

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-532865

(P2022-532865A)

(43)公表日 令和4年7月20日(2022.7.20)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 35/17	Z 4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	4 C 0 8 7
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 38/22	4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全67頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-564704(P2021-564704)	(71)出願人 514266932 カイト ファーマ インコーポレイテッド Kite Pharma, Inc アメリカ合衆国 カリフォルニア州 90 404 サンタモニカ ブロードウェイ 2400
(86)(22)出願日 令和2年5月3日(2020.5.3)	
(85)翻訳文提出日 令和3年12月20日(2021.12.20)	
(86)国際出願番号 PCT/US2020/031231	
(87)国際公開番号 WO2020/227177	
(87)国際公開日 令和2年11月12日(2020.11.12)	
(31)優先権主張番号 62/843,190	(74)代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(32)優先日 令和1年5月3日(2019.5.3)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	(72)発明者 ジェイン ラジュル アメリカ合衆国 90403 カリフォル ニア サンタ モニカ ウィルシャー ブー ルバード 2708
(31)優先権主張番号 62/855,828	
(32)優先日 令和1年5月31日(2019.5.31)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	(72)発明者 ヴェザン リーマス アメリカ合衆国 94507 カリフォル ニア アラモ ロイヤル オークス ドライ
(31)優先権主張番号 62/868,262	

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 キメラ抗原受容体免疫療法の投与方法

(57)【要約】

本開示は、例えば、他に特定されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫から生じるDLBCLなどの再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫の2選択以上の全身療法の後の治療のための、CD19指向性キメラ抗原受容体(CAR)遺伝子改変自己T細胞免疫療法を含む、細胞を提供する。本開示のいくつかの態様は、本明細書で提供されるT細胞療法の注入後の治療及びモニタリングの方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

治療を必要とする対象において再発性又は難治性 B 細胞リンパ腫又は A L L を治療する方法であって、治療有効量の C D 1 9 指向性遺伝子改変 T 細胞免疫療法を前記対象に投与すること、を含む、方法。

## 【請求項 2】

注入後に有害反応の徴候及び症状並びに / 又は安全性について前記患者をモニタリングすることを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記有害反応が、サイトカイン放出症候群 ( C R S )、神経毒性、過敏反応、重篤な感染症、血球減少症、及び低ガンマグロブリン血症からなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

10

## 【請求項 4】

前記有害反応の徴候及び症状が、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、及び悪寒からなる群から選択され、心不整脈 ( 心房細動及び心室頻脈を含む )、心停止、心不全、腎機能不全、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、臓器毒性、血球貪食性リンパ組織球増加症 / マクロファージ活性化症候群 ( H L H / M A S )、発作、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症 不安、アナフィラキシー、発熱性好中球減少症、血小板減少症、好中球減少症、及び貧血を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記有害反応が、( 1 ) 神経毒性、任意選択的に、前記神経毒性の症状が、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症、及び / 若しくは不安である、並びに / 又は ( 2 ) 血球減少症である、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 6】

( i ) 有害反応の症状を治療するために、有効量の G M - C S F、C S F 1、G M - C S F R、又は C S F 1 R の阻害剤又は阻害剤の組み合わせを投与すること、  
 ( i i ) T リンパ球を枯渇させる有効量の免疫抑制薬、例えば、抗胸腺細胞グロブリン ( A T G ) を投与することであって、好ましくは前記有害反応が脳浮腫である、免疫抑制薬を投与すること、  
 ( i i i ) 有害反応の症状を治療するために、有効量のステロイド ( 例えば、コルチコステロイド ) 及び / 又はトシリズマブを投与すること、  
 ( i v ) 発作予防のために非鎮静型抗発作薬を投与すること、  
 ( v ) エリスロポエチン、ダルベポエチンアルファ、血小板輸血、フィルグラスチム、若しくはベグフィルグラスチムのうちの少なくとも 1 つを投与すること、及び / 又はトシリズマブを投与すること、  
 ( v i ) 抗胸腺細胞グロブリンを投与すること、及び / 又は  
 ( v i i ) リツキシマブを投与すること、を更に含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 7】

( i ) 前記 G M - C S F 阻害剤が、レンジルマブ、ナミルマブ ( A M G 2 0 3 )、G S K 3 1 9 6 1 6 5 / M O R 1 0 3 / オチリマブ ( G S K / M o r p h o S y s )、K B 0 0 2 と K B 0 0 3 ( K a l o B i o s )、M T 2 0 3 ( M i c r o m e t a n d N y c o m e d )、M O R A b - 0 2 2 / ジムシルマブ ( M o r p h o t e k )、又はそれらのいずれか 1 つのバイオシミラー、E 2 1 R、及び小分子、から選択され、  
 ( i i ) 前記 C S F 1 阻害剤が、R G 7 1 5 5、P D - 0 3 6 0 3 2 4、M C S 1 1 0 / ラノツズマブ)、又はそれらのいずれか 1 つのバイオシミラーバージョン、及び小分子から選択され、かつ / 又は  
 ( i i i ) 前記 G M - C S F R 阻害剤及び前記 C S F 1 R 阻害剤が、マブリリムマブ ( 以前は C A M - 3 0 0 1 ; M e d I m m u n e , I n c . )、カピラリズマブ ( F i v e P r i m e T h e r a p e u t i c s )、L Y 3 0 2 2 8 5 5 ( I M C - C S 4 ) ( E

40

50

l i L i l l y )、R G 7 1 5 5 又は R O 5 5 0 9 5 5 4 としても知られる E m a c t u z u m a b、F P A 0 0 8 ( F i v e P r i m e / B M S )、A M G 8 2 0 ( A m g e n )、A R R Y - 3 8 2 ( A r r a y B i o p h a r m a )、M C S 1 1 0 ( N o v a r t i s )、P L X 3 3 9 7 ( P l e x x i k o n )、E L B 0 4 1 / A F S 9 8 / T G 3 0 0 3 ( E l s a L y s B i o、T r a n s g e n e )、S N D X - 6 3 5 2 ( S y n d a x )、それらのうちのいずれか1つのバイオシミラーバージョン、及び小分子から選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

G M - C S F、C S F 1、G M - C S F R、又はC S F 1 Rの前記阻害剤のうちの少なくとも1つ又は阻害剤の組み合わせが、C D 1 9 指向性遺伝子改変T細胞免疫療法と同日に投与される、請求項6又は7に記載の方法。 10

【請求項9】

G M - C S F、C S F 1、G M - C S F R、又はC S F 1 Rの前記阻害剤のうちの少なくとも1つ又は阻害剤の組み合わせが、C D 1 9 指向性遺伝子改変T細胞免疫療法の投与後に2回以上投与される、請求項6～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

G M - C S F、C S F 1、G M - C S F R、又はC S F 1 Rの前記阻害剤のうちの少なくとも1つ又は阻害剤の組み合わせが、C D 1 9 指向性遺伝子改変T細胞免疫療法の投与の1～12時間前に、任意選択的に同時に、投与される、請求項6～9のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項11】

G M - C S F、C S F 1、G M - C S F R、又はC S F 1 Rの前記阻害剤のうちの少なくとも1つ又は阻害剤の組み合わせが、C D 1 9 指向性遺伝子改変T細胞免疫療法の投与後に2回以上投与される、請求項6～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記阻害剤又は阻害剤の組み合わせが、レンジルマブ及びマブリリムマブから選択される、請求項6～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

C D 1 9 指向性遺伝子改変T細胞免疫療法が、0日目に $2 \times 10^6$  CAR陽性生存T細胞/kgの目標用量(最大許容用量： $2 \times 10^8$ 細胞)で単回IV注入として投与され、マブリリムマブが、0日目に3mg/kg体重で、1回、皮下投与、OP/IP投与、若しくはIV投与される、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項14】

前記有害反応が、サイトカイン放出症候群(CRS)である、請求項2～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

注入後約7日間、任意選択的に少なくとも毎日、サイトカイン放出症候群(CRS)の徴候及び症状をモニタリングすること、を含む、請求項2～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

(i)グレード2を超えるサイトカイン放出症候群(CRS)が観察される場合、トシリズマブを約8mg/kgの用量で1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に应答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返す；

(ii)(b)で観察されたCRS症状が(c)の24時間後に改善しない場合、約1mg/kgのメチルプレドニゾロンを1日2回IV投与するか、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて漸減する；

(iii)CRSのグレード3が(b)で観察される場合、トシリズマブを8mg/kgの用量で1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に应答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返し、メチルプレドニゾロン1mg/kgを 40 50

1日2回投与し、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて漸減する；

(iv) CRSグレード4が(b)で観察される場合、トシリズマブを約8mg/kgの用量で1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に应答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返し、メチルプレドニゾロンを1日当たり約1,000mgで3日間IV投与する、請求項2~15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

1回以上の前記投与前及び/又は後に、サイトカインレベル及びケモカインレベルを測定することを更に含み、任意選択的に、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p40/p70、IL-15、IL-17a、TNF-、IFN-、GM-CSF、及びsIL2Rのうちの少なくとも1つのレベルを測定する、請求項1~16のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項18】

前記有害反応が、(1)神経毒性、任意選択的に、前記神経毒性の症状が、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症、及び/若しくは不安である、並びに/又は(2)血球減少症である、請求項2~17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

発作予防のための非鎮静型抗発作薬を投与すること、エリスロポエチン、ダルベポエチンアルファ、血小板輸血、フィルグラスチム、又はペグフィルグラスチムのうちの少なくとも1つを投与すること、及び/又はトシリズマブを投与すること、を更に含む、請求項1~18のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項20】

サイトカイン放出症候群(CRS)及び/又は神経毒性が観察される場合、表1、表2、実施例2、及び/又は実施例3に従ってサイトカイン放出症候群(CRS)及び/又は神経毒性を管理する、請求項2~19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記患者が、CD19指向性遺伝子改変T細胞免疫療法の注入後、28日間隔で5回の追加用量のリツキシマブを更に投与される、請求項1~20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記患者が、-5日目にリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>を投与され、-5日目、-4日目及び-3日目にフルダラビン30mg/m<sup>2</sup>及びシクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>を用いた前処置化学療法を受け、その後、-2日目及び-1日目に2日間休薬し、その後、抗CD19T細胞免疫療法を投与される、請求項21に記載の方法。

30

【請求項23】

前記患者が更に、抗CD19T細胞免疫療法後に28日間隔(治療時21日/28日)で5回の追加サイクルでレナリドミド20mgを投与される、請求項1~22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記患者が、白血球アフェレーシスの7日後から開始して抗CD19T細胞免疫療法の3日目まで継続してレナリドミド10mgを毎日投与された後、-5日目、-4日目、及び-3日目に、フルダラビン30mg/m<sup>2</sup>及びシクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>を用いた前処置化学療法を受け、その後、-2日目及び-1日目に2日間休薬し、その後、抗CD19T細胞免疫療法を、0日目に2x10<sup>6</sup>抗CD19CAR T細胞/kgの目標用量で投与する、請求項23に記載の方法。

40

【請求項25】

前記患者がメスナを更に投与される、請求項1~24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記CD19指向性遺伝子改変T細胞免疫療法が、抗CD19キメラ抗原受容体を発現するように遺伝子操作されたT細胞(抗CD19CAR T細胞)の投与を含む、請求項1~25のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 27】

前記 T 細胞が、CD 28 及び CD 3ゼータの共刺激ドメインに連結された抗 CD 19一本鎖可変フラグメント (s c F v) を含むキメラ抗原受容体 (C A R) を発現するようにレトロウイルス形質導入によってエクスピゴで遺伝子改変される、請求項 26 に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記 CD 19 指向性遺伝子改変 T 細胞免疫療法が、CD 19 指向性遺伝子改変 T 細胞免疫療法を含む、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 29】

CD 19 指向性遺伝子改変 T 細胞免疫療法が、0 日目に、 $2 \times 10^6$  C A R 陽性生存 T 細胞 / k g の目標用量 (最大許容用量 :  $2 \times 10^8$  細胞) での単回 I V 注入として投与され、かつ / 又は、マブリリムマブが、0 日目に、1 m g / k g 体重、2 m g / k g 体重、3 m g / k g 体重、4 m g / k g 体重、5 m g / k g 体重、6 m g / k g 体重、7 m g / k g 体重、8 m g / k g 体重、9 m g / k g 体重、10 m g / k g 体重、11 m g / k g 体重、12 m g / k g 体重、13 m g / k g 体重、14 m g / k g 体重、15 m g / k g 体重、16 m g / k g 体重、17 m g / k g 体重、18 m g / k g 体重、19 m g / k g 体重、20 m g / k g 体重、21 m g / k g 体重、22 m g / k g 体重、23 m g / k g 体重、24 m g / k g 体重、25 m g / k g 体重、26 m g / k g 体重、27 m g / k g 体重、28 m g / k g 体重、29 m g / k g 体重、若しくは 30 m g / k g で、1 回、皮下投与、O P / I P 投与、若しくは I V 投与される、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。 10 20

## 【請求項 30】

30 m g / m<sup>2</sup> / 日のフルダラビン及び 500 m g / m<sup>2</sup> / 日のシクロホスファミドを含む前処置化学療法を、- 5 日目から - 3 日目に投与することを更に含む、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 31】

前記患者が、第一選択治療に対して抵抗性であり、第二選択以降の治療に対して抵抗性であり、自己幹細胞移植後に抵抗性である、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 32】

前記患者が、以前に抗 CD 20 m A b 及びアントラサイクリン含有化学療法レジメンを受けたことがある、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。 30

## 【請求項 33】

再発性又は難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫が、他に特定されないびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、形質転換型濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫から生じるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫である、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 34】

前記患者が、65 歳を超える、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【関連出願の相互参照】 40

## 【0001】

本出願は、2019 年 12 月 6 日に出願された米国特許仮出願第 62 / 944, 903 号、2019 年 11 月 6 日に出願された米国特許仮出願第 62 / 931, 669 号、2019 年 6 月 28 日に出願された米国特許仮出願第 62 / 868, 262 号、2019 年 5 月 31 日に出願された米国特許仮出願第 62 / 855, 828 号、及び 2019 年 5 月 3 日に出願された米国特許仮出願第 62 / 843, 190 号の優先権の利益を主張するものである。

## 【技術分野】

## 【0002】

本開示は、全般的には、T 細胞療法に関し、より具体的には、キメラ抗原受容体 (C A R) 50

)を含む、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒトがんは、その性質上、異常ながん細胞になるように遺伝的又は後成的変換をされた正常細胞から構成される。そうすることで、がん細胞は、正常細胞によって発現されるものとは異なるタンパク質及び他の抗原を発現し始める。これらの異常な腫瘍抗原は、がん細胞を特異的に標的化して死滅させるために身体の自然免疫系によって使用され得る。しかしながら、がん細胞は、Tリンパ球及びBリンパ球などの免疫細胞ががん細胞をうまく標的化するのを防ぐために様々な機構を用いる。

【0004】

特定の腫瘍抗原と相互作用することができる結合ドメインを含むキメラ抗原受容体(CAR)により、T細胞は特定の腫瘍抗原を発現するがん細胞を標的化して死滅させる。

【発明の概要】

【0005】

以下に詳細に説明するように、本開示は、本明細書中に開示される投与方法がCAR-T細胞免疫療法の有害な副作用及び安全性を特定し、管理するという驚くべき発見に部分的に基づく。更に、本開示は、免疫療法又はT細胞療法、並びに治療の転帰及び/又は奏功を向上させる方法に関する。

【0006】

本明細書に記載された任意の態様又は実施形態は、本明細書に開示された任意の他の態様又は実施形態と組み合わせることができる。本開示は、その詳細な説明と併せて説明されているが、前述の説明は、例示を意図しており、添付の特許請求の範囲によって規定される本開示の範囲を限定するものではない。他の態様、利点、及び変更は、以下の実施形態/請求項の範囲内である。

【0007】

一態様では、本開示は、他に特定されない再発性又は難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、又は、患者において2選択以上の全身療法の後に濾胞性リンパ腫から生じるDLBCLを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、体重1kg当たり約 $1 \times 10^6$ ~約 $2 \times 10^6$ 個のCAR陽性生存T細胞から最大用量の約 $1 \times 10^8$ 個のCAR陽性生存T細胞までの用量で、静脈内注入によって、アキシカブタゲンシロロイセルの懸濁液を投与することを含み、アキシカブタゲンシロロイセルが、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法であり、採取され、CD28及びCD3ゼータの共刺激ドメインに連結された抗CD19一本鎖可変フラグメント(scFv)を含むキメラ抗原受容体(CAR)を発現するようにレトロウイルス形質導入によってエクスピボで遺伝子改変された患者自身のT細胞を含む、方法を提供する。

【0008】

別の態様では、本開示は、患者において2選択以上の全身療法の後に、再発性又は難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)及び原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、約 $0.4 \times 10^8$ ~約 $2 \times 10^8$ 個のCAR陽性生存T細胞の用量で、静脈内注入によって、アキシカブタゲンシロロイセルの懸濁液を投与することを含み、アキシカブタゲンシロロイセルが、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法であり、採取され、CD28及びCD3ゼータの共刺激ドメインに連結された抗CD19単鎖可変フラグメント(scFv)を含むキメラ抗原受容体(CAR)を発現するようにレトロウイルス形質導入によってエクスピボで遺伝子改変された患者自身のT細胞を含む、方法を提供する。

【0009】

いくつかの実施形態では、静脈内注入時間は、15~120分である。いくつかの実施形態では、静脈内注入時間は、最大30分である。いくつかの実施形態では、注入量は、50~100mLである。いくつかの実施形態では、注入量は、約68mLである。いくつか

10

20

30

40

50

かの実施形態では、免疫療法は、輸液バッグから注入される。いくつかの実施形態では、輸液バッグは、注入中に攪拌される。いくつかの実施形態では、免疫療法は、解凍後3時間以内に投与される。

【0010】

いくつかの実施形態では、懸濁液は、アルブミンを更に含む。いくつかの実施形態では、アルブミンは、約2～3容量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、アルブミンは、約2.5容量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、アルブミンは、ヒトアルブミンである。いくつかの実施形態では、懸濁液は、DMSOを更に含む。いくつかの実施形態では、DMSOは、約4～6容量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、DMSOは、約5容量%の量で存在する。

10

【0011】

一態様では、本開示は、患者において2選択以上の全身療法後に再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫を治療する方法であって、(a)治療を必要とする患者にCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与すること、及び、(b)注入後に有害反応の徴候及び症状について患者をモニタリングすること、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫は、他に特定されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、又は濾胞性リンパ腫から生じるDLBCLである。

【0012】

いくつかの実施形態では、有害反応は、サイトカイン放出症候群(CRS)、神経毒性、過敏反応、重篤な感染症、血球減少症及び低ガンマグロブリン血症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、有害反応の徴候及び症状は、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、及び悪寒からなる群から選択され、心不整脈(心房細動及び心室頻脈を含む)、心停止、心不全、腎機能不全、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、臓器毒性、血球貪食性リンパ組織球増加症/マクロファージ活性化症候群(HLH/MAS)、発作、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症、不安、アナフィラキシー、発熱性好中球減少症、血小板減少症、好中球減少症、及び貧血を含む。

20

【0013】

いくつかの実施形態では、本方法は、IL-6受容体阻害剤を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、本方法は、有害反応の症状を治療するために、有効量のトシリズマブを投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、トシリズマブを約8mg/kgの用量で静脈内投与する。いくつかの実施形態では、トシリズマブを約1時間にわたって静脈内投与する。いくつかの実施形態では、トシリズマブを約8時間毎に投与する。いくつかの実施形態では、トシリズマブを約24時間以内に投与する。

30

【0014】

いくつかの実施形態では、本方法は、ステロイド(例えば、有害反応の症状を治療するために、コルチコステロイド)を投与すること、又は安全性を改善することを更に含む。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、メチルプレドニゾン又はデキサメタゾンのうちの少なくとも1つである。

【0015】

いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾンを約1mg/kgの用量で静脈内投与する。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾンを1日2回投与する。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾンを約1,000mg/日の用量で静脈内投与する。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾンを約3日間静脈内投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを約10mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを約6時間毎に静脈内投与する。

40

【0016】

いくつかの実施形態では、有害反応は、サイトカイン放出症候群(CRS)である。いくつかの実施形態では、サイトカイン放出症候群(CRS)の徴候及び症状についてのモニタリングは、注入後の約7日間にわたって少なくとも毎日行われる。いくつかの実施形態

50

では、サイトカイン放出症候群（CRS）の徴候及び症状についてのモニタリングは、注入後の約8日間、約9日間又は約10日間にわたって少なくとも毎日行われる。いくつかの実施形態では、サイトカイン放出症候群（CRS）の徴候及び症状についてのモニタリングは、注入後の約10日間にわたって少なくとも毎日行われる。いくつかの実施形態では、サイトカイン放出症候群（CRS）の徴候及び症状についてのモニタリングは、注入後の約4週間にわたって行われる。

【0017】

いくつかの実施形態では、有害反応は、神経毒性である。いくつかの実施形態では、神経毒性の徴候及び症状のモニタリングは、注入後最大で約8週間までである。

【0018】

いくつかの実施形態では、本方法は、発作予防のための非鎮静型抗発作薬を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、非鎮静型抗発作薬は、レベチラセタムである。

【0019】

いくつかの実施形態では、有害反応は、血球減少症である。いくつかの実施形態では、血球減少症は、血小板減少症、好中球減少症及び/又は貧血である。

【0020】

いくつかの実施形態では、本方法は、エリスロポエチン、ダルベポエチンアルファ、血小板輸血、コロニー刺激因子（CSF）、顆粒球コロニー刺激因子、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のうち少なくとも1つを投与することを更に含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、本方法は、サイトカインレベル及びケモカインレベルを測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、IL-6、IL-8、IL-10、IL-15、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、及びsIL2Rのうち少なくとも1つのレベルを測定する。

【0022】

一態様では、本開示は、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞、約5%のジメチルスルホキシド（DMSO）、及び約2.5容量%のヒトアルブミンの懸濁液を含む容器を提供する。別の態様では、本容器は、約 $0.4 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$ 個のCD19指向性遺伝子改変自己T細胞（CAR陽性生存T細胞）の懸濁液を含む。いくつかの実施形態では、本容器は、滅菌輸液バッグである。いくつかの実施形態では、輸液バッグの容積は、約100 mL、250 mL、500 mL、750 mL、1000 mL、1500 mL、2000 mL又は3000 mLである。

【0023】

一態様では、本開示は、ヒトにおいて2選択以上の全身療法後に再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫を治療する方法であって、治療を必要とするヒトにCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与することであって、(a) CD19指向性キメラ抗原受容体（CAR）陽性生存T細胞を含む組成物を患者に投与すること；(b) 投与後に有害反応の徴候及び症状について患者をモニタリングすること、(c) (b)でグレード2を超えるサイトカイン放出症候群（CRS）が観察された場合、約8 mg/kgの用量でトシリズマブを1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返すこと；(d) (b)で観察されたCRS症状が(c)の24時間後に改善しない場合、約1 mg/kgのメチルプレドニゾロンを1日2回IV投与するか、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて漸減すること；(e) CRSのグレード3が(b)で観察される場合、トシリズマブを8 mg/kgの用量で1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返すこと、メチルプレドニゾロン1 mg/kgを1日2回IV投与するか、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて漸減すること；及

10

20

30

40

50

び、(f) CRS グレード 4 が (b) で観察される場合、トシリズマブを約 8 mg / kg の用量で 1 時間にわたって IV 投与し、IV 輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、必要に応じて 8 時間毎にトシリズマブを繰り返し、メチルプレドニゾロンを 1 日当たり約 1, 0 0 0 mg で 3 日間 IV 投与すること；を含む、CD 1 9 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法を提供する。

【0024】

一態様では、本開示は、患者において 2 選択以上の全身療法後に再発性又は難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫を治療する方法であって、治療を必要とする患者に CD 1 9 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法を投与することであって、(a) CD 1 9 指向性キメラ抗原受容体 (CAR) 陽性生存 T 細胞を含む組成物を患者に投与すること；(b) 投与後に有害反応の徴候及び症状について患者をモニタリングすること；及び、(c) サイトカイン放出症候群 (CRS) 及び / 又は神経毒性が観察される場合、表 1 及び / 又は表 2 に従ってサイトカイン放出症候群 (CRS) 及び / 又は神経毒性を管理すること；を含む、CD 1 9 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法を提供する。

10

【0025】

開示された方法は、以下の番号付けされた非限定的な実施形態によって更に例示される。

【0026】

1. 患者において 2 選択以上の全身療法後に、他に特定されない再発性又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、又は濾胞性リンパ腫から生じる DLBCL を治療する方法であって、

20

治療を必要とする患者に、約  $1 \times 10^6$  ~ 約  $2 \times 10^6$  CAR 陽性生存 T 細胞 / kg 体重の用量、最大で約  $1 \times 10^8$  CAR 陽性生存 T 細胞の用量で、静脈内注入によってアキシカプタゲンシロロイセル懸濁液を投与することを含み、

アキシカプタゲンシロロイセルが、採取され、CD 2 8 及び CD 3 ゼータの共刺激ドメインに連結された抗 CD 1 9 一本鎖可変フラグメント (scFv) を含むキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するようにレトロウイルス形質導入によってエクスピボで遺伝子改変された患者自身の T 細胞を含む、CD 1 9 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法である、方法。

【0027】

30

2.

静脈内注入時間が、15 ~ 120 分、又は最大で 30 分であり、

注入量が、50 ~ 100 mL、又は約 68 mL であり、かつ / 又は、

免疫療法が、輸液バッグから注入され、任意選択的に、輸液バッグが注入中に攪拌され、任意選択的に、

免疫療法が、解凍後 3 時間以内に投与される、実施形態 1 に記載の方法。

【0028】

3. 懸濁液が、

【0029】

アルブミンを更に含み、任意選択的に、アルブミンは、約 2 ~ 3 容量% の量で、又は約 2 . 5 容量% の量で存在し、任意選択的に、アルブミンはヒトアルブミンであり、かつ / 又は DMSO を更に含む、実施形態 1 又は 2 に記載の方法。

40

【0030】

4. 患者において 2 選択以上の全身療法後に再発性又は難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫を治療する方法であって、

(a) 治療を必要とする患者に CD 1 9 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法、好ましくは、アキシカプタゲンシロロイセルを投与すること、及び

(b) 注入後に有害反応及び / 又は安全性の徴候及び症状について患者をモニタリングすること、を含む、方法。

【0031】

50

5. 再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫が、他に特定されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、又は濾胞性リンパ腫から生じるDLBCLである、実施形態4に記載の方法。

【0032】

6. 有害反応が、サイトカイン放出症候群(CRS)、神経毒性、過敏反応、重篤な感染症、血球減少症、及び低ガンマグロブリン血症からなる群から選択される、実施形態4又は5に記載の方法。

【0033】

7. 有害反応の徴候及び症状が、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、及び悪寒からなる群から選択され、心不整脈(心房細動及び心室頻脈を含む)、心停止、心不全、腎機能不全、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、臓器毒性、血球貪食性リンパ組織球増加症/マクロファージ活性化症候群(HLH/MAS)、発作、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症 不安、アナフィラキシー、発熱性好中球減少症、血小板減少症、好中球減少症、及び貧血を含む、実施形態6に記載の方法。

10

【0034】

8. 有害反応の症状を治療するために、有効量のGM-CSF、CSF1、GM-CSFR又はCSF1Rの阻害剤又は阻害剤の組み合わせを投与することを更に含む、実施形態1~7のいずれか1つに記載の方法。

【0035】

9.

20

(i) GM-CSF阻害剤が、レンジルマブ、ナミルマブ(AMG203)、GSK3196165/MOR103/オチリマブ(GSK/MorphoSys)、KB002とKB003(Kalobios)、MT203(Micromet and Nycomed)、MORAb-022/ジムシルマブ(Morphotek)、又はそれらのいずれか1つのバイオシミラー、E21R、及び小分子、から選択され、

(ii) CSF1阻害剤が、RG7155、PD-0360324、MCS110/ラノツズマブ)、又はそれらのいずれか1つのバイオシミラーバージョン、及び小分子から選択され、かつ/又は

(iii) GM-CSFR阻害剤及びCSF1R阻害剤が、マブリリムマブ(以前はCAM-3001; MedImmune, Inc.); カピラリズムマブ(Five Prime Therapeutics); LY3022855(IMC-CS4)(Eli Lilly)、RG7155又はRO5509554としても知られるEmactuzumab; FPA008(Five Prime/BMS); AMG820(Amgen); ARRY-382(Array Biopharma); MCS110(Novartis); PLX3397(Plexxikon); ELB041/AFS98/TG3003(ElsaLys Bio, Transgene)、SNDX-6352(Syndax); それらのうちのいずれか1つのバイオシミラーバージョン、及び小分子から選択される、実施形態8に記載の方法。

30

【0036】

10. 阻害剤又は阻害剤の組み合わせが、レンジルマブ及びマブリリムマブから選択され、任意選択的に、レンジルマブ又はマブリリムマブのいずれかが、それぞれ、10mg/kg(最大600mg)、20mg/kg(最大1200mg)、若しくは30mg/kg(最大1800mg)でIP注入により投与されるか、又は100mg若しくは150mgで皮下投与される、実施形態8又は9に記載の方法。

40

【0037】

11. GM-CSF、CSF1、GM-CSFR、又はCSF1Rの阻害剤のうち少なくとも1つ又は阻害剤の組み合わせが、アキシカブタゲンシロロイセルと同日に投与される、実施形態8又は9に記載の方法。

【0038】

12. GM-CSF、CSF1、GM-CSFR、又はCSF1Rの阻害剤のうち少

50

なくとも1つ又は阻害剤の組み合わせが、アキシカブタゲンシロロイセルの投与の1～12時間前に、任意選択的に同時に、投与される、実施形態8～11のいずれか1つに記載の方法。

【0039】

13. GM-CSF、CSF1、GM-CSFR、又はCSF1Rの阻害剤のうち少なくとも1つ又は阻害剤の組み合わせが、アキシカブタゲンシロロイセルの投与後に2回以上投与される、実施形態8～12のいずれか1つに記載の方法。

【0040】

14. アキシカブタゲンシロロイセルが、 $2 \times 10^6$  CAR陽性生存T細胞/kg（最大許容用量： $2 \times 10^8$ 細胞）の目標用量で、単回IV注入として投与され、レンジルマブ又はマプリリムマブのいずれかが、それぞれ、10mg/kg（最大600mg）、20mg/kg（最大1200mg）、若しくは30mg/kg（最大1800mg）でIP注入により投与されるか、又は100mg若しくは150mgで皮下投与される、実施形態8～13のいずれか1つに記載の方法。

10

【0041】

15. 有害反応の症状を治療するために、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）を投与することを更に含む、実施形態8～14のいずれか1つに記載の方法。

【0042】

16. 有害反応が、サイトカイン放出症候群（CRS）である、実施形態4～15のいずれか1つに記載の方法。

20

【0043】

17. 注入後約7日間、任意選択的に少なくとも毎日、サイトカイン放出症候群（CRS）の徴候及び症状をモニタリングすること、を含む、実施形態4～16のいずれか1つに記載の方法。

【0044】

18. 有害反応が、（1）神経毒性、任意選択的に、神経毒性の症状が、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症、及び/若しくは不安である、並びに/又は（2）血球減少症である、実施形態4～17のいずれか1つに記載の方法。

【0045】

19. 発作予防のための非鎮静型抗発作薬を投与すること、エリスロポエチン、ダルベポエチンアルファ、血小板輸血、フィルグラスチム、又はペグフィルグラスチムのうちの少なくとも1つを投与すること、及び/又はトシリズマブを投与すること、を更に含む、実施形態1～18のいずれか1つに記載の方法。

30

【0046】

20. 1回以上の投与の前及び/又は後にサイトカイン及びケモカインのレベルを測定することを更に含み、任意選択的に、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p40/p70、IL-15、IL-17a、TNF-、IFN-、GM-CSF及びsIL2Rのうちの少なくとも1つのレベルを測定する、実施形態1～19のいずれか1つに記載の方法。

【0047】

21. 有害反応の症状を治療するために、有効量のコルチコステロイド及び/又はトシリズマブを投与することを更に含む、実施形態1～20のいずれか1つに記載の方法。

40

【0048】

22. アキシカブタゲンシロロイセルが、0日目に $2 \times 10^6$  CAR陽性生存T細胞/kgの目標用量（最大許容用量： $2 \times 10^8$ 細胞）で単回IV注入として投与され、かつ/又はマプリリムマブが、0日目に3mg/kgで、1回、皮下投与、OP/IP投与、又はIV投与される、実施形態8～13のいずれか1つに記載の方法。

【0049】

23. アキシカブタゲンシロロイセルが、0日目に $2 \times 10^6$  CAR陽性生存T細胞/kgの目標用量（最大許容用量： $2 \times 10^8$ 細胞）で単回IV注入として投与され、かつ

50

／又はマブリリムマブが、0日目に、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、11 mg / kg、12 mg / kg、13 mg / kg、14 mg / kg、15 mg / kg、16 mg / kg、17 mg / kg、18 mg / kg、19 mg / kg、20 mg / kg、21 mg / kg、22 mg / kg、23 mg / kg、24 mg / kg、25 mg / kg、26 mg / kg、27 mg / kg、28 mg / kg、29 mg / kg、若しくは30 mg / kgで、1回、皮下投与、OP / IP投与、若しくはIV投与される、実施形態8～13のいずれか1つに記載の方法。

【0050】

24. 30 mg / m<sup>2</sup> / 日のフルダラビン及び500 mg / m<sup>2</sup> / 日のシクロホスファミドを含む前処置化学療法を-5日目から-3日目に投与することを更に含む、実施形態22又は23に記載の方法。 10

【0051】

25. ヒトにおいて2選択以上の全身療法後に再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫を治療する方法であって、治療を必要とするヒトにCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与することであって、

【0052】

(a) CD19指向性キメラ抗原受容体(CAR)陽性生存T細胞を含む組成物を患者に投与すること；

【0053】

(b) 有害反応の徴候及び症状について投与後に患者をモニタリングすること；及び 20

【0054】

(c) (b)においてグレード2より大きいサイトカイン放出症候群(CRS)が観察された場合、約8 mg / kgの用量でトシリズマブを1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に应答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返すこと；

【0055】

(d) (b)で観察されたCRS症状が(c)の24時間後に改善しない場合、約1 mg / kgのメチルプレドニゾロンを1日2回IV投与するか、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて漸減すること； 30

【0056】

(e) CRSのグレード3が(b)で観察される場合、トシリズマブを8 mg / kgの用量で1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に应答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返し、メチルプレドニゾロン1 mg / kgを1日2回投与するか、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて漸減すること；及び

【0057】

(f) CRSのグレード4が(b)で観察される場合、トシリズマブを約8 mg / kgの用量で1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に应答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返し、メチルプレドニゾロンを1日当たり約1,000 mgで3日間IV投与すること、を含む、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法。 40

【0058】

26. 患者において2選択以上の全身療法後に再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫を治療する方法であって、治療を必要とする患者にCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与することであって、

【0059】

(a) CD19指向性キメラ抗原受容体(CAR)陽性生存T細胞を含む組成物を患者に投与すること；

## 【 0 0 6 0 】

( b ) 有害反応の徴候及び症状について投与後に患者をモニタリングすること；及び

## 【 0 0 6 1 】

( c ) サイトカイン放出症候群 ( C R S ) 及び / 又は神経毒性が観察される場合、表 1、表 2、実施例 2 及び / 又は実施例 3 に従ってサイトカイン放出症候群 ( C R S ) 及び / 又は神経毒性を管理すること、を含む、C D 1 9 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法。

## 【 0 0 6 2 】

2 7 . 患者において再発性又は難治性の大細胞型 A L L を治療する方法であって、治療を必要とする患者に C D 1 9 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法を投与することであって、 10

## 【 0 0 6 3 】

( a ) C D 1 9 指向性キメラ抗原受容体 ( C A R ) 陽性生存 T 細胞を含む組成物を患者に投与すること；

## 【 0 0 6 4 】

( b ) 有害反応の徴候及び症状について投与後に患者をモニタリングすること；及び

## 【 0 0 6 5 】

( c ) サイトカイン放出症候群 ( C R S ) 及び / 又は神経毒性が観察される場合、表 1、表 2、実施例 2 及び / 又は実施例 3 に従ってサイトカイン放出症候群 ( C R S ) 及び / 又は神経毒性を管理すること、を含む、C D 1 9 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法。 20

## 【 0 0 6 6 】

2 8 . 他に特定されない再発性又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L )、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、又は濾胞性リンパ腫から生じる D L B C L を、治療を必要とする患者において治療する方法であって、

## 【 0 0 6 7 】

治療を必要とする患者に、約  $1 \times 10^6$  ~ 約  $2 \times 10^6$  C A R 陽性生存 T 細胞 / k g 体重の用量、最大で約  $1 \times 10^8$  C A R 陽性生存 T 細胞の用量で、静脈内注入によって、リツキシマブと組み合わせて、アキシカブタゲンシロロイセル懸濁液を投与することを含み、

## 【 0 0 6 8 】

アキシカブタゲンシロロイセルが、採取され、C D 2 8 及び C D 3 ゼータの共刺激ドメインに連結された抗 C D 1 9 一本鎖可変フラグメント ( s c F v ) を含むキメラ抗原受容体 ( C A R ) を発現するようにレトロウイルス形質導入によってエクスピボで遺伝子改変された患者自身の T 細胞を含む、C D 1 9 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法である、方法。 30

## 【 0 0 6 9 】

2 9 . 患者が、- 5 日目にリツキシマブ  $375 \text{ mg} / \text{m}^2$  を投与され、- 5 日目、- 4 日目及び - 3 日目にフルダラピン  $30 \text{ mg} / \text{m}^2$  及びシクロホスファミド  $500 \text{ mg} / \text{m}^2$  を用いた前処置化学療法を受け、その後、- 2 日目及び - 1 日目に 2 日間休薬し、その後、0 日目に  $2 \times 10^6$  抗 C D 1 9 C A R T 細胞 / k g の目標用量でアキシカブタゲンシロロイセルを投与される、実施形態 2 8 に記載の方法。 40

## 【 0 0 7 0 】

3 0 . 患者が、白血球アフェレーシスの 7 日後から開始して、アキシカブタゲンシロロイセル注入後 3 日目まで継続してレナリドミド  $10 \text{ mg}$  を毎日投与された後、- 5 日目、- 4 日目、及び - 3 日目にフルダラピン  $30 \text{ mg} / \text{m}^2$  及びシクロホスファミド  $500 \text{ mg} / \text{m}^2$  を用いた前処置化学療法を受け、その後、- 2 日目及び - 1 日目に 2 日間休薬し、その後、0 日目に  $2 \times 10^6$  抗 C D 1 9 C A R T 細胞 / k g の目標用量でアキシカブタゲンシロロイセルを投与される、実施形態 2 8 に記載の方法。

## 【 0 0 7 1 】

3 1 . 患者が、第一選択治療に対して抵抗性であり、第二選択以降の治療に対して抵抗 50

性であり、自己幹細胞移植後に抵抗性である、実施形態 28 に記載の方法。

【0072】

32. 患者が、以前に抗 CD20 mAb 及びアントラサイクリン含有化学療法レジメンを受けたことがある、実施形態 28 ~ 31 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0073】

33. 患者が、アキシカプタゲンシロロイセル注入後、28 日間隔で 5 回の追加用量のリツキシマブを更に投与される、実施形態 28 ~ 32 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0074】

34. 患者が、アキシカプタゲンシロロイセル注入後、28 日間隔（治療時 21 日 / 28 日間）で 5 回の追加サイクルでレナリドミド 20 mg を更に投与される、実施形態 28 ~ 33 のいずれか 1 つに記載の方法。 10

【0075】

35. 患者がメスナを更に投与される、実施形態 28 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0076】

36. アキシカプタゲンシロロイセルが、0 日目に  $2 \times 10^6$  CAR 陽性生存 T 細胞 / kg の目標用量（最大許容用量：  $2 \times 10^8$  細胞）で単回 IV 注入として投与され、マプリリムマブが、0 日目に 3 mg / kg 体重で、1 回、皮下投与、OP / IP 投与、又は IV 投与される、実施形態 8 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0077】

37. アキシカプタゲンシロロイセルが、0 日目に、  $2 \times 10^6$  CAR 陽性生存 T 細胞 / kg（最大許容用量：  $2 \times 10^8$  細胞）の目標用量での単回 IV 注入として投与され、かつ / 又は、マプリリムマブが、0 日目に、1 mg / kg 体重、2 mg / kg 体重、3 mg / kg 体重、4 mg / kg 体重、5 mg / kg 体重、6 mg / kg 体重、7 mg / kg 体重、8 mg / kg 体重、9 mg / kg 体重、10 mg / kg 体重、11 mg / kg 体重、12 mg / kg 体重、13 mg / kg 体重、14 mg / kg 体重、15 mg / kg 体重、16 mg / kg 体重、17 mg / kg 体重、18 mg / kg 体重、19 mg / kg 体重、20 mg / kg 体重、21 mg / kg 体重、22 mg / kg 体重、23 mg / kg 体重、24 mg / kg 体重、25 mg / kg 体重、26 mg / kg 体重、27 mg / kg 体重、28 mg / kg 体重、29 mg / kg 体重、若しくは 30 mg / kg で、1 回、皮下投与、OP / IP 投与、若しくは IV 投与される、実施形態 8 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の方法。 20 30

【0078】

38. 30 mg / m<sup>2</sup> / 日のフルダラビン及び 500 mg / m<sup>2</sup> / 日のシクロホスファミドを含む前処置化学療法を、- 5 日目から - 3 日目に投与することを更に含む、実施形態 36 に記載の方法。

【0079】

一態様では、本開示は、ヒトにおいて 2 選択以上の全身療法の後に再発性又は難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫を治療する方法であって、治療を必要とするヒトに CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法を投与することであって、(a) CD19 指向性キメラ抗原受容体 (CAR) 陽性生存 T 細胞を含む組成物を患者に投与すること；(b) 投与後に有害反応の徴候及び症状について患者をモニタリングすること、(c) (b) でグレード 2 を超えるサイトカイン放出症候群 (CRS) が観察された場合、約 8 mg / kg の用量でトシリズマブを 1 時間にわたって IV 投与し、IV 輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、必要に応じて 8 時間毎にトシリズマブを繰り返すこと；(d) (b) で観察された CRS 症状が (c) の 24 時間後に改善しない場合、約 1 mg / kg のメチルプレドニゾロンを 1 日 2 回 IV 投与するか、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード 1 以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後 3 日間かけて漸減すること；(e) CRS のグレード 3 が (b) で観察される場合、トシリズマブを 8 mg / kg の用量で 1 時間にわたって IV 投与し、IV 輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、 40 50

必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返し、メチルプレドニゾロン1mg/kgを1日2回IV投与するか、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて漸減すること；及び、(f)CRSグレード4が(b)で観察される場合、トシリズマブを約8mg/kgの用量で1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返し、メチルプレドニゾロンを1日当たり約1,000mgで3日間IV投与すること；を含む、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法に関する。

【0080】

一態様では、本開示は、患者において2選択以上の全身療法後に再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫を治療する方法であって、治療を必要とする患者にCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与することであって、(a)CD19指向性キメラ抗原受容体(CAR)陽性生存T細胞を含む組成物を患者に投与すること；(b)投与後に有害反応の徴候及び症状について患者をモニタリングすること；及び、(c)サイトカイン放出症候群(CRS)及び/又は神経毒性が観察される場合、表1、表2、表3及び/又は表4に従ってサイトカイン放出症候群(CRS)及び/又は神経毒性を管理すること；を含む、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法に関する。

10

【0081】

一態様では、本開示は、患者において再発性又は難治性大細胞型ALLを治療する方法であって、治療を必要とする患者にCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与することであって、(a)CD19指向性キメラ抗原受容体(CAR)陽性生存T細胞を含む組成物を患者に投与すること；(b)投与後に有害反応の徴候及び症状について患者をモニタリングすること；及び、(c)サイトカイン放出症候群(CRS)及び/又は神経毒性が観察される場合、表1、表2、実施例2及び/又は実施例3に従ってサイトカイン放出症候群(CRS)及び/又は神経毒性を管理すること；を含む、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法に関する。

20

【0082】

本開示の他の特徴及び利点は、実施例を含む以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

30

【発明を実施するための形態】

【0083】

定義

本開示をより容易に理解するために、特定の用語を以下で最初に定義する。以下の用語及び他の用語の追加の定義は、本明細書全体に記載されている。

【0084】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈が明らかにそうでないことを指示しない限り、複数の指示対象を含む。

【0085】

本明細書で使用される場合、特に明記されるか、又は文脈から明らかでない限り、「又は」という用語は包括的であると理解され、「又は」及び「及び」の両方を包含する。

40

【0086】

本明細書で使用される「及び/又は」という用語は、他のものの有無にかかわらず、2つの指定された特徴又は構成要素のそれぞれの具体的な開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書で、例えば、「A及び/又はB」の語句で使用される「及び/又は」という用語は、A及びB、A又はB、A(単独)、及びB(単独)、を含むことを意図している。同様に、例えば、「A、B、及び/又はC」の語句で使用される「及び/又は」という用語は、以下の態様、すなわち、A、B、及びC；A、B、又はC；A又はC；A又はB；B又はC；A及びC；A及びB；B及びC；A(単独)；B(単独)；及びC(単独)のそれぞれを包含することが意図されている。

50

## 【0087】

本明細書で使用される場合、「例えば」及び「すなわち」という用語は、単に例として使用され、限定を意図するものではなく、本明細書で明示的に列挙された項目のみを指すと解釈されるべきではない。

## 【0088】

「以上」、「少なくとも」、「以上」などの用語、例えば、「少なくとも1つ」は、限定するものではないが、少なくとも、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、若しくは、150、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、又は記載された値を超える値を含むものと理解される。その間の任意のより大きい数又は分数も含まれる。

10

20

## 【0089】

逆に、「以下」という用語は、記載された値よりも小さい各値を含む。例えば、「100個以下のヌクレオチド」には、100、99、98、97、96、95、94、93、92、91、90、89、88、87、86、85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、65、64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、及び0個のヌクレオチドが含まれる。その間の任意のより少ない数又は分数も含まれる。

30

## 【0090】

「複数」、「少なくとも2つ」、「2つ以上」、「少なくとも第2」などの用語は、限定するものではないが、少なくとも、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、若しくは、150、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、又はそれ以上を含むものと理解される。その間の任意のより大きい数又

40

50

は分数も含まれる。

【0091】

本明細書全体を通して、「含む (comprising)」という語又は「含む (comprises)」若しくは「含む (comprising)」などの変化形は、記載された要素、整数若しくはステップ、又は要素、整数若しくはステップの群を含むことを意味するが、任意の他の要素、整数若しくはステップ、又は要素、整数若しくはステップの群を除外することを意味しないと理解される。態様が「含む (comprising)」という文言で本明細書に記載されている場合は常に、「からなる (consisting of)」及び/又は「から本質的になる (consisting essentially of)」という用語で記載されている他の類似の態様もまた提示されていることが理解される。

10

【0092】

本明細書で使用される場合、具体的に述べられているか、又は文脈から明らかである場合を除き、「約」という用語は、当業者によって決定される特定の値又は組成について許容可能な誤差範囲内にある値又は組成を指し、これは、その値又は組成がどのように測定又は決定されるか、すなわち測定系の限界にある程度依存する。例えば、「約」又は「およそ」は、当技術分野の慣行によって1つ以上の標準偏差の範囲内であることを意味し得る。「約」又は「およそ」は、最大10% (すなわち、 $\pm 10\%$ ) の範囲を意味し得る。したがって、「約」は、記載された値よりも、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.01%、又は0.001% 大きい又は小さいと理解し得る。例えば、約5 mg は、4.5 mg ~ 5.5 mg の任意の量を含み得る。更に、特に生物学的な系又はプロセスに関して、この用語は、最大で1桁違いの値又は最大で5倍の値を意味し得る。本開示において特定の値又は組成が提示される場合、特に明記しない限り、「約」又は「およそ」の意味は、その特定の値又は組成物について許容可能な誤差範囲内にあると想定すべきである。

20

【0093】

本明細書に記載されるように、任意の濃度範囲、パーセンテージ (百分率) 範囲、比の範囲、又は整数の範囲は、特に明記しない限り、列挙された範囲内の任意の整数の値、及び適宜その分数 (整数の1/10及び100分の1など) を含むと理解されるべきである。

【0094】

本明細書で使用される単位、接頭辞及び記号は、S y s t e m e I n t e r n a t i o n a l d e U n i t e s ( S I ) で受け入れられている形式を使用して提示される。数値範囲は、範囲を定義する数を含む。

30

【0095】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が関連する当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。例えば、J u o、「The Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology」、第2版、(2001)、CRCプレス; 「The Dictionary of Cell & Molecular Biology」、第5版、(2013)、Academic Press; 及び「The Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology」、Cammackら編、第2版、(2006)、Oxford University Press は、本開示で使用される用語の多くについて全般的な辞書を当業者に提供している。

40

【0096】

「投与すること」は、当業者に公知の様々な方法及び送達システムのいずれかを使用した、対象への薬剤の物理的導入を指す。本明細書中に開示される製剤のための例示的な投与経路としては、例えば、注射又は注入による、静脈内、筋肉内、皮下 (S Q)、腹腔内、脊髄又は他の非経口投与経路が挙げられる。本明細書で使用される場合、「非経口投与」という語句は、経腸及び局所投与以外の、通常は注射による投与様式を意味し、静脈内 (I V)、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹

50

腔内（IP）、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外及び、胸骨下の注射及び注入、並びにインビボ電気穿孔を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、製剤は、非経口経路を介して、例えば、経口的に投与される。他の非経口経路としては、局所、表皮又は粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、腔内、直腸、舌下、又は局所が挙げられる。投与はまた、例えば、1回、複数回、及び/又は1回以上の長期間にわたって行われ得る。1つ以上の治療薬が投与される場合、投与は、同時に又は逐次的に行われ得る。逐次投与は、1つ以上の他の薬剤の投与が完了した後にのみ1つの薬剤を投与することを含む。

#### 【0097】

「抗体」（Ab）という用語は、抗原に特異的に結合する糖タンパク質免疫グロブリンを含むが、これに限定されない。概して、抗体は、ジスルフィド結合によって相互接続された少なくとも2本の重（H）鎖及び2本の軽（L）鎖、又はその抗原結合分子を含み得る。各H鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではVHと略す）及び重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、3つの定常ドメイン、CH1、CH2及びCH3を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではVLと略す）及び軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、1つの定常ドメインCLを含む。VH及びVL領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれるより保存された領域に組み入れられている、相補性決定領域（CDR）と呼ばれる超可変領域に更に細分することができる。各VH及びVLは、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及びFR4の順序で配置される3つのCDR及び4つのFRを含む。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。Abの定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典的補体系の第1成分（C1q）など、宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。

#### 【0098】

抗体としては、例えば、モノクローナル抗体、組換え産生された抗体、単一特異性抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、操作された抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、免疫グロブリン、合成抗体、2つの重鎖分子と2つの軽鎖分子とを含むテトラマー抗体、抗体軽鎖モノマー、抗体重鎖モノマー、抗体軽鎖ダイマー、抗体重鎖ダイマー、抗体軽鎖-抗体重鎖対、イントラボディ、抗体融合物（本明細書では「抗体コンジュゲート」と呼ばれることもある）、ヘテロコンジュゲート抗体、単ドメイン抗体、一価抗体、単鎖抗体又は一本鎖Fv（scFv）、ラクダ化抗体、アフィボディ、Fabフラグメント、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント、ジスルフィド結合Fv（sdFv）、二重（ScFv）<sub>2</sub>-Fab、抗イデオタイプ（抗Id）抗体（例えば、抗抗Id抗体を含む）、ミニボディ、ドメイン抗体、合成抗体（本明細書では「抗体模倣物」と呼ばれることもある）、二重特異性抗体、IgG融合物（例えば、デュアル可変ドメイン（DVD）-Ig）、Fc融合物（例えばScFv/Fc融合物）、免疫動員性mTCR、及び上記のいずれかの抗原結合フラグメントが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体は、ポリクローナル抗体集団を指す。

#### 【0099】

「抗原結合分子」、「抗原結合部分」又は「抗体フラグメント」は、分子が由来する抗体の抗原結合部分（例えば、CDR）を含む任意の分子を指す。抗原結合分子は、抗原相補性決定領域（CDR）を含み得る。抗体フラグメントの例としては、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、及びFvフラグメント、dAb、線状抗体、scFv抗体、及び抗原結合分子から形成された多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。ペプチボディ（すなわち、ペプチド結合ドメインを含むFc融合分子）は、好適な抗原結合分子の別の例である。いくつかの実施形態では、抗原結合分子は、腫瘍細胞上の抗原に結合する。いくつかの実施形態では、抗原結合分子は、過剰増殖性疾患に関与する細胞上の抗原又はウイルス抗原若しくは細菌抗原に結合する。いくつかの実施形態では、抗原結合分子は、CD19に結合する。更なる実施形態では、抗原結合分子は、抗原に特異的に結合する抗体フラグメントであり、その相補性決定領域（CDR）のうちの1つ以上を含む。更な

10

20

30

40

50

る実施形態では、抗原結合分子は、一本鎖可変フラグメント ( s c F v ) である。いくつかの実施形態では、抗原結合分子は、アビマーを含むか、又はアビマーからなる。

【 0 1 0 0 】

「抗原」は、免疫応答を誘発するか、又は抗体若しくは抗原結合分子によって結合され得る任意の分子を指す。免疫応答は、抗体産生又は特定の免疫担当細胞の活性化のいずれか、又はその両方を含み得る。当業者は、実質的に全てのタンパク質又はペプチドを含む任意の巨大分子が抗原として機能し得ることを容易に理解するであろう。抗原は、内因的に、すなわちゲノム DNA によって、発現され得、又は組換えによって発現され得る。抗原は、がん細胞などの特定の組織に特異的であり得、又は広く発現され得る。更に、より大きな分子のフラグメントが抗原として作用し得る。いくつかの実施形態では、抗原は、腫瘍抗原である。

10

【 0 1 0 1 】

「CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法」とは、キメラ抗原受容体 ( C A R ) 陽性 T 細胞の懸濁液を指す。そのような免疫療法の例は、K i t e P h a r m a c e u t i c a l s , I n c . によって開発されたアキシカブタゲンシロロイセル ( 別名、A x i - c e l ( 商標 )、Y E S C A R T A ( 登録商標 ) ) である。他の非限定的な例としては、J C A R 0 1 7、J C A R 0 1 5、J C A R 0 1 4、K y m r i a h ( t i s a g e n l e c l e u c e l )、U p p s a l a U . a n t i - C D 1 9 C A R ( N C T 0 2 1 3 2 6 2 4 )、及び U C A R T 1 9 ( C e l e c t i s ) が挙げられる。

【 0 1 0 2 】

「中和する」という用語は、リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的作用を防止又は低減する抗原結合分子、s c F v、抗体、又はそのフラグメントを指す。いくつかの実施形態では、抗原結合分子、s c F v、抗体、又はそのフラグメントは、リガンド上の結合部位を直接遮断するか、さもなければ間接的手段 ( リガンドの構造的又はエネルギー的变化など ) を介して結合するリガンドの能力を変化させる。いくつかの実施形態では、抗原結合分子、s c F v、抗体、又はそのフラグメントは、それが結合しているタンパク質が生物学的機能を果たすのを妨げる。

20

【 0 1 0 3 】

「自己」という用語は、後に再導入される同じ個体に由来する任意の材料を指す。例えば、本明細書に記載の操作された自己細胞療法 ( e A C T ( 商標 ) ) の方法は、患者からのリンパ球の採取を含み、その後、そのリンパ球は、例えば C A R 構築物を発現するように操作され、次いで、同じ患者に投与される。

30

【 0 1 0 4 】

「同種異系」という用語は、1つの個体に由来し、次いで同じ種の別の個体に導入される任意の材料、例えば、同種異系 T 細胞移植を指す。

【 0 1 0 5 】

用語「形質導入」及び「形質導入された」は、外来 DNA がウイルスベクター ( J o n e s ら、「Genetics: principles and analysis」、Boston: Jones & Bartlett Publ. ( 1 9 9 8 ) を参照) を介して細胞に導入される過程を指す。いくつかの実施形態では、ベクターは、レトロウイルスベクター、DNA ベクター、RNA ベクター、アデノウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、エプスタインバーウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、アデノウイルス関連ベクター、レンチウイルスベクター、又はそれらの任意の組み合わせである。

40

【 0 1 0 6 】

「がん」は、体内の異常細胞の制御されていない増殖を特徴とする様々な疾患の広範な群を指す。調節されない細胞分裂及び増殖は、隣接組織に侵入し、リンパ系又は血流を介して身体の遠位部分に転移することもある悪性腫瘍の形成をもたらす。「がん」又は「がん組織」は、腫瘍を含み得る。本明細書中に開示される方法によって治療され得るがんの例としては、リンパ腫、白血病、骨髄腫及び他の白血球悪性腫瘍を含む免疫系のがんが挙げ

50

られるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、例えば、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚又は眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、精巣がん、子宮がん、ファロピウス管のがん、子宮内膜がん、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、多発性骨髄腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（NHL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBC）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、形質転換型濾胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）、食道がん、小腸がん、内分泌系のがん、甲状腺がん、副甲状腺のがん、副腎がん、軟部肉腫、尿道がん、陰茎がん、慢性又は急性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（非T細胞ALLを含む）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小児期の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓又は尿管のがん、腎盂のがん、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されたものを含む環境的に誘発されたがん、他のB細胞悪性腫瘍、及び上記のがんの組み合わせに由来する腫瘍の腫瘍サイズを縮小するために使用され得る。いくつかの実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。特定のがんは、化学療法又は放射線療法に反応性であり得、又は特定のがんは難治性であり得る。難治性がんは、外科的介入に適していないがんを指し、難治性がんは、最初から化学療法又は放射線療法に応答しないか、又はがんが経時的に非応答になるかのいずれかである。

10

【0107】

20

本明細書で使用される場合、「抗腫瘍効果」は、腫瘍体積の減少、腫瘍細胞の数の減少、腫瘍細胞増殖の減少、転移の数の減少、全生存期間又は無増悪生存期間の増加、平均余命の延長、又は腫瘍に関連する様々な生理学的症状の改善として提示され得る生物学的効果を指す。抗腫瘍効果はまた、腫瘍の発生の予防、例えば、ワクチンを指し得る。

【0108】

本明細書で使用される場合、「サイトカイン」は、特定の抗原との接触に応答して1つの細胞によって放出される非抗体タンパク質を指し、サイトカインは第2の細胞と相互作用して第2の細胞における応答を媒介する。本明細書で使用される場合、「サイトカイン」は、細胞間メディエーターとして別の細胞に作用する1つの細胞集団によって放出されるタンパク質を指すことを意味する。サイトカインは、細胞によって内因的に発現され得、又は対象に投与され得る。サイトカインは、免疫応答を伝播するために、マクロファージ、B細胞、T細胞、及び肥満細胞などの免疫細胞によって放出され得る。サイトカインは、レシピエント細胞において様々な応答を誘導し得る。サイトカインには、恒常性サイトカイン、ケモカイン、炎症誘発性サイトカイン、エフェクター、及び急性期タンパク質が含まれ得る。例えば、インターロイキン（IL）7及びIL-15などの恒常性サイトカインは、免疫細胞の生存及び増殖を促進し、炎症誘発性サイトカインは、炎症応答を促進し得る。恒常性サイトカインの例としては、IL-2、IL-4、IL-5、IL-7、IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-15、及びインターフェロン（IFN）ガンマが挙げられるが、これらに限定されない。炎症促進性サイトカインの例としては、IL-1a、IL-1b、IL-6、IL-13、IL-17a、腫瘍壊死因子（TNF）-アルファ、TNF-ベータ、線維芽細胞増殖因子（FGF）2、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、可溶性細胞間接着分子1（sICAM-1）、可溶性血管接着分子1（sVCAM-1）、血管内皮増殖因子（VEGF）、VEGF-C、VEGF-D、及び胎盤増殖因子（PLGF）が挙げられるが、これらに限定されない。エフェクターの例としては、グランザイムA、グランザイムB、可溶性 Fas リガンド（sFasL）、及びパーフォリンが挙げられるが、これらに限定されない。急性期タンパク質の例としては、C反応性タンパク質（CRP）及び血清アミロイドA（SAA）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0109】

「ケモカイン」は、細胞の走化性又は方向性運動を媒介するサイトカインの一種である。

50

ケモカインの例としては、IL - 8、IL - 16、エオタキシン、エオタキシン - 3、マクロファージ由来ケモカイン (MDC 又は CCL 22)、単球走化性タンパク質 1 (MCP - 1 又は CCL 2)、MCP - 4、マクロファージ炎症性タンパク質 1 (MIP - 1、MIP - 1a)、MIP - 1 (MIP - 1b)、ガンマ誘導性タンパク質 10 (IP - 10)、並びに胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC 又は CCL 17) が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0110】

治療剤、例えば、操作された CAR T 細胞の「治療有効量」、「有効用量」、「有効量」又は「治療有効量」は、単独で又は別の治療剤と組み合わせて使用されたときに、対象を疾患の発症から保護するか、あるいは、疾患症状の重症度の低下、疾患症状のない期間の頻度及び期間の増加、又は疾患の罹患に起因する障害若しくは能力障害の予防によって証明される疾患の退縮を促進する任意の量である。疾患の退縮を促進する治療薬の能力は、例えば、臨床試験中のヒト対象において、ヒトにおける有効性を予測する動物モデル系において、又はインビトロアッセイにおいて薬剤の活性をアッセイすることによって、当業者に公知の様々な方法を使用して評価され得る。有害反応 (例えば、神経毒性) の 1 つ以上の症状 (例えば、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症、及び / 又は不安) を治療するために投与される薬剤 (例えば、GM - CSF、CSF 1、GM - CSF R 又は CSF 1 R の阻害剤又は阻害剤の組み合わせ) の「有効量」は、それらの症状のうちの 1 つ以上の重症度を減少させる、かつ / 又は、無症状期間の頻度及び期間を増加させる任意の量である。「有効量」又は「治療有効量」という用語は、適宜、互換的に使用され得る。

10

20

#### 【0111】

本明細書で使用される場合、「リンパ球」という用語には、ナチュラルキラー (NK) 細胞、T 細胞、又は B 細胞が含まれる。NK 細胞は、遺伝免疫系の主要構成要素を代表する細胞傷害性 (細胞毒性) リンパ球の一種である。NK 細胞は、腫瘍及びウイルスに感染した細胞を拒絶する。それは、アポトーシス又はプログラム細胞死の過程を通して作用する。それらは、細胞を死滅させるために活性化を必要としないので、「ナチュラルキラー」と呼ばれた。T 細胞は、細胞媒介免疫において主要な役割を果たす (抗体関与なし)。その T 細胞受容体 (TCR) は、他のリンパ球型から分化する。免疫系の分化した器官である胸腺は、主に T 細胞の成熟化を担う。6 つのタイプの T 細胞、すなわち、ヘルパー T 細胞 (例えば、CD 4 + 細胞)、細胞傷害性 T 細胞 (別名、TC、細胞傷害性 T リンパ球、CTL、T キラー細胞、細胞溶解性 T 細胞、CD 8 + T 細胞又はキラー T 細胞)、メモリー T 細胞 ((i) 幹メモリー T SCM 細胞は、ナイーブ細胞と同様に、CD 45 RO -、CCR 7 +、CD 45 RA +、CD 62 L + (L - セレクチン)、CD 27 +、CD 28 + 及び IL - 7 R + であるが、大量の CD 95、IL - 2 R、CXCR 3 及び LFA - 1 も発現し、メモリー細胞に特有の多数の機能的属性を示す。)、(ii) セントラルメモリー T CM 細胞は、L - セレクチン及び CCR 7 を発現し、IL - 2 を分泌するが、IFN 又は IL - 4 を分泌せず、(iii) ただし、エフェクターメモリー TEM 細胞は、L - セレクチン又は CCR 7 を発現しないが、IFN 及び IL - 4 などのエフェクターサイトカインを産生する)、制御性 T 細胞 (Treg、サブプレッサー T 細胞、又は CD 4 + CD 25 + 制御性 T 細胞)、ナチュラルキラー T 細胞 (NKT)、及びガンマデルタ T 細胞が存在する。一方、B 細胞は、体液性免疫 (抗体の関与を伴う) において主要な役割を果たす。B 細胞は、抗体及び抗原を産生し、抗原提示細胞 (APC) の役割を果たし、抗原相互作用による活性化後にメモリー B 細胞に変わる。哺乳動物では、未成熟 B 細胞は骨髄で形成され、その名称はここに由来する。

30

40

#### 【0112】

「遺伝子操作された」又は「操作された」という用語は、限定するものではないが、コード領域若しくは非コード領域又はその一部を削除すること、又はコード領域若しくはその一部を挿入することなど、細胞のゲノムを改変する方法を指す。いくつかの実施形態では、改変された細胞は、リンパ球、例えば、T 細胞であり、患者又はドナーのいずれかから

50

得ることができる。細胞は、外因性構築物、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）又はT細胞受容体（TCR）を発現するように改変され得、細胞のゲノムに組み込まれる。

【0113】

「免疫応答」は、免疫系の細胞（例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、ナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、好酸球、肥満細胞、樹状細胞及び好中球）及びこれらの細胞又は肝臓のいずれかによって産生される可溶性巨大分子（Ab、サイトカイン及び補体を含む）の作用であって、侵入している病原体、病原体に感染した細胞若しくは組織、がん性若しくは他の異常な細胞、又は自己免疫若しくは病理学的炎症の場合には正常なヒト細胞若しくは組織の、選択的標的化、結合、損傷、破壊、及び/又は脊椎動物の体からの排除をもたらす作用を指す。

10

【0114】

「免疫療法」という用語は、免疫応答を誘導する、増強する、抑制する又は他の様態で修飾すること、を含む、方法による、疾患に罹患しているか、又は疾患に罹患するか若しくは再発するリスクがある対象の治療を指す。免疫療法の例としては、限定するものではないが、T細胞療法が挙げられる。T細胞療法は、養子T細胞療法、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）免疫療法、自己細胞療法、操作された自己細胞療法（eACT（商標））、及び同種T細胞移植を含み得る。しかしながら、当業者は、本明細書に開示される前処置方法が任意の移植T細胞療法の有効性を高めることを理解するであろう。T細胞療法の例は、米国特許出願公開第2014/0154228号及び同第2002/0006409号、米国特許第7,741,465号、米国特許第6,319,494号、米国特許第5,728,388号、及び国際公開第2008/081035号に記載されている。

20

【0115】

免疫療法のT細胞は、当技術分野で公知の任意の供給源に由来し得る。例えば、造血幹細胞集団からインビトロでT細胞を分化させることができ、又は対象からT細胞を得ることができる。T細胞は、例えば、末梢血単核細胞（PBMC）、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、及び腫瘍から得ることができる。更に、T細胞は、当技術分野で利用可能な1つ以上のT細胞株に由来し得る。T細胞はまた、FICOLL（商標）分離及び/又はアフレーシスなどの当業者に公知の様々な技術を使用して、対象から採取された血液単位から得ることができる。T細胞療法のためにT細胞を単離する更なる方法は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2013/0287748号に開示されている。

30

【0116】

養子細胞移入としても知られ「eACT（商標）」と略され得る「操作された自己細胞療法」という用語は、患者自身のT細胞を採取し、続いて1つ以上の特定の腫瘍細胞又は悪性腫瘍の細胞表面に発現される1つ以上の抗原を認識して標的化するように遺伝子改変するプロセスである。T細胞は、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように操作され得る。CAR陽性（+）T細胞は、少なくとも1つの共刺激ドメイン及び少なくとも1つの活性化ドメインを含む細胞内シグナル伝達部分に連結された特定の腫瘍抗原に特異的な細胞外一本鎖可変フラグメント（scFv）を発現するように操作される。CAR scFvは、例えば、全ての正常B細胞、並びに、限定するものではないが、他に特定されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫、NHL、CLL、及び非T細胞ALLから生じるDLBCLなどのB細胞悪性腫瘍を含む、B細胞系統の細胞によって発現される膜貫通タンパク質であるCD19を標的化するように設計され得る。例示的なCAR T細胞療法及び構築物は、米国特許出願公開第2013/0287748号、同第2014/0227237号、同第2014/0099309号、及び同第2014/0050708号に記載されており、これらの参考文献は参照によりその全体が組み込まれる。

40

【0117】

本明細書で使用される場合、「患者」は、がん（例えば、リンパ腫又は白血病）に罹患し

50

ている任意のヒトを含む。「対象」及び「患者」という用語は、本明細書では互換的に使用される。

【0118】

本明細書で使用される場合、「インビトロ細胞」という用語は、エクスピボで培養される任意の細胞を指す。特に、インビトロ細胞は、T細胞を含み得る。

【0119】

「ペプチド」、「ポリペプチド」、及び「タンパク質」という用語は互換的に使用され、ペプチド結合によって共有結合したアミノ酸残基から構成される化合物を指す。タンパク質又はペプチドは、少なくとも2つのアミノ酸を含有し、タンパク質又はペプチドの配列を含み得るアミノ酸の最大数に制限はない。ポリペプチドは、ペプチド結合によって互いに結合した2つ以上のアミノ酸を含む任意のペプチド又はタンパク質を含む。本明細書で使用される場合、この用語は、例えば、当技術分野で一般にペプチド、オリゴペプチド及びオリゴマーとも呼ばれる短鎖と、当技術分野で概してタンパク質と呼ばれる長鎖の両方を指し、そのうち多くの種類がある。「ポリペプチド」には、例えば、とりわけ、生物学的に活性なフラグメント、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモダイマー、ヘテロダイマー、ポリペプチドの変異体、修飾ポリペプチド、誘導體、類似体、融合タンパク質が含まれる。ポリペプチドには、天然ペプチド、組換えペプチド、合成ペプチド、又はそれらの組み合わせが含まれる。

10

【0120】

本明細書で使用される場合、「刺激」は、刺激分子とその同族リガンドとの結合によって誘導される一次応答を指し、その結合はシグナル伝達事象を媒介する。「刺激分子」は、抗原存在細胞上に存在する同族刺激リガンドと特異的に結合する、T細胞上の分子、例えば、T細胞受容体(TCR)/CD3複合体である。「刺激リガンド」は、抗原提示細胞(例えば、APC、樹状細胞、B細胞など)上に存在する場合、T細胞上の刺激分子と特異的に結合し、それによって、限定するものではないが、活性化、免疫応答の開始、増殖などの、T細胞による一次応答を媒介し得るリガンドである。刺激リガンドには、抗CD3抗体、ペプチドを負荷したMHCクラスI分子、スーパーアゴニスト抗CD2抗体、及びスーパーアゴニスト抗CD28抗体が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0121】

本明細書で使用される場合、「共刺激シグナル」は、TCR/CD3ライゲーションなどの一次シグナルと組み合わせて、T細胞応答、例えば、限定するものではないが、重要な分子の増殖及び/又は上方制御又は下方制御をもたらすシグナルを指す。

30

【0122】

本明細書で使用される場合、「共刺激リガンド」は、T細胞上の同族共刺激分子に特異的に結合する抗原提示細胞上の分子を含む。共刺激リガンドの結合は、限定するものではないが、増殖、活性化、分化などのT細胞応答を媒介するシグナルを提供する。共刺激リガンドは、刺激分子によって提供される一次シグナルに加えて、例えば、T細胞受容体(TCR)/CD3複合体と、ペプチドを負荷した主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子との結合によって、シグナルを誘導する。共刺激リガンドとしては、限定するものではないが、3/TR6、4-1BBリガンド、Tollリガンド受容体に結合するアゴニスト又は抗体、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、CD30リガンド、CD40、CD7、CD70、CD83、ヘルペスウイルス侵入メディエーター(HVEM)、ヒト白血球抗原G(HLA-G)、ILT4、免疫グロブリン様転写物(ILT)3、誘導性共刺激リガンド(ICOS-L)、細胞間接着分子(ICAM)、B7-H3と特異的に結合するリガンド、リンホトキシン受容体、MHCクラスI鎖関連タンパク質A(MICA)、MHCクラスI鎖関連タンパク質B(MICB)、OX40リガンド、PD-L2、又はプログラム死(PD)L1を挙げることができる。共刺激リガンドとしては、限定するものではないが、T細胞上に存在する共刺激分子と特異的に結合する抗体、例えば、限定するものではないが、4-1BB、B7-H3、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD7、ICOS、CD83と特異的に結合するリガンド、リンパ

40

50

球機能関連抗原 1 ( L F A - 1 )、ナチュラルキラー細胞受容体 C ( N K G 2 C )、O X 4 0、P D - 1、又は腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー 1 4 ( T N F S F 1 4 又は L I G H T ) が挙げられる。

【 0 1 2 3 】

「共刺激分子」は、共刺激リガンドと特異的に結合し、それによって T 細胞による共刺激応答、例えば、限定するものではないが、増殖を媒介する T 細胞上の同族結合パートナーである。共刺激分子には、それだけに限らないが、「共刺激分子」が、共刺激リガンドと特異的に結合し、それによって T 細胞による共刺激応答、例えば限定するものではないが、増殖を媒介する T 細胞上の同族結合パートナーであることが含まれる。共刺激分子には、4 - 1 B B / C D 1 3 7、B 7 - H 3、B A F F R、B L A M E ( S L A M F 8 )、B T L A、C D 3 3、C D 4 5、C D 1 0 0 ( S E M A 4 D )、C D 1 0 3、C D 1 3 4、C D 1 3 7、C D 1 5 4、C D 1 6、C D 1 6 0 ( B Y 5 5 )、C D 1 8、C D 1 9、C D 1 9 a、C D 2、C D 2 2、C D 2 4 7、C D 2 7、C D 2 7 6 ( B 7 - H 3 )、C D 2 8、C D 2 9、C D 3 ( アルファ、ベータ、デルタ、イプシロン、ガンマ、ゼータ )、C D 3 0、C D 3 7、C D 4、C D 4、C D 4 0、C D 4 9 a、C D 4 9 D、C D 4 9 f、C D 5、C D 6 4、C D 6 9、C D 7、C D 8 0、C D 8 3 リガンド、C D 8 4、C D 8 6、C D 8 アルファ、C D 8 ベータ、C D 9、C D 9 6 ( T a c t i l e )、C D 1 - 1 a、C D 1 - 1 b、C D 1 - 1 c、C D 1 - 1 d、C D S、C E A C A M 1、C R T A M、D A P - 1 0、D N A M 1 ( C D 2 2 6 )、F c ガンマ受容体、G A D S、G I T R、H V E M ( L I G H T R )、I A 4、I C A M - 1、I C A M - 1、I C O S、I g アルファ ( C D 7 9 a )、I L 2 R ベータ、I L 2 R ガンマ、I L 7 R アルファ、インテグリン、I T G A 4、I T G A 4、I T G A 6、I T G A D、I T G A E、I T G A L、I T G A M、I T G A X、I T G B 2、I T G B 7、I T G B 1、K I R D S 2、L A T、L F A - 1、L F A - 1、L I G H T、L I G H T ( 腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー 1 4 ; T N F S F 1 4 )、L T B R、L y 9 ( C D 2 2 9 )、リンパ球機能関連抗原 - 1 ( L F A - 1 ( C D 1 1 a / C D 1 8 )、M H C クラス I 分子、N K G 2 C、N K G 2 D、N K p 3 0、N K p 4 4、N K p 4 6、N K p 8 0 ( K L R F 1 )、O X 4 0、P A G / C b p、P D - 1、P S G L 1、S E L P L G ( C D 1 6 2 )、シグナル伝達リンパ球活性化分子、S L A M ( S L A M F 1 ; C D 1 5 0 ; I P O - 3 )、S L A M F 4 ( C D 2 4 4 ; 2 B 4 )、S L A M F 6 ( N T B - A ; L y 1 0 8 )、S L A M F 7、S L P - 7 6、T N F、T N F r、T N F R 2、T o l l リガンド受容体、T R A N C E / R A N K L、V L A 1、若しくは V L A - 6、又はそれらのフラグメント、トランケーション、若しくは組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 4 】

「低減する」及び「減少する」という用語は、本明細書では互換的に使用され、元のものよりも小さい任意の変化を示す。「低減する」及び「減少する」は相対的な用語であり、前後の測定値の比較を必要とする。「低減する」及び「減少する」は、完全な枯渇を含む。

【 0 1 2 5 】

対象の「治療」又は「治療すること」は、症状、合併症若しくは状態、又は疾患に関連する生化学的徴候の発症、進行、発展、重症度若しくは再発を逆転、緩和、改善、阻害、減速又は予防することを目的として、対象に対して行われる任意の種類介入若しくはプロセス、又は対象への活性薬剤の投与を指す。いくつかの実施形態では、「治療」又は「治療すること」は、部分寛解を含む。別の実施形態では、「治療」又は「治療すること」は、完全寛解を含む。

【 0 1 2 6 】

本開示の様々な態様は、以下のサブセクションで更に詳細に説明される。

【 0 1 2 7 】

キメラ抗原受容体 ( C A R )

本開示のキメラ抗原受容体 ( C A R 又は C A R - T ) 及び T 細胞受容体 ( T C R ) は、遺

10

20

30

40

50

伝子操作された受容体である。これらの操作された受容体は、当技術分野で公知の技術に従って、T細胞などの免疫細胞に容易に挿入され、免疫細胞によって発現され得る。CARでは、単一の受容体は、特定の抗原を認識し、かつ、その抗原に結合した場合に、免疫細胞を活性化して、その抗原を有するか又は発現している細胞を攻撃し破壊するようにプログラムされ得る。これらの抗原が腫瘍細胞上に存在する場合、CARを発現する免疫細胞は、腫瘍細胞を標的化して死滅させ得る。

【0128】

本開示の一態様は、(i)抗原結合分子、(ii)共刺激ドメイン、及び(iii)活性化ドメインを含む、キメラ抗原受容体(CAR)又はT細胞受容体である。共刺激ドメインは、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを含み得る。いくつかの実施形態では、細胞外ドメインは、ヒンジ又は切断型ヒンジドメインを含む。

10

【0129】

いくつかの実施形態では、抗原結合性分子は、その分子が由来する抗体の抗原結合部分(例えば、CDR)を含む分子である。抗原結合分子は、抗原相補性決定領域(CDR)を含み得る。抗原結合分子の例としては、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、及びFvフラグメント、dAb、線状抗体、scFv抗体、及び抗原結合分子から形成された多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。ペプチボディ(すなわち、ペプチド結合ドメインを含むFc融合分子)は、好適な抗原結合分子の別の例である。一実施形態では、CD19 CAR構築物は、抗CD19一本鎖Fvを含む。「一本鎖Fv」又は「scFv」抗体結合フラグメントは、抗体の可変重鎖(VH)ドメイン及び可変軽鎖(VL)ドメインを含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖に存在する。概して、Fvポリペプチドは、VHドメインとVLドメインとの間のポリペプチドリッカーを更に含み、それによって、scFvが抗原結合のための所望の構造を形成することが可能になる。本明細書で使用される全ての抗体関連用語は、当技術分野における慣用的な意味を持ち、当業者によって十分に理解されている。

20

【0130】

いくつかの実施形態では、CARは、1つ以上の共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、共刺激性は、CD28、OX-40、4-1BB/CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、プログラム死-1(PD-1)、誘導性T細胞共刺激因子(ICOS)、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1(CD11a/CD18))、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD247、CD276(B7-H3)、LIGHT(腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14;TNFSF14)、NKG2C、Igアルファ(CD79a)、DAP-10、Fcガンマ受容体、MHCクラスI分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子(SLAMタンパク質)、活性化NK細胞受容体、BTLA、Tollリガンド受容体、ICAM-1、B7-H3、CD5、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、Nkp80(KLRF1)、Nkp44、Nkp30、Nkp46、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、TNFR2、TRANSCENDANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELP(LG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83と特異的に結合するリガンド、又はそれらの任意の組み合わせ

30

40

50

せのシグナル伝達領域である。

【0131】

いくつかの実施形態では、細胞内ドメインは、4-1BB/CD137、活性化NK細胞受容体、B7-H3、BAFFR、BLAME (SLAMF8)、BTLA、CD100 (SEMA4D)、CD103、CD160 (BY55)、CD18、CD19、CD19a、CD2、CD247、CD27、CD276 (B7-H3)、CD29、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD30、CD4、CD40、CD49a、CD49D、CD49f、CD69、CD7、CD84、CD8アルファ、CD8ベータ、CD96 (Tactile)、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CD135、CEACAM1、CRTAM、サイトカイン受容体、DAP-10、DNAM1 (CD226)、Fcガンマ受容体、GADS、GITR、HVEM (LIGHTR)、IA4、ICAM-1、ICAM-1、Igアルファ (CD79a)、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、イムノグロブリン様タンパク質、誘導性T細胞共刺激因子 (ICOS)、インテグリン、ITGA4、ITGA4、ITGA6、ITGAD、ITGAE、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB2、ITGB7、ITGB1、KIRDS2、LAT、LFA-1、LFA-1、CD83に特異的に結合するリガンド、LIGHT、LIGHT (腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14、TNFSF14)、LTBR、Ly9 (CD229)、リンパ球機能関連抗原-1 (LFA-1 (CD11a/CD18)、MHCクラスI分子、NKG2C、NKG2D、Nkp30、Nkp44、Nkp46、Nkp80 (KLRF1)、OX-40、PAG/Cbp、プログラム死1 (PD-1)、PSGL1、SELPLG (CD162)、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (SLAMタンパク質)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、SLAMF4 (CD244、2B4)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAMF7、SLP-76、TNF受容体タンパク質、TNFR2、Tollリガンド受容体、TRANCE/RANKL、VLA1、若しくはVLA-6、又はそれらの組み合わせシグナル伝達領域を含む。

10

20

【0132】

いくつかの実施形態では、CARは、膜貫通ドメインと結合分子との間にヒンジ領域を含む。いくつかの実施形態では、ヒンジ領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、IgM、CD28、又はCD8アルファのものである。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、CD28、4-1BB/CD137、T細胞受容体のアルファ鎖、T細胞受容体のベータ鎖、CD3イプシロン、CD4、CD5、CD8アルファ、CD9、CD16、CD19、CD22、CD33、CD37、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、又はT細胞受容体のゼータ鎖、又はそれらの任意の組み合わせの膜貫通ドメインである。いくつかの実施形態では、活性化ドメインは、例えば、任意の形態のCD3-ゼータに由来し得る。いくつかの実施形態では、活性化ドメインは、DAP10、DAP12、又は他のTCR型活性化シグナル伝達分子に由来する。

30

【0133】

一態様では、本出願は、CD19 CAR T細胞療法に関する。一実施形態では、CD19 CAR構築物は、抗CD19 scFvドメイン、細胞内ドメイン、膜貫通ドメイン、1つ以上の共刺激ドメイン、及び活性化ドメインを含む。一実施形態では、膜貫通ドメインは、CD28、4-1BB/CD137、CD8アルファ、又はそれらの任意の組み合わせの膜貫通ドメインに由来する。一実施形態では、共刺激ドメインは、CD8、CD28、OX40、4-1BB/CD137、又はそれらの組み合わせに由来する。一実施形態では、活性化ドメインは、CD3ゼータに由来する。一実施形態では、CD19 CAR構築物は、4-1BB共刺激ドメインを含む。一実施形態では、CD19 CAR構築物は、CD28由来の抗CD19 scFv、ヒンジ/膜貫通ドメイン、及び共刺激ドメイン、並びにCD3ゼータ由来の活性化ドメインを含む。一実施形態では、CARは、アキシカブ

40

50

タゲンシロロイセルで発現されるものである。一実施形態では、CARは、Kymriah（商標）で発現されるものである。本開示の方法と共に使用され得る更なるCD19指向性CARとしては、限定するものではないが、JCAR017、JCAR015、JCAR014、Uppsala U. 抗CD19 CAR (NCT02132624)、及びUCART19 (Celectis) が挙げられ、Sadelaianら、Nature Rev. Cancer Vol. 3 (2003)、Ruellalaら、Curr Hematol Malign Rep., Springer, NY (2016)、及びSadelaianら、Cancer Discovery (Apr 2013) を参照されたい。

#### 【0134】

操作されたT細胞及び使用

10

免疫療法のT細胞は、上記の又は他のCARのいずれかを発現するように操作され得、CAR-T細胞と呼ばれる。CAR-T細胞は、他の分子を発現するように操作され得、以下の例示的なタイプ、すなわち、第1、第2、第3、第4、第5（など）のCAR-T細胞；アーム型CAR-T細胞、運動性CAR-T細胞、TRUCK T細胞、スイッチ受容体CAR-T細胞；遺伝子編集CAR T細胞；二重受容体CAR T細胞；自殺CAR T細胞、薬物誘導性CAR-T細胞、synNotch誘導性CAR T細胞；及び阻害性CAR T細胞、又は当技術分野で利用可能な他のもののいずれか1つであり得る。一実施形態では、T細胞は、自己T細胞である。一実施形態では、T細胞は、（自家幹細胞療法又はASCTのための）自家幹細胞である。一実施形態では、T細胞は、非自己T細胞である。

20

#### 【0135】

本開示のT細胞は、当技術分野で公知の任意の供給源に由来し得る。例えば、造血幹細胞集団からインビトロでT細胞を分化させることができ、又は対象からT細胞を得ることができる。T細胞は、例えば、末梢血単核細胞（PBMC）、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、及び腫瘍から得ることができる。更に、T細胞は、当技術分野で利用可能な1つ以上のT細胞株に由来し得る。T細胞はまた、FICOLL（商標）分離及び/又はアフレーシスなどの当業者に公知の様々な技術を使用して、対象から採取された血液単位から得ることができる。T細胞療法のためにT細胞を単離する更なる方法は、米国特許出願公開第2013/0287748号、国際出願PCT/US2015/014520号（国際公開第2015/120096号 30として公開）及び国際出願PCT/US2016/057983号（国際公開第2017/070395号として公開）に開示されており、これらの全ては、これらの方法を説明する目的で、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

#### 【0136】

CD19 CAR-T細胞は、免疫療法のためにT細胞を調製する任意の製造方法によって調製され得、限定するものではないが、国際出願PCT/US2015/014520号（国際公開第2015/120096号として公開）及び国際出願PCT/US2016/057983号（国際公開第2017/070395号として公開）に記載されているものを含み、これらの両方は、これらの方法、すなわち、アキシカブタゲンシロロイセル又はYescarta（登録商標）の調製に使用されるあらゆる方法；Tisagenlecleucel / Kymriah（商標）の調製に使用されるあらゆる方法；免疫療法のための「既製」T細胞の調製に使用されるあらゆる方法；及びヒトへの投与のためにリンパ球を調製する任意の他の方法、を記載する目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、製造プロセスは、患者から得られた細胞から循環腫瘍細胞を特異的に除去するように適合される。

40

#### 【0137】

本開示の細胞は、対象から得られたT細胞を介して得ることができる。一実施形態では、T細胞は、例えば、末梢血単核細胞、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、及び腫瘍から得ることができる。更に、T細胞は、当技術分野で利用可能な1つ以上のT細胞株に由来し得る。T細胞はまた、FICOLL 50

50

(商標)分離及び/又はアフエーシスなどの当業者に公知の様々な技術を使用して、対象から採取された血液単位から得ることができる。いくつかの実施形態では、アフエーシスによって採取された細胞を洗浄して血漿画分を除去し、その後の処理のために適切な緩衝液又は培地に入れる。いくつかの実施形態では、細胞は、PBSで洗浄される。理解されるように、洗浄ステップは、例えば、半自動化フロースルー遠心分離機、例えば、Cobe(商標)2991細胞プロセッサ、Baxter Cytomate(商標)などを用いて行ってもよい。いくつかの実施形態では、洗浄した細胞を、1つ以上の生体適合性緩衝液、又は緩衝液を含むか若しくは含まない他の生理食塩水に再懸濁する。いくつかの実施形態では、アフエーシスの試料の望ましくない成分が除去される。T細胞療法のためにT細胞を単離する更なる方法は、米国特許出願公開第2013/0287748号に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0138】

いくつかの実施形態では、T細胞は、例えばPERCOLL(商標)グラジエントによる遠心分離を使用して、赤血球を溶解し、単球を枯渇させることによってPBMCから単離される。いくつかの実施形態では、CD4+、CD8+、CD28+、CD45RA+、及びCD45RO+T細胞などのT細胞の特異的亜集団は、当技術分野で公知の正又は負の選択技術によって更に単離される。例えば、負の選択によるT細胞集団の濃縮は、負に選択された細胞に固有の表面マーカーに対する抗体の組み合わせを用いて達成することができる。いくつかの実施形態では、負に選択された細胞上に存在する細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体のカクテルを使用する、負の磁気免疫接着又はフローサイトメトリーによって細胞選別及び/又は選択を行ってもよい。例えば、負の選択によってCD4+細胞を濃縮するために、モノクローナル抗体カクテルは、典型的には、CD8、CD11b、CD14、CD16、CD20、及びHLA-DRに対する抗体を含む。いくつかの実施形態では、フローサイトメトリー及び細胞選別を行って、本開示で使用するための目的の細胞集団を単離する。

#### 【0139】

いくつかの実施形態では、PBMCは、本明細書に記載の方法を使用する免疫細胞(CARなど)の遺伝子改変に直接使用される。いくつかの実施形態では、PBMCを単離した後、Tリンパ球を更に単離し、細胞傷害性Tリンパ球とヘルパーTリンパ球の両方を、遺伝子改変及び/又は増殖の前又は後に、ナイーブT細胞、メモリーT細胞、及びエフェクターT細胞の亜集団に選別する。いくつかの実施形態では、CD8+細胞は、CD8+細胞のこれらのタイプのそれぞれに関連する細胞表面抗原を識別することによって、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、及びエフェクター細胞に更に選別される。いくつかの実施形態では、セントラルメモリーT細胞の表現型マーカーの発現は、CCR7、CD3、CD28、CD45RO、CD62L、及びCD127を含み、グランザイムBについて陰性である。いくつかの実施形態では、セントラルメモリーT細胞は、CD8+、CD45RO+、及びCD62L+T細胞である。いくつかの実施形態では、エフェクターT細胞は、CCR7、CD28、CD62L、及びCD127について陰性であり、グランザイムB及びパーフォリンについて陽性である。いくつかの実施形態では、CD4+T細胞は、亜集団に更に分類される。例えば、CD4+Tヘルパー細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を識別することによって、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、及びエフェクター細胞に選別され得る。

#### 【0140】

いくつかの実施形態では、免疫細胞、例えば、T細胞は、公知の方法を使用して単離後に遺伝子改変され、又は免疫細胞は、遺伝子改変される前にインビトロで活性化及び増殖される(又は前駆細胞の場合は分化される)。別の実施形態では、免疫細胞、例えば、T細胞は、本明細書に記載のキメラ抗原受容体(例えば、CARをコードする1つ以上のヌクレオチド配列を含むウイルスベクターで形質導入される)で遺伝子改変され、次いで、インビトロで活性化され、かつ/又は増殖される。T細胞を活性化及び増殖させるための方法は当技術分野で公知であり、例えば、米国特許第6,905,874号、同第6,86

7, 041号、及び同第6, 797, 514号、並びに国際公開第2012/079000号に記載されており、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。全般的に、かかる方法は、IL-2などの適切なサイトカインを含む培養培地中で、PBM C又は単離T細胞を、概して、ビーズその他の表面に結合した刺激剤及び共刺激剤、例えば、抗CD3及び抗CD28抗体と接触させることを含む。同じビーズに結合した抗CD3抗体及び抗CD28抗体は、「代理」抗原提示細胞(APC)として機能する。一例は、ヒトT細胞の生理学的活性化のためのCD3/CD28活性化因子/刺激因子系であるDyna beads(登録商標)系である。他の実施形態では、例えば、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6, 040, 177号及び同第5, 827, 642号並びに国際公開第2012/129514号に記載されている方法を使用して、T細胞を活性化及び刺激して、フィーダー細胞並びに適切な抗体及びサイトカインと共に増殖させる。

10

#### 【0141】

いくつかの実施形態では、T細胞は、ドナー対象から得られる。いくつかの実施形態では、ドナー対象は、がん又は腫瘍に罹患しているヒト患者である。いくつかの実施形態では、ドナー対象は、がん又は腫瘍に罹患していないヒト患者である。いくつかの実施形態では、組成物は、薬学的に許容される担体、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、保存剤、及び/又はアジュバントを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤を含む。

#### 【0142】

いくつかの実施形態では、組成物は、非経口送達、吸入、又は経口などの消化管を介した送達のために選択される。そのような薬学的に許容され得る組成物の調製は、当業者の能力の範囲内である。いくつかの実施形態では、緩衝液を使用して、組成物を生理学的pH又はわずかに低いpH、典型的には、約5~約8のpH範囲内に維持する。いくつかの実施形態では、非経口投与が企図される場合、組成物は、薬学的に許容されるビヒクル中に、追加の治療薬の有無にかかわらず、本明細書に記載の組成物を含むパイロジェンフリーの非経口的に許容される水溶液の形態である。いくつかの実施形態では、非経口注射用ビヒクルは、本明細書に記載の組成物が、少なくとも1つの追加の治療薬の有無にかかわらず、適切に保存された滅菌等張液として製剤化される滅菌蒸留水である。いくつかの実施形態では、調製は、生成物の制御された又は持続的な放出を可能にするポリマー化合物(ポリ乳酸又はポリグリコール酸など)であるビーズ又はリポソームを用いて所望の分子を製剤化することを含み、これらはその後、デポ注射によって送達される。いくつかの実施形態では、埋め込み型薬物送達デバイスを使用して所望の分子を導入する。

20

30

#### 【0143】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象においてがんを治療する方法は、T細胞療法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるT細胞療法は、操作された自己細胞療法(eACT(商標))である。この実施形態によれば、本方法は、患者から血液細胞を採取することを含み得る。次いで、単離された血液細胞(例えば、T細胞)を、本明細書中に開示されるCAR又はTCRを発現するように操作することができる。特定の実施形態では、CAR T細胞又はTCR T細胞を患者に投与する。いくつかの実施形態では、CAR T細胞又はTCR T細胞は、患者において腫瘍又はがんを治療する。いくつかの実施形態では、CAR T細胞又はTCR T細胞は腫瘍又はがんのサイズを縮小させる。

40

#### 【0144】

いくつかの実施形態では、T細胞療法に使用するためのドナーT細胞は、患者から得られる(例えば、自己T細胞療法のために)。他の実施形態では、T細胞療法に使用するためのドナーT細胞は、患者ではない対象から得られる。T細胞は、治療有効量で投与され得る。例えば、T細胞の治療有効量は、少なくとも約 $10^4$ 細胞、少なくとも約 $10^5$ 細胞、少なくとも約 $10^6$ 細胞、少なくとも約 $10^7$ 細胞、少なくとも約 $10^8$ 細胞、少なくとも約 $10^9$ 、又は少なくとも約 $10^{10}$ であり得る。別の実施形態では、T細胞の治療有効量は、約 $10^4$ 細胞、約 $10^5$ 細胞、約 $10^6$ 細胞、約 $10^7$ 細胞、又は約 $10^8$ 細

50

胞である。いくつかの実施形態では、CAR T細胞の治療有効量は、約 $2 \times 10^6$ 細胞/kg、約 $3 \times 10^6$ 細胞/kg、約 $4 \times 10^6$ 細胞/kg、約 $5 \times 10^6$ 細胞/kg、約 $6 \times 10^6$ 細胞/kg、約 $7 \times 10^6$ 細胞/kg、約 $8 \times 10^6$ 細胞/kg、約 $9 \times 10^6$ 細胞/kg、約 $1 \times 10^7$ 細胞/kg、約 $2 \times 10^7$ 細胞/kg、約 $3 \times 10^7$ 細胞/kg、約 $4 \times 10^7$ 細胞/kg、約 $5 \times 10^7$ 細胞/kg、約 $6 \times 10^7$ 細胞/kg、約 $7 \times 10^7$ 細胞/kg、約 $8 \times 10^7$ 細胞/kg、又は約 $9 \times 10^7$ 細胞/kgである。いくつかの実施形態では、CAR陽性生存T細胞の治療有効量は、体重1kg当たり約 $1 \times 10^6$ ～約 $2 \times 10^6$  CAR陽性生存T細胞であり、最大用量は、約 $1 \times 10^8$  CAR陽性生存T細胞である。いくつかの実施形態では、CAR陽性生存T細胞の治療有効量は、約 $0.4 \times 10^8$ ～約 $2 \times 10^8$  CAR陽性生存T細胞である。いくつかの実施形態では、CAR陽性生存T細胞の治療有効量は、約 $0.4 \times 10^8$ 、約 $0.5 \times 10^8$ 、約 $0.6 \times 10^8$ 、約 $0.7 \times 10^8$ 、約 $0.8 \times 10^8$ 、約 $0.9 \times 10^8$ 、約 $1.0 \times 10^8$ 、約 $1.1 \times 10^8$ 、約 $1.2 \times 10^8$ 、約 $1.3 \times 10^8$ 、約 $1.4 \times 10^8$ 、約 $1.5 \times 10^8$ 、約 $1.6 \times 10^8$ 、約 $1.7 \times 10^8$ 、約 $1.8 \times 10^8$ 、約 $1.9 \times 10^8$ 、又は約 $2.0 \times 10^8$  CAR陽性生存T細胞である。

10

#### 【0145】

##### 治療方法

本明細書中に開示される方法は、対象におけるがんを治療するために、腫瘍のサイズを減少させるために、腫瘍細胞を死滅させるために、腫瘍細胞の増殖を防止するために、腫瘍の成長を防止するために、患者から腫瘍を排除するために、腫瘍の再発を防止するために、腫瘍の転移を防止するために、患者において寛解を誘導するために、又はそれらの任意の組み合わせのために使用され得る。いくつかの実施形態では、本方法は、完全奏効を誘導する。他の実施形態では、本方法は、部分奏効を誘導する。

20

#### 【0146】

治療され得るがんには、血管新生していない腫瘍、まだ実質的に血管新生していない腫瘍、又は血管新生している腫瘍が含まれる。がんはまた、固形又は非固形腫瘍を含み得る。いくつかの実施形態では、がんは、血液がんである。いくつかの実施形態では、がんは、白血球のがんである。他の実施形態では、がんは、形質細胞のがんである。いくつかの実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、又は骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（非T細胞ALLを含む）、急性リンパ性白血病（ALL）及び血球貪食性リンパ組織球症（HLH）、B細胞前リンパ球性白血病、B細胞急性リンパ性白血病（「BALL」）、芽球形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性又は急性肉芽腫性疾患、慢性又は急性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ヘアリー細胞白血病、血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群（MAS））、ホジキン病、大細胞肉芽腫、白血球接着不全、悪性リンパ増殖状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁リンパ腫、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）、多発性骨髄腫、骨髄異形成及び骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病を含むがこれに限定されない骨髄性疾患（AML）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、形質細胞増殖性疾患（例えば、無症候性骨髄腫（くすぶり型多発性骨髄腫又は無痛性骨髄腫）、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、形質細胞腫（例えば、形質細胞異常増殖症、孤立性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、髄外形質細胞腫、及び多発性骨髄腫）、POEMS症候群（Crow-Fukase症候群、高月病、PEP症候群）、原発性縦隔大B細胞リンパ腫（PMBC）、小細胞又は大細胞濾胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫（SMZL）、全身性アミロイド軽鎖アミロイドーシス、T細胞急性リンパ性白血病（「TALL」）、T細胞リンパ腫、形質転換型濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、又はそれらの組み合わせである。

30

40

#### 【0147】

いくつかの実施形態では、がんは、骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、多

50

発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、がんは、急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法が、他に特定されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫から生じるDLBCLなどの、再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫を有する患者の治療において、第1選択治療として、1選択の治療の後に、又は2選択以上の全身療法後に適応される。いくつかの実施形態では、がんは、CLLである。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、アキシカブタゲンシロイセル(Axi-cel(商標)、YESCARTA(登録商標))である。

【0148】

選択先行治療は、限定するものではないが、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤(BTKi)、チェックポイント阻害剤(例えば、抗PD1抗体、ペンプロリズマブ(キイトルーダ)、センプリマブ(リプタヨ)、ニボルマブ(オブジーボ);抗PD-L1抗体、アテゾリズマブ(Tecentriq)、アベルマブ(Bavencio)、デュルバルマブ(Imfinzi);抗CTLA-4抗体、イピリムマブ(Yervoy)、抗CD19抗体(例えば、プリナツモマブ)、抗CD52抗体(例えば、アレנטズマブ);同種異系幹細胞移植、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)、全身化学療法、リツキシマブ、アントラサイクリン、オファツムマブ、及びそれらの組み合わせなどの任意の先行抗がん療法であり得る。先行治療はまた、本開示のCD19 CAR T療法と組み合わせで行われ得る。一実施形態では、適格患者は、直近の治療に対して抵抗性の疾患を有しているか、自己造血幹細胞移植(HSCT/ASCT)後1年以内に再発している場合がある。

【0149】

いくつかの実施形態では、本方法は、化学療法剤を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、選択される化学療法剤は、リンパ球枯渇(プレコンディショニング)化学療法剤である。有益なプレコンディショニング治療レジメンは、相関する有益なバイオマーカーと共に、米国仮特許出願第62/262,143号及び同第62/167,750号に記載されており、これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。これらは、例えば、T細胞療法を必要とする患者を前処置する方法であって、指定された有益な用量のシクロホスファミド(200mg/m<sup>2</sup>/日~2000mg/m<sup>2</sup>/日)及び指定された用量のフルダラビン(20mg/m<sup>2</sup>/日~900mg/m<sup>2</sup>/日)を患者に投与すること、を含む、方法を記載する。そのような用量レジメンの一つは、患者に治療有効量の操作されたT細胞を投与する前に、患者に約500mg/m<sup>2</sup>/日のシクロホスファミド、及び約60mg/m<sup>2</sup>/日のフルダラビンを3日間毎日投与することからなる患者を治療することを含む。一実施形態では、前処置レジメンは、3日間にわたるシクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>+フルダラビン30mg/m<sup>2</sup>を含む。いくつかの実施形態では、それらは-4日目、-3日目、及び-2日目に投与される。いくつかの実施形態では、それらは-5日目、-4日目、及び-3日目に投与される。一実施形態では、前処置レジメンは、-2日目の900mg/m<sup>2</sup>、及び-4日目、-3日目、-2日目のフルダラビン25mg/m<sup>2</sup>を含む(0日目は細胞を投与する日である。いくつかの実施形態では、前処置レジメンは、2日間にわたる毎日のシクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>、及び4日間にわたるフルダラビン30mg/m<sup>2</sup>を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合分子、形質導入(又は他の方法で操作された)細胞(CARなど)、及び化学療法剤は、単独で、又は本明細書に記載の他の剤及び治療と組み合わせ、対象の疾患又は状態を治療するのに有効な量でそれぞれ投与される。

【0150】

いくつかの実施形態では、本明細書中に開示されるCAR発現免疫エフェクター細胞を含む組成物は、様々な化学療法剤と併せて投与することができる。化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えば、チオテパ及びシクロホスファミド(CYTOXAN(商標));アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファ

10

20

30

40

50

ン；アジリジン類、例えば、ベンゾドパ、カルボコン、メトレドパ、ウレドパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスファミド、トリメチロメラミンレジュームを含むエチレンイミン及びメチルアメラミン；ナイトロジェンマスタード類、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロフォスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソ尿素、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン；抗生物質、例えば、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトレピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサート、及び5 - フルオロウラシル（5 - F U）；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート；プリン類似体、例えば、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5 - F U；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗アドレナリン、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えば、フロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルホルミチン；酢酸エリプチニウム；トグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K（登録商標）；ラゾキササン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2 , 2 '、2 " - トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara - C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル（TAXOL（商標）、Bristol - Myers Squibb）及びドキセタキセル（TAXOTERE（登録商標）、Rhone - Poulenc Rorer）；クロラムブシル；ゲムシタビン；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金類似体、例えば、シスプラチン及びカルボプラチン；ピンブラスチン；白金；エトポシド（VP - 16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ピノレルピン；ナベルピン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼロダ；イバンドロネート；CPT - 11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオミチン（DMFO）；レチノイン酸誘導体、例えば、Targretin（商標）（ベキサロテン）、Panretin（商標）（アリトレチノイン）；ONTAK（商標）（denileukin diftitox）；エスペラマイシン；カペシタビン；及び上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書中に開示されるCAR及び/又はTCR発現免疫エフェクター細胞を含む組成物は、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5） - イミダゾール、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン及びトレミフェン（フェアストン）などの抗エストロゲン；及び、抗アンドロゲン剤、例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカル

10

20

30

40

50

タミド、ロイプロリド、及びゴセレリン；並びに、上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体と併せて投与することができる。限定するものではないが、C H O P、すなわちシクロホスファミド（C y t o x a n（登録商標））、ドキシソルピシン（ヒドロキシドキシソルピシン）、ピンクリスチン（O n c o v i n（登録商標））及びプレドニゾンを含む化学療法剤の組み合わせもまた適宜投与される。

#### 【0151】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、操作された細胞又は核酸の投与と同時に、又は投与後1週間以内に投与される。他の実施形態では、化学療法剤は、操作された細胞又は核酸の投与後、1～4週間、又は1週間～1ヶ月、1週間～2ヶ月間、1週間～3ヶ月間、1週間～6ヶ月間、1週間～9ヶ月間、又は1週間～12ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、細胞又は核酸を投与する少なくとも1ヶ月前に投与される。いくつかの実施形態では、本方法は、2つ以上の化学療法剤を投与することを更に含む。

10

#### 【0152】

様々な追加の治療薬を、本明細書中に記載の組成物又は薬剤/治療と併せて使用することができる。例えば、潜在的に有用な追加の治療薬としては、ニボルマブ（O P D I V O（登録商標））、ペンブロリズマブ（K E Y T R U D A（登録商標））、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ（C u r e T e c h）、及びアテゾリズマブ（R o c h e）などのPD-1阻害剤が挙げられる。本明細書に開示される組成物又は薬剤/治療及び方法と組み合わせ使用するのに適した追加の治療薬としては、イブルチニブ（I M B R U V I C A（登録商標））、オフアツムマブ（A R Z E R R A（登録商標））、リツキシマブ（R I T U X A N（登録商標））、ベバシズマブ（A V A S T I N（登録商標））、トラスツズマブ（H E R C E P T I N（登録商標））、トラスツズマブエムタンシン（K A D C Y L A（登録商標））、イマチニブ（G L E E V E C（登録商標））、セツキシマブ（E R B I T U X（登録商標））、パニツムマブ（V E C T I B I X（登録商標））、カツマキソマブ、イブリツモマブ、オフアツムマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ、アレムツズマブ、ゲムツズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、アフアチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、アキシチニブ、マシチニブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、トシリズマブ、トセラニブ、レスタウルチニブ、アキシチニブ、セジラニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、セマキサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、チボザニブ、トセラニブ、バンデタニブ、アントレクチニブ、カルボザンチニブ、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ポナチニブ、ラドチニブ、ボスチニブ、レスタウルチニブ、ルキシロチニブ、パクリチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、トラメチニブ、ピニメチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、クリゾチニブ、アフリベルセプト、アディポチド、デニロイキンディフティトックス、エベロリムス及びテムシロリムスなどのm T O R阻害剤、ソニデギブ及びビスモデギブなどのヘッジホッグ阻害剤、C D K阻害剤（パルボシクリブ）などのC D K阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

#### 【0153】

いくつかの実施形態では、C A R免疫細胞を含む組成物又は薬剤/治療は、抗炎症剤と共に投与される。抗炎症剤又は薬物としては、ステロイド及びグルココルチコイド（ベタメタゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロンを含む）、アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D S）、イブプロフェン、ナプロキセン、メトトレキサート、スルファサラジン、レフルノミド、抗T N F薬、シクロホスファミド及びミコフェノール酸が挙げられ得るが、これらに限定されない。例示的なN S A I Dとしては、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、C o x - 2阻害剤、及びシアリレートが挙げられる。例示的な鎮痛剤としては、アセトアミノフェン、オキシコドン、プロポルキシフェン塩酸塩のトラマドールが挙げられる。例示的なグルココルチコイドとしては、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン又はプレドニゾンが挙げられる。例示的な生物学

40

50

的応答調節剤としては、細胞表面マーカーに対する分子（例えば、CD4、CD5など）、サイトカイン阻害剤、例えば、TNFアンタゴニスト（例えば、エタネルセプト（ENBREL（登録商標））、アダリムマブ（HUMIRA（登録商標））及びインフリキシマブ（REMICADE（登録商標））、ケモカイン阻害剤、及び接着分子阻害剤が挙げられる。生物学的応答調節剤としては、モノクローナル抗体並びに分子の組換え形態が挙げられる。例示的なDMARDとしては、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、ペニシラミン、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、Gold（経口（オーラノフィン）及び筋肉内）及びミノサイクリンが挙げられる。

#### 【0154】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載される組成物又は薬剤/治療は、サイトカインと共に投与される。サイトカインの例は、リンホカイン、モノカイン、及び伝統的なポリペプチドホルモンである。サイトカインには、成長ホルモン、例えば、ヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモン、及びウシ成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；チロキシン；インスリン；プロインスリン；リラキシン；プロリラキシン；糖タンパク質ホルモン、例えば、卵胞刺激ホルモン（FSH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、黄体形成ホルモン（LH）；肝成長因子（HGF）；線維芽細胞増殖因子（FGF）；プロラクチン；胎盤ラクトゲン；ムレラン阻害物質；マウスゴナドトロピン関連ペプチド；インヒビン；アクチビン；血管内皮成長因子；インテグリン；トロンボポエチン（TPO）；神経成長因子（NGF）、例えば、NGF-ベータ；血小板増殖因子；形質転換成長因子（TGF）、例えば、TGF- $\alpha$ 及びTGF- $\beta$ ；インスリン様成長因子-I及び成長因子-II；エリスロポエチン（EPO、Epogen（登録商標）、Procrit（登録商標））；骨誘導因子；インターフェロン、例えば、インターフェロン-アルファ、ベータ、及び-ガンマ；コロニー刺激因子（CSF）、例えば、マクロファージ-CSF（M-CSF）；顆粒球・マクロファージCSF（GM-CSF）；及び顆粒球CSF（G-CSF）；インターロイキン（IL）、例えば、IL-1、IL-1アルファ、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12；IL-15、腫瘍壊死因子、例えば、TNF-アルファ又はTNF-ベータ；及びLIF及びキットリガンド（KL）を含む他のポリペプチド因子が含まれる。本明細書で使用される場合、サイトカインという用語には、天然源又は組換え細胞培養物由来のタンパク質、及び天然配列サイトカインの生物学的に活性な等価物が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載される組成物は、ステロイドと共に投与される。

#### 【0155】

CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の投与  
適応症及び使用

いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法が、他に特定されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫から生じるDLBCLなどの、再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫を有する成人患者の治療において、2選択以上の全身療法の後に適応される。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、原発性中枢神経系リンパ腫を有する患者の治療には適応されない。いくつかの実施形態では、本免疫療法は、ALL又はCLLの治療に適応される。いくつかの実施形態では、本免疫療法は、第1選択治療で適応される。いくつかの実施形態では、本免疫療法は、1選択の治療後の投与に適応される。本開示全体を通して、他の適応症を見出すことができる。

#### 【0156】

投与量及び投与

いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の輸液バッグは、キメラ抗原受容体（CAR）陽性T細胞の懸濁液を約68mL含む。目標用量は、体重

10

20

30

40

50

1 kg 当たり約  $1 \times 10^6$  ~ 約  $2 \times 10^6$  CAR 陽性生存 T 細胞であり得、最大で  $2 \times 10^8$  CAR 陽性生存 T 細胞であり得る。いくつかの実施形態では、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法は、Axi-cel (商標) (YES CARTA (登録商標)、アキシカブタゲンシロロイセル) である。これらの方法の範囲内にある、CAR T 細胞の量、投薬レジメン、投与方法、対象、がんは、本開示の他の箇所に、単独で、又は別の化学療法剤と組み合わせて、プレコンディショニングの有無にかかわらず、本開示の他の箇所に記載されている患者のいずれかに対して記載されている。

【0157】

いくつかの実施形態では、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法は、自己使用のためのものである。患者の身元は、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法力セット及び輸液バッグ上の患者識別子と一致している必要がある。患者固有の標識上の情報が意図された患者と一致しない場合、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法を投与することができない。いくつかの実施形態では、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法が利用できるかどうかを、リンパ球枯渇レジメンを開始する前に確認する必要がある。いくつかの実施形態では、本免疫療法は、同種「既製」リンパ球を用いて行われる。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、患者は、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法の注入の前に、リンパ球枯渇化学療法の投与によって事前治療される。いくつかの実施形態では、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法の注入の5日前、4日前、及び3日前に、シクロホスファミド  $500 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ IV}$ 、及びフルダラビン  $30 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ IV}$  のリンパ球枯渇化学療法レジメンが投与される。他の有益なプレコンディショニング治療レジメンは、相関する有益なバイオマーカーと共に、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国仮特許出願第 62 / 262, 143 号及び同第 62 / 167, 750 号に記載されているものを含む。これらは、例えば、T 細胞療法を必要とする患者を前処置する方法であって、指定された有益な用量のシクロホスファミド ( $200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim 2000 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ ) 及び指定された用量のフルダラビン ( $20 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim 900 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ ) を患者に投与すること、を含む、方法を記載する。そのような用量レジメンの一つは、患者に治療有効量の操作された T 細胞を投与する前に、患者に約  $500 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$  のシクロホスファミド、及び約  $60 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$  のフルダラビンを3日間毎日投与することからなる患者を治療することを含む。そのようなレジメンの他の例は、例えば、米国特許第 9, 855, 298 号に見出すことができる。

20

30

【0159】

いくつかの実施形態では、患者は、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法の注入の前に、約  $500 \sim 1000 \text{ mg}$ 、約  $600 \sim 1000 \text{ mg}$ 、約  $700 \sim 1000 \text{ mg}$ 、約  $800 \sim 1000 \text{ mg}$ 、約  $900 \sim 1000 \text{ mg}$ 、約  $500 \sim 900 \text{ mg}$ 、約  $500 \sim 800 \text{ mg}$ 、約  $500 \sim 700 \text{ mg}$ 、約  $500 \sim 600 \text{ mg}$ 、約  $600 \sim 900 \text{ mg}$ 、約  $600 \sim 800 \text{ mg}$ 、約  $600 \sim 700 \text{ mg}$ 、約  $700 \sim 900 \text{ mg}$ 、約  $700 \sim 800 \text{ mg}$ 、又は約  $800 \sim 900 \text{ mg}$  の用量のアセトアミノフェンを経口投与によって前投薬される。いくつかの実施形態では、患者は、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法の注入の前に、約  $500 \text{ mg}$ 、約  $525 \text{ mg}$ 、約  $550 \text{ mg}$ 、約  $575 \text{ mg}$ 、約  $600 \text{ mg}$ 、約  $625 \text{ mg}$ 、約  $650 \text{ mg}$ 、約  $675 \text{ mg}$ 、約  $700 \text{ mg}$ 、約  $725 \text{ mg}$ 、約  $750 \text{ mg}$ 、約  $775 \text{ mg}$ 、約  $800 \text{ mg}$ 、約  $825 \text{ mg}$ 、約  $850 \text{ mg}$ 、約  $875 \text{ mg}$ 、約  $900 \text{ mg}$ 、約  $925 \text{ mg}$ 、約  $950 \text{ mg}$ 、約  $975 \text{ mg}$ 、又は約  $1000 \text{ mg}$  の用量のアセトアミノフェンを経口投与によって前投薬される。いくつかの実施形態では、患者は、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法の注入の前に、アセトアミノフェン  $650 \text{ mg}$  を経口投与によって前投薬され、かつ、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法の注入の約1時間前に、ジフェンヒドラミン  $12.5 \text{ mg}$  を静脈内投与又は経口投与によって前投薬される。いくつかの実施形態では、全身ステロイドの予防的使用は、CD19 指向性遺伝子改変自己 T 細胞免疫療法の活性を妨げ得るので回避される。

40

【0160】

50

注入のためのCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の調製

CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の解凍及び注入のタイミングは調整される。いくつかの実施形態では、注入時間は事前に確認され、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の解凍の開始時間は、患者の準備ができたときに注入に利用できるように調整される。

【0161】

いくつかの実施形態では、患者の身元は、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法が解凍される前に確認される。CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を製剤する前に、患者の身元は、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法カセット上の患者識別子と一致する。いくつかの実施形態では、患者固有の標識上の情報が意図された患者と一致しない場合、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法製品バッグはカセットから取り出されない。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、患者の身元が確認されてから、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法製品バッグがカセットから取り出され、カセットラベル上の患者情報がバッグラベルと一致することが確認される。いくつかの実施形態では、本方法は、解凍前に容器の完全性に関するあらゆる欠陥、例えば、破損又は亀裂について製品バッグを検査することを含む。いくつかの実施形態では、輸液バッグは、現地のガイドラインに従って第2の滅菌バッグ内に配置される。

20

【0163】

いくつかの実施形態では、本方法は、輸液バッグ内に目に見える氷がなくなるまで、水浴法又は乾式解凍法のいずれかを使用して、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を約37で解凍することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、バッグの内容物を混合又は攪拌して細胞材料の塊を分散させることを含む。いくつかの実施形態では、バッグの内容物を穏やかに混合又は攪拌する。いくつかの実施形態では、本方法は、残存する目に見える細胞の塊の有無についてバッグを検査して、混合又は攪拌を継続することを含む。細胞材料の小さな塊は、穏やかに手動で混合して分散させる必要がある。いくつかの実施形態では、本方法は、注入前に、新しい媒体で、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を洗浄、スピンドウン及び/又は再懸濁することを含まない。いくつかの実施形態では、解凍が終わってから、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、室温(20 ~ 25)で最大3時間保存することができる。いくつかの実施形態では、免疫療法は直ちに投与される。

30

【0164】

投与

いくつかの実施形態では、本開示のCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の投与方法は、ステップとして、又は考慮すべき事項として、以下のうちの1つ以上を含む。

- ・トシリズマブ及び緊急機器が注入前及び回復期間中に利用可能であることを確認する。
- ・白血球除去フィルタを使用しない。
- ・CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の注入において、中心静脈アクセスが推奨される。
- ・患者の身元が、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法製品バッグ上の患者識別子と一致することを確認する。
- ・注入前にチューブを生理食塩水でプライミングする。
- ・重力又は蠕動ポンプのいずれかによって、30分以内にCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法バッグの全内容物を注入する。CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、解凍後3時間まで室温で安定である。
- ・細胞の塊化を防ぐために、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を注入する間、製品バッグを穏やかに攪拌する。
- ・製品バッグの内容物の全てを注入した後、全ての製品が確実に送達されるように、同じ注入速度で生理食塩水を用いてチューブをすすぐ。

40

50

・CD19 指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、複製不全レトロウイルスベクターで遺伝子改変されたヒト血液細胞を含む。感染症の潜在的な伝染を回避するために、取扱い及び処分について普遍的な予防措置及び現地のバイオセーフティガイドラインに従う。

【0165】

モニタリング

いくつかの実施形態では、CD19 指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の投与は、認定された医療施設において行われる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、CRS 及び神経毒性の徴候及び症状について注入後に認定医療施設で少なくとも7日間毎日患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、CRS 及び神経毒性の徴候及び症状について注入後に認定医療施設で少なくとも10日間毎日患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、患者は、注入後少なくとも4週間、認定医療施設の近くに留まるように指示される。

10

【0166】

重度の有害反応の管理

いくつかの実施形態では、本方法は、有害反応の管理を含む。いくつかの実施形態では、有害反応は、サイトカイン放出症候群(CRS)、神経毒性、過敏反応、重篤な感染症、血球減少症、及び低ガンマグロブリン血症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、CSF/CSFR1軸の中和又は低減は、単独で、又は他の治療と組み合わせて、有害反応の予防又は治療に使用される。いくつかの実施形態では、有害反応及びそれらの症候群の予防及び/又は治療は、トシリズマブ(又は別の抗IL6/IL6R剤/アンタゴニスト)及び/又はステロイド(例えば、コルチコステロイド)のような薬剤を用いて行われる。

20

【0167】

いくつかの実施形態では、薬剤は、TL-6又はIL-6受容体(TL-6R)のアンタゴニスト又は阻害剤である。いくつかの実施形態では、薬剤は、TL-6活性を中和する抗体、例えば、TL-6又はIL-6Rに結合する抗体又は抗原結合フラグメントである。例えば、いくつかの実施形態では、薬剤は、トシリズマブ(アトリズマブ)又はサリルマブである抗IL-6R抗体であり、又はそれらを含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、米国特許第8,562,991号に記載される抗IL-6R抗体である。場合によっては、IL-6を標的化する薬剤は、抗TL-6抗体、例えば、シルツキシマブ、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX 109、FE301、FM101又はオロキズマブ(CDP 6038)である。いくつかの実施形態では、薬剤は、リガンド-受容体相互作用を阻害することによってIL-6活性を中和し得る。いくつかの実施形態では、IL-6/IL-6Rアンタゴニスト又は阻害剤は、IL-6ムテイン、例えば、米国特許第5591827号に記載されるものである。いくつかの実施形態では、IL-6/IL-6Rのアンタゴニスト又は阻害剤である薬剤は、小分子、タンパク質若しくはペプチド、又は核酸である。

30

【0168】

いくつかの実施形態では、有害反応及びそれらの症状を管理するために使用することができる他の薬剤には、サイトカイン受容体又はサイトカインのアンタゴニスト又は阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、サイトカイン又は受容体は、IL-10、TL-6、TL-6受容体、IFNy、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP13、CCR5、TNFアルファ、TNFR1、例えば、TL-6受容体(IL-6R)、IL-2受容体(IL-2R/CD25)、MCP-1(CCL2)受容体(CCR2又はCCR4)、TGF-ベータ受容体(TGF-I、II、又はIII)、IFN-ガンマ受容体(IFNGR)、MIP1P受容体(例えば、CCR5)、TNFアルファ受容体(例えば、TNFR1)、IL-1受容体(IL1-Ra/IL-1RP)又はIL-10受容体(IL-10R)、IL-1及びIL-1Rアルファ/IL-1ベータである。いくつかの実施形態では、薬剤は、シチュキシマ

40

50

ブ、サリルマブ、オロキズマブ ( C D P 6 0 3 8 )、エルシリモマブ、A L D 5 1 8 / B M S - 9 4 5 4 2 9、シルクマブ ( C N T O 1 3 6 )、C P S I - 2 6 3 4、A R G X 1 0 9、F E 3 0 1、又は F M 1 0 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、サイトカインのアンタゴニスト又は阻害剤、例えば、トランスフォーミング成長因子ベータ ( T G F - ベータ )、インターロイキン 6 ( T L - 6 )、インターロイキン 1 0 ( I L - 1 0 )、I L - 2、M I P 1 3 ( C C L 4 )、T N F アルファ、I L - 1、インターフェロンガンマ ( I F N - ガンマ ) 又は単球走化性タンパク質 - I ( M C P - 1 ) である。いくつかの実施形態では、サイトカイン受容体を標的化する ( 例えば、阻害する、又はそのアンタゴニストである ) もの、例えば、T L - 6 受容体 ( I L - 6 R )、I L - 2 受容体 ( I L - 2 R / C D 2 5 )、M C P - 1 ( C C L 2 ) 受容体 ( C C R 2 又は C C R 4 )、T G F - ベータ受容体 ( T G F - ベータ I、I I、又は I I I )、I F N - ガンマ受容体 ( I F N G R )、M I P 1 P 受容体 ( 例えば、C C R 5 )、T N F アルファ受容体 ( 例えば、T N F R 1 )、I L - 1 受容体 ( I L 1 - R a / I L - 1 R P )、又は I L - 1 0 受容体 ( I L - 1 0 R ) である。

10

#### 【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態では、トシリズマブは、1 m g / k g ~ 1 0 m g / k g ( 又は約 1 m g / k g ~ 1 0 m g / k g )、2 m g / k g ~ 8 m g / k g ( 又は約 2 m g / k g ~ 8 m g / k g )、2 m g / k g ~ 6 m g / k g ( 又は約 2 m g / k g ~ 6 m g / k g )、2 m g / k g ~ 4 m g / k g ( 又は約 2 m g / k g ~ 4 m g / k g )、又は 6 m g / k g ~ 8 m g / k g ( 又は約 6 m g / k g ~ 8 m g / k g ) の投与量で投与され、あるいは、トシリズマブは、少なくとも若しくは少なくとも約若しくは約、2 m g / k g、4 m g / k g、6 m g / k g、又は 8 m g / k g の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、トシリズマブは、約 1 m g / k g ~ 1 2 m g / k g、例えば、1 0 m g / k g、又は約 1 0 m g / k g の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、トシリズマブは、静脈内注入によって投与される。

20

#### 【 0 1 7 0 】

いくつかの実施形態では、有害反応の徴候及び症状は、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、及び悪寒からなる群から選択され、心不整脈 ( 心房細動及び心室頻脈を含む )、心停止、心不全、腎機能不全、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、臓器毒性、血球貪食性リンパ組織球増加症 / マクロファージ活性化症候群 ( H L H / M A S )、発作、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症 不安、アナフィラキシー、発熱性好中球減少症、血小板減少症、好中球減少症、及び貧血を含む。

30

#### 【 0 1 7 1 】

##### サイトカイン放出症候群

いくつかの実施形態では、本方法は、サイトカイン放出症候群 ( C R S ) を臨床症状に基づいて識別することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、発熱、低酸素症、及び低血圧症の他の原因を評価し、治療することを含む。C R S が観察されるか又は疑われる場合、表 1 の推奨に従って管理することができ、これはまた、C S F / C S F R 1 軸の中和又は低減などの本開示の他の治療と組み合わせて使用することができる。グレード 2 以上の C R S ( 例えば、輸液に反応しない低血圧、又は補充酸素供給を必要とする低酸素症 ) を経る患者は、連続心臓テレメトリ及びパルスオキシメトリでモニタリングする必要がある。いくつかの実施形態では、重度の C R S を経ている患者について、心機能を評価するために心エコー図を実行することを検討する。重度又は生命を脅かす C R S の場合、集中治療の支持療法が検討され得る。いくつかの実施形態では、本明細書中に開示される方法において、トシリズマブの代わりに、トシリズマブのバイオシミラー又はその同等物が使用され得る。他の実施形態では、トシリズマブの代わりに別の抗 I L 6 R を使用してもよい。

40

【表 1】

表1. CRSの等級付け及び管理ガイダンス

CRSグレード(a)	トシリズマブ	コルチコステロイド
<p>グレード1</p> <p>対症療法のみを必要とする症状(例えば、発熱、吐き気、疲労、頭痛、筋痛、倦怠感)</p>	該当せず	該当せず
<p>グレード2</p> <p>中程度の介入を必要とし、それに応答する症状</p> <p>FiO<sub>2</sub>40%未満の酸素必要量、又は輸液や低用量の1つの昇圧剤に応答する低血圧症、又はグレード2の臓器毒性(b)</p>	<p>トシリズマブ(c)8mg/kgを1時間にわたって(800mgを超えないようにする)IV投与</p> <p>IV輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返す</p> <p>24時間で最大3回の投与に制限CRSの徴候及び症状の臨床的改善がない場合、最大合計4回の投与</p>	<p>トシリズマブ開始後24時間以内に改善がない場合、グレード3に従って管理</p>
<p>グレード3</p> <p>積極的介入を必要とし、それに応答する症状</p> <p>FiO<sub>2</sub>40%以上の酸素必要量、又は高用量若しくは複数の昇圧剤を必要とする低血圧、又はグレード3の臓器毒性、又はグレード4の高トランスアミナーゼ血症</p>	グレード2と同様	<p>メチルプレドニゾロン1mg/kgを1日2回又は同等のデキサメタゾン(例えば、6時間毎に10mgIV)をIV投与</p> <p>事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて減量</p> <p>改善しない場合、グレード4として管理</p>
<p>グレード4</p> <p>生命を脅かす症状</p> <p>人工呼吸器のサポート、持続的静脈血液透析(CVVHD)の必要性、又は</p> <p>グレード4の臓器毒性(高トランスアミナーゼ血症を除く)</p>	グレード2と同様	<p>メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間IV投与改善する場合、上記のように管理</p> <p>改善がない場合、又は状態が悪化する場合、代替の免疫抑制薬を検討</p>

10

20

30

(a) Lee DWら(2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014 Jul 10;124(2):188-195

(b) 神経毒性の管理については表2を参照されたい。

(c) 詳細については、ACEMTRA(登録商標)(トシリズマブ)処方情報を参照されたい、[https://www.gene.com/download/pdf/actemra\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf)(最終アクセス日2017年10月18日)。最初の米国の承認は2010年に示されている。

40

【 0 1 7 2 】

神経毒性

いくつかの実施形態では、本方法は、神経毒性の徴候及び症状について患者をモニタリングすることを含む(表2)。いくつかの実施形態では、本方法は、神経学的症状の他の原因を排除することを含む。グレード2以上の神経毒性を経る患者は、連続心臓テレメトリ及びパルスオキシメトリでモニタリングする必要がある。重度又は生命を脅かす神経毒性の場合、集中治療の支持療法を提供する。あらゆるグレード2以上の神経毒性の発作予防のための非鎮静型抗発作薬(例えば、レベチラセタム)を検討する。以下の治療は、CSF/CSFR1軸の中和又は低減などの本開示の他の治療と組み合わせて使用することが

50

できる。

【表 2】

表2. 神経毒性の等級付け及び管理ガイダンス

格付け評価	同時CRS	同時CRSなし
グレード2	グレード2のCRSの管理のために表1に従ってトシリズマブを投与  トシリズマブを開始してから24時間以内に改善がない場合、他のステロイドをまだ服用していなければ、デキサメタゾン10mgを6時間毎にIV投与 事象がグレード1以下になるまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後3日間かけて減量	デキサメタゾン10mgを6時間毎にIV投与  事象がグレード1以下になるまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後3日間かけて減量
	発作予防のために、非鎮静型抗発作薬(例えば、レベチラセタム)を検討	
グレード3	グレード2のCRSの管理のために表1に従ってトシリズマブを投与  更に、デキサメタゾン10mgを最初の用量のトシリズマブと共にIV投与し、6時間毎に用量を繰り返す 事象がグレード1以下になるまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後3日間かけて減量	デキサメタゾン10mgを6時間毎にIV投与  事象がグレード1以下になるまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後3日間かけて減量
	発作予防のために、非鎮静型抗発作薬(例えば、レベチラセタム)を検討	
グレード4	グレード2のCRSの管理のために表1に従ってトシリズマブを投与  トシリズマブの初回用量と共に、メチルプレドニゾロンを1日当たり1000mgIV投与し、メチルプレドニゾロンを1日当たり1000mgIV投与することを更に2日間継続;改善する場合、上記のように管理	メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間IV投与改善する場合、上記のように管理
	発作予防のために、非鎮静型抗発作薬(例えば、レベチラセタム)を検討	

10

20

30

【0173】

一実施形態では、本開示は、ヒトにおける2選択以上の全身療法後に再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫を治療する方法であって、治療を必要とするヒトにCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与することであって、

(a) CD19指向性キメラ抗原受容体(CAR)陽性生存T細胞を含む組成物を患者に投与すること;

40

(b) 有害反応の徴候及び症状について投与後に患者をモニタリングすること;及び

(c) (b)においてグレード2より大きいサイトカイン放出症候群(CRS)が観察された場合、約8mg/kgの用量でトシリズマブを1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返すこと;

(d) (b)で観察されたCRS症状が(c)の24時間後に改善しない場合、約1mg/kgのメチルプレドニゾロンを1日2回IV投与するか、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて漸減すること;

(e) CRSのグレード3が(b)で観察される場合、トシリズマブを8mg/kgの用

50

量で1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返し、メチルプレドニゾン1mg/kgを1日2回投与するか、又は同等のデキサメタゾン用量を投与し、事象がグレード1以下になるまでコルチコステロイドの使用を継続し、その後3日間かけて漸減すること；及び  
 (f) CRSグレード4が(b)で観察される場合、トシリズマブを約8mg/kgの用量で1時間にわたってIV投与し、IV輸液又は補充酸素の増加に応答しない場合、必要に応じて8時間毎にトシリズマブを繰り返し、メチルプレドニゾンを1日当たり約1,000mgで3日間IV投与すること、を含む、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法を提供する。

【0174】

別の実施形態では、本開示は、患者における2選択以上の全身療法後に再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫を治療する方法であって、治療を必要とする患者にCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与することであって、

(a) CD19指向性キメラ抗原受容体(CAR)陽性生存T細胞を含む組成物を患者に投与すること；

(b) 有害反応の徴候及び症状について投与後に患者をモニタリングすること；及び

(c) サイトカイン放出症候群(CRS)及び/又は神経毒性が観察される場合、表1及び/又は表2に従ってサイトカイン放出症候群(CRS)及び/又は神経毒性を管理すること；を含む、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を投与すること、を含む、方法を提供する。

【0175】

コルチコステロイドを用いた更なる安全性管理方法

【0176】

グレード1におけるコルチコステロイド及び/又はトシリズマブの投与は予防的であると考えられることができる。支持療法は、全てのCRS及びNE重症度グレードの全てのプロトコルで提供され得る。CRSに関連する有害事象を管理するためのプロトコルの一実施形態では、トシリズマブ及び/又はコルチコステロイドは以下のように投与される：グレード1のCRS：トシリズマブなし；コルチコステロイドなし；グレード2のCRS：トシリズマブ(併存症又は高齢の場合のみ)；及び/又はコルチコステロイド(併存症又は高齢の場合のみ)；グレード3のCRS：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド；グレード4のCRS：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド。CRSに関連する有害事象を管理するためのプロトコルの別の実施形態では、トシリズマブ及び/又はコルチコステロイドが以下のように投与される：グレード1のCRS：トシリズマブ(3日後に改善がない場合)；及び/又はコルチコステロイド(3日後に改善がない場合)；グレード2のCRS：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド；グレード3のCRS：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド；グレード4 CRS：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド、高用量。

NE、トシリズマブ及び/又はコルチコステロイドに関連する有害事象を管理するためのプロトコルの一実施形態では、以下のように投与される：グレード1のNE：トシリズマブなし；コルチコステロイドなし；

グレード2のNE：トシリズマブなし；コルチコステロイドなし；グレード3のNE：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド(トシリズマブに対する改善がない場合のみ、標準用量)；グレード4のNE：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド。

NE、トシリズマブ及び/又はコルチコステロイドに関連する有害事象を管理するためのプロトコルの別の実施形態では、以下のように投与される：グレードの1NE：トシリズマブなし；及び/又はコルチコステロイド；グレード2のNE：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド；グレード3のNE：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド、高用量；グレード4のNE：トシリズマブ；及び/又はコルチコステロイド、高用量。

【0177】

10

20

30

40

50

一実施形態では、コルチコステロイド治療は、グレード2以上のCRSで開始され、トシリズマブ治療は、グレード2以上のCRSで開始される。一実施形態では、コルチコステロイド治療は、グレード1以上のCRSで開始され、トシリズマブ治療は、グレード1以上のCRSで開始される。一実施形態では、コルチコステロイド治療は、グレード3以上のNEで開始され、トシリズマブ治療は、グレード3以上のCRSで開始される。一実施形態では、コルチコステロイド治療は、グレード1以上のCRSで開始され、トシリズマブ治療は、グレード2以上のCRSで開始される。いくつかの実施形態では、2日目に投与されるトシリズマブの予防的使用は、グレード3以上のCRSの割合を減少させ得る。

#### 【0178】

この使用には、任意のコルチコステロイドが適切であり得る。一実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾンである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、メチルプレドニゾロンである。いくつかの実施形態では、これら2つを組み合わせる。いくつかの実施形態では、グルココルチコイドとしては、合成及び非合成グルココルチコイドが挙げられる。例示的なグルココルチコイドとしては、アルクロメタゾン、アルギン酸塩、ベクロメタゾン（例えば、ベクロメタゾンジプロピオネート）、ベタメタゾン（例えば、ベタメタゾン17吉草酸エステル、ベタメタゾンナトリウムアセテート、ベタメタゾンナトリウムホスフェート、ベタメタゾン吉草酸エステル）、ブデソニド、クロベタゾール（例えば、プロピオン酸クロベタゾール）、クロベタゾン、クロコルトロン（例えば、クロコルトロンピバレート）、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン及びヒドロコルチゾン（例えば、酢酸ヒドロコルチゾン）、コルチバゾール、デフラザコール、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン（例えば、リン酸デキサメタゾン21、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム）、ジフロラゾン（例えば、ジフロラゾンジアセテート）、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、エノキシロン、フラザコール、フルクロニド、フルドロコルチゾン（例えば、酢酸フルドロコルチゾン）、フルメタゾン（例えば、フルメタゾンピバレート）、フルニソリド、フルオシノロン（例えば、フルオシノロンアセトニド）、フルオシノニド、フルコルチン、フルトロロン、フルオロメトロン（例えば、酢酸フルオロメトロン）、フルペロン（例えば、酢酸フルペロン）、フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾン（例えば、プロピオン酸フルチカゾン）、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロベタソール、ハロメタゾン、ハロプレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン（例えば、ヒドロコルチゾン21-ブチレート、ヒドロコルチゾンアセポネート、ヒドロコルチゾンアセテート、ヒドロコルチゾンブテプレート、ヒドロコルチゾンブチレート、ヒドロコルチゾンシピオネート、ヒドロコルチゾンヘミコハク酸、ヒドロコルチゾンプロブテート、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム、吉草酸ヒドロコルチゾン）、ロテプレドノールエタポネート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン（メチルプレドニゾロンアセポネート、酢酸メチルプレドニゾロン、ヘミコハク酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム）、モメタゾン（例えば、フロ酸モメタゾン）、パラメタゾン（例えば、酢酸パラメタゾン）、プレドニカルベート、プレドニゾロン（例えば、プレドニゾロン25-ジエチルアミノアセテート、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、プレドニゾロン21-ヘミコハク酸塩、プレドニゾロン酢酸塩；プレドニゾロンファルネシル酸塩、プレドニゾロンヘミコハク酸塩、プレドニゾロン-21（ベータ-D-グルクロニド）、プレドニゾロンメタスルホ安息香酸、プレドニゾロンステアリン酸塩、プレドニゾロンテプト酸エステル、プレドニゾロンテトラヒドロフタレート）、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキシロン、チキソコルトール、トリアムシノロン（例えば、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサセトニド、トリアムシノロンアセトニド21パルミテート、トリアムシノロンジアセテート）、が挙げられるが、これらに限定されない。これらのグルココルチコイド及びその塩は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed., 1980)

10

20

30

40

50

、及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2013)、及び任意の他の版に記載されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、グルココルチコイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、及びプレドニゾンの中から選択される。一実施形態では、グルココルチコイドは、デキサメタゾンである。他の実施形態では、ステロイドは、ミネラルコルチコイドである。任意の他のステロイドが、本明細書中に提供される方法で使用され得る。

【0179】

1つ以上のコルチコステロイドは、有害事象の重症度/グレード(例えば、CRS及びNE)に適合し得る任意の用量及び投与頻度で投与され得る。表1及び表2は、それぞれCRS及びNEを管理するための投与レジメンの例を提供する。別の実施形態では、コルチコステロイドの投与は、デキサメタゾン10mgの、1日当たり1~4回の経口又はIV投与を含む。「高用量」コルチコステロイドと呼ばれることもある別の実施形態は、メチルプレドニゾン1g/日を単独で、又はデキサメタゾンと組み合わせてIV投与することを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上のコルチコステロイドは、1日当たり1~2mg/kgの用量で投与される。

10

【0180】

コルチコステロイドは、CRS又は神経毒性などの有害事象に関連する1つ以上の症状を改善するのに有効な任意の量で投与され得る。コルチコステロイド、例えば、グルココルチコイドは、例えば、70kgの成人対象に対して、1用量当たり、約0.1~100mg、0.1~80mg、0.1~60mg、0.1~40mg、0.1~30mg、0.1~20mg、0.1~15mg、0.1~10mg、0.1~5mg、0.2~40mg、0.2~30mg、0.2~20mg、0.2~15mg、0.2~10mg、0.2~5mg、0.4~40mg、0.4~30mg、0.4~20mg、0.4~15mg、0.4~10mg、0.4~5mg、0.4~4mg、1~20mg、1~15mg、又は1~10mgの量で投与することができる。典型的には、グルココルチコイドなどのコルチコステロイドは、平均的成人のヒト対象に対して、1用量当たり、約0.4~20mgの量、例えば、約、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.9mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、又は20mgの量で投与される。

20

30

【0181】

いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、典型的には体重が約70kg~75kgの平均的な成人対象に対して、例えば、0.001若しくは約0.001mg/(対象の)kg、0.002mg/kg、0.003mg/kg、0.004mg/kg、0.005mg/kg、0.006mg/kg、0.007mg/kg、0.008mg/kg、0.009mg/kg、0.01mg/kg、0.015mg/kg、0.02mg/kg、0.025mg/kg、0.03mg/kg、0.035mg/kg、0.04mg/kg、0.045mg/kg、0.05mg/kg、0.055mg/kg、0.06mg/kg、0.065mg/kg、0.07mg/kg、0.075mg/kg、0.08mg/kg、0.085mg/kg、0.09mg/kg、0.095mg/kg、0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kg、0.25mg/kg、0.30mg/kg、0.35mg/kg、0.40mg/kg、0.45mg/kg、0.50mg/kg、0.55mg/kg、0.60mg/kg、0.65mg/kg、0.70mg/kg、0.75mg/kg、0.80mg/kg、0.85mg/kg、0.90mg/kg、0.95mg/kg、1mg/kg、1.05mg/kg、1.1mg/kg、1.15mg/kg、1.20mg/kg、1.25mg/kg、1.3mg/kg、1.35mg/kg、又は1.4mg/kgの投与量で投与され得る。

40

50

## 【0182】

概して、異なるコルチコステロイド間に効力の差が存在するので、投与されるコルチコステロイドの用量は、個々のコルチコステロイドに依存する。典型的には、薬物は効力が異なるため、同等の効果を得るための用量が異なる場合があることが理解される。様々なグルココルチコイド及び投与経路に関する効力の点での当量は周知である。(非時間治療的な様式での)等価なステロイド投薬に関する情報は、英国国民医薬品集(BNF)37(1999年3月)に見出すことができる。

## 【0183】

いくつかの実施形態では、これらの実施形態のいずれかは、自己抗CD19 CAR T細胞療法を用いて実施され、AKT阻害剤の有無にかかわらず、国際出願PCT/US2016/057983号に記載されているように調製されたアキシカブタゲンシロロイセルを用いてなされる。いくつかの実施形態では、この治療は、ALL患者を治療するために使用される。他の実施形態では、この治療は、本明細書の他の箇所に記載されているように、任意の他のがんを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、患者は、再発性/難治性急性リンパ芽球性白血病(ALL)を有する成人患者である。いくつかの実施形態では、患者は、前処置療法を受けている。いくつかの実施形態では、前処置療法は、治療(D0)の-4日目、-3日目、-2日目の3日間における、シクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>及びフルダラビン30mg/m<sup>2</sup>を両方とも含む。いくつかの実施形態では、これらの患者に、0.5×10<sup>6</sup>、1×10<sup>6</sup>又は2×10<sup>6</sup> CAR+細胞/kgで、アキシカブタゲンシロロイセルが投与される。

## 【0184】

これらの実施形態及び他の実施形態のいくつかでは、患者には、NEのグレード2においてステロイドが投与される。いくつかの実施形態では、患者は、NEのグレード3においてステロイドを投与される。これらの実施形態のいくつかでは、患者は、CRSの状況でトシリズマブを単独で又はステロイドと組み合わせて投与される。いくつかの他の実施形態では、患者は、CRSを管理するために抗IL6抗体(例えば、シルツキシマブ)を投与される。いくつかの他の実施形態では、患者は、神経毒性(例えば、神経毒性事象)を管理するために抗IL6抗体(例えば、シルツキシマブ)を投与される。いくつかの実施形態では、患者は、抗IL6治療に対して抵抗性である。いくつかの実施形態では、患者は、トシリズマブとコルチコステロイド療法の両方が失敗した後に、CRSの第3選択治療としてシルツキシマブを投与される。

## 【0185】

CSF/CSFR1軸の中和又は低減による有害効果、安全性、及び神経毒性の管理  
いくつかの実施形態では、有害作用、安全性、及び/又は神経毒性を管理するために、アキシカブタゲンシロロイセル治療を、コロニー刺激因子(CSF)タンパク質ファミリーのメンバー又はそれらの受容体(例えば、CSF1R、CSF2R)の阻害剤又はアンタゴニストと組み合わせる。これらの治療は、限定するものではないが、予防などの任意の状況で使用され得る。これらは、ステロイドと組み合わせて使用することもできる。併用治療において使用される阻害剤又はアンタゴニストは、限定するものではないが、抗体、CAR-T細胞において発現される中和剤、小分子、及び他の薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、他のCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法(例えば、アキシカブタゲンシロロイセル;かかる免疫療法の他の例は本明細書の他の箇所に記載されている)は、コロニー刺激因子(CSF)タンパク質ファミリーのメンバー又はそれらの受容体(例えば、CSF1R、CSF2R)の阻害剤又はアンタゴニストと組み合わせられる。

## 【0186】

一実施形態では、CSFファミリーメンバーは、GM-CSF(CSF2としても知られる顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)である。GM-CSFは、刺激時にいくつかの造血細胞型及び非造血細胞型によって産生され得、骨髄集団を活性化/「プライミング」して、TNF及びインターロイキン1(IL1)などの炎症性メディエーターを産生し得る。いくつかの実施形態では、GM-CSF阻害剤は、循環GM-CSFに結合し

10

20

30

40

50

てこれを中和する抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、レンジルマブ、ナミルマブ (AMG203)、GSK3196165/MOR103/Otilimab (GSK/MorphoSys)、KB002とKB003 (KaloBios)、MT203 (Micromet and Nycomed)、及びMORAb-022/gimsilumab (Morphotek) から選択される。いくつかの実施形態では、抗体は、そのバイオシミラーである。いくつかの実施形態では、アンタゴニストは、GM-CSFの機能に拮抗するGM-CSFの修飾形態であるE21Rである。いくつかの実施形態では、阻害剤/アンタゴニストは、小分子である。

【0187】

一実施形態では、CSFファミリーメンバーは、M-CSF (マクロファージコロニー刺激因子又はCSF1としても知られる) である。CSF1を阻害又は拮抗する薬剤の非限定的な例としては、小分子、抗体、キメラ抗原受容体、融合タンパク質、及び他の薬剤が挙げられる。一実施形態では、CSF1阻害剤又はアンタゴニストは、抗CSF1抗体である。一実施形態では、抗CSF1抗体は、Roche (例えば、RG7155)、ファイザー (PD-0360324)、Novartis (MCS110/ラノツズマブ)、又はそれらのいずれか1つのバイオシミラーバージョンによって作製されたものから選択される。

10

【0188】

いくつかの実施形態では、阻害剤又はアンタゴニストは、GM-CSF-R-アルファ (別名CSF2R) 又はCSF1R受容体のいずれかの活性を不活性化する。いくつかの実施形態では、阻害剤は、MedImmune, Inc. によって現在開発されている完全ヒトGM-CSF受容体モノクローナル抗体であるマプリリムマブ (以前はCAM-3001); カビラリズムマブ (Five Prime Therapeutics); LY3022855 (IMC-CS4) (Eli Lilly)、RG7155又はRO5509554としても知られるEmactuzumab; FPA008、ヒト化mAb (Five Prime/BMS); AMG820 (Amgen); ARRY-382 (Array Biopharma); MCS110 (Novartis); PLX3397 (Plexxikon); ELB041/AFS98/TG3003 (ElsaLys Bio, Transgene)、SNDX-6352 (Syndax) から選択される。いくつかの実施形態では、阻害剤又はアンタゴニストは、CAR-T細胞において発現される。いくつかの実施形態では、阻害剤は、小分子 (例えば、ヘテロアリアルアミド、キノリノン系、ピリド-ピリミド系); BLZ945 (Novartis)、PLX7486、ARRY-382、ペキシジルチニブ (別名PLX3397)、又は5-((5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N-06-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピリジン-2-アミン; GW2580 (CAS 870483-87-7)、KI20227 (CAS 623142-96-1)、Ambit SiosciencesによるAC708、又はCannarileら、Journal for Immuno Therapy of Cancer (2017) 5:53及び米国特許出願公開第20180371093号に列挙されている任意のCSF1R阻害剤 (これらが開示する阻害剤について参照により本明細書に組み込まれる) である。GM-CSF又はその受容体に対する追加の中和抗体は、例えば、「GM-CSF as a target in inflammatory/autoimmune disease: current evidence and future therapeutic potential」Hamilton, J. A. Expert Rev. Clin. Immunol., 2015; 及び「Targeting GM-CSF in inflammatory diseases」Wicks, I. P., Roberts, A. W. Nat. Rev. Rheumatol., 2016に含まれる技術において説明されている。

20

30

40

【0189】

GM-CSF、CSF1、GM-CSFR又はCSF1Rの阻害剤又は阻害剤の組み合わせ

50

せは、異なる投与量で投与され得る。当業者は、それらの有効量及び投与タイミングをルーチン的に決定することができる。一実施形態では、マブリリムマブ及び/又はレンジルマブは、一例ではアキシカブタゲンシロロイセルであり得るCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法による治療と組み合わせて使用され得る。そのような免疫療法の他の例は、本明細書の他の箇所に記載されている。

#### 【0190】

一実施形態では、マブリリムマブは、CAR-T細胞治療のD0においてSQ、IV、又はOP/IPで投与される。一実施形態では、100mg又は150mgの単回用量をSQ又はIPで投与する。マブリリムマブは、アキシカブタゲンシロロイセルの投与前、投与と同時に、又は投与後に投与され得る。一実施形態では、両方の薬物が、CAR-T細胞による治療の0日目(D0)に投与される。一実施形態では、マブリリムマブは、30mgの単回用量で投与される。一実施形態では、マブリリムマブは、50mgの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、マブリリムマブは、10~500mg、100~200mg、30~100mg、又は30~150mgの用量で投与される。一実施形態では、マブリリムマブは、1mg/kg体重、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kg、21mg/kg、22mg/kg、23mg/kg、24mg/kg、25mg/kg、26mg/kg、27mg/kg、28mg/kg、29mg/kg、又は30mg/kgで、皮下投与、OP/IP投与、若しくはIV投与で、好ましくは0日目に1回投与される。一実施形態では、マブリリムマブは、好ましくは0日目に、3mg/kg体重で1回投与され、マブリリムマブは、単回投与又は複数回投与(例えば、毎週、隔週)で投与され得る。一実施形態では、マブリリムマブは、0.01~10.0mg/kgの単回用量として、SQ、IV、又はIPで投与される。

10

20

#### 【0191】

一実施形態では、レンジルマブは、IP注入により、10mg/kg(最大600mg)、20mg/kg(最大1200mg)、又は30mg/kg(最大1800mg)で投与される。レンジルマブは、アキシカブタゲンシロロイセルの投与前、投与と同時に、又は投与後に投与され得る。一実施形態では、両方の薬物が、D0に投与される。一実施形態では、レンジルマブは、0.01~50.0mg/kgの単回用量として投与される。一実施形態では、単回用量は、1、3、10、50、又は100mg/kgである。一実施形態では、単回用量は、200mg、400mg、又は600mgである。一実施形態では、レンジルマブは、10、50、又は100mg/kgの毎週の投与で投与される。

30

#### 【0192】

一実施形態では、GM-CSF、M-CSF、GM-CSF-R-アルファ(別名CSF2R)又はCSF1R受容体(例えば、マブリリムマブ又はレンジルマブ)の阻害剤又はアンタゴニストは、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法(D0)による治療の開始に対して-5日目と5日目の間のいずれかの日に投与することができる。一実施形態では、阻害剤は、-2日目と10日目との間のいずれかの日に、一回以上の1日用量で投与される。一実施形態では、阻害剤は、免疫療法が開始された(D0)1週間以上後に投与される。

40

#### 【0193】

いかなる理論にも拘束されるものではないが、GM-CSF受容体(マブリリムマブなど)又はBM-CSF(レンジルマブなど)の阻害は、骨髄系の細胞又は区画からのいくつかのサイトカインの産生を中和し、ひいては神経炎症の程度を減少させ得ると仮定される。そのような状況下では、グレード1、2、3又はそれ以上の神経学的又は有害事象の発生率が低下し得る。このことは、GM-CSF抑制又は阻害のレベル、CAR-T細胞のレベル、及び血液中のサイトカインのレベルなどのいくつかのパラメータによって観察又は判定され得る。

50

## 【0194】

いくつかの実施形態では、アキシカブタゲンシロロイセル治療は、抗CD20剤による治療と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、薬剤は、リツキシマブである。いくつかの実施形態では、薬剤は、アーゼラ、ガザイバ、イブリツモマブチウキセタン、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、リツキサンハイセラ、リツキサン、ベクサル、ゼパリン、及びそれらのバイオシミラーから選択される抗体である。これらの抗体は、J. M. L. Casan, J. Wong, M. J. Northcott, and S. Opat (2018) Anti-CD20 monoclonal antibodies: reviewing a revolution, Hum Vaccin Immunother. 2018; 14(12): 2820-2841、及び、F. H. Du, E. A. Mills, Y. Mao-Draayer (2017) Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. Autoimmun Highlights. 2017; 8: 1-12. doi: 10.1007/s13317-017-0100-yに記載されており、これらは両方とも、特に本開示の範囲内の例示的な投与レジメン及びがんについて、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

## 【0195】

## 剤形及び強度

いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、注入用の細胞懸濁液として利用することができる。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の単回用量は、輸液バッグにおけるおよそ68mLの懸濁物において、体重1kg当たり約 $1 \times 10^6$  ~ 約 $2 \times 10^6$  CAR陽性生存T細胞（又は100kg以上の患者については最大 $2 \times 10^8$  CAR陽性生存T細胞）の目標用量を含む。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、アキシカブタゲンシロロイセル（YES CARTA（登録商標））である。いくつかの実施形態では、単回用量のCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法が容器内に存在する。そのような容器は、無菌であり得る。いくつかの実施形態では、容器は、輸液バッグである。いくつかの実施形態では、輸液バッグの容積は、約100mL、150mL、200mL、250mL、300mL、500mL、750mL、1,000mL、1,500mL、2,000mL、又は3,000mLである。

20

30

## 【0196】

## リスク評価緩和戦略（REMS）

CRS及び神経毒性のリスクのために、いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、リスク評価緩和戦略（REMS）の下で制限されたプログラムを通して利用することができる。REMSの典型的な構成要素は以下のとおりである。

- ・CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を調剤及び投与する医療施設は、登録されている必要があり、REMS要件を遵守する必要がある。

- ・認定された医療施設は、トシリズマブを現場で即時に利用できる必要があり、また、CRSの治療のために必要である場合、各患者につき、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を注入した後2時間以内に注入する最低2用量のトシリズマブが利用可能であることを確かめる必要がある。

40

- ・認定された医療施設は、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を処方、調剤又は投与する医療提供者がCRS及び神経毒性の管理について訓練されていることを確かめる必要がある。

## 【0197】

## サイトカイン放出症候群（CRS）

いくつかの実施形態では、医療施設は、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の注入前に2回用量のトシリズマブが利用可能であることを確かめる。いくつかの実施形態では、医療施設は、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の注入前に4回用量の

50

トシリズマブが利用可能であることを確かめる。いくつかの実施形態では、本方法は、CRSの徴候及び症状について注入後に認定医療施設で少なくとも7日間毎日患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、CRSの徴候及び症状について注入後、認定医療施設で少なくとも7～10日間毎日患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、CRSの徴候及び症状について注入後に認定医療施設で少なくとも8日間毎日患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、CRSの徴候及び症状について注入後に認定医療施設で少なくとも9日間毎日患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、CRSの徴候又は症状について患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、CRSの徴候又は症状が発生した場合にはいつでも、直ちに病院で診察を受けるように患者に勧告することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、CRSの最初の徴候における適応として、支持療法、トシリズマブ、若しくはトシリズマブ及びコルチコステロイドによる治療を開始することを含む。支持療法の例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる以下の参考文献、すなわち、Jennifer N. Brudno and James N. Kochenderfer (2016), Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management, Blood 2016 127: 3321-3330; Lara L Riegler, Gavin P Jones, and Daniel W Lee (2019) Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy, Ther Clin Risk Manag. 2019; 15: 323-335; 及び、Bradley D Hunter Caron A Jacobson (2019) CAR T-Cell Associated Neurotoxicity: Mechanisms, Clinicopathologic Correlates, and Future Directions, JNCI: Journal of the National Cancer Institute. に要約されているものなどが、当業者によって見出され得る。

#### 【0198】

##### 神経毒性

いくつかの実施形態では、本方法は、神経毒性の徴候及び症状について注入後に認定医療施設で少なくとも7日間毎日患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、CRSの徴候及び症状について注入後、認定医療施設で少なくとも7～10日間毎日患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、CRSの徴候及び症状について注入後に認定医療施設で少なくとも10日間毎日患者をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、神経毒性の徴候又は症状について注入後4週間患者をモニタリングし、迅速に治療することを含む。

#### 【0199】

##### 過敏反応

CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の注入に伴ってアレルギー反応が起こる場合がある。いくつかの実施形態では、アナフィラキシーを含む重篤な過敏反応は、ジメチルスルホキシド(DMSO)又はCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法に残留するゲンタマイシンによるものであり得る。

#### 【0200】

##### ウイルス再活性化

いくつかの実施形態では、B細胞に対する薬物で治療された患者において、場合によって劇症肝炎、肝不全及び死をもたらすB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化が起こり得る。いくつかの実施形態では、本方法は、製造のために細胞を採取する前に、臨床ガイ

ドラインに従って、HBV、HCV、及びHIVのスクリーニングを行うことを含む。

【0201】

長期の血球減少症

いくつかの実施形態では、患者は、リンパ球枯渇化学療法及びCD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の注入後、数週間にわたって血球減少症を示し得る。いくつかの実施形態では、本方法は、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の注入後に血球数をモニタリングすることを含む。

【0202】

低ガンマグロブリン血症

いくつかの実施形態では、B細胞形成不全及び低ガンマグロブリン血症が、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法による治療を受けている患者に起こり得る。いくつかの実施形態では、本方法は、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法による治療の後に免疫グロブリンレベルをモニタリングすること、並びに、感染予防措置、抗生物質予防処置、及び免疫グロブリン補充を使用して管理することを含む。

10

【0203】

いくつかの実施形態では、生ウイルスワクチンによるワクチン接種は、リンパ球枯渇化学療法の開始前の少なくとも6週間、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の治療中、また、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法による治療後に免疫が回復するまでは、推奨されない。

二次性悪性腫瘍

いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法で治療された患者は、二次性悪性腫瘍を発症し得る。いくつかの実施形態では、本方法は、二次性悪性腫瘍について生涯にわたってモニタリングすることを含む。

20

【0204】

腫瘍崩壊症候群(TLS)

CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法で治療された患者は、TLSを発症することがあり、これは重度であり得る。TLSのリスクを最小限に抑えるために、いくつかの実施形態では、本方法は、尿酸上昇又は高い腫瘍量について患者を評価すること、及びアキシカブタゲンシロロイセルを注入する前に、アロプリノール又は代替予防を投与すること、を含む。TLSの徴候及び症状をモニタリングし、標準的なガイドラインに従って事象を管理する必要がある。

30

【0205】

機械を運転及び使用する能力への影響

精神状態の変化又は発作などの神経学的事象の可能性のために、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法を受けている患者は、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法の注入後8週間は、意識又は協応が変化又は減少するリスクがある。いくつかの実施形態では、本方法は、この初期期間中に、重い機械や潜在的に危険な機械を操作することなど、車を運転すること及び危険な職業又は活動に従事することを、控えるように患者に助言することを含む。

【0206】

保管及び取扱い

いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、5%DMSO及び2.5%アルブミン(ヒト)に遺伝子改変自己T細胞を懸濁させた凍結懸濁液約68mLが入った輸液バッグで供給される。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、5%DMSO及び2.5%アルブミン(ヒト)(NDC 71287-119-01)に遺伝子改変自己T細胞を懸濁させた凍結懸濁液約68mLが入った輸液バッグで供給される。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、クライオスターCS10を含む。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、注入当たり300mgのナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、5%DM

40

50

S O及び2.5%アルブミン(ヒト)に遺伝子改変自己T細胞を懸濁した懸濁液が約50~100mL、50~90mL、50~80mL、50~70mL、60~70mL、60~75mL、又は65~75mL入った輸液バッグで供給される。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、5%DMSO及び2.5%アルブミン(ヒト)に遺伝子改変自己T細胞を懸濁した懸濁液が100mL未満、90mL未満、80mL未満、70mL未満、70mL未満、72mL未満、又は75mL未満入った輸液バッグで供給される。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、5%DMSO及び2.5%アルブミン(ヒト)に遺伝子改変自己T細胞を懸濁した懸濁液が50mL超、60mL超、65mL超、66mL超、67mL超、又は68mL超入った輸液バッグで供給される。いくつかの実施形態では、懸濁液は凍結される。

10

**【0207】**

いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法輸液バッグは、約68mLの細胞分散液が入った、追加の密閉チューブと2つの利用可能なスパイクポートを備えるエチレン-酢酸ビニル凍結保存バッグとして供給される。

**【0208】**

いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法輸液バッグは、金属カセットに個別に梱包される。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法輸液バッグは、金属カセット(NDC 71287-119-02)に個別に梱包される。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法輸液バッグは、液体窒素の気相中に保存される。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法輸液バッグは、液体窒素ドライシッパーとして供給される。

20

**【0209】**

いくつかの実施形態では、本方法は、受領時に、患者の身元を、カセット及び輸液バッグ上の患者識別子と照合するステップを含む。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、液体窒素(マイナス150以下)の気相中で凍結保存される。いくつかの実施形態では、CD19指向性遺伝子改変自己T細胞免疫療法は、使用前に解凍される。

**【0210】**

CAR-T細胞治療は、様々な有害事象に関連している場合があり、例えば、脳浮腫が、本明細書中に記載されるCD19 CAR-Tによる治療において検出される場合がある。一態様では、本出願は、CD19 CAR-T治療の後に脳浮腫から回復させる方法であって、Tリンパ球を枯渇させる免疫抑制薬、例えば、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)を投与すること、を含む、方法を提供する。一実施形態では、ATGは、2mg/kg/日でIV投与される。一実施形態では、ATGをメチルプレドニゾロン及び/又はトシリズマブと一緒に投与して、全身性サイトカインストームを減少させる。一実施形態では、ATGは、ウサギATG又はウマATGである。別の実施形態では、ATGは、1回以上の用量で投与され得る。

30

**【0211】**

以下の非限定的な例及びデータは、本開示の細胞及び治療の方法及び使用に関する様々な態様及び特徴を示す。いくつかの実施形態では、本発明の方法及び化合物の使用は、驚くべき、予想外の及びそれに反する結果及びデータを提供する。本開示の方法の有用性は、それで使用することができるいくつかの細胞又は化合物の使用によって例示されているが、当業者であれば、それらが本開示の範囲に見合っている場合、様々な他の細胞又は化合物を用いて同等の結果が得られることを理解するであろう。これらの実施例の文脈において、ASCTは、自己幹細胞移植を意味し、DLBCLは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を意味し、ECOGは、Eastern Cooperative Oncology Groupパフォーマンスステータスを意味し、IPIは、国際予後指標を意味し、PDは、進行性疾患を意味し、PMBCLは、縦隔原発B細胞リンパ腫を意味し、SPD

40

50

は、二方向積和；TFLは、形質転換型濾胞性リンパ腫を意味する。

【実施例】

【0212】

実施例1

白血球アフェレーシスは、末梢血単核球(PBMC)を回収するための処置である。この実施例では、再発性又は難治性の侵襲性B細胞非ホジキンリンパ腫を有する対象又は患者は、白血球アフェレーシスを受けて、アキシカブタゲンシロロイセルを生成するためのT細胞を得る。適格患者は、直近の治療に対して抵抗性の疾患を有しているか、自己造血幹細胞移植(HSCT)後1年以内に再発している場合がある。

【0213】

白血球アフェレーシスの後、患者は、リンパ球枯渇レジメンを受け、これは、シクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>のIV投与、及びフルダラビン30mg/m<sup>2</sup>のIV投与を含み得、これらは両方とも、2×10<sup>6</sup>CAR陽性生存T細胞/kgの用量(最大許容用量：2×10<sup>8</sup>細胞)でアキシカブタゲンシロロイセルを受ける前の、5日目、4日目、及び3日目に、IV注入によって投与される(0日目)。更に、対象は、マブリリムマブ又はレンジルマブを投与され得る。マブリリムマブは、100mg又は150mgの用量で投与され得る。マブリリムマブは、3mg/kg体重で、0日目に1回、SQ、OP/IP、又はIV投与され得る。レンジルマブは、10mg/kg(最大600mg)、20mg/kg(最大1200mg)、又は30mg/kg(最大1800mg)の用量で投与され得る。マブリリムマブ及びレンジルマブは、アキシカブタゲンシロロイセルに先立つ0日目に、アキシカブタゲンシロロイセルと同時に、又はアキシカブタゲンシロロイセルを受けた後に、投与され得る。

【0214】

神経学的評価は、0日目、1日目、そして7日間の観察期間にわたって1日おきに実施され得る。一般的な神経毒性には、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症、及び不安が含まれ得る。

【0215】

等級付けの基準は、NCI有害事象共通用語規準(CTCAE)バージョン5.0又は他のガイドラインであり得る。神経学的事象が減少したこと又は調節されたことを対象が示すかどうかについて評価するために、サイトカイン、GS-CSF、CD19 CAR-T細胞、抗腫瘍効果、及び/又はサイトカイン/ケモカイン環境のレベルを含むいくつかのパラメータを、異なる時点で、例えば、28日間、又は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10年間にわたって毎月、調べることができる。

【0216】

いかなる理論にも拘束されるものではないが、GM-CSF受容体(マブリリムマブなど)又はBM-CSF(レンジルマブなど)の阻害は、骨髄系の細胞又は区画からのいくつかのサイトカインの産生を中和し、ひいては神経炎症の程度を減少させ得ると仮定される。そのような状況下では、グレード1、2、3又はそれ以上の神経学的又は有害事象の発生率が低下し得る。このことは、GM-CSF抑制又は阻害のレベル、CAR-T細胞のレベル、及び血液中のサイトカインのレベルなどのいくつかのパラメータによって観察又は判定され得る。

【0217】

更に、PK及びPD分析は、アキシカブタゲンシロロイセルの有効性及び安全性の潜在的な予測マーカーとして、血液(抗CD19 CAR-T細胞のレベル)又は血清(サイトカイン)に対して行われ得る。サイトカイン及びケモカインには、恒常性、炎症誘発性、及び免疫調節性のサイトカインIL-2、IL-6、IL-10、IL-12p40/p70、IL-15、IL-17a、TNF-、IFN-、及びGM-CSF；CRPなどの急性期反応物質；ケモカインIL-8、MCP-1及びMIP-1並びにIP-10；及びフェリチン及びIL-2RなどのHLH関連マーカーが含まれ得る。

【0218】

10

20

30

40

50

有効性は、独立審査委員会によって判定されるとき、完全寛解（CR）率及び奏効期間（DOR）に基づいて立証される。客観的奏効率（ORR）、完全寛解率、部分寛解率、及び/又は奏効期間などのパラメータを使用して、有効性を判定又は測定することができる。ORRは、独立審査委員会又は他の同様のガイドラインによって評価されるとき、2007年の改訂された国際作業グループ基準によって判定され得る。奏効期間のパラメータには、奏効者数、DOR（月）（中央値、95%CI、範囲）、最良の奏効がCRの場合のDOR及び最良の奏効がPRの場合のDOR（月、中央値、95%CI、範囲）、並びにDORの追跡調査中央値（月）が含まれ得る。CR、完全寛解；DOR、奏効期間；NE、推定不能；PR、部分寛解。全ての奏効者の間で、DORは、最初の客観的奏効の日から、再発又は毒性による進行又は死亡の日まで測定される。患者選択パラメータのいくつかは、以下を含む。

1. 他に特定されない組織学的に確認されたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫から生じるDLBCLを含む、2選択以上の全身療法後の再発性又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫。

2. 対象は、少なくとも以下を含む十分な先行治療を受けている必要がある：

・抗CD20モノクローナル抗体（治験責任医師が腫瘍はCD20陰性であると判断した場合を除く）、及び

・アントラサイクリン含有化学療法レジメン；

3. 悪性リンパ腫のLugano奏効基準（Chesonら、2014）による少なくとも1つの測定可能な病変。

4. リンパ腫による中枢神経系関与の既知の既往歴又は疑いなし

5. ECOGパフォーマンスステータス0又は1

6. 以下によって証明される十分な骨髄機能：

・ANC 1000/uL

・血小板 75,000/uL

・絶対リンパ球数 100/uL

7. 以下によって証明される十分な腎機能、肝機能、心臓機能及び肺機能：

・クレアチンクリアランス（Cockcroft Gault） 60mL/分

・血清ALT/AST 2.5ULN

・総ビリルビン 1.5mg/dL（ジルベール症候群の対象を除く）

・心臓の駆出率が50%以上で、ECHOによって判定した際に臨床的に有意な心膜滲出の証拠がなく、臨床的に有意なECG所見がない

・臨床的に有意な胸水なし

・室内空気中のベースライン酸素飽和度 > 92%

【0219】

実施例2

この試験には、2回以上の先行治療で治療されたR/R LBCCL（DLBCL、PMBCL、TFL及び高悪性度B細胞リンパ腫を含む）を有する患者が含まれていた。最低限の先行治療には、抗CD20抗体又はアントラサイクリン含有化学療法が含まれていた。患者に白血球アフェレーシスを行い、前処置化学療法のシクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>及びフルダラビン30mg/m<sup>2</sup>を両方とも-4日目、-3日目及び-2日目に投与し、続いて0日目に2×10<sup>6</sup>抗CD19 CAR T細胞/kgを投与した。スクリーニング時又はベースライン時に疾患負荷が高い患者は、（白血球アフェレーシスと前処置化学療法との間に）ブリッジング療法を受け、これには、デキサメタゾン（20～40mg/日又は同等量を1～4日間の）と組み合わせたリツキシマブ（3週間にわたって毎週375mg/m<sup>2</sup>）、又は、リツキシマブ（375mg/m<sup>2</sup>を1日間）と組み合わせたメチルプレドニゾン（1～3日間にわたって1g/m<sup>2</sup>）若しくはペンダムスチン（2日間にわたって90mg/m<sup>2</sup>）が含まれる場合があり、ペンダムスチンとリツキシマブの両方が同日に開始された。この試験は、改訂有害事象管理（又は改訂AE管理）を適用

し、ここでは、グレード1以上のCRS（サイトカイン放出症候群）を示す患者は、トシリズマブ又はコルチコステロイドのいずれかを投与され、グレード1以上のNEを示す患者（神経学的事象）は、コルチコステロイドを投与され、グレード2以上のNEを示す患者（神経学的事象）は、トシリズマブ又はコルチコステロイドのいずれかを投与された。コルチコステロイドには、経口又はIV投与のデキサメタゾン10mgを1日1～4回、又はIV投与のメチルプレドニゾン1日1gが含まれていた。トシリズマブは予防的に投与されなかった。主要評価項目は、CRS及びNEの発生率及び重症度であった。より低い重症度（グレード1のCRS又はNEなど）においてコルチコステロイドなどの早期使用又は早期介入は、重度のCRS及びNEの管理を容易にし、奏効率に影響を及ぼすことなく、かかる発生率を潜在的に減少させ得ると仮定された。患者の67%がブリッジング療法（白血球アフェレーシスと前処置化学療法との間の療法）を受けた。全ての患者は、ベースライン陽電子放射断層撮影/コンピュータ断層撮影スキャン（PET-CT）によって実証されたブリッジング療法後の疾患の証拠を有していた。患者の86%がDLBCL（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）であり、14%がTFL（形質転換型濾胞性リンパ腫）であった。年齢の中央値は、63歳（y）（範囲、36-73）であり、67%が男性であった。81%がステージIII～IVであった。76%が第二選択以降の治療に対してR/Rであり、10%が自己幹細胞移植後に再発した。67%が3回以上の先行治療を受けていた。二方向積和SPD（範囲）による腫瘍量は1915（360～11,487）であった。グレード3以上のAEが患者の95%で観察された。最も頻度の高いグレード3以上のAEは、好中球数の減少（33%）、貧血（29%）、好中球減少症（29%）及び発熱（24%）であった。グレード1又は2のNEが患者の48%で観察され、グレード3以上のNEが患者の10%で観察された。グレード3以上のNE症状は、傾眠（10%）、錯乱状態（10%）、脳症（5%）、及び失語症（5%）であった。グレード4以上のNEは観察されなかった。グレード1のCRSが患者の33%で観察され、グレード2のCRSが患者の67%で観察された。グレード3以上のCRSを有した患者はいなかった。7.7ヶ月の追跡調査の中央値では、ORRは81%であり、CRは62%、部分奏効（PR）は19%であった。患者の5%は安定疾患（SD）を有し、14%は進行性疾患（PD）を有していた。以前の試験では、患者は同じ治療及び異なるAE管理を受け、そこでは、グレード2以上のCRSを示す患者及びグレード2以上のNEを示す患者は、トシリズマブ又はコルチコステロイドのいずれかを投与された（患者の26%がステロイドを投与され、43%がトシリズマブを投与された）。2年間の追跡調査の結果は、客観的奏効率（ORR）が83%であり、完全奏効（CR）率が58%であり、患者の11%がグレード3以上のCRSを示し、患者の32%がNEを示したことを示した。まとめると、上記結果は、コルチコステロイドの早期使用が治療の奏効に影響せず、重度のCRS及び/又はNEの発生率を低下させたことを示唆した。

#### 【0220】

##### 実施例3

この試験では、R/R B細胞ALL、>5%BM（骨髄）芽球、及びECOG 0-1を有する患者は、 $2 \times 10^6$ 、 $1 \times 10^6$ 、又は $0.5 \times 10^6$  CD19 CAR T細胞/kgを投与され、そこでは、アキシカブタゲンシロロイセルと同じCAR構築物を有する自己抗CD19 CAR T細胞を、前処置化学療法（シクロホスファミド：900mg/m<sup>2</sup>；フルダラビン：25mg/m<sup>2</sup>、-4日目、-3日目、-2日目）の後に、国際出願PCT/US2016/057983号に記載された方法によって調製した。このプロセスでは循環腫瘍細胞を除去する。

#### 【0221】

$1 \times 10^6$ 用量のコホートの患者に対して改訂有害事象管理（又は改訂AE管理）を実施し、コルチコステロイドは、グレード2以上のNE（グレード3以上の代わり）の発症時であり、トシリズマブは、活性毒性のみに使用した。主要評価項目は、用量制限毒性（DLT）率であった。先行同種異系SCT>100日及び/又は先行ブリナツモマブを有する患者を含めた。年齢の中央値は46歳（範囲、18～77）であった。30人の患者（

66%)が3回以上の先行治療を受けており、先行治療前のBM芽球の中央値は70%(範囲、0~97)であった。6人、23人、及び16人の患者は、それぞれ2、1、及び $0.5 \times 10^6$ 細胞/kgを投与された。DLT評価可能な患者にはDLTはなかった。最も一般的なグレード3以上のAEは、低血圧症(38%)、発熱(38%)及び血小板減少症(31%)であった。41人の患者のうち、68%がCR/CRiを有し、73%が検出不能なMRDを有していた。 $1 \times 10^6$ 細胞/kgで治療された19人の患者のうち、16人(84%)がCR/CRi(不完全な血液学的回復を伴うCR)を有し、無事象生存期間の中央値は15ヶ月であった。 $1 \times 10^6$ 細胞/kg及び改訂AE管理で治療した9人の患者では、2人(22%)がグレード3のCRSを有し、1人(11%)がグレード3のNEを有していた。グレード4以上のCRS又はNEは、改訂AE管理で観察されなかった。また、これらの患者は、NEの期間中央値の減少、グレード3/4のNE、グレード3以上のTEAE(治療時緊急有害事象)、CD19 CAR T細胞投与関連TEAE、及びCRSの割合の減少を示した。

10

【0222】

$1 \times 10^6$  CD19 CAR-T細胞/kgで治療した患者において；CR又はCRiを有していた84%がMRD陰性であった。ORRは、抵抗性サブグループ及び以前の移植を含む主な共変量にわたって一貫していた。神経毒性のための早期ステロイド介入及びCRSの状況でのみのトシリズムブの使用を求めた改訂AE管理ガイドラインは、CRS及びNEの発生率及び重症度を低下させ、NEの期間を短縮した。

20

【表3】

表3: 治療により発生したCRS及びNE特異的症状の発生率

事象、 %	$2 \times 10^6$ (n=6)		$1 \times 10^6$ (n=23)		$0.5 \times 10^6$ (n=16)		全体 (n=45)	
	任意	グレード≥3	任意	グレード≥3	任意	グレード≥3	任意	グレード≥3
任意のCRS <sup>a, b</sup>	100	50	100	26	81	25	93	29
発熱	100	50	87	39	64	51	80	38
低血圧	67	50	74	39	50	19	64	33
洞性頻拍	33	0	43	4	13	0	31	2
悪寒	17	0	39	0	13	0	27	0
任意のNE <sup>b</sup>	85	50	87	43	63	25	78	38
脳症	67	33	48	26	13	13	38	22
錯乱状態	33	17	39	4	31	13	38	22
振戦	17	0	35	0	25	0	29	0

30

<sup>a</sup>CRSを、Lee DWら. Blood. 2014; 124: 188-195. によって提案された修正された等級付けシステムに従って等級付けした。<sup>b</sup>CRS及びNEの個々の症状を、米国国立がん研究所(National Cancer Institute)の有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events)、v4. 03に従って等級付けした。CRS、サイトカイン放出症候群；NE、神経学的事象。

40

【0223】

実施例4

この試験では、R/R LBCL(DLBCL、PMBCL、TFL及び高悪性度B細胞リンパ腫を含む)を有する患者を、他の治療薬と組み合わせたアキシカブタゲンシロロイセルの安全性及び有効性を評価する非盲検試験に登録する。コホート1：患者は、-5日目にリツキシマブ(RITUXAN(登録商標)) $375 \text{ mg/m}^2$ (静脈内)を投与さ

50

れ、- 5日目、- 4日目、及び- 3日目にフルダラビン $30\text{ mg/m}^2$ 及びシクロホスファミド $500\text{ mg/m}^2$ を用いた前処置化学療法を受ける。患者は、0日目に $2 \times 10^6$ 抗CD19 CAR T細胞/kgの目標用量でアキシカブタゲンシロロイセルを投与される。患者はまた、CAR T細胞注入後、28日間隔で5回の追加用量のリツキシマブを投与される。コホート2：患者は、レナリドミド $10\text{ mg}$ （REVLIMID（登録商標））を白血球アフェレーシスの7日後から開始し、アキシカブタゲンシロロイセル注入後3日目まで継続して毎日投与される。フルダラビン $30\text{ mg/m}^2$ 及びシクロホスファミド $500\text{ mg/m}^2$ による前処置化学療法を、- 5日目、- 4日目及び- 3日目に投与する。患者は、0日目に $2 \times 10^6$ 抗CD19 CAR T細胞/kgの目標用量でアキシカブタゲンシロロイセルを投与される。患者はまた、CAR T細胞の注入後、28日間隔（治療時21日/28日）で更に5サイクル、レナリドミド $20\text{ mg}$ を投与される。両方のコホートにおいて、一部の患者は、施設のガイドラインに従ってメスナ（Mesnex）投与を受け、添付文書に従って投与され得る。

10

#### 【0224】

主要な転帰尺度は、完全奏効（CR）率である。CR率は、Lugano分類によるCRの発生率として定義される。副次的な転帰尺度には、有害事象を経た参加者の百分率が含まれるが、これに限定されない；臨床的に有意な安全性検査値の変化を経た参加者の百分率；客観的奏効率（ORR、Lugano分類によるCR又は部分奏効（PR）のいずれかの発生率）；奏効期間（DOR、客観的奏効を経た参加者について、Lugano分類による疾患進行に対する最初の客観的奏効からの時間）；無増悪生存期間（PFS、注入日からLugano分類による疾患進行の日までの時間）；全生存期間（OS、注入から死亡日までの時間）；血液中のアキシカブタゲンシロロイセルのレベル。

20

#### 【0225】

患者選択パラメータのいくつかは、以下を含む：組織学的に証明された大細胞型B細胞リンパ腫（他に特定されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫から生じるDLBCL、及び高悪性度B細胞リンパ腫を含む）；化学療法抵抗性疾患（第一選択治療に対する無奏効（原発性難治性疾患）を含み、第一選択治療である化学療法に忍容性でない個体が除外される；第一選択治療に対する最良奏効としての進行性疾患（PD）、少なくとも4サイクルの第一選択治療（例えば、4サイクルのRCHOP）の後の最良奏効としての安定状態（SD）でSD持続期間が治療の最後の投与から6ヶ月以内である）、第二選択以降の治療に対する無奏効（直近の治療レジメンに対する最良奏効としてPDを含み、少なくとも2サイクルの最終選択治療後の最良奏効としてSDを含み、SD持続期間は治療の最終投与から6ヶ月以内である）；自家幹細胞移植（ASCT）後の抵抗性（ASCT後12ヶ月以内の疾患の進行又は再発を含む（再発した個体における生検により確定診断された再発、サルベージ療法がASCT後に行われた場合、個体は最終選択治療に奏効がなかったか、又はその後再発した）；Lugano分類による少なくとも1つの測定可能な病変（以前に放射線治療を受けた病変は、放射線治療が終了した後に進行が立証された場合にのみ測定可能とみなされる）；個体は、最低限の抗CD20 mAb及び/又はアントラサイクリン含有化学療法レジメンなどの十分な先行治療を受けている必要がある；リンパ腫の中樞神経系（CNS）への浸潤、又は検出可能な脳脊髄液悪性細胞若しくは脳転移の証拠、疑い、既往歴がないこと；個体が白血球アフェレーシスを予定している時点で、任意の先行する全身療法から、少なくとも2週間又は5半減期のいずれか短い方を経過している必要がある；先行治療による毒性は安定している必要があり、グレード1以下に回復している必要がある（臨床的に有意でない毒性、例えば、脱毛症を除く）；Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス0又は1；絶対好中球数（ANC） $1500/\mu\text{L}$ 。スクリーニングの7日目の成長因子が、ANC適格基準を満たすことができない；血小板数 $100,000/\mu\text{L}$ 。スクリーニングの7日目の輸血が、血小板適格基準を満たすことができない；絶対リンパ球数 $100/\mu\text{L}$ ；十分な腎機能、肝機能、肺機能及び心機能を、クレアチンクリアランス（C

30

40

50

ockcroft Gaultによって推定)が60 mL/分以上、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が2.5正常上限 (ULN) 以下、総ビリルビンが1.5 mg/dL 以下 (ジルベール症候群を有する個体を除く)、心臓駆出率が50%以上、及び心膜液貯留の証拠なし、臨床的に有意な胸水なし、酸素飽和度のベースラインが室内空気92%を超える、として規定する; 個体は、REVLIMID REMS (登録商標) の要件を遵守可能である必要がある。

【0226】

患者排除基準のいくつかは、以下を含む: 既知のCD19陰性又はCD20陰性腫瘍; 慢性リンパ性白血病 (CLL) のリヒター形質転換の既往歴; 先行するレナリドミド又は他の免疫調節性イミド薬物 (IMiD) 治療; 先行するCAR療法又は他の遺伝子改変T細胞療法; リツキシマブに対する過敏症; アミノグリコシドに起因する重度の即時型過敏反応の既往歴; 制御されていないか若しくは管理のためにIV抗菌剤を必要とする、真菌、細菌、ウイルス、又は他の感染症、単純尿路感染 (UTI) 及び合併症のない細菌性咽頭炎の存在又は疑いは、積極的な治療に回答する場合、主催者の医療モニターと相談した後に許される; ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染又は急性若しくは慢性B型肝炎又はC型肝炎感染の既往歴。肝炎感染の既往歴を有する個体は、最新のInfectious Diseases Society of America (IDSA) ガイドライン又は該当国のガイドラインによる標準的な血清学的及び遺伝学的検査によって判定される形で、その感染症を治している必要がある; 非黒色腫皮膚がん *in situ* (例えば、子宮頸部、膀胱、乳房) 又は低悪性度 (グリーンソン 6) の前立腺がん以外の悪性腫瘍の既往歴、又は治療計画のないサーベイランス (3年以上無病息災の場合を除く); 予定していた登録の6週間以内の自己SCT; 先行同種幹細胞移植 (SCT) を含む先行臓器移植; 先行するCD19標的化療法; 治験責任医師の判断では、個体は、全てのプロトコルで要求された治験参加又は処置を完了しそがない。

【0227】

実施例5

CD19 CAR-Tにおいて使用される抗CD19 CAR-T細胞産生物は、白血球アフェレーシスの産生物から白血球を得ることによって製造され、CD4+/CD8+T細胞を選択することによって濃縮され、抗CD3抗体及び抗CD28抗体との培養によって活性化され、抗CD19 CAR遺伝子を含むレトロウイルスベクターで形質導入された。

【0228】

この試験では、ステージIVの再発性/難治性多形性マントル細胞リンパ腫 (MCL) (イブルチニブ抵抗性) を有する対象の治療について説明した。対象は、以前に、維持リツキシマブ (進行) を用いたリツキシマブ+ベンダムスチン (部分寛解) で治療され、その後、3用量の維持リツキシマブを用いた2サイクルのリツキシマブ+ベンダムスチン (混合応答)、約17サイクルのアカラブルチニブ (完全奏効、その後進行)、及び1サイクルのイブルチニブ (進行) で治療され、白血球アフェレーシスの3週間前に終了した。神経疾患の既往歴はなかった。CD19 CAR-T注入の前に、患者は、ECOGパフォーマンスステータススコア0、非腫瘍性疾患、及び80%~90%のKi-67増殖指数を有していた。白血球アフェレーシスの後、患者は前処置化学療法を受け、続いてCD19 CAR-Tの注入を受けた。注入前に、予防的レベチラセタムを開始し、発熱又は感染の徴候はなかった。

【0229】

CD19 CAR-T注入の24時間後、グレード1のCRSが観察され、トシリズマブ (8 mg/kg 静脈内 (IV)) で治療した。バンコマイシン及びアズトレオナム (それぞれ1 gm IV、1日2回) を投与したところ、グレード2の脳症が観察された。3日目までに、対象は白血球数3.7 K/uL (正常な絶対好中球数) の白血球減少症を有していた。4日目に、シルツキシマブ (11 mg/kg IV) を使用してグレード2のC

10

20

30

40

50

R Sを治療した。1日2回IVでメチルプレドニゾロン500mgを開始した。いくらかの臨床的改善が観察されたが、対象の状態が悪化し、2回目の用量のトシリズマブを投与した。グレード4の脳症が観察された。6時間毎のマニトール20% (0.25mg/kg)をステロイドと共に開始し、脳浮腫管理ガイドラインに従った。5日目までに、グレード3の高トランスアミナーゼ血症が観察された。脳脊髄液(CSF)は透明であり、開口圧力は20cmH<sub>2</sub>Oに上昇し、CSFタンパク質(600mg/dL)及びグルコース(106mg/dL)が上昇し、細胞診では、白血球(24細胞/μL)の増加と、組織球及び好中球(78%)が混合した異型及び活性化リンパ球(主にT細胞)が示された。神経学的症状の悪化のため、髄腔内ヒドロコルチゾン及びara-Cを投与した。6日目に、EEGは双半球大脳皮質機能障害を示し、MRIは脳浮腫及び脳溝高信号域を示した。神経外科手術では、脳浮腫を治療するために外部脳室ドレインを配置した。感染のリスクを軽減するために、予防的アシクロビルを開始した。

10

## 【0230】

ATG(IVで2mg/kg/日)を、増加したメチルプレドニゾロン(1gを1日2回)及び3回目の用量のトシリズマブと共に投与して、全身性サイトカインストームを抑制した。7日目に、MRIは安定した変化を示し、2回目の用量のATGを投与した。高トランスアミナーゼ血症の改善が認められた。8日目に3回目の用量のATGを投与し、その後、高トランスアミナーゼ血症が消散した。次の11日間にわたって、臨床的改善に伴って漸減用量のメチルプレドニゾロンを投与した。脳室ドレインを14日目に除去し、脳症が消散した。20日目のMRIは、持続はしているが有意に改善された脳室周囲白質T2の高信号域及び背側脳幹/視床における異常信号の消散を示した。患者は、漸減用量の経口ステロイドを用いてリハビリテーション施設に退院した。CD19 CAR-Tの2ヶ月後、脳MRI所見は完全に消散した。患者は試験を継続し、24ヶ月の追跡調査後において、患者は、持続的な神経学的障害又は認知障害を伴わずに完全寛解にある。

20

## 【0231】

活性化CAR T細胞によって産生される恒常性サイトカインであるIL-2は、3日目に血清中で16.7pg/mLと測定され、CAR T細胞の増殖に関連している可能性がある。より広いコホートにおけるこの同じ時点での中央値は、4.7pg/mL(IQR、2.2~10.0)であり、3.6倍の増加を示した。ATG後(7日目)、IL-2は抑制され(使用したアッセイでの検出限界未満)、抗CD19 CAR T細胞活性に対するATGの潜在的影響を示した。CD19 CAR-T後の更なる血清バイオマーカー分析は、制御されたCAR T細胞及び骨髄関連活性の増加を示した。より広い集団と比較して、3日目(CD19 CAR-T後)と7日目(ATG後)との間で、血清インターフェロン(IFN)- $\gamma$ の低下が観察された。Th1サイトカインであり、CAR-T細胞活性の特徴である血清IFN- $\gamma$ は、3日目に584.4pg/mLであり、ATG投与後7日目に7.5pg/mL(検出下限)に減少した。対照的に、より広範なコホートにおけるIFN- $\gamma$ の中央値は、3日目に97.8pg/mL(IQR、24.4~262.4)、7日目に187.7pg/mL(IQR、20~1243.6)であった。

30

## 【0232】

CD19指向性CAR T細胞毒性に関連する骨髄関連活性のマーカーである単球走化性タンパク質(MCP-1; CCL2)は、3日目に1500pg/mL(定量限界を超える)であり(コホート中央値、712.3pg/mL[IQR、517.6~1142.4])、寄与する因子として、注入後の骨髄活性が過剰である可能性を示した。7日目に、血清MCP-1は96.9pg/mLに減少し(コホート中央値、463.8[IQR、271.4~954.1])、骨髄関連炎症の抑制におけるATGの影響が更に実証された。

40

## 【0233】

8日目に採取したCSF中のサイトカインの分析は、7日目に血清中で測定したものと比較して、IFN- $\gamma$ 誘導性タンパク質10(CXCL10)及びMCP-1のレベルの上昇

50

を示し、並びに、細胞間接着分子1、IL-1受容体アンタゴニスト、及びIL-2受容体アルファの上昇を示した(表S1)。CSF中のこれらのサイトカインのレベルの上昇は、中枢神経系(CNS)へのCAR-T細胞及び骨髄輸送と一致しており、NEに寄与している可能性がある。

対象は、神経学的欠損なしに完全な回復を経て、深く永続的な奏功を達成した。脳浮腫の改善がATGの投与後に観察され、これは改善された高トランスアミナーゼ血症と関連した。薬物動態学的及び薬力学的結果は、ATGが、シルツキシマブ又はトシリズマブによるコルチコステロイド、IL-6若しくはIL-6受容体の遮断及び脳室開窓術を含む他の手段と共に、脳浮腫の消散に寄与することができたことを示した。この結果は、NE及びCRSSの有害事象管理ガイドラインの改訂につながり得る。

10

#### 【0234】

##### 実施例6

難治性LBCLの患者におけるアキシカブタゲンシロロイセルの試験のコホート1+2(C1+2)では、グレード3以上のサイトカイン放出症候群(CRS)及び神経学的事象(NE)が、それぞれ、患者の11%及び32%で発生した。患者は、-5日目、-4日目、及び-3日目に、フルダラビン30mg/m<sup>2</sup>及びシクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>、並びに、0日目に、アキシカブタゲンシロロイセルを、2×10<sup>6</sup>抗CD19 CAR-T細胞/kgの目標用量で用いた、前処置化学療法を受けた。C1+2では、客観的奏効率(ORR)が83%であり、完全奏効(CR)率が58%であった。CRS及びNEの割合に対する早期ステロイド使用の効果を評価するために、非無作為化安全性拡大コホートを追加した(コホート4[C4])。初期の結果は、ステロイドの早期使用が、奏効率又はCAR-T細胞増殖に影響を及ぼすことなく、重度のCRS及びNEの発生率を低下させるのに役立ち得ることを示唆した。

20

#### 【0235】

適格患者は、白血球アフェレーシスされ、任意選択的に、ブリッジング化学療法(C1+2では許容されない)を受けていてもよく、2×10<sup>6</sup>抗CD19 CAR-T細胞/kgの目標用量でのアキシカブタゲンシロロイセル注入の前に前処置化学療法(フルダラビン及びシクロホスファミド)を受けた。C4の患者は、3日間の支持療法後に改善が認められなかったグレード1のNE及びグレード1のCRSから始まる早期のステロイド介入を受けた。主要評価項目は、CRS及びNEの発生率及び重症度であった。更なる評価項目は、血液中のCAR-T細胞及び炎症マーカーのレベルを含む、有効性転帰及びバイオマーカー分析であった。C1+2及び4におけるORR及びCAR-T細胞レベルを腫瘍量の四分位数にわたって比較し、その値をC1+2によって決定した。

30

#### 【0236】

41人の患者が治療を受け、追跡調査の中央値は8.7ヶ月(範囲、2.9~13.9mo)であった。一次分析トリガー後の投与の遅延のために、1名の患者のみが6ヶ月以上の追跡調査に至らなかった。治療前にブリッジング療法を受けた患者(68%)は全てブリッジング後の疾患の痕跡を有しており、新しいベースラインPET/CTスキャンによって実証された。疾患の種類は様々であり、DLBCL(63%)、TFL(24%)、PMBCL(5%)、HGBCL(7%)を含んでいた。全患者のほぼ半数(49%)がECOG1を有し、70%が疾患ステージIII/IVを有し、68%が第二選択以降の治療に抵抗性であり、12%が第二選択以降の治療に再発性であり、63%が第三選択以降の治療歴を有し、20%がASCT後に再発した。全体として、C4に登録した患者は、C1+2と比較して、二方向積和(SPΔ; C4: 2100mm<sup>2</sup>; C1+2: 3723mm<sup>2</sup>)による腫瘍量の中央値が低く、Tx前の血清LDHレベルも低かった。

40

#### 【0237】

C1+2と比較して、C4の患者のより多くが、ステロイド及びトシリズマブを投与された(73%及び76%対27%及び43%)。早期のステロイド使用は、重度のCRS又はNEを有する患者の百分率に影響を及ぼすとみられ、C4では、C1+2で以前に観察されたよりも、グレード3以上のCRS(2%)及びNE(17%)を経た患者は少な

50

った。C4のORRは73%であり、CR率は51%であった。C1+2の一次解析(同様に6ヶ月以上の追跡調査)での44%の奏効持続率と比較して、患者の54%は6ヶ月以上の追跡調査で持続的な奏効を維持した。C4の患者は概してC1+2の患者よりもSPDが低かったが、腫瘍量によって評価した場合、奏効はコホート間で同等であった。DOR中央値は8.9ヶ月であり、コホート1+2の一次分析で観察されたものと一致した(8.1ヶ月; Locke, AACR 2017)。PFSの中央値は11.7ヶ月であり、OSの中央値には達しなかった。CAR T細胞の増殖は、C1+2と4との間で同等、すなわち、C1+2のCARピークレベルが42細胞/μL血液であるのに対してC4のCARピークレベル59細胞/μLであり、C1+2は、C4の512細胞/μLに対して、462細胞/μL×日数のCAR AUC中央値を有していた。腫瘍量によって調整した場合、CAR T細胞の増殖もコホート間で同等であった。注目すべきことに、C4対1+2では、フェリチン(Tx前後)及びIL-2(Tx後)を含む、重度のNEに関連する重要なバイオマーカーのレベルが低いとみられた。早期のステロイド使用は、8.7ヶ月の追跡調査の中央値において、有効性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすことなく、C4におけるCAR T細胞治療関連CRS及びNEの割合を、C1+2と比較して減少させるとみられる。

10

#### 【0238】

##### 実施例7

以前の試験では、アキシカブタゲンシロロイセル治療の追跡調査の中央値は27.1ヶ月であり、全奏効率は83%であり、治療された患者の39%が持続的な奏効を示した。細胞療法の前と再発時に得られた腫瘍生検を分析した。

20

#### 【0239】

上記の同じ試験のコホート1及び2の患者からの腫瘍組織試料を、多重免疫組織化学(IHC)によってB細胞系統マーカー(CD19、CD20、PAX5、CD79a及びCD22)のタンパク質発現について分析し、その後、代表的なケースの多重免疫蛍光(IF)染色及び共焦点顕微鏡検査を行った。治療前の組織試料は96人の患者から入手可能であり、21人が再発後に入手可能であった。対になった治療前及び再発後の試料は、16人の患者について利用可能であった。CD19及びCD20のHスコアは、抗原発現の割合及び強度に基づいて導出した。0~5のスコアを陰性とみなし、6~300のスコアを陽性とみなした。CD19スプライスバリエーションをRNAシーケンシングによって評価した。

30

#### 【0240】

利用可能な再発後試料を有する全ての患者の中で、7/21(33%)がCD19発現の喪失を示した。16対の治療前試料及び治療後試料の分析では、アキシカブタゲンシロロイセル後に再発した4人の患者(25%)においてCD19発現の喪失を示した。再発後の19個の腫瘍試料は、他のB細胞系統マーカーについて評価可能であり、CD19発現が喪失又は実質的に減少した試料を含め、CD20、CD22及びCD79a並びにB細胞系統転写因子PAX5の保存を示した。多重IFは、CD19及びCD20が細胞膜上で発現されたことを示し、分析は、所与の生検内にこれら2つの抗原の異なる相対発現レベルを有する悪性細胞が存在することを明らかにした。96個の治療前腫瘍試料のうち、IHC分析は、全ての患者が以前はリツキシマブに基づくレジメンを受けた後に再発したにもかかわらず、CD19と共にほぼ全ての試料でCD20が発現されたことを示した。細胞治療前に得られたこれらの腫瘍生検におけるCD19及びCD20の発現レベルは、互いに相関しなかった。

40

#### 【0241】

RNAシーケンシングは、B細胞急性リンパ芽球性白血病で以前に説明したものと同様に、ベータライン及び/又は再発時にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫腫瘍においてエクソン2及び/又はエクソン5/6の喪失を伴うCD19の選択的スプライシングを示した。更に、いくつかの新規なスプライスジャンクションが識別されている。Hスコア及びCD19スプライス形態と、奏功及び無増悪生存を含む臨床転帰との間の相関を分析した。ア

50

キシカブタゲンシロロイセル後に再発した患者のこのコホートでは、治療前と比較して、IHCによればCD19発現が低下していることが一般的であり、これは選択的スプライシング及び標的エピトープを欠く変異体の選択に関連している可能性がある。更に、データは、代替B細胞系統抗原の発現が保存されたことを示した。CD20細胞表面発現は、先行するリツキシマブに基づく治療にもかかわらず、ほとんどの腫瘍において増加した。

【0242】

#### 実施例 8

これは、アキシカブタゲンシロロイセルの承認後の評価を行い、確立された細胞療法登録を通じて患者を15年間追跡するための試験である。

全体の年齢の中央値は61歳であり、101人(34%)の患者は65歳以上であり、197人(67%)の患者は男性であった。ベースラインの臨床的特徴には、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 性能スコア0~1(77%)、形質転換リンパ腫(27%)、ダブルヒットリンパ腫(36%)、以前の自己移植(34%)及び治療前の化学療法抵抗性疾患(66%)が含まれた。診断から注入までの時間の中央値は18ヶ月(範囲2~274ヶ月)であった。全奏効率(ORR)は70%であった(完全奏効[CR]52%及び部分奏効[PR]18%)。65歳以上の患者は、65歳未満の患者と概ね同等であり、CR率はわずかに良好であったが(62%対46%、 $p = 0.03$ )、全奏効率は同様であった(CR+PR、75%対67%、 $p = 0.26$ )。任意のグレードのサイトカイン放出症候群(CRS)が患者の83%で報告された。グレード3以上のCRSの発生率は、Leeら2014によると11%であり、米国移植細胞療法学会(ASCTCT)コンセンサスグレーディングによると14%であった。任意のグレードのCRSまでの時間の中央値は3日であり(範囲、1~17日)、CRS症例の94%は7日の持続期間の中央値で消散した(範囲、1~121日)。CRS患者のうち、トシリズマブ、コルチコステロイド及びシルツキシマブは、それぞれ、症例の70%、26%及び1%で使用された。アキシカブタゲンシロロイセル注入後に発生した任意のグレードの神経学的有害事象(AE)が181人(61%)の患者で報告された。1人の患者が脳浮腫により死亡したと報告された。任意のグレードの神経学的AEの発症までの時間の中央値は6日(範囲、1~82日)であり、データ提出時まで88%が消散し、期間の中央値は8日(範囲、1~105日間)であった。治療のために56%の患者にコルチコステロイドを使用した。65歳以上の患者は、65歳未満の患者と比較して、同等のCRS(85%対82%、 $p = 0.62$ )、グレード3以上のCRS(13%対9%、 $p = 0.62$ )、及び神経学的AE(68%対58%、 $p = 0.13$ )を有していた。アキシカブタゲンシロロイセルの投与後30日以内に回復することができないことによって定義される長期の血球減少症(血小板減少症及び好中球減少症)が患者の7%で発生した。予備的データは、6人の患者(2%)において、後続の新生物、すなわち、骨髄異形成( $n = 3$ )、肺がん( $n = 1$ )、神経内分泌腫瘍( $n = 1$ )及び皮膚扁平上皮がん( $n = 1$ )が報告されたことを明らかにしている。

【0243】

#### 実施例 9

これは、難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBC)、縦隔原発B細胞リンパ腫(PMBCL)、又は形質転換型濾胞性リンパ腫(TFL)を有する成人における単一アームの第1/2相試験であった。難治性疾患は、最後の化学療法に対する奏功がないこと、又は自己幹細胞療法(ASCT)後12ヶ月以内の再発として定義された。患者はまた、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のパフォーマンスステータスが0又は1であること、及び抗CD20モノクローナル抗体及びアントラサイクリン含有レジメンの両方による先行治療を受けていることも必要とされた。シクロホスファミド( $500 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ )及びフルダラビン( $30 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ )の3日間の前処置レジメンの後、患者は、1用量のアキシカブタゲンシロロイセル(axicel)( $2 \times 10^6 \text{ CAR T細胞} / \text{kg}$ )を投与された。患者をアキシカブタゲンシロロイセル注入から最低24ヶ月間追跡した(追跡中央値は27.1ヶ月

であった)。安全性評価には、第1相及び第2相に登録された全ての治療された患者が含まれた(65歳以上、 $n = 27$ ; 65歳未満、 $n = 81$ )。有効性評価には、第2相のみで治療された患者が含まれた(65歳以上、 $n = 24$ ; 65歳未満、 $n = 77$ )。

【0244】

ベースライン特性は、いくつかの例外を除いて、65歳以上の患者と65歳未満の患者との間でほぼ同様であった(表4)。最も注目すべきは、65歳以上の患者が、65歳未満の年齢群よりも、国際予後指数(IPI)スコア3~4を有している割合が数値的に多かったことであり、これは、60歳超がIPIスコアリングの構成要素であることに起因する(Shipp MA, H.ら、A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 987-994)。65歳以上の患者はASCTが検討される可能性が低いため、65歳未満の患者のより大きな割合がASCTを受けていた。インビボでのCAR T細胞の増殖は、65歳以上の患者及び65歳未満の患者について類似していた(ピーク増殖の中央値はそれぞれ、43.0及び35.3 CAR T細胞/血液1 $\mu$ L;  $P = 0.769$ ; 0日目から28日目までの曲線下面積の中央値はそれぞれ、562.0及び448.4 CAR T細胞/ $\mu$ L;  $P = 0.983$ )。

10

20

30

40

50

## 【表 4】

表4患者の特性、有効性、及び安全性

特性	65歳以上(n=27)	65歳未満(n=81)
年齢中央値(範囲)、歳	69(65~76)	55(23~64)
男性、n(%)	22(81)	51(63)
ECOGパフォーマンスステータス 1、n(%)	16(59)	46(57)
疾患ステージIII/IV、n(%)	22(81)	68(84)
IPIスコア3~4、n(%)	19(70)	29(36)
3回以上の先行治療、n(%)	18(67)	58(72)
SPDによる腫瘍量中央値(範囲)、mm <sup>2</sup>	3790 (600~16764)	3574 (171~23297)
疾患の種類、n(%)		
DLBCL	20(74)	64(79)
PMBCL	0	8(10)
TFL	7(26)	9(11)
先行ASCT、n(%)	5(19)	24(30)
登録前の難治性サブグループ、n(%)		
原発性難治性	1(4)	2(2)
第二選択以降の治療に対する抵抗性	21(78)	59(73)
ASCT後の再発	5(19)	20(25)
グレード3以上のAE*		
3以上の任意のグレードのAE、n(%)	27(100)	79(98)
好中球減少症 <sup>†</sup>	20(74)	66(81)
貧血	13(48)	36(44)
血小板減少症 <sup>‡</sup>	12(44)	31(38)
白血球数の減少	9(33)	22(27)
脳症	8(30)	17(21)
リンパ球数減少	8(30)	14(17)
グレード3以上の感染症		
感染症、n(%)	5(19)	25(31)
グレード3以上のCRS <sup>§</sup>		
3以上の任意のグレードのCRS、n(%)	2(7)	10(12)
発熱	3(12)	9(12)
低血圧	2(8)	8(11)
低酸素症	3(12)	6(7)
グレード3以上のNE <sup>§</sup>		
3以上の任意のグレードのNE、n(%)	12(44)	23(28)
脳症	8(30)	17(21)
錯乱状態	2(7)	8(10)
失語症	0	8(10)
激越	3(11)	2(2)
せん妄	3(11)	0

10

20

30

40

## 【0245】

AE、有害事象；CRS、サイトカイン放出症候群；SPD、二方向積和；\*いずれかの年齢群の25%以上で発生した最も一般的なグレード3以上のAEが示されている。†好中球減少症には、好中球減少症、発熱性好中球減少症及び好中球数減少という用語が含まれる。‡血小板減少症には、血小板減少症及び血小板数減少という用語が含まれる。§示される症状は、いずれかの年齢群の患者の10%以上で発生した症状である。||データカットオフ時の応答における患者。有効性転帰を分析した。この分析では、合計24人の65歳以上の患者及び77人の65歳未満の患者がいた。治験責任医師が評価した客観的奏効率(ORR)は同程度であった(それぞれ92%対81%)。65歳以上の患者は、

50

65歳未満の患者よりも、最良奏功としての完全奏効（CR）（それぞれ75%対53%）及びデータカットオフでの持続的奏効（それぞれ42%対38%）を有している割合が数値的に多かった。部分奏効（PR）についての分布は、それぞれ17%対27%であり、24ヶ月全生存率は、それぞれ54%対49%であった。

【0246】

65歳以上対65歳未満の患者間で組織学的サブタイプによって奏効率を評価した場合、同様の傾向が観察された。客観的奏効率は、全てのLBCLについて、それぞれ92%対81%であった。DLBCLについて、それぞれ88%対82%であり、TFL患者ではそれぞれ100%対78%であった。完全奏効率は、全LBCLについて、それぞれ75%対53%、DLBCLについて、それぞれ65%対50%、TFL患者については、それぞれ100%対56%、65歳未満のPMBC患者については、75%であった。

10

【0247】

奏効期間の中央値は、65歳以上対65歳未満で、それぞれ12.0ヶ月対8.1ヶ月であった。無増悪生存期間（95%CI）の中央値は、それぞれ13.2ヶ月対5.6ヶ月であった。両年齢群の患者の約50%が治療の24ヶ月後に生存していた（それぞれ54%対49%）。この試験（ZUMA-1）における有効性転帰は、化学療法に抵抗性であった又はASCTの12ヶ月以内に再発した636人のDLBCL患者のプールされた遡及的分析である2017SCHOLAR-1試験で報告されたものに比肩するものであった。（Crump Mら、Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16): 1800-1808）。65歳以上及び65歳未満の患者について、CAR-T細胞以前の時期に利用可能な治療は、それぞれわずか19%及び27%のORR、並びにそれぞれ19%及び20%の2年生存率しかもたらさなかった。

20

【0248】

有害事象（AE）を表4に要約する。最も一般的なグレード3以上のAEは血球減少症であり、これは65歳以上と65歳未満の治療された患者で同様の割合で発生した。治療後93日目又はその後存在する最も一般的なグレード3以上の血球減少症は好中球減少症であり、これはそれぞれ65歳以上及び65歳未満の患者の15%及び10%で報告された。グレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）の割合は、それぞれ7%対12%であった。グレード3以上の神経学的事象は、それぞれ44%対28%で観察された。65歳以上の患者では、グレード3以上のせん妄及び脳症などのいくつかの神経学的事象関連症状が、65歳未満の患者よりも数値的に高い割合で観察され、これは加齢に相応している可能性がある。グレード3以上の感染症は、それぞれ19%対31%で報告された。それぞれ合計26%対32%が治験責任医師の裁量で静脈内免疫グロブリン療法を受けた。以前に報告されたように、グレード5のAEが合計4人の患者（各年齢群の4%）で観察された。Locke FLら、Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 31-42; Neelapu SSら、Axicabtagene ciloleucel CAR-T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2531-2544; Locke FLら、Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther*. 2017; 25(1): 285-295。

30

40

【0249】

これらの安全性の所見は、65歳以上及び65歳未満の患者においてグレード3以上のC

50

RSの同等の割合を報告した、チサゲンレクルユーセル及びアキシカブタゲンシロロイセルの臨床試験に登録された大細胞型B細胞リンパ腫を有する214人の患者のプール分析の結果と一致する。Sharma Pら、A U . S . Food and Drug Administration age based pooled analysis of cytokine release syndrome and neurotoxicity in subjects with relapsed/refractory lymphoma treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy . Blood . 2018 . 132 ( Suppl 1 ) : 4201 - 4201 . ZUMA - 1のこの分析と比較して、標準治療設定にてアキシカブタゲンシロロイセルで治療された300人の患者のサブグループ分析は、65歳以上の患者と65歳未満の患者において、同等のORR及びCRSの割合を示したが、完全奏効率及び全ての悪性度の神経学的事象の割合はやや高かった。(Sano D.ら、Safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in older patients : Result from US Lymphoma CAR-T Consortium . Hematological Oncology . 2019 ; 37 ( S2 ) : 304 - 305 )。

10

**【0250】**

ZUMA - 1の2年間の追跡調査のこのサブグループ分析では、年齢にかかわらず、アキシカブタゲンシロロイセルは、管理可能な安全性プロファイルで高い割合の永続的奏効を誘導した。有効性、薬物動態学的プロファイル、又は安全性に年齢に関連する差は観察されず、年齢のみではアキシカブタゲンシロロイセルの使用を制限することができないことを示唆した。全体として、アキシカブタゲンシロロイセルは、治療選択肢が限られている集団である、難治性大細胞型B細胞リンパ腫を有する高齢患者に対して実質的な臨床的効果を示した。(Nastoupil LJら、Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory large B-Cell Lymphoma : Real World Experience . Blood . 2018 : 132 ( Suppl 1 ) : abstract 91 )。

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US20/31231

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3.  Claims Nos.: 4-34  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

20

30

- Remark on Protest
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US20/31231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC - A61K 31/573, 38/34, 35/17 (2020.01)  
CPC - A61K 31/573, 38/34, 35/17  
  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

10

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
See Search History document  
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
See Search History document  
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/079564 A1 (KITE PHARMA, INC.) 25 April 2019; paragraphs [0007], [0015], [0017]	1-2, 3/1-2
X	(CHAVEZ, JC et al.) 'CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products'; 15 April 2019, Therapeutic Advances in Hematology; Volume 10, pages 1-20; abstract; page 12, first column, third paragraph	1-2, 3/1-2
X	(NEELAPU, SS et al.) 'Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma'; 28 December 2017, New England Journal of Medicine; Volume 377, Issue 26, pages 2531-2544; abstract; page 2532, first column, second paragraph; page 2537, first column, second paragraph	1-2, 3/1-2
A	(LOCKE, FL et al.) 'Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma'; January 2017, The Journal of the American Society of Gene Therapy; Volume 25, Number 1, pages 285-295; abstract; page 292, first column, third paragraph	1-2, 3/1-2
A	US 2016/0208001 A1 (AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH) 21 July 2016; abstract; paragraphs [0015]-[0016], [0019], [0137]-[0138], [0143], [0147], [0149]	1-2, 3/1-2
A	US 2018/0312588 A1 (KITE PHARMA, INC.) 01 November 2018; entire document	1-2, 3/1-2
P, X	US 2019/0151361 A1 (KITE PHARMA, INC.) 23 May 2019; claims 1, 14, 16	1-2, 3/1-2

20

30

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"D" document cited by the applicant in the international application	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 09 July 2020 (09.07.2020)	Date of mailing of the international search report <b>11 AUG 2020</b>
--	--

40

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300
---	--

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

A 6 1 K	38/19 (2006.01)	A 6 1 K	38/19
A 6 1 K	31/7076(2006.01)	A 6 1 K	31/7076
A 6 1 K	31/64 (2006.01)	A 6 1 K	31/64
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/185(2006.01)	A 6 1 K	31/185
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 K	31/4184(2006.01)	A 6 1 K	31/4184
A 6 1 K	38/14 (2006.01)	A 6 1 K	38/14
A 6 1 K	31/427(2006.01)	A 6 1 K	31/427

(32)優先日 令和1年6月28日(2019.6.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/931,669

(32)優先日 令和1年11月6日(2019.11.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/944,903

(32)優先日 令和1年12月6日(2019.12.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ブ 2 5 5 0

F ターム (参考)

4C084 AA02 AA19 BA01 BA17 BA25 BA34 BA44 DA19 DB56 MA02  
MA66 NA06 NA14 ZA512 ZB022 ZB082 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB352  
ZC082

4C085 AA13 AA14 CC23 DD62 EE03 GG02 GG04

4C086 AA01 AA02 BC21 BC39 BC82 DA10 DA21 EA18 GA07 MA04  
MA66 NA06 NA14 ZB08 ZB26 ZB27 ZB35 ZC08 ZC51

4C087 AA01 AA02 BB37 BB65 CA04 MA02 MA66 NA06 NA14 ZB26  
ZB27 ZC51

4C206 AA01 AA02 JA52 KA12 MA86 NA06 NA14 ZA81 ZB26 ZB27  
ZC51