

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 4 年 1 月 11 日 (2022.1.11)

【公表番号】特表 2021-509009 (P2021-509009A)

【公表日】令和 3 年 3 月 18 日 (2021.3.18)

【年通号数】公開・登録公報 2021-014

【出願番号】特願 2020-529497 (P2020-529497)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/686	(2018.01)
C 1 2 Q	1/06	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/20	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/55	(2006.01)
G 0 1 N	33/48	(2006.01)
G 0 1 N	33/483	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q	1/686	Z N A Z
C 1 2 Q	1/06	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	39/395	N

A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	31/55	
G 0 1 N	33/48	M
G 0 1 N	33/483	C
G 0 1 N	33/50	P
C 1 2 N	15/09	Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年11月30日(2021.11.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

B C M A C A R 発現細胞療法に対する対象の奏効性を判定又は予測する方法であって、前記対象は、B C M A の発現に関連する疾患を有し、前記方法は、

(i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料における(例えば、アフエレーシス試料(例えば、白血球アフエレーシス試料)、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物(例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料)における)又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び/若しくは骨髓における C D 8 + 免疫エフェクター細胞(例えば、C D 8 + T 細胞)のレベル又は活性と比べた C D 4 + 免疫エフェクター細胞(例えば、C D 4 + T 細胞)のレベル又は活性、

(i i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料(例えば、アフエレーシス試料(例えば、白血球アフエレーシス試料)又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物(例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料))における C D 8 + T s c m (幹細胞メモリー T 細胞)のレベル又は活性、

(i i i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料(例えば、アフエレーシス試料(例えば、白血球アフエレーシス試料)又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物(例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料))における H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

(i v) 前記対象における、例えば前記対象からの試料(例えば、アフエレーシス試料(例えば、白血球アフエレーシス試料)又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物(例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料))における C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

(v) 前記対象における、例えば前記対象からの試料(例えば、アフエレーシス試料(例えば、白血球アフエレーシス試料)又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物(例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料))における C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、又は

(v i) 例えば、9日目までの集団倍加数(P D L 9)によって測定されたとおりの、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖の1、2、3、4、5つ又は全てについての値を取得することであって、

(a) 参照値、例えば非奏効例参照値と比較したときの(i) ~ (v i) の1、2、3

、4、5つ又は全ての前記値の増加は、前記BCMA CAR発現細胞療法に対する前記対象の増加した奏効性を指示又は予測するものであるか；又は

(b) 参照値、例えば奏効例参照値と比較したときの(i)～(vi)の1、2、3、4、5つ又は全ての前記値の減少は、前記BCMA CAR発現細胞療法に対する前記対象の減少した奏効性を指示又は予測するものである、取得すること

を含み、それにより前記BCMA CAR発現細胞療法に対する前記対象の奏効性を判定又は予測する、

所望により、

(1) 参照値、例えば非奏効例参照値と比較したときの(i)～(vi)の1、2、3、4、5つ又は全ての前記値の前記増加は、

(a) 前記BCMA CAR発現細胞療法に対する前記対象の増加した奏効性；

(b) 前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法の奏効例であること；

(c) 前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法に好適であること；又は

(d) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えばqPCRを用いた1 µg DNA当たりのCARトランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記BCMA CAR発現細胞療法の増加した拡大の1、2、3つ又は全てを指示又は予測するものである、おおよび/または

(2) 参照値、例えば奏効例参照値と比較したときの(i)～(vi)の1、2、3、4、5つ又は全ての前記値の前記減少は、

(a) 前記BCMA CAR発現細胞療法に対する前記対象の減少した奏効性；

(b) 前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法の非奏効例であること；又は

(c) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えばqPCRを用いた1 µg DNA当たりのCARトランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記BCMA CAR発現細胞療法の減少した拡大の1、2つ又は全てを指示又は予測するものである、方法。

【請求項2】

CD8+免疫エフェクター細胞（例えば、CD8+ T細胞）のレベル又は活性と比べたCD4+免疫エフェクター細胞（例えば、CD4+ T細胞）のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、CD8+免疫エフェクター細胞（例えば、CD8+ T細胞）の量に対するCD4+免疫エフェクター細胞（例えば、CD4+ T細胞）の量の比を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記比が、

(1) 1以上（例えば、1～5、例えば1～3.5）；又は

(2) 1.6以上（例えば、1.6～5、例えば1.6～3.5）

であることは、

(a) 前記BCMA CAR発現細胞療法に対する前記対象の増加した奏効性；

(b) 前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法の奏効例であること；

(c) 前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法に好適であること；又は

(d) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えばqPCRを用いた1 µg DNA当たりのCARトランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記BCMA CAR発現細胞療法の増加した拡大の1、2、3つ又は全てを指示又は予測するものである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記比が1未満（例えば、0.001～1）であることは、

(a) 前記BCMA CAR発現細胞療法に対する前記対象の減少した奏効性；

(b) 前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法の非奏効例であること；又は

(c) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えばqPCRを用いた1 µg DNA当たりのCARトランス遺伝子のコピー数によって測定さ

れるとおりの、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の減少した拡大の 1、2 つ又は全てを指示又は予測するものである、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

(1) C D 8 + T s c m (幹細胞メモリー T 細胞) のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、C D 8 + T 細胞中の C D 8 + T s c m (幹細胞メモリー T 細胞) の比率を含む、

(2) H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、C D 8 + T 細胞中の H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞の比率を含む、

所望により、

(i) C D 8 + T 細胞中の H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 2 5 % 以上 (例えば、3 0 % ~ 9 0 %、例えば 3 5 % ~ 8 5 %、例えば 4 0 % ~ 8 0 %、例えば 4 5 % ~ 7 5 %、例えば 5 0 % ~ 7 5 %) であることは、

(a) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法に対する前記対象の増加した奏効性；

(b) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法の奏効例であること；

(c) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法に好適であること；又は

(d) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば q P C R を用いた 1 μ g D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の増加した拡大の 1、2、3 つ又は全てを指示又は予測するものである、および / または

(i i) C D 8 + T 細胞中の H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 2 5 % 未満 (例えば、0 . 1 % ~ 2 5 %、例えば 0 . 1 % ~ 2 2 %、例えば 0 . 1 % ~ 2 0 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 8 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 5 %) であることは、

(a) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法に対する前記対象の減少した奏効性；

(b) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法の非奏効例であること；又は

(c) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば q P C R を用いた 1 μ g D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の減少した拡大の 1、2 つ又は全てを指示又は予測するものである、

(3) C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、C D 8 + T 細胞中の C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の比率を含む、

所望により、

(i) C D 8 + T 細胞中の C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 2 0 % 以上 (例えば、2 0 % ~ 9 0 %、例えば 2 0 % ~ 8 0 %、例えば 2 0 % ~ 7 0 %、例えば 2 0 % ~ 6 0 %) であることは、

(a) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法に対する前記対象の増加した奏効性；

(b) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法の奏効例であること；

(c) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法に好適であること；又は

(d) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば q P C R を用いた 1 μ g D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の増加した拡大の 1、2、3 つ又は全てを指示又は予測するものである、および / または

(i i) C D 8 + T 細胞中の C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 2 0 % 未満 (例えば、0 . 1 % ~ 2 0 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 8 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 5 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 2 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 0 %) であることは、

(a) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法に対する前記対象の減少した奏効性；

(b) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法の非奏効例であること；又は

(c) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば q P C R を用いた $1 \mu\text{g}$ D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の減少した拡大の 1、2 つ又は全てを指示又は予測するものである、

(4) C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、C D 8 + T 細胞中の C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の比率を含む、

所望により、

(i) C D 8 + T 細胞中の C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 15 % 以上 (例えば、15 % ~ 90 %、例えば 15 % ~ 80 %、例えば 15 % ~ 70 %、例えば 15 % ~ 60 %、例えば 15 % ~ 50 %) であることは、

(a) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法に対する前記対象の増加した奏効性；

(b) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法の奏効例であること；

(c) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法に好適であること；又は

(d) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば q P C R を用いた $1 \mu\text{g}$ D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の増加した拡大の 1、2、3 つ又は全てを指示又は予測するものである、および / または

(i i) C D 8 + T 細胞中の C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 15 % 未満 (例えば、0.1 % ~ 15 %、例えば 0.1 % ~ 12 %、例えば 0.1 % ~ 10 %、例えば 0.1 % ~ 8 %) であることは、

(a) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法に対する前記対象の減少した奏効性；

(b) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法の非奏効例であること；又は

(c) 例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば q P C R を用いた $1 \mu\text{g}$ D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の減少した拡大の 1、2 つ又は全てを指示又は予測するものである、および / または

(5) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば細胞カウントによって測定されたとおりの、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の拡大倍数 (例えば、製造の開始時と比べた製造の終了時の総細胞数) を含む、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

(a) 前記対象が、前記 B C M A C A R 発現細胞療法に対する増加した奏効性を有すると指示又は予測されたとき；

(b) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法の奏効例であると指示又は予測されたとき；

(c) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法に好適であると指示又は予測されたとき；又は

(d) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法が、例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおり、例えば q P C R を用いた $1 \mu\text{g}$ D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおり、前記対象において増加した拡大を有すると指示又は予測されたとき、

前記対象からの細胞 (例えば、T 細胞) を使用して前記 B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に前記 B C M A C A R 発現細胞療法を投与すること、例えば投与することを開始するか又は投与することを継続すること

を実施することを更に含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

(a) 前記対象が、前記 B C M A C A R 発現細胞療法に対する減少した奏効性を有すると指示又は予測されたとき；

(b) 前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法の非奏効例であると指示又は予測されたとき；又は

(c) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法が、例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおり、例えば q P C R を用いた 1 μ g D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおり、前記対象において減少した拡大を有すると指示又は予測されたとき、

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の変更された投与レジメン（例えば、参照投与レジメンより高用量及び / 又は高頻度の投与による投与レジメン）を前記対象に投与すること；

第 2 の療法（例えば、前記 B C M A C A R 発現細胞療法でない第 2 の療法）を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法及び第 2 の療法を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与を中止し、且つ任意選択で第 2 の療法を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正すること、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + 免疫エフェクター細胞（C D 8 + T 細胞）と比べて C D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 4 + T 細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + T s c m（例えば、H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞、C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞又は C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖を増加させ、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に前処置を投与することであって、前記前処置は、前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料）における）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び / 若しくは骨髓における C D 8 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 8 + T 細胞）の量に対する C D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 4 + T 細胞）の量の比を増加させ、例えば、前記前処置は、前記比を 1 . 6 以上（例えば、1 . 6 ~ 5、例えば 1 . 6 ~ 3 . 5）に増加させる、投与することを行い、前記対象からの細胞（例えば、T 細胞）を使用して前記 B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること

の 1、2、3、4、5、6、7 つ又は全てを実施することを更に含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

B C M A の発現に関連する疾患を有する対象を処置する方法において使用するための、B C M A C A R 発現細胞療法を含む医薬組成物であって、参照値、例えば非奏効例参照値と比較したときの、

(i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフェレーシ

ス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）、B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料）における）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び／若しくは骨髓における C D 8 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 8 + T 細胞）のレベル又は活性と比べた C D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 4 + T 細胞）のレベル又は活性、

（i i）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C D 8 + T s c m（幹細胞メモリー T 細胞）のレベル又は活性、

（i i i）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

（i v）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

（v）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、又は

（v i）B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖の 1、2、3、4、5 つ又は全てについての増加した値に応答して、

前記対象からの細胞（例えば、T 細胞）を使用して B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に B C M A C A R 発現細胞療法を投与すること、例えば投与することを開始するか又は投与することを継続すること

を実施することを含み、それにより B C M A の発現に関連する前記疾患を有する前記対象を処置する、

所望により、

（i）～（v i）の 1、2、3、4、5 つ又は全てについての増加した値に応答して、

（a）前記対象が、前記 B C M A C A R 発現細胞療法に対する増加した奏効性を有すること；

（b）前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法の奏効例であること；

（c）前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法に好適であること；又は

（d）前記 B C M A C A R 発現細胞療法が、例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば q P C R を用いた 1 μ g D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における増加した拡大を有すること

の 1、2、3 つ又は全てを同定又は予測することを含む、

医薬組成物。

【請求項 9】

B C M A の発現に関連する疾患を有する対象を処置する方法 において使用するための、
B C M A C A R 発現細胞療法を含む 医薬組成物 であって、参照値、例えば奏効例参照値と比較したときの、

（i）前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフェレーシ

ス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料）における）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び／若しくは骨髓における C D 8 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 8 + T 細胞）のレベル又は活性と比べた C D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 4 + T 細胞）のレベル又は活性、

（ i i ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C D 8 + T s c m（幹細胞メモリー T 細胞）のレベル又は活性、

（ i i i ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

（ i v ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

（ v ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、又は

（ v i ） B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖の 1、2、3、4、5 つ又は全てについての減少した値に応答して、

B C M A C A R 発現細胞療法の変更された投与レジメン（例えば、参照投与レジメンより高用量及び／又は高頻度の投与による投与レジメン）を前記対象に投与すること；

第 2 の療法（例えば、B C M A C A R 発現細胞療法でない第 2 の療法）を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法及び第 2 の療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の投与を中止し、且つ任意選択で第 2 の療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + 免疫エフェクター細胞（C D 8 + T 細胞）と比べて C D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 4 + T 細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + T s c m（例えば、H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞、C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞又は C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖を増加させ、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に前処置を投与することであって、前記前処置は、前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレー

シス試料)、BCMA CAR発現細胞療法の製造の開始時の種培養物(例えば、エルトリーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料)における)又は前記BCMA CAR発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び/若しくは骨髓におけるCD8+免疫エフェクター細胞(例えば、CD8+ T細胞)の量に対するCD4+免疫エフェクター細胞(例えば、CD4+ T細胞)の量の比を増加させ、例えば、前記前処置は、前記比を1.6以上(例えば、1.6~5、例えば1.6~3.5)に増加させる、投与することを行い、前記対象からの細胞(例えば、T細胞)を使用して前記BCMA CAR発現細胞療法を製造し、且つ前記BCMA CAR発現細胞療法を前記対象に投与すること

の1、2、3、4、5、6、7つ又は全てを実施することを含み、それによりBCMAの発現に関連する前記疾患を有する前記対象を処置する、

所望により、

(i)~(vi)の1、2、3、4、5つ又は全てについての減少した値に応答して、

(a)前記対象が、前記BCMA CAR発現細胞療法に対する減少した奏効性を有すること;

(b)前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法の非奏効例であること;又は

(c)前記BCMA CAR発現細胞療法が、例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えばqPCRを用いた1µg DNA当たりのCARトランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における減少した拡大を有すること

の1、2つ又は全てを同定又は予測することを含む、

医薬組成物。

【請求項10】

CD8+免疫エフェクター細胞(例えば、CD8+ T細胞)のレベル又は活性と比べたCD4+免疫エフェクター細胞(例えば、CD4+ T細胞)のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、CD8+免疫エフェクター細胞(例えば、CD8+ T細胞)の量に対するCD4+免疫エフェクター細胞(例えば、CD4+ T細胞)の量の比を含む、請求項8又は9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記比が、

(1)1以上(例えば、1~5、例えば1~3.5);又は

(2)1.6以上(例えば、1.6~5、例えば1.6~3.5)

であることに応答して、

前記対象からの細胞(例えば、T細胞)を使用してBCMA CAR発現細胞療法を製造し、且つ前記BCMA CAR発現細胞療法を前記対象に投与すること;又は

前記対象にBCMA CAR発現細胞療法を投与すること、例えば投与することを開始するか又は投与することを継続すること

を実施することを含む、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記比が1未満(例えば、0.001~1)であることに応答して、

BCMA CAR発現細胞療法の変更された投与レジメン(例えば、参照投与レジメンより高用量及び/又は高頻度の投与による投与レジメン)を前記対象に投与すること;

第2の療法(例えば、BCMA CAR発現細胞療法でない第2の療法)を前記対象に投与すること;

BCMA CAR発現細胞療法及び第2の療法を前記対象に投与すること;

BCMA CAR発現細胞療法の投与を中止し、且つ任意選択で第2の療法を前記対象に投与すること;

BCMA CAR発現細胞療法の製造工程を修正し、例えばBCMA CARをコードする核酸を導入する前にCD8+免疫エフェクター細胞(CD8+ T細胞)と比べてC

D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、CD 4 + T細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に CD 8 + T s c m（例えば、H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞、C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞又は C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖を増加させ、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に前処置を投与することであって、前記前処置は、前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフエレーシス試料（例えば、白血球アフエレーシス試料）、B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料）における）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び／若しくは骨髓における CD 8 + 免疫エフェクター細胞（例えば、CD 8 + T細胞）の量に対する CD 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、CD 4 + T細胞）の量の比を増加させ、例えば、前記前処置は、前記比を 1 . 6 以上（例えば、1 . 6 ~ 5、例えば 1 . 6 ~ 3 . 5）に増加させる、投与することを行い、前記対象からの細胞（例えば、T細胞）を使用して前記 B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること

の 1、2、3、4、5、6、7つ又は全てを実施することを含む、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 3】

(1) CD 8 + T s c m（幹細胞メモリー T細胞）のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、CD 8 + T細胞中の CD 8 + T s c m（幹細胞メモリー T細胞）の比率を含む、

(2) H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、CD 8 + T細胞中の H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞の比率を含む、

所望により、

(a) CD 8 + T細胞中の H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 2 5 % 以上（例えば、3 0 % ~ 9 0 %、例えば 3 5 % ~ 8 5 %、例えば 4 0 % ~ 8 0 %、例えば 4 5 % ~ 7 5 %、例えば 5 0 % ~ 7 5 %）であることに応答して、

前記対象からの細胞（例えば、T細胞）を使用して B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に B C M A C A R 発現細胞療法を投与すること、例えば投与することを開始するか又は投与することを継続すること、および／または

(b) CD 8 + T細胞中の H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 2 5 % 未満（例えば、0 . 1 % ~ 2 5 %、例えば 0 . 1 % ~ 2 2 %、例えば 0 . 1 % ~ 2 0 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 8 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 5 %）であることに応答して、

B C M A C A R 発現細胞療法の変更された投与レジメン（例えば、参照投与レジメンより高用量及び／又は高頻度の投与による投与レジメン）を前記対象に投与すること；

第 2 の療法（例えば、B C M A C A R 発現細胞療法でない第 2 の療法）を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法及び第 2 の療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の投与を中止し、且つ任意選択で第 2 の療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + 免疫エフェクター細胞（C D 8 + T 細胞）と比べて C D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 4 + T 細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + T s c m（例えば、H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞、C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞又は C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖を増加させ、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に前処置を投与することであって、前記前処置は、前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフエーシス試料（例えば、白血球アフエーシス試料）、B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエーシス試料）における）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び／若しくは骨髓における C D 8 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 8 + T 細胞）の量に対する C D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 4 + T 細胞）の量の比を増加させ、例えば、前記前処置は、前記比を 1 . 6 以上（例えば、1 . 6 ~ 5、例えば 1 . 6 ~ 3 . 5）に増加させる、投与することを行い、前記対象からの細胞（例えば、T 細胞）を使用して前記 B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること

の 1、2、3、4、5、6、7 つ又は全てを実施すること

(3) C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されるとおりの、C D 8 + T 細胞中の C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の比率を含む、

所望により、

(a) C D 8 + T 細胞中の C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 2 0 % 以上（例えば、2 0 % ~ 9 0 %、例えば 2 0 % ~ 8 0 %、例えば 2 0 % ~ 7 0 %、例えば 2 0 % ~ 6 0 %）であることに応答して、

前記対象からの細胞（例えば、T 細胞）を使用して B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に B C M A C A R 発現細胞療法を投与すること、例えば投与することを開始するか又は投与することを継続すること、および／または

(b) C D 8 + T 細胞中の C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 2 0 % 未満（例えば、0 . 1 % ~ 2 0 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 8 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 5 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 2 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 0 %）であることに応答して、

B C M A C A R 発現細胞療法の変更された投与レジメン（例えば、参照投与レジメンより高用量及び／又は高頻度の投与による投与レジメン）を前記対象に投与すること；

第 2 の療法（例えば、B C M A C A R 発現細胞療法でない第 2 の療法）を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法及び第 2 の療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の投与を中止し、且つ任意選択で第 2 の療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + 免疫エフェクター細胞 (C D 8 + T 細胞) と比べて C D 4 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 4 + T 細胞) を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + T s c m (例えば、H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞、C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞又は C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞) を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖を増加させ、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に前処置を投与することであって、前記前処置は、前記対象における、例えば前記対象からの試料における (例えば、アフエーシス試料 (例えば、白血球アフエーシス試料) 、 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物 (例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエーシス試料) における) 又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び / 若しくは骨髓における C D 8 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 8 + T 細胞) の量に対する C D 4 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 4 + T 細胞) の量の比を増加させ、例えば、前記前処置は、前記比を 1 . 6 以上 (例えば、1 . 6 ~ 5 、例えば 1 . 6 ~ 3 . 5) に増加させる、投与することを行い、前記対象からの細胞 (例えば、T 細胞) を使用して前記 B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること

の 1、2、3、4、5、6、7 つ又は全てを実施すること、

(4) C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されるとおりの、C D 8 + T 細胞中の C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の比率を含む、

所望により、

(a) C D 8 + T 細胞中の C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 1 5 % 以上 (例えば、1 5 % ~ 9 0 %、例えば 1 5 % ~ 8 0 %、例えば 1 5 % ~ 7 0 %、例えば 1 5 % ~ 6 0 %、例えば 1 5 % ~ 5 0 %) であることに応答して、

前記対象からの細胞 (例えば、T 細胞) を使用して B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に B C M A C A R 発現細胞療法を投与すること、例えば投与することを開始するか又は投与することを継続すること、および / または

(b) C D 8 + T 細胞中の C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の前記比率が 1 5 % 未満 (例えば、0 . 1 % ~ 1 5 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 2 %、例えば 0 . 1 % ~ 1 0 %、例えば 0 . 1 % ~ 8 %) であることに応答して、

B C M A C A R 発現細胞療法の変更された投与レジメン (例えば、参照投与レジメンより高用量及び / 又は高頻度の投与による投与レジメン) を前記対象に投与すること；

第 2 の療法 (例えば、B C M A C A R 発現細胞療法でない第 2 の療法) を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法及び第 2 の療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の投与を中止し、且つ任意選択で第 2 の療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + 免疫エフェクター細胞 (C D 8 + T 細胞) と比べて C

D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、CD 4 + T細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に CD 8 + T s c m（例えば、H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞、C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞又は C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞）を濃縮し、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正し、例えば前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖を増加させ、且つ前記修正された製造工程によって作成された前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること；又は

前記対象に前処置を投与することであって、前記前処置は、前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフエレーシス試料（例えば、白血球アフエレーシス試料）、B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料）における）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び／若しくは骨髓における CD 8 + 免疫エフェクター細胞（例えば、CD 8 + T細胞）の量に対する CD 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、CD 4 + T細胞）の量の比を増加させ、例えば、前記前処置は、前記比を 1 . 6 以上（例えば、1 . 6 ~ 5、例えば 1 . 6 ~ 3 . 5）に増加させる、投与することを行い、前記対象からの細胞（例えば、T細胞）を使用して前記 B C M A C A R 発現細胞療法を製造し、且つ前記 B C M A C A R 発現細胞療法を前記対象に投与すること

の 1、2、3、4、5、6、7つ又は全てを実施すること、および／または

(5) B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば細胞カウントによって測定されたとおりの、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の拡大倍数（例えば、製造の開始時と比べた製造の終了時の総細胞数）を含む、

請求項 8 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

対象における B C M A C A R 発現細胞療法の効力を判定又は予測する方法であって、前記対象は、B C M A の発現に関連する疾患を有し、前記 B C M A C A R 発現細胞療法は、前記対象からの細胞（例えば、T細胞）を使用して製造され、前記方法は、

(i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフエレーシス試料（例えば、白血球アフエレーシス試料）、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料）における）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び／若しくは骨髓における CD 8 + 免疫エフェクター細胞（例えば、CD 8 + T細胞）のレベル又は活性と比べた CD 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、CD 4 + T細胞）のレベル又は活性、

(i i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフエレーシス試料（例えば、白血球アフエレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料））における CD 8 + T s c m（幹細胞メモリー T細胞）のレベル又は活性、

(i i i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフエレーシス試料（例えば、白血球アフエレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエレーシス試料））における H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベ

ル又は活性、

(i v) 前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

(v) 前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、又は

(v i) 例えば、9日目までの集団倍加数（ P D L 9 ）によって測定されたとおりの、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖の 1、2、3、4、5 つ又は全てについての値を取得することであって、

(a) 参照値、例えば非奏効例参照値と比較したときの (i) ~ (v i) の 1、2、3、4、5 つ又は全ての前記値の増加は、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の増加した効力を指示又は予測するものであるか；又は

(b) 参照値、例えば奏効例参照値と比較したときの (i) ~ (v i) の 1、2、3、4、5 つ又は全ての前記値の減少は、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の減少した効力を指示又は予測するものである、取得することを含み、それにより前記 B C M A C A R 発現細胞療法の効力を判定又は予測する、方法。

【請求項 1 5】

(1) 参照値、例えば非奏効例参照値と比較したときの (i) ~ (v i) の 1、2、3、4、5 つ又は全ての前記値の前記増加は、例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば q P C R を用いた 1 μ g D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の増加した拡大を指示又は予測するものである、および / または

(2) 参照値、例えば奏効例参照値と比較したときの (i) ~ (v i) の 1、2、3、4、5 つ又は全ての前記値の前記減少は、例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば q P C R を用いた 1 μ g D N A 当たりの C A R トランス遺伝子のコピー数によって測定されたとおりの、前記対象における前記 B C M A C A R 発現細胞療法の減少した拡大を指示又は予測するものである、
請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

B C M A C A R 発現細胞療法を製造する方法であって、前記 B C M A C A R 発現細胞療法は、対象からの細胞（例えば、T細胞）を使用して製造され、前記方法は、

(i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料）における）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び / 若しくは骨髓における C D 8 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 8 + T細胞）のレベル又は活性と比べた C D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 4 + T細胞）のレベル又は活性、

(i i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C D 8 + T s c m（幹細胞メモリーT細胞）のレベル又は活性、

(i i i) 前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試

料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料）における H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

（ i v ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

（ v ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、又は

（ v i ）例えば、9日目までの集団倍加数（ P D L 9 ）によって測定されるとおりの、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖の 1、2、3、4、5 つ又は全てについての値を取得することを含み、

参照値、例えば非奏効例参照値と比較したときの（ i ）～（ v i ）の 1、2、3、4、5 つ又は全ての前記値の増加に応答して、前記対象からの細胞を使用して前記 B C M A C A R 発現細胞療法を製造する、方法。

【請求項 17】

B C M A C A R 発現細胞療法を製造する方法であって、前記 B C M A C A R 発現細胞療法は、対象からの細胞（例えば、T 細胞）を使用して製造され、前記方法は、

（ i ）前記対象における、例えば前記対象からの試料における（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料）における）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び／若しくは骨髓における C D 8 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 8 + T 細胞）のレベル又は活性と比べた C D 4 + 免疫エフェクター細胞（例えば、C D 4 + T 細胞）のレベル又は活性、

（ i i ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C D 8 + T s c m（幹細胞メモリー T 細胞）のレベル又は活性、

（ i i i ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

（ i v ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、

（ v ）前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、アフェレーシス試料（例えば、白血球アフェレーシス試料）又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物（例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフェレーシス試料））における C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性、又は

(v i) 例えば、9日目までの集団倍加数 (P D L 9) によって測定されたとおりの、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖の 1、2、3、4、5 つ又は全てについての値を取得することを含み、

参照値、例えば奏効例参照値と比較したときの (i) ~ (v i) の 1、2、3、4、5 つ又は全ての前記値の減少に応答して、

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正すること、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + 免疫エフェクター細胞 (C D 8 + T 細胞) と比べて C D 4 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 4 + T 細胞) を濃縮すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正すること、例えば B C M A C A R をコードする核酸を導入する前に C D 8 + T s c m (例えば、H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞、C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞又は C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞) を濃縮すること；

前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造工程を修正すること、例えば前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖を増加させること；又は

前記対象に前処置を投与することであって、前記前処置は、前記対象における、例えば前記対象からの試料における (例えば、アフエーシス試料 (例えば、白血球アフエーシス試料) 、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造の開始時の種培養物 (例えば、エルトリエーションを用いて単球が除去された後の白血球アフエーシス試料) における) 又は前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前の前記対象の末梢血及び / 若しくは骨髓における C D 8 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 8 + T 細胞) の量に対する C D 4 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 4 + T 細胞) の量の比を増加させ、例えば、前記前処置は、前記比を 1 . 6 以上 (例えば、1 . 6 ~ 5、例えば 1 . 6 ~ 3 . 5) に増加させる、投与することを行い、且つ前記対象からの細胞 (例えば、T 細胞) を使用して前記 B C M A C A R 発現細胞療法を製造すること

の 1、2、3 つ又は全てを実施する、方法。

【請求項 18】

C D 8 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 8 + T 細胞) のレベル又は活性と比べた C D 4 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 4 + T 細胞) のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、C D 8 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 8 + T 細胞) の量に対する C D 4 + 免疫エフェクター細胞 (例えば、C D 4 + T 細胞) の量の比を含む、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

(1) C D 8 + T s c m (幹細胞メモリー T 細胞) のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、C D 8 + T 細胞中の C D 8 + T s c m (幹細胞メモリー T 細胞) の比率を含む、

(2) H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、C D 8 + T 細胞中の H L A D R - C D 9 5 + C D 2 7 + C D 8 + 細胞の比率を含む、

(3) C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、C D 8 + T 細胞中の C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の比率を含む、

(4) C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞のレベル又は活性についての前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイ、例えばフローサイトメトリーによって測定されたとおりの、C D 8 + T 細胞中の C C R 7 + C D 4 5 R O - C D 2 7 + C D 8 + 細胞の比率を含む、および / または

(5) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の増殖に

ついでの前記値は、例えば、本明細書に開示されるアッセイによって測定されたとおりの、例えば細胞カウントによって測定されたとおりの、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の製造中の前記対象からの播種細胞の拡大倍数（例えば、製造の開始時と比べた製造の終了時の総細胞数）を含む、

請求項 1 4 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 B C M A C A R 発現細胞療法を、

(1) 前記 C A R 核酸又は C A R ポリペプチドを含む前記細胞の有効性を増加させる薬剤；

(2) 前記 C A R 核酸又は C A R ポリペプチドを含む前記細胞の投与に関連する 1 つ以上の副作用を改善する薬剤；

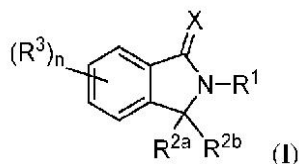
(3) B C M A の発現に関連する前記疾患を処置する薬剤

の 1、2 つ又は全てと併用して前記対象に投与することを含む、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法または医薬組成物。

【請求項 2 1】

(a) 前記 B C M A C A R 発現細胞療法を式 (I) の化合物 (C O F 1) と併用して前記対象に投与することを含み、前記 C O F 1 は、

【化 1】



(式中、

X は、O 又は S であり；

R¹ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、これらの各々は、任意選択で 1 つ以上の R⁴ によって置換されており；

R^{2a} 及び R^{2b} の各々は、独立に、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであるか；又は R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合される炭素原子と一緒になってカルボニル基又はチオカルボニル基を形成し；

R³ の各々は、独立に、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、-C(O)R^A、-C(O)OR^B、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)、-N(R^C)C(O)R^A、-S(O)_xR^E、-S(O)_xN(R^C)(R^D) 又は -N(R^C)S(O)_xR^E であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル及びヘテロアルキルは、独立に及び任意選択で、1 つ以上の R⁶ で置換されており；

各 R⁴ は、独立に、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、-C(O)R^A、-C(O)OR^B、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)、-N(R^C)C(O)R^A、-S(O)_xR^E、-S(O)_xN(R^C)(R^D)、-N(R^C)S(O)_xR^E、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、独立に及び任意選択で、1 つ以上の R⁷ で置換されており；

R^A、R^B、R^C、R^D 及び R^E の各々は、独立に、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各 R⁶ は、独立に、C₁ ~ C₆ アルキル、オキソ、シアノ、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)、-N(R^C)C(O)R^A、アリール又はヘテ

ロアリールであり、ここで、各アリール及びヘテロアリールは、独立に及び任意選択で、1つ以上の R^8 で置換されており；

各 R^7 は、独立に、ハロ、オキソ、シアノ、 $-OR^B$ 、 $-N(R^C)(R^D)$ 、 $-C(O)N(R^C)(R^D)$ 又は $-N(R^C)C(O)R^A$ であり；

各 R^8 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $-OR^B$ 、 $-N(R^C)(R^D)$ 、 $-C(O)N(R^C)(R^D)$ 又は $-N(R^C)C(O)R^A$ であり；

n は、0、1、2、3又は4であり；及び

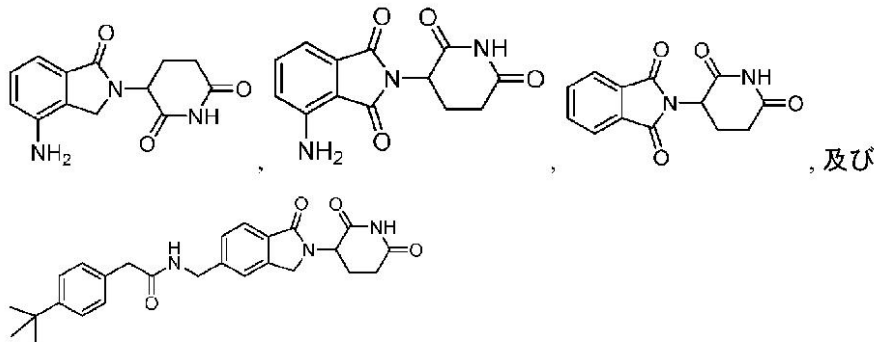
x は、0、1又は2であり、任意選択で、

(1) 前記COF1は、免疫調節性イミド薬(IMiD)又はその薬学的に許容可能な塩であるか；

(2) 前記COF1は、レナリドマイド、ボマリドミド、サリドマイド及び2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-N-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)アセトアミドからなる群から選択されるか又はその薬学的に許容可能な塩であるか；

(3) 前記COF1は、

【化2】



からなる群から選択されるか又はその薬学的に許容可能な塩であるか；又は

(4) 前記COF1は、レナリドマイド又はその薬学的に許容可能な塩である) 又はその薬学的に許容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物若しくは互変異性体である、

(b) 前記BCMA CAR発現細胞療法をキナーゼ阻害剤、例えばBTK阻害剤、例えばイブルチニブと併用して前記対象に投与することを含む、

(c) 前記BCMA CAR発現細胞療法を第2のCAR発現細胞療法と併用して前記対象に投与することを含み、任意選択で、前記第2のCAR発現細胞療法は、

(1) CD19 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD19 CAR発現細胞療法、例えばCTL119又はCTL019であって、任意選択で、前記CD19 CAR発現細胞療法は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD19発現が増加された後に投与される、CD19 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD19 CAR発現細胞療法、例えばCTL119又はCTL019；

(2) CD20 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD20 CAR発現細胞療法であって、任意選択で、前記CD20 CAR発現細胞療法は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD20発現が増加された後に投与される、CD20 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD20 CAR発現細胞療法；

(3) CD22 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD22 CAR発現細胞療法であって、任意選択で、前記CD22 CAR発現細胞療法は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD22発現が増加された後に投与される、CD22 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD22 CAR発現細胞療法；

(4) 第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR (例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR) であり、任意選択で、前記第2のCARは、CD19 CAR (例えば、本明細書に開示されるCD19 CAR)、CD20 CAR (例えば、本明細書に開示されるCD20 CAR) 及びCD22 CAR (例えば、本明細書に開示されるCD22 CAR) からなる群から選択される、CAR発現細胞療法；又は

(5) 第1の抗原及び第2の抗原に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1の抗原は、BCMAであり、任意選択で、前記第2の抗原は、CD19、CD20及びCD22からなる群から選択される、CAR発現細胞療法である、

(d) 前記BCMA CAR発現細胞療法をCD19阻害剤、例えば本明細書に開示されるCD19阻害剤と併用して前記対象に投与することを含み、任意選択で、前記CD19阻害剤は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD19発現が増加された後に投与される、

(e) 前記BCMA CAR発現細胞療法をCD20阻害剤、例えば本明細書に開示されるCD20阻害剤と併用して前記対象に投与することを含み、任意選択で、前記CD20阻害剤は、CD20及びCD3に結合する多重特異性抗体分子、例えば二重特異性抗体分子、例えばTHG338であり、任意選択で、前記CD20阻害剤は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD20発現が増加された後に投与される、

(f) 前記BCMA CAR発現細胞療法をCD22阻害剤、例えば本明細書に開示されるCD22阻害剤と併用して前記対象に投与することを含み、任意選択で、前記CD22阻害剤は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD22発現が増加された後に投与される、

(g) 前記BCMA CAR発現細胞療法を、Fc受容体様2 (FCRL2) 又はFc受容体様5 (FCRL5) に結合する分子と併用して前記対象に投与することを含み、任意選択で、前記分子は、

(1) FCRL2又はFCRL5に結合するCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法；又は

(2) 第1の抗原及び第2の抗原に結合する多重特異性抗体分子、例えば二重特異性抗体分子であり、ここで、前記第1の抗原は、FCRL2又はFCRL5であり、任意選択で、前記第2の抗原は、CD3である、

(h) 前記BCMA CAR発現細胞療法をインターロイキン-15 (IL-15) ポリペプチド、インターロイキン-15受容体 (IL-15Ra) ポリペプチド又はIL-15ポリペプチドとIL-15Raポリペプチドとの両方の組み合わせ、例えばhetIL-15と併用して前記対象に投与することを含む、

(i) 前記BCMA CAR発現細胞療法をTGF β の阻害剤と併用して前記対象に投与することを含む、

(j) 前記BCMA CAR発現細胞療法をEGFR^{mut}-チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)、例えばEGF816と併用して前記対象に投与することを含む、

(k) 前記BCMA CAR発現細胞療法をアデノシンA2AR拮抗薬と併用して前記対象に投与することを含み、任意選択で、

(1) 前記アデノシンA2AR拮抗薬は、PBF509、CPI444、AZD4635、ピパデナント、GBV-2034及びAB928からなる群から選択されるか；又は

(2) 前記アデノシンA2AR拮抗薬は、5-プロモ-2,6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン；(S)-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミ

ン；(R)-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-((6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン又はそのラセミ化合物；7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-((6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；及び6-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアジン-3-アミンからなる群から選択される、

(l) 前記BCMA CAR発現細胞療法を抗CD73抗体分子、例えば本明細書に開示される抗CD73抗体分子と併用して前記対象に投与することを含む、

(m) 前記BCMA CAR発現細胞療法をチェックポイント阻害剤と併用して前記対象に投与することを含む、任意選択で、前記チェックポイント阻害剤は、

(1) PD-1阻害剤であって、任意選択でPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591及びAMP-224からなる群から選択され、任意選択で前記対象におけるBCMA CAR発現細胞の拡大を増加させる、PD-1阻害剤；

(2) PD-L1阻害剤であって、任意選択でFAZ053、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ及びBMS-936559からなる群から選択され、任意選択で前記対象におけるBCMA CAR発現細胞の拡大を増加させる、PD-L1阻害剤；

(3) LAG-3阻害剤であって、任意選択でLAG525、BMS-986016、TSR-033、MK-4280及びREGN3767からなる群から選択される、LAG-3阻害剤；又は

(4) TIM-3阻害剤であって、任意選択でMGB453、TSR-022及びLY3321367からなる群から選択される、TIM-3阻害剤である、

(n) 前記BCMA CAR発現細胞療法を、CD32Bに結合する抗体分子と併用して前記対象に投与することを含む、

(o) 前記BCMA CAR発現細胞療法を、IL-17に結合する抗体分子、例えばIL-17に結合するアンタゴニスト抗体分子、例えばCJM112と併用して前記対象に投与することを含む、

(p) 前記BCMA CAR発現細胞療法を、IL-1に結合する抗体分子と併用して前記対象に投与することを含む、

(q) 前記BCMA CAR発現細胞療法をインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)及び/又はトリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ(TDO)の阻害剤、例えばIDO1阻害剤と併用して前記対象に投与することを含む、任意選択で、前記IDO及び/又はTDOの阻害剤は、

(1) INCB24360、インドキシモド、NLG919、エパカドスタット、NLG919又はF001287；又は

(2) (4E)-4-[(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-ニトロソメチリデン]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン、1-メチル-D-トリプトファン、-シクロヘキシル-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-エタノール又は1-メチル-トリプトファンのD異性体から選択される、

請求項1～20のいずれか一項に記載の方法または医薬組成物。

【請求項22】

BCMAの発現に関連する疾患を有する対象を処置する方法において使用するための、BCMA CAR発現細胞療法を含む医薬組成物であって、BCMA CAR発現細胞療法及び第2の療法を前記対象に投与することを含む、前記第2の療法は、

(1) CD19 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD19 CAR発現細胞療法、例えばCTL119又はCTL019であって、任意選択で、前記CD1

9 CAR発現細胞療法は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD19発現が増加された後に投与される、CD19 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD19 CAR発現細胞療法、例えばCTL119又はCTL019；

(2) CD20 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD20 CAR発現細胞療法であって、任意選択で、前記CD20 CAR発現細胞療法は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD20発現が増加された後に投与される、CD20 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD20 CAR発現細胞療法；

(3) CD22 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD22 CAR発現細胞療法であって、任意選択で、前記CD22 CAR発現細胞療法は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD22発現が増加された後に投与される、CD22 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD22 CAR発現細胞療法；

(4) 第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR（例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR）であり、任意選択で、前記第2のCARは、CD19 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD19 CAR）、CD20 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD20 CAR）及びCD22 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD22 CAR）からなる群から選択される、CAR発現細胞療法；

(5) 第1の抗原及び第2の抗原に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1の抗原は、BCMAであり、任意選択で、前記第2の抗原は、CD19、CD20及びCD22からなる群から選択される、CAR発現細胞療法；

(6) CD19阻害剤、例えば本明細書に開示されるCD19阻害剤であって、任意選択で、前記CD19阻害剤は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD19発現が増加された後に投与される、CD19阻害剤、例えば本明細書に開示されるCD19阻害剤；

(7) CD20阻害剤、例えば本明細書に開示されるCD20阻害剤であって、任意選択で、前記CD20阻害剤は、CD20及びCD3に結合する多重特異性抗体分子、例えば二重特異性抗体分子、例えばTHG338であり、任意選択で、前記CD20阻害剤は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD20発現が増加された後に投与される、CD20阻害剤、例えば本明細書に開示されるCD20阻害剤；又は

(8) CD22阻害剤、例えば本明細書に開示されるCD22阻害剤であって、任意選択で、前記CD22阻害剤は、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のCD22発現が増加された後に投与される、CD22阻害剤、例えば本明細書に開示されるCD22阻害剤；

(9) Fc受容体様2 (FCRL2) 又はFc受容体様5 (FCRL5) に結合する分子、任意選択で、前記分子は、

(a) FCRL2 又はFCRL5 に結合するCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法；又は

(b) 第1の抗原及び第2の抗原に結合する多重特異性抗体分子、例えば二重特異性抗体分子であって、前記第1の抗原は、FCRL2 又はFCRL5 であり、任意選択で、前記第2の抗原は、CD3である、多重特異性抗体分子、例えば二重特異性抗体分子である、

(10) TGF の阻害剤

(11) EGFR^{mut} - チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)、例えばEGF816

(12) アデノシンA2AR拮抗薬、任意選択で、

(a) 前記アデノシンA2AR拮抗薬は、PBF509、CPI444、AZD463

5、ビパデナント、GBV-2034及びAB928からなる群から選択されるか；又は
 (b)前記アデノシンA2AR拮抗薬は、5-プロモ-2,6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン；(S)-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；(R)-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン又はそのラセミ化合物；7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；及び6-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアジン-3-アミンからなる群から選択される、

(13)抗CD73抗体分子、例えば本明細書に開示される抗CD73抗体分子

(14)チェックポイント阻害剤、任意選択で、前記チェックポイント阻害剤は、

(a)PD-1阻害剤であって、任意選択でPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591及びAMP-224からなる群から選択され、任意選択で、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のPD-1又はPD-L1の発現が増加された後に投与され、任意選択で前記対象におけるBCMA CAR発現細胞の拡大を増加させる、PD-1阻害剤；

(b)PD-L1阻害剤であって、任意選択でFAZ053、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ及びBMS-936559からなる群から選択され、任意選択で、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のPD-1又はPD-L1の発現が増加された後に投与され、任意選択で前記対象におけるBCMA CAR発現細胞の拡大を増加させる、PD-L1阻害剤；

(c)LAG-3阻害剤であって、任意選択でLAG525、BMS-986016、TSR-033、MK-4280及びREGN3767からなる群から選択され、任意選択で、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のLAG-3の発現が増加された後に投与される、LAG-3阻害剤；又は

(d)TIM-3阻害剤であって、任意選択でMGB453、TSR-022及びLY3321367からなる群から選択され、任意選択で、前記BCMA CAR発現細胞療法の投与後、例えば前記BCMA CAR発現細胞療法の投与を受けて前記対象のTIM-3の発現が増加された後に投与される、TIM-3阻害剤

である、

(15)CD32Bに結合する抗体分子

(16)IL-17に結合する抗体分子、例えばIL-17に結合するアンタゴニスト抗体分子、例えばCJM112

(17)IL-1に結合する抗体分子、又は

(18)インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)及び/又はトリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ(TDO)の阻害剤、例えばIDO1阻害剤、任意選択で、前記IDO及び/又はTDOの阻害剤は、

(a)INCB24360、インドキシモド、NLG919、エバカドスタット、NLG919又はF001287；又は

(b)(4E)-4-[(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-ニトロソメチリデン]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン、1-メチル-D-トリプトファン、-シクロヘキシル-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-エタノール又は1-メチル-トリプトファンのD異性体

から選択され、任意選択で、

前記 I D O 及び / 又は T D O の阻害剤は、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与後、例えば前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与を受けて前記対象の I D O 及び / 又は T D O 発現が増加された後に投与される、

である、

所望により、

前記第 2 の療法は、前記 B C M A C A R 発現細胞療法の投与前、それと同時に又はその後投与される、

医薬組成物。

【請求項 23】

B C M A の発現に関連する疾患を有する対象を処置する方法において使用するための、抗原の阻害剤を含む医薬組成物であって、前記対象は、B C M A C A R 発現細胞療法を受けたことがあるか又は受けており、前記方法は、

前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法を受け始めた後の少なくとも 1 つの時点での前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、生検試料、例えば骨髓生検試料）における前記抗原のレベル又は活性の値の、参照値と比べた増加であって、前記参照値は、

（ i ）前記少なくとも 1 つの時点より前の前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、生検試料、例えば骨髓生検試料）における前記抗原のレベル又は活性（例えば、前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法を受け始める前の前記対象における前記抗原のレベル若しくは活性又は前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法を受け始めた後であるが、前記少なくとも 1 つの時点より前の前記対象における前記抗原のレベル若しくは活性）；

（ i i ）B C M A の発現に関連する前記疾患を有する異なる対象における前記抗原のレベル又は活性；又は

（ i i i ）B C M A の発現に関連する前記疾患を有する対象の集団における前記抗原の平均レベル又は活性

である、増加に応答して、前記抗原の前記阻害剤を前記対象に投与することを含み、

（ 1 ）前記抗原は、C D 1 9 であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、C D 1 9 阻害剤であり、任意選択で、前記 C D 1 9 阻害剤は、

（ a ）C D 1 9 C A R 発現細胞療法、例えば本明細書に開示される C D 1 9 C A R 発現細胞療法、例えば C T L 1 1 9 又は C T L 0 1 9 ；

（ b ）第 1 の C A R 及び第 2 の C A R を発現する細胞を含む C A R 発現細胞療法であって、前記第 1 の C A R は、B C M A C A R （例えば、本明細書に開示される B C M A C A R ）であり、及び前記第 2 の C A R は、C D 1 9 C A R （例えば、本明細書に開示される C D 1 9 C A R ）である、C A R 発現細胞療法；又は

（ c ）B C M A 及び C D 1 9 に結合する多重特異性 C A R、例えば二重特異性 C A R を発現する細胞を含む C A R 発現細胞療法であるか、

（ 2 ）前記抗原は、C D 2 0 であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、C D 2 0 阻害剤であり、任意選択で、前記 C D 2 0 阻害剤は、

（ d ）C D 2 0 C A R 発現細胞療法、例えば本明細書に開示される C D 2 0 C A R 発現細胞療法；

（ e ）第 1 の C A R 及び第 2 の C A R を発現する細胞を含む C A R 発現細胞療法であって、前記第 1 の C A R は、B C M A C A R （例えば、本明細書に開示される B C M A C A R ）であり、及び前記第 2 の C A R は、C D 2 0 C A R （例えば、本明細書に開示される C D 2 0 C A R ）である、C A R 発現細胞療法；

（ f ）B C M A 及び C D 2 0 に結合する多重特異性 C A R、例えば二重特異性 C A R を発現する細胞を含む C A R 発現細胞療法；又は

(g) C D 2 0 及び C D 3 に結合する多重特異性抗体分子、例えば二重特異性抗体分子、例えば T H G 3 3 8 であるか、

(3) 前記抗原は、C D 2 2 であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、C D 2 2 阻害剤であり、任意選択で、前記 C D 2 2 阻害剤は、

(h) C D 2 2 C A R 発現細胞療法、例えば本明細書に開示される C D 2 2 C A R 発現細胞療法；

(i) 第1の C A R 及び第2の C A R を発現する細胞を含む C A R 発現細胞療法であって、前記第1の C A R は、B C M A C A R (例えば、本明細書に開示される B C M A C A R) であり、及び前記第2の C A R は、C D 2 2 C A R (例えば、本明細書に開示される C D 2 2 C A R) である、C A R 発現細胞療法；又は

(j) B C M A 及び C D 2 2 に結合する多重特異性 C A R、例えば二重特異性 C A R を発現する細胞を含む C A R 発現細胞療法であるか、

(4) 前記抗原は、P D 1 又は P D - L 1 であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、抗 P D 1 抗体分子又は抗 P D - L 1 抗体分子であり、任意選択で、前記抗原の前記阻害剤は、

(k) P D R 0 0 1、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビジリズマブ、M E D I 0 6 8 0、R E G N 2 8 1 0、T S R - 0 4 2、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 又は A M P - 2 2 4 ; 又は

(l) F A Z 0 5 3、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ又は B M S - 9 3 6 5 5 9 であるか、

(5) 前記抗原は、I D O 又は T D O であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、I D O 及び / 又は T D O の阻害剤であり、任意選択で、前記 I D O 及び / 又は T D O の阻害剤は、

(m) I N C B 2 4 3 6 0、インドキシモド、N L G 9 1 9、エパカドスタット、N L G 9 1 9 又は F 0 0 1 2 8 7 ; 又は

(n) (4 E) - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロアニリノ) - ニトロソメチリデン] - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - アミン、1 - メチル - D - トリプトファン、- シクロヘキシル - 5 H - イミダゾ [5, 1 - a] イソインドール - 5 - エタノール又は 1 - メチル - トリプトファンの D 異性体

であるか、又は

(6) 前記抗原は、T G F - であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、T G F 阻害剤である、医薬組成物。

【請求項 2 4】

B C M A の発現に関連する疾患を有する対象を処置する方法において使用するための、B C M A C A R 発現細胞療法を含む医薬組成物であって、前記対象は、B C M A C A R 発現細胞療法を受けたことがあるか又は受けており、前記方法は、

前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法を受け始めた後の少なくとも1つの時点での前記対象における、例えば前記対象からの試料(例えば、生検試料、例えば骨髓生検試料)における抗原のレベル又は活性の値を取得すること、

参照値と比べた前記値の増加であって、前記参照値は、

(i) 前記少なくとも1つの時点より前の前記対象における、例えば前記対象からの試料(例えば、生検試料、例えば骨髓生検試料)における前記抗原のレベル又は活性(例えば、前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法を受け始める前の前記対象における前記抗原のレベル若しくは活性又は前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法を受け始めた後であるが、前記少なくとも1つの時点より前の前記対象における前記抗原のレベル若しくは活性)；

(i i) B C M A の発現に関連する前記疾患を有する異なる対象における前記抗原のレベル又は活性；又は

(i i i) B C M A の発現に関連する前記疾患を有する対象の集団における前記抗原の

平均レベル又は活性

である、増加に応答して、前記抗原の阻害剤を前記対象に投与すること
を含み、

(1) 前記抗原は、CD19であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、CD19阻害剤であり、任意選択で、前記CD19阻害剤は、

(a) CD19 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD19 CAR発現細胞療法、例えばCTL119又はCTL019；

(b) 第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR（例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR）であり、及び前記第2のCARは、CD19 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD19 CAR）である、CAR発現細胞療法；又は

(c) BCMA及びCD19に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であるか、

(2) 前記抗原は、CD20であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、CD20阻害剤であり、任意選択で、前記CD20阻害剤は、

(d) CD20 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD20 CAR発現細胞療法；

(e) 第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR（例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR）であり、及び前記第2のCARは、CD20 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD20 CAR）である、CAR発現細胞療法；

(f) BCMA及びCD20に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法；又は

(g) CD20及びCD3に結合する多重特異性抗体分子、例えば二重特異性抗体分子、例えばTHG338であるか、

(3) 前記抗原は、CD22であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、CD22阻害剤であり、任意選択で、前記CD22阻害剤は、

(h) CD22 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD22 CAR発現細胞療法；

(i) 第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR（例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR）であり、及び前記第2のCARは、CD22 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD22 CAR）である、CAR発現細胞療法；又は

(j) BCMA及びCD22に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であるか、

(4) 前記抗原は、PD1又はPD-L1であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、抗PD1抗体分子又は抗PD-L1抗体分子であり、任意選択で、前記抗原の前記阻害剤は、

(k) PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビジリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591又はAMP-224；又は

(l) FAZ053、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ又はBMS-936559であるか、

(5) 前記抗原は、IDO又はTDOであり、及び前記抗原の前記阻害剤は、IDO及び/又はTDOの阻害剤であり、任意選択で、前記IDO及び/又はTDOの阻害剤は、

(m) INCB24360、インドキシモド、NLG919、エパカドスタット、NLG919又はF001287；又は

(n)(4E)-4-[(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-ニトロソメチリデン]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン、1-メチル-D-トリプトファン、
-シクロヘキシル-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-エタノール又は1-メチル-トリプトファンのD異性体であるか、又は

(6)前記抗原は、TGF- であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、TGF 阻害剤である、医薬組成物。

【請求項25】

BCMAの発現に関連する疾患を有する対象を処置する方法 において使用するための、BCMA CAR発現細胞療法を含む医薬組成物であって、

前記医薬組成物を前記対象に投与すること、

前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法を受け始めた後の少なくとも1つの時点での前記対象における、例えば前記対象からの試料(例えば、生検試料、例えば骨髓生検試料)における抗原のレベル又は活性の値の、参照値と比べた増加であって、前記参照値は、

(i)前記少なくとも1つの時点より前の前記対象における、例えば前記対象からの試料(例えば、生検試料、例えば骨髓生検試料)における前記抗原のレベル又は活性(例えば、前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法を受け始める前の前記対象における前記抗原のレベル若しくは活性又は前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法を受け始めた後であるが、前記少なくとも1つの時点より前の前記対象における前記抗原のレベル若しくは活性)；

(ii)BCMAの発現に関連する前記疾患を有する異なる対象における前記抗原のレベル又は活性；又は

(iii)BCMAの発現に関連する前記疾患を有する対象の集団における前記抗原の平均レベル又は活性

である、増加に応答して、前記抗原の阻害剤を前記対象に投与することを含み、

(1)前記抗原は、CD19であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、CD19阻害剤であり、任意選択で、前記CD19阻害剤は、

(a)CD19 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD19 CAR発現細胞療法、例えばCTL119又はCTL019；

(b)第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR(例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR)であり、及び前記第2のCARは、CD19 CAR(例えば、本明細書に開示されるCD19 CAR)である、CAR発現細胞療法；又は

(c)BCMA及びCD19に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であるか、

(2)前記抗原は、CD20であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、CD20阻害剤であり、任意選択で、前記CD20阻害剤は、

(d)CD20 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD20 CAR発現細胞療法；

(e)第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR(例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR)であり、及び前記第2のCARは、CD20 CAR(例えば、本明細書に開示されるCD20 CAR)である、CAR発現細胞療法；

(f)BCMA及びCD20に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法；又は

(g)CD20及びCD3に結合する多重特異性抗体分子、例えば二重特異性抗体分子、例えばTHG338

であるか、

(3) 前記抗原は、CD22であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、CD22阻害剤であり、任意選択で、前記CD22阻害剤は、

(h) CD22 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD22 CAR発現細胞療法；

(i) 第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR（例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR）であり、及び前記第2のCARは、CD22 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD22 CAR）である、CAR発現細胞療法；又は

(j) BCMA及びCD22に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であるか、

(4) 前記抗原は、PD1又はPD-L1であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、抗PD1抗体分子又は抗PD-L1抗体分子であり、任意選択で、前記抗原の前記阻害剤は、

(k) PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビジリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591又はAMP-224；又は

(l) FAZ053、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ又はBMS-936559

であるか、

(5) 前記抗原は、IDO又はTDOであり、及び前記抗原の前記阻害剤は、IDO及び/又はTDOの阻害剤であり、任意選択で、前記IDO及び/又はTDOの阻害剤は、

(m) INCB24360、インドキシモド、NLG919、エパカドスタット、NLG919又はF001287；又は

(n) (4E)-4-[(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-ニトロソメチリデン]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン、1-メチル-D-トリプトファン、-シクロヘキシル-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-エタノール又は1-メチル-トリプトファンのD異性体

であるか、又は

(6) 前記抗原は、TGF-であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、TGF阻害剤である、医薬組成物。

【請求項26】

BCMAの発現に関連する疾患を有する対象を処置する方法 において使用するための、BCMA CAR発現細胞療法を含む医薬組成物であって、

前記医薬組成物を前記対象に投与すること、

前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法を受け始めた後の少なくとも1つの時点での前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、生検試料、例えば骨髓生検試料）における抗原のレベル又は活性の値を取得すること

参照値と比べた前記値の増加であって、前記参照値は、

(i) 前記少なくとも1つの時点より前の前記対象における、例えば前記対象からの試料（例えば、生検試料、例えば骨髓生検試料）における前記抗原のレベル又は活性（例えば、前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法を受け始める前の前記対象における前記抗原のレベル若しくは活性又は前記対象が前記BCMA CAR発現細胞療法を受け始めた後であるが、前記少なくとも1つの時点より前の前記対象における前記抗原のレベル若しくは活性）；

(ii) BCMAの発現に関連する前記疾患を有する異なる対象における前記抗原のレベル又は活性；又は

(iii) BCMAの発現に関連する前記疾患を有する対象の集団における前記抗原の平均レベル又は活性

である、増加に応答して、前記抗原の阻害剤を前記対象に投与すること

を含み、

(1) 前記抗原は、CD19であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、CD19阻害剤であり、任意選択で、前記CD19阻害剤は、

(a) CD19 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD19 CAR発現細胞療法、例えばCTL119又はCTL019；

(b) 第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR（例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR）であり、及び前記第2のCARは、CD19 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD19 CAR）である、CAR発現細胞療法；又は

(c) BCMA及びCD19に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であるか、

(2) 前記抗原は、CD20であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、CD20阻害剤であり、任意選択で、前記CD20阻害剤は、

(d) CD20 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD20 CAR発現細胞療法；

(e) 第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR（例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR）であり、及び前記第2のCARは、CD20 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD20 CAR）である、CAR発現細胞療法；

(f) BCMA及びCD20に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法；又は

(g) CD20及びCD3に結合する多重特異性抗体分子、例えば二重特異性抗体分子、例えばTHG338であるか、

(3) 前記抗原は、CD22であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、CD22阻害剤であり、任意選択で、前記CD22阻害剤は、

(h) CD22 CAR発現細胞療法、例えば本明細書に開示されるCD22 CAR発現細胞療法；

(i) 第1のCAR及び第2のCARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であって、前記第1のCARは、BCMA CAR（例えば、本明細書に開示されるBCMA CAR）であり、及び前記第2のCARは、CD22 CAR（例えば、本明細書に開示されるCD22 CAR）である、CAR発現細胞療法；又は

(j) BCMA及びCD22に結合する多重特異性CAR、例えば二重特異性CARを発現する細胞を含むCAR発現細胞療法であるか、

(4) 前記抗原は、PD1又はPD-L1であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、抗PD1抗体分子又は抗PD-L1抗体分子であり、任意選択で、前記抗原の前記阻害剤は、

(k) PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビジリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591又はAMP-224；又は

(l) FAZ053、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ又はBMS-936559であるか、

(5) 前記抗原は、IDO又はTDOであり、及び前記抗原の前記阻害剤は、IDO及び/又はTDOの阻害剤であり、任意選択で、前記IDO及び/又はTDOの阻害剤は、

(m) INCB24360、インドキシモド、NLG919、エパカドスタット、NLG919又はF001287；又は

(n) (4E)-4-[(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-ニトロソメチリデン]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン、1-メチル-D-トリプトファン、

- シクロヘキシル - 5 H - イミダゾ [5 , 1 - a] イソインドール - 5 - エタノール又は 1 - メチル - トリプトファンの D 異性体であるか、又は

(6) 前記抗原は、 T G F - であり、及び前記抗原の前記阻害剤は、 T G F 阻害剤である、医薬組成物。

【請求項 2 7】

(a) 前記抗原のレベル又は活性の前記値は、本明細書に記載されるアッセイ、例えば免疫組織化学によって測定されるとおりの、前記対象における、例えば前記対象からの試料 (例えば、生検試料、例えば骨髓生検試料) における前記抗原の発現レベルを含む、

(b) 前記少なくとも 1 つの時点は、前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法を受け始めてから 5、10、15、20、25、28、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80 又は 90 日後である、および / または

(c) 前記対象は、前記対象が前記 B C M A C A R 発現細胞療法を受け始めた後、B C M A 発現の減少を経験する、

請求項 2 3 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記 B C M A C A R 発現細胞療法は、B C A M C A R を発現する細胞を含み、

(i) 前記 B C M A C A R は、表 3 若しくは 5 に掲載される重鎖相補性決定領域 1 (H C D R 1)、H C D R 2 及び H C D R 3 の 1 つ以上 (例えば、その 3 つ全て) 並びに / 又は表 4 若しくは 5 に掲載される軽鎖相補性決定領域 1 (L C D R 1)、L C D R 2 及び L C D R 3 の 1 つ以上 (例えば、その 3 つ全て) 或いはその 95 ~ 99 % の同一性を有する配列を含むか；

(i i) 前記 B C M A C A R は、表 2 若しくは 5 に掲載される重鎖可変領域 (V H) 及び / 又は表 2 若しくは 5 に掲載される軽鎖可変領域 (V L) 或いはその 95 ~ 99 % の同一性を有する配列を含むか；

(i i i) 前記 B C M A C A R は、表 2 若しくは 5 に掲載される B C M A s c F v ドメインアミノ酸配列 (例えば、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 129、配列番号 130、配列番号 131、配列番号 132、配列番号 133、配列番号 134、配列番号 135、配列番号 136、配列番号 137、配列番号 138、配列番号 139、配列番号 140、配列番号 141、配列番号 142、配列番号 143、配列番号 144、配列番号 145、配列番号 146、配列番号 147、配列番号 148 及び配列番号 149) 又はその 95 ~ 99 % の同一性を有する配列を含むか；

(i v) 前記 B C M A C A R は、表 2 若しくは 5 に掲載される完全長 B C M A C A R アミノ酸配列 (例えば、配列番号 109 の残基 22 ~ 483、配列番号 99 の残基 22 ~ 490、配列番号 100 の残基 22 ~ 488、配列番号 101 の残基 22 ~ 487、配列番号 102 の残基 22 ~ 493、配列番号 103 の残基 22 ~ 490、配列番号 104 の残基 22 ~ 491、配列番号 105 の残基 22 ~ 482、配列番号 106 の残基 22 ~ 483、配列番号 107 の残基 22 ~ 485、配列番号 108 の残基 22 ~ 483、配列番号 110 の残基 22 ~ 490、配列番号 111 の残基 22 ~ 483、配列番号 112 の残基 22 ~ 484、配列番号 113 の残基 22 ~ 485、配列番号 213 の残基 22 ~ 487、配列番号 214 の残基 23 ~ 489、配列番号 215 の残基 22 ~ 490、配列番号 216 の残基 22 ~ 484、配列番号 217 の残基 22 ~ 485、配列番号 218 の残基 22 ~ 489、配列番号 219 の残基 22 ~ 497、配列番号 220 の残基 22 ~ 492、配列番号 221 の残基 22 ~ 490、配列番号 222 の残基 22 ~ 485、配列番号 223 の残基 22 ~ 492、配列番号 224 の残基 22 ~ 492、配列番号 225 の残基 22 ~ 483、配列番号 226 の残基 22 ~ 490、配列番号 227 の残基 22 ~ 485、配列番号 228 の残基 22 ~ 486、配列番号 229 の残基 22 ~ 492、配列番号 230 の残基 22 ~ 488、配列番号 231 の残基 22 ~ 488、配列番号 232 の残基 2

2～495、配列番号233の残基22～490)又はその95～99%の同一性を有する配列を含むか；又は

(v)前記BCMA CARは、表2若しくは5に掲載される核酸配列(例えば、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、配列番号170)又はその95～99%の同一性を有する配列によってコードされる、請求項1～27のいずれか一項に記載の方法または医薬組成物。

【請求項29】

BCMAの発現に関連する前記疾患は、癌であり、任意選択で、前記癌は、血液癌である、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法または医薬組成物。

【請求項30】

BCMAの発現に関連する前記疾患は、B細胞急性リンパ芽球性白血病(「BALL」)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(「TALL」)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)の1つ以上から選択される急性白血病；慢性骨髄球性白血病(CML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)；B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞型又は大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ球増殖性病態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄形成異常及び骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；前立腺癌(例えば、去勢抵抗性若しくは治療抵抗性前立腺癌又は転移性前立腺癌)、膵癌、肺癌；又は形質細胞増殖性障害(例えば、無症候性骨髄腫(くすぶり型多発性骨髄腫又は無痛性骨髄腫)、意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症(MGUS)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、形質細胞腫(例えば、形質細胞異常増殖症、孤立性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、髄外性形質細胞腫及び多発性形質細胞腫)、全身性アミロイド軽鎖アミロイドーシス及びPOEMS症候群(クロウ・深瀬症候群、高月病及びPEP症候群としても知られる))又はこれらの組み合わせである、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法または医薬組成物。

【請求項31】

BCMAの発現に関連する前記疾患は、ALL、CLL、DLBCL又は多発性骨髄腫である、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法または医薬組成物。

【請求項32】

前記対象は、ヒト患者である、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法または医薬組成物。