202237637

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202237637 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：110145018 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/725 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61K35/17 (2015.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/12/03 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/133598

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)
美國
大陸商南京傳奇生物科技有限公司 (中國大陸) NANJING LEGEND BIOTECH CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：薛柯特 喬丹 SCHECTER, JORDAN MARK (US)；范 曉虎 FAN, XIAOHU (CA)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：85 項 圖式數：31 共 143 頁

(54)名稱

用於多發性骨髓瘤之ＢＣＭＡ標靶ＣＡＲ－Ｔ細胞療法

(57)摘要

本文中提供一種治療患有多發性骨髓瘤的對象之方法。下列的單次輸注係投予至該對象：嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)-T 細胞，其包含抗 BCMA CAR，該抗 BCMA CAR 包含多肽。在某些實施例中，經投予至該對象的 CAR-T 細胞之劑量係每公斤該對象質量 1.0×10^5 至 5.0×10^6 個 CAR-T 細胞。該治療方法係有效於獲得並維持微量殘存疾病陰性狀態，以及其他與療效及安全性相關的有益臨床結果。

Provided herein is a method of treating a subject who has multiple myeloma. A single infusion of chimeric antigen receptor (CAR)-T cells comprising an anti-BCMA CAR comprising a polypeptide is administered to the subject. In certain embodiments, the dose of CAR-T cells administered to the subject is from 1.0×10^5 to 5.0×10^6 of CAR-T cells per kilogram of the subject's mass. The method of treatment is effective in obtaining and maintaining minimal residual disease negativity status, as well as other beneficial clinical outcomes related to efficacy and safety.

20223763
專利案號：110145018
20225763

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於多發性骨髓瘤之BCMA標靶CAR-T細胞療法

【英文發明名稱】BCMA-TARGETED CAR-T CELL THERAPY FOR MULTIPLE MYELOMA

【中文】

本文中提供一種治療患有多發性骨髓瘤的對象之方法。下列的單次輸注係投予至該對象：嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)-T細胞，其包含抗BCMA CAR，該抗BCMA CAR包含多肽。在某些實施例中，經投予至該對象的CAR-T細胞之劑量係每公斤該對象質量1.0×10^5至5.0×10^6個CAR-T細胞。該治療方法係有效於獲得並維持微量殘存疾病陰性狀態，以及其他與療效及安全性相關的有益臨床結果。

【英文】

Provided herein is a method of treating a subject who has multiple myeloma. A single infusion of chimeric antigen receptor (CAR)-T cells comprising an anti-BCMA CAR comprising a polypeptide is administered to the subject. In certain embodiments, the dose of CAR-T cells administered to the subject is from 1.0×10^5 to 5.0×10^6 of CAR-T cells per kilogram of the subject's mass. The method of treatment is effective in obtaining and maintaining minimal residual disease negativity status, as well as other beneficial clinical outcomes related to efficacy and safety.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於多發性骨髓瘤之BCMA標靶CAR-T細胞療法

【英文發明名稱】BCMA-TARGETED CAR-T CELL THERAPY FOR MULTIPLE MYELOMA

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 多發性骨髓瘤係屬於侵襲性漿細胞的腫瘤。多發性骨髓瘤被認為係骨髓中以不受控程度增生的B細胞腫瘤。症狀包括下列中之一或多者：高血鈣症、腎功能不全、貧血、骨病灶、細菌感染、血液高度黏稠(hyperviscosity)、及類澱粉變性症。僅管有包括下列之新療法可用，多發性骨髓瘤仍被認為係無法治癒的疾病：蛋白酶體抑制劑、免疫調節藥物、及單株抗體（具有顯著改善的患者結果）。由於大多數患者將會復發或變得難以治療，因此對用於多發性骨髓瘤之新療法仍有持續需求。

【發明內容】

【0002】 在一個態樣中，提供一種治療患有多發性骨髓瘤之對象的方法，該方法包含經由單次靜脈內輸注向該對象投予包含T細胞之組成物，該等T細胞包含嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)，該嵌合抗原受體包含：

a)胞外抗原結合域，其包含第一抗BCMA結合部分及第二BCMA結合部分；

b)跨膜域；及

c)胞內信號傳導域，

以向該對象遞送CAR表現性T細胞（CAR-T細胞）的劑量。

【0003】　在一些實施例中，該劑量包含每公斤該對象質量1.0×10^5至5.0×10^6個該等CAR-T細胞。在一些實施例中，該劑量包含每公斤該對象質量5.0×10^5至1.0×10^6個該等CAR-T細胞。在某些實施例中，該劑量包含每公斤該對象質量大約0.75×10^6個該等CAR-T細胞。在一些實施例中，該劑量包含每個對象小於1.0×10^8個該等CAR-T細胞。

【0004】　在一些實施例中，該單次靜脈內輸注係使用單袋的該等CAR-T細胞投予。在一些實施例中，該單袋的該等CAR-T細胞的該投予係在該單袋的CAR-T細胞解凍後不晚於三小時完成。

【0005】　在一些實施例中，該單次靜脈內輸注係使用兩袋的該等CAR-T細胞投予。在一些實施例中，該等兩袋之各者的該等CAR-T細胞的該投予係在該等兩袋之該各者的CAR-T細胞解凍後不晚於三小時完成。

【0006】　在一些實施例中，該方法係有效於在該對象中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態，該微量殘存疾病陰性狀態係在該等CAR-T細胞的該輸注後大於或等於28天的追蹤時間於骨髓中評估。在一些實施例中，該方法係有效於在該對象中維持該微量殘存疾病(MRD)陰性狀態，該微量殘存疾病陰性狀態係在該等CAR-T細胞的該輸注後大約12個月或更多個月的追蹤時間於該骨髓中評估。

【0007】　在一些實施例中，於CAR-T細胞的該輸注前先進行淋巴球清除(lymphodepleting)方案。在一些實施例中，該淋巴球清除方案包含投予環磷醯

胺；或投予氟達拉濱。在一些實施例中，該淋巴球清除方案係經靜脈內投予。在一些實施例中，該淋巴球清除方案早於CAR-T細胞的該輸注5至7天。在一些實施例中，該淋巴球清除方案包含在CAR-T細胞的該輸注前5至7天靜脈內投予環磷醯胺及氟達拉濱。在一些實施例中，該環磷醯胺係以300 mg/m^{2}靜脈內投予。在一些實施例中，該氟達拉濱係以30 mg/m^{2}靜脈內投予。

【0008】 在一些實施例中，該方法進一步包含在體內不會顯著降低CAR-T細胞擴增下，於該輸注後多於3天治療該對象的細胞介素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)。在一些實施例中，該CRS治療包含向該對象投予IL-6R抑制劑。在一些實施例中，該IL-6R抑制劑係抗體。在一些實施例中，該抗體藉由結合IL-6R之胞外域來抑制該IL-6R。在一些實施例中，該IL-6R抑制劑預防IL-6與IL-6R結合。在一些實施例中，該IL-6R抑制劑係托珠單抗(tocilizumab)。

【0009】 在一些實施例中，在該包含CAR-T細胞的輸注前至多1小時，該對象係用預輸注藥物治療，該預輸注藥物包含解熱劑及抗組織胺。在一些實施例中，該解熱劑包含撲熱息痛(paracetamol)或乙醯胺酚。在一些實施例中，該解熱劑係經口服或靜脈內投予至該對象。在一些實施例中，該解熱劑係以介於650 mg與1000 mg之間的劑量投予至該對象。在一些實施例中，該抗組織胺包含苯海拉明(diphenhydramine)。在一些實施例中，該抗組織胺係經口服或靜脈內投予至該對象。在一些實施例中，該抗組織胺係以介於25 mg與50 mg之間的劑量、或其等效者投予。

【0010】 在一些實施例中，該包含CAR-T細胞的輸注進一步包含選自二甲亞碸或右旋糖酐40之賦形劑。

【0011】 在一些實施例中，該對象接受了具有至少三線先前治療之先前治療。在一些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有至少一種藥劑之治療，該至少一種藥劑包含下列中之至少一者：IMiD；及抗CD38抗體。在一些實施例中，該對象已在經過該等至少三線先前治療後復發。在一些實施例中，在經過該等至少三線先前治療後，該多發性骨髓瘤對至少兩種藥劑為難治性。在某些實施例中，該對象對其為難治性的該等至少兩種藥劑包含PI及IMiD。在一些實施例中，該對象對至少三種藥劑為難治性。在一些實施例中，該對象對至少四種藥劑為難治性。在一些實施例中，該對象對至少五種藥劑為難治性。

【0012】 在一些實施例中，該方法係有效於獲得大於91%的整體反應率。在一些實施例中，該方法係有效於獲得大於93%的整體反應率。在一些實施例中，該方法係有效於獲得大於95%的整體反應率。在一些實施例中，該方法係有效於獲得大於97%的整體反應率。在一些實施例中，該方法係有效於獲得大於99%的整體反應率。在一些實施例中，該整體反應率係在該等CAR-T細胞的該輸注後至少12個月的中位追蹤時間評估。

【0013】 在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於1.15個月的達第一次反應的中位時間。在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於1.10個月的達第一次反應的中位時間。在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於1.05個月的達第一次反應的中位時間。在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於1.00個月的達第一次反應的中位時間。在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於0.95個月的達第一次反應的中位時間。

【0014】 在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於2.96個月的達最佳反應的中位時間。在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於2.86個月的達最

佳反應的中位時間。在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於2.76個月的達最佳反應的中位時間。在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於2.66個月的達最佳反應的中位時間。在一些實施例中，該方法係有效於獲得小於2.56個月的達最佳反應的中位時間。

【0015】 在一些實施例中，該第一BCMA結合部分及/或該第二BCMA結合部分係抗BCMA VHH。在一些實施例中，該第一BCMA結合部分係第一抗BCMA VHH，且該第二BCMA結合部分係第二抗BCMA VHH。在一些實施例中，該第一BCMA結合部分包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列。在一些實施例中，該第一BCMA結合部分包含由SEQ ID NO:10之核酸序列所編碼之多肽。在一些實施例中，該第二BCMA結合部分包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列。在一些實施例中，該第二BCMA結合部分包含由SEQ ID NO:12之核酸序列所編碼之多肽。

【0016】 在一些實施例中，該第一BCMA結合部分及該第二BCMA結合部分係經由肽連接子彼此連接。在一些實施例中，該肽連接子包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列。在一些實施例中，該肽連接子包含由SEQ ID NO:11之核酸序列所編碼之多肽。

【0017】 在一些實施例中，該CAR多肽進一步包含位於該多肽之N端處的信號肽。在一些實施例中，該信號肽係衍生自CD8α。在一些實施例中，該信號肽包含

SEQ ID NO:1之胺基酸序列。在一些實施例中，該信號肽包含由SEQ ID NO:9之核酸序列所編碼之多肽。

【0018】　在一些實施例中，該跨膜域包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。在一些實施例中，該跨膜域包含由SEQ ID NO:14之核酸序列所編碼之多肽。

【0019】　在一些實施例中，該胞內信號傳導域包含免疫效應細胞之初級胞內信號傳導域。在一些實施例中，該胞內信號傳導域係衍生自CD3ζ。在一些實施例中，該胞內信號傳導域包含一或多個共刺激信號傳導域。在一些實施例中，該胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列。在一些實施例中，該胞內信號傳導域包含由SEQ ID NO:16之核酸序列所編碼之多肽。在一些實施例中，該胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。在一些實施例中，該胞內信號傳導域包含由SEQ ID NO:15之核酸序列所編碼之多肽。

【0020】　在一些實施例中，該CAR多肽進一步包含鉸鏈域，該鉸鏈域係位於該胞外抗原結合域之C端與該跨膜域之N端之間。在一些實施例中，該鉸鏈域包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。在一些實施例中，該鉸鏈域包含由SEQ ID NO:13之核酸序列所編碼之多肽。

【0021】　在一些實施例中，該等T細胞係自體T細胞。在一些實施例中，該等T細胞係同種異體T細胞。

【0022】　在一些實施例中，對象為人類。

【0023】　在一個態樣中，提供一種治療患有多發性骨髓瘤且接受了至少三線先前治療的對象之方法，該方法包含經由單次靜脈內輸注向該對象投予包含T細胞之組成物，該等T細胞包含嵌合抗原受體(CAR)，該嵌合抗原受體包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列，以向該對象遞送每公斤該對象質量大約0.75×10^6個CAR表現性T細胞（CAR-T細胞）的劑量，其中該方法係有效於在該對象

中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態，該微量殘存疾病陰性狀態係在該等CAR-T細胞的該輸注後大於或等於28天的追蹤時間於骨髓中評估。

【圖式簡單說明】

【0024】

〔**圖1**〕顯示BCMA（藍色）抗原表現於淋巴結中的GC、記憶及漿母細胞、骨髓LN及MALT中的長壽漿細胞之表面上；且表現於多發性骨髓瘤細胞上。BAFF-R抗原（紅色）並未表現於漿母細胞、長壽漿細胞、或多發性骨髓瘤細胞上。TACI係表現於記憶及漿母細胞、長壽漿細胞、或多發性骨髓瘤細胞上。CD138（橘色）僅表現於長壽漿細胞及多發性骨髓瘤細胞上。

〔**圖2**〕顯示西達基奧崙賽(ciltacabtagene autoleucel) CAR的設計。西達基奧崙賽包含兩個VHH域，而不是發現於各種其他CAR上的單一VL域及單一VH域。西達基奧崙賽包含胞內CD137及人類CDζ域。

〔**圖3**〕顯示示意圖來表示製備編碼西達基奧崙賽CAR之病毒，將病毒轉導至來自患者之T細胞中，接著製備表現西達基奧崙賽之CAR-T細胞。

〔**圖4**〕顯示西達基奧崙賽CAR-T細胞研究設計之示意圖。患者群包括復發性或難治性多發性骨髓瘤患者，其經過3種先前線，或對PI/IMiD具雙重難治性，以及先前暴露於PI、IMiD、抗CD38。主要目的為安全性與RP2D建立，諸如研究不良事件的發生率及嚴重性（第1b期）。另一個主要目的為療效：如IMWG所定義的ORR - PR或更佳者（第2期）。下列為次要目的：不良事件的發生率及嚴重性（第2期），以及任何進一步療效表徵。

〔**圖5A**〕係顯示基於獨立審查委員會(Independent Review Committee, IRC)評估，所有治療分析集中50個追蹤最多的反應者的反應與反應持續時間(duration of response, DOR)的圖，其以反應者的追蹤持續時間長度沿著垂直軸依序排列。〔**圖5B**〕係顯示基於獨立審查委員會(IRC)評估，所有治療分析集中44個追蹤最少的反應者的反應與反應持續時間(DOR)的圖，其以反應者的追蹤持續時間長度沿著垂直軸依序排列。

〔**圖6**〕顯示所有治療分析集中反應者基於獨立審查委員會(IRC)評估的反應持續時間(DOR)之Kaplan-Meier圖，其顯示反應者在9個月及12個月時仍有反應之機率分別係80.2%及68.2%。

〔**圖7**〕顯示所有治療分析集中所有對象的整體存活(Overall Survival, OS)之Kaplan-Meier圖，其顯示9個月及12個月存活率分別係大約90.7%及88.5%。

〔**圖8**〕至〔**圖31**〕顯示CARTITUDE-1試驗的規程描述與所獲得數據，該CARTITUDE-1試驗用西達基奧崙賽治療患有復發性、難治性多發性骨髓瘤的患者。

【實施方式】

【0025】　本揭露亦提供相關核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群、抗體或其抗原結合部分、及醫藥組成物（其係關於本發明之免疫細胞與CAR-T表現性細胞）。亦提供用CAR-T細胞治療的劑量方案、劑型、及方法。

【0026】　以下參照實例並僅出於說明之目的描述本發明之數個態樣。應理解的是，闡述許多具體細節、關係、及方法以提供對本發明之完整理解。然而，所屬技術領域中具有通常知識者將輕易瞭解到，本發明可在沒有一或多個

具體細節之情況下實踐，或用其他方法、規程、試劑、細胞系、及動物來實踐。本發明不受限於所說明之動作或事件的順序，因為一些動作可能以不同順序發生且/或與其他動作或事件同時發生。此外，並非所有說明之動作、步驟、或事件都是實施根據本發明之方法所需的。

【0027】 除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術用語、符號、及其他科學用語或術語係意欲具有與本發明有關之技術領域中具有通常知識者所共同理解之意義。在一些情況下，出於清晰及/或易於參考之目的，本文中定義具有共同理解之意義的用語，且本文中包括此類定義不一定要被解讀為表示與所屬技術領域中所通常理解的有實質差異。將進一步理解的是，諸如在常用字典中定義的用語應被解釋為具有與其在相關技術領域的背景中及/或如本文中另外定義之意義一致的意義。

定義

【0028】 用語「約(about)」或「大約(approximately)」包括在值之統計上有意義範圍內。此一範圍可在給定值或範圍之一數量級內，較佳地50%內、更佳地20%內、再更佳地10%內、且甚至更佳地5%內。用語「約」或「大約」所涵蓋之可允許變化取決於所研究之具體系統，且可由所屬技術領域中具有通常知識者輕易理解。

【0029】 用語「抗體(antibody)」包括單株抗體（包括全長4鏈抗體或全長重鏈抗體(heavy-chain only antibody)，其具有免疫球蛋白Fc區）、具多表位特異性的抗體組成物、多特異性抗體（例如雙特異性抗體、雙價抗體、及單鏈分子）、以及抗體片段（例如Fab、F(ab')2、及Fv）。用語「免疫球蛋白

(immunoglobulin)」(Ig)可與本文中「抗體(antibody)」互換使用。本文中所設想之抗體包括單域抗體（諸如重鏈抗體）。

【0030】 用語「重鏈抗體(heavy chain-only antibody)」或「HCAb」係指一種功能性抗體，其包含重鏈，但缺乏通常發現於4鏈抗體中的輕鏈。已知駱駝科(Camelid)動物（諸如駱駝、駱馬(llama)、或羊駝(alpaca)）會產生HCAb。

【0031】 用語「單域抗體(single-domain antibody)」或「sdAb」係指一種單一抗原結合多肽，其具有三個互補決定區(CDR)。單獨sdAb能夠結合至抗原，而不用與對應的含CDR多肽配對。在一些情況下，單域抗體係自駱駝科HCAb工程改造，而彼等之重鏈可變域在本文中稱為「VHH」。一些VHH亦可稱為奈米抗體。駱駝科sdAb係最小型已知抗原結合抗體片段之一者（參見例如Hamers-Casterman et al., Nature 363:446-8 (1993)；Greenberg et al., Nature 374:168-73 (1995)；Hassanzadeh-Ghassabeh et al., Nanomedicine (Lond), 8:1013-26 (2013)）。基本VHH具有N端至C端之下列結構：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，其中FR1至FR4分別係指架構區1至4，且其中CDR1至CDR3係指互補決定區1至3。

【0032】 抗體之「可變區(variable region)」或「可變域(variable domain)」係指抗體之重鏈或輕鏈的胺基端域。重鏈及輕鏈的可變域可分別稱為「VH」及「VL」。此等結構域通常係（相對於相同類的其他抗體）抗體之最可變部分，而含有抗原結合部位。來自駱駝科物種的重鏈抗體具有單一重鏈可變區（其稱為「VHH」）。因此，VHH係特殊類型的VH。

【0033】 用語「可變(variable)」係指可變域之某些區段在抗體之間的序列上有廣泛差異的事實。V域介導抗原結合並定義特定抗體對其特定抗原的特

異性。然而，變異性並非均勻地分布於整體可變域範圍。反之，其集中於輕鏈及重鏈可變域兩者中的三個區段，該等三個區段稱為高度變異區(hypervariable region, HVR)。可變域中較為高度保留的部分稱為架構區(framework region, FR)。自然重鏈及輕鏈之可變域各自包含：四個FR區（大部分採取β褶板構形），其以三個HVR連接，該等HVR形成連接β褶板結構的環，且在一些情況下形成該β褶板結構之一部分。各鏈中的HVR係藉由FR區緊密靠近地固持在一起，且與來自另一鏈的HVR一起促成抗體之抗原結合部位的形成（參見Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)）。恆定域並未直接涉及抗體與抗原的結合，但展現各種效應功能，諸如抗體參與抗體依賴性細胞性細胞毒性。

【0034】 用語「抗體之片段(fragment of an antibody)」、「抗體片段(antibody fragment)」、「抗體之功能性片段(functional fragment of an antibody)」及「抗原結合部分(antigen-binding portion」在本文中可互換使用以意指保留特異性結合至抗原之能力的抗體之一或多個片段或部分（通常參見Holliger et al., Nat. Biotech., 23(9): 1 126-1129 (2005)）。由本發明核酸序列所編碼之CAR之抗原辨識部分可含有任何BCMA結合抗體片段。所欲的是，抗體片段包含例如一或多個CDR、可變區（或其部分）、恆定區（或其部分）、或其組合。抗體片段之實例包括但不限於(i) Fab片段，其係由VL域、VH域、CL域、及CHI域所組成之單價片段；(ii) F(ab')2片段，其係包含兩個Fab片段之二價片段，該等兩個Fab片段係藉由在鉸鏈區的雙硫鍵連接；(iii) Fv片段，其由抗體單臂之VL域及VH域所組成；(iv)單鏈Fv (single chain Fv, scFv)，其係由Fv片段（即VL及VH）中兩個結構域所組成之單價分子，該等兩個結構域係藉由

合成連接子接合，以使得該等兩個結構域能夠合成為單一多肽鏈（參見例如Bird et al., Science, 242: 423-426 (1988); Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988)；及Osbourn et al., Nat. Biotechnol, 16: 778 (1998)）；及(v)雙價抗體，其係多肽鏈之二聚體，其中各多肽鏈包含：VH，其藉由肽連接子連接至VL，該肽連接子係過短以致於無法在相同多肽鏈上VH與VL之間配對，從而驅動在不同VH -VL多肽鏈上互補域之間的配對，以產生具有兩個功能性抗原結合部位之二聚體分子。抗體片段在所屬技術領域中係已知的，而且其等係更詳細地描述於例如美國專利申請公開案2009/0093024 A1。

【0035】 如本文中所使用，用語「特異性結合(specifically binds)」、「特異性辨識(specifically recognizes)」、或「對…具特異性(specific for)」係指可測量且可再現的交互作用，諸如目標與抗原結合蛋白（諸如CAR或VHH）之間的結合，其判定在分子（包括生物分子）的異質群體存在下目標的存在。

【0036】 用語「特異性(specificity)」係指抗原結合蛋白（諸如CAR或VHH）對抗原之特定表位的選擇性辨識。例如，天然抗體係單特異性的。用語「多特異性(multispecific)」表示抗原結合蛋白（諸如CAR或VHH）具有二或更多個抗原結合部位，其中至少兩個結合不同抗原。如本文中所使用之「雙特異性(bispecific)」表示抗原結合蛋白（諸如CAR或VHH）具有兩種不同抗原結合特異性。

【0037】 嵌合抗原受體(CAR)係一種人工建構之雜交蛋白質或多肽，其含有連接至T細胞信號傳導域的抗體之抗原結合域(scFv)。CAR之特性可包括其利用單株抗體之抗原結合性質，以非MHC限制性(non-MHC-restricted)方式將T細胞特異性及反應性重定向至所選目標的能力。非MHC限制性抗原辨識給予表

現CAR之T細胞辨識與抗原加工(antigen processing)無關之抗原的能力，因此繞過腫瘤逃逸(tumor evasion)之主要機制。此外，當在T細胞中表現時，CAR有利地不與內源性T細胞受體(TCR) α及β鏈二聚化。表現CAR之T細胞在本文中稱為CAR T細胞、CAR-T細胞、或經CAR修飾之T細胞，且這些用語在本文中可互換使用。細胞可經基因修飾以在其表面上穩定地表現抗體結合域，從而賦予MHC非依賴性之新的抗原特異性。「BCMA CAR」係指一種CAR，其胞外結合域對BCMA具特異性。「雙表位CAR (bi-epitope CAR)」係指一種CAR，其胞外結合域對BCMA之兩種不同表位具特異性。

【0038】 「西達基奧崙賽(ciltacabtagene autoleucel)」(「cilta-cel」)係一種嵌合抗原受體T細胞(chimeric antigen receptor T cel, CAR-T)療法，其包含經設計以賦予親合力(avidity)的兩個B細胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)靶向性VHH域。cilta-cel可包含經西達基奧崙賽CAR（一種由慢病毒載體編碼之CAR）轉導的T淋巴球。CAR靶向人類B細胞成熟抗原（抗BCMA CAR）。編碼cilta-cel CAR之慢病毒載體的示意圖係提供於**圖2**中。cilta-cel CAR之胺基酸序列係SEQ ID NO: 17之胺基酸序列。

【0039】 用語「表現(express/expression)」意指允許或造成基因或DNA序列中之信息被產生，例如藉由活化涉及對應基因或DNA序列之轉錄及轉譯的細胞功能來產生蛋白質。DNA序列係表現在細胞中或由細胞表現以形成「表現產物」，諸如蛋白質。亦可將表現產物本身（例如，所得蛋白質）表示為由該細胞「表現」。可將表現產物表徵為胞內、胞外、或跨膜的。

【0040】 用語「治療（treat或treatment）」係指治療性處理，其中目的係在於減緩（減輕）非所欲之生理變化或疾病，或在治療期間提供有益或所欲

之臨床結果。有益或所欲之臨床結果包括症狀的減輕、疾病程度的減小、疾病狀態的穩定化（即不惡化）、疾病進程的延緩或減緩、疾病狀態的改善或緩和、及/或緩解（無論部分或完全），無論是可偵測或不可偵測的。「治療」亦可意指相較於未接受治療之對象之預期存活而延長存活。那些需要治療的對象包括那些已經患有不想要的生理變化或疾病的對象，以及那些易患有該生理變化或疾病的對象。治療可涉及治療劑（在本文中亦稱為「藥劑(medicament)」或「藥物(medication)」），該治療劑可意欲藉由其作用協助達成所關注之有益或所欲之臨床結果。治療劑或藥劑可藉由許多途徑（包括至少靜脈內及口服途徑）投予至對象。與投予治療劑或藥劑有關的用語「靜脈內(intravenous)」係指在一或多個靜脈內投予該等治療劑或藥劑。與投予治療劑或藥劑有關的用語「口服(oral)」係指經由口服通道（諸如口部）投予該等治療劑或藥劑。

【0041】　如本文中所使用，用語「對象(subject)」係指動物。用語「對象(subject)」及「患者(patient)」在本文中提及對象時可互換使用。因此，「對象(subject)」包括作為患者正接受疾病治療或疾病預防之人類。本文中所述之方法可用來治療屬於任何分類之動物對象。此類動物之實例包括哺乳動物。哺乳動物包括但不限於嚙齒目之哺乳動物（諸如小鼠及倉鼠）及兔形目（諸如兔）之哺乳動物。哺乳動物可係來自肉食動物目，其包括貓科動物（貓）及犬科動物（狗）。哺乳動物可係來自偶蹄目，其包括牛科動物（牛）及豬科動物（豬）；或屬於奇蹄目，其包括馬科動物（馬）。哺乳動物可屬於靈長目、新世界猴類(Ceboid)、或猴類(Simoid)（猴）或屬於類人猿亞目（人類及猿）。在一個實施例中，哺乳動物係人類。

【0042】　應用於劑量或量之用語「有效(effective)」係指在投予至有需要之對象時足以產生所欲活性之化合物或醫藥組成物的量。應注意的是，當投予活性成分之組合時，該組合之有效量可或可不包括各成分如果個別投予時會是有效的量。所需之確切量將隨對象而有所變化，取決於對象之物種、年齡、及一般狀況、所治療病況之嚴重性、所採用之具體（多種）藥物、投予模式、及類似者。

【0043】　如與本文所述之組成物有關時所使用，片語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」係指此類組成物之分子實體及其他成分，其在向哺乳動物（例如人類）投予時係生理上可耐受且一般不會產生不利反應。較佳地，用語「醫藥上可接受」意指經美國聯邦或州政府之管理機構批准，或列在美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他公認藥典中以用於哺乳動物、且尤其是人類中。

【0044】　如與本文中治療方法有關時所使用，用語「療法線(line of therapy)」係指一或多個週期的計畫治療程序，該計畫治療程序可能已由下列所組成：一或多個計畫週期的單一藥劑療法或組合療法、以及一系列以計畫方式投予的治療。例如，進行誘導療法，接著進行自體幹細胞移植，接著進行維持的計畫治療方法係一線療法(one line of therapy)。當因疾病進展、復發、或毒性而修改了計劃療程以包括其他治療劑或藥劑（單獨或組合）時，新的療法線係經視為已開始。當觀察停止療法(observation off therapy)的計劃期間已因疾病需要額外治療而中斷時，新的療法線亦經視為已開始。

【0045】　如與具有本文中特定治療劑或藥劑之治療有關時所使用，用語「難治性(refractory)」係指疾病或疾病對象無法對該治療劑或藥劑有反應。片

語「難治性骨髓瘤(refractory myeloma)」係指在主要或救援(salvage)療法時沒有反應(nonresponsive)、或在最後一次療法的60天內有進展的疾病。片語「非反應性疾病(nonresponsive disease)」係指在治療時無法達成最小反應或發展疾病進展。

【0046】 本文中所使用的用語係僅用於描述特定實施例之目的，且不意欲為限制性。如本文中所使用，不定冠詞「一(a/an)」及「該(the)」應被理解為包括複數指稱，除非上下文另有明確指示。

【0047】 在本揭露全文中，本揭露之各種態樣可以範圍格式呈現。應理解，範圍格式的描述僅是為了方便及簡潔，而不應解讀為對本揭露之範疇的不可改變之限制。因此，應將範圍之描述視為已具體揭示所有可能的子範圍以及該範圍內的個別數值。例如，應將範圍（諸如1至6）的描述視為已具體揭示子範圍（諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等），以及該範圍內的個別數值（例如1、2、2.7、3、4、5、5.3、及6）。舉另一實例，諸如95至99%同一性之範圍包括具有95%、96%、97%、98%、或99%同一性之某物，且包括諸如96至99%、96至98%、96至97%、97至99%、97至98%、及98至99%同一性之子範圍。無論範圍廣度為何，此均適用。

載體

【0048】 可使用標準重組技術獲得編碼本申請案所述之CAR的多核苷酸序列。所欲之多核苷酸序列可自抗體生產細胞（諸如，融合瘤細胞）單離及定序。替代地，多核苷酸可使用核苷酸合成器或PCR技術合成。獲得各種潛在宿主細胞辨識的大量啟動子係熟知的。藉由以下方式，選定啟動子可操作地連接

至編碼輕鏈或重鏈之順反子DNA：將啟動子經由限制酶分解，自來源DNA移除；及將經單離啟動子序列插入本申請案之載體中。

【0049】 本發明亦提供一種載體，其包含編碼本發明CAR之核酸序列。載體可係例如質體、黏質體(cosmid)、病毒載體（例如，反轉錄病毒的或腺病毒的）、或噬菌體。合適載體與載體製備方法在所屬技術領域中係熟知的（參見例如上述Sambrook et al.及上述Ausubel et al.）。

【0050】 除了編碼CAR之本發明核酸序列外，載體較佳地包含表現控制序列，諸如啟動子、增強子、多腺苷酸化信號、轉錄終止子、內部核糖體進入位(ribosome entry site, IRES)、及類似者，供表現核酸序列於宿主細胞中。例示性表現控制序列在所屬技術領域中係已知的，而且其係描述於例如Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)。

【0051】 來自各種不同來源的大量啟動子（包括組成型、可誘導型、及可抑制型啟動子）在所屬技術領域中係熟知的。啟動子的代表性來源包括例如病毒、哺乳動物、昆蟲、植物、酵母菌、及細菌，而且來自此等來源的合適啟動子係輕易可得或可合成製造（基於公開取得的序列，例如，來自寄存庫(depository)諸如ATCC以及其他商業或個別來源）。啟動子可係單向（亦即，在一個方向上起始轉錄）或雙向（亦即，在3'或5'方向上起始轉錄）。啟動子之非限制性實例包括（例如）T7細菌表現系統、pBAD (araA)細菌表現系統、巨細胞病毒(CMV)啟動子、SV40啟動子、及RSV啟動子。可誘導型啟動子包括例如Tet系統（美國專利第5,464,758號及第5,814,618號）、蛻皮激素(Ecdysone)可誘導型系統(No et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93: 3346-3351 (1996))、T-REX™

系統(Invitrogen, Carlsbad, CA)、LACSWITCH™系統(Stratagene, San Diego, CA)、及Cre-ERT坦模司芬(tamoxifen)可誘導型重組酶系統（Indra et al., Nuc. Acid. Res., 27: 4324- 4327 (1999)；Nuc. Acid. Res., 28: e99 (2000)；美國專利第7,112,715號；及Kramer & Fussenegger, Methods Mol. Biol, 308: 123-144 (2005)）。

【0052】 如本文中所使用之用語「增強子(enhancer)」係指一種DNA序列，其增加例如其可操作地連接之核酸序列的轉錄。

【0053】 增強子可位於離核酸序列之編碼區許多千鹼基處，而可介導調節因子的結合、DNA甲基化的模式、或DNA結構的變化。來自各種不同來源之大量增強子在所屬技術領域中係熟知的，而以選殖多核苷酸（來自例如寄存庫諸如ATCC以及其他商業或個別來源）或於該選殖多核苷酸內取得。許多包含啟動子（諸如常用的CMV啟動子）之多核苷酸亦包含增強子序列。增強子可位於編碼序列的下游、內部、或下游。用語「Ig增強子(Ig enhancer)」係指自定位於免疫球蛋白(Ig)位點內之增強子區衍生的增強子元件，此類增強子包括例如重鏈(μ) 5’增強子、輕鏈(κ) 5’增強子、κ及μ內含子增強子、及3’增強子（通常參見Paul W.E. (ed), Fundamental Immunology, 3rd Edition, Raven Press, New York (1993), pages 353-363；及美國專利第5,885,827號）。

【0054】 載體亦可包含「選擇性標記基因(selectable marker gene)」。如本文中所使用，用語「選擇性標記基因(selectable marker gene)」係指一種核酸序列，其在對應的選擇劑存在下，允許表現該核酸序列之細胞經過針對其之特異性選擇。合適的選擇性標記基因在所屬技術領域中係已知的，且係描述於例如國際專利申請公開案WO 1992/08796及WO 1994/28143；Wigler et al., Proc.

Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3567 (1980)；O'Hare et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1527 (1981)；Mulligan & Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 2072 (1981)；Colberre-Garapin et al., J. Mol. Biol., 150: 1 (1981)；Santerre et al., Gene, 30: 147 (1984)；Kent et al., Science, 237: 901-903 (1987)；Wigler et al., Cell, IP. 223 (1977)；Szybalska & Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026 (1962)；Lowy et al., Cell, 22: 817 (1980)；及美國專利第5,122,464號及第5,770,359號。

【0055】 在一些實施例中，載體係「游離型表現載體(episomal expression vector)」或「游離基因體(episome)」，其能夠在宿主細胞中複製，並在適當選擇壓力存在下持續在該宿主細胞內以染色體外DNA區段存在（參見例如Conese et al., Gene Therapy, 11: 1735-1742 (2004)）。代表性市售可得的游離型表現載體包括但不限於：游離型質體，其利用艾司坦-巴爾核抗原1 (Epstein Barr Nuclear Antigen 1, EBNA1)與艾司坦-巴爾病毒(EBV)複製起點(oriP)。載體pREP4、pCEP4、pREP7、及pcDNA3.1（來自Invitrogen (Carlsbad, CA)）及pB -CMV（來自Stratagene (La Jolla, CA)）代表游離型載體之非限制性實例，該等游離型載體使用T抗原與SV40複製起點（代替EBNAl與oriP）。

【0056】 其他合適的載體包括整合型表現載體，其可隨機整合於宿主細胞的DNA中，或者可包括重組部位以使得表現載體與宿主細胞染色體之間能夠進行特定重組。此類整合型表現載體可利用宿主細胞染色體之內源性表現控制序列來實現所欲蛋白質的表現。以位點特異性(site specific)方式整合的載體之實例包括（例如）下列之組分：來自Invitrogen (Carlsbad, CA)的flp-in系統（例如，pcDNA™5/FRT）或cre-lox系統，諸如可發現於來自Stratagene (La Jolla, CA)的pExchange-6核心載體。隨機整合於宿主細胞染色體的載體之實例包括

（例如）來自Invitrogen (Carlsbad, CA)的pcDNA3.1（當在T抗原不存在下引入時）、及來自Promega (Madison, WI)的pCI或pFNI OA (ACT) FLEXI™。

【0057】 亦可使用病毒載體。代表性病毒表現載體包括但不限於基於腺病毒之載體（例如，可購自Crucell, Inc. (Leiden, The Netherlands)的基於腺病毒之Per.C6系統）、基於慢病毒之載體（例如，來自Life Technologies (Carlsbad, CA)的基於慢病毒之pLPl）、及反轉錄病毒載體（例如，來自Stratagene (La Jolla, CA)的pFB-ERV加上pCFB-EGSH）。在較佳實施例中，病毒載體係慢病毒載體。

【0058】 可將包含編碼CAR之本發明核酸的載體，引入能夠從而表現所編碼CAR的宿主細胞中，該等宿主細胞包括任何合適的原核或真核細胞。較佳宿主細胞係符合下列條件者：可容易且可靠地生長；具有合理的快速生長速率；具有表徵良好的表現系統；及可容易且有效率地轉形或轉染。

【0059】 如本文中所使用，用語「宿主細胞(host cell)」係指可含有表現載體之任何類型的細胞。宿主細胞可係真核細胞（例如植物、動物、真菌、或藻類）或可係原核細胞（例如細菌或原生動物）。宿主細胞可係經培養之細胞或初代細胞，即直接自生物（例如人類）單離。宿主細胞可係貼附性細胞或懸浮細胞（即在懸浮液中生長之細胞）。合適的宿主細胞在所屬技術領域中係已知的，並包括例如DH5a大腸桿菌細胞、中國倉鼠卵巢細胞、猴VERO細胞、COS細胞、HEK293細胞、及類似者。在一較佳實施例中，宿主細胞係HEK 293細胞。在一些實施例中，HEK 293細胞係衍生自ATCC SD-3515系。在一些實施例中，HEK 293細胞係衍生自IU-VPF MCB系。在一些實施例中，HEK 293細胞係衍生自IU-VPF MWCB系。出於擴增或複製重組表現載體之目的，宿

主細胞可係原核細胞，例如DH5a細胞。出於產生重組CAR之目的，宿主細胞可係哺乳動物細胞。宿主細胞較佳地係人類細胞。宿主細胞可屬於任何細胞類型，可源自於任何類型的組織，且可處於任何發展階段。在一個實施例中，宿主細胞可係周邊血液淋巴球(PBL)、周邊血液單核細胞(PBMC)、或自然殺手(NK)。較佳的是，宿主細胞係自然殺手(NK)細胞。更佳的是，宿主細胞係T細胞。用於選擇合適哺乳動物宿主細胞之方法，以及用於細胞轉形、培養、擴增、篩選、及純化之方法，在所屬技術領域中係已知的。

【0060】　本發明提供一種經單離宿主細胞，其表現編碼本文所述CAR之本發明核酸序列。在一個實施例中，目標細胞係T細胞。本發明之T細胞可係任何T細胞、諸如經培養T細胞（例如初代T細胞）、或來自經培養之T細胞系的T細胞、或獲自哺乳動物之T細胞。若獲自哺乳動物，則T細胞可獲自許多來源，包括但不限於血液、骨髓、淋巴結、胸腺、或其他組織或流體。T細胞亦可經富集或純化。T細胞較佳地係人類T細胞（例如自人類單離出）。T細胞可處於任何發展階段，其包括但不限於CD4+/CD8+雙陽性T細胞、CD4+輔助T細胞（例如，Th、及Th2細胞）、CD8+ T細胞（例如，細胞毒性T細胞）、腫瘤浸潤細胞、記憶T細胞、初始(naive) T細胞、及類似者。在一個實施例中，T細胞係CD8+ T細胞或CD4+ T細胞。T細胞系可購自例如美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)及德國微生物及細胞培養物保藏中心(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, DSMZ)，且包括例如Jurkat細胞(ATCC TIB- 152)、Sup-Tl細胞(ATCC CRL-1942)、RPMI 8402細胞(DSMZ ACC-290)、Karpas 45細胞(DSMZ ACC-545)、及其衍生物。

【0061】 在另一實施例中，宿主細胞係自然殺手(NK)細胞。NK細胞係細胞毒性淋巴球類型，其在先天性免疫系統中發揮作用。NK細胞係定義為大顆粒淋巴球，並構成分化自普通淋巴樣前驅細胞（其亦產生B淋巴球及T淋巴球）的第三種細胞（參見例如Immunobiology, 5th ed., Janeway et al., eds., Garland Publishing, New York, NY (2001)）。NK細胞在骨髓、淋巴結、脾臟、扁桃腺、及胸腺中分化並成熟。在成熟之後，NK細胞以具有特殊細胞毒性顆粒之大淋巴球進入循環中。NK細胞能夠辨識並殺滅一些異常細胞，諸如例如一些腫瘤細胞及病毒感染之細胞，且被認為在對抗胞內病原體之先天性免疫防禦中係重要的。如上關於T細胞所述，NK細胞可係任何NK細胞，諸如經培養之NK細胞（例如初代NK細胞）、或來自經培養之NK細胞系的NK細胞、或獲自哺乳動物之NK細胞。若獲自哺乳動物，則NK細胞可獲自許多來源，包括但不限於血液、骨髓、淋巴結、胸腺、或其他組織或流體。NK細胞亦可經富集或純化。NK細胞較佳地係人類NK細胞（例如自人類單離出）。NK細胞系可購自例如美國典型培養物保藏中心(ATCC, Manassas, VA)，且包括例如NK-92細胞(ATCC CRL-2407)、NK92MI細胞(ATCC CRL-2408)、及其衍生物。

【0062】 本發明編碼CAR之核酸序列可藉由「轉染(transfection)」、「轉形(transformation)」、或「轉導(transduction)」引入細胞中。如本文中所使用，「轉染(transfection)」、「轉形(transformation)」、或「轉導(transduction)」係指藉由使用物理或化學方法將一或多種外源性多核苷酸引入宿主細胞中。許多轉染技術在所屬技術領域中係已知的，並包括例如磷酸鈣DNA共沉澱（參見例如Murray E.J. (ed.), Methods in Molecular Biology, Vol. 7, Gene Transfer and Expression Protocols, Humana Press (1991)）；DEAE-右旋糖

酐；電穿孔；陽離子脂質體介導之轉染；鎢粒子促進之微粒子轟擊(Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990))；及磷酸鍶DNA共沉澱(Brash et al., Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987))。在傳染性粒子在適合的包裝細胞(packaging cell)（其中許多為市售可得的）中生長之後，可將噬菌體或病毒載體引入宿主細胞中。

嵌合抗原受體

【0063】 國際專利公開案第WO 2018/028647號之全文係以引用方式併入本文中。美國專利公開案第2018/0230225號之全文係以引用方式併入本文中。

【0064】 本揭露提供用表現嵌合抗原受體(CAR)之細胞治療對象之方法。CAR包含胞外抗原結合域，該胞外抗原結合域包含一或多個單域抗體。在各種實施例中，有提供一種靶向BCMA之CAR（在本文中亦稱為「BCMA CAR」），其包含包含下列之多肽：(a)胞外抗原結合域，其包含抗BCMA VHH；b)跨膜域；及c)胞內信號傳導域。在一些實施例中，該抗BCMA VHH係駱駝科的、嵌合的、人類的、或人源化的。在一些實施例中，該胞內信號傳導域包含免疫效應細胞（諸如T細胞）之初級胞內信號傳導域。在一些實施例中，初級胞內信號傳導域係衍生自CD4。在一些實施例中，初級胞內信號傳導域係衍生自CD3ζ。在一些實施例中，胞內信號傳導域包含共刺激信號傳導域。在一些實施例中，共刺激信號傳導域係衍生自選自由下列所組成之群組之共刺激分子：CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83的配體、及其組合。在某些實施例中，跨膜域係衍生自CD137。

【0065】 在一些實施例中，BCMA CAR進一步包含鉸鏈域（諸如CD8α鉸鏈域），該鉸鏈域係位於該胞外抗原結合域之C端與該跨膜域之N端之間。在一些實施例中，BCMA CAR進一步包含位於該多肽之N端處的信號肽（諸如CD8α信號肽）。在一些實施例中，多肽包含（自N端至C端）：CD8α信號肽、胞外抗原結合域、CD8α鉸鏈域、CD28跨膜域、衍生自CD28之第一共刺激信號傳導域、衍生自CD137之第二共刺激信號傳導域、及衍生自CD4之初級胞內信號傳導域。在一些實施例中，多肽包含（自N端至C端）：CD8α信號肽、胞外抗原結合域、CD8α鉸鏈域、CD8α跨膜域、衍生自CD137之第二共刺激信號傳導域、及衍生自CD3ζ之初級胞內信號傳導域。在一些實施例中，BCMA CAR具單特異性。在一些實施例中，BCMA CAR係單價的。

【0066】 本申請案亦提供具有二或更多個（包括但不限於2、3、4、5、6、或更多個中任一者）結合部分之CAR，該等二或更多個結合部分特異性結合至抗原，諸如BCMA。在一些實施例中，一或多個結合部分係抗原結合片段。在一些實施例中，一或多個結合部分包含單域抗體。

【0067】 在一些實施例中，CAR係多價（諸如二價、三價、或具較高價數）CAR，其包含包含下列之多肽：(a)胞外抗原結合域，其包含複數個（諸如至少約2、3、4、5、6、或更多個中任一者）特異性結合至抗原（諸如腫瘤抗原）的結合部分；b)跨膜域；及c)胞內信號傳導域。

【0068】 在一些實施例中，結合部分（諸如VHH，其包括複數個VHH、或第一VHH及/或第二VHH）係駱駝科的、嵌合的、人類的、或人源化的。在一些實施例中，結合部分或VHH係經由肽鍵或肽連接子彼此連接。在一些實施

例中，各肽連接子係不多於約50個（諸如不多於約35、25、20、15、10、或5個中任一者）胺基酸長。

【0069】　在一些實施例中，CAR進一步包含鉸鏈域（諸如CD8α鉸鏈域），該鉸鏈域係位於胞外抗原結合域之C端與跨膜域之N端之間。在一些實施例中，CAR進一步包含位於多肽之N端處的信號肽（諸如CD8α信號肽）。

【0070】　不希望受理論束縛，多價的CAR、或所包含之胞外抗原結合域包含第一BCMA結合部分及第二BCMA結合部分的該等CAR，可特別適合用於經由不同抗原結合部位的增效結合來靶向多聚體抗原、或用於增強對抗原的結合親和力或親合力。經改善的親合力可允許顯著降低達成治療效果所需的CAR-T細胞劑量，諸如劑量範圍為每公斤對象質量4.0×10^4至1.0×10^6個CAR-T細胞、或3.0×10^6至1.0×10^8個總CAR-T表現性細胞。單價CAR（諸如bb2121）可能需要以此等量的5至10倍來給藥，以達成可相比的效果。在各種實施例中，降低的劑量範圍可供CAR-T療法顯著減少細胞介素釋放症候群(CRS)、以及其他潛在的危險副作用。

【0071】　在本文所述之CAR中，各種結合部分（例如，包含第一BCMA結合部分及第二BCMA結合部分之胞外抗原結合域）可經由肽連接子彼此連接。在一些實施例中，結合部分（諸如VHH）係彼此直接連接，而不用任何肽連接子。連接不同結合部分（諸如VHH）的肽連接子可係相同或不同。CAR的不同結構域亦可經由肽連接子彼此連接。

【0072】　本文所述之CAR中的肽連接子可為任何合適長度。在一些實施例中，肽連接子係至少約下列中任一者：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、75、

100、或更多個胺基酸長。在一些實施例中，肽連接子係不多於約下列中任一者：100、75、50、40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、或更少個胺基酸長。在一些實施例中，肽連接子的長度係下列中任一者：約1個胺基酸至約10個胺基酸、約1個胺基酸至約20個胺基酸、約1個胺基酸至約30個胺基酸、約5個胺基酸至約15個胺基酸、約10個胺基酸至約25個胺基酸、約5個胺基酸至約30個胺基酸、約10個胺基酸至約30個胺基酸長、約30個胺基酸至約50個胺基酸、約50個胺基酸至約100個胺基酸、或約1個胺基酸至約100個胺基酸。

【0073】 本申請案之CAR包含跨膜域，該跨膜域可直接或間接連接至胞外抗原結合域。

【0074】 CAR可包含T細胞活化部分。T細胞活化部分可係自任何合適分子衍生或獲得的任何合適部分。在一個實施例中，例如，T細胞活化部分包含跨膜域。跨膜域可係自所屬技術領域中任何已知分子衍生或獲得的任何跨膜域。例如，跨膜域可自CD8a分子或CD28分子獲得或衍生。CD8係一種跨膜醣蛋白，其作為T細胞受體(TCR)的輔受體，而且主要表現於細胞毒性T細胞之表面上。最常見的CD8形式以由CD8a及CD8P鏈構成之二聚體存在。CD28係表現於T細胞上，而且提供T細胞活化所需之共刺激信號。CD28係CD80 (B7.1)及CD86 (B7.2)的受體。在一較佳實施例中，CD8a及CD28係人類的。

【0075】 除了跨膜域外，T細胞活化部分進一步包含胞內（胞質）T細胞信號傳導域。胞內T細胞信號傳導域可自下列獲得或衍生：CD28分子、CD3ζ分子或其經修飾版本、人類Fc受體γ (FcRy)鏈、CD27分子、OX40分子、4-1BB分子、或所屬技術領域中已知的其他胞內信號傳導分子。如上文所討論，

CD28係在T細胞共刺激中重要的T細胞標記。CD3ζ與TCR相連以產生信號，並含有免疫受體酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)。4-1BB（亦稱為CD137）傳輸強共刺激信號至T細胞，促進分化並增強T淋巴球之長期存活率。在一較佳實施例中，CD28、CD3ζ、4- IBB、OX40、及CD27係人類的。

【0076】　由本發明核酸序列所編碼的CAR之T細胞活化域可以任何組合包含前述跨膜域中任一者、及前述胞內T細胞信號傳導域中任一或多者。例如，本發明核酸序列可編碼包含下列之CAR：CD28跨膜域；及CD28及CD3ζ之胞內T細胞信號傳導域。替代地，例如，本發明核酸序列可編碼包含下列之CAR：CD8a跨膜域；及CD28、CD3ζ、Fc受體γ (FcRy)鏈、及/或4-1 BB之胞內T細胞信號傳導域。

【0077】　在一些實施例中，該第一BCMA結合部分及/或該第二BCMA結合部分係抗BCMA VHH。在一些實施例中，該第一BCMA結合部分係第一抗BCMA VHH，且該第二BCMA結合部分係第二抗BCMA VHH。在某些實施例中，第一BCMA結合部分包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列。在某些實施例中，第一BCMA結合部分包含由SEQ ID NO:10之核酸序列所編碼之多肽。

【0078】　在某些實施例中，第二BCMA結合部分包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列。在某些實施例中，第二BCMA結合部分包含由SEQ ID NO:12之核酸序列所編碼之多肽。

【0079】　在一些實施例中，該第一BCMA結合部分及該第二BCMA結合部分係經由肽連接子彼此連接。在某些實施例中，肽連接子包含SEQ ID NO: 3

之胺基酸序列。在某些實施例中，肽連接子包含由SEQ ID NO:11之核酸序列所編碼之多肽。

【0080】 在一些實施例中，該CAR多肽進一步包含位於該多肽之N端處的信號肽。在一些實施例中，該信號肽係衍生自CD8α。在某些實施例中，信號肽包含

SEQ ID NO:1之胺基酸序列。在某些實施例中，信號肽包含由SEQ ID NO:9之核酸序列所編碼之多肽。

【0081】 在某些實施例中，跨膜域包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。在某些實施例中，跨膜域包含由SEQ ID NO:14之核酸序列所編碼之多肽。

【0082】 在一些實施例中，該胞內信號傳導域包含免疫效應細胞之初級胞內信號傳導域。在一些實施例中，該胞內信號傳導域係衍生自CD3ζ。在一些實施例中，該胞內信號傳導域包含一或多個共刺激信號傳導域。在某些實施例中，胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列。

【0083】 在某些實施例中，胞內信號傳導域包含由SEQ ID NO:16之核酸序列所編碼之多肽。在某些實施例中，胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。在某些實施例中，胞內信號傳導域包含由SEQ ID NO:15之核酸序列所編碼之多肽。

【0084】 在一些實施例中，該CAR多肽進一步包含鉸鏈域，該鉸鏈域係位於該胞外抗原結合域之C端與該跨膜域之N端之間。在某些實施例中，鉸鏈域包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。在某些實施例中，鉸鏈域包含由SEQ ID NO:13之核酸序列所編碼之多肽。

【0085】 在一個實施例中，CAR包含下列之一或多者、或全部：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、及SEQ ID NO:8。在一個態樣中，CAR包含SEQ ID NO:17。在一個實施例中，CAR包含由下列之一或多者、或全部之核酸序列所編碼之多肽：SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、及SEQ ID NO:16。在一個態樣中，CAR包含SEQ ID NO:17。

免疫效應細胞組成物

【0086】 「免疫效應細胞(immune effector cell)」係可進行免疫效應功能的免疫細胞。在一些實施例中，免疫效應細胞表現至少FcγRIII，並進行ADCC效應功能。介導ADCC的免疫效應細胞之實例包括周邊血液單核細胞(PBMC)、自然殺手(NK)細胞、單核球、細胞毒性T細胞、嗜中性白血球、及嗜酸性白血球。在一些實施例中，免疫效應細胞係T細胞。在一些實施例中，T細胞係自體T細胞。在一些實施例中，T細胞係同種異體T細胞。在一些實施例中，T細胞係CD4+/CD8-、CD4-/CD8+、CD4+/CD8+、CD4-/CD8-、或其組合。在一些實施例中，在表現CAR並結合至目標細胞（諸如CD20+或CD19+腫瘤細胞）時，T細胞產生IL-2、TFN、及/或TNF。在一些實施例中，在表現CAR並結合至目標細胞時，CD8+ T細胞裂解抗原特異性目標細胞。

【0087】 用於將載體引入免疫效應細胞之生物方法包括使用DNA載體及RNA載體。在用於將基因插入哺乳動物（例如，人類細胞）上，病毒載體已經變成最廣泛使用的方法。用於將載體引入免疫效應細胞之化學構件包括膠態分

散液系統，諸如巨分子複合物、奈米膠囊、微球、珠粒、及基於脂質之系統（包括油水型乳液、微胞、混合微胞、及脂質體）。用於作為體外遞送媒劑之例示性膠態系統係脂質體（例如，人工膜囊泡）。

【0088】 本文提供包含3.0×10^7至1.0×10^8個CAR-T細胞之劑型，該等CAR-T細胞包含CAR，該CAR包含包含下列之多肽：(a)胞外抗原結合域，其包含特異性結合至BCMA之第一表位的第一BCMA結合部分、及特異性結合至BCMA之第二表位的第二BCMA結合部分；b)跨膜域；及(c)胞內信號傳導域，其中該第一表位及該第二表位係不同的。在某些實施例中，劑型包含3.0×10^7至4.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含3.5×10^7至4.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含4.0×10^7至5.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含4.5×10^7至5.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含5.0×10^7至6.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含5.5×10^7至6.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含6.0×10^7至7.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含6.5×10^7至7.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含7.0×10^7至8.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含7.5×10^7至8.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含8.0×10^7至9.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含8.5×10^7至9.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含9.0×10^7至1.0×10^8個CAR-T細胞。

【0089】 在一些實施例中，有提供包含3.0×10^7至1.0×10^8個經工程改造之免疫效應細胞（諸如T細胞）之劑型，該等經工程改造之免疫效應細胞包含CAR，該CAR包含包含下列之多肽：(a)胞外抗原結合域，其包含特異性結合至BCMA之第一表位的第一抗BCMA VHH、及特異性結合至BCMA之第二表位的

第二抗BCMA VHH；b)跨膜域；及(c)胞內信號傳導域，其中該第一表位及該第二表位係不同的。在某些實施例中，劑型包含3.0×10^7至4.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含3.5×10^7至4.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含4.0×10^7至5.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含4.5×10^7至5.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含5.0×10^7至6.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含5.5×10^7至6.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含6.0×10^7至7.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含6.5×10^7至7.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含7.0×10^7至8.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含7.5×10^7至8.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含8.0×10^7至9.0×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含8.5×10^7至9.5×10^7個CAR-T細胞。在某些實施例中，劑型包含9.0×10^7至1.0×10^8個CAR-T細胞。

【0090】 在一些實施例中，本文所述之CAR-T劑型之細胞群包含例如在各種分化階段下的T細胞或T細胞群。T細胞分化之階段包括初始T細胞、幹中央記憶T細胞(stem central memory T cell)、中央記憶T細胞、效應記憶T細胞、及末端效應T細胞（自最低度至最高度分化）。抗原暴露後，初始T細胞增生並分化成記憶T細胞（例如，幹中央記憶T細胞及中央記憶T細胞），接著分化成效應記憶T細胞。在接收適當T細胞受體、共刺激、及發炎性信號時，記憶T細胞進一步分化成末端效應T細胞。參見例如Restifo. Blood. 124.4(2014):476-77；及Joshi et al. J. Immunol. 180.3(2008):1309-15。

【0091】 初始T細胞可具有以下細胞表面標記表現模式：CCR7+、CD62L+、CD45RO−、CD95−。幹中央記憶T細胞(stem central memory T cell,

Tscm)可具有以下細胞表面標記表現模式：CCR7+、CD62L+、CD45RO−、CD95+。中央記憶T細胞(central memory T cell, Tcm)可具有以下細胞表面標記表現模式：CCR7+、CD62L+、CD45RO+、CD95+。效應記憶T細胞(effector memory T cell, Tem)可具有以下細胞表面標記表現模式：CCR7−、CD62L−、CD45RO+、CD95+。末端效應T細胞(terminal effector T cell, Teff)可具有以下細胞表面標記表現模式：CCR7−、CD62L−、CD45RO−、CD95+。參見例如Gattinoni et al. Nat. Med. 17(2011):1290-7；及Flynn et al. Clin. Translat. Immunol. 3(2014):e20。

醫藥組成物及配方

【0092】　本申請案進一步提供醫藥組成物，其包含本揭露之抗BCMA抗體中任一者、或包含如本文所述之CAR（諸如BCMA CAR）中任一者之經工程改造之免疫效應細胞中任一者、及醫藥上可接受之載劑。醫藥組成物可藉由以下方式製備：以冷凍乾燥配方或水溶液的形式，將本文所述之任何免疫效應細胞（具有所欲純度），與可任選的醫藥上可接受之載劑、賦形劑、或穩定劑混合(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))。在某些實施例中，CAR-T細胞之醫藥組成物進一步包含選自二甲亞碸或右旋糖酐40之賦形劑。

【0093】　本文所述之組成物可以包含一或多種載體之醫藥組成物之一部分投予。載體之選擇將部分取決於特定發明核酸序列、載體、或表現CAR之宿主細胞，以及用於投予發明核酸序列、載體、或表現CAR之宿主細胞之特定方法。因此，本發明之醫藥組成物有各種合適的配方。例如，醫藥組成物可含有

防腐劑。合適的防腐劑可包括例如對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉、及氯化烷基二甲基苄基銨。可任選地可使用二或更多種防腐劑之混合物。以總組成物重量計，防腐劑或其混合物一般以約0.0001%至約2%的量存在。

【0094】 此外，在組成物中可使用緩衝劑。合適的緩衝劑包括（例如）檸檬酸、檸檬酸鈉、磷酸、磷酸鉀，以及各種其他酸及鹽。可任選地可使用二或更多種緩衝劑之混合物。以總組成物重量計，緩衝劑或其混合物一般以約0.001%至約4%的量存在。

【0095】 可將包含本發明編碼CAR的核酸序列之組成物、或表現CAR之宿主細胞配製成為包合物(inclusion complex)（諸如環糊精包合物）、或脂質體。脂質體可用來靶向宿主細胞（例如T細胞或NK細胞）或本發明核酸序於特定組織。脂質體亦可用於增加本發明核酸序列之半衰期。許多方法可用於製備脂質體，諸如描述於下列者：例如，Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980)；及美國專利第4,235,871號；第4,501,728號；第4,837,028號；及第5,019,369號。組成物可採用延時釋放(time-released)、延緩釋放(delayed release)、及持續釋放(sustained release)遞送系統，使得本發明組成物之遞送在待治療部位之敏化前發生，且有足夠的時間以引起待治療部位之敏化。許多類型的釋放遞送系統為所屬技術領域中具有通常知識者可得且已知的。此類系統可避免組成物之重複投予，從而增加對對象及醫師的便利性，且可特別適用於本發明之某些組成物實施例。

【0096】 在某些實施例中，CAR-T細胞係以下列之劑量配製：約1.0×10^5至2.0×10^5個細胞/kg、1.5×10^5至2.5×10^5個細胞/kg、2.0×10^5至3.0×10^5個細胞/kg、2.5×10^5至3.5×10^5個細胞/kg、3.0×10^5至4.0×10^5個細胞/kg、$3.5 \times$

10^5至4.5 × 10^5個細胞/kg、4.0 × 10^5至5.0 × 10^5個細胞/kg、4.5 × 10^5至5.5 × 10^5個細胞/kg、5.0 × 10^5至6.0 × 10^5個細胞/kg、5.5 × 10^5至6.5 × 10^5個細胞/kg、6.0 × 10^5至7.0 × 10^5個細胞/kg、6.5 × 10^5至7.5 × 10^5個細胞/kg、7.0 × 10^5至8.0 × 10^5個細胞/kg、7.5 × 10^5至8.5 × 10^5個細胞/kg、8.0 × 10^5至9.0 × 10^5個細胞/kg、8.5 × 10^5至9.5 × 10^5個細胞/kg、9.0 × 10^5至1.0 × 10^6個細胞/kg。在一較佳實施例中，劑量係以大約0.75 × 10^6個細胞/kg配製。在某些實施例中，CAR-T細胞係以每個對象小於1.0 × 10^8個細胞之劑量配製。

治療方法

【0097】　本申請案係進一步關於用於細胞免疫療法之方法及組成物。在一些實施例中，細胞免疫療法係用於治療對象的癌症，該癌症包括但不限於血液惡性疾病及實體腫瘤。在一些實施例中，對象為人類。該等方法適用於治療成年及兒童群（包括所有年齡子集），而且可用於作為治療的任何線（包括第一線或後續線）。

【0098】　可在治療癌症的方法中，使用本文所述之任何抗BCMA VHH、CAR、及經工程改造之免疫效應細胞（諸如CAR-T細胞）。

【0099】　在某些實施例中，CAR-T細胞係以下列之劑量投予：約1.0 × 10^5至2.0 × 10^5個細胞/kg、1.5 × 10^5至2.5 × 10^5個細胞/kg、2.0 × 10^5至3.0 × 10^5個細胞/kg、2.5 × 10^5至3.5 × 10^5個細胞/kg、3.0 × 10^5至4.0 × 10^5個細胞/kg、3.5 × 10^5至4.5 × 10^5個細胞/kg、4.0 × 10^5至5.0 × 10^5個細胞/kg、4.5 × 10^5至5.5 × 10^5個細胞/kg、5.0 × 10^5至6.0 × 10^5個細胞/kg、5.5 × 10^5至6.5 × 10^5個細胞/kg、6.0 × 10^5至7.0 × 10^5個細胞/kg、6.5 × 10^5至7.5 × 10^5個細胞/kg、7.0 × 10^5至8.0 × 10^5個

細胞/kg、7.5×10^5至8.5×10^5個細胞/kg、8.0×10^5至9.0×10^5個細胞/kg、8.5×10^5至9.5×10^5個細胞/kg、9.0×10^5至1.0×10^6個細胞/kg、1.0×10^6至2.0×10^6個細胞/kg、1.5×10^6至2.5×10^6個細胞/kg、2.0×10^6至3.0×10^6個細胞/kg、2.5×10^6至3.5×10^6個細胞/kg、3.0×10^6至4.0×10^6個細胞/kg、3.5×10^6至4.5×10^6個細胞/kg、4.0×10^6至5.0×10^6個細胞/kg、4.5×10^6至5.5×10^6個細胞/kg、或5.0×10^6至6.0×10^6個細胞/kg。在一較佳實施例中，劑量包含大約0.75×10^6個細胞/kg。在某些實施例中，CAR-T細胞係以每個對象約1.0×10^8個細胞之劑量投予。

【0100】 在某些實施例中，CAR-T細胞係以每個對象小於1.0×10^8個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約3.0至4.0×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約3.5至4.5×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約4.0至5.0×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約4.5至5.5×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約5.0至6.0×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約5.5至6.5×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約6.0至7.0×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約6.5至7.5×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約7.0至8.0×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約7.5至8.5×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約8.0至9.0×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約8.5至9.5×10^7個細胞之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約9.0×10^7至1.0×10^8個細胞之劑量投予。

【0101】 在某些實施例中，CAR-T細胞係以約0.693 × 10^6個CAR陽性存活T細胞/kg之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約0.52 × 10^6個CAR陽性存活T細胞/kg之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約0.94 × 10^6個CAR陽性存活T細胞/kg之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約0.709 × 10^6個CAR陽性存活T細胞/kg之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約0.51 × 10^6個CAR陽性存活T細胞/kg之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以約0.95 × 10^6個CAR陽性存活T細胞/kg之劑量投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係在門診患者環境中投予。

【0102】 在某些實施例中，CAR-T細胞（例如，在任何前述劑量下）係以一或多次靜脈內輸注投予。在某些實施例中，CAR-T細胞係以單次靜脈內輸注投予。在某些實施例中，單次靜脈內輸注係使用單袋的CAR-T細胞投予。在某些實施例中，單袋的CAR-T細胞的投予係在該單袋的CAR-T細胞解凍後不晚於三小時完成。在某些實施例中，單次靜脈內輸注係使用兩袋的CAR-T細胞投予。在某些實施例中，兩袋之各者的CAR-T細胞的投予係在該等兩袋之該各者的CAR-T細胞解凍後不晚於三小時完成。

【0103】 在某些實施例中，自初始血球分離(apheresis)以來至CAR-T細胞投予的時間係小於41、47、54、61、68、75、82、89、96、103、110、117、124、131、138、145、152、159、166、或167天。在某些實施例中，自初始血球分離以來至CAR-T細胞投予的時間係大於41、47、54、61、68、75、82、89、96、103、110、117、124、131、138、145、152、159、166、或167天。

【0104】 在某些實施例中，淋巴球清除方案早於CAR-T細胞投予。在某些實施例中，淋巴球清除方案包含投予環磷醯胺及/或投予氟達拉濱。在某些實施例中，淋巴球清除方案係經靜脈內投予。在某些實施例中，淋巴球清除方案早於CAR-T細胞投予5至7天。在某些實施例中，淋巴球清除方案包含在CAR-T細胞投予前5至7天靜脈內投予環磷醯胺及氟達拉濱。在某些實施例中，淋巴球清除方案包含以300 mg/m^2靜脈內投予的環磷醯胺。在某些實施例中，淋巴球清除方案包含以30 mg/m^2靜脈內投予的氟達拉濱。

【0105】 在某些實施例中，用CAR-T細胞治療的方法進一步包含在體內不會顯著降低CAR-T細胞擴增下，於CAR-T細胞投予的3天內治療該對象的細胞介素釋放症候群(CRS)。在某些實施例中，CRS治療包含投予對象IL-6R抑制劑。在某些實施例中，IL-6R抑制劑係抗體。在某些實施例中，IL-6R抑制劑藉由結合IL-6R之胞外域來抑制該IL-6R。在某些實施例中，IL-6R抑制劑預防IL-6與IL-6R結合。在某些實施例中，IL-6R抑制劑係托珠單抗。

【0106】 在某些實施例中，用CAR-T細胞治療的方法進一步包含：在CAR-T細胞投予前至多1小時，用預輸注藥物來治療對象，該預輸注藥物包含解熱劑及抗組織胺。在某些實施例中，該解熱劑包含撲熱息痛(paracetamol)或乙醯胺酚。在某些實施例中，該解熱劑係經口服或靜脈內投予至該對象。在某些實施例中，該解熱劑係以介於650 mg與1000 mg之間的劑量投予至該對象。在某些實施例中，該抗組織胺包含苯海拉明。在某些實施例中，該抗組織胺係經口服或靜脈內投予至該對象。在某些實施例中，抗組織胺係以介於25 mg與50 mg之間的劑量、或其等效者投予。

【0107】 本文所述之方法可用於治療各種癌症，包括實體癌症(solid cancer)及液體癌症(liquid cancer)兩者。在某些實施例中，該等方法係用於治療多發性骨髓瘤。本文所述之方法可用於作為第一療法、第二療法、第三療法、或與所屬技術領域中已知的其他類型之癌症療法的組合療法，諸如化療、手術、輻射、基因療法、免疫療法、骨髓移植、幹細胞移植、標靶療法、冷療、超音波療法、光動力療法、射頻燒灼、或類似者，其係於輔助性療法或新輔助性療法中。

【0108】 在一些實施例中，癌症係多發性骨髓瘤。在一些實施例中，基於迪裡-薩蒙(Durie-Salmon)分期系統，該癌症係第I期、第II期、或第III期、及/或A期或B期多發性骨髓瘤。在一些實施例中，基於國際多發性骨髓瘤工作小組(International Myeloma Working Group, IMWG)所發表之國際分期系統，該癌症係第I期、第II期、或第III期多發性骨髓瘤。

【0109】 在某些實施例中，該對象接受了具有至少三線先前治療之先前治療。在某些實施例中，先前療法之中位線數係6。在某些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有藥劑之治療，該藥劑係蛋白酶體抑制劑(proteasomal inhibitor, PI)。PI之非限制性實例包括硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、及依沙佐米(ixazomib)。在某些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有藥劑之治療，該藥劑係免疫調節藥物(immunomodulatory drug, IMiD)。IMiD之非限制性實例包括來那度胺(lenalidomide)、沙利竇邁胺(pomalidomide)、及沙立度邁(thalidomide)。在某些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有藥劑之治療，該藥劑係皮質類固醇。皮質類固醇之非限制性實例包括地塞米松(dexamethasone)及加強體松(prednisone)。在某些實施例中，該

等至少三線先前治療包含具有藥劑之治療，該藥劑係烷化劑。在某些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有藥劑之治療，該藥劑係蒽環類藥物(anthracycline)。在某些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有藥劑之治療，該藥劑係抗CD38抗體。抗CD38抗體之非限制性實例包括達雷木單抗(daratumumab)、伊沙妥昔單抗(isatuximab)、及研究性抗體TAK-079。在某些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有藥劑之治療，該藥劑係埃羅妥珠單抗(elotuzumab)。在某些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有藥劑之治療，該藥劑係帕比司他(panobinostat)。在某些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有至少一種藥劑之治療，該至少一種藥劑包含PI、IMiD、及抗CD38抗體中之至少一者。在某些實施例中，該等至少三線先前治療包含具有至少一種藥劑之治療，該至少一種藥劑包含PI、IMiD、及烷化劑中之至少一者。在某些實施例中，該對象已在經過該等至少三線先前治療後復發。在某些實施例中，癌症對下列之一或多者、或全部為難治性：硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、依沙佐米(ixazomib)、來那度胺(lenalidomide)、沙利竇邁胺(pomalidomide)、沙立度邁(thalidomide)、地塞米松(dexamethasone)、加強體松(prednisone)、烷化劑、達雷木單抗(daratumumab)、伊沙妥昔單抗(isatuximab)、TAK-079、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、及帕比司他(panobinostat)。在某些實施例中，在經過該等至少三線先前治療後，癌症對至少兩種藥劑為難治性。在某些實施例中，該對象對其為難治性的該等至少兩種藥劑包含PI及IMiD。在某些實施例中，對象對至少三種藥劑為難治性。在某些實施例中，對象對至少四種藥劑為難治性。在某些實施例中，該等至少四線先前治療包含具有至少一種藥劑之治療，該至少一種藥劑包含PI、IMiD、抗CD38抗體、及烷化劑中之至少

一者。在某些實施例中，對象對至少五種藥劑為難治性。在某些實施例中，先前線的治療包括手術、放射療法、或自體或同種異體移植、或此類治療之任何組合。

【0110】　可使用標準投予技術，向哺乳動物投予組成物，該組成物包含表現本發明CAR編碼核酸序列之宿主細胞、或包含本發明CAR編碼核酸序列之載體，該等標準投予技術包括口服、靜脈內、腹膜內、皮下、肺部、經皮、肌內、鼻內、經頰、舌下、或栓劑投予。組成物較佳地係適用於腸胃外投予。如本文中所使用，用語「腸胃外(parenteral)」包括靜脈內、肌內、皮下、直腸、陰道、及腹膜內投予。更佳的是，使用靜脈內、腹膜內、或皮下注射的周邊全身性遞送，向哺乳動物投予組成物。最佳的是，藉由靜脈內輸注投予組成物。

【0111】　組成物（包含表現本發明CAR編碼核酸序列之宿主細胞、或包含本發明CAR編碼核酸序列之載體）可與一或多種額外治療劑（其可經共同投予至哺乳動物）一起投予。所謂「共同投予(coadministering)」意指以足夠接近的時間投予一或多種額外治療劑、及包含本發明宿主細胞或本發明載體之組成物，使得本發明之CAR可增強一或多種額外治療劑之效應，或者反之亦然。在此方面，第一次可投予包含本發明宿主細胞或本發明載體之組成物，第二次可投予一或多種額外治療劑，或者反之亦然。

【0112】　本文中所述之表現CAR之細胞及至少一種額外治療劑可以同一個組成物或以分開的組成物同時投予、或依序投予。針對依序投予，可先投予本文中所述之表現CAR之細胞，其次可投予另一種藥劑，或投予順序可顛倒。

【0113】　在一些實施例中，淋巴球清除方案先於CAR-T細胞的該輸注。在一些實施例中，該淋巴球清除方案包含投予環磷醯胺；或投予氟達拉濱。在

一些實施例中，該淋巴球清除方案係經靜脈內投予。在一些實施例中，該淋巴球清除方案早於CAR-T細胞的該輸注5至7天。在一些實施例中，該淋巴球清除方案包含在CAR-T細胞的該輸注前5至7天靜脈內投予環磷醯胺及氟達拉濱。在一些實施例中，該環磷醯胺係以300 mg/m^2靜脈內投予。在一些實施例中，該氟達拉濱係以30 mg/m^2靜脈內投予。

【0114】 在一些實施例中，在該包含CAR-T細胞的輸注前至多1小時，該對象係用預輸注藥物治療，該預輸注藥物包含解熱劑及抗組織胺。在一些實施例中，該解熱劑包含撲熱息痛(paracetamol)或乙醯胺酚。在一些實施例中，該解熱劑係經口服或靜脈內投予至該對象。在一些實施例中，該解熱劑係以介於650 mg與1000 mg之間的劑量投予至該對象。在一些實施例中，該抗組織胺包含苯海拉明。在一些實施例中，該抗組織胺係經口服或靜脈內投予至該對象。在一些實施例中，該抗組織胺係以介於25 mg與50 mg之間的劑量、或其等效者投予。

【0115】 在一些實施例中，該方法進一步包含診斷對象的細胞介素釋放症候群(CRS)。在較佳實施例中，根據美國移植及細胞治療學會(American Society of Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)（前身為美國血液與骨髓移植學會(American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT)）共識分級(consensus grading)，作出診斷。用於CRS診斷的ASTCT共識分級之非限制性彙總係提供於**表13**中。在一些實施例中，評估IL-6、IL-10、IFN-γ、C反應蛋白(CRP)、及鐵蛋白之一或多者、或全部的水平，以評估CRS。

【0116】 在一些實施例中，該方法進一步包含治療對象的細胞介素釋放症候群(CRS)。在一些實施例中，CRS治療係具有解熱劑。在一些實施例中，

CRS治療係具有抗細胞介素(anticytokine)療法。在一些實施例中，CRS治療發生於輸注後多於3天。在一些實施例中，在體內不會顯著降低CAR-T細胞擴增下，進行CRS治療。在一些實施例中，CRS治療包含向對象投予IL-6R抑制劑。在一些實施例中，IL-6R抑制劑係抗體。在一些實施例中，該抗體藉由結合IL-6R之胞外域來抑制該IL-6R。在一些實施例中，IL-6R抑制劑預防IL-6與IL-6R結合。在一些實施例中，該IL-6R抑制劑係托珠單抗。在一些實施例中，抗細胞介素療法包含投予托珠單抗。在一些實施例中，抗細胞介素療法包含投予類固醇。在一些實施例中，用於CRS之治療包含具有托珠單抗以外單株抗體的治療。在一些實施例中，托珠單抗以外抗體靶向細胞介素。在一些實施例中，托珠單抗以外抗體靶向的細胞介素係IL-1。在一些實施例中，IL-1靶向性抗體係阿那白滯素(Anakinra)。在一些實施例中，托珠單抗以外抗體靶向的細胞介素係TNFa。在一些實施例中，CRS治療包含向對象投予皮質類固醇。在一些實施例中，CRS治療包含升壓藥。在一些實施例中，CRS治療包含插管法或機械換氣法。在一些實施例中，CRS治療包含向對象投予環磷醯胺。在一些實施例中，CRS治療包含向對象投予依那西普(etanercept)。在一些實施例中，CRS治療包含向對象投予左乙拉西坦(levetiracetam)。在一些實施例中，CRS治療包含支持性照護。

【0117】　在一些實施例中，該方法進一步包含診斷對象的免疫細胞效應相關神經毒性(immune cell effector-associated neurotoxicity, ICANS)。在一些實施例中，根據美國國家癌症研究院之常見不良事件術語標準(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)的標準，作出診斷。在一些實施例中，根據NCI CTCAE標準第5.0版，作出診斷。在一

些實施例中，根據美國移植及細胞治療學會(ASTCT)共識分級系統，作出診斷。在一些實施例中，該等實施例有與ICAN一致的神經毒性。用於ICANS診斷的ASTCT共識分級系統之非限制性彙總係提供於表14中。在一些實施例中，ICANS治療包含向對象投予IL-6R抑制劑。在一些實施例中，IL-6R抑制劑係抗體。在一些實施例中，該抗體藉由結合IL-6R之胞外域來抑制該IL-6R。在一些實施例中，IL-6R抑制劑預防IL-6與IL-6R結合。在一些實施例中，該IL-6R抑制劑係托珠單抗。在一些實施例中，ICANS治療包含向對象投予IL-1抑制劑。在一些實施例中，IL-1抑制劑係抗體。在較佳實施例中，IL-1抑制抗體係阿那白滯素(Anakinra)。在一些實施例中，ICANS治療包含向對象投予皮質類固醇。在一些實施例中，ICANS治療包含向對象投予左乙拉西坦(levetiracetam)。在一些實施例中，ICANS治療包含向對象投予地塞米松(dexamethasone)。在一些實施例中，ICANS治療包含向對象投予甲基加強體松琥珀酸鈉(methylprednisone sodium succinate)。在一些實施例中，ICANS治療包含向對象投予配西汀(pethidine)。在一些實施例中，ICANS之治療包含向對象投予下列之一或多者、或全部：托珠單抗、阿那白滯素(Anakinra)、皮質類固醇、左乙拉西坦(levetiracetam)、地塞米松(dexamethasone)、甲基加強體松琥珀酸鈉(methylprednisone sodium succinate)、或配西汀(pethidine)。

【0118】　一旦向哺乳動物（例如人類）投予組成物（包含表現本發明CAR編碼核酸序列之宿主細胞、或包含本發明CAR編碼核酸序列之載體），CAR的生物活性可藉由所屬技術領域中已知的任何合適方法測量。根據本發明方法，CAR結合至多發性骨髓瘤細胞上的BCMA，而該等多發性骨髓瘤細胞會遭受破壞。可使用所屬技術領域中已知的任何合適方法（例如，ELISA及流動

式細胞測量術）來檢定CAR與BCMA（在多發性骨髓瘤細胞表面上）的結合。可使用所屬技術領域中已知的任何合適方法，諸如下列所述之細胞毒性檢定，來測量CAR破壞多發性骨髓瘤細胞的能力：例如，Kochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009)、及Herman et al. J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004)。亦可檢定某些細胞介素（諸如CD 107a、IFNy、IL-2、及TNF）的表現，來測量CAR的生物活性。

【0119】 在某些實施例中，使用基於IMWG之反應標準（係彙總於**表6**中），來評估對象對治療方法的反應。在某些實施例中，該反應可分類為嚴格完全反應(stringent complete response, sCR)。在某些實施例中，該反應可分類為完全反應(complete response, CR)，其較嚴格完全反應(sCR)差。在某些實施例中，該反應可分類為非常好的部分反應(very good partial response, VGPR)，其較完全反應(CR)差。在某些實施例中，該反應可分類為部分反應(partial response, PR)，其較非常好的部分反應(VGPR)差。在某些實施例中，該反應可分類為最小反應(minimal response, MR)，其較部分反應(PR)差。在某些實施例中，該反應可分類為疾病穩定(stable disease)，其較最小反應(MR)差。在某些實施例中，該反應可分類為疾病進展(progressive disease)，其較疾病穩定差。

【0120】 在某些實施例中，用於評估基於IMWG之反應標準的測試係血清及尿液中的骨髓瘤蛋白（M蛋白）測量、針對白蛋白校正的血清鈣、骨髓檢查、骨骼調查(skeletal survey)、及髓外漿細胞瘤記錄。

【0121】 用於血液與尿液中M蛋白測量之測試之非限制性實例對於所屬技術領域中具有通常知識者係已知的，而且包含血清定量Ig、血清蛋白電泳(serum protein electrophoresis, SPEP)、血清免疫固定電泳、血清FLC檢定、電泳

的24小時尿液M蛋白定量(24-hour urine M-protein quantitation by electrophoresis)(UPEP)、尿液免疫固定電泳、及血清β2微球蛋白。

【0122】 計算血液樣本中針對白蛋白校正之血清鈣以用於偵測高血鈣症，其所屬技術領域中具有通常知識者係已知的。鈣結合至白蛋白，而且僅未結合的（游離）鈣具生物活性；因此，必須針對異常白蛋白水平調整血清鈣水平（「校正血清鈣(corrected serum calciu)」）。

【0123】 在某些實施例中，可進行骨髓抽吸物或活檢的臨床評估，或者可進行骨髓抽吸物的生物標記評估。在某些實施例中，可進行臨床分期（形態學、細胞遺傳學，以及免疫組織化學或免疫螢光或流動式細胞測量術）。在某些實施例中，骨髓抽吸物之一部分可進行下列之免疫表型分型與監測：BCMA、CD138陽性多發性骨髓瘤中的檢查點配體表現、及T細胞上的檢查點表現。在某些實施例中，可使用骨髓抽吸物DNA的次世代定序(NGS)，在對象中監測微量殘存疾病(MRD)。骨髓抽吸物DNA的NGS對於所屬技術領域中具有通常知識者係已知的。在某些實施例中，NGS係經由clonoSeq進行。在某些實施例中，可使用基線骨髓抽吸物來定義骨髓瘤殖株，並可使用治療後樣本來評估MRD陰性。在某些實施例中，MRD陰性狀態可係基於可評估的樣本。在某些實施例中，可評估樣本係通過下列之一或多者、或全部者：校正、品質控制、及在特定靈敏度水平下可評估的細胞充分性。在一些實施例中，靈敏度水平係10^{-6}。在某些實施例中，靈敏度水平係10^{-6}，靈敏度水平係10^{-5}。在某些實施例中，靈敏度水平係10^{-4}。在某些實施例中，靈敏度水平係10^{-3}。

【0124】 在某些實施例中，可藉由以下方式來進行並評估頭顱、整體脊柱、骨盆、胸部、肱骨、股骨、以及任何其他骨之任一者或全部的骨骼調查：

X射線攝影術（「X光」）或低劑量電腦斷層掃描(CT)的診斷品質性掃描（不用IV對比劑），以上兩者對於所屬技術領域中具有通常知識者皆係已知的。在某些實施例中，在T細胞投予後及確認疾病進展前，可局部進行X光或CT掃描（無論是否有基於症狀的臨床指示）以記錄反應或進展。在某些實施例中，磁共振造影(MRI)可用於評估骨疾病，但不會取代骨骼調查。MRI對於所屬技術領域中具有通常知識者係已知的。在某些實施例中，若除了完整骨骼調查外，在篩選時使用放射性核種骨掃描，則可使用兩種方法來記錄疾病狀態。放射性核種骨掃描對於所屬技術領域中具有通常知識者係已知的。在某些實施例中，可在相同時間進行放射性核種骨掃描及完整骨骼調查。在某些實施例中，放射性核種骨掃描不可取代完整骨骼調查。在某些實施例中，若對象因骨變化而出現由疼痛症狀表現的疾病進展，則可視對象經歷的症狀而定，藉由骨骼調查或其他放射攝影來記錄疾病進展。

【0125】　在某些實施例中，可藉由臨床檢查或MRI，來記錄髓外漿細胞瘤。在某些實施例中，若對於IV對比劑使用來說沒有禁忌，則可藉由CT掃描來記錄髓外漿細胞瘤。在某些實施例中，若CT部分具有足夠的診斷品質，則可藉由正電子發射斷層攝影術(PET)與CT掃描的融合來記錄髓外漿細胞瘤。在某些實施例中，對象可每4週一次，局部進行、測量、並評估髓外疾病之可測量部位評估，直到發展出經確認的CR或有經確認的疾病進展。在某些實施例中，可每12週進行一次髓外漿細胞瘤評估。

【0126】　在某些實施例中，為了符合VGPR或PR或MR的條件，現有髓外漿細胞瘤的垂直徑之乘積之總和可分別減少了超過90%或至少50%。在某些實施例中，為了符合疾病進展的條件，現有髓外漿細胞瘤的垂直徑之乘積之總

和必須增加了至少50%，或者在短軸上>1 cm的先前病灶的最長徑必須增加了至少50%，或者必須已發展出新的漿細胞瘤。在某些實施例中，當並非所有現有髓外漿細胞瘤皆經報告時，為了符合疾病進展的條件，經報告之髓外漿細胞瘤的垂直徑之乘積之總和已增加了至少50%。在某些實施例中，若研究治療干擾免疫固定檢定，則CR可定義為根據免疫固定，與多發性骨髓瘤相關聯的原始M蛋白消失。

【0127】 在某些實施例中，以腫瘤負荷的變化，評估對象對治療方法的反應。在一些實施例中，可以副蛋白水平變化，評估腫瘤負荷的變化。在一些實施例中，該副蛋白係血清中的M蛋白。在一些實施例中，該副蛋白係血清中的M蛋白。在一些實施例中，以受影響與未受影響的游離輕鏈之間差異(difference between involved and uninvolved free light chain, dFLC)，評估腫瘤負荷的變化。在一些實施例中，在CAR-T細胞投予後大於或等於28天的中位追蹤時間，評估腫瘤負荷的變化。在一些實施例中，在CAR-T細胞投予後大於或等於1個月的中位追蹤時間，評估腫瘤負荷的變化。在一些實施例中，在CAR-T細胞投予後大於或等於3個月的中位追蹤時間，評估腫瘤負荷的變化。在一些實施例中，在CAR-T細胞投予後大於或等於6個月的中位追蹤時間，評估腫瘤負荷的變化。在一些實施例中，在CAR-T細胞投予後大於或等於9個月的中位追蹤時間，評估腫瘤負荷的變化。在一些實施例中，在CAR-T細胞投予後大於或等於12個月的中位追蹤時間，評估腫瘤負荷的變化。

【0128】 在某些實施例中，該治療方法係有效於在對象中獲得腫瘤負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於90%的對象中獲得腫瘤負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於91%的對象中獲得腫瘤

負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於92%的對象中獲得腫瘤負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於93%的對象中獲得腫瘤負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於94%的對象中獲得腫瘤負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於95%的對象中獲得腫瘤負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於96%的對象中獲得腫瘤負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於97%的對象中獲得腫瘤負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於98%的對象中獲得腫瘤負荷減少。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於99%的對象中獲得腫瘤負荷減少。在一些實施例中，該治療方法係有效於在100%的對象中獲得腫瘤負荷減少。

【0129】 在某些實施例中，該治療方法係有效於在對象中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態或維持該微量殘存疾病(MRD)狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於在對象中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於以10^{-6}的靈敏度水平在對象中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於以10^{-5}的靈敏度水平在對象中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於以10^{-4}的靈敏度水平在對象中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於以10^{-3}的靈敏度水平在對象中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得在骨髓中評估的MRD陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於維持使用可評估骨髓樣本評估的MRD陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得使用骨髓DNA評估的MRD陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得

在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於28天。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於1個月。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於3個月。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於6個月。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於9個月。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於12個月。

【0130】 在某些實施例中，該治療方法係有效於在對象中維持第一次獲得的微量殘存疾病(MRD)陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於以10^{-5}的靈敏度水平維持MRD陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於以10^{-6}的靈敏度水平在對象中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於以10^{-4}的靈敏度水平維持MRD陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於以10^{-3}的靈敏度水平維持MRD陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於維持使用骨髓樣本評估的MRD陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於維持使用可評估骨髓樣本評估的MRD陰性狀態。在某些實施例中，該治療方法係有效於維持MRD陰性狀態，係在使用骨髓DNA評估時維持。在某些實施例中，該治療方法係有效於維持在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於1個月。在某些實施例中，該治療方法係有效於維持在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於3個月。在某些實施例中，該治療方法係有效於維持在

下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於6個月。在某些實施例中，該治療方法係有效於維持在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於9個月。在某些實施例中，該治療方法係有效於維持在下列之追蹤時間評估的MRD陰性狀態：CAR-T細胞投予後大於或等於12個月。

【0131】 在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估在10^{-6}的靈敏度水平下具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估在10^{-5}的靈敏度水平下具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估在10^{-4}的靈敏度水平下具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估在10^{-3}的靈敏度水平下具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於28天的中位追蹤時間，評估具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於1個月的中位追蹤時間，評估具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於3個月的中位追蹤時間，評估具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於6個月的中位追蹤時間，評估具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於9個月的中位追蹤時間，評估具有MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療

效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於12個月的中位追蹤時間，評估具有MRD陰性狀態之對象的比例。

【0132】 在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估在10^{-6}的靈敏度水平下具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估在10^{-5}的靈敏度水平下具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估在10^{-4}的靈敏度水平下具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估在10^{-3}的靈敏度水平下具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於28天的中位追蹤時間，評估具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於1個月的中位追蹤時間，評估具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於3個月的中位追蹤時間，評估具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於6個月的中位追蹤時間，評估具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在CAR-T細胞投予後大於或等於9個月的中位追蹤時間，評估具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由在

CAR-T細胞投予後大於或等於12個月的中位追蹤時間，評估具有可評估骨髓與MRD陰性狀態之對象的比例。

【0133】 在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估具有嚴格完全反應之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估具有完全反應或更佳者之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估具有非常好的部分反應或更佳者之對象的比例。在某些實施例中，該治療方法之療效評估，係藉由評估具有部分反應或更佳者之對象的比例。在某些實施例中，使用整體反應率來評估該治療方法之療效。在一些實施例中，整體反應率係具有部分反應或更佳者之對象的比例。

【0134】 在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下獲得大於39%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下獲得大於44%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下獲得大於49%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下獲得大於54%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下獲得大於59%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下獲得大於64%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下獲得大於69%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下獲得大於74%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下獲得大於70%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有

效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下於可評估骨髓中獲得大於75%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下於可評估骨髓中獲得大於80%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下於可評估骨髓中獲得大於85%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下於可評估骨髓中獲得大於90%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下於可評估骨髓中獲得大於95%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。在某些實施例中，該方法係有效於在10^{-5}的靈敏度臨限水平下於可評估骨髓中獲得100%的微量殘存疾病(MRD)陰性率。

【0135】 在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得大於90%的整體反應率。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得大於91%的整體反應率。在某些實施例中，該方法係有效於獲得大於93%的整體反應率。在某些實施例中，該方法係有效於獲得大於95%的整體反應率。在某些實施例中，該方法係有效於獲得大於97%的整體反應率。在某些實施例中，該方法係有效於獲得大於99%的整體反應率。在一些實施例中，該方法係有效於獲得100%的整體反應率。在某些實施例中，整體反應率係在CAR-T細胞的輸注後至少6個月的中位追蹤時間評估。在某些實施例中，整體反應率係在CAR-T細胞的輸注後至少12個月的中位追蹤時間評估。

【0136】 在某些實施例中，大於70%的對象在CAR-T細胞投予後9個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於72%的對象在CAR-T細胞投予後9個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於74%的對象在CAR-T細胞投予後

9個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於76%的對象在CAR-T細胞投予後9個月對治療方法有反應。在某些實施例中，在CAR-T細胞投予後9個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於80%的對象在CAR-T細胞投予後9個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於82%的對象在CAR-T細胞投予後9個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於84%的對象在CAR-T細胞投予後9個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於86%的對象在CAR-T細胞投予後9個月對治療方法有反應。

【0137】 在某些實施例中，大於54%的反應對象在CAR-T細胞投予後12個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於58%的反應對象在CAR-T細胞投予後12個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於62%的反應對象在CAR-T細胞投予後12個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於66%的反應對象在CAR-T細胞投予後12個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於70%的反應對象在CAR-T細胞投予後12個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於74%的反應對象在CAR-T細胞投予後12個月對治療方法有反應。在某些實施例中，大於78%的反應對象在CAR-T細胞投予後12個月對治療方法有反應。

【0138】 在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得大於9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、或15個月的反應持續時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得大於12.4個月的反應持續時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得大於15.9個月的反應持續時間。

【0139】 在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得大於9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、或15個月的中位反應持續時間。在某

些實施例中，該治療方法係有效於獲得大於12.4個月的中位反應持續時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得大於15.9個月的中位反應持續時間。

【0140】 在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於60%的對象中獲得完全反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於61%的對象中獲得完全反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於62%的對象中獲得完全反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於63%的對象中獲得完全反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於64%的對象中獲得完全反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於65%的對象中獲得完全反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於66%的對象中獲得完全反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於67%的對象中獲得完全反應或更佳者。在某些實施例中，完全反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於1個月評估。在某些實施例中，完全反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於3個月評估。在某些實施例中，完全反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於6個月評估。在某些實施例中，完全反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於9個月評估。在某些實施例中，完全反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於12個月評估。在某些實施例中，完全反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於15個月評估。在某些實施例中，完全反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予大於15個月評估。

【0141】 在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於85%的對象中獲得非常好的部分反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於86%的對象中獲得非常好的部分反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法

係有效於在大於87%的對象中獲得非常好的部分反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於88%的對象中獲得非常好的部分反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於89%的對象中獲得非常好的部分反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於90%的對象中獲得非常好的部分反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於91%的對象中獲得非常好的部分反應或更佳者。在某些實施例中，該治療方法係有效於在大於92%的對象中獲得非常好的部分反應或更佳者。在某些實施例中，非常好的部分反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於1個月評估。在某些實施例中，非常好的部分反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於3個月評估。在某些實施例中，非常好的部分反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於6個月評估。在某些實施例中，非常好的部分反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於9個月評估。在某些實施例中，非常好的部分反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於12個月評估。在某些實施例中，非常好的部分反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予後小於15個月評估。在某些實施例中，非常好的部分反應或更佳者係在CAR-T細胞的投予大於15個月評估。

【0142】　在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於1.15個月的達第一次反應的中位時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於1.10個月的達第一次反應的中位時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於1.05個月的達第一次反應的中位時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於1.00個月的達第一次反應的中位時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於0.95個月的達第一次反應的中位時間。

【0143】 在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於2.96個月的達最佳反應的中位時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於2.86個月的達最佳反應的中位時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於2.76個月的達最佳反應的中位時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於2.66個月的達最佳反應的中位時間。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得小於2.56個月的達最佳反應的中位時間。

【0144】 在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於82%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於82%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於85%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於87%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於90%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於92%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於95%的整體存活率。

【0145】 在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於80%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於83%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於86%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於89%的整體存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於92%的整體存

活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於93%的整體存活率。

【0146】 在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於70%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於72%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於75%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於77%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於80%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於82%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於85%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後9個月獲得大於或等於87%的無進展存活率。

【0147】 在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於66%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於69%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於72%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於76%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於80%的無進展存活率。在某些實施例中，該方法係有效於在CAR-T細胞投予後12個月獲得大於84%的無進展存活率。

【0148】 在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於86%的對象自細胞介素釋放症候群恢復。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於88%的對象自細胞介素釋放症候群恢復。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於90%的對象自細胞介素釋放症候群恢復。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於92%的對象自細胞介素釋放症候群恢復。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於94%的對象自細胞介素釋放症候群恢復。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於96%的對象自細胞介素釋放症候群恢復。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於98%的對象自細胞介素釋放症候群恢復。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於99%的對象自細胞介素釋放症候群恢復。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：100%的對象自細胞介素釋放症候群恢復。

【0149】 在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於90%的對象自免疫效應細胞相關神經毒性恢復（若有任何者）。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於92%的對象自免疫效應細胞相關神經毒性恢復（若有任何者）。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於94%的對象自免疫效應細胞相關神經毒性恢復（若有任何者）。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於96%的對象自免疫效應細胞相關神經毒性恢復（若有任何者）。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：大於98%的對象自免疫效應細胞相關神經毒性恢復（若有任何者）。在某些實施例中，該治療方法係有效於獲得：100%的對象自免疫效應細胞相關神經毒性恢復（若有任何者）。

【0150】 在一些實施例中，該方法進一步包含診斷對象的血球減少症。在一些實施例中，血球減少症包含淋巴球減少症、嗜中性白血球減少症、及血

小板減少症之一或多者、或全部。在不受理論束縛下，第3級或第4級（但不是第2級或更低者）淋巴球減少症係以每公升對象血液樣本小於0.5×10^9個細胞的淋巴球計數表徵；第3級或第4級（但不是第2級或更低者）嗜中性白血球減少症係以每微升對象血液樣本小於1000個細胞的嗜中性白血球計數表徵；且第3級或第4級（但不是第2級或更低者）血小板減少症係以每微升對象血液樣本小於50,000個細胞的血小板計數表徵。在一些實施例中，大於75%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級淋巴球減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的淋巴球減少症。在一些實施例中，大於80%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級淋巴球減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的淋巴球減少症。在一些實施例中，大於85%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級淋巴球減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的淋巴球減少症。在一些實施例中，大於90%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級淋巴球減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的淋巴球減少症。在一些實施例中，大於70%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級嗜中性白血球減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的嗜中性白血球減少症。在一些實施例中，大於75%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級嗜中性白血球減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的嗜中性白血球減少症。在一些實施例中，大於80%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級嗜中性白血球減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的嗜中性白血球減少症。在一些實施例中，大於85%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級嗜中性白血球減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的嗜中性白

血球減少症。在一些實施例中，大於30%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級血小板減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的血小板減少症減少症。在一些實施例中，大於34%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級血小板減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的血小板減少症減少症。在一些實施例中，大於38%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級血小板減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的血小板減少症減少症。在一些實施例中，大於42%在CAR-T細胞投予後患有第3級或第4級血小板減少症的對象，在CAR-T細胞投予後60天恢復至第2級或更低者的血小板減少症減少症。

【0151】 在某些實施例中，經由第二劑CAR-T細胞的第二次靜脈內輸注來進行投予，以再治療對象。在某些實施例中，再治療劑量包含每公斤對象質量1.0×10^5至5.0×10^6個CAR-T細胞。在某些實施例中，再治療劑量包含每公斤對象質量大約0.75×10^5個CAR-T細胞。在某些實施例中，對象在第一次輸注CAR-T細胞後，於最小反應或更佳者的最佳反應後展現疾病進展時經再治療。在某些實施例中，第一次輸注CAR-T細胞與偵測到疾病進展之間的時間包含至少六個月。

套組與製品

【0152】 本文所述之任何組成物可包含於套組中。在一些實施例中，套組提供經工程改造之永生化(immortalized) CAR-T細胞，該套組亦可包括適用於擴增細胞之試劑（諸如培養基）。

【0153】 在一非限制性實例中，嵌合受體表現建構體；一或多種試劑，其用以產生嵌合受體表現建構體；細胞，其用於轉染表現建構體；及/或一或多種器具，其用以獲得用於轉染表現建構體之永生化T細胞（此類器具可係注射器、吸管、鑷子、及/或任何此類醫學上核准的設備）。

【0154】 在一些態樣中，套組包含用於細胞電穿孔之試劑或設備。

【0155】 在一些實施例中，套組包含人工抗原呈現細胞。

【0156】 該套組可包含一或多種適合等分的本發明組成物或用以產生本發明組成物的試劑。套組之組分可以水性介質或冷凍乾燥形式包裝。套組之容器構件可包括至少一個小瓶、試管、燒瓶、瓶、注射器、或其他容器構件（組分可放置且較佳地適合等分至其中）。當套組中有多於一種組分時，該套組通常亦會含有第二、第三、或其他額外容器（額外組分可分開放置於其中）。然而，小瓶中可包含組分之各種組合。本發明之套組一般亦將包括用於容納嵌合受體建構體之構件、以及任何其他密閉的試劑容器以供市售。例如，此類容器可包括注射或吹模成型塑膠容器（所欲小瓶係經保留於其中）。

實例

【0157】 提供下列實例以進一步描述一些本文所揭示之實施例。實例意欲說明而非限制所揭示之實施例。

實例1：西達基奧崙賽(ciltacabtagene autoleucel)

【0158】 B細胞成熟抗原（BCMA，亦稱為CD269及TNFRSF17）係一種20千道耳頓的第III型膜蛋白，為腫瘤壞死受體超家族之一部分。BCMA係一種

細胞表面抗原，其主要以高水平表現於B譜系細胞中。**圖1**顯示各種免疫衍生細胞上的BCMA表現。比較性研究已顯示，大多數正常組織中缺乏BCMA，且CD34陽性造血幹細胞上沒有表現。BCMA結合2種會誘導B細胞增生的配體，而且在B細胞成熟並後續分化成漿細胞上扮演了關鍵角色。對於骨髓瘤細胞增生與存活的選擇性表現及生物重要性，使得BCMA對基於CAR-T之免疫療法（西達基奧崙賽）來說，為具前景的目標。

【0159】　西達基奧崙賽係一種自體嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)療法，其靶向BCMA。西達基奧崙賽嵌合抗原受體(CAR)包含經設計以賦予親合力的兩個B細胞成熟抗原(BCMA)靶向性VHH域。**圖2**描繪了建構體圖。

實例2：用西達基奧崙賽治療之方法

【0160】　在本文中，吾人描述一項第1b-2期開放標籤、多中心研究，吾人執行該研究以評估西達基奧崙賽在患有復發性或難治性多發性骨髓的成年對象中的安全性及療效。在研究之第1b期部分中，確認了cilta-cel的建議第2期劑量(recommended Phase 2 dose, RP2D)。在第2期中，以第1b期建立的RP2D來治療對象。研究中第2期部分的目的係進一步建立cilta-cel的安全性及療效。在**圖3**描繪研究流程圖之示意概述，其由淋巴球清除方案（在cilta-cel輸注之前）所組成

【0161】　在最後一個對象接受其初始劑的cilta-cel後大約6個月，執行第一次分析。自規程指明的第一次分析，產生此報告。**表1**呈現該研究收案對象的彙總，其中以所有收案分析集的對象人數為分母來計算百分比。總計113個對象（第1b期：35人；第2期：78人）在美國收案（經血球分離），其中101個

對象（第1b期：30人；第2期：71人）接受了調理方案，且97個對象（第1b期：29；第2期：68人）接受了cilta-cel輸注並在針對的RP2D下接受該輸注。此等97個對象構成所有治療分析集，其係下文所呈現所有療效及安全性分析的基礎。在臨床截止時，所有治療分析集之中位追蹤持續時間（基於Kaplan-Meier乘積極限評估）係12.4個月。**表2**呈現研究的追蹤持續時間彙總，其列出相對於初始cilta-cel輸注日期（第1天）的追蹤持續時間。

【0162】 篩選患者群以納入復發性或難治性多發性骨髓瘤患者，其經過3種先前線，或者對PI/IMiD具雙重難治性，以及先前暴露於PI、IMiD、抗CD38，其中PI係蛋白酶體抑制劑，且IMiD係免疫調節藥物。另一種可能的藥劑係烷化劑(ALKY)。**表3**呈現研究對象所接受之先前療法彙總，而**表4**呈現吾人之研究對象對先前多發性骨髓瘤療法的難治性狀態彙總。在所有治療分析集中，自初始診斷以來至收案的中位時間係5.94年，而且先前療法之中位線數係6。所有對象皆已接受PI、IMiD、及抗CD38抗體療法（例如，TAK-079、研究性抗CD38抗體）的先前治療。分別來說，百分之九十九的對象在研究進入前的最後一線療法為難治性，而87.6%具三重難治性（對抗CD38、PI、及IMiD為難治性），且42.3%具五重難治性（對抗CD38、至少2種PI、及至少2種IMiD為難治性）。96.9%的對象對達雷木單抗(daratumumab)為難治性，83.5%的對象對沙利竇邁胺(pomalidomide)為難治性，且64.9%對卡非佐米(carfilzomib)為難治性。總計89.7%的對象已具有一或多次先前自體幹細胞移植，且8.2%已具有先前同種異體移植。因此，此組對象代表高度難治性多發性骨髓瘤患者群，其具有非常有限的治療選項。

【0163】 符合資格的對象經歷血球分離，以收集周邊血液單核細胞(PBMC)。研究收案係定義於血球分離日時。西達基奧崙賽藥品(drug product, DP)係自T細胞產生，該等T細胞係選自血球分離。血球分離或製造失敗的對象允許第二次嘗試血球分離。

【0164】 當有臨床指示（亦即，為了在等待西達基奧崙賽製造時，維持疾病穩定性）時，允許橋接療法（在血球分離與第一劑調理方案之間的抗漿細胞導向治療）。基於對象的臨床狀態與CAR-T產品可用時間，考慮了額外週期的橋接療法。橋接療法係定義為先前供對象產生至少疾病穩定之反應的短期治療。

【0165】 在符合治療安全性標準之後，向對象投予調理方案以協助對象達成淋巴球清除並促進CAR-T細胞擴增。淋巴球清除方案包含每天靜脈內(IV)投予環磷醯胺300 mg/m^2及氟達拉濱30 mg/m^2，如此持續3天。cilta-cel輸注前的環磷醯胺300 mg/m^2及氟達拉濱30 mg/m^2係與用於上市CAR-T產品Kymriah及Yescarta之淋巴球清除方案一致。

【0166】 在調理方案開始後5至7天，於定義為第1天的日子投予cilta-cel（已自血球分離材料經由病毒轉導製備而成，如圖4所示）。在cilta-cel輸注前大約一小時，對象接受了預先藥物。預輸注期間未使用皮質類固醇。預輸注藥物係列於**表5**中。用預輸注藥物治療後，以單次輸注進行cilta-cel投予，總標靶劑量為0.75 × 10^6個CAR陽性存活T細胞/kg（範圍：0.5至1.0 × 10^6個CAR陽性存活T細胞/kg），其中最大總劑量為1.0 × 10^8個CAR陽性存活T細胞。

【0167】 在所有治療分析集中，cilta-cel配製劑量及投予劑量的中位數（範圍）分別係0.693 (0.52, 0.94)及0.709 (0.51, 0.95) ×10^6個CAR陽性存活T細胞

/kg。自初始血球分離以來至cilta-cel輸注的中位數（範圍）時間係47 (41, 167)天。1或2個凍存患者指定輸注袋中含有一劑西達基奧崙賽。配合輸注的時間安排，來安排cilta-cel解凍時間。提前確認輸注時間，並調整解凍開始時間，使得cilta-cel在患者就緒時可供輸注。若接受多於一袋來進行輸注治療，一次解凍一袋。等到判定前一袋已安全投予時，才解凍/輸注下一袋。

【0168】　輸注後期間開始於第1天完成cilta-cel輸注後，並持續直到第100天為止。在第101天開始治療後期間，並持續直到研究完成（定義為最後一個對象接受其初始劑的cilta-cel後2年）。

實例3：西達基奧崙賽治療對象的療效評估

【0169】　此研究使用**表6**彙總之基於IMWG之反應標準，將反應以最佳至最差的順序，分類為嚴格完全反應(sCR)、完全反應(CR)、非常好的部分反應(VGPR)、部分反應(PR)、最小反應(MR)、疾病穩定、或疾病進展。疾病進展係跨臨床研究單位一致記錄。為評估基於IMWG之反應標準進行測試如下：

1. 血清及尿液中的骨髓瘤蛋白測量：使用下列測試，自血液及24小時尿液樣本進行骨髓瘤蛋白（M蛋白）測量：血清定量Ig、血清蛋白電泳(SPEP)、血清免疫固定電泳、血清FLC檢定（為懷疑CR/sCR的對象進行，為患有血清單純FLC (FLC only)疾病的對象進行每次疾病評估）、電泳的24小時尿液M蛋白定量(UPEP)、尿液免疫固定電泳、血清β2微球蛋白。基於單獨使用一種實驗室測試的疾病進展，係藉由至少1次重複檢查確認。自CR起復發後，持續進行疾病評估，直到確認疾病進展為止。在篩選時進行血清及尿液免疫固定及血清游離輕鏈(FLC)檢定，其

後在懷疑CR（血液或24小時尿液M蛋白電泳[藉由SPEP或UPEP]係0或無法定量）時進行。對患有輕鏈多發性骨髓瘤的對象，例行性進行血清及尿液免疫固定測試。

2. 針對白蛋白校正之血清鈣：對用於計算針對白蛋白校正之血清鈣的血液樣本，進行收集及分析，直到發展出經確認之疾病進展；高血鈣症（校正血清鈣>11.5 mg/dL [>2.9 mmol/L）發展可指示疾病進展或復發（若無法歸因於任何其他原因）。鈣結合至白蛋白，而且僅未結合的（游離）鈣具生物活性；因此，必須針對異常白蛋白水平調整血清鈣水平（「校正血清鈣(corrected serum calciu)」）。

3. 骨髓檢查：進行骨髓抽吸物或活檢的臨床評估。進行骨髓抽吸物的生物標記評估。進行臨床分期（形態學、細胞遺傳學，以及免疫組織化學或免疫螢光或流動式細胞測量術）。在某些實施例中，骨髓抽吸物之一部分係經下列免疫分型與監測：BCMA、CD138陽性多發性骨髓瘤中的檢查點配體表現、及T細胞上的檢查點表現。如果可行，亦進行骨髓抽吸物檢查以確認CR及sCR，以及處於疾病進展時。此外，由於微量殘存疾病(MRD)陰性係經評估為多發性骨髓瘤治療中PFS及OS的潛在替代者，對骨髓抽吸物DNA使用次世代定序(NGS)以監測對象的MRD。可使用基線骨髓抽吸物來定義骨髓瘤殖株，並可使用治療後樣本還評估MRD陰性。在第一劑調理方案前（≤7天），收集新鮮骨髓抽吸物。

4. 骨骼調查：骨骼調查（包括頭顱、整體脊柱、骨盆、胸部、肱骨、股骨、以及研究員懷疑疾病涉及之任何其他骨）進行於篩選期間，並藉由X射線攝影術（「X光」）或低劑量電腦斷層(CT)掃描（未使用IV對比

劑）評估。若使用CT掃描，其具診斷品質。在cilta-cel輸注後及確認疾病進展前，局部進行X光或CT掃描（無論是否有基於症狀的臨床指示）以記錄反應或進展。磁共振造影(MRI)係可接受的骨疾病評估方法，並依判斷納入；然而，其未取代骨骼調查。若除了完整骨骼調查外，在篩選時使用放射性核種骨掃描，則使用兩種方法來記錄疾病狀態。此等測試同時進行。放射性核種骨掃描未取代完整骨骼調查。若對象因骨變化而出現由疼痛症狀表現的疾病進展，則視對象經歷的症狀而定，藉由骨骼調查或其他放射攝影來記錄疾病進展。若X射線攝影帶來明顯的疾病進展診斷，則不認為有必要進行重複的確認性X光。若變化明確，則在1至3週內進行重複的X光。

5. 髓外漿細胞瘤的記錄：在第一劑調理方案前≤14天，記錄已知髓外漿細胞瘤的部位。使用臨床檢查或MRI來記錄疾病的髓外部位。若對於IV對比劑使用來說沒有禁忌，則將CT掃描評估視為可接受的替代者。無法接受以正電子發射斷層攝影或超音波測試來記錄髓外漿細胞瘤大小。然而，若PET/CT融合掃描的CT部分具有足夠的診斷品質，則可任選地使用PET/CT融合掃描以用於記錄髓外漿細胞瘤。對有漿細胞瘤病史的所有對象，或者在第一劑的調理(conditioning)方案前≤14天有臨床指示時，藉由臨床檢查或放射線造影來評估髓外漿細胞瘤。對有漿細胞瘤病史的對象，或者在其他對象治療期間有臨床指示時，每4週一次（為了身體檢查）局部進行、測量、並評估髓外疾病可測量部位的評估，直到發展出經確認之CR或經確認之疾病進展。若僅能以放射線進行評估，則每12週一次進行髓外漿細胞瘤評估。將經幅照或經切除之病灶視為無

法測量，且僅針對疾病進展進行監測。為了符合VGPR或PR/最小反應(MR)的條件，現有髓外漿細胞瘤的垂直徑之乘積之總和必須已分別減少了超過90%或至少50%，而且必須尚未發展出新的漿細胞瘤。為了符合疾病進展的條件，現有髓外漿細胞瘤的垂直徑之乘積之總和必須增加了至少50%，或者在短軸上>1 cm的先前病灶的最長徑必須增加了至少50%，或者必須已發展出新的漿細胞瘤。當並非所有現有髓外漿細胞瘤皆經報告，但經報告之漿細胞瘤的垂直徑之乘積之總和增加了至少50%時，則符合疾病進展的標準。

【0170】 若判定研究治療干擾免疫固定檢定，則CR係定義為根據免疫固定，與多發性骨髓瘤相關聯的原始M蛋白消失，而且CR判定未受到研究治療所引發之不相關M蛋白影響。

【0171】 **圖5**呈現所有治療分析集中反應者的反應與反應持續時間（基於獨立審查委員會(IRC)評估）。

【0172】 研究終點（如獨立審查委員會(independent review committee, IRC)所評估）如下：

1. 整體反應率(ORR)係定義為根據IMWG標準達到PR或更佳者的對象之比例。
2. VGPR或更佳反應率(sCR+CR+VGPR)係定義為根據IMWG標準達到VGPR或更佳反應的對象之比例。
3. 反應持續時間(duration of response, DOR)係在反應者（具有PR或更佳反應）中，自反應（PR或更佳者）的初始記錄日期至疾病進展有第一次記錄證據的日期計算出（如IMWG標準所定義）。藉由陽性免疫固定或M

蛋白痕量表示的自CR起復發，並未視為疾病進展。自CR起復發後，持續進行疾病評估，直到確認疾病進展為止。

4. 反應時間(TTR)係定義為初始cilta-cel輸注日期與第一次療效評估（對象已符合PR或更佳者的所有標準）之間的時間。
5. 無進展存活期(progression-free survival, PFS)係定義為自初始cilta-cel輸注日期至第一次記錄疾病進展（如IMWG標準所定義）日期、或導因於任何原因的死亡（以先發生者為準）的時間。
6. 整體存活期(overall survival, OS)係自初始cilta-cel輸注日期至對象死亡日期測量而成。

【0173】 就ORR而言，反應率及其95%精確信賴區間(CI)係基於二項分布來計算，而若信賴區間之下界超過30%，則拒絕虛無假設。VGPR或較佳反應率、DOR、PFS、及OS的分析係在與ORR相同的截止處執行。DOR的分布（中位數與Kaplan-Meier曲線）係使用Kaplan-Meier估計值來提供。為OS、PFS、及TTR進行似分析。

【0174】 **表7**彙總所有治療分析集中對象的整體最佳反應。在所有治療分析集中，基於IRC評估，94個對象(96.9%)達成PR或更佳反應，65個對象(67.0%)達成完全反應(CR)或更佳者，CBR係96.9%。下列展示西達基奧崙賽誘導深入且持久的反應：VGPR或更佳者所佔比率係92.8%，且CR或更佳者所佔比率係67.0%，而以在臨床截止時間的中位追蹤12.4個月，並未達到中位DOR。下文彙總用於評估西達基奧崙賽療效的度量值：

- 腫瘤負荷減少：100%的對象減少腫瘤負荷。

- 整體反應率(ORR)：96.9%的對象有整體反應，其具95%精確CI (91.2%, 99.4%)。
- VGPR或更佳者：90個對象（92.8%的對象）達成VGPR（非常好的部分反應）或更佳者。
- 反應持續時間(DOR)：以95% CI (15.9, NE)月數，並未達到中位DOR；反應者在9個月及12個月時仍有反應之機率分別係80.2% (95% CI: 70.4%, 87.0%)及68.2% (95% CI: 54.4%, 78.6%)。**圖6**呈現所有治療分析集中所有反應者之DOR的Kaplan-Meier圖，而**表8**彙總了所有治療分析集中所有反應者之DOR。
- 反應時間(Time to Response, TTR)：達第一次反應（PR或更佳）的中位時間及達最佳反應的中位時間分別係0.95及2.56個月。
- 無進展存活期(PFS)：以95% CI (16.79, NE)月數，並未達到中位PFS；9個月及12個月的PFS所佔比率(95% CI)分別係80.3% (70.9%, 87.0%)及76.6% (66.0%, 84.3%)。**表9**呈現所有治療分析集中PFS的彙總。
- 整體存活期(OS)：在臨床截止時間，十四個對象(14.4%)已死亡。九個月及12個月的整體存活率(95% CI)分別係90.7% (82.8%, 95.0%)及88.5% (80.2%, 93.5%)。**圖7**呈現基於所有治療分析集之OS的Kaplan-Meier圖，而**表10**彙總了基於所有治療分析集之OS。
- 平均殘存疾病(MRD)陰性率（在10^{-5}靈敏度水平下）：MRD陰性率係54.6% (95% CI: 44.2%, 64.8%)，而且33個(34.0%)對象達成MRD陰性CR/sCR。骨髓在10^{-5}下的整體MDR陰性率彙總，其關於所有治療分析集中所有對象者，係呈現於**表11**中，而關於所有治療分析集中具有10^{-5}下可評估樣本的對

象者係呈現於**表12**中。可評估樣本係符合下列條件者：通過校正及品質控制，並且包括用於以各別測試臨限評估的足夠細胞。

實例4：西達基奧崙賽治療對象的安全性評估

【0175】 對不良事件進行追蹤、報告，並根據美國國家癌症研究院之常見不良事件術語標準（NCI-CTCAE第5.0版）分級，但以CRS及CAR-T細胞相關神經毒性（例如，ICANS）為例外。根據ASTCT共識分級來評估CRS，其彙總於**表13**中。有第一個CRS徵象（諸如發燒）時，對象立即住院以進行評估。當其他發燒來源已排除時，在判斷下使用托珠單抗介入來治療呈現發燒症狀的對象。對有高風險處於重度CRS（例如，高基線腫瘤負荷、早期開始發燒、或24小時有症狀治療後持續性發燒）的對象，在判斷下使用托珠單抗來進行早期治療。可任選地使用其他靶向細胞介素的單株抗體（例如，抗IL1及/或抗TNFa），尤其是在CRS對托珠單抗沒有反應的情況。

【0176】 CAR-T細胞相關神經毒性（例如，ICANS）係使用ASTCT共識分級來分級，其彙總於**表14**中。此外，CRS（例如，發燒、低血壓）及ICANS（例如，意識水平低下、癲癇）的所有個別症狀係經擷取作為個別不良事件，並依CTCAE標準分級。暫時與CRS沒有相關聯的神經毒性、或任何其他未符合ICANS條件的神經性不良事件係依CTCAE標準分級。NCI CTCAE第5.0版中未列出之任何不良事件或嚴重不良事件係根據研究員使用標準級別進行的臨床判斷，分級如下：

1. 第1級：輕度；無症狀或輕度症狀；僅臨床或診斷觀察；未指示介入。

2. 第2級：中度；指示最小、局部、或非侵入性介入；限制年齡適合的日常生活之工具性活動。

3. 第3級：嚴重或醫學上顯著，但不會立即危及生命；指示住院或住院時間延長；殘疾；限制自我照顧的日常生活活動。

4. 第4級：危及生命的後果；指示緊急介入。

5. 第5級：與不良事件有關之死亡。

【0177】 判定西達基奧崙賽的安全性概況與CAR-T療法的作用機制一致。

CRS：CRS之CAR-T細胞相關不良事件係常見(94.8%)，但大多數屬於低級別。依ASTCT共識分級系統評估，所有級別的CRS係報告於92個(94.8%)對象。所有CRS事件皆已恢復，但以一起(1.1%)致命事件為例外，該致命事件係來自一個CRS持續97天時間的對象。**表15**呈現所有治療分析集中因治療出現之CRS事件的彙總。

免疫效應細胞相關神經毒性(ICANS)：依ASTCT共識分級系統評估，所有級別的ICANS係報告於16個(16.5%)對象。所有事件皆已恢復。**表16**呈現所有治療分析集中cilta-cel輸注後開始發生之ICANS的彙總。

血球減少症：第3級或第4級血球減少症係常見於輸注後期間，其包括淋巴球減少症、嗜中性白血球減少症、血小板減少症，但到了第60天，大多數此等事件均獲得恢復。在cilta-cel輸注後的前100天，96個(99.0%)、95個(97.9%)、及60個(61.9%)對象已分別患有第3級或第4級淋巴球減少症、嗜中性白血球減少症、及血小板減少症。到了第60天，88個(90.7%)、85個(87.6%)、及41個(42.3%)對象分別使彼等針對淋巴球減少症、嗜中性

白血球減少症、及血小板減少症之初始第3級或第4級事件恢復至第2級或更低級別。**表17**呈現所有治療分析集中用cilta-cel治療後血球減少症的彙總。

【0178】 總而言之，單一藥劑及一次性輸注的西達基奧崙賽在經過大量預治療的患者群中展示前所未有的臨床活性，包括有96.9%的ORR、以及在小於1個月的時間快速發生反應。

【0179】 本文所述的所有專利、已公開申請案和參考文獻的教示，其全文以引用的方式併入本文中。

【0180】 儘管已具體顯示並描述例示實施例，但所屬技術領域中具有通常知識者將理解可於其中進行形式及細節之各種改變而不脫離由隨附申請專利範圍所涵蓋的本實施例範疇。

表格

表 1：對象治療概述之彙總；所有收案分析集（研究 68284528MMY2001）

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有收案者	35	78	113
經歷血球分離的對象	35 (100.0%)	78 (100.0%)	113 (100.0%)
接受調理方案的對象	30 (85.7%)	71 (91.0%)	101 (89.4%)
接受 cilta-cel 輸注的對象	29 (82.9%)	68 (87.2%)	97 (85.8%)
接受調理方案但未接受 cilta-cel 輸注的對象	1 (2.9%)	3 (3.8%)	4 (3.5%)
原因			
不良事件	1 (2.9%)	0	1 (0.9%)
對象拒絕進一步研究治療	0	2 (2.6%)	2 (1.8%)
死亡	0	1 (1.3%)	1 (0.9%)

表 2：研究追蹤持續時間的彙總；所有治療分析集（研究 68284528MMY2001）

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者	29	68	97
追蹤持續時間（月）			
N	29	68	97
平均值(SD)	16.67 (3.815)	10.79 (2.597)	12.55 (4.033)
中位數	16.94	11.27	12.42
範圍	(3.3+; 24.9)	(1.5+; 14.8)	(1.5+; 24.9)

+表示死亡對象。

表 3：用於多發性骨髓瘤之先前療法的彙總；所有治療分析集（研究 68284528MMY2001）

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者	29	68	97
用於多發性骨髓瘤之先前療法的線數			
N	29	68	97
類別，n (%)			
3	7 (24.1%)	10 (14.7%)	17 (17.5%)
4	3 (10.3%)	13 (19.1%)	16 (16.5%)
5	6 (20.7%)	9 (13.2%)	15 (15.5%)
>5	13 (44.8%)	36 (52.9%)	49 (50.5%)
平均值(SD)	6.1 (3.37)	6.4 (3.19)	6.3 (3.23)
中位數	5.0	6.0	6.0
範圍	(3; 18)	(3; 18)	(3; 18)
先前移植	26 (89.7%)	61 (89.7%)	87 (89.7%)
自體	26 (89.7%)	61 (89.7%)	87 (89.7%)
1	19 (65.5%)	51 (75.0%)	70 (72.2%)
2	7 (24.1%)	10 (14.7%)	17 (17.5%)
同種異體	0	8 (11.8%)	8 (8.2%)
先前放射療法	7 (24.1%)	40 (58.8%)	47 (48.5%)
先前癌症相關手術/程序	2 (6.9%)	22 (32.4%)	24 (24.7%)
先前 PI	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
硼替佐米	25 (86.2%)	67 (98.5%)	92 (94.8%)
卡非佐米	26 (89.7%)	57 (83.8%)	83 (85.6%)

伊沙佐米	9 (31.0%)	20 (29.4%)	29 (29.9%)
先前 IMiD	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
來那度胺	29 (100.0%)	67 (98.5%)	96 (99.0%)
泊馬度胺	26 (89.7%)	63 (92.6%)	89 (91.8%)
沙利度胺	6 (20.7%)	15 (22.1%)	21 (21.6%)
先前 PI 及先前 IMiD	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
先前皮質類固醇	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
地塞米松	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
加強體松	3 (10.3%)	6 (8.8%)	9 (9.3%)
先前烷化劑	28 (96.6%)	66 (97.1%)	94 (96.9%)
先前蒽環類藥物	9 (31.0%)	18 (26.5%)	27 (27.8%)
先前抗 CD38 抗體	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
達拉單抗	27 (93.1%)	67 (98.5%)	94 (96.9%)
伊沙妥昔單抗	2 (6.9%)	6 (8.8%)	8 (8.2%)
TAK-079	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
先前埃羅妥珠單抗	4 (13.8%)	19 (27.9%)	23 (23.7%)
先前帕比司他	5 (17.2%)	6 (8.8%)	11 (11.3%)
先前 PI+IMiD+ALKY	28 (96.6%)	66 (97.1%)	94 (96.9%)
先前 PI+IMiD+抗 CD38 抗體	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
先前 PI+IMiD+抗 CD38 抗體+ALKY	28 (96.6%)	66 (97.1%)	94 (96.9%)
先前五種暴露者（至少 2 種 PI +至少 2 種 IMiD + 1 種抗 CD38 抗體）	22 (75.9%)	59 (86.8%)	81 (83.5%)

表 4：對先前多發性骨髓瘤療法之難治性狀態的彙總；所有治療分析集（研究 68284528MMY2001）

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者	29	68	97
對先前療法於任何時間為難治性	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
難治性狀態			
PI+IMiD+抗 CD38 抗體	25 (86.2%)	60 (88.2%)	85 (87.6%)
任何 PI	25 (86.2%)	62 (91.2%)	87 (89.7%)
任何 IMiD	28 (96.6%)	67 (98.5%)	95 (97.9%)

任何抗 CD38 抗體	29 (100.0%)	67 (98.5%)	96 (99.0%)
至少 2 種 PI +至少 2 種 IMiD + 1 種抗 CD38 抗體	9 (31.0%)	32 (47.1%)	41 (42.3%)
對先前療法之最後一線為難治性	28 (96.6%)	68 (100.0%)	96 (99.0%)
對下列為難治性			
硼替佐米	15 (51.7%)	51 (75.0%)	66 (68.0%)
卡非佐米	21 (72.4%)	42 (61.8%)	63 (64.9%)
伊沙佐米	7 (24.1%)	20 (29.4%)	27 (27.8%)
來那度胺	22 (75.9%)	57 (83.8%)	79 (81.4%)
泊馬度胺	22 (75.9%)	59 (86.8%)	81 (83.5%)
沙利度胺	1 (3.4%)	7 (10.3%)	8 (8.2%)
達拉單抗	27 (93.1%)	67 (98.5%)	94 (96.9%)[a]
伊沙妥昔單抗	2 (6.9%)	5 (7.4%)	7 (7.2%)
TAK-079	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
埃羅妥珠單抗	1 (3.4%)	18 (26.5%)	19 (19.6%)
帕比司他	3 (10.3%)	5 (7.4%)	8 (8.2%)

[a] 兩個額外對象對其他抗 CD38 抗體為難治性

表 5：預輸注藥物

藥物	劑量	投予
抗組織胺	苯海拉明(50 mg)或等效物	口服–在 cilta-cel 輸注前 1 小時（±15 分鐘）投予 或 IV–在 cilta-cel 輸注前 30 分鐘（±15 分鐘）開始輸注
解熱劑	乙醯胺酚（650 mg 至 1,000 mg）或等效物	口服或 IV–在 cilta-cel 輸注前 30 分鐘（±15 分鐘）投予

表6：對多發性骨髓瘤治療有反應的標準

反應	反應標準
嚴格完全反應(sCR)	• 如下所定義之 CR、加上 • 正常 FLC 比率、及 • 不存在同源漿細胞(plasma cell, PC)（藉由免疫組織化學、或 2 色至 4 色流動式細胞測量術）
完全反應(CR)[a]	• 血清及尿液的陰性免疫固定結果、及

	• 任何軟組織漿細胞瘤消失、及 • 骨髓中<5% PC • 血清及尿液的免疫固定沒有（多種）初始單株蛋白同型的證據。[b]
非常好的部分反應(VGPR)a	• 藉由免疫固定可偵測到但電泳無法偵測到之血清及尿液 M 成分、或 • 血清 M 成分降低≥90%加上尿液 M 成分<100 mg/24 小時
部分反應(PR)	• 血清 M 蛋白降低≥50%且 24 小時尿液 M 蛋白降低達≥90%或降至<200 mg/24 小時 • 如果血清及尿液 M 蛋白無法測量，則受影響(involved)與未受影響(uninvolved) FLC 水平之間的差異必須有≥50%下降才能代替 M 蛋白標準 • 如果血清及尿液 M 蛋白無法測量，且血清 FLC 檢定亦無法測量，則骨髓 PC 必須有≥50%降低才能代替 M 蛋白，前提是基線百分比已≥30% • 除了以上標準外，如果在基線時存在，則軟組織漿細胞瘤的大小亦必須有≥50%減小。
最小反應(MR)	• 血清 M 蛋白降低≥25%但≤49%，且 24 小時尿液 M 蛋白降低達 50%至 89% • 除了以上標準外，如果在基線時存在，則軟組織漿細胞瘤的大小亦必須有≥50%減小。
疾病穩定	• 不符合 sCR、CR、VGPR、PR、MR、或疾病進展的標準
疾病進展 [c]	下列標準中之任一或多者： • 下列中任一者相較於最低反應值有 25%增加： – 血清 M 成分（絕對增加必須≥0.5 g/dL）、及/或 – 尿液 M 成分（絕對增加必須≥200 mg/24 小時）、及/或 – 僅限在沒有可測量之血清及尿液 M 蛋白水平的對象中：受影響與未受影響 FLC 水平之間的差異（絕對增加必須>10 mg/dL） – 僅限在沒有可測量之血清及尿液 M 蛋白水平且沒有可藉由 FLC 水平測量之疾病的對象中，骨髓 PC 百分比（絕對增加必須>10%）。 • 一或多個新病灶的外觀，>1 病灶之測量病灶的最大垂直徑之乘積之總和較最低值增加≥50%，或在短軸上>1 cm 的先前病灶的最長徑增加≥50% • 新的骨病灶之明確發展或現有骨病變之明確增加 • 增加≥50%的循環漿細胞（每 μL 最少 200 個細胞）（若此項為僅有的疾病指標）

[a] 針對疾病僅可藉由血清 FLC 水平測量的對象之 CR 及 VGPR 解讀標準說明：此類對象的 CR 指示正常 FLC 比率為 0.26 至 1.65（除了上文所列 CR 標準以外）。此類受試者中的 VGPR，其受影響與未受影響 FLC 水平之間的差異必須有≥90%下降。對於依其他標準達成非常好的部分反應之患者，軟組織漿細胞瘤的最大垂直徑(perpendicular diameter, SPD)之總和必須較基線減少達大於 90%。

[b.] 在一些情況下，可能的是，免疫固定仍偵測到原始 M 蛋白輕鏈同型，但隨附的重鏈組分已經消失；不會將此情形視為 CR（即使無法偵測到重鏈組分），這是因為殖株可能發展成為僅分泌輕鏈者。因此，若患者患有 IgAλ 骨髓瘤，則為了符合 CR 的條件，血清或尿液免疫固定應無法偵測到 IgA；若在沒有 IgA 下偵測到游離 λ，則必須隨附不同重鏈同型（IgG、IgM 等）。

[c.] 針對疾病進展解讀標準的說明：疾病進展的骨髓標準僅用於疾病無法藉由 M 蛋白及 FLC 水平測量的對象；「25%增加」係指 M 蛋白、及 FLC，並非指骨病灶、或軟組織漿細胞瘤，而「最低反應值」未必為確認值。

備註：在建立任何新療法前任何時間，所有反應類別（CR、sCR、VGPR、PR、MR、及疾病進展）皆必須進行連續 2 次評估；CR、sCR、VGPR、PR、MR、及疾病穩定類別亦必須沒有已知的進展性或新的骨病灶證據（若進行放射線研究）。無論基線時疾病是否可以血清、尿液、或兩者（或兩者皆非）測量，VGPR 及 CR 類別必須有血清及尿液研究。

不需要進行放射線研究來滿足此等反應要求。不需要確認骨髓評估。就疾病進展而言，≥1 g/dL 的血清 M 成分增加係足以定義復發（若最低 M 成分係≥5 g/dL）。

來源：修改自 Durie (2015)及 Rajkumar (2011)[10,29]、Kumar (2016)[17]

表 7：基於國際多發性骨髓瘤工作小組(IMWG)共識標準的整體最佳反應（如獨立審查委員會(IRC)所評估）；所有治療分析集

	第 1b 期		第 2 期		第 1b 期+第 2 期	
	n (%)	針對%之 95% 精確 CI	n (%)	針對%之 95% 精確 CI	n (%)	針對%之 95% 精確 CI
分析集：所有治療者	29		68		97	
最佳反應						
嚴格完全反應(sCR)	25 (86.2%)	(68.3%, 96.1%)	40 (58.8%)	(46.2%, 70.6%)	65 (67.0%)	(56.7%, 76.2%)
完全反應 (CR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
MRD 陰性 CR/sCR [a]	14 (48.3%)	(29.4%, 67.5%)	19 (27.9%)	(17.7%, 40.1%)	33 (34.0%)	(24.7%, 44.3%)
非常好的部分反應 (VGPR)	3 (10.3%)	(2.2%, 27.4%)	22 (32.4%)	(21.5%, 44.8%)	25 (25.8%)	(17.4%, 35.7%)
部分反應	1 (3.4%)	(0.1%, 17.8%)	3 (4.4%)	(0.9%, 12.4%)	4 (4.1%)	(1.1%, 10.2%)

(PR)						
最小反應(MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
疾病穩定(SD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
疾病進展(PD)	0	(NE, NE)	1 (1.5%)	(0.0%, 7.9%)	1 (1.0%)	(0.0%, 5.6%)
無法評估(NE)	0	(NE, NE)	2 (2.9%)	(0.4%, 10.2%)	2 (2.1%)	(0.3%, 7.3%)
整體反應(sCR + CR + VGPR + PR)	29 (100.0%)	(88.1%, 100.0%)	65 (95.6%)	(87.6%, 99.1%)	94 (96.9%)	(91.2%, 99.4%)
P 值（對於整體反應率≤30%之虛無假設的單側精確二項檢定）					<0.0001	
臨床效益（整體反應+ MR）	29 (100.0%)	(88.1%, 100.0%)	65 (95.6%)	(87.6%, 99.1%)	94 (96.9%)	(91.2%, 99.4%)
VGPR 或更佳(sCR + CR + VGPR)	28 (96.6%)	(82.2%, 99.9%)	62 (91.2%)	(81.8%, 96.7%)	90 (92.8%)	(85.7%, 97.0%)
CR 或更佳(sCR + CR)	25 (86.2%)	(68.3%, 96.1%)	40 (58.8%)	(46.2%, 70.6%)	65 (67.0%)	(56.7%, 76.2%)

關鍵字：CI=信賴區間。

[a] MRD 陰性 CR/sCR。僅考慮在達成 CR/sCR 的 3 個月內進行 MRD 評估（10^{-5} 測試臨限），直到有死亡/進展/後續療法（專用）為止。

表 8：基於獨立審查委員會(IRC)評估的反應持續時間；
所有治療分析集中的反應者

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者中的反應者	29	65	94
反應持續時間			
事件數(%)	9 (31.0%)	15 (23.1%)	24 (25.5%)
設限數量(%)	20 (69.0%)	50 (76.9%)	70 (74.5%)
Kaplan-Meier 估計值（月）			
25%分位數(95% CI)	12.0 (6.0, NE)	10.3 (4.5, NE)	11.1 (6.0, NE)

中位數(95% CI)	NE (15.9, NE)	NE (NE, NE)	NE (15.9, NE)
75%分位數(95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6 個月無事件的比率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	80.7 (68.5, 88.5)	84.6 (75.4, 90.6)
9 個月無事件的比率% (95% CI)	86.2 (67.3, 94.6)	77.4 (64.8, 85.9)	80.2 (70.4, 87.0)
12 個月無事件的比率% (95% CI)	72.1 (51.8, 85.0)	71.9 (54.8, 83.4)	68.2 (54.4, 78.6)

關鍵字：CI=信賴區間，NE =無法估計。

表 9：基於獨立審查委員會(IRC)評估的無進展存活；所有治療分析集

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者	29	68	97
無進展存活			
事件數(%)	9 (31.0%)	16 (23.5%)	25 (25.8%)
設限數量(%)	20 (69.0%)	52 (76.5%)	72 (74.2%)
Kaplan-Meier 估計值（月）			
25%分位數(95% CI)	13.73 (6.93, NE)	11.17 (5.42, NE)	12.02 (6.97, NE)
中位數(95% CI)	NE (16.79, NE)	NE (NE, NE)	NE (16.79, NE)
75%分位數(95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6 個月無進展存活率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	85.3 (74.4, 91.8)	87.6 (79.2, 92.8)
9 個月無進展存活率% (95% CI)	86.2 (67.3, 94.6)	77.8 (65.9, 86.0)	80.3 (70.9, 87.0)
12 個月無進展存活率% (95% CI)	82.8 (63.4, 92.4)	72.6 (56.5, 83.6)	76.6 (66.0, 84.3)
18 個月無進展存活率% (95% CI)	57.7 (25.9, 79.9)	NE (NE, NE)	54.2 (26.4, 75.4)

關鍵字：CI=信賴區間。

表 10：整體存活；所有治療分析集

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者	29	68	97
整體存活			
事件數(%)	5 (17.2%)	9 (13.2%)	14 (14.4%)
設限數量(%)	24 (82.8%)	59 (86.8%)	83 (85.6%)
Kaplan-Meier 估計值（月）			
25%分位數(95% CI)	19.12 (13.73, NE)	NE (NE, NE)	19.12 (19.12, NE)
中位數(95% CI)	22.80 (19.12, NE)	NE (NE, NE)	22.80 (19.12, NE)

75%分位數(95% CI)	NE (22.80, NE)	NE (NE, NE)	NE (22.80, NE)
6 個月的整體存活率% (95% CI)	96.6 (77.9, 99.5)	92.6 (83.2, 96.9)	93.8 (86.7, 97.2)
9 個月的整體存活率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	89.7 (79.5, 94.9)	90.7 (82.8, 95.0)
12 個月的整體存活率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	86.5 (75.7, 92.7)	88.5 (80.2, 93.5)
18 個月的整體存活率% (95% CI)	89.7 (71.3, 96.5)	NE (NE, NE)	85.8 (75.4, 92.1)

關鍵字：CI=信賴區間。

表 11：基於次世代定序(NGS)的骨髓在 10^{-5} 下整體微量殘存疾病(MRD)陰性率的彙總；所有治療分析集

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者	29	68	97
MRD 陰性率(10^{-5})	18 (62.1%)	35 (51.5%)	53 (54.6%)
MRD 陰性率之 95%精確 CI	(42.3%, 79.3%)	(39.0%, 63.8%)	(44.2%, 64.8%)

關鍵字：CI=信賴區間。

表 12：基於次世代定序的骨髓在 10^{-5} 下整體微量殘存疾病(MRD)陰性率的彙總；所有治療分析集中具有 10^{-5} 下可評估樣本的對象

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者中具有 10^{-5} 下可評估樣本的對象	18	39	57
MRD 陰性率(10^{-5})	18 (100.0%)	35 (89.7%)	53 (93.0%)
MRD 陰性率之 95%精確 CI	(81.5%, 100.0%)	(75.8%, 97.1%)	(83.0%, 98.1%)

關鍵字：CI=信賴區間。

表13：細胞介素釋放症候群ASTCT共識分級系統

級別	毒性
第 1 級	發燒[a]（體溫≥38°）
第 2 級	發燒[a]（體溫≥38°），並有下列任一者： • 低血壓，不需要升壓藥 • 及/或[c]缺氧，需要低流量鼻套管[b]或噴氣。
第 3 級	發燒[a]（體溫≥38°），並有下列任一者： • 低血壓，需要升壓藥（有或沒有血管加壓素）， • 及/或[c]缺氧，需要高流量鼻套管[b]、面罩、非再吸入性面罩、或凡德里(Venturi)面罩。
第 4 級	發燒[a]（體溫≥38°），並有下列任一者： • 低血壓，需要多種升壓藥（不包含血管加壓素）， • 及/或[c]缺氧，需要正壓（例如，CPAP、BiPAP、插管法、及機械換氣法）。
第 5 級	死亡

[a] 無法歸因於任何其他原因的發燒。在患有 CRS，接著接受解熱劑或抗細胞介素療法（諸如托珠單抗或類固醇）的患者中，不再需要以發燒來將後續 CRS 嚴重性分級。在此情況下，CRS 分級係藉由低血壓及/或缺氧來驅動。

[b] 低流量鼻套管係定義為以≤6 L/分鐘遞送的氧、或噴氣氧遞送。高流量鼻套管係定義為以 >6 L/分鐘遞送的氧。

[c] CRS 級別係藉由較嚴重的事件來判定：無法歸因於任何其他原因的低血壓或缺氧。

備註：與 CRS 相關聯的器官毒性可根據 CTCAE v5.0 分級，但彼等不會影響 CRS 分級。

來源：Lee (2019)[21]

表14：免疫效應細胞相關神經毒性症候群(ICANS) ASTCT共識分級系統[a,b]

神經毒性領域	第 1 級	第 2 級	第 3 級	第 4 級
ICE 分數	7 至 9	3 至 6	0 至 2	0（患者無法醒來且無法進行 ICE）。
意識水平低下	自發性醒來。	聲音喚醒。	僅憑觸覺刺激醒來。	患者無法醒來，或者需要劇烈或重複觸覺刺激才能醒來。不省人事或昏迷。
癲癇	N/A	N/A	任何臨床癲癇（局灶性或全身性），其快速緩解；或	危及生命的長時間癲癇(>5 min)；或 重複性臨床或電癲癇，

			以 EEG 表示的非抽搐性癲癇，其經介入而緩解。	其間並未回復至基線。
運動發現	N/A	N/A	N/A	深入局灶性運動乏力，諸如半身輕癱或後軀輕癱。
顱內壓升高/腦水腫	N/A	N/A	神經成像上的局灶性/局部水腫。	神經成像上的瀰漫性腦水腫；或 去大腦性或去皮質性(decorticate)姿勢控制(posturing)；或 第 VI 腦神經麻痺；或視神經乳頭水腫；或庫欣三病徵(Cushing's triad)。

a：根據Lee et al 2019分級的毒性

b: ICANS級別判定係依無法歸因於任何其他原因的最嚴重事件（ICE分數、意識水平、癲癇、運動發現(motor finding)、ICP升高/腦水腫）來判定。

備註：在兩期研究期間，所有其他神經性不良事件（與ICANS沒有相關聯）應繼續以CTCAE第5.0版分級

表 15：因治療出現之細胞介素釋放症候群(CRS)事件的彙總；所有治療分析集

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者	29	68	97
患有 CRS 的對象人數	27 (93.1%)	65 (95.6%)	92 (94.8%)
最大毒性級別			
第 1 級	14 (48.3%)	35 (51.5%)	49 (50.5%)
第 2 級	10 (34.5%)	28 (41.2%)	38 (39.2%)
第 3 級	1 (3.4%)	2 (2.9%)	3 (3.1%)
第 4 級	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
第 5 級	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
自初始 CAR-T 細胞輸注至第一次 CRS 開始發生的時間（天）			
N	27	65	92

平均值(SD)	7.0 (2.01)	6.4 (2.28)	6.6 (2.21)
中位數	7.0	7.0	7.0
範圍	(2; 12)	(1; 10)	(1; 12)
CRS 持續時間（天）			
N	27	65	92
平均值(SD)	7.0 (18.04)	5.2 (2.68)	5.7 (9.94)
中位數	3.0	4.0	4.0
範圍	(2; 97)	(1; 14)	(1; 97)
四分位距	(2.0; 4.0)	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)
用支持措施治療 CRS 的對象人數 [a]	26 (89.7%)	62 (91.2%)	88 (90.7%)
抗 IL6 受體托珠單抗	23 (79.3%)	44 (64.7%)	67 (69.1%)
IL-1 受體拮抗劑阿那白滯素	6 (20.7%)	12 (17.6%)	18 (18.6%)
皮質類固醇	6 (20.7%)	15 (22.1%)	21 (21.6%)
使用升壓藥	2 (6.9%)	2 (2.9%)	4 (4.1%)
使用氧	1 (3.4%)	5 (7.4%)	6 (6.2%)
噴氣	0	0	0
鼻套管低流量(≤6L/min)	1 (3.4%)	5 (7.4%)	6 (6.2%)
鼻套管高流量(>6L/min)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
面罩	0	0	0
非再吸入性面罩	0	0	0
凡德里面罩	0	0	0
其他	0	0	0
正壓	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
雙階性正呼吸道壓力	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
插管法/機械換氣法	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
其他	24 (82.8%)	57 (83.8%)	81 (83.5%)
CRS 之結果			
N	27	65	92
恢復或緩解	26 (96.3%)	65 (100.0%)	91 (98.9%)
未恢復或未緩解	0	0	0
恢復或緩解但有後遺症	0	0	0
恢復中或緩解中	0	0	0
致命	1 (3.7%)	0	1 (1.1%)

未知	0	0	0

表 16：西達基奧崙賽輸注後開始發生之免疫效應細胞相關神經毒性(ICANS)的彙總；所有治療分析集

	第 1b 期	第 2 期	第 1b 期+第 2 期
分析集：所有治療者	29	68	97
患有 ICANS 的對象人數	3 (10.3%)[a]	13 (19.1%)	16 (16.5%)
最大毒性級別			
第 1 級	2 (6.9%)	8 (11.8%)	10 (10.3%)
第 2 級	0	4 (5.9%)	4 (4.1%)
第 3 級	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
第 4 級	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
第 5 級	0	0	0
自初始 cilta-cel 輸注至第一次 ICANS 開始發生的時間			
N	3	13	16
平均值(SD)	6.3 (2.89)	7.5 (2.22)	7.3 (2.29)
中位數	8.0	8.0	8.0
範圍	(3; 8)	(4; 12)	(3; 12)
ICANS 持續時間（天）			
N	3	13	16
平均值(SD)	3.7 (2.08)	5.2 (3.09)	4.9 (2.93)
中位數	3.0	4.0	4.0
範圍	(2; 6)	(1; 12)	(1; 12)
經過 ICANS 治療的對象人數	3 (10.3%)	13 (19.1%)	16 (16.5%)
IL-1 受體拮抗劑阿那白滯素	0	3 (4.4%)	3 (3.1%)
抗 IL6 受體托珠單抗	1 (3.4%)	2 (2.9%)	3 (3.1%)
皮質類固醇	1 (3.4%)	8 (11.8%)	9 (9.3%)
左乙拉西坦	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
地塞米松	1 (3.4%)	8 (11.8%)	9 (9.3%)
甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)琥珀酸鈉	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
配西汀	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)

ICANS 之結果

N	3	13	16
恢復或緩解	3 (100.0%)	13 (100.0%)	16 (100.0%)

表 17：用西達基奧崙賽治療後血球減少症的彙總；所有治療分析集

	第 1b 期+第 2 期(N=97)		
	第 1 天給藥後第 3/4 級 (%)	初始第 3/4 期(%)在第 30 天恢復至第<=2 級	初始第 3/4 期(%)在第 60 天恢復至第<=2 級
血小板減少症	60 (61.9%)	23 (23.7%)	41 (42.3%)
嗜中性球減少症	95 (97.9%)	67 (69.1%)	85 (87.6%)
淋巴球減少症	96 (99.0%)	84 (86.6%)	88 (90.7%)

序列

***SEQ ID NO:1* -西達基奧崙賽*CAR CD8α*信號肽，*CD8α SP*胺基酸序列**

MALPVTALLLPLALLLHAARP

***SEQ ID NO:2* -西達基奧崙賽*CAR BCMA*結合域，*VHH1*胺基酸序列**

QVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVI
GWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRID
AADFDSWGQGTQVTVSS

***SEQ ID NO:3* -西達基奧崙賽*CAR BCMA*結合域，*G4S*連接子胺基酸序列**

GGGGS

***SEQ ID NO:4* -西達基奧崙賽*CAR BCMA*結合域，*VHH2*胺基酸序列**

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSP
TLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSI
RPDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO:5 **-西達基奧崙賽*CAR CD8α*鉸鏈胺基酸序列**

TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

SEQ ID NO:6 **-西達基奧崙賽*CAR CD8α*跨膜胺基酸序列**

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

SEQ ID NO:7 **-西達基奧崙賽*CAR CD137*胞質胺基酸序列**

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

SEQ ID NO:8 **-西達基奧崙賽*CAR CD3z*胞質胺基酸序列**

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT
YDALHMQALPPR

SEQ ID NO:9 **-西達基奧崙賽*CAR CD8α*信號肽*CD8α SP*核酸序列**

ATGGCTCTGCCCGTCACCGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCAC
GCTGCTCGCCCT

SEQ ID NO:10 **-西達基奧崙賽*CAR BCMA*結合域，*VHH1*核酸序列**

CAGGTCAAACTGGAAGAATCTGGCGGAGGCCTGGTGCAGGCAGGACGGA
GCCTGCGCCTGAGCTGCGCAGCATCCGAGCACACCTTCAGCTCCCACGTG
ATGGGCTGGTTTCGGCAGGCCCCAGGCAAGGAGAGAGAGAGCGTGGCCG
TGATCGGCTGGAGGGACATCTCCACATCTTACGCCGATTCCGTGAAGGGC
CGGTTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAAGACACTGTATCTGCAGA
TGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCAGCAAG
GAGAATCGACGCAGCAGACTTTGATTCCTGGGGCCAGGGCACCCAGGTG
ACAGTGTCTAGC

SEQ ID NO:11 **-西達基奧崙賽*CAR BCMA*結合域，*G4S*連接子核酸序列**

GGAGGAGGAGGATCT

SEQ ID NO:12 **-西達基奧崙賽*CAR BCMA*結合域，*VHH2*核酸序列**

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGCGGCCTGGTGCAGGCCGGAGGCT
CTCTGAGGCTGAGCTGTGCAGCATCCGGAAGAACCTTCACAATGGGCTGG
TTTAGGCAGGCACCAGGAAAGGAGAGGGAGTTCGTGGCAGCAATCAGCC
TGTCCCCTACCCTGGCCTACTATGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTTACC
ATCTCCCGCGATAACGCCAAGAATACAGTGGTGCTGCAGATGAACTCCCT
GAAACCTGAGGACACAGCCCTGTACTATTGTGCCGCCGATCGGAAGAGC
GTGATGAGCATTAGACCAGACTATTGGGGGCAGGGAACACAGGTGACCG
TGAGCAGC

SEQ ID NO:13 **-西達基奧崙賽*CAR CD8α*鉸鏈核酸序列**

ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGT

CGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGG

CGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT

SEQ ID NO:14 **-西達基奧崙賽*CAR CD8α*跨膜核酸序列**

ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCA

CTGGTTATCACCCTTTACTGC

SEQ ID NO:15 **-西達基奧崙賽*CAR CD137*胞質核酸序列**

AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGA

GACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCC

AGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG

SEQ ID NO:16 **-西達基奧崙賽*CAR CD3z*胞質核酸序列**

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCC

AGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGA

TGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCG

AGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATA

AGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAG

GGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAG

GACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA

SEQ ID NO:17 **-西達基奧崙賽*CAR*胺基酸序列**

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSS
HVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQ
MNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQGTQVTVSSGGGGSEVQLVESG
GGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAES
VKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQ
GTQVTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG
CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

序列表

<110> 美商健生生物科技公司(JANSSEN BIOTECH, INC.)
大陸商南京傳奇生物科技有限公司(NANJING LEGEND BIOTECH CO., LTD.)

<120>用於多發性骨髓瘤之 BCMA 標靶 CAR-T 細胞療法

<130> JBI6424WOPCT1（通用）

<140> 110145018
<141> 2021-12-02

<150> PCT/CN2020/133598
<151> 2020-12-03

<160> 17

<170> PatentIn 第 3.5 版

<210> 1
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 1
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 2
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 2
Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu His Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val
35 40 45

Ala Val Ile Gly Trp Arg Asp Ile Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Arg Ile Asp Ala Ala Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 3
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 4
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
35 40 45

Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln Met
65 70 75 80

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp

85 90 95

Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 5
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 6
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 6
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 7
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 7
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 8
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 8
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 9
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成寡核苷酸

<400> 9
atggctctgc ccgtcaccgc tctgctgctg cctctggctc tgctgctgca cgctgctcgc 60

cct 63

<210> 10
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<400> 10
caggtcaaac tggaagaatc tggcggaggc ctggtgcagg caggacggag cctgcgcctg 60

agctgcgcag catccgagca caccttcagc tcccacgtga tgggctggtt tcggcaggcc 120

ccaggcaagg agagagagag cgtggccgtg atcggctgga gggacatctc cacatcttac 180

gccgattccg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa gacactgtat 240

ctgcagatga acagcctgaa gcccgaggac accgccgtgt actattgcgc agcaaggaga 300

atcgacgcag cagactttga ttcctggggc cagggcaccc aggtgacagt gtctagc 357

<210> 11
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成寡核苷酸

<400> 11
ggaggaggag gatct 15

<210> 12
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<400> 12
gaggtgcagc tggtggagag cggaggcggc ctggtgcagg ccggaggctc tctgaggctg 60

agctgtgcag catccggaag aaccttcaca atgggctggt ttaggcaggc accaggaaag 120

gagagggagt tcgtggcagc aatcagcctg tcccctaccc tggcctacta tgccgagagc 180

gtgaagggca ggtttaccat ctcccgcgat aacgccaaga atacagtggt gctgcagatg 240

aactccctga aacctgagga cacagccctg tactattgtg ccgccgatcg gaagagcgtg 300

atgagcatta gaccagacta ttgggggcag ggaacacagg tgaccgtgag cagc 354

<210> 13
<211> 135
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<400> 13
accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggggcg cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 14
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成寡核苷酸

<400> 14
atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc 60

acccttttact gc 72

<210> 15
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<400> 15
aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 16
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<400> 16
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgctaa 339

<210> 17
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 17

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Ala Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu His
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser His Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Glu Arg Glu Ser Val Ala Val Ile Gly Trp Arg Asp Ile Ser Thr Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
                85                  90                  95

Lys Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Arg Ile Asp Ala Ala Asp Phe Asp
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met
                165                 170                 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
            180                 185                 190
```

Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
195 200 205

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln
210 215 220

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
225 230 235 240

Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療患有多發性骨髓瘤之對象的方法，該方法包含經由單次靜脈內輸注向該對象投予包含T細胞之組成物，該等T細胞包含嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)，該嵌合抗原受體包含：

a)胞外抗原結合域，其包含第一抗 BCMA 結合部分及第二 BCMA 結合部分；

b)跨膜域；及

c)胞內信號傳導域，

以向該對象遞送 CAR 表現性 T 細胞（CAR-T 細胞）的劑量。

【請求項2】 如請求項1所述之方法，其中該劑量包含每公斤該對象質量1.0×10^5至5.0×10^6個該等CAR-T細胞。

【請求項3】 如請求項1或請求項2所述之方法，其中該劑量包含每公斤該對象質量5.0×10^5至1.0×10^6個該等CAR-T細胞。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之方法，其中該劑量包含每公斤該對象質量大約0.75×10^6個該等CAR-T細胞。

【請求項5】 如請求項1至4所述之方法，其中該劑量包含每個對象小於1.0×10^8個該等CAR-T細胞。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述之方法，其中該單次靜脈內輸注係使用單袋的該等CAR-T細胞投予。

【請求項7】 如請求項6所述之方法，其中該單袋的該等CAR-T細胞的該投予係在該單袋的CAR-T細胞解凍後不晚於三小時完成。

【請求項8】 如請求項1至5中任一項所述之方法，其中該單次靜脈內輸注係使用兩袋的該等CAR-T細胞投予。

【請求項9】 如請求項8所述之方法，其中該等兩袋之各者的該等CAR-T細胞的該投予係在該等兩袋之該各者的CAR-T細胞解凍後不晚於三小時完成。

【請求項10】如請求項1至9中任一項所述之方法，其中該方法係有效於在該對象中獲得微量殘存疾病(minimal residual disease, MRD)陰性狀態，該微量殘存疾病陰性狀態係在該等CAR-T細胞的該輸注後大約28天或更多天的追蹤時間於骨髓中評估。

【請求項11】如請求項10所述之方法，其中該方法係有效於在該對象中維持該微量殘存疾病(MRD)陰性狀態，該微量殘存疾病陰性狀態係在該等CAR-T細胞的該輸注後大約12個月或更多個月的追蹤時間於該骨髓中評估。

【請求項12】如請求項1至11中任一項所述之方法，其中於CAR-T細胞的該輸注前先進行淋巴球清除(lymphodepleting)方案。

【請求項13】如請求項12所述之方法，其中該淋巴球清除方案包含：

(a)投予環磷醯胺；或

(b)投予氟達拉濱(fludarabine)。

【請求項14】如請求項12或請求項13所述之方法，其中該淋巴球清除方案係經靜脈內投予。

【請求項15】如請求項12至14中任一項所述之方法，其中該淋巴球清除方案早於CAR-T細胞的該輸注5至7天。

【請求項16】如請求項12所述之方法，其中該淋巴球清除方案包含在CAR-T細胞的該輸注前5至7天靜脈內投予環磷醯胺及氟達拉濱。

【請求項17】如請求項13或請求項16所述之方法，其中該環磷醯胺係以300 mg/m^{2}靜脈內投予。

【請求項18】如請求項13或請求項16所述之方法，其中該氟達拉濱係以30 mg/m^{2}靜脈內投予。

【請求項19】如請求項1至18中任一項所述之方法，其進一步包含在體內不會顯著降低CAR-T細胞擴增下，於該輸注後多於3天治療該對象的細胞介素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)。

【請求項20】如請求項19所述之方法，其中該CRS治療包含向該對象投予IL-6R抑制劑。

【請求項21】如請求項20所述之方法，其中該IL-6R抑制劑係抗體。

【請求項22】如請求項21所述之方法，其中該抗體藉由結合IL-6R之胞外域來抑制該IL-6R。

【請求項23】如請求項20至22中任一項所述之方法，其中該IL-6R抑制劑預防IL-6與IL-6R結合。

【請求項24】如請求項20至23中任一項所述之方法，其中該IL-6R抑制劑係托珠單抗(tocilizumab)。

【請求項25】如請求項1至24中任一項所述之方法，其中在該包含CAR-T細胞的輸注前至多1小時，該對象係用預輸注藥物治療，該預輸注藥物包含解熱劑及抗組織胺。

【請求項26】如請求項25所述之方法，其中該解熱劑包含撲熱息痛(paracetamol)或乙醯胺酚。

【請求項27】如請求項25或請求項26所述之方法，其中該解熱劑係經口服或靜脈內投予至該對象。

【請求項28】如請求項25至27中任一項所述之方法，其中該解熱劑係以介於650 mg與1000 mg之間的劑量投予至該對象。

【請求項29】如請求項25至28中任一項所述之方法，其中該抗組織胺包含苯海拉明(diphenhydramine)。

【請求項30】如請求項25至29中任一項所述之方法，其中該抗組織胺係經口服或靜脈內投予至該對象。

【請求項31】如請求項25至30中任一項所述之方法，其中該抗組織胺係以介於25 mg與50 mg之間的劑量、或其等效者投予。

【請求項32】如請求項1至31所述之方法，其中該包含CAR-T細胞的輸注進一步包含選自二甲亞碸或右旋糖酐40之賦形劑。

【請求項33】如請求項1至32中任一項所述之方法，其中該對象接受了具有至少三線先前治療之先前治療。

【請求項34】如請求項33所述之方法，其中該等至少三線先前治療包含具有至少一種藥劑之治療，該至少一種藥劑包含下列中之至少一者：

(a) PI；

(b) IMiD；及

(c)抗 CD38 抗體。

【請求項35】如請求項33或請求項34所述之方法，其中該對象已在經過該等至少三線先前治療後復發。

【請求項36】如請求項33至35中任一項所述之方法，其中在經過該等至少三線先前治療後，該多發性骨髓瘤對至少兩種藥劑為難治性。

【請求項37】如請求項36所述之方法，其中該對象對其為難治性的該等至少兩種藥劑包含PI及IMiD。

【請求項38】如請求項36或請求項37所述之方法，其中該對象對至少三種藥劑為難治性。

【請求項39】如請求項38所述之方法，其中該對象對至少四種藥劑為難治性。

【請求項40】如請求項39所述之方法，其中該對象對至少五種藥劑為難治性。

【請求項41】如請求項1至40中任一項所述之方法，其中該方法係有效於獲得大於91%的整體反應率。

【請求項42】如請求項41所述之方法，其中該方法係有效於獲得大於93%的整體反應率。

【請求項43】如請求項42所述之方法，其中該方法係有效於獲得大於95%的整體反應率。

【請求項44】如請求項43所述之方法，其中該方法係有效於獲得大於97%的整體反應率。

【請求項45】如請求項44所述之方法，其中該方法係有效於獲得大於99%的整體反應率。

【請求項46】如請求項40至45中任一項所述之方法，其中該整體反應率係在該等CAR-T細胞的該輸注後至少12個月的中位追蹤時間評估。

【請求項47】如請求項1至46中任一項所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於1.15個月的達第一次反應的中位時間。

【請求項48】如請求項47所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於1.10個月的達第一次反應的中位時間。

【請求項49】如請求項48所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於1.05個月的達第一次反應的中位時間。

【請求項50】如請求項49所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於1.00個月的達第一次反應的中位時間。

【請求項51】如請求項50所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於0.95個月的達第一次反應的中位時間。

【請求項52】如請求項1至51中任一項所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於2.96個月的達最佳反應的中位時間。

【請求項53】如請求項52所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於2.86個月的達最佳反應的中位時間。

【請求項54】如請求項53所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於2.76個月的達最佳反應的中位時間。

【請求項55】如請求項54所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於2.66個月的達最佳反應的中位時間。

【請求項56】如請求項55所述之方法，其中該方法係有效於獲得小於2.56個月的達最佳反應的中位時間。

【請求項57】如請求項1至56中任一項所述之方法，其中該第一BCMA結合部分及/或該第二BCMA結合部分係抗BCMA VHH。

【請求項58】如請求項57所述之方法，其中該第一BCMA結合部分係第一抗BCMA VHH，且該第二BCMA結合部分係第二抗BCMA VHH。

【請求項59】如請求項1至58中任一項所述之方法，其中該第一BCMA結合部分包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列。

【請求項60】如請求項1至59中任一項所述之方法，其中該第一BCMA結合部分包含由SEQ ID NO:10之核酸序列所編碼之多肽。

【請求項61】如請求項1至60中任一項所述之方法，其中該第二BCMA結合部分包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列。

【請求項62】如請求項1至61中任一項所述之方法，其中該第二BCMA結合部分包含由SEQ ID NO:12之核酸序列所編碼之多肽。

【請求項63】如請求項1至62中任一項所述之方法，其中該第一BCMA結合部分及該第二BCMA結合部分係經由肽連接子彼此連接。

【請求項64】如請求項63所述之方法，其中該肽連接子包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列。

【請求項65】如請求項64所述之方法，其中該肽連接子包含由SEQ ID NO:11之核酸序列所編碼之多肽。

【請求項66】如請求項1至65中任一項所述之方法，其中該CAR多肽進一步包含位於該多肽之N端處的信號肽。

【請求項67】如請求項66所述之方法，其中該信號肽係衍生自CD8α。

【請求項68】如請求項67所述之方法，其中該信號肽包含SEQ ID NO:1 之胺基酸序列。

【請求項69】如請求項68所述之方法，其中該信號肽包含由SEQ ID NO:9之核酸序列所編碼之多肽。

【請求項70】如請求項1至69中任一項所述之方法，其中該跨膜域包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列。

【請求項71】如請求項1至69中任一項所述之方法，其中該跨膜域包含由SEQ ID NO:14之核酸序列所編碼之多肽。

【請求項72】如請求項1至71中任一項所述之方法，其中該胞內信號傳導域包含免疫效應細胞之初級胞內信號傳導域。

【請求項73】如請求項1至71中任一項所述之方法，其中該胞內信號傳導域係衍生自CD3ζ。

【請求項74】如請求項1至73中任一項所述之方法，其中該胞內信號傳導域包含一或多個共刺激信號傳導域。

【請求項75】如請求項74所述之方法，其中該胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列。

【請求項76】如請求項74所述之方法，其中該胞內信號傳導域包含由SEQ ID NO:16之核酸序列所編碼之多肽。

【請求項77】如請求項74至76中任一項所述之方法，其中該胞內信號傳導域包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列。

【請求項78】如請求項74至76中任一項所述之方法，其中該胞內信號傳導域包含由SEQ ID NO:15之核酸序列所編碼之多肽。

【請求項79】如請求項1至78中任一項所述之方法，其中該CAR多肽進一步包含鉸鏈域，該鉸鏈域係位於該胞外抗原結合域之C端與該跨膜域之N端之間。

【請求項80】如請求項79所述之方法，其中該鉸鏈域包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列。

【請求項81】如請求項79所述之方法，其中該鉸鏈域包含由SEQ ID NO:13之核酸序列所編碼之多肽。

【請求項82】如請求項1至81中任一項所述之方法，其中該等T細胞係自體T細胞。

【請求項83】如請求項1至81中任一項所述之方法，其中該等T細胞係同種異體T細胞。

【請求項84】如請求項1至83中任一項所述之方法，其中該對象係人類。

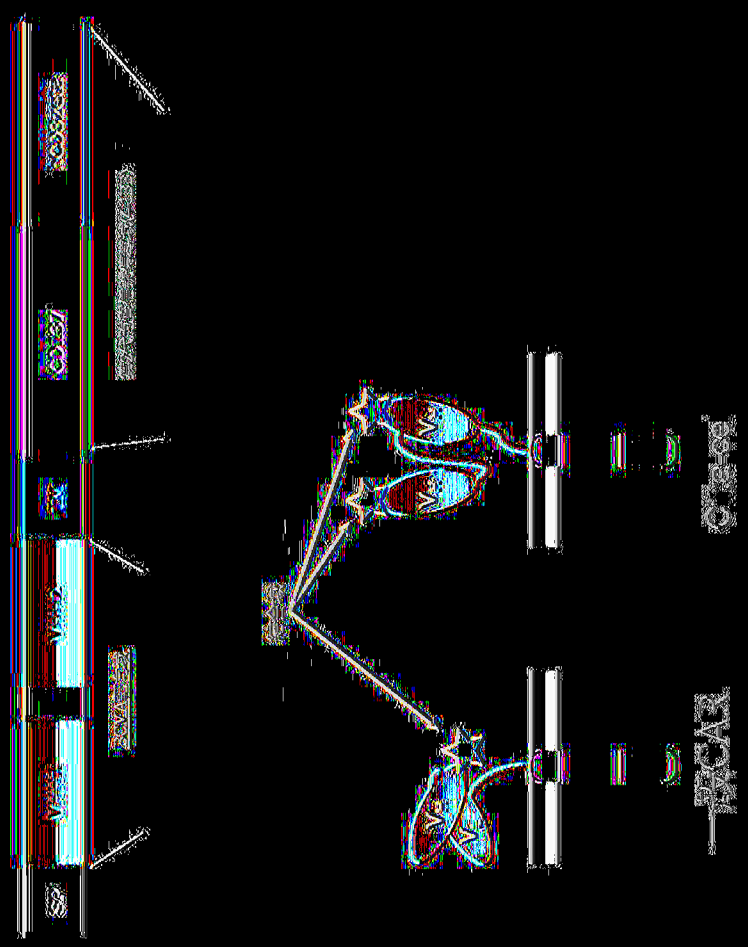
【請求項85】一種治療患有多發性骨髓瘤且接受了至少三線先前治療的對象之方法，該方法包含經由單次靜脈內輸注向該對象投予包含T細胞之組成物，該等T細胞包含嵌合抗原受體(CAR)，該嵌合抗原受體包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列，以向該對象遞送每公斤該對象質量大約0.75×10^6個CAR表現性T細胞（CAR-T細胞）的劑量，

其中該方法係有效於在該對象中獲得微量殘存疾病(MRD)陰性狀態，該微量殘存疾病陰性狀態係在該等 CAR-T 細胞的該輸注後大於或等於 28 天的追蹤時間於骨髓中評估。

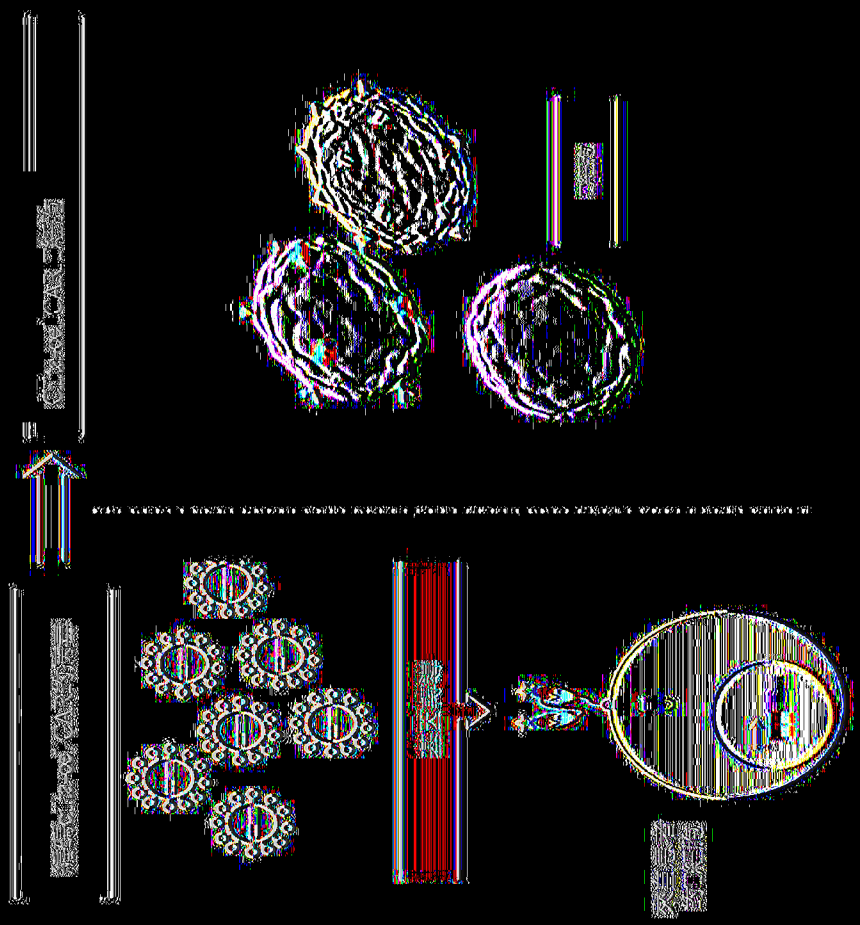
[(發明圖式)]



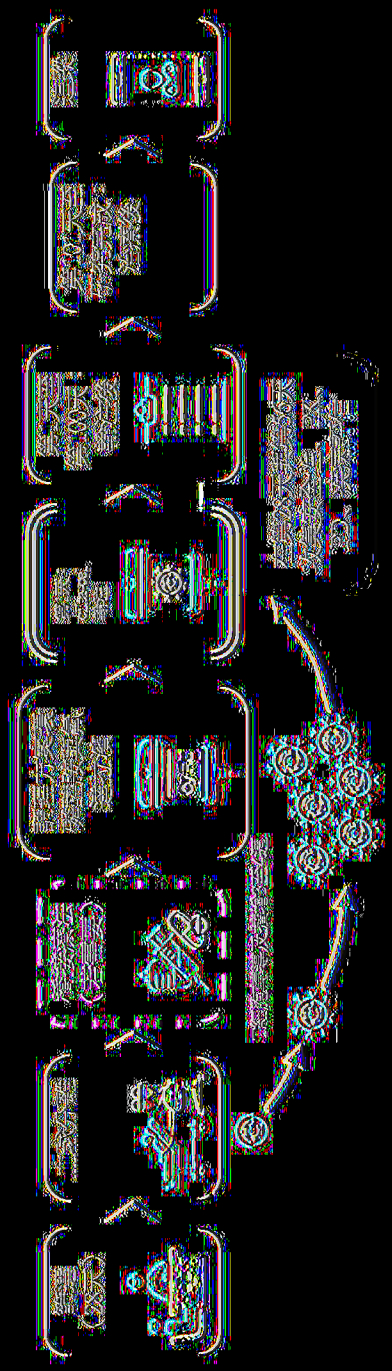
[(圖1)]



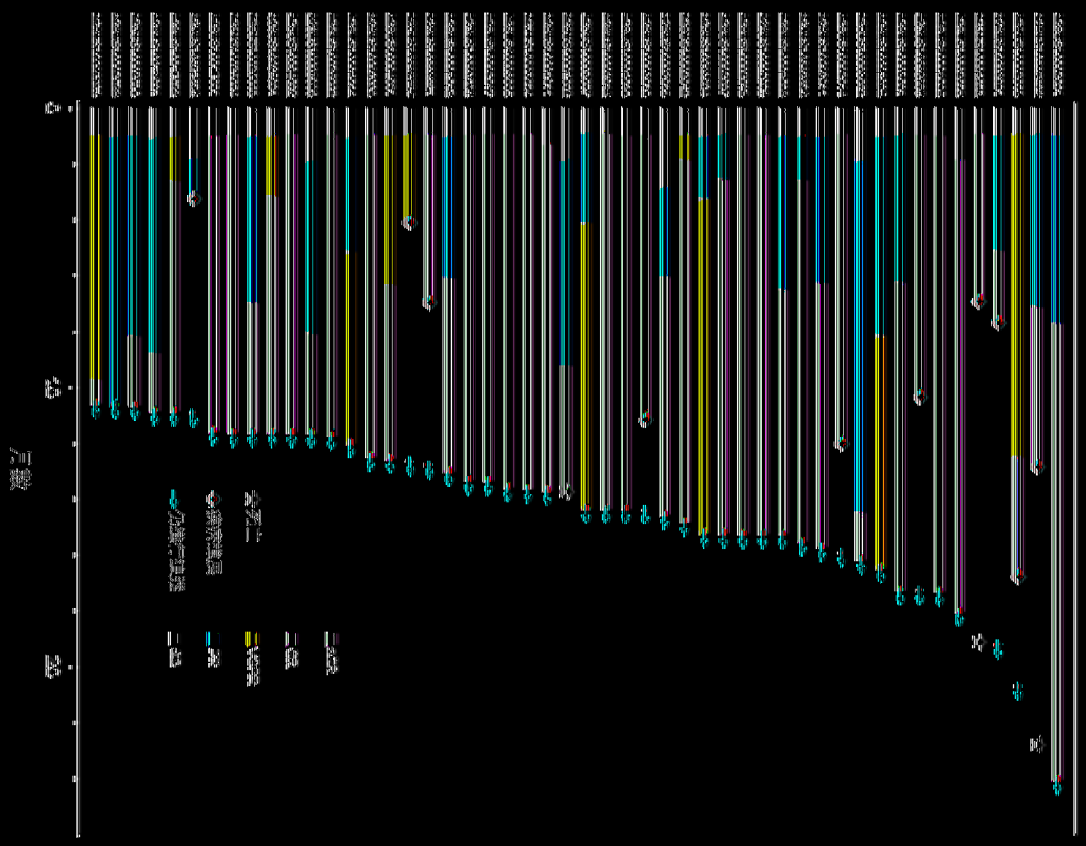
[圖2]



[圖3]



[圖4]



[圖5A]

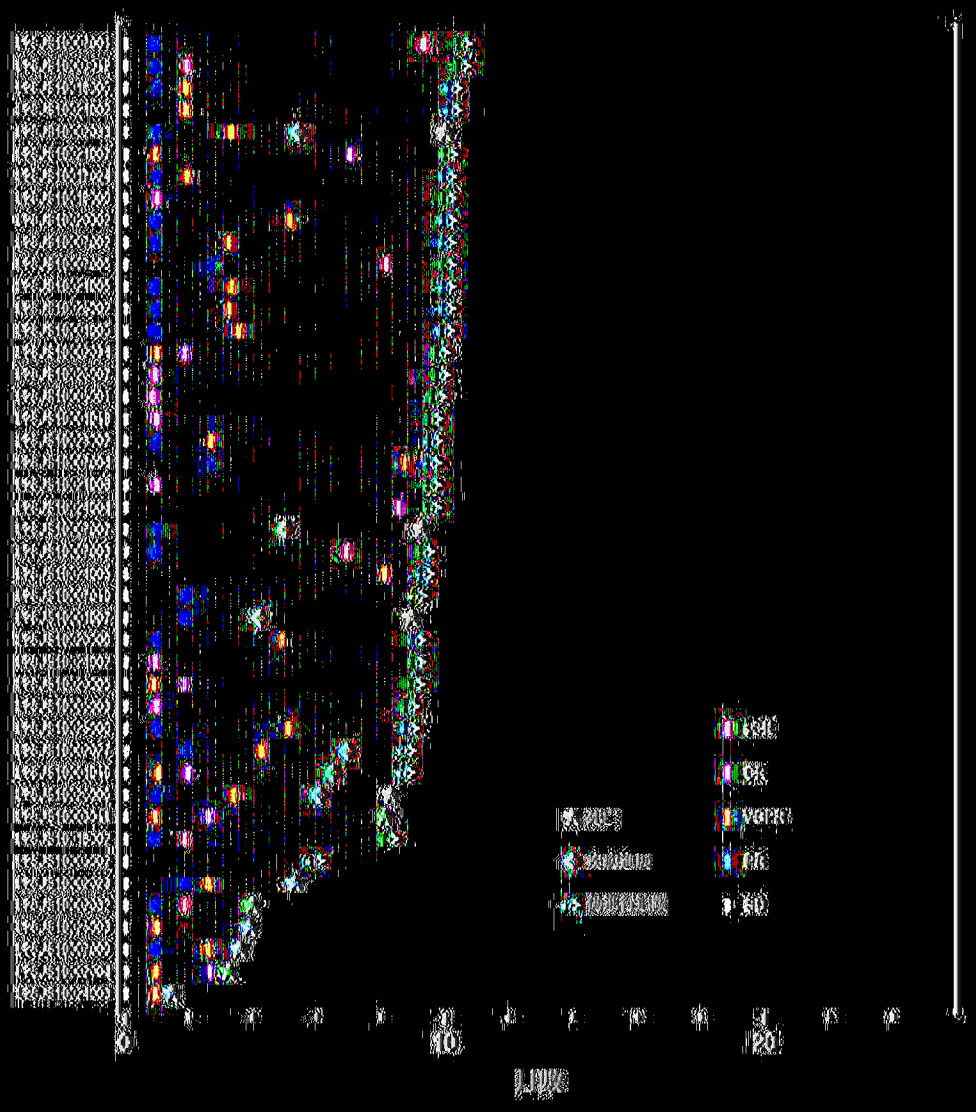


圖5B

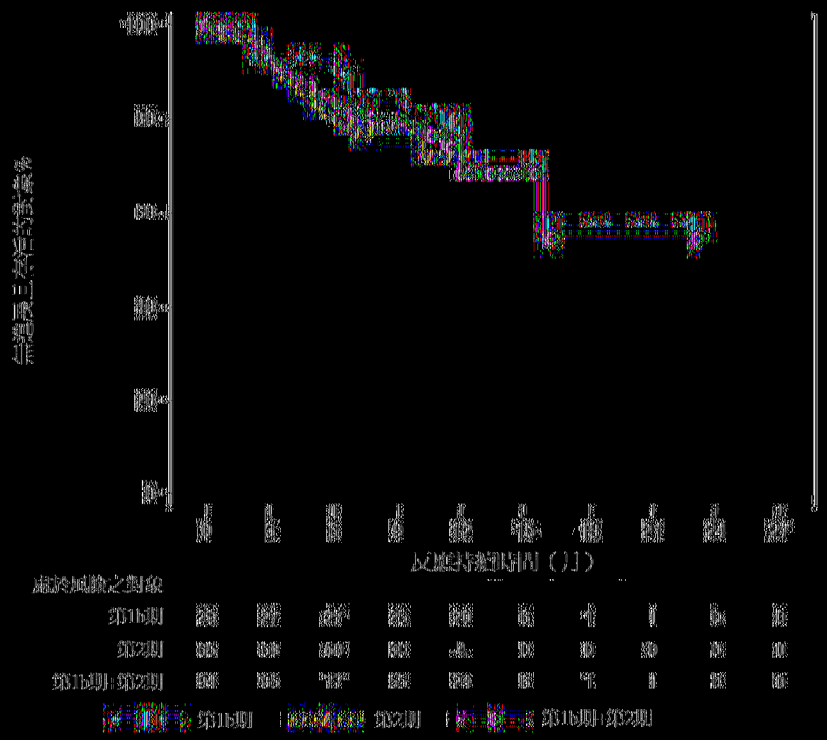


圖6

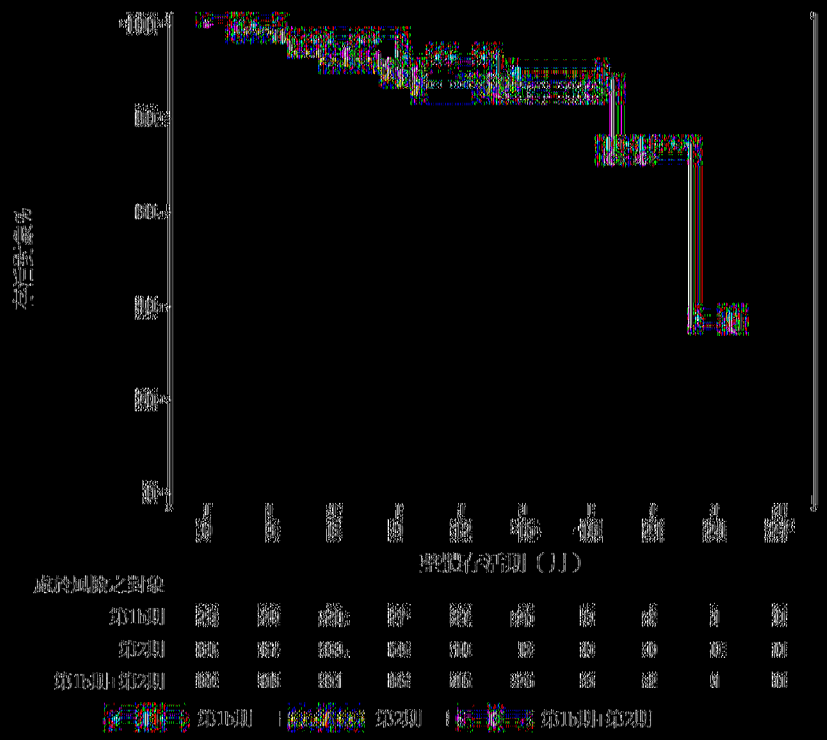

100
80
60
40
20
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
累積存活率（%）
累積存活期（日）
感染細菌之菌株
第1批菌
第2批菌
第1批+第2批菌

圖7

'Zzao ét'a' TEO 20'8;''(O);'4'; i'X; et'a' TNAS 20'9;''6'(9);9543 ; 3CVA=3K'先端'点'
VV='各'が'配置': RR='角'度': V==''置'—'方'量'—'正'最'点'

C1'a-ce' CAR：3CVA'特'的'CAR-3K'点'技'法

'正'最'点'技'法

'全'体'CO3'('自'動'車'技'術'会')'33'求'数'点

'超'3K'点'検'出'方'法'と'3CVA'点'セ'ッ'ト'特'徴'

'新'手'的'ZCAD-2'次'元'ZCAR'追'跡'評'価

3CVA'(V=74)：'各''特'主'方'法'組'合'わ'せ'，'未'検'出'

RR VV'主'方'法，'深'入'主'方'重'設'置，'及'手'動'主'的'

'Zzao ét'a' TEO 20'8;''(O);'4'; i'X; et'a' TNAS 20'9;''6'(9);9543 ; 3CVA=3K'先端'点'検'出'
VV='各'が'配置': RR='角'度': V==''置'—'方'量'—'正'最'点'

CAR-T細胞製造：從採血到回輸的完整流程
採血（2天）
T細胞分離
活化與基因導入（慢病毒）
擴增培養（9–14天）
收集與清洗
冷凍保存
回輸病患
第1天
第7–14天
第1天：採血與T細胞分離
第2天：慢病毒感染與基因導入
第7–14天：擴增培養與細胞收集
回輸後追蹤：CRS、神經毒性、CAR-T細胞持久性
製造時程：約2週
劑量：0.5–1.0×10⁶ CAR+細胞/kg
品質檢驗：無菌、內毒素、細胞活率、CAR表現率
製造流程：採血→T細胞分離→活化→慢病毒感染→擴增→收集→冷凍保存→回輸
注意事項：製造過程需嚴格無菌操作，並監測細胞活率與CAR表現率，確保回輸品質。

圖9

CARTRIDGE：人口 特性 議席 法律

特性 (V = 29)
自動車 電圧 ：, = (%)
1.6C ：, (52)
1.5A ：, (3)
1.3V ：, (3)
1.3) ：, (3)
裁判 ：, (3)
欠陥 主張 ：, (%) 29 (100)
主張 (%) ：, 25 (86)
主治医 ：, (%) 2, (72)
主張 9 (31)

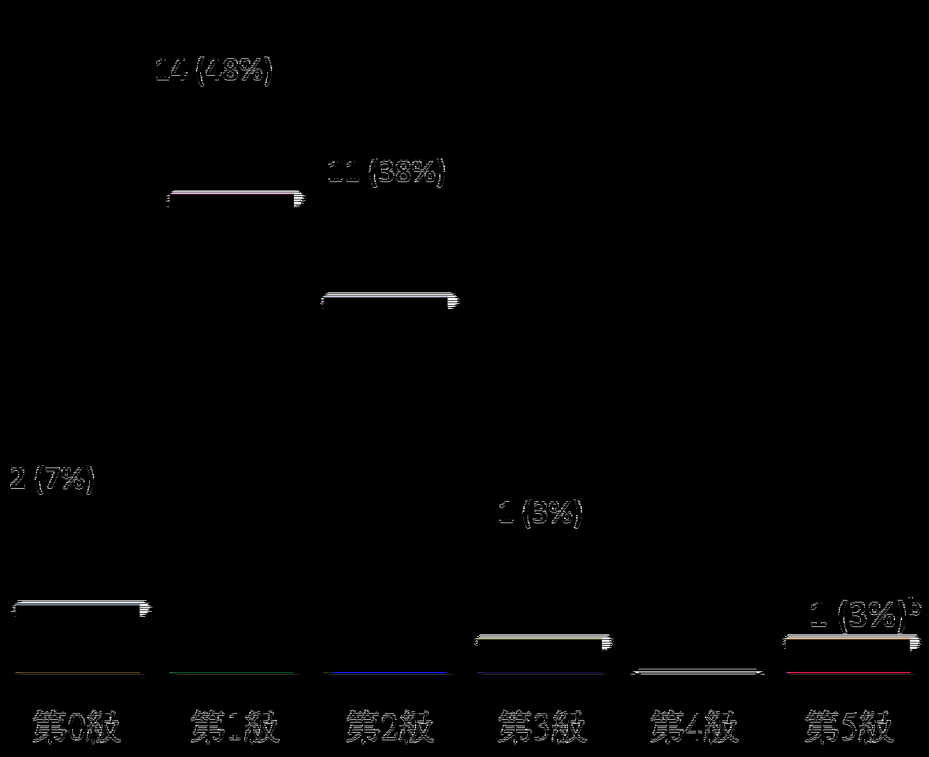
特性 (V = 29)
自動車 ：, (%) 69 (30–73)
女性 ：, (%) ：, (52)
導入 ：, (%) 4 (14)
(%) ：, 7 (24)
主治医 (%) ：, 6 (2–15)
(%) ：, 7 (25)
4 (14)
2 (0)
(%) ：, (4)
主治医 (%) ：, 3 (3–8)
決算 (%) ：, 24 (83)

|(問10)|

CARTITUDE-1：安全性

	N = 29	
血液性AE（≥25%所有級別）	所有級別	第≥3級
嗜中性球減少症	27 (93)	27 (93)
貧血	25 (86)	16 (55)
血小板減少症	25 (86)	20 (69)
白血球減少症	15 (52)	15 (52)
淋巴球減少症	13 (45)	9 (31)
非血液性AE（≥25%所有級別）		
AST增加	9 (31)	2 (7)
ALT增加	8 (28)	1 (3)
腹瀉	8 (28)	1 (3)
上呼吸道感染	8 (28)	0

最大CRS級別[a] (N = 29)



[a]依據Lee et al. Blood 2014; 124:188分級；[b]患有最大等於第4級CRS之ALT的住民患者。AE=不良事件；ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；CRS=細胞介素釋放症候群

NCT03119090 AO202

2022;163:1

https://doi.org/10.1182/blood.2020007681

CARTITUDE-1：細胞介素釋放症候群

細胞介素釋放症候群	總計(N=29)
CRS患者，n (%)	27 (93)
開始發生CRS的中位時間，天（範圍）	7 (2 – 12)
中位CRS持續時間，天（範圍）	4 (1 – 60)
用以治療CRS的支持措施	
托珠單抗	22 (76)
皮質類固醇	6 (21)
皮質類固醇	6 (21)
使用升壓藥	2 (7)
插管法/機械換氣法	1 (3)
其他[a]	22 (76)

CAR-T相關AE	N = 29	
	所有級別	第≥3級
與ICANS一致的神經毒性[c]	3 (10)	1 (3)

[c] 與ICANS一致的第3級神經毒性事件（緩解）與第3級CRS同時發生。

[a]抗生素(n=12)、環磷醯胺(n=1)、依那西普(n=1)、左乙拉西坦(n=1)、及支持性照護(n=28)；[b]使用常見不良事件術語標準v.5.0及美國移植及細胞治療學會分級系統分級

【圖12】

CARTOON：療效：直接負債(%)
0.00：無負債(%)
-0.2
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
(Genie-cows model)；其中，負債(%)為負值表示債務減少，正值表示債務增加。
註：療效以「負債(%)」衡量，數值越低代表債務減少越多；0.00 表示無負債。
圖2 「病症」與「療效」關係示意

|（圖13）|

CARTITUDE-1：数值收入患者
ORR = 100%
CR：65%
sCR：65%
VGPR：66%
PR：3%
MR：7%
SD：7%
PD：0%
100
80
60
40
20
0
百分比(%)
ORR：患有可测量疾病并接受VVL
治疗后3CVA评估的患
(n=83)
总CR率：患有可测量疾病并接受VVL治疗后3CVA评估的患者中CR率（n=83）
sCR率：患有可测量疾病并接受VVL治疗后3CVA评估的患者中sCR率（n=83）
VGPR率：患有可测量疾病并接受VVL治疗后3CVA评估的患者中VGPR率（n=83）
PR率：患有可测量疾病并接受VVL治疗后3CVA评估的患者中PR率（n=83）
MR率：患有可测量疾病并接受VVL治疗后3CVA评估的患者中MR率（n=83）
SD率：患有可测量疾病并接受VVL治疗后3CVA评估的患者中SD率（n=83）
PD率：患有可测量疾病并接受VVL治疗后3CVA评估的患者中PD率（n=83）
注：ORR（总缓解率）=sCR（严格完全缓解）+CR（完全缓解）+VGPR（非常好的部分缓解）+PR（部分缓解）；MR（微小缓解）；SD（疾病稳定）；PD（疾病进展）

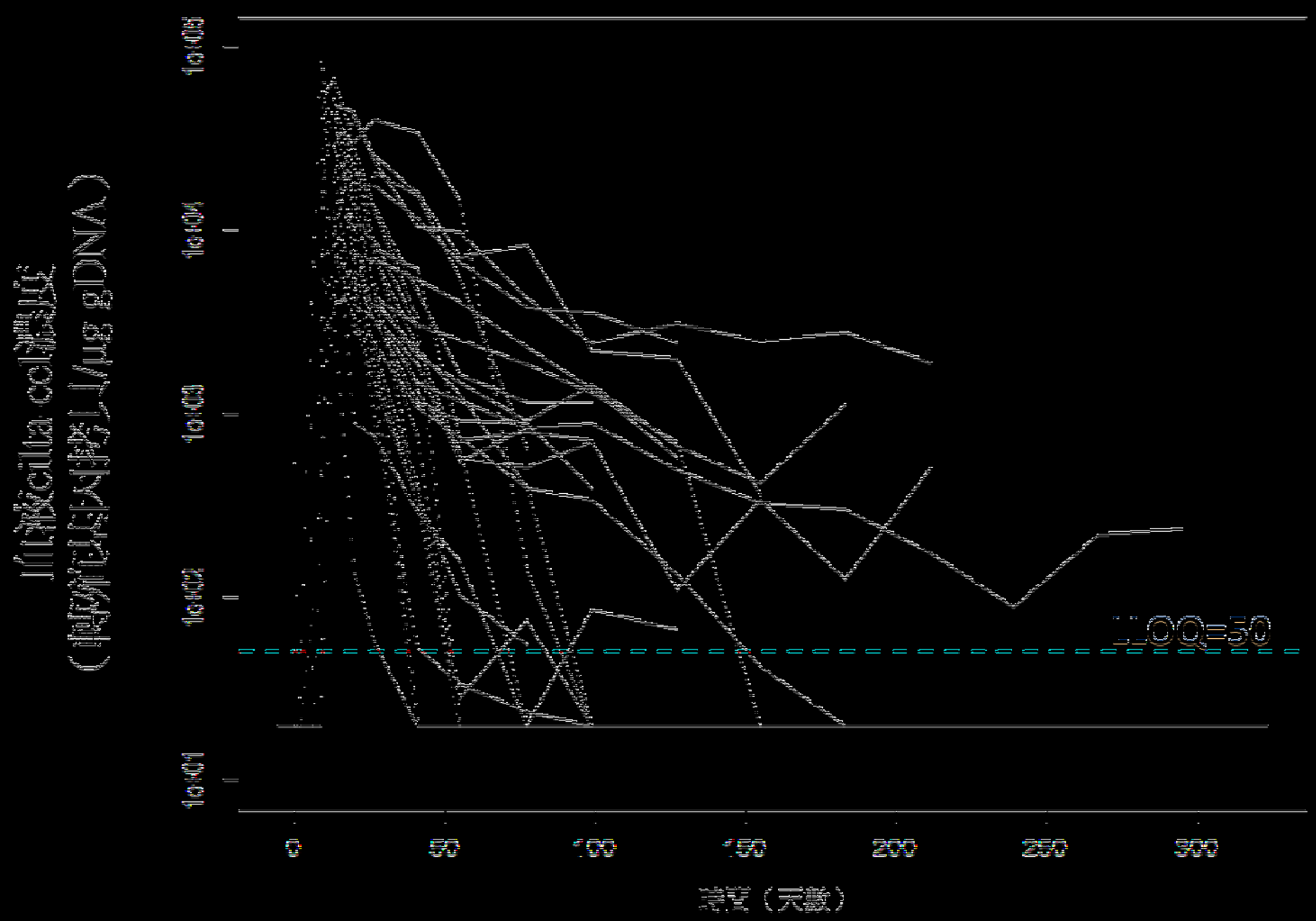
|(圖14)|

CARTOON：教育效能差
23名學生產業調查以及一月份調查與產業不一致
XCS (CorroSco)的VRD數字
左0.5區域進入不一致的方向，5名學生(100%)淨增
依一月份產業主題VRD會議
3名學生對大區域左0.5下減速，左右0.5下減速
均勻減速下，當VRD會議
5名學生無法在產業調查方向
2228 2184 2365
產業不足（勞力，原物料，信賴等不足以支持VCS）
無法解決
VRD結果在0.5下減速，在0.05下減速
VRD結果在0.5下減速，在0.05下減速
VRD結果在0.5下減速，在0.05下減速
VRD結果在0.5下減速，在0.05下減速
圖表：VRD參數與產業對照

圖(圖15)

圖(圖16)

CARTITUDE-1：cilta-cel擴增並持續存在



- CD3+ CAR+細胞及轉殖基因水平在血液及骨髓兩者中均顯示擴增
- 達峰增值(C$_{max}$)的中位時間係輸注後~13天
- 在90天，~40%的可評估患者具有可偵測的周邊CAR轉殖基因水平以及CD3 CAR+細胞
- 達擴增峰值時，觀察到優先的CD8+中央記憶表型

PK參數	平均CAR轉殖基因水平(SD)
C_{max}	35,596 (17972)
$AUC_{(0-28d)}$	343,146 (195765)
C_{max}單位：拷貝/µg gDNA；AUC單位：拷貝/µg gDNA x天	（第1b期，N=29）

[a]具有>90天收集之PK樣本的患者(n=25)；LLOQ=定量下限

【圖17】

CAR T细胞：：制备

第二部分

制备第2步：0.75×10⁶ 个CAR+存活T细胞/kg体重

c'.'a,-ee 方法，最终分离出CAR+存活T细胞

27名(83%)患者为CR或PR；大多数缓解（22名）在第3或4个月内发生。

在接受CR的患者中，最长的缓解持续时间为24+个月。

其中CR的患者中，最长的缓解持续时间为24+个月。

最常见的CAR相关毒性是细胞因子释放综合征（CRS）和神经毒性。

细胞扩增与质量控制

细胞扩增与质量控制

27/29 名患者在 21 天内达到 ≥1×10⁹ 个 CAR+ T 细胞（图 3）。

≥90% 的 T 细胞表达 CAR，≥95% 的 T 细胞为 CD3+（图 3）。

中位扩增倍数为 1,200 倍（范围：450–3,100）。

安全性

安全性

其中 CAR-ECD：约克名单及核对结果报表第 EGAD-2 节第一款

CARTITUDE-1：微量殘存疾病

骨髓，n (%)	靈敏度臨限(NGS)		
	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
第28天			
MRD可評估[a]	15	12	8
MRD陰性	15 (100)	12 (100)	7 (88)
第6個月			
MRD可評估	5	5	3
MRD陰性	5 (100)	5 (100)	3 (100)
第12個月			
MRD可評估	1	1	1
MRD陰性	1 (100)	1 (100)	1 (100)

[a]可評估樣本係符合下列條件者：通過校正，並且有用於以各別測試臨限評估的足夠細胞。
MRD=微量殘存疾病；NGS=次世代定序

【圖19】

CAR T細胞療法：效果與安全性
23項研究（含臨床試驗及RWD）一致顯示，接受CAR T細胞療法後，患者的無進展存活期（PFS）與總存活期（OS）均顯著優於傳統標準療法。
在10個納入的研究中，有9個研究報告了統計學上顯著的PFS改善（p < 0.05）。
3項研究採用主觀人工智慧決策，其中2項研究中，AI的判斷與人類專家的決定高度一致（Cohen's κ > 0.8）。
5項研究指出，部分患者因毒性反應而提前終止治療。
永久性療法
暫時性療法
RWD證據強度：高
RWD證據強度：中
RWD證據強度：低
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025

圖(問20)

CARTITUDE-1：安全性

血液性AE（≥25%所有級別）	N = 29	
	所有級別	第≥3級
嗜中性球減少症	27 (93)	27 (93)
貧血	25 (86)	16 (55)
白血球減少症	25 (86)	20 (69)
血小板減少症	15 (52)	15 (52)
淋巴球減少症	13 (45)	9 (31)
非血液性AE（≥25%所有級別）		
AST□增加	9 (31)	2 (7)
ALT□增加	8 (28)	1 (3)
腹瀉	8 (28)	1 (3)
上呼吸道感染	8 (28)	0

CAR-T相關AE	N = 29	
	所有級別	第≥3級
細胞介素釋放症候群(CRS)[a]	27 (93)	2 (7)
與ICANS一致的神經毒性[a]	3 (10)	1 (3)

- 1名患者第4級CRS之DLT
- 在第99天死於CRS併發症的旁觀者

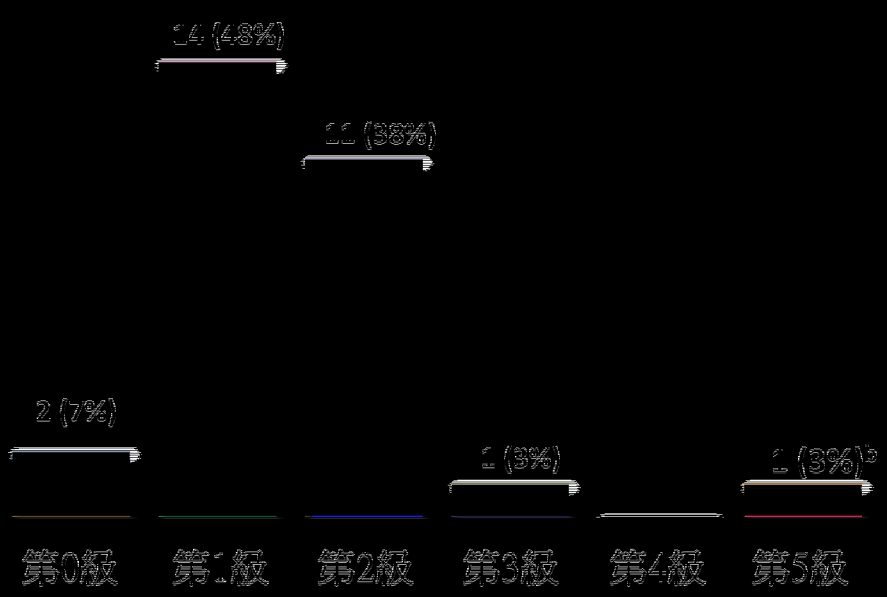
- 與ICANS一致的第3級神經毒性事件（緩解）與第3級CRS同時發生。

[a]根據Lee et al. Blood 2014;124:188分級，使用美國移植及細胞治療學會分級系統分級。AE=不良事件；ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；DLT=劑量限制性毒性；ICANS=免疫效應細胞相關神經毒性症候群

1101450013 發佈編號 AO202 發文日：111.3.21 發明專利說明書 111139233 2022.10.13

doi.org/10.1136/jitc-2022-006123

CARTITUDE-1：細胞介素釋放症候群



細胞介素釋放症候群	統計(N=29)
CRS患者，n (%)	27 (93)
開始發生CRS的中位時間，天（範圍）	7 (2 – 12)
中位CRS持續時間，天（範圍）	4 (1 – 60)
用以治療CRS的支持措施	
托珠單抗	22 (76)
皮質類固醇	6 (21)
使用升壓藥	2 (7)
插管法/機械換氣法	1 (3)
其他ᶜ	22 (76)

ᵃ改編Lee et al. Blood 2014;124:188分級；ᵇ患有美式實第4級CRS之DLT的注冊患者；ᶜ疒台素(n=12)、頭孢菌素(n=1)、伐昔洛韋(n=1)、左乙拉西坦(n=1)、及支持性照護(n=28)

1101450138 最出版於 AO202 發 23;1，共 32;(發明)Ph.D 1113139233.0

CAR T-cell 療法：從血液走向實體腫瘤的下一步

- 23名患者完成CD19導向CAR T-cell輸注後，6個月時客觀緩解率（ORR）為61%（95%信賴區間：39%–80%）。
- 完全緩解（CR）率為35%，中位緩解持續時間尚未達到。
- 3級以上細胞激素釋放症候群（CRS）發生率為17%，均可經托珠單抗控制。
- 5名患者出現神經毒性，其中2名為3級，已完全恢復。

療法	客觀緩解率	完全緩解率	中位無惡化存活期
標準化療	18%	4%	3.2個月
單一標靶藥物	34%	11%	5.1個月
雙標靶藥物	52%	21%	8.4個月
CAR T-cell（本試驗）	61%	35%	尚未達到

圖1：CAR T-cell 治療後腫瘤負荷最佳變化

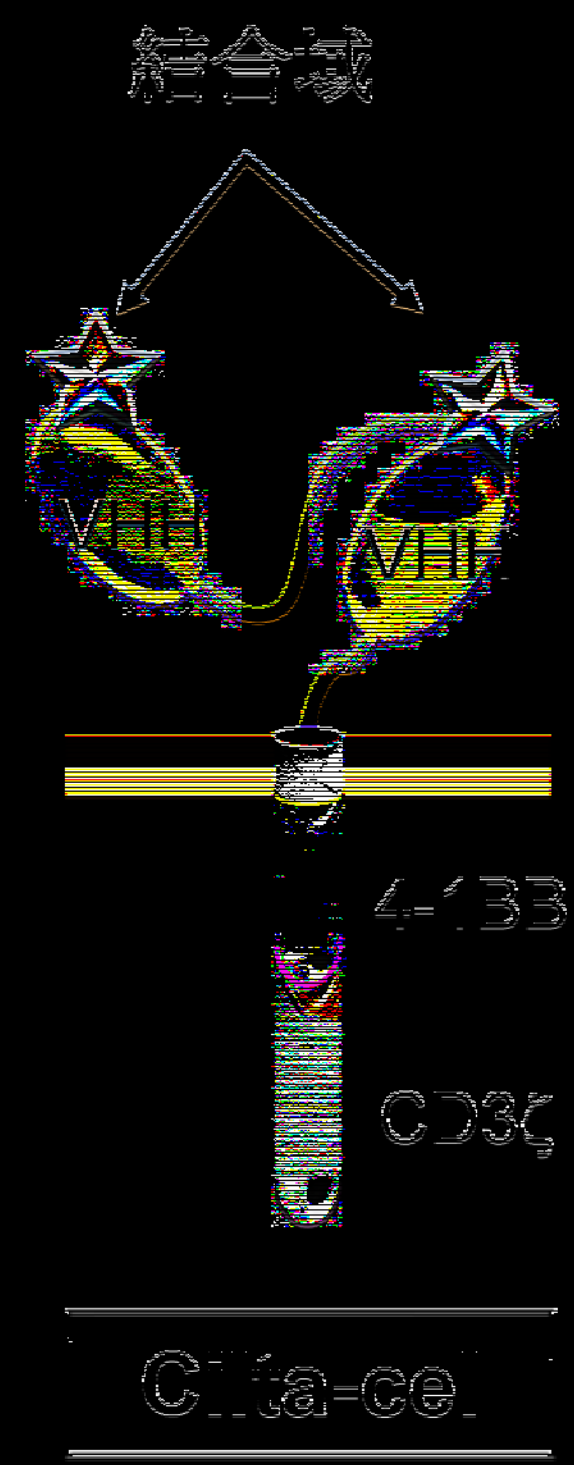
（圖23）

CAR+ T細胞/μL
CD3 CAR+ T細胞
CAR+ 100
CAR- 100
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
0
60
120
180
240
300
360
時間
CD3 CAR+ T細胞/μL
CAR+ T細胞/μL
CAR+ 100
CAR- 100
時間
CD3 CAR+ T細胞
CAR+ 100
CAR- 100
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
0
60
120
180
240
300
360
時間

圖24

簡介

- 西達基奧侖賽(cilta-cel)係一種CAR-T療法
  - 經設計以賦予親合力的兩個BCMA靶向性單域抗體
- 第1b/2期CARTITUDE-1研究(NCT03548207)研究cilta-cel在R/R MM中的療效及安全性
  - 單次低劑量的cilta-cel輸注在經過大量預治療的MM患者中產生早期、深入且持久的反應
- CRS係CAR-T療法的已知副作用；其可係輕度至危及生命，且需要仔細監測及管理



此處，吾人在CARTITUDE-1中分析CRS及細胞介素概況

1. Madduri D, et al. ASH 2020, Presentation #177.
BCMA：B細胞成熟抗原；CAR-T：嵌合抗原受體T細胞；MM：多發性骨髓瘤；R/R：復發性/難治性；VHH：重鏈上的單一可變域

【(圖25)】

CAR-T cell 治療流程

仕樣書

- 第1項：求做“a-c.a-c.方法合法性調查與風險評估書
- 第2項：耳杰a-c.a-c.系統（ZOX1）

CRS處理

- 患者入院立即給三（皆不）退直給依據，不得先自行判斷；應給予72
  天現代，每天監查1次
- 患者合作第一ZCRS病房及對應醫師名冊入境已備。

CRS檢

- 第1號病房床 Lee et al. (Blood 20.4)案當，二類病情分度ASTC
- 在測血分析中，Lee et al.原始文獻為AST.C.係為，以下除第二類別之患者

給藥人員資格

- 下除白細胞表物加分析二管樣本外檢白球數表，d.a-e檢查表，
  及第二天第2次採樣；立在下次三管樣本重採，W天為止：第2，
  3，7，10，14，21，28，42，56，及78天

- 第2項：耳杰a-c.a-c.系統（ZOX1）

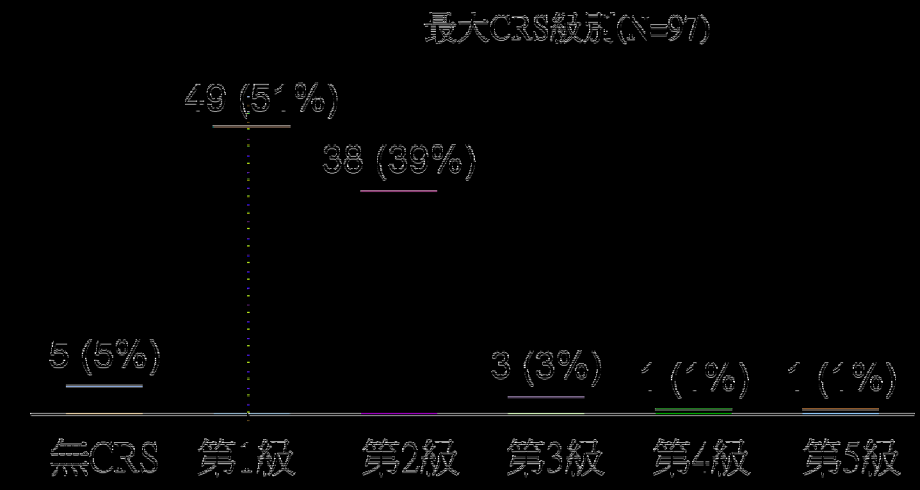
CAR-T cell：嵌合抗原受體T細胞；ZOX=9Z0.三點血液；完成CRS三級分度；病人等級評估；ASTC：美國移植細胞治療學會；d.a-e：五點表現量；CR：完全緩解；
CY：環磷醯胺；ZOX3：第3代自體嵌合抗原受體T細胞；ZYC：自體細胞；ZVD：預防性治療；ZYC：自體細胞治療一次ALL W：全血球計數；ORI：骨髓穿刺；
ZX：骨髓檢查結果；ZD：嚴重細胞毒；ZX：嚴重細胞毒；ZZO：骨髓細胞毒；

（圖26）

經ciltacabtagene autoleucel治療的R/R MM患者中的CRS

	N=97
具有CRS事件之患者，n (%)	92 (94.8)
首次發生的中位時間（範圍），天	7.0 (1–12)
中位數持續時間（範圍），天數	4.0 (1–97)[a]
支持治療，n (%)	88 (90.7)
托珠單抗	67 (69.1)
皮質類固醇	21 (21.6)
阿那白滯素	18 (18.6)
使用升壓藥	4 (4.1)
插管法/機械換氣法	1 (1.0)
其他	
表皮壞死	1 (1.0)
敗血症	1 (1.0)

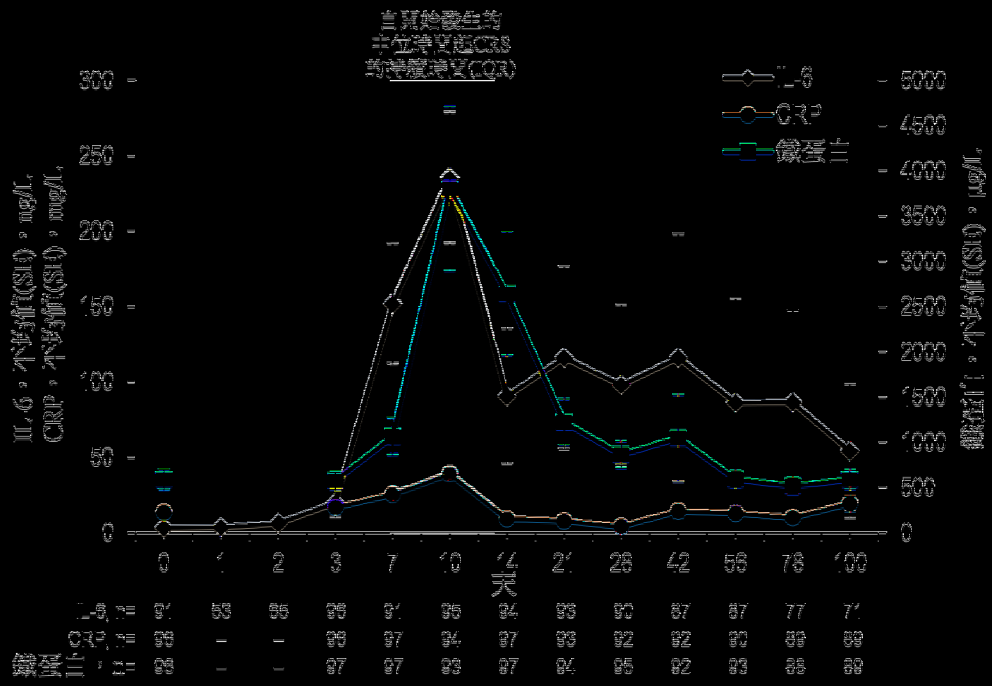
[a] Ciltacabtagene autoleucel CAR+ T細胞在13天的中位時間（範圍：9至55）表現出最大的擴增

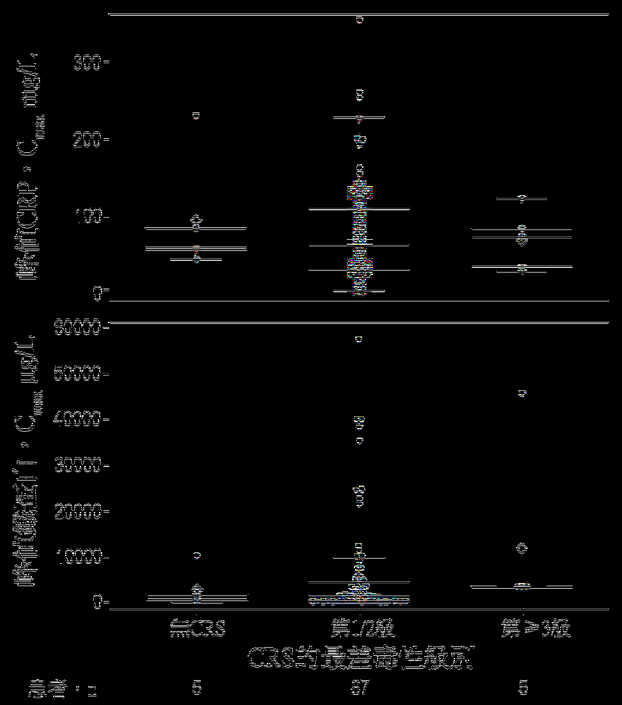


- 在92位患有CRS的患者中，大多數(94.6%)具有第1/2級事件。
- CRS首次發生：
  - 第4天或之後：89.1% (n=82)
  - 第6天或之後：73.9% (n=68)
- 91位(98.9%)患者的CRS在首次的14天內緩解

在研究的第1劑量分析集Lee et al. (Blood 2014)，並在第2劑量分析集ASTCT，將CRS分級。在功能合分析中，Lee et al.標準低估高於ASTCT標準，以及於第1劑量分析之患者。
[a]緩解定義為97天的患者死於CRS/ICANS。
ASTCT：美國移植及細胞治療學會；ciltacabtagene autoleucel：西達基奧侖賽；CRS：細胞介素釋放症候群；ICANS：與免疫效應細胞相關神經毒性(neurotoxicity associated with immune effector cells)；MM：多發性骨髓瘤；R/R：復發性/難治性。

CT-4a-cel治療患者中的IL-6、CRP、及鐵蛋白水平





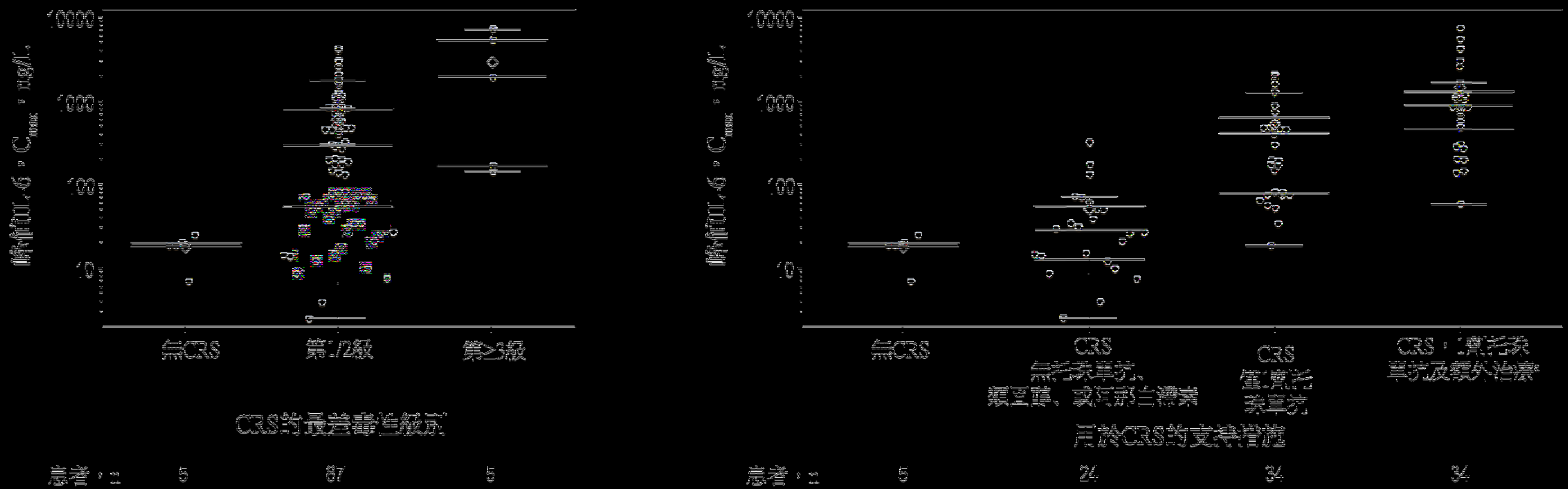
- 在所有患者中，IL-6水平在CT-4a-cel輸注後第7至14天時達峰值（如IL-10及IFN-γ水平）
- CRP及鐵蛋白趨勢依循細胞介素水平，亦可用於監測CRS
- CRS最重性其CRP或鐵蛋白的基線或峰值水平之間沒有觀察到關聯

縮寫表顯示
BL：基線；C_{max}：最大濃度；CRP：C反應蛋白；CRS：細胞介素釋放症候群；IL：介白素；IQR：四分位距；SD，標準誤差。

110145013 最佳翻譯 AO202 發 29 頁，共 32 頁(發明專利) (108/8/1)

111139233-0

依CRS嚴重性與支持措施的峰值IL-6水平

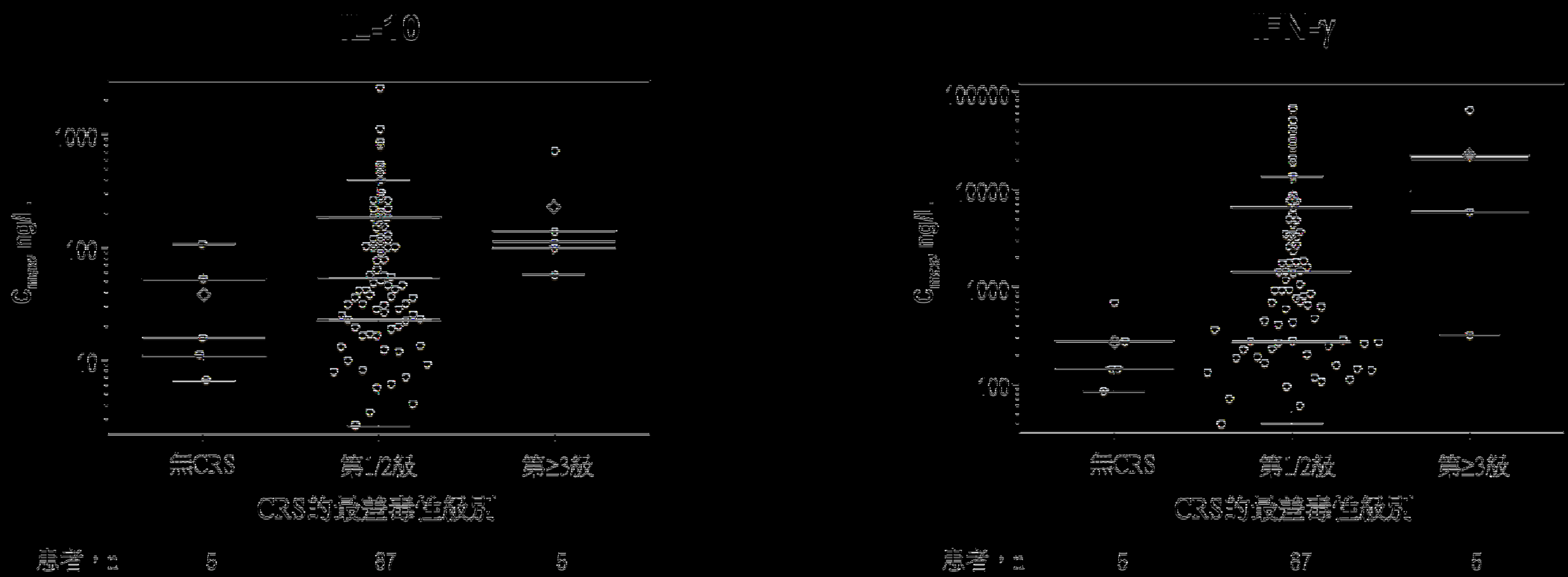


CRS嚴重性與支持措施係與峰值IL-6水平（以及IL-10及IFN-γ的峰值水平）相關聯

[a]額外劑量的托珠單抗、類固醇、及/或阿那白滯素；數據未顯示
C_{max}：最大濃度；CRS：細胞介素釋放症候群；IL：介白素。

【圖29】

依CRS嚴重性的峰值IL-10及IFN-γ水平



CRS嚴重性係與峰值IL-10及IFN-γ水平相關聯

結果類似於其他細胞介素，包括IL-2、IL-8、可溶性IL-2Rα、及TNFα[a]

數據未顯示

C_{max}：最大濃度；CRS：細胞介素釋放症候群；IFN：干擾素；IL：介白素；TNF：腫瘤壞死因子

【圖30】

發明

發明人

大多數RR MM患者中，c'a-ce'治療後均CRS突破性出現第二次緩解

- 第一次CRS重置並且RCRS之後的治療
- 第一次CR改善後的第二次改善治療
- 第二次CR改善後的第三次改善治療

第1線CRS治療後CR改善(VC04'3636)的第2線CARTITCE-2 (VC04'3636)治療後CR改善CARTITCE-2 (VCT04'8270)之多發性c'a-ce'治療後突破CRS

【圖31】