率などの、任意の適切な量で提供される。

【０３４４】

いくつかの態様において、抗原特異的$CD4^+$および/または$CD8^+$T細胞などの抗原特異的T細胞は、ナイーブまたは抗原特異的Tリンパ球を抗原で刺激することによって得られる。例えば、サイトメガロウイルス抗原に対する抗原特異的T細胞株またはクローンは、感染

した対象からT細胞を単離し、同じ抗原で細胞をインビトロで刺激することによって生成することができる。

【０３４５】

c.細胞組成物の投与

特定の態様において、細胞組成物は、いずれかの適切な手段によって、例えばボーラス輸注によって、注射、例えば、静脈内もしくは皮下注射、眼内注射、眼球周囲注射、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、嚢内投与注射、サブコンジェクトバル注射、サブコンジュンティバル注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、球周囲注射または後強膜近傍送達によって、投与され得る。いくつかの態様において、免疫療法薬は、非経口投与、肺内投与、および鼻腔内投与によって、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、胸郭内、頭蓋内、または皮下投与が挙げられる。いくつかの態様において、所与の用量が、該細胞の単回ボーラス投与によって投与される。特定の態様において、細胞組成物は静脈内投与される。特定の態様において、細胞組成物は外側尾静脈内に静脈内投与される。

【０３４６】

いくつかの態様において、細胞組成物は、以前にクライオ凍結（例えば冷凍保存、凍結保護、または極低温凍結）されていない細胞を含有する。特定の態様において、細胞組成物の細胞または細胞の少なくとも一部分は、該細胞組成物の作出、製造、および/または作成のプロセスにおいて1回または複数回クライオ凍結されている。いくつかの態様において、細胞組成物の細胞または細胞の少なくとも一部分は、細胞の収集、単離、活性化、形質導入、および/または拡大増殖の工程のおよび/または該工程の間に、されている。

【０３４７】

特定の態様において、当該組成物の、1×10^5～1×10^{10}個もしくは約1×10^5～約1×10^{10}個、1×10^5～1×10^7個もしくは約1×10^5～約1×10^7個、1×10^6～1×10^8個もしくは約1×10^6～約1×10^8個、5×10^5～5×10^8個もしくは約5×10^5～約5×10^8個、1×10^7～5×10^9個もしくは約1×10^7～約5×10^9個、5×10^6～2×10^7個もしくは約5×10^6～約2×10^7個、5×10^6～1×10^8個もしくは約5×10^6～約1×10^8個、5×10^6～2×10^7個もしくは約5×10^6～約2×10^7個、1×10^6～2×10^7個もしくは約1×10^6～約2×10^7個、1×10^7～5×10^7個もしくは約1×10^7～約5×10^7個、5×10^6～2×10^7個もしくは約5×10^6～約2×10^7個、2×10^7～3×10^7個もしくは約2×10^7～約3×10^7個、3×10^7～4×10^7個もしくは約3×10^7～約4×10^7個または5×10^7～1×10^8個もしくは約5×10^7～約1×10^8個（それぞれ両端の値を含む）の細胞（例えば全細胞）が投与される。特定の態様において、当該組成物の、少なくとも1×10^5もしくは少なくとも約1×10^5または1×10^5もしくは約1×10^5個、少なくとも2.5×10^5もしくは少なくとも約2.5×10^5または2.5×10^5もしくは約2.5×10^5個、少なくとも5×10^5もしくは少なくとも約5×10^5または5×10^5もしくは約5×10^5個、少なくとも6×10^5もしくは少なくとも約6×10^5または6×10^5もしくは約6×10^5個、少なくとも7×10^5もしくは少なくとも約7×10^5または7×10^5もしくは約7×10^5個、少なくとも8×10^5もしくは少なくとも約8×10^5または8×10^5もしくは約8×10^5個、少なくとも9×10^5もしくは少なくとも約9×10^5または9×10^5もしくは約9×10^5個、少なくとも1×10^6もしくは少なくとも約1×10^6または1×10^6もしくは約1×10^6個、少なくとも1.5×10^6もしくは少なくとも約1.5×10^6または1.5×10^6もしくは約1.5×10^6個、少なくとも2×10^6もしくは少なくとも約2×10^6または2×10^6もしくは約2×10^6個、少なくとも2.5×10^6もしくは少なくとも約2.5×10^6または2.5×10^6もしくは約2.5×10^6個、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6または5×10^6もしくは約5×10^6個、少なくとも7.5×10^6もしくは少なくとも約7.5×10^6または7.5×10^6もしくは約7.5×10^6個、少なくとも1×10^7もしくは少なくとも約1×10^7または1×10^7もしくは約1×10^7個、少なくとも2×10^7もしくは少なくとも約2×10^7または2×10^7もしくは約2×10^7個、少なくとも4×10^7もしくは少なくとも約4×10^7または4×10^7もしくは約4×10^7個、少なくとも5×10^7もしくは少なくとも約5×10^7または5×10^7もしくは約5×10^7個、少なくとも7×10^7もしくは少なくとも約7×10^7または7×10^7もしくは約7×10^7個、少なくとも8×1

0^7もしくは少なくとも約8×10^7または8×10^7もしくは約8×10^7個、少なくとも9×10^7もしくは少なくとも約9×10^7または9×10^7もしくは約9×10^7個、少なくとも1×10^8もしくは少なくとも約1×10^8または1×10^8もしくは約1×10^8個、少なくとも2×10^8もしくは少なくとも約2×10^8または2×10^8もしくは約2×10^8個、少なくとも3×10^8もしくは少なくとも約3×10^8または3×10^8もしくは約3×10^8個、少なくとも4×10^8もしくは少なくとも約4×10^8または4×10^8もしくは約4×10^8個、少なくとも5×10^8もしくは少なくとも約5×10^8または5×10^8もしくは約5×10^8個、少なくとも6×10^8もしくは少なくとも約6×10^8または6×10^8もしくは約6×10^8個、少なくとも7×10^8もしくは少なくとも約7×10^8または7×10^8もしくは約7×10^8個、少なくとも8×10^8もしくは少なくとも約8×10^8または8×10^8もしくは約8×10^8個、少なくとも1×10^9もしくは少なくとも約1×10^9または1×10^9もしくは約1×10^9個、少なくとも2×10^9もしくは少なくとも約2×10^9または2×10^9もしくは約2×10^9個、少なくとも5×10^9もしくは少なくとも約5×10^9または5×10^9もしくは約5×10^9個、あるいは少なくとも1×10^{10}もしくは少なくとも約1×10^{10}または1×10^{10}もしくは約1×10^{10}個の細胞（例えば全細胞）が投与される。

【０３４８】

特定の態様において、1×10^5～1×10^9個もしくは約1×10^5～約1×10^9個、1×10^5～1×10^7個もしくは約1×10^5～約1×10^7個、1×10^6～1×10^8個もしくは約1×10^6～約1×10^8個、1×10^6～5×10^7個もしくは約1×10^6～約5×10^7個、5×10^6～2×10^7個もしくは約5×10^6～約2×10^7個、5×10^6～2×10^7個もしくは約5×10^6～約2×10^7個、5×10^6～1×10^8個もしくは約5×10^6～約1×10^8個、5×10^6～2×10^7個もしくは約5×10^6～約2×10^7個、1×10^7～2×10^8個もしくは約1×10^7～約2×10^8個、1×10^7～5×10^7個もしくは約1×10^7～約5×10^7個、5×10^6～1×10^8個もしくは約5×10^6～約1×10^8個、5×10^6～3×10^7個もしくは約5×10^6～約3×10^7個、3×10^6～4×10^6個もしくは約3×10^6～約4×10^6個、または5×10^6～5×10^7個もしくは約5×10^6～約5×10^7個（それぞれが両端の値を含む）の組み換え受容体（例えばCAR）発現細胞が投与される。特定の態様において、少なくとも1×10^5もしくは少なくとも約1×10^5または1×10^5もしくは約1×10^5個、少なくとも2.5×10^5もしくは少なくとも約2.5×10^5または2.5×10^5もしくは約2.5×10^5個、少なくとも5×10^5もしくは少なくとも約5×10^5または5×10^5もしくは約5×10^5個、少なくとも7.5×10^5もしくは少なくとも約7.5×10^5または7.5×10^5もしくは約7.5×10^5個、少なくとも1×10^6もしくは少なくとも約1×10^6または1×10^6もしくは約1×10^6個、少なくとも1×10^6もしくは少なくとも約1×10^6または1×10^6もしくは約1×10^6個、少なくとも2.5×10^6もしくは少なくとも約2.5×10^6または2.5×10^6もしくは約2.5×10^6個、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6または5×10^6もしくは約5×10^6個、少なくとも6×10^6もしくは少なくとも約6×10^6または6×10^6もしくは約6×10^6個、少なくとも7×10^6もしくは少なくとも約7×10^6または7×10^6もしくは約7×10^6個、少なくとも8×10^6もしくは少なくとも約8×10^6または8×10^6もしくは約8×10^6個、少なくとも9×10^6もしくは少なくとも約9×10^6または9×10^6もしくは約9×10^6個、少なくとも1×10^7もしくは少なくとも約1×10^7または1×10^7もしくは約1×10^7個、少なくとも1.1×10^7もしくは少なくとも約1.1×10^7または1.1×10^7もしくは約1.1×10^7個、少なくとも1.2×10^7もしくは少なくとも約1.2×10^7または1.2×10^7もしくは約1.2×10^7個、少なくとも1.25×10^7もしくは少なくとも約1.25×10^7または1.25×10^7もしくは約1.25×10^7個、少なくとも1.3×10^7もしくは少なくとも約1.3×10^7または1.3×10^7もしくは約1.3×10^7個、少なくとも1.4×10^7もしくは少なくとも約1.4×10^7または1.4×10^7もしくは約1.4×10^7個、少なくとも1.5×10^7もしくは少なくとも約1.5×10^7または1.5×10^7もしくは約1.5×10^7個、少なくとも1.6×10^7もしくは少なくとも約1.6×10^7または1.6×10^7もしくは約1.6×10^7個、少なくとも1.7×10^7もしくは少なくとも約1.7×10^7または1.7×10^7もしくは約1.7×10^7個、少なくとも1.75×10^7もしくは少なくとも約1.75×10^7または1.75×10^7もしくは約1.75×10^7個、少なくとも1.8×10^7もしくは少なくとも約1.8×10^7または1.8×10^7もしくは約1.8×10^7個、少なくとも1.9×10^7もしくは少なくとも約1.9×10^7または1.9×10^7もしくは約1.9×10^7個、少なくとも2×10^7もしくは少なくとも約2×10^7または2×10^7もしくは約2×10^7個、少なくとも2.5×10^7もしくは少なくとも約2.5×10^7または2.5

×10^7もしくは約2.5×10^7個、少なくとも5×10^7もしくは少なくとも約5×10^7または5×10^7もしくは約5×10^7個、少なくとも7.5×10^7もしくは少なくとも約7.5×10^7または7.5×10^7もしくは約7.5×10^7個、少なくとも3×10^7もしくは少なくとも約3×10^7または3×10^7もしくは約3×10^7個、少なくとも3.5×10^7もしくは少なくとも約3.5×10^7または3.5×10^7もしくは約3.5×10^7個、少なくとも4×10^7もしくは少なくとも約4×10^7または4×10^7もしくは約4×10^7個、少なくとも5×10^7もしくは少なくとも約5×10^7または5×10^7もしくは約5×10^7個、少なくとも7×10^7もしくは少なくとも約7×10^7または7×10^7もしくは約7×10^7個、少なくとも8×10^7もしくは少なくとも約8×10^7または8×10^7もしくは約8×10^7個、少なくとも9×10^7もしくは少なくとも約9×10^7または9×10^7もしくは約9×10^7個、少なくとも1×10^8もしくは少なくとも約1×10^8または1×10^8もしくは約1×10^8個、少なくとも2×10^8もしくは少なくとも約2×10^8または2×10^8もしくは約2×10^8個、少なくとも3×10^8もしくは少なくとも約3×10^8または3×10^8もしくは約3×10^8個、少なくとも4×10^8もしくは少なくとも約4×10^8または4×10^8もしくは約4×10^8個、少なくとも5×10^8もしくは少なくとも約5×10^8または5×10^8もしくは約5×10^8個、少なくとも6×10^7もしくは少なくとも約6×10^7または6×10^7もしくは約6×10^7個、少なくとも7×10^8もしくは少なくとも約7×10^8または7×10^8もしくは約7×10^8個、少なくとも8×10^8もしくは少なくとも約8×10^8または8×10^8もしくは約8×10^8個、少なくとも1×10^8もしくは少なくとも約1×10^8または1×10^8もしくは約1×10^8個、少なくとも1×10^9もしくは少なくとも約1×10^9または1×10^9もしくは約1×10^9個、少なくとも5×10^9もしくは少なくとも約5×10^9または5×10^9もしくは約5×10^9個、あるいは少なくとも1×10^{10}もしくは少なくとも約1×10^{10}または1×10^{10}もしくは約1×10^{10}個の組み換え受容体発現細胞（例えばCAR発現細胞）が投与される。

【０３４９】

特定の態様において、1×10^5～1×10^9個もしくは約1×10^5～約1×10^9個、1×10^5～1×10^7個もしくは約1×10^5～約1×10^7個、1×10^6～1×10^8個もしくは約1×10^6～約1×10^8個、1×10^6～5×10^6個もしくは約1×10^6～約5×10^6個、2.5×10^6～1×10^7個もしくは約2.5×10^6～約1×10^7個、2.5×10^6～1×10^7個もしくは約2.5×10^6～約1×10^7個、5×10^6～2×10^7個もしくは約5×10^6～約2×10^7個、5×10^6～2×10^7 個もしくは約5×10^6～約2×10^7 個、5×10^6～1×10^8個もしくは約5×10^6～約1×10^8個、5×10^6～2×10^7個もしくは約5×10^6～約2×10^7個、1×10^7～2×10^8個もしくは約1×10^7～約2×10^8個、1×10^7～5×10^7個もしくは約1×10^7～5×10^7個、5×10^6～1×10^8個もしくは約5×10^6～約1×10^8個、5×10^6～3×10^7個もしくは約5×10^6～約3×10^7個、3×10^6～4×10^6個もしくは約3×10^6～約4×10^6個、または5×10^6～5×10^7個もしくは約5×10^6～約5×10^7個（それぞれ両端の値を含む）の組み換え受容体（例えばCAR）発現CD4+細胞が投与される。特定の態様において、少なくとも1×10^5もしくは少なくとも約1×10^5または1×10^5もしくは約1×10^5個、少なくとも2.5×10^5もしくは少なくとも約2.5×10^5または2.5×10^5もしくは約2.5×10^5個、少なくとも5×10^5もしくは少なくとも約5×10^5または5×10^5もしくは約5×10^5個、少なくとも7.5×10^5もしくは少なくとも約7.5×10^5または7.5×10^5もしくは約7.5×10^5個、少なくとも1×10^6もしくは少なくとも約1×10^6または1×10^6もしくは約1×10^6個、少なくとも1×10^6もしくは少なくとも約1×10^6または1×10^6もしくは約1×10^6個、少なくとも2.5×10^6もしくは少なくとも約2.5×10^6または2.5×10^6もしくは約2.5×10^6個、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6または5×10^6もしくは約5×10^6個、少なくとも6×10^6もしくは少なくとも約6×10^6または6×10^6もしくは約6×10^6個、少なくとも7×10^6もしくは少なくとも約7×10^6または7×10^6もしくは約7×10^6個、少なくとも8×10^6もしくは少なくとも約8×10^6または8×10^6もしくは約8×10^6個、少なくとも9×10^6もしくは少なくとも約9×10^6または9×10^6もしくは約9×10^6個、少なくとも1×10^7もしくは少なくとも約1×10^7または1×10^7もしくは約1×10^7個、少なくとも1.1×10^7もしくは少なくとも約1.1×10^7または1.1×10^7もしくは約1.1×10^7個、少なくとも1.2×10^7もしくは少なくとも約1.2×10^7または1.2×10^7もしくは約1.2×10^7個、少なくとも1.25×10^7もしくは少なくとも約1.25×10^7または1.25×10^7もしくは約1.25×10^7個、少なくとも1.3×10^7もしくは少なくとも約1.3×10^7または1.3×10^7もしくは約1.3×10^7個、少なくとも1.4×10^7もしくは少なくとも約1.4×10^7ま

または1.4×10^7もしくは約1.4×10^7個、少なくとも1.5×10^7もしくは少なくとも約1.5×10^7または1.5×10^7もしくは約1.5×10^7個、少なくとも1.6×10^7もしくは少なくとも約1.6×10^7または1.6×10^7もしくは約1.6×10^7個、少なくとも1.7×10^7もしくは少なくとも約1.7×10^7または1.7×10^7もしくは約1.7×10^7個、少なくとも1.75×10^7もしくは少なくとも約1.75×10^7または1.75×10^7もしくは約1.75×10^7個、少なくとも1.8×10^7もしくは少なくとも約1.8×10^7または1.8×10^7もしくは約1.8×10^7個、少なくとも1.9×10^7もしくは少なくとも約1.9×10^7または1.9×10^7もしくは約1.9×10^7個、少なくとも2×10^7もしくは少なくとも約2×10^7または2×10^7もしくは約2×10^7個、少なくとも2.5×10^7もしくは少なくとも約2.5×10^7または2.5×10^7もしくは約2.5×10^7個、少なくとも5×10^7もしくは少なくとも約5×10^7または5×10^7もしくは約5×10^7個、少なくとも7.5×10^7もしくは少なくとも約7.5×10^7または7.5×10^7もしくは約7.5×10^7個、少なくとも3×10^7もしくは少なくとも約3×10^7または3×10^7もしくは約3×10^7個、少なくとも3.5×10^7もしくは少なくとも約3.5×10^7または3.5×10^7もしくは約3.5×10^7個、少なくとも4×10^7もしくは少なくとも約4×10^7または4×10^7もしくは約4×10^7個、少なくとも5×10^7もしくは少なくとも約5×10^7または5×10^7もしくは約5×10^7個、少なくとも7×10^7もしくは少なくとも約7×10^7または7×10^7もしくは約7×10^7個、少なくとも8×10^7もしくは少なくとも約8×10^7または8×10^7もしくは約8×10^7個、少なくとも9×10^7もしくは少なくとも約9×10^7または9×10^7もしくは約9×10^7個、少なくとも1×10^8もしくは少なくとも約1×10^8または1×10^8もしくは約1×10^8個、少なくとも2×10^8もしくは少なくとも約2×10^8または2×10^8もしくは約2×10^8個、少なくとも3×10^8もしくは少なくとも約3×10^8または3×10^8もしくは約3×10^8個、少なくとも4×10^8もしくは少なくとも約4×10^8または4×10^8もしくは約4×10^8個、少なくとも5×10^8もしくは少なくとも約5×10^8または5×10^8もしくは約5×10^8個、少なくとも6×10^7もしくは少なくとも約6×10^7または6×10^7もしくは約6×10^7個、少なくとも7×10^8もしくは少なくとも約7×10^8または7×10^8もしくは約7×10^8個、少なくとも8×10^8もしくは少なくとも約8×10^8または8×10^8もしくは約8×10^8個、少なくとも1×10^8もしくは少なくとも約1×10^8または1×10^8もしくは約1×10^8個、少なくとも1×10^9もしくは少なくとも約1×10^9または1×10^9もしくは約1×10^9個、少なくとも5×10^9もしくは少なくとも約5×10^9または5×10^9もしくは約5×10^9個、あるいは少なくとも1×10^{10}もしくは少なくとも約1×10^{10}または1×10^{10}もしくは約1×10^{10}個の組み換え受容体発現CD4+細胞（例えばCD4+CAR）が投与される。

【０３５０】

特定の態様において、1×10^5～1×10^9個もしくは約1×10^5～約1×10^9個、1×10^5～1×10^7個、1×10^6～1×10^8個、1×10^6～5×10^6個、2.5×10^6～1×10^7個、2.5×10^6～1×10^7個、5×10^6～2×10^7個、5×10^6～2×10^7個、5×10^6～1×10^8個、5×10^6～2×10^7個、1×10^7～2×10^8個、1×10^7およびCD8＋5×10^7細胞、5×10^6～1×10^8個、5×10^6～3×10^7個、3×10^6～4×10^6個、または5×10^6～5×10^7個（それぞれ両端の値を含む）の組み換え受容体（例えばCAR）発現CD8+細胞が投与される。特定の態様において、少なくとも1×10^5もしくは少なくとも約1×10^5または1×10^5もしくは約1×10^5個、少なくとも2.5×10^5もしくは少なくとも約2.5×10^5または2.5×10^5もしくは約2.5×10^5個、少なくとも5×10^5もしくは少なくとも約5×10^5または5×10^5もしくは約5×10^5個、少なくとも7.5×10^5もしくは少なくとも約7.5×10^5または7.5×10^5もしくは約7.5×10^5個、少なくとも1×10^6もしくは少なくとも約1×10^6または1×10^6もしくは約1×10^6個、少なくとも1×10^6もしくは少なくとも約1×10^6または1×10^6もしくは約1×10^6個、少なくとも2.5×10^6もしくは少なくとも約2.5×10^6または2.5×10^6もしくは約2.5×10^6個、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6または5×10^6もしくは約5×10^6個、少なくとも6×10^6もしくは少なくとも約6×10^6または6×10^6もしくは約6×10^6個、少なくとも7×10^6もしくは少なくとも約7×10^6または7×10^6もしくは約7×10^6個、少なくとも8×10^6もしくは少なくとも約8×10^6または8×10^6もしくは約8×10^6個、少なくとも9×10^6もしくは少なくとも約9×10^6または9×10^6もしくは約9×10^6個、少なくとも1×10^7もしくは少なくとも約1×10^7または1×10^7もしくは約1×10^7個、少なくとも1.1×10^7もしくは少なくとも約1.1×10^7または1.1×10^7もしくは約1

.1×10^{7}個、少なくとも1.2×10^{7}もしくは少なくとも約1.2×10^{7}または1.2×10^{7}もしくは約1.2×10^{7}個、少なくとも1.25×10^{7}もしくは少なくとも約1.25×10^{7}または1.25×10^{7}もしくは約1.25×10^{7}個、少なくとも1.3×10^{7}もしくは少なくとも約1.3×10^{7}または1.3×10^{7}もしくは約1.3×10^{7}個、少なくとも1.4×10^{7}もしくは少なくとも約1.4×10^{7}または1.4×10^{7}もしくは約1.4×10^{7}個、少なくとも1.5×10^{7}もしくは少なくとも約1.5×10^{7}または1.5×10^{7}もしくは約1.5×10^{7}個、少なくとも1.6×10^{7}もしくは少なくとも約1.6×10^{7}または1.6×10^{7}もしくは約1.6×10^{7}個、少なくとも1.7×10^{7}もしくは少なくとも約1.7×10^{7}または1.7×10^{7}もしくは約1.7×10^{7}個、少なくとも1.75×10^{7}もしくは少なくとも約1.75×10^{7}または1.75×10^{7}もしくは約1.75×10^{7}個、少なくとも1.8×10^{7}もしくは少なくとも約1.8×10^{7}または1.8×10^{7}もしくは約1.8×10^{7}個、少なくとも1.9×10^{7}もしくは少なくとも約1.9×10^{7}または1.9×10^{7}もしくは約1.9×10^{7}個、少なくとも2×10^{7}もしくは少なくとも約2×10^{7}または2×10^{7}もしくは約2×10^{7}個、少なくとも2.5×10^{7}もしくは少なくとも約2.5×10^{7}または2.5×10^{7}もしくは約2.5×10^{7}個、少なくとも5×10^{7}もしくは少なくとも約5×10^{7}または5×10^{7}もしくは約5×10^{7}個、少なくとも7.5×10^{7}もしくは少なくとも約7.5×10^{7}または7.5×10^{7}もしくは約7.5×10^{7}個、少なくとも3×10^{7}もしくは少なくとも約3×10^{7}または3×10^{7}もしくは約3×10^{7}個、少なくとも3.5×10^{7}もしくは少なくとも約3.5×10^{7}または3.5×10^{7}もしくは約3.5×10^{7}個、少なくとも4×10^{7}もしくは少なくとも約4×10^{7}または4×10^{7}もしくは約4×10^{7}個、少なくとも5×10^{7}もしくは少なくとも約5×10^{7}または5×10^{7}もしくは約5×10^{7}個、少なくとも7×10^{7}もしくは少なくとも約7×10^{7}または7×10^{7}もしくは約7×10^{7}個、少なくとも8×10^{7}もしくは少なくとも約8×10^{7}または8×10^{7}もしくは約8×10^{7}個、少なくとも9×10^{7}もしくは少なくとも約9×10^{7}または9×10^{7}もしくは約9×10^{7}個、少なくとも1×10^{8}もしくは少なくとも約1×10^{8}または1×10^{8}もしくは約1×10^{8}個、少なくとも2×10^{8}もしくは少なくとも約2×10^{8}または2×10^{8}もしくは約2×10^{8}個、少なくとも3×10^{8}もしくは少なくとも約3×10^{8}または3×10^{8}もしくは約3×10^{8}個、少なくとも4×10^{8}もしくは少なくとも約4×10^{8}または4×10^{8}もしくは約4×10^{8}個、少なくとも5×10^{8}もしくは少なくとも約5×10^{8}または5×10^{8}もしくは約5×10^{8}個、少なくとも6×10^{7}もしくは少なくとも約6×10^{7}または6×10^{7}もしくは約6×10^{7}個、少なくとも7×10^{8}もしくは少なくとも約7×10^{8}または7×10^{8}もしくは約7×10^{8}個、少なくとも8×10^{8}もしくは少なくとも約8×10^{8}または8×10^{8}もしくは約8×10^{8}個、少なくとも1×10^{8}もしくは少なくとも約1×10^{8}または1×10^{8}もしくは約1×10^{8}個、少なくとも1×10^{9}もしくは少なくとも約1×10^{9}または1×10^{9}もしくは約1×10^{9}個、少なくとも5×10^{9}もしくは少なくとも約5×10^{9}または5×10^{9}もしくは約5×10^{9}個、あるいは少なくとも1×10^{10}もしくは少なくとも約1×10^{10}または1×10^{10}もしくは約1×10^{10}個の組み換え受容体発現CD8+細胞（例えばCD8+CAR）が投与される。

【０３５１】

特定の態様において、免疫療法薬は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が以前に投与されているマウスに投与され、それにより毒性、例えば免疫療法薬に対する毒性のマウスモデルが作成される。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は本明細書、例えばセクションI.Bに記載されている。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法はCPAである。いくつかの態様において、CPAは、100 mg/kgより多い用量でi.p.投与される。いくつかの態様において、免疫療法薬は、マウス抗原に結合し、かつ/またはマウス抗原を認識する組み換え受容体（例えばCAR）を発現する細胞を含有する細胞組成物である。特定の態様において、免疫療法薬はマウスCD19に結合し、かつ/またはマウスCD19を認識する。特定の態様において、免疫療法薬は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与された後24時間目または約24時間目に投与される。いくつかの態様において、マウスは免疫適格BALB/cマウスである。

【０３５２】

特定の態様において、CPAが、100 mg/kg、約100 mg/kg、もしくは100 mg/kgより多い用量、または250 mg/kg、約250 mg/kg、もしくは250 mg/kgより多い用量で、免疫適格BALB/cマウスにi.p.投与され、次いで、マウス抗原に結合し、かつ/またはマウス抗原を認識す

るCARを発現するT細胞を含有するT細胞組成物が投与され、それにより毒性（例えば免疫療法薬に対する毒性）のマウスモデルが作成される。特定の態様において、100～500 mg/kgのCPAが免疫適格BALB/cマウスにi.p.投与され、次いで24時間後または約24時間後、5×10^6～2×10^7個の抗マウスCD19 CAR発現T細胞を含有する細胞組成物がマウスに投与される。

【０３５３】

特定の態様において、マウスモデルは、50 mg/kg～500 mg/kgまたは約50 mg/kg～約500 mg/kgのCPAを免疫適格BALB/cマウス（またはその系統もしくは亜系統）にi.p.投与し、次いでCPAの投与の18～30時間後もしくは約18～約30時間後に1×10^6～50×10^6もしくは約1×10^6～約50×10^6個のCAR発現細胞を投与することにより、作出される。特定の態様において、CARは、マウス内の細胞によって発現される抗原（例えばマウス細胞によって発現される抗原もしくはマウスに注射された細胞によって発現される抗原）に結合するか、または該抗原を認識する。いくつかの態様において、抗原はがんと関連する。特定の態様において、CARは、B細胞抗原、例えばマウスB細胞抗原もしくはB細胞マーカーを認識するか、またはそれに結合する。いくつかの態様において、CARは、マウスのCD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79b、もしくはCD30に結合するか、またはそれを認識する。特定の態様において、CARは、マウスCD19に結合するか、またはマウスCD19を認識する。いくつかの態様において、CPAは、100 mg/kgもしくは約100 mg/kgまたは250 mg/kgもしくは約250 mg/kgの用量でi.p.投与される。特定の態様において、CAR発現細胞は、5×10^6もしくは約5×10^6、10×10^6もしくは約10×10^6、または20×10^6もしくは約20×10^6個の全CAR発現細胞の用量で投与される。特定の態様において、CAR発現細胞は、CPAが投与された後、24時間目、約24時間目、もしくは24時間以内に投与される。

【０３５４】

D.抗原発現細胞

特定の態様において、本明細書において提供する方法は、細胞（例えば抗原発現細胞）をマウス（例えば本明細書、例えばセクションI.Aに記載されているマウス）に注射する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、細胞（例えば抗原発現細胞）は、マウスにとって外来性、異種、かつ/または自己である。いくつかの態様において、細胞は、個々のマウスにとって外来性である。特定の態様において、細胞（例えば抗原発現細胞）は、免疫療法薬によって結合および/または認識される抗原を発現する。いくつかの態様において、免疫療法薬が細胞組成物であるか、または細胞組成物を含む場合、抗原発現細胞は、該免疫療法薬の一部もしくは全部の細胞と別個のものであり、かつ/またはそれらと異なるものである。特定の態様において、免疫療法薬の投与中または投与後に抗原発現細胞が投与される。特定の態様において、免疫療法薬の投与前に抗原発現細胞が投与される。いくつかの態様において、抗原発現細胞は腫瘍細胞である。

【０３５５】

いくつかの態様において、抗原発現細胞は、免疫適格マウスにおいて免疫応答を誘発しない細胞である。特定の態様において、抗原発現細胞はマウス細胞である。特定の態様において、抗原発現細胞は初代細胞である。いくつかの態様において、細胞株は不死細胞株である。いくつかの態様において、抗原発現細胞は、マウス細胞もしくはマウス組織に由来するか、またはそれらから創製された細胞株の細胞である。特定の態様において、細胞は、BALB/cマウスの細胞もしくは組織に由来するか、またはそれらから創製されたものである。特定の態様において、抗原発現細胞は、がん性細胞および/または腫瘍細胞である。いくつかの態様において、抗原発現細胞は、がん細胞および/または腫瘍細胞に由来し、例えばマウスがん細胞および/またはマウス腫瘍細胞に由来する。

【０３５６】

特定の態様において、抗原発現細胞は腫瘍細胞である。いくつかの態様において、抗原発現細胞は循環している腫瘍細胞、例えば新生物性免疫細胞、例えば新生物性B細胞（または新生物性B細胞に由来する細胞）である。

【０３５７】
特定の態様において、抗原発現細胞は、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）、癌胎児性抗原（CEA）、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1（CCL-1）、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、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）、短縮型 上皮成長因子タンパク質（tEGFR）、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、胎児型アセチルコリン受容体、ガングリオシドGD2、O-アセチル化GD2（OGD2）、ガングリオシドGD3、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、ヒト白血球型抗原A1（HLA-AIA1）、ヒト白血球型抗原A2（HLA-A2）、IL-22受容体アルファ（IL-22Rα）、IL-13受容体アルファ2（IL-13Rα2）、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、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、前立腺特異抗原、前立腺幹細胞抗原（PSCA）、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1（ROR1）、サバイビン、栄養膜糖タンパク質（5T4としても知られるTPBG）、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、ドーパクロム、トートメラーゼ、ドーパクロムデルタ-イソメラーゼもしくはDCTとしても知られる）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR2）、ウィルムス腫瘍1（WT-1）またはそれらの組合せを発現する。いくつかの態様において、抗原発現細胞は、病原体特異的もしくは病原体発現抗原、あるいはユニバーサルタグと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を発現する。特定の態様において、抗原発現細胞は、B細胞悪性腫瘍と関連する1種または複数種の抗原、例えばいくつかの公知のB細胞マーカーのいずれかを発現する。特定の態様において、抗原発現細胞は、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79b、CD30またはそれらの組合せを発現する。いくつかの態様において、抗原発現細胞は、CD19、例えばマウスCD19を発現する。

【０３５８】
いくつかの態様において、抗原は、病原体特異的抗原または病原体発現抗原であるか、あるいは該抗原を含む。いくつかの態様において、抗原は、ウイルス抗原（例えば、HIV、HCV、HBVなどに由来するウイルス抗原）、細菌抗原、および/または寄生虫抗原である。

【０３５９】
特定の態様において、抗原発現細胞は、腫瘍細胞であるか、あるいは腫瘍細胞に由来する。いくつかの態様において、腫瘍細胞はがん性である。特定の態様において、腫瘍細胞は非がん性である。いくつかの態様において、腫瘍細胞は、循環B細胞（例えばインビボで腫瘍を形成することができる循環B細胞）であるか、あるいは該細胞に由来する。いくつかの態様において、腫瘍細胞は、新生物性、腫瘍形成性、またはがん性のB細胞である循環B細胞であるか、あるいは該細胞に由来する。

【０３６０】
特定の態様において、腫瘍細胞は、マウスがん細胞であるか、あるいはマウスがん細胞に由来する。いくつかの態様において、腫瘍細胞は、AIDS関連がん、乳房がん、消化管/胃腸管のがん、肛門がん、虫垂がん、胆管がん、結腸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、肝臓がん、膵がん、直腸がん、小腸がん、胃（stomach）（胃（gastric））がん、内分泌系のがん、副腎皮質癌、副甲状腺がん、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、甲状腺がん、目のがん、眼内黒色腫、網膜芽腫、膀胱がん、腎臓（腎細胞）がん、陰茎がん、前立腺がん、移行上皮 腎盂および尿管がん、精巣がん、尿道がん、ウィルムス腫瘍または他の小児腎臓腫瘍、胚細胞がん、中枢神経系がん、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、婦人科系のがん、子宮頸がん、子宮内膜がん、妊娠性絨毛性腫瘍、卵巣上皮がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、頭頸部がん、下咽頭がん、喉頭がん、口唇および口腔のがん、転移性扁平上皮（squamous）頸部がん、鼻咽腔がん、口腔咽頭がん、副鼻腔および鼻腔のがん、咽頭がん、唾液腺がん、喉のがん、筋骨格系のがん、骨のがん、ユーイング肉腫、消化管間質腫瘍（GIST）、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、横紋筋肉腫、軟部組織肉腫、子宮肉腫、神経系のがん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳幹膠腫、中枢神経系の非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、中枢神経系の胎児性腫瘍、中枢神経系の胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣細胞腫、髄芽細胞腫、脊髄腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍および松果体芽細胞腫、神経芽細胞腫、呼吸器のがん、胸部のがん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性中皮腫、胸腺腫、胸腺癌、皮膚がん、カポジ肉腫、黒色腫またはメルケル細胞癌あるいはその任意の対応するマウスのがん、例えばヒトのがんのマウスモデルのがんの細胞に由来する。

【０３６１】
特定の態様において、腫瘍細胞は、非血液系のがん、例えば充実性腫瘍に由来する。特定の態様において、腫瘍細胞は血液系のがんに由来する。特定の態様において、腫瘍細胞は、B細胞悪性腫瘍または血液系の悪性腫瘍であるがんに由来する。特定の態様において、腫瘍細胞は、非ホジキンリンパ腫（NHL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、急性骨髄性白血病（AML）もしくは骨髄腫、例えば多発性骨髄腫（MM）またはその任意の対応するマウスのがん、例えばヒトのがんのマウスモデルのがんに由来する。いくつかの態様において、抗原発現細胞は、新生物性、がん性、および/または腫瘍形成性のB細胞である。

【０３６２】
特定の態様において、抗原発現細胞は、B細胞性がん細胞株の細胞であるか、または該細胞を含む。特定の態様において、B細胞性がん細胞株は、新生物性、がん性、および/もしくは腫瘍形成性のB細胞、例えばマウスB細胞から創製されるか、またはそれらに由来する細胞株である。特定の態様において、抗原発現細胞は、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、抗原発現細胞はA20細胞である。A20細胞は公知であり、例えば、Kim et al.,（1979）Establishment and characterization of BALB/c lymphoma lines with B cell properties.Journal of Immunology,122（2）:549-554 and Graner et al.,Immunoprotective activities of multiple chaperone proteins isolated from murine B-cell leukemia/lymphoma.Clin Cancer Res 2000;6（3）:909-915に記載されている。

【０３６３】
特定の態様において、抗原発現細胞は、いずれかの適切な手段によって、例えばボーラス輸注によって、注射、例えば、静脈内もしくは皮下注射、眼内注射、眼球周囲注射、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、嚢内投与注射、サブコンジェクトバル注射、サブコンジュンティバル注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、球周囲注射または後強膜近傍送達によって投与され得る。いくつかの態様において、免疫療

法薬は、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、胸郭内、頭蓋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ーラス投与によって投与される。特定の態様において、抗原発現細胞は静脈内投与される。特定の態様において、抗原発現細胞は外側尾静脈内に静脈内投与される。いくつかの態様において、抗原発現細胞は皮下投与される。

【０３６４】

特定の態様において、5×10^3～1×10^9個の抗原発現細胞、1×10^5～1×10^8個のCD4+抗原発現細胞、1×10^4～1×10^6個の抗原発現細胞、5×10^4～1×10^7個の抗原発現細胞、2×10^4～1×10^6個の抗原発現細胞、5×10^4～5×10^6個の抗原発現細胞、1×10^4～1×10^6個の抗原発現細胞、1×10^6～1×10^7個の抗原発現細胞、5×10^6～5×10^8個の抗原発現細胞、1×10^5～1×10^7個の抗原発現細胞、1×10^6～1×10^8個の抗原発現細胞、または1×10^5～1×10^6個の抗原発現細胞が投与、注射、または輸注される。特定の態様において、1×10^4、約1×10^4もしくは少なくとも1×10^4、2×10^4、約2×10^4もしくは少なくとも2×10^4、2.5×10^4、約2.5×10^4もしくは少なくとも2.5×10^4、3×10^4、約3×10^4もしくは少なくとも3×10^4、4×10^4、約4×10^4もしくは少なくとも4×10^4、5×10^4、約5×10^4もしくは少なくとも5×10^4、6×10^4、約6×10^4もしくは少なくとも6×10^4、7×10^4、約7×10^4もしくは少なくとも7×10^4、7.5×10^4、約7.5×10^4もしくは少なくとも7.5×10^4、8×10^4、約8×10^4もしくは少なくとも8×10^4、9×10^4、約9×10^4もしくは少なくとも9×10^4、1×10^5、約1×10^5もしくは少なくとも1×10^5、2×10^5、約2×10^5もしくは少なくとも2×10^5、2.5×10^5、約2.5×10^5もしくは少なくとも2.5×10^5、3×10^5、約3×10^5もしくは少なくとも3×10^5、4×10^5、約4×10^5もしくは少なくとも4×10^5、5×10^5、約5×10^5もしくは少なくとも5×10^5、6×10^5、約6×10^5もしくは少なくとも6×10^5、7×10^5、約7×10^5もしくは少なくとも7×10^5、7.5×10^5、約7.5×10^5もしくは少なくとも7.5×10^5、8×10^5、約8×10^5もしくは少なくとも8×10^5、9×10^5、約9×10^5もしくは少なくとも9×10^5、1×10^6、約1×10^6もしくは少なくとも1×10^6、2×10^6、約2×10^6もしくは少なくとも2×10^6、2.5×10^6、約2.5×10^6もしくは少なくとも2.5×10^6、3×10^6、約3×10^6もしくは少なくとも3×10^6、4×10^6、約4×10^6もしくは少なくとも4×10^6、5×10^6、約5×10^6もしくは少なくとも5×10^6、6×10^6、約6×10^6もしくは少なくとも6×10^6、7×10^6、約7×10^6もしくは少なくとも7×10^6、8×10^6、約8×10^6もしくは少なくとも8×10^6、9×10^6、約9×10^6もしくは少なくとも9×10^6、1×10^7、約1×10^7もしくは少なくとも1×10^7、1.1×10^7、約1.1×10^7もしくは少なくとも1.1×10^7、1.2×10^7、約1.2×10^7もしくは少なくとも1.2×10^7、1.25×10^7、約1.25×10^7もしくは少なくとも1.25×10^7、1.3×10^7、約1.3×10^7もしくは少なくとも1.3×10^7、1.4×10^7、約1.4×10^7もしくは少なくとも1.4×10^7、1.5×10^7、約1.5×10^7もしくは少なくとも1.5×10^7、1.6×10^7、約1.6×10^7もしくは少なくとも1.6×10^7、1.7×10^7、約1.7×10^7もしくは少なくとも1.7×10^7、1.75×10^7、約1.75×10^7もしくは少なくとも1.75×10^7、1.8×10^7、約1.8×10^7もしくは少なくとも1.8×10^7、1.9×10^7、約1.9×10^7もしくは少なくとも1.9×10^7、2×10^7、約2×10^7もしくは少なくとも2×10^7、2.5×10^7、約2.5×10^7もしくは少なくとも2.5×10^7、5×10^7、約5×10^7もしくは少なくとも5×10^7、7.5×10^7、約7.5×10^7もしくは少なくとも7.5×10^7、3×10^7、約3×10^7もしくは少なくとも3×10^7、3.5×10^7、約3.5×10^7もしくは少なくとも3.5×10^7、4×10^7、約4×10^7もしくは少なくとも4×10^7、5×10^7、約5×10^7もしくは少なくとも5×10^7、7×10^7、約7×10^7もしくは少なくとも7×10^7、8×10^7、約8×10^7もしくは少なくとも8×10^7、9×10^7、約9×10^7もしくは少なくとも9×10^7、1×10^8、約1×10^8もしくは少なくとも1×10^8、2×10^8、約2×10^8もしくは少なくとも2×10^8、3×10^8、約3×10^8もしくは少なくとも3×10^8、4×10^8、約4×10^8もしくは少なくとも4×10^8、5×10^8、約5×10^8もしくは少なくとも5×10^8、6×10^7、約6×10^7もしくは少なくとも6×10^7、7×10^8、約7×10^8もしくは少なくとも7×10^8、8×10^8、約8×10^8もしくは少なくとも8×10^8、1×10^8、約1×10^8もしくは少なくとも1×10^8、1×10^9、約1×10^9もしくは少なくとも1×10^9、5×10^9、約5×10^9もしくは少なくとも5×10^9、または1×10^{10}、約1×10^{10}もしくは少なくとも1×10^{10}個の量の抗原発現細胞が注

射および/または輸注される。特定の態様において、5×10^4、約5×10^4もしくは少なくとも5×10^4、1×10^5、約1×10^5もしくは少なくとも1×10^5、2×10^5、約2×10^5もしくは少なくとも2×10^5、5×10^5、約5×10^5もしくは少なくとも5×10^5または1×10^6、約1×10^6もしくは少なくとも1×10^6個の量の細胞が投与、注射、または輸注される。いくつかの態様において、2×10^5、約2×10^5もしくは少なくとも2×10^5個の量の細胞が投与、注射、または輸注される。特定の態様において、抗原発現細胞は、B細胞性がん細胞株の細胞であり、例えばA20細胞である。

【０３６５】

特定の態様において、抗原発現細胞は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与前、投与中、または投与後に投与、注射、または輸注される。特定の態様において、抗原発現細胞は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与前に投与、注射、または輸注される。いくつかの態様において、抗原発現細胞は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与の20週間～1時間前、20週間～10週間前、15週間～5週間前、10週間～1週間前、10週間～5週間前、6週間～1週間前、6週間～4週間前、5週間～1週間前、約3週間～約2週間前、3週間～1日前、28日～14日前、21日～7日前、21日～14日前、18日～10日前、20日～10日前、または17日～1日前（それぞれ両端の値を含む）に投与およびまたは輸注される。特定の態様において、抗原発現細胞は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与の20週間前、約20週間前もしくは該投与前20週間以内、16週間前、約16週間前もしくは該投与前16週間以内、12週間前、約12週間前もしくは該投与前12週間以内、10週間前、約10週間前もしくは該投与前10週間以内、8週間前、約8週間前もしくは該投与前8週間以内、6週間前、約6週間前もしくは該投与前6週間以内、5週間前、約5週間前もしくは該投与前5週間以内、4週間前、約4週間前もしくは該投与前4週間以内、28日前、約28日前もしくは該投与前28日以内、24日前、約24日前もしくは該投与前24日以内、21日前、約21日前もしくは該投与前21日以内、20日前、約20日前もしくは該投与前20日以内、19日前、約19日前もしくは該投与前19日以内、18日前、約18日前もしくは該投与前18日以内、17日前、約17日前もしくは該投与前17日以内、16日前、約16日前もしくは該投与前16日以内、15日前、約15日前もしくは該投与前15日以内、14日前、約14日前もしくは該投与前14日以内、13日前、約13日前もしくは該投与前13日以内、12日前、約12日前もしくは該投与前12日以内、11日前、約11日前もしくは該投与前11日以内、10日前、約10日前もしくは該投与前10日以内、9日前、約9日前もしくは該投与前9日以内、8日前、約8日前もしくは該投与前8日以内、7日前、約7日前もしくは該投与前7日以内、6日前、約6日前もしくは該投与前6日以内、5日前、約5日前もしくは該投与前5日以内、4日前、約4日前もしくは該投与前4日以内、3日前、約3日前もしくは該投与前3日以内、2日前、約2日前もしくは該投与前2日以内、48時間前、約48時間前もしくは該投与前48時間以内、36時間前、約36時間前もしくは該投与前36時間以内、24時間前、約24時間前もしくは該投与前24時間以内、12時間前、約12時間前もしくは該投与前12時間以内、8時間前、約8時間前もしくは該投与前8時間以内、6時間前、約6時間前もしくは該投与前6時間以内、4時間前、約4時間前もしくは該投与前4時間以内、2時間前、約2時間前もしくは該投与前2時間以内、または1時間前、約1時間前もしくは該投与前1時間以内に投与される。特定の態様において、抗原発現細胞は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与の20週間前、約20週間前もしくは該投与前20週間以内、16週間前、約16週間前もしくは該投与前16週間以内、12週間前、約12週間前もしくは該投与前12週間以内、10週間前、約10週間前もしくは該投与前10週間以内、8週間前、約8週間前もしくは該投与前8週間以内、6週間前、約6週間前もしくは該投与前6週間以内、5週間前、約5週間前もしくは該投与前5週間以内、4週間前、約4週間前もしくは該投与前4週間以内、28日前、約28日前もしくは該投与前28日以内、24日前、約24日前もしくは該投与前24日以内、21日前、約21日前もしくは該投与前21日以内、20日前、約20日前もしくは該投与前20日以内、19日前、約19日前もしくは該投与前19日以内、18日前、約18日前もしくは該投与前18日以内、17日前、約17日前もしくは該投与前17日以内、16日前、約16日前もしくは該投与前16日以内、15日前、

約15日前もしくは該投与前15日以内、14日前、約14日前もしくは該投与前14日以内、13日前、約13日前もしくは該投与前13日以内、12日前、約12日前もしくは該投与前12日以内、11日前、約11日前もしくは該投与前11日以内、10日前、約10日前もしくは該投与前10日以内、9日前、約9日前もしくは該投与前9日以内、8日前、約8日前もしくは該投与前8日以内、7日前、約7日前もしくは該投与前7日以内、6日前、約6日前もしくは該投与前6日以内、5日前、約5日前もしくは該投与前5日以内、4日前、約4日前もしくは該投与前4日以内、3日前、約3日前もしくは該投与前3日以内、2日前、約2日前もしくは該投与前2日以内、48時間前、約48時間前もしくは該投与前48時間以内、36ハウス前、約36ハウス前もしくは該投与前36ハウス以内、24時間前、約24時間前もしくは該投与前24時間以内、12時間前、約12時間前もしくは該投与前12時間以内、8時間前、約8時間前もしくは該投与前8時間以内、6時間前、約6時間前もしくは該投与前6時間以内、4時間前、約4時間前もしくは該投与前4時間以内、2時間前、約2時間前もしくは該投与前2時間以内、または1時間前、約1時間前もしくは該投与前1時間以内に投与される。特定の態様において、抗原発現細胞は、免疫療法薬の投与の2週間前もしくは約2週間前および4週間前もしくは約4週間前、または2週間前もしくは約2週間前および3週間前もしくは約3週間前（それぞれ両端の値を含む）に、投与およびまたは輸注される。種々の態様において、抗原発現細胞は、免疫療法薬の投与の17日前もしくは約17日前、19日前もしくは約19日前、または27日前もしくは約27日前に、投与およびまたは輸注される。

【０３６６】

特定の態様において、1×10^4～1×10^6個のA20細胞が皮下に投与、注射および/または輸注される。特定の態様において、1×10^4～1×10^6個のA20細胞が静脈内経由で外側尾静脈内に注射または輸注される。特定の態様において、2×10^5もしくは約2×10^5個の量のA20細胞が外側尾静脈内に注射または輸注される。

【０３６７】

特定の態様において、マウスモデルは、リンパ球除去剤および免疫療法薬を、抗原発現細胞を含有するマウスに投与することにより作出される。特定の態様において、免疫療法薬は抗原に結合するか、もしくは抗原を認識する。いくつかの態様において、抗原発現細胞はがんまたは腫瘍の細胞である。特定の態様において、抗原はB細胞抗原、例えばB細胞によって発現する抗原、例えばB細胞によって内在的に、または天然に発現する抗原である。特定の態様において、抗原発現細胞は、B細胞抗原、例えばマウスB細胞抗原またはB細胞マーカーを発現する。いくつかの態様において、抗原発現細胞は、マウスのCD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79bまたはCD30を発現する。特定の態様において、抗原結合細胞はマウスCD19を発現する。特定の態様において、マウスモデルは、リンパ球除去剤と、マウスCD19に結合するかまたはそれを認識する免疫療法薬とを、マウスCD19を発現する細胞を含有するマウスに投与することにより、作出される。特定の態様において、マウスCD19発現細胞は、A20細胞であるかまたはそれを含む。

【０３６８】

特定の態様において、提供されるマウスモデルは、（ｉ）抗原発現細胞（例えばがん細胞）を免疫適格マウスに注射し、次いで（ｉｉ）続いて、抗原発現細胞を注射した後、6週目、約6週目、もしくは6週間以内、5週目、約5週目、もしくは5週間以内、4週目、約4週目、もしくは4週間以内、3週目、約3週目、もしくは3週間以内、28日目、約28日目、もしくは28日以内、27日目、約27日目、もしくは27日以内、26日目、約26日目、もしくは26日以内、25日目、約25日目、もしくは25日以内、24日目、約24日目、もしくは24日以内、23日目、約23日目、もしくは23日以内、22日目、約22日目、もしくは22日以内、21日目、約21日目、もしくは21日以内、20日目、約20日目、もしくは20日以内、19日目、約19日目、もしくは19日以内、18日目、約18日目、もしくは18日以内、17日目、約17日目、もしくは17日以内、16日目、約16日目、もしくは16日以内、15日目、約15日目、もしくは15日以内、14日目、約14日目、もしくは14日以内、13日目、約13日目、もしくは13日以内、12日目、約12日目、もしくは12日以内、11日目、約11日目、もしくは11日以内、10日目、約10日

目、もしくは10日以内、9日目、約9日目、もしくは9日以内、8日目、約8日目、もしくは8日以内、7日目、約7日目、もしくは7日以内、6日目、約6日目、もしくは6日以内、5日目、約5日目、もしくは5日以内、4日目、約4日目、もしくは4日以内、3日目、約3日目、もしくは3日以内、2日目、約2日目、もしくは2日以内、または1日目、約1日目、もしくは1日以内に、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を投与し、次いで（iii）リンパ球除去剤の投与後、30時間目、約30時間目、もしくは30時間以内、24時間目、約24時間目、もしくは24時間以内または18時間目、約18時間目、もしくは18時間以内に、抗原発現細胞の抗原に結合するかもしくは該抗原を認識する免疫療法薬を投与することにより、作出される。特定の態様において、免疫療法薬は、抗原発現細胞を注射した後、約6週目もしくは6週間以内、約5週目もしくは5週間以内、約4週目もしくは4週間以内、約3週目もしくは3週間以内、約28日目もしくは28日以内、約27日目もしくは27日以内、約26日目もしくは26日以内、約25日目もしくは25日以内、約24日目もしくは24日以内、約23日目もしくは23日以内、約22日目もしくは22日以内、約21日目もしくは21日以内、約20日目もしくは20日以内、約19日目もしくは19日以内、約18日目もしくは18日以内、約17日目もしくは17日以内、約16日目もしくは16日以内、約15日目もしくは15日以内、約14日目もしくは14日以内、約13日目もしくは13日以内、約12日目もしくは12日以内、約11日目もしくは11日以内、約10日目もしくは10日以内、約9日目もしくは9日以内、約8日目もしくは8日以内、約7日目もしくは7日以内、約6日目もしくは6日以内、約5日目もしくは5日以内、約4日目もしくは4日以内、約3日目もしくは3日以内、約2日目もしくは2日以内、または約1日目もしくは1日以内に投与される。いくつかの態様において、リンパ球除去剤または免疫療法薬は、抗原発現細胞が注射されてから1週間～6週間後もしくは約1週間～約6週間後、2週間～4週間後もしくは約2週間～約4週間後または2週間～3週間後もしくは約2週間～約3週間後（それぞれ両端の値を含む）に投与される。

【０３６９】

特定の態様において、マウスモデルは、（i）1×10^4～1×10^6もしくは約1×10^4～約1×10^6個（両端の値を含む）の抗原発現細胞を注射し、次いで（ii）抗原発現細胞が注射された後、1週間～4週間以内（両端の値を含む）に、1 mg/kg～1,000 mg/kgもしくは約1 mg/kg～約1,000 mg/kgのリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を投与し、次いで（iii）リンパ球除去剤の投与後、18時間～30時間以内（両端の値を含む）に、該抗原発現細胞によって発現される抗原に結合するかまたは該抗原を認識する免疫療法薬（例えば免疫細胞療法薬）を投与することにより、作出される。

【０３７０】

特定の態様において、マウスモデルは、（i）B細胞抗原またはB細胞マーカーを発現する5×10^4～5×10^5もしくは約5×10^4～約5×10^5個（両端の値を含む）の抗原発現細胞を、免疫適格BALB/cマウス（またはその系統もしくは亜系統）に注射し、次いで（ii）抗原発現細胞が注射された後、1週間～4週間以内（両端の値を含む）に、50 mg/kg～500 mg/kgまたは約50 mg/kg～約500 mg/kgのCPAをi.p.投与し、次いで（iii）該CPAの注射後、18時間～30時間以内（両端の値を含む）に、該B細胞抗原または該B細胞マーカーに結合するかまたはそれらを認識するCAR-T細胞を投与することにより、作出される。

【０３７１】

いくつかの態様において、マウスモデルは、（i）5×10^4～5×10^5もしくは約5×10^4～約5×10^5個（両端の値を含む）のA20細胞を、免疫適格BALB/cマウス（またはその系統もしくは亜系統）の尾静脈内に注射し、次いで（ii）抗原発現細胞が注射された後、2週間～4週間以内（両端の値を含む）に、50 mg/kg～500 mg/kgまたは約50 mg/kg～約500 mg/kgのCPAをi.p.投与し、次いで（iii）該CPAの注射後、18時間～30時間以内（両端の値を含む）に、5×10^6～50×10^6もしくは約5×10^6～約50×10^6個の抗マウスCD19 CAR-T細胞を投与することにより、作出される。特定の態様において、マウスモデルは、（i）2×10^6もしくは約2×10^6個の量のA20細胞を、免疫適格BALB/cマウス（またはその系統もしくは亜系統）の尾静脈内に注射し、次いで（ii）抗原発現細胞が注射または輸注された後、2週間～4週間以内（両端の値を含む）に、100 mg/kgもしくは約100 mg/kgまたは250 mg/kgも

しくは約250 mg/kgの用量のCPAをi.p.投与し、次いで（iii）該CPAの注射後24時間目または約24時間目に、5×10^6もしくは約5×10^6、10×10^6もしくは約10×10^6、または20×10^6もしくは約20×10^6個の用量の抗マウスCD19 CAR-T細胞を投与することにより、作出される。いくつかの態様において、CPAまたはCAR-T細胞は、A20細胞が注射された後、17日目もしくは約17日目、19日目もしくは約19日目、または27日目もしくは約27日目に投与される。

【０３７２】

II.マウスモデルの属性および表現型

いくつかの態様において、毒性のマウスモデルであるマウスには免疫療法薬が投与されている。特定の態様において、マウスは、本明細書に記載されている方法のいずれかによって作成されるマウスである。特定の態様において、毒性のマウスモデルであるマウスには、本明細書、例えばセクションI.Cに記載されている免疫療法薬が投与されている。特定の態様において、毒性のマウスモデルであるマウスには、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与された後に免疫療法薬が投与されている。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、本明細書、例えばセクションI.Bに記載されているリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法である。いくつかの態様において、免疫療法薬はT細胞誘導免疫療法薬であった。いくつかの態様において、免疫療法薬は、細胞療法薬、例えば組み換え受容体発現細胞を含有する細胞組成物であった。特定の態様において、組み換え受容体はCARである。特定の態様において、マウスは、抗原を発現する細胞、例えば免疫療法薬によって結合および/または認識される抗原を発現する外来細胞が投与、注射または輸注された毒性のマウスモデルである。特定の態様において、マウスには、本明細書、例えばセクションI.Dに記載されている抗原発現細胞が投与、注射または輸注されている。

【０３７３】

特定の態様において、本明細書に記載されているマウスモデルの徴候、症状、または転帰が個々のマウスに関して、免疫療法薬の投与前の時点で、または免疫療法薬の投与と同時に評価、測定、検出および/または定量される。したがって、特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の表現型または属性の出現、増大、または減少は、免疫療法薬の投与前または免疫療法薬の投与時のマウスの該1つまたは複数の表現型に関するものである。いくつかの態様において、本明細書に記載されているマウスモデルの属性または表現型は、免疫療法薬を受けなかったマウスに関して、または未処置マウスに関して評価、測定、検出および/または定量される。特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の表現型または属性の出現、増大、または減少は、免疫療法薬が投与されなかったマウスの該1つまたは複数の表現型に関するものである。いくつかの態様において、マウスモデルの徴候、症状、または転帰、例えば、変化したレベル、量、または発現、属性、例えば分子の発現は、リンパ球除去療法および/または免疫療法薬を投与する前のマウスにおける該分子のレベル、量、または発現と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べてレベル、量、または発現の増大を含む。

【０３７４】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の表現型または属性の出現、増大、または減少は、免疫療法薬が投与された後、例えば、免疫療法薬の投与の約1時間後もしくは少なくとも約1時間後、約2時間後もしくは少なくとも約2時間後、約3時間後もしくは少なくとも約3時間後、約4時間後もしくは少なくとも約4時間後、約5時間後もしくは少なくとも約5時間後、約6時間後もしくは少なくとも約6時間後、約9時間後もしくは少なくとも約9時間後、約12時間後もしくは少なくとも約12時間後、約24時間後もしくは少なくとも約24時間後、約36時間後もしくは少なくとも約36時間後、約48時間後もしくは少なくとも約48時間後、約60時間後もしくは少なくとも約60時間後、約72時間後もしくは少なくとも約72時間後、約3日後もしくは少なくとも約3日後、約4日後もしくは少なくとも

約4日後、約5日後もしくは少なくとも約5日後、約6日後もしくは少なくとも約6日後、約7日後もしくは少なくとも約7日後、約8日後もしくは少なくとも約8日後、約9日後もしくは少なくとも約9日後、約10日後もしくは少なくとも約10日後、約11日後もしくは少なくとも約11日後、約12日後もしくは少なくとも約12日後、約13日後もしくは少なくとも約13日後、約14日後もしくは少なくとも約14日後、約15日後もしくは少なくとも約15日後、約16日後もしくは少なくとも約16日後、約17日後もしくは少なくとも約17日後、約18日後もしくは少なくとも約18日後、約19日後もしくは少なくとも約19日後、約20日後もしくは少なくとも約20日後、約21日後もしくは少なくとも約21日後、約22日後もしくは少なくとも約22日後、約23日後もしくは少なくとも約23日後、約24日後もしくは少なくとも約24日後、約25日後もしくは少なくとも約25日後、約26日後もしくは少なくとも約26日後、約27日後もしくは少なくとも約27日後、約28日後もしくは少なくとも約28日後、約4週間後もしくは少なくとも約4週間後、約5週間後もしくは少なくとも約5週間後、約6週間後もしくは少なくとも約6週間後、約7週間後もしくは少なくとも約7週間後、約8週間後もしくは少なくとも約8週間後、約9週間後もしくは少なくとも約9週間後、約10週間後もしくは少なくとも約10週間後、約11週間後もしくは少なくとも約11週間後、約12週間後もしくは少なくとも約12週間後、約13週間後もしくは少なくとも約13週間後、約14週間後もしくは少なくとも約14週間後、約15週間後もしくは少なくとも約15週間後または約16週間後もしくは少なくとも約16週間後に、評価、測定、検出、および/または定量される。いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の表現型または属性の出現、増大、または減少は、免疫療法薬の投与前に評価、測定、検出、および/または定量される。いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の表現型または属性の出現、増大、または減少は、免疫療法薬の投与時に評価、測定、検出、および/または定量される。

【０３７５】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の表現型または属性の出現、増大、または減少は、免疫療法薬が投与された後、4週間以内、3週間以内、2週間以内、1週間以内、10日以内、9日以内、8日以内、7日以内、6日以内、5日以内、4日以内、3日以内、2日以内、または1日以内に検出可能である。いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の表現型または属性の出現、増大、または減少は、免疫療法薬の投与の1日～4週間後、1日～21日後、1日～14日後、1～7日後、1～3日後、または2日～5日後に検出可能である。特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の表現型または属性の出現、増大、または減少は、免疫療法薬の投与後1日目、約1日目もしくは1日以内、2日目、約2日目もしくは2日以内、3日目、約3日目もしくは3日以内、4日目、約4日目もしくは4日以内、5日目、約5日目もしくは5日以内、6日目、約6日目もしくは6日以内、または7日目、約7日目もしくは7日以内に検出可能である。

【０３７６】

特定の態様において、マウスは、免疫療法薬の一部分、様相または成分、例えば免疫療法薬の循環抗体または循環細胞を含む。特定の態様において、毒性のマウスモデルであるマウスは、本明細書、例えばセクションI.Cに記載されている免疫療法薬の一部分、様相または成分を含有する。いくつかの態様において、毒性のマウスモデルであるマウスは、T細胞誘導療法薬あるいはその様相または一部分を含有する、例えば、T細胞誘導療法薬と関連する循環レベルの薬剤および/または抗体を含有する。特定の態様において、マウスは、免疫療法薬と関連する1つまたは複数の細胞を含有する。いくつかの態様において、マウスは、組み換え受容体を発現する1つまたは複数の細胞を含有する。特定の態様において、組み換え受容体はCARである。特定の態様において、マウスは、抗原を発現する細胞、例えば免疫療法薬によって結合および/または認識される抗原を発現する外来細胞を含有する。特定の態様において、マウスは、本明細書、例えばセクションI.Dに記載されている抗原発現細胞を含有する。

【０３７７】

いくつかの態様において、免疫療法薬またはその一部分、様相、もしくは成分は、マウスにおいてインビボ拡大増殖を起こす。いくつかの態様において、免疫療法薬の1つまた

は複数の細胞は、マウスにおいてインビボ拡大増殖を起こし、かつ/または起こしている。いくつかの態様において、拡大増殖を起こす細胞および/または拡大増殖を起こしている細胞は、免疫療法薬が投与されてから約1日～約7日後、3日～5日後、2日～4日後、2日～5日後、3日～10日後、1日～5日後、5日～10日後、2日～7日後、3日～8日後、4日～9日後、7日～9日後、6日～10日後、1日～20日後、10日～14日後、14日～21日後、および/または7日～28日後に循環細胞のピークレベルに達し、各々は両端の値を含む。特定の態様において、免疫療法薬の投与の7日～14日後にピークレベルに達する。特定の態様において、免疫療法薬の投与後10日目または約10日目にピークレベルに達する。

【０３７８】

いくつかの態様において、細胞（例えば免疫療法薬の細胞）のピークレベルは、0.01個、少なくとも0.01個、または約0.01個の細胞/μl血液である、0.1個、少なくとも0.1個、または約0.1個の細胞/μl血液である、0.2個、少なくとも0.2個、または約0.2個の細胞/μl血液である、0.3個、少なくとも0.3個、または約0.3個の細胞/μl血液である、0.4個、少なくとも0.4個、または約0.4個の細胞/μl血液である、0.5個、少なくとも0.5個、または約0.5個の細胞/μl血液である、0.6個、少なくとも0.6個、または約0.6個の細胞/μl血液である、0.7個、少なくとも0.7個、または約0.7個の細胞/μl血液である、0.8個、少なくとも0.8個、または約0.8個の細胞/μl血液である、0.9個、少なくとも0.9個、または約0.9個の細胞/μl血液である、1個、少なくとも1個、または約1個の細胞/μl血液である、1.2個、少なくとも1.2個、または約1.2個の細胞/μl血液である、1.4個、少なくとも1.4個、または約1.4個の細胞/μl血液である、1.6個、少なくとも1.6個、または約1.6個の細胞/μl血液である、1.8個、少なくとも1.8個、または約1.8個の細胞/μl血液である、2個、少なくとも2個、または約2個の細胞/μl血液である、2.5個、少なくとも2.5個、または約2.5個の細胞/μl血液である、3個、少なくとも3個、または約3個の細胞/μl血液である、4個、少なくとも4個、または約4個の細胞/μl血液である、5個、少なくとも5個、または約5個の細胞/μl血液である、6個、少なくとも6個、または約6個の細胞/μl血液である、7個、少なくとも7個、または約7個の細胞/μl血液である、8個、少なくとも8個、または約8個の細胞/μl血液である、9個、少なくとも9個、または約9個の細胞/μl血液である、あるいは10個より多い細胞/μl血液、15個より多い細胞/μl血液、20個より多い細胞/μl血液、25個より多い細胞/μl血液、50個より多い細胞/μl血液、100個より多い細胞/μl血液、200個より多い細胞/μl血液、200個より多い細胞/μl血液、200個より多い細胞/μl血液、300個より多い細胞/μl血液、400個より多い細胞/μl血液、500個より多い細胞/μl血液、600個より多い細胞/μl血液、700個より多い細胞/μl血液、800個より多い細胞/μl血液、900個より多い細胞/μl血液、1,000個より多い細胞/μl血液、2,000個より多い細胞/μl血液、3,000個より多い細胞/μl血液、4,000個より多い細胞/μl血液、または5,000個より多い細胞/μl血液である。特定の態様において、ピークレベルは、両端の値を含む1～10個の細胞/μl血液である。特定の態様において、ピークレベルは、両端の値を含む10～200個の細胞/μl血液である。特定の態様において、ピークレベルは130～170個の細胞/μl血液である。いくつかの態様において、細胞は、組み換え受容体（例えばCAR）を発現する。

【０３７９】

特定の態様において、マウスモデルの免疫療法薬は、ある時間量にわたって持続する。特定の態様において、免疫療法薬は、免疫療法薬が投与された後、ある時間量の間、インビボで検出可能である。特定の態様において、免疫療法薬は、免疫療法薬が投与された後、少なくとも12時間もしくは少なくとも約12時間、少なくとも24時間もしくは少なくとも約24時間、少なくとも36時間もしくは少なくとも約36時間、少なくとも48時間もしくは少なくとも約48時間、少なくとも60時間もしくは少なくとも約60時間、少なくとも72時間もしくは少なくとも約72時間、少なくとも3日間もしくは少なくとも約3日間、少なくとも4日間もしくは少なくとも約4日間、少なくとも5日間もしくは少なくとも約5日間、少なくとも6日間もしくは少なくとも約6日間、少なくとも7日間もしくは少なくとも約7日間、少なくとも8日間もしくは少なくとも約8日間、少なくとも9日間もしくは少なくとも約9日間

、少なくとも10日間もしくは少なくとも約10日間、少なくとも11日間もしくは少なくとも約11日間、少なくとも12日間もしくは少なくとも約12日間、少なくとも13日間もしくは少なくとも約13日間、少なくとも14日間もしくは少なくとも約14日間、少なくとも15日間もしくは少なくとも約15日間、少なくとも16日間もしくは少なくとも約16日間、少なくとも17日間もしくは少なくとも約17日間、少なくとも18日間もしくは少なくとも約18日間、少なくとも19日間もしくは少なくとも約19日間、少なくとも20日間もしくは少なくとも約20日間、少なくとも21日間もしくは少なくとも約21日間、少なくとも22日間もしくは少なくとも約22日間、少なくとも23日間もしくは少なくとも約23日間、少なくとも24日間もしくは少なくとも約24日間、少なくとも25日間もしくは少なくとも約25日間、少なくとも26日間もしくは少なくとも約26日間、少なくとも27日間もしくは少なくとも約27日間、少なくとも28日間もしくは少なくとも約28日間、少なくとも4週間もしくは少なくとも約4週間、少なくとも5週間もしくは少なくとも約5週間、少なくとも6週間もしくは少なくとも約6週間、少なくとも7週間もしくは少なくとも約7週間、少なくとも8週間もしくは少なくとも約8週間、少なくとも9週間もしくは少なくとも約9週間、少なくとも10週間もしくは少なくとも約10週間、少なくとも11週間もしくは少なくとも約11週間、少なくとも12週間もしくは少なくとも約12週間、少なくとも13週間もしくは少なくとも約13週間、少なくとも14週間もしくは少なくとも約14週間、少なくとも15週間もしくは少なくとも約15週間または少なくとも16週間もしくは少なくとも約16週間、インビボで持続する。いくつかの態様において、免疫療法薬は、少なくとも42日間もしくは少なくとも約42日間、インビボで持続する。いくつかの態様において、免疫療法薬は、組み換え受容体またはCARを発現する細胞を含有するT細胞組成物であるか、あるいはそれを含む。特定の態様において、CAR発現細胞は、免疫療法薬が投与された後、少なくとも12時間もしくは少なくとも約12時間、少なくとも24時間もしくは少なくとも約24時間、少なくとも36時間もしくは少なくとも約36時間、少なくとも48時間もしくは少なくとも約48時間、少なくとも60時間もしくは少なくとも約60時間、少なくとも72時間もしくは少なくとも約72時間、少なくとも3日間もしくは少なくとも約3日間、少なくとも4日間もしくは少なくとも約4日間、少なくとも5日間もしくは少なくとも約5日間、少なくとも6日間もしくは少なくとも約6日間、少なくとも7日間もしくは少なくとも約7日間、少なくとも8日間もしくは少なくとも約8日間、少なくとも9日間もしくは少なくとも約9日間、少なくとも10日間もしくは少なくとも約10日間、少なくとも11日間もしくは少なくとも約11日間、少なくとも12日間もしくは少なくとも約12日間、少なくとも13日間もしくは少なくとも約13日間、少なくとも14日間もしくは少なくとも約14日間、少なくとも15日間もしくは少なくとも約15日間、少なくとも16日間もしくは少なくとも約16日間、少なくとも17日間もしくは少なくとも約17日間、少なくとも18日間もしくは少なくとも約18日間、少なくとも19日間もしくは少なくとも約19日間、少なくとも20日間もしくは少なくとも約20日間、少なくとも21日間もしくは少なくとも約21日間、少なくとも22日間もしくは少なくとも約22日間、少なくとも23日間もしくは少なくとも約23日間、少なくとも24日間もしくは少なくとも約24日間、少なくとも25日間もしくは少なくとも約25日間、少なくとも26日間もしくは少なくとも約26日間、少なくとも27日間もしくは少なくとも約27日間、少なくとも28日間もしくは少なくとも約28日間、少なくとも4週間もしくは少なくとも約4週間、少なくとも5週間もしくは少なくとも約5週間、少なくとも6週間もしくは少なくとも約6週間、少なくとも7週間もしくは少なくとも約7週間、少なくとも8週間もしくは少なくとも約8週間、少なくとも9週間もしくは少なくとも約9週間、少なくとも10週間もしくは少なくとも約10週間、少なくとも11週間もしくは少なくとも約11週間、少なくとも12週間もしくは少なくとも約12週間、少なくとも13週間もしくは少なくとも約13週間、少なくとも14週間もしくは少なくとも約14週間、少なくとも15週間もしくは少なくとも約15週間、または少なくとも16週間もしくは少なくとも約16週間、インビボで持続する。特定の態様において、CAR発現細胞は、少なくとも42日間もしくは少なくとも約42日間、インビボで持続する。

【０３８０】

特定の態様において、免疫療法薬は活性であり、かつ/または活性を有する。いくつか

の態様において、免疫療法薬はインビボで活性であり、かつ/または活性を有する。特定の態様において、活性は、がん細胞および/または腫瘍細胞の除去である。特定の態様において、活性は、免疫療法薬によって認識される抗原および/または該抗原を発現する細胞の除去である。特定の態様において、活性は、抗原発現細胞（例えば、本明細書、例えばセクションI.Dに記載されている1つまたは複数のいずれかの抗原発現細胞）の除去である。いくつかの態様において、抗原発現細胞はA20細胞である。特定の態様において、免疫療法薬を投与されたマウスが有する抗原発現細胞（例えばA20細胞）は、同じ量の抗原発現細胞が投与され、免疫療法薬は投与されなかったマウスよりも、少なくとも約10％、少なくとも約20％、少なくとも約30％、少なくとも約40％、少なくとも約50％、少なくとも約60％、少なくとも約70％、少なくとも約80％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約99％、少なくとも約99.9％、少なくとも約99.99％、少なくとも約99.999％、または少なくとも約99.9999％少ない。

【０３８１】

いくつかの態様において、免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する細胞）は、B細胞上に発現する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する。特定の態様において、マウスには、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が以前に投与されている。いくつかの態様において、マウスはB細胞形成不全を有する。特定の態様において、マウスは、B細胞の量および/またはレベルの低減を有する。特定の態様において、B細胞のレベルおよび/または量は、組み換え受容体発現細胞を含有していないマウスおよび/またはリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法が投与されていないマウスにおけるB細胞のレベルおよび/または量と比べて低減される。いくつかの態様において、マウスは、少なくとも25％、少なくとも33％、少なくとも50％、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％、少なくとも97％、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％、少なくとも99.95％、少なくとも99.99％、または少なくとも99.999％のB細胞の低減を有する。特定の態様において、マウスは、少なくとも25％、少なくとも33％、少なくとも50％、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％、少なくとも97％、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％、少なくとも99.95％、少なくとも99.99％、または少なくとも99.999％の循環B細胞の低減を有する。いくつかの態様において、マウスは、約100個以下のB細胞/μl血液、約50個以下のB細胞/μl血液、約40個以下のB細胞/μl血液、約30個以下のB細胞/μl血液、約25個以下のB細胞/μl血液、約20個以下のB細胞/μl血液、約15個以下のB細胞/μl血液、約14個以下のB細胞/μl血液、約13個以下のB細胞/μl血液、約12個以下のB細胞/μl血液、約11個以下のB細胞/μl血液、約10個以下のB細胞/μl血液、約9個以下のB細胞/μl血液、約8個以下のB細胞/μl血液、約7個以下のB細胞/μl血液、約6個以下のB細胞/μl血液、約5個以下のB細胞/μl血液、約4個以下のB細胞/μl血液、約3個以下のB細胞/μl血液、約2個以下のB細胞/μl血液、約1個以下のB細胞/μl血液、約0.5個以下のB細胞/μl血液、約0.1個以下のB細胞/μl血液、約0.05個以下のB細胞/μl血液、約0.01個以下のB細胞/μl血液の量のB細胞を有する。

【０３８２】

特定の態様において、B細胞または循環B細胞のレベルおよび/または量は、免疫療法薬が投与された後、少なくとも約12時間、少なくとも約24時間、少なくとも約36時間、少なくとも約48時間、少なくとも約60時間、少なくとも約72時間、少なくとも約3日間、少なくとも約4日間、少なくとも約5日間、少なくとも約6日間、少なくとも約7日間、少なくとも約8日間、少なくとも約9日間、少なくとも約10日間、少なくとも約11日間、少なくとも約12日間、少なくとも約13日間、少なくとも約14日間、少なくとも約15日間、少なくとも約16日間、少なくとも約17日間、少なくとも約18日間、少なくとも約19日間、少なくとも約20日間、少なくとも約21日間、少なくとも約22日間、少なくとも約23日間、少なくとも約24日間、少なくとも約25日間、少なくとも約26日間、少なくとも約27日間、少なくとも約28日間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7

週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、少なくとも約10週間、少なくとも約11週間、少なくとも約12週間、少なくとも約13週間、少なくとも約14週間、少なくとも約15週間、または少なくとも約16週間低減される。

【０３８３】

特定の態様において、免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞）は、1種または複数種の組織に浸潤する。特定の態様において、免疫療法薬は、結合組織、筋肉組織、神経組織、または上皮組織のうちの1種類または複数種に浸潤する。特定の態様において、免疫療法薬および/または免疫療法薬の細胞は、心臓、血管系、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、腸、結腸、直腸、視床下部、下垂体、松果体、甲状腺、副甲状腺、副腎、腎臓、尿管、膀胱、尿道、リンパ系、皮膚、筋肉、脳、脊髄、神経、卵巣、子宮、精巣、前立腺、咽頭、喉頭、気管、気管支、肺、横隔膜、骨、軟骨、靱帯、または腱のうちの1種または複数種の組織に浸潤する。特定の態様において、当該1種または複数種の組織は、脳組織、肝臓組織、脾臓組織、肺組織、または腎臓組織である。いくつかの態様において、免疫療法薬は脳組織に浸潤する。

【０３８４】

いくつかの態様において、免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞）は、組織1mgあたり、0.001個もしくは約0.001個の細胞、0.005個もしくは約0.005個の細胞、0.01個もしくは約0.01個の細胞、0.05個もしくは約0.05個の細胞、0.1個もしくは約0.1個の細胞、0.5個もしくは約0.5個の細胞、1.0個もしくは約1.0個の細胞、1.5個もしくは約1.5個の細胞、2.0個もしくは約2.0個の細胞、2.5個もしくは約2.5個の細胞、3.0個もしくは約3.0個の細胞、3.5個もしくは約3.5個の細胞、4.0個もしくは約4.0個の細胞、4.5個もしくは約4.5個の細胞、5.0個もしくは約5.0個の細胞、5.5個もしくは約5.5個の細胞、6.0個もしくは約6.0個の細胞、6.5個もしくは約6.5個の細胞、7.0個もしくは約7.0個の細胞、7.5個もしくは約7.5個の細胞、8.0個もしくは約8.0個の細胞、8.5個もしくは約8.5個の細胞、9.0個もしくは約9.0個の細胞、9.5個もしくは約9.5個の細胞、10個もしくは約10個の細胞、15個もしくは約15個の細胞、20個もしくは約20個の細胞、25個もしくは約25個の細胞、30個もしくは約30個の細胞、35個もしくは約35個の細胞、40個もしくは約40個の細胞、45個もしくは約45個の細胞、50個もしくは約50個の細胞、100個もしくは約100個の細胞、200個もしくは約200個の細胞、300個もしくは約300個の細胞、400個もしくは約400個の細胞、500個もしくは約500個の細胞、600個もしくは約600個の細胞、700個もしくは約700個の細胞、800個もしくは約800個の細胞、900個もしくは約900個の細胞、1,000個もしくは約1,000個の細胞、1,200個もしくは約1,200個の細胞、1,400個もしくは約1,400個の細胞、1,600個もしくは約1,600個の細胞、1,800個もしくは約1,800個の細胞、2,000個もしくは約2,000個の細胞、3,000個もしくは約3,000個の細胞、4,000個もしくは約4,000個の細胞、5,000個もしくは約5,000個の細胞、または5,000もしくは約5,000個より多くの細胞の免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞）の量で、組織に浸潤する。特定の態様において、免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞）は、組織1mgあたり、少なくとも約0.001個の細胞、少なくとも約0.005個の細胞、少なくとも約0.01個の細胞、少なくとも約0.05個の細胞、少なくとも約0.1個の細胞、少なくとも約0.5個の細胞、少なくとも約1.0個の細胞、少なくとも約1.5個の細胞、少なくとも約2.0個の細胞、少なくとも約2.5個の細胞、少なくとも約3.0個の細胞、少なくとも約3.5個の細胞、少なくとも約4.0個の細胞、少なくとも約4.5個の細胞、少なくとも約5.0個の細胞、少なくとも約5.5個の細胞、少なくとも約6.0個の細胞、少なくとも約6.5個の細胞、少なくとも約7.0個の細胞、少なくとも約7.5個の細胞、少なくとも約8.0個の細胞、少なくとも約8.5個の細胞、少なくとも約9.0個の細胞、少なくとも約9.5個の細胞、少なくとも約10個の細胞、少なくとも約15個の細胞、少なくとも約20個の細胞、少なくとも約25個の細胞、少なくとも約30個の細胞、少なくとも約35個の細胞、少なくとも約40個の細胞、少なくとも約45個の細胞、少なくとも約50個の細胞、少なくとも約100個の細胞、少なくとも約200個の細胞、少なくとも約300 個の細胞、少なくとも約400個の細胞、少なくとも約50

0個の細胞、少なくとも約600 個の細胞、少なくとも約700個の細胞、少なくとも約800個の細胞、少なくとも約900個の細胞、少なくとも約1,000個の細胞、少なくとも約1,200個の細胞、少なくとも約1,400個の細胞、少なくとも約1,600個の細胞、少なくとも約1,800個の細胞、少なくとも約2,000個の細胞、少なくとも約3,000個の細胞、少なくとも約4,000個の細胞、または少なくとも約5,000の免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞）の量で組織に浸潤する。

【０３８５】

いくつかの態様において、免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞）は、組織1mgあたり、0.001個もしくは約0.001個の細胞、0.005個もしくは約0.005個の細胞、0.01個もしくは約0.01個の細胞、0.05個もしくは約0.05個の細胞、0.1個もしくは約0.1個の細胞、0.5個もしくは約0.5個の細胞、1.0個もしくは約1.0個の細胞、1.5個もしくは約1.5個の細胞、2.0個もしくは約2.0個の細胞、2.5個もしくは約2.5個の細胞、3.0個もしくは約3.0個の細胞、3.5個もしくは約3.5個の細胞、4.0個もしくは約4.0個の細胞、4.5個もしくは約4.5個の細胞、5.0個もしくは約5.0個の細胞、5.5個もしくは約5.5個の細胞、6.0個もしくは約6.0個の細胞、6.5個もしくは約6.5個の細胞、7.0個もしくは約7.0個の細胞、7.5個もしくは約7.5個の細胞、8.0個もしくは約8.0個の細胞、8.5個もしくは約8.5個の細胞、9.0個もしくは約9.0個の細胞、9.5個もしくは約9.5個の細胞、10個もしくは約10個の細胞、15個もしくは約15個の細胞、20個もしくは約20個の細胞、25個もしくは約25個の細胞、30個もしくは約30個の細胞、35個もしくは約35個の細胞、40個もしくは約40個の細胞、45個もしくは約45個の細胞、50個もしくは約50個の細胞、または50個もしくは約50個より多くの細胞の免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞）の量で、脳組織に浸潤する。特定の態様において、免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞）は、組織1mgあたり、少なくとも約0.001個の細胞、少なくとも約0.005個の細胞、少なくとも約0.01個の細胞、少なくとも約0.05個の細胞、少なくとも約0.1個の細胞、少なくとも約0.5個の細胞、少なくとも約1.0個の細胞、少なくとも約1.5個の細胞、少なくとも約2.0個の細胞、少なくとも約2.5個の細胞、少なくとも約3.0個の細胞、少なくとも約3.5個の細胞、少なくとも約4.0個の細胞、少なくとも約4.5個の細胞、少なくとも約5.0個の細胞、少なくとも約5.5個の細胞、少なくとも約6.0個の細胞、少なくとも約6.5個の細胞、少なくとも約7.0個の細胞、少なくとも約7.5個の細胞、少なくとも約8.0個の細胞、少なくとも約8.5個の細胞、少なくとも約9.0個の細胞、少なくとも約9.5個の細胞、少なくとも約10個の細胞、少なくとも約15個の細胞、少なくとも約20個の細胞、少なくとも約25個の細胞、少なくとも約30個の細胞、少なくとも約35個の細胞、少なくとも約40個の細胞、少なくとも約45個の細胞、または少なくとも約50個の細胞の免疫療法薬（例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞）の量で、脳組織に浸潤する。

【０３８６】

特定の態様において、徴候、症状、および/または転帰は、ヒト対象における毒性と関連する徴候、症状、および/または転帰とよく似ている、ヒト対象における毒性と関連する徴候、症状、および/または転帰に相当し、かつ/またはヒト対象における毒性と関連する徴候、症状、および/または転帰と同様である。特定の態様において、マウスの徴候、症状、および/または転帰は、ヒト対象における免疫療法薬に対する毒性と関連する徴候、症状、または転帰とよく似ている、ヒト対象における免疫療法薬に対する毒性と関連する徴候、症状、または転帰に相当し、かつ/またはヒト対象における免疫療法薬に対する毒性と関連する徴候、症状、または転帰と同様である。いくつかの態様において、毒性は、ヒト対象における免疫系刺激剤に対する毒性である。特定の態様において、毒性は、ヒト対象におけるT細胞誘導療法薬に対する毒性である。特定の態様において、毒性は、ヒト対象における細胞療法薬に対する毒性である。特定の態様において、細胞療法は、1つまたは複数の改変細胞を含有する細胞組成物の投与であるか、あるいは該投与を含む。特定の態様において、細胞組成物は、組み換え受容体を発現する1つまたは複数の細胞を含

有する。特定の態様において、組成物は、1つまたは複数のCAR発現細胞を含有する。特定の態様において、細胞組成物は、B細胞によって発現される抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する1つまたは複数の細胞を含有する。いくつかの態様において、抗原はCD19である。特定の態様において、ヒト対象に起こる免疫療法薬に対する毒性はサイトカイン放出症候群であるか、またはサイトカイン放出症候群を含む。特定の態様において、ヒト対象に起こる免疫療法薬に対する毒性は神経毒性であるか、または神経毒性を含む。

【０３８７】

いくつかの態様において、マウスは、炎症の増大、遺伝子発現の変化、血液化学検査値の変化、組織損傷、脳浮腫、体重減少、体温低下、および/または行動の変化によって引き起こされ、それらとして顕在化し、かつ/またはそれらと関連する、マウスモデルと関連する1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を有する。特定の態様において、マウスは、免疫療法薬が投与されていないマウスと比べて、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰、例えば毒性症状を有する。特定の態様において、マウスは、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与されていないマウスと比べて、1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を有する。特定の態様において、マウスは、未処置マウス、すなわち、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与されておらず、免疫療法薬も、そのいずれのモック免疫療法薬も対照免疫療法薬も投与されていないマウスと比べて、1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰、例えば毒性症状を有する。いくつかの態様において、免疫療法薬が投与されていないマウスにモック免疫療法薬が投与されている。特定の態様において、モック免疫療法薬は、免疫療法薬によって認識される抗原および/または免疫療法薬によって結合される抗原を認識しない。および/または該抗原に結合しない。いくつかの態様において、モック免疫療法薬は、組み換え受容体を発現するいずれの細胞も含有していない細胞組成物であるか、あるいは該細胞組成物を含む。いくつかの態様において、免疫療法薬が投与されていないマウスに対照免疫療法薬が投与されている。いくつかの態様において、対照免疫療法薬は抗原に結合しない。特定の態様において、対照免疫療法薬は、ヒト抗原に結合しかつ/またはヒト抗原を認識するが、マウス抗原には結合せずかつ/またはマウス抗原は認識しない。特定の態様において、対照免疫療法薬は、ヒト抗原に結合しかつ/またはヒト抗原を認識するが、マウス抗原には結合せずかつ/またはマウス抗原は認識しない、組み換え受容体（例えばCAR）を発現する細胞を含む細胞組成物であるか、あるいは該細胞組成物を含む。

【０３８８】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は炎症および/または炎症の増大である。炎症マーカーとしては、限定するわけではないが、サイトカインまたは白血球もしくは炎症細胞の誘引を促進させる他の炎症メディエータが挙げられる。炎症マーカーは、必ずしもそうではないが、炎症細胞から放出され得る。炎症マーカーとしては、限定するわけではないが、8-イソプロスタン、ミエロペルオキシダーゼ、IL-6およびC反応性タンパク質が挙げられる。酸化ストレスマーカーは、酸化体またはフリーラジカルによって引き起こされる細胞の損傷を示す。酸化ストレスマーカーとしては、それぞれの標的、例えば脂質、タンパク質またはDNAに到達するラジカルおよび酸化体、ならびにラジカルおよび酸化体によって引き起こされる損傷の間接的マーカーが挙げられる。酸化ストレスマーカーとしては、限定するわけではないが、遊離鉄、8-イソプロスタン、スーパーオキシドジスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、脂質ヒドロペルオキシダーゼ、ジチロシン、および8-ヒドロキシグアニンが挙げられる。例えば、8-イソプロスタンは、炎症マーカーと酸化ストレスマーカーの両方に分類され得る。

【０３８９】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、1種または複数種のサイトカインおよび/またはケモカインの増加であるか、あるいは該増加を含む。いくつかの態様において、増加は、1種または複数種の循環サイトカインおよび/またはケモカインあるいは1種または複数種の血清サイトカインおよび/またはケモカインの増加である。いくつかの態様において、当該1種または複数種のサイトカイン

および/またはケモカインは炎症促進性サイトカインおよび/またはケモカインである。いくつかの態様において、当該1種または複数種のサイトカインおよび/またはケモカインは、IL-2、IL-4、IL-5、GM-CSF、IFN-ガンマ、TNF-アルファ、IL-10、MIP-1b、MCP-1、IL-6、アンジオポエチン-2、EPO、IL-12p70、IL-13、IL-15、IL-17E/IL25、IL-21、IL-23、IL-30、IP-10、KC/GRO、およびMIP-1aのうちの1種類または複数種であるか、あるいはそれらを含む。

【０３９０】

特定の態様において、当該1種または複数種のサイトカインおよび/またはケモカインは少なくとも10％、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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100％ 少なくとも150％、少なくとも200％、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍または少なくとも5,000倍増加する。特定の態様において、IL-2、IL-4、IL-5、GM-CSF、IFN-ガンマ、TNF-アルファ、IL-10、MIP-1b、MCP-1、IL-6、アンジオポエチン-2、EPO、IL-12p70、IL-13、IL-15、IL-17E/IL25、IL-21、IL-23、IL-30、IP-10、KC/GROおよびMIP-1aのうちの1種類または複数種が少なくとも10％、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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100％ 少なくとも150％、少なくとも200％、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍または少なくとも5,000倍増加する。

【０３９１】

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および/またはケモカインの増加は、対照マウスにおける該1種または複数種のサイトカインおよび/またはケモカインのレベルとの比較におけるものである。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および/またはケモカインの増加は、免疫療法薬が投与されていないマウス、対照（非標的）免疫療法薬が投与されているマウスまたは未処置マウスにおける該1種または複数種のサイトカインおよび/またはケモカインのレベルとの比較におけるものである。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および/またはケモカインの増加は、免疫療法薬の投与前または投与時の同じマウスにおける該1種または複数種のサイトカインおよび/またはケモカインのレベルとの比較におけるものである。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および/またはケモカインの増加は、リンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与前のマウスにおける該1種または複数種のサイトカインおよび/またはケモカインの増加との比較、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該1種または複数種のサイトカインおよび/またはケモカインの平均値の増加との比較におけるものである。

【０３９２】

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および/またはケモカインの増加は、免疫療法薬が投与された後、例えば、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11

日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される。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および/またはケモカインの増加は免疫療法薬の投与前に観察される。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および/またはケモカインの増加は免疫療法薬の投与時に観察される。

【０３９３】

いくつかの態様において、当該1種または複数種のサイトカインまたはケモカイン、例えば、IL-2、IL-4、IL-5、GM-CSF、IFN-ガンマ、TNF-アルファ、IL-10、MIP-1b、MCP-1、IL-6、アンジオポエチン-2、EPO、IL-12p70、IL-13、IL-15、IL-17E/IL25、IL-21、IL-23、IL-30、IP-10、KC/GROおよびMIP-1aのうちの1種類または複数種は血清中に、例えば免疫療法薬の投与後、14日以内、10日以内、7日以内、5日以内、4日以内、3日以内、72時間以内、60時間以内、48時間以内、36時間以内、24時間以内、18時間以内または12時間以内の時点で5 pg/μl、約5 pg/μlもしくは少なくとも5 pg/μl、10 pg/μl、約10 pg/μlもしくは少なくとも10 pg/μl、25pg/μl、約25pg/μlもしくは少なくとも25pg/μl、50 pg/μl、約50 pg/μlもしくは少なくとも50 pg/μl、75 pg/μl、約75 pg/μlもしくは少なくとも75 pg/μl、100 pg/μl、約100 pg/μlもしくは少なくとも100 pg/μl、200 pg/μl、約200 pg/μlもしくは少なくとも200 pg/μl、250 pg/μl、約250 pg/μlもしくは少なくとも250 pg/μl、300 pg/μl、約300 pg/μlもしくは少なくとも300 pg/μl、400 pg/μl、約400 pg/μlもしくは少なくとも400 pg/μl、500 pg/μl、約500 pg/μlもしくは少なくとも500 pg/μl、600 pg/μl、約600 pg/μlもしくは少なくとも600 pg/μl、700 pg/μl、約700 pg/μlもしくは少なくとも700 pg/μl、750 pg/μl、約750 pg/μlもしくは少なくとも750 pg/μl、800 pg/μl、約800 pg/μlもしくは少なくとも800 pg/μl、900 pg/μl、約900 pg/μlもしくは少なくとも900 pg/μlまたは1,000 pg/μl、約1,000 pg/μlもしくは少なくとも1,000 pg/μlの濃度で存在する。いくつかの態様において、当該時点は免疫療法薬の投与後72時間目または約72時間目である。特定の態様において、モデルの該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は、免疫療法薬の投与後3日目、約3日目または3日以内における、IL-2、GM-CSF、IFN-ガンマ、TNF-アルファ、IL-10、EPO、IL-19p70、IL-15、IL-30、IL-23、またはMIP-1aのうちの1種または複数種の少なくとも10 pg/μlの血清濃度であるか、あるいは該血清濃度を含む。種々の態様において、モデルの該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は、免疫療法薬の投与後3日目、約3日目または3日以内における、IL-4、IL-5、MIP-1b、MCP1、IL-6、アンジオポエチン-2、IL-13、IP-10またはKC/GROのうちの1種または複数種の少なくとも100 pg/μlの血清濃度であるか、あるいは該血清濃度を含む。

【０３９４】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、アンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の増大であるか、あるいは該比の増大を含む。いくつかの態様において、Ang2:Ang1比は、血清または循環系内に存在しているアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比である。い

くつかの態様において、アンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）は、例えばリンパ球除去療法および/または免疫療法薬を投与する前のマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおけるAng2:Ang1比の平均値と比べて少なくとも10％、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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100％ 少なくとも150％、少なくとも200％、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍または少なくとも5,000倍増大する。

【０３９５】

いくつかの態様において、マウスが免疫療法薬の投与前または投与後のいずれかの時点で示すアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）は高い、例えば少なくとも1またはそれより高い、例えば少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、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40、少なくとも50、少なくとも100、少なくとも500、少なくとも1,000もしくは少なくとも5,000またはそれより高い。いくつかの態様において、アンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比は、免疫療法薬の投与後2日以内、3日以内、または4日日以内において、1より大きく、例えば約2～100、例えば32または約32である。

【０３９６】

いくつかの態様において、Ang2:Ang1比は対照マウスと比べて増大する。いくつかの態様において、Ang2:Ang1比は、免疫療法薬が投与されていないマウス、対照（非標的）免疫療法薬が投与されているマウス、対照（非標的）免疫療法薬が投与されているマウスまたは未処置マウスにおける比と比べて増大する。いくつかの態様において、Ang2:Ang1比は、免疫療法薬の投与前または投与時の同じマウスにおける比と比べて増大する。

【０３９７】

いくつかの態様において、Ang2:Ang1比の増大または高いAng2:Ang1比、例えば少なくとも1またはそれより高いAng2:Ang1比は、免疫療法薬が投与された後、例えば、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なく

とも約16週間、観察される。いくつかの態様において、Ang2:Ang1比の増大または高いAng2:Ang1比は免疫療法薬の投与前に観察される。いくつかの態様において、Ang2:Ang1比の増大または高いAng2:Ang1比は免疫療法薬の投与時に観察される。

【０３９８】

提供される毒性のマウスモデルは、ヒト対象において観察される毒性の1つまたは複数の特徴を示す。一部の状況では、重度のCRS、例えばグレード4またはそれより高いCRSを示すヒト対象、例えばヒト患者において、CRSを示さない対象と比べて高いアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比が観察される。一部の状況では、重度のCRSを示すヒト対象、例えばヒト患者は、例えば、リンパ球除去化学療法の開始前、CAR-T細胞輸注の前（輸注前）およびCAR-T細胞輸注後1日目において高いAng2:Ang1比が観察される（Hay et al.Blood 2017:blood-2017-06-793141参照）。一部の状況では、マウスモデルは、対照マウスまたは未処置マウスと比べて同様の徴候、症状、および/または転帰、例えば少なくとも1のAng2:Ang1比および/または高いAng2:Ang1比を示す。

【０３９９】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、器官、組織、または細胞型における1種または複数種の遺伝子の遺伝子発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。特定の態様において、遺伝子発現の変化は、例えば本明細書に記載されている対照（例えば未処置マウスまたは免疫療法薬が投与されないマウス）と比べたときの遺伝子発現の増大である。いくつかの態様において、遺伝子発現の変化は遺伝子発現の減少である。いくつかの態様において、遺伝子発現の変化は、対照と比べたとき、少なくともlog2変化倍数が、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.2、1.4、1.6.、1.8、もしくは2.0より上であるか、または少なくともlog2変化倍数が、-0.1、-0.2、-0.3、-0.4、-0.5、-0.6、-0.7、-0.8、-0.9、-1.0、-1.2、-1.4、-1.6.、-1.8、もしくは-2.0より下である。種々の態様において、遺伝子発現の変化は、対照（例えば未処置マウスまたは免疫療法薬を受けなかったマウス）と比べたとき、少なくともlog2変化倍数が、0.5、1.0、1.4、もしくは2.0より上であるか、または少なくともlog2変化倍数が、-0.1、-0.2、-0.3、-0.4、-0.5、-0.6、-0.7、-0.8、-0.9、-1.0、-1.2、-1.4、-1.6.、-1.8、もしくは-2.0より下である。

【０４００】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、1種または複数種の遺伝子の発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。特定の態様において、1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、細胞型、組織もしくは器官に由来する細胞、または組織もしくは器官（例えば、脳、脳組織、脳細胞、および/または脳の一部分）内での、1種または複数種の遺伝子の発現の変化である。特定の態様において、遺伝子発現の変化は、例えば免疫療法薬を受けなかった対照マウスと比べたときの遺伝子の発現の増大または減少である。いくつかの態様において、対照マウスは、免疫療法薬を受けなかったか、または不活性な免疫療法薬（例えば、マウスに存在する抗原に結合しないかもしくは認識しない免疫療法薬）を受けた。いくつかの態様において、対照マウスは未処置マウスである。特定の態様において、1種または複数種の遺伝子の発現の変化は、免疫療法薬の投与後、1日目、約1日目もしくは1日以内、2日目、約2日目もしくは2日以内、3日目、約3日目もしくは3日以内、4日目、約4日目もしくは4日以内、5日目、約5日目もしくは5日以内、6日目、約6日目もしくは6日以内、7日目、約7日目もしくは7日以内、10日目、約10日目もしくは10日以内、14日目、約14日目もしくは14日以内、18日目、約18日目もしくは18日以内、21日目、約21日目もしくは21日以内、25日目、約25日目もしくは25日以内、または28日目、約28日目もしくは28日以内に、マウスの細胞または組織において観察される。いくつかの態様において、1種または複数種の遺伝子の発現の変化は、細胞、組織、または器官において検出可能であり、例えば特定の態様において、遺伝子発現の変化は、マウスの組織または組織においてみられる細胞、例えば脳における1種または複数種の遺伝子の発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。

【０４０１】

種々の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）、およびXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）のうちの1種類または複数種であるか、あるいはそれらを含む。

【０４０２】

特定の態様において、マウスモデル（例えば、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を投与されたマウス）の1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、例えば対照マウスにおける発現と比べたときの、Acer2、Angpt14、Angpt2、Aox1、Atf3、Bnip3、CD274（PD-L1としても知られる）、CD31（PECAM-1）、E-セレクチン、Gbp2、Gbp4、Gbp5およびGbp9、GM-CSF、Hif3a、ICAM-1、IL-4、IL-6、Lrg1、Mgst3、Mmrn2、Ncf1、Nos3、Pdk4、Pla2g3、P-セレクチン、Ptgs2、Pxdn、Scara3、Scara3、Sult1a1、Ncf1、Tgtp1、Vwf、VCAM-1、およびXdhのうちの1種または複数種の発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。いくつかの態様において、マウスモデルは、CPAとCAR-T細胞が投与されたマウスであるか、あるいは該マウスを含む。

【０４０３】

種々の態様において、マウスモデル（例えば、リンパ球除去剤および免疫療法薬を投与されたマウス）の1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、例えば対照マウスにおける発現と比べたときの、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、CD31（PECAM-1）、CXCL10（IP-10）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Sele（E-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）およびXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）のうちの1種または複数種の発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。い

くつかの態様において、マウスモデルは、CPAとCAR-T細胞が投与されたマウスであるか、あるいは該マウスを含む。

【０４０４】

種々の態様において、マウスモデル（例えば、抗原発現細胞、リンパ球除去剤、および免疫療法薬を投与されたマウス）の1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、例えば対照マウスにおける発現と比べたときの、Acer2、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Xdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ、Angpt1、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、アイソザイム4）、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mmrn2、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Sele（E-セレクチン）、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CD274およびTgtp（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）のうちの1種または複数種のうちの1種または複数種の発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。特定の態様において、マウスモデルは、A20細胞、CPA、およびCAR-T細胞が投与されたマウスであるか、あるいは該マウスを含む。

【０４０５】

特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は、例えば対照マウスにおける発現と比べたときの、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Aqp4（アクアポリン-4）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）のうちの1種類または複数種であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、マウスモデルは、A20細胞、CPA、およびCAR-T細胞が投与されたマウスであるか、あるいは該マウスを含む。

【０４０６】

特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は、特定の活性もしくは機能と関連し、かつ/または特定の活性もしくは機能と関連するポリペプチドをコードする。特定の態様において、発現は発現の増大である。いくつかの態様において、活性は、発現の減少である。いくつかの態様において、特定の活性または機能は、遺伝子オントロジーカテゴリーであるか、あるいは遺伝子オントロジーカテゴリーと関連する。いくつかの態様において、遺伝子オントロジーカテゴリーは、生物学的プロセス、分子機能、および/または細胞の構成要素に関係する。いくつかの態様において、遺伝子オントロジーカテゴリーは、コンソーシアム、データベース、および/またはソサイエティによって定義される。例えば、いくつかの態様において、遺伝子オントロジーカテゴリーは、Gene Ontology Consortiumおよび/またはGene Ontology Consortiumと関連するデータベースもしくは研究

ツールもしくはプログラムによって定義されるカテゴリーである。かかるリソースの例としては、限定するわけではないが、The Gene Ontology Consortium（2008）Nucleic Acids Research.36（Database issue）:D440-4；Smith et al.,Nature Biotechnology.25（11）:1251-5（2007）；Dessimoz,C；Skunca,N.The Gene Ontology Handbook.Methods in Molecular Biology.1446.Springer（New York）；Carbon et al.Bioinformatics.25（2）:288-9（2009）；およびGoetz et al,Nucleic Acids Research.36（10）:3420-35（2008）に記載されているものが挙げられる。

【０４０７】

いくつかの態様において、差次的に発現する、例えば脳内で差次的に発現する、1種または複数種の遺伝子は、サイトカインに対する応答、インターフェロン-ベータに対する応答、インターフェロン-ベータに対する細胞応答、MHCクラスIによるペプチド抗原の抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、ペプチド抗原の抗原プロセッシングおよび抗原提示、自然免疫応答、インターフェロン-ガンマに対する応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の正の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾プロセスの負の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の負の調節、内在性ペプチド抗原の抗原プロセッシングおよび抗原提示、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の正の調節、細胞遊走の正の調節、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答、または上記のもののいずれかの組合せであるか、あるいはそれらを含む、活性または機能（例えば遺伝子オントロジーカテゴリー）と関連する遺伝子である。

【０４０８】

特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は免疫応答と関係している。いくつかの態様において、免疫応答と関係する遺伝子は、GBP2（グアニル酸結合タンパク質2）、GBP4（グアニル酸結合タンパク質4）、GBP5 グアニル酸結合タンパク質5）、および/またはGBP9（グアニル酸結合タンパク質9）であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子は血管新生と関係している。特定の態様において、血管新生と関係している該1種または複数種の遺伝子は、ANGPT1（アンジオポエチン-1）、ANGPT2（アンジオポエチン-2）、ANGPTL4（アンジオポエチン関連タンパク質4）、HIF3A（低酸素誘導性因子3-アルファ）、LRG1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質）、MMRN2（マルチメリン-2）、および/またはXDH（キサンチンデヒドロゲナーゼ/オキシダーゼ）であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子はステロール代謝プロセスと関係している。いくつかの態様において、ステロール代謝プロセスと関係する遺伝子は、ACER2（アルカリセラミダーゼ2）、ATF3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、PDK4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼ（アセチル基転移）]キナーゼアイソザイム4）、PLA2G3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2）、および/またはSULT1A1（スルホトランスフェラーゼ1A1）であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、2つまたはそれより多くのカテゴリーまたはクラスターの遺伝子を合わせて1つのカテゴリーまたはクラスターにする。特定の態様において、遺伝子は、CD274（プログラム細胞死1リガンド1；PD-L1）、TGTP1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、および/またはVWF（フォン・ヴィレブランド因子）である。

【０４０９】

いくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子は細胞接着と関係している。

特定の態様において、細胞接着と関連する該1種または複数種の遺伝子は、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、SELE（E-セレクチン）、SELP（P-セレクチン）、CD31（PECAM-1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、およびAqp4（アクアポリン-4）であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、細胞接着と関連する該1種または複数種の遺伝子は、分化抗原群31（CD31）としても知られる血小板内皮細胞接着分子（PECAM-1）であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、組織におけるこれらの遺伝子の上方調節は、免疫療法薬、例えば組み換え受容体および/またはCARを発現する1つまたは複数の細胞の浸潤の一因となる。特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は、酸化ストレスおよび抗酸化防御と関係している。いくつかの態様において、酸化ストレスおよび酸化防御と関係する遺伝子は、NCF1（好中球細胞質因子1）、AOX1（アルデヒドオキシダーゼ）、BNIP3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、PXDN（ペルオキシダシン）、SCARA3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、MGST3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、およびPTGS2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は一酸化窒素シグナル伝達経路と関係している。特定の態様において、一酸化窒素シグナル伝達経路と関係している該1種または複数種の遺伝子は、NCF1（好中球細胞質因子1）、NOS3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、および/またはSCARA3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）であるか、あるいはそれらを含む。

【０４１０】

いくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子は、サイトカイン、ケモカイン、およびMHCタンパク質をコードする遺伝子である。特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は、CCL4、C-Cモチーフケモカイン4、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、GM-CSF、IL-13、IL-4、IL-6、TNF（腫瘍壊死因子）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、およびCCL4（MIP-1b）であるか、またはそれらを含む、サイトカイン、ケモカイン、およびMHCタンパク質をコードする遺伝子である。特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は、炎症および血管の変化に関与する遺伝子である。特定の態様において、炎症および血管の変化に関与する該1種または複数種の遺伝子は、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、およびTlr4（toll様受容体4）であるか、あるいはそれらを含む。

【０４１１】

特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は内皮活性化のマーカーである。特定の態様において、該1種または複数種の内皮活性化マーカーは、Gbp5、Selp、もしくはvwfであるか、またはそれらを含む。特定の態様において、免疫療法薬（例えばCAR-T細胞療法薬）と関連する神経毒性（例えば重度の神経毒性）のヒトでの症例において、同様のまたは同じ内皮活性化マーカーが上昇している。種々の態様において、免疫療法薬（例えばCAR-T細胞療法薬）と関連する神経毒性（例えば重度の神経毒性）のヒトでの症例での脳の内皮細胞において、Gbp5、Selp、およびvwfのうちの1種または複数種の発現が上昇している。いくつかの態様において、当該1種または複数種の内皮活性化マーカーは、マウスモデルの脳の内皮細胞において上昇しており、免疫療法薬と関連する神経毒性のヒトでの症例ではヒト脳の内皮細胞において上昇している。神経毒性のヒトでの症例の脳の内皮細胞において上昇している内皮活性化のマーカーは、Gust et al.,Cancer Discov;7（12）;1-16（2017）に記載されている。

【０４１２】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、本明細書において提供する実施例、図およびまたは表のいずれかを含む本明細書に列記した遺伝子のいずれかの1種または複数種の発現の変化であるか、あるいは該変化を含

む。いくつかの態様において、1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、本明細書において提供する実施例、図およびまたは表のいずれかを含む本明細書に列記したタンパク質のいずれかの1種類または複数種、例えばサイトカインをコードする遺伝子の発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。特定の態様において、当該1種または複数種の遺伝子は、本明細書に記載されているマウスモデルの徴候、症状、および/もしくは転帰のいずれかに関与する遺伝子、ならびに/またはそれらに関与するタンパク質をコードする遺伝子、またはそれらに対する応答に関与するタンパク質をコードする遺伝子である。

【０４１３】

いくつかの態様において、遺伝子発現の変化は遺伝子発現の増大である。特定の態様において、増大は、遺伝子発現の少なくとも10％、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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100％ 少なくとも150％、少なくとも200％、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、または少なくとも5,000倍の増大である。

【０４１４】

特定の態様において、遺伝子発現の変化は遺伝子発現の減少または低減である。いくつかの態様において、遺伝子発現の減少または低減は、少なくとも10％、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、少なくとも60％、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97％、少なくとも98％、少なくとも99％、少なくとも99.9％、または少なくとも99.99％の減少または低減である。いくつかの態様において、減少または低減は、100％または約100％の減少または低減である。いくつかの態様において、遺伝子発現の減少または低減は、遺伝子発現の少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、または少なくとも5,000倍の減少または低減である。

【０４１５】

いくつかの態様において、遺伝子発現の変化（例えば遺伝子発現の増大または減少）は、対照マウスにおける遺伝子発現との比較におけるものである。いくつかの態様において、遺伝子発現の変化（例えば遺伝子発現の増大または減少）は、免疫療法薬が投与されていないマウスまたは未処置マウスにおける遺伝子発現との比較におけるものである。いくつかの態様において、遺伝子発現の変化（例えば遺伝子発現の増大または減少）は、免疫療法薬の投与前または投与時の同じマウスにおける遺伝子発現との比較におけるものである。

【０４１６】

いくつかの態様において、遺伝子発現の変化（例えば遺伝子発現の増大または減少）は、免疫療法薬が投与された後、例えば、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少

なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される。いくつかの態様において、遺伝子発現の変化（例えば遺伝子発現の増大または減少）は、免疫療法薬の投与前に観察される。いくつかの態様において、遺伝子発現の変化（例えば遺伝子発現の増大または減少）は、免疫療法薬の投与時に観察される。

【０４１７】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、組織における1種または複数種の遺伝子の発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、結合組織、筋肉組織、神経組織、または上皮組織における1種または複数種の遺伝子の発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、心臓、血管系、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、腸、結腸、直腸、視床下部、松果体、松果体、甲状腺、副甲状腺、副腎、腎臓、尿管、膀胱、尿道、リンパ系、皮膚、筋肉、脳、脊髄、神経、卵巣、子宮、精巣、前立腺、咽頭、喉頭、気管、気管支、肺、横隔膜、骨、軟骨、靱帯、または腱における1種または複数種の遺伝子の発現の変化であるか、あるいは該変化を含む。特定の態様において、当該1種または複数種の組織は、脳組織、肝臓組織、脾臓組織、肺組織、または腎臓組織である。いくつかの態様において、当該1種または複数種の遺伝子の発現は、脳組織において変化する。特定の態様において、発現の変化は発現の増大である。

【０４１８】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、血液の1つまたは複数のパラメータおよび/または様相および/または血液化学検査値の変化であるか、あるいは該変化を含む。特定の態様において、血液の該1つまたは複数のパラメータおよび/または様相および/または血液化学検査値は、電解質のレベル、量、または濃度、例えばナトリウム、カリウム、塩化物、カルシウムのレベルおよび/または血漿浸透圧または腎機能、例えばクレアチニン 尿素 BUN対クレアチニン比の測定値であるか、あるいは該測定値を含む。いくつかの態様において、血液の該1つまたは複数のパラメータおよび/または様相および/または血液化学検査値は、酸および塩基レベル、例えば陰イオンレベル、動脈血ガス、ベースエクセス、重炭酸含量、ならびに二酸化炭素含量であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、血液の該1つまたは複数のパラメータおよび/または様相および/または血液化学検査値は、血中鉄分含有量、例えばフェリチン、血清鉄、トランスフェリン飽和度、総鉄結合能および/またはトランスフェリン受容体のレベルまたは量に関係している。いくつかの態様において、血液の該1つまたは複数のパラメータおよび/または様相および/または血液化学検査値は、ホルモン、例えば甲状腺刺激ホルモンのレベルまたは量である。特定の態様において、血液の該1つまたは複数のパラメータおよび/または様相および/または血液化学検査値は、心血管機能のマーカー、例えばトロポニン、乳酸デヒドロゲナーゼ、ミオグロビンおよび/またはグリコーゲンホスホリラーゼアイソエンザイムBBの量またはレベルに関係している。いくつかの態様において、血液の該1つまたは複数のパラメータおよび/または様相および/ま

たは血液化学検査値は、タンパク質、例えば血清アルブミン、総血清タンパク質、ALP、ALT、AST、ビリルビンおよび/または非抱合型ビリルビンのレベル、濃度、または量であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、血清カルシウムまたは血中カルシウムの量、レベルまたは濃度の低減であるか、あるいは該低減を含む。

【０４１９】

特定の態様において、血液の該1つまたは複数のパラメータおよび/または様相および/または血液化学検査値は、血清グルコース、血清アルブミンおよび/または総血清タンパク質の量またはレベルに対する1つまたは複数の変化であるか、あるいは該変化を含む。いくつかの態様において、血液化学検査値のパラメータまたは様相は、血清中または血中のナトリウム、カリウム、カルシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、高密度リポタンパク質、低密度リポタンパク質、C反応性タンパク質、甲状腺刺激ホルモン、アルブミン、アルカリホスファターゼ、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）、BUN（血中尿素窒素）、塩化物、二酸化炭素、および/またはビリルビンのレベル、量、または濃度であるか、あるいはそれらを含む。

【０４２０】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、血清グルコースの量またはレベルの低減であるか、あるいは該低減を含む。特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、血清アルブミンの量またはレベルの低減であるか、あるいは該低減を含む。特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、グロブリンに対する血清アルブミンの比の低減であるか、あるいは該低減を含む。

【０４２１】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、1種または複数種の組織に対する損傷および/または傷害であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、組織の損傷および/または傷害は炎症と関連する、炎症によって引き起こされる、および/または炎症によって引き起こされるか、もしくは炎症と関連する組織損傷の外観を有する。特定の態様において、炎症は急性炎症である。特定の態様において、炎症は慢性炎症である。特定の態様において、結合組織、筋肉組織、神経組織および/または上皮組織が傷害または損傷される。特定の態様において、心臓、血管系、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、腸、結腸、直腸、視床下部、松果体、松果体、甲状腺、副甲状腺、副腎、腎臓、尿管、膀胱、尿道、リンパ系、皮膚、筋肉、脳、脊髄、神経、卵巣、子宮、精巣、前立腺、咽頭、喉頭、気管、気管支、肺、横隔膜、骨、軟骨、靱帯および/または腱のうちの1種または複数種の組織が傷害または損傷される。特定の態様において、肝臓、脾臓および/または肺が損傷または傷害される。

【０４２２】

特定の態様において、損傷は、1つまたは複数の肉芽腫の存在または形成であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、肉芽腫は免疫細胞であるか、または免疫細胞を含む。特定の態様において、肉芽腫はマクロファージであるか、またはマクロファージを含む。いくつかの態様において、肉芽腫は組織球であるか、または組織球を含む。特定の態様において、肉芽腫は1つまたは複数の死細胞または壊死細胞を含む。特定の態様において、肉芽腫は組織球性肉芽腫である。

【０４２３】

いくつかの態様において、損傷は、壊死であるか、または壊死を含む。特定の態様において、壊死は、凝固壊死、液化壊死、壊疽性壊死、乾酪壊死、脂肪壊死、および/または類線維素壊死であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、壊死は線維形成であるか、または線維形成を含む。特定の態様において、壊死は、血管損傷、例えば免疫媒介性血管損傷によって形成される壊死および/または血管損傷、例えば免疫媒介性血管損傷と関連する壊死であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、損傷された組織は1つまたは複数の壊死細胞および/または死細胞を含有する。

【０４２４】
特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、脳浮腫であるか、または脳浮腫を含む。特定の態様において、浮腫は血管浮腫である。いくつかの態様において、脳浮腫は、75％以上、76％以上、77％以上、78％以上、79％以上、80％以上、81％以上、82％以上、83％以上、84％以上、85％以上、86％以上、87％以上、88％以上、89％以上、90％以上、91％以上、92％以上、93％以上、94％以上、95％以上、96％以上、97％以上、98％以上、または99％以上の脳水分含量であるか、または該脳水分含量を含む。特定の態様において、脳水分含量は、2％もしくは少なくとも2％、3％もしくは少なくとも3％、4％もしくは少なくとも4％、5％もしくは少なくとも5％、6％もしくは少なくとも6％、7％もしくは少なくとも7％、8％もしくは少なくとも8％、9％もしくは少なくとも9％、10％もしくは少なくとも10％、11％もしくは少なくとも11％、12％もしくは少なくとも12％、13％もしくは少なくとも13％、14％もしくは少なくとも14％、15％もしくは少なくとも15％、20％もしくは少なくとも20％、25％もしくは少なくとも25％、または30％もしくは少なくとも30％増加している。

【０４２５】
特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は脳組織損傷であるか、または脳組織損傷を含む。いくつかの態様において、脳組織損傷は、1回または複数回の出血（例えば急性出血）であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、出血（例えば急性出血）は、脳の任意の領域、例えば限定するわけではないが間脳および小脳に存在し得る。脳組織内の出血は、ルーチン作業として、例えば組織学的染色手法を用いて確認および性状診断され得る。いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、血管外赤血球を示す出血（例えば急性出血）である。いくつかの態様において、出血は、免疫療法薬が投与された後、14日目、約14日目もしくは14日以内、12日目、約12日目もしくは12日以内、10日目、約10日目もしくは10日以内、8日目、約8日目もしくは8日以内、7日目、約7日目もしくは7日以内、6日目、約6日目もしくは6日以内、5日目、約5日目もしくは5日以内、4日目、約4日目もしくは4日以内、3日目、約3日目もしくは3日以内または2日目、約2日目もしくは2日以内に起こる。特定の態様において、出血は免疫療法薬が投与された後5日目、約5日目もしくは5日以内に起こる。

【０４２６】
特定の態様において、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または免疫療法薬の投与時のマウスの腫瘍量（例えば腫瘍サイズまたは腫瘍体積）が、マウスに脳内で出血（例えば急性出血）が生じる見込み、確率、または尤度と相関することが想定される。理論に拘束されることを望まないが、特定の局面では、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または免疫療法薬の投与時の腫瘍量の増大は、マウスに脳出血が生じる見込み、確率、または尤度を上昇させるか、または高めることが想定される。いくつかの態様において、増量数の抗原発現細胞（例えば腫瘍細胞、例えばA20細胞）の投与は、マウスに脳出血が生じる見込み、確率、または尤度を上昇させるか、または高める。

【０４２７】
特定の態様において、免疫療法薬の特質が、マウスに脳内で出血（例えば急性出血）が生じる見込み、確率、または尤度と相関することが想定される。理論に拘束されることを望まないが、特定の局面では、形質導入効率の増大またはCD4細胞に対するCD8細胞の比の増大（例えば、高比率のCD8細胞）は、マウスに脳出血が生じる見込み、確率、または尤度を上昇させるか、または高めることが想定される。

【０４２８】
いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、外見もしくは行動の変化であるか、または該変化を含む。いくつかの態様において、ストレスの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰はストレス行動の徴候であるか、またはストレス行動の徴候を含む。いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は食事量の減少であるか、または食事量

の減少を含む。特定の態様において、ストレスの徴候は、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少であるか、あるいはそれらを含む。

【０４２９】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、体重減少であるか、または体重減少を含む。特定の態様において、体重減少は、体重の3%、約3%、もしくは少なくとも3%の減少、5%、約5%、もしくは少なくとも5%の減少、6%、約6%、もしくは少なくとも6%の減少、7%、約7%、もしくは少なくとも7%の減少、8%、約8%、もしくは少なくとも8%の減少、9%、約9%、もしくは少なくとも9%の減少、10%、約10%、もしくは少なくとも10%の減少、11%、約11%、もしくは少なくとも11%の減少、12%、約12%、もしくは少なくとも12%の減少、13%、約13%、もしくは少なくとも13%の減少、14%、約14%、もしくは少なくとも14%の減少、15%、約15%、もしくは少なくとも15%の減少、16%、約16%、もしくは少なくとも16%の減少、17%、約17%、もしくは少なくとも17%の減少、18%、約18%、もしくは少なくとも18%の減少、19%、約19%、もしくは少なくとも19%の減少、20%、約20%、もしくは少なくとも20%の減少、25%、約25%、もしくは少なくとも25%の減少、30%、約30%、もしくは少なくとも30%の減少、35%、約35%、もしくは少なくとも35%の減少、40%、約40%、もしくは少なくとも40%の減少、45%、約45%、もしくは少なくとも45%の減少、50%、約50%、もしくは少なくとも50%の減少である。特定の態様において、体重減少は、体重0.5グラム、約0.5グラム、もしくは少なくとも0.5グラムの減少、1グラム、約1グラム、もしくは少なくとも1グラムの減少、1.5グラム、約1.5グラム、もしくは少なくとも1.5グラムの減少、2グラム、約2グラム、もしくは少なくとも2グラムの減少、2.5グラム、約2.5グラム、もしくは少なくとも2.5グラムの減少、3グラム、約3グラム、もしくは少なくとも3グラムの減少、3.5グラム、約3.5グラム、もしくは少なくとも3.5グラムの減少、4グラム、約4グラム、もしくは少なくとも4グラムの減少、4.5グラム、約4.5グラム、もしくは少なくとも4.5グラムの減少、5グラム、約5グラム、もしくは少なくとも5グラムの減少、6グラム、約6グラム、もしくは少なくとも6グラムの減少、7.5グラム、約7.5グラム、もしくは少なくとも7.5グラムの減少、10グラム、約10グラム、もしくは少なくとも10グラムの減少、または15グラム、約15グラム、もしくは少なくとも15グラムの減少である。

【０４３０】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、体温の低下であるか、または体温の低下を含む。特定の態様において、体温の低下は、2.5%、約2.5%、もしくは少なくとも2.5%の低下、3%、約3%、もしくは少なくとも3%の低下、4%、約4%、もしくは少なくとも4%の低下、5%、約5%、もしくは少なくとも5%の低下、6%、約6%、もしくは少なくとも6%の低下、7%、約7%、もしくは少なくとも7%の低下、8%、約8%、もしくは少なくとも8%の低下、9%、約9%、もしくは少なくとも9%の低下、10%、約10%、もしくは少なくとも10%の低下、15%、約15%、もしくは少なくとも15%の低下、20%、約20%、もしくは少なくとも20%の低下、25%、約25%、もしくは少なくとも25%の低下である体温の低下である。特定の態様において、体温の低下は、0.5℃、約0.5℃、もしくは少なくとも0.5℃の低下、1.0℃、約1.0℃、もしくは少なくとも1.0℃の低下、1.5℃、約1.5℃、もしくは少なくとも1.5℃の低下、2.0℃、約2.0℃、もしくは少なくとも2.0℃の低下、2.5℃、約2.5℃、もしくは少なくとも2.5℃の低下、3.0℃、約3.0℃、もしくは少なくとも3.0℃の低下、3.5℃、約3.5℃、もしくは少なくとも3.5℃の低下、4.0℃、約4.0℃、もしくは少なくとも4.0℃の低下、4.5℃、約4.5℃、もしくは少なくとも4.5℃の低下、5.0℃、約5.0℃、もしくは少なくとも5.0℃の低下、6.0℃、約6.0℃、もしくは少なくとも6.0℃の低下、7.5℃、約7.5℃、もしくは少なくとも7.5℃の低下または10℃、約10℃、もしくは少なくとも10℃の低下である。

【０４３１】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、罹病状態または死亡であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、マウ

スモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、罹病状態または死亡の確率の上昇であるか、あるいはそれを含む。特定の態様において、免疫療法薬での処置後1時間以内、6時間以内、12時間以内、24時間以内、48時間以内、72時間以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、7日以内、1週間以内、2週間以内、3週間以内、4週間以内、6週間以内、8週間以内、10週間以内、12週間以内、16週間以内または20週間以内の罹病状態または死亡の確率は、少なくとも10％、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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100％ 少なくとも150％、少なくとも200％、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍上昇する。いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、死亡を防ぐための処置が必要とされる確率の上昇であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、免疫療法薬での処置後1時間以内、6時間以内、12時間以内、24時間以内、48時間以内、72時間以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、7日以内、1週間以内、2週間以内、3週間以内、4週間以内、6週間以内、8週間以内、10週間以内、12週間以内、16週間以内または20週間以内に死亡を防ぐための処置が必要とされることは、少なくとも10％、少なくとも20％、少なくとも30％、少なくとも40％、少なくとも50％、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100％ 少なくとも150％、少なくとも200％、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍増加する。

【０４３２】

提供される特定の態様は、一部の特定の免疫療法薬、例えばCAR T療法薬の投与後の毒性の発現の一因となり得る事象および因子を伴う種々の機構および経路に関する本明細書における観察結果に基づいている。例えば、機構および経路としては、神経症状または神経障害、例えば神経毒性、例えば重度の神経毒性および/または脳水腫を伴う毒性の発現の一因となり得るものが挙げられる。中でも、提供される態様は、かかる事象または経路もしくはその成分を標的とする介入（例えば、治療用組成物および治療方法）である。また、中でも、提供される態様は、かかる経路の成分を究明および解明するため、および/またはかかる介入を試験するための方法およびモデルである。

【０４３３】

いくつかの態様において、動物モデルによって標的とされるまたは究明される経路および段階としては、局所性または全身性の炎症、例えばサイトカインの局所性または全身性の放出または蓄積の様相あるいは局所性または全身性の炎症、例えばサイトカインの局所性または全身性の放出または蓄積と関連する因子、例えば神経炎症が挙げられ得る。

【０４３４】

いくつかの局面において、改変T細胞の拡大増殖または免疫調節剤に応答して活性化されたT細胞は、炎症効果、例えば末梢の炎症ならびにサイトカインおよび他の因子の産生増大をもたらし得る。かかる炎症は、一部の状況では、神経毒性転帰をもたらし得る1つもしくは複数の事象をもたらし得るか、または該事象のリスクを高め得る。

【０４３５】

いくつかの局面において、神経炎症（例えば脳における一部の特定の炎症性サイトカインの蓄積の増大）は、一部の状況では、CNSもしくは脳内の炎症細胞の活性化（例えばミクログリア細胞の活性化）をもたらし得るか、あるいは該活性化を伴い得る。

【０４３６】

いくつかの局面において、サイトカインおよび他の因子、例えば血液由来または全身性のサイトカインは脳室周囲器官（CVまたはCVO）を経由して脳に進入する。CVOは一般的に、広範囲にわたる血管系および正常な血液脳関門の欠如を特徴とし、特殊な組織で構成されており、正中脳室系内に位置する脳内の構造器官と説明され得る。いくつかの局面において、循環しているPAMPおよびサイトカインは、CVOおよび脈絡叢と相互作用してサイト

カイン産生を刺激し得る。いくつかの局面において、かかるサイトカインはCNSと直接相互作用し得る、および/またはCNSに進入し得る。CVOでは、免疫系の成分、例えばTLR、IL-1β、IL-6、およびTNF-αの受容体が発現し得る。Dantzer et al.（2008）Nat Rev Neurosci 9:46を参照のこと。CVOは感覚器官（例えば、最後野（AP）、皮質下器官（SFO）および終板の血管系の器官）または分泌器官（例えば、交連下器官（SCO）、下垂体後葉、松果体、正中隆起および松果体の中葉）であり得る。

【０４３７】

いくつかの態様において、全身性または末梢性の炎症は、壊滅的または非壊滅的であり得る、血液脳関門（BBB）に対する変化をもたらし得る。Varatharaj and Galea（2017）Brain,Behavior,and Immunity 60（2017）1-12。免疫療法薬、例えばCAR-T細胞で処置された対象における神経毒性の病態生理現象は、CNS環境の壊滅的変化および/または非壊滅的変化を伴い得る。血液脳関門の破壊は病態生理現象に関与し得るが、必ずしも必要とされない場合もあり得る。

【０４３８】

いくつかの局面において、神経毒性および/または脳水腫と関係する病態生理現象および変化は、細胞療法薬の改変細胞（例えばCAR+T細胞）のCNS内もしくは脳内への浸潤、例えば血管周囲への浸潤と関連しない場合があり得るか、それらによって引き起こされない場合があり得る。

【０４３９】

いくつかの局面において、全身性炎症は、基礎となる脳内病態生理学的変化の一因となり得る。いくつかの場合において、養子細胞療法のために投与されるT細胞および/または改変細胞は全身性サイトカインの産生を促し得、これによりいくつかの場合において、種々の経路単独またはそれらの組合せによって有害転帰がもたらされることがあり得る。一部の特定の場合において、全身性サイトカインは脳血管系の内皮細胞を直接損傷し得る。いくつかの場合において、全身性サイトカインは脳に進入し、脳の細胞または組織、例えばミクログリアの細胞に対する効果によって有害転帰を引き起こす。したがって、いくつかの場合において、有害効果、例えば毒性は、脳内で全身的および/または局所的に産生されるサイトカインの複数の作用に起因し得る。

【０４４０】

いくつかの場合において、脳におけるサイトカイン活性は、ミクログリアの活性化を直接または間接的に誘発し得る。一部の特定の場合において、ミクログリアは神経血管系および血駅脳関門を維持する細胞のすぐそばに位置する。したがって、いくつかの場合において、ミクログリアの活性化により、このような細胞は、例えば、星状細胞の形態構造が変化して血液脳関門を調整する星状細胞プロセスが損傷されることなどによって損傷され得る。さらに、いくつかの場合において、脳内で末梢的、全身的または局所的に産生されるサイトカインは、内皮細胞の細胞同士の接着を破綻させ得る。いくつかの場合において、これらの事象は血管の損傷および血液脳関門の漏出性をもたらし得、これによってさらに脳水腫または他の有害効果がもたらされ得る。

【０４４１】

III.マウスモデルのアッセイおよび使用方法

特定の態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、徴候、症状、または転帰、例えば免疫療法薬に対する毒性の徴候、症状、または転帰の仮説、機構および変更遺伝子を究明および/または評定するのに有用である。特定の態様において、マウスモデルは、本明細書に記載されている方法のいずれか、例えばセクションIに記載されているものにより作出される、および/または本明細書、例えばセクションIIに記載されている属性または表現型を有するマウスである。

【０４４２】

A.試験免疫療法薬

特定の態様において、本明細書において提供するマウスモデルは、免疫療法薬を投与するための代替的および/または変形型の免疫療法または手法を究明するのに有用である。

例えば、いくつかの態様において、マウスモデルは、新しい、または代替型のリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を評定するのに有用である。特定の態様において、マウスモデルは、修飾、例えばキルスイッチを有する代替型の、または次世代の免疫療法薬、例えばCAR-T細胞組成物を評定するのに有用である。

【０４４３】

いくつかの態様において、方法は、試験免疫療法薬をマウスに投与する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、本明細書、例えばセクションI.Aに記載されているマウスに試験免疫療法薬が投与される。特定の態様において、試験免疫療法薬はマウスに、該マウスにリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与される前、投与される際または投与された後に投与される。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は本明細書、例えばセクションI.Bに記載されているリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法である。特定の態様において、試験免疫療法薬はマウスに抗原発現細胞が投与される前、投与される際または投与された後。特定の態様において、抗原発現細胞は、本明細書に記載されている抗原発現細胞、例えばセクションI.Dに記載されている抗原発現細胞である。

【０４４４】

いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、試験免疫療法薬が投与されたマウスにおける1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を検出、測定、および/または評価する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、本明細書、例えばセクションIIに記載されている徴候、症状、および/または転帰のうちの1つまたは複数である。特定の態様において、検出、測定、および/または評価は、試験免疫療法薬を受けなかったマウスにおけるマウスモデルの徴候、症状、および/または転帰の検出、測定、および/または評価と比較される。いくつかの態様において、徴候、症状、または転帰は免疫療法薬の活性、拡大増殖および/または持続である。特定の態様において、徴候、症状、および/または転帰は毒性の徴候、症状、または転帰である。

【０４４５】

特定の態様において、試験免疫療法薬を受けなかったマウスは、抗原発現細胞またはリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法のいずれの前処置も受けなかった。特定の態様において、試験免疫療法薬を受けなかったマウスは未処置マウスであった。特定の態様において、試験免疫療法薬を受けなかったマウスにリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与された。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、本明細書、例えばセクションI.Bに記載されているリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法であった。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、試験免疫療法薬を受けたマウスに投与されたものと同じリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法であった。特定の態様において、試験免疫療法薬を受けなかったマウスに抗原発現細胞が投与された。特定の態様において、抗原発現細胞は、本明細書、例えばセクションI.Dに記載されている抗原発現細胞であった。特定の態様において、抗原発現細胞は、試験免疫療法薬を受けたマウスに投与されたものと同じ細胞であった。特定の態様において、試験免疫療法薬を受けなかったマウスは免疫療法薬を受けなかった。特定の態様において、試験免疫療法薬を受けなかったマウスは免疫療法薬を受けた。いくつかの態様において、免疫療法薬は、本明細書、例えばセクションI.Cに記載されている免疫療法薬であった。

【０４４６】

いくつかの態様において、免疫療法薬の培養、加工処理または作出との関連におけるいずれか1つまたは複数の条件または薬剤は、試験免疫療法薬を作出するために改変され得る。例えば、特定の態様において、試験免疫療法薬は、免疫療法薬を作出するために使用されるものと異なる供給源またはドナー細胞集団から単離および/または濃縮される細胞の集団から作出される。特定の態様において、試験免疫療法薬は、免疫療法薬を作出するために使用される試薬とは異なる（different form）1種または複数種の試薬の存在下で活性化、形質導入および/または拡大増殖されたドナー細胞から単離および/または濃縮さ

れる細胞の集団から作出される。

【０４４７】

いくつかの態様において、試験免疫療法薬は、免疫療法薬とは異なる細胞集団から作出される。いくつかの態様において、異なる免疫細胞集団は、T細胞の亜型または亜集団を含むもの、例えば限定するわけではないが、未処置T（T_N）細胞、エフェクターT細胞（T_{EFF}）、メモリーT細胞およびその亜型、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}）もしくは最終分化エフェクターメモリーT細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、未成熟T細胞、成熟T細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、粘膜関連インバリアントT（MAIT）細胞、天然に存在する適応性制御性T（Treg）細胞、ヘルパーT細胞、例えばTH1細胞、TH2細胞、TH3細胞、TH17細胞、TH9細胞、TH22細胞、濾胞性ヘルパーT細胞、アルファ/ベータT細胞ならびにデルタ/ガンマT細胞であるT細胞の亜集団および/またはCD4＋T細胞の亜集団および/またはCD8＋T細胞の亜集団を含むものであり得る。

【０４４８】

いくつかの態様において、試験免疫療法薬は、免疫療法薬用の細胞培養に使用された試薬とは異なる1種または複数種の試薬の存在下で培養された細胞から作出される。特定の態様において、試験免疫療法薬を作出するために使用される細胞は、免疫療法薬とは異なる1種または複数種の試薬とともに、形質導入前および/または形質導入後に培養される。特定の態様において、試験免疫療法薬を作出するために使用される細胞は、免疫療法薬を作出するために使用される試薬とは異なる1種または複数種の試薬の存在下でトランスフェクトされる。いくつかの態様において、試験免疫療法薬は、単離、加工処理、培養、活性化、形質導入、改変、拡大増殖および/または製剤化のうちの1つまたは複数の工程の際に、免疫療法薬とは異なる1種または複数種の試薬とともにインキュベートされる細胞、該試薬とともに培養される細胞、および/または該試薬を用いて処理される細胞から作出される。

【０４４９】

特定の態様において、試験免疫療法薬は、免疫療法薬とは異なる装置内で加工処理される細胞から作出される。いくつかの態様において、試験免疫療法薬は、単離、加工処理、培養、活性化、形質導入、改変、拡大増殖および/または製剤化のうちの1つまたは複数の工程の際に免疫学とは異なる装置内で加工処理された細胞から作出される。

【０４５０】

特定の態様において、試験免疫療法薬および免疫療法薬は同じ抗原に結合し、かつ/または同じ抗原を認識する。特定の態様において、試験免疫療法薬は免疫療法薬とは異なる組み換え受容体を発現する。

【０４５１】

特定の態様において、試験免疫療法薬は、免疫療法薬と同じ組み換え受容体を発現する。いくつかの態様において、試験免疫療法薬は、免疫療法薬とは異なるウイルスを用いて形質導入される細胞から作出される。特定の態様において、ウイルスはレトロウイルスである。特定の態様において、ウイルスはレンチウイルスである。いくつかの態様において、試験免疫療法薬の細胞は非ウイルス手法を用いて形質導入される。

【０４５２】

いくつかの態様において、試験免疫療法薬は、免疫療法薬の組み換え受容体またはCARとは異なる1つまたは複数のドメインを有する組み換え受容体またはCARを有する。特定の態様において、試験免疫療法薬の組み換え受容体またはCARと免疫療法薬の組み換え受容体またはCARは異なる抗原認識ドメインを有する。特定の態様において、試験免疫療法薬は免疫療法薬とは異なるscFvを有する。いくつかの態様において、試験免疫療法薬のscFvは、免疫療法薬のscFvとは異なる抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する。特定の態様において、試験免疫療法薬のscFvと免疫療法薬のscFvは同じ抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する。特定の態様において、試験免疫療法薬の組み換え受容体またはCARと免疫療法薬の組み換え受容体またはCARは異なる膜貫通ドメインを有する。特定の態様

において、試験免疫療法薬の組み換え受容体またはCARと免疫療法薬の組み換え受容体またはCARは異なる膜貫通ドメインを有する。いくつかの態様において、試験免疫療法薬の組み換え受容体またはCARと免疫療法薬の組み換え受容体またはCARは異なるIgGヒンジ領域を有する。いくつかの態様において、試験免疫療法薬の組み換え受容体またはCARと免疫療法薬の組み換え受容体またはCARは1つまたは複数の異なるスペーサーを有する。特定の態様において、試験免疫療法薬の組み換え受容体またはCARと免疫療法薬の組み換え受容体またはCARは1つまたは複数の異なる細胞内シグナル伝達ドメインを有する。

【０４５３】

特定の態様において、試験免疫療法薬は免疫系刺激剤であるか、または免疫系刺激剤を含む。いくつかの態様において、試験免疫療法薬はT細胞誘導療法薬であるか、またはT細胞誘導療法薬を含む。特定の態様において、試験免疫療法薬は細胞組成物、例えば治療用細胞組成物である。いくつかの態様において、試験免疫療法薬は、組み換え受容体を発現する細胞を含む細胞組成物である。特定の態様において、組み換え受容体はCARである。

【０４５４】

特定の態様において、試験免疫療法薬は、修飾型CAR-T細胞療法薬および/または第2世代CAR-T細胞療法薬である。いくつかの態様において、試験免疫療法薬は、TRUCK（遍在的サイトカイン殺作用のために再指向されるT細胞）を含有するT細胞組成物であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、TRUCKは、キメラ抗原受容体（CAR）と抗腫瘍サイトカインを共発現する。特定の態様において、サイトカイン発現は構成的であり得るか、またはT細胞活性化によって誘導され得る（例えば、インターロイキン-12（IL-12））。いくつかの態様において、CARの特異性によってフォーカスされかつ/または標的とされる炎症促進性サイトカインの産生の局在化により内在性免疫細胞が腫瘍部位に動員され、抗腫瘍応答がコーディネートおよび/または増強される。いくつかの態様において、試験免疫療法薬は同種異系のユニバーサルCAR-T細胞であるか、または該細胞を含む。いくつかの態様において、ユニバーサルCAR-T細胞は、内在性T細胞受容体（TCR）および/または主要組織適合複合体（MHC）分子をもはや発現しないように改変されている。

【０４５５】

特定の態様において、試験免疫療法薬は、自己駆動型CAR発現細胞を含む細胞組成物であるか、または該細胞組成物を含む。いくつかの態様において、自己駆動型CARは、CARとケモカイン受容体を共発現する。特定の態様において、自己駆動型CAR-T細胞は、例えば腫瘍ホーミングを向上させるために腫瘍リガンドに結合する。特定の態様において、試験免疫療法薬は、免疫抑制に対して抵抗性となるように改変されているCAR-T細胞、例えば武装化CARを含む細胞組成物である。いくつかの態様において、武装化CARは、1種もしくは複数種の免疫チェックポイント分子（例えば細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4（CTLA4）もしくはプログラム細胞死タンパク質1（PD1））の発現が低くなるように、またはそれらを発現しないように、遺伝子改変され得る。いくつかの態様において、武装化CARは、免疫チェックポイントスイッチ受容体および/または免疫チェックポイントシグナル伝達をブロックするモノクローナル抗体とともに投与される。

【０４５６】

特定の態様において、試験免疫療法薬は、自己破壊性CARを発現する細胞を含む細胞組成物であるか、または該細胞組成物を含む。特定の態様において、自己破壊性CARは、エレクトロポレーションによって送達される、該CARをコードするRNAを用いて設計、改変および/またはトランスフェクトされる。特定の態様において、自己破壊性CARを発現するT細胞内のチミジンキナーゼに結合するガンシクロビルはT細胞のアポトーシスを誘導する。いくつかの態様において、自己破壊性CARを発現するT細胞内の小分子ダイメライザーによるヒトカスパーゼ9の活性化は、T細胞におけるアポトーシスを誘導する。特定の態様において、試験免疫療法薬は、コンディショナル（conditional）CARを発現する細胞を含む細胞組成物であるか、または該細胞組成物を含む。特定の態様において、コンディショナルCAR-T細胞は、既定では非応答性であるか、あるいはCARの完全活性化を可能にするために小分子の添加が行われるまでスイッチが「オフ」になっている。いくつかの態様におい

て、コンディショナルCAR-T細胞は、後で投与される、標的抗原を標的とする二次抗体に対する親和性を有するアダプター特異的受容体を発現するように改変されている。特定の態様において、試験免疫療法薬は、マーキング（marked）CARを発現する細胞を含む細胞組成物であるか、または該細胞組成物を含む。特定の態様において、マーキングCAR-T細胞は、CAR＋既存のモノクローナル抗体薬剤が結合する腫瘍エピトープを発現する。いくつかの態様において、マーキングCARは、毒性、例えば重度の神経毒性またはCRSの事象において該モノクローナル抗体の投与によってCAR T細胞が一掃され、追加のオフ腫瘍効果を伴うことなく症状が緩和されるように設計される。特定の態様において、試験免疫療法薬は、タンデムCAR-T細胞（TanCAR）を含む細胞組成物であるか、または該細胞組成物を含む。特定の態様において、TanCAR-T細胞は、細胞内共刺激ドメインおよびCD3ζドメインと融合された、異なる親和性を有する2つの連結された単鎖可変断片（scFv）からなる単一のCARを発現する。いくつかの態様において、TanCAR T細胞活性化は、標的細胞が両方の標的を共発現する場合にのみ行われる。特定の態様において、試験免疫療法薬は、二重CAR-T細胞を含む細胞組成物であるか、または該細胞組成物を含む。いくつかの態様において、二重CAR-Tは、異なるリガンド結合標的を有する2種類の別個のCARを発現する；一方のCARはCD3ζドメインのみを含み、他方のCARは共刺激ドメインのみを含む。特定の態様において、二重CAR T細胞の活性化には、腫瘍上における両方の標的の共発現が必要とされる。特定の態様において、試験免疫療法薬は、セイフティ（safety）CAR（sCAR）を発現する細胞を含む細胞組成物であるか、または該細胞組成物を含む。特定の態様において、sCARは、細胞内阻害ドメイン（例えば、CTLA4またはPD1）と融合された細胞外scFvからなる。特定の態様において、標準的なCARを共発現するsCAR-T細胞は、標準的なCAR標的を有するがsCAR標的はない標的細胞に直面した場合にのみ活性化状態になる。

【０４５７】

いくつかの態様において、試験免疫療法薬を受けたマウスにおける毒性の検出、測定、および/または評価で、試験免疫療法薬を受けなかったマウスにおける毒性の検出、測定、および/または評価よりも、毒性が大きく、毒性が重度であり、かつ/または高い度合の毒性が示されるならば、試験免疫療法薬は、ヒト対象における、高い、上昇した、または増加した毒性リスクと関連する。特定の態様において、試験免疫療法薬を受けたマウスにおける毒性の検出、測定、および/または評価で、免疫療法薬（例えばセクションI.Cに記載されている免疫療法薬）を受けたマウスにおける毒性の検出、測定、および/または評価よりも、毒性が低い、毒性の重度が低い、および/または低い度合の毒性が示されるならば、試験免疫療法薬は、ヒト対象における、低い、低下した、低減された毒性リスクと関連する。特定の態様において、毒性は神経毒性である。特定の態様において、毒性は重度の神経毒性である。特定の態様において、神経毒性は、グレード3、または長期にわたってグレード3、グレード4、もしくはグレード5である。いくつかの態様において、毒性はサイトカイン放出症候群（CRS）である。特定の態様において、CRSは重度のCRSである。特定の態様において、CRSは、グレード3、グレード4、またはグレード5である。

【０４５８】

いくつかの態様において、高い、上昇した、または増加した毒性リスクは、免疫療法薬（例えば試験免疫療法薬）が投与された後に毒性が発現する確率が、5%、約5%、もしくは少なくとも5%であるか、10%、約10%、もしくは少なくとも10%であるか、15%、約15%、もしくは少なくとも15%であるか、20%、約20%、もしくは少なくとも20%であるか、25%、約25%、もしくは少なくとも25%であるか、30%、約30%、もしくは少なくとも30%であるか、35%、約35%、もしくは少なくとも35%であるか、40%、約40%、もしくは少なくとも40%であるか、45%、約45%、もしくは少なくとも45%であるか、50%、約50%、もしくは少なくとも50%であるか、55%、約55%、もしくは少なくとも55%であるか、60%、約60%、もしくは少なくとも60%であるか、70%、約70%、もしくは少なくとも70%であるか、75%、約75%、もしくは少なくとも75%であるか、80%、約80%、もしくは少なくとも80%であるか、85%、約85%、もしくは少なくとも85%であるか、90%、約90%、もしくは少なくとも90%であるか、95%、約95%、もしくは少なくとも95%で

あるか、97％、約97％、もしくは少なくとも97％であるか、98％、約98％、もしくは少なくとも98％であるか、または99％、約99％、もしくは少なくとも99％である。特定の態様において、低い、低下した、低減された毒性リスクは、免疫療法薬が投与された後に毒性が発現する確率が、50％、約50％、もしくは50％未満であるか、45％、約45％、もしくは45％未満であるか、40％、約40％、もしくは40％未満であるか、35％、約35％、もしくは35％未満であるか、30％、約30％、もしくは30％未満であるか、25％、約25％、もしくは25％未満であるか、20％、約20％、もしくは20％未満であるか、15％、約15％、もしくは15％未満であるか、10％、約10％、もしくは10％未満であるか、5％、約5％、もしくは5％未満であるか、1％、約1％、もしくは1％未満であるか、0.1％、約0.1％、もしくは0.1％未満であるか、0.01％、約0.01％、もしくは0.01％未満であるか、0.001％、約0.001％、もしくは0.001％未満であるか、または0.0001％、約0.0001％、もしくは0.0001％未満である。

【０４５９】

B.試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法

特定の態様において、方法は、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法をマウスに投与する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、本明細書、例えばセクションI.Aに記載されているマウスに、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法、例えばセクションI.Bに記載されているものなどのリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与される。特定の態様において、免疫療法薬がマウスに投与される前、投与される際、または投与された後に、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法がマウスに投与される。特定の態様において、免疫療法薬は、本明細書、例えばセクションI.Cに記載されているものである。特定の態様において、抗原発現細胞がマウスに投与される前、投与される際、または投与された後に、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法が投与される。特定の態様において、抗原発現細胞は、本明細書、例えばセクションI.Dに記載されている細胞である。

【０４６０】

いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法が投与されたマウスにおける1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を検出、測定、および/または評価する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、本明細書、例えばセクションIIに記載されている徴候、症状、および/または転帰のうちの1つまたは複数である。特定の態様において、検出、測定、および/または評価は、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法ではないリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を受けたマウスにおける徴候、症状、および/または転帰の検出、測定、および/または評価と比較される。特定の態様において、検出、測定、および/または評価は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を受けなかったマウスにおける徴候、症状、および/または転帰の検出、測定、および/または評価と比較される。いくつかの態様において、徴候、症状、または転帰は免疫療法薬の活性、拡大増殖および/または持続である。特定の態様において、徴候、症状、および/または転帰は毒性の徴候、症状、または転帰である。

【０４６１】

特定の態様において、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けなかったマウスは、抗原発現細胞または免疫療法薬のいずれの前処置も受けなかった。特定の態様において、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けなかったマウスは未処置マウスであった。特定の態様において、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けなかったマウスに異なるリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与された。特定の態様において、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法は、セクションI.Bに記載のリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法であった。特定の態様において、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けなかったマウスに抗原発現細胞が投与された。特定の態様において、抗原発現細胞は、セクションI.Dに記載されている細胞であった。特定の態様において、抗原発現細胞は、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法

を受けたマウスに投与されたものと同じ細胞であった。特定の態様において、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けなかったマウスは免疫療法薬を受けた。特定の態様において、免疫療法薬は、本明細書、例えばセクションI.Cに記載されている免疫療法薬であった。いくつかの態様において、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けたマウスと試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けなかったマウスに同じ免疫療法薬が投与された。

【０４６２】

いくつかの態様において、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けたマウスにおける毒性の検出、測定、および/または評価で、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けなかったマウスにおける毒性の検出、測定、および/または評価よりも毒性が大きい、毒性が重度であり、かつ/または高い度合の毒性が示されるならば、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法は、ヒト対象における、高い、上昇した、または増加した毒性リスクと関連する。特定の態様において、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法を受けたマウスにおける毒性の検出、測定、および/または評価で、該試験薬剤または療法試験薬ではないリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法、例えば本明細書、例えばセクションI.Cに記載されているリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を受けたマウスにおける毒性の検出、測定、および/または評価よりも毒性が低い、毒性の重度が低い、および/または低い度合の毒性が示されるならば、試験リンパ球除去剤または試験リンパ球除去療法は、ヒト対象における低い毒性リスク、低値の毒性リスク、毒性リスクの低下と関連する。特定の態様において、毒性は神経毒性である。特定の態様において、毒性は重度の神経毒性である。特定の態様において、神経毒性はグレード3または長期にわたってグレード3、グレード4もしくはグレード5である。いくつかの態様において、毒性はサイトカイン放出症候群（CRS）である。特定の態様において、CRSは重度のCRSである。特定の態様において、CRSはグレード3、グレード4またはグレード5である。

【０４６３】

C.試験薬剤

いくつかの態様において、本明細書において提供する毒性のマウスモデルは、薬剤を、例えば毒性の1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を阻害し得るか、または悪化させ得る薬剤を評定するのに有用である。かかる薬剤は、毒性を低減させるための介入を評定するため、および/またはヒト対象における毒性の処置もしくは軽快のための治療標的候補を同定するために使用され得る。いくつかの態様において、薬剤、例えば試験薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法が本明細書において提供される。特定の一態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与前、該投与後または該投与中に投与される。

【０４６４】

いくつかの態様において、試験薬剤は、小分子、小有機化合物、ペプチド、ポリペプチド、抗体もしくはその抗原結合断片、非ペプチド化合物、合成化合物、発酵産物、細胞抽出物、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、RNAi、siRNA、shRNA、多価siRNA、miRNA、および/またはウイルスであるか、あるいはそれらを含む。

【０４６５】

特定の態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与および/または開始の5分前、約5分前もしくは少なくとも5分前、10分前、約10分前もしくは少なくとも10分前、15分前、約15分前もしくは少なくとも15分前、30分前、約30分前もしくは少なくとも30分前、60分前、約60分前もしくは少なくとも60分前、1時間前、約1時間前もしくは少なくとも1時間前、2時間前、約2時間前もしくは少なくとも2時間前、4時間前、約4時間前もしくは少なくとも4時間前、6時間前、約6時間前もしくは少なくとも6時間前、12時間前、約12時間前もしくは少なくとも12時間前、24時間前、約24時間前もしくは少なくとも24時間前、48時間前、約48時間前もしくは少なくとも48時間前、72時間前、約72時間前もしくは少なくとも72時間前、4日前、約4日前もしくは少なくとも4日前、5日前

、約5日前もしくは少なくとも5日前、6日前、約6日前もしくは少なくとも6日前、7日前、約7日前もしくは少なくとも7日前、8日前、約8日前もしくは少なくとも8日前、9日前、約9日前もしくは少なくとも9日前、10日前、約10日前もしくは少なくとも10日前、11日前、約11日前もしくは少なくとも11日前、12日前、約12日前もしくは少なくとも12日前、13日前、約13日前もしくは少なくとも13日前、14日前、約14日前もしくは少なくとも14日前、2週間前、約2週間前もしくは少なくとも2週間前、3週間前、約3週間前もしくは少なくとも3週間前、4週間前、約4週間前もしくは少なくとも4週間前、5週間前、約5週間前もしくは少なくとも5週間前、6週間前、約6週間前もしくは少なくとも6週間前または6週間超前、約6週間超前もしくは少なくとも6週間超前に投与される。特定の態様において、試験薬剤は、免疫療法薬の投与および/または開始の5分前、約5分前もしくは少なくとも5分前、10分前、約10分前もしくは少なくとも10分前、15分前、約15分前もしくは少なくとも15分前、30分前、約30分前もしくは少なくとも30分前、60分前、約60分前もしくは少なくとも60分前、1時間前、約1時間前もしくは少なくとも1時間前、2時間前、約2時間前もしくは少なくとも2時間前、4時間前、約4時間前もしくは少なくとも4時間前、6時間前、約6時間前もしくは少なくとも6時間前、12時間前、約12時間前もしくは少なくとも12時間前、24時間前、約24時間前もしくは少なくとも24時間前、48時間前、約48時間前もしくは少なくとも48時間前、72時間前、約72時間前もしくは少なくとも72時間前、4日前、約4日前もしくは少なくとも4日前、5日前、約5日前もしくは少なくとも5日前、6日前、約6日前もしくは少なくとも6日前、7日前、約7日前もしくは少なくとも7日前、8日前、約8日前もしくは少なくとも8日前、9日前、約9日前もしくは少なくとも9日前、10日前、約10日前もしくは少なくとも10日前、11日前、約11日前もしくは少なくとも11日前、12日前、約12日前もしくは少なくとも12日前、13日前、約13日前もしくは少なくとも13日前、14日前、約14日前もしくは少なくとも14日前、2週間前、約2週間前もしくは少なくとも2週間前、3週間前、約3週間前もしくは少なくとも3週間前、4週間前、約4週間前もしくは少なくとも4週間前、5週間前、約5週間前もしくは少なくとも5週間前、6週間前、約6週間前もしくは少なくとも6週間前、または6週間超前、約6週間超前もしくは少なくとも6週間超前に、投与される。

【０４６６】

いくつかの態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の期間中に、および/またはリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬とともに投与される。特定の態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の24時間以内、18時間以内、12時間以内、8時間以内、6時間以内、4時間以内、2時間以内、1時間以内、30分以内、15分以内、10分以内、5分以内、3分以内または1分以内に投与される。特定の態様において、試験薬剤は、免疫療法薬の投与の24時間以内、18時間以内、12時間以内、8時間以内、6時間以内、4時間以内、2時間以内、1時間以内、30分以内、15分以内、10分以内、5分以内、3分以内または1分以内に投与される。特定の態様において、試験薬剤は、免疫療法薬および/またはリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法と同時に投与される。いくつかの態様において、試験薬剤の投与は、免疫療法薬および/またはリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与と重複する。

【０４６７】

特定の態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与後および/または投与終了後、5分目、約5分目もしくは少なくとも5分目、10分目、約10分目もしくは少なくとも10分目、15分目、約15分目もしくは少なくとも15分目、30分目、約30分目もしくは少なくとも30分目、60分目、約60分目もしくは少なくとも60分目、1時間目、約1時間目もしくは少なくとも1時間目、2時間目、約2時間目もしくは少なくとも2時間目、4時間目、約4時間目もしくは少なくとも4時間目、6時間目、約6時間目もしくは少なくとも6時間目、12時間目、約12時間目もしくは少なくとも12時間目、24時間目、約24時間目もしくは少なくとも24時間目、48時間目、約48時間目もしくは少なくとも48時間目、72時間目、約72時間目もしくは少なくとも72時間目、4日目、約4日目もしくは少なくとも

4日目、5日目、約5日目もしくは少なくとも5日目、6日目、約6日目もしくは少なくとも6日目、7日目、約7日目もしくは少なくとも7日目、8日目、約8日目もしくは少なくとも8日目、9日目、約9日目もしくは少なくとも9日目、10日目、約10日目もしくは少なくとも10日目、11日目、約11日目もしくは少なくとも11日目、12日目、約12日目もしくは少なくとも12日目、13日目、約13日目もしくは少なくとも13日目、14日目、約14日目もしくは少なくとも14日目、2週目、約2週目もしくは少なくとも2週目、3週目、約3週目もしくは少なくとも3週目、4週目、約4週目もしくは少なくとも4週目、5週目、約5週目もしくは少なくとも5週目、6週目、約6週目もしくは少なくとも6週目、または6週目より後、約6週目より後、もしくは少なくとも6週目より後に投与される。特定の態様において、試験薬剤は、免疫療法薬の投与後および/または投与終了後、5分目、約5分目もしくは5分以内、10分目、約10分目もしくは10分以内、15分目、約15分目もしくは15分以内、30分目、約30分目もしくは30分以内、60分目、約60分目もしくは60分以内、1時間目、約1時間目もしくは1時間以内、2時間目、約2時間目もしくは2時間以内、4時間目、約4時間目もしくは4時間以内、6時間目、約6時間目もしくは6時間以内、12時間目、約12時間目もしくは12時間以内、24時間目、約24時間目もしくは24時間以内、48時間目、約48時間目もしくは48時間以内、72時間目、約72時間目もしくは72時間目、4日目、約4日目もしくは4日以内、5日目、約5日目もしくは5日以内、6日目、約6日目もしくは6日以内、7日目、約7日目もしくは7日以内、8日目、約8日目もしくは8日以内、9日目、約9日目もしくは9日以内、10日目、約10日目もしくは10日以内、11日目、約11日目もしくは11日以内、12日目、約12日目もしくは12日以内、13日目、約13日目もしくは13日以内、14日目、約14日目もしくは14日以内、2週目、約2週目もしくは2週週間以内、3週目、約3週目もしくは3週週間以内、4週目、約4週目もしくは4週週間以内、5週目、約5週目もしくは5週週間以内または6週目、約6週目もしくは6週週間以内に投与される。

【０４６８】

いくつかの態様において、1回用量または複数回用量の試験薬剤が投与される。いくつかの態様において、単回用量の試験薬剤が投与される。特定の態様において、1回用量、2回用量、3回用量、4回用量、5回用量、6回用量、7回用量、8回用量、9回用量、10回用量、10回用量より多く、20回用量より多く、30回用量より多く、40回用量より多く、または50回用量より多くの試験薬剤が投与される。いくつかの態様において、試験薬剤は1回投与される。特定の態様において、複数回用量の試験薬剤が、24時間もしくは約24時間、48時間もしくは約48時間、72時間もしくは約72時間、4日もしくは約4日、5日もしくは約5日、6日もしくは約6日、7日もしくは約7日、8日もしくは約8日、9日もしくは約9日、10日もしくは約10日、11日もしくは約11日、12日もしくは約12日、13日もしくは約13日、14日もしくは約14日、2週間もしくは約2週間、3週間もしくは約3週間、4週間もしくは約4週間、5週間もしくは約5週間、6週間もしくは約6週間、またはそれより長い期間にわたって投与される。特定の態様において、複数回用量の試験薬剤が、24時間未満、48時間未満、72時間未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、8日未満、9日未満、10日未満、11日未満、12日未満、13日未満、14日未満、2週未満、3週未満、4週未満、5週間未満、または6週間未満の期間にわたって投与される。特定の態様において、試験薬剤は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日8回、1日10回、または1日12回投与される。いくつかの態様において、当該用量の試験薬剤は、1時間、約1時間、もしくは1時間以内の間隔をあけて、2時間、約2時間、もしくは2時間以内の間隔をあけて、3時間、約3時間、もしくは3時間以内の間隔をあけて、4時間、約4時間、もしくは4時間以内の間隔をあけて、または5分～1時間あけて、1時間～2時間あけて、2～4時間あけて、4～12時間あけて、もしくは12～24時間あけて投与される（各々は両端の値を含む）。いくつかの態様において、試験薬剤は、1日に1回、2日毎に1回、3日毎に1回、4日毎に1回、5日毎に1回、6日毎に1回、週1回、週2回、週3回、月1回、月2回、月3回、月4回、または月5回投与される。

【０４６９】

いくつかの態様において、1回用量または複数回用量の試験薬剤は、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、経皮投与、髄腔内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経粘膜投与、皮下

投与、または経直腸投与される。いくつかの態様において、試験薬剤の用量は、1μg/kg～1,000 mg/kgもしくは約1μg/kg～約1,000 mg/kg、1μg/kg～100μg/kgもしくは約1μg/kg～約100μg/kg、100μg/kg～500μg/kgもしくは約100μg/kg～約500μg/kg、500μg/kg～1,000μg/kgもしくは約500μg/kg～約1,000μg/kg、1 mg/kg～10 mg/kgもしくは約1 mg/kg～約10 mg/kg、10 mg/kg～100 mg/kgもしくは約10 mg/kg～約100 mg/kg、100 mg/kg～500 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約500 mg/kg、200 mg/kg～300 mg/kgもしくは約200 mg/kg～約300 mg/kg、100 mg/kg～250 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約250 mg/kg、200 mg/kg～400 mg/kgもしくは約200 mg/kg～約400 mg/kg、250 mg/kg～500 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約500 mg/kg、250 mg/kg～750 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約750 mg/kg、50 mg/kg～750 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約750 mg/kg、1 mg/kg～10 mg/kgもしくは約1 mg/kg～約10 mg/kgまたは100 mg/kg～1,000 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約1,000 mg/kg（体重あたりの試験薬剤の量；各々は両端の値を含む）であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、試験薬剤の用量は、1μg/kgもしくは約1μg/kg、5μg/kgもしくは約5μg/kg、10μg/kgもしくは約10μg/kg、50μg/kgもしくは約50μg/kg、100μg/kgもしくは約100μg/kg、200μg/kgもしくは約200μg/kg、300μg/kgもしくは約300μg/kg、400μg/kgもしくは約400μg/kg、500μg/kgもしくは約500μg/kg、600μg/kgもしくは約600μg/kg、700μg/kgもしくは約700μg/kg、800μg/kgもしくは約800μg/kg、900μg/kgもしくは約900μg/kg、1 mg/kgもしくは約1 mg/kg、5 mg/kgもしくは約5 mg/kg、10 mg/kgもしくは約10 mg/kg、25 mg/kgもしくは約25 mg/kg、50 mg/kgもしくは約50 mg/kg、100 mg/kgもしくは約100 mg/kg、150 mg/kgもしくは約150 mg/kg、200 mg/kgもしくは約200 mg/kg、250 mg/kgもしくは約250 mg/kg、300 mg/kgもしくは約300 mg/kg、350 mg/kgもしくは約350 mg/kg、400 mg/kgもしくは約400 mg/kg、450 mg/kgもしくは約450 mg/kg、500 mg/kgもしくは約500 mg/kg、550 mg/kgもしくは約550 mg/kg、600 mg/kgもしくは約600 mg/kg、650 mg/kgもしくは約650 mg/kg、700 mg/kgもしくは約700 mg/kg、750 mg/kgもしくは約750 mg/kg、800 mg/kgもしくは約800 mg/kg、850 mg/kgもしくは約850 mg/kg、900 mg/kgもしくは約900 mg/kg、950 mg/kgもしくは約950 mg/kg、または1 g/kgもしくは約1 g/kgである。いくつかの態様において、試験薬剤は、組成物または製剤の一部として、例えば本明細書に記載されている薬学的組成物または薬学的製剤の一部として投与される。したがって、いくつかの場合において、当該薬剤を含む組成物が、本明細書に記載されているとおりに投与される。他の局面において、当該薬剤は単独で投与され、任意の公知の許容される投与経路によって、または例えば組成物および薬学的製剤に関して本明細書に記載されているものによって投与され得る。

【０４７０】

いくつかの態様において、試験薬剤は、適宜投与され、例えば食事、例えばマウス飼料または飲料水に添加および/または混合される。

【０４７１】

いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、試験薬剤が投与されたマウスにおける1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を検出、測定、および/または評価する1つまたは複数の工程を含む。特定の態様において、1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰は、本明細書（例えばセクションII）に記載されている徴候、症状、および/または転帰のうちの1つまたは複数である。特定の態様において、検出、測定、および/または評価は、試験薬剤を受けなかったマウスにおける徴候、症状、および/または転帰の検出、測定、および/または評価と比較される。特定の態様において、試験薬剤を受けなかったマウスに、免疫療法薬が投与された。特定の態様において、試験薬剤を受けなかったマウスに、試験薬剤を受けたマウスと同じ免疫療法薬が投与された。特定の態様において、試験薬剤を受けなかったマウスに、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与された。特定の態様において、試験薬剤を受けなかったマウスに、試験薬剤を受けたマウスと同じリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が投与された。いくつかの態様において、試験薬剤を受けなかったマウスに、抗原発現細胞が投与された。特定の態様において、試験薬剤を受けなかったマウスに、試験薬剤を受けたマウスと同じ抗原発現細胞が投与

された。いくつかの態様において、徴候、症状、または転帰は、免疫療法薬の活性、拡大増殖、および/または持続である。特定の態様において、徴候、症状、および/または転帰は、毒性の徴候、症状、または転帰である。

【０４７２】

いくつかの態様において、試験薬剤は、試験薬剤の標的が、毒性（例えば免疫療法薬に対する毒性）の1つもしくは複数の機構の一因であるかどうか、および/または該機構と関連するかどうかを評価および/または判定するために、マウスに投与される。いくつかの態様において、試験薬剤は、標的を阻害し、かつ/または標的にアンタゴニスト作用する。特定の態様において、試験薬剤は、標的を活性化し、かつ/または標的にアゴニスト作用する。特定の態様において、標的は、ポリヌクレオチド、DNAポリヌクレオチド、例えばゲノムDNA、RNAポリヌクレオチド、例えばmRNA、ポリペプチド、例えば酵素、キナーゼ、ホスファターゼ、および/または受容体である。

【０４７３】

いくつかの態様において、毒性の検出、測定、および/または評価の比較で、試験薬剤が毒性の1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を変化させることが示されるならば、標的は、免疫療法薬に対する毒性において推定上の役割を有すると同定される。例えば、いくつかの態様において、試験薬剤が標的を阻害しかつ/または標的にアゴニスト作用し、比較により、試験薬剤が毒性を低減させることが示される場合、標的は、推定的に毒性の一因となる活性を有すると同定される。同様に、特定の態様において、試験薬剤が標的を活性化しかつ/または標的にアゴニスト作用し、比較により、試験薬剤が毒性を増大させることが示されるならば、標的は、推定的に毒性の一因となる活性を有すると同定される。かかる標的は、毒性の治療介入の推定上の標的であるとさらにみなされ得る。

【０４７４】

特定の態様において、試験薬剤は、例えば免疫療法薬と同じ疾患を処置するため；および/あるいは、免疫療法薬によって処置される疾患または病態と共に現れるもしくは顕在化するまたはその可能性を有する病態（例えば二次的病態）を処置するために、免疫療法薬とともに投与され得る、第2の治療薬または試験治療薬（例えば免疫療法薬）である。

【０４７５】

1.候補介入および試験介入

いくつかの態様において、試験薬剤は、該試験薬剤が介入の候補薬剤であるかどうかを判定するために、本明細書に記載されている毒性をモデリングするマウスに投与される。いくつかの態様において、候補薬剤は、対象（例えばヒト対象）における毒性（例えばCRSまたは神経毒性）を予防、低減、および/または軽快させる薬剤候補または治療薬候補である。

【０４７６】

いくつかの態様において、毒性の検出、測定、および/または評価の比較で、試験薬剤が毒性の1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を変化させることが示されるならば、試験薬剤は対象（例えばヒト対象）における毒性を低減させるための候補薬剤である。いくつかの態様において、比較は、試験薬剤が、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与前、投与後、または投与中に投与される、毒性を低減させるための候補薬剤であるかどうかを示す。例えば、いくつかの態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の前に投与され、試験薬剤は、毒性の1つまたは複数の徴候、症状を低減、予防、および/または軽快させ、したがって、該薬剤は、対象（例えばヒト）においてリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の前に投与されるべき候補薬剤であると判断される。特定の態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の投与中に投与され、試験薬剤は、毒性の1つまたは複数の徴候、症状を低減、予防、および/または軽快させ、したがって、該薬剤は、対象（例えばヒト対象）において免疫療法の際に投与されるべき候補薬剤であると判断される。特定の態様において、試験薬剤は、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または免疫療法薬の

投与後に投与され、試験薬剤は、毒性の1つまたは複数の徴候、症状を低減、予防、および/または軽快させ、したがって、該薬剤は、対象（例えばヒト対象）において免疫療法の後に投与されるべき候補薬剤であると判断される。

【０４７７】

特定の態様において、試験薬剤は、毒性の1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰の出現中あるいは出現時に投与され、試験薬剤は、毒性の徴候、症状のうちの1つまたは複数を低減、予防、および/または軽快させる。いくつかの態様において、したがって、薬剤は、対象（例えばヒト対象）において毒性の1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰の出現時あるいは出現中に投与されるべき候補薬剤であると判断される。

【０４７８】

いくつかの態様において、試験薬剤は、1つまたは複数の腫瘍および/またはがん細胞を有するマウスに投与される。特定の態様において、1つまたは複数の腫瘍および/またはがん細胞は、免疫療法薬によって結合される抗原および/または認識される抗原を発現する抗原発現細胞である。特定の態様において、抗原発現細胞は、本明細書（例えばセクションI.D）に記載されている細胞である。いくつかの態様において、免疫療法薬の投与により、抗原発現細胞で構成されているかまたは抗原発現細胞を含む腫瘍の形成が、予防または低減される。特定の態様において、免疫療法薬の投与前、投与中、および/または投与後の試験薬剤の投与によって、抗原発現細胞で構成されているかまたは抗原発現細胞を含む1つまたは複数の腫瘍の存在がもたらされる場合、該試験薬剤は、毒性を処置、予防、および/または軽快させるための候補薬剤ではない。特定の態様において、試験薬剤の投与により、免疫療法薬を受けたが試験薬剤は受けなかったマウスと比べて、抗原発現細胞で構成されているかまたは抗原発現細胞を含む1つまたは複数の腫瘍の増加がもたらされる場合、試験薬剤は候補薬剤ではない。

【０４７９】

いくつかの態様において、試験薬剤は、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/IL-15Rベータ受容体）、もしくはCCR2）のアンタゴニスト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、IL-15、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、試験薬剤は、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）のアゴニストである。いくつかの態様において、試験薬剤（例えばアゴニスト、アンタゴニスト、または阻害剤）は、抗体もしくは抗原結合断片、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。いくつかの態様において、試験薬剤は抗ヒスタミン剤である。

【０４８０】

いくつかの態様において、試験薬剤はステロイド、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。

【０４８１】

いくつかの態様において、試験薬剤はグルココルチコイドである。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、二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）、クロプレドノール、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、ジフルプレドナート、エノキソロン、フルアザコルト（fluazacort）、フルクロロニド（flucloronide）、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）、フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、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、ハロベタソール、ハロメタゾン、ハロプレドン、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）、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン（mazipredone）、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン（アセポン酸メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、ヘミコハク酸メチルプレドニゾロン、メチルプ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、テブ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、プレドニバール、プレドニリデン、リメキソロン、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）に詳細に論考されている。

【０４８２】

いくつかの例において、グルココルチコイドは、コルチゾン、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。

【０４８３】

いくつかの態様において、試験薬剤は、サイトカインを標的とする薬剤である、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）、インターロイキン15（IL-15）、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））のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの態様において、試験薬剤は、サイトカイン受容体（例えば、IL-6受容体（IL-6R）、CD122受容体（IL-2R/IL-15Rベータ）、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II）、IFN-ガンマ受容体（IFNGR）、IL-1受容体（IL-1R）またはIL-10受容体（IL-10R））を標的とする（例えば、阻害するか、またはそのアンタゴニストである）。いくつかの態様において、試験薬剤は、腫瘍壊死因子の遮断薬または阻害剤である。いくつかの態様において、試験薬剤はJAK/STAT阻害剤である。いくつかの態様において、試験薬剤は、キナーゼ阻害剤、例えばブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害剤である。いくつかの態様において、試験薬剤は、サイトカインを低減させるために使用されるデバイス、例えば物理的サイトカイン吸収材である。

【０４８４】

いくつかの態様において、試験薬剤は、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、試験薬剤は、トシリズマブ、シルツキシマブ、サリルマブ、クラザキズマブ、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、FM101、Hu-Mik-β-1、トファシチニブ、ルキソリチ

ニブ、CCX140-B、RO523444、BMS CCR2 22、INCB 3284ジメシレート（dimesylate）、JNJ27141491、RS 504393、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、またはゴリムマブである。いくつかの態様において、薬剤は、インフリキシマブ、エタネルセプトもしくはアナキンラ、またはその抗原結合断片もしくはバリアントである。いくつかの態様において、試験薬剤は、シルツキシマブまたはその抗原結合断片もしくはバリアントである。

【０４８５】

いくつかの態様において、神経毒性および/またはCRSの症状を処置するか、または軽快させる薬剤は小分子である。いくつかの態様において、薬剤は、イブルチニブ、ルキソリチニブ、またはその抗原結合断片である。

【０４８６】

いくつかの態様において、試験薬剤は、IL-6またはIL-6受容体（IL-6R）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、試験薬剤は、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、試験薬剤は、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、またはそれらを含む。いくつかの態様において、試験薬剤は、US8562991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を標的とする試験薬剤は、抗IL-6抗体、例えばシルツキシマブ、サリルマブ、クラザキズマブ、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ（CNTO 136）、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、FM101もしくはオロキズマブ（CDP6038）、またはその抗原結合断片もしくはバリアントである。いくつかの局面において、試験薬剤は、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アンタゴニストで実証されている。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のアンタゴニストまたは阻害剤は、IL-6ムテイン、例えばUS5591827に記載のものである。いくつかの態様において、IL-6/IL-6Rのアンタゴニストまたは阻害剤である試験薬剤は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【０４８７】

いくつかの態様において、試験薬剤は、IL-15またはIL-15受容体（CD122）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、試験薬剤は、IL-15の活性を中和する抗体、例えばIL-15またはその受容体CD122に結合する抗体または抗原結合断片である。例えば、いくつかの場合において、試験薬剤は、IL-15の作用をブロックするIL-2/IL-15R-βサブユニット（CD122）を標的とするヒト化モノクローナル抗体のHu-Mik-β-1である。いくつかの局面において、IL-15のアンタゴニストまたは阻害剤は、IL-15ムテイン、例えばUS7235240に記載のものである。いくつかの態様において、IL-15/CD122のアンタゴニストまたは阻害剤である薬剤は、小分子、タンパク質もしくはペプチドまたは核酸である。

【０４８８】

いくつかの態様において、試験薬剤は、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）のアゴニストまたは刺激薬である。いくつかの局面において、試験薬剤は、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アゴニストまたは刺激薬である薬剤は、小分子、タンパク質もしくはペプチドまたは核酸である。

【０４８９】

いくつかの態様において、試験薬剤は、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）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、試験薬剤は、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のアンタゴニストまたは阻害剤は、Gong et al.J Exp Med.1997 Jul 7；186（1）:131-137またはShahrara et al.J Immunol 2008；180:3447-3456に記載のいずれ

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）のアンタゴニストまたは阻害剤である薬剤は、小分子、タンパク質もしくはペプチドまたは核酸である。

【０４９０】

いくつかの態様において、薬剤は、IFN-γまたはIFN-γ受容体（IFNGR）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、薬剤は、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のアンタゴニストまたは阻害剤である薬剤は、小分子、タンパク質もしくはペプチドまたは核酸である。

【０４９１】

いくつかの態様において、薬剤は、IL-10またはIL-10受容体（IL-10R）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、薬剤は、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のアンタゴニストまたは阻害剤である薬剤は、小分子、タンパク質もしくはペプチドまたは核酸である。

【０４９２】

いくつかの態様において、薬剤は、IL-1またはIL-1受容体（IL-1R）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、薬剤は、IL-1Rの修飾形態であるIL-1受容体アンタゴニスト、例えばアナキンラである（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、薬剤は、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（EP2277543もまた参照のこと）。いくつかの態様において、IL-1/IL-1Rのアンタゴニストまたは阻害剤である薬剤は、小分子、タンパク質もしくはペプチドまたは核酸である。

【０４９３】

いくつかの態様において、薬剤は、腫瘍壊死因子（TNF）または腫瘍壊死因子受容体（TNFR）のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、薬剤は、TNFの活性をブロックする抗体、例えばTNF、例えばTNFα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、薬剤は、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のアンタゴニストまたは阻害剤である薬剤は、小分子、タンパク質もしくはペプチドまたは核酸である。いくつかの態様において、薬剤は、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）。

【０４９４】

いくつかの態様において、薬剤は、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アンタゴニストまたは阻害剤である。JAK/STATタンパク質は、サイトカイン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のアンタゴニストまたは阻害剤である薬剤、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、Jakvinus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、薬剤

は、小分子、タンパク質もしくはペプチドまたは核酸である。

【０４９５】

いくつかの態様において、薬剤はキナーゼ阻害剤である。いくつかの態様において、薬剤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、薬剤は、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。

【０４９６】

いくつかの態様において、試験薬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、阻害剤は、ミクログリアにおけるシグナル伝達経路の活性を阻害するアンタゴニストである。いくつかの態様において、ミクログリア阻害剤は、ミクログリアの恒常性、生存および/または増殖に影響を及ぼす。いくつかの態様において、阻害剤はCSF1Rシグナル伝達経路を標的とする。いくつかの態様において、阻害剤はCSF1Rの阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤は小分子である。いくつかの場合において、阻害剤は抗体である。

【０４９７】

いくつかの態様において、試験薬剤の投与により、ミクログリアの恒常性および生存性の変化、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、ミクログリアにおける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がもたらされる。いくつかの態様において、試験薬剤は、CSF1R阻害のバイオマーカーの血清中または血中レベルを変化させる、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）レベルの減少。いくつかの態様において、試験薬剤の投与により、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久的ではない。いくつかの態様において、試験薬剤の投与により、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活性の阻害は永久的ではない。

【０４９８】

いくつかの態様において、試験薬剤は、ミクログリアにおけるシグナル伝達経路の活性を阻害するアンタゴニストである。いくつかの態様において、試験薬剤は、ミクログリア細胞の活性を低下させ、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。

【０４９９】

いくつかの態様において、試験薬剤は、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-κB）の活性化を阻害する、CB_2受容体を活性化させる、および/またはCB_2アゴニスト、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。

【０５００】

いくつかの態様において、試験薬剤は、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、試験薬剤は、MCSF刺激によるM-CSF受容体のリン酸化に影響を及ぼす（Pryer et al.Proc Am Assoc Cancer Res,AACR Abs

tract nr DDT02-2（2009））。いくつかの場合において、試験薬剤は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）。

【０５０１】

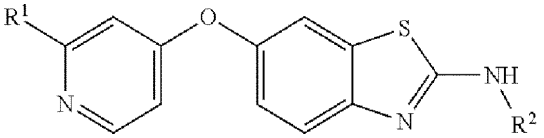
いくつかの態様において、試験薬剤は、CSF1経路を標的とする小分子である。いくつかの態様において、試験薬剤は、CSF1Rに結合する小分子である。いくつかの態様において、試験薬剤は、CSF1Rキナーゼに対するATPの結合と競合することによりCSF1Rキナーゼ活性を阻害する小分子である。いくつかの態様において、試験薬剤は、CFS1R受容体の活性化を阻害する小分子である。いくつかの場合において、試験薬剤は、CSF-1リガンドの結合を阻害する。いくつかの態様において、試験薬剤は、米国特許出願公開第20160032248号に記載の阻害剤のいずれかである。

【０５０２】

いくつかの態様において、試験薬剤は、PLX-3397、PLX7486、JNJ-40346527、JNJ28312141、ARRY-382、PLX73086（AC-708）、DCC-3014、AZD6495、GW2580、Ki20227、BLZ945、PLX647、PLX5622から選択される小分子阻害剤である。いくつかの態様において、薬剤は、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 Ther.（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。

【０５０３】

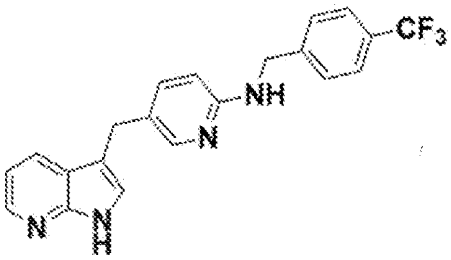
いくつかの態様において、試験薬剤は、4-（（2-（（（1R,2R）-2-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ベンゾ[d]チアゾル-6-イル）オキシ）-N-メチルピコリンアミド（BLZ945）もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、薬剤は以下の化合物:



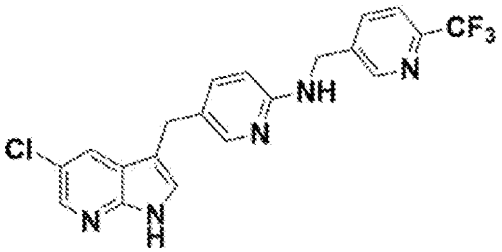
〔式中、R1はアルキルピラゾールまたはアルキルカルボキサミドであり、R2はヒドロキシシクロアルキルである〕またはその薬学的に許容される塩である。

【０５０４】

いくつかの態様において、試験薬剤は、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、薬剤は、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、試験薬剤は、以下の化合物:



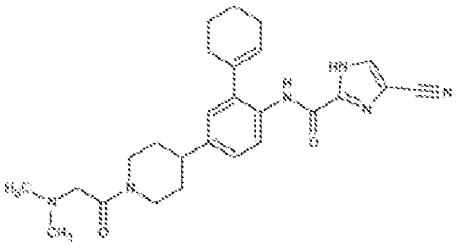
またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの態様において、試験薬剤は、以下の化合物:



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、薬剤は、米国特許第7893075号に記載の阻害剤のいずれかである。

【０５０５】

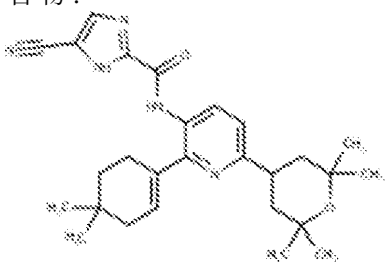
いくつかの態様において、試験薬剤は、4-シアノ-N-[2-（1-シクロヘキセン-1-イル）-4-[1-[（ジメチルアミノ）アセチル]-4-ピペリジニル]フェニル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド一塩酸塩（JNJ28312141）もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、薬剤は以下の化合物:



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、薬剤は、米国特許第7645755号に記載の阻害剤のいずれかである。

【０５０６】

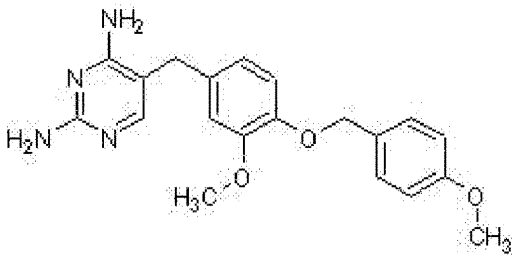
いくつかの態様において、試験薬剤は、1H-イミダゾール-2-カルボキサミド、5-シアノ-N-（2-（4,4-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル）-6-（テトラヒドロ-2,2,6,6-テトラメチル-2H-ピラン-4-イル）-3-ピリジニル）-、4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 N-（2-（4,4-ジメチルシクロヘキス-1-エニル）-6-（2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロピラン-4-イル）ピリジン-3-イル）アミド、4-シアノ-N-（2-（4,4-ジメチルシクロヘキス-1-エン-1-イル）-6-（2,2,6,6-テトラメチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピリジン-3-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、薬剤は、以下の化合物:



またはその薬学的に許容される塩である。

【０５０７】

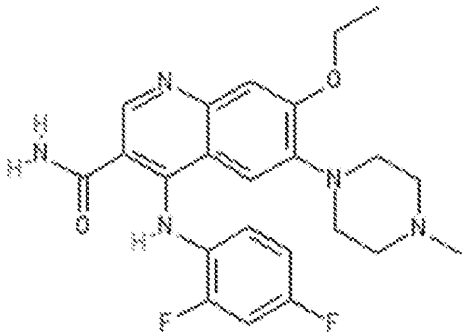
別の態様において、試験薬剤は、5-（3-メトキシ-4-（（4-メトキシベンジル）オキシ）ベンジル）ピリミジン-2,4-ジアミン（GW2580）もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、薬剤は以下の化合物:



またはその薬学的に許容される塩である（国際特許出願公開公報第2009099553号）。

【０５０８】

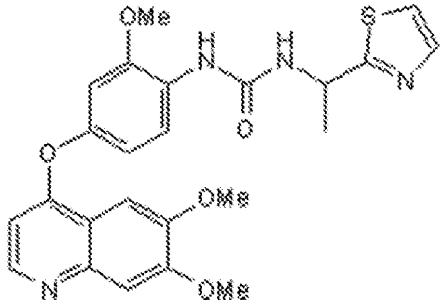
いくつかの態様において、試験薬剤は、4-（2,4-ジフルオロアニリノ）-7-エトキシ-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-3-カルボキサミド（AZD6495）もしくはその薬学的に許容される塩またはその誘導体である。いくつかの態様において、薬剤は以下の化合物:



またはその薬学的に許容される塩である。

【０５０９】

いくつかの態様において、試験薬剤は、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}-N0-[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、薬剤は以下の化合物:



またはその薬学的に許容される塩である。

【０５１０】

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薬剤は、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、薬剤は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、薬剤は、エマクツズマブ（RG7155；RO5509554）、カビラリズマブ（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；NCT0149

4688；NCT02323191；NCT01962337；NCT02471716；NCT02526017；NCT01346358；NCT02265536；NCT01444404；NCT02713529、NCT00757757；NCT02807844；NCT02435680；NCT01643850）から選択される。

【０５１１】

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薬剤はテトラサイクリン系抗生物質である。例えば、薬剤は、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、薬剤はオピオイドアンタゴニストである（Younger et al.Pain Med.10（4）:663-672（2009）。いくつかの態様において、薬剤はグルタミン酸作動性神経伝達を低減させる（米国特許第5,527,814号）。いくつかの態様において、薬剤は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:NCT00231140）。いくつかの態様において、薬剤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、薬剤は、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。

【０５１２】

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、薬剤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、薬剤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-テトラヒドロビオプテリン（4-ABH4）としても知られるロノプテリン（Ronopterin）（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、薬剤は、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。

【０５１３】

特定の態様において、試験薬剤は、ミクログリアの細胞の活性化または機能を抑制、ブロックまたは低減することができる薬剤である。特定の態様において、試験薬剤は、ミクログリアの活性化または機能をブロックまたは低減することができる小分子、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、試験薬剤は、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、エマクツズマブ、IMC-CS4、FPA008、LY-3022855、AMG-820、およびTG-3003、またはそれらの任意の誘導体であるか、あるいはそれらを含む。

【０５１４】

特定の態様において、試験薬剤はコロニー刺激因子1受容体（CSF1R）の阻害剤である。特定の態様において、阻害剤は、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；エマクツズマブ、IMC-CS4、FPA008、LY-3022855、AMG-820、およびTG-3003であるか、あるいはそれらを含むか、あるいはその抗原結合断片；または上記のもののいずれかの組合せである。

【０５１５】

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ビボ法で消去するために使用され得る。いくつかの態様において、薬剤は多孔質高分子である。いくつかの態様において、薬剤はCytoSorbである（例えば、Basu et al.Indian J Crit Care Med.（2014）18（12）:822-824参照）。

【０５１６】

2．併用療法のための試験薬剤

いくつかの態様において、免疫療法薬、例えば細胞療法薬、例えば、ある用量のT細胞（例えば、CAR＋T細胞）は、一般的に細胞療法薬または別の細胞療法薬以外、例えばCAR＋T細胞療法薬以外の追加の治療剤または治療法との組合せで、対象に投与される。いくつかの態様において、免疫療法薬、例えば、ある用量の遺伝子改変T細胞（例えばCAR＋T細胞）は、併用処置または併用療法の一部として、例えば1つまたは複数の追加の治療介入と同時に、任意の順序で逐次または間欠的に投与される。いくつかの態様において、当該1つまたは複数の追加の治療介入は、疾患もしくは病態、例えばB細胞悪性腫瘍、例えばNHLを処置もしくは予防するための任意の薬剤もしくは処置、および/または改変細胞療法薬の有効性、持続および/または活性を高めるための任意の薬剤もしくは処置を含む。

【０５１７】

いくつかの態様において、追加の治療剤または治療法は、細胞療法薬、例えば、ある用量のT細胞（例えば、CAR＋T細胞）での処置に対して低奏効者であるかもしくはその可能性が高い対象、または低奏効者であると予測される対象、および/または奏効しないかもしくはその可能性が高い対象、および/または奏効しないと予測される対象、または特定期間内に、かつ/もしくは一定程度、奏効しない対象に投与される。いくつかの態様において、追加の治療剤は、例えば細胞療法薬の投与の開始後1ヶ月以内、2ヶ月以内、または3ヶ月以内に完全奏効もしくは全奏効率を示さないか、または示す可能性が低いか、また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、追加の治療剤は、例えば細胞療法薬の投与後1ヶ月、2ヶ月または3ヶ月以内に進行性疾患（PD）を示すかもしくは示す可能性が高い対象、または示すことが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、細胞療法薬でそのように処置されたかまたは以前に処置された複数の同様の状況の対象に基づいて、奏効もしくは特定の奏効を示す可能性が低いか、または示さないと予測される。

【０５１８】

いくつかの状況において、細胞療法薬の至適有効性は、投与される細胞が標的、例えば標的抗原を認識して結合し、対象における適切な部位、腫瘍およびその環境内に輸送し、局在させ、成功裡に入り込ませる能力に依存し得る。いくつかの状況において、至適有効性は、投与される細胞が活性化状態になり、拡大増殖して種々のエフェクター機能、例えば、細胞傷害性致死および種々の因子、例えばサイトカインの分泌を行う能力、例えば長期間存続する能力、特定の表現型の状態（例えば、長寿命メモリー、低分化およびエフェクター状態）に分化する、移行する、または該状態への再プログラミングに関与する能力、疾患の局所微小環境における免疫抑制状態を回避または低減させる能力、消失および標的リガンドまたは抗原への再曝露後、有効でそれぞれバストな奏効の回復をもたらし、消耗、アネルギー、末梢性寛容、最終分化および/または抑制状態への分化を回避または低減させる能力に依存し得る。

【０５１９】

いくつかの局面において、免疫療法薬、例えばT細胞療法薬の有効性は、疾患または障害の局所微小環境、例えばTMEに存在する免疫抑制活性または免疫抑制因子によって制限され得る。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たT細胞の活性、機能、増殖、生存および/または持続を抑制し得る因子または状態を含むか、あるいはT細胞療法のために投与されたT細胞の活性、機能、増殖、生存および/または持続を抑制し得る因子または状態を生じる。

【０５２０】

いくつかの態様において、試験薬剤は本明細書において提供するマウスモデルのマウスに、併用療法を評定および/または評価するために投与される。いくつかの態様において、併用療法は、免疫療法薬および/または追加の治療用薬剤もしくは治療薬であるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、試験薬剤は本明細書において提供するマウスモデルのマウスに、免疫療法薬の1つまたは複数の様相に対する追加の薬剤または治療薬の効果を評価するために投与される。例えば、いくつかの態様において、試験薬剤はマウスに、免疫療法薬の活性、拡大増殖および/または持続に対する追加の薬剤または治療薬の効果を評定するために投与される。特定の態様において、試験薬剤は、モデルの1つまたは複数の徴候、症状、または転帰に対する追加の薬剤または治療薬および/または併用療法の効果を評価するために投与される。いくつかの態様において、当該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰は毒性の1つまたは複数の徴候、症状、または転帰である。

【０５２１】

いくつかの態様において、試験薬剤は本明細書において提供するマウスモデルに、免疫療法薬、例えばT細胞（例えば、CAR+T細胞）用量の投与の開始前、開始と併存的もしくは開始と同時および/または開始後における追加の薬剤または治療薬の投与よって免疫療法薬の活性、有効性および/または持続の改善がもたらされ得るかどうか、および/または処置される対象の奏効が改善されるかどうかを評定または評価するために投与される。いくつかの態様において、試験薬剤は本明細書において提供するマウスモデルに、併用処置または併用療法のための追加の薬剤によって免疫療法薬、例えば改変T細胞療法薬、例えばCAR+T細胞の有効性および/または治療効果の安全性が向上、増進および/または促進するかどうかを評定または評価するために投与される。いくつかの態様において、追加の薬剤により、投与され細胞、例えば組み換え受容体（例えばCAR）を発現する細胞の有効性、生存または持続が向上または改善する。特定の態様において、試験薬剤はマウスに、追加の薬剤または治療薬によって免疫療法薬の活性、有効性および/または持続の改善がもたらされるかどうかを評価するために投与される。

【０５２２】

いくつかの態様において、試験薬剤、例えば追加の薬剤または治療薬は、抗体または細胞傷害剤もしくは治療剤、例えば化学療法剤である。いくつかの態様において、処置または治療のための試験薬剤、例えば1つまたは複数の追加の薬剤は、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、追加の処置、例えば外科処置、移植、および/または放射線療法を含む。

【０５２３】

いくつかの態様において、試験薬剤、例えば追加の薬剤は、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薬剤の中から選択される。いくつかの態様において、試験薬剤、例えば追加の薬剤は、投与される細胞療法薬の有害効果を低減または軽快させる長所によって安全性を増強する。いくつかの態様において、追加の薬剤は同じ疾患、病態または併存疾患を処置できる。いくつかの態様において、追加の薬剤は、細胞、例えばCAR発現細胞の投与と関連する1つまたは複数の毒性、有害効果または副作用を軽快、低減、または解消させることができる。

【０５２４】

いくつかの態様において、試験薬剤、例えば追加の治療、処置、または薬剤としては、化学療法、放射線療法、手術、移植、養子細胞療法、抗体、細胞傷害剤、化学療法剤、サイトカイン、成長阻害剤、抗ホルモン剤、キナーゼ阻害剤、血管新生抑制剤、心臓保護薬、免疫賦活剤、免疫抑制剤、免疫チェックポイント阻害剤、抗生物質、血管新生阻害剤、代謝調節薬もしくは他の治療剤またはそのいずれかの組合せが挙げられる。いくつかの態様において、試験薬剤、例えば追加の薬剤は、タンパク質、ペプチド、核酸、低分子薬剤、細胞、毒素、脂質、糖質またはその組合せ、あるいはいずれかの他の型の治療剤、例えば放射線である。いくつかの態様において、試験薬剤、例えば追加の治療、薬剤、または

処置としては、手術、化学療法、放射線療法、移植、組換え受容体、例えばCAR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、免疫調節薬、抗体、免疫破壊剤、抗体および/また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、細胞毒素、ステロイド、サイトカイン、ペプチドワクチン、ホルモン療法薬、代謝アンタゴニスト、代謝調節薬、カルシウム依存性ホスファターゼのカルシニューリンもしくはp70S6キナーゼ FK506）のいずれかを阻害する薬物または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系、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/または他の型の免疫療法薬が挙げられる。いくつかの態様において、試験薬剤、例えば追加の薬剤または処置は、骨髄移植、化学療法剤、例えばフルダラビンを用いたT細胞除去（ablative）治療、外照射療法（XRT）、シクロホスファミドおよび/または抗体治療薬である。

【０５２５】

いくつかの態様において、試験薬剤、例えば追加の薬剤は、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、試験薬剤、例えば追加の薬剤は、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、追加の薬剤は免疫調節薬、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、追加の治療、薬剤または処置は細胞傷害剤または化学療法剤、生物学的療法薬（例えば、抗体、例えばモノクローナル抗体、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。

【０５２６】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は化学療法剤である。例示的な化学療法剤としては、アントラサイクリン系（例えば、ドキソルビシン、例えばドキソルビシン含有リポソーム）；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（decarbazine）、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、アレムツザマブ（alemtuzamab）、ゲムツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ）；代謝アンタゴニスト（例えば、葉酸アンタゴニスト、ピリミジンアナログ、プリンアナログ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など）；TNFRグルコ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、アクラルビシンA、グリオトキシンまたはボルテゾミブ）；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）が挙げられる。

【０５２７】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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、抗腫瘍免疫応答、例えば投与された改変細胞による抗腫瘍免疫応答を、例えば免疫抑制シグナル伝達を阻害すること、または免疫賦活シグナル伝達を増強することによって刺激、増幅および/または別の様式で増強させ得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り得る。いくつかの態様において、免疫調節剤は、免疫学的標的、例えば免疫細胞、そのようなT細胞、B細胞または抗原提示細胞上に発現され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結合抗体断片、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試験薬剤（例えば追加の薬剤）との組合せで投与される。

【０５２８】

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成分をブロック、阻害または妨害する。免疫系は、自己寛容の維持に関与して免疫応答を調節するための複数の阻害性経路を有する。腫瘍は、特定の免疫チェックポイント経路を、特に腫瘍

抗原に特異的なT細胞、例えば改変細胞、例えばCAR発現細胞に対する主要な免疫抵抗機構として使用し得る（Pardoll（2012）Nature Reviews Cancer 12:252-264）。多くのそのような免疫チェックポイントはリガンド-受容体間相互作用によって開始されるため、当該リガンドおよび/またはその受容体に対する抗体によって容易にブロックされ得る。ほとんどの抗がん剤とは対照的に、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するのではなく、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のリガンドを標的とする。

【０５２９】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、アンタゴニスト分子である免疫調節剤であるか、または免疫チェックポイント分子を伴う分子の機能あるいは免疫チェックポイント分子を伴うシグナル伝達経路を阻害もしくはブロックすることができ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記のもののいずれかを伴う経路である。特定の態様において、免疫チェックポイント経路をブロック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への将来有望な道となりつつある。

【０５３０】

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つまたは複数のチェックポイントタンパク質を、完全または部分的に、低減、阻害、干渉、または調節する分子である。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。このようなタンパク質は、T細胞応答の共刺激性または阻害性の相互作用を担う。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て維持する。

【０５３１】

免疫チェックポイント阻害剤としては、免疫系の阻害性経路を統計学的に有意な方法でブロックまたは阻害する任意の薬剤が挙げられる。そのような阻害剤としては、低分子阻害剤が挙げられ得るか、あるいは免疫チェックポイント受容体、リガンドおよび/または受容体-リガンド間相互作用に結合してブロックまたは阻害する抗体またはその抗原結合断片が挙げられ得る。いくつかの態様において、特定の受容体の調節、増強および/または刺激は免疫チェックポイント経路構成成分を圧倒し得る。ブロック、阻害、調節、増強、および/または刺激のために標的とされ得る実例の免疫チェックポイント分子としては、限定するわけではないが、PD-1（CD279）、PD-L1（CD274、B7-H1）、PDL2（CD273、B7-DC）、CTLA-4、LAG-3（CD223）、TIM-3、4-1BB（CD137）、4-1BBL（CD137L）、GITR（TNFRSF18、AITR）、CD40、OX40（CD134、TNFRSF4）、CXCR2、腫瘍関連抗原（TAA）、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、B7H3、B7H4、VISTA、KIR、2B4（CD2分子ファミリーに属し、すべてのNK、γδおよびメモリー$CD8^+$（αβ）T細胞上に発現される）、CD160（BY55とも称される）、CGEN-15049、CEACAM（例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5）、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3（CD276）、B7-H4（VTCN1）、HVEM（TNFRSF14またはCD270）、KIR、A2aR、MHCクラスI、MHCクラスII、GAL9、アデノシンならびにトランスフォーミング増殖因子受容体（TGFR；例えば、TGFRベータ）が挙げられる。免疫チェックポイント阻害剤としては、前記分子のいずれかの1つまたは複数に結合してその活性をブロックもしくは阻害および/または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挙げられる。

【０５３２】

例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、トレメリムマブ（CTLA-4ブロック抗体，チシリムマブ、CP-675,206としても知られる）、抗OX40、PD-L1モノクローナル抗体（抗B7-H1；MEDI4736）、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）、MPLDL3280A（抗PD-L1抗体）、MSB0010718C（抗PD-L1抗体）ならびにイピリムマブ

（抗CTLA-4 抗体，ヤーボイ（登録商標）、MDX-010およびMDX-101としても知られる）が挙げられる。例示的な免疫調節性抗体としては、限定するわけではないが、ダクリズマブ（ゼナパックス）、ベバシズマブ（アバスチン（登録商標））、バシリキシマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、MPDL3280A、ピジリズマブ（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（lucatumumab）（HCD122）、SEA-CD40、CP-870、CP-893、MEDI6469、MEDI6383、MOXR0916、AMP-224、MSB0010718C（アベルマブ）、MEDI4736、PDR001、rHIgM12B7、ウロクプルマブ（Ulocuplumab）、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ならびにMNRP1685Aまたはその抗体結合断片が挙げられる。他の例示的免疫調節薬としては、例えば、アフツズマブ（Roche（登録商標）から入手可能）；ペグフィルグラスチム（Neulasta（登録商標））；レナリドミド（CC-5013、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（actimid）（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.ガンマ.を含むヒトサイトカインの混合物，CAS 951209-71-5，IRX Therapeuticsから入手可能）が挙げられる。

【０５３３】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、プログラム細胞死1（PD-1）に結合する、および/またはプログラム細胞死1（PD-1）を阻害する薬剤である。PD-1は、B細胞、NK細胞およびT細胞において発現す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、炎症時に感染に応答して末梢組織内のT細胞の活性を制限すること、ならびに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、PD-1のその内在性リガンドのうちの1つへの結合は、刺激性キナーゼが阻害されることによってT細胞の活性化が阻害されるように作用する。また、PD-1は、TCRの「ストップシグナル」が阻害されるように作用する。PD-1は、Treg細胞上に高度に発現され、リガンドの存在下でその増殖が増大し得る（Pardoll（2012）Nature Reviews Cancer 12:252-264）。抗PD 1抗体は、メラノーマ、非小細胞肺がん、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処置に使用されている（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抗体としては、ニボルマブ（BMSによるオプジーボ）、ペンブロリズマブ（Merckによるキイトルーダ）、ピジリズマブ（Cure TechによるCT-011）、ランブロリズマブ（MerckによるMK-3475）およびAMP-224（Merck）が挙げられ、ニボルマブ（オプジーボ、BMS-936558またはMDX1106とも称される；Bristol-Myers Squibb）PD-1を特異的にブロックする完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。ニボルマブ（クローン5C4）およびPD-1に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体はUS 8,008,449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。ペンブロリズマブ（以前はランブロリズマブとして公知、キイトルーダとも称される，MK03475；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。ペンブロリズマブおよび他のヒト化抗PD-1抗体はUS 8,354,509およびWO2009/114335に記載されている。他の抗PD-1抗体としては、AMP 514（Amplimmune）、とりわけ、例えばUS 8,609,089、US 2010028330、US 20120114649および/またはUS 20150210769に記載された抗PD-1抗体が挙げられる。AMP-224（B7-DCIg；Amplimmune；例えばWO2010/027827およびWO2011/066342に記載）は、PD-1とB7-H1間の相互作用をブロックするPD-L2 Fc融合可溶性受容体である。

【０５３４】
いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、PD-L1（CD274やB7-H1としても知られる）および/またはPD-L2（CD273やB7-DCとしても知られる）に結合するか、あるいはPD-L1（CD274やB7-H1としても知られる）および/またはPD-L2（CD273やB7-DCとしても知られる）を阻害する薬剤である。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いくつかの型の腫瘍細胞上にみられるPD-1のリガンドである。抗腫瘍治療は抗PD-L1抗体に注力されている。PD-1とPD-L1の複合体は$CD8^+$T細胞の増殖を阻害し、免疫応答を低減させる（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、非小細胞肺がん、メラノーマ、結腸直腸がん、腎細胞がん、膵がん、胃がん、卵巣がん、乳がんおよび造血器悪性腫瘍の処置に使用されている（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抗体としては、MDX-1105（Medarex）、MEDI4736（Medimmune）MPDL3280A（Genentech）、BMS-935559（Bristol-Myers Squibb）およびMSB0010718Cが挙げられる。MEDI4736（Medimmune）は、PD-L1に結合し、このリガンドとPD-1と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結合剤としては、YW243.55.S70（WO2010/077634参照）およびMDX-1105（BMS-936559とも称され、例えばWO2007/005874に記載された抗PD-L1結合剤）が挙げられる。

【０５３５】
いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、CD152としても知られる細胞傷害性T-リンパ球関連抗原（CTLA-4）の阻害剤であるか、またはCTLA-4に結合する薬剤である。CTLA-4は、T細胞の活性化を調節するために機能する共阻害性分子である。CTLA-4は、T細胞上の排他的に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細胞の活性化が阻害されるように作用し、ヘルパーT細胞の活性を阻害して制御性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の厳密な作用機序はまだ究明中であるが、これは、CD80およびCD86に対する結合においてCD28を打ち負かすこと、ならびに阻害シグナルをT細胞に能動的に送達することによってT細胞の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、臨床試験でメラノーマ、前立腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がんの処置のために使用されている（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の重要な特徴は抗腫瘍効果の速度論であり、初期の処置後、生理学的応答のために6ヶ月に至るまでの遅延期間が必要とされる。いくつかの場合において、腫瘍は実際、処置開始後、サイズが大きくなり得、その後、縮小がみられる（Pardoll（2012）Nature Reviews Cancer 12:252-264）。例示的な抗CTLA-4抗体としては、イピリムマブ（Bristol-Myers Squibb）およびトレメリムマブ（Pfizer）が挙げられる。イピリムマブは最近、転移性メラノーマの処置に対してFDAの承認を受けた（Wada et al., 2013, J Transl Med 11:89）。

【０５３６】
いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、CD223としても知られるリンパ球活性化遺伝子-3（LAG-3）に結合する薬剤および/またはリンパ球活性化遺伝子-3（LAG-3）を阻害する薬剤である。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、リンパ球の活性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する。LAG-3は、免疫系の種々の細胞、例えばB細胞、NK細胞および樹状細胞上に発現される。LAG-3はMHCクラスII受容体の天然リガンドであり、強力な免疫抑制活性が賦与されたものを含むメラノーマ浸潤T細胞上にかなり発現される。例示的な抗LAG-3抗体とし

ては、LAG-3を標的とするモノクローナル抗体であるBMS-986016（Bristol-Myers Squib）が挙げられる。IMP701（Immutep）はLAG-3アンタゴニスト抗体であり、IMP731（ImmutepおよびGlaxoSmithKline）はLAG-3枯渇抗体である。他のLAG-3阻害剤としては、LAG-3の可溶性部分と、MHCクラスII 分子に結合して抗原提示細胞（APC）を活性化させるIgとの組換え融合タンパク質であるIMP321（Immutep）が挙げられる。他の抗体は、例えばWO2010/019570およびUS 2015/0259420に記載されている。

【０５３７】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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）に結合する薬剤および/または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）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）を阻害する薬剤である。TIM-3は、活性化されたTh1細胞上において最初に同定され、免疫応答の負の調節因子であることが示されている。TIM-3のブロックはT細胞媒介性抗腫瘍免疫を促進させ、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のブロックと他の免疫療法剤、例えばTSR-042、抗CD137抗体などの組合せは抗腫瘍効果の増大において相加的または相乗的であり得る。TIM-3の発現はいくつかの異なる腫瘍型、例えばメラノーマ、NSCLCおよび腎がんと関連しており、さらに、腫瘍内TIM-3の発現は、ある範囲の腫瘍型、例えばNSCLC、子宮頸がんおよび胃がんにおいて予後不良と相関することが示されている。また、TIM-3のブロックは、いくつかの慢性ウイルス性疾患に対する免疫増進の向上にも重要である。また、TIM-3は、いくつかのリガンド、例えばガレクチン-9、ホスファチジルセリンおよびHMGB1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し得る。TIM-3を阻害する例示的な抗体およびペプチドはUS 2015/0218274、WO 2013/006490およびUS 2010/0247521に記載されている。他の抗TIM-3抗体としては、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）が挙げられる。TIM-3とPD-1を阻害する二重特異性抗体はUS 2013/0156774に記載されている。

【０５３８】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、CEACAM阻害剤（例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5阻害剤）である薬剤である。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WO 2010/125571、WO 2013/082366 WO 2014/059251およびWO 2014/022332に記載されており、例えば、モノクローナル抗体34B1、26H7および5F4；または例えばUS 2004/0047858、US 7,132,255およびWO 99/052552に記載のその組換え形態。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）に記載のようにCEACAM-5に結合するか、または例えばWO 2013/054331およびUS 2014/0271618に記載のようにCEACAM-1およびCEACAM-5と交差反応する。

【０５３９】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、CD137としても知られる4-1BBに結合する薬剤および/または4-1BBを阻害する薬剤である。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細胞および単球上に存在する。例示的抗4-1BB抗体はウレルマブ（BMS-663513）であり、これは潜在的免疫賦活活性および抗新生物活性を有する。

【０５４０】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、OX40およびCD134としても知られ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）に結合する薬剤および/または腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー，メンバー4（TNFRSF4）を阻害する薬剤である。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細胞上に構成的に発現されず、副の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）。

【０５４１】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、制御性T細胞（Treg）集団を減少させる薬剤または分子である。Treg細胞の数を減らす（例えば、枯渇させる）方法は当技術分野で公知であり、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）機能の調節が挙げられる。GITRは、活性化されたT細胞において上方調節されるTNFRスーパーファミリーのメンバーであり、免疫系を増強する。アフェレーシス前または改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与前の対象のTreg細胞の数を減らすと、腫瘍微小環境において不要な免疫細胞（例えば、Treg）の数が低減され得、対象の再発リスクが低下する。いくつかの態様において、追加の薬剤は、GITRを標的とする、および/またはGITR機能を調節する分子、例えばGITRアゴニストおよび/または制御性T細胞（Treg）を枯渇させるGITR抗体を含む。いくつかの態様において、追加の薬剤はシクロホスファミドを含む。いくつかの態様において、GITR結合分子および/またはGITR機能を調節する分子（例えば、GITRアゴニストおよび/またはTreg枯渇GITR抗体）は、改変細胞、例えばCAR発現細胞の前に投与される。例えば、いくつかの態様において、GITRアゴニストは該細胞のアフェレーシスの前に投与され得る。いくつかの態様において、シクロホスファミドは対象に、改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与（例えば、輸注もしくは再輸注）の前または該細胞のアフェレーシスの前に投与される。いくつかの態様において、シクロホスファミドと抗GITR抗体が対象に、改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与（例えば、輸注もしくは再輸注）の前または該細胞のアフェレーシスの前に投与される。

【０５４２】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、GITRアゴニストである薬剤である。例示的なGITRアゴニストとしては、例えば、GITR融合タンパク質および抗GITR抗体（例えば、二価の抗GITR抗体）、例えば、米国特許第6,111,090号、欧州特許第090505B 1号、米国特許第8,586,023号、PCT公報番号:WO 2010/003118および2011/090754に記載されたGITR融合タンパク質など、または例えば米国特許第7,025,962号、欧州特許第1947183B 1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公報番号WO 2011/028683、PCT公報番号WO 2013/039954、PCT公報番号WO2005/007190、PCT公報番号WO 2007/133822、PCT公報番号WO2005/055808、PCT公報番号WO 99/40196、PCT公報番号WO 2001/03720、PCT公報番号WO99/20758、PCT公報番号WO2006/083289、PCT公報番号WO 2005/115451、米国特許第7,618,632号およびPCT公報番号WO 2011/051726に記載の抗GITR抗体が挙げられる。例示的抗GITR抗体はTRX518である。

【０５４３】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、投与される細胞、例えばCAR発現細胞の腫瘍浸潤または通り抜けを増強する。例えば、いくつかの態様において、追加の薬剤はCD40、例えばCD40L、例えば組換えヒトCD40Lを刺激する。表面抗原分類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、抗原提示細胞上にみられる共刺激タンパク質であり、広範なさまざまな免疫応答および炎症性応答を媒介する。また、CD40はいくつかの悪性腫瘍上にも発現され、この場合これは増殖を促進させる。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、腫瘍浸潤を増強する追加の薬剤としては、チロシンキナーゼ阻害剤のスニチニブ、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が挙げられる。

【０５４４】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、サリドマイドの構造的もしくは機能的アナログ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、当該酵素の特異性を調節する。いくつかの態様において、CRBまたはCRBN E3ユビキチンリガーゼ複合体との結合により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KZF1（イカロス）およびIKZF3（アイオロス）のユビクチネーション（ubiqutination）を誘導する、および/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（CK1α）のユビキチン化を誘導する。いくつかの態様において、CK1αのユビキチン化によりCK1αの分解がもたらされる。

【０５４５】

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増強する。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増強する。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、免疫調節剤の投与によりイカロスタンパク質レベルの減少が引き起こされる。

【０５４６】

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増強する。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増強する。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、免疫調節剤の投与によりアイオロスタンパク質レベルの減少が引き起こされる。

【０５４７】

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増強する。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増強する。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増強する。いくつかの態様において、免疫調節剤の投与によりアイオロスタンパク質レベルとイカロスタンパク質レベルの両方の減少が引き起こされる。

【０５４８】

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性薬物（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改変する。

【０５４９】

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アナログ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は、同様の生物学的活性を有するサリドマイドの構造的バリアントを含む。例示的なサリドマイド誘導体としては、限定するわけではないが、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）としても知られる）、CC-1088、CDC-501およびCDC-801、ならびに米国特許第5,712,291；同第7,320,991号；および同第8,716,315号；米国特許出願公開第2016/0313300号；ならびにPCT公報番号WO 2002/068414およびWO 2008/154252に開示された化合物が挙げられる。

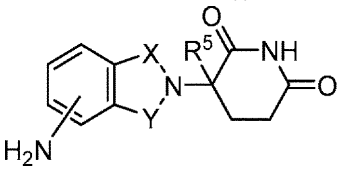
【０５５０】

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号に記載のような、ベンゾ環においてアミノで置換された1-オキソ-および1,3ジオキソ-2-（2,6-ジオキソピペルジン（piperldin）-3-イル）イソインドリンである。

【０５５１】

いくつかの態様において、免疫調節剤は以下の式:



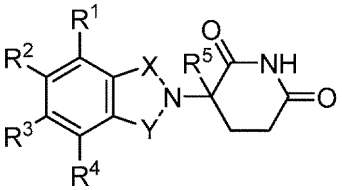
〔式中、XとYのうちの一方は-C（O）-であり、XとYのうちの他方は-C（O）-または-CH_2-であり、R^5は水素または低級アルキルである〕の化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの態様において、Xは-C（O）-であり、Yは-CH_2-である。いくつかの態様において、XとYの両方が-C（O）-である。いくつかの態様において、R^5は水素である。他の態様において、R^5はメチルである。

【０５５２】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、置換型2-（2、6-ジオキソピペリジン-3-イル）フタル免疫調節化合物および置換型2-（2,6-ジオキソピペルジン-3-イル）-1-オキソイソインドールの類型に属する化合物、例えば、各々参照により本明細書に組み入れられる米国特許第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番号PCT/US97/13375（国際公開第98/03502号）に記載のものである。

【０５５３】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、以下の式:



〔式中、

XとYのうちの一方は-C（O）-であり、XとYのうちの他方は-C（O）-または-CH_2-であり;

（1）R^1、R^2、R^3およびR^4の各々は独立してハロ、1～4個の炭素原子のアルキルもしくはアルコキシあるいは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、式中、R^aは水素もしくは1～8個の炭素原子のアルキルであり；

R^5は水素または1～8個の炭素原子のアルキル、ベンジルまたはハロである；

ただし、XとYが-C（O）-であり、（i）R^1、R^2、R^3およびR^4の各々がフルオロであるか；あるいは（ii）R^1、R^2、R^3およびR^4のうちの1つがアミノであるならばR^5は水素以外であるものとする〕

の化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

【０５５４】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、各々参照により本明細書に組み入れられる米国特許第7,091,353号、米国特許出願公開第2003/0045552号および国際出願番号PCT/USOI/50401（国際公開第02/059106号）に開示されたイソインドール免疫調節化合物の類型に属する化合物である。例えば、いくつかの態様において、当該免疫調節剤は[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；酢酸{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；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。

【０５５５】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、各々参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2002/0045643号、国際公開第98/54170号および米国特許第6,395,754号に開示されたイソインドール免疫調節化合物の類型に属する化合物である。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5,798,368号に記載された四置換型2-（2,6-ジオキソピペルジン（piperdin）-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号に開示された1-オキソおよび1,3-ジオキソ-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）イソインドリンである。いくつかの態様において、当該免疫調節剤は、ともに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号に記載のようなインドリン環の4-または5-位が置換された1-オキソまたは1,3-ジオキソイソインドリンである。

【０５５６】

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-イソインドル-2-イル}-ペンタン二酸である。

【０５５７】

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号に記載のような2位が2,6-ジオキソ-3-ヒドロキシピペリジン-5-イルで置換されたイソインドリン-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、あるいはそのエナンチオマーもしくはエナンチオマー混合物；またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接体もしくは多形体

である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は3-[4-（4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ）-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドル-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンである。

【０５５８】

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）に記載のようなものである。

【０５５９】

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

【０５６０】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、サリドマイド薬物もしくはそのアナログおよび/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プレミラストを含む。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を参照のこと）。レナリドミド（（RS）-3-（4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン；レブラミドとしても知られる）はサリドマイドの合成誘導体であり、複数の免疫調節効果、例えば、T細胞と抗原提示細胞（APC）間の免疫シナプス形成の実行を有する。例えば、いくつかの場合では、レナリドミドはT細胞応答を調節し、$CD4^+$および$CD8^+$T細胞において高いインターロイキン（IL）-2 生産をもたらし、Th2からTh1へのT ヘルパー（Th）応答のシフトを誘導し、制御性T細胞（Treg）サブセットの拡大増殖を阻害し、濾胞性リンパ腫および慢性リンパ球性白血病（CLL）における免疫学的シナプスの機能発揮を改善する（Otahal et al., Oncoimmunology（2016）5（4）:e1115940）。また、レナリドミドは、多発性骨髄腫（MM）を有する患者において直接的殺腫瘍活性を有し、リンパ系組織の微小環境にみられる支持細胞、例えばナース様（nurse-like）細胞に影響を及ぼすことによってCLL腫瘍細胞の生存を直接および間接的に調節する。また、レナリドミドは、CD3ライゲーションによるT細胞の活性化または樹状細胞媒介性活性化に応答してT細胞増殖およびインターフェロン-γ生産を増強し得る。また、レナリドミドは、悪性B細胞が高レベルの免疫賦活分子、例えばCD80、CD86、HLA-DR、CD95およびCD40を発現することを誘導し得る（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、1日あたり約1 mg～約20 mg、例えば1日あたり約1 mg～約10 mg、約2.5 mg～約7.5 mg、約5 mg～約15 mg、例えば約5 mg、10 mg、15 mgまたは20 mg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10μg/kg～5 mg/kg、例えば約100μg/kg～約2 mg/kg、約200μg/kg～約1 mg/kg、約400μg/kg～約600μg/kg、例えば約500μg/kgの用量で投与される。

【０５６１】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）はB細胞阻害剤である。いくつかの態様において、試験薬剤は、CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、CD79a、CD79b、CD179b、FLT-3もしくはROR1の阻害剤またはその組合せの中から選択される1つまたは複数のB細胞阻害剤である。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、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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

する改変細胞である。

【０５６２】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、CD20阻害剤、例えば抗CD20抗体（例えば抗CD20単一特異性もしくは二重特異性抗体）またはその断片である。例示的な抗CD20抗体としては、限定するわけではないが、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ（GA101またはRO5072759としても知られる）、ペルツズマブ、オビヌツズマブ、TRU-015（Trubion Pharmaceuticals）、オカラツズマブ（ocaratuズマブ）（AME-133vまたはオカラツズマブとしても知られる）およびPro131921（Genentech）が挙げられる。例えば、Lim et al.Haematologica.（2010）95（1）:135-43を参照のこと。いくつかの態様において、抗CD20抗体はリツキシマブを含む。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キメラマウス/ヒトモノクローナル抗体IgG1カッパである。いくつかの態様において、試験薬剤はリツキシマブを含む。いくつかの態様において、CD20阻害剤は低分子である。

【０５６３】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、CD22阻害剤、例えば抗CD22抗体（例えば抗CD22単一特異性もしくは二重特異性抗体）またはその断片である。例示的な抗CD22抗体としてはエプラツズマブおよびRFB4が挙げられる。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の薬剤、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、シュードモナス外毒素-A（例えば、BL22）の全部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 パスドトクス）の全部またはその断片（例えば、38 kDa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、任意でジフテリア毒素（DT）の全部または一部分、例えばジフテリア毒素（DT）の最初の389個のアミノ酸DT 390、例えばDT2219ARLなどのリガンド指向性毒素）に連結させた抗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）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CD 19/抗CD22）を毒素、例えば脱グリコシル化リシンA鎖に連結させる（例えば、Combotox）。

【０５６４】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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高発現を誘導する薬剤である。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、本明細書において提供する組換え受容体、細胞および/または組成物での併用療法を受けている対象に投与され得るサイトカインとしては、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-18およびIL-21のうちの1つまたは複数が挙げられる。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、改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与に対して最適下限の奏効を有する対象へのサイトカインの投与により、投与される該細胞、例えばCAR発現細胞の有効性および/または抗腫瘍活性が改善される。

【０５６５】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、例えば、別の細胞に対して細胞間メディエータとして作用するタンパク質である。そ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。挙げられるサイトカインの中でも、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；サイロキシン；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（hepati

c）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-アルファおよび-ベータ；ミュラー管抑制因子；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；血管内皮成長因子；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-ベータ；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-アルファおよびTGF-ベータ；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-アルファ、ベータ、および-ガンマ；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アルファ、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-アルファまたはTNF-ベータ；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）がある。本明細書において使用する場合、サイトカインという用語は、天然の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、および天然配列のサイトカインの生物学的に活性な等価物を含む。例えば、当該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。

【０５６６】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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受容体アルファ（IL-15Rα）ポリペプチドまたはその組合せ、例えばhetIL-15（Admune Therapeutics, LLC）を含む。hetIL-15はIL-15とIL-15Rα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つまたは複数のサイトカインを含み得る。例えば、インターロイキンは、天然の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（Multikine）を含み得る。

【０５６７】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、アデノシンレベルおよび/またはアデノシン経路構成成分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し得る。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アナログは、炎症性酸化生成物の好中球生成を減少させる（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アナログ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アナログのシグナル伝達は、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）に依存する。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、炎症促進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し得、免疫抑制分子の合成およびTregの発生がもたらされ得る（Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res（2014）2（7）:598-605）。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、アデノシン、アデノシンアナログ、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または逆転させ得る。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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または逆転させ得る。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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剤、CD39/CD73外酵素によるアデノシン生成の阻害剤および低酸素-HIF-1αシグナル伝達の阻害剤の中から選択される。いくつかの態様において、試験薬剤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。

【０５６８】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、アデノシン受容体の活性および/または量を阻害する薬剤である。特定の態様において、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抑制する、細胞外アデノシンを分解する、細胞外アデノシンを不活性にする、および/または細胞外アデノシンを減少させる薬剤）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）の長所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低減により、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-および/またはB細胞媒介性応答が増強され得ることが想定される。加えて、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誘発性Giタンパク質媒介性細胞内経路の阻害剤もまた、急性および慢性炎症を増大させ得る。

【０５６９】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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。一部の特定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、投与される細胞、例えばCAR発現T細胞による免疫応答が増大、増進または増強され得る。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、細胞外アデノシンの生成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、局所組織炎症および標的化組織の崩壊が、アデノシンによりもたらされる局所組織低酸素を抑止もしくは低減させることにより；蓄積された細胞外アデノシンを分解（もしくは不活性に）することにより；免疫細胞上のアデノシン受容体の発現を抑制もしくは減少させることにより；および/またはアデノシン受容体介するアデノシンリガンドによるシグナル伝達を阻害/拮抗することにより増強され得る。

【０５７０】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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受容体の低分子または化学物質化合物である。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誘発しないペプチドまたはペプチド模倣物である。そ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、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。

【０５７１】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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アンタゴニストとしては、限定するわけではないが、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を標的とするいずれかの抗体もしくはその抗原結合断片が挙げられる。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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；WO02/055083；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

。

【０５７２】

特定の態様において、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））または触媒性核酸分子（例えば、リボザイム）であるアデノシン受容体アンタゴニスト。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性核酸分子は、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性核酸は、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性核酸は、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し得る。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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形態を含む。

【０５７３】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、細胞外アデノシンを阻害する薬剤である。細胞外アデノシンを阻害する薬剤としては、細胞外アデノシンを非機能性にする（またはそのような機能を低下させる）薬剤、例えば、アデノシンの構造を、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が阻害されるように修飾する物質が挙げられる。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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、その修飾形態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、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、アデノシンに選択的に結合して破壊し、それにより、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、炎症を終結さ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。

【０５７４】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、アデノシンデアミナーゼ（ADA）またはその修飾形態、例えば、細胞外アデノシンの局所組織蓄積を阻害し得る、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を有する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薬剤としては、細胞外アデノシンの形成を抑制もしくは減少させる、および/または細胞外アデノシンの蓄積を抑制もしくは減少させ、それによりアデノシンの免疫抑制効果を無効にするか、または実質的に減少させる薬剤が挙げられる。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、炎症促進性分子の合成および/または分泌の調節に関与する酵素およびタンパク質、例えば核内転写因子のモジュレーター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抑制により、免疫応答の亢進/増強がもたらされ得る。

【０５７５】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、細胞外アデノシンを生成または産生する外酵素を標的とし得る。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、細胞外アデノシン生成させるためにタンデムに機能するCD39およびCD73外酵素を標的とする。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称される）は細胞外ATP（またはADP）を5’AMPに変換させる。続いて、CD73（5’ヌクレオチダーゼとも称される）が5’AMPをアデノシンに変換させる。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可逆的であるがCD73の活性は不可逆的である。CD39およびCD73は、腫瘍間質細胞、例えば内皮細胞およびTreg上、また、多くのがん細胞上にも発現される。例えば、内皮細胞上のCD39およびCD73の発現は腫瘍微小環境の低酸素条件下において高い。腫瘍低酸素は、不充分な血液供給および無秩序な腫瘍血管系、酸素送達の障害に起因し得る（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、非常に高い細胞外アデノシン濃度がもたらされる。したがって、低酸素に応答してア

デノシンが高濃度で放出され、これは、充実性腫瘍内または充実性腫瘍周囲の腫瘍微小環境（TME）内で高頻度に起こる状態である。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、抗CD39抗体もしくはその抗原結合断片、抗CD73抗体もしくはその抗原結合断片、例えばMEDI9447またはTY/23、α-β-メチレン-アデノシン二リン酸（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）:6407-6411参照）。

【０５７６】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は化学療法剤（場合によっては細胞傷害剤と称される）である。特定の態様において、化学療法剤は、過剰増殖性障害、例えばがんの処置、予防、または軽快に有効であることが当業者に公知の任意の薬剤である。化学療法剤としては、限定するわけではないが、低分子、合成の薬物、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、核酸（例えば、DNAおよびRNA ポリヌクレオチド、例えば限定するわけではないが、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、ポリペプチドもしくはペプチドをコードするヌクレオチド配列）、抗体、合成または天然の無機分子、模倣因子および合成または天然の有機分子が挙げられる。特定の態様において、化学療法薬としては、アルキル化剤、アントラサイクリン系、細胞骨格破壊薬（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、ヌクレオチドアナログおよび前駆体アナログ、ペプチド抗生物質、白金ベースの薬剤およびビンカアルカロイドならびに誘導体が挙げられる。

【０５７７】

化学療法剤には、限定するわけではないが、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムズマブ、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（bevaceizumab）、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、セロコキシブ、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、ダルベポエチンアルファ、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、ドキソルビシン、ドロモスタノロン、エリオットB液（Elliott’s B solution）、エピルビシン、エポエチンアルファ、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、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、イリノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、レバミゾール、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、ミトザントロン、ナンドロロン、ノフェツモマブ（nofetumomab）、オブリメルセン、オプレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピポブロマン、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、ビンクリスチン、ビノレルビンおよびゾレドロネートが含まれ得る。

【０５７８】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、低酸素誘導因子1アルファ（HIF-1α）シグナル伝達の阻害剤である。HIF-1αの例示的な阻害剤としては、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挙げられる。

【０５７９】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）としては、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されるプロテインチロシンホスファターゼ阻害剤が挙げられる。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されるSHP-1阻害剤、例えばスチボグルコン酸ナトリウムなどである。いくつかの態様において、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤はSHP-2阻害剤、例えば本明細書に記載されるSHP-2阻害剤である。

【０５８０】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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な生存経路を調節し得る、および/または免疫細胞の機能を調節し得る。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-ビスリン酸3-キナーゼ（PI3K）阻害剤である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はCDK4阻害剤、例えばCDK4/6阻害剤である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はmTOR阻害剤、例えばラパマイシン、ラパマイシンアナログ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阻害剤であり得る。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はMNK阻害剤または二重PI3K/mTOR阻害剤である。いくつかの態様において、他の例示的キナーゼ阻害剤としては、AKT阻害剤ペリホシン、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ソリチニブ、PKCβ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挙げられる。

【０５８１】

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

【０５８２】

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]プロプ-2-エン-1-オン；PCI-32765としても知られる）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250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、420 mg、440 mg、460 mg、480 mg、500 mg、520 mg、540 mg、560 mg、580 mg、600 mg（例えば、250 mg、420 mgまたは560 mg）の用量で毎日ある期間、例えば毎日21日サイクルで、または毎日28日サイクルで投与される。いくつかの態様において、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12回またはそれより多く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。

【０５８３】

いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はPI3K阻害剤である。PI3Kは、細胞周期の調節およびリンパ腫の生存に関与するPI3K/Akt/mTOR経路の中心である。例示的なPI3K阻害剤としてはイデラリシブ（PI3Kδ阻害剤）が挙げられる。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）はイデラリシブおよびリツキシマブである。

【０５８４】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、哺乳類ラパマイシン標的（mTOR）の阻害剤である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、テムシロリムス

；リダホロリムス（AP23573およびMK8669としても知られる）；エベロリムス（RAD001）；ラパマイシン（AY22989）；シマピモド（simapimod）；AZD8055；PF04691502；SF1126；およびXL765から選択されるmTOR阻害剤である。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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。

【０５８５】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、アポトーシス促進性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薬剤である。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）としては、B細胞リンパ腫2（BCL-2）阻害剤（例えば、ベネトクラクス、ABT-199もしくはGDC-0199とも称される；またはABT-737）が挙げられる。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。アポトーシス促進性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他の薬剤としては、BCL-2阻害剤ABT-737、ナビトクラクス（navitoclax）（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）レチナミド（4-HPR）が挙げられる。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は、アポトーシス促進性刺激、例えば、腫瘍細胞表面上の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ポトーシス経路を活性化し得る組換え腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）、またはTRAIL-R2アゴニスト抗体をもたらす。

【０５８６】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）としては、細胞傷害剤、例えばCPX-351（Celator Pharmaceuticals）、シタラビン、ダウノルビシン、ボサロキシン（Sunesis Pharmaceuticals）、サパシタビン（Cyclacel Pharmaceuticals）、イダルビシンまたはミトザントロンが挙げられる。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）としては、低メチル化剤、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挙げられる。

【０５８７】

別の態様において、追加の治療は移植、例えば同種異系幹細胞移植である。

【０５８８】

いくつかの態様において、追加の治療はリンパ球除去療法である。いくつかの態様において、リンパ球除去は、例えば、改変細胞、例えばCAR発現細胞投与する前に、対象に行われる。いくつかの態様において、リンパ球除去は、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、リンパ球除去化学療法は、改変細胞（例えばCAR発現細胞）の投与（例えば、輸注）前、該投与（例えば、輸注）と並行して、または該投与（例えば、輸注）後に、対象に施与される。一例において、リンパ球除去化学療法は、改変細胞（例えばCAR発現細胞）の投与前に対象に施与される。

【０５８９】

いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）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され、がん細胞の死を誘発するか、またはがん細胞の成長を遅滞させることができる。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、効果を有しないか、または有する効果が最小限である。腫瘍溶解性ウイルスとしては、限定するわけではないが、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、腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルス（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））が挙げられる。

【０５９０】
他の例示的な併用療法、処置、および/または薬剤としては、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛薬、および補助療法が挙げられる。いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）としては、細胞保護剤、例えば神経保護物質、フリーラジカルスカベンジャー、心臓保護物質、アントラサイクリン系管外遊出中和剤（neutralizer）および栄養物が挙げられる。
【０５９１】
いくつかの態様において、試験薬剤（例えば追加の薬剤）として使用される抗体は治療剤に、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、吐き気止め剤（または制吐剤）、疼痛軽減薬、または本明細書に記載される細胞保護剤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、試験薬剤（例えば追加の薬剤）は抗体-薬物コンジュゲートである。
【０５９２】
いくつかの態様において、例えば、併用療法薬の1つまたは複数の薬剤と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）とを含む薬学的組成物で、併用療法薬として調製および投与され得る、本明細書に記載されるいずれかの追加の薬剤を評価または評定するために、1つまたは複数の試験薬剤が使用され得る。いくつかの態様において、追加の薬剤、治療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（そのような投与は、対象の体内で該薬剤の各々の治療上有効なレベルをもたらす）され得る併用療法を評価または評定するために、試験薬剤が投与される。いくつかの態様において、提供される方法での併用療法と（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）共投与され得る追加の薬剤を評価または評定するために、試験薬剤が投与される。いくつかの態様において、細胞療法薬、例えば、ある用量の改変T細胞（例えば、CAR$^+$T細胞）と同時だが別々の組成物で投与される追加の薬剤を評価または評定するために、試験薬剤が投与される。いくつかの態様において、追加の薬剤は、改変細胞、例えばCAR発現細胞とともに、当該細胞の投与前にインキュベートされる。
【０５９３】
いくつかの例では、細胞療法薬、例えば、ある用量の改変T細胞（例えば、CAR$^+$T細胞）の投与後または投与前に、選択された期間をあけて投与される1つまたは複数の追加の薬剤を評定するために、試験薬剤が投与される。いくつかの例では、当該期間は1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月または3ヶ月である。いくつかの例では、当該1つまたは複数の追加の薬剤は、複数回投与される。いくつかの態様において、追加の薬剤は、細胞療法薬、例えば、ある用量の改変T細胞（CAR$^+$T細胞）の前に、提供される方法または使用において、例えば、当該投与の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、追加の薬剤は、細胞療法薬、例えば、ある用量の改変T細胞（例えば、CAR$^+$T細胞）の後に、提供される方法または使用において、例えば、当該投与の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日後に投与される。
【０５９４】
いくつかの態様において、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）であり得る用量の追加の薬剤を評価または評定するために試験薬剤が投与され、追加の薬剤の適切な投与量は、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薬、例えば、ある用量の改変T細胞（CAR$^+$T細胞）に対する奏効、ならびに担当医の裁量に依存し得る。
【０５９５】
D.マウスモデルの徴候、症状、および転帰の測定
いくつかの態様において、本明細書において提供する方法は、例えば、試験薬剤、試験

免疫療法薬、および/または試験リンパ球除去剤もしくは試験リンパ球除去療法を受けるマウスにおける毒性の評価、測定、および/または定量を、当該試験薬剤、試験免疫療法薬、および/または試験リンパ球除去剤もしくは試験リンパ球除去療法を受けなかったマウスにおける毒性の評価、測定、および/または定量と比較するために、毒性の1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、判定、および/または定量するための1つまたは複数の工程を含む。

【０５９６】

特定の態様において、マウスにおいて測定、評価、定量、または検出され得るいずれかの表現型、属性、特質、徴候、症状、または転帰は、本明細書において提供するマウスモデルのマウスを別のマウス（例えば、試験薬剤、試験リンパ球除去剤、および/または試験免疫療法薬を受けたことがあるマウス）と比較するために使用され得る。いくつかの態様において、本明細書において提供するマウスモデルのマウスは、いずれの処置も受けないマウス、例えば未処置マウス、あるいは免疫療法薬が投与されていないマウス、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法（例えば本明細書、例えばセクションI.Bに記載されているリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法）が投与されていないマウス、抗原発現細胞が投与されていないマウス、および/または免疫療法薬（例えば本明細書、例えばセクションI.Cに記載されている免疫療法薬）は投与されていないがモックもしくはオフターゲット免疫療法薬が投与されたマウスと比較される。

【０５９７】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、免疫療法薬のインビボ拡大増殖を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、インビボ拡大増殖の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。いくつかの態様において、免疫療法薬のインビボ拡大増殖は、1種または複数種の試料を、免疫療法薬の投与後、複数の時点で採取し、当該試料中の免疫療法薬の量またはレベルを測定または定量することによって評価、測定、および/または定量される。特定の態様において、免疫療法薬は細胞組成物、例えばCAR-T細胞組成物であり、CAR-T細胞の量またはレベルは、免疫療法薬のインビボ拡大増殖を調べるために試料中において測定または定量される。いくつかの態様において、試料は血液試料である。特定の態様において、当該態様は組織試料である。

【０５９８】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、免疫療法薬のインビボ持続を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、インビボ持続の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。特定の態様において、免疫療法薬のインビボ持続は、1種または複数種の試料を、免疫療法薬の投与後、複数の時点で採取し、当該試料中の免疫療法薬の量またはレベルを測定または定量することによって評価、測定、および/または定量される。特定の態様において、免疫療法薬は細胞組成物、例えばCAR-T細胞組成物であり、CAR-T細胞の量またはレベルは、免疫療法薬の持続を調べるために試料中において測定または定量される。いくつかの態様において、試料は血液試料である。特定の態様において、当該態様は組織試料である。

【０５９９】

いくつかの態様において、投与された免疫療法薬のインビボ拡大増殖および/または持続の度合または程度が投与後に検出または定量され得る。例えば、いくつかの局面において、定量PCR（qPCR）またはRNAシーケンシング（RNA-seq）が、血液もしくは血清中または器官もしくは組織中の免疫療法薬、例えば組み換え受容体発現細胞またはCAR発現細胞の量を評価するために使用される。いくつかの局面において、拡大増殖および/または持

続は、免疫療法薬、そのような受容体、例えばCARまたはサロゲートマーカー、例えばThy1.1にコードされている、発現される、および/または含有されているDNAまたはプラスミドの、DNA 1マイクログラムのあたりのコピー数として、あるいは試料、例えば血液もしくは血清1マイクロリットルあたりの受容体発現細胞、例えばCAR発現細胞の数、または試料1マイクロリットルあたりの血液細胞もしくは白血球もしくはT細胞の総数あたりの受容体発現細胞、例えばCAR発現細胞の数として定量される。いくつかの態様において、受容体発現細胞を、一般的には該受容体に特異的な抗体を用いて検出するフローサイトメトリーアッセイもまた行われ得る。また、細胞ベースのアッセイを使用し、機能性の細胞の数またはパーセンテージ、例えば、疾患もしくは病態の細胞あるいは該受容体によって認識される抗原を発現する細胞に結合することができる細胞、および/または疾患もしくは病態の細胞あるいは該受容体によって認識される抗原を発現する細胞を中和することができる細胞、および/または疾患もしくは病態の細胞あるいは該受容体によって認識される抗原を発現する細胞に対する応答、例えば細胞傷害性応答を誘導することができる細胞の数またはパーセンテージを検出してもよい。

【０６００】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、免疫療法薬の組織内浸潤を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、組織内浸潤の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。いくつかの態様において、浸潤は、組織中の免疫療法薬のレベルまたは量を検出することによって評価、測定、および/または定量される。特定の態様において、免疫療法薬は細胞組成物、例えばCAR-T細胞組成物であり、CAR-T細胞の量またはレベルは、免疫療法薬の浸潤を調べるために組織中において測定または定量される。

【０６０１】

いくつかの態様において、投与された免疫療法薬の浸潤の度合または程度が投与後に検出または定量され得る。例えば、いくつかの局面において、定量PCR（qPCR）またはRNAシーケンシング（RNA-seq）が、器官または組織中の免疫療法薬、例えば組み換え受容体発現細胞またはCAR発現細胞の量を評価するために使用される。特定の態様において、抗体染色手法、例えば免疫蛍光、免疫組織化学検査および/または免疫組織化学検査が、組織または器官内、例えば組織または器官の切片中の免疫療法薬、例えばCAR発現細胞を検出および/または同定するために使用され得る。いくつかの態様において、組み換え受容体またはCARを認識しかつ/またはそれに結合する検出可能な抗体を免疫療法薬によって発現させ、器官内または組織内への浸潤を評価するために使用される。特定の態様において、当該抗体は、マウスに内在性のいずれの抗原にも結合しないし、それらを認識しない。いくつかの態様において、当該抗体は、マウスの内在性細胞によって発現されない分子（例えばサロゲートマーカー）を認識するか、またはそれに結合する。

【０６０２】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、免疫療法薬のインビボ活性を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、インビボ活性の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。いくつかの態様において、免疫療法薬のインビボ活性は、免疫療法薬が投与された後に残存している標的の量、例えば、免疫療法薬によって結合および/または認識される抗原を発現する細胞の量を測定することによって調べられる。特定の態様において、標的は、がん細胞および/または腫瘍細胞である細胞であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、当該細胞は抗原発現細胞、例えば、本明細書、例えばセクションI.Dに記載されている1つまたは複数のいずれかの抗原発現細胞である。いくつかの態様において、抗原発現細胞はA20細胞である。特定の態様において、免疫療法薬によっ

て標的とされる細胞は、任意の適切な手法、例えば限定するわけではないが、例えば病変部および/または腫瘍を特定して測定するための組織学検査、フローサイトメトリー解析、抗体染色手法、例えば免疫蛍光、免疫組織化学検査および/または免疫組織化学検査、ウエスタンブロット解析および/またはqPCRによって定量され得る。

【０６０３】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、炎症および/または免疫応答、および/または炎症および/または免疫応答と関連する1種または複数種のバイオマーカーを評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、炎症および/または免疫応答の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。特定の態様において、炎症および/または免疫応答、および/または炎症および/または免疫応答と関連する1種または複数種のバイオマーカーを評価、測定、および/または定量することは、任意の適切な方法、例えば、本明細書に記載されている任意の方法または手法によって行われ得る。

【０６０４】

いくつかの態様において、炎症および/または免疫応答と関連するバイオマーカーとしては、免疫応答または炎症応答と関連して増加または減少する任意の分子が挙げられる。いくつかの態様において、バイオマーカーは、タンパク質、ポリヌクレオチド、例えばmRNA、脂質、糖である。いくつかの態様において、バイオマーカーはタンパク質である。いくつかの態様において、バイオマーカーは、特定の状態のタンパク質であり、例えば、1つまたは複数の翻訳後修飾を有するかまたはそれらを含むタンパク質である。いくつかの態様において、翻訳後修飾は、タンパク質の合成中またはタンパク質が合成された後のそのポリペプチドの任意の修飾を示す。翻訳後修飾としては、限定するわけではないが、リン酸化、アセチル化、メチル化、グリコシル化、脂質付加、ミリストイル化、パルミトイル化、ファルネシル化、ゲラニルゲラニル化、ホルミル化、アミド化、グリコシルホスファチジルイノシトール化（glypiation）、リポイル化、アシル化、ブチリル化、マロニル化、ヒドロキシル化、S-ニトロシル化、スクシニル化、SUMO化、ユビキチン化、およびNEDD化が挙げられる。

【０６０５】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、マウスにおける1種もしくは複数種のサイトカインのレベルもしくは量を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、1種または複数種のサイトカイン評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。

【０６０６】

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、血液試料または血清試料で評価、測定、および/または定量される。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、組織試料で評価、測定、および/または定量される。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任意の適切な手段によって測定される。例えば、特定の態様において、サイトカインは、ELISA（例えば、直接、間接、サンドイッチ、競合的、多重および携帯型ELISA（例えば、米国特許第7,510,687号参照）、ウエスタンブロッティング（例えば、1次元、2次元もしくはそれより高次元のブロッティングまたは他のクロマトグラフィー手段、任意で例えば、ペプチドシーケンシング）、RIA（ラジオイムノアッセイ）、SPR（表面プラズモン共鳴）、核酸ベースまたはタンパク質ベースのアプタマー手法、HPLC（高精密液体クロマトグラフィー）、ペプチドシーケンシング（例えば、エドマン分解シーケンシングまたは質量分析（例えば、MS/MS）、任意でHPLCと対にする）、ならびに上記のいずれかのもののマイクロアレイ適合型（例えば、核酸、抗体またはタンパク質-タンパク質（すなわち非抗体）アレイ）によって検出され得る。

【０６０７】
特定の態様において、サイトカインは、当該サイトカインをコードする遺伝子の発現を測定および/または定量することによって、およびまたは該サイトカインに応答して上方調節もしくは下方調節される遺伝子を測定および/または定量することによって評価、測定、および/または定量され得る。
【０６０８】
特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、1種または複数種の遺伝子の発現を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、1種または複数種の遺伝子の発現の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。特定の態様において、遺伝子の発現を評価、測定、判定、および/または定量することは、当該遺伝子によってコードされている遺伝子産物の量またはレベルを評価、測定、判定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、遺伝子産物は、当該遺伝子によって発現またはコードされるポリヌクレオチドである。いくつかの態様において、遺伝子産物はタンパク質である。特定の態様において、遺伝子発現は、当該免疫療法薬を受けなかったマウス（例えば未処置マウス）の遺伝子発現と比較され、かつ/または当該遺伝子発現に対して正規化される。
【０６０９】
特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、脳における1種または複数種の遺伝子の発現を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、サイトカインに対する応答、インターフェロン-ベータに対する応答、インターフェロン-ベータに対する細胞応答、MHCクラスIによるペプチド抗原の抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、ペプチド抗原の抗原プロセッシングおよび抗原提示、自然免疫応答、インターフェロン-ガンマに対する応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の正の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾プロセスの負の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の負の調節、内在性ペプチド抗原の抗原プロセッシングおよび抗原提示、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の正の調節、および/または細胞遊走の正の調節によって規定されるカテゴリー、例えば遺伝子オントロジーカテゴリーに関する、または該カテゴリーに属する1種または複数種の遺伝子の発現が脳において測定される。
【０６１０】
いくつかの態様において、遺伝子発現は、当該遺伝子によって発現するポリヌクレオチド、例えばmRNAポリヌクレオチドを測定することによって測定される。いくつかの態様において、遺伝子発現は、当該遺伝子によって発現するmRNAポリヌクレオチドから生成させたcDNAを測定することによって測定される。
【０６１１】
特定の態様において、ポリヌクレオチドの量またはレベルはルーチン作業として評価、測定、判定、および/または定量され得る。例えば、いくつかの態様において、ポリヌクレオチド遺伝子産物の量またはレベルは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、例えば逆転写酵素（rt）PCR、ドロップレットデジタルPCR、リアルタイムおよび定量PCR法（例えば、TAQMAN（登録商標）、分子ビーコン、LIGHTUP（商標）、SCORPION（商標）、SIMPLEPROBES（登録商標）など；例えば、米国特許第5,538,848号；同第5,925,517号；同第6,174,670号；同第6,329,144号；同第6,326,145号および同第6,635,427号を参照のこと）；ノザン

ブロッティング；例えば逆転写産物および誘導体のサザンブロッティング；アレイベースの方法、例えばブロット化（blotted）アレイ、マイクロアレイまたはインサイチュ合成アレイ；ならびにシーケンシング、例えば、合成によるシーケンシング、パイロシーケンシング、ジデオキシシーケンシング、またはライゲーションによるシーケンシング、あるいは当技術分野において公知の、例えばShendure et al.,Nat.Rev.Genet.5:335-44（2004）またはNowrousian,Euk.Cell 9（9）:1300-1310（2010）に論考された任意の他の方法、例えば、HELICOS（登録商標）、ROCHE（登録商標）454、ILLUMINA（登録商標）/SOLEXA（登録商標）、ABI SOLiD（登録商標）およびPOLONATOR（登録商標）シーケンシングなどの具体的なプラットフォームによって評価、測定、判定、および/または定量することができる。特定の態様において、核酸遺伝子産物のレベルはqRT-PCRによって測定される。

【０６１２】

特定の態様において、当該遺伝子のうちの2種類またはそれより多くの発現が同時に測定または評価される。特定の態様において、2種類またはそれより多くの遺伝子産物のレベルまたは量を評価、測定、判定、および/または定量するマルチプレックスPCR、例えばマルチプレックスrt-PCR。いくつかの態様において、マイクロアレイ（例えば、AFFYMETRIX（登録商標）、AGILENT（登録商標）およびILLUMINA（登録商標）様式のアレイ）が、2種類またはそれより多くの遺伝子産物のレベルまたは量を評価、測定、判定、および/または定量するために使用される。いくつかの態様において、マイクロアレイが、RNA遺伝子産物から誘導されたcDNAポリヌクレオチドのレベルまたは量を評価、測定、判定、および/または定量するために使用される。

【０６１３】

特定の態様において、1種または複数種のポリヌクレオチドの発現はRNA-Seqによって測定、判定および/または定量される。RNAシーケンシング法は、最も一般的なDNAシーケンシングプラットフォーム［HiSeq systems（Illumina）、454 Genome Sequencer FLX System（Roche）、Applied Biosystems SOLiD（Life Technologies）、IonTorrent（Life Technologies）］用に適合されている。これらのプラットフォームでは、最初にRNAをcDNAに逆転写することが必要とされる。

【０６１４】

特定の態様において、遺伝子発現は、当該遺伝子によってコードされているタンパク質を測定することによって評価される。レベルもしくは量またはより多くのまたはより多くのタンパク質を評価、測定、判定、および/または定量するための好適な方法としては、限定するわけではないが、定量的免疫細胞化学検査または免疫組織化学検査、ELISA（例えば、直接、間接、サンドイッチ、競合的、多重および携帯型ELISA（例えば、米国特許第7,510,687号参照）、ウエスタンブロッティング（例えば、1次元、2次元もしくはそれより高次元のブロッティングまたは他のクロマトグラフィー手段、任意で例えば、ペプチドシーケンシング）、RIA（ラジオイムノアッセイ）、SPR（表面プラズモン共鳴）、核酸ベースまたはタンパク質ベースのアプタマー手法、HPLC（高精密液体クロマトグラフィー）、ペプチドシーケンシング（例えば、エドマン分解シーケンシングまたは質量分析（例えば、MS/MS）、任意でHPLCと対にする）、ならびに上記のいずれかのもののマイクロアレイ適合型（例えば、核酸、抗体またはタンパク質-タンパク質（すなわち非抗体）アレイ）が挙げられる。

【０６１５】

特定の態様において、マウスモデルにおいて差次的に発現する遺伝子の同定が、1種または複数種の試験薬剤の標的候補を同定するため、例えば毒性を処置するか、または軽快させるための候補薬剤を同定するために使用され得る。

【０６１６】

特定の態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、脳浮腫を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、脳浮腫の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受ける

マウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。いくつかの態様において、脳浮腫は、脳水分含量を検出することによって評価、測定、および/または定量される。

【０６１７】

特定の態様において、脳水分含量は、脳の湿重量および乾燥重量を測定することによって測定、判定および/または定量される。いくつかの態様において、脳水分含量は、脳の湿重量に対する脳の湿重量マイナス脳の乾燥重量の比に100を掛け算したものである。特定の態様において、脳水分含量は［（脳の湿重量-脳の乾燥重量）/脳の湿重量］＊100である。特定の態様において、脳水分含量はルーチン作業として求められ、例えば、Kimbler et al.PLoS ONE 7（7）:e41229（2001）；およびWang et al.Annals of Clinical and Laboratory science 1（42）:14-20（2012）に記載の方法のいずれかによって行われ得る。

【０６１８】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、血液の様相および/または血液化学検査値を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、血液の様相および/または血液化学検査値の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。特定の態様において、1つまたは複数の血液の様相の化学検査値が検出される。いくつかの態様において、血液の様相の化学検査値としては、限定するわけではないが、電解質のレベル、量または濃度、酸および塩基レベル、血中鉄分含有量、ホルモンレベル、心血管機能のマーカー、ならびにタンパク質、例えば血清アルブミンが挙げられる。特定の態様において、血液の様相および/または血液化学検査値は常套手段によって、例えば常套的な医療用実験室的解析によって、例えば、獣医学的診断用および/または標準的な血液化学検査パネルを用いて評価され得る。特定の態様において、血液の様相の化学検査値は、標準的な研究用実験室的手法、例えばイムノアッセイ、ELISA、ウエスタンブロット、高速液体クロマトグラフィーおよび質量分析によって測定、定量および/または評価され得る。

【０６１９】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、組織損傷の様相を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、組織損傷の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。特定の態様において、組織損傷のマーカーが定量される。特定の態様において、組織損傷のマーカーとしては、限定するわけではないが、線維形成、髄外造血、浸潤、例えば組織球性・肉芽腫性浸潤、病変および壊死が挙げられる。特定の態様において、組織損傷は、組織および/または器官から得た切片に対する病理生理学的手法、例えば組織学的染色によって評価、測定、および/または定量される。特定の態様において、切片は凍結切片、パラフィン固定および/または包埋された準超薄切片、あるいはホルマリン、ホルムアルデヒドおよび/またはパラホルムアルデヒド中に固定された切片である。いくつかの態様において、組織は、1つまたは複数の組織学的染色、例えば限定するわけではないが、ヘマトキシリンとエオシン（H&E）、メチルグリーン、メチレンブルー、ピロニンG、トルイジンブルー、酸性フクシン、アニリンブルーおよび/またはオレンジG、マッソントリクローム、過ヨウ素酸シッフ反応、アルシアンブルー、ワンギーソン染色、レチクリン染色、ギムザ、ニッスルとメチレンブルー、および/またはズダンブラックとオスミウムを用いて染色される。組織に対する損傷を確認する方法は常套的であり、例えば、Scudamore,“A Practical Guide to Histology in the Mouse”,John Wiley＆Sons Inc.,New York（2014）；Treuting et al.“Comparative Anatomy and Histology”,Elsevier,Amsterdam（2012）；Conti et al.“Atlas of Laboratory Mouse Histology”,Texas Histopages

（2004）；およびGude,“Histological Atlas of the Laboratory Mouse”,Springer,New York,（1982）に記載されている。

【０６２０】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、マウスの生理現象および/または行動の1つまたは複数の様相を評価、測定、および/または定量することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、生理現象および/または行動の評価、測定、および/または定量は、別のマウス、例えば、試験薬剤および/または免疫療法薬を受けるマウスおよび/または該免疫療法薬を受けなかったマウスと比較される。特定の態様において、マウスの生理現象および/または行動の様相は、疾患またはストレスの徴候であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、疾患またはストレスの徴候としては、限定するわけではないが、同ケージ内のマウスを回避するなどの行動、歩行活動の減少、発声の増加、歩行の変化、猫背の姿勢、グルーミング行動の減少および/または欠如、毛並みの荒れ、餌および/または水分の消費量の減少、排便量または排尿量の減少、脱水症状、呼吸困難、目を細める/目がくぼむ、自傷行動の増加、脱毛、皮膚炎、例えば潰瘍性皮膚炎および/またはポルフィリンの分泌、すなわち色素涙（chromadacryorrhea）が挙げられ得る。いくつかの態様において、マウスの行動の様相は食事量、例えば食事量の減少である。特定の態様において、マウスの行動の様相は、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの態様において、マウスの生理現象の様相は体重、例えば体重減少、または体温、例えば体温低下である。

【０６２１】

特定の態様において、マウスの生理現象および/または行動の様相はルーチン作業として評価、測定、および/または定量される。マウスの生理現象および行動の様相を評価および/または測定するための方法は、Hedrich,“The Laboratory Mouse,Second Edition”,Elsevier,Amsterdam（2012）；Crawly,“What’s Wrong with My Mouse？”,Wiley（2007）およびBogdanske et al.,“Laboratory Mouse Procedural Techniques”,CRC Press（2010）に概説されている。

【０６２２】

いくつかの態様において、マウスモデルの1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰を評価、測定、および/または定量することは、罹病状態もしくは死亡および/または死亡の確率を評価することであるか、あるいはそれらを含む。特定の態様において、罹病状態または死亡を評価することは、例えば体温低下および/または体重減少などを含む毒性のいずれかの徴候または症状の重症度を評価することであるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様において、罹病状態または死亡は、マウスに介入、例えば、輸液の皮下注射での処置、軟性飼料の提供および/または暖房パッドとの接触が必要であるかどうかを判断するために該マウスを評定することによって評価される。いくつかの態様において、罹病状態または死亡は、マウスに過度な苦痛を防ぐためのヒト介入としての安楽死が必要であるかどうかを判断するために該マウスを評定することによって評価される。特定の態様において、罹病状態または死亡の確率は、マウスが所与の時間量以内に介入または安楽死を必要とする確率の決定であるか、あるいはそれを含む。

【０６２３】

1.組成物および製剤

いくつかの態様において、免疫療法薬、例えば、組み換え受容体を用いて遺伝子改変された細胞（例えば、CAR-T細胞）、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法、抗原発現細胞、ならびに/または、いずれかの試験薬剤、試験リンパ球除去剤、および/もしくは試験免疫療法薬は、組成物として、例えば薬学的組成物および/または薬学的製剤として提供される。いくつかの態様において、免疫療法薬は、所与の用量もしくはその分割用量で投与するための量のT細胞誘導療法薬、または所与の用量もしくはその分割用量で投与するための細胞数の細胞組成物を含む、組成物、例えば単位投与形態の組成物で提供される

。薬学的組成物および製剤は、一般に、1つまたは複数の任意の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。

【０６２４】

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

【０６２５】

「薬学的に許容される担体」は、対象にとって非毒性である、有効成分以外の薬学的製剤における成分を示す。薬学的に許容される担体としては、限定するわけではないが、緩衝液、賦形剤、安定剤または保存剤が挙げられる。

【０６２６】

いくつかの局面において、担体の選択は、一部には特定の細胞によって、および/または投与方法によって決定される。したがって、種々の適切な製剤が存在する。例えば、薬学的組成物は防腐剤を含み得る。適切な防腐剤には、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。いくつかの局面では、2つまたはそれ以上の防腐剤の混合物が使用される。防腐剤またはその混合物は、典型的には全組成物の約0.0001重量％～約2重量％の量で存在する。担体は、例えばRemington’s Pharmaceutical Sciences 16th edition,Osol,A.Ed.（1980）に記載されている。薬学的に許容される担体は一般に、用いられる投薬量および濃度でレシピエントに非毒性であり、以下のものが含まれるが、これらに限定されるわけではない:リン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール、メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノールおよびm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えばZn-タンパク質錯体）；ならびに/またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン界面活性剤。

【０６２７】

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

【０６２８】

製剤は水溶液を含み得る。製剤または組成物に、当該細胞で処置される具体的な適応症、疾患または病態に有用な1種類より多くの活性成分、好ましくは該細胞に対して相補的な活性を有するものもまた含めてもよく、この場合、それぞれの活性は互いに悪影響を及ぼさない。かかる活性成分は、意図される目的に有効な量で組み合わせて適切に存在する。したがって、いくつかの態様において、薬学的組成物は、他の薬学的に活性な剤または薬物、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、ヒドロキシ尿素、メトトレキサート、パクリタキセル、リツキシマブ、ビンブラスチンおよび

/またはビンクリスチンをさらに含む。

【０６２９】

いくつかの態様における薬学的組成物は、マウスにおいて毒性と関連する1つまたは複数の徴候、症状、および/または転帰がもたらされる、刺激される、または誘発されるのに有効な量の免疫療法薬を含む。所望の投薬量は、免疫療法薬の組成物の単回ボーラス投与によって、免疫療法薬の反復ボーラス投与によって、または免疫療法薬の連続輸注投与によって送達することができる。

【０６３０】

細胞および組成物は、標準的な投与手法、製剤、および/またはデバイスを用いて投与され得る。細胞の投与は、自己であっても異種であってもよい。例えば、免疫応答細胞または前駆細胞は、あるマウス（例えばドナーマウス）から得て、同じマウスまたは異なる適合マウス（例えば、同じ系統、亜系統、および/または遺伝子構成を有するマウス）に投与され得る。ドナーマウスまたはその子孫に由来する免疫応答細胞（例えば、インビボ、エクスビボ、またはインビトロ由来）は、局所注入、例えばカテーテル投与、全身注入、局所注入、静脈内注射、または非経口投与によって投与され得る。

【０６３１】

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

【０６３２】

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

【０６３３】

滅菌注射溶液は、適切な担体、希釈剤、または賦形剤、例えば滅菌水、生理食塩水、グルコース、デキストロースなどとの混合状態の溶媒中に細胞を組み込むことによって調製することができる。組成物には、所望される投与経路および調製物に応じて、補助物質、例えば湿潤剤、分散剤または乳化剤（例えばメチル細胞ロース）、pH緩衝剤、ゲル化または粘度向上添加剤、防腐剤、香味剤および/または着色剤が含められ得る。いくつかの局面において、標準的な教本を参考にして適切な調製物が調製され得る。

【０６３４】

組成物の安定性および滅菌性を高める種々の添加剤、例えば抗菌防腐剤、抗酸化剤、キレート剤および緩衝剤を添加することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールおよびソルビン酸によって確実にすることができる。注射用薬学的形態の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたらされ得る。

【０６３５】

インビボ投与に使用される製剤は一般に滅菌されている。滅菌性は、例えば滅菌濾過膜に通して濾過することによって容易に達成され得る。

【０６３６】

養子細胞療法薬の状況において、所与の「用量」投与は、所与の量もしくは数の細胞の

単一の組成物としての投与および/または単回の中断されない投与、例えば単回の注射もしくは連続輸注を包含し、また、複数の個々の組成物または輸注で提供される所与の量または数の細胞の分割用量としての、3日以下である指定された期間にわたる投与も包含する。したがって、いくつかの状況において、当該用量は、単一の時間点に施行または開始される指定数の細胞の単回投与または連続投与である。しかしながら、いくつかの状況において、当該用量は、3日以下の期間にわたる、例えば1日1回、3日間もしくは2日間の反復注射もしくは反復輸注で、または1日中にわたる反復輸注によって投与される。

【０６３７】

したがって、いくつかの局面において、細胞は単一の薬学的組成物で投与される。

【０６３８】

いくつかの態様において、細胞は、合わせて単回用量の細胞を含む複数の組成物で投与される。

【０６３９】

したがって、いくつかの局面における当該用量の1回または複数回は、分割用量として投与され得る。例えば、いくつかの態様において、当該用量は、2日間にわたって、または3日間にわたって、対象に投与され得る。分割投与のための例示的な方法は、当該用量の25％を初日に投与し、当該用量の残りの75％を2日目に投与することを含む。他の態様において、当該用量の33％が初日に投与され得、残りの67％が2日目に投与され得る。いくつかの局面において、当該用量の10％が初日に投与され、当該用量の30％が2日目に投与され、当該用量の60％が3日目投与される。いくつかの態様において、分割用量は、3日より長くにわたって分けられることはない。

【０６４０】

いくつかの態様において、反復用量は、いくつかの局面において初回用量と2回目の用量との間のタイミングに関するものと同じタイミングガイドラインを用いて投与され、例えば、各後続用量が初回または先の用量の投与後約28日より長い時点で投与されるように、初回用量と複数回の後続用量を投与することによって、投与される。

【０６４１】

IV.定義

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

【０６４２】

本明細書において使用する場合、ヌクレオチドまたはアミノ酸の位置が例えば配列表に示された開示された配列内のヌクレオチドまたはアミノ酸の位置「に対応する」という記載は、開示された該配列と同一性が最大限となるように標準的なアラインメントアルゴリズム、例えばGAPアルゴリズムを用いてアラインメントしたときに特定されるヌクレオチドまたはアミノ酸の位置を示す。配列をアラインメントすることにより、当業者は、例えば保存された同一アミノ酸残基をガイドとして用いて、対応する残基を特定することができよう。一般に、対応する位置を特定するためには、アミノ酸の配列を、最も高次のマッチが得られるようにアラインメントする（例えば:Computational Molecular Biology,Lesk,A.M.,ed.,Oxford University Press,New York,1988；Biocomputing:Informatics and Genome Projects,Smith,D.W.,ed.,Academic Press,New York,1993；Computer Analysis of Sequence Data,Part I,Griffin,A.M.,and Griffin,H.G.,eds.,Humana Press,New Jersey,1994；Sequence Analysis in Molecular Biology,von Heinje,G.,Academic Press,1987；およびSequence Analysis Primer,Gribskov,M.and Devereux,J.,eds.,M Stockton Press,New York,1991；Carrillo et al.（1988）SIAM J Applied Math 48:1073参照）。

【０６４３】
本明細書において使用する場合、「配列同一性パーセント（％）」および「同一性パーセント」は、ヌクレオチド配列（参照ヌクレオチド配列）またはアミノ酸配列（参照アミノ酸配列）に関して使用する場合、それぞれ、配列をアラインメントし、必要であれば最大限の配列同一性パーセントを得るためにギャップを導入した後、候補配列において参照配列内の残基と同一であるヌクレオチド残基またはアミノ酸残基のパーセンテージと定義する。配列同一性パーセントを求める目的のためのアラインメントは、当技術分野の技能の範囲内の種々の様式で、例えば、公衆に利用可能なコンピュータソフトウェア、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign（DNASTAR）ソフトウェアを用いて行われ得る。当業者は、比較する配列の全長にわたって最大限のアラインメントを得るのに必要とされるいずれかのアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができよう。

【０６４４】
本明細書において使用する場合、「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」および「同一性パーセント」は、アミノ酸配列（参照ポリペプチド配列）に関して使用する場合、配列をアラインメントし、必要であれば最大限の配列同一性パーセントを得るためにギャップを導入した後、配列同一性の一部としてのいずれかの保存的置換を考慮しないときの、候補配列（例えば、主題の抗体または断片）において参照ポリペプチド配列内のアミノ酸残基と同一であるアミノ酸残基のパーセンテージと定義する。アミノ酸配列同一性パーセントを求める目的のためのアラインメントは、当技術分野の技能の範囲内の種々の様式で、例えば、公衆に利用可能なコンピュータソフトウェア、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign（DNASTAR）ソフトウェアを用いて行われ得る。当業者は、比較する配列の全長にわたって最大限のアラインメントを得るのに必要とされるいずれかのアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができよう。

【０６４５】
アミノ酸置換には、ポリペプチド内のあるアミノ酸を別のアミノ酸で置き換えることが含まれ得る。例示的な置換を表1に示す。アミノ酸置換は、関心対象の結合分子内、例えば抗体内に導入され得、その産物は所望の活性について、例えば、抗原結合の保持/改善、免疫原性の低下、またはADCCもしくはCDCの改善についてスクリーニングされ得る。

【０６４６】
アミノ酸は一般的に、以下の共通する側鎖特性に従ってグループ分けされ得る:
（1）疎水性:ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
（2）中性親水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
（3）酸性:Asp、Glu；
（4）塩基性:His、Lys、Arg；
（5）鎖の向きに影響する残基:Gly、Pro；
（6）芳香族:Trp、Tyr、Phe。

【０６４７】
非保存的アミノ酸置換は、これらの分類のうちの1つのメンバーを別の分類のもので交換することを伴う。

【０６４８】
本明細書において使用する場合、単数形である「1つの（a）」、「1つの（an）」および「その（the）」は、文脈がそうではないことを明確に示す場合を除き、複数形の言及物を包含する。例えば、「1つの（a）」または「1つの（an）」は、「少なくとも1つ」または「1つまたは複数」を意味する。本明細書において記載される様々な局面および変形は、様々な局面および変形「からなる」こと、ならびに/あるいは様々な局面および変形「から本質的になる」ことを包含することが理解される。

【０６４９】
本開示の全体を通して、請求項に記載されている主題の様々な局面が範囲形式で示され

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

【０６５０】

用語「約」は、本明細書において使用する場合、この技術分野における当業者には容易に理解されるそれぞれの値についての通常の誤差範囲を示す。「約」を伴って値またはパラメータが本明細書において示される場合、その値またはパラメータそのものに向けられる態様が含まれる（記載される）。例えば、「約X」が示される記載では、「X」の記載が含まれる。いくつかの態様において、「約」は、値またはパラメータの±25％以内、±20％以内、±15％以内、±10％以内、±5％以内または±1％以内を示す。

【０６５１】

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示すために互換的に使用され、最小限の長さに限定はない。ポリペプチド、例えば提供される抗体および抗体鎖ならびに他のペプチド、例えばリンカーは、天然および/または非天然のアミノ酸残基を含むアミノ酸残基を含み得る。この用語は、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、リン酸化などもまた包含している。いくつかの局面において、ポリペプチドは、そのタンパク質が所望の活性を維持している限り、天然状態の配列または天然の配列に対する修飾を含み得る。このような修飾は、部位特異的変異誘発によるような意図的なものであってもよく、例えばPCR増幅によるタンパク質またはエラーをもたらす宿主の変異による偶発的なものであってもよい。

【０６５２】

本明細書において使用する場合、組成物は、2つ以上の製造物、物質、または化合物（例えば細胞）の任意の混合物を指す。組成物は、溶液、懸濁物、液体、粉末、ペースト、水性、非水性、またはそれらの任意の組合せであり得る。

【０６５３】

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

【０６５４】

本明細書において使用する場合、細胞または細胞の集団が特定のマーカーについて「陰性」であると述べられることは、特定のマーカー、典型的には表面マーカーが細胞表面または細胞において実質的に検出可能に存在していることが認められないことを示す。表面

マーカーが言及されるとき、この用語は、フローサイトメトリーによって、例えば、マーカーに特異的に結合する抗体を用いて染色し、前記抗体を検出することによって検出されるような表面発現の非存在を示し、この場合、染色が、イソタイプの一致する対照を、それ以外の点では同一の条件のもとで用いる、同じ手順を行って検出される染色を実質的に超えるレベルでフローサイトメトリーによって検出されず、かつ/またはマーカーについて陽性であることが知られている細胞についてのレベルよりも実質的に低いレベルであり、かつ/またはマーカーについて陰性であることが知られている細胞についてのレベルと比較して実質的に類似するレベルである。

【０６５５】

Ⅴ.例示的な態様

提供される態様は以下のとおりである。

1．以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：

i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに

ii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。

2．前記抗原が、マウス細胞上に天然に発現する抗原であり、かつ/または該抗原が細胞表面抗原であり、かつ/または前記免疫療法薬が、該抗原の細胞外エピトープに結合するか、もしくは該エピトープを認識する、態様1の方法。

3．前記細胞がマウス細胞である、態様1または態様2の方法。

4．前記抗原が循環細胞の表面上に発現するか、または前記細胞が循環細胞である、態様1～3のいずれかの方法。

5．前記抗原が、B細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または前記細胞がマウスB細胞である、態様1～4のいずれかの方法。

6．前記免疫療法薬が、免疫細胞を刺激または活性化する薬剤である、態様1～5のいずれかの方法。

7．前記免疫療法薬がT細胞誘導療法薬であり、任意で該T細胞誘導療法薬が二重特異性抗体を含み、ここで少なくとも一方の結合部分が、T細胞抗原、任意でCD3に特異的に結合する、態様6の方法。

8．前記T細胞誘導療法薬のアミノ酸配列がマウス配列を含み、かつ/またはマウスに対して免疫原性でない、態様6または態様7の方法。

9．前記免疫療法薬が細胞療法薬を含み、任意で該細胞療法薬が、組み換え受容体を発現するある用量または組成の遺伝子改変細胞を含む、態様1～5のいずれかの方法。

10．前記改変細胞が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む、態様9の方法。

11．前記生物学的試料が脾細胞を含む、態様10の方法。

12．前記改変細胞がNK細胞またはT細胞を含み、任意で該T細胞がCD4+T細胞および/またはCD8+T細胞である、態様9～11のいずれかの方法。

13．以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：

i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに

ii）続いて、免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む細胞療法薬を該マウスに投与する工程。

14．前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、態様9

～13のいずれかの方法。
15．前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、態様9～14のいずれかの方法。
16．前記組み換え受容体のアミノ酸配列がマウス配列であり；かつ/あるいは
前記キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/あるいは
該キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、マウスに対して免疫原性でない、態様9～15のいずれかの方法。
17．前記組み換え受容体がキメラ抗原受容体（CAR）であり、該CARが、抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインを含む、態様15または態様16の方法。
18．前記抗原結合ドメインが抗体または抗原結合断片であり、該抗原結合断片が任意で単鎖断片、任意でscFvである、態様17の方法。
19．前記CARが、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖（任意でマウスCD3-ゼータ）の細胞内ドメインを含む、態様15～18のいずれかの方法。
20．前記細胞内シグナル伝達ドメインが共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、任意で該共刺激シグナル伝達領域が、CD28または4-1BB（任意でマウスCD28またはマウス4-1BB）のシグナル伝達ドメインを含む、態様19の方法。
21．前記抗原が、ROR1、B細胞成熟抗原（BCMA）、炭酸脱水酵素9（CAIX）、tEGFR、Her2/neu（受容体チロシンキナーゼerbB2）、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2（EPG-2）、上皮糖タンパク質40（EPG-40）、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質（FBP）、FCRL5、FCRH5、胎児型アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子、（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原3（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマ優先発現抗原（PRAME）、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体アルファ2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児型AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がん精巣抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1（MUC1）、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、および/もしくは病原体特異的抗原であるか、またはそれらを含むか；あるいは、該抗原が、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）、癌胎児性抗原（CEA）、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1（CCL-1）、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、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、ヒト白血球型抗原A1（HLA-A1）、ヒト白血球型抗原A2（HLA-A2）、IL-22受容体アルファ（IL-22Rα）、IL-13受容体アルファ2

（IL-13Rα2）、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、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、前立腺特異抗原、前立腺幹細胞抗原（PSCA）、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1（ROR1）、サバイビン、栄養膜糖タンパク質（5T4としても知られるTPBG）、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、ドーパクロムトートメラーゼ、ドーパクロムデルタ-イソメラーゼもしくはDCTとしても知られる）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR2）、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、病原体特異的もしくは病原体発現抗原、あるいはユニバーサルタグと関連する抗原および/またはビオチン化分子および/またはHIV、HCV、HBVもしくは他の病原体によって発現される分子であるか、またはそれらを含む、態様1～20のいずれかの方法。

22．前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、態様1～21のいずれかの方法。

23．前記抗原がCD19である、態様1～22のいずれかの方法。

24．前記抗原が、前記マウスに投与される細胞上に発現し；かつ/または

前記方法が、該抗原を発現する1つもしくは複数の細胞を前記免疫適格マウスに投与する工程を含み、任意で、該抗原を発現する細胞が、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法を投与する前に投与される、態様1～23のいずれかの方法。

25．前記抗原が、腫瘍上および/もしくはがん細胞上または腫瘍内および/もしくはがん細胞内に発現し、かつ/または抗原発現細胞が腫瘍および/もしくはがん細胞であり、

前記免疫適格マウスが、該腫瘍および/またはがん細胞を含み；かつ/あるいは

前記方法が、1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍もしくは腫瘍組織を、任意でリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与前に、該免疫適格マウスに投与する工程をさらに含む、

態様1～24のいずれかの方法。

26．前記がん細胞および/または腫瘍が、前記免疫適格マウスと同じ種のものであり、かつ/またはマウス細胞もしくはマウス腫瘍であり、任意で、前記抗原が、該1つもしくは複数のがん細胞上もしくは該がん細胞内、任意で該がん細胞の表面上に発現し、かつ/または腫瘍上もしくは腫瘍内に発現する、態様25の方法。

27．前記1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍が、がん性B細胞、任意でマウスB細胞を含み、かつ/またはB細胞由来である、態様25または態様26の方法。

28．前記マウスが、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞を含有し、かつ/または前記1つまたは複数のがん細胞および/または腫瘍細胞が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞を含む、態様1～27のいずれかの態様の方法。

29．前記マウスがA20細胞を含有し、かつ/または前記1つもしくは複数のがん細胞あるいは腫瘍細胞がA20細胞を含む、態様1～28のいずれかの方法。

30．前記免疫適格マウスが、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、もしくは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、

該NLRP12遺伝子内の変異が、任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである、態様1～29のいずれかの方法。

31．前記免疫適格マウスが、C57BL/6マウスでも、その亜系統でもない、態様1～30のいずれかの方法。

32．前記免疫適格マウスが、C57BL/6Jマウス、C57BL/6JJclマウス、C57BL/6JJmsSlcマウス、C57BL/6NJclマウス、C57BL/6NCrlCrljマウス、C57BL/6NTacマウス、もしくはC57BL/6CrSlcマウス、および/または上記のもののいずれかの亜系統ではない、態様1～31のいずれかの方法。

33．前記免疫適格マウスが、抗原および任意でアジュバントへの曝露後に、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で、該1種または複数種のサイトカインが炎症性サイトカインである、態様1～32のいずれかの方法。

34．前記免疫適格マウスが、BALB/cマウスまたはその亜系統である、態様1～33のいずれかの方法。

35．前記BALB/cマウスまたはその亜系統が、BALB/cJマウスまたはBALB/cByJマウスである、態様34の方法。

36．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与後24時間目または約24時間目または24時間以内に、前記マウスが、

i）該リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の開始前と比べて、全循環リンパ球の10％～95％、30％～85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または

ii）該リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の開始前と比べて、循環T細胞の10％～95％、30％～85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または

iii）該リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の開始前と比べて、循環B細胞の50％～99％、75％～99％、もしくは75％～95％の除去

を含む、態様1～35のいずれかの方法。

37．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が化学療法剤を含む、態様1～36のいずれかの方法。

38．前記化学療法剤が、1種または複数種の毒素、アルキル化剤、DNA鎖切断剤、トポイソメラーゼII阻害薬、DNA副溝結合剤、代謝アンタゴニスト、チューブリン相互作用剤、プロゲスチン、副腎コルチコステロイド、黄体形成ホルモン放出因子アンタゴニスト、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト、または抗ホルモン抗原を含む、態様37の方法。

39．前記化学療法剤が、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、イホスファミド、プレドニゾン、デキサメタゾン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、フルダラビン、ペントスタチン、クラルドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、メトトレキサート、プララトレキセート、ビンクリスチン、ドキソルビシン、ミトザントロン、エトポシド、ブレオマイシン、またはそれらの組合せのうちの1種または複数種を含む、態様37または態様38の方法。

40．前記化学療法剤が、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む、態様37～39のいずれかの方法。

41．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、少なくとも50 mg/kgもしくは少なくとも約50 mg/kg、少なくとも100 mg/kgもしくは少なくとも約100 mg/kg、少なくとも200 mg/kgもしくは少なくとも約200 mg/kg、少なくとも250 mg/kgもしくは少なくとも約250 mg/kg、少なくとも300 mg/kgもしくは少なくとも約300 mg/kg、少なくとも400 mg/kgもしくは少なくとも約400 mg/kg、少なくとも500 mg/kgもしくは少なくとも約500 mg/kg、または少なくとも750 mg/kgもしくは少なくとも約750 mg/kg、または上記のもののいずれかの間の範囲の用量でのシクロホスファミドの投与を含むか；あるいは

該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、50mg/kg～750 mg/kgもしくは約50mg/kg～約750 mg/kg、50 mg/kg～500 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約500 mg/kg、50 mg/kg～250 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約250 mg/kg、50 mg/kg～100 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約

100 mg/kg、100 mg/kg～750 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約750 mg/kg、100 mg/kg～500 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約500 mg/kg、100 mg/kg～250 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約250 mg/kg、250 mg/kg～750 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約750 mg/kg、250 mg/kg～500 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約500 mg/kg、または500 mg/kg～750 mg/kgもしくは約500 mg/kg～約750 mg/kgの用量（それぞれ両端の値を含む）でのシクロホスファミドの投与を含む、
態様1～40のいずれかの方法。

42．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、250 mg/kgまたは約250 mg/kgの用量でのシクロホスファミドの投与を含む、態様1～41のいずれかの方法。

43．前記用量のシクロホスファミドが、前記免疫療法薬の投与の開始前に1回投与される、態様41または態様42の方法。

44．前記シクロホスファミドが腹腔内投与される、態様40～43のいずれかの方法。

45．前記細胞療法薬が、以前にクライオ凍結されていない、態様1～5および9～44のいずれかの方法。

46．前記免疫療法薬の投与の開始が、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の0.5時間～120時間後である、態様1～45のいずれかの方法。

47．前記免疫療法薬の投与の開始が、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の12時間～48時間後である、態様1～46のいずれかの方法。

48．前記免疫療法薬の投与の開始が、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の24時間後または約24時間後である、態様1～47のいずれかの方法。

49．前記細胞療法薬が、1×10^6～1×10^8個または約1×10^6～約1×10^8個の全組み換え受容体発現細胞または全T細胞の投与を含む、態様1～5および9～48のいずれかの方法。

50．前記細胞療法薬が、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6もしくは5×10^6もしくは約5×10^6個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、1×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、または5×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞の投与を含む、態様1～5および9～49のいずれかのいずれかの方法。

51．前記方法が、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を含む毒性をもたらし、
該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、
炎症（任意で全身性炎症もしくは神経炎症）の増大；1種もしくは複数種の分子（任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子）のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化（任意で該分子は血清タンパク質である）；（任意で組織における）1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化（任意で該組織は脳である）；血液化学検査値の変化；組織の損傷（任意で脳の損傷）；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化
と関連するか、あるいはそれらから選択される、
態様1～50のいずれかの方法。

52．前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、炎症であるか、または炎症と関連し、該炎症が、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の、組織球性・肉芽腫性浸潤を含む、態様51の方法。

53．前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である、態様51の方法。

54．前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、前記リンパ球除去療法および/または前記免疫療法薬を投与する前の前記マウスにおける該分子のレベル、量、または発現と比べたとき、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの、レベル、量、または発現の増大を含む、態様51または態様53の方法。

55．前記レベル、量、または発現が、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に増大する、態様54の方法。

56．前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFα、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、態様53～55のいずれかの方法。

57．前記レベル、量、または発現の増大が、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される、態様54～56のいずれかの方法。

58．前記レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で該比の変化が比の増大である、態様51の方法。

59．前記Ang2:Ang1比が、前記リンパ球除去療法および/または免疫療法薬を投与する前の前記マウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおけるAng2:Ang1比の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、または少なくとも5,000倍増大する、態様58の方法。

60．変化した前記レベル、量、もしくは発現、またはその比が、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、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40、少なくとも50、少なくとも100、少なくとも500、少なくとも1,000、もしくは少なくとも5,000、またはそれより高い、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）であるか、

あるいは該比を含む、態様51の方法。

61．前記Ang2:Ang1比が、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される、態様60の方法。

62．前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、前記リンパ球除去療法および/または免疫療法薬を投与する前の前記マウスにおける該分子のレベル、量、または発現と比べたとき、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの、レベル、量、または発現の減少を含む、態様51または態様53の方法。

63．前記レベル、量、または発現が、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に減少する、態様62の方法。

64．前記1種または複数種の分子が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される、態様53、態様62または態様63の方法。

65．前記レベル、量、または発現の減少が、免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11

日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される、態様63または態様64の方法。

66．前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、組織における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該組織が脳である、態様51の方法。

67．前記1種または複数種の遺伝子産物が、ポリヌクレオチドもしくはその一部分であるか、またはポリヌクレオチドもしくはその一部分を含み、任意で該一部分が、該ポリヌクレオチドの部分転写物である、態様51または態様66の方法。

68．前記ポリヌクレオチドがRNAであり、任意で該RNAがメッセンジャーRNA（mRNA）である、態様67の方法。

69．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ノザンブロッティング、サザンブロッティング、マイクロアレイ、および/またはシーケンシング手技によって測定される、態様51、態様67または態様68の方法。

70．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、逆転写酵素PCR（rtPCR）および/またはリアルタイムPCRもしくは定量PCR（qPCR）によって評価される、態様51および67～69のいずれかの方法。

71．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、マイクロアレイによって評価される、態様51および67～70のいずれかの方法。

72．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、シーケンシング手技、任意で非サンガー法シーケンシング手技および/または次世代シーケンシング手技によって評価される、態様51および67～71のいずれかの方法。

73．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、大規模並列シグネチャーシーケンシング（MPSS）、イオン半導体シーケンシング、パイロシーケンシング、SOLiDシーケンシング、一分子リアルタイム（SMRT）シーケンシング、および/またはナノポアDNAシーケンシングによって評価される、態様51および67～72のいずれかの方法。

74．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、態様51および67～73のいずれかの方法。

75．前記1種または複数種の遺伝子産物の発現が、増大する、任意で少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に増大する、態様51および67～74のいずれかの方法。

76．前記1種または複数種の遺伝子産物が、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免

疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、態様51および67～75のいずれかの方法。

77．前記1種または複数種の遺伝子産物が、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、態様51および67～76のいずれかの方法。

78．前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、態様51および67～77のいずれかの方法。

79．前記1種または複数種の遺伝子産物の発現が、減少する、任意で少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に減少する、態様51および67～74のいずれかの方法。

80．関連する前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化が、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む、態様51の方法。

81．前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、組織損傷であるか、または組織損傷と関連し、任意で該組織損傷が、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷、および/または血管漏出を含む、態様51の方法。

82．前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、行動の変化であるか、または行動の変化と関連し、任意で該行動の変化が、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む、態様51の方法。

83．態様1～82のいずれかの方法によって作成されるマウスを含む、マウスモデル。

84．免疫適格マウスを含むマウスモデルであって、該免疫適格マウスが、

1つまたは複数のリンパ球集団の数の、同じ系統の未処置マウスにおける該1つまたは複数のリンパ球集団の平均数と比べた部分的減少；ならびに

免疫療法薬であって、免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合しかつ/または該抗原を認識し、任意で該免疫適格マウスにとって外来性であり、任意で組み換え型またはキメラである、免疫療法薬

を含む、マウスモデル。

85．前記部分的減少が永久的でないか、または一過的であり、任意で、該部分的減少が、リンパ球除去療法またはリンパ球除去剤の投与後、14日間より長く、28日間より長く、45日間より長く、60日間より長く、3ヶ月間より長く、6ヶ月間より長く、1年間より長く、またはそれより長く存在し、任意で、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法がシクロホスファミドを含む、態様84のマウスモデル。

86．前記マウスが、
i）全循環リンパ球の10％～95％、30％～85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または
ii）循環T細胞の10％～95％、30％～85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または
iii）循環B細胞の50％～99％、75％～99％、もしくは75％～95％の除去
を含む、態様84または態様85のマウスモデル。
87．前記1つまたは複数のリンパ球集団の数が、
血液1μlあたり0.1～1,000個もしくは約0.1個～約1,000個のリンパ球；
血液1μlあたり0.1～1,000個のB細胞；および/または
血液1μlあたり0.1～100個のT細胞
を含む、態様84～86のいずれかのマウスモデル。
88．前記抗原が、マウス細胞上に天然に発現する抗原であり、かつ/または該抗原が細胞表面抗原であり、かつ/または前記免疫療法薬が、該抗原の細胞外エピトープに結合するか、もしくは該エピトープを認識する、態様84～87のいずれかのマウスモデル。
89．前記細胞がマウス細胞である、態様84～88のいずれかのマウスモデル。
90．前記抗原が循環細胞の表面上に発現するか、または前記細胞が循環細胞である、態様84～89のいずれかのマウスモデル。
91．前記抗原が、B細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または前記細胞がマウスB細胞である、態様84～90のいずれかのマウスモデル。
92．前記免疫療法薬が、免疫細胞を刺激または活性化する薬剤である、態様84～91のいずれかのマウスモデル。
93．前記免疫療法薬がT細胞誘導療法薬であり、任意で該T細胞誘導療法薬が二重特異性抗体を含み、ここで少なくとも一方の結合部分が、T細胞抗原、任意でCD3に特異的に結合する、態様92のマウス。
94．前記T細胞誘導療法薬のアミノ酸配列が、マウス配列を含み、かつ/またはマウスに対して免疫原性でない、態様92または態様93のマウスモデル。
95．前記免疫療法薬が細胞療法薬を含み、任意で該細胞療法薬が、組み換え受容体を発現するある用量または組成の遺伝子改変細胞を含む、態様84～91のいずれかのマウスモデル。
96．前記改変細胞が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む、態様95のマウスモデル。
97．前記生物学的試料が脾細胞を含む、態様96のマウスモデル。
98．前記改変細胞が、NK細胞またはT細胞を含み、任意で該T細胞が、CD4+T細胞および/またはCD8+T細胞である、態様95～97のいずれかのマウスモデル。
99．前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、態様95～98のいずれかのマウスモデル。
100．前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、態様95～99のいずれかのマウスモデル。
101．前記組み換え受容体のアミノ酸配列がマウス配列であり；かつ/あるいは
前記キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/あるいは
該キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、マウスに対して免疫原性でない、
態様95～100のいずれかのマウスモデル。
102．前記組み換え受容体がキメラ抗原受容体（CAR）であり、該CARが、前記抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインを含む、態様100または態様101のマウスモデル。
103．前記抗原結合ドメインが抗体または抗原結合断片であり、該抗原結合断片は任意で単鎖断片、任意でscFvである、態様102のマウスモデル。
104．前記CARが、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細胞内シ

グナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖（任意でマウスCD3-ゼータ）の細胞内ドメインを含む、態様100～103のいずれかのマウスモデル。

105．前記細胞内シグナル伝達ドメインが共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、任意で該共刺激シグナル伝達領域が、CD28または4-1BB（任意でマウスCD28またはマウス4-1BB）のシグナル伝達ドメインを含む、態様104のマウスモデル。

106．前記抗原が、ROR1、B細胞成熟抗原（BCMA）、炭酸脱水酵素9（CAIX）、Her2/neu（受容体チロシンキナーゼerbB2）、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2（EPG-2）、上皮糖タンパク質40（EPG-40）、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質（FBP）、FCRL5、FCRH5、胎児型アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子、（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原3（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマ優先発現抗原（PRAME）、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体アルファ2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児型AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がん精巣抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1（MUC1）、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、および/または病原体特異的抗原であるか、あるいはそれらを含む、態様84～105のいずれかのマウスモデル。

107．前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、態様84～106のいずれかのマウスモデル。

108．前記抗原がCD19である、態様84～107のいずれかのマウスモデル。

109．前記マウスが、抗原を発現する1つまたは複数の外来細胞を含む、態様84～108のいずれかのマウスモデル。

110．前記抗原を発現する外来細胞が、腫瘍および/またはがん細胞を含む、態様109のマウスモデル。

111．前記がん細胞および/または腫瘍が、前記免疫適格マウスと同じ種のものであり、かつ/またはマウス細胞もしくはマウス腫瘍であり、任意で、前記抗原が、1つもしくは複数のがん細胞上もしくはがん細胞内、任意でがん細胞の表面上に発現し、かつ/または腫瘍上もしくは腫瘍内に発現する、態様110のマウスモデル。

112．前記1つまたは複数のがん細胞および/または腫瘍細胞が、がん性B細胞、任意でマウスB細胞を含み、かつ/またはB細胞由来である、態様110または態様111のマウスモデル。

113．前記1つまたは複数のがん細胞および/または腫瘍細胞が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞を含む、態様110～112のいずれかのマウスモデル。

114．前記1つまたは複数のがん細胞および/または腫瘍細胞がA20細胞を含む、態様110～113のいずれかのマウスモデル。

115．前記免疫適格マウスが、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、もしくは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、該NLRP12遺伝子内の変異が、任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである、態様84～114のいずれかのマウスモデル。

116．前記免疫適格マウスが、C57BL/6マウスでも、その亜系統でもない、態様84～115

のいずれかのマウスモデル。

117. 前記免疫適格マウスが、C57BL/6Jマウス、C57BL/6JJclマウス、C57BL/6JJmsSlcマウス、C57BL/6NJclマウス、C57BL/6NCrlCrljマウス、C57BL/6NTacマウス、もしくはC57BL/6CrSlcマウス、および/または上記のもののいずれかの亜系統ではない、態様84～116のいずれかのマウスモデル。

118. 前記免疫適格マウスが、抗原および任意でアジュバントへの曝露後に、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で該1種または複数種のサイトカインが炎症性サイトカインである、態様84～117のいずれかのマウスモデル。

119. 前記免疫適格マウスが、BALB/cマウスまたはその亜系統である、態様84～118のいずれかのマウスモデル。

120. 前記BALB/cマウスまたはその亜系統が、BALB/cJマウスまたはBALB/cByJマウスである、態様119のマウスモデル。

121. 前記免疫適格マウスが、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を示し、
該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、毒性と関連し、かつ/あるいは、
炎症（任意で全身性炎症もしくは神経炎症）の増大；1種もしくは複数種の分子（任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子）のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化（任意で該分子は血清タンパク質である）；（任意で組織における）1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化（任意で該組織は脳である）；血液化学検査値の変化；組織の損傷（任意で脳の損傷）；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化から選択される、
態様84～120のいずれかのマウスモデル。

122. 前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、炎症であるかまたは炎症と関連し、該炎症が、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の、組織球性・肉芽腫性浸潤を含む、態様121のマウスモデル。

123. 前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である、態様121のマウスモデル。

124. 前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの、レベル、量、または発現の増大を含む、態様121または態様123のマウスモデル。

125. 前記レベル、量、または発現が、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に増大する、態様124のマウスモデル。

126. 前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFα、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、態様123～125のいずれかのマウスモデル。

127. 前記レベル、量、または発現の増大が、前記免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60

時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される、態様124～126のいずれかのマウスモデル。

128．前記レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で該比の変化が比の増大である、態様121のマウスモデル。

129．前記Ang2:Ang1比が、前記リンパ球除去療法および/または前記免疫療法薬を投与する前の前記マウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおけるAng2:Ang1比の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、または少なくとも5,000倍増大する、態様128のマウスモデル。

130．変化した前記レベル、量、もしくは発現、またはその比が、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、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40、少なくとも50、少なくとも100、少なくとも500、少なくとも1,000、もしくは少なくとも5,000、またはそれより高い、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）であるか、あるいは該比を含む、態様121のマウスモデル。

131．前記Ang2:Ang1比が、前記免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少な

くとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される、態様130のマウスモデル。

132．前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの、レベル、量、または発現の減少を含む、態様121または態様123のマウスモデル。

133．前記レベル、量、または発現が、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に減少する、態様132のマウスモデル。

134．前記1種または複数種の分子が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される、態様121、態様132または態様133のマウスモデル。

135．前記レベル、量、または発現の減少が、前記免疫療法薬の投与後、約1時間もしくは少なくとも約1時間、約2時間もしくは少なくとも約2時間、約3時間もしくは少なくとも約3時間、約4時間もしくは少なくとも約4時間、約5時間もしくは少なくとも約5時間、約6時間もしくは少なくとも約6時間、約9時間もしくは少なくとも約9時間、約12時間もしくは少なくとも約12時間、約24時間もしくは少なくとも約24時間、約36時間もしくは少なくとも約36時間、約48時間もしくは少なくとも約48時間、約60時間もしくは少なくとも約60時間、約72時間もしくは少なくとも約72時間、約3日間もしくは少なくとも約3日間、約4日間もしくは少なくとも約4日間、約5日間もしくは少なくとも約5日間、約6日間もしくは少なくとも約6日間、約7日間もしくは少なくとも約7日間、約8日間もしくは少なくとも約8日間、約9日間もしくは少なくとも約9日間、約10日間もしくは少なくとも約10日間、約11日間もしくは少なくとも約11日間、約12日間もしくは少なくとも約12日間、約13日間もしくは少なくとも約13日間、約14日間もしくは少なくとも約14日間、約15日間もしくは少なくとも約15日間、約16日間もしくは少なくとも約16日間、約17日間もしくは少なくとも約17日間、約18日間もしくは少なくとも約18日間、約19日間もしくは少なくとも約19日間、約20日間もしくは少なくとも約20日間、約21日間もしくは少なくとも約21日間、約22日間もしくは少なくとも約22日間、約23日間もしくは少なくとも約23日間、約24日間もしくは少なくとも約24日間、約25日間もしくは少なくとも約25日間、約26日間もしくは少なくとも約26日間、約27日間もしくは少なくとも約27日間、約28日間もしくは少なくとも約28日間、約4週間もしくは少なくとも約4週間、約5週間もしくは少なくとも約5週間、約6週間もしくは少なくとも約6週間、約7週間もしくは少なくとも約7週間、約8週間もしくは少なくとも約8週間、約9週間もしくは少なくとも約9週間、約10週間もしくは少なくとも約10週間、約11週間もしくは少なくとも約11週間、約12週間もしくは少なくとも約12週間、約13週間もしくは少なくとも約13週間、約14週間もしくは少なくとも約14週間、約15週間もしくは少なくとも約15週間、または約16週間もしくは少なくとも約16週間、観察される、態様133または態様134のマウスモデル。

136．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組

織における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該組織が脳である、態様121のマウスモデル。

137．前記1種または複数種の遺伝子産物が、ポリヌクレオチドもしくはその一部分であるか、またはポリヌクレオチドもしくはその一部分を含み、任意で該一部分が、該ポリヌクレオチドの部分転写物である、態様121または態様136のマウスモデル。

138．前記ポリヌクレオチドがRNAであり、任意で該RNAがメッセンジャーRNA（mRNA）である、態様137のマウスモデル。

139．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ノザンブロッティング、サザンブロッティング、マイクロアレイ、および/またはシーケンシング手技によって調べられる、態様121、態様137または態様138のマウスモデル。

140．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、逆転写酵素PCR（rtPCR）および/またはリアルタイムPCRもしくは定量PCR（qPCR）によって調べられる、態様121および137～139のいずれかのマウスモデル。

141．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、マイクロアレイによって調べられる、態様121および137～140のいずれかのマウスモデル。

142．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、シーケンシング手技、任意で非サンガー法シーケンシング手技および/または次世代シーケンシング手技によって調べられる、態様121および137～141のいずれかのマウスモデル。

143．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、大規模並列シグネチャーシーケンシング（MPSS）、イオン半導体シーケンシング、パイロシーケンシング、SOLiDシーケンシング、一分子リアルタイム（SMRT）シーケンシング、および/またはナノポアDNAシーケンシングによって評価される、態様121および137～142のいずれかのマウスモデル。

144．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、態様121および137～143のいずれかのマウスモデル。

145．前記1種または複数種の遺伝子産物の発現が、増大する、任意で少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に増大する、態様121および137～144のいずれかのマウスモデル。

146．前記1種または複数種の遺伝子産物が、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、態様121および137～145のいずれかのマウスモデル。

147．前記1種または複数種の遺伝子産物が、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記

のもののいずれかの組合せに関連または関与する、態様121および137～146のいずれかのマウスモデル。

148．前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、態様121および137～147のいずれかのマウスモデル。

149．前記1種または複数種の遺伝子産物の発現が、減少する、任意で少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも3.0倍、少なくとも4.0倍、少なくとも5.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも30.0倍、少なくとも40.0倍、少なくとも50.0倍、少なくとも60.0倍、少なくとも70.0倍、少なくとも80.0倍、少なくとも90.0倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、またはそれより大幅に減少する、態様121および137～148のいずれかのマウスモデル。

150．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化が、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む、態様121～149のいずれかのマウスモデル。

151．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織損傷であるか、または組織損傷と関連し、任意で該組織損傷が、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷、および/または血管漏出を含む、態様121～150のいずれかのマウスモデル。

152．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、行動の変化であるか、または行動の変化と関連し、任意で該行動の変化が、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む、態様121～151のいずれかのマウスモデル。

153．態様1～82のいずれかの方法によって作成されるマウスまたは態様83～152のいずれかのマウスモデルから得られる、組織試料。

154．前記組織試料が、血液、血清、脳組織、肝臓組織、肺組織、腎臓組織、および/または脾臓組織であるか、あるいはそれらを含む、態様153の組織。

155．前記組織試料が、脳組織であるか、または脳組織を含む、態様153または態様154の組織。

156．以下の工程を含む、薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法：

i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を免疫適格マウスに投与して、毒性、および/または毒性アウトカムもしくは副作用と関連するかもしくはそれを示す1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を生じさせる工程；

ii）試験薬剤を、任意で該試験薬剤の試験投与レジメンまたは頻度で、該免疫適格マウスに投与する工程；ならびに

iii）該マウスにおける該毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程。

157．前記試験薬剤が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与の開始および/または前記免疫療法薬の投与の開始の前、該投与の開始の後、もしくは該投与の開始と並行して、および/または該投与の開始と同時に、投与される、態様156の方法。

158．前記試験薬剤が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与の開始の前、および/または免疫療法薬の投与の開始の前に投与される、態様157の方法。

159．iv）前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を対照マウスと比較する工程であって、該対照マウスが、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および前記免疫療法薬を投与されているが前記試験薬剤を投与されておらず、該対照マウスが免疫適格である、工程
をさらに含む、態様156～158のいずれかの方法。

160．以下の工程を含む、薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法：

i）試験薬剤を、任意で該試験薬剤の試験投与レジメンまたは頻度で、免疫適格マウスに投与する工程であって、該免疫適格マウスが、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を以前に投与されており、該免疫適格マウスが、毒性、および/または毒性アウトカムもしくは副作用と関連するかもしくはそれを示す1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を示す、工程；ならびに

ii）該マウスにおける該毒性および/または該1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程。

161．前記免疫適格マウスが、態様1～82のいずれかの方法によって作成されるマウス、または態様83～152のいずれかのマウスモデルである、態様160の方法。

162．iii）前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を対照マウスと比較する工程であって、該対照マウスが、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および前記免疫療法薬を投与されているが前記試験薬剤を投与されておらず、該対照マウスが免疫適格である、工程

をさらに含む、態様160または態様161のいずれかの方法。

163．前記試験薬剤が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または前記免疫療法薬の投与の後に投与される、態様156～162のいずれかの方法。

164．前記試験薬剤の試験投与レジメンが、該試験薬剤の特定もしくは所定の投与量もしくは投与濃度および/または該薬剤の投与頻度が前記マウスにおける毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を変化させるかどうかを評価するためのものである、態様156～163のいずれかの方法。

165．前記試験薬剤が、小分子、小有機化合物、ペプチド、ポリペプチド、抗体もしくはその抗原結合断片、非ペプチド化合物、合成化合物、発酵産物、細胞抽出物、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、RNAi、siRNA、shRNA、多価siRNA、miRNA、および/またはウイルスを含む、態様156～164のいずれかの方法。

166．前記試験薬剤、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤が、前記毒性および/または前記徴候、症状、もしくは転帰を軽快させるための候補である、態様156～165のいずれかの方法。

167．前記試験薬剤の存在下、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤の存在下で、前記毒性および/または前記徴候、症状、もしくは転帰が変化する、任意で低減されることが、比較によって示される場合、該試験薬剤が、前記免疫療法薬に対する毒性を軽快させるための薬剤として同定されるか、または該免疫療法薬に対する毒性を軽快させる可能性が高いかもしくは軽快させると予測される、態様156～166のいずれかの方法。

168．前記試験薬剤、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤が、前記細胞療法薬と組み合わせて使用するための薬剤であり、任意で、該薬剤が、該細胞療法薬の活性、有効性、生存、および/または持続を改善するためのものであるか、または改善する可能性が高いか、または改善する候補である、態様156～165のいずれかの方法。

169．前記試験薬剤の存在下、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤の存在下で、前記毒性および/または前記徴候、症状、もしくは転帰が変化する、任意で増大することが、比較によって示される場合、該試験薬剤または試験投与レジメンが、前記免疫療法薬に対する毒性を悪化させると特定されるか、または該免疫療法薬に対する毒性を悪化させる可能性が高いかもしくは悪化させると予測される、態様156～165および168のいずれかの方法。

170．前記毒性が以下を含み、かつ/または前記毒性と関連する1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が以下から選択される、態様156～169のいずれかの方法：

炎症（任意で全身性炎症もしくは神経炎症）の増大；1種もしくは複数種の分子（任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子）のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化（任意で該分子は血清タンパク質である）；（任意で組織における）1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、（任意で該組

織は脳である）；血液化学検査値の変化；組織の損傷（任意で脳の損傷）；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化。

171．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、炎症であるか、または炎症と関連し、該炎症が、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の、組織球性・肉芽腫性浸潤を含む、態様156～170のいずれかの方法。

172．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である、態様156～170のいずれかの方法。

173．前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFα、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、態様172の方法。

174．前記1種または複数種の分子が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される、態様172の方法。

175．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該組織が脳である、態様156～170のいずれかの方法。

176．前記1種または複数種の遺伝子産物が、ポリヌクレオチドもしくはその一部分であるかまたはそれを含み、任意で、該一部分が該ポリヌクレオチドの部分転写物である、態様170または態様175の方法。

177．前記ポリヌクレオチドがRNAであり、任意で該RNAがメッセンジャーRNA（mRNA）である、態様176の方法。

178．前記1種または複数種の遺伝子産物が、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、態様170および175～177のいずれかの方法。

179．前記1種または複数種の遺伝子産物が、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、態様170および175～178のいずれかの方法。

180．前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、態様170および175～179のいずれかの方法。

181．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化が、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む、態様156～172のいずれかの方法。

182．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織損傷であるか、または組織損傷と関連し、任意で該組織損傷が、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷、および/または血管漏出を含む、態様156～170のいずれかの方法。

183．前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、行動の変化であるか、または行動の変化と関連し、任意で該行動の変化が、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む、態様156～170のいずれかの方法。

184．マウスにおける毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰の評価が、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ノザンブロッティング、サザンブロッティング、マイクロアレイ、シーケンシング手技、イムノアッセイ、フローサイトメトリー、組織化学検査、体重のモニタリング、体温のモニタリング、ならびに/または身体、表現型、および/もしくは行動の変化もしくは特徴の観察によって調べられる、態様156～183のいずれかの方法。

185．前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、態様156～184のいずれかの方法。

186．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、態様156～185のいずれかの方法。

187．前記免疫療法薬が、免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、態様156～186のいずれかの方法。

188．前記抗原が、マウス細胞上に天然に発現する抗原であり、かつ/または該抗原が細胞表面抗原であり、かつ/または前記免疫療法薬が、該抗原の細胞外エピトープに結合するか、もしくは該エピトープを認識する、態様187の方法。

189．前記細胞がマウス細胞である、態様187または態様188の方法。

190．前記抗原が循環細胞の表面上に発現するか、または前記細胞が循環細胞である、態様187～189のいずれかの方法。

191．前記抗原が、B細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または前記細胞がマウスB細胞である、態様187～190のいずれかの方法。

192．前記免疫療法薬が、免疫細胞を刺激または活性化する薬剤である、態様156～191のいずれかの方法。

193．前記免疫療法薬がT細胞誘導療法薬であり、任意で該T細胞誘導療法薬が二重特異性抗体を含み、ここで少なくとも一方の結合部分が、T細胞抗原、任意でCD3に特異的に結合する、態様192の方法。

194．前記T細胞誘導療法薬のアミノ酸配列が、マウス配列を含み、かつ/またはマウスに対して免疫原性でない、態様192または態様193の方法。

195．前記免疫療法薬が細胞療法薬を含み、任意で該細胞療法薬が、組み換え受容体を発現するある用量または組成の遺伝子改変細胞を含む、態様156～191のいずれかの方法。

196．前記改変細胞が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む、態様195の方法。

197．前記生物学的試料が脾細胞を含む、態様196の方法。

198．前記改変細胞が、NK細胞またはT細胞を含み、任意で該T細胞が、CD4+T細胞および/またはCD8+T細胞である、態様195～197のいずれかの方法。

199．前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、態様195～198のいずれかの方法。

200．前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、態様195～199のいずれかの方法。

201．前記組み換え受容体のアミノ酸配列がマウス配列であり；かつ/あるいは
前記キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、天然のマウスタンパク質の領域も

しくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/あるいは
該キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、マウスに対して免疫原性でない、態様195～200のいずれかの方法。
202．前記組み換え受容体がキメラ抗原受容体（CAR）であり、該CARが、抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインを含む、態様200または態様201の方法。
203．前記抗原結合ドメインが抗体または抗原結合断片であり、該抗原結合断片が任意で単鎖断片、任意でscFvである、態様202の方法。
204．前記CARが、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖（任意でマウスCD3-ゼータ）の細胞内ドメインを含む、態様200～203のいずれかの方法。
205．前記細胞内シグナル伝達ドメインが共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、任意で該共刺激シグナル伝達領域が、CD28または4-1BB（任意でマウスCD28またはマウス4-1BB）のシグナル伝達ドメインを含む、態様204の方法。
206．前記抗原が、ROR1、B細胞成熟抗原（BCMA）、炭酸脱水酵素9（CAIX）、Her2/neu（受容体チロシンキナーゼerbB2）、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2（EPG-2）、上皮糖タンパク質40（EPG-40）、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質（FBP）、FCRL5、FCRH5、胎児型アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、カッパ軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子、（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原3（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマ優先発現抗原（PRAME）、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体アルファ2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE Al、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児型AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がん精巣抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1（MUC1）、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、および/または病原体特異的抗原であるか、あるいはそれらを含む、態様187～205のいずれかの方法。
207．前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、態様187～206のいずれかの方法。
208．前記抗原がCD19である、態様187～207のいずれかの方法。
209．前記抗原が、前記マウスに投与される細胞上に発現し；かつ/または
前記方法が、該抗原を発現する1つもしくは複数の細胞を前記免疫適格マウスに投与する工程を含み、任意で、該抗原を発現する細胞が、リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法を投与する前に投与される、
態様187～208のいずれかの方法。
210．前記抗原が、腫瘍上および/またはがん細胞上あるいは腫瘍内および/またはがん細胞内に発現し、かつ/または抗原発現細胞が腫瘍および/またはがん細胞であり、ここで：
前記免疫適格マウスが該腫瘍および/またはがん細胞を含み；かつ/または
前記方法が、1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍もしくは腫瘍組織を、任意でリンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与前に、該免疫適格マウスに投与する工程をさらに含む、
態様187～209のいずれかの方法。
211．前記がん細胞および/または腫瘍が、免疫適格マウスと同じ種のものであり、かつ/またはマウス細胞もしくはマウス腫瘍であり、任意で、該抗原が、該1つもしくは複数のがん細胞上もしくは該がん細胞内、任意で該がん細胞の表面上に発現し、かつ/または腫瘍上もしくは腫瘍内に発現する、

態様210の方法。

212．前記1つもしくは複数のがん細胞および/または腫瘍が、がん性B細胞、任意でマウスB細胞を含み、かつ/またはB細胞由来である、態様210または態様211の方法。

213．前記マウスが、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞を含有し、かつ/または前記1つまたは複数のがん細胞および/または腫瘍細胞が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞を含む、態様210～212のいずれかの方法。

214．前記マウスがA20細胞を含有し、かつ/または前記1つもしくは複数のがん細胞あるいは腫瘍細胞がA20細胞を含む、態様210～213のいずれかの方法。

215．前記免疫適格マウスが、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、もしくは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、該NLRP12遺伝子内の変異が、任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである、態様156～214のいずれかの方法。

216．前記免疫適格マウスが、C57BL/6マウスでも、その亜系統でもない、態様156～215のいずれかの方法。

217．前記免疫適格マウスが、C57BL/6Jマウス、C57BL/6JJclマウス、C57BL/6JJmsSlcマウス、C57BL/6NJclマウス、C57BL/6NCrlCrljマウス、C57BL/6NTacマウス、もしくはC57BL/6CrSlcマウス、および/または上記のもののいずれかの亜系統ではない、態様156～216のいずれかの方法。

218．前記免疫適格マウスが、抗原および任意でアジュバントへの曝露後に、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で、該1種または複数種のサイトカインは炎症性サイトカインである、態様156～217のいずれかの方法。

219．前記免疫適格マウスが、BALB/cマウスまたはその亜系統である、態様156～218のいずれかの方法。

220．前記BALB/cマウスまたはその亜系統が、BALB/cJマウスまたはBALB/cByJマウスである、態様219の方法。

221．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が化学療法剤を含む、態様156～220のいずれかの方法。

222．前記化学療法剤が、1種または複数種の毒素、アルキル化剤、DNA鎖切断剤、トポイソメラーゼII阻害薬、DNA副溝結合剤、代謝アンタゴニスト、チューブリン相互作用剤、プロゲスチン、副腎コルチコステロイド、黄体形成ホルモン放出因子アンタゴニスト、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニストまたは抗ホルモン抗原を含む、態様221の方法。

223．前記化学療法剤が、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、イホスファミド、プレドニゾン、デキサメタゾン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、フルダラビン、ペントスタチン、クラルドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、メトトレキサート、プララトレキセート、ビンクリスチン、ドキソルビシン、ミトザントロン、エトポシド、ブレオマイシンまたはそれらの組合せのうちの1種または複数種を含む、態様221または態様222の方法。

224．前記化学療法剤が、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む、態様221～223のいずれかの方法。

225．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、少なくとも50 mg/kgもしくは少なくとも約50 mg/kg、少なくとも100 mg/kgもしくは少なくとも約100 mg/kg、少なくとも

200 mg/kgもしくは少なくとも約200 mg/kg、少なくとも250 mg/kgもしくは少なくとも約250 mg/kg、少なくとも300 mg/kgもしくは少なくとも約300 mg/kg、少なくとも400 mg/kgもしくは少なくとも約400 mg/kg、少なくとも500 mg/kgもしくは少なくとも約500 mg/kgまたは少なくとも750 mg/kgもしくは少なくとも約750 mg/kgまたは上記のもののいずれかの間の範囲の用量でのシクロホスファミドの投与を含む；あるいは

該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、50mg/kg～750 mg/kgもしくは約50mg/kg～約750 mg/kg、50 mg/kg～500 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約500 mg/kg、50 mg/kg～250 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約250 mg/kg、50 mg/kg～100 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約100 mg/kg、100 mg/kg～750 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約750 mg/kg、100 mg/kg～500 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約500 mg/kg、100 mg/kg～250 mg/kgもしくは約100 mg/kg～約250 mg/kg、250 mg/kg～750 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約750 mg/kg、250 mg/kg～500 mg/kgもしくは約250 mg/kg～約500 mg/kgまたは500 mg/kg～750 mg/kgもしくは約500 mg/kg～約750 mg/kgの用量（それぞれ両端の値を含む）でのシクロホスファミドの投与を含む、

態様156～224のいずれかの方法。

226．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、250 mg/kgまたは約250 mg/kgの用量でのシクロホスファミドの投与を含む、態様156～225のいずれかの方法。

227．前記用量のシクロホスファミドが前記免疫療法薬の投与の開始前に1回投与される、態様225または態様226の方法。

228．前記シクロホスファミドが腹腔内投与される、態様225～227のいずれかの方法。

229．前記免疫療法薬の投与の開始がリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の0.5時間～120時間後である、態様156～228のいずれかの方法。

230．前記免疫療法薬の投与の開始がリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の12時間～48時間後である、態様156～229のいずれかの方法。

231．前記免疫療法薬の投与の開始がリンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の24時間後または約24時間後である、態様156～230のいずれかの方法。

232．前記細胞療法薬が、1×10^6～1×10^8個または約1×10^6～1×10^8個の全組み換え受容体発現細胞または全T細胞の投与を含む、態様156～231のいずれかの方法。

233．前記細胞療法薬が、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6あるいは5×10^6もしくは約5×10^6個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、1×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、または5×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞の投与を含む、態様156～232のいずれかのいずれかの方法。

234．前記抗原を発現する細胞が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または免疫療法薬の投与を開始する前に投与される、態様1～82のいずれかの方法。

235．前記抗原を発現する細胞が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または免疫療法薬の投与を開始する前に投与される、態様1～82または234のいずれかの方法。

236．以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：

i）抗原を発現する腫瘍細胞を免疫適格マウスに投与する工程；

ii）該腫瘍細胞を投与した後に、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を該免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに

iii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該腫瘍細胞上に発現している該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。

237．以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：

i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を、抗原を発現する腫瘍細胞を含む免疫適格マウスに投与する工程であって、任意で、該腫瘍細胞が、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与開始前に該マウスに投与されており、該リンパ球除去剤またはリンパ

球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに

ii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該腫瘍細胞上に発現している該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。

238．前記腫瘍細胞が、前記マウスにおいて腫瘍が形成されるのに充分な量で投与される、態様1～82または234～237のいずれかの方法。

239．前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または前記免疫療法薬が、前記マウスの腫瘍量が

直径が、5 mmより大きい、もしくは約5 mmより大きい、もしくは約5 mm、10 mmより大きい、もしくは約10 mmより大きい、もしくは約10 mm、15 mmより大きい、もしくは約15 mmより大きい、もしくは約15 mm、任意で5 mm～15 mmもしくは10 mm～15 mmの腫瘍サイズ；および/あるいは

60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3、70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3、80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3、90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3、または100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3の腫瘍体積

を含んだ後の時点でマウスに投与される、態様1～82または234～238のいずれかの方法。

240．前記腫瘍細胞が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始の7～28日前もしくは約7日～約28日前、14日～21日前もしくは約14日～約21日前、または17日～19日前もしくは約17日～約19日前（それぞれ両端の値を含む）に投与される、態様1～82または234～239のいずれかの方法。

241．前記腫瘍細胞が、B細胞がん細胞株である、態様1～82または234～240のいずれかの方法。

242．前記B細胞がん細胞株が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞、あるいはそれらの組合せから選択される、態様1～82または234～241のいずれかの方法。

243．前記細胞療法薬が、免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む、態様1～82または234～242のいずれかの方法

244．前記腫瘍細胞が免疫療法薬の投与の17日前もしくは約17日前、18日前もしくは約18日前、または19日前もしくは約19日前に投与される、態様1～82または234～243のいずれかの方法。

245．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、少なくとも100 mg/kgもしくは少なくとも約100 mg/kgのシクロホスファミドまたは50 mg/kg～500 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約500 mg/kgの用量（それぞれ両端の値を含む）のシクロホスファミドを含む、態様1～82または234～244のいずれかの方法。

246．前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、250 mg/kgまたは約250 mg/kgの用量のシクロホスファミドを含む、態様1～82または234～245のいずれかの方法。

247．前記細胞療法薬が、5×10^6～5×10^7個または約5×10^6～約5×10^7個の全組み換え受容体発現細胞または全T細胞の投与を含む、態様1～82または234～246のいずれかの方法。

248．前記1種または複数種の遺伝子産物が、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答に関連または関与する、態様1～82ま

たは234～246のいずれかの方法。

249．前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、態様1～82または234～246のいずれかの方法。

250．前記1種または複数種の遺伝子産物が、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Aqp4（アクアポリン-4）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）またはCIITA（クラスIIトランス活性化因子）の中から選択される、態様1～82または234～249のいずれかの方法。

251．免疫適格マウスを含むマウスモデルであって、該免疫適格マウスが、

1つまたは複数のリンパ球集団の数の、同じ系統の未処置マウスにおける該1つまたは複数のリンパ球集団の平均数と比べた部分的減少；

免疫療法薬であって、抗原に結合しかつ/または抗原を認識し、該免疫適格マウスにとって外来性であり、任意で組み換え型またはキメラである、免疫療法薬；ならびに

該抗原を含む腫瘍細胞であって、任意で該抗原が該腫瘍細胞の表面上に発現する、腫瘍細胞

を含む、マウスモデル。

252．前記免疫療法薬が細胞療法薬を含み、該細胞療法薬が、組み換え受容体を発現する遺伝子改変細胞を含む、態様83～151または252のいずれかのマウスモデル。

253．前記改変細胞が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む、態様83～151または252～253のいずれかのマウスモデル。

254．前記生物学的試料が脾細胞を含む、態様83～151または252のいずれかのマウスモデル。

255．前記細胞療法薬が、前記免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む、態様83～151または252～253のいずれかのマウスモデル。

256．前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、態様83～151または252～254のいずれかのマウスモデル。

257．前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、態様83～151または252～256のいずれかのマウスモデル。

258．前記組み換え受容体のアミノ酸配列がマウス配列であり；かつ/あるいは

前記キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/あるいは

該キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、マウスに対して免疫原性でない、態様83～151または252のいずれかのマウスモデル。

259．前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、態様83～151または252～260のいずれかのマウスモデル。

260．前記抗原がCD19である、態様83～151または252～259のいずれかのマウスモデル。

261．前記1種または複数種の遺伝子産物が、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロー

ルの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答に関連または関与する、態様83～151または252～260のいずれかのマウスモデル。

262．前記1種または複数種の遺伝子産物が、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、態様83～151または252～261のいずれかのマウスモデル。

263．前記毒性が脳組織損傷を含む、態様83～151または252～262のいずれかのマウスモデル。

264．前記脳組織損傷が出血を含む、態様83～151または252～261のいずれかのマウスモデル。

265．前記1種または複数種の遺伝子産物が、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される、態様51、67～77または79～82のいずれかの方法。

266．前記1種または複数種の遺伝子産物が、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵

素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される、態様121、137～147または149～152のいずれかのマウスモデル。

267. 前記1種または複数種の遺伝子産物が、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される、態様170、175～179または181～233のいずれかの方法。

【実施例】

【０６５６】

VI.実施例

以下の実施例は、例示を目的として含まれるにすぎず、本発明の範囲を限定することは意図されていない。

【０６５７】

実施例1:抗マウスCD19 CAR-T細胞の作製

抗マウスCD19キメラ抗原受容体（CAR）をコードする核酸分子を作製し、ここで、コードされたCARは、N末端CD8アルファシグナルペプチド（SEQ ID NO:1）；1D3ラットモノクローナル抗マウスCD19抗体（ATCC NO.HB-305）に由来する可変重（VH；SEQ ID NO:2）鎖と可変軽（VL；SEQ ID NO:3）鎖を含む抗マウスCD19 scFv；マウスIgG3ヒンジ領域（SEQ ID NO:4）；マウスCD28に由来する膜貫通領域（SEQ ID NO:5）；マウス41BBの細胞内シグナル伝達ドメイン（SEQ ID NO:6）を含む細胞内シグナル伝達領域；ならびにマウスCD3の

細胞内シグナル伝達ドメイン（SEQ ID NO:7）を含むものであった。また、この核酸分子には、自己切断性のT2A配列によってCAR配列から分離される、BALB/cマウスにおけるCAR発現のサロゲートマーカーとしての使用のためのマウスThy1.1配列（SEQ ID NO:8）も含めた。非標的対照として、FMC63に由来するVH（SEQ ID NO:9）鎖とVL（SEQ ID NO:10）鎖を含む抗ヒトCD19 scFvを含むこと以外は同様のCAR構築物を作製した。

【０６５８】

核酸分子を個々に、マウスT細胞内への導入用のレトロウイルスベクター内にクローニングした。リンパ節および脾臓をBALB/cドナーマウスから収集し、単細胞懸濁液に加工処理し、全T細胞を、pan-T細胞単離キット（Miltenyi Biotec）を用いてポジティブ選択を行った。T細胞を80 IU/mlのマウスIL-2とともに培養し、2日目および3日目に細胞培養物を、CARコードウイルスを用いて連続して形質導入した。モック対照として、細胞を培地のみとともにインキュベートした。細胞培養の4日目、10 IU/mlのIL-15を含む新鮮培地を添加し、5日目に細胞を収集した。作製したマウス抗CD19-CAR発現T細胞を、以下の試験に記載のようにしてマウスに投与した。いくつかの場合において、作製したマウスCAR発現細胞（muCAR-T）をクライオ凍結し、使用前に-80℃で保存した。

【０６５９】

実施例2:免疫療法薬に対する毒性のマウスモデルの開発

単回用量の100 mg/kgまたは250 mg/kgのいずれかのシクロホスファミド（CPA）を未処置BALB/cマウス（腫瘍なし）に腹腔内（i.p.）注射によって注射した。24時間後、約5×10^{6}個の実施例1に記載のようにして作製したマウスCAR発現T細胞またはモック（対照）細胞を、外側尾静脈内への静脈内注射によってマウスに移入した。対照として、マウスにCPA単独を注射するか、または未処置のままにした。表E1に処置群を示す。

【０６６０】

（表E1）処置群

群	CPA	muCAR-Tまたはモック	マウスの数
1	-	-	5
2	100 mg/kg	-	5
3	100 mg/kg	5 x 10^6 muCAR-T	5
4	250 mg/kg	-	5
5	250 mg/kg	5 x 10^6モックT	5
6	250 mg/kg	5 x 10^6 muCAR-T	5

【０６６１】

すべての群において、マウスに輸液を、細胞輸注後3日目および4日目に皮下投与し、重度の症状が観察された場合は柔らかい食事に移行した。生存率は、250 mg/kg CPA単独、250 mg/kg CPAとモック細胞療法薬、および100 mg/kg CPAとmuCAR-T細胞を受けたマウスにおいて100％であった。250 mg/kg CPAと5×10^{6}個のmuCAR-Tが投与されたマウスの群では、細胞輸注後3～4日間の間に半数（4/8）のマウスが死亡したか、または安楽死が必要とされた。

【０６６２】

血液試料を、処置マウスから、細胞輸注後3、10、17、31日目および一部のマウスでは43日目に採取した。投与された細胞の血中における薬物動態（PK）を、サロゲートマーカーThy 1.1の検出によって評価した。また、処置後の複数時点における血中の循環B細胞、T細胞およびCD11b+細胞の数も評価した。図1Aに示されるように、Thy 1.1+muCAR+T細胞は大体10日目にピークとなり、血中の細胞数は大体17日目までに減り始めた。250 mg/kg CPAで処置されたマウスから得られた試料で観察された循環Thy 1.1+CAR+細胞の拡大増殖は100 mg/kg CPAと比べておよそ40倍大規模であった。CPAでの処置により循環B細胞（図1B）、T細胞（図1C）およびCD11b+細胞（図1D）が除去された。図1Bに示されるように、250 mg/kg CPAでの処置により、循環B細胞のレベルが100 mg/kg CPAでの処置より大きな度合で低下し、250 mg/kg CPAとmuCAR-T細胞が投与されたマウスの群では、細胞組成物の投与後

43日目に進行中のB細胞形成不全が観察された。250 mg/kg CPAとmuCAR-T細胞で処置されたマウスでは、その他の群と比べて循環CD11b+細胞のレベルの早期急上昇が観察された（図1C）。

【０６６３】

250 mg/kg CPAと抗マウスCD19 CAR T細胞での処置後、B細胞形成不全後に観察されたマウスの重度の副作用により、CAR-T細胞の投与と関連する毒性を評定するためのマウスモデルとしての使用が実証される。さらに、このマウスモデルはまた、CAR T細胞の持続および活性を評定するためにも使用され得る。

【０６６４】

実施例3:毒性のマウスモデルにおけるサイトカイン応答

循環サイトカインレベルおよび循環ケモカインレベルならびにかかるレベルの経時的な変化を、実施例2に記載の毒性のマウスモデルにおいて評価した。

【０６６５】

A.循環サイトカインレベルおよび循環ケモカインレベル

循環サイトカインレベルおよび循環ケモカインレベルに対するCPAとCAR-T細胞組成物の投与の効果を調べた。実施例1に記載のようにして調製した、クライオ凍結された抗マウスCD19 CAR-T細胞およびモックT細胞組成物を解凍し、250 mg/kg CPAの存在下のマウスに、実質的に実施例2に記載のようにして投与した。具体的には、BALB/cマウスに250 mg/kg CPA（CPA単独）、250 mg/kg CPAと5×10^{6}個のモック細胞（CPA＋モック）、または250 mg/kg CPAと5×10^{6}個のmuCAR-T細胞（CPA＋CAR-T）を投与した。また、CPAまたは細胞のいずれの処置も受けない未処置マウスを対照として使用した。

【０６６６】

血清試料をマウスからCAR T細胞の輸注後72時間目に採取し、サイトカインレベルはメソスケールディスカバリー（MSD）で解析された。解析には、CAR+T細胞の投与後に毒性、例えば神経毒性が起こった一部のヒト対象で増加していることが観察されているサイトカインであるIL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、TNF-アルファ、IFN-ガンマ、MCP-1、MIP-1bおよびGM-CSFの測定を含めた。表E2は、2つの例示的な実験の結果を示す。各サイトカインについて、muCAR-T細胞を投与されたマウス対モックT細胞を投与されたマウスの血清試料中における増加倍数を示す。また、IL-12p70、IL-1b、IL-17A/F、IL-17C、IL-17F、IL-31およびIL-33も評価したが検出されなかった。

【０６６７】

（表E2）CPA＋モック血清と比べたCPA＋CAR-T試料における血清サイトカインの増加倍数

サイトカイン	実験1	実験2
IL-4	352.66	300.71
GM-CSF	151.08	217.66
IFN-ガンマ	149.85	110.69
IL-5	133.24	86.92
IL-13	31.17	44.98
MCP-1	21.08	10.60
IL-10	18.68	7.09
IL-2	15.01	42.44
MIP-1a	12.26	5.04
IL-6	7.63	63.68
IL-21	6.44	6.31
MIP-1B	6.31	2.41
IL-23	6.24	
IP-10	5.94	10.88
TNF-アルファ	4.00	11.52
KC/GRO	2.26	6.69
IL-16	1.49	
IL-17A	1.30	1.54
EPO	1.25	1.79
IL-30	1.20	
IL-9	0.87	1.36
VEGF	0.84	0.9
IL-17E/IL-25	0.81	1.07
IL-15	0.74	0.84
IL-22	0.54	2.02
MIP-3a	0.38	0.71
IL-12/IL-23p40	0.36	0.47

【０６６８】

図2A～Vは、マウス群:未処置、250 mg/kg CPA、250 mg/kg CPA＋モックT細胞または250 mg/kg CPA＋muCAR+T細胞において、CAR+T細胞の投与後72時間目のマウスの血清中に検出された例示的なサイトカインのレベルを示す。IL-2（図2A）、IL-4（図2B）、IL-5（図2C）、GM-CSF（図2D）、IFN-ガンマ（図2E）、TNF-アルファ（図2F）、IL-10（図2G）、MIP-1b（図2H）、MCP-1（図2I）、IL-6（図2J）、アンジオポエチン-2（図2K）EPO（図2L）、IL-12p70（図2M）、IL-13（図2N）、IL-15（図2O）、IL-17E/IL25（図2P）、IL-21（図2Q）、IL-23（図2R）、IL-30（図2S）、IP-10（図2T）、KC/GRO（図2U）およびMIP-1a（図2V）の循環レベルを示す。

【０６６９】

他の処置群と比べたときの、CPA＋CAR-Tマウスから得られた試料においてみられる上昇した血清サイトカインレベルは、250 mg/kg CPA＋muCAR+T細胞を投与されたマウスにおける全身性の炎症応答と整合する。これらのサイトカインがマウスにおいて上昇しているという観察結果は、250 mg/kg CPA＋muCAR+T細胞をBALB/cマウスに投与した後、ヒト対象で観察されるものと同様の毒性を示すという特徴を、マウスモデルが示し得ることを示す。

【０６７０】

B.循環サイトカインレベルの経時的な変化

CPAとCAR-T細胞の投与後のサイトカインレベルの経時的変化を評価した。マウスにマウスCAR発現細胞または対照細胞を、実質的に実施例2に記載のようにして投与した。具体的には、BALB/cマウスに250 mg/kgのシクロホスファミド（CPA）をi.p注射し、24時間後、実施例1に記載のようにして作製した抗マウスCD19 CAR発現T細胞（muCD19 CAR-T）または非標的対照抗ヒトCD19 CAR+T細胞（対照CAR-T）細胞を投与した。また、CPAまたは細胞の

いずれの処置も受けない未処置マウスを対照として使用した。血清試料をCAR T細胞の輸注後2、5および6日目得た。

【０６７１】

図2Wは、CAR T細胞の輸注後2、5、および6日目における経時的な血清IL-6レベルの変化を示す。図示のように、概ね非常に低い血清IL-6レベルの上昇を示したか、または血清IL-6レベルの上昇を示さなかった対照マウスと比べて、CPA＋抗muCD19 CAR-Tマウスは、CAR-T投与後2日目に高い値の血清IL-6レベルを示し、5日目に減少を示した。図2Xは、CAR T細胞の輸注後2、5、および6日目における経時的なアンジオポエチン-2:アンジオポエチン-1の比（Ang2:Ang1比）の変化を示す。この結果により、CPA＋CAR-Tマウスはすべての時点で高い値のAng2:Ang1比を示すことが示され、Ang2:Ang1比の最高値は、2日目のおよそ32であった。比較において、対照マウスは概して、すべての時点で低いAng2:Ang1比を有した。同様に高い値のAng2:Ang1比が、重度のCRSを有するヒト対象に観察される。

【０６７２】

したがって、この結果は、CPA＋CAR-Tを受けたマウスモデルは、ヒト対象で観察されるものと同様の毒性を示す特徴を示し得るという所見と整合する。

【０６７３】

実施例4:免疫療法薬に対する毒性のマウスモデルにおける免疫細胞および発現プロフィール

毒性に関する種々のパラメータを、実質的に実施例2に記載のようにして抗CD19 CAR T細胞を含む免疫療法薬を投与した後に、B細胞形成不全を発症するように作成されたBALB/cマウスにおいて評価した。BALB/cマウスは、処置を受けない（未処置）か、または250 mg/kg CPA（CPA単独）、CPAと5×10^6個の細胞（CPA＋モック）、もしくはCPAと5×10^6個のマウス抗CD19 CAR+T細胞（CPA＋CAR-T）が投与されるかのいずれかであった。

【０６７４】

細胞組成物の輸注後24、48および72時間目、各群の最も健常な3匹のマウスを麻酔し、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）を経心腔的に灌流させて脳血管をフラッシュ洗浄し、致死させた。血液ならびに組織試料（脾臓、腎臓、肝臓および脳）を、免疫細胞集団、遺伝子発現および血液化学検査値の解析のために採取した。血液および組織試料は、フローサイトメトリー用に加工処理されるか、またはRNAシーケンシング（RNA-Seq）解析用にスナップ凍結されるかのいずれかであった。フローサイトメトリーでは、組織試料を消化させ、細胞懸濁液を、免疫細胞集団が濃縮される密度勾配で重層した。

【０６７５】

A.免疫細胞

フローサイトメトリーによる評価時の血液中のCAR+T細胞レベルおよび免疫細胞レベルを図3A～3Dに示す。CPA前処置により、血中において循環CD45＋生細胞（図3A）、CD11b+細胞（図3B）、内在性T細胞（図3C）および内在性B細胞（図3D）の除去がもたらされ、これは、CAR+T細胞の投与後、少なくとも72時間、下がり続けた。抗マウスCD19 CAR+T細胞が追加で投与されたマウスでは、CPA単独により内在性循環B細胞が除去されたが、B細胞形成不全が24時間以内に有意に増加した（図3D）。循環CAR+T細胞レベルを細胞輸注後48時間目に検出し、72時間目まで拡大増殖し続けた（図3E）。マウス抗CD19 CAR-T細胞の投与後のCAR+T細胞のCD4:CD8の比によって示されるように、ほぼすべての循環CAR+T細胞が特に早期の時点でCD4+細胞であった（図3F）。非形質導入T細胞では、血中のCAR+T細胞のCD4細胞:CD8細胞の比は、muCAR-T細胞の投与後、変化していた（図3G）。

【０６７６】

CAR+T細胞および内在性T細胞の存在をフローサイトメトリーにより、それぞれCAR+T細胞の投与後48時間目の表面マーカーThy1.1およびThy1.2に基づいて評価した。図4Aは、CAR-T投与後48時間目の血中、脾臓および脳における例示的なフローサイトメトリーの結果を示す。図示のように、対照（モック）T細胞は血中および脾臓において検出可能であり、一方、マウス抗CD19 CAR-T細胞は脳において検出された。この結果は、脳内へのCAR-T細胞特異的細胞層浸潤と整合する。後述するように、CPA＋muCD19 CAR-T細胞を投与され

たマウスに由来する試料におけるICAM-1、VCAM-1、E-セレクチンおよびP-セレクチンの発現の上方調節を示すRNA-Seq解析は、脳内へのCAR-T細胞の浸潤が神経炎症の存在および/または内皮細胞接着分子の上方調節を示し得るという仮説を支持し得る。

【０６７７】

図4Bに示されるように、マウスの脳におけるmuCD19 CAR-T細胞の存在がすべての評価時点で観察され、CAR-T細胞の輸注後72時間では早期の時点と比べて高い絶対数が観察された。脳におけるCAR+T細胞のうち、ほぼすべてがCD4+T細胞であった（図4C）。CPA前処置により、内在性T細胞（図4D）および内在性B細胞（図4F）を含む脳組織内の免疫細胞が除去された。CPA＋muCD19 CAR-T細胞の投与から72時間後、脳において、対照のCPA単独またはCPA＋モックT細胞を投与されたマウスと比べて大きな絶対数の内在性T細胞（図4D）、内在性B細胞（図4F）、CD45+細胞（図4G）およびCD11b+細胞（図4H）がみられた。この結果は、CPA＋マウス抗CD19 CAR-T細胞の投与後、経時的に脳内へと浸潤する免疫細胞レベルが上昇することと整合する。図4Eは、全T細胞に対するパーセントとして、マウスにおけるCD4+細胞のパーセンテージが処置群間で同様であったことを示す。

【０６７８】

Thy 1.1+発現による検出時、CAR+T細胞の投与後24時間以内に肝臓において、ならびに48時間以内に脾臓および腎臓においてマウス抗CD19 CAR-T細胞の増加がみられた。脳組織内で観察されたものと同様、脾臓、腎臓および肝臓内のCAR+T細胞の大部分がCD4+であった。CPAでの処置により、これらの組織内で内在性T細胞、B細胞、CD45+細胞およびCD11b+細胞を含む免疫細胞の除去がもたらされた。加えて、CPA＋CAR-T処置マウスから収集した細胞の投与後72時間目、CPA-モック処置マウスと比べてCD4+であるT細胞のパーセンテージの少しだが有意な低下が肝臓、脾臓および腎臓において観察された。その他の処置群と比べると、マウス抗CD19 CAR+T細胞の投与により、免疫細胞、特にCD11b+細胞のパーセンテージが脾臓において投与後24時間以内に増大し、腎臓においては投与後72時間までにB細胞の絶対数が増加した。肝臓において、CPA＋CAR-Tマウスから得られた組織内ではT細胞投与後48時間目および72時間目、CPA-モック処置マウスの肝臓と比べて有意に少ないT細胞が観察された。

【０６７９】

B.脳組織のRNAシーケンシング（RNA-Seq）

RNA-Seqによるトランスクリプトーム解析のため、各脳組織試料由来のRNAを得、断片化し、シーケンシング用の相補的DNA（cDNA）ライブラリーを作成するために使用した。リード数を処理し、カウント数を正規化して対数変換した（log2）。

【０６８０】

図5Aに示されるように、抗マウスCD19 CAR発現を、抗マウスCD19 CAR構築物のscFv断片とアラインメントされた配列のリード数を定量することにより検出した。抗マウスCD19 scFvをコードする転写物がCPA＋CAR-T群から収集された脳組織内に検出され、これらの転写物の脳内レベルは、検査した時点を通して高かった（図5A）。RNA-シーケンシングの結果は、脳内への抗マウスCD19 CAR-T細胞の浸潤の可能性を示す。

【０６８１】

RNA-Seqによるゲノムワイド発現解析により、マウスの脳において発現するおよそ17,589個の遺伝子が同定され、これらの遺伝子のうち、3,558個の遺伝子は、CPA＋CAR-T細胞で処置されたマウスの脳において、未処置マウスの脳と比べて差次的に発現した（CPA＋CAR Tではp＜0.05およびlog2変化倍数＞0.5に対して他のすべての処置群では0；p＞0.05）。307個の遺伝子の発現は、少なくとも1つの条件において1.4を超えるlog2変化倍数およびp＜0.05の統計学的有意性を有した。CPA＋CAR-T処置マウスの脳は、CPA単独またはCPA-モック処置マウスの脳より多数の差次的発現遺伝子、すなわち、未処置群と比べて有意に異なる発現を有する遺伝子を有した。差次的に発現する遺伝子の数は、muCD19CAR-T細胞の投与後24時間目から72時間目までの漸増時間で得られた脳試料中において増加した。階層的クラスタリング解析を行った。図6Aに示されるように、クラスタリング解析により、抗マウスCD19 CAR T細胞で処置されたマウスの脳において、対照群と比べて差次的な遺伝子

発現プロフィールが確認された。

【０６８２】

図6Bに示されるように、オントロジーエンリッチメント解析により、CPA＋CAR-T処置マウスの脳において同定された3,558個の差次的に発現した遺伝子のうち、30種の遺伝子オントロジー（GO）カテゴリーが、CPA＋CAR-T処置マウスの脳における差次的に発現した遺伝子の中で最大提示を有することが明らかになった。これらには、サイトカイン活性、インターフェロンに対する応答、MHCクラスIによる抗原プロセッシング、自然免疫、および血管の形態形成に関するGOカテゴリーが含まれた。このような結果は、CPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置後の脳において観察された転写応答における炎症の関与と整合する。

【０６８３】

脳において、CPA＋CAR-Tの投与後では差次的に上方調節されるが、CPA単独またはCPA＋モックの投与後では差次的に上方調節されない種々のGO分類における例示的な遺伝子には、接着分子の遺伝子（例えば、図7Aおよび7Bに示したVCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチンおよびCD31（PECAM-1））；免疫応答と関係する遺伝子（例えば、図7Cおよび7Dに示したようなGbp2、Gbp4、Gbp5およびGbp9）；血管新生と関係する遺伝子（例えば、図7E～7Gに示したようなAngpt2、Angpt14、Hif3a、Lrg1、Mmrn2およびXdh）；ステロール代謝プロセスと関係する遺伝子（例えば、図7H～7Jに示したようなAcer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1）；酸化ストレスおよび抗酸化防御に関与する遺伝子（例えば、図7K～7Mに示したようなNcf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2）；ならびに一酸化窒素シグナル伝達経路に関与する遺伝子（例えば、図7Nおよび7Oに示したようなNcf1、Nos3、Scara3）が含まれた。サイトカイン（例えば、図7Pに示したようなIL-4、IL-6およびGM-CSF）をコードする遺伝子は差次的に発現することが観察された。同様に差次的に発現する他の例示的な遺伝子には、他のGOカテゴリーのもの（例えば、図8に示したようなCD274（PD-L1としても知られる）、Tgtp1、およびVwf）が含まれた。

【０６８４】

要約すると、RNA-seqによるゲノムワイド発現解析の結果により、CPAとマウス抗CD19 CAR-T細胞での処置により、CPA＋CD19 CAR-T-処置マウスの脳において、対照と比べて数百種の遺伝子の転写応答がもたらされることが明らかになった。この遺伝子オントロジーエンリッチメント解析は、マウスモデルにおけるCPAとマウス抗CD19 CAR-T細胞の投与後の炎症応答および血管応答、例えば、炎症、血管新生、内皮活性化および酸化ストレスのいくつかの遺伝子マーカーの有意な上方調節と整合した。

【０６８５】

C.血液分析

血清化学検査プロフィールを、未処置、CPA単独、CPA＋モックおよびCPA＋CAR-T処置のマウスからCAR+T細胞の投与後24時間目、48時間目および72時間目ならびに5日目に採取した血清試料において解析した。血清は-20℃で保存した後、完全血清化学検査パネルについて、例えば、血清グルコース、アルブミン、アルブミンとグロブリンの（A/G）比、グロブリン、総タンパク質、カルシウム、リン、ALT、ASTおよびBUN酵素のレベルを解析した。

【０６８６】

血清グルコースレベル（図9A）および血清アルブミンレベル（図9B）は、CPAと抗マウスCD18 CAR-T細胞での処置後のマウスでは他の処置群と比べて変化していた。未処置マウス由来の試料のレベルと比べていずれかの処置による血清グロブリンレベルに有意差は観察されなかったが、CPA単独、CPA＋モックT細胞、およびCPA＋CAR-T細胞で処置されたマウスは、図9Cに示したような細胞処置後の種々の時点で有意に低い値の血清アルブミンとグロブリンの比（A/G比）を示した。細胞処置後5日目のCPA＋CAR-T処置マウスから採取した血清試料では低い値の血清カルシウムレベルが観察された（図9D）。いずれの処置群においても血清リン、ALT、ASTまたはBUNレベルに有意な変化は観察されなかった。血清アルブミンおよびグルコースのレベルの低下は、CAR+T細胞療法薬に対する毒性が起こって

いる部のヒト対象でみられる炎症応答と整合する。

【０６８７】

実施例5:毒性のマウスモデルと関連する体重および病状の評価.

マウスにCPA単独、CPAとモック細胞組成物（CPA＋モック）およびCPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞組成物（CPA＋CAR-T）を実質的に実施例2に記載のようにして投与した。また、未処置マウスを対照群として使用した。この試験では、どちらも合計5×10^6個の細胞のモック細胞組成物およびCAR-T細胞組成物を各マウスに投与した。マウスに麻酔し、PBSを経心腔的に灌流させ、致死させた。組織を、組織学による解析のために収集した。

【０６８８】

細胞組成物での処置後24、48および72時間目にすべての群の体重を測定した。図10に示されるように、CPAで処置されたすべての群のマウスは、24時間以内に検出可能な体重減少を示し、CPA＋CAR-Tで処置されたマウスでは96時間目に、CPA＋モックT細胞で処置されたマウスと比べてさらなる体重減少が観察された。

【０６８９】

血管系に対する処置の効果を評価するため、各処置群のマウスに、エバンスブルー色素に結合させたおよそ70,000 MWのアルブミンを、細胞輸注後72時間目に注射した。いずれの処置群から収集された脳においても血管漏出または血液脳関門破壊の形跡は、エバンスブルー染色では観察されなかった。

【０６９０】

脳、脾臓、肝臓、腎臓および肺由来の組織を組織病理学について検査した。病状の尺度として、組織球性・肉芽腫性浸潤を評定し、重症度スコア1～5で等級付けし、スコア5が最も重度の病状を示し、スコア0は組織内に病状が検出されないことを示した。組織球性・肉芽腫性浸潤のスコア付けにより、CPA＋CAR-T処置マウスの肝臓および肺組織において有意な病状が存在することが示された（図11AおよびB）。すべてのCPA処置群の脾臓において病状が観察され、CPA＋CAR-T処置マウスの脾臓で最も高い度合の重症度が示された（図11C）。加えて、軽微な壊死がCPA＋CAR-T処置マウスの脾臓および肝臓において観察された。いずれの群の脳組織にも有意な病状は観察されなかった。

【０６９１】

実施例6:毒性のマウスモデルに対する抗原発現腫瘍量の効果の評定

マウスにおけるB細胞形成不全後の毒性に対する腫瘍量の効果を検討するため、BALB/cマウスにCD19発現A20細胞を、CPAとマウス抗CD19 CAR-T細胞での処置の前に注射した。A20細胞は、BALB/cAnNマウスの自然発生細網細胞新生物に由来するBリンパ球の細胞株である。この細胞株は、BALB/cマウスの亜系統の個体の細胞から最初に誘導されたため、この細胞はBALB/cマウスに対してシンジェニックであり、免疫適格BALB/cマウスに、免疫応答を誘発することなく投与することができる。

【０６９２】

BALB/cマウスにA20細胞を静脈内注射した。26日後、腫瘍なしのマウスまたはA20細胞を受けたマウスに250 mg/kg CPAをi.p.注射し、一部の群には24時間後、5×10^6個の各々、実施例1に記載のようにして作製した抗マウスCD19 CAR+T細胞またはモックT細胞を、実質的に実施例2に記載の手順に従って投与した。表E3に処置群を示す。

【０６９３】

（表E3）A20腫瘍担持処置群

群	説明	A20細胞	CPA	muCAR-Tまたはモック
1	未処置	腫瘍なし	-	-
2	CPA+モック	腫瘍なし	250 mg/kg	5 x 106モックT
3	CPA+CAR-T	腫瘍なし	250 mg/kg	5 x 106 muCAR-T
4	A20 単独	A20 (i.v.)	-	-
5	A20+CPA	A20 (i.v.)	250 mg/kg	-
6	A20+CPA+モック	A20 (i.v.)	250 mg/kg	5 x 106モックT
7	A20+CPA+CAR-T	A20 (i.v.)	250 mg/kg	5 x 106 muCAR-T

【０６９４】
体重の測定を、モック細胞組成物およびCAR-T細胞組成物の輸注の24時間前、輸注時ならびに輸注の24、48および72時間後に行った。図12に示されるように、CPA＋CAR-T細胞を投与されたマウス、例えばA20＋CPA＋CAR-T処置マウスでは、他の処置群と比べてわずかに大きな体重減少がみられた。マウスの体温に差は観察されなかった。
【０６９５】
血管漏出および血液脳関門破綻の可能性を試験するため、各実験群の3匹のマウスに、モック細胞組成物またはCAR-T細胞組成物の輸注後3日目および6日目、テキサスレッドとコンジュゲートさせた3,000 MWのデキストラン、フルオレセインとコンジュゲートさせた10,000 MWのデキストラン、およびエバンスブルー色素に結合させたおよそ70,000 MWのアルブミンを注射した。マウスに麻酔し、PBSを灌流させ、致死させた。組織を、蛍光顕微鏡検査および組織学染色による解析のために収集した。
【０６９６】
テキサスレッド、フルオレセインおよびエバンスブルー色素を、未処置マウス、CPA＋CAR-TマウスまたはA20＋CPA＋CAR-Tの脳試料内の血管において血液脳関門破綻の指標としての管外遊出の形跡についての蛍光顕微鏡検査により画像化した。脳の表面上の軟膜の血管壁および脳ニューロピル内の毛細管における中空管腔および染色が、すべての試料のすべての染色で観察された。血管外空間には染色によるシグナルは観察されず、検出可能な管外遊出はないことが示された。
【０６９７】
組織学検査のため、異なる処置群のマウスを、CAR-T細胞組成物またはモック細胞組成物の輸注後3日目および6日目に致死させ、肝臓および脾臓の組織を収集し、髄外造血および組織球性/肉芽腫性浸潤物について検査した。また、脾臓をリンパ球系の除去および線維形成についても検査した。これらのパラメータを重症度スコア1～5で等級付けし、スコア5が最も重度の病状を示し、スコア0は病状が存在しないことを示した。
【０６９８】
図13Aに示されるように、リンパ球系の除去は、CPAでの処置を受けたすべての群から収集された脾臓において観察された。骨髄の傷害と再生を示す髄外造血（図13B）および線維形成（FIG.13C）は、CAR-T細胞組成物での処置後6日目に収集したCPA＋CAR-TおよびA20＋CPA＋CAR-Tでの処置マウスの脾臓において観察された。浸潤（図13D）は、CAR-T細胞組成物での処置後3日目および6日目に収集したCPA＋CAR-TおよびA20＋CPA＋CAR-Tでの処置マウスの脾臓において観察された。図14Aおよび14Bに示されるように、髄外造血および組織球性/肉芽腫性浸潤は、それぞれ、CAR-T細胞組成物またはモック細胞組成物の投与後3日目および6日目のマウスから収集された肝臓においてのみ観察された。脾臓組織で観察されたものと同様、髄外造血および浸潤は、CAR-T細胞処置マウスから収集された肝臓においてのみ観察された。
【０６９９】
また、腫瘍量も、組織学検査により処置マウスにおいて評価した。A20腫瘍塊は、A20単独、A20＋CPA、およびA20＋CPA＋モック処置群の一部の肝臓（図15A）および脾臓（図15B）の組織において観察されたが、A20＋CPA＋CAR-T細胞で処置した群では観察されなかった。A20＋モックおよびA20＋CPAでは、腫瘍は退縮を示した。抗マウスCD19 CAR細胞による処置では、肝臓および脾臓の腫瘍の消失がもたらされた。
【０７００】
実施例7:毒性のマウスモデルにおけるCAR-T細胞用量の効果の解析
抗マウスCD19 CAR+T細胞を10×10^{6}細胞/mLの用量で投与したこと以外は実質的に実施例2に記載の方法を用いて、マウスを処置した。BALB/cマウスに250 mg/kgのシクロホスファミド（CPA）をi.p注射し、24時間後、10×10^{6}個の、実施例1に記載のようにして作製したマウスCAR発現T細胞または非標的（対照）細胞を投与した。
【０７０１】
体重および体温の測定を、細胞組成物の輸注の24時間前、輸注時、および輸注後5日間

、毎日行った。図16Aに示されるように、CPAを投与されたマウスはすべて、未処置対照と比べて低体重を示した。抗マウスCD19 CAR+T細胞でマウスを処置すると、CPAのみで処置されたマウスと比べて、より大きな体重の減少が示されたが、非標的対照抗ヒトCD19 CAR+T細胞では示されなかった。図16Bに示されるように、体温に関しても同様の効果がみられた。抗マウスCD19 CAR処置マウスの低体重は、細胞輸注後6日目までにCPA単独のマウスおよびCPA＋非標的対照CAR-T処置群と同様のレベルまで回復した。体温は5日目までに回復した。

【０７０２】

マウスを細胞輸注後5日目に致死させ、脳を、ウェット/ドライ（wet-dry）法を用いて脳水分含量について検査した。脳をマウスから取り出し、直後に重量計測して脳の湿重量を得た。次いで、脳を約65℃のインキュベータオーブン内で72時間乾燥させた。72時間目に脳の重量を再度計測して脳の乾燥重量を得た。乾燥重量に対する湿重量の比を比較することによって脳浮腫を推定した。組織の水分含量パーセントは、式：BWC＝［（湿重量－乾燥重量）/湿重量］×100を用いて計算した。この試験の5日目のマウスの脳の水分含量を図16Cに示す。

【０７０３】

また、これらのサイトカインをコードするmRNAのレベル上昇も、抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置後の脳組織において検出された（図7G）。

【０７０４】

実施例8:A20腫瘍担持マウスにおけるCPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置の効果

A20腫瘍担持マウスにCPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞を投与し、種々のパラメータについて評定した。BALB/cマウスに、2×10^5個の実施例6に記載のものと同様のCD19発現A20腫瘍細胞をi.p.注射した。18日後、CPAとCAR-T細胞での処置を開始した。CAR-T細胞での処置では、10×10^6個の実施例1に記載のようにして作製した抗マウスCD19 CAR-T細胞または非標的抗ヒトCD19 CAR-T細胞をマウスに注射した。また、対照群には、A20腫瘍細胞単独（A20のみ）またはA20腫瘍細胞とCPAを注射したものを含めた。組織および血液試料を各時点で4～8匹のマウスから採取した。

【０７０５】

A.血清サイトカインレベル

血清試料をCAR-T細胞での処置後0、2、4および5日目に採取し、サイトカインを実質的に実施例3に記載のようにして測定した。CPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞で処置した動物は、対照と比べて高いレベルの血清サイトカインを有することが観察された。図18A～18Jに示されるように、血清IFN-ガンマ（図18A）、TNF-アルファ（図18B）、GM-CSF（図18C）、IL-2（図18D）、IL4（図18E）、IL-5（図18F）、IL-6（図18G）、IL-10（図18H）、MIP-1b（図18I）およびMCP-1（図18J）レベルの検出可能な上昇が、抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置後0日目～5日目の間に検出された。この試験で高い値であった血清サイトカインの高いレベルは、抗CD19 CAR-T療法での処置後に毒性を示すことが観察されているというヒト対象で観察されるものに相当し得る。

【０７０６】

また、アンジオポエチン-1（ANG-1）およびアンジオポエチン-2（ANG-2）の血清レベルの調節不全も、Cy＋muCD19 CAR Tでの処置後に観察された。CPA（シクロホスファミドまたはCy）と抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置後、抗ヒト（モック）CD19 CAR-T細胞での処置またはCAR-T細胞なし（A20細胞単独）と比べて高い値の血清アンジオポエチン2対アンジオポエチン1の比（Ang-2:Ang-1）が観察された（図18K）。高い値のAng-2:Ang1比は、敗血症、脳水腫および血液脳関門機能不全となる転帰不良と相関し得、高い値のAng-2はいくつかの態様において、CAR-T細胞での処置後の重度のサイトカイン放出症候群の潜在的血清バイオマーカーである。

【０７０７】

B.脳内T細胞浸潤

脳組織をT細胞浸潤について、免疫組織化学検査（IHC）によって検査した。抗マウスCD

19 CAR-T細胞または抗ヒトCD19 CAR-T細胞を注射したA20腫瘍細胞担持マウスを、CAR-T細胞の注射後5日目に致死させ、経心腔的に灌流した。脳を収集し、大脳縦裂に沿って二等分した。片方の矢状切片を、免疫蛍光顕微鏡検査によってBBBの透過性を評価するために凍結させ、もう片方は、組織学検査およびIHCのために保存した。切片を抗CD3抗体で染色した。抗マウスCD19 CAR-T細胞で処置されたマウスの脳ではニューロピル内に、マウス抗ヒトCD19 CAR-Tより多数のCD3+細胞が検出された。このようなデータは、抗マウスCD19 CAR-T細胞指向性の脳内浸潤と整合する。

【０７０８】

また、脳をサイトカインの存在についても解析した。サイトカインは、CAR-T注射の48時間後に収集した灌流脳組織において実施例3に記載の場合と同様に測定した。図17に示されるように、IL-4、IL-6、およびGM-CSFの脳内レベルが、CPAと抗マウスCD19 CAR-T細胞での処置後、他の処置群と比べて上昇した。

【０７０９】

C.脳内遺伝子発現

遺伝子発現解析をRNA-Seqにより、CAR-T細胞の注射後48時間目に致死させて経心腔的に灌流し、この時点で脳を収集して液体窒素中でフラッシュ凍結して保存したマウスの脳において実施した。RNA-Seqは、実質的に実施例4に記載のようにして行った。ゲノムワイド発現解析により、検査したマウスの脳において、バックグラウンドを超えて発現している17,783個の遺伝子が同定され、そのうち1,822個の遺伝子は、シクロホスファミド（Cy）と抗マウスCD19 CAR-T細胞の投与後、対照と比べて差次的に発現すると判断された。

【０７１０】

階層的クラスタリング解析を、安定的に発現する（5 TPM（transcripts per million）超）と判断された遺伝子について行った。図19Aに示されるように、クラスタリング解析により、抗マウスCD19 CAR T細胞で処置されたA20腫瘍担持マウスの脳では、対照群と比べて差次的な遺伝子発現プロフィールが確認された。

【０７１１】

遺伝子オントロジーエンリッチメント解析を、cyと抗マウスCD19 CAR-Tでの処置後、差次的に発現する（DE）と判断された1822個の遺伝子について、発現すると同定された17,783個の遺伝子と対比して行った。図19Bは、1822個の差次的に発現する（DE）遺伝子についてのエンリッチメントに基づいた上位20個の遺伝子オントロジー（GO）タームを示し、陰影はエンリッチメントのQ値、log10に対応する。これらのGOタームは、サイトカイン刺激に対する細胞応答（cellular response to cytokine stimulus：83/1822個のDE遺伝子に対して419/17783個の発現遺伝子）、抗原プロセッシングおよび抗原提示（antigen processing and presentation：30/1822個のDE遺伝子に対して101/17783個の発現遺伝子）、ウイルスプロセス（viral process：87/1822個のDE遺伝子に対して475/17783個の発現遺伝子）、多細胞生物の細胞プロセス（multi-organism cellular process：75/1822個のDE遺伝子に対して478/17783個の発現遺伝子）、血管新生（angiogenesis：78/1822個のDE遺伝子に対して414/17783個の発現遺伝子）、活性酸素種の代謝プロセス（reactive oxygen species metabolic process：50/1822個のDE遺伝子に対して227/17783個の発現遺伝子）、タンパク質修飾プロセスの負の調節（negative regulation of protein modification process：85/1822個のDE遺伝子に対して492/17783個の発現遺伝子）、細胞の形態形成の調節（regulation of cell morphogenesis：82/1822個のDE遺伝子に対して447/17783個の発現遺伝子）、細胞接着の正の調節（positive regulation of cell adhesion：64/1822個のDE遺伝子に対して347/17783個の発現遺伝子）、共生生物の宿主への付着（adhesion of symbiont to host：9/1822個のDE遺伝子に対して15/17783個の発現遺伝子）、細胞-基質間接着（cell-substrate adhesion：55/1822個のDE遺伝子に対して289/17783個の発現遺伝子）、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング（chaperone-mediated protein folding：16/1822個のDE遺伝子に対して46/17783個の発現遺伝子）、ペプチジル-チロシン修飾（peptidyl-tyrosine modification：50/1822個のDE遺伝子に対して270/17783個の発現遺伝子）、走性（taxis：79/1822個のDE遺伝子に対して488/17783個の発現遺伝子）

、他の生物体に対する防御応答（defense response to other organism：73/1822個のDE遺伝子に対して443/17783個の発現遺伝子）、ステロールの生合成プロセス（sterol biosynthetic process：15/1822個のDE遺伝子に対して48/17783個の発現遺伝子）、ペプチドに対する応答（response to peptide：51/1822個のDE遺伝子に対して287/17783個の発現遺伝子）、窒素化合物に対する細胞応答（cellular response to nitrogen compound：68/1822個のDE遺伝子に対して416/17783個の発現遺伝子）、アクチンフィラメントの組織化（actin filament organization：55/1822個のDE遺伝子に対して318/17783個の発現遺伝子）、および神経細胞突起の発達の調節（regulation of neuron projection development）であり、抗原プロセッシングおよび抗原提示ならびに血管新生に関するカテゴリーが含まれた。

【０７１２】

このモデルにおいてCAR療法後に差次的に発現する個々の遺伝子および遺伝子カテゴリーをこの試験において同定した。かかる遺伝子およびカテゴリーには、いくつかの態様において神経炎症および神経毒性における関与を有する遺伝子、例えば、TGF-ベータの遺伝子、アンジオポエチン1および2、VWF、toll様受容体の遺伝子および関連カテゴリー、接着または血管新生もしくは血管の変化に関与する遺伝子、例えば、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Aqp4（アクアポリン-4）、Tlr4（toll様受容体4）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Sele（E-セレクチン）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）、Angpt2（アンジオポエチン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）が含まれた。差次的発現遺伝子およびカテゴリーには、炎症および血管の変化と関連するもの（例えば、図19C（Tgfb3、Aqp4、Tlr4、Adipoq、Aif1、Ccl2、Angpt1、Tlr2、Tgfb2、Sele、Vwf、Angpt2、CD68、Edn1、セルピン1、Tgfb1）および19D参照；免疫応答と関連するもの、例えば、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）およびGdp9（グアニル酸結合タンパク質9；図19E）；血管新生と関連するもの、例えば、Angpt14（アンジオポエチン様4）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mmrn2およびXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ；図19Fおよび19G）；ステロール代謝プロセスと関連するもの、例えば、Acer2、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）およびSult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1；図19Hおよび19I）；ならびに接着分子と関連するもの、例えば、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）およびTNF（図19Jおよび19K）が含まれた。抗マウスCD-19 CAR-T細胞で処置したマウスは、サイトカイン、ケモカインおよびMHCタンパク質をコードする遺伝子、例えば、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）ならびにCIITA（クラスIIトランス活性化因子；図19Lおよび19M）の発現の変化を有した。差次的に発現する他の例示的な遺伝子には、CD274およびTgtp（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1；図19N）などのものが含まれた。

【０７１３】

実施例9:毒性のマウスモデルの脳組織内での個々の遺伝子の発現の評価

実施例3および8に記載のRNA-seq実験により抗マウスCD19 CAR発現細胞で処置されたマウスにおいて差次的に発現すると確認された例示的な遺伝子を、脳組織においてイン・サイチュ・ハイブリダイゼーション（ISH）によって評定した。実施例1に記載のようにして調製した、クライオ凍結された抗マウスCD19 CAR-T細胞（muCAR-T）組成物およびモックT細胞（対照）組成物を解凍し、実施例8に記載の場合と同様に、T細胞の注射の17日前にお

よそ200,000個のA20細胞を先に注射してT細胞の注射の1日前に250 mg/kgのCPAを投与したマウスに注射した。マウスを、細胞での処置の2日後または5日後のいずれかに致死させ、脳を採取し、イン・サイチュ・ハイブリダイゼーション（ISH）を行った。簡単には、切片を、差次的に発現すると確認された特定の遺伝子：Gbp5、Vwf、またはSelpにハイブリダイズするプローブを用いたISHに供した。スライドを洗浄してハイブリダイズしていない過剰のプローブを除去し、染色し、ハイブリダイズしたプローブを可視化し、組織学的染色を用いて処理した。2日目と5日目の結果を表E4に要約する。

【０７１４】

（表E4）脳組織で差次的に発現する例示的な遺伝子のISH染色の概要

遺伝子	説明	結果
Gbp5	IFN-ガンマ 誘導性遺伝子	2日目: • 対照では陽性細胞は稀であり低発現である • muCAR-T処置マウスの脳の全領域において、 高発現の細胞が多くみられた – ほとんどの内皮細胞は陽性であった – 陽性染色について異種性の他の細胞型、 例えば、ミクログリアおよび星状細胞 5日目: • muCAR-T処置マウスの脳内において、 発現レベルは2日目より低いようであったが、 陽性細胞は依然として多くみられた
Vwf	凝固における 役割	5日目: • muCAR-T処置マウスの脳において、 対照と比べて発現が増大した
Selp	内皮活性化の マーカー	2日目: • muCAR-T処置マウスの髄膜の内皮細胞において、 対照と比べて発現が増大した 5日目: • muCAR-T処置マウスの脳内で、Selp発現陽性の 一部の内皮細胞が観察された

【０７１５】

表E4に記載のISHの結果は、CPA処置マウスに対する抗CD19マウスCAR-T細胞の投与後における内皮細胞の活性化と整合した。いくつかの局面において、内皮活性化は、少なくとも一部において、マウスモデルで観察される病状または表現型に寄与する場合があり得、免疫療法薬での処置後の毒性を予防または低減する介入候補を試験するための読み出し情報としての機能を果たし得る。さらに、一般的な炎症マーカーであるGbp5の高発現が、抗CD19マウスCAR-T細胞で処置されたマウスにおいてmuCAR-T細胞周囲の浸潤細胞のみならず脳の全領域で観察されたという観察結果は、炎症が全身性サイトカインによるものであるという観察結果と整合する。

【０７１６】

表E4に記載の差次的発現遺伝子に加えて、脳組織内でのIFN-ガンマ、IL-6およびCD3の発現を調べるためにISHを行った。IFN-ガンマ発現またはIL-6発現について陽性の細胞を、muCAR-T細胞を注射したマウスからそれぞれ5日目または2日目と5日目の両方に採取した脳において観察したが、いずれかの遺伝子について陽性に染色された細胞は非常に稀であった。この結果は、脳全体の炎症および内皮細胞の活性化に至り得る、CAR-T細胞の投与後の脳における全身性サイトカインの増加の可能性とさらに整合する。たまにCD3につい

て陽性の細胞が、muCAR-T細胞を注射したCPA処置マウスの脳で観察された。CD3陽性細胞は、脳におけるT細胞、場合によってはCAR+T細胞の存在と整合した。5日目は2日目と比べて、より多数のCD3陽性細胞が観察されたが、Gbp5染色は5日目と比べて2日目の方が多く、2日目の炎症が全身性サイトカインによって引き起こされていることと整合した。

【０７１７】

実施例10:神経毒性のマウスモデルにおける脳の病状の観察結果

免疫適格BALB/cマウスに、実施例8に記載の場合と同様に、およそ2×10^5個のA20細胞を尾静脈への静脈内注射によって注射し、16日後、マウスに250 mg/kgのCPAをi.p.で、続いて24時間後、抗マウスCD19 CAR-T細胞（muCAR-T；実施例1に記載のようにして調製した）組成物またはモックT細胞（対照）組成物のいずれかの注射によって注射した。マウスをT細胞投与後2日目および5日目に致死させた。A20細胞のみを注射したマウスは2日目の時点で致死させ、対照として使用した。肝臓、脾臓および脳の組織を切片化し、ヘマトキシリンとエオシンで染色し、病状の徴候について検査した。

【０７１８】

2日目の時点ですべての群から収集された脳ではおおむね、なんら認められ得る病状の徴候は示されなかった。しかしながら、5日目の時点では、muCAR-T細胞を投与されたマウスは、間脳および小脳を含む種々の脳領域の実質に、および程度は低いが髄膜にもごく軽度から軽度の多巣性の血管外赤血球（急性出血）を示した。このような結果は、このようなマウスでの脳出血と整合し、CAR-T細胞の投与後における重度の神経毒性および/または脳水腫の局面の研究ならびにCAR-T細胞の投与後における重度の神経毒性および/または脳水腫に対する介入の可能性の研究における、このモデルの有用性がさらに強調される。

【０７１９】

A20のみ投与マウスおよびモックCAR-T投与マウスから収集された肝臓には、肝臓新生組織形成が2日目の時点で観察され、5日目の時点では、ほとんどのモックCAR-T投与マウスで肝臓新生組織形成の組織学的消退が観察された。muCAR-T細胞を投与されたマウスでは、血管周囲、実質および類洞内に中等度から局所的に重度の多巣性から癒合性のリンパ球性および組織球性の肝炎が観察され、たまに血管内に小さいものから大きいものまでの円形細胞および稀に有糸分裂がみられた。加えてmuCAR-T細胞を投与されたマウスは、軽度から中等度の多巣性の肝壊死ならびに壊死巣周囲および程度は低いが肝臓全体の肝細胞のおおむね軽度の細胞質空胞化を示した。

【０７２０】

2日目の時点でA20のみ投与マウスおよびモックCAR-T投与マウスから収集された脾臓は一般的に、軽度のリンパ球系/白脾髄の除去を伴う軽度の赤脾髄過形成を特徴としていた。モックCAR-T投与マウスから5日目の時点で収集した脾臓には、軽度から中等度のEMHおよび細胞過形成の赤脾髄がみられ、たまに大型/異型細胞がみられたが有糸分裂は稀ないし皆無であった。muCAR-T投与マウスから2日目の時点で収集した脾臓は一般的に、白脾髄/リンパ球系の除去（軽度から中等度）；軽度のアポトーシス；中程度の細胞質といろいろな大きさの卵形の核を有する円形細胞（組織球、推定的）による辺縁帯の拡大、これによって赤脾髄も拡大する；軽度の好酸球性炎症および軽度の多巣性組織球性（推定的）細胞質空胞化および細胞内金褐色物質（ヘモジデリン、推定的）を伴う特徴を有した。

【０７２１】

muCAR-T細胞で処置されたマウスから収集された脳での急性出血の観察結果は、CAR-T細胞療法薬などの免疫療法薬と関連する神経毒性の機構およびその介入の可能性を究明するためのマウスモデルの使用と整合する。

【０７２２】

実施例11:いろいろなヒト対象における神経病理の評価および比較

神経病理の検死評価を、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように改変されたT細胞を含む治療用組成物での処置後にグレード4もしくは5の神経毒性を含む重度の神経毒性および/または脳水腫が発生した急性リンパ芽球性白血病（ALL）を有する4例の対象において行った。結果は一般的に、B-ALLの脳浸潤が要因であることが観察されなかったという結

論を支持する。さらに、脳水腫を有する患者では、水腫が細胞傷害性ではなく血管原性であることが観察される傾向にあった。脳水腫を有する患者では、血管周囲のフィブリンおよび赤血球の管外遊出により血液脳関門破壊が示唆された。しかしながら、なんら顕著なT細胞浸潤は存在しないようであり、脳またはCNS内のCAR T細胞の浸潤および/または活性化の結果、脳水腫が発生したのではなかったという結論と整合した。さらに、血管周囲においてびまん性のパターンの星状細胞およびミクログリアの損傷/活性化が、脳水腫が発生した対象の脳において観察された。この観察結果は、ミクログリアの活性化が、CAR-T細胞療法薬が投与された対象における脳水腫の発生の寄与因子であるという結論と整合した。加えて、脳水腫が発生した対象では星状細胞に対する不可逆的な損傷（星状神経細胞原形質拡大部断裂）が観察されたのに対して、グレード4の神経毒性を発現した対象では星状細胞の増殖が観察された。BBBの完全破壊およびその結果の血管原性浮腫は、グレード4の神経毒性を発現した対象では観察されなかった。脳水腫が発生しなかった対象では、限局性傷害に対する単純反応と整合しないびまん性のCD8+T細胞浸潤が観察された。

【０７２３】

抗CD19 CARを発現する改変細胞の投与を伴う別の試験では、完全奏効を示した対象の中で、2例の処置対象はCNS浸潤を有するDLBCL対象であった。これらの対象では、いずれのグレードの神経毒性も発現することなくCNSリンパ腫の完全消退が観察された。他の試験では、抗CD19 CAR T細胞で処置されたALLを有する対象において、神経毒性の発生と脳におけるCNS白血病（これはかかるCAR T細胞療法薬が奏効することが観察されている）の存在との間に明白な相関は観察されていない。したがって、神経毒性はCAR-T療法薬での処置後の一部の状況で起こり得るが、かかる神経毒性は、必ずしも脳における標的発現またはCNSにおけるCAR T細胞の活性の結果であるとは限らない可能性があり、CAR+T細胞による「オンターゲット」毒性に起因するものでない可能性がある。

【０７２４】

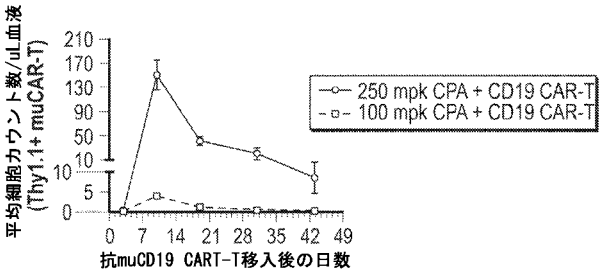
本発明は、例えば、本発明の種々の局面を例示するために提供される特定の開示された態様に範囲が限定されることは意図されない。記載される組成物および方法に対する種々の改変が本明細書における説明および教示から明らかになるであろう。かかる変形は、本開示の真の範囲および精神から逸脱することなく実施されてよく、本開示の範囲内に含まれることが意図される。

【０７２５】

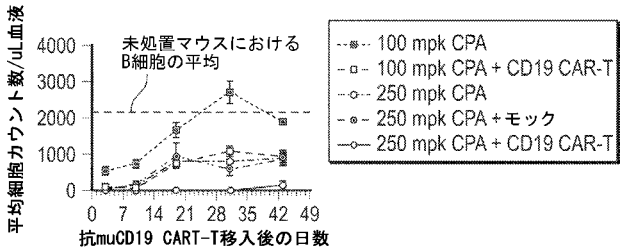
配列

#	配列	注釈
1	MASPLTRFLSLNLLLLGESIILGSGEA	マウスN末端CD8 アルファシグナル ペプチド
2	lqqsgaelvrpgtsvklsckvsgdtitfyymhfvkqrpgqglewig ridpedestkysekfknkatltadtssntaylklssltsedtatyf ciyggyyfdywgqgvmvtvs	1D3ラット モノクローナル 抗CD19抗体に 由来する抗マウス CD19可変重鎖
3	iqmtqspaslstslgetvtiqcqasediysglawyqqkpgkspqll iygasdlqdgvpsrfsgsgsgtqyslkitsmqtedegvyfcqqglt yprtfgggtklel	1D3ラット モノクローナル 抗CD19抗体に 由来する抗マウス CD19可変軽鎖
4	PRIPKPSTPPGSSCPP	マウスIgG3 ヒンジ領域
5	FWALVVVAGVLFCYGLLVTVALCVIWT	マウスCD28 膜貫通領域
6	SVLKWIRKKFPHIFKQPFKKTTGAAQEEDACSCRCPQEEEGGGGGY EL	マウス41BBの 細胞内シグナル 伝達ドメイン
7	RAKFSRSAETAANLQDPNQLYNELNLGRREEYDVLEKKRARDPEMG GKQQRRRNPQEGVYNALQKDKMAEAYSEIGTKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQTLAPR	マウスCD3の 細胞内シグナル 伝達ドメイン
8	MNPAISVALLLSVLQVSRGQKVTSLTACLVNQNLRLDCRHENNTKD NSIQHEFSLTREKRKHVLSGTLGIPEHTYRSRVTLSNQPYIKVLTL ANFTTKDEGDYFCELRVSGANPMSSNKSISVYRDKLVKCGGISLLV QNTSWMLLLLLSLSLLQALDFISL	マウス Thy1.1
9	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLE WLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAI YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	FMC63抗CD19 抗体に由来する 抗ヒトCD19可変重鎖
10	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKL LIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGN TLPYTFGGGTKLEI	FMC63抗CD19 抗体に由来する 抗マウスCD19 可変軽鎖

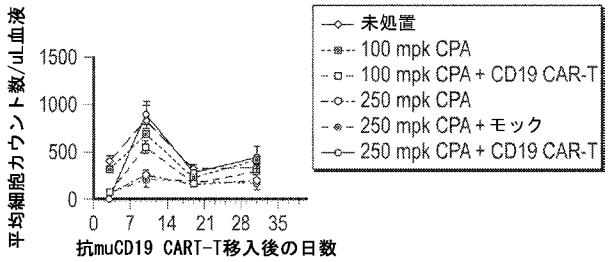
【図１Ａ】



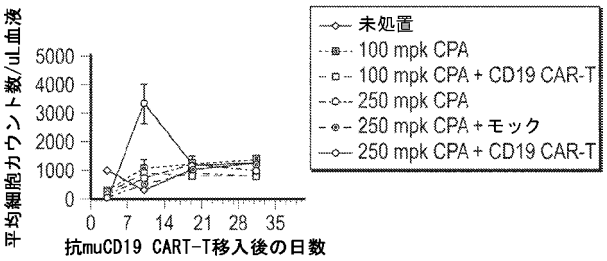
【図１Ｂ】



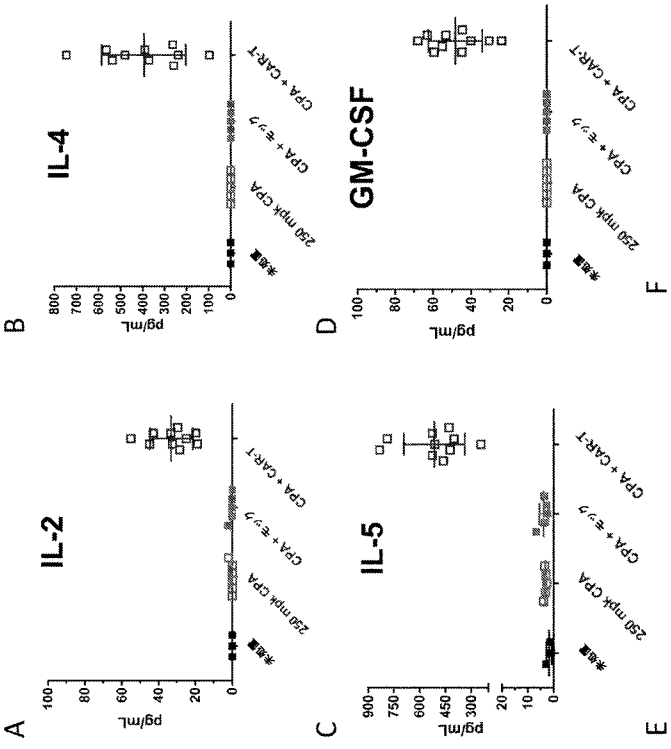
【図１Ｃ】



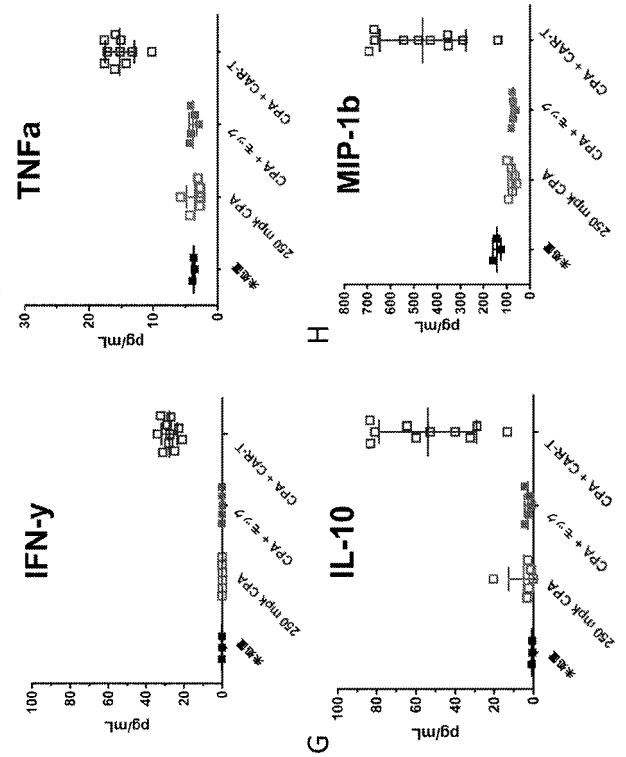
【図１Ｄ】



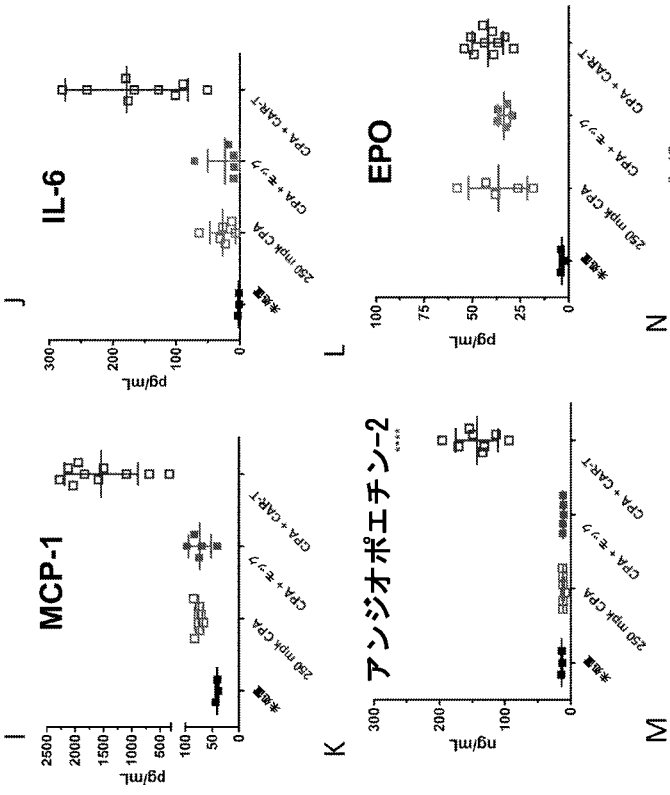
【図２Ａ－Ｄ】



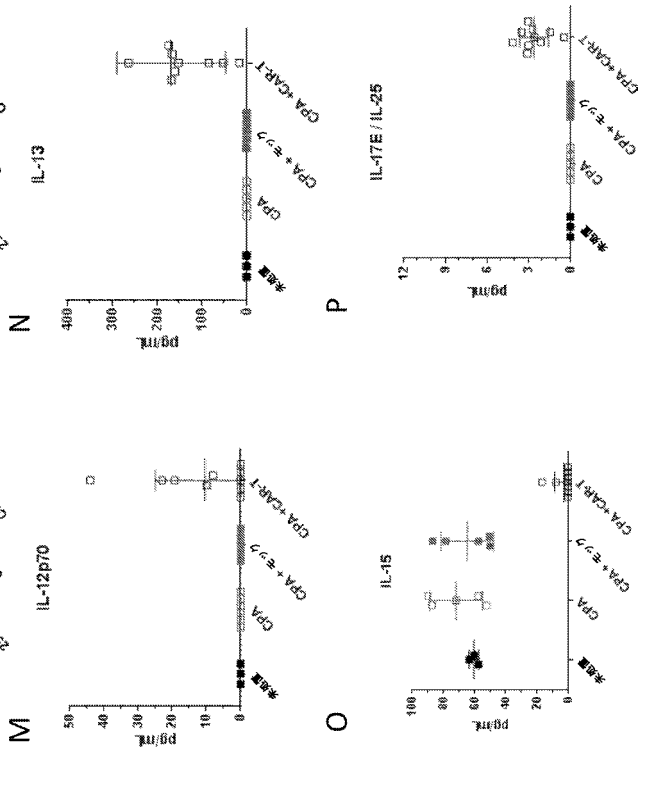
【図２Ｅ－Ｈ】



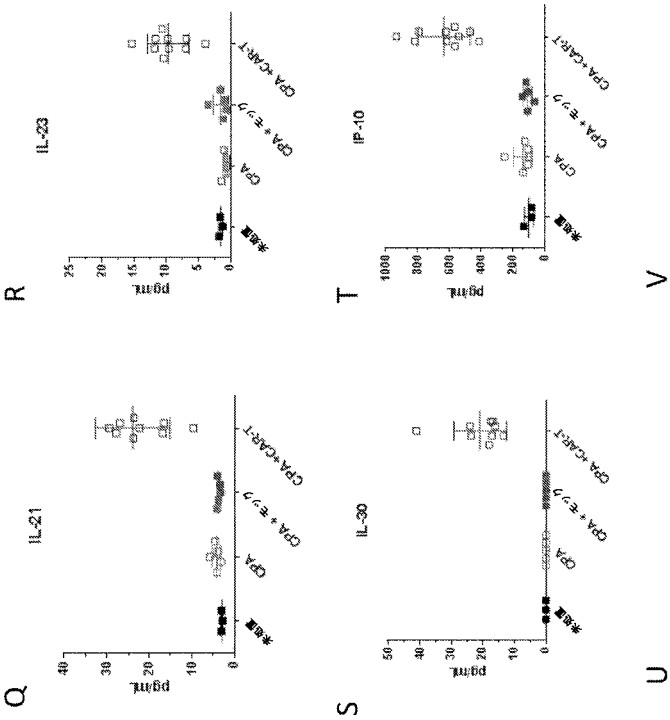
【図２Ｉ－Ｌ】



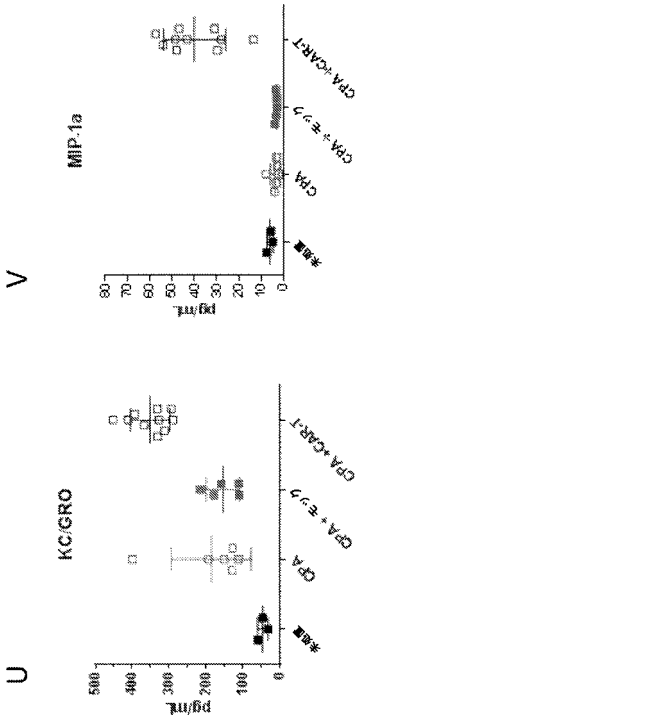
【図２Ｍ－Ｐ】



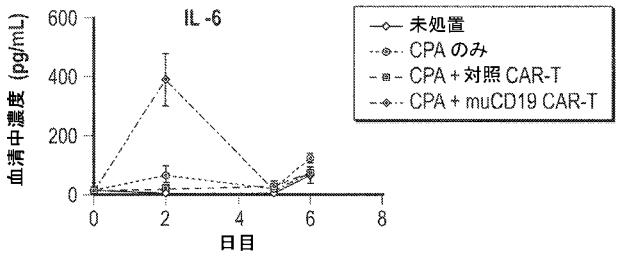
【図２Ｑ－Ｔ】



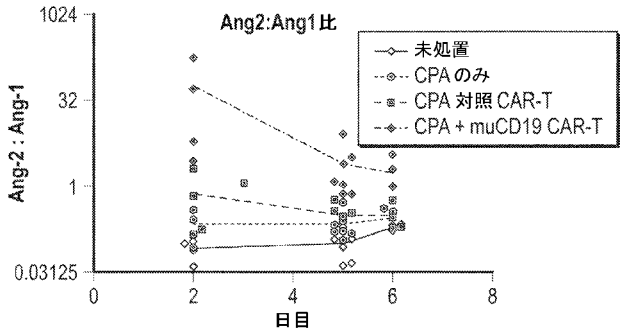
【図２Ｕ－Ｖ】



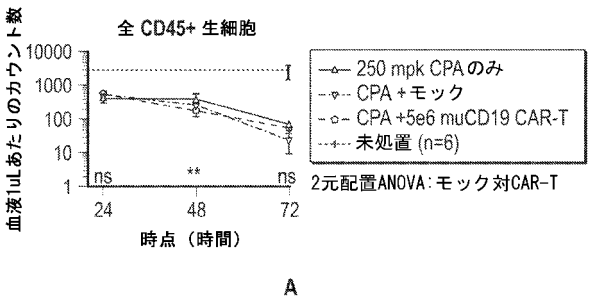
【図２Ｗ】



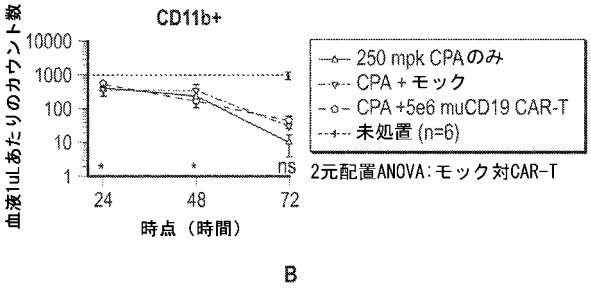
【図２Ｘ】



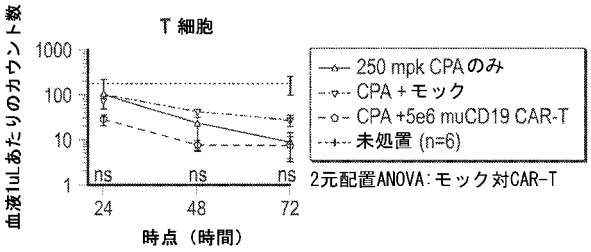
【図３－１】



A

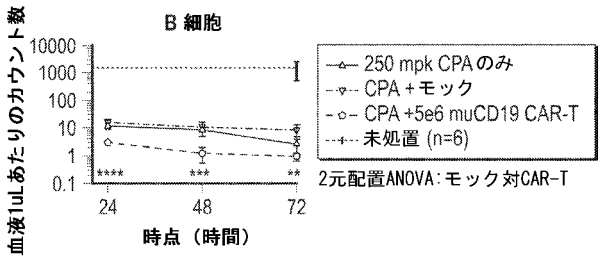


B

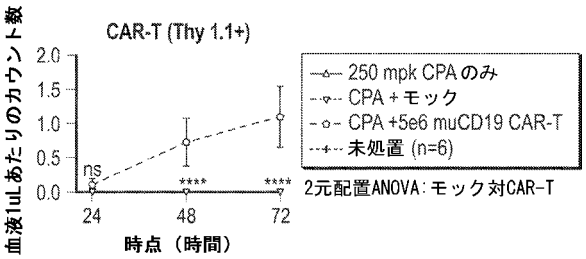


C

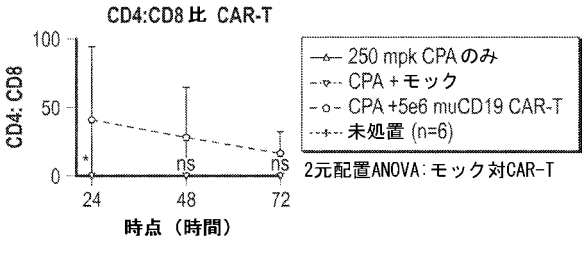
【図３－２】



D

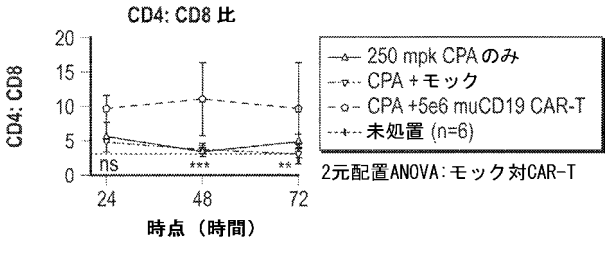


E



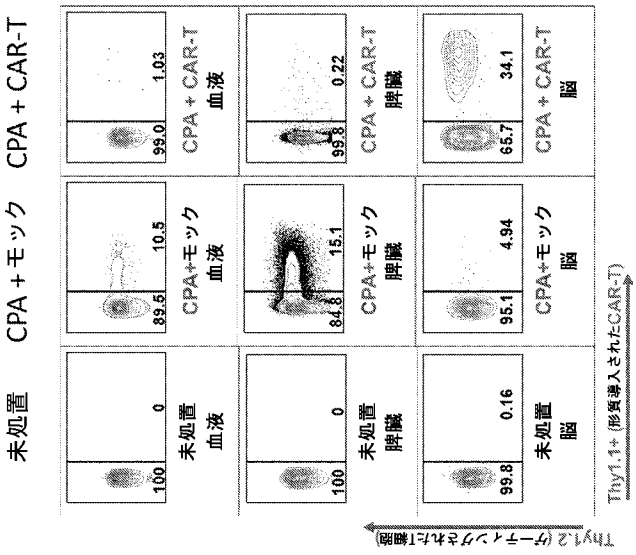
F

【図３－３】



G

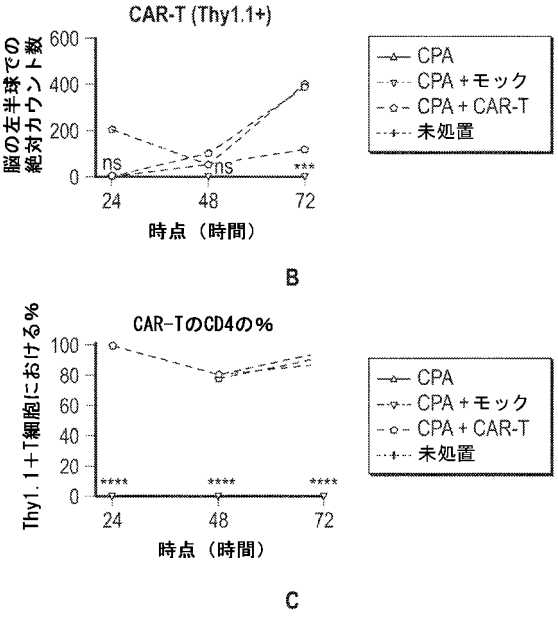
【図４－１】

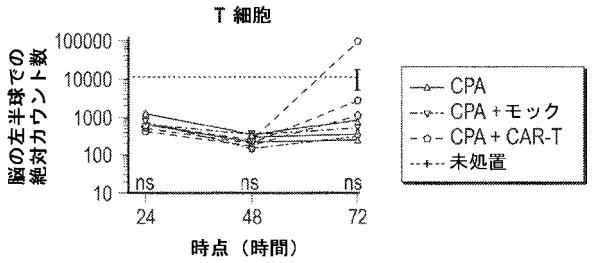


A

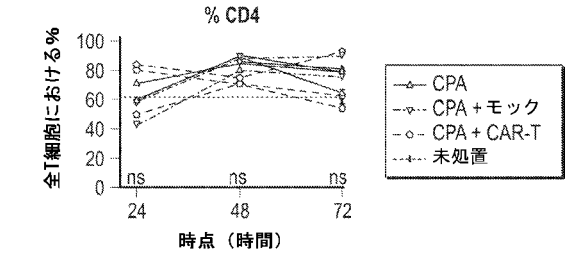
血液　　脾臓　　脳

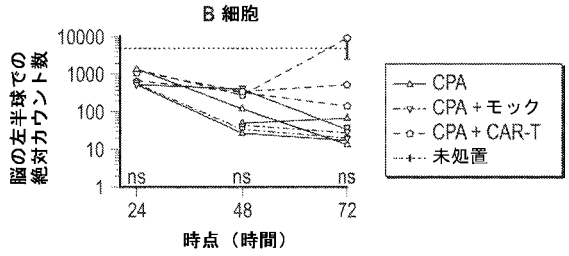
【図４－２】

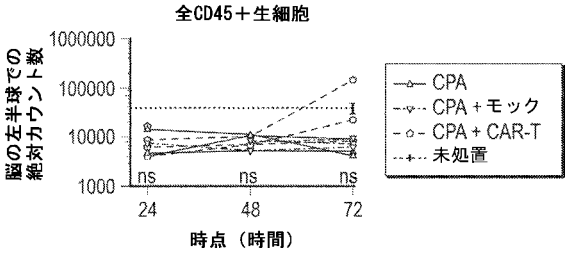




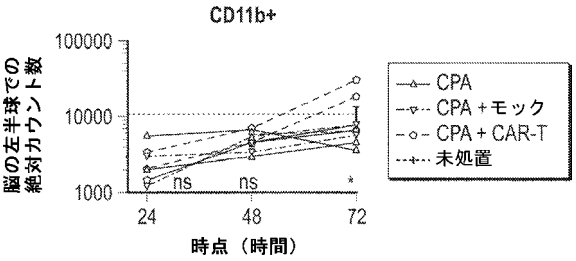
【図４－３】



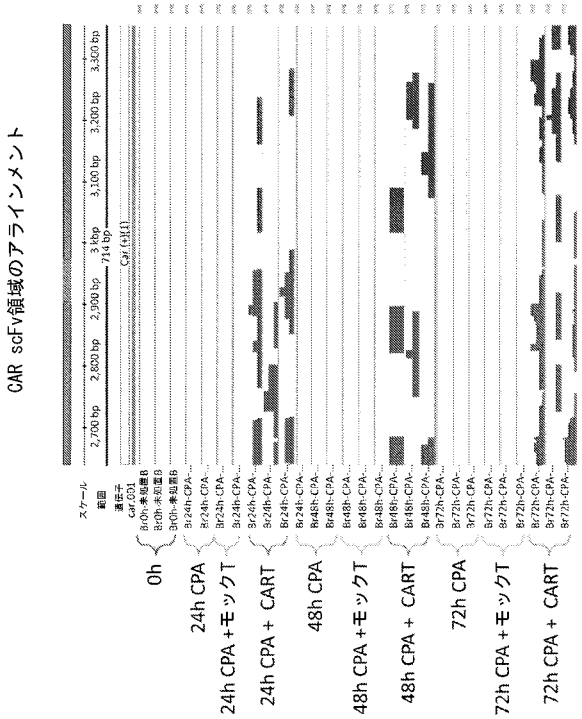




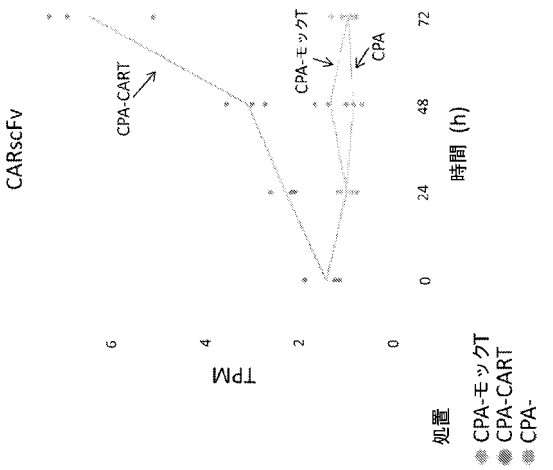
【図４－４】



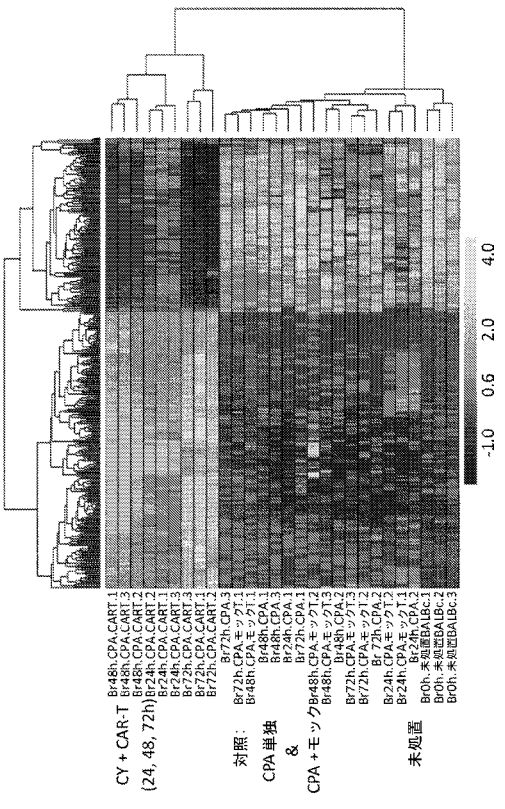
【図５Ａ】



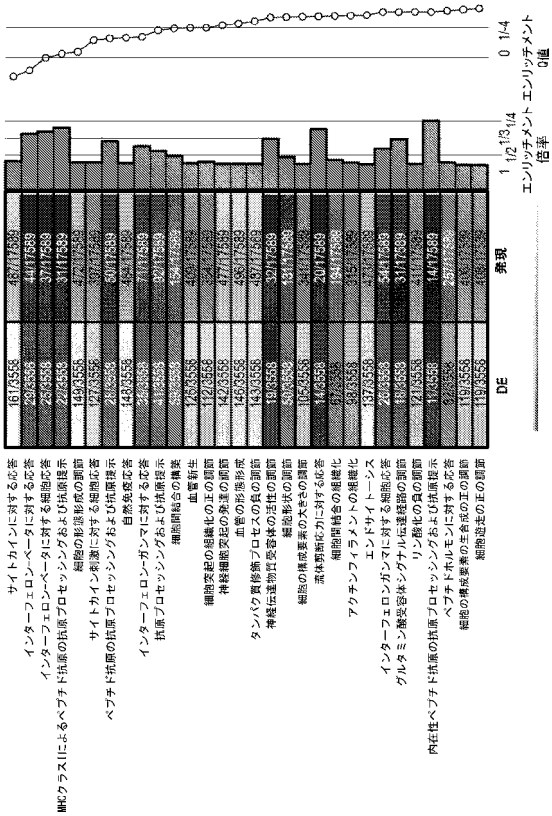
【図５Ｂ】



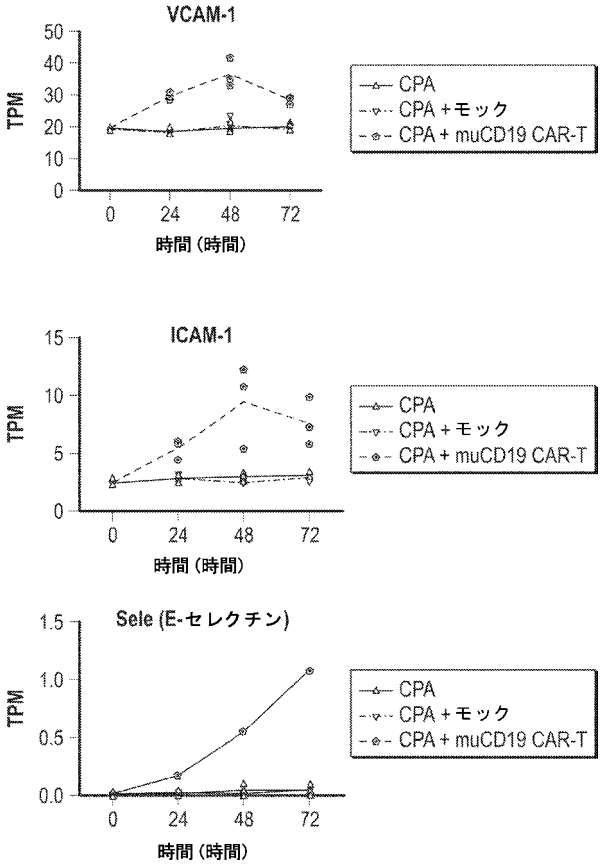
【図６Ａ】



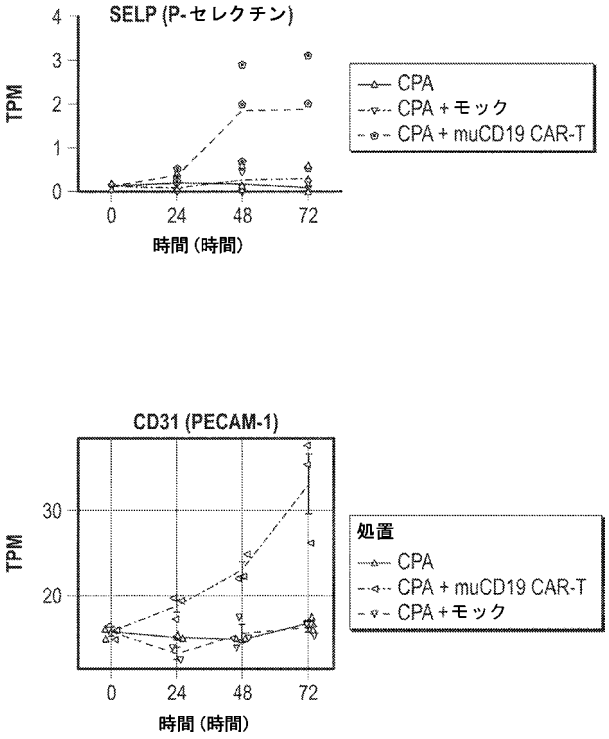
【図６Ｂ】



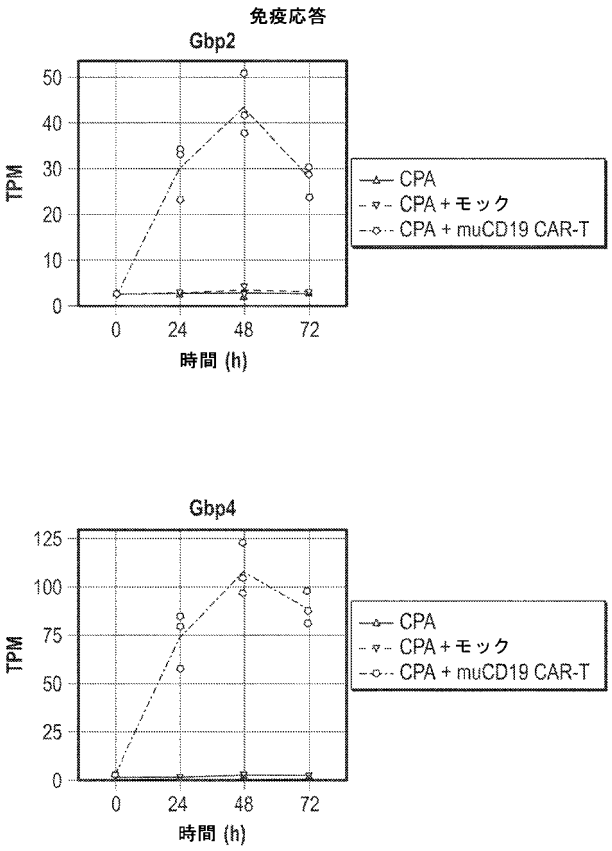
【図７Ａ】



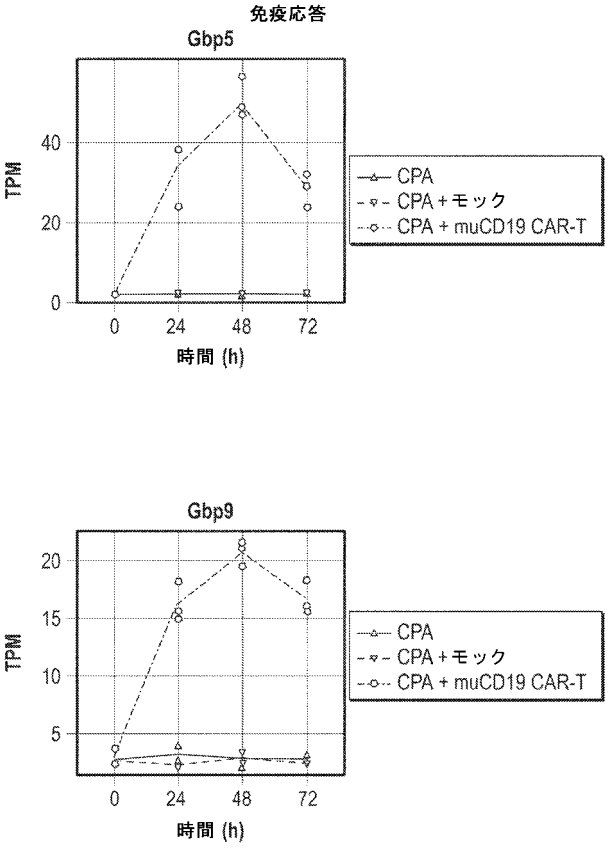
【図７Ｂ】



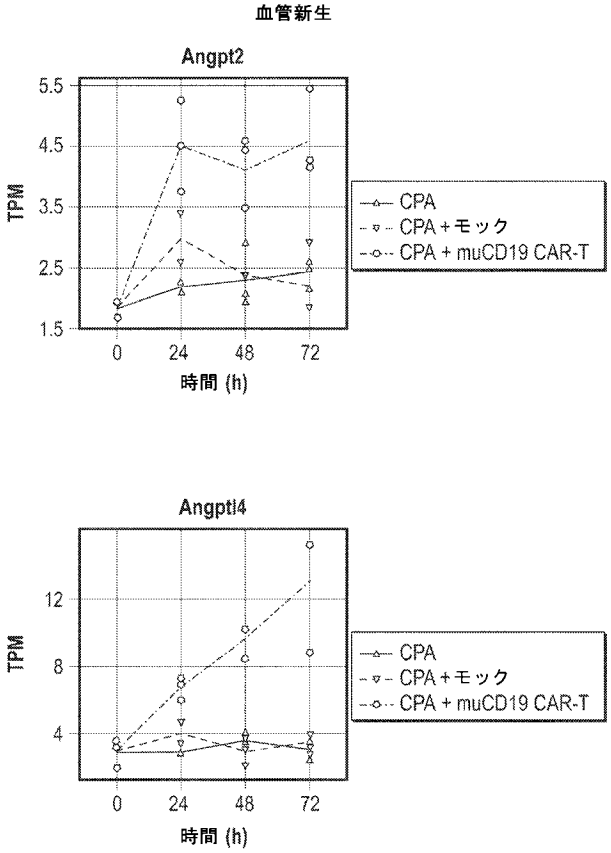
【図７Ｃ】



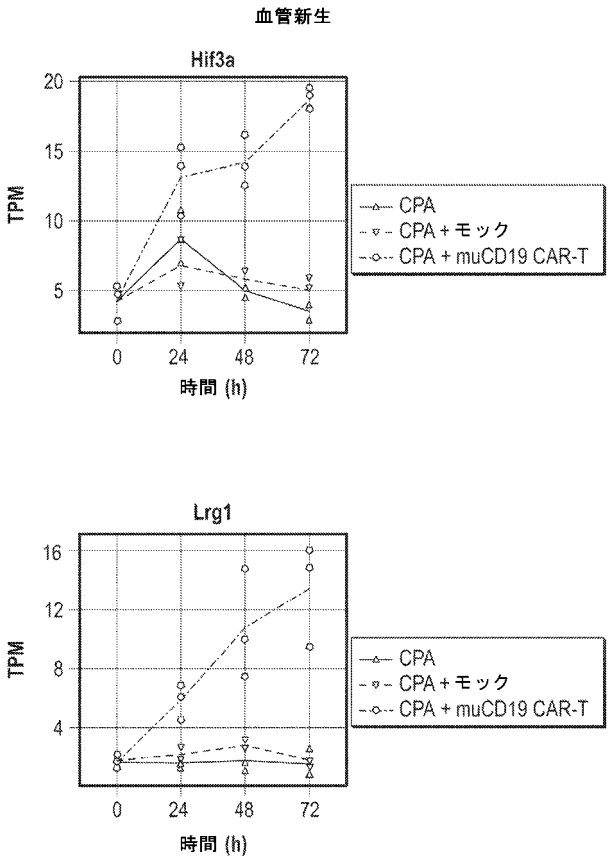
【図７Ｄ】



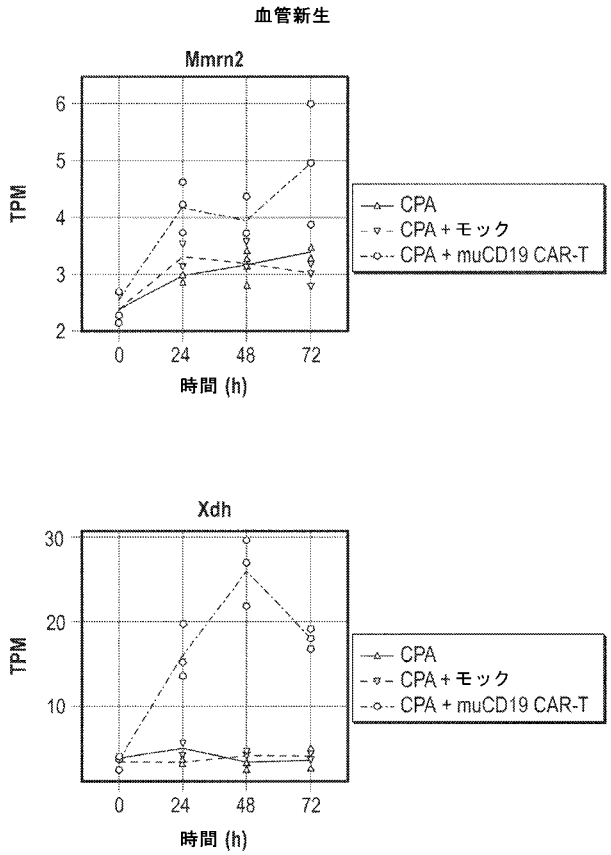
【図７Ｅ】



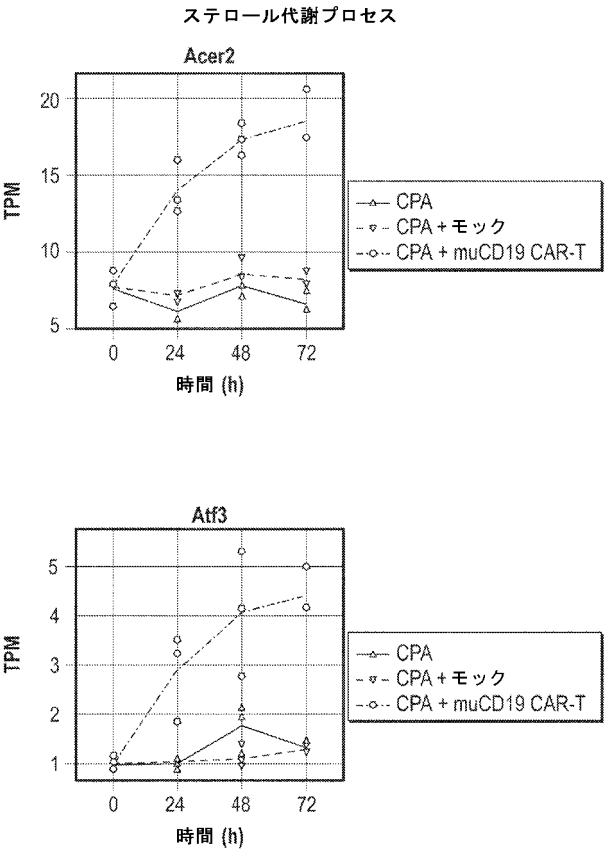
【図７Ｆ】



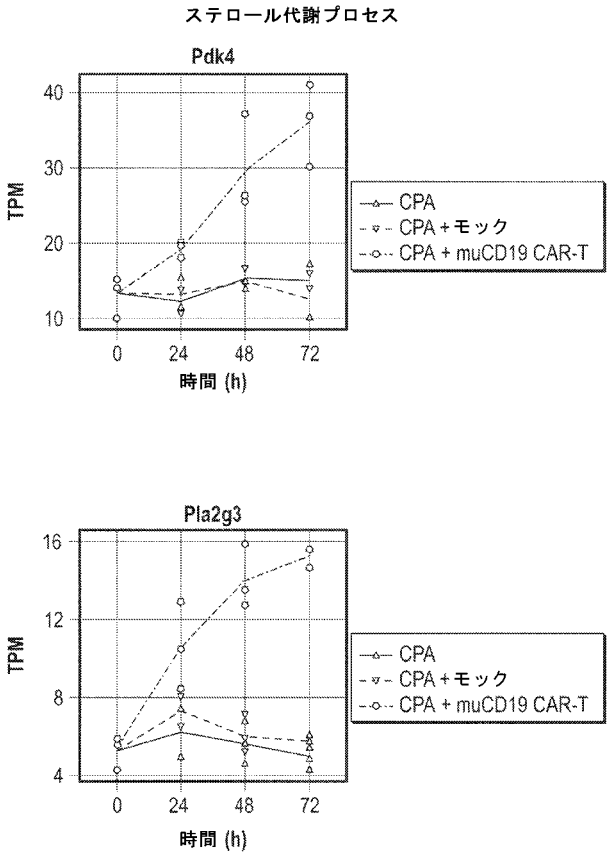
【図７Ｇ】



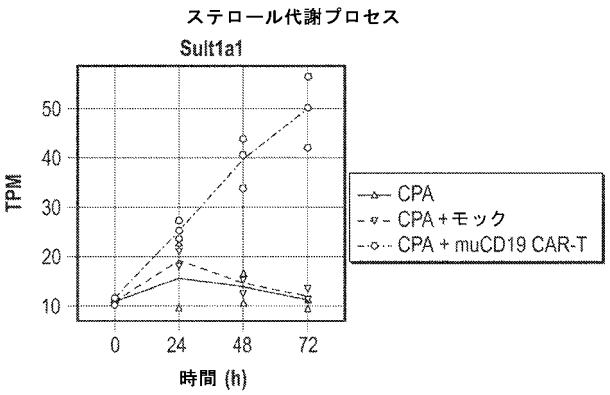
【図７Ｈ】



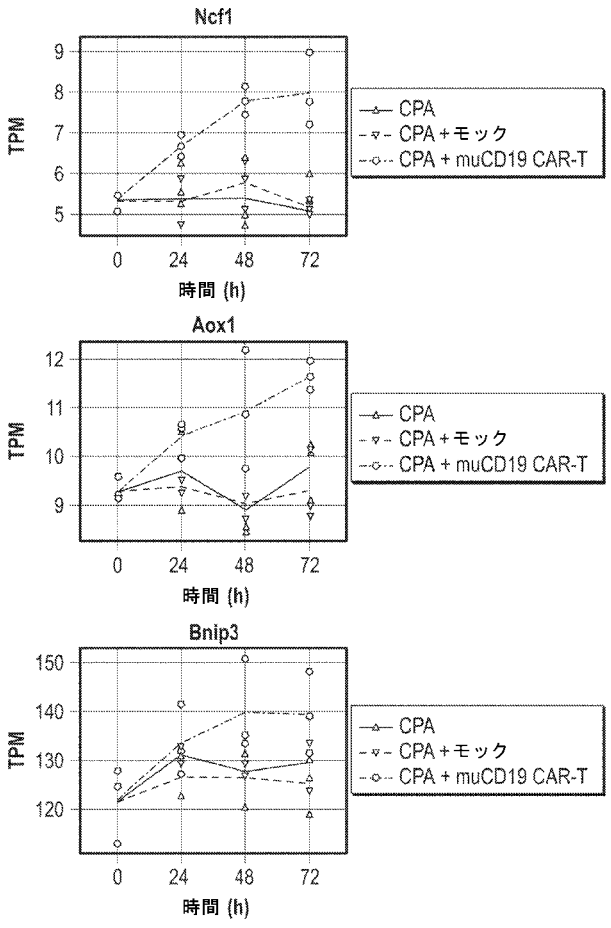
【図７Ｉ】



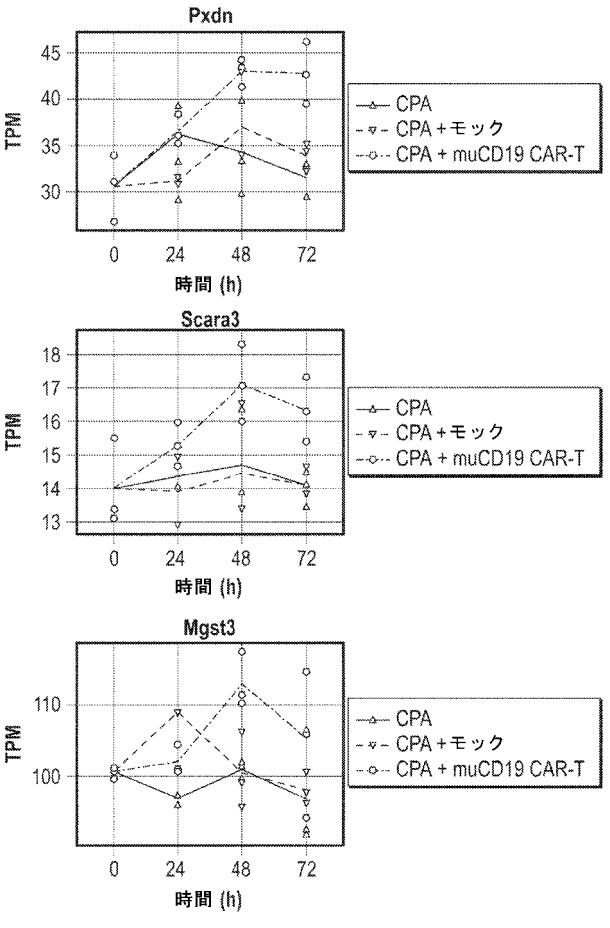
【図７Ｊ】



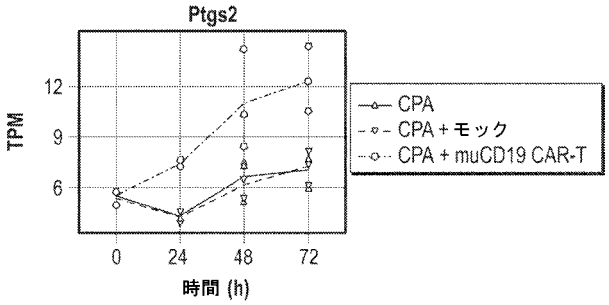
【図７Ｋ】



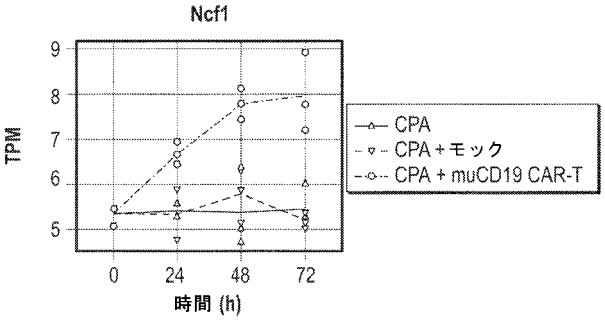
【図７Ｌ】

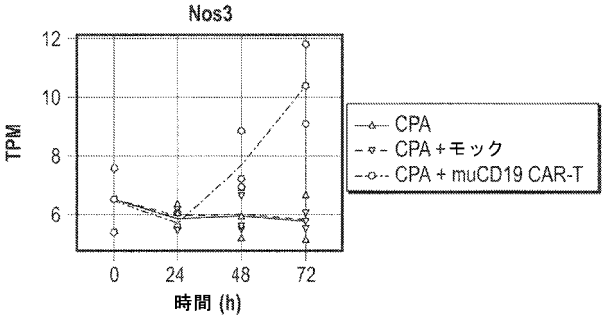


【図７Ｍ】

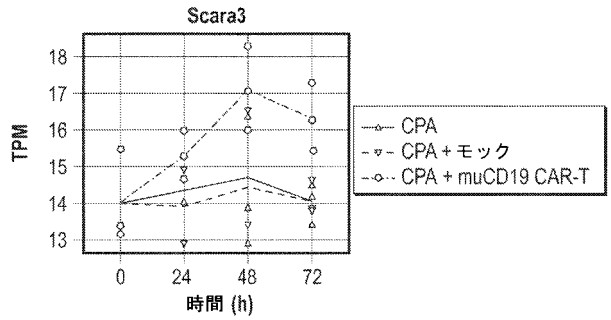


【図７Ｎ】

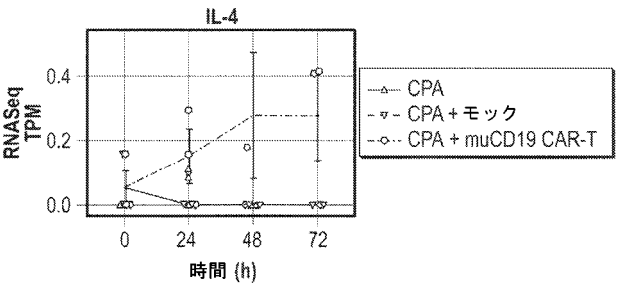


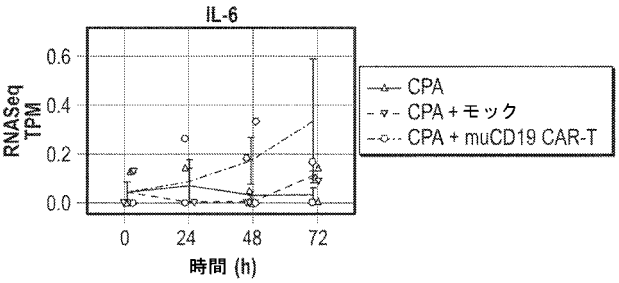


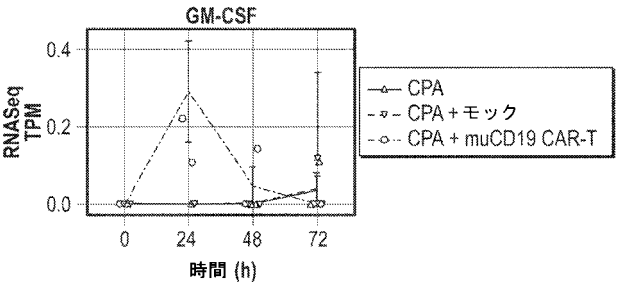
【図７Ｏ】



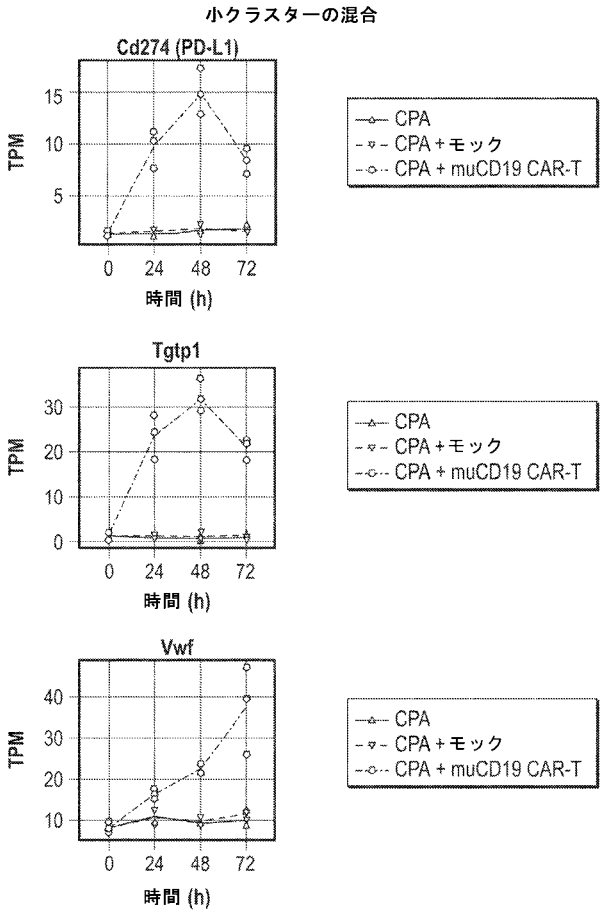
【図７Ｐ】



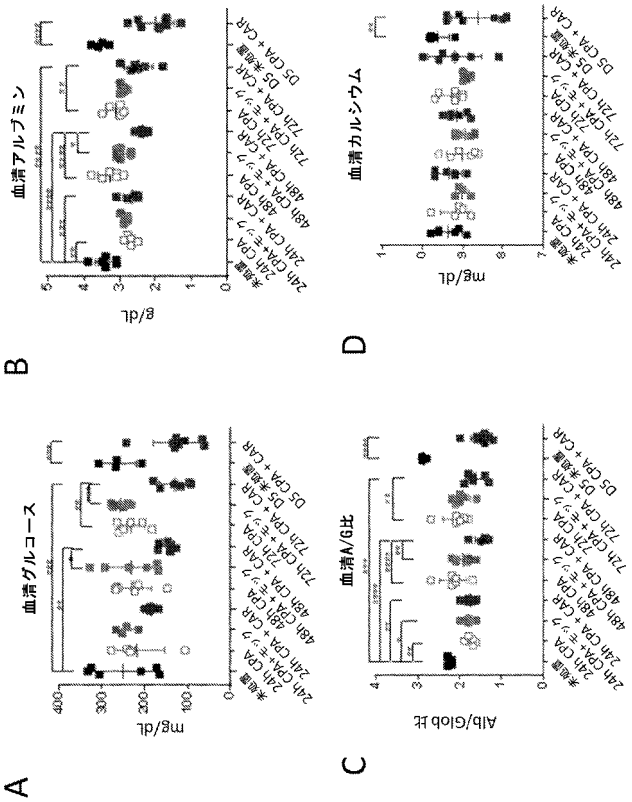




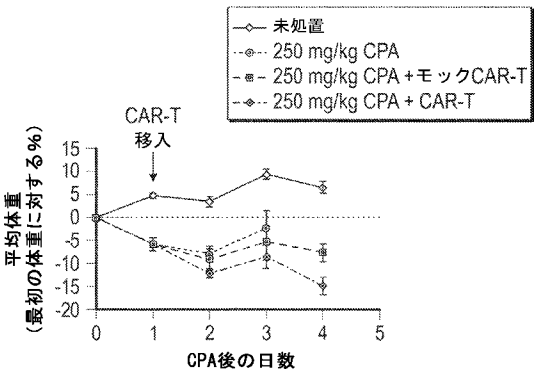
【図８】


小クラスターの混合
Cd274 (PD-L1)
TPM
時間 (h)
CPA
CPA + モック
CPA + muCD19 CAR-T
Tgtp1
Vwf

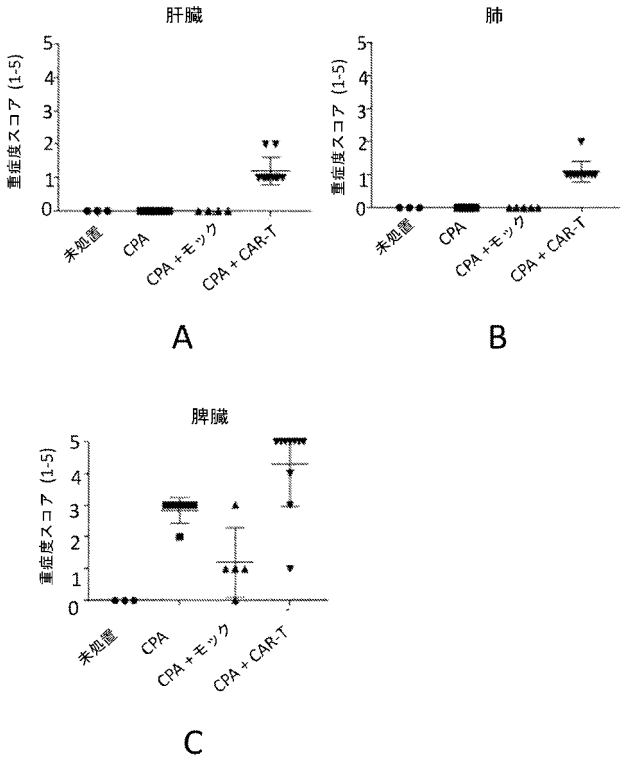
【図９】


血清アルブミン
血清カルシウム
血清グルコース
血清A/G比
A
B
C
D

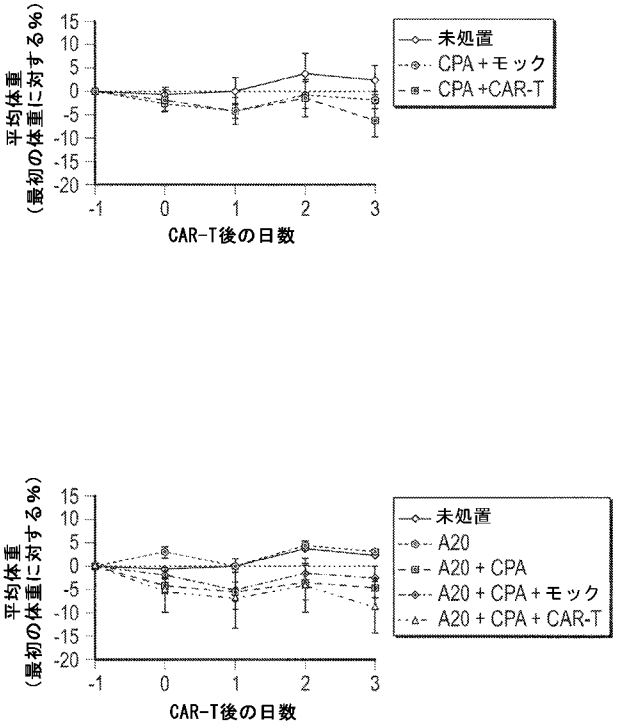
【図１０】


未処置
250 mg/kg CPA
250 mg/kg CPA +モックCAR-T
250 mg/kg CPA + CAR-T
CAR-T
移入
平均体重
（最初の体重に対する%）
CPA後の日数

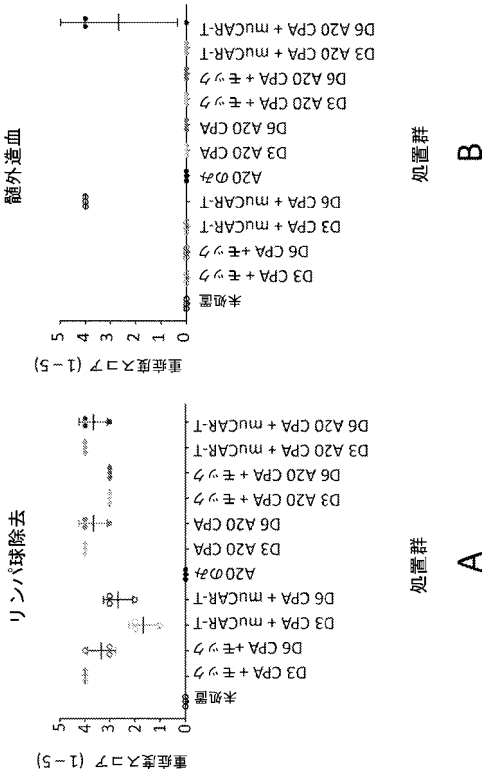
【図１１】


肝臓
肺
脾臓
重症度スコア (1-5)
未処置
CPA
CPA +モック
CPA + CAR-T
A
B
C

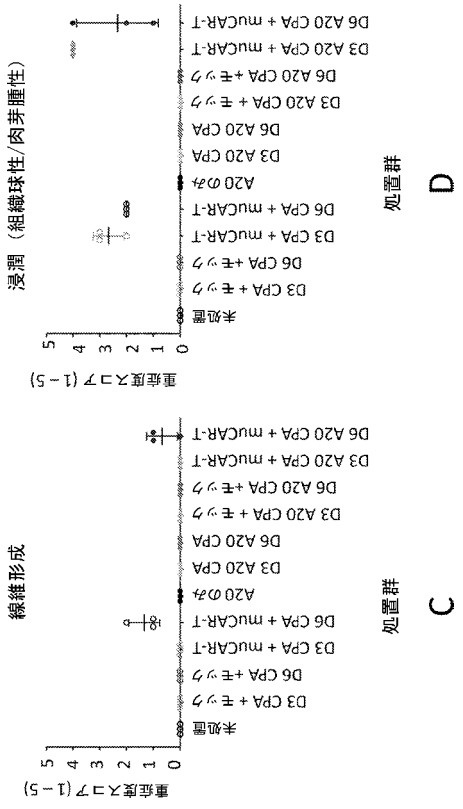
【図１２】



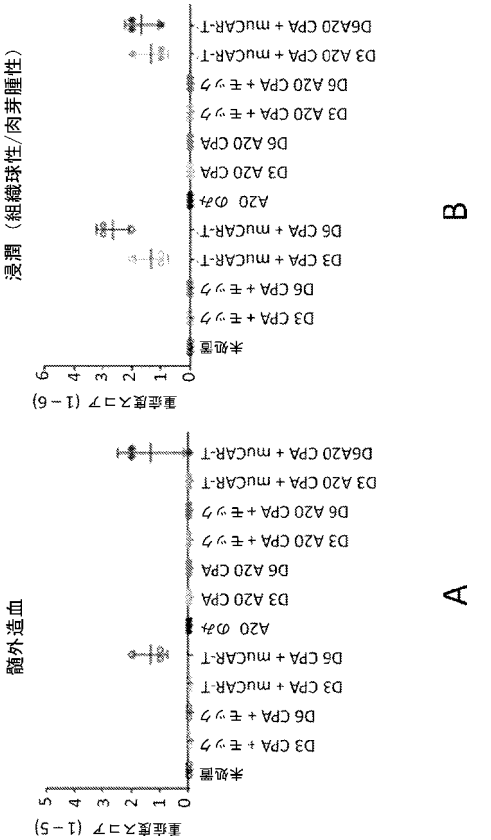
【図１３－１】



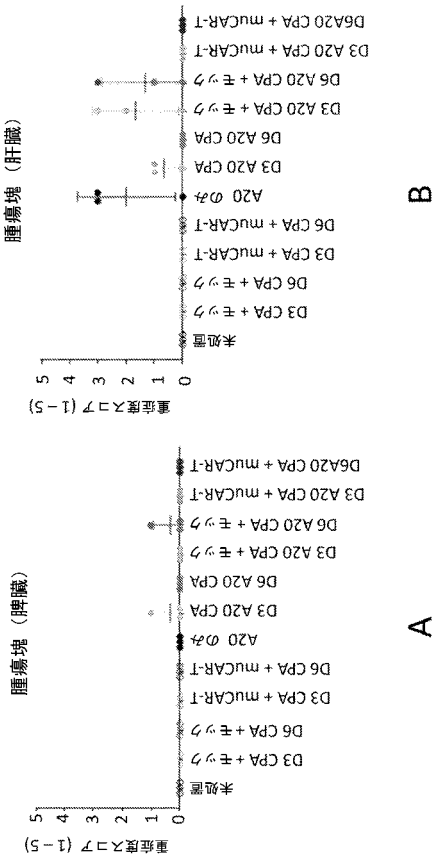
【図１３－２】



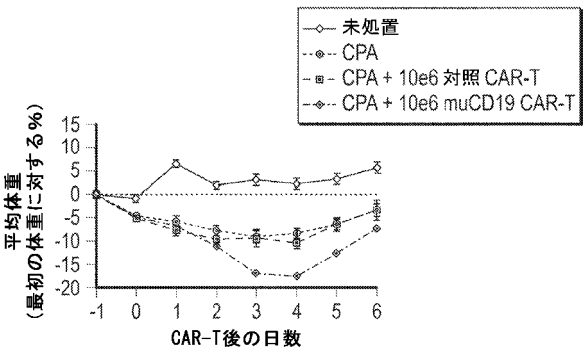
【図１４】



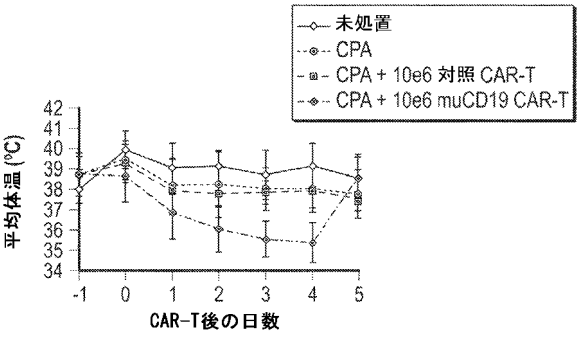
【図１５】



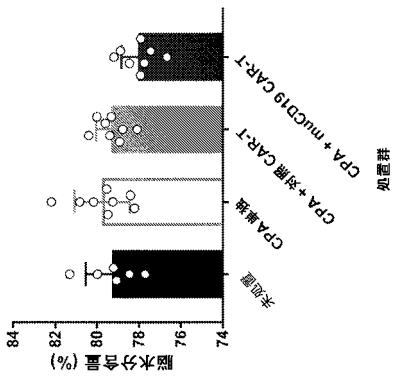
【図１６Ａ】



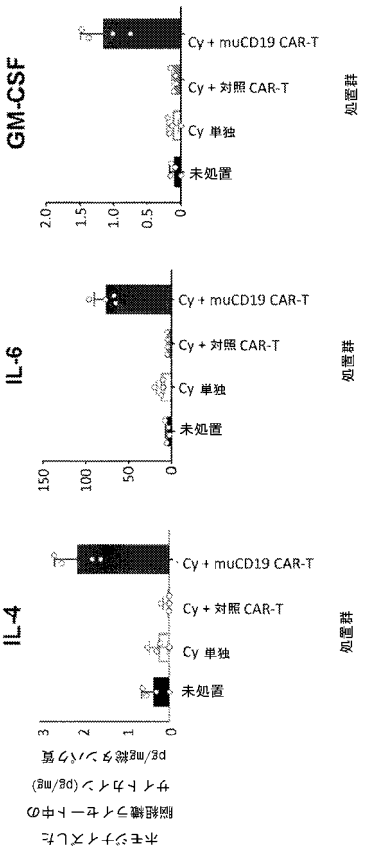
【図１６Ｂ】



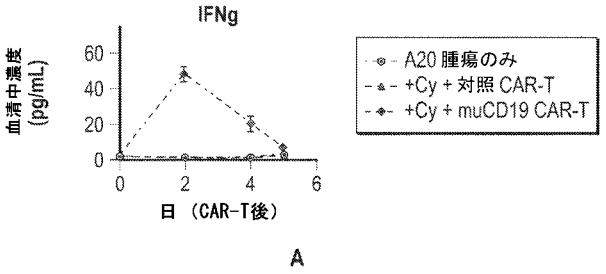
【図１６Ｃ】



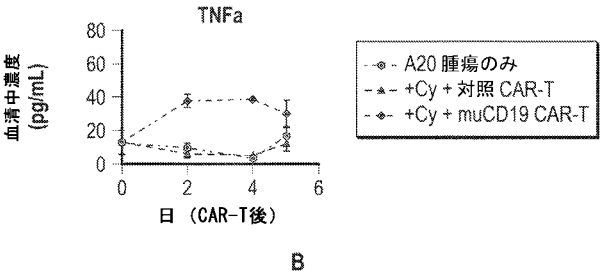
【図１７】



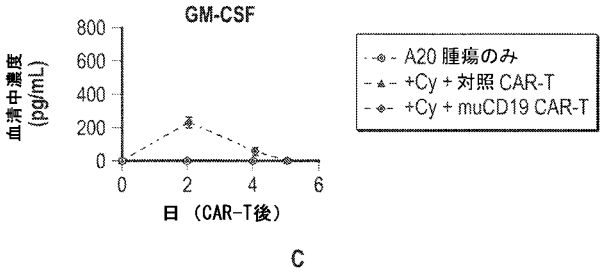
【図１８－１】



A

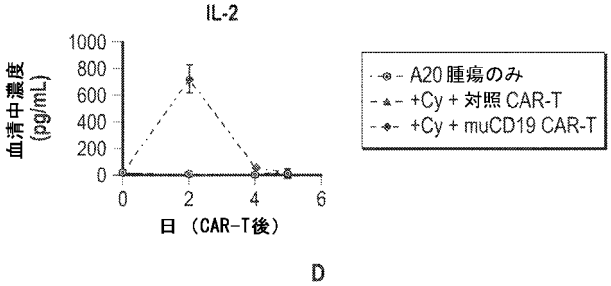


B

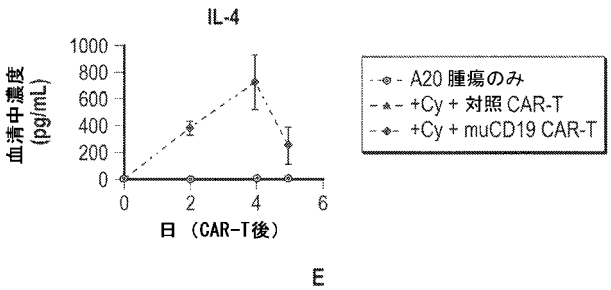


C

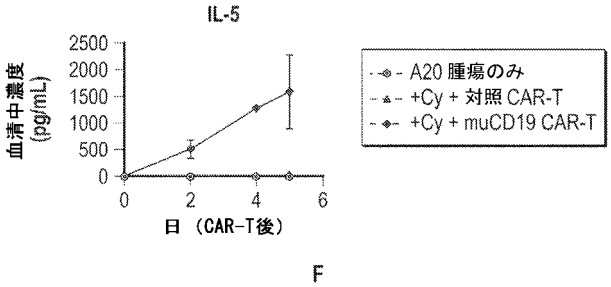
【図１８－２】



D

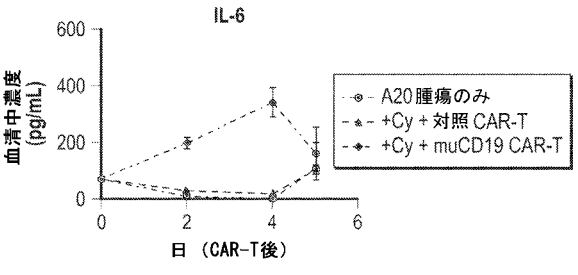


E

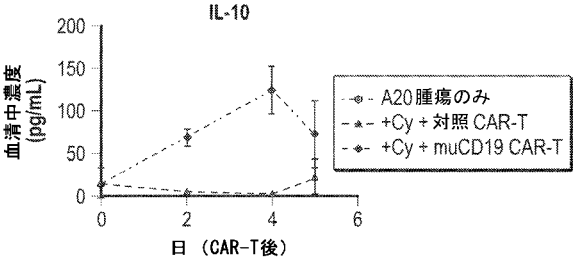


F

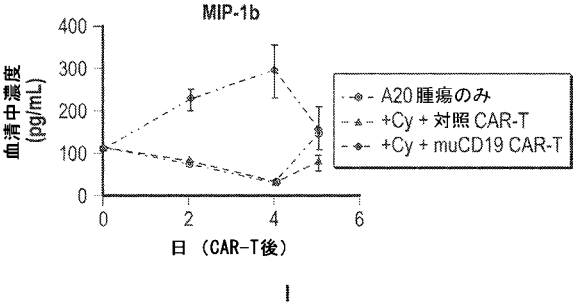
【図１８－３】



G

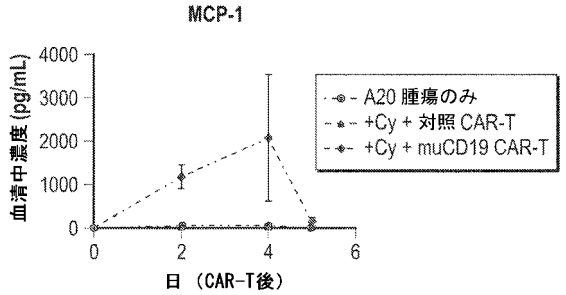


H

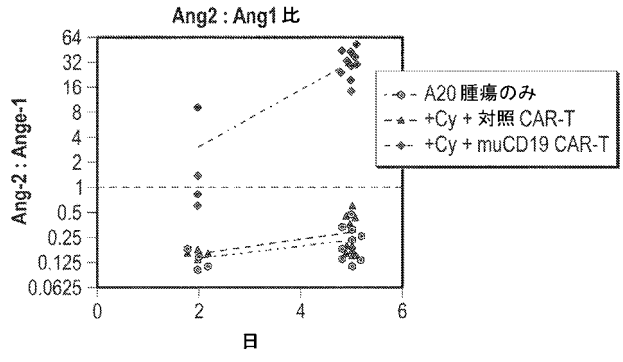


I

【図１８－４】

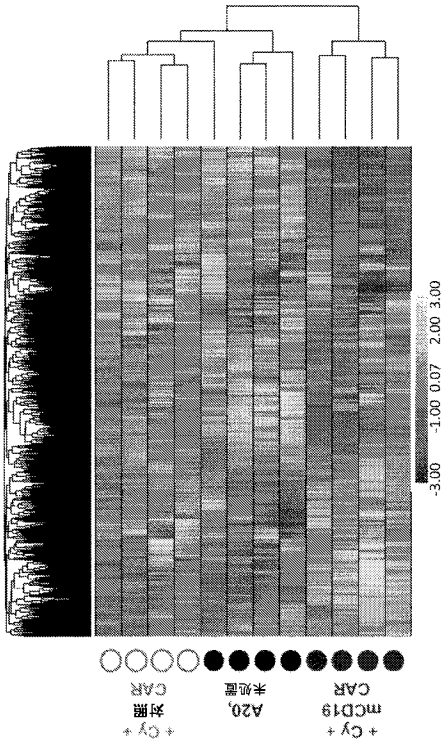


J

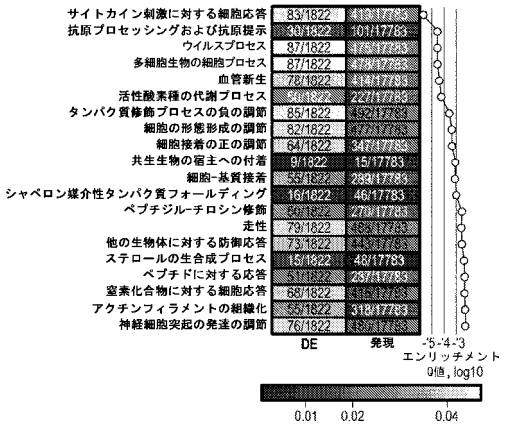


K

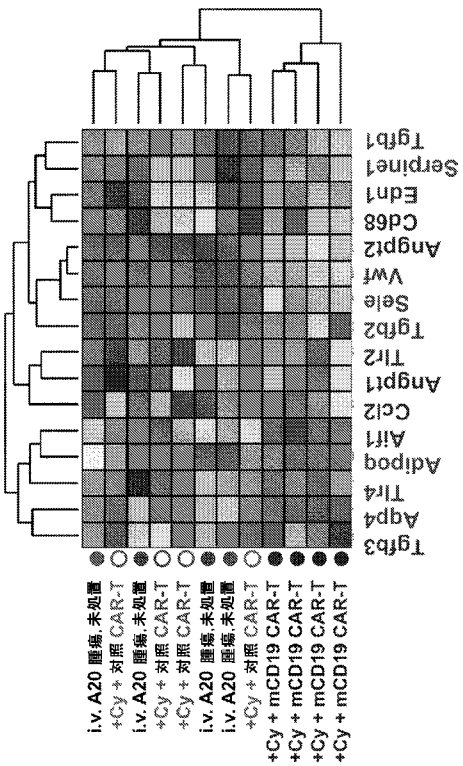
【図１９Ａ】



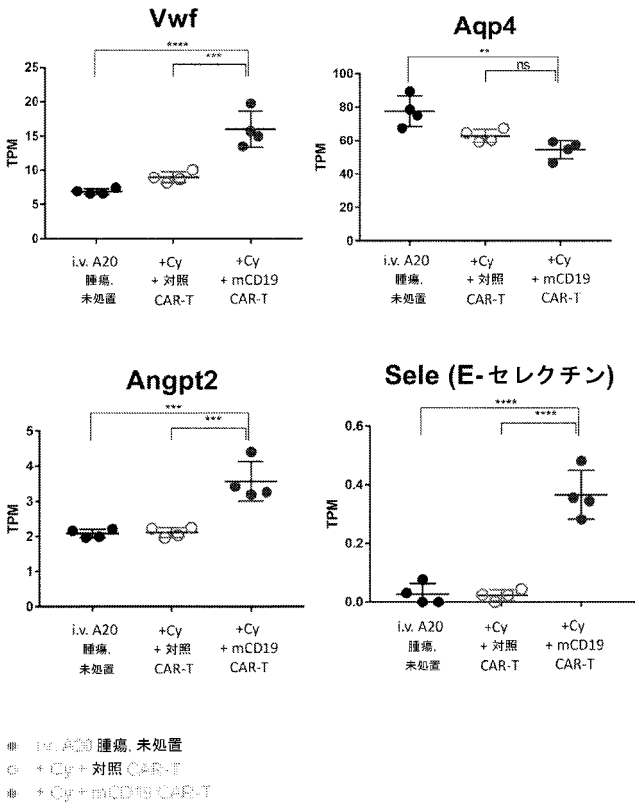
【図１９Ｂ】



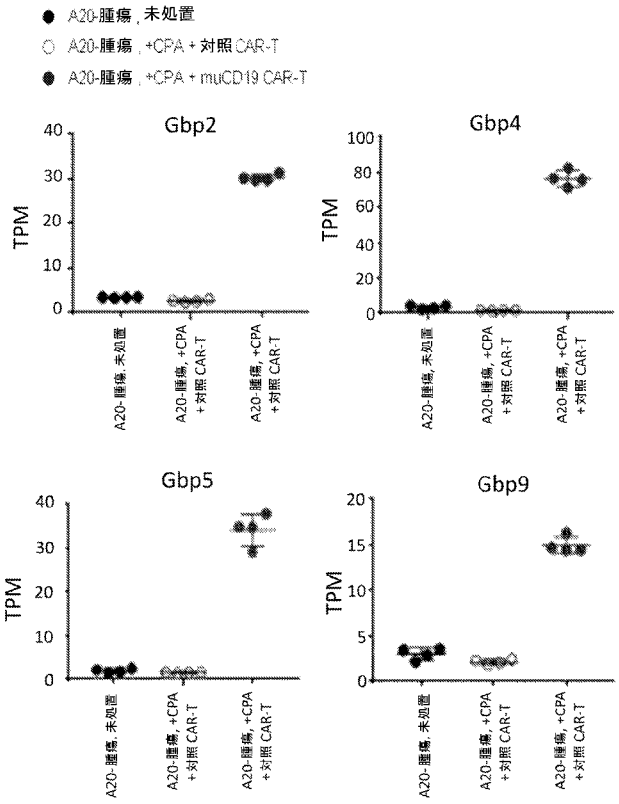
【図１９Ｃ】



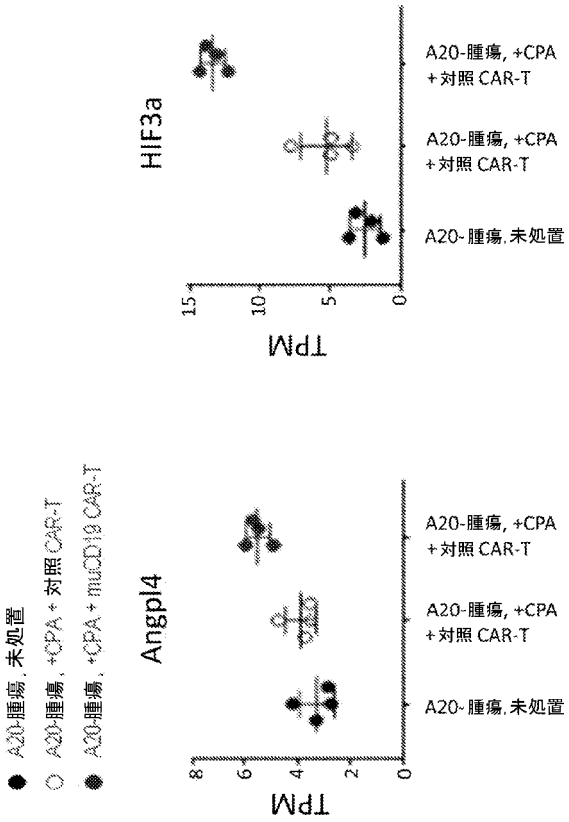
【図１９Ｄ】



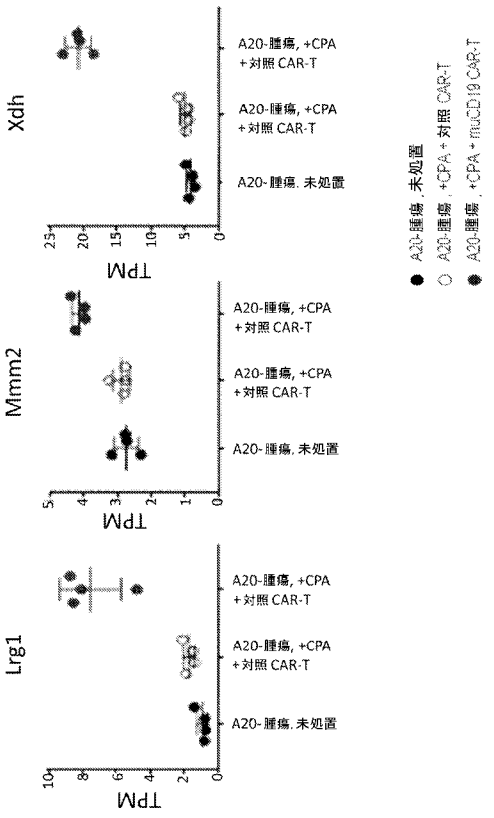
【図１９Ｅ】



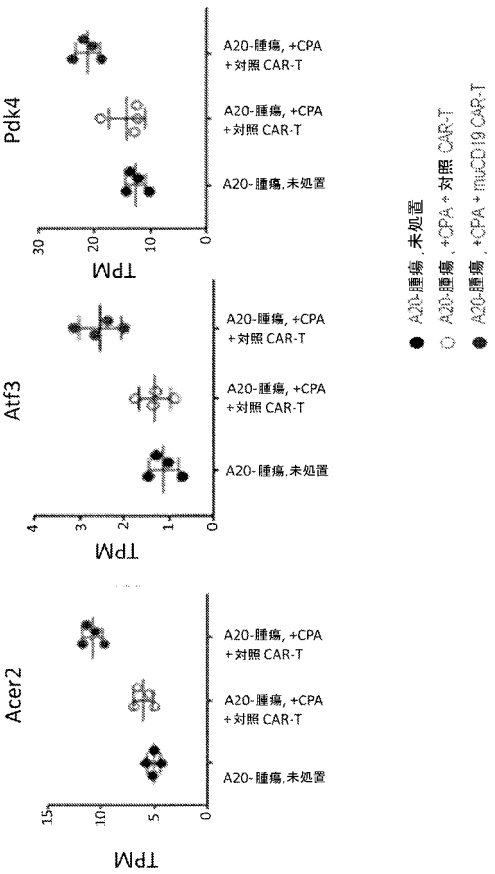
【図１９Ｆ】



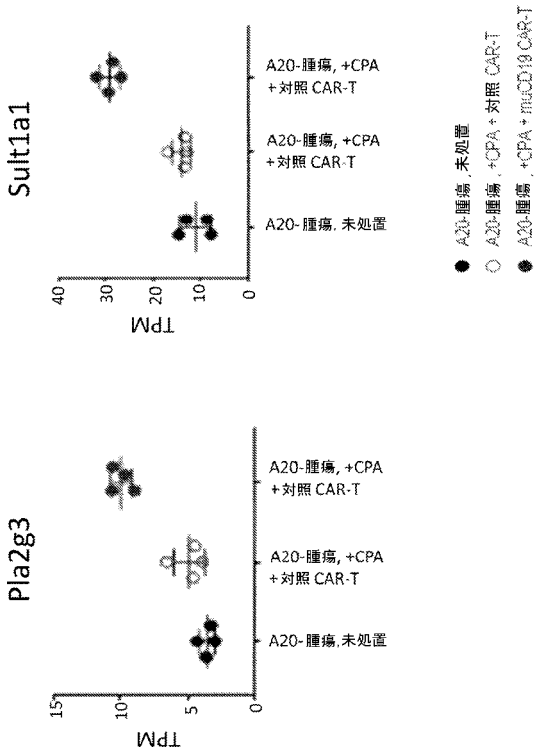
【図１９Ｇ】



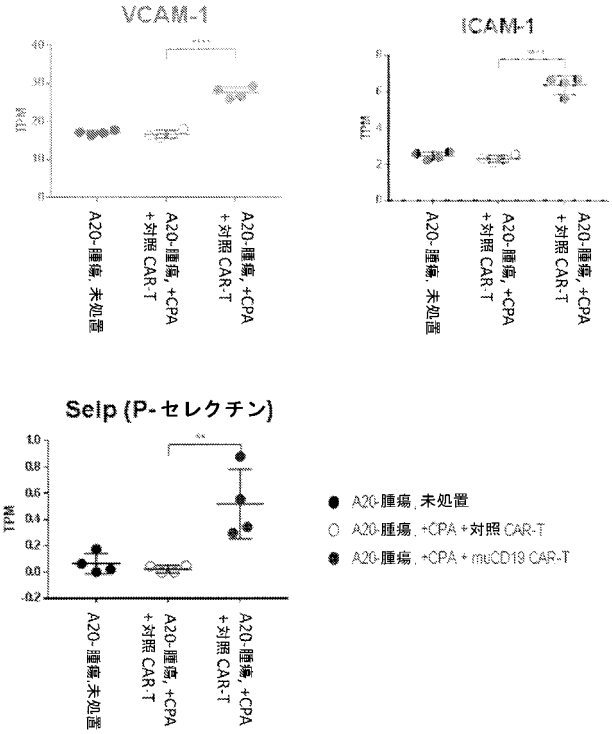
【図１９Ｈ】



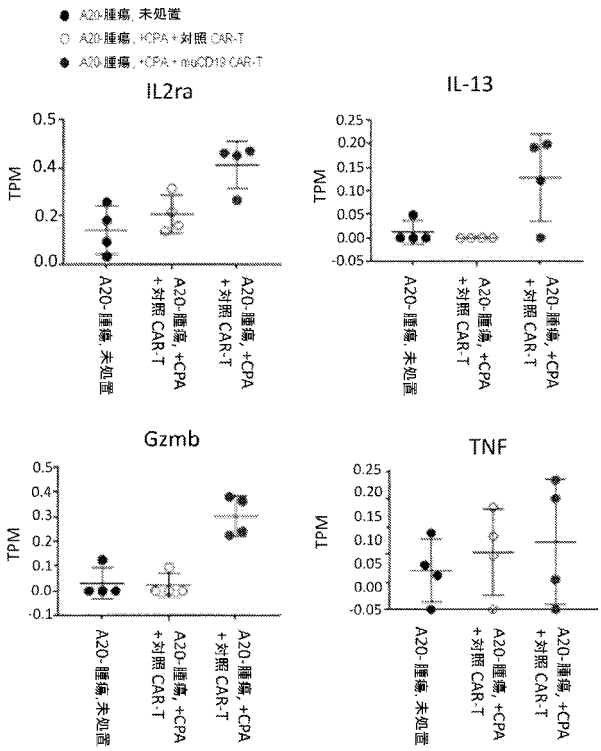
【図１９Ｉ】



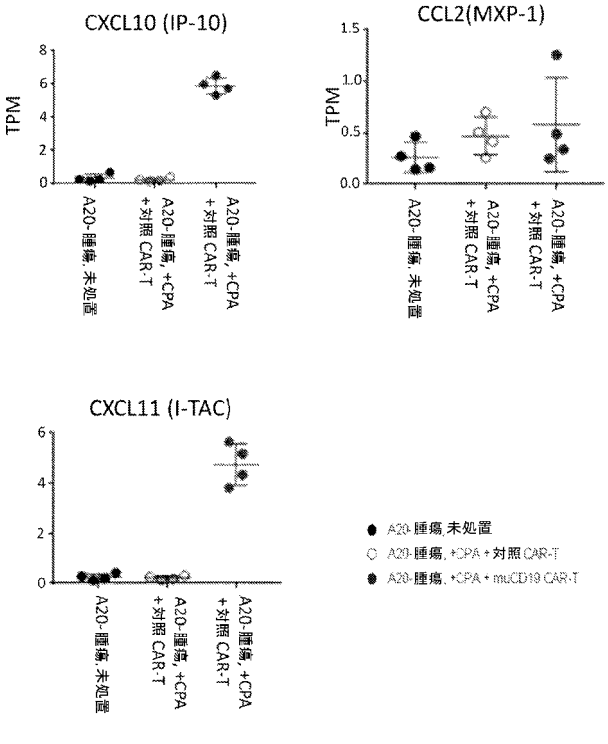
【図１９Ｊ】



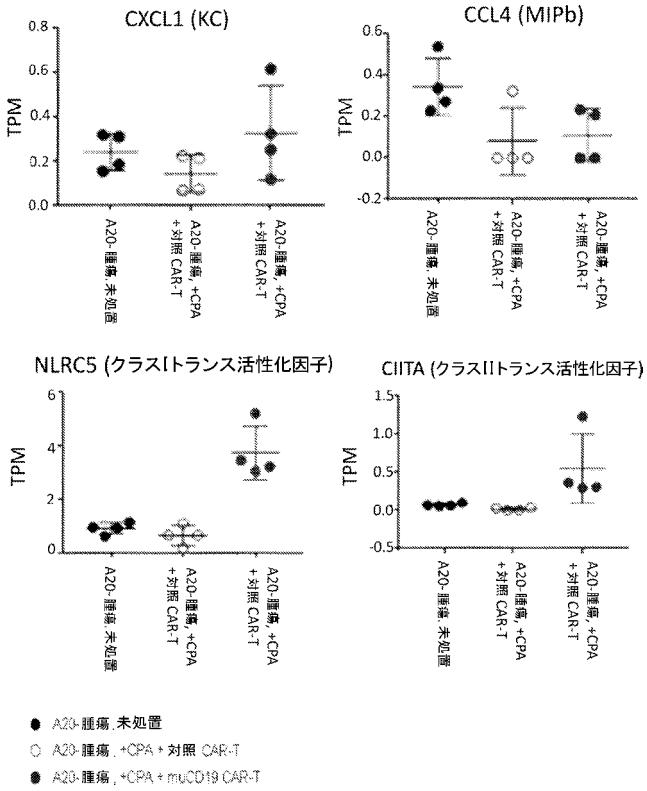
【図１９Ｋ】



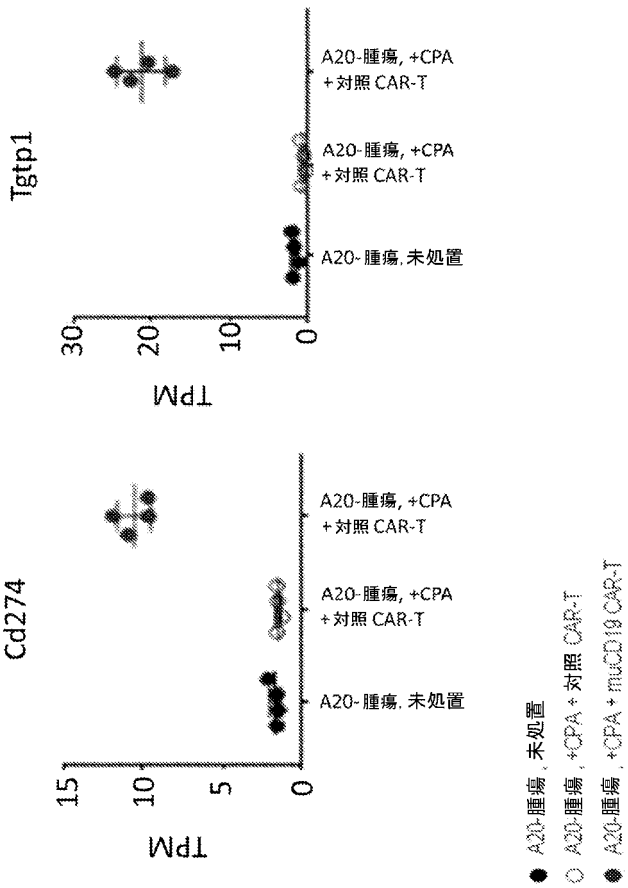
【図１９Ｌ】



【図１９Ｍ】



【図１９Ｎ】



【配列表】

2020526194000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/040497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A01K67/027 C07K16/28 C07K16/30 G01N33/50 A61K35/17
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A01K C07K A61K G01N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HEATHER VANSEGGELEN ET AL: "T Cells Engineered With Chimeric Antigen Receptors Targeting NKG2D Ligands Display Lethal Toxicity in Mice", MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY, vol. 23, no. 10, 30 June 2015 (2015-06-30) , pages 1600-1610, XP55310335, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2015.119	1,2, 4-14, 18-20, 22-25, 27,28, 31-47, 49,50, 56-58, 60, 63-68, 70-72, 76-78, 80-83, 85,86, 89-98, 101,102, 105-108, 113
Y	page 1603 - page 1608	3,15-17,

-/--

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 September 2018	04/10/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Deleu, Laurent

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/040497

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
		21,26, 29,30, 48, 51-55, 59,61, 62,69, 73-75, 79,84, 87,88, 99,100, 103,104, 109-112, 114-147

Y	E. J. CHEADLE ET AL: "Differential Role of Th1 and Th2 Cytokines in Autotoxicity Driven by CD19-Specific Second-Generation Chimeric Antigen Receptor T Cells in a Mouse Model", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 192, no. 8, 12 March 2014 (2014-03-12), pages 3654-3665, XP055505466, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1302148 figure 1	3,15-17, 21,26, 29,30, 48, 51-55, 59,61, 62,69, 73-75, 79,84, 87,88, 99,100, 103,104, 109-112, 114-147

Y	E. J. CHEADLE ET AL: "Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 184, no. 4, 20 January 2010 (2010-01-20), pages 1885-1896, XP055034825, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.0901440 page 4 - page 5	3,15-17, 21,26, 29,30, 69, 73-75, 79,84, 87,88

Y	CHALLICE L BONIFANT ET AL: "Toxicity and management in CAR T-cell therapy", MOLECULAR THERAPY - ONCOLYTICS, vol. 3, 2016, page 16011, XP055500674, ISSN: 2372-7705, DOI: 10.1038/mto.2016.11 the whole document	48, 51-55, 59,61, 62,99, 100,103, 104, 109-112, 114-147

	-/--	

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/040497

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FELIPE BEDOYA ET AL: "The Flipside of the Power of Engineered T Cells: Observed and Potential Toxicities of Genetically Modified T Cells as Therapy", MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY, vol. 25, no. 2, February 2017 (2017-02), pages 314-320, XP055505280, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1016/j.ymthe.2016.11.011 the whole document -----	48, 51-55, 59,61, 62,99, 100,103, 104, 109-112, 114-118
Y	TURTLE CAMERON J ET AL: "Biomarkers of Cytokine Release Syndrome and Neurotoxicity after CD19 CAR-T Cells and Mitigation of Toxicity By Cell Dose", BLOOD; 58TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH), AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US; SAN DIEGO, CA, USA , vol. 128, no. 22 2 December 2016 (2016-12-02), page 1852, XP009503772, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet: URL:http://www.bloodjournal.org/content/128/22/1852 the whole document -----	48, 51-55, 59,61, 62,99, 100,103, 104, 109-112, 114-147
Y	Roberts Margo: "Scientific and regulatory challenges of genetically modified cell-based cancer immunotherapy products", , 2 December 2016 (2016-12-02), XP055505278, Retrieved from the Internet: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2016/12/WC500217499.pdf [retrieved on 2018-09-06] page 11 -----	48, 51-55, 59,61, 62,99, 100,103, 104, 109-112, 114-118
Y	D. T. TEACHEY ET AL: "Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia", CANCER DISCOVERY, vol. 6, no. 6, 13 April 2016 (2016-04-13), pages 664-679, XP055314474, US ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040 figure 1 -----	48, 51-55, 59,61, 62,99, 100,103, 104, 109-112, 114-118
2	-/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/040497

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/19967 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]; BARSKY SANFORD H [US]; ALPAUGH MARY L [US]; TOML) 22 March 2001 (2001-03-22) table 13	119-147
A	SHIRLEY M BARTIDO: "The regulation of CAR-T cells", CELL AND GENE THERAPY INSIGHTS, vol. 3, no. 4, 4 May 2017 (2017-05-04), pages 239-253, XP055505287, ISSN: 2059-7800, DOI: 10.18609/cgti.2017.026 page 246 - page 247	1-147

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/040497

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0119967 A1	22-03-2001	AU 7490300 A	17-04-2001
		US 6998513 B1	14-02-2006
		WO 0119967 A1	22-03-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｋ 16/28 (2006.01)	Ｃ０７Ｋ 16/28	

(31)優先権主張番号 62/584,731
(32)優先日 平成29年11月10日(2017.11.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 チャドウィック エリック マーティン
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 スイート １２００
(72)発明者 ハウゼ ロナルド ジェイムズ ジュニア
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 スイート １２００
(72)発明者 チアン ユエ
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 スイート １２００
(72)発明者 リーバイツキー ハイアム アイ.
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 スイート １２００
(72)発明者 サーモン ルース アマンダ
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 スイート １２００
(72)発明者 ポンセ ラファエル エンジェル

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　スイート　１２００
(72)発明者　オルソン　ネルス　エリック
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　スイート　１２００

Ｆターム(参考) 4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA50 DA75 DA76 EA20 EA50
FA74

【要約の続き】

