

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】令和5年12月18日(2023.12.18)

【国際公開番号】WO2021/113770

【公表番号】特表2023-504737(P2023-504737A)

【公表日】令和5年2月6日(2023.2.6)

【年通号数】公開公報(特許)2023-023

【出願番号】特願2022-534164(P2022-534164)

【国際特許分類】

10

G 0 1 N 33/50(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/56(2006.01)

A 6 1 K 31/573(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 K 31/7076(2006.01)

20

A 6 1 K 31/64(2006.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

G 0 1 N 33/574(2006.01)

G 0 1 N 33/49(2006.01)

C 0 7 K 14/525(2006.01)

C 0 7 K 14/54(2006.01)

30

C 0 7 K 16/24(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 14/475(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/50 Z

A 6 1 P 35/02 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 35/12

40

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 31/64

A 6 1 K 31/519

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 19/00

50

C 1 2 N 15 / 13
 C 1 2 N 15 / 62 Z
 G 0 1 N 33 / 574 A
 G 0 1 N 33 / 49 A
 C 0 7 K 14 / 525
 C 0 7 K 14 / 54
 C 0 7 K 16 / 24
 C 0 7 K 16 / 28
 C 0 7 K 14 / 475
 C 0 7 K 14 / 705

10

【手続補正書】

【提出日】令和5年12月6日(2023.12.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

20

以下の工程を含む、細胞療法の投与後に毒性を発現するリスクを決定する方法：

細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病（CLL）または小リンパ球性リンパ腫（SLL）を有する対象において、リンパ節腫瘍負荷量、血液腫瘍負荷量、およびリンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比の中から選択される1つまたは複数の疾患負荷量パラメータを評価する工程であって、該細胞療法は、分化抗原群19（CD19）に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、該1つまたは複数のパラメータは該細胞療法を投与する前の対象から評価される、工程；ならびに、

前記1つまたは複数のパラメータの値を、各パラメータについての閾値レベルと個別に比較する工程であって、

30

（1）（a）リンパ節腫瘍負荷量がリンパ節腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、（b）血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、および/または（c）リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクがあると同定し、または

（2）（a）リンパ節腫瘍負荷量が腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、（b）血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、および/または（c）リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベルを上回るのであれば、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクはないと同定する、

40

工程。

【請求項2】

慢性リンパ芽球性白血病（CLL）または小リンパ球性リンパ腫（SLL）を有する対象を処置する方法において使用するための細胞療法を含む医薬であって、該方法が以下の工程を含む、医薬：

（a）リンパ節腫瘍負荷量、血液腫瘍負荷量、およびリンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比の中から選択される1つまたは複数の疾患負荷量パラメータを評価する工程であって、該細胞療法は、分化抗原群19（CD19）に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、該1つまたは複数のパラメータは該細胞療法を投与する前の対象から評価される、工程；

50

(b) 前記1つまたは複数のパラメータの値を、各パラメータについての閾値レベルと個別に比較する工程であって、

(1) (a) リンパ節腫瘍負荷量がリンパ節腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、(b) 血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、および/または(c) リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクがあると同定し、または

(2) (a) リンパ節腫瘍負荷量が腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、(b) 血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、および/または(c) リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベルを上回る

10

のであれば、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクはないと同定する、工程;ならびに、

(c) 対象が神経毒性を発現するリスクがない場合、該対象に細胞療法を投与する工程。

【請求項3】

慢性リンパ芽球性白血病(CLL)または小リンパ球性リンパ腫(SLL)を有する対象を処置する方法において使用するための細胞療法を含む医薬であって、

該方法は、請求項1記載の細胞療法の投与後に毒性を発現するリスクを決定する工程を含み、

神経毒性を発現するリスクがあると対象が同定された場合は、該方法は、該対象に細胞療法を、任意で低減された用量で、投与する工程をさらに含み、

20

細胞療法は、請求項1に記載のとおりであり、

(a) 該方法は、神経毒性の発現もしくは神経毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減もしくは減弱することができる作用物質もしくは他の処置を対象に投与する工程をさらに含む、および/または

(b) 対象に対する細胞療法の投与は、入院患者設定でおよび/または1日もしくは複数日の入院を伴って、実行されるかまたは実行されるように指定される、医薬。

【請求項4】

神経毒性を発現するリスクがあると対象が同定された場合に、前記方法が、

(i) 対象に細胞療法を、任意で低減された用量で、投与する工程であって、任意で、

30

ここで、(a) 前記方法は、神経毒性の発現もしくは神経毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減もしくは減弱することができる作用物質もしくは他の処置を対象に投与する工程をさらに含み、および/または

(b) 対象に対する細胞療法の投与は、入院患者設定でおよび/または1日もしくは複数日の入院を伴って、実行されるかまたは実行されるように指定される、工程;あるいは

(ii) CLLまたはSLLを処置するための細胞療法以外の代替処置を対象に投与する工程をさらに含む、請求項1記載の方法または請求項2記載の医薬。

【請求項5】

40

神経毒性を発現するリスクはないと対象が同定された場合に、前記方法が、

(i) 細胞療法を対象に投与する工程であって、任意で、ここで、

(a) 任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈する時または呈した後、対象が毒性の徴候もしくは症状を呈さない限りまたは呈するまで、対象には、毒性の発現または毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減または減弱することができる作用物質および他の処置を投与せず;ならびに/あるいは

(b) 任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈さない限りまたは呈するまで、外来患者ベースで、および/または対象を入院させることなく、および/または病院に一泊させることな

50

く、および/または入院もしくは病院への一泊を要求することなく、細胞療法の投与および任意の経過観察が実行される、

工程

をさらに含む、請求項1～4のいずれか一項記載の方法または医薬。

【請求項6】

以下の工程を含む、細胞療法による処置のために対象を選択する方法：

細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病（CLL）または小リンパ球性リンパ腫（SLL）を有する対象において、リンパ節腫瘍負荷量、血液腫瘍負荷量、およびリンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比の中から選択される1つまたは複数の疾患負荷量パラメータを評価する工程であって、該細胞療法は、分化抗原群19（CD19）に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、該パラメータは該細胞療法を投与する前の対象から評価される、工程；ならびに、

前記1つまたは複数のパラメータの値を、各パラメータについての閾値レベルと個別に比較する工程であって、

（1）（a）リンパ節腫瘍負荷量がリンパ節腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、（b）血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、および/または（c）リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベル未満であるなら、対象を、

（i）低減された用量での細胞療法の投与；

（ii）神経毒性の発現または神経毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減しまたは減弱することができる作用物質または他の処置の投与；

（iii）入院患者設定で、および/または1日もしくは複数日の入院を伴って、実行されるかまたは実行されるように指定される細胞療法の投与；および/または

（iv）CLLもしくはSLLを処置するための細胞療法以外の代替処置の投与

のために選択し；または

（2）（a）リンパ節腫瘍負荷量が腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、（b）血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、および/または（c）リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベルを上回るのであれば、対象を、

（i）細胞療法の投与のために選択し、任意で、ここで、

（a）任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈する時または呈した後、対象が毒性の徴候もしくは症状を呈さない限りまたは呈するまで、対象には、毒性の発現または毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減しまたは減弱することができる作用物質および他の処置を投与せず；ならびに/あるいは

（b）任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈さない限りまたは呈するまで、外来患者ベースで、および/または対象を入院させることなく、および/または病院に一泊させることなく、および/または入院もしくは病院への一泊を要求することなく、細胞療法の投与および任意の経過観察が実行される、

工程。

【請求項7】

慢性リンパ芽球性白血病（CLL）または小リンパ球性リンパ腫（SLL）を有する対象を処置する方法において使用するための細胞療法を含む医薬であって、該方法が以下の工程を含む、医薬：

リンパ節腫瘍負荷量、血液腫瘍負荷量、およびリンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比の中から選択される1つまたは複数の疾患負荷量パラメータを評価する工程であって、該対象は、細胞療法による処置の候補であり、該細胞療法は、分化抗原群19（CD19）に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む操作された細胞のある

用量を含み、該パラメータは該細胞療法を投与する前の対象から評価される、工程:なら

びに、
前記1つまたは複数のパラメータの値を、各パラメータについての閾値レベルと個別に比較する工程であって、

(1) (a) リンパ節腫瘍負荷量がリンパ節腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、
(b) 血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、および/または
(c) リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベル未満であるなら、対象に、

(i) 低減された用量での細胞療法;

(ii) 神経毒性の発現または神経毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減しまたは減弱することができる作用物質または他の処置;

(iii) 入院患者設定で、および/または1日もしくは複数日の入院を伴って、実行されるかまたは実行されるように指定される細胞療法;および/または

(iv) CLLもしくはSLLを処置するための細胞療法以外の代替処置

を投与し;または

(2) (a) リンパ節腫瘍負荷量が腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、(b) 血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、および/または(c) リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベルを上回るのであれば、対象に、細胞療法を投与し、任意で、ここで、

(i) 任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈する時または呈した後、対象が毒性の徴候もしくは症状を呈さない限りまたは呈するまで、対象には、毒性の発現または毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減しまたは減弱することができる作用物質および他の処置を投与せず;ならびに/あるいは

(ii) 任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈さない限りまたは呈するまで、外来患者ベースで、および/または対象を入院させることなく、および/または病院に1泊させることなく、および/または入院もしくは病院への1泊を要求することなく、細胞療法の投与および任意の経過観察が実行される、

工程。

【請求項8】

細胞療法、毒性の発現もしくは毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減しもしくは減弱することができる作用物質もしくは他の処置、および/または代替処置を、対象に投与する工程をさらに含む、請求項6記載の方法。

【請求項9】

血液腫瘍負荷量を評価する工程が、対象の血液中のリンパ球濃度を決定する工程を含み、任意で、該濃度が血液1マイクロリットル(μL)あたりのリンパ球数である、請求項1~8のいずれか一項記載の方法または医薬。

【請求項10】

血液腫瘍負荷量についての閾値レベルが、800または約800リンパ球/ μL ~3000または約3000リンパ球/ μL の値であり、任意で、血液腫瘍負荷量についての閾値レベルが、800リンパ球/ μL 、900リンパ球/ μL 、1000リンパ球/ μL 、1250リンパ球/ μL 、1500リンパ球/ μL 、1750リンパ球/ μL 、2000リンパ球/ μL 、2250リンパ球/ μL 、2500リンパ球/ μL 、2750リンパ球/ μL もしくは3000リンパ球/ μL 、または約800リンパ球/ μL 、900リンパ球/ μL 、1000リンパ球/ μL 、1250リンパ球/ μL 、1500リンパ球/ μL 、1750リンパ球/ μL 、2000リンパ球/ μL 、2250リンパ球/ μL 、2500リンパ球/ μL 、2750リンパ球/ μL もしくは3000リンパ球/ μL の値、または前記のいずれかの間の値である、請求項1~9のいずれか一項記載の方法または医薬。

【請求項11】

リンパ節腫瘍負荷量を評価する工程が、最大リンパ節径を決定する工程を含み、任意で

10

20

30

40

50

最大リンパ節径がセンチメートル (cm) の単位で測定される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の方法または医薬。

【請求項 1 2】

リンパ節腫瘍負荷量としての最大リンパ節径についての閾値レベルが4または約4cm ~ 7または約7cmの値である、請求項11記載の方法または医薬。

【請求項 1 3】

リンパ節腫瘍負荷量としての最大リンパ節径についての閾値レベルが、4cm、4.25cm、4.5cm、4.75cm、5cm、5.25cm、5.5cm、5.75cm、6cm、6.25cm、6.5cm、6.75cmもしくは7cm、または約4cm、4.25cm、4.5cm、4.75cm、5cm、5.25cm、5.5cm、5.75cm、6cm、6.25cm、6.5cm、6.75cmもしくは7cmの値、または前記のいずれかの間の値である、請求項11または請求項12記載の方法または医薬。

10

【請求項 1 4】

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比を評価する工程が、センチメートル (cm) の単位での最大リンパ節径に対する血液1マイクロリットル (μL) あたりのリンパ球数の比を決定する工程を含み、任意で、リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比としてのセンチメートル (cm) の単位での最大リンパ節径に対する血液1マイクロリットル (μL) あたりのリンパ球数の比についての閾値レベルが、300または約300から1000または約1000の値である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の方法または医薬

【請求項 1 5】

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比としてのセンチメートル (cm) の単位での最大リンパ節径に対する血液1マイクロリットル (μL) あたりのリンパ球数の比についての閾値レベルが、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950もしくは1000、または約300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950もしくは1000の値、または前記のいずれかの間の値である、請求項14記載の方法または医薬。

20

【請求項 1 6】

リンパ節腫瘍負荷量を評価する工程が二方向積和 (SPD) を決定する工程を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の方法または医薬。

【請求項 1 7】

SPDが平方センチメートル (cm^2) の単位で測定される、請求項16記載の方法または医薬。

30

【請求項 1 8】

リンパ節腫瘍負荷量としてのSPDについての閾値レベルが10または約 10cm^2 ~ 40または約 40cm^2 の値である、請求項16または請求項17記載の方法または医薬。

【請求項 1 9】

リンパ節腫瘍負荷量としてのSPDについての閾値レベルが、 10cm^2 、 12.5cm^2 、 15cm^2 、 17.5cm^2 、 20cm^2 、 22.5cm^2 、 25cm^2 、 27.5cm^2 、 30cm^2 、 32.5cm^2 、 35cm^2 、 37.5cm^2 もしくは 40cm^2 、または約 10cm^2 、 12.5cm^2 、 15cm^2 、 17.5cm^2 、 20cm^2 、 22.5cm^2 、 25cm^2 、 27.5cm^2 、 30cm^2 、 32.5cm^2 、 35cm^2 、 37.5cm^2 もしくは 40cm^2 の値、または前記のいずれかの間の値である、請求項16 ~ 18のいずれか一項記載の方法または医薬。

40

【請求項 2 0】

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比を評価する工程が、平方センチメートル (cm^2) の単位での二方向積和 (SPD) に対する血液1マイクロリットル (μL) あたりのリンパ球数の比を決定する工程を含み、任意で、リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比としてのSPDに対する血液1マイクロリットル (μL) あたりのリンパ球数の比についての閾値レベルが、25または約25から、500または約500の値である、請求項 1 ~ 10 および請求項 16 ~ 19 のいずれか一項記載の方法または医薬。

【請求項 2 1】

50

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比としてのSPDに対する血液1マイクロリットル(μL)あたりのリンパ球数の比についての閾値レベルが、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450もしくは500、または約25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450もしくは500の値、または前記のいずれかの間の値である、請求項20記載の方法または医薬。

【請求項22】

1つまたは複数の疾患負荷量パラメータの値が、対象にリンパ球枯渇療法を投与する前の前記1つまたは複数の疾患負荷量パラメータの値である、請求項1~21のいずれか一項記載の方法または医薬。

【請求項23】

以下の工程を含む、細胞療法の投与後に毒性を発現するリスクを決定する方法:

(a) 生物学的試料を、腫瘍壊死因子(TNF)および/またはインターロイキン-16(IL-16)のレベル、量または濃度についてアッセイする工程であって、生物学的試料は、細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病(CLL)または小リンパ球性リンパ腫(SLL)を有する対象に由来し、細胞療法は、分化抗原群19(CD19)に結合するキメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に、またはピークCAR+T細胞拡大増殖前におよび/もしくは細胞療法の投与開始後11もしくは約11日以内に、対象から得られる、工程;

(b) TNFおよび/またはIL-16のレベル、量または濃度を、それぞれについての閾値レベルと個別に比較する工程であって、

TNFについての閾値レベルは7もしくは約7pg/mL~25もしくは約25pg/mLの値であり、および/または

IL-16についての閾値レベルは400もしくは約400pg/mL~1000もしくは約1000pg/mLの値であり、

(1) TNFおよび/もしくはIL-16のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクがあると同定し、または

(2) TNFおよび/もしくはIL-16のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクはないと同定する、
工程。

【請求項24】

慢性リンパ芽球性白血病(CLL)または小リンパ球性リンパ腫(SLL)を有する対象を処置する方法において使用するための細胞療法を含む医薬であって、該方法が以下の工程を含む、医薬:

(a) 生物学的試料を、腫瘍壊死因子(TNF)および/またはインターロイキン-16(IL-16)のレベル、量または濃度についてアッセイする工程であって、対象は、細胞療法による処置の候補であり、該細胞療法は、分化抗原群19(CD19)に結合するキメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に、またはピークCAR+T細胞拡大増殖前におよび/もしくは細胞療法の投与開始後11もしくは約11日以内に、対象から得られる、工程;

(b) TNFおよび/またはIL-16のレベル、量または濃度を、それぞれについての閾値レベルと個別に比較する工程であって、

TNFについての閾値レベルは7もしくは約7pg/mL~25もしくは約25pg/mLの値であり、および/または

IL-16についての閾値レベルは400もしくは約400pg/mL~1000もしくは約1000pg/mLの値であり、

(1) TNFおよび/もしくはIL-16のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクがあると同定し、

10

20

30

40

50

または

(2) TNFおよび/もしくはIL-16のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクはないと同定する

工程;ならびに

(c) 対象が神経毒性を発現するリスクがない場合、該対象に細胞療法を投与する工程。

【請求項25】

作用物質または他の処置が、抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体もしくはステロイドであるか、または抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体もしくはステロイドを含む、あるいは、
作用物質が、トシリズマブ、シルツキシマブもしくはデキサメタゾンであるか、またはト
シリズマブ、シルツキシマブもしくはデキサメタゾンを含む、
請求項4～8のいずれか一項記載の方法または医薬。 10

【請求項26】

神経毒性が重度の神経毒性である、および/または神経毒性がグレード3以上の神経毒性である、請求項1～25のいずれか一項記載の方法または医薬。

【請求項27】

以下の工程を含む、細胞療法の奏効の見込みを評価する方法:

生物学的試料中の血管内皮増殖因子C (VEGFC) および/または血管内皮増殖因子受容体1 (VEGFR1) のレベル、量または濃度を評価する工程であって、生物学的試料は、細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病 (CLL) または小リンパ球性リンパ腫 (SLL) を有する対象に由来し、細胞療法は、分化抗原群19 (CD19) に結合するキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に、対象から得られる、工程;ならびに 20

試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1のレベル、量または濃度を閾値レベルと個別に比較する工程であって、

(1) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが高いと同定し、または

(2) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが低いと同定する、
工程。 30

【請求項28】

以下の工程を含む、細胞療法による処置のために対象を選択する方法:

生物学的試料中の血管内皮増殖因子C (VEGFC) および/または血管内皮増殖因子受容体1 (VEGFR1) のレベル、量または濃度を評価する工程であって、生物学的試料は、細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病 (CLL) または小リンパ球性リンパ腫 (SLL) を有する対象に由来し、細胞療法は、分化抗原群19 (CD19) に結合するキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に、対象から得られる、工程;ならびに 40

試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1のレベル、量または濃度をそれぞれについての閾値レベルと個別に比較することによって対象が細胞療法に対する奏効を達成する見込みを決定した結果に基づいて処置が奏効する可能性が高い対象を選択する工程であって、

(1) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが高いと同定し、または

(2) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが低いと同定する、
工程。 50

【請求項 29】

慢性リンパ芽球性白血病（CLL）または小リンパ球性リンパ腫（SLL）を有する対象を処置する方法において使用するための細胞療法を含む医薬であって、該方法が以下の工程を含む、医薬：

（a）生物学的試料中の血管内皮増殖因子C（VEGFC）および/または血管内皮増殖因子受容体1（VEGFR1）のレベル、量または濃度をそれぞれについての閾値レベルと個別に比較することによって対象が細胞療法に対する奏効を達成する見込みを決定した結果に基づいて処置が奏効する可能性が高い対象を選択する工程であって、

（1）VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが高いと同定し、または

（2）VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが低いと同定し、

ここで、生物学的試料は、細胞療法による処置の候補である対象に由来し、細胞療法は、分化抗原群19（CD19）に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に対象から得られ、および/または対象はCARを発現するT細胞を含まない、
工程；ならびに

（b）処置のために選択された対象に細胞療法を投与する工程。

【請求項 30】

がんを処置する方法において使用するための細胞療法を含む薬学的組成物であって、該方法が以下の工程を含む、薬学的組成物：

（a）生物学的試料中の血管内皮増殖因子C（VEGFC）および/または血管内皮増殖因子受容体1（VEGFR1）のレベル、量または濃度をそれぞれについての閾値レベルと個別に比較することによって対象が細胞療法に対する奏効を達成する見込みを決定した結果に基づいて処置が奏効する可能性が高い対象を選択する工程であって、

（1）VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが高いと同定し、または

（2）VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが低いと同定し、
ここで、生物学的試料は、細胞療法による処置の候補である対象に由来し、細胞療法は、

分化抗原群19（CD19）に結合するキメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に対象から得られ、および/または対象はCARを発現するT細胞を含まない、
工程；ならびに

（b）処置が奏効する可能性が高い対象に細胞療法を投与する工程。

【請求項 31】

閾値レベルは、細胞療法を受ける前に対象の群から得られた生物学的試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1の中央または平均のレベル、量もしくは濃度の、またはその前後の、またはそれを上回って、25%以内、20%以内、15%以内、10%以内または5%以内であり、および/または1標準偏差以内であり、該群の対象のそれぞれは、CLLまたはSLLを処置するためのCARを発現する操作された細胞のある用量の投与後に奏効を達成し；

閾値レベルは、細胞療法を受ける前に対象の群から得られた生物学的試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1の中央または平均のレベル、量または濃度よりも、1.25倍以上高いか、1.3倍以上高いか、1.4倍以上高いか、または1.5倍以上高く、該群の対象のそれぞれは、CLLまたはSLLを処置するためのCARを発現する操作された細胞のある用量の投与後に奏効を達成し；

閾値レベルは、細胞療法による処置の候補ではない正常または健常対象の群から得られ

10

20

30

40

50

た生物学的試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1のレベル、量または濃度よりも、1.25倍以上高いか、1.3倍以上高いか、1.4倍以上高いか、または1.5倍以上高い、請求項27～30のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項32】

VEGFCについての閾値レベルが60または約60pg/mL～70または約70pg/mLの値である、および/またはVEGFR1についての閾値レベルが80または約80pg/mL～120または約120pg/mLの値である、請求項27～31のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項33】

生物学的試料が血液試料、血漿試料もしくは血清試料であるか、または血液試料、血漿試料もしくは血清試料から得られる、請求項27～32のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項34】

奏効が客観的奏効を含み、任意で、客観的奏効が、完全奏効（CR;場合により、完全寛解としても知られる）、血球数回復が不完全な完全寛解（CRi）、完全寛解（CR）、骨髓回復が不完全なCR（CRi）、結節性部分寛解（nPR）、部分奏効（PR）を含む；ならびに/あるいは
奏効が、細胞療法の投与開始の1、2もしくは3ヶ月後または約1、2もしくは3ヶ月後またはそれ以上後に評価される、および/または奏効が、細胞療法の投与開始の3または約3ヶ月後に評価される奏効である、
請求項27～33のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項35】

細胞療法の投与前に対象にリンパ球枯渇療法を投与する工程をさらに含む、請求項1～34のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項36】

対象にブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤（BTKi）を投与する工程をさらに含み、任意で、BTKiがイブルチニブである、請求項1～35のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項37】

BTKi投与が、細胞療法の投与開始前に開始される、請求項36記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項38】

イブルチニブが1日あたり140または約140mg～840または約840mgの用量で投与される；
イブルチニブが1日あたり280または約280mg～560または約560mgの用量で投与される；あるいは
イブルチニブが1日あたり420または約420mgの用量で投与される、
請求項36または請求項37記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項39】

疾患が再発性または難治性（r/r）CLLである、および/あるいは疾患が再発性または難治性（r/r）SLLである、請求項1～22のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項40】

操作された細胞の前記用量が、CAR発現CD4⁺細胞対CAR発現CD8⁺細胞の所定の比を含み、任意で、該比はおよそ1:3～およそ3:1である、請求項1～39のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項41】

操作された細胞の前記用量が、2.5×10⁷または約2.5×10⁷個の総CAR発現細胞～1.0×10⁸または約1.0×10⁸個の総CAR発現細胞を含む、請求項1～40のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項 4 2】

細胞療法の投与前に、

対象が、CAR発現細胞の別の用量およびリンパ球枯渇療法の他に、CLLまたはSLLのための1つまたは複数の前治療で、任意で少なくとも2つの前治療で、処置されている；ならびに/あるいは

対象が、2つ以上の前治療による処置後の寛解に続いて再発しており、または2つ以上の前治療による処置に対して抵抗性になっており、2つ以上の前治療による処置に失敗しており、および/または2つ以上の前治療による処置に対して不耐容である、

請求項1～41のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項 4 3】

1つまたは複数の前治療が、キナーゼ阻害剤、任意でブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害剤、任意でイブルチニブ；ベネトクラクス；フルダラピンとリツキシマブを含む併用治療；放射線治療；および造血幹細胞移植（HSCT）から選択される、請求項42記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項 4 4】

対象が、イブルチニブおよびベネトクラクスによる処置後の寛解に続いて再発しており、イブルチニブおよびベネトクラクスによる処置に対して抵抗性になっており、イブルチニブおよびベネトクラクスによる処置に失敗しており、ならびに/またはイブルチニブおよびベネトクラクスに対して不耐容である、請求項42または請求項43記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項 4 5】

操作された細胞が、対象から得られた初代T細胞である、請求項1～44のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項 4 6】

操作された細胞が、対象にとって自己由来である、請求項1～45のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項 4 7】

CARが、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、任意で4-1BBである、共刺激分子由来の細胞質シグナル伝達ドメインと、任意でCD3ゼータである、一次シグナル伝達ITAM含有分子由来の細胞質シグナル伝達ドメインとを含み、および/または

CARは、順に、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、共刺激分子由来の細胞質シグナル伝達ドメインと、一次シグナル伝達ITAM含有分子由来の細胞質シグナル伝達ドメインとを含む、

請求項1～46のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項 4 8】

抗原結合ドメインがscFvである、請求項47記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項 4 9】

scFvが、RASQDISKYLN（SEQ ID NO:35）のCDRL1配列、SRLHSGV（SEQ ID NO:36）のCDRL2配列、および/もしくはGNTLPYTFG（SEQ ID NO:37）のCDRL3配列、ならびに/またはDYGVS（SEQ ID NO:38）のCDRH1配列、VIWGSETTYNS ALKS（SEQ ID NO:39）のCDRH2配列、および/もしくはYAMDYWG（SEQ ID NO:40）のCDRH3配列を含み；

scFvが、FMC63の変重鎖領域およびFMC63の変軽鎖領域、ならびに/またはFMC63のCDRL1配列、FMC63のCDRL2配列、FMC63のCDRL3配列、FMC63のCDRH1配列、FMC63のCDRH2配列、およびFMC63のCDRH3配列を含むか、または前記のいずれかと同じエピトープに結合するか、または前記のいずれかと結合に関して競合し；

scFvが、SEQ ID NO:41に示すV_HおよびSEQ ID NO:42に示すV_Lを含み、任意で、該V_Hと該V_Lとはフレキシブルリンカーで隔てられ、任意で、該フレキシブルリンカーはSEQ ID NO:24に示す配列であるか、もしくはSEQ ID NO:24に示す配列を含み；およ

10

20

30

40

50

び/または

scFvがSEQ ID NO:43に示す配列であるか、もしくはSEQ ID NO:43に示す配列を含む、
請求項48記載の方法、医薬、または薬学的組成物。

【請求項50】

CD19に結合するCARを発現するT細胞を含む、細胞療法のための組成物、または細胞療法のための複数の組成物のうちの1つと、請求項1~49のいずれか一項記載の方法、医薬、または薬学的組成物に従ってT細胞組成物を投与することを指定する、細胞療法を投与するための説明書とを含む、製造物品。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

本明細書では、CD19に結合するCARを発現するT細胞を含む、細胞療法のための組成物、または細胞療法のための複数の組成物のうちの1つと、提供される方法のいずれかに従ってT細胞組成物を投与することを指定する、細胞療法を投与するための説明書とを含む、製造物品が提供される。

[本発明1001]

以下の工程を含む、細胞療法の投与後に毒性を発現するリスクを決定する方法:

細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病(CLL)または小リンパ球性リンパ腫(SLL)を有する対象において、リンパ節腫瘍負荷量、血液腫瘍負荷量、およびリンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比の中から選択される1つまたは複数の疾患負荷量パラメータを評価する工程であって、該細胞療法は、分化抗原群19(CD19)に結合するキメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、該パラメータは該細胞療法を投与する前の対象から評価される、工程;ならびに、前記1つまたは複数のパラメータの値を、各パラメータについての閾値レベルと個別に比較する工程であって、

(1) (a)リンパ節腫瘍負荷量がリンパ節腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、(b)血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、および/または(c)リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクがあると同定し、または

(2) (a)リンパ節腫瘍負荷量が腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、(b)血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、および/または(c)リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベルを上回るのであれば、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクはないと同定する、

工程。

[本発明1002]

神経毒性を発現するリスクがあると対象が同定された場合に、

(i)対象に細胞療法を、任意で低減された用量で、投与する工程であって、任意で、ここで、

(a)前記方法は、神経毒性の発現もしくは神経毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減もしくは減弱することができる作用物質もしくは他の処置を対象に投与する工程をさらに含み、および/または

(b)対象に対する細胞療法の投与は、入院患者設定でおよび/または1日もしくは複数日の入院を伴って、実行されるかまたは実行されるように指定される、

工程;あるいは

10

20

30

40

50

(ii) CLLまたはSLLを処置するための細胞療法以外の代替処置を対象に投与する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

神経毒性を発現するリスクはないと対象が同定された場合に、

(i) 細胞療法を対象に投与する工程であって、任意で、ここで、

(a) 任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈する時または呈した後、対象が毒性の徴候もしくは症状を呈さない限りまたは呈するまで、対象には、毒性の発現または毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減しまたは減弱することができる作用物質および他の処置を投与せず;ならびに/あるいは

(b) 任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈さない限りまたは呈するまで、外来患者ベースで、および/または対象を入院させることなく、および/または病院に一泊させることなく、および/または入院もしくは病院への一泊を要求することなく、細胞療法の投与および任意の経過観察が実行される、

工程

をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1004]

以下の工程を含む、細胞療法による処置のために対象を選択する方法:

細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病 (CLL) または小リンパ球性リンパ腫 (SLL) を有する対象において、リンパ節腫瘍負荷量、血液腫瘍負荷量、およびリンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比の中から選択される1つまたは複数の疾患負荷量パラメータを評価する工程であって、該細胞療法は、分化抗原群19 (CD19) に結合するキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、該パラメータは該細胞療法を投与する前の対象から評価される、工程;ならびに、前記1つまたは複数のパラメータの値を、各パラメータについての閾値レベルと個別に比較する工程であって、

(1) (a) リンパ節腫瘍負荷量がリンパ節腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、(b) 血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、および/または (c) リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベル未満であるなら、対象を、

(i) 低減された用量での細胞療法の投与;

(ii) 神経毒性の発現または神経毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減しまたは減弱することができる作用物質または他の処置の投与;

(iii) 入院患者設定で、および/または1日もしくは複数日の入院を伴って、実行されるかまたは実行されるように指定される細胞療法の投与;および/または

(iv) CLLもしくはSLLを処置するための細胞療法以外の代替処置の投与のために選択し;または

(2) (a) リンパ節腫瘍負荷量が腫瘍負荷量についての閾値レベル未満であり、(b) 血液腫瘍負荷量が血液腫瘍負荷量についての閾値レベル以上であり、および/または (c) リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比がその比についての閾値レベルを上回るのであれば、対象を、

(i) 細胞療法の投与のために選択し、任意で、ここで、

(a) 任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈する時または呈した後、対象が毒性の徴候もしくは症状を呈さない限りまたは呈するまで、対象には、毒性の発現または毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減しまたは減弱することができる作用物質および他の処置を投与せず;ならびに/あるいは

(b) 任意で、持続的発熱または解熱剤による処置後に1 超は下がらないか下がっていないか下がらなかった発熱を対象が呈さない限りまたは呈するまで、外来患者ベー

10

20

30

40

50

スで、および/または対象を入院させることなく、および/または病院に一泊させることなく、および/または入院もしくは病院への一泊を要求することなく、細胞療法の投与および任意の経過観察が実行される、
工程。

[本発明1005]

細胞療法、毒性の発現もしくは毒性の発現のリスクを処置し、防止し、遅延させ、低減もしくは減弱することができる作用物質もしくは他の処置、および/または代替処置を、対象に投与する工程をさらに含む、本発明1004の方法。

[本発明1006]

血液腫瘍負荷量を評価する工程が、対象の血液中のリンパ球濃度を決定する工程を含む、本発明1001~1005のいずれかの方法。

10

[本発明1007]

濃度が血液1マイクロリットル(μL)あたりのリンパ球数である、本発明1006の方法。

[本発明1008]

血液腫瘍負荷量についての閾値レベルが、800または約800リンパ球/ μL ~3000または約3000リンパ球/ μL の値である、本発明1001~1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

血液腫瘍負荷量についての閾値レベルが、800リンパ球/ μL 、900リンパ球/ μL 、1000リンパ球/ μL 、1250リンパ球/ μL 、1500リンパ球/ μL 、1750リンパ球/ μL 、2000リンパ球/ μL 、2250リンパ球/ μL 、2500リンパ球/ μL 、2750リンパ球/ μL もしくは3000リンパ球/ μL 、または約800リンパ球/ μL 、900リンパ球/ μL 、1000リンパ球/ μL 、1250リンパ球/ μL 、1500リンパ球/ μL 、1750リンパ球/ μL 、2000リンパ球/ μL 、2250リンパ球/ μL 、2500リンパ球/ μL 、2750リンパ球/ μL もしくは3000リンパ球/ μL の値、または前記のいずれかの間の値である、本発明1008の方法。

20

[本発明1010]

リンパ節腫瘍負荷量を評価する工程が、最大リンパ節径を決定する工程を含む、本発明1001~1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

最大リンパ節径がセンチメートル(cm)の単位で測定される、本発明1010の方法。

30

[本発明1012]

リンパ節腫瘍負荷量としての最大リンパ節径についての閾値レベルが4または約4cm~7または約7cmの値である、本発明1010または本発明1011の方法。

[本発明1013]

リンパ節腫瘍負荷量としての最大リンパ節径についての閾値レベルが、4cm、4.25cm、4.5cm、4.75cm、5cm、5.25cm、5.5cm、5.75cm、6cm、6.25cm、6.5cm、6.75cmもしくは7cm、または約4cm、4.25cm、4.5cm、4.75cm、5cm、5.25cm、5.5cm、5.75cm、6cm、6.25cm、6.5cm、6.75cmもしくは7cmの値、または前記のいずれの間の値である、本発明1010~1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比を評価する工程が、センチメートル(cm)の単位での最大リンパ節径に対する血液1マイクロリットル(μL)あたりのリンパ球数の比を決定する工程を含む、本発明1001~1009のいずれかの方法。

40

[本発明1015]

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比としてのセンチメートル(cm)の単位での最大リンパ節径に対する血液1マイクロリットル(μL)あたりのリンパ球数の比についての閾値レベルが、300または約300から、1000または約1000の値である、本発明1014の方法。

[本発明1016]

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比としてのセンチメートル(cm)の単

50

位での最大リンパ節径に対する血液1マイクロリットル (μL) あたりのリンパ球数の比についての閾値レベルが、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950もしくは1000、または約300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950もしくは1000の値、または前記のいずれかの間の値である、本発明1014または本発明1015の方法。

[本発明1017]

リンパ節腫瘍負荷量を評価する工程が二方向積和 (SPD) を決定する工程を含む、本発明1001~1009のいずれかの方法。

[本発明1018]

SPDが平方センチメートル (cm^2) の単位で測定される、本発明1017の方法。

10

[本発明1019]

リンパ節腫瘍負荷量としてのSPDについての閾値レベルが10または約 10cm^2 ~40または約 40cm^2 の値である、本発明1017または本発明1018の方法。

[本発明1020]

リンパ節腫瘍負荷量としてのSPDについての閾値レベルが、 10cm^2 、 12.5cm^2 、 15cm^2 、 17.5cm^2 、 20cm^2 、 22.5cm^2 、 25cm^2 、 27.5cm^2 、 30cm^2 、 32.5cm^2 、 35cm^2 、 37.5cm^2 もしくは 40cm^2 、または約 10cm^2 、 12.5cm^2 、 15cm^2 、 17.5cm^2 、 20cm^2 、 22.5cm^2 、 25cm^2 、 27.5cm^2 、 30cm^2 、 32.5cm^2 、 35cm^2 、 37.5cm^2 もしくは 40cm^2 の値、または前記のいずれかの間の値である、本発明1017~1019のいずれかの方法。

20

[本発明1021]

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比を評価する工程が、平方センチメートル (cm^2) の単位での二方向積和 (SPD) に対する血液1マイクロリットル (μL) あたりのリンパ球数の比を決定する工程を含む、本発明1001~1009および本発明1017~1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比としてのSPDに対する血液1マイクロリットル (μL) あたりのリンパ球数の比についての閾値レベルが、25または約25から、500または約500の値である、本発明1021の方法。

[本発明1023]

リンパ節腫瘍負荷量に対する血液腫瘍負荷量の比としてのSPDに対する血液1マイクロリットル (μL) あたりのリンパ球数の比についての閾値レベルが、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450もしくは500、または約25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450もしくは500の値、または前記のいずれかの間の値である、本発明1021または本発明1022の方法。

30

[本発明1024]

1つまたは複数の疾患負荷量パラメータの値が、対象にリンパ球枯渇療法を投与する前の前記1つまたは複数の疾患負荷量パラメータの値である、本発明1001~1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

以下の工程を含む、細胞療法の投与後に毒性を発現するリスクを決定する方法:

生物学的試料を、腫瘍壊死因子 (TNF) および/またはインターロイキン-16 (IL-16) のレベル、量または濃度についてアッセイする工程であって、生物学的試料は、細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病 (CLL) または小リンパ球性リンパ腫 (SLL) を有する対象に由来し、細胞療法は、分化抗原群19 (CD19) に結合するキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に、またはピークCAR+T細胞拡大増殖前におよび/もしくは細胞療法の投与開始後11もしくは約11日以内に、対象から得られる、工程:ならびに

40

TNFおよび/またはIL-16のレベル、量または濃度を、それぞれについての閾値レベル

50

と個別に比較する工程であって、

____ TNFについての閾値レベルは7もしくは約7pg/mL ~ 25もしくは約25pg/mLの値であり、および/または

____ IL-16についての閾値レベルは400もしくは約400pg/mL ~ 1000もしくは約1000pg/mLの値であり、

____ (1) TNFおよび/もしくはIL-16のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクがあると同定し、または

____ (2) TNFおよび/もしくはIL-16のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法の投与後に神経毒性を発現するリスクはないと同定する、

工程。

[本発明1026]

____ 作用物質または他の処置が、抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体もしくはステロイドであるか、または抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体もしくはステロイドを含む、本発明1002 ~ 1024のいずれかの方法。

[本発明1027]

____ 作用物質が、トシリズマブ、シルツキシマブもしくはデキサメタゾンであるか、またはトシリズマブ、シルツキシマブもしくはデキサメタゾンを含む、本発明1002 ~ 1024のいずれかの方法。

[本発明1028]

____ 神経毒性が重度の神経毒性である、本発明1001 ~ 1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

____ 神経毒性がグレード3以上の神経毒性である、本発明1001 ~ 1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

____ 以下の工程を含む、細胞療法の奏効の見込みを評価する方法:

____ 生物学的試料中の血管内皮増殖因子C (VEGFC) および/または血管内皮増殖因子受容体1 (VEGFR1) のレベル、量または濃度を評価する工程であって、生物学的試料は、細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病 (CLL) または小リンパ球性リンパ腫 (SLL) を有する対象に由来し、細胞療法は、分化抗原群19 (CD19) に結合するキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に、対象から得られる、工程:ならびに

____ 試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1のレベル、量または濃度を閾値レベルと個別に比較する工程であって、

____ (1) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが高いと同定し、または

____ (2) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが低いと同定する、

工程。

[本発明1031]

____ 以下の工程を含む、細胞療法による処置のために対象を選択する方法:

____ 生物学的試料中の血管内皮増殖因子C (VEGFC) および/または血管内皮増殖因子受容体1 (VEGFR1) のレベル、量または濃度を評価する工程であって、生物学的試料は、細胞療法による処置の候補である慢性リンパ芽球性白血病 (CLL) または小リンパ球性リンパ腫 (SLL) を有する対象に由来し、細胞療法は、分化抗原群19 (CD19) に結合するキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に、対象から得られる、工程:ならびに

____ 試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1のレベル、量または濃度をそれぞれについて

10

20

30

40

50

の閾値レベルと個別に比較することによって対象が細胞療法に対する奏効を達成する見込みを決定した結果に基づいて処置が奏効する可能性が高い対象を選択する工程であって、

(1) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが高いと同定し、または

(2) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが低いと同定する、
工程。

[本発明1032]

処置のために選択された対象に細胞療法を投与する工程をさらに含む、本発明1030または本発明1031の方法。

[本発明1033]

以下の工程を含む、処置のための方法:

(a) 生物学的試料中の血管内皮増殖因子C (VEGFC) および/または血管内皮増殖因子受容体1 (VEGFR1) のレベル、量または濃度をそれぞれについての閾値レベルと個別に比較することによって対象が細胞療法に対する奏効を達成する見込みを決定した結果に基づいて処置が奏効する可能性が高い対象を選択する工程であって、

(1) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル未満であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが高いと同定し、または

(2) VEGFCおよび/もしくはVEGFR1のレベル、量もしくは濃度がそれぞれの閾値レベル以上であるなら、対象を、細胞療法に対する奏効を達成する見込みが低いと同定し、

ここで、生物学的試料は、細胞療法による処置の候補であるCLLまたはSLLを有する対象に由来し、細胞療法は、分化抗原群19 (CD19) に結合するキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞を含む操作された細胞のある用量を含み、生物学的試料が、細胞療法を投与する前に対象から得られ、および/または対象はCARを発現するT細胞を含まない、
工程:ならびに

(b) 処置のために選択された対象に細胞療法を投与する工程。

[本発明1034]

閾値レベルは、細胞療法を受ける前に対象の群から得られた生物学的試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1の中央または平均のレベル、量もしくは濃度の、またはその前後の、またはそれを上回って、25%以内、20%以内、15%以内、10%以内または5%以内であり、および/または1標準偏差以内であり、該群の対象のそれぞれは、CLLまたはSLLを処置するためのCARを発現する操作された細胞のある用量の投与後に奏効を達成し:

閾値レベルは、細胞療法を受ける前に対象の群から得られた生物学的試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1の中央または平均のレベル、量または濃度よりも、1.25倍以上高いか、1.3倍以上高いか、1.4倍以上高いか、または1.5倍以上高く、該群の対象のそれぞれは、CLLまたはSLLを処置するためのCARを発現する操作された細胞のある用量の投与後に奏効を達成し:

閾値レベルは、細胞療法による処置の候補ではない正常または健常対象の群から得られた生物学的試料中のVEGFCおよび/またはVEGFR1のレベル、量または濃度よりも、1.25倍以上高いか、1.3倍以上高いか、1.4倍以上高いか、または1.5倍以上高い、
本発明1030~1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

VEGFCについての閾値レベルが60または約60pg/mL~70または約70pg/mLの値である、本発明1030~1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

VEGFR1についての閾値レベルが80または約80pg/mL~120または約120pg/mLの

10

20

30

40

50

値である、本発明1030～1035のいずれかの方法。

[本発明1037]

VEGFCとVEGFR1の両方のレベル、量または濃度が評価され、
VEGFCについての閾値レベルは60または約60pg/mL～70または約70pg/mLの値であり、

VEGFR1についての閾値レベルは80または約80pg/mL～120または約120pg/mLの値である、

本発明1030～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

生物学的試料が血液試料、血漿試料もしくは血清試料であるか、または血液試料、血漿試料もしくは血清試料から得られる、本発明1030～1037のいずれかの方法。 10

[本発明1039]

評価する工程が、
(a) 生物学的試料を、VEGFCおよび/もしくはVEGFR1を検出することができるかまたはVEGFCおよび/もしくはVEGFR1に特異的である1つまたは複数の試薬と接触させる工程であって、任意で、1つまたは複数の試薬が、VEGFCおよび/またはVEGFR1を特異的に認識する抗体を含む工程;ならびに

(b) 前記1つまたは複数の試薬とVEGFCおよび/またはVEGFR1とを含む複合体の有無を検出する工程

を含む、本発明1030～1038のいずれかの方法。 20

[本発明1040]

評価する工程がイムノアッセイを含む、本発明1030～1039のいずれかの方法。

[本発明1041]

評価する工程が、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、イムノプロットティング、免疫沈降、ラジオイムノアッセイ(RIA)、免疫染色、フローサイトメトリーアッセイ、表面プラズモン共鳴(SPR)、ケミルミネセンスアッセイ、ラテラルフローイムノアッセイ、阻害アッセイまたはアビディティアッセイを含む、本発明1030～1040のいずれかの方法。

[本発明1042]

評価する工程が、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、任意でビーズベースのELISAを含む、本発明1030～1041のいずれかの方法。 30

[本発明1043]

奏効が客観的奏効を含む、本発明1030～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

客観的奏効が、完全奏効(CR;場合により、完全寛解としても知られる)、血球数回復が不完全な完全寛解(CR_i)、完全寛解(CR)、骨髄回復が不完全なCR(CR_i)、結節性部分寛解(nPR)、部分奏効(PR)を含む、本発明1043の方法。

[本発明1045]

奏効が、細胞療法の投与開始の1、2もしくは3ヶ月後または約1、2もしくは3ヶ月後またはそれ以上後に評価される奏効である、本発明1030～1044のいずれかの方法。 40

[本発明1046]

奏効が、細胞療法の投与開始の3または約3ヶ月後に評価される奏効である、本発明1030～1045のいずれかの方法。

[本発明1047]

細胞療法の投与前に対象にリンパ球枯渇療法を投与する工程をさらに含む、本発明1001～1046のいずれかの方法。

[本発明1048]

対象がリンパ球枯渇療法によりプレコンディショニングされている、本発明1001～1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

50

生物学的試料が、対象へのリンパ球枯渇療法の投与の前に対象から得られる、本発明1048の方法。

[本発明1050]

1つまたは複数の疾患負荷量パラメータが、対象へのリンパ球枯渇療法の投与の前に評価される、本発明1048の方法。

[本発明1051]

リンパ球枯渇療法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、本発明1047~1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

リンパ球枯渇療法が、両端の値を含む約200~400mg/m²、任意で300もしくは約300mg/m²のシクロホスファミド、および/または約20~40mg/m²、任意で30mg/m²のフルダラビンの、2~4日間、任意で3日間にわたる毎日の投与を含む、本発明1047~1051のいずれかの方法。

[本発明1053]

リンパ球枯渇療法が、300または約300mg/m²のシクロホスファミドおよび約30mg/m²のフルダラビンの、3日間にわたる毎日の投与を含み、任意で、細胞の前記用量は、リンパ球枯渇療法の少なくとも2~7日後もしくは少なくとも約2~7日後またはリンパ球枯渇療法開始の少なくとも2~7日後もしくは少なくとも約2~7日後に投与される、本発明1047~1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

対象にブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤(BTKi)を投与する工程をさらに含む、本発明1001~1053のいずれかの方法。

[本発明1055]

BTKiがイブルチニブである、本発明1054の方法。

[本発明1056]

BTKi投与が、細胞療法の投与開始前に開始される、本発明1054または本発明1055の方法。

[本発明1057]

BTKi投与が、細胞療法の投与開始後まで継続される、本発明1056の方法。

[本発明1058]

BTKi投与が、細胞療法の投与開始後、少なくとも約90日または約90日にわたって継続される、本発明1056または本発明1057の方法。

[本発明1059]

イブルチニブが1日あたり140または約140mg~840または約840mgの用量で投与される、本発明1055~1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

イブルチニブが1日あたり280または約280mg~560または約560mgの用量で投与される、本発明1055~1059のいずれかの方法。

[本発明1061]

イブルチニブが1日あたり420または約420mgの用量で投与される、本発明1055~1060のいずれかの方法。

[本発明1062]

疾患または病態が再発性または難治性(r/r)CLLである、本発明1001~1061のいずれかの方法。

[本発明1063]

疾患または病態が再発性または難治性(r/r)SLLである、本発明1001~1062のいずれかの方法。

[本発明1064]

操作された細胞の前記用量が、CAR発現CD4⁺細胞対CAR発現CD8⁺細胞の所定の比を含み、任意で、該比はおよそ1:3~およそ3:1である、本発明1001~1063のいずれ

10

20

30

40

50

かの方法。

[本発明1065]

操作された細胞の前記用量が、1:1またはおよそ1:1である、CAR発現CD4⁺細胞対CAR発現CD8⁺細胞の所定の比を含む、本発明1001~1064のいずれかの方法。

[本発明1066]

操作された細胞の前記用量が、 2.5×10^7 または約 2.5×10^7 個の総CAR発現細胞~ 1.0×10^8 または約 1.0×10^8 個の総CAR発現細胞を含む、本発明1001~1065のいずれかの方法。

[本発明1067]

操作された細胞の前記用量が、 2.5×10^7 または約 2.5×10^7 個の総CAR発現細胞を含む、本発明1001~1066のいずれかの方法。

10

[本発明1068]

操作された細胞の前記用量が、 5×10^7 または約 5×10^7 個の総細胞または総CAR発現細胞を含む、本発明1001~1066のいずれかの方法。

[本発明1069]

操作された細胞の前記用量が、 1×10^8 または約 1×10^8 個の総細胞または総CAR発現細胞を含む、本発明1001~1066のいずれかの方法。

[本発明1070]

細胞療法の投与が、複数の別個の組成物を投与することを含み、ここで、複数の別個の組成物は、CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞のうち的一方を含む第1組成物、ならびにCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞のうち他方を含む第2組成物を含む、本発明1001~1069のいずれかの方法。

20

[本発明1071]

第1組成物がCD8⁺T細胞を含み、第2組成物がCD4⁺T細胞を含む、本発明1001~1070のいずれかの方法。

[本発明1072]

第1組成物の投与の開始が、第2組成物の投与の開始前に実行され、任意で、第1組成物の投与の開始と第2組成物の投与の開始は、48時間を超える間隔をあげずに実行される、本発明1071の方法。

[本発明1073]

CD4⁺T細胞に含まれるCARおよび/もしくはCD8⁺T細胞に含まれるCARが同じCARを含み、ならびに/またはCD4⁺T細胞および/もしくはCD8⁺T細胞が同じCARを発現するように遺伝子操作される、本発明1064~1072のいずれかの方法。

30

[本発明1074]

対象が、細胞療法の投与前に、CAR発現細胞の別の用量およびリンパ球枯渇療法の他に、CLLまたはSLLのための1つまたは複数の前治療で、任意で少なくとも2つの前治療で、処置されている、本発明1001~1073のいずれかの方法。

[本発明1075]

対象が、細胞療法の投与前に、2つ以上の前治療による処置後の寛解に続いて再発しており、または2つ以上の前治療による処置に対して抵抗性になっており、2つ以上の前治療による処置に失敗しており、および/または2つ以上の前治療による処置に対して不耐容である、本発明1001~1074のいずれかの方法。

40

[本発明1076]

1つまたは複数の前治療が、キナーゼ阻害剤、任意でブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害剤、任意でイブルチニブ;ベネトクラクス;フルダラピンとリツキシマブを含む併用治療;放射線治療;および造血幹細胞移植(HSCT)から選択される、本発明1074または本発明1075の方法。

[本発明1077]

1つまたは複数の前治療が、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害剤および/またはベネトクラクスを含む、本発明1074~1076のいずれかの方法。

50

[本発明1078]

1つまたは複数の前治療がイブルチニブおよびベネトクラクスを含む、本発明1074～1077のいずれかの方法。

[本発明1079]

対象が、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害剤および/もしくはベネトクラクスによる処置後の寛解に続いて再発しており、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害剤および/もしくはベネトクラクスによる処置に対して抵抗性になっており、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害剤および/もしくはベネトクラクスによる処置に失敗しており、ならびに/またはブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害剤および/もしくはベネトクラクスに対して不耐容である、本発明1074～1077のいずれかの方法。

10

[本発明1080]

対象が、イブルチニブおよびベネトクラクスによる処置後の寛解に続いて再発しており、イブルチニブおよびベネトクラクスによる処置に対して抵抗性になっており、イブルチニブおよびベネトクラクスによる処置に失敗しており、ならびに/またはイブルチニブおよびベネトクラクスに対して不耐容である、本発明1074～1079のいずれかの方法。

[本発明1081]

操作された細胞が、対象から得られた初代T細胞である、本発明1001～1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

操作された細胞が、対象にとって自己由来である、本発明1001～1081のいずれかの方法。

20

[本発明1083]

CARが、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、任意で4-1BBである、共刺激分子由来の細胞質シグナル伝達ドメインと、任意でCD3ゼータである、一次シグナル伝達ITAM含有分子由来の細胞質シグナル伝達ドメインとを含み、および/または

CARは、順に、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、共刺激分子由来の細胞質シグナル伝達ドメインと、一次シグナル伝達ITAM含有分子由来の細胞質シグナル伝達ドメインとを含む、

本発明1001～1082のいずれかの方法。

30

[本発明1084]

抗原結合ドメインがscFvである、本発明1083の方法。

[本発明1085]

scFvが、RASQDISKYLN（SEQ ID NO:35）のCDRL1配列、SRLHSGV（SEQ ID NO:36）のCDRL2配列、および/もしくはGNTLPYTFG（SEQ ID NO:37）のCDRL3配列、ならびに/またはDYGVS（SEQ ID NO:38）のCDRH1配列、VIWGSETTYNS ALKS（SEQ ID NO:39）のCDRH2配列、および/もしくはYAMDYWG（SEQ ID NO:40）のCDRH3配列を含み、

scFvが、FMC63の変重鎖領域およびFMC63の変軽鎖領域、ならびに/またはFMC63のCDRL1配列、FMC63のCDRL2配列、FMC63のCDRL3配列、FMC63のCDRH1配列、FMC63のCDRH2配列、およびFMC63のCDRH3配列を含むか、または前記のいずれかと同じエピトープに結合するか、または前記のいずれかと結合に関して競合し、

40

scFvが、SEQ ID NO:41に示すV_HおよびSEQ ID NO:42に示すV_Lを含み、任意で、該V_Hと該V_Lとはフレキシブルリンカーで隔てられ、任意で、該フレキシブルリンカーはSEQ ID NO:24に示す配列であるか、もしくはSEQ ID NO:24に示す配列を含み;および/または

scFvがSEQ ID NO:43に示す配列であるか、もしくはSEQ ID NO:43に示す配列を含む、

本発明1084の方法。

[本発明1086]

50

共刺激シグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインである、本発明1083~1085のいずれかの方法。

[本発明1087]

共刺激シグナル伝達領域が4-1BBのシグナル伝達ドメインである、本発明1083~1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

共刺激ドメインが、SEQ ID NO:12、またはそれに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有するそのパリアントを含む、本発明1083~1087のいずれかの方法。

10

[本発明1089]

一次シグナル伝達ドメインがCD3ゼータシグナル伝達ドメインである、本発明1083~1088のいずれかの方法。

[本発明1090]

一次シグナル伝達ドメインが、それに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有するSEQ ID NO:13、14または15を含む、本発明1083~1089のいずれかの方法。

[本発明1091]

CARが膜貫通ドメインと抗原結合ドメインの間のスペーサーをさらに含む、本発明1083~1090のいずれかの方法。

20

[本発明1092]

スペーサーが、免疫グロブリンヒンジまたはその改変バージョンの、任意でIgG4ヒンジまたはその改変バージョンの、全部もしくは一部を含むかまたは全部もしくは一部からなる、ポリペプチドスペーサーである、本発明1091の方法。

[本発明1093]

スペーサーが約15アミノ酸以下であり、CD28細胞外領域もCD8細胞外領域も含まない、本発明1091または本発明1092の方法。

[本発明1094]

スペーサーが12または約12アミノ酸長である、本発明1091~1093のいずれかの方法。

30

[本発明1095]

スペーサーが、SEQ ID NO:1の配列、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34によってコードされる配列、またはそれに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有する前記いずれかのパリアントを有するかまたはそれからなり、および/あるいは式 X_1PPX_2P を含むかまたはそれからなり、式中、 X_1 はグリシン、システインまたはアルギニンであり、 X_2 はシステインまたはスレオニンである、本発明1091~1094のいずれかの方法。

40

[本発明1096]

scFvが、RASQDISKYLN (SEQ ID NO:35) のアミノ酸配列、SRLHSGV (SEQ ID NO:36) のアミノ酸配列、および/もしくはGNTLPYTFG (SEQ ID NO:37) のアミノ酸配列、ならびに/またはDYGVV (SEQ ID NO:38) のアミノ酸配列、VIWGSETTYNSALKS (SEQ ID NO:39) のアミノ酸配列、および/もしくはYAMDYWG (SEQ ID NO:40) のアミノ酸配列を含むか、あるいはscFvが、FMC63の可変重鎖領域およびFMC63の可変軽鎖領域ならびに/もしくはFMC63のCDRL1配列、FMC63のCDRL2配列、FMC63のCDRL3配列、FMC63のCDRH1配列、FMC63のCDRH2配列、およびFMC63のCDRH3配列を含むか、または前記のいずれかと同じエピトープに結合するか、または前記のいずれかと結合に関して競合し、かつ任意で、scFvは、順に、 V_H と、任意でS

50

EQ ID NO:24を含む、リンカーと、V_Lとを含み、ならびに/またはscFvが、フレキシブルリンカーを含み、および/もしくはSEQ ID NO:43に示すアミノ酸配列を含み;

スペーサーが、

(a) 免疫グロブリンヒンジもしくはその改変バージョンの全部もしくは一部を含むかもしくはそれからなり、または約15個以下のアミノ酸を含み、CD28細胞外領域もCD8細胞外領域も含まず、(b) 免疫グロブリンヒンジの、任意でIgG4ヒンジの、もしくはその改変バージョンの、全部もしくは一部を含むかもしくはそれからなり、および/または約15個以下のアミノ酸を含み、CD28細胞外領域もCD8細胞外領域も含まず、あるいは(c) 12もしくは約12アミノ酸長であり、および/または免疫グロブリンヒンジの、任意でIgG4の、もしくはその改変バージョンの、全部もしくは一部分を含むかもしくはそれからなり、あるいは(d) SEQ ID NO:1の配列、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34によってコードされる配列、またはそれに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有する前記いずれかのバリエーションを有するかまたはそれからなり、あるいは(e) 式X₁PPX₂Pを含むかまたはそれからなり、ここで、X₁はグリシン、システインまたはアルギニンであり、X₂はシステインまたはスレオニンである、ポリペプチドスペーサーであり;

10

共刺激ドメインが、SEQ ID NO:12、またはそれに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を有するそのバリエーションを含み;および/または

20

一次シグナル伝達ドメインが、それに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の配列同一性を有するSEQ ID NO:13、14または15を含む、

本発明1083~1095のいずれかの方法。

[本発明1097]

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

CARが、SEQ ID NO:1の配列を含むポリペプチドスペーサーであるスペーサーをさらに含み;

30

共刺激ドメインがSEQ ID NO:12を含み;

一次シグナル伝達ドメインがSEQ ID NO:13、14または15を含む、
本発明1083~1096のいずれかの方法。

[本発明1098]

対象がヒト対象である、本発明1001~1097のいずれかの方法。

[本発明1099]

CD19に結合するCARを発現するT細胞を含む、細胞療法のための組成物、または細胞療法のための複数の組成物のうちの1つと、本発明1001~1098のいずれかの方法に従ってT細胞組成物を投与することを指定する、細胞療法を投与するための説明書とを含む、製造物品。

40

[本発明1100]

本発明1001~1098のいずれかの方法に従って慢性リンパ芽球性白血病(CLL)または小リンパ球性リンパ腫(SLL)を有する対象を処置する方法において使用するための、CD19に結合するCARを発現するT細胞を含む細胞療法。

50