

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-512971
(P2022-512971A)

(43)公表日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/53 (2006.01)	A 6 1 K	38/53	4 B 0 6 3	
A 6 1 K	45/08 (2006.01)	A 6 1 K	45/08	4 B 0 6 5	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	4 C 0 8 7	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全291頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-525078(P2021-525078)	(71)出願人	516316897		
(86)(22)出願日	令和1年11月7日(2019.11.7)		ジュノー セラビューティクス インコー		
(85)翻訳文提出日	令和3年7月2日(2021.7.2)		ポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2019/060367		アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン		
(87)国際公開番号	WO2020/097403		州 シアトル デクスター アベニュー ノ		
(87)国際公開日	令和2年5月14日(2020.5.14)		ース 4 0 0 スイート 1 2 0 0		
(31)優先権主張番号	62/757,755	(74)代理人	100102978		
(32)優先日	平成30年11月8日(2018.11.8)		弁理士 清水 初志		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100102118		
(31)優先権主張番号	62/826,928		弁理士 春名 雅夫		
(32)優先日	平成31年3月29日(2019.3.29)	(74)代理人	100160923		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山口 裕孝		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100119507		
			弁理士 刑部 俊		
		(74)代理人	100142929		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 処置およびT細胞調節のための方法および併用

(57)【要約】

本開示は、いくつかの局面において、免疫療法（例えば、養子細胞療法、例えばT細胞療法）と、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3-ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物とを包含する、方法、組成物および使用に関する。提供される方法、組成物および使用は、キメラ抗原受容体（CAR）発現T細胞などの組換え受容体で操作された細胞を包含する遺伝子操作されたT細胞療法などのT細胞療法と併せて1つまたは複数の免疫調節化合物を投与することまたは使用することを包含する併用療法のための、方法、組成物および使用を含む。また、該方法において使用するための組成物、対象への投与の方法、製造物品およびキットも提供される。いくつかの局面において、該方法および細胞の特徴は、養子細胞療法用のT細胞または免疫療法剤によって動員される内因性T細胞の活性、効力、持続性、増大および／または増殖の増加または改善を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

T細胞活性を救出するための方法であって、

サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（Ikaros）（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（Aiolos）（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物の有効量に、消耗した表現型を有する複数のT細胞を曝露する工程を含む、前記方法。

10

【請求項2】

1つまたは複数のT細胞が、標的抗原に特異的に結合する組換え受容体を発現するT細胞を含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】

T細胞活性または効力を増加させるため、およびT細胞消耗の始まりを防止するかまたは抑制する、低減させるかまたは遅らせるための方法であって、

サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物の有効量に、複数のT細胞を曝露する工程を含み、
該曝露する工程の少なくとも一部分が、化合物の非存在下では複数のT細胞において消耗した表現型を誘導するか、または誘導することができる条件中に行われる、
前記方法。

20

【請求項4】

T細胞消耗の始まりを低減させるかまたは遅らせるための方法であって、

サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物の有効量に、複数のT細胞を曝露する工程を含み、
該曝露する工程の少なくとも一部分が、化合物の非存在下では複数のT細胞において消耗した表現型を誘導するか、または誘導することができる条件中に行われる、
前記方法。

30

【請求項5】

前記条件が、複数のT細胞においてシグナルを刺激することができる少なくとも1つのT細胞刺激物質に対する曝露を含む、T細胞刺激条件を含み、該シグナルが、任意で一次シグナルおよび／または共刺激シグナルを含む、請求項3または請求項4記載の方法。

40

【請求項6】

前記条件が、少なくとも1つのT細胞刺激物質に対する持続性の、繰り返しの、延長された、または長期の曝露を含む、請求項5記載の方法。

【請求項7】

前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、ポリクローナル作用物質、複数のT細胞上に発現される受容体によって特異的に認識される抗原、または複数のT細胞により発現される抗原受容体が結合する作用物質を含む、請求項5または請求項6記載の方法。

【請求項8】

前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、抗CD3抗体を含む、請求項5～7のいずれか一項記載の方法。

50

【請求項 9】

前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、T細胞共刺激分子に特異的に結合する作用物質をさらに含み、任意で、該T細胞共刺激分子が、CD28、CD137（4-1-BB）、OX40、CD40L、またはICOSである、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、抗CD28抗体を含む、請求項9記載の方法。

【請求項 11】

前記複数のT細胞のうちの1つまたは複数が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する、請求項3～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、組換え抗原受容体に結合する、請求項11記載の方法。

【請求項 13】

前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、組換え抗原受容体に特異的な抗イディオタイプ抗体であるかまたはそれを含む、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、組換え抗原受容体によって認識されるかまたはそれが結合する標的抗原またはその一部分であるかまたはそれを含み、かつ／または前記条件が、標的抗原に対する曝露を含む、請求項12記載の方法。

【請求項 15】

前記組換え抗原受容体が、組換えT細胞受容体（TCR）である、請求項12～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項 16】

前記組換え抗原受容体が、キメラ抗原受容体（CAR）である、請求項12～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項 17】

1つまたは複数のT細胞が、任意で対象由来の、初代ヒトT細胞である、請求項1～16のいずれか一項記載の方法。

【請求項 18】

前記曝露する工程が、エキスピボで行われる、請求項1～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項 19】

前記曝露する工程が、インピボで行われる、請求項1～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項 20】

前記曝露する工程が、対象に対する化合物の投与を含み、任意で、T細胞が対象由来であり、化合物の投与が、該対象に対するものである、請求項19記載の方法。

【請求項 21】

前記曝露が、前記化合物の前記投与を含み、曝露する工程の前に、前記対象が、疾患または病態を処置するための対象に対する複数のT細胞を含む組成物を投与されており、任意で、標的抗原が疾患または病態に関連している、請求項20記載の方法。

【請求項 22】

前記曝露する工程が、対象に対する前記複数のT細胞の投与を含み、任意で、T細胞が対象由来である場合には、化合物の投与が、該対象に対するものである、請求項19～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項 23】

前記曝露が、疾患もしくは病態を処置するための前記対象に対する前記複数のT細胞の投与を含み、任意で、標的抗原が疾患もしくは病態に関連しており、曝露する工程の前に、該対象が前記化合物を投与されている；または
前記曝露が、疾患もしくは病態を処置するための前記対象に対する前記複数のT細胞の投与を含み、任意で、標的抗原が疾患もしくは病態に関連しており、かつ、該対象に対する前記化合物の投与を含む、

10

20

30

40

50

請求項22記載の方法。

【請求項24】

対象に免疫調節化合物を投与する工程を含む、処置の方法であって、
該免疫調節化合物が、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）
とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相
互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロ
ス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF
3）のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から
なる群より選択され、

（a）該対象が、化合物の投与の前に、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する
T細胞の用量を含むT細胞療法を投与されているか、または

（b）該化合物の投与の前もしくは投与時に、該対象もしくは対象由来の血液試料が、
組換え抗原受容体を発現する1つもしくは複数のT細胞を含有しているか、もしくは含有
することが確認されており、

化合物の投与時に、対象における組換え受容体発現T細胞の1つまたは複数が、消耗した
表現型を有する、

前記方法。

【請求項25】

前記化合物の投与時に、組換え受容体発現T細胞の1つまたは複数の消耗した表現型、ま
たはそれを示すマーカーもしくはパラメーターが、対象においてまたは対象由来の生物学
的試料において検出されているかまたは測定されている、請求項24記載の方法。

【請求項26】

対象由来の生物学的試料における総組換え受容体発現T細胞の少なくとも10%もしくは
少なくとも約10%、少なくとも20%もしくは少なくとも約20%、少なくとも30%もし
くは少なくとも約30%、少なくとも40%もしくは少なくとも約40%、または少なくと
も50%もしくは少なくとも約50%が、消耗した表現型を有する、請求項24または請求
項25記載の方法。

【請求項27】

対象由来の生物学的試料における組換え受容体発現T細胞の、前の時点での同等の生物学
的試料における消耗した表現型を有する組換え受容体発現細胞のパーセンテージと比較し
て10%超もしくは約10%超、20%超もしくは約20%超、30%超もしくは約30%超、
40%超もしくは約40%超、または50%超もしくは約50%超が、消耗した表現型を有す
る、請求項24～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項28】

（a）免疫調節化合物の投与についての候補として対象を選択する工程であって、該選択
された対象が、消耗した組換え受容体発現T細胞を有する、工程；ならびに

（b）対象に免疫調節化合物を投与する工程であって、該免疫調節化合物が、サリドマイ
ド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビ
キチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結
合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならび
にイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化、枯渇、お
よび／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される、工程
を含む、処置の方法。

【請求項29】

前記選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、生体液、または生物学的試料が、
標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現し、かつ消耗した表現型を有する、1つまた
は複数のT細胞

を含む、請求項28記載の方法。

【請求項30】

前記組織、腫瘍、生体液、または生物学的試料が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体

10

20

30

40

50

を発現する複数のT細胞を含み、組換え受容体を発現する該組織、体液、腫瘍、または試料におけるT細胞の少なくとも10%もしくは少なくとも約10%、少なくとも20%もしくは少なくとも約20%、少なくとも30%もしくは少なくとも約30%、少なくとも40%もしくは少なくとも約40%、少なくとも50%もしくは少なくとも約50%、少なくとも60%もしくは少なくとも約60%、少なくとも70%もしくは少なくとも約70%、または少なくとも80%もしくは少なくとも約80%が、消耗した表現型を有する、請求項29記載の方法。

【請求項31】

前記組織、腫瘍、生体液、または生物学的試料が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞を含み、

組換え抗原受容体を発現する選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、体液、または試料におけるT細胞の、より初期の時点での該対象由来の体液、組織、腫瘍、もしくは試料においてまたは同等の体液、組織、腫瘍、もしくは試料において消耗した表現型を有していた組換え受容体を発現するT細胞のパーセンテージまたは数と比較して10%超もしくは約10%超多く、20%超もしくは約20%超多く、30%超もしくは約30%超多く、40%超もしくは約40%超多く、または50%超もしくは約50%超多く、または2倍超多く、または3倍超多く、または5倍超多く、または10倍超多くが、該消耗した表現型を有する、

請求項29または請求項30記載の方法。

【請求項32】

前記化合物の投与の前に、前記対象が、組換え受容体を発現する複数のT細胞を投与されており、より初期の時点が、組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞の対象に対する投与の直前の時である、請求項27または請求項30記載の方法。

【請求項33】

前記化合物の投与の前に、前記対象が、組換え受容体を発現する複数のT細胞を投与されており、前記より初期の時点が、T細胞の投与の後かつ前記選択の前である、請求項27または請求項30記載の方法。

【請求項34】

前の時点が、

前記組換え受容体を発現するT細胞の前記選択された対象に対する投与の後、かつ、組換え受容体を発現するT細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となる時またはその前；

前記判定または選択の前1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、またはそれ以上以内

の時である、請求項27または請求項30または請求項33記載の方法。

【請求項35】

T細胞療法の投与時に、対象が疾患もしくは病態を有していた；または

T細胞療法の投与時におよび化合物の投与時に、対象が疾患もしくは病態を有する、請求項24～34のいずれか一項記載の方法。

【請求項36】

T細胞療法の投与時に、対象が疾患または病態を有しており、かつ化合物の投与時に、T細胞療法の投与後の対象において、疾患または病態が、再発しているか、または進行しているか、または該化合物に対して非応答性と考えられている、請求項20～35のいずれか一項記載の方法。

【請求項37】

T細胞またはT細胞の集団に関する消耗表現型が、

1つまたは複数の消耗マーカー、任意で2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの消耗マーカーの、1つもしくは複数のT細胞上の表面発現のレベルもしくは程度、または表面発現を示すT細胞の該T集団のパーセンテージの、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した増加；または

抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露時の、該T細胞またはT細胞の集団によって示される活性のレベルまたは程度の、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した減少を含む、請求項1～36のいずれか一項記載の方法。

【請求項38】

前記レベル、程度、またはパーセンテージの増加が、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい、請求項37記載の方法。

【請求項39】

前記レベル、程度、またはパーセンテージの減少が、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい、請求項37記載の方法。

【請求項40】

前記参照T細胞集団が、任意で、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する同じ対象由来の、または対象と同じ種の、消耗していない表現型を有することが既知のT細胞の集団であるか、ナイーブT細胞の集団であるか、セントラルメモリーT細胞の集団であるか、またはステムセントラルメモリーT細胞の集団である、請求項37～39のいずれか一項記載の方法。

【請求項41】

(a) 前記参照T細胞集団が、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象の血液から単離されたバルクT細胞を含む対象に合った集団であり、任意で、該バルクT細胞が、組換え受容体を発現しない、かつ／または

(b) 前記参照T細胞集団が、組換え受容体を発現するT細胞の用量の投与を受ける前に、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象から得られる、

請求項37～40のいずれか一項記載の方法。

【請求項42】

前記参照T細胞集団が、対象に対するその投与の前の、T細胞療法の試料を含む組成物、または組換え受容体を発現するT細胞を含む薬学的組成物であり、任意で、該組成物が、凍結保存された試料である、請求項37～40のいずれか一項記載の方法。

【請求項43】

前記1つまたは複数の消耗マーカーのうちの1つまたは複数が、阻害性受容体である、請求項37～42のいずれか一項記載の方法。

【請求項44】

前記1つまたは複数の消耗マーカーのうちの1つまたは複数が、PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA、およびTIGITの中から選択される、請求項37～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項45】

前記活性が、増殖、細胞傷害性、または炎症性サイトカインの1つもしくは組み合わせの産生のうちの1つまたは複数であり、任意で、該サイトカインの1つもしくは組み合わせが、IL-2、IFN-ガンマ、およびTNF-アルファからなる群より選択される、請求項37～44のいずれか一項記載の方法。

【請求項46】

前記抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露が、抗原または抗原受容体特異的作用物質、任意で、組換え受容体に結合する作用物質とのインキュベーションを含み、該抗原が、任意で標的抗原である、請求項37～45のいずれか一項記載の方法。

【請求項47】

前記抗原または抗原受容体特異的作用物質が、抗原発現標的細胞、任意で、前記疾患、障

10

20

30

40

50

害、または病態の細胞を含む、請求項46記載の方法。

【請求項48】

前記標的抗原が、疾患、障害、または病態の細胞または組織に関連し、それに特異的であり、かつ／またはその上に発現される、請求項2および11～47のいずれか一項記載の方法。

【請求項49】

前記標的抗原が、腫瘍抗原である、請求項2および11～48のいずれか一項記載の方法。

【請求項50】

前記標的抗原が、 $\alpha v \beta 6$ インテグリン ($\alpha v \beta 6$ インテグリン)、B細胞成熟抗原 (BCMA)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、炭酸脱水酵素9 (CA9; CAIXまたはG250としても知られている)、がん精巣抗原、がん／精巣抗原1B (CTAG; NY-ESO-1およびLAGE-2としても知られている)、がん胎児性抗原 (CEA)、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフ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、CS-1、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またはFCRH5としても知られている)、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タンパク質結合受容体5D (GPCR5D)、Her2/neu (受容体型チロシンキナーゼerb-B2)、Her3 (erb-B3)、Her4 (erb-B4)、erbB二量体、ヒト高分子量-黒色腫関連抗原 (HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球型抗原A1 (HLA-A1)、ヒト白血球型抗原A2 (HLA-A2)、IL-22受容体アルファ (IL-22R α)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R α 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (kdr)、カップ軽鎖、L1細胞接着分子 (L1-CAM)、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA (LRRC8A)、ルイスY、黒色腫関連抗原 (MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン (MSLN)、c-Met、マウスサイトメガロウイルス (CMV)、ムチン1 (MUC1)、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD (NKG2D) リガンド、メラニンA (MART-1)、神経細胞接着分子 (NCAM)、腫瘍胎児抗原、黒色腫優先発現抗原 (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、TACI、栄養膜糖タンパク質 (TPBG; 5T4としても知られている)、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またはgp75としても知られている)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2; ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼ、またはDCTとしても知られている)、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、請求項2および11～48のいずれか一項記載の方法。

【請求項51】

前記疾患または病態が、B細胞悪性腫瘍またはB細胞由来悪性腫瘍である、請求項1～42のいずれか一項記載の方法。

【請求項52】

前記標的抗原が、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Ig kappa、Ig lambda、CD79a、CD79b、またはCD30である、請求項2および11～51のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 3】

前記標的抗原が、CD19である、請求項2および11～52のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 4】

前記疾患または病態が、多発性骨髄腫である、請求項1～51のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 5】

前記標的抗原が、BCMA、Gタンパク質結合受容体クラスCグループ5メンバーD（GPCR5D）、CD38（サイクリックADPリボースヒドロラーゼ）、CD138（シンデカン-1、シンデカン、SYN-1）、CS-1（CS1、CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、および19A24）、BAFF-R、TACI、またはFcRH5である、請求項2および11～51および54のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 5 6】

前記標的抗原が、BCMAである、請求項2および11～51および55のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 7】

前記生物学的試料が、血液試料である、請求項26、27、および29～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 8】

前記生物学的試料が、腫瘍試料、任意で、腫瘍生検試料である、請求項26、27、および29～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 9】

20

(a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；ならびに

(b) サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物を、

(1) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞の、抗原特異的なもしくは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす；または

30

(2) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞のT細胞において、消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または

(3) 対象において、該対象の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む消耗したT細胞において、消耗表現型を逆転させるのに有効な量、継続期間、および／または頻度で、対象に投与する工程を含む、処置の方法。

40

【請求項 6 0】

前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および
(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる

のに有効である、請求項59記載の方法。

【請求項 6 1】

前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および
(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる

50

のに有効である、請求項59または請求項60記載の方法。

【請求項62】

前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ前記消耗表現型を逆転させる

のに有効である、請求項59または請求項60記載の方法。

【請求項63】

(a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；ならびに

(b) サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物を、

(1) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞の、抗原特異的なもしくは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす；または

(2) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞のT細胞において、消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または

(3) 対象において、該対象の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む消耗したT細胞において、消耗表現型を逆転させる

のに有効な量、継続期間、および／または頻度で、対象に投与する工程を含む、処置の方法。

【請求項64】

前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる

のに有効である、請求項63記載の方法。

【請求項65】

前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる

のに有効である、請求項63または請求項64記載の方法。

【請求項66】

前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ前記消耗表現型を逆転させる

のに有効である、請求項63または請求項64記載の方法。

【請求項67】

前記化合物が、イカロス（IKZF1）を枯渇させるかまたは分解する、請求項1～66のいずれか一項記載の方法。

【請求項68】

前記化合物が、以下の構造：

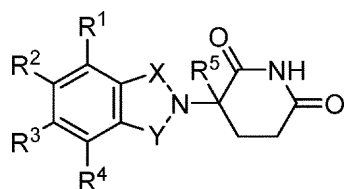
10

20

30

40

50



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

XおよびYの一方は、-C(O)-であり、XおよびYの他方は、-C(O)-または-CH₂-であり；

(1) R¹、R²、R³、およびR⁴の各々は、独立して、ハロ、1～4個の炭素原子のアルキル、またはアルコキシもしくは1～4個の炭素原子であるか、または

(2) R¹、R³、R⁴、およびR⁵の1つは、-NHR^aであり、R¹、R²、R³、およびR⁴の残りは、水素であり、ここで、R^aは、水素または1～8個の炭素原子のアルキルであり；

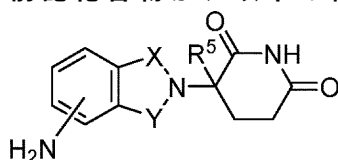
R⁵は、水素または1～8個の炭素原子のアルキル、ベンジル、またはハロであり；

但し、XおよびYが-C(O)-であり、かつ (i) R¹、R²、R³、およびR⁴の各々がフルオロであるか、または (ii) R¹、R²、R³、およびR⁴の1つがアミノである場合は、R⁵は水素以外である、

請求項1～67のいずれか一項記載の方法。

【請求項69】

前記化合物が、以下の構造：



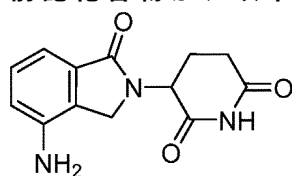
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、XおよびYの一方は、-C(O)-であり、XおよびYの他方は、-C(O)-または-CH₂-であり、R⁵は、水素または低級アルキルである、

請求項1～68のいずれか一項記載の方法。

【請求項70】

前記化合物が、以下の構造：



を有する3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体であるかまたはそれを含む、請求項1～69のいずれか一項記載の方法。

【請求項71】

前記化合物が、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンである、請求項1～70のいずれか一項記載の方法。

【請求項72】

前記化合物が、以下の構造：

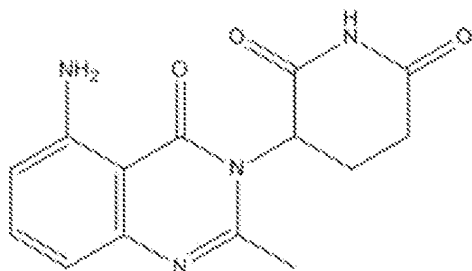
10

20

30

40

50



を有する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-ジオンであるかまたはそれを含む化合物、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体である、請求項1～67のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項73】

前記化合物が、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-ジオンである、請求項1～67および72のいずれか一項記載の方法。

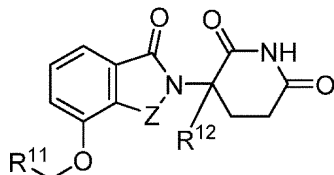
【請求項74】

前記免疫調節化合物が、1日当たり1 mg～50 mgまたは約1 mg～50 mg、1日当たり1 mg～25 mgまたは約1 mg～25 mg、1日当たり1 mg～10 mgまたは約1 mg～10 mg、1日当たり1 mg～5 mgまたは約1 mg～5 mg、1日当たり5 mg～50 mgまたは約5 mg～50 mg、1日当たり5 mg～25 mgまたは約5 mg～25 mg、1日当たり5 mg～10 mgまたは約5 mg～10 mgの有効量で投与され、任意で、該投与が、サイクリングレジメンにおける継続期間にわたって毎日である、請求項20～73のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項75】

前記化合物が、以下の構造：



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であり、式中、

Zは、C=OまたはCH₂であり；

R¹¹は、-Z¹-R¹³であり；

R¹²は、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

Z¹は、6～10員環のアリール、ヘテロアリール、または複素環であり、その各々が、1つまたは複数のハロゲン；または結合で置換されていてもよく；

R¹³は、

-(CH₂)_n-アリール、-O-(CH₂)_n-アリール、または-(CH₂)_n-O-アリール（式中、アリールは、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル；1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））；

40

-(CH₂)_n-複素環、-O-(CH₂)_n-複素環、または-(CH₂)_n-O-複素環（式中、複素環は、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハ

50

ロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））；または

-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-O-(CH₂)_n-ヘテロアリール、または-(CH₂)_n-O-ヘテロアリール（式中、ヘテロアリールは、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））

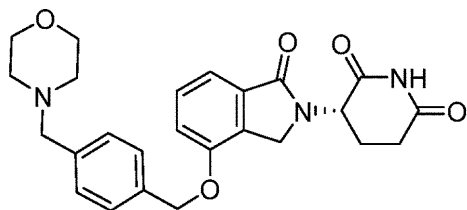
であり；かつ

nは、0、1、2、または3である、

請求項1～67のいずれか一項記載の方法。

【請求項76】

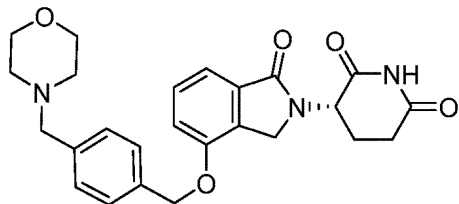
前記化合物が、



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である、請求項1～67および75のいずれか一項記載の方法。

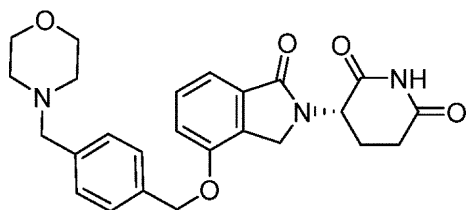
【請求項77】

前記化合物が、



の塩酸塩のA型結晶形である、請求項1～67、75、および76のいずれか一項記載の方法。

【請求項78】



の塩酸塩のA型結晶形のXRPDパターンが、以下の位置もしくはほぼ以下の位置：9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、22.30、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72、および32.91度の2θのうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14

、15、16、17、18、19、20、またはすべてに位置するXRPDピークを特徴とする、請求項77記載の方法。

【請求項79】

前記免疫調節化合物が、1日当たり0.1 mg～1 mgまたは約0.1 mg～1 mg、1日当たり0.1 mg～0.6 mgまたは約0.1 mg～0.6 mg、0.1 mg～0.3 mgまたは約0.1 mg～0.3 mg投与され、任意で、該投与が、サイクリングレジメンにおける期間にわたって毎日である、請求項20～67および75～78のいずれか一項記載の方法。

【請求項80】

前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始に引き続いて開始される、請求項20～79のいずれか一項記載の方法。

【請求項81】

前記がんが、B細胞悪性腫瘍、B細胞由来悪性腫瘍、非血液がん、または固形腫瘍である、請求項59～80のいずれか一項記載の方法。

【請求項82】

前記標的抗原が、腫瘍抗原であり、任意で、該標的抗原が、がんの細胞または組織に関連し、それに特異的であり、かつ／またはその上に発現される、請求項59～81のいずれか一項記載の方法。

【請求項83】

前記標的抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン（ $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン）、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、炭酸脱水酵素9（CA9；CAIXまたはG250としても知られている）、がん精巣抗原、がん／精巣抗原1B（CTAG；NY-ESO-1およびLAGE-2としても知られている）、がん胎児性抗原（CEA）、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1（CCL-1）、CD5、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD30、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD45、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CS-1、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またはFCRH5としても知られている）、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タンパク質結合受容体5D（GPCR5D）、Her2/neu（受容体型チロシンキナーゼerb-B2）、Her3（erb-B3）、Her4（erb-B4）、erbB二量体、ヒト高分子量-黒色腫関連抗原（HMW-MAA）、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球型抗原A1（HLA-A1）、ヒト白血球型抗原A2（HLA-A2）、Igカッパ、Igラムダ、IL-22受容体アルファ（IL-22R α ）、IL-13受容体アルファ2（IL-13R α 2）、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、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、黒色腫関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン（MSLN）、c-Met、マウスサイトメガロウイルス（CMV）、ムチン1（MUC1）、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD（NKG2D）リガンド、メラニンA（MART-1）、神経細胞接着分子（NCAM）、腫瘍胎児抗原、黒色腫優先発現抗原（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）、ROR1、サバイビン、TACI、栄養膜糖タンパク質（TPBG；5T4としても知られている）、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またはgp75としても知られている）、チロシナーゼ関連タンパク質2（TRP2；ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼ、またはDCTとしても知られている）、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から選択される、請求項59～82のい

10

20

30

40

50

いずれか一項記載の方法。

【請求項 8 4】

前記B細胞悪性腫瘍が、リンパ腫である、請求項51、請求項82、または請求項83記載の方法。

【請求項 8 5】

前記リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫（NHL）である、請求項84記載の方法。

【請求項 8 6】

前記NHLが、侵襲性NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、DLBCL-NOS、任意で形質転換された低悪性度のもの；EBV陽性DLBCL-NOS；T細胞／組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫；原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）；濾胞性リンパ腫（FL）、任意で、濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）；ならびに／またはDLBCL組織像を有するMYCおよびBCL2および／もしくはBCL6の再編成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル／トリプルヒット）を含む、請求項85記載の方法。

10

【請求項 8 7】

前記対象が、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG）の1以下の状態を有するとして特定されるかまたは特定されている、請求項1～86のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8 8】

前記標的抗原が、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、請求項59～87のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 8 9】

前記標的抗原が、CD19である、請求項59～88のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 0】

前記標的抗原が、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79b、またはCD30ではない、請求項59～87のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 1】

前記がんが、多発性骨髄腫である、請求項59～81のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 2】

前記標的抗原が、BCMA、Gタンパク質結合受容体クラスCグループ5メンバーD（GPRC5D）、CD38（サイクリックADPリボースヒドロラーゼ）、CD138（シンデカン-1、シンデカン、SYN-1）、CS-1（CS1、CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、および19A24）、BAFF-R、TACI、またはFcRH5である、請求項59～91のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 9 3】

前記標的抗原が、BCMAである、請求項59～92のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 4】

前記化合物の投与が、T細胞療法 of 投与の開始後、3ヶ月または約3ヶ月または3ヶ月超に及ぶ期間にわたって継続する、請求項20～93のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 9 5】

前記有効量が、1日当たり4 mg以下または約4 mg以下である、請求項74記載の方法。

【請求項 9 6】

前記有効量が、1日当たり1.0 mgまたは約1.0 mgから、4 mgまたは約4 mgである、請求項74記載の方法。

【請求項 9 7】

前記有効量が、1日当たり3 mg以下または約3 mg以下である、請求項74記載の方法。

【請求項 9 8】

前記有効量が、1.0 mgまたは約1.0 mgから、3 mgまたは約3 mgである、請求項74および97記載の方法。

50

【請求項 99】

前記有効量が、1日当たり2.5 mg以下または約2.5 mg以下である、請求項74記載の方法。

【請求項 100】

サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、前記化合物の投与が、週の連続5日以下の各々での化合物の投与と、それに続く週の残りの化合物が投与されない休息期間を含む、請求項74および95～99のいずれか一項記載の方法。

【請求項 101】

前記連続5日以下が、1週当たり連続3日と、それに続く化合物が投与されない4日の休息期間である、請求項100記載の方法。

【請求項 102】

前記連続5日以下が、1週当たり連続4日と、それに続く化合物が投与されない3日の休息期間である、請求項100記載の方法。

【請求項 103】

前記連続5日以下が、1週当たり連続5日と、それに続く化合物が投与されない2日の休息期間である、請求項100記載の方法。

【請求項 104】

前記投与が、T細胞療法の投与の開始後、4ヶ月または約4ヶ月または4ヶ月超に及ぶ期間にわたって継続する、請求項20～103のいずれか一項記載の方法。

【請求項 105】

前記投与が、T細胞療法の投与の開始後、5ヶ月または約5ヶ月または5ヶ月超に及ぶ期間にわたって継続する、請求項20～104のいずれか一項記載の方法。

【請求項 106】

前記投与が、T細胞療法の投与の開始後、6ヶ月または約6ヶ月または6ヶ月超に及ぶ期間にわたって継続する、請求項20～105のいずれか一項記載の方法。

【請求項 107】

1日当たりの前記化合物の投与が、3 mgまたは約3 mgの量である、請求項74および95～106のいずれか一項記載の方法。

【請求項 108】

1日当たりの前記化合物の投与が、2.5 mgまたは約2.5 mgの量である、請求項74および95～106のいずれか一項記載の方法。

【請求項 109】

1日当たりの前記化合物の投与が、2 mgまたは約2 mgの量である、請求項74および95～106のいずれか一項記載の方法。

【請求項 110】

1日当たりの前記化合物の投与が、1.5 mgまたは約1.5 mgの量である、請求項74および95～106のいずれか一項記載の方法。

【請求項 111】

1日当たりの前記化合物の投与が、1日当たり1 mgまたは約1 mgの量である、請求項74および95～106のいずれか一項記載の方法。

【請求項 112】

期間の終わりに、対象が処置後に完全奏効（CR）を示す場合には、前記化合物の投与が、該期間の終わりに中止される、請求項20～111のいずれか一項記載の方法。

【請求項 113】

期間の終わりに、がんが処置後に進行しているかまたは寛解に続いて再発している場合には、前記化合物の投与が、該期間の終わりに中止される、請求項20～112のいずれか一項記載の方法。

【請求項 114】

前記化合物の投与が、3ヶ月からまたは3ヶ月もしくは約3ヶ月から、6ヶ月もしくは6ヶ

10

20

30

40

50

月に及ぶ期間にわたって継続する、請求項20～113のいずれか一項記載の方法。

【請求項115】

前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始後、3ヶ月または約3ヶ月に及ぶ期間にわたって継続する、請求項20～114のいずれか一項記載の方法。

【請求項116】

対象が、3ヶ月または約3ヶ月に先立って、処置後に完全奏効（CR）を達成しているか、またはがんが、処置後に進行しているかもしくは寛解に続いて再発している場合には、前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始後、3ヶ月または約3ヶ月に及ぶ期間にわたって継続する、請求項20～114のいずれか一項記載の方法。

【請求項117】

対象が、3ヶ月で完全奏効（CR）を達成している場合には、前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始後、3ヶ月または約3ヶ月に及ぶ期間にわたって継続する、請求項116記載の方法。

【請求項118】

前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始後、6ヶ月または約6ヶ月に及ぶ期間にわたって継続する、請求項20～114のいずれか一項記載の方法。

【請求項119】

対象が、6ヶ月または約6ヶ月に先立って、処置後に完全奏効（CR）を達成しているか、またはがんが、処置後に進行しているかもしくは寛解に続いて再発している場合には、前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始後、6ヶ月または約6ヶ月に及ぶ期間にわたって継続する、請求項20～118のいずれか一項記載の方法。

【請求項120】

対象が、6ヶ月で完全奏効（CR）を達成している場合には、前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、6ヶ月または約6ヶ月に及ぶ、請求項119記載の方法。

【請求項121】

対象が期間の終わりに先立つ時点で完全奏効（CR）を達成している場合であっても、前記投与が継続期間にわたって継続される、請求項20～120のいずれか一項記載の方法。

【請求項122】

前記対象が、投与期間中におよび投与期間の終わりに先立って、完全奏効（CR）を達成する、請求項20～121のいずれか一項記載の方法。

【請求項123】

期間の終わりに、対象が部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、期間の終わりの後に投与を継続することをさらに含む、請求項20～111、114、115、119、121、および122のいずれか一項記載の方法。

【請求項124】

6ヶ月または約6ヶ月で、対象が処置後に部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、前記投与が、6ヶ月超にわたって継続される、請求項20～123のいずれか一項記載の方法。

【請求項125】

対象が処置後に完全奏効（CR）を達成するまで、またはがんが処置後に進行するかもしくは寛解に続いて再発するまで、前記投与が継続される、請求項123または請求項124記載の方法。

【請求項126】

T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが、対象の血液中で検出可能となる時点でまたはその後に、前記化合物の投与が開始される、請求項20～125のいずれか一項記載の方法。

【請求項127】

前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の約14～約35日後に開始される、請求項20～126のいずれか一項記載の方法。

【請求項128】

10

20

30

40

50

前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の約21～約35日後に開始される、請求項20～127のいずれか一項記載の方法。

【請求項129】

前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の約21～約28日後に開始される、請求項20～128のいずれか一項記載の方法。

【請求項130】

前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の21日後もしくは約21日後、22日後もしくは約22日後、23日後もしくは約23日後、24日後もしくは約24日後、25日後もしくは約25日後、26日後もしくは約26日後、27日後もしくは約27日後、または28日後もしくは約28日後に開始される、請求項20～129のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項131】

前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の28日後または約28日後に開始される、請求項20～130のいずれか一項記載の方法。

【請求項132】

前記化合物の投与の開始時に、対象が、T細胞療法の投与後に重度の毒性を示さない、請求項20～131のいずれか一項記載の方法。

【請求項133】

前記重度の毒性が、重度のサイトカイン放出症候群（CRS）、任意で、グレード3以上、長期にわたるグレード3以上、またはグレード4もしくは5のCRSである；かつ／または前記重度の毒性が、重度の神経毒性、任意で、グレード3以上、長期にわたるグレード3以上、またはグレード4もしくは5の神経毒性である、請求項132記載の方法。

20

【請求項134】

対象が、化合物の投与後に毒性、任意で血液毒性を示す場合には、前記化合物の投与が停止され、かつ／または前記投与が改変される、請求項20～133のいずれか一項記載の方法。

【請求項135】

前記毒性が、重度の好中球減少症、任意で、発熱性好中球減少症、長期にわたるグレード3以上の好中球減少症から選択される、請求項134記載の方法。

【請求項136】

前記化合物の投与が、対象がもはや毒性を示さなくなった後に再開される、請求項134または135記載の方法。

30

【請求項137】

前記投与が、化合物の投与が再開された後に改変される、請求項136記載の方法。

【請求項138】

前記改変された投与が、低減した量の化合物を投与すること、および／または化合物の投与の頻度を減少させることを含む、請求項134～137のいずれか一項記載の方法。

【請求項139】

前記改変された投与が、低減した量の化合物を投与することを含む、請求項134～138のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項140】

前記化合物の用量が低減され、低減した量が、1週当たり5日間以下にわたり、1日当たり1 mgまたは約1 mgから、2 mgまたは約2 mgである、請求項139記載の方法。

【請求項141】

前記化合物が、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの薬学的に許容される塩であるかまたはそれを含む、請求項1～67および75～139のいずれか一項記載の方法。

【請求項142】

前記化合物が、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの水和物であるかまたはそ

50

れを含む、請求項1～67および75～139のいずれか一項記載の方法。

【請求項143】

前記化合物が、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの溶媒和物であるかまたはそれを含む、請求項1～67および75～139のいずれか一項記載の方法。

【請求項144】

前記化合物が、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンであるかまたはそれを含む、請求項1～67および75～139のいずれか一項記載の方法。

【請求項145】

前記化合物が、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-ジオンの溶媒和物であるかまたはそれを含む、請求項1～74および80～140のいずれか一項記載の方法。

【請求項146】

前記化合物が、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-ジオンの水和物であるかまたはそれを含む、請求項1～74および80～140のいずれか一項記載の方法。

【請求項147】

前記化合物が、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-ジオンの薬学的に許容される塩であるかまたはそれを含む、請求項1～74および80～140のいずれか一項記載の方法。

【請求項148】

前記化合物が、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-ジオンであるかまたはそれを含む、請求項1～74および80～140のいずれか一項記載の方法。

【請求項149】

前記化合物が、経口で投与される、請求項20～148のいずれか一項記載の方法。

【請求項150】

前記化合物の投与が、

対象における組換え受容体発現T細胞において消耗表現型を逆転させる；

対象における組換え受容体発現T細胞において消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；

または、対象における組換え受容体発現T細胞において消耗表現型のレベルもしくは程度を低減させる；または

消耗表現型を有する、対象における組換え受容体発現T細胞の総数のパーセンテージを低減させる、

請求項20～149のいずれか一項記載の方法。

【請求項151】

前記化合物の投与の開始が、T細胞療法の投与に引き続いて行われ、化合物の投与またはその開始後に、対象が、該対象における組換え受容体発現T細胞の抗原特異的または腫瘍特異的な活性または機能の回復または救出を示し、任意で、該回復、救出、および／または該化合物の投与の開始が、対象におけるまたは対象の血液における組換え受容体発現T細胞が消耗した表現型を示した後の時点である、請求項3～149のいずれか一項記載の方法。

【請求項152】

前記化合物の投与が、

(a) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、前記組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞の、抗原特異的なもしくは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす；または

10

20

30

40

50

(b) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、前記組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞のT細胞において、消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または

(c) 対象において、該対象の該投与の非存在下と比較して、前記組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む消耗したT細胞において、消耗表現型を逆転させるのに有効な量、頻度、および／または継続期間での投与を含む、請求項3～149のいずれか一項記載の方法。

【請求項153】

前記化合物の投与が、

(i) 前記活性の増加をもたらす、かつ

(ii) 前記消耗表現型の前記始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる

のに有効な量、頻度、および／または継続期間での投与を含む、請求項152記載の方法。

【請求項154】

前記対象におけるT細胞が、前記組換え受容体を発現するT細胞を含み、かつ／または前記抗原が、標的抗原である、請求項152または153記載の方法。

【請求項155】

T細胞またはT細胞の集団に関する消耗表現型が、

1つまたは複数の消耗マーカー、任意で2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの消耗マーカーの、1つもしくは複数のT細胞上の表面発現のレベルもしくは程度、または表面発現を示す該T細胞の集団のパーセンテージの、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した増加；または

抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露時の、該T細胞またはT細胞の集団によって示される活性のレベルまたは程度の、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した減少を含む、請求項150～154のいずれか一項記載の方法。

【請求項156】

前記レベル、程度、またはパーセンテージの増加が、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい、請求項155記載の方法。

【請求項157】

前記レベル、程度、またはパーセンテージの減少が、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい、請求項155記載の方法。

【請求項158】

前記参照T細胞集団が、任意で、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する同じ対象由来の、または対象と同じ種の、消耗していない表現型を有することが既知のT細胞の集団であるか、ナイーブT細胞の集団であるか、セントラルメモリーT細胞の集団であるか、またはステムセントラルメモリーT細胞の集団である、請求項155～157のいずれか一項記載の方法。

【請求項159】

(a) 前記参照T細胞集団が、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象の血液から単離されたバルクT細胞を含む対象に合った集団であり、任意で、該バルクT細胞が、組換え受容体を発現しない、かつ／または

(b) 前記参照T細胞集団が、組換え受容体を発現するT細胞の用量の投与を受ける前に、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象から得られる、

10

20

30

40

50

請求項155～158のいずれか一項記載の方法。

【請求項160】

前記参照T細胞集団が、対象に対するその投与の前の、T細胞療法の試料を含む組成物、または組換え受容体を発現するT細胞を含む薬学的組成物であり、任意で、該組成物が、凍結保存された試料である、請求項155～158のいずれか一項記載の方法。

【請求項161】

前記1つまたは複数の消耗マーカーが、阻害性受容体である、請求項155～160のいずれか一項記載の方法。

【請求項162】

前記1つまたは複数の消耗マーカーが、PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA、およびTIGITの中から選択される、請求項155～161のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項163】

前記活性が、増殖、細胞傷害性、または炎症性サイトカインの1つもしくは組み合わせの産生のうちの1つまたは複数であり、任意で、該サイトカインの1つもしくは組み合わせが、IL-2、IFN-ガンマ、およびTNF-アルファからなる群より選択される、請求項155～162のいずれか一項記載の方法。

【請求項164】

前記抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露が、抗原または抗原受容体特異的作用物質、任意で、組換え受容体に結合する作用物質とのインキュベーションを含み、該抗原が、任意で標的抗原である、請求項155～163のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項165】

前記抗原または抗原受容体特異的作用物質が、抗原発現標的細胞、任意で、前記疾患、障害、または病態の細胞を含む、請求項164記載の方法。

【請求項166】

前記標的抗原が、ヒト抗原である、請求項2および11～165のいずれか一項記載の方法。

【請求項167】

前記対象が、ヒトである、請求項1～166のいずれか一項記載の方法。

【請求項168】

前記組換え抗原受容体が、標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体である、請求項1～167のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項169】

前記キメラ抗原受容体（CAR）が、標的抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、請求項16または請求項168記載の方法。

【請求項170】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖、任意でヒトCD3-ゼータ鎖のシグナル伝達ドメインを含む、請求項169記載の方法。

【請求項171】

前記キメラ抗原受容体（CAR）が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、請求項169または請求項170記載の方法。

40

【請求項172】

前記共刺激シグナル伝達領域が、CD28または4-1BB、任意でヒトCD28またはヒト4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、請求項171記載の方法。

【請求項173】

共刺激ドメインが、ヒト4-1BBのシグナル伝達ドメインであるかまたはそれを含む、請求項171または請求項172記載の方法。

【請求項174】

前記CARが、標的抗原に特異的なscFv；膜貫通ドメイン；任意で、4-1BB、任意でヒト4-1BBであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイ

50

ン；および、任意で、CD3ゼータシグナル伝達ドメイン、任意でヒトCD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含み；かつ任意で、該CARが、膜貫通ドメインとscFvとの間にスペーサーをさらに含む；

前記CARが、順番に、標的抗原に特異的なscFv；膜貫通ドメイン；任意で、4-1BBシグナル伝達ドメイン、任意でヒト4-1BBシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン；および、任意で、CD3ゼータシグナル伝達ドメイン、任意でヒトCD3ゼータシグナル伝達ドメインである、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；または

前記CARが、順番に、標的抗原に特異的なscFv；スペーサー；膜貫通ドメイン、任意で、4-1BBシグナル伝達ドメインである、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意で、CD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む、請求項16および168～173のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項175】

遺伝子操作されたT細胞の用量が、 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8$ または約 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ または約 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ または約 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ または約 $1 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ または約 $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞（それぞれ両端の値を含む）を含む、請求項21～174のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項176】

遺伝子操作されたT細胞の用量が、少なくとも 1×10^5 もしくは少なくとも約 1×10^5 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^5 もしくは少なくとも約 2.5×10^5 のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^5 もしくは少なくとも約 5×10^5 のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^6 もしくは少なくとも約 1×10^6 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^6 もしくは少なくとも約 2.5×10^6 のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^6 もしくは少なくとも約 5×10^6 のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^7 もしくは少なくとも約 1×10^7 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^7 もしくは少なくとも約 2.5×10^7 のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^7 もしくは少なくとも約 5×10^7 のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^8 もしくは少なくとも約 1×10^8 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^8 もしくは少なくとも約 2.5×10^8 のCAR発現細胞、または少なくとも 5×10^8 もしくは少なくとも約 5×10^8 のCAR発現細胞を含む、請求項21～175のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項177】

遺伝子操作されたT細胞の用量が、 5×10^7 または約 5×10^7 の総CAR発現T細胞を含む、請求項21～176のいずれか一項記載の方法。

【請求項178】

遺伝子操作されたT細胞の用量が、 1×10^8 または約 1×10^8 のCAR発現細胞を含む、請求項21～177のいずれか一項記載の方法。

【請求項179】

細胞の用量が、非経口的に、任意で静脈内に投与される、請求項21～178のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項180】

前記T細胞が、対象から得られた初代T細胞である、請求項21～179のいずれか一項記載の方法。

【請求項181】

前記T細胞が、対象に対して自家である、請求項21～180のいずれか一項記載の方法。

【請求項182】

前記T細胞が、対象に対して同種である、請求項21～180のいずれか一項記載の方法。

【請求項183】

50

遺伝子操作されたT細胞の用量が、CARを発現するCD4+ T細胞およびCARを発現するCD8+ T細胞を含み、用量の投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞の一方を含む第1の組成物と、CD4+ T細胞またはCD8+ T細胞の他方を含む第2の組成物とを含む、請求項21～182のいずれか一項記載の方法。

【請求項184】

前記投与の前に、対象が、フルダラビンおよび／またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法でプレコンディショニングされている、請求項21～183のいずれか一項記載の方法。

【請求項185】

前記投与の直前に、フルダラビンおよび／またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法を対象に投与する工程をさらに含む、請求項21～184のいずれか一項記載の方法。

【請求項186】

前記リンパ球枯渇療法が、約200～400 mg/m²、任意で300 mg/m²もしくは約300 mg/m²（両端の値を含む）のシクロホスファミド、および／または約20～40 mg/m²、任意で30 mg/m²のフルダラビンの、2～4日間、任意で3日間の毎日の投与を含む、または、前記リンパ球枯渇療法が、約500 mg/m²のシクロホスファミドの投与を含む、請求項184または請求項185記載の方法。

【請求項187】

前記リンパ球枯渇療法が、300 mg/m²または約300 mg/m²のシクロホスファミドおよび約30 mg/m²のフルダラビンの、3日間毎日の投与を含む；かつ／または前記リンパ球枯渇療法が、500 mg/m²または約500 mg/m²のシクロホスファミドおよび約30 mg/m²のフルダラビンの、3日間毎日の投与を含む、請求項184～186のいずれか一項記載の方法。

【請求項188】

前記方法に従って処置された対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ月超にわたって、永続的であるか、またはCRを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、もしくは95%において永続的である、完全奏効（CR）を達成し；かつ／または

6ヶ月までにCRを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および／または6ヶ月もしくは6ヶ月超および／または9ヶ月超よりも長くにわたって、奏効のままであり、CRのままであり、かつ／または生存しているかもしくは憎悪を伴わずに生存している；ならびに／または

前記方法に従って処置された対象の少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が、客観的奏効（OR）を達成し、任意で、該ORが、6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ月超にわたって、永続的であるか、またはORを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、もしくは95%において永続的であり；かつ／または

6ヶ月までにORを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、または95%が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および／または6ヶ月もしくは6ヶ月超よりも長くにわたって、奏効のままであるか、または生存している、

請求項20～187のいずれか一項記載の方法。

【請求項189】

(a) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、T細胞療法；ならびに

(b) サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる

10

20

30

40

50

群より選択される、免疫調節化合物；ならびに

(c) 請求項1～187のいずれか一項記載の方法に従って、該化合物および／または該T細胞療法を投与するための、指示書を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年11月8日に提出された米国特許仮出願第62/757,755号および2019年3月29日に提出された米国特許仮出願第62/826,928号に対する優先権を主張し、それらの内容は、すべての目的でその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

配列表の参照による組み入れ

本出願は、電子形式の配列表と共に提出されている。配列表は、2019年11月7日に作成された、735042019440SeqList.txtという名称のファイルとして提供されており、これはサイズが320キロバイトである。配列表の電子形式の情報は、その全体が参照により組み入れられる。

【0003】

分野

本開示は、いくつかの局面において、免疫療法（例えば、養子細胞療法、例えばT細胞療法）と、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3-ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物とを含む、方法、組成物、および使用に関する。提供される方法、組成物、および使用は、キメラ抗原受容体（CAR）発現T細胞などの組換え受容体で操作された細胞を含む遺伝子操作されたT細胞療法などの、T細胞療法と併せた1つまたは複数の免疫調節化合物の投与または使用を含む、併用療法のための方法、組成物、および使用を含む。また、方法における使用のための組成物、対象に対する投与の方法、製造物品、およびキットも提供される。いくつかの局面において、方法および細胞の特徴は、養子細胞療法用のT細胞または免疫療法剤によって動員される内因性T細胞の活性、効力、持続性、増大、および／または増殖の増加または改善を提供する。

【背景技術】

【0004】

背景

例えば、養子療法用の操作されたT細胞を投与する免疫療法について、様々な戦略が利用可能である。例えば、CARなどの遺伝子操作された抗原受容体を発現するT細胞を操作するための、およびそのような細胞を含有する組成物を対象に投与するための戦略が、利用可能である。対象に対する投与時に、細胞の効力を改善するための、例えば、細胞の持続性、活性、および／または増殖を改善する、戦略の改善が必要とされている。そのような必要性に応える方法、組成物、キット、およびシステムが提供される。

【発明の概要】

【0005】

概要

T細胞活性を救出するための方法であって、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（Ikaros）（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（Aiolos）（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から選択される免疫調節化合物の有効量に、消耗した表現型を有する複数のT細胞を曝露する工程を含む方法が、本明細書において提供される。本明細書で提供される方法のいくつかの態様において、1つまたは複数のT細胞

は、標的抗原に特異的に結合する組換え受容体を発現するT細胞を含む。

【0006】

T細胞消耗の始まりを防止するか、または抑制するか、または低減させるか、または遅らせるための方法であって、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物の有効量に、複数のT細胞を曝露する工程を含み、該曝露する工程の少なくとも一部分が、化合物の非存在下では複数のT細胞において消耗した表現型を誘導するか、または誘導することができる条件下で行われる方法が、本明細書において提供される。

10

【0007】

T細胞消耗の始まりを低減させるかまたは遅らせるための方法であって、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物の有効量に、複数のT細胞を曝露する工程を含み、該曝露する工程の少なくとも一部分が、化合物の非存在下では複数のT細胞において消耗した表現型を誘導するか、または誘導することができる条件中に行われる方法が、本明細書において提供される。

20

【0008】

T細胞活性または効力を増加させる、およびT細胞消耗の始まりを防止するかまたは抑制する、低減させるかまたは遅らせるための方法であって、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から選択される免疫調節化合物の有効量に、複数のT細胞を曝露する工程を含み、該曝露する工程の少なくとも一部分が、化合物の非存在下では複数のT細胞において消耗した表現型を誘導するか、または誘導することができる条件下で行われる方法が、本明細書において提供される。

30

【0009】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、条件は、複数のT細胞においてシグナルを刺激することができる少なくとも1つのT細胞刺激物質に対する曝露を任意で含む、T細胞刺激条件を含み、該シグナルは、任意で一次シグナルおよび／または共刺激シグナルを含む。いくつかの態様において、条件は、少なくとも1つのT細胞刺激物質に対する持続性の、繰り返しの、延長された、または長期の曝露を含む。

【0010】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、少なくとも1つのT細胞刺激物質は、ポリクローナル作用物質、複数のT細胞上に発現される受容体によって特異的に認識される抗原、または複数のT細胞により発現される抗原受容体が結合する作用物質を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのT細胞刺激物質は、PMAおよびイオノマイシンであるかもしくはそれを含み、または、T細胞受容体アゴニストもしくはT細胞受容体複合体アゴニストであるかもしくはそれを含む。いくつかの態様において、作用物質は、TCR複合体のメンバーに特異的に結合し、任意で、作用物質は、CD3、任意でCD3ゼータに特異的に結合する。

40

【0011】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、少なくとも1つのT細胞

50

胞刺激物質は、抗CD3抗体を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのT細胞刺激物質は、T細胞共刺激分子に特異的に結合し、任意で、該T細胞共刺激分子は、CD28、CD137 (4-1-BB)、OX40、CD40L、もしくはICOSであるか、または、少なくとも1つのT細胞刺激物質は、T細胞共刺激分子に特異的に結合する作用物質をさらに含み、任意で、該T細胞共刺激分子は、CD28、CD137 (4-1-BB)、OX40、CD40L、もしくはICOSである。いくつかの態様において、少なくとも1つのT細胞刺激物質は、抗CD28抗体を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのT細胞刺激物質は、複数のうちの1つもしくは複数のT細胞により発現される抗原受容体によって認識されるMHC-ペプチド複合体、または複数のうちの1つもしくは複数のT細胞により発現される抗原受容体によって認識される抗原を含むか、またはそれをさらに含む。いくつかの態様において、複数のT細胞のうちの1つまたは複数は、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する。いくつかの態様において、少なくとも1つのT細胞刺激物質は、組換え抗原受容体に結合する。いくつかの態様において、少なくとも1つのT細胞刺激物質は、組換え抗原受容体に特異的な抗イディオタイプ抗体であるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのT細胞刺激物質は、組換え抗原受容体によって認識されるかまたはそれが結合する標的抗原またはその一部分であるかまたはそれを含み、かつ／または、条件は、標的抗原に対する曝露を含む。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、組換え抗原受容体は、組換えT細胞受容体 (TCR) である。いくつかの態様において、組換え抗原受容体は、キメラ抗原受容体 (CAR) である。

10

【0012】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、1つまたは複数のT細胞は、任意で対象由来の、初代ヒトT細胞である。いくつかの態様において、免疫調節化合物の有効量に対してT細胞を曝露する工程は、エクスピボで行われる。他の態様において、曝露する工程は、インピボで行われ、かつ、曝露する工程は、対象に対する化合物の投与を含み、任意で、T細胞が対象由来である場合には、化合物の投与は、該対象に対するものであり；かつ／または、曝露する工程は、対象に対する前記複数のT細胞の投与を含み、任意で、T細胞が対象由来である場合には、化合物の投与は、該対象に対するものである。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、免疫調節化合物の有効量に対してT細胞を曝露する工程は、前記化合物の前記投与を含み、曝露する工程の前に、前記対象は、疾患または病態を処置するための対象に対する複数のT細胞を含む組成物を投与されており、任意で、標的抗原は疾患または病態に関連している。

20

30

【0013】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、免疫調節化合物の有効量に対してT細胞を曝露する工程は、前記化合物の前記投与を含み、曝露する工程の前に、前記対象は、疾患もしくは病態を処置するための対象に対する複数のT細胞を含有する組成物を投与されており、任意で、標的抗原は疾患もしくは病態に関連している；または、前記曝露は、疾患もしくは病態を処置するための前記対象に対する前記T細胞の投与を含み、任意で、標的抗原は疾患もしくは病態に関連しており、曝露する工程の前に、該対象は前記化合物を投与されている；または、前記曝露は、疾患もしくは病態を処置するための前記対象に対する前記T細胞の投与を含み、任意で、標的抗原は疾患もしくは病態に関連しており、かつ、該対象に対する前記化合物の投与を含む。

40

【0014】

対象に免疫調節化合物を投与する工程を含む、処置の方法であって、該免疫調節化合物が、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン (CRBN) とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス (IKZF1) の阻害剤；アイオロス (IKZF3) の阻害剤；ならびにイカロス (IKZF1) および／またはアイオロス (IKZF3) のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物より選択され、(a) 該対象が、化合物の投与の前に、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含むT細胞療法を投与されているか、または (b) 該化合物の投与の前にもしく

50

は投与時に、該対象もしくは対象由来の血液試料が、組換え抗原受容体を発現する1つもしくは複数のT細胞を含有しているか、もしくは含有することが確認されており、化合物の投与時に：(i) 対象における組換え受容体発現T細胞の1つまたは複数が、消耗した表現型を有する；(ii) 対象における組換え受容体発現T細胞の1つまたは複数が、消耗した表現型を有すると判定されている；(iii) 1つまたは複数の組換え受容体発現T細胞の消耗した表現型、またはそれを示すマーカーもしくはパラメーターが、対象においてまたは対象由来の生物学的試料において検出されているかまたは測定されている；(iv) 対象由来の生物学的試料における総組換え受容体発現T細胞の少なくとも10%もしくは少なくとも約10%、少なくとも20%もしくは少なくとも約20%、少なくとも30%もしくは少なくとも約30%、少なくとも40%もしくは少なくとも約40%、または少なくとも50%もしくは少なくとも約50%が、消耗した表現型を有する；かつ／または(v) 対象由来の生物学的試料における組換え受容体発現T細胞の、前の時点での同等の生物学的試料における消耗した表現型を有する組換え受容体発現細胞のパーセンテージと比較して10%超もしくは約10%超、20%超もしくは約20%超、30%超もしくは約30%超、40%超もしくは約40%超、または50%超もしくは約50%超が、消耗した表現型を有する、方法が、本明細書において提供される。

10

【0015】

以下の工程を含む処置の方法が、本明細書において提供される：(a) 免疫調節化合物の投与についての候補として対象を選択する工程であって、該選択された対象が、消耗した組換え受容体発現T細胞を有する、工程；ならびに(b) 対象に免疫調節化合物を投与する工程であって、該免疫調節化合物が、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン(CRBN)とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス(IKZF1)の阻害剤；アイオロス(IKZF3)の阻害剤；ならびにイカロス(IKZF1)および／またはアイオロス(IKZF3)のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から選択される、工程。

20

【0016】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、前記選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、生体液、または生物学的試料は、(i) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する、かつ消耗した表現型を有する、1つまたは複数のT細胞を含む；(ii) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞を含み、組換え受容体を発現する該組織、体液、腫瘍、または試料におけるT細胞の少なくとも10%もしくは少なくとも約10%、少なくとも20%もしくは少なくとも約20%、少なくとも30%もしくは少なくとも約30%、少なくとも40%もしくは少なくとも約40%、少なくとも50%もしくは少なくとも約50%、少なくとも60%もしくは少なくとも約60%、少なくとも70%もしくは少なくとも約70%、または少なくとも80%もしくは少なくとも約80%は、消耗した表現型を有する；かつ／または(iii) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞を含み、組換え抗原受容体を発現する選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、体液、または試料におけるT細胞の、より初期の時点での該対象由来の体液、組織、腫瘍、もしくは試料においてまたは同等の体液、組織、腫瘍、もしくは試料において消耗した表現型を有していた組換え受容体を発現するT細胞のパーセンテージまたは数と比較して10%超もしくは約10%超多く、20%超もしくは約20%超多く、30%超もしくは約30%超多く、40%超もしくは約40%超多く、または50%超もしくは約50%超多く、または2倍超多く、または3倍超多く、または5倍超多く、または10倍超多くは、該消耗した表現型を有する。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、前記化合物の投与の前に、前記対象は、組換え受容体を発現する複数のT細胞を投与されており、より初期の時点は、組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞の対象に対する投与の直前の時である。

30

40

【0017】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、前記対象の前記選択は

50

、該選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、生体液、または生物学的試料が、（i）標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する、かつ消耗した表現型を有する、1つまたは複数のT細胞を含む；（ii）標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞を含み、組換え受容体を発現する該組織、体液、腫瘍、または試料におけるT細胞の少なくとも10%もしくは少なくとも約10%、少なくとも20%もしくは少なくとも約20%、少なくとも30%もしくは少なくとも約30%、少なくとも40%もしくは少なくとも約40%、少なくとも50%もしくは少なくとも約50%、少なくとも60%もしくは少なくとも約60%、少なくとも70%もしくは少なくとも約70%、または少なくとも80%もしくは少なくとも約80%が、消耗した表現型を有する；かつ／または（iii）標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞を含み、組換え抗原受容体を発現する選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、体液、または試料におけるT細胞の、より初期の時点での該対象由来の体液、組織、腫瘍、もしくは試料においてまたは同等の体液、組織、腫瘍、もしくは試料において消耗した表現型を有していた組換え受容体を発現するT細胞のパーセンテージまたは数と比較して10%超もしくは約10%超多く、20%超もしくは約20%超多く、30%超もしくは約30%超多く、40%超もしくは約40%超多く、または50%超もしくは約50%超多く、または2倍超多く、または3倍超多く、または5倍超多く、または10倍超多くが、該消耗した表現型を有する、ことの判定を含むか、またはその判定に基づく。

10

【0018】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、前記化合物の投与の前に、前記対象は、組換え受容体を発現する複数のT細胞を投与されており、任意で、前記より初期の時点は、T細胞の投与の後かつ前記選択の前である。

20

【0019】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、前の時点は、前記組換え受容体を発現するT細胞の前記選択された対象に対する投与の後、かつ、組換え受容体を発現するT細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となる時またはその前；前記判定または選択の前1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、またはそれ以上以内、の時である。

【0020】

本明細書で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細胞療法の投与時に、対象は疾患または病態を有しており；T細胞療法の投与時におよび化合物の投与時に、対象は疾患または病態を有し；T細胞療法の投与時に、対象は疾患または病態を有しており、かつ化合物の投与時に、T細胞療法の投与後の対象において、疾患または病態は、再発しているか、または進行しているか、または該化合物に対して非応答性と考えられている。

30

【0021】

本明細書で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細胞またはT細胞の集団に関する消耗表現型は、1つまたは複数の消耗マーカー、任意で2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの消耗マーカーの、1つもしくは複数のT細胞上の表面発現のレベルもしくは程度、または表面発現を示すT、該T細胞の集団のパーセンテージの、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した増加を含む。他の態様において、T細胞またはT細胞の集団に関する消耗表現型は、抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露時の、該T細胞またはT細胞の集団によって示される活性のレベルまたは程度の、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した減少を含む。

40

【0022】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、レベル、程度、またはパーセンテージの増加は、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい。いくつかの態様において、レベル、程度、また

50

はパーセンテージの減少は、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい。

【0023】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、参照T細胞集団は、任意で、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する同じ対象由来の、または対象と同じ種の、消耗していない表現型を有することが既知のT細胞の集団であるか、ナイーブT細胞の集団であるか、セントラルメモリーT細胞の集団であるか、またはステムセントラルメモリーT細胞の集団である。いくつかの態様において、参照T細胞集団は、(a) 消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象の血液から単離されたバルクT細胞を含む対象に合った集団であり、任意で、該バルクT細胞は、組換え受容体を発現しない、かつ／または(b) 組換え受容体を発現するT細胞の用量の投与を受ける前に、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象から得られる。他の態様において、参照T細胞集団は、対象に対するその投与の前の、T細胞療法の試料を含む組成物、または組換え受容体を発現するT細胞を含む薬学的組成物であり、任意で、該組成物は、凍結保存された試料である。

10

【0024】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、1つまたは複数の消耗マーカーのうちの1つまたは複数の、阻害性受容体である。いくつかの態様において、1つまたは複数の消耗マーカーのうちの1つまたは複数の、PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA、およびTIGITの中から選択される。いくつかの態様において、活性は、増殖、細胞傷害性、または炎症性サイトカインの1つもしくは組み合わせの産生のうちの1つまたは複数であり、任意で、該サイトカインの1つもしくは組み合わせは、IL-2、IFN-ガンマ、およびTNF-アルファから選択される。いくつかの態様において、前記抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露は、抗原または抗原受容体特異的作用物質、任意で、組換え受容体に結合する作用物質とのインキュベーションを含み、該抗原は、任意で標的抗原である。

20

【0025】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、抗原または抗原受容体特異的作用物質は、抗原発現標的細胞、任意で、前記疾患、障害、または病態の細胞を含む。いくつかの態様において、標的抗原は、疾患、障害、または病態の細胞または組織に関連し、それに特異的であり、かつ／またはその上に発現される。ある特定の態様において、標的抗原は、腫瘍抗原である。いくつかの態様において、標的抗原は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン($\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン)、B細胞成熟抗原(BCMA)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、炭酸脱水酵素9(CA9; CAIXまたはG250としても知られている)、がん精巣抗原、がん／精巣抗原1B(CTAG; NY-ESO-1およびLAGE-2としても知られている)、がん胎児性抗原(CEA)、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフ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、CS-1、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またはFCRH5としても知られている)、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タンパク質結合受容体5D(GPCR5D)、Her2/neu(受容体型チロシンキナーゼerb-B2)、Her3(erb-B3)、Her4(erb-B4)、erbB二量体、ヒト高分子量-黒色腫関連抗原(HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球型抗原A1(HL

30

40

50

A-A1)、ヒト白血球型抗原A2 (HLA-A2)、IL-22受容体アルファ (IL-22R α)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R α 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (kdr)、カップ軽鎖、L1細胞接着分子 (L1-CAM)、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA (LRRC8A)、ルイスY、黒色腫関連抗原 (MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン (MSLN)、c-Met、マウスサイトメガロウイルス (CMV)、ムチン1 (MUC1)、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD (NKG2D) リガンド、メラニンA (MART-1)、神経細胞接着分子 (NCAM)、腫瘍胎児抗原、黒色腫優先発現抗原 (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、TACI、栄養膜糖タンパク質 (TPBG; 5T4としても知られている)、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またはgp75としても知られている)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2; ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼ、またはDCTとしても知られている)、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。

10

【0026】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、疾患または病態は、B細胞悪性腫瘍またはB細胞由来悪性腫瘍である。いくつかの態様において、標的抗原は、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Ig kappa、Ig lambda、CD79a、CD79b、またはCD30である。ある特定の態様において、標的抗原は、CD19である。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、疾患または病態は、多発性骨髄腫である。いくつかの態様において、標的抗原は、BCMA、Gタンパク質結合受容体クラスCグループ5メンバーD (GPCR5D)、CD38 (サイクリックADPリボースヒドロラーゼ)、CD138 (シンデカン-1、シンデカン、SYN-1)、CS-1 (CS1、CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、および19A24)、BAFF-R、TACI、またはFcRH5である。ある特定の態様において、標的抗原は、BCMAである。

20

【0027】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、生物学的試料は、血液試料である。いくつかの態様において、生物学的試料は、腫瘍試料、任意で、腫瘍生検試料である。

30

【0028】

(a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；ならびに

(b) サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン (CRBN) とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス (IKZF1) の阻害剤；アイオロス (IKZF3) の阻害剤；ならびにイカロス (IKZF1) および／またはアイオロス (IKZF3) のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から選択される免疫調節化合物を、対象に投与する工程

40

を含む処置の方法であって、それによって、該療法および該化合物の該投与後に、組換え受容体を発現するT細胞の増大または活性を示す因子および奏効の永続性を示す因子が、参照方法と比較して増加し、該参照方法が、(a) において単独で投与すること、または免疫調節化合物の投与を伴わない (a) における投与を含み；増大または活性を示す該因子が、(i) 該投与後に対象の血液もしくはがんにいて観察されるT細胞の最大数の測定値、(ii) 該投与と、対象の血液もしくはがんにける該T細胞の最大数の到達との間に経過した日数、または (iii) 経時的なCAR発現細胞の曲線下面積 (AUC)、(iv) 対象における奏効の程度を含む、方法が、本明細書において提供される。

50

【0029】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、奏効の永続性の測定値は、無憎悪生存期間、生存期間、または最良奏効の継続期間の時間である。いくつかの態様において、参照方法は、IL-2の投与を含む。

【0030】

以下の工程を含む処置の方法が、本明細書において提供される：

(a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；ならびに

(b) サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から選択される免疫調節化合物を、

(1) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞の、抗原特異的なもしくは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす；または

(2) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞のT細胞において、消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または

(3) 対象において、該対象の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む消耗したT細胞において、消耗表現型を逆転させる

のに有効な量、継続期間、および／または頻度で、対象に投与する工程。

【0031】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、量、継続期間、および／または頻度は、(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる、のに有効である。いくつかの態様において、量、継続期間、および／または頻度は、(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、のに有効である。他の態様において、量、継続期間、および／または頻度は、(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ前記消耗表現型を逆転させる、のに有効である。

【0032】

以下の工程を含む処置の方法が、本明細書において提供される：

(a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；ならびに

(b) サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から選択される免疫調節化合物を、

(1) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞の、抗原特異的なもしくは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす；または

(2) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞のT細胞において、消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または

(3) 対象において、該対象の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む消耗したT細胞において、消耗表現型を逆転させるのに有効な量、継続期間、および／または頻度で、対象に投与する工程。

【0033】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、量、継続期間、および／または頻度は、(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる、のに有効である。いくつかの態様において、量、継続期間、および／または頻度は、(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、のに有効である。他の態様において、量、継続期間、および／または頻度は、(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ前記消耗表現型を逆転させる、のに有効である。

10

【0034】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、免疫調節化合物は、それが投与される1日当たり1 mg～50 mgまたは約1 mg～50 mg、それが投与される1日当たり1 mg～25 mgまたは約1 mg～25 mg、それが投与される1日当たり1 mg～10 mgまたは約1 mg～10 mg、それが投与される1日当たり1 mg～5 mgまたは約1 mg～5 mg、それが投与される1日当たり5 mg～50 mgまたは約5 mg～50 mg、それが投与される1日当たり5 mg～25 mgまたは約5 mg～25 mg、それが投与される1日当たり5 mg～10 mgまたは約5 mg～10 mgの有効量で投与される。いくつかの態様において、化合物の投与は、(i) 1週よりも長い期間にわたる毎日、(ii) 1週よりも長い期間にわたる1週当たり6日間以下の1日当たり、(iii) 1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日間以下の1日当たり；または1週よりも長い期間にわたる1週当たり4日間以下の1日当たり、の化合物の有効量の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる。ある特定の態様において、化合物の投与は、1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日間以下の1日当たりの化合物の有効量の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる。

20

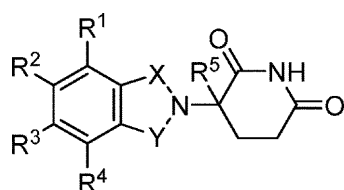
30

【0035】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、イカロス（IKZF1）を枯渇させるかまたは分解する。

【0036】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、以下の構造：



40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

XおよびYの一方は、-C(O)-であり、XおよびYの他方は、-C(O)-または-CH₂-であり；

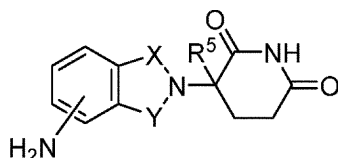
(1) R¹、R²、R³、およびR⁴の各々は、独立して、ハロ、1～4個の炭素原子のアルキル、またはアルコキシもしくは1～4個の炭素原子であるか、または

50

(2) R¹、R³、R⁴、およびR⁵の1つは、-NHR^aであり、R¹、R²、R³、およびR⁴の残りは、水素であり、ここで、R^aは、水素または1～8個の炭素原子のアルキルであり；R⁵は、水素または1～8個の炭素原子のアルキル、ベンジル、またはハロであり；但し、XおよびYが-C(O)-であり、かつ (i) R¹、R²、R³、およびR⁴の各々がフルオロであるか；または (ii) R¹、R²、R³、およびR⁴の1つがアミノである場合は、R⁵は水素以外である。

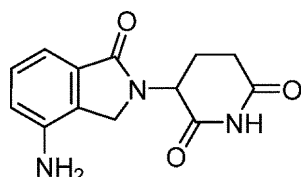
【0037】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、以下の構造：



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、XおよびYの一方は、-C(O)-であり、XおよびYの他方は、-C(O)-または-CH₂-であり、R⁵は、水素または低級アルキルである。いくつかの態様において、化合物は、以下の構造：

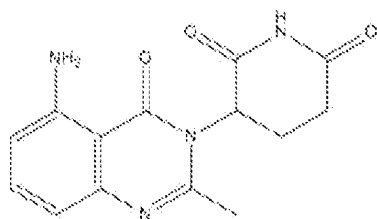


20

を有する3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体であるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、化合物は、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンである。

【0038】

いくつかの態様において、化合物は、以下の構造：



30

を有する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-ジオンであるかまたはそれを含む化合物、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体である（化合物1とも呼ばれる）。いくつかの態様において、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-ジオンである。

40

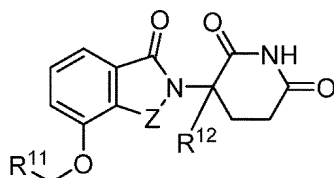
【0039】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、免疫調節化合物は、1日当たり1 mg～50 mgまたは約1 mg～50 mg、1日当たり1 mg～25 mgまたは約1 mg～25 mg、1日当たり1 mg～10 mgまたは約1 mg～10 mg、1日当たり1 mg～5 mgまたは約1 mg～5 mg、1日当たり5 mg～50 mgまたは約5 mg～50 mg、1日当たり5 mg～25 mgまたは約5 mg～25 mg、1日当たり5 mg～10 mgまたは約5 mg～10 mgの有効量で投与され、任意で、該投与は、サイクリングレジメンにおける継続期間にわたって毎日である。

50

【0040】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、以下の構造：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であり、
式中、

Zは、C=OまたはCH₂であり；

R¹¹は、-Z¹-R¹³であり；

R¹²は、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

Z¹は、6～10員環のアリール、ヘテロアリール、または複素環であり、その各々が、1つまたは複数のハロゲン；または結合で置換されていてもよく；

R¹³は、-(CH₂)_n-アリール、-O-(CH₂)_n-アリール、または-(CH₂)_n-O-アリール（式中、アリールは、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル；1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））；

-(CH₂)_n-複素環、-O-(CH₂)_n-複素環、または-(CH₂)_n-O-複素環（式中、複素環は、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））；または

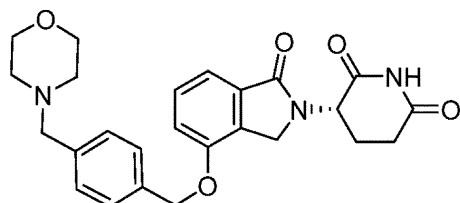
-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-O-(CH₂)_n-ヘテロアリール、または-(CH₂)_n-O-ヘテロアリール（式中、ヘテロアリールは、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））

であり；かつ

nは、0、1、2、または3である。

【0041】

いくつかの態様において、化合物は、



10

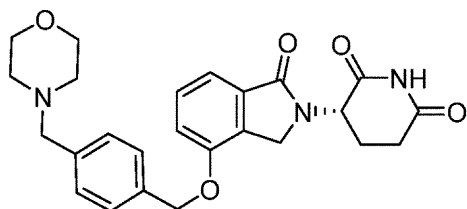
20

30

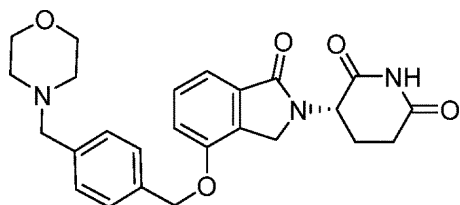
40

50

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である。ある特定の態様において、化合物は、



の塩酸塩のA型結晶形である。いくつかの態様において、



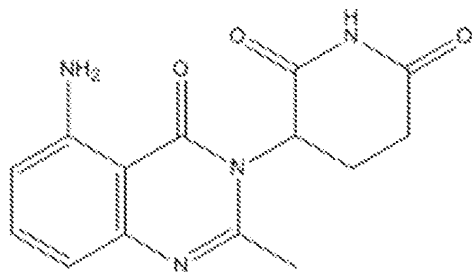
の塩酸塩のA型結晶形のXRPDパターンは、以下の位置もしくはほぼ以下の位置：9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、22.30、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72、および32.91度の2θのうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはすべてに位置するXRPDピークを特徴とする。

【0042】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、免疫調節化合物は、1日当たり0.1 mg～1 mgまたは約0.1 mg～1 mg、1日当たり0.1 mg～0.6 mgまたは約0.1 mg～0.6 mg、0.1 mg～0.3 mgまたは約0.1 mg～0.3 mg投与され、任意で、該投与は、サイクリングレジメンにおける期間にわたって毎日である。

【0043】

以下の工程を含む処置の方法が、本明細書において提供される：(a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；および(b) 対象に、以下の構造：



を有する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-ジオンであるかまたはそれを含む化合物、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体（化合物1）を投与する工程であって、該化合物の投与が、1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日間以下の1日当たりの化合物の有効量の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる、工程。

【0044】

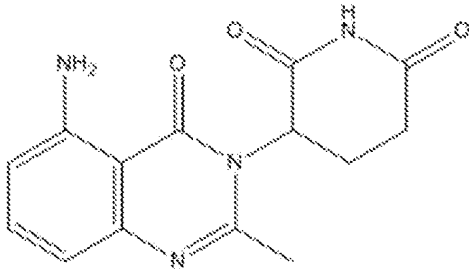
本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始に引き続いて開始される。いくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法と同時に開始され、かつ／またはT細胞療法の投与を開始する前またはその後の1日以内に開始される。

【0045】

いくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与を開始する前またはその後の、1日もしくは約1日で、または1日以内もしくは約1日以内に開始される。

【0046】

がんを有する対象に、以下の構造：



10

を有する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-ジオンであるかまたはそれを含む化合物、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体（化合物1）を投与する工程を含む、処置の方法であって、該対象が、化合物の投与の前に、組換え抗原受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞の用量を含むT細胞療法を投与されており、該化合物の投与が、1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日間以下の1日当たりの化合物の有効量の投与を含むサイクリングレジメンにおいて行われる、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、がんは、B細胞悪性腫瘍、B細胞由来悪性腫瘍、非血液がん、または固形腫瘍である。

20

【0047】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、標的抗原は、腫瘍抗原であり、任意で、該標的抗原は、がんの細胞または組織に関連し、それに特異的であり、かつ／またはその上に発現される。いくつかの態様において、標的抗原は、B細胞成熟抗原（BCMA）、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン（ $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン）、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、炭酸脱水酵素9（CA9；CAIXまたはG250としても知られている）、がん精巣抗原、がん／精巣抗原1B（CTAG；NY-ESO-1およびLAGE-2としても知られている）、がん胎児性抗原（CEA）、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1（CCL-1）、CD5、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD30、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD45、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CS-1、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またはFCRH5としても知られている）、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タンパク質結合受容体5D（GPCR5D）、Her2/neu（受容体型チロシンキナーゼerb-B2）、Her3（erb-B3）、Her4（erb-B4）、erbB二量体、ヒト高分子量-黒色腫関連抗原（HMW-MAA）、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球型抗原A1（HLA-A1）、ヒト白血球型抗原A2（HLA-A2）、Igカッパ、Igラムダ、IL-22受容体アルファ（IL-22R α ）、IL-13受容体アルファ2（IL-13R α 2）、キナーゼインサートドメイン受容体（kdr）、L1細胞接着分子（L1-CAM）、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA（LRR C8A）、ルイスY、黒色腫関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン（MSLN）、c-Met、マウスサイトメガロウイルス（CMV）、ムチン1（MUC1）、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD（NKG2D）リガンド、メラニンA（MART-1）、神経細胞接着分子（NCAM）、腫瘍胎児抗原、黒色腫優先発現抗

30

40

50

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）、ROR1、サバイビン、TACI、栄養膜糖タンパク質（TPBG；5T4としても知られている）、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またはgp75としても知られている）、チロシナーゼ関連タンパク質2（TRP2；ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼ、またはDCTとしても知られている）、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から選択される。ある特定の態様において、B細胞悪性腫瘍は、リンパ腫である。いくつかの態様において、リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫（NHL）である。いくつかの態様において、NHLは、侵襲性NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、DLBCL-NOS、任意で形質転換された低悪性度；EBV陽性DLBCL-NOS；T細胞／組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫；原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）；濾胞性リンパ腫（FL）、任意で、濾胞性リンパ腫グレード3B（FL3B）；ならびに／またはDLBCL組織像を有するMYCおよびBCL2および／もしくはBCL6の再編成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル／トリプルヒット）を含む。

10

【0048】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、対象は、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG）の1以下の状態を有するとして特定されるかまたは特定されている。

20

【0049】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、標的抗原は、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。ある特定の態様において、標的抗原は、CD19である。いくつかの態様において、標的抗原は、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79b、またはCD30ではない。いくつかの態様において、がんは、多発性骨髄腫である。いくつかの態様において、標的抗原は、BCMA、Gタンパク質結合受容体クラスCグループ5メンバーD（GPCR5D）、CD38（サイクリックADPリボースヒドロラーゼ）、CD138（シンデカン-1、シンデカン、SYN-1）、CS-1（CS1、CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、および19A24）、BAFF-R、TACI、またはFcRH5である。

30

【0050】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、期間の終わりに、対象が部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、方法は、期間の終わりの後にサイクリングレジメンを継続することをさらに含む。いくつかの態様において、6ヶ月または約6ヶ月で、対象が処置後に部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、サイクリングレジメンは、6ヶ月超にわたって継続される。他の態様において、サイクリングレジメンは、対象が処置後に完全奏効（CR）を達成するまで、またはがんが処置後に進行するかもしくは寛解に続いて再発するまで、継続される。

【0051】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが、対象の血液中で検出可能となる時点またはその後に、開始される。いくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の約14～約35日後に開始される。ある特定の態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の約21～約35日後に開始される。他の態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の約21～約28日後に開始される。いくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の21日後もしくは約21日後、22日後もしくは約22日後、23日後もしくは約23日後、24日後もしくは約24日後、25日後もしくは約25日後、26日後もしくは約26日後、27日後もしくは約27日後、または28日後もしくは約28日後に開始される。ある特定の態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の28日後または約28日後に開始される。本明細書で提供される方法のい

40

50

ずれかのいくつかの態様において、化合物の投与の開始時に、対象は、T細胞療法の投与後に重度の毒性を示さない。

【0052】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、重度の毒性は、重度のサイトカイン放出症候群（CRS）、任意で、グレード3以上、長期にわたるグレード3以上、またはグレード4もしくは5のCRSであり；かつ／または重度の毒性は、重度の神経毒性、任意で、グレード3以上、長期にわたるグレード3以上、またはグレード4もしくは5の神経毒性である。

【0053】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、対象が、化合物の投与後に毒性、任意で血液毒性を示す場合には、化合物の投与は停止され、かつ／またはサイクリングレジメンは改変される。いくつかの態様において、毒性は、重度の好中球減少症、任意で、発熱性好中球減少症、長期にわたるグレード3以上の好中球減少症から選択される。いくつかの態様において、化合物の投与は、対象がもはや毒性を示さなくなった後に再開される。いくつかの態様において、サイクリングレジメンは、化合物の投与が再開された後に改変される。いくつかの態様において、改変されたサイクリングレジメンは、低減した量の化合物を投与すること、および／または化合物の投与の頻度を減少させることを含む。ある特定の態様において、改変されたサイクリングレジメンは、低減した量の化合物を投与することを含む。いくつかの態様において、化合物の用量が低減され、低減した量は、1週当たり5日間以下の、1日当たり1 mgまたは約1 mgから、2 mgまたは約2 mgである。いくつかの態様において、低減した量は、1週当たり5日間以下の、1日当たり1 mgもしくは約1 mgまたは2 mgもしくは約2 mgである。いくつかの態様において、サイクリングレジメンは、化合物の投与が再開された後に改変されない。いくつかの態様において、サイクリングレジメンは、1週当たり5日間以下の、1日当たり約2 mg以下の化合物の投与を含む。ある特定の態様において、サイクリングレジメンは、1週に5日間以下の、1日当たり1 mgまたは約1 mgの化合物の投与を含む。

10

20

【0054】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの溶媒和物であるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンであるかまたはそれを含む。

30

【0055】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、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-ジオンの溶媒和物であるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、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-ジオンの水和物であるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、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-ジオンの薬学的に許容される塩であるかまたはそれを含む。ある特定の態様において、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-ジオンであるかまたはそれを含む。

40

【0056】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、経口で投与される。いくつかの態様において、対象が、6ヶ月で完全奏効（CR）を達成している場合には、期間は、T細胞療法の投与の開始後、6ヶ月または約6ヶ月に及ぶ。他の態様において、サイクリングレジメンは、対象が期間の終わりに先立つ時点で完全奏効（CR）を達成している場合であっても、継続期間にわたって継続される。いくつかの態様において、対象は、期間中におよび期間の終わりに先立って、完全奏効（CR）を達成する。

【0057】

50

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、期間の終わりに、対象が部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、方法は、期間の終わりの後にサイクリングレジメンを継続することをさらに含む。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、6ヶ月または約6ヶ月で、対象が処置後に部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、サイクリングレジメンは、6ヶ月超にわたって継続される。いくつかの態様において、サイクリングレジメンは、対象が処置後に完全奏効（CR）を達成するまで、またはがんが処置後に進行するかもしくは寛解に続いて再発するまで、継続される。

【0058】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが、対象の血液中で検出可能となる時点またはその後に、開始される。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の約14～約35日後に開始される。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の約21～約35日後に開始される。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の約21～約28日後に開始される。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の21日後もしくは約21日後、22日後もしくは約22日後、23日後もしくは約23日後、24日後もしくは約24日後、25日後もしくは約25日後、26日後もしくは約26日後、27日後もしくは約27日後、または28日後もしくは約28日後に開始される。

10

20

【0059】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、T細胞療法の投与の開始の28日後または約28日後に開始される。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与の開始時に、対象は、T細胞療法の投与後に重度の毒性を示さない。いくつかの態様において、重度の毒性は、重度のサイトカイン放出症候群（CRS）、任意で、グレード3以上、長期にわたるグレード3以上、またはグレード4もしくは5のCRSであり；かつ／または重度の毒性は、重度の神経毒性、任意で、グレード3以上、長期にわたるグレード3以上、またはグレード4もしくは5の神経毒性である。

30

【0060】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、対象が、化合物の投与後に毒性、任意で血液毒性を示す場合には、化合物の投与は停止され、かつ／またはサイクリングレジメンは改変される。いくつかの態様において、毒性は、重度の好中球減少症、任意で、発熱性好中球減少症、長期にわたるグレード3以上の好中球減少症から選択される。いくつかの態様において、化合物の投与は、対象がもはや毒性を示さなくなった後に再開される。いくつかの態様において、サイクリングレジメンは、化合物の投与が再開された後に改変される。いくつかの態様において、改変されたサイクリングレジメンは、低減した量の化合物を投与すること、および／または化合物の投与の頻度を減少させることを含む。ある特定の態様において、改変されたサイクリングレジメンは、低減した量の化合物を投与することを含む。いくつかの態様において、化合物の用量が低減され、低減した量は、1週当たり5日間以下の、1日当たり1 mgまたは約1 mgから、2 mgまたは約2 mgである。ある特定の態様において、低減した量は、1週当たり5日間以下の、1日当たり1 mgもしくは約1 mgまたは2 mgもしくは約2 mgである。いくつかの態様において、サイクリングレジメンは、化合物の投与が再開された後に改変されない。いくつかの態様において、サイクリングレジメンは、1週当たり5日間以下の、1日当たり約2 mg以下の化合物の投与を含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンは、1週に5日間以下の、1日当たり1 mgまたは約1 mgの化合物の投与を含む。

40

【0061】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、3-(5-アミ

50

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-ジオンの溶媒和物であるかまたはそれを含む。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、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-ジオンの水和物であるかまたはそれを含む。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、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-ジオンの薬学的に許容される塩であるかまたはそれを含む。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、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-ジオンであるかまたはそれを含む。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、経口で投与される。

10

【0062】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、対象における組換え受容体発現T細胞において消耗表現型を逆転させる；対象における組換え受容体発現T細胞において消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または、対象における組換え受容体発現T細胞において消耗表現型のレベルもしくは程度を低減させる；または、消耗表現型を有する、対象における組換え受容体発現T細胞の総数のパーセンテージを低減させる。

【0063】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与の開始は、T細胞療法の投与に引き続いて行われ、化合物の投与またはその開始後に、対象は、該対象における組換え受容体発現T細胞の抗原特異的または腫瘍特異的な活性または機能の回復または救出を示し、任意で、該回復、救出、および／または該化合物の投与の開始は、対象におけるまたは対象の血液における組換え受容体発現T細胞が消耗した表現型を示した後の時点である。

20

【0064】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、化合物の投与は、(a) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、前記組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞の、抗原特異的なもしくは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす；または(b) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、前記組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞のT細胞において、消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または(c) 対象において、該対象の該投与の非存在下と比較して、前記組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む消耗したT細胞において、消耗表現型を逆転させる、のに有効な量、頻度、および／または継続期間での投与を含む。いくつかの態様において、化合物の投与は、(i) 前記活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の前記始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる、のに有効な量、頻度、および／または継続期間での投与を含む。いくつかの態様において、対象におけるT細胞は、前記組換え受容体を発現するT細胞を含み、かつ／または前記抗原は、標的抗原である。

30

40

【0065】

本明細書で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細胞またはT細胞の集団に関する消耗表現型は、1つまたは複数の消耗マーカー、任意で2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの消耗マーカーの、1つもしくは複数のT細胞上の表面発現のレベルもしくは程度、または表面発現を示すT、該T細胞の集団のパーセンテージの、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した増加；または、抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露時の、該T細胞またはT細胞の集団によって示される活性のレベルまたは程度の、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した減少を含む。いくつかの態様において、レベル、程度、またはパーセンテージの増加は、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍

50

、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい。他の態様において、レベル、程度、またはパーセンテージの減少は、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい。

【0066】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、参照T細胞集団は、任意で、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する同じ対象由来の、または対象と同じ種の、消耗していない表現型を有することが既知のT細胞の集団であるか、ナイーブT細胞の集団であるか、セントラルメモリーT細胞の集団であるか、またはステムセントラルメモリーT細胞の集団である。

10

【0067】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、参照T細胞集団は、(a) 消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象の血液から単離されたバルクT細胞を含む対象に合った集団であり、任意で、該バルクT細胞は、組換え受容体を発現しない、かつ／または(b) 組換え受容体を発現するT細胞の用量の投与を受ける前に、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象から得られる。いくつかの態様において、参照T細胞集団は、対象に対するその投与の前の、T細胞療法の試料を含む組成物、または組換え受容体を発現するT細胞を含む薬学的組成物であり、任意で、該組成物は、凍結保存された試料である。

20

【0068】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、1つまたは複数の消耗マーカーは、阻害性受容体である。いくつかの態様において、1つまたは複数の消耗マーカーは、PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA、およびTIGITの中から選択される。

【0069】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、活性は、増殖、細胞傷害性、または炎症性サイトカインの1つもしくは組み合わせの産生のうちの1つまたは複数であり、任意で、該サイトカインの1つもしくは組み合わせは、IL-2、IFN-ガンマ、およびTNF-アルファから選択される。いくつかの態様において、前記抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露は、抗原または抗原受容体特異的作用物質、任意で、組換え受容体に結合する作用物質とのインキュベーションを含み、該抗原は、任意で標的抗原である。いくつかの態様において、抗原または抗原受容体特異的作用物質は、抗原発現標的細胞、任意で、前記疾患、障害、または病態の細胞を含む。ある特定の態様において、標的抗原は、ヒト抗原である。

30

【0070】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、対象は、ヒトである。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、組換え抗原受容体は、標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体である。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体(CAR)は、標的抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む。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(CD3ζ)鎖、任意でヒトCD3-ゼータ鎖のシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体(CAR)は、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む。他の態様において、共刺激シグナル伝達領域は、CD28または4-1BB、任意でヒトCD28またはヒト4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、共刺激ドメインは、ヒト4-1BBのシグナル伝達ドメインであるかまたはそれを含む。

40

【0071】

50

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、CARは、標的抗原に特異的なscFv；膜貫通ドメイン；任意で、4-1BB、任意でヒト4-1BBであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン；および、任意で、CD3ゼータシグナル伝達ドメイン、任意でヒトCD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含み；かつ任意で、該CARは、膜貫通ドメインとscFvとの間にスペーサーをさらに含む；CARは、順番に、標的抗原に特異的なscFv；膜貫通ドメイン；任意で、4-1BBシグナル伝達ドメイン、任意でヒト4-1BBシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン；および、任意で、CD3ゼータシグナル伝達ドメイン、任意でヒトCD3ゼータシグナル伝達ドメインである、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；または、CARは、順番に、標的抗原に特異的なscFv；スペーサー；膜貫通ドメイン、任意で、4-1BBシグナル伝達ドメインである、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意で、CD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む。

10

20

30

40

50

【0072】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、遺伝子操作されたT細胞の用量は、 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8$ または約 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ または約 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ または約 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ または約 $1 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ または約 $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞（それぞれ両端の値を含む）を含む。本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、遺伝子操作されたT細胞の用量は、少なくとも 1×10^5 もしくは少なくとも約 1×10^5 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^5 もしくは少なくとも約 2.5×10^5 のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^5 もしくは少なくとも約 5×10^5 のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^6 もしくは少なくとも約 1×10^6 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^6 もしくは少なくとも約 2.5×10^6 のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^6 もしくは少なくとも約 5×10^6 のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^7 もしくは少なくとも約 1×10^7 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^7 もしくは少なくとも約 2.5×10^7 のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^7 もしくは少なくとも約 5×10^7 のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^8 もしくは少なくとも約 1×10^8 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^8 もしくは少なくとも約 2.5×10^8 のCAR発現細胞、または少なくとも 5×10^8 もしくは少なくとも約 5×10^8 のCAR発現細胞を含む。ある特定の態様において、遺伝子操作されたT細胞の用量は、 5×10^7 または約 5×10^7 の総CAR発現T細胞を含む。他の態様において、遺伝子操作されたT細胞の用量は、 1×10^8 または約 1×10^8 のCAR発現細胞を含む。

【0073】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、細胞の用量は、非経口的に、任意で静脈内に投与される。

【0074】

本明細書で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細胞は、対象から得られた初代T細胞である。いくつかの態様において、T細胞は、対象に対して自家である。他の態様において、T細胞は、対象に対して同種である。

【0075】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、遺伝子操作されたT細胞の用量は、CARを発現するCD4+ T細胞およびCARを発現するCD8+ T細胞を含み、用量の投与は、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物は、CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞の一方を含む第1の組成物と、CD4+ T細胞またはCD8+ T細胞の他方を含む第2の組成物とを含む。

【0076】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、投与の前に、対象は、

フルダラビンおよび／またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法でプレコンディショニングされている。本明細書で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、投与の直前に、フルダラビンおよび／またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法を対象に投与する工程をさらに含む。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、約200～400 mg/m²、任意で300 mg/m²もしくは約300 mg/m²（両端の値を含む）のシクロホスファミド、および／または約20～40 mg/m²、任意で30 mg/m²のフルダラビンの、2～4日間、任意で3日間の毎日の投与を含み、または、リンパ球枯渇療法は、約500 mg/m²のシクロホスファミドの投与を含む。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、300 mg/m²または約300 mg/m²のシクロホスファミドおよび約30 mg/m²のフルダラビンの、3日間毎日の投与を含み；かつ／または、リンパ球枯渇療法は、500 mg/m²または約500 mg/m²のシクロホスファミドおよび約30 mg/m²のフルダラビンの、3日間毎日の投与を含む。

10

【0077】

本明細書で提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、方法に従って処置された対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%は、6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ月超にわたって、永続的であるか、またはCRを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、もしくは95%において永続的である、完全奏効（CR）を達成し；かつ／または、6ヶ月までにCRを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、または95%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超および／または6ヶ月もしくは6ヶ月超および／または9ヶ月超よりも長くにわたって、奏効のままであり、CRのままであり、かつ／または生存しているかもしくは憎悪を伴わずに生存している；ならびに／または、方法に従って処置された対象の少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%は、客観的奏効（OR）を達成し、任意で、該ORは、6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ月超にわたって、永続的であるか、またはORを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、もしくは95%において永続的であり；かつ／または、6ヶ月までにORを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、または95%は、3ヶ月もしくは3ヶ月超および／または6ヶ月もしくは6ヶ月超よりも長くにわたって、奏効のままであるか、または生存している。

20

【0078】

また、以下を含むキットが、本明細書において提供される：

30

（a）標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、T細胞療法；ならびに

（b）サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から選択される、免疫調節化合物；ならびに

（c）本明細書で提供される方法のいずれかに従って、該化合物および／または該T細胞療法を投与するための、指示書。

40

【図面の簡単な説明】

【0079】

【図1A】図1Aは、多発性骨髄腫細胞株（RPMI-8226、MM1.SおよびOPM-2）の表面BCMA発現を示す。点線は、バックグラウンドを示しており、そして、BCMA陰性細胞株を抗BCMA抗体で染色した。MFI、中央蛍光強度。

【図1B】図1Bは、6日間共培養した後のレナリドミド（10 μM）の存在下および非存在下での抗BCMA CAR+T細胞によるBCMA発現標的細胞（RPMI-8226）の低減のパーセントを示す。

【図1C】図1Cは、RPMI-8226標的細胞に対する抗BCMA CAR+T細胞の細胞溶解活性に与えるレナリドミドの影響を示す。

50

【図2A】図2A～2Cは、RPMI-8226標的細胞と抗BCMA CAR T細胞とをレナリドミドの存在下および非存在下でインキュベーションした後の上清中に観察される、IL-2（図2A）、IFN γ （図2B）およびTNF- α （図2C）の量を示す。

【図2B】図2A～2Cは、RPMI-8226標的細胞と抗BCMA CAR T細胞とをレナリドミドの存在下および非存在下でインキュベーションした後の上清中に観察される、IL-2（図2A）、IFN γ （図2B）およびTNF- α （図2C）の量を示す。

【図2C】図2A～2Cは、RPMI-8226標的細胞と抗BCMA CAR T細胞とをレナリドミドの存在下および非存在下でインキュベーションした後の上清中に観察される、IL-2（図2A）、IFN γ （図2B）およびTNF- α （図2C）の量を示す。

【図3A】図3Aは、抗BCMA CAR+T細胞のOPM2標的細胞に対する細胞溶解活性に与える漸増濃度のレナリドミドの影響を示す。

【図3B】図3B～Dは、OPM2標的細胞と抗BCMA CAR T細胞とを漸増濃度のレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下でインキュベーションした後の上清中に観察される、IFN γ （図3B）、IL-2（図3C）およびTNF- α （図3D）の量を示す。

【図3C】図3B～Dは、OPM2標的細胞と抗BCMA CAR T細胞とを漸増濃度のレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下でインキュベーションした後の上清中に観察される、IFN γ （図3B）、IL-2（図3C）およびTNF- α （図3D）の量を示す。

【図3D】図3B～Dは、OPM2標的細胞と抗BCMA CAR T細胞とを漸増濃度のレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下でインキュベーションした後の上清中に観察される、IFN γ （図3B）、IL-2（図3C）およびTNF- α （図3D）の量を示す。

【図3E】図3Eは、様々な濃度のレナリドミド（0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ Mまたは10 μ Mのレナリドミド）の存在下またはレナリドミドの非存在下での、代表的な健常ドナーおよび多発性骨髄腫患者に由来する抗BCMA CAR+T細胞のOPM-2標的細胞に対する抗原特異的抗BCMA CAR-T細胞溶解活性およびサイトカイン産生を示す。

【図3F】図3Fは、様々な濃度のレナリドミド（0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ Mまたは10 μ Mのレナリドミド）の存在下またはレナリドミドの非存在下での、3人の健常ドナーおよび1人の多発性骨髄腫患者に由来する抗BCMA CAR+T細胞のOPM-2およびRPMI-8226標的細胞に対する抗原特異的抗BCMA CAR-T細胞溶解活性を示す。

【図3G】図3Gは、様々な濃度のレナリドミド（0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ Mまたは10 μ Mのレナリドミド）の存在下またはレナリドミドの非存在下での、3人の健常ドナーおよび1人の多発性骨髄腫患者に由来する抗BCMA CAR+T細胞のOPM-2標的細胞に対するサイトカイン産生を示す。

【図3H】図3Hは、様々な濃度のレナリドミド（0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ Mまたは10 μ Mのレナリドミド）の存在下またはレナリドミドの非存在下での、3人の健常ドナーおよび1人の多発性骨髄腫患者に由来する抗BCMA CAR+T細胞のRPMI-8226標的細胞に対するサイトカイン産生を示す。

【図4A】図4Aは、様々な濃度のレナリドミドの存在下での再刺激後の抗BCMA CAR T細胞の増大を描写する。

【図4B】図4Bは、レナリドミドの存在下および非存在下の両方での再刺激後の抗BCMA CAR T細胞の増大を描写する。

【図5A】図5Aは、ビヒクルまたは0.1 μ Mのレナリドミドの存在下での、再刺激アッセイにおける各時点についての3人のドナー由来の抗BCMA CAR+T細胞の細胞カウント（推定集団倍加）を示す。「x」は、アッセイにおいて再プレーティングするのに不適当な細胞を示している。

【図5B】図5Bは、（生CD3⁺ CAR⁺上でゲーティングされた）CD25中央蛍光強度（MFI）を示す。

【図5C】図5Cは、プレーティングされた細胞数に対して正規化されたサイトカイン産生（上パネルおよび左下パネル）および（生CD3⁺ CAR⁺上でゲーティングされた）CD25中央蛍光強度（MFI）に対して正規化されたサイトカイン産生（右下パネル）を示す。

【図6A】図6Aは、抗BCMA CAR T細胞またはCARを発現しなかったT細胞（モック）

10

20

30

40

50

をレナリドミドの存在下または非存在下でインキュベートした後の2日目および7日目の培養物中のCD3+細胞の総数を示す。

【図6B】図6Bおよび6Cは、抗BCMA CAR T細胞またはCARを発現しなかったT細胞（モック）をレナリドミドの存在下または非存在下でインキュベートした後の2日目および7日目の培養物中のCD4+（図6B）およびCD8+（図6C）T細胞におけるCD25+発現を示す。

【図6C】図6Bおよび6Cは、抗BCMA CAR T細胞またはCARを発現しなかったT細胞（モック）をレナリドミドの存在下または非存在下でインキュベートした後の2日目および7日目の培養物中のCD4+（図6B）およびCD8+（図6C）T細胞におけるCD25+発現を示す。

10

【図7A】図7Aは、低用量の抗BCMA CAR+T細胞をレナリドミドの存在下および非存在下で投与した後のマウスの腫瘍体積を経時的に示す。

【図7B】図7Bは、低用量の抗BCMA CAR+T細胞をレナリドミドの存在下および非存在下で投与したマウスの生存率を示す。対照群については、CARを発現しなかったT細胞（モック）をレナリドミドの存在下および非存在下で投与し、またレナリドミドをT細胞なしで投与した。

【図8A】図8Aは、抗BCMA CAR+T細胞およびレナリドミドで処置したマウス由来の血液中のCD4+ CAR+T細胞のレベルを7日目および14日目に他の処置群と比較して示す。

【図8B】図8Bは、抗BCMA CAR+T細胞およびレナリドミドで処置したマウス由来の血液中のCD4+ CAR+T細胞のレベルを21日目および36日目に他の処置群と比較して示す。

20

【図8C】図8Cは、抗BCMA CAR+T細胞およびレナリドミドで処置したマウス由来の血液中のCD8+ CAR+T細胞のレベルを7日目および14日目に他の処置群と比較して示す。

【図8D】図8Dは、抗BCMA CAR+T細胞およびレナリドミドで処置したマウス由来の血液中のCD8+ CAR+T細胞のレベルを21日目および36日目に他の処置群と比較して示す。

【図8E】図8Eは、非CAR+T細胞およびレナリドミドで処置したマウス由来の血液中のCD4+ CAR+T細胞のレベルを7日目および14日目に他の処置群と比較して示す。

30

【図8F】図8Fは、非CAR+T細胞およびレナリドミドで処置したマウス由来の血液中のCD4+ CAR+T細胞のレベルを21日目および36日目に他の処置群と比較して示す。

【図8G】図8Gは、非CAR+T細胞およびレナリドミドで処置したマウス由来の血液中のCD8+ CAR+T細胞のレベルを7日目および14日目に他の処置群と比較して示す。

【図8H】図8Hは、非CAR+T細胞およびレナリドミドで処置したマウス由来の血液中のCD8+ CAR+T細胞のレベルを21日目および36日目に他の処置群と比較して示す。

【図9A】図9Aおよび9Bは、CAR+T細胞を受ける前日にマウスにレナリドミドを投与するレジメンA（LenA）下で処置したマウスの腫瘍量結果を描写する。

【図9B】図9Aおよび9Bは、CAR+T細胞を受ける前日にマウスにレナリドミドを投与するレジメンA（LenA）下で処置したマウスの腫瘍量結果を描写する。

40

【図9C】図9Cは、53日目まで通した個々のマウスの腫瘍量を示す。

【図9D】図9Dは、-1日目のレナリドミド（LenA）ありでより高いCAR+用量（ 1×10^6 ）を受けた個々のマウスについてのCAR+細胞投与後46日目の腫瘍撮像結果を示す。

【図9E】図9Eは、-1日目のレナリドミド（LenA）なしでより高いCAR+用量（ 1×10^6 ）を受けた個々のマウスについてのCAR+細胞投与後46日目の腫瘍撮像結果を示す。

【図9F】図9Fおよび9Gは、CAR+T投与後14日目にレナリドミドの投与を開始するレジメンB（LenB）下で処置したマウスの腫瘍量結果を描写する。

【図9G】図9Fおよび9Gは、CAR+T投与後14日目にレナリドミドの投与を開始するレジメンB（LenB）下で処置したマウスの腫瘍量結果を描写する。

【図9H】図9Hは、53日目まで通した個々のマウスの腫瘍量を示す。

50

【図9I】図9Iは、-1日目のレナリドミド（Len A）ありでより高いCAR+用量（ 1×10^6 ）を受けた個々のマウスについての腫瘍撮像結果（CAR+細胞投与後46日目）を示す。

【図9J】図9Jは、-1日目のレナリドミド（Len A）なしでより高いCAR+用量（ 1×10^6 ）を受けた個々のマウスについての腫瘍撮像結果（CAR+細胞投与後46日目）を示す。

【図10A】図10A～10Dは、レナリドミドの存在下または非存在下でのマウスの生存を示す。レナリドミドを、レジメンA（Len A; -1日目にレナリドミドの投与を開始した）またはレジメンB（Len B; 14日目にレナリドミドの投与を開始した）を介して、低（ 5×10^5 または $5e5$ ）用量または高（ 1×10^6 または $1e6$ ）用量のCAR+T細胞と組み合わせて投与した。対照群については、CARを発現しなかったT細胞（モック）をレナリドミドの存在下および非存在下でレジメンAおよびレジメンBの両方を介して投与し、またレナリドミドをT細胞なしでレジメンAおよびレジメンBの両方を介して投与した。

10

【図10B】詳細は図10Aに記載の通り。

【図10C】詳細は図10Aに記載の通り。

【図10D】詳細は図10Aに記載の通り。

【図10E】図10Eは、より高いCAR+用量（ 1×10^6 ）を受けており、かつ、 10 mg/kg のレナリドミドまたはビヒクル対照の連日腹腔内投与を、CAR-T（またはモック）細胞投与の-1日目（CAR-T投与の前日）、それと並行（並行レナリドミド（C）またはビヒクル（ビヒクル（C））、またはその後の14日目（遅延レナリドミド（D））のいずれかに開始して与えた、マウスについての腫瘍量評価の結果を示す。フローサイトメトリーによって測定される生物発光によって解析した場合の60日目まで通した結果を示す。

20

【図10F】図10Fは、レナリドミドの存在下または非存在下でのマウスの生存率を示す。

【図10G】図10Gおよび10Hは、2人のドナー由来のCAR-T細胞の注射後8日目、14日目、22日目および28日目のマウスの血液中のモック対照細胞およびCAR-T細胞のフローサイトメトリー解析を示す。

【図10H】図10Gおよび10Hは、2人のドナー由来のCAR-T細胞の注射後8日目、14日目、22日目および28日目のマウスの血液中のモック対照細胞およびCAR-T細胞のフローサイトメトリー解析を示す。

【図11】図11は、レナリドミドの存在下および非存在下、最適未満濃度の抗CD3で刺激した抗CD19 CAR T細胞の培養物中のCD4+およびCD8+T細胞の数を示す。

30

【図12A】図12Aは、最良総合効果によって分類された対象について、注入後のある特定の時点で測定された末梢血中のCD3+/CAR+ T細胞の数を示す。

【図12B】図12Bは、3ヶ月応答が継続したことによって分類された応答を達成した対象について、注入後のある特定の時点で測定された末梢血中のCD3+/CAR+ T細胞を示す。

【図12C】図12C～2Dは、3ヶ月応答が継続したことによって分類された応答を達成した対象について、注入後のある特定の時点で測定された末梢血中のCD4+/CAR+ TおよびCD8+/CAR+ T細胞レベルを示す。

【図12D】図12C～2Dは、3ヶ月応答が継続したことによって分類された応答を達成した対象について、注入後のある特定の時点で測定された末梢血中のCD4+/CAR+ TおよびCD8+/CAR+ T細胞レベルを示す。

40

【図13A】図13Aは、ある特定の時点で測定された化学療法不応性の形質転換DLBCLを有する対象の末梢血中のCD3+/CAR+、CD4+/CAR+、CD8+/CAR+T細胞の数を示す。

【図13B】図13Bは、右中頭蓋窩中の頭蓋内異常および右後耳介領域における皮下組織中の広範な異常を示している、処置前軸位PET-CT画像を描写する。

【図13C】図13Cは、抗CD19 CAR+T細胞で処置後の図13Bにおける異常の解像を描写している処置後PET-CT画像である。

【図13D】図13Dは、右中頭蓋窩中に均一に濃染する腫瘍を示している、処置前脳MR

50

I (造影剤を使用した高解像度T₁-強調画像;軸方向像)である。

【図13E】図13Eは、濃染する腫瘍のほぼ完全な解像を示している処置後MRI画像である。

【図13F】図13Fは、極めて強い¹⁸F-フルオロデオキシグルコースの取り込み(矢印)を伴う右後耳介腫瘍再発を示している、再発時の軸位PET-CT画像である。

【図13G】図13Gは、切開生検後の後耳介腫瘍およびCAR+T細胞の再増大の解像を示しているPET-CT撮像である。

【図14】図14は、抗CD19 CAR+T細胞をK562-CD19エフェクター細胞と、エフェクター対標的細胞(E:T)比5:1で、1nM、5nM、60nM、550nMまたは5000nMのレナリドミドの存在下もしくは非存在下でまたはレナリドミドの非存在下(対照)でインキュベートしたときの、およそ120時間の期間にわたる生存標的細胞のレベルを示す。

【図15A】図15Aは、抗CD19 CAR+T細胞をK562-CD19エフェクター細胞とレナリドミドまたはキナーゼを標的化する代替化合物の存在下でインキュベートしたときの、CD4+T細胞およびCD8+T細胞の両方におけるCD25+発現のレベルを示す。

【図15B】図15Bは、抗CD19 CAR+T細胞をPD-1エフェクター細胞とレナリドミドまたはキナーゼを標的化する代替化合物の存在下でインキュベートしたときの、CD4+T細胞およびCD8+T細胞の両方におけるCD25+発現のレベルを示す。

【図16】図16は、抗CD19 CAR+T細胞とK562-CD19エフェクター細胞とを、エフェクター対標的細胞(E:T)比3:1または9:1で、様々な濃度のレナリドミドの存在下または非存在下でインキュベートした後の、培養上清中のIL-10の量を示す。

【図17A】図17Aは、2人のドナー(pt 1およびpt 2)由来の抗CD19 CAR+T細胞を、1μMのレナリドミドまたは50nMもしくは500nMのキナーゼを標的化する代替化合物の存在下または非存在下、K562-CD19エフェクター細胞で刺激した後の細胞数の倍率変化を示す。

【図17B】図17Bは、第2刺激および第4刺激後の初期数と比較した細胞倍加の数を示す。

【図18A】図18Aは、K562-CD19細胞(NucLight Red(NLR)で標識した)を用いて1μMのレナリドミドまたは50nMもしくは500nMのキナーゼを標的化する代替化合物の存在下で再刺激した、2つのドナー細胞(pt 1およびpt 2)由来の抗CD19 CAR+T細胞の細胞溶解活性を示す。

【図18B】図18Bは、K562-CD19細胞で再刺激した2つのドナー細胞(1または2)由来の抗CD19 CAR+T細胞の標的細胞殺傷率を、ビヒクルのみの対照(100%に設定)と比較して示す。

【図19A】図19Aは、ビーズ(200μg/mLのBCMAコンジュゲートビーズ組成物)とT細胞対ビーズ比1:1で、5μMのレナリドミドの存在下または非存在下でインキュベートした後の、抗BCMA CAR+T細胞組成物中の全細胞のCTV染色のヒストグラムプロットを示す。

【図19B】図19Bおよび図19Cは、それぞれ、レナリドミドの存在下または非存在下、ビーズ(200μg/mLのBCMAコンジュゲートビーズ組成物)とT細胞対ビーズ比1:1でインキュベーションしたかまたは固定化抗CD3とインキュベーションした後の、抗BCMA CAR+T細胞組成物中に存在するCD4+T細胞(左パネル)またはCD8+T細胞(右パネル)中のCD25についてのフローサイトメトリーヒストグラムを示す。

【図19C】詳細は図19Bに記載の通り。

【図20A】図20A~20Iは、刺激なしまたは異なる量のBCMAコンジュゲートビーズもしくは抗CD3および抗CD28コンジュゲートビーズと、0μM、0.5μMまたは50μMのレナリドミドの存在下でインキュベートした後の、抗BCMA CAR+T細胞組成物中に存在するCD4+T細胞(左パネル)またはCD8+T細胞(右パネル)中またはその上の転写因子および活性化マーカーのレベルを表示しているグラフを示す。Blimp1(図20A)、CD25(図20B)、CD31(図20C)、PD-1(図20D)、Tbet(図20E)、EOMES(図20F)、GATA3(図20G)、ヘリオス(Helios)(図20H)およびイカロス(図20I)

10

20

30

40

50

のレベルが示される。200 BCMA、50 BCMAおよび5 BCMAは、それぞれ、BCMAとビーズとをおよそ 4×10^8 のビーズ当たり200、50および5 μg のBCMAの量でインキュベートすることによって生成されたBCMAコンジュゲートビーズを示している。

【図20B】詳細は図20Aに記載の通り。

【図20C】詳細は図20Aに記載の通り。

【図20D】詳細は図20Aに記載の通り。

【図20E】詳細は図20Aに記載の通り。

【図20F】詳細は図20Aに記載の通り。

【図20G】詳細は図20Aに記載の通り。

【図20H】詳細は図20Aに記載の通り。

【図20I】詳細は図20Aに記載の通り。

10

【図21A】図21A～Cは、抗BCMA CAR+T細胞組成物と2つの異なる量のBCMAコンジュゲートビーズとを5 μM のレナリドミドの存在下または非存在下でインキュベートした後の培養物からの細胞外IFN-ガンマ（図21A）、IL-2（図21B）およびTNFアルファ（図21C）のレベルを表示しているグラフを示す。50 μg BCMAおよび5 μg BCMAは、それぞれ、BCMAとビーズとをおよそ 4×10^8 のビーズ当たり50および5 μg のBCMAの量でインキュベートすることによって生成されたBCMAコンジュゲートビーズを示している。

【図21B】詳細は図21Aに記載の通り。

【図21C】詳細は図21Aに記載の通り。

20

【図21D】図21Dは、2人の異なるドナー由来の抗BCMA CAR+T細胞組成物と異なる量のBCMAコンジュゲートビーズとを0 μM 、1 μM または5 μM のレナリドミドの存在下でインキュベートした後の培養物からの細胞外IL-2のレベルを表示しているグラフを示す。200 BCMAおよび5 BCMAは、それぞれ、BCMAとビーズとをおよそ 4×10^8 のビーズ当たり200 μg および5 μg のBCMAの量でインキュベートすることによって生成されたBCMAコンジュゲートビーズを示している。

【図21E】図21Eおよび図21Fは、異なる量のBCMAコンジュゲートビーズと5 μM のレナリドミドの存在下で4日間（図21E）または7日間（図21F）インキュベートした後の抗BCMA CAR+T細胞組成物の培養後の総細胞カウントを示す。50 BCMAおよび5 BCMAは、それぞれ、BCMA抗原とビーズとをおよそ 4×10^8 のビーズ当たり50 μg および5 μg のBCMAの量でインキュベートすることによって生成されたBCMAコンジュゲートビーズを示している。

30

【図21F】詳細は図21Eに記載の通り。

【図21G】図21Gは、BCMAコンジュゲートビーズと5 μM のレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下（ビヒクル）で4日間または7日間インキュベートした後の、抗BCMA CAR+T細胞組成物中のCD4+T細胞またはCD8+T細胞のCTV染色のヒストグラムプロットを示す。

【図21H】図21Hおよび21Iは、抗BCMA CAR+T細胞組成物と異なる量のBCMAコンジュゲートビーズとを5 μM のレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下（ビヒクル）で4日間（図21H）または7日間（図21I）インキュベートした後に抗EGFR抗体で判定された場合の、代理マーカーEGFRtに陽性の細胞の百分率を表示しているグラフを示す。「50」および「5」は、それぞれ、BCMAとビーズとをおよそ 4×10^8 のビーズ当たり50 μg および5 μg のBCMAの量でインキュベートすることによって生成されたビーズを示している。

40

【図21I】詳細は図21Hに記載の通り。

【図21J】図21Jは、異なる量のBCMAコンジュゲートビーズと5 μM のレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下（ビヒクル）でインキュベートした抗BCMA CAR+T細胞エフェクター細胞による、RPMI-8226標的細胞の細胞殺傷率を示す。エフェクター細胞対標的細胞比3：1または1：1を含有する組成物の、レナリドミドのさらなる存在下または非存在下での細胞溶解活性を示す。「50」および「5」は、それぞれ、BC

50

MAとビーズとをおよそ 4×10^8 のビーズ当たり50および $5 \mu\text{g}$ のBCMAの量でインキュベートすることによって生成されたBCMAコンジュゲートビーズを示している。

【図22A】図22Aは、 $50 \mu\text{g}$ のBCMAビーズによるCAR刺激(stim)の2時間後のリン酸化STAT5のフローサイトメトリー解析を示す。刺激なしの対照は、点線で示される。

【図22B】図22Bは、(形質導入された生CD3+上でゲーティングされた)BCMAビーズ刺激の24時間後の代表的な正常CAR Tドナーに対する細胞内サイトカインレベルのフローサイトメトリー解析を示す。

【図23A】図23A~23Bは、BCMAコンジュゲートビーズ($50 \mu\text{g}/\text{mL}$)と7日間インキュベートした抗BCMA CAR T細胞組成物の連続再刺激アッセイの結果を描写する。3つの異なるドナー組成物からの結果を示す。図23Aおよび図23Bは、2人の異なるドナーについての各時点における抗BCMA CAR+T細胞の細胞溶解活性を示す。

10

【図23B】詳細は図23Aに記載の通り。

【図24A】図24Aは、CAR抗原特異的細胞溶解活性についての結果を示し、そして、図24Bは、BCMAビーズで事前刺激した抗BCMA CAR-T細胞(新たに融解した(事前刺激しなかった)抗BCMA CAR-T細胞と比較した)の共培養中のサイトカイン産生についての結果を、レナリドミドの存在下対非存在下で培養した細胞を比較して示す。

【図24B】図24Aは、CAR抗原特異的細胞溶解活性についての結果を示し、そして、図24Bは、BCMAビーズで事前刺激した抗BCMA CAR-T細胞(新たに融解した(事前刺激しなかった)抗BCMA CAR-T細胞と比較した)の共培養中のサイトカイン産生についての結果を、レナリドミドの存在下対非存在下で培養した細胞を比較して示す。

20

【図24C】図24Cは、3人の抗BCMA CAR Tドナーについて評価された全体の生存率および細胞カウントを示す。

【図24D】図24Dは、BCMAビーズで7日間 $1 \mu\text{M}$ のレナリドミドの存在下または非存在下で刺激(処置前)した後のCD4+またはCD8+抗BCMA CAR T細胞についての表面CD25およびPD-1発現(平均蛍光強度(MFI))のフローサイトメトリー解析の結果を示す。

【図24E】図24Eは、(生CD3+細胞上でゲーティングされた)CD4+CAR+サブセットおよびCD8+CAR+サブセットにおけるT細胞マーカーの表面上の中央蛍光強度(MFI; CD25およびTim3)または陽性PD-1およびLag3の百分率についての、CAR Tドナー全体のフローサイトメトリー解析を示す。示されている値は、ベースライン(Veh) MFI、生存率またはカウントに対する百分率である。

30

【図25A】図25Aは、 $1 \mu\text{M}$ のレナリドミドの存在下、 $50 \mu\text{g}$ のBCMAビーズ上での24時間のCAR特異的刺激後のエフェクターサイトカイン産生の分析を、3人のドナーの各々について、ベースライン(ビヒクル)応答と比較して示す。

【図25B】図25Bは、レナリドミド($0.1 \mu\text{M}$ または $1 \mu\text{M}$)の存在下または非存在下、異なる濃度のBCMAビーズ(すなわち、 $5 \mu\text{g}$ 、 $50 \mu\text{g}$ および $200 \mu\text{g}$)上で活性化された抗BCMA CAR T細胞がCAR Tエフェクターサイトカイン産生に与える影響を示す。

【図25C】図25Cは、 $1 \mu\text{M}$ のレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下、ビーズ上へのPD-L1の添加ありまたはなしで、BCMAビーズ上で刺激された代表的な健康ドナーおよび多発性骨髄腫患者に由来する抗BCMA CAR T細胞のサイトカイン産生を示す。

40

【図26A】図26Aおよび26Bは、レナリドミドの存在下または非存在下、BCMAコンジュゲートビーズで24時間刺激した(24hr+stim)もしくは7日間刺激した(d7+stim)または刺激なしで24時間培養した(24hr)4人の異なるドナー(ドナー1~4)から生成された抗BCMA CAR発現T細胞における、遺伝子発現(RNAシーケンス解析結果に基づく;図26A)およびクロマチンアクセシビリティ(ATACシーケンス解析結果に基づく;図26B)についての主成分分析(PCA)の結果を示す。

【図26B】詳細は図26Aに記載の通り。

【図27A】図27Aおよび27Bは、レナリドミドの存在下または非存在下、BCMAコンジュゲートビーズで24時間刺激した(24hr+stim、図27A)または7日間刺激した(d

50

7+stim、図27B) CAR+T細胞における、増加した(右側)または減少した(左側)発現を示す遺伝子またはピークを含めた、遺伝子発現の $\log_2$ 倍率変化による発現(調整されたp値の $\log_{10}$)の統計学的有意性を描写しているボルカノプロットを示す。表は、発現の統計学的に有意な増加(アップ)または減少(ダウン)を示した遺伝子またはピークの数を示している。

【図27B】詳細は図27Aに記載の通り。

【図27C】図27Cおよび27Dは、BCMAコンジュゲートビーズで24時間刺激した(24hr+stim、図27C)または7日間刺激した(d7+stim、図27D) CAR+T細胞における、増加した(右側)または減少した(左側)アクセシビリティを示す遺伝子またはピークを含めた、gクロマチンアクセシビリティの $\log_2$ 倍率変化による発現(調整されたp値の $\log_{10}$)の統計学的有意性を描写しているボルカノプロットを示す。表は、アクセシビリティの統計学的に有意な増加(アップ)または減少(ダウン)を示した遺伝子またはピークの数を示している。

10

【図27D】詳細は図27Cに記載の通り。

【図28A】図28Aおよび28Bは、BCMAコンジュゲートビーズで24時間刺激した(24hr+stim、図28A)または7日間刺激した(d7+stim、図28B) CAR+T細胞における、発現が統計学的に有意に増加したまたは減少した遺伝子セットが濃縮された生物学的シグナル伝達経路中の遺伝子についての発現の指向性および有意性を描写する。

【図28B】詳細は図28Aに記載の通り。

【図29】図29は、T細胞活性化およびシグナル伝達に關与する選択遺伝子についての、個々のクロマチンアクセシビリティピーク(菱形)および遺伝子毎の平均クロマチンアクセシビリティ変化(円形)を遺伝子発現変化と比較したプロットを示す。

20

【図30】図30は、7日目の培養物中のレナリドミドの存在下でアクセシビリティが増加したピークについてのモチーフ濃縮解析、濃縮 $\log p$ 値、出現率およびモチーフに結合すると予測される転写因子を示す。

【図31】図31A~Cは、CD4+抗CD19 CAR発現T細胞およびCD8+抗CD19 CAR発現T細胞の両方に対する細胞内イカロス発現のフローサイトメトリー解析を示す。CAR発現T細胞を、ある濃度範囲にわたるレナリドミドまたは化合物1で処置したCAR-T抗イディオタイプ抗体、5 $\mu\text{g/mL}$ (図31A~B) または1 $\mu\text{g/mL}$ (図31C) で刺激した。イカロスおよびアイオロスの中央蛍光強度(MFI)値を、正規化し、ビヒクル対照に対する百分率として相対的百分率として算出した。

30

【図32A】図32Aおよび32Bは、標的細胞とインキュベートした後の化合物1(図32A)またはレナリドミド(図32B)の存在下での抗CD19 CAR発現T細胞のサイトカイン産生の分析を示す。数種類の濃度の化合物1またはレナリドミドの存在下でK562.CD19標的細胞と共培養した抗CD19 CAR発現T細胞の3連ウェルから24時間に採取された上清のマルチプレックスサイトカインアッセイ。3人の異なるドナー由来のCAR発現T細胞について2つのE:T比にわたってIFN- γ 、IL-2およびTNF- α の濃度を決定した。データは、3つの実験全体の平均 $\pm$ S.Dを表す。

【図32B】詳細は図32Aに記載の通り。

【図33】図33A~Dは、標的細胞とインキュベートした後の化合物1またはレナリドミドの存在下での抗CD19 CAR発現T細胞の細胞溶解機能またはサイトカイン産生の分析を示す。3人の異なるドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞をK562.CD19標的細胞(図33A)またはGranta-519もしくはRaji細胞(図33B~33D)と、3連で、2つのE:T比で、化合物1またはレナリドミドの存在下で5日にわたって共培養した。結果を、正規化された殺傷指数として算出した。データは、3つの実験全体の平均 $\pm$ S.Dを表す。

40

【図34】図34A~34Dは、抗イディオタイプ抗体刺激後の化合物1(図34Aおよび図34C)またはレナリドミド(図34B)の存在下での抗CD19 CAR発現T細胞またはSTAT5リン酸化のサイトカイン産生の分析を示す。100もしくは1000nMの化合物1(図34Aおよび図34C~34D)または500もしくは5000nMのレナリドミド(図34B)の存在下でアゴニスト抗イディオタイプ抗体と共培養した抗CD19 CAR発現T細胞の3連ウェルか

50

ら24時間に採取された上清のマルチプレックスサイトカインアッセイ。3人の異なるドナー由来のCAR発現T細胞についてIFN- γ 、IL-2およびTNF- α の濃度（図34A～34C）ならびにリン酸化STAT5（pSTAT5）の中央蛍光強度（図34D）を決定した。データは、3つの実験全体の平均 $\pm$ S.Dを表す。

【図35A】図35Aおよび35Bは、抗イディオタイプ抗体刺激後の化合物1の存在下でのCD4+抗CD19 CAR発現T細胞（図35A）およびCD8+抗CD19 CAR発現T細胞（図35B）上の表面マーカー発現の分析を示す。3人の異なるドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞を、100または1000nMの化合物1の存在下、0、0.3、3または30 μ g/mLの抗イディオタイプ抗体で刺激した。4日目にフローサイトメトリーによって細胞を解析した。抗イディオタイプ抗体の濃度毎のビヒクル対照に対する中央蛍光強度の変化量を算出した。データは、3つの実験の代表である。

10

【図35B】詳細は図35Aに記載の通り。

【図36A】図36Aおよび36Bは、抗イディオタイプ抗体刺激後のレナリドミドの存在下でのCD4+抗CD19 CAR発現T細胞（図36A）およびCD8+抗CD19 CAR発現T細胞（図36B）上の表面マーカー発現の分析を示す。3人の異なるドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞を、500または5000nMのレナリドミドの存在下、0、0.3、3または30 μ g/mLの抗イディオタイプ抗体で刺激した。4日目にフローサイトメトリーによって細胞を解析した。抗イディオタイプ抗体の濃度毎のビヒクル対照に対する中央蛍光強度の変化量を算出した。データは、3つの実験の代表である。

【図36B】詳細は図36Aに記載の通り。

20

【図37A】図37Aおよび37Bは、連続刺激後の化合物1（図37A）またはレナリドミド（図37B）の存在下でのCD4+およびCD8+抗CD19 CAR発現T細胞上のCD28表面発現の分析を示す。3人の異なるドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞を、化合物1（図37A）またはレナリドミド（図37B）の存在下、K562.CD19でE:T比2.5:1にて3～4日毎に刺激した。28日目にフローサイトメトリーによってCD28に陽性の細胞の百分率を測定した。

【図37B】詳細は図37Aに記載の通り。

【図38】図38は、連続刺激後の化合物1またはレナリドミドの存在下での抗CD19 CAR発現T細胞の細胞溶解機能の分析を示す。連続刺激の24日後の3人の異なるドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞と照射したK562.CD19標的細胞とを、3連で、2つのE:T比で、化合物1またはレナリドミドの存在下で共培養した。結果を、正規化された殺傷指数として算出した。

30

【図39A】図39Aおよび39Bは、化合物1の存在下または非存在下での28日間の連続刺激期間中の抗CD19 CAR発現T細胞の集団倍加の分析を示す。3人の異なるドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞を、500nMの化合物1の存在下、K562.CD19標的細胞で、E:T比2.5:1または10:1にて、3～4日毎に28日間にわたり刺激した（x軸によって表される）。各刺激後に細胞をカウントし、そして、細胞倍加を算出した（図39A）。10nM、100nMまたは500nMの化合物1の存在下での連続刺激の24日目の細胞倍加の百分率変化を図39Bに示した。データは、3人のドナーからの3連処置の平均 $\pm$ S.E.Mを表す。各矢印は、再刺激時点を表す。

40

【図39B】詳細は図39Aに記載の通り。

【図40A】図40Aおよび40Bは、レナリドミドの存在下または非存在下での28日間の連続刺激期間中の抗CD19 CAR発現T細胞の集団倍加の分析を示す。3人の異なるドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞を、1000nMのレナリドミドの存在下、K562.CD19標的細胞で、E:T比2.5:1または10:1にて、3～4日毎に28日間にわたり刺激した（x軸によって表される）。各刺激後に細胞をカウントし、そして、細胞倍加を算出した（図40A）。100nMまたは1000nMのレナリドミドの存在下での連続刺激の24日目の細胞倍加の百分率変化を図40Bに示した。データは、3人のドナーからの3連処置の平均 $\pm$ S.E.Mを表す。各矢印は、再刺激時点を表す。

【図40B】詳細は図40Aに記載の通り。

50

【図 4 1】図 41 は、生存率によって示される、化合物 1 との併用での CAR 発現 T 細胞の抗腫瘍効力の分析を示す。NOD.Cg.PrkdcscidIL2rgtm1Wjl/SzJ (NSG) マウスに、 0.5×10^6 個の Raji リンパ腫腫瘍細胞を静脈内 (i.v.) 注射して、腫瘍を 6 日間、生着させた。7 日目に、マウスに、いかなる処置も行わなかったか、または抗 CD19 CAR 発現細胞の単回 i.v. 注射を行った。一試験群 (「同時」と表示) では、CAR 発現細胞の投与の 1 日前 (6 日目) に、マウスに化合物 1 またはビヒクル対照を投与し、これを、試験期間にわたって 1 日に 1 回継続した。第 2 の群 (「遅延」と表示) では、マウスにビヒクル対照または化合物 1 のいずれかを、CAR 発現 T 細胞増大のピーク後であった 14 日目から開始して投与し、投与を、試験期間にわたって 1 日に 1 回継続した。マウスの生存期間を、CAR 発現 T 細胞の注入後 100 日目まで評価し、比較した。

10

【図 4 2】図 42 は、化合物 1 の存在下での CAR シグナル伝達の分析を示す。フローサイトメトリーによって検出される、抗 CD19 CAR または抗 ROR1 CAR のいずれかを発現する Jurkat Nur77-dTomato レポーター細胞における dTomato の発現レベルを、最大 6 時間の化合物 1 またはビヒクル対照の存在下でのインキュベーション後に測定した。

【図 4 3】図 43A~43M は、長期刺激後の、化合物 1 またはビヒクル対照の存在下での抗 CD19 CAR 発現 T 細胞の細胞溶解機能の分析および遺伝子発現解析を示す。抗 CD19 CAR 発現 T 細胞を、プレート結合抗イディオタイプ (抗 ID) 抗体と 5 または 6 日の期間インキュベートすることによる慢性刺激条件に供した。5 または 6 日の培養期間後に、抗 CD19 CAR 発現 T 細胞を培養から取り出し、 $0.001 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ の範囲の濃度の化合物 1、またはビヒクル対照の存在下で最大 10 日間、CD19+腫瘍スフェロイドとインキュベートした。慢性刺激条件に供していなかった新たに解凍した抗 CD19 CAR 発現 T 細胞を、対照として並行して腫瘍スフェロイドとインキュベートした。細胞を様々な時点で、細胞溶解機能 (図 43A、43E、および 43F)、腫瘍体積の低下 (図 43B、43C 右パネル、43D、43F、43G、および 43H)、CAR T 細胞数 (図 43I)、ならびにサイトカイン産生 (図 43C 左パネルおよび 43J) について評価した。図 43K は、長期刺激アッセイにおいて慢性的に刺激され、刺激されていなかったものと比較された抗 CD19 CAR+発現 T 細胞における遺伝子発現 (x 軸) に対する、慢性刺激対照と比べた、長期刺激およびその後の化合物 1 とのインキュベーション両方の後の、抗 CD19 CAR-発現 T 細胞における遺伝子発現の $\log_2$ 倍率変化 ($\log_2\text{FC}$) (y 軸) のプロットを示す。図 43L は、化合物 1 なし (x 軸) に対する、化合物 1 での $\log_2$ 倍率変化 (y 軸) のプロットを示す。図 43M は、CAR-T RNA-seq データの KEGG パスウェイ解析を示す。

20

30

【図 4 4】図 44A~44F は、化合物 1 もしくはレナリドミド、またはビヒクル対照、または比較のための IL-2 の存在下での、長期刺激に供した CAR 発現 T 細胞における細胞溶解機能および遺伝子発現の解析を示す。遺伝子発現を、長期刺激された CAR 発現 T 細胞から単離された RNA から調製した cDNA 試料について、または長期刺激を受けていなかった CAR 発現 T 細胞について、RNA-seq により解析した。差次的発現 (DE) を、化合物 (例えば、化合物 1 もしくはレナリドミド) または IL-2、またはビヒクル対照の存在下での長期刺激について、処置効果に基づいて計算した (長期刺激対長期刺激なし)。図 44A は、長期刺激アッセイにおいて慢性的に刺激され、刺激されていなかったものと比較された抗 CD19 CAR 発現 T 細胞における遺伝子発現 (x 軸) に対する、慢性刺激対照と比べた、化合物 1 または IL-2 の存在下での長期刺激後の、抗 CD19 CAR 発現 T 細胞における遺伝子発現の $\log_2$ 倍率変化 ($\log_2\text{FC}$) (y 軸) のプロットを示す。図 44B は、化合物 1 なし (x 軸) に対する、化合物 1 での $\log_2$ 倍率変化 (y 軸) のプロットを示す。図 44A および 44B において、発現が増加した遺伝子または発現が減少した遺伝子を特定する。図 44C は、化合物 1 の存在下で発現の増加または減少を示す遺伝子についての、遺伝子セットエンリッチメントスコアを示す。図 44D は、CAR-T RNA-seq データの KEGG パスウェイ解析を示す。細胞を様々な時点で、細胞溶解機能 (図 44E) およびサイトカイン産生 (図 44F) について評価した。

40

【図 4 5】図 45A~45D は、Granta-519 腫瘍スフェロイドとのインキュベーションによって共培養した、 $0.1 \mu\text{M}$ および $1 \mu\text{M}$ の化合物 1、またはビヒクル対照、または (比

50

較のための) 組換えIL-2の存在下で(同時)、またはそれらでの後続処置(救出)のいずれかで、慢性刺激を誘導する条件下で刺激された3人のドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞についての、細胞溶解機能およびサイトカイン産生を示す。腫瘍スフェロイドサイズを、化合物1での同時の(図45A)または後続の(図45B)処置の下でのT細胞について9日目に測定し、5日目に回収した上清由来のサイトカイン濃度を、化合物1での同時の(図45C)または後続の(図45D)処置の下でのT細胞について測定した。

【図46】図46は、様々な濃度の化合物1または化合物2とのインキュベーション後の、刺激された抗CD19 CAR発現T細胞における細胞内イカロスおよびアイオロスの発現を示す。

【図47】図47Aは、様々な濃度の化合物1または化合物2の存在下での、3人のドナーについての抗CD19 CAR T細胞の増殖(平均±SEM)を示す。図47Bは、刺激を3 µg/mLの抗ID(左パネル)または30 µg/mLの抗ID(右パネル)で行った場合の、細胞生存率に対する様々な濃度の化合物1または化合物2の効果を示す。図47Cは、1000 nMの化合物1または100 nMの化合物2での処置後の、抗CD19 CAR T細胞の細胞周期解析を示す。図47Dは、様々な濃度の化合物1または化合物2に曝露した場合の、細胞周期のG1期中の抗CD19 CAR T細胞のパーセンテージを示す。図47Eは、30 µg/mLの抗IDで24時間または72時間刺激され、かつ化合物1または化合物2に曝露されていた抗CD19 CAR T細胞におけるIFN γ、パーフォリン、グランザイムB、およびIL-2の細胞内サイトカイン発現レベルを示す。

【図48】図48Aは、化合物2(10 nMまたは100 nM)の存在下で慢性刺激に供されていた抗CD19 CAR T細胞におけるイカロスの発現を示す。図48Bは、CD19発現標的細胞での再負荷の前の、化合物の非存在下(対照)と比較した、化合物2(0.001 µMまたは0.01 µM)の存在下で同時にインキュベートされていた慢性的に刺激された細胞についての、経時的な腫瘍細胞数によって測定された細胞溶解活性を示す。図48Cは、1 µMの化合物1(左パネル)または0.001 µMもしくは0.01 µMの化合物2(右パネル)との共培養後の様々な時点での、Granta-519腫瘍スフェロイドのサイズを示す。図48Dは、化合物2の存在下での9日後の、Granta-519腫瘍スフェロイドの平均腫瘍体積を示す。図48Eは、CD19腫瘍スフェロイドと5日間共培養され、化合物1または化合物2で処置されていた、慢性的に刺激された抗CD19 CAR T細胞の上清から測定された、IFN γ、IL-2、およびTNFアルファのサイトカインレベルを示す。

【図49】図49Aは、CD19を形質導入されたK562細胞(K562.CD19)、Raji細胞、またはGranta-519細胞の細胞溶解活性に対する、化合物2(0.001 µMまたは0.01 µM)の効果を示す。図49Bは、CAR-T細胞との共培養後9日目の、Granta-519腫瘍スフェロイドのサイズの平均測定値を示す。図49Cは、CD19腫瘍スフェロイドと5日間共培養され、化合物1または化合物2で処置されていた、慢性的に刺激された抗CD19 CAR T細胞の上清から測定された、IFN γ、IL-2、およびTNFアルファのサイトカインレベルを示す。

【図50】図50Bは、化合物2(0.001 µM、0.01 µM、または0.1 µM)の存在下でのCAR-T細胞との共培養後9日目の、A549.CD19腫瘍スフェロイドのサイズの平均測定値を示す。図50Bは、CD19腫瘍スフェロイドと5日間共培養され、化合物1または化合物2で処置されていた、慢性的に刺激された抗CD19 CAR T細胞の上清から測定された、IFN γ、IL-2、およびTNFアルファのサイトカインレベルを示す。図50Cは、5日目に測定された、化合物2(0.01 µMまたは0.1 µM)での処置を伴うA549.CD19腫瘍スフェロイドとの共培養における、CAR T細胞の数を示す。

【図51】図51Aは、化合物2(0.001 µM、0.01 µM、または0.1 µM)の存在下で抗CD19 CAR T細胞と共培養したRL CD19+腫瘍細胞の、腫瘍細胞数によって測定された細胞溶解活性を示す。図51Bは示し、図51Cは、化合物1(1 µM)または化合物2(0.001 µM、0.01 µM、もしくは0.1 µM)の存在下で抗CD19 CAR T細胞と共培養したRL腫瘍スフェロイドの腫瘍サイズを示す。

【図52】図52は、7日後の、レナリドミド(1000 nM)または化合物2(0.1 nM、1

nM、もしくは10 nM)の存在下での、3人のドナー由来の抗BCMA CAR T細胞の生存率およびカウントを示す。

【図53】図53Aは、レナリドミド(1000 nM)または化合物2(1 nMもしくは10 nM)の存在下での長期刺激中の、3人のドナー由来の抗BCMA CAR T細胞の細胞溶解活性を示す。図53B~Dは、レナリドミド(1000 nM)または化合物2(1 nMもしくは10 nM)の存在下での長期刺激中の、3人のドナー由来の抗BCMA CAR T細胞におけるIFN-ガンマ(図53B)、IL-2(図53C)、およびTNF-アルファ(図53D)の産生を示す。

【図54】図54は、化合物2(1 nMまたは10 nM)の存在下での、BCMAコンジュゲート型ピーズでの7日間の慢性刺激中の、BCMA発現RPMI-8226 MM細胞を再負荷された、3人のドナー由来の抗BCMA CAR T細胞の細胞溶解活性を示す。図54B~Dは、化合物2(1 nMまたは10 nM)の存在下での慢性刺激中の、3人のドナー由来の抗BCMA CAR T細胞におけるIFN-ガンマ(図54B)、IL-2(図54C)、およびTNF-アルファ(図54D)の産生を示す。

【図55】図55は、IMiD/CELMoD抵抗性細胞株DF-15Rおよび化合物2(1 nMまたは10 nM)の存在下での、BCMAコンジュゲート型ピーズでの7日間の慢性刺激中の、3人のドナー由来の抗BCMA CAR T細胞の細胞溶解活性を示す。図55B~Dは、IMiD/CELMoD抵抗性細胞株DF-15Rおよび化合物2(1 nMまたは10 nM)の存在下での慢性刺激中の、3人のドナー由来の抗BCMA CAR T細胞におけるIFN-ガンマ(図55B)、IL-2(図55C)、およびTNF-アルファ(図55D)の産生を示す。

【発明を実施するための形態】

【0080】

詳細な説明

T細胞療法などのT細胞機能または活性を含む免疫療法と、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3-ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物との投与を含む併用療法が、本明細書において提供される。いくつかの局面において、提供される方法は、免疫療法または免疫療法剤(例えば、養子細胞療法、例えばT細胞療法などのための細胞(例えばCAR発現T細胞)を含む組成物)の投与に関連する、T細胞活性の増殖および／または活性を増強するかまたは調節する。いくつかの態様において、併用療法は、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体および／またはE3-ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物の投与と、T細胞療法(例えば、養子細胞療法、例えばT細胞療法などのための細胞(例えばCAR発現T細胞)を含む組成物)の投与とを含む。

【0081】

T細胞に基づく治療法、例えば、養子T細胞療法(キメラ抗原受容体(CAR)および／または他の組換え抗原受容体などの、関心対象の疾患または障害に特異的なキメラ受容体を発現する細胞の投与を含む養子T細胞療法、ならびに他の養子免疫細胞療法および養子T細胞療法を含む)は、がんならびに他の疾患および障害の処置において有効であり得る。T細胞の表面上の、キメラ抗原受容体(CAR)などの組換え受容体の操作された発現により、T細胞特異性の再方向付けが可能になる。臨床試験において、CAR-T細胞、例えば抗CD19 CAR-T細胞は、白血病患者およびリンパ腫患者の両方において、永続的な完全奏効をもたらしている(Porter et al. (2015) Sci Transl Med., 7:303ra139; Kochenderfer (2015) J. Clin. Oncol., 33:540-9; Lee et al. (2015) Lancet, 385:517-28; Maude et al. (2014) N Engl J Med, 371:1507-17)。

【0082】

ある特定の状況において、養子細胞療法に対する利用可能なアプローチは、常に完全に満足できるものではないことがある。例えば、ある特定の場合には、CAR T細胞の持続性が、リンパ腫を有する多くの対象において検出され得るが、NHLを有する対象においては、ALLを有する対象と比較して、より少ない完全奏効(CR)が観察されている。より具体的には、最大で80%のより高い全奏効率(47%~60%のCR率)が、CAR T細胞注

入後に報告されているが、いくらかにおける応答は一過性であり、対象は、持続性CAR T細胞の存在下で再発することが示されている (Neelapu, 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH): 2016; San Diego, CA, USA. Abstract No. LBA-6.2016; Abramson, Blood. 2016 Dec 01;128(22):4192)。別の試験は、40%の長期CR率を報告した (Schuster, Ann Hematol. 2016 Oct; 95(11):1805-10)。

【0083】

いくつかの局面において、これに対する説明は、循環するCAR発現T細胞の免疫学的消耗および／またはTリンパ球集団における変化である。いくつかの状況において、最適な効力は、標的、例えば標的抗原を認識して結合する、対象内の適切な部位、腫瘍、およびその環境に移動し、局在化し、かつ成功裡に入る、投与された細胞の能力に依存し得る。いくつかの状況において、最適な効力は、活性化され、増大する、細胞傷害性殺傷およびサイトカインなどの様々な因子の分泌を含む様々なエフェクター機能を発揮する、長期を含んで持続する、ある特定の表現型状態（例えば、長命のメモリー状態、低分化状態、およびエフェクター状態）に分化し、移行し、またはそれへのリプログラミングに関与する、疾患の局所微小環境における免疫抑制状態を回避するかまたは低減させる、クリアランスおよび標的リガンドまたは抗原に対する再曝露後に、有効なかつ堅牢な想起応答を提供し、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するかまたは低減させる、投与された細胞の能力に依存し得る。

【0084】

いくつかの態様において、操作された細胞の曝露および持続性は、対象に対する投与後に低減するかまたは減退する。しかし、場合によっては、投与された組換え受容体を発現する細胞に対する対象の曝露の増加（例えば、経時的な細胞数または継続期間の増加）が、養子細胞療法における効力および治療転帰を改善し得ることが、観察により示される。複数の臨床試験における、異なるCD19を標的とするCAR発現T細胞を様々なCD19発現がんを有する対象に投与した後に実施した予備的分析により、CAR発現細胞に対する曝露のより大きいかつ／またはより長い程度と処置転帰との間の相関が明らかになった。そのような転帰には、重度のまたは有意な腫瘍負荷量を有する個体においてでさえ、患者の生存および寛解が含まれた。

【0085】

いくつかの態様において、長期刺激または抗原に対する曝露および／または腫瘍微小環境における条件下での曝露の後に、T細胞は、経時的に機能低下になり、かつ／または消耗した状態に関連する特徴を示す可能性がある。いくつかの局面において、これは、抗原に対するT細胞の持続性および効力を低減させ、有効であるその能力を制限する。CAR T細胞の効力および機能を改善するための、特に、機能低下状態または消耗状態を最小限に抑える、低減させる、防止する、または逆転させるための方法が必要である。

【0086】

提供される方法は、T細胞療法（例えば、養子細胞療法、例えばT細胞療法などのための細胞（例えばCAR発現T細胞）を含む組成物）と、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体および／またはE3-ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2とを投与する工程を含む。いくつかの態様において、提供される方法および使用における使用のための免疫調節化合物は、E3ユビキチンリガーゼの阻害剤であるE3リガーゼ調節化合物である。いくつかの態様において、提供される方法および使用における使用のための免疫調節化合物は、レナリドミドである。いくつかの態様において、提供される方法および使用における使用のための免疫調節化合物は、化合物1（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）である。いくつかの態様において、提供される方法および使用における使用のための免疫調節化合物は、化合物2（(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン）である。

10

20

30

40

50

【0087】

構造式3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを有するか、または、その鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体であるレナリドミドは、多発性骨髄腫（MM）およびマントル細胞リンパ腫（MCL）の処置について最近承認された免疫調節薬であり、活性化B細胞免疫表現型のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の治療において臨床試験されている。場合によっては、レナリドミドは、イカロスおよびアイオロス転写因子のユビキチン化の増加につながり、これが次に腫瘍細胞の表面上の様々な受容体の発現の変化をもたらす、E3ユビキチンリガーゼセレブロン（CRBN）の活性を少なくとも部分的に調節することによって、抗腫瘍免疫応答を増加させる（例えば、Otahal et al. (2016) Oncoimmunology, April; 5(4): e1115940を参照のこと）。

10

【0088】

構造式3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物を有する化合物1は、原発性腫瘍成長を直接減衰させ、免疫抑制性腫瘍微小環境を調節し、かつより堅牢な抗腫瘍炎症応答を促進することができる、多面的小分子である免疫調節薬である。化合物1は、B細胞に対して抗増殖活性を発揮し、B細胞リンパ性悪性腫瘍における腫瘍を標的とするための単剤処置として評価されている。

20

【0089】

構造式(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、互変異性体、もしくはラセミ混合物としての化合物2もまた、転写因子アイオロスおよびイカロスのユビキチン化を誘導するCRBNを調節する、セレブロン（CRBN）E3リガーゼ調節化合物である。いくつかの局面において、ユビキチン化は、それらのプロテアソーム依存性分解を増加させる。化合物2は、レナリドミドおよびボマリドミドよりも強力にCRBNに結合し、アイオロスおよびイカロスの分解においてより効率的である。本明細書に示すように、化合物2はまた、化合物1と比べて、イカロスおよびアイオロスの分解において10～20倍強力である。化合物2は、リンパ腫細胞に対して直接の抗増殖効果を有する。本明細書に示すように、化合物2はまた、T細胞機能を増強する。

30

【0090】

化合物1、化合物2、およびレナリドミドなどの免疫調節薬は、イカロスファミリー転写因子の分解を通して、悪性リンパ球の生存に直接影響を及ぼすことが示されている。そのような化合物の分子標的は、Cullin 4 RING E3ユビキチンリガーゼ複合体の基質受容体であるタンパク質セレブロン（CRBN）と特定されている。CRBN内の疎水性トリ-トリプトファンポケットに対する結合により、アイオロス（IKZF3）およびイカロス（IKZF1）を含むいくつかのタンパク質基質の動員、ユビキチン化、およびその後のプロテアソーム分解が促進される。（Fischer, Nature. 2014 Aug; 512, 49-53; Chamberlain, Nat Struct Mol Biol. 2014 Sep; 21(9):803-9; Gandhi, Br J Haematol. 2014 Mar; 164(6):811-21; Lu, Science. 2014 Jan 17; 343(6168):305-9; およびKronke, Oncoimmunology, 2014; 3(7): e941742。）イカロスは、骨髄性分化の未成熟期に発現し、早期好中球分化を制御する（Dumortier et al. (2003) Blood 101:2219）。したがって、場合によっては、例えば、免疫調節化合物、例えば化合物1の対象に対する投与による、イカロスの枯渇は、いくつかの例において、好中球減少症をもたらす得る。B細胞リンパ腫に対する抗腫瘍活性を維持しながら好中球減少症を緩和するために、2日の休息期間がそれに続く5日間（5/7日）に与えられる4 mgの化合物1の用量が、DLBCLを有する対象の処置についての最大耐量（MTD）であることが見出されている（Carpio et al. (2015) Blood, 126:1594）。国際特許出願公開番号WO2017096024もまた参照のこと。

40

50

【0091】

化合物1などのE3リガーゼ調節化合物は、悪性B細胞に対するその細胞自律性活性に加えて、T細胞およびNK細胞などの免疫細胞に対する共刺激効果も発揮する。この活性もまた、インターロイキン-2（IL-2）発現などの活性化分子およびサイトカインの負の調節因子である、アイオロスおよびイカロスのCRBN媒介性分解を通して示されている。（Gandhi, Br J Haematol. 2014 Mar;164(6):811-21、Kronke, Oncoimmunology, 2014; 3(7): e941742。）

【0092】

提供される方法は、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えば、記載するようなレナリドミド、化合物1、または化合物2が、T細胞の1つまたは複数のサイトカインを産生する能力、細胞傷害性、増大、増殖、および持続性に関連する機能を含む、T細胞機能を改善するという観察に基づく。いくつかの局面において、提供される方法は、T細胞療法（例えばCAR発現T細胞）の投与に関連するT細胞活性の増殖および／または活性を増強するかまたは調節する。そのような方法および使用は、改善されたかまたはより大きなT細胞機能、およびそれによる改善された抗腫瘍効力を、提供するかまたは達成することが見出されている。

【0093】

そのような免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、T細胞機能を強化することに加えて、慢性（長期）刺激後に、T細胞シグナル伝達の増加および／または差次的に制御される1つもしくは複数の遺伝子の変更によってを含む、T細胞消耗を逆転させる、遅らせる、または防止する効果を示すこともまた、本明細書において見出される。したがって、場合によっては、T細胞活性を増加させるかまたは強化する作用物質は、細胞を消耗した状態に駆動することがあるが、そのような免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の、T細胞活性に対して強化する効果を発揮する活性は、T細胞消耗から切り離されることが、本明細書において見出される。いくつかの態様において、そのような免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の化合物投与を含む提供される方法は、ナイーブT細胞の活性を強化し、かつ消耗を遅らせる、制限する、低減させる、抑制する、または防止することができる。

【0094】

さらに、本明細書における観察により、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1は、例えば、細胞が消耗の特徴を示した後に1つまたは複数のT細胞活性を回復させるかまたは部分的に回復させることによって、T細胞をT細胞消耗から救出する活性を示すことが示される。注目すべきことに、本明細書における結果により、慢性的に刺激されており、消耗したT細胞の特徴を示すT細胞の、化合物1などの本明細書に記載の免疫調節化合物に対する曝露は、活性を取り戻すか、またはそれらの活性を回復させるかもしくは部分的に回復させることができる。これらの結果は、場合によっては、そのような免疫調節化合物によって誘導される下流調節因子である、インターロイキン2（IL-2）では観察されない。本明細書における観察は、提供される方法がまた、例えば処置される特定の群の対象において、ある特定の代替方法と比較して改善された応答またはより永続的な応答を達成し得ることを裏付ける。

【0095】

これらの観察は、CAR T細胞を機能低下（例えば、細胞溶解およびIL-2分泌の低減）にする慢性刺激アッセイを用いて行われた。このモデルを用いて、E3リガーゼを阻害する免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の、機能低下、消耗状態につながる条件に対する曝露中（並行）または曝露後（救出）に存在する場合のCAR T細胞機能に対する影響を評価するために、CAR T細胞を検討した。本明細書で提供される知見により、抗原の再負荷時に、そのような条件中のCAR T細胞の並行処置は、CAR T細胞機能低下に関連する、遺伝子シグネチャーを含む活性および表現型を逆転させ、より多くのエフェクター機能を保存したことが実証される。同様に、結果により、E3リガ

10

20

30

40

50

ーゼを阻害する免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、消耗したT細胞の、サイトカイン産生および細胞溶解活性を含むT細胞機能を救出できたかまたは回復できたことが示される。さらに、異なる標的抗原および異なるCARで、その結果が見られた。

【0096】

いくつかの態様において、レナリドミドまたは化合物1などの免疫調節化合物によって観察されたようなT細胞消耗に対する効果は、IL-2によって観察されないか、またはIL-2によって誘導されない。いくつかの態様において、T細胞消耗を低減させる、防止する、もしくは遅らせるか、または消耗したT細胞においてT細胞活性を救出するもしくは回復させる能力などの、そのような効果は、生理学的に関連する量または治療有効量のIL-2によって誘導されない。いくつかの態様において、T細胞消耗を低減させる、防止する、もしくは遅らせるか、または消耗したT細胞においてT細胞活性を救出するもしくは回復させる能力などの、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1によって誘導される効果は、生理学的に関連する量または治療有効量のIL-2などの、IL-2によって見られるかまたは誘導されるものより多く、または1.2倍、2.0倍、3倍、4.0倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、10.0倍、もしくはそれ以上多く、または約1.2倍、2.0倍、3倍、4.0倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、10.0倍、もしくはそれ以上誘導される。

10

【0097】

本明細書で提供される観察によりまた、E3リガーゼを阻害する免疫調節化合物が、CAR T細胞によるエフェクターサイトカイン産生を増加させ、それと同時にその増殖速度を遅くする活性を示すことも実証される。この結果は、T細胞の生存率に対する化合物の効果によるものではない。増殖に対するこの効果は、多様な濃度で観察され、G1期中のT細胞の蓄積によることを見出された。この増殖速度からのエフェクターサイトカイン産生の切り離しは、例えば、効力を制限し得るインビボでのT細胞の分化を制限することによって、臨床的に有益であり得る。

20

【0098】

提供される知見は、例えば養子T細胞療法の投与を含む、T細胞を含む方法における、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の併用療法が、例えば、T細胞活性を強化すること、およびT細胞消耗を低減させる、防止する、もしくは遅らせること、またはT細胞消耗から細胞を救出することによって、T細胞療法の機能の改善を達成することを示す。いくつかの態様において、細胞療法（例えば、操作されたT細胞の投与）と免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1との併用は、T細胞療法の1つまたは複数の機能および／または効果、例えば、持続性、増大、細胞傷害性、および／または治療転帰、例えば、腫瘍もしくは他の疾患の負荷または標的細胞を殺傷するかまたは低減させる能力を改善するかまたは増強する。

30

【0099】

特定の局面において、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2が、抗原との遭遇後を含む活性化後に、T細胞療法の細胞（例えばCAR-T細胞）の機能および／または生存の継続を促進することが、本明細書において見出される。いくつかの局面において、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、例えば、消耗または細胞死を防止することによって、長期間持続するかまたは機能するそのようなT細胞の能力を増加させる。特定の態様において、E3リガーゼの阻害剤である免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物2、または化合物2との併用療法は、CAR T細胞の持続性抗腫瘍機能を改善することによって、腫瘍微小環境を調節することによるB細胞悪性腫瘍にわたるCAR T細胞の活性を増強し、かつ延長するための有用な治療アプローチを提供し得る。場合によっては、化合物は、リンパ腫細胞に対する直接の抗腫瘍効果も有し得る。いくつかの態様において、そのような改善は、T細胞療法（例えばCAR-T細胞）または免疫調節化合物（例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2

40

50

）単独の投与を含む単剤療法で処置された対象においてと比較して改善された全体の応答、例えば、腫瘍負荷量の低減、および／または生存期間の増加を示す併用療法をもたらすことができる。いくつかの局面において、提供される方法は、全体の応答および／または生存期間を、代替処置と比較して、例えば、T細胞療法（例えばCAR-T細胞）または免疫調節化合物（例えば、レナリドミドまたは化合物1）単独の投与を含む単剤療法と比較して、1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍もしくはそれ以上、または1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍もしくはそれ以上よりも大きく増加させる。

【0100】

提供される方法は、T細胞調節効果を示す有効量で化合物1を投与する工程を含む。特定の投薬量の、記載するような例示的な免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1は、T細胞療法、例えばCAR-T細胞療法のT細胞機能を増加させるかまたは増強することが、本明細書において見出される。場合によっては、高すぎる用量は、T細胞機能に負の影響を及ぼし得る。本明細書に示すように、生理学的に関連する濃度（10または100 nM）での化合物1の長期にわたる処置は、CAR発現T細胞の長期増殖能を増加させることができ、他方、より高い濃度、例えば、500 mMまたは約500 mMは、長期生成物の性能にとって有害であり得る。いくつかの態様において、投与される化合物1の用量は、1 mgまたは約1 mgから、約10 mg、例えば、1 mgまたは約1 mgから、約5 mgである。用量は、処置またはサイクリングレジメンの経過中に毎日投与することができる。

【0101】

類似の結果が、免疫調節薬のレナリドミドで見られたが、そのT細胞効力活性は、化合物1よりも低かった。CAR発現T細胞において、イカロス発現は、レナリドミドまたは化合物1の存在下で、濃度依存性様式で減少し、類似の最大半量有効濃度（EC50）値であったが、イカロス喪失の大きさは、化合物1処置後がより大きかった。ある特定の態様において、40～150 nMの化合物1の用量（約1 mg用量レベルに対応する）は、T細胞（例えばCAR発現T細胞）において50%のイカロス分解をもたらす。さらに、CD19に方向付けられたCAR発現T細胞による抗原依存性サイトカイン産生に対する化合物1の効果を評価するインビトロ研究により、ビヒクル対照または等モル濃度のレナリドミドと比較したIFN γ およびIL-2のレベルの増加が実証された。したがって、提供された方法による化合物1の投与は、T細胞機能および操作されたT細胞の活性を強化することおよび／または回復することによって、がんを処置するためのCAR発現細胞の活性を増加させることができ、いくつかの局面において、その細胞自律性の抗新生物効果を示すこともある。

【0102】

特定の態様において、化合物2を、提供される方法のいずれかにおいて用いることができる。記載するように、知見により、化合物2は、化合物1よりも10～20倍強力であり、したがって、化合物2より強力でもあることが示される。いくつかの態様において、提供される方法は、T細胞調節効果を示す有効量で化合物2を投与する工程を含む。いくつかの態様において、有効量は、同じまたは類似の効果のための化合物1の量よりも10～20少ない。いくつかの態様において、投与される化合物2の用量は、0.1 mgまたは約0.1 mgから、約1 mg、例えば、0.3 mgまたは約0.3 mgから、約0.6 mgである。用量は、処置またはサイクリングレジメンの経過中に毎日投与することができる。

【0103】

いくつかの態様において、免疫調節化合物との併用は、1つまたは複数の転帰または機能的属性を改善しつつ、1つまたは複数の副作用またはT細胞における不要な変化に影響を及ぼさず、例えば、他の点では同じだが免疫調節化合物が存在しない条件下で培養されたそのような細胞と比較して、例えば、インビトロアッセイで測定されるような、活性化される、1つもしくは複数の所望のサイトカインを分泌する、増大する、および／または持続する細胞の能力を低減させない。したがって、いくつかの態様において、一般には、機能、例えばCAR-T細胞機能の1つまたは複数の他の所望の特性を損なわずに、T細胞機能または表現型、例えば、固有のT細胞機能および／または固有のT細胞表現型の改善をもたらす、方法および併用が提供される。

【0104】

いくつかの態様において、提供される方法は、T細胞療法、例えばCAR-T細胞療法を強化することができ、これは、いくつかの局面において、処置についての転帰を改善することができる。いくつかの態様において、方法は、T細胞療法の細胞が弱い増大を示す、消耗している、対象において低減した持続性もしくは減少した持続性を示す対象において、ならびに／または、他の療法に対して抵抗性もしくは不応性であるがん、侵襲性もしくは高リスクがんであるがん、および／または、別のタイプのがんと比較してもしくは異なるCAR-T細胞療法の投与と比較して、免疫調節化合物を伴わずに投与されたCAR-T細胞療法に対して相対的に低い奏効率であるかもしくはそれを示す可能性が高いがんを有する対象において、特に有利である。

10

【0105】

いくつかの態様において、提供される方法は、T細胞療法（例えばCAR T細胞）が、消耗の特徴を示し得るか、またはそれを示す可能性が高い時に用いられる。いくつかの態様において、消耗表現型は、ピーク増大に達していたT細胞が、対象の血液中で数が低下し始めた後に明らかである。いくつかの態様において、T細胞療法のT細胞（CAR T細胞）を、E3リガーゼを阻害する免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2と曝露するかまたは接触させる方法は、T細胞が、抗原に対するT細胞の曝露の直前の時（ベースライン）、または細胞が抗原に曝露されているが、増殖し続け、まだピーク増大に達していない時点と比較して、機能低下状態または消耗状態の増加を示す時に行われる。いくつかの態様において、機能低下状態または消耗状態の増加は、以前の初期の時点と比較した消耗マーカーの発現の増加によって判定することができる。いくつかの態様において、消耗マーカーの発現の増加などの、機能低下状態または消耗状態の増加は、T細胞療法によって標的とされる抗原に関連する疾患または状態を有する対象に対するT細胞療法（例えばCAR T細胞）の投与後の時である。対象に対する投与後の末梢血中のT細胞などのT細胞を、PD-1、TIM-3、およびLAG-3などのT細胞活性化または消耗のマーカーについてモニタリングすることができる。

20

【0106】

いくつかの局面において、提供される方法は、T細胞療法を増強、増加または強化することで、例えば、T細胞の持続性の欠如および／または枯渇を、例えば、T細胞療法の投与の開始後12～15日目または約12～15日目に、そのような細胞またはそのCD8+もしくはCD3+サブセットの10 μ L未満、例えば5 μ L未満または1 μ L未満が血液中で検出可能となる対象において、克服することができる。いくつかの態様において、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞の投与を受けた対象は、対象において、例えば対象の生物学的試料において、例えば対象の血液において、療法のT細胞の存在、非存在またはレベルについてモニタリングされる。いくつかの態様において、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2は、T細胞療法（例えばCAR-T細胞）を受けているが、そのような細胞が弱く増大している、ならびに／または、対象におけるCAR-T細胞の強いまたは堅固な増大が、典型的には、T細胞療法（例えばCAR-T）、いくつかの場合に、この同じT細胞療法（例えば同じCAR-T細胞）が投与された複数の対象において観察された時点で、そのような細胞が対象の試料、例えば血液試料中で閾値レベル以下である、対象に投与される。いくつかの局面において、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2は、T細胞療法の投与の開始後12～15日目または約12～15日目に、そのような細胞またはそのCD8+もしくはCD3+サブセットの10 μ L未満、例えば5 μ L未満または1 μ L未満が血液中で検出可能となる場合に、投与される。

30

40

【0107】

ある特定の局面において、提供される方法は、T細胞療法に対するピーク応答が観察されているが、応答、例えばT細胞の存在および／または腫瘍量の低減が低減しつつあるかま

50

たはもはや検出不可能である対象において、T細胞療法を増強、増加または強化することができる。いくつかの局面において、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2は、対象に、(i) T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが、対象の血液中で検出可能となった；(ii) 血液中の検出可能なT細胞療法の細胞の数が、血液中で検出可能となった後に、検出不可能となったかまたは低減された、任意でT細胞療法の投与後の先行する時点と比較して低減された；(iii) 血液中の検出可能なT細胞療法の細胞の数が、T細胞療法の投与開始後の対象の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞のピーク数または最大数の1.5倍もしくは1.5倍超、2.0倍もしくは2.0倍超、3.0倍もしくは3.0倍超、4.0倍もしくは4.0倍超、5.0倍もしくは5.0倍超、10倍もしくは10倍超またはより多く減少した；(iv) T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となった後の時点で、対象由来の血液中の検出可能なT細胞のまたはそれに由来する細胞の数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞(PBMC)の10%未満、5%未満、1%未満または0.1%未満となった；(v) 対象が、T細胞療法による処置後に疾患進行を示しかつ／または寛解に続いて再発した；および／または(iv) 対象が、T細胞の投与前もしくは後および免疫調節化合物の投与の開始前の時点の腫瘍量と比較して増加した腫瘍量を示した後、1週間以内、例えば、1日、2日または3日以内に投与される。

10

【0108】

いくつかの態様において、該方法は、疾患または病態、例えばB細胞悪性腫瘍または血液学的悪性腫瘍を処置するために、特に、T細胞療法（例えば、養子細胞療法（例えばT細胞療法）用の細胞（例えばCAR発現T細胞）を含む組成物）単独による処置に対する応答、例えば完全奏効が、他の疾患または悪性腫瘍の他のT細胞療法または処置と比較して低い（例えば、そのように処置された対象の60%未満もしくは約60%未満、50%未満もしくは約50%未満または45%未満もしくは約45%未満におけるCR）、ならびに／または、対象がサリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2単独による処置に応答性ではない、そのような疾患、病態または悪性腫瘍を処置するために使用することができる。

20

【0109】

いくつかの態様において、本明細書に提供される併用療法は、がんを有する対象であって、T細胞療法（例えば、養子細胞療法用の細胞、例えばCAR発現T細胞を含む組成物）の投与の開始後、T細胞療法で処置後の寛解に続いて再発している対象において使用するためのものである。いくつかの態様において、そのような寛解に続いて再発している対象に、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2が投与される。いくつかの態様において、本明細書に提供される併用療法は、疾患または病態、例えばがんを有する対象であって、投与される免疫調節化合物の量が、単剤としておよび／またはT細胞療法の投与の非存在下で、疾患もしくは病態またはその症状もしくは転帰を改善、低減または防止するのに不十分である、例えば、対象における疾患もしくは病態またはその症状もしくは転帰を改善、低減または防止するのに不十分である、対象において使用するためのものである。いくつかの態様において、該方法は、それによって、疾患または病態の症状または転帰または負荷を、(i) 免疫調節剤単独の投与によって達成される、任意で平均して疾患または病態を有する対象の集団における低減または改善の程度と、(ii) T細胞療法単独の投与による、任意で平均して疾患または病態を有する対象の集団における低減または改善の程度、の組み合わせを超える程度まで低減または改善する。一部の態様において、該方法は、疾患のそのような症状、転帰または負荷を、例えば、平均して疾患または病態を有する対象の集団と比較して、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2.0倍超もしくは約2.0倍超、3.0倍超もしくは約3.0倍超、4.0倍超もしくは約4.0倍超、5.0倍超もしくは約5.0倍超、6.0倍超もしくは約6.0倍超、7.0倍超もしくは

30

40

50

は約7.0倍超、8.0倍超もしくは約8.0倍超、9.0倍超もしくは約9.0倍超、10.0倍超もしくは約10.0倍超、20.0倍超もしくは約20.0倍超、30.0倍超もしくは約30.0倍超、40.0倍超もしくは約40.0倍超、50.0倍超もしくは約50.0倍超またはより多く低減または改善する。

【0110】

いくつかの態様において、提供される併用療法は、組換え抗原受容体、例えば、CAR-T細胞の最適な刺激を達成するのが困難であり、かつ／または一貫性して観察されない特定の疾患または病態、例えば、がんの処置と併せて、使用される。いくつかの態様において、最適未満の刺激は、インビボで、例えば腫瘍にまたは腫瘍上に疾患抗原が低レベルまたは到達不能レベルである結果の可能性がある。いくつかの態様において、ある特定のがん、例えば高リスクもしくは侵襲性NHLなどのNHL、例えばDLBCL、および／または慢性リンパ性白血病（CLL）は、いくつかの場合に疾患それ自体によって影響される、固有のT細胞機能の欠陥または低減に関連し得る。例えば、CLLおよびNHLなどの多くのがん、例えばDLBCLの病理発生は、T細胞の免疫抑制が、例えば、腫瘍の微小環境中の1つまたは複数の因子によって推し進められることに起因するなどして腫瘍成長および免疫回避の促進を引き起こす、免疫不全に関連し得る。いくつかの場合に、そのような患者のがんから得られる固有のT細胞欠陥を養子細胞療法と併せて使用するために緩和することにより、養子T細胞療法、例えばCAR-T細胞療法に対するより強力な応答を提供することもできる。いくつかの場合に、最適未満の刺激は、対象に投与される操作されたT細胞上のCARの発現レベルの差に起因し得る。そのような態様のいずれかにおいて、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーの阻害剤などの免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、そのようなT細胞の刺激または活性を対象においてインビボで増強することができる。

10

20

30

40

【0111】

提供される方法のいくつかの態様において、投与された遺伝子操作細胞の1つまたは複数の特性を、参照組成物の投与された細胞と比較して改善するかまたは増大させるかまたはより大きくすることが可能である（例えば、対象におけるそのような投与された細胞の増強されたまたはより長い拡大増殖および／または持続性、ならびに抗原による再刺激を行ったときの増大したより大きい想起応答など）。いくつかの態様において、増大は、参照細胞組成物を投与したときの同じ特性または特徴と比較して、そのような特性または特徴における、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、最後には3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、または少なくとも10倍の増大であり得る。いくつかの態様において、そのような特性または特徴の1つまたは複数における増大が、遺伝子操作細胞を投与した後、ならびに免疫調節化合物（例えば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ユビキチンリガーの阻害剤、例えばレナリドミドまたは化合物1）の投与開始の後の7日以内に、14日以内に、21日以内に、1ヶ月以内に、2ヶ月以内に、3ヶ月以内に、4ヶ月以内に、5ヶ月以内に、6ヶ月以内に、または12ヶ月以内に認められ得るかまたは存在する。

【0112】

いくつかの態様において、参照細胞組成物は、がんを有しないまたは有する疑いがない対象の血液に由来するT細胞の組成物が可能であり、あるいは免疫調節化合物の存在下でインキュベーションされたことまたは投与されたことがないことを除いて同じ条件または実質的に同じ条件のもとで得られる、単離される、作製される、作製される、インキュベーションされるかつ／または投与されるT細胞の集団である。いくつかの態様において、参照細胞組成物は、同じ組換え受容体（例えば、CAR）の発現を含めて、実質的に同じである遺伝子操作細胞を含有する。いくつかの局面において、そのようなT細胞は、同一に、または実質的に同一に処理され、例えば、同じように作製され、同じように製剤化され、同じ投薬量またはほぼ同じ投薬量および他の類似する因子で投与されるなどする。

50

【0113】

いくつかの態様において、持続性が増大している遺伝子操作細胞および/または該細胞が投与される対象におけるより良好な効力をもたらす方法が提供される。いくつかの態様において、対象における遺伝子操作細胞（例えば、CAR発現T細胞など）の持続性が、代替となる方法（例えば、参照細胞組成物の投与を伴う方法など、例えば、免疫調節化合物の投与は伴わないT細胞療法の投与）によって達成されるであろう持続性と比較して大きくなる。いくつかの態様において、持続性が、少なくとも1.5倍もしくは約少なくとも1.5倍、少なくとも2倍もしくは約少なくとも2倍、少なくとも3倍もしくは約少なくとも3倍、少なくとも4倍もしくは約少なくとも4倍、少なくとも5倍もしくは約少なくとも5倍、少なくとも6倍もしくは約少なくとも6倍、少なくとも7倍もしくは約少なくとも7倍、少なくとも8倍もしくは約少なくとも8倍、少なくとも9倍もしくは約少なくとも9倍、少なくとも10倍もしくは約少なくとも10倍、少なくとも20倍もしくは約少なくとも20倍、少なくとも30倍もしくは約少なくとも30倍、少なくとも50倍もしくは約少なくとも50倍、少なくとも60倍もしくは約少なくとも60倍、少なくとも70倍もしくは約少なくとも70倍、少なくとも80倍もしくは約少なくとも80倍、少なくとも90倍もしくは約少なくとも90倍、少なくとも100倍もしくは約少なくとも100倍、またはそれ以上増大する。

10

【0114】

いくつかの態様において、投与された細胞の持続性の程度または範囲を、対象への投与の後で検出または定量化することができる。例えば、いくつかの局面において、定量的PCR（qPCR）が、組換え受容体を発現する細胞（例えば、CAR発現細胞）の量を対象の血液または血清または器官または組織（例えば、疾患部位）において評価するために使用される。いくつかの局面において、持続性が、1マイクログラムのDNAあたりの、受容体（例えば、CAR）をコードするDNAまたはプラスミドのコピー数として、あるいは、1マイクロリットルの試料（例えば、血液または血清）あたりの、または、1マイクロリットルの試料における末梢血単核細胞（PBMC）もしくは白血球もしくはT細胞の総数に対する、受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞）の数として定量化される。いくつかの態様において、受容体を発現する細胞を、一般には受容体について特異的な抗体を使用して検出するフローサイトメトリーアッセイもまた実施することができる。細胞に基づくアッセイもまた、機能的な細胞（例えば、疾患もしくは病態の細胞に結合すること、および/または疾患もしくは病態の細胞を中和すること、および/または疾患もしくは病態の細胞に対して応答（例えば、細胞傷害性応答など）を誘発すること、あるいは受容体によって認識される抗原を発現することが可能である細胞など）の数または割合を検出するために使用される場合がある。そのような態様のいずれにおいても、組換え受容体（例えば、CAR発現細胞）に関連する別のマーカーの発現の程度またはレベルを、投与された細胞を対象における内因性細胞から区別するために使用することができる。

20

30

【0115】

また、例えば、提供される併用療法に従うなどして、細胞を操作するための、調製するための、および作製するための方法、細胞および/または免疫調節化合物を含有する組成物、そして、細胞および/または阻害剤を含有するキットおよびデバイス、ならびに細胞および/または免疫調節化合物を使用するための、製造するための、および投与するためのキットおよびデバイスが提供される。

40

【0116】

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、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たかと同じ程度に、すべての目的のためにその全体での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に反する場合、または、そうでなければ、該定義と一致しない場合、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。

50

【0117】

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、記載される主題を限定するものとして解釈してはならない。

【0118】

I. 併用療法

本明細書において、1) サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えばレナリドミド、または化合物1および化合物2) T細胞療法、例えばCAR発現細胞、例えばT細胞の併用療法を対象に投与することを含む、疾患または障害、例えば、がんまたは増殖性疾患を処置するための併用療法のための方法が提供される。特定の態様において、免疫調節化合物は、E3ユビキチンリガーゼの阻害剤である。いくつかの態様において、T細胞療法は、疾患または障害、例えば、がんまたは増殖性疾患に関連する抗原を特異的に認識および／または標的とするT細胞を含む、養子免疫細胞療法である。また、T細胞療法を含む組成物および／または免疫調節化合物を含む組成物を含有する、組み合わせおよび製造物品、例えば、キット、ならびに、がんを含めた疾患、病態および障害を治療または予防するためのそのような組成物および組み合わせの使用も提供される。

10

【0119】

いくつかの態様において、そのような方法は、T細胞療法（例えばCAR発現T細胞）の投与（例えば投与の開始）の前に、その投与と同時に、その投与の期間中に、その投与の経過期間中に（その経過期間中に1回および／または定期的を含む）、および／またはその投与に引き続いて、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2を投与することを含むことができる。いくつかの態様において、投与は、免疫調節化合物およびT細胞療法の逐次的または間欠的な投与を包含することができる。

20

【0120】

いくつかの態様において、細胞療法は、養子細胞療法である。いくつかの態様において、細胞療法は、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）療法、トランスジェニックTCR療法、または任意でキメラ抗原受容体（CAR）発現細胞療法である組換え受容体発現細胞療法（任意でT細胞療法）であるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、該療法は、B細胞が標的とされる療法である。いくつかの態様において、該療法は、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とする。いくつかの態様において、該療法は、CD19を標的とする。いくつかの態様において、細胞および細胞を投与するための投薬レジメンは、下記のサブセクションAにおいて「T細胞療法の投与」の下で記載されているようないずれかを含むことができる。

30

【0121】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、T細胞機能を強化する。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、抗骨髄腫活性を推進する。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、抑制的微小環境を変更する。

【0122】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、サリドマイドの構造的または機能的類似体または誘導体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、E3ユビキチンリガーゼの阻害剤である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、レナリドミドであるか、または、レナリドミドの類似体もしくは誘導体、その立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体を含めたレナリドミドと同じまたは類似の特性を有する化合物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、記載するような化合物1であるか、または、化合物1の類似体もしくは誘導体、その立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体を含めた化合物1と同じまたは類似の特性を有する化合物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、記載するような化合物1であるか、または、化合物1の類似体もしくは誘導体、その立体異性体、またはその薬学的に許容

40

50

される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体を含めた化合物1と同じまたは類似の特性を有する化合物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物を投与するための投薬レジメンは、下記のサブセクションBにおいて「免疫調節化合物の投与」の下で記載されているようないずれかを含むことができる。

【0123】

いくつかの態様において、T細胞療法（例えばCAR発現T細胞）および免疫調節化合物は、対象に投与するための薬学的組成物として提供される。いくつかの態様において、薬学的組成物は、併用療法のための作用物質（例えば、記載されるような、養子細胞療法のためのT細胞、および免疫調節化合物）の一方または両方の治療有効量を含有する。いくつかの態様において、作用物質は、別個の薬学的組成物での投与のために製剤化される。いくつかの態様において、本明細書において提供される薬学的組成物のどれもが、それぞれの投与経路に適切である投薬形態物で製剤化され得る。

10

【0124】

いくつかの態様において、併用療法は、操作された細胞を含むT細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法などおよび免疫調節化合物を投与することを含むので、治療されることになる疾患もしくは病態（例えば、がん）を有するかまたはそのような疾患もしくは病態（例えば、がん）を有することの危険性がある対象または患者に投与される。いくつかの局面において、方法は、疾患または病態の治療、例えば、疾患または病態の1つまたは複数の症状の改善を、例えば、免疫療法または免疫療法剤によって認識される抗原、例えば、操作されたT細胞によって認識される抗原を発現するがんにおいて腫瘍負荷を減らすなどによってもたらす。

20

【0125】

いくつかの態様において、治療される疾患または病態は、抗原の発現が疾患、病態、または障害の病因に関連するかつ/または関与する、例えば、そのような疾患、病態または障害を引き起こす、悪化させる、あるいは、そうでなければ、そのような疾患、病態または障害に関与するどれもが可能である。例示的な疾患および病態には、悪性腫瘍または細胞の形質転換（例えば、がん）、自己免疫疾患もしくは炎症性疾患、または感染性疾患（例えば、細菌病原体、ウイルス病原体または他の病原体によって引き起こされる感染性疾患）に関連する疾患または病態が含まれ得る。治療することができる様々な疾患および病態に関連する抗原を含めて、例示的な抗原には、本明細書において記載される抗原のどれもが含まれる。特定の態様において、キメラ抗原受容体またはトランスジェニックTCRを含めて、併用療法の操作された細胞の表面に発現される組換え受容体は、疾患または病態に関連する抗原に特異的に結合する。

30

【0126】

いくつかの態様において、疾患または病態は、腫瘍（例えば、固形腫瘍など）、リンパ腫、白血病、血液腫瘍、転移性腫瘍、または他のがんもしくは腫瘍タイプである。

【0127】

いくつかの態様において、がんまたは増殖性疾患は、B細胞悪性腫瘍または血液学的悪性腫瘍である。いくつかの態様において、がんまたは増殖性疾患は、リンパ芽球性白血病（ALL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、または慢性リンパ性白血病（CLL）である。いくつかの態様において、がんはCLLである。いくつかの態様において、方法は、骨髄腫、リンパ腫または白血病を治療するために使用することができる。いくつかの態様において、方法は、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）、または骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））を治療するために使用することができる。いくつかの態様において、方法は、MMまたはDBCBLを治療するために使用することができる。

40

【0128】

いくつかの態様において、疾患または障害に関連する抗原は、ROR1、およびB細胞成熟抗原（BCMA）、Her2、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、B型

50

肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR VIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22 R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カッパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、サバイビン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体α2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-α、CD44v6、CD44v7/8、αvβ6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、がん精巣抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質結合受容体5D（GPCR5D）、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、がん胎児性抗原（CEA）、前立腺特異的抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原からなる群より選択される。いくつかの態様において、抗原はユニバーサルタグに関連するか、またはユニバーサルタグである。

10

【0129】

いくつかの態様において、がんまたは増殖性疾患は、BCMAを発現する。いくつかの態様において、提供される方法では、BCMAを標的とする組換え受容体発現T細胞（例えば、CAR-T細胞）が用いられる。

20

【0130】

いくつかの態様において、がんまたは増殖性疾患は、CD19を発現する。いくつかの態様において、提供される方法では、CD19を標的とする組換え受容体発現T細胞（例えば、CAR-T細胞）が用いられる。

【0131】

いくつかの態様において、方法は、非血液がん（例えば、固形腫瘍など）を治療するために使用することができる。いくつかの態様において、方法は、膀胱、肺、脳、メラノーマ（例えば、小細胞肺、メラノーマ）、乳房、子宮頸部、卵巣、結腸直腸、膵臓、子宮内膜、食道、腎臓、肝臓、前立腺、皮膚、甲状腺または子宮のがんを治療するために使用することができる。いくつかの態様において、がんまたは増殖性疾患はがんであり、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、メラノーマ、神経内分泌がん、CNSがん、脳腫瘍、骨がん、または軟部組織肉腫である。

30

【0132】

いくつかの態様において、疾患または病態は感染性の疾患または病態であり、例えば、ウイルス感染症、レトロウイルス感染症、細菌感染症および原虫感染症、免疫不全症、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）、アデノウイルス、BKポリオマウイルスなどであり、しかし、これらに限定されない。いくつかの態様において、疾患または病態は、自己免疫性または炎症性の疾患または病態であり、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、ならびに/あるいは移植に伴う疾患または病態などである。

40

【0133】

疾患の予防または治療のためには、免疫調節化合物（例えばレナリドミド、化合物1または化合物2）および/または免疫療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞））の適切な投与量は、治療されることになる疾患のタイプ、具体的な免疫調節化合物、細胞および/または該細胞の表面に発現される組換え受容体、疾患の重篤度および経過、投与経路、免疫調節化合物および/またはT細胞療法が防止目的または治療目的のために投与

50

されるかどうか、以前の処置、投与頻度、対象の臨床履歴および細胞に対する応答、ならびに主治医の判断に依存する場合がある。組成物および細胞はいくつかの態様において、一度に、または一連の処置にわたって患者に好適に投与される。提供される併用療法のための例示的な投薬レジメンおよび投薬スケジュールが記載される。

【0134】

いくつかの態様において、T細胞療法および免疫調節化合物は、任意の順序ではあるが、別の治療的介入と同時に、または別の治療的介入に対して逐次的に投与され得るさらなる併用処置の一部として投与される。いくつかの状況において、T細胞療法、例えば、操作されたT細胞（例えば、CAR発現T細胞など）は、T細胞療法が1つまたは複数のさらなる治療剤の効果を増強するように時間的に十分に近接している別の治療と共投与されるか、または逆の様式での共投与が行われる。いくつかの態様において、細胞は前記1つまたは複数のさらなる治療剤に先立って投与される。いくつかの態様において、T細胞療法、例えば、操作されたT細胞（例えば、CAR発現T細胞など）は、前記1つまたは複数のさらなる治療剤の後で投与される。いくつかの態様において、併用療法方法はリンパ球枯渴療法（例えば、化学療法剤の投与など）をさらに含む。いくつかの態様において、併用療法は、別の治療剤（例えば、抗がん剤、チェックポイント阻害剤または別の免疫調節剤など）を投与することをさらに含む。使用には、そのような方法および処置における併用療法の使用、ならびにそのような併用療法方法を実施するための医薬品の調製におけるそのような組成物の使用が含まれる。いくつかの態様において、方法および使用はそれにより、対象における疾患または病態または障害（例えば、がんまたは増殖性疾患など）を治療する。

10

20

【0135】

免疫療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）および/または免疫調節化合物の投与前、投与期間中または投与後において、T細胞療法の生物学的活性、例えば、操作細胞集団の生物学的活性が、いくつかの態様において、例えば、いくつかの公知方法のいずれかによって測定される。評価するためのパラメーターには、例えば、当技術分野において公知である任意の好適な方法を使用して、例えば、下記においてセクションII Iでさらに記載されるアッセイなどを使用して測定されるなどされるような、操作された細胞が標的細胞を破壊する能力、T細胞活性の持続性および他の尺度が含まれる。いくつかの態様において、細胞（例えば、T細胞に基づく治療のために投与されるT細胞）の生物学的活性が、（例えば、抗原による再刺激を行ったときの）細胞傷害性細胞殺傷、1つまたは複数のサイトカインの発現および/または分泌、増殖、または拡大増殖をアッセイすることによって測定される。いくつかの局面において、生物学的活性が、疾患負荷および/または臨床転帰（例えば、腫瘍量または腫瘍細胞量における低下など）を評価することによって測定される。いくつかの態様において、併用療法的一方または両方の作用物質の投与、ならびに/あるいは該療法の任意の反復した投与を、併用療法的一方または両方の作用物質の投与前、投与期間中、投与の経過期間中または投与後におけるアッセイの結果に基づいて決定することができる。

30

【0136】

いくつかの態様において、細胞療法との併用での免疫調節化合物の併用効果は、免疫調節化合物のみ、または細胞療法による単独療法のみを伴う処置と比較して相乗的であり得る。例えば、いくつかの態様において、本明細書において提供される方法は、所望の治療効果における増大または改善、例えば、がんに伴う1つまたは複数の症状の軽減または抑制における増大または改善などをもたらす。

40

【0137】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、操作されたT細胞（例えば、CAR T細胞など）の拡大増殖または増殖を増強する。いくつかの態様において、拡大増殖または増殖における増強が、対象に投与したとき、インビボで認められる。いくつかの態様において、操作されたT細胞（例えば、CAR-T細胞）の数の増大は、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2.0倍超もしくは約2.0倍超、3.0倍超もしくは約3.0倍超

50

、4.0倍超もしくは約4.0倍超、5.0倍超もしくは約5.0倍超、6.0倍超もしくは約6.0倍超、7.0倍超もしくは約7.0倍超、8.0倍超もしくは約8.0倍超、9.0倍超もしくは約9.0倍超、10.0倍超もしくは約10.0倍超、またはそれ以上の増大である。

【0138】

A. T細胞療法の実施

本明細書で提供される方法、組成物、組み合わせ、キットおよび使用のいくつかの態様では、併用療法は、T細胞療法（例えばCAR発現T細胞）などの免疫細胞療法を対象に投与することを含む。そのような療法の実施は、記載されているように、1つまたは複数の免疫調節化合物の投与の前に、投与後に、投与と同時に開始することができる。

【0139】

いくつかの態様では、細胞療法は、腫瘍またはがんなどの病変の表面に発現される分子を標的とする免疫細胞、例えばT細胞またはNK細胞などの細胞の投与であるかまたはそれを含む。いくつかの態様では、免疫細胞はT細胞受容体（TCR）または他の抗原結合受容体を発現する。いくつかの態様では、免疫細胞は、トランスジェニックTCRまたはキメラ抗原受容体（CAR）などの組換え受容体を発現する。いくつかの態様では、細胞は対象に対して自家である。いくつかの態様では、細胞は対象に対して同種である。

【0140】

いくつかの局面では、T細胞療法は、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）療法、トランスジェニックTCR療法、または組換え受容体発現細胞療法などの遺伝子操作された細胞を含むT細胞療法であるかまたはそれを含む。いくつかの態様では、組換え受容体は、疾患または病態に関連するもの、例えば腫瘍またはがんの細胞に関連するかまたはその細胞上に発現されるものなどのリガンドに特異的に結合する。いくつかの態様では、T細胞療法は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように操作されたT細胞を投与することを含む。

【0141】

いくつかの態様では、提供される細胞は、リガンド結合ドメインまたはその結合断片を含むもの、ならびにT細胞受容体（TCR）およびその成分、ならびに/またはキメラ抗原受容体（CAR）などの機能的非TCR抗原受容体を含む、組換え受容体などの受容体を発現するおよび/または発現するように操作されている。いくつかの態様では、組換え受容体は、抗原に特異的に結合する細胞外リガンド結合ドメインを含む。いくつかの態様では、組換え受容体は、抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインを含むCARである。いくつかの態様では、抗原などのリガンドは、細胞の表面上に発現されるタンパク質である。いくつかの態様では、CARはTCR様CARであり、抗原は、細胞内タンパク質のペプチド抗原などのプロセッシングされたペプチド抗原であり、これは、TCRのように、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）分子に関連して細胞表面上で認識される。

【0142】

組換え受容体を含む操作された細胞を含む、操作された細胞の中には、以下のセクションIIに記載されているものがある。CARおよび組換えTCRを含む例示的な組換え受容体、ならびに受容体を操作し、細胞内に導入するための方法は、例えば、国際公開公報第200014257号、同第2013126726号、同第2012/129514号、同第2014031687号、同第2013/166321号、同第2013/071154号、同第2013/123061号、同第2016/0046724号、同第2016/014789号、同第2016/090320号、同第2016/094304号、同第2017/025038号、同第2017/173256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、同第8,479,118号、および同第9,765,342号、ならびに欧州特許出願第2537416号に記載されているもの、ならびに/またはSadelain et al., Cancer Discov., 3 (4):388-398 (2013); Davila et al. PLoS ONE 8 (4):e61338 (2013); Turtle et al., Curr. Opin. Immunol., 24 (5):633-39 (2012); Wu et al., Cancer, 18 (2):160-75 (2012)

10

20

30

40

50

によって記載されているものを含む。いくつかの局面では、遺伝子操作された抗原受容体は、米国特許第7,446,190号に記載されているCAR、および国際公開公報第2014055668A1号に記載されているものを含む。

【0143】

いくつかの態様において、抗原は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン ($\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン)、B細胞成熟抗原 (BCMA)、B7-H3、B7-H6、炭酸脱水酵素9 (CA9、CAIXまたはG250としても知られている)、がん精巢抗原、がん／精巢抗原1B (CTAG、NY-ESO-1およびLAG-2としても知られている)、がん胎児性抗原 (CEA)、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフ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またはFCRH5としても知られている)、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タンパク質結合受容体5D (GPCR5D)、Her2/neu (受容体型チロシンキナーゼerb-B2)、Her3 (erb-B3)、Her4 (erb-B4)、erbB二量体、ヒト高分子量-黒色腫関連抗原 (HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球型抗原A1 (HLA-A1)、ヒト白血球型抗原A2 (HLA-A2)、IL-22受容体アルファ (IL-22R α)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R α 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (kdr)、カップ軽鎖、L1細胞接着分子 (L1-CAM)、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA (LRRC8A)、ルイスY、黒色腫関連抗原 (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)、腫瘍胎児抗原、黒色腫優先発現抗原 (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、栄養膜糖タンパク質 (TPBG、5T4としても知られている)、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またはgp75としても知られている)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2、ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼまたはDCTとしても知られている)、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であるかまたはそれを含む。受容体によって標的化される抗原は、いくつかの態様において、任意の多数の公知のB細胞マーカーなどのB細胞悪性腫瘍に関連する抗原を含む。いくつかの態様において、抗原は、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカップ、Igラムダ、CD79a、CD79bまたはCD30であるかまたはそれを含む。

【0144】

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またはそれを含む。いくつかの態様において、抗原は、ウイルス抗原 (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。

【0145】

いくつかの態様において、併用療法は、がんに関連するおよび／またはユニバーサルタグ上に存在する抗原を特異的に認識および／または標的とする組換え受容体を発現する細胞、例えばT細胞を、対象に投与することを含む。いくつかの態様において、T細胞によっ

て認識または標的化される抗原は、ROR1、B細胞成熟抗原（BCMA）、炭酸脱水酵素9（CAIX）、tEGFR、Her2/neu（受容体型チロシンキナーゼ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）、カップ軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、黒色腫関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、黒色腫優先発現抗原（PRAME）、サバイピン、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、がん精巢抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1（MUC1）、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質結合受容体5D（GPCR5D）、腫瘍胎児抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、がん胎児性抗原（CEA）、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、任意で前述のいずれかのヒト抗原；病原体特異的抗原である。

10

20

【0146】

養子細胞療法のための操作された細胞の投与方法は公知であり、提供される方法および組成物と関連して使用し得る。例えば、養子T細胞療法の方法は、例えばGruenbergらの米国特許出願公開第2003/0170238号；Rosenbergの米国特許第4,690,915号；Rosenberg（2011）Nat Rev Clin Oncol.8（10）：577-85）に記載されている。例えばThemeli et al.,（2013）Nat Biotechnol.31（10）：928-933；Tsukahara et al.,（2013）Biochem Biophys Res Commun 438（1）：84-9；Davila et al.,（2013）PLoS ONE 8（4）：e61338参照。

30

【0147】

いくつかの態様では、細胞療法、例えば養子T細胞療法は、細胞が、細胞療法を受けることになっている対象からまたはそのような対象に由来する試料から単離されるおよび/または別の方法で調製される、自家移植によって行われる。したがって、いくつかの局面では、細胞は、治療を必要とする対象、例えば患者に由来し、単離および処理後に同じ対象に投与される。

40

【0148】

いくつかの態様では、細胞療法、例えば養子T細胞療法は、細胞が、細胞療法を受けることになっているまたは最終的に細胞療法を受ける対象、例えば第一の対象以外の対象から単離されるおよび/または別の方法で調製される、同種移植によって行われる。そのような態様では、細胞は、次いで、同じ種の異なる対象、例えば第二の対象に投与される。いくつかの態様では、第一および第二の対象は遺伝的に同一である。いくつかの態様では、第一および第二の対象は遺伝的に類似する。いくつかの態様では、第二の対象は第一の対象と同じHLAクラスまたはスーパータイプを発現する。

【0149】

ある特定の態様において、細胞、または細胞のサブタイプの個々の集団が、約100万個～約1000億個の細胞の範囲で、および/または1キログラムの体重あたりのそのような細胞量で対象に投与され、例えば、100万個～約500億個の細胞の範囲（例えば、約500万個の細胞、約2500万個の細胞、約5億個の細胞、約10億個の細胞、約50億個の細胞、約200億個の細胞、約300億個の細胞、約400億個の細胞、または前述の値のいずれか2つによって規定される範囲）など、例えば、約1000万個～約1000億個の細胞の範囲（例えば、約2000万個の細胞、約3000万個の細胞、約4000万個の細胞、約6000万個の細胞、約7000万個の細胞、約8000万個の細胞、約9000万個の細胞、約100億

50

個の細胞、約250億個の細胞、約500億個の細胞、約750億個の細胞、約900億個の細胞、または前述の値のいずれか2つによって規定される範囲)、また、場合によっては約1億個の細胞～約500億個の細胞の範囲(例えば、約12000万個の細胞、約25000万個の細胞、約35000万個の細胞、約45000万個の細胞、約65000万個の細胞、約8億個の細胞、約9億個の細胞、約30億個の細胞、約300億個の細胞、約450億個の細胞)など、もしくはこれらの範囲の間における任意の値で、および/または1キログラムの体重あたり対象に投与される。投薬量は、疾患もしくは障害および/または患者および/または他の処置に特有の属性に依存して変動する場合がある。

【0150】

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

10

【0151】

細胞は任意の適切な手段によって投与することができる。細胞は、腫瘍量の減少などの治療効果を達成するための投与レジメンで投与される。投薬および投与は、一部には、免疫調節化合物の投与スケジュールに依存し得、これは、T細胞療法の実施の開始前、開始後、および/または開始と同時に投与され得る。T細胞療法の様々な投与スケジュールには、様々な時点にわたる単回投与または複数回投与、ボラス投与、およびパルス注入が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

20

【0152】

1. 組成物および製剤

いくつかの態様では、組換え抗原受容体、例えばCARまたはTCRで操作された細胞を含むT細胞療法などのT細胞療法の細胞の用量は、薬学的組成物または製剤などの組成物または製剤として提供される。そのような組成物は、疾患、病態、および障害の予防または治療などにおいて、提供される方法に従って使用することができる。

【0153】

いくつかの態様では、操作されたT細胞(例えばCAR T細胞)などのT細胞療法は、薬学的に許容される担体と共に製剤化される。いくつかの局面では、担体の選択は、一部には特定の細胞もしくは剤によって、および/または投与方法によって決定される。したがって、種々の適切な製剤が存在する。例えば、薬学的組成物は防腐剤を含み得る。適切な防腐剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、および塩化ベンザルコニウムが挙げられ得る。いくつかの局面では、2つまたはそれ以上の防腐剤の混合物が使用される。防腐剤またはその混合物は、典型的には全組成物の約0.0001重量%から約2重量%の量で存在する。担体は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に記載されている。薬学的に許容される担体は一般に、用いられる投与量および濃度でレシipient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

30

40

50

グリコール（PEG）などの非イオン界面活性剤。

【0154】

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

【0155】

製剤は水溶液を含み得る。製剤または組成物はまた、それぞれの活性が互いに悪影響を及ぼさない場合、細胞または剤で予防または治療される特定の適応症、疾患、または病態に有用な複数の活性成分を含み得る。そのような活性成分は、意図される目的に有効な量で組み合わせ適切に存在する。したがって、いくつかの態様では、薬学的組成物は、化学療法剤、例えばアスパラギナーゼ、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、ビンクリスチンなどのような他の薬学的に活性な剤または薬物をさらに含む。

【0156】

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

【0157】

細胞は、標準的な投与技術、製剤、および/または装置を用いて投与され得る。組成物の保存および投与のための、注射器およびバイアルなどの製剤および装置が提供される。細胞に関して、投与は自家投与または異種投与であり得る。例えば、免疫応答性細胞または前駆体は、一対象から得ることができ、同じ対象または異なる、適合性の対象に投与され得る。末梢血由来免疫応答性細胞またはそれらの子孫（例えばインビボ、エクスビボまたはインビトロ由来）は、カテーテル投与、全身注入、局所注入、静脈内注射、または非経口投与を含む局所注入によって投与することができる。治療用組成物（例えば遺伝子改変された免疫応答性細胞を含む薬学的組成物）を投与する場合、治療用組成物は一般に単位投与注射形態（溶液、懸濁液、エマルジョン）に製剤化される。

【0158】

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

【0159】

いくつかの態様では、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

10

20

30

40

50

、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体であり得る。

【0160】

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物などの溶媒中に細胞を組み込むことによって調製することができる。組成物は凍結乾燥することもできる。組成物は、所望される投与経路および製剤に依存して、湿潤剤、分散剤または乳化剤（例えばメチル細胞ロース）、pH緩衝剤、ゲル化または増粘添加剤、防腐剤、香味剤、着色剤などのような補助物質を含み得る。いくつかの局面では、標準的なテキストを参考にして適切な製剤を調製し得る。

10

【0161】

抗菌防腐剤、抗酸化剤、キレート剤、および緩衝剤を含む、組成物の安定性および無菌性を高める様々な添加剤を添加することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確実にすることができる。注射用医薬形態の持続的吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたらされ得る。

【0162】

インビボ投与に使用される製剤は一般に無菌である。無菌性は、例えば滅菌濾過膜を通して濾過することによって容易に達成され得る。

【0163】

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

20

【0164】

いくつかの場合には、細胞療法は、細胞を含む単一の薬学的組成物として投与される。いくつかの態様では、細胞または剤の単回ボラス投与によって所与の用量が投与される。いくつかの態様では、所与の用量は、例えば3日間以内の期間にわたる細胞もしくは剤の複数回ボラス投与によって、または細胞もしくは剤の持続注入投与によって、投与される。

30

【0165】

2. 投与スケジュールおよび投与

いくつかの態様では、提供される併用療法の方法に従って、ある用量の細胞が対象に投与される。いくつかの態様では、用量のサイズまたはタイミングは、対象における特定の疾患または病態との関係で決定される。提供される説明を考慮して特定の疾患についての用量のサイズまたはタイミングを経験的に決定してもよい。

【0166】

特定の態様では、細胞、または細胞のサブタイプの個々の集団は、約10万～約1000億個の細胞の範囲で、および/または対象の体重1キログラム当たりその量の細胞で、例えば10万～約500億個の細胞（例えば約5百万個の細胞、約2500万個の細胞、約5億個の細胞、約10億個の細胞、約50億個の細胞、約200億個の細胞、約300億個の細胞、約400億個の細胞、もしくは前記値のいずれか2つによって定義される範囲）、100万～約500億個の細胞（例えば約500万個の細胞、約2500万個の細胞、約5億個の細胞、約10億個の細胞、約50億個の細胞、約200億個の細胞、約300億個の細胞、約400億個の細胞、もしくは前記値のいずれか2つによって定義される範囲）、例えば約1000万～約1000億個の細胞（例えば約2000万個の細胞、約3000万個の細胞、約4000万個の細胞、約6000万個の細胞、約7000万個の細胞、約80000万個の細胞、約9000万個の細胞、約100億個の細胞、約250億個の細胞、約500億個の細胞、約750億個の細胞、約900億個の細胞、もしくは前記値のいずれか2つによって定義される範囲）、およびいくつか

40

50

の場合には、約1億個の細胞～約500億個の細胞（例えば約1億2000万個の細胞、約2億5000万個の細胞、約3億5000万個の細胞、約4億5000万個の細胞、約6億5000万個の細胞、約8億個の細胞、約9億個の細胞、約30億個の細胞、約300億個の細胞、約450億個の細胞）、またはこれらの範囲の間の任意の値および/または対象の体重1キログラム当たりその量の細胞で、対象に投与される。投与量は、疾患もしくは障害および/または患者および/または他の治療に特有の属性に依存して異なり得る。いくつかの態様では、そのような値は組換え受容体発現細胞の数を指し、他の態様では、それらは投与されるT細胞またはPBMCまたは全細胞の数を指す。

【0167】

いくつかの態様において、細胞療法は、細胞数 1×10^5 以上 1×10^8 以下もしくは約 1×10^5 以上 1×10^8 以下の総組換え受容体発現細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）、 5×10^5 以上 1×10^7 以下もしくは約 5×10^5 以上 1×10^7 以下の総組換え受容体発現細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）、または 1×10^6 以上 1×10^7 以下もしくは約 1×10^6 以上 1×10^7 以下の総組換え受容体発現細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）を含む用量の投与を含む。いくつかの態様において、細胞療法は、細胞数少なくとも 1×10^5 または約少なくとも 1×10^5 の総組換え受容体発現細胞、総T細胞または総末梢血単核細胞（PBMC）、例えば、少なくとも 1×10^6 または約少なくとも 1×10^6 、少なくとも 1×10^7 または約少なくとも 1×10^7 、少なくとも 1×10^8 または約少なくとも 1×10^8 のそのような細胞を含む細胞用量の投与を含む。

【0168】

いくつかの態様において、例えば、対象がヒトである場合、用量は、約 5×10^8 より少ない総組換え受容体（例えばCAR）発現細胞、T細胞または末梢血単核細胞（PBMC）、例えば、約 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^8$ のそのような細胞の範囲、例えば、 2×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 もしくは 5×10^8 のそのような総細胞、または前述の数値のいずれか2つの間の範囲を含む。

【0169】

いくつかの態様において、数は、CD3+またはCD8+細胞、いくつかの場合にはまた組換え受容体発現（例えばCAR+）細胞の総数に関するものである。いくつかの態様において、細胞療法は、細胞数 1×10^5 以上 1×10^8 以下もしくは約 1×10^5 以上 1×10^8 以下のCD3+もしくはCD8+総T細胞またはCD3+もしくはCD8+組換え受容体発現細胞、 5×10^5 以上 1×10^7 以下もしくは約 5×10^5 以上 1×10^7 以下のCD3+もしくはCD8+総T細胞またはCD3+もしくはCD8+組換え受容体発現細胞、または 1×10^6 以上 1×10^7 以下もしくは約 1×10^6 以上 1×10^7 以下のCD3+もしくはCD8+総T細胞またはCD3+もしくはCD8+組換え受容体発現細胞を含む用量の投与を含む。いくつかの態様において、細胞療法は、細胞数 1×10^5 以上 1×10^8 以下もしくは約 1×10^5 以上 1×10^8 以下の総CD3+/CAR+もしくはCD8+/CAR+細胞、 5×10^5 以上 1×10^7 以下もしくは約 5×10^5 以上 1×10^7 以下の総CD3+/CAR+もしくはCD8+/CAR+細胞、または 1×10^6 以上 1×10^7 以下もしくは約 1×10^6 以上 1×10^7 以下の総CD3+/CAR+もしくはCD8+/CAR+細胞を含む用量の投与を含む。

【0170】

いくつかの態様において、遺伝子操作された細胞の用量は、 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^5 \sim 2.5 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^5 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^7$ もしくは約 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^5 \sim 2.5 \times 10^7$ もしくは約 $1 \times 10^5 \sim 2.5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ もしくは約 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^6$ もしくは約 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^6$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^5 \sim 2.5 \times 10^6$ もしくは約 $1 \times 10^5 \sim 2.5 \times 10^6$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ もしくは約 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ もしくは

は約 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^7$ もしくは約 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^7$ もしくは約 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ もしくは約 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ もしくは約 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^6$ もしくは約 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^6$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^8$ もしくは約 $2.5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ もしくは約 $2.5 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ もしくは約 $2.5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^7$ もしくは約 $2.5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^7$ もしくは約 $2.5 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ もしくは約 $2.5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ もしくは約 $2.5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^8$ もしくは約 $5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ もしくは約 $5 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ もしくは約 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^7$ もしくは約 $5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^7$ もしくは約 $5 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ もしくは約 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ もしくは約 $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^7$ もしくは約 $1 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$ もしくは約 $2.5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ もしくは約 $2.5 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ もしくは約 $2.5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $2.5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ もしくは約 $2.5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$ もしくは約 $5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ もしくは約 $5 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ もしくは約 $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ もしくは約 $1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、または $2.5 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ もしくは約 $2.5 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞を含む。

10

20

30

40

50

【0171】

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

【0172】

いくつかの態様において、細胞療法は、細胞数 1×10^5 以上 5×10^8 以下もしくは約 1×10^5 以上 5×10^8 以下の総組換え受容体発現細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）、 5×10^5 以上 1×10^7 以下もしくは約 5×10^5 以上 1×10^7 以下の総組換え受容体発現細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）、または 1×10^6 以上 1×10^7 以下もしくは約 1×10^6 以上 1×10^7 以下の総組換え受容体発現細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）を含む用量の投与を含む。いくつかの態様において、細胞療法は、細胞数少なくとも 1×10^5 または少なくとも約 1×10^5 の総組換え受容体発現細胞、総T細胞または総末梢血単核細胞（PBMC）、例えば、少なくとも 1×10^6 または約少

10

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

20

いくつかの態様において、細胞（例えば、組換え受容体発現T細胞）の用量が単一用量として対象に投与され、または2週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年もしくはそれ以上の期間内に1回だけ投与される。

いくつかの態様では、細胞療法は、対象の体重1kg当たり少なくとも以下の値もしくは少なくともおよそ以下の値または以下の値もしくはおよそ以下の値： 0.1×10^6 細胞/kg、 0.2×10^6 細胞/kg、 0.3×10^6 細胞/kg、 0.4×10^6 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg、 1×10^6 細胞/kg、 2.0×10^6 細胞/kg、 3×10^6 細胞/kg、または 5×10^6 細胞/kgである細胞数を含有する用量の投与を含む。

50

細胞/kg $\sim 1 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 1.0×10^6 細胞/kg $\sim 5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 1.0×10^6 細胞/kg $\sim 3 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、約 1.0×10^6 細胞/kg $\sim 2 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 2.0×10^6 細胞/kg $\sim 5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 2.0×10^6 細胞/kg $\sim 3 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、または 3.0×10^6 細胞/kg $\sim 5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値である細胞数を含有する用量の投与を含む。

【0178】

いくつかの態様では、細胞の用量は、 2×10^5 細胞/kg $\sim 2 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、例えば 4×10^5 細胞/kg $\sim 1 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、または 6×10^5 細胞/kg $\sim 8 \times 10^5$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値を含む。いくつかの態様では、細胞の用量は、対象の体重1キログラム当たり（細胞/kg） 2×10^5 個以下の細胞（例えばCAR発現細胞などの抗原発現細胞）、例えば 3×10^5 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 4×10^5 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 5×10^5 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 6×10^5 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 7×10^5 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 8×10^5 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 9×10^5 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 1×10^6 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、または 2×10^6 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下を含む。いくつかの態様では、細胞の用量は、対象の体重1キログラム当たり（細胞/kg） 2×10^5 個の細胞（例えばCAR発現細胞などの抗原発現細胞）もしくは約 2×10^5 個の細胞、または少なくとも 2×10^5 個の細胞もしくは少なくともおおよそ 2×10^5 個の細胞、例えば以下の値もしくはおおよそ以下の値または少なくとも以下の値もしくは少なくともおおよそ以下の値： 3×10^5 細胞/kg、 4×10^5 細胞/kg、 5×10^5 細胞/kg、 6×10^5 細胞/kg、 7×10^5 細胞/kg、 8×10^5 細胞/kg、 9×10^5 細胞/kg、 1×10^6 細胞/kg、または 2×10^6 細胞/kgを含む。

10

20

【0179】

養子細胞療法に関連して、所与の「用量」の細胞の投与は、単一の組成物としておおよび/または単一の中断されない投与として（例えば、単回注射または持続注入として）の所与の量または数の細胞の投与を包含し、また、指定される期間（3日間以内）にわたる複数の個々の組成物または注入で提供される分割用量としての所与の量または数の細胞の投与も包含する。したがって、いくつかの状況では、用量は、ある1つの時点で与えられるかまたは開始される、指定される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、いくつかの状況では、用量は、3日間以内の期間にわたる複数回（例えば、3日間もしくは2日間にわたって1日1回）の注射もしくは注入で、または1日の期間にわたる複数回の注入によって、投与される。

30

【0180】

したがって、いくつかの局面では、前記用量の細胞は、単一の薬学的組成物で投与される。いくつかの態様では、前記用量の細胞は、合計で当該用量の細胞を含む複数の組成物で投与される。

【0181】

「分割用量」という用語は、1日を超えて投与されるように分割されている用量を指す。この種の投与は、本発明の方法に包含され、単一用量であると見なされる。いくつかの態様では、分割用量の細胞は、合計で当該用量の細胞を含む複数の組成物で、3日間以内の期間にわたって投与される。

40

【0182】

したがって、細胞の用量は分割用量として投与され得る。例えば、いくつかの態様では、用量は、2日間または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、1日目に用量の25%を投与し、2日目に用量の残りの75%を投与することを含む。他の態様では、1日目に用量の33%を投与し、2日目に残りの67%を投与し得る。いくつかの局面では、1日目に用量の10%を投与し、2日目に用量の30%を投与し、3日目に用量の60%を投与する。いくつかの態様では、分割用量は3日間を超えない。

50

【0183】

いくつかの態様では、細胞の用量は一般に、疾患負荷を軽減するうえで有効であるのに十分な量である。

【0184】

いくつかの態様では、細胞は所望の投与量で投与され、これは、いくつかの局面では所望の用量もしくは数の細胞もしくは細胞型および/または所望の比率の細胞型を含む。したがって、いくつかの態様では細胞の投与量は、細胞の総数（または体重1kg当たりの数）および個々の集団またはサブタイプの所望の比率、例えばCD4⁺対CD8⁺比に基づく。いくつかの態様では、細胞の投与量は、個々の集団または個々の細胞型における細胞の所望の総数（または体重1kg当たりの数）に基づく。いくつかの態様では、投与量は、個々の集団における全細胞の所望の数、所望の比率、および細胞の所望の総数などの特徴の組み合わせに基づく。

10

【0185】

いくつかの態様では、CD8⁺およびCD4⁺T細胞などの細胞の集団またはサブタイプは、T細胞の所望の用量などの全細胞の所望の用量の許容差でまたは許容差内で投与される。いくつかの態様では、所望の用量は、細胞の所望の数または細胞が投与される対象の単位体重当たりの細胞の所望の数、例えば細胞/kgである。いくつかの局面では、所望の用量は、細胞の最小数もしくは最小数より上、または単位体重当たりの細胞の最小数もしくは最小数より上である。いくつかの局面では、所望の用量で投与される全細胞のうち、個々の集団またはサブタイプは、所望の産生比（CD4⁺対CD8⁺比など）またはそれに近い比率で、例えばそのような比のある特定の許容差内または誤差内で存在する。

20

【0186】

いくつかの態様では、細胞は、所望の用量のCD4⁺細胞および/または所望の用量のCD8⁺細胞などの、1つまたは複数の個々の集団またはサブタイプの細胞の所望の用量の許容差でまたは許容範囲内で投与される。いくつかの局面では、所望の用量は、サブタイプまたは集団の細胞の所望の数、または細胞が投与される対象の単位体重当たりのそのような細胞の所望の数、例えば細胞/kgである。いくつかの局面では、所望の用量は、集団もしくはサブタイプの細胞の最小数もしくは最小数より上、または単位体重当たりの集団もしくはサブタイプの細胞の最小数もしくは最小数より上である。

【0187】

したがって、いくつかの態様では、投与量は、全細胞の所望の固定用量および所望の比率に基づき、ならびに/または個々のサブタイプもしくは亜集団の1つもしくは複数、例えば各々の、所望の固定用量に基づく。したがって、いくつかの態様では、投与量は、T細胞の所望の固定用量もしくは最小用量およびCD4⁺対CD8⁺細胞の所望の比率に基づき、ならびに/またはCD4⁺および/またはCD8⁺細胞の所望の固定用量もしくは最小用量に基づく。

30

【0188】

いくつかの態様では、細胞は、CD4⁺およびCD8⁺細胞またはサブタイプなどの複数の細胞集団またはサブタイプの所望の産生比の許容範囲でまたは許容範囲内で投与される。いくつかの局面では、所望の比率は特定の比率であり得るかまたは比率の範囲であり得、例えばいくつかの態様では、所望の比率（例えば、CD4⁺対CD8⁺細胞の比率）は、5:1~5:1もしくは約5:1~約5:1（もしくは約1:5より大きく約5:1より小さい）、または1:3~3:1もしくは約1:3~約3:1（もしくは約1:3より大きく約3:1より小さい）、例えば2:1~1:5もしくは約2:1~約1:5（もしくは約1:5より大きく約2:1より小さい、例えば5:1、4.5:1、4:1、3.5:1、3:1、2.5:1、2:1、1.9:1、1.8:1、1.7:1、1.6:1、1.5:1、1.4:1、1.3:1、1.2:1、1.1:1、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、もしくは1:5、またはおよそ前記比率である。いくつかの局面では、許容差は、所望の比率の約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%以内であり、これらの範囲の間の任意の値を含む。

40

50

【0189】

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

【0190】

いくつかの局面では、投与量のサイズは、以前の治療、例えば化学療法に対する対象の応答、対象における疾患負荷、例えば腫瘍の量、体積、大きさ、または転移の程度、範囲もしくは種類、病期、および/または毒性転帰、例えばCRS、マクロファージ活性化症候群、腫瘍溶解症候群、神経毒性を発症する対象の可能性もしくは発生率、ならびに/または投与される細胞および/もしくは組換え受容体に対する宿主の免疫応答などの、1つまたは複数の基準に基づいて決定される。

10

【0191】

いくつかの態様において、免疫調節化合物を細胞との組み合わせで投与することにより、細胞の拡大増殖または増殖を有意に増強することが可能であり、したがって、より少ない用量の細胞を対象に投与することができる。いくつかの場合において、提供される方法は、そのような細胞のより少ない用量が、細胞療法が免疫調節化合物の投与を伴うことなく投与される方法における用量と同じ効力またはより良好な効力の処置を達成するために投与されることを可能にし、例えば、細胞療法が、免疫調節化合物、例えばレナリドミドまたは化合物1の投与を伴うことなく投与される方法における用量の少なくとも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、または10倍少ないなどである用量で投与されることを可能にする。

20

【0192】

いくつかの態様において、例えば、用量は、 $5.0 \times 10^6 \sim 2.25 \times 10^7$ の間または約 $5.0 \times 10^6 \sim 2.25 \times 10^7$ の間、 $5.0 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^7$ の間または約 $5.0 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^7$ の間、 $5.0 \times 10^6 \sim 1.5 \times 10^7$ の間または約 $5.0 \times 10^6 \sim 1.5 \times 10^7$ の間、 $5.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^7$ の間または約 $5.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^7$ の間、 $5.0 \times 10^6 \sim 7.5 \times 10^6$ の間または約 $5.0 \times 10^6 \sim 7.5 \times 10^6$ の間、 $7.5 \times 10^6 \sim 2.25 \times 10^7$ の間または約 $7.5 \times 10^6 \sim 2.25 \times 10^7$ の間、 $7.5 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^7$ の間または約 $7.5 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^7$ の間、 $7.5 \times 10^6 \sim 1.5 \times 10^7$ の間または約 $7.5 \times 10^6 \sim 1.5 \times 10^7$ の間、 $7.5 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^7$ の間または約 $7.5 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^7$ の間、 $1.0 \times 10^7 \sim 2.25 \times 10^7$ の間または約 $1.0 \times 10^7 \sim 2.25 \times 10^7$ の間、 $1.0 \times 10^7 \sim 2.0 \times 10^7$ の間または約 $1.0 \times 10^7 \sim 2.0 \times 10^7$ の間、 $1.0 \times 10^7 \sim 1.5 \times 10^7$ の間または約 $1.0 \times 10^7 \sim 1.5 \times 10^7$ の間、 $1.5 \times 10^7 \sim 2.25 \times 10^7$ の間または約 $1.5 \times 10^7 \sim 2.25 \times 10^7$ の間、 $1.5 \times 10^7 \sim 2.0 \times 10^7$ の間または約 $1.5 \times 10^7 \sim 2.0 \times 10^7$ の間、 $2.0 \times 10^7 \sim 2.25 \times 10^7$ の間または約 $2.0 \times 10^7 \sim 2.25 \times 10^7$ の間を含有する。いくつかの態様において、細胞の用量は、少なくとも 5×10^6 または少なくとも約 5×10^6 、少なくとも 6×10^6 または少なくとも約 6×10^6 、少なくとも 7×10^6 または少なくとも約 7×10^6 、少なくとも 8×10^6 または少なくとも約 8×10^6 、少なくとも 9×10^6 または少なくとも約 9×10^6 、少なくとも 10×10^6 または少なくとも約 $10 \times 10^6 \sim 15 \times 10^6$ の間である細胞数の組換え受容体発現細胞、例えばCD8+である組換え受容体発現細胞を含有する。いくつかの態様において、そのような用量、例えば、そのような標的細胞数は、投与される組成物中の総組換え受容体発現細胞を指す。

30

40

【0193】

いくつかの態様において、例えば、より少ない用量は、対象の体重の1キログラムあたり約 5×10^6 個未満の細胞、組換え受容体（例えば、CAR）発現細胞、T細胞および/またはPBMCを含有し、例えば、対象の体重の1キログラムあたり約 4.5×10^6 個未満、約 4×10^6 個未満、約 3.5×10^6 個未満、約 3×10^6 個未満、約 2.5×10^6 個未満、約 2×10^6 個未満、約 1.5×10^6 個未満、約 1×10^6 個未満、約 5×10^5 個未満、約 2.5×10^5 個未満、または約 1×10^5 個未満などのそのような細胞を含有する。いくつかの態様において、より少ない用量は、対象の体重の1キログラムあたり約 1×10^5 個未満、約 2×10^5 個

50

未満、約 5×10^5 個未満、もしくは約 1×10^6 個未満のそのような細胞、または前述の値のいずれか2つの間の範囲に含まれる値を含有する。いくつかの態様において、そのような値は組換え受容体発現細胞の数を示す。他の態様においては、そのような値は、投与されるT細胞もしくはPBMCまたは総細胞の数を示す。

【0194】

いくつかの態様において、対象は、細胞の複数の用量、例えば、2以上の用量または複数の連続用量を受ける。いくつかの態様において、2用量が対象に投与される。いくつかの態様において、対象は、連続用量を受け、例えば、第二の用量が、第一の用量のおよそ4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21日後に投与される。いくつかの態様において、複数の連続用量は、その連続用量の投与に続いて追加の1以上の用量が投与されるように、第一の用量に続いて投与される。いくつかの局面において、追加の用量中の対象に投与される細胞の数は、第一の用量および／または連続用量と同じであるかまたはそれに類似する。いくつかの態様において、追加の1以上の用量は、事前の用量よりも多い。いくつかの態様において、細胞の1つまたは複数の後続用量を対象に投与することができる。いくつかの態様において、細胞の後続用量は、第一の細胞用量の投与の開始の7日より後もしくは約7日より後、14日より後もしくは約14日より後、21日より後もしくは約21日より後、28日より後もしくは約28日より後、または35日より後もしくは約35日より後に投与される。細胞の後続用量は、第一の用量より多いか、大体同じであるか、またはそれ未満であることができる。いくつかの態様において、T細胞療法の投与、例えば、第一および／または第二の細胞用量の投与を繰り返すことができる。

10

20

【0195】

いくつかの態様において、細胞療法の投与の開始、例えば、細胞の用量または細胞の分割用量の第一の用量は、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1または化合物2の投与前に（投与に先立って）、投与と並行して、または投与後に（投与に続いてまたは引き続いて）投与される。

【0196】

いくつかの態様において、細胞の用量、または細胞の後続用量は、免疫調節化合物の投与の開始と並行して、併用療法の方法に従って投与される。いくつかの態様において、細胞の用量、または細胞の後続用量は、免疫調節化合物の投与を開始する同日に、併用療法の方法に従って投与される。いくつかの態様において、細胞の用量、または細胞の後続用量は、免疫調節化合物の投与開始の1日以内、2日以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、または7日以内に、併用療法の方法に従って投与される。

30

【0197】

いくつかの態様において、細胞の用量、または細胞の後続用量は、提供される併用療法による免疫調節化合物の投与を始めるのに先立って、または開始するのに先立って投与される。いくつかの態様において、細胞の用量は、提供される併用療法による免疫調節化合物を投与する前の少なくとも1時間もしくは少なくとも約1時間で、少なくとも2時間もしくは少なくとも約2時間で、少なくとも3時間もしくは少なくとも約3時間で、少なくとも6時間もしくは少なくとも約6時間で、少なくとも12時間もしくは少なくとも約12時間で、少なくとも1日もしくは少なくとも約1日で、少なくとも2日もしくは少なくとも約2日で、少なくとも3日もしくは少なくとも約3日で、少なくとも4日もしくは少なくとも約4日で、少なくとも5日もしくは少なくとも約5日で、少なくとも6日もしくは少なくとも約6日で、少なくとも7日もしくは少なくとも約7日で、少なくとも12日もしくは少なくとも約12日で、少なくとも14日もしくは少なくとも約14日で、少なくとも15日もしくは少なくとも約15日で、少なくとも21日もしくは少なくとも約21日で、少なくとも28日もしくは少なくとも約28日で、少なくとも30日もしくは少なくとも約30日で、少なくとも35日もしくは少なくとも約35日で、少なくとも42日もしくは少なくとも約42日で、少なくとも60日もしくは少なくとも約60日で、または少なくとも90日もしくは少なくとも約90日で投与される。

40

50

【0198】

いくつかの態様において、提供される併用療法による免疫調節化合物（例えばレナリドミドまたは化合物1）の投与は、免疫療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の前回投与が、免疫療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の開始直前の時点、またはT細胞療法を開始した後での先行する時点でのT細胞の機能性と比較して、T細胞の低下した機能性に関連するかまたは関連する可能性が高いときにおいてである。いくつかの態様において、方法は、T細胞療法（例えば、養子T細胞療法）の細胞の用量を投与した後で、しかし、免疫調節化合物を投与する前において、対象由来の試料を、例えば、血中におけるレベルもしくは量、または他の表現型もしくは本明細書において記載されるような所望の転帰（例えば、セクションIIIにおいて記載されるものなど）によって求められるようなT細胞の1つまたは複数の機能（例えば、細胞の拡大増殖または持続性）について評価することを伴う。いくつかの態様において、方法は、T細胞療法（例えば、養子T細胞療法）の細胞の用量を投与した後で、しかし、免疫調節化合物を投与する前において、1つまたは複数の枯渇マーカーの発現について、対象由来の試料を評価することを伴う。併用療法の投与計画を決定するための、または評価するための様々なパラメーターがセクションIIIに記載されている。

10

【0199】

B. 免疫調節化合物の投与

提供される併用療法の方法、組成物、組み合わせ、キットおよび使用は、T細胞療法の投与、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞の投与前に、その投与に続いて、その投与の期間中に、その投与と同時もしくはほぼ同時に、その投与と連続しておよび／またはその投与の合間に投与され得る、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤などの免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与を包含する。

20

【0200】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、サリドマイドの構造的もしくは機能的類似体もしくは誘導体および／またはE3ユビキチンリガーゼの阻害剤である免疫調節化合物のクラスの1つである。特定の態様において、免疫調節化合物は、E3ユビキチンリガーゼの阻害剤である。

【0201】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、セレブロン（CRBN）に結合する。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、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、免疫調節化合物は、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、免疫調節化合物は、CRBNのタンパク質または遺伝子発現をアップレギュレーションする。いくつかの局面において、CRBNは、CRL4^{CRBN} E3ユビキチンリガーゼに対する基質アダプターであり、その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への結合は、E3ユビキチンリガーゼ活性を阻害する。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、KZF1（イカロス）およびIKZF3（アイオロス）のユビキチン化を誘導し、かつ／または、IKZF1（イカロス）およびIKZF3（アイオロス）の分解を誘導する。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、CRL4^{CRBN} E3ユビキチンリガーゼによるカゼインキナーゼ1A1（CK1 α ）のユビキチン化を誘導する。いくつかの態様において、CK1 α のユビキチン化は、CK1 α 分解をもたらす。

30

40

【0202】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、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、免疫調節化合物は、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、免疫調節化合物は、イカロスの分解を増強する。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、イカロスのタンパク質または遺伝子発現をダウンレギュレーションする。いくつかの態様において、免疫調節化合物の投与は、イカロスタンパク質レベルの減少を引き起こす。

50

【0203】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、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、免疫調節化合物は、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、免疫調節化合物は、アイオロスの分解を増強する。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、アイオロスのタンパク質または遺伝子発現をダウンレギュレーションする。いくつかの態様において、免疫調節化合物の投与は、アイオロスタンパク質レベルの減少を引き起こす。

【0204】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、イカロス（IKZF1）転写因子およびアイオロス（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、免疫調節化合物は、イカロスおよび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、免疫調節化合物は、イカロスおよび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、免疫調節化合物は、イカロスおよび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、免疫調節化合物の投与は、アイオロスタンパク質レベルおよびイカロスタンパク質レベルの両方を減少させる。

10

【0205】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、選択的サイトカイン阻害薬（SelCID）である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、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、免疫調節化合物は、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、免疫調節化合物は、CDC25ホスファターゼの細胞内トラフィックを変更する。

20

【0206】

いくつかの態様において、併用療法における免疫調節化合物は、サリドマイド（2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン）またはサリドマイドの類似体もしくは誘導体である。ある特定の態様において、サリドマイド誘導体は、類似の生物学的活性を有するサリドマイドの構造的バリエーションを含む。例示的なサリドマイド誘導体は、レナリドミド（REVLIMMUNOMODULATORY COMPOUND（商標）；Celgene Corporation）、ポマリドミド（ACTIMMUNOMODULATORY COMPOUND（商標）またはPOMALYST（商標）（Celgene Corporation）としても知られている）、CC-1088、CDC-501およびCDC-801、ならびに米国特許第5,712,291号；第7,320,991号；および第8,716,315号；米国出願第2016/0313300号；およびPCT公報番号WO2002/068414およびWO2008/154252に開示されている化合物を含むが、それらに限定されない。

30

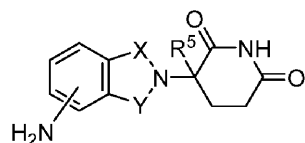
【0207】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,635,517号に記載されているような、ベンゾ環がアミノで置換されている1-オキソ-および1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンである。

【0208】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、以下の式：

40



で示される化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、XおよびYの一方は、-C(O)-であり、XおよびYの他方は、-C(O)-または-CH₂-であり、そして、R⁵は、水素または低級アルキルである。いくつかの態様において、Xは、-C(O)-であり、Yは、-CH₂-である。いくつかの態様において、XおよびYは共に、-C(O)-である。いくつかの態様において、R⁵は、水素である。他の態様において、R⁵は、メチルである。

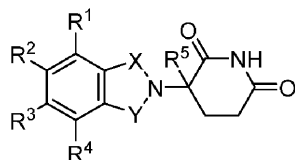
【0209】

50

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、置換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2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドールのクラスに属する化合物、例えば、各々が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；第6,316,471号；第6,335,349号；および第6,476,052号、ならびに国際特許出願番号PCT/US97/13375（国際公開番号W098/03502）に記載されている化合物である。

【0210】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、以下の式：



10

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

XおよびYの一方は、-C(O)-であり、XおよびYの他方は、-C(O)-または-CH₂-であり；

(1) R¹、R²、R³およびR⁴は、各々独立して、ハロ、1～4個の炭素原子のアルキル、または1～4個の炭素原子のアルコキシであるか、または

(2) R¹、R³、R⁴およびR⁵の1つは、-NHR^aであり、R¹、R²、R³およびR⁴の残りは、水素であり、ここで、R^aは、水素または1～8個の炭素原子のアルキルであり；

R⁵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り；

但し、XおよびYが-C(O)-であり、そして、(i) R¹、R²、R³およびR⁴の各々がフルオロであるか；または(ii) R¹、R²、R³およびR⁴の1つがアミノである場合、R⁵は水素以外である。

20

【0211】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、各々が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、米国特許公報第2003/0045552号および国際出願番号PCT/US01/50401（国際公開番号W002/059106）に開示されている、イソインドール-

免疫調節化合物のクラスに属する化合物である。例えば、いくつかの態様において、免疫調節化合物は、[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド；(2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル；4-(アミノメチル)-2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-イソインドリン-1,3-ジオン；N-(2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル)-アセトアミド；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}シクロプロピル-カルボキサミド；2-クロロ-N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}アセトアミド；N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-3-ピリジルカルボキサミド；3-{1-オキソ-4-(ベンジルアミノ)イソインドリン-2-イル}ピペリジン-2,6-ジオン；2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-4-(ベンジルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}プロパンアミド；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}-3-ピリジルカルボキサミド；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}ヘプタンアミド；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}-2-フリルカルボキサミド；{N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル}メチルアセタート；N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミド；N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-チエニルカルボキサミド；N-{{2-(2-

30

40

50

,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。

【0212】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、各々が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公報第2002/0045643号、国際公開番号W098/54170および米国特許第6,395,754号に開示されている、イソインドール-免疫調節化合物のクラスに属する化合物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,798,368号に記載されている、四置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリンである。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、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号に開示されている、1-オキソおよび1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンである。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、共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号に記載されているような、インドリン環の4位または5位が置換されている1-オキソまたは1,3-ジオキソイソインドリンである。

10

【0213】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、2-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カルバモイル-酪酸または4-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カルバモイル-酪酸である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、4-カルバモイル-4-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸、4-カルバモイル-2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸、2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-4-フェニルカルバモイル-酪酸、または2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-ペンタン二酸である。

20

【0214】

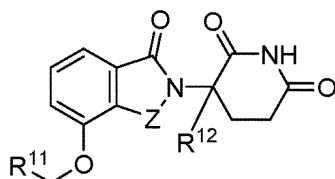
いくつかの態様において、免疫調節化合物は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第6,458,810号に記載されているような、2,6-ジオキソ-3-ヒドロキシピペリジン-5-イルで2位が置換されているイソインドリン-1-オンまたはイソインドリン-1,3-ジオンである。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物; またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、3-[4-(4-ホルホルン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンである。

30

【0215】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第9,828,361号に記載されているような、4'アリアルメトキシイソインドリン化合物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、以下の式:

40



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であり、式中、

50

Zは、C=OまたはCH₂であり；

R¹¹は、-Z¹-R¹³であり；

R¹²は、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

Z¹は、6～10員環のアリール、ヘテロアリール、または複素環であり、その各々が、1つまたは複数のハロゲン；または結合で置換されていてもよく；

R¹³は、-(CH₂)_n-アリール、-O-(CH₂)_n-アリール、または-(CH₂)_n-O-アリール（式中、アリールは、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル；1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））；

-(CH₂)_n-複素環、-O-(CH₂)_n-複素環、または-(CH₂)_n-O-複素環（式中、複素環は、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））；または、

-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-O-(CH₂)_n-ヘテロアリール、または-(CH₂)_n-O-ヘテロアリール（式中、ヘテロアリールは、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））であり；かつnは、0、1、2、または3である。

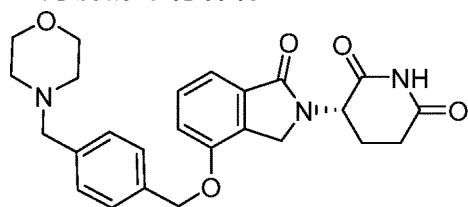
【0216】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体である。いくつかの態様において、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンはまた、(3S)-3-[7-[[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]メトキシ]-3-オキソ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、(S)-3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、またはイベルドミド (iberdomide) とも呼ばれる。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、イベルドミドまたはイベルドミド塩酸塩である。

【0217】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(R)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの溶媒和物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの水和物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第9,629,849号に記載されているような、3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの塩もしくは固体形態、またはその立体異性体である。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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン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、免疫調節化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの薬学的に許容される塩である。例えば、いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの塩酸塩である。ある特定の態様において、免疫調節化合物は、米国特許第9,629,849号において開示されているような、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの塩酸塩のA型結晶形である。いくつかの態様において、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの塩酸塩のA型結晶形は、以下の位置またはほぼ以下の位置：9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、22.30、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72、および32.91度の2θのうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはすべてに位置するXRPDピークを特徴とする。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの塩酸塩の塩、水和物、無水物、または溶媒和物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンの多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-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、



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体である（以下、化合物2）。

【0218】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、Oshima, K. et al., *Nihon Rinsho.*, 72(6):1130-5 (2014); Millrine, D. et al., *Trends Mol Med.*, 23(4):348-364 (2017); および Collins, et al., *Biochem J.*, 474(7):1127-1147 (2017) に記載されているような化合物である。

【0219】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、E3ユビキチンリガーゼの阻害剤である。
 いくつかの態様において、免疫調節化合物は、サリドマイドの誘導体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、サリドマイドの構造的および／または機能的類似体である。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、ポマリドミド、アバドミド、またはその薬学的に許容される塩である。

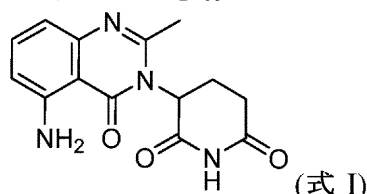
【0220】

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、ポマリドミド、アバドミド、レナリドミド、ポマリドミド、アバドミドの立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、レナリドミド、レナリドミドの立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。

10

【0221】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、以下の構造：



を有する、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-ジオンとしても知られているアバドミドであるか、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物；またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体（本明細書で以降、化合物1）である。

20

【0222】

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-ジオンの鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、または、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-ジオンの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、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-ジオンの溶媒和物である。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-ジオンの水和物である。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、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-ジオンの多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、3-(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-ジオンである。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、式Iの構造を有する。

30

【0223】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンとしても知られているレナリドミドであるか、または、その鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物；またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、レナリドミドは、2,6-ピペリジンジオン、3-(4-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-オキソ-2H-イソインドール-2-イル)-、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2,6-ピペリジンジオン、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2,6-ピペリジンジオン、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン（それらは全て、互

40

50

換的に使用することができる)であるか、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物;またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。

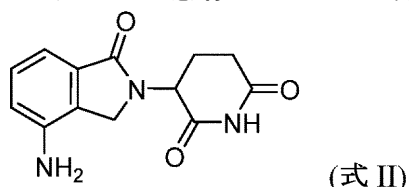
【0224】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(R)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンである。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(S)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンである。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(R)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンおよび(S)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの混合物である。

10

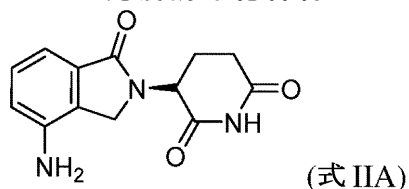
【0225】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、



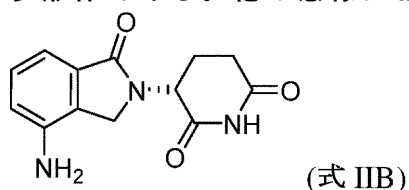
、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物;またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、

20

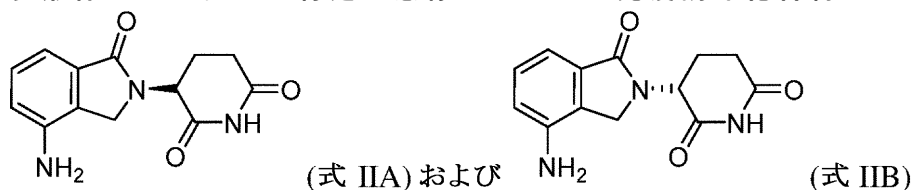


、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。他の態様において、免疫調節化合物は、

30



、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。ある特定の態様において、免疫調節化合物は、



40

の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体を含む。

【0226】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、または、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペ

50

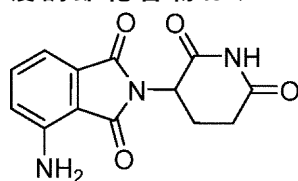
リジン-2,6-ジオンの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(R)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンおよび／または(S)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの溶媒和物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(RS)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンおよび／または(S)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの水和物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(R)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンおよび／または(S)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン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、免疫調節化合物は、レナリドミド、または3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンである。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、式IIの構造を有する。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、式IIAもしくは式IIBの構造またはその混合物を有する。

10

【0227】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンとしても知られているポマリドミドであるか、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物；またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、

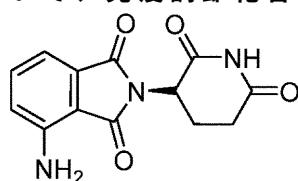
20



(式 III)

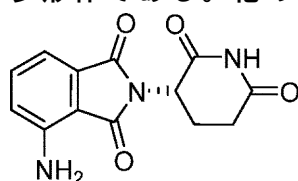
、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物；またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、

30



(式 IIIA)

、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。他の態様において、免疫調節化合物は、

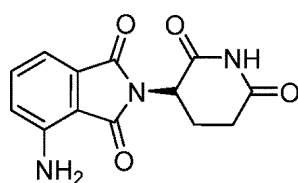


(式 IIB)

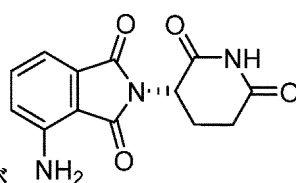
40

、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。ある特定の態様において、免疫調節化合物は、

50



(式 IIIA) および



(式 IIIB)

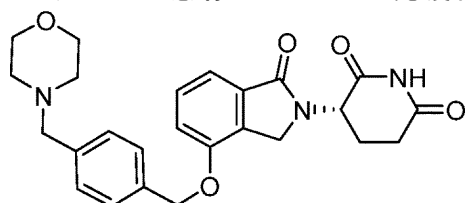
の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体を含む。

【0228】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、または、4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(R)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンおよび／もしくは(S)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、または、(R)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンおよび／もしくは(S)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物もしくは多形体である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(R)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンおよび／または(S)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの溶媒和物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(R)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンおよび／または(S)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの水和物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、(R)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンおよび／または(S)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン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、免疫調節化合物は、(R)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、(S)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、またはその任意の比率の混合物である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、式IIIの構造を有する。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、式IIIAまたは式IIIBの構造またはその混合物を有する。

【0229】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、以下の構造



(式 IV)

を有する、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンとしても知られているイベルドミドであり、または、その鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体である（以下、化合物2）。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、イベルドミド塩酸塩である。

【0230】

いくつかの態様において、免疫調節化合物は、レナリドミドであるかまたはそれを含む。レナリドミドは、FDAによって、多発性骨髄腫、5q欠失に関連する骨髄異形成症候群、

および最近では再発/難治性マントル細胞リンパ腫（MCL）の処置向けに承認されている。レナリドミドは、サリドマイドの合成誘導体であり、T細胞と抗原提示細胞（APC）との間の免疫シナプス形成の実施を含め複数の免疫調節効果を有すると最近理解されている。例えば、いくつかの場合に、レナリドミドは、T細胞応答を調節し、CD4⁺およびCD8⁺T細胞におけるインターロイキン（IL）-2産生を増加させ、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細胞サブセット（Treg）の増大を阻害し、そして、濾胞性リンパ腫（FL）および慢性リンパ性白血病（CLL）における免疫学的シナプスの機能を改善する（Otahal et al., Oncoimmunology (2016) 5(4):e1115940）。レナリドミドはまた、多発性骨髄腫（MM）患者において直接的な殺腫瘍活性を有し、リンパ組織の微小環境に見いだされるナース様細胞などの支持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的にも間接的にも調節する。

10

【0231】

1. 組成物および製剤

本明細書で提供される併用療法の方法、組成物、組み合わせ、キットおよび使用のいくつかの態様では、併用療法は、1つまたは複数の組成物、例えば免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2を含む薬学的組成物で投与することができる。

【0232】

いくつかの態様では、組成物、例えば免疫調節化合物、例えばレナリドミドまたは化合物1を含有する薬学的組成物は、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2および/または細胞と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルなどの担体を含むことができる。適切な薬学的担体の例は、E.W.Martinによる“Remington's Pharmaceutical Sciences”に記載されている。そのような組成物は、一般に精製された形態の、治療有効量の免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2を、患者への適切な投与のための形態を提供するために適切な量の担体と共に含む。そのような薬学的担体は、滅菌液体、例えば水、ならびに石油、動物、植物または合成起源のものを含む油、例えば落花生油、大豆油、鉱油、およびゴマ油であり得る。生理食塩水ならびにデキストロースおよびグリセロール水溶液もまた、特に注射用溶液のための液体担体として使用することができる。薬学的組成物は、希釈剤、アジュバント、付着防止剤、結合剤、コーティング剤、充填剤、香料、着色剤、潤滑剤、流動促進剤、防腐剤、界面活性剤、吸着剤、乳化剤、薬学的賦形剤、pH緩衝剤、または甘味料、およびそれらの組み合わせのいずれか1つまたは複数を含むことができる。いくつかの態様では、薬学的組成物は、液体、固体、凍結乾燥粉末、ゲル形態、および/またはそれらの組み合わせであり得る。いくつかの態様では、担体の選択は、一部には、特定の阻害剤および/または投与方法によって決定される。

20

30

【0233】

薬学的に許容される担体は一般に、用いられる投与量および濃度でレシピエントに非毒性であり、以下のものが含まれるが、これらに限定されるわけではない：リン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール、メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノールおよびm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えばZn-タンパク質錯体）；ならびに/またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン界面活性剤、安定剤ならびに/または防腐剤。免疫調節化合物、例えばレナリドミドまたは化合物1を含有する組成物は、凍結乾燥す

40

50

ることもできる。

【0234】

いくつかの態様では、薬学的組成物は、筋肉内、静脈内、皮内、病巣内、腹腔内注射、皮下、腫瘍内、硬膜外、経鼻、経口、腔内、直腸内、外用、局所、耳、吸入、口腔（例えば舌下）、および経皮投与または任意の経路を含む、公知の任意の経路による投与用に製剤化することができる。いくつかの態様では、他の投与様式もまた企図される。いくつかの態様では、投与は、ボラス注入、注射、例えば静脈内または皮下注射、眼内注射、眼周囲注射、網膜下注射、硝子体内注射、経中隔注射、強膜下注射、脈絡膜内注射、前房内注射、結膜下注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、眼球周囲注射、または後傍強膜送達によって行われる。いくつかの態様では、投与は、非経口投与、肺内投与、および鼻腔内投与によって、および局所治療のために所望する場合は病巣内投与によって行われる。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。いくつかの態様では、所与の用量は単回ボラス投与によって投与される。いくつかの態様では、それは、例えば3日間以内の期間にわたる複数回のボラス投与によって、または持続注入投与によって、投与される。

10

【0235】

いくつかの態様では、投与は、治療の場所に応じて外用的、局所的または全身的であり得る。いくつかの態様では、治療を必要とする領域への局所投与は、例えば、限定されることなく、外科手術中の局所注入、例えば外科手術後の創傷被覆材と組み合わせた局所適用によって、注射によって、カテーテルを用いて、坐剤を用いて、またはインプラントを用いて達成され得る。いくつかの態様では、組成物はまた、他の生物学的に活性な作用物質と共に、連続的に、間欠的に、または同じ組成物中で投与され得る。いくつかの態様では、投与はまた、放出制御製剤およびポンプなどによる装置制御放出を含む放出制御システムを含み得る。いくつかの態様では、投与は経口投与である。

20

【0236】

いくつかの態様では、薬学的小および治療的に活性な化合物およびその誘導体は、典型的には単位投与剤形または複数回投与剤形で製剤化および投与される。各単位用量は、必要な薬学的担体、ビヒクルまたは希釈剤と共に、所望の治療効果を生じさせるのに十分な所定量の治療的に活性な化合物を含有する。いくつかの態様では、単位投与剤形には、適切な量の化合物または薬学的に許容されるその誘導体を含有する、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、滅菌非経口液剤または懸濁剤、および経口液剤または懸濁剤、および油・水乳剤が含まれるが、これらに限定されるわけではない。単位投与剤形は、封入されたアンブルおよび注射器、あるいは個別に包装された錠剤またはカプセル剤であり得る。単位投与剤形は、その分数単位または倍数単位で投与することができる。いくつかの態様では、複数回投与剤形は、分離された単位投与剤形で投与されるように単一の容器に包装された複数の同一の単位投与剤形である。複数回投与剤形の例には、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤のボトルまたはポイントもしくはガロン入りのボトルが含まれる。

30

【0237】

活性成分を、マイクロカプセルに、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）に、またはマクロエマルジョンに封入してよい。ある特定の態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2を含有する薬学的組成物は、シクロデキストリン包接錯体などの包接錯体として、またはリポソームとして製剤化される。リポソームは、宿主細胞（例えば、T細胞またはNK細胞）を特定の組織に標的化するのに役立ち得る。例えば、Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980)、ならびに米国特許4,235,871、4,501,728、4,837,028および5,019,369に記載されている方法などの多くの方法がリポソームを調製するために利用可能である。

40

【0238】

免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2を含有する薬学的組成物は、いくつかの局面において、処置すべき部位の感作の前にかつ感作を引き起こすのに十

50

分な時間で組成物の送達が起こるような、時間放出 (time-released)、遅延放出および持続放出送達系を用いることができる。多くのタイプの放出送達系が利用可能であり、公知である。そのような系は、組成物の繰り返し投与を回避することができ、それによって対象および医師の利便性が増大する。

【0239】

また、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2を含有する組成物を凍結乾燥することもできる。組成物は、望ましい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（例えばメチルセルロース）、pH緩衝剤、ゲル化または粘性増強添加物、保存料、着香剤、着色剤などを含有することができる。いくつかの局面において、好適な調製物を調製するために標準的な教科書に助言を求めてよい。

10

【0240】

抗菌保存料、酸化防止剤、キレート剤および緩衝剤を含めた、組成物の安定性および無菌性を増強する様々な添加物を加えることができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって保証することができる。注射用薬学的剤形の長期吸収は、吸収を遅延する作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを使用することによってもたすことができる。

【0241】

持続放出調製物を調製してよい。好適な持続放出調製物の例は、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを含み、このマトリックスは、造形品、例えばフィルムまたはマイクロカプセルの形態である。

20

【0242】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2を含有する組成物は、塩、例えば、薬学的に許容される塩の形態で投与される。好適な薬学的に許容される酸付加塩は、鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸、ならびに、有機酸、例えば酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸およびアリアルスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸に由来するものを含む。

【0243】

30

2. 免疫調節化合物の投薬スケジュール

いくつかの態様において、提供される併用療法の方法は、治療有効量の免疫調節薬（免疫調節化合物）、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2と、細胞療法、例えばT細胞療法（例えばCAR発現T細胞）を対象に投与することを包含する。

【0244】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与は、細胞療法、例えばT細胞療法（例えばCAR発現T細胞）の投与前に、その投与に引き続いて、その投与中に、その投与の経過期間中に、その投与と同時に、その投与とほぼ同時に、その投与と連続して、および／またはその投与の合間に開始される。いくつかの態様において、方法は、T細胞療法の投与前に、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与を開始することを含む。他の態様において、方法は、T細胞療法の投与後に、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与を開始することを含む。いくつかの態様において、投薬スケジュールは、T細胞療法の投与と並行してまたは同時に、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与を開始することを含む。

40

【0245】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、あるサイクルで投与される。いくつかの態様において、サイクルは、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2が投与される投与期間と、それに続く免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2が投与され

50

ない休息期間を含む。いくつかの態様において、例えば、免疫調節化合物の投与を開始する初めからの、サイクルの総日数は、21日、28日、30日、40日、50日、60日もしくはそれ以上よりも多いか、または約21日、28日、30日、40日、50日、60日もしくはそれ以上よりも多く、または、約21日、28日、30日、40日、50日、60日もしくはそれ以上である。

【0246】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与の開始は、少なくとも1サイクルで行われ、T細胞療法の投与の開始は、同じ日に、任意で並行して行われる。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の少なくとも1サイクルでの投与の開始は、T細胞療法の投与の開始前である。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の少なくとも1サイクルでの投与の開始は、T細胞療法の投与の開始と並行しているかまたは同じ日である。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、T細胞療法の開始の、0～30日前もしくは約0～30日前、例えば、0～15日前もしくは約0～15日前、0～6日前もしくは約0～6日前、0～96時間前もしくは約0～96時間前、0～24時間前もしくは約0～24時間前、0～12時間前もしくは約0～12時間前、0～6時間前もしくは約0～6時間前、または0～2時間前もしくは約0～2時間前、2時間～15日前もしくは約2時間～15日前、2時間～6日前もしくは約2時間～6日前、2時間～96時間前もしくは約2時間～96時間前、2時間～24時間前もしくは約2時間～24時間前、2時間～12時間前もしくは約2時間～12時間前、2時間～6時間前もしくは約2時間～6時間前、6時間～30日前もしくは約6時間～30日前、6時間～15日前もしくは約6時間～15日前、6時間～6日前もしくは約6時間～6日前、6時間～96時間前もしくは約6時間～96時間前、6時間～24時間前もしくは約6時間～24時間前、6時間～12時間前もしくは約6時間～12時間前、12時間～30日前もしくは約12時間～30日前、12時間～15日前もしくは約12時間～15日前、12時間～6日前もしくは約12時間～6日前、12時間～96時間前もしくは約12時間～96時間前、12時間～24時間前もしくは約12時間～24時間前、24時間～30日前もしくは約24時間～30日前、24時間～15日前もしくは約24時間～15日前、24時間～6日前もしくは約24時間～6日前、24時間～96時間前もしくは約24時間～96時間前、96時間～30日前もしくは約96時間～30日前、96時間～15日前もしくは約96時間～15日前、96時間～6日前もしくは約96時間～6日前、6日～30日前もしくは約6日～30日前、6日～15日前もしくは約6日～15日前、または15日～30日前もしくは約15日～30日前に投与される。いくつかの局面において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、T細胞療法の開始前の、約96時間以内、約72時間以内、約48時間以内、約24時間以内、約12時間以内、約6時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投与される。

【0247】

免疫調節化合物、例えばレナリドミドが、細胞療法（例えば、CAR-T細胞療法などのT細胞療法）の前に与えられる任意のそのような態様のいくつかにおいて、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与は、細胞療法の開始まで、および／または細胞療法の開始後のある時間にわたって、一定間隔で継続する。

【0248】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、細胞療法（例えば、CAR-T細胞療法などのT細胞療法）の投与後に投与されるか、またはさらに投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、細胞療法（例えばT細胞療法）の投与の開始後、1時間、2時間、6時間、12時間、24時間、48時間、96時間、4日、5日、6日、もしくは7日、14日、15日、21日、24日、28日、30日、36日、42日、60日、72日、もしくは90日以内、または約1時間、2時間、6時間、12時間、24時間、48時間、96時間、4日、5日、6日、もしくは7日、14日、15日、21日、24日、28日、30日、36日

、42日、60日、72日、もしくは90日以内に投与される。いくつかの態様において、提供される方法は、細胞療法の投与の開始後の免疫調節化合物の、例えば一定間隔での継続投与を含む。

【0249】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、細胞療法（例えば、CAR-T細胞療法などのT細胞療法）の投与の開始の最大1日後もしくは最大約1日後、最大2日後もしくは最大約2日後、最大3日後もしくは最大約3日後、最大4日後もしくは最大約4日後、最大5日後もしくは最大約5日後、最大6日後もしくは最大約6日後、最大7日後もしくは最大約7日後、最大12日後もしくは最大約12日後、最大14日後もしくは最大約14日後、最大21日後もしくは最大約21日後、最大24日後もしくは最大約24日後、最大28日後もしくは最大約28日後、最大30日後もしくは最大約30日後、最大35日後もしくは最大約35日後、最大42日後もしくは最大約42日後、最大60日後もしくは最大約60日後、または最大90日後もしくは最大約90日後、最大120日後もしくは最大約120日後、最大180日後もしくは最大約180日後、最大240日後もしくは最大約240日後、最大360日後もしくは最大約360日後、または最大720日後もしくは最大約720日後、またはそれ以上後に投与される。

10

【0250】

任意のそのような上記態様のいくつかにおいて、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、細胞療法（例えば、CAR-T細胞療法などのT細胞療法）の投与の開始の前および後に投与される。

20

【0251】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与の開始は、(i) T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが、対象の血液中で検出可能となった；(ii) 血液中の検出可能なT細胞療法の細胞の数が、血液中で検出可能となった後に、検出不可能となったかまたは低減した、任意で、T細胞療法の投与後の先行する時点と比較して低減した；(iii) 血液中の検出可能なT細胞療法の細胞の数が、T細胞療法の投与の開始後に対象の血液中で検出可能なT細胞療法の細胞のピーク数または最大数の1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍もしくはそれ以上、または1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍もしくはそれ以上よりも多く減少した；(iv) T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となった後の時点で、対象由来の血液中で検出可能なT細胞のまたはそれに由来する細胞の数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞（PBMC）の10%未満、5%未満、1%未満、または0.1%未満よりも少ない；(v) 対象が、T細胞療法での処置後に疾患進行を示し、かつ／または寛解に続いて再発している；および／または(iv) 対象が、T細胞の投与の前または後、および免疫調節化合物の投与の開始前の時点の腫瘍負荷量と比較して増加した腫瘍負荷量を示した、時点またはその後、任意でその直後またはその後1～3日以内に行われる。

30

【0252】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の少なくとも1サイクルでの投与の開始は、T細胞療法の投与の開始後である。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与の開始は、T細胞療法の投与の開始の少なくとも1日後もしくは約少なくとも1日後、少なくとも2日後もしくは約少なくとも2日後、少なくとも3日後もしくは約少なくとも3日後、少なくとも4日後もしくは約少なくとも4日後、少なくとも5日後もしくは約少なくとも5日後、少なくとも6日後もしくは約少なくとも6日後、少なくとも7日後もしくは約少なくとも7日後、少なくとも8日後もしくは約少なくとも8日後、少なくとも9日後もしくは約少なくとも9日後、少なくとも10日後もしくは約少なくとも10日後、少なくとも12日後もしくは約少なくとも12日後、少なくとも14日後もしくは約少なくとも14日後、少なくとも15日後もしくは約少なくとも15日後、少なくとも21日後もしくは約少なくとも21日後、少なくとも24日後もしくは約少なくとも24日後、少なくとも2

40

50

8日後もしくは約少なくとも28日後、少なくとも30日後もしくは約少なくとも30日後、少なくとも35日後もしくは約少なくとも35日後、または少なくとも42日後もしくは約少なくとも42日後、少なくとも60日後もしくは約少なくとも60日後、または少なくとも90日後もしくは約少なくとも90日後である。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与の開始は、T細胞療法の投与の開始の少なくとも2日後、少なくとも1週後、少なくとも2週後、少なくとも3週後、または少なくとも4週後に行われる。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与の開始は、T細胞療法の投与の開始の2～28日後または7～21日後に行われる。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与の開始は、T細胞療法の投与の開始後14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、24日、もしくは28日より長い、または約14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、24日、もしくは28日より長い時点で行われる。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、細胞療法の開始後、1日に数回、1日に2回、毎日、1日おき、1週に3回、1週に2回、または1週に1回投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、毎日投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、1日に2回投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、1日に3回投与される。他の態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、1日おきに投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、複数の連続する日にわたる、例えば、最大で約7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30の、または30よりも長い連続する日にわたる投与期間中に投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、連続7日超もしくは連続約7日超、連続14日超もしくは連続約14日超、連続21日超もしくは連続約21日超、連続21日超もしくは連続約21日超、または連続28日超もしくは連続約28日超にわたって投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、最大で連続21日間の投与期間中に投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、最大で連続21日間の投与期間中に投与され、サイクルは、免疫調節化合物の投与の開始時に始まる30日超を含む。

10

20

30

40

50

【0253】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1は、約7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30以下の、または30以下の連続する日にわたる投与期間中に投与される。ある特定の態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、21日の処置サイクルにわたって14日間、1日1回投与される。ある特定の態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、28日の処置サイクルにわたって21日間、1日1回投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、連続14日間以下の投与期間中に投与される。

【0254】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、あるサイクルで投与され、該サイクルは、複数の連続する日にわたる免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与と、それに続く免疫調節化合物が投与されない休息期間を含む。いくつかの態様において、休息期間は、約1日超、連続約3日超、連続約5日超、連続約7日超、連続約8日超、連続約9日超、連続約10

日超、連続約11日超、連続約12日超、連続約13日超、連続約14日超、連続約15日超、連続約16日超、連続約17日超、連続約18日超、連続約19日超、連続約20日超、または連続約21日もしくはそれ以上超である。いくつかの態様において、休息期間は、連続7日超、連続14日超、21日超または28日超である。いくつかの態様において、休息期間は、連続約14日超である。いくつかの態様において、免疫調節化合物の投与のサイクルは、休息期間を含有しない。

【0255】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、あるサイクルで投与され、該サイクルは、少なくとも1回繰り返される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、少なくとも2サイクル、少なくとも3サイクル、少なくとも4サイクル、少なくとも5サイクル、少なくとも6サイクル、少なくとも7サイクル、少なくとも8サイクル、少なくとも9サイクル、少なくとも10サイクル、少なくとも11サイクル、または少なくとも12サイクル投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24サイクル投与される。

10

【0256】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、T細胞療法の投与の開始の前にまたはそれに引き続いて、1日6回、1日5回、1日4回、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、3日毎、1週2回、1週1回、または1回だけ投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1は、T細胞療法の投与の期間前に、その期間中に、その期間の経過中に、および／またはその期間後に一定間隔で、複数の用量で投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、T細胞療法の投与前に一定間隔で、1つまたは複数の用量で投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1は、T細胞療法の投与後に一定間隔で、1つまたは複数の用量で投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の用量の1つまたは複数は、T細胞療法の用量の投与と同時に存在することができる。

20

【0257】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与の用量、頻度、継続期間、タイミング、および／または順序は、スクリーニング工程の結果の特定の閾値もしくは基準および／または本明細書に記載の処置転帰の評価、例えば、本明細書のセクションIIIに記載するものに基づいて決定される。

30

【0258】

いくつかの態様において、方法は、免疫調節化合物の治療有効量が過去に投与されている対象に細胞療法を投与することを含む。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、対象に対して組換え受容体を発現する細胞の用量を投与する前に、対象に投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物での処置は、細胞の用量の投与と同時に行われる。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、細胞の用量の投与後に投与される。

40

【0259】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21日、または21日より長くにわたって、毎日投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21日、または21日より長くにわたって、1日に2回投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21日、または21日より長くにわたって、1日に3回投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合

50

物2は、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21日、または21日より長くにわたって、1日おきに投与される。

【0260】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2とT細胞療法とは、同時にまたはほぼ同時に投与される。

【0261】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、0.1 mg～約100 mgもしくは約0.1 mg～約100 mg、0.1 mg～50 mgもしくは約0.1 mg～50 mg、0.1 mg～25 mgもしくは約0.1 mg～25 mg、0.1 mg～10 mgもしくは約0.1 mg～10 mg、0.1 mg～5 mgもしくは約0.1 mg～5 mg、0.1 mg～1 mgもしくは約0.1 mg～1 mg、1 mg～100 mgもしくは約1 mg～100 mg、1 mg～50 mgもしくは約1 mg～50 mg、1 mg～25 mgもしくは約1 mg～25 mg、1 mg～10 mgもしくは約1 mg～10 mg、1 mg～5 mgもしくは約1 mg～5 mg、5 mg～100 mgもしくは約5 mg～100 mg、5 mg～50 mgもしくは約5 mg～50 mg、5 mg～25 mgもしくは約5 mg～25 mg、5 mg～10 mgもしくは約5 mg～10 mg、10 mg～100 mgもしくは約10 mg～100 mg、10 mg～50 mgもしくは約10 mg～50 mg、10 mg～25 mgもしくは約10 mg～25 mg、25 mg～100 mgもしくは約25 mg～100 mg、25 mg～50 mgもしくは約25 mg～50 mg、または50 mg～100 mgもしくは約50 mg～100 mg（それぞれ両端の値を含む）の用量で投与される。いくつかの態様において、量は、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の1日1回の量である。

10

20

【0262】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1は、約1 mg～約20 mg、例えば、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20mgの投薬量で投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1は、約10 µg/kg～5 mg/kg、例えば、約100 µg/kg～約2 mg/kg、約200 µg/kg～約1 mg/kg、約400 µg/kg～約600 µg/kg、例えば約500 µg/kgの用量で投与される。いくつかの態様において、量は、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1の1日1回の量である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、化合物1である。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、少なくとも0.1 mg/日、0.5 mg/日、1.0 mg/日、2.5 mg/日、5 mg/日、10 mg/日、25 mg/日、50 mg/日、もしくは100 mg/日、または少なくとも約0.1 mg/日、0.5 mg/日、1.0 mg/日、2.5 mg/日、5 mg/日、10 mg/日、25 mg/日、50 mg/日、もしくは100mg/日の総1日投薬量で投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1の用量は、25 mg/日であるかまたは約25 mg/日である。特定の態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1の用量は、10 mg/日であるかまたは約10 mg/日である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、化合物1である。

30

40

【0263】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1は、1 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mgよりも多いか、または約1 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mgよりも多く、かつ25 mg未満の量で投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1は、1 mg/日、2.5 mg/日、5 mg/日、7.5 mg/日、10 mg/日、15 mg/日よりも多いか、または約1 mg/日、2.5 mg/日、5 mg/日、7.5 mg/日、10 mg/日、15 mg/日よりも多く、かつ25 mg/日未満の量で投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、化合物1である。

【0264】

50

いくつかの態様において、提供される方法は、T細胞療法の活性および／または機能を調節するために、1日当たりの化合物2の有効量を対象に投与する工程を含む。いくつかの態様において、化合物2は、0.1 mgまたは約0.1 mgから、1 mgまたは約1 mgの投薬量で投与される。いくつかの態様において、量は、0.1 mgもしくは約0.1 mg、0.2 mgもしくは約0.2 mg、0.3 mgもしくは約0.3 mg、0.4 mgもしくは約0.4 mg、0.5 mgもしくは約0.5 mg、0.6 mgもしくは約0.6 mg、0.7 mgもしくは約0.7 mg、0.8 mgもしくは約0.8 mg、0.9 mgもしくは約0.9 mg、または1.0 mgもしくは約1.0 mg、または前述のいずれかの間の任意の値である。いくつかの態様において、化合物2の量は、4週の期間またはサイクルにおける3週間の毎日の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて投与される。化合物2の投与は、ある期間にわたって、例えば、一般には1週よりも長くにわたって、例えば、1ヶ月もしくは1ヶ月以上、2ヶ月もしくは2ヶ月以上、3ヶ月もしくは3ヶ月以上、4ヶ月もしくは4ヶ月以上、5ヶ月もしくは5ヶ月以上、または6ヶ月もしくは6ヶ月以上にわたって行われる。例示的な投与レジメンを、本明細書に記載する。いくつかの態様において、提供される方法は、T細胞療法の活性および／または機能を調節するために、1日当たりの化合物1の有効量を対象に投与する工程を含む。いくつかの態様において、有効量は、1日当たり3 mg以下である。いくつかの態様において、有効量は、期間の範囲にわたって1日当たり1 mgまたは約1 mgから、約3 mgであり、例えば、1 mg/日、1.5 mg/日、2.0 mg/日、2.5 mg/日、もしくは3 mg/日、または約1 mg/日、1.5 mg/日、2.0 mg/日、2.5 mg/日、もしくは3 mg/日である。いくつかの態様において、化合物1の量は、1週当たり5日間以下の毎日の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて投与される。化合物1の投与は、ある期間にわたって、例えば、一般には1週よりも長くにわたって、例えば、1ヶ月もしくは1ヶ月以上、2ヶ月もしくは2ヶ月以上、3ヶ月もしくは3ヶ月以上、4ヶ月もしくは4ヶ月以上、5ヶ月もしくは5ヶ月以上、または6ヶ月もしくは6ヶ月以上にわたって行われる。例示的な投与レジメンを、本明細書に記載する。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、化合物1は、1週における連続する日にわたって（例えば、3、4、または5日の各々）投与され、化合物が投与されない数日の休息がそれに続く。いくつかの態様において、化合物1は、サイクリングレジメンまたはサイクリングレジメンの少なくとも1週において、5日間その量（例えば、1日当たり1 mg～3 mg）で投与され、化合物が投与されない2日の休息期間がそれに続く（1週当たり5/7日）。

10

20

30

【0265】

いくつかの局面において、提供される方法は、T細胞療法および／または免疫調節化合物、例えば、レナリドミドまたは化合物1の対象に対する投与後の毒性を、最小限に抑えるかまたは回避する。いくつかの局面において、本明細書で提供される方法は、化合物についてのMTDであると特定される用量よりも実質的に低い用量を投与することを含む。

【0266】

例えば、化合物1について、5/7日与えられる2 mgの出発用量は、3 mgの化合物1が5/7日与えられる場合のMTDよりも2倍低い（Carpio et al. (2015)）。いくつかの局面において、提供される方法は、5/7日与えられる1日当たり3 mgであるかまたは3 mg未満である、例えば、1週当たり5/7日与えられる2.5 mg、2.0 mg、1.5 mg、1.0 mgであるか、または約2.5 mg、2.0 mg、1.5 mg、1.0 mgである化合物の量を投与することによって行われる。いくつかの態様において、化合物1の骨髄抑制効果およびリンパ球枯渇療法が最小限に抑えられるように、化合物1は、リンパ球枯渇療法を受けてから十分な時間後に対象に投与される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、ピークCAR-T細胞が対象の血液中に存在する後の、またはその後である疑いがあるかもしくはその可能性が高い時に、例えば、T細胞の投与の開始後14日目またはその後、例えば14～28日、例えば、細胞療法の投与の開始後21日もしくは28日目または約21日もしくは28日目に、開始される。いくつかの態様において、化合物1は、対象が細胞療法の投与後に重度の毒性を示さない時に投与される。

40

50

【0267】

態様のいずれかのいくつかにおいて、方法および使用は、化合物1の投与を含む。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法（例えばCAR発現T細胞）などの細胞療法の開始後に（それに引き続いて）開始される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが、対象の血液中で検出可能となる時点またはその後に、開始される。場合によっては、化合物1投与の開始は、（i）T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが、対象の血液中で検出可能となる時の；（ii）血液中の検出可能なT細胞療法の細胞の数が、血液中で検出可能となった後に、検出不可能となったかまたは低減した、任意で、T細胞療法の投与後の先行する時点と比較して低減した；（iii）血液中の検出可能なT細胞療法の細胞の数が、T細胞療法の投与の開始後に対象の血液中で検出可能なT細胞療法の細胞のピーク数または最大数の1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍もしくはそれ以上、または1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍もしくはそれ以上よりも多く減少した；（iv）T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となった後の時点で、対象由来の血液中で検出可能な細胞のまたはそれに由来する細胞の数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞（PBMC）の10%未満、5%未満、1%未満、または0.1%未満よりも少ない；（v）対象が、T細胞療法での処置後に疾患進行を示し、かつ／または寛解に続いて再発している；および／または（iv）対象が、細胞の投与の前または後、および化合物1の投与の開始前の時点の腫瘍負荷量と比較して増加した腫瘍負荷量を示した、時点またはその後1週以内、例えば1、2、または3日以内に行われる。ある特定の局面において、提供される方法は、T細胞療法に対するピーク応答が観察されていたが、応答、例えば、T細胞の存在および／または腫瘍負荷量の低減が、低下してきたかまたはもはや検出可能ではない対象において、T細胞療法を増強する、増加させる、または強化するために行われる。

10

20

【0268】

いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法の投与の開始の14または約14日から、約35日後に開始される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法の投与の開始の約21～約35日後に開始される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法の投与の開始の約21～約28日後に開始される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法の投与の開始の14日後もしくは約14日後、15日後もしくは約15日後、16日後もしくは約16日後、17日後もしくは約17日後、18日後もしくは約18日後、19日後もしくは約19日後、20日後もしくは約20日後、21日後もしくは約21日後、22日後もしくは約22日後、23日後もしくは約23日後、24日後もしくは約24日後、25日後もしくは約25日後、26日後もしくは約26日後、27日後もしくは約27日後、28日後もしくは約28日後、29日後もしくは約29日後、30日後もしくは約30日後、31日後もしくは約31日後、32日後もしくは約32日後、33日後もしくは約33日後、34日後もしくは約34日後、または35日後もしくは約35日後に開始される。

30

【0269】

いくつかの態様において、対象が最初に化合物1を投与される時点および／または投与の開始後の任意の後続の時点で、対象は、重度の毒性、例えば、重度のサイトカイン放出症候群（CRS）または重度の毒性の徴候または症状を示さない。いくつかの態様において、化合物1の投与は、対象が、重度のCRSの徴候または症状を示さない、かつ／またはグレード3以上のCRS、例えば、長期にわたるグレード3のCRSまたはグレード4もしくは5のCRSを示さない時点である。いくつかの態様において、化合物1の投与は、対象が、重度の神経毒性の徴候または症状を示さない、かつ／またはグレード3以上の神経毒性、例えば、長期にわたるグレード3の神経毒性またはグレード4もしくはグレード5の神経毒性を示さない時点である。いくつかの局面において、T細胞療法の投与の開始時と化合物1の投与時との間に、対象は、重度のCRSを示しておらず、かつ／またはグレード3以上のCRS、例えば、長期にわたるグレード3のCRSまたはグレード4もしくは5のCRSを示していない。いくつかの例において、T細胞療法の投与の開始時と化合物1の投与時との

40

50

間に、対象は、重度の神経毒性を示しておらず、かつ／またはグレード3以上の神経毒性、例えば、長期にわたるグレード3の神経毒性またはグレード4もしくは5の神経毒性を示さない。

【0270】

いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、0.1 mg～5 mgまたは約0.1 mg～5 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約0.1 mg～約5 mg、約0.5 mg～約5 mg、約1 mg～約5 mg、約1.5 mg～約5 mg、約2 mg～約5 mg、約2.5 mg～約5 mg、約3 mg～約5 mg、約0.1 mg～約4 mg、約0.1 mg～約4 mg、約1 mg～約4 mg、約1.5 mg～約4 mg、約2 mg～約4 mg、約2.5 mg～約4 mg、約3 mg～約4 mg、約0.1 mg～約3.5 mg、約0.5 mg～約3.5 mg、約1 mg～約3.5 mg、約1.5 mg～約3.5 mg、約2 mg～約3.5 mg、約2.5 mg～約3.5 mg、約3 mg～約3.5 mg、約0.1 mg～約3 mg、約0.5 mg～約3 mg、約1 mg～約3 mg、約1.5 mg～約3 mg、約2 mg～約3 mg、約2.5 mg～約3 mg、約0.1 mg～約2.5 mg、約0.5 mg～約2.5 mg、約1 mg～約2.5 mg、約1.5 mg～約2.5 mg、約2 mg～約2.5 mg、約0.1 mg～約2 mg、約0.5 mg～約2 mg、約1 mg～約2 mg、約1.5 mg～約2 mg、約0.1 mg～約1.5 mg、約0.5 mg～約1.5 mg、約1 mg～約1.5 mg、約0.1 mg～約1 mg、または約0.5 mg～約1 mgの量である。

10

【0271】

いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約0.5 mgもしくは少なくとも約0.5 mg、または0.5 mgもしくは少なくとも0.5 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約1 mgもしくは少なくとも約1 mg、または1 mgもしくは少なくとも1 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約1.5 mgもしくは少なくとも約1.5 mg、または1.5 mgもしくは少なくとも1.5 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約2 mgもしくは少なくとも約2 mg、または2 mgもしくは少なくとも2 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約2.5 mgもしくは少なくとも約2.5 mg、または2.5 mgもしくは少なくとも2.5 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約3 mgもしくは少なくとも約3 mg、または3 mgもしくは少なくとも3 mgの量である。任意のそのような態様のいくつかにおいて、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約5 mg以下の量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約4.5 mg以下の量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約4 mg以下の量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約3.5 mg以下の量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約3 mg以下の量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約2.5 mg以下の量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約2 mg以下の量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約1.5 mg以下の量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、約1 mg以下の量である。

20

30

40

【0272】

いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、3 mgまたは約3 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、2.5 mgまたは約2.5 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、2 mgまたは約2 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、1.5 mgまたは約1.5 mgの量である。いくつかの態様において、それが投与される1日当たりの化合物1の投与は、1日当たり1 mgまたは約1 mgの量である。

50

【0273】

いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約10 nM～約500 nM、約40 nM～約500 nM、約60 nM～約500 nM、約80 nM～約500 nM、約100 nM～約500 nM、約150 nM～約500 nM、約200 nM～約500 nM、約250 nM～約500 nM、約300 nM～約500 nM、約350 nM～約500 nM、約400 nM～約500 nM、10 nM～約400 nM、約40 nM～約400 nM、約60 nM～約400 nM、約80 nM～約400 nM、約100 nM～約400 nM、約150 nM～約400 nM、約200 nM～約400 nM、約250 nM～約400 nM、約300 nM～約400 nM、約350 nM～約400 nM、10 nM～約350 nM、約40 nM～約350 nM、約60 nM～約350 nM、約80 nM～約350 nM、約100 nM～約350 nM、約150 nM～約350 nM、約200 nM～約350 nM、約250 nM～約350 nM、約300 nM～約350 nM、約10 nM～約300 nM、約40 nM～約300 nM、約60 nM～約300 nM、約80 nM～約300 nM、約100 nM～約300 nM、約150 nM～約300 nM、約200 nM～約300 nM、約250 nM～約250 nM、約10 nM～約250 nM、約40 nM～約250 nM、約60 nM～約250 nM、約80 nM～約250 nM、約100 nM～約250 nM、約150 nM～約250 nM、約200 nM～約250 nM、約10 nM～約200 nM、約40 nM～約200 nM、約60 nM～約200 nM、約80 nM～約200 nM、約100 nM～約200 nM、約150 nM～約200 nM、約10 nM～約150 nM、約40 nM～約150 nM、約60 nM～約150 nM、約80 nM～約150 nM、約100 nM～約150 nM、約10 nM～約100 nM、約40 nM～約100 nM、約60 nM～約100 nM、または約80 nM～約100 nMの範囲の、血液中の化合物1の最大濃度（ C_{max} ）を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、少なくとも約30分間、1時間、2時間、4時間、8時間、16時間、または24時間の範囲で、 C_{max} を維持する量で投与される。

10

20

【0274】

いくつかの態様において、化合物1は、約40 nMまたは少なくとも約40 nMの、血液中の化合物1の C_{max} を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、約60 nMまたは少なくとも約60 nMの、血液中の化合物1の C_{max} を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約80 nMまたは少なくとも約80 nMの、血液中の化合物1の C_{max} を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約90 nMまたは少なくとも約90 nMの、血液中の化合物1の C_{max} を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約100 nMまたは少なくとも約100 nMの、血液中の化合物1の C_{max} を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、少なくとも約30分間、1時間、2時間、4時間、8時間、16時間、または24時間、 C_{max} を維持する量で投与される。

30

【0275】

いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約500 nM以下の、血液中の化合物1の C_{max} を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約400 nM以下の、血液中の化合物1の C_{max} を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約350 nM以下の、血液中の化合物1の C_{max} を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約300 nM以下の、血液中の化合物1の C_{max} を達成する量で投与される。

40

50

いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約250 nM以下の、血液中の化合物1のC_{max}を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約200 nM以下の、血液中の化合物1のC_{max}を達成する量で投与される。いくつかの態様において、化合物1は、例えば、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、約150 nM以下の、血液中の化合物1のC_{max}を達成する量で投与される。

【0276】

いくつかの態様において、化合物1は、指定される期間また継続期間にわたる化合物の反復投与を含む、サイクリングレジメンにおいて投与される。いくつかの態様において、化合物1は、サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、化合物が、1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日以下の各々に、上記の量などの有効量で投与される、サイクリングレジメンにおいて投与される。いくつかの態様において、各投与についてのまたはそれが投与される1日当たりの化合物1の量は、3 mg以下（例えば、3 mg、2.5 mg、2 mg、1.5 mg、1 mg、0.5 mg以下）である。いくつかの態様において、各投与についてのまたはそれが投与される1日当たりの化合物1の量は、3 mgまたは約3 mg、2.5 mgまたは約2.5 mg、2 mgまたは約2 mg、1.5 mgまたは約1.5 mg、1 mgまたは約1 mg、0.5 mgまたは約0.5 mgである。いくつかの態様において、各投与についてのまたはそれが投与される1日当たりの化合物1の量は、約1 mg～約2 mg（例えば、1 mgまたは約1 mg、2 mgまたは約2 mg）である。

10

20

【0277】

いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、1週当たり5日以下の各々に化合物1を投与することを含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、1週当たり4日以下の各々に化合物1を投与することを含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、1週当たり3日以下の各々に化合物1を投与することを含む。

【0278】

いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、1週当たり3～5日間、化合物1を投与することを含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、1週当たり4～5日間、化合物1を投与することを含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、1週当たり3～4日間、化合物1を投与することを含む。

30

【0279】

いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週は、1週当たり連続5日以下の各々での化合物1の投与と、それに続く週の残りの化合物が投与されない休息期間を含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週は、1週当たり連続3～5日間の化合物1の投与と、それに続く週の残りの化合物が投与されない休息期間を含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週は、1週当たり連続3日の各々での化合物1の投与と、それに続く化合物が投与されない4日の休息期間を含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週は、1週当たり連続4日の各々での化合物1の投与と、それに続く化合物が投与されない3日の休息期間を含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週は、1週当たり連続5日の各々での化合物1の投与と、それに続く化合物が投与されない2日の休息期間を含む。

40

【0280】

いくつかの態様において、化合物1を投与するためのサイクリングレジメンは、T細胞療法の投与の開始に引き続く期間にわたって行われる。いくつかの態様において、化合物1

50

の投与は、T細胞療法 of 投与 of 開始後、1週よりも長い期間に及ぶ。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法 of 投与 of 開始後、約1ヶ月または少なくとも約1ヶ月の期間に及ぶ。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法 of 投与 of 開始後、約2ヶ月または少なくとも約2ヶ月の期間に及ぶ。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法 of 投与 of 開始後、約3ヶ月または少なくとも約3ヶ月の期間に及ぶ。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法 of 投与 of 開始後、約4ヶ月または少なくとも約4ヶ月の期間に及ぶ。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法 of 投与 of 開始後、約5ヶ月または少なくとも約5ヶ月の期間に及ぶ。

【0281】

いくつかの態様において、化合物1の投与は、少なくとも3ヶ月の期間に及ぶ。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法 of 投与 of 開始後、90日もしくは約90日、100日もしくは約100日、105日もしくは約105日、110日もしくは約110日、115日もしくは約115日、120日もしくは約120日、125日もしくは約125日、130日もしくは約130日、135日もしくは約135日、140日もしくは約140日、145日もしくは約145日、150日もしくは約150日、155日もしくは約155日、160日もしくは約160日、165日もしくは約165日、170日もしくは約170日、175日もしくは約175日、180日もしくは約180日、185日もしくは約185日、190日もしくは約190日、195日もしくは約195日、200日もしくは約200日、またはそれ以上の期間に及ぶ。

10

【0282】

いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法（例えばCAR T細胞療法）の投与 of 開始後、90日もしくは約90日または3ヶ月もしくは約3ヶ月の期間に及ぶ。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法（例えばCAR T細胞療法）の投与 of 開始後、120日もしくは約120日または4ヶ月の期間に及ぶ。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法（例えばCAR T細胞療法）の投与 of 開始後、150日もしくは約150日または5ヶ月の期間に及ぶ。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法（例えばCAR T細胞療法）の投与 of 開始後、180日もしくは約180日または6ヶ月の期間に及ぶ。

20

【0283】

いくつかの態様において、対象が、6ヶ月に先立ってまたは6ヶ月でまたは約6ヶ月で、処置後に完全奏効（CR）を達成しているか、またはがん（例えばB細胞悪性腫瘍）が、処置後に進行しているかもしくは寛解に続いて再発している場合には、化合物1の投与は、T細胞療法（例えばCAR T細胞療法）の投与 of 開始後の期間（例えば、3、4、5、もしくは6ヶ月、または約3、4、5、もしくは6ヶ月）の終わりに終了されるかまたは中止される。いくつかの態様において、期間は、対象が期間の終わりに先立つ時点で完全奏効（CR）を達成している場合であっても、化合物1の投与が期間にわたって継続されるように、固定された継続期間のものである。いくつかの態様において、対象は、微小残存疾患（MRD）を伴うCRを有する。いくつかの態様において、対象は、MRD-であるCRを有する。

30

【0284】

いくつかの態様において、対象が処置後に部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、化合物1の投与は、期間の終わりの後に継続され、例えば、T細胞療法（例えばCAR T細胞）の投与 of 開始後3、4、5、もしくは6ヶ月または約3、4、5、もしくは6ヶ月よりも長くにわたって継続される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法（例えばCAR T細胞療法）の投与 of 開始後、6ヶ月超にわたって継続される。いくつかの態様において、初期の期間の終わりにPRまたはSDを示した対象について、化合物1の投与は、対象が処置後に完全奏効（CR）を達成するまで、またはがん（例えば、NHL、例えばDLBCLなどのB細胞悪性腫瘍）が処置後に進行するかもしくは寛解に続いて再発するまで、継続される。

40

【0285】

いくつかの態様において、化合物1の投与は、1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日

50

間以下（例えば、3日、4日、または5日）の、1日当たり約3 mg以下（例えば、1～3 mg、1 mg、2 mg、または3 mg）の量での化合物1の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、連続3日、連続4日、または連続5日の各々にわたる化合物の投与と、それに続く週の残りの化合物が投与されない休息期間を含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、5日間の化合物の投与と、それに続く化合物が投与されない2日の休息期間を含む。いくつかの態様において、化合物1の投与は、細胞療法の投与の開始の約14超～約35日（例えば、約21～約35日）後に開始される。いくつかの態様において、化合物1を投与する時に、対象は、T細胞療法（例えばCAR T細胞）の投与後に重度の毒性を示さない。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍は、再発性／不応性の侵襲性NHLまたはDLBCLなどのNHLである。いくつかの態様において、CAR発現T細胞などの細胞療法は、B細胞抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体を含む。いくつかの態様において、B細胞抗原は、CD19である。

10

20

30

40

50

【0286】

いくつかの態様において、化合物1の投与は、細胞療法（例えばT細胞療法）の投与の開始後、3ヶ月もしくは約3ヶ月もしくは3ヶ月超、4ヶ月もしくは約4ヶ月もしくは4ヶ月超、5ヶ月もしくは約5ヶ月もしくは5ヶ月超、または6ヶ月もしくは約6ヶ月もしくは6ヶ月超に及ぶ期間にわたる1週当たり5日間以下（例えば、3日、4日、または5日）の、化合物の有効量の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる。いくつかの態様において、期間は、3ヶ月もしくは約3ヶ月、4ヶ月もしくは約4ヶ月、5ヶ月もしくは約5ヶ月、または6ヶ月もしくは約6ヶ月に及ぶ。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、連続3日、連続4日、または連続5日の各々にわたる化合物の投与と、それに続く週の残りの化合物が投与されない休息期間を含む。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、連続5日の各々での化合物の投与と、それに続く化合物が投与されない2日の休息期間を含む。いくつかの態様において、化合物1の投与は、細胞療法の投与の開始の約14超～約35日（例えば、約21～約35日、例えば28日または約28日）後に開始される。いくつかの態様において、化合物1を投与する時に、対象は、細胞療法の投与後に重度の毒性を示さない。いくつかの態様において、対象が、期間の終わりまたはほぼ期間の終わりに先立って、処置後に完全奏効（CR）を達成しているか、またはがん、例えばB細胞悪性腫瘍が、処置後に進行しているかもしくは寛解に続いて再発している場合には、化合物1の投与は、終了されるかまたは中止される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、対象が期間の終わりに先立つ時点で完全奏効（CR）を達成している場合であっても、期間にわたって継続される。いくつかの態様において、T細胞療法の投与の開始後に、対象が処置後に部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、化合物1の投与は、初期の期間の終わりの後に継続される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、対象が処置後に完全奏効（CR）を達成するまで、またはがん、例えばB細胞悪性腫瘍が処置後に進行するかもしくは寛解に続いて再発するまで、繰り返される。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍は、再発性／不応性の侵襲性NHLまたはDLBCLなどのNHLである。いくつかの態様において、CAR発現T細胞などのT細胞療法は、B細胞抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体を含む。いくつかの態様において、B細胞抗原は、CD19である。

【0287】

いくつかの態様において、化合物1の投与は、T細胞療法（例えばCAR T細胞療法）の投与の開始後、約3ヶ月または3ヶ月超の期間にわたる（例えば、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、もしくは6ヶ月、または約3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、もしくは6ヶ月の期間にわたる）1週当たり5日以下（例えば、3日、4日、または5日）の各々での、1日当たり約3 mg以下（例えば、1～3 mg、1 mg、2 mg、または3 mg）の量での化合物1の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる。いくつかの態様において、サイクリングレジメンの各週は、連続3日、連続4日、または連続5日の各々での化合物の投与と、それに続く週の残りの化合物が投与されない休息期間を含む。いくつかの態様において、サイクリン

グレジメンの各週は、5日の各々での化合物の投与と、それに続く化合物が投与されない2日の休息期間を含む。いくつかの態様において、化合物1の投与は、細胞療法の投与の開始の約14超～約35日（例えば、約21～約35日、例えば28日または約28日）後に開始される。いくつかの態様において、化合物1を投与する時に、対象は、細胞療法の投与後に重度の毒性を示さない。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍は、再発性／不応性の侵襲性NHLまたはDLBCLなどのNHLである。いくつかの態様において、対象が、6ヶ月または約6ヶ月に先立って、処置後に完全奏効（CR）を達成しているか、またはがん、例えばB細胞悪性腫瘍が、処置後に進行しているかもしくは寛解に続いて再発している場合には、化合物1の投与は、T細胞療法の投与の開始の6ヶ月または約6ヶ月後に、終了されるかまたは中止される。いくつかの態様において、サイクリングレジメンは、対象が期間の終わりに先立つ時点で完全奏効（CR）を達成している場合であっても、期間全体にわたって継続される。いくつかの態様において、6ヶ月または約6ヶ月で、対象が処置後に部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、化合物1の投与は、細胞療法の投与の開始後6ヶ月超にわたって継続されるように、期間の終わりの後にさらに継続される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、対象が処置後に完全奏効（CR）を達成するまで、またはがん、例えばB細胞悪性腫瘍が処置後に進行するかもしくは寛解に続いて再発するまで、継続される。いくつかの態様において、CAR発現T細胞などの細胞療法は、B細胞抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体を含む。いくつかの態様において、B細胞抗原は、CD19である。

10

20

30

40

50

【0288】

いくつかの態様において、化合物1の投与は、細胞療法（例えばT細胞療法）の開始後、6ヶ月または約6ヶ月または6ヶ月超の期間にわたる1週当たり連続5日の各々での、1日当たり約1 mg～約3 mg（例えば、1 mg、2 mg、または3 mg）の量での化合物1の投与と、それに続く化合物が投与されない2日の休息期間を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる。いくつかの態様において、化合物1の投与は、細胞療法の投与の開始の約14超～約35日（例えば、約21～約35日、例えば28日または約28日）後に開始される。いくつかの態様において、化合物1を投与する時に、対象は、細胞療法の投与後に重度の毒性を示さない。いくつかの態様において、対象が、6ヶ月または約6ヶ月で、処置後に完全奏効（CR）を達成しているか、またはがん、例えばB細胞悪性腫瘍が、処置後に進行しているかもしくは寛解に続いて再発している場合には、化合物1の投与は、細胞療法の投与の開始の6ヶ月または約6ヶ月後に、中止される。いくつかの態様において、化合物1の投与は、対象が6ヶ月または約6ヶ月に先立つ時点で完全奏効（CR）を達成している場合であっても、期間にわたって継続される。いくつかの態様において、6ヶ月または約6ヶ月で、対象が処置後に部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、化合物1の投与は、T細胞療法の投与の開始後6ヶ月超にわたってさらに投与される。いくつかの態様において、投与は、対象が処置後に完全奏効（CR）を達成するまで、またはB細胞悪性腫瘍が処置後に進行するかもしくは寛解に続いて再発するまで、継続される。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍は、再発性／不応性の侵襲性NHLまたはDLBCLなどのNHLである。いくつかの態様において、CAR発現T細胞などの細胞療法は、B細胞抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体を含む。いくつかの態様において、B細胞抗原は、CD19である。

【0289】

場合によっては、サイクリングレジメンは、任意の時点で、および／または1回もしくは複数回、中断することができる。場合によっては、対象が、1つまたは複数の有害事象、用量制限毒性（DLT）、好中球減少症もしくは発熱性好中球減少症、血小板減少症、サイトカイン放出症候群（CRS）、および／または神経毒性（NT）、例えば、セクションI Vに記載するものを発症する場合には、サイクリングレジメンは、中断されるかまたは改変される。いくつかの態様において、各投与についてのまたは1週のある特定の日における1日当たりの化合物1の量は、対象が、1つまたは複数の有害事象、用量制限毒性（DLT）、好中球減少症もしくは発熱性好中球減少症、血小板減少症、サイトカイン放出症候

群（CRS）、および／または神経毒性（NT）を発症した後に、変更される。

【0290】

前述の態様のいずれかにおいて、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、経口で投与され得る。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2は、錠剤またはカプセル剤として投与される。

【0291】

いくつかの態様において、投薬量（例えば、一日投薬量など）が、1つまたは複数の分割用量（例えば、2つ、3つ、または4つの用量）で、あるいは単一製剤で投与される。免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2は、単独での投与、薬学的に許容される担体の存在下での投与、または他の治療剤の存在下での投与を行うことができる。

10

【0292】

免疫調節化合物のより大きい投薬量、またはより少ない投薬量が、例えば、特定の薬剤および投与経路に依存して使用されることが理解される。いくつかの態様において、免疫調節化合物は単独で投与されてもよく、あるいは、化合物が1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と混合されているかまたは混和されている薬学的組成物の形態で投与されてもよい。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、全身的に、または処置されることになる器官もしくは組織に対して局所的にそのどちらであっても投与される場合がある。例示的な投与経路には、局所的経路、注射（例えば、皮下、筋肉内、皮内、腹腔内、腫瘍内および静脈内など）での経路、経口経路、舌下経路、直腸経路、経皮経路、鼻腔内経路、腔経路および吸入経路が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、投与経路は、経口経路、非経口経路、直腸経路、鼻経路、局所的経路または眼経路であるかあるいは吸入による経路である。いくつかの態様において、免疫調節化合物は経口投与される。いくつかの態様において、免疫調節化合物は、固体の投薬形態物（例えば、カプセル剤、錠剤および粉末剤など）で、または液体の投薬形態物（例えば、エリキシル剤、シロップ剤および懸濁物など）で経口投与される。

20

【0293】

患者の疾患の改善が生じると、用量は、予防的処置または維持処置のために調節される場合がある。例えば、投薬量もしくは投与頻度または両方が、所望の治療効果または予防効果が維持されるレベルにまで症状の関数として減らされる場合がある。症状が適切なレベルにまで緩和されたならば、処置は中止される場合がある。しかしながら、いかなる再発であれ、症状が再発すると、患者は、長期的での断続的な処置を必要とする場合がある。患者はまた、長期的での長期にわたる処置を必要とする場合がある。

30

【0294】

C. リンパ球枯渇処置

いくつかの局面において、提供される方法は、1つまたは複数のリンパ球枯渇療法を、例えば、T細胞療法の投与の開始前または開始と同時になどにおいて投与することをさらに含むことができる。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、ホスファミド（例えば、シクロホスファミドなど）を投与することを含む。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、フルダラビンを投与することを含むことができる。

40

【0295】

いくつかの局面において、対象を免疫枯渇（例えば、リンパ球枯渇）療法によりプレコンディショニングすることは養子細胞療法（ACT）の効果を改善することができる。シクロスポリンおよびフルダラビンの組み合わせを含めて、リンパ球枯渇剤によるプレコンディショニングは、移入された細胞の応答および/または持続性を改善するためにであることを含めて、細胞療法における移入された腫瘍浸潤リンパ球（TIL）細胞の効力を改善することにおいてこれまで効果的であった。例えば、Dudley et al., Science, 298, 850-54 (2002); Rosenberg et al., Clin Cancer Res, 17 (13):4550-4557 (2011)を参照のこと。同様に、CAR+T細胞の状況において、いくつかの研究が、様

50

々なリンパ球枯渇剤を、最も一般的にはシクロホスファミド、フルダラビン、ベンダムスチン、またはそれらの組み合わせを、時には低線量の照射を伴って組み入れている。Han et al. *Journal of Hematology & Oncology*, 6:47 (2013); Kochenderfer et al., *Blood*, 119: 2709-2720 (2012); Kalos et al., *Sci Transl Med*, 3 (95):95ra73 (2011); Clinical Trial Study Record Nos.: NCT02315612; NCT01822652を参照のこと。

【0296】

そのようなプレコンディショニングを、治療の効力を弱め得るであろう様々な結果の1つまたは複数の危険性を減らすことを目的に行うことができる。これらには、T細胞、B細胞、NK細胞が、恒常性、およびサイトカイン（例えば、IL-2、IL-7および/またはIL-15など）を活性化することについてTILと競合する「サイトカインシンク (cytokine sink)」として知られている現象;調節性T細胞、NK細胞、または免疫系の他の細胞によるTILの抑制;腫瘍微小環境における負の調節因子の影響が含まれる。Muranski et al., *Nat Clin Pract Oncol*. December; 3 (12): 668-681 (2006)。

10

【0297】

したがって、いくつかの態様において、提供される方法は、リンパ球枯渇療法を対象に投与することをさらに伴う。いくつかの態様において、方法は、リンパ球枯渇療法を、細胞の用量の投与に先立って対象に投与することを伴う。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、化学療法剤（例えば、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドなど）を含有する。いくつかの態様において、細胞および/またはリンパ球枯渇療法の実施が、外来での送達により行われる。

20

【0298】

いくつかの態様において、方法は、プレコンディショニング剤（例えば、リンパ球枯渇剤または化学療法剤など、例えば、シクロホスファミド、フルダラビンまたはそれらの組み合わせなど）を、細胞の用量の投与に先立って対象に投与することを含む。例えば、対象が、最初の用量または後続用量の少なくとも2日前に、例えば、最初の用量または後続用量の少なくとも3日前、4日前、5日前、6日前または7日前などに、プレコンディショニング剤を投与される場合がある。いくつかの態様において、対象が、細胞の用量の投与を開始する最大でも7日前に、例えば、細胞の用量の投与の最大でも6日前、5日前、4日前、3日前または2日前などに、プレコンディショニング剤を投与される。

30

【0299】

いくつかの態様において、対象は、20 mg/kg~100 mg/kgの間もしくはおよそ20 mg/kg~100 mg/kgの間の用量、例えば、40 mg/kg~80 mg/kgの間もしくはおよそ0 mg/kg~80 mg/kgの間などの用量でのシクロホスファミドによりプレコンディショニングされる。いくつかの局面において、対象は、60 mg/kgまたは約60 mg/kgのシクロホスファミドによりプレコンディショニングされる。いくつかの態様において、フルダラビンを単一の用量で投与することができ、あるいは、例えば、毎日、1日おきに、または3日毎に与えられるなどする複数の用量で投与することができる。いくつかの態様において、シクロホスファミドは1日間または2日間にわたって1日に1回投与される。

【0300】

いくつかの態様において、リンパ球枯渇剤がフルダラビンを含む場合、対象が、1 mg/m²~100 mg/m²の間もしくはおよそ1 mg/m²~100 mg/m²の間の用量で、例えば、10 mg/m²~75 mg/m²の間もしくはおよそ10 mg/m²~75 mg/m²の間、15 mg/m²~50 mg/m²の間もしくはおよそ15 mg/m²~50 mg/m²の間、20 mg/m²~30 mg/m²の間もしくはおよそ20 mg/m²~30 mg/m²の間、または24 mg/m²~26 mg/m²の間もしくはおよそ24 mg/m²~26 mg/m²の間などの用量で、フルダラビンを投与される。いくつかの例において、対象が、25 mg/m²のフルダラビンを投与される。いくつかの態様において、フルダラビンは単一の用量で投与することができ、あるいは、例えば、毎日、1日おきに、または3日毎に与えられるなどする複数の用量で投与することができる。いくつかの態様において、フルダラビンは、例えば、1日間~5日間な

40

50

どにわたって、例えば、3日間～5日間にわたって毎日投与される。

【0301】

いくつかの態様において、リンパ球枯渇剤は、様々な作用物質の組み合わせ（例えば、シクロホスファミドと、フルダラビンとの組み合わせなど）を含む。したがって、作用物質の組み合わせには、任意の用量または投与スケジュール（例えば、上記で記載される用量または投与スケジュールなど）でのシクロホスファミドと、任意の用量または投与スケジュール（例えば、上記で記載される用量または投与スケジュールなど）でのフルダラビンとが含まれる場合がある。例えば、いくつかの局面において、対象が、60 mg/kg（約2 g/m²）のシクロホスファミドと、25 mg/m²のフルダラビンの3つ～5つの用量とを、細胞の用量に先立って投与される。

10

【0302】

1つの例示的な投薬レジメンにおいて、最初の用量を受ける前に、対象は、細胞の投与の1日前での免疫調節化合物と、CAR発現細胞の最初の用量の少なくとも2日前に、一般には細胞の投与の最大でも7日前に投与されるシクロホスファミドおよびフルダラビンのリンパ球枯渇プレコンディショニング化学療法（CY/FLU）とを受ける。別の例示的な投薬レジメンにおいて、対象は、細胞の投与と同時に、例えば同じ日に、免疫調節化合物を受ける。さらに別の例示的な投薬レジメンにおいて、対象は、細胞投与の数日後に、例えば7、8、9、10、11、12、13、14、または14日以上後に、免疫調節化合物を受ける。いくつかの場合において、例えば、シクロホスファミドが、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与後の24日から27日まで投与される。プレコンディショニング処置の後、対象が、上記で記載されるようなCAR発現T細胞の用量を投与される。

20

【0303】

いくつかの態様において、細胞の用量の注入に先立つプレコンディショニング剤の投与により、処置の転帰が改善される。例えば、いくつかの局面において、プレコンディショニングは用量による処置の効力を改善するか、または対象における組換え受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞、例えば、CAR発現T細胞など）の持続性を増大させる。いくつかの態様において、プレコンディショニング処置は、無病生存率（例えば、細胞の用量の後における所与の期間の後で生存しており、かつ最小限の残存疾患または分子的に検出可能な疾患を何ら示さない対象の割合など）を増大させる。いくつかの態様において、メジアン無病生存期間までの時間が増大する。

30

【0304】

細胞が対象（例えば、ヒト）に投与されると、操作細胞集団の生物学的活性がいくつかの局面においては、多くの公知の方法のいずれかによって測定される。評価するパラメーターには、操作されたT細胞または天然のT細胞または他の免疫細胞の、抗原に対する特異的な結合であって、インビボでは、例えば、画像化による特異的な結合、またはエキスピボでは、例えば、ELISAもしくはフローサイトメトリーによる特異的な結合が含まれる。ある特定の態様において、操作された細胞が標的細胞を破壊し得るかを、当技術分野において公知である任意の好適な方法を使用して、例えば、Kochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32 (7):689-702 (2009)、およびHerman et al. J. Immunological Methods, 285 (1):25-40 (2004)に記載されている細胞傷害性アッセイなどを使用して測定することができる。ある特定の態様において、細胞の生物学的活性はまた、ある特定のサイトカイン（例えば、CD107a、IFN γ 、IL-2およびTNFなど）の発現および/または分泌をアッセイすることによって測定することができる。いくつかの局面において、生物学的活性が、臨床転帰（例えば、腫瘍量または腫瘍細胞量の減少など）を評価することによって測定される。いくつかの局面において、毒性結果、細胞の持続性、および/または拡大増殖、ならびに/あるいは宿主免疫応答の有無が評価される。

40

【0305】

いくつかの態様において、細胞の用量の注入に先立つプレコンディショニング剤の投与は、処置の転帰を、例えば、用量による処置の効力を改善するなどによって改善するか、ま

50

たは対象における組換え受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞、例えば、CAR発現T細胞など）の持続性を増大させる。したがって、いくつかの態様において、免疫調節化合物および細胞療法による併用療法である方法において与えられるプレコンディショニング剤の用量は、免疫調節化合物を伴わない方法で与えられる用量よりも大きい。

【0306】

II. T細胞療法および細胞の操作

いくつかの態様では、提供される併用療法の方法に従って使用するためのT細胞療法は、疾患または病態に関連する分子を認識し、および/またはそれに特異的に結合して、そのような分子への結合時にそのような分子に対する免疫応答などの応答をもたらすように設計された組換え受容体を発現する操作された細胞を投与することを含む。受容体は、キメラ受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）、およびトランスジェニックT細胞受容体（TCR）を含む他のトランスジェニック抗原受容体を含み得る。

10

【0307】

いくつかの態様では、細胞は、操作された受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）などの操作された抗原受容体、またはT細胞受容体（TCR）を含むか、または含むように操作されている。そのような細胞の集団、そのような細胞を含むおよび/またはそのような細胞が濃縮された組成物、例えばT細胞またはCD8⁺もしくはCD4⁺細胞などの特定の種類の細胞が濃縮または選択されている組成物も提供される。組成物の中には、養子細胞療法のためなどの、投与のための薬学的組成物および製剤がある。細胞および組成物を対象、例えば患者に投与するための治療方法も提供される。

20

【0308】

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

【0309】

A. 組換え受容体

細胞は一般に、機能的非TCR抗原受容体を含む抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）、および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）などの組換え受容体を発現する。受容体の中には他のキメラ受容体もある。

30

【0310】

1. キメラ抗原受容体（CAR）

いくつかの態様において、提供される態様において用いられる操作された細胞、例えばT細胞は、特定の抗原（またはマーカーもしくはリガンド）、例えば、特定の細胞タイプの表面上に発現される抗原に対して特異性を有するCARを発現する。いくつかの態様において、抗原は、ポリペプチドである。いくつかの態様において、それは、炭水化物または他の分子である。いくつかの態様において、抗原は、正常なまたは非標的細胞または組織と比較して、疾患または病態の細胞、例えば、腫瘍または病原性細胞上に選択的に発現されるかまたは過剰発現される。他の態様において、抗原は、正常細胞上に発現され、かつ/または、操作された細胞上に発現される。

40

【0311】

特定の態様において、組換え受容体、例えばキメラ受容体は、細胞内シグナル伝達領域を含有し、細胞内シグナル伝達領域は、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができる細胞質（細胞内）領域などの細胞質シグナル伝達ドメインまたは領域（細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域とも互換的に呼ばれる）、例えば、T細胞受容体（TCR）成分の細胞質シグナル伝達ドメインもしくは領域（例えば、CD3ゼータ（CD3ζ）鎖のゼータ鎖の細胞質シグナル伝達ドメインもしくは領域またはその機能的バリエーション）

50

はシグナル伝達部分)、および／または免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ (ITAM) を含む細胞質シグナル伝達ドメインもしくは領域を含む。

【0312】

いくつかの態様において、キメラ受容体は、リガンド (例えば抗原) 抗原に特異的に結合する細胞外リガンド結合ドメインをさらに含有する。いくつかの態様において、キメラ受容体は、抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインを含有するCARである。いくつかの態様において、抗原などのリガンドは、細胞の表面上に発現されるタンパク質である。

【0313】

いくつかの態様において、CARは、TCR様CARであり、そして、抗原は、TCRのように、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 分子に関連して細胞表面上で認識される、細胞内タンパク質のペプチド抗原などのプロセッシングされたペプチド抗原である。一般には、ペプチド-MHC複合体に対して指向されるTCR様特異性を示す抗体または抗原結合断片を含有するCARをTCR様CARと呼んでもよい。いくつかの態様において、TCR様CARのMHC-ペプチド複合体に特異的な細胞外抗原結合ドメインは、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達成分に、いくつかの局面において、リンカーおよび／または膜貫通ドメインを介して連結される。いくつかの態様において、そのような分子は、典型的には、天然の抗原受容体、例えばTCRを通じたシグナル、および任意で、共刺激受容体と組み合わせたそのような受容体を通じたシグナルを、模倣または近似することができる。

【0314】

CARを含めた例示的な抗原受容体、およびそのような受容体を操作して細胞に導入するための方法は、例えば、国際特許出願公報番号WO200014257、WO2013126726、WO2012/129514、WO2014031687、WO2013/166321、WO2013/071154、WO2013/123061、WO2016/0046724、WO2016/014789、WO2016/090320、WO2016/094304、WO2017/025038、WO2017/173256、米国特許出願公報番号US2002131960、US2013287748、US20130149337、米国特許第6,451,995号、第7,446,190号、第8,252,592号、第8,339,645号、第8,398,282号、第7,446,179号、第6,410,319号、第7,070,995号、第7,265,209号、第7,354,762号、第7,446,191号、第8,324,353号、第8,479,118号、および第9,765,342号、ならびに欧州特許出願第EP2537416号に記載されているもの、ならびに／またはSadelain et al., *Cancer Discov.*, 3(4): 388-398 (2013); Davila et al., *PLoS ONE* 8(4): e61338 (2013); Turtle et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 24 (5): 633-39 (2012); Wu et al., *Cancer*, 18(2): 160-75 (2012)によって記載されているものを含む。いくつかの局面において、抗原受容体は、米国特許第7,446,190号に記載されているようなCAR、および国際特許出願公報番号WO/2014055668 A1に記載されているものを含む。CARの例は、前述の公報、例えばWO2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、米国特許第7,446,190号、米国特許第8,389,282号、Kochenderfer et al., *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10, 267-276 (2013); Wang et al., *J. Immunother.* 35(9): 689-701 (2012); およびBrentjens et al., *Sci Transl Med.* 5(177) (2013)のいずれかに開示されているようなCARを含む。また、WO2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、米国特許第7,446,190号、および米国特許第8,389,282号も参照されたい。CARなどのキメラ受容体は、一般には、抗体分子の一部などの細胞外抗原結合ドメイン、一般には、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。

【0315】

いくつかの態様において、CARは、特定の抗原 (またはマーカーもしくはリガンド)、例えば、養子療法によって標的化されるべき特定の細胞タイプにおいて発現される抗原、例えば、がんマーカー、および／または、減弱応答を誘導することを意図した抗原、例えば、正常もしくは非疾患細胞タイプ上に発現される抗原に対して、特異性を有するよう構

10

20

30

40

50

築される。したがって、CARは、典型的には、その細胞外部分に、1つまたは複数の抗原結合分子、例えば、1つまたは複数の抗原結合断片、ドメインもしくは部分、または1つまたは複数の抗体可変ドメインおよび／または抗体分子を含む。いくつかの態様において、CARは、抗体分子の1つまたは複数の抗原結合部分、例えば、モノクローナル抗体（mAb）の可変重鎖（V_H）および可変軽鎖（V_L）に由来する単鎖抗体断片（scFv）、またはsdFv、ナノボディ、V_HHおよびV_{NAR}などの単ドメイン抗体（sdAb）を含む。いくつかの態様において、抗原結合断片は、柔軟なリンカーによって接続された抗体可変領域を含む。

【0316】

中でも、CARに含まれる抗原結合ドメインは、抗体断片である。「抗体断片」または「抗原結合断片」は、無傷抗体が結合する抗原に結合する、無傷抗体の一部を含む無傷抗体以外の分子を指す。抗体断片の例は、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；直鎖抗体；重鎖可変（V_H）領域、V_H領域のみを含む単鎖抗体分子、例えばscFvおよび単ドメイン抗体；ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体を含むが、それらに限定されない。特定の態様において、抗体は、scFvなどの重鎖可変（V_H）領域および／または軽鎖可変（V_L）領域を含む単鎖抗体断片である。

【0317】

ある特定の態様において、多重特異性結合分子、例えば、多重特異性CARなどの多重特異性キメラ受容体は、例えば、二重特異性抗体、多重特異性単鎖抗体、例えば、ダイアボディ、トリアボディ、およびテトラボディ、タンデムdi-scFv、およびタンデムtri-scFvを含めた多重特異性抗体のいずれかを含有することができる。

【0318】

単ドメイン抗体（sdAb）は、抗体の重鎖可変領域の全てもしくは一部または軽鎖可変領域の全てもしくは一部を含む抗体断片である。ある特定の態様において、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である。

【0319】

抗体断片は、無傷抗体のタンパク質分解消化および組換え宿主細胞による生産を非限定的に含む様々な技法によって作製することができる。いくつかの態様において、抗体は、組換え生産された断片、例えば、天然では生じない配置を含む断片、例えば、2以上の抗体領域または鎖が合成リンカー、例えば、ペプチドリンカーによって接続されたもの、および／または、天然に存在する無傷抗体の酵素消化によって生産され得ないものである。いくつかの局面において、抗体断片は、scFvである。

【0320】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合断片は、単鎖抗体断片、例えば、単鎖可変断片（scFv）またはダイアボディまたは単ドメイン抗体（sdAb）である。いくつかの態様において、抗体または抗原結合断片は、V_H領域のみを含む単ドメイン抗体である。いくつかの態様において、抗体または抗原結合断片は、重鎖可変（V_H）領域および軽鎖可変（V_L）領域を含むscFvである。

【0321】

いくつかの態様において、受容体によって標的化される抗原は、ポリペプチドである。いくつかの態様において、それは、炭水化物または他の分子である。いくつかの態様において、抗原は、正常なまたは非標的細胞または組織と比較して、疾患または病態の細胞、例えば、腫瘍または病原性細胞上に選択的に発現されるかまたは過剰発現される。他の態様において、抗原は、正常細胞上に発現され、かつ／または、操作された細胞上に発現される。

【0322】

ある特定の態様において、抗原は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン（avb6インテグリン）、B細胞成熟抗原（BCMA）、B7-H3、B7-H6、炭酸脱水酵素9（CA9、CAIXまたはG250としても知られている）、がん精巣抗原、がん/精巣抗原1B（CTAG、NY-ESO-1およびLAG E-2としても知られている）、がん胎児性抗原（CEA）、サイクリン、サイクリンA2、C

10

20

30

40

50

-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またはFCRH5としても知られている)、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タンパク質結合受容体5D (GPCR5D)、Her2/neu (受容体型チロシンキナーゼerb-B2)、Her3 (erb-B3)、Her4 (erb-B4)、erbB二量体、ヒト高分子量-黒色腫関連抗原 (HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球型抗原A1 (HLA-A1)、ヒト白血球型抗原A2 (HLA-A2)、IL-22受容体アルファ (IL-22R α)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R α 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (kdr)、カップ軽鎖、L1細胞接着分子 (L1-CAM)、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA (LRRC8A)、ルイスY、黒色腫関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン (MSLN)、c-Met、マウスサイトメガロウイルス (CMV)、ムチン1 (MUC1)、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD (NKG2D) リガンド、メラニンA (MART-1)、神経細胞接着分子 (NCAM)、腫瘍胎児抗原、黒色腫優先発現抗原 (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、栄養膜糖タンパク質 (TPBG、5T4としても知られている)、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またはgp75としても知られている)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2、ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼまたはDCTとしても知られている)、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／またはバイオチン化分子、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を含む。受容体によって標的化される抗原は、いくつかの態様において、任意の多数の公知のB細胞マーカーなどのB細胞悪性腫瘍に関連する抗原を含む。いくつかの態様において、抗原は、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカップ、Igラムダ、CD79a、CD79bまたはCD30であるかまたはそれを含む。

10

20

30

40

50

【0323】

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またはそれを含む。いくつかの態様において、抗原は、ウイルス抗原 (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。

【0324】

いくつかの態様において、CARは、BCMA、例えばヒトBCMAに特異的な抗BCMA CARである。マウス抗ヒトBCMA抗体およびヒト抗ヒトBCMA抗体を含めた抗BCMA抗体を含有するキメラ抗原受容体、ならびにそのようなキメラ受容体を発現する細胞は過去に記載されている。Carpenter et al., Clin Cancer Res., 2013, 19(8):2048-2060、US 9,765,342、WO 2016/090320、WO2016090327、WO2010104949A2、WO2016/0046724、WO2016/014789、WO2016/094304、WO2017/025038、およびWO2017173256を参照されたい。いくつかの態様において、抗BCMA CARは、WO 2016/090320またはWO2016090327に記載されている抗体に由来する可変重 (V_H) 領域および／または可変軽 (V_L) 領域を含有する、抗原結合ドメイン、例えばscFvを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメインは、可変重鎖 (V_H) 領域および可変軽鎖 (V_L) 領域を含有する抗体断片である。いくつかの局面において、V

H領域は、SEQ ID NO：30、32、34、36、38、40、42、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、181、183、185および188のいずれかに示されるV_H領域アミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるかまたはそれを含み；ならびに／またはV_L領域は、SEQ ID NO：31、33、35、37、39、41、43、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、182、184、186および189のいずれかに示されるV_L領域アミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるかまたはそれを含む。

10

【0325】

いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：30に示されるV_HおよびSEQ ID NO：31に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：32に示されるV_HおよびSEQ ID NO：33に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：34に示されるV_HおよびSEQ ID NO：35に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：36に示されるV_HおよびSEQ ID NO：37に示されるV_Lを含有する。一部の態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：38に示されるV_HおよびSEQ ID NO：39に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：40に示されるV_HおよびSEQ ID NO：41に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：42に示されるV_HおよびSEQ ID NO：43に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：77に示されるV_HおよびSEQ ID NO：78に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：79に示されるV_HおよびSEQ ID NO：80に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：81に示されるV_HおよびSEQ ID NO：82に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：83に示されるV_HおよびSEQ ID NO：84に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：85に示されるV_HおよびSEQ ID NO：86に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：87に示されるV_HおよびSEQ ID NO：88に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：89に示されるV_HおよびSEQ ID NO：90に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：91に示されるV_HおよびSEQ ID NO：92に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：93に示されるV_HおよびSEQ ID NO：94に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：95に示されるV_HおよびSEQ ID NO：96に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：97に示されるV_HおよびSEQ ID NO：98に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：99に示されるV_HおよびSEQ ID NO：100に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：101に示されるV_HおよびSEQ ID NO：102に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：103に示されるV_HおよびSEQ ID NO：104に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：105に示されるV_HおよびSEQ ID NO：106に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：107に示されるV_HおよびSEQ ID NO：106に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において

20

30

40

50

、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：30に示されるV_HおよびSEQ ID NO：108に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：109に示されるV_HおよびSEQ ID NO：110に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：111に示されるV_HおよびSEQ ID NO：112に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：181に示されるV_HおよびSEQ ID NO：182に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：183に示されるV_HおよびSEQ ID NO：184に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：185に示されるV_HおよびSEQ ID NO：186に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン、例えばscFvは、SEQ ID NO：187に示されるV_HおよびSEQ ID NO：188に示されるV_Lを含有する。いくつかの態様において、V_HまたはV_Lは、前述のV_H配列またはV_L配列のいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示しかつBCMAに対する結合を保持する、アミノ酸の配列を有する。いくつかの態様において、V_H領域は、V_L領域に対してアミノ末端である。いくつかの態様において、V_H領域は、V_L領域に対してカルボキシ末端である。いくつかの態様において、可変重鎖および可変軽鎖は、リンカーによって接続される。いくつかの態様において、リンカーは、SEQ ID NO：70、72、73、74または189に示される。

10

20

【0326】

いくつかの態様において、CARは、CD19、例えばヒトCD19に特異的な抗CD19 CARである。いくつかの態様において、抗原結合ドメインは、いくつかの局面においてscFvであることができるFMC63に由来するV_Hおよび／またはV_Lを含む。いくつかの態様において、scFvおよび／またはV_Hドメインは、FMC63に由来する。FMC63は、一般には、ヒト起源のCD19を発現するNalm-1およびNalm-16細胞に対して産生されたマウスモノクローナルIgG1抗体を指す(Ling, N. R., et al. (1987). Leucocyte typing III. 302)。FMC63抗体は、SEQ ID NO：44、45にそれぞれ示されるCDRH1およびH2、およびSEQ ID NO：46または47に示されるCDRH3、ならびに、SEQ ID NO：48に示されるCDRL1およびSEQ ID NO：49または50に示されるCDRL2およびSEQ ID NO：51または52に示されるCDRL3配列を含む。FMC63抗体は、SEQ ID NO：53のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(V_H)およびSEQ ID NO：54のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(V_L)を含む。いくつかの態様において、svFvは、SEQ ID NO：48のCDRL1配列、SEQ ID NO：49のCDRL2配列、およびSEQ ID NO：51のCDRL3配列を含有する可変軽鎖、ならびに／または、SEQ ID NO：44のCDRH1配列、SEQ ID NO：45のCDRH2配列、およびSEQ ID NO：46のCDRH3配列を含有する可変重鎖を含む。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO：53に示されるFMC63の可変重鎖領域およびSEQ ID NO：54に示されるFMC63の可変軽鎖領域を含む。いくつかの態様において、可変重鎖および可変軽鎖は、リンカーによって接続される。いくつかの態様において、リンカーは、SEQ ID NO：70、72、73、74または189に示される。いくつかの態様において、scFvは、V_H、リンカーおよびV_Lの順序で含む。いくつかの態様において、scFvは、V_L、リンカーおよびV_Hの順序で含む。いくつかの態様において、svFvは、SEQ ID NO：69またはSEQ ID NO：69に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を示す配列に示されるヌクレオチドの配列によってコードされる。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO：55またはSEQ ID NO：55に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を示す配列に示されるアミノ酸の配列を含む。

30

40

【0327】

いくつかの態様において、抗原結合ドメインは、いくつかの局面においてscFvであるこ

50

とができるSJ25C1に由来するV_Hおよび／またはV_Lを含む。SJ25C1は、ヒト起源のCD19を発現するNalm-1およびNalm-16細胞に対して産生されたマウスモノクローナルIgG1抗体である (Ling, N. R., et al. (1987). Leucocyte typing III. 302)。SJ25C1抗体は、SEQ ID NO: 59～61にそれぞれ示されるCDRH1、H2およびH3、ならびにSEQ ID NO: 56～58にそれぞれ示されるCDRL1、L2およびL3配列を含む。SJ25C1抗体は、SEQ ID NO: 62のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V_H) およびSEQ ID NO: 63のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V_L) を含む。いくつかの態様において、svFvは、SEQ ID NO: 56のCDRL1配列、SEQ ID NO: 57のCDRL2配列およびSEQ ID NO: 58のCDRL3配列を含有する可変軽鎖、ならびに／または、SEQ ID NO: 59のCDRH1配列、SEQ ID NO: 60のCDRH2配列およびSEQ ID NO: 61のCDRH3配列を含有する可変重鎖を含む。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO: 62に示されるSJ25C1の可変重鎖領域およびSEQ ID NO: 63に示されるSJ25C1の可変軽鎖領域を含む。いくつかの態様において、可変重鎖および可変軽鎖は、リンカーによって接続される。いくつかの態様において、リンカーは、SEQ ID NO: 64に示される。いくつかの態様において、scFvは、V_H、リンカーおよびV_Lの順序で含む。いくつかの態様において、scFvは、V_L、リンカーおよびV_Hの順序で含む。いくつかの態様において、scFvは、SEQ ID NO: 65またはSEQ ID NO: 65に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を示す配列に示されるアミノ酸の配列を含む。

10

20

30

40

50

【0328】

いくつかの態様において、抗体は、2つの抗体ドメインまたは領域、例えば重鎖可変 (V_H) 領域および軽鎖可変 (V_L) 領域を接続する1つまたは複数のリンカーを含む、抗原結合断片、例えばscFvである。したがって、抗体は、典型的には、2つの抗体ドメインまたは領域、そのようなV_HおよびV_L領域を接続するリンカーを含む、単鎖抗体断片、例えばscFvおよびダイアボディ、特定するとヒト単鎖抗体断片を含む。リンカーは、典型的には、ペプチドリンカー、例えば、柔軟なペプチドリンカーおよび／または可溶性ペプチドリンカー、例えばグリシンおよびセリンリッチのものである。中でも、リンカーは、グリシンおよびセリンリッチならびに／またはいくつかの場合にトレオニンリッチのリンカーである。いくつかの態様において、リンカーは、溶解性を改善することができるリシンおよび／またはグルタミン酸などの荷電残基をさらに含む。いくつかの態様において、リンカーは、1つまたは複数のプロリンをさらに含む。

【0329】

いくつかの局面において、グリシンおよびセリン (および／またはトレオニン) リッチのリンカーは、そのようなアミノ酸を少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%含む。いくつかの態様において、これらは、グリシン、セリンおよび／またはトレオニンを少なくとも50%もしくは約50%、少なくとも55%もしくは約55%、少なくとも60%もしくは約60%、少なくとも70%もしくは約70%、または少なくとも75%もしくは約75%含む。いくつかの態様において、リンカーは、グリシン、セリンおよび／またはトレオニンから実質的に全体が構成される。リンカーは、一般には、約5～約50アミノ酸長、典型的には10または約10と30または約30との間、例えば、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30アミノ酸長、いくつかの例では10～25アミノ酸長である。例示的なリンカーは、配列GGGGS (4GS; SEQ ID NO: 19) またはGGGS (3GS; SEQ ID NO: 71) の様々な反復数、例えばそのような配列の2、3、4および5反復を有するリンカーを含む。例示的なリンカーは、SEQ ID NO: 72 (GGGSGGGSGGGGS), SEQ ID

NO: 189 (ASGGGSGGGRASGGGGS), SEQ ID NO: 73 (GSTSGSGKPGSGEGSTKG) または SEQ ID NO: 74 (SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA)

に示される配列を有するかまたはそれからなるリンカーを含む。

【0330】

いくつかの態様において、CARなどの組換え受容体、例えば、組換え受容体、例えばCARの抗体部分は、免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部またはそのバリエーションもしくは改変バージョン、例えばヒンジ領域、例えば、IgG4ヒンジ領域、IgG1ヒンジ領域、CH1/CLおよび／またはFc領域であるかまたはそれを含ま得る、スペーサーをさらに含む。いくつかの態様において、組換え受容体は、スペーサーおよび／またはヒンジ領域をさらに含む。いくつかの態様において、定常領域または部分は、IgG4またはIgG1などのヒトIgGのものである。いくつかの局面において、定常領域の部分は、抗原認識成分、例えばscFvと膜貫通ドメインとの間のスペーサー領域としての役割を果たす。スペーサーは、スペーサーの非存在下と比較して抗原結合後の細胞の応答性の増加をもたらす長さのスペーサーであることができる。

10

【0331】

例示的なスペーサー、例えば、ヒンジ領域は、国際特許出願公報番号WO2014031687に記載されているものを含む。いくつかの例では、スペーサーは、12もしくは約12アミノ酸長であるか、または12アミノ酸長以下である。例示的なスペーサーは、少なくとも約10～229アミノ酸、約10～200アミノ酸、約10～175アミノ酸、約10～150アミノ酸、約10～125アミノ酸、約10～100アミノ酸、約10～75アミノ酸、約10～50アミノ酸、約10～40アミノ酸、約10～30アミノ酸、約10～20アミノ酸、または約10～15アミノ酸を有するスペーサー、および列挙された範囲のいずれかの両端の間の任意の整数のアミノ酸を含むスペーサーを含む。いくつかの態様において、スペーサー領域は、約12アミノ酸もしくはそれ以下、約119アミノ酸以下、または約229アミノ酸以下を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、少なくとも特定の長さを有するスペーサー、例えば、少なくとも100アミノ酸、例えば少なくとも110、125、130、135、140、145、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240または250アミノ酸長である長さを有するスペーサーである。例示的なスペーサーは、IgG4ヒンジ単独、CH2およびCH3ドメインに連結されたIgG4ヒンジ、またはCH3ドメインに連結されたIgG4ヒンジを含む。例示的なスペーサーは、IgG4ヒンジ単独、CH2およびCH3ドメインに連結されたIgG4ヒンジ、またはCH3ドメインに連結されたIgG4ヒンジを含む。例示的なスペーサーは、Hudecek et al., Clin. Cancer Res., 19:3153 (2013)、Hudecek et al. (2015) Cancer Immunol Res. 3(2): 125-135、国際特許出願公報番号WO2014031687、米国特許第8,822,647号または米国特許出願公報第2014/0271635号に記載されているものを含むが、それらに限定されない。いくつかの態様において、スペーサーは、免疫グロブリンヒンジ領域、CH2およびCH3領域の配列を含む。いくつかの態様において、ヒンジ、CH2およびCH3の1つまたは複数は、全てまたは一部、IgG4またはIgG2に由来する。いくつかの場合に、ヒンジ、CH2およびCH3は、IgG4に由来する。いくつかの局面において、ヒンジ、CH2およびCH3の1つまたは複数は、キメラであり、IgG4およびIgG2に由来する配列を含有する。いくつかの例では、スペーサーは、IgG4/2キメラヒンジ、IgG2/4 CH2、およびIgG4 CH3領域を含有する。

20

30

40

【0332】

いくつかの態様において、免疫グロブリンの定常領域またはその部分であることができるスペーサーは、IgG4またはIgG1などのヒトIgGのものである。いくつかの態様において、スペーサーは、配列ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO: 1に示される) を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO: 3に示される配列を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO: 4に示される配列を有する。いくつかの態様において、コードされるスペーサーは、SEQ ID NO: 29に示される配列であるかまたはそれを含有する。いくつかの態様において、定常領域または部分は、IgDのものである。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO: 5に示される配列を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO: 125に示される配列を有

50

する。

【0333】

いくつかの態様において、スペーサーは、全てまたは一部、IgG4および／またはIgG2に由来することができ、1つまたは複数のドメイン中に1つまたは複数の単一アミノ酸変異などの変異を含有することができる。いくつかの例では、アミノ酸修飾は、IgG4のヒンジ領域中のセリン（S）のプロリン（P）による置換である。いくつかの態様において、アミノ酸修飾は、完全長IgG4 Fc配列のCH2領域中の177位におけるN177Q変異または完全長IgG4 Fc配列のCH2領域中の176位におけるN176Qなどの、グリコシル化不均一性を低下させるアスパラギン（N）のグルタミン（Q）による置換である。

【0334】

他の例示的なスペーサー領域は、CD8a、CD28、CTLA4、PD-1またはFcγRIIIaに由来するヒンジ領域を含む。いくつかの態様において、スペーサーは、CD8a、CD28、CTLA4、PD-1またはFcγRIIIaの短縮型細胞外ドメインまたはヒンジ領域を含有する。いくつかの態様において、スペーサーは、短縮型CD28ヒンジ領域である。いくつかの態様において、短いオリゴまたはポリペプチドリンカー、例えば、2～10アミノ酸長のリンカー、例えば、複数のアラニンまたはアラニンおよびアルギニン、例えば、アラニントリプレット（AAA）またはRAAAを含有するリンカー（SEQ ID NO：180）が存在し、CARのscFvとスペーサー領域との間で連結を形成する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO：114に示される配列を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO：116に示される配列を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO：117～119のいずれかに示される配列を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO：120に示される配列を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO：122に示される配列を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO：124に示される配列を有する。

【0335】

いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO：1、3、4、5または29、114、116、117、118、119、120、122、124、または125のいずれかと少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。

【0336】

この抗原認識ドメインは一般に、CARの場合には、TCR複合体などの抗原受容体複合体を介して刺激および／または活性化を模倣するシグナル伝達成分、および／または別の細胞表面受容体を介するシグナルなどの、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達成分に連結されている。したがって、いくつかの態様では、抗原結合成分（例えば抗体）は、1つまたは複数の膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインに連結されている。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは細胞外ドメインに融合されている。一態様では、受容体、例えばCAR中のドメインの1つと天然に関連している膜貫通ドメインが使用される。いくつかの場合には、膜貫通ドメインは、同じまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインへのそのようなドメインの結合を回避して、受容体複合体の他の成員との相互作用を最小限に抑えるように選択されるかまたはアミノ酸置換によって改変される。

【0337】

いくつかの態様における膜貫通ドメインは、天然の供給源または合成供給源のいずれかに由来する。供給源が天然である場合、いくつかの局面におけるドメインは、任意の膜結合または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域には、T細胞受容体、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD8a、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137（4-1BB）、CD154、CTLA-4、またはPD-1のα鎖、β鎖、またはγ鎖に由来する（すなわち少なくともその膜貫通領域を含む）ものが含まれる。あるいは、いくつかの態様における膜貫通ドメインは合成である。いくつかの局面では、合成膜貫通ドメインは、ロイシンおよびバリンなどの疎水性残基を主に含む。いくつかの局面では、フェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンのトリプレットが合成

10

20

30

40

50

膜貫通ドメインの各末端に見出される。いくつかの態様では、結合は、リンカー、スペーサー、および/または膜貫通ドメインによる。膜貫通ドメインの例示的配列は、SEQ ID NO: 8、115、121、123、178、または179に示す配列であるか、またはそれらを含む。

【0338】

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

10

【0339】

受容体、例えばCARは、一般に少なくとも1つの細胞内シグナル伝達成分を含む。いくつかの態様では、受容体は、T細胞刺激および/または活性化および細胞毒性を媒介するTCR CD3鎖、例えばCD3ζ鎖などのTCR複合体の細胞内成分を含む。したがって、いくつかの局面では、抗原結合部分は1つまたは複数の細胞シグナル伝達モジュールに連結されている。いくつかの態様では、細胞シグナル伝達モジュールは、CD3膜貫通ドメイン、CD3細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または他のCD膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、受容体、例えばCARは、Fc受容体γ、CD8、CD4、CD25またはCD16などの1つまたは複数の追加の分子の一部をさらに含む。例えば、いくつかの局面では、CARまたは他のキメラ受容体は、CD3-ゼータ (CD3ζ) またはFc受容体γとCD8、CD4、CD25またはCD16との間のキメラ分子を含む。

20

【0340】

いくつかの態様では、CARまたは他のキメラ受容体の連結時に、受容体の細胞質ドメインまたは細胞内シグナル伝達ドメインは、正常なエフェクター機能または免疫細胞、例えばCARを発現するように操作されたT細胞の応答の少なくとも1つを刺激および/または活性化する。例えば、いくつかの状況では、CARは、T細胞の機能、例えば細胞溶解活性またはTヘルパー活性、例えばサイトカインまたは他の因子の分泌を誘導する。いくつかの態様では、抗原受容体成分または共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインの末端切断された部分は、例えばそれがエフェクター機能シグナルを伝達する場合、無傷の免疫刺激鎖の代わりに使用される。いくつかの態様では、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインは、T細胞受容体 (TCR) の細胞質配列、およびいくつかの局面では、天然の状況でそのような受容体と協調的に作用して、抗原受容体結合後にシグナル伝達を開始する共受容体のもの、および/またはそのような分子の誘導體もしくは変異体、および/または同様の機能的能力を有する合成配列も含む。

30

【0341】

天然のTCRに関連して、完全な活性化は一般に、TCRを介したシグナル伝達だけでなく、共刺激シグナルも必要とする。したがって、いくつかの態様では、完全な活性化を促進するために、二次シグナルまたは共刺激シグナルを生成するための成分もCARに含まれる。他の態様では、CARは共刺激シグナルを生成するための成分を含まない。いくつかの局面では、追加のCARが同じ細胞中で発現され、二次シグナルまたは共刺激シグナルを生成するための成分を提供する。

40

【0342】

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

【0343】

50

いくつかの局面では、CARは、TCR複合体の一次活性化を調節する一次細胞質シグナル伝達領域、ドメイン、または配列を含む。刺激性に作用する一次細胞質シグナル伝達領域、ドメイン、または配列は、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはITAMとして公知のシグナル伝達モチーフを含み得る。一次細胞質シグナル伝達配列を含むITAMの例には、TCR ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD8、CD22、CD79a、CD79bおよびCD66dに由来するものが含まれる。いくつかの態様では、CAR中の細胞質シグナル伝達分子は、細胞質シグナル伝達ドメイン、その一部、またはCD3 ζ に由来する配列を含む。いくつかの態様において、CARは、CD28、4-1BB、OX40（CD134）、CD27、DAP10、DAP12、ICOSおよび／または他の共刺激受容体などの共刺激受容体のシグナル伝達領域および／または膜貫通部分を含む。いくつかの局面において、同CARは、一次細胞質シグナル伝達領域および共刺激シグナル伝達成分の両方を含む。

10

【0344】

いくつかの態様では、1つまたは複数の異なる組み換え受容体は、1つまたは複数の異なる細胞内シグナル伝達領域またはドメインを含有し得る。いくつかの態様では、一次細胞質シグナル伝達領域は1つのCAR内に含まれ、一方共刺激成分は、別の抗原を認識する別の受容体、例えば別のCARによって提供される。いくつかの態様では、CARは、活性化または刺激性CAR、および共刺激性CARを含み、両方とも同じ細胞上で発現される（国際公開公報第2014/055668号参照）。

【0345】

いくつかの局面では、細胞は、1つまたは複数の刺激性もしくは活性化CARおよび／または共刺激性CARを含む。いくつかの態様では、細胞は、阻害性CAR（iCAR、Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5 (215) (2013) 参照）、例えば疾患または病態に関連するおよび／または特異的である抗原以外の抗原を認識するCARをさらに含み、それにより、疾患を標的とするCARを介して送達される活性化シグナルが、阻害性CARのそのリガンドへの結合によって低減または阻害され、例えばオフターゲット効果を減少させる。

20

【0346】

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

30

【0347】

いくつかの態様において、CARは、1つまたは複数の、例えば、2以上の共刺激ドメインおよび一次細胞質シグナル伝達領域を細胞質部分に包含する。例示的なCARは、CD3ゼータ、CD28、CD137（4-1BB）、OX40（CD134）、CD27、DAP10、DAP12、NKG2Dおよび／またはICOSの細胞内シグナル伝達領域またはドメインなどの細胞内成分を含む。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、例えば、CD28、CD137（4-1BB）、OX40（CD134）、CD27、DAP10、DAP12、NKG2Dおよび／またはICOS由来のT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達領域またはドメインを、いくつかの場合に、膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達領域またはドメインとの間に含有する。いくつかの局面において、T細胞共刺激分子は、CD28、CD137（4-1BB）、OX40（CD134）、CD27、DAP10、DAP12、NKG2Dおよび／またはICOSの1つまたは複数である。

40

【0348】

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

【0349】

50

いくつかの態様では、キメラ抗原受容体は、抗体または抗体断片を含む細胞外部分を含有する。いくつかの局面では、キメラ抗原受容体は、抗体または断片を含む細胞外部分と細胞内シグナル伝達ドメインとを含む。いくつかの態様では、抗体または断片はscFvを含み、細胞内ドメインはITAMを含む。いくつかの局面では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ（CD3 ζ ）鎖の ζ 鎖のシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、キメラ抗原受容体は、細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとを連結する膜貫通ドメインを含む。いくつかの局面では、膜貫通ドメインはCD28の膜貫通部分を含む。いくつかの態様では、キメラ抗原受容体はT細胞共刺激分子の細胞内ドメインを含む。細胞外ドメインと膜貫通ドメインは直接または間接的に連結され得る。いくつかの態様では、細胞外ドメインと膜貫通ドメインは、本明細書に記載されているものなどのスペーサーによって連結されている。いくつかの態様では、受容体は、膜貫通ドメインが由来する分子の細胞外部分、例えばCD28細胞外部分を含む。いくつかの態様では、キメラ抗原受容体は、T細胞共刺激分子またはその機能的変異体に由来する細胞内ドメインを、例えば膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に含む。いくつかの局面では、T細胞共刺激分子はCD28または4-1BBである。

10

20

30

40

50

【0350】

例えば、いくつかの態様では、CARは、抗体、例えば抗体断片、CD28の膜貫通部分またはその機能的変異体であるかまたはそれを含む膜貫通ドメイン、ならびにCD28のシグナル伝達部分またはその機能的変異体およびCD3 ζ のシグナル伝達部分またはその機能的変異体を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかの態様では、CARは、抗体、例えば抗体断片、CD28の膜貫通部分またはその機能的変異体であるかまたはそれを含む膜貫通ドメイン、ならびに4-1BBのシグナル伝達部分またはその機能的変異体およびCD3 ζ のシグナル伝達部分またはその機能的変異体を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかのそのような態様では、受容体は、ヒトIg分子などのIg分子の一部、例えばIgヒンジ、例えばIgG4ヒンジを含むスペーサー、例えばヒンジのみのスペーサーをさらに含む。

【0351】

いくつかの態様では、組換え受容体、例えばCARの膜貫通ドメインは、ヒトCD28の膜貫通ドメイン（例えばアクセッション番号P01747.1）もしくはCD8a（アクセッション番号P01732.1）またはその変異体、例えばSEQ ID NO：8、115、178、または179に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：8、115、178、または179と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む膜貫通ドメインであるかまたはそれを含む；いくつかの態様では、組換え受容体の膜貫通ドメイン含有部分は、SEQ ID NO：9に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：9と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上、または少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

【0352】

いくつかの態様では、組換え受容体、例えばCARの細胞内シグナル伝達成分は、ヒトCD28の細胞内共刺激シグナル伝達ドメインまたはその機能的変異体もしくは部分、例えば天然CD28タンパク質の186~187位にLLからGGへの置換を有するドメインを含む。例えば、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO：10もしくは11に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：10もしくは11と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み得る。いくつかの態様では、細胞内ドメインは、4-1BBの細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン（例えばアクセッション番号Q07011.1）またはその機能的変異体もしくは部分、例えばSEQ ID NO：12に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：12と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、9

0%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。

【0353】

いくつかの態様では、組換え受容体、例えばCARの細胞内シグナル伝達ドメインは、ヒトCD3 ζ 刺激シグナル伝達ドメインまたはその機能的変異体、例えばヒトCD3 ζ のアイソフォーム3の112アミノ酸細胞質ドメイン（アクセッション番号P20963.2）、または米国特許第7,446,190号もしくは米国特許第8,911,993号に記載されているCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む。例えば、いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO: 13、14もしくは15に示すアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO: 13、14もしくは15と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。

10

【0354】

いくつかの局面では、スペーサーは、IgGのヒンジ領域のみ、例えばIgG4またはIgG1のヒンジのみ、例えばSEQ ID NO: 1またはSEQ ID NO: 125に示すヒンジのみのスペーサーを含む。他の態様では、スペーサーは、任意で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IgG4由来のヒンジであるかまたはそれを含む。いくつかの態様では、スペーサーは、例えばSEQ ID NO: 4に示すような、CH2およびCH3ドメインに連結されたIgヒンジ、例えばIgG4ヒンジである。いくつかの態様では、スペーサーは、例えばSEQ ID NO: 3に示すような、CH3ドメインのみに連結されたIgヒンジ、例えばIgG4ヒンジである。いくつかの態様では、スペーサーは、グリシン-セリンリッチ配列または他の柔軟なリンカー、例えば公知の柔軟なリンカーであるかまたはそれを含む。いくつかの局面では、スペーサーは、例えばSEQ ID NO: 117~119のいずれかに示すCD8aヒンジ、例えばSEQ ID NO: 124に示すFc γ RIIIaヒンジ、例えばSEQ ID NO: 120に示すCTLA4ヒンジ、または例えばSEQ ID NO: 122に示すPD-1ヒンジである。

20

【0355】

例えば、いくつかの態様では、CARは、scFvを含む抗体断片などの抗体、スペーサー、例えばヒンジ領域および/または重鎖分子の1つもしくは複数の定常領域などの免疫グロブリン分子の一部を含むスペーサー、例えばIgヒンジ含有スペーサー、CD28由来の膜貫通ドメインの全部または一部を含む膜貫通ドメイン、CD28由来の細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびにCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、抗体またはscFvなどの断片、任意のIgヒンジ含有スペーサーなどのスペーサー、CD28由来の膜貫通ドメイン、4-1BB由来の細胞内シグナル伝達ドメイン、およびCD3 ζ 由来のシグナル伝達ドメインを含む。

30

【0356】

対象に投与される細胞によって発現されるCARなどの組換え受容体は、一般に、治療されている疾患もしくは病態またはその細胞において発現される、それに関連する、および/またはそれに対して特異的な分子を認識するまたはそれに特異的に結合する。分子、例えば抗原に特異的に結合すると、受容体は一般に、ITAM形質導入シグナルなどの免疫刺激シグナルを細胞内に送達し、それによって疾患または病態を標的とする免疫応答を促進する。例えば、いくつかの態様では、細胞は、疾患もしくは病態の細胞もしくは組織によって発現されるか、または疾患もしくは病態に関連する抗原に特異的に結合するCARを発現する。非限定的な例示的CAR配列は、SEQ ID NO: 126~177に示される。

40

【0357】

いくつかの態様において、コードされるCARは、CARが発現される細胞の表面にCARを指向または送達するシグナル配列またはシグナルペプチドをさらに含むことができる配列であることができる。いくつかの態様において、シグナルペプチドは、膜貫通タンパク質に由来する。いくつかの例では、シグナルペプチドは、CD8a、CD33またはIgGに由来する。例示的なシグナルペプチドは、SEQ ID NO: 21、75および76に示される配列またはそのバリエーションを含む。

50

【0358】

いくつかの態様において、CARは、抗CD19抗体、例えば、scFvを含めた抗体断片、スペーサー、例えば、免疫グロブリン分子の部分、例えばヒンジ領域および／または重鎖分子の1つまたは複数の定常領域を含有するスペーサー、例えば、Ig-ヒンジを含有するスペーサーまたは本明細書に記載の他のスペーサーのいずれか、CD28由来膜貫通ドメインの全て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CD19抗体または断片、例えばscFv、スペーサー、例えばIg-ヒンジを含有するスペーサーまたは本明細書に記載の他のスペーサーのいずれか、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。いくつかの態様において、そのようなCAR構築物は、T2Aリボソームスキップエレメントおよび／またはtEGFR配列を、例えば、CARの下流にさらに含む。

10

【0359】

いくつかの態様において、CARは、抗BCMA抗体または断片、例えば本明細書に記載のsdAbおよびscFvを含めた抗ヒトBCMA抗体のいずれか、スペーサー、例えばIg-ヒンジを含有するスペーサーまたは本明細書に記載の他のスペーサーのいずれか、CD28膜貫通ドメイン、CD28細胞内シグナル伝達ドメイン、および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BCMA抗体または断片、例えば本明細書に記載のsdAbおよびscFvを含めた抗ヒトBCMA抗体のいずれか、スペーサー、例えばIg-ヒンジを含有するスペーサーまたは本明細書に記載の他のスペーサーのいずれか、CD28膜貫通ドメイン、4-1BB細胞内シグナル伝達ドメイン、および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、そのようなCAR構築物は、T2Aリボソームスキップエレメントおよび／またはtEGFR配列を、例えば、CARの下流にさらに含む。

20

【0360】

2. キメラ自己抗体受容体 (CAAR)

いくつかの態様において、組換え受容体は、キメラ自己抗体受容体 (CAAR) である。いくつかの態様において、CAARは、自己抗体に結合する、例えば特異的に結合するか、または自己抗体を認識する。いくつかの態様において、CAARを発現する細胞、例えば、CAARを発現するように操作されたT細胞を使用して、自己抗体を発現する細胞に結合してそれを殺傷することができるが、正常な抗体を発現する細胞にはそうしない。いくつかの態様において、CAAR発現細胞を使用して、自己免疫疾患などの自己抗原の発現を伴う自己免疫疾患を処置することができる。いくつかの態様において、CAAR発現細胞は、最終的に自己抗体を産生して自己抗体をその細胞表面上に提示するB細胞を標的とすることができる。これらのB細胞を治療的介入のための疾患特異的標的としてマークすることができる。いくつかの態様において、CAAR発現細胞を使用して、疾患を引き起こすB細胞を、抗原特異的キメラ自己抗体受容体を使用して標的化することによって、自己免疫疾患において病原性B細胞を効率的に標的化および殺傷することができる。いくつかの態様において、組換え受容体は、米国特許出願公報第US2017/0051035号に記載のいずれかのようなCAARである。

30

【0361】

いくつかの態様において、CAARは、自己抗体結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および1つまたは複数の細胞内シグナル伝達領域またはドメイン（また細胞質シグナル伝達ドメインまたは領域と互換的に呼ばれる）を含む。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達領域は、細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達領域、T細胞において一次活性化シグナルを刺激および／または誘導することができるシグナル伝達ドメイン、T細胞受容体 (TCR) 成分のシグナル伝達ドメイン（例えば、CD3ゼータ (CD3ζ) 鎖のゼータ鎖の細胞内シグナル伝達ドメインもしくは領域またはその機能的バリエーションもしくはシグナル伝達部分）、および／または免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ (ITAM) を含むシグナル伝達ドメインであるかまたはそれを含む。

40

50

【0362】

いくつかの態様において、自己抗体結合ドメインは、自己抗原またはその断片を含む。自己抗原の選択は、標的化される自己抗体のタイプに依存し得る。例えば、自己抗原は、特定の疾患状態、例えば、自己抗体媒介性自己免疫疾患などの自己免疫疾患に関連するB細胞などの標的細胞上の自己抗体を認識するので、自己抗原を選択してよい。いくつかの態様において、自己免疫疾患は、尋常性天疱瘡（PV）を含む。例示的な自己抗原は、デスモグレイン1（Dsg1）およびDsg3を含む。

【0363】

3. TCR

いくつかの態様では、腫瘍の抗原、ウイルスまたは自己免疫タンパク質などの標的ポリペプチド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、T細胞などの操作された細胞が提供される。いくつかの局面では、TCRは、組み換えTCRであるか、またはそれを含む。

【0364】

いくつかの態様では、「T細胞受容体」または「TCR」は、可変 α 鎖および β 鎖（それぞれTCR α およびTCR β としても知られる）または可変 γ 鎖および δ 鎖（それぞれTCR α およびTCR β としても知られる）またはそれらの抗原結合部分を含み、MHC分子に結合したペプチドに特異的に結合することができる分子である。いくつかの態様では、TCRは $\alpha\beta$ 形態である。典型的には、 $\alpha\beta$ および $\gamma\delta$ 形態で存在するTCRは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。

【0365】

特に明記されない限り、「TCR」という用語は、完全なTCR、ならびにその抗原結合部分または抗原結合断片を包含すると理解されるべきである。いくつかの態様では、TCRは、 $\alpha\beta$ 形態または $\gamma\delta$ 形態のTCRを含む、無傷または完全長のTCRである。いくつかの態様では、TCRは、完全長未満のTCRであるが、MHC分子に結合した特定のペプチドに結合する、例えばMHC-ペプチド複合体に結合する抗原結合部分である。いくつかの場合には、TCRの抗原結合部分または断片は、完全長または無傷のTCRの構造ドメインの一部のみを含み得るが、それでもなお、完全なTCRが結合するMHC-ペプチド複合体などのペプチドエ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。

【0366】

いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、TCRのCDRまたはそれらの組み合わせは、所与のTCR分子の抗原結合部位の全部または実質的に全部を形成する。TCR鎖の可変領域内の様々なCDRは、一般に、CDRと比較してTCR分子間で一般により少ない変動性を示すフレームワーク領域（FR）によって分離されている（例えばJores et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 87: 9138, 1990; Chothia et al., EMBO J. 7:3745, 1988参照; またLefranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27:55, 2003も参照のこと）。いくつかの態様では、CDR3は、抗原結合もしくは特異性に関与する主なCDRであるか、または抗原認識および/もしくはペプチド-MHC複合体のプロセッシングされたペプチド部分との相互作用のために、所与のTCR可変領域上の3つのCDRのうちで最も重要である。いくつかの状況では、 α 鎖のCDR1は特定の抗原ペプチドのN末端部分と相互作用することができる。いくつかの状況では、 β 鎖のCDR1はペプチドのC末端部分と相互作用することができる。

いくつかの状況では、CDR2は、MHC-ペプチド複合体のMHC部分との相互作用またはMHC部分の認識に最も強く寄与するか、またはそれに関与する主要なCDRである。いくつかの態様では、 β 鎖の可変領域は、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）。

【0367】

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

【0368】

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

【0369】

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

【0370】

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

【0371】

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

【0372】

いくつかの態様において、組換え受容体は、組換えTCRおよび／または天然に存在するT細胞からクローニングされたTCRを含む。いくつかの態様において、標的抗原（例えばがん抗原）に対する高親和性T細胞クローンが、特定され、患者から単離され、細胞に導入される。いくつかの態様において、標的抗原に対するTCRクローンが、ヒト免疫系遺伝子（例えば、ヒト白血球型抗原系またはHLA）で操作されたトランスジェニックマウスにおいて作製されている。例えば、腫瘍抗原を参照されたい（例えば、Parkhurst et al. (2009) Clin Cancer Res. 15:169-180 および Cohen et al. (2005) J Immunol. 175:5799-5808を参照のこと）。いくつかの態様において、ファージディスプレイを使用して、標的抗原に対するTCRが単離される（例えば、Varela-Rohena et al. (2008) Nat Med. 14:1390-1395 および Li (2005) Nat Biotechnol. 23:349-354を参照のこと）。

10

【0373】

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

【0374】

いくつかの態様では、TCRは、標的ポリペプチド抗原またはその標的T細胞エピトープに対して候補TCRのライブラリーをスクリーニングすることから同定または選択されたTCRから生成される。TCRライブラリーは、PBMC、脾臓または他のリンパ系器官に存在する細胞を含む、対象から単離されたT細胞からのV α およびV β のレパートリー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。いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、TCRは、正常なまたは健康な対象のT細胞供給源、すなわち正常なTCRライブラリーから増幅することができる。いくつかの態様では、TCRは、罹患対象のT細胞供給源、すなわち罹患TCRライブラリーから増幅することができる。いくつかの態様では、縮重プライマーを使用して、ヒトから得られたT細胞などの試料におけるRT-PCRなどによって、V α およびV β の遺伝子レパートリーを増幅する。いくつかの態様では、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V α およびV β ライブラリーから構築することができる。対象および細胞の供給源に依存して、ライブラリーはHLA対立遺伝子特異的であり得る。あるいは、いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、選択されたTCRを親和性成熟によって改変することができる。いくつかの態様では、ペプチドに対するCTL活性を評価するためのスクリーニングなどによって、抗原特異的T細胞を選択し得る。いくつかの局面では、TCR、例えば抗原特異的T細胞上に存在するTCRは、結合活性、例えば抗原に対する特定の親和性またはアビディティなどによって選択し得る。

20

30

40

【0375】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合部分は、改変または操作されているものである。いくつかの態様では、指向性進化法を使用して、特定のMHC-ペプチド複合体に対するより高い親和性などの変更された特性を有するTCRを生成する。いくつかの態様では、指向性進化は、酵母ディスプレイ（Holler et al., (2003) Nat Immunol, 4, 55-62; Holler et al., (2000) Proc Natl Acad Sci U S A, 97, 5387-92）、ファージディスプレイ（Li et al., (2005) Nat Biotechnol, 23, 349-54）、またはT細胞

50

胞ディスプレイ (Chervin et al., (2008) J Immunol Methods, 339, 175-84) を含むがこれらに限定されるわけではないディスプレイ法によって達成される。いくつかの態様では、ディスプレイアプローチは、公知のTCR、親TCR、または参照TCRを操作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。

【0376】

いくつかの態様では、関心対象のTCRを作製または生成するため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ルーチンとして容易に同定され得る。いくつかの態様では、TCRまたは抗原結合部分を生成するために使用するのに適したペプチドは、関心対象の標的ポリペプチド、例えば下記の標的ポリペプチド中のHLA拘束性モチーフの存在に基づいて決定することができる。いくつかの態様では、ペプチドは、ルーチンとしてコンピュータ予測モデルを用いて同定される。いくつかの態様では、MHCクラスI結合部位を予測するために、そのようなモデルとしては、ProPred1 (Singh and Raghava (2001) Bioinformatics 17 (12) :1236-1237) およびSYFPEITHI (Schuler et al., (2007) Immunoinformatics Methods in Molecular Biology, 409 (1) :75-93 2007) が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。いくつかの態様では、MHC拘束性エピトープは、全白人の約39~46%で発現されるHLA-A0201であり、したがって、TCRまたは他のMHC-ペプチド結合分子を調製するのに使用するためのMHC抗原の適切な選択である。

【0377】

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

【0378】

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

【0379】

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

【0380】

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

【0381】

いくつかの態様では、dTCRは、TCR α 鎖可変領域配列に対応する配列がTCR α 鎖定常領域

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

【0382】

いくつかの態様では、dTCRは、可変 α ドメイン、定常 α ドメインおよび定常 α ドメインのC末端に結合した第一の二量体化モチーフを含むTCR α 鎖、ならびに可変 β ドメイン、定常 β ドメインおよび定常 β ドメインのC末端に結合した第一の二量体化モチーフを含むTCR β 鎖を含み、ここで、第一と第二の二量体化モチーフは容易に相互作用して、第一の二量体化モチーフ中のアミノ酸と第二の二量体化モチーフ中のアミノ酸との間に共有結合を形成し、TCR α 鎖とTCR β 鎖と一緒に連結する。

【0383】

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

【0384】

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

【0385】

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

【0386】

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

【0387】

いくつかの態様では、第一および第二のTCRセグメントを連結するscTCRのリンカーは

10

20

30

40

50

、TCRの結合特異性を保持しながら、単一のポリペプチド鎖を形成することができる任意のリンカーであり得る。いくつかの態様では、リンカー配列は、例えば式-P-AA-P-を有してよく、式中、Pはプロリンであり、AAはアミノ酸配列を表し、アミノ酸はグリシンおよびセリンである。いくつかの態様では、第一および第二のセグメントは、その可変領域配列がそのような結合のために配向されるように対合される。したがって、いくつかの場合には、リンカーは、第一のセグメントのC末端と第二のセグメントのN末端との間、またはその逆の間の距離を橋渡しするのに十分な長さを有するが、scTCRの標的リガンドへの結合を遮断または低減するほどには長くない。いくつかの態様では、リンカーは、10~45個のアミノ酸、例えば10~30個のアミノ酸もしくは26~41個のアミノ酸残基、例えば29、30、31もしくは32個のアミノ酸、またはおよそ前記個数のアミノ酸を含み得る。いくつかの態様では、リンカーは、式-PGGG-(SGGGG)5-P-(SEQ ID NO:16)を有し、式中、Pはプロリンであり、Gはグリシンであり、かつSはセリンである。いくつかの態様では、リンカーは、配列GSADDAKKDAAKKDGKS (SEQ ID NO:17)を有する。

10

【0388】

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

20

【0389】

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

【0390】

いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、標的抗原はMHC-ペプチド複合体またはリガンドである。

30

【0391】

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

40

【0392】

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

50

ベクターには、pEUK-Cl、pMAMおよびpMAMneo (Clontech) が含まれる。いくつかの態様では、レトロウイルスベクターなどのウイルスベクターが使用される。

【0393】

いくつかの態様では、組換え発現ベクターは、標準的な組換えDNA技術を用いて調製することができる。いくつかの態様では、ベクターは、適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。いくつかの態様では、ベクターは、TCRまたは抗原結合部分（または他のMHC-ペプチド結合分子）をコードするヌクレオチド配列に機能的に連結された非天然プロモーターを含み得る。いくつかの態様では、プロモーターは、非ウイルスプロモーターまたはウイルスプロモーター、例えばサイトメガロウイルス (CMV) プロモーター、SV40プロモーター、RSVプロモーター、およびマウス幹細胞ウイルスの長い末端反復配列中に見られるプロモーターであり得る。公知の他のプロモーターも企図される。

10

【0394】

いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、 α 鎖と β 鎖は同じベクターにクローニングされる。いくつかの態様では、 α 鎖と β 鎖は異なるベクターにクローニングされる。いくつかの態様では、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。

20

【0395】

4. マルチターゲティング

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

30

【0396】

例えば、いくつかの態様では、細胞は、一般に第一の受容体によって認識される抗原、例えば第一の抗原への特異的結合時に細胞への活性化シグナルを誘導することができる第一の遺伝子操作された抗原受容体（例えばCARまたはTCR）を発現する受容体を含む。いくつかの態様では、細胞は、一般に第二の受容体によって認識される第二の抗原への特異的結合時に免疫細胞への共刺激シグナルを誘導することができる第二の遺伝子操作された抗原受容体（例えばCARまたはTCR）、例えばキメラ共刺激受容体をさらに含む。いくつかの態様では、第一の抗原と第二の抗原は同じである。いくつかの態様では、第一の抗原と第二の抗原は異なる。

40

【0397】

いくつかの態様では、第一および/または第二の遺伝子操作された抗原受容体（例えばCARまたはTCR）は、細胞への活性化シグナルを誘導することができる。いくつかの態様では、受容体は、ITAMまたはITAM様モチーフを含有する細胞内シグナル伝達成分を含む。いくつかの態様では、第一の受容体によって誘導される活性化は、細胞内でのシグナル伝達またはタンパク質発現の変化を含み、結果として、ITAMリン酸化および/またはITAM媒介シグナル伝達カスケードの開始などの免疫応答の開始、免疫学的シナプスの形成

50

および/または結合した受容体付近の分子（例えばCD4もしくはCD8など）のクラスター化、NF- κ Bおよび/またはAP-1などの1つまたは複数の転写因子の活性化、ならびに/またはサイトカインなどの因子の遺伝子発現、増殖、および/もしくは生存の誘導をもたらす。

【0398】

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

10

【0399】

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

【0400】

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

20

【0401】

いくつかの態様では、第一の受容体単独の連結または第二の受容体単独の連結のいずれもが、堅固な免疫応答を誘導しない。いくつかの局面では、1つの受容体のみが連結されている場合、細胞は、抗原に対して寛容もしくは非応答性になるか、または阻害され、および/または因子を増殖もしくは分泌するまたはエフェクター機能を実行するように誘導されない。しかしながら、いくつかのそのような態様では、第一および第二の抗原を発現する細胞の遭遇時などに複数の受容体が連結されると、例えば1つもしくは複数のサイトカインの分泌、増殖、持続性、および/または標的細胞の細胞傷害性殺滅などの免疫エフェクター機能の実行によって示されるように、完全な免疫活性化または刺激などの所望の応答が達成される。

30

【0402】

いくつかの態様において、組換え受容体を発現する細胞は、阻害性CAR（iCAR、Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (2013)を参照のこと）、例えば、疾患または病態に関連するおよび/またはそれに特異的な抗原以外の抗原を認識するCARをさらに含み、それによって、疾患を標的とするCARを通じて送達される活性化シグナルが、阻害性CARのそのリガンドへの結合によって減少または阻害されて、例えばオフターゲット効果を低減する。

【0403】

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

40

【0404】

いくつかの局面において、キメラ受容体は、阻害性CAR（例えばiCAR）であるかまたはそれを含み、かつ、細胞においてITAMおよび/または共刺激によって促進される応答などの免疫応答を減弱または抑制する細胞内成分を含む。例示的なそのような細胞内シグナ

50

ル伝達成分は、PD-1、CTLA4、LAG3、BTLA、OX2R、TIM-3、TIGIT、LAIR-1、PGE2受容体、A2ARを含むEP2/4アデノシン受容体を含めた免疫チェックポイント分子上に見いだされるものである。いくつかの局面において、操作された細胞は、そのような阻害性分子のまたはそれに由来するシグナル伝達ドメインを含めた阻害性CARを含み、その結果として、細胞の応答、例えば、活性化および／または共刺激性CARによって誘導された細胞の応答を減弱するように機能する。

【0405】

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

10

【0406】

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

20

【0407】

B. 遺伝子操作のための細胞および細胞の調製

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

【0408】

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

30

【0409】

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

40

50

【0410】

T細胞ならびに/またはCD4⁺および/もしくはCD8⁺T細胞のサブタイプおよび亜集団の中には、ナイーブT (T_N) 細胞、エフェクターT細胞 (T_{EFF})、メモリーT細胞およびそのサブタイプ、例えば幹細胞メモリーT (T_{SCM}) 細胞、セントラルメモリーT (T_{CM}) 細胞、エフェクターメモリーT (T_{EM}) 細胞、または最終分化エフェクターメモリーT細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、未熟T細胞、成熟T細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、粘膜関連インバリアントT (MAIT) 細胞、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。

【0411】

いくつかの態様では、細胞はナチュラルキラー (NK) 細胞である。いくつかの態様では、細胞は、単球または顆粒球、例えば骨髓細胞、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。

【0412】

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

【0413】

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

【0414】

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

【0415】

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

【0416】

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

10

20

30

40

50

る。

【0417】

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

【0418】

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

【0419】

いくつかの態様では、対象から採集された血球を、例えば血漿画分を除去し、その後の処理工程のために細胞を適切な緩衝液または培地に入れるために洗浄する。いくつかの態様では、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で細胞を洗浄する。いくつかの態様では、洗浄溶液は、カルシウムおよび/またはマグネシウムおよび/または多く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。いくつかの態様では、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。特定の態様では、血球試料の成分を除去し、細胞を培地に直接再懸濁する。

【0420】

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

【0421】

いくつかの態様では、単離方法は、表面マーカー、例えば表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸などの1つまたは複数の特定の分子の細胞における発現または存在に基づく種々の細胞型の分離を含む。いくつかの態様では、そのようなマーカーに基づく分離のための任意の公知の方法を使用し得る。いくつかの態様では、分離は、親和性または免疫親和性に基づく分離である。例えば、いくつかの局面における単離は、1つまたは複数のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞での発現または発現レベルに基づく細胞および細胞集団の分離、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。

【0422】

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。

【0423】

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

10

20

30

40

50

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。

【0424】

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

10

【0425】

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

【0426】

例えばCD3⁺、CD28⁺T細胞は、CD3/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。

20

【0427】

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

【0428】

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

30

【0429】

いくつかの態様では、CD8⁺細胞は、それぞれの亜集団に関連する表面抗原に基づく陽性選択または陰性選択などによって、ナイーブ、セントラルメモリー、エフェクターメモリー、および/またはセントラルメモリー幹細胞がさらに濃縮または枯渇される。いくつかの態様では、セントラルメモリーT（TCM）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., Blood, 1: 72-82 (2012); Wang et al., J Immunother, 35 (9): 689-701 (2012) 参照。いくつかの態様では、TCMに富むCD8⁺T細胞とCD4⁺T細胞とを組み合わせることは、有効性をさらに増強する。

40

【0430】

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

【0431】

50

いくつかの態様では、セントラルメモリーT (TCM) 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。

10

【0432】

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

20

【0433】

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

【0434】

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

30

【0435】

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DynalbeadsまたはMACSビーズなど）と共にインキュベートされる。磁気応答性材料、例えば粒子は、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。

40

【0436】

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

50

, 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。

【0437】

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。

【0438】

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。

10

【0439】

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

20

【0440】

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

【0441】

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

30

【0442】

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

40

【0443】

いくつかの態様では、システムまたは装置は、統合システムもしくは自己完結型システムで、および/または自動化されたもしくはプログラム可能な方式で、単離、処理、操作、および製剤化工程のうちの1つまたは複数、例えば全部を実行する。いくつかの局面では、システムまたは装置は、システムまたは装置に接続されたコンピュータおよび/または

50

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。

【0444】

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。

10

【0445】

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

20

【0446】

特定の態様では、分離および/または他の工程は、CliniMACS Prodigyシステム (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., J Immunother. 35 (9) : 651-660 (2012), Terakura et al., Blood. 1: 72-82 (2012) および Wang et al., J Immunother. 35 (9) : 689-701 (2012) 参照。

30

【0447】

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

40

50

【0448】

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

【0449】

いくつかの態様では、調製方法は、単離、インキュベーション、および/または操作の前または後のいずれかに、細胞を凍結する、例えば凍結保存する工程を含む。いくつかの態様では、凍結およびその後の解凍工程は、細胞集団中の顆粒球および、ある程度まで、単球を除去する。いくつかの態様では、細胞は、例えば血漿および血小板を除去するための洗浄工程の後に、凍結溶液中に懸濁される。いくつかの局面では様々な公知の凍結溶液およびパラメータ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。

【0450】

いくつかの態様では、細胞は、遺伝子操作の前またはそれに関連してインキュベートおよび/または培養される。インキュベーション工程は、培養、刺激、活性化、および/または増殖を含み得る。インキュベーションおよび/または操作は、ユニット、チャンバ、ウェル、カラム、チューブ、チューブセット、バルブ、バイアル、培養皿、バッグ、または細胞を培養するための他の容器などの培養容器中で実施され得る。いくつかの態様では、組成物または細胞は、刺激条件または刺激物質の存在下でインキュベートされる。そのような条件には、集団中の細胞の増殖、拡大増殖、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。

【0451】

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

【0452】

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

【0453】

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、

10

20

30

40

50

Klebanoff et al., J Immunother. 35 (9) : 651-660 (2012) , Terakura et al., Blood. 1: 72-82 (2012) および/またはWang et al., J Immunother. 35 (9) : 689-701 (2012) に記載されているような技術に従って行われる。

【0454】

いくつかの態様では、T細胞は、培養開始組成物に、非分裂末梢血単核細胞(PBMC)などのフィーダ細胞を添加すること(例えば、得られる細胞集団が、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トすること(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。いくつかの態様では、PBMCは、細胞分裂を防ぐために約3000~3600ラドの範囲のγ線を照射される。いくつかの局面では、フィーダ細胞は、T細胞集団の添加の前に培地に添加される。

10

【0455】

いくつかの態様では、刺激条件は、ヒトTリンパ球の増殖に適した温度、例えば少なくとも約25℃、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6000~10,000ラドの範囲のγ線で照射することができる。いくつかの局面におけるLCLフィーダ細胞は、少なくとも約10:1のLCLフィーダ細胞対初期Tリンパ球の比率などの、任意の適切な量で提供される。

20

【0456】

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

【0457】

C. 遺伝子操作のための核酸、ベクターおよび方法

いくつかの態様において、細胞、例えば、T細胞は、組換え受容体を発現するように遺伝子操作される。いくつかの態様において、操作することは、組換え受容体をコードする核酸分子を導入することによって行われる。また、組換え受容体をコードする核酸分子、ならびに、そのような核酸および/または核酸分子を含有するベクターまたは構築物も提供される。

30

【0458】

いくつかの場合に、組換え受容体、例えばキメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸配列は、シグナルペプチドをコードするシグナル配列を含有する。いくつかの局面において、シグナル配列は、ネイティブポリペプチドに由来するシグナルペプチドをコードし得る。他の局面において、シグナル配列は、異種または非ネイティブのシグナルペプチドをコードし得る。いくつかの態様において、シグナルペプチドは、膜貫通タンパク質に由来する。いくつかの例では、シグナルペプチドは、CD8a、CD33またはIgGに由来する。シグナルペプチドの例示的な非限定例は、例えば、SEQ ID NO: 21に示されるCD33シグナルペプチド、SEQ ID NO: 75に示されるCD8aシグナルペプチドもしくはSEQ ID NO: 76に示されるシグナルペプチド、またはその改変バリエーションを含む。

40

【0459】

いくつかの態様において、組換え受容体をコードする核酸分子は、組換え受容体の発現を制御するように機能的に連結された少なくとも1つのプロモーターを含有する。いくつかの例では、核酸分子は、組換え受容体の発現を制御するように機能的に連結された2つ、3つまたはより多くのプロモーターを含有する。いくつかの態様において、核酸分子は、適宜にかつ核酸分子がDNAベースであるかRNAベースであるかを考慮に入れて、核酸分子が導入されるべき宿主の種類(例えば、細菌、真菌、植物または動物)に特異的である転写および翻訳の開始コドンおよび終止コドンなどの調節配列を含有することができる。

50

いくつかの態様において、核酸分子は、プロモーター、エンハンサー、イントロン、ポリアデニル化シグナル、コザックコンセンサス配列およびスプライスアセプターまたはドナーなどの調節/制御エレメントを含有することができる。いくつかの態様において、核酸分子は、組換え受容体および／または1つまたは複数の追加のポリペプチド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ネイティブプロモーターを含有することができる。いくつかの態様において、プロモーターは、RNA pol I、pol IIまたはpol IIIプロモーターの中から選択される。いくつかの態様において、プロモーターは、RNAポリメラーゼIIによって認識される（例えば、CMV、SV40初期領域またはアデノウイルス主要後期プロモーター）。別の態様において、プロモーターは、RNAポリメラーゼIIIによって認識される（例えば、U6またはH1プロモーター）。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中に見いだされるプロモーターであることができる。他の公知のプロモーターも想定される。

10

20

30

40

50

【0460】

いくつかの態様において、プロモーターは、構成的プロモーターであるかまたはそれを含む。例示的な構成的プロモーターは、例えば、シミアンウイルス40初期プロモーター（SV40）、サイトメガロウイルス前初期プロモーター（CMV）、ヒトユビキチンCプロモーター（UBC）、ヒト伸長因子1 α プロモーター（EF1 α ）、マウスホスホグリセリン酸キナーゼ1プロモーター（PGK）、およびCMV初期エンハンサーと結合したトリ β -アクトチンプロモーター（CAGG）を含む。いくつかの態様において、構成的プロモーターは、合成プロモーターまたは改変プロモーターである。いくつかの態様において、プロモーターは、MNDプロモーター、すなわち、骨髄増殖性肉腫ウイルスエンハンサーを有する修飾されたMoMuLV LTRのU3領域を含有する合成プロモーター（Challita et al. (1995) J. Virol. 69(2):748-755を参照のこと）であるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、プロモーターは、組織特異的プロモーターである。別の態様において、プロモーターは、ウイルスプロモーターである。別の態様において、プロモーターは、非ウイルスプロモーターである。

【0461】

別の態様において、プロモーターは、調節されたプロモーター（例えば、誘導性プロモーター）である。いくつかの態様において、プロモーターは、誘導性プロモーターまたは抑制性プロモーターである。いくつかの態様において、プロモーターは、Lacオペレーター配列、テトラサイクリンオペレーター配列、ガラクトースオペレーター配列もしくはドキシサイクリンオペレーター配列を含むか、またはその類似体であるか、またはLacリプレッサーもしくはテトラサイクリンリプレッサーまたはその類似体によって結合または認識されることができる。いくつかの態様において、核酸分子は、調節エレメント、例えばプロモーターを含まない。

【0462】

いくつかの態様において、組換え受容体、例えば、CARもしくは他の抗原受容体をコードする核酸分子は、マーカーをコードする核酸配列をさらに含み、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、短縮型EGFR（tEGFR）などの細胞表面受容体の短縮型バージョンなどの受容体を発現する細胞の形質導入または操作を確認するために使用され得るマーカー、例えば、細胞表面マーカーなどの代理マーカーをさらに含む。いくつかの態様において、1つまたは複数のマーカーは、形質導入マーカー、代理マーカーおよび／または選択マーカーである。

【0463】

いくつかの態様において、マーカーは、形質導入マーカーまたは代理マーカーである。形質導入マーカーまたは代理マーカーを使用して、核酸分子、例えば、組換え受容体をコードする核酸分子が導入されている細胞を検出することができる。いくつかの態様において、形質導入マーカーは、細胞の改変を示唆するかまたは確認することができる。いくつか

の態様において、代理マーカーは、組換え受容体、例えばCARと共に細胞表面上に共発現されるようになるタンパク質である。特定の態様において、そのような代理マーカーは、活性をほとんど有さないように修飾されている表面タンパク質である。ある特定の態様において、代理マーカーは、組換え受容体をコードする同じ核酸分子上にコードされる。いくつかの態様において、組換え受容体をコードする核酸配列は、マーカーをコードする核酸配列に、任意で、内部リボソーム進入部位（IRES）によって、または自己切断ペプチドもしくはリボソームスキッピングを引き起こすペプチドをコードする核酸、例えば2A配列、例えばT2A、P2A、E2AまたはF2Aによって分離されて、機能的に連結される。外来性マーカー遺伝子を、いくつかの場合に、操作された細胞と併せて利用することで、細胞の検出または選択が可能となり、いくつかの場合には、また細胞自殺も促進し得る。

10

【0464】

例示的な代理マーカーは、細胞表面ポリペプチドの短縮型形態、例えば、非機能的でありかつシグナルもしくは細胞表面ポリペプチドの完全長形態によって通常伝達されるシグナルを伝達しないもしくは伝達することができないおよび／または内在化しないもしくは内在化することができない、短縮型形態を含むことができる。成長因子または他の受容体の短縮型形態、例えば、短縮型ヒト上皮成長因子受容体2（tHER2）、短縮型上皮成長因子受容体（tEGFR、SEQ ID NO：11または76に示される例示的なtEGFR配列）もしくは前立腺特異的膜抗原（PSMA）またはその修飾形態を含めた例示的な短縮型細胞表面ポリペプチド。tEGFRは、tEGFR構築物およびコードされる外因性タンパク質で操作されている細胞を特定もしくは選択するために、かつ／または、コードされる外因性タンパク質を発現する細胞を排除もしくは分離するために使用できる、抗体セツキシマブ（Erbbitux（登録商標））または他の治療用抗EGFR抗体もしくは結合分子によって認識されるエピトープを含有し得る。米国特許第8,802,374号およびLiu et al., Nature Biotech. 2016 April; 34(4):430-434を参照されたい。いくつかの局面において、マーカー、例えば代理マーカーは、全てまたは一部（例えば短縮型形態）のCD34、NGFR、CD19または短縮型CD19、例えば、短縮型非ヒトCD19、または上皮成長因子受容体（例えばtEGFR）を含む。いくつかの態様において、マーカーは、蛍光タンパク質、例えば、緑色蛍光タンパク質（GFP）、高感度緑色蛍光タンパク質（EGFP）、例えばスーパーフォルドGFP（sfGFP）、赤色蛍光タンパク質（RFP）、例えばtdTomato、mCherry、mStrawberry、AsRed2、DsRedまたはDsRed2、シアン蛍光タンパク質（CFP）、青色緑色蛍光タンパク質（BFP）、高感度青色蛍光タンパク質（EBFP）、および黄色蛍光タンパク質（YFP）、ならびに、該蛍光タンパク質の種バリエーション、単量体バリエーション、ならびにコドン最適化および／または高感度バリエーションを含めたそれらのバリエーションであるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、マーカーは、ルシフェラーゼ、大腸菌（E. coli）由来のlacZ遺伝子、アルカリホスファターゼ、分泌型胚性アルカリホスファターゼ（SEAP）、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（CAT）などの酵素であるかまたはそれを含む。例示的な発光レポーター遺伝子は、ルシフェラーゼ（luc）、β-ガラクトシダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（CAT）、β-グルクロニダーゼ（GUS）またはそれらのバリエーションを含む。

20

30

40

【0465】

いくつかの態様において、マーカーは、選択マーカーである。いくつかの態様において、選択マーカーは、外因性作用物質または薬物に対する耐性を付与するポリペプチドであるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、選択マーカーは、抗生物質耐性遺伝子である。いくつかの態様において、選択マーカーは、哺乳動物細胞に抗生物質耐性を付与する抗生物質耐性遺伝子である。いくつかの態様において、選択マーカーは、ピューロマイシン耐性遺伝子、ハイグロマイシン耐性遺伝子、ブラストサイジン耐性遺伝子、ネオマイシン耐性遺伝子、ジェネティシン耐性遺伝子もしくはゼオシン耐性遺伝子またはそれらの修飾形態であるかまたはそれを含む。

【0466】

50

いくつかの局面において、マーカー、例えば代理マーカーは、CD34、NGFR、または上皮成長因子受容体（例えばtEGFR）の全てまたは一部（例えば短縮型形態）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、切断可能リンカー配列などのリンカー配列、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、PCT公報番号WO2014031687に開示されているようにいずれかであることができる。例えば、マーカーは、任意でT2A切断可能リンカー配列などのリンカー配列に連結された、短縮型EGFR（tEGFR）であることができる。短縮型EGFR（例えばtEGFR）についての例示的なポリペプチドは、SEQ ID NO：7もしくは28に示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO：7もしくは28に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。例示的なT2Aリンカー配列は、SEQ ID NO：6に示されるアミノ酸の配列またはSEQ ID NO：6に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。

10

【0467】

いくつかの態様において、そのようなCAR構築物をコードする核酸分子は、T2Aリボソームスキップエレメントおよび／またはtEGFR配列を、例えば、CARをコードする配列の下流にコードする配列をさらに含む。いくつかの態様において、該配列は、SEQ ID NO：6、またはSEQ ID NO：6に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列に示されるT2Aリボソームスキップエレメントをコードする。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細胞はまた、短縮型EGFR（EGFRt）を非免疫原性選択エピトープとして発現するように生成することもできる（例えば、同じ構築物から2つのタンパク質を発現するためにT2Aリボソームスイッチによって分離されたCARおよびEGFRtをコードする構築物の導入によって）、これはその後、そのような細胞を検出するためのマーカーとして使用することができる（例えば、米国特許第8,802,374号を参照のこと）。いくつかの態様において、該配列は、SEQ ID NO：7もしくは28、またはSEQ ID NO：7もしくは28に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列に示されるtEGFR配列をコードする。

20

30

【0468】

いくつかの態様において、単一のプロモーターは、自己切断ペプチド（例えば2A配列）またはプロテアーゼ認識部位（例えばフーリン）をコードする配列によって互いに分離された2つまたは3つの遺伝子（例えば、代謝経路の調節に関与する分子をコードするものおよび組換え受容体をコードするもの）を単一のオープンリーディングフレーム（ORF）に含有する、RNAの発現を指令し得る。したがって、ORFは、翻訳の間（2Aの場合）またはその後のいずれかに個々のタンパク質にプロセッシングされる、単一のポリペプチドをコードする。いくつかの場合に、T2Aなどのペプチドは、リボソームに、2AエレメントのC末端でのペプチド結合の合成をスキップさせることができ（リボソームスキッピング）、それによって、2A配列の端と次のペプチド下流との間の分離を導くことができる（例えば、de Felipe, Genetic Vaccines and Ther. 2:13 (2004) および de Felipe et al. Traffic 5:616-626 (2004)を参照のこと）。多くの2Aエレメントが当技術分野において公知である。本明細書に開示の方法および核酸において使用できる2A配列の例は、非限定的に、米国特許公報第20070116690号に記載の通りの、口蹄疫ウイルス由来の2A配列（F2A、例えば、SEQ ID NO：27）、ウマ鼻炎Aウイルス由来の2A配列（E2A、例えば、SEQ ID NO：26）、Thomasa signaウイルス由来の2A配列（T2A、例えば、SEQ ID NO：6または23）、およびブタテッシュウウイルス-1由来の2A配列（P2A、例えば、SEQ ID NO：24または25）を含む。

40

【0469】

50

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

【0470】

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

10

【0471】

組換え受容体をコードする核酸分子の導入は、多くの公知のベクターのいずれかを使用して行われてもよい。そのようなベクターには、レンチウイルスおよびガンマレトロウイルスのシステム、同様にまた、トランスポゾンに基づくシステム（例えば、PiggyBacまたはSleeping Beautyに基づく遺伝子移入システムなど）を含めて、ウイルスシステムおよび非ウイルスシステムが含まれる。例示的な方法には、ウイルス（例えば、レトロウイルスまたはレンチウイルス）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方法を含めて、受容体をコードする核酸を移入するための様々な方法が含まれる。

20

【0472】

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

【0473】

いくつかの態様において、遺伝子移入の前または期間中に、細胞は、本明細書において記載されるような調節剤をどのようなものであっても含めて、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の存在下でインキュベーションされ、または培養される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2が、細胞製造プロセスの期間中に、例えば、CAR-T細胞を操作する期間中に加えられる。いくつかの局面において、免疫調節化合物の存在は、産生される細胞の集団の特性を改善することができる。いくつかの局面において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2は細胞の増殖または拡大増殖を増強する場合があり、あるいは、1つまたは複数のシグナル伝達経路を変化させ、それにより、実質的な拡大増殖および/またはエフェクター機能を示すにもかかわらず、あまり分化していない、またはあまり活性化されていない表面表現型を有する細胞をもたらす場合がある。

30

【0474】

いくつかの状況において、刺激性因子（例えば、リンホカインまたはサイトカイン）の過剰発現は対象にとって毒性である場合がある。したがって、いくつかの状況において、操作された細胞は、細胞をインビボにおいて（例えば、養子免疫療法において投与されたときなどに）陰性選択に対して感受性にする遺伝子セグメントを含む。例えば、いくつかの局面において、細胞は、該細胞が投与される患者のインビボ条件における変化の結果として排除され得るように操作される。陰性選択可能な表現型が、投与された作用物質（例えば、化合物）に対する感受性を付与する遺伝子の挿入から生じる場合がある。陰性選択可能な遺伝子には、ガンシクロビル感受性を付与する単純ヘルペスウイルス1型チミジンキナーゼ（HSV-1 TK）遺伝子（Wigler et al., Cell 2: 223, 1977）；細胞のヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）遺伝子、細胞のアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（APRT）遺伝子、細菌のシトシンデアミナーゼ（Mullen et

40

50

al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:33 (1992)) が含まれる。

【0475】

いくつかの態様において、組換え核酸が、組換え感染性ウイルス粒子（例えば、シミアンウイルス40 (SV40)、アデノウイルス、アデノ関連ウイルス (AAV) に由来するベクターなど）を使用して細胞に移入される。いくつかの態様において、組換え核酸が、組換えのレンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクター（例えば、ガンマ-レトロウイルスベクターなど）を使用してT細胞に移入される（例えば、Koste et al. (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を参照のこと）。

10

【0476】

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

20

【0477】

レンチウイルス形質導入の方法は公知である。例示的な方法が、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。

30

【0478】

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

40

【0479】

50

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

【0480】

いくつかの態様において、細胞、例えば、T細胞は、拡大増殖期間中または拡大増殖後のどちらかで、例えば、T細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）によるトランスフェクションが行われる場合がある。所望の受容体の遺伝子を導入するためのこのトランスフェクションを、例えば、任意の好適なレトロウイルスベクターを用いて行うことができる。遺伝子改変された細胞集団はその後、最初の刺激（例えば、CD3/CD28刺激）から解放し、続いて、第2のタイプの刺激により、例えば、新たに導入された受容体を介して刺激することができる。この第2のタイプの刺激には、ペプチド/MHC分子、遺伝子導入された受容体の同族（架橋性）リガンド（例えば、CARの天然リガンド）、または（例えば、受容体内の定常領域を認識することによって）新しい受容体のフレームワークの内部に直接に結合する任意のリガンド（例えば、抗体など）の形態での抗原性刺激が含まれる場合がある。例えば、Cheadle et al, “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。

10

【0481】

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ることがある。いくつかのそのような例において、細胞は、選択および/または形質導入が活性化に先立って行われることがある。したがって、細胞は、該細胞を培養する前に、または培養した後で、そのうえ、いくつかの場合には該培養の少なくとも一部と同時に、またはその期間中に操作されることがある。

20

【0482】

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

30

【0483】

III. 例示的な処置転帰およびその評価方法

本明細書において提供される方法、組成物、組み合わせ、キットおよび使用のいくつかの態様において、提供される併用療法は、下記において記載されるような1つまたは複数の処置転帰（例えば、治療または処置に伴うパラメーターのいずれか1つまたは複数に関連する特徴など）を提供する。いくつかの態様において、該方法は、T細胞、例えば、T細胞に基づく療法に投与されるT細胞の曝露、持続性および増殖の評価を含む。いくつかの態様において、本明細書において提供される方法における、細胞の曝露、もしくは延長された増大および/もしくは持続性、ならびに/または、細胞、例えば、免疫療法、例えばT細胞療法に投与される細胞の細胞表現型もしくは機能的活性の変化は、T細胞の特性をインビトロまたはエクスピボで評価することによって測定することができる。いくつかの態様において、そのようなアッセイを使用して、本明細書に提供される併用療法を投与する前または後に、T細胞、例えばT細胞療法の機能を判定または確認することができる。

40

50

【0484】

いくつかの態様において、併用療法は、併用療法による処置のためのおよび／もしくは併用療法を継続するための対象を特定する1つまたは複数のスクリーニング工程、ならびに／または、処置転帰の評価のためのおよび／もしくは処置転帰をモニタリングするための工程をさらに含むことができる。いくつかの態様において、処置転帰の評価のための工程は、処置を評価および／もしくはモニタリングする工程、ならびに／または、療法のさらなる工程もしくは残りの工程の投与のためのおよび／もしくは反復療法のための対象を特定する工程を含むことができる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および／または処置転帰の評価を使用して、本明細書に提供される併用療法の用量、頻度、継続期間、タイミングおよび／または順序を決定することができる。

10

【0485】

いくつかの態様において、本明細書において記載されるスクリーニング工程および／または処置転帰の評価のいずれもが、提供される併用療法の1つまたは複数の工程の投与、例えばT細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）および／または免疫調節化合物、例えばレナリドミドまたは化合物1の投与に先立って、投与の期間中に、投与の経過期間中に、または投与に引き続いて使用することが可能である。いくつかの態様において、本明細書において提供される方法のうちのいずれかを実施するのに先立って、実施している期間中に、実施している経過期間中に、または実施した後で、評価が行われる。いくつかの態様において、本明細書において提供される方法を実施するのに先立って、評価が行われる。いくつかの態様において、本明細書において提供される方法の1つまたは複数の工程を実施した後で、評価が行われる。いくつかの態様において、例えば、併用療法を受けるために適するかつ／または受けやすい患者をスクリーニングおよび特定するために、提供される併用療法の1つまたは複数の工程の投与の投与に先立って、評価が実施される。いくつかの態様において、例えば、中間または最終的な処置転帰を評価して、例えば、処置の効力を判定するために、かつ／または処置を継続するかもしれない反復するかどうかを判定するために、かつ／または併用療法の残りの工程を投与するかどうかを判定するために、提供される併用療法の1つまたは複数の工程の投与の期間中に、投与の経過期間中に、または投与に引き続いて、評価が実施される。

20

【0486】

いくつかの態様において、処置転帰には、改善された免疫機能、例えば、細胞に基づく治療のために投与されるT細胞の免疫機能、および／または体内における内因性T細胞の免疫機能が含まれる。いくつかの態様において、例示的な処置転帰には、増強されたT細胞増殖、増強されたT細胞機能的活性、免疫細胞表現型マーカー発現における変化が含まれるが、これらに限定されず、例えば、そのような特徴は、対象に投与される操作されたT細胞（例えば、CAR-T細胞）に関連するなどする。いくつかの態様において、例示的な処置転帰には、軽減された疾患負荷（例えば、腫瘍量）、改善された臨床転帰および／または増強された治療効力が含まれる。

30

【0487】

いくつかの態様において、スクリーニング工程および／または処置転帰の評価では、細胞に基づく治療のために投与されるT細胞の生存および／または機能を評価することが含まれる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および／または処置転帰の評価では、サイトカインまたは増殖因子のレベルを評価することが含まれる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および／または処置転帰の評価では、疾患負荷および／または疾患改善を評価すること、例えば、腫瘍量および／または臨床転帰を評価することが含まれる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および／または処置転帰の評価のどちらもが、本明細書において記載されるおよび／または当技術分野において公知である評価方法および／またはアッセイのいずれかを含むことができ、そして、例えば、併用療法の1つまたは複数の工程の投与に先立って、投与の期間中に、投与の経過期間中に、または投与に引き続いて1回または複数回、実施され得る。本明細書において提供される方法のいくつかの態様において評価され得る、処置転帰に関連するパラメーターの例示的な様

40

50

々な一組には、末梢血免疫細胞集団プロフィールおよび/または腫瘍量が含まれる。

【0488】

いくつかの態様において、方法は、対象における細胞療法の効力に影響を与える。いくつかの態様において、細胞の用量を免疫調節化合物を伴う方法において投与した後での対象における組換え受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞）の持続性、拡大増殖、および/または存在が、免疫調節化合物の投与を伴わない方法により達成される持続性、拡大増殖、および/または存在と比較してより大きい。本明細書において免疫療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）など）のいくつかの態様において、パラメーターの評価では、免疫療法（例えば、T細胞療法）のための投与されたT細胞の対象における拡大増殖および/または持続性を、免疫調節化合物の非存在下で免疫療法が対象に実施される方法と比較して、評価することが含まれる。いくつかの態様において、方法は、投与されるT細胞が、対象において、免疫調節化合物の非存在下でT細胞療法が対象に実施される方法と比較して増強されたまたは長期にわたる拡大増殖および/または持続性を示すことをもたらす。

10

【0489】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、組換え受容体を発現する細胞の用量が免疫調節化合物の非存在下で対象に投与される方法と比較して、対象における疾患負荷（例えば、腫瘍量）を減少させる。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、組換え受容体を発現する細胞の用量が免疫調節化合物の非存在下で対象に投与される方法と比較して、対象における芽球髄（blast marrow）を減少させる。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、組換え受容体を発現する細胞の用量が免疫調節化合物の非存在下で対象に投与される方法と比較して、改善された臨床転帰（例えば、客観的奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）、および全生存期間（OS））をもたらす。

20

【0490】

いくつかの態様において、対象は、併用療法の1つまたは複数の工程の投与に先立ってスクリーニングすることができる。例えば、対象は、併用療法を実施することに対する適合性、応答性および/または感受性を判定するために、併用療法の実施に先立って、疾患および/または疾患負荷（例えば、腫瘍量）の特徴についてスクリーニングすることができる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および/または処置転帰の評価は、本明細書において提供される併用療法の用量、頻度、継続期間、時期および/または順序を決定するために使用することができる。

30

【0491】

いくつかの態様において、対象は、併用療法の残りの工程を受けるための対象を判定および特定するために、かつ/または治療の効力をモニターするために、併用療法の工程の1つを投与した後でスクリーニングすることができる。いくつかの態様において、投与されたT細胞の数、レベル、または量、ならびに/あるいは投与されたT細胞の増殖および/または活性が、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与前および/または投与後に評価される。

40

【0492】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2は、対象の血液における操作細胞の濃度もしくは数が、(i) 1マイクロリットルあたり少なくとも10個もしくは少なくとも約10個の操作細胞となるまで、(ii) 末梢血単核細胞（PBMC）の総数の少なくとも20%、30%、40%、もしくは50%となるまで、(iii) 少なくとも 1×10^5 個もしくは少なくとも約 1×10^5 個の操作細胞となるまで、または(iv) 組換え受容体をコードするDNAが1マイクログラムのDNAあたり少なくとも5,000コピーとなるまで、ならびに/あるいは、(a)における投与を開始した後の90日目において、CAR発現細胞が対象の血液または血清において検出可能になるまで、ならびに/あるいは、(a)における投与を開始した後の90日目において、対象の血液が、少なくと

50

も20%のCAR発現細胞、1マイクロリットルあたり少なくとも10個のCAR発現細胞、または少なくとも 1×10^4 個のCAR発現細胞を含有するまで投与される。

【0493】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2は、処置に対する臨床上の利益が認められるまで、例えば、総腫瘍体積における少なくとも50%または50%超の減少、検出可能な腫瘍が消失している完全奏効（CR）、6ヶ月超もしくは1年超またはそれ以上にわたる無増悪生存期間または無病生存期間などが認められるまで投与される。

【0494】

いくつかの態様においては、パラメーターまたは転帰のレベル、値または測定値における、異なる評価時点、異なる条件、参照点および/または異なる対象での同じパラメーターまたは転帰のレベル、値または測定値と比較しての変化および/または変動（例えば、増大、上昇、低下または減少）が求められるかまたは評価される。例えば、いくつかの態様において、特定のパラメーター（例えば、試料における操作T細胞の数）における、異なる条件での（例えば、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与前または投与後での）同じパラメーターと比較しての変化倍数（例えば、増大または低下）を求めることができる。いくつかの態様において、2つ以上のパラメーターのレベル、値または測定値が求められ、相対的レベルが比較される。いくつかの態様において、パラメーターの求められたレベル、値または測定値は、対照試料または未処理試料からのレベル、値または測定値と比較される。いくつかの態様において、パラメーターの求められたレベル、値、または測定値は、異なる時点においてであることを除いて同じ対象から得られる試料からのレベルと比較される。個々のパラメーターの定量化において得られる値は、例えば、算術演算または論理演算を、マルチパラメトリック分析を使用することにより、様々なパラメーターのレベル、値または測定値に対して組み立てることによって疾患評価という目的のために組み合わせることができる。いくつかの態様において、2つ以上の特定のパラメーターの比率を計算することができる。

【0495】

A. T細胞の曝露、持続性および増殖

いくつかの態様において、スクリーニング工程ならびに/あるいは処置転帰の評価および/または処置転帰のモニタリングのために評価され得るパラメーターを含む、治療または処置転帰に関連するパラメーターには、T細胞、例えばT細胞に基づく治療のために投与されるT細胞の曝露、持続性、および増殖があるかあるいは含まれる。いくつかの態様において、本明細書において提供される方法における細胞、例えば免疫療法、例えばT細胞療法のために投与される細胞の、増大した曝露、または長期にわたる拡大増殖および/もしくは持続性、ならびに/あるいはそれらの細胞の細胞表現型または機能的活性における変化を、T細胞の特徴をインビトロまたはエキスピボで評価することによって測定することができる。いくつかの態様において、そのようなアッセイは、本明細書において提供される併用療法の1つまたは複数の工程を投与する前または投与した後において、免疫療法、例えばT細胞療法のために使用されるT細胞の機能を判定または確認するために使用することができる。

【0496】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、細胞、例えばT細胞に基づく治療のために投与されるT細胞などに対する対象の曝露を、例えば、その拡大増殖および/または持続性を経時的に促進させるなどすることによって促進させるために設計される。いくつかの態様において、T細胞療法は、対象において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の非存在下でT細胞療法が対象に投与される方法と比較して増強されたまたは長期にわたる拡大増殖および/または持続性を示す。

【0497】

いくつかの態様において、提供される方法は、投与された細胞に対する対象の曝露を増大

させ（例えば、時間とともに増大した数の細胞または継続期間）、ならびに/あるいは免疫療法（例えば、T細胞療法）の効力および処置転帰を改善する。いくつかの局面において、方法は、組換え受容体を発現する細胞（例えば、CAR発現細胞）に対する曝露の程度がより大きくかつ/またはより長いことにより、他の方法と比較した場合、処置転帰が改善されるという点で好都合である。そのような転帰には、重篤な腫瘍量を有する個体においてでさえ、患者の生存および寛解が含まれ得る。

【0498】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、免疫調節化合物の非存在下でのT細胞の単独での投与と比較した場合、対象における細胞（例えば、T細胞に基づく治療のために投与されるT細胞）に対する曝露の最大量、総量、および/または継続期間を増大させることができる。いくつかの局面において、大きい疾患負荷（したがって、より多い量の抗原）および/またはより侵襲性もしくは抵抗性のがんの状況における免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、同じ状況における免疫調節化合物の非存在下でのT細胞の単独での投与（この場合、細胞の拡大増殖および/または持続性を妨げ得る免疫抑制、アネルギーおよび/または消耗が生じることがある）と比較して、効力を高める。

10

【0499】

いくつかの態様において、T細胞投与後、ならびに免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与前、投与期間中および/または投与後での対象における、組換え受容体を発現する細胞（例えば、T細胞に基づく治療のために投与されるCAR発現細胞）の存在および/または量が検出される。いくつかの局面において、定量的PCR（qPCR）が、組換え受容体を発現する細胞（例えば、T細胞に基づく治療のために投与されるCAR発現細胞）の量を対象の血液試料または血清試料または器官試料または組織試料（例えば、疾患部位、例えば、腫瘍試料）において評価するために使用される。いくつかの局面において、持続性が、1マイクログラムのDNAあたりの、受容体（例えば、CAR）をコードするDNAまたはプラスミドのコピー数として、あるいは、1マイクロリットルの試料（例えば、血液または血清）あたりの、または、1マイクロリットルの試料につき末梢血単核細胞（PBMC）もしくは白血球もしくはT細胞の総数あたりの、受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞）の数として定量化される。

20

【0500】

いくつかの態様では、細胞は、T細胞、例えばCAR発現T細胞の投与の4、14、15、27、もしくは28日後に、または少なくとも前記日数後に対象において検出される。いくつかの局面では、細胞は、T細胞、例えばCAR発現T細胞および/または免疫調節化合物、例えばレナリドミドまたは化合物1の投与の2、4、もしくは6週間後、または3、6、12、18、24、30、もしくは36ヶ月後、または1、2、3、4、5年もしくはそれ以上の年数後に、または少なくとも前記期間後に検出される。

30

【0501】

いくつかの態様では、T細胞、例えばCAR発現T細胞ならびに/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与後の、本発明の方法による対象における受容体発現細胞（例えばCAR発現細胞）の持続性は、免疫療法単独の投与、例えば免疫調節化合物の非存在下でのT細胞（例えばCAR発現T細胞）の投与を含む方法などの代替方法によって達成されるものと比較してより大きい。

40

【0502】

拡大増殖および/または持続性を示す、曝露、例えば細胞数、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の数は、対象が曝露される細胞の最大数、検出可能な細胞または一定の数もしくは割合を超える細胞の持続期間、経時的な細胞数についての曲線下面積、および/またはそれらの組み合わせならびにそれらの指標によって表され得る。そのような転帰は、腫瘍試料などの特定の試料中、例えば血液、血清、血漿または組織中の核酸またはDNAの総量と比較して、組換え受容体をコードする核酸のコピー数を検出するためのqPCR、および/または一般に受容体に特異的な抗体を使用して受容体を発現する細胞を検出

50

するフローサイトメトリーアッセイなどの公知の方法を用いて評価し得る。細胞ベースのアッセイはまた、疾患もしくは病態の細胞または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、結合するおよび/または中和するおよび/または応答、例えば細胞毒性応答を誘導することができる細胞などの機能的細胞の数または割合を検出するためにも使用し得る。

【0503】

いくつかの局面では、細胞への対象の曝露の増加は、細胞の拡大増殖の増強を含む。いくつかの態様では、受容体発現細胞、例えばCAR発現細胞は、T細胞（例えばCAR発現T細胞）の投与後、および/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与後に対象において拡大増殖する。いくつかの局面では、本発明の方法は、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与の非存在下でのT細胞、例えばCAR発現T細胞の投与を含むものなどの他の方法と比較して、細胞のより大きな拡大増殖をもたらす。

10

【0504】

いくつかの局面では、この方法は、例えばフローサイトメトリーによって測定されるように、投与された細胞の高いインビボ増殖をもたらす。いくつかの局面では、高いピーク割合の細胞が検出される。例えば、いくつかの態様では、T細胞（例えばCAR発現T細胞）ならびに/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与後のピークレベルまたは最大レベルにおいて、対象の血液もしくは疾患部位またはその白血球画分（例えばPBMC画分もしくはT細胞画分）中で、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%の細胞が、組換え受容体（例えばCAR）を発現する。

20

【0505】

いくつかの態様では、この方法は、対象の血液または血清または他の体液または臓器または組織において、DNA 1マイクログラム当たり少なくとも100、500、1000、1500、2000、5000、10,000もしくは15,000コピーの受容体（例えばCAR）をコードする核酸、または末梢血単核細胞（PBMC）の総数、単核細胞の総数、T細胞の総数、もしくはマイクロリットルの総数当たり少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、もしくは0.9個の受容体発現、例えばCAR発現細胞の最大濃度をもたらす。いくつかの態様では、受容体を発現する細胞は、対象の血液中の全PBMCの少なくとも10、20、30、40、50、もしくは60%として、ならびに/またはT細胞、例えばCAR発現T細胞および/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2に続く少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、もしくは52週間、またはそのような投与後1、2、3、4、もしくは5年間もしくはそれ以上の年数にわたってそのようなレベルで検出される。

30

【0506】

いくつかの局面では、方法は、例えば対象の血清、血漿、血液、または組織中、例えば腫瘍試料中のDNA 1マイクログラム当たりの、組換え受容体（例えばCAR）をコードする核酸のコピー数の少なくとも2倍、少なくとも4倍、少なくとも10倍、または少なくとも20倍の増加をもたらす。

40

【0507】

いくつかの態様では、受容体を発現する細胞は、対象の血清、血漿、血液または組織中、例えば腫瘍試料中で、例えばqPCRまたはフローサイトメトリーに基づく検出方法などの特定の方法によって、T細胞、例えばCAR発現T細胞の投与、または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与の少なくとも20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、もしくは60日後もしくはそれ以上の日数後に、T細胞、例えばCAR発現T細胞、ならびに/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与

50

後少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24週間、もしくはそれ以上、または少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24週間、もしくはそれ以上にわたって検出可能である。

【0508】

いくつかの局面では、少なくとも約 1×10^2 、少なくとも約 1×10^3 、少なくとも約 1×10^4 、少なくとも約 1×10^5 、少なくとも約 1×10^6 、少なくとも約 5×10^6 、少なくとも約 1×10^7 、少なくとも約 5×10^7 、もしくは少なくとも約 1×10^8 個の組換え受容体発現細胞、例えばCAR発現細胞、および/または1マイクロリットル当たり少なくとも10、25、50、100、200、300、400、もしくは500、もしくは1000個の受容体発現細胞、例えば1マイクロリットル当たり少なくとも10個の細胞が、対象またはその体液、血漿、血清、組織、もしくは区画において、例えば末梢血などの血液中で、または腫瘍などのその疾患部位において、検出可能であるかまたは存在する。いくつかの態様では、そのような数または濃度の細胞は、T細胞、例えばCAR発現T細胞の投与後、ならびに/または免疫調節化合物、例えばレナリドミドまたは化合物1の投与後、少なくとも約20日間、少なくとも約40日間、もしくは少なくとも約60日間、または少なくとも約3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月間、または少なくとも2もしくは3年間、対象において検出可能である。そのような細胞数は、フローサイトメトリーに基づく方法または定量的PCRに基づく方法および公知の方法を用いた総細胞数への外挿によって検出される通りであり得る。例えばBrentjens et al., Sci Transl Med.2013 5 (177), Park et al, Molecular Therapy 15 (4):825-833 (2007), Savoldo et al., JCI 121 (5):1822-1826 (2011), Davila et al., (2013) PLoS ONE 8 (4):e61338, Davila et al., Oncoimmunology 1 (9):1577-1583 (2012), Lammers, Blood 2011 117:72-82, Jensen et al., Biol Blood Marrow Transplant 2010 September;16 (9):1245-1256, Brentjens et al., Blood 2011 118 (18):4817-4828参照。

【0509】

いくつかの局面では、免疫組織化学、PCR、および/またはフローサイトメトリーによって測定される、例えば末梢血または骨髄または他の区画における100細胞当たりの組換え受容体をコードする核酸のコピー数、例えばベクターコピー数は、細胞、例えばCAR発現T細胞、ならびに/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与の少なくとも約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、もしくは少なくとも約6週間後、または少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月後、または少なくとも2もしくは3年後に、少なくとも0.01、少なくとも0.1、少なくとも1、または少なくとも10である。いくつかの態様では、ゲノムDNA 1マイクログラム当たりの、受容体（例えばCAR）を発現するベクターのコピー数は、T細胞、例えばCAR発現T細胞、または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与の約1週間、約2週間、約3週間、もしくは少なくとも約4週間後の時点、またはそのような投与の少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月後、または少なくとも2もしくは3年後の時点で、少なくとも100、少なくとも1000、少なくとも5000、少なくとも10,000、少なくとも15,000または少なくとも20,000である。

【0510】

いくつかの局面では、細胞によって発現される受容体、例えばCARは、細胞の投与後、例えばT細胞、例えばCAR発現T細胞の投与開始後、ならびに/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与後少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、または3年を超える時点で、対象、その血漿、血清、血液、組織および/または疾患部位、例えば腫瘍部位において、定量的PCR (qPCR) またはフローサイトメトリーによって検出可能である。

【0511】

いくつかの態様では、T細胞、例えばCAR発現T細胞および/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与後の経時的な対象の体液、血漿、血清、血液、組織、臓器、および/または疾患部位（例えば腫瘍部位）における受容体（例えばCAR）発現細胞の濃度についての曲線下面積（AUC）は、免疫調節化合物の非存在下でT細胞（例えばCAR発現T細胞）が対象に投与される代替投与レジメンによって達成されるものと比較してより大きい。

【0512】

いくつかの局面では、この方法は、例えばフローサイトメトリーによって測定されるように、投与された細胞の高いインビボ増殖をもたらす。いくつかの局面では、高いピーク割合の細胞が検出される。例えば、いくつかの態様では、T細胞（例えばCAR発現T細胞）ならびに/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与後のピークレベルまたは最大レベルにおいて、対象の血液、血漿、血清、組織もしくは疾患部位またはその白血球画分（例えばPBMC画分もしくはT細胞画分）中で、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%の細胞が、組換え受容体（例えばCAR）を発現する。

【0513】

いくつかの局面では、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2を投与された対象における当該用量の細胞の増強されたまたは長期にわたる拡大増殖および/または持続性は、対象の腫瘍関連転帰における利益に関連する。いくつかの態様では、腫瘍関連転帰は、対象における腫瘍量の減少または骨髓芽球の減少を含む。いくつかの態様では、腫瘍量は、本発明の方法の投与後に10、20、30、40、50、60、70、80、90、もしくは100パーセント、または少なくとも前記割合だけでもしくは少なくともおよそ前記割合だけ減少する。いくつかの態様では、疾患負荷、腫瘍サイズ、腫瘍体積、腫瘍質量、および/または腫瘍負荷もしくは嵩は、細胞の投与後に、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与を含まない方法で治療された対象と比較して、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、もしくはそれ以上、または少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、もしくはそれ以上減少する。

【0514】

B. T細胞の機能的活性

いくつかの態様では、スクリーニング工程および/または治療転帰の評価および/または治療転帰のモニタリングのために評価することができるパラメーターを含む、療法または治療転帰に関連するパラメーターは、T細胞の活性、表現型、増殖または機能の1つまたは複数を含む。いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の活性、表現型、増殖および/または機能を評価するための当技術分野で公知のアッセイのいずれかを使用することができる。細胞ならびに/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与の前および/または後に、いくつかの態様では、操作された細胞集団の生物学的活性が、例えば多くの公知の方法のいずれかによって測定される。評価するパラメーターには、インビボで、例えばイメージングによって、または

【0515】

いくつかの態様では、組換え発現（例えばCAR）T細胞などのT細胞を、細胞および/または免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、もしくは化合物2の投与の前および/またはその後に評価して、T細胞が消耗の特徴を示すかどうかを評価するかまたは

判定することができる。場合によっては、T細胞機能の喪失、例えば、抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の低減または減少、例えば、サイトカインを産生するかまたは標的抗原に対する細胞溶解活性を駆動する能力の低減または減少をモニタリングすることによって、消耗を評価することができる。場合によっては、消耗表現型に関連するT細胞（例えば、CD4および／またはCD4 T細胞）上の表面マーカーの発現をモニタリングすることによっても、消耗をまた評価することができる。消耗マーカーの中には、PD-1、CTLA-4、LAG-3、およびTIM-3などの阻害性受容体がある。

【0516】

いくつかの態様では、そのような活性の低減または減少が、対象に対する投与の後および／または抗原に対する長期曝露の後に、経時的に観察される。

10

【0517】

特定の態様では、提供される方法は、(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる。いくつかの態様では、量、継続期間、および／または頻度は、(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、のに有効である。他の態様では、量、継続期間、および／または頻度は、(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ前記消耗表現型を逆転させる、のに有効である。

20

【0518】

T細胞またはT細胞の集団に関する消耗表現型は、1つまたは複数の消耗マーカー、任意で2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの消耗マーカーの、1つもしくは複数のT細胞上の表面発現のレベルもしくは程度、または表面発現を示すT、該T細胞の集団のパーセンテージの、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した増加；または、抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露時の、該T細胞またはT細胞の集団によって示される活性のレベルまたは程度の、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した減少を含む。1つまたは複数の消耗マーカー、任意で2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの消耗マーカーの、1つもしくは複数のT細胞上の表面発現のレベルもしくは程度、または表面発現を示すT、該T細胞の集団のパーセンテージの、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した増加；または、抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露時の、該T細胞またはT細胞の集団によって示される活性のレベルまたは程度の、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した減少。

30

【0519】

特定の態様では、細胞の生物学的活性は、CD107a、IFN γ 、IL-2、GM-CSFおよびTNF α などの1つもしくは複数のサイトカインの発現および／もしくは分泌を検定することによって、ならびに／または細胞溶解活性を評価することによって測定される。

【0520】

いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の活性、表現型、増殖および／または機能についてのアッセイとしては、ELISPOT、ELISA、細胞増殖、細胞傷害性リンパ球(CTL)アッセイ、T細胞エピトープ、抗原もしくはリガンドへの結合、または細胞内サイトカイン染色、増殖アッセイ、リンホカイン分泌アッセイ、直接細胞毒性アッセイ、および限界希釈アッセイが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。いくつかの態様では、T細胞の増殖応答は、カルボキシフルオレセインジアセテートスクシンイミジルエステル(CFSE)、CellTrace Violet、または膜染料PKH26などの染料を用いて、例えば³H-チミジン、BrdU(5-ブロモ-2'-デオキシウリジン)または2'-デオキシ-5-エチニルウリジン(EdU)のそれらのDNAへの組み込みまたは染料希釈アッセイによって測定することができる。

40

【0521】

いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の活性、表現型、増殖および／または機能を評価することは、T細胞からのサイトカイン産生を測定す

50

ること、および/または対象由来の生物学的試料、例えば血漿、血清、血液、および/または組織試料、例えば腫瘍試料におけるサイトカイン産生を測定することを含む。いくつかの場合には、そのような測定されるサイトカインには、限定されることなく、インターロイキン2 (IL-2)、インターフェロン-ガンマ (IFN γ)、インターロイキン4 (IL-4)、TNF-アルファ (TNF α)、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12 (IL-12)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、CD107a、および/またはTGF-ベータ (TGF β) が含まれ得る。サイトカインを測定するためのアッセイは当技術分野において周知であり、ELISA、細胞内サイトカイン染色、サイトメトリビーズアレイ、RT-PCR、ELISPOT、フローサイトメトリー、および関連サイトカインに応答性の細胞を試験試料の存在下で応答性 (例えば増殖) について試験するバイオアッセイが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0522】

いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の活性、表現型、増殖および/または機能を評価することは、細胞表現型、例えば特定の細胞表面マーカーの発現を評価することを含む。いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞は、T細胞活性化マーカー、T細胞枯渇マーカー、および/またはT細胞分化マーカーの発現について評価される。いくつかの態様では、細胞表現型は投与前に評価される。いくつかの態様では、細胞表現型は投与後に評価される。評価のためのT細胞活性化マーカー、T細胞枯渇マーカー、および/またはT細胞分化マーカーには、T細胞の特定のサブセットについての当技術分野で公知の任意のマーカー、例えばCD25、CD38、ヒト白血球抗原-DR (HLA-DR)、CD69、CD44、CD137、KLRG1、CD62L^{low}、CCR7^{low}、CD71、CD2、CD54、CD58、CD244、CD160、プログラム細胞死タンパク質1 (PD-1)、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質 (LAG-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タンパク質3 (TIM-3)、細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (CTLA-4)、バンドTリンパ球アテニュエータ (BTLA) および/またはT細胞免疫グロブリンおよび免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフドメイン (TIGIT) が含まれる (例えばLiu et al., Cell Death and Disease (2015) 6, e1792参照)。いくつかの態様では、枯渇マーカーは、PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA、およびTIGITのうちの任意の1つまたは複数である。いくつかの態様では、評価される細胞表面マーカーはCD25、PD-1および/またはTIM-3である。いくつかの態様では、評価される細胞表面マーカーはCD25である。

20

30

【0523】

いくつかの局面では、発現レベルを検出することは、インビトロアッセイを実施することを含む。いくつかの態様では、インビトロアッセイは、イムノアッセイ、アプタマーベースのアッセイ、組織学的もしくは細胞学的アッセイ、またはmRNA発現レベルアッセイである。いくつかの態様では、1つまたは複数の因子、エフェクター、酵素および/または表面マーカーのそれぞれの1つまたは複数についての1つまたは複数のパラメーターは、酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA)、免疫ブロット法、免疫沈降法、ラジオイムノアッセイ (RIA)、免疫染色、フローサイトメトリーアッセイ、表面プラズモン共鳴 (SPR)、化学発光アッセイ、ラテラルフローイムノアッセイ、阻害アッセイまたはアビディティ活性アッセイによって検出される。いくつかの態様では、サイトカインおよび/または表面マーカーの検出は、少なくとも1つのバイオマーカーに特異的に結合する結合試薬を用いて決定される。いくつかの場合には、結合試薬は抗体もしくはその抗原結合断片、アプタマーまたは核酸プローブである。

40

【0524】

いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は循環CAR T細胞のレベルを増大させる。

【0525】

C. 疾患負荷

いくつかの態様において、スクリーニング工程ならびに/あるいは処置転帰の評価および

50

/または処置転帰のモニタリングのために評価され得るパラメーターを含む、治療または処置転帰に関連するパラメーターには、腫瘍負荷または疾患負荷が含まれる。免疫療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞））および/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、対象における疾患または病態の拡大または負荷を軽減させるかまたは防止することができる。例えば、疾患または病態が腫瘍である場合、方法は一般には、腫瘍の大きさ、嵩、転移、骨髄における芽球の割合、または分子的に検出可能ながんを減少させるか、かつ/あるいは予後もしくは生存または腫瘍量に関連する他の症状を改善する。

【0526】

いくつかの態様において、提供される方法は、処置された対象において、免疫療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）など）が免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与を伴うことなく与えられる代替方法と比較して減少した腫瘍量をもたらす。腫瘍量が、併用療法を受けるすべての対象において実際に軽減されることは必要ではなく、しかし、腫瘍量は、例えば、そのような併用療法により処置される対象の大多数が腫瘍量の減少を示す（例えば、併用療法により処置される対象の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%またはそれ以上などが腫瘍量の減少を示す）臨床データに基づくなどして、処置された対象において平均して軽減されることが必要である。

【0527】

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

【0528】

いくつかの態様において、対象は、骨髄腫、リンパ腫または白血病を有する。いくつかの態様において、対象は、非ホジキンリンパ腫（NHL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）または骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））を有する。いくつかの態様において、対象はMMまたはDBCBLを有する。いくつかの態様において、対象は濾胞性リンパ腫（FL）を有する。

【0529】

いくつかの態様において、対象は固形腫瘍を有する。

【0530】

MMの場合、疾患負荷の程度を評価するための例示的なパラメーターには、クローン形質細胞の数（例えば、骨髄生検で10%超、または他の組織からの生検物における任意の量で;形質細胞腫）、血清または尿のどちらかにおけるモノクローナルタンパク質（パラプロテイン）の存在、形質細胞障害に関連づけられると思われる末端器官障害（例えば、高カルシウム血症（2.75 mmol/l超の補正カルシウム）、骨髄腫に起因すると考えられる腎機能不全、貧血（10 g/dl未満のヘモグロビン）、および/または骨病変（圧迫骨折を伴う溶解性病変または骨粗鬆症））の証拠のようなパラメーターが含まれる。

【0531】

DLBCLの場合、疾患負荷の程度を評価するための例示的なパラメーターには、細胞形態学（例えば、中心芽球性細胞、免疫芽球性細胞および未分化細胞）、遺伝子発現、miRNA発現およびタンパク質発現（例えば、BCL2、BCL6、MUM1、LMO2、MYCおよびp21の発現）のようなパラメーターが含まれる。

【0532】

白血病の場合、疾患負荷の程度を血液または骨髄における残存白血病の評価によって判定することができる。いくつかの態様において、例えば、光学顕微鏡法によって検出される

10

20

30

40

50

ように、5%以上の芽球が骨髓において認められるならば、対象は形態学的疾患を示す。いくつかの態様において、5%未満の芽球が骨髓において認められるならば、対象は完全寛解または臨床的寛解を示す。

【0533】

いくつかの態様において、白血病の場合、対象は、完全な緩解を示し得るが、少量の形態学的に（光学顕微鏡技術によって）検出不可能な残存白血病細胞が存在する。対象は、骨髓において5%未満のブラストを示し、分子的に検出可能ながんを示す場合、微小残存疾患（MRD）を示すと言われる。いくつかの態様において、分子的に検出可能ながんは、少数の細胞の高感度検出を可能にする任意の様々な分子技術を用いて評価され得る。いくつかの局面において、そのような技術は、特有のIg/T細胞受容体遺伝子再配置または染色体転座によって生じる融合転写物を決定することができるPCRアッセイを含む。いくつかの態様において、白血病特異的免疫表現型に基づきがん細胞を同定するためにフローサイトメトリーが使用され得る。いくつかの態様において、がんの分子的検出は、100,000個の正常細胞中のわずか1個の白血病細胞を検出することができる。いくつかの態様において、対象は、例えばPCRまたはフローサイトメトリーによって、100,000個の細胞中少なくとも1個または2個以上の白血病細胞が検出される場合、分子的に検出可能であるMRDを示す。いくつかの態様において、対象の疾病負荷は、いくつかの例において、PCRまたはフローサイトメトリー技術を用いて対象において白血病細胞が検出できない程、分子的に検出不可能またはMRDである。

10

【0534】

いくつかの態様において、方法、ならびに/あるいは免疫療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）など）および/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、免疫療法（例えば、T細胞療法）および/または免疫調節化合物の投与の直前の時点における疾患負荷と比較して、疾患負荷を軽減させる。

20

【0535】

いくつかの局面において、免疫療法（例えば、T細胞療法）および/または免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与は、疾患負荷の増大を防止する場合があります、このことが、疾患負荷における変化がないことによって立証され得る場合がある。

【0536】

いくつかの態様において、方法は、疾患または病態の負荷、例えば、腫瘍細胞の数、腫瘍の大きさ、患者の生存または無事象生存の継続期間を、代替療法を使用する同等の方法（例えば、対象が免疫療法（例えば、単独でのT細胞療法）を免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与の非存在下で受ける療法など）により認められるであろう軽減と比較して、より大きい程度におよび/またはより長い期間にわたって低下させる。いくつかの態様において、疾患負荷が、免疫療法（例えば、T細胞療法）および免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与の併用療法の後では、これらの作用因のそれぞれを単独で投与する、例えば、免疫療法（例えば、T細胞療法）を受けたことがない対象に免疫調節化合物を投与するか、または免疫調節化合物を受けたことがない対象に免疫療法（例えば、T細胞療法）を投与することによって達成されるであろう軽減と比較して、より大きい程度にまたはより大きい継続期間にわたって軽減される。

30

40

【0537】

いくつかの態様において、対象における疾患または病態の負荷が検出され、評価され、または測定される。疾患負荷が、対象におけるかあるいは対象の器官、組織または体液（例えば、血液または血清など）における疾患細胞または疾患関連細胞（例えば、腫瘍細胞）の総数を検出することによっていくつかの局面では検出される場合がある。いくつかの態様において、疾患負荷（例えば、腫瘍量）が、固形腫瘍の塊および/または転移の数もしくは程度を測定することによって評価される。いくつかの局面において、対象の生存、一定期間内の生存、生存の程度、無事象生存もしくは無症状生存または無再発生存の存在ま

50

たは継続期間が評価される。いくつかの態様において、疾患または病態の任意の症状が評価される。いくつかの態様において、疾患または病態の負荷の測定基準が規定される。いくつかの態様において、判定のための例示的なパラメーターには、疾患または病態（例えば、腫瘍）における回復または改善を示す特定の臨床転帰が含まれる。そのようなパラメーターには、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）または安定疾患（SD）（例えば、固形がん効果判定基準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors）（RECIST）ガイドラインを参照のこと）を含めて、疾患抑制の継続期間、客観的奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）が含まれる。これらのパラメーターについての具体的な閾値を、本明細書において提供される併用療法の方法の効力を判定するために設定することができる。

10

【0538】

いくつかの態様において、該方法に従って処置される対象は、より永続的な応答を達成する。いくつかの場合に、奏効期間（DOR）の評価基準は、腫瘍応答が文書として登録されてから疾患進行までの時間を含む。いくつかの態様において、応答を評価するためのパラメーターは、永続的な応答、例えば、療法の開始から一定期間後も持続する応答を含むことができる。いくつかの態様において、永続的な応答は、療法の開始のおよそ1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18または24ヶ月後の応答率によって示される。いくつかの態様において、応答は、3ヶ月超、6ヶ月超または12ヶ月超永続的である。いくつかの特定の態様において、該方法に従って処置される対象は、対象が過去に遺伝子操作された細胞の投与に応答した寛解に続いて再発した後もより永続的な応答を達成する。

20

【0539】

いくつかの局面では、疾患負荷は、免疫療法、例えばT細胞療法の実施前に、免疫療法、例えばT細胞療法の実施後であるが免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2の投与前に、免疫調節化合物の投与後であるが免疫療法、例えばT細胞療法の実施前に、ならびに/または免疫療法、例えばT細胞療法ならびに免疫調節化合物の両方の投与後に、測定または検出される。併用療法の1つまたは複数の工程の複数回投与の状況では、いくつかの態様における疾患負荷は、任意の工程、用量および/もしくは投与サイクルの投与の前もしくは後に、または任意の工程、用量および/もしくは投与サイクルの投与の間の時点に測定され得る。

30

【0540】

いくつかの態様では、負荷は、提供される方法によって、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2、および免疫療法、例えばT細胞療法の実施直前と比較して、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、もしくは100パーセント、または少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80、90、または100パーセント減少する。いくつかの態様では、疾患負荷、腫瘍サイズ、腫瘍体積、腫瘍質量、および/または腫瘍負荷もしくは嵩は、免疫療法、例えばT細胞療法ならびに免疫調節化合物の投与後に、免疫療法、例えばT細胞療法および/または免疫調節化合物の投与の直前のものと比較して、少なくとも0、20、30、40、50、60、70、80、90%、もしくはそれ以上、または少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80、90%、もしくはそれ以上低減される。

40

【0541】

いくつかの態様では、本発明の方法による疾患負荷の低減は、例えば併用療法の実施、例えば開始後、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、または3ヶ月を超えて評価される、形態学的完全寛解の誘導を含む。

【0542】

いくつかの局面では、例えばマルチパラメーターフローサイトメトリーによって測定されるような、最小残存疾患についてのアッセイは陰性であるか、または最小残存疾患のレベルは約0.3%未満、約0.2%未満、約0.1%未満、または約0.05%未満である。

【0543】

50

いくつかの態様では、対象の無事象生存率または全生存率は、他の方法と比較して、本発明の方法によって改善される。例えば、いくつかの態様では、本明細書で提供される併用療法の方法の6ヶ月後に、本発明の方法によって治療された対象の無事象生存率または確率は、約40%超、約50%超、約60%超、約70%超、約80%超、約90%超、または約95%超である。いくつかの態様では、全生存率は、約40%超、約50%超、約60%超、約70%超、約80%超、約90%超、または約95%超である。いくつかの態様では、本発明の方法で治療された対象は、無事象生存、無再発生存、または少なくとも6ヶ月まで、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年までの生存を示す。いくつかの態様では、進行までの時間は、例えば6ヶ月超もしくは約6ヶ月超、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年を超える、進行までの時間のよう

10

【0544】

いくつかの態様では、本発明の方法による治療後、他の方法と比較して再発の可能性が低下する。例えば、いくつかの態様では、併用療法の方法の6ヶ月後の再発の可能性は、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、または約10%未満である。

【0545】

IV. 毒性および有害転帰

提供される方法の態様において、対象は、処置に関連した転帰、例えば、細胞療法（例えばT細胞療法）と免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2を含む提供される併用療法を投与された対象における、好中球減少症、サイトカイン放出症候群（CRS）、または神経毒性（NT）の発症を含む、毒性または他の有害転帰についてモニタリングされる。いくつかの態様において、提供される方法は、毒性転帰または症状、毒性を促進するプロファイル、因子、または特性、例えば、重度の好中球減少症、重度のサイトカイン放出症候群（CRS）、または重度の神経毒性に関連するかまたはそれ

20

【0546】

いくつかの態様において、方法は、好中球減少症または血小板減少症などのある特定の血液毒性をもたらさないか、またはそのリスクを増加させない。いくつかの態様において、対象の50%以下が、グレード3よりも高い好中球減少症、例えば、長期にわたるグレード3の好中球減少症もしくはグレード4の好中球減少症、および／またはグレード3よりも高い血小板減少症、例えばグレード3もしくはグレード4の血小板減少症を示す。いくつかの態様において、方法に従って処置された対象の少なくとも50%（例えば、処置された対象の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、またはそれ以上）は、グレード3またはグレード3よりも高い重度の好中球減少症または重度の血小板減少症を示さない。

30

【0547】

いくつかの態様において、提供される方法は、例えばある特定の他の細胞療法と比較して、重度の神経毒性（NT）または重度のサイトカイン放出症候群（CRS）など、高い割合もしくは可能性の毒性もしくは毒性転帰をもたらさないか、または毒性もしくは毒性転帰の割合もしくは可能性を低減させる。いくつかの態様において、方法は、重度のNT（sNT）、重度のCRS（sCRS）、マクロファージ活性化症候群、腫瘍溶解症候群、3日間以上の少なくとも38℃または少なくとも約38℃の発熱、および少なくとも20 mg/dLまたは少なくとも約20 mg/dLのCRPの血漿レベルをもたらさないか、またはそのリスクを増加させない。いくつかの態様において、提供される方法に従って処置された対象の30%、35%、40%、50%、55%、60%もしくはそれ以上よりも多く、または約30%、35%、40%、50%、55%、60%もしくはそれ以上よりも多くは、いかなるグレードのCRSまたはいかなるグレードの神経毒性も示さない。いくつかの態様において、処置された対象の50%以下（例えば、処置された対象の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、またはそれ以上）は、グレード2よりも高いサイトカイ

40

50

ン放出症候群（CRS）および／またはグレード2よりも高い神経毒性。いくつかの態様において、方法に従って処置された対象の少なくとも50%（例えば、処置された対象の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、またはそれ以上）は、重度の毒性転帰（例えば、重度のCRSまたは重度の神経毒性）を示さず、例えば、グレード3以上の神経毒性を示さず、かつ／もしくは重度のCRSを示さないか、または処置後のある特定の期間内、例えば、細胞の投与の1週、2週、もしくは1ヶ月以内にそのようにしない。

【0548】

A. サイトカイン放出症候群（CRS）および神経毒性

いくつかの局面において、対象は、サイトカイン放出症候群（CRS）または重度のCRS（s CRS）であるか、またはそれに関連するかもしくはそれを示す、毒性転帰についてモニタリングされ、かつ／または方法は、そのリスクを低減させる。CRS、例えばs CRSは、場合によっては、養子T細胞療法後に、および対象に対する他の生物学的製品の投与後に起こり得る。Davila et al., Sci Transl Med 6, 224ra25 (2014); Brentjens et al., Sci. Transl. Med. 5, 177ra38 (2013); Grupp et al., N. Engl. J. Med. 368, 1509-1518 (2013); および Kochenderfer et al., Blood 119, 2709-2720 (2012); Xu et al., Cancer Letters 343 (2014) 172-78を参照のこと。

10

【0549】

典型的には、CRSは、例えば、T細胞、B細胞、NK細胞、単球、および／またはマクロファージにより媒介される悪化した全身免疫応答によって引き起こされる。そのような細胞は、多量の炎症メディエーター、例えば、サイトカインおよびケモカインを放出し得る。サイトカインは、急性炎症応答を誘発し、かつ／または内皮臓器損傷を誘導することがあり、これは、微小血管漏出、心不全、または死亡をもたらし得る。重度の命にかかわるCRSは、肺浸潤および肺損傷、腎不全、または播種性血管内凝固につながる可能性がある。他の重度の命にかかわる毒性には、心毒性、呼吸窮迫、神経毒性、および／または肝不全が含まれる場合がある。CRSは、抗炎症療法、例えば抗IL-6療法、例えば抗IL-6抗体、例えばトシリズマブ、または抗生物質、または記載するような他の作用物質を用いて処置され得る。

20

【0550】

CRSの転帰、徴候、および症状は、公知であり、本明細書に記載のものを含む。いくつかの態様において、特定の投薬レジメンまたは投与が、所与のCRSに関連した転帰、徴候、または症状をもたらすか、またはもたらさない場合、特定の転帰、徴候、および症状、ならびに／またはその量もしくは程度が、指定されることがある。

30

【0551】

CAR発現細胞を投与する状況において、CRSは、典型的には、CARを発現する細胞の注入の6～20日後に起こる。Xu et al., Cancer Letters 343 (2014) 172-78を参照のこと。場合によっては、CRSは、CAR T細胞の注入後6日未満でまたは20日を超えて起こる。CRSの発生率およびタイミングは、注入時のベースラインサイトカインレベルまたは腫瘍負荷量に関係し得る。一般的に、CRSは、インターフェロン（IFN）- γ 、腫瘍壊死因子（TNF）- α 、および／またはインターロイキン（IL）-2の血清レベルの上昇を含む。CRSにおいて迅速に誘導され得る他のサイトカインは、IL-1 β 、IL-6、IL-8、およびIL-10である。

40

【0552】

CRSに関連する例示的な転帰には、発熱、硬直、悪寒、低血圧、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、脳症、ALT/ASTの上昇、腎不全、心臓障害、低酸素、神経障害、および死亡が含まれる。神経学的合併症には、せん妄、発作様活動、錯乱、喚語困難、失語症、および／または昏迷状態が含まれる。他のCRS関連転帰には、疲労、悪心、頭痛、発作、頻拍、筋肉痛、発疹、急性血管漏出症候群、肝機能低下、および腎不全が含まれる。いくつかの局面において、CRSは、1つまたは複数の因子、例えば、血清フェリチン、d-ダイマー、アミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、およびトリグリセ

50

リドの増加、または低フィブリノゲン血症もしくは肝脾腫に関連している。

【0553】

いくつかの態様において、CRSに関連する転帰には、以下のうちの1つまたは複数が含まれる：持続性の発熱、例えば、2日以上、例えば3日以上、例えば4日以上にわたる、または少なくとも連続3日間の、指定された温度、例えば、38℃超または約38℃超の発熱；38℃超または約38℃超の発熱；サイトカインの上昇、例えば、少なくとも2つのサイトカイン（例えば、インターフェロンガンマ（IFN γ ）、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびIL-5、ならびに／または腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）からなる群のうちの少なくとも2つ）の処置前レベルと比較した、少なくとも75もしくは少なくとも約75の最大倍率変化、または、例えば、そのようなサイトカインの少なくとも1つの少なくとも250もしくは少なくとも約250の最大倍率変化；ならびに／または、毒性の少なくとも1つの臨床徴候、例えば、低血圧（例えば、少なくとも1つの静脈内血管作動性昇圧薬によって測定される）；低酸素（例えば、90%未満または約90%未満の血漿酸素（PO₂）レベル）；および／または1つもしくは複数の神経障害（精神状態変化、鈍麻、および発作を含む）。

10

【0554】

例示的なCRS関連転帰には、サイトカインおよびケモカイン、ならびにCRSに関連する他の因子を含む、1つまたは複数の因子の増加した血清レベルまたは高い血清レベルが含まれる。例示的な転帰には、さらに、そのような因子の1つまたは複数の合成または分泌の増加が含まれる。そのような合成または分泌は、T細胞、またはT細胞と相互作用する細胞、例えば自然免疫細胞もしくはB細胞による可能性がある。

20

【0555】

いくつかの態様において、CRS関連血清因子またはCRS関連転帰には、インターフェロンガンマ（IFN- γ ）、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、sIL-2Ra、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージ炎症性タンパク質（MIP）-1、腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）、IL-6、およびIL-10、IL-1 β 、IL-8、IL-2、MIP-1、Flt-3L、フラクタルカイン、および／またはIL-5を含む、炎症性サイトカインおよび／またはケモカインが含まれる。いくつかの態様において、因子または転帰には、C反応性タンパク質（CRP）が含まれる。CRPは、CRSについての早期にかつ容易に測定可能なリスク因子であることに加えて、細胞増大のマーカーでもある。いくつかの態様において、 ≥ 15 mg/dLなどの高レベルのCRPを有すると測定される対象は、CRSを有する。いくつかの態様において、高レベルのCRPを有すると測定される対象は、CRSを有さない。いくつかの態様において、CRSの測定は、CRPおよびCRSを示す別の因子の測定を含む。

30

【0556】

いくつかの態様において、1つまたは複数の炎症性サイトカインまたはケモカインが、CAR処置および／または化合物1処置の前、その最中、またはその後にモニタリングされる。いくつかの局面において、1つまたは複数のサイトカインまたはケモカインには、IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-1 β 、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、sIL-2Ra、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、またはマクロファージ炎症性タンパク質（MIP）が含まれる。いくつかの態様において、IFN- γ 、TNF- α 、およびIL-6がモニタリングされる。

40

【0557】

どの患者が、sCRSを発症するリスクがある可能性が高いかを予測するために、CRSの発症と相関するように思われるCRS判断基準が、開発されている（Davilla et al. Science translational medicine. 2014;6(224):224ra25を参照のこと）。因子には、発熱、低酸素、低血圧、神経変化、炎症性サイトカイン、例えば、処置により誘導される上昇が処置前の腫瘍負荷量およびsCRS症状の両方とよく相関し得る7つのサイトカインのセット（IFN γ 、IL-5、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびGM-CSF）の血清レベルの上昇が含まれる。CRSの診断および管理に関する他のガイドラインが

50

、公知である（例えば、Lee et al, Blood. 2014;124(2):188-95を参照のこと）。いくつかの態様において、CRSグレードを反映する判断基準は、以下の表2に詳述した判断基準である。

【0558】

（表2）CRSの例示的なグレード分類基準

グレード	症状の説明
1 軽度	命にはかかわらず、解熱薬および制吐薬などの対症療法のみを必要とする（例えば、発熱、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感）
2 中程度	中程度の介入を必要とし、これに応答する： ＜40%の酸素需要量、または - 流体もしくは低用量の単一の昇圧剤に応答する低血圧、または - グレード2の臓器毒性（CTCAE v4.0による）
3 重度	積極的な介入を必要とし、これに応答する： ≥40%の酸素需要量、または - 高用量の単一の昇圧剤（例えば、≥20 μg/kg/分のノルエピネフリン、≥10 μg/kg/分のドーパミン、≥200 μg/kg/分のフェニルエフリン、もしくは≥10 μg/kg/分のエピネフリン）を必要とする低血圧、または - 複数の昇圧剤（例えば、バソプレシン+上記の剤のうちの1つ、もしくは≥20 μg/kg/分のノルエピネフリンと等価の組み合わせの昇圧剤）を必要とする低血圧、または - グレード3の臓器毒性もしくはグレード4の高トランスアミナーゼ血症(CTCAE v4.0による)
4 命にかかわる	命にかかわる： - 人工呼吸器のサポートを必要とする、または - グレード4の臓器毒性（高トランスアミナーゼ血症を除く）
5 致死	死亡

10

20

【0559】

いくつかの態様において、対象は、投与後に、（1）少なくとも3日間の少なくとも38℃の発熱；（2）（a）投与直後のレベルと比較した、以下の7つのサイトカイン：インターフェロンガンマ（IFN γ）、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびIL-5の群の少なくとも2つについての少なくとも75の最大倍率変化、ならびに／または（b）投与直後のレベルと比較した、以下の7つのサイトカイン：インターフェロンガンマ（IFN γ）、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびIL-5の群の少なくとも1つについての少なくとも250の最大倍率変化、のいずれかを含むサイトカイン上昇；ならびに（c）毒性の少なくとも1つの臨床徴候、例えば、低血圧（少なくとも1つの静脈内血管作動性昇圧薬を必要とする）または低酸素（PO₂<90%）または1つもしくは複数の神経障害（精神状態変化、鈍麻、および／もしくは発作を含む）を示すのであれば、細胞療法またはその細胞の用量の投与に応答してまたは二次的に、「重度のCRS」（「sCRS」）を発症しているとみなされる。いくつかの態様において、重度のCRSは、例えば表2に示す、3以上のグレードを有するCRSを含む。

30

40

【0560】

いくつかの態様において、重度のCRSまたはグレード3以上のCRS、例えばグレード4以上に関連する転帰には、以下のうちの1つまたは複数が含まれる：持続性の発熱、例えば、2日以上、例えば3日以上、例えば4日以上にわたる、または少なくとも連続3日間の、指定された温度、例えば、38℃超または約38℃超の発熱；38℃超または約38℃超の発熱；サイトカインの上昇、例えば、少なくとも2つのサイトカイン（例えば、インターフェロンガンマ（IFN γ）、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびIL-5、ならびに／または腫瘍壊死因子アルファ（TNF α）からなる群のうちの少なく

50

とも2つ)の処置前レベルと比較した、少なくとも75もしくは少なくとも約75の最大倍率変化、または、例えば、そのようなサイトカインの少なくとも1つの少なくとも250もしくは少なくとも約250の最大倍率変化；ならびに／または、毒性の少なくとも1つの臨床徴候、例えば、低血圧（例えば、少なくとも1つの静脈内血管作動性昇圧薬によって測定される）；低酸素（例えば、90%未満または約90%未満の血漿酸素（ PO_2 ）レベル）；および／または1つもしくは複数の神経障害（精神状態変化、鈍麻、および発作を含む）。いくつかの態様において、重度のCRSは、集中治療室（ICU）における管理またはケアを必要とするCRSを含む。

【0561】

いくつかの態様において、重度のCRSなどのCRSは、（1）持続性の発熱（少なくとも3日間の少なくとも38℃の発熱）と、（2）少なくとも20 mg/dLまたは少なくとも約20 mg/dLのCRPの血清レベルとの組み合わせを包含する。いくつかの態様において、CRSは、2つ以上の昇圧剤の使用を必要とする低血圧、または機械的人工呼吸を必要とする呼吸不全を包含する。いくつかの態様において、昇圧剤の投薬量は、第2の投与または後続投与において増加する。

10

【0562】

いくつかの態様において、重度のCRSまたはグレード3のCRSは、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、悪寒、発熱性好中球減少症、頭痛、左心室機能不全、脳症、水頭症、および／または振戦を包含する。

【0563】

様々な転帰を測定するかまたは検出する方法が、指定されてもよい。

20

【0564】

いくつかの局面において、細胞療法などの療法の毒性転帰は、神経毒性または重度の神経毒性であるか、またはそれに関連するかもしくはそれを示す。いくつかの態様において、神経毒性の臨床リスクに関連する症状には、錯乱、せん妄、表出性失語、鈍麻、ミオクロームス、嗜眠、精神状態変化、痙攣、発作様活動、発作（任意で、脳波[EEG]によって確認される）、ベータアミロイド（ $A\beta$ ）のレベルの上昇、グルタミン酸のレベルの上昇、および酸素ラジカルのレベルの上昇が含まれる。いくつかの態様において、神経毒性は、（例えば、グレード1～5スケール（例えば、Guido Cavaletti & Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6, 657-666 (December 2010)；National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)を参照のこと）を用いて）重症度に基づいてグレード分類される。

30

【0565】

いくつかの例において、神経症状は、sCRSの最初期症状であることがある。いくつかの態様において、神経症状は、細胞療法注入の5～7日後に始まることが見られる。いくつかの態様において、神経変化の継続期間は、3～19日の範囲であり得る。場合によっては、sCRSの他の症状が消散した後に、神経変化の回復が起こる。いくつかの態様において、神経変化の消散の時間または程度は、抗IL-6および／またはステロイドでの処置によって早まらない。

【0566】

いくつかの態様において、対象は、投与後に、1）末梢運動神経の炎症または変性を含む、末梢性運動ニューロパチーの症状；2）末梢感覚神経の炎症または変性を含む、末梢性感覚ニューロパチーの症状、ジセステジア、例えば、異常なかつ不快な感覚をもたらす感覚認知のゆがみ、神経痛、例えば、神経もしくは神経群に沿った激しく痛い感覚、ならびに／またはパレステジア、例えば、刺激の非存在下での刺痛、しびれ、圧力、冷感、および温感の異常な皮膚感覚をもたらす感覚ニューロンの機能障害の中から、セルフケア（例えば、入浴、衣服の着脱、摂食、トイレの使用、服薬）を制限する症状を示すのであれば、細胞療法またはその細胞の用量の投与に応答してまたは二次的に、「重度の神経毒性」を発症しているとみなされる。いくつかの態様において、重度の神経毒性は、例えば表3に示す、3以上のグレードを有する神経毒性を含む。いくつかの態様において、重度の神

40

50

経毒性は、症状またはグレード3の神経毒性が10日間以上続くのであれば、長期にわたるグレード3であるとみなされる。

【0567】

(表3) 神経毒性の例示的なグレード分類基準

グレード	症状の説明
1 無症候または軽度	軽度または無症候性の症状
2 中程度	手段的日常生活動作 (ADL)、例えば、食事の準備、食品雑貨または衣類の買い物、電話の使用、金銭の管理を制限する症状の存在
3 重度	セルフケアADL、例えば、入浴、衣服の着脱、自力での摂食、トイレの使用、服薬を制限する症状の存在
4 命にかかわる	緊急の介入を必要とする、命にかかわる症状
5 致死	死亡

10

【0568】

いくつかの態様において、方法は、他の方法と比較してCRSまたは神経毒性に関連する症状を低減させる。いくつかの局面において、提供される方法は、他の方法と比較して、重度のCRSまたはグレード3以上のCRSに関連する症状、転帰、または因子を含む、CRSに関連する症状、転帰、または因子を低減させる。例えば、本方法に従って処置された対象は、例えば表2に示す、記載するいずれかなどの、CRS、例えば、重度のCRSまたはグレード3以上のCRSの、検出可能な症状、転帰、または因子を欠如し、かつ／またはその症状、転帰、または因子が低減していることがある。いくつかの態様において、本方法に従って処置された対象は、他の方法によって処置された対象と比較して、神経毒性の症状、例えば、四肢の脱力またはしびれ、記憶、視力、および／または知性の喪失、制御不能な強迫行動および／または強制行動、妄想、頭痛、運動制御の喪失を含む認知および行動の問題、認知衰退、ならびに自律神経系機能不全、ならびに性機能不全が低減していることがある。いくつかの態様において、本方法に従って処置された対象は、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、ジセステジア、神経痛、またはパレステジアに関連する症状が低減していることがある。

20

30

【0569】

いくつかの態様において、方法は、神経系および／または脳に対する損傷、例えばニューロンの死を含む、神経毒性に関連する転帰を低減させる。いくつかの局面において、方法は、ベータアミロイド(A β)、グルタミン酸、および酸素ラジカルなどの神経毒性に関連する因子のレベルを低減させる。

【0570】

いくつかの態様において、毒性転帰は、用量制限毒性 (DLT) である。いくつかの態様において、毒性転帰は、用量制限毒性が不在である。いくつかの態様において、用量制限毒性 (DLT) は、上記のいずれかなどの特定の毒性を評価するための、かつNational Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0を含む、任意の公知のまたは公開されたガイドラインによって記載されるかまたは評価されるような、任意のグレード3以上の毒性として定義される。いくつかの態様において、下記で議論される事象のいずれかが、細胞療法 (例えばT細胞療法) および／または化合物1の投与後に起こる場合に、用量制限毒性 (DLT) が定義され、該事象には、a) 発熱性好中球減少症；b) 約7日または約7日より長く続くグレード4の好中球減少症；c) 臨床的に有意な出血を伴うグレード3または4の血小板減少症；およびd) 24時間よりも長く続くグレード4の血小板減少症が含まれる。

40

50

【0571】

いくつかの態様において、提供される態様は、例えば、提供される併用療法、および／または提供される製造物品もしくは組成物に従ってT細胞の用量を投与することで観察される、毒性、例えば、CRSもしくは神経毒性または重度のCRSもしくは神経毒性、例えば、グレード3以上のCRSもしくは神経毒性を発症する、低い割合またはリスクをもたらす。場合によっては、これは、外来患者扱いでの細胞療法の投与を可能にする。いくつかの態様において、提供される方法、および／または提供される製造物品もしくは組成物に従う細胞療法、例えば、T細胞（例えばCAR+ T細胞）の用量の投与は、外来患者扱いで行われるか、または対象の病院への収容、例えば、一晩の滞在を必要とする病院への収容を必要としない。

10

【0572】

いくつかの局面において、提供される療法、および／または提供される製造物品もしくは組成物に従って細胞療法、例えば、T細胞（例えばCAR+ T細胞）の用量を投与される対象は、外来患者扱いで処置される対象を含めて、対象が、毒性の、例えば神経毒性またはCRSの徴候または症状を示さない限りまたはそれを示すまで、細胞用量の投与の前にまたはそれと共に、いずれかの毒性を処置するための介入を投与されない。

【0573】

いくつかの態様において、細胞療法、例えば、T細胞（例えばCAR+ T細胞）の用量を投与される対象が、外来患者扱いで処置される対象を含めて、発熱を示す場合には、対象は、発熱を低減させる処置が与えられるか、またはそれを受けるかもしくは投与するように指示される。いくつかの態様において、対象における発熱は、ある特定の閾値温度またはレベル以上であるか（またはそこで測定される）対象の体温として特徴決定される。いくつかの局面において、閾値温度は、少なくとも低度の発熱に、少なくとも中程度の発熱に、および／または少なくとも高度の発熱に関連するものである。いくつかの態様において、閾値温度は、特定の温度または範囲である。例えば、閾値温度は、38、39、40、41、もしくは42℃、または約38、39、40、41、もしくは42℃、または少なくとも38、39、40、41、もしくは42℃、または少なくとも約38、39、40、41、もしくは42℃であってもよく、かつ／または、38℃もしくは約38℃から、39℃もしくは約39℃の範囲、39℃もしくは約39℃から、40℃もしくは約40℃の範囲、40℃もしくは約40℃から、41℃もしくは約41℃の範囲、または41℃もしくは約41℃から、42℃もしくは約42℃の範囲であってもよい。

20

30

【0574】

いくつかの態様において、発熱を低減させるように設計された処置には、解熱薬での処置が含まれる。解熱薬には、発熱を低減させる任意の作用物質、組成物、または成分、例えば、NSAID（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、およびニメスリド）、サリチル酸塩、例えば、アスピリン、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、およびサリチル酸ナトリウム、パラセタモール、アセトアミノフェン、メタミゾール、ナブメトン、フェナキソン（Phenaxone）、アンチピリン、解熱剤などの、解熱効果を有することが公知の任意の数の作用物質のうちの1つを含んでもよい。いくつかの態様において、解熱薬は、アセトアミノフェンである。いくつかの態様において、アセトアミノフェンは、最大で4時間毎に経口でまたは静脈内に、12.5 mg/kgの用量で投与することができる。いくつかの態様において、解熱薬は、イブプロフェンまたはアスピリンであるかまたはそれを含む。

40

【0575】

いくつかの態様において、発熱が持続性の発熱である場合には、対象は、毒性を処置するための代替処置を投与される。外来患者扱いで処置される対象については、対象が、持続性の発熱を有し、および／または持続性の発熱もしくは発熱を有すると判定されている場合には、対象は病院に戻るよう指示される。いくつかの態様において、対象が、関連する閾値温度以上の発熱を示すのであれば、かつ、対象の発熱または体温が、指定された処置、例えば、解熱剤、例えば、NSAIDまたはサリチル酸塩、例えば、イブプロフェン

50

、アセトアミノフェン、またはアスピリンでの処置などの、発熱を低減させるように設計された処置の後に、低減しないか、または指定された量もしくは指定された量よりも多く低減しない（例えば、1℃よりも多く、一般には約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃、または約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃よりも多くは変動しない）場合には、対象は、持続性の発熱を有し、および／または持続性の発熱を有すると判定されるかもしくは考えられる。例えば、対象が、アセトアミノフェンなどの解熱薬での処置後でさえも、6時間にわたって、8時間にわたって、または12時間にわたって、または24時間にわたって、0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃低減しないか、または、0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃よりも多く、または約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃よりも多く、または1%、2%、3%、4%、もしくは5%または約1%、2%、3%、4%、もしくは5%低減しない、少なくとも38もしくは39℃または少なくとも約38もしくは39℃の発熱を示すか、またはそれを示すと判定されるのであれば、対象は持続性の発熱を有すると考えられる。いくつかの態様において、解熱薬の投薬量は、例えば対象が、発熱または特定のタイプの発熱、例えば、細菌感染またはウイルス感染、例えば限局性感染または全身感染に関連する発熱を低減させるのに通常有効な投薬量である。

10

【0576】

いくつかの態様において、対象が、関連する閾値温度以上の発熱を示すのであれば、かつ、対象の発熱または体温が、約1℃の分、または約1℃よりも多くは変動せず、一般的には約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃、または約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃よりも多くは変動しない場合には、対象は、持続性の発熱を有し、および／または持続性の発熱を有すると判定されるかもしくは考えられる。ある特定の量以上のそのような変動の不在は、一般的に、所与の期間にわたって（例えば、発熱の最初の徴候または示された閾値を上回る最初の温度から測定され得る、24時間、12時間、8時間、6時間、3時間、または1時間の期間にわたって）測定される。例えば、いくつかの態様において、対象が、6時間にわたって、8時間にわたって、または12時間にわたって、または24時間にわたって、温度が0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃または約0.5℃、0.4℃、0.3℃、もしくは0.2℃よりも多くは変動しない、少なくとも38もしくは39℃または少なくとも約38もしくは39℃または少なくとも約38もしくは39℃の発熱を示すのであれば、対象は、持続性の発熱を示すと考えられるかまたは判定される。

20

30

【0577】

いくつかの態様において、発熱は、持続性の発熱であり；いくつかの局面において、対象は、対象が持続性の発熱を有すると判定されている時点で、例えば、そのような判定の、または、T細胞、例えばCAR+ T細胞の用量などの細胞療法などの、毒性を誘導する可能性を有する初期の療法後の最初のそのような判定の1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、またはそれ以下の時間内に処置される。

【0578】

いくつかの態様において、毒性を標的とする療法などの、毒性を処置するための1つまたは複数の介入または作用物質が、例えば、前述の態様のいずれかに従って測定されるように、対象が持続性の発熱を示すと判定されたかまたは確認された（例えば、最初に判定されたかまたは確認された）時点でまたはその直後に投与される。いくつかの態様において、1つまたは複数の毒性を標的とする療法は、そのような確認または判定のある特定の期間内に、例えば、その30分、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、または8時間以内に投与される。

40

【0579】

B. 血液毒性

いくつかの局面において、対象は、血小板減少症および／または好中球減少症などの血液毒性であるか、またはそれに関連するかもしくはそれを示す、毒性転帰についてモニタリングされ、かつ／または方法は、そのリスクを低減させる。場合によっては、血小板減少症および好中球減少症を含む血液毒性は、Common Terminology Criteria for Adv

50

erse Events (Version 4.03; US National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA)に従ってグレード分類される。場合によっては、血小板減少症および／または好中球減少症などの血液毒性は、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与の前、その最中、またはその後にモニタリングされる。場合によっては、血小板減少症および／または好中球減少症などの血液毒性は、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の各投与の前にモニタリングされる。場合によっては、血小板減少症および／または好中球減少症などの血液毒性は、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与後、少なくとも1、2、3、4、5、6、または7日毎にモニタリングされる。

【0580】

いくつかの態様において、全血球計算が、好中球および血小板を含む、対象における白血球（白血球細胞）のレベルをモニタリングするために行われる。様々な方法を用いて、全血球（CBC）計算および／または白血球鑑別計算を行うことができる。いくつかの態様において、血液学的分析装置が用いられる。

【0581】

好中球減少症は、血中好中球数の減少によって特徴決定され、これは多くの場合、細菌感染および真菌感染に対する感受性の増加につながる。患者における好中球減少症の一般的な症状には、例えば、発熱、口の痛み、および耳感染症が含まれる。深在性好中球減少症を有する患者は、多くの場合、敗血症、皮膚蜂巣炎、肝臓膿瘍、フルンケル症、肺炎、口内炎、歯肉炎、直腸周囲炎症、大腸炎、副鼻腔炎、および中耳炎などの化膿性感染症に苦しむ。

【0582】

いくつかの態様において、好中球絶対数（ANC）が、好中球減少症のレベルを定義するために用いられる。ANCは、全血球数の成分から計算することができる。いくつかの態様において、好中球減少症の重症度は、1マイクロリットルの血液当たりの細胞において測定された好中球絶対数（ANC）に基づいて分類される：a）軽度の好中球減少症（1000～1500細胞/mL）；b）中程度の好中球減少症（グレード3；500～1000細胞/mL）；c）重度の好中球減少症（グレード4；<500細胞/mL）。いくつかの態様において、好中球減少症は、表4に示す判断基準に従ってグレード分類することができる。重度の好中球減少症を有する対象は、多くの場合、感染症の重度のリスクを有する。

【0583】

（表4）好中球減少症のグレード分類

グレード	ANC
グレード 1	$< 2.0 \times 10^9/L$ ($< 2000/mm^3$) かつ $> 1.5 \times 10^9/L$ ($> 1500/mm^3$)
グレード 2	$< 1.5 \times 10^9/L$ ($< 1500/mm^3$) かつ $> 1.0 \times 10^9/L$ ($> 1000/mm^3$)
グレード 3	$< 1.0 \times 10^9/L$ ($< 1000/mm^3$) かつ $> 0.5 \times 10^9/L$ ($> 500/mm^3$)
グレード 4	$< 0.5 \times 10^9/L$ ($< 500/mm^3$)

【0584】

場合によっては、好中球減少症は、発熱性好中球減少症（好中球減少性発熱または好中球減少性セプシスとも呼ばれる）である。発熱性好中球減少症は、患者が、38℃よりも高い体温、および低レベルの好中球または好中球減少症を有する場合に起きる。いくつかの態様において、発熱性好中球減少症は、表5に示す判断基準に従ってグレード分類することができる。

【0585】

（表5）発熱性好中球減少症の例示的なグレード分類基準

10

20

30

40

50

グレード	症状の説明
グレード 3	<1000/mm ³ のANCおよび>38.3℃（華氏101度）の単回の体温または1時間よりも長い≥38℃（華氏100.4度）の持続性の体温
グレード 4	命にかかわる結果および指示される緊急の介入
グレード 5	死亡

10

【0586】

いくつかの態様において、対象は、血小板減少症についてモニタリングされる。血小板減少症は、1マイクロリットル（ μL ）当たり150,000細胞未満の血小板数によって特徴決定される。特により重度のグレードを有する患者の中で、血小板減少症の提示には、出血、斑状出血、点状出血、紫斑、および脾機能亢進が含まれ得る。血小板減少症は、グレード1血小板減少症（すなわち、75,000から150,000/ μL の血小板数）、グレード2（すなわち、50,000から<75,000/ μL の血小板数）、グレード3（25,000から<50,000/ μL の血小板数）、またはグレード4（すなわち、25,000/ μL 未満の血小板数）として特徴決定され得る。

【0587】

提供される方法のいくつかの態様において、対象が、血小板減少症および／もしくは好中球減少症またはその特定のグレードなどの血液毒性を示すと判定される場合には、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2でのサイクリング療法を変更することができる。いくつかの局面において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与後に、対象が、グレード3以上の血小板減少症；グレード3の好中球減少症；持続性である（例えば、少なくとも3、5、または7日よりも長い）グレード3の好中球減少症；グレード4の好中球減少症；グレード3以上の発熱性好中球減少症を有する場合には、サイクリング療法が変更される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与は、永久に休止されるか、または毒性の症候もしくは症状が消散する、少なくなる、もしくは低減するまで停止される。毒性の1つまたは複数の症候または症状を評価するために、例えばCBCまたは白血球鑑別分析による、対象の継続的モニタリングを行うことができる。場合によっては、毒性が消散するかまたは低減するのであれば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与を、サイクリング療法を停止する前と同じ用量もしくは投与レジメンで、より低い用量もしくは低減した用量で、および／またはより少ない頻度の投与を含む投与レジメンで再開することができる。いくつかの態様において、サイクリング療法を再開する場合に、用量を、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、もしくは60%、または少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、もしくは60%、または約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、もしくは60%低下させるかまたは低減させる。いくつかの態様において、細胞療法を停止する前の用量が、2 mg（例えば、5/7日与えられる）である場合には、用量を1 mg（5/7日与えられる）に低減させる。いくつかの局面において、血液毒性が、サイクリング療法の停止が4週超にわたるような重度のものである場合には、サイクリング療法を永久にやめることができる。

20

30

40

【0588】

いくつかの態様において、血液毒性に関連する1つまたは複数の症状を処置する、改善する、または少なくするために、1つまたは複数の作用物質を対象に投与することができる。場合によっては、G-CSFまたはGM-CSFなどの骨髄増殖因子が、血液毒性が改善するまで対象に投与される。そのような療法の例には、フィルグラスチムまたはペグフィルグラスチムが含まれる。いくつかの局面において、そのような作用物質は、任意の継続期間

50

の任意のグレード3以上の好中球減少症を含む、重度の好中球減少症または発熱性好中球減少症を経験している対象に投与される。

【0589】

C. 非血液毒性

いくつかの局面において、毒性転帰は、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与後の、1つまたは複数の非血液毒性であるか、またはそれに関連するかもしれないを示す。非血液毒性の例には、腫瘍フレア反応、感染症、腫瘍溶解症候群、心臓の検査所見異常、血栓塞栓事象（例えば、深部静脈血栓症および肺塞栓症）、および／または肺臓炎が含まれるが、それらに限定されない。

【0590】

いくつかの局面において、非血液毒性は、腫瘍フレア反応（TFR）（時には、偽性進行とも呼ばれる）である。TFRは、低度の発熱、圧痛および腫脹、びまん性の発疹、ならびに場合によっては、末梢血リンパ球数の増加を多くの場合に伴う、リンパ節、脾臓、および／または肝臓を含む疾患保有部位のサイズの急増である。いくつかの態様において、TFRは、Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 3.0; U S National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA)に従ってグレード分類される。いくつかの態様において、TFRは、以下のようにグレード分類される：グレード1、機能を干渉しない軽度の疼痛；グレード2、中程度の疼痛、機能を干渉するが、日常生活動作（ADL）は干渉しない疼痛または鎮痛薬；グレード3、重度の疼痛、機能を干渉し、かつADLを干渉する疼痛または鎮痛薬；グレード4、無能状態；グレード5、死亡。いくつかの態様において、TFRに関連する1つまたは複数の症状を処置する、改善する、または少なくするために、1つまたは複数の作用物質、例えば、コルチコステロイド、NSAID、および／または麻薬性鎮痛薬を対象に投与することができる。

【0591】

いくつかの局面において、非血液毒性は、腫瘍溶解症候群（TLS）である。いくつかの態様において、TLSは、Cairo-Bishopグレード分類システム（Cairo and Bishop (2004) Br J Haematol, 127:3-11）によって指定された判断基準に従ってグレード分類することができる。いくつかの態様において、高尿酸血症を低減させるために、対象に静脈内への水分補給を与えることができる。

【0592】

いくつかの態様において、例えば、ECGS、LVEFをモニタリングすること、ならびにトロポニン-TおよびBNPのレベルをモニタリングすることによって、対象を心毒性についてモニタリングすることができる。いくつかの態様において、1つまたは複数の心臓の症状を伴うトロポニン-Tおよび／またはBNPのレベルの上昇が観察される場合には、潜在的に化合物1の保持または停止を必要とし得る心毒性が生じていることがある。

【0593】

提供される方法のいくつかの態様において、対象が、TFRもしくは他の非血液毒性またはその特定のグレードなどの非血液毒性を示すと判定される場合には、免疫調節化合物、例えば化合物1でのサイクリング療法を変更することができる。いくつかの局面において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与後に、対象が、グレード3以上のTFRなどの、グレード3以上の非血液毒性を有する場合には、サイクリング療法が変更される。いくつかの態様において、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与は、永久に休止されるか、または毒性の症候もしくは症状が消散する、少なくなる、もしくは低減するまで停止される。毒性の1つまたは複数の症候または症状を評価するために、対象の継続的モニタリングを行うことができる。場合によっては、毒性が消散するかまたは低減するのであれば、免疫調節化合物、例えば、レナリドミド、化合物1、または化合物2の投与を、サイクリング療法を停止する前と同じ用量もしくは投与レジメンで、より低い用量もしくは低減した用量で、および／またはより少ない頻度の投与を含む投与レジメンで再開することができる。いくつかの態様において、サイクリング療法を再開する場合に、用量を、少なくとも10%、15%、2

10

20

30

40

50

0%、25%、30%、40%、50%、もしくは60%、または少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、もしくは60%、または約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、もしくは60%低下させるかまたは低減させる。いくつかの態様において、化合物1について、細胞療法を停止する前の用量が、2 mg（例えば、5/7日与えられる）である場合には、用量を1 mg（5/7日与えられる）に低減させる。いくつかの態様において、用量低減後にもグレード3の毒性が再発する場合には、用量をさらに低減させることができる。いくつかの態様において、用量低減後にもグレード4の毒性が再発する場合には、サイクリング療法を永久にやめることができる。いくつかの局面において、血液毒性が、サイクリング療法の停止が4週超にわたるような重度のものである場合には、サイクリング療法を永久にやめることができる。

10

【0594】

V. 製造品およびキット

免疫調節薬物（免疫調節化合物）、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2と、免疫療法のための構成成分（例えば、抗体またはその抗原結合フラグメント）またはT細胞療法（例えば、操作された細胞）ならびに/あるいはその組成物とを含有する製造品もまた提供される。製造品は、容器と、容器表面の、または容器に付随するラベルまたは添付文書とを含む場合がある。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、IV溶液バッグなどが含まれる。容器は様々な材料（例えば、ガラスまたはプラスチックなど）から形成されてもよい。容器はいくつかの態様において、単独での組成物、あるいは前記病態の治療、予防、および/または診断のために効果的な別々の組成物と組み合わせられる組成物を保持する。いくつかの態様において、容器は無菌アクセスポートを有する。例示的な容器には、注射用ニードルによって突き刺すことができる栓を有するものを含めて、静脈内溶液バッグ、バイアル、あるいは、経口投与剤のためのボトルまたはバイアルが含まれる。ラベルまたは添付文書は、組成物を、疾患または病態を治療するために使用することを示す場合がある。

20

【0595】

製造品は、（a）免疫療法（例えば、T細胞療法）のために使用される抗体または操作された細胞を含む組成物が含有される第1の容器と、（b）第2の作用物質（例えば、免疫調節化合物、例えばレナリドミド、化合物1または化合物2）などを含む組成物が含有される第2の容器とを含む場合がある。製造品はさらに、組成物が、特定の病態を治療するために使用され得ることを示す添付文書を含む場合がある。代替において、または加えて、製造品はさらに、薬学的に許容され得る緩衝液を含む別の容器または同じ容器を含む場合がある。製造品はさらに、他の材料、例えば、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、ニードルおよび/またはシリンジなどを含む場合がある。

30

【0596】

VI. 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。

40

【0597】

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

50

る。いくつかの態様において、対象は霊長類以外の哺乳動物であり、例えば、齧歯類などである。

【0598】

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

10

【0599】

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

20

【0600】

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

【0601】

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

30

【0602】

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

【0603】

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

40

【0604】

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

50

う。

【0605】

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

【0606】

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

【0607】

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

【0608】

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

【0609】

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

【0610】

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」と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

10

20

30

40

50

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。

【0611】

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。

10

【0612】

アミノ酸置換は、ポリペプチド中のあるアミノ酸が別のアミノ酸に置き換わることを含み得る。置換は、保存的アミノ酸置換または非保存的アミノ酸置換であり得る。アミノ酸置換を、関心対象の結合分子、例えば、抗体に導入して、そして、その生成物を所望の活性、例えば、保持された/改善された抗原結合、減少した免疫原性または改善されたADCCもしくはCDCについてスクリーニングしてよい。

20

【0613】

アミノ酸は、一般には、以下の共通の側鎖特性に従って分類することができる：

- (1) 疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性の親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 塩基性：His、Lys、Arg；
- (5) 鎖配向に影響を及ぼす残基：Gly、Pro；
- (6) 芳香族性：Trp、Tyr、Phe。

30

【0614】

いくつかの態様において、保存的置換は、これらのクラスの1つのメンバーを同じクラスの別のメンバーに交換することを包含することができる。いくつかの態様において、非保存的アミノ酸置換は、これらのクラスの1つのメンバーを別のクラスに交換することを包含することができる。

【0615】

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）に関して使用するときには、最大の配列同一性パーセントを達成するように配列をアライメントし、必要ならば、ギャップを導入した後、かつ、どのような保存的置換も配列同一性の一部として考慮せずに、参照ポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である候補配列（例えば、対象となる抗体またはフラグメント）におけるアミノ酸残基の百分率として定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定するためのアライメントを、様々な方法で、例えば、公開されているコンピュータソフトウェア（例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign (DNASTAR) のソフトウェアなど）を使用して達成することができる。最大のアライメントを比較されている配列の全長にわたって達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含めて、配列をアライメントするための適切なパラメーターを決定することができる。

40

【0616】

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

50

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。

【0617】

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思わ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。

10

20

【0618】

用語「約」は、本明細書において使用する場合、この技術分野において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ー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ー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。

【0619】

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

30

【0620】

VII. 例示的な態様

中でも、提供される態様は、以下である：

1. T細胞活性を救出するためのまたはT細胞活性を救出する方法であって、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン (CRBN) とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス (IKZF1) の阻害剤；アイオロス (IKZF3) の阻害剤；ならびにイカロス (IKZF1) および／またはアイオロス (IKZF3) のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物の有効量に、消耗した表現型を有する複数のT細胞を曝露する工程を含む、前記方法。

40

2. 1つまたは複数のT細胞が、標的抗原に特異的に結合する組換え受容体を発現するT細胞を含む、態様1の方法。

3. T細胞活性または効力を増加させる、およびT細胞消耗の始まりを防止するかまたは抑制する、低減させるかまたは遅らせるための方法であって、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン (CRBN) とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス (IKZF1) の阻害剤；アイオロス (IKZF3) の阻害剤；ならびにイカロス (IKZF1) および／またはアイオロス (IKZF3) のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物の有効量に、

50

複数のT細胞を曝露する工程を含み、該曝露する工程の少なくとも一部分が、化合物の非存在下では複数のT細胞において消耗した表現型を誘導するか、または誘導することができる条件下で行われる、前記方法。

4. 前記条件が、複数のT細胞においてシグナルを刺激することができる少なくとも1つのT細胞刺激物質に対する曝露を任意で含む、T細胞刺激条件を含み、該シグナルが、任意で一次シグナルおよび／または共刺激シグナルを含む、態様3の方法。

5. 前記条件が、少なくとも1つのT細胞刺激物質に対する持続性の、繰り返しの、延長された、または長期の曝露を含む、態様4の方法。

6. 前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、ポリクローナル作用物質、複数のT細胞上に発現される受容体によって特異的に認識される抗原、または複数のT細胞により発現される抗原受容体が結合する作用物質を含む、態様4または態様5の方法。

7. 前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、PMAおよびイオノマイシンであるかもしくはそれを含むか、またはT細胞受容体アゴニストもしくはT細胞受容体複合体アゴニストであるかしくはそれを含む、態様4～6の方法。

8. 前記作用物質が、TCR複合体のメンバーに特異的に結合し、任意で、該作用物質が、CD3、任意でCD3ゼータに特異的に結合する、態様7の方法。

9. 前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、抗CD3抗体を含む、態様8の方法。

10. 前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、T細胞共刺激分子に特異的に結合し、任意で、該T細胞共刺激分子が、CD28、CD137 (4-1-BB)、OX40、CD40L、もしくはICOSであるか、または前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、T細胞共刺激分子に特異的に結合する作用物質をさらに含み、任意で、該T細胞共刺激分子が、CD28、CD137 (4-1-BB)、OX40、CD40L、もしくはICOSである、態様4～9のいずれか1つの方法。

11. 前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、抗CD28抗体を含む、態様10の方法。

12. 前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、複数のうちの1つもしくは複数のT細胞により発現される抗原受容体によって認識されるMHC-ペプチド複合体、または複数のうちの1つもしくは複数のT細胞により発現される抗原受容体によって認識される抗原を含むかまたはそれをさらに含む、態様4～11のいずれか1つの方法。

13. 複数のT細胞のうちの1つまたは複数の、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する、態様3～12のいずれかの方法。

14. 前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、組換え抗原受容体に結合する、態様13の方法。

15. 前記少なくとも1つのT細胞刺激物質が、組換え抗原受容体によって認識されるかまたはそれが結合する標的抗原またはその一部分であるかまたはそれを含み、かつ／または前記条件が、標的抗原に対する曝露を含む、態様14の方法。

16. 前記組換え抗原受容体が、組換えT細胞受容体(TCR)である、態様13～15のいずれの方法。

17. 前記組換え抗原受容体が、キメラ抗原受容体(CAR)である、態様13～16のいずれの方法。

18. 1つまたは複数のT細胞が、任意で対象由来の、初代ヒトT細胞である、態様1～17のいずれかの方法。

19. 前記曝露する工程が、エキスピボで行われる、態様1～18のいずれかの方法。

20. 前記曝露する工程が、インピボで行われ、かつ

前記曝露する工程が、対象に対する化合物の投与を含み、任意で、T細胞が対象由来であり、化合物の投与が、該対象に対するものである；かつ／または

前記曝露する工程が、対象に対する前記複数のT細胞の投与を含み、任意で、T細胞が対象由来である場合には、化合物の投与が、該対象に対するものである、態様1～18のいずれかの方法。

21. 前記曝露が、前記化合物の前記投与を含み、曝露する工程の前に、前記対象が、疾患もしくは病態を処置するための対象に対する複数のT細胞を含む組成物を投与されてお

10

20

30

40

50

り、任意で、標的抗原が疾患もしくは病態に関連している；または
 前記曝露が、疾患もしくは病態を処置するための前記対象に対する前記T細胞の投与を含
 み、任意で、標的抗原が疾患もしくは病態に関連しており、曝露する工程の前に、該対象
 が前記化合物を投与されている；または
 前記曝露が、疾患もしくは病態を処置するための前記対象に対する前記T細胞の投与を含
 み、任意で、標的抗原が疾患もしくは病態に関連しており、かつ、該対象に対する前記化
 合物の投与を含む、
 態様20の方法。

22. 対象に免疫調節化合物を投与する工程を含む、処置の方法であって、
 該免疫調節化合物が、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）
 とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相
 互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロ
 ス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF
 3）のユビキチン化、枯渇、および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から
 なる群より選択され、

10

（a）該対象が、化合物の投与の前に、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する
 T細胞の用量を含むT細胞療法を投与されているか、または

（b）該化合物の投与の前もしくは投与時に、該対象もしくは対象由来の血液試料が、
 組換え抗原受容体を発現する1つもしくは複数のT細胞を含有しているか、もしくは含有
 することが確認されており、

20

化合物の投与時に、

（i）対象における組換え受容体発現T細胞の1つまたは複数が、消耗した表現型を有する
 ；

（ii）対象における組換え受容体発現T細胞の1つまたは複数が、消耗した表現型を有す
 ると判定されている；

（iii）1つまたは複数の組換え受容体発現T細胞の消耗した表現型、またはそれを示すマ
 ーカーもしくはパラメーターが、対象においてまたは対象由来の生物学的試料において検
 出されているかまたは測定されている；

（iv）対象由来の生物学的試料における総組換え受容体発現T細胞の少なくとも10%も
 しくは少なくとも約10%、少なくとも20%もしくは少なくとも約20%、少なくとも30
 %もしくは少なくとも約30%、少なくとも40%もしくは少なくとも約40%、または少
 なくとも50%もしくは少なくとも約50%が、消耗した表現型を有する；かつ／または

30

（v）対象由来の生物学的試料における組換え受容体発現T細胞の、前の時点での同等の
 生物学的試料における消耗した表現型を有する組換え受容体発現細胞のパーセンテージと
 比較して10%超もしくは約10%超、20%超もしくは約20%超、30%超もしくは約30
 %超、40%超もしくは約40%超、または50%超もしくは約50%超が、消耗した表現型
 を有する、

前記方法。

23. 以下の工程を含む、処置の方法：

（a）免疫調節化合物の投与についての候補として対象を選択する工程であって、該選択
 された対象が、消耗した組換え受容体発現T細胞を有する、工程；ならびに

40

（b）対象に免疫調節化合物を投与する工程であって、該免疫調節化合物が、サリドマイ
 ド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビ
 キチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結
 合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならび
 にイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化、枯渇、お
 よび／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される、工程。

24. 前記選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、生体液、または生物学的試料
 が、

（i）標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する、かつ消耗した表現型を有する、

50

1つまたは複数のT細胞を含む；

(ii) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞を含み、組換え受容体を発現する該組織、体液、腫瘍、または試料におけるT細胞の少なくとも10%もしくは少なくとも約10%、少なくとも20%もしくは少なくとも約20%、少なくとも30%もしくは少なくとも約30%、少なくとも40%もしくは少なくとも約40%、少なくとも50%もしくは少なくとも約50%、少なくとも60%もしくは少なくとも約60%、少なくとも70%もしくは少なくとも約70%、または少なくとも80%もしくは少なくとも約80%が、消耗した表現型を有する；かつ／または

(iii) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞を含み、組換え抗原受容体を発現する選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、体液、または試料におけるT細胞の、より初期の時点での該対象由来の体液、組織、腫瘍、もしくは試料においてまたは同等の体液、組織、腫瘍、もしくは試料において消耗した表現型を有していた組換え受容体を発現するT細胞のパーセンテージまたは数と比較して10%超もしくは約10%超多く、20%超もしくは約20%超多く、30%超もしくは約30%超多く、40%超もしくは約40%超多く、または50%超もしくは約50%超多く、または2倍超多く、または3倍超多く、または5倍超多く、または10倍超多くが、該消耗した表現型を有する、態様23の方法。

25. 前記対象の前記選択が、該選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、生体液、または生物学的試料が、

(i) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する、かつ消耗した表現型を有する、1つまたは複数のT細胞を含む；

(ii) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞を含み、組換え受容体を発現する該組織、体液、腫瘍、または試料におけるT細胞の少なくとも10%もしくは少なくとも約10%、少なくとも20%もしくは少なくとも約20%、少なくとも30%もしくは少なくとも約30%、少なくとも40%もしくは少なくとも約40%、少なくとも50%もしくは少なくとも約50%、少なくとも60%もしくは少なくとも約60%、少なくとも70%もしくは少なくとも約70%、または少なくとも80%もしくは少なくとも約80%が、消耗した表現型を有する；かつ／または

(iii) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現する複数のT細胞を含み、組換え抗原受容体を発現する選択された対象のまたはそれ由来の組織、腫瘍、体液、または試料におけるT細胞の、より初期の時点での該対象由来の体液、組織、腫瘍、もしくは試料においてまたは同等の体液、組織、腫瘍、もしくは試料において消耗した表現型を有していた組換え受容体を発現するT細胞のパーセンテージまたは数と比較して10%超もしくは約10%超多く、20%超もしくは約20%超多く、30%超もしくは約30%超多く、40%超もしくは約40%超多く、または50%超もしくは約50%超多く、または2倍超多く、または3倍超多く、または5倍超多く、または10倍超多くが、該消耗した表現型を有する、ことの判定を含むか、またはその判定に基づく、態様23の方法。

26. 前記化合物の投与の前に、前記対象が、組換え受容体を発現する複数のT細胞を投与されており、任意で、前記より初期の時点が、T細胞の投与の後かつ前記選択の前である、態様24または態様25の方法。

27. 前の時点が、

前記組換え受容体を発現するT細胞の前記選択された対象に対する投与の後、かつ、組換え受容体を発現するT細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液の中で検出可能となる時またはその前；

前記判定または選択の前1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、またはそれ以上以内

の時である、態様24または態様25または態様26の方法。

28. T細胞療法の投与時に、対象が疾患または病態を有していた；

T細胞療法の投与時におよび化合物の投与時に、対象が疾患または病態を有する；

T細胞療法の投与時に、対象が疾患または病態を有しており、かつ化合物の投与時に、T

10

20

30

40

50

細胞療法の投与後の対象において、疾患または病態が、再発しているか、または進行しているか、または該化合物に対して非応答性と考えられている、
態様23～27のいずれかの方法。

29. T細胞またはT細胞の集団に関する消耗表現型が、

1つまたは複数の消耗マーカー、任意で2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの消耗マーカーの、1つもしくは複数のT細胞上の表面発現のレベルもしくは程度、または表面発現を示すT、該T細胞の集団のパーセンテージの、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した増加；または

抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露時の、該T細胞またはT細胞の集団によって示される活性のレベルまたは程度の、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した減少を含む、態様1～28のいずれかの方法。

10

30. 前記レベル、程度、またはパーセンテージの増加が、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい、態様29の方法。

31. 前記レベル、程度、またはパーセンテージの減少が、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい、態様29の方法。

20

32. 前記参照T細胞集団が、任意で、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する同じ対象由来の、または対象と同じ種の、消耗していない表現型を有することが既知のT細胞の集団であるか、ナイーブT細胞の集団であるか、セントラルメモリーT細胞の集団であるか、またはステムセントラルメモリーT細胞の集団である、態様29～31のいずれかの方法。

33. 前記参照T細胞集団が、(a) 消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象の血液から単離されたバルクT細胞を含む対象に合った集団であり、任意で、該バルクT細胞が、組換え受容体を発現しない、かつ／または(b) 組換え受容体を発現するT細胞の用量の投与を受ける前に、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象から得られる、態様29～32のいずれかの方法。

30

34. 前記参照T細胞集団が、対象に対するその投与の前の、T細胞療法の試料を含む組成物、または組換え受容体を発現するT細胞を含む薬学的組成物であり、任意で、該組成物が、凍結保存された試料である、態様29～32のいずれかの方法。

35. 前記1つまたは複数の消耗マーカーのうちの1つまたは複数が、阻害性受容体である、態様29～34のいずれかの方法。

36. 前記1つまたは複数の消耗マーカーのうちの1つまたは複数が、PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA、およびTIGITの中から選択される、態様29～35のいずれかの方法。

37. 前記活性が、増殖、細胞傷害性、または炎症性サイトカインの1つもしくは組み合わせの産生のうちの1つまたは複数であり、任意で、該サイトカインの1つもしくは組み合わせが、IL-2、IFN-ガンマ、およびTNF-アルファからなる群より選択される、態様29～36のいずれかの方法。

40

38. 前記抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露が、抗原または抗原受容体特異的作用物質、任意で、組換え受容体に結合する作用物質とのインキュベーションを含み、該抗原が、任意で標的抗原である、態様29～37のいずれかの方法。

39. 前記抗原または抗原受容体特異的作用物質が、抗原発現標的細胞、任意で、前記疾患、障害、または病態の細胞を含む、態様38の方法。

40. 前記標的抗原が、疾患、障害、または病態の細胞または組織に関連し、それに特異的であり、かつ／またはその上に発現される、態様2および13～36のいずれかの方法。

50

41. 前記標的抗原が、腫瘍抗原である、態様2および13~40のいずれかの方法。

42. 前記標的抗原が、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン ($\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン)、B細胞成熟抗原 (BCMA)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、炭酸脱水酵素9 (CA9; CAIXまたはG250としても知られている)、がん精巣抗原、がん／精巣抗原1B (CTAG; NY-ESO-1およびLAG-2としても知られている)、がん胎児性抗原 (CEA)、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフ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、CS-1、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またはFCRH5としても知られている)、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タンパク質結合受容体5D (GPCR5D)、Her2/neu (受容体型チロシンキナーゼerb-B2)、Her3 (erb-B3)、Her4 (erb-B4)、erbB二量体、ヒト高分子量-黒色腫関連抗原 (HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球型抗原A1 (HLA-A1)、ヒト白血球型抗原A2 (HLA-A2)、IL-22受容体アルファ (IL-22R α)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R α 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (kdr)、カップ軽鎖、L1細胞接着分子 (L1-CAM)、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA (LRRC8A)、ルイスY、黒色腫関連抗原 (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)、腫瘍胎児抗原、黒色腫優先発現抗原 (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、TACI、栄養膜糖タンパク質 (TPBG; 5T4としても知られている)、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またはgp75としても知られている)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2; ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼ、またはDCTとしても知られている)、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、態様2および13~41のいずれかの方法。

43. 前記疾患または病態が、B細胞悪性腫瘍またはB細胞由来悪性腫瘍である、態様1~42のいずれかの方法。

44. 前記標的抗原が、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、態様1~43のいずれかの方法。

45. 前記標的抗原が、CD19である、態様1~44のいずれかの方法。

46. 前記疾患または病態が、多発性骨髄腫である、態様1~43のいずれかの方法。

47. 前記標的抗原が、BCMA、Gタンパク質結合受容体クラスCグループ5メンバーD (GPCR5D)、CD38 (サイクリックADPリボースヒドロラーゼ)、CD138 (シンデカン-1、シンデカン、SYN-1)、CS-1 (CS1、CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、および19A24)、BAFF-R、TACI、またはFCRH5である、態様1~43および46のいずれかの方法。

48. 前記標的抗原が、BCMAである、態様1~43、46、および47のいずれかの方法。

49. 前記生物学的試料が、血液試料である、態様22~48のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

50. 前記生物学的試料が、腫瘍試料、任意で、腫瘍生検試料である、態様22～49のいずれかの方法。

51. (a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；ならびに (b) 対象に、サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン (CRBN) とおよび／または CRBN E3 ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス (IKZF1) の阻害剤；アイオロス (IKZF3) の阻害剤；ならびにイカロス (IKZF1) および／またはアイオロス (IKZF3) のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物から選択される免疫調節化合物を投与する工程、を含む処置の方法であって、それによって、該療法および該化合物の該投与後に、組換え受容体を発現するT細胞の増大または活性を示す因子および奏効の永続性を示す因子が、参照方法と比較して増加し、該参照方法が、(a) において単独で投与すること、または免疫調節化合物の投与を伴わない(a)における投与を含み；増大または活性を示す該因子が、

- (i) 該投与後に対象の血液もしくはがんに於いて観察されるT細胞の最大数の測定値、
- (ii) 該投与と、対象の血液もしくはがんに於ける該T細胞の最大数の到達との間に経過した日数、または
- (iii) 経時的なCAR発現細胞の曲線下面積 (AUC)、
- (iv) 対象における奏効の程度

を含む、
前記方法。

52. 奏効の永続性の測定値が、無増悪生存期間、生存期間、または最良奏効の継続期間の時間である、態様51の方法。

53. 前記参照方法が、IL-2の投与を含む、態様51または態様52の方法。

54. 以下の工程を含む、処置の方法：

(a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；ならびに
(b) サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン (CRBN) とおよび／または CRBN E3 ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス (IKZF1) の阻害剤；アイオロス (IKZF3) の阻害剤；ならびにイカロス (IKZF1) および／またはアイオロス (IKZF3) のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物を、

(1) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞の、抗原特異的なもしくは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす；または

(2) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞のT細胞において、消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または

(3) 対象において、該対象の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む消耗したT細胞において、消耗表現型を逆転させる
のに有効な量、継続期間、および／または頻度で、対象に投与する工程。

55. 前記量、継続期間、および／または頻度が、

- (i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および
- (ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる
のに有効である、態様54の方法。

10

20

30

40

50

56. 前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる

のに有効である、態様55の方法。

57. 前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ前記消耗表現型を逆転させる

のに有効である、態様54の方法。

58. 以下の工程を含む、処置の方法：

(a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；ならびに

(b) サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される免疫調節化合物を、

(1) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞の、抗原特異的なもしくは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす；または

(2) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞のT細胞において、消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または

(3) 対象において、該対象の該投与の非存在下と比較して、該組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む消耗したT細胞において、消耗表現型を逆転させる

のに有効な量、継続期間、および／または頻度で、対象に投与する工程。

59. 前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる

のに有効である、態様58の方法。

60. 前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる

のに有効である、態様59の方法。

61. 前記量、継続期間、および／または頻度が、

(i) 前記抗原特異的なまたは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ前記消耗表現型を逆転させる

のに有効である、態様58の方法。

62. 前記免疫調節化合物が、それが投与される1日当たり1 mg～50 mgまたは約1 mg～50 mg、それが投与される1日当たり1 mg～25 mgまたは約1 mg～25 mg、それが投与される1日当たり1 mg～10 mgまたは約1 mg～10 mg、それが投与される1日当たり1 mg～5 mgまたは約1 mg～5 mg、それが投与される1日当たり5 mg～50 mgまたは約5 mg～50 mg、それが投与される1日当たり5 mg～25 mgまたは約5 mg～25 mg、それが投与される1日当たり5 mg～10 mgまたは約5 mg～10 mgの有効量で投与される、態様20～61のいずれかの方法。

10

20

30

40

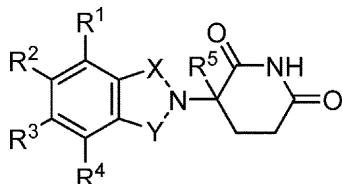
50

63. 前記化合物の投与が、(i) 1週よりも長い期間にわたる毎日、(ii) 1週よりも長い期間にわたる1週当たり6日間以下の1日当たり、(iii) 1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日間以下の1日当たり；または1週よりも長い期間にわたる1週当たり4日間以下の1日当たり、の化合物の有効量の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる、態様20～62のいずれかの方法。

64. 前記化合物の投与が、1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日間以下の1日当たりの化合物の有効量の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる、態様20～63のいずれかの方法。

65. 前記化合物が、イカロス（IKZF1）を枯渇させるかまたは分解する、態様1～64のいずれかの方法。

66. 前記化合物が、以下の構造：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

XおよびYの一方は、-C(O)-であり、XおよびYの他方は、-C(O)-または-CH₂-であり；

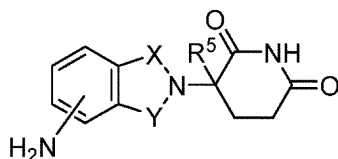
(1) R¹、R²、R³、およびR⁴の各々は、独立して、ハロ、1～4個の炭素原子のアルキル、またはアルコキシもしくは1～4個の炭素原子であるか、または

(2) R¹、R³、R⁴、およびR⁵の1つは、-NHR^aであり、R¹、R²、R³、およびR⁴の残りは、水素であり、ここで、R^aは、水素または1～8個の炭素原子のアルキルであり；R⁵は、水素または1～8個の炭素原子のアルキル、ベンジル、またはハロであり；

但し、XおよびYが-C(O)-であり、かつ(i) R¹、R²、R³、およびR⁴の各々がフルオロであるか；または(ii) R¹、R²、R³、およびR⁴の1つがアミノである場合は、R⁵は水素以外である、

態様1～65のいずれかの方法。

67. 前記化合物が、以下の構造：

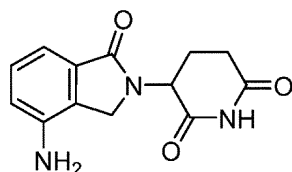


の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、XおよびYの一方は、-C(O)-であり、XおよびYの他方は、-C(O)-または-CH₂-であり、R⁵は、水素または低級アルキルである、

態様1～66のいずれかの方法。

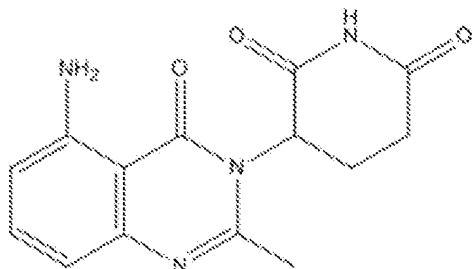
68. 前記化合物が、以下の構造：



を有する3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体であるかまたはそれを含む、態様1～67のいずれかの方法。

69. 前記化合物が、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンである、態様1～68のいずれかの方法。

70. 前記化合物が、以下の構造：

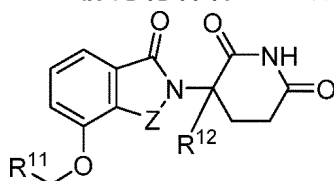


10

を有する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-ジオンであるかまたはそれを含む化合物、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体である、態様1～65のいずれかの方法。

71. 前記化合物が、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-ジオンである、態様1～65および70のいずれかの方法。

72. 前記化合物が、以下の構造：



20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であり、式中、

Zは、C=OまたはCH₂であり；

R¹¹は、-Z¹-R¹³であり；

R¹²は、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

Z¹は、6～10員環のアリール、ヘテロアリール、または複素環であり、その各々が、1つまたは複数のハロゲン；または結合で置換されていてもよく；

R¹³は、-(CH₂)_n-アリール、-O-(CH₂)_n-アリール、または-(CH₂)_n-O-アリール（式中、アリールは、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル；1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））；

-(CH₂)_n-複素環、-O-(CH₂)_n-複素環、または-(CH₂)_n-O-複素環（式中、複素環は、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい））；または

-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-O-(CH₂)_n-ヘテロアリール、または-(CH₂)_n-O-ヘテロアリール（式中、ヘテロアリールは、1つまたは複数の以下で置換されていてもよい：(C₁-C₆)アルキル、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよいそれ自体；(C₁-C₆)

30

40

50

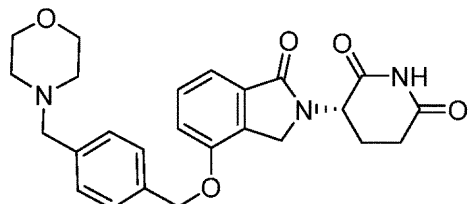
アルコキシ、1つもしくは複数のハロゲンで置換されているそれ自体；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1つもしくは複数の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい、6～10員環のアリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；または-COO-(C₁-C₆)アルキル（式中、アルキルは、1つもしくは複数のハロゲンで置換されていてもよい）

であり；かつ

nは、0、1、2、または3である、

態様1～65のいずれかの方法。

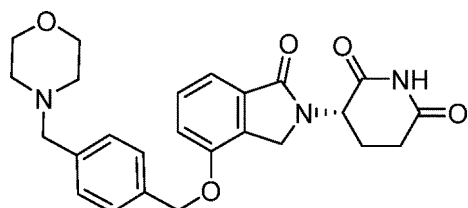
73. 前記化合物が、



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である、態様1～65および72のいずれかの方法。

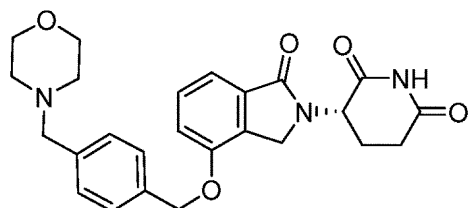
74. 前記化合物が、



20

の塩酸塩のA型結晶形である、態様1～65、72、および73のいずれかの方法。

75.



30

の塩酸塩のA型結晶形のXRPDパターンが、以下の位置もしくはほぼ以下の位置：9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、22.30、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72、および32.91度の2θのうち1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはすべてに位置するXRPDピークを特徴とする、態様74の方法。

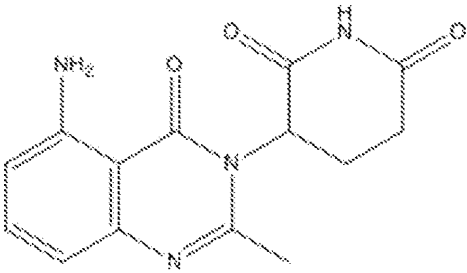
40

76. 以下の工程を含む、処置の方法：

(a) がんを有する対象にT細胞療法を投与する工程であって、該T細胞療法が、標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、工程；および

(b) 対象に、以下の構造：

50



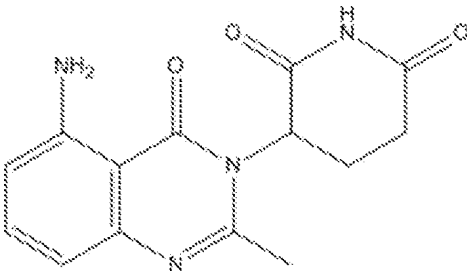
を有する3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンであるかまたはそれを含む化合物、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体を投与する工程であって、該化合物の投与が、1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日間以下の1日当たりの化合物の有効量の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる、工程。

77. 前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始に引き続いて開始される、態様20～76のいずれかの方法。

78. 前記化合物の投与が、T細胞療法と同時に開始され、かつ／またはT細胞療法の投与を開始する前またはその後の1日以内に開始される、態様51～76のいずれかの方法。

79. 前記化合物の投与が、T細胞療法の投与を開始する前またはその後の、1日もしくは約1日で、または1日以内もしくは約1日以内に開始される、態様51～78のいずれかの方法。

80. がんを有する対象に、以下の構造：



を有する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-ジオンであるかまたはそれを含む化合物、またはその鏡像異性体もしくは鏡像異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶体、包接化合物、もしくは多形体を投与する工程を含む、処置の方法であって、該対象が、化合物の投与の前に、組換え抗原受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞の用量を含むT細胞療法を投与されており、該化合物の投与が、1週よりも長い期間にわたる1週当たり5日間以下の1日当たりの化合物の有効量の投与を含む、サイクリングレジメンにおいて行われる、前記方法。

81. 前記がんが、B細胞悪性腫瘍、B細胞由来悪性腫瘍、非血液がん、または固形腫瘍である、態様51～80のいずれかの方法。

82. 前記標的抗原が、腫瘍抗原であり、任意で、該標的抗原が、がんの細胞または組織に関連し、それに特異的であり、かつ／またはその上に発現される、態様51～81のいずれかの方法。

83. 前記標的抗原が、B細胞成熟抗原 (BCMA)、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン ($\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン)、BAFF-R、B7-H3、B7-H6、炭酸脱水酵素9 (CA9; CAIXまたはG250としても知られている)、がん精巣抗原、がん／精巣抗原1B (CTAG; NY-ESO-1およびLAG E-2としても知られている)、がん胎児性抗原 (CEA)、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1 (CCL-1)、CD5、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD30、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD45、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、CS-1、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またはFCRH5としても知られている)、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タンパク質結合受容体5D (GPCR5D)、Her2/neu (受容体型チロシンキナーゼerb-B2)、Her3 (erb-B3)、Her4 (erb-B4)、erbB二量体、ヒト高分子量-黒色腫関連抗原 (HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球型抗原A1 (HLA-A1)、ヒト白血球型抗原A2 (HLA-A2)、Igカッパ、Igラムダ、IL-22受容体アルファ (IL-22R α)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R α 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (kdr)、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、黒色腫関連抗原 (MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン (MSLN)、c-Met、マウスサイトメガロウイルス (CMV)、ムチン1 (MUC1)、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD (NKG2D) リガンド、メラニンA (MART-1)、神経細胞接着分子 (NCAM)、腫瘍胎児抗原、黒色腫優先発現抗原 (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)、ROR1、サバイビン、TACI、栄養膜糖タンパク質 (TPBG; 5T4としても知られている)、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またはgp75としても知られている)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2; ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼ、またはDCTとしても知られている)、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から選択される、態様51~82のいずれかの方法。

84. 前記B細胞悪性腫瘍が、リンパ腫である、態様43、態様82、または態様83の方法。

85. 前記リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫 (NHL) である、態様84の方法。

86. 前記NHLが、侵襲性NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、DLBCL-NOS、任意で形質転換された低悪性度; EBV陽性DLBCL-NOS; T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫; 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 (PMBCL); 濾胞性リンパ腫 (FL)、任意で、濾胞性リンパ腫グレード3B (FL3B); ならびに/またはDLBCL組織像を有するMYCおよびBCL2および/もしくはBCL6の再編成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫 (ダブル/トリプルヒット) を含む、態様85の方法。

87. 前記対象が、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) の1以下の状態を有するとして特定されるかまたは特定されている、態様1~86のいずれか1つの方法。

88. 前記標的抗原が、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、態様51~87のいずれかの方法。

89. 前記標的抗原が、CD19である、態様43~88のいずれかの方法。

90. 前記標的抗原が、CD20、CD19、CD22、ROR1、CD45、CD21、CD5、CD33、Igカッパ、Igラムダ、CD79a、CD79b、またはCD30ではない、態様51~87のいずれかの方法。

91. 前記がんが、多発性骨髄腫である、態様51~81のいずれかの方法。

92. 前記標的抗原が、BCMA、Gタンパク質結合受容体クラスCグループ5メンバーD (GPCR5D)、CD38 (サイクリックADPリボースヒドロラーゼ)、CD138 (シンデカン-1、シンデカン、SYN-1)、CS-1 (CS1、CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、および19A24)、BAFF-R、TACI、またはFcRH5である、態様51~91のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

93. 前記標的抗原が、BCMAである、態様51～92のいずれかの方法。
94. 前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、3ヶ月または約3ヶ月または3ヶ月超に及ぶ、態様63～93のいずれかの方法。
95. 前記有効量が、1日当たり4 mg以下または約4 mg以下である、態様63～94のいずれかの方法。
96. 前記有効量が、1日当たり1.0 mgまたは約1.0 mgから、4 mgまたは約4 mgである、態様63～95のいずれかの方法。
97. 前記有効量が、1日当たり3 mg以下または約3 mg以下である、態様63～94のいずれかの方法。
98. 前記有効量が、1.0 mgまたは約1.0 mgから、3 mgまたは約3 mgである、態様63～94および97のいずれかの方法。 10
99. 前記有効量が、1日当たり2.5 mg以下または約2.5 mg以下である、態様63～94のいずれかの方法。
100. サイクリングレジメンの各週について、またはサイクリングレジメンの少なくとも1週について、前記化合物の投与が、週の連続5日以下の各々での化合物の投与と、それに続く週の残りの化合物が投与されない休息期間を含む、態様63～99のいずれかの方法。
101. 前記連続5日以下が、1週当たり連続3日と、それに続く化合物が投与されない4日の休息期間である、態様100の方法。
102. 前記連続5日以下が、1週当たり連続4日と、それに続く化合物が投与されない3日の休息期間である、態様100の方法。 20
103. 前記連続5日以下が、1週当たり連続5日と、それに続く化合物が投与されない2日の休息期間である、態様100の方法。
104. 前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、4ヶ月または約4ヶ月または4ヶ月超に及ぶ、態様63～103のいずれか1つの方法。
105. 前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、5ヶ月または約5ヶ月または5ヶ月間に及ぶ、態様63～104のいずれかの方法。
106. 前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、6ヶ月または約6ヶ月または6ヶ月超に及ぶ、態様63～105のいずれかの方法。
107. 1日当たりの前記化合物の投与が、3 mgまたは約3 mgの量である、態様63～106のいずれか1つの方法。 30
108. 1日当たりの前記化合物の投与が、2.5 mgまたは約2.5 mgの量である、態様63～106のいずれか1つの方法。
109. 1日当たりの前記化合物の投与が、2 mgまたは約2 mgの量である、態様63～106のいずれか1つの方法。
110. 1日当たりの前記化合物の投与が、1.5 mgまたは約1.5 mgの量である、態様63～106のいずれか1つの方法。
111. 1日当たりの前記化合物の投与が、1日当たり1 mgまたは約1 mgの量である、態様63～106のいずれか1つの方法。
112. 期間の終わりに、対象が処置後に完全奏効（CR）を示す場合には、前記サイクリングレジメンが、該期間の終わりに中止される、態様63～111のいずれかの方法。 40
113. 期間の終わりに、がんが処置後に進行しているかまたは寛解に続いて再発している場合には、前記サイクリングレジメンが、該期間の終わりに中止される、態様63～112のいずれかの方法。
114. 前記期間が、3ヶ月から、または3ヶ月もしくは約3ヶ月から、6ヶ月もしくは6ヶ月に及ぶ、態様63～113のいずれかの方法。
115. 前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、3ヶ月間または約3ヶ月間に及ぶ、態様63～114のいずれかの方法。
116. 対象が、3ヶ月または約3ヶ月に先立って、処置後に完全奏効（CR）を達成しているか、またはがんが、処置後に進行しているかもしくは寛解に続いて再発している場合に 50

は、前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、3ヶ月または約3ヶ月に及ぶ、態様63～114のいずれかの方法。

117. 対象が、3ヶ月で完全奏効（CR）を達成している場合には、前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、3ヶ月または約3ヶ月に及ぶ、態様116の方法。

118. 前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、6ヶ月または約6ヶ月に及ぶ、態様63～114のいずれかの方法。

119. 対象が、6ヶ月または約6ヶ月に先立って、処置後に完全奏効（CR）を達成しているか、またはがんが、処置後に進行しているかもしくは寛解に続いて再発している場合には、前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、6ヶ月または約6ヶ月に及ぶ、態様63～118のいずれかの方法。

10

120. 対象が、6ヶ月で完全奏効（CR）を達成している場合には、前記期間が、T細胞療法の投与の開始後、6ヶ月または約6ヶ月に及ぶ、態様119の方法。

121. 前記サイクリングレジメンが、対象が期間の終わりに先立つ時点で完全奏効（CR）を達成している場合であっても、継続期間にわたって継続される、態様63～120のいずれかの方法。

122. 前記対象が、期間中におよび期間の終わりに先立って、完全奏効（CR）を達成する、態様63～121のいずれかの方法。

123. 期間の終わりに、対象が部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、期間の終わりの後にサイクリングレジメンを継続することをさらに含む、態様63～111、114、115、119、121、および122のいずれかの方法。

20

124. 6ヶ月または約6ヶ月で、対象が処置後に部分奏効（PR）または安定疾患（SD）を示す場合には、前記サイクリングレジメンが、6ヶ月超にわたって継続される、態様63～123のいずれかの方法。

125. 前記サイクリングレジメンが、対象が処置後に完全奏効（CR）を達成するまで、またはがんが処置後に進行するかもしくは寛解に続いて再発するまで、継続される、態様123または態様124の方法。

126. 前記化合物の投与が、T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが、対象の血液中で検出可能となる時点またはその後に、開始される、態様63～125のいずれかの方法。

127. 前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の約14～約35日後に開始される、態様20～126のいずれかの方法。

30

128. 前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の約21～約35日後に開始される、態様20～127のいずれかの方法。

129. 前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の約21～約28日後に開始される、態様20～128のいずれかの方法。

130. 前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の21日後もしくは約21日後、22日後もしくは約22日後、23日後もしくは約23日後、24日後もしくは約24日後、25日後もしくは約25日後、26日後もしくは約26日後、27日後もしくは約27日後、または28日後もしくは約28日後に開始される、態様20～129のいずれかの方法。

131. 前記化合物の投与が、T細胞療法の投与の開始の28日後または約28日後に開始される、態様20～130のいずれかの方法。

40

132. 前記化合物の投与の開始時に、対象が、T細胞療法の投与後に重度の毒性を示さない、態様20～131のいずれかの方法。

133. 前記重度の毒性が、重度のサイトカイン放出症候群（CRS）、任意で、グレード3以上、長期にわたるグレード3以上、またはグレード4もしくは5のCRSである；かつ／または

前記重度の毒性が、重度の神経毒性、任意で、グレード3以上、長期にわたるグレード3以上、またはグレード4もしくは5の神経毒性である、態様132の方法。

134. 対象が、化合物の投与後に毒性、任意で血液毒性を示す場合には、前記化合物の投

50

与が停止され、かつ／または前記サイクリングレジメンが改変される、態様20～133のいずれか1つの方法。

135. 前記毒性が、重度の好中球減少症、任意で、発熱性好中球減少症、長期にわたるグレード3以上の好中球減少症から選択される、態様134の方法。

136. 前記化合物の投与が、対象がもはや毒性を示さなくなった後に再開される、態様134または135の方法。

137. 前記サイクリングレジメンが、化合物の投与が再開された後に改変される、態様136の方法。

138. 前記改変されたサイクリングレジメンが、低減した量の化合物を投与すること、および／または化合物の投与の頻度を減少させることを含む、態様134～137のいずれか1つの方法。

10

139. 前記改変されたサイクリングレジメンが、低減した量の化合物を投与することを含む、態様134～138のいずれか1つの方法。

140. 前記化合物の用量が低減され、低減した量が、1週当たり5日間以下の、1日当たり1 mgまたは約1 mgから、2 mgまたは約2 mgである、態様139の方法。

141. 前記低減した量が、1週当たり5日間以下の、1日当たり1 mgもしくは約1 mgまたは2 mgもしくは約2 mgである、態様140の方法。

142. 前記サイクリングレジメンが、化合物の投与が再開された後に改変されない、態様136の方法。

143. 前記サイクリングレジメンが、1週当たり5日間以下の、1日当たり約2 mg以下の化合物の投与を含む、態様142の方法。

20

144. 前記サイクリングレジメンが、1週に5日間以下の、1日当たり1 mgまたは約1 mgの化合物の投与を含む、態様143の方法。

145. 前記化合物が、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-ジオンの溶媒和物であるかまたはそれを含む、態様1～144のいずれかの方法。

146. 前記化合物が、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-ジオンの水和物であるかまたはそれを含む、態様1～144のいずれかの方法。

147. 前記化合物が、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-ジオンの薬学的に許容される塩であるかまたはそれを含む、態様1～144のいずれかの方法。

30

148. 前記化合物が、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-ジオンであるかまたはそれを含む、態様1～144のいずれかの方法。

149. 前記化合物が、経口で投与される、態様20～148のいずれかの方法。

150. 前記化合物の投与が、

対象における組換え受容体発現T細胞において消耗表現型を逆転させる；

対象における組換え受容体発現T細胞において消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；

または、対象における組換え受容体発現T細胞において消耗表現型のレベルもしくは程度を低減させる；または

40

消耗表現型を有する、対象における組換え受容体発現T細胞の総数のパーセンテージを低減させる、

態様51～149のいずれかの方法。

151. 前記化合物の投与の開始が、T細胞療法の投与に引き続いて行われ、化合物の投与またはその開始後に、対象が、該対象における組換え受容体発現T細胞の抗原特異的または腫瘍特異的な活性または機能の回復または救出を示し、任意で、該回復、救出、および／または該化合物の投与の開始が、対象におけるまたは対象の血液における組換え受容体発現T細胞が消耗した表現型を示した後の時点である、態様22～149のいずれかの方法。

152. 前記化合物の投与が、

(a) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化

50

化合物の該投与の非存在下と比較して、前記組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞の、抗原特異的なもしくは抗原受容体により駆動される活性の増加をもたらす；または

(b) 抗原に対するもしくは抗原受容体特異的作用物質に対するT細胞の曝露後に、該化合物の該投与の非存在下と比較して、前記組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む対象におけるナイーブなもしくは消耗していないT細胞のT細胞において、消耗表現型の始まりを防止する、抑制する、もしくは遅らせる；または

(c) 対象において、該対象の該投与の非存在下と比較して、前記組換え受容体を発現するT細胞を任意で含む消耗したT細胞において、消耗表現型を逆転させる

のに有効な量、頻度、および／または継続期間での投与を含む、態様22～149のいずれかの方法。

10

153. 前記化合物の投与が、

(i) 前記活性の増加をもたらす、および

(ii) 前記消耗表現型の前記始まりを防止する、抑制する、または遅らせる、かつ／または前記消耗表現型を逆転させる

のに有効な量、頻度、および／または継続期間での投与を含む、態様152の方法。

154. 前記対象におけるT細胞が、前記組換え受容体を発現するT細胞を含み、かつ／または前記抗原が、標的抗原である、態様152または153の方法。

155. T細胞またはT細胞の集団に関する消耗表現型が、

1つまたは複数の消耗マーカー、任意で2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの消耗マーカーの、1つもしくは複数のT細胞上の表面発現のレベルもしくは程度、または表面発現を示すT、該T細胞の集団のパーセンテージの、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した増加；または

20

抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露時の、該T細胞またはT細胞の集団によって示される活性のレベルまたは程度の、同じ条件下の参照T細胞集団と比較した減少を含む、態様150～154のいずれかの方法。

156. 前記レベル、程度、またはパーセンテージの増加が、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい、態様155の方法。

30

157. 前記レベル、程度、またはパーセンテージの減少が、1.2倍もしくは約1.2倍、1.5倍もしくは約1.5倍、2.0倍もしくは約2.0倍、3倍もしくは約3倍、4倍もしくは約4倍、5倍もしくは約5倍、6倍もしくは約6倍、7倍もしくは約7倍、8倍もしくは約8倍、9倍もしくは約9倍、10倍もしくは約10倍、またはそれ以上よりも大きい、態様155の方法。

158. 前記参照T細胞集団が、任意で、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する同じ対象由来の、または対象と同じ種の、消耗していない表現型を有することが既知のT細胞の集団であるか、ナイーブT細胞の集団であるか、セントラルメモリーT細胞の集団であるか、またはステムセントラルメモリーT細胞の集団である、態様155～157のいずれかの方法。

40

159. 前記参照T細胞集団が、(a) 消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象の血液から単離されたバルクT細胞を含む対象に合った集団であり、任意で、該バルクT細胞が、組換え受容体を発現しない、かつ／または(b) 組換え受容体を発現するT細胞の用量の投与を受ける前に、消耗した表現型を有する1つまたは複数のT細胞が由来する対象から得られる、

態様155～158のいずれかの方法。

160. 前記参照T細胞集団が、対象に対するその投与の前の、T細胞療法の試料を含む組成物、または組換え受容体を発現するT細胞を含む薬学的組成物であり、任意で、該組成物が、凍結保存された試料である、

50

態様155～158のいずれかの方法。

161. 前記1つまたは複数の消耗マーカーが、阻害性受容体である、態様155～160のいずれかの方法。

162. 前記1つまたは複数の消耗マーカーが、PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA、およびTIGITの中から選択される、態様155～161のいずれかの方法。

163. 前記活性が、増殖、細胞傷害性、または炎症性サイトカインの1つもしくは組み合わせの産生のうちの1つまたは複数であり、任意で、該サイトカインの1つもしくは組み合わせが、IL-2、IFN-ガンマ、およびTNF-アルファからなる群より選択される、態様155～162のいずれかの方法。

164. 前記抗原または抗原受容体特異的作用物質に対する曝露が、抗原または抗原受容体特異的作用物質、任意で、組換え受容体に結合する作用物質とのインキュベーションを含み、該抗原が、任意で標的抗原である、

態様155～163のいずれかの方法。

165. 前記抗原または抗原受容体特異的作用物質が、抗原発現標的細胞、任意で、前記疾患、障害、または病態の細胞を含む、態様164の方法。

166. 前記標的抗原が、ヒト抗原である、態様2および13～165のいずれかの方法。

167. 前記対象が、ヒトである、態様1～166のいずれかの方法。

168. 前記組換え抗原受容体が、標的抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体である、態様1～167のいずれかの方法。

169. 前記キメラ抗原受容体（CAR）が、標的抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、態様17または態様168の方法。

170. 前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖、任意でヒトCD3-ゼータ鎖のシグナル伝達ドメインを含む、態様169の方法。

171. 前記キメラ抗原受容体（CAR）が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、態様169または態様170の方法。

172. 前記共刺激シグナル伝達領域が、CD28または4-1BB、任意でヒトCD28またはヒト4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、態様171の方法。

173. 共刺激ドメインが、ヒト4-1BBのシグナル伝達ドメインであるかまたはそれを含む、態様171または態様172の方法。

174. 前記CARが、標的抗原に特異的なscFv；膜貫通ドメイン；任意で、4-1BB、任意でヒト4-1BBであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン；および、任意で、CD3ゼータシグナル伝達ドメイン、任意でヒトCD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含み；かつ任意で、該CARが、膜貫通ドメインとscFvとの間にスペーサーをさらに含む；

前記CARが、順番に、標的抗原に特異的なscFv；膜貫通ドメイン；任意で、4-1BBシグナル伝達ドメイン、任意でヒト4-1BBシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン；および、任意で、CD3ゼータシグナル伝達ドメイン、任意でヒトCD3ゼータシグナル伝達ドメインである、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；または

前記CARが、順番に、標的抗原に特異的なscFv；スペーサー；膜貫通ドメイン、任意で、4-1BBシグナル伝達ドメインである、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意で、CD3ゼータシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む、態様17および168～173のいずれかの方法。

175. 遺伝子操作されたT細胞の用量が、 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8$ または約 $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ または約 $1 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ または約 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $1 \times 10^7 \sim 2.$

10

20

30

40

50

5×10^8 または約 $1 \times 10^7 \sim 2.5 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞、 $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ または約 $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ の総CAR発現T細胞（それぞれ両端の値を含む）を含む、態様21～174のいずれかの方法。

176. 遺伝子操作されたT細胞の用量が、少なくとも 1×10^5 もしくは少なくとも約 1×10^5 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^5 もしくは少なくとも約 2.5×10^5 のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^5 もしくは少なくとも約 5×10^5 のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^6 もしくは少なくとも約 1×10^6 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^6 もしくは少なくとも約 2.5×10^6 のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^6 もしくは少なくとも約 5×10^6 のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^7 もしくは少なくとも約 1×10^7 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^7 もしくは少なくとも約 2.5×10^7 のCAR発現細胞、少なくとも 5×10^7 もしくは少なくとも約 5×10^7 のCAR発現細胞、少なくとも 1×10^8 もしくは少なくとも約 1×10^8 のCAR発現細胞、少なくとも 2.5×10^8 もしくは少なくとも約 2.5×10^8 のCAR発現細胞、または少なくとも 5×10^8 もしくは少なくとも約 5×10^8 のCAR発現細胞を含む、態様21～175のいずれかの方法。

10

177. 遺伝子操作されたT細胞の用量が、 5×10^7 または約 5×10^7 の総CAR発現T細胞を含む、態様21～176のいずれかの方法。

178. 遺伝子操作されたT細胞の用量が、 1×10^8 または約 1×10^8 のCAR発現細胞を含む、態様21～177のいずれかの方法。

179. 細胞の用量が、非経口的に、任意で静脈内に投与される、態様21～178のいずれかの方法。

20

180. 前記T細胞が、対象から得られた初代T細胞である、態様21～179のいずれかの方法。

181. 前記T細胞が、対象に対して自家である、態様21～180のいずれかの方法。

182. 前記T細胞が、対象に対して同種である、態様21～180のいずれかの方法。

183. 遺伝子操作されたT細胞の用量が、CARを発現するCD4+ T細胞およびCARを発現するCD8+ T細胞を含み、用量の投与が、複数の別々の組成物を投与することを含み、該複数の別々の組成物が、CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞の一方を含む第1の組成物と、CD4+ T細胞またはCD8+ T細胞の他方を含む第2の組成物とを含む、態様21～182のいずれかの方法。

184. 前記投与の前に、対象が、フルダラビンおよび／またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法でプレコンディショニングされている、態様21～183のいずれか1つの方法。

30

185. 前記投与の直前に、フルダラビンおよび／またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法を対象に投与する工程をさらに含む、態様21～184のいずれか1つの方法。

186. 前記リンパ球枯渇療法が、約 $200 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ 、任意で 300 mg/m^2 もしくは約 300 mg/m^2 （両端の値を含む）のシクロホスファミド、および／または約 $20 \sim 40 \text{ mg/m}^2$ 、任意で 30 mg/m^2 のフルダラビンの、2～4日間、任意で3日間の毎日の投与を含む、または、前記リンパ球枯渇療法が、約 500 mg/m^2 のシクロホスファミドの投与を含む、態様184または態様185の方法。

40

187. 前記リンパ球枯渇療法が、 300 mg/m^2 または約 300 mg/m^2 のシクロホスファミドおよび約 30 mg/m^2 のフルダラビンの、3日間毎日の投与を含む；かつ／または前記リンパ球枯渇療法が、 500 mg/m^2 または約 500 mg/m^2 のシクロホスファミドおよび約 30 mg/m^2 のフルダラビンの、3日間毎日の投与を含む、態様184～186のいずれか1つの方法。

188. 前記方法に従って処置された対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ月超にわたって、永続的であるか、またはCRを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、もしくは95%において永続的である、完全奏効（CR）を達成し；かつ／または

6ヶ月までにCRを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、または95%が、3ヶ月

50

もしくは3ヶ月超および／または6ヶ月もしくは6ヶ月超および／または9ヶ月超よりも長くにわたって、奏効のままであり、CRのままであり、かつ／または生存しているかもしくは憎悪を伴わずに生存している；ならびに／または
前記方法に従って処置された対象の少なくとも50％、少なくとも60％、または少なくとも70％が、客観的奏効（OR）を達成し、任意で、該ORが、6ヶ月もしくは6ヶ月超または9ヶ月もしくは9ヶ月超にわたって、永続的であるか、またはORを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、もしくは95％において永続的であり；かつ／または
6ヶ月までにORを達成する対象の少なくとも60、70、80、90、または95％が、3ヶ月もしくは3ヶ月超および／または6ヶ月もしくは6ヶ月超よりも長くにわたって、奏効のままであるか、または生存している、
態様20～187のいずれかの方法。

10

189. 以下を含む、キット：

(a) 標的抗原に結合する組換え抗原受容体を発現するT細胞の用量を含む、T細胞療法；ならびに

(b) サリドマイド類似体；サリドマイド誘導体；セレブロン（CRBN）とおよび／またはCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体の1つまたは複数のメンバーと相互作用しかつ／またはそれに結合する化合物；イカロス（IKZF1）の阻害剤；アイオロス（IKZF3）の阻害剤；ならびにイカロス（IKZF1）および／またはアイオロス（IKZF3）のユビキチン化および／または枯渇および／または分解を増強するかまたは促進する化合物からなる群より選択される、免疫調節化合物；ならびに

20

(c) 態様1～187のいずれかの方法に従って、該化合物および／または該T細胞療法を投与するための、指示書。

【実施例】

【0621】

VIII. 実施例

以下の実施例は、単に例証目的で含まれるのであって、本発明の範囲を限定することを意図しない。

【0622】

実施例1 レナリドミドの存在下または非存在下でBCMA発現標的細胞株と共にインキュベーションした後の抗BCMA CAR-T細胞の細胞溶解活性およびサイトカイン産生
健康なドナー由来の白血球アフェレーシス試料から免疫親和性ベースの富化によりT細胞を単離した。単離された細胞に、様々な例示的な抗BCMA CARのうち1つをコードするウイルスベクターを形質転換した。各抗BCMA CARは、ヒト抗BCMA scFv、スパーサー領域、CD28膜貫通ドメイン、4-1BB由来細胞内共シグナル伝達配列、およびCD3-ゼータ由来細胞内シグナル伝達ドメインを含有していた。ウイルスベクター構築物は、さらに切断型EGFR（EGFRt）をコードし、EGFRtは、CAR発現に関する代替マーカーとして役立った。EGFRtコード領域はT2Aスキップ配列によりCAR配列から分離されていた。形質導入後、細胞を拡大増殖させ、結果として生じた組成物を凍結保存により凍結した。

30

【0623】

凍結した抗BCMA CAR T細胞を解凍し、レナリドミドの存在下または非存在下でBCMA発現標的細胞と共に共培養した後で、様々な応答について評価した。2つの異なるBCMA発現標的多発性骨髄腫細胞株RPMI-8226またはOPM-2を使用して、標的細胞の殺滅およびサイトカイン産生を評価するためのインビトロアッセイを行った。図1Aは、RPMI-8226およびOPM-2を含む例示的な多発性骨髄腫細胞株を抗BCMA抗体で染色した後のフローサイトメトリーにより評価した表面BCMA発現を示すものである。点線は、抗BCMA抗体で染色されたBCMA陰性細胞株のバックグラウンドを示す。MFIは、中央蛍光強度である。両方の細胞株についてBCMAの発現は比較的低かった（Lee et al. (2016) Br J Haematol. 174:911-922を参照されたい）。RPMI-8226は、OPM-2と比較してレナリドミドに対する感受性が高いことが示されている（それぞれ6.43および37.4

40

50

μM) (Wellcome Sanger Institute. Genomics of drug sensitivity in cancer. www.cancerrxgene.org/translation/Drug/1020。2018年2月7日にアクセス)。

【0624】

A. RPMI-8226

1. 細胞溶解活性

BCMA発現標的細胞株 (RPMI-8226) の細胞を、ヒト抗BCMA scFvを有するCARを発現している例示的な抗BCMA CAR T細胞と共に、0.3:1のエフェクター対標的細胞 (E:T) 比で1 μMもしくは10 μMレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下 (ビヒクル) においてインキュベートした。それぞれ10 μMまたは1 μMレナリドミドの存在下または非存在下 (ビヒクル) において、CARを発現していないT細胞と一緒に共培養 (模擬) または標的細胞のみによる培養 (CAR Tなし) を対照として使用した。各条件からの細胞を三つ組で蒔いた。

10

【0625】

標的RPMI-8226細胞をNucLight Red (NLR) で標識して、顕微鏡観察による追跡を可能にした。赤色蛍光シグナル (Incucyte (登録商標) Live Cell Analysis System, Essen Bioscience使用) によって決定される6日間にわたる生存標的細胞の喪失を測定することによって細胞溶解活性を評価した。標的細胞数を各培養の開始時の細胞数で割ることにより、正規化標的細胞数を生成した。時間に対する正規化標的細胞数についての曲線下面積 (AUC) を測定し、0%値 (標的細胞のみ) および100%値 (ビヒクル対照において標的細胞と共培養されたCAR+ T細胞) を規定することによってAUCの逆数 (1/AUC) 値を正規化することにより、標的殺滅のパーセンテージを評価した。

20

【0626】

示すように、レナリドミドの非存在下での抗BCMA CAR+ T細胞と一緒に標的細胞のインキュベーションと比較して (図1Bにおいて100%に設定)、1 μM (図1C) または10 μM (図1B、1C) のレナリドミドの存在下での共培養は、共培養6日目までに抗BCMA CAR+ T細胞による標的細胞の殺滅をより大きな程度生じた。図1Cに示すように、細胞溶解活性に対するレナリドミドの認められた効果は、用量反応性あり、培養約50時間後まで出現しない遅延型であった。これらの結果は、最初の活性化の後でCAR-T細胞の連続する機能および/または生存 (消耗または細胞死を予防することなどによる) を促進することに果たすレナリドミドの役割と一致した。それぞれ異なるscFv結合ドメインを有するいくつかの他の抗BCMA CARを発現するように操作された細胞について、類似の結果が認められた。

30

【0627】

2. サイトカインの産生/蓄積

抗BCMA CAR T細胞を、10 μMレナリドミドの存在下または非存在下においてBCMA発現標的細胞株RPMI-8226の細胞と共に0.3:1のエフェクター対標的細胞 (E:T) 比でインキュベートした後に、培養上清中の様々なサイトカインのレベルを評価した。抗BCMA CARを発現していないT細胞の培養物 (模擬) を対照として使用した。培養開始の48時間後に、培養上清中のIL-2 (図2A)、IFNγ (図2B)、およびTNF-α (図2C) の量を評価した。図2A~2Cに示すように、レナリドミドの存在は、CAR依存性サイトカイン産生および/または抗BCMA CAR T細胞標的細胞と抗原特異的標的細胞との共培養後の蓄積における増加に関連した。これらの結果は、CAR介在エフェクター機能の促進に果たすレナリドミドにとっての役割と一致した。類似の結果が、それぞれ異なるscFv結合ドメインを有する様々な他の抗BCMA CARを発現している細胞で類似の結果が認められた。

40

【0628】

B. OPM-2

3. 細胞溶解活性

標的OPM-2多発性骨髄腫細胞を、0.01 μM、0.1 μM、1.0 μMもしくは10 μMレナリ

50

ドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下において、例示的な抗BCMA CAR) を発現しているヒトT細胞 (4人の異なる独立したドナーから単離) と共に1:1のエフェクター対標的細胞 (E:T) 比で7日間インキュベートした。OPM-2細胞をNucLight Red (NLR) で標識して、実質的に上記のように顕微鏡観察による標的細胞の追跡を可能にした。インキュベーションの終わりに生存標的細胞の喪失を測定することによって細胞溶解活性を評価した。レナリドミドの非存在下でインキュベートされた培養物について認められた細胞溶解活性の程度をベースラインとして100%に設定した。結果を図3Aに示す。レナリドミドの添加は、OPM-2標的細胞に対する抗BCMA CAR+ T細胞の細胞溶解活性を用量依存的に増強することが認められた。それぞれ異なるscFv結合ドメインを有する種々の抗BCMA CARを発現しており、かつ／または種々のドナーからの細胞を使用して操作されたものを含む、他の抗BCMA CAR発現T細胞で類似の結果が認められた。

10

【0629】

4. サイトカイン

4人の独立したドナーから産生された抗BCMA CAR T細胞を、0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ Mもしくは10 μ Mレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下 (ベースライン、100%に設定) において、BCMA発現標的細胞株OPM-2と共に、1:1のエフェクター対標的細胞 (E:T) 比でインキュベートした。培養24時間後に、培養上清中のIFN γ (図3B)、IL-2 (図3C)、およびTNF- α (図3D) の存在を評価した。図3B~3Dに示すように、レナリドミドは、抗原刺激抗BCMA CAR+ T細胞によるサイトカイン産生および／または蓄積を用量依存的に増強することが認められた。

20

【0630】

C. 複数のドナー由来抗BCMA CAR+ T細胞からの活性の比較

別の試験において、様々な濃度のレナリドミド (0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ Mもしくは10 μ Mレナリドミド) の存在下またはレナリドミドの非存在下において、代表的な健康なドナーおよび多発性骨髄腫の患者 (患者はボマリドミド不応性) 由来の抗BCMA CAR T細胞を蛍光標識OPM-2標的細胞と共に0.3:1のエフェクター対標的細胞 (E:T) 比で6~7日間インキュベートした。赤色蛍光細胞の喪失により細胞溶解活性を測定した。サイトカイン産生を評価するために、様々な濃度のレナリドミド (0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ Mもしくは10 μ Mレナリドミド) の存在下またはレナリドミドの非存在下において健康なドナーおよび多発性骨髄腫患者由来の抗BCMA CAR-T細胞を蛍光標識OPM-2標的細胞と共に1:1のエフェクター対標的細胞 (E:T) 比で共培養した。24時間後に、培地を採取して、IFN γ およびIL-2の存在を評価した。2回の実験の平均である図3Eに示す結果は、抗原特異的抗BCMA CAR-T細胞溶解活性およびサイトカイン産生というレナリドミドにより濃度依存的に増加することが認められたというものである。

30

【0631】

上記試験を追加的に2人の健康なドナー由来の細胞から生成した抗BCMA CAR+ T細胞に拡張した。OPM-2発現多発性骨髄腫細胞株およびRPMI-8226 BCMA発現多発性骨髄腫細胞株の両方に対する、3人の健康なドナーおよび1人のIMiD不応性患者 (患者ドナーはボマリドミド不応性) からの抗BCMA CAR+ T細胞の活性を比較した。細胞溶解活性およびサイトカイン産生 (IFN γ 、IL-2およびTNF- α) を実質的に上記のようにアッセイした。ビヒクル対照と比べたサイトカインレベルにおける絶対変化を計算した。各ドナーにおいて2~3回実験を行った。

40

【0632】

レナリドミド濃度が増大すると、決定 (titrate) されるOPM-2標的細胞に対する抗BCMA CAR T細胞溶解活性が増大することが、すべてのドナーにわたり認められた ($P=6.2 \times 10^{-5}$) (図3F)。図3Fに示すように、RPMI-8226を用いた共培養ではCAR T細胞溶解活性に対するレナリドミドの処理効果は、ドナー依存性であるように見え、患者ドナーは、細胞溶解活性の有意な増加を示した ($P=1.9 \times 10^{-8}$)。加えて、すべてのCAR Tドナーは、OPM-2細胞との共培養でレナリドミド濃度依存的にIFN- γ 、IL-2、およびTNF- α の産生が有意に増加していた ($P<0.002$ 、図3G)。RPMI-8226共培養物中の

50

CAR発現T細胞によるサイトカイン産生も、レナリドミドによる処置を受けたすべてのドナーおよびサイトカインにわたり有意に増加した ($P < 0.003$ 、図3H)。

【0633】

実施例2 連続再刺激によるCAR-T細胞の拡大増殖および抗原特異的機能に対するレナリドミドの効果

A. CAR-T細胞の拡大増殖

繰り返しラウンドの抗原刺激後にCAR T細胞が拡大増殖し、抗原特異的機能をエクスビボで示す能力は、細胞のインビボ機能および／またはインビボ存続能と相関することができ(例えば、投与後および抗原との遭遇に対して最初に活性化した後)(Zhao et al. (2015) Cancer Cell, 28:415-28)。上記のように生成した抗BCMA CAR+ T細胞を三つ組で96ウェルプレート上に細胞 1×10^5 個／ウェルで蒔いた。照射したBCMA発現標的細胞(MM1.S細胞)を様々な濃度($0.01 \mu\text{M}$ 、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $1.0 \mu\text{M}$ または $10 \mu\text{M}$)のレナリドミドの存在下または非存在下において1:2のエフェクター対標的(E:T)比で添加した。

10

【0634】

3~4日毎に(新しいラウンドの開始毎に)、CAR T細胞を計数した。次に細胞を収集し、同濃度のレナリドミドを新たに添加した新鮮培地に細胞および適用可能な場合は新たに解凍し新たに照射した標的細胞を、最初の播種密度で再び蒔いた。31日の培養期間中に8ラウンドの刺激を行った。一部のラウンドについて、再播種時にフローサイトメトリーにより表現型マーカーについて細胞を評価した。

20

【0635】

例示的な結果を図4Aに示す。示すように、レナリドミドを有しないウェルと比較して、すべての濃度のレナリドミドについて14日目までに抗BCMA CAR T細胞の増殖増加が認められた。6人の異なるドナーのうち1人に由来するT細胞にCARを導入することによりそれぞれ生成した抗BCMA CAR+ T細胞の様々な組成物に対してアッセイを行った。CARを発現するように操作された6人の異なる独立したドナーからの細胞にわたりアッセイを行った。各ドナーについて、 $0.1 \mu\text{M}$ 濃度のレナリドミドでCAR-Tの拡大増殖に増加または無変化が認められた。図4Bは、2つの異なるヒト抗BCMA CARを発現するように操作された細胞が、レナリドミドの存在下または非存在下において複数ラウンドの標的細胞刺激に供された類似のアッセイの結果を示すものである。示すように、培養物中のレナリドミドの存在は、両方の細胞集団における拡大増殖を21日目から28日目の間に始まって増加させることが認められた。結果は、レナリドミドが同族抗原と繰り返し遭遇した後で連続的なCAR+ T細胞拡大増殖および／または生存を促進することができるという結論と一致した。

30

【0636】

B. CAR-T細胞数、サイトカイン産生、および活性化

上記のように生成した、 $0.1 \mu\text{M}$ レナリドミドまたはビヒクル対照の存在下において3人のドナー由来の抗BCMA CAR+ T細胞を、照射したBCMA発現標的細胞(MM1.S細胞)と共に1:2のエフェクター対標的(E:T)比で96ウェルプレート上に三つ組で蒔いた。培養条件を3~4日毎にリセットした。再播種は28日間または細胞数が $< 50,000$ 個になるまで維持した。3人のドナーにおいて実験を三つ組で行った。サイトカインレベル($\text{IFN}\gamma$ 、IL-2、および $\text{TNF-}\alpha$)を5、8、および15日目の再播種の24時間後に評価した。4、7、および14日目に収集した細胞に関してCAR-T細胞の活性化をCD25についてのフローサイトメトリーにより測定した。

40

【0637】

図5Aは、各再刺激時点についての抗BCMA CAR+ T細胞の細胞数(予測集団倍加)を示すものである。「x」は、アッセイで再播種するには細胞が不十分であることを示す。結果により、標的細胞による28日にわたる繰り返し刺激後に、レナリドミドで処置された3人のCAR Tドナー全員が、対照と比べて予測細胞数が増大したことが示された($P < 0.003$)。図5Bは、CD25の中央蛍光強度(MFI)(生存 $\text{CD}3^+$ CAR+にゲート設定)を

50

示し、図5Cは、播種した細胞数について正規化したサイトカイン産生を示す。増加した細胞数は、CAR TのCD25発現における有意な増加 ($P < 3.4 \times 10^{-4}$; 図5B) ならびに培地中のIL-2、IFN- γ 、およびTNF- α 産生における有意な増加 ($P < 0.5$; 図5C) と関連した。結果により、抗BCMA CAR-T細胞の数、サイトカイン産生、および活性化がインビトロの繰り返し刺激後にレナリドミドにより増大したことが示された。

【0638】

実施例3 3D骨髄腫モデルにおけるBCMA CAR-Tの増殖および活性化に対するレナリドミドの効果

三次元 (3-D) ヒトBCMA発現組織微小環境の状況における細胞機能を評価するために、再構成した骨髄 (rBone (商標)) (zPREDICTA, San Jose, CA) にBCMA発現RPMI-8226を包埋した。別の例示的なヒト抗BCMA CARを発現している20,000個のT細胞 (またはCARを発現していない模擬T細胞) を1.0 μ Mレナリドミドの存在下または非存在下において3Dモデルでインキュベートした。

【0639】

2または7日後に、細胞を単離し、フローサイトメトリーによりCD3、CD25、CD4、およびCD8の表面発現について評価した。図6Aに示すように、レナリドミドの存在は、抗BCMA CAR+ T細胞と一緒に培養物中に7日目でCD3+細胞の総数に増大を生じることが認められた。レナリドミドの存在下で、CD4+ T細胞集団 (図6B) およびCD8+ T細胞集団 (図6C) でのCD25+発現における増大も認められた。結果は、抗原発現腫瘍微小環境においてレナリドミドが抗BCMA CAR+ T細胞の拡大増殖、生存および／または機能の増大を促進できるという結論と一致した。

【0640】

実施例4 インビボCAR T細胞機能に対するレナリドミドの効果

単独またはレナリドミドと組み合わせた抗BCMA CAR T細胞の抗腫瘍効果を2つの異なるBCMA発現マウス腫瘍モデル、すなわちRPMI 8226ヒト多発性骨髄腫異種移植マウスモデル (皮下移植モデル) およびOPM-2ヒト多発性骨髄腫異種移植マウスモデル (同所性骨髄モデル) で評価した。

【0641】

A. RPMI-8226モデル

マウスに 5×10^6 個のRPMI-8226細胞を皮下 (s.c.) 注射し、腫瘍体積を約150 mm³に成長させた。0日目に、最適以下の (低) 用量の抗BCMA CAR+ T細胞を含有する組成物 (本質的に上記のように、ヒトドナー対象の試料由来の細胞に形質導入することにより生成) をマウスに静脈内投与した (対照として使用したCAR (模擬) を発現していないT細胞の類似組成物と共に)。具体的には、組成物は、約 5×10^5 個のCAR+ (または模擬) CD4+ T細胞および 5×10^5 個のCAR+ (または模擬) CD8+ T細胞を含有していた。T細胞を単独で、またはd=0に (T細胞の投与と一緒に) 開始し21日目まで継続して25 mg/kgで腹腔内 (i.p.) に毎日投与したレナリドミドと組み合わせて、マウスに養子移入した。別の対照群では、T細胞の投与なしに、マウスにレナリドミドを単独で投与した。腫瘍体積および動物の生存期間を試験全体にわたりモニタリングした。血漿BCMAレベルおよびIFN-ガンマレベルのため、ならびにCAR+ T細胞の薬物動態 (PK) 評価のために後眼窩 (RO) から毎週採血した。

【0642】

図7Aに個別の動物についての腫瘍体積の測定を示すが、レナリドミドおよび低用量の抗BCMA CAR+ T細胞の組み合わせ投与は、レナリドミドまたは抗BCMA CAR+ T細胞単独で処置されたマウスと比較して遅い腫瘍成長を生じることが認められた。認められた効果は、毎日のレナリドミドの最終投与に続く (すなわち21日目の後の) 時点を含む、より遅い時点で最も明らかであった。結果は、長期間持続および／または機能するT細胞の能力を増大させるレナリドミドの能力と一致する。

【0643】

図7Bに示すように、レナリドミドおよび抗BCMA CAR+ T細胞で処置されたマウスは、

10

20

30

40

50

その他の処置群と比較して生存期間の増大を示した。抗BCMA CAR+ T細胞およびレナリドミドを投与されたマウスの平均生存期間 (ms) は、85日であった (38~43.5日の平均生存期間を示したその他の処置群と比較して2倍)。

【0644】

追加的に、各動物の末梢血中のCD4+ CAR+ T細胞、CD8+ CAR+ T細胞および非CAR T細胞の数を7、14、21および34日目に決定した。CD4+ CAR T細胞および非CAR T細胞の数をそれぞれ図8Aおよび8E (7および14日目) に、ならびにそれぞれ図8Bおよび8F (21および34日目) に示す。CD8+ CAR T細胞および非CAR T細胞の数をそれぞれ図8Cおよび8G (7および14日目) ならびにそれぞれ図8Dおよび8H (21および34日目) に示す。示すように、抗BCMA CAR+ T細胞とレナリドミドとの組み合わせの投与を受けたマウスにおいて、その他の処置群と比較して36日目に血液中のCD4+ CAR+ T細胞およびCD8+ CAR+ T細胞 (非CAR+ T細胞ではなく) の数における増加が認められた。

10

【0645】

B. OPM-2モデル

i. 試験1

OPM-2細胞を使用するマウス同所性腫瘍モデルにおいて、抗BCMA CAR Tと組み合わせたレナリドミドの効果も評価した。ホタルルシフェラーゼを形質移入された 2×10^6 個のOPM2 (多発性骨髄腫) 細胞 (OPM2-ffluc) をマウス (NOD.Cg-PrkdcscidIL-2rgtm1Wjl/SzJマウス (NSG; Jackson Labs)) に静脈内 (i.v.) 注射した。腫瘍を13日間生着させ、その後 (CAR-T細胞の投与の14日前に) ステージ分類を行い、生物発光イメージングを使用して検証した。以下のように、および表E1にまとめるように、様々な処置群でマウスに1種または複数種の組成物を投与した。

20

【0646】

一部の群には、(A) -1日目 (CAR+ T細胞の投与の1日前) (レナリドミド (A)) ; または (B) 14日目 (CAR+ T細胞の投与開始の14日後) (レナリドミド (B)) のいずれかに開始して、どちらの場合も試験期間にわたり毎日、リン酸緩衝食塩水中10mg/kgのレナリドミドを腹腔内注射により投与した。CAR+ T細胞を投与した群では、抗BCMA CAR (ヒトドナー対象の試料由来の細胞に本質的に上記のように形質導入することにより生成した) を、0日目に (腫瘍細胞の注射の14日後) 5×10^5 個 (低) または 1×10^6 個 (高) のCAR発現T細胞のいずれかの用量で投与した。表E1に投薬レジメンをまとめる。

30

【0647】

(表E1) 試験デザイン

40

50

群番号	群の説明	投与したCAR-T細胞 (またはモック 形質導入された T細胞)
1	腫瘍のみ	0
2	モック (高)	(1×10^6)
3	レナリドミド(A)	n/a
4	レナリドミド(B)	n/a
5	モック+レナリドミド (A)	(1×10^6)
6	モック+レナリドミド (B)	(1×10^6)
7	抗BCMA CAR+ T細胞(高)	1×10^6
8	抗BCMA CAR+ T細胞(低)	5×10^5
9	抗BCMA CAR+ T細胞(高)+ レナリドミド (A)	1×10^6
10	抗BCMA CAR+ T細胞(低)+ レナリドミド (A)	5×10^5
11	抗BCMA CAR+ T細胞(高)+ レナリドミド (B)	1×10^6
12	抗BCMA CAR+ T細胞(低)+ レナリドミド (B)	5×10^5

10

20

【0648】

様々な群間で動物における腫瘍負荷量をCAR+ T細胞の投与の39日後まで生物発光イメージングによりモニタリングした。生物発光イメージングのために、マウスに、PBS中に再懸濁したルシフェリン基質 (CaliperLife Sciences, Hopkinton, MA) ($15 \mu\text{g/g}$ 体重) の腹腔内 (i.p.) 注射を行った。全光子束 (光子/s) を各時点で決定した。

【0649】

図9Aおよび図9Bは、高 (1×10^6 個; 図9A) または低 (5×10^5 個; 図9B) のCAR+ T細胞用量の存在下または非存在下で-1日目に開始したレナリドミドの毎日処置 (レナリドミドA) を受けたマウスにおける46日目までの腫瘍負荷量の結果を示すものである。図9Cは、53日目までの個別の動物の腫瘍負荷量についてのプロットを示すものである。図9Dは、高い方のCAR+用量を-1日目のレナリドミド (レナリドミドA) と共に投与された個別の動物についてのプロットおよび腫瘍イメージングの結果 (CAR+細胞投与の46日後) を示すものである。図9Eは、高い方のCAR+用量を-1日目のレナリドミド (レナリドミドA) なしに投与された個別の動物についてのプロットおよび腫瘍イメージングの結果 (CAR+細胞投与の46日後) を示すものである。星印は、プロットに表示した時点での個別の動物の死亡または 殺を示す。示すように、レナリドミドの追加は、両方のCAR+ T細胞用量でCAR+ T細胞を投与されたマウスにおける腫瘍成長の減速および腫瘍負荷量の低下を生じることが認められた。

30

【0650】

図9Fおよび図9Gは、高 (1×10^6 個、図9F) または低 (5×10^5 個、図9G) CAR+ T細胞用量の存在下または非存在下で、CAR+T 投与の14日後に開始して (図9Fおよび9Gの垂直線) レナリドミド (レナリドミドB) を投与されたマウスについて試験中の時点における腫瘍負荷量の結果を示すものである。図9Hは、53日目までの個別の動物の腫瘍負荷量のプロットを示すものである。図9Iは、高い方のCAR+用量を-1日目のレナリドミド (レナリドミドA) と共に投与された個別の動物についてのプロットおよび腫瘍イメージングの結果 (CAR+細胞投与の46日後) を示すものである。図9Jは、高い方のCAR+用量を-1日目のレナリドミド (レナリドミドA) なしに投与された個別の動物についてのプロットおよび腫瘍イメージングの結果 (CAR+細胞投与の46日後) を示すものである。示すように、レナリドミドは、単独では腫瘍成長または腫瘍負荷量を低下させること

40

50

が認められなかったのに対し、レナリドミドの追加により、両方の用量のCAR-T細胞を投与されたマウスにおいて腫瘍成長の減速および腫瘍負荷量の低下の傾向が生じ、高い方（ 1×10^6 個）用量のCAR+ T細胞に関しては、CAR-T細胞を注射した30～40日後に始まる明らかな差が認められた。この用量で、レナリドミドの併用は、-1日目に与えられても、または遅れて投薬されても、腫瘍の成長を遅延させることが認められた。

【0651】

試験中の時点での生存期間の結果を図10Aおよび10B（それぞれレジメン（d-1）およびB（CARの14日後（遅延）によりレナリドミドを投与されている群）、ならびに図10Cおよび10D（それぞれ高CAR用量および低CAR用量を投与されている群）に示す。示すように、抗BCMA CAR+ T細胞（評価された高用量および低用量の両方）で処置されたマウスにおいて、-1日目（A）または遅延投薬（14日目）（B）のいずれかで投与されたレナリドミドの追加は、認められる生存効果を改善した。

【0652】

表E2に、本試験で評価された各動物群について、CAR+ T細胞投与の56日後まで生存している群における生存期間中央値（ms）（CAR+ T細胞の投与の56日後に評価）およびマウスの数を示す。

【0653】

（表E2）生存期間

群	細胞用量	生存期間中央値 (6日目に評価)	CARTの56日後に 生存している動物数
モック、高	1.00E+06	24	0/8
レナリドミド(A)	N/A	28	0/8
レナリドミド(B)	N/A	25	0/8
モック+レナリドミド (A)	1.00E+06	28	0/8
モック+レナリドミド (B)	1.00E+06	25	0/8
CAR+ T細胞 (高)	1.00E+06	56	2/8
CAR+ T細胞 (低)	5.00E+05	35	0/8
CAR+ T細胞 (高)+ レナリドミド(A)	1.00E+06	N/A	6/8
CAR+ T細胞 (低) +レナリドミド(A)	5.00E+05	52	1/8
CAR+ T細胞 (高)+ レナリドミド(B)	1.00E+06	N/A	6/8
CAR+ T細胞 (低) +レナリドミド(B)	5.00E+05	36	2/8

【0654】

(ii.) 試験2

さらなる試験では、上記試験1に記載するように、NOD/Scid/gc-/-（NSG）マウスにOPM-2-ルシフェラーゼ細胞を注射（i.v.）し、14日間生着させ、その後CAR-T（または模擬）細胞を注入（i.v.）した。一部の群では、10mg/kgレナリドミドまたはビヒクル対照の毎日腹腔内投与を-1日目（CAR-T投与の1日前）（同時レナリドミド（レナリドミド（C））もしくはビヒクル（ビヒクル（C））またはCAR-Tの14日後（もしくは模擬）細胞投与（遅延レナリドミド（D））のいずれかに開始した。

【0655】

腫瘍細胞注射（0日目）の14日後に、治療量以下の用量のCAR+ T細胞（ 1×10^6 個のCAR-T細胞（2人の異なるドナーから生成））または模擬対照細胞を静脈内注射した。結果を図10E、10F、10G、および10Hに示す。データを平均±SEMとして提示する。インビボ生存期間について、Gehan-Breslow-Wilcoxon検定を使用して群間比較を行っ

た。

【0656】

図10Eは、フローサイトメトリーにより測定された生物発光により分析された、60日にわたる腫瘍負荷量評価の結果を示すものである。レナリドミドの追加は、両方のドナーの細胞から生成したCAR⁺ T細胞を投与されたマウスに、より遅い腫瘍成長および腫瘍負荷量の低下を生じたことが認められた。図10Fに示すように、レナリドミドの追加は、抗BCMA CAR⁺ T細胞で処置されたマウスにおいて、特にレナリドミドの同時投与後に、生存効果を改善することが認められた。線形固定効果モデルまたは線形混合効果モデルを使用して、処置、ドナー、および時間を固定効果として扱い、動物を、同じ動物から繰り返し測定が得られた場合に時間の中にネストされたランダム効果として扱い、細胞溶解活性に対するレナリドミド処置の有意性を評価した。関心対象の効果を有する完全モデルを、関心対象の効果を有しないモデルと比較する尤度比検定によりP値を得た。レナリドミドの同時の追加は、抗BCMA CAR⁺ T単独を注射されたビヒクル処置動物と比較してドナー1について腫瘍負荷量の有意な減少 ($P=0.02$) ならびにドナー1 ($P=0.057$) およびドナー2 ($P=0.04$) について生存期間の増大をもたらした。同時のレナリドミド投薬レジメンを受けた動物は、また、7日後に末梢血中のCAR⁺ T数の増大を示した ($P=7.3 \times 10^{-6}$) が、その後の時点では示さなかった。レナリドミドは、ドナー1のみについて腫瘍負荷量に対して小さいが有意な模擬CAR⁺ T効果を有した ($P=.003$)。この試験では、レナリドミドの遅延投薬の追加は、両方のCAR⁺ Tドナーについて腫瘍の消失および生存期間を改善しなかった。結果により、インビボOPM-2腫瘍モデルにおいて、治療量以下の用量の抗BCMA CAR⁺ Tによる生存期間および腫瘍の消失がレナリドミドによって増強されたことが示された。

10

20

【0657】

処置されたマウスからの血液をCAR-T薬物動態解析のために収集し、細胞を抗体で染色してマウス特異的細胞を排除し (H2-kd、TER119、およびmuCD45)、フローサイトメトリーにより分析した。細胞をCD45+CD3+CAR⁺にゲート設定して選別し、血液1マイクロリットルあたりの細胞数を決定した。薬物動態測定のために、各時点を一元配置ANOVAおよびTukey事後検定により解析した。図10Gおよび10Hは、2人のドナーからのCAR-T細胞を注射した8、14、22、および28日後のマウスの血液中の模擬対照細胞およびCAR-T細胞のフローサイトメトリー分析を示す。結果により、初期の時点で、特にレナリドミドの同時投与後に、末梢血中に増大したCAR-T細胞数が認められたことが示された (** $P<.01$)。

30

【0658】

実施例5 最適以下の刺激における抗CD19 CARの増殖に対するレナリドミドの効果

CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞 (健康なヒトドナー対象からの免疫親和性ベースの富化により単離されたもの) を、抗CD19 CARをコードするウイルスベクターで操作することにより抗CD19 CAR発現 T細胞を生成した。CARは、抗CD19 scFv、Ig由来スペーサー、ヒトCD28由来膜貫通ドメイン、ヒト4-1BB由来細胞内シグナル伝達ドメインおよびヒトCD3ゼータ由来シグナル伝達ドメインを含有していた。CARをコードする核酸構築物は、また、自己開裂T2A配列によりCAR配列と分離されていた、形質導入マーカーとして使用するための切断型EGFR (tEGFR) 配列を含んでいた。

40

【0659】

5 μ Mレナリドミドまたはビヒクル対照の存在下における抗CD3と一緒に (共刺激シグナルを提供するように設計された抗CD28などの第2の試薬なしで) インキュベートすることにより、抗CD19 CAR T細胞を最適以下の刺激に供した。抗CD19 CAR発現 T細胞をCELLTRACE VIOLET色素 (CTV; ThermoFisher Scientific, Waltham MA) で標識し、その後インキュベートし、フローサイトメトリーにより色素の希釈を評価することにより増殖を評価した。図11に示すように、72時間の期間にわたる最適以下の刺激条件の状況で、レナリドミドは、CAR⁺ T細胞の増殖を増強したことが認められた。

【0660】

50

実施例6 抗CD19 CAR発現細胞を投与されたヒト対象のコホートにおける処置転帰と末梢血CAR+ T細胞レベルとの間の認められた関係

抗CD19 scFv抗体および4-1BB細胞内シグナル伝達ドメインを含むCD19標的化キメラ抗原受容体（CAR）を発現している自家T細胞を投与された（約1：1比のCD4+ CAR+ T細胞対CD8+ CAR+ T細胞で投与）、再発性または不応性（R/R）非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する28人の成人対象における処置転帰および血液中のCAR+ T細胞数を評価した。

【0661】

CAR発現T細胞を投与する前に、対象を30mg/m²フルダラビンで毎日3日間および300mg/m²シクロホスファミドで毎日3日間処置しておいた。d=0に、静脈内注入により対象を5×10⁷個（DL-1）または1×10⁸個（DL-2）のCAR発現T細胞で処置した。

【0662】

DL-1の単回投与で処置された20人のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）対象のコホートについて進行中の試験において特定の時点で認められた奏効率を表E3に示す。示すように、80%（16/20）という全奏効率（ORR）が認められ、対象の60%（12/20）は、完全奏功（CR）を達成したことが認められた。対象の20%（4/20）は、部分奏功（PR）を示し、20%（4/20）は、進行（PD）を示した。CAR+ T細胞の投与前に化学療法不応性であった（最終の化学療法含有レジメン後に安定もしくは進行を示した、または自家SCTから12ヶ月後未満で再発した）対象の全奏効率は83%であった（10人のORR、7人のCR、3人のPR、2人のPD、n=12）。不応性（最終処置の後に完全寛解未達を示したが、化学療法不応性とみなされなかった）であった対象のうち、全奏効率は77%であった（13人のORR、9人のCR、4人のPR、4人のPD、n=17）。

【0663】

（表E3）全奏効

	DLBCLのコホート、DL1単回投与スケジュール		
	全体 (n=20)	抵抗性* (n=17)	化学療法不応性† (n=12)
ORR, n (%) [95% CI]	16 (80) [56, 94]	13 (77) [50, 93]	10 (83) [52, 98]
CR, n (%) [95% CI]	12 (60) [36, 81]	9 (53) [28, 77]	7 (58) [28, 85]
PR	4 (20)	4 (24)	3 (25)
PD	4 (20)	4 (24)	2 (17)

* 最終治療までCR未達

† 最終化学療法含有レジメンまでSDもしくはPDまたは自家SCT後<12ヶ月で再発

【0664】

評価時に2用量のDL-1で処置されていた3人のDLBCL対象のうち、2人が部分奏功（PR）を示し、1人が進行（PD）を示した。評価時に単回用量のDL-2で処置されていた2人の対象のうち、両方の対象がCRに達したことが認められた。評価時に単回用量のDL-1で処置された合計2人の対象を有するMCLコホートのうち、1人のPRおよび1人のPDが認められた。ダブルヒットの2人の対象、トリプルヒットの3人の対象、およびダブルエクスペレッサー（double-expressor）DLBCLの4人の対象が奏効を達成したことが認められた（7人のCR、2人のPR）。

【0665】

導入遺伝子特異的試薬を使用した処置後のある時点で末梢血中のCAR+ T細胞数を決定した。注入後のある時点で測定された末梢血中のCD3+/CAR+ T細胞数を、最良の全奏効

により群分けした対象について図12Aに示す。進行（PD）を有する対象よりも奏効者（CR/PR）では、高いピークのCD3⁺/CAR⁺ T細胞が認められた。図12B～Dは、奏効の持続性により群分けされた（3ヶ月目に奏効（CR/PR）またはPDの継続）、処置に対して奏効を達成した対象におけるCD3⁺/CAR⁺ T細胞、CD4⁺/CAR⁺ T細胞、およびCD8⁺/CAR⁺ T細胞のレベル（細胞/ μ L血液；平均 $\pm$ SEM）を示すものである。奏効者（CR/PR）およびPDについてのC_{max}（CAR⁺細胞/ μ L血液）および曲線下面積（AUC）を表E4に示す。結果は、奏効の持続が、経時的に、および拡大増殖のピークで血中のCD3⁺/CAR⁺ T細胞レベルがより高いことと相関したという結論に一致した。

【0666】

（表E4）PDと比べてCR/PRを有する患者において高いC_{max}およびAUC₀₋₂₈

	CD3		CD4		CD8	
	CR/PR (n=16)	PD (n=4)	CR/PR (n=16)	PD (n=4)	CR/PR (n=16)	PD (n=4)
C_{max} (CAR⁺細胞/μL血液)						
平均 (SD)	612 (1919)	2 (1)	220 (754)	1 (0.6)	426 (1314)	0.5 (0.5)
中央値 (最小値、最大値)	33 (1, 7726)	1 (1, 3)	8 (1, 3040)	1 (0, 2)	4 (0, 5238)	0.3 (0, 1)
Q1, Q3	7, 123	0.7, 2	2, 46	0.6, 2	0.8, 104	0.1, 0.9
AUC₀₋₂₈						
平均 (SD)	5883 (18821)	16 (13)	2369 (8388)	10 (7)	3873 (11963)	6 (6)
中央値 (最小値、最大値)	196 (11, 75773)	14 (4, 31)	47 (7, 33740)	9 (3, 17)	23 (1, 47834)	4 (1, 14)
Q1, Q3	52, 781	5, 26	16, 261	4, 16	4, 761	1, 10

【0667】

DL-1にCAR⁺ T細胞を投与されていた化学療法不応性形質転換DLBCL（BCL2再編成ならびにMYCおよびBCL6の複数のコピーを有する胚中心サブタイプ）を有する1人の対象について、ある時点で測定した末梢血中のCD3⁺/CAR⁺ T細胞、CD4⁺/CAR⁺ T細胞、CD8⁺/CAR⁺ T細胞の数を図13Aに示す。対象は、用量調整エトポシド、ドキソルビシン、およびシクロホスファミドにビンクリスチン、およびプレドニゾン+リツキシマブを加えたもの（DA-EPOCH-R）ならびにHLA 8/8適合の血縁関係のないドナーからの中強度同種幹細胞移植を含む、以前の5系統の治療法で以前に処置されており、該治療法に不応性であった。同種幹細胞移植の後、CAR⁺ T細胞の投与を受ける前に、対象は、すべての血液系列で100%のドナーキメラリズムを示し、免疫抑制療法が中止されており、移植片対宿主疾患（GVHD）を有していなかった。CAR⁺ T細胞の投与前に、対象は、陽電子放出型断層撮影-コンピュータ断層撮影（PET-CT）により観察され（図13B）、磁気共鳴画像法（MRI）（図13D）により確認された耳周囲の腫瘍および側頭葉の病変を有した。

【0668】

抗CD19 CAR-T細胞処置を受けた後、対象は、注入の28日後にPET-CT（図13C）および脳MRI（図13E）に示すようにCRを達成し、神経毒性またはCRSの徴候は認められなかった。CAR-T細胞の注入の3ヶ月後に、この対象に耳周囲の腫瘍の再発が認められたので（図13F）、切開生検を行った。図13Aに示すように、生検の後で、さらなる治療を行わずに眼に見える腫瘍が縮小した。薬物動態解析により、末梢血中にCAR⁺ T細胞の顕著な再拡大増殖が示された（認められた最初の拡大増殖よりも高いレベルの再拡大増殖、ピークレベルは注入約113日後に認められた）、これは、腫瘍退縮と同時に発生した。

次に、対象は、生検の1ヶ月後に再ステージングPET-CTにより確認された2回目のCRを達成し続け（図13G）CAR-T細胞注入の6ヶ月後にCRを維持した。対象のさらなる評価により、CNS応答は持続性であり、対象が12ヶ月にCRを維持したことが示された。

【0669】

結果は、機能的CAR+ T細胞もしくは活性CAR+ T細胞の減少もしくは喪失および／またはCAR-T細胞療法に対する抗腫瘍応答後の再発の後に、CAR+ T細胞の再拡大増殖および活性化をインビボで開始できるという結論に一致する。さらに、最初のCAR+ T細胞の注入の後に遅れたインビボ再拡大増殖に続いて、CAR+ T細胞は、抗腫瘍活性を再び発揮することが可能である。この結果は、CAR+ T細胞の再拡大増殖および活性化をインビボでトリガーできること、およびCAR+ T細胞を再活性化する方法が、その効力をさらに増強し得ることを裏付けている。

10

【0670】

実施例7 連続再刺激後の抗CD19 CAR T細胞活性に対するレナリドミドの効果

実質的に実施例5に記載するように生成した抗CD19 CAR+ T細胞を解凍し、1nM、5nM、60nM、550nMもしくは5000nMレナリドミドの存在下もしくは非存在下で、またはレナリドミドの非存在下（対照）で、CD19発現細胞（CD19を発現するように形質導入されたK562細胞）と共に2.5：1のエフェクター対標的細胞（E：T）比でインキュベートした。実施例1に記載するように標的K562-CD19細胞をNucLight Red（NLR）で標識して、顕微鏡観察による標的細胞の追跡を可能にした。赤色蛍光シグナルによって決定される生存標的細胞の喪失を約120時間にわたって測定することにより細胞溶解活性を評価した（Incucyte（登録商標）Live Cell Analysis System, Essen Bioscience使用）。各条件からの細胞を三つ組で蒔いた。図14に示すように、結果は、このアッセイにおいてレナリドミドの存在がCAR介在細胞溶解活性を低下させたという結論に一致した。類似のアッセイにおいて、結果は、E：T比に応じて、および異なる抗CD19 CAR+ T細胞組成物（例えば、異なる時間かつ／または異なるドナー由来の細胞から生成した）で様々であった。

20

【0671】

別の試験において、100nMもしくは1600nMレナリドミド、2nMもしくは166nMのキナーゼ標的化代替化合物、ビヒクル対照の存在下または添加した化合物の非存在下（CAR-T対照）で抗CD19 CAR+ T細胞をK562-CD19エフェクター細胞と共に2.5：1のE：T比でインキュベートした。培養120時間後に、細胞を単離し、フローサイトメトリーによりCD4+ T細胞またはCD8+ T細胞サブセットにおけるCD25またはPD-1の表面発現について評価した。図15Aに示すように、最高濃度のレナリドミド（例えば1600nM）の存在下で抗CD19 CAR+ T細胞とK562-CD19エフェクター細胞とのインキュベーションは、他の条件と比較してCD4+T細胞およびCD8+T細胞の両方よりも高いレベルのCD25の発現を生じた。最高濃度の1600nMのレナリドミドの存在下であっても、CD4+ T細胞またはCD8+ T細胞におけるPD-1の表面発現に差は認められなかった（図15B）。

30

【0672】

さらなる試験において、様々な濃度のレナリドミドの存在下または非存在下で抗CD19 CAR+ T細胞をK562-CD19エフェクター細胞とエフェクター対標的細胞（E：T）比3：1または9：1で24時間インキュベートした後の培養上清中のIL-10の量を評価した。図16に示すように、レナリドミドは、T細胞培養上清中のIL-10の分泌および／または蓄積を用量依存的に増大させた。

40

【0673】

実施例8 連続再刺激後の抗CD19 CAR T細胞の拡大増殖に対するレナリドミドの効果

繰り返し刺激後に抗CD19 CAR+ T細胞がエクスピボで拡大増殖する能力を、実質的に実施例2に記載するような方法を使用して評価した。実質的に実施例5に記載するように2人のドナー（pt1およびpt2）から生成した抗CD19 CAR+ T細胞を、1μMレナリドミドまたは50nMもしくは500nMのキナーゼ標的化代替化合物の存在下または非存在下で、CD19を発現するように形質導入された照射K562細胞（K562-CD19細胞）と共に

50

2.5 : 1のエフェクター標的比で培養した。各ドナーについて、各実験条件から3~5日毎に細胞をウェル中に回収し、計数し、各ラウンドについて最初の播種密度に細胞数をリセットした後、同じ培養条件を使用してこれらの細胞を新しい標的細胞で再刺激した。12日の培養期間中に合計4ラウンドの刺激を行った。各ラウンドの刺激について、細胞の総数を決定し、結果を、刺激後の細胞数の変化倍率（図17A）または最初の数と比較した倍加数として表示した（図17B）。図17Aおよび17Bに示すように、レナリドミドの非存在下と比べてレナリドミドの存在下で細胞を培養した場合、この再刺激アッセイで抗CD19 CAR+ T細胞の細胞拡大増殖に無変化または小さな効果だけが認められた。

【0674】

前処理の後にリセットを行うたびに、再刺激された細胞を1 μ Mレナリドミドまたは50 nMもしくは500 nMの代替化合物の存在下においてK562-CD19細胞（NucLight Red（NLR）で標識）と共にエフェクター対標的細胞（E:T）比でインキュベートすることにより細胞溶解活性を評価した。赤色蛍光シグナル（Incucyte（登録商標）Live Cell Analysis System, Essen Bioscience使用）により決定される生存標的細胞の喪失を最大40~60時間にわたり測定することによって、細胞溶解活性を評価した。各条件からの細胞を三つ組で蒔いた。両方のドナーについて2回目および4回目の再刺激で認められた代表的な細胞殺滅を図18A（t=0でのK562-CD19-Nuc標識細胞に対して正規化）または図18B（ビヒクルのみの対照（100%に設定）と比較した細胞殺滅%）に示す。図18Aおよび18Bに示すように、レナリドミドと一緒にインキュベーションは、試験された刺激状態下でこのアッセイにおける抗CD19 CAR+ T細胞の細胞溶解活性に減少を生じることが認められた。

【0675】

実施例9 BCMAコンジュゲート型ビーズの生成

可溶性ヒトBCMAがそのC末端でIgGのFc領域と融合したものを含有するBCMA-Fc融合ポリペプチドを、市販のトシル活性化磁気ビーズ（ThermoFisher, Waltham MA）の表面と共有結合させることにより、B細胞成熟抗原（BCMA）をビーズとコンジュゲートさせた。ビーズは、一級アミノ基およびスルフヒドリル基と共有結合する超常磁性で非多孔性の単分散トシル活性化ビーズである。直径約2.8 μ m（M-280と呼ぶ）または約4.5 μ m（M-450と呼ぶ）を有するビーズを使用してコンジュゲーションを行った。

【0676】

BCMA-Fc（SEQ ID NO: 22）は、以下のようにヒトBCMAの細胞外ドメイン（GenBank No. NP_001183.2）とヒトIgG1 Fcとがリンカーで繋がったものを含有していた：MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA

(BCMAの細胞外ドメイン; SEQ ID NO: 18)

GGGGS (リンカー; SEQ ID NO: 19)

PKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSL
SPGK(Hum IgG1 Fc; SEQ ID NO: 20)

【0677】

N末端CD33リーダー配列を有するヒトBCMA-Fc融合構築物（SEQ ID NO: 21）をコードするクローンを発現ベクターに挿入し、HEK 293細胞中に発現させた。結果として生じたBCMA-Fc融合タンパク質は、ゲル浸透クロマトグラフィーにより評価したとき95%超の純度を有すると決定された。結合性を試験するために、BCMA-Fc融合タンパク質を、抗BCMA CARを発現しているT細胞およびBCMAに結合しないCARを発現してい

るT細胞と共にインキュベートした。フローサイトメトリーからの結果は、BCMA-Fc融合タンパク質が抗BCMA CAR発現T細胞に特異的に結合したことを示した。

【0678】

5 μg ~ 200 μg の範囲の様々な濃度のBCMA-Fc融合タンパク質をトシル活性化ビーズ約1 mLに添加した（例えば、直径2.8 μm を有する約 4×10^9 個のトシル活性化ビーズまたは直径4.5 μm を有する約 4×10^8 個のトシル活性化ビーズを含有）。0.1% ヒト血清アルブミン（HSA）を含有するリン酸緩衝液（PBS）中、37°Cで一晩インキュベートすることによって共有結合を行った。ビーズを洗浄し、0.1% HSAを有するPBS 1 mL中に再懸濁した。コンジュゲーションの後、Cellometerを使用してビーズの濃度を決定した。下の実施例では、コンジュゲーションの間に添加されたBCMA-Fc抗原量/mLまたは抗原濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）のいずれか、例えば5 μg または5 $\mu\text{g/mL}$; 50 μg または50 $\mu\text{g/mL}$; 200 μg または200 $\mu\text{g/mL}$ などに関連付けて様々な試験で使用したBCMAコンジュゲート型ビーズに言及する。

10

【0679】

実施例10 レナリドミドの存在下または非存在下においてBCMAコンジュゲート型ビーズで刺激された抗BCMA CAR+ T細胞上のT細胞マーカーの評価

実施例9に記載するように様々な量のBCMA抗原とコンジュゲートされたBCMAコンジュゲート型ビーズ（直径4.5 μm ）を、レナリドミドの存在下または非存在下で抗BCMA CAR+ T細胞と共にインキュベートし、T細胞マーカーの発現を評価した。

20

【0680】

約 1.5×10^6 個のCAR+ T細胞を12ウェルプレートのウェルに加え、200 $\mu\text{g/mL}$ BCM Aコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズと共に、1:0.3、1:1または1:3（それぞれビーズ約 0.5×10^6 、 1.5×10^6 、および 4.5×10^6 個/ウェル）のCAR+ T細胞対BCMAコンジュゲート型ビーズの比でインキュベートした。対照として、5 $\mu\text{g/mL}$ （刺激のための最適以下の濃度）の抗CD3抗体をウェルにコーティングするか、またはいかなる薬剤も存在しない状態で細胞を播種した（無刺激対照）。各条件を5 μM レナリドミドの存在下または非存在下でインキュベートした。細胞を4日間インキュベートし、次にCD4、CD8、Tim3、PD-1、CD25およびCD69の表面発現についてフローサイトメトリーにより分析した。

30

【0681】

図19A示すように、レナリドミドの非存在下でのビーズと一緒にインキュベーション（ビヒクル対照）と比較して、5 μM レナリドミドの存在は、200 μg BCMA抗原とコンジュゲートしたビーズと共に1:1のT細胞対ビーズの比で3日間インキュベートした後のT細胞の増殖能（CTV色素の強度における減少により観察）を増大させた。図19Bおよび19Cに示すように、インキュベーションの間のレナリドミドの存在は、抗BCMA CAR+ T細胞をBCMAコンジュゲート型ビーズとインキュベートした後（図19B）または抗CD3刺激の後（図19C）に誘導されるCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞におけるCD25の表面発現の程度をさらに増大させた。

【0682】

さらなる実験において、実質的に実施例1に記載するように産生された抗BCMA CAR-T細胞組成物を96ウェルプレートに細胞 5×10^5 個/ウェルの密度で蒔いた。被験CAR-T細胞組成物は、播種時に平均して抗BCMA CAR+細胞を約45%含有していた。各組成物からの細胞を、5 $\mu\text{g/mL}$ 、50 $\mu\text{g/mL}$ 、または200 $\mu\text{g/mL}$ BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズの存在下において、1:1のT細胞対ビーズの比で18時間インキュベートした。対照として、抗CD3/抗CD28抗体コンジュゲート型ビーズ（陽性対照）と共に、または薬剤を添加せずに（陰性対照）、細胞をインキュベートした。レナリドミドの非存在下または0.5 μM もしくは5 μM レナリドミドの存在下でインキュベーションを行った。インキュベーションの後、フローサイトメトリーによる転写因子Blimp1、EOMES、GATA-3、イカロス、ヘリオス（helios）、およびTbetならびにマーカーCD25、CD31、およびPD-1についての細胞外および細胞内抗体染色を可能にする試薬で細

40

50

胞を処理した。

【0683】

例示的なドナーからのCAR⁺ T細胞組成物のインキュベーション後のマーカーのレベルを、BLIMP-1 (図20A)、CD25 (図20B)、CD31 (図20C)、PD-1 (図20D)、Tbet (図20E)、およびEOMES (図20F)、GATA-3 (図20G) ヘリオス (図20H)、およびイカロス (図20I) について示す。示すように、評価したいいくつかのTエフェクター細胞関連転写因子および活性化マーカーの発現は、BCMAコンジュゲート型ビーズによる刺激後に増大した。評価されたマーカーの多くについて、発現の増加の程度は、抗CD3/抗CD28ビーズによる刺激によって誘導される発現に類似していた。場合によっては、BCMAコンジュゲート型ビーズによる刺激の程度は、5 μgビーズの存在下で最大であった。図20Iに示すように、イカロスの発現レベルは、すべての条件でレナリドミドの存在下で低下した。被験条件下で刺激した場合、第2のドナーからの細胞からヘリオスの発現に変化がないことが認められたこと以外、このドナーから生成したCAR⁺ T細胞組成物から類似の結果が認められた。

10

【0684】

実施例11 レナリドミドの存在下または非存在下においてBCMAコンジュゲート型ビーズで刺激された抗BCMA CAR T細胞の活性の評価

A. エフェクター応答

実質的に実施例1に記載するように産生され、1:1比のCD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞で製剤化された凍結保存抗BCMA CAR T細胞を解凍した。特に示さないかぎり、実施例9に記載するように生成したビーズ (直径約4.5 μmの5 μg/mlまたは50 μg/ml BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物を、5 μMレナリドミドの存在下または非存在下において1:1のT細胞対ビーズの比でウェルに加えた。細胞を最大14日インキュベートし、サイトカイン分泌、EGFR代替マーカーについてのフローサイトメトリーによる細胞拡大増殖、および細胞溶解活性について様々な時点で分析した。

20

【0685】

a. サイトカインの発現

(i) 上清中のサイトカインの存在

BCMAコンジュゲート型ビーズの添加の24時間後に、培養上清中のTNF-α、IFNγ、およびIL-2の存在を評価した。図21A~21Cに示すように、BCMAコンジュゲート型ビーズと一緒にインキュベーションは、培養上清中へのIFNγ (図21A)、IL-2 (図21B)、およびTNF-α (図21C) の分泌を誘導した。5 μg/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物と比較して50 μg/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズと共に細胞をインキュベートした場合に、サイトカイン産生の程度が大きかった。これは、BCMAビーズによるCAR刺激が用量依存的であったことを実証している。示すように、レナリドミドは、BCMAコンジュゲート型ビーズによる刺激後にBCMAにより誘導されるCAR⁺ T細胞のサイトカイン産生を増大させた。

30

【0686】

さらなる例示的な試験では、異なるドナーから、それぞれ同じ抗BCMA CARを発現しているT細胞を含有する2つの異なる抗BCMA CAR T細胞組成物を生成した。細胞を解凍し、実施例1に記載するように生成した5 μg/mLまたは200 μg/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズ (直径約4.5 μm) と共にインキュベートした。1 μMまたは5 μMレナリドミドの存在下または非存在下において1:1のT細胞対ビーズの比でインキュベーションを行った。BCMAコンジュゲート型ビーズを添加した24時間後に、培養上清中の抗BCMA CAR⁺ T細胞によるIL-2産生を評価した。図21Dに示すように、より低い抗原刺激 (5 μg/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ) と比較して、高い抗原刺激 (200 μg/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ) の存在下でより高いIL-2産生が認められた。1 μMまたは5 μMのいずれかのレナリドミドは、高抗原刺激および低抗原刺激の存在下の両方でサイトカイン産生を増大させた。

40

【0687】

50

(ii) 細胞内サイトカインレベル

抗BCMA CAR+ T細胞を1 μ M レナリドミドまたはビヒクルと50 μ g/mL BCMA-Fcコンジュゲート型ビーズとの存在下で2時間インキュベートし、リン酸化STAT5について細胞をフローサイトメトリーにより評価した。IFN γ およびTNF α のサイトカインレベルを評価するために、抗BCMA CAR+ T細胞を0.1 μ M もしくは1 μ M レナリドミドまたはビヒクルと、5 μ g/mL、50 μ g/mLまたは200 μ g/mL BCMA-Fcコンジュゲート型ビーズとの存在下で24時間インキュベートした。形質転換された生存CD3+細胞に細胞ゲート設定し、CD4+細胞およびCD8+細胞におけるIFN γ およびTNF α の細胞内サイトカイン蓄積についてフローサイトメトリーにより評価した。

【0688】

10

図22Aに示すように、抗原を用いた2時間刺激は、無刺激対照と比較してリン酸化STAT5陽性の細胞の率を増大させた（点線で示す）。代表的な正常CAR-T細胞ドナーから生成した抗BCMA CAR T細胞からのIFN γ およびTNF α の細胞内サイトカインレベルについての結果を図22Bに示す。この試験では、抗BCMA CAR-T細胞のサイトカイン産生は、広範囲の抗原レベルおよび濃度にわたるレナリドミドにより増大した。

【0689】

b. 細胞増殖

4日目（図21E）および7日目（図21F）にモニタリングした総細胞数は、インキュベーションの開始時に存在した細胞（破線）と比較して、50 μ g/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズによる抗BCMA CAR+ T細胞の刺激後に増大したが、5 μ g/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物では増大しなかった。レナリドミドの存在下でビーズ50 μ gと共にインキュベートされた細胞では、7日目に増殖に小さな増大が認められた。

20

【0690】

増殖をさらに評価するために、抗BCMA CAR発現 T細胞を含有する細胞類を増殖マーカー色素CELLTRACE VIOLET (CTV; ThermoFisher Scientific, Waltham MA) で、製造業者のプロトコールに従って標識し、その後BCMAコンジュゲート型ビーズと共にインキュベートした。50 μ g/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズで刺激した細胞に対するフローサイトメトリーを使用して、色素希釈法により増殖を評価した。レナリドミドの非存在下の増殖と比較して、7日目ではなく4日目にレナリドミドの存在下でのCTV希釈により評価した増殖にわずかな遅れがあった（図21G）。

30

【0691】

c. 拡大増殖

BCMAコンジュゲート型ビーズの添加の4日および7日後に、インキュベートされた細胞をCD4またはCD8で、および抗EGFR抗体で染色して、CAR+ T細胞の代替としてのEGFR⁺陽性細胞のパーセンテージを決定した。蒔いた時点で、BCMA-Fcによる染色によって決定されたように、CD4+細胞の26%が抗BCMA CARを発現し、CD8+細胞の39%が抗BCMA CARを発現した。50 μ g/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズの存在下で細胞をインキュベートした場合、EGFR⁺CD4+ T細胞のパーセントは、インキュベーションの開始時の約26%から4日目までに40%よりも大きく増大し（図21H）、7日目までに60%よりも大きく増大した（図21I）。図21Iに示すように、EGFR⁺CD8+ T細胞のパーセントは、インキュベーションの開始時の約38%から、7日目までに60%よりも大きく増大し、そのときに細胞を50 μ g/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズの存在下でインキュベートした。細胞拡大増殖の程度は、5 μ g/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズと比較して、50 μ g/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズの存在下で細胞をインキュベートした場合に最大であった。この試験において、レナリドミドの存在は、CAR+ T細胞の拡大増殖の程度に実質的に影響しなかった。

40

【0692】

d. 細胞溶解活性

50

BCMAコンジュゲート型ビーズと一緒にインキュベーション後のCAR⁺ T細胞の細胞溶解活性を、BCMA+多発性骨髄腫細胞株であるBCMA発現標的細胞株RPMI-8226と一緒にインキュベーションにより評価した。レナリドミドの存在下または非存在下で抗BCMA CAR⁺ T細胞をBCMAコンジュゲート型ビーズ（5 μg/mlまたは50 μg/ml）と共に7日間インキュベーション後、培養物からビーズを除去し、5 μMレナリドミドのさらなる存在下または非存在下で細胞をRPMI-8226標的細胞と共に3：1または1：1のエフェクター細胞対標的細胞の比で蒔いた。細胞溶解アッセイを行うために、標的RPMI-8226細胞をNucLight Red（NLR）で標識して、顕微鏡観察による標的細胞の追跡を可能にした。赤色蛍光シグナルにより決定される（INCUCYTE（登録商標） Live Cell Analysis System, Essen Bioscience使用）生存標的細胞の喪失を4日間にわたり測定することにより細胞溶解活性を評価した。生存細胞数を、RPMI-8226標的細胞と共にインキュベートする前の0日目の細胞に対して正規化した。

10

【0693】

1：1のエフェクター対標的細胞比の例示的な結果を図21Jに示す。示すように、抗BCMA CAR⁺ T細胞は、アッセイにおいて有効な殺滅を実証した。5 μg/ml BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズにより刺激された抗BCMA CAR⁺ T細胞は5 μg/ml BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズにより刺激された抗BCMA CAR⁺ T細胞よりも細胞殺滅がやや効率的でなかった。すべての条件について、殺滅アッセイ前に7日間インキュベートする間にレナリドミドと共に予備インキュベートすることは、CAR⁺ T細胞の細胞溶解活性を増大させた。細胞殺滅アッセイ時のレナリドミドの存在は、殺滅活性に実質的に影響しなかった。RPMI 8226細胞を単独で培養した場合またはレナリドミドの存在下で培養した場合に細胞殺滅は認められなかった。これは、このアッセイにおいてレナリドミドが標的細胞の生存率に直接影響を与えるわけではなかったことを実証している。

20

【0694】

B. 連続再刺激

それぞれ同じ抗BCMA CARを発現しているT細胞を含有する抗BCMA CAR T細胞組成物を3人の異なるドナーから生成した。これを解凍し、実施例9に記載するように生成した、50 μg/mL BCMAコンジュゲート型ビーズ組成物からのビーズ（直径約4.5 μm）と共に1：1の比のビーズ対細胞で7日間インキュベートした。インキュベーションを、5 μMレナリドミドの存在下またはレナリドミドの非存在下（ビヒクル対照）で行った。7日後に細胞を回収し、最大28日までさらに3ラウンド再播種した。各ラウンドは、最初の播種密度にリセットすることおよび同じ濃度のレナリドミドの存在下で追加的に7日間インキュベートすることを含んでいた。

30

【0695】

前処理の後にリセットする度に、レナリドミドのさらなる存在下または非存在下において1：1のエフェクター対標的細胞（E：T）比でBCMA発現標的細胞株RPMI-8226（NucLight Red（NLR）で標識）と共にインキュベートすることにより細胞溶解活性を評価した。最大80～150時間にわたり、赤色蛍光シグナル（Incucyte（登録商標） Live Cell Analysis System, Essen Bioscience使用）により決定される生存標的細胞の喪失を測定することにより細胞溶解活性を評価した。各条件からの細胞を三つ組で蒔いた。ビヒクルのみの対照（100％に設定）と比較した細胞殺滅％を決定した。

40

【0696】

図23Aは、7日間、14日間または21日間前処理後の例示的なドナーからの抗BCMA CAR⁺ T細胞の細胞溶解活性についての結果を示す。示すように、レナリドミドと共に7日間または14日間予備インキュベートされた抗BCMA CAR⁺ T細胞は、レナリドミドの存在下で予備インキュベートされなかった細胞と比較して大きな細胞溶解活性を示した。このドナーでは、7日間と比べてレナリドミドと共に14日間または21日間予備インキュベートされた抗BCMA CAR⁺ T細胞により殺滅効力の全体的な減少が認められた。このドナーでは、レナリドミドによる7日間または14日間の前処理後に抗BCMA CAR⁺ T細胞

50

の細胞溶解活性に対して類似の効果が認められた。このドナーでは、21日間のレナリドミドの前処理後の細胞溶解活性は評価しなかった。図23Bに示すように、このドナーでは、抗BCMA CAR+ T細胞の増加した殺滅効力がレナリドミドで予備インキュベートされた細胞においてすべての時点で認められた。

【0697】

実施例12 PD-1発現およびPD-L1シグナル伝達に対するレナリドミドの効果

代表的な健康なドナーまたは多発性骨髄腫患者由来材料からの試料から生成され、1つの1 μ Mレナリドミドまたはビヒクル対照の存在下において50 μ g/mL BCMA-Fcコンジュゲート型ビーズ（実施例9に記載するように生成）と共に1:1のビーズ:CAR+ T細胞の比で7日間培養された抗BCMA CAR-T細胞。次に、種々の条件で培養したCAR T細胞上でのCD25、PD-1、Tim3およびLag3の発現をフローサイトメトリーにより評価した（代替CARマーカーに対する抗体を使用）。

10

【0698】

次に、レナリドミドの存在下もしくは非存在下においてビーズにより予備刺激されたこのような抗BCMA CAR-T細胞または同等のドナー試料から生成した新鮮解凍抗BCMA CAR-T細胞を除ビーズし、洗浄し、1 μ Mレナリドミドまたはビヒクル対照の存在下においてRPMI-8226標的細胞（顕微鏡観察によりそれらの追跡を可能にするためにNucLight Red (NLR) で標識）と共に培養した。具体的には、前処理がレナリドミドの存在下で行われていた前処理済みの細胞について、レナリドミドの存在下で細胞を標的細胞と共に培養し、同様に、前処理がビヒクルの存在下で行われた前処理済み細胞について、ビヒクルの存在下で細胞を標的細胞と共に培養した。共培養に続いて、赤色蛍光シグナルにより決定される生存標的細胞の喪失を7日間にわたり測定することによって細胞溶解活性を評価した。殺滅パーセンテージを、ビヒクルの存在下においてビーズ上で予備刺激された抗BCMA CAR T細胞に対して正規化した。標的細胞と共に24時間培養した後、上清からのサイトカイン産生をELISAにより評価した。3人のドナーで実験を2回行った。線形固定効果モデルまたは線形混合効果モデルを使用して、処理、ドナー、および時間を固定効果として扱い、動物を、同じ動物から繰り返し測定が得られた場合に時間の中にネストされたランダム効果として扱い、細胞溶解活性およびサイトカイン産生に対するレナリドミド処理の有意性を評価した。関心対象の効果を有する完全モデルを、関心対象の効果を有しないモデルに対して比較する尤度比検定によりP値を得た。

20

30

【0699】

図24Aは、CAR抗原特異的細胞溶解活性についての結果を示し、図24Bは、共培養においてBCMAビーズにより予備刺激されていた抗BCMA CAR-T細胞についての、レナリドミドの非存在下と比べて存在下で培養された細胞を比較するサイトカイン産生の結果を示す（新鮮解凍（予備刺激なし）抗BCMA CAR-T細胞と比較）。予備刺激されたCAR T細胞は、新鮮解凍された抗BCMA CAR T細胞と比較して減少した細胞溶解活性（ $P=2.1 \times 10^{-4}$ ）およびサイトカイン産生（IFN- γ について $P=.03$ ）を示した。前処理およびその後の共培養にレナリドミドが存在しない場合、予備刺激されたCAR-T細胞は、新鮮CAR-T細胞と比較して細胞殺滅およびサイトカイン産生の低下を示した。これは、慢性予備刺激が機能不全をもたらすことを示している。これらの結果は、消耗様表現型がBCMAコンジュゲート型ビーズ上での予備刺激により誘導されたことと一致する。予備刺激期間にレナリドミドが存在することにより、細胞溶解機能が保たれ（ $P=.04$ ）、予備刺激期間にビヒクルに曝露された細胞と比較してサイトカイン産生の増大傾向があった（図24B）。このアッセイにおけるレナリドミドの存在は、予備刺激されたCAR-T細胞において機能的消耗様表現型を示す作用をレナリドミドが軽減し得るという観察と一致した。

40

【0700】

図24Cに示すように、BCMAビーズ上で7日間刺激された抗BCMA CAR T細胞の表現型を評価した。レナリドミドの添加は、3人の健康なドナーにわたり抗BCMA CAR T材料のCAR+生存率を有意に増大させた（ $P=0.04$ ）。レナリドミドの添加は、この7日間でのすべてのドナーにわたる総細胞数を変化させず、ビヒクル処理CAR T細胞とレナリド

50

ミド処理CAR T細胞との間のCAR+のパーセンテージに有意差は見られなかった。図24Dは、1 μ Mレナリドミドの存在下または非存在下においてBCMAビーズで7日間刺激（前処理）した後のCD4+ 抗BCMA CAR T細胞またはCD8+ 抗BCMA CAR T細胞についての表面のCD25発現およびPD-1発現（平均蛍光強度（MFI）のフローサイトメトリー分析の代表的な結果を示すものである。示すように、結果は、長期刺激後にレナリドミドがBCMA-CAR-T細胞のPD-1発現を低下させ、一方でCD25の発現を増大させたことを示した。図24Eに示すように、3人のCAR Tドナーにわたるフローサイトメトリー分析により、レナリドミドの添加がCD8+集団（ $P=4.0 \times 10^{-4}$ ）におけるTim3の表面発現を増大させ、CD4+ CAR+集団に対して混合効果を有したことが示された。すべてのドナーにわたり、ならびにCD4+ CAR+集団およびCD8+ CAR+集団の両方で、レナリドミドは、CD25（CD4+およびCD8+； $P=2.2 \times 10^{-16}$ ）およびLag3の発現陽性のパーセンテージ（CD8+ $P<0.03$ ；CD4+ $P=0.002$ ）を増大させた。注目すべきは、PD-1+細胞のパーセンテージの低下が、CD4+集団においても観察され（ $P=0.04$ ）、3人のドナーのうち2人はCD8+集団にも低下を示した。

10

【0701】

別の試験において、組換えヒトBCMAコンジュゲート型ビーズを使用して、低（5 μ g/mL）、中（50 μ g/mL）、および高（200 μ g/mL）刺激のいずれかで刺激の強度を決定するために様々な濃度でCAR T細胞を刺激した。中刺激条件で、分泌されたサイトカイン産生を刺激の24時間後に測定し、ビヒクル対照と比較してIL-2濃度およびTNF- α 濃度に200%の増加があり、IFN- γ ではドナー依存性の増大であったことが認められた（図25A）。0.1 μ Mもしくは1.0 μ Mレナリドミド、またはビヒクル対照の存在下において細胞をBCMAコンジュゲート型ビーズで24時間刺激した。タンパク質輸送阻害剤をインキュベーションの最後の数時間に添加し、細胞内IL-2、IFN- γ 、およびTNF- α について細胞を染色した。

20

【0702】

BCMAビーズ上で活性化した抗BCMA CAR T細胞は、サイトカイン産生に対して刺激レベル依存性効果を示し、BCMAビーズ 5 μ gは、BCMAビーズ 50 μ gおよび200 μ gと比較してCAR Tエフェクターの限られたサイトカイン産生を引き起こした（図25B）。レナリドミドは、CD4+ CAR T細胞およびCD8+ CAR T細胞の両方についてすべての刺激レベルでIFN- γ +およびTNF- α +細胞内染色のパーセンテージを増大させた。刺激の大きさは、レナリドミドに応答して増大または低下し、レナリドミドは、50 μ gおよび200 μ gの刺激でIL-2+ CAR+ T細胞のパーセンテージを低下させたが、5 μ g刺激条件でIL-2+ CAR+ T細胞のパーセンテージを増大させた。刺激の非存在下で、レナリドミドは、CAR Tのサイトカイン産生に効果を及ぼさなかったが、これは、レナリドミドにより提供されるサイトカイン増強が刺激を必要とすることを示している。

30

【0703】

別の試験において、CAR T活性化およびサイトカイン産生のレナリドミド誘導強化がPD-L1介在性阻害を無効にできるかどうか探究するために、ヒト組換えPD-L1-Fcの追加的なコンジュゲーションを行ってまたは行わずに実施例9に記載するように生成したBCMAビーズの存在下で細胞を培養した。健康なドナーまたは患者に由来するCAR T細胞を、1 μ Mレナリドミドの存在下においてBCMAコンジュゲート型ビーズまたはBCMA/PD-L1コンジュゲート型ビーズの存在下で24時間刺激した。上清中のサイトカイン産生を測定した。結果を図25Cに示す。図25Cに示すように、健康なドナーおよび患者ドナーの両方のCAR T細胞の評価により、組換えBCMAビーズへの組換えPD-L1の付加がIFN- γ 、IL-2、およびTNF- α を低下させたことが実証された。レナリドミド処理が、分泌されたサイトカインレベルを、PD-L1の存在下においてビヒクルで処理されたCAR T細胞からのサイトカインレベルよりも大きく強化したことが示された。結果は、BCMAコンジュゲート型ビーズと一緒にインキュベーション後の抗BCMA CAR-Tサイトカイン産生がPD-L1介在性阻害の存在下でレナリドミドにより増大したという結論と一致した。

40

【0704】

50

実施例13 レナリドミドの存在下または非存在下でのCAR T細胞における遺伝子発現およびクロマチン接近可能性の分析

レナリドミドの存在下または非存在下で刺激したときのCAR T細胞における遺伝子発現およびクロマチン接近可能性を評価した。4人の異なる独立したドナーから生成した抗BCMA CAR発現T細胞を、レナリドミド（1 μ M）の存在下または非存在下において50 μ g/mL BCMAコンジュゲート型ビーズにより24時間（24hr + stim）もしくは7日（d7 + stim）刺激して、または刺激なしで24時間培養した（24hr）。3～4人のドナーにおいて実験を2回行った。遺伝子発現のためにCAR発現細胞をRNA配列決定（RNA-seq）により評価し、クロマチン接近可能性分析のために配列決定（ATAC-seq）を使用してトランスポサゼ接近可能クロマチンについてアッセイした。各時点で細胞50,000個にアッセイを行った。

10

【0705】

培養抗BCMA CAR発現細胞から単離されたRNAから調製した相補性DNA（cDNA）に対してRNA-seqを行った。一般的に、Buenrostro et al., Nat Methods. (2013) 10 (12): 1213-1218に記載されるようにATAC-seqを行った。ペアードエンド（paired-end）ATACリードをトリムし、Bowtie2でアライメントし、品質、フラグメント長、重複、およびミトコンドリア寄与についてフィルタリングした。MACS2を使用してATAC-seqの接近可能性ピークを呼び出し（ $q < 0.01$ ）、DiffBindを使用して2つ以上の試料中に存在する重複ピークからコンセンサスのセットを生成した。DESeq2正規化カウントから生成したRNA-seqおよびATAC-seqデータセットについて主成分分析（PCA）を行った。差次的発現（DE、RNA-seqについて）またはコンセンサスピーク接近可能性（DA、ATAC-seqについて）を計算し、24時間目および7日目でのドナー効果（ドナー1～4）および処理効果（レナリドミドvsビヒクル）をモデル化した。差次的座位選択のカットオフは、RNA-seqについての $q \leq 0.05$ および $\log_2$ 倍率変化 ≥ 0.5 またはATAC-seqについての $q \leq 0.1$ であった。ジーンオントロジー（GO）エンリッチメント解析を行い、Ingenuity Pathway Analysisソフトウェア（Qiagen, Inc.）を使用して、各処理条件内でドナー効果を説明する $q < 0.1$ で差次的に発現される遺伝子サブセットに関する活性化zスコアを決定した。レナリドミドの存在下でより接近可能であることが示されたピークについてHOMERソフトウェアにより、バックグラウンドとしてコンセンサスピークセットを使用して、7日刺激（d7+stim）のATAC-seqデータについてモチーフエンリッチメント解析を行った。

20

30

【0706】

正規化された（100万あたりの転写物）発現データに関してRNA-seqヒートマップを製作し、条件毎にドナーにわたり平均し、zスコアを使用して列を正規化した。バックグラウンドとしてコンセンサスピークを使用して7日目のDAピークにおけるモチーフエンリッチメントをHOMERにより行った。

【0707】

遺伝子発現またはゲノム上のクロマチン接近可能性にわたる全体的な多様性を表すPCAの結果を図26A（遺伝子発現；RNA-seqの結果に基づく）および図26B（クロマチン接近可能性；ATAC-seqの結果に基づく）に示す。遺伝子発現またはクロマチン接近可能性における変動に寄与する主因子が培養時間および刺激の存在であったことが認められたので、群を示す楕円を描いた。レナリドミドの存在下で培養された細胞（丸）は、レナリドミドの非存在下で培養された細胞（三角、ビヒクル）と比較して、異なる全体的な遺伝子発現およびクロマチン接近可能性を示したが、これは、各ドナーおよび培養条件におけるレナリドミドの処理効果を示している。レナリドミド処理について、全般的な変化方向（三角と丸の間の点線で示す）は、各ドナーで類似であり、変化の程度は、刺激を行ってまたは刺激なしに24時間培養された細胞における変化と比較して、刺激を行って7日間培養された細胞で全般的に大きかった。したがって、PCAにより、RNA-seq（図26A）データセットおよびATAC-seq（図26B）データセットの両方について刺激（刺激ありまたは刺激なし）および時間（24時間または7日）に基づくクラスタリングが実証され

40

50

た。

【0708】

次に、ドナー対ドナーの変動性を説明した後で刺激の24時間または7日後のレナリドミドの役割を検討した。図27A~27Dは、レナリドミドの存在下での遺伝子発現の変化（図27Aおよび27B、それぞれ刺激を行いながら24時間および7日培養後）またはクロマチン接近可能性（図27Cおよび27D、それぞれ刺激を行いながら24時間および7日培養後）を示す。RNA-seq分析により、レナリドミドの存在下で24時間刺激したときに遺伝子の小セット（214個）がアップレギュレーションされ、7日刺激後により大きい数の遺伝子（583個）が変化したこと（図27Aおよび27B）が示された。ATAC-seq解析により、24時間刺激後に限られたセットのクロマチン接近可能性変化がレナリドミド処理と関連し、レナリドミドの存在下で7日刺激後にクロマチン接近可能性に変化（2804個のピークにクロマチン接近可能性の変化）を有する部位のプロファイルに劇的な変化および数の増加があったことが明らかとなった（図27Cおよび27D）。これらの結果は、レナリドミド処理がCAR-T細胞の転写プロファイルおよびエピジェネティックプロファイルの両方を変化させたことを示していた。

10

【0709】

レナリドミド処理と関連する特異的転写変化をさらに特定するために、ジーンオンクトロジー解析をRNA-seqデータセットに適用し、発現に差がある遺伝子が濃縮していた生物学的シグナル伝達経路（図28Aおよび28B）を特定した。24時間（図28A）または7日目（図28B）での生物学的経路に対する効果の方向性および有意性を示す。結果により、レナリドミドの存在が、T細胞の活性化およびシグナル伝達に参与する遺伝子の発現増加を招いたことが示された。結果により、レナリドミドの存在下および非存在下で調節に差がある経路が、免疫シナプス関連遺伝子、サイトカインシグナル伝達に参与する遺伝子およびT細胞活性化経路に参与する遺伝子の濃縮を示したことが示された。具体的には、T細胞走化性（白血球管外漏出、インテグリン、ILK、およびCXCR4関連遺伝子セット）、細胞内シグナル伝達、および細胞骨格（Rac/Rho/Cdc42）に関連する経路が、ビヒクル対照と比較して刺激の24時間以内にレナリドミドの存在下でアップレギュレーションされた。加えて、これらのデータは、レナリドミドでエクスピボ処理された末梢血単核細胞のCD3⁺集団でのICOSおよびICOSLの増加を実証している以前の刊行物と一致する結果である、ICOS関連シグナル伝達経路における増大を裏付けている（Gorgun et al. (2010) Blood, 116:3227-3237）。刺激の7日後に、レナリドミドは、Th1 T細胞応答および共刺激に関連する経路をアップレギュレーションし、一方でTh2関連遺伝子シグネチャーを減少させた。

20

30

【0710】

T細胞活性化およびシグナル伝達に参与する遺伝子を含む選択された遺伝子サブセットについて、刺激して7日間培養した細胞のレナリドミド存在下の遺伝子発現およびクロマチン接近可能性の変化を比較して、クロマチン接近可能性が転写と相関したかどうかを決定した。図29は、個別のクロマチン接近可能性ピーク（ダイヤ形）および各遺伝子についての平均クロマチン接近可能性の変化（丸）を、2つの方法の間でシグナルの一致を示しているRNA-seqにより測定した、対応する遺伝子発現の変化に対してプロットしたものを示す。ドナー全体でIFN- γ およびIL-2RA（CD25）に関連する複数の座位にわたるクロマチン接近可能性に有意な増大が観察され、これらの変化は、転写における有意な増大と相関した。重要なことに、IFN- γ およびCD25のアップレギュレーションは、以前の慢性刺激実験からの結果を裏付けるものであった。追加的に、レナリドミド処理によるCD69およびCCR7のクロマチン接近可能性ならびに遺伝子転写における減少も認められた。

40

【0711】

モチーフ濃縮についてATAC-seqデータセットを解析し、7日培養におけるレナリドミド存在下の接近可能性の増大を有するピークについてのモチーフエンリッチメント解析の結果を図30に示す。レナリドミドの存在下では、T細胞活性化およびシグナル伝達に参与

50

することが理解されているAP-1/Junおよび核因子κBを含む様々な転写因子と結合すると予測されるモチーフがピークに濃縮しており、接近可能性が増大していた。結果は、レナリドミドの存在下でCAR発現T細胞における機能的活性が増大したことと一致した。

【0712】

理論に縛られることを望むわけではなく、RNA-seqおよびATAC-seq研究は、レナリドミドにより誘導されるCAR T機能における増大についての可能性のあるメカニズムにいくつかの洞察をもたらした。第一に、刺激および時間に関連する転写変化およびクロマチン接近可能性変化の数は、レナリドミドの効果と比較して支配的であり、転写ネットワークに対するレナリドミドの相対的にわずかな効果を示している。第二に、レナリドミドに関連する変化は、細胞骨格リモデリングおよび走化性に関連する転写物における早期変化を含んで幅広かった。慢性刺激後に、Th2応答、G2/Mチェックポイント、およびATMに関連する転写物における減少を、Th1、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ、およびアクチン細胞骨格関連遺伝子における増大と共に含んだ別個の転写シグネチャーが出現した。これらの効果は、レナリドミド処理および細胞周期制御およびT細胞活性化についての役割を裏付け得る。以前の研究はまた、Th1関連シグネチャーおよびTh2関連シグネチャーに対するIMiDの効果ならびに細胞骨格リモデリングおよびT細胞遊走に関連するエレメントにおける変化を実証した。レナリドミドによるサイトカイン産生における実証された初期変化は、メモリー機能およびエフェクター機能の両方の局面を同時に増強することが可能なT細胞状態の変化の原因になり得る。全体としてこれらの結果は、以前に報告されたもの以外の追加的な要因が、細胞周期制御における起こり得る変化を含む、レナリドミドにより誘導されるCAR T機能の延長に關与することを示唆している。

【0713】

ATAC-seqの適用は、レナリドミドの潜在的な作用機作にさらなる洞察を提供した。刺激および時間の両方が、クロマチン接近可能性変化の支配的なドライバーであったものの、レナリドミド処理は、慢性刺激後のT細胞活性化および機能に関連するモチーフが濃縮していた座位におけるクロマチン接近可能性の増加と関連した。これらのエピジェネティックな変化は、レナリドミドと共にインキュベートされたCAR T細胞における顕著な機能的変化と同時に発生した。クロマチン接近可能性シグネチャーにおける変更は、T細胞消耗に関連しており、T細胞表面のリガンド発現と比較して消耗のより頑健な指標であり得る。これらのデータにより、レナリドミドによる慢性刺激がIL-2およびCD25のクロマチン接近可能性および遺伝子発現の増加ならびにCCR7およびCD69の遺伝子発現およびクロマチン接近可能性の減少を招いたことが実証された。以前の試験は、CCR7発現細胞がより高いレベルのIL-2を産生したことを示唆したが、本試験は、IL-2経路がレナリドミドにより独立して変更でき、代替的なT細胞状態を招くことを示した。T細胞活性化マーカーであるCD69は、TNF-αに対するCD69の応答に必要な核因子κB応答エレメントを有する。CD69関連クロマチンの閉鎖および転写物における減少は、レナリドミドと一緒に培養されたCAR T細胞によるTNF-α産生における持続的な増加に対する反応であり得、またはこれは、レナリドミドの存在下での活性化の増大に対するT細胞応答であり得る。レナリドミド処理細胞は、T細胞活性化関連因子の転写因子モチーフエンリッチメントの増大を実証したが、これは、これらの細胞が持続性活性化シグナル伝達に曝露されているという考えを支持している。全体として、レナリドミド誘導CAR T細胞の状態は、IFN-γおよびTNF-αの産生増加を含むエフェクターT細胞機能と、IL-2の増加および長期増殖を含むメモリーT細胞機能との両方のエレメントを有する。

【0714】

実施例14 化合物1またはレナリドミドの存在下のCAR発現T細胞におけるイカロス転写因子の薬物動態応答の評価

試料からのT細胞(CD4+細胞およびCD8+細胞を含む)の免疫親和性ベースの選択を含む工程により、3人の健康なヒト成体ドナーからの白血球アフェレーシス試料から抗CD19 CAR発現T細胞を含有するT細胞組成物を生成し、それぞれCD8+細胞およびCD4+細胞が富化された2つの組成物をもたらした。3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナ

10

20

30

40

50

ゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン（化合物1）またはレナリドミドの存在下で細胞をインキュベートし、転写因子イカロスの発現を評価した。

【0715】

富化されたCD4+組成物およびCD8+組成物の細胞を抗CD3/抗CD28ビーズで別々に活性化し、抗CD19 CARをコードするベクターによるレンチウイルス形質導入に供した。抗CD19 CARは、マウス抗体由来の抗CD19 scFv（FMC63由来の可変領域）、免疫グロブリン由来スペーサー、CD28由来の膜貫通ドメイン、4-1BB由来の共刺激領域、およびCD3-ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインを含有していた。ウイルスベクター中の発現構築物は、切断型受容体をコードする配列をさらに含有し、それは、CAR発現のための代替マーカーとして役立ち、それはT2Aリボソームスキップ配列によりCAR配列から分離されていた。次に、形質導入された集団を細胞拡大増殖のための刺激試薬の存在下で別々にインキュベートした。拡大増殖されたCD8+細胞およびCD4+細胞を製剤化し、別々に凍結保存し、保存した。各ドナーからの凍結保存されたCD4+ 抗CD19 CAR発現細胞およびCD8+ 抗CD19 CAR発現細胞を解凍し、使用前に約1：1のCAR+ CD4+：CD8+比で混合した。

【0716】

生成したCAR+ T細胞組成物の約 2.5×10^5 個の細胞（CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を1：1の比で混合）を、CARに特異的な試薬で一晩刺激し、次に細胞をレナリドミド（100nM～10,000nM）、化合物1（10nM～3000nM）またはビヒクル対照と共に37℃、5%CO₂で一晩インキュベートした。化合物1およびレナリドミドの評価された濃度は、報告された臨床的C_{max}およびC_{min}を包含していた。インキュベーション後に、抗CD19 CAR発現T細胞を抗体で染色し、フローサイトメトリーにより分析して、CD4、CD8およびCAR発現についての代替マーカーの表面発現、ならびにCD4+CAR+またはCD8+CAR+細胞におけるイカロスの細胞内レベルを評価した。イカロスについての中央蛍光強度（MFI）を正規化し、ビヒクル対照に対するパーセンテージとして計算した。

【0717】

図31Aに示すように、化合物1またはレナリドミドと共にインキュベートした後に、細胞内イカロス発現における濃度依存性減少が、CD4+ 抗CD19 CAR発現T細胞およびCD8+ 抗CD19 CAR発現T細胞の両方で認められた。レナリドミドと比較してイカロス発現におけるより大きな低下が化合物1の存在下の細胞で認められた。イカロスのMFIを阻害剤の非存在下での最大MFIの50%に低下する阻害剤濃度から決定される、イカロス発現の低下に関するEC50を計算した。化合物1およびレナリドミドについてのEC50値を表E5に示す。

【0718】

（表E5）CD4+CAR+ T細胞およびCD8+CAR+ T細胞におけるイカロスのEC50（nM）

	CD4+		CD8+	
	レナリドミド	化合物1	レナリドミド	化合物1
ドナー1	61.2	67	80.9	100.9
ドナー2	ND	41.5	ND	60.8
ドナー3	169.8	99.8	235.5	161.1

ND=決定せず

【0719】

示された濃度のレナリドミド、化合物1、またはビヒクル対照の存在下でのCARに特異的な試薬での一晩の刺激後に、追加のCD4+およびCD8+の抗CD19 CAR発現細胞組成物で類似の結果が認められた（図31B）。

【0720】

化合物1は、プロテアソームによるユビキチン化および分解を駆動するセレブロン（CRBN）に、イカロスおよびアイオロスを結合させることが知られている。抗CD19で刺激されたCAR+ T細胞におけるイカロスおよびアイオロスの発現を評価するために、CD4+ CAR-T細胞およびCD8+ CAR-T細胞を、10～10000 nMの範囲の濃度の化合物1の存在下で、1 μg/mlのCAR特異的抗イディオタイプ抗体で刺激した。一晚のインキュベーション後に、抗CD19 CAR発現T細胞を、抗体で染色し、フローサイトメトリーにより分析して、中央蛍光強度（MFI）として測定される、CD4+CAR+細胞またはCD8+CAR+細胞におけるイカロスおよびアイオロスの細胞内レベルを評価した。図31Cに示すように、細胞内イカロスおよびアイオロスの発現の濃度依存的減少が、化合物1とのインキュベーション後に、CD4+抗CD19 CAR発現T細胞およびCD8+抗CD19 CAR発現T細胞の両方において認められた。

10

【0721】

実施例15 化合物1またはレナリドミドの存在下で標的細胞と共にインキュベーション後のCAR発現T細胞に対する機能的効果の評価

抗CD19 CAR発現T細胞組成物（1：1の比で混合したCD4+細胞およびCD8+細胞を含む）を実質的に実施例14に記載するように生成し、ヒトCD19（K562.CD19）を形質導入された標的K562細胞と共に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（化合物1）（濃度10nM、100nM、500nM、および1000nM）、レナリドミド（濃度100nM、1000nM、および10,000nM）、またはビヒクル対照の存在下において37℃、5%CO₂でインキュベートした。抗CD19 CAR発現T細胞のサイトカイン発現、標的細胞の細胞溶解および表面マーカーの発現を評価した。

20

【0722】

A. サイトカイン産生

サイトカイン産生を評価するために、1×10⁵個の抗CD19 CAR+細胞（1：1の比で混合したCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞）を、上記のようにレナリドミドまたは化合物1の存在下または非存在下においてK562.CD19標的細胞と共に5：1または2.5：1のE：T比でインキュベートした。24時間後に、上清を回収し、IFN-γ、IL-2およびTNF-αのサイトカイン産生について分析した。

【0723】

図32A（化合物1）および32B（レナリドミド）に示すように、サイトカイン産生は、ビヒクル対照と比較して、両方とも5：1および2.5：1のE：T比でそれぞれ化合物1またはレナリドミドの存在下で濃度依存的に増加した。異なるドナーの間でサイトカインレベルに差があった。化合物1の処理は、同等の濃度のレナリドミド処理と比較して複数の条件にわたりより大きいサイトカイン産生をもたらした。この増加は、Welchの補正を行って不對パラメトリックt検定を使用して判定したとき、同等の濃度のレナリドミドと比較して100nMおよび1000nMの化合物1の存在下における2.5：1および5：1のE：T比でのサイトカイン産生の増大からの判定で統計的に有意であった。表E6を参照されたい（2.5：1のE：TでのP値／5：1のE：TでのP値）。

30

【0724】

（表E6）化合物1またはレナリドミドで処理された抗CD19 CAR発現T細胞のサイトカイン産生

40

	ドナー1		ドナー2		ドナー3	
濃度 (nM):	100	1000	100	1000	100	1000
IFN-γ	***/*	*/ns	ns/ns	ns/**	***/**	***/**
IL-2	**/*	*/*	**/*	ns/ns	ns/*	ns/ns
TNF-α	***/*	***/**	**/*	***/**	**/*	**/*

p ≤ 0.05 : * ; p ≤ 0.01 : ** ; p ≤ 0.001 : *** ; ns : 有意でない

【0725】

50

B. 細胞溶解機能

細胞溶解機能を評価するために、レナリドミドまたは化合物1または上記のようなビヒクル対照の存在下または非存在下で 1×10^5 または 5×10^4 個の抗CD19 CAR+細胞 (CD4 + T細胞およびCD8+ T細胞を1:1の比で混合) を 2×10^4 個のK562.CD19標的細胞と共に5:1または2.5:1のE:T比でインキュベートした。K562.CD19標的細胞にNucLight Redを形質導入して、顕微鏡観察による追跡を可能にした。赤色蛍光シグナル (IncuCyte (登録商標) Live Cell Analysis System, Essen Bioscience使用) により決定されるように、5日間にわたり生存標的細胞の喪失を測定することによって細胞溶解活性を評価した。式: $1/AUC$ を使用して殺滅指数を決定し、殺滅指数を、ビヒクル対照 (100%殺滅に設定) と共にインキュベートされていた標的細胞と共に共培養されたCAR+細胞に対して正規化した。

10

【0726】

図33Aに示すように、化合物1およびレナリドミドは、一般的に抗CD19 CAR発現T細胞の細胞溶解機能に限られた効果を有した。2.5:1のE:T比を含有する共培養物中に存在するような、より高い抗原の存在下でCARを刺激した場合、化合物1およびレナリドミドは、一部のドナーについて抗CD19 CAR発現細胞の細胞溶解活性をわずかに低下させた。5:1のE:T比を含有する共培養物中に存在するようにCARをより少ない抗原の存在下で刺激した場合、標的細胞に対する抗CD19 CAR発現T細胞の細胞溶解活性におけるわずかな増大が一貫した増大が、ドナー2について高濃度の化合物1またはレナリドミドの存在下でインキュベートされていた細胞から認められたが、ドナー1および3では効果は認められなかった。

20

【0727】

C. T細胞表面マーカーの発現

様々なT細胞マーカーの表面発現を評価するために、レナリドミドまたは化合物1または上記のようなビヒクル対照の存在下または非存在下で 1×10^5 個のK562.CD19標的細胞を抗CD19 CAR+細胞 (CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を1:1の比で混合) と共に5:1または2.5:1のE:T比でインキュベートした。24時間後に、CD3、CD4、CD8およびCAR発現に関する代替マーカーについて、ならびにまた以下の表面マーカー: CD69、CD107a、PD-1、CD25、CD62L、CCR7、CD45RO、CD27、およびLAG3についてCAR発現T細胞を染色した。

30

【0728】

CD4+ CAR発現T細胞およびCD8+ CAR発現T細胞上の選択されたマーカーの発現レベルは、ビヒクル対照共培養物に対して全般的に2倍未満変化した。レナリドミドまたは化合物1の存在下のマーカー発現における変化はドナー依存的であったが、評価されたメモリーマーカーについて、すべてのドナーおよびE:T比にわたりCD45ROの発現は増大し、CD27の発現は減少した。CD27の発現は、化合物1またはレナリドミドに応答して濃度依存的にダウンレギュレーションされた。化合物1と共にインキュベーション後のドナー3由来の細胞について、CD69およびLAG3の発現は濃度依存的に増大したが、同じドナー由来のCAR+細胞をレナリドミドと共にインキュベートした後は増大しなかった。評価された他方の活性化マーカーの発現は、レナリドミドまたは化合物1で処理されたドナーにおいて不変のままであった。結果は、化合物1およびレナリドミドが、CAR発現T細胞の初期活性化表現型を内因的にモジュレートする潜在性を有するという観察と一致する。

40

【0729】

D. CD19依存性のサイトカイン産生および細胞溶解活性

上記と類似の試験を、Granta-519またはRaji標的細胞を用いて実施して、標的細胞との共培養時の抗CD19 CAR発現T細胞のサイトカイン産生および細胞溶解活性を評価した。図33Bに示すように、フローサイトメトリーにより定量化される、Granta-519と比較した場合の細胞表面分子CD19の高い発現により、Raji細胞を選択した。CD19の数え上げを、等価の可溶性蛍光体ビーズの分子を用いて生成された標準曲線により推論した。

50

【0730】

100または1000 nM（それぞれ0.1および1 μ M）の化合物1の存在下で、抗CD19 CAR⁺細胞T細胞（CD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞を1：1の比で混合）を、Granta-519またはRaji標的細胞と共に2.5：1のE：T比でインキュベートした。培養の24時間後に、上清中のサイトカイン産生をモニタリングした。図33Cに示すように、IFN- γ は、異なるドナーの間でCD8⁺ CAR発現T細胞について化合物1の存在下で濃度依存的増加を示し、IL-2は、1000 nM（1 μ M）よりも100 nM（0.1 μ M）の化合物1の存在下でわずかに上昇した増加を実証し、両方とも対照と比較して増加を示した。共培養の経時的な細胞溶解活性もまた、プールされたドナーについて測定した。図33Dに示すように、化合物1は、CD8⁺ CAR発現T細胞について、経時的な細胞溶解活性に対して限られた効果を有していた。

10

【0731】

実施例16 化合物1またはレナリドミドの存在下で抗イディオタイプ抗体刺激後のCAR発現T細胞のサイトカイン産生および表面マーカー発現の評価

CAR発現T細胞をCAR依存性刺激した後のサイトカイン産生および表面マーカーの発現を評価するために、CAR発現細胞を抗イディオタイプ抗体で刺激した以外、実施例15に記載するものと類似の研究を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（化合物1）もしくはレナリドミドの存在下で行った。抗イディオタイプ抗体を使用して、共培養物における変動性の刺激レベルを刺激した。抗原の発現がK562.CD19細胞上で一様に高いので、これはK562.CD19標的細胞では一般的に不可能である。

20

【0732】

実質的に実施例14に記載するように抗CD19 CAR発現T細胞組成物（1：1の比で混合されたCD4⁺ T細胞およびCD8⁺ T細胞を含有）を生成した。抗CD19 CAR発現T細胞のscFvに特異的な抗イディオタイプ抗体を濃度0、0.3、3および30 μ g/mlで予備コーティングしておいた96ウェルプレートのウェルに約 1×10^5 個のCAR発現細胞を加えた。化合物1（濃度100 nMおよび1000 nM）、レナリドミド（濃度500 nMおよび5000 nM）、またはビヒクル対照の存在下において細胞を37℃、5% CO₂で培養した。抗CD19 CAR発現T細胞のサイトカイン発現および表面マーカーの発現を評価した。

【0733】

30

A. サイトカイン産生

刺激された培養物からの上清を24時間後に回収し、サイトカイン産生について分析した。図34A～34Cに、化合物1またはレナリドミドの非存在下（ビヒクル対照）におけるサイトカイン産生のレベルを破線により示す。図34Aおよび34Bに示すように、IFN- γ 、IL-2およびTNF- α 産生は、それぞれ化合物1またはレナリドミドによる処理後にビヒクル対照と比べて増大した。増大は、3 μ g/mL抗イディオタイプ抗体による中間レベルの刺激で特に明白であった。図34Cは、漸増する濃度の抗IDアゴニスト抗体および化合物1（100 nMおよび1000 nM）の存在下での刺激後、24時間後に回収した細胞培養物由来の上清においてサイトカイン産生を評価する、類似の実験からの結果を示す。

【0734】

40

刺激されたCAR T培養物由来の条件上清を、一晩の処置後に回収し、単独でまたはブロックリングIL-2抗体の存在下で、3人のドナー由来の新たに解凍したCAR T細胞とインキュベートした。短期刺激後に、CAR T細胞を次に、リン酸化STAT5についてフローサイトメトリーにより評価した。図34Dに示すように、リン酸化STAT5（pSTAT5）の中央蛍光強度は、用いた両方の濃度について化合物1での処置後に増加した。

【0735】

B. T細胞表面マーカーの発現

4日後に化合物1またはレナリドミドの存在下で様々な濃度の抗イディオタイプ抗体と共に培養して、抗CD19 CAR発現T細胞上の表面マーカー発現を評価した。CD3、CD4、CD8およびCAR発現についての代替マーカー、ならびにまた以下のマーカー：CD25、P

50

D-1、およびCD69についてCAR発現T細胞を染色した。

【0736】

図35Aおよび35Bは、化合物1の存在下で刺激された細胞に関するそれぞれCD4+ CAR発現細胞およびCD8+ CAR発現細胞上の細胞表面マーカーの発現を示すものであり、図36Aおよび36Bは、レナリドミドの存在下で刺激された細胞に関するそれぞれCD4+ CAR発現細胞およびCD8+ CAR発現細胞上の細胞表面マーカー発現を示すものである。図中、化合物1またはレナリドミドの非存在下（ビヒクル対照）での表面マーカーの発現レベルを破線で示す。示すように、一部のドナーに由来するCAR発現細胞では、化合物1またはレナリドミドの存在下のCD4+ CAR発現T細胞およびCD8+ CAR発現T細胞に、CARによる刺激の量に応じて表面マーカーCD25およびCD69の増加が認められた。PD-1の発現は、また、少なくとも1人のドナーから生成した細胞では化合物1またはレナリドミドの存在下で増大したが、その他のドナーから生成した細胞ではPD-1レベルは不変であった、または減少した。CAR発現についての代替マーカーの発現増加が、0.3 μg/mlという抗イディオタイプ抗体の最適以下の用量の化合物1またはレナリドミドの添加後に認められたが、より高い濃度の抗イディオタイプ抗体で、代替マーカーの発現は、不変であった、または減少した。

10

【0737】

実施例17 化合物1またはレナリドミドの存在下で連続刺激後のCAR発現T細胞の表面マーカー発現および拡大増殖能の評価

抗CD19 CAR発現T細胞の連続刺激を行って、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（化合物1）およびレナリドミドの短期および長期効果を評価した。実質的に実施例14に記載するように、抗CD19 CAR発現T細胞組成物（1：1の比で混合したCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を含有）を生成した。生成したCAR+ T細胞の組み合わせを細胞1×10⁵個／ウェルで96ウェルプレートに添加し、化合物1、レナリドミド、またはビヒクル対照の存在下で、照射された赤色蛍光陽性標的K562.CD19細胞と共に37℃、5%CO₂で2.5：1の10：1の2つの異なるエフェクター対標的（E：T）比でインキュベートした。化合物1（10、100もしくは500nM）、レナリドミド（100もしくは1000nM）またはビヒクル対照の存在下でインキュベーションを行った。3～4日毎（各新ラウンドの開始時）に細胞を計数した。次に、細胞を回収し、同濃度の化合物1またはレナリドミドが新たに添加された新鮮培地および新たに照射されたK562.CD19標的細胞を用いて1×10⁵個の抗CD19 CAR発現細胞で再播種した。これを7ラウンドの連続刺激の間繰り返す、表面マーカーの発現、細胞溶解活性および拡大増殖能について細胞を様々な時点で評価した。

20

30

【0738】

A. 表面マーカーの発現

4日目（すなわち、最初の刺激の4日後）および28日目（すなわち、7回目の刺激の4日後）に細胞上の選択された表面マーカーの発現を評価した。具体的には、回収した細胞をCD3、CD4、CD8およびCAR発現についての代替マーカー、ならびにまた以下の表面マーカー：CD69、CD107a、PD-1、CD25、CD62L、CCR7、CD45RO、CD27、およびLAG3についてフローサイトメトリーにより分析した。

40

【0739】

化合物1およびレナリドミドと一緒にインキュベーション後のCD4+ CAR発現細胞およびCD8+ CAR発現細胞上の評価された表面マーカーにおける変化が、すべてのドナーおよびE：T比にわたり様々に認められたが、4日目と比較して28日目に発現変化が顕著であった。4日目に、CD25およびLAG3は、化合物1またはレナリドミドの処理に応答して全部で3人のドナーにわたりアップレギュレーションされ、4日目と比較して28日目からの細胞でより大きい減少が認められた。全般的にCCR7は、処理群にわたり28日目に減少したが、これは、化合物1またはレナリドミドの存在下での標的細胞と一緒にインキュベーションが、終末分化したエフェクター状態に関連する表現型に向けてT細胞産物を駆り立てた場合があるという可能性と一致する。PD-1は、すべてのドナーにおいて両方

50

のE:T比で、化合物1またはレナリドミドによる処理の4日後および28日後の細胞上である程度ダウンレギュレーションされ、28日目の細胞上で、より大きいダウンレギュレーションが起こった。図37Aおよび37Bに示すように、CD28の発現は、それぞれ漸増する濃度の化合物1およびレナリドミドの存在下で合計3人のドナーからのCD4+ CAR発現T細胞上およびCD8+ CAR発現T細胞上の両方で用量依存的に減少した。まとめると、4日目と比較して28日目での表面マーカーにおける変化は、長期処理後に化合物1およびレナリドミドがCAR+ T細胞に影響する能力と一致する。

【0740】

B. 細胞溶解機能

連続刺激の24日後に、抗CD19 CAR発現T細胞の細胞溶解活性を全般的に実施例15Bに記載するように評価した。図38に示すように、化合物1およびレナリドミドによる長期処理は、両方とも抗CD19 CAR発現T細胞の細胞溶解活性を増大させることが可能であった。

10

【0741】

C. 拡大増殖

CAR+ T細胞の拡大増殖能に対する化合物1およびレナリドミドの効果を評価するために、各ラウンドの刺激後に抗CD19 CAR発現T細胞の細胞数を計数し、細胞の倍加を計算した。

【0742】

図39Aに示すように、2.5:1のE:T比で、濃度500nMの化合物1で処理された抗CD19 CAR発現T細胞は、すべてのドナーについて3~4ラウンドの刺激まで処理された対照群と同等の細胞数を有した。2人のドナーについて類似の結果が10:1のE:T比で認められた。化合物1よりも高い500nM濃度で、その後のラウンドにおけるCAR+細胞の倍加数は、未処理対照群よりも低かった。対照的に、より低い濃度である10nMおよび100nMの化合物1による処理の24日後に、抗CD19 CAR発現T細胞の細胞数は、3人のドナー中2人について未処理対照よりも高かった（図39B）。

20

【0743】

図40Aに示すように、1000nMレナリドミドで処理された2.5:1のE:T比の細胞において、ドナーのうち2人にだけ、刺激の後期ラウンドになって初めて、より低い細胞倍加が観察された。500nMの化合物1が、このE:T比ですべてのドナーにわたり細胞数を減少させたことから、この結果は、化合物1およびレナリドミドの活性に幾分の差があることを示している。すべてのドナーから生成した10:1のE:T比の細胞により、1000nMレナリドミドの存在下で3~4ラウンド刺激した後で、細胞倍加の減少が認められた（図40A）。図40Bに示すように、100nMのより低い濃度のレナリドミドによる処理は、3人のドナー中の2人についてのCAR+ T細胞数を増加させた。

30

【0744】

結果は、生理学的に関連する濃度の化合物1またはレナリドミドによるCAR発現T細胞の長期処理が、CAR発現T細胞の長期増殖能を増大させることができる一方で、より高い濃度が、長期性能に有害であり得るという観察と一致する。

【0745】

40

実施例18 化合物1と組み合わせたCAR発現T細胞のインビボ抗腫瘍効力の評価

腫瘍異種移植モデルにおいて腫瘍をモニタリングすることによって、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（化合物1）と組み合わせたCAR発現T細胞の抗腫瘍効力を評価した。実質的に実施例14に記載するように、CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を1:1の比で組み合わせたものを含有する抗CD19 CAR発現T細胞組成物を生成した。3人の異なるドナーからT細胞組成物を生成した。

【0746】

NOD.Cg.Prkdc^{scid}IL2rg^{tm1Wjl}/SzJ（NSG）マウスに、ホタルルシフェラーゼをトランスフェクトした 0.5×10^6 個のRajiリンパ腫細胞（Raji-ffluc）（CD19を発現する不死化ヒトBリンパ球腫瘍細胞株）を静脈内（i.v.）注射した。腫瘍を6日間生着させ

50

、生物発光イメージングを使用して検証した。7日目に、マウスに処置を行わないか、または低用量（細胞 0.5×10^6 個）または高用量（細胞 1.0×10^6 個）の抗CD19 CAR発現細胞の単回静脈内（i.v.）注射を行った。一試験群（「同時」と表示）では、CAR発現細胞の投与の1日前（6日目）にマウスに、用量 0.3 mg/kg の化合物1をまたはビヒクル対照を腹腔内注射により投与し、これを試験期間の間、1日1回継続した。第2の群（「遅延」と表示）では、マウスにビヒクル対照または用量 0.3 mg/kg の化合物1を、CAR発現T細胞の拡大増殖のピークの後であった14日目に開始する腹腔内注射により投与し、投与を試験期間の間、1日1回継続した。腫瘍負荷量を10日毎に生物発光により評価した。生物発光イメージングのために、マウスにPBS中に再懸濁したルシフェリン基質（CaliperLife Sciences, Hopkinton, MA）（ $15 \mu\text{g/g}$ 体重）の腹腔内（i.p.）注射を行った。平均輝度（ $\text{p/s/cm}^2/\text{sr}$ ）を決定した。上記のように処置されたマウスの生存期間を、CAR発現T細胞の注入後100日目まで評価し、比較した。

10

【0747】

本試験において、化合物1との併用は、CAR発現細胞単独の投与と比較して、「同時」群および「遅延」群の両方において、腫瘍負荷量を低下させ、生存期間データを改善することが認められた。1人のドナー由来の代表的な生存曲線、Kaplan-Meier法（GraphPad Prism 7.0, GraphPad Software, La Jolla）を、図41に示す。示すように、化合物1は、低用量および高用量の抗CD19 CAR-T細胞との遅延投与または同時投与のいずれでも、抗CD19 CAR-T細胞の投与のみを受けたマウスと比較して、より大きなマウスの生存率を生じた。表E7に、本試験におけるマウスの生存期間中央値をまとめる。

20

【0748】

（表E7）生存期間

	高用量		低用量	
	生存期間中央値 (CAR-T後の 日数)	P 値*	生存期間中央値 (CAR-T後の 日数)	P 値*
抗CD19 CAR-T	77.5		39	
抗CD19 CAR-T + 化合物1 (同時)	未確定	0.0301	92	0.0013
抗CD19 CAR-T + 化合物1 (遅延)	未確定	0.1209	55	0.0521

30

* Gehan-Breslow-Wilcoxon検定

【0749】

実施例19 化合物1の存在下でのCARシグナル伝達

レポーター細胞株の細胞に、実施例14に記載する抗CD19 CARをコードするレンチウイルスベクターを用いて形質導入したか、または抗ROR1 CARをJurkatレポーター細胞株の細胞中に導入して、CAR刺激の存在下でのCARシグナル伝達を評価した。抗ROR1 CARは、マウス抗体由来の抗ROR1 scFv、免疫グロブリン由来スペーサー、CD28由来の膜貫通ドメイン、4-1BB由来の共刺激領域、およびCD3-ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインを含有していた。Jurkatレポーター細胞株は、内因性Nr4a1（Nur77）遺伝子中へのノックインによって挿入された赤色蛍光タンパク質を含有していた。これにより、Nur77遺伝子の内因性転写調節エレメントによって制御されているレポーターの発現が生じた。

40

【0750】

抗CD19 CAR発現レポーター細胞または抗ROR1 CAR発現レポーター細胞を、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（化合物1）またはビヒクル対照の存在下で、最大6時間、それぞれのCARに特異的なプレート結合抗

50

イディオタイプ (ID) 抗体の存在下でインキュベートした。図42に示すように、レポーターシグナルの増加が、抗CD19 CARまたは抗ROR1 CARのCAR特異的な刺激後に認められ、これは、各場合に化合物1の存在下で増加した。結果は、CAR抗原の認識後にCARシグナル伝達を増加させるために化合物1を用いることができるという結論と一致した。

【0751】

実施例20 CAR T細胞機能に対する長期刺激および長期刺激後のCAR T機能に対する化合物1の効果

抗CD19 CAR発現T細胞組成物 (1:1の比で混合したCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を含有) を、実質的に実施例14に記載するように、3人の異なる健康なドナーから生成した。細胞を慢性刺激条件に供するために、CAR+ T細胞を、プレート結合抗イディオタイプ (抗ID) 抗体 (例えばW02018/023100を参照のこと) とインキュベートし、6日の期間37℃でインキュベートした。

10

【0752】

6日の培養期間後に、抗CD19 CAR発現T細胞を培養から取り出し、(CAR-T細胞に再負荷するための) A549 CD19+腫瘍スフェロイドと、特に示さない限り0.5:1のエフェクター対標的の比で、0.001 μM~10 μMの範囲の濃度の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 (化合物1) またはビヒクル対照の存在下で、最大10日間インキュベートした。A549 CD19+腫瘍スフェロイドを色素で標識して、アッセイ中の顕微鏡観察による腫瘍細胞溶解のモニタリングを可能にした。慢性刺激条件に供していなかった新たに解凍した抗CD19 CAR発現T細胞を、対照として並行してスフェロイドとインキュベートした。細胞を様々な時点で、細胞溶解機能、CAR T細胞数、およびサイトカイン産生について評価した。

20

【0753】

1. T細胞に対する慢性刺激の効果

様々なCAR発現T細胞の抗原特異的細胞溶解活性を、(腫瘍細胞溶解を示す) 蛍光を経時的にモニタリングすることによって評価した。慢性刺激条件を用いて6日の期間にわたって刺激されていた抗CD19 CAR発現T細胞の細胞溶解活性は、同じドナー由来の新たに解凍した抗CD19 CAR発現T細胞と比較して低下しており、これを図43A (2人のドナーからの代表的な結果を示す) に示す。図43Bに示すように、腫瘍 (スフェロイド) 体積もまた経時的に評価した。新鮮なCAR-T細胞に対して、慢性的に刺激されたCAR-T細胞の存在下での、腫瘍体積の低下の減少が認められた。

30

【0754】

慢性的に刺激された細胞の活性をさらに評価するために、6日の期間にわたって刺激されていた抗CD19 CAR発現T細胞、または慢性的に刺激されていなかった同じドナー由来の新たに解凍した抗CD19 CAR発現細胞を、K562.CD19標的細胞と5日間共培養し、細胞溶解活性およびサイトカインを産生する能力を評価した。図43C (左パネル) に示すように、IFN-γ およびIL-2分泌のレベルは、同じドナー由来の新たに解凍した抗CD19 CAR発現T細胞によるサイトカイン産生と比較して低下した。慢性的に刺激された抗CD19 CAR発現細胞による細胞溶解活性もまた、低下した腫瘍細胞数により立証されるように (図43C右パネル)、新たに解凍した細胞と比較して低下した。

40

【0755】

結果は、6日の培養がCAR-T細胞を慢性刺激条件に供しており、これによりT細胞の消耗状態が生じたという結論と一致した。

【0756】

2. 長期刺激後の化合物1での処置の救出効果

新たに解凍したCAR T細胞または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 (化合物1) を救出処置として与えた慢性的に刺激されたCAR T細胞との9日の共培養後のA549 CD19+スフェロイドの代表的な画像を、図43Dに示す。図43Eおよび43Fは、本試験において、新鮮なCAR-T細胞または慢性的に刺激されたCAR発現T細胞について、示された濃度の化合物1またはビヒクルの存在下で認め

50

られた、経時的な抗原特異的細胞溶解活性の程度（図43E）および経時的な腫瘍体積の低下（図43F左パネル）、または9日の共培養後（図43F右パネル）を示す。示すように、慢性刺激に供されていたCAR-T細胞による抗原特異的サイトカイン産生および腫瘍低減を回復するためには、化合物の存在が認められた。図43Gは、本試験における腫瘍体積の低下に対するこの効果についての用量反応曲線を示し、 $0.1267\mu\text{M}$ であるこの効果についての化合物1のEC50と一致した。図43Hは、慢性的に刺激されたCAR-T細胞および化合物1またはビヒクル単独のいずれかの存在下での、様々なエフェクター対標的（E:T）の比でのアッセイにおける腫瘍体積を示す。

【0757】

図43Iは、アッセイの5日目に認められたCAR-T細胞の数を示し、 $1\mu\text{M}$ の化合物1またはビヒクル（ctrl）の存在下での、慢性的に刺激されたCAR-T細胞または新たに解凍したCAR-T細胞との培養についての結果を比較する。結果は、新鮮なCAR-T細胞および消耗した状態を生じる慢性的な刺激条件に供されているCAR-T細胞の両方において、CAR抗原曝露を含む条件下でのCAR-T細胞の拡大増殖および／または生存を増加させる、化合物1の能力と一致した。

10

【0758】

サイトカイン濃度を、本試験における様々な条件下の共培養由来の、5日目に回収した上清から決定した。図43Jは、新たに解凍したCAR発現T細胞を含む条件について認められたレベルと比較した（それに対して正規化した）IFN- γ 、IL-2、およびTNF- α のサイトカインの相対レベルを示す。5人の健康なドナーについての平均値を示す。化合物1の存在下で腫瘍スフェロイドと培養した、長期刺激されたCAR発現T細胞を含有する共培養において、サイトカイン産生は、ビヒクル対照を含有する共培養と比べて増加した。結果は、CAR抗原曝露に応答してサイトカインを産生するように、消耗した表現型の特徴を示す慢性的に刺激されたCAR-T細胞の能力を回復する、化合物1の能力と一致した。

20

【0759】

共培養の5日後に腫瘍スフェロイドから選別されたCAR T細胞の遺伝子発現解析を、長期刺激されたCAR発現T細胞から単離されたRNAから調製した相補性DNA（cDNA）試料について、または長期刺激を受けていなかったCAR発現T細胞について、RNA配列決定（RNA-seq）により解析した。差次的発現（DE、RNA-seqについて）を、 $0.1\mu\text{M}$ および $1\mu\text{M}$ の化合物1での処置効果に基づいて計算した。差次的座位選択のカットオフは、RNA-seqについて $q\leq 0.05$ および絶対 $\log_2$ 倍率変化 ≥ 0.5 であった。

30

【0760】

RNA-seq解析は、慢性刺激後の化合物1での処置により、機能低下した消耗した状態に関連する抗CD19 CAR T細胞において発現した遺伝子の部分的逆転が生じたことを実証した。図43Kは、長期刺激アッセイにおいて慢性的に刺激され、刺激されていなかったものと比較された抗CD19 CAR+ T細胞における遺伝子発現（x軸）に対する、慢性刺激対照と比べた、長期刺激およびその後の化合物1とのインキュベーション両方の後の、抗CD19 CAR-T細胞における遺伝子発現の $\log_2$ 倍率変化（ $\log_2\text{FC}$ ）（y軸）のプロットを示す。図43Lに示すように、長期刺激後の化合物1の添加は、遺伝子のうちのいくつかの発現の変化を逆転させた。Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes（KEGG）を用いたCAR-T RNA-seqデータのパスウェイ解析により、T細胞機能に関与する経路が、慢性刺激条件後に富化され、化合物1での後続処置後に逆転され得ることが明らかになった（図43M）。富化された慢性刺激により誘導された遺伝子のセットの中で変更された経路は、特定の細胞増殖経路であった。

40

【0761】

まとめると、結果は、化合物1の存在は、CAR T細胞において消耗した状態または慢性的に刺激された状態を回復させるかまたは逆転させることができるという結論と一致した。

【0762】

実施例21 化合物1またはレナリドミドの存在下での同時長期刺激後のCAR-T細胞における遺伝子シグネチャーの評価

50

実施例14に記載するように作製された抗CD19 CAR発現T細胞を、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（化合物1）またはレナリドミド、またはビヒクル対照、または（比較のための）組換えIL-2の存在下で慢性刺激を誘導する条件下で、化合物1またはレナリドミドが長期刺激中に（同時に）存在した以外は、実質的に実施例20に記載する慢性刺激条件下で刺激した。遺伝子発現を、長期刺激されたCAR発現T細胞から単離されたRNAから調製した相補性DNA（cDNA）試料について、または長期刺激を受けていなかったCAR発現T細胞について、RNA配列決定（RNA-seq）により解析した。差次的発現（DE、RNA-seqについて）を、化合物（例えば、化合物1もしくはレナリドミド）またはIL-2、またはビヒクル対照の存在下での長期刺激について、処置効果（長期刺激対長期刺激なし）に基づいて計算した。差次的座位選択のカットオフは、RNA-seqについて $q \leq 0.05$ および $\log_2$ 倍率変化 ≥ 0.5 であった。

【0763】

RNA-seq解析は、慢性刺激中の化合物1またはレナリドミドでの処置により、機能低下した消耗した状態に関連する抗CD19 CAR T細胞において発現した遺伝子の部分的逆転が生じたことを実証した。図44Aは、長期刺激アッセイにおいて慢性的に刺激され、刺激されていなかったものと比較された抗CD19 CAR+ T細胞における遺伝子発現（x軸）に対する、慢性刺激対照と比べた、化合物またはIL-2の存在下での長期刺激後の抗CD19 CAR-T細胞における遺伝子発現の $\log_2$ 倍率変化（ $\log_2$ FC）（y軸）のプロットを示す。図44Aに示すように、長期刺激は、多数の遺伝子の発現の変化（増加または減少）を生じた。長期刺激中の化合物1の存在は、遺伝子のうちのいくつかの発現の変化を逆転させた（図44B）。類似の結果が、レナリドミドで認められた（データは示していない）。対照的に、長期刺激アッセイ中のIL-2とのインキュベーションは、本アッセイにおいて長期刺激により認められる差次的遺伝子発現に影響を及ぼさなかった（図44A）。遺伝子発現についての類似の結果が、レナリドミドの存在下対非存在下で行われた、抗BCMA CARを発現するCAR+ T細胞の長期刺激後に認められた（データは示していない）。0、0.1、または1 μ Mの化合物1の存在下で発現の増加または減少を示す遺伝子についての遺伝子セットエンリッチメントスコアもまた、決定した（図44C）。Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes（KEGG）を用いたCAR-T RNA-seqデータのパスウェイ解析により、慢性刺激条件下でT細胞機能に関与する経路の富化が示され、化合物1の同時処置の存在下で防止するかまたは低減させることができる（図44D）。これらの結果は、長期刺激中の化合物1での同時処置が、遺伝子発現により評価されるようなCAR T細胞消耗を制限することができるという知見と一致する。

【0764】

実施例22 化合物1の存在下での同時長期刺激後のCAR T機能に対する化合物1の効果

実施例14に記載するように作製された抗CD19 CAR発現T細胞を、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（化合物1）（0.1 μ Mおよび1 μ M）、またはビヒクル対照、または（比較のための）組換えIL-2の存在下で慢性刺激を誘導する条件下で、化合物1が長期刺激中に（同時に）存在した以外は、実質的に実施例20に記載する慢性刺激条件下で刺激した。慢性刺激および化合物1での同時処置後に、RajiおよびGranta-519腫瘍細胞を、2.5：1のE：T比でCAR T細胞と共培養した。

【0765】

図44Eに示すように、経時的な腫瘍細胞数によって測定され、時間ゼロに対して正規化された細胞溶解活性は、免疫調節化合物の非存在下で慢性的に刺激された細胞（対照）の細胞溶解活性と比較して、0.1 μ Mおよび1 μ Mの化合物1の存在下でインキュベートされていた慢性的に刺激された細胞について改善された。化合物での細胞溶解活性の改善は、IL-2でよりも大きかった。共培養した細胞由来の上清を、24時間後に回収して、サイトカイン産生について分析した。図44Fに示すように、IFN- γ およびTNF- α の産生は、両方の細胞株について1 μ Mの化合物1での同時処置後に、ビヒクル対照と比べて増加した。

10

20

30

40

50

【0766】

実施例21における結果とまとめると、これらの結果は、化合物1が、慢性刺激中に消耗を生じるかまたは増強することなく、CAR抗原に応答したT細胞活性または機能を増強するかまたは増加させることができ、かつ慢性刺激に応答した消耗した表現型の発生を低減させるかまたは防止することもできると実証する。結果は、慢性刺激中の同時化合物1処置が、CAR-T細胞機能を改善し、CAR T細胞消耗を制限することができるという知見と一致する。

【0767】

実施例23 長期刺激後のまたは長期刺激と同時のCAR-T細胞機能に対する化合物1の効果の比較

実施例14に記載するように作製された3人のドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞を、0.1 μMおよび1 μMの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（化合物1）、またはビヒクル対照、または（比較のための）組換えIL-2の存在下（同時）またはそれでの後続処置（救出）のいずれかで慢性刺激を誘導する条件下で、一般的に実施例20および21に記載する慢性刺激条件下で刺激した。長期刺激された抗CD19 CAR発現T細胞を、Granta-519腫瘍スフェロイドとのインキュベーションによって共培養し、細胞溶解機能およびサイトカイン機能について細胞を様々な時点で評価した。同時処置中に、化合物1は、長期刺激中には存在したが、標的細胞との共培養中には存在しなかった。救出处置中に、化合物1は、長期刺激中には存在しなかったが、標的細胞との共培養中には存在した。

【0768】

長期刺激との同時処置として（図45A）または長期刺激後の化合物1での後続処置として（図45B）の、化合物1の存在下での長期刺激後のCAR-T細胞との共培養後9日目の、腫瘍スフェロイドサイズの平均測定値は、腫瘍体積の濃度依存的減少を示した。より増強された低下が、化合物1での後続処置中に認められた。

【0769】

サイトカイン濃度を、本試験の上記の条件下の共培養由来の、5日目に回収した上清から決定した。図45Cおよび45Dは、長期刺激との同時処置として（図45C）または長期刺激後の化合物1での後続処置として（図45D）の、化合物1の存在下でのCAR-T細胞についてのIFN-γ、IL-2、およびTNF-αのサイトカインの相対レベルを示す。図45Cに示すように、化合物1での同時処置で刺激されたCAR-T細胞は、IFN-γの増強を示し、他方、1 μMの化合物1での遅延処置は、IFN-γおよびTNF-αの両方の産生の増強を示した（図45D）。

【0770】

まとめると、これらの結果は、化合物1での遅延処置が、CAR抗原に応答したT細胞性能を増強するかまたは増加させることができ、かつCAR T細胞における消耗した状態または慢性的に刺激された状態を低減させるかまたは逆転させることができるという結論と一致した。

【0771】

実施例24 再発性および不応性非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象に対する化合物1と組み合わせた抗CD19 CAR発現細胞の投与

抗CD19 CAR発現T細胞組成物を、実質的に実施例14に記載するように作製し、生成したCD4+ CAR発現T細胞組成物およびCD8+ CAR発現T細胞組成物を、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（化合物1）の後続投与と組み合わせて、再発性／不応性（R/R）B細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象に別々に投与する。処置のために選択された対象の群は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）；新規のまたは低悪性度リンパ腫から形質転換されたもの（NOS）；DLBCL組織像を有するMYCおよびBCL2および／またはBCL6の再編成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫（ダブル／トリプルヒットリンパ腫）；濾胞性リンパ腫グレード3b（FLG 3B）；T細胞／組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫；EBV陽性DLBCL、NOS；ならび

10

20

30

40

50

に原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫を有する対象を含む。処置された対象はまた、CD20を標的とする作用物質およびアントラサイクリンを含む、少なくとも2つの事前の治療系統後に再発したか、またはそれに対して不応性であり、かつスクリーニング時に1以下のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）スコアを有する対象も含む。

【0772】

CAR+ T細胞注入の前に、対象は、フルダラビン（flu、30 mg/m²/日）およびシクロホスファミド（Cy、300 mg/m²/日）でのリンパ球枯渇化学療法を3日間受ける。対象は、リンパ球枯渇の2～7日後に、CAR発現T細胞を受ける。対象に、単回用量の1×10⁸のCAR発現T細胞（それぞれ、CD4+ CAR発現T細胞およびCD8+ CAR発現T細胞の1：1の比での別々の注入を介した各単回用量）を投与する。

10

【0773】

化合物1を、CAR-T細胞注入後29日目（±7日）に始めて、1週に7日のうち連続5日に1 mg、2 mg、または3 mgの用量で180日間、対象に経口投与する。

【0774】

処置に対する応答を、処置前のベースラインでおよび処置後の様々な時点で、陽電子放出型断層撮影（PET）および／もしくはコンピュータ断層撮影（CT）、または磁気共鳴画像法（MRI）スキャンによるX線撮影腫瘍評価に基づいて評価する（例えば、Lugano分類に基づく。例えば、Cheson et al., (2014) JCO 32(27):3059-3067を参照のこと）。処置後の、治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event）（TEAE）の有無もまた評価する。対象をまた、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（CTCAE）scale, version 4.03（NCI-CTCAE v4.03）に従って、1～5スケールでグレード分類された神経毒性（錯乱、失語、脳症、ミオクローヌス発作、痙攣、嗜眠、および／または精神状態変化の症状を含む神経学的合併症）について評価し、モニタリングする。Common Toxicity Criteria（CTCAE）scale, version 4.03（NCI-CTCAE v4.03）。2009年5月28日に刊行されたCommon Terminology for Adverse Events（CTCAE）Version 4, U.S. Department of Health and Human Services（v4.03：2010年6月14日）；およびGuido Cavaletti & Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6, 657-666（2010年12月）を参照のこと。サイトカイン放出症候群（CRS）もまた、決定してモニタリングし、重症度に基づいてグレード分類した。Lee et al, Blood. 2014;124(2):188-95を参照のこと。対象をまた、化合物1での処置前および処置後の抗CD19 CAR+ T細胞の薬物動態（PK）ならびに化合物1のPKについても評価する。

20

30

【0775】

対象が部分奏効（PR）を達成しない限り、化合物1の投薬を、180日後（CAR-T細胞注入の6ヶ月後）に中止し、部分奏効を達成する場合には、化合物1のさらなる投与が疾患進行まで継続し得る。

【0776】

実施例25 化合物1および化合物2の存在下での抗CD19 CAR発現T細胞におけるアイオロスおよびイカロス転写因子の薬力学的応答の評価

40

抗CD19 CAR発現T細胞組成物（1：1の比で混合したCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を含有）を、実質的に実施例14に記載するように、5人の異なる健康なドナーから生成した。およそ2.5×10⁵細胞の生成したCAR+ T細胞組成物を、10～10000 nMの範囲の濃度の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（化合物1）または(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン（化合物2）またはビヒクル対照の存在下で一晩、37℃、5% CO₂で、1 μg/mlのCAR特異的抗イディオタイプ抗体で一晩刺激した。一晩のインキュベーション後に、抗CD19 CAR発現T細胞を、抗体で染色し、フローサイトメトリーにより分析して、中央蛍光強度（MFI）によって測定される、CD4+CAR+細胞またはCD8+CAR+細胞におけるイカロスおよびアイ

50

オロスの細胞内レベルを評価した。イカロスおよびアイオロスについての中央蛍光強度（MFI）の値を正規化し、ビヒクル対照に対するパーセンテージとして計算した。

【0777】

細胞内イカロスおよびアイオロスの発現の濃度依存的減少が、化合物1または化合物2のいずれかとのインキュベーション後に、刺激された抗CD19 CAR発現T細胞において認められた（図46）。アイオロスまたはイカロスのMFIを阻害剤の非存在下でのその最大MFIの50%に低下させる阻害剤の濃度から決定される、アイオロスおよびイカロスの発現の低下に関するEC50を計算した。化合物1および化合物2についてのEC50値を、5人のドナーの平均として表E8に示す（95%信頼区間に基づき、ドナー間範囲を示す）。結果は、CAR発現T細胞におけるイカロスおよびアイオロスの化合物媒介性の分解において、化合物2が、化合物1よりもおよそ10～20倍強力であることを示す。

10

【0778】

（表E8）CAR+ T細胞におけるアイオロスおよびイカロスのEC50（nM）

	化合物1	化合物2
アイオロス	52.7 (41.7-66.5)	2.5 (1.6-3.96)
イカロス	59.3 (47.6-74.1)	4.0 (3.0-5.4)

【0779】

20

実施例26 長期刺激後のCAR T機能に対する免疫調節化合物の評価

抗CD19 CAR発現T細胞組成物（1：1の比で混合したCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞を含有）を、実質的に実施例14に記載するように、3人の異なる健康なドナーから生成した。細胞を慢性刺激条件に供するために、CAR+ T細胞を、30 µg/mLのプレート結合抗イディオタイプ（抗ID）抗体（例えばW02018/023100を参照のこと）とインキュベートし、滴定量の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（化合物1）または(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン（化合物2）の存在下で、6日の期間37℃でインキュベートした。

【0780】

30

培養中のT細胞の増殖を評価し、3人のドナーについて図47Aに示す（平均±SEM）。示すように、免疫調節化合物の存在は、CAR T細胞数を減少させた。生／死色素を用いたフローサイトメトリーにより、生存率を処置の6日目に評価した。図47Bに示すように（平均±SEM）、刺激を3 µg/mLの抗ID（左パネル）または30 µg/mLの抗ID（右パネル）のいずれかで行った場合、免疫調節化合物は、細胞生存率に対していかなる効果も有さなかった。まとめると、結果は、細胞生存率に影響を及ぼさない、細胞倍加に対する免疫調節化合物の効果を実証する。

【0781】

細胞周期に対する可能性のある効果を解明するために、刺激および免疫調節化合物での処置の3日後に、2時間のEDUの取り込みを用いて細胞周期を決定した。図47Cにおける結果は、免疫調節化合物での処置が、細胞周期のG1期中のCAR T細胞のパーセンテージを増加させたことを示す。漸増する濃度の免疫調節化合物での細胞周期のG1期中の細胞のパーセンテージを、図47D（左パネルは3 µg/mLの抗ID、右パネルは30 µg/mLの抗ID）に示す。理論に縛られることを望むわけではなく、免疫調節化合物で処置された場合の細胞周期のG1期におけるCAR T細胞の蓄積は、免疫調節化合物が慢性刺激中に消耗の始まりを制限するメカニズムの1つを説明し得る。

40

【0782】

30 µg/mLの抗IDで24時間または72時間刺激されていたCAR T細胞における、細胞内サイトカインレベルを決定した。T細胞を、ゴルジ阻害剤の存在下で4時間、抗IDコンジュゲート型ビーズと共に培養した。IFN γ、パーフォリン、グランザイムB、およびIL-2

50

の細胞内サイトカインレベルを、フローサイトメトリーにより決定した。図47Eに示すように、免疫調節化合物での細胞の処置は、平均蛍光強度により決定されるような、エフェクターサイトカイン（IFN γ 、パーフォリン、グランザイムB）の細胞内発現を増加させたが、IL-2産生においてはいかなる有意な変化もなかった。類似の結果が、サイトカインについて陽性の細胞のパーセンテージを測定した場合に認められた。

【0783】

実施例27 長期刺激中の同時処置後のCAR T機能に対する免疫調節化合物の効果

実施例14に記載するように作製された抗CD19 CAR発現T細胞を、実質的に実施例22に記載するように、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン（化合物2）またはビヒクル対照の存在下で6日間、30 μ g/mLのプレート結合抗イディオタイプ（抗ID）抗体で刺激した。化合物2での同時処置を伴う長期の慢性刺激後に、CAR T細胞を、CD19発現標的細胞での再負荷後にイカロス発現についてまたはCAR T機能について評価した。

【0784】

A. イカロス発現

化合物2（1 nM、10 nM、または100 nM）の存在下で慢性刺激に供されていたCAR T細胞におけるイカロスの発現を、イカロスに対する抗体を用いた細胞内フローサイトメトリー分析により測定した。図48Aに示すように、イカロス発現の低下は、100 nMの化合物2で処置された慢性的に刺激された細胞においては維持されたが、10 nMでは維持されなかった。

【0785】

B. 細胞溶解活性

化合物2（0.001 μ Mまたは0.01 μ M）の存在下で、同時に抗IDで6日間刺激されていたCAR T細胞を、化合物を含まずに洗浄し、化合物2の非存在下で1:1のエフェクター対標的（E:T）の比でCD19+腫瘍細胞と共培養した。評価したCD19+腫瘍細胞は、CD19を形質導入されたK562細胞（K562.CD19）、Raji細胞、またはGranta-519細胞を含んでいた。図48Bに示すように、経時的な腫瘍細胞数によって測定された細胞溶解活性は、CD19発現標的細胞での再負荷の前に、化合物2の存在下で同時にインキュベートされていた慢性的に刺激された細胞について、化合物の非存在下（対照）と比較して改善された。これらの結果は、免疫調節化合物が、慢性刺激に応答した消耗した表現型の発生を低減させるかまたは防止することができるという知見と一致する。

【0786】

C. スフェロイド腫瘍成長アッセイ

化合物2（0.001 μ Mまたは0.01 μ M）の存在下で同時に抗IDで6日間刺激されていたCAR T細胞を、Granta-519腫瘍スフェロイドとのインキュベーションによって共培養し、CAR T細胞の細胞溶解機能およびサイトカイン機能を様々な時点で評価した。比較のために、細胞溶解活性をまた、1 μ Mまたは0.1 μ Mの化合物1の存在下で抗IDで同様に慢性的に刺激されていた細胞についても評価した。CAR-T細胞との共培養後の様々な時点での腫瘍スフェロイドサイズの平均測定値を、モニタリングした。図48Cに示すように、抗IDでの慢性刺激中の化合物2の同時処置は、Granta-519スフェロイド成長を低減させる、改善された細胞溶解機能を有するCAR T細胞を生じた。9日後の平均腫瘍体積を図48Dに示し、これは、化合物2が、Granta-519腫瘍スフェロイドに対するCAR-T細胞の細胞溶解機能を有意に増加させたことを実証する。細胞溶解機能の改善は、化合物1よりも化合物2での同時処置で、より大きかった。

【0787】

サイトカイン（IFN γ 、IL-2、およびTNFアルファ）を、CD19腫瘍スフェロイドと5日間共培養されていた上記の慢性的に刺激されたCAR T細胞の上清から測定した。対照細胞（免疫調節化合物で同時に処置されていなかった慢性的に刺激された細胞）と比較したlog₂倍率変化を、図48Eに示す。示すように、化合物2で同時に処置されていた慢性的に刺激された細胞とインキュベートした培養物においては、IFN γ の統計学的に有意な増

加があった。結果は、慢性刺激中などの、消耗を促進し得る条件中の免疫調節化合物が、CAR T細胞機能を改善するかまたは保存し、かつCAR T細胞消耗を制限するか、低減させるか、または防止することができることを、さらに裏付ける。まとめると、上記の結果は、例えばCAR抗原に応答する、潜在的に消耗を引き起こし得る条件下を含む、CAR T細胞機能を改善するための化合物2などの免疫調節化合物の用途を裏付ける。化合物2でのそのような効果は、他の免疫調節化合物よりも優れている可能性があり、イカロスの分解に対する化合物2の10～20倍の効力のために、より低い用量でも達成され得る。

【0788】

実施例28 長期刺激後にCAR T機能を救出するための免疫調節化合物の効果

実施例14に記載するように作製された3人のドナー由来の抗CD19 CAR発現T細胞を、慢性刺激を誘導する（機能低下した消耗したCAR T細胞を生じる）条件下で刺激し、次に、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン（化合物2）またはビヒクル対照で引き続いて処置（救出）した。長期の慢性刺激を、実質的に実施例22に記載するように、30 $\mu\text{g/mL}$ のプレート結合抗イディオタイプ（抗ID）抗体での6日間のCAR T細胞の刺激により行った。慢性刺激後に、CAR-T細胞に、化合物2の存在下でCD19発現標的細胞を再負荷し、細胞溶解活性またはサイトカイン産生を評価した。

【0789】

A. 細胞溶解活性

抗IDで6日間刺激されていたCAR T細胞を、化合物2（0.001 μM または0.01 μM ）の存在下で、1:1のエフェクター対標的（E:T）の比でCD19+腫瘍細胞と共培養した。評価したCD19+腫瘍細胞は、CD19を形質導入されたK562細胞（K562.CD19）、Raji細胞、またはGranta-519細胞を含んでいた。図49Aに示すように、慢性的に刺激された細胞に化合物2の存在下でCD19発現細胞を再負荷した場合に、化合物の非存在下（対照）と比較して、経時的な腫瘍細胞数によって測定された細胞溶解活性において統計学的に有意な改善があった。これらの結果は、免疫調節化合物が、慢性刺激によって引き起こされる消耗した表現型を救出することができるという知見と一致する。

【0790】

B. スフェロイド腫瘍成長アッセイ

抗IDで6日間刺激されていたCAR T細胞を、化合物2（0.001 μM または0.01 μM ）の存在の存在下で、Granta-519腫瘍スフェロイドとのインキュベーションによって共培養した。細胞を様々な時点で、細胞溶解機能およびサイトカイン機能について評価した。比較のために、細胞溶解活性をまた、抗IDで同様に慢性的に刺激され、1 μM または0.1 μM の化合物1の存在下での共培養がそれに続く細胞についても評価した。CAR-T細胞との共培養後9日目の腫瘍スフェロイドサイズの平均測定値を、評価した。図49Bに示すように、化合物2での救出処置は、Granta-519スフェロイド成長を低減させるように細胞溶解性のCAR T細胞を改善した。細胞溶解機能の改善は、化合物1よりも化合物2での救出処置後に、より大きかった。サイトカイン（IFN γ 、IL-2、およびTNFアルファ）を、CD19腫瘍スフェロイドと5日間共培養されていた上記の慢性的に刺激されたCAR T細胞の上清から測定した。対照細胞（免疫調節化合物で処置されていなかった慢性的に刺激された細胞）と比較したlog2倍率変化を、図49Cに示す。示すように、CD19発現腫瘍スフェロイドでの再負荷中に、化合物2で引き続いて処置されていた慢性的に刺激された細胞とインキュベートした培養物においては、IFN γ の統計学的に有意な増加があった。

【0791】

A549.CD19腫瘍スフェロイドモデルをさらに用いて、化合物のT細胞調節活性を解明した。A549.CD19腫瘍スフェロイド成長は、免疫調節化合物での単剤療法処置に対して非感受性である。抗IDで6日間刺激されていたCAR T細胞を、化合物2（0.001 μM 、0.01 μM 、または0.1 μM ）の存在下で、A549.CD19腫瘍スフェロイドとのインキュベーションによって共培養した。CAR-T細胞との共培養後9日目の腫瘍スフェロイドサイズの平均測定値を、評価した。図50Aに示すように、化合物2での救出処置は、A549.CD

19スフェロイド成長を低減させるように細胞溶解性のCAR T細胞を改善した。サイトカイン（IFN γ 、IL-2、およびTNFアルファ）を、CD19腫瘍スフェロイドと5日間共培養されていた上記の慢性的に刺激されたCAR T細胞の上清から測定した。対照細胞（免疫調節化合物で同時に処置されていなかった慢性的に刺激された細胞）と比較したlog₂倍率変化を、図50Bに示す。示すように、CD19発現腫瘍スフェロイドでの再負荷中に、化合物2で引き続いて処置されていた慢性的に刺激された細胞とインキュベートした培養物においては、IFN γ の統計学的に有意な増加があった。5日目に測定した腫瘍スフェロイドとの共培養におけるCAR T細胞の数は、化合物2での処置で増加した（図50C）。

【0792】

これらの結果は、化合物2などの免疫調節化合物が、消耗してきたCAR T細胞を救出するかまたは逆転させることができることを、さらに裏付ける。この結果は、免疫調節化合物に対して感受性であることが公知のGrantaスフェロイド、および免疫調節化合物に対して抵抗性であるA549.CD19スフェロイドを両方とも含む、生理学的に関連する3Dスフェロイド腫瘍培養モデルにおいて認められた。評価した免疫調節化合物はすべて、CAR T細胞機能を救出する能力を示すが、化合物2は、化合物1と比較して優れた、抗腫瘍機能性を救出する能力を示し、ずっとより低い用量で効果が認められたように、より強力であった。

【0793】

実施例29 CAR T細胞抵抗性株における抗CD19 CAR T細胞機能に対する免疫調節化合物の効果

細胞免疫調節化合物は、抗リンパ腫活性を有することが公知であるため、治療量以下のエフェクター比の抗CD19 CAR T細胞との組み合わせの抗腫瘍効果を評価する実験を行った。

【0794】

抗CD19 CAR T細胞を、(S)-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-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン（化合物2）（0.001 μ M、0.01 μ M、または0.1 μ M）の存在下で、1:1のエフェクター対標的（E:T）の比でRL CD19+腫瘍細胞と共培養した。急性細胞溶解活性を、経時的な腫瘍細胞数によって測定した。図51Aに示すように、RL腫瘍細胞株は、0.01 μ Mまたは0.1 μ Mの用量で化合物2単剤療法に感受性であった。化合物2の存在下でのCAR T細胞とRL抵抗性腫瘍細胞との共培養により、細胞溶解性CAR T細胞機能が改善された。

【0795】

細胞溶解活性をまた、スフェロイドモデルにおいても評価した。約5,000のRL細胞を播種し、48時間後に5,000の抗CD19 CAR T細胞（1:1のE:T比）を添加した。抗CD19 CAR T細胞を、化合物1（1 μ M）または化合物2（0.001 μ M、0.01 μ M、もしくは0.1 μ M）の存在下で、RL腫瘍スフェロイドと共培養した。腫瘍サイズを、CAR T細胞とのインキュベーション後4日目に評価した。図51Bは、RL腫瘍スフェロイドが、免疫調節化合物、特に、1 μ M用量の化合物1または0.01 μ Mもしくは0.1 μ M用量の化合物2に対して感受性であったことを示す。腫瘍サイズの低下が、抗CD19 CAR T細胞と、試験されたすべての用量の免疫調節化合物との組み合わせで認められた。

【0796】

RL細胞をさらに用いて、抗CD19 CAR T細胞を消耗から救出するかまたは逆転させる免疫調節化合物の能力を評価した。抗CD19 CAR発現T細胞を、慢性刺激を誘導する条件下で刺激し、次に、化合物1（1 μ M）または化合物2（0.001 μ M、0.01 μ M、もしくは0.1 μ M）、またはビヒクル対照で引き続いて処置（救出）した。長期の慢性刺激を、実質的に実施例22に記載するように、30 μ g/mLのプレート結合抗イディオタイプ（抗ID）抗体での6日間のCAR T細胞の刺激により行った。慢性刺激後に、CAR-T細胞を、化合物1または化合物2の存在下でRL細胞と培養した。細胞溶解活性を、培養における腫瘍細胞数を測定することによって経時的に評価した。図51Cに示すように、化合物1または化合物2のいずれかでの救出処置により、RL細胞成長を低減させるCAR T細胞の細胞溶

解活性が実質的に改善された。これらの結果は、評価した免疫調節化合物が、慢性的に刺激された抗CD19 CAR T細胞を救出して、RL抵抗性株のクリアランスを可能にすることができると実証した。

【0797】

実施例30 細胞免疫調節化合物の存在下でのBCMA発現MM標的細胞に対する慢性的に刺激された抗BCMA CAR T細胞の細胞溶解機能およびサイトカイン産生

実質的に実施例1に記載するように作製し、1:1の比のCD4+ T細胞およびCD8+ T細胞で製剤化した凍結保存抗BCMA CAR T細胞を、解凍した。抗BCMA CAR T細胞を、レナリドミド (1000 nM)、化合物2 (0.1 nM、1 nM、もしくは10 nM)、またはDMSOビヒクル対照の存在下または非存在下で、BCMAコンジュゲート型ビーズ (実施例9に記載するように生成した、50 µg/mlのBCMAコンジュゲート型ビーズ組成物由来の直径約4.5 µm) で、1:1のT細胞対ビーズの比で刺激した。次に、細胞を37℃、5% CO₂で7日間インキュベートした。

10

【0798】

7日目に、すべての試料の抗BCMA CAR細胞を、cellometer装置を用いてカウントし、フローサイトメトリー分析のために染色した。細胞を、生存率色素で染色して、フローサイトメトリーにより分析した。図52に示すように、抗BCMA CAR T細胞の生存率およびカウントは、レナリドミドまたは化合物2の存在下で増加した。

【0799】

標的細胞死の測定を可能にする、顕微鏡観察により検出可能な赤色蛍光タンパク質であるNucLight Redを形質導入されたOPM-2およびRPMI-8226のBCMA発現標的細胞を用いて、細胞溶解活性を評価した。化合物の存在下で7日間、BCMAコンジュゲート型ビーズで刺激されていた抗BCMA CAR T細胞を、0.3:1 (エフェクター:標的) または1:1の比で、RPMI-8226標的細胞と共培養した。培養物を、37℃、5% CO₂でインキュベートし、5~7日にわたって2時間毎に、Essen IncuCyte Zoom live-cell analysis systemで画像を撮って、NucLightRed陽性標的細胞を追跡した。レナリドミドまたは化合物2の存在下で長期刺激を行った場合に、抗BCMA CAR T細胞は、細胞溶解活性の増加を示した (図53A、0.3:1のE:T比についての結果を示す)。

20

【0800】

サイトカイン測定のために、播種の24時間後に上記の細胞溶解アッセイから無細胞上清を収集した。サイトカインレベルを、IFNγ、IL-2、およびTNFアルファのMeso Scale Discoveryサイトカインキット (Mesoscale) を用いて、製造業者の指示に従って測定した。GraphPad Prismを用いてデータを分析して、DMSOビヒクル対照と比べたサイトカインの絶対変化を計算した。図53B~Dに示すように、レナリドミドまたは化合物2の存在下で長期刺激を行った場合に、抗BCMA CAR T細胞は、IFN-ガンマ (図53B)、IL-2 (図53C)、またはTNF-アルファ (図53D) の産生の増加を示した。

30

【0801】

これらの結果は、慢性刺激中に存在するレナリドミドまたは化合物2が、抗原再負荷後、再負荷中の化合物の非存在下での、抗BCMA CAR T細胞の細胞溶解活性およびサイトカイン産生を増加させることを実証する。これらの結果は、慢性刺激に応答した消耗した表現型の発生を低減させるかまたは防止し、それによってCAR-T細胞機能を改善し、かつCAR T細胞消耗を制限する、レナリドミドまたは化合物2などの細胞免疫調節化合物の能力をさらに裏付ける。

40

【0802】

実施例31 細胞免疫調節化合物による抗BCMA CAR T細胞の慢性刺激後の細胞溶解機能およびサイトカイン産生の救出

化合物2が慢性刺激後の抗BCMA CAR T細胞機能を救出するかどうかを決定するために、試験に着手した。細胞の慢性刺激を誘導するようにCAR結合を介して直接刺激するために、抗BCMA CAR T細胞を、BCMAコンジュゲート型ビーズ (実施例9に記載するように生成した、50 µg/mlのBCMAコンジュゲート型ビーズ組成物由来の直径約4.5 µm

50

）で、1：1のT細胞対ビーズの比で刺激した。次に、細胞を37℃、5% CO₂で7日間インキュベートした。

【0803】

7日間、BCMAコンジュゲート型ビーズで刺激されていた抗BCMA CAR T細胞に、化合物2（1 nmまたは10 nm）の存在下で、0.3：1のE：T比でBCMA発現RPMI-8226 MM細胞を再負荷した。培養物を、37℃、5% CO₂でインキュベートし、5～7日にわたって2時間毎に、Essen IncuCyte Zoom live-cell analysis systemで画像を撮って、NucLightRed陽性標的細胞を追跡した。図54Aに示すように、慢性的に刺激された細胞に、化合物2の存在下でBCMA発現細胞を再負荷した場合に、化合物の非存在下（対照）と比較して細胞溶解活性の改善があった。実施例30に記載するように、無細胞上清を、播種の24時間後に上記の細胞溶解アッセイから収集し、MSDによりIFN γ 、IL-2、およびTNFを測定するために用いた。図54B～Dに示すように、抗BCMA CAR T細胞は、慢性的に刺激された細胞に化合物2の存在下でBCMA発現細胞を再負荷した場合に、化合物の非存在下（対照）と比較して、IFN-ガンマ（図54B）、IL-2（図54C）、またはTNF-アルファ（図54D）の産生の増加を示した。

10

【0804】

標的細胞に対する化合物2の役割を、CAR T細胞の固有の効果と比較してさらに解明するために、IMiD/CELMoD抵抗性細胞株DF-15Rもまた用いて、7日間慢性的に刺激されていた抗BCMA CAR T細胞に再負荷した。再負荷後の細胞溶解活性およびサイトカイン産生を、上記のように評価した。抗BCMA CAR T細胞は、DF-15Rの存在下で、細胞溶解活性（図55A）およびサイトカイン産生（図55B～D）両方の増加を示し、これは、CAR T固有の機能性の増加を示している。

20

【0805】

細胞溶解活性およびサイトカイン産生の増加によって示されるように、これらの結果は、慢性刺激後に、抗原再負荷中の化合物2などの細胞免疫調節化合物の添加が、消耗した抗BCMA CAR T細胞を救出することをさらに実証する。

【0806】

本発明は、例えば本発明の様々な局面を例証するために提供されている特定の開示された態様の範囲に限定されると意図されない。記載される組成物および方法への様々な改変は、本明細書における説明および教示から明らかになるであろう。このような変形は、本開示の真の範囲および精神から逸脱せずに実施され得、本開示の範囲内に含まれることが意図される。

30

【0807】

配列

40

50

SEQ ID NO.	配列	説明
1	ESKYGPPCPPCP	スパーサー(IgG4ヒンジ) (aa) ホモ サピエンス (Homo sapiens)
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCTTGCCCT	スパーサー(IgG4ヒンジ) (nt) ホモ サピエンス
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSLGK	ヒンジ-CH3スパーサー ホモ サピエンス
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSLGK	ヒンジ-CH2-CH3 スパーサー ホモ サピエンス
5	RWPESPKAQASSVPTAQPPAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEKKKEKEKEEQEE RETKTPECPSTHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAG KVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSL WNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCE VSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQP ATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSIVTDH	IgD-ヒンジ-Fc ホモ サピエンス
6	LEGGGEGRGSLTTCGDVEENPGPR	T2A 人工
7	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSIISGDLHLIPVAFRGDSFTHTPPLD PQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRKQHGQFSLAVVSL NITSLGLRSLKEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENS CKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENS ECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVW KYADAGHVCHLCHPNCTYGTGPGLEGCPNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALG IGLFM	tEGFR 人工
8	FWVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセッション番号 P10747のアミノ酸 153~179) ホモ サピエンス
9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKP FWVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセッション番号 P10747のアミノ酸 114~179) ホモ サピエンス
10	RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	CD28 (P10747のアミノ酸 180~220) ホモ サピエンス
11	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	CD28 (LL → GG) ホモ サピエンス
12	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL	4-1BB (Q07011.1のアミノ酸 214~255) ホモ サピエンス

10

20

30

40

13	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 ゼータ ホモ サピエンス
14	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 ゼータ ホモ サピエンス
15	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 ゼータ ホモ サピエンス
16	PGGG- (SGGG) 5-P- Pはプロリンであり、Gはグリシンであり、かつ Sはセリンである。	リンカー
17	GSADDAKDAAKKDGS	リンカー
18	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSTNPPLTCQRYCNASVINSVKGTNA	ヒトBCMAの 細胞外ドメイン (GenBank No. NP_001183.2)
19	GGGGS	リンカー配列
20	PKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHY TQKSLSLSPGK	修飾ヒト IgG1 Fc
21	MPLLLLLLPLWAGALA	CD33 シグナル ペプチド
22	MPLLLLLLPLWAGALAMLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSTNPPLTCQR YCNASVINSVKGTNAGGGGSPKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	BCMA-Fc 構築物
23	EGRGSLTTCGDVEENPGP	T2A
24	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
25	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
26	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
27	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
28	RKVCNIGIGIEFKDLSINATNIKHFKNCTSIISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLD PQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRKQHGQFSLAVVSL NITSLGLRSLKEISDGDVIIISGNKLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENS CKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRCVDCNLLLEGEPREFVENS ECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVW KYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNTPGKIPSIATGMVGALLLLLVVALG IGLFM	人エ
29	ESKYGPCCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNNHYTQK SLSLSLGK	ヒンジ-CH2-CH3 スパーサー ホモ サピエンス
30	QIQLVQSGPELKKPGETVKISKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTET REPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQG TSVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
31	DIVLTQSPPSLAMSGLKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLA SNVQTGVPARFSGSGSRDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEI K	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
32	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMWINTYT GESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFA YWGQGTILVTVSA	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA

10

20

30

40

33	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSI TCRA SQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRY TGVPDRFTGSGSGADFTLT ISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWF TGGGTKLDIK	可變輕鎖 (VL) 抗 BCMA
34	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGD SDTRYSPSFQGHVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGT LVTVSS	可變重鎖 (VH) 抗 BCMA
35	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNNQR PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGS LNGLVFGGGTKLTVL G	可變輕鎖 (VL) 抗 BCMA
36	EVQLVQSGAEVKKPGASLKLCKASGYTFIDYYVYWMRQAPQGLES MGWINPNS GGTNYAQKFQGRVTMTDTSISTAYMELSLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQ GTLVTVSS	可變重鎖 (VH) 抗 BCMA
37	QSALTQPPASVSASPQQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSTLVFGGGTKLTVLG	可變輕鎖 (VL) 抗 BCMA
38	EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPQGLEWMGRIIPIL GIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSED TAVYYCARS GYSKIVSYMD YWGQGT LVTVSS	可變重鎖 (VH) 抗 BCMA
39	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLLIYRNNQR PSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVL G	可變輕鎖 (VL) 抗 BCMA
40	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPQGLEWMGRIIPIL GTANYAQKFQGRVTITADESTAYMELSSLRSED TAVYYCARS GYSYRWEDSW GQGT LVTVSS	可變重鎖 (VH) 抗 BCMA
41	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQR PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSASYVFGTGKTV LG	可變輕鎖 (VL) 抗 BCMA
42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDYYMHVVRQAPQRLEWMGWINPNS GGTNYAQKFQDRITVTRDTSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWWGQ GTLVTVSS	可變重鎖 (VH) 抗 BCMA
43	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSN RPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGKTV LG	可變輕鎖 (VL) 抗 BCMA
44	DYGVS	FMC63 CDR H1
45	VIWGSETTYNSALKS	FMC63 CDR H2
46	YAMDYWG	FMC63 CDR H3
47	HYYYGGSYAMDY	FMC63 HC-CDR3
48	RASQDISKYL N	FMC63 CDR L1
49	SRLHSGV	FMC63 CDR L2
50	HTSRLHS	FMC63 LC-CDR2
51	GNTLPYTFG	FMC63 CDR L3
52	QQGNTLPYT	FMC63 LC-CDR3
53	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSE TTYNSALKSRLTI IKDNSKSQVFLKMNSLQTD DTAIYYCAKHYYYGGSYAMDY WGQTSVTVSS	FMC63 VH
54	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYL NWWYQKPDGTVKLLIYHTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT	FMC63 VL
55	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYL NWWYQKPDGTVKLLIYHTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGST SGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQVFLKMNSLQTD DTAIYYC AKHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSS	FMC63 scFv
56	KASQNVGTNVA	SJ25C1 CDR L1
57	SATYRNS	SJ25C1 CDR L2
58	QQYNRYPYT	SJ25C1 CDR L3
59	SYWMN	SJ25C1 CDR H1
60	QIYPGDGDTNYNGKFKG	SJ25C1 CDR H2
61	KTISSVDFYFDY	SJ25C1 CDR H3

10

20

30

40

50

62	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNVKQRPQGLEWIGQIYPGD GDTNNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARKTISSVDFYFD YWGQGTITVTVSS	SJ25C1 VH
63	DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRN SGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQQYNRYPTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 VL
64	GGGGSGGGSGGGGS	リンカー
65	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNVKQRPQGLEWIGQIYPGD GDTNNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARKTISSVDFYFD YWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQ VGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDL ADYFCQQYNRYPTSGGGTKLEIKR	SJ25C1 scFv
66	HYYYGGSYAMDY	FMC63 HC-CDR3
67	HTSRLHS	FMC63 LC-CDR2
68	QQGNTLPYT	FMC63 LC-CDR3
69	gacatccagatgacccagaccacctccagcctgagcgcagcctggcgaccggg tgaccatcagctgccgggccagccagacatcagcaagtacctgaactggtatca gcagaagccccagcgccaccgtcaagctgctgatctaccacaccagccggtgcac agcggcgctgccagccggttttagcggcagcggctccggcaccgactacagcctga ccatctccaacctggaacaggaagatatcgccacctacttttgccagcagggcaa cacactgcctacacctttggcggcggaacaaagctggaatcaccggcagcacc tccggcagcggcgaagcctggcagcggcgaggccagcaccgaaggcgaggtgaagc tgcaggaagcggccctggcctggtggccccagccagagcctgagcgtgacctg caccgtgagcggcgctgagcctgcccgactacggcgctgagctggatccggcagccc cccaggaaggcctggaatggctggcgctgatctggggcagcgagaccacctact acaacagcgcctgaagagcggctgaccatcatcaaggacaacagcaagagcca ggtgttcctgaagatgaacagcctgcagaccgacgacaccgccatctactactgc gccaagcactactactacggcgccagctacgccatggactactggggccagggca ccagcgtgaccgtgagcagc	scFvをコードする 配列
70	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	リンカー
71	GGGS	リンカー
72	GGGGSGGGSGGGGS	リンカー
73	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	リンカー
74	SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA	リンカー
75	MALPVTALLPLALLLHAARP	CD8a シグナル ペプチド
76	METDTLLWVLLLVPGSTG	シグナルペプチド
77	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG GSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQ GTMVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
78	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRISWPFTFGGGKVEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
79	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFD LWGRGTLVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
80	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSQSLLSNGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQGLGLPLTFGGGKVE IK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
81	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVRQAPGQLEWMGIINPGG GSTSYAQKFQGRVTMTDITSTVYMELSLRSSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGT TVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
82	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIYGASTRA TGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQAAYPTFGGGKVEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
83	QLQLQESGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWRQPPGKLEWIGSISY SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFD IWGQGTMTVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA

10

20

30

40

50

84	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQRHVWPPFTFGGGTKVEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
85	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSS STIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWG QGTLVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
86	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQRFYYPWFTFGGGTKVEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
87	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPGLD YWGGTLVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
88	DIQLTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVP SRFSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
89	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGFTFSSYAISWVRQAPQGLEWMGGIIPIF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARTPEYSSSIWHYY YGMDEVWGQGTITVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
90	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTITSSLQAEDEVAVYYCQQAHTPFTFGGGTKV EIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
91	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYG MDEVWGQGTITVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
92	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSA TGIPARFSGSGSGTEFTLTITSSLQSEDFAVYYCQQHVVWPLTFGGGKVEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
93	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGFTFSSYAISWVRQAPQGLEWMGRIIPIL GIANAYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYSHDMWSED WGQGTITVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
94	LPVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQR PPGVPVRFSGSGSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGKVT V LG	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
95	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYFTFDYSINWVRQAPQGLEWMGWINTET REPAYAYDFRGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQ GLTVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
96	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLA SNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTITSSLQAEDEAIIYYCLQSRIFPRTFGQGT KLEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
97	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRAPGKLEWVSGIVYSG STYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGT TVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
98	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVP SRFSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPYTFGQGT KVEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
99	QVQLVESGGGLVQPGSRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGIS RSSENTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDV WGQGTITVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
100	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQYHSSPSWTFGQGT KLEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
101	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRAPGKLEWVSGIVYSG STYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGT TVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
102	DIRLTQSPSPLSASVGDRVITITQASEDINKFLNWHQTPGKAPKLLIYDASTLQ TGVP SRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYCQYESLPLTFGGGKVEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
103	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRAPGKLEWVSGIVYSG STYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGT TVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
104	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSR ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYAGSPPTFGQGT KVEIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA

10

20

30

40

50

105	QIQLVQSGPELKKPGETVKISKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTES GVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWQGQ TALTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
106	DIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLA SNVQTGPVPRFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLSRIFPRTFGGGTKLEI K	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
107	QIQLVQSGPELKKPGETVKISKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTET GEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNETATFFCSNDYLYSCDYWGQG TTLTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
108	DIVLTQSPASLAMS LGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPLLIYLA SNLETGPVPRFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLSRIFPRTFGGGTKLEI K	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
109	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFDPYYINWVRQAPQGGLWGMWYIFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWG QGTMTVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
110	DIVMTQTPLSLSVTPGPASISCKSSQSLVHNSGNTYLHWY LQKPGQSPQLLIYK VSNRFGVPRDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLE IK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
111	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFDPYYINWVRQAPQGGLWGMWYIFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWG QGTMTVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
112	DIVMTQTPLSLSVTPGPASISCKSSQSLVHNSGNTYLHWY LQKPGQSPQLLIYK VSNRFGVPRDFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGYYCAETSHVPWTFGQGTKLE IK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
113	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREGVICISRS GSTYYADSVKGRFTISRDNAAKTIVYLQMISLKPEDTAAYYCAAGADCSGYLRDYE FRGQGTQVTVSS	抗 BCMA sdAb
114	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKP	CD28 スペーサー
115	IYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCN	CD8a TM
116	LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKP	CD28 スペーサー (切断型)
117	PTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	CD8a ヒンジ
118	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	CD8a ヒンジ
119	FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	CD8a ヒンジ
120	DTGLYICKVELMYPPIYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDS	CTLA4 ヒンジ
121	FLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVS	CTLA4 TM
122	QIKESLRAELRVTERRAEVP TAHPSPSPRPAGQFQTLV	PD-1 ヒンジ
123	VGTVGGLLGSLVLLVWVLAVI	PD-1 TM
124	GLAVSTISSFFPPGYQ	FcγRIIIa ヒンジ
125	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKD TLMIA RTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	IgG1 ヒンジ
126	EVQLLES GGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLWVSAISGSG GSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQ GTMVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFA VYYCQQRISWPF TFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPS KPFVWL VVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRG RDPFEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
127	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRISWPF TFGGGTKVEIKRGS TSGSGKPGSGEGSTKGEVQLLES GGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY	抗 BCMA CAR

10

20

30

40

50

	YCARAEMGAVFDIWGQGTMTVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLFPGPS KPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	
128	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFD LWGRGTLTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRS SQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQQLLIYLGNSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQGLGLPLTFGGGTKEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCP SPFLFPGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMT PRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
129	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIISRVEAEDVGYYCMQGLGLPLTFGGGTKEI IKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLTVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCP SPFLFPGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMT PRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
130	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTTSYYMHVVRQAPQGGLWGMGINPGG GSTSYAQKFGQGRVTMRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARESWPMDVWQGT TVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVY YCQQYAAYPFTGGGTKEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLFPGPSKPF WVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
131	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA TGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYAAYPFTGGGTKEIKRGST SGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTTSYYMHVVRQA PGQGLEWGMGINPGGSTSYAQKFGQGRVTMRDTSSTVYMESSLRSEDVAVY CARESWPMDVWQGTITVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLFPGPSKPF WVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
132	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSSGSISSSSYYWGWIQPPGKGLEWIGSISY SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGRYATSLAFD IWGQGTMTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEP EDFAVYYCQQRHVWPPFTGGGTKEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFL PGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPG PTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
133	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQRHVWPPFTGGGTKEIKRGS TSGSGKPGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSSGSISSSSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARGRYATSLAFDIWGQGTMTVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFL PGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPG PTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR

10

20

30

40

134	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSS STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWG QGTLVTVSSGSGTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQS VSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF AVYYCQQRFFYPWTFGGGTKEVIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGP SKPFWVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
135	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRFFYPWTFGGGTKEVIKRG TSGSGKPGSGEGSTKGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSSMNWVRQ APGKGLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGP SKPFWVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
136	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPGLD YWGGTTLVTVSSGSGSGKPGSGEGSTKGDIVLTQSPSSVSASVGDRTITCRA SQGISWVWVQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSSLQ EDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKEVIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP PGPSKPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
137	DIQLTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISWVWVQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKEVIKRG TSGSGKPGSGEGSTKGVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARTDFWSGSPGLDYWGQGTLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP PGPSKPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
138	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSKASGFTFSYASISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHY YGMDEVWGQGTITVTVSSGSGSGKPGSGEGSTKGDIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSVLYSSNNKYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGT FTLTISSLQAEDVAVYYCQQAHTPFTFGGGTKEVIKRAAALDNEKSNGTIIHV KGKHLCPSPLPFGPSKPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDY MNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
139	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQAHTPFTFGGGTKV EIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGFTFSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR EDTAVYYCARTPEYSSSIWHY YGMDEVWGQGTITVTVSSAAALDNEKSNGTIIHV KGKHLCPSPLPFGPSKPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDY MNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
140	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYG MDEVWGQGTITVTVSSGSGSGKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYASSTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQ SEDFAVYYCQHHVWPLTFGGGTKEVIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP	抗 BCMA CAR

10

20

30

40

	FPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPG PTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
141	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTR TGIPARFSGSGSGTEFTLTITSSQLQSEDFAVYYCQHHVWPLTFGGGTKEIKRGS TSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCVKGPLQEPYDYGMVDVWGQGTITVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP FPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPG PTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
142	QSALTQPASVSASPGQSTAIISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASNTRSTLVFGGGTKLTVLGSRRGG GSGGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCASGYTFIDYVYWMRQ APGQGLSEMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTSDTSTAYMELSLRSDDTAMY YCARSQRDGYMDYWGQGTITVTVSSAAAEVMPYPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCP PSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMT RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
143	QSVLTQPPSVSAGPQQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGYVFGTGKTV LGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDY YMHVWRQAPGQRLWEMWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSNTGYMELTRLR SDDTAVYYCARSPYSGVLDKKGQGTITVTVSSAAAEVMPYPYLDNEKSNGTIIH VKGKHLCPSPPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLH SDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
144	SYELTQPPSASGTPGQQRVTIMSCSGTSSNIGSHSVNHWYQQLPGTAPKLLIY TNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSNLGLVFGGGTKLTVL GSRGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW IGWVRQMPGKGLEWGMGIYPGDS TRYSPSFQGHVTISADKSI STAYLQWSSLKA SDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTITVTVSSAAAEVMPYPYLDNEKSNGTIIHVKG KHLCPSPPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDY MNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
145	LPVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGRSSNIGSNVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQR PPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGKTV LGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGTITVTVSSAAAEVMPYPYLDNEKSNGT IIHVKGKHLCPSPPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL HSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
146	QAVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQR PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASVYVFGTGKTV LGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTITVTVSSAAAEVMPYPYLDNEKSNGT IIHVKGKHLCPSPPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL HSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR

10

20

30

40

50

147	LPVLVTQPPSASGTPGQVRTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQR PPGVPVRFSGSGSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGKTVV LGSRRGGGSGGGGSGGGGSGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY AISWVRQAPQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVITITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARGGYSHDMWSEDEWGQGTILVTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSAEPPAYQQ QGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
148	SYELTQPPSASGTPGQVRTIMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQR PSGVPDRFSGSGSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGKTLTVL GSRGGGSGGGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKITCKGSGYSFTSYW IGWVRQMPGKGLEWMGIITYPGSDTRYSPSFQGHVITISADKSISTAYLQWSSLSKA SDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTILVTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSAEPPAYQQGQGNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
149	QAVLTQPPSASGTPGQVRTISCSGSSSNIGSNYFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQR PSGVPDRFSGSGSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASASYVFGTGKTVV LGSRRGGGSGGGGSGGGGSGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY AISWVRQAPQGQLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVITITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARGGYGSYRWEDSWGQGTILVTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGR RKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSAEPPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
150	QSVLTQPPSVSGAPGQVRTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNSN RPSGVPDRFSGSGSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGKTVV LGSRRGGGSGGGGSGGGGSGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDY YMHWRQAPGQRLWEMGWINPNSGGTNYAQKFQDRIIVTRDTSSTNGYMLTRLR SDDTAVYYCARSPYSGVLDDKWGQGTILVTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSAEPPAYQQGN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
151	QSALTQPASVSPGQSTAIISCTGSSSDVGWYQQHPGKAPKLMYIEDSKRPSGVS NRFSGSGSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSTSLVFGGGTCLTVLGSRRGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKSCKASGYTFIDYVYWMRQ APGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVMTTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAMY YCARSQRDGYMDYWGQGTILVTVSSAAAPTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSAEPPAYQQGQGNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
152	DIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLA SNVQTGPVAPRFSGSGSRDFTLTITDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEI KGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQVLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINW VKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETASATYQLNNLKYEEDT ATYFCALDYSYAMDYWGQTSVTVSSAAATTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAPAYQQGQGNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
153	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVVIGAHLIHWYQQKPGQPPLLIYLA SNLETGPVAPRFSGSGSGDFTLTISLQAEADAAIYYCLQSRTIPRTFGQGTKEI KGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTDYSINW VRQAPQGQLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVSLDTSVSTAYLQISSLKAEDT AVYYCARDYSYAMDYWGQGTILVTVSSAAATTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA	抗BCMA CAR

	CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
154	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLA SNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEI KGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDYSINW VRQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDT AVYYCARDYSYAMDYWGQGLTVTVSSAAADTGLYICKVELMYPPYYLIGIGNGTQ IYVIDPEPCPDSDFLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVSKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
155	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLA SNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEI KGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDYSINW VRQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDT AVYYCARDYSYAMDYWGQGLTVTVSSAAAIKESLRAELRVTERRAEVP TAHPSP SPRPAGQFQTLVVGVVGLLGSLLVWVLAIVCSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
156	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDTEDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKY NLVSWYQQPPGKAPKLIIDVNRKPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEAD YYCSSYGGSRSYVFGTGKTVLESKYGPCCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGKMFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFI IFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
157	EVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFKQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTQYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQIMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISNY LAWYQQKPGNAPRLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYY CQQSYTSRQTFGPGTRLDIKESKYGPCCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ GNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGKMFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFW VKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
158	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQ GTMVTVSSGGGGSGGGSGGGGSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSV HWYQQKPGQAPMLVVYDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFC HLWDRSRDHYVFGTGKTLTVLESKYGPCCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPETVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGKMFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIF WVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR

10

20

30

40

50

159	SYELTQPPASGTPGQVRTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQR PSGVPDRFSGSGSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCAAWDGSNLGLVFGGGTKLTVL GSRGGGGSGGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW IGWVRQMPKGLEWMDGIIYPGSDSTRYSPSFQGHVTISADKSI STAYLQWSSLKA SDTAMYXCARYSGSFDNWGGQGLTVTVSSSESKYGPCCPPAPPVAGPSVFLFPFK PKDTLMSIRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKMFVWL VVVGVLACYSLLV TVAFI IFWVRGRKRLKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSDAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
160	QSALTQPASVSASPQGSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGG GSGGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCASGYTFIDYVYWMRQ APGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSLDDTAMY YCARSQRDGYMDYWGQGLTVTVSSSESKYGPCCPPAPPVAGPSVFLFPFKPKDT LMSIRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKMFVWL VVVGVLACYSLLVTVAF I IFWVRGRKRLKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSD DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ DKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
161	QSALTQPASVSASPQGSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGG GSGGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCASGYTFIDYVYWMRQ APGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSLDDTAMY YCARSQRDGYMDYWGQGLTVTVSSSESKYGPCCPPAPPVAGPSVFLFPFKPKDT LMSIRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKMFVWL VVVGVLACYSLLVTVAF I IFWVRGRKRLKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ DKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
162	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGIYVSG STYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGT TVTVSSASGGGSGGRASGGGSDIQLTQSPSLSASVGDRTITCRASQSISSYL NWKYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPQEDFATYYC QQSYSTPYTFGGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSDAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
163	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSG ENTYYADSVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSAPAHYGGMDVW QGQTTTVTVSSASGGGSGGRASGGGSDIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASEP ISSSTFLAYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTITSRLEPED SAVYYCQQYHSSPSWTFGGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSDAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRG KGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
164	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGIYVSG STYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGT TVTVSSASGGGSGGRASGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRTITCQASEDINKFL NWKYHQTGPKAPKLLIYDASTLTQGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYC OOYESLPDLTFGGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH	抗BCMA CAR

10

20

30

40

	TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
165	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGFALS NHGMSWVRAPGKGLEWVSGIVYSG STYYAASVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGT VTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTL SLSPPERATLSCRASQSIGSSS LAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYAGSPPTFTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
166	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMWINTYT GESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFA YWGQGT LVTVSAGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMTSVGDRV SITCRASQD VNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASRYRTGVPDRFTGSGSGADFTLTIS SVQAEDL AVYYCQQHYSTPWTFTGGGTKLDIKTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRRE EYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
167	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTET REPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQG TSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSIQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYS INWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLY EDTATYFCALDYSYAMDYWGQTSVTVSSTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELN LGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
168	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTET REPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQG TSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAMS LGKRATISCRASESVSVIG AHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVA IYSC LQSRIFPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREE YDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
169	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTES GVP IYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSDYLYSLDFWQGG TALT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILG SHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVA VYYCLQSRITPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREE YDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
170	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTET GEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQG TTLT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILG SHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVA VYYCLQSRITPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREE YDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR

10

20

30

40

171	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLA SNVQTGVPARFSGSGSRDTFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEI KGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYFTDYSINW VKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDT ATYFCALDYSYAMDYWGQTSVTVSFVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRNR SKRSRLHSDYMMNTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
172	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDYAVYFCASLYDYDWFVWG QGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPRDPSGSGSGDTFTLKISRVEAE DVGIIYCSQSSIIYPWTFGQGTKEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGV LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
173	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDYAVYFCASLYDYDWFVWG QGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPRDPSGSGSGDTFTLKISRVEAE DVGIIYCSQSSIIYPWTFGQGTKEIKTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
174	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDYAVYFCASLYDYDWFVWG QGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPRDPSGSGSGDTFTLKISRVEAE DVGIIYCSQSSIIYPWTFGQGTKEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
175	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWFVWG QGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPRDPSGSGSGADFTLKISRVEAE DVGVIYCAETSHVPWTFGQGTKEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGV LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
176	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWFVWG QGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPRDPSGSGSGADFTLKISRVEAE DVGVIYCAETSHVPWTFGQGTKEIKTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗 BCMA CAR
177	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFAS GNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWFVWG QGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPRDPSGSGSGADFTLKISRVEAE	抗 BCMA CAR

10

20

30

40

	DVGYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
178	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN	CD8a TM
179	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT	CD8a TM
180	RAAA	連結ペプチド
181	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDTEDYWGQ GTLVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
182	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWYQPPGKAPKLIYDVNK RPSGVSNRFGSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCSSYGGSRSYVFGTGKVTVL	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
183	EVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCTASGFTTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQ GTLVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
184	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCTCRASQGISNYLAWYQKPGNAPRLLIYSASTLQ SGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIK	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
185	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIYGQ GTMVTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
186	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQKPGQAPMLVYDDDDRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGKLTVL	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
187	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGFTFSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPIL GIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSGYSKSIYSYMD YWGQGTILTVSS	可変重鎖 (VH) 抗 BCMA
188	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFYQQLPGTAPKLVIRNNQR PSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGKVTVL G	可変軽鎖 (VL) 抗 BCMA
189	ASGGGGSGGRASGGGGS	リンカー

10

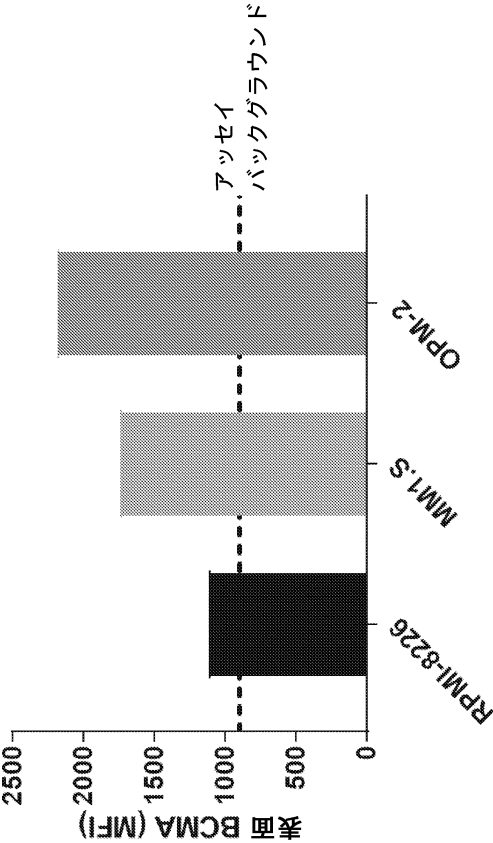
20

30

40

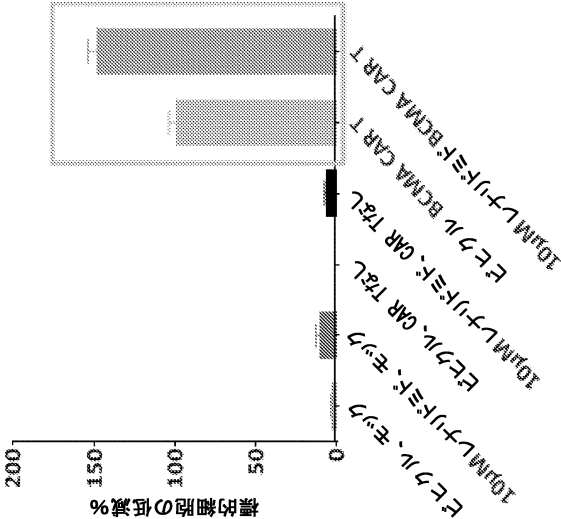
50

【図面】
【図 1 A】

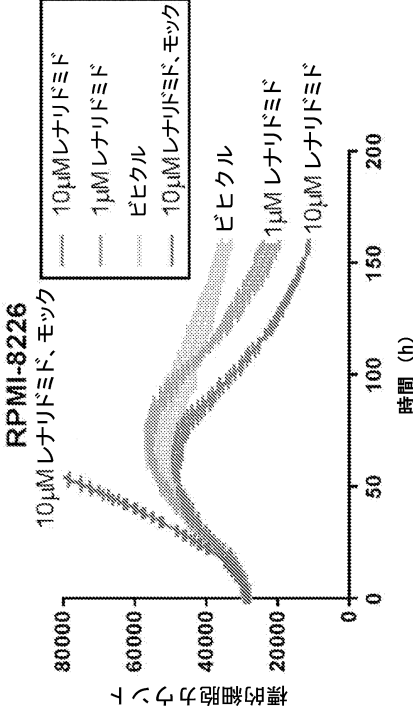


【図 1 B】

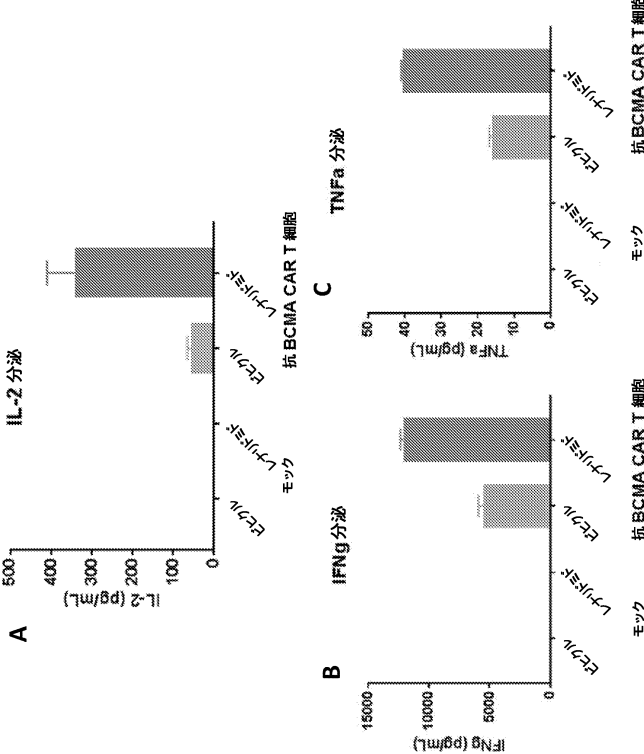
BCMA 標的細胞 : RPMI-8226



【図 1 C】



【図 2】



10

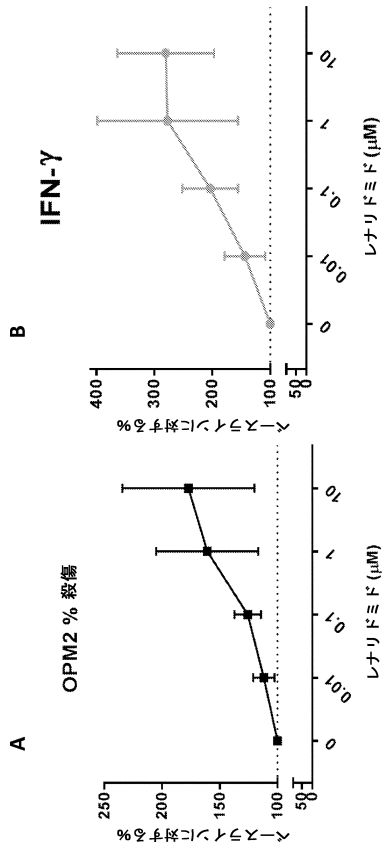
20

30

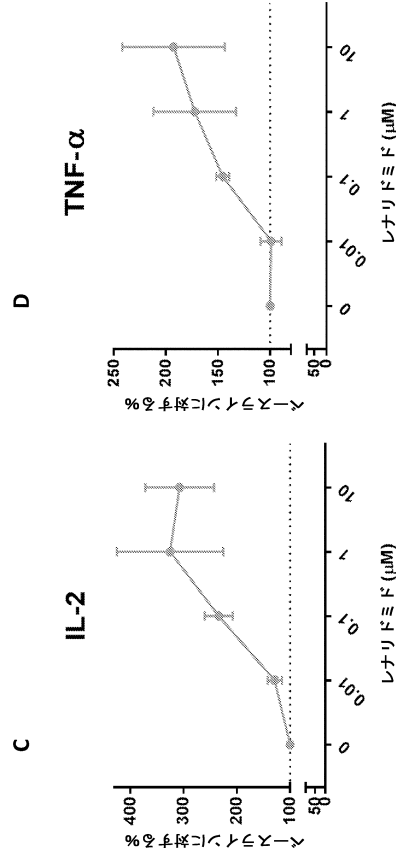
40

50

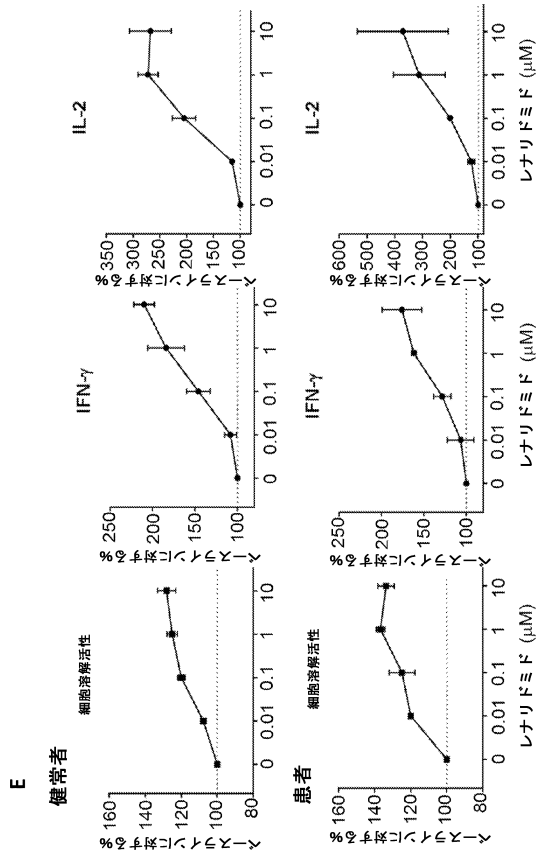
【図 3 - 1】



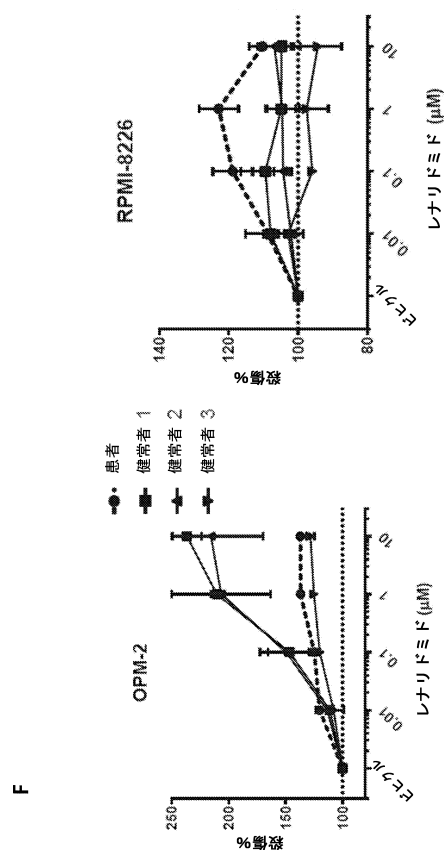
【図 3 - 2】



【図 3 - 3】



【図 3 - 4】



10

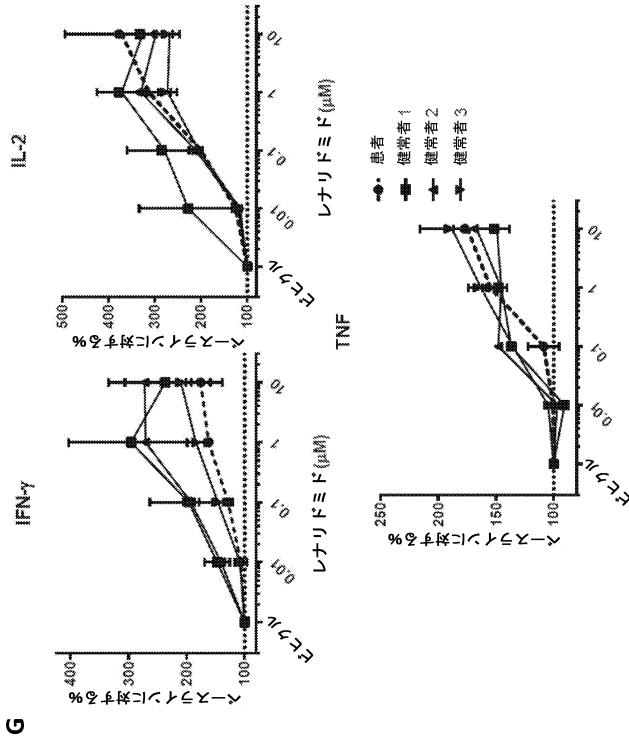
20

30

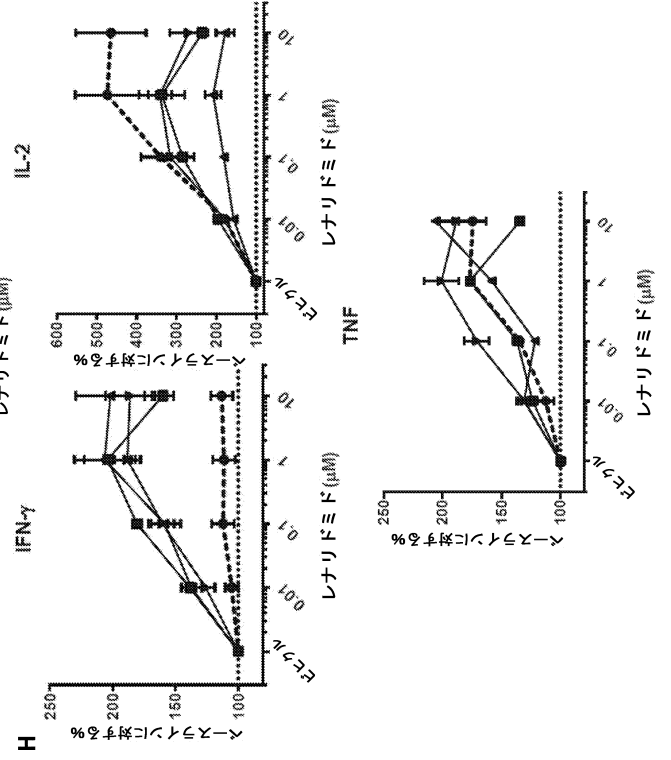
40

50

【図 3 - 5】



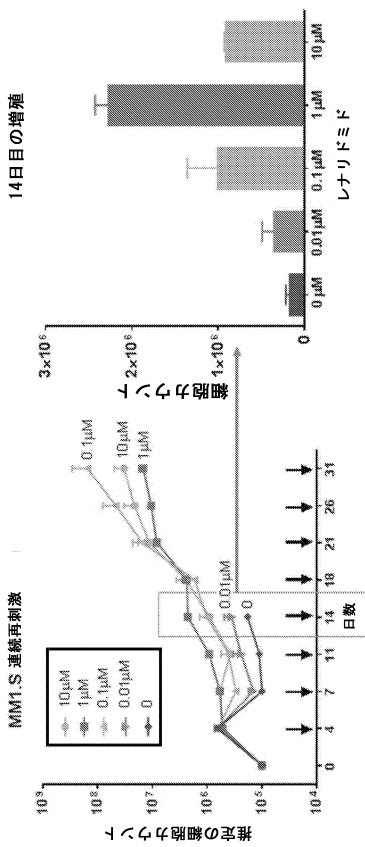
【図 3 - 6】



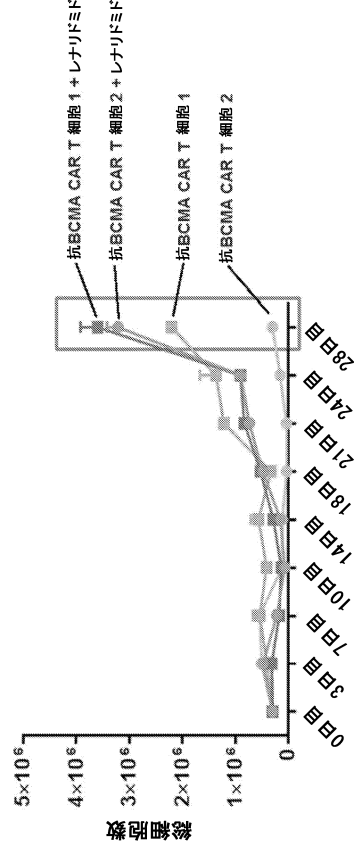
10

20

【図 4 A】



【図 4 B】



30

40

50

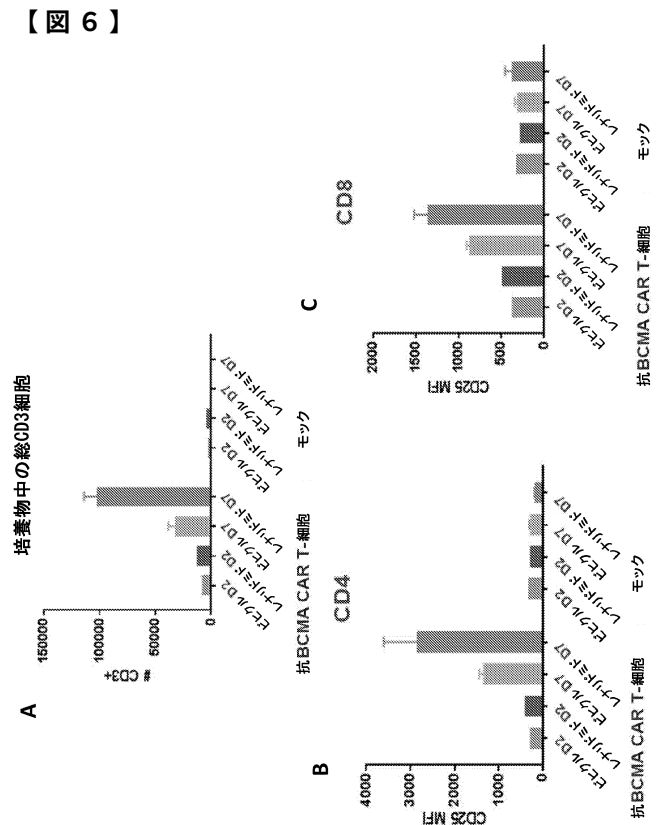
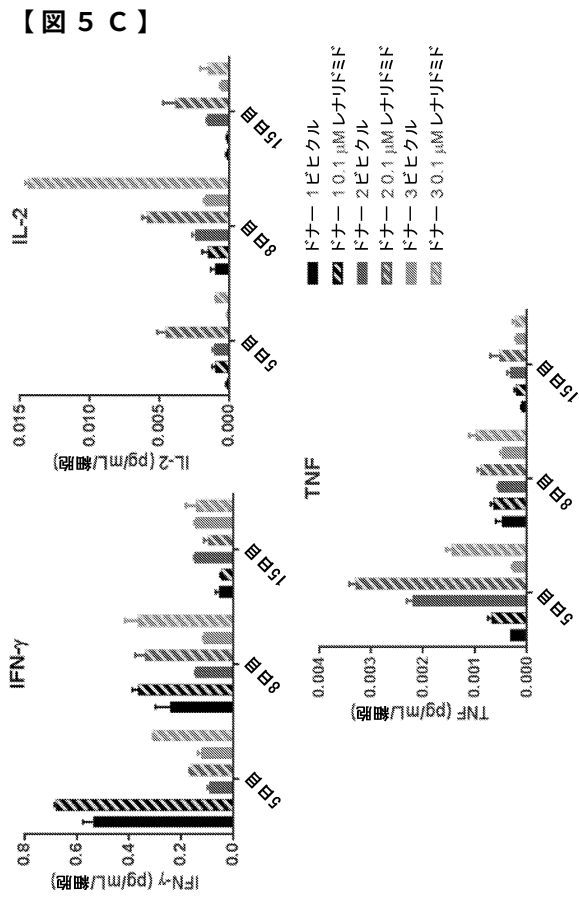
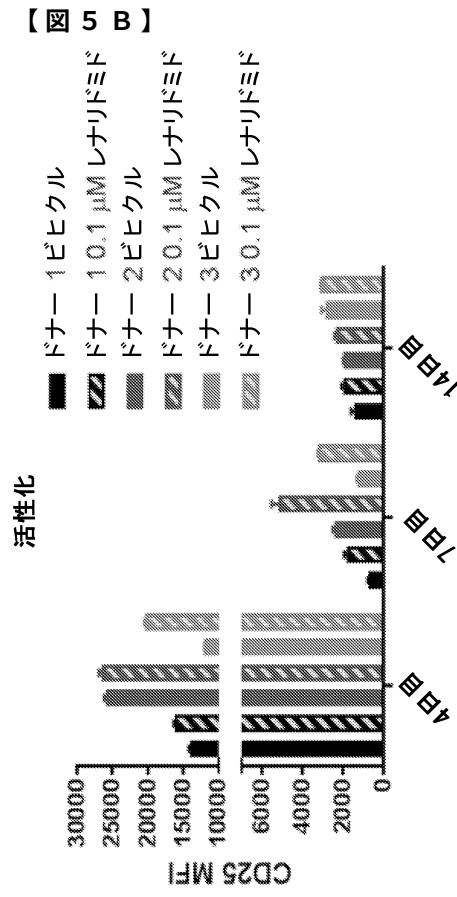
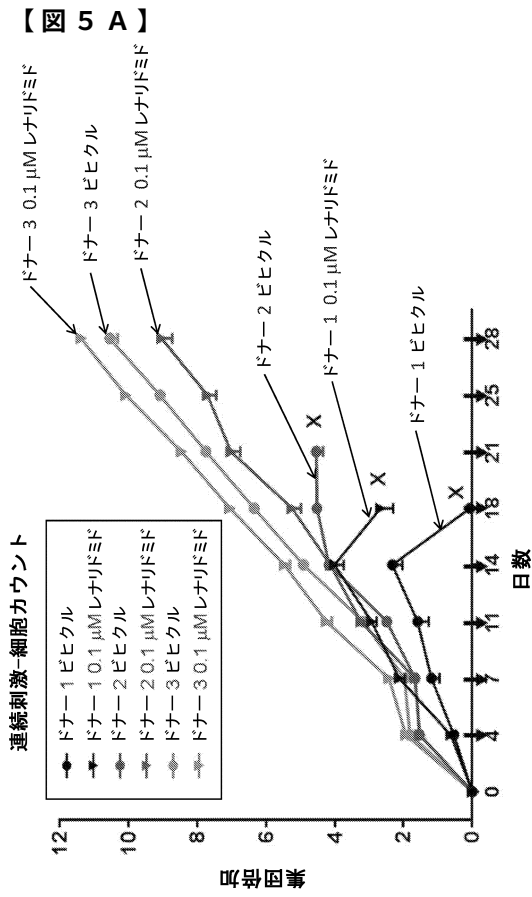
10

20

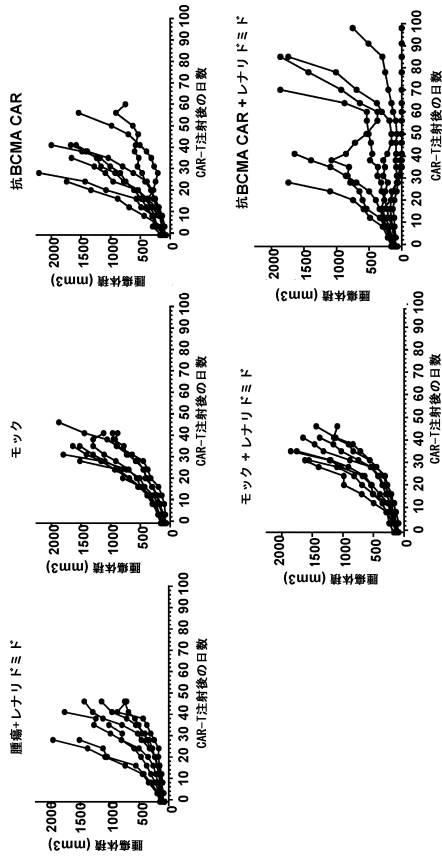
30

40

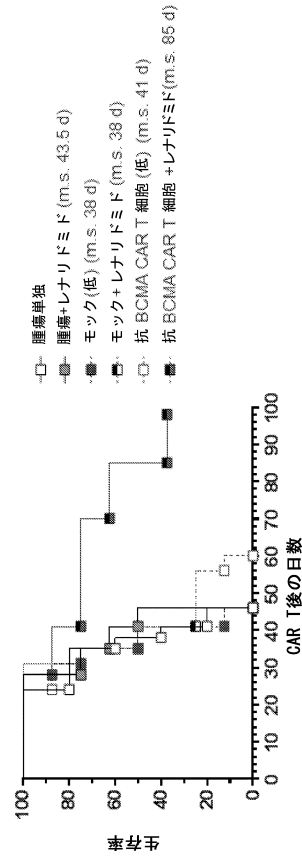
50



【図 7 A】



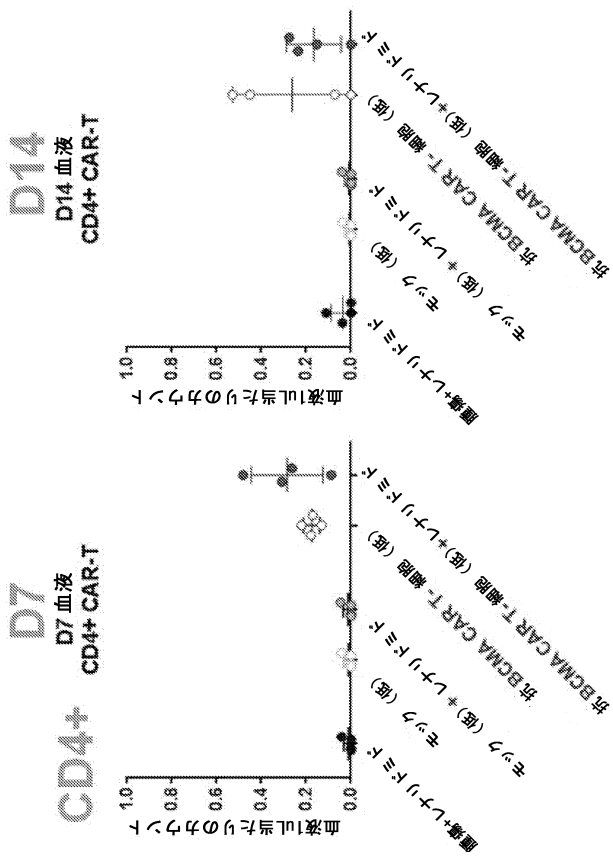
【図 7 B】



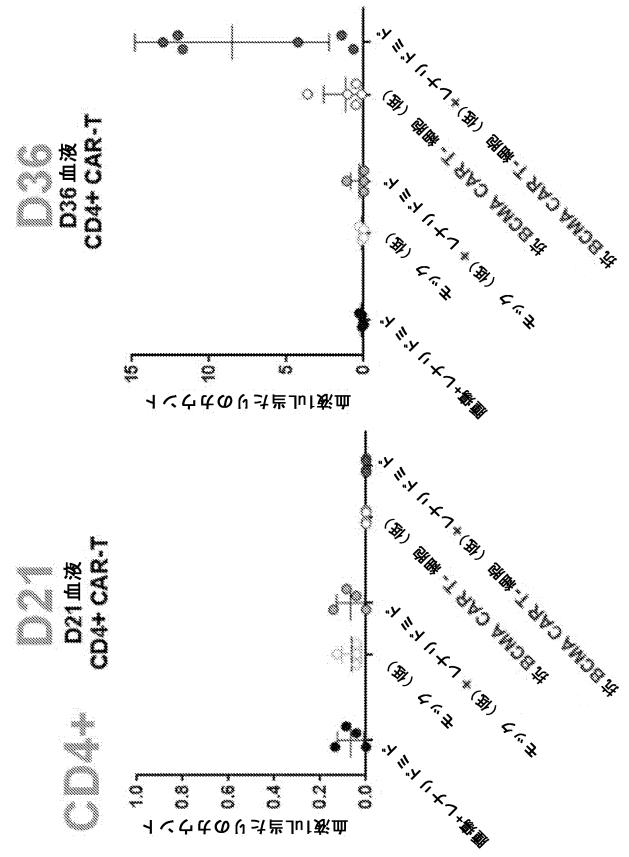
10

20

【図 8 A】



【図 8 B】

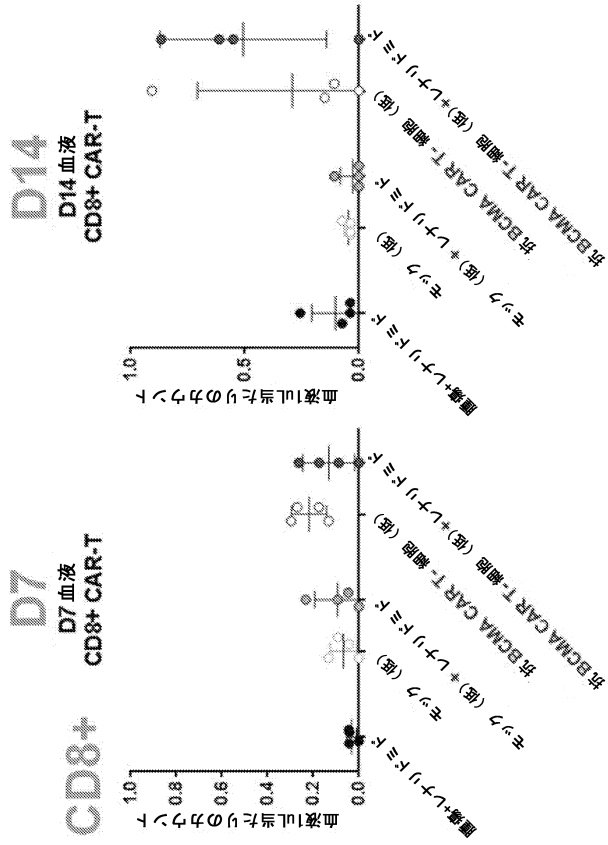


30

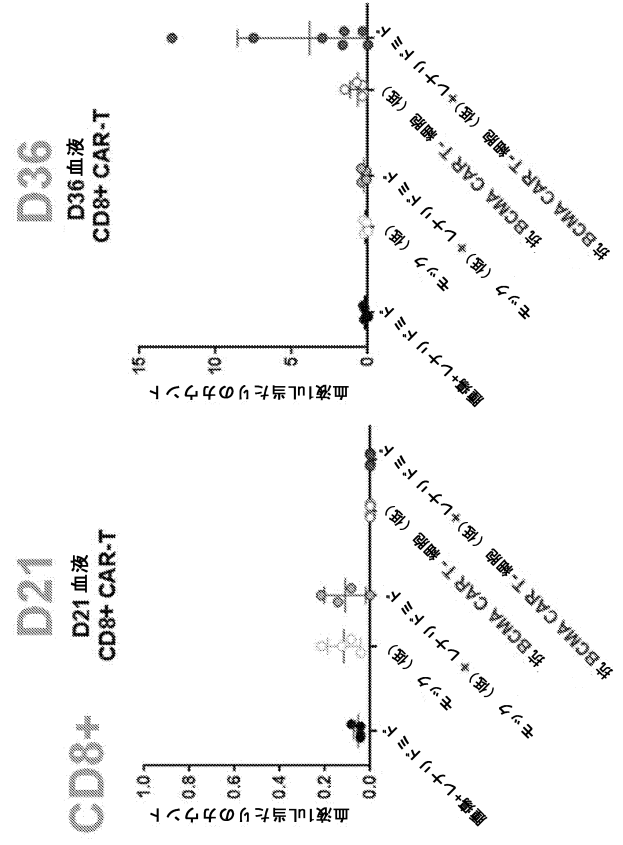
40

50

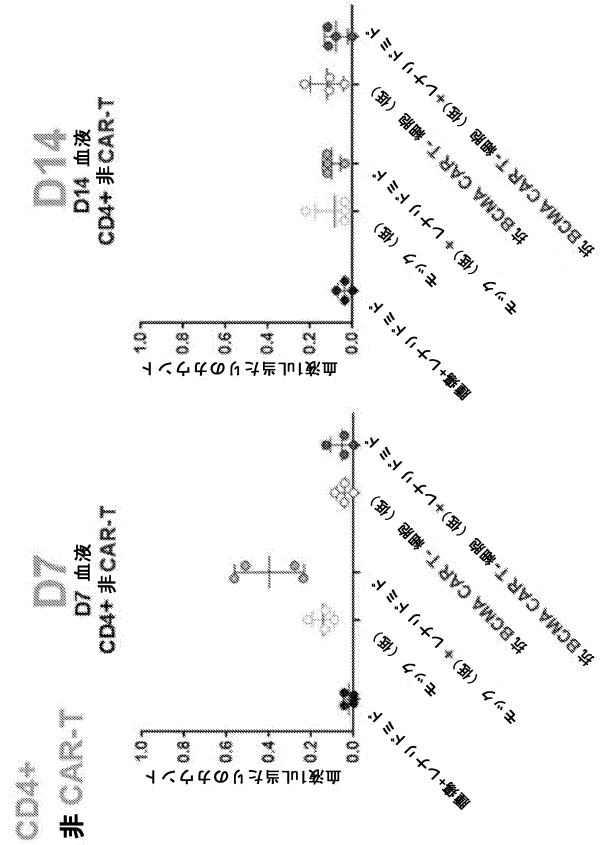
【図 8 C】



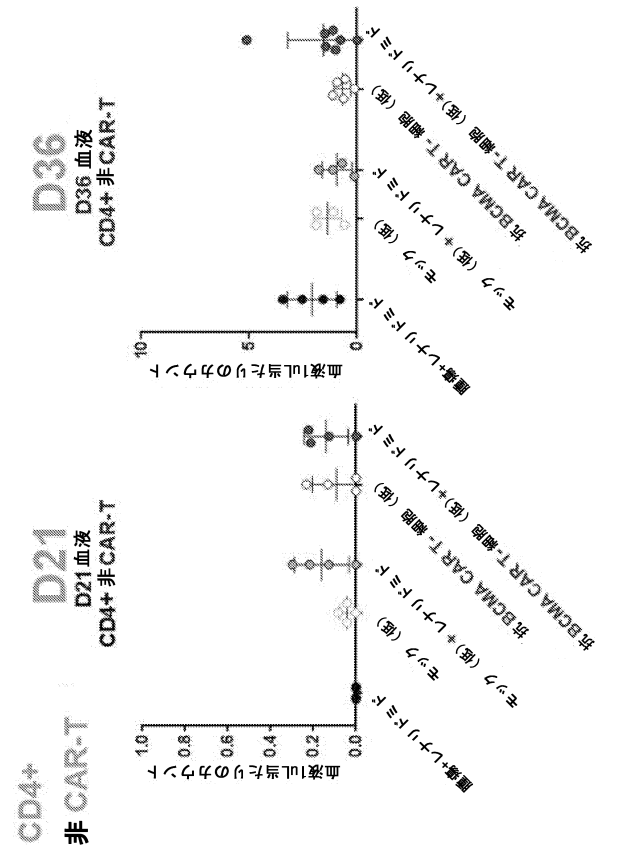
【図 8 D】



【図 8 E】



【図 8 F】



10

20

30

40

50

10

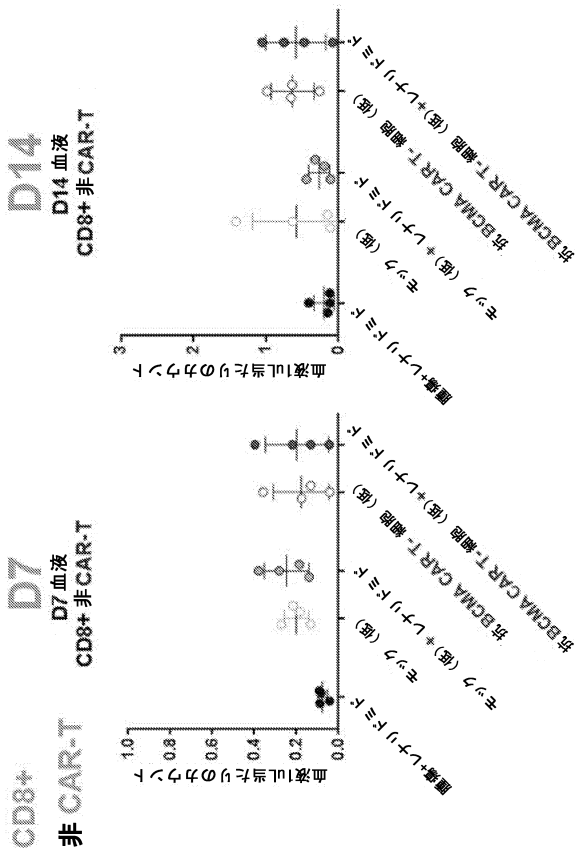
20

30

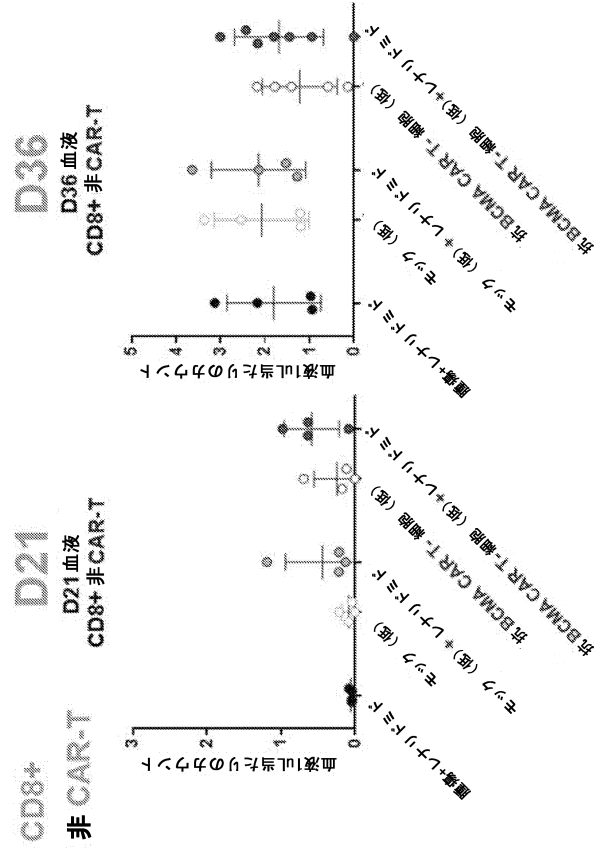
40

50

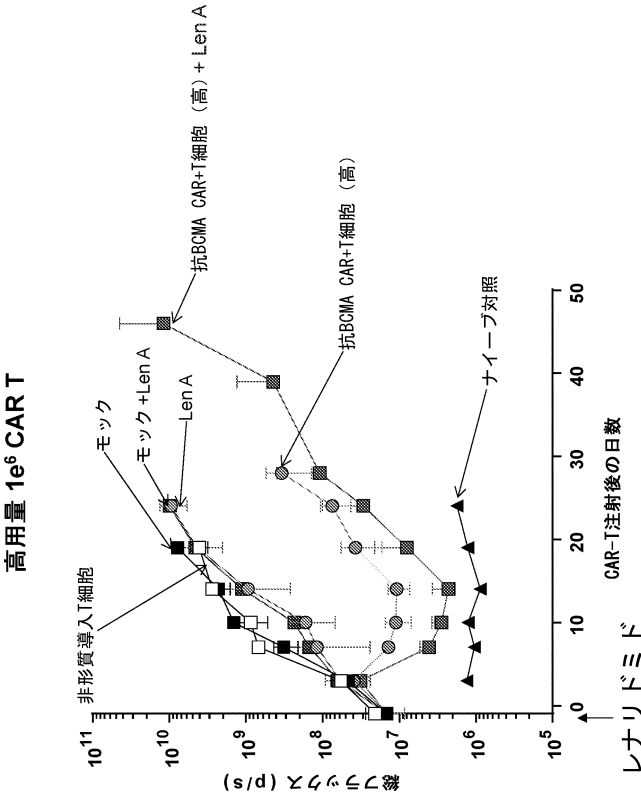
【図 8 G】



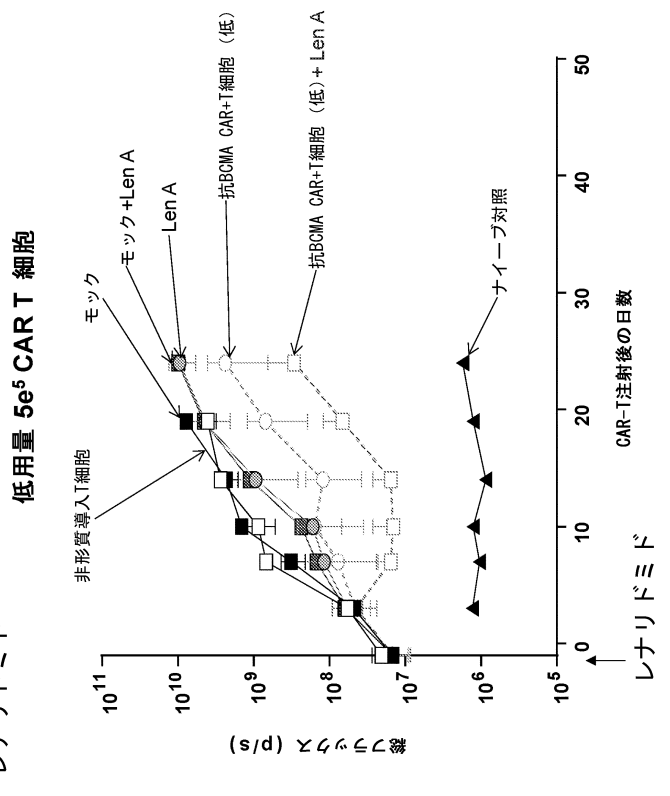
【図 8 H】



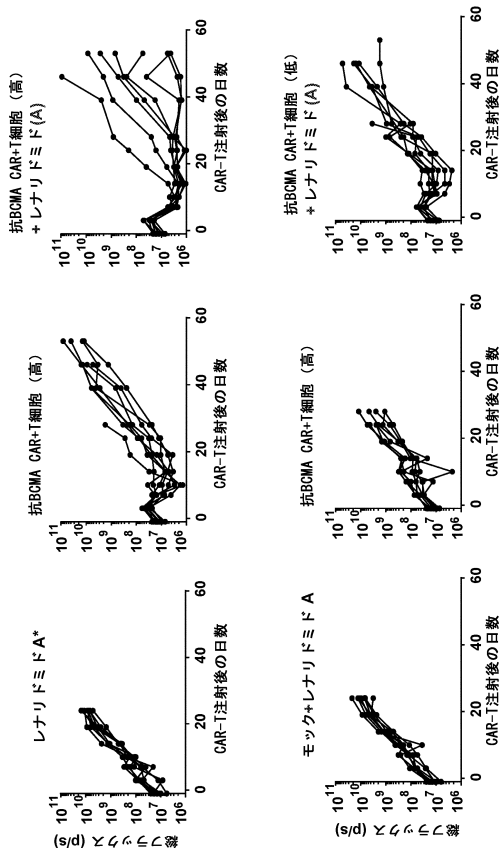
【図 9 A】



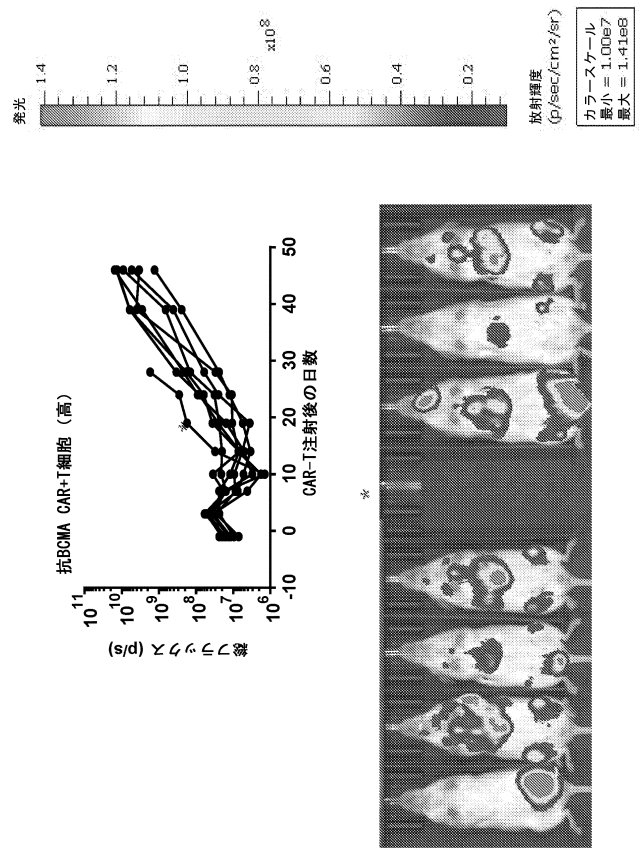
【図 9 B】



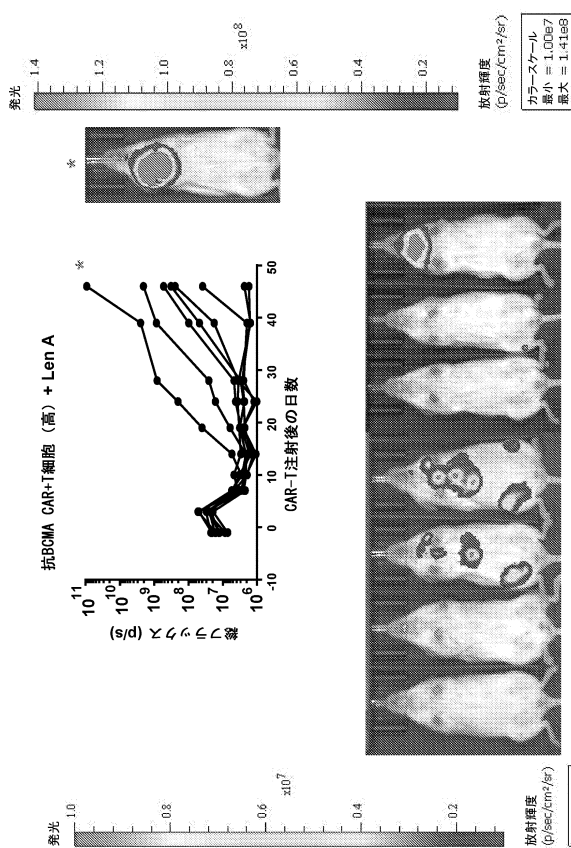
【図 9 C】



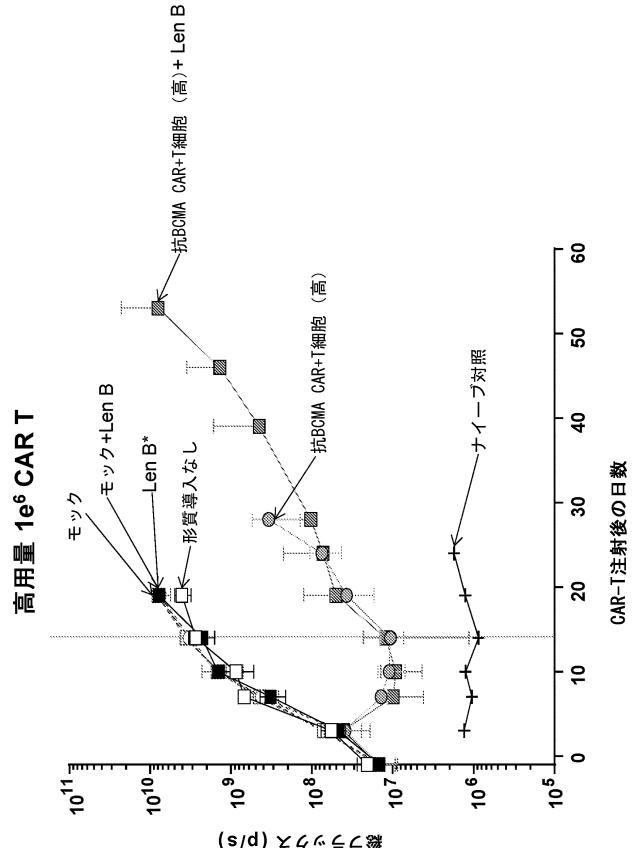
【図 9 D】



【図 9 E】



【図 9 F】



10

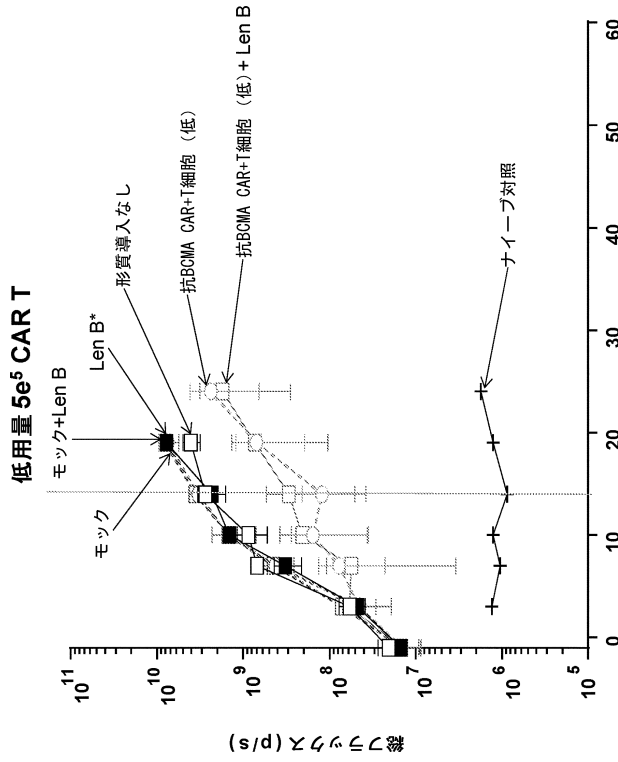
20

30

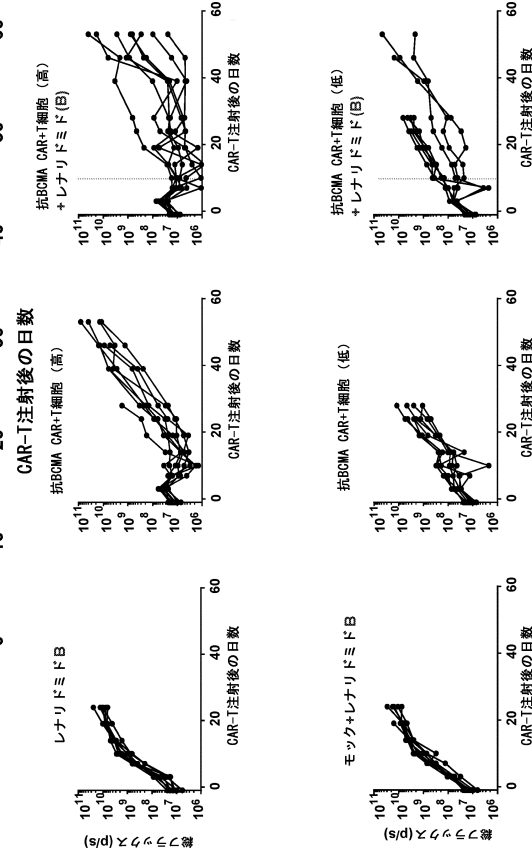
40

50

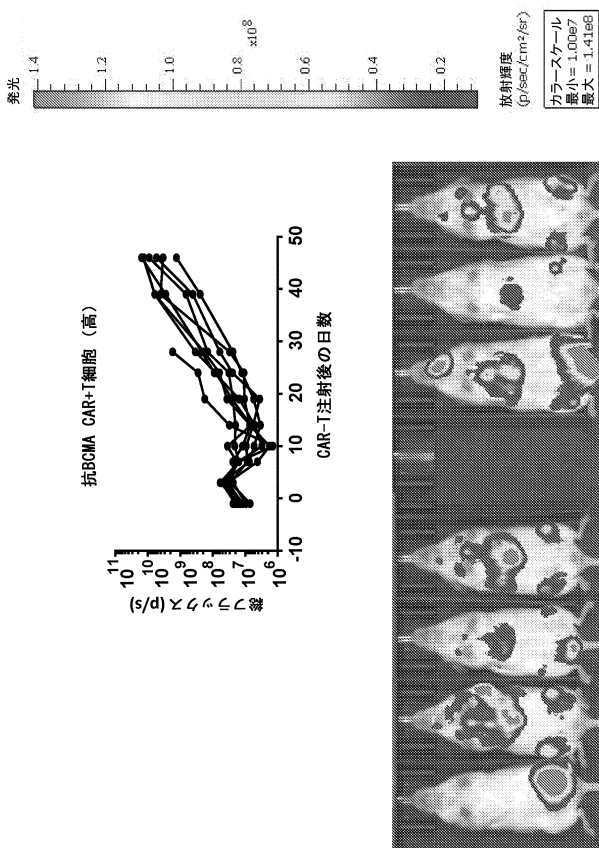
【図 9 G】



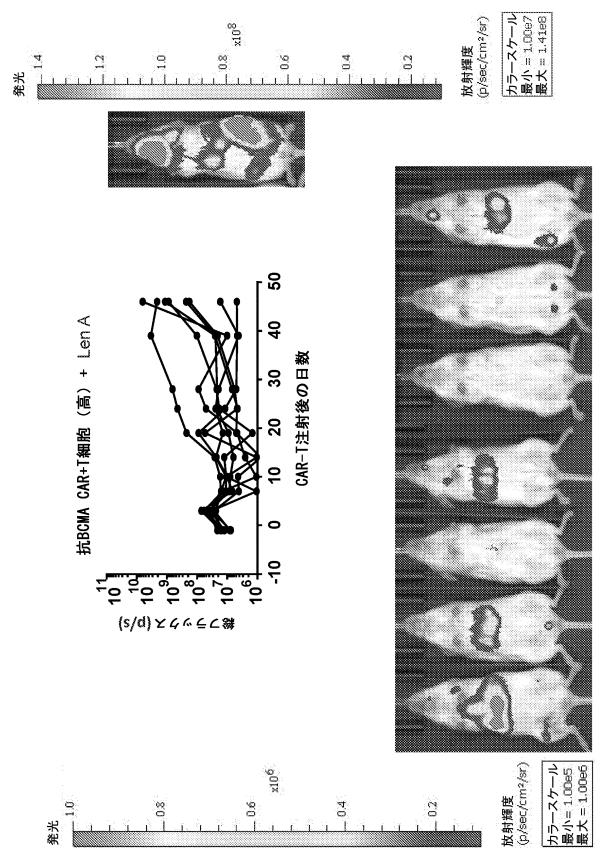
【図 9 H】



【図 9 I】



【図 9 J】



10

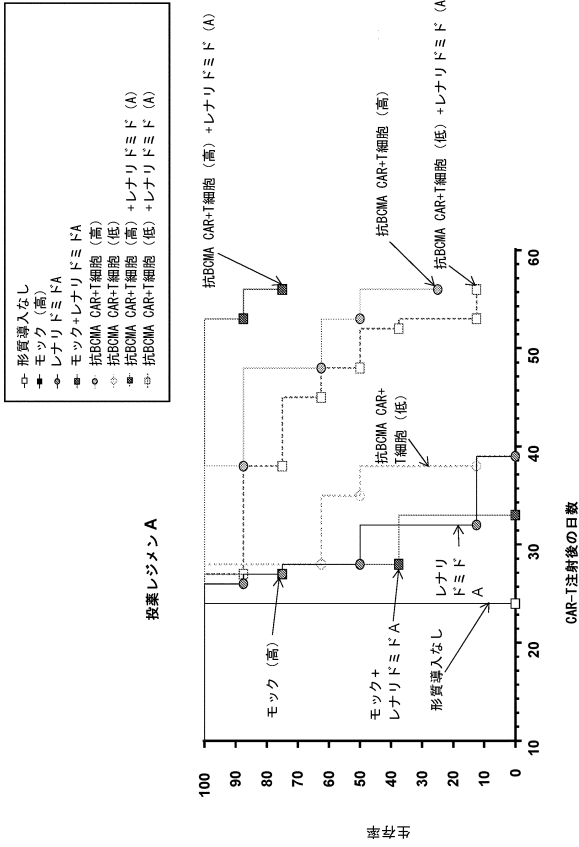
20

30

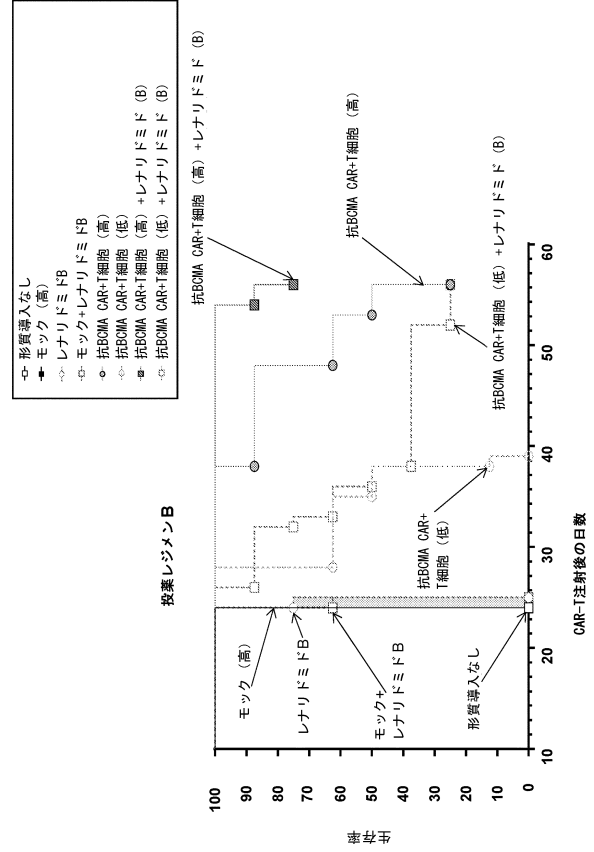
40

50

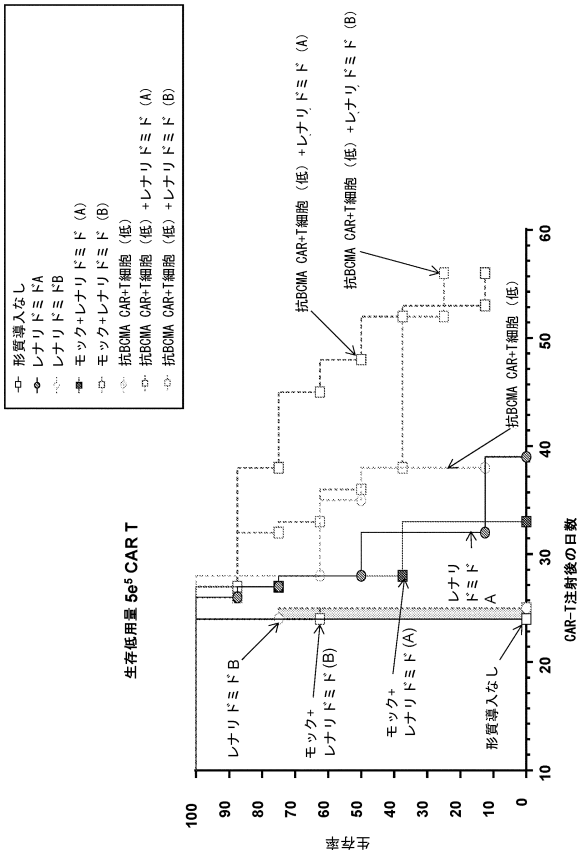
【図 10 A】



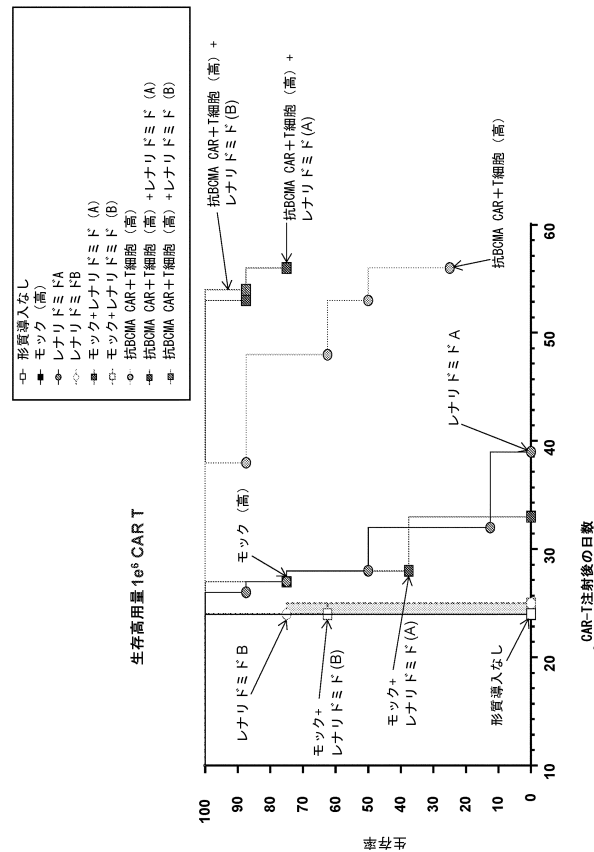
【図 10 B】



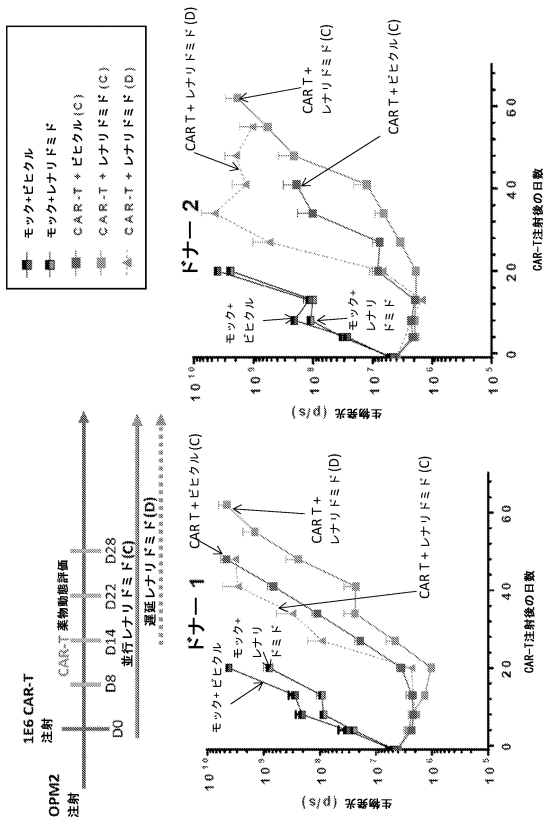
【図 10 C】



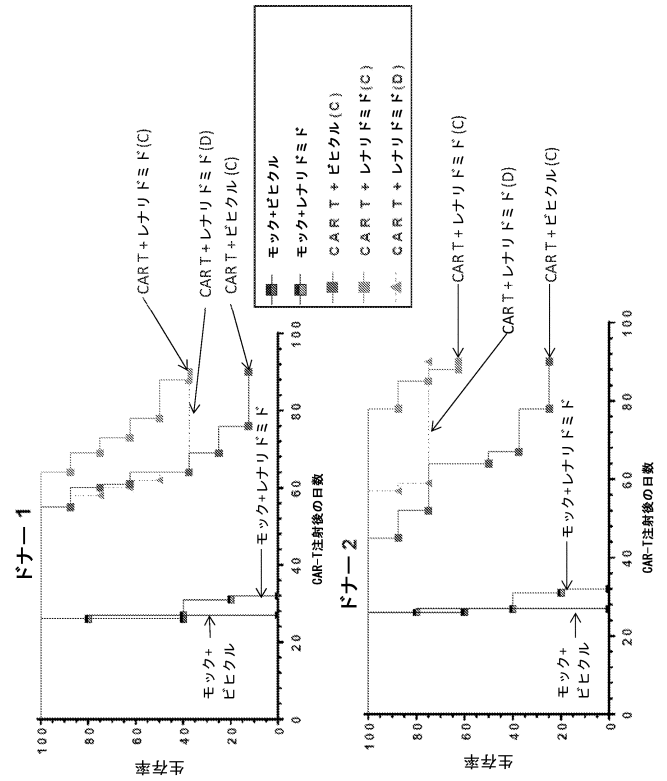
【図 10 D】



【図 10 E】



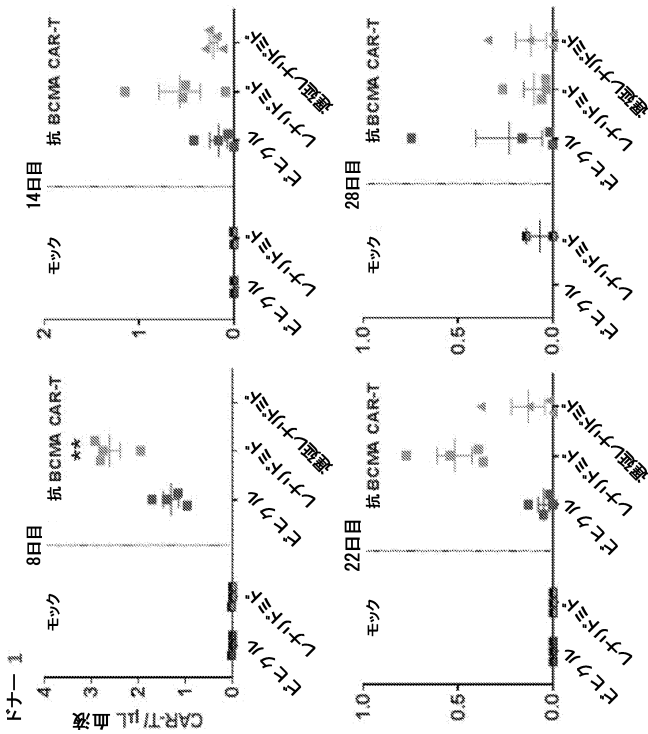
【図 10 F】



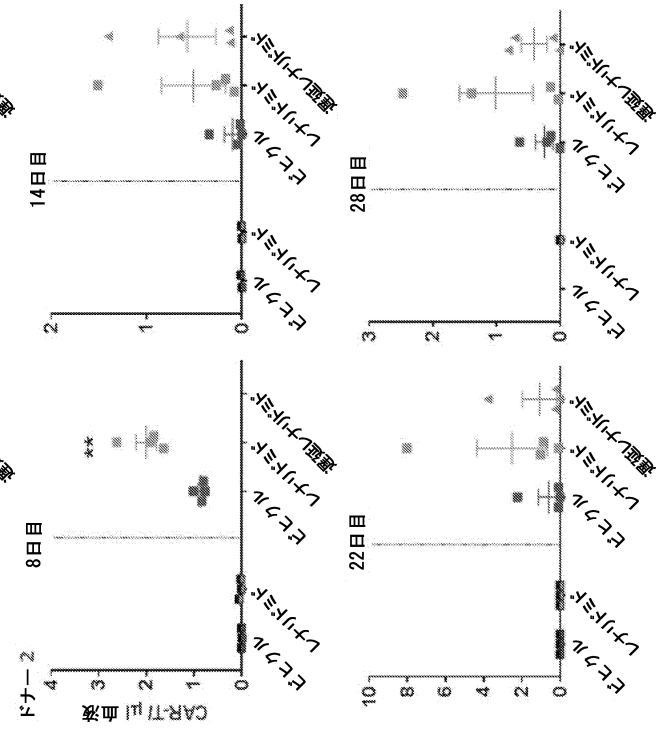
10

20

【図 10 G】



【図 10 H】



30

40

50

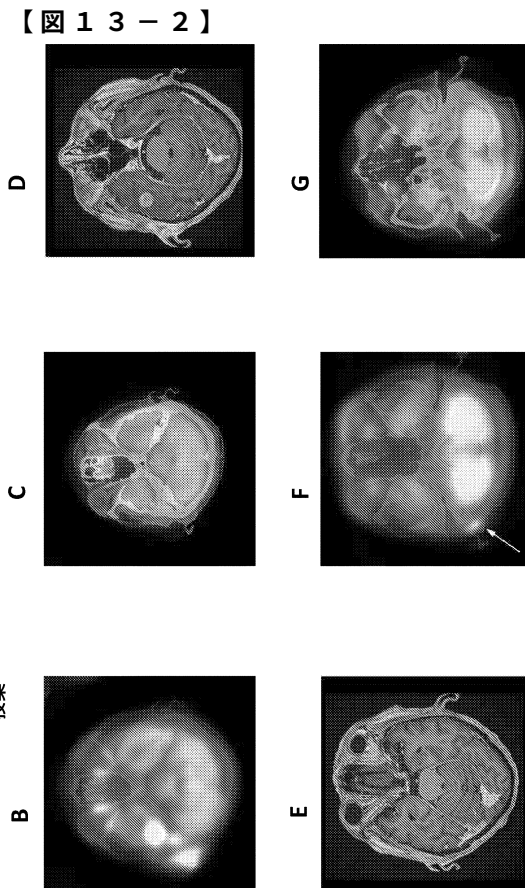
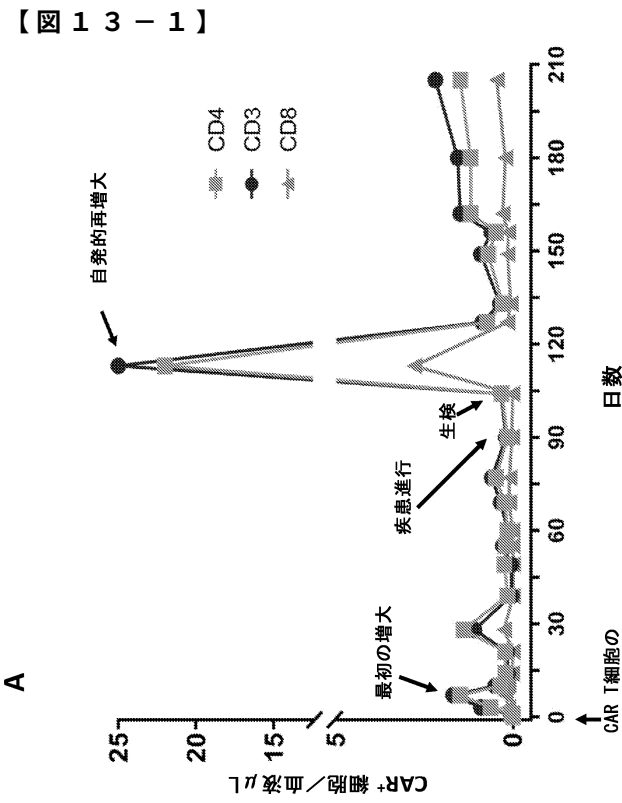
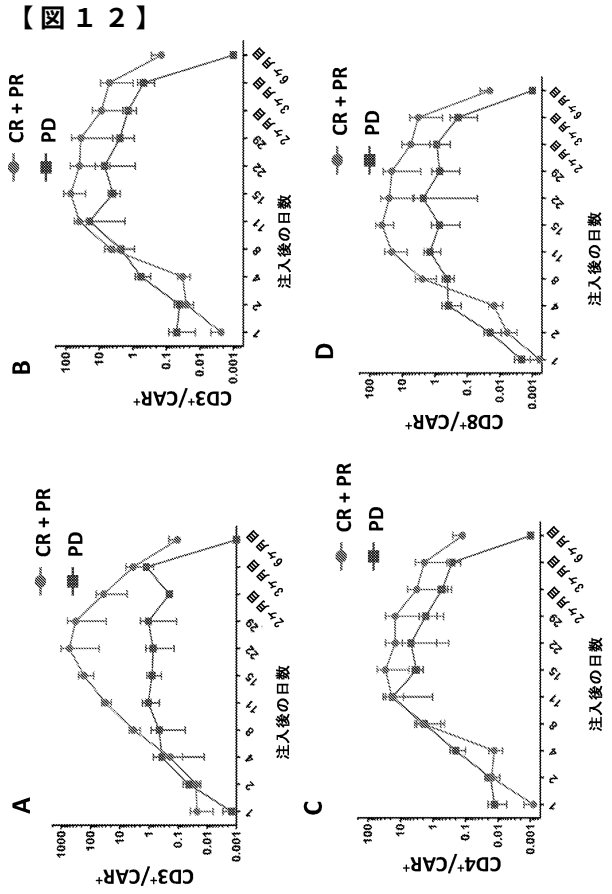
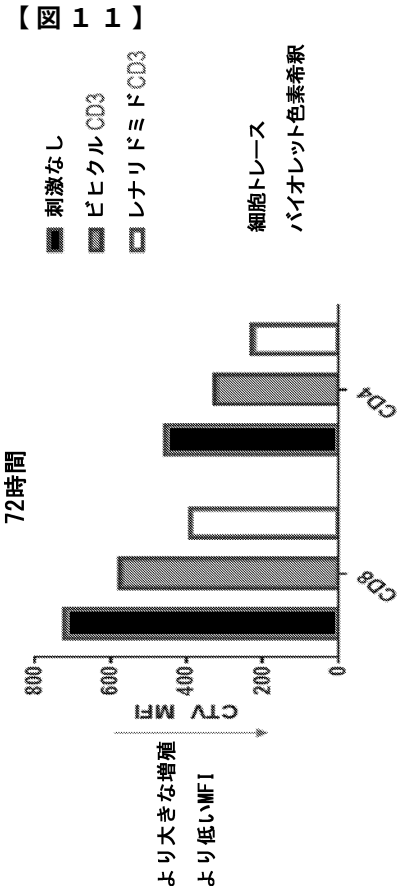
10

20

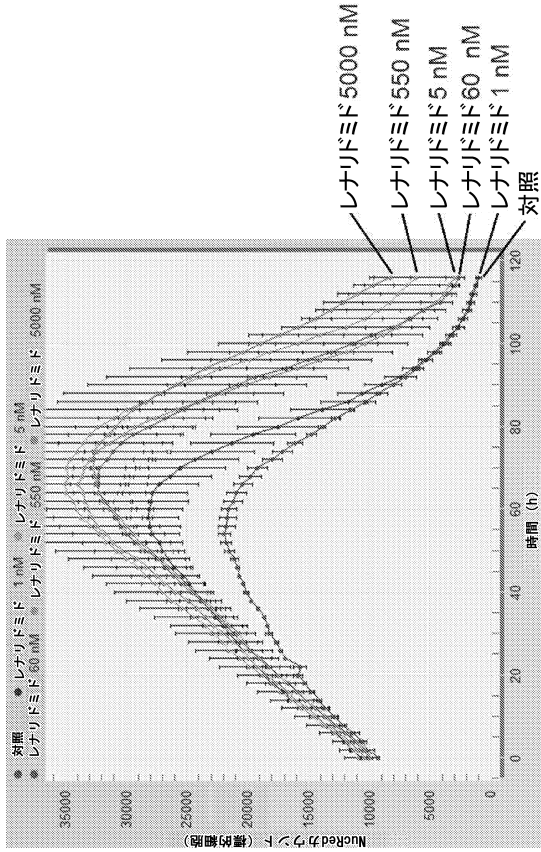
30

40

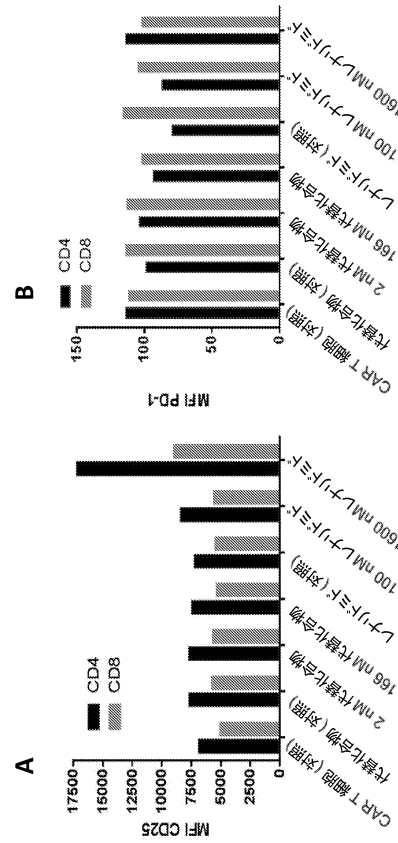
50



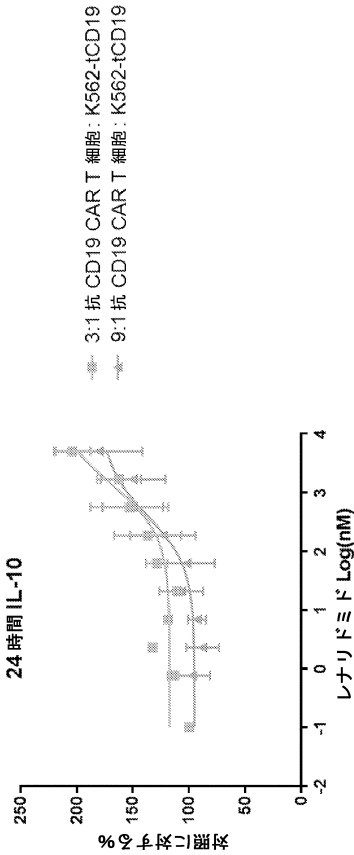
【図 1 4】



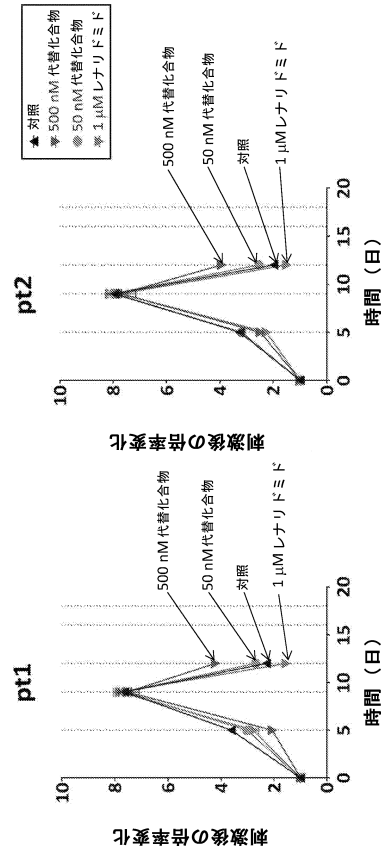
【図 1 5】



【図 1 6】



【図 1 7 A】



10

20

30

40

50

10

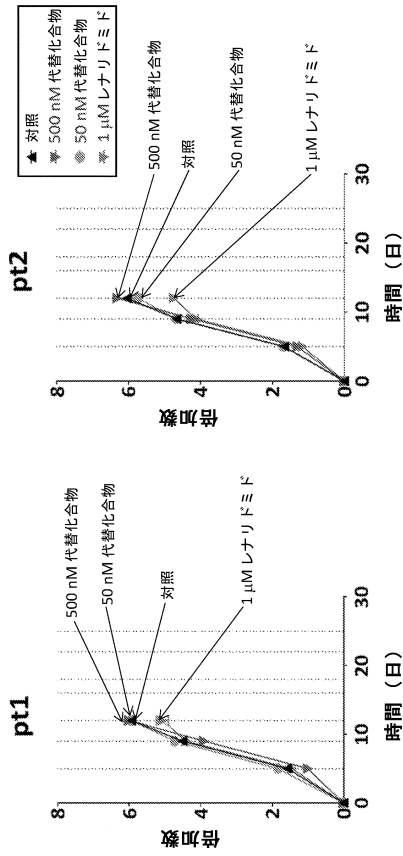
20

30

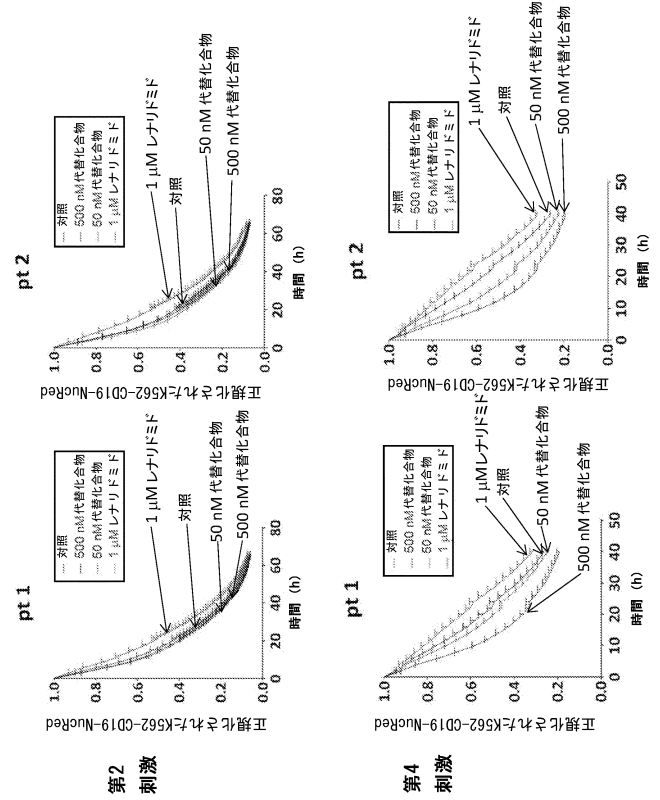
40

50

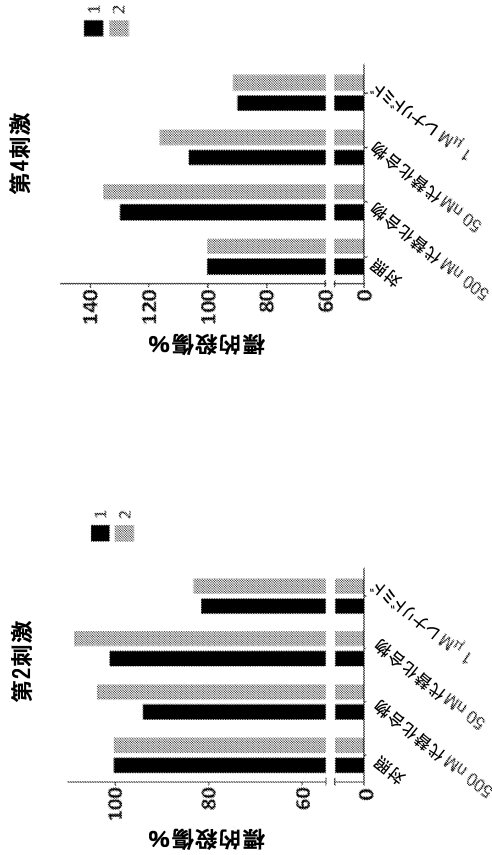
【図 17 B】



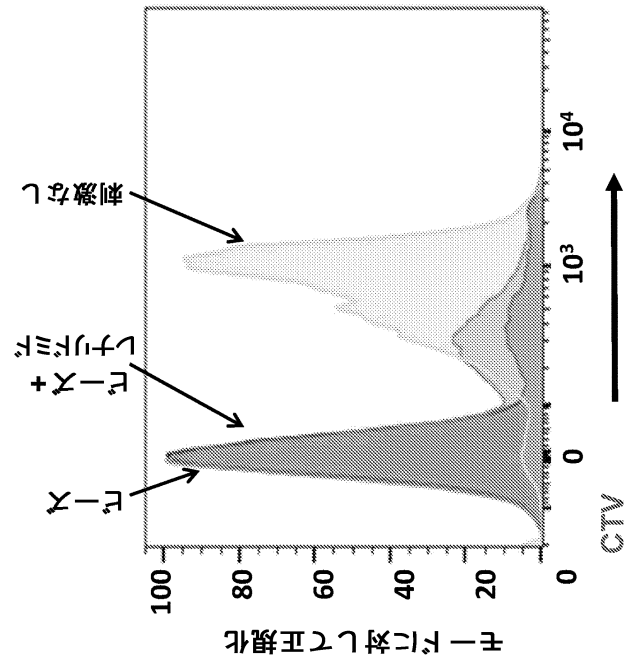
【図 18 A】



【図 18 B】



【図 19 A】



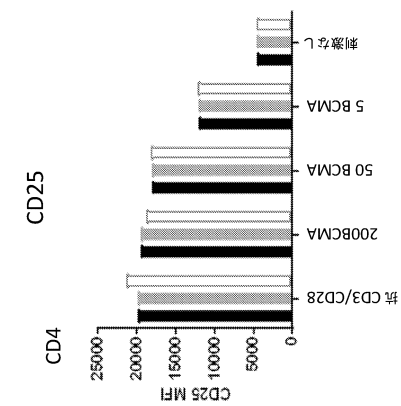
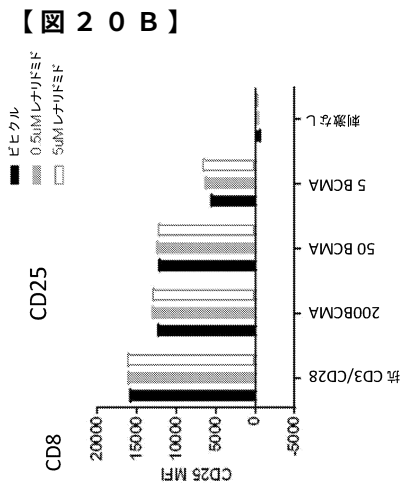
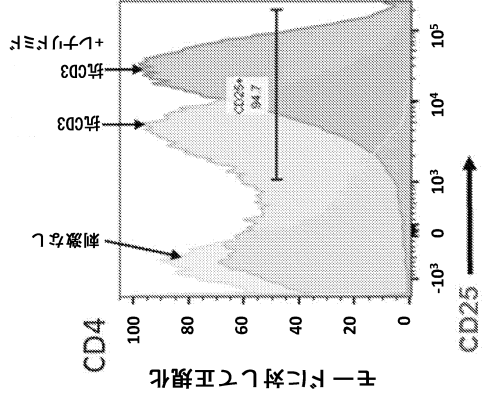
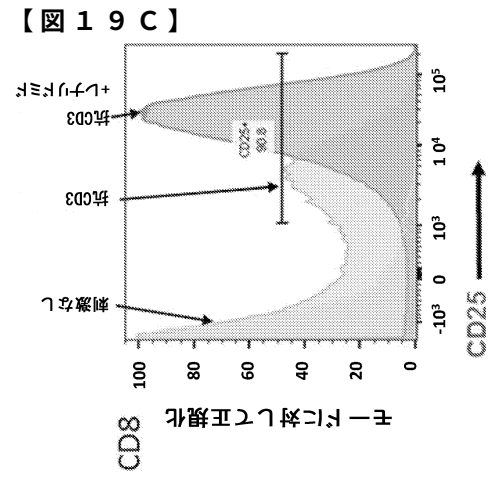
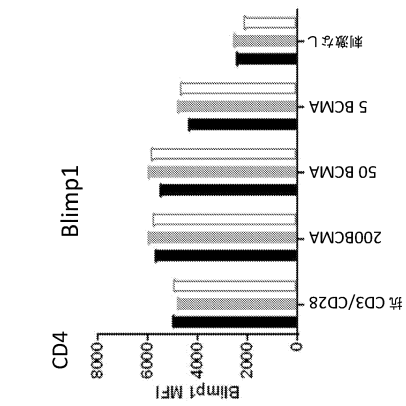
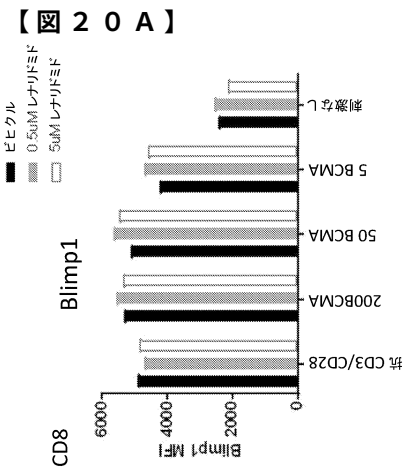
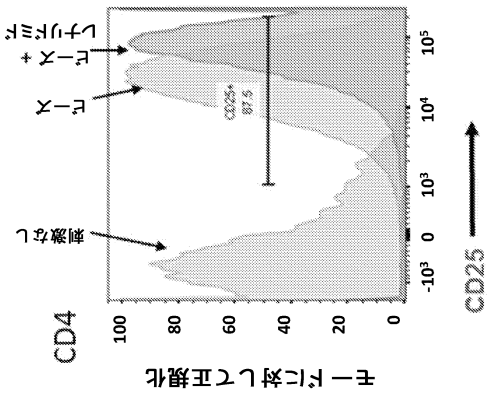
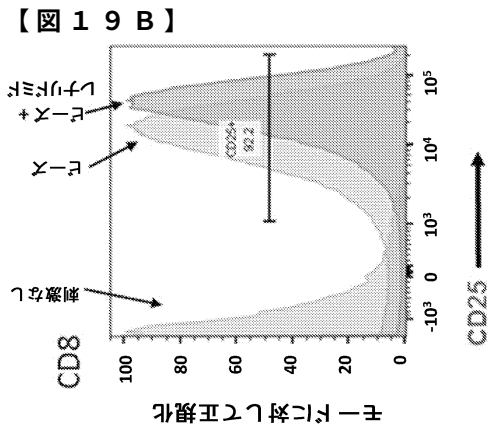
10

20

30

40

50



10

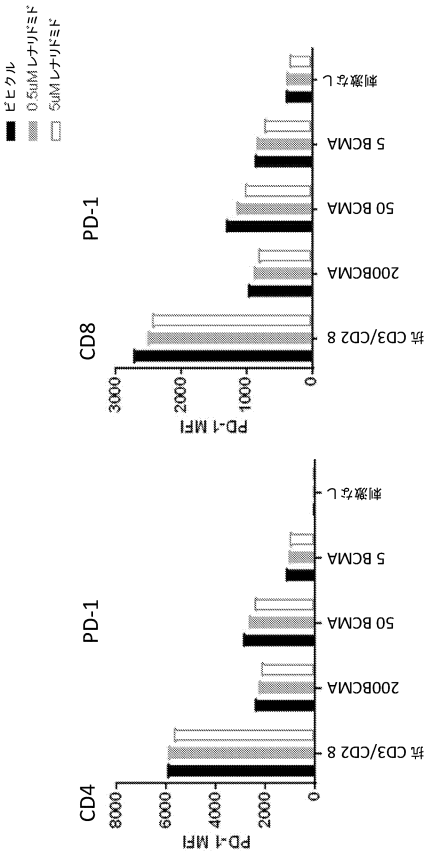
20

30

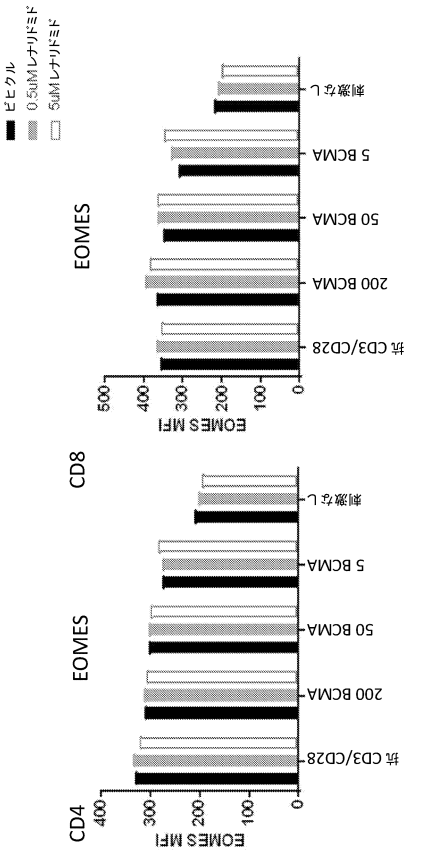
40

50

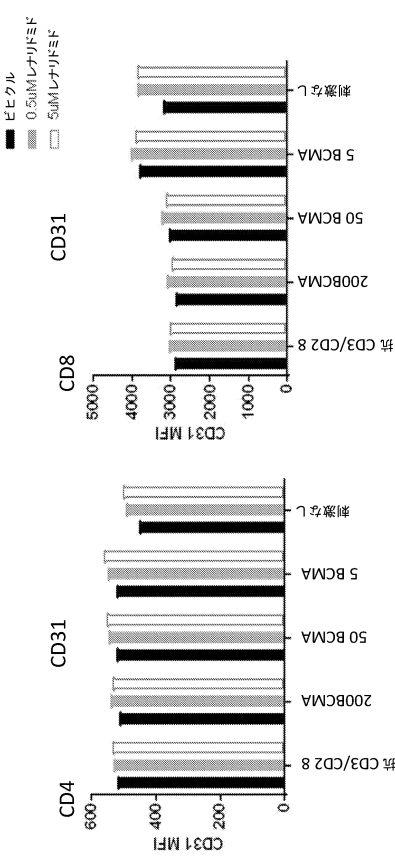
【図 20 D】



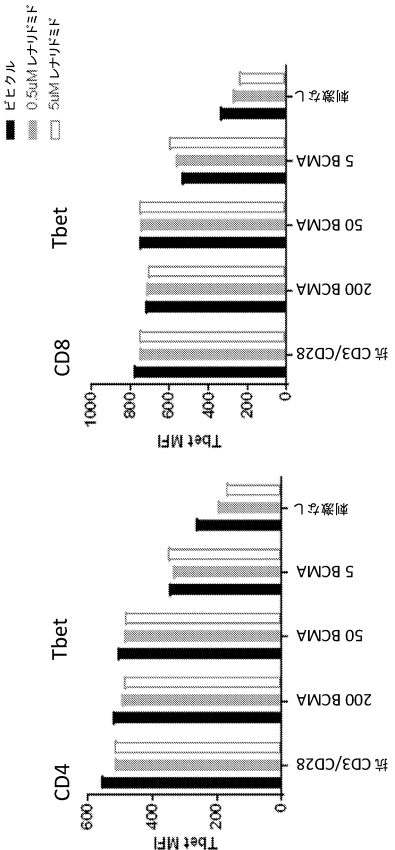
【図 20 F】



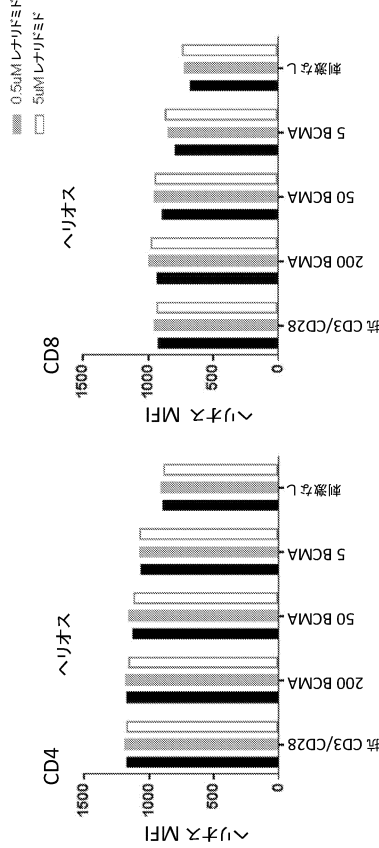
【図 20 C】



【図 20 E】



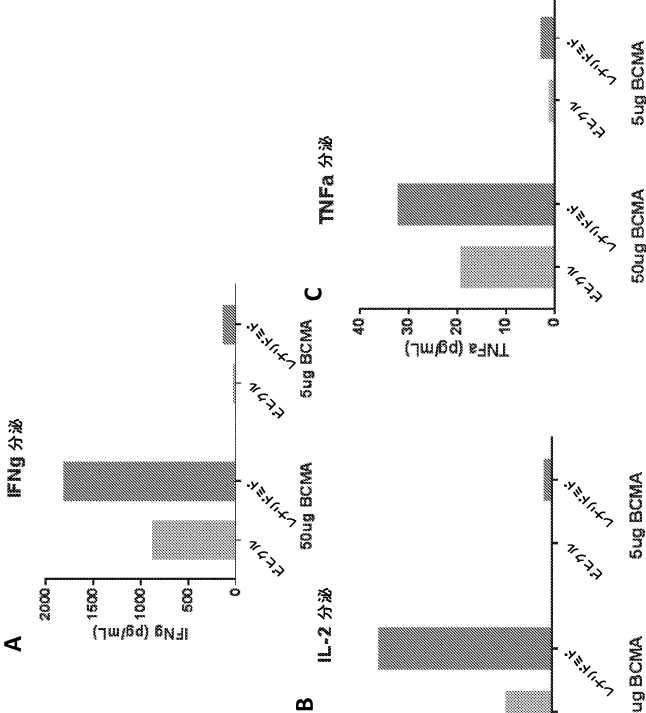
【図 20 H】



10

20

【図 21 - 1】

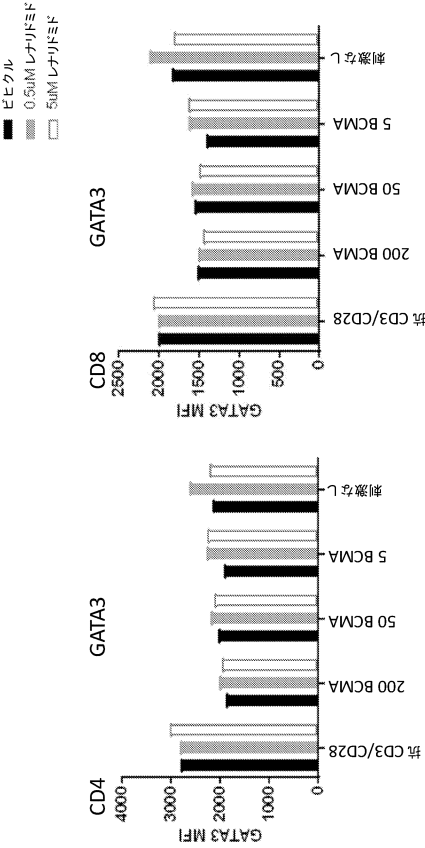


30

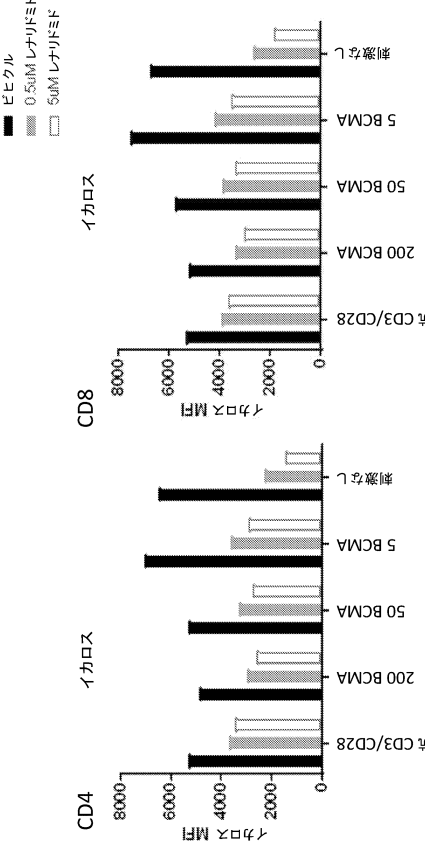
40

50

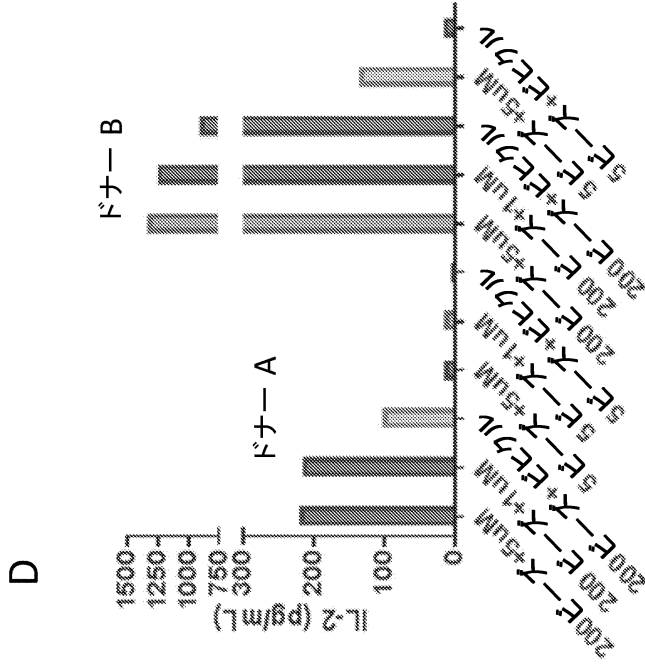
【図 20 G】



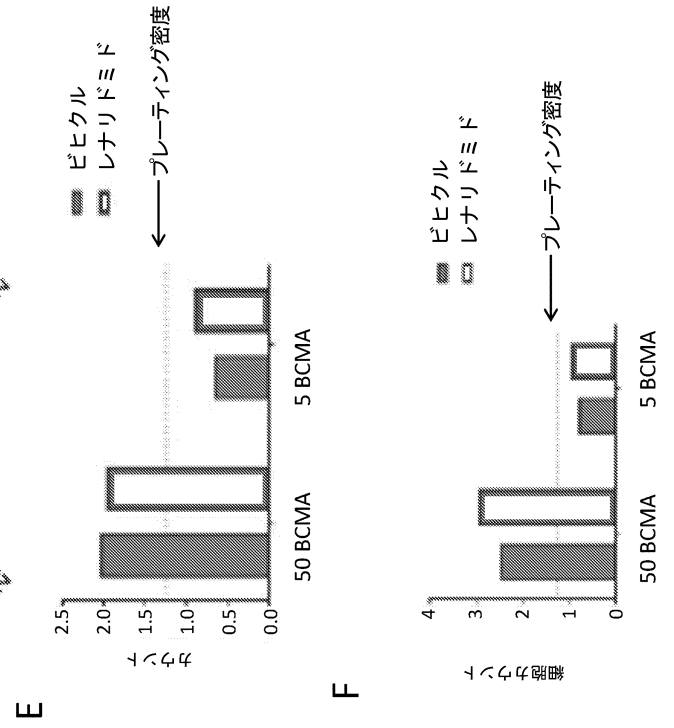
【図 20 I】



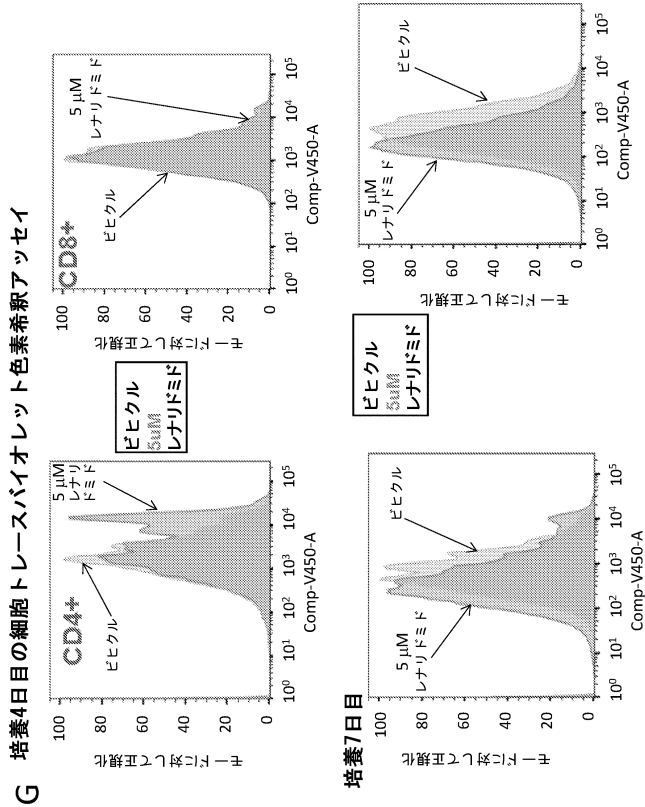
【図 2 1 - 2】



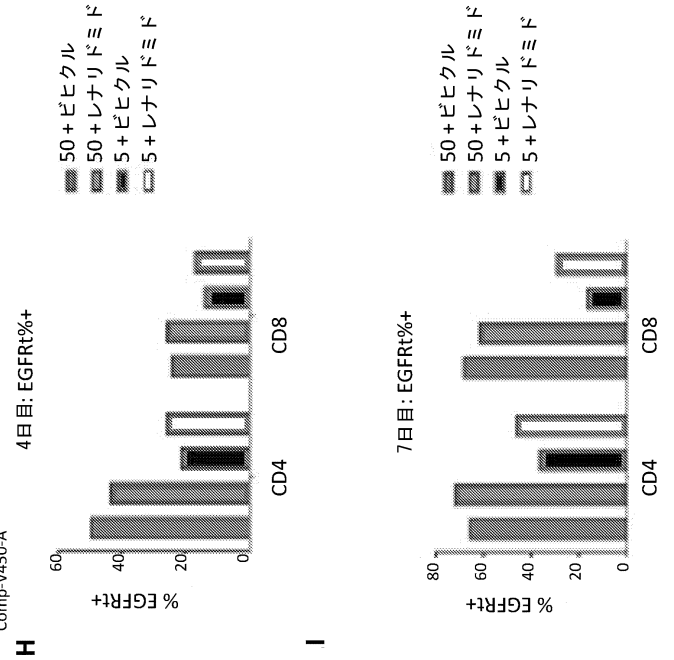
【図 2 1 - 3】



【図 2 1 - 4】



【図 2 1 - 5】



10

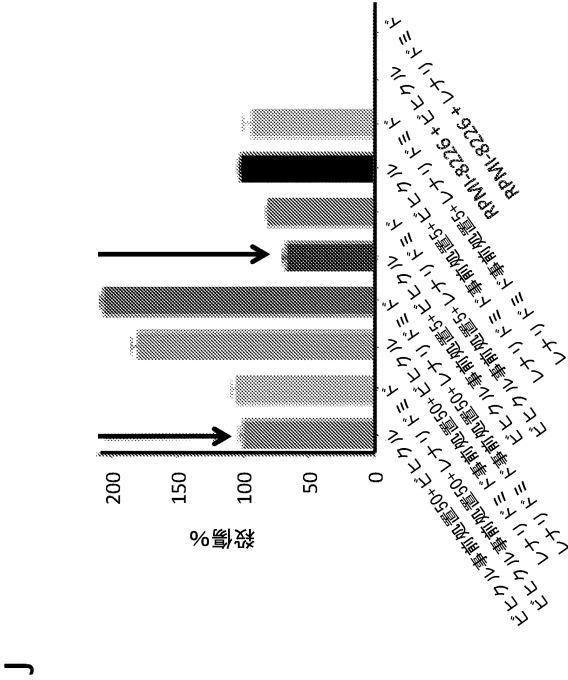
20

30

40

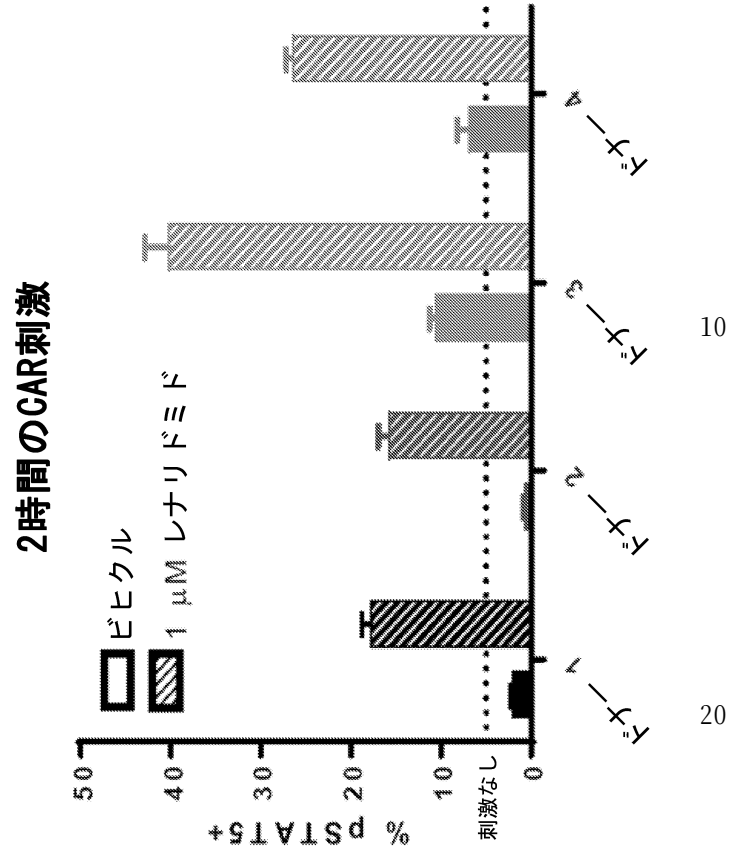
50

【図 2 1 - 6】

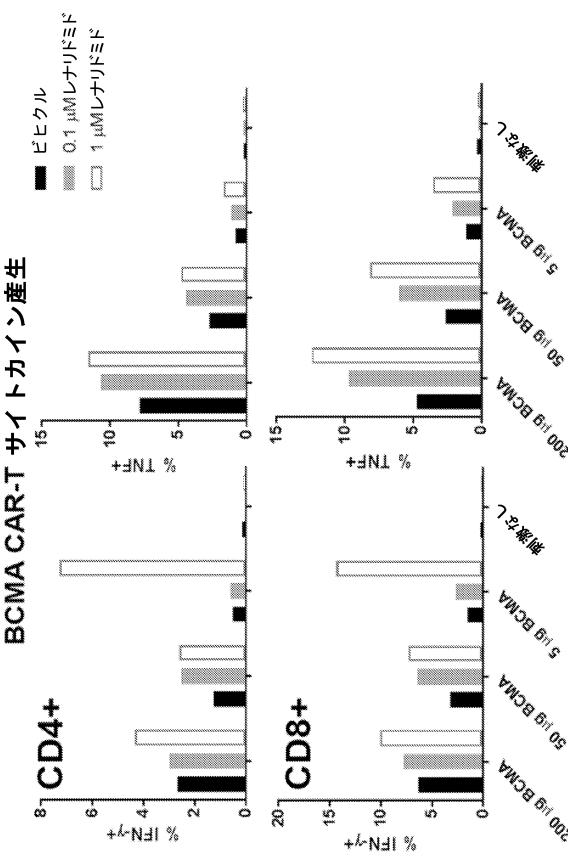


J

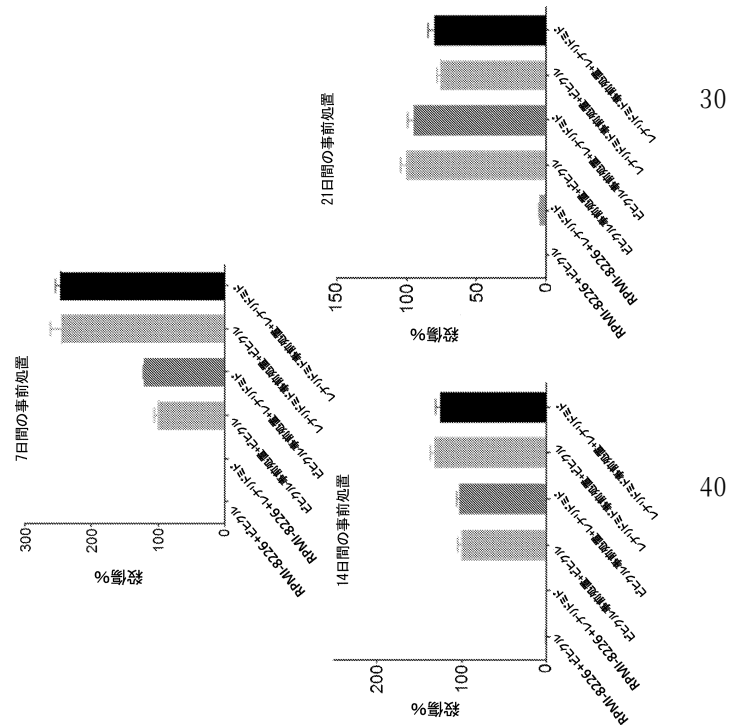
【図 2 2 A】



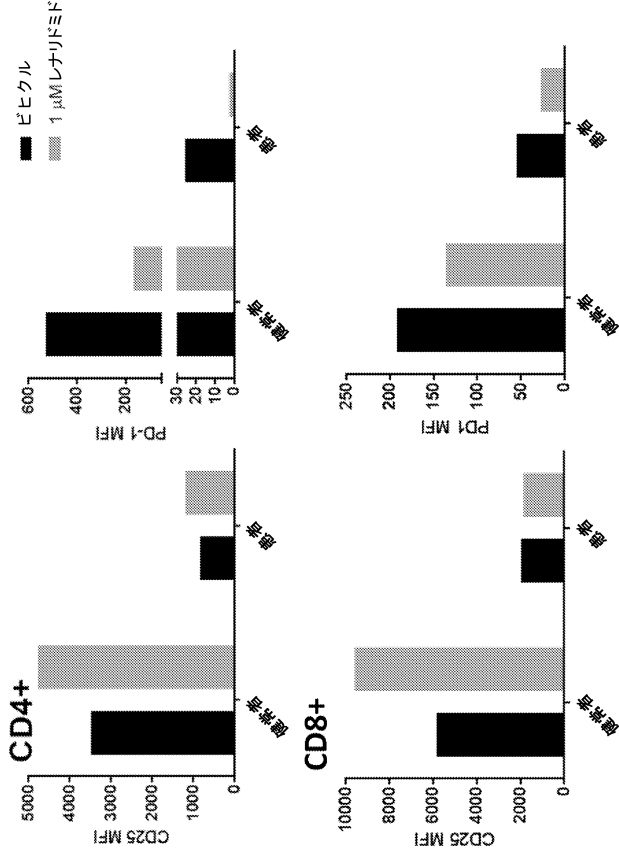
【図 2 2 B】



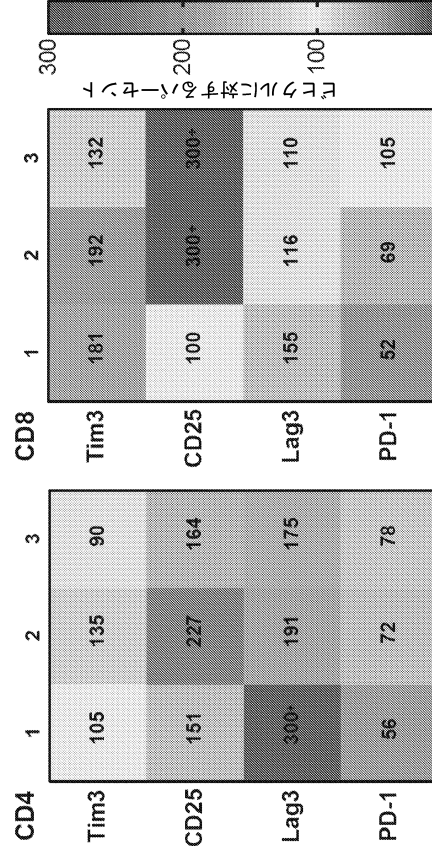
【図 2 3 A】



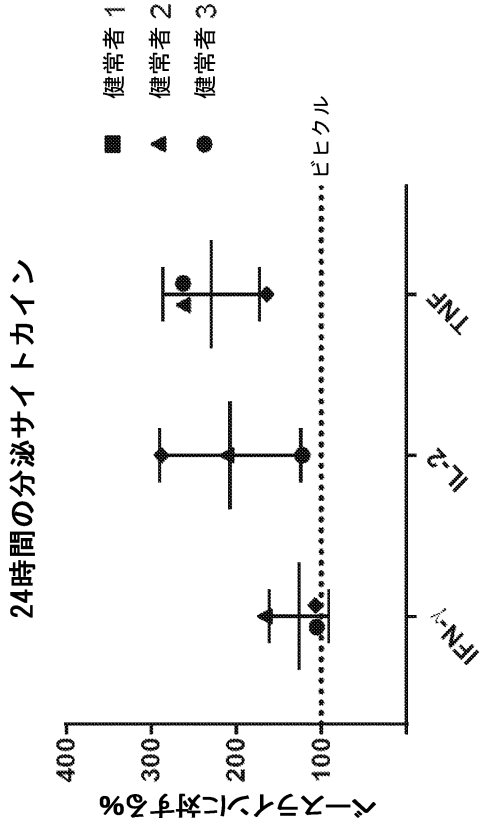
【図 2 4 D】



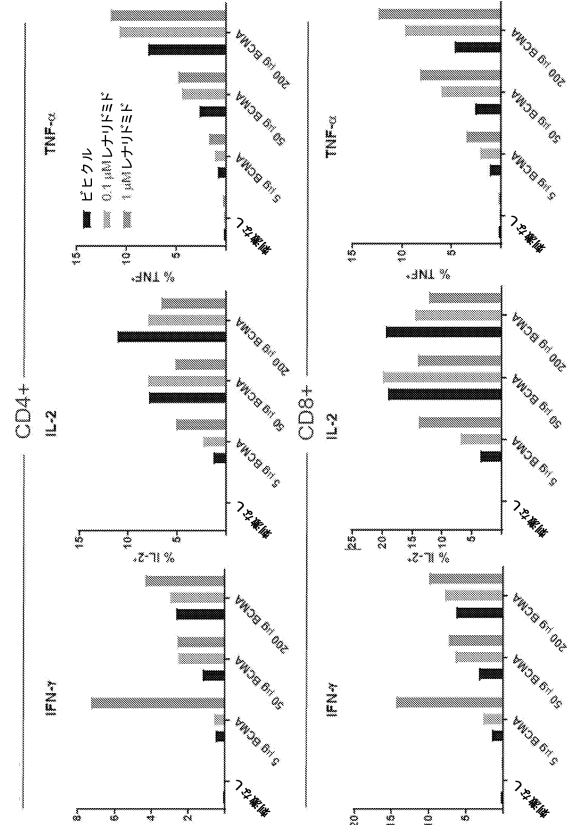
【図 2 4 E】



【図 2 5 A】



【図 2 5 B】



24時間の分泌サイトカイン

10

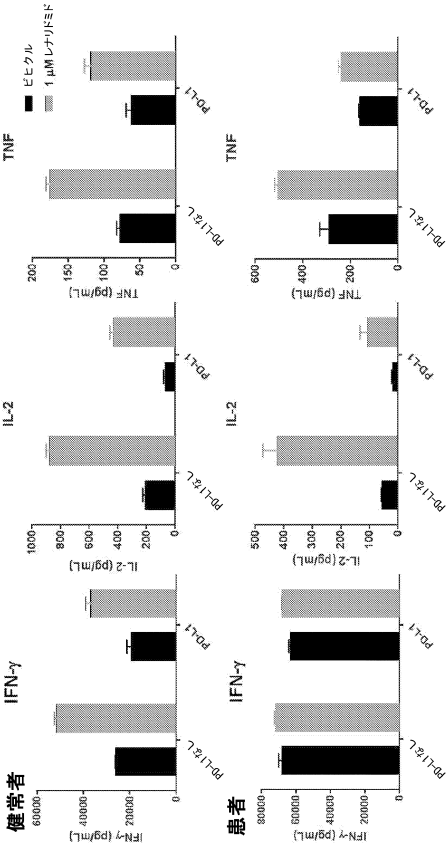
20

30

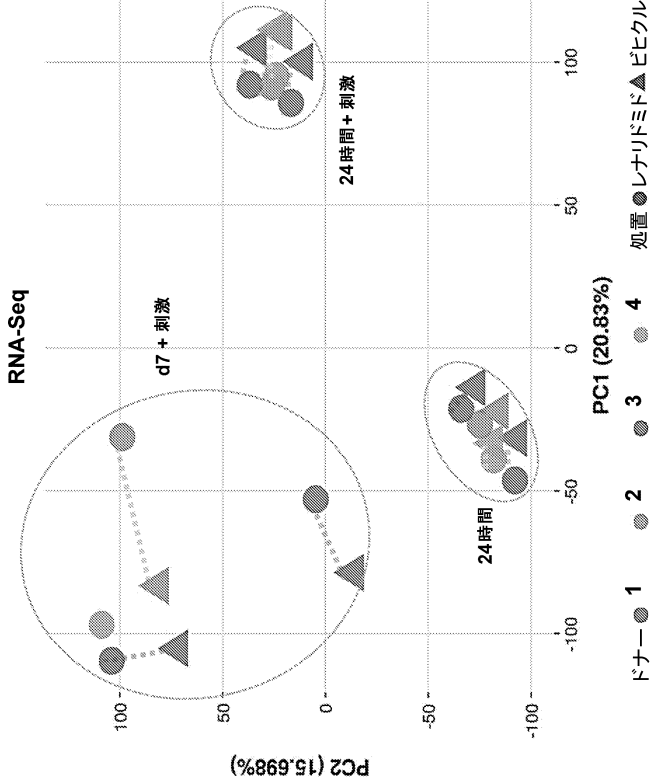
40

50

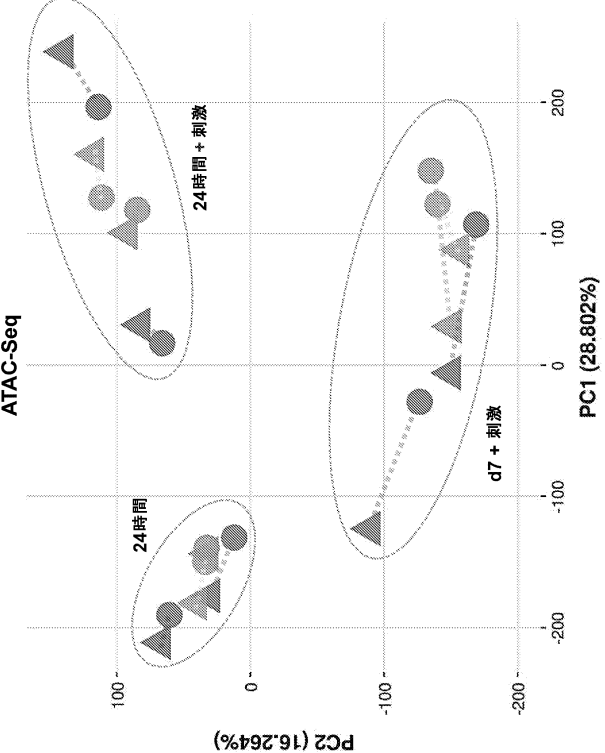
【図 2 5 C】



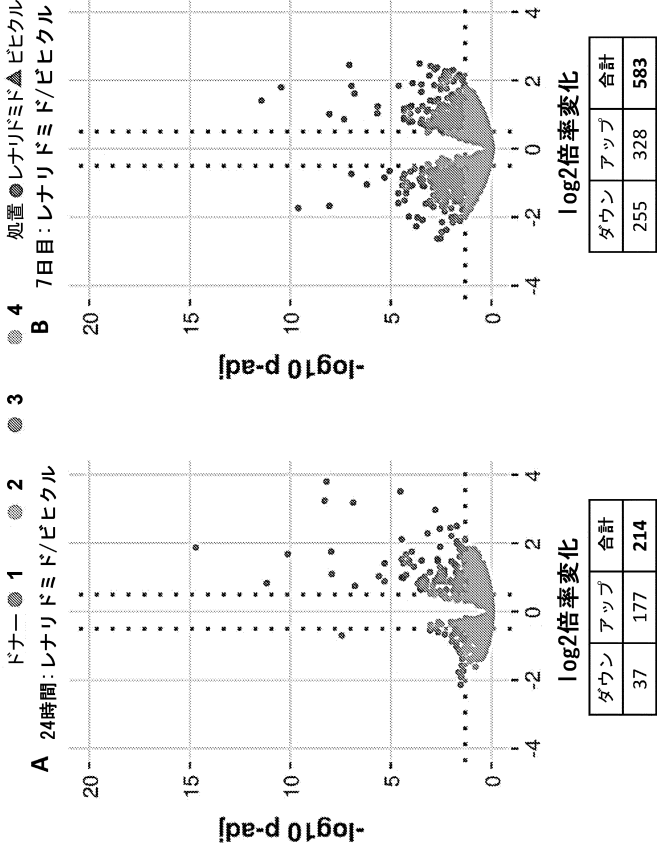
【図 2 6 A】



【図 2 6 B】



【図 2 7 - 1】



10

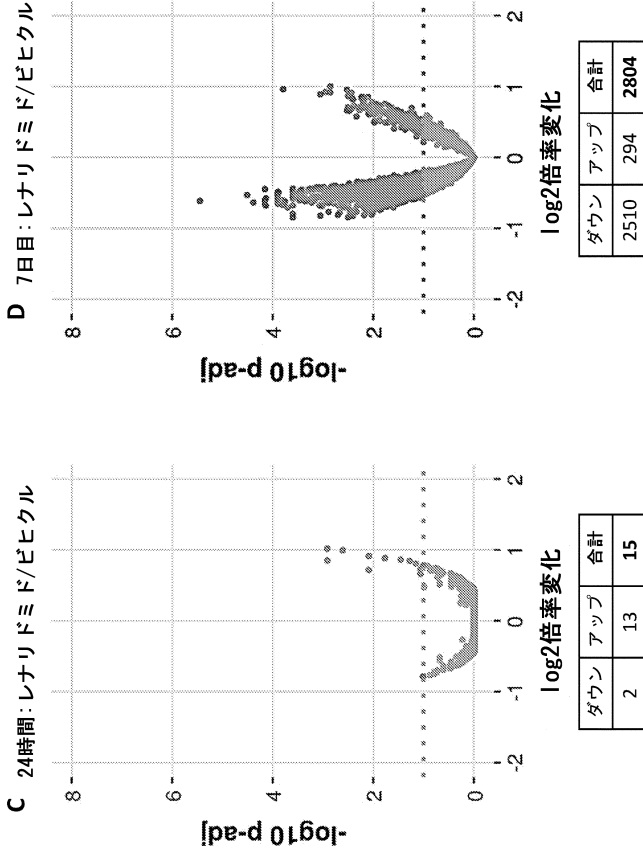
20

30

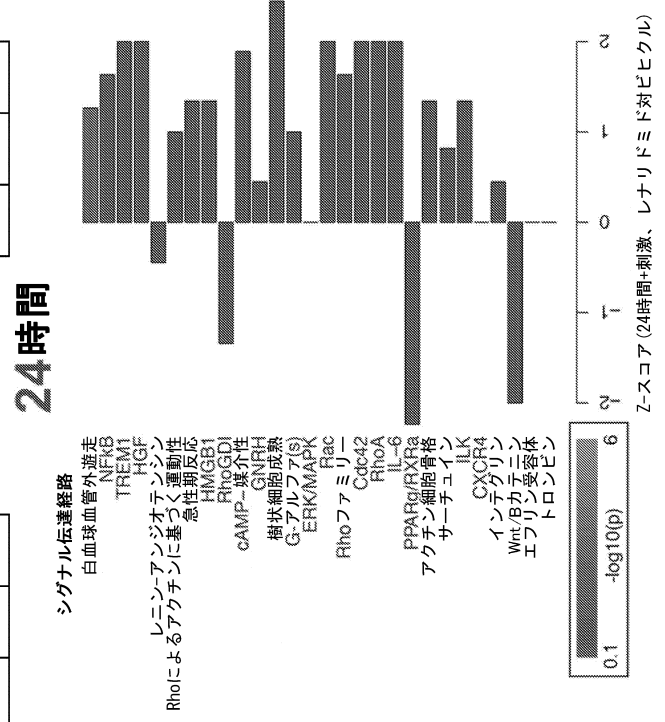
40

50

【図 27-2】



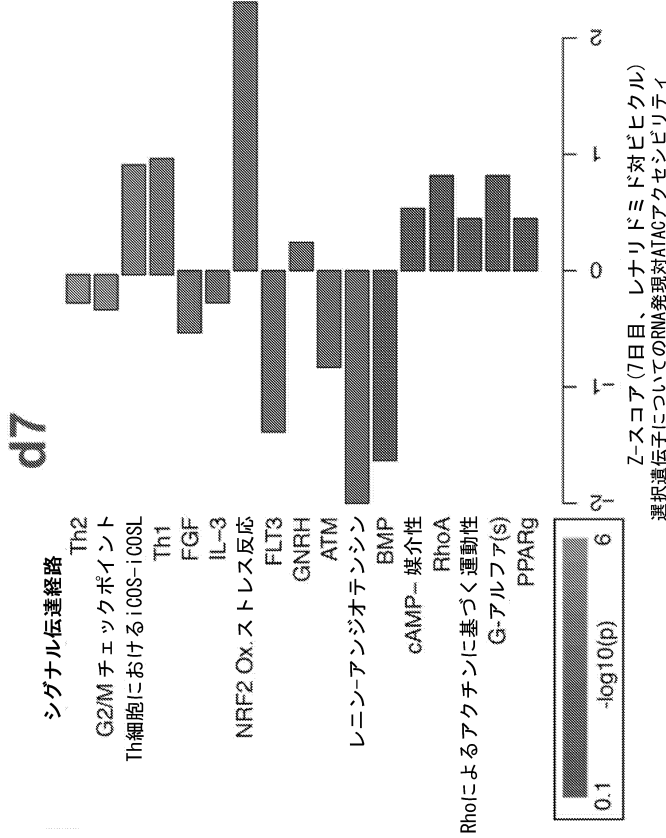
【図 28 A】



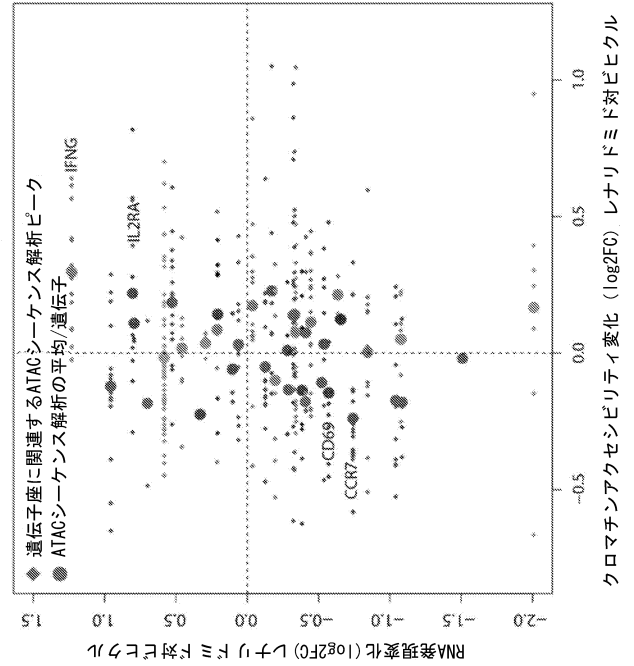
10

20

【図 28 B】



【図 29】

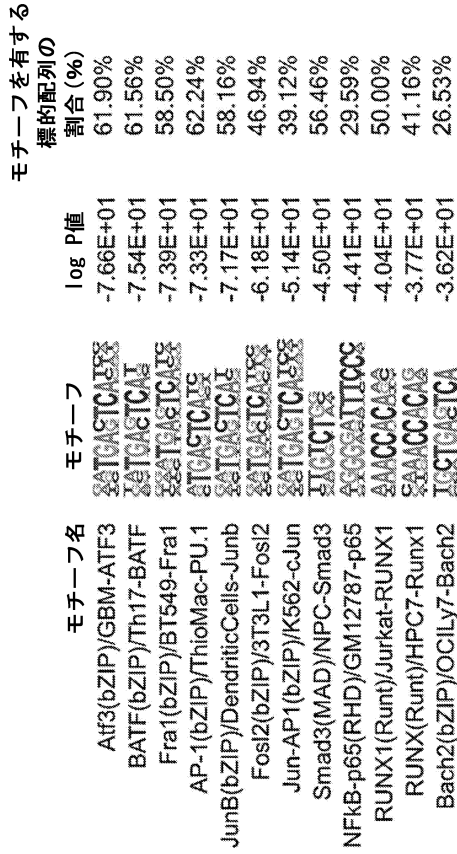


30

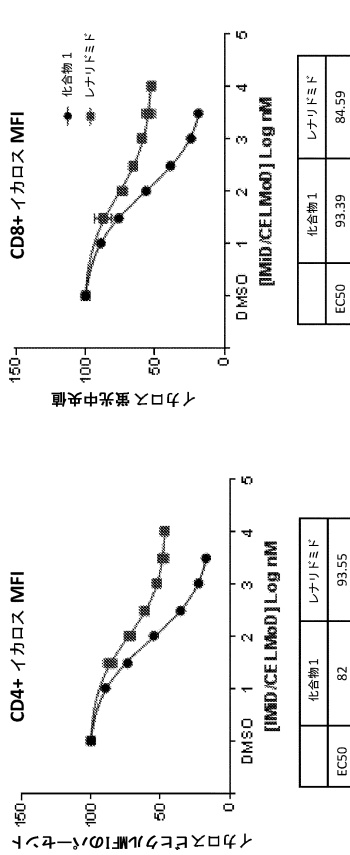
40

50

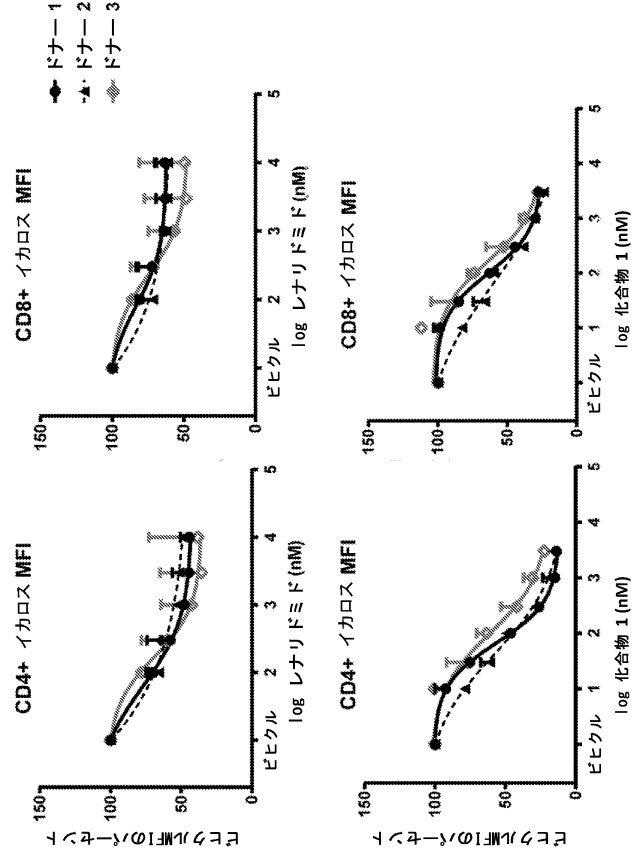
【図 3 0】



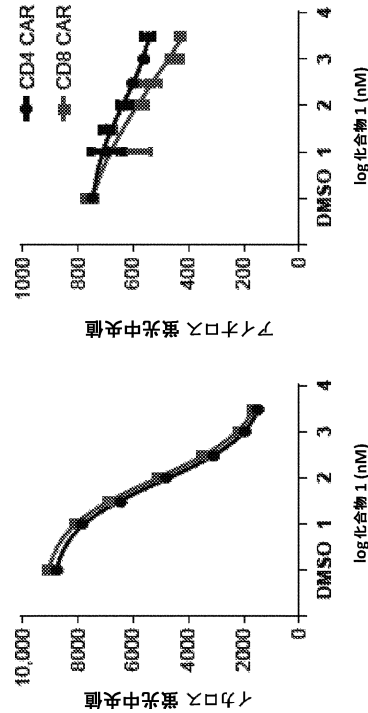
【図 3 1 B】



【図 3 1 A】



【図 3 1 C】



10

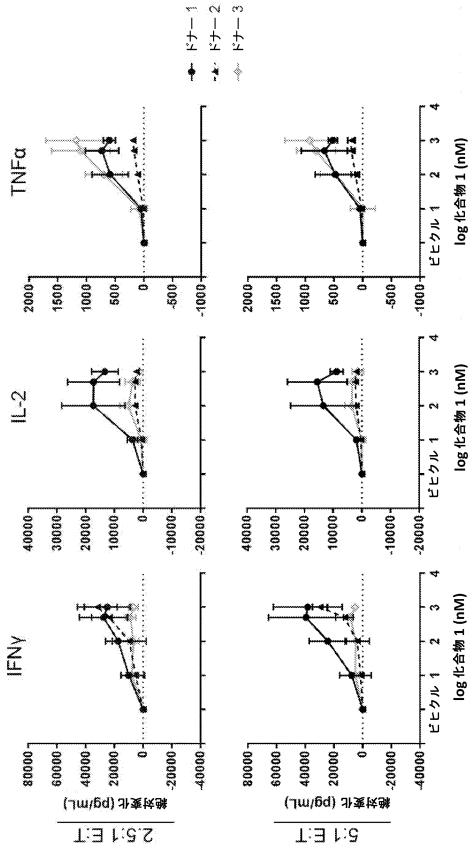
20

30

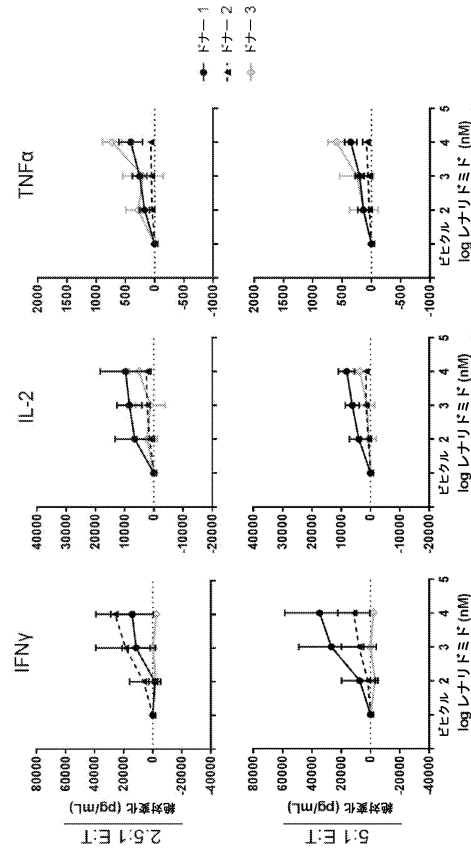
40

50

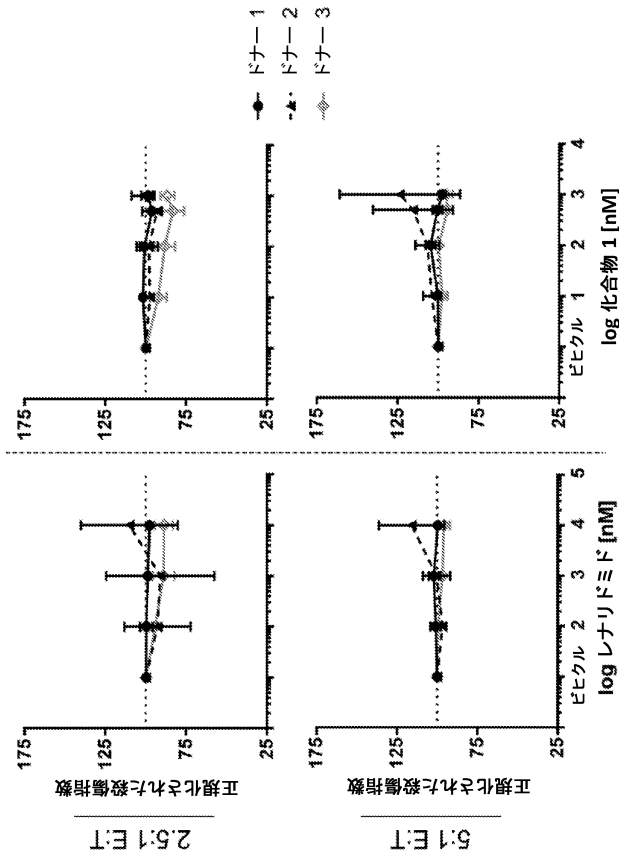
【図 3 2 A】



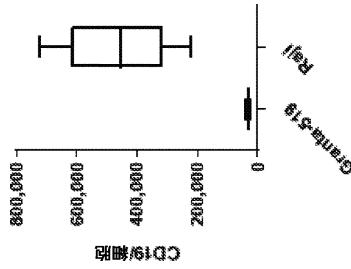
【図 3 2 B】



【図 3 3 A】



【図 3 3 B】



10

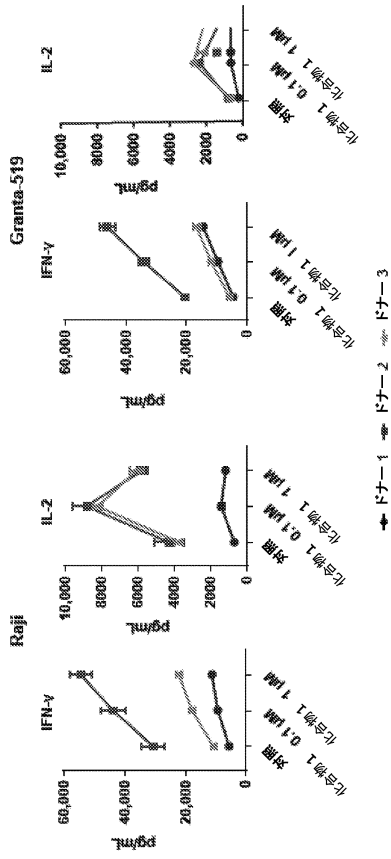
20

30

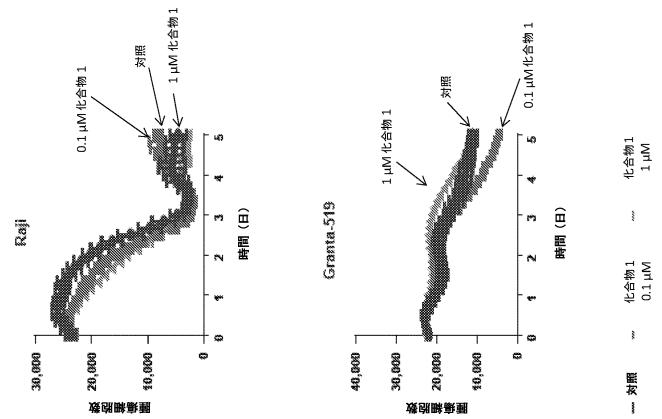
40

50

【図 3 3 C】



【図 3 3 D】



10

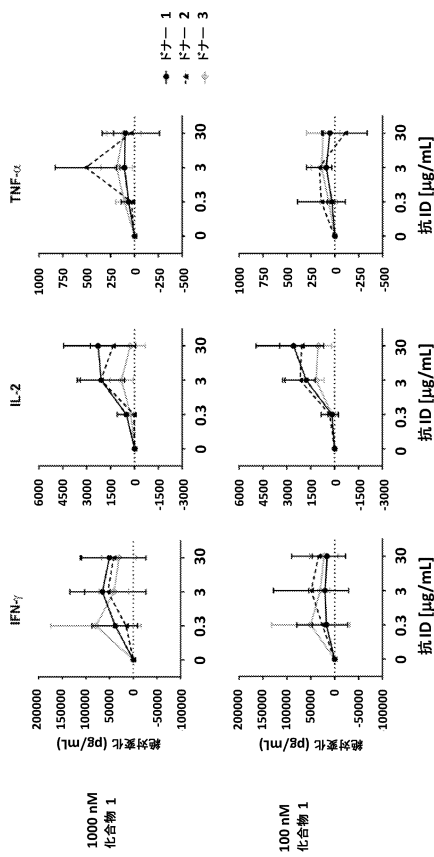
20

30

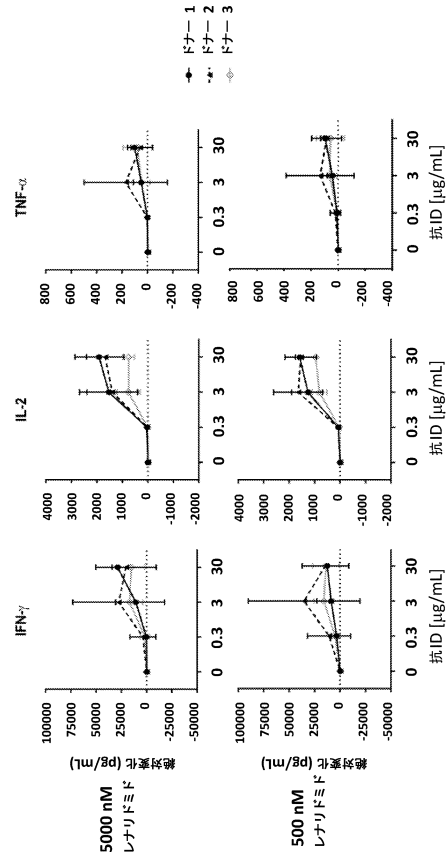
40

50

【図 3 4 A】

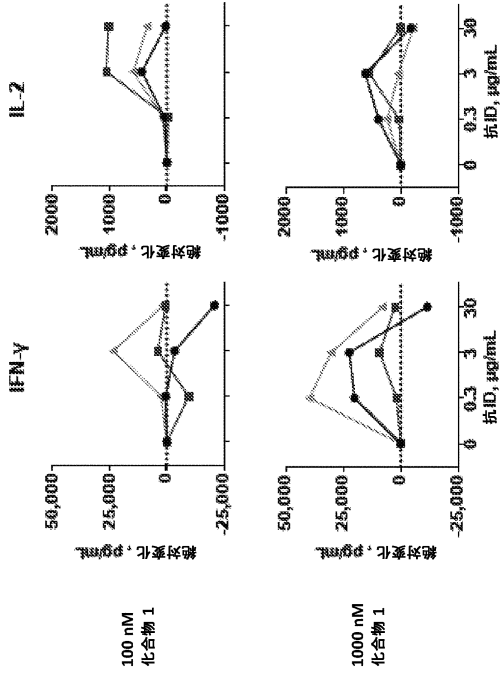


【図 3 4 B】

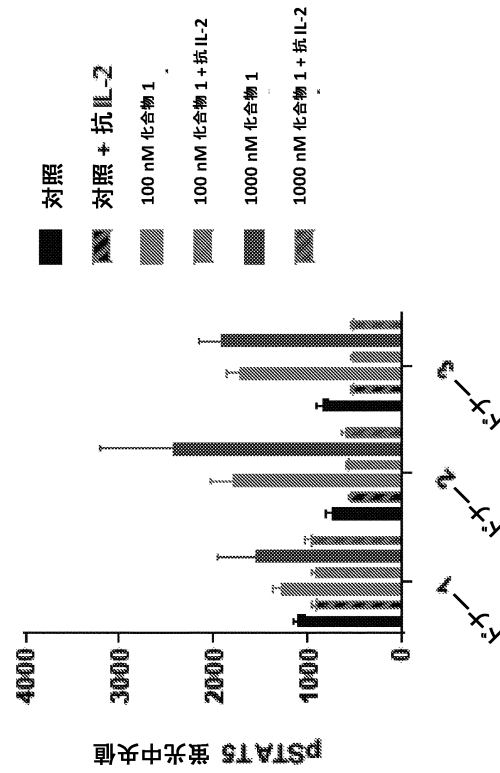


50

【図 3 4 C】



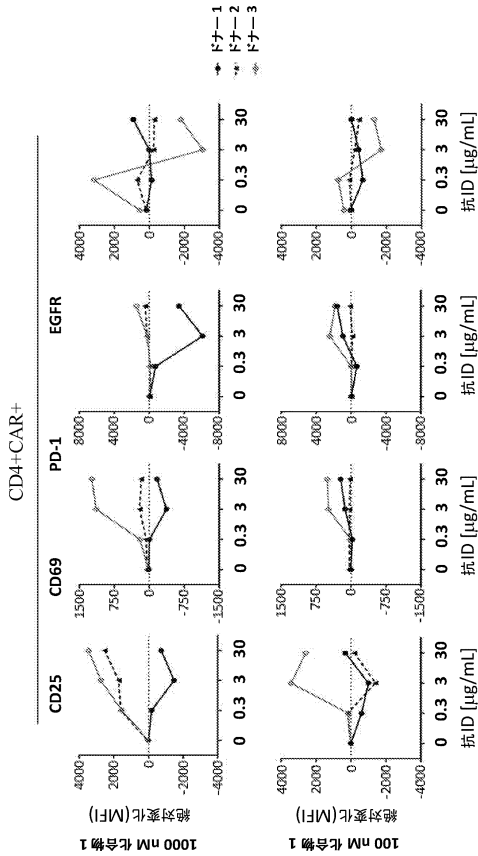
【図 3 4 D】



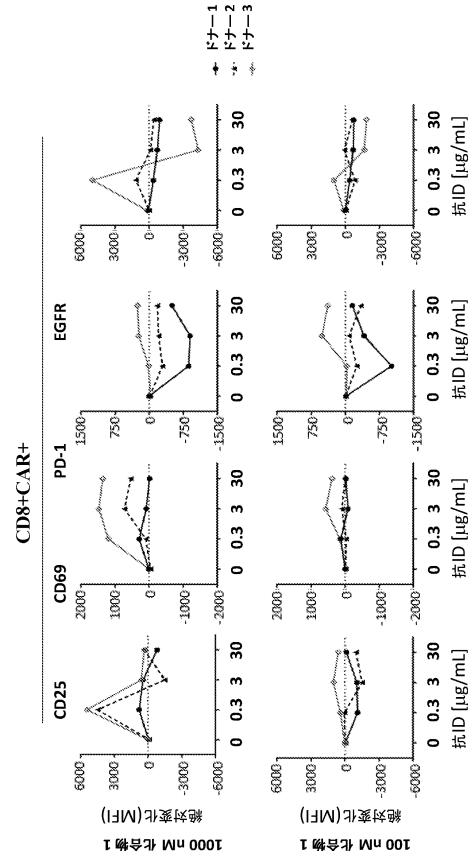
10

20

【図 3 5 A】



【図 3 5 B】

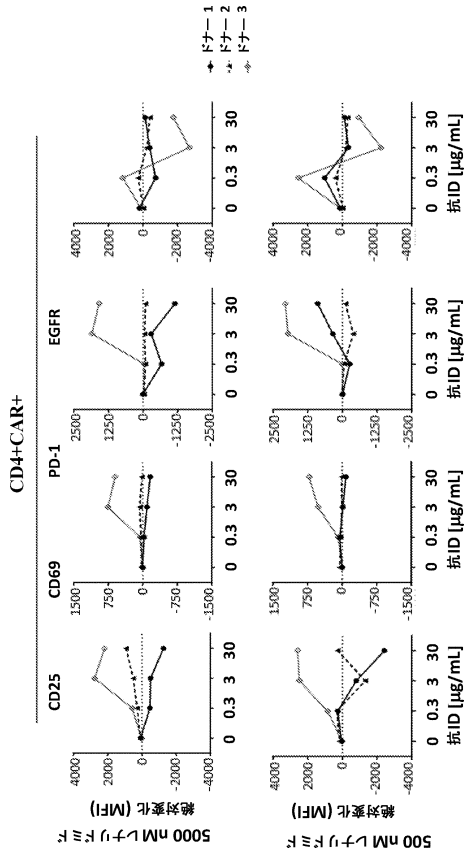


30

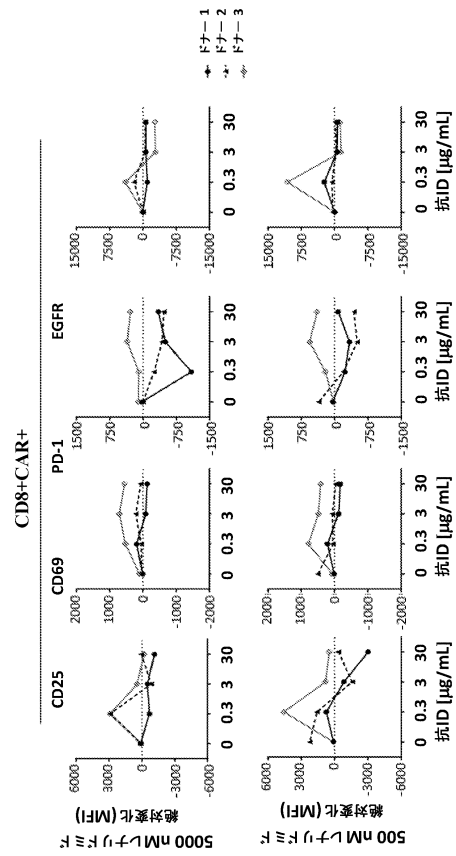
40

50

【図 3 6 A】



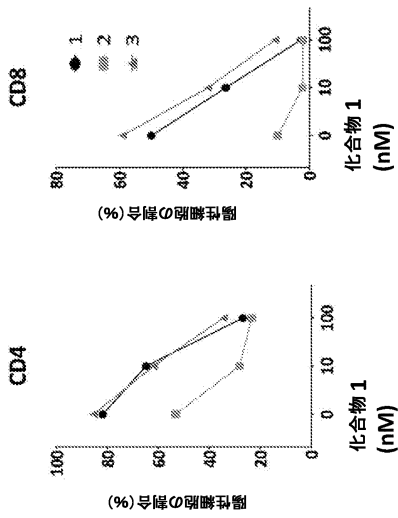
【図 3 6 B】



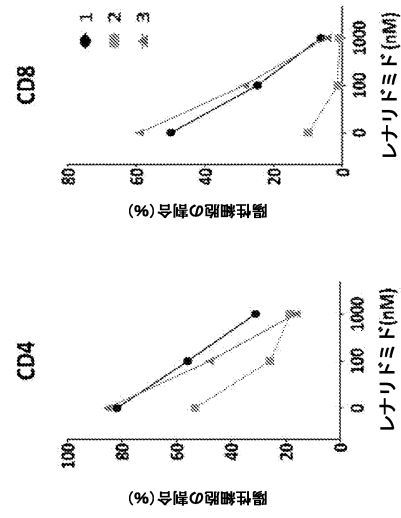
10

20

【図 3 7 A】



【図 3 7 B】

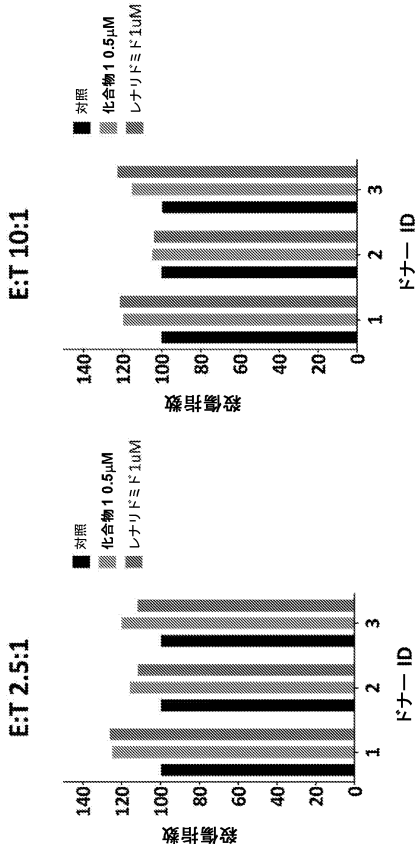


30

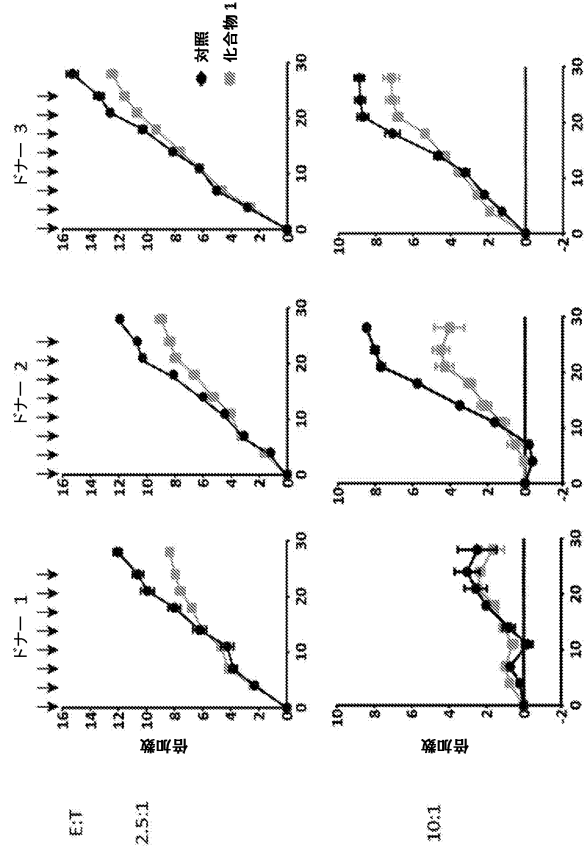
40

50

【図 3 8】



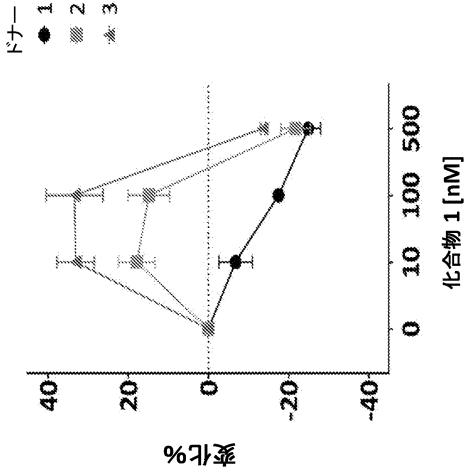
【図 3 9 A】



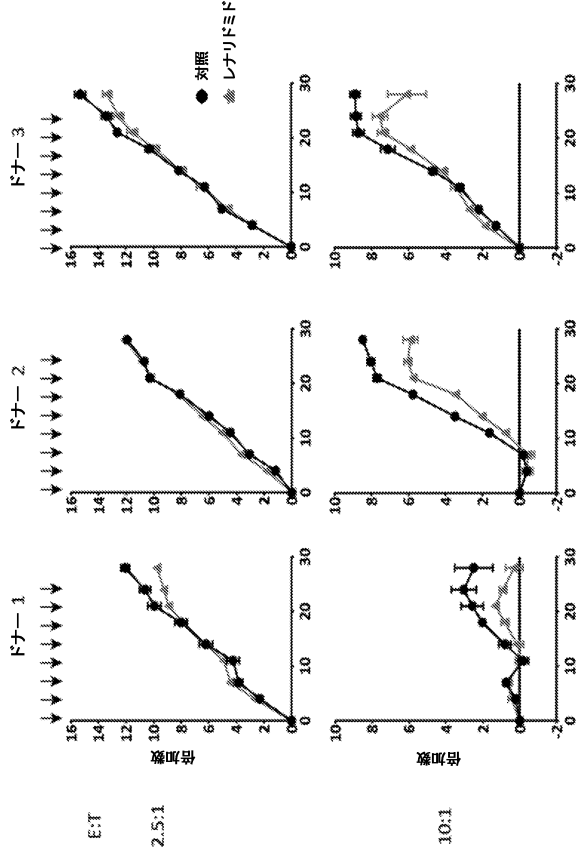
10

20

【図 3 9 B】



【図 4 0 A】

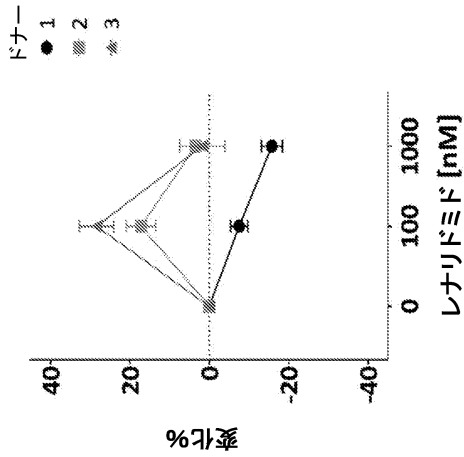


30

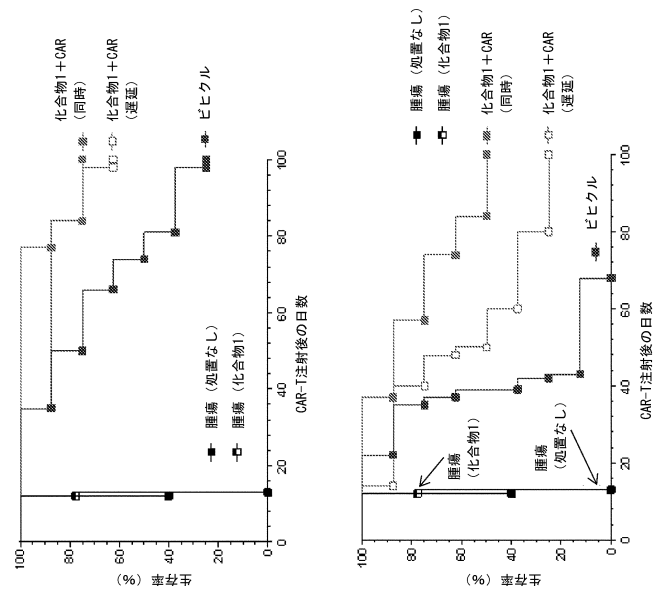
40

50

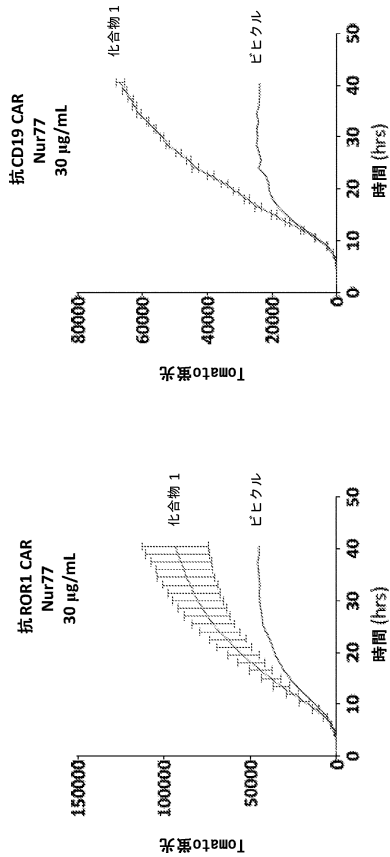
【図 40 B】



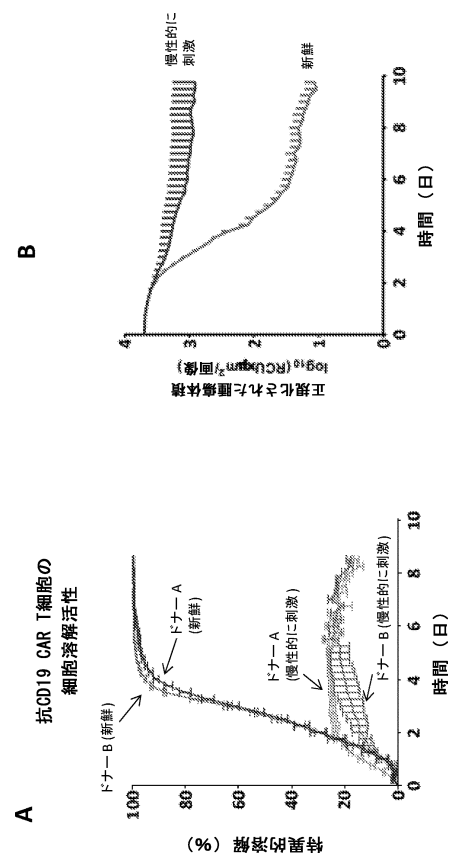
【図 4 1】



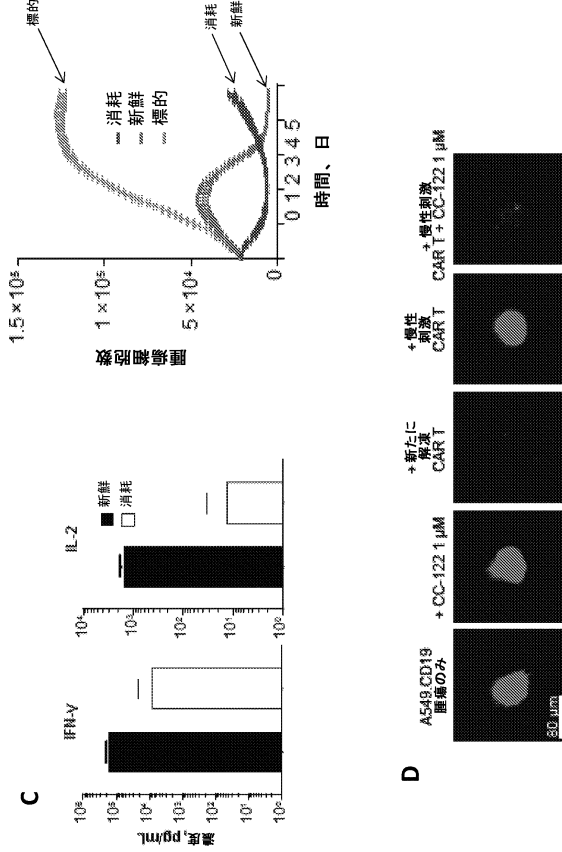
【図 4 2】



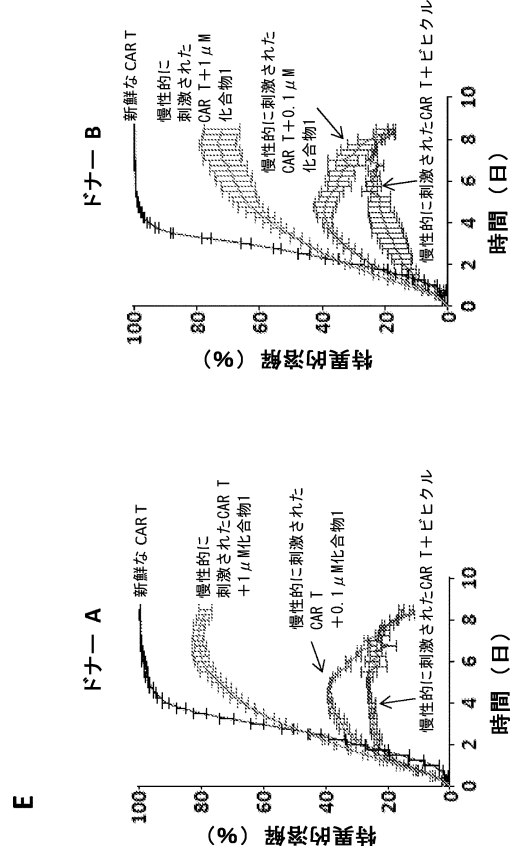
【圖 4 3 - 1】



【図 4 3 - 2】



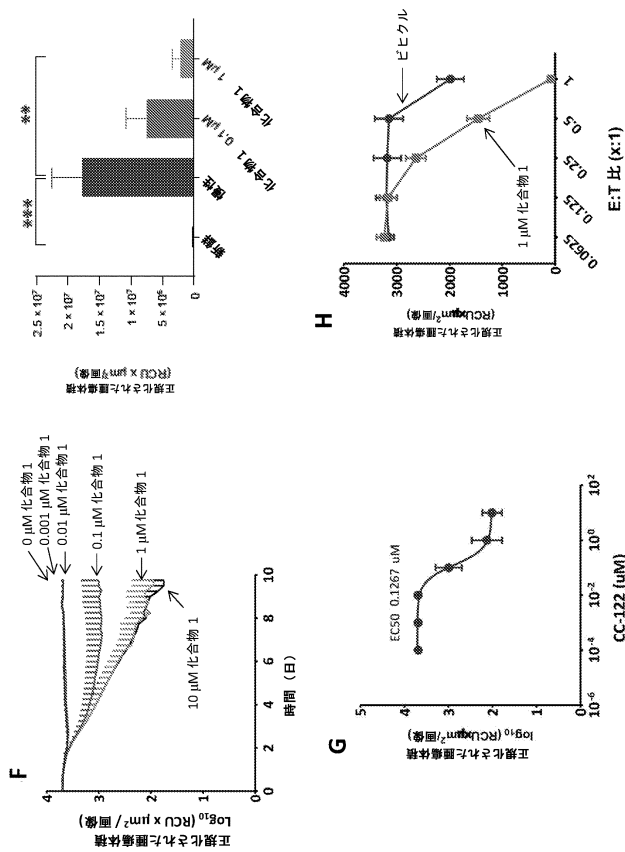
【図 4 3 - 3】



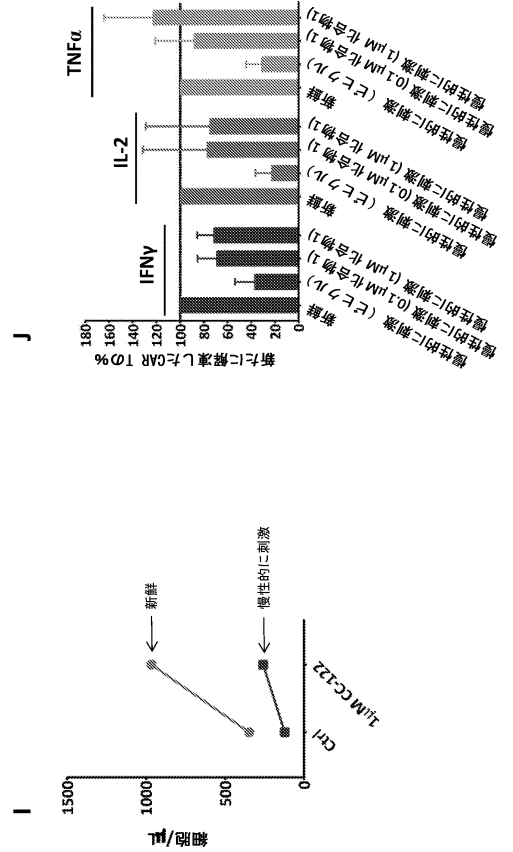
10

20

【図 4 3 - 4】



【図 4 3 - 5】

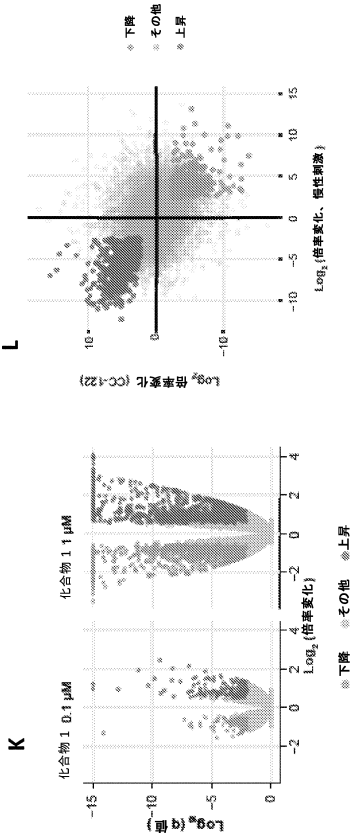


30

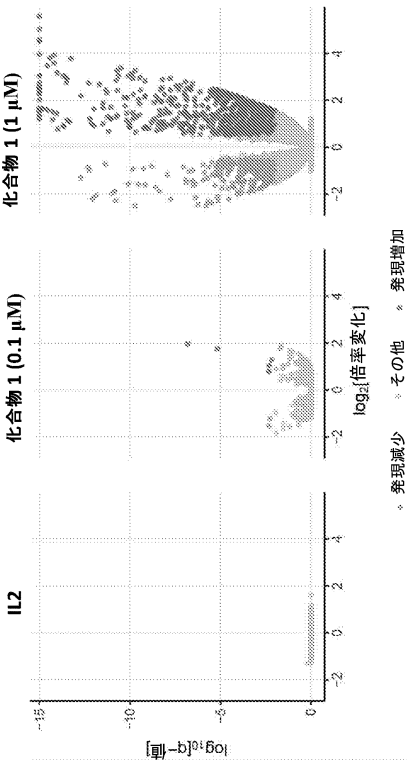
40

50

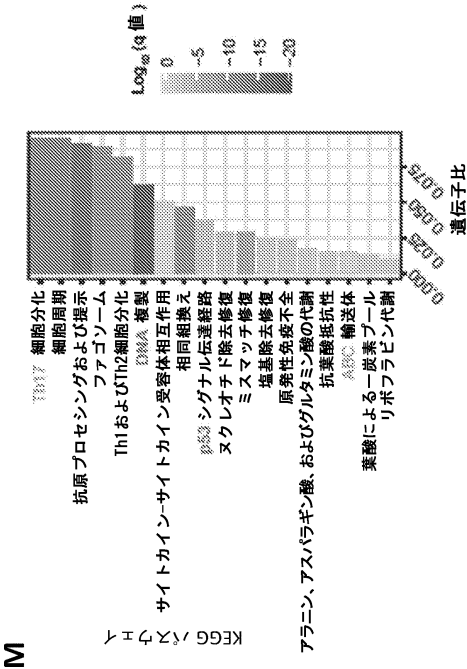
【図 4 3 - 6】



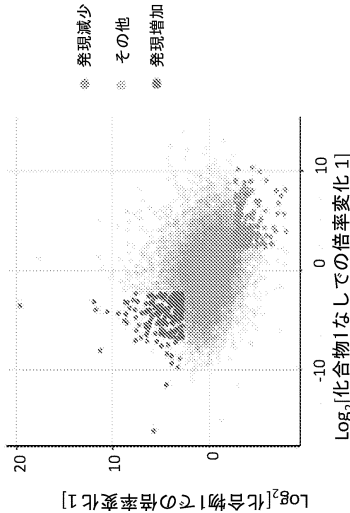
【図 4 4 A】



【図 4 3 - 7】



【図 4 4 B】



10

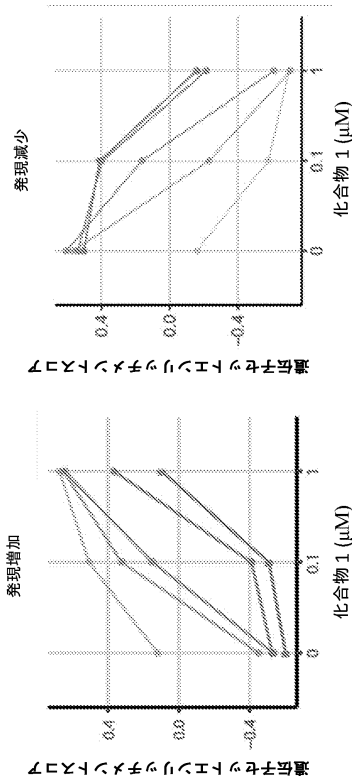
20

30

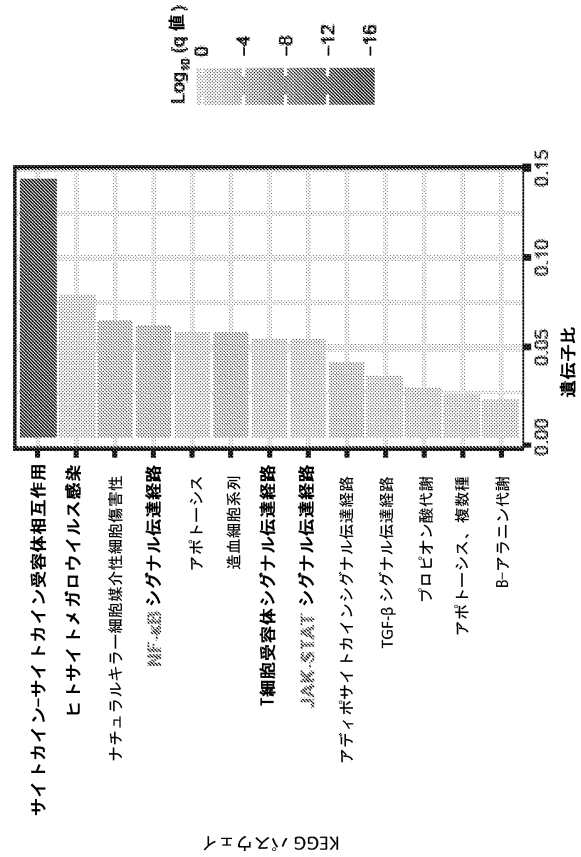
40

50

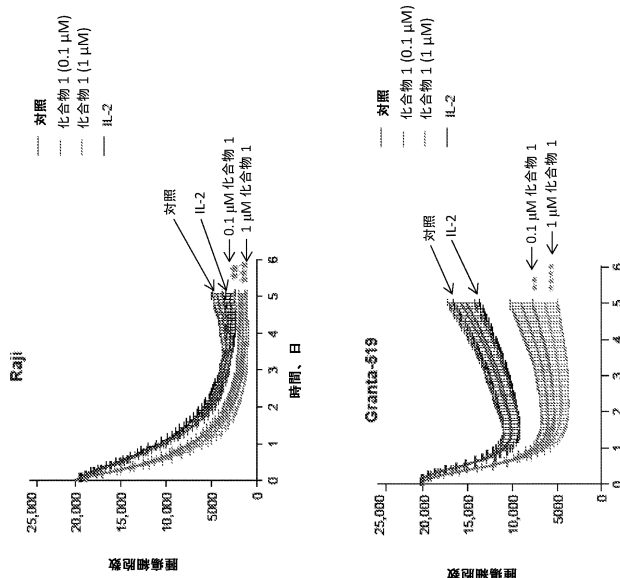
【図 4 4 C】



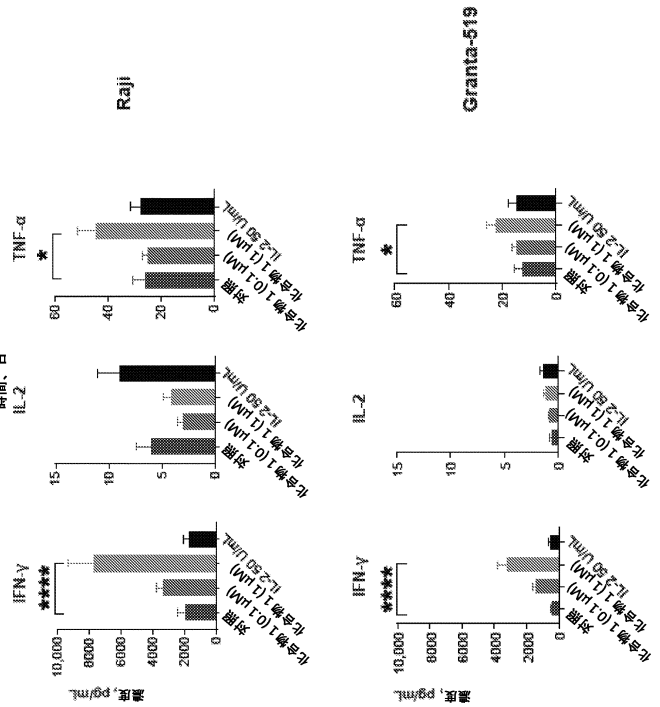
【図 4 4 D】



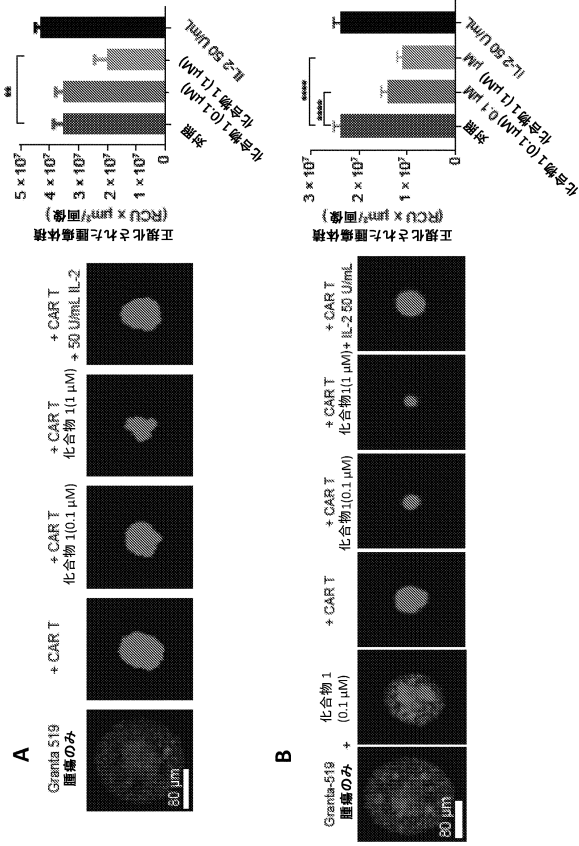
【図 4 4 E】



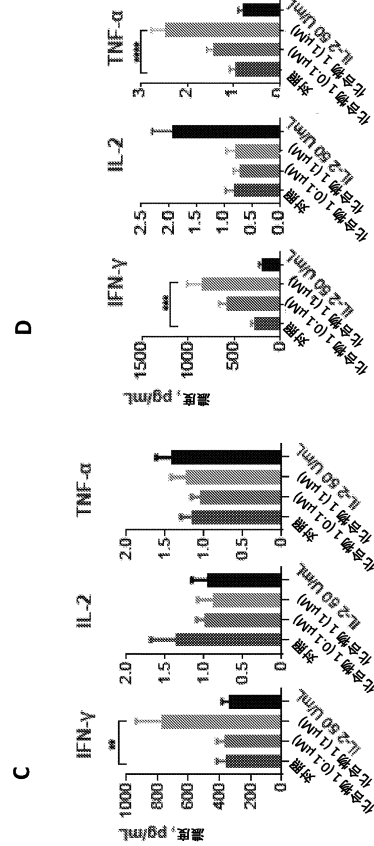
【図 4 4 F】



【図 4 5 - 1】



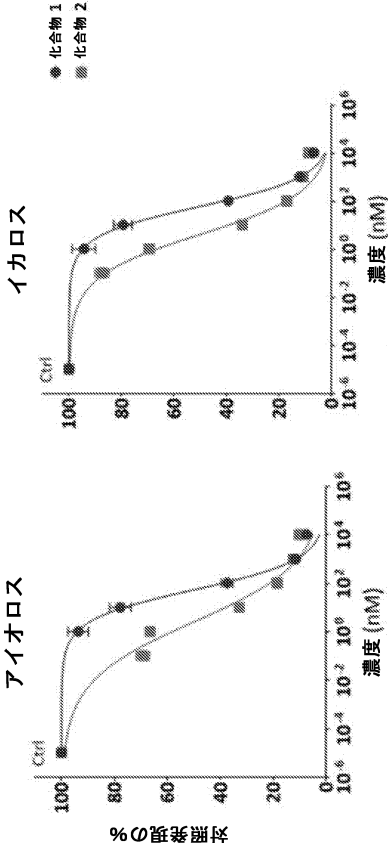
【図 4 5 - 2】



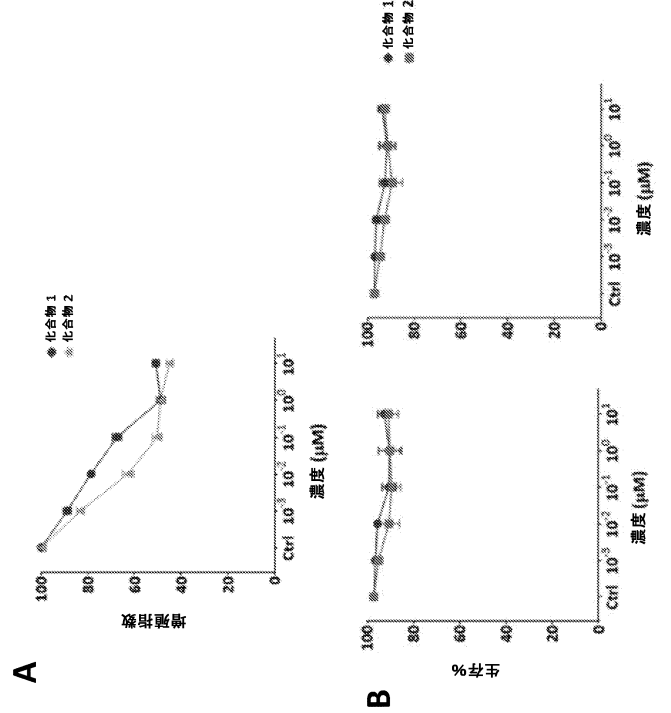
10

20

【図 4 6】



【図 4 7 - 1】

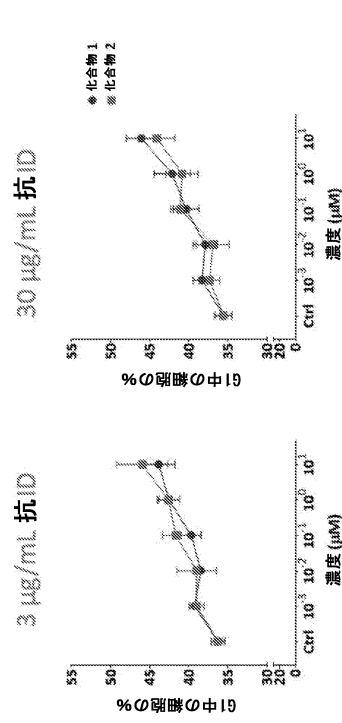
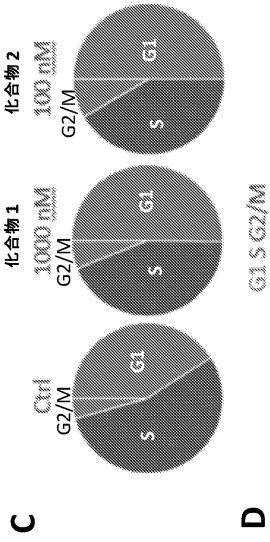


30

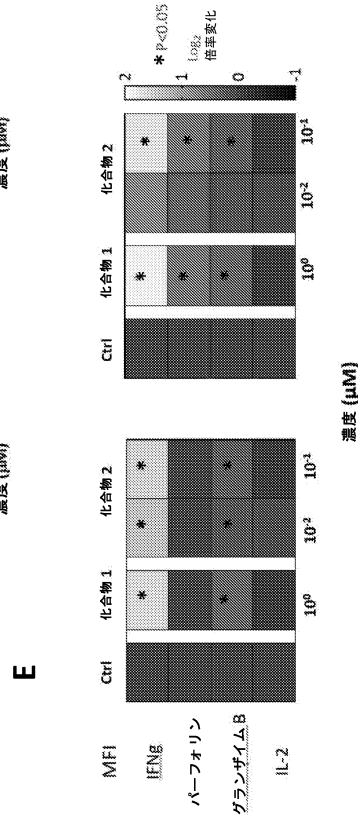
40

50

【図 4 7 - 2】



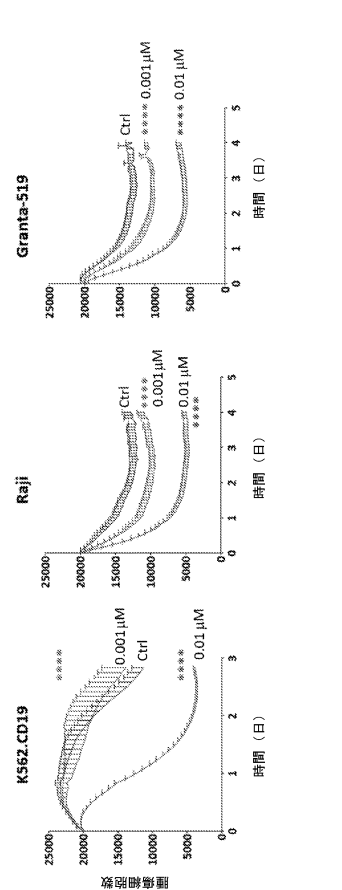
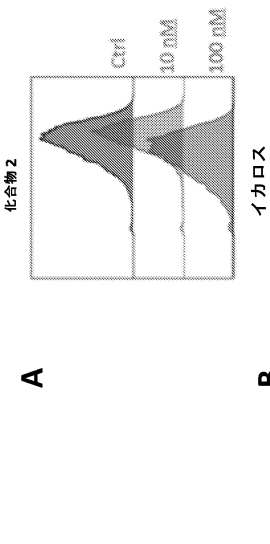
【図 4 7 - 3】



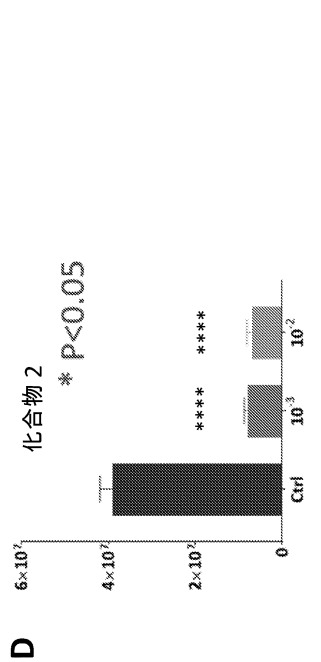
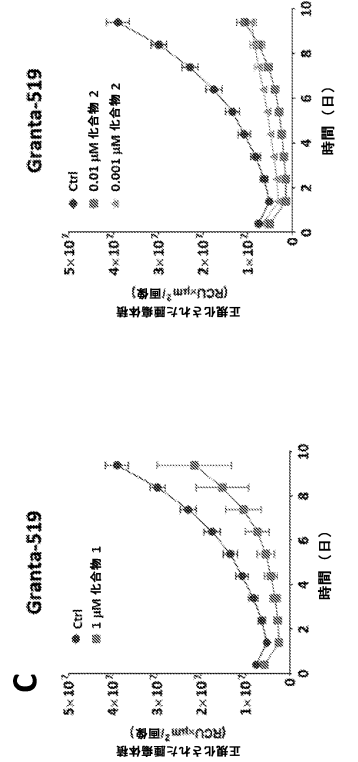
10

20

【図 4 8 - 1】



【図 4 8 - 2】

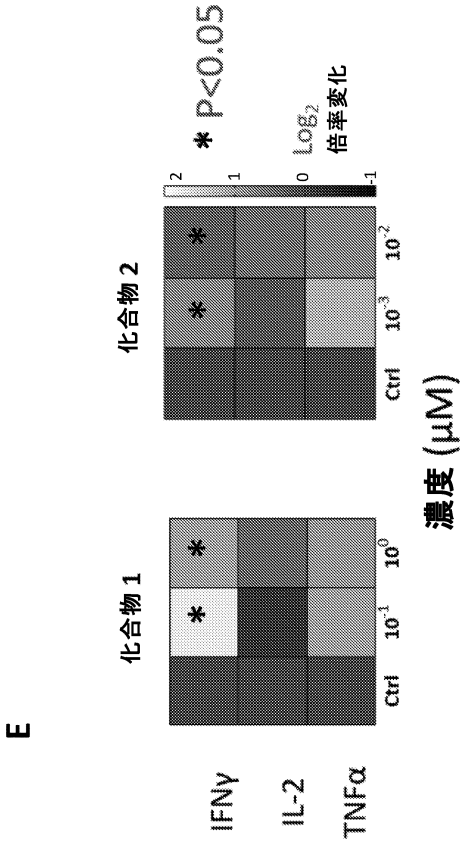


30

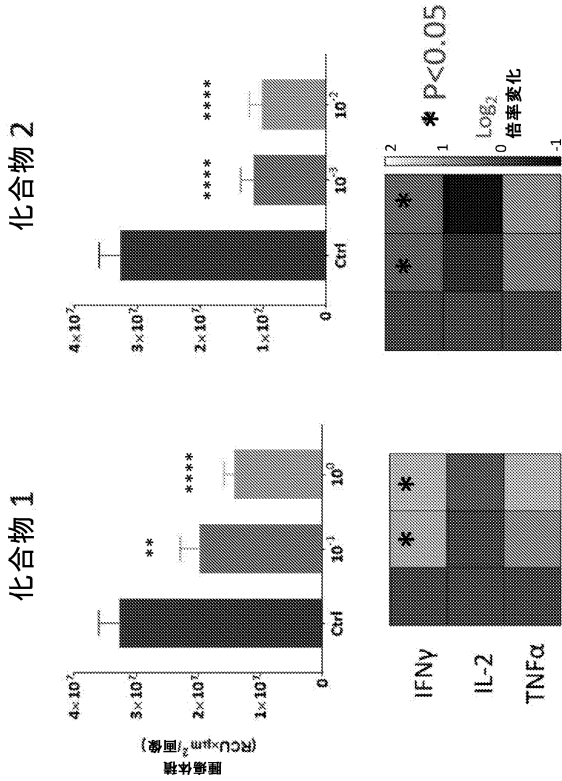
40

50

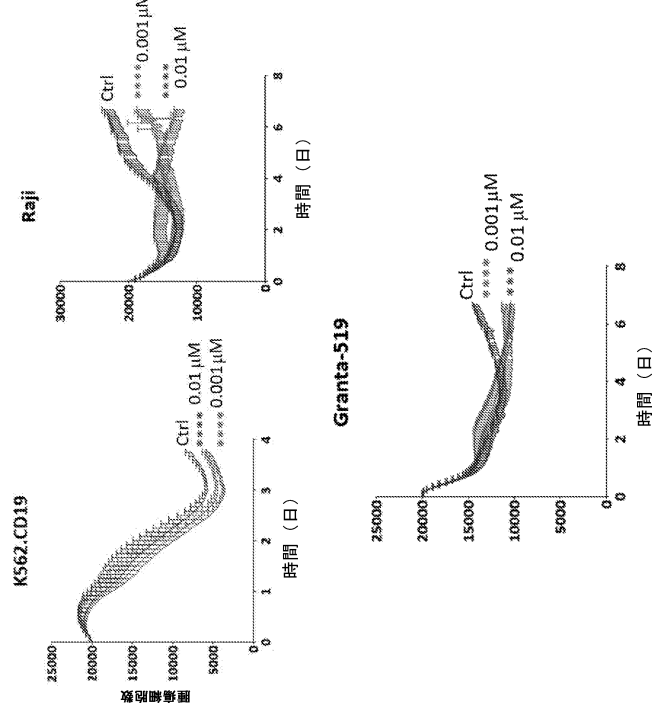
【図 4 8 - 3】



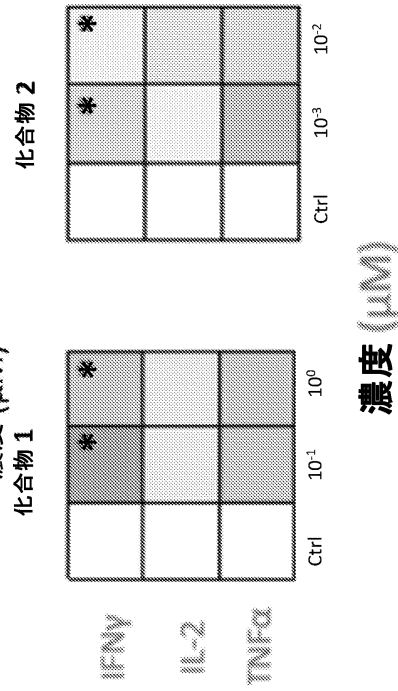
【図 4 9 B】



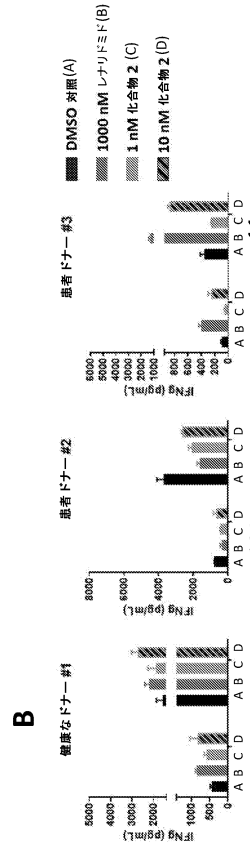
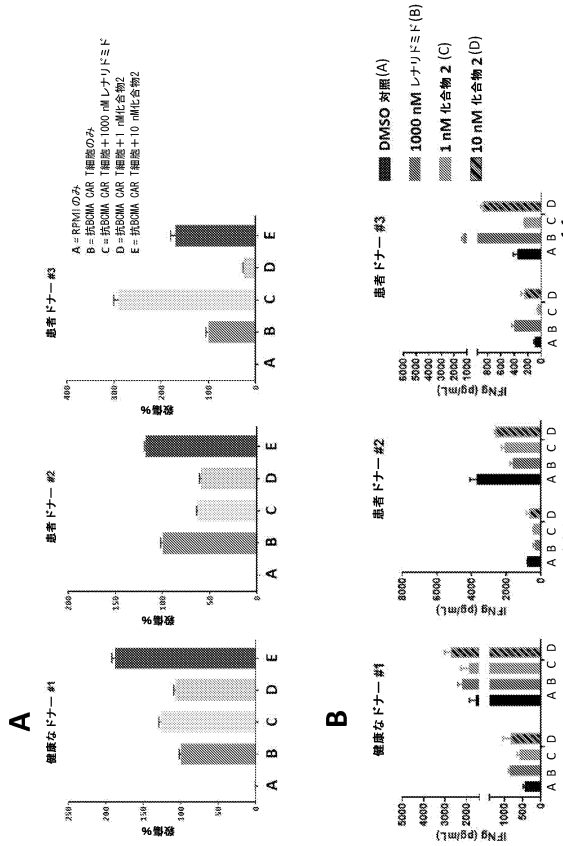
【図 4 9 A】



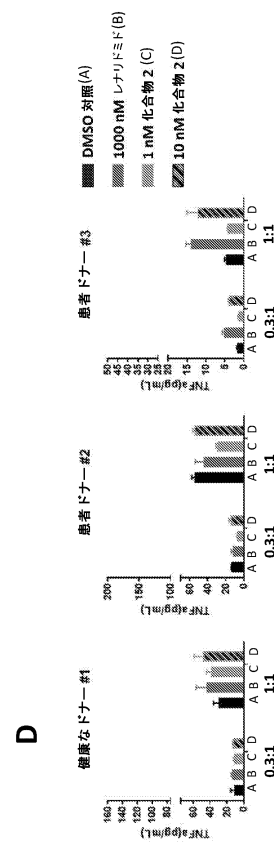
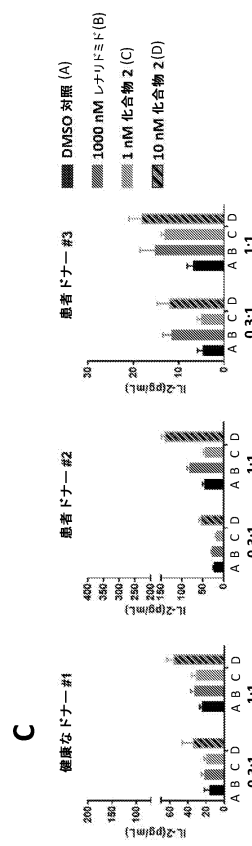
【図 4 9 C】



【図 5 3 - 1】



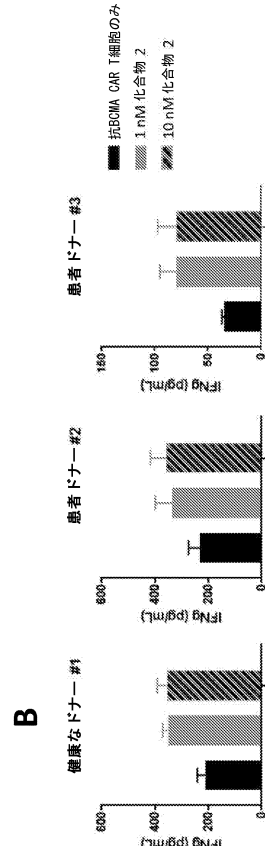
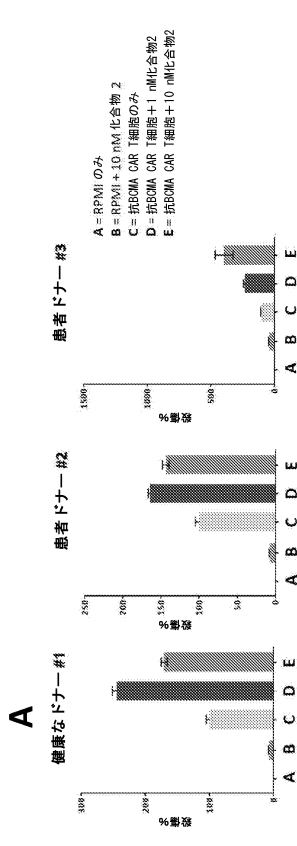
【図 5 3 - 2】



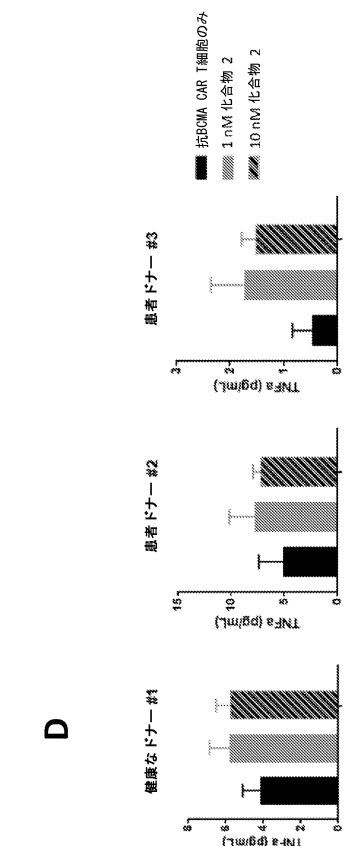
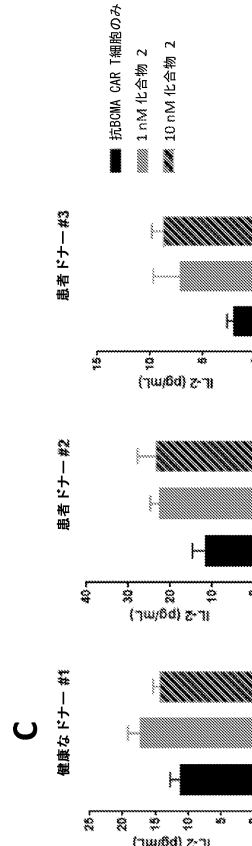
10

20

【図 5 4 - 1】



【図 5 4 - 2】

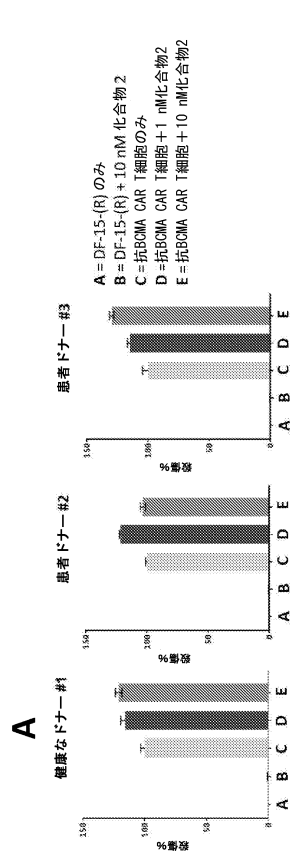


30

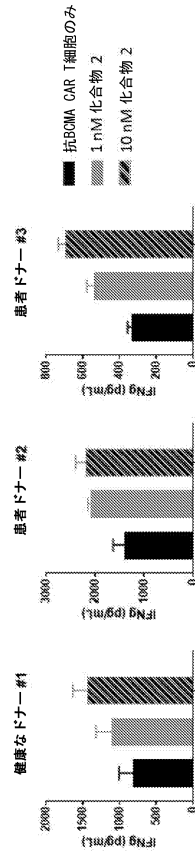
40

50

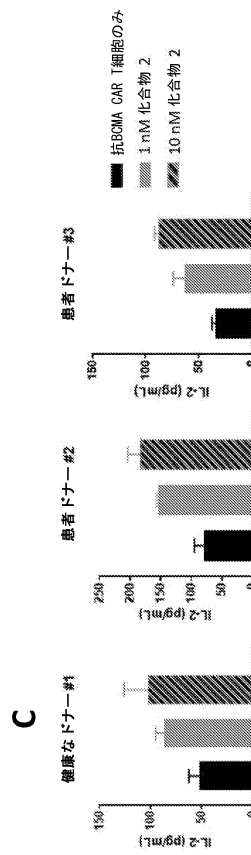
【図 55-1】



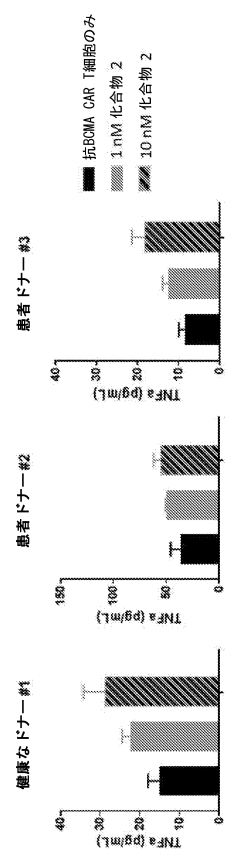
B



【図 55-2】



D



【配列表】

2022512971000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/060367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K35/17 C12N5/0783 A61K31/454
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C12N

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, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S KURAMITSU ET AL: "Lenalidomide enhances the function of chimeric antigen receptor T cells against the epidermal growth factor receptor variant III by enhancing immune synapses", CANCER GENE THERAPY, vol. 22, no. 10, 1 October 2015 (2015-10-01), pages 487-495, XP055569035, GB ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/cgt.2015.47 the whole document ----- -/--	1-4, 19-25, 28,29, 32,33, 35,36, 40, 49-54, 59-73, 79-83, 95,97, 99,189

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2020

Date of mailing of the international search report

03/04/2020

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/060367

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XIULI WANG ET AL: "Lenalidomide Enhances the Function of CS1 Chimeric Antigen Receptor-Redirected T Cells Against Multiple Myeloma", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 24, no. 1, 23 October 2017 (2017-10-23), pages 106-119, XP055569027, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0344 the whole document -----	1-4, 18, 19, 60-62, 189
X, P	WO 2018/204427 A1 (JUNO THERAPEUTICS INC [US]) 8 November 2018 (2018-11-08) the whole document -----	1-4, 19-25, 28, 29, 32, 33, 35, 49-54, 59-67
X, P	WO 2018/223101 A1 (JUNO THERAPEUTICS INC [US]) 6 December 2018 (2018-12-06) the whole document -----	1-4, 19-25, 28, 29, 32, 33, 35, 49-54, 59-67
X, P	WO 2019/109053 A1 (JUNO THERAPEUTICS INC [US]) 6 June 2019 (2019-06-06) the whole document -----	1-4, 19-25, 28, 29, 32, 33, 35, 49-54, 59-67
X, P	HEIDI K. JESSUP ET AL: "Abstract 2320: Avadomide (CC-122) increases effector function and reverses exhaustion in chronically stimulated tisocabtagene maraleucel anti-CD19 CAR T drug product", IMMUNOLOGY, 1 July 2019 (2019-07-01), pages 2320-2320, XP055676874, GB ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-2320 abstract -----	1-4

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/060367

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JAN KRÖNKE ET AL: "Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells", SCIENCE, vol. 343, no. 6168, 16 January 2014 (2014-01-16), pages 301-305, XP055557803, US ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1246384 the whole document -----	1-4
Y	HASLETT P A J ET AL: "THALIDOMIDE COSTIMULATES PRIMARY HUMAN T LYMPHOCYTES, PREFERENTIALLY INDUCING PROLIFERATION, CYTOKINE PRODUCTION, AND CYTOTOXIC RESPONSES IN THE CD8+ SUBSET", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 187, no. 11, 1 June 1998 (1998-06-01), pages 1885-1892, XP000861825, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.187.11.1885 the whole document -----	1-4
A	WO 2018/183842 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIV [US]) 4 October 2018 (2018-10-04) -----	1-189

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/060367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018204427 A1	08-11-2018	AU 2018263887 A1 CA 3061945 A1 EP 3618842 A1 KR 20200026805 A SG 11201910143T A US 2020078404 A1 WO 2018204427 A1	21-11-2019 08-11-2018 11-03-2020 11-03-2020 28-11-2019 12-03-2020 08-11-2018
WO 2018223101 A1	06-12-2018	AU 2018275894 A1 CA 3065120 A1 EP 3630132 A1 WO 2018223101 A1	12-12-2019 06-12-2018 08-04-2020 06-12-2018
WO 2019109053 A1	06-06-2019	NONE	
WO 2018183842 A1	04-10-2018	AU 2018243571 A1 AU 2018243664 A1 CA 3057372 A1 CA 3057505 A1 CN 110582280 A CN 110603044 A EP 3600323 A1 EP 3600357 A2 WO 2018183842 A1 WO 2018183888 A2	17-10-2019 17-10-2019 04-10-2018 04-10-2018 17-12-2019 20-12-2019 05-02-2020 05-02-2020 04-10-2018 04-10-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 N 5/0783(2010.01)
 C 1 2 N 9/99 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 C 0 7 K 14/725 (2006.01)
 C 0 7 K 16/00 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/06 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 Z
 A 6 1 K 35/17 A
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 35/00
 C 1 2 N 5/10 Z N A
 C 1 2 N 5/0783
 C 1 2 N 9/99
 C 0 7 K 19/00
 C 0 7 K 14/725
 C 0 7 K 16/00
 C 1 2 Q 1/06
 C 1 2 N 15/12
 C 1 2 N 15/13
 C 1 2 N 15/62 Z

4 H 0 4 5

,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,D
 K,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),O
 A(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,B
 B,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,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ハッスカー イェンス

スイス連邦 シーエイチー 2017 ブードリー ルート ド ペルー 1

(72)発明者 フランケル スタンレー アール.

アメリカ合衆国 07901 ニュージャージー州 サミット モリス アベニュー 86

(72)発明者 ポーツ マイケル

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 プールデナード マイケル

アメリカ合衆国 07901 ニュージャージー州 サミット モリス アベニュー 86

(72)発明者 ジェサップ ハイジ

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 チャン 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 チン ジム シー シャン
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200

(72)発明者 ソニ ネハ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200

(72)発明者 ワークス メリッサ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200

F ターム (参考) 4B063 QA01 QA14 QA18 QQ08 QQ13 QQ79 QS10 QS12 QS38 QS39
QX01
4B065 AA93Y AA94X AA94Y AB01 AC14 BA01 BB04 BB40 CA24 CA25
CA44
4C084 AA02 AA22 BA44 DC28 NA05 ZB09 ZB26
4C086 BC22 BC73 GA07 GA12 MA03 MA04 NA05 NA14 ZB09 ZB26
4C087 AA01 AA02 BB37 BB64 BB65 CA04 MA02 NA05 NA14 ZB09
ZB26 ZC75
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA50 DA76 EA20 FA74