

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和6年2月21日(2024.2.21)

【国際公開番号】WO2021/163391  
 【公表番号】特表2023-519098(P2023-519098A)  
 【公表日】令和5年5月10日(2023.5.10)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-085  
 【出願番号】特願2022-548585(P2022-548585)

【国際特許分類】

10

- A 6 1 K 35/17(2015.01)
- A 6 1 P 35/00(2006.01)
- A 6 1 P 43/00(2006.01)
- A 6 1 P 37/04(2006.01)
- A 6 1 K 39/395(2006.01)
- A 6 1 K 48/00(2006.01)
- A 6 1 K 31/7076(2006.01)
- A 6 1 K 31/573(2006.01)
- A 6 1 K 31/675(2006.01)
- A 6 1 K 35/76(2015.01)
- A 6 1 K 45/00(2006.01)
- A 6 1 K 47/68(2017.01)
- C 1 2 N 5/10(2006.01)
- C 1 2 N 5/0783(2010.01)
- C 0 7 K 19/00(2006.01)
- C 0 7 K 16/28(2006.01)
- C 0 7 K 14/705(2006.01)
- C 1 2 N 15/13(2006.01)
- C 1 2 N 15/62(2006.01)
- C 1 2 N 15/63(2006.01)

20

30

【F I】

- A 6 1 K 35/17
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 P 43/00 1 2 1
- A 6 1 P 37/04
- A 6 1 K 39/395 E
- A 6 1 K 39/395 T
- A 6 1 K 39/395 C
- A 6 1 K 39/395 L
- A 6 1 K 48/00
- A 6 1 K 31/7076
- A 6 1 K 31/573
- A 6 1 K 31/675
- A 6 1 K 39/395 D
- A 6 1 K 39/395 U
- A 6 1 K 35/76
- A 6 1 K 45/00
- A 6 1 K 47/68
- C 1 2 N 5/10 Z N A
- C 1 2 N 5/0783

40

50

C 0 7 K 1 9 / 0 0  
 C 0 7 K 1 6 / 2 8  
 C 0 7 K 1 4 / 7 0 5  
 C 1 2 N 1 5 / 1 3  
 C 1 2 N 1 5 / 6 2           Z  
 C 1 2 N 1 5 / 6 3           Z

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 令 和 6 年 2 月 9 日 ( 2 0 2 4 . 2 . 9 )

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

B細胞性非ホジキンリンパ腫（B細胞性NHL）を処置するのに用いるためのCD19を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）を発現する操作されたT細胞を含む組成物であって、該処置が、B細胞性NHLを有するか、または有することが疑われる対象に該組成物を投与する段階を含み、

該組成物が、該CARを発現するCD4+ T細胞および該CARを発現するCD8+ T細胞を含み、

該組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $100 \times 10^6$ または約 $100 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含み、

該組成物中の細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%がCD3+細胞であり、かつ

該組成物中のCAR+ T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%がナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、  
組成物。

【 請 求 項 2 】

B細胞性非ホジキンリンパ腫（B細胞性NHL）を処置するための薬剤の製造におけるCD19を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）を発現する操作されたT細胞を含む組成物の使用であって、該処置が、B細胞性NHLを有するか、または有することが疑われる対象に該組成物を投与する段階を含み、

該組成物が、該CARを発現するCD4+ T細胞および該CARを発現するCD8+ T細胞を含み、

該組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $100 \times 10^6$ または約 $100 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含み、

該組成物中の細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%がCD3+細胞であり、かつ

該組成物中のCAR+ T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%がナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、  
使用。

【 請 求 項 3 】

前記組成物が、前記CARを発現するCD4+ T細胞および前記CARを発現するCD8+ T細胞を3:1 ~ 1:3の比で含む、請求項1記載の組成物または請求項2記載の使用。

【 請 求 項 4 】

前記組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $50 \times 10^6$ または約 $50 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含む、請求項1もしくは3記載の組成物または請求項2もしくは3記載の使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5】

前記組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $25 \times 10^6$ または約 $25 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含む、請求項1、3、および4のいずれか一項記載の組成物または請求項2～4のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 6】

前記組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞、 $10 \times 10^6$ または約 $10 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞、または $25 \times 10^6$ または約 $25 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞を含む、請求項1および3～5のいずれか一項記載の組成物または請求項2～5のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 7】

前記組成物中の細胞の少なくとも90%または少なくとも約90%がCD3<sup>+</sup>細胞である、請求項1および3～6のいずれか一項記載の組成物または請求項2～6のいずれか一項記載の使用。

10

## 【請求項 8】

前記組成物中の、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである前記少なくとも80%または少なくとも約80%のCAR<sup>+</sup>T細胞が、ナイーブ様T細胞またはセントラルメモリーT細胞上に発現されるマーカーについて表面陽性であり、かつ、ナイーブ様T細胞またはセントラルメモリーT細胞上に発現されるマーカーが、CD45RA、CD27、CD28、およびCCR7からなる群より選択される、請求項1および3～7のいずれか一項記載の組成物または請求項2～7のいずれか一項記載の使用。

20

## 【請求項 9】

ナイーブ様T細胞またはセントラルメモリーT細胞上に発現されるマーカーが、CCR7である、請求項8記載の組成物または使用。

## 【請求項 10】

前記組成物中の少なくとも90%のCAR<sup>±</sup>T細胞が、CCR7<sup>±</sup>である、請求項1および3～9のいずれか一項記載の組成物または請求項2～9のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 11】

前記組成物中の、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである前記少なくとも80%または少なくとも約80%のCAR<sup>+</sup>T細胞が、CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>、CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>-</sup>、またはCD62L<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup>から選択される表現型を有する、請求項1および3～10のいずれか一項記載の組成物または請求項2～10のいずれか一項記載の使用。

30

## 【請求項 12】

前記組成物中の少なくとも90%または少なくとも約90%のCAR<sup>±</sup>T細胞が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>、CD27<sup>±</sup>CCR7<sup>±</sup>、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>-</sup>、またはCD62L<sup>-</sup>CCR7<sup>±</sup>から選択される表現型を有する、請求項1および3～11のいずれか一項記載の組成物または請求項2～11のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 13】

前記組成物中のCD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%が、CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>またはCCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものであるか、または、

40

前記組成物中のCD8<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>またはCCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、

請求項1および3～12のいずれか一項記載の組成物または請求項2～12のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 14】

前記組成物中のCD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%が、CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものであるか、または

50

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%が、CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、  
請求項1および3～13のいずれか一項記載の組成物または請求項2～13のいずれか一項記載の使用。

【請求項15】

B細胞性NHLが、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)、任意で、非特定型DLBCL；形質転換DLBCL、任意で、濾胞性リンパ腫または辺縁帯リンパ腫からの形質転換DLBCL；高悪性度B細胞性リンパ腫(HGBCL)、任意で、DLBCL組織像を伴うMYCとBCL2および/またはBCL6との再編成を有するHGBCL；原発性縦隔大細胞型B細胞性リンパ腫(PMBCL)；ならびに濾胞性リンパ腫(FL)からなる群より選択される、請求項1および3～14のいずれか一項記載の組成物または請求項2～14のいずれか一項記載の使用。

10

【請求項16】

操作されたT細胞を含む前記組成物の投与の時点または該投与の直前の時点で、対象が、(i)B細胞性NHLのための2種もしくはそれ以上の事前の療法および/または(ii)自家幹細胞移植(ASCT)療法による処置後の寛解の後に再発しているか、あるいは該療法に対して抗療性になっている、請求項1および3～15のいずれか一項記載の組成物または請求項2～15のいずれか一項記載の使用。

【請求項17】

前記処置が、操作されたT細胞を含む前記組成物の投与の直前に、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法を対象に投与する段階をさらに含む、請求項1および3～16のいずれか一項記載の組成物または請求項2～16のいずれか一項記載の使用。

20

【請求項18】

T細胞が対象にとって自己である、請求項1および3～17のいずれか一項記載の組成物または請求項2～17のいずれか一項記載の使用。

【請求項19】

前記CARが、順に、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む、請求項1および3～18のいずれか一項記載の組成物または請求項2～18のいずれか一項記載の使用。

30

【請求項20】

前記CARが、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、4-1BBである共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、およびCD3ゼータである一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む、請求項1および3～19のいずれか一項記載の組成物または請求項2～19のいずれか一項記載の使用。

【請求項21】

細胞外抗原結合ドメインがscFvである、請求項19または20記載の組成物または使用。

【請求項22】

scFvが、

RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35)

のアミノ酸配列、

SRLHSGV (SEQ ID NO: 36)

のアミノ酸配列、

GNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37)

のアミノ酸配列、

DYGVV (SEQ ID NO: 38)

のアミノ酸配列、

VIWGSETTYNSALKS (SEQ ID NO: 39)

のアミノ酸配列、

40

50

YAMDYWG (SEQ ID NO: 40)

のアミノ酸配列を含む、請求項21記載の組成物または使用。

【請求項23】

scFvがFMC63の重鎖可変領域とFMC63の軽鎖可変領域とを含む、請求項21または22記載の組成物または使用。

【請求項24】

scFvがSEQ ID NO:43として示される、請求項21～23のいずれか一項記載の組成物または使用。

【請求項25】

共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインが、4-1BBのシグナル伝達ドメインであり、および/または一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータのシグナル伝達ドメインであり、および/または膜貫通ドメインが、CD28由来の膜貫通ドメインである、請求項19～24のいずれか一項記載の組成物または使用。

【請求項26】

共刺激分子に由来する該細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO:12またはこれに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い配列同一性を有するそのバリエーションを含む、

一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する該細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO:13、14または15、これらに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い配列同一性を有するものを含む、および/または膜貫通ドメインが、SEQ ID NO:8に示されるアミノ酸の配列あるいはSEQ ID NO:8に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い、または少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む、請求項25記載の組成物または使用。

【請求項27】

前記CARが、膜貫通ドメインと細胞外抗原結合ドメインとの間にスペーサーをさらに含む、請求項19～26のいずれか一項記載の組成物または使用。

【請求項28】

スペーサーが、免疫グロブリンのヒンジもしくはその修飾型の全部もしくは一部分を含むか、または免疫グロブリンのヒンジもしくはその修飾型の全部もしくは一部分からなる、ポリペプチドスペーサーであり、スペーサーが12個または約12個のアミノ酸の長さであり、および/またはスペーサーが、SEQ ID NO:1の配列もしくはSEQ ID NO:2によってコードされる配列を含むか、または該配列からなる、請求項27記載の組成物または使用。

【請求項29】

前記CARが、N末端からC末端へと順に、以下：

SEQ ID NO:43に示されるscFvである細胞外抗原結合ドメイン、SEQ ID NO:1に示されるスペーサー、SEQ ID NO:8に示される膜貫通ドメイン、SEQ ID NO:12に示される4-1BB共刺激シグナル伝達ドメイン、およびSEQ ID NO:13に示されるCD3-ゼータ(CD3 )鎖のシグナル伝達ドメインを含む、請求項28記載の組成物または使用。

【請求項30】

B細胞性NHLが再発性および/または抗療性B細胞性非ホジキンリンパ腫(B細胞性NH

10

20

30

40

50

L)である、請求項1および3～29のいずれか一項記載の組成物または請求項2～29のいずれか一項記載の使用。

【請求項31】

CD19を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)を発現する遺伝子操作された細胞を含む組成物と、該細胞の組成物を請求項1～30のいずれか一項記載の処置に従って投与するための指示書とを含む、製造物品。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0086

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0086】

また、本明細書において、CD19を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)を発現する遺伝子操作された細胞を含む組成物と、該細胞組成物を本明細書において提供する方法のいずれかに従って投与するための指示書とを含む、製造物品を提供する。

[本発明1001]

B細胞性非ホジキンリンパ腫(r/r B細胞性NHL)を処置する方法であって、該方法は、B細胞性NHLを有するか、または有することが疑われる対象に、CD19を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)を発現する操作されたT細胞を含む組成物を投与する段階を含み、

該組成物が、該CARを発現するCD4<sup>+</sup>T細胞および該CARを発現するCD8<sup>+</sup>T細胞を含み、

該組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $100 \times 10^6$ または約 $100 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞(両端の値を含む)を含み、

該組成物中の細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%がCD3<sup>+</sup>細胞であり、かつ該組成物中のCAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%がナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、方法。

[本発明1002]

B細胞性非ホジキンリンパ腫(r/r B細胞性NHL)を処置する方法であって、該方法は、B細胞性NHLを有するか、または有することが疑われる対象に、CD19を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)を発現する操作されたT細胞を含む組成物を投与する段階を含み、

該組成物が、該CARを発現するCD4<sup>+</sup>T細胞および該CARを発現するCD8<sup>+</sup>T細胞を含み、

該組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $100 \times 10^6$ または約 $100 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞(両端の値を含む)を含み、

該組成物中の細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%がCD3<sup>+</sup>細胞であり、かつ該組成物中のCD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも50%または少なくとも約50%がCD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>であり、かつ/または該組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも50%または少なくとも約50%がCD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>である、方法。

[本発明1003]

前記組成物が、前記CARを発現するCD4<sup>+</sup>T細胞および前記CARを発現するCD8<sup>+</sup>T細胞を約1:2.5～約2.5:1の比で含む、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記組成物が、前記CARを発現するCD4<sup>+</sup>T細胞および前記CARを発現するCD8<sup>+</sup>T細胞を約1:2～約2:1の比、約1:1.5～約1.5:1の比、または1:1もしくは約1:1の比で含む、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

10

20

30

40

50

前記組成物が、前記CARを発現するCD4<sup>+</sup>T細胞および前記CARを発現するCD8<sup>+</sup>T細胞を約1:1～約2.5:1の比、約1.5:1～約2:1の比、1.5:1もしくは約1.5:1の比、または2:1もしくは約2:1の比で含む、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1006]

前記組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $50 \times 10^6$ または約 $50 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含む、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

前記組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $25 \times 10^6$ または約 $25 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含む、本発明1001～1006のいずれかの方法。

10

[本発明1008]

前記組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $10 \times 10^6$ または約 $10 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含む、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

前記組成物が、 $10 \times 10^6$ または約 $10 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞から、 $25 \times 10^6$ または約 $25 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞（両端の値を含む）を含む、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1010]

前記組成物が、 $5 \times 10^6$ または約 $5 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1001～1008のいずれかの方法。

20

[本発明1011]

前記組成物が、 $10 \times 10^6$ または約 $10 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1012]

前記組成物が、 $25 \times 10^6$ または約 $25 \times 10^6$ 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1001～1007および1009のいずれかの方法。

[本発明1013]

前記組成物中の細胞の少なくとも90%または少なくとも約90%がCD3<sup>+</sup>細胞である、本発明1001～1012のいずれかの方法。

30

[本発明1014]

前記組成物中の細胞の少なくとも91%もしくは少なくとも約91%、少なくとも92%もしくは少なくとも約92%、少なくとも93%もしくは少なくとも約93%、少なくとも94%もしくは少なくとも約94%、少なくとも95%もしくは少なくとも約95%、または少なくとも96%もしくは少なくとも約96%がCD3<sup>+</sup>細胞である、本発明1001～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

前記組成物中のCAR<sup>+</sup>T細胞の5%または約5%から、30%または約30%が、アポトーシスのマーカー、任意でアネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1001～1014のいずれかの方法。

40

[本発明1016]

前記組成物中のCAR<sup>+</sup>T細胞の10%または約10%から、15%または約15%が、アポトーシスのマーカー、任意でアネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

前記組成物中のCAR<sup>+</sup>T細胞の15%または約15%から、20%または約20%が、アポトーシスのマーカー、任意でアネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1018]

50

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の20%または約20%から、25%または約25%が、アポトーシスのマーカー、任意でアネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1001~1015のいずれかの方法。

[本発明1019]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の25%または約25%から、30%または約30%が、アポトーシスのマーカー、任意でアネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1001~1015のいずれかの方法。

[本発明1020]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の5%もしくは約5%、10%もしくは約10%、15%もしくは約15%、20%もしくは約20%、25%もしくは約25%、または30%もしくは約30%が、アポトーシスのマーカー、任意でアネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1001~1015のいずれかの方法。

10

[本発明1021]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%が、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1002~1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の80%または約80%から、85%または約85%が、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1021のいずれかの方法。

20

[本発明1023]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の85%または約85%から、90%または約90%が、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1021のいずれかの方法。

[本発明1024]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の90%または約90%から、95%または約95%が、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1021のいずれかの方法。

[本発明1025]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の95%または約95%から、99%または約99%が、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1021のいずれかの方法。

30

[本発明1026]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の85%もしくは約85%、90%もしくは約90%、95%もしくは約95%、または99%もしくは約99%が、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1021のいずれかの方法。

[本発明1027]

前記組成物中の、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである前記少なくとも80%または少なくとも約80%のCAR<sup>±</sup>T細胞が、ナイーブ様T細胞またはセントラルメモリーT細胞上に発現されるマーカーについて表面陽性である、本発明1001および1003~1026のいずれかの方法。

40

[本発明1028]

ナイーブ様T細胞またはセントラルメモリーT細胞上に発現されるマーカーが、CD45RA、CD27、CD28、およびCCR7からなる群より選択される、本発明1027の方法。

[本発明1029]

前記組成物中の、ナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである前記少なくとも80%または少なくとも約80%のCAR<sup>±</sup>T細胞が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>、CD27<sup>±</sup>CCR7<sup>±</sup>、またはCD62L<sup>-</sup>CCR7<sup>±</sup>から選択される表現型を有する、本発明1001および1003~1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

50

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の80%または約80%から、85%または約85%、85%または約85%から、90%または約90%、90%または約90%から、95%または約95%、95%または約95%から、99%または約99%が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>、CD27<sup>±</sup>CCR7<sup>±</sup>、またはCD62L<sup>-</sup>CCR7<sup>±</sup>から選択されるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の80%もしくは約80%、85%もしくは約85%、90%もしくは約90%、95%もしくは約95%、または99%もしくは約99%が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>、CD27<sup>±</sup>CCR7<sup>±</sup>、またはCD62L<sup>-</sup>CCR7<sup>±</sup>から選択されるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1029のいずれかの方法。

10

[本発明1032]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の80%もしくは約80%、85%もしくは約85%、90%もしくは約90%、95%もしくは約95%、または99%もしくは約99%が、CD27<sup>±</sup>CCR7<sup>±</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1031のいずれかの方法。

[本発明1033]

前記組成物中のCD4<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも50%または少なくとも約50%が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>またはCCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

前記組成物中のCD4<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも60%または少なくとも約60%が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>またはCCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1033のいずれかの方法。

20

[本発明1035]

前記組成物中のCD4<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも70%または少なくとも約70%が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>またはCCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

前記組成物中のCD4<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>またはCCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1035のいずれかの方法。

30

[本発明1037]

前記組成物中のCD4<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも85%または少なくとも約85%が、CCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>±</sup>またはCCR7<sup>±</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

前記組成物中のCD4<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも50%または少なくとも約50%が、CD27<sup>±</sup>CCR7<sup>±</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1037のいずれかの方法。

[本発明1039]

前記組成物中のCD4<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも60%または少なくとも約60%が、CD27<sup>±</sup>CCR7<sup>±</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1038のいずれかの方法。

40

[本発明1040]

前記組成物中のCD4<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも70%または少なくとも約70%が、CD27<sup>±</sup>CCR7<sup>±</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001~1039のいずれかの方法。

[本発明1041]

前記組成物中のCD4<sup>±</sup>CAR<sup>±</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%が、CD27<sup>±</sup>CCR7<sup>±</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本

50

発明1001～1040のいずれかの方法。

[本発明1042]

前記組成物中のCD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも85%または少なくとも約85%が、CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1041のいずれかの方法。

[本発明1043]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも50%または少なくとも約50%が、CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>またはCCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも60%または少なくとも約60%が、CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>またはCCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1043のいずれかの方法。

[本発明1045]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも70%または少なくとも約70%が、CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>またはCCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1044のいずれかの方法。

[本発明1046]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%が、CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>またはCCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1045のいずれかの方法。

[本発明1047]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも85%または少なくとも約85%が、CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>またはCCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1046のいずれかの方法。

[本発明1048]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも50%または少なくとも約50%が、CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも60%または少なくとも約60%が、CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも70%または少なくとも約70%が、CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも80%または少なくとも約80%が、CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

前記組成物中のCD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>T細胞の少なくとも85%または少なくとも約85%が、CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>であるナイーブ様表現型またはセントラルメモリー表現型のものである、本発明1001～1051のいずれかの方法。

[本発明1053]

前記組成物中のCAR<sup>+</sup>T細胞における、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)の、全VCNに対する割合が、平均で0.9未満または約0.9未満である、本発明1001～1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

10

20

30

40

50

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞における、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)の、全VCNに対する割合が、平均で0.9または約0.9から、0.8または約0.8である、本発明1001~1053のいずれかの方法。

[本発明1055]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞における、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)の、全VCNに対する割合が、平均で0.8未満または約0.8未満である、本発明1001~1053のいずれかの方法。

[本発明1056]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞における、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)の、全VCNに対する割合が、平均で0.8または約0.8から、0.7または約0.7である、本発明1001~1053および1055のいずれかの方法。

10

[本発明1057]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞における、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)の、全VCNに対する割合が、平均で0.7または約0.7から、0.6または約0.6である、本発明1001~1053および1055のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞における、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)の、全VCNに対する割合が、平均で0.6または約0.6から、0.5または約0.5である、本発明1001~1053および1055のいずれかの方法。

[本発明1059]

20

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞における、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)の、全VCNに対する割合が、平均で0.5または約0.5から、0.4または約0.4である、本発明1001~1053および1055のいずれかの方法。

[本発明1060]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)が、平均で0.4コピー/二倍体ゲノム~3.0コピー/二倍体ゲノムまたは約0.4コピー/二倍体ゲノム~3.0コピー/二倍体ゲノム(両端の値を含む)である、本発明1001~1059のいずれかの方法。

[本発明1061]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)が、平均で0.8コピー/二倍体ゲノム~2.0コピー/二倍体ゲノムまたは約0.8コピー/二倍体ゲノム~2.0コピー/二倍体ゲノム(両端の値を含む)である、本発明1001~1060のいずれかの方法。

30

[本発明1062]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)が、平均で0.8コピー/二倍体ゲノム~1.0コピー/二倍体ゲノムまたは約0.8コピー/二倍体ゲノム~1.0コピー/二倍体ゲノム(両端の値を含む)である、本発明1001~1061のいずれかの方法。

[本発明1063]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)が、平均で1.0コピー/二倍体ゲノム~1.5コピー/二倍体ゲノムまたは約1.0コピー/二倍体ゲノム~1.5コピー/二倍体ゲノム(両端の値を含む)である、本発明1001~1061のいずれかの方法。

40

[本発明1064]

前記組成物中のCAR<sup>±</sup>T細胞の、組み込まれたベクターコピー数(iVCN)が、平均で1.5コピー/二倍体ゲノム~2.0コピー/二倍体ゲノムまたは約1.5コピー/二倍体ゲノム~2.0コピー/二倍体ゲノム(両端の値を含む)である、本発明1001~1061のいずれかの方法。

[本発明1065]

B細胞性NHLが、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)、任意で、非特定型D

50

LBCL；形質転換DLBCL、任意で、濾胞性リンパ腫または辺縁帯リンパ腫からの形質転換DLBCL；高悪性度B細胞性リンパ腫（HGBCL）、任意で、DLBCL組織像を伴うMYCとBCL2および/またはBCL6との再編成を有するHGBCL；原発性縦隔大細胞型B細胞性リンパ腫（PMBCL）；ならびに濾胞性リンパ腫（FL）、任意で、濾胞性リンパ腫グレード3b（FL3B）からなる群より選択される、本発明1001～1064のいずれかの方法。

[本発明1066]

操作されたT細胞を含む前記組成物の投与の時点または該投与の直前の時点で、対象が、（i）B細胞性NHLのための2種もしくはそれ以上の事前の療法および/または（ii）自家幹細胞移植（ASCT）療法による処置後の寛解の後に再発しているか、あるいは該療法に対して抗療性になっている、本発明1001～1065のいずれかの方法。

10

[本発明1067]

B細胞性NHLのための2種またはそれ以上の事前の療法が、アントラサイクリンとCD20標的剤とを含み、任意で、該CD20標的剤がリツキシマブを含む、本発明1066の方法。

[本発明1068]

対象が、事前のCAR T細胞療法または遺伝子改変T細胞療法を受けていない、本発明1001～1067のいずれかの方法。

[本発明1069]

操作されたT細胞を含む前記組成物を製造するために対象から白血球アフェレーシス試料を得る段階をさらに含む、本発明1001～1068のいずれかの方法。

[本発明1070]

前記投与の前に、対象がリンパ球枯渇療法で前処置されている、本発明1001～1069のいずれかの方法。

20

[本発明1071]

操作されたT細胞を含む前記組成物の投与の直前に、フルダラピンおよび/またはシクロホスファミドの投与を含むリンパ球枯渇療法を対象に投与する段階をさらに含む、本発明1001～1069のいずれかの方法。

[本発明1072]

操作されたT細胞を含む前記組成物および/または前記リンパ球枯渇療法の投与が、外来患者の通院によって行われる、本発明1001～1071のいずれかの方法。

[本発明1073]

前記リンパ球枯渇療法が、毎日30 mg/m<sup>2</sup>対象体表面積のフルダラピンおよび毎日300 mg/m<sup>2</sup>対象体表面積のシクロホスファミドを各々、3日間投与することを含む、本発明1070～1072のいずれかの方法。

30

[本発明1074]

操作されたT細胞を含む前記組成物が、前記リンパ球枯渇療法の終了後、48時間または約48時間から、9日間または約9日間（両端の値を含む）投与される、本発明1070～1073のいずれかの方法。

[本発明1075]

神経毒性および/もしくはサイトカイン放出症候群またはそのリスクの処置、予防、低減、または減弱のための薬剤または処置を、対象に投与する段階をさらに含む、本発明1001～1074のいずれかの方法。

40

[本発明1076]

前記薬剤が、抗IL-6抗体、抗IL-6受容体抗体、もしくはステロイドであるか、またはそれを含む、本発明1075の方法。

[本発明1077]

前記薬剤が、トシリズマブもしくはメチルプレドニゾンであるか、またはそれを含む、本発明1075または1076の方法。

[本発明1078]

T細胞が対象にとって自己である、本発明1001～1077のいずれかの方法。

[本発明1079]

50

前記方法に従って処置された対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が完全奏効（CR）に到達する；

CRに到達した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月間もしくは3ヶ月超または6ヶ月間もしくは6ヶ月超、持続性であるCRを示す；ならびに/あるいは

1ヶ月までにおよび/または3ヶ月までにCRに到達した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、CRに到達した後3ヶ月間もしくは3ヶ月超、および/または6ヶ月間もしくは6ヶ月超、および/または9ヶ月間、9ヶ月超、依然として奏効状態である、依然としてCR状態である、および/または生存している、または進行なしで生存している；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象の少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%が客観的奏効（OR）に到達する；

ORに到達した対象の少なくとも60%、70%、80%、90%、または95%が、3ヶ月間もしくは3ヶ月超または6ヶ月間もしくは6ヶ月超、持続性であるORを示す；ならびに/あるいは

ORに到達した対象の少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも50%が、ORに到達した後3ヶ月間もしくは3ヶ月超および/または6ヶ月間もしくは6ヶ月超、依然として奏効状態であるか、または生存している、  
本発明1001~1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

前記細胞が、対象にとって自己であり、かつ

前記療法の作製について、アフレーシスの最小リンパ球絶対数（ALC）が必要とされない、および/もしくは指定されない；ならびに/または

前記細胞が、

前記方法による投与のための細胞製品を、B細胞性NHLを有する対象の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%で生成させることができるプロセス

によって作製される、

本発明1001~1079のいずれかの方法。

[本発明1081]

前記方法に従って処置された対象の50%超または約50%、約60%、約70%、もしくは約80%超が、グレード3またはそれ以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を示さず、かつ/あるいはグレード3またはそれ以上の神経毒性を示さない、および/あるいは前記方法に従って処置された対象の40%または50%または55%超が、いかなる神経毒性もCRSも示さない、本発明1001~1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

前記方法に従って処置された対象の80%超もしくは約80%超が、グレード3もしくはそれ以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を示さず、かつ/またはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性を示さない、本発明1001~1081のいずれかの方法。

[本発明1083]

前記方法に従って処置された対象の95%超が、グレード3またはそれ以上のCRSを示さない、本発明1001~1082のいずれかの方法。

[本発明1084]

前記方法に従って処置された対象の85%超が、グレード3またはそれ以上の神経毒性を示さない、本発明1001~1083のいずれかの方法。

[本発明1085]

前記方法に従って処置された対象の30%、35%、40%もしくは50%超または約30%、35%、40%もしくは50%超が、いずれのグレードのサイトカイン放出症候群（CRS）も神経毒性も示さない；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象の少なくとも45%、50%、60%、65%、70%、7

10

20

30

40

50

5%、80%、85%、90%もしくは95%、または少なくとも約45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%が、前記投与の開始後3日より早いCRSの発症を示さず、かつ/または前記投与の開始後5日より早い神経毒性の発症を示さない；ならびに/あるいは

前記方法に従って処置された対象での神経毒性の発症中央値が、前記方法に従って処置された対象におけるCRSのピーク中央値であるかもしくは該ピーク中央値の後であるか、または前記方法に従って処置された対象におけるCRSの消失までの時間の中央値である、および/あるいは前記方法に従って処置された対象での神経毒性の発症中央値が8日、9日、10日もしくは11日超、または約8日、9日、10日もしくは11日超である、  
本発明1001~1084のいずれかの方法。

10

[本発明1086]

前記方法に従って処置された対象の少なくとも50%が完全奏効(CR)に到達する；  
前記方法に従って処置された対象の少なくとも70%が客観的奏効(OR)に到達する；  
および

前記方法に従って処置された対象の50%超もしくは約50%超がいずれのグレードのサイトカイン放出症候群(CRS)も神経毒性も示さない；および

前記方法に従って処置された対象の80%超もしくは約80%超が、グレード3もしくはそれ以上のサイトカイン放出症候群(CRS)を示さず、かつ/またはグレード3もしくはそれ以上の神経毒性を示さない、

本発明1001~1085のいずれかの方法。

20

[本発明1087]

前記CARが、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、任意で4-1BBである共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および任意でCD3ゼータである一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；

前記CARが、順に、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；または

前記CARが、CD19に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、およびCD3-ゼータ(CD3 )鎖と4-1BBのシグナル伝達ドメインである共刺激シグナル伝達領域とを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、

本発明1001~1086のいずれかの方法。

30

[本発明1088]

前記CARが、CD19に特異的な細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、4-1BBである共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、およびCD3ゼータである一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む、本発明1001~1087のいずれかの方法。

[本発明1089]

細胞外抗原結合ドメインがscFvである、本発明1087または本発明1088の方法。

[本発明1090]

scFvが、  
RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35)

40

のアミノ酸配列、  
SRLHSGV (SEQ ID NO: 36)

のアミノ酸配列、  
GNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37)

のアミノ酸配列、  
DYGVS (SEQ ID NO: 38)

50

のアミノ酸配列、  
VIWGSETTYYN SALKS (SEQ ID NO: 39)

のアミノ酸配列、  
YAMDYWG (SEQ ID NO: 40)

のアミノ酸配列を含む、本発明1089の方法。

[本発明1091]

scFvがFMC63の重鎖可変領域とFMC63の軽鎖可変領域とを含む、本発明1089または本発明1090の方法。

[本発明1092]

scFvがSEQ ID NO:43として示される、本発明1089~1091のいずれかの方法。

[本発明1093]

共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインが、4-1BBのシグナル伝達ドメインであり、任意で、共刺激分子に由来する該細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO:12またはこれに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い配列同一性を有するそのバリエーションを含む、本発明1087~1092のいずれかの方法。

[本発明1094]

一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータのシグナル伝達ドメインであり、任意で、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する該細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO:13、14または15、これらに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い配列同一性を有するものを含む、本発明1087~1093のいずれかの方法。

[本発明1095]

前記CARが、膜貫通ドメインと細胞外抗原結合ドメインとの間にスペーサーをさらに含む、本発明1087~1094のいずれかの方法。

[本発明1096]

スペーサーが、

免疫グロブリンのヒンジもしくはその修飾型、任意でIgG4ヒンジもしくはその修飾型の全部もしくは一部分を含むか、または免疫グロブリンのヒンジもしくはその修飾型、任意でIgG4ヒンジもしくはその修飾型の全部もしくは一部分からなる、ポリペプチドスペーサー

である、本発明1095の方法。

[本発明1097]

スペーサーが12個または約12個のアミノ酸の長さである、本発明1095または本発明1096の方法。

[本発明1098]

スペーサーが、SEQ ID NO:1の配列もしくはSEQ ID NO:2によってコードされる配列を含むか、または該配列からなる、本発明1096~1097のいずれかの方法。

[本発明1099]

スペーサーが、SEQ ID NO:1の配列を含むポリペプチドスペーサーであり；

共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO:12を含み；

一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO:13、14または15を含み；かつ

細胞外抗原結合ドメインが、FMC63の重鎖可変領域とFMC63の軽鎖可変領域とを含むscFvを含む、

本発明1095~1098のいずれかの方法。

[本発明1100]

10

20

30

40

50

膜貫通ドメインが、CD28由来の膜貫通ドメイン、任意で、SEQ ID NO:8に示されるアミノ酸の配列あるいはSEQ ID NO:8に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくははより高い、または少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくははより高い配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む膜貫通ドメインである、本発明1087~1099のいずれかの方法。

[本発明1101]

前記CARが、N末端からC末端へと順に、以下:

SEQ ID NO:43に示されるscFvである細胞外抗原結合ドメイン、SEQ ID NO:1に示されるスペーサー、SEQ ID NO:8に示される膜貫通ドメイン、SEQ ID NO:12に示される4-1BB共刺激シグナル伝達ドメイン、およびSEQ ID NO:13に示されるCD3-ゼータ(CD3)鎖のシグナル伝達ドメインを含む、本発明1096~1100のいずれかの方法。

10

[本発明1102]

操作されたT細胞を含む前記組成物が、以下:

(i) 初代T細胞を含むインプット組成物、任意で、対象から選択される自己T細胞を含むインプット組成物を、複数のストレプトアビジン分子を含むオリゴマー粒子試薬を含む刺激試薬に、T細胞が刺激される条件下で曝露し、それにより、刺激された集団を生成させる、曝露する段階であって、ここで、

20

該オリゴマー粒子試薬は、抗CD3抗体またはその抗原結合断片を含む第1の薬剤および抗CD28抗体またはその抗原結合断片を含む第2の薬剤を含む、曝露する段階;

(ii) 刺激された該集団のT細胞内に、CD19を標的とする前記CARをコードする異種ポリヌクレオチドを導入し、それにより、形質転換された細胞の集団を生成させる、導入する段階;

(iii) 形質転換された細胞の該集団を最大96時間インキュベートする段階;ならびに

(iv) 形質転換された細胞の該集団のT細胞を収集し、それにより、操作された細胞の組成物を作製する、収集する段階であって、ここで、該収集は、該刺激試薬への曝露が開始された後24~120時間(両端の値を含む)の時点で行われる、収集する段階を含む製造プロセスによって作製される、本発明1001~1101のいずれかの方法。

30

[本発明1103]

抗CD3抗体または抗原結合断片がFabであり、かつ抗CD28抗体または抗原結合断片がFabである、本発明1102の方法。

[本発明1104]

第1の薬剤および第2の薬剤が各々、該第1の薬剤および第2の薬剤を前記オリゴマー粒子試薬に可逆的に結合させるストレプトアビジン結合ペプチドを含み、任意で、該ストレプトアビジン結合ペプチドが、SEQ ID NO:78~82のいずれかに示されるアミノ酸の配列を含む、本発明1102または本発明1103の方法。

[本発明1105]

ストレプトアビジン分子が、アミノ酸残基Val44-Thr45-Ala46-Arg47またはIle44-Gly45-Ala46-Arg47を含むストレプトアビジン分子の四量体であり、任意で、該ストレプトアビジン分子が、SEQ ID NO:69、84、87、88、90、85または59のいずれかに示される配列を含む、本発明1102~1104のいずれかの方法。

40

[本発明1106]

オリゴマー粒子試薬が、1,000~5,000個のストレプトアビジン四量体(両端の値を含む)を含む、本発明1102~1105のいずれかの方法。

[本発明1107]

前記細胞の収集の前に、前記インキュベーションの後または前記インキュベーションの間にビオチンまたはビオチンアナログを添加することをさらに含む、本発明1102~110

50

6のいずれかの方法。

[本発明1108]

前記収集が、前記刺激試薬への曝露が開始された後48～120時間（両端の値を含む）の時点で行われる、本発明1102～1107のいずれかの方法。

[本発明1109]

前記収集が、

組み込まれたベクターがゲノム内に検出されるが、安定な、二倍体ゲノムあたりの組み込まれたベクターコピー数（iVCN）に達する前の時点で行われる、本発明1102～1108のいずれかの方法。

[本発明1110]

前記収集が、

収集時の生細胞の総数が、刺激された前記集団の全生細胞の数の3倍超または約3倍超になる前の時点で行われる、本発明1102～1109のいずれかの方法。

10

[本発明1111]

前記収集が、

収集時の生細胞の総数が、刺激された前記集団の全生細胞の数の3倍もしくは約3倍、2倍もしくは約2倍、または刺激された前記集団の全生細胞と同じもしくはほぼ同じである時点

で行われる、本発明1102～1110のいずれかの方法。

20

[本発明1112]

前記収集が、

CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>細胞の割合が、形質転換された細胞の前記集団中の全T細胞、形質転換された細胞の前記集団中の全CD3<sup>+</sup>T細胞、形質転換された細胞の前記集団中の全CD4<sup>+</sup>T細胞、もしくは形質転換された細胞の前記集団中の全CD8<sup>+</sup>T細胞、または形質転換された細胞の前記集団中のそのCAR発現細胞のうちの、50%超または約50%超である時点で行われる、本発明1102～1111のいずれかの方法。

[本発明1113]

前記収集が、

CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>およびCD45RA<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup>細胞の割合が、形質転換された細胞の前記集団中の全T細胞、形質転換された細胞の前記集団中の全CD3<sup>+</sup>T細胞、形質転換された細胞の前記集団中の全CD4<sup>+</sup>T細胞、もしくは全CD8<sup>+</sup>T細胞、または形質転換された細胞の前記集団中のそのCAR発現細胞のうちの、60%超または約60%超である時点で行われる、本発明1102～1112のいずれかの方法。

30

[本発明1114]

投与される前記組成物中の細胞が、

(i) 操作されたCD4<sup>+</sup>T細胞および操作されたCD8<sup>+</sup>T細胞を含みかつ(ii) 所定の特質を示すアウトプット組成物を作製するための、製造プロセス

によって作製され、ここで、該製造プロセスの反復は、複数の異なる個々の対象において行われた場合に、任意でヒト生物学的試料から複数の該アウトプット組成物を生成させ、該複数のアウトプット組成物のうちのアウトプット組成物の該所定の特質が、以下:

40

該複数のアウトプット組成物中のメモリー表現型の細胞の平均割合が、約40%～約65%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、もしくは約60%～約65%である;

該複数のアウトプット組成物中のセントラルメモリー表現型の細胞の平均割合が、約40%～約65%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、もしくは約60%～約65%である;

該複数のアウトプット組成物中のCD27<sup>+</sup>、CD28<sup>+</sup>、CCR7<sup>+</sup>、CD45RA<sup>-</sup>、CD45RO<sup>+</sup>、CD62L<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD95<sup>+</sup>、グランザイムB<sup>-</sup>、および/もしくはCD127<sup>+</sup>である細胞の平均割合が、約40%～約65%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約5

50

5%、約55%～約60%、もしくは約60%～約65%である；

該複数のアウトプット組成物中のCCR7+/CD45RA-もしくはCCR7+/CD45RO+である細胞の平均割合が、約40%～約65%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、もしくは約60%～約65%である；

該複数のアウトプット組成物の操作されたCD4+ T細胞、任意でCAR+CD4+ T細胞中のセントラルメモリーCD4+ T細胞の平均割合が、約40%～約65%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、もしくは約60%～約65%である；

該複数のアウトプット組成物の操作されたCD8+ T細胞、任意でCAR+CD8+ T細胞中のセントラルメモリーCD8+ T細胞の平均割合が、約40%～約65%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、もしくは約60%～約65%である；

10

ならびに/または  
該複数のアウトプット組成物の操作されたT細胞、任意でCAR+ T細胞中のセントラルメモリーT細胞、任意でCD4+ セントラルメモリーT細胞およびCD8+ セントラルメモリーT細胞の平均割合が、約40%～約65%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、もしくは約60%～約65%である

ことから選択される、本発明1001～1113のいずれかの方法。

[本発明1115]

投与される前記組成物が、

所定の特質を示すアウトプット組成物を作製するための、製造プロセス、任意で、それが複数の異なる個々の対象において行われた場合に、ヒト生物学的試料の少なくとも約80%、約90%、約95%、約97%、約99%、約100%で、または100%で、アウトプット組成物中のCAR発現細胞のある閾値数を示すアウトプット組成物を作製するための、製造プロセス

20

によって作製される、本発明1001～1114のいずれかの方法。

[本発明1116]

遺伝子操作された細胞を含む前記組成物が、前記製造プロセスからの残存ビーズを含まない、本発明1102～1115のいずれかの方法。

[本発明1117]

B細胞性NHLが再発性および/または抗療性B細胞性非ホジキンリンパ腫(B細胞性NHL)である、本発明1001～1116のいずれかの方法。

30

[本発明1118]

CD19を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)を発現する遺伝子操作された細胞を含む組成物と、該細胞組成物を本発明1001～1117のいずれかの方法に従って投与するための指示書とを含む、製造物品。

40

50