

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2022-88489

(P2022-88489A)

(43)公開日 令和4年6月14日(2022.6.14)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 35/17

Z

A 6 1 K 31/56 (2006.01)

A 6 1 K 31/56

Z N A

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/664 (2006.01)

A 6 1 K 31/664

A 6 1 K 31/7076(2006.01)

A 6 1 K 31/7076

審査請求 有 請求項の数 21 O L (全105頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-47991(P2022-47991)

(22)出願日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(62)分割の表示 特願2019-500746(P2019-500746)
の分割

原出願日 平成29年3月22日(2017.3.22)

(31)優先権主張番号 62/429,722

(32)優先日 平成28年12月2日(2016.12.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/311,906

(32)優先日 平成28年3月22日(2016.3.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/417,287

(32)優先日 平成28年11月3日(2016.11.3)

最終頁に続く

(71)出願人 518337658

シアトル チルドレンズ ホスピタル (ディービーエイ シアトル チルドレンズ
リサーチ インスティテュート)
アメリカ合衆国 9 8 1 0 1 ワシントン
州 シアトル ナインス アベニュー 1 9
0 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 毒性を予防または改善するための早期介入法

(57)【要約】 (修正有)

【課題】免疫療法または細胞療法などの療法により引き起こされるかまたは療法に起因する毒性を予防または改善するための方法を提供する。

【解決手段】免疫療法及び/又は細胞療法を含む療法を行った患者へ、毒性の発生を処置、予防、遅延、又は軽減することができる活性物質を、該療法による熱の兆候がでてから24時間以内に投与することを含む、方法。該活性物質は、デキサメタゾン、プレドニゾン、もしくはトシリズマブ等から選択され、静脈内又は経口投与用に製剤化されていることが好ましい。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を対象へ投与する工程を含む、処置方法であって、
該投与時に、対象は、免疫療法および/または細胞療法を含む療法をあらかじめ投与されており、

(a) 該活性物質または他の処置の投与が：

(i) 該療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時；および/または、

(ii) 対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時；および/または、

(iii) 対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時
であり；かつ/または

(b) 該療法の投与の開始時と該活性物質または他の処置の投与時との間に、

(i) 対象が、重度のCRSを示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない、かつ/または、

(ii) 対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/もしくはグレード2以上の神経毒性を示さない、

方法。

【請求項 2】

(a) 疾患または状態を有する対象へ、免疫療法または細胞療法を含む療法を投与する工程；および

(b) 毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を対象へ投与する工程であって：

(i) 該活性物質もしくは他の処置の投与が、療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時である；かつ/または

(ii) 該活性物質または他の処置の投与が、対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時である；
かつ/または

(iii) 該療法の投与の開始時と該活性物質もしくは他の処置の投与時との間に、対象が、重度のCRSを示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない；かつ/または

(iv) 該活性物質または他の処置の投与が、対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時である；かつ/または

(v) 該療法の投与の開始時と該活性物質もしくは他の処置の投与時との間に、対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/もしくはグレード2以上の神経毒性を示していない、
工程

を含む、処置方法。

【請求項 3】

前記活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ/またはグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、前記療法の投与の開始に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する、請求項1または請求項2記載の方法。

【請求項 4】

グレード1 CRSの徴候もしくは症状が熱であり；かつ/または

前記活性物質もしくは他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、

請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

10

20

30

40

50

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象へ、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する工程を含む、処置方法であって、
該活性物質または他の処置を、該療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、
処置方法。

【請求項6】

前記活性物質または他の処置を投与する工程の前に、疾患または状態を処置するための療法を対象へ投与する工程をさらに含む、請求項1または請求項5記載の方法。

【請求項7】

(a) 疾患または状態を有する対象へ、免疫療法および/または細胞療法を含む療法を投与する工程；ならびに

(b) 該療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内の時に、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を対象へ投与する工程

を含む、処置方法。

【請求項8】

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投与する、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項9】

熱が稽留熱である、請求項4～8のいずれか一項記載の方法。

【請求項10】

熱が、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない熱であり、かつ/または、
熱が、解熱薬での対象の処置に続いて、1 を超えて低下していない、
請求項4～9のいずれか一項記載の方法。

【請求項11】

熱が、少なくとも38.0 または少なくとも約38.0 の温度を含む、請求項4～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項12】

熱が、38.0 ～42.0 、38.0 ～39.0 、39.0 ～40.0 、もしくは40.0 ～42.0 、または約38.0 ～42.0 、約38.0 ～39.0 、約39.0 ～40.0 、もしくは約40.0 ～42.0 (各数値を包含)である温度を含む；または

熱が、38.5 、39.0 、39.5 、40.0 、41.0 、42.0 を超えるかもしくは約38.5 、約39.0 、約39.5 、約40.0 、約41.0 、約42.0 を超えるか、または38.5 、39.0 、39.5 、40.0 、41.0 、42.0 であるかもしくは約38.5 、約39.0 、約39.5 、約40.0 、約41.0 、約42.0 である温度を含む、

請求項4～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始後5日未満に、前記療法の投与の開始後4日未満に、または前記療法の投与の開始後3日未満に投与する、請求項1～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含む、請求項1～13のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

前記細胞療法が養子細胞療法であるかまたはこれを含む、請求項14記載の方法。

【請求項16】

前記療法が、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、トランスジェニックTCR療法、もしくは組換

10

20

30

40

50

え受容体発現細胞療法であるかまたはこれを含み、該療法が任意でT細胞療法、任意でキメラ抗原受容体(CAR)発現細胞療法である、請求項1～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項17】

前記活性物質または他の処置が、ステロイド、または、IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6受容体、IFN γ 、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1 α 、CCR5、TNF α 、TNFR1、IL-1、およびIL-1R α /IL-1 β の中より選択されるサイトカイン受容体もしくはサイトカインのアンタゴニストもしくは阻害剤であるかまたはこれを含む、請求項1～16のいずれか一項記載の方法。

【請求項18】

前記アンタゴニストまたは阻害剤が、抗体もしくは抗原結合性断片、小分子、タンパク質もしくはペプチド、および核酸の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、請求項17記載の方法。 10

【請求項19】

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブ、シツキシマブ(situximab)、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、請求項17または請求項18記載の方法。

【請求項20】

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブであるかまたはこれを含む、請求項1～19のいずれか一項記載の方法。 20

【請求項21】

トシリズマブを、1 mg/kg～10 mg/kg、2 mg/kg～8 mg/kg、2 mg/kg～6 mg/kg、2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは6 mg/kg～8 mg/kg、または約1 mg/kg～10 mg/kg、約2 mg/kg～8 mg/kg、約2 mg/kg～6 mg/kg、約2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg～8 mg/kg(各数値を包含)の投薬量で投与するか、または、トシリズマブを、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kgの投薬量で投与する、請求項20記載の方法。 30

【請求項22】

任意でステロイドである第2の活性物質を、対象へ投与する工程をさらに含み、該ステロイドを：

- (i)前記療法の投与の開始後7日、8日、または9日以内である時に；
- (ii)前記療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内である時に；
- (iii)前記療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2サイトカイン放出症候群(CRS)を示す時に、もしくは、対象がグレード2 CRSの最初の徴候を示した後24時間以内に；ならびに/または

(iv)前記療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2神経毒性を示す時に、または、対象がグレード2神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に 40

投与する、請求項1～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項23】

免疫療法および/または細胞療法を含む療法が投与された対象へステロイドを投与する工程を含む、処置方法であって、

該ステロイドの投与を：

- (i)該療法の投与の開始後7日、8日、または9日以内である時に；
- (ii)該療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内である時に；
- (iii)該療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2サイトカイン放出症候群(CRS)を示す時に、もしくは、対象がグレード2 CRSの最初の徴候を示した後24時間以内に；かつ 50

／または

(iv) 該療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2神経毒性を示す時に、または、対象がグレード2神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に開始する、
処置方法。

【請求項24】

ステロイドを投与する工程の前に、疾患または状態を処置するための療法を対象へ投与する工程を含む、請求項23記載の方法。

【請求項25】

(a) 疾患または状態を有する対象へ、免疫療法および／または細胞療法を含む療法を投与する工程；ならびに

(b) 対象へステロイドを投与する工程であって、
該ステロイドの投与を：

(i) 該療法の投与の開始後7日、8日、または9日以内である時に；

(ii) 該療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内である時に；

(iii) 該療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2サイトカイン放出症候群(CRS)を示す時に、もしくは、対象がグレード2 CRSの最初の徴候を示した後24時間以内に；かつ
／または

(iv) 該療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2神経毒性を示す時に、または、対象がグレード2神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に開始する、工程
を含む、処置方法。

【請求項26】

ステロイドの投与時に、対象が、重度のCRSを示さないか、グレード3以上のCRSを示さないか、または重度の神経毒性を示さないか、もしくはグレード3以上の神経毒性を示さない、請求項22～25のいずれか一項記載の処置方法。

【請求項27】

ステロイドを、前記療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内にまたは最初の徴候と同時期に投与する、請求項22～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項28】

ステロイドを、昇圧療法の開始と同時に投与する、請求項22～27のいずれか一項記載の方法。

【請求項29】

低血圧が：

90 mm Hg、80 mm Hg、もしくは70 mm Hg未満、または約90 mm Hg、約80 mm Hg、もしくは約70 mm Hg未満の収縮期血圧；または

60 mm Hg、50 mm Hg、または40 mm Hg未満の拡張期血圧

を含む、

請求項22～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項30】

前記活性物質が、ステロイドであるかまたはこれを含み、該ステロイドが任意でコルチコステロイドであるかまたはこれを含み、該コルチコステロイドが任意でグルココルチコイドである、請求項1～17および22～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項31】

コルチコステロイドが、デキサメタゾンもしくはプレドニゾンであるかまたはこれを含む、請求項30記載の方法。

【請求項32】

ステロイドを、1.0 mg～20 mgデキサメタゾン/日、1.0 mg～10 mgデキサメタゾン/日、もしくは2.0 mg～6.0 mgデキサメタゾン/日、または約1.0 mg～20 mgデキサメタゾン/日、約1.0 mg～10 mgデキサメタゾン/日、もしくは約2.0 mg～6.0

10

20

30

40

50

mgデキサメタゾン/日（各数値を包含）の等価投薬量で投与する、請求項17または22～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項33】

ステロイドを静脈内または経口投与する、請求項17または22～32のいずれか一項記載の方法。

【請求項34】

ステロイドを投与する工程の前に、関連する毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する工程を含み、

(i)該活性物質もしくは他の処置を、前記療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時に投与する；かつ/または

(ii)該活性物質または他の処置を、対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に投与する；かつ/または

(iii)前記療法の投与の開始時と該活性物質もしくは他の処置の投与時との間に、対象が、重度のCRSを示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない；かつ/または

(iv)該活性物質または他の処置を、対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に投与する；かつ/または

(v)前記療法の投与の開始時と該活性物質もしくは他の処置の投与時との間に、対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない、請求項23～33のいずれか一項記載の方法。

10

20

【請求項35】

前記活性物質または他の処置を、対象がグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する、請求項34記載の方法。

【請求項36】

グレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状が熱であり；または

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、

請求項34または請求項35記載の方法。

30

【請求項37】

ステロイドを投与する工程の前に、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する工程をさらに含み、

該活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、

請求項23～36のいずれか一項記載の方法。

【請求項38】

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投与する、請求項36または請求項37記載の方法。

40

【請求項39】

熱が稽留熱である、請求項36～38のいずれか一項記載の方法。

【請求項40】

熱が、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない熱であり、かつ/または

熱が、解熱薬での対象の処置に続いて、1 を超えて低下していない、

請求項36～39のいずれか一項記載の方法。

【請求項41】

熱が、少なくとも38.0 または少なくとも約38.0 の温度を含む、請求項36～40のい

50

ずれか一項記載の方法。

【請求項 4 2】

熱が、38.0 ~ 42.0、38.0 ~ 39.0、39.0 ~ 40.0、もしくは40.0 ~ 42.0、または約38.0 ~ 42.0、約38.0 ~ 39.0、約39.0 ~ 40.0、もしくは約40.0 ~ 42.0（各数値を包含）である温度を含む；または熱が、38.5、39.0、39.5、40.0、41.0、42.0 を超えるかもしくは約38.5、約39.0、約39.5、約40.0、約41.0、約42.0 を超えるか、または38.5、39.0、39.5、40.0、41.0、42.0 であるかもしくは約38.5、約39.0、約39.5、約40.0、約41.0、約42.0 である温度を含む、請求項36 ~ 41のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 4 3】

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始後5日未満に、療法の投与の開始後4日未満に、または療法の投与の開始後3日未満に投与する、請求項34 ~ 42のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 4】

前記療法が細胞療法である、請求項23 ~ 43のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 5】

前記細胞療法が養子細胞療法である、請求項44記載の方法。

【請求項 4 6】

前記療法が、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、トランスジェニックTCR療法、もしくは組換え受容体発現細胞療法であり、該療法が任意でT細胞療法、任意でキメラ抗原受容体(CAR)発現細胞療法である、請求項23 ~ 45のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 4 7】

前記活性物質または他の処置が、IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6受容体、IFN、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1、CCR5、TNF、TNFR1、IL-1、およびIL-1R /IL-1 の中より選択されるサイトカイン受容体またはサイトカインのアンタゴニストまたは阻害剤である、請求項34 ~ 46のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 8】

前記アンタゴニストまたは阻害剤が、抗体または抗原結合性断片、小分子、タンパク質、ペプチド、および核酸の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、請求項47記載の方法。

30

【請求項 4 9】

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブ、シツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、請求項47または請求項48記載の方法。

【請求項 5 0】

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブであるかまたはこれを含む、請求項34 ~ 49のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 5 1】

トシリズマブを、1 mg/kg ~ 10 mg/kg、2 mg/kg ~ 8 mg/kg、2 mg/kg ~ 6 mg/kg、2 mg/kg ~ 4 mg/kg、もしくは6 mg/kg ~ 8 mg/kg、または約1 mg/kg ~ 10 mg/kg、約2 mg/kg ~ 8 mg/kg、約2 mg/kg ~ 6 mg/kg、約2 mg/kg ~ 4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg ~ 8 mg/kg（各数値を包含）の投薬量で投与するか、または、トシリズマブを、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kgの投薬量で投与する、請求項50記載の方法。

50

【請求項52】

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含み、投与される細胞の数が、約 0.25×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 5×10^6 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 3×10^6 細胞/kg、約 0.75×10^6 細胞/kg～ 2.5×10^6 細胞/kgまたは約 1×10^6 細胞/kg～ 2×10^6 細胞/kg(各数値を包含)である、請求項1～51のいずれか一項記載の方法。

【請求項53】

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含み、細胞が、該細胞を含む単一の薬学的組成物にて投与される、請求項1～52のいずれか一項記載の方法。

【請求項54】

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含み、細胞の用量が分割用量であり、用量の細胞が、該用量の細胞を合計で含む複数の組成物にて、3日以下の期間にわたって投与される、請求項1～52のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項55】

疾患または状態が腫瘍またはがんである、請求項1～54のいずれか一項記載の方法。

【請求項56】

疾患または状態が白血病またはリンパ腫である、請求項1～55のいずれか一項記載の方法。

【請求項57】

疾患または状態が、非ホジキンリンパ腫(NHL)または急性リンパ芽球性白血病(ALL)である、請求項1～56のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項58】

前記療法が、組換え受容体を発現する細胞の用量を含む細胞療法であり、該組換え受容体が、疾患もしくは状態と関連する抗原へ結合するか、これを認識するか、もしくはこれを標的とし；かつ/または該組換え受容体が、T細胞受容体もしくは機能的な非T細胞受容体であり；かつ/または該組換え受容体がキメラ抗原受容体(CAR)である、請求項1～57のいずれか一項記載の方法。

【請求項59】

CARが、抗原へ特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、およびITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項58記載の方法。

30

【請求項60】

抗原がCD19である、請求項59記載の方法。

【請求項61】

細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ(CD3)鎖の細胞内ドメインを含む、請求項60記載の方法。

【請求項62】

CARが共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、請求項60または請求項61記載の方法。

【請求項63】

共刺激シグナル伝達ドメインが、CD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、請求項62記載の方法。

40

【請求項64】

前記療法が、T細胞を含む細胞の用量を含む細胞療法である、請求項1～63のいずれか一項記載の方法。

【請求項65】

T細胞がCD4+またはCD8+である、請求項64記載の方法。

【請求項66】

T細胞が対象の自己由来である、請求項64または請求項65のいずれか一項記載の方法。

【請求項67】

方法が、前記療法を投与する前に化学療法剤を投与する工程をさらに含む、かつ/または

50

、
対象が、前記療法の投与の開始前に化学療法剤であらかじめ処置されている、
請求項1～66のいずれか一項記載の方法。

【請求項68】

化学療法剤が、シクロホスファミド、フルダラビン、および/またはそれらの組み合わせ
からなる群より選択される活性物質を含む、請求項67記載の方法。

【請求項69】

化学療法剤が、前記療法の投与の開始の2～5日前に投与される、請求項67または請求項
68記載の方法。

【請求項70】

化学療法剤が、1 mg/m²～100 mg/m²もしくは約1 mg/m²～100 mg/m²、10 m
g/m²～75 mg/m²もしくは約10 mg/m²～75 mg/m²、15 mg/m²～50 mg/m²
もしくは約15 mg/m²～50 mg/m²、20 mg/m²～30 mg/m²もしくは約20 mg/m²
～30 mg/m²、または24 mg/m²～26 mg/m²もしくは約24 mg/m²～26 mg/m²
の用量で投与されるフルダラビンであり；かつ/または
化学療法剤が、20 mg/kg～100 mg/kgもしくは約20 mg/kg～100 mg/kg、40 m
g/kg～80 mg/kgもしくは約40 mg/kg～80 mg/kg、または30 mg/kg～60 mg/k
gもしくは約30 mg/kg～60 mg/kgで投与されるシクロホスファミドである、
請求項67～69のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項71】

前記療法の投与に続いての最長で第7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17
、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29もしくは30日、または
最長で約第7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、2
2、23、24、25、26、27、28、29もしくは30日の日での対象における毒性アウトカ
ムが、検出可能でないか、または、代替処置レジメンを含む方法と比較した場合に減少し

20

、
該代替処置レジメンにおいては、重度のCRSが発症した後またはグレード2以上のCRSが
発症した後に、対象に前記活性物質または他の処置が投与される、
請求項1～70のいずれか一項記載の方法。

【請求項72】

毒性アウトカムが、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上を超えて減少する
、請求項71記載の方法。

30

【請求項73】

毒性アウトカムが、グレード3以上の神経毒性と関連する症状であるか、またはグレード
2以上のCRSと関連する症状である、請求項71または請求項72記載の方法。

【請求項74】

毒性アウトカムが、錯乱、せん妄、表出性失語、鈍麻、ミオクローヌス、嗜眠、精神状態
変化、痙攣、発作様活動、および発作の中より選択される1つまたは複数の症状を含むグ
レード3以上の神経毒性である、請求項71～73のいずれか一項記載の方法。

【請求項75】

毒性アウトカムが、38 を超えるもしくは約38 を超える少なくとも連続3日間の持続
性発熱；高用量の昇圧剤もしくは複数の昇圧剤を必要とする低血圧；90%未満または約
90%未満の血漿酸素(PO₂)レベルを任意で含む低酸素；および人工呼吸器を必要とする
呼吸不全の中より選択される1つまたは複数の症状を含むグレード3以上のCRSである、
請求項71～73のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項76】

前記療法が、細胞の投薬を含む細胞療法であり、
細胞が、代替のコホート中もしくは代替処置レジメンを使用する処置群中の対象または
対応する対象における細胞療法の投与と比較して、対象において、増加したまたは延長さ
れた増殖および/または持続を示し、

50

該代替処置レジメンは、該細胞療法を投与する工程、および続いて、重度のCRSが発症した後またはグレード2以上のCRSが発症した後に前記活性物質または他の処置を投与する工程を含み、

任意で、該代替処置レジメンにおける対象には、前記活性物質が投与されず、かつ任意で、該細胞の投与後かつグレード2以上のCRSまたは重度のCRSの該発症前に、CRSまたは神経毒性を処置するように設計されたいかなる他の処置も投与されない、請求項1～75のいずれか一項記載の方法。

【請求項77】

増殖および/または持続の増加または延長が、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または10倍である、請求項76記載の方法。

10

【請求項78】

療法が、操作細胞および/またはCAR発現細胞を含む細胞療法であり；かつ該療法の投与の開始に続いての第30日、第60日、または第90日での対象の血液中の操作細胞および/またはCAR発現細胞の濃度または数が、1マイクロリットル当たり少なくとも10個もしくは少なくとも約10個の操作細胞もしくはCAR発現細胞、末梢血単核細胞(PBMC)の総数の少なくとも50%、少なくとも 1×10^5 個もしくは少なくとも約 1×10^5 個の操作細胞もしくはCAR発現細胞、および/または、1マイクログラムDNA当たり少なくとも5,000コピーのCARコーディングDNAもしくは操作受容体コーディングDNAであり；かつ/または；

該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、CAR発現細胞および/または操作細胞が、対象の血液または血清中において検出可能であり；かつ/または該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象の血液が、少なくとも20%のCAR発現細胞、1マイクロリットル当たり少なくとも10個のCAR発現細胞、または少なくとも 1×10^4 個のCAR発現細胞を含有し；

20

該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象の血液が、該細胞の生物学的有効用量の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%を含有し；

該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象の血液が、少なくとも20%の操作細胞および/もしくはCAR発現細胞、1マイクロリットル当たり少なくとも10個の操作細胞および/もしくはCAR発現細胞、ならびに/または少なくとも 1×10^4 個の操作細胞および/もしくはCAR発現細胞を含有し；

30

該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象が疾患または状態の負荷の減少または継続した減少を示し、これは、該療法投与に続いての50、60、70、もしくは80%ピーク減少、または約50、約60、約70、もしくは約80%ピーク減少、または少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、もしくは少なくとも80%ピーク減少、または少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、もしくは少なくとも約80%ピーク減少、または、有効用量と関連する減少である、請求項1～77のいずれか一項記載の方法。

【請求項79】

前記療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象が、重度の神経毒性、重度のCRS、グレード2以上のCRS、グレード2以上の神経毒性を示さないおよび/または示していない、かつ/または、発作もしくは他のCNSアウトカムを示していない；または

40

前記療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、そのように処置された対象のうちの25%未満もしくは約25%未満、20%未満もしくは約20%未満、15%未満もしくは約15%未満、または10%未満もしくは約10%未満が、重度の神経毒性、重度のCRS、グレード2以上のCRS、グレード2以上の神経毒性を示さないおよび/または示していない、かつ/または、発作もしくは他のCNSアウトカムを示していない、請求項1～78のいずれか一項記載の方法。

【請求項80】

50

前記療法が、操作細胞および/またはCAR発現細胞を含む細胞療法であり；かつ前記療法の投与後の期間にわたる操作細胞および/またはCAR発現細胞の血中濃度の曲線下面積(AUC)が、代替投薬レジメンを含む方法により得られたものと比較して大きく、該代替投薬レジメンにおいては、対象に該療法が投与され、そして、対象が重度のまたはグレード2以上のまたはグレード3以上のCRSまたは神経毒性を示す時に、前記活性物質または他の処置が投与される、請求項1~79のいずれか一項記載の方法。

【請求項81】

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生の処置、予防、遅延または軽減における使用のための活性物質または他の処置であって、

(a) 該活性物質または他の処置を：

(i) 対象への該療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時に；および/または、

(ii) 対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に；および/または、

(iii) 対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、

対象へ投与する；かつ/または

(b) 対象への該療法の投与の開始時と該活性物質または他の処置の投与時との間に、

(i) 対象が、重度のCRSを示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない、かつ/または、

(ii) 対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/もしくはグレード2以上の神経毒性を示さない、

活性物質または他の処置。

【請求項82】

前記活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ/またはグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、前記療法の投与に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する、請求項81記載の活性物質または他の処置。

【請求項83】

グレード1 CRSの徴候もしくは症状が熱であり；かつ/または

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、

請求項81または請求項82記載の活性物質または他の処置。

【請求項84】

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生の処置、予防、遅延または軽減における使用のための活性物質または他の処置であって、

該活性物質または他の処置を、該療法の投与に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、

活性物質または他の処置。

【請求項85】

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することにおける医薬としての使用のための活性物質または他の処置であって、

(a) 該活性物質または他の処置を：

(i) 対象への該療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日未満以下である時に；および/または、

(ii) 対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に；および/または、

10

20

30

40

50

(iii)対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ／またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、

対象へ投与する；かつ／または

(b)対象への該療法の投与の開始時と該活性物質または他の処置の投与時との間に、

(i)対象が、重度のCRSを示していないかつ／もしくはグレード2以上のCRSを示していない、かつ／または、

(ii)対象が、重度の神経毒性を示していないかつ／もしくはグレード2以上の神経毒性を示さない、

活性物質または他の処置。

【請求項86】

対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ／またはグレード1 CRSを示す時に投与されるか、または、前記療法の投与に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与される、請求項85記載の活性物質または他の処置。

【請求項87】

グレード1 CRSの徴候もしくは症状が熱であり；かつ／または

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、

請求項85または請求項86記載の活性物質または他の処置。

【請求項88】

免疫療法および／または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することにおける医薬としての使用のための活性物質または他の処置であって、

該活性物質または他の処置を、該療法の投与に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、

活性物質または他の処置。

【請求項89】

免疫療法および／または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減するための医薬の製造のための活性物質または他の処置の使用であって、

(a)該活性物質または他の処置を：

(i)対象への該療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時に；および／または、

(ii)対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ／またはグレード2以上のCRSを示さない時に；および／または、

(iii)対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ／またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、

対象へ投与する；かつ／または

(b)対象への該療法の投与の開始時と該活性物質または他の処置の投与時との間に、

(i)対象が、重度のCRSを示していないかつ／もしくはグレード2以上のCRSを示していない、かつ／または、

(ii)対象が、重度の神経毒性を示していないかつ／もしくはグレード2以上の神経毒性を示さない、

使用。

【請求項90】

前記活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ／またはグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、前記療法の投与に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する、請求項89記載の使用。

【請求項91】

グレード1 CRSの徴候もしくは症状が熱であり；かつ／または

10

20

30

40

50

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、

請求項89または請求項90記載の使用。

【請求項92】

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減するための医薬の製造のための活性物質または他の処置の使用であって、

該活性物質または他の処置を、該療法の投与に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、

使用。

10

【請求項93】

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与に続いての熱である最初の徴候後、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投与する、請求項81~88のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または請求項89~92のいずれか一項記載の使用。

【請求項94】

熱が稽留熱である、請求項83、84、87、88および91~93のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項95】

熱が、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない熱であり、かつ

20

/または、

熱が、解熱薬での対象の処置に続いて、1 を超えて低下していない、

請求項83、84、87、88および91~94のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項96】

熱が、少なくとも38.0 または少なくとも約38.0 の温度を含む、請求項83、84、87、88および91~95のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項97】

熱が、38.0 ~42.0 、38.0 ~39.0 、39.0 ~40.0 、もしくは40.0 ~42.0 、または約38.0 ~42.0 、約38.0 ~39.0 、約39.0 ~40.0 、もしくは

30

約40.0 ~42.0 (各数値を包含)である温度を含む;または

熱が、38.5 、39.0 、39.5 、40.0 、41.0 、42.0 を超えるかもしくは約38.5 、約39.0 、約39.5 、約40.0 、約41.0 、約42.0 を超えるか、または38.5 、39.0 、39.5 、40.0 、41.0 、42.0 であるかもしくは約38.5 、約39.0 、約39.5 、約40.0 、約41.0 、約42.0 である温度を含む、

請求項83、84、87、88および91~96のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項98】

前記活性物質または他の処置が、ステロイド、または、IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6

受容体、IFN 、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1 、

40

CCR5、TNF 、TNFR1、IL-1、およびIL-1R /IL-1 の中より選択されるサイトカイン受容体もしくはサイトカインのアンタゴニストもしくは阻害剤であるかまたはこれを含む、請求項81~97のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項99】

前記アンタゴニストまたは阻害剤が、抗体もしくは抗原結合性断片、小分子、タンパク質

もしくはペプチド、および核酸の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、

請求項98記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項100】

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブ、シツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)

50

、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、請求項98または請求項99記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項101】

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブであるかまたはこれを含む、請求項81～100のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項102】

トシリズマブを、1 mg/kg～10 mg/kg、2 mg/kg～8 mg/kg、2 mg/kg～6 mg/kg、2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは6 mg/kg～8 mg/kg、または約1 mg/kg～10 mg/kg、約2 mg/kg～8 mg/kg、約2 mg/kg～6 mg/kg、約2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg～8 mg/kg（各数値を包含）の投薬量で投与するか、または、トシリズマブを、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kgの投薬量で投与する、請求項101記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

10

【請求項103】

前記活性物質が、ステロイドであるかまたはこれを含み、該ステロイドが任意でコルチコステロイドであるかまたはこれを含み、該コルチコステロイドが任意でグルココルチコイドである、請求項81～98のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

20

【請求項104】

コルチコステロイドが、デキサメタゾンもしくはプレドニゾンであるかまたはこれを含む、請求項103記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項105】

ステロイドを、1.0 mg～20 mgデキサメタゾン/日、1.0 mg～10 mgデキサメタゾン/日、もしくは2.0 mg～6.0 mgデキサメタゾン/日、または約1.0 mg～20 mgデキサメタゾン/日、約1.0 mg～10 mgデキサメタゾン/日、もしくは約2.0 mg～6.0 mgデキサメタゾン/日（各数値を包含）の等価投薬量で投与する、請求項81～98、103および104のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項106】

ステロイドが、静脈内または経口投与用に製剤化されている、請求項81～98および103～105のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

30

【請求項107】

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含む、請求項81～106のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項108】

前記細胞療法が養子細胞療法であるかまたはこれを含む、請求項107記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項109】

前記療法が、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、トランスジェニックTCR療法、もしくは組換え受容体発現細胞療法であるかまたはこれを含み、該療法が任意でT細胞療法、任意でキメラ抗原受容体(CAR)発現細胞療法である、請求項81～108のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

40

【請求項110】

前記療法が、組換え受容体を発現する細胞の用量を含む細胞療法であり、該組換え受容体が、疾患もしくは状態と関連する抗原へ結合するか、これを認識するか、もしくはこれを標的とし；かつ/または該組換え受容体が、T細胞受容体もしくは機能的な非T細胞受容体であり；かつ/または該組換え受容体がキメラ抗原受容体(CAR)である、請求項81～109のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

50

【請求項 1 1 1】

CARが、抗原へ特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、およびITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項109または請求項110記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 1 2】

抗原がCD19である、請求項111記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 1 3】

細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ(CD3)鎖の細胞内ドメインを含む、請求項111記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 1 4】

CARが共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、請求項109～113のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 1 5】

共刺激シグナル伝達ドメインが、CD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、請求項114記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 1 6】

前記療法が、T細胞を含む細胞の用量を含む細胞療法である、請求項81～115のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 1 7】

T細胞がCD4+またはCD8+である、請求項116記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 1 8】

T細胞が対象の自己由来である、請求項116または請求項117記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 1 9】

疾患または状態が腫瘍またはがんである、請求項110～118のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 2 0】

疾患または状態が白血病またはリンパ腫である、請求項110～119のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 2 1】

疾患または状態が、非ホジキンリンパ腫(NHL)または急性リンパ芽球性白血病(ALL)である、請求項110～120のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 2 2】

対象が、前記療法の投与前に化学療法剤であらかじめ処置されている、請求項81～121のいずれか一項記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【請求項 1 2 3】

化学療法剤が、シクロホスファミド、フルダラビン、および/またはそれらの組み合わせからなる群より選択される活性物質を含む、請求項122記載の活性物質もしくは他の処置または使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、“Early Intervention Methods to Prevent or Ameliorate Toxicity”という名称の2016年3月22日に出願された米国仮出願第62/311,906号、“Early Intervention Methods to Prevent or Ameliorate Toxicity”という名称の2016年11月3日に出願された米国仮出願第62/417,287号、および“Early Intervention Methods to Prevent or Ameliorate Toxicity”という名称の2016年12月2日に出願された米国仮出願第62/429,722号の優先権を主張し、これらの各々の内容は参照によ

10

20

30

40

50

りその全体が組み入れられる。

【0002】

参照による配列表の組み入れ

本出願は電子形式の配列表と共に出願される。配列表は、サイズが17.6キロバイトである、2017年3月22日に作成された、735042005140seqlist.txtという名称のファイルとして提供される。配列表の電子形式での情報は、参照によりその全体が組み入れられる。

【0003】

分野

本開示は、免疫療法または細胞療法などの療法により引き起こされるかまたは療法に起因する毒性を、毒性ターゲティング剤の先制投与または早期投与によって予防または改善するための方法に関する。いくつかの態様において、療法は細胞療法であり、細胞は、一般に、組換え受容体、例えば、キメラ受容体、例えば、キメラ抗原受容体(CAR)、または他のトランスジェニック受容体、例えば、T細胞受容体(TCR)を発現する。毒性に対する活性物質または処置の投与のタイミングを含む本方法の特徴は、投与された細胞の持続性および効力を維持しながらのより低い毒性といった様々な利点を提供する。

10

【背景技術】

【0004】

背景

様々な免疫療法および/または細胞療法の方法が、疾患および状態を処置するために利用可能である。例えばそのような方法の毒性のリスクを低下させるために、改善された方法が必要である。例えば、投与された細胞の増殖および/または持続によって、投与された細胞への対象の曝露を維持しながら、細胞療法に対する毒性のリスクを低下させるために、改善された方法が必要である。そのような必要性を満たす方法および使用を提供する。

20

【発明の概要】

【0005】

概要

いくつかの局面において、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を対象へ投与する工程を含む、処置方法を提供する。いくつかの場合において、前記投与時に、対象は、免疫療法および/または細胞療法を含む療法などの療法があらかじめ投与されている。いくつかの態様において、活性物質または他の処置の投与は、療法の投与の開始後10、7、6、5、4、または3日未満または以下である時である。いくつかの態様において、活性物質または他の処置の投与は、対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時である。いくつかの態様において、活性物質または他の処置の投与は、対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時である。いくつかの局面において、療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、対象は、重度のCRSを示していないかつ/またはグレード2以上のCRSを示していない。いくつかの場合において、細胞療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、対象は、重度の神経毒性を示していないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない。

30

40

【0006】

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法などの療法が投与された対象へ、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する工程を含む、処置方法を提供する。いくつかの場合において、活性物質または他の処置の投与は、療法の投与の開始後10、7、6、5、4、または3日未満または以下である時である。いくつかの態様において、活性物質または他の処置の投与は、対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時である。いくつかの局面において、細胞療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、対象は、重度のCRSを示していないかつ

50

／またはグレード2以上のCRSを示さない。いくつかの態様において、活性物質または他の処置の投与は、対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ／またはグレード2以上の神経毒性を示さない時である。いくつかの局面において、細胞療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、対象は、重度の神経毒性を示していないかつ／またはグレード2以上の神経毒性を示さない。

【0007】

いくつかの局面において、疾患または状態を有する対象へ免疫療法または細胞療法を投与する工程を含む、処置方法を提供する。いくつかの場合において、方法は、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を対象へ投与する工程を伴う。いくつかの場合において、活性物質または他の処置の投与は、療法の投与の開始後10、7、6、5、4、または3日未満または以下である時である。いくつかの態様において、活性物質または他の処置の投与は、対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ／またはグレード2以上のCRSを示さない時である。いくつかの態様において、療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、対象は、重度のCRSを示していないかつ／またはグレード2以上のCRSを示さない。いくつかの局面において、活性物質または他の処置の投与は、対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ／またはグレード2以上の神経毒性を示さない時である。いくつかの場合において、療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、対象は、重度の神経毒性を示していないかつ／またはグレード2以上の神経毒性を示さない。いくつかの態様において、療法は、組換え受容体を発現する細胞の用量を含む。

10

20

【0008】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、活性物質または他の処置を、対象がグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する。いくつかの場合において、活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ／またはグレード1 CRSを示す時に投与する。いくつかの場合において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する。

【0009】

いくつかの態様において、グレード1 CRSの徴候もしくは症状は熱である。いくつかの場合において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する。

30

【0010】

いくつかの局面において、免疫療法および／または細胞療法などの療法があらかじめ投与された対象へ、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する工程を含む、処置方法を提供する。いくつかの場合において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する。

【0011】

いくつかの態様において、活性物質または他の処置を投与する工程の前に、方法は、疾患または状態を処置するための療法を対象へ投与する工程を含む。

40

【0012】

いくつかの態様において、疾患または状態を有する対象へ免疫療法および／または細胞療法を投与する工程を含む、処置方法を提供する。いくつかの場合において、方法は、療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内の時に、投与された免疫療法および／または細胞療法に対する毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を、対象へ投与する工程を含む。いくつかの局面において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投与する。

50

【0013】

いくつかの態様において、熱は稽留熱である。いくつかの場合において、熱は、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない。いくつかの局面において、熱は、解熱薬での処置後に低下しないかしくは1 を超えて低下しない熱である。いくつかの場合において、熱は、解熱薬での対象の処置に続いて、1 を超えて低下していない。

【0014】

いくつかの態様において、熱は、少なくとも38.0 または少なくとも約38.0 の温度を含む。いくつかの局面において、熱は、38.0 ~42.0、38.0 ~39.0、39.0 ~40.0、もしくは40.0 ~42.0、または約38.0 ~42.0、約38.0 ~39.0、約39.0 ~40.0、もしくは約40.0 ~42.0（各数値を包含）である温度を含む。いくつかの態様において、熱は、38.5、39.0、39.5、40.0、41.0、42.0 を超えるかしくは約38.5、約39.0、約39.5、約40.0、約41.0、約42.0 を超えるか、または38.5、39.0、39.5、40.0、41.0、42.0 であるかしくは約38.5、約39.0、約39.5、約40.0、約41.0、約42.0 である温度を含む。

【0015】

いくつかの態様において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始後5日未満に、療法の投与の開始後4日未満に、または療法の投与の開始後3日未満に投与する。

【0016】

いくつかの態様において、療法は細胞療法であるかまたはこれを含む。いくつかの場合において、細胞療法は養子細胞療法であるかまたはこれを含む。いくつかの局面において、療法は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、トランスジェニックTCR療法、または組換え受容体発現細胞療法であるかまたはこれを含み、療法は任意でT細胞療法である。いくつかの態様において、療法はキメラ抗原受容体(CAR)発現T細胞療法である。

【0017】

いくつかの場合において、活性物質または他の処置は、ステロイド、または、IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6受容体、IFN、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1、CCR5、TNF、TNFR1、IL-1、およびIL-1R /IL-1 の中より選択されるサイトカイン受容体もしくはサイトカインのアンタゴニストもしくは阻害剤であるかまたはこれを含む。

【0018】

いくつかの局面において、アンタゴニストもしくは阻害剤は、抗体もしくは抗原結合性断片、小分子、タンパク質もしくはペプチド、および核酸の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む。いくつかの場合において、活性物質または他の処置は、トシリズマブ、シツキシマブ(situximab)、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む。

【0019】

いくつかの態様において、活性物質または他の処置は、トシリズマブであるかまたはこれを含む。いくつかのそのような態様において、トシリズマブを、1 mg/kg~10 mg/kg、2 mg/kg~8 mg/kg、2 mg/kg~6 mg/kg、2 mg/kg~4 mg/kg、もしくは6 mg/kg~8 mg/kg、または約1 mg/kg~10 mg/kg、約2 mg/kg~8 mg/kg、約2 mg/kg~6 mg/kg、約2 mg/kg~4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg~8 mg/kg（各数値を包含）の投薬量で投与するか、または、トシリズマブを、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kg の投薬量で投与する。

【0020】

10

20

30

40

50

いくつかの局面において、方法は、対象へステロイドを投与する工程をさらに含む。いくつかのそのような局面において、ステロイドを、療法の投与後7日、8日、または9日以内である時に投与する。いくつかの場合において、ステロイドを、療法の投与に続いて、対象がグレード2サイトカイン放出症候群(CRS)を示す時に、または、対象がグレード2 CRSの最初の徴候を示した後24時間以内に、投与する。いくつかの場合において、ステロイドを、療法の投与に続いて、対象がグレード2神経毒性を示す時に、または、対象がグレード2神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に、投与する。

【0021】

10

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法などの療法の投与された対象へ、ステロイドを投与する工程を含む、処置方法を提供する。いくつかの態様において、ステロイドの投与を、療法の投与の開始後7日、8日、または9日以内である時に開始する。いくつかの態様において、ステロイドの投与を、療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内である時に開始する。いくつかの態様において、ステロイドの投与を、療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2サイトカイン放出症候群(CRS)を示す時に、または、対象がグレード2 CRSの最初の徴候を示した後24時間以内に、開始する。いくつかの態様において、ステロイドの投与を、療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2神経毒性を示す時に、または、対象がグレード2神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に、開始する。

20

【0022】

いくつかの場合において、ステロイドを投与する工程の前に、方法は、疾患または状態を処置するための療法を対象へ投与する工程を含む。

【0023】

いくつかの局面において、疾患または状態を有する対象へ免疫療法および/または細胞療法などの療法を投与する工程を含む、処置方法を提供する。いくつかの場合において、方法は、対象へステロイドを投与する工程をさらに伴う。いくつかの局面において、ステロイドの投与を、療法の投与の開始後7日、8日、または9日以内である時に開始する。いくつかの局面において、ステロイドの投与を、療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内である時に開始する。いくつかの局面において、ステロイドの投与を、療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2以上のサイトカイン放出症候群(CRS)を示す時に、または、対象がグレード2以上のCRSの最初の徴候を示した後24時間以内に、開始する。いくつかの局面において、ステロイドの投与を、療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2以上の神経毒性を示す時に、または、対象がグレード2以上の神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に、開始する。

30

【0024】

いくつかの態様において、ステロイドの投与時に、対象は、重度のCRSを示さないか、グレード3以上のCRSを示さないか、または重度の神経毒性を示さないか、もしくはグレード3以上の神経毒性を示さない。

【0025】

40

いくつかの局面において、ステロイドを、療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内にまたは最初の徴候と同時期に投与する。いくつかの場合において、ステロイドを、昇圧療法の開始と同時に投与する。いくつかの場合において、低血圧は、90 mm Hg、80 mm Hg、もしくは70 mm Hg未満または約90 mm Hg、約80 mm Hg、もしくは約70 mm Hg未満の収縮期血圧を含む。いくつかの場合において、低血圧は、60 mm Hg、50 mm Hgまたは40 mm Hg未満の拡張期血圧を含む。

【0026】

いくつかの態様において、活性物質は、コルチコステロイドであるかまたはこれを含む、ステロイドであるかまたはこれを含む。いくつかの局面において、活性物質は、グルココルチコイドであるかまたはこれを含むステロイドである。いくつかの場合において、コル

50

チコステロイドは、デキサメタゾンまたはプレドニゾンであるかまたはこれを含む。いくつかの場合において、ステロイドを静脈内または経口投与する。

【0027】

いくつかの場合において、ステロイドを、1.0 mg ~ 20 mgデキサメタゾン/日、1.0 mg ~ 10 mgデキサメタゾン/日、もしくは2.0 mg ~ 6.0 mgデキサメタゾン/日、または約1.0 mg ~ 20 mgデキサメタゾン/日、約1.0 mg ~ 10 mgデキサメタゾン/日、もしくは約2.0 mg ~ 6.0 mgデキサメタゾン/日（各数値を包含）の等価投薬量で投与する。

【0028】

いくつかの態様において、ステロイドを投与する工程の前に、方法は、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する工程を含む。いくつかの局面において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始後10、7、6、5、4、または3日未満または以下である時に投与する。いくつかの局面において、活性物質または他の処置を、対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に投与する。いくつかの局面において、療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、対象は、重度のCRSを示していないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない。いくつかの局面において、活性物質または他の処置を、対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に投与する。いくつかの態様において、療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、対象は、重度の神経毒性を示していないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない。

【0029】

いくつかの態様において、療方法は、組換え受容体を発現する細胞の用量を含む。

【0030】

いくつかの局面において、活性物質または他の処置を、対象がグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する。いくつかの態様において、グレード1 CRSの徴候もしくは症状は熱である。いくつかの態様において、CRSの最初の徴候もしくは症状は熱である。いくつかの場合において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する。

【0031】

いくつかの局面において、ステロイドを投与する工程の前に、方法は、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する工程を含む。いくつかの場合において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する。いくつかの局面において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投与する。

【0032】

いくつかの態様において、熱は稽留熱である。いくつかの場合において、熱は、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない。いくつかの態様において、熱は、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない熱である。いくつかの場合において、熱は、解熱薬での対象の処置に続いて、1 を超えて低下していない。

【0033】

いくつかの場合において、熱は、少なくとも38.0 または少なくとも約38.0 の温度を含む。いくつかの態様において、熱は、38.0 ~ 42.0 、38.0 ~ 39.0 、39.0 ~ 40.0 、もしくは40.0 ~ 42.0 、または約38.0 ~ 42.0 、約38.0 ~ 39.0 、約39.0 ~ 40.0 、もしくは約40.0 ~ 42.0 （各数値を包含）である温度を含む。いくつかの局面において、熱は、38.5 、39.0 、39.5 、40.0 、41.0 、42.0 を超えるかもしくは約38.5 、約39.0 、約39.5 、約40.0 、約41.0 、

10

20

30

40

50

約42.0 を超えるか、または38.5、39.0、39.5、40.0、41.0、42.0 であるかもしくは約38.5、約39.0、約39.5、約40.0、約41.0、約42.0 である温度を含む。

【0034】

いくつかの態様において、活性物質または他の処置を、療法の投与の開始後5日未満に、療法の投与の開始後4日未満に、または療法の投与の開始後3日未満に投与する。

【0035】

上記の態様の任意のいくつかの場合において、療法は細胞療法であるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、細胞療法は養子細胞療法であるかまたはこれを含む。いくつかの場合において、療法は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、トランスジェニックTCR療法、または組換え受容体発現細胞療法であるかまたはこれを含み、療法は任意でT細胞療法である。いくつかの態様において、療法はキメラ抗原受容体(CAR)発現細胞療法であるかまたはこれを含む。

10

【0036】

いくつかの態様において、活性物質または他の処置は、IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6受容体、IFN、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1、CCR5、TNF、TNFR1、IL-1、およびIL-1R /IL-1 の中より選択されるサイトカイン受容体またはサイトカインのアンタゴニストまたは阻害剤であるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、アンタゴニストまたは阻害剤は、抗体もしくは抗原結合性断片、小分子、タンパク質もしくはペプチド、および核酸の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む。

20

【0037】

いくつかの場合において、活性物質または他の処置は、トシリズマブ、シツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む。

【0038】

いくつかの局面において、活性物質または他の処置は、トシリズマブであるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、トシリズマブを、1 mg/kg ~ 10 mg/kg、2 mg/kg ~ 8 mg/kg、2 mg/kg ~ 6 mg/kg、2 mg/kg ~ 4 mg/kg、もしくは6 mg/kg ~ 8 mg/kg、または約1 mg/kg ~ 10 mg/kg、約2 mg/kg ~ 8 mg/kg、約2 mg/kg ~ 6 mg/kg、約2 mg/kg ~ 4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg ~ 8 mg/kg (各数値を包含) の投薬量で投与するか、または、トシリズマブを、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kgの投薬量で投与する。

30

【0039】

上記の態様の任意のいくつかにおいて、療法は細胞療法であるかまたはこれを含み、投与される細胞の数は、約 0.25×10^6 細胞/kg(対象の体重) ~ 5×10^6 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg(対象の体重) ~ 3×10^6 細胞/kg、約 0.75×10^6 細胞/kg ~ 2.5×10^6 細胞/kgまたは約 1×10^6 細胞/kg ~ 2×10^6 細胞/kg (各数値を包含) である。

40

【0040】

いくつかの態様において、療法は細胞療法であるかまたはこれを含み、細胞は、細胞を含有する単一の薬学的組成物にて投与される。いくつかの場合において、療法は細胞療法であるかまたはこれを含み、細胞の用量は分割用量であり、用量の細胞は、該用量の細胞を合計で含有する複数の組成物にて、3日以下の期間にわたって投与される。

【0041】

いくつかの態様において、疾患または状態は、腫瘍またはがんであるかまたはこれを含む。いくつかの場合において、疾患または状態は、白血病またはリンパ腫であるかまたはこ

50

れを含む。いくつかの態様において、疾患または状態は、B細胞悪性腫瘍であるか、または血液学的疾患もしくは状態である。いくつかの局面において、疾患または状態は、非ホジキンリンパ腫(NHL)または急性リンパ芽球性白血病(ALL)であるかまたはこれを含む。

【0042】

いくつかの態様において、療法は、組換え受容体を発現する細胞の用量を含む細胞療法である。いくつかの局面において、組換え受容体は、疾患または状態と関連する抗原へ結合するか、これを認識するか、またはこれを標的とする。いくつかの場合において、組換え受容体は、T細胞受容体または機能的な非T細胞受容体である。いくつかの場合において、組換え受容体はキメラ抗原受容体(CAR)である。

【0043】

いくつかの態様において、CARは、抗原へ特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、およびITAMを含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかの場合において、抗原はCD19である。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3ゼータ(CD3)鎖の細胞内ドメインを含む。いくつかの態様において、CARは共刺激シグナル伝達領域をさらに含有する。いくつかの局面において、共刺激シグナル伝達ドメインは、CD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含有する。

【0044】

いくつかの態様において、療法は、T細胞を含有する細胞の用量を含有する療法であるかまたはこれを含む。いくつかの場合において、T細胞はCD4+またはCD8+である。いくつかの態様において、T細胞は対象の自己由来である。

【0045】

いくつかの態様において、方法は、療法を投与する前に化学療法剤を投与する工程をさらに含む。いくつかの場合において、対象は、療法の投与の開始前に化学療法剤であらかじめ処置されている。いくつかの局面において、化学療法剤は、シクロホスファミド、フルダラビン、および/またはそれらの組み合わせからなる群より選択される活性物質を含む。いくつかの態様において、化学療法剤は、療法の投与の開始の2~5日前に投与される。いくつかの場合において、化学療法剤は、対象1m²当たり1gまたは約1g~対象1m²当たり3gまたは約3gの用量で投与される。

【0046】

いくつかの態様において、毒性は神経毒性である。いくつかの態様において、療法の投与に続いての最長で第7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30日、または最長で約第7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30日の日での対象におけるCNS関連アウトカムは、検出可能でないか、または、代替処置レジメンを含む方法と比較した場合に減少し、該代替処置レジメンにおいては、重度のCRSもしくは神経毒性が発症した後またはグレード2以上のCRSもしくは神経毒性が発症した後に、対象に活性物質または他の処置が投与される。いくつかの態様において、毒性アウトカムは、グレード3以上の神経毒性と関連する症状であるか、またはグレード2以上のCRSと関連する症状である。いくつかの態様において、毒性アウトカムは、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上を超えて減少する。いくつかの場合において、毒性アウトカムは、グレード3以上の神経毒性と関連する症状である。いくつかの態様において、毒性アウトカムは、錯乱、せん妄、表出性失語、鈍麻、ミオクローヌス、嗜眠、精神状態変化、痙攣、発作様活動、および発作を含むグレード3以上の神経毒性の中より選択される。

【0047】

いくつかの局面において、療法はある療法であり、細胞は、代替処置レジメンを含む方法において投与された細胞と比べて、対象において増加したまたはより長い増殖および/または持続を示し、該代替処置レジメンにおいては、重度のCRSもしくは神経毒性が発症した後またはグレード2以上のCRSもしくは神経毒性が発症した後に、対象に活性物質または他の処置が投与される。いくつかの場合において、増殖および/または持続は、2倍

10

20

30

40

50

、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または10倍増加する。

【0048】

いくつかの態様において、毒性アウトカムは、38 を超えるもしくは約38 を超える少なくとも連続3日間の持続性発熱；高用量の昇圧剤もしくは複数の昇圧剤を必要とする低血圧；例えば、90%未満または約90%未満の血漿酸素(PO₂)レベルを任意で含む、低酸素；および人工呼吸器を必要とする呼吸不全の中より選択される1つまたは複数の症状を含むグレード3以上のCRSである。いくつかの態様において、療法は、細胞の投薬を含む細胞療法であり、細胞は、(対象における、または代替のコホートもしくは処置群中の対応する対象における)代替処置レジメンを使用する細胞療法の投与と比較して、対象において増加したまたは延長された増殖および/または持続を示し、該代替処置レジメンは、細胞療法を投与する工程、およびその後、重度のCRSが発症した後またはグレード2以上のCRSが発症した後に、活性物質または他の処置を投与する工程を含み、そして任意で、該代替処置レジメンにおける対象には、該活性物質が投与されず、かつ任意で、細胞の投与後かつグレード2以上のCRSまたは重度のCRSの該発症前に、CRSまたは神経毒性を処置するように設計されたいかなる他の処置も投与されない。いくつかの態様において、増殖および/または持続の増加または延長は、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または10倍である。

10

【0049】

いくつかの態様において、療法は、細胞の投薬を含む細胞療法であり、細胞は、(対象における、または代替のコホートもしくは処置群中の対応する対象における)代替処置レジメンを使用する細胞療法の投与と比較して、対象において増加したまたは延長された増殖および/または持続を示す。いくつかの場合において、該代替処置レジメンは、細胞療法を投与する工程、およびその後、重度のCRSもしくは神経毒性が発症した後またはグレード2以上のCRSもしくは神経毒性が発症した後に、活性物質または他の処置を投与する工程を含む。いくつかの場合において、該代替処置レジメンにおける対象には、該活性物質が投与されない。いくつかの場合において、該代替処置レジメンにおける対象には、細胞の投与後かつグレード2以上のCRSもしくは重度のCRSまたはグレード2以上の神経毒性もしくは重度の神経毒性の該発症前に、CRSまたは神経毒性を処置するように設計されたいかなる他の処置も投与されない。

20

【0050】

いくつかの態様において、増殖および/または持続の増加または延長は、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または10倍である。

30

【0051】

いくつかの態様において、細胞は、代替処置レジメンを含む方法において投与された細胞と比べて、対象において同じまたは同様の増殖および/または持続を示し、該代替処置レジメンにおいては、対象に細胞療法が投与されるが、活性物質または他の処置の非存在下においてである。いくつかの態様において、増殖および/または持続は、代替処置レジメンを含む方法におけるものと比べて、多くとも2倍、より低いかまたは減少し、該代替処置レジメンにおいては、対象に細胞療法が投与されるが、活性物質または他の処置の非存在下においてである。

40

【0052】

いくつかの態様において、療法は、操作細胞および/またはCAR発現細胞を含む細胞療法である。いくつかの場合において、療法の投与の開始に続いての第30日、第60日、または第90日での対象の血液中の操作細胞および/またはCAR発現細胞の濃度または数は、1マイクロリットル当たり少なくとも10個もしくは少なくとも約10個の操作細胞もしくはCAR発現細胞、末梢血単核細胞(PBMC)の総数の少なくとも50%、少なくとも1 x 10⁵個、もしくは少なくとも約1 x 10⁵個の操作細胞もしくはCAR発現細胞、および/または、1マイクログラムDNA当たり少なくとも5,000コピーのCARコーディングDNAもしくは操作受容体コーディングDNAである。いくつかの態様において、療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、CAR発現細胞および/または操作細胞は、

50

対象の血液または血清中において検出可能である。いくつかの場合において、療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象の血液は、少なくとも20%のCAR発現細胞、1マイクロリットル当たり少なくとも10個のCAR発現細胞、または少なくとも 1×10^4 個のCAR発現細胞を含有する。いくつかの場合において、療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象の血液は、細胞の生物学的有効用量の少なくとも50%、60%、70%、80%、または90%を含有する。いくつかの態様において、療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象の血液は、少なくとも20%の操作細胞および/もしくはCAR発現細胞、1マイクロリットル当たり少なくとも10個の操作細胞および/もしくはCAR発現細胞、および/または少なくとも 1×10^4 個の操作細胞および/もしくはCAR発現細胞を含有する。いくつかの場合において、療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象は、疾患または状態の負荷の減少または継続した減少を示す。いくつかの場合において、疾患または状態の負荷の減少または継続した減少は、療法投与に続いての50、60、70、もしくは80%ピーク減少または約50、約60、約70、もしくは約80%ピーク減少、または少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、もしくは少なくとも80%ピーク減少または少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、もしくは少なくとも約80%ピーク減少、または、有効用量と関連する減少である。

10

【0053】

いくつかの態様において、療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象は、重度の神経毒性、重度のCRS、グレード2以上のCRS、グレード2以上の神経毒性を、細胞療法処置に続いて示さないかつ/または示していない、かつ/または、発作もしくは他のCNSアウトカムを示していない；または、療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、そのように処置された対象のうちの25%未満もしくは約25%未満、20%未満もしくは約20%未満、15%未満もしくは約15%未満、または10%未満もしくは約10%未満は、重度の神経毒性、重度のCRS、グレード2以上のCRS、グレード2以上の神経毒性を、細胞療法処置に続いて示さないかつ/または示していない、かつ/または、発作もしくは他のCNSアウトカムを示していない。

20

【0054】

いくつかの態様において、療法は、操作細胞および/またはCAR発現細胞を含む細胞療法であり；かつ、療法の投与後の期間にわたる操作細胞および/またはCAR発現細胞の血中濃度の曲線下面積(AUC)が、代替投薬レジメンを含む方法により得られたものと比較して大きく、例えば、該代替投薬レジメンにおいては、対象に療法が投与され、そして、対象が重度のまたはグレード2以上のまたはグレード3以上のCRSまたは神経毒性を示す時に、活性物質または他の処置が投与される。

30

【0055】

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生の処置、予防、遅延または軽減における使用のための活性物質または他の処置をさらに提供する。いくつかの態様において、(a)活性物質または他の処置を：(i)対象への療法の投与の開始後10、7、6、5、4、または3日未満または以下である時に；および/または、(ii)対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に；および/または、(iii)対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、対象へ投与する；かつ/または(b)対象への療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、(i)対象が、重度のCRSを示していないかつ/またはグレード2以上のCRSを示していない、かつ/または、(ii)対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない。

40

【0056】

いくつかの態様において、活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ/またはグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、療法の投与に続き

50

て対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する。いくつかの態様において、グレード1 CRSの徴候もしくは症状は熱であり；かつ/または、活性物質または他の処置を、療法の投与に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する。

【0057】

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生の処置、予防、遅延または軽減における使用のための活性物質または他の処置であって、活性物質または他の処置を、療法の投与に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、活性物質または他の処置をさらに提供する。

【0058】

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することにおける医薬としての使用のための活性物質または他の処置をさらに提供する。いくつかの態様において、(a)活性物質または他の処置を：(i)対象への療法の投与の開始後10、7、6、5、4、または3日未満または以下である時に；および/または、(ii)対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に；および/または、(iii)対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、対象へ投与する；かつ/または、(b)対象への療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、(i)対象が、重度のCRSを示していないかつ/またはグレード2以上のCRSを示していない、かつ/または、(ii)対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない。

【0059】

いくつかの態様において、活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ/またはグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、療法の投与に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する。いくつかの態様において、グレード1 CRSの徴候もしくは症状は熱であり；かつ/または、活性物質または他の処置を、療法の投与に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する。

【0060】

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することにおける医薬としての使用のための活性物質または他の処置であって、活性物質または他の処置を、療法の投与に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、活性物質または他の処置をさらに提供する。

【0061】

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減するための医薬の製造のための活性物質または他の処置の使用をさらに提供する。いくつかの態様において、(a)活性物質または他の処置を：(i)対象への療法の投与の開始後10、7、6、5、4、または3日未満または以下である時に；および/または、(ii)対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に；および/または、(iii)対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、対象へ投与する；かつ/または、(b)対象への療法の投与の開始時と活性物質または他の処置の投与時との間に、(i)対象が、重度のCRSを示していないかつ/またはグレード2以上のCRSを示していない、かつ/または、(ii)対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない。いくつかの態様において、活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ/またはグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、療法の投与に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時

10

20

30

40

50

間以内に投与する。いくつかの態様において、グレード1 CRSの徴候もしくは症状は熱であり；かつ/または、活性物質または他の処置を、療法の投与に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する。

【0062】

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減するための医薬の製造のための活性物質または他の処置の使用であって、活性物質または他の処置を、療法の投与に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、使用をさらに提供する。

【0063】

本明細書に提供される活性物質、他の処置、またはそれらの使用の態様のいくつかにおいて、活性物質または他の処置を、療法の投与に続いての熱である最初の徴候後、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投与する。 10

【0064】

いくつかの態様において、熱は稽留熱である。いくつかの態様において、熱は、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない熱であり、かつ/または、熱は、解熱薬での対象の処置に続いて、1 を超えて低下していない。いくつかの態様において、熱は、少なくとも38.0 または少なくとも約38.0 の温度を含む。いくつかの態様において、熱は、38.0 ~ 42.0 、 38.0 ~ 39.0 、 39.0 ~ 40.0 、 もしくは40.0 ~ 42.0 、 または約38.0 ~ 42.0 、 約38.0 ~ 39.0 、 約39.0 ~ 40.0 、 もしくは約40.0 ~ 42.0 (各数値を包含)である温度を含み；または、熱は、38.5 、 39.0 、 39.5 、 40.0 、 41.0 、 42.0 を超えるかもしくは約38.5 、 約39.0 、 約39.5 、 約40.0 、 約41.0 、 約42.0 を超えるか、または38.5 、 39.0 、 39.5 、 40.0 、 41.0 、 42.0 であるかもしくは約38.5 、 約39.0 、 約39.5 、 約40.0 、 約41.0 、 約42.0 である温度を含む。 20

【0065】

いくつかの態様において、活性物質または他の処置は、ステロイド、または、IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6受容体、IFN γ 、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1 α 、CCR5、TNF α 、TNFR1、IL-1、およびIL-1R α /IL-1 α の中より選択されるサイトカイン受容体もしくはサイトカインのアンタゴニストもしくは阻害剤であるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、アンタゴニストもしくは阻害剤は、抗体もしくは抗原結合性断片、小分子、タンパク質もしくはペプチド、および核酸の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む。 30

【0066】

いくつかの態様において、活性物質または他の処置は、トシリズマブ、シツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、活性物質または他の処置は、トシリズマブであるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、トシリズマブを、1 mg/kg~10 mg/kg、2 mg/kg~8 mg/kg、2 mg/kg~6 mg/kg、2 mg/kg~4 mg/kg、もしくは6 mg/kg~8 mg/kg、または約1 mg/kg~10 mg/kg、約2 mg/kg~8 mg/kg、約2 mg/kg~6 mg/kg、約2 mg/kg~4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg~8 mg/kg (各数値を包含)の投薬量で投与するか、または、トシリズマブを、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kgの投薬量で投与する。 40

【0067】

いくつかの態様において、活性物質は、ステロイドであるかまたはこれを含み、該ステロイドは任意でコルチコステロイドであるかまたはこれを含み、該コルチコステロイドは任意でグルココルチコイドである。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、デキ 50

サメタゾンまたはプレドニゾンであるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、ステロイドを、1.0 mg ~ 20 mgデキサメタゾン/日、1.0 mg ~ 10 mgデキサメタゾン/日、もしくは2.0 mg ~ 6.0 mgデキサメタゾン/日、または約1.0 mg ~ 20 mgデキサメタゾン/日、約1.0 mg ~ 10 mgデキサメタゾン/日、もしくは約2.0 mg ~ 6.0 mgデキサメタゾン/日（各数値を包含）の等価投薬量で投与する。いくつかの態様において、ステロイドは、静脈内または経口投与用に製剤化されている。

【0068】

本明細書に提供される活性物質、他の処置、またはそれらの使用の態様のいくつかにおいて、療法は細胞療法であるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、細胞療法は養子細胞療法であるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、療法は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、トランスジェニックTCR療法、または組換え受容体発現細胞療法であるかまたはこれを含み、療法は任意でT細胞療法、任意でキメラ抗原受容体(CAR)発現細胞療法である。いくつかの態様において、療法は、組換え受容体を発現する細胞の用量を含む細胞療法であり、組換え受容体は、疾患または状態と関連する抗原へ結合するか、これを認識するか、またはこれを標的とし；かつ/または、組換え受容体は、T細胞受容体または機能的な非T細胞受容体であり；かつ/または、組換え受容体はキメラ抗原受容体(CAR)である。

10

【0069】

いくつかの態様において、CARは、抗原へ特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、およびITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、抗原はCD19である。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3ゼータ(CD3)鎖の細胞内ドメインを含む。いくつかの態様において、CARは共刺激シグナル伝達領域をさらに含む。いくつかの態様において、共刺激シグナル伝達ドメインは、CD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む。

20

【0070】

いくつかの態様において、療法は、T細胞を含む細胞の用量を含む細胞療法である。いくつかの態様において、T細胞はCD4+またはCD8+である。いくつかの態様において、T細胞は対象の自己由来である。いくつかの態様において、疾患または状態は腫瘍またはがんである。いくつかの態様において、疾患または状態は白血病またはリンパ腫である。いくつかの態様において、疾患または状態は、非ホジキンリンパ腫(NHL)または急性リンパ芽球性白血病(ALL)である。

30

【0071】

いくつかの態様において、対象は、療法の投与前に化学療法剤であらかじめ処置されている。いくつかの態様において、化学療法剤は、シクロホスファミド、フルダラビン、および/またはそれらの組み合わせからなる群より選択される活性物質を含む。

【図面の簡単な説明】

【0072】

【図1A】CAR発現T細胞で処置された例示的な対象の毒性プロファイルを示す。図1Aは、CAR発現T細胞での処置に続いて軽度の毒性副作用を示す対象の毒性プロファイルを示し、毒性に対する介入は用いなかった。CNS毒性が存在する時間枠が描写されている。

40

【図1B】CAR発現T細胞で処置された例示的な対象の毒性プロファイルを示す。図1Bは、重度の副作用を示す対象の毒性プロファイルを示し、CRS症状が重度であった時にトシリズマブ(toci)、低血圧が発症した時に昇圧療法、および昇圧療法に続いての時にデキサメタゾンを用いる介入方法を行った。CNS毒性が存在する時間枠が描写されている。

【図2A】CAR+ T細胞の注入後第28日で重度のCRSを有する（はい）および有さない（いいえ）対象中の、IL-6についてのピークサイトカインレベルの相関性を示す。p値は、同じコホート内の重度のCRSを有する対象と有さない対象との間の統計的有意差を示す。

【図2B】CAR+ T細胞の注入後第28日で重度のCRSを有する（はい）および有さない

50

(いいえ)対象中の、IFN- γ についてのピークサイトカインレベルの相関性を示す。p値は、同じコホート内の重度のCRSを有する対象と有さない対象との間の統計的有意差を示す。

【図2C】CAR+ T細胞の注入後第28日で重度のCRSを有する(はい)および有さない(いいえ)対象中の、グランザイムBについてのピークサイトカインレベルの相関性を示す。p値は、同じコホート内の重度のCRSを有する対象と有さない対象との間の統計的有意差を示す。

【図2D】CAR+ T細胞の注入後第28日で重度のCRSを有する(はい)および有さない(いいえ)対象中の、IL-2についてのピークサイトカインレベルの相関性を示す。p値は、同じコホート内の重度のCRSを有する対象と有さない対象との間の統計的有意差を示す。

10

【図3】重度の毒性を処置するためにデキサメタゾン(Dex)、トシリズマブ(toci)またはプレドニゾン + 組換えIL-1受容体アンタゴニストアナキンラ(pred+ アナキンラ)を投与した介入を受容した後の、CAR+ T細胞の注入後の様々な日数での対象の血液中の全T細胞中のCAR+ T細胞のパーセンテージを描写する。重度のCRS(sCRS)および重度の神経毒性(sNTox)の発症を描写する。CAR+ T細胞のピーク増殖は454細胞/ μ Lであった。増殖は、介入療法の投与によって影響されなかった。

【図4】図4Aおよび4Bは、重度のCRSまたは重度の神経毒性それぞれを有する(はい)および有さない(いいえ)対象中の末梢血1マイクロリットル当たりのCAR T細胞のピーク数を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0073】

詳細な説明

ある療法が対象へ投与される場合にそれと関連し得る潜在的な毒性を予防または改善するための早期または先制処置を伴う方法を、本明細書に提供する。

【0074】

本願において言及された、特許文書、科学文献、およびデータベースを含む刊行物は全て、それぞれ個々の刊行物が個々に参照により組み入れられるのと同じ程度に、全ての目的のためにそれらの全体が参照により組み入れられる。本明細書において示された定義が、参照により本明細書に組み入れられる特許、出願、公開された出願、および他の刊行物に示された定義と相違するか、または他の点で一致しない場合、参照により本明細書に組み入れられる定義ではなく、本明細書において示された定義が優先される。

30

【0075】

本明細書において用いられるセクションの見出しは、系統立ててまとめることだけを目的とし、説明された事項を限定すると解釈してはならない。

【0076】

1. 毒性ターゲティング剤を用いての先制介入方法

細胞療法(例えば、CAR-T細胞療法)などの免疫療法の投与と、免疫療法に対する毒性(例えば、サイトカイン放出症候群(CRS)または神経毒性であるかまたはこれを含む毒性)の、またはこれを発症するリスクの、早期介入のための毒性ターゲティング剤の投与とを伴う方法を提供する。いくつかの態様において、方法は、細胞療法などの免疫療法から生じるサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状が比較的軽度でありかつ/または重度ではない時に、毒性ターゲティング剤の投与を伴う。いくつかの態様において、方法は、免疫療法または細胞療法などの、疾患または障害を処置するための療法での対象の処置を可能にし、これは、そうでなければ、対象において中等度から重度のCRSまたは神経毒性副作用を生じさせ得る。提供される方法において、毒性ターゲティング剤での早期介入または先制処置は、細胞療法の場合については、療法の持続性などの、療法の効力を維持しながら、中等度から重度のCRSまたは神経毒性のリスクを予防または改善する。

40

【0077】

いくつかの態様において、対象は、例えば、対象における疾患または状態を処置するため

50

に、免疫療法または細胞療法などの療法を受けたことがあるかまたは受けている。例えば、いくつかの態様において、細胞療法は、キメラ抗原受容体(CAR)および/または他の組換え抗原受容体などの、関心対象の疾患または障害に特異的なキメラ受容体を発現する細胞の投与を伴う療法、ならびに他の養子免疫細胞および養子T細胞療法を含む、養子細胞療法である。いくつかの態様において、養子細胞療法は、組換え受容体、例えば、CARまたは他の組換え抗原受容体を発現する細胞の用量の投与を含む。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体などのキメラ受容体は、所望の抗原(例えば、腫瘍抗原)についての特異性を提供するリガンド結合ドメイン(例えば、抗体または抗体断片)と、細胞内シグナル伝達ドメインとを組み合わせる、1つまたは複数のドメインを含有する。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次活性化シグナルを提供する、T細胞活性化ドメインなどの活性化細胞内ドメイン部分である。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、エフェクター機能を促進するために共刺激シグナル伝達ドメインを含有するかまたはさらに含有する。いくつかの態様において、キメラ受容体は、免疫細胞中へ遺伝子操作される場合、T細胞活性を調節することができ、いくつかの場合において、T細胞分化または恒常性を調節することができ、それによって、養子細胞療法の方法における使用のためといった、インビボでの改善された寿命、生存および/または持続性を有する遺伝子操作細胞を生じさせることができる。

10

【0078】

養子細胞療法(キメラ抗原受容体(CAR)および/または他の組換え抗原受容体などの、関心対象の疾患または障害に特異的なキメラ受容体を発現する細胞の投与を伴うもの、ならびに他の養子免疫細胞および養子T細胞療法を含む)は、がんならびに他の疾患および障害の処置において有効であり得る。ある状況において、養子細胞療法への利用可能なアプローチは、必ずしも完全に満足なものとは限らない場合がある。いくつかの状況において、最適な効力は、標的、例えば、標的抗原を認識しそしてこれへ結合し;対象の適切な部位、腫瘍、およびその環境へ移動し、局在化しそして首尾良く入り;活性化され、増殖し;細胞傷害性殺傷および様々な因子(例えばサイトカイン)の分泌を含む、様々なエフェクター機能を発揮し;持続し(長期を含む);ある表現型の状態(例えば、エフェクター、長寿命のメモリー、低分化、およびエフェクター状態)へ分化し、移行し、または再プログラミングに従事し;クリアランスおよび標的リガンドまたは抗原への再曝露に続いて有効かつロバストなりコール応答を提供し;ならびに、消耗、アネルギー、最終分化、および/または抑制状態への分化を回避するかまたは減らす、投与された細胞の能力に依存し得る。

20

30

【0079】

いくつかの局面において、提供される態様は、養子細胞療法の効力が、そのような細胞が投与される対象における毒性の発生によって制限され得るという観察に基づき、この毒性は、いくつかの場合において、重度であり得る。例えば、いくつかの場合において、組換え受容体、例えば、CARを発現する細胞の用量の投与は、CRSまたは神経毒性などの毒性またはそのリスクを生じさせ得る。いくつかの場合において、より高用量のそのような細胞は、例えば、細胞への曝露を増加させることによって、例えば、増殖および/または持続を促進することによって、処置の効力を高める一方、それらはまた、毒性またはより重度の毒性を発症するさらにより大きなリスクを生じさせ得る。また、いくつかの場合において、より高い疾患負荷を有する対象もまた、毒性またはより重度の毒性を発症するより大きなリスクがあり得る。

40

【0080】

毒性を処置または改善するためのある利用可能な方法は、必ずしも完全に満足なものとは限らない場合がある。多くのそのようなアプローチは、例えば、サイトカイン遮断によるような、毒性の下流の影響を標的とすること、および/または、高用量のステロイドなどの活性物質を送達することに注目し、これらもまた、投与される細胞の機能を排除するかまたは損ない得る。さらに、そのようなアプローチは、毒性の身体的徴候もしくは症状の検出時にのみ、そのような介入の投与を伴うことが多く、これらは、一般に、中等度もし

50

くは重度の毒性（例えば、中等度もしくは重度のCRSまたは中等度もしくは重度の神経毒性）の徴候もしくは症状を伴う。例えば、図1Aおよび1Bは、毒性プロフィールの比較を提供し、一方の対象（図1Bに示される）は、介入の必要があり、CRSの重度の症状が存在する時にそのような活性物質が投与される。これらの他のアプローチの多くもまた、養子細胞療法と関連し得る、神経毒性などの毒性の他の形態を予防しない。

【0081】

いくつかの場合において、これは、そのような症状が重度である時に行われ、それは、従って、毒性を改善または処置するために、さらにより過酷なまたはより極端な処置（例えば、より高い投薬量または増加した投与頻度）を必要とし得る。

【0082】

ある代替アプローチの使用は、そのような問題に対して満足な解決策を提供しない。いくつかの場合において、そのような活性物質および療法（例えば、ステロイド）は、それら自体が、毒性副作用と関連する。そのような副作用は、より高い用量または頻度でさらにより大きくなり得、細胞療法に起因し得る毒性の重症度を処置または改善するために活性物質または療法を投与するかまたはこれらで処置することが必要である。さらに、いくつかの場合において、毒性を処置するための活性物質または療法は、細胞療法の一部として提供される細胞上に発現されたキメラ受容体（例えば、CAR）の効力などの、細胞療法の効力を限定し得ると考えられている（Sentman (2013) Immunotherapy, 5:10）。

【0083】

提供される方法は、利用可能なアプローチに比べて利点を提供する。いくつかの態様において、提供される方法は、対象が軽度を超える毒性の身体的徴候もしくは症状を示す前に、例えば、重度の毒性の身体的徴候もしくは症状を示す前に、対象の早期または先制処置を伴う。いくつかの態様において、処置は、グレード1 CRSなどの軽度のCRSの身体的徴候もしくは症状が存在する時に、但し、中等度もしくは重度のCRSが発症する前またはグレード2もしくはグレード3 CRSが発症する前に、生じる。いくつかの態様において、処置は、グレード1神経毒性などの軽度の神経毒性の身体的徴候もしくは症状が存在する時に、但し、中等度もしくは重度の神経毒性が発症する前またはグレード2もしくはグレード3神経毒性が発症する前に、生じる。いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤での処置は、神経毒性の身体的徴候もしくは症状が発症しなかった時に生じる。従って、いくつかの場合において、提供される方法は、望ましくないCNS関連アウトカムが生じ得る前に早期に介入する能力を提供する。いくつかの場合において、毒性アウトカムまたは毒性アウトカムの可能性の処置において早期に介入する能力は、毒性を処置または改善するための毒性ターゲティング剤の投薬量を減らすことができること、および/または、そのような活性物質または療法の投与頻度を減らすことができることを意味し得る。

【0084】

いくつかの態様において、提供される方法は、免疫療法（immunotherapy）（免疫療法（immune-therapy））または細胞療法などの療法が投与されたことがある対象へ、毒性ターゲティング剤を投与する工程を含む。いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤は、対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質である。例示的なそのような毒性ターゲティング剤は下記に記載される。

【0085】

いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤を、(i)療法の投与の開始後10、7、6、5、4、または3日未満または以下である時に投与する。いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤を、対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に投与する。いくつかの態様において、療法（例えば細胞療法）の投与の開始時と毒性ターゲティング剤の投与時の間に、対象は、重度のCRSを示していないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない。いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤を、対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に投与する

10

20

30

40

50

。いくつかの態様において、療法（例えば細胞療法）の投与の開始時と毒性ターゲティング剤の投与時との間に、対象は、重度の神経毒性を示していないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない。

【0086】

いくつかの態様において、提供される方法は、例えば、重度のCRSが発症した後またはグレード2以上のCRSが発症した後に対象へ活性物質または他の処置が投与される療法の投与と比較して、より低い程度の毒性、毒性アウトカムもしくは症状、毒性を促すプロファイル、毒性を促す因子、もしくは毒性を促す特性、例えば、サイトカイン放出症候群(CRS)もしくは神経毒性に関連する症状もしくはアウトカムまたはサイトカイン放出症候群(CRS)もしくは神経毒性を示す症状もしくはアウトカムをもたらすように、またはこれをもたらし特徴を含むように設計される。

10

【0087】

いくつかの局面において、細胞療法などの療法の毒性アウトカムは、サイトカイン放出症候群(CRS)もしくは重度のCRS(sCRS)であるか、サイトカイン放出症候群(CRS)もしくは重度のCRS(sCRS)に関連するか、またはサイトカイン放出症候群(CRS)もしくは重度のCRS(sCRS)を示す。CRS、例えば、sCRSは、いくつかの場合において、養子T細胞療法後に、および他の生物製品が対象に投与された後に起こることがある。Davila et al., *Sci Transl Med* 6, 224ra25 (2014); Brentjens et al., *Sci. Transl. Med.* 5, 177ra38 (2013); Grupp et al., *N. Engl. J. Med.* 368, 1509-1518 (2013); および Kochenderfer et al., *Blood* 119, 2709-2720 (2012); Xu et al., *Cancer Letters* 343 (2014) 172-78参照。

20

【0088】

典型的に、CRSは、例えば、T細胞、B細胞、NK細胞、単球、および/またはマクロファージによって媒介される悪化した全身免疫応答によって引き起こされる。このような細胞は、多量の炎症メディエーター、例えば、サイトカインおよびケモカインを放出することがある。サイトカインは急性炎症応答を誘発することがある、および/または微小血管漏出、心不全、もしくは死亡の原因となり得る内皮臓器損傷を誘導することがある。重度の、命に関わるCRSは、肺浸潤および肺損傷、腎不全、または播種性血管内凝固につながる可能性がある。他の重度の、命に関わる毒性には、心毒性、呼吸窮迫、神経毒性、および/または肝不全が含まれ得る。

30

【0089】

CRSのアウトカム、徴候、および症状は公知であり、本明細書に記載のものを含む。いくつかの態様において、特定の投薬レジメンもしくは投与が、ある特定のCRS関連アウトカム、徴候、もしくは症状をもたらす場合、または特定の投薬レジメンもしくは投与が、ある特定のCRS関連アウトカム、徴候、もしくは症状をもたらさない場合、特定のアウトカム、徴候、および症状、ならびに/またはその数量もしくは程度が指定されることがある。

【0090】

CAR発現細胞の投与の状況では、重度のCRSなどのCRSは、典型的には、CARを発現する細胞を注入して6~20日後に起こる。Xu et al., *Cancer Letters* 343 (2014) 172-78参照。いくつかの場合において、CRSは、CAR T細胞の注入後、6日未満または20日を超える時点で起こる。CRSの発生率およびタイミングは注入時のベースラインサイトカインレベルまたは腫瘍負荷と関係する場合がある。一般的に、CRSは、インターフェロン(IFN)-、腫瘍壊死因子(TNF)-、および/またはインターロイキン(IL)-2の血清レベルの上昇を伴う。CRSにおいて迅速に誘導され得る他のサイトカインは、IL-1、IL-6、IL-8、およびIL-10である。

40

【0091】

どの患者が、sCRSを発症するリスクがある可能性が高いかを予測するために、CRSの発症と相関するように思われるCRS判断基準が開発されている(Davilla et al. *Science translational medicine.* 2014;6(224):224ra25参照)。因子には、発熱、低酸

50

素、低血圧、神経変化、炎症性サイトカイン、例えば、処置によって誘導される上昇が処置前の疾患負荷、例えば、腫瘍負荷およびsCRS症状の両方とよい相関を示すことができる7種類一組のサイトカイン（IFN、IL-5、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびGM-CSF）の血清レベルの上昇が含まれる。CRSの診断および管理に関する他のガイドラインは公知である（例えば、Lee et al, Blood. 2014;124(2):188-95参照）。いくつかの態様において、CRSグレードを反映する判断基準は、以下の表1に詳述した判断基準である。

【0092】

(表1) CRSの例示的なグレード分類基準

グレード	症状の説明
1 軽度	命に関わらず、解熱薬および制吐薬などの対症療法しか必要としない（例えば、発熱、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感）
2 中等度	中等度の介入を必要とし、それに応答する： <ul style="list-style-type: none"> ・ < 40%の酸素需要量、または ・ 流体または低用量の一種類の昇圧剤に応答する低血圧、または ・ グレード2の臓器毒性（CTCAE v4.0による）
3 重度	積極的な介入を必要とし、それに応答する： <ul style="list-style-type: none"> ・ 酸素需要量 ≥ 40%、または ・ 高用量の一種類の昇圧剤（例えば、≥ 20 µg/kg/minのノルエピネフリン、≥ 10 µg/kg/minのドーパミン、≥ 200 µg/kg/minのフェニレフリン、もしくは≥ 10 µg/kg/minのエピネフリン）を必要とする低血圧、または ・ 複数種の昇圧剤（例えば、バソプレッシン+上記の薬剤の1つ、もしくは≥ 20 µg/kg/minのノルエピネフリンに相当する昇圧剤の組み合わせ）を必要とする低血圧、または ・ グレード3の臓器毒性またはグレード4の高トランスアミナーゼ血症（CTCAE v4.0による）
4 命に関わる	命に関わる： <ul style="list-style-type: none"> ・ 人工呼吸器のサポートを必要とする、または ・ グレード4の臓器毒性（高トランスアミナーゼ血症を除く）
5 致死	死亡

10

20

30

【0093】

いくつかの態様において、対象が、投与後に、(1)少なくとも3日にわたる少なくとも38の発熱；(2)(a)投与直後のレベルと比較して、以下の7種類のサイトカイン：インターフェロン（IFN）、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびIL-5のグループの少なくとも2つについて少なくとも75の最大倍率変化、ならびに/または(b)投与直後のレベルと比較して、以下の7種類のサイトカイン：インターフェロン（IFN）、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびIL-5のグループの少なくとも1つについて少なくとも250の最大倍率変化；ならびに(c)毒性の少なくとも1つの臨床徴候、例えば、低血圧（少なくとも1種類の静脈内血管作動性昇圧薬（intravenous vasoactive pressor）を必要とする）または低酸素（PO₂ 90%）または1つもしくは複数の神経障害（精神状態変化、鈍麻、および/もしくは発作を含む）のいずれかを含むサイトカイン上昇を示すのであれば、対象は、細胞療法の投与またはその用量の細胞に応答または付随して「重度のCRS」（「sCRS」）を発症していると見なされる。いくつかの態様において、重度のCRSは、グレード3以上のCRS、例えば、表1に示したCRSを含む。

40

【0094】

いくつかの態様において、アウトカムは、表1に記載されるような、重度のCRSまたはグレード3 CRS以上、例えば、グレード4以上と関連する。いくつかの態様において、これ

50

らは以下のうちの1つまたは複数を含む：持続性発熱、例えば、2日以上、例えば、3日以上、例えば、4日以上にわたる、または少なくとも3日間連続した、特定の温度の、例えば、38 を超えるまたは約38 を超える持続性発熱；38 を超えるまたは約38 を超える発熱；サイトカインの上昇、例えば、少なくとも2種類のサイトカイン（例えば、インターフェロン（IFN）、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、フラクタルカイン、およびIL-5、ならびに/もしくは腫瘍壊死因子（TNF）からなる群のうちの少なくとも2つ）の処置前レベルと比較した最大倍率変化、例えば、少なくとも75もしくは少なくとも約75の最大倍率変化、またはこのようなサイトカインの少なくとも1つの最大倍率変化、例えば、少なくとも250もしくは少なくとも約250の最大倍率変化；ならびに/または毒性の少なくとも1つの臨床徴候、例えば、低血圧（例えば、少なくとも1種類の静脈内血管作動性昇圧薬によって測定した時）；低酸素（例えば、90%未満または約90%未満の血漿酸素(PO₂)レベル）；ならびに/または1つまたは複数の神経障害（精神状態変化、鈍麻、および発作を含む）。いくつかの態様において、重度のCRSとしては、集中治療室(ICU)中での管理または治療を必要とするCRSが挙げられる。

10

【0095】

いくつかの態様において、重度のCRSは、(1)持続性発熱（少なくとも3日にわたる少なくとも38 の発熱）と、(2)少なくとも20mg/dLまたは少なくとも約20mg/dLのCRP血清レベルの組み合わせを含む。いくつかの態様において、重度のCRSは、2種類以上の昇圧剤の使用を必要とする低血圧、または人工呼吸器を必要とする呼吸不全を含む。いくつかの態様において、昇圧剤の投薬量は、第2のまたは後の投与において増加される。

20

【0096】

いくつかの態様において、重度のCRSまたはグレード3 CRSは、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、悪寒、発熱性好中球減少症、頭痛、左心室機能不全、脳症、水頭症、および/または振戦を包含する。

【0097】

いくつかの態様において、提供される方法は、対象における重度のCRSの発症前に、またはグレード2もしくはグレード3 CRSの発症前に、早期介入を伴う。いくつかの態様において、CRSの身体的徴候もしくは症状が存在し得るが、そのような徴候もしくは症状は、一般に、軽度でありかつ/または重度ではないことが理解される。いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤を、対象がグレード1 CRSを示す時に投与するか、または対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する。いくつかの態様において、対象に、第1の稽留熱が発症した時に、または、稽留熱などの発熱の1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、12時間、18時間または24時間以内である時に、毒性ターゲティング剤を投与する。

30

【0098】

いくつかの態様において、対象は熱を示し、いくつかの局面において、対象がそのような熱を示しかつ/または特定の期間の間熱を示すかもしくは示したことがある時に処置される。

【0099】

いくつかの態様において、対象の熱は、特定の閾値温度もしくはレベルであるかまたはこれを上回る（または特定の閾値温度もしくはレベルであるかまたはこれを上回ると測定される）、対象の体温として特徴付けられる。いくつかの局面において、閾値温度は、少なくとも微熱、少なくとも中等度の熱、および/または少なくとも高熱と関連するものである。いくつかの態様において、閾値温度は特定の温度または範囲である。例えば、閾値温度は、38、39、40、41、もしくは42、または約38、約39、約40、約41、もしくは約42、または少なくとも38、少なくとも39、少なくとも40、少なくとも41、もしくは少なくとも42、または少なくとも約38、少なくとも約39、少なくとも約40、少なくとも約41、もしくは少なくとも約42 であり得、かつ/または、38 ~ 39 もしくは約38 ~ 約39 の範囲、39 ~ 40 もしくは約39 ~ 約40 の範囲、40 ~ 41 もしくは約40 ~ 約41 の範囲、または41 ~ 42 もしくは約41 ~ 約42 の

40

50

範囲であり得る。

【0100】

いくつかの態様において、熱は稽留熱であり；いくつかの局面において、対象を、対象が稽留熱を有すると決定された時に、例えば、疾患標的療法などの、毒性を誘発する可能性を有する最初の療法に続いてのそのような決定のまたは第1のそのような決定の1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、またはより短時間以内に、処置する。

【0101】

いくつかの態様において、対象が関連の閾値温度であるかまたはこれを上回る熱を示し、対象の熱または体温が約1 または約1 を超えて変動せず、一般に、約0.5、0.4、0.3 もしくは0.2 または約0.5、0.4、0.3 もしくは0.2 を超えて変動しない場合、対象は、稽留熱を有し、かつ/または、稽留熱を有すると決定されるかもしくは見なされる。ある量のまたはある量を上回るそのような変動の非存在は、一般に、所定の期間にわたって（例えば、示される閾値を上回る第1温度または熱である最初の徴候から測定され得る、24時間、12時間、8時間、6時間、3時間、または1時間の期間にわたって）測定される。例えば、いくつかの態様において、対象が少なくとも38 もしくは少なくとも39 または少なくとも約38 もしくは少なくとも約39 の熱を示し、この熱が、6時間の期間にわたって、8時間の期間にわたって、または12時間の期間にわたって、または24時間の期間にわたって、0.5、0.4、0.3 もしくは0.2 を超えてまたは約0.5、約0.4、約0.3 もしくは約0.2 を超えて温度変動しない場合、対象は、稽留熱を示すと見なされるかまたは決定される。

【0102】

いくつかの態様において、対象が関連の閾値温度であるかまたはこれを上回る熱を示し、解熱薬での処置などの、熱を低下させるように設計された処置といった、指定の処置に続いて、対象の熱または体温が低下しないかまたは指定量もしくは指定量を超えて低下しない（例えば、1 を超えて；一般に、約0.5、0.4、0.3 もしくは0.2 または約0.5、0.4、0.3 もしくは0.2 を超えて変動しない）場合、対象は、稽留熱を有し、かつ/または、稽留熱を有すると決定されるかもしくは見なされる。解熱薬は、熱を低下させる、任意の活性物質、例えば、化合物、組成物、または成分、例えば、解熱効果を有することが公知の任意の数の活性物質のうちの1つ、例えば、NSAID（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、およびニメスリド）、サリチラート、例えば、アスピリン、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、およびサリチル酸ナトリウム、パラセタモール、アセトアミノフェン、メタミゾール、ナブメトン、フェナキソン（Phenaxone）、アンチピリン、解熱剤を含み得る。いくつかの態様において、解熱薬はアセトアミノフェンである。いくつかの態様において、アセトアミノフェンを、最高で4時間毎に12.5 mg/kgの用量で経口または静脈内投与することができる。いくつかの態様において、それは、イブプロフェンまたはアスピリンであるかまたはこれを含む。例えば、アセトアミノフェンなどの解熱薬での処置後であってさえ、6時間の期間にわたって、8時間の期間にわたって、または12時間の期間にわたって、または24時間の期間にわたって、低下しないか、または、0.5、0.4、0.3 もしくは0.2 を超えてまたは約0.5、約0.4、約0.3 もしくは約0.2 を超えて、または、1%、2%、3%、4% もしくは5%または約1%、約2%、約3%、約4% もしくは約5%低下しない、少なくとも38 もしくは少なくとも39 または少なくとも約38 もしくは少なくとも約39 の熱を対象が示すかまたは示すと決定される場合、対象は稽留熱を有すると見なされる。いくつかの態様において、解熱薬の投薬量は、熱、または、細菌もしくはウイルス感染症、例えば、限局性もしくは全身性感染症と関連する熱などの特定のタイプの熱を低下させるためにそのような対象において通常有効な投薬量である。

【0103】

いくつかの態様において、例えば、前述の態様のいずれかに従って測定されるように、対象が稽留熱を示すと決定されるかまたは確認される（例えば、初めて決定されるかまたは確認される）時にまたは直後に、1つまたは複数の毒性ターゲティング療法を投与する。

いくつかの態様において、1つまたは複数の毒性ターゲティング療法を、そのような確認または決定の一定期間内に、例えば、その30分、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、または8時間以内に、投与する。

【0104】

いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤を、神経毒性の身体的徴候もしくは症状の前に投与する。いくつかの場合において、重度の神経毒性 (neurotoxicity) を含む、神経毒性は、細胞療法などの様々な療法の投与と関連し得る毒性アウトカムである。

【0105】

いくつかの態様において、神経毒性の臨床リスクに関連する症状には、錯乱、せん妄、表出性失語、鈍麻、ミオクロヌス、嗜眠、精神状態変化、痙攣、発作様活動、発作 (任意で、脳波[EEG]によって確認される)、高レベルのアミロイド(A)、高レベルのグルタミン酸、および高レベルの酸素ラジカルが含まれる。いくつかの態様において、神経毒性は (例えば、グレード1~5スケールを用いて) 重症度に基づいてグレード分類される (例えば、Guido Cavaletti & Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6, 657-666 (December 2010); National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03) 参照)。

【0106】

いくつかの場合において、神経症状はsCRSの最初期の症状でもよい。いくつかの態様において、神経症状は細胞療法注入の5~7日後に始まることが認められた。いくつかの態様において、神経変化の持続期間は3~19日でもよい。いくつかの場合において、sCRSの他の症状が消散した後に神経変化の回復が起こる。いくつかの態様において、神経変化の消散の時間または程度は、抗IL-6および/またはステロイドを用いた処置によって早まらない。

【0107】

いくつかの態様において、投与後に、対象が、1)末梢運動神経の炎症または変性を含む末梢性運動ニューロパチーの症状; 2)末梢感覚神経の炎症または変性を含む末梢性感覚ニューロパチーの症状、ジセステジア、例えば、異常な感覚および不快な感覚の原因となる感覚認知のゆがみ、神経痛、例えば、神経もしくは神経群に沿った激しく痛い感覚、ならびに/またはパレステジア、例えば、刺激の非存在下での刺痛、しびれ、圧力、冷感、および温感の異常な皮膚感覚の原因となる感覚ニューロンの機能障害の中から、身の回りの世話 (例えば、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の服用) を制限する症状を示すのであれば、対象は、細胞療法の投与またはその用量の細胞に応答してまたはそれに続いて「重度の神経毒性」を発症していると思なされる。いくつかの態様において、重度の神経毒性は、グレードが3以上の神経毒性、例えば、表2に示した神経毒性を含む。

【0108】

(表2) 神経毒性の例示的なグレード分類基準

グレード	症状の説明
1 無症候または軽度	軽度または無症候性の症状
2 中等度	食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などの身の回り以外の日常生活動作(ADL)を制限する症状の存在
3 重度	入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の服用などの身の回りのADLを制限する症状の存在
4 命に関わる	緊急の介入を必要とする命に関わる症状
5 致死	死亡

10

20

30

40

50

【0109】

いくつかの態様において、方法は、他の方法と比較して、重度のCRSまたはグレード3以上のCRSと関連する症状、アウトカムまたは因子を含む、CRSと関連する症状、アウトカムまたは因子を低減する。例えば、本方法に従って処置された対象は、例えば表1に示される、記載される任意のものなどの、CRSの、例えば、重度のCRSまたはグレード3以上のCRSの、症状、アウトカムまたは因子を検出できないかつ/または低減している場合がある。

【0110】

いくつかの態様において、方法は、他の方法と比較して、CNSアウトカムまたは神経毒性と関連する症状を低減する。例えば、本方法に従って処置された対象は、重度のCRSまたは重度の神経毒性または他の毒性アウトカムが発症した後に毒性ターゲティング剤の投与が与えられる他の方法によって処置された対象と比較して、神経毒性の症状、例えば、四肢の脱力またはしびれ、記憶、視力、および/または知性の喪失、制御不能な強迫行動および/または強制作業、妄想、頭痛、運動制御の喪失を含む認知問題および行動問題、認知衰退、ならびに自律神経系機能不全、ならびに性機能不全を検出できないかつ/または低減している場合がある。いくつかの態様において、本発明の方法に従って処置された対象は、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、ジセステジア (dysaesthesia)、神経痛、またはパレステジアに関連する症状を低減している場合がある。

10

【0111】

いくつかの態様において、方法は、神経系および/または脳に対する損傷、例えば、ニューロン死を含む、神経毒性に関連するアウトカムを低減する。いくつかの局面において、方法は、神経毒性に関連する因子、例えば、アミロイド(A β)、グルタミン酸、および酸素ラジカルのレベルを低減する。

20

【0112】

いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤を用いての早期介入と併用して療法が投与された対象は、重度のCRSが発症した後にまたはグレード2以上のCRSもしくはグレード2以上の神経毒性が発症した後に対象へ活性物質または他の処置が投与される代替処置レジメンを含む方法と比較して、CRSと関連するか、またはCNS関連アウトカムもしくは神経毒性(例えば、重度の神経毒性もしくはグレード3以上の神経毒性 (neurotoxicity))と関連する、症状、アウトカムまたは因子を低減している。いくつかの態様において、CRS(例えば、重度のCRSもしくはグレード3以上のCRS)またはCNS関連もしくは神経毒性(例えば、重度の神経毒性もしくはグレード3以上の神経毒性)アウトカムは、50%、60%、70%、80%、90%またはそれ以上を超えて減少する。

30

【0113】

いくつかの態様において、細胞療法の投与はもう一つの有害事象を引き起こす。いくつかの態様において、有害事象としては、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、悪寒、発熱性好中球減少症、頭痛、低血圧、左心室機能不全、脳症、水頭症、発作、および/または振戦が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、本明細書に提供される介入方法は、そのような有害事象を改善または低減する。

40

【0114】

いくつかの態様において、提供される方法は、重度のCRSもしくは神経毒性の身体的徴候もしくは症状が発症した時に、および/または、対象がグレード2もしくはグレード3 CRSもしくは神経毒性を示す時に、および/または、細胞療法の投与もしくは開始後または第1用量の細胞療法の投与もしくは開始後6、7、8、9、10、11、12、13もしくは14日を超える時に、対象へ投与されるそのような活性物質の投薬量と比べて、減少しているまたはより少ない投薬量での、毒性アウトカムを改善するための毒性ターゲティング剤(例えば、重度の神経毒性または重度のCRSなどの神経毒性またはCRSを改善するための活性物質)の投与を含む。いくつかの態様において、用量の減少は、少なくとも1.2倍、少なくとも1.3倍、少なくとも1.4倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少な

50

くとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、または少なくとも10倍である。

【0115】

いくつかの態様において、提供される方法は、重度のCRSもしくは神経毒性の身体的徴候もしくは症状が発症した時に、および/または、対象がグレード2もしくはグレード3 CRSもしくは神経毒性を示す時に、および/または、細胞療法の投与もしくは開始後または第1用量の細胞療法の投与もしくは開始後3日を超える（例えば、3～14日を超える、例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13もしくは14日を超える）時に、開始されるそのような活性物質の投薬サイクルまたはレジメンにおける活性物質の投与頻度と比べて、減少している投薬サイクルまたはレジメンにおける頻度での毒性ターゲティング剤の投与を含む。いくつかの態様において、活性物質（例えば、ステロイド）の参照処置レジメンまたはサイクルが3日間の投与を伴う場合、投与頻度の減少は1日間または2日間の投与への減少であり得る。

10

【0116】

いくつかの態様において、提供される方法は、様々な腫瘍を含む疾患または状態の処置のためのといった、細胞療法の投与、例えば、養子細胞療法における細胞の投与と関連する。方法は、疾患もしくは状態に関連する分子を認識し、および/または疾患もしくは状態に関連する分子に特異的に結合し、このような分子に結合した時に、このような分子に対する応答、例えば、免疫応答をもたらすように設計された組換え受容体を発現する操作された細胞を投与する工程を伴う。前記受容体には、キメラ受容体、例えば、キメラ抗原受容体(CAR)、およびトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を含む他のトランスジェニック抗原受容体が含まれ得る。いくつかの態様において、提供される方法には、記載されるような細胞療法の開始後の対象における毒性を処置するための早期介入療法が続き、例えば、グレード2以上のCRSもしくは重度のCRSの徴候もしくは症状が発症する前に、または、グレード2以上の神経毒性もしくは重度の神経毒性の徴候もしくは症状が発症する前に、早期介入を開始する。

20

【0117】

A. 細胞療法および操作細胞

いくつかの局面において、提供される治療方法は、対象、例えば患者へ、組換え受容体を発現する細胞、およびその組成物を投与する工程を伴う。いくつかの態様において、細胞は、操作された受容体、例えば、操作された抗原受容体、例えば、キメラ抗原受容体(CAR)、またはT細胞受容体(TCR)を含有するか、またはこれを含有するように操作される。細胞は、そのような細胞の集団、そのような細胞を含有しかつ/またはそのような細胞について濃縮された組成物を含み、例えば、T細胞またはCD8+もしくはCD4+細胞などの、あるタイプの細胞が濃縮または選択されている。組成物の中には、養子細胞療法用などの投与用の薬学的組成物および製剤がある。

30

【0118】

いくつかの態様において、細胞は、遺伝子操作を介して導入された1種または複数種の核酸を含み、それによって、このような核酸の組換え産物または遺伝子操作された産物を発現する。いくつかの態様において、遺伝子移入は、最初に、細胞を刺激し、例えば、細胞を、例えば、サイトカインまたは活性化マーカーの発現によって測定されるような増殖、生存、および/または活性化などの応答を誘導する刺激と組み合わせ、その後、活性化された細胞に形質導入し、臨床用途に十分な数まで培養で増殖させることによって成し遂げられる。

40

【0119】

遺伝子操作された成分、例えば抗原受容体、例えばCARを導入するための様々な方法が、周知であり、提供される方法および組成物と共に使用することができる。例示的な方法には、ウイルス、例えば、レトロウイルスまたはレンチウイルス、形質導入、トランスポゾン、およびエレクトロポレーションを介した方法を含む、受容体をコードする核酸を移入するための方法が含まれる。

50

【0120】

1. 組換え受容体

細胞は、一般に、組換え受容体、例えば、抗原受容体、例えば、機能的な非TCR抗原受容体、例えば、キメラ抗原受容体(CAR)、および他の抗原結合性受容体、例えば、トランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現する。受容体の中には他のキメラ受容体もある。

【0121】

a. キメラ抗原受容体(CAR)

CARを含む例示的な抗原受容体、ならびにこのような受容体を操作するための方法およびこのような受容体を細胞に導入するための方法には、例えば、国際特許出願公開番号WO200014257、WO2013126726、WO2012/129514、WO2014031687、WO2013/166321、WO2013/071154、WO2013/123061、米国特許出願公開第US2002131960号、同第US2013287748号、同第US20130149337号、米国特許第6,451,995号、同第7,446,190号、同第8,252,592号、同第8,339,645号、同第8,398,282号、同第7,446,179号、同第6,410,319号、同第7,070,995号、同第7,265,209号、同第7,354,762号、同第7,446,191号、同第8,324,353号、および同第8,479,118号、ならびに欧州特許出願第EP2537416号に記載のもの、ならびに/または Sadelain et al., *Cancer Discov.* 2013 April; 3(4): 388-398; Davila et al. (2013) *PLoS ONE* 8(4): e61338; Turtle et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 2012 October; 24(5): 633-39; Wu et al., *Cancer*, 2012 March 18(2): 160-75 に記載のものが含まれる。いくつかの局面において、抗原受容体には、米国特許第7,446,190号に記載のCAR、および国際特許出願公開番号WO/2014055668 A1に記載のものが含まれる。CARの例には、上述の任意の刊行物、例えば、WO2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、米国特許第7,446,190号、米国特許第8,389,282号、Kochenderfer et al., 2013, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10, 267-276 (2013); Wang et al. (2012) *J. Immunother.* 35(9): 689-701; および Brentjens et al., *Sci Transl Med.* 2013 5(177)に開示されるCARが含まれる。WO2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、米国特許第7,446,190号、および米国特許第8,389,282号も参照されたい。キメラ受容体、例えば、CARは、一般的に、細胞外抗原結合ドメイン、例えば、抗体分子の一部、一般的に、抗体の可変重(VH)鎖領域および/または可変軽(VL)鎖領域、例えば、scFv抗体断片を含む。

【0122】

いくつかの態様において、受容体によって標的とされる抗原はポリペプチドである。いくつかの態様において、それは炭水化物または他の分子である。いくつかの態様において、抗原は、正常または非標的細胞または組織と比べて、疾患または状態の細胞、例えば、腫瘍または病原性細胞上において選択的に発現されるかまたは過剰発現される。他の態様において、抗原は、正常細胞上において発現され、かつ/または、操作細胞上において発現される。

【0123】

受容体によって標的とされる抗原は、いくつかの態様において、オーファンチロシンキナーゼ受容体ROR1、tEGFR、Her2、LI-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3、もしくは4、FBP、胎児アセチコリンe (acetylcholine e) 受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-、IL-13R- 2、kdr、軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子、MAGE-A1、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、がん胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、がん胎児抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、およびMAGE A3、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、例え

ば、サイクリンA1(CCNA1)、ならびにノまたはビオチン化分子、ならびにノまたはHIV、HCV、HBV、もしくは他の病原体が発現する分子を含む。

【0124】

いくつかの態様において、CARは病原体特異的抗原に結合する。いくつかの態様において、CARは、ウイルス抗原（例えば、HIV、HCV、HBVなど）、細菌抗原、およびノまたは寄生虫抗原に特異的である。

【0125】

いくつかの態様において、組換え受容体、例えば、CARの抗体部分は、免疫グロブリン定常領域の少なくとも部分、例えば、ヒンジ領域、例えば、IgG4ヒンジ領域、およびノまたはCH1/CLおよびノまたはFc領域をさらに含む。いくつかの態様において、定常領域または部分は、ヒトIgG、例えば、IgG4またはIgG1の定常領域または部分である。いくつかの局面において、定常領域の部分は、抗原認識成分、例えば、scFvと、膜貫通ドメインとの間にあるスペーサー領域として役立つ。スペーサーは、スペーサーが存在しない場合と比較して抗原結合後の前記細胞の応答性を高める長さのスペーサーでよい。例示的なスペーサー、例えば、ヒンジ領域としては、国際特許出願公開番号WO2014031687に記載されるものが挙げられる。いくつかの例において、スペーサーは、長さが12アミノ酸もしくは約12アミノ酸であるか、または長さが12アミノ酸以下である。例示的なスペーサーには、少なくとも約10~229アミノ酸、少なくとも約10~200アミノ酸、少なくとも約10~175アミノ酸、少なくとも約10~150アミノ酸、少なくとも約10~125アミノ酸、少なくとも約10~100アミノ酸、少なくとも約10~75アミノ酸、少なくとも約10~50アミノ酸、少なくとも約10~40アミノ酸、少なくとも約10~30アミノ酸、少なくとも約10~20アミノ酸、または少なくとも約10~15アミノ酸を有し、列挙された任意の範囲の端点間の任意の整数を含むスペーサーが含まれる。いくつかの態様において、スペーサー領域は、約12アミノ酸以下、約119アミノ酸以下、または約229アミノ酸以下を有する。例示的なスペーサーには、IgG4ヒンジのみ、CH2およびCH3ドメインと連結したIgG4ヒンジ、またはCH3ドメインと連結したIgG4ヒンジが含まれる。例示的なスペーサーとしては、Hudecek et al. (2013) Clin. Cancer Res., 19:3153、国際特許出願公開番号WO2014031687、米国特許第8,822,647号、または米国特許出願公開第US2014/0271635号に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0126】

いくつかの態様において、定常領域または部分は、ヒトIgG、例えば、IgG4またはIgG1の定常領域または部分である。いくつかの態様において、スペーサーは、配列ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:1に示した) を有し、SEQ ID NO:2に示した配列によってコードされる。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO:3に示した配列を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO:4に示した配列を有する。いくつかの態様において、定常領域または部分はIgDの定常領域または部分である。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO:5に示した配列を有する。いくつかの態様において、スペーサーは、SEQ ID NO:1、3、4、または5のいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を有する。

【0127】

この抗原認識ドメインは、一般に、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達成分、例えば、CARの場合は抗原受容体複合体、例えば、TCR複合体を通じた活性化、およびノまたは別の細胞表面受容体を介したシグナルを模倣するシグナル伝達成分に連結される。従って、いくつかの態様において、抗原結合性成分（例えば、抗体）は1つまたは複数の膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインに連結される。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは細胞外ドメインに融合される。一態様において、前記受容体、例えば、CARにおいて前記ドメインの1つと天然で結合している膜貫通ドメインが用いられる。いくつかの場合において、膜貫通ドメインは、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を

10

20

30

40

50

最小にするために、このようなドメインと、同じまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインとの結合を避けるように選択されるか、またはアミノ酸置換によって改変される。

【0128】

膜貫通ドメインは、いくつかの態様において、天然供給源または合成供給源のいずれかに由来する。供給源が天然の場合、前記ドメインは、いくつかの局面において、任意の膜結合タンパク質または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域は、T細胞受容体の鎖、鎖、もしくは鎖、CD28、CD3、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154に由来する膜貫通領域を含む（即ち、少なくとも、その膜貫通領域を含む）。または、膜貫通ドメインは、いくつかの態様において、合成である。いくつかの局面において、合成膜貫通ドメインは、主に疎水性の残基、例えば、ロイシンおよびバリンを含む。いくつかの局面において、フェニルアラニン、トリプトファン、およびバリンのトリプレットが合成膜貫通ドメインの各末端に見られる。いくつかの態様において、連結は、リンカー、スパーサー、および/または膜貫通ドメインによるものである。

10

【0129】

細胞内シグナル伝達ドメインの中には、天然抗原受容体を介したシグナル、このような受容体と共刺激受容体の組み合わせを介したシグナル、および/または共刺激受容体だけを介したシグナルを模倣するか、またはこれに似せる細胞内シグナル伝達ドメインがある。いくつかの態様において、短いオリゴペプチドリンカーまたはポリペプチドリンカー、例えば、長さが2~10アミノ酸のリンカー、例えば、グリシンおよびセリン、例えば、グリシン-セリンダブルット（doublet）を含有するリンカーが、CARの膜貫通ドメインと細胞質シグナル伝達ドメインとの間に存在し、連結を形成する。

20

【0130】

前記受容体、例えば、CARは、一般的には、少なくとも1種類の細胞内シグナル伝達成分を含む。いくつかの態様において、前記受容体は、TCR複合体の細胞内成分、例えば、T細胞活性化および細胞傷害性を媒介するTCR CD3鎖、例えば、CD3鎖を含む。従って、いくつかの局面において、抗原結合部分は1つまたは複数の細胞シグナル伝達モジュールに連結される。いくつかの態様において、細胞シグナル伝達モジュールには、CD3膜貫通ドメイン、CD3細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または他のCD膜貫通ドメインが含まれる。いくつかの態様において、前記受容体、例えば、CARは、1種または複数種のさらなる分子、例えば、Fc受容体、CD8、CD4、CD25、またはCD16の一部をさらに含む。例えば、いくつかの局面において、CARまたは他のキメラ受容体には、CD3-ゼータ（CD3- ζ ）またはFc受容体と、CD8、CD4、CD25、またはCD16とのキメラ分子が含まれる。

30

【0131】

いくつかの態様において、CARまたは他のキメラ受容体が連結されると、前記受容体の細胞質ドメインまたは細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫細胞、例えば、CARを発現するように操作されたT細胞の正常なエフェクター機能または応答の少なくとも1つを活性化する。例えば、いくつかの状況において、CARは、T細胞の機能、例えば、細胞溶解活性またはTヘルパー活性、例えば、サイトカインまたは他の因子の分泌を誘導する。いくつかの態様において、抗原受容体成分または共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインの切断部分は、例えば、エフェクター機能シグナルを伝達するのであれば、インタクトな免疫賦活性鎖の代わりに用いられる。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインはT細胞受容体（TCR）の細胞質配列を含み、いくつかの局面において、天然の状況では、このような受容体と協調して、抗原受容体結合後にシグナル伝達を開始するように働く補助受容体の細胞質配列も含む。

40

【0132】

天然TCRの状況では、完全活性化には、一般的に、TCRを介したシグナル伝達だけでなく共刺激シグナルも必要とされる。従って、いくつかの態様において、完全活性化を促進

50

するには、二次シグナルまたは共刺激シグナルを発生させるための成分もCARに含まれる。他の態様において、CARは、共刺激シグナルを発生させるための成分を含まない。いくつかの局面において、さらなるCARが同じ細胞において発現され、二次シグナルまたは共刺激シグナルを発生させるための成分を提供する。

【0133】

T細胞活性化は、いくつかの局面において、2種類の細胞質シグナル伝達配列：TCRを介して抗原依存的に一次活性化を開始する細胞質シグナル伝達配列（一次細胞質シグナル伝達配列）、および抗原非依存的に二次シグナルまたは共刺激シグナルを提供するように働く細胞質シグナル伝達配列（二次細胞質シグナル伝達配列）によって媒介されると説明される。いくつかの局面において、CARは、このようなシグナル伝達成分の一方または両方を含む。

10

【0134】

いくつかの局面において、CARは、TCR複合体の一次活性化を調節する一次細胞質シグナル伝達配列を含む。刺激するように働く一次細胞質シグナル伝達配列は、免疫受容体活性化チロシンモチーフまたはITAMとして知られるシグナル伝達モチーフを含有してもよい。ITAMを含有する一次細胞質シグナル伝達配列の例には、TCR、FcR、FcR、CD3、CD3、CD3、CD8、CD22、CD79a、CD79b、およびCD66dに由来する一次細胞質シグナル伝達配列が含まれる。いくつかの態様において、CARにある細胞質シグナル伝達分子は、CD3に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、その一部、または配列を含有する。

20

【0135】

いくつかの態様において、CARは、共刺激受容体、例えば、CD28、4-1BB、OX40、DAP10、およびICOSのシグナル伝達ドメインおよび/または膜貫通部分を含む。いくつかの局面において、同じCARが活性化成分と共刺激成分を両方とも含む。

【0136】

いくつかの態様において、あるCARには活性化ドメインが含まれるのに対して、別の抗原を認識する別のCARによって共刺激成分が提供される。いくつかの態様において、CARは活性化CARまたは刺激CAR、共刺激CARを含み、両方とも同じ細胞上に発現される（WO2014/055668参照）。いくつかの局面において、前記細胞は、1種または複数種の刺激CARもしくは活性化CARおよび/または共刺激CARを含む。いくつかの態様において、前記細胞は、阻害CAR（iCAR、Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (December, 2013)参照）、例えば、疾患もしくは状態に関連するおよび/または疾患もしくは状態に特異的な抗原以外の抗原を認識するCARをさらに含み、疾患を標的とするCARを通じて送達された活性化シグナルは、例えば、オフターゲット効果を小さくするために、阻害CARとそのリガンドとの結合によって、減弱または阻害される。

30

【0137】

ある態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3（例えば、CD3-）細胞内ドメインと連結した、CD28膜貫通ドメインおよびシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3細胞内ドメインと連結した、キメラCD28および/またはCD137（4-1BB、TNFRSF9）共刺激ドメインを含む。

40

【0138】

いくつかの態様において、CARは、細胞質部分に、1種または複数種の、例えば、2種類以上の共刺激ドメインおよび活性化ドメイン、例えば、一次活性化ドメインを含む。例示的なCARは、CD3-、CD28、および4-1BBの細胞内成分を含む。

【0139】

いくつかの態様において、CARまたは他の抗原受容体は、受容体、例えば、切断型バージョンの細胞表面受容体、例えば、切断型EGFR(tEGFR)を発現させるための細胞の形質導入または操作を確認するために用いられ得るマーカー、例えば、細胞表面マーカーをさらに含む。いくつかの局面において、マーカーは、CD34、NGFR、または上皮増殖因子受容体の全てまたは一部（例えば、切断型）（例えば、tEGFR）を含む。いくつかの態

50

様において、マーカーをコードする核酸は、リンカー配列、例えば、切断可能なリンカー配列、例えば、T2Aをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結される。例えば、マーカー、任意で、リンカー配列は、国際特許出願公開番号WO2014031687に開示されるような任意のものでよい。例えば、マーカーは、任意で、リンカー配列、例えば、T2A切断可能なリンカー配列に連結された切断型EGFR(tEGFR)でもよい。切断型EGFR(例えば、tEGFR)の例示的なポリペプチドは、SEQ ID NO:7もしくは16に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:7もしくは16と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。例示的なT2Aリンカー配列は、SEQ ID NO:6に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:6と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

10

【0140】

いくつかの態様において、マーカーは、T細胞上に天然で見出されないか、もしくはT細胞の表面上に天然で見出されない分子、例えば、細胞表面タンパク質、またはその一部である。いくつかの態様において、前記分子は、非自己分子、例えば、非自己タンパク質、即ち、前記細胞が養子移入される宿主の免疫系が「自己」と認識しない分子である。

【0141】

いくつかの態様において、マーカーは治療機能を果たさない、および/または遺伝子操作するための、例えば、首尾良く操作された細胞を選択するためのマーカーとして使用する以外の効果を生じない。他の態様において、マーカーは治療用分子でもよく、何らかの望ましい効果を別の方法で発揮する分子、例えば、細胞がインビボで遭遇するリガンド、例えば、養子移入時に前記細胞の応答を強める、および/または弱めるための、ならびにリガンドに遭遇するための共刺激分子または免疫チェックポイント分子でもよい。

20

【0142】

いくつかの場合において、CARは、第一世代CAR、第二世代CAR、および/または第三世代CARと呼ばれる。いくつかの局面において、第一世代CARは、抗原が結合した時に、CD3鎖によって誘導されるシグナルしか生じないCARであり；いくつかの局面において、第二世代CARは、このようなシグナルと共刺激シグナルを生じるCAR、例えば、CD28またはCD137などの共刺激受容体に由来する細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARであり；いくつかの局面において、第三世代CARは、異なる共刺激受容体の複数の共刺激ドメインを含むCARである。

30

【0143】

いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、抗体または抗体断片を含有する細胞外部分を含むいくつかの局面において、キメラ抗原受容体は、抗体または断片を含有する細胞外部分と、細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、抗体または断片はscFvを含み、細胞内ドメインはITAMを含有する。いくつかの局面において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ(CD3)鎖の 鎖のシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインを連結する膜貫通ドメインを含む。いくつかの局面において、膜貫通ドメインはCD28の膜貫通部分を含有する。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体はT細胞共刺激分子の細胞内ドメインを含有する。細胞外ドメインおよび膜貫通ドメインは直接的または間接的に連結することができる。いくつかの態様において、細胞外ドメインおよび膜貫通は、スパーサー、例えば、本明細書に記載の任意のスパーサーによって連結される。いくつかの態様において、前記受容体は、膜貫通ドメインが得られた分子の細胞外部分、例えば、CD28細胞外部分を含有する。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、例えば、膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に、T細胞共刺激分子に由来する細胞内ドメインまたはその機能的変種を含有する。いくつかの局面において、T細胞共刺激分子はCD28または41BBである。

40

【0144】

50

例えば、いくつかの態様において、CARは、抗体、例えば、抗体断片と、CD28の膜貫通部分もしくはその機能的変種であるか、またはそれを含有する膜貫通ドメインと、CD28のシグナル伝達部分またはその機能的変種およびCD3のシグナル伝達部分またはその機能的変種を含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかの態様において、CARは、抗体、例えば、抗体断片と、CD28の膜貫通部分もしくはその機能的変種であるか、またはそれを含有する膜貫通ドメインと、4-1BBのシグナル伝達部分またはその機能的変種およびCD3のシグナル伝達部分またはその機能的変種を含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかのこのような態様において、前記受容体は、Ig分子、例えば、ヒトIg分子の一部、例えば、Igヒンジ、例えば、IgG4ヒンジを含有するスペーサー、例えば、ヒンジのみのスペーサーをさらに含む。

10

【0145】

いくつかの態様において、組換え受容体、例えば、CARの膜貫通ドメインは、ヒトCD28の膜貫通ドメイン（例えば、アクセッション番号P01747.1）またはその変種、例えば、SEQ ID NO:8に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:8と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインであるか、またはこれを含み；いくつかの態様において、組換え受容体の一部を含有する膜貫通ドメインは、SEQ ID NO:9に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:9と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはこれより多い配列同一性、または少なくとも約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、もしくはこれより多い配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0146】

いくつかの態様において、組換え受容体、例えば、CARの細胞内シグナル伝達成分は、ヒトCD28の細胞内共刺激シグナル伝達ドメインまたはその機能的変種もしくは部分、例えば、天然CD28タンパク質の位置186-187においてLLGG置換のあるドメインを含有する。例えば、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:10もしくは11に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:10もしくは11と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含んでもよい。いくつかの態様において、細胞内ドメインは、4-1BBの細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン（例えば、アクセッション番号Q07011.1）またはその機能的変種もしくは部分、例えば、SEQ ID NO:12に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:12と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

30

【0147】

いくつかの態様において、組換え受容体、例えば、CARの細胞内シグナル伝達ドメインは、ヒトCD3刺激シグナル伝達ドメインまたはその機能的変種、例えば、ヒトCD3のアイソフォーム3の112 AA細胞質ドメイン（アクセッション番号：P20963.2）、または米国特許第7,446,190号もしくは米国特許第8,911,993号に記載のCD3シグナル伝達ドメインを含む。例えば、いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:13、14もしくは15に示したアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:13、14もしくは15と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

40

【0148】

いくつかの局面において、スペーサーは、IgGのヒンジ領域しか含有せず、例えば、IgG4またはIgG1のヒンジ領域しか含有せず、例えば、SEQ ID NO:1に示した、ヒンジだけのスペーサーである。他の態様において、スペーサーは、任意で、CH2ドメインおよび

50

ノまたはCH3ドメインに連結された、Igヒンジ、例えば、IgG4由来ヒンジであるか、これを含む。いくつかの態様において、スペーサーは、例えば、SEQ ID NO:4に示した、CH2ドメインおよびCH3ドメインに連結されたIgヒンジ、例えば、IgG4ヒンジである。いくつかの態様において、スペーサーは、例えば、SEQ ID NO:3に示した、CH3ドメインだけに連結されたIgヒンジ、例えば、IgG4ヒンジである。いくつかの態様において、スペーサーは、グリシン-セリンリッチ配列もしくは他の可動性リンカー、例えば、公知の可動性リンカーであるか、またはこれを含む。

【0149】

例えば、いくつかの態様において、CARは、抗体、例えば、scFvを含む、抗体断片と、スペーサー、例えば、免疫グロブリン分子の一部、例えば、重鎖分子のヒンジ領域およびノまたは1つもしくは複数の定常領域を含むスペーサー、例えば、Ig-ヒンジ含有スペーサーと、CD28由来膜貫通ドメインの全てまたは一部を含む膜貫通ドメインと、CD28由来細胞内シグナル伝達ドメインと、CD3シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、CARは、抗体または断片、例えば、scFvと、スペーサー、例えば、任意のIg-ヒンジ含有スペーサーと、CD28由来膜貫通ドメインと、4-1BB由来細胞内シグナル伝達ドメインと、CD3由来シグナル伝達ドメインを含む。

【0150】

いくつかの態様において、このようなCAR構築物をコードする核酸分子は、例えば、CARをコードする配列の下流に、T2AリボソームスキップエレメントおよびノまたはtEGFR配列をコードする配列をさらに含む。いくつかの態様において、前記配列は、SEQ ID NO:6に示したT2Aリボソームスキップエレメント、またはSEQ ID NO:6と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列をコードする。いくつかの態様において、抗原受容体（例えば、CAR）を発現するT細胞はまた、（例えば、同じ構築物から2つのタンパク質を発現するためのT2Aリボソームスイッチによって分離されたCARおよびEGFRtをコードする構築物の導入によって）非免疫原性選択エピトープとしての切断型EGFR(EGFRt)を発現するように作製することができ、これは、次いで、そのような細胞を検出するためにマーカーとして使用することができる（例えば、米国特許第8,802,374号参照）。いくつかの態様において、前記配列は、SEQ ID NO:7もしくは16に示したtEGFR配列、またはSEQ ID NO:7もしくは16と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはこれより多い配列同一性を示すアミノ酸配列をコードする。

【0151】

対象へ投与される細胞によって発現される組換え受容体、例えば、CARは、一般的に、処置されている疾患もしくは状態またはその細胞において発現している分子、それに関連する分子、およびノまたはそれに特異的な分子を認識するか、またはそれに特異的に結合する。この分子、例えば、抗原に特異的に結合すると、受容体は、一般的に、免疫賦活性シグナル、例えば、ITAMによって伝達されるシグナルを細胞に送達し、それによって、疾患または状態を標的とする免疫応答を促進する。例えば、いくつかの態様において、細胞は、疾患もしくは状態の細胞もしくは組織によって発現される抗原または疾患もしくは状態に関連する抗原へ特異的に結合するCARを発現する。

【0152】

b. TCR

いくつかの態様において、遺伝子操作された抗原受容体としては、組換えT細胞受容体(TCR)およびノまたは天然T細胞からクローニングされたTCRが挙げられる。いくつかの態様において、標的抗原（例えば、がん抗原）についての高親和性T細胞クローンを同定し、患者から単離し、細胞中へ導入する。いくつかの態様において、標的抗原についてのTCRクローンは、ヒト免疫系遺伝子（例えば、ヒト白血球抗原系、またはHLA）を用いて操作されたトランスジェニックマウス中において作製されている。例えば、腫瘍抗原を参

照されたい（例えば、Parkhurst et al. (2009) Clin Cancer Res. 15:169-180 およびCohen et al. (2005) J Immunol. 175:5799-5808参照）。いくつかの態様において、標的抗原に対するTCRを単離するためにファージディスプレイが用いられる（例えば、Varela-Rohena et al. (2008) Nat Med. 14:1390-1395およびLi (2005) Nat Biotechnol. 23:349-354参照）。

【0153】

いくつかの態様において、T細胞クローンが得られた後に、TCR鎖および鎖は単離され、遺伝子発現ベクターにクローニングされる。いくつかの態様において、TCR遺伝子および鎖は、両鎖が同時発現するようにピコルナウイルス2Aリボソームスキップペプチドを介して連結される。いくつかの態様において、TCRの遺伝子移入は、レトロウイルスベクターもしくはレンチウイルスベクターを介して、またはトランスポゾンを用いて成し遂げられる（例えば、Baum et al. (2006) Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 13:1050-1063; Frecha et al. (2010) Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 18:1748-1757; an Hackett et al. (2010) Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 18:674-683参照）。

10

【0154】

c. マルチターゲットティング

いくつかの態様において、前記細胞および方法は、それぞれが異なる抗原の同じものを認識し、典型的には、それぞれが異なる細胞内シグナル伝達成分を含む、2種類以上の遺伝子操作された受容体を細胞上に発現させるような、マルチターゲットティング戦略を含む。このようなマルチターゲットティング戦略は、例えば、国際特許出願公開番号WO 2014055668 A1（例えば、オフターゲット細胞、例えば、正常細胞上には個々に存在するが、処置しようとする疾患または状態の細胞上にしか一緒に存在しない2つの異なる抗原を標的とする、活性化CARと共刺激CARの組み合わせについて説明している）、およびFedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (December, 2013)（活性化CARと阻害CARを発現する細胞、例えば、活性化CARが、正常細胞または非罹患細胞と、処置しようとする疾患または状態の細胞の両方に発現している抗原に結合し、阻害CARが、正常細胞または処置が望ましくない細胞にしか発現しない別の抗原に結合する細胞について説明している）に記載されている。

20

30

【0155】

例えば、いくつかの態様において、前記細胞は、一般的に、第1の受容体が認識する抗原、例えば、第1の抗原に特異的に結合すると、細胞に対して活性化シグナルを誘導することができる第1の遺伝子操作された抗原受容体（例えば、CARまたはTCR）を発現する受容体を含む。いくつかの態様において、前記細胞は、一般的に、第2の受容体が認識する第2の抗原に特異的に結合すると、免疫細胞に対して共刺激シグナルを誘導することができる第2の遺伝子操作された抗原受容体（例えば、CARまたはTCR）、例えば、キメラ共刺激受容体をさらに含む。いくつかの態様において、第1の抗原および第2の抗原は同じである。いくつかの態様において、第1の抗原および第2の抗原は異なる。

40

【0156】

いくつかの態様において、第1および/または第2の遺伝子操作された抗原受容体（例えば、CARまたはTCR）は、細胞に対して活性化シグナルを誘導することができる。いくつかの態様において、受容体は、ITAMまたはITAM様モチーフを含有する細胞内シグナル伝達成分を含む。いくつかの態様において、第1の受容体によって誘導される活性化は、免疫応答の開始をもたらす、細胞におけるシグナル伝達またはタンパク質発現の変化、例えば、ITAMリン酸化および/もしくはITAMを介したシグナル伝達カスケードの開始、免疫シナプスの形成および/もしくは結合した受容体の近くでの分子（例えば、CD4もしくはCD8など）のクラスター化、1種類もしくは複数種の転写因子、例えば、NF- κ Bおよび/もしくはAP-1の活性化、ならびに/またはサイトカインなどの因子の遺伝子

50

発現の誘導、増殖、および/もしくは生存を伴う。

【0157】

いくつかの態様において、第1および/または第2の受容体は、CD28、CD137(4-1BB)、OX40、および/またはICOSなどの共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、第1および第2の受容体は、異なる共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインを含む。一態様において、第1の受容体は、CD28共刺激シグナル伝達領域を含有し、第2の受容体は、4-1BB共刺激シグナル伝達領域を含有し、逆もまた同様である。

【0158】

いくつかの態様において、第1および/または第2の受容体は、ITAMまたはITAM様モチーフを含有する細胞内シグナル伝達成分、および共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインの両方を含む。

【0159】

いくつかの態様において、第1の受容体は、ITAMまたはITAM様モチーフを含有する細胞内シグナル伝達成分を含有し、第2の受容体は、共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。同じ細胞中において誘導される活性化シグナルと組み合わせた共刺激シグナルは、免疫応答、例えば、ロバストな、かつ持効性の免疫応答をもたらす、例えば、遺伝子発現、サイトカインおよび他の因子の分泌、ならびに細胞死滅などのT細胞を介したエフェクター機能の増加をもたらすものである。

【0160】

いくつかの態様において、第1の受容体だけが連結しても、第2の受容体だけが連結してもロバストな免疫応答は誘導されない。いくつかの局面において、受容体が1つだけ連結された場合には、細胞は寛容化するか、もしくは抗原に対して応答しなくなる、または阻害される、および/または増殖するように、もしくは因子を分泌するように、もしくはエフェクター機能を実行するように誘導されない。しかしながら、このようないくつかの態様において、第1の抗原および第2の抗原を発現する細胞に遭遇した時など複数の受容体が連結された時には、例えば、1種類または複数種のサイトカインの分泌、増殖、持続、および/または標的細胞の細胞傷害性死滅などの免疫エフェクター機能の実行によって示されるような完全な免疫活性化または刺激などの望ましい応答が生じる。

【0161】

いくつかの態様において、2種類の受容体はそれぞれ、受容体の一方が抗原に結合すると細胞が活性化されるか、または応答が誘導されるが、第2の抑制性受容体が抗原に結合すると、その応答を抑止するか、または弱めるシグナルが誘導されるように、細胞に対して活性化シグナルおよび阻害シグナルを誘導する。例として、活性化CARと阻害CARまたはiCARの組み合わせがある。このような戦略が用いられてもよく、例えば、この場合、活性化CARは、疾患または状態において発現しているが、正常細胞上でも発現している抗原に結合し、抑制性受容体は、正常細胞上において発現しているが、疾患または状態の細胞上では発現していない別の抗原に結合する。

【0162】

いくつかの態様において、特定の疾患または状態に関連する抗原が一過性に（例えば、遺伝子操作に関連して刺激された時）または恒久的に非罹患細胞の表面に発現する場合、および/または操作された細胞それ自身の表面に発現する場合にマルチターゲティング戦略が用いられる。このような場合、2つの別々の、かつ個々に特異的な抗原受容体が連結する必要があることで、特異性、選択性、および/または効力が改善されることがある。

【0163】

いくつかの態様において、複数種の抗原、例えば、第1の抗原および第2の抗原は、標的とされる細胞、組織、または疾患もしくは状態において、例えば、がん細胞上において発現している。いくつかの局面において、前記の細胞、組織、疾患または状態は、多発性骨髄腫または多発性骨髄腫細胞である。いくつかの態様において、複数種の抗原の1つまたは複数は、一般的に、細胞療法で標的とすることが望ましくない細胞、例えば、正常な、

10

20

30

40

50

もしくは非罹患の細胞もしくは組織、および/または操作された細胞それ自身の表面にも発現している。このような態様では、細胞の応答を実現するためには複数種の受容体が連結する必要があることで、特異性および/または効力が成し遂げられる。

【0164】

2. 遺伝子操作のための細胞および細胞調製

受容体を発現し、提供される方法によって投与される細胞の中には、操作された細胞がある。遺伝子操作は、一般的に、例えば、レトロウイルス形質導入、トランスフェクション、または形質転換によって、組換え成分または操作された成分をコードする核酸を、細胞を含有する組成物中へ導入することを伴う。

【0165】

いくつかの態様において、前記核酸は異種である、即ち、細胞または細胞から得られた試料に通常は存在せず、例えば、別の生物または細胞から得られたもの、例えば、操作されている細胞、および/またはこのような細胞が得られた生物に普通は見られないものである。いくつかの態様において、前記核酸は非天然であり、例えば、複数の異なる細胞タイプに由来する様々なドメインをコードする核酸のキメラ組み合わせを含む核酸を含む、天然に見られない核酸である。

【0166】

前記細胞は、一般に、真核細胞、例えば、哺乳動物細胞であり、典型的にはヒト細胞である。いくつかの態様において、前記細胞は血液、骨髄、リンパ、またはリンパ系臓器に由来し、免疫系の細胞、例えば、自然免疫または適応免疫の細胞、例えば、リンパ球、典型的にはT細胞および/またはNK細胞を含む骨髄系細胞またはリンパ系細胞である。他の例示的な細胞には、幹細胞、例えば、人工多能性幹細胞(iPSC)を含む多分化能性幹細胞および多能性幹細胞が含まれる。前記細胞は、典型的には、初代細胞、例えば、対象から直接単離された、および/または対象から単離され、凍結された細胞である。いくつかの態様において、前記細胞には、T細胞または他の細胞タイプの1つまたは複数のサブセット、例えば、全T細胞集団、CD4+細胞、CD8+細胞、およびその部分母集団、例えば、機能、活性化状態、成熟度、分化能、増殖、再循環、局在化、および/もしくは持続能力、抗原特異性、抗原受容体のタイプ、特定の臓器もしくは区画における存在、マーカーもしくはサイトカイン分泌プロファイル、ならびに/または分化の程度によって規定されるT細胞または他の細胞タイプの1つまたは複数のサブセットが含まれる。処置しようとする対象に関して、前記細胞は同種異系および/または自己由来でもよい。前記方法の中には既製の方法が含まれる。いくつかの局面において、例えば、既製の技術の場合、前記細胞は多能性および/または多分化能性であり、例えば、幹細胞、例えば、人工多能性幹細胞(iPSC)である。いくつかの態様において、前記方法は、対象から細胞を単離する工程、細胞を調製、処理、培養、および/または操作する工程、ならびに凍結保存前または凍結保存後に細胞を同じ対象に再導入する工程を含む。

【0167】

T細胞ならびに/またはCD4+T細胞および/もしくはCD8+T細胞のサブタイプおよび部分母集団の中には、ナイーブT(T_N)細胞、エフェクターT細胞(T_{EFF})、メモリーT細胞およびそのサブタイプ、例えば、幹細胞メモリーT(T_{SCM})、セントラルメモリーT(T_{CM})、エフェクターメモリーT(T_{EM})、または高度に分化したエフェクターメモリーT細胞、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、未熟T細胞、成熟T細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、粘膜関連インバリエント(mucosa-associated invariant) T(MAIT)細胞、天然および適応性の調節性T(T_{reg})細胞、ヘルパーT細胞、例えば、TH1細胞、TH2細胞、TH3細胞、TH17細胞、TH9細胞、TH22細胞、濾胞ヘルパーT細胞、 / T細胞、ならびに / T細胞がある。

【0168】

いくつかの態様において、前記細胞はナチュラルキラー(NK)細胞である。いくつかの態様において、前記細胞は、単球または顆粒球、例えば、骨髄系細胞、マクロファージ、好中球、樹状細胞、マスト細胞、好酸球、および/または好塩基球である。

10

20

30

40

50

【0169】

いくつかの態様において、前記細胞は、遺伝子操作を介して導入された1種または複数種の核酸を含み、それによって、このような核酸の組換え産物または遺伝子操作された産物を発現する。いくつかの態様において、前記核酸は異種である、即ち、細胞または細胞から得られた試料に通常は存在せず、例えば、別の生物または細胞から得られたもの、例えば、操作されている細胞、および/またはこのような細胞が得られた生物に普通は見られないものである。いくつかの態様において、前記核酸は非天然であり、例えば、複数の異なる細胞タイプに由来する様々なドメインをコードする核酸のキメラ組み合わせを含む核酸を含む、天然に見られない核酸である。

【0170】

いくつかの態様において、操作された細胞の調製は、1つまたは複数の培養工程および/または調製工程を含む。トランスジェニック受容体、例えば、CARをコードする核酸を導入するための細胞は、試料、例えば、生物学的試料、例えば、対象から得られた、または対象に由来する生物学的試料から単離されてもよい。いくつかの態様において、細胞が単離される対象は、疾患もしくは状態を有する対象、または細胞療法を必要とするか、もしくは細胞療法が投与される対象である。対象は、いくつかの態様では、特定の治療介入、例えば、細胞が単離、処理、および/または操作される養子細胞療法を必要とするヒトである。

【0171】

従って、前記細胞は、いくつかの態様では、初代細胞、例えば、初代ヒト細胞である。前記試料には、対象から直接採取した組織、液体、および他の試料、ならびに1つまたは複数の処理工程、例えば、分離、遠心分離、遺伝子操作（例えば、ウイルスベクターを用いた形質導入）、洗浄、および/またはインキュベーションに起因する試料が含まれる。生物学的試料は、生物学的供給源から直接得られた試料でもよく、処理された試料でもよい。生物学的試料には、体液、例えば、血液、血漿、血清、脳脊髄液、滑液、尿および汗、組織および臓器試料が、これらから得られた処理済み試料を含めて含まれるが、これに限定されない。

【0172】

いくつかの局面において、前記細胞が得られる、または単離される試料は血液もしくは血液由来試料であるか、アフエレーシスもしくは白血球搬出法による生成物であるか、またはこれから得られる。例示的な試料には、全血、末梢血単核球（PBMC）、白血球、骨髄、胸腺、組織生検材料、腫瘍、白血病、リンパ腫、リンパ節、消化管に関連するリンパ系組織、粘膜に関連するリンパ系組織、脾臓、他のリンパ系組織、肝臓、肺、胃、腸、結腸、腎臓、膵臓、乳房、骨、前立腺、子宮頸部、精巣、卵巣、扁桃腺、もしくは他の臓器、および/またはこれらに由来する細胞が含まれる。試料には、細胞療法、例えば、養子細胞療法の状況では、自己供給源および同種異系供給源に由来する試料が含まれる。

【0173】

いくつかの態様において、前記細胞は細胞株、例えば、T細胞株に由来する。前記細胞は、いくつかの態様では、異種供給源から、例えば、マウス、ラット、非ヒト霊長動物、およびブタから得られる。

【0174】

いくつかの態様において、前記細胞の単離には、1つまたは複数の調製工程および/または親和性に基づかない細胞分離工程が含まれる。いくつかの例において、例えば、望ましくない成分を除去するために、望ましい成分を濃縮するために、細胞を溶解するか、または特定の試薬に対して感受性のある細胞を除去するために、1種または複数種の試薬の存在下で細胞が洗浄、遠心分離、および/またはインキュベートされる。いくつかの例において、細胞は、密度、粘着性、サイズ、特定の成分に対する感受性および/または耐性などの1つまたは複数の特性に基づいて分離される。

【0175】

いくつかの例において、対象の循環血に由来する細胞は、例えば、アフエレーシスまたは

10

20

30

40

50

白血球搬出法によって得られる。試料は、いくつかの局面において、T細胞、単球、顆粒球、B細胞、他の有核白血球を含むリンパ球、赤血球、および/または血小板を含有し、いくつかの局面において、赤血球および血小板以外の細胞を含有する。

【0176】

いくつかの態様において、例えば、血漿画分を除去するために、および後の処理工程のために前記細胞を適切な緩衝液または培地に入れるために、対象から収集した血球は洗浄される。いくつかの態様において、前記細胞はリン酸緩衝食塩水(PBS)で洗浄される。いくつかの態様において、洗浄溶液には、カルシウムおよび/もしくはマグネシウムならびに/または多くの、もしくは全ての二価カチオンがない。いくつかの局面において、洗浄工程は半自動「フロースルー」遠心機(例えば、Cobe 2991 cell processor, Baxter)によって製造業者の説明書に従って成し遂げられる。いくつかの局面において、洗浄工程はタンジェント流(tangential flow)濾過(TFF)によって製造業者の説明書に従って成し遂げられる。いくつかの態様において、洗浄後に、前記細胞は、様々な生体適合性緩衝液、例えば、Ca⁺⁺/Mg⁺⁺を含まないPBSで再懸濁される。ある特定の態様において、血球試料の成分は除去され、前記細胞は培養培地に直接、再懸濁される。

10

【0177】

いくつかの態様において、前記方法には、密度に基づく細胞分離方法、例えば、赤血球溶解による末梢血からの白血球の調製、およびPercoll勾配またはFicoll勾配による遠心分離が含まれる。

【0178】

いくつかの態様において、単離方法には、細胞における、1種または複数種の特定の分子、例えば、表面マーカー、例えば、表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸の発現または存在に基づく様々な細胞タイプの分離が含まれる。いくつかの態様において、このようなマーカーに基づいて分離するための任意の公知の方法を使用することができる。いくつかの態様において、分離は親和性または免疫親和性に基づく分離である。例えば、単離は、いくつかの局面では、例えば、このようなマーカーに特異的に結合する抗体または結合パートナーとインキュベートし、その後、一般的に洗浄工程を行い、抗体または結合パートナーに結合している細胞を、抗体または結合パートナーに結合していない細胞から分離することによって、1種または複数種のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞発現または発現レベルに基づいて細胞および細胞集団を分離することを含む。

20

30

【0179】

このような分離工程は、さらに使用するために、試薬に結合した細胞が保持される正の選択に基づいてもよく、および/または抗体または結合パートナーに結合していない細胞が保持される負の選択に基づいてもよい。いくつかの例では、さらに使用するために両画分とも保持される。いくつかの局面において、不均質な集団の中にある細胞タイプを特異的に特定する抗体が利用できない場合、望ましい集団以外の細胞によって発現されるマーカーに基づいて分離が最も良く行われるように、負の選択が特に有用な場合がある。

【0180】

分離によって、特定のマーカーを発現する特定の細胞集団または細胞が100%濃縮または除去される必要はない。例えば、特定のタイプの細胞、例えば、マーカーを発現する細胞の正の選択または濃縮とは、このような細胞の数またはパーセントが増加することを指すが、このマーカーを発現しない細胞が完全になくなる必要はない。同様に、特定のタイプの細胞、例えば、マーカーを発現する細胞の負の選択、除去、または枯渇とは、このような細胞の数またはパーセントが減少することを指すが、このような細胞が全て完全に取り除かれる必要はない。

40

【0181】

いくつかの例において、複数回の分離工程が行われ、この場合、ある工程に由来する正に選択された画分または負に選択された画分は、別の分離工程、例えば、後の正の選択または負の選択に供される。いくつかの例において、1回の分離工程で、例えば、それぞれが負の選択のために標的とされたマーカーに特異的な複数種の抗体または結合パートナーと

50

細胞をインキュベートすることによって、同時に、複数種のマーカーを発現する細胞を枯渇することができる。同様に、様々な細胞タイプの表面に発現している複数種の抗体または結合パートナーと細胞をインキュベートすることによって、複数の細胞タイプを同時に正に選択することができる。

【0182】

例えば、いくつかの局面において、特定のT細胞部分母集団、例えば、1種類もしくは複数種の表面マーカーが陽性の細胞または高レベルの1種類もしくは複数種の表面マーカーを発現する細胞、例えば、CD28⁺、CD62L⁺、CCR7⁺、CD27⁺、CD127⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD45RA⁺、および/またはCD45RO⁺ T細胞が正の選択法または負の選択法によって単離される。

10

【0183】

例えば、CD3⁺、CD28⁺ T細胞は、抗-CD3/抗-CD28抗体結合磁気ビーズ（例えば、DYNABEADS（登録商標）M-450 CD3/CD28 T Cell Expander）を用いて正に選択することができる。

【0184】

いくつかの態様において、単離は、特定の細胞集団を正の選択によって濃縮することによって、または特定の細胞集団を負の選択によって枯渇させることによって行われる。いくつかの態様において、正の選択または負の選択は、それぞれ、正に選択された細胞または負に選択された細胞の表面に発現している1種類もしくは複数種の表面マーカー（マーカー⁺）または比較的高いレベルで発現している1種類もしくは複数種の表面マーカー（マーカー^{high}）に特異的に結合する1種または複数種の抗体または他の結合剤と細胞をインキュベートすることによって成し遂げられる。

20

【0185】

いくつかの態様において、T細胞は、非T細胞、例えば、B細胞、単球、または他の白血球の表面に発現しているマーカー、例えば、CD14の負の選択によってPBMC試料から分離される。いくつかの局面において、CD4⁺ヘルパーおよびCD8⁺細胞傷害性T細胞を分離するために、CD4⁺選択工程またはCD8⁺選択工程が用いられる。このようなCD4⁺集団およびCD8⁺集団は、1つまたは複数のナイーブ、メモリー、および/またはエフェクターT細胞部分母集団の表面において発現しているか、または比較的多量に発現しているマーカーを対象にした正の選択または負の選択によって部分母集団にさらに選別することができる。

30

【0186】

いくつかの態様において、さらに、CD8⁺細胞は、ナイーブ、セントラルメモリー、エフェクターメモリー、および/またはセントラルメモリー幹細胞について、例えば、それぞれの部分母集団に関連する表面抗原に基づいた正の選択または負の選択によって濃縮または枯渇される。いくつかの態様において、効力を高めるために、例えば、長期生存、増殖、および/または投与後の生着を改善するために、セントラルメモリーT（TCM）細胞の濃縮が行われ、いくつかの局面において、この効力は、このような部分母集団において特に口バストである。Terakura et al. (2012) Blood.1:72-82; Wang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701を参照されたい。いくつかの態様において、TCMが濃縮されたCD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞を組み合わせると効力がさらに高まる。

40

【0187】

態様において、メモリーT細胞は、CD8⁺末梢血リンパ球のCD62L⁺サブセットおよびCD62L⁻サブセットの両方に存在する。PBMCは、例えば、抗CD8抗体および抗CD62L抗体を用いて、CD62L⁻CD8⁺画分および/またはCD62L⁺CD8⁺画分について濃縮または枯渇することができる。

【0188】

いくつかの態様において、セントラルメモリーT（TCM）細胞の濃縮は、CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3、および/またはCD127の正の、または多量の表面発現に基づき；いくつかの局面において、それは、CD45RAおよび/またはグランザイムBを発

50

現するか、または多量に発現する細胞を対象にした負の選択に基づく。いくつかの局面において、 T_{CM} 細胞が濃縮された $CD8+$ 集団の単離は、 $CD4$ 、 $CD14$ 、 $CD45RA$ を発現する細胞の枯渇と、 $CD62L$ を発現する細胞を対象にした正の選択または濃縮によって行われる。一局面において、セントラルメモリー $T(T_{CM})$ 細胞の濃縮は、 $CD4$ 発現に基づいて選択された細胞の負の画分から開始して行われ、この画分は、 $CD14$ および $CD45RA$ の発現に基づく負の選択と、 $CD62L$ に基づく正の選択に供される。このような選択はいくつかの局面では同時に行われ、他の局面では連続して、どちらの順序でも行われる。いくつかの局面において、 $CD4$ に基づく分離から正の画分および負の画分が両方とも保持され、この方法の後の工程において、任意で、1つまたは複数のさらなる正の選択工程または負の選択工程の後に用いられるように、 $CD8+$ 細胞集団または部分母集団の調製において用いられた同じ $CD4$ 発現に基づく選択工程が、 $CD4+$ 細胞集団または部分母集団を作製するのにも用いられる。

10

【0189】

特定の例では、PBMC試料または他の白血球試料は $CD4+$ 細胞の選択に供され、この場合、負の画分および正の画分が両方とも保持される。次いで、負の画分は、 $CD14$ および $CD45RA$ または $CD19$ の発現に基づく負の選択と、セントラルメモリー T 細胞に特徴的なマーカー、例えば、 $CD62L$ または $CCR7$ に基づく正の選択に供され、この場合、正の選択および負の選択はどちらの順序でも行われる。

【0190】

$CD4+T$ ヘルパー細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を特定することによってナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、およびエフェクター細胞に選別される。 $CD4+$ リンパ球は標準的な方法によって得ることができる。いくつかの態様において、ナイーブ $CD4+T$ リンパ球は、 $CD45RO^-$ 、 $CD45RA+$ 、 $CD62L+$ 、 $CD4+T$ 細胞である。いくつかの態様において、セントラルメモリー $CD4+$ 細胞は $CD62L+$ および $CD45RO+$ である。いくつかの態様において、エフェクター $CD4+$ 細胞は $CD62L^-$ および $CD45RO^-$ である。

20

【0191】

一例では、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、 $CD14$ 、 $CD20$ 、 $CD11b$ 、 $CD16$ 、 $HLA-DR$ 、および $CD8$ に対する抗体を含む。いくつかの態様において、正の選択および/または負の選択のために細胞の分離を可能にするために、抗体または結合パートナーは固体支持体またはマトリックス、例えば、磁気ビーズまたは常磁性ビーズに結合される。例えば、いくつかの態様において、前記細胞および細胞集団は、免疫磁気（または親和性磁気（affinity magnetic））分離法を用いて分離または単離される（Methods in Molecular Medicine, vol. 58: Metastasis Research Protocols, Vol. 2: Cell Behavior In Vitro and In Vivo, p 17-25 Edited by: S. A. Brooks and U. Schumacher（著作権）Humana Press Inc., Totowa, NJにおいて概説される）。

30

【0192】

いくつかの局面において、分離しようとする細胞の試料または組成物は、小さな、磁化可能な、または磁気に反応する材料、例えば、磁気に反応する粒子または微粒子、例えば、常磁性ビーズ（例えば、DynaBeadsまたはMACSビーズ）とインキュベートされる。磁気に反応する材料、例えば、粒子は、一般的に、分離することが望ましい細胞または細胞集団の表面に存在する分子、例えば、表面マーカーに特異的に結合する結合パートナー、例えば、抗体に直接的または間接的に取り付けられる。

40

【0193】

いくつかの態様において、磁性粒子または磁気ビーズは、抗体または他の結合パートナーなどの特異的結合メンバーに結合された、磁気に反応する材料を含む。磁気分離方法において用いられる多くの周知の磁気に反応する材料がある。適切な磁性粒子には、参照により本明細書に組み入れられる、Molday, 米国特許第4,452,773号、および欧州特許明細書EP452342Bに記載の磁性粒子が含まれる。コロイドサイズの粒子、例えば、Owen

50

米国特許第4,795,698号およびLiberti et al.,米国特許第5,200,084号に記載のコロイドサイズの粒子が他の例である。

【0194】

インキュベーションは、一般的に、磁性粒子または磁気ビーズに取り付けられている、抗体または結合パートナーまたはこのような抗体もしくは結合パートナーに特異的に結合する分子、例えば、二次抗体もしくは他の試薬が、もし細胞表面分子が試料中の細胞の表面に存在すれば細胞表面分子に特異的に結合する条件下で行われる。

【0195】

いくつかの局面において、試料は磁場の中に置かれ、磁気に反応する粒子または磁化可能な粒子が取り付けられている細胞は磁石に引き付けられるか、非標識細胞から分離される。正の選択の場合、磁石に引き付けられる細胞が保持され；負の選択の場合、引き付けられない細胞（非標識細胞）が保持される。いくつかの局面において、同じ選択工程の間に正の選択と負の選択の組み合わせが行われ、正の画分および負の画分が保持され、さらに処理されるか、またはさらなる分離工程を受ける。

10

【0196】

ある特定の態様において、磁気に反応する粒子は、一次抗体または他の結合パートナー、二次抗体、レクチン、酵素、もしくはストレプトアビジンでコーティングされる。ある特定の態様において、磁性粒子は、1種または複数種のマーカーに特異的な一次抗体のコーティングを介して細胞に取り付けられる。ある特定の態様において、前記細胞はビーズではなく、一次抗体または結合パートナーで標識され、次いで、細胞タイプ特異的な二次抗体または他の結合パートナー（例えば、ストレプトアビジン）でコーティングされた磁性粒子が添加される。ある特定の態様において、ストレプトアビジンでコーティングされた磁性粒子が、ビオチン化した一次抗体または二次抗体と一緒に用いられる。

20

【0197】

いくつかの態様において、後でインキュベート、培養、および/または操作される細胞に、磁気に反応する粒子を取り付けたままにしておく；いくつかの局面において、患者に投与するために、前記粒子を細胞に取り付けたままにしておく。いくつかの態様において、磁化可能な粒子または磁気に反応する粒子は細胞から取り除かれる。磁化可能な粒子を細胞から取り除くための方法は公知であり、例えば、競合する非標識競合抗体、磁化可能な粒子、または切断可能なリンカーと結合体化した抗体の使用を含む。いくつかの態様において、磁化可能な粒子は生分解性である。

30

【0198】

いくつかの態様において、親和性に基づく選択は、磁気活性化細胞選別（MACS）（Miltenyi Biotec, Auburn, CA）を介した選択である。磁気活性化細胞選別（MACS）システムは、磁化粒子が取り付けられている細胞を高純度で選択することができる。ある特定の態様において、MACSは、外部磁場が印加された後に、非標的種および標的種が連続して溶出されるモードで動作する。即ち、取り付けられなかった種が溶出される間に、磁化粒子に取り付けられた細胞は所定の位置に保たれる。次いで、この第1の溶出工程が完了した後に、磁場に閉じ込められ、溶出しないようにされていた種は、このような種が溶出および回収が可能なように何らかのやり方で遊離される。ある特定の態様において、非標的細胞は標識され、不均質な集団細胞から枯渇される。

40

【0199】

ある特定の態様において、単離または分離は、前記方法の単離工程、細胞調製工程、分離工程、処理工程、インキュベーション工程、培養工程、および/または製剤化工程の1つまたは複数を行うシステム、装置、または器具を用いて行われる。いくつかの局面において、前記システムは、例えば、誤り、使用者の操作、および/または汚染を最小限にするために、これらの各工程を閉じた、または無菌の環境において行うのに用いられる。一例では、システムは、国際特許出願公開番号WO2009/072003、または米国特許出願公開番号US 20110003380 A1に記載のシステムである。

【0200】

50

いくつかの態様において、システムまたは器具は、統合システム型もしくは自立型システムにおいて、および/または自動的に、もしくはプログラム可能なやり方で、単離工程、処理工程、操作工程、および製剤化工程の1つまたは複数、例えば、全てを行う。いくつかの局面において、システムまたは器具は、使用者が、処理工程、単離工程、操作工程、および製剤化工程の様々な局面をプログラムする、制御する、そのアウトカムを評価する、および/または調整するのを可能にする、システムまたは器具と通信するコンピュータおよび/またはコンピュータプログラムを備える。

【0201】

いくつかの局面において、例えば、閉じた無菌のシステムにおいて細胞を臨床規模レベルで自動分離するために、分離工程および/または他の工程はCliniMACSシステム (Miltenyi Biotec) を用いて行われる。構成要素には、内蔵型マイクロコンピュータ、磁気分離ユニット、蠕動ポンプ、および様々なピンチ弁が含まれる場合がある。内蔵型コンピュータはいくつかの局面では機器の全構成要素を制御し、反復手順を統一された順序で行うようにシステムを命令する。磁気分離ユニットは、いくつかの局面では、可動性の永久磁石および選択カラム用のホルダを備える。蠕動ポンプはチューブセット全体にわたる流速を制御し、ピンチ弁と一緒に、緩衝液がシステムを制御されて流れ、細胞が絶え間なく懸濁されるのを確かなものにする。

10

【0202】

CliniMACSシステムは、いくつかの局面では、滅菌した非発熱性の溶液に供給される、抗体に結合した磁化可能な粒子を使用する。いくつかの態様において、細胞は磁性粒子で標識された後に、余分な粒子を除去するために洗浄される。次いで、細胞調製バッグがチューブセットに接続され、そして次にチューブセットは緩衝液含有バックおよび細胞収集バッグに接続される。チューブセットは、プレカラムおよび分離カラムを含むあらかじめ組み立てられた滅菌チューブからなり、使い捨て専用である。分離プログラムが開始した後に、システムは分離カラムに細胞試料を自動的にアプライする。標識された細胞はカラム内に保持されるのに対して、標識されなかった細胞は一連の洗浄工程によって除去される。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法と共に使用するための細胞集団は標識されず、カラム内に保持されない。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法と共に使用するための細胞集団は標識され、カラム内に保持される。いくつかの態様において、磁場が取り除かれた後に、本明細書に記載の方法と共に使用するための細胞集団はカラムから溶出され、細胞収集バッグ内に収集される。

20

30

【0203】

ある特定の態様において、分離工程および/または他の工程はCliniMACS Prodigyシステム (Miltenyi Biotec) を用いて行われる。CliniMACS Prodigyシステムには、いくつかの局面では、細胞を自動洗浄し、遠心分離によって分画する細胞処理ユニット (cell processing unit) が付いている。CliniMACS Prodigyシステムはまた、内蔵カメラと、供給源の細胞産物の巨視的な層を識別することによって最適な細胞分画エンドポイントを決定する画像認識ソフトウェアも備えている場合がある。例えば、末梢血は赤血球、白血球、および血漿の層に自動的に分離される。CliniMACS Prodigyシステムはまた、細胞培養プロトコール、例えば、細胞分化および増殖、抗原添加、ならびに長期細胞培養を行う内臓型細胞発育チャンパーも備えている場合がある。インポートポートを用いると、培地を無菌的に取り出し、補充することができる。細胞は、内臓型顕微鏡を用いてモニタリングすることができる。例えば、Klebanoff et al. (2012) J Immunother. 35(9): 651-660、Terakura et al. (2012) Blood.1:72-82、およびWang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701を参照されたい。

40

【0204】

いくつかの態様において、本明細書に記載の細胞集団はフローサイトメトリーを介して収集および濃縮 (または枯渇) される。フローサイトメトリーでは、複数種の細胞表面マーカーについて染色された細胞は流体の流れに入って運ばれる。いくつかの態様において、本明細書に記載の細胞集団は、分取スケール (preparative scale) (FACS) 選別を

50

介して収集および濃縮（または枯渇）される。ある特定の態様において、本明細書に記載の細胞集団は、FACSに基づく検出システムと組み合わせて微小電気機械システム（MEMS）チップを用いることによって収集および濃縮（または枯渇）される（例えば、国際特許出願公開番号WO 2010/033140, Cho et al. (2010) Lab Chip 10, 1567-1573; およびGodin et al. (2008) J Biophoton. 1(5):355-376を参照されたい）。どちらの場合でも、細胞は複数種のマーカーで標識することができ、それによって、詳細に明らかにされたT細胞サブセットを高純度で単離することが可能になる。

【0205】

いくつかの態様において、正の選択および/または負の選択のために分離を容易にするために、抗体または結合パートナーは1種または複数種の検出可能なマーカーで標識される。例えば、分離は蛍光標識抗体との結合に基づいてもよい。いくつかの例では、1種または複数種の細胞表面マーカーに特異的な抗体または他の結合パートナーの結合に基づく細胞の分離は、流体の流れの中で、例えば、分取スケール（FACS）および/または微小電気機械システム（MEMS）チップを備える蛍光標識細胞分取（FACS）によって、例えば、フローサイトメトリー検出システムと組み合わせて行われる。このような方法を用いると、複数種のマーカーに基づいて正の選択および負の選択を同時に行うことができる。

10

【0206】

いくつかの態様において、調製方法は、単離、インキュベーション、および/または操作の前または後に細胞を凍結、例えば、凍結保存するための工程を含む。いくつかの態様において、凍結工程およびその後の解凍工程によって、細胞集団の中にある顆粒球が取り除かれ、単球がある程度まで取り除かれる。いくつかの態様において、例えば、血漿および血小板を取り除く洗浄工程の後に、前記細胞は凍結溶液に懸濁される。様々な任意の公知の凍結溶液およびパラメータをいくつかの局面で使用することができる。一例は、20% DMSOおよび8%ヒト血清アルブミン（HSA）を含有するPBS、または他の適切な細胞凍結培地を使用することを伴う。次いで、DMSOおよびHSAの最終濃度がそれぞれ10%および4%になるように、これを培地で1:1に希釈する。次いで、細胞は通常、1分につき1°の速度で-80°まで凍結され、液体窒素貯蔵タンクの気相の中で保管される。

20

【0207】

いくつかの態様において、前記細胞は遺伝子操作の前に、または遺伝子操作に関連してインキュベートおよび/または培養される。インキュベーション工程は、培養、発育、刺激、活性化、および/または増殖を含んでもよい。インキュベーションおよび/または操作は、培養容器、例えば、ユニット、チャンバー、ウェル、カラム、チューブ、チューブセット、弁、バイアル、培養皿、バック、または細胞を培養もしくは発育するための他の容器の中で行われてもよい。いくつかの態様において、前記組成物または細胞は刺激条件または刺激活性物質の存在下でインキュベートされる。このような条件は、遺伝子操作のために、例えば、組換え抗原受容体を導入するために、集団内の細胞の増殖（proliferation）、増殖（expansion）、活性化、および/もしくは生存を誘導するように、抗原曝露を模倣するように、ならびに/または細胞を初回刺激（prime）するように設計された条件を含む。

30

【0208】

条件は、特定の培地、温度、酸素含有量、二酸化炭素含有量、時間、活性物質、例えば、栄養分、アミノ酸、抗生物質、イオン、および/または刺激因子、例えば、サイトカイン、ケモカイン、抗原、結合パートナー、融合タンパク質、組換え可溶性受容体、ならびに細胞を活性化するように設計された他の任意の活性物質のうち1つまたは複数を含んでもよい。

40

【0209】

いくつかの態様において、刺激条件または刺激活性物質には、TCR複合体の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる1種または複数種の活性物質、例えば、リガンドが含まれる。いくつかの局面において、この活性物質は、T細胞におけるTCR/CD3細胞内シグナル伝達カスケードをオンにするか、または開始する。このような活性物質に

50

は、抗体、例えば、TCRに特異的な抗体、例えば、抗CD3が含まれ得る。いくつかの態様において、刺激条件は、共刺激受容体を刺激することができる1種または複数種の活性物質、例えば、リガンド、例えば、抗CD28を含む。いくつかの態様において、このような活性物質および/またはリガンドは、ビーズなどの固体支持体に結合され得、かつ/または1種類もしくは複数種のサイトカインであり得る。任意で、増殖方法は、抗CD3および/または抗CD28の抗体を（例えば、少なくとも約0.5ng/mlの濃度で）培養培地に添加する工程をさらに含んでもよい。いくつかの態様において、刺激活性物質には、IL-2および/またはIL-15、例えば、少なくとも約10単位/mLの濃度のIL-2が含まれる。いくつかの局面において、IL-2濃度は少なくとも約10単位/mLである。いくつかの態様において、刺激活性物質はPMAおよびイオノマイシンを含む

10

【0210】

いくつかの局面において、インキュベーションは、Riddellらへの米国特許第6,040,177号、Klebanoff et al.(2012) J Immunother. 35(9): 651-660、Terakura et al. (2012) Blood.1:72-82、および/またはWang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701に記載の技法などの技法に従って行われる。

【0211】

いくつかの態様において、T細胞は、（例えば、結果として生じた細胞集団が、増殖させようとする初期集団内でTリンパ球1個につき少なくとも約5個、10個、20個、もしくは40個またはそれより多いPBMCフィーダー細胞を含有するように）フィーダー細胞、例えば、非分裂末梢血単核球（PBMC）を培養開始組成物に添加し；培養物を（例えば、T細胞の数を増やすのに十分な時間にわたって）インキュベートすることによって、増殖される。いくつかの局面において、非分裂フィーダー細胞は 線を照射したPBMCフィーダー細胞を含んでもよい。いくつかの態様において、細胞分裂を阻止するために、PBMCに約3000~3600ラドの範囲の 線が照射される。いくつかの局面において、フィーダー細胞が培養培地に添加された後に、T細胞の集団が添加される。

20

【0212】

いくつかの態様において、刺激条件は、ヒトTリンパ球の増殖に適した温度、例えば、少なくとも約25℃、一般的には少なくとも約30度、および一般的には37℃または約37℃を含む。任意で、インキュベーションは、フィーダー細胞として非分裂性のEBV形質転換リンパ芽球様細胞（LCL）を添加する工程をさらに含んでもよい。LCLに、約6000~10,000ラドの範囲の 線を照射することができる。LCLフィーダー細胞は、いくつかの局面では、LCLフィーダー細胞と初回Tリンパ球との比が少なくとも約10:1などの任意の適切な量で提供される。

30

【0213】

態様において、抗原特異的T細胞、例えば、抗原特異的CD4+および/またはCD8+ T細胞は、ナイーブまたは抗原特異的なTリンパ球を抗原で刺激することによって得られる。例えば、サイトメガロウイルス抗原に対する抗原特異的T細胞株またはクローンは、感染対象からT細胞を単離し、前記細胞をインビトロで同じ抗原で刺激することによって作製することができる。

【0214】

3. 遺伝子操作のためのベクターおよび方法

遺伝子操作された成分、例えば組換え受容体、例えばCARまたはTCRを導入するための様々な方法が、周知であり、提供される方法および組成物と共に使用することができる。例示的な方法には、ウイルス、例えば、レトロウイルスまたはレンチウイルス、形質導入、トランスポゾン、およびエレクトロポレーションを介した方法を含む、受容体をコードする核酸を移入するための方法が含まれる。

40

【0215】

いくつかの態様において、組換え核酸は、組換え感染性ウイルス粒子、例えば、シミアンウイルス40(SV40)、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)に由来するベクターを用いて細胞に移入される。いくつかの態様において、組換え核酸は、組換えレンチウイ

50

ルスベクターまたはレトロウイルスベクター、例えば、 γ -レトロウイルスベクターを用いてT細胞に移入される(例えば、Koste et al. (2014) *Gene Therapy* 2014 Apr 3. doi: 10.1038/gt.2014.25; Carlens et al. (2000) *Exp Hematol* 28(10): 1137-46; Alonso-Camino et al. (2013) *Mol Ther Nucl Acids* 2, e93; Park et al., *Trends Biotechnol.* 2011 November 29(11): 550-557を参照されたい)。

【0216】

いくつかの態様において、レトロウイルスベクター、例えば、モロニー Maus 白血病ウイルス(MoMLV)、骨髄増殖性肉腫ウイルス(MPSV)、マウス胚性幹細胞ウイルス(MESV)、マウス幹細胞ウイルス(MSCV)、脾フォーカス形成ウイルス(SFFV)、またはアデノ随伴ウイルス(AAV)に由来するレトロウイルスベクターには末端反復配列(LTR)がある。ほとんどのレトロウイルスベクターはマウスレトロウイルスに由来する。いくつかの態様において、レトロウイルスには、任意の鳥類細胞供給源または哺乳動物細胞供給源に由来するレトロウイルスが含まれる。レトロウイルスは典型的に両種指向性である。両種指向性とは、レトロウイルスが、ヒトを含む、いくつかの種の宿主細胞に感染できることを意味する。一態様において、発現させようとする遺伝子はレトロウイルスgag配列、pol配列、および/またはenv配列に取って代わる。多数の例示的なレトロウイルス系が述べられている(例えば、米国特許第5,219,740号; 同第6,207,453号; 同第5,219,740号; Miller and Rosman (1989) *BioTechniques* 7:980-990; Miller, A. D. (1990) *Human Gene Therapy* 1:5-14; Scarpa et al. (1991) *Virology* 180:849-852; Burns et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:8033-8037; および Boris-Lawrie and Temin (1993) *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3:102-109)。

10

20

【0217】

レンチウイルス形質導入法は公知である。例示的な方法は、例えば、Wang et al. (2012) *J. Immunother.* 35(9): 689-701; Cooper et al. (2003) *Blood*. 101:1637-1644; Verhoeyen et al. (2009) *Methods Mol Biol.* 506: 97-114; および Cavalieri et al. (2003) *Blood*. 102(2): 497-505に記載されている。

【0218】

いくつかの態様において、組換え核酸はエレクトロポレーションを介してT細胞に移入される(例えば、Chicaybam et al, (2013) *PLoS ONE* 8(3): e60298 および Van T edeloo et al. (2000) *Gene Therapy* 7(16): 1431-1437を参照されたい)。いくつかの態様において、組換え核酸は転位を介してT細胞に移入される(例えば、Manu ri et al. (2010) *Hum Gene Ther* 21(4): 427-437; Sharma et al. (2013) *Molec Ther Nucl Acids* 2, e74; および Huang et al. (2009) *Methods Mol Biol* 506: 115-126を参照されたい)。免疫細胞において遺伝物質を導入および発現する他の方法には、リン酸カルシウムトランスフェクション(例えば、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y.に記載)、プロトプラスト融合、カチオン性リポソームを介したトランスフェクション; タングステン粒子によって促進されるマイクロパーティクルボンバードメント(microparticle bombardment)(Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990)); およびリン酸ストロンチウムDNA共沈殿(Brash et al., *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987))が含まれる。

30

40

【0219】

組換え産物をコードする核酸を移入するための他のアプローチおよびベクターは、例えば、国際特許出願公開番号WO2014055668および米国特許第7,446,190号に記載のものである。

【0220】

いくつかの態様において、細胞、例えば、T細胞は、増殖中または増殖後のいずれかにおいて、例えば、T細胞受容体(TCR)またはキメラ抗原受容体(CAR)でトランスフェクトされ得る。所望の受容体の遺伝子の導入のためのこのトランスフェクションは、例えば、任意の好適なレトロウイルスベクターを用いて行うことができる。遺伝子組換えされた細胞

50

集団は、次いで、最初の刺激（例えば、CD3/CD28刺激）から解放され得、その後、例えば、新たに導入された受容体を介して、第2のタイプの刺激で刺激され得る。この第2のタイプの刺激は、ペプチド/MHC分子の形態での抗原刺激、遺伝子導入された受容体のコグネイト（架橋）リガンド（例えば、CARの天然リガンド）、または新しい受容体のフレームワーク内に直接結合する（例えば、受容体内の定常領域を認識することによって）任意のリガンド（例えば、抗体）を含み得る。例えば、Cheadle et al, “Chimeric antigen receptors for T-cell based therapy” *Methods Mol Biol.* 2012; 907:645-66またはBarrett et al., *Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer Annual Review of Medicine Vol. 65: 333-347 (2014)*を参照されたい。

【0221】

いくつかの場合において、細胞、例えばT細胞が活性化されることを必要としないベクターが使用され得る。いくつかのそのような場合において、細胞は、活性化前に、選択および/または形質導入され得る。従って、細胞は、細胞の培養前または培養後に、いくつかの場合においては、培養の少なくとも一部と同時にまたは培養の少なくとも一部の間、操作され得る。

【0222】

いくつかの局面において、細胞は、さらに、サイトカインまたは他の因子の発現を促進するように操作される。さらなる核酸、例えば、導入用の遺伝子の中には、Lupton S. D. et al., *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991); およびRiddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992)に記載のように、療法の効力を改善するための、例えば、移入された細胞の生存および/または機能を促進することによって療法の効力を改善するための遺伝子；細胞を選択および/または評価するための、例えば、インビボ生存または局在化を評価するための遺伝子マーカーを提供するための遺伝子；安全性を改善する、例えば、細胞をインビボで負の選択に対して感受性にするによって安全性を改善する遺伝子がある。ドミナントポジティブ選択マーカーと負の選択マーカーとの融合から得られた二機能性の選択可能な融合遺伝子の使用について説明している、LuptonらによるPCT/US91/08442およびPCT/US94/05601の公報も参照されたい。例えば、Riddell et al., 米国特許第6,040,177号の縦列14~17を参照されたい。

【0223】

ある状況では、刺激因子（例えば、リンホカインまたはサイトカイン）の過剰発現が対象に対して毒性をもつ場合がある。従って、ある状況では、操作された細胞は、例えば、養子免疫治療において投与された時に、インビボで細胞を負の選択に対して感受性にする遺伝子セグメントを含む。例えば、いくつかの局面において、前記細胞は、細胞が投与された対象のインビボ状態が変化した結果として排除可能になるように操作される。負の選択が可能な表現型は、投与された活性物質、例えば、化合物に対する感受性を付与する遺伝子の挿入に起因してもよい。負の選択が可能な遺伝子には、ガンシクロビル感受性を付与する単純ヘルペスウイルスI型チミジンキナーゼ(HSV-I TK)遺伝子(Wigler et al., *Cell* 2:223, 1977)；細胞ヒポキサンチンホスフリボシルトランスフェラーゼ(phosphoribosyltransferase)(HPRT)遺伝子、細胞アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(APRT)遺伝子、細菌シトシンデアミナーゼ、(Mullen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89:33 (1992))が含まれる。

【0224】

B. 組成物および製剤

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法を、薬学的組成物または薬学的製剤などの組成物または製剤として提供する。そのような組成物は、提供される方法に従って、例えば、疾患、状態および障害の予防もしくは処置において、または検出、診断および予後方法において、使用することができる。

【0225】

「薬学的製剤」という用語とは、薬学的製剤に含まれる活性成分の生物学的活性が有効になるような形をとり、製剤が投与される対象に対して容認できないほどの毒性がある、さ

10

20

30

40

50

らなる成分を含有しない調製物を指す。

【0226】

「薬学的に許容される担体」とは、対象に無毒な、活性成分以外の、薬学的製剤中にある成分を指す。薬学的に許容される担体には、緩衝液、賦形剤、安定剤、または保存剤が含まれるが、これに限定されない。

【0227】

いくつかの態様において、T細胞療法、例えば、操作されたT細胞（例えば、CAR T細胞）は、薬学的に許容される担体を用いて製剤化される。いくつかの局面において、担体の選択は、一つには、特定の細胞および/または投与方法によって決定される。従って、様々な適切な製剤がある。例えば、薬学的組成物は保存剤を含有してもよい。適切な保存剤には、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、および塩化ベンザルコニウムが含まれ得る。いくつかの局面において、2種類以上の保存剤の混合物が用いられる。保存剤またはその混合物は典型的には全組成物の重量に対して約0.0001%～約2%の量で存在する。担体は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に記載されている。薬学的に許容される担体は、一般的に、使用される投薬量および濃度でレシピエントに無毒であり、緩衝液、例えば、リン酸、クエン酸、および他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（例えば、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルアルコールもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチルパラベンもしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾール）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジン；単糖、二糖、およびグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；キレート剤、例えば、EDTA；糖、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトール；塩を形成する対イオン、例えば、ナトリウム；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；ならびに/または非イオン界面活性剤、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)を含むが、これに限定されない。

10

20

30

【0228】

いくつかの局面において、緩衝剤が前記組成物に含まれる。適切な緩衝剤には、例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸、リン酸カリウム、ならびに様々な他の酸および塩が含まれる。いくつかの局面において、2種類以上の緩衝剤の混合物が用いられる。緩衝剤またはその混合物は典型的には全組成物の重量に対して約0.001～約4重量%の量で存在する。投与可能な薬学的組成物を調製するための方法は公知である。例示的な方法は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)において、さらに詳細に説明されている。

【0229】

前記製剤は水溶液を含んでもよい。前記製剤または組成物はまた、前記細胞で予防または処置されている特定の適応症、疾患、または状態に有用な複数種の活性成分、例えば、活性が細胞を補いかつ/またはそれぞれの活性が互いに悪影響を及ぼさない1つまたは複数の活性成分を含有してもよい。このような活性成分は、所期の目的に有効な量で組み合わせられて適切に存在する。従って、いくつかの態様において、薬学的組成物は、他の薬学的に活性な活性物質または薬物、例えば、化学療法剤、例えば、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、シスプラチン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、ヒドロキシウレア、メトトレキサート、パクリタキセル、リツキシマブ、ビンブラスチン、ピンクリスチンなどをさらに含む。

40

【0230】

薬学的組成物は、いくつかの態様において、疾患または状態を処置または予防するのに有

50

効な量、例えば、治療的有効量または予防的有効量の細胞を含有する。治療効力または予防効力は、いくつかの態様において、処置される対象を定期的に評価することによってモニタリングされる。数日間以上にわたる反復投与については、状態に応じて、疾患症状の所望の抑制が生じるまで、処置が反復される。しかし、他の投薬レジメンが有用であり得、決定され得る。所望の投薬量は、組成物の単回ボラス投与によって送達されてもよく、組成物の複数回ボラス投与によって送達されてもよく、または組成物の連続注入投与によって送達されてもよい。

【0231】

前記細胞は、標準的な投与技法、製剤、および/または装置を用いて投与され得る。製剤ならびに装置、例えば、組成物の保管および投与のための、注射器およびバイアルが提供される。前記細胞の投与は自家投与でもよく、または異種投与でもよい。例えば、ある対象から免疫応答性細胞または前駆細胞を入手し、同じ対象または異なる適合性対象に投与することができる。末梢血に由来する免疫応答性細胞またはその子孫（例えば、インビボ、エクスピボ、またはインビトロで得られる）を、カテーテル投与を含む局所注射、全身注射、局所注射、静脈内注射、または非経口投与を介して投与することができる。治療用組成物（例えば、遺伝子組換えされた免疫応答性細胞を含有する薬学的組成物）が投与される時に、それは、一般的に、注射用単位剤形（溶液、懸濁液、エマルジョン）の形で製剤化される。

10

【0232】

製剤には、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、肺投与、経皮投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、頬投与、舌下投与、または坐剤投与のための製剤が含まれる。いくつかの態様において、前記活性物質または細胞集団は非経口投与される。本明細書で使用する「非経口」という用語は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、膣投与、および腹腔内投与を含む。いくつかの態様において、前記活性物質または細胞集団は、静脈内注射、腹腔内注射、または皮下注射による末梢全身送達を用いて対象に投与される。

20

【0233】

組成物は、いくつかの態様では、滅菌した液体調製物、例えば、等張性水溶液、懸濁液、エマルジョン、分散液として提供されるか、または粘性のある組成物として提供され、これらは、いくつかの局面では、選択されたpHまで緩衝化されてもよい。液体調製物は、通常、ゲル、他の粘性のある組成物、および固体組成物より調製しやすい。さらに、液体組成物の方が、投与するのに、特に、注射によって投与するのに若干便利である。他方で、粘性のある組成物は、特定の組織との長い接触期間をもたらすように適切な粘性の範囲内で製剤化することができる。液体組成物または粘性のある組成物は、例えば、水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール）およびその適切な混合物を含有する、溶媒または分散媒でもよい担体を含んでもよい。

30

【0234】

滅菌注射液は、前記細胞を溶媒の中に取り入れて、例えば、適切な担体、希釈剤、または賦形剤、例えば、滅菌水、生理食塩水、グルコース、デキストロースなどと混合して調製することができる。前記組成物を凍結乾燥することもできる。前記組成物は、望ましい投与経路および調製物に応じて、補助物質、例えば、湿潤剤、分散剤、または乳化剤（例えば、メチルセルロース）、pH緩衝剤、ゲル化または粘性を高める添加剤、保存剤、着香剤、着色剤を含有することができる。いくつかの局面では、適切な調製物を調製するために標準的な教科書が調べられる場合がある。

40

【0235】

抗菌性保存剤、抗酸化剤、キレート剤、および緩衝液を含む、前記組成物の安定性および無菌性を向上させる様々な添加剤を添加することができる。微生物の作用は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって防止することができる。注射用薬学的剤形の長期吸収は、吸収を遅延する活性物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを使用することによって引き

50

起こすことができる。

【0236】

インピボ投与のために使用しようとする製剤は一般的に無菌である。無菌性は、例えば、滅菌濾過膜で濾過することによって、容易に成し遂げられ得る。

【0237】

疾患の予防または処置のために、適切な投薬量は、処置される疾患のタイプ、活性物質のタイプ、細胞または組換え受容体のタイプ、疾患の重症度および経過、活性物質または細胞が予防目的または治療目的で投与されるかどうか、以前の療法、対象の病歴および活性物質または細胞に対する応答、ならびに主治医の判断に左右されることがある。前記組成物は、いくつかの態様では、一度に、または一連の処置にわたって対象に適切に投与される。

10

【0238】

C. 処置および方法

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法、例えば、組換え受容体を発現する細胞の用量が、がんを含む、疾患、状態および障害を処置または予防するために対象へ投与される。いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法、例えば、細胞、集団、および組成物が、例えば、養子T細胞療法などの養子細胞療法を介して、処置しようとする特定の疾患または状態を有する対象または患者へ投与される。いくつかの態様において、細胞および組成物、例えば、操作された組成物ならびにインキュベーションおよび/または他の処理工程後のエンド・オブ・プロダクション組成物が、対象、例えば、疾患もしくは状態を有するかまたは疾患もしくは状態のリスクがある対象へ投与される。いくつかの局面において、方法は、それによって、例えば、操作されたT細胞によって認識される抗原を発現するがん中における腫瘍負荷を減少させることによって、疾患または状態を処置し、例えば、疾患または状態の1つまたは複数の症状を改善する。いくつかの態様において、提供される方法は、免疫療法および/または細胞療法に加えて投与される活性物質または療法または他の処置の投与によるものを含む、早期または先制介入を含む。

20

【0239】

養子細胞療法のために細胞を投与するための方法は公知であり、提供される方法および組成物に関連して用いられる場合がある。例えば、養子T細胞療法方法は、例えば、Gruenbergらへの米国特許出願公開第2003/0170238号; Rosenbergへの米国特許第4,690,915号; Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8(10):577-85)に記載されている。例えば、Themeli et al. (2013) Nat Biotechnol. 31(10): 928-933; Tsukahara et al. (2013) Biochem Biophys Res Commun 438(1): 84-9; Davila et al. (2013) PLoS ONE 8(4): e61338を参照されたい。

30

【0240】

処置される疾患または状態は、抗原の発現が、疾患 状態または障害の病因に関連および/または関与する、例えば、そのような疾患、状態または障害を引き起こす、悪化させる、または他の方法でこれらに関与する、任意の疾患または状態であり得る。例示的な疾患および状態には、細胞の悪性度もしくはトランスフォーメーションに関連する疾患もしくは状態(例えば、がん)、自己免疫性もしくは炎症性の疾患、または、例えば、細菌、ウイルスもしくは他の病原体によって引き起こされる、感染症が含まれ得る。処置され得る様々な疾患および状態に関連する抗原を含む、例示的な抗原は、上述されている。特定の態様において、キメラ抗原受容体またはトランスジェニックTCRは、疾患または状態に関連する抗原へ特異的に結合する。

40

【0241】

疾患、状態、および障害の中には、固形腫瘍、血液悪性腫瘍、およびメラノーマを含み、局所および転移性の腫瘍を含む腫瘍、感染症、例えば、ウイルスまたは他の病原体、例えば、HIV、HCV、HBV、CMVによる感染、ならびに寄生生物疾患、ならびに自己免疫性疾患および炎症性疾患がある。いくつかの態様において、疾患または状態は、腫瘍、がん

50

、悪性腫瘍、新生物、または他の増殖性の疾患もしくは障害である。このような疾患には、白血病、リンパ腫、例えば、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、難治性濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、無痛性B細胞リンパ腫、B細胞悪性腫瘍、結腸がん、肺がん、肝臓がん、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、皮膚がん、メラノーマ、骨がん、および脳がん、卵巣がん、上皮がん、腎細胞がん、膵臓腺がん、ホジキンリンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、髄芽腫、骨肉腫、滑膜肉腫、ならびに/または中皮腫が含まれるが、これに限定されない。いくつかの態様において、対象は急性リンパ芽球性白血病(ALL)を有する。いくつかの態様において、対象は非ホジキンリンパ腫を有する。

10

【0242】

いくつかの態様において、疾患または状態は、ウイルス感染症、レトロウイルス感染症、細菌感染症、および原生動物感染症、免疫不全症、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタイン-バーウイルス(EBV)、アデノウイルス、BKポリオーマウイルスなどがあるが、これに限定されない感染性の疾患または状態である。いくつかの態様において、疾患または状態は、自己免疫性または炎症性の疾患または状態、例えば、関節炎、例えば、関節リウマチ(RA)、I型糖尿病、全身性エリテマトーデス(SLE)、炎症性腸疾患、乾癬、硬皮症、自己免疫性甲状腺疾患、グレーブス病、クローン病、多発性硬化症、喘息、および/または移植に関連する疾患もしくは状態である。

【0243】

いくつかの態様において、疾患または障害に関連する抗原は、オーファンチロシンキナーゼ受容体ROR1、tEGFR、Her2、LI-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3、もしくは4、FBP、胎児アセチコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-、IL-13R- 2、kdr、軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子、MAGE-A1、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、がん胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、がん胎児抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、CS-1、c-Met、GD-2、およびMAGE A3、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、例えば、サイクリン

20

30

【0244】

いくつかの態様において、細胞療法、例えば、養子T細胞療法は、細胞療法を受けようとする対象から、またはこのような対象に由来する試料から細胞が単離される、および/または別の方法で調製される自家移入によって行われる。従って、いくつかの局面において、前記細胞は、対象、例えば、処置および細胞を必要とする患者に由来し、単離および処理された後に同じ対象に投与される。

【0245】

いくつかの態様において、細胞療法、例えば、養子T細胞療法は、細胞療法を受けようとする対象、または細胞療法を最終的に受ける対象、例えば、第1の対象以外の対象から細胞が単離される、および/または別の方法で調製される同種異系移入によって行われる。このような態様では、次いで、前記細胞は、同じ種の異なる対象、例えば、第2の対象に投与される。いくつかの態様において、第1の対象および第2の対象は遺伝的に同一である。いくつかの態様において、第1の対象および第2の対象は遺伝的に似ている。いくつかの態様において、第2の対象は第1の対象と同じHLAクラスまたはスーパータイプを発現する。

40

【0246】

前記細胞は、任意の適切な手段によって、例えば、ボラス注入によって、注射、例えば、静脈内注射または皮下注射、眼内注射、眼周囲注射、網膜下注射、硝子体内注射、経中

50

隔注射、強膜下注射、脈絡膜内注射、眼房内(intracameral)注射、結膜下(subconjunctival)注射、結膜下(subconjunctival)注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、眼球周囲注射、または後強膜近傍(posterior juxtasclear)送達によって投与することができる。いくつかの態様において、前記細胞は、非経口投与、肺内投与、および鼻腔内投与によって、所望であれば、局所処置の場合、病巣内投与によって投与される。非経口注入には、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または皮下投与が含まれる。いくつかの態様において、ある特定の用量が前記細胞の単回ボラス投与によって投与される。いくつかの態様において、ある特定の用量が、前記細胞の複数回ボラス投与によって、例えば、3日以下の期間にわたって投与されるか、または前記細胞の連続注入投与によって投与される。

10

【0247】

疾患の予防または処置のために、適切な投薬量は、処置される疾患のタイプ、細胞または組換え受容体のタイプ、疾患の重症度および経過、細胞が予防目的または治療目的で投与されるかどうか、以前の療法、対象の病歴および細胞に対する応答、ならびに主治医の判断に左右されることがある。前記組成物および細胞は、いくつかの態様では、一度に、または一連の処置にわたって対象に適切に投与される。

【0248】

いくつかの態様において、前記細胞は、組み合わせ処置の一部として、例えば、別の治療介入、例えば、抗体または操作された細胞または受容体または活性物質、例えば、細胞傷害剤または治療剤と同時に、または任意の順番で連続して投与される。前記細胞は、いくつかの態様では、1種類もしくは複数種のさらなる治療剤と一緒に、または別の治療介入と共に、同時に、または任意の順番で連続して同時投与される。ある状況では、前記細胞は、前記細胞集団が1種類もしくは複数種のさらなる治療剤の効果を強化するような十分に短い期間で別の療法と一緒に同時投与されるか、または逆もまた同じである。いくつかの態様において、前記細胞は、1種または複数種のさらなる治療剤の前に投与される。いくつかの態様において、前記細胞は、1種または複数種のさらなる治療剤の後に投与される。いくつかの態様において、1種または複数種のさらなる活性物質は、例えば、持続性を強化するために、サイトカイン、例えば、IL-2を含む。いくつかの態様において、前記方法は、化学療法剤の投与を含む。

20

【0249】

いくつかの態様において、前記方法は、例えば、投与前に腫瘍負荷を低減するために、化学療法剤、例えば、コンディショニング化学療法剤を投与することを含む。

30

【0250】

対象を免疫枯渇(immunodepleting)(例えば、リンパ球枯渇(lymphodepleting))療法を用いてプレコンディショニングすると、いくつかの局面において、養子細胞療法(ACT)の効果を改善することができる。

【0251】

従って、いくつかの態様において、前記方法は、細胞療法の開始前に、プレコンディショニング活性物質、例えば、リンパ球枯渇剤または化学療法剤、例えば、シクロホスファミド、フルダラビン、またはその組み合わせを対象に投与する工程を含む。例えば、細胞療法の開始の少なくとも2日前に、例えば、少なくとも3日前、少なくとも4日前、少なくとも5日前、少なくとも6日前、または少なくとも7日前に、対象にプレコンディショニング活性物質が投与されてもよい。いくつかの態様において、細胞療法の開始の7日前を超えずに、例えば、6日前を超えずに、5日前を超えずに、4日前を超えずに、3日前を超えずに、または2日前を超えずに、対象にプレコンディショニング活性物質が投与される。

40

【0252】

いくつかの態様において、対象は、20 mg/kg~100 mg/kgもしくは約20 mg/kg~約100 mg/kg、例えば、40 mg/kg~80 mg/kgもしくは約40 mg/kg~約80 mg/kgの用量のシクロホスファミドを用いてプレコンディショニングされる。いくつかの局面

50

において、対象は、60 mg/kgまたは約60 mg/kgのシクロホスファミドを用いてプレコンディショニングされる。いくつかの態様において、シクロホスファミドは、単一用量で投与されてもよく、複数の用量で投与されてもよく、例えば、毎日、1日おきに、または2日おきに与えられてもよい。いくつかの態様において、シクロホスファミドは、1または2日間、1日1回投与される。

【0253】

いくつかの態様において、リンパ球枯渇剤がフルダラピンを含む場合、対象に、1 mg/m² ~ 100 mg/m²もしくは約1 mg/m² ~ 約100 mg/m²、例えば、10 mg/m² ~ 75 mg/m²もしくは約10 mg/m² ~ 約75 mg/m²、15 mg/m² ~ 50 mg/m²もしくは約15 mg/m² ~ 約50 mg/m²、20 mg/m² ~ 30 mg/m²もしくは約20 mg/m² ~ 約30 mg/m²、または24 mg/m² ~ 26 mg/m²もしくは約24 mg/m² ~ 約26 mg/m²の用量のフルダラピンが投与される。いくつかの場合において、対象に25 mg/m²のフルダラピンが投与される。いくつかの態様において、フルダラピンは、単一用量で投与されてもよく、複数の用量で投与されてもよく、例えば、毎日、1日おきに、または2日おきに与えられてもよい。いくつかの態様において、フルダラピンは、1 ~ 5日間、例えば、3 ~ 5日間、毎日投与される。

【0254】

いくつかの態様において、リンパ球枯渇剤は、活性物質の組み合わせ、例えば、シクロホスファミドとフルダラピンの組み合わせを含む。従って、活性物質の組み合わせは、任意の用量または投与計画、例えば、前記の用量または投与計画のシクロホスファミドと、任意の用量または投与計画、例えば、前記の用量または投与計画のフルダラピンを含んでもよい。例えば、いくつかの局面において、第1の用量または後続用量の前に、60mg/kg(約2g/m²)のシクロホスファミドと3 ~ 5用量の25mg/m²フルダラピンが対象に投与される。

【0255】

前記細胞が投与されたら、操作された細胞集団の生物学的活性は、いくつかの態様において、例えば、多数の公知の方法のいずれかによって、測定される。評価するパラメータには、インピボでは、例えば、画像化による、またはエクスピボでは、例えば、ELISAもしくはフローサイトメトリーによる、操作されたまたは天然のT細胞または他の免疫細胞と抗原との特異的結合が含まれる。ある特定の態様において、操作された細胞が標的細胞を破壊する能力は、当技術分野において公知の任意の適切な方法、例えば、細胞傷害アッセイ、例えば、Kochenderfer et al., *J. Immunotherapy*, 32(7): 689-702 (2009)、およびHerman et al. *J. Immunological Methods*, 285(1): 25-40 (2004)に記載の細胞傷害アッセイを用いて測定することができる。ある特定の態様において、前記細胞の生物学的活性は、1つまたは複数のサイトカイン、例えば、CD107a、IFN γ 、IL-2、およびTNFの発現および/または分泌をアッセイすることでも測定される。いくつかの局面において、生物学的活性は、臨床アウトカム、例えば、腫瘍負荷または腫瘍量の低減を評価することによって測定される。

【0256】

ある特定の態様では、操作された細胞は、治療効力または予防効力が向上するように任意の数のやり方でさらに改変される。例えば、集団によって発現される操作されたCARまたはTCRは、リンカーを介して標的部分と直接的または間接的に結合体化することができる。化合物、例えば、CARまたはTCRを標的部分に結合体化する手法は当技術分野において公知である。例えば、Wadwa et al., *J. Drug Targeting* 3: 111 (1995) および米国特許第5,087,616号を参照されたい。

【0257】

1. 投薬

薬学的組成物は、本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、治療的有効量または予防的有効量などの、疾患または状態を処置または予防するために有効な量の細胞を含有する。いくつかの態様において、組成物は、疾患または状態の負荷を減少させるため

に有効な量の細胞を含む。

【0258】

養子細胞療法の状況では、所与の「用量」の投与とは、所与の量または数の細胞を、単回組成物投与および/またはとぎれない(uninterrupted)単回投与として、例えば単回注射または連続注入として投与することを包含し、かつまた、所与の量または数の細胞を、複数の個々の組成物または注入の形で提供される分割用量として3日以内の特定の期間にわたって投与することも包含する。従って、ある状況では、用量は、1つの時点で与えられるか、または開始する、特定の数の細胞の単回投与または連続投与である。しかしながら、ある状況では、用量は、3日以内の期間にわたる、例えば、3日もしくは2日にわたる1日1回の、複数回の注射もしくは注入の形で投与されるか、または1日にわたる複数回の注入によって投与される。

10

【0259】

従って、いくつかの局面において、用量の細胞を単一の薬学的組成物にて投与する。いくつかの態様において、用量の細胞を、合計で第1用量の細胞を含有する、複数の組成物で投与する。

【0260】

「分割用量」という用語は、数日にわたって投与されるように分割された用量を指す。このタイプの投薬は本発明の方法に包含され、単一用量と見なされる。

【0261】

従って、用量は、いくつかの局面では、分割用量として投与されてもよい。例えば、いくつかの態様において、用量は2日、または3日にわたって対象に投与されてもよい。分割投薬のための例示的な方法は、初日に用量の25%を投与する工程と、2日目に用量の残りの75%を投与する工程を含む。他の態様において、初日に第1の用量の33%が投与されてもよく、2日目に残りの67%が投与されてもよい。いくつかの局面において、初日に用量の10%が投与され、2日目に用量の30%が投与され、3日目に用量の60%が投与される。いくつかの態様において、分割用量は3日を超えて広がらない。

20

【0262】

いくつかの態様において、1つまたは複数の連続用量または後続用量の細胞が、対象へ投与され得る。いくつかの態様において、連続用量または後続用量の細胞が、第1用量の細胞の投与の開始後7日、14日、21日、28日もしくは35日を超えてまたは約7日、約14日、約21日、約28日もしくは約35日を超えて投与される。細胞の連続用量または後続用量は、第1用量を超える、第1用量とほぼ同じ、または第1用量未満であり得る。いくつかの態様において、T細胞療法の投与、例えば、第1および/または第2用量の細胞の投与は、反復され得る。

30

【0263】

いくつかの態様において、細胞の用量は、提供される方法に従って対象へ投与される。いくつかの態様において、用量のサイズまたはタイミングは、対象における特定の疾患または状態の関数として決定される。特定の疾患に対する用量のサイズまたはタイミングを経験的に決定することは当業者の水準内にある。投薬量は、疾患もしくは障害および/または患者および/または他の処置に特定の特質に依存して、変動し得る。

40

【0264】

ある態様において、細胞、または細胞のサブタイプの個々の集団は、対象の体重1キログラム当たり約10万~約1000億の細胞の範囲および/またはその量の細胞で、例えば、約10万~約500億の細胞(例えば、約500万の細胞、約2500万の細胞、約5億の細胞、約10億の細胞、約50億の細胞、約200億の細胞、約300億の細胞、約400億の細胞、もしくは前述の値のうちの任意の2つによって規定される範囲)、約100万~約500億の細胞(例えば、約500万の細胞、約2500万の細胞、約5億の細胞、約10億の細胞、約50億の細胞、約200億の細胞、約300億の細胞、約400億の細胞、もしくは前述の値のうちの任意の2つによって規定される範囲)、例えば、約1000万~約1000億の細胞(例えば、約2000万の細胞、約3000万の細胞、約4000万の細胞、約6000万の細胞、

50

約7000万の細胞、約8000万の細胞、約9000万の細胞、約100億の細胞、約250億の細胞、約500億の細胞、約750億の細胞、約900億の細胞、もしくは前述の値のうちの任意の2つによって規定される範囲)、いくつかの場合において、約1億の細胞～約500億の細胞(例えば、約1億2000万の細胞、約2億5000万の細胞、約3億5000万の細胞、約4億5000万の細胞、約6億5000万の細胞、約8億の細胞、約9億の細胞、約30億の細胞、約300億の細胞、約450億の細胞)、または、これらの範囲の中にある任意の値でかつ/または対象の体重1キログラム当たり、対象へ投与される。投薬量は、疾患もしくは障害および/または患者および/または他の処置に特定の特質に依存して、変動し得る。いくつかの態様において、そのような値は組換え受容体発現細胞の数を指し;他の態様において、それらは、投与されるT細胞またはPBMCまたは全細胞の数を指す。

10

【0265】

いくつかの態様において、細胞療法は、少なくとも 0.1×10^6 細胞/kg(対象の体重)、少なくとも 0.2×10^6 細胞/kg、少なくとも 0.3×10^6 細胞/kg、少なくとも 0.4×10^6 細胞/kg、少なくとも 0.5×10^6 細胞/kg、少なくとも 1×10^6 細胞/kg、少なくとも 2.0×10^6 細胞/kg、少なくとも 3×10^6 細胞/kg、もしくは少なくとも 5×10^6 細胞/kg、または少なくとも約 0.1×10^6 細胞/kg(対象の体重)、少なくとも約 0.2×10^6 細胞/kg、少なくとも約 0.3×10^6 細胞/kg、少なくとも約 0.4×10^6 細胞/kg、少なくとも約 0.5×10^6 細胞/kg、少なくとも約 1×10^6 細胞/kg、少なくとも約 2.0×10^6 細胞/kg、少なくとも約 3×10^6 細胞/kg、もしくは少なくとも約 5×10^6 細胞/kg、または 0.1×10^6 細胞/kg(対象の体重)、 0.2×10^6 細胞/kg、 0.3×10^6 細胞/kg、 0.4×10^6 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg、 1×10^6 細胞/kg、 2.0×10^6 細胞/kg、 3×10^6 細胞/kgもしくは 5×10^6 細胞/kg、または約 0.1×10^6 細胞/kg(対象の体重)、約 0.2×10^6 細胞/kg、約 0.3×10^6 細胞/kg、約 0.4×10^6 細胞/kg、約 0.5×10^6 細胞/kg、約 1×10^6 細胞/kg、約 2.0×10^6 細胞/kg、約 3×10^6 細胞/kgもしくは約 5×10^6 細胞/kgである細胞数を含む用量の投与を含む。

20

【0266】

いくつかの態様において、細胞療法は、 0.1×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 1.0×10^7 細胞/kgもしくは約 0.1×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 1.0×10^7 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg～ 5×10^6 細胞/kgもしくは約 0.5×10^6 細胞/kg～ 5×10^6 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg～ 3×10^6 細胞/kgもしくは約 0.5×10^6 細胞/kg～ 3×10^6 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg～ 2×10^6 細胞/kgもしくは約 0.5×10^6 細胞/kg～ 2×10^6 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg～ 1×10^6 細胞/kgもしくは約 0.5×10^6 細胞/kg～ 1×10^6 細胞/kg、 1.0×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 5×10^6 細胞/kgもしくは約 1.0×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 5×10^6 細胞/kg、 1.0×10^6 細胞/kg～ 3×10^6 細胞/kgもしくは約 1.0×10^6 細胞/kg～ 3×10^6 細胞/kg、 1.0×10^6 細胞/kg～ 2×10^6 細胞/kgもしくは約 1.0×10^6 細胞/kg～ 2×10^6 細胞/kg、 2.0×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 5×10^6 細胞/kgもしくは約 2.0×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 5×10^6 細胞/kg、 2.0×10^6 細胞/kg～ 3×10^6 細胞/kgもしくは約 2.0×10^6 細胞/kg～ 3×10^6 細胞/kg、または 3.0×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 5×10^6 細胞/kgもしくは約 3.0×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 5×10^6 細胞/kg(各数値を包含)である細胞数を含む用量の投与を含む。

30

40

【0267】

いくつかの態様において、細胞の用量は、 2×10^5 の細胞/kgもしくは約 2×10^5 の細胞/kg～ 2×10^6 の細胞/kgもしくは約 2×10^6 の細胞/kg、例えば、 4×10^5 の細胞/kgもしくは約 4×10^5 の細胞/kg～ 1×10^6 の細胞/kgもしくは約 1×10^6 の細胞/kg、または 6×10^5 の細胞/kgもしくは約 6×10^5 の細胞/kg～ 8×10^5 の細胞/kgもしくは約 8×10^5 の細胞/kgを含む。いくつかの態様において、細胞の用量は、対象の体重1キログラム当たり(細胞/kg) 2×10^5 以下の細胞(例えば、抗原発現細胞、例えばCAR発現細胞)、例えば、 3×10^5 細胞/kg以下もしくは約 3×10^5 細胞/kg以下、 4×10^5 細胞/kg以下もしくは約 4×10^5 細胞/kg以下、 5×10^5 細胞/kg以下もしくは約 5

50

1×10^5 細胞/kg以下、 6×10^5 細胞/kg以下もしくは約 6×10^5 細胞/kg以下、 7×10^5 細胞/kg以下もしくは約 7×10^5 細胞/kg以下、 8×10^5 細胞/kg以下もしくは約 8×10^5 細胞/kg以下、 9×10^5 細胞/kg以下もしくは約 9×10^5 細胞/kg以下、 1×10^6 細胞/kg以下もしくは約 1×10^6 細胞/kg以下、または 2×10^6 細胞/kg以下もしくは約 2×10^6 細胞/kg以下を含む。いくつかの態様において、細胞の用量は、対象の体重1キログラム当たり（細胞/kg）少なくとも 2×10^5 の細胞もしくは少なくとも約 2×10^5 の細胞、または 2×10^5 の細胞もしくは約 2×10^5 の細胞（例えば、抗原発現細胞、例えばCAR発現細胞）、例えば、少なくとも 3×10^5 細胞/kgもしくは少なくとも約 3×10^5 細胞/kgまたは 3×10^5 細胞/kgもしくは約 3×10^5 細胞/kg、少なくとも 4×10^5 細胞/kgもしくは約 4×10^5 細胞/kgまたは 4×10^5 細胞/kgもしくは約 4×10^5 細胞/kg、少なくとも 5×10^5 細胞/kgもしくは約 5×10^5 細胞/kgまたは 5×10^5 細胞/kgもしくは約 5×10^5 細胞/kg、少なくとも 6×10^5 細胞/kgもしくは約 6×10^5 細胞/kgまたは 6×10^5 細胞/kgもしくは約 6×10^5 細胞/kg、少なくとも 7×10^5 細胞/kgもしくは約 7×10^5 細胞/kgまたは 7×10^5 細胞/kgもしくは約 7×10^5 細胞/kg、少なくとも 8×10^5 細胞/kgもしくは約 8×10^5 細胞/kg、少なくとも 9×10^5 細胞/kgもしくは約 9×10^5 細胞/kgまたは 9×10^5 細胞/kgもしくは約 9×10^5 細胞/kg、少なくとも 1×10^6 細胞/kgもしくは約 1×10^6 細胞/kgまたは 1×10^6 細胞/kgもしくは約 1×10^6 細胞/kgまたは 1×10^6 細胞/kgもしくは約 2×10^6 細胞/kgまたは 2×10^6 細胞/kgもしくは約 2×10^6 細胞/kgを含む。

【0268】

いくつかの態様において、細胞を所望の投薬量で投与し、該所望の投薬量は、いくつかの局面において、所望の用量もしくは数の細胞もしくは細胞タイプならびに/または所望の比率の細胞タイプを含む。従って、細胞の投薬量は、いくつかの態様において、細胞の総数（または体重1 kg当たりの数）、および、CD4+対CD8+の比率といった、個々の集団またはサブタイプの所望の比率に基づく。いくつかの態様において、細胞の投薬量は、個々の集団または個々の細胞タイプ中の細胞の所望の総数（または体重1 kg当たりの数）に基づく。いくつかの態様において、投薬量は、このような特徴の組み合わせ、例えば、全細胞の所望の数、所望の比率、および個々の集団中の細胞の所望の総数の組み合わせに基づく。

【0269】

いくつかの態様において、細胞の集団またはサブタイプ、例えば、CD8+およびCD4+ T細胞は、T細胞の所望の用量などの、全細胞の所望の用量の許容差でまたは許容差内で投与される。いくつかの局面において、所望の用量は、所望の細胞数であるか、または細胞が投与される対象の体重の単位当たりの所望の細胞数、例えば細胞/kgである。いくつかの局面において、所望の用量は、細胞の最小数であるかもしくはこれを超えるか、または体重の単位当たりの細胞の最小数であるかもしくはこれを超える。いくつかの局面において、所望の用量で投与される、全細胞の中には、個々の集団またはサブタイプが、所望のアウトプット比率（例えば、CD4+対CD8+比率）でまたはその付近で、例えば、そのような比率の一定の許容差または誤差内で、存在する。

【0270】

いくつかの態様において、細胞は、CD4+細胞の所望の用量および/またはCD8+細胞の所望の用量などの、細胞の個々の集団またはサブタイプのうちの1つまたは複数の所望の用量の許容差でまたは許容差内で投与される。いくつかの局面において、所望の用量は、サブタイプもしくは集団の所望の細胞数であるか、または細胞が投与される対象の体重の単位当たりのそのような細胞の所望の数、例えば細胞/kgである。いくつかの局面において、所望の用量は、集団もしくはサブタイプの細胞の最小数であるかもしくはこれを超えるか、または体重の単位当たりの集団もしくはサブタイプの細胞の最小数であるかもしくはこれを超える。

【0271】

従って、いくつかの態様において、投薬量は、全細胞の所望の固定用量および所望の比率に基づき、かつ/または、個々のサブタイプまたは部分母集団の、1つまたは複数、例えばそれぞれの、所望の固定用量に基づく。従って、いくつかの態様において、投薬量は、T細胞の所望の固定または最小用量およびCD4+細胞対CD8+細胞の所望の比率に基づき、かつ/または、CD4+細胞および/またはCD8+細胞の所望の固定または最小用量に基づく。

【0272】

いくつかの態様において、細胞は、CD4+およびCD8+細胞またはサブタイプなどの、複数の細胞集団またはサブタイプの所望のアウトプット比率の許容範囲でまたは許容範囲内で投与される。いくつかの局面において、所望の比率は、具体的な比率であり得、または比率の範囲であり得る。例えば、いくつかの態様において、所望の比率（例えば、CD4+細胞対CD8+細胞の比率）は、1:5もしくは約1:5~5:1もしくは約5:1（もしくは約1:5超かつ約5:1未満）、または1:3もしくは約1:3~3:1もしくは約3:1（もしくは約1:3超かつ約3:1未満）、例えば、2:1もしくは約2:1~1:5もしくは約1:5（もしくは約1:5超かつ約2:1未満）、例えば、5:1、4.5:1、4:1、3.5:1、3:1、2.5:1、2:1、1.9:1、1.8:1、1.7:1、1.6:1、1.5:1、1.4:1、1.3:1、1.2:1、1.1:1、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、もしくは1:5、または約5:1、約4.5:1、約4:1、約3.5:1、約3:1、約2.5:1、約2:1、約1.9:1、約1.8:1、約1.7:1、約1.6:1、約1.5:1、約1.4:1、約1.3:1、約1.2:1、約1.1:1、約1:1、約1:1.1、約1:1.2、約1:1.3、約1:1.4、約1:1.5、約1:1.6、約1:1.7、約1:1.8、約1:1.9、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:3.5、約1:4、約1:4.5、もしくは約1:5である。いくつかの局面において、許容差は、所望の比率の約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%以内であり、これらの範囲の中の任意の値を含む。

【0273】

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

【0274】

いくつかの局面において、用量のサイズは、1つまたは複数の判断基準、例えば、前処置、例えば、化学療法に対する対象の応答、対象における疾患負荷、例えば、腫瘍量、容積、サイズ、もしくは程度、転移の度合いもしくはタイプ、ステージ、ならびに/または対象が毒性アウトカム、例えば、CRS、マクロファージ活性化症候群、腫瘍溶解症候群、神経毒性を発症する可能性もしくは発生率、ならびに/または投与されている細胞および/もしくは組換え受容体に対する宿主免疫応答に基づいて決定される。

【0275】

II. 毒性の症状を処置または改善する毒性ターゲティング剤

いくつかの態様において、方法は、免疫療法および/または細胞療法の毒性、例えば、CRSもしくは神経毒性、例えば、重度のCRSもしくは重度の神経毒性を処置する、かつ/または、CRSもしくは神経毒性、例えば、重度のCRSもしくは重度の神経毒性の発生または発症のリスクを予防、遅延、または軽減する、活性物質または療法または他の処置の投与によるものを含む、早期または先制介入を含む。例えば、いくつかの態様において、活性物質は、毒性ターゲティング剤または処置または介入である。

【0276】

いくつかの態様において、活性物質、例えば、毒性ターゲティング剤は、ステロイドであるか、IL-6受容体、CD122受容体(IL-2Rベータ受容体)、もしくはCCR2などのサイトカイン受容体のアンタゴニストもしくは阻害剤であるか、または、IL-6、MCP-1、IL-10、IFN-、IL-8、もしくはIL-18などのサイトカインの阻害剤である。いくつかの態様において、活性物質は、サイトカイン受容体および/またはサイトカイン(例えばT

GF-) のアゴニストである。いくつかの態様において、活性物質、例えば、アゴニスト、アンタゴニストまたは阻害剤は、抗体もしくは抗原結合性断片、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0277】

いくつかの態様において、流体ボラスが、例えば、CRSに関連する低血圧を処置するために、介入として用いられ得る。いくつかの態様において、標的ヘマトクリットレベルは24%である。いくつかの態様において、介入は、血液または血漿濾過を伴う吸収性樹脂技術の使用を含む。いくつかの場合において、介入は、透析、プラズマフェレーシス、または同様の技術を含む。いくつかの態様において、昇圧剤またはアセトアミノフェンが用いられ得る。

10

【0278】

いくつかの態様において、活性物質は、連続的に、断続的に、または、養子細胞療法用の細胞などの療法と同時にもしくは療法と同じ組成物で、投与され得る。例えば、活性物質は、免疫療法および/または細胞療法の投与前に、投与中に、投与と同時に、または投与後に、投与され得る。

【0279】

いくつかの態様において、活性物質は、本明細書に記載されるような時に、かつ、提供される方法に従って、投与される。いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤は、免疫療法および/または細胞療法の開始後3、4、5、6、7、8、9または10日以内、例えば、未満または以下である時に、投与される。いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤は、免疫療法および/または細胞療法の投与の開始後1日、2日もしくは3日以内にまたは約1日、約2日もしくは約3日以内に、投与される。

20

【0280】

いくつかの態様において、活性物質、例えば、毒性ターゲティング剤を、免疫療法および/または細胞療法の投与の開始後、対象がグレード2以上のCRSまたはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、対象へ投与する。いくつかの局面において、毒性ターゲティング剤を、免疫療法および/または細胞療法の投与の開始後、対象が重度のCRSまたは重度の神経毒性を示さない時に、投与する。従って、提供される方法において、免疫療法および/または細胞療法の投与の開始と毒性ターゲティング剤との間に、対象は、グレード2以上のCRS、例えば重度のCRSを示さない、かつ/またはグレード2以上の神経毒性、例えば重度の神経毒性を示さない、対象である。

30

【0281】

重度のCRS(sCRS)などの毒性を処置または改善するための介入の非限定的な例を、表3に記載する。いくつかの態様において、介入は、記載されるようなトシリズマブまたは他の毒性ターゲティング剤を含み、これは、対象において38 を超えるもしくは約38 を超えるまたは39 を超えるもしくは約39 を超える稽留熱または持続熱が存在する時であり得る。いくつかの態様において、熱は、介入前に、10時間を超えて、12時間を超えて、16時間を超えて、または24時間を超えて、対象において継続する。

【0282】

(表3)

40

CRSに関する症状	提案される介入
≥ 38.3° Cの熱	最高で4時間毎のアセトアミノフェン(12.5 mg/kg) PO/IV
アセトアミノフェンに反応しない10時間の ≥ 39° Cの持続性発熱	トシリズマブ(8~12 mg/kg) IV
トシリズマブ後の≥ 39° Cの持続性発熱	持続熱に対し最高で6~12時間毎のデキサメタゾン 5~10 mg IV/PO
トシリズマブの初回用量の48時間後の症状の再発	トシリズマブ(8~12 mg/kg) IV
低血圧	流体ボラス、標的ヘマトクリット>24%
初回流体ボラス後の持続性/再発性の低血圧 (6時間以内)	トシリズマブ(8~12 mg/kg) IV
12時間より長い低血圧のための低用量昇圧薬の 使用	昇圧薬の継続した使用を伴う最高で6時間毎の デキサメタゾン5~10 mg IV/PO
低血圧のためのより高用量の昇圧薬の開始または 第2の昇圧薬の追加	昇圧薬の継続した使用を伴う最高で6時間毎の デキサメタゾン5~10 mg IV/PO
酸素補給の開始	トシリズマブ(8~12 mg/kg) IV
差し迫った挿管の懸念を伴う、呼吸補助の増加	昇圧薬の継続した使用を伴う最高で6時間毎の デキサメタゾン5~10 mg IV/PO
初回用量の投与の ≥ 48時間後の、 それに対してトシリズマブが与えられた 症状の再発/持続	トシリズマブ(8~12 mg/kg) IV

10

20

【 0 2 8 3 】

いくつかの場合において、活性物質または療法または介入、例えば、毒性ターゲティング剤は、単独で投与されるか、または、本明細書に記載されるような、薬学的組成物または製剤などの、組成物または製剤の一部として投与される。従って、単独のまたは薬学的組成物の一部としての活性物質が、静脈内にもしくは経口的に、または任意の他の許容される公知の投与経路によってまたは本明細書に記載されるように、投与され得る。

30

【 0 2 8 4 】

いくつかの態様において、投薬レジメンにおける活性物質の投薬量または活性物質の投与頻度は、グレード2以上のCRSもしくは神経毒性が発症したもしくは診断された後に、例えば、重度の、例えば、グレード3以上のCRSが発症したもしくは診断された後に、または重度の、例えば、グレード3以上の神経毒性が発症したもしくは診断された後に（例えば、グレード3以上のCRSもしくは神経毒性の身体的徴候もしくは症状が発現した後に）、対象が活性物質で処置される方法における活性物質の投薬量またはその頻度と比較して、低減する。いくつかの態様において、投薬レジメンにおける活性物質の投薬量または活性物質の投与頻度は、免疫療法および/または細胞療法の投与後3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間、またはそれ以上を超えて、CRSまたは神経毒性について対象が処置される方法における活性物質の投薬量またはその頻度と比較して、低減する。いくつかの態様において、投薬量は、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍もしくはそれ以上を超えて、または約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍もしくはそれ以上を超えて、低減する。いくつかの態様において、投薬量は、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%もしくはそれ以上を超えて、または約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%もしくはそれ以上を超えて、低減する。いくつかの態様において、投薬頻度が低減し、例えば、日用量の数が高減し、

40

50

または投薬の日数が低減する。

【0285】

A. 毒性ターゲティング剤

1. ステロイド

いくつかの態様において、免疫療法および/または細胞療法に対する毒性、例えば、グレード2以上のまたは重度のCRSまたは神経毒性の発生または発症のリスクを、処置する、かつ/または、予防、遅延、または軽減する、活性物質、例えば、毒性ターゲティング剤は、ステロイド、例えば、コルチコステロイドである。コルチコステロイドは、典型的に、グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドを含む。

【0286】

任意のコルチコステロイド、例えば、グルココルチコイドが、本明細書に提供される方法において使用することができる。いくつかの態様において、グルココルチコイドは合成および非合成グルココルチコイドを含む。例示的なグルココルチコイドとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アルクロメタゾン、アルゲストン、ベクロメタゾン（例えば、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ベタメタゾン（例えば、17-吉草酸ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、吉草酸ベタメタゾン）、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、ピバル酸クロコルトロン）、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾンおよ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、デフラザコルト、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン（例えば、21-リン酸デキサメタゾン、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、二酢酸ジフロラゾン）、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキサロン、フルアザコート、フルクロロニド、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、ピバル酸フルメタゾン）、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、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン（例えば、酢酸フルオロメトロン）、フルペロロン（例えば、酢酸フルペロロン）、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）、ホルモコルタール、ハルシノニド、ハロベタゾール、ハロメタゾン、ハロプレドン、ヒドロコルタマート、ヒドロコルチゾン（例えば、21-酪酸ヒドロコルチゾン、アセボン酸ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプラート、酪酸ヒドロコルチゾン、シピオン酸ヒドロコルチゾン、ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンプロブタート（hydrocortisone probutate）、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、吉草酸ヒドロコルチゾン）、エタボン酸ロテプレドノール、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（アセボン酸メチルプレドニゾロン、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）、プレドニカルバート、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タート、リン酸プレドニゾロンナトリウム、21-ヘミコハク酸プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン；ファルネシル酸プレドニゾロン、ヘミコハク酸プレドニゾロン、プレドニゾロン-21(-D-グルクロニド)、メタスルホ安息香酸プレドニゾロン、プレドニゾロンステアグラート、テプト酸プレドニゾロン、テトラヒドロフタル酸プレドニゾロン）、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキサロン、チキサコルトール、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アセトニド、トリアムシノロンアセトニド21-パルミタート、二酢酸トリアムシノロン）。これらのグルココルチコイドおよびそれらの塩は、例えば、Remington's Pharmaceutical Science, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed. 1980)において詳細に考察されている。

【0287】

10

20

30

40

50

いくつかの例において、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、プレドニゾンおよびプレドニゾンの中より選択される。特定の例において、グルココルチコイドはデキサメタゾンである。

【0288】

いくつかの態様において、活性物質は、コルチコステロイドであり、CRSまたは神経毒性などの、免疫療法および/または細胞療法に対する毒性の1つまたは複数の症状を処置する、改善するまたは低減させるために治療的有効である量で投与する。いくつかの態様において、改善または成功した処置の指標は、毒性等級付けスケール（例えば、CRSまたは神経毒性等級付けスケール）上の関連スコアを示さないこと、例えば、3未満のスコア、の決定、または、本明細書において考察されるような等級付けスケールにおける等級付けもしくは重症度の変化、例えば、スコア4からスコア3への変化、またはスコア4からスコア2、1もしくは0への変化を含む。

10

【0289】

いくつかの局面において、コルチコステロイドは治療的有効用量で提供される。治療的有効濃度は、公知のインビトロまたはインビボ（例えば、動物モデル）系において試験することによって経験的に決定することができる。例えば、CRSまたは神経毒性などの、免疫療法および/または細胞療法に対する毒性の症状または有害効果を改善するために投与される選択されたコルチコステロイドの量は、標準臨床技術によって決定することができる。さらに、最適な投薬量範囲の特定を助けるために、動物モデルを用いることができる。経験的に決定することができる、正確な投薬量は、特定の治療用調製物、レジメおよび投薬計画、投与経路、ならびに疾患の重篤度に依存し得る。

20

【0290】

コルチコステロイドは、毒性に関連する、例えば、CRSまたは神経毒性に関連する、1つまたは複数の症状を改善するために有効である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、1用量当たり、0.1~100 mg、0.1~80 mg、0.1~60 mg、0.1~40 mg、0.1~30 mg、0.1~20 mg、0.1~15 mg、0.1~10 mg、0.1~5 mg、0.2~40 mg、0.2~30 mg、0.2~20 mg、0.2~15 mg、0.2~10 mg、0.2~5 mg、0.4~40 mg、0.4~30 mg、0.4~20 mg、0.4~15 mg、0.4~10 mg、0.4~5 mg、0.4~4 mg、1~20 mg、1~15 mgもしくは1~10 mg、または約0.1~100 mg、約0.1~80 mg、約0.1~60 mg、約0.1~40 mg、約0.1~30 mg、約0.1~20 mg、約0.1~15 mg、約0.1~10 mg、約0.1~5 mg、約0.2~40 mg、約0.2~30 mg、約0.2~20 mg、約0.2~15 mg、約0.2~10 mg、約0.2~5 mg、約0.4~40 mg、約0.4~30 mg、約0.4~20 mg、約0.4~15 mg、約0.4~10 mg、約0.4~5 mg、約0.4~4 mg、約1~20 mg、約1~15 mgもしくは約1~10 mgの量で、70 kgの成人ヒト対象へ投与され得る。典型的に、コルチコステロイド、例えば、グルココルチコイドは、1用量当たり、0.4~20 mgまたは約0.4~20 mg、例えば、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mgもしくは20 mg、または約0.4 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.75 mg、約0.8 mg、約0.9 mg、約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mgもしくは約20 mgの量で、平均的な成人ヒト対象へ投与される。

30

40

【0291】

いくつかの態様において、コルチコステロイドを、例えば、0.001 mg/kg(対象の)、0.002 mg/kg、0.003 mg/kg、0.004 mg/kg、0.005 mg/kg、0.006 mg/kg、0.007 mg/kg、0.008 mg/kg、0.009 mg/kg、0.01 mg/kg、0.015 mg/kg、0.02 mg/kg、0.025 mg/kg、0.03 mg/kg、0.035 mg/kg、0.04 mg/kg、0.045 mg/kg、0.05 mg/kg、0.055 mg/kg、0.06 mg/kg、0.065 mg/kg、0.07 mg/kg

50

kg、0.075 mg/kg、0.08 mg/kg、0.085 mg/kg、0.09 mg/kg、0.095 mg/kg、0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg、0.25 mg/kg、0.30 mg/kg、0.35 mg/kg、0.40 mg/kg、0.45 mg/kg、0.50 mg/kg、0.55 mg/kg、0.60 mg/kg、0.65 mg/kg、0.70 mg/kg、0.75 mg/kg、0.80 mg/kg、0.85 mg/kg、0.90 mg/kg、0.95 mg/kg、1 mg/kg、1.05 mg/kg、1.1 mg/kg、1.15 mg/kg、1.20 mg/kg、1.25 mg/kg、1.3 mg/kg、1.35 mg/kgもしくは1.4 mg/kg、または約0.001 mg/kg、約0.002 mg/kg、約0.003 mg/kg、約0.004 mg/kg、約0.005 mg/kg、約0.006 mg/kg、約0.007 mg/kg、約0.008 mg/kg、約0.009 mg/kg、約0.01 mg/kg、約0.015 mg/kg、約0.02 mg/kg、約0.025 mg/kg、約0.03 mg/kg、約0.035 mg/kg、約0.04 mg/kg、約0.045 mg/kg、約0.05 mg/kg、約0.055 mg/kg、約0.06 mg/kg、約0.065 mg/kg、約0.07 mg/kg、約0.075 mg/kg、約0.08 mg/kg、約0.085 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.095 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.15 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.25 mg/kg、約0.30 mg/kg、約0.35 mg/kg、約0.40 mg/kg、約0.45 mg/kg、約0.50 mg/kg、約0.55 mg/kg、約0.60 mg/kg、約0.65 mg/kg、約0.70 mg/kg、約0.75 mg/kg、約0.80 mg/kg、約0.85 mg/kg、約0.90 mg/kg、約0.95 mg/kg、約1 mg/kg、約1.05 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.15 mg/kg、約1.20 mg/kg、約1.25 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.35 mg/kgもしくは約1.4 mg/kgの投薬量で、典型的に約70 kg～75 kgの体重の、平均的な成人ヒト対象へ、投与することができる。

【0292】

コルチコステロイド、またはグルココルチコイド、例えば、デキサメタゾン、経口的に（錠剤、液体もしくは液体濃縮物）、PO、静脈内に（IV）、筋肉内に、または任意の他の公知の経路もしくは（例えば薬学的製剤に関して）本明細書に記載される経路によって、投与することができる。いくつかの局面において、コルチコステロイドはボーラスとして投与され、他の局面において、それは一定期間にわたって投与され得る。

【0293】

いくつかの局面において、グルココルチコイドは、1日を超える期間にわたって、例えば、2日間にわたって、3日間にわたって、または4日間にわたって、投与され得る。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、1日当たり1回、1日当たり2回、または1日当たり3回以上、投与され得る。例えば、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾンは、いくつかの例において、3日間、1日2回、10 mg（または等価）IVで投与され得る。

【0294】

いくつかの態様において、コルチコステロイド、例えば、グルココルチコイドの投薬量は、処置につき連続的により低い投薬量で投与される。従って、いくつかのそのような処置レジメにおいて、コルチコステロイドの用量は先細りとなる。例えば、コルチコステロイドは、4 mgの初回用量（または、デキサメタゾンを参照してなどの、等価用量）で投与され得、それぞれの連続投与時に、用量が次の投与については3 mg、次の投与については2 mg、そして次の投与については1 mgであるように、用量は低下され得る。

【0295】

一般に、投与されるコルチコステロイドの用量は、異なるコルチコステロイド間に効能の差が存在するため、特定のコルチコステロイドに依存する。典型的に、薬物は効能が異なり、従って、等価効果を得るためには用量が変わり得ることが理解される。表4は、様々なグルココルチコイドおよび投与経路についての効能による等価を示す。臨床投薬における等価効能は周知である。等価なステロイド投薬に関する情報（非時間治療様式）は、British National Formulary (BNF) 37, March 1999に見られ得る。

【0296】

（表4）グルココルチコイド投与

10

20

30

40

50

グルココルチコイド(経路)	等価効能
ヒドロコルチゾン(IVまたはPO)	20
プレドニゾン	5
プレドニゾン(IVまたはPO)	5
コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム(IV)	4
デキサメタゾン(IVまたはPO)	0.5 ~ 0.75

【0297】

従って、いくつかの態様において、ステロイドを、1.0 mg ~ 20 mgデキサメタゾン / 日、または約1.0 mg ~ 20 mgデキサメタゾン / 日、例えば、1.0 mg ~ 15 mgデキサメタゾン / 日、1.0 mg ~ 10 mgデキサメタゾン / 日、2.0 mg ~ 8 mgデキサメタゾン / 日、または2.0 mg ~ 6.0 mgデキサメタゾン / 日（各数値を包含）の等価投薬量で投与する。いくつかの場合において、ステロイドを、4 mgもしくは約4 mgまたは8 mgもしくは約8 mgデキサメタゾン / 日の等価用量で投与する。

10

【0298】

いくつかの態様において、ステロイドが、トシリズマブでの処置後に熱が持続する場合、投与される。例えば、いくつかの態様において、デキサメタゾンが、持続熱を伴って、最高で6 ~ 12時間毎に、5 ~ 10 mgの投薬量で、経口または静脈内投与される。いくつかの態様において、トシリズマブが、酸素補給と同時にまたは酸素補給後に投与される。

20

【0299】

2. 他の活性物質

いくつかの態様において、CRSまたは神経毒性などの、免疫療法および/または細胞療法の毒性の症状を処置または改善する活性物質、例えば、毒性ターゲティング剤は、サイトカインを標的とするものであり、例えば、トランスホーミング増殖因子 (TGF-)、インターロイキン6(IL-6)、インターロイキン10(IL-10)、IL-2、MIP1 (CCL4)、TNF、IL-1、インターフェロン (IFN-)、または単球走化性タンパク質-1(MCP-1)などのサイトカインのアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの態様において、CRSまたは神経毒性などの、免疫療法および/または細胞療法の毒性の症状を処置または改善する活性物質は、IL-6受容体(IL-6R)、IL-2受容体(IL-2R/CD25)、MCP-1(CCL2)受容体(CCR2もしくはCCR4)、TGF- 受容体(TGF- I、II、もしくはIII)、IFN-受容体(IFNGR)、MIP1 受容体(例えば、CCR5)、TNF 受容体(例えば、TNFR1)、IL-1受容体(IL1-R /IL-1R)、またはIL-10受容体(IL-10R)などのサイトカイン受容体を標的とする（例えば、これを阻害するかまたはこれのアンタゴニストである）ものである。

30

【0300】

CRSまたは神経毒性などの、免疫療法および/または細胞療法に対する毒性の症状または有害効果を改善するために投与される、CRSまたは神経毒性などの、免疫療法および/または細胞療法の毒性の症状を処置または改善する選択された活性物質の量は、標準臨床技術によって決定することができる。例示的な有害事象としては、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、悪寒、発熱性好中球減少症、頭痛、低血圧、左心室機能不全、脳症、水頭症、発作、および/または振戦が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0301】

いくつかの態様において、活性物質を、30 mg ~ 5000 mgまたは約30 mg ~ 5000 mg、例えば、50 mg ~ 1000 mg、50 mg ~ 500 mg、50 mg ~ 200 mg、50 mg ~ 100 mg、100 mg ~ 1000 mg、100 mg ~ 500 mg、100 mg ~ 200 mg、200 mg ~ 1000 mg、200 mg ~ 500 mgまたは500 mg ~ 1000 mgの投薬量で投与する。

【0302】

いくつかの態様において、活性物質を、0.5 mg/kg ~ 100 mg/kgまたは約0.5 mg/k

50

g ~ 100 mg/kg、例えば、1 mg/kg ~ 50 mg/kg、1 mg/kg ~ 25 mg/kg、1 mg/kg ~ 10 mg/kg、1 mg/kg ~ 5 mg/kg、5 mg/kg ~ 100 mg/kg、5 mg/kg ~ 50 mg/kg、5 mg/kg ~ 25 mg/kg、5 mg/kg ~ 10 mg/kg、10 mg/kg ~ 100 mg/kg、10 mg/kg ~ 50 mg/kg、10 mg/kg ~ 25 mg/kg、25 mg/kg ~ 100 mg/kg、25 mg/kg ~ 50 mg/kgもしくは50 mg/kg ~ 100 mg/kg、または約1 mg/kg ~ 50 mg/kg、約1 mg/kg ~ 25 mg/kg、約1 mg/kg ~ 10 mg/kg、約1 mg/kg ~ 5 mg/kg、約5 mg/kg ~ 100 mg/kg、約5 mg/kg ~ 50 mg/kg、約5 mg/kg ~ 25 mg/kg、約5 mg/kg ~ 10 mg/kg、約10 mg/kg ~ 100 mg/kg、約10 mg/kg ~ 50 mg/kg、約10 mg/kg ~ 25 mg/kg、約25 mg/kg ~ 100 mg/kg、約25 mg/kg ~ 50 mg/kgもしくは約50 mg/kg ~ 100 mg/kg投与する。いくつかの態様において、活性物質を、1 mg/kg ~ 10 mg/kg、2 mg/kg ~ 8 mg/kg、2 mg/kg ~ 6 mg/kg、2 mg/kg ~ 4 mg/kg、もしくは6 mg/kg ~ 8 mg/kg、または約1 mg/kg ~ 10 mg/kg、約2 mg/kg ~ 8 mg/kg、約2 mg/kg ~ 6 mg/kg、約2 mg/kg ~ 4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg ~ 8 mg/kg（各数値を包含）の投薬量で投与する。いくつかの局面において、活性物質を、少なくとも1 mg/kg、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、少なくとも8 mg/kg、少なくとも10 mg/kgもしくはそれ以上、または少なくとも約1 mg/kg、少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、少なくとも約8 mg/kg、少なくとも約10 mg/kgもしくはそれ以上、または約1 mg/kg、約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、約8 mg/kg、約10 mg/kgもしくはそれ以上の投薬量で投与する。いくつかの態様において、活性物質を4 mg/kgまたは8 mg/kgの用量で投与する。

【0303】

いくつかの態様において、前記活性物質は、注射、例えば、静脈内注射または皮下注射、眼内注射、眼周囲注射、網膜下注射、硝子体内注射、経中隔注射、強膜下注射、脈絡膜内注射、眼房内注射、結膜下注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、眼球周囲注射、または後強膜近傍送達によって投与される。いくつかの態様において、前記活性物質は、非経口投与、肺内投与、および鼻腔内投与によって、所望であれば、局所処置の場合、病巣内投与によって投与される。非経口注入には、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または皮下投与が含まれる。

【0304】

いくつかの態様において、活性物質の量は、約またはおよそ、1日2回、毎日、1日おきに、週3回、毎週、1週おきに、または月1回、投与される。

【0305】

いくつかの態様において、活性物質は、下記に記載されるような薬学的組成物または薬学的製剤などの組成物または製剤の一部として投与される。従って、いくつかの場合において、活性物質を含む組成物は、下記に記載されるように投与される。他の局面において、活性物質は、単独で投与され、任意の公知の許容される投与経路によって、または、例えば組成物および薬学的製剤に関して、本明細書に記載される投与経路によって、投与される。

【0306】

いくつかの態様において、CRSまたは神経毒性などの、免疫療法および/または細胞療法の毒性の症状を処置または改善する活性物質は、抗体または抗原結合性断片である。いくつかの態様において、活性物質は、トシリズマブ、シルツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、またはFM101である。

【0307】

いくつかの態様において、活性物質は、IL-6またはIL-6受容体(IL-6R)のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、活性物質は、IL-6またはIL-6Rへ結合する抗体または抗原結合性断片などの、IL-6活性を中和する抗体である。例えば、いくつかの態様において、活性物質は、トシリズマブ(アトリスマブ)またはサリルマブ、

抗-IL-6R抗体であるかまたはこれを含む。いくつかの態様において、活性物質は、米国特許第8,562,991号に記載される抗-IL-6R抗体である。いくつかの場合において、IL-6を標的とする活性物質は、抗-IL-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、FE 301、FM101、またはオロキズマブ(CDP6038)である。いくつかの局面において、活性物質は、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。この一般的なタイプのアプローチの実行可能性は、インターロイキン-1についての天然の受容体アンタゴニストを用いて実証された。Harmurn, C. H. et al., Nature (1990) 343:336-340を参照されたい。いくつかの局面において、IL-6/IL-6Rアンタゴニストまたは阻害剤は、米国特許第5591827号に記載されるものなどのIL-6ムテインである。いくつかの態様において、IL-6/IL-6Rのアンタゴニストまたは阻害剤である活性物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

10

【0308】

いくつかの態様において、活性物質はトシリズマブである。いくつかの態様において、トシリズマブが、1 mg/kg~12 mg/kgまたは約1 mg/kg~12 mg/kg、例えば、4 mg/kg、8 mg/kg、もしくは10 mg/kg、または約4 mg/kg、約8 mg/kg、もしくは約10 mg/kgの投薬量で、提供される方法に従う早期介入(early intervention)として投与される。いくつかの態様において、トシリズマブは静脈内注入によって投与される。いくつかの態様において、トシリズマブは、アセトアミノフェンに应答しない10時間持続する39 を超える持続性発熱について投与される。いくつかの態様において、症状が初回用量の48時間に再発する場合、トシリズマブの第2の投与が提供される。

20

【0309】

いくつかの態様において、活性物質は、TGF- またはTGF- 受容体(例えば、TGF-受容体I、II、もしくはIII)のアゴニストまたは刺激物質である。いくつかの局面において、活性物質は、TGF- またはその受容体の1つへ結合する抗体または抗原結合性断片などの、TGF- 活性を増加させる抗体である。いくつかの態様において、TGF- および/またはその受容体のアゴニストまたは刺激物質である活性物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0310】

いくつかの態様において、活性物質は、MCP-1(CCL2)またはMCP-1受容体(例えば、MCP-1受容体CCR2もしくはCCR4)のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、活性物質は、MCP-1またはその受容体の1つ(CCR2もしくはCCR4)へ結合する抗体または抗原結合性断片などの、MCP-1活性を中和する抗体である。いくつかの態様において、MCP-1アンタゴニストまたは阻害剤は、Gong et al. J Exp Med. 1997 Jul 7; 186(1): 131-137またはShahrara et al. J Immunol 2008; 180: 3447-3456に記載される任意のものである。いくつかの態様において、MCP-1および/またはその受容体(CCR2もしくはCCR4)のアンタゴニストまたは阻害剤である活性物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

30

【0311】

いくつかの態様において、活性物質は、IFN- またはIFN- 受容体(IFNGR)のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、活性物質は、IFN- またはその受容体(IFNGR)へ結合する抗体または抗原結合性断片などの、IFN- 活性を中和する抗体である。いくつかの局面において、IFN- 中和抗体は、Dobber et al. Cell Immunol. 1995 Feb; 160(2): 185-92またはOzmen et al. J Immunol. 1993 Apr 1; 150(7): 2698-705に記載される任意のものである。いくつかの態様において、IFN- /IFNGRのアンタゴニストまたは阻害剤である活性物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

40

【0312】

いくつかの態様において、活性物質は、IL-10またはIL-10受容体(IL-10R)のアンタゴニストまたは阻害剤である。いくつかの局面において、活性物質は、IL-10またはIL-10

50

Rへ結合する抗体または抗原結合性断片などの、IL-10活性を中和する抗体である。いくつかの局面において、IL-10中和抗体は、Dobber et al. Cell Immunol. 1995 Feb ;160(2):185-92またはHunter et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):7368-75に記載される任意のものである。いくつかの態様において、IL-10/IL-10Rのアンタゴニストまたは阻害剤である活性物質は、小分子、タンパク質もしくはペプチド、または核酸である。

【0313】

B. 組成物および製剤

いくつかの態様において、活性物質、例えば、毒性ターゲティング剤を、薬学的組成物または薬学的製剤などの組成物または製剤として提供する。そのような組成物は、対象に 10
 かけるCRSまたは神経毒性を遅延、軽減、低減するためなどの、毒性の予防、処置または改善のための早期介入においてなど、提供される方法に従って使用され得る。

【0314】

いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤は、薬学的担体を用いて製剤化される。そのような担体としては、例えば、希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルなどの担体が挙げられ得、これらと共に活性物質が投与される。好適な薬学的担体の例は、“Remington’s Pharmaceutical Sciences” by E. W. Martinに記載されている。そのような組成物は、患者への適切な投与のための形態を提供するために、一般的に精製形態の、治療的有効量の活性物質を、好適な量の担体と一緒に含有する。そのような薬学的担体は、無菌の液体、例えば、水および油、例えば、石油、動物、植物または合成起源 20
 の油、例えば、落花生油、大豆油、鉱油およびゴマ油であり得る。食塩溶液ならびに水性デキストロスおよびグリセロール溶液がまた、特に注射溶液のための、液体担体として用いられ得る。薬学的組成物は、希釈剤、アジュバント、粘着防止剤、結合剤、コーティング、充填剤、矯味矯臭剤、着色剤、滑沢剤、流動化剤、保存剤、界面活性剤、吸着剤、乳化剤、薬学的賦形剤、pH緩衝剤、または甘味剤およびそれらの組み合わせのうちの任意の1つまたは複数を含含有することができる。いくつかの態様において、薬学的組成物は、液体、固体、凍結乾燥粉末、ゲル形態、および/またはそれらの組み合わせであり得る。いくつかの局面において、担体の選択は、部分的に、特定の活性物質によっておよび/または投与方法によって決定される。

【0315】

いくつかの態様において、薬学的組成物は保存剤を含有することができる。好適な保存剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、および塩化ベンザルコニウムが挙げられ得る。いくつかの局面において、2種類以上の保存剤の混合物が用いられる。保存剤またはその混合物は典型的には全組成物の重量に対して約0.0001%～約2%の量で存在する。担体は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)によって記載されている。薬学的に許容される担体は、一般的に、使用される投薬量および濃度でレシピエントに無毒であり、緩衝液、例えば、リン酸、クエン酸、および他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（例えば、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルアルコールもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチルパラベン 40
 もしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペントノール；およびm-クレゾール）；低分子量(約10残基未満)ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジン；単糖、二糖、およびグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；キレート剤、例えば、EDTA；糖、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトール；塩を形成する対イオン、例えば、ナトリウム；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；ならびに/または非イオン界面活性剤、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)を含むが、これに限定 50

されない。

【0316】

いくつかの局面において、緩衝剤が前記組成物に含まれる。適切な緩衝剤には、例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸、リン酸カリウム、ならびに様々な他の酸および塩が含まれる。いくつかの局面において、2種類以上の緩衝剤の混合物が用いられる。緩衝剤またはその混合物は典型的には全組成物の重量に対して約0.001～約4重量%の量で存在する。投与可能な薬学的組成物を調製するための方法は公知である。例示的な方法は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)において、さらに詳細に説明されている。

10

【0317】

いくつかの態様において、活性物質は、塩、例えば、薬学的に許容される塩の形態で投与される。好適な薬学的に許容される酸付加塩には、鉱酸、例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸、ならびに有機酸、例えば、酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、およびアリアルスルホン酸、例えば、p-トルエンスルホン酸から誘導されるものが含まれる。

【0318】

活性成分は、マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）中、またはマクロエマルジョン中に封入され得る。ある態様において、薬学的組成物は、包接錯体、例えば、シクロデキストリン包接錯体として、またはリポソームとして製剤化される。リポソームは、活性物質を特定の組織へ標的とするために役立ち得る。例えば、Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980)、ならびに米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号、同第4,837,028号、および同第5,019,369号に記載されるものなどの、リポソームを調製するための多くの方法が利用可能である。

20

【0319】

組成物の送達、処置しようとする部位の増感に先だって、その増感を引き起こすのに十分な時間で起こるように、薬学的組成物は、いくつかの局面において、持続性送達システム、遅延放出性送達システム、および徐放性送達システムを使用することができる。数多くのタイプの放出送達システムを利用することができ、それらは公知である。そのようなシステムは、組成物の反復投与を回避し、それによって対象および医師の利便性を増加させることができる。

30

【0320】

薬学的組成物は、いくつかの態様において、毒性を改善するために、かつ/または、毒性の発生または発症のリスクを予防、遅延、または軽減するために有効な量で、例えば、治療的有効または予防的有効量で、活性物質を含有する。治療効力または予防効力は、いくつかの態様において、処置される対象を定期的に評価することによってモニタリングされる。数日間以上にわたる反復投与については、状態に応じて、毒性または毒性に関連する症状の所望の抑制が生じるまで、かつ/または、毒性を発症するリスクがなくなるまで、処置が反復される。しかし、他の投薬レジメンが有用であり得、決定され得る。所望の投薬量は、組成物の単回ボラス投与によって送達されてもよく、組成物の複数回ボラス投与によって送達されてもよく、または組成物の連続注入投与によって送達されてもよい。

40

【0321】

前記活性物質は、任意の適切な手段によって、例えば、ボラス注入によって、注射、例えば、静脈内注射または皮下注射、眼内注射、眼周囲注射、網膜下注射、硝子体内注射、経中隔注射、強膜下注射、脈絡膜内注射、眼房内注射、結膜下注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、眼球周囲注射、または後強膜近傍送達によって投与することができる。いくつかの態様において、前記活性物質は、非経口投与、肺内投与、および鼻腔内

50

投与によって、所望であれば、局所処置の場合、病巣内投与によって投与される。非経口注入には、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または皮下投与が含まれる。いくつかの態様において、ある特定の用量が前記活性物質の単回ボラス投与によって投与される。いくつかの態様において、ある特定の用量が前記活性物質の複数回ボラス投与によって投与される。

【0322】

毒性の改善のためにおよび/または毒性のリスクを遅延、軽減、予防するために、適切な投薬量は、処置される毒性のタイプ、活性物質のタイプ、対象へあらかじめ投与された細胞または組換え受容体のタイプ、疾患の重症度および経過、活性物質または細胞が予防目的または治療目的で投与されるかどうか、以前の療法、対象の病歴および活性物質または細胞に対する応答、ならびに主治医の判断に左右されることがある。前記組成物は、いくつかの態様では、一度に、または一連の処置にわたって対象に適切に投与される。

10

【0323】

前記細胞または活性物質は、標準的な投与技法、製剤、および/または装置を用いて投与され得る。製剤ならびに装置、例えば、組成物の保管および投与のための、注射器およびバイアルが提供される。治療用組成物（例えば、CRSまたは神経毒性などの毒性の症状を処置または改善する活性物質を含有する薬学的組成物）が投与される時に、それは、一般的に、注射用単位剤形（溶液、懸濁液、エマルジョン）の形で製剤化される。

【0324】

製剤には、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、肺投与、経皮投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、頬投与、舌下投与、または坐剤投与のための製剤が含まれる。いくつかの態様において、前記活性物質は非経口投与される。いくつかの態様において、前記活性物質は、静脈内注射、腹腔内注射、または皮下注射による末梢全身送達を用いて対象に投与される。

20

【0325】

組成物は、いくつかの態様では、滅菌した液体調製物、例えば、等張性水溶液、懸濁液、エマルジョン、分散液として提供されるか、または粘性のある組成物として提供され、これらは、いくつかの局面では、選択されたpHまで緩衝化されてもよい。液体調製物は、通常、ゲル、他の粘性のある組成物、および固体組成物より調製しやすい。さらに、液体組成物の方が、投与するのに、特に、注射によって投与するのに若干便利である。他方で、粘性のある組成物は、特定の組織との長い接触期間をもたらすように適切な粘性の範囲内で製剤化することができる。液体組成物または粘性のある組成物は、例えば、水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、ポリオール（polyol）（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール）およびその適切な混合物を含有する、溶媒または分散媒でもよい担体を含んでもよい。

30

【0326】

滅菌注射液は、前記活性物質を溶媒の中に取り入れて、例えば、適切な担体、希釈剤、または賦形剤、例えば、滅菌水、生理食塩水、グルコース、デキストロースなどと混合して調製することができる。前記組成物を凍結乾燥することもできる。前記組成物は、望ましい投与経路および調製物に応じて、補助物質、例えば、湿潤剤、分散剤、または乳化剤（例えば、メチルセルロース）、pH緩衝剤、ゲル化または粘性を高める添加剤、保存剤、着香剤、着色剤を含有することができる。いくつかの局面では、適切な調製物を調製するために標準的な教科書が調べられる場合がある。

40

【0327】

抗菌性保存剤、抗酸化剤、キレート剤、および緩衝液を含む、前記組成物の安定性および無菌性を向上させる様々な添加剤を添加することができる。微生物の作用は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって防止することができる。注射用薬学的剤形の長期吸収は、吸収を遅延する活性物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを使用することによって引き起こすことができる。

50

【0328】

徐放性調製物を調製してもよい。徐放性調製物の好適例は、造形品、例えばフィルムまたはマイクロカプセルの形態にある、抗体を含有する固形疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを含む。

【0329】

インビボ投与のために使用しようとする製剤は一般的に無菌である。無菌性は、例えば、滅菌濾過膜で濾過することによって、容易に成し遂げられ得る。

【0330】

いくつかの態様において、毒性ターゲティング剤は、典型的に、単位投薬形態または複数回投薬形態で製剤化および投与される。各単位用量は、必要とされる薬学的担体、ビヒクルまたは希釈剤と共同して、所望の治療効果をもたらすために十分な所定量の治療活性化合物を含有する。いくつかの態様において、単位投薬形態としては、好適な量の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を含有する、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、無菌非経口液剤または懸濁剤、および経口液剤または懸濁剤、ならびに油水エマルジョンが挙げられるが、これらに限定されない。単位用量形態は、アンプルおよび注射器に含有され得るか、または錠剤もしくはカプセル剤に個々に包装され得る。単位用量形態は、その分数または倍数で投与され得る。いくつかの態様において、複数用量形態は、分離された単位用量形態で投与される、単一の容器中に包装された複数の同一の単位投薬形態である。複数用量形態の例としては、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤の瓶、またはピント瓶もしくはガロン瓶が挙げられる。

10

20

【0331】

III. 例示的な態様

提供される態様には以下がある：

1.

毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を対象へ投与する工程を含む、処置方法であって、該投与時に、対象は、免疫療法および/または細胞療法を含む療法をあらかじめ投与されており、

(a) 該活性物質または他の処置の投与が：

(i) 該療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時；および/または、

30

(ii) 対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時；および/または、

(iii) 対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時

であり；かつ/または

(b) 該療法の投与の開始時と該活性物質または他の処置の投与時との間に、

(i) 対象が、重度のCRSを示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない、かつ/または、

(ii) 対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/もしくはグレード2以上の神経毒性を示さない、

40

方法。

2.

(a) 疾患または状態を有する対象へ、免疫療法または細胞療法を含む療法を投与する工程；および

(b) 毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を対象へ投与する工程であって：

(i) 該活性物質もしくは他の処置の投与が、療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時である；かつ/または

(ii) 該活性物質または他の処置の投与が、対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)

50

の徴候もしくは症状を示さないかつ / またはグレード2以上のCRSを示さない時である ;
かつ / または

(iii) 該療法の投与の開始時と該活性物質もしくは他の処置の投与時との間に、対象が、
重度のCRSを示していないかつ / もしくはグレード2以上のCRSを示していない ; かつ /
または

(iv) 該活性物質または他の処置の投与が、対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を
示さないかつ / またはグレード2以上の神経毒性を示さない時である ; かつ / または

(v) 該療法の投与の開始時と該活性物質もしくは他の処置の投与時との間に、対象が、重
度の神経毒性を示していないかつ / もしくはグレード2以上の神経毒性を示していない、
工程

10

を含む、処置方法。

3.

前記活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ / またはグ
レード1 CRSを示す時に投与するか、または、前記療法の投与の開始に続いて対象がグ
レード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する、態様1また
は態様2の方法。

4.

グレード1 CRSの徴候もしくは症状が熱であり ; かつ / または

前記活性物質もしくは他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候
後24時間以内に投与する、

20

態様1 ~ 3のいずれかの方法。

5.

免疫療法および / または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象へ、毒性の発生
を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する
工程を含む、処置方法であって、

該活性物質または他の処置を、該療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候の24
時間以内に投与する、

処置方法。

6.

前記活性物質または他の処置を投与する工程の前に、疾患または状態を処置するための療
法を対象へ投与する工程をさらに含む、態様1または態様5の方法。

30

7.

(a) 疾患または状態を有する対象へ、免疫療法および / または細胞療法を含む療法を投与
する工程 ; ならびに

(b) 該療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内の時に、毒性の発生
を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を対象へ投与
する工程

を含む、処置方法。

8.

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後
、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投
与する、態様1 ~ 7のいずれかの方法。

40

9.

熱が稽留熱である、態様4 ~ 8のいずれかの方法。

10.

熱が、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない熱であり、かつ
 / または、

熱が、解熱薬での対象の処置に続いて、1 を超えて低下していない、

態様4 ~ 9のいずれかの方法。

11.

50

熱が、少なくとも38.0 または少なくとも約38.0 の温度を含む、態様4～10のいずれかの方法。

12.

熱が、38.0～42.0、38.0～39.0、39.0～40.0、もしくは40.0～42.0、または約38.0～42.0、約38.0～39.0、約39.0～40.0、もしくは約40.0～42.0（各数値を包含）である温度を含む；または

熱が、38.5、39.0、39.5、40.0、41.0、42.0 を超えるかもしくは約38.5、約39.0、約39.5、約40.0、約41.0、約42.0 を超えるか、または38.5、39.0、39.5、40.0、41.0、42.0 であるかもしくは約38.5、約39.0、約39.5、約40.0、約41.0、約42.0 である温度を含む、態様4～11のいずれかの方法。

10

13.

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始後5日未満に、前記療法の投与の開始後4日未満に、または前記療法の投与の開始後3日未満に投与する、態様1～12のいずれかの方法。

14.

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含む、態様1～13のいずれかの方法。

15.

前記細胞療法が養子細胞療法であるかまたはこれを含む、態様14の方法。

16.

前記療法が、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、トランスジェニックTCR療法、もしくは組換え受容体発現細胞療法であるかまたはこれを含み、該療法が任意でT細胞療法、任意でキメラ抗原受容体(CAR)発現細胞療法である、態様1～15のいずれかの方法。

20

17.

前記活性物質または他の処置が、ステロイド、または、IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6受容体、IFN、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1、CCR5、TNF、TNFR1、IL-1、およびIL-1R /IL-1 の中より選択されるサイトカイン受容体もしくはサイトカインのアンタゴニストもしくは阻害剤であるかまたはこれを含む、態様1～16のいずれかの方法。

18.

前記アンタゴニストまたは阻害剤が、抗体もしくは抗原結合性断片、小分子、タンパク質もしくはペプチド、および核酸の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、態様17の方法。

30

19.

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブ、シツキシマブ(situximab)、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、態様17または態様18の方法。

20.

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブであるかまたはこれを含む、態様1～19のいずれかの方法。

40

21.

トシリズマブを、1 mg/kg～10 mg/kg、2 mg/kg～8 mg/kg、2 mg/kg～6 mg/kg、2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは6 mg/kg～8 mg/kg、または約1 mg/kg～10 mg/kg、約2 mg/kg～8 mg/kg、約2 mg/kg～6 mg/kg、約2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg～8 mg/kg（各数値を包含）の投薬量で投与するか、または、トシリズマブを、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kgの投薬量で投与する、

50

態様20の方法。

22.

任意でステロイドである第2の活性物質を、対象へ投与する工程をさらに含み、
該ステロイドを：

- (i)前記療法の投与の開始後7日、8日、または9日以内である時に；
 - (ii)前記療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内である時に；
 - (iii)前記療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2サイトカイン放出症候群(CRS)を示す時に、もしくは、対象がグレード2 CRSの最初の徴候を示した後24時間以内に；ならびに / または
 - (iv)前記療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2神経毒性を示す時に、または、対象がグレード2神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する、
- 態様1～21のいずれかの方法。

10

23.

免疫療法および / または細胞療法を含む療法の投与された対象へステロイドを投与する工程を含む、処置方法であって、
該ステロイドの投与を：

- (i)該療法の投与の開始後7日、8日、または9日以内である時に；
- (ii)該療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内である時に；
- (iii)該療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2サイトカイン放出症候群(CRS)を示す時に、もしくは、対象がグレード2 CRSの最初の徴候を示した後24時間以内に；かつ / または
- (iv)該療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2神経毒性を示す時に、または、対象がグレード2神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に開始する、
処置方法。

20

24.

ステロイドを投与する工程の前に、疾患または状態を処置するための療法を対象へ投与する工程を含む、態様23の方法。

25.

- (a)疾患または状態を有する対象へ、免疫療法および / または細胞療法を含む療法を投与する工程；ならびに
- (b)対象へステロイドを投与する工程であって、
該ステロイドの投与を：

30

- (i)該療法の投与の開始後7日、8日、または9日以内である時に；
- (ii)該療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内である時に；
- (iii)該療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2サイトカイン放出症候群(CRS)を示す時に、もしくは、対象がグレード2 CRSの最初の徴候を示した後24時間以内に；かつ / または
- (iv)該療法の投与の開始に続いて、対象がグレード2神経毒性を示す時に、または、対象がグレード2神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に開始する、工程
を含む、処置方法。

40

26.

ステロイドの投与時に、対象が、重度のCRSを示さないか、グレード3以上のCRSを示さないか、または重度の神経毒性を示さないか、もしくはグレード3以上の神経毒性を示さない、態様22～25のいずれかの処置方法。

27.

ステロイドを、前記療法の投与の開始に続いての低血圧である最初の徴候後24時間以内にまたは最初の徴候と同時期に投与する、態様22～26のいずれかの方法。

50

28.

ステロイドを、昇圧療法の開始と同時に投与する、態様22～27のいずれかの方法。

29.

低血圧が：

90 mm Hg、80 mm Hg、もしくは70 mm Hg未満、または約90 mm Hg、約80 mm Hg、もしくは約70 mm Hg未満の収縮期血圧；または

60 mm Hg、50 mm Hg、または40 mm Hg未満の拡張期血圧

を含む、

態様22～28のいずれかの方法。

30.

前記活性物質が、ステロイドであるかまたはこれを含み、該ステロイドが任意でコルチコステロイドであるかまたはこれを含み、該コルチコステロイドが任意でグルココルチコイドである、態様1～17および22～29のいずれかの方法。

31.

コルチコステロイドが、デキサメタゾンもしくはプレドニゾンであるかまたはこれを含む、態様30の方法。

32.

ステロイドを、1.0 mg～20 mgデキサメタゾン/日、1.0 mg～10 mgデキサメタゾン/日、もしくは2.0 mg～6.0 mgデキサメタゾン/日、または約1.0 mg～20 mgデキサメタゾン/日、約1.0 mg～10 mgデキサメタゾン/日、もしくは約2.0 mg～6.0 mgデキサメタゾン/日（各数値を包含）の等価投薬量で投与する、態様17または22～31のいずれかの方法。

33.

ステロイドを静脈内または経口投与する、態様17または22～32のいずれかの方法。

34.

ステロイドを投与する工程の前に、関連する毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する工程を含み、

(i) 該活性物質もしくは他の処置を、前記療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時に投与する；かつ/または

(ii) 該活性物質または他の処置を、対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に投与する；かつ/または

(iii) 前記療法の投与の開始時と該活性物質もしくは他の処置の投与時との間に、対象が、重度のCRSを示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない；かつ/または

(iv) 該活性物質または他の処置を、対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に投与する；かつ/または

(v) 前記療法の投与の開始時と該活性物質もしくは他の処置の投与時との間に、対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない、態様23～33のいずれかの方法。

35.

前記活性物質または他の処置を、対象がグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する、態様34の方法。

36.

グレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状が熱であり；または

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、

態様34または態様35の方法。

10

20

30

40

50

37.

ステロイドを投与する工程の前に、毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することができる活性物質または他の処置を投与する工程をさらに含み、
該活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、
態様23～36のいずれかの方法。

38.

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始に続いての熱である最初の徴候後、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投与する、態様36または態様37の方法。

10

39.

熱が稽留熱である、態様36～38のいずれかの方法。

40.

熱が、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない熱であり、かつ / または
熱が、解熱薬での対象の処置に続いて、1 を超えて低下していない、
態様36～39のいずれかの方法。

41.

熱が、少なくとも38.0 または少なくとも約38.0 の温度を含む、態様36～40のいずれかの方法。

20

42.

熱が、38.0 ～42.0 、38.0 ～39.0 、39.0 ～40.0 、もしくは40.0 ～42.0 .0 、または約38.0 ～42.0 、約38.0 ～39.0 、約39.0 ～40.0 、もしくは約40.0 ～42.0 (各数値を包含)である温度を含む; または
熱が、38.5 、39.0 、39.5 、40.0 、41.0 、42.0 を超えるかもしくは約38.5 、約39.0 、約39.5 、約40.0 、約41.0 、約42.0 を超えるか、または38.5 、39.0 、39.5 、40.0 、41.0 、42.0 であるかもしくは約38.5 、約39.0 、約39.5 、約40.0 、約41.0 、約42.0 である温度を含む、
態様36～41のいずれかの方法。

43.

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与の開始後5日未満に、療法の投与の開始後4日未満に、または療法の投与の開始後3日未満に投与する、態様34～42のいずれかの方法。

30

44.

前記療法が細胞療法である、態様23～43のいずれかの方法。

45.

前記細胞療法が養子細胞療法である、態様44の方法。

46.

前記療法が、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、トランスジェニックTCR療法、もしくは組換え受容体発現細胞療法であり、該療法が任意でT細胞療法、任意でキメラ抗原受容体(CAR)発現細胞療法である、態様23～45のいずれかの方法。

40

47.

前記活性物質または他の処置が、IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6受容体、IFN γ 、IFN γ R、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1 α 、CCR5、TNF α 、TNF α R1、IL-1、およびIL-1R1/IL-1 の中より選択されるサイトカイン受容体またはサイトカインのアンタゴニストまたは阻害剤である、態様34～46のいずれかの方法。

48.

前記アンタゴニストまたは阻害剤が、抗体または抗原結合性断片、小分子、タンパク質、ペプチド、および核酸の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、態様47の方法。

50

49.

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブ、シツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、態様47または態様48の方法。

50.

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブであるかまたはこれを含む、態様34～49のいずれかの方法。

51.

トシリズマブを、1 mg/kg～10 mg/kg、2 mg/kg～8 mg/kg、2 mg/kg～6 mg/kg、2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは6 mg/kg～8 mg/kg、または約1 mg/kg～10 mg/kg、約2 mg/kg～8 mg/kg、約2 mg/kg～6 mg/kg、約2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg～8 mg/kg（各数値を包含）の投薬量で投与するか、または、トシリズマブを、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kgの投薬量で投与する、態様50の方法。

10

52.

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含み、投与される細胞の数が、約 0.25×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 5×10^6 細胞/kg、 0.5×10^6 細胞/kg(対象の体重)～ 3×10^6 細胞/kg、約 0.75×10^6 細胞/kg～ 2.5×10^6 細胞/kgまたは約 1×10^6 細胞/kg～ 2×10^6 細胞/kg（各数値を包含）である、態様1～51のいずれかの方法。

20

53.

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含み、細胞が、該細胞を含む単一の薬学的組成物にて投与される、態様1～52のいずれかの方法。

54.

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含み、細胞の用量が分割用量であり、用量の細胞が、該用量の細胞を合計で含む複数の組成物にて、3日以下の期間にわたって投与される、態様1～52のいずれかの方法。

30

55.

疾患または状態が腫瘍またはがんである、態様1～54のいずれかの方法。

56.

疾患または状態が白血病またはリンパ腫である、態様1～55のいずれかの方法。

57.

疾患または状態が、非ホジキンリンパ腫(NHL)または急性リンパ芽球性白血病(ALL)である、態様1～56のいずれかの方法。

58.

前記療法が、組換え受容体を発現する細胞の用量を含む細胞療法であり、該組換え受容体が、疾患もしくは状態と関連する抗原へ結合するか、これを認識するか、もしくはこれを標的とし；かつ/または該組換え受容体が、T細胞受容体もしくは機能的な非T細胞受容体であり；かつ/または該組換え受容体がキメラ抗原受容体(CAR)である、態様1～57のいずれかの方法。

40

59.

CARが、抗原へ特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、およびITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、態様58の方法。

60.

抗原がCD19である、態様59の方法。

50

61.

細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ(CD3)鎖の細胞内ドメインを含む、態様60の方法。

62.

CARが共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、態様60または態様61の方法。

63.

共刺激シグナル伝達ドメインが、CD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、態様62の方法。

64.

前記療法が、T細胞を含む細胞の用量を含む細胞療法である、態様1～63のいずれかの方法。 10

65.

T細胞がCD4+またはCD8+である、態様64の方法。

66.

T細胞が対象の自己由来である、態様64または態様65のいずれかの方法。

67.

方法が、前記療法を投与する前に化学療法剤を投与する工程をさらに含み、かつ/または、対象が、前記療法の投与の開始前に化学療法剤であらかじめ処置されている、態様1～66のいずれかの方法。 20

68.

化学療法剤が、シクロホスファミド、フルダラビン、および/またはそれらの組み合わせからなる群より選択される活性物質を含む、態様67の方法。

69.

化学療法剤が、前記療法の投与の開始の2～5日前に投与される、態様67または態様68の方法。

70.

化学療法剤が、1 mg/m²～100 mg/m²もしくは約1 mg/m²～100 mg/m²、10 mg/m²～75 mg/m²もしくは約10 mg/m²～75 mg/m²、15 mg/m²～50 mg/m²もしくは約15 mg/m²～50 mg/m²、20 mg/m²～30 mg/m²もしくは約20 mg/m²～30 mg/m²、または24 mg/m²～26 mg/m²もしくは約24 mg/m²～26 mg/m²の用量で投与されるフルダラビンであり；かつ/または化学療法剤が、20 mg/kg～100 mg/kgもしくは約20 mg/kg～100 mg/kg、40 mg/kg～80 mg/kgもしくは約40 mg/kg～80 mg/kg、または30 mg/kg～60 mg/kgもしくは約30 mg/kg～60 mg/kgで投与されるシクロホスファミドである、態様67～69のいずれかの方法。 30

71.

前記療法の投与に続いての最長で第7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29もしくは30日、または最長で約第7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29もしくは30日の日での対象における毒性アウトカムが、検出可能でないか、または、代替処置レジメンを含む方法と比較した場合に減少し、該代替処置レジメンにおいては、重度のCRSが発症した後またはグレード2以上のCRSが発症した後に、対象に前記活性物質または他の処置が投与される、態様1～70のいずれかの方法。 40

72.

毒性アウトカムが、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上を超えて減少する、態様71の方法。

73.

50

毒性アウトカムが、グレード3以上の神経毒性と関連する症状であるか、またはグレード2以上のCRSと関連する症状である、態様71または態様72の方法。

74.

毒性アウトカムが、錯乱、せん妄、表出性失語、鈍麻、ミオクローヌス、嗜眠、精神状態変化、痙攣、発作様活動、および発作の中より選択される1つまたは複数の症状を含むグレード3以上の神経毒性である、態様71～73のいずれかの方法。

75.

毒性アウトカムが、38 を超えるもしくは約38 を超える少なくとも連続3日間の持続性発熱；高用量の昇圧剤もしくは複数の昇圧剤を必要とする低血圧；90%未満または約90%未満の血漿酸素(PO₂)レベルを任意で含む低酸素；および人工呼吸器を必要とする呼吸不全の中より選択される1つまたは複数の症状を含むグレード3以上のCRSである、態様71～73のいずれかの方法。

10

76.

前記療法が、細胞の投薬を含む細胞療法であり、細胞が、代替のコホート中もしくは代替処置レジメンを使用する処置群中の対象または対応する対象における細胞療法の投与と比較して、対象において、増加したまたは延長された増殖および/または持続を示し、

該代替処置レジメンは、該細胞療法を投与する工程、および続いて、重度のCRSが発症した後またはグレード2以上のCRSが発症した後に前記活性物質または他の処置を投与する工程を含み、

20

任意で、該代替処置レジメンにおける対象には、前記活性物質が投与されず、かつ任意で、該細胞の投与後かつグレード2以上のCRSまたは重度のCRSの該発症前に、CRSまたは神経毒性を処置するように設計されたいかなる他の処置も投与されない、態様1～75のいずれかの方法。

77.

増殖および/または持続の増加または延長が、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または10倍である、態様76の方法。

78.

療法が、操作細胞および/またはCAR発現細胞を含む細胞療法であり；かつ

該療法の投与の開始に続いての第30日、第60日、または第90日での対象の血液中の操作細胞および/またはCAR発現細胞の濃度または数が、1マイクロリットル当たり少なくとも10個もしくは少なくとも約10個の操作細胞もしくはCAR発現細胞、末梢血単核細胞(PBMC)の総数の少なくとも50%、少なくとも1 x 10⁵個もしくは少なくとも約1 x 10⁵個の操作細胞もしくはCAR発現細胞、および/または、1マイクログラムDNA当たり少なくとも5,000コピーのCARコーディングDNAもしくは操作受容体コーディングDNAであり；かつ/または；

30

該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、CAR発現細胞および/または操作細胞が、対象の血液または血清中において検出可能であり；かつ/または該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象の血液が、少なくとも20%のCAR発現細胞、1マイクロリットル当たり少なくとも10個のCAR発現細胞、または少なくとも1 x 10⁴個のCAR発現細胞を含有し；

40

該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象の血液が、該細胞の生物学的有効用量の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%を含有し；

該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象の血液が、少なくとも20%の操作細胞および/もしくはCAR発現細胞、1マイクロリットル当たり少なくとも10個の操作細胞および/もしくはCAR発現細胞、ならびに/または少なくとも1 x 10⁴個の操作細胞および/もしくはCAR発現細胞を含有し；

該療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象が疾患または状態の負荷の減少または継続した減少を示し、これは、該療法投与に続いての50、60、70、も

50

しくは80%ピーク減少、または約50、約60、約70、もしくは約80%ピーク減少、または少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、もしくは少なくとも80%ピーク減少、または少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、もしくは少なくとも約80%ピーク減少、または、有効用量と関連する減少である、
態様1~77のいずれかの方法。

79.

前記療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、対象が、重度の神経毒性、重度のCRS、グレード2以上のCRS、グレード2以上の神経毒性を示さないおよび/または示していない、かつ/または、発作もしくは他のCNSアウトカムを示していない；
または

10

前記療法の投与の開始に続いての第30、60、または90日に、そのように処置された対象のうちの25%未満もしくは約25%未満、20%未満もしくは約20%未満、15%未満もしくは約15%未満、または10%未満もしくは約10%未満が、重度の神経毒性、重度のCRS、グレード2以上のCRS、グレード2以上の神経毒性を示さないおよび/または示していない、かつ/または、発作もしくは他のCNSアウトカムを示していない、態様1~78のいずれかの方法。

80.

前記療法が、操作細胞および/またはCAR発現細胞を含む細胞療法であり；かつ
前記療法の投与後の期間にわたる操作細胞および/またはCAR発現細胞の血中濃度の曲線下面積(AUC)が、代替投薬レジメンを含む方法により得られたものと比較して大きく
、該代替投薬レジメンにおいては、対象に該療法が投与され、そして、対象が重度のまたはグレード2以上のまたはグレード3以上のCRSまたは神経毒性を示す時に、前記活性物質または他の処置が投与される、態様1~79のいずれかの方法。

20

81.

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生の処置、予防、遅延または軽減における使用のための活性物質または他の処置であって、

(a)該活性物質または他の処置を：

(i)対象への該療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時に；および/または、

30

(ii)対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に；および/または、

(iii)対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、

対象へ投与する；かつ/または

(b)対象への該療法の投与の開始時と該活性物質または他の処置の投与時との間に、

(i)対象が、重度のCRSを示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない、かつ/または、

(ii)対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/もしくはグレード2以上の神経毒性を示さない、

40

活性物質または他の処置。

82.

前記活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ/またはグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、前記療法の投与に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する、態様81の活性物質または他の処置。

83.

グレード1 CRSの徴候もしくは症状が熱であり；かつ/または

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、

50

態様81または態様82の活性物質または他の処置。

84.

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延または軽減における使用のための活性物質または他の処置であって、

該活性物質または他の処置を、該療法の投与に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、

活性物質または他の処置。

85.

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することにおける医薬としての使用のための活性物質または他の処置であって、

(a)該活性物質または他の処置を：

(i)対象への該療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時に；および/または、

(ii)対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上のCRSを示さない時に；および/または、

(iii)対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ/またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、

対象へ投与する；かつ/または

(b)対象への該療法の投与の開始時と該活性物質または他の処置の投与時との間に、

(i)対象が、重度のCRSを示していないかつ/もしくはグレード2以上のCRSを示していない、かつ/または、

(ii)対象が、重度の神経毒性を示していないかつ/もしくはグレード2以上の神経毒性を示さない、

活性物質または他の処置。

86.

対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ/またはグレード1 CRSを示す時に投与されるか、または、前記療法の投与に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与される、態様85の活性物質または他の処置。

87.

グレード1 CRSの徴候もしくは症状が熱であり；かつ/または

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、

態様85または態様86の活性物質または他の処置。

88.

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減することにおける医薬としての使用のための活性物質または他の処置であって、

該活性物質または他の処置を、該療法の投与に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、

活性物質または他の処置。

89.

免疫療法および/または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減するための医薬の製造のための活性物質または他の処置の使用であって、

(a)該活性物質または他の処置を：

(i)対象への該療法の投与の開始後10、7、6、5、4、もしくは3日未満または10、7、6、5、4、もしくは3日以下である時に；および/または、

(ii)対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)の徴候もしくは症状を示さないかつ/

またはグレード2以上のCRSを示さない時に；および／または、
 (iii)対象が、重度の神経毒性の徴候もしくは症状を示さないかつ／またはグレード2以上の神経毒性を示さない時に、
 対象へ投与する；かつ／または

(b)対象への該療法の投与の開始時と該活性物質または他の処置の投与時との間に、
 (i)対象が、重度のCRSを示していないかつ／もしくはグレード2以上のCRSを示していない、かつ／または、
 (ii)対象が、重度の神経毒性を示していないかつ／もしくはグレード2以上の神経毒性を示さない、
 使用。

10

90.

前記活性物質または他の処置を、対象がCRSの徴候もしくは症状を示しかつ／またはグレード1 CRSを示す時に投与するか、または、前記療法の投与に続いて対象がグレード1 CRSの最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に投与する、態様89の使用。

91.

グレード1 CRSの徴候もしくは症状が熱であり；かつ／または
 前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与に続いての熱である最初の徴候後24時間以内に投与する、
 態様89または態様90の使用。

20

92.

免疫療法および／または細胞療法を含む療法があらかじめ投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減するための医薬の製造のための活性物質または他の処置の使用であって、
 該活性物質または他の処置を、該療法の投与に続いての熱である最初の徴候の24時間以内に投与する、
 使用。

93.

前記活性物質または他の処置を、前記療法の投与に続いての熱である最初の徴候後、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に投与する、態様81～88のいずれかの活性物質もしくは他の処置または態様89～92のいずれかの使用。

30

94.

熱が稽留熱である、態様83、84、87、88および91～93のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

95.

熱が、解熱薬での処置後に低下しないかもしくは1 を超えて低下しない熱であり、かつ／または、
 熱が、解熱薬での対象の処置に続いて、1 を超えて低下していない、
 態様83、84、87、88および91～94のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

40

96.

熱が、少なくとも38.0 または少なくとも約38.0 の温度を含む、態様83、84、87、88および91～95のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

97.

熱が、38.0 ～42.0 、38.0 ～39.0 、39.0 ～40.0 、もしくは40.0 ～42.0 、または約38.0 ～42.0 、約38.0 ～39.0 、約39.0 ～40.0 、もしくは約40.0 ～42.0 (各数値を包含)である温度を含む；または
 熱が、38.5 、39.0 、39.5 、40.0 、41.0 、42.0 を超えるかもしくは約38.5 、約39.0 、約39.5 、約40.0 、約41.0 、約42.0 を超えるか、または38.5 、39.0 、39.5 、40.0 、41.0 、42.0 であるかもしくは約38.5 、約

50

39.0、約39.5、約40.0、約41.0、約42.0である温度を含む、態様83、84、87、88および91～96のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

98.

前記活性物質または他の処置が、ステロイド、または、IL-10、IL-10R、IL-6、IL-6受容体、IFN、IFNGR、IL-2、IL-2R/CD25、MCP-1、CCR2、CCR4、MIP1、CCR5、TNF、TNFR1、IL-1、およびIL-1R /IL-1の中より選択されるサイトカイン受容体もしくはサイトカインのアンタゴニストもしくは阻害剤であるかまたはこれを含む、態様81～97のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

99.

前記アンタゴニストまたは阻害剤が、抗体もしくは抗原結合性断片、小分子、タンパク質もしくはペプチド、および核酸の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、態様98の活性物質もしくは他の処置または使用。

100.

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブ、シツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ(CDP6038)、エルシリモマブ、ALD518/BMS-945429、シルクマブ(CNTO 136)、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、およびFM101の中より選択される活性物質であるかまたはこれを含む、態様98または態様99の活性物質もしくは他の処置または使用。

101.

前記活性物質または他の処置が、トシリズマブであるかまたはこれを含む、態様81～100のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

102.

トシリズマブを、1 mg/kg～10 mg/kg、2 mg/kg～8 mg/kg、2 mg/kg～6 mg/kg、2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは6 mg/kg～8 mg/kg、または約1 mg/kg～10 mg/kg、約2 mg/kg～8 mg/kg、約2 mg/kg～6 mg/kg、約2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg～8 mg/kg（各数値を包含）の投薬量で投与するか、または、トシリズマブを、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kgの投薬量で投与する、態様101の活性物質もしくは他の処置または使用。

103.

前記活性物質が、ステロイドであるかまたはこれを含み、該ステロイドが任意でコルチコステロイドであるかまたはこれを含み、該コルチコステロイドが任意でグルココルチコイドである、態様81～98のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

104.

コルチコステロイドが、デキサメタゾンもしくはプレドニゾンであるかまたはこれを含む、態様103の活性物質もしくは他の処置または使用。

105.

ステロイドを、1.0 mg～20 mgデキサメタゾン/日、1.0 mg～10 mgデキサメタゾン/日、もしくは2.0 mg～6.0 mgデキサメタゾン/日、または約1.0 mg～20 mgデキサメタゾン/日、約1.0 mg～10 mgデキサメタゾン/日、もしくは約2.0 mg～6.0 mgデキサメタゾン/日（各数値を包含）の等価投薬量で投与する、態様81～98、103および104のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

106.

ステロイドが、静脈内または経口投与用に製剤化されている、態様81～98および103～105のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

107.

前記療法が細胞療法であるかまたはこれを含む、態様81～106のいずれかの活性物質も

10

20

30

40

50

しくは他の処置または使用。

108.

前記細胞療法が養子細胞療法であるかまたはこれを含む、態様107の活性物質もしくは他の処置または使用。

109.

前記療法が、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、トランスジェニックTCR療法、もしくは組換え受容体発現細胞療法であるかまたはこれを含み、該療法が任意でT細胞療法、任意でキメラ抗原受容体(CAR)発現細胞療法である、態様81~108のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

110.

前記療法が、組換え受容体を発現する細胞の用量を含む細胞療法であり、該組換え受容体が、疾患もしくは状態と関連する抗原へ結合するか、これを認識するか、もしくはこれを標的とし；かつ/または該組換え受容体が、T細胞受容体もしくは機能的な非T細胞受容体であり；かつ/または該組換え受容体がキメラ抗原受容体(CAR)である、態様81~109のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

111.

CARが、抗原へ特異的に結合する細胞外抗原認識ドメイン、およびITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、態様109または態様110の活性物質もしくは他の処置または使用。

112.

抗原がCD19である、態様111の活性物質もしくは他の処置または使用。

113.

細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ(CD3)鎖の細胞内ドメインを含む、態様111の活性物質もしくは他の処置または使用。

114.

CARが共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、態様109~113のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

115.

共刺激シグナル伝達ドメインが、CD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、態様114の活性物質もしくは他の処置または使用。

116.

前記療法が、T細胞を含む細胞の用量を含む細胞療法である、態様81~115のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

117.

T細胞がCD4+またはCD8+である、態様116の活性物質もしくは他の処置または使用。

118.

T細胞が対象の自己由来である、態様116または態様117の活性物質もしくは他の処置または使用。

119.

疾患または状態が腫瘍またはがんである、態様110~118のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

120.

疾患または状態が白血病またはリンパ腫である、態様110~119のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

121.

疾患または状態が、非ホジキンリンパ腫(NHL)または急性リンパ芽球性白血病(ALL)である、態様110~120のいずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

122.

対象が、前記療法の投与前に化学療法剤であらかじめ処置されている、態様81~121の

10

20

30

40

50

いずれかの活性物質もしくは他の処置または使用。

123.

化学療法剤が、シクロホスファミド、フルダラビン、および/またはそれらの組み合わせからなる群より選択される活性物質を含む、態様122の活性物質もしくは他の処置または使用。

【0332】

IV. 定義

特に定義のない限り、本明細書において用いられる専門用語、注釈、ならびに他の技術用語および科学用語または専門語は全て、特許請求された事項が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有することが意図される。場合によっては、理解しやすいように、および/または容易に参照できるように、一般的に理解されている意味を有する用語が本明細書において定義される。本明細書における、このような定義の記載が、必ず、当技術分野において一般的に理解されているものと、かなり大きく異なる

10

【0333】

「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために同義に用いられ、最小の長さに限定されない。提供される受容体を含むポリペプチドおよび他のポリペプチド、例えば、リンカーまたはペプチドは、天然および/または非天然アミノ酸残基を含むアミノ酸残基を含んでもよい。この用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、シアリル化、アセチル化、およびリン酸化も含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、タンパク質が望ましい活性を維持する限り、自然または天然の配列に対して修飾を含有してもよい。これらの修飾は、部位特異的変異誘発を介した修飾のように意図的なものでもよく、タンパク質を産生する宿主の変異またはPCR増幅によるエラーを介した修飾のように偶発的なものでもよい。

20

【0334】

「薬学的製剤」という用語とは、薬学的製剤に含まれる活性成分の生物学的活性が有効になるような形をとり、製剤が投与される対象に対して容認できないほどの毒性がある、さらなる成分を含有しない調製物を指す。

【0335】

「薬学的に許容される担体」とは、対象に無毒な、活性成分以外の、薬学的製剤中にある成分を指す。薬学的に許容される担体には、緩衝液、賦形剤、安定剤、または保存剤が含まれるが、これに限定されない。

30

【0336】

本明細書において使用される場合、「対象」は、哺乳動物、例えば、ヒトまたは他の動物であり、典型的にはヒトである。いくつかの態様において、活性物質、細胞、細胞集団、または組成物が投与される、対象、例えば患者は、哺乳動物、典型的に霊長動物、例えば、ヒトである。いくつかの態様において、霊長動物はサルまたは類人猿である。対象は、雄性または雌性であり得、乳児、若年、青年、成体、および老年対象を含む、任意の好適な年齢であり得る。いくつかの態様において、対象は、非霊長動物哺乳動物、例えばげっ歯動物である。

40

【0337】

本明細書において使用される場合、「処置」（およびその文法上の語尾変化、例えば、「処置する(treat)」または「処置する(treating)」）とは、疾患もしくは状態もしくは障害、またはこれらに関連する症状、有害効果もしくはアウトカム、または表現型の完全または部分的な改善または低減を指す。処置の望ましい治療効果には、疾患の発生または再発の阻止、症状の緩和、疾患のあらゆる直接的または間接的な病理学的結果の減少、転移の阻止、疾患進行速度の減少、疾患状態の改善または軽減、および寛解または予後の改善が含まれるが、これに限定されない。この用語は、疾患の完治、またはあらゆる症状の完全な除去、または全ての症状もしくはアウトカムに及ぼす影響を意味しない。

【0338】

50

本明細書において使用される場合、「疾患の発症を遅らせる」とは、疾患（例えば、がん）の発症を延ばす、邪魔する、遅くする、減速する、安定化する、抑制する、および/または延期することを意味する。この遅れは、病歴および/または処置されている個体に応じて様々な長さの時間でよい。当業者に明らかなように、十分な、または大きな遅れは、実際には、個体が疾患を発症しない点では予防を含む。例えば、転移の発症などの末期がんを遅らせることができる。

【0339】

「予防する」は、本明細書において使用される場合、疾患の素因がある可能性があるがまだ疾患と診断されていない対象における疾患の発症または再発に関する予防を提供することを含む。いくつかの態様において、提供される活性物質、細胞および組成物は、疾患の発症を遅らせるために、または疾患の進行を遅くするために用いられる。

10

【0340】

本明細書において使用される場合、機能または活性を「抑制する」ということは、関心対象の条件もしくはパラメータ以外は同じ条件と比較した時に、または別の条件と比較した時に機能または活性を低減することである。例えば、腫瘍成長を抑制する細胞は、前記細胞の非存在下での腫瘍成長の速度と比較して腫瘍成長の速度を低減する。

【0341】

投与の文脈において、活性物質、例えば、薬学的製剤、活性物質、細胞、または組成物の「有効量」とは、望ましい結果、例えば、治療結果または予防結果を成し遂げるのに、必要な投薬量/量で、かつ期間にわたって、有効な量を指す。

20

【0342】

組成物、例えば、活性物質または細胞を含む薬学的製剤の「治療的有效量」とは、望ましい治療結果、例えば、疾患、状態、もしくは障害を処置するための望ましい治療結果、および/または処置の薬物動態学的効果もしくは薬力学的効果を成し遂げるのに、必要な投薬量で、かつ期間にわたって、有効な量を指す。治療的有效量は、対象の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに投与される活性物質または細胞集団などの要因に応じて変化する場合がある。いくつかの態様において、提供される方法は、有効量、例えば、治療的有效量の前記活性物質、細胞および/または組成物を投与する工程を伴う。

【0343】

「予防的有效量」とは、望ましい予防結果を成し遂げるのに、必要な投薬量で、かつ期間にわたって、有効な量を指す。典型的には、疾患の前に、または疾患の初期段階に対象において予防用量が用いられるので、予防的有效量は治療的有效量より少ないが、必ず治療的有效量より少ないとは限らない。

30

【実施例】

【0344】

V. 実施例

以下の実施例は、例示目的のためにのみ含まれ、本発明の範囲を限定するようには意図されない。

【0345】

実施例1 CAR発現自己由来T細胞で処置されたがん患者における毒性を予防または低減するための早期介入法

40

小児急性リンパ芽球性白血病(ALL)を有する対象のコホート(n=6)に、抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)を発現する自己由来T細胞を投与した。CARをコードする構築物はまた、マーカーとしての使用のために、切断型EGFR(EGFRt)をコードする核酸を含んだ。細胞の投与前に、患者を白血球除去し、フルダラビンおよびシクロホスファミドを含むコンディショニング化学療法レジメンで処置した。自己由来CAR発現T細胞を作製するために、免疫親和性に基づく濃縮によって、1人1人の対象に由来する白血球除去試料からT細胞を単離し、活性化し、抗CD19 CARをコードするウイルスベクターを形質導入し、続いて増殖した。

【0346】

50

CAR発現T細胞の投与前に、対象を、30 mg/m²フルダラピンを3日間毎日および300 mg/m²シクロホスファミドを3日間毎日のいずれかで処置した。d=0において、次いで対象を0.5 ~ 10 x 10⁶細胞/kgのCAR発現T細胞で処置した。

【0347】

潜在的な毒性を予防または改善するための早期または先制処置として、対象に、重度の毒性の出現の前かつ/または神経毒性の徴候もしくは症状の前の時に、そのような毒性を処置または予防することができる活性物質を投与した。CAR発現T細胞の投与に続いての稽留熱である最初の徴候(例えば、解熱薬の投与で治まらなかった熱)の時に、対象を抗-IL-6受容体抗体トシリズマブ4 mg/kgまたは8 mg/kgのいずれかで処置した。低用量昇圧療法で処置されるべきであることを示す程度の低血圧などの低血圧を示す対象において、そのような昇圧療法の投与の時などそのような低血圧の時に開始して、ステロイドであるデキサメタゾンを対象に投与した。適用可能な場合、そのような対象にデキサメタゾンを5 ~ 10 mg/日で2日間投与した。

10

【0348】

処置に関しての様々な時点で、対象において腫瘍負荷を評価した。第63+日に、このコホート中の対象の各々は、微小残存病変(MRD)陰性完全寛解(CR)を示し、B細胞無形成(BCA)のレベルによって測定した場合、80%を超える生物学的有効用量(BED)のCAR-T持続性を伴った。

【0349】

このコホート中の対象6人のうちの1人は、昇圧療法を必要とする低血圧を発症し、対象のうちの誰も(0/6)重度の神経毒性(CNSアウトカム)の徴候もしくは症状を発症せず、発作も示していない。結果は、毒性ターゲティング剤での先制介入の成功を実証し、このことは、CAR-T療法に続いて観察される毒性のアウトカムを標的とするために一般に使用される活性物質を使用する早期介入を伴うレジメンで(重度のCRSまたは神経毒性症状の発症前に)先制処置された対象が、CNSアウトカムまたは神経毒性および重度のCRSの非存在を示し、同時に、長期間にわたるCAR-T細胞の持続性および継続的な効力も示したことを示した。

20

【0350】

実施例2 CAR発現自己由来T細胞で処置されたがん患者における毒性を予防または低減するための早期介入法

30

研究の延長として、小児急性リンパ芽球性白血病(ALL)を有する対象のコホート(合計n=43)に、実施例1に記載されるように、抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)を発現する自己由来T細胞を投与し、評価した。

【0351】

この評価において、第1コホート中の対象(n=20)に、適用可能な場合、CAR-T細胞注入後の用量制限毒性の証拠または徴候に続いて、毒性に対する処置を投与し、(2)第2コホート中の対象(n=23)に、用量制限毒性を発症するまたは示す前に、毒性または毒性アウトカムを改善または予防するために早期介入療法を投与した。具体的には、第1コホート(n=20)において、対象を、用量制限毒性の場合に、ステロイドを伴ってまたは伴わずに、抗-IL-6受容体抗体トシリズマブ8 mg/kgで処置した。第2コホート中の対象(n=23)には、CAR発現T細胞の投与に続いて、対象が、解熱薬にもかかわらず10時間の39以上の持続性発熱、初回流体ポラス後の持続性もしくは再発性低血圧、および/または酸素補給の開始を示した場合に、抗-IL-6受容体抗体トシリズマブおよび任意でデキサメタゾンの早期または先制処置を投与した。処置に関しての様々な時点で、CAR T細胞の生着およびB細胞無形成をフローサイトメトリーによって決定し、対象において腫瘍負荷を評価した。微小残存病変(MRD)陰性完全寛解(CR)の全体的な割合は、93%(40/43)であり、トシリズマブまたはデキサメタゾンの使用によって影響されなかった。ステロイド無しでのトシリズマブ、ステロイド有りでのトシリズマブ、またはステロイド単独を受容した患者中のMRD陰性CRの割合は、類似していた(それぞれ、89%対100%対100%)。CAR T細胞の継続的な末梢血増殖が、トシリズマブおよび/またはステロイドを受容

40

50

した対象において見られた。結果は、トシリズマブまたはデキサメタゾンでの早期介入処置は、CAR T細胞療法の効力、CAR T細胞の生着、またはCAR T細胞の持続性に影響を与えなかったことを実証している。2つのコホートにおいて観察されたCRSの全体的な割合は、それぞれ、91%(21/23)および95%(19/20)であった。重度のCRSの割合は、それぞれ30%(9/23)および15%(3/20)、 $p=0.3$ であった。早期介入戦略の結果を下記表5に示す。

【0352】

(表5)

コホート	CR率	CRS	sCRS	NTox	sNTox	Toci	ステロイド	B細胞無形成	1年無症候生存率
用量制限毒性	91%	91%	30%	48%	22%	22%	17%	2.1m	52%
早期介入	95%	95%	15%	50%	25%	50%	30%	3.9m	51%

10

【0353】

重度の毒性に対する介入を受容した対象において、細胞増殖を評価した。結果は、図3に示されるように、CAR T細胞の増殖はトシリズマブの投与によって影響されなかったことを示している。末梢血1マイクロリットル当たりのCAR T細胞のピーク数は、重度のCRS(図4A)および重度の神経毒性(図4B)を有した患者において、有さなかった患者と比べて有意により高かった(それぞれ、 $p=0.002$ および $p=0.0015$)。結果は、より高いピークCAR T細胞数を有する患者が、重度のCRSおよび神経毒性についてのリスクの増加を示し得ることを示している。

20

【0354】

様々なバイオマーカーを、各コホートについて、重度のCRSを有するおよび有さない対象において第28日に評価した。図2A、2B、2C、および2Dは、IL-6、IFN- γ 、グランザイムB、およびIL-2それぞれについてのピークサイトカインレベルの相関性を示す。いくつかのバイオマーカーは、同じコホート内の重度のCRSを有する(はい)対象と有さない(いいえ)対象との間に統計的有意差を示した。

30

【0355】

表6は、本研究に多分(possibly)、恐らく(probably)、または明確に(definitely)関連する、両方のコホート中の全ての対象(N=43)についての有害事象のデータを示す。

【0356】

(表6)

有害事象	グレード3 (N=43)	グレード4 (N=43)
アラニンアミノトランスフェラーゼの増加	3 (7.0%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加	1 (2.3%)	0 (0.0%)
悪寒	1 (2.3%)	0 (0.0%)
サイトカイン放出症候群	9 (20.9%)	9 (20.9%)
発熱性好中球減少症	2 (4.7%)	0 (0.0%)
頭痛	1 (2.3%)	0 (0.0%)
低血圧	0 (0.0%)	1 (2.3%)
左心室機能不全	1 (2.3%)	0 (0.0%)

40

【0357】

表7は、本研究に多分、恐らく、または明確に関連する、両方のコホート中の全ての対象

50

(N=43)についての神経毒性事象のデータを示す。

【0358】

(表7)

有害事象	グレード2 (N=43)	グレード3 (N=43)	グレード4 (N=43)
任意のAE	7 (16.3%)	4 (9.3%)	4 (9.3%)
脳症	7 (16.3%)	6 (14.0%)	1 (2.3%)
水頭症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)
発作	2 (4.7%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)
振戦	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)

10

【0359】

本発明は、提供された、例えば、本発明の様々な局面を例示するために提供された特定の開示された態様に範囲が限定されることが意図されない。本明細書の説明および教示から、説明された組成物および方法に対する様々な変更が明らかになる。このようなバリエーションは、本開示の真の範囲および精神から逸脱することなく実施され得、本開示の範囲内にあることが意図される。

【0360】

配列

20

30

40

50

SEQ ID NO.	配列	説明	
1	ESKYGPPCPPCP	スペーサー (IgG4ヒンジ) (aa) ホモサピエンス	
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCTTGCCCT	スペーサー (IgG4ヒンジ) (nt) ホモサピエンス	
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	ヒンジ-CH3 スペーサー ホモサピエンス	10
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGLK	ヒンジ-CH2-CH3 スペーサー ホモサピエンス	
5	RWPESPKAQASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEK KKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKA TFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEGLLERHSNGSQSQ HSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAQAQAPVKL SLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGF APARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQATYTCVVSHEDSRTL LNASRSLEVSIVTDH	IgD-ヒンジ-Fc ホモサピエンス	20
6	LEGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A 人工	
7	MLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHF KNCTSISGDLHILPVAFRGDSFHTPLDPQELDILKTVKEITGFLLI QAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSL KEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSC KATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLE GEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGP HCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGP GLEGCPTNGPKIPSIATGMVGGALLLVVALGIGLFM	tEGFR 人工	30
8	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセシヨ ン番号P10747の アミノ酸153~179) ホモサピエンス	
9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKP FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセシヨ ン番号P10747の アミノ酸114~179) ホモサピエンス	40

10	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (P10747の アミノ酸180~220) ホモサピエンス	
11	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (LL ~ GG) ホモサピエンス	
12	KRGRKLLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB (Q07011.1の アミノ酸214~255) ホモサピエンス	10
13	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQUALP PR	CD3 ζ ホモサピエンス	
14	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQUALP PR	CD3 ζ ホモサピエンス	
15	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQUALP PR	CD3 ζ ホモサピエンス	20
16	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDS FTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIR GRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYAN TINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGP EPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLP QAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVW KYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNGPKIPSIATGMVG ALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR 人工	

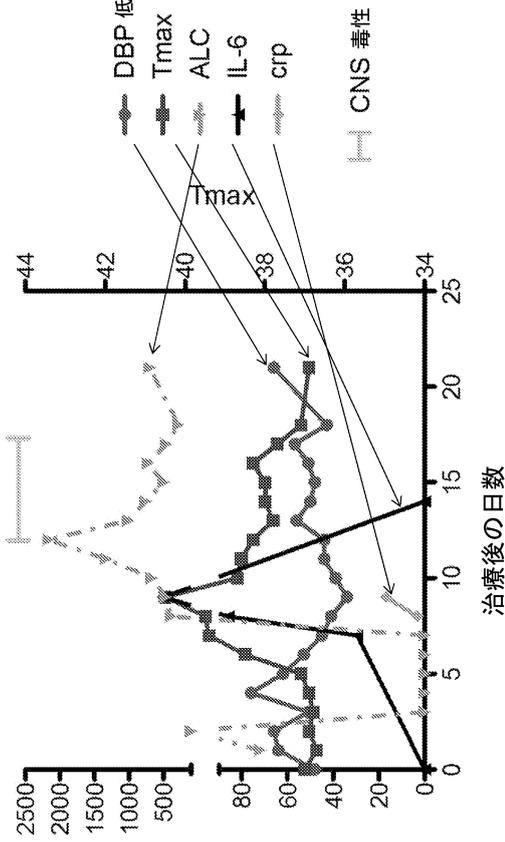
30

40

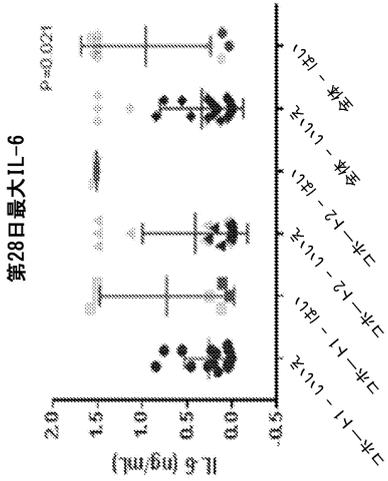
50

【 図 面 】

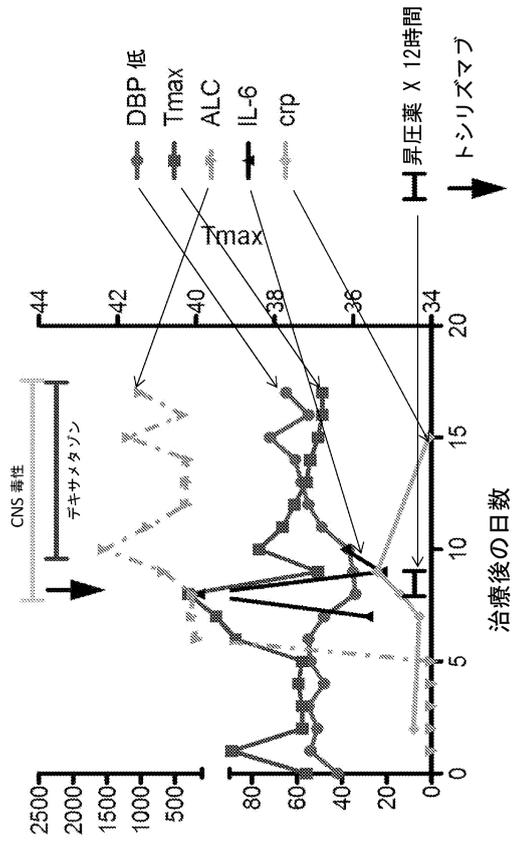
【 図 1 A 】



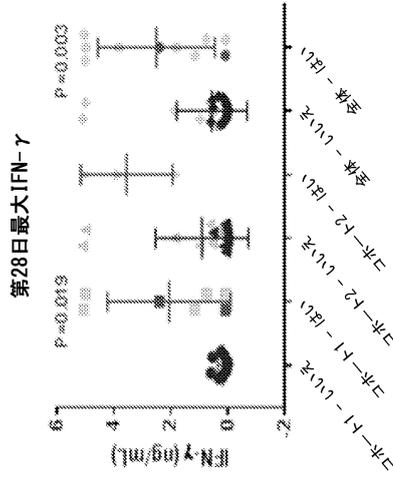
【 図 2 A 】



【 図 1 B 】



【 図 2 B 】



10

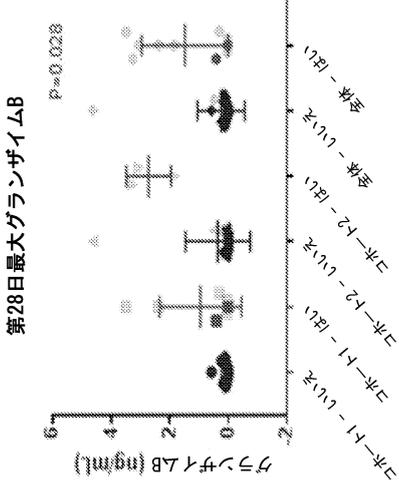
20

30

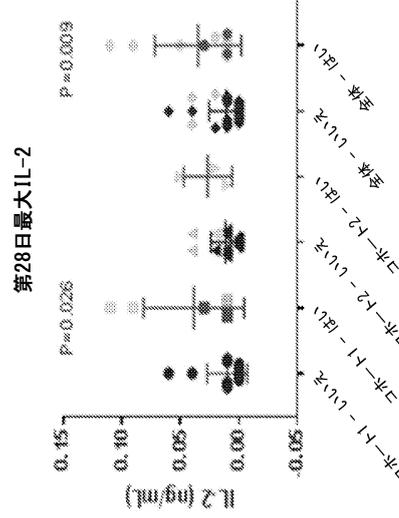
40

50

【 図 2 C 】

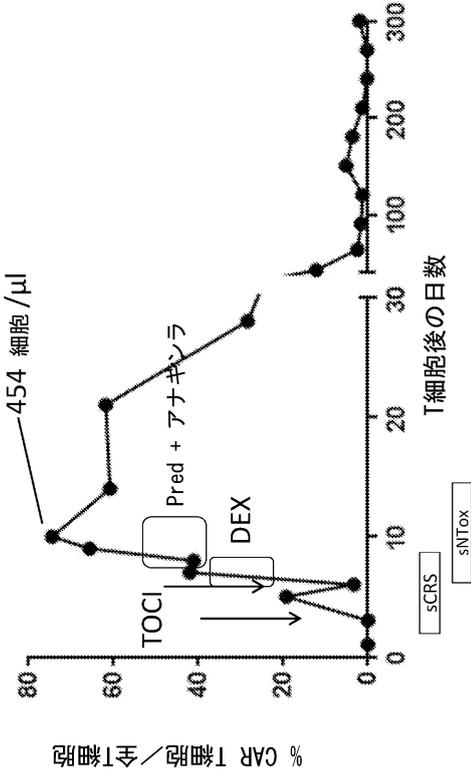


【 図 2 D 】

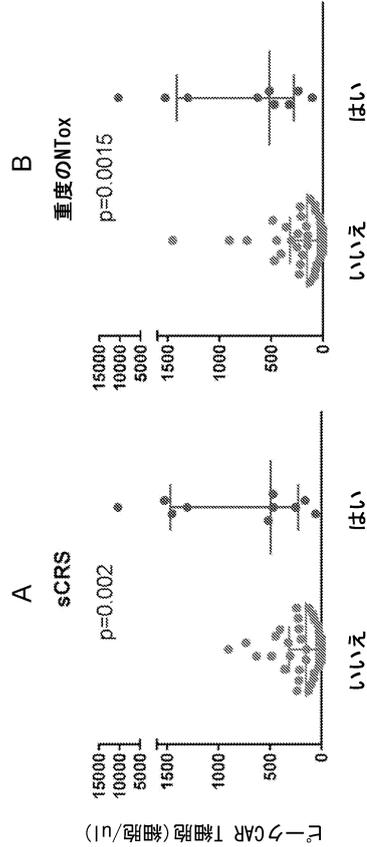


10

【 図 3 】



【 図 4 】



20

30

40

50

【配列表】

2022088489000001.app

10

20

30

40

50

【手続補正書】【提出日】令和4年4月20日(2022.4.20)【手続補正1】【補正対象書類名】特許請求の範囲【補正対象項目名】全文【補正方法】変更【補正の内容】【特許請求の範囲】【請求項1】

障害に対する療法を投与された対象における毒性の発生を処置、予防、遅延、または軽減するための医薬であって、

該療法が、キメラ抗原受容体(CAR)T細胞を含み、

該医薬が、IL-6受容体またはIL-6に結合することができるモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を含み、

該モノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、該対象に

(i)該療法の投与後、熱である最初の徴候後24時間以内の時に、

(ii)該療法の投与の開始後10日未満である時に、および/または、

(iii)対象が、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)、グレード2以上のCRS、重度の神経毒性、またはグレード2以上の神経毒性の徴候もしくは症状を示さない時に

投与されることを特徴とする、

医薬。

【請求項2】

前記療法が、抗CD19 CAR T細胞を含む、請求項1記載の医薬。

【請求項3】

前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、トシリズマブ、サリルマブ、シルツキシマブ、オロキズマブ、エルシリモマブ、クラザキズマブ(ALD518もしくはBMS-945429)、シルクマブ、CPSI-2634、ARGX-109、FE301、またはFM101より選択される、請求項1または請求項2記載の医薬。

【請求項4】

前記医薬が、トシリズマブまたはサリルマブを含む、請求項1～3のいずれか一項記載の医薬。

【請求項5】

前記医薬が、トシリズマブを含む、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬。

【請求項6】

前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、1 mg/kg～10 mg/kg、2 mg/kg～8 mg/kg、2 mg/kg～6 mg/kg、2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは6 mg/kg～8 mg/kg、または約1 mg/kg～10 mg/kg、約2 mg/kg～8 mg/kg、約2 mg/kg～6 mg/kg、約2 mg/kg～4 mg/kg、もしくは約6 mg/kg～8 mg/kg(各数値を包含)の投薬量で投与されるか、または、

前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも6 mg/kg、もしくは少なくとも8 mg/kg、または少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約4 mg/kg、少なくとも約6 mg/kg、もしくは少なくとも約8 mg/kg、または約2 mg/kg、約4 mg/kg、約6 mg/kg、もしくは約8 mg/kgの投薬量で投与されるか、または

前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、8 mg/kg～12 mg/kgまたは約8 mg/kg～12 mg/kgの投薬量で投与される

ことを特徴とする、請求項1～5のいずれか一項記載の医薬。

【請求項7】

前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、前記療法の投与の開始後5日未満に投与されることを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 8】

毒性が、サイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性を含む、請求項 1～7のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 9】

熱が稽留熱である、

熱が、解熱薬での処置後に低下しない、

熱が、解熱薬での処置後に、1 を超えて低下していない、かつ/または、

熱が、少なくとも約38.0 の温度を含む、

請求項 1～8のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 10】

前記障害が、がんを含む、請求項 1～9のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 11】

前記障害が、白血球またはリンパ腫を含む、請求項 1～10のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 12】

追加の活性物質と組み合わせて用いられることを特徴とする、請求項 1～11のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 13】

前記追加の活性物質が、ステロイドを含む、請求項 12記載の医薬。

【請求項 14】

前記医薬が、ステロイドと組み合わせて用いられることを特徴とし、

該ステロイドが、前記療法の投与の開始後、かつ

(i)前記療法の投与の開始後9日以内である時に；

(ii)低血圧である最初の徴候後24時間以内である時に；

(iii)対象がグレード2 CRSの最初の徴候を示した後24時間以内に；および/または

(iv)対象がグレード2神経毒性の最初の徴候もしくは症状を示した後24時間以内に

投与されることを特徴とする、

請求項 13記載の医薬。

【請求項 15】

前記医薬が、ステロイドと組み合わせて用いられることを特徴とし、

該ステロイドが、

対象が、重度のCRSを示さないか、グレード3以上のCRSを示さないか、重度の神経毒性を示さないか、またはグレード3以上の神経毒性を示さない時に対象に投与されることを特徴とする、

請求項 13記載の医薬。

【請求項 16】

ステロイドが、昇圧療法の開始と同時に投与されることを特徴とする、請求項 13～15のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 17】

前記昇圧療法が、ノルエピネフリン、ドーパミン、フェニレフリン、および/またはエピネフリンを含む、請求項 16記載の医薬。

【請求項 18】

ステロイドが、コルチコステロイドを含む、請求項 13～17のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 19】

コルチコステロイドが、グルココルチコイドである、請求項 18記載の医薬。

【請求項 20】

グルココルチコイドが、デキサメタゾンもしくはプレドニゾンを含む、請求項 19記載の医薬。

【請求項 21】

前記対象が、ヒトである、請求項 1～20のいずれか一項記載の医薬。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I		
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
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 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	39/00 (2006.01)	A 6 1 P	39/00	
A 6 1 P	39/02 (2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 イェンセン マイケル

アメリカ合衆国 9 8 1 0 1 ワシントン州 シアトル ナインス アベニュー 1 9 0 0 ケア オブ
シアトル チルドレンズ ホスピタル

(72)発明者 ガードナー レベッカ

アメリカ合衆国 9 8 1 0 1 ワシントン州 シアトル ナインス アベニュー 1 9 0 0 ケア オブ
シアトル チルドレンズ ホスピタル