

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-532997  
(P2019-532997A)

(43) 公表日 令和1年11月14日(2019.11.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00 H	4 B 0 6 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 196 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-523665 (P2019-523665)  
 (86) (22) 出願日 平成29年11月3日 (2017.11.3)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年6月28日 (2019.6.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/060060  
 (87) 国際公開番号 WO2018/085731  
 (87) 国際公開日 平成30年5月11日 (2018.5.11)  
 (31) 優先権主張番号 62/429,735  
 (32) 優先日 平成28年12月3日 (2016.12.3)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/417,312  
 (32) 優先日 平成28年11月3日 (2016.11.3)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

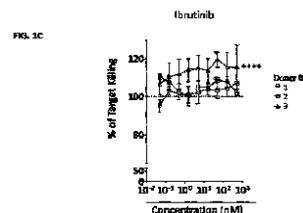
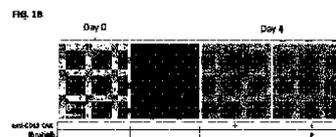
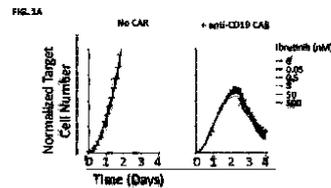
(71) 出願人 516316897  
 ジュノー セラピューティクス インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 スイート 1200  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100102118  
 弁理士 春名 雅夫  
 (74) 代理人 100160923  
 弁理士 山口 裕孝  
 (74) 代理人 100119507  
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T細胞療法とBTK阻害剤との併用療法

(57) 【要約】

本明細書において、免疫療法、例えばT細胞療法などの養子細胞療法などと、BTKまたはITKなどのTEKファミリーキナーゼの阻害剤とを伴う方法、組成物、および使用が提供される。提供された方法、組成物、および使用には、1つまたは複数のそのような阻害剤を、別の作用物質との併用で、例えばT細胞を標的とする免疫療法剤など、例えば治療用抗体（例えば、多重特異性の（例えば、T細胞結合）抗体）など、および/または遺伝子操作されたT細胞（例えば、キメラ抗原受容体（CAR）発現T細胞など）などとの併用で、投与することまたは使用することを伴う併用療法のためのものが含まれる。また、操作されたT細胞を作製する方法、組成物、対象への投与の方法、これらの方法において使用するための核酸、製造品、およびキットも提供される。いくつかの局面において、これらの方法および細胞の特徴により、養子細胞療法のためのT細胞、または免疫療法剤によって動員される内因性T細胞の増大したまたは改善された活性、効力、持続性、拡大、および/または増殖がもたらされる。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(1) 癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグに特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程、および

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるか、または固形腫瘍であり、かつ/あるいは

抗原がB細胞抗原でなく、かつ/あるいは

抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でない、  
処置方法。

10

## 【請求項 2】

癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグに特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程

を含む、処置方法であって、

該対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがあり、

癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるか、または固形腫瘍であり、かつ/あるいは

抗原がB細胞抗原でなく、かつ/あるいは

抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でない、  
処置方法。

20

## 【請求項 3】

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

該対象が、疾患もしくは状態に関連する抗原、または疾患もしくは状態の細胞上に発現される抗原、または疾患もしくは状態の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグに特異的に結合するT細胞を投与されたことがあり、

30

癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるか、または固形腫瘍であり、かつ/あるいは

抗原がB細胞抗原でなく、かつ/あるいは

抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でない、  
処置方法。

## 【請求項 4】

抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でなく、かつ/または

40

癌が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原ならびに/あるいはカップ軽鎖を発現しない、請求項1~3のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 5】

癌がCD19を発現せず、細胞によって特異的に認識されるかまたは標的とされる抗原がCD19でなく、かつ/あるいは、T細胞が、CD19に特異的に結合する組換え受容体を含まず、かつ/または、T細胞が、抗CD19抗原結合ドメインを含まないキメラ抗原受容体(CAR)を含む、請求項1~4のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 6】

細胞によって特異的に認識されるかまたは標的とされる抗原が、Her2、L1-CAM、メソテ

50

リン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D(GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される、請求項1~5のいずれか一項記載の方法。

10

#### 【請求項7】

(1) 癌に関連する抗原を特異的に認識するかまたは該抗原と特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程であって、該抗原が、B細胞成熟抗原(BCMA)、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カッパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D(GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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、O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される、工程、および

20

30

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む、処置方法。

#### 【請求項8】

癌に関連する抗原を特異的に認識するかまたは該抗原と特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程であって、該抗原が、B細胞成熟抗原(BCMA)、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カッパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D(GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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、O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される、工程

40

50

を含み、該対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがある、処置方法。

【請求項 9】

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

該対象が、癌に関連する抗原を特異的に認識するかまたは該抗原と特異的に結合するT細胞を投与されたことがあり、

該抗原が、B細胞成熟抗原 (BCMA)、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子 (L1-CAM)、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2 (IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巣抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される、処置方法。

10

20

【請求項 10】

前記抗原が、ウイルス抗原、細菌抗原、または寄生虫抗原である病原体特異的抗原である、請求項6~9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

(1) 癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合するT細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程、および

30

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

(i) 該対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

(ii) 該対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 該対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

40

(iv) (1) における投与開始時および (2) における投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、

(v) (1) における投与開始時および (2) における投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で該対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

50

(vi) (1)における投与開始時および(2)における投与開始時において、該対象は、完全奏功(CR)に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、  
処置方法。

【請求項12】

癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合するT細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程を含む、処置方法であって、

該対象が、T細胞を含む組成物の投与との併用療法における使用のために、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがあり、

(i) 該対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

(ii) 該対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 該対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2(PLCガンマ2)をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

(iv) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、

(v) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で該対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、該対象は、完全奏功(CR)に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、  
処置方法。

【請求項13】

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

該対象が、癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ該対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合するT細胞を含む組成物を投与されたことがあり

(i) 該対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

(ii) 該対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 該対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2(PLCガンマ2)をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

10

20

30

40

50

(iv) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、

(v) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で該対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

(vi) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、該対象は、完全奏功(CR)に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、  
処置方法。

10

【請求項14】

細胞の集団が、B細胞の集団であるかもしくはB細胞の集団を含み、かつ/またはT細胞を含まない、請求項11~13のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

T細胞が、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を含むか、または抗原に特異的に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞を含む、請求項1~14のいずれか一項記載の方法。

【請求項16】

T細胞が、抗原に特異的に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞を含み、そのような受容体が任意でキメラ抗原受容体である、請求項15記載の方法。

20

【請求項17】

(1) 対象に対して自家であり、かつ

癌に関連する抗原に、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに、特異的に結合する組換え受容体を発現する

T細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程、および

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程

を含む処置方法であって、

複数回の抗原特異的刺激の後でのインビトロアッセイにおいて、組換え受容体を発現するように操作されていない対象由来のT細胞および/または自家T細胞が、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベルと比較して、T細胞の機能、健康状態、もしくは活性を示す因子の低下したレベルを示すかまたは示すことが認められている、  
処置方法。

30

【請求項18】

対象に対して自家であり、かつ

癌に関連する抗原に、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに、特異的に結合する組換え受容体を発現する

T細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程を含む、処置方法であって、

40

該対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがあり、

複数回の抗原特異的刺激の後でのインビトロアッセイにおいて、組換え受容体を発現するように操作されていない対象由来のT細胞および/または自家T細胞が、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベルと比較して、T細胞の機能、健康状態、もしくは活性を示す因子の低下したレベルを示すかまたは示すことが認められている、  
処置方法。

【請求項19】

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

該対象が、

50

該対象に対して自家であり、かつ

癌に関連する抗原に、および/または、癌を特異的に標的としかつ該対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに、特異的に結合する組換え受容体を発現する

T細胞を、投与されたことがあり、

複数回の抗原特異的刺激の後でのインビトロアッセイにおいて、組換え受容体を発現するように操作されていない対象由来のT細胞および/または自家T細胞が、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベルと比較して、T細胞の機能、健康状態、もしくは活性を示す因子の低下したレベルを示すかまたは示すことが認められている、  
処置方法。

10

【請求項 20】

T細胞の参照集団が、癌を有しないまたは癌を有することが疑われない対象の血液由来のT細胞の集団であり、

参照値または閾値が、同じインビトロアッセイで測定されるような、癌を有しないまたは癌を有することが疑われない対象の血液由来のT細胞の集団について認められる平均値であるか、あるいは、

参照値または閾値は、同じインビトロアッセイで測定されるような、癌を有する他の対象の血液由来のT細胞の集団について認められる平均値である、

請求項17～19のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 21】

前記因子が、細胞増殖、細胞生存、抗原特異的細胞傷害性、および/もしくはサイトカイン分泌の程度であるか、またはそれらを含む、請求項17～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項 22】

前記因子のレベルが、ただ1回の刺激および/または前記複数よりも少ない回数 of 刺激の後で評価されたとき、同じアッセイにおいて、参照集団または参照レベルと比較して低下していない、請求項17～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項 23】

複数回の刺激が、少なくとも3回、4回、もしくは5回を含み、かつ/または、少なくとも10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、もしくは25日の期間にわたって行われる、請求項17～22のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 24】

組換え受容体が、トランスジェニックT細胞受容体 (TCR) または機能的な非T細胞受容体である、請求項16～23のいずれか一項記載の方法。

【請求項 25】

組換え受容体が、任意でキメラ抗原受容体 (CAR) であるキメラ受容体である、請求項16～24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 26】

(1) 癌を有する対象に、任意でキメラ抗原受容体 (CAR) であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与する工程であって、該受容体が、CD19、CD20、CD22もしくはROR1でない癌に関連する抗原に特異的に結合し、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合する、工程、および

40

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法。

【請求項 27】

癌を有する対象に、任意でキメラ抗原受容体 (CAR) であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与する工程を含む、処置方法であって、

該受容体が、CD19、CD20、CD22もしくはROR1でない癌に関連する抗原に特異的に結合し

50

、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合し、

該対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがある、  
処置方法。

【請求項 28】

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む、処置方法であって、

該対象が、任意でキメラ抗原受容体 (CAR) であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与されたことがあり、

該受容体が、CD19、CD20、CD22もしくはROR1でない癌に関連する抗原に特異的に結合し、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合する、  
処置方法。

10

【請求項 29】

キメラ抗原受容体 (CAR) が、前記抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内のシグナル伝達ドメインとを含む、請求項26~29のいずれか一項記載の方法。

【請求項 30】

細胞内の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29記載の方法。

20

【請求項 31】

キメラ抗原受容体 (CAR) が共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、請求項29または請求項30記載の方法。

【請求項 32】

共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、請求項31記載の方法。

【請求項 33】

共刺激性ドメインがCD28のドメインである、請求項31または請求項32記載の方法。

【請求項 34】

(1) 癌を有する対象に、任意でキメラ抗原受容体であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与する工程であって、キメラ受容体が、抗体またはその抗原結合フラグメントを含む細胞外ドメイン；ヒトCD28の膜貫通部分であるかまたはそれを含有する膜貫通ドメイン；およびヒト4-1BBまたはヒトCD28のシグナル伝達ドメインとヒトCD3ゼータのシグナル伝達ドメインとを含む細胞内のシグナル伝達ドメインを含む、工程、および

30

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む、癌を処置する方法。

【請求項 35】

癌がB細胞悪性腫瘍である、請求項7~34のいずれか一項記載の方法。

【請求項 36】

B細胞悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫または骨髄腫である、請求項35記載の方法。

40

【請求項 37】

B細胞悪性腫瘍が、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病 (CLL)、小リンパ球性白血病 (SLL)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、または急性骨髄性白血病 (AML) である、請求項35または請求項36記載の方法。

【請求項 38】

B細胞悪性腫瘍がCLLまたはSLLである、請求項35~37のいずれか一項記載の方法。

【請求項 39】

T細胞を含む組成物の投与の開始時または開始前、およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の開始時または開始前において、前記対象が、

50

(i) 任意で少なくとも1つの細胞遺伝学的異常が17p欠失である、1つまたは複数の細胞遺伝学的異常、任意で少なくとも2つまたは3つの細胞遺伝学的異常、

(ii) TP53変異、および/または

(iii) 変異していない免疫グロブリン重鎖可変領域 (IGHV)

を有するB細胞悪性腫瘍を有するかあるいは有するとして特定される、請求項35～37のいずれか一項記載の方法。

【請求項40】

T細胞を含む組成物の投与の開始時または開始前、およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の開始時または開始前において、前記対象が、B細胞悪性腫瘍を処置するための1つまたは複数の先行療法、任意で組換え受容体を発現する細胞の別の用量とは異なる1つ、2つ、または3つの先行療法による処置に失敗しているか、あるいはそのような先行療法による処置後の寛解の後で再発しているか、あるいはそのような先行療法に対して難治性になっており、任意で少なくとも1つの先行療法が、該阻害剤またはBTK阻害剤療法による以前の処置であった、請求項35～39のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項41】

以前の処置がイブルチニブによる以前の処置であった、請求項11～40のいずれか一項記載の方法。

【請求項42】

癌が、B細胞抗原を発現する癌でなく、非血液癌であり、B細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病でなく、または固形腫瘍である、請求項7～34のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項43】

癌が、肉腫、癌腫、リンパ腫、白血病、または骨髄腫であり、任意で癌が、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、CLL、SLL、ALL、またはAMLである、請求項1～34および42のいずれか一項記載の方法。

【請求項44】

癌が、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である、請求項1～34、42および43のいずれか一項記載の方法。

【請求項45】

(i) 対象および/または癌が、(a) プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

30

(ii) 対象および/または癌が、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 対象および/または癌が、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

(iv) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象が、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、

40

(v) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象が、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象が、完全奏功 (CR) に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、

50

請求項1～10および17～44のいずれか一項記載の方法。

【請求項46】

細胞の集団が、B細胞の集団であるかもしくはB細胞の集団を含み、かつ/またはT細胞を含まない、請求項45記載の方法。

【請求項47】

BTKをコードする核酸における変異が、位置C481における置換、任意でC481SまたはC481R、および/または位置T474における置換、任意でT474IまたはT474Mを含む、請求項11～14および請求項45～46のいずれか一項記載の方法。

【請求項48】

T細胞が、ROR1、B細胞成熟抗原(BCMA)、tEGFR、Her2、L1-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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D(GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原(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、O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される抗原を認識するかまたは標的とする、請求項11～47のいずれか一項記載の方法。

10

20

【請求項49】

前記阻害剤が1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ(TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ(BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ(TXK;休止期リンパ球キナーゼ、RLK)からなる群より選択される、ならびに/あるいは

30

TECファミリーキナーゼが、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ(TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ(BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ(TXK;休止期リンパ球キナーゼ、RLK)からなる群より選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼがBtkであるかまたはBtkを含む、請求項1～48のいずれか一項記載の方法。

【請求項50】

前記阻害剤が、ITKを阻害するか、あるいは1000 nM未満もしくは約1000 nM未満、900 nM未満もしくは約900 nM未満、800 nM未満もしくは約800 nM未満、600 nM未満もしくは約600 nM未満、500 nM未満もしくは約500 nM未満、400 nM未満もしくは約400 nM未満、300 nM未満もしくは約300 nM未満、200 nM未満もしくは約200 nM未満、100 nM未満もしくは約100 nM未満、またはそれ以下の半数阻害濃度(IC<sub>50</sub>)でITKを阻害する、請求項1～49のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項51】

TECファミリーキナーゼが癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは癌が前記阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいは

50

TECファミリーキナーゼがT細胞において発現される、ならびに/あるいは  
TECファミリーキナーゼが通常の場合、T細胞において発現されない、  
請求項1～50のいずれか一項記載の方法。

【請求項52】

前記阻害剤が、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である、請求項1～51のいずれか一項記載の方法。

【請求項53】

前記阻害剤が、チロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含むチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する、請求項49～52のいずれか一項記載の方法。

【請求項54】

前記阻害剤がイブルチニブである、請求項1～53のいずれか一項記載の方法。

【請求項55】

前記阻害剤が、T細胞を含む組成物の投与開始と同時にまたは投与開始に続いて投与される、請求項1～54のいずれか一項記載の方法。

【請求項56】

前記阻害剤がT細胞の投与開始に続いて投与される、請求項1～55のいずれか一項記載の方法。

【請求項57】

前記阻害剤が、T細胞の投与開始の1時間以内もしくは約1時間以内に、2時間以内もしくは約2時間以内に、6時間以内もしくは約6時間以内に、12時間以内もしくは約12時間以内に、24時間以内もしくは約24時間以内に、48時間以内もしくは約48時間以内に、72時間以内もしくは約72時間以内に、96時間以内もしくは約96時間以内に、または1週間以内もしくは約1週間以内に投与される、請求項55または請求項56記載の方法。

【請求項58】

前記阻害剤が、  
対象由来の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与を開始した後の先行する時点での対象における場合と比較して低下している時点、

血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与の投与開始の後で対象の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞のピーク数または最大数の1.5倍未満もしくは約1.5倍未満、2倍未満もしくは約2倍未満、3倍未満もしくは約3倍未満、4倍未満もしくは約4倍未満、5倍未満もしくは約5倍未満、10倍未満もしくは約10倍未満、50倍未満もしくは約50倍未満、100倍未満もしくは約100倍未満、またはそれ以下である時点、ならびに/あるいは

T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となった後の時点で、対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞（PBMC）の10%未満、5%未満、1%未満または0.1%未満よりも少ない時点

で投与される、請求項55～57のいずれか一項記載の方法。

【請求項59】

増大または低下が、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である、請求項58記載の方法。

【請求項60】

前記阻害剤が、T細胞の投与の投与開始の2日後までに、7日後までに、14日後までに、21日後までに、30日後もしくは1ヶ月後までに、60日後もしくは2ヶ月後までに、90日後もしくは3ヶ月後までに、6ヶ月後までに、または1年後までに、ある期間にわたって投与される、請求項1～59のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 6 1】

前記阻害剤が、T細胞の投与開始の3ヶ月後までにまたは90日後までに投与される、請求項1～60のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 6 2】

前記阻害剤の投与が、少なくともT細胞の投与の開始後から、

対象由来の血液中の検出可能な投与されたT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、前記阻害剤の投与直前の先行する時点での対象における場合と比較してまたはT細胞療法を投与した後での先行する時点と比較して、増大するまで、

血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、T細胞の投与の開始後に対象の血液中認められるピーク数もしくは最大数の2倍以内もしくは1/2倍以内であるまで、

対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞（P BMC）の10%超もしくは約10%超、15%超もしくは約15%超、20%超もしくは約20%超、30%超もしくは約30%超、40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または60%超もしくは約60%超となるまで、ならびに/あるいは

T細胞を投与する直前の時点または阻害剤を投与する直前の時点での腫瘍負荷量と比較して、対象が腫瘍負荷量における低下を示すまで、ならびに/あるいは

対象が完全寛解または臨床的寛解を示すまで  
継続される、請求項1～61のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 6 3】

前記阻害剤が、経口投与、皮下投与、または静脈内投与される、請求項1～62のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 6 4】

前記阻害剤が経口投与される、請求項63記載の方法。

## 【請求項 6 5】

前記阻害剤が1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、週に3回、または少なくとも週に1回、投与される、請求項1～64のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 6 6】

前記阻害剤が、1日に1回または1日に2回、投与される、請求項65記載の方法。

## 【請求項 6 7】

前記阻害剤が、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも280 mg/日もしくは少なくとも約280 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少なくとも約400 mg/日、少なくとも420 mg/日もしくは少なくとも約420 mg/日、少なくとも450 mg/日もしくは少なくとも約450 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日、少なくとも700 mg/日もしくは少なくとも約700 mg/日、少なくとも800 mg/日もしくは少なくとも約800 mg/日、またはそれ以上の一日総投薬量で投与される、請求項1～66のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 6 8】

前記阻害剤が、少なくとも420 mg/日または少なくとも約420 mg/日または約420 mg/日または420 mg/日の一日総投薬量で投与される、請求項67記載の方法。

## 【請求項 6 9】

前記阻害剤が1日あたり420 mg未満または約420 mg未満または約420 mgまたは420 mgの量で、任意で1日あたり少なくとも280 mgまたは少なくとも約280 mgである量で投与される、請求項1～67のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 7 0】

T細胞療法が、CD4+またはCD8+であるT細胞を含む、請求項1～69のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 7 1】

T細胞療法が、対象に対して自家である細胞を含む、請求項1～70のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 7 2】

T細胞療法が、対象に対して同種であるT細胞を含む、請求項1～71のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 7 3】

T細胞療法が、それぞれが両端の値を含む $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ~  $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ~  $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、または $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間での細胞数を含む用量の投与を含む、請求項1～72のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 7 4】

T細胞療法が、 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個もしくは $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例えば、 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個もしくは $5 \times 10^7$ 個、 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは $2.5 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個もしくは $1.0 \times 10^7$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個もしくは $5.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個もしくは $1.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個もしくは $5.0 \times 10^5$ 個、または $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個もしくは $1 \times 10^5$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC) を含む細胞の用量の投与を含む、請求項1～72のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 7 5】

T細胞療法が、両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個 ~  $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例えば、それぞれが両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^5$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^7$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、または $2.5 \times 10^7$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC) を含む細胞の用量の投与を含む、請求項1～72および74のいずれか一項記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 7 6】

細胞の用量は、組換え受容体を発現するCD4<sup>+</sup>細胞の、組換え受容体を発現するCD8<sup>+</sup>細胞に対する定義された比率、および/または、CD4<sup>+</sup>細胞の、CD8<sup>+</sup>細胞に対する定義された比率を含み、そのような比率は任意でおよそ1:1であるかまたはおよそ1:3~およそ3:1の間である、請求項1~75のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 7 7】

投与される細胞の用量が、T細胞療法が阻害剤の投与を伴うことなく投与される方法における用量よりも少ない、請求項1~76のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 7 8】

前記用量が、少なくとも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍または10倍少ない、請求項77記載の方法。

10

## 【請求項 7 9】

T細胞が、任意で細胞を含む単一の薬学的組成物である単一用量で投与される、請求項1~78のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 8 0】

T細胞が分割用量として投与され、単一用量の細胞が、最大でも3日の期間にわたって、合計して前記用量の細胞を含む複数の組成物で投与され、かつ/または、

前記方法が、T細胞の1つまたは複数のさらなる用量を投与する工程をさらに含む、請求項1~79のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 8 1】

20

T細胞の投与に先立ってリンパ球枯渇化学療法を投与する工程をさらに含み、かつ/または

T細胞の投与に先立って対象がリンパ球枯渇化学療法を受けたことがある、請求項1~80のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 8 2】

リンパ球枯渇化学療法が、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドを対象に投与することを含む、請求項81記載の方法。

## 【請求項 8 3】

リンパ球枯渇療法が、両端の値を含む約200 mg/m<sup>2</sup>~400 mg/m<sup>2</sup>、任意で300 mg/m<sup>2</sup>もしくは約300 mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを、および/または約20 mg/m<sup>2</sup>~40 mg/m<sup>2</sup>、任意で30 mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを、それぞれが2日間~4日間、任意で3日間にわたって毎日、投与することを含む、請求項82記載の方法。

30

## 【請求項 8 4】

リンパ球枯渇療法が、300 mg/m<sup>2</sup>もしくは約300 mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを、約30 mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを、3日間にわたってそれぞれ毎日、投与することを含む、請求項82または請求項83記載の方法。

## 【請求項 8 5】

免疫調節剤を対象に投与する工程をさらに含み、

細胞の投与および免疫調節剤の投与が、同時に、別々に、もしくは単一の組成物において、または、どちらの順序であれ逐次的に行われる、請求項1~84のいずれか一項記載の方法。

40

## 【請求項 8 6】

免疫調節剤が、分子の機能または分子を伴うシグナル伝達経路を阻害またはブロックすることができ、該分子が免疫阻害性分子であり、かつ/または該分子が免疫チェックポイント分子である、請求項85記載の方法。

## 【請求項 8 7】

免疫チェックポイント分子または経路が、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIM3、VISTA、アデノシン2A受容体(A2AR)もしくはアデノシン、または前述のいずれかを伴う経路からなる群より選択される、請求項86記載の方法。

## 【請求項 8 8】

50

免疫調節剤が、任意で抗体フラグメント、単鎖抗体、多重特異性抗体、もしくは免疫コンジュゲートである抗体であるか、または該抗体を含む、請求項85～87のいずれか一項記載の方法。

【請求項89】

前記抗体が、免疫チェックポイント分子またはそのリガンドもしくは受容体に特異的に結合する、ならびに/あるいは

前記抗体が、免疫チェックポイント分子とそのリガンドまたは受容体との間の相互作用をブロックするかまたは損なうことができる、請求項88記載の方法。

【請求項90】

阻害剤の非存在下でT細胞療法が対象に投与される方法と比較して、T細胞療法が、対象における増大したまたは長期にわたる増殖および/または持続性を示す、請求項1～89のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項91】

阻害剤の非存在下でT細胞療法が対象に投与される同等の方法により認められるであろう低下と比較して、腫瘍負荷量をより大きい程度におよび/またはより長期間にわたって低下させる、請求項1～89のいずれか一項記載の方法。

【請求項92】

B細胞抗原以外の抗原、またはCD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原以外の抗原に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞と、TECファミリーキナーゼの阻害剤とを含む、組み合わせ。

20

【請求項93】

前記抗原が、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME))、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D(GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される、請求項92記載の組み合わせ。

30

【請求項94】

前記抗原が、ウイルス抗原、細菌抗原、または寄生虫抗原である病原体特異的抗原である、請求項92または請求項93記載の組み合わせ。

40

【請求項95】

組換え受容体が、トランスジェニックT細胞受容体(TCR)または機能的な非T細胞受容体である、請求項92～94のいずれか一項記載の組み合わせ。

【請求項96】

組換え受容体が、任意でキメラ抗原受容体(CAR)であるキメラ受容体である、請求項92～95のいずれか一項記載の組み合わせ。

【請求項97】

組換え受容体が、前記抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内のシグナル伝達ドメインとを含む、請求項92～96のいずれか一項記載の組み合わせ。

50

## 【請求項 98】

細胞内の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97記載の組み合わせ。

## 【請求項 99】

組換え受容体が共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、請求項97または請求項98記載の組み合わせ。

## 【請求項 100】

共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、請求項99記載の組み合わせ。

## 【請求項 101】

共刺激性ドメインがCD28のドメインである、請求項99または請求項100記載の組み合わせ。

10

## 【請求項 102】

前記阻害剤が1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいは

20

TECファミリーキナーゼがBtkであるかまたはBtkを含む、請求項79~88のいずれか一項記載の組み合わせ。

## 【請求項 103】

TECファミリーキナーゼが癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは

癌が前記阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは

少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいは

30

TECファミリーキナーゼがT細胞において発現される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが通常の場合、T細胞において発現されない、

請求項92~102のいずれか一項記載の組み合わせ。

## 【請求項 104】

前記阻害剤が、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である、請求項92~103のいずれか一項記載の組み合わせ。

## 【請求項 105】

前記阻害剤が、チロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含むチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する、請求項92~104のいずれか一項記載の組み合わせ。

40

## 【請求項 106】

前記阻害剤がイブルチニブである、請求項92~105のいずれか一項記載の組み合わせ。

## 【請求項 107】

同じ組成物において製剤化される、請求項92~106のいずれか一項記載の組み合わせ。

## 【請求項 108】

別々の組成物において製剤化される、請求項92~107のいずれか一項記載の組み合わせ

50

## 【請求項109】

請求項92～108のいずれか一項記載の組み合わせと、  
遺伝子操作細胞および阻害剤またはTECファミリーキナーゼを、癌を処置するための対象に投与するための説明書と  
を含む、キット。

## 【請求項110】

B細胞抗原以外の抗原、またはCD19、CD20、CD22、およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原以外の抗原に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作T細胞の治療有効量を含む組成物と、

TECファミリーキナーゼの阻害剤を用いた併用治療において、遺伝子操作細胞を、癌を処置するための対象に投与するための説明書と  
を含む、キット。

10

## 【請求項111】

TECファミリーキナーゼの阻害剤の治療有効量を含む組成物と、

B細胞抗原以外の抗原、またはCD19、CD20、CD22、およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原以外の抗原に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作T細胞を用いた併用治療において、TECファミリーキナーゼの阻害剤を、癌を処置するための対象に投与するための説明書と  
を含む、キット。

## 【請求項112】

癌が、B細胞抗原を発現する癌でなく、非血液癌であり、B細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病でなく、または固形腫瘍である、請求項109～111のいずれか一項記載のキット。

20

## 【請求項113】

癌が、肉腫、癌腫、リンパ腫、白血病、または骨髄腫であり、任意で癌が、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、CLL、SLL、ALL、またはAMLである、請求項109～112のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項114】

癌が、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である、請求項109～113のいずれか一項記載のキット。

30

## 【請求項115】

説明書が、投与が対象に対するものであることを規定し、この場合、

(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2（PLCガンマ2）をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

40

(iv) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、

(v) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

50

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏功(CR)に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、請求項109~114のいずれか一項記載のキット。

【請求項116】

TECファミリーキナーゼの阻害剤の治療有効量を含む組成物と、

癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合する遺伝子操作T細胞を用いた併用治療において、TECファミリーキナーゼの阻害剤を、癌を処置するための対象に投与するための説明書と

10

(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含むこと、

(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sであること、

(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2(PLCガンマ2)をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fであること、

20

(iv) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされていること、

(v) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示したこと、ならびに/あるいは

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏功(CR)に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示したこと

30

を規定する、キット。

【請求項117】

癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合する遺伝子操作T細胞の治療有効量を含む組成物と、

TECファミリーキナーゼの阻害剤を用いた併用治療において、該遺伝子操作細胞を、癌を処置するための対象に投与するための説明書と

40

(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含むこと、

(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sであること、

(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2(PLCガンマ2)をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fであること、

50

(iv) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされていること、

(v) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示したこと、ならびに/あるいは

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏功(CR)に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示したことを規定する、キット。

【請求項118】

細胞の集団が、B細胞の集団であるかもしくはB細胞の集団を含み、かつ/またはT細胞を含まない、請求項115~117のいずれか一項記載のキット。

【請求項119】

癌がB細胞悪性腫瘍である、請求項116~118のいずれか一項記載のキット。

【請求項120】

B細胞悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫、または骨髄腫である、請求項119記載の方法。

【請求項121】

B細胞悪性腫瘍が、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病(CLL)、小リンパ球性白血病(SLL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、または急性骨髄性白血病(AML)である、請求項119または請求項120記載の方法。

【請求項122】

B細胞悪性腫瘍がCLLまたはSLLである、請求項119~121のいずれか一項記載の方法。

【請求項123】

T細胞が、B細胞成熟抗原(BCMA)、CD19、CD20、CD22、およびROR1から選択される抗原を認識するかまたは標的とする、請求項116~122のいずれか一項記載の方法。

【請求項124】

説明書が、投与することを、

(i) 任意で少なくとも1つの細胞遺伝学的異常が17p欠失である、1つまたは複数の細胞遺伝学的異常、任意で少なくとも2つまたは3つの細胞遺伝学的異常、

(ii) TP53変異、および/または

(iii) 変異していない免疫グロブリン重鎖可変領域(IGHV)

であるかあるいはこれらを有するとして特定されるB細胞悪性腫瘍を有する対象のためのものであると規定する、請求項116~123のいずれか一項記載の方法。

【請求項125】

説明書が、投与することを、

B細胞悪性腫瘍を処置するための1つまたは複数の先行療法による処置、任意で組換え受容体を発現する細胞の別の用量とは異なる1つ、2つ、または3つの先行療法による処置に失敗しているか、あるいはそのような先行療法による処置の後での寛解の後で再発しているか、あるいはそのような先行療法に対して難治性になっている対象のためのものであると規定し、

任意で少なくとも1つの先行療法が、前記阻害剤またはBTK阻害剤療法による以前の処置であった、

請求項116~124のいずれか一項記載の方法。

【請求項126】

以前の処置がイブルチニブによる以前の処置であった、請求項116~125のいずれか一項記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項127】

BTKをコードする核酸における変異が、位置C481における置換、任意でC481SまたはC481R、および/または位置T474における置換、任意でT474IまたはT474Mを含む、請求項115または請求項118記載のキット。

## 【請求項128】

前記抗原が、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サブイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D(GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される、請求項110~127のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項129】

前記抗原が、ウイルス抗原、細菌抗原、または寄生虫抗原である病原体特異的抗原である、請求項110~128のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項130】

組換え受容体が、トランスジェニックT細胞受容体(TCR)または機能的な非T細胞受容体である、請求項110~129のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項131】

組換え受容体が、任意でキメラ抗原受容体(CAR)であるキメラ受容体である、請求項110~130のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項132】

組換え受容体が、前記抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内のシグナル伝達ドメインとを含む、請求項110~131のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項133】

細胞内の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132記載のキット。

## 【請求項134】

組換え受容体が共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、請求項132または請求項133記載のキット。

## 【請求項135】

共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、請求項134記載のキット。

## 【請求項136】

共刺激性ドメインがCD28のドメインである、請求項134または請求項135記載のキット。

## 【請求項137】

前記阻害剤が1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ(TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ(BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ(TXK;休止期リンパ球キナーゼ、RLK)からなる群より選択される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼがBtkであるかまたはBtkを含む、請求項110~136のいずれか一項記載のキット。

【請求項138】

TECファミリーキナーゼが癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは癌が前記阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは

10

少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼがT細胞において発現される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが通常の場合、T細胞において発現されない、

請求項110~137のいずれか一項記載のキット。

【請求項139】

前記阻害剤が、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である、請求項110~138のいずれか一項記載のキット。

【請求項140】

20

前記阻害剤が、チロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含むチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する、請求項110~139のいずれか一項記載のキット。

【請求項141】

前記阻害剤がイブルチニブである、請求項110~140のいずれか一項記載のキット。

【請求項142】

説明書が、T細胞を含む組成物の投与開始と同時にまたは投与開始に続いて、前記阻害剤を投与することを規定する、請求項110~141のいずれか一項記載のキット。

30

【請求項143】

説明書が、T細胞の投与開始に続いて前記阻害剤を投与することを規定する、請求項110~142のいずれか一項記載のキット。

【請求項144】

説明書が、

T細胞の投与開始の1時間以内もしくは約1時間以内に、2時間以内もしくは約2時間以内に、6時間以内もしくは約6時間以内に、12時間以内もしくは約12時間以内に、24時間以内もしくは約24時間以内に、48時間以内もしくは約48時間以内に、72時間以内もしくは約72時間以内に、96時間以内もしくは約96時間以内に、または1週間以内もしくは約1週間以内に、前記阻害剤を投与すること

40

を規定する、請求項142または請求項143記載のキット。

【請求項145】

説明書が、

対象由来の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与を開始した後の先行する時点での対象における場合と比較して低下している時点、

血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与の投与開始の後で対象の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞のピーク数または最大数の1.5倍未満もしくは約1.5倍未満、2倍未満もしくは約2倍未満、3倍未満もしくは約3倍未満、4倍未満もしくは約4倍未満、5倍未満もしくは約5倍未満、10倍未満もしくは約10倍未満、50倍未満もしくは約50倍未満、100倍未満もしくは約100倍未満、またはそれ以下である時点、ならびに/あるいは

50

T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となった後の時点で、対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞（PBMC）の10%未満、5%未満、1%未満または0.1%未満よりも少ない時点

で阻害剤を投与することを規定する、請求項142～144のいずれか一項記載のキット。

【請求項146】

増大または低下が、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である、請求項145記載のキット。

【請求項147】

説明書が、

T細胞の投与の投与開始の2日後までに、7日後までに、14日後までに、21日後までに、1ヶ月後もしくは30日後までに、2ヶ月後もしくは60日後までに、3ヶ月後もしくは90日後までに、6ヶ月後までに、または1年後までに、ある期間にわたって前記阻害剤を投与するためのものである、請求項109～146のいずれか一項記載のキット。

【請求項148】

説明書が、T細胞の投与開始の少なくとも3ヶ月もしくは90日後までにまたは少なくとも3ヶ月間もしくは90日間にわたって、前記阻害剤を投与することを規定する、請求項109～147のいずれか一項記載のキット。

【請求項149】

説明書が、少なくともT細胞の投与の開始後から、

対象由来の血液中の検出可能な投与されたT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、前記阻害剤の投与直前の先行する時点での対象における場合と比較してまたはT細胞療法を投与した後での先行する時点と比較して、増大するまで、

血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、T細胞の投与の開始後に対象の血液中に認められるピーク数もしくは最大数の2倍以内もしくは1/2倍以内であるまで、

対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞（PBMC）の10%超もしくは約10%超、15%超もしくは約15%超、20%超もしくは約20%超、30%超もしくは約30%超、40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または60%超もしくは約60%超となるまで、ならびに/あるいは

T細胞を投与する直前の時点または阻害剤を投与する直前の時点での腫瘍負荷量と比較して、対象が腫瘍負荷量における低下を示すまで、ならびに/あるいは

対象が完全寛解または臨床的寛解を示すまで

前記阻害剤を投与することを規定する、請求項109～148のいずれか一項記載のキット。

【請求項150】

説明書が、前記阻害剤を経口投与、皮下投与、または静脈内投与することを規定する、請求項109～149のいずれか一項記載のキット。

【請求項151】

説明書が、前記阻害剤を経口投与することを規定する、請求項150記載のキット。

【請求項152】

説明書が、1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、週に3回、または少なくとも週に1回、前記阻害剤を投与することを規定する、請求項109～151のいずれか一項記載のキット。

【請求項153】

説明書が、1日に1回または1日に2回、前記阻害剤を投与することを規定する、請求項152記載のキット。

【請求項154】

説明書が、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日

10

20

30

40

50

、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも280 mg/日もしくは少なくとも約280 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少なくとも約400 mg/日、少なくとも420 mg/日もしくは少なくとも約420 mg/日、少なくとも450 mg/日もしくは少なくとも約450 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日、少なくとも700 mg/日もしくは少なくとも約700 mg/日、少なくとも800 mg/日もしくは少なくとも約800 mg/日、またはそれ以上の一日総投薬量で阻害剤を投与することを規定する、請求項109～153のいずれか一項記載のキット。

10

【請求項155】

説明書が、少なくとも420 mg/日または約少なくとも420 mg/日または約420 mg/日または420 mg/日の一日投薬量で前記阻害剤を投与することを規定する、請求項109～153のいずれか一項記載のキット。

【請求項156】

説明書が、1日あたり420 mg未満または約420 mg未満または約420 mgまたは420 mgの量で、任意で1日あたり少なくとも280 mgまたは少なくとも約280 mgまたは約280 mgまたは80 mgである量で前記阻害剤を投与することを規定する、請求項109～154のいずれか一項記載のキット。

20

【請求項157】

遺伝子操作T細胞が、CD4+またはCD8+であるT細胞を含む、請求項109～156のいずれか一項記載のキット。

【請求項158】

遺伝子操作T細胞が、対象に対して自家である細胞を含む、請求項109～157のいずれか一項記載のキット。

【請求項159】

遺伝子操作T細胞が、対象に対して同種であるT細胞を含む、請求項109～158のいずれか一項記載のキット。

【請求項160】

説明書が、

30

それぞれが両端の値を含む $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ～ $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ～ $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ～ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、または $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間での細胞数を含む用量で、遺伝子操作T細胞を投与すること

40

を規定する、請求項109～159のいずれか一項記載のキット。

【請求項161】

説明書が、

$1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個もしくは $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例

50

例えば、 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個もしくは $5 \times 10^7$ 個、 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは $2.5 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個もしくは $1.0 \times 10^7$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個もしくは $5.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個もしくは $1.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個もしくは $5.0 \times 10^5$ 個、または $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個もしくは $1 \times 10^5$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）を含む用量で、遺伝子操作T細胞を投与することを規定する、請求項109～159のいずれか一項記載のキット。

10

## 【請求項162】

説明書が、

両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個～ $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）、例えば、それぞれが両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個～ $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個～ $5.0 \times 10^6$ 個、 $1 \times 10^5$ 個～ $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^5$ 個～ $5.0 \times 10^5$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個～ $1.0 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個～ $5.0 \times 10^6$ 個、 $5 \times 10^5$ 個～ $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個～ $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個～ $5.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個～ $1.0 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^7$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、または $2.5 \times 10^7$ 個～ $5 \times 10^7$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）を含む用量で、遺伝子操作T細胞を投与することを規定する、請求項109～159および161のいずれか一項記載のキット。

20

## 【請求項163】

説明書が、

細胞の用量は、組換え受容体を発現する $CD4^+$ 細胞の、組換え受容体を発現する $CD8^+$ 細胞に対する定義された比率、および/または、 $CD4^+$ 細胞の、 $CD8^+$ 細胞に対する定義された比率を含み、そのような比率は任意でおよそ1:1であるかまたはおよそ1:3～およそ3:1の間であることを規定する、請求項109～162のいずれか一項記載のキット。

30

## 【請求項164】

説明書が、T細胞療法が阻害剤の投与を伴うことなく投与される場合の用量よりも少ない用量の細胞を投与することを規定する、請求項109～163のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項165】

用量が、少なくとも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍または10倍少ない、請求項164記載のキット。

## 【請求項166】

説明書が、任意で細胞を含む単一の薬学的組成物である単一用量でT細胞を投与することを規定する、請求項109～165のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項167】

説明書が、T細胞を分割用量として投与することを規定し、この場合、単一用量の細胞が、最大でも3日の期間にわたって、合計して前記用量の細胞を含む複数の組成物で投与され、かつ/または、

40

説明書が、T細胞の1つまたは複数のさらなる用量を投与することをさらに規定する、請求項109～166のいずれか一項記載のキット。

## 【請求項168】

説明書が、

リンパ球枯渇化学療法をT細胞の投与に先立って投与することをさらに規定し、かつ/または

投与が、リンパ球枯渇化学療法をT細胞の投与に先立って受けたことがある対象への投

50

与であることを規定する、  
請求項109～167のいずれか一項記載のキット。

【請求項169】

リンパ球枯渇化学療法が、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドを対象に投与することを含む、請求項168記載のキット。

【請求項170】

リンパ球枯渇療法が、両端の値を含む約200 mg/m<sup>2</sup>～400 mg/m<sup>2</sup>、任意で300 mg/m<sup>2</sup>もしくは約300 mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを、および/または約20 mg/m<sup>2</sup>～40 mg/m<sup>2</sup>、任意で30 mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを、それぞれが2日間～4日間、任意で3日間にわたって毎日、投与することを含む、請求項168または請求項169記載のキット。

10

【請求項171】

リンパ球枯渇療法が、300 mg/m<sup>2</sup>もしくは約300 mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを、および約30 mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを、それぞれ3日間にわたって毎日、投与することを含む、請求項168～170のいずれか一項記載のキット。

【請求項172】

説明書が、免疫調節剤を対象に投与することをさらに規定し、細胞の投与および免疫調節剤の投与が、同時に、別々に、もしくは単一の組成物において、またはどちらの順序であれ逐次的に行われる、請求項109～171のいずれか一項記載のキット。

【請求項173】

免疫調節剤が、分子の機能または分子を伴うシグナル伝達経路を阻害またはブロックすることができ、該分子が免疫阻害性分子であり、かつ/または該分子が免疫チェックポイント分子である、請求項172記載のキット。

20

【請求項174】

免疫チェックポイント分子または経路が、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIM3、VISTA、アデノシン2A受容体(A2AR)もしくはアデノシン、または前述のいずれかを伴う経路からなる群より選択される、請求項173記載のキット。

【請求項175】

免疫調節剤が、任意で抗体フラグメント、単鎖抗体、多重特異性抗体、もしくは免疫コンジュゲートである抗体であるか、または該抗体を含む、請求項172～174のいずれか一項記載のキット。

30

【請求項176】

前記抗体が、免疫チェックポイント分子またはそのリガンドもしくは受容体に特異的に結合する、ならびに/あるいは

前記抗体が、免疫チェックポイント分子とそのリガンドまたは受容体との間の相互作用をブロックするかまたは損なうことができる、請求項175記載のキット。

【請求項177】

組成物が単回投薬のために製剤化される、請求項176記載のキット。

【請求項178】

組成物が多回投薬のために製剤化される、請求項176記載のキット。

【請求項179】

T細胞を含む細胞の集団をTECファミリーキナーゼの阻害剤と接触させる工程、および組換え受容体をコードする核酸を、組換え受容体が発現されるような条件のもとでT細胞の集団に導入する工程を含む、組換え受容体を発現する免疫細胞を操作する方法。

40

【請求項180】

組換え受容体が、リガンドに、任意で抗原またはユニバーサルタグに結合する、請求項179記載の方法。

【請求項181】

組換え受容体がT細胞受容体(TCR)またはキメラ抗原受容体(CAR)である、請求項179または請求項180記載の方法。

50

## 【請求項182】

細胞の集団が末梢血単核細胞であるかまたは末梢血単核細胞を含む、請求項179～181のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項183】

細胞の集団がT細胞であるかまたはT細胞を含む、請求項179～182のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項184】

T細胞がCD4+および/またはCD8+である、請求項183記載の方法。

## 【請求項185】

細胞の集団が、対象、任意でヒト対象から単離される、請求項179～184のいずれか一項記載の方法。 10

## 【請求項186】

接触させる工程が、導入する工程の前におよび/または導入する工程の間に行われる、請求項179～185のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項187】

組換え受容体をコードする核酸分子を初代T細胞に導入する工程を含み、  
該T細胞が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがある対象に由来する、  
遺伝子操作されたT細胞を作製する方法。

## 【請求項188】

前記対象が、核酸分子を導入する最大でも30日前に、20日前に、10日前に、9日前に、8日前に、7日前に、6日前に、5日前に、4日前に、3日前に、2日前に、または1日前に、前記阻害剤を投与されている、請求項187記載の方法。 20

## 【請求項189】

前記阻害剤が1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ(TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ(BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ(TXK;休止期リンパ球キナーゼ、RLK)からなる群より選択される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ(TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ(BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ(TXK;休止期リンパ球キナーゼ、RLK)からなる群より選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼがBtkであるかまたはBtkを含む、  
請求項187または188記載の方法。 30

## 【請求項190】

TECファミリーキナーゼが癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは

癌が前記阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは

少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいは 40

TECファミリーキナーゼがT細胞において発現される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが通常の場合、T細胞において発現されない、

請求項187～189のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項191】

前記阻害剤が、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である、請求項187～190のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項192】

前記阻害剤が、チロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含むチロシンキナ 50

ーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する、請求項187～191のいずれか一項記載の方法。

【請求項193】

前記阻害剤がイブルチニブである、請求項187～192のいずれか一項記載の方法。

【請求項194】

前記阻害剤が、経口投与、皮下投与、または静脈内投与される、請求項187～193のいずれか一項記載の方法。

【請求項195】

前記阻害剤が経口投与される、請求項194記載の方法。

10

【請求項196】

前記阻害剤が1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、週に3回、または少なくとも週に1回、投与される、請求項187～195のいずれか一項記載の方法。

【請求項197】

前記阻害剤が、1日に1回または1日に2回、投与される、請求項196記載の方法。

【請求項198】

前記阻害剤が、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少なくとも約400 mg/日、少なくとも450 mg/日もしくは少なくとも約450 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日、少なくとも700 mg/日もしくは少なくとも約700 mg/日、少なくとも800 mg/日もしくは少なくとも約800 mg/日、またはそれ以上の一日総投薬量で投与される、請求項187～197のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項199】

前記阻害剤が1日あたり420 mg未満または約420 mg未満または約420 mgまたは420 mgの量で投与される、請求項187～198のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項200】

T細胞がCD4+またはCD8+細胞を含む、請求項187～199のいずれか一項記載の方法。

【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、米国仮特許出願第62/417,312号（2016年11月3日出願、発明の名称「T細胞療法とBTK阻害剤との併用療法」）、米国仮特許出願第62/429,735号（2016年12月3日出願、発明の名称「T細胞療法とBTK阻害剤との併用療法」）、および米国仮特許出願第62/574,706号（2017年10月19日出願、発明の名称「T細胞療法とBTK阻害剤との併用療法」）の優先権を主張する（これらのそれぞれの内容がその全体における参照により組み入れられる）。

40

【0002】

配列表の参照による組み込み

本出願は電子的フォーマットでの配列表と一緒に提出されている。配列表は、735042005240SeqList.TXT（2017年10月24日作成、サイズ:25,608バイト）と題されるファイルとして提供される。配列表の電子的フォーマットでの情報はその全体が参照により組み入れられる。

【0003】

分野

50

本開示は、いくつかの局面において、免疫療法、例えば養子細胞療法（例えばT細胞療法）などと、BTKまたはITKなどのTECファミリーキナーゼの阻害剤とを伴う方法、組成物および使用に関する。提供された方法、組成物、および使用には、1つまたは複数のそのような阻害剤を、別の作用物質との併用で、例えばT細胞を標的とする免疫療法剤など、例えば治療用抗体、例えば多重特異性の（例えば、T細胞結合）抗体などおよび/または遺伝子操作されたT細胞（例えば、キメラ抗原受容体（CAR）発現T細胞など）などとの併用で、投与または使用することを伴う併用療法のためのものが含まれる。操作された細胞を製造する方法、細胞、組成物、対象への投与の方法、これらの方法において使用するための核酸、製造品、およびキットもまた提供される。いくつかの局面において、これらの方法および細胞の特徴により、養子細胞療法のためのT細胞、または免疫療法剤によって動員される内因性T細胞の増大したまたは改善された活性、効力、持続性、拡大、および/または増殖がもたらされる。

10

#### 【背景技術】

#### 【0004】

#### 背景

様々な戦略が免疫療法のために利用可能であり、例えば、操作されたT細胞を養子療法のために投与するために利用可能である。例えば、様々な戦略が、CARなどの遺伝子操作された抗原受容体を発現するT細胞を操作し、そのような細胞を含む組成物を対象に投与するために利用可能である。そのような必要性を満たす方法、細胞、組成物、キットおよびシステムが提供される。

20

#### 【発明の概要】

#### 【0005】

#### 概要

1つまたは複数のT細胞または他の免疫細胞を動員することができる免疫療法または免疫療法剤（例えば、養子細胞療法（例えば、T細胞療法など）のための細胞（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法剤（例えば、二重特異性または多重特異性の作用物質または抗体など）を含む組成物など）を投与することに伴うT細胞活性の増殖および/または活性を強化するまたは調節する様々な方法が本明細書において提供される。いくつかの態様において、これらの方法は一般に、免疫療法または免疫療法剤（例えば、養子細胞療法（例えば、T細胞療法など）のための細胞（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法剤を含む組成物など）と、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）など）との併用療法を投与することを伴う。

30

#### 【0006】

本明細書において、（1）癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグに特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程と、（2）対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程とを伴う処置方法であって、癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるかまたは固形腫瘍であり、かつ/あるいは、抗原がB細胞抗原でなく、かつ/あるいは、抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でない、処置方法が提供される。

40

#### 【0007】

いくつかの局面において、癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグに特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程を伴う、処置方法であって、前記対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがあり、癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるかまたは固形腫瘍であり、かつ/あるいは、抗原がB細胞抗原でなく、かつ

50

/あるいは、抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でない、処置方法が提供される。

【0008】

いくつかの局面において、癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を伴う処置方法であって、前記対象が、疾患もしくは状態に関連する抗原、または疾患もしくは状態の細胞上に発現される抗原、または疾患もしくは状態の細胞上に存在する抗原、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグに特異的に結合するT細胞を投与されたことがあり、癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるかまたは固形腫瘍であり、かつ/あるいは、抗原がB細胞抗原でなく、かつ/あるいは、抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でない、処置方法が提供される。

10

【0009】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、抗原は、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でなく、かつ/または、癌は、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原ならびに/あるいはカッパ軽鎖を発現しない。

【0010】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、癌はCD19を発現せず、細胞によって特異的に認識されるかまたは標的とされる抗原はCD19でなく、かつ/あるいは、T細胞は、CD19に特異的に結合する組換え受容体を含まず、かつ/または、T細胞は、抗CD19抗原結合ドメインを含まないキメラ抗原受容体(CAR)を含む。

20

【0011】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、細胞によって特異的に認識されるまたは標的とされる抗原は、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、V EGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D(GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、V EGF-R2、癌胎児性抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される。

30

【0012】

いくつかの局面において、(1)癌に関連する抗原を特異的に認識するかまたは該抗原と特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程であって、該抗原が、B細胞成熟抗原(BCMA)、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カッパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容

40

50

体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される、工程と、(2)対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程とを伴う、処置方法が提供される。

【0013】

いくつかの局面において、癌に関連する抗原を特異的に認識するかまたは該抗原と特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程を伴い、抗原が、B細胞成熟抗原 (BCMA)、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子 (L1-CAM)、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2 (IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択され、対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがある、処置方法が提供される。

【0014】

いくつかの局面において、癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を伴う処置方法であって、前記対象が、癌に関連する抗原を特異的に認識するかまたは該抗原と特異的に結合するT細胞を投与されたことがあり、抗原が、B細胞成熟抗原 (BCMA)、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子 (L1-CAM)、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2 (IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される、処置方法が提供される。

【0015】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、抗原は、ウイルス抗原、細菌抗原、または寄生虫抗原である病原体特異的抗原である。

【0016】

10

20

30

40

50

いくつかの局面において、(1) 癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合するT細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程と、(2) 対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程とを伴う処置方法が提供される。いくつかの態様において、(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 前記阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、前記阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、(iv) (1) における投与開始時および(2) における投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による処置の後での寛解の後で再発しており、または、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、(v) (1) における投与開始時および(2) における投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは(vi) (1) における投与開始時および(2) における投与開始時において、対象は、完全奏効 (CR) に達しない応答を、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した。

10

20

30

40

50

【0017】

いくつかの局面において、癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合するT細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程を伴う、処置方法であって、前記対象が、T細胞を含む組成物の投与との併用療法における使用のために、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがあり、(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 前記阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異で、前記阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させることができる、または防止することができる変異を含み、任意で変異はC481Sである、(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、(iv) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、(v) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏効 (CR) に達しない応答を、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、処置方法が提供される。

【0018】

いくつかの局面において、癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与す

る工程を伴う処置方法であって、前記対象が、癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合するT細胞を含む組成物を投与されたことがあり、(i)対象および/または癌は、(a)ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b)前記阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、(ii)対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、前記阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、(iii)対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2(PLCガンマ2)をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、(iv)T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、(v)T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは(vi)T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、完全奏効(CR)に達しない応答を、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、処置方法が提供される。

10

20

30

40

50

**【0019】**

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、細胞の集団はB細胞の集団であるかもしくはB細胞の集団を含み、かつ/またはT細胞を含まない。

**【0020】**

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞は腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を含むか、または抗原に特異的に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞を含む。いくつかの態様において、T細胞は、抗原に特異的に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞を含み、そのような受容体は任意でキメラ抗原受容体である。

**【0021】**

いくつかの局面において、(1)対象に対して自家であり、かつ、癌に関連する抗原に、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合する組換え受容体を発現するT細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程と、(2)対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程とを伴う処置方法であって、複数回の抗原特異的刺激の後でのインビトロアッセイにおいて、組換え受容体を発現するように操作されていない対象由来のT細胞および/または自家T細胞が、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベルと比較して、T細胞の機能、健康状態もしくは活性を示す因子の低下したレベルを示すかまたは示すことが認められている、処置方法が提供される。

**【0022】**

いくつかの局面において、対象に対して自家であり、かつ、癌に関連する抗原に、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合する組換え受容体を発現するT細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程を伴う、処置方法であって、前記対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがあり、複数回の抗原特異的刺激の後でのインビトロアッセイにおいて、組換え受容体を発現するように操作されていない対象由来のT細胞および/または自家T細胞が、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベ

ルと比較して、T細胞の機能、健康状態もしくは活性を示す因子の低下したレベルを示すかまたは示すことが認められている、処置方法が提供される。

【0023】

いくつかの局面において、癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を伴う、処置方法であって、前記対象が、対象に対して自家であり、かつ、癌に関連する抗原に、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合する組換え受容体を発現するT細胞を投与されたことがあり、複数回の抗原特異的刺激の後でのインビトロアッセイにおいて、組換え受容体を発現するように操作されていない対象由来のT細胞および/または自家T細胞が、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベルと比較して、T細胞の機能、健康状態もしくは活性を示す因子の低下したレベルを示すかまたは示すことが認められている、処置方法が提供される。

10

【0024】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞の参照集団は、癌を有しないまたは癌を有することが疑われない対象の血液由来のT細胞の集団であり、参照値または閾値は、同じインビトロアッセイで測定されるような、癌を有しないまたは癌を有することが疑われない対象の血液由来のT細胞の集団について認められる平均値であり、あるいは、参照値または閾値は、同じインビトロアッセイで測定されるような、癌を有する他の対象の血液由来のT細胞の集団について認められる平均値である。

20

【0025】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、因子は、細胞拡大、細胞生存、抗原特異的細胞傷害性および/もしくはサイトカイン分泌の程度であるか、またはそれらを含む。

【0026】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、因子のレベルが、ただ1回の刺激および/または前記複数よりも少ない回数刺激の後で評価されたとき、同じアッセイにおいて、参照集団または参照レベルと比較して低下していない。

【0027】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、複数回の刺激は、少なくとも3回、4回、もしくは5回を含み、かつ/または、少なくとも10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、もしくは25日の期間にわたって行われる。

30

【0028】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、組換え受容体はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)または機能的な非T細胞受容体である。

【0029】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、組換え受容体は、任意でキメラ抗原受容体(CAR)であるキメラ受容体である。

【0030】

いくつかの局面において、(1)癌を有する対象に、任意でキメラ抗原受容体(CAR)であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与する工程であって、受容体が、CD19、CD20、CD22もしくはROR1でない癌に関連する抗原に特異的に結合し、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合する、工程と、(2)対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程とを伴う処置方法が提供される。

40

【0031】

いくつかの局面において、癌を有する対象に、任意でキメラ抗原受容体(CAR)であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与する工程を伴う、処置方法であって、受容体が、CD19、CD20、CD22もしくはROR1でない癌に関連する抗原に特異的に結合し、およ

50

び/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合し、前記対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがある、処置方法が提供される。

【0032】

いくつかの局面において、癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を伴う処置方法であって、前記対象が、任意でキメラ抗原受容体（CAR）であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与されたことがあり、受容体が、CD19、CD20、CD22もしくはROR1でない癌に関連する抗原に特異的に結合し、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合する、処置方法が提供される。

10

【0033】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、キメラ抗原受容体（CAR）は、抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内のシグナル伝達ドメインとを含む。

【0034】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、細胞内の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。

【0035】

いくつかの態様において、キメラ抗原受容体（CAR）は共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む。

20

【0036】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、共刺激性のシグナル伝達領域はCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む。

【0037】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、共刺激性ドメインはCD28のドメインである。

【0038】

いくつかの局面において、（1）癌を有する対象に、任意でキメラ抗原受容体であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与する工程であって、キメラ受容体が、抗体またはその抗原結合フラグメントを含む細胞外ドメイン、ヒトCD28の膜貫通部分であるかまたはそれを含有する膜貫通ドメイン、および、ヒト4-1BBまたはヒトCD28のシグナル伝達ドメインと、ヒトCD3ゼータのシグナル伝達ドメインとを含む細胞内のシグナル伝達ドメインを含む、工程と、（2）対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程とを伴う、処置方法が提供される。

30

【0039】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、癌はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍は、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病（CLL）、小リンパ球性白血病（SLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、または急性骨髄性白血病（AML）である。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍はCLLまたはSLLである。

40

【0040】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞を含む組成物の投与の開始時または開始前、およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の開始時または開始前において、対象が、（i）任意で少なくとも1つの細胞遺伝学的異常が17p欠失である、1つまたは複数の細胞遺伝学的異常、任意で少なくとも2つまたは3つの細胞遺伝学的異常、（ii）TP53変異、および/または（iii）変異していない免疫グロブリン重鎖可変領域（IGHV）を有するB細胞悪性腫瘍を有するかあるいは有するとして特定される。いくつかの態様において、T細胞を含む組成物の投与の開始時または開始前、およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の開始時または開始前において、対象が、B細胞

50

悪性腫瘍を処置するための1つまたは複数の先行療法、任意で組換え受容体を発現する細胞の別の用量とは異なる1つ、2つまたは3つの先行療法による処置に失敗しているか、あるいはそのような先行療法による処置の後での寛解の後で再発しているか、あるいはそのような先行療法に対して難治性になっており、任意で少なくとも1つの先行療法が前記阻害剤またはBTK阻害剤療法による以前の処置であった。いくつかの態様において、以前の処置は、イブルチニブによる以前の処置であった。

【0041】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様においては、癌は、B細胞抗原を発現する癌でなく、非血液癌であり、B細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病でなく、または固形腫瘍である。

10

【0042】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、癌は、肉腫、癌腫、リンパ腫、白血病または骨髄腫であり、任意で癌は、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、CLL、SLL、ALLまたはAMLである。

【0043】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、癌は、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である。

20

【0044】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 前記阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、前記阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、(iv) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、(v) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは (vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏効 (CR) に達しない応答を、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した。

30

【0045】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、細胞の集団はB細胞の集団であるかもしくはB細胞の集団を含み、かつ/またはT細胞を含まない。

40

【0046】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、BTKをコードする核酸における変異は、位置C481における置換、任意でC481SもしくはC481R、および/または位置T474における置換、任意でT474IもしくはT474Mを含む。

【0047】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞は、ROR1、B細胞成熟抗原 (BCMA)、tEGFR、Her2、L1-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、

50

EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巣抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D(GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原(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、O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される抗原を認識するかまたは標的とする。

10

## 【0048】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ(TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ(BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ(TXK;休止期リンパ球キナーゼ、RLK)からなる群より選択される、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼは、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ(TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ(BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ(TXK;休止期リンパ球キナーゼ、RLK)からなる群より選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼはBtkであるかまたはBtkを含む。

20

## 【0049】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はITKを阻害するか、あるいは1000 nM未満もしくは約1000 nM未満、900 nM未満もしくは約900 nM未満、800 nM未満もしくは約800 nM未満、600 nM未満もしくは約600 nM未満、500 nM未満もしくは約500 nM未満、400 nM未満もしくは約400 nM未満、300 nM未満もしくは約300 nM未満、200 nM未満もしくは約200 nM未満、100 nM未満もしくは約100 nM未満、またはそれ以下の半数阻害濃度(IC<sub>50</sub>)でITKを阻害する。

30

## 【0050】

提供された方法、組成物および製造品のうちのいずれかのいくつかの態様において、TECファミリーキナーゼは癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは癌は阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは、少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼはT細胞において発現される、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼは通常の場合、T細胞において発現されない。

40

## 【0051】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である。

## 【0052】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はチロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含有するチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化

50

活性を低減させるかまたは排除する。

【0053】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はイブルチニブである。

【0054】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、T細胞を含有する組成物の投与開始と同時にまたは投与開始に続いて投与される。提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はT細胞の投与開始に続いて投与される。

【0055】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、T細胞の投与開始の1時間以内もしくは約1時間以内に、2時間以内もしくは約2時間以内に、6時間以内もしくは約6時間以内に、12時間以内もしくは約12時間以内に、24時間以内もしくは約24時間以内に、48時間以内もしくは約48時間以内に、72時間以内もしくは約72時間以内に、96時間以内もしくは約96時間以内に、または1週間以内もしくは約1週間以内に投与される。

【0056】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は下記の時点で投与される：対象由来の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与を開始した後の先行する時点での対象における場合と比較して低下している時点、血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与の投与開始の後で対象の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞のピーク数または最大数の1.5倍未満もしくは約1.5倍未満、2倍未満もしくは約2倍未満、3倍未満もしくは約3倍未満、4倍未満もしくは約4倍未満、5倍未満もしくは約5倍未満、10倍未満もしくは約10倍未満、50倍未満もしくは約50倍未満、100倍未満もしくは約100倍未満、またはそれ以下である時点、ならびに/あるいはT細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液で検出可能となった後の時点で、対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞の数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞（PBMC）の10%未満、5%未満、1%未満または0.1%未満よりも少ない時点。いくつかの態様において、増大または低下は、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である。

【0057】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、T細胞の投与の投与開始の2日後までに、7日後までに、14日後までに、21日後までに、30日後もしくは1ヶ月後までに、60日後もしくは2ヶ月後までに、90日後もしくは3ヶ月後までに、6ヶ月後までに、または1年後までに、ある期間にわたって投与される（例えば、毎日投与されるなどする）。提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、T細胞の投与開始の3ヶ月後までに投与される。

【0058】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤の投与は、少なくともT細胞の投与の開始後から、対象由来の血液中の検出可能な投与されたT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞の数が、阻害剤の投与直前の先行する時点での対象における場合と比較して、またはT細胞療法を投与した後での先行する時点と比較して増大するまで、血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞の数が、T細胞の投与の開始後に対象の血液において認められるピーク数もしくは最大数の2.0倍以内もしくは1/2倍以内であるまで、対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数が、対象の血液における総末梢血単核細胞（PBMC）の10%超もしくは約10%超、15%超もしくは約15%超、20%超もしくは約20%超、30%超もしくは約30%超、40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または60%超もしくは約60%超となるまで、なら

10

20

30

40

50

びに/あるいは、T細胞を投与する直前の時点または阻害剤を投与する直前の時点での腫瘍負荷量と比較して、対象が腫瘍負荷量における低下を示すまで、ならびに/あるいは、対象が完全寛解または臨床的寛解を示すまで継続される。

【0059】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は経口投与、皮下投与、または静脈内投与される。いくつかの態様において、阻害剤は経口投与される。提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、週に3回または少なくとも週に1回、投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、1日に1回または1日に2回、投与される。

10

【0060】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも280 mg/日もしくは少なくとも約280 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少なくとも約400 mg/日、少なくとも420 mg/日もしくは少なくとも約420 mg/日、少なくとも450 mg/日もしくは少なくとも約450 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日、少なくとも700 mg/日もしくは少なくとも約700 mg/日、少なくとも800 mg/日もしくは少なくとも約800 mg/日、またはそれ以上の一日総投薬量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、少なくとも420 mg/日または少なくとも約420 mg/日または約420 mg/日または420 mg/日の一日総投薬量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、1日あたり420 mg未満または約420 mg未満または約420 mgまたは420 mgの量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、1日あたり280 mgまたは約280 mgまたは少なくとも280 mgまたは少なくとも約280 mgの量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、最大でも1日あたり280 mgの量で投与される。

20

【0061】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞療法は、CD4+またはCD8+であるT細胞を含む。提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞療法は、対象に対して自家である細胞を含有する。提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞療法は、対象に対して同種であるT細胞を含有する。

30

【0062】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞療法は、それぞれが両端の値を含む $5 \times 10^5$ 細胞/kg(対象体重)~ $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $5 \times 10^5$ 細胞/kg(対象体重)~ $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg~ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg~ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg~ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg~ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg~ $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg~ $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg~ $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg~ $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg(対象体重)~ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg(対象体重)~ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg~ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg~ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg~ $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg~ $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg(対象体重)~ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg(対象体重)~ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg~ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg~ $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、または $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg(対象体重)~ $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もし

40

50

くはおよそ $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間での細胞数を含有する用量の投与を含む。

【0063】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞療法は、 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個もしくは $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例えば、 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個もしくは $5 \times 10^7$ 個、 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは $2.5 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個もしくは $1.0 \times 10^7$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個もしくは $5.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個もしくは $1.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個もしくは $5.0 \times 10^5$ 個、または $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個もしくは $1 \times 10^5$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC) を含む細胞の用量の投与を含む。いくつかの態様において、T細胞療法は、両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個 ~  $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例えば、それぞれが両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^5$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^7$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、または $2.5 \times 10^7$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC) を含む細胞の用量の投与を含む。

【0064】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、細胞の用量は、組換え受容体を発現する $CD4^+$ 細胞の、組換え受容体を発現する $CD8^+$ 細胞に対する定義された比率、および/または $CD4^+$ 細胞の、 $CD8^+$ 細胞に対する定義された比率を含み、そのような比率は任意でおよそ1:1であるかまたはおよそ1:3 ~ およそ3:1の間である。

【0065】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、投与される細胞の用量は、T細胞療法が阻害剤の投与を伴うことなく投与される方法における用量よりも少ない。いくつかの態様において、用量は、少なくとも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、または10倍少ない。

【0066】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞は、任意で細胞を含有する単一の薬学的組成物である単一用量で投与される。他の態様において、T細胞は分割用量として投与され、単一用量の細胞が、最大でも3日の期間にわたって、合計して前記用量の細胞を含有する複数の組成物で投与され、かつ/または、方法は、T細胞の1つまたは複数のさらなる用量を投与する工程をさらに含む。

【0067】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、方法は、T細胞の投与に先立ってリンパ球枯渇化学療法を投与することをさらに含み、かつ/または、該態様において、T細胞の投与に先立って対象がリンパ球枯渇化学療法を受けたことがある。いくつかの態様において、リンパ球枯渇化学療法は、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドを対象に投与することを含む。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、両端の値を含む約 $200 \text{ mg/m}^2$  ~  $400 \text{ mg/m}^2$ 、任意で $300 \text{ mg/m}^2$ もしくは約 $300 \text{ mg/m}^2$ でシクロホスファミドを、および/または約 $20 \text{ mg/m}^2$  ~  $40 \text{ mg/m}^2$ 、任意で $30 \text{ mg/m}^2$ でフルダラビンを、それぞれが2日間 ~ 4日間 (任意で3日間) にわたって毎日、投与すること

を含む。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、300 mg/m<sup>2</sup>もしくは約300 mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを、約30 mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを、3日間にわたってそれぞれ毎日、投与することを含む。

【0068】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、方法は、免疫調節剤を対象に投与することをさらに含み、細胞の投与および免疫調節剤の投与が、同時に、別々に、もしくは単一の組成物において、またはどちらの順序であれ逐次的に行われる。

【0069】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、免疫調節剤は、分子の機能または前記分子を伴うシグナル伝達経路を阻害またはブロックすることができ、前記分子は免疫阻害性分子であり、かつ/または前記分子は免疫チェックポイント分子である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント分子または経路が、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIM3、VISTA、アデノシン2A受容体 (A2AR) もしくはアデノシン、または前述のいずれかを伴う経路から選択される。いくつかの態様において、免疫調節剤は、任意で抗体フラグメント、単鎖抗体、多重特異性抗体もしくは免疫コンジュゲートである抗体であるか、または該抗体を含む。いくつかの態様において、抗体は免疫チェックポイント分子またはそのリガンドもしくは受容体に特異的に結合する、ならびに/あるいは、抗体は免疫チェックポイント分子とそのリガンドまたは受容体との間の相互作用をブロックするかまたは損なうことができる。

10

20

【0070】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、T細胞療法は、阻害剤の非存在下でT細胞療法が対象に投与される方法と比較して、対象における増大したまたは長期にわたる拡大および/または持続性を示す。

【0071】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、方法または組成物または製造品は、T細胞療法が阻害剤の非存在下で対象に投与される同等の方法により認められるであろう低下と比較して、腫瘍負荷量をより大きい程度におよび/またはより長期間にわたって低下させるかまたは低下させることができる。

30

【0072】

本明細書において、B細胞抗原以外の抗原、またはCD19、CD20、CD22およびROR1から選択されるB細胞抗原以外の抗原に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞と、TECファミリーキナーゼの阻害剤とを含む組み合わせが提供される。

【0073】

提供された組み合わせのいずれかのいくつかの態様において、抗原は、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子 (L1-CAM)、メラノーマ関連抗原 (MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2 (IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI、MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される。いくつかの態様において、抗原は、ウイルス抗原、細菌抗原または寄生虫抗原である病原体特異的抗原である。

40

50

## 【0074】

提供された組み合わせのいずれかのいくつかの態様において、組換え受容体はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)または機能的な非T細胞受容体である。いくつかの態様において、組換え受容体は、任意でキメラ抗原受容体(CAR)であるキメラ受容体である。いくつかの態様において、組換え受容体は、抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含有する細胞内のシグナル伝達ドメインとを含有する。いくつかの態様において、細胞内の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有する。提供される組み合わせのいずれかのいくつかの態様において、組換え受容体は共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含有する。いくつかの態様において、共刺激性のシグナル伝達領域はCD28または4-1BBの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、共刺激性ドメインはCD28のドメインである。

10

## 【0075】

提供される組み合わせのいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ(TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ(BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ(TXK;休止期リンパ球キナーゼ、RLK)から選択される、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼは、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ(TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ(BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ(TXK;休止期リンパ球キナーゼ、RLK)から選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含有する、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼはBtkであるかまたはBtkを含む。

20

## 【0076】

提供される組み合わせのいずれかのいくつかの態様において、TECファミリーキナーゼは癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われず、ならびに/あるいは癌は阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは、少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼはT細胞において発現される、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼは通常の場合、T細胞において発現されない。

30

## 【0077】

本明細書において提供される組み合わせのいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アダプター、または核酸分子である。

## 【0078】

本明細書において提供される組み合わせのいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はチロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含有するチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する。本明細書において提供される組み合わせのいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はイブルチニブである。

40

## 【0079】

本明細書において提供される組み合わせのいずれかのいくつかの態様において、組み合わせは、同じ組成物において製剤化される。他の態様において、組み合わせは、別個の組成物において製剤化される。

## 【0080】

本明細書において、キットおよび製造品、例えば、上記態様のいずれかを実施する際に有用であるキットおよび製造品など、例えば、本明細書において提供される組み合わせのいずれかと、遺伝子操作細胞、および阻害剤またはTECファミリーキナーゼを、癌を処置するための対象に投与するための説明書とを含有するキットおよび製造品などが提供される。

50

## 【 0 0 8 1 】

本明細書において、B細胞抗原以外の抗原、またはCD19、CD20、CD22およびROR1から選択されるB細胞抗原以外の抗原に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作T細胞の治療有効量を含む組成物と、TECファミリーキナーゼの阻害剤を用いた併用治療において、遺伝子操作細胞を、癌を処置するための対象に投与するための説明書とを含むキットが提供される。

## 【 0 0 8 2 】

本明細書において、キットおよび製造品、例えば、上記態様のいずれかを実施する際に有用であるキットおよび製造品など、例えば、TECファミリーキナーゼの阻害剤の治療有効量を含む組成物と、癌を処置するための対象に、遺伝子操作T細胞を用いた併用治療において、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与するための説明書とを含むし、前記T細胞が、B細胞抗原以外の抗原、またはCD19、CD20、CD22およびROR1から選択されるB細胞抗原以外の抗原に結合する組換え受容体を発現する、キットおよび製造品などが提供される。いくつかの態様において、癌は、B細胞抗原を発現する癌でなく、非血液癌であり、B細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病でなく、または固形腫瘍である。いくつかの態様において、癌は、肉腫、癌腫、リンパ腫、白血病または骨髄腫であり、任意で癌は、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、CLL、SLL、ALLまたはAMLである。いくつかの態様において、癌は、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である。

10

20

## 【 0 0 8 3 】

いくつかの態様において、説明書は、投与することが対象に対してであることを規定し、この場合、(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 前記阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、前記阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2（PLCガンマ2）をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、(iv) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、(v) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは (vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏効（CR）に達しない応答を、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した。

30

40

## 【 0 0 8 4 】

TECファミリーキナーゼの阻害剤の治療有効量を含む組成物と、癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合する遺伝子操作T細胞を用いた併用治療において、TECファミリーキナーゼの阻害剤を、癌を処置するための対象に投与するための説明書とを含むキットであって、説明書が、(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 前記阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団

50

を含むこと、(ii)対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、前記阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sであること、(iii)対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2(PLCガンマ2)をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fであること、(iv)T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされていること、(v)T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示したこと、ならびに/あるいは(vi)TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏効(CR)に達しない応答を、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示したことを規定する、キットもまた提供される。

10

20

30

40

50

#### 【0085】

癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合する遺伝子操作T細胞の治療有効量を含む組成物と、TECファミリーキナーゼの阻害剤を用いた併用治療において、癌を処置するための対象に遺伝子操作細胞を投与するための説明書とを含有するキットであって、説明書が、(i)対象および/または癌は、(a)ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b)前記阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含むこと、(ii)対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、前記阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sであること、(iii)対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2(PLCガンマ2)をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fであること、(iv)T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされていること、(v)T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示したこと、ならびに/あるいは(vi)TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏効(CR)に達しない応答を、前記阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示したことを規定する、キットもまた提供される。

#### 【0086】

いくつかの態様において、細胞の集団はB細胞の集団であるかもしくはB細胞の集団を含み、かつ/またはT細胞を含まない。

#### 【0087】

いくつかの態様において、癌はB細胞悪性腫瘍であるかまたはB細胞起源の癌である。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍は、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、成人ALL、慢

性リンパ芽球性白血病（CLL）、小リンパ球性白血病（SLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、または急性骨髄性白血病（AML）である。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍はCLLまたはSLLである。

【0088】

いくつかの態様において、T細胞は、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22およびROR1から選択される抗原を認識するかまたは標的とする。

【0089】

いくつかの態様において、説明書は、投与することが、(i)任意で少なくとも1つの細胞遺伝学的異常が1p欠失である、1つまたは複数の細胞遺伝学的異常、任意で少なくとも2つまたは3つの細胞遺伝学的異常、(ii)TP53変異、および/または(iii)変異していない免疫グロブリン重鎖可変領域（IGHV）を有している、あるいはこれらを有するとして特定されるB細胞悪性腫瘍を有する対象のためのものであることを規定する。いくつかの態様において、説明書は、投与することが、B細胞悪性腫瘍を処置するための1つまたは複数の先行療法による処置、任意で組換え受容体を発現する細胞の別の用量とは異なる1つ、2つまたは3つの先行療法による処置に失敗しているか、あるいはそのような先行療法による処置の後での寛解の後で再発しているか、あるいはそのような先行療法に対して難治性になっている対象のためのものであることを規定し、任意で少なくとも1つの先行療法が前記阻害剤またはBTK阻害剤療法による以前の処置であった。いくつかの態様において、以前の処置は、イブルチニブによる以前の処置であった。

【0090】

いくつかの態様において、BTKをコードする核酸における変異は、位置C481における置換、任意でC481SもしくはC481R、および/または位置T474における置換、任意でT474IもしくはT474Mを含む。

【0091】

提供された態様のいずれかのいくつかの態様において、抗原は、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D（GPCR5D）、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される。いくつかの態様において、抗原は、ウイルス抗原、細菌抗原または寄生虫抗原である病原体特異的抗原である。

【0092】

提供された態様のいずれかのいくつかの態様において、組換え受容体はトランスジェニックT細胞受容体（TCR）または機能的な非T細胞受容体である。いくつかの態様において、組換え受容体は、任意でキメラ抗原受容体（CAR）であるキメラ受容体である。本明細書における態様のいずれかのいくつかの態様において、組換え受容体は、抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含有する細胞内のシグナル伝達ドメインとを含有する。いくつかの態様において、細胞内の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有する。本明細書における態様のいずれかのいくつかの態様において、組換え受容体は共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含有する。本明細書における態様のいずれかのいくつかの態様において、共刺激性のシグナル伝達領域はCD28また

10

20

30

40

50

は4-1BB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、共刺激性ドメインはCD28のドメインである。

【0093】

提供された態様のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) から選択される、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼは、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) から選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼはBtkであるかまたはBtkを含む。

10

【0094】

提供された態様のいずれかのいくつかの態様において、TECファミリーキナーゼは癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは癌は阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは、少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼはT細胞において発現される、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼは通常の場合、T細胞において発現されない。

20

【0095】

提供された態様のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である。本明細書における態様のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はチロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含有するチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する。本明細書における態様のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はイブルチニブである。

【0096】

提供されたキットまたは製造品のいずれかのいくつかの態様において、説明書は、T細胞を含有する組成物の投与開始と同時に、または投与開始に続いて、阻害剤を投与することを規定する。いくつかの態様において、説明書は、阻害剤をT細胞の投与開始に続いて投与することを規定する。いくつかの態様において、説明書は、阻害剤をT細胞の投与開始の1時間以内もしくは約1時間以内に、2時間以内もしくは約2時間以内に、6時間以内もしくは約6時間以内に、12時間以内もしくは約12時間以内に、24時間以内もしくは約24時間以内に、48時間以内もしくは約48時間以内に、72時間以内もしくは約72時間以内に、96時間以内もしくは約96時間以内に、または1週間以内もしくは約1週間以内に投与することを規定する。

30

【0097】

本明細書において提供されるキットまたは製造品のいずれかのいくつかの態様において、説明書は、阻害剤を下記の時点で投与することを規定する: 対象由来の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与を開始した後の先行する時点での対象における場合と比較して低下している時点、血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与の投与開始の後で対象の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞のピーク数または最大数の1.5倍未満もしくは約1.5倍未満、2倍未満もしくは約2倍未満、3倍未満もしくは約3倍未満、4倍未満もしくは約4倍未満、5倍未満もしくは約5倍未満、10倍未満もしくは約10倍未満、50倍未満もしくは約50倍未満、100倍未満もしくは約100倍未満、またはそれ以下である時点、ならびに/あるいはT細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となった後の時点で、対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは

40

50

は該T細胞に由来する細胞の数が、対象の血液における総末梢血単核細胞（PBMC）の10%未満、5%未満、1%未満または0.1%未満よりも少ない時点。

【0098】

提供された態様のいずれかのいくつかの態様において、増大または低下は、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である。

【0099】

提供されたキットまたは製造品のいずれかのいくつかの態様において、説明書は、阻害剤を、T細胞の投与の投与開始の2日後までに、7日後までに、14日後までに、21日後までに、1ヶ月後もしくは30日後までに、2ヶ月後もしくは60日後までに、3ヶ月後もしくは90日後までに、6ヶ月後までに、または1年後までに、ある期間にわたって投与するためのものである。本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、説明書は、T細胞の投与開始の少なくとも3ヶ月もしくは90日後までに、または少なくとも3ヶ月間もしくは90日間にわたって、阻害剤を投与することを規定する。

10

【0100】

提供されたキットのいずれかのいくつかの態様において、説明書は、少なくともT細胞の投与の開始後から、対象由来の血液中の検出可能な投与されたT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞の数が、阻害剤の投与直前の先行する時点での対象における場合と比較して、またはT細胞療法を投与した後での先行する時点と比較して増大するまで、血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞の数が、T細胞の投与の開始後に対象の血液において認められるピーク数もしくは最大数の2.0倍以内もしくは1/2倍以内であるまで、対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数が、対象の血液における総末梢血単核細胞（PBMC）の10%超もしくは約10%超、15%超もしくは約15%超、20%超もしくは約20%超、30%超もしくは約30%超、40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または60%超もしくは約60%超となるまで、ならびに/あるいは、T細胞を投与する直前の時点または阻害剤を投与する直前の時点での腫瘍負荷量と比較して、対象が腫瘍負荷量における低下を示すまで、ならびに/あるいは、対象が完全寛解または臨床的寛解を示すまで阻害剤を投与することを規定する。

20

【0101】

提供されたキットまたは製造品のいずれかのいくつかの態様において、説明書は、阻害剤を経口投与する、皮下投与する、または静脈内投与することを規定する。いくつかの態様において、説明書は、阻害剤を経口投与することを規定する。

30

【0102】

本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、説明書は、1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、週に3回または少なくとも週に1回、阻害剤を投与することを規定する。いくつかの態様において、説明書は、1日に1回または1日に2回、阻害剤を投与することを規定する。

【0103】

キットまたは製造品のいずれかのいくつかの態様において、説明書は、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも280 mg/日もしくは少なくとも約280 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少なくとも約400 mg/日、少なくとも420 mg/日もしくは少なくとも約420 mg/日、少なくとも450 mg/日もしくは少なくとも約450 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日、少なくとも700 mg/日もしくは少なくとも約700 mg/日、少なくとも800 mg/日もしくは少なくとも約800 mg/日、またはそれ

40

50

以上の一日総投薬量で阻害剤を投与することを規定する。いくつかの態様において、説明書は、少なくとも420 mg/日または約少なくとも420 mg/日または約420 mg/日または420 mg/日の一日投薬量で阻害剤を投与することを規定する。いくつかの態様において、説明書は、1日あたり420 mg未満または約420 mg未満または約420 mgまたは420 mgの量で、任意で1日あたり少なくとも280 mgまたは少なくとも約280 mgまたは約280 mgまたは280 mgである量で阻害剤を投与することを規定する。いくつかの態様において、阻害剤は、最大でも1日あたり280 mgの量で投与される。いくつかの態様において、説明書は、阻害剤を1日あたり約280 mgまたは少なくとも280 mgの量で投与することを規定する。

【0104】

本明細書における態様のいずれかのいくつかの態様において、遺伝子操作T細胞は、CD4 + またはCD8 + であるT細胞を含む。いくつかの態様において、遺伝子操作T細胞は、対象に対して自家である細胞を含む。いくつかの態様において、遺伝子操作T細胞は、対象に対して同種であるT細胞を含む。

10

【0105】

本明細書におけるキットまたは製造品のいずれかのいくつかの態様において、説明書は、それぞれが両端の値を含む $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ~  $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ~  $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、または $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおよそ $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間での細胞数を含有する用量で遺伝子操作T細胞を投与することを規定する。

20

30

【0106】

本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、説明書は、 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個もしくは $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR + 細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例えば、 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個もしくは $5 \times 10^7$ 個、 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは $2.5 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個もしくは $1.0 \times 10^7$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個もしくは $5.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個もしくは $1.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個もしくは $5.0 \times 10^5$ 個、または $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個もしくは $1 \times 10^5$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR + 細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC) を含む用量で遺伝子操作T細胞を投与することを規定する。いくつかの態様において、説明書は、両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個 ~  $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR + 細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例えば、それぞれが両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^5$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個 ~

40

50

2.5 x 10<sup>7</sup>個、5 x 10<sup>6</sup>個 ~ 1.0 x 10<sup>7</sup>個、1.0 x 10<sup>7</sup>個 ~ 5 x 10<sup>7</sup>個、1 x 10<sup>7</sup>個 ~ 2.5 x 10<sup>7</sup>個、または2.5 x 10<sup>7</sup>個 ~ 5 x 10<sup>7</sup>個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）を含む用量で遺伝子操作T細胞を投与することを規定する。いくつかの態様において、説明書は、細胞の用量は、組換え受容体を発現するCD4<sup>+</sup>細胞の、組換え受容体を発現するCD8<sup>+</sup>細胞に対する定義された比率、および/またはCD4<sup>+</sup>細胞の、CD8<sup>+</sup>細胞に対する定義された比率を含み、そのような比率は任意でおよそ1:1であるかまたはおよそ1:3~およそ3:1の間であることを規定する。

【0107】

本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、説明書は、T細胞療法が阻害剤の投与を伴うことなく投与される場合の用量よりも少ない用量の細胞を投与することを規定する。いくつかの態様において、用量は、少なくとも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍または10倍少ない。

10

【0108】

本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、説明書は、任意で細胞を含有する単一の薬学的組成物である単一用量でT細胞を投与することを規定する。他の態様において、説明書は、T細胞を分割用量として投与することを規定し、単一用量の細胞が、最大でも3日の期間にわたって、合計して前記用量の細胞を含有する複数の組成物で投与され、かつ/または、説明書は、T細胞の1つまたは複数のさらなる用量を投与することをさらに規定する。

【0109】

本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、説明書は、リンパ球枯渇化学療法をT細胞の投与に先立って投与することをさらに規定し、かつ/または、該態様において、投与が、リンパ球枯渇化学療法をT細胞の投与に先立って受けたことがある対象への投与であることを規定する。いくつかの態様において、リンパ球枯渇化学療法は、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドを対象に投与することを含む。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、両端の値を含む約200 mg/m<sup>2</sup> ~ 400 mg/m<sup>2</sup>、任意で300 mg/m<sup>2</sup>もしくは約300 mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを、および/または約20 mg/m<sup>2</sup> ~ 40 mg/m<sup>2</sup>、任意で30 mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを、それぞれが2日間~4日間（任意で3日間）にわたって毎日、投与することを含む。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、300 mg/m<sup>2</sup>もしくは約300 mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを、約30 mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを、それぞれ3日間にわたって毎日、投与することを含む。

20

30

【0110】

本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、説明書は、免疫調節剤を対象に投与することをさらに規定し、細胞の投与および免疫調節剤の投与が、同時に、別々に、もしくは単一の組成物において、またはどちらの順序であれ逐次的に行われる。

【0111】

本明細書における態様のいずれかのいくつかの態様において、免疫調節剤は、分子の機能または前記分子を伴うシグナル伝達経路を阻害またはブロックすることができ、前記分子は免疫阻害性分子であり、かつ/または前記分子は免疫チェックポイント分子である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント分子または経路が、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIM3、VISTA、アデノシン2A受容体（A2AR）もしくはアデノシン、または前述のいずれかを伴う経路から選択される。いくつかの態様において、免疫調節剤は、任意で抗体フラグメント、単鎖抗体、多重特異性抗体もしくは免疫コンジュゲートである抗体であるか、または該抗体を含む。

40

【0112】

本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、抗体は免疫チェックポイント分子またはそのリガンドもしくは受容体に特異的に結合する、ならびに/あるいは、抗体は免疫チェックポイント分子とそのリガンドまたは受容体との間の相互作用をブロックするかまたは損なうことができる。

【0113】

50

本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、組成物は単回投薬のために製剤化される。本明細書におけるキットのいずれかのいくつかの態様において、組成物は多回投薬のために製剤化される。

【0114】

本明細書において、T細胞を含有する細胞の集団をTECファミリーキナーゼの阻害剤と接触させる工程、および、組換え受容体をコードする核酸を、組換え受容体が発現されるような条件のもとでT細胞の集団に導入する工程を含む、組換え受容体を発現する免疫細胞を操作する方法が提供される。

【0115】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、組換え受容体は、リガンドに、任意で抗原またはユニバーサルタグに結合する。いくつかの態様において、組換え受容体はT細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）である。

10

【0116】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、細胞の集団は末梢血単核細胞であるかまたは末梢血単核細胞を含む。いくつかの態様において、細胞の集団はT細胞であるかまたはT細胞を含む。いくつかの態様において、T細胞はCD4+および/またはCD8+である。

【0117】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、細胞の集団は、対象、任意でヒト対象から単離される。

20

【0118】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、接触させる工程が、導入する工程の前および/または期間中に行われる。

【0119】

本明細書において、組換え受容体をコードする核酸分子を初代T細胞に導入する工程を含み、前記T細胞が、TECファミリーキナーゼの阻害剤が投与されたことがある対象に由来する、遺伝子操作されたT細胞を作製する方法が提供される。

【0120】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、対象が、核酸分子を導入する最大でも30日前に、20日前に、10日前に、9日前に、8日前に、7日前に、6日前に、5日前に、4日前に、3日前に、2日前に、または1日前に、阻害剤を投与されている。

30

【0121】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）、IL2誘導性T細胞キナーゼ（ITK）、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ（TEC）、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ（BMX）、およびT細胞X染色体キナーゼ（TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK）から選択される、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼは、ブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）、IL2誘導性T細胞キナーゼ（ITK）、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ（TEC）、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ（BMX）、およびT細胞X染色体キナーゼ（TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK）から選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼはBtkであるかまたはBtkを含む。

40

【0122】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、TECファミリーキナーゼは癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われず、ならびに/あるいは癌は阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは、少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼはT細胞において発現される、な

50

らびに/あるいはTECファミリーキナーゼは通常の場合、T細胞において発現されない。

【0123】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アダマー、または核酸分子である。

【0124】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はチロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含有するチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する。提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤はイブルチニブである。

10

【0125】

提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は経口投与、皮下投与、または静脈内投与される。いくつかの態様において、阻害剤は経口投与される。提供された方法、組成物および製造品のいずれかのいくつかの態様において、阻害剤は、1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、週に3回または少なくとも週に1回、投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、1日に1回または1日に2回、投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少なくとも約400 mg/日、少なくとも450 mg/日もしくは少なくとも約450 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日、少なくとも700 mg/日もしくは少なくとも約700 mg/日、少なくとも800 mg/日もしくは少なくとも約800 mg/日、またはそれ以上の一日総投薬量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、1日あたり420 mg未満または約420 mg未満または約420 mgまたは420 mgの量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、1日あたり約280 mgまたは少なくとも280 mgの量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、最大でも1日あたり280 mgの量で投与される。

20

30

【0126】

本明細書において提供される方法のいずれかのいくつかの態様において、T細胞は、CD4 + またはCD8 + 細胞を含む。

【図面の簡単な説明】

【0127】

【図1A】標的・特異的な細胞溶解活性を、CAR T細胞との共培養がイブルチニブとともに行われる三連のウェルにおいて評価する正規化された標的細胞数（平均 ± SEM）のグラフを示す。

40

【図1B】CAR T細胞と2.5:1のフェクター対標的比（E:T）で共培養される標的細胞（Nuc Light Red K562.CD19細胞）の代表的な画像を細胞傷害性アッセイの開始時および終了時において示す。

【図1C】抗CD19 CAR T細胞の細胞溶解活性に対するイブルチニブの用量影響を示す。グラフは3名の独立したドナーからのデータを示し、非処理対照（100%）に対して正規化されている。平均 ± SEMが示され、統計学的に有意に異なることが示されている（ $P < 0.00001$ （\*\*\*\*））。

【図2A】図2Aは、CD4 + 細胞およびCD8 + 細胞を示された濃度のイブルチニブの存在下または非存在下で培養した後における、CD25、CD28、CD39およびCD95のCAR T細胞発現を示す。

50

【図 2 B】図2Bは、最初の刺激をイブルチニブの存在下で行った後の4日間にわたるTCM (CCR7 + CD45RA-) およびTEM (CCR7-CD45RA-) の割合について、1名のドナーに由来する細胞からのCAR T細胞の代表的な結果を示す。

【図 2 C】図2Cおよび図2Dは、CD4 + およびCD8 + のT細胞をそれぞれ、示された濃度のイブルチニブの存在下または非存在下で培養した後における、CD69、CD107aおよびPD-1のCAR-T細胞発現を示す。

【図 2 D】図2Cおよび図2Dは、CD4 + およびCD8 + のT細胞をそれぞれ、示された濃度のイブルチニブの存在下または非存在下で培養した後における、CD69、CD107aおよびPD-1のCAR-T細胞発現を示す。

【図 3 A】図3Aは、イブルチニブの存在下または非存在下における、1名のドナーから作製されるCAR-T細胞からの4日にわたるサイトカイン産生の動態学の代表的なプロットを示す。

【図 3 B】図3Bは、CAR-T細胞をイブルチニブの存在下で2日間刺激した後でのサイトカイン産生における変化百分率を2つの独立した実験においてその非存在と比較して示す。

【図 4 A】図4Aは、イブルチニブの非存在下(対照)、または50 nMもしくは500 nMのイブルチニブの存在下での連続刺激アッセイにおける各回の再刺激の後でのCAR-T細胞数における変化倍数を示す。

【図 4 B】図4Bは、連続刺激アッセイにおけるイブルチニブの非存在下(対照)、または50 nMもしくは500 nMのイブルチニブの存在下での各回の再刺激の後におけるCAR-T細胞数の倍加数を示す。

【図 4 C】図4Cは、連続刺激アッセイにおけるイブルチニブの存在下または非存在下での1回および5回の再刺激の後の4日目および18日目での細胞数をそれぞれ示す。

【図 5 A】T細胞をイブルチニブの存在下で刺激した後でのTH1表面マーカーについての代表的なFACSプロットを示す。

【図 5 B】イブルチニブの存在下または非存在下で培養されるT細胞について、フローサイトメトリーアッセイによって測定されるような経時的に認められるTH1細胞の割合を示す。

【図 5 C】様々な濃度のイブルチニブの存在下で刺激されるT細胞培養物におけるTH1細胞の割合を示す。

【図 5 D】イブルチニブの存在下での連続刺激の0日目、11日目、18日目および21日目における、CD25、CD38、CD39およびCD45ROの発現を示す。1名のドナーに由来する細胞からのCAR T細胞から得られる代表的な結果が示される。

【図 5 E】イブルチニブの存在下での連続刺激の0日目、11日目、18日目および21日目における、CD62L、CD69、CD107aおよびPD-1の発現を示す。1名のドナーに由来する細胞からのCAR T細胞から得られる代表的な結果が示される。

【図 6 A】図6Aは、BTK阻害に対して抵抗性であることが確認される播種性腫瘍異種移植マウスモデルにおけるビヒクル処置と比較して、腫瘍負荷量に対するイブルチニブ処置の影響を示す。

【図 6 B】図6Bは、2名の異なるドナーに由来する細胞からのCAR + T細胞による処置がイブルチニブまたはビヒクル対照の存在下または非存在下で行われたマウスにおける腫瘍拒絶後のより長い時点での同じ研究の結果を示す。図6Aおよび図6Bにおける結果は、平均放射輝度を生物発光により測定することによって示されるような経時的な腫瘍成長を示す。

【図 6 C】図6Cは、イブルチニブの存在下または非存在下でCAR-T細胞が投与される腫瘍保持マウスの生存を表すカプランマイヤー曲線を示す。

【図 6 D】図6Dは、2名の異なるドナーに由来する細胞からのCAR + T細胞による処置がイブルチニブまたはビヒクル対照の存在下または非存在下で行われたマウスにおける腫瘍拒絶後のより長い時点での同じ研究における生存結果を示す。

【図 7 A】2名の異なるドナーから作製されるCAR-T細胞が単独で、または飲料水を介して投与される毎日のイブルチニブの投与との組み合わせで投与される腫瘍保持マウスの観察された生存を表すカプランマイヤー曲線を示す。統計学的に有意に異なることが示される

10

20

30

40

50

( $P < 0.001$  (\*\*\*) )。

【図7B】2名の異なるドナーから作製されるCAR-T細胞が投与され、かつ、飲料水を介して投与されるイブルチニブにより処置されるマウスからの生物発光による平均放射輝度を測定することによって示されるような経時的な腫瘍成長を示す。統計学的に有意に異なることが示される(二元配置ANOVA、 $P < 0.05$  (\* )、 $P < 0.01$  (\*\* ) )。

【図7C】イブルチニブを用いて、または用いることなく処置されるマウスの血液、骨髄および脾臓におけるCAR-T細胞のレベルを示す。

【図7D】イブルチニブを用いる、または用いない処置の後におけるCAR-T細胞移入後19日目での血中の細胞数を示す。統計学的に有意に異なることが、\*として示されている( $P < 0.05$ )。

10

【図7E】イブルチニブを用いて、または用いることなく処置されるマウスの血液、骨髄および脾臓における腫瘍細胞数を示す。統計学的に有意に異なることが、 $P < 0.001$ として(\*\*\*)、 $P < 0.0001$ として示されている(\*\*\*\*)。

【図8A】CAR-T細胞がイブルチニブまたは対照との組み合わせで移入された後の12日目に動物の骨髄から採取されるCAR操作T細胞での表面マーカーのT分布型確率的近傍埋込み(t-SNE)高次元分析を示す。

【図8B】CAR-T細胞およびイブルチニブまたはピヒクル対照が移入された後の12日目に動物の骨髄から採取されるCAR操作T細胞のT分布型確率的近傍埋込み(t-SNE)高次元分析から導かれる4つの集団を示す。

【図8C】総集団の発現(陰影付きヒストグラム)に重ね合わされる、4ゲート(gated)t-SNEからの、CD4、CD8、CD62L、CD45RA、CD44およびCXCR3の個々の発現プロファイルを示すヒストグラムを示す。

20

【図8D】対照マウスまたはイブルチニブ処置マウスからのそれぞれのt-SNE集団の割合および変化倍数を示す。

【図9A】びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を有する対象から得られる細胞から作製されるCAR操作細胞の、イブルチニブの非存在下(対照)、または50 nMもしくは500 nMのイブルチニブの存在下での21日の培養期間にわたる連続刺激アッセイにおける集団増加数を示す。矢印は、CAR T細胞が計数され、イブルチニブと一緒に新しい標的細胞が加えられたそれぞれの再刺激の時点を示している。

【図9B】16日間の連続再刺激をイブルチニブの存在下または非存在下で行った後におけるCD19発現標的細胞についての遺伝子操作CAR-T細胞の細胞溶解活性を示す。殺傷率を非処理対照(100%)に対して正規化した。データは、再現実験ウエルからの平均 $\pm$ SEMとして示される。統計学的に有意に異なることが、 $P < 0.001$ として(\*\*\*)、 $P < 0.0001$ として示されている(\*\*\*\*)。

30

【図10A】対照と比較して、500 nMのイブルチニブにより処置される18日目の連続刺激されたCAR T細胞からの示差的発現遺伝子を示すボルケーノ(Volcano)プロットである。有意な示差的アップレギュレーション遺伝子が右側破線の右側であり、有意な示差的ダウンレギュレーション遺伝子が左側破線の左側である( $FDR < 0.05$ 、 $abs \log_2 FC > 0.5$ )。

【図10B】対照群および500 nMイブルチニブ群における、図10Aからの23個の示差的発現遺伝子の正規化された発現(ドナー+条件あたりの平均トランスクリプト・パー・ミリオン(Transcripts per Million)、遺伝子あたり正規化されたzスコア)を示すヒートマップである。

40

【図10C】対照と比較して、50 nMのイブルチニブにより処置される18日目の連続刺激されたCAR T細胞からの発現遺伝子のボルケーノプロットを示す。

【図10D】対照群および50 nMイブルチニブ処置群における18日の連続刺激されたCAR T細胞からの(図10Bに記載されるように正規化される)正規化された遺伝子発現変化のヒートマップを示す。

【図11A】図11A~図11Eは、対照と比較して、50 nMまたは500 nMのイブルチニブにより処置される連続刺激されたCAR T細胞からドナーおよび条件毎の実験にわたってまとめられる示された遺伝子の発現(TPM、transcripts per million)ボックスプロットプロフ

50

イルを示す。

【図11B】図11A～図11Eは、対照と比較して、50 nMまたは500 nMのイブルチニブにより処置される連続刺激されたCAR T細胞からドナーおよび条件毎の実験にわたってまとめられる示された遺伝子の発現 (TPM、transcripts per million) ボックスプロットプロフィールを示す。

【図11C】図11A～図11Eは、対照と比較して、50 nMまたは500 nMのイブルチニブにより処置される連続刺激されたCAR T細胞からドナーおよび条件毎の実験にわたってまとめられる示された遺伝子の発現 (TPM、transcripts per million) ボックスプロットプロフィールを示す。

【図11D】図11A～図11Eは、対照と比較して、50 nMまたは500 nMのイブルチニブにより処置される連続刺激されたCAR T細胞からドナーおよび条件毎の実験にわたってまとめられる示された遺伝子の発現 (TPM、transcripts per million) ボックスプロットプロフィールを示す。

【図11E】図11A～図11Eは、対照と比較して、50 nMまたは500 nMのイブルチニブにより処置される連続刺激されたCAR T細胞からドナーおよび条件毎の実験にわたってまとめられる示された遺伝子の発現 (TPM、transcripts per million) ボックスプロットプロフィールを示す。

【図12】図12Aは、フローサイトメトリーによって測定されるような、18日間の連続刺激の後での、1名のドナーに由来する細胞からのCAR T細胞におけるCD62L発現の代表的なヒストグラムである。図12Bは、フローサイトメトリーによって測定されるような、対照に対して正規化される、18日間の連続刺激の後での、1名のドナーに由来する細胞からのCD62L + CAR T細胞の割合における変化倍数を示す。データは、2つの独立した実験からのものである (平均 ± SEM)。

【発明を実施するための形態】

【0128】

詳細な説明

1つまたは複数のT細胞または他の免疫細胞を動員することができる免疫療法または免疫療法剤 (例えば、養子細胞療法 (例えば、T細胞療法など) のための細胞 (例えば、CAR発現T細胞) またはT細胞結合療法剤 (例えば、二重特異性または多重特異性の作用物質または抗体など) を含む組成物など) を投与することに伴うT細胞活性の増殖および/または活性を強化するまたは調節する様々な方法が本明細書において提供される。いくつかの態様において、併用療法は、TECファミリーのキナーゼの阻害剤 (例えば、Btk阻害剤 (イブルチニブ) など) の投与と、免疫療法または免疫療法剤 (例えば、養子細胞療法 (例えば、T細胞療法など) のための細胞 (例えば、CAR発現T細胞) またはT細胞結合療法剤を含む組成物など) の投与とを伴う。

【0129】

特許文書、科学論文およびデータベースを含めて、本出願において参照されるすべての刊行物は、それぞれの個々の刊行物が個々に参照により組み入れられていたかと同じ程度に、すべての目的のためにその全体での参照により組み入れられる。本明細書において示される定義が、参照により本明細書に組み入れられる特許、特許出願、公開特許出願および他の刊行物において示される定義に反する場合、または、そうでなければ、該定義と一致しない場合、本明細書において示される定義が、参照により本明細書に組み入れられる定義に優先する。

【0130】

本明細書において使用するセクション見出しは構成上の目的のためであり、記載される主題を限定するものとして解釈してはならない。

【0131】

I. 概略

本明細書において、T細胞の機能または活性を伴う免疫療法 (例えば、T細胞療法など) と、TECファミリーキナーゼの阻害剤 (例えば、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) また

10

20

30

40

50

はIL2誘導性T細胞キナーゼ（ITK）の阻害剤など、例えば、イブルチニブ）とを投与することを伴う併用療法が提供される。

【0132】

T細胞に基づく治療法、例えば、養子T細胞療法（例えば、対象となる疾患または障害について特異的なキメラ受容体（例えば、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）を発現する細胞の投与を伴う養子T細胞療法、同様にまた、他の養子免疫細胞療法および養子T細胞療法を含む）などは、癌ならびに他の疾患および障害を処置することにおいて効果的であり得る。T細胞の表面における組換え受容体（例えば、キメラ抗原受容体（CAR）など）の操作された発現により、T細胞特異性の方向を変更することができる。臨床研究において、CAR-T細胞、例えば、抗CD19 CAR-T細胞は、永続的な完全奏効を白血病患者およびリンパ腫患者の両方でもたらしている（Porter et al. (2015) Sci Transl Med., 7:303ra139; Kochenderfer (2015) J. Clin. Oncol., 33:540-9; Lee et al. (2015) Lancet, 385:517-28; Maude et al. (2014) N Engl J Med, 371:1507-17）。

10

【0133】

ある特定の状況において、養子細胞療法に対する利用可能な取り組みは必ずしも常に完全に満足できるものでないことがある。いくつかの状況において、最適な効力は、投与された細胞が標的（例えば、標的抗原）を認識し、これに結合して、対象体内の適切な部位、腫瘍およびその環境に到達し、局在化し、そして首尾よく進入することができるかに依存し得る。いくつかの状況において、最適な効力は、投与された細胞が活性化され、拡大し、細胞傷害性殺傷および様々な因子（例えば、サイトカインなど）の分泌を含めて、様々なエフェクター機能を発揮し、長期間を含めて持続し、ある特定の表現型状態（例えば、長続きするメモリー状態、低分化状態およびエフェクター状態など）に分化し、移行し、またはそのような表現型状態への再プログラミングに関わり、免疫抑制状態を疾患の局所的微小環境において回避するかまたは低下させ、効果的かつ頑健な想起応答を、クリアランスおよび標的リガンドまたは標的抗原に対する再曝露の後でもたらし、そして、消耗、アネルギー、末梢性寛容、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低下させることができるかに依存し得る。

20

【0134】

いくつかの場合において、応答を、リンパ球枯渇療法を伴う投与またはプレコンディショニングによって改善することができ、これにより、いくつかの局面においては、投与後の細胞の持続性および/または効力が、プレコンディショニングが行われない方法、または異なるリンパ球枯渇療法を使用して行われる方法と比較して増大する。リンパ球枯渇療法は通常、フルダラピンを典型的には別の化学療法または他の作用物質（例えば、シクロホスファミドなど）との組み合わせで投与することを含み、この場合、これらはいずれの順序でも逐次的または同時に投与され得る。最近の第I/II相臨床研究において、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）および慢性リンパ性白血病（CLL）の患者における完全奏効（CR）がそれぞれ、94%、47%および50%であり、かつ、無病生存率が、シクロホスファミドおよびフルダラピンによるリンパ球枯渇を受けた患者では、シクロホスファミドを受けたが、フルダラピンを受けなかった患者と比較して高くなっていた（Cameron et al. (2016) J Clin Oncol, 34 (suppl; abstr 102)。しかしながら、いくつかの局面において、リンパ球枯渇療法を用いた場合でさえ、CAR-T細胞療法は必ずしも常にすべての対象において一貫して効果的であるとは限らない。

30

40

【0135】

いくつかの局面において、提供された方法および使用では、改善されたまたはより永続的な応答または効力が、ある特定の代替方法と比較して、例えば、処置されている対象の特定の群などにおいて提供されるかまたは達成される。いくつかの態様において、方法は、免疫療法または免疫療法剤（例えば、養子細胞療法（例えば、T細胞療法など）のための細胞（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法剤（例えば、二重特異性または多重特異性の作用物質または抗体など）を含む組成物など）と、TECファミリーキナーゼの

50

阻害剤（例えば、BTK阻害剤またはITK阻害剤、例えば、イブルチニブ）とを投与することによって好都合である。

【0136】

提供された方法は、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、イブルチニブ）が、T細胞の拡大、増殖および持続性に関連づけられる機能を含めてT細胞機能を改善するという観察結果に基づいている。イブルチニブは、ブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）の活性をブロックする不可逆的な小分子阻害剤（SMI）であり、ITKに対しても活性を示す。イブルチニブは、再発した難治性環境でのマンツル細胞リンパ腫（MCL）およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症における使用のために承認されている（Davids et al. (2014) Future Oncol., 10:957-67）。いくつかの場合において、B細胞受容体（BCR）シグナル伝達経路の異常な活性化が、B細胞悪性腫瘍（例えば、MCLおよびCLLなど）の根底にある主な機構であり、それにより、長期にわたるBtkのシグナル伝達が、B細胞の生存および異常な活性化を促進させるNF-κBキナーゼおよびMAPキナーゼを通じたリン酸化カスケードを開始させ得る。したがって、TECファミリーキナーゼ阻害剤（例えば、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）など）を用いる既存の方法が、B細胞悪性腫瘍を処置するために使用される。

10

【0137】

提供された知見は、T細胞を伴う方法（例えば、養子T細胞療法の投与を伴う方法など）における阻害剤の併用療法がT細胞療法の改善された機能を達成することを示している。いくつかの態様において、細胞療法（例えば、操作されたT細胞の投与）をTECファミリーキナーゼ阻害剤（例えば、BTK阻害剤および/またはItk阻害剤（例えば、そのようなキナーゼの選択的および/または不可逆的な阻害剤）など）と組み合わせることにより、T細胞療法の1つまたは複数の機能および/または効果、例えば、持続性、拡大、細胞傷害性、および/または治療成績（例えば、腫瘍細胞もしくは他の疾患細胞または標的細胞を殺傷するかあるいは腫瘍細胞もしくは他の疾患細胞または標的細胞の負荷を軽減させることができること）などが改善されるかまたは強化される。いくつかの態様において、本明細書における観察結果は、TECファミリーキナーゼ阻害剤、例えば、BTK阻害剤および/またはItk阻害剤（例えば、そのようなキナーゼの選択的および/または不可逆的な阻害剤など）など、例えば、イブルチニブが、CAR Tの活性化をより高濃度では抑制し、一方で、より低濃度では活性化を増大させ得ることを示している。

20

30

【0138】

いくつかの局面において、そのような効果が、腫瘍または疾患または標的細胞はそれ自身が、前記阻害剤に対して、また、前記阻害剤が選択的である、かつ/あるいはTECファミリーキナーゼの阻害に対して抵抗性である、任意で前記阻害剤によるTECファミリーキナーゼの阻害に対して抵抗性である、かつ/あるいは別のTECファミリーキナーゼの阻害に対して抵抗性であり、かつ/またはTECファミリーキナーゼの別の阻害剤に対して抵抗性である、任意で前記阻害剤によって標的とされる（または前記阻害剤の主要標的である）1つまたは複数と比較して異なるTECファミリーキナーゼに対して抵抗性であるキナーゼを標的とする様々な阻害剤に対して非感受性であり、抵抗性であり、かつ/または他の場合には十分に応答性でないということにかかわらず認められる。例えば、いくつかの態様において、癌は、前記阻害剤に対して、あるいは、前記阻害剤によるおよび/または別の阻害剤による、例えば、イブルチニブによるTECファミリーキナーゼの阻害に対して非感受性であるかまたは抵抗性になっている。したがって、いくつかの態様において、提供された方法、使用および併用療法は、阻害剤を免疫療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR+T細胞など）との組み合わせで投与することを、前記阻害剤またはTECファミリーキナーゼの別の阻害剤（例えば、イブルチニブ）が既に投与されたことがある対象において、そのような対象が、前記阻害剤に対して難治性または抵抗性であるかならびに/あるいはそのような阻害剤の以前の投与による処置に対して十分に応答していないとみなされている状況で行うことを含む。いくつかの態様において、阻害剤の以前の投与は、イブルチニブによる処置を伴っていた。いくつかの態様において、併用療法、方法および使用は、T細胞

40

50

(例えば、CAR+T細胞など)を伴う治療との組み合わせでのイブルチニブの継続した投与を、T細胞療法の非存在下であること(またはT細胞療法との組み合わせでないこと)、ならびに/あるいは操作T細胞療法の非存在下であること、ならびに/あるいは提供された治療、方法または使用によって標的とされるのと同じ疾患または標的に向けられる操作T細胞療法の非存在下であることを除いて、以前にイブルチニブの投与を受けたことがある対象において行うことを含む。

【0139】

いくつかの態様において、方法および組み合わせは、T細胞の機能または表現型における改善、例えば、T細胞療法のT細胞の内在的なT細胞機能性および/または内在的なT細胞表現型における改善をもたらす。そのような改善がいくつかの局面においては、機能性(例えば、CAR-T細胞機能性)の1つまたは複数の他の所望の特性を損なうことなく、または実質的に損なうことなく生じる。いくつかの態様において、阻害剤との組み合わせは、T細胞の1つまたは複数の成果または機能的属性を改善しながら、例えば、阻害剤の非存在下であることを除いて他の点では同じである条件のもとで培養されるそのような細胞と比較してインピトロアッセイで測定される場合、細胞が活性化され、1つまたは複数の所望のサイトカインを分泌し、拡大し、かつ/または持続し得ることを低下させない。

10

【0140】

したがって、いくつかの態様において、提供された方法はCAR-T細胞療法を増強することができ、これにより、CAR-T細胞療法はいくつかの局面においては、他の治療に対して抵抗性または難治性である、侵襲性の癌または高リスクの癌である、ならびに/あるいは別のタイプの癌と比較して、阻害剤を伴うことなく投与されるCAR-T細胞療法に対する比較的より低い奏効率を示す癌を有する対象を処置するための成績を改善することができる。

20

【0141】

いくつかの態様において、方法は、B細胞悪性腫瘍または血液学的悪性腫瘍を処置するために使用することができ、特に、免疫療法(例えばT細胞療法、例えばCAR-T細胞など)、例えば提供された態様において使用される免疫療法、またはTEKファミリーキナーゼの阻害剤(例えばBTKの阻害剤)との処置、単独での処置、または本明細書において提供されるような一緒での併用療法としてではない処置のいずれかに対する応答、例えば、完全奏効が、他のB細胞悪性腫瘍の類似した処置と比較してまたは他の対象において比較して、完全に満足できるものでなかったまたは比較的低かったそのような悪性腫瘍を処置するために使用することができる。いくつかの態様において、B細胞悪性腫瘍は、免疫療法または免疫療法剤(例えば、養子細胞療法(例えば、T細胞療法など)のための細胞(例えば、CAR発現T細胞)またはT細胞結合療法剤を含む組成物など)による処置が、単独で投与されたとき、あるいは本明細書において提供されるような併用療法とは別個であるかつ/またはTECファミリーキナーゼ阻害剤に基づく治療との組み合わせではない別の組み合わせで投与されたとき、そのように処置された対象の60%未満もしくは約60%未満、約50%未満、または約45%未満においてCRをもたらすものである。いくつかの態様において、対象および/またはB細胞悪性腫瘍は、阻害剤および/またはBTK阻害剤療法(例えば、イブルチニブ)による処置に対して応答していない、かつ/または難治性もしくは抵抗性であるとみなされている、かつ/あるいは侵襲性の癌または高リスクの癌である、かつ/あるいは阻害剤および/またはBTK阻害剤療法(例えば、イブルチニブ)による処置の後での不良な予後および/または不良な結果を示す1つまたは複数の特徴(例えば、マーカー)を有するものである。

30

40

【0142】

いくつかの態様において、本明細書において提供される併用療法は、提供された併用療法の時点で、例えば、免疫療法または免疫療法剤(例えば、T細胞療法(例えば、CAR発現T細胞など)またはT細胞結合療法剤)を投与した時点、および阻害剤(例えば、TEKファミリーキナーゼの阻害剤、例えば、BTKの阻害剤(例えば、イブルチニブ)など)を投与した時点などで、対象は、阻害剤および/またはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して

50

応答しておらず、かつ/または難治性もしくは抵抗性であるとみなされている。いくつかの態様において、阻害剤および免疫療法との提供された併用療法が、疾患または状態（例えば、B細胞悪性腫瘍）を有する対象において行われ、この場合、併用療法の開始時において、対象は、T細胞（例えば、CAR-T細胞）を伴う治療の非存在下であることを除いてそのような以前の阻害剤の投与の後で進行し続けている疾患を有しており、例えば、進行性疾患（PD）を最良の応答として有するなどしているか、または以前の応答の後で進行し続けている疾患を有している。

【0143】

いくつかの態様において、TEKファミリーキナーゼ阻害剤（例えば、イブルチニブ）およびT細胞療法（例えば、CAR-T細胞）との提供された併用療法が、疾患または状態（例えば、B細胞悪性腫瘍）を有する対象において行われ、この場合、提供された併用療法の開始時において、対象は、阻害剤および/またはBTK阻害剤療法（例えば、イブルチニブ）を少なくとも6ヶ月にわたって以前に受けた後で、完全奏効（CR）に達していない応答を有していた。

10

【0144】

いくつかの局面において、提供された併用療法による処置のための対象は、疾患または状態の1つまたは複数の高リスク特徴を示すかまたは示すとして特定され、かつ/あるいは侵襲性の疾患または不良な予後もしくは結果に関連する疾患を示す。いくつかの局面において、B細胞悪性腫瘍（例えば、リンパ腫（例えば、CLLまたはSLL）など）の高リスク特徴には、疾患の重症度または予後を示す1つまたは複数の分子マーカー（例えば、1つまたは複数の遺伝子マーカーなど）の存在が含まれる（例えば、Parker and Strout (2011) *Discov. Med.*, 11:115-23を参照のこと）。いくつかの態様において、対象は、例えば、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）によって検出されるような1つまたは複数の細胞遺伝学的異常（例えば、2つまたは3つまたはそれ以上の染色体異常（例えば、17p欠失、11q欠失、12トリソミーおよび/または13q欠失など）など）を有しているかまたは有するとして特定されるB細胞悪性腫瘍を有する。いくつかの態様において、対象は、例えば、単一ヌクレオチドアレイ（SNP）アレイに基づく方法、変性高速液体クロマトグラフィー（DHPLC）、酵母における分離された対立遺伝子の機能的分析（FASAY）を使用して、または直接的な配列決定法もしくは次世代の配列決定法を含めて配列決定によって評価されるなどする1つまたは複数の遺伝子変異（例えば、TP53変異、NOTCH1変異、SF3B1変異およびBIRC3変異など）を有しているかまたは有するとして特定されるB細胞悪性腫瘍を有する。いくつかの態様において、対象は、変異していない免疫グロブリン重鎖可変領域（IGHV）を有しているかまたは有するとして特定されるB細胞悪性腫瘍を有する。IGHの可変領域の変異状態は、変異していないこと（生殖系列と比較して2%未満）が侵襲性の疾患と関連する予後値を有する（Hamblin, *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 20:455-468 (2007)）。CD38およびZAP70の発現は、フローサイトメトリーによって評価される場合、IGH変異状態の代用であるとみなされる。いくつかの態様において、対象は、3つ以上の染色体異常、17p欠失、TP53変異および/または非変異IGHVを含む高リスク特徴を示すB細胞悪性腫瘍を有する。

20

30

【0145】

いくつかの態様において、本明細書において提供される併用療法は、癌を有する対象において使用するためのものであり、この場合、対象および/または癌はBTKの阻害に対して抵抗性であり、または阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む。いくつかの態様において、対象は、対象を阻害剤および/またはBTK阻害剤療法による処置に対して抵抗性にする変異を標的キナーゼ（例えば、BTKなど）において、または該標的キナーゼの経路の下流側分子において示す。対象をBTK阻害剤またはTEKファミリーキナーゼの別の阻害剤による処置に対して抵抗性または難治性にする様々な変異が公知であり、例えば、Woyach et al. (2014) *N Engl J. Med.* 370:2286-94、およびLiu et al. (2015) *Blood*, 126:61-8.を参照のこと。いくつかの態様において、本明細書において提供される併用療法は、癌を有する対象において使用するためのものであり、この場合、対象および/ま

40

50

たは癌は、BTKをコードする核酸における変異または破壊を含み、例えば、阻害剤（例えば、イブルチニブ）によるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができる変異などを含む。いくつかの態様において、対象はBTKのC481S変異を含有する。いくつかの態様において、本明細書において提供される併用療法は、癌を有する対象において使用するためのものであり、この場合、対象および/または癌は、PLC 2をコードする核酸における変異または破壊を含み、例えば、自律的なシグナル伝達を引き起こし得る機能変異の獲得などを含む。いくつかの態様において、対象は、PLC 2におけるR665Wおよび/またはL845Fの変異を含有する。

#### 【0146】

いくつかの場合において、例えば、癌を処置するための1つまたは複数の先行療法（例えば、少なくとも2つまたは3つの先行療法）による処置の後で、対象は完全奏効（CR）を達成しておらず、該1つまたは複数の先行療法に対する応答の後で安定疾患または進行性疾患を有する、かつ/あるいは再発した。いくつかの態様において、先行療法の少なくとも1つが、阻害剤またはBTK阻害剤療法（例えば、イブルチニブなど）による以前の処置であった。いくつかの態様において、対象は、阻害剤またはBTK阻害剤療法を、CRに達しない応答を伴って少なくとも6ヶ月にわたって受けていた、かつ/あるいは高リスク特徴、例えば、複合的な細胞遺伝学的異常（3つ以上の染色体異常）、17p欠失、TP53変異または非変異IGHVなどを示す。

#### 【0147】

いくつかの態様において、ある特定の癌、例えば、NHL（例えば、高リスクNHLまたは侵襲性NHL、例えば、DLBCLなど）、および/または慢性リンパ性白血病（CLL）などは、場合によっては疾患自体によって影響を受ける内在性のT細胞機能性における欠損または低下に関連し得る。例えば、多くの癌（例えば、CLLおよびNHLなど、例えば、DLBCL）の病理発生が、例えば、T細胞の免疫抑制が、例えば、腫瘍の微小環境における1つまたは複数の因子によって推し進められることに起因するなどして腫瘍成長および免疫回避の促進を引き起こす免疫不全に関連し得る。いくつかの場合において、そのような患者の癌から得られる内在的なT細胞欠損を養子細胞療法に関連しての使用のために緩和することにより、養子T細胞療法（例えば、CAR-T細胞療法）に対するより強力な応答が提供され得るであろう。

#### 【0148】

いくつかの態様において、提供された方法は、癌を対象において処置するためのものであり、この場合、そのような対象のT細胞は、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベルと比較して、例えば、癌を有しないまたは癌を有することが疑われない対象からのT細胞（例えば、健康な対象または正常な対象からのT細胞など）と比較してT細胞の機能、健康状態または活性を示す因子の減少したレベルを示すかまたは示すことが認められている。いくつかの態様において、提供された方法は、高リスクNHLおよび/または侵襲性NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、T細胞/組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫（TCHRBCL）、パーキットリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫（MCL）、ならびに/あるいは濾胞性リンパ腫（FL）を有するとして特定される対象を処置するためのものである。例えば、本明細書において示されるように、例示的なBTK阻害剤のイブルチニブの存在下において、DLBCLを有する対象から操作されるT細胞は、より大きいT細胞機能的活性を示しており、このことは、T細胞の機能が阻害剤の存在下では増強されることを示している。提供された方法のいくつかの態様において、投与された操作T細胞は対象に対して自家である。いくつかの態様において、対象はDLBCLを有する。いくつかの態様において、提供された方法は、慢性リンパ性白血病（CLL）を有する対象を処置するためのものである。

#### 【0149】

本明細書における提供された方法には、血液、骨髄およびリンパ組織におけるクローンの由来するBリンパ球（例えば、CD19+）の進行性蓄積によって特徴づけられる血液学的悪性腫瘍であるCLLを処置するための方法がある。CLLと同じ疾患であるとみなされるが

10

20

30

40

50

、いくつかの場合には、小リンパ球性リンパ腫（SLL）が、リンパ節症（リンパ節において見出される癌細胞）によって特徴づけられるときには疾患を示すために使用され、だが、CLLでは、癌細胞はほとんどが血液および骨髄において見出される。本明細書における目的のために、CLLに対する言及は、別途明記される場合を除き、SLLを含み得る。いくつかの態様において、CLLは、iwCLL基準（Hallek（2008）Blood, 111:5446-5456）に従う立証されたCLL、すなわち、測定可能な疾患（例えば、 $5 \times 10^9/L$ を超えるリンパ球増加症、測定可能なリンパ節、肝性および/または脾腫）を有する対象を包含する。いくつかの態様において、SLLは、リンパ節症および/または脾腫と、末梢血における $5 \times 10^9/L$ 未満のCD19+CD5+クローンリンパ球（5000/ $\mu L$ 未満）とを、生検により証明されたSLLである、最大横径が1.5 cmを超える少なくとも1つの病変によって判定されるような測定可能な疾患の診断時に有する対象を包含する。進行性CLLを有する患者は一般に、予後が不良であり、全生存期間（OS）が、いくつかの研究で報告されるように1年未満である（Jain et al.（2016）Expt. Rev. Hematol., 9:793-801）。

10

#### 【0150】

BTK阻害剤療法によるCLLの処置、特にイブルチニブによるCLLの処置が、CLL患者のための現在の第一選択の承認された治療法である。部分奏効（PR）が長期間にわたって持続し得るにもかかわらず、研究では、以前に処置されたCLL患者の25%前後がイブルチニブを中断することが見出された（Jain et al.（2015）Blood, 125:2062-2067; Maddocks（2015）JAMA Oncol., 1:80-87; Jain et al.（2017）Cancer, 123:2268-2273）。いくつかの場合において、イブルチニブの中断は、CLLの進行またはリヒター形質転換（Richter's transformation）のためである。イブルチニブを進行性疾患（PD）のために中断する患者の大多数が、高リスク特徴（例えば、del（17p）（17p欠失）、複雑な核型または細胞遺伝学的異常、および変異していない免疫グロブリン重鎖可変領域（IGHV）など）を有する患者である。さらに、BTKまたは下流側エフェクターのホスホリパーゼC<sub>2</sub>（PLC<sub>2</sub>）における変異が、イブルチニブ処置の期間中に現れる可能性があり、イブルチニブ抵抗性および最終的には再発に関連する（Woyach et al.（2014）N.Engl.J.Med., 370:2286-2294）。そのような変異が、イブルチニブの服用で再発するCLL患者の87%において認められる。代替となる治療法がそのような対象では必要である。

20

#### 【0151】

いくつかの態様において、提供された方法にはまた、癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるかまたは固形腫瘍であり、ならびに/あるいは抗原がB細胞抗原でない、例えば、CD19、CD20、CD22およびROR1などでない方法が含まれる。いくつかの態様において、併用療法は、固形腫瘍、例えば、肉腫または癌腫などを有する対象に、1）癌に関連する、かつ/またはユニバーサルタグに存在する抗原を特異的に認識し、かつ/または標的とするT細胞と、2）TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤またはITK阻害剤、例えば、イブルチニブ）とを投与することを含む。いくつかの態様において、T細胞によって認識されるまたは標的とされる抗原は、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1、MAGE A1、HLA-A2、NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D（GPCR5D）、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD

30

40

50

138、ならびに病原体特異的抗原である。

【0152】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤、例えばBTK阻害剤、例えばイブルチニブは、T細胞療法、例えばCAR-T細胞の投与の開始前に、開始と同時に、および/または開始後に投与される。いくつかの局面において、阻害剤は毎日投与される。いくつかの局面において、TECファミリーキナーゼ、例えばBTK阻害剤、例えばイブルチニブの投与（例えば、毎日の投与など）が、T細胞療法、例えばCAR-T細胞の投与の開始前に、開始と同時に、および/または開始後に開始され、所定の日数までの間にわたって継続される。いくつかの局面において、所定の日数は、T細胞療法の投与を開始した後での所定の日数である。いくつかの態様において、阻害剤は、T細胞療法（CAR-T細胞）のレベルがピークまたは最大となる、例えば、Cmax（対象の血液または疾患部位におけるT細胞、例えばCAR発現T細胞の投与後でのレベル）となる時点まであるいはその後の時点まで投与される（例えば、毎日投与されるなどする）。いくつかの局面において、阻害剤、例えばイブルチニブの投与は、T細胞療法の投与開始後の少なくとも14日間もしくは少なくとも約14日間、少なくとも30日間もしくは少なくとも約30日間、少なくとも60日間もしくは少なくとも約60日間、少なくとも90日間もしくは少なくとも約90日間、少なくとも120日間もしくは少なくとも約120日間、または少なくとも180日間もしくは少なくとも約180日間、継続される。いくつかの態様において、阻害剤、例えばイブルチニブの投与は、T細胞療法、例えばCAR-T細胞の投与開始後の少なくとも90日間または約少なくとも90日間または約90日間または90日間にわたって継続される。いくつかの局面において、阻害剤の投与を中断する時点で、対象におけるT細胞療法の持続性が認められる。いくつかの態様において、阻害剤の投与を中断する時点で、対象は、対象が阻害剤（例えば、TECファミリーキナーゼ、例えば、BTK阻害剤、例えば、イブルチニブ）の投与から利益を受けているかどうかを評価するために評価することができる。いくつかの態様において、阻害剤の投与を中断する時点で、対象は、対象が応答または応答を示す特定の程度もしくは成績を達成しているかどうかを、例えば、いくつかの態様においてはCRなどを達成しているかどうかを評価するために評価される。いくつかのそのような態様において、対象が、CR、あるいは応答を示すかまたはCRもしくは他の成績の可能性を示す他の成績を達成しているならば、提供された方法、組成物、製造品または使用は、阻害剤の中断またはその投与を可能にするか、阻害剤の中断またはその投与を規定するか、あるいは阻害剤の中断またはその投与を伴う。いくつかのそのような態様において、対象がCRを達成していないならば、提供された方法は阻害剤の投与の継続を可能にする。したがって、いくつかの局面において、提供された方法および他の態様では、阻害剤の長期にわたるまたは過度に長期にわたる投与が回避されるかまたは軽減される。いくつかの局面において、そのような長期にわたる投与は、そうでない場合には、治療が投与されている対象、例えば患者などについて、1つまたは複数の望まれない結果（例えば、副作用または生活の質における崩壊もしくは低下など）をもたらす場合があるか、あるいはその可能性を増大させる場合がある。いくつかの局面において、投与の設定された所定の期間、例えば投与の最小期間などにより、患者コンプライアンスの可能性、あるいは特に毎日の投与の場合には、阻害剤が指示通りに、または方法に従って投与されるであろう可能性が増大させられる場合がある。

【0153】

提供された方法のいくつかの態様において、投与された遺伝子操作細胞の1つまたは複数の特性を、参照組成物の投与された細胞と比較して改善するかまたは増大させるかまたはより大きくすることが可能である（例えば、対象におけるそのような投与された細胞の増大したまたはより長い拡大および/または持続性、ならびに抗原による再刺激を行ったときの増大したより大きい想起応答など）。いくつかの態様において、増大は、参照細胞組成物を投与したときの同じ特性または特徴と比較して、そのような特性または特徴における、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、最後には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倍の増大であり得る。いくつかの態様において、そのような特性また

10

20

30

40

50

は特徴の1つまたは複数における増大が、遺伝子操作細胞を投与した後の1ヶ月以内に、2ヶ月以内に、3ヶ月以内に、4ヶ月以内に、5ヶ月以内に、6ヶ月以内に、または12ヶ月以内に認められ得るかまたは存在する。

【0154】

いくつかの態様において、参照細胞組成物は、癌を有しないまたは有することが疑われない対象の血液に由来するT細胞の組成物が可能であり、あるいはTECファミリーキナーゼの阻害剤の存在下でインキュベーションされたことまたは投与されたことがないことを除いて同じ条件または実質的に同じ条件のもとで得られる、単離される、作製される、作製される、インキュベーションされるか/または投与されるT細胞の集団である。いくつかの態様において、参照細胞組成物は、同じ組換え受容体（例えば、CAR）の発現を含めて、実質的に同じである遺伝子操作細胞を含有する。いくつかの局面において、そのようなT細胞は、同一に、または実質的に同一に処理され、例えば、同じように作製され、同じように配合され、同じ投薬量またはほぼ同じ投薬量および他の類似する因子で投与されるなどする。

10

【0155】

いくつかの態様において、持続性が増大している遺伝子操作細胞は、より良好な効力を、該細胞が投与される対象において示す。いくつかの態様において、遺伝子操作細胞（例えば、CAR発現T細胞など）が投与されると、対象におけるその持続性が、代替となる方法（例えば、参照細胞組成物の投与を伴う方法など）によって達成されるであろう持続性と比較して大きくなる。いくつかの態様において、持続性が、少なくとも1.5倍もしくは約少なくとも1.5倍、少なくとも2倍もしくは約少なくとも2倍、少なくとも3倍もしくは約少なくとも3倍、少なくとも4倍もしくは約少なくとも4倍、少なくとも5倍もしくは約少なくとも5倍、少なくとも6倍もしくは約少なくとも6倍、少なくとも7倍もしくは約少なくとも7倍、少なくとも8倍もしくは約少なくとも8倍、少なくとも9倍もしくは約少なくとも9倍、少なくとも10倍もしくは約少なくとも10倍、少なくとも20倍もしくは約少なくとも20倍、少なくとも30倍もしくは約少なくとも30倍、少なくとも50倍もしくは約少なくとも50倍、少なくとも60倍もしくは約少なくとも60倍、少なくとも70倍もしくは約少なくとも70倍、少なくとも80倍もしくは約少なくとも80倍、少なくとも90倍もしくは約少なくとも90倍、少なくとも100倍もしくは約少なくとも100倍、またはそれ以上増大する。

20

【0156】

いくつかの態様において、投与された細胞の持続性の程度または範囲を、対象への投与の後で検出または定量化することができる。例えば、いくつかの局面において、定量的PCR（qPCR）が、組換え受容体を発現する細胞（例えば、CAR発現細胞）の量を対象の血液または血清または器官または組織（例えば、疾患部位）において評価するために使用される。いくつかの局面において、持続性が、1マイクログラムのDNAあたりの、受容体（例えば、CAR）をコードするDNAまたはプラスミドのコピー数として、あるいは、1マイクロリットルの試料（例えば、血液または血清）あたりの、または、1マイクロリットルの試料につき末梢血単核細胞（PBMC）もしくは白血球もしくはT細胞の総数あたりの、受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞）の数として定量化される。いくつかの態様において、受容体を発現する細胞を、一般には受容体について特異的な抗体を使用して検出するフローサイトメトリーアッセイもまた実施することができる。細胞に基づくアッセイもまた、機能的な細胞（例えば、疾患もしくは状態の細胞に結合すること、および/または疾患もしくは状態の細胞を中和すること、および/または疾患もしくは状態の細胞に対して応答（例えば、細胞傷害性応答など）を誘発すること、あるいは受容体によって認識される抗原を発現することが可能である細胞など）の数または割合を検出するために使用される場合がある。そのような態様のいずれにおいても、組換え受容体（例えば、CAR発現細胞）に関連する別のマーカーの発現の程度またはレベルを、投与された細胞を対象における内因性細胞から区別するために使用することができる。

30

40

【0157】

また、例えば、提供された併用療法方法に従うなどして、細胞を操作するための、調製

50

するための、および作製するための方法、細胞および/または阻害剤を含有する組成物、そして、細胞および/または阻害剤を含有するキットおよびデバイス、ならびに細胞および/または阻害剤を使用するための、製造するための、および投与するためのキットおよびデバイスが提供される。

【0158】

## II. 併用療法

本明細書において、1) TECファミリーキナーゼの阻害剤と、2) 免疫療法または免疫療法剤、例えば、養子免疫細胞療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現細胞、例えば、T細胞））、またはT細胞結合療法もしくは免疫調節療法（例えば、多重特異性T細胞動員抗体および/またはチェックポイント阻害剤）などとの併用療法を対象に投与することを  
10  
含む、疾患または障害（例えば、癌または増殖性疾患）を処置するための併用療法のための方法が提供される。いくつかの態様において、免疫療法は、疾患または障害（例えば、癌または増殖性疾患）に関連する抗原を特異的に認識するかつ/または標的とするT細胞を含む養子免疫細胞療法である。T細胞療法を含む組成物、および/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤を含む組成物を含有する組み合わせおよび製造品（例えば、キットなど）、ならびに、癌を含めて様々な疾患、状態および障害を処置するかまたは防止するためのそのような組成物および組み合わせの使用もまた提供される。

【0159】

いくつかの態様において、そのような方法は、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）または他の療法、例えばT細胞結合療法などの投与（例えば投与の開始）に先立って、投与  
20  
と同時に、投与の期間中に、投与の経過期間中に（その経過期間中に1回および/または定期的にであることを含む）、および/または投与に引き続いて阻害剤を投与することを含むことができる。いくつかの態様において、投与は、阻害剤および/または免疫療法もしくは免疫療法剤、例えばT細胞療法の逐次的または間欠的な投与を伴うことができる。

【0160】

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。いくつかの態様において、細胞療法は、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）療法、トランスジェニックTCR療法、もしくは、任意でキメラ抗原受容体（CAR）発現細胞療法である組換え受容体発現細胞療法（任意でT細胞療法）であるか、またはこれらを含む。いくつかの態様において、療法はCD19を標的とするか、またはB細胞が標的とされる療法である。いくつかの態様において、細胞、およ  
30  
び細胞を投与するための投薬計画は、下記のサブセクションAにおいて「細胞の投与」のもとで記載されるようなどれも含むことができる。

【0161】

いくつかの態様において、TECファミリーのキナーゼにおける阻害剤は、ブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）、IL2誘導性T細胞キナーゼ（ITK）、tecタンパク質チロシンキナーゼ（TEC）、BMX非受容体型チロシンキナーゼ（Etk）およびTXKチロシンキナーゼ（TXK）を含めて、TECファミリーの1つまたは複数のキナーゼを阻害する。いくつかの態様にお  
40  
いて、阻害剤はブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）阻害剤である。いくつかの態様において、細胞、および阻害剤を投与するための投薬計画は、下記のサブセクションBにおいて「阻害剤の投与」のもとで記載されるようなどれも含むことができる。

【0162】

いくつかの態様において、免疫療法（例えばT細胞療法、例えばCAR発現T細胞またはT細胞結合療法など）および阻害剤は、対象に投与するための薬学的組成物として提供される。いくつかの態様において、薬学的組成物は、併用療法のための作用物質（例えば、記載されるような、養子細胞療法のためのT細胞、および阻害剤）の一方または両方の治療有効量  
50  
を含有する。いくつかの態様において、作用物質は、別個の薬学的組成物での投与のために製剤化される。いくつかの態様において、本明細書において提供される薬学的組成物のどれもが、それぞれの投与経路に適切である投薬形態物で製剤化され得る。

【0163】

いくつかの態様において、併用療法は、免疫療法（例えば、操作された細胞を含むT細胞

胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）および阻害剤を投与することを含むので、処置されることになる疾患もしくは状態（例えば、癌）を有するかまたはそのような疾患もしくは状態（例えば、癌）を有することの危険性がある対象または患者に投与される。いくつかの局面において、方法は、疾患または状態の処置、例えば、疾患または状態の1つまたは複数の症状の改善を、例えば、免疫療法または免疫療法剤によって認識される抗原、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癌において腫瘍負荷を減らすなどによってもたらす。

#### 【0164】

いくつかの態様において、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するかつ/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、あるいは、そうでなければ、そのような疾患、状態または障害に関与するどれもが可能である。例示的な疾患および状態には、悪性腫瘍または細胞の形質転換（例えば、癌）、自己免疫疾患もしくは炎症性疾患、または感染性疾患（例えば、細菌病原体、ウイルス病原体または他の病原体によって引き起こされる感染性疾患）に関連する疾患または状態が含まれ得る。処置することができる様々な疾患および状態に関連する抗原を含めて、例示的な抗原には、本明細書において記載される抗原のどれもが含まれる。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を含めて、併用療法の操作された細胞の表面に発現される組換え受容体は、疾患または状態に関連する抗原に特異的に結合する。

10

#### 【0165】

いくつかの態様において、疾患または状態は、腫瘍（例えば、固形腫瘍など）、リンパ腫、白血病、血液腫瘍、転移性腫瘍、または他の癌もしくは腫瘍タイプである。

20

#### 【0166】

いくつかの態様において、癌または増殖性疾患はB細胞悪性腫瘍または血液学的悪性腫瘍である。いくつかの態様において、方法は、骨髄腫、リンパ腫または白血病を処置するために使用することができる。いくつかの態様において、方法は、非ホジキンリンパ腫（NHL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、急性骨髄性白血病（AML）、または骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））を処置するために使用することができる。いくつかの態様において、方法は、MMまたはDBCBLを処置するために使用することができる。いくつかの態様において、癌は、SLLを含み得るCLLである。

30

#### 【0167】

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、ROR1、およびB細胞成熟抗原（BCMA）、tEGFR、Her2、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、Gタンパク質共役受容体5D（GPCR5D）、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D（GPCR5D）、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（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、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原からなる群より選択される。いくつかの態様において、抗原はユニバーサルタグに関連するか、またはユニバーサルタグである。

40

50

## 【0168】

いくつかの態様において、癌または増殖性疾患は、B細胞抗原を発現する癌ではない。いくつかの態様において、B細胞抗原は、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択される。いくつかの態様において、癌または増殖性疾患は非血液癌である。いくつかの態様において、癌または増殖性疾患は固形腫瘍である。いくつかの態様において、癌または増殖性疾患は、CD19、CD20、CD22またはROR1を発現しない。いくつかの態様において、提供された方法では、CD19、CD20、CD22もしくはROR1を標的としないかまたはそれらと特異的に結合しない組換え受容体発現T細胞（例えば、CAR-T細胞）が用いられる。

## 【0169】

いくつかの態様において、方法は、非血液癌（例えば、固形腫瘍など）を処置するために使用することができる。いくつかの態様において、方法は、膀胱、肺、脳、メラノーマ（例えば、小細胞肺、メラノーマ）、乳房、子宮頸部、卵巣、結腸直腸、膵臓、子宮内膜、食道、腎臓、肝臓、前立腺、皮膚、甲状腺または子宮の癌を処置するために使用することができる。いくつかの態様において、癌または増殖性疾患は癌であり、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である。

10

## 【0170】

いくつかの態様において、疾患または状態は感染性の疾患または状態であり、例えば、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虫感染症、免疫不全症、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バールウイルス（EBV）、アデノウイルス、BKポリオマウイルスなどであり、しかし、これらに限定されない。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であり、例えば、関節炎（例えば、関節リウマチ（RA））、1型糖尿病、全身性エリテマトーデス（SLE）、炎症性腸疾患、乾癬、強皮症、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、ならびに/あるいは移植に伴う疾患または状態などである。

20

## 【0171】

いくつかの態様において、本明細書において提供される併用療法は、T細胞療法（例えばCAR+T細胞）またはT細胞結合療法の投与がないことを除いて前記阻害剤またはTECファミリーキナーゼの別の阻害剤（例えば、BTK阻害剤、例えば、イブルチニブなど）により以前に治療されたことがある対象において行われる。いくつかの場合において、そのような以前の処置の後で、対象は、少なくとも6ヶ月にわたるそのような以前の処置に対して難治性であり、かつ/または抵抗性を発達させており、少なくとも6ヶ月にわたるそのような以前の処置を受けた後において寛解後に再発しており、CRを達成しておらず、かつ/あるいは攻撃性疾患、および/または癌の高リスク特徴を示す。したがって、提供された併用療法は、前記阻害剤の投与またはTECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤、例えば、イブルチニブなど）の投与を以前に受けたことがある対象において実施されることが理解される。本開示における阻害剤の投与時期に対する言及は、免疫療法または免疫療法剤、例えば、T細胞療法（例えば、CAR+T細胞）またはT細胞結合療法に関してのその投与の時期が、提供された併用療法に従っていることを示し、対象がさらに、前記阻害剤またはTECファミリーキナーゼの別の阻害剤（例えば、イブルチニブ）を以前に投与されたことがあるという可能性を除外していない。

30

40

## 【0172】

疾患の防止または処置のためには、TECファミリーキナーゼの阻害剤および/または免疫療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法など）の適切な投薬量は、処置されることになる疾患のタイプ、具体的な阻害剤、細胞および/または該細胞の表面に発現される組換え受容体、疾患の重篤度および経過、投与経路、阻害剤および/または免疫療法（例えば、T細胞療法）が防止目的または治療目的のために投与されるかどうか、以前の処置、投与頻度、対象の臨床履歴および細胞に対する応答、ならびに主治医の判断に依存する場合がある。組成物および細胞はいくつかの態様において、一度に

50

、または一連の処置にわたって患者に好適に投与される。提供された併用療法のための例示的な投薬計画および投薬スケジュールが記載される。

【0173】

いくつかの態様において、免疫療法（例えば、T細胞療法）およびTECファミリーキナーゼの阻害剤は、任意の順序ではあるが、別の治療的介入と同時に、または別の治療的介入に対して逐次的に投与され得るさらなる併用処置の一部として投与される。いくつかの状況において、免疫療法、例えば、操作されたT細胞（例えば、CAR発現T細胞など）は、免疫療法が1つまたは複数のさらなる治療剤の効果を増強するように時間的に十分に近接している別の治療と共投与されるか、または逆の様式での共投与が行われる。いくつかの態様において、細胞は前記1つまたは複数のさらなる治療剤に先立って投与される。いくつかの態様において、免疫療法、例えば、操作されたT細胞（例えば、CAR発現T細胞など）は、前記1つまたは複数のさらなる治療剤の後で投与される。いくつかの態様において、併用療法方法はリンパ球枯渇療法（例えば、化学療法剤の投与など）をさらに含む。いくつかの態様において、併用療法は、別の治療剤（例えば、抗癌剤、チェックポイント阻害剤または別の免疫調節剤など）を投与することをさらに含む。使用には、そのような方法および処置における併用療法の使用、ならびにそのような併用療法方法を実施するための医薬品の調製におけるそのような組成物の使用が含まれる。いくつかの態様において、方法および使用はそれにより、対象における疾患または状態または障害（例えば、癌または増殖性疾患など）を処置する。

10

【0174】

免疫療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）および/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与前、投与期間中または投与後において、免疫療法の生物学的活性、例えば、操作細胞集団の生物学的活性が、いくつかの態様において、例えば、いくつかの公知方法のいずれかによって測定される。評価するためのパラメーターには、例えば、当技術分野において公知である任意の好適な方法を使用して、例えば、下記において下記のセクションIVでさらに記載されるアッセイなどを使用して測定されるなどされるような、操作された細胞が標的細胞を破壊する能力、T細胞活性の持続性および他の尺度が含まれる。いくつかの態様において、細胞（例えば、T細胞に基づく治療のために投与されるT細胞）の生物学的活性が、細胞傷害性細胞殺傷、1つまたは複数のサイトカインの発現および/または分泌、増殖または拡大（例えば、抗原による再刺激を行ったときなどでの増殖または拡大）をアッセイすることによって測定される。いくつかの局面において、生物学的活性が、疾患負荷および/または臨床成績（例えば、腫瘍負荷量または腫瘍量における低下など）を評価することによって測定される。いくつかの態様において、併用療法の方法または両方の作用物質の投与、ならびに/あるいは該療法の任意の反復した投与を、併用療法の方法または両方の作用物質の投与前、投与期間中、投与の経過期間中または投与後におけるアッセイの結果に基づいて決定することができる。

20

30

【0175】

いくつかの態様において、細胞療法との併用での阻害剤の併用効果は、阻害剤のみ、または細胞療法による単独療法のみを伴う処置と比較して相乗的であり得る。例えば、いくつかの態様において、本明細書における提供された方法、組成物および製造品は、所望の治療効果における増大または改善、例えば、癌に伴う1つまたは複数の症状の軽減または抑制における増大または改善などをもたらす。

40

【0176】

いくつかの態様において、阻害剤は、操作されたT細胞（例えば、CAR T細胞など）の拡大または増殖を増大させる。いくつかの態様において、拡大または増殖における増大が、対象に投与したとき、インピボで認められる。いくつかの態様において、操作されたT細胞（例えば、CAR-T細胞）の数における増大が、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2.0倍超もしくは約2.0倍超、3.0倍超もしくは約3.0倍超、4.0倍超もしくは約4.0倍超、5.0倍超もしくは約5.0倍超、6.0倍超もしくは約6.0倍超、7.0倍超もしくは約7.0倍超、8.0倍超もしくは約8.0倍超、9.0倍超もしくは約9.0倍超、10.0倍超もしくは

50

約10.0倍超、またはそれ以上増大させられる。

【0177】

A. 免疫療法（例えばT細胞療法またはT細胞結合療法）の投与

本明細書で提供される方法、組成物、組み合わせ、キットおよび使用のいくつかの態様では、併用療法は、T細胞療法（例えばCAR発現T細胞）またはT細胞結合療法などの免疫療法を対象に投与することを含む。そのような療法は、記載されているように、1つまたは複数のTEKファミリーキナーゼの阻害剤の投与の前に、投与後に、投与と同時に投与することができる。

【0178】

いくつかの態様では、免疫療法は、腫瘍または癌などの病変の表面に発現される分子を標的とする免疫細胞、例えばT細胞またはNK細胞などの細胞の投与であるかまたはそれを含む細胞療法である。いくつかの態様では、免疫細胞はT細胞受容体（TCR）または他の抗原結合受容体を発現する。いくつかの態様では、免疫細胞は、トランスジェニックTCRまたはキメラ抗原受容体（CAR）などの組換え受容体を発現する。いくつかの態様では、細胞は対象に対して自己由来である。いくつかの態様では、細胞は対象に対して同種異系である。提供される方法で使用するためのそのような細胞療法、例えばT細胞療法の例は以下に記載されている。

10

【0179】

1. T細胞結合療法

いくつかの態様では、免疫療法は、T細胞上に発現される表面分子に結合することができる結合分子であるかまたはそれを含むT細胞結合療法であるかまたはそれを含む。いくつかの態様では、表面分子は、T細胞受容体複合体の成分などのT細胞の活性化成分である。いくつかの態様では、表面分子はCD3またはCD2である。いくつかの態様では、T細胞結合療法は、抗体または抗原結合断片であるかまたはそれを含む。いくつかの態様では、T細胞結合療法は、T細胞の活性化成分（例えばT細胞表面分子、例えばCD3またはCD2）に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメイン、および腫瘍細胞または癌細胞上の表面抗原、例えば本明細書に記載の列挙された抗原のいずれか、例えばCD19などの標的細胞上の表面抗原に結合する少なくとも1つの抗原結合ドメインを含む二重特異性抗体である。いくつかの態様では、そのような抗体のその両方の標的への同時またはほぼ同時の結合は、標的細胞とT細胞との間に一時的な相互作用をもたらすことができ、それによってT細胞の活性化、例えば細胞傷害活性およびその後の標的細胞の溶解をもたらす。そのような例示的な二重特異性抗体T細胞エンゲージャーの中には、柔軟なリンカーによって融合されたタンデムscFv分子を含む二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE）分子があり、これは、柔軟なリンカーによって融合されたタンデムscFv分子（例えばNagorsen and Bauerle, *Exp Cell Res* 317, 1255-1260 (2011) 参照）；例えば柔軟なリンカーを介して互いに融合された、安定に会合することができる第一および第二のサブユニットからなるFcドメインをさらに含むタンデムscFv分子（国際公開公報第2013026837号）；ダイアボディおよびタンデムダイアボディを含むその誘導体（Holliger et al, *Prot Eng* 9, 299-305 (1996)；Kipriyanov et al, *J Mol Biol* 293, 41-66 (1999)）；C末端ジスルフィド架橋を有するダイアボディ形式を含み得る二重親和性再標的指向性（DART）分子；または全ハイブリッドマウス/ラットIgG分子を含むトリオマブ（Seimetz et al, *Cancer Treat Rev* 36, 458-467 (2010)）を含む。いくつかの態様では、T細胞結合療法は、プリナツモマブまたはAMG330である。そのようなT細胞エンゲージャーのいずれもが、提供される方法において使用することができる。

20

30

40

【0180】

2. T細胞療法

いくつかの局面では、T細胞療法は、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などの遺伝子操作された細胞を含むT細胞療法であるかまたはそれを含む。いくつかの態様では、組換え受容体は、疾患または状態に関連するもの、例えば腫瘍または癌の細胞に関連するかまたはその細胞上に発現されるも

50

のなどのリガンドに特異的に結合する。いくつかの態様では、T細胞療法は、キメラ抗原受容体 (CAR) を発現するように操作されたT細胞を投与することを含む。

【0181】

いくつかの態様では、提供される細胞は、リガンド結合ドメインまたはその結合断片を含むもの、ならびにT細胞受容体 (TCR) およびその成分、ならびに/またはキメラ抗原受容体 (CAR) などの機能的非TCR抗原受容体を含む、組換え受容体などの受容体を発現するおよび/または発現するように操作されている。いくつかの態様では、組換え受容体は、抗原に特異的に結合する細胞外リガンド結合ドメインを含む。いくつかの態様では、組換え受容体は、抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインを含むCARである。いくつかの態様では、抗原などのリガンドは、細胞の表面上に発現されるタンパク質である。いくつかの態様では、CARはTCR様CARであり、抗原は、細胞内タンパク質のペプチド抗原などのプロセッシングされたペプチド抗原であり、これは、TCRのように、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 分子に関連して細胞表面上で認識される。

10

【0182】

組換え受容体を含む操作された細胞を含む、操作された細胞の中には、以下のIII章に記載されるものがある。CARおよび組換えTCRを含む例示的な組換え受容体、ならびに受容体を操作し、細胞内に導入するための方法は、例えば、国際公開公報第200014257号、同第2013126726号、同第2012/129514号、同第2014031687号、同第2013/166321号、同第2013/071154号、同第2013/123061号、米国特許出願公開第2002131960号、同第2013287748号、同第20130149337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2537416号に記載されているもの、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によって記載されているものを含む。いくつかの局面では、遺伝子操作された抗原受容体は、米国特許第7,446,190号に記載されているCAR、および国際公開公報第2014055668A1号に記載されているものを含む。

20

【0183】

養子細胞療法のための操作された細胞の投与方法は公知であり、提供される方法および組成物と関連して使用し得る。例えば、養子T細胞療法の方法は、例えばGruenbergらの米国特許出願公開第2003/0170238号; Rosenberg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) :e61338参照。

30

【0184】

いくつかの態様では、細胞療法、例えば養子T細胞療法は、細胞が、細胞療法を受けることになっている対象からまたはそのような対象に由来する試料から単離されるおよび/または別の方法で調製される、自己移植によって行われる。したがって、いくつかの局面では、細胞は、治療を必要とする対象、例えば患者に由来し、単離および処理後に同じ対象に投与される。

40

【0185】

いくつかの態様では、細胞療法、例えば養子T細胞療法は、細胞が、細胞療法を受けることになっているまたは最終的に細胞療法を受ける対象、例えば第一の対象以外の対象から単離されるおよび/または別の方法で調製される、同種異系移植によって行われる。そのような態様では、細胞は、次いで、同じ種の異なる対象、例えば第二の対象に投与される。いくつかの態様では、第一および第二の対象は遺伝的に同一である。いくつかの態様では、第一および第二の対象は遺伝的に類似する。いくつかの態様では、第二の対象は第一の対象と同じHLAクラスまたはスーパータイプを発現する。

【0186】

50

細胞は任意の適切な手段によって投与することができる。細胞は、腫瘍量の減少などの治療効果を達成するための投与レジメンで投与される。投薬および投与は、一部には、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与スケジュールに依存し得、これは、T細胞療法の投与の開始前、開始後、および/または開始と同時に投与され得る。T細胞療法の様々な投与スケジュールには、様々な時点にわたる単回投与または複数回投与、ボラス投与、およびパルス注入が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0187】

a. 組成物および製剤

いくつかの態様では、組換え抗原受容体、例えばCARまたはTCRで操作された細胞を含むT細胞療法などのT細胞療法の細胞の用量は、薬学的組成物または製剤などの組成物または製剤として提供される。そのような組成物は、疾患、状態、および障害の予防または治療などにおいて、提供される方法に従って使用することができる。

10

【0188】

いくつかの態様では、操作されたT細胞（例えばCAR T細胞）などのT細胞療法は、薬学的に許容される担体と共に製剤化される。いくつかの局面では、担体の選択は、一部には特定の細胞もしくは剤によって、および/または投与方法によって決定される。したがって、種々の適切な製剤が存在する。例えば、薬学的組成物は防腐剤を含み得る。適切な防腐剤としては、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。いくつかの局面では、2つまたはそれ以上の防腐剤の混合物が使用される。防腐剤またはその混合物は、典型的には全組成物の約0.0001重量%から約2重量%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に、用いられる投与量および濃度でレシipientに非毒性であり、以下のものが含まれるが、これらに限定されるわけではない:リン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸などの緩衝剤;アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤;防腐剤(塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、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、ブチルもしくはベンジルアルコール、メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、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-クレゾールなど);低分子量(約10残基未満)ポリペプチド;血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンなどのタンパク質;ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー;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などのアミノ酸;単糖類、二糖類、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;EDTAなどのキレート剤;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などの糖類;ナトリウムなどの塩形成対イオン;金属錯体(例えばZn-タンパク質錯体);ならびに/またはポリエチレングリコール(PEG)などの非イオン界面活性剤。

20

30

【0189】

いくつかの局面では緩衝剤が組成物に含まれる。適切な緩衝剤としては、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、ならびに他の様々な酸および塩が挙げられる。いくつかの局面では、2つまたはそれ以上の緩衝剤の混合物が使用される。緩衝剤またはその混合物は、典型的には全組成物の約0.001重量%から約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)においてより詳細に記載されている。

40

【0190】

製剤は水溶液を含み得る。製剤または組成物はまた、それぞれの活性が互いに悪影響を及ぼさない場合、細胞または剤で予防または治療される特定の適応症、疾患、または状態に有用な複数の活性成分を含み得る。そのような活性成分は、意図される目的に有効な量で組み合わせて適切に存在する。したがって、いくつかの態様では、薬学的組成物は、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

50

ウノルピシン、ドキシソルピシン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、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のような他の薬学的に活性な剤または薬物をさらに含む。

【0191】

いくつかの態様で薬学的組成物は、治療上有効な量または予防上有効な量などの、疾患または状態を治療または予防するために有効な量の細胞を含有する。いくつかの態様で治療または予防の有効性は、治療対象の定期的な評価によってモニタリングされる。数日間またはそれ以上にわたる反復投与については、状態に応じて、疾患の症状の所望の抑制が起こるまで、治療が繰り返される。しかしながら、他の投与レジメンも有用であり得、決定され得る。所望の投与量は、組成物の単回ボラス投与によって、組成物の複数回ボラス投与によって、または組成物の持続注入投与によって送達することができる。

10

【0192】

細胞は、標準的な投与技術、製剤、および/または装置を用いて投与され得る。組成物の保存および投与のための、注射器およびバイアルなどの製剤および装置が提供される。細胞に関して、投与は自己由来または異種であり得る。例えば、免疫応答性細胞または前駆体は、一対象から得ることができ、同じ対象または異なる、適合性の対象に投与され得る。末梢血由来免疫応答性細胞またはそれらの子孫（例えばインビボ、エクスビボまたはインビトロ由来）は、カテーテル投与、全身注入、局所注入、静脈内注射、または非経口投与を含む局所注入によって投与することができる。治療用組成物（例えば遺伝子改変された免疫応答性細胞を含む薬学的組成物）を投与する場合、治療用組成物は一般に単位投与注射形態（溶液、懸濁液、エマルジョン）に製剤化される。

20

【0193】

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、口腔投与、舌下投与、または坐剤投与用のものが含まれる。いくつかの態様では、剤または細胞集団は非経口投与される。本明細書で使用される「非経口」という用語は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸内投与、腔内投与、および腹腔内投与を含む。いくつかの態様では、剤または細胞集団は、静脈内、腹腔内、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。

【0194】

いくつかの態様で組成物は、いくつかの局面では選択されたpHに緩衝され得る、滅菌液体製剤、例えば等張水溶液、懸濁液、エマルジョン、分散液、または粘性組成物として提供される。液体製剤は通常、ゲル、他の粘性組成物、および固体組成物よりも調製が容易である。さらに、液体組成物は、特に注射によって投与するのにいくぶんより便利である。他方で、粘性組成物は、特定の組織とのより長い接触期間を提供する適切な粘度範囲内に製剤化することができる。液体または粘性組成物は担体を含むことができ、担体は、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）およびそれらの適切な混合物を含む溶媒または分散媒体であり得る。

30

【0195】

滅菌注射溶液は、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の混合物などの溶媒中に細胞を組み込むことによって調製することができる。組成物は凍結乾燥することもできる。組成物は、所望される投与経路および製剤に依存して、湿潤剤、分散剤または乳化剤（例えばメチル細胞コース）、pH緩衝剤、ゲル化または増粘添加剤、防腐剤、香味剤、着色剤などのような補助物質を含有し得る。いくつかの局面では、標準的なテキストを参考にして適切な製剤を調製し得る。

40

【0196】

抗菌防腐剤、抗酸化剤、キレート剤、および緩衝剤を含む、組成物の安定性および無菌性を高める様々な添加剤を添加することができる。微生物の作用の防止は、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確実にすることができる。注射用医薬形態の持続的吸収は、吸収を遅延させる作用物

50

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の使用によってもたらされ得る。

【0197】

インビボ投与に使用される製剤は一般に無菌である。無菌性は、例えば滅菌濾過膜を通して濾過することによって容易に達成され得る。

【0198】

疾患の予防または治療のために、適切な投与量は、治療される疾患の種類、1つまたは複数の剤の種類、細胞または組換え受容体の種類、疾患の重症度および経過、剤または細胞が予防目的または治療目的のいずれで投与されるか、過去の療法、対象の病歴および剤または細胞に対する応答、ならびに主治医の裁量に依存し得る。組成物は、いくつかの態様では、一度にまたは一連の治療にわたって対象に適切に投与される。

10

【0199】

いくつかの場合には、細胞療法は、細胞を含む単一の薬学的組成物として投与される。いくつかの態様では、細胞または剤の単回ボース投与によって所与の用量が投与される。いくつかの態様では、所与の用量は、例えば3日以下の期間にわたる細胞もしくは剤の複数回ボース投与によって、または細胞もしくは剤の持続注入投与によって投与される。

【0200】

b. 投与スケジュールおよび投与

いくつかの態様では、細胞の用量は提供される併用療法に従って対象に投与される。いくつかの態様では、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。提供される説明を考慮して特定の疾患についての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、当業者のレベル範囲内である。

20

【0201】

特定の態様では、細胞、または細胞のサブタイプの個々の集団は、約10万～約1000億個の細胞の範囲で、および/または対象の体重1キログラム当たりその量の細胞で、例えば10万～約500億個の細胞（例えば約5百万個の細胞、約2500万個の細胞、約5億個の細胞、約10億個の細胞、約50億個の細胞、約200億個の細胞、約300億個の細胞、約400億個の細胞、もしくは前記値のいずれか2つによって定義される範囲）、100万～約500億個の細胞（例えば約500万個の細胞、約2500万個の細胞、約5億個の細胞、約10億個の細胞、約50億個の細胞、約200億個の細胞、約300億個の細胞、約400億個の細胞、もしくは前記値のいずれか2つによって定義される範囲）、例えば約1000万～約1000億個の細胞（例えば約2000万個の細胞、約3000万個の細胞、約4000万個の細胞、約6000万個の細胞、約7000万個の細胞、約80000万個の細胞、約9000万個の細胞、約100億個の細胞、約250億個の細胞、約500億個の細胞、約750億個の細胞、約900億個の細胞、もしくは前記値のいずれか2つによって定義される範囲）、およびいくつかの場合には、約1億個の細胞～約500億個の細胞（例えば約1億2000万個の細胞、約2億5000万個の細胞、約3億5000万個の細胞、約4億5000万個の細胞、約6億5000万個の細胞、約8億個の細胞、約9億個の細胞、約30億個の細胞、約300億個の細胞、約450億個の細胞）、またはこれらの範囲の間の任意の値および/または対象の体重1キログラム当たりその量の細胞で、対象に投与される。投与量は、疾患もしくは障害および/または患者および/または他の治療に特有の属性に依存して異なり得る。いくつかの態様では、そのような値は組換え受容体発現細胞の数を指し、他の態様では、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。

30

40

【0202】

いくつかの態様では、細胞療法は、対象の体重1kg当たり少なくとも以下の値もしくは少なくともおよそ以下の値または以下の値もしくはおよそ以下の値： $0.1 \times 10^6$ 細胞/kg、 $0.2 \times 10^6$ 細胞/kg、 $0.3 \times 10^6$ 細胞/kg、 $0.4 \times 10^6$ 細胞/kg、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg、 $1 \times 10^6$ 細胞/kg、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg、 $3 \times 10^6$ 細胞/kgまたは $5 \times 10^6$ 細胞/kgである細胞数を含有する用量の投与を含む。

【0203】

50

いくつかの態様では、細胞療法は、それぞれ両端の値を含む、対象の体重1kg当たり $0.1 \times 10^6$ 細胞/kg～ $1.0 \times 10^7$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg～ $3 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg～ $2 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg～ $1 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg～ $3 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、約 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg～ $2 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg～ $3 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、または $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg～ $5 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値である細胞数を含有する用量の投与を含む。

【0204】

いくつかの態様では、細胞の用量は、 $2 \times 10^5$ 細胞/kg～ $2 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、例えば $4 \times 10^5$ 細胞/kg～ $1 \times 10^6$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値、または $6 \times 10^5$ 細胞/kg～ $8 \times 10^5$ 細胞/kgもしくはおおよそ前記値を含む。いくつかの態様では、細胞の用量は、対象の体重1キログラム当たり（細胞/kg） $2 \times 10^5$ 個以下の細胞（例えばCAR発現細胞などの抗原発現細胞）、例えば $3 \times 10^5$ 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 $4 \times 10^5$ 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 $5 \times 10^5$ 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 $6 \times 10^5$ 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 $7 \times 10^5$ 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 $8 \times 10^5$ 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 $9 \times 10^5$ 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、 $1 \times 10^6$ 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下、または $2 \times 10^6$ 細胞/kg以下もしくはおおよそ前記値以下を含む。いくつかの態様では、細胞の用量は、対象の体重1キログラム当たり（細胞/kg） $2 \times 10^5$ 個の細胞（例えばCAR発現細胞などの抗原発現細胞）もしくは約 $2 \times 10^5$ 個の細胞、または少なくとも $2 \times 10^5$ 個の細胞もしくは少なくともおおよそ $2 \times 10^5$ 個の細胞、例えば以下の値もしくはおおよそ以下の値または少なくとも以下の値もしくは少なくともおおよそ以下の値： $3 \times 10^5$ 細胞/kg、 $4 \times 10^5$ 細胞/kg、 $5 \times 10^5$ 細胞/kg、 $6 \times 10^5$ 細胞/kg、 $7 \times 10^5$ 細胞/kg、 $8 \times 10^5$ 細胞/kg、 $9 \times 10^5$ 細胞/kg、 $1 \times 10^6$ 細胞/kg、または $2 \times 10^6$ 細胞/kgを含む。

【0205】

ある特定の態様において、細胞、または細胞のサブタイプの個々の集団が、約100万個～約1000億個の細胞の範囲で、および/または1キログラムの体重あたりのそのような細胞量で対象に投与され、例えば、100万個～約500億個の細胞の範囲（例えば、約500万個の細胞、約2500万個の細胞、約5億個の細胞、約10億個の細胞、約50億個の細胞、約200億個の細胞、約300億個の細胞、約400億個の細胞、または前述の値のいずれか2つによって規定される範囲）など、例えば、約1000万個～約1000億個の細胞の範囲（例えば、約2000万個の細胞、約3000万個の細胞、約4000万個の細胞、約6000万個の細胞、約7000万個の細胞、約8000万個の細胞、約9000万個の細胞、約100億個の細胞、約250億個の細胞、約500億個の細胞、約750億個の細胞、約900億個の細胞、または前述の値のいずれか2つによって規定される範囲）、また、場合によっては約1億個の細胞～約500億個の細胞の範囲（例えば、約12000万個の細胞、約25000万個の細胞、約35000万個の細胞、約45000万個の細胞、約65000万個の細胞、約8億個の細胞、約9億個の細胞、約30億個の細胞、約300億個の細胞、約450億個の細胞）など、もしくはこれらの範囲の間における任意の値で、および/または1キログラムの体重あたり対象に投与される。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有の属性に依存して変動する場合がある。

【0206】

いくつかの態様において、細胞の用量は、細胞の用量が対象の体表面積または体重に拘束されないような、または基づかないような細胞の均一な用量または細胞の固定された用量である。

【0207】

いくつかの態様において、例えば、対象がヒトである場合、用量は、約 $1 \times 10^8$ 個未満の総組換え受容体（例えば、CAR）発現細胞、T細胞または末梢血単核細胞（PBMC）を含み、例えば、約 $1 \times 10^6$ 個～ $5 \times 10^8$ 個のそのような細胞（例えば、総じて $2 \times 10^6$ 個、 $5 \times 1$

10

20

30

40

50

$0^6$ 個、 $1 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^8$ 個、もしくは $5 \times 10^8$ 個、またはそのような細胞など)の範囲、または前述の値のいずれか2つの間の範囲で含む。いくつかの態様において、対象がヒトである場合、用量は、約 $1 \times 10^6$ 個~ $5 \times 10^8$ 個の間の総組換え受容体(例えば、CAR)発現細胞を含み、例えば、約 $1 \times 10^7$ 個~ $2 \times 10^8$ 個のそのような細胞(例えば、総じて $1 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^8$ 個、または $1.5 \times 10^8$ 個のそのような細胞など)の範囲、または前述の値のいずれか2つの間の範囲で含む。いくつかの態様において、患者には、多数の用量が投与され、これらの用量のそれぞれが、または総用量が、前述の値のいずれかの範囲内であり得る。いくつかの態様において、細胞の用量は、それぞれが両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個~ $5 \times 10^8$ 個もしくはおおよそ $1 \times 10^5$ 個~ $5 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現T細胞もしくは総T細胞、 $1 \times 10^5$ 個~ $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現T細胞もしくは総T細胞、 $5 \times 10^5$ 個~ $1 \times 10^7$ 個もしくはおおよそ $5 \times 10^5$ 個~ $1 \times 10^7$ 個の総組換え受容体発現T細胞もしくは総T細胞、または $1 \times 10^6$ 個~ $1 \times 10^7$ 個もしくはおおよそ $1 \times 10^6$ 個~ $1 \times 10^7$ 個の総組換え受容体発現T細胞もしくは総T細胞を投与することを含む。

10

## 【0208】

いくつかの態様において、前記用量のT細胞は、CD4+T細胞、CD8+T細胞、またはCD4+およびCD8+のT細胞を含む。

## 【0209】

いくつかの態様において、例えば、対象がヒトである場合、CD4+およびCD8+のT細胞を含む用量においてであることを含めて、前記用量のCD8+T細胞は、約 $1 \times 10^6$ 個~ $1 \times 10^8$ 個の間の総組換え受容体(例えば、CAR)発現CD8+細胞を含み、例えば、約 $5 \times 10^6$ 個~ $1 \times 10^8$ 個のそのような細胞の範囲、そのような細胞、総じて $1 \times 10^7$ 個、 $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^7$ 個、 $7.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^8$ 個、もしくは $5 \times 10^8$ 個のそのような細胞、または前述の値のいずれか2つの間の範囲で含む。いくつかの態様において、患者には、多数の用量が投与され、これらの用量のそれぞれが、または総用量が、前述の値のいずれかの範囲内であり得る。いくつかの態様において、細胞の用量は、それぞれが両端の値を含む $1 \times 10^7$ 個~ $0.75 \times 10^8$ 個もしくはおおよそ $1 \times 10^7$ 個~ $0.75 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現CD8+T細胞、 $1 \times 10^7$ 個~ $2.5 \times 10^7$ 個もしくはおおよそ $1 \times 10^7$ 個~ $2.5 \times 10^7$ 個の総組換え受容体発現CD8+T細胞、 $1 \times 10^7$ 個~ $0.75 \times 10^8$ 個もしくはおおよそ $1 \times 10^7$ 個~ $0.75 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現CD8+T細胞を投与することを含む。いくつかの態様において、細胞の用量は、 $1 \times 10^7$ 個もしくは約 $1 \times 10^7$ 個、 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^7$ 個もしくは約 $5 \times 10^7$ 個、 $7.5 \times 10^7$ 個もしくは約 $7.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^8$ 個もしくは約 $1 \times 10^8$ 個、または $5 \times 10^8$ 個もしくは約 $5 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現CD8+T細胞を投与することを含む。

20

30

## 【0210】

いくつかの態様において、細胞(例えば、組換え受容体発現T細胞)の用量が単一用量として対象に投与され、または2週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年もしくはそれ以上の期間内に1回だけ投与される。

## 【0211】

養子細胞療法に関連して、所与の「用量」の細胞の投与は、単一の組成物としての、および/または単一の中断されない投与、例えば単回注射もしくは持続注入としての所与の量または数の細胞の投与を包含し、また、3日以内など指定される期間にわたって複数の個々の組成物または注入で提供される分割用量としての所与の量または数の細胞の投与も包含する。したがって、いくつかの状況では、用量は、ある1つの時点で与えられるかまたは開始される、指定される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、いくつかの状況では、用量は、3日間もしくは2日間1日1回などの3日以下の期間にわたる複数回の注射もしくは注入で、または1日の期間にわたる複数回の注入によって投与される。

40

## 【0212】

したがって、いくつかの局面では、前記用量の細胞は単一の薬学的組成物で投与される。いくつかの態様では、前記用量の細胞は、前記用量の細胞を集合的に含む複数の組成物

50

で投与される。

【0213】

いくつかの態様では、「分割用量」という用語は、それが1日を超えて投与されるように分割されている用量を指す。この種の投与は本発明の方法に包含され、単回投与であると見なされる。いくつかの態様では、分割用量の細胞は、3日以下の期間にわたって、前記用量の細胞を集合的に含む複数の組成物で投与される。

【0214】

したがって、細胞の用量は分割用量、例えば経時的に投与される分割用量として投与され得る。例えば、いくつかの態様では、用量は、2日間または3日間にわたって対象に投与され得る。分割投与のための例示的な方法は、1日目に用量の25%を投与し、2日目に用量の残りの75%を投与することを含む。他の態様では、1日目に用量の33%を投与し、2日目に残りの67%を投与し得る。いくつかの局面では、1日目に用量の10%を投与し、2日目に用量の30%を投与し、3日目に用量の60%を投与する。いくつかの態様では、分割用量は3日間を超えない。

【0215】

いくつかの態様では、前記用量の細胞は、それぞれが前記用量の一部の細胞を含む、第一および第二、任意でそれ以上などの、複数の組成物または溶液の投与によって投与され得る。いくつかの局面では、それぞれ異なる集団および/またはサブタイプの細胞を含有する複数の組成物は、別々にまたは独立して、任意で一定期間内に投与される。例えば、細胞の集団またはサブタイプは、それぞれCD8<sup>+</sup>およびCD4<sup>+</sup>T細胞、ならびに/またはそれぞれCD8<sup>+</sup>および/またはCD4<sup>+</sup>に富む集団、例えばそれぞれ個別に組換え受容体を発現するように遺伝子操作された細胞を含むCD4<sup>+</sup>および/またはCD8<sup>+</sup>T細胞を含み得る。いくつかの態様では、用量の投与開始は、ある用量のCD8<sup>+</sup>T細胞またはある用量のCD4<sup>+</sup>T細胞を含有する第一の組成物の投与、ならびに該用量のCD4<sup>+</sup>T細胞およびCD8<sup>+</sup>T細胞の他方を含有する第二の組成物の投与を含む。

【0216】

いくつかの態様では、組成物または用量の投与、例えば複数の細胞組成物の投与は、細胞組成物を別々に投与することを含む。いくつかの局面では、別々の投与は、同時にまたは任意の順序で連続して行われる。いくつかの態様では、用量は第一の組成物および第二の組成物を含み、第一の組成物および第二の組成物は0~12時間の間隔、0~6時間の間隔または0~2時間の間隔で投与される。いくつかの態様では、第一の組成物の投与開始および第二の組成物の投与開始は、2時間以内、1時間以内、または30分以内、15分以内、10分以内または5分以内の間隔で行われる。いくつかの態様では、第一の組成物の投与の開始および/または完了ならびに第二の組成物の投与の完了および/または開始は、2時間以内、1時間以内、または30分以内、15分以内、10分以内または5分以内の間隔で行われる。

【0217】

いくつかの組成物では、第一の組成物、例えば前記用量の第一の組成物はCD4<sup>+</sup>T細胞を含む。いくつかの組成物では、第一の組成物、例えば前記用量の第一の組成物はCD8<sup>+</sup>T細胞を含む。いくつかの態様では、第一の組成物は第二の組成物の前に投与される。

【0218】

いくつかの態様では、細胞の用量または組成物は、組換え受容体を発現するCD4<sup>+</sup>細胞対組換え受容体を発現するCD8<sup>+</sup>細胞、および/またはCD4<sup>+</sup>細胞対CD8<sup>+</sup>細胞の定義された比率または標的比率を含み、この比率は、任意で約1:1であるか、または約1:3~約3:1、例えば約1:1である。いくつかの局面では、異なる細胞集団の標的または所望の比率（例えばCD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup>比またはCAR<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>:CAR<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>比、例えば1:1）を有する組成物または用量の投与は、一方の集団を含む細胞組成物の投与、次いで他方の集団を含む別の細胞組成物の投与を含み、ここで、投与は標的または所望の比率またはそれに近い比率においてである。いくつかの局面において、定義された比率での細胞の用量または組成物の投与により、T細胞療法の改善された拡大、持続性および/または抗腫瘍活性がもたらされる。

【0219】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、対象は、細胞の多数の用量、例えば、2つ以上の用量または多数の連続する用量を受ける。いくつかの態様において、2つの用量が対象に投与される。いくつかの態様において、対象は、連続する用量を受け、例えば、2回目の用量が、最初の用量のおよそ4日後に、5日後に、6日後に、7日後に、8日後に、9日後に、10日後に、11日後に、12日後に、13日後に、14日後に、15日後に、16日後に、17日後に、18日後に、19日後に、20日後に、または21日後に投与される。いくつかの態様において、多数の連続する用量が最初の用量の後で投与され、その結果、さらなる1つまたは複数の用量が、前記連続する用量の投与の後で投与されるようにされる。いくつかの局面において、さらなる用量で対象に投与される細胞の数は、最初の用量および/または連続する用量と同じであり、あるいは類似している。いくつかの態様において、前記さらなる1つまたは複数の用量は以前の用量よりも大きい。

10

**【0220】**

いくつかの局面において、最初の用量および/または連続する用量の大きさが、1つまたは複数の基準に基づいて、例えば、先行処置（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、腫瘍の量、嵩、大きさ、または転移の程度、範囲、もしくはタイプなど）、病期、ならびに/あるいは対象が毒性結果（例えば、CRS、マクロファージ活性化症候群、腫瘍崩壊症候群、神経毒性、ならびに/あるいは細胞および/または組換え受容体が投与されることに対する宿主免疫応答）を発達させる可能性または発生頻度などに基づいて決定される。

20

**【0221】**

いくつかの局面において、最初の用量の投与と、連続する用量の投与との間の期間が、約9日～約35日、約14日～約28日、または15日～27日である。いくつかの態様において、連続する用量の投与が、最初の用量を投与した後の約14日超で、約28日未満である時点においてである。いくつかの局面において、最初の用量と、連続する用量との間の期間が、約21日である。いくつかの態様において、さらなる1つまたは複数の用量（例えば、連続する用量）が、連続する用量を投与した後で投与される。いくつかの局面において、さらなる連続する1つまたは複数の用量は、以前の用量を投与した後の少なくとも約14日で、かつ約28日未満で投与される。いくつかの態様において、さらなる用量は、以前の用量の後の約14日未満で投与され、例えば、以前の投与の4日後に、5日後に、6日後に、7日後に、8日後に、9日後に、10日後に、11日後に、12日後に、または13日後に投与される。いくつかの態様において、用量は前回用量の後の約14日未満で投与されず、および/または、用量は前回用量の後の約28日を超えて投与されない。

30

**【0222】**

いくつかの態様において、細胞（例えば、組換え受容体発現細胞）の用量は、T細胞の最初の用量と、T細胞の1つの連続する用量とを含む2つの用量（例えば、2回分の用量）を含み、この場合、最初の用量および2回目の用量の一方または両方がT細胞の分割用量の投与を含む。

**【0223】**

いくつかの態様では、細胞の用量は一般に、疾患負荷を軽減するうえで有効であるのに十分な量である。

40

**【0224】**

いくつかの態様では、細胞は所望の投与量で投与され、これは、いくつかの局面では所望の用量もしくは数の細胞もしくは細胞型（複数可）および/または所望の比率の細胞型を含む。したがって、いくつかの態様では細胞の投与量は、細胞の総数（または体重1kg当たりの数）および個々の集団またはサブタイプの所望の比率、例えばCD4+対CD8+比に基づく。いくつかの態様では、細胞の投与量は、個々の集団または個々の細胞型における細胞の所望の総数（または体重1kg当たりの数）に基づく。いくつかの態様では、投与量は、個々の集団における全細胞の所望の数、所望の比率、および細胞の所望の総数などの特徴の組み合わせに基づく。

**【0225】**

50

いくつかの態様では、CD8<sup>+</sup> およびCD4<sup>+</sup> T細胞などの細胞の集団またはサブタイプは、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。いくつかの態様では、所望の用量は、細胞の所望の数または細胞が投与される対象の単位体重当たりの細胞の所望の数、例えば細胞/kgである。いくつかの局面では、所望の用量は、細胞の最小数もしくは最小数より上、または単位体重当たりの細胞の最小数もしくは最小数より上である。いくつかの局面では、所望の用量で投与される全細胞のうち、個々の集団またはサブタイプは、所望の産生比（CD4<sup>+</sup> 対CD8<sup>+</sup> 比など）またはそれに近い比率で、例えばそのような比のある特定の許容差内または誤差内で存在する。

【0226】

いくつかの態様では、細胞は、所望の用量のCD4<sup>+</sup> 細胞および/または所望の用量のCD8<sup>+</sup> 細胞などの、1つまたは複数の個々の集団またはサブタイプの細胞の所望の用量の許容差でまたは許容範囲内で投与される。いくつかの局面では、所望の用量は、サブタイプまたは集団の細胞の所望の数、または細胞が投与される対象の単位体重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。いくつかの局面では、所望の用量は、集団もしくはサブタイプの細胞の最小数もしくは最小数より上、または単位体重当たりの集団もしくはサブタイプの細胞の最小数もしくは最小数より上である。

10

【0227】

したがって、いくつかの態様では、投与量は、全細胞の所望の固定用量および所望の比率に基づき、ならびに/または個々のサブタイプもしくは亜集団の1つもしくは複数、例えば各々の、所望の固定用量に基づく。したがって、いくつかの態様では、投与量は、T細胞の所望の固定用量もしくは最小用量およびCD4<sup>+</sup> 対CD8<sup>+</sup> 細胞の所望の比率に基づき、ならびに/またはCD4<sup>+</sup> および/またはCD8<sup>+</sup> 細胞の所望の固定用量もしくは最小用量に基づく。

20

【0228】

いくつかの態様では、細胞は、CD4<sup>+</sup> およびCD8<sup>+</sup> 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産生比の許容範囲でまたは許容範囲内で投与される。いくつかの局面では、所望の比率は特定の比率であり得るかまたは比率の範囲であり得、例えばいくつかの態様では、所望の比率（例えばCD4<sup>+</sup> 対CD8<sup>+</sup> 細胞の比率）は、5:1~5:1もしくは約5:1~約5:1（もしくは約1:5より大きく約5:1より小さい）、または1:3~3:1もしくは約1:3~約3:1（もしくは約1:3より大きく約3:1より小さい）、例えば2:1~1:5もしくは約2:1~約1:5（もしくは約1:5より大きく約2:1より小さい、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、またはおおよそ前記比率である。いくつかの局面では、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、これらの範囲の間の任意の値を含む。

30

【0229】

特定の態様では、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。他の態様では、細胞の数および/または濃度は、投与されるすべての細胞、T細胞、または末梢血単核細胞（PBMC）の数または濃度を指す。

40

【0230】

いくつかの局面では、投与量のサイズは、以前の治療、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、例えば腫瘍の量、体積、大きさ、または転移の程度、範囲もしくは種類、病期、および/または毒性アウトカム、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対象の可能性もしくは発生率、ならびに/または投与される細胞および/もしくは組換え受容体に対する宿主の免疫応答などの、1つまたは複数の基準に基づいて決定される。

【0231】

いくつかの態様において、TEKファミリーキナーゼの阻害剤を細胞との組み合わせで投

50

与することにより、細胞の拡大または増殖を増大させることが可能であり、いくつかの場合には有意に増大させることが可能であり、したがって、細胞のより少ない用量を対象に投与することができる。いくつかの場合において、提供された方法は、そのような細胞のより少ない用量が、細胞療法がTEKファミリーキナーゼの阻害剤の投与を伴うことなく投与される方法における用量と同じ効力またはより良好な効力の処置を達成するために投与されることを可能にし、例えば、細胞療法がTEKファミリーキナーゼの阻害剤の投与を伴うことなく投与される方法における用量の少なくとも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍または10倍少ないなどである用量で投与されることを可能にする。

#### 【0232】

いくつかの態様において、例えば、より少ない用量は、対象の体重の1キログラムあたり約 $5 \times 10^6$ 個未満の細胞、組換え受容体（例えば、CAR）発現細胞、T細胞および/またはPBMCを含有し、例えば、対象の体重の1キログラムあたり約 $4.5 \times 10^6$ 個未満、約 $4 \times 10^6$ 個未満、約 $3.5 \times 10^6$ 個未満、約 $3 \times 10^6$ 個未満、約 $2.5 \times 10^6$ 個未満、約 $2 \times 10^6$ 個未満、約 $1.5 \times 10^6$ 個未満、約 $1 \times 10^6$ 個未満、約 $5 \times 10^5$ 個未満、約 $2.5 \times 10^5$ 個未満、または約 $1 \times 10^5$ 個未満などのそのような細胞を含有する。いくつかの態様において、より少ない用量は、対象の体重の1キログラムあたり約 $1 \times 10^5$ 個未満、約 $2 \times 10^5$ 個未満、約 $5 \times 10^5$ 個未満、もしくは約 $1 \times 10^6$ 個未満のそのような細胞、または前述の値のいずれか2つの間の範囲に含まれる値を含有する。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示す。他の態様においては、そのような値は、投与されるT細胞もしくはPBMCまたは総細胞の数を示す。

#### 【0233】

いくつかの態様において、細胞の1つまたは複数の後続用量を対象に投与することができる。いくつかの態様において、細胞の後続用量は、細胞の最初の用量の投与を開始した後の7日超もしくは約7日超で、14日超もしくは約14日超で、21日超もしくは約21日超で、28日超もしくは約28日超で、または35日超もしくは約35日超で投与される。細胞の後続用量は、最初の用量よりも多いこと、最初の用量とおよそ同じであること、または最初の用量よりも少ないことが可能である。いくつかの態様において、T細胞療法の投与（例えば、細胞の最初の用量および/または2回目の用量の投与など）を繰り返すことができる。

#### 【0234】

いくつかの態様において、細胞療法の投与の開始、例えば、細胞の用量、または細胞の分割用量の最初の用量などの投与の開始が、TEKファミリーキナーゼの阻害剤の投与前に（投与に先立って）、投与と同時に、または投与後に（投与に続いてまたは引き続いて）投与される。

#### 【0235】

いくつかの態様において、細胞の用量、または細胞の後続用量は、併用療法方法に従ってTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与を始めるのと同時に、または開始するのと同時に、あるいは始めた後で、または開始した後で投与される。いくつかの態様において、細胞の用量、または細胞の後続用量は、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与を提供された併用療法に従って始めた後または開始した後の0日～90日で、例えば、0日～30日、0日～15日、0日～6日、0時間～96時間、0時間～24時間、0時間～12時間、0時間～6時間、または0時間～2時間、2時間～30日、2時間～15日、2時間～6日、2時間～96時間、2時間～24時間、2時間～12時間、2時間～6時間、6時間～90日、6時間～30日、6時間～15日、6時間～6日、6時間～96時間、6時間～24時間、6時間～12時間、12時間～90日、12時間～30日、12時間～15日、12時間～6日、12時間～96時間、12時間～24時間、24時間～90日、24時間～30日、24時間～15日、24時間～6日、24時間～96時間、96時間～90日、96時間～30日、96時間～15日、96時間～6日、6日～90日、6日～30日、6日～15日、15日～90日、15日～30日、または30日～90日などで投与される。いくつかの態様において、細胞の用量は、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与を提供された併用療法に従って始めた後または開始した後の少なくとも1時間もしくは約少なくとも1時間もしくは約1時間で、少なくとも2時間もしくは約少なくとも2時間もしくは約2時間で、少なくとも6時間もしくは約少なくとも6

時間もしくは約6時間で、少なくとも12時間もしくは約少なくとも12時間もしくは約12時間で、少なくとも24時間もしくは約少なくとも24時間もしくは約24時間で、少なくとも2日もしくは約少なくとも2日もしくは約2日で、少なくとも3日もしくは約少なくとも3日もしくは約3日で、少なくとも6日もしくは約少なくとも6日もしくは約6日で、少なくとも12日もしくは約少なくとも12日もしくは約12日で、少なくとも15日もしくは約少なくとも15日もしくは約15日で、少なくとも30日もしくは約少なくとも30日もしくは約30日で、少なくとも60日もしくは約少なくとも60日もしくは約60日で、または少なくとも90日もしくは約少なくとも90日もしくは約90日で投与される。

【0236】

いくつかの態様において、細胞の用量は、TECファミリーキナーゼの阻害剤の1つまたは複数の効果が達成されたときに投与される。

10

【0237】

いくつかの態様において、細胞の用量、または細胞の後続用量は、提供された併用療法に従ってTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与を始めるのに先立って、または開始するのに先立って投与される。いくつかの態様において、細胞の用量は、TECファミリーキナーゼの阻害剤を提供された併用療法に従って投与する前の少なくとも1時間もしくは少なくとも約1時間で、少なくとも2時間もしくは少なくとも約2時間で、少なくとも3時間もしくは少なくとも約3時間で、少なくとも6時間もしくは少なくとも約6時間で、少なくとも12時間もしくは少なくとも約12時間で、少なくとも1日もしくは少なくとも約1日で、少なくとも2日もしくは少なくとも約2日で、少なくとも3日もしくは少なくとも約3日で、少なくとも4日もしくは約少なくとも4日で、少なくとも5日もしくは少なくとも約5日で、少なくとも6日もしくは約少なくとも6日で、少なくとも7日もしくは少なくとも約7日で、少なくとも12日もしくは約少なくとも12日で、少なくとも14日もしくは少なくとも約14日で、少なくとも15日もしくは約少なくとも15日で、少なくとも21日もしくは少なくとも約21日で、少なくとも28日もしくは少なくとも約28日で、少なくとも30日もしくは約少なくとも30日で、少なくとも35日もしくは少なくとも約35日で、少なくとも42日もしくは少なくとも約42日で、少なくとも60日もしくは約少なくとも60日で、または少なくとも90日もしくは約少なくとも90日で投与される。

20

【0238】

いくつかの態様において、提供された併用療法に従ったTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与は、免疫療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の前回投与が、免疫療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の開始直前の時点、または免疫療法を開始した後での先行する時点でのT細胞の機能性と比較して、T細胞の低下した機能性に関連するかまたは関連する可能性が高いときにおいてである。いくつかの態様において、方法は、T細胞療法（例えば、養子T細胞療法）の細胞の用量を投与した後で、しかし、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する前において、対象由来の試料を、例えば、血中におけるレベルもしくは量、または他の表現型もしくは本明細書において記載されるような所望の成績（例えば、セクションIIIにおいて記載されるものなど）によって求められるようなT細胞の1つまたは複数の機能（例えば、細胞の拡大および持続性など）について評価することを伴う。併用療法の投与計画を決定するための、または評価するための様々なパラメーターがセクションIIIに記載される。

30

40

【0239】

B. 阻害剤の投与

提供された併用療法方法、組成物、組み合わせ、キットおよび使用では、免疫療法剤または免疫療法（例えば、T細胞療法）の投与、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞の投与に先立って、そのような投与に引き続いて、そのような投与の期間中に、そのような投与と同時もしくはほぼ同時に、そのような投与と逐次的に、かつ/またはそのような投与と断続的に投与され得るTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与が伴う。

【0240】

いくつかの態様において、併用療法における阻害剤は、チロシンキナーゼ（例えば、い

50

くつかの場合には、サイトカイン受容体、リンパ球表面抗原、ヘテロ三量体型Gタンパク質共役受容体およびインテグリン分子の細胞内シグナル伝達機構に關与するキナーゼのTECファミリーのメンバーなど)の阻害剤である。いくつかの態様において、併用療法における阻害剤は、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)、tecタンパク質チロシンキナーゼ(TEC)、BMX非受容体型チロシンキナーゼ(Etk)およびTXKチロシンキナーゼ(TXK)を含むキナーゼのTECファミリーの1つまたは複数のメンバーの阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤はブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤はIL2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤は、BtkおよびITKの両方の阻害剤(例えば、イブルチニブなど)である。

10

**【0241】**

いくつかの態様において、阻害剤は、1つまたは複数のTECファミリーキナーゼの不可逆的な阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤はBtkの不可逆的な阻害剤である。

**【0242】**

いくつかの態様において、阻害剤は、1000 nM未満もしくは約1000 nM未満、900 nM未満もしくは約900 nM未満、800 nM未満もしくは約800 nM未満、700 nM未満もしくは約700 nM未満、600 nM未満もしくは約600 nM未満、500 nM未満もしくは約500 nM未満、400 nM未満もしくは約400 nM未満、300 nM未満もしくは約300 nM未満、200 nM未満もしくは約200 nM未満、100 nM未満もしくは約100 nM未満、90 nM未満もしくは約90 nM未満、80 nM未満もしくは約80 nM未満、70 nM未満もしくは約70 nM未満、60 nM未満もしくは約60 nM未満、50 nM未満もしくは約50 nM未満、40 nM未満もしくは約40 nM未満、30 nM未満もしくは約30 nM未満、20 nM未満もしくは約20 nM未満、10 nM未満もしくは約10 nM未満、9 nM未満もしくは約9 nM未満、8 nM未満もしくは約8 nM未満、7 nM未満もしくは約7 nM未満、6 nM未満もしくは約6 nM未満、5 nM未満もしくは約5 nM未満、4 nM未満もしくは約4 nM未満、3 nM未満もしくは約3 nM未満、2 nM未満もしくは約2 nM未満、1 nM未満もしくは約1 nM未満、0.9 nM未満もしくは約0.9 nM未満、0.8 nM未満もしくは約0.8 nM未満、0.7 nM未満もしくは約0.7 nM未満、0.6 nM未満もしくは約0.6 nM未満、0.5 nM未満もしくは約0.5 nM未満、0.4 nM未満もしくは約0.4 nM未満、0.3 nM未満もしくは約0.3 nM未満、0.2 nM未満もしくは約0.2 nM未満、または0.1 nM未満もしくは約0.1 nM未満の半数阻害濃度(IC<sub>50</sub>)でBTKを阻害する。

20

30

**【0243】**

いくつかの態様において、阻害剤は、1000 nM未満もしくは約1000 nM未満、900 nM未満もしくは約900 nM未満、800 nM未満もしくは約800 nM未満、700 nM未満もしくは約700 nM未満、600 nM未満もしくは約600 nM未満、500 nM未満もしくは約500 nM未満、400 nM未満もしくは約400 nM未満、300 nM未満もしくは約300 nM未満、200 nM未満もしくは約200 nM未満、100 nM未満もしくは約100 nM未満、90 nM未満もしくは約90 nM未満、80 nM未満もしくは約80 nM未満、70 nM未満もしくは約70 nM未満、60 nM未満もしくは約60 nM未満、50 nM未満もしくは約50 nM未満、40 nM未満もしくは約40 nM未満、30 nM未満もしくは約30 nM未満、20 nM未満もしくは約20 nM未満、10 nM未満もしくは約10 nM未満、9 nM未満もしくは約9 nM未満、8 nM未満もしくは約8 nM未満、7 nM未満もしくは約7 nM未満、6 nM未満もしくは約6 nM未満、5 nM未満もしくは約5 nM未満、4 nM未満もしくは約4 nM未満、3 nM未満もしくは約3 nM未満、2 nM未満もしくは約2 nM未満、1 nM未満もしくは約1 nM未満、0.9 nM未満もしくは約0.9 nM未満、0.8 nM未満もしくは約0.8 nM未満、0.7 nM未満もしくは約0.7 nM未満、0.6 nM未満もしくは約0.6 nM未満、0.5 nM未満もしくは約0.5 nM未満、0.4 nM未満もしくは約0.4 nM未満、0.3 nM未満もしくは約0.3 nM未満、0.2 nM未満もしくは約0.2 nM未満、または0.1 nM未満もしくは約0.1 nM未満の解離定数(K<sub>d</sub>)でBTKに結合する。

40

**【0244】**

いくつかの態様において、BTKについての阻害剤の阻害定数(K<sub>i</sub>)は、1000 nM未満もしくは約1000 nM未満、900 nM未満もしくは約900 nM未満、800 nM未満もしくは約800 nM未

50





## 【0250】

いくつかの態様において、BtkおよびITKの両方についての阻害剤の阻害定数 ( $K_i$ ) は、1000 nM未満もしくは約1000 nM未満、900 nM未満もしくは約900 nM未満、800 nM未満もしくは約800 nM未満、700 nM未満もしくは約700 nM未満、600 nM未満もしくは約600 nM未満、500 nM未満もしくは約500 nM未満、400 nM未満もしくは約400 nM未満、300 nM未満もしくは約300 nM未満、200 nM未満もしくは約200 nM未満、100 nM未満もしくは約100 nM未満、90 nM未満もしくは約90 nM未満、80 nM未満もしくは約80 nM未満、70 nM未満もしくは約70 nM未満、60 nM未満もしくは約60 nM未満、50 nM未満もしくは約50 nM未満、40 nM未満もしくは約40 nM未満、30 nM未満もしくは約30 nM未満、20 nM未満もしくは約20 nM未満、10 nM未満もしくは約10 nM未満、9 nM未満もしくは約9 nM未満、8 nM未満もしくは約8 nM未満、7 nM未満もしくは約7 nM未満、6 nM未満もしくは約6 nM未満、5 nM未満もしくは約5 nM未満、4 nM未満もしくは約4 nM未満、3 nM未満もしくは約3 nM未満、2 nM未満もしくは約2 nM未満、1 nM未満もしくは約1 nM未満、0.9 nM未満もしくは約0.9 nM未満、0.8 nM未満もしくは約0.8 nM未満、0.7 nM未満もしくは約0.7 nM未満、0.6 nM未満もしくは約0.6 nM未満、0.5 nM未満もしくは約0.5 nM未満、0.4 nM未満もしくは約0.4 nM未満、0.3 nM未満もしくは約0.3 nM未満、0.2 nM未満もしくは約0.2 nM未満、または0.1 nM未満もしくは約0.1 nM未満である。

10

## 【0251】

いくつかの態様において、 $IC_{50}$ 、 $K_d$ および/または $K_i$ が、インビトロアッセイを使用して測定されるかまたは決定される。記載されるようなタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を評価するかまたは定量化するかまたは測定するための様々なアッセイが、当技術分野において公知である。そのようなアッセイはインビトロで実施することができ、作用物質が特定の生物学的機能または生化学的機能を阻害し得るかを評価するためのアッセイが含まれる。いくつかの態様において、いくつかの態様において、キナーゼ活性研究を行うことができる。タンパク質チロシンキナーゼは、キナーゼ自体または別のタンパク質基質のチロシン残基のヒドロキシル基へのアデノシン三リン酸 (ATP) からの末端リン酸基の転移を触媒する。いくつかの態様において、キナーゼ活性を、キナーゼをATPの存在下で基質 (例えば、阻害剤) とインキュベーションすることによって測定することができる。いくつかの態様において、特定のキナーゼによるリン酸化基質の測定を、比色法検出、放射能検出および蛍光光度法検出を含めて、いくつかのレポーターシステムによって評価することができる (Johnson, S.A. & T. Hunter (2005) Nat. Methods 2:17)。いくつかの態様において、阻害剤を、例えば、競合リガンド結合アッセイを使用することなどによって、特定のキナーゼ (1つまたは複数) についてのその親和性について評価することができる (Ma et al., Expert Opin Drug Discov. 2008 Jun; 3(6):607-621)。これらのアッセイから、半数阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) を計算することができる。 $IC_{50}$ は、生物学的または生化学的な応答または機能をその最大値の50%低下させる濃度である。いくつかの場合において、例えば、キナーゼ活性研究などでは、 $IC_{50}$ は、標的キナーゼ活性を50%阻害するために要求される化合物の濃度である。いくつかの場合において、解離定数 ( $K_d$ ) および/または阻害定数 ( $K_i$  値) が、加えてまたは代替として決定され得る。 $IC_{50}$ および $K_d$ を、当技術分野において公知である多くの手段によって計算することができる。阻害定数 ( $K_i$  値) を、下記のCheng-Prusoffの式に従って $IC_{50}$ 値および $K_d$ 値から計算することができる:  $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$ 、式中、 $L$ は阻害剤の濃度である (Biochem Pharmacol 22:3099-3108, 1973)。 $K_i$ は、リガンドまたは他の競合剤の非存在下で存在する結合部位の50%が塞がれることを引き起こすであろう非標識阻害剤の濃度である。

20

30

40

## 【0252】

いくつかの態様において、阻害剤は小分子である。

## 【0253】

いくつかの態様において、阻害剤は、チロシンプロテインキナーゼの阻害剤であって、接近可能なシステイン残基を該チロシンキナーゼの活性部位の近くに有する阻害剤である。いくつかの態様において、1つまたは複数のTECファミリーキナーゼの阻害剤は、タンバ

50

ク質チロシンキナーゼの表面においてシステイン残基との共有結合を形成する。いくつかの態様において、前記システイン残基はCys 481残基である。いくつかの態様において、前記システイン残基はCys 442残基である。いくつかの態様において、阻害剤は、Cys 481に結合する不可逆的なBtk阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤は、Cys 442に結合するITK阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤は、チロシンキナーゼの適切なシステイン残基との共有結合を形成するマイケルアクセプター部分を含む。いくつかの態様において、マイケルアクセプター部分が、評価可能な-SH部分もまた含有する他の生物学的分子と比較して、チロシンキナーゼタンパク質の適切なシステイン側鎖と優先的に結合する。

【 0 2 5 4 】

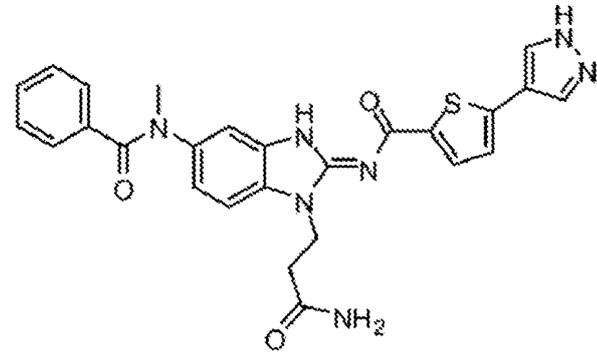
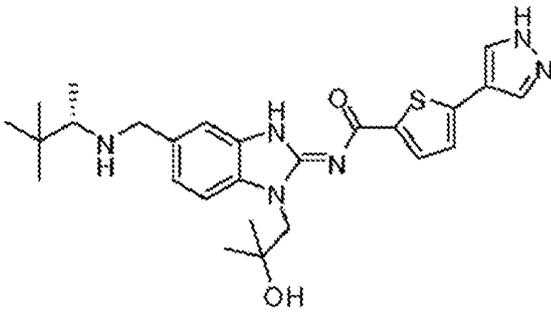
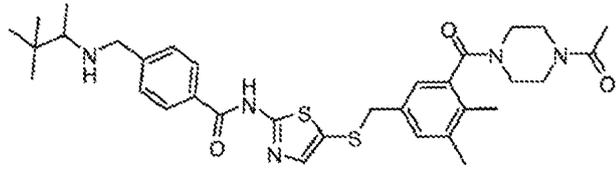
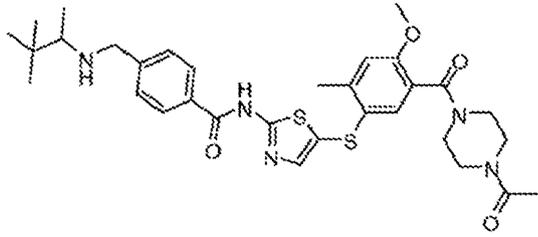
いくつかの態様において、阻害剤は、PCT出願公開番号WO2002/0500071、同WO2005/070420、同WO2005/079791、同WO2007/076228、同WO2007/058832、同WO2004/016610、同WO2004/016611、同WO2004/016600、同WO2004/016615、同WO2005/026175、同WO2006/065946、同WO2007/027594、同WO2007/017455、同WO2008/025820、同WO2008/025821、同WO2008/025822、同WO2011/017219、同WO2011/090760、同WO2009/158571、同WO2009/051822、同WO2014/082085、同WO2014/093383、同WO2014/105958および同WO2014/145403（これらはそれぞれがその全体での参照により組み入れられる）に記載されるItk阻害剤化合物である。いくつかの態様において、阻害剤は、米国特許出願公開第20110281850号、同第2014/0256704号、同第20140315909号および同第20140303161号（これらはそれぞれがその全体での参照により組み入れられる）に記載されるItk阻害剤化合物である。いくつかの態様において、阻害剤は、米国特許第8,759,358号（これはその全体での参照により組み入れられる）に記載されるItk阻害剤化合物である。

【 0 2 5 5 】

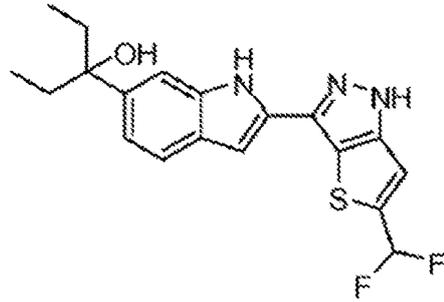
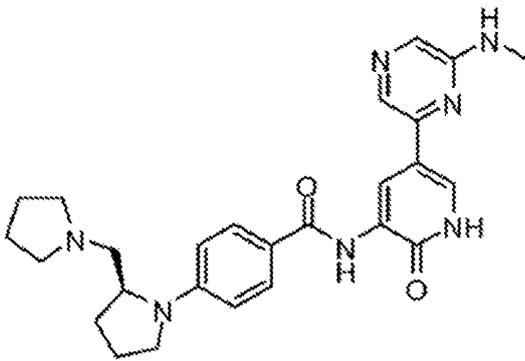
いくつかの態様において、阻害剤は、

10

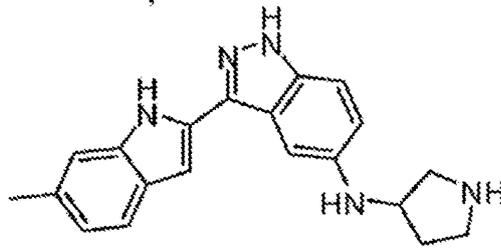
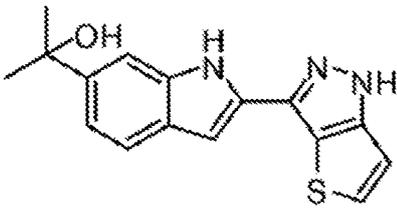
20



10

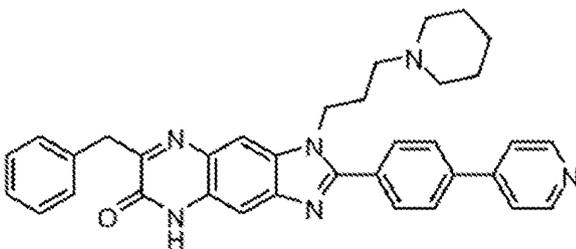


20



30

,および

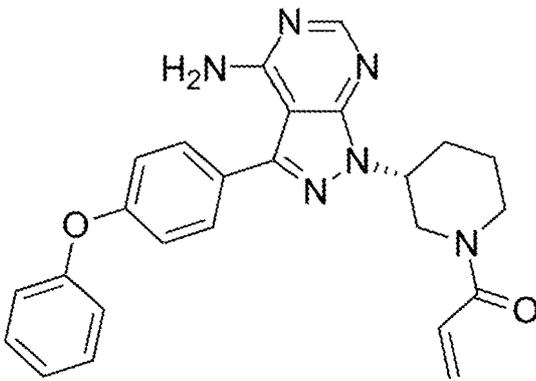


40

から選択される構造を有する。

【0256】

いくつかの態様において、阻害剤は、下記の化合物：



またはその薬学的に許容される塩であるBTK阻害剤である。

【0257】

いくつかの態様において、阻害剤は、米国特許第7,514,444号、同第8,008,309号、同第8,476,284号、同第8,497,277号、同第8,697,711号、同第8,703,780号、同第8,735,403号、同第8,754,090号、同第8,754,091号、同第8,957,079号、同第8,999,999号、同第9,125,889号、同第9,181,257号または同第9,296,753号に記載されるような阻害剤である。いくつかの態様において、阻害剤はイブルチニブであるかまたはイブルチニブを含む。

【0258】

BTKおよび/またはITKの例示的な阻害剤が当技術分野において公知である。いくつかの態様において、阻害剤は、下記において記載されるような阻害剤である:Byrd et al., N Engl J Med. 2016;374(4):323-32; Cho et al., J Immunol. 2015, doi:10.4049/jimmunol.1501828; Zhong et al., J. Biol. Chem., 2015, 290(10):5960-78; Hendriks et al., Nature, 2014, 14:219-232; Akinleye et al., Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:59; Wang et al., ACS Med Chem Lett. 2012 Jul 26; 3(9):705-9; Howard et al., J Med Chem. 2009 Jan 22; 52(2):379-88; Anastassiasdis et al., Nat Biotechnol. 2011 Oct 30; 29(11):1039-45; Davis, et al., Nat Biotechnol, 2011; 29:1046-51; Bamborough et al., J Med Chem. 2008 Dec 25; 51(24):7898-914; Roth et al., J Med Chem. 2015; 58:1053-63; Galkin et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104:270-5; Singh et al., J Med Chem. 2012; 55:3614-43; Hall et al., J Med Chem. 2009 May 28; 52(10):3191-204; Zhou et al., Nature. 2009 Dec 24; 462(7276):1070-4; Zapf et al., J Med Chem. 2012; 55:10047-63; Shi et al., Bioorg Med Chem Lett, 2014; 24:2206-11; Illig, et al., J Med Chem. 2011; 54:7860-83;および米国特許出願公開第20140371241号。

【0259】

限定されない例には、イブルチニブ(PL-32765);PRN694;スベブルチニブ(CC-292またはAVL-292);PCI-45292;RN-486;化合物2c;AT9283;BML-275;ドビチニブ(TKI258);フォレチニブ(GSK1363089);Go6976;GSK-3阻害剤IX;GSK-3阻害剤XIII;ヘスペラジン(Hesperadin);IDR E804;K-252a;レスタウルチニブ(CEP701);ニンテダニブ(BIBF 1120);NVP-TAE684;R406;SB218078;スタウロスポリン(AM-2282);スニチニブ(SU11248);Syk阻害剤;WZ3146;WZ4002;BDBM50399459(CHEMBL2179805);BDBM50399460(CHEMBL2179804);BDBM50399458(CHEMBL2179806);BDBM50399461(CHEMBL2179790);BDBM50012060(CHEMBL3263640);BDBM50355504(CHEMBL1908393);BDBM50355499(CHEMBL1908395);CHEMBL1908842)が含まれる。

【0260】

1. 組成物および製剤

本明細書で提供される併用療法、組成物、組み合わせ、キットおよび使用のいくつかの態様では、併用療法は、1つまたは複数の組成物、例えばTECファミリーキナーゼの阻害剤、例えばBtk阻害剤、および/または細胞療法、例えばT細胞療法を含む薬学的組成物で投与することができる。

10

20

30

40

50

## 【0261】

いくつかの態様では、組成物、例えばTECファミリーキナーゼの阻害剤、例えばBtk阻害剤を含む薬学的組成物は、TECファミリーキナーゼの阻害剤、例えばBtk阻害剤、および/または細胞と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルなどの担体を含むことができる。適切な薬学的担体の例は、E.W.Martinによる“Remington's Pharmaceutical Sciences”に記載されている。そのような組成物は、一般に精製された形態の、治療有効量のチロシンキナーゼ阻害剤、例えばBtk阻害剤を、患者への適切な投与のための形態を提供するために適切な量の担体と共に含む。そのような薬学的担体は、滅菌液体、例えば水、ならびに石油、動物、植物または合成起源のものを含む油、例えば落花生油、大豆油、鉱油、およびゴマ油であり得る。生理食塩水ならびにデキストロスおよびグリセロール水溶液もまた、特に注射用溶液のための液体担体として使用することができる。薬学的組成物は、希釈剤、アジュバント、付着防止剤、結合剤、コーティング剤、充填剤、香料、着色剤、潤滑剤、流動促進剤、防腐剤、界面活性剤、吸着剤、乳化剤、薬学的賦形剤、pH緩衝剤、または甘味料、およびそれらの組み合わせのいずれか1つまたは複数を含むことができる。いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、担体の選択は、一部には、特定の阻害剤および/または投与方法によって決定される。

10

## 【0262】

薬学的に許容される担体は一般に、用いられる投与量および濃度でレシピエントに非毒性であり、以下のものが含まれるが、これらに限定されるわけではない：リン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、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、ブチルもしくはベンジルアルコール、メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、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-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；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などのアミノ酸；単糖類、二糖類、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；EDTAなどのキレート剤；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などの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えばZn-タンパク質錯体）；ならびに/またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン界面活性剤、安定剤ならびに/または防腐剤。チロシンキナーゼの阻害剤、例えばBtk阻害剤を含有する組成物は、凍結乾燥することもできる。

20

30

## 【0263】

いくつかの態様では、薬学的組成物は、筋肉内、静脈内、皮内、病巣内、腹腔内注射、皮下、腫瘍内、硬膜外、経鼻、経口、腔内、直腸内、外用、局所、耳、吸入、口腔（例えば舌下）、および経皮投与または任意の経路を含む、当業者に公知の任意の経路による投与用に製剤化することができる。いくつかの態様では、他の投与様式もまた企図される。いくつかの態様では、投与は、ポラス注入、注射、例えば静脈内または皮下注射、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、前房内注射、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、または後傍強膜送達によって行われる。いくつかの態様では、投与は、非経口投与、肺内投与、および鼻腔内投与によって、および局所治療のために所望する場合は病巣内投与によって行われる。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。いくつかの態様では、所与の用量は単回ポラス投与によって投与される。いくつかの態様では、それは、例えば3日以下の期間にわたる複数回のポラス投与によって、または持続注入投与によって投与される。

40

## 【0264】

いくつかの態様では、投与は、治療の場所に依じて外用的、局所的または全身的であり

50

得る。いくつかの態様では、治療を必要とする領域への局所投与は、例えば、限定されることなく、外科手術中の局所注入、例えば外科手術後の創傷被覆材と組み合わせた局所適用によって、注射によって、カテーテルを用いて、坐剤を用いて、またはインプラントを用いて達成され得る。いくつかの態様では、組成物はまた、他の生物学的に活性な作用物質と共に、連続的に、間欠的に、または同じ組成物中で投与され得る。いくつかの態様では、投与はまた、放出制御製剤およびポンプなどによる装置制御放出を含む放出制御システムを含み得る。いくつかの態様では、投与は経口投与である。

#### 【0265】

いくつかの態様では、薬学的および治療的に活性な化合物およびその誘導体は、典型的には単位投与剤形または複数回投与剤形で製剤化および投与される。各単位用量は、必要な薬学的担体、ビヒクルまたは希釈剤と共に、所望の治療効果を生じさせるのに十分な所定量の治療的に活性な化合物を含有する。いくつかの態様では、単位投与剤形には、適切な量の化合物または薬学的に許容されるその誘導体を含有する、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、滅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、および油・水乳剤が含まれるが、これらに限定されるわけではない。単位投与剤形は、封入されたアンプルおよび注射器、あるいは個別に包装された錠剤またはカプセル剤であり得る。単位投与剤形は、その分数単位または倍数単位で投与することができる。いくつかの態様では、複数回投与剤形は、分離された単位投与剤形で投与されるように単一の容器に包装された複数の同一の単位投与剤形である。複数回投与剤形の例には、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤のボトルまたはポイントもしくはガロン入りのボトルが含まれる。

10

20

#### 【0266】

### 2. 阻害剤投薬スケジュール

いくつかの態様において、提供された併用療法方法は、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）の治療有効量と、細胞療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法など）とを対象に投与することを伴う。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法など）の投与に先立って、投与に引き続いて、投与の期間中に、投与の経過期間中に、投与と同時に、投与とほぼ同時に、投与と逐次的に、かつ/または投与と断続的に投与される。いくつかの態様において、方法は、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）をT細胞療法の投与に先立って投与する工程を伴う。他の態様において、方法は、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）をT細胞療法の投与後に投与することを伴う。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、T細胞療法の開始後にはさらに投与されない。いくつかの態様において、投薬スケジュールは、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）をT細胞療法の開始前および開始後に投与することを含む。いくつかの態様において、投薬スケジュールは、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）をT細胞療法の投与と同時に投与することを含む。

30

#### 【0267】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は多数の用量で多数回投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は1回投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の投与の開始に先立ってまたは引き続いて1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、3日毎に、週に2回、週に1回、または1回だけ投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の投与期間前、投与期間期間中、投与期間経過期間中および/または投与期間後に投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の投与に先立って一定の間隔で1つまたは複数の用量で投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼ

40

50

の阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の投与後に一定の間隔で1つまたは複数の用量で投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）の用量の1つまたは複数、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の用量の投与と同時に存在させることができる。

**【0268】**

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）の投与用量、投与頻度、投与継続期間、投与時期および/または投与順序が、スクリーニング工程の結果の特定の閾値もしくは判断基準および/または本明細書において記載される処置成績（例えば、本明細書においてセクションIVに記載される処置成績）の評価に基づいて決定される。

10

**【0269】**

いくつかの態様において、方法は、治療有効量の阻害剤を以前に投与されたことがある患者に細胞療法を投与することを伴う。いくつかの態様において、阻害剤は、組換え受容体を発現する細胞の用量を対象に投与する前に対象に投与される。いくつかの態様において、阻害剤による処置が、細胞の用量の投与を開始すると同時に進行される。いくつかの態様において、阻害剤は、細胞の用量の投与を開始した後で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、併用療法の治療効果が増大するように細胞療法に先立つ十分な時間で投与される。

20

**【0270】**

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の投与の前および/または投与と同時に投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）を開始する前の0日から90日までもしくはおおよそ0日から90日まで、例えば、0日から30日まで、0日から15日まで、0日から6日まで、0時間から96時間まで、0時間から24時間まで、0時間から12時間まで、0時間から6時間まで、または0時間から2時間まで、2時間から30日まで、2時間から15日まで、2時間から6日まで、2時間から96時間まで、2時間から24時間まで、2時間から12時間まで、2時間から6時間まで、6時間から90日まで、6時間から30日まで、6時間から15日まで、6時間から6日まで、6時間から96時間まで、6時間から24時間まで、6時間から12時間まで、12時間から90日まで、12時間から30日まで、12時間から15日まで、12時間から6日まで、12時間から96時間まで、12時間から24時間まで、24時間から90日まで、24時間から30日まで、24時間から15日まで、24時間から6日まで、24時間から96時間まで、96時間から90日まで、96時間から30日まで、96時間から15日まで、96時間から6日まで、6日から90日まで、6日から30日まで、6日から15日まで、15日から90日まで、15日から30日まで、または30日から90日までなどで投与される。いくつかの局面において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）を開始する最大でも約96時間前に、約72時間前に、約48時間前に、約24時間前に、約12時間前に、約6時間前に、約2時間前に、または約1時間前に投与される。

30

40

**【0271】**

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の投与を開始する少なくとも1時間前もしくは約少なくとも1時間前に、少なくとも2時間前もしくは約少なくとも2時間前に、少なくとも6時間前もしくは約少なくとも6時間前に、少なくとも12時間前もしくは約少なくとも12時間前に、少なくとも1日前もしくは約少なくとも1日前に、少なくとも2日前もしくは約少なくとも2日前に、少なくとも3日前もしくは約少なくとも3日前に、少なくとも4日前もしくは約少なくとも4日前に、少なくとも5日前もしくは約少なくとも5日前に、少なくとも6日前もしくは約少なくとも6日前に、少なくとも7日前もしくは約少なくとも7日前に、少なくとも12日前もしくは約少なくとも12日前に、少なくとも14日前も

50

しくは約少なくとも14日前に、少なくとも15日前もしくは少なくとも約15日前に、少なくとも21日前もしくは約少なくとも21日前に、少なくとも24日前もしくは少なくとも約24日前に、少なくとも28日前もしくは約少なくとも28日前に、少なくとも30日前もしくは約少なくとも30日前に、少なくとも35日前もしくは約少なくとも35日前に、少なくとも42日前もしくは約少なくとも42日前に、少なくとも60日前もしくは約少なくとも60日前に、または少なくとも90日前もしくは約少なくとも90日前に投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の投与を開始する2日前までに、3日前までに、4日前までに、5日前までに、6日前までに、7日前までに、8日前までに、12日前までに、14日前までに、15日前までに、21日前までに、24日前までに、28日前までに、30日前までに、35日前までに、42日前までに、60日前までに、または90日前までに投与される。

#### 【0272】

TECファミリーキナーゼの阻害剤が細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）に先立って与えられる任意のそのような態様のいくつかにおいて、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）の投与は、細胞療法が開始されるまでは一定の間隔で、かつ/または細胞療法が開始された後ではしばらくの間にわたって継続する。

#### 【0273】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の投与後に投与されるかまたはさらに投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤は、細胞療法（例えば、T細胞療法）の投与開始後の1時間以内もしくは約1時間以内に、2時間以内もしくは約2時間以内に、6時間以内もしくは約6時間以内に、12時間以内もしくは約12時間以内に、24時間以内もしくは約24時間以内に、48時間以内もしくは約48時間以内に、96時間以内もしくは約96時間以内に、4日以内もしくは約4日以内に、5日以内もしくは約5日以内に、6日以内もしくは約6日以内に、または7日以内もしくは約7日以内に、14日以内もしくは約14日以内に、15日以内もしくは約15日以内に、21日以内もしくは約21日以内に、24日以内もしくは約24日以内に、28日以内もしくは約28日以内に、30日以内もしくは約30日以内に、36日以内もしくは約36日以内に、42日以内もしくは約42日以内に、60日以内もしくは約60日以内に、72日以内もしくは約72日以内に、または90日以内もしくは約90日以内に投与される。いくつかの態様において、提供された方法は、細胞療法の投与を開始した後におけるTECファミリーキナーゼの阻害剤の継続した投与（例えば、一定の間隔での継続した投与など）を伴う。

#### 【0274】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）を投与した1日後もしくは約1日後までに、2日後もしくは約2日後までに、3日後もしくは約3日後までに、4日後もしくは約4日後までに、5日後もしくは約5日後までに、6日後もしくは約6日後までに、7日後もしくは約7日後までに、12日後もしくは約12日後までに、14日後もしくは約14日後までに、21日後もしくは約21日後までに、24日後もしくは約24日後までに、28日後もしくは約28日後までに、30日後もしくは約30日後までに、35日後もしくは約35日後までに、42日後もしくは約42日後までに、60日後もしくは約60日後までに、または90日後もしくは約90日後までに、120日後もしくは約120日後までに、180日後もしくは約180日後までに、240日後もしくは約240日後までに、360日後もしくは約360日後までに、または720日後もしくは約720日後までに、またはそれ以降までに投与される（例えば、毎日投与されるなどする）。

#### 【0275】

任意のそのような上記態様のいくつかにおいて、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）の投与の開始前および開始後に投与される。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 7 6 】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、細胞療法の開始後において1日に数回、1日に2回、毎日、1日おきに、週に3回、週に2回または週に1回、投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は毎日投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は1日に2回投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は1日に3回投与される。他の態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は1日おきに投与される。

## 【 0 2 7 7 】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、7日、14日、21日、28日、35日または42日の周期について毎日投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、7日、14日、21日、28日、35日または42日の周期について1日に2回投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、7日、14日、21日、28日、35日または42日の周期について1日に3回投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、7日、14日、21日、28日、35日または42日の周期について1日おきに投与される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、21回、22回、23回または24回の周期にわたって投与される（例えば、毎日投与されるなどする）。

## 【 0 2 7 8 】

本明細書において提供される方法のいくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）および細胞療法（例えば、T細胞療法、例えば、CAR-T細胞療法など）は同時またはほぼ同時に投与される。

## 【 0 2 7 9 】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、0.2 mg/kg（対象体重）（mg/kg）～200 mg/kgもしくはおおよそ0.2 mg/kg～200 mg/kg、0.2 mg/kg～100 mg/kgもしくはおおよそ0.2 mg/kg～100 mg/kg、0.2 mg/kg～50 mg/kgもしくはおおよそ0.2 mg/kg～50 mg/kg、0.2 mg/kg～10 mg/kgもしくはおおよそ0.2 mg/kg～10 mg/kg、0.2 mg/kg～1.0 mg/kgもしくはおおよそ0.2 mg/kg～1.0 mg/kg、1.0 mg/kg～200 mg/kgもしくはおおよそ1.0 mg/kg～200 mg/kg、1.0 mg/kg～100 mg/kgもしくはおおよそ1.0 mg/kg～100 mg/kg、1.0 mg/kg～50 mg/kgもしくはおおよそ1.0 mg/kg～50 mg/kg、1.0 mg/kg～10 mg/kgもしくはおおよそ1.0 mg/kg～10 mg/kg、10 mg/kg～200 mg/kgもしくはおおよそ10 mg/kg～200 mg/kg、10 mg/kg～100 mg/kgもしくは10 mg/kg～100 mg/kg、10 mg/kg～50 mg/kgもしくはおおよそ10 mg/kg～50 mg/kg、50 mg/kg～200 mg/kgもしくはおおよそ50 mg/kg～200 mg/kg、50 mg/kg～100 mg/kgもしくはおおよそ50 mg/kg～100 mg/kg、または100 mg/kg～200 mg/kgもしくはおおよそ100 mg/kg～200 mg/kgの投薬量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、おおよそ0.2 mg/kg（対象体重）（mg/kg）～50 mg/kg、おおよそ0.2 mg/kg～25 mg/kg、おおよそ0.2 mg/kg～10 mg/kg、おおよそ0.2 mg/kg～5 mg/kg、おおよそ0.2 mg/kg～1.0 mg/kg、おおよそ1.0 mg/kg～50 mg/kg、おおよそ1.0 mg/kg～25 mg/kg、おおよそ1.0 mg/kg～10 mg/kg、おおよそ1.0 mg/kg～5 mg/kg、おおよそ5 mg/kg～50 mg/kg、おおよそ5 mg/kg～25 mg/kg、おおよそ5 mg/kg～10 mg/kg、またはおおよそ10 mg/kg～25 mg/kgの用量で投与される。

## 【 0 2 8 0 】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、それぞれが両端ノア対を含む25 mg～2000 mgもしくはおおよそ25 mg～2000 mg、25 mg～1000 mgもしくはおおよそ25 mg～1000 mg、25 mg～500 mgもしくはおおよそ25 mg～500 mg、25 mg～200 mgもしくはおおよそ25 mg～200 mg、25 mg～100 mgもしくはおおよそ25 mg～100 mg、25 mg～50 mgもしくはおおよそ25 mg～50 mg、50 mg～2000 mgもしくはおおよそ50 mg～2000

10

20

30

40

50

mg、50 mg ~ 1000 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 1000 mg、50 mg ~ 500 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 500 mg、50 mg ~ 200 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 200 mg、50 mg ~ 100 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 100 mg、100 mg ~ 2000 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 2000 mg、100 mg ~ 1000 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 1000 mg、100 mg ~ 500 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 500 mg、100 mg ~ 200 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 200 mg、200 mg ~ 2000 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 2000 mg、200 mg ~ 1000 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 1000 mg、200 mg ~ 500 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 500 mg、500 mg ~ 2000 mgもしくはおおよそ500 mg ~ 2000 mg、500 mg ~ 1000 mgもしくはおおよそ500 mg ~ 1000 mg、または1000 mg ~ 2000 mgもしくはおおよそ1000 mg ~ 2000 mgの投薬量で投与される。

【 0 2 8 1 】

いくつかの態様において、阻害剤はイブルチニブであり、この場合、イブルチニブは、それぞれが両端の値を含む50 mg ~ 420 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 420 mg、50 mg ~ 400 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 400 mg、50 mg ~ 380 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 380 mg、50 mg ~ 360 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 360 mg、50 mg ~ 340 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 340 mg、50 mg ~ 320 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 320 mg、50 mg ~ 300 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 300 mg、50 mg ~ 280 mgもしくはおおよそ50 mg ~ 280 mg、100 mg ~ 400 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 400 mg、100 mg ~ 380 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 380 mg、100 mg ~ 360 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 360 mg、100 mg ~ 340 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 340 mg、100 mg ~ 320 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 320 mg、100 mg ~ 300 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 300 mg、100 mg ~ 280 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 280 mg、100 mg ~ 200 mgもしくはおおよそ100 mg ~ 200 mg、140 mg ~ 400 mgもしくはおおよそ140 mg ~ 400 mg、140 mg ~ 380 mgもしくはおおよそ140 mg ~ 380 mg、140 mg ~ 360 mgもしくはおおよそ140 mg ~ 360 mg、140 mg ~ 340 mgもしくはおおよそ140 mg ~ 340 mg、140 mg ~ 320 mgもしくはおおよそ140 mg ~ 320 mg、140 mg ~ 300 mgもしくはおおよそ140 mg ~ 300 mg、140 mg ~ 280 mgもしくはおおよそ140 mg ~ 280 mg、140 mg ~ 200 mgもしくはおおよそ140 mg ~ 200 mg、180 mg ~ 400 mgもしくはおおよそ180 mg ~ 400 mg、180 mg ~ 380 mgもしくはおおよそ180 mg ~ 380 mg、180 mg ~ 360 mgもしくはおおよそ180 mg ~ 360 mg、180 mg ~ 340 mgもしくはおおよそ180 mg ~ 340 mg、180 mg ~ 320 mgもしくはおおよそ180 mg ~ 320 mg、180 mg ~ 300 mgもしくはおおよそ180 mg ~ 300 mg、180 mg ~ 280 mgもしくはおおよそ180 mg ~ 280 mg、200 mg ~ 400 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 400 mg、200 mg ~ 380 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 380 mg、200 mg ~ 360 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 360 mg、200 mg ~ 340 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 340 mg、200 mg ~ 320 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 320 mg、200 mg ~ 300 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 300 mg、200 mg ~ 280 mgもしくはおおよそ200 mg ~ 280 mg、220 mg ~ 400 mgもしくはおおよそ220 mg ~ 400 mg、220 mg ~ 380 mgもしくはおおよそ220 mg ~ 380 mg、220 mg ~ 360 mgもしくはおおよそ220 mg ~ 360 mg、220 mg ~ 340 mgもしくはおおよそ220 mg ~ 340 mg、220 mg ~ 320 mgもしくはおおよそ220 mg ~ 320 mg、220 mg ~ 300 mgもしくはおおよそ220 mg ~ 300 mg、220 mg ~ 280 mgもしくはおおよそ220 mg ~ 280 mg、240 mg ~ 400 mgもしくはおおよそ240 mg ~ 400 mg、240 mg ~ 380 mgもしくはおおよそ240 mg ~ 380 mg、240 mg ~ 360 mgもしくはおおよそ240 mg ~ 360 mg、240 mg ~ 340 mgもしくはおおよそ240 mg ~ 340 mg、240 mg ~ 320 mgもしくはおおよそ240 mg ~ 320 mg、240 mg ~ 300 mgもしくはおおよそ240 mg ~ 300 mg、240 mg ~ 280 mgもしくはおおよそ240 mg ~ 280 mg、280 mg ~ 420 mgもしくはおおよそ280 mg ~ 420 mg、または300 mg ~ 400 mgもしくはおおよそ300 mg ~ 400 mgの投薬量で投与される。

【 0 2 8 2 】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、BTK阻害剤）は、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも280 mg/日もしくは少なくとも約280 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少

10

20

30

40

50

なくとも約400 mg/日、少なくとも420 mg/日もしくは少なくとも約420 mg/日、少なくとも440 mg/日もしくは少なくとも約440 mg/日、少なくとも460 mg/日もしくは少なくとも約460 mg/日、少なくとも480 mg/日もしくは少なくとも約480 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも520 mg/日もしくは少なくとも約520 mg/日、少なくとも540 mg/日もしくは少なくとも約540 mg/日、少なくとも560 mg/日もしくは少なくとも約560 mg/日、少なくとも580 mg/日もしくは少なくとも約580 mg/日、または少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日の一日総投薬量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は420 mg/日または約420 mg/日の量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、420 mg/日未満または約420 mg/日未満で、かつ少なくとも約280 mg/日または少なくとも280 mg/日である量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、1日あたり280 mgまたは約280 mgまたは少なくとも280 mgまたは少なくとも約280 mgの量で投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、最大でも1日あたり280 mgの量で投与される。

10

**【0283】**

いくつかの態様において、阻害剤は1日に1回投与される。いくつかの態様において、阻害剤は1日に2回投与される。

**【0284】**

前述の態様のいずれかにおいて、イブルチニブは経口投与される場合がある。

**【0285】**

いくつかの態様において、投薬量（例えば、一日投薬量など）が、1つまたは複数の分割用量（例えば、2つ、3つ、または4つの用量）で、あるいは単一製剤で投与される。阻害剤は、単独での投与、薬学的に許容される担体の存在下での投与、または他の治療剤の存在下での投与を行うことができる。

20

**【0286】**

当業者は、阻害剤のより大きい投薬量、またはより少ない投薬量が、例えば、特定の薬剤および投与経路に依存して使用され得るであろうことを認識するであろう。いくつかの態様において、阻害剤は単独で投与されてもよく、あるいは、化合物が1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と混合されているかまたは混和されている薬学的組成物の形態で投与されてもよい。いくつかの態様において、阻害剤は、全身的に、または処置されることになる器官もしくは組織に対して局所的にそのどちらであっても投与される場合がある。例示的な投与経路には、局所的経路、注射（例えば、皮下、筋肉内、皮内、腹腔内、腫瘍内および静脈内など）での経路、経口経路、舌下経路、直腸経路、経皮経路、鼻腔内経路、腔経路および吸入経路が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、投与経路は、経口経路、非経口経路、直腸経路、鼻経路、局所的経路または眼経路であるかあるいは吸入による経路である。いくつかの態様において、阻害剤は経口投与される。いくつかの態様において、阻害剤は、固体の投薬形態物（例えば、カプセル剤、錠剤および粉末剤など）で、または液体の投薬形態物（例えば、エリキシル剤、シロップ剤および懸濁物など）で経口投与される。

30

**【0287】**

患者の疾患の改善が生じると、用量は、防止的処置または維持処置のために調節される場合がある。例えば、投薬量もしくは投与頻度または両方が、所望の治療効果または予防効果が維持されるレベルにまで症状の関数として減らされる場合がある。症状が適切なレベルにまで緩和されたならば、処置は中止される場合がある。しかしながら、いかなる再発であれ、症状が再発すると、患者は、長期的での断続的な処置を必要とする場合がある。患者はまた、長期的での長期にわたる処置を必要とする場合がある。

40

**【0288】****C. リンパ球枯渇処置**

いくつかの局面において、提供された方法は、1つまたは複数のリンパ球枯渇療法を、例えば、免疫療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法など）の投与の開始前または開始と同時などにおいて投与することをさらに含むことができ

50

る。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、ホスファミド（例えば、シクロホスファミドなど）を投与することを含む。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、フルダラビンを投与することを含むことができる。

#### 【0289】

いくつかの局面において、対象を免疫枯渇（例えば、リンパ球枯渇）療法によりプレコンディショニングすることは養子細胞療法（ACT）の効果を改善することができる。シクロスポリンおよびフルダラビンの組み合わせを含めて、リンパ球枯渇剤によるプレコンディショニングは、移入された細胞の応答および/または持続性を改善するためにであることを含めて、細胞療法における移入された腫瘍浸潤リンパ球（TIL）細胞の効力を改善することにおいてこれまで効果的であった。例えば、Dudley et al., *Science*, 298, 850-54 (2002); Rosenberg et al., *Clin Cancer Res*, 17 (13):4550-4557 (2011) を参照のこと。同様に、CAR+T細胞の状況において、いくつかの研究が、様々なリンパ球枯渇剤を、最も一般的にはシクロホスファミド、フルダラビン、ベンダムスチン、またはそれらの組み合わせを、時には低線量の照射を伴って組み入れている。Han et al. *Journal of Hematology & Oncology*, 6:47 (2013); Kochenderfer et al., *Blood*, 119: 2709-2720 (2012); Kalos et al., *Sci Transl Med*, 3 (95):95ra73 (2011); *Clinical Trial Study Record Nos.:* NCT02315612; NCT01822652を参照のこと。

10

#### 【0290】

そのようなプレコンディショニングを、治療の効力を弱め得るであろう様々な結果の1つまたは複数の危険性を減らすことを目的に行うことができる。これらには、T細胞、B細胞、NK細胞が、恒常性、およびサイトカイン（例えば、IL-2、IL-7および/またはIL-15など）を活性化することについてTILと競合する「サイトカインシンク（cytokine sink）」として知られている現象；調節性T細胞、NK細胞、または免疫系の他の細胞によるTILの抑制；腫瘍微小環境における負の調節因子の影響が含まれる。Muranski et al., *Nat Clin Pract Oncol*. December; 3 (12): 668-681 (2006)。

20

#### 【0291】

したがって、いくつかの態様において、提供された方法は、リンパ球枯渇療法を対象に投与することをさらに伴う。いくつかの態様において、方法は、リンパ球枯渇療法を、細胞の用量の投与を開始するのに先立って対象に投与することを伴う。いくつかの態様において、リンパ球枯渇療法は、化学療法剤（例えば、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドなど）を含有する。いくつかの態様において、細胞および/またはリンパ球枯渇療法の投与が、外来での送達により行われる。

30

#### 【0292】

いくつかの態様において、方法は、プレコンディショニング剤（例えば、リンパ球枯渇剤または化学療法剤など、例えば、シクロホスファミド、フルダラビンまたはそれらの組み合わせなど）を、細胞の用量の投与を開始するのに先立って対象に投与することを含む。例えば、対象が、最初の用量または後続用量の少なくとも2日前に、例えば、最初の用量または後続用量の少なくとも3日前、4日前、5日前、6日前または7日前などに、プレコンディショニング剤を投与される場合がある。いくつかの態様において、対象が、細胞の用量の投与を開始する最大でも7日前に、例えば、細胞の用量の投与を開始する最大でも6日前、5日前、4日前、3日前または2日前などに、プレコンディショニング剤を投与される。いくつかの態様において、対象が、細胞の用量の投与を開始する前の、両端の値を含む2日~7日の間で、例えば、細胞の用量の投与を開始する2日前、3日前、4日前、5日前、6日前または7日前などにおいて、プレコンディショニング剤を投与される。

40

#### 【0293】

いくつかの態様において、対象は、20 mg/kg ~ 100 mg/kgの間もしくはおよそ20 mg/kg ~ 100 mg/kgの間の用量、例えば、40 mg/kg ~ 80 mg/kgの間もしくはおよそ0 mg/kg ~ 80 mg/kgの間などの用量でのシクロホスファミドによりプレコンディショニングされる。いくつかの局面において、対象は、60 mg/kgまたは約60 mg/kgのシクロホスファミドにより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の用

50

量で投与することができ、あるいは、例えば、毎日、1日おきに、または3日毎に与えられるなどする複数の用量で投与することができる。いくつかの態様において、シクロホスファミドは1日間または2日間にわたって1日に1回投与される。いくつかの態様において、リンパ球枯渇剤がシクロホスファミドを含む場合、対象が、両端の値を含む100 mg/m<sup>2</sup> ~ 500 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ100 mg/m<sup>2</sup> ~ 500 mg/m<sup>2</sup>の間の用量で、例えば、両端の値を含む200 mg/m<sup>2</sup> ~ 400 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ200 mg/m<sup>2</sup> ~ 400 mg/m<sup>2</sup>の間、または250 mg/m<sup>2</sup> ~ 350 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ250 mg/m<sup>2</sup> ~ 350 mg/m<sup>2</sup>の間などの用量でシクロホスファミドを投与される。いくつかの例において、対象が、約300 mg/m<sup>2</sup>のシクロホスファミドを投与される。いくつかの態様において、シクロホスファミドは単一の用量で投与することができ、あるいは、例えば、毎日、1日おきに、または3日毎に与えられるなどする複数の用量で投与することができる。いくつかの態様において、シクロホスファミドは、例えば、1日間 ~ 5日間などにわたって、例えば、3日間 ~ 5日間にわたって毎日投与される。いくつかの例において、対象が、約300 mg/m<sup>2</sup>のシクロホスファミドを、細胞療法の開始に先立つ3日間にわたって毎日、投与される。

10

#### 【0294】

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、対象が、1 mg/m<sup>2</sup> ~ 100 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ1 mg/m<sup>2</sup> ~ 100 mg/m<sup>2</sup>の間の用量で、例えば、10 mg/m<sup>2</sup> ~ 75 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ10 mg/m<sup>2</sup> ~ 75 mg/m<sup>2</sup>の間、15 mg/m<sup>2</sup> ~ 50 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ15 mg/m<sup>2</sup> ~ 50 mg/m<sup>2</sup>の間、20 mg/m<sup>2</sup> ~ 40 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ20 mg/m<sup>2</sup> ~ 40 mg/m<sup>2</sup>の間、24 mg/m<sup>2</sup> ~ 35 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ24 mg/m<sup>2</sup> ~ 35 mg/m<sup>2</sup>の間、20 mg/m<sup>2</sup> ~ 30 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ20 mg/m<sup>2</sup> ~ 30 mg/m<sup>2</sup>の間、または24 mg/m<sup>2</sup> ~ 26 mg/m<sup>2</sup>の間もしくはおおよそ24 mg/m<sup>2</sup> ~ 26 mg/m<sup>2</sup>の間などの用量で、フルダラピンを投与される。いくつかの例において、対象が、25 mg/m<sup>2</sup>のフルダラピンを投与される。いくつかの例において、対象が、約30 mg/m<sup>2</sup>のフルダラピンを投与される。いくつかの態様において、フルダラピンドは単一の用量で投与することができ、あるいは、例えば、毎日、1日おきに、または3日毎に与えられるなどする複数の用量で投与することができる。いくつかの態様において、フルダラピンは、例えば、1日間 ~ 5日間などにわたって、例えば、3日間 ~ 5日間にわたって毎日投与される。いくつかの例において、対象が、約30 mg/m<sup>2</sup>のフルダラピンを、細胞療法の開始に先立つ3日間にわたって毎日、投与される。

20

#### 【0295】

いくつかの態様において、リンパ球枯渇剤は、様々な作用物質の組み合わせ（例えば、シクロホスファミドと、フルダラピンとの組み合わせなど）を含む。したがって、作用物質の組み合わせには、任意の用量または投与スケジュール（例えば、上記で記載される用量または投与スケジュールなど）でのシクロホスファミドと、任意の用量または投与スケジュール（例えば、上記で記載される用量または投与スケジュールなど）でのフルダラピンとが含まれる場合がある。例えば、いくつかの局面において、対象が、60 mg/kg（約2 g/m<sup>2</sup>）のシクロホスファミドと、25 mg/m<sup>2</sup>のフルダラピンの3つ ~ 5つの用量とを、細胞の用量に先立って投与される。いくつかの態様において、対象が、約300 mg/m<sup>2</sup>のシクロホスファミドと、約30 mg/m<sup>2</sup>のフルダラピンとを、それぞれ3日間にわたって毎日、投与される。いくつかの態様において、プレコンディショニングの投与スケジュールは、細胞の用量の投与を開始する前の、両端の値を含む2日 ~ 7日の間で、例えば、開始する2日前、3日前、4日前、5日前、6日前、または7日前などにおいて終了する。

30

40

#### 【0296】

1つの例示的な投薬計画において、最初の用量を受ける前に、対象は、細胞の投与の1日前でのキナーゼ阻害剤と、CAR発現細胞の最初の用量の少なくとも2日前に、一般には細胞の投与の最大でも7日前に投与されるシクロホスファミドおよびフルダラピンのリンパ球枯渇プレコンディショニング化学療法（CY/FLU）とを受ける。いくつかの場合において、例えば、シクロホスファミドが、Btk阻害剤の投与後の24日から27日まで投与される。プレコンディショニング処置の後、対象が、上記で記載されるようなCAR発現T細胞の用量を投与される。

50

## 【0297】

いくつかの態様において、細胞の用量の注入に先立つプレコンディショニング剤の投与により、処置の成績が改善される。例えば、いくつかの局面において、プレコンディショニングは用量による処置の効力を改善するか、または対象における組換え受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞、例えば、CAR発現T細胞など）の持続性を増大させる。いくつかの態様において、プレコンディショニング処置は、無病生存率（例えば、細胞の用量の後における所与の期間の後で生存しており、かつ最小限の残存疾患または分子的に検出可能な疾患を何ら示さない対象の割合など）を増大させる。いくつかの態様において、メジアン無病生存期間までの時間が増大する。

## 【0298】

細胞が対象（例えば、ヒト）に投与されると、操作細胞集団の生物学的活性がいくつかの局面においては、多く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ーには、操作されたT細胞または天然のT細胞または他の免疫細胞の、抗原に対する特異的な結合であって、インビボでは、例えば、画像化による特異的な結合、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特異的な結合が含まれる。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し得るかを、当技術分野において公知である任意の好適な方法を使用して、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)に記載される細胞傷害性アッセイなどを使用して測定することができる。ある特定の態様において、細胞の生物学的活性はまた、ある特定のサイトカイン（例えば、CD107a、IFN $\gamma$ 、IL-2およびTNFなど）の発現および/または分泌をアッセイすることによって測定することができる。いくつかの局面において、生物学的活性が、臨床成績（例えば、腫瘍負荷量または腫瘍量における低下など）を評価することによって測定される。いくつかの局面において、毒性結果、細胞の持続性および/または拡大、ならびに/あるいは宿主免疫応答の有無が評価される。

## 【0299】

いくつかの態様において、細胞の用量の注入に先立つプレコンディショニング剤の投与は、処置の成績を、例えば、用量による処置の効力を改善するなどによって改善するか、または対象における組換え受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞、例えば、CAR発現T細胞など）の持続性を増大させる。したがって、いくつかの態様において、Btk阻害剤および細胞療法による併用療法である方法において与えられるプレコンディショニング剤の用量は、Btk阻害剤を伴わない方法で与えられる用量よりも大きい。

## 【0300】

## III. T細胞療法および細胞の操作

いくつかの態様では、提供される併用療法の方法に従って使用するためのT細胞療法は、疾患または状態に関連する分子を認識し、および/またはそれに特異的に結合して、そのような分子への結合時にそのような分子に対する免疫応答などの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ことを含む。受容体は、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を含み得る。

## 【0301】

いくつかの態様では、細胞は、操作された受容体、例えばキメラ抗原受容体（CAR）などの操作された抗原受容体、またはT細胞受容体（TCR）を含むか、または含むように操作されている。そのような細胞の集団、そのような細胞を含むおよび/またはそのような細胞が濃縮された組成物、例えばT細胞またはCD8 $^{+}$ もしくはCD4 $^{+}$ 細胞などの特定の種類の細胞が濃縮または選択されている組成物も提供される。組成物の中には、養子細胞療法のためなどの、投与のための薬学的組成物および製剤がある。細胞および組成物を対象、例えば患者に投与するための治療方法も提供される。

## 【0302】

したがって、いくつかの態様では、細胞は、遺伝子操作によって導入された1つまたは

10

20

30

40

50

複数の核酸を含み、それによってそ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。いくつかの態様では、遺伝子導入は、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に、細胞を増殖、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ることなどによって、最初に細胞を刺激し、続いて活性化した細胞を形質導入し、培養下で臨床適用に十分な数まで増殖させることによって達成される。

#### 【0303】

##### A. 組換え受容体

細胞は一般に、機能的非TCR抗原受容体を含む抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体 (CAR)、および他の抗原結合受容体、例えばトランスジェニックT細胞受容体 (TCR) などの組換え受容体を発現する。受容体の中には他のキメラ受容体もある。

10

#### 【0304】

##### 3. キメラ抗原受容体 (CAR)

CARを含む例示的な抗原受容体、およびそのような受容体を操作し、細胞に導入するための方法は、例えば国際公開公報第200014257号、同第2013126726号、同第2012/129514号、同第2014031687号、同第2013/166321号、同第2013/071154号、同第2013/123061号、米国特許出願公開第2002131960号、同第2013287748号、同第20130149337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、および欧州特許出願公開第2537416号に記載されているもの、ならびに/またはSadelain et al., *Cancer Discovery*, 3(4):388-398 (2013); Davila et al., *PLoS ONE* 8(4):e61338 (2013); Turtle et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 24(5):633-39 (2012); Wu et al., *Cancer*, 18(2):160-75 (2012) によって記載されているものを含む。いくつかの局面では、抗原受容体は、米国特許第7,446,190号に記載されているようなCAR、および国際公開公報第2014055668A1号に記載されているものを含む。CARの例としては、国際公開公報第2014031687号、米国特許第8,339,645号、同第7,446,179号、米国特許出願公開第2013/0149337号、米国特許第7,446,190号、同第8,389,282号、Kochenderfer et al., *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10, 267-276 (2013); Wang et al., *J. Immunother.* 35(9):689-701 (2012); および Brentjens et al., *Sci Transl Med.* 5(177) (2013) などの前述の刊行物のいずれかに開示されているCARが挙げられる。国際公開公報第2014031687号、米国特許第8,339,645号、同第7,446,179号、米国特許出願公開第2013/0149337号、米国特許第7,446,190号、および米国特許第8,389,282号も参照のこと。CARなどのキメラ受容体は、一般に、抗体分子の一部などの細胞外抗原結合ドメイン、一般に抗体の可変重 ( $V_H$ ) 鎖領域および/または可変軽 ( $V_L$ ) 鎖領域、例えばscFv抗体断片を含む。

20

30

#### 【0305】

いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、それは炭水化物または他の分子である。いくつかの態様では、抗原は、正常なまたは非標的細胞または組織と比較して、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選択的に発現されるかまたは過剰発現される。他の態様では、抗原は正常細胞上に発現され、および/または操作された細胞上に発現される。

40

#### 【0306】

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には、オーファンチロシンキナーゼ受容体 v 6インテグリン (avb6インテグリン)、B細胞成熟抗原 (BCMA)、B7-H6、炭酸脱水酵素9 (CA9、これはCAIXまたはG250としてもまた知られている)、癌精巣抗原、癌/精巣抗原1B (CTAG、これはNY-ESO-1およびLAGE-2としてもまた知られている)、癌胎児性抗原 (CEA)、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1 (CCL-1)、ROR1、切断型上皮増殖因子タンパク質 (tEGFR)、Her2、L1-細胞接着分子、L1-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、CD44v6、CD44v7/8、CD138、CD171、上皮増殖因子タンバ

50

ク質 (EGFR)、III型上皮増殖因子受容体変異 (EGFR vIII)、上皮糖タンパク質2 (EGP-2)、EGP-4、上皮糖タンパク質40 (EPG-40)、エフリンB2、エフリン受容体A2 (EPHa2)、ErbB2、3もしくは4、エストロゲン受容体、葉酸結合タンパク質 (FBP)、葉酸受容体アルファ、Fc受容体様5 (FCRL5;これはFc受容体ホモログ5またはFCRH5としてもまた知られている)、胎児アセチルコリン受容体 (胎児AChR)、癌グリオシドGD2、O-アセチル化GD2 (OGD2)、癌グリオシドGD3、ヒト高分子量メラノーマ関連抗原 (HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球抗原A1 (HLA-A1)、ヒト白血球抗原A2 (HLA-A2)、IL-22受容体アルファ (IL-22R-アルファ)、IL-13受容体アルファ2 (IL-13R-アルファ2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (kdr)、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA (LRRRC8A)、Lewis Y、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A6、メソテリン、マウスサイトメガロウイルス (CMV)、ムチン1 (MUC1)、MUC16、PSCA、ナチュラルキラーグループ2メンバーD (NKG2D) リガンド、メラノA (MART-1)、糖タンパク質100 (gp100)、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、神経細胞接着分子 (NCAM)、腫瘍胎児性抗原、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (ROR1)、サバイピン、トロホプラス糖タンパク質 (5T4としてもまた知られているTPBG)、腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、血管内皮増殖因子受容体2 (VEGF-R2)、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原 (PSCA)、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、Her2/neu (受容体型チロシンキナーゼerbB2)、Her3 (erb-B3)、Her4 (erb-B4)、erbB二量体、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MEGA 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) など)、またはユニバーサルタグに関連する抗原、および/またはビオチン化分子、ならびに/あるいはHIV、HCV、HBVまたは他の病原体によって発現される分子が含まれる。

#### 【0307】

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

#### 【0308】

いくつかの態様では、組換え受容体、例えばCARの抗体部分は、ヒンジ領域、例えばIgG4ヒンジ領域、ならびに/またはC<sub>H</sub>1/C<sub>L</sub>および/もしくはFc領域などの免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部をさらに含む。いくつかの態様では、定常領域またはその部分は、IgG4またはIgG1などのヒトIgGのものである。いくつかの局面では、定常領域の一部は、抗原認識成分、例えばscFvと膜貫通ドメインとの間のスペーサー領域として機能する。スペーサーは、スペーサーが存在しない場合と比較して、抗原結合後の細胞の応答性の増大をもたらす長さのものであり得る。例示的なスペーサー、例えばヒンジ領域は、国際公開公報第2014031687号に記載されているものを含む。いくつかの例では、スペーサーは、12アミノ酸もしくは約12アミノ酸の長さであるか、または12アミノ酸未満の長さである。例示的なスペーサーとしては、少なくとも約10~229個のアミノ酸、約10~200個のアミノ酸、約10~175個のアミノ酸、約10~150個のアミノ酸、約10~125個のアミノ酸、約10~100個のアミノ酸、約10~75個のアミノ酸、約10~50個のアミノ酸、約10~40個のアミノ酸、約10~30個のアミノ酸、約10~20個のアミノ酸、または約10~15個のアミノ酸を有する、および列挙された範囲のいずれかの両端の間の任意の整数個のアミノ酸を含むものが挙げられる。いくつかの態様では、スペーサー領域は、約12個もしくはそれ以下のアミノ酸、約119個もしくはそれ以下のアミノ酸、または約229個もしくはそれ以下のアミノ酸を有する。例示的なスペーサーには、IgG4ヒンジ単独、C<sub>H</sub>2およびC<sub>H</sub>3ドメインに連結されたIgG4ヒンジ、またはCH3ドメインに連結されたIgG4ヒンジを含む。例示的なスペーサーとしては、Hudecek et al., Clin. Cancer Res., 19:3153 (2013)、国際公開公報第2014031687号、米国特許第8,822,647号、または米国特許出願公開第2014/0271635号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

## 【0309】

いくつかの態様では、定常領域またはその部分は、IgG4またはIgG1などのヒトIgGのものである。いくつかの態様では、スパーサーは、配列ESKYGPPCPPCP（配列番号1に示す）を有し、配列番号2に示す配列によってコードされる。いくつかの態様では、スパーサーは、配列番号3に示す配列を有する。いくつかの態様では、スパーサーは、配列番号4に示す配列を有する。いくつかの態様では、定常領域またはその部分はIgDのものである。いくつかの態様では、スパーサーは、配列番号5に示す配列を有する。いくつかの態様では、スパーサーは、配列番号1、3、4または5のいずれかと少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。

10

## 【0310】

この抗原認識ドメインは一般に、CARの場合には、TCR複合体などの抗原受容体複合体を介して活性化を模倣するシグナル伝達成分、および/または別の細胞表面受容体を介するシグナルなどの、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達成分に連結されている。したがって、いくつかの態様では、抗原結合成分（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ている。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは細胞外ドメインに融合されている。一態様では、受容体、例えばCAR中のドメインの1つと天然に関連している膜貫通ドメインが使用される。いくつかの場合には、膜貫通ドメインは、同じまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインへのそのようなドメインの結合を回避して、受容体複合体の他の成員との相互作用を最小限に抑え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。

20

## 【0311】

いくつかの態様における膜貫通ドメインは、天然の供給源または合成供給源のいずれかに由来する。供給源が天然である場合、いくつかの局面におけるドメインは、任意の膜結合または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域には、T細胞受容体、CD28、CD3、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、またはCD154の鎖、鎖、または鎖に由来する（すなわち少なくともその膜貫通領域（複数可）を含む）ものが含まれる。あるいは、いくつかの態様における膜貫通ドメインは合成である。いくつかの局面では、合成膜貫通ドメインは、ロイシンおよびバリンなどの疎水性残基を主に含む。いくつかの局面では、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出される。いくつかの態様では、結合は、リンカー、スパーサー、および/または膜貫通ドメイン（複数可）による。

30

## 【0312】

細胞内シグナル伝達ドメインの中には、天然の抗原受容体を介するシグナル、共刺激受容体と合わせてそのような受容体を介するシグナル、および/または共刺激受容体のみを介するシグナルを模倣するまたはそれらに近似するものがある。いくつかの態様では、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、例えばグリシンおよびセリンを含むもの、例えばグリシン-セリンダブレットなどの2~10アミノ酸長のリンカーが存在し、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結合を形成する。

40

## 【0313】

受容体、例えばCARは、一般に少なくとも1つの細胞内シグナル伝達成分を含む。いくつかの態様では、受容体は、T細胞活性化および細胞毒性を媒介するTCR CD3鎖、例えばCD3鎖などのTCR複合体の細胞内成分を含む。したがって、いくつかの局面では、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ている。いくつかの態様では、細胞シグナル伝達モジュールは、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膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、受容体、例えばCARは、Fc受容体、CD8、CD4、CD25またはCD16などの1つまたは複数の追加の分子の一部をさらに含む。例えば、いくつかの局面では、CARまたは他のキメラ受容体は、CD3-ゼータ（CD3）またはFc受容体とCD8、CD4、CD25またはCD16との間のキメラ分子を含む。

50

## 【0314】

いくつかの態様では、CARまたは他のキメラ受容体の連結時に、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、正常なエフェクター機能または免疫細胞、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、いくつかの状況では、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。いくつかの態様では、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末端切断された部分は、例えばそれがエフェクター機能シグナルを伝達する場合、無傷の免疫刺激鎖の代わりに使用される。いくつかの態様では、1つまたは複数の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、およびいくつかの局面では、天然の状況でそのような受容体と協調的に作用して、抗原受容体結合後にシグナル伝達を開始する共受容体のものも含む。

10

## 【0315】

天然のTCRに関連して、完全な活性化は一般に、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する。したがって、いくつかの態様では、完全な活性化を促進するために、二次シグナルまたは共刺激シグナルを生成するための成分もCARに含まれる。他の態様では、CARは共刺激シグナルを生成するための成分を含まない。いくつかの局面では、追加のCARが同じ細胞中で発現され、二次シグナルまたは共刺激シグナルを生成するための成分を提供する。

## 【0316】

T細胞活性化は、いくつかの局面では、2つのクラスの細胞質シグナル伝達配列：TCRを介して抗原依存性の一次活性化を開始するもの（一次細胞質シグナル伝達配列）、および抗原非依存的に作用して二次または共刺激シグナルを提供するもの（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。いくつかの局面では、CARはそのようなシグナル伝達成分の一方または両方を含む。

20

## 【0317】

いくつかの局面では、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。刺激性に作用する一次細胞質シグナル伝達配列は、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはITAMとして公知のシグナル伝達モチーフを含み得る。一次細胞質シグナル伝達配列を含むITAMの例には、TCR、FcR、FcR、CD3、CD3、CD3、CD8、CD22、CD79a、CD79bおよびCD66dに由来するものが含まれる。いくつかの態様では、CAR中の細胞質シグナル伝達分子（複数可）は、細胞質シグナル伝達ドメイン、その一部、またはCD3に由来する配列を含む。

30

## 【0318】

いくつかの態様では、CARは、CD28、4-1BB、OX40、DAP10、およびICOSなどの共刺激受容体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。いくつかの局面では、同じCARが活性化成分と共刺激成分の両方を含む。

## 【0319】

いくつかの態様では、活性化ドメインは1つのCAR内に含まれ、一方共刺激成分は、別の抗原を認識する別のCARによって提供される。いくつかの態様では、CARは、活性化または刺激性CAR、共刺激性CARを含み、両方とも同じ細胞上で発現される（国際公開公報第2014/055668号参照）。いくつかの局面では、細胞は、1つまたは複数の刺激性もしくは活性化CARおよび/または共刺激性CARを含む。いくつかの態様では、細胞は、阻害性CAR（iCAR、Fedorov et al., *Sci. Transl. Medicine*, 5 (215) (2013) 参照）、例えば疾患または状態に関連するおよび/または特異的である抗原以外の抗原を認識するCARをさらに含み、それにより、疾患を標的とするCARを介して送達される活性化シグナルが、阻害性CARのそのリガンドへの結合によって低減または阻害され、例えばオフターゲット効果を減少させる。

40

## 【0320】

特定の態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3（例えばCD3）細胞内ドメインに連結されたCD28膜貫通ドメインおよびシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3細胞内ドメインに連結された、キメラCD28お

50

よびCD137 (4-1BB、TNFRSF9) 共刺激ドメインを含む。

【0321】

いくつかの態様では、CARは、細胞質部分に1つまたは複数、例えば2つまたはそれ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包含する。例示的なCARは、CD3、CD28、および4-1BBの細胞内成分を含む。

【0322】

いくつかの態様では、CARもしくは他の抗原受容体はマーカーをさらに含み、および/またはCARもしくは他の抗原受容体を発現する細胞は、受容体を発現するための細胞の形質導入もしくは操作を確認するために使用し得る細胞表面マーカーなどの代理マーカー、例えば末端切断されたEGFR (tEGFR) などの短縮型の細胞表面受容体をさらに含む。いくつかの局面では、マーカー、例えば代理マーカーは、CD34、NGFR、または上皮増殖因子受容体 (例えばtEGFR) の全部または一部 (例えば短縮形態) を含む。いくつかの態様では、マーカーをコードする核酸は、切断可能なリンカー配列、例えばT2Aなどのリンカー配列をコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されている。例えば、マーカー、および任意でリンカー配列は、国際公開公報第2014031687号に開示されている任意のものであり得る。例えば、マーカーは、任意で、T2A切断可能リンカー配列などのリンカー配列に連結されている短縮型EGFR (tEGFR) であり得る。短縮型EGFR (例えばtEGFR) のための例示的なポリペプチドは、配列番号7に示すアミノ酸の配列、または配列番号7と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。例示的なT2Aリンカー配列は、配列番号6に示すアミノ酸の配列、または配列番号6と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。

10

20

【0323】

いくつかの態様では、マーカーは、天然ではT細胞上に見出されない、または天然ではT細胞の表面上に見出されない分子、例えば細胞表面タンパク質、またはその一部である。いくつかの態様では、分子は非自己分子、例えば非自己タンパク質、すなわち細胞が養子移入される宿主の免疫系によって「自己」として認識されないものである。

【0324】

いくつかの態様では、マーカーは、治療機能を果たさない、および/または遺伝子操作のため、例えば成功裏に操作された細胞を選択するためのマーカーとして使用されること以外には全く作用をもたらさない。他の態様では、マーカーは、治療分子または何らかの所望の作用を及ぼす分子、例えば、養子移入時またはリガンドとの遭遇時に細胞の応答を増強するおよび/または減弱させる共刺激分子または免疫チェックポイント分子などの、インビボで遭遇される細胞に対するリガンドであり得る。

30

【0325】

いくつかの場合には、CARは、第一、第二、および/または第三世代のCARと称される。いくつかの局面では、第一世代のCARは、抗原結合の際にCD3鎖誘導シグナルのみを提供するものである;いくつかの局面では、第二世代のCARは、そのようなシグナルと、CD28またはCD137などの共刺激受容体由来の細胞内シグナル伝達ドメインを含むものなどの共刺激シグナルとを提供するものである;いくつかの局面では、第三世代の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ものである。

40

【0326】

いくつかの態様では、キメラ抗原受容体は、抗体または抗体断片を含む細胞外部分を含む。いくつかの局面では、キメラ抗原受容体は、抗体または断片を含む細胞外部分と細胞内シグナル伝達ドメインとを含む。いくつかの態様では、抗体または断片はscFvを含み、細胞内ドメインはITAMを含む。いくつかの局面では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ (CD3 $\zeta$ ) 鎖の鎖のシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、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とを連結する膜貫通ドメインを含む。いくつかの局面では、膜貫通ドメインはCD28の膜貫通部分を含む。いく

50

つかの態様では、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む。細胞外ドメインと膜貫通ドメインは直接または間接的に連結され得る。いくつかの態様では、細胞外ドメインと膜貫通ドメインは、本明細書に記載されるものなどのスペーサーによって連結されている。いくつかの態様では、受容体は、膜貫通ドメインが由来する分子の細胞外部分、例えばCD28細胞外部分を含む。いくつかの態様では、キメラ抗原受容体は、T細胞共刺激分子またはその機能的変異体に由来する細胞内ドメインを、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含む。いくつかの局面では、T細胞共刺激分子はCD28または41BBである。

【0327】

例えば、いくつかの態様では、CARは、抗体、例えば抗体断片、CD28の膜貫通部分またはその機能的変異体であるかまたはそれを含む膜貫通ドメイン、ならびにCD28のシグナル伝達部分またはその機能的変異体およびCD3 のシグナル伝達部分またはその機能的変異体を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかの態様では、CARは、抗体、例えば抗体断片、CD28の膜貫通部分またはその機能的変異体であるかまたはそれを含む膜貫通ドメイン、ならびに4-1BBのシグナル伝達部分またはその機能的変異体およびCD3 のシグナル伝達部分またはその機能的変異体を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかのそのような態様では、受容体は、ヒトIg分子などのIg分子の一部、例えばIgヒンジ、例えばIgG4ヒンジを含むスペーサー、例えばヒンジのみのスペーサーをさらに含む。

10

【0328】

いくつかの態様では、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）またはその変異体、例えば配列番号8に示すアミノ酸の配列、または配列番号8と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む膜貫通ドメインであるかまたはそれを含む；いくつかの態様では、組換え受容体の膜貫通ドメイン含有部分は、配列番号9に示すアミノ酸の配列、または配列番号9と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上、または少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

20

30

【0329】

いくつかの態様では、組換え受容体、例えばCARの細胞内シグナル伝達成分（複数可）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異体もしくは部分、例えば天然CD28タンパク質の186~187位にLLからGGへの置換を有するドメインを含む。例えば、細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号10もしくは11に示すアミノ酸の配列、または配列番号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%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み得る。いくつかの態様では、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異体もしくは部分、例えば配列番号12に示すアミノ酸の配列、または配列番号12と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。

40

【0330】

いくつかの態様では、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異体、例えばヒトCD3 のアイソフォーム3の112アミノ酸細胞質ドメイン（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号に記載されているCD3 シグナル伝達ドメインを含む。例えば、いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号13、14もしくは15に示すアミノ酸の配列、または配列番号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%

50

、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む。

【0331】

いくつかの局面では、スペーサーは、IgGのヒンジ領域のみ、例えばIgG4またはIgG1のヒンジのみ、例えば配列番号1に示すヒンジのみのスペーサーを含む。他の態様では、スペーサーは、任意でCH2および/またはCH3ドメインに連結されたIgヒンジ、例えばIgG4由来のヒンジであるかまたはそれを含む。いくつかの態様では、スペーサーは、例えば配列番号4に示すような、CH2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。いくつかの態様では、スペーサーは、例えば配列番号3に示すような、CH3ドメインのみに連結されたIgヒンジ、例えばIgG4ヒンジである。いくつかの態様では、スペーサーは、グリシン-セリンリッチ配列または他の柔軟なリンカー、例えば公知の柔軟なリンカーであるかまたはそれを含む。

10

【0332】

例えば、いくつかの態様では、CARは、scFvを含む抗体断片などの抗体、スペーサー、例えばヒンジ領域および/または重鎖分子の1つもしくは複数の定常領域などの免疫グロブリン分子の一部を含むスペーサー、例えばIgヒンジ含有スペーサー、CD28由来の膜貫通ドメインの全部または一部を含む膜貫通ドメイン、CD28由来の細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびにCD3シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、CARは、抗体またはscFvなどの断片、任意のIgヒンジ含有スペーサーなどのスペーサー、CD28由来の膜貫通ドメイン、4-1BB由来の細胞内シグナル伝達ドメイン、およびCD3由来のシグナル伝達ドメインを含む。

20

【0333】

いくつかの態様では、単一のプロモーターが、単一のオープンリーディングフレーム(ORF)内に、自己切断ペプチド(例えば2A配列)またはプロテアーゼ認識部位(例えばフリリン)をコードする配列によって互いに分離された2つまたは3つの遺伝子(例えば代謝経路の調節に関与する分子をコードする、および組換え受容体のコードする)を含むRNAの発現を指示し得る。したがってORFは、翻訳中(2Aの場合)または翻訳後のいずれかに、個々のタンパク質にプロセッシングされる単一のポリペプチドをコードする。いくつかの場合には、T2Aなどのペプチドは、リボソームに2AエレメントのC末端でのペプチド結合の合成をスキップさせることができ(リボソームスキップ機構)、2A配列の末端と次の下流ペプチドとの間の分離をもたらす(例えばde Felipe. Genetic Vaccines and Ther. 2:13 (2004) および de Felipe et al. Traffic 5:616-626 (2004) 参照)。いくつかの態様では、そのような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/またはtEGFR配列をコードする配列をさらに含む。多くの2Aエレメントが当技術分野において公知である。本明細書で開示される方法および核酸において使用され得る2A配列の例としては、限定されることなく、米国特許出願公開第20070116690に記載されている口蹄疫ウイルス(F2A、例えば配列番号24)、ウマ鼻炎Aウイルス(E2A、例えば配列番号23)、トセア・アシグナ(Thosea asigna)ウイルス(T2A、例えば配列番号6または20)、およびブタテスコウイルス1(P2A、例えば配列番号21または22)からの2A配列。いくつかの態様では、配列は、配列番号6に示すT2Aリボソームスキップエレメント、または配列番号6と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列をコードする。いくつかの態様では、抗原受容体(例えばCAR)を発現するT細胞はまた、短縮型EGFR(EGFRt)を非免疫原性選択エピトープとして発現するように生成することもでき(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にT2Aリボソームスイッチによって分離されたCARとEGFRtをコードする構築物の導入によって)、これはその後、そのような細胞を検出するための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)。いくつかの態様では、配列は、配列番号7に示すtEGFR配列、または配列番号7と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれ以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列をコードする。

30

40

50

## 【0334】

対象に投与される細胞によって発現されるCARなどの組換え受容体は、一般に、治療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される、それに関連する、および/またはそれに対して特異的な分子を認識するまたはそれに特異的に結合する。分子、例えば抗原に特異的に結合すると、受容体は一般に、ITAM形質導入シグナルなどの免疫刺激シグナルを細胞内に送達し、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、いくつかの態様では、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か、または疾患もしくは状態に関連する抗原に特異的に結合するCARを発現する。

## 【0335】

## 4. TCR

いくつかの態様では、腫瘍の抗原、ウイルスまたは自己免疫タンパク質などの標的ポリペプチドのペプチドエピトープまたはT細胞エピトープを認識するT細胞受容体(TCR)またはその抗原結合部分を発現する、T細胞などの操作された細胞が提供される。

## 【0336】

いくつかの態様では、「T細胞受容体」または「TCR」は、可変鎖および鎖(それぞれTCRおよびTCRとしても知られる)または可変鎖および鎖(それぞれTCRおよびTCRとしても知られる)またはそれらの抗原結合部分を含み、MHC分子に結合したペプチドに特異的に結合することができる分子である。いくつかの態様では、TCRは形態である。典型的には、および形態で存在するTCRは一般に構造的に類似するが、それらを発現するT細胞は異なる解剖学的位置または機能を有し得る。TCRは、細胞の表面上にまたは可溶性形態で見出され得る。一般に、TCRは、それが一般に主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子に結合した抗原を認識することに関与するT細胞(またはTリンパ球)の表面上に見出される。

## 【0337】

特に明記されない限り、「TCR」という用語は、完全なTCR、ならびにその抗原結合部分または抗原結合断片を包含すると理解されるべきである。いくつかの態様では、TCRは、形態または形態のTCRを含む、無傷または完全長のTCRである。いくつかの態様では、TCRは、完全長未満のTCRであるが、MHC分子に結合した特定のペプチドに結合する、例えばMHC-ペプチド複合体に結合する抗原結合部分である。いくつかの場合には、TCRの抗原結合部分または断片は、完全長または無傷のTCRの構造ドメインの一部のみを含み得るが、それでもなお、完全なTCRが結合するMHC-ペプチド複合体などのペプチドエピトープに結合することができる。いくつかの場合には、抗原結合部分は、特定のMHC-ペプチド複合体に結合するための結合部位を形成するのに十分な、TCRの可変鎖および可変鎖などのTCRの可変ドメインを含む。一般に、TCRの可変鎖は、ペプチド、MHCおよび/またはMHC-ペプチド複合体の認識に関与する相補性決定領域を含む。

## 【0338】

いくつかの態様では、TCRの可変ドメインは、一般に抗原認識ならびに結合能力および特異性に対する主な寄与因子である、超可変ループまたは相補性決定領域(CDR)を含む。いくつかの態様では、TCRのCDRまたはそれらの組み合わせは、所与のTCR分子の抗原結合部位の全部または実質的に全部を形成する。TCR鎖の可変領域内の様々なCDRは、一般に、CDRと比較してTCR分子間で一般により少ない変動性を示すフレームワーク領域(FR)によって分離されている(例えばJores et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 87:9138, 1990; Chothia et al., EMBO J. 7:3745, 1988参照; またLefranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27:55, 2003も参照のこと)。いくつかの態様では、CDR3は、抗原結合もしくは特異性に関与する主なCDRであるか、または抗原認識および/もしくはペプチド-MHC複合体のプロセッシングされたペプチド部分との相互作用のために、所与のTCR可変領域上の3つのCDRのうちで最も重要である。いくつかの状況では、鎖のCDR1は特定の抗原ペプチドのN末端部分と相互作用することができる。いくつかの状況では、鎖のCDR1はペプチドのC末端部分と相互作用することができる。いくつかの状況では、CDR2は、MHC-ペプチド複合体のMHC部分と

10

20

30

40

50

の相互作用またはMHC部分の認識に最も強く寄与するか、またはそれに関与する主要なCDRである。いくつかの態様では、鎖の可変領域は、一般にスーパー抗原結合に関与し、抗原認識には関与しないさらなる超可変領域（CDR4またはHVR4）を含み得る（Kotb（1995）Clinical Microbiology Reviews,8:411-426）。

【0339】

いくつかの態様では、TCRはまた、定常ドメイン、膜貫通ドメインおよび/または短い細胞質尾部を含み得る（例えばJaneway et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 3rd Ed., Current Biology Publications, p.4:33, 1997参照）。いくつかの局面では、TCRの各々の鎖は、1つのN末端免疫グロブリン可変ドメイン、1つの免疫グロブリン定常ドメイン、膜貫通領域、およびC末端に短い細胞質尾部を有し得る。いくつかの態様では、TCRは、シグナル伝達の媒介に関与するCD3複合体のインバリアントタンパク質と会合している。

10

【0340】

いくつかの態様では、TCR鎖は1つまたは複数の定常ドメインを含む。例えば、所与のTCR鎖（例えば鎖または鎖）の細胞外部分は、2つの免疫グロブリン様ドメイン、例えば可変ドメイン（例えばV またはV ;典型的にはKabatナンバリングに基づき鎖のアミノ酸1~116位、Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5th ed.）、および細胞膜に隣接する定常ドメイン（例えば鎖定常ドメインもしくはC、典型的にはKabatナンバリングに基づき鎖の117~259位または鎖定常ドメインもしくはC、典型的にはKabatに基づき鎖の117~295位）を含み得る。例えば、いくつかの場合には、2本の鎖によって形成されるTCRの細胞外部分は、2つの膜近位定常ドメイン、および2つの膜遠位可変ドメインを含み、これらの可変ドメインはそれぞれCDRを含む。TCRの定常ドメインは、システイン残基がジスルフィド結合を形成し、それによってTCRの2本の鎖を連結する短い連結配列を含み得る。いくつかの態様では、TCRが定常ドメイン内に2つのジスルフィド結合を含むように、TCRは、鎖および鎖のそれぞれにさらなるシステイン残基を有し得る。

20

【0341】

いくつかの態様では、TCR鎖は膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは正に荷電している。いくつかの場合には、TCR鎖は細胞質尾部を含む。いくつかの場合には、その構造は、TCRがCD3およびそのサブユニットのような他の分子と会合することを可能にする。例えば、膜貫通領域を有する定常ドメインを含むTCRは、タンパク質を細胞膜に固定し、CD3シグナル伝達装置または複合体のインバリアントサブユニットと会合し得る。CD3シグナル伝達サブユニット（例えばCD3、CD3、CD3 およびCD3鎖）の細胞内尾部は、TCR複合体のシグナル伝達能力に関与する1つまたは複数の免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはITAMを含む。

30

【0342】

いくつかの態様では、TCRは、2本の鎖 および（または任意で および）のヘテロ二量体であり得るか、または一本鎖TCR構築物であり得る。いくつかの態様では、TCRは、1つまたは複数のジスルフィド結合などによって連結されている2本の別々の鎖（鎖と鎖または鎖と鎖）を含むヘテロ二量体である。

40

【0343】

いくつかの態様では、TCRは、実質的に完全長のコード配列が容易に利用可能であるV鎖の配列などの公知のTCR配列から生成することができる。細胞供給源から、V鎖配列を含む完全長TCR配列を得るための方法は周知である。いくつかの態様では、TCRをコードする核酸は、所与の1つまたは複数の細胞内もしくは細胞から単離されたTCRコード核酸のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅、または公的に入手可能なTCR DNA配列の合成などの様々な供給源から得ることができる。

【0344】

いくつかの態様では、TCRは、T細胞（例えば細胞傷害性T細胞）などの細胞、T細胞ハイ

50

ブリドーマまたは他の公的に入手可能な供給源などの生物学的供給源から得られる。いくつかの態様では、T細胞は、インビボで単離された細胞から得ることができる。いくつかの態様では、TCRは胸腺的に選択されたTCRである。いくつかの態様では、TCRはネオエピトープ拘束性TCRである。いくつかの態様では、T細胞は、培養されたT細胞ハイブリドーマまたはクローンであり得る。いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合部分は、TCRの配列の知識から合成的に生成することができる。

#### 【0345】

いくつかの態様では、TCRは、標的ポリペプチド抗原またはその標的T細胞エピトープに対して候補TCRのライブラリーをスクリーニングすることから同定または選択されたTCRから生成される。TCRライブラリーは、PBMC、脾臓または他のリンパ系器官に存在する細胞を含む、対象から単離されたT細胞からのV<sub>H</sub> およびV<sub>L</sub> のレパートリの増幅によって作製することができる。いくつかの場合には、T細胞は腫瘍浸潤リンパ球(TIL)から増幅することができる。いくつかの態様では、TCRライブラリーはCD4<sup>+</sup> またはCD8<sup>+</sup> 細胞から作製することができる。いくつかの態様では、TCRは、正常なまたは健康な対象のT細胞供給源、すなわち正常なTCRライブラリーから増幅することができる。いくつかの態様では、TCRは、罹患対象のT細胞供給源、すなわち罹患TCRライブラリーから増幅することができる。いくつかの態様では、縮重プライマーを使用して、ヒトから得られたT細胞などの試料におけるRT-PCRなどによって、V<sub>H</sub> およびV<sub>L</sub> の遺伝子レパートリを増幅する。いくつかの態様では、scTvライブラリーは、増幅産物がクローニングされるかまたはリンカーによって分離されるように構築されるナイーブV<sub>H</sub> およびV<sub>L</sub> ライブラリーから構築することができる。対象および細胞の供給源に依存して、ライブラリーはHLA対立遺伝子特異的であり得る。あるいは、いくつかの態様では、TCRライブラリーは、親または骨格TCR分子の突然変異誘発または多様化によって作製することができる。いくつかの局面では、TCRは、例えば鎖または鎖の突然変異誘発などによる指向性進化に供される。いくつかの局面では、TCRのCDR内の特定の残基が変更されている。いくつかの態様では、選択されたTCRを親和性成熟によって改変することができる。いくつかの態様では、ペプチドに対するCTL活性を評価するためのスクリーニングなどによって、抗原特異的T細胞を選択し得る。いくつかの局面では、TCR、例えば抗原特異的T細胞上に存在するTCRは、結合活性、例えば抗原に対する特定の親和性またはアビディティなどによって選択し得る。

#### 【0346】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合部分は、改変または操作されているものである。いくつかの態様では、指向性進化法を使用して、特定のMHC-ペプチド複合体に対するより高い親和性などの変更された特性を有するTCRを生成する。いくつかの態様では、指向性進化は、酵母ディスプレイ(Holler et al., (2003) Nat Immunol, 4, 55-62; Holler et al., (2000) Proc Natl Acad Sci U S A, 97, 5387-92)、ファージディスプレイ(Li et al., (2005) Nat Biotechnol, 23, 349-54)、またはT細胞ディスプレイ(Chervin et al., (2008) J Immunol Methods, 339, 175-84)を含むがこれらに限定されるわけではないディスプレイ法によって達成される。いくつかの態様では、ディスプレイアプローチは、公知のTCR、親TCR、または参照TCRを操作するまたは改変することを含む。例えば、いくつかの場合には、野生型TCRを、CDRの1つまたは複数の残基が変異している変異誘発されたTCRを生成するための鋳型として使用することができ、所望の標的抗原に対するより高い親和性などの所望の変更された特性を有する変異体を選択する。

#### 【0347】

いくつかの態様では、関心対象のTCRを作製または生成するための標的ポリペプチドのペプチドは、公知であるかまたは当業者によって容易に同定され得る。いくつかの態様では、TCRまたは抗原結合部分を生成する際に使用するのに適したペプチドは、関心対象の標的ポリペプチド、例えば下記の標的ポリペプチド中のHLA拘束性モチーフの存在に基づいて決定することができる。いくつかの態様では、ペプチドは、当業者に公知のコンピュータ予測モデルを用いて同定される。いくつかの態様では、MHCクラスI結合部位を予測するために、そのようなモデルとしては、ProPred1 (Singh and Raghava (200

10

20

30

40

50

1) Bioinformatics 17 (12) :1236-1237) およびSYFPEITHI (Schuler et al., (2007) Immunoinformatics Methods in Molecular Biology, 409 (1) :75-93 2007) が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。いくつかの態様では、MHC拘束性エピトープは、白人の約39~46%で発現されるHLA-A0201であり、したがって、TCRまたは他のMHC-ペプチド結合分子を調製するのに使用するためのMHC抗原の適切な選択である。

【0348】

コンピュータ予測モデルを用いたHLA-A0201結合モチーフならびにプロテアソームおよび免疫プロテアソームの切断部位は当業者に公知である。MHCクラスI結合部位を予測するために、そのようなモデルとしては、ProPred1 (Singh and Raghava, ProPred: prediction of HLA-DR binding sites. Bioinformatics 17 (12) :1236-1237 2001により詳細に記載されている)、およびSYFPEITHI (Schuler et al., SYFPEITHI, Database for Searching and T-Cell Epitope Prediction. in Immunoinformatics Methods in Molecular Biology, vol 409 (1) :75-93 2007参照) が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0349】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合部分は、結合特性などの1つまたは複数の特性が変更されている、組換え生産された天然タンパク質またはその変異型であり得る。いくつかの態様では、TCRは、ヒト、マウス、ラット、または他の哺乳動物などの様々な動物種の1つに由来し得る。TCRは細胞結合型でも可溶型でもよい。いくつかの態様では、提供される方法の目的のために、TCRは細胞の表面に発現される細胞結合型である。

20

【0350】

いくつかの態様では、TCRは完全長TCRである。いくつかの態様では、TCRは抗原結合部分である。いくつかの態様では、TCRは二量体TCR (dTCR) である。いくつかの態様では、TCRは一本鎖TCR (sc-TCR) である。いくつかの態様では、dTCRまたはscTCRは、国際公開公報第03/020763号、同第04/033685号、同第2011/044186号に記載されている構造を有する。

【0351】

いくつかの態様では、TCRは膜貫通配列に対応する配列を含む。いくつかの態様では、TCRは細胞質配列に対応する配列を含む。いくつかの態様では、TCRはCD3とTCR複合体を形成することができる。いくつかの態様では、dTCRまたはscTCRを含む任意のTCRは、T細胞の表面上に活性TCRを生じるシグナル伝達ドメインに連結され得る。いくつかの態様では、TCRは細胞の表面上に発現される。

30

【0352】

いくつかの態様では、dTCRは、TCR 鎖可変領域配列に対応する配列がTCR 鎖定常領域細胞外配列に対応する配列のN末端に融合している第一のポリペプチド、およびTCR 鎖可変領域配列に対応する配列がTCR 鎖定常領域細胞外配列に対応する配列のN末端に融合している第二のポリペプチドを含み、第一のポリペプチドと第二のポリペプチドはジスルフィド結合によって連結されている。いくつかの態様では、結合は、天然の二量体 TCR中に存在する天然の鎖間ジスルフィド結合に対応し得る。いくつかの態様では、鎖間ジスルフィド結合は天然のTCR中には存在しない。例えば、いくつかの態様では、1つまたは複数のシステインをdTCRポリペプチド対の定常領域細胞外配列に組み込むことができる。いくつかの場合には、天然および非天然の両方のジスルフィド結合が望ましいことがあり得る。いくつかの態様では、TCRは、膜に固定するための膜貫通配列を含む。

40

【0353】

いくつかの態様では、dTCRは、可変 ドメイン、定常 ドメインおよび定常 ドメインのC末端に結合した第一の二量体化モチーフを含むTCR 鎖、ならびに可変 ドメイン、定常 ドメインおよび定常 ドメインのC末端に結合した第一の二量体化モチーフを含むTCR 鎖を含み、ここで、第一と第二の二量体化モチーフは容易に相互作用して、第一の二量体化モチーフ中のアミノ酸と第二の二量体化モチーフ中のアミノ酸との間に共有結合を形成し、TCR 鎖とTCR 鎖を一緒に連結する。

【0354】

50

いくつかの態様では、TCRはscTCRである。典型的には、scTCRは当業者に公知の方法を用いて生成することができる。例えばSoo Hoo, W.F. et al., PNAS (USA) 89, 4759 (1992); Wulfig, C. and Pluckthun, A., J. Mol. Biol. 242, 655 (1994); Kurucz, I. et al., PNAS (USA) 90 3830 (1993); 国際公開公報第96/13593号、同第96/18105号、同第99/60120号、同第99/18129号、同第03/020763号、同第2011/044186号; およびSchlueter, C.J. et al., J. Mol. Biol. 256, 859 (1996) 参照。いくつかの態様では、scTCRは、TCR鎖の会合を容易にするために導入された非天然ジスルフィド鎖間結合を含む(例えば国際公開公報第03/020763号参照)。いくつかの態様では、scTCRは、そのC末端に融合した異種ロイシンジッパーが鎖の会合を促進する、非ジスルフィド結合短縮型TCRである(例えば国際公開公報第99/60120号参照)。いくつかの態様では、scTCRは、ペプチドリンカーを介してTCR 可変ドメインに共有結合したTCR 可変ドメインを含む(例えば国際公開公報第99/18129号参照)。

10

## 【0355】

いくつかの態様では、scTCRは、TCR 鎖可変領域に対応するアミノ酸配列によって構成される第一のセグメント、TCR 鎖定常ドメイン細胞外配列に対応するアミノ酸配列のN末端に融合したTCR 鎖可変領域配列に対応するアミノ酸配列によって構成される第二のセグメント、および第一のセグメントのC末端を第二のセグメントのN末端に連結するリンカー配列を含む。

## 【0356】

いくつかの態様では、scTCRは、鎖細胞外定常ドメイン配列のN末端に融合した鎖可変領域配列によって構成される第一のセグメント、ならびに鎖細胞外定常配列と膜貫通配列との配列のN末端に融合した鎖可変領域配列およびによって構成される第二のセグメント、ならびに任意で、第一のセグメントのC末端を第二のセグメントのN末端に連結するリンカー配列を含む。

20

## 【0357】

いくつかの態様では、scTCRは、鎖細胞外定常ドメイン配列のN末端に融合したTCR 鎖可変領域配列によって構成される第一のセグメント、ならびに鎖細胞外定常配列と膜貫通配列との配列のN末端に融合した鎖可変領域配列およびによって構成される第二のセグメント、ならびに任意で、第一のセグメントのC末端を第二のセグメントのN末端に連結するリンカー配列を含む。

## 【0358】

いくつかの態様では、第一および第二のTCRセグメントを連結するscTCRのリンカーは、TCRの結合特異性を保持しながら、単一のポリペプチド鎖を形成することができる任意のリンカーであり得る。いくつかの態様では、リンカー配列は、例えば式-P-AA-P-を有してよく、式中、Pはプロリンであり、AAはアミノ酸配列を表し、アミノ酸はグリシンおよびセリンである。いくつかの態様では、第一および第二のセグメントは、その可変領域配列がそのような結合のために配向されるように対合される。したがって、いくつかの場合には、リンカーは、第一のセグメントのC末端と第二のセグメントのN末端との間、またはその逆の間の距離を橋渡しするのに十分な長さを有するが、scTCRの標的リガンドへの結合を遮断または低減するほどには長くない。いくつかの態様では、リンカーは、10~45個のアミノ酸、例えば10~30個のアミノ酸もしくは26~41個のアミノ酸残基、例えば29、30、31もしくは32個のアミノ酸、またはおよそ前記個数のアミノ酸を含み得る。いくつかの態様では、リンカーは、式-PGGG-(SGGGG)5-P-(配列番号16)を有し、式中、Pはプロリンであり、Gはグリシンであり、およびSはセリンである。いくつかの態様では、リンカーは、配列GSADDAKKDAKKDGKS(配列番号17)を有する。

30

40

## 【0359】

いくつかの態様では、scTCRは、鎖の定常ドメインの免疫グロブリン領域の残基を鎖の定常ドメインの免疫グロブリン領域の残基に連結する共有ジスルフィド結合を含む。いくつかの態様では、天然TCR中の鎖間ジスルフィド結合は存在しない。例えば、いくつかの態様では、1つまたは複数のシステインを、scTCRポリペプチドの第一および第二のセグメントの定常領域細胞外配列に組み込むことができる。いくつかの場合には、天然およ

50

び非天然の両方のジスルフィド結合が望ましいことがあり得る。

【0360】

導入された鎖間ジスルフィド結合を含むdTCRまたはscTCRのいくつかの態様では、天然のジスルフィド結合は存在しない。いくつかの態様では、天然の鎖間ジスルフィド結合を形成する天然のシステインの1つまたは複数は、セリンまたはアラニンなどの別の残基に置換されている。いくつかの態様では、導入されるジスルフィド結合は、第一および第二のセグメント上の非システイン残基をシステインに変異させることによって形成することができる。TCRの例示的な非天然ジスルフィド結合は、国際公開公報第2006/000830号に記載されている。

【0361】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合断片は、 $10^{-5} \sim 10^{-12}M$ または約 $10^{-5} \sim 10^{-12}M$ ならびにその中のすべての個々の値および範囲の標的抗原に対する平衡結合定数で親和性を示す。いくつかの態様では、標的抗原はMHC-ペプチド複合体またはリガンドである。

【0362】

いくつかの態様では、鎖および鎖などのTCRをコードする1つまたは複数の核酸は、PCR、クローニングまたは他の適切な手段によって増幅し、適切な1つまたは複数の発現ベクターにクローニングすることができる。発現ベクターは、任意の適切な組換え発現ベクターであり得、任意の適切な宿主を形質転換またはトランスフェクトするために使用することができる。適切なベクターには、プラスミドおよびウイルスなどの、増殖および拡大のため、または発現のため、またはその両方のために設計されたものが含まれる。

【0363】

いくつかの態様では、ベクターは、pUCシリーズ (Fermentas Life Sciences)、pBluescriptシリーズ (Stratagene, LaJolla, Calif.)、pETシリーズ (Novagen, Madison, Wis.)、pGEXシリーズ (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)、またはpEXシリーズ (Clontech, Palo Alto, Calif.) のベクターであり得る。いくつかの場合には、G10、GT11、ZapII (Stratagene)、EMBL4、およびNM1149などのバクテリオファージベクターも使用することができる。いくつかの態様では、植物発現ベクターを使用することができ、これには、pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121およびpBIN19 (Clontech) が含まれる。いくつかの態様では、動物発現ベクターには、pEUK-CI、pMAMおよびpMAMneo (Clontech) が含まれる。いくつかの態様では、レトロウイルスベクターなどのウイルスベクターが使用される。

【0364】

いくつかの態様では、組換え発現ベクターは、標準的な組換えDNA技術を用いて調製することができる。いくつかの態様では、ベクターは、適宜におよびベクターがDNAベースであるかRNAベースであるかを考慮に入れて、ベクターが導入される宿主の種類 (例えば細菌、真菌、植物、または動物) に特異的な転写および翻訳開始および終止コドンなどの調節配列を含み得る。いくつかの態様では、ベクターは、TCRまたは抗原結合部分 (または他のMHC-ペプチド結合分子) をコードするヌクレオチド配列に機能的に連結された非天然プロモーターを含み得る。いくつかの態様では、プロモーターは、非ウイルスプロモーターまたはウイルスプロモーター、例えばサイトメガロウイルス (CMV) プロモーター、SV40プロモーター、RSVプロモーター、およびマウス幹細胞ウイルスの長い末端反復配列中に見られるプロモーターであり得る。当業者に公知の他のプロモーターも企図される。

【0365】

いくつかの態様では、TCRをコードするベクターを生成するために、関心対象のTCRを発現するT細胞クローンから単離された全cDNAから鎖および鎖をPCR増幅し、発現ベクターにクローニングする。いくつかの態様では、鎖と鎖は同じベクターにクローニングされる。いくつかの態様では、鎖と鎖は異なるベクターにクローニングされる。いくつかの態様では、生成された鎖および鎖は、レトロウイルスベクター、例えばレンチウイルスベクターに組み込まれる。

10

20

30

40

50

## 【0366】

## 5. マルチターゲティング

いくつかの態様では、細胞および方法は、それぞれが同じかまたは異なる抗原を認識し、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、細胞上の2つまたはそれ以上の遺伝子操作された受容体の発現などのマルチターゲティング戦略を含む。そのようなマルチターゲティング戦略は、例えば国際公開公報第2014055668A1号（例えば、オフターゲット細胞、例えば正常細胞上では個別に存在するが、治療される疾患または状態の細胞上でのみ一緒に存在する2つの異なる抗原を標的とする、活性化CARと共刺激CARとの組み合わせを記載する）、ならびにFedorov et al., *Sci. Transl. Medicine*, 5 (215) (2013)（活性化CARが正常細胞または非罹患細胞、および治療される疾患または状態の細胞の両方で発現される1つの抗原に結合し、阻害性CARが正常細胞または治療されることが望ましくない細胞でのみ発現される別の抗原に結合するものなどの、活性化CARと阻害性CARを発現する細胞を記載する）に記載されている。

10

## 【0367】

例えば、いくつかの態様では、細胞は、一般に第一の受容体によって認識される抗原、例えば第一の抗原への特異的結合時に細胞への活性化シグナルを誘導することができる第一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。いくつかの態様では、細胞は、一般に第二の受容体によって認識される第二の抗原への特異的結合時に免疫細胞への共刺激シグナルを誘導することができる第二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。いくつかの態様では、第一の抗原と第二の抗原は同じである。いくつかの態様では、第一の抗原と第二の抗原は異なる。

20

## 【0368】

いくつかの態様では、第一および/または第二の遺伝子操作された抗原受容体（例えばCARまたはTCR）は、細胞への活性化シグナルを誘導することができる。いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、第一の受容体によって誘導される活性化は、細胞内でのシグナル伝達またはタンパク質発現の変化を含み、結果として、ITAMリン酸化および/またはITAM媒介シグナル伝達カスケードの開始などの免疫応答の開始、免疫学的シナプスの形成および/または結合した受容体付近の分子（例えばCD4もしくはCD8など）のクラスター化、NF- $\kappa$ B および/またはAP-1などの1つまたは複数の転写因子の活性化、ならびに/またはサイトカインなどの因子の遺伝子発現、増殖、および/もしくは生存の誘導をもたらす。

30

## 【0369】

いくつかの態様では、第一および/または第二の受容体は、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。いくつかの態様では、第一の受容体と第二の受容体は、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。一態様では、第一の受容体はCD28共刺激シグナル伝達領域を含み、第二の受容体は4-1BB共刺激シグナル伝達領域を含む、またはその逆である。

## 【0370】

いくつかの態様では、第一および/または第二の受容体は、ITAMまたはITAM様モチーフを含む細胞内シグナル伝達ドメインと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。

40

## 【0371】

いくつかの態様では、第一の受容体はITAMまたはITAM様モチーフを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、第二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む。同じ細胞内で誘導される活性化シグナルと組み合わせる共刺激シグナルは、免疫応答、例えば遺伝子発現の増加、サイトカインおよび他の因子の分泌、ならびに細胞殺滅などのT細胞媒介エフェクター機能のような堅固で持続的な免疫応答をもたらすものである。

## 【0372】

いくつかの態様では、第一の受容体単独の連結または第二の受容体単独の連結のいずれ

50

もが、堅固な免疫応答を誘導しない。いくつかの局面では、1つの受容体のみが連結されている場合、細胞は、抗原に対して寛容もしくは非応答性になるか、または阻害され、および/または因子を増殖もしくは分泌するまた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、いくつかのそのような態様では、第一および第二の抗原を発現する細胞の遭遇時などに複数の受容体が連結されると、例えば1つもしくは複数のサイトカインの分泌、増殖、持続性、および/または標的細胞の細胞傷害性殺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に、完全な免疫活性化または刺激などの所望の応答が達成される。

【0373】

いくつかの態様では、2つの受容体はそれぞれ、細胞への活性化シグナルおよび阻害性シグナルを誘導し、その結果、一方の受容体によるその抗原への結合は細胞を活性化するまたは応答を誘導するが、第二の阻害性受容体によるその抗原への結合はその応答を抑制または減弱させるシグナルを誘導する。例は、活性化CARと阻害性CARまたはiCARとの組み合わせである。そのような戦略は、例えば、活性化CARが、疾患または状態において発現されるが正常細胞上でも発現される抗原に結合し、阻害性受容体が、正常細胞上で発現されるが疾患または状態の細胞上では発現されない別の抗原に結合する場合に使用され得る。

10

【0374】

いくつかの態様では、マルチターゲット戦略は、特定の疾患または状態に関連する抗原が非罹患細胞上でおよび/または操作された細胞自体で、一過性に（例えば遺伝子操作に関連する刺激時に）または永続的に発現される場合に用いられる。そのような場合、2つの別々のおよび個別に特異的な抗原受容体の連結を必要とすることによって、特異性、選択性、および/または有効性が改善され得る。

20

【0375】

いくつかの態様では、複数の抗原、例えば第一および第二の抗原は、癌細胞などの標的とされる細胞、組織、または疾患もしくは状態で発現される。いくつかの局面では、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。いくつかの態様では、複数の抗原のうちの1つまたは複数は通常、正常もしくは非罹患細胞もしくは組織などの細胞療法で標的とすることが望ましくない細胞、および/または操作された細胞自体でも発現される。そのような態様では、細胞の応答を達成するために複数の受容体の連結を必要とすることによって、特異性および/または活性が達成される。

30

【0376】

B. 遺伝子操作のための細胞および細胞の調製

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。遺伝子操作は通常、レトロウイルス形質導入、トランスフェクション、または形質転換などによる、細胞を含む組成物への組換えまたは操作された成分をコードする核酸の導入を含む。

【0377】

いくつかの態様では、核酸は異種であり、すなわち通常は細胞または細胞から得られる試料中には存在せず、例えば操作されている細胞中に通常は認められない別の生物もしくは細胞、またはそのような細胞が由来する生物から得られるものである。いくつかの態様では、複数の異なる細胞型からの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有するものを含む、天然には認められない核酸などの核酸は、天然には存在しない。

40

【0378】

細胞は通常、哺乳動物細胞などの真核細胞であり、典型的にはヒト細胞である。いくつかの態様では、細胞は、血液、骨髄、リンパ、またはリンパ系器官に由来し、先天性または適応免疫の細胞などの免疫系の細胞、例えばリンパ球を含む骨髄またはリンパ系細胞、典型的にはT細胞および/またはNK細胞である。他の例示的な細胞としては、人工多能性幹細胞(iPSC)を含む多能性幹細胞などの幹細胞が挙げられる。細胞は、典型的には、対象から直接単離されたもの、および/または対象から単離されて凍結されたものなどの初代

50

細胞である。いくつかの態様では、細胞は、T細胞または他の細胞型の1つまたは複数のサブセット、例えば全T細胞集団、CD4<sup>+</sup>細胞、CD8<sup>+</sup>細胞、およびそれらの亜集団、例えば機能、活性化状態、成熟度、分化、拡大、再循環、局在化、および/もしくは持続能力についての潜在能、抗原特異性、抗原受容体の種類、特定の器官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定義されるものを含む。治療される対象に関して、細胞は同種異系および/または自己由来であり得る。方法の中には、既製の方法が含まれる。既製の技術などに関するいくつかの局面では、細胞は、人工多能性幹細胞(iPSC)などの幹細胞のような多能性である。いくつかの態様では、方法は、凍結保存の前または後に、対象から細胞を単離すること、それらを調製し、処理し、培養し、および/または操作すること、ならびにそれらを同じ対象に再導入することを含む。

10

## 【0379】

T細胞ならびに/またはCD4<sup>+</sup>および/もしくはCD8<sup>+</sup>T細胞のサブタイプおよび亜集団の中には、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( $T_{SCM}$ )細胞、セントラルメモリーT( $T_{CM}$ )細胞、エフェクターメモリーT( $T_{EM}$ )細胞、または最終分化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、粘膜関連インバリアントT(MAIT)細胞、自然発生および適応制御性T(Treg)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、濾胞性ヘルパーT細胞、 / T細胞、および / T細胞がある。

20

## 【0380】

いくつかの態様では、細胞はナチュラルキラー(NK)細胞である。いくつかの態様では、細胞は、単球または顆粒球、例えば骨髄細胞、マクロファージ、好中球、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、および/または好塩基球である。

## 【0381】

いくつかの態様では、細胞は、遺伝子操作によって導入された1つまたは複数の核酸を含み、それによってそ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。いくつかの態様では、核酸は異種であり、すなわち通常は細胞または細胞から得られる試料中には存在せず、例えば操作されている細胞中に通常は認められない別の生物もしくは細胞、またはそのような細胞が由来する生物から得られるものである。いくつかの態様では、複数の異なる細胞型からの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有するものを含む、天然には認められない核酸などの核酸は、天然には存在しない。

30

## 【0382】

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

40

## 【0383】

したがって、いくつかの態様における細胞は初代細胞、例えば初代ヒト細胞である。試料には、組織、体液、および対象から直接採取した他の試料、ならびに分離、遠心分離、遺伝子操作(例えばウイルスベクターによる形質導入)、洗浄、および/またはインキュベーションなどの1つまたは複数の処理工程から得られる試料が含まれる。生物学的試料は、生物学的供給源から直接得られた試料または処理された試料であり得る。生物学的試料には、血液、血漿、血清、脳脊髄液、滑液、尿および汗などの体液、組織および臓器に由来する処理された試料を含む組織および臓器試料が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

## 【0384】

50

いくつかの局面では、細胞が由来するまたは単離される試料は、血液もしくは血液由来の試料であるか、またはアフェレーシスもしくは白血球アフェレーシスの産物であるかもしくはそれに由来する。例示的な試料としては、全血、末梢血単核細胞（PBMC）、白血球、骨髓、胸腺、組織生検材料、腫瘍、白血病、リンパ腫、リンパ節、腸管関連リンパ組織、粘膜関連リンパ組織、脾臓、他のリンパ組織、肝臓、肺、胃、腸、結腸、腎臓、膵臓、乳房、骨、前立腺、子宮頸、精巣、卵巣、扁桃腺、または他の臓器、および/またはそれに由来する細胞が挙げられる。試料には、細胞療法、例えば養子細胞療法に関連して、自己由来および同種異系供給源由来の試料が含まれる。

【0385】

いくつかの態様では、細胞は細胞株、例えばT細胞株に由来する。いくつかの態様における細胞は、異種供給源、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。

10

【0386】

いくつかの態様では、細胞の単離は、1つまたは複数の調製および/または非親和性ベースの細胞分離工程を含む。いくつかの例では、細胞は、例えば不要な成分を除去する、所望の成分を濃縮する、特定の試薬に感受性の細胞を溶解または除去するために、洗浄、遠心分離、および/または1つもしくは複数の試薬の存在下でインキュベートされる。いくつかの例では、細胞は、密度、付着特性、サイズ、感受性、および/または特定の成分に対する耐性などの1つまたは複数の特性に基づいて分離される。

【0387】

いくつかの例では、対象の循環血液由来の細胞は、例えばアフェレーシスまたは白血球アフェレーシスによって得られる。試料は、いくつかの局面では、T細胞を含むリンパ球、単球、顆粒球、B細胞、他の有核白血球、赤血球、および/または血小板を含み、いくつかの局面では、赤血球および血小板以外の細胞を含む。

20

【0388】

いくつかの態様では、対象から採集された血球を、例えば血漿画分を除去し、その後の処理工程のために細胞を適切な緩衝液または培地に入れるために洗浄する。いくつかの態様では、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で細胞を洗浄する。いくつかの態様では、洗浄溶液は、カルシウムおよび/またはマグネシウムおよび/または多くのもしくはすべての二価カチオンを含まない。いくつかの局面では、洗浄工程は、製造業者の指示に従って半自動「フロースルー」遠心分離機（例えばCobe 2991細胞プロセッサ、Baxter）によって達成される。いくつかの局面では、洗浄工程は、製造業者の指示に従って接線流過（TFF）によって達成される。いくつかの態様では、細胞は、洗浄後に、例えばCa<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup>を含まないPBSなどの様々な生体適合性緩衝液に再懸濁される。特定の態様では、血球試料の成分を除去し、細胞を培地に直接再懸濁する。

30

【0389】

いくつかの態様では、方法は、密度に基づく細胞分離方法、例えば赤血球を溶解することによる末梢血からの白血球の調製、およびパーコールまたはフィコール勾配による遠心分離を含む。

【0390】

いくつかの態様では、単離方法は、表面マーカー、例えば表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸などの1つまたは複数の特定の分子の細胞における発現または存在に基づく種々の細胞型の分離を含む。いくつかの態様では、そのようなマーカーに基づく分離のための任意の公知の方法を使用し得る。いくつかの態様では、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、いくつかの局面における単離は、1つまたは複数のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞での発現または発現レベルに基づく細胞および細胞集団の分離、例えばそ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のインキュベーション、続いて一般に、洗浄工程および抗体または結合パートナーに結合していない細胞からの抗体または結合パートナーに結合した細胞の分離によるものを含む。

40

50

## 【0391】

そのような分離工程は、試薬に結合した細胞をさらなる使用のために保持する陽性選択、および/または抗体もしくは結合パートナーに結合しなかった細胞を保持する陰性選択に基づき得る。いくつかの例では、両方の画分をさらなる使用のために保持する。いくつかの局面では、陰性選択は、分離が、所望の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最も良好に行われるように、異種集団において細胞型を特異的に同定する抗体が利用可能でない場合に特に有用であり得る。

## 【0392】

分離は、特定の細胞集団または特定のマーカーを発現する細胞の100%の濃縮または除去をもたらす必要はない。例えば、マーカーを発現する細胞などの特定の種類の細胞の陽性選択または濃縮は、そのような細胞の数または割合を増加させることを指すが、マーカーを発現しない細胞の完全な非存在をもたらす必要はない。同様に、マーカーを発現する細胞などの特定の種類の細胞の陰性選択、除去、または枯渇は、そのような細胞の数または割合を減少させることを指すが、そのような細胞すべての完全な除去をもたらす必要はない。

10

## 【0393】

いくつかの例では、1回の工程から陽性または陰性選択された画分が、その後の陽性または陰性選択などの別の分離工程に供される、複数回の分離工程が行われる。いくつかの例では、それぞれが陰性選択の標的となるマーカーに特異的な複数の抗体または結合パートナーと共に細胞をインキュベートすることなどによって、複数のマーカーを同時に発現する細胞を単一の分離工程で枯渇させることができる。同様に、様々な細胞型上に発現された複数の抗体または結合パートナーと共に細胞をインキュベートすることによって、複数の細胞型を同時に陽性選択することができる。

20

## 【0394】

例えば、いくつかの局面では、T細胞の特定の亜集団、例えば陽性または高レベルの1つまたは複数の表面マーカー、例えばCD28<sup>+</sup>、CD62L<sup>+</sup>、CCR7<sup>+</sup>、CD27<sup>+</sup>、CD127<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD45RA<sup>+</sup>、および/またはCD45RO<sup>+</sup>T細胞を発現する細胞は、陽性または陰性選択技術によって単離される。

## 【0395】

例えばCD3<sup>+</sup>、CD28<sup>+</sup>T細胞は、抗CD3/抗CD28結合磁気ビーズ（例えばDYNABEADS（登録商標）M-450 CD3/CD28T Cell Expander）を用いて陽性選択することができる。

30

## 【0396】

いくつかの態様では、単離は、陽性選択による特定の細胞集団の濃縮、または陰性選択による特定の細胞集団の枯渇によって行われる。いくつかの態様では、陽性または陰性選択は、それぞれ陽性または陰性選択された細胞上に発現される（マーカー<sup>+</sup>）または比較的高いレベルで発現される（マーカー<sup>高</sup>）1つまたは複数の表面マーカーに特異的に結合する1つまたは複数の抗体または他の結合剤と共に細胞をインキュベートすることによって達成される。

## 【0397】

いくつかの態様では、T細胞は、B細胞、単球、またはCD14などの他の白血球のような非T細胞上に発現されるマーカーの陰性選択によってPBMC試料から分離される。いくつかの局面では、CD4<sup>+</sup>またはCD8<sup>+</sup>選択工程を用いてCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞とCD8<sup>+</sup>細胞傷害性T細胞を分離する。そのようなCD4<sup>+</sup>およびCD8<sup>+</sup>集団は、1つまたは複数のナイーブT細胞、メモリーT細胞、および/またはエフェクターT細胞亜集団上に発現されるまたは比較的高い程度に発現されるマーカーについての陽性または陰性選択によって、さらに亜集団に分類することができる。

40

## 【0398】

いくつかの態様では、CD8<sup>+</sup>細胞は、それぞれの亜集団に関連する表面抗原に基づく陽性選択または陰性選択などによって、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がさらに濃縮または枯渇される。いくつ

50

かの態様では、セントラルメモリーT( $T_{CM}$ )細胞の濃縮は、いくつかの局面ではそのような亜集団において特に堅固である、投与後の長期生存、増殖、および/または生着を改善するためなどの有効性を高めるために行われる。Terakura et al., Blood.1:72-82 (2012); Wang et al., J Immunother.35(9):689-701 (2012) 参照。いくつかの態様では、TCMに富むCD8<sup>+</sup>T細胞とCD4<sup>+</sup>T細胞とを組み合わせることは、有効性をさらに増強する。

【0399】

態様では、メモリーT細胞は、CD8<sup>+</sup>末梢血リンパ球のCD62L<sup>+</sup>およびCD62L<sup>-</sup>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抗体を使用して、CD62L<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>および/またはCD62L<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>画分を濃縮または枯渇させることができる。

【0400】

いくつかの態様では、セントラルメモリーT( $T_{CM}$ )細胞の濃縮は、CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3、および/またはCD127の陽性または高表面発現に基づく;いくつかの局面では、それは、CD45RAおよび/またはグランザイムBを発現するかまたは高発現する細胞についての陰性選択に基づく。いくつかの局面では、TCM細胞が濃縮されたCD8<sup>+</sup>集団の単離は、CD4、CD14、CD45RAを発現する細胞の枯渇、およびCD62Lを発現する細胞の陽性選択または濃縮によって行われる。一局面では、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陰性画分から出発して、これをCD14およびCD45RAの発現に基づく陰性選択、ならびにCD62Lの発現に基づく陽性選択に供して行われる。いくつかの局面ではそのような選択は同時に行われ、他の局面では連続的にどちらの順序でも行われる。いくつかの局面では、CD8<sup>+</sup>細胞集団または亜集団を調製するのに使用されるのと同じCD4発現に基づく選択工程が、任意で1つまたは複数のさらなる陽性または陰性選択工程後に、CD4に基づく分離からの陽性および陰性画分の両方が保持され、方法のその後の工程で使用されるように、CD4<sup>+</sup>細胞集団または亜集団を生成するためにも用いられる。

【0401】

特定の例では、PBMCの試料または他の白血球試料を、陰性画分と陽性画分の両方が保持されるCD4<sup>+</sup>細胞の選択に供する。次いで、陰性画分を、CD14およびCD45RAまたはCD19の発現に基づく陰性選択、ならびにCD62LまたはCCR7などのセントラルメモリーT細胞に特徴的なマーカーに基づく陽性選択に供し、ここで陽性選択と陰性選択はどちらの順序でも行われる。

【0402】

CD4<sup>+</sup>Tヘルパー細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を同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分類される。CD4<sup>+</sup>リンパ球は標準的な方法によって得ることができる。いくつかの態様では、ナイーブCD4<sup>+</sup>Tリンパ球は、CD45RO<sup>-</sup>、CD45RA<sup>+</sup>、CD62L<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T細胞である。いくつかの態様では、セントラルメモリーCD4<sup>+</sup>細胞はCD62L<sup>+</sup>およびCD45RO<sup>+</sup>である。いくつかの態様では、エフェクターCD4<sup>+</sup>細胞はCD62L<sup>-</sup>およびCD45RO<sup>-</sup>である。

【0403】

一例では、陰性選択によってCD4<sup>+</sup>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。いくつかの態様では、抗体または結合パートナーは、陽性および/または陰性選択のための細胞の分離を可能にする、磁気ビーズまたは常磁性ビーズなどの固体支持体またはマトリックスに結合される。例えば、いくつかの態様では、細胞および細胞集団は、免疫磁気(または親和性磁気)分離技術(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に総説されている)を用いて分離または単離される。

【0404】

いくつかの局面では、分離される細胞の試料または組成物は、小型の磁化可能または磁気応答性材料、例えば磁気応答性粒子または微粒子、例えば常磁性ビーズ(例えばDynalbeadsまたはMACSビーズなど)と共にインキュベートされる。磁気応答性材料、例えば粒子

10

20

30

40

50

は、一般に、分離することを所望する、例えば陰性または陽性選択することを所望する1つまたは複数の細胞、または細胞集団上に存在する分子、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、例えば抗体に直接または間接的に結合される。

【0405】

いくつかの態様では、磁性粒子またはビーズは、抗体または他の結合パートナーなどの特異的結合成員に結合した磁気応答性材料を含む。磁気分離方法に使用される多くの周知の磁気応答性材料がある。適切な磁性粒子としては、参照により本明細書に組み入れられる、Moldayの米国特許第4,452,773号、および欧州特許第452342B号に記載されているものが挙げられる。Owenの米国特許第4,795,698号およびLibertiらの米国特許第5,200,084号に記載されているもののようなコロイドサイズの粒子が他の例である。

10

【0406】

インキュベーションは、一般に、抗体もしくは結合パートナー、または磁性粒子もしくはビーズに付着している、そ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二次抗体もしくは他の試薬などの分子が、試料中の細胞上に存在する場合は細胞表面分子に特異的に結合する条件下で行われる。

【0407】

いくつかの局面では、試料を磁場中に置き、磁気応答性粒子または磁化可能粒子が付着している細胞を磁石に引きつけ、非標識細胞から分離する。陽性選択の場合は、磁石に引き寄せられる細胞が保持される；陰性選択の場合は、引き寄せられない細胞（非標識細胞）が保持される。いくつかの局面では、陽性選択と陰性選択の組み合わせは同じ選択工程の間に行われ、この場合は陽性画分と陰性画分が保持され、さらに処理されるかまたはさらなる分離工程に供される。

20

【0408】

特定の態様では、磁気応答性粒子は、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、またはストレプトアビジンで被覆されている。特定の態様では、磁性粒子は、1つまたは複数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付着している。特定の態様では、ビーズではなく細胞を一次抗体または結合パートナーで標識し、次いで細胞型特異的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）で被覆した磁性粒子を添加する。特定の態様では、ストレプトアビジン被覆磁性粒子を、ビオチン化一次抗体または二次抗体と組み合わせて使用する。

30

【0409】

いくつかの態様では、磁気応答性粒子は、その後インキュベート、培養および/または操作されることになる細胞に付着したままである；いくつかの局面では、粒子は患者への投与のための細胞に付着したままである。いくつかの態様では、磁化可能粒子または磁気応答性粒子は細胞から除去される。細胞から磁化可能粒子を除去する方法は公知であり、例えば競合する非標識抗体、および磁化可能粒子または切断可能なリンカーに結合した抗体の使用を含む。いくつかの態様では、磁化可能粒子は生分解性である。

【0410】

いくつかの態様では、親和性に基づく選択は、磁気活性化細胞選別（MACS）（Miltenyi Biotec, Auburn, CA）による。磁気活性化細胞選別（MACS）システムは、磁化された粒子が付着した細胞の高純度の選択が可能である。特定の態様では、MACSは、外部磁場の印加後に非標的種と標的種が連続的に溶出されるモードで動作する。すなわち、磁化粒子に付着した細胞は、付着していない種が溶出されている間、適所に保持される。次に、この最初の溶出工程が完了した後、磁場に捕捉されて溶出が妨げられていた種は、それらが溶出され、回収され得るように何らかの方法で解放される。特定の態様では、非標的細胞は標識され、細胞の不均一な集団から除去される。

40

【0411】

特定の態様では、単離または分離は、本発明の方法の単離、細胞調製、分離、処理、インキュベーション、培養、および/または製剤化工程のうちの1つまたは複数を実行するシステム、機器、または装置を用いて実施される。いくつかの局面では、システムは、例え

50

ばエラー、使用者の取り扱い、および/または汚染を最小限に抑えるために、これらの工程のそれぞれを閉鎖環境または無菌環境で実行するために使用される。一例では、システムは、国際公開公報第2009/072003号、または米国特許出願公開第20110003380A1号に記載されているシステムである。

#### 【0412】

いくつかの態様では、システムまたは装置は、統合システムもしくは自己完結型システムで、および/または自動化されたもしくはプログラム可能な方式で、単離、処理、操作、および製剤化工程のうちの一つまたは複数、例えば全部を実行する。いくつかの局面では、システムまたは装置は、システムまたは装置に接続されたコンピュータおよび/またはコンピュータプログラムを含み、これにより、使用者が処理、単離、操作および製剤化工程をプログラムする、制御する、そのアウトカムを評価する、および/またはその様々な局面を調整することが可能になる。

10

#### 【0413】

いくつかの局面では、分離および/または他の工程は、例えば閉鎖系および無菌系における臨床規模レベルでの細胞の自動分離のために、CliniMACSシステム(Miltenyi Biotec)を用いて行われる。構成要素には、統合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バルブが含まれ得る。統合コンピュータは、いくつかの局面では、機器のすべての構成要素を制御し、標準化された順序で反復手順を実行するようにシステムに指示する。いくつかの局面における磁気分離ユニットは、可動永久磁石と選択カラム用のホルダとを含む。蠕動ポンプはチューブセット全体の流速を制御し、ピンチバルブと共に、システムを通る緩衝液の制御された流れおよび細胞の継続的な懸濁を確実にする。

20

#### 【0414】

いくつかの局面におけるCliniMACSシステムは、滅菌非発熱性溶液中で供給される抗体結合磁化可能粒子を使用する。いくつかの態様では、細胞を磁性粒子で標識した後、細胞を洗浄して過剰の粒子を除去する。続いて細胞調製バッグをチューブセットに接続し、次に緩衝剤を含むバッグおよび細胞収集バッグにチューブセットを接続する。チューブセットは、プレカラムと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。分離プログラムの開始後、システムは自動的に細胞試料を分離カラムに適用する。標識細胞はカラム内に保持され、非標識細胞は一連の洗浄工程によって除去される。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は標識されておらず、カラム内に保持されない。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は標識されており、カラム内に保持される。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は、磁場の除去後にカラムから溶出され、細胞収集バッグ内に収集される。

30

#### 【0415】

特定の態様では、分離および/または他の工程は、CliniMACS Prodigyシステム(Miltenyi Biotec)を使用して行われる。いくつかの局面におけるCliniMACS Prodigyシステムは、遠心分離による細胞の自動洗浄および分画を可能にする細胞処理ユニットを備える。CliniMACS Prodigyシステムはまた、ソース細胞産物の巨視的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搭載カメラおよび画像認識ソフトウェアを含み得る。例えば、末梢血は自動的に赤血球、白血球および血漿層に分離される。CliniMACS Prodigyシステムはまた、例えば細胞分化および増殖、抗原負荷、ならびに長期細胞培養などの細胞培養プロトコルを達成する統合細胞培養チャンバを含み得る。入力ポートは培地の無菌除去および補充を可能にし、細胞は統合顕微鏡を使用してモニタリングすることができる。例えばKlebanoff et al., J Immunother. 35 (9) :651-660 (2012), Terakura et al., Blood. 1:72-82 (2012) および Wang et al., J Immunother. 35 (9) :689-701 (2012) 参照。

40

#### 【0416】

いくつかの態様では、本明細書に記載の細胞集団はフローサイトメトリーによって収集

50

および濃縮（または枯渇）され、フローサイトメトリーでは、複数の細胞表面マーカーについて染色された細胞が流体流中で運ばれる。いくつかの態様では、本明細書に記載の細胞集団は、分取規模（FACS）選別によって収集および濃縮（または枯渇）される。特定の態様では、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た微小電気機械システム（MEMS）チップの使用によって収集および濃縮（または枯渇）される（例えば国際公開公報第2010/033140号、Cho et al., Lab Chip 10, 1567-1573 (2010); および Godin et al., J Biophoton. 1 (5): 355-376 (2008) 参照）。どちらの場合も、細胞を複数のマーカーで標識して、明確に定義されたT細胞サブセットを高純度で単離することができる。

#### 【0417】

いくつかの態様では、抗体または結合パートナーは、陽性選択および/または陰性選択のための分離を容易にするために、1つまたは複数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への結合に基づき得る。いくつかの例では、1つまたは複数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、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た、分取規模（FACS）および/または微小電気機械システム（MEMS）チップを含む蛍光活性化細胞選別（FACS）などによって流体流中で行われる。そのような方法は、同時に複数のマーカーに基づく陽性選択および陰性選択を可能にする。

#### 【0418】

いくつかの態様では、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のいずれかに、細胞を凍結する、例えば凍結保存する工程を含む。いくつかの態様では、凍結およびその後の解凍工程は、細胞集団中の顆粒球および、ある程度まで、単球を除去する。いくつかの態様では、細胞は、例えば血漿および血小板を除去するための洗浄工程の後に、凍結溶液中に懸濁される。いくつかの局面では様々な公知の凍結溶液およびパラメーターのいずれを使用してもよい。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含む。次にこれを培地で1:1に希釈して、DMSO および HSA の最終濃度がそれぞれ10% および4% になるようにする。次いで細胞を一般に毎分1°の速度で-80 に凍結し、液体窒素貯蔵タンクの気相中で保存する。

#### 【0419】

いくつかの態様では、細胞は、遺伝子操作の前またはそれ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、刺激、活性化、および/または増殖を含み得る。インキュベーションおよび/または操作は、ユニット、チャンバ、ウェル、カラム、チューブ、チューブセット、バルブ、バイアル、培養皿、バッグ、または細胞を培養するための他の容器などの培養容器中で実施され得る。いくつかの態様では、組成物または細胞は、刺激条件または刺激物質の存在下でインキュベートされる。そのような条件には、集団中の細胞の増殖、拡大、活性化、および/もしくは生存を誘導する、抗原曝露を模倣する、ならびに/または組換え抗原受容体の導入などの遺伝子操作のために細胞をプライミングするように設計されたものが含まれる。

#### 【0420】

条件は、特定の培地、温度、酸素含量、二酸化炭素含量、時間、作用物質、例えば栄養素、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、および細胞を活性化するように設計された他の任意の剤の1つまたは複数を含み得る。

#### 【0421】

いくつかの態様では、刺激条件または刺激物質は、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つまたは複数の作用物質、例えばリガンドを含む。いくつかの局面では、作用物質は、T細胞におけるTCR/CD3細胞内シグナル伝達カスケードを作動または開始させる。そのような作用物質には、TCR成分および/または共刺激受容体に特異的なものなどの抗体、例えば抗CD3が含まれ得る。いくつかの態様では、刺激条件は

10

20

30

40

50

、共刺激受容体、例えば抗CD28を刺激することができる1つまたは複数の作用物質、例えばリガンドを含む。いくつかの態様では、そのような作用物質および/またはリガンドは、ビーズなどの固体支持体および/または1つもしくは複数のサイトカインに結合し得る。任意で、増殖方法は、抗CD3抗体および/または抗CD28抗体を培地に（例えば少なくとも約0.5ng/mlの濃度で）添加する工程をさらに含み得る。いくつかの態様では、刺激物質は、IL-2、IL-15、および/またはIL-7を含む。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。

#### 【0422】

いくつかの局面では、インキュベーションは、Riddellらの米国特許第6,040,177号、Klebanoff et al., J Immunother. 35 (9) :651-660 (2012), Terakura et al., Blood. 1:72-82 (2012), および/またはWang et al., J Immunother. 35 (9) :689-701 (2012) に記載されているような技術に従って行われる。

10

#### 【0423】

いくつかの態様では、T細胞は、培養開始組成物に、非分裂末梢血単核細胞（PBMC）などのフィーダ細胞を添加すること（例えば、得られる細胞集団が、増殖させるべき初期集団中の各Tリンパ球につき少なくとも約5、10、20、または40またはそれ以上のPBMCフィーダ細胞を含むように）、および培養物をインキュベートすること（例えばT細胞の数を増やすのに十分な時間）によって増殖される。いくつかの局面では、非分裂フィーダ細胞は、線照射PBMCフィーダ細胞を含み得る。いくつかの態様では、PBMCは、細胞分裂を防ぐために約3000~3600ラドの範囲の線を照射される。いくつかの局面では、フィーダ細胞は、T細胞集団の添加の前に培地に添加される。

20

#### 【0424】

いくつかの態様では、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℃、一般に少なくとも約30℃、一般に37℃または約37℃を含む。任意で、インキュベーションは、非分裂EBV形質転換リンパ芽球様細胞（LCL）をフィーダ細胞として添加することをさらに含み得る。LCLは、約6000~10,000ラドの範囲の線で照射することができる。いくつかの局面におけるLCLフィーダ細胞は、少なくとも約10:1のLCLフィーダ細胞対初期Tリンパ球の比率などの、任意の適切な量で提供される。

#### 【0425】

態様では、抗原特異的CD4<sup>+</sup>および/またはCD8<sup>+</sup>T細胞などの抗原特異的T細胞は、ナイーブまたは抗原特異的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、感染した対象からT細胞を単離し、同じ抗原で細胞をインビトロで刺激することによって生成することができる。

30

#### 【0426】

##### C. 遺伝子操作のためのベクターおよび方法

組換え受容体をコードする核酸分子の導入は、多くの公知のベクターのいずれかを使用して行われてもよい。そのようなベクターには、レンチウイルスおよびガンマレトロウイルスのシステム、同様にまた、トランスポゾンに基づくシステム（例えば、PiggyBacまたはSleeping Beautyに基づく遺伝子移入システムなど）を含めて、ウイルスシステムおよび非ウイルスシステムが含まれる。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）による形質導入、トランスポゾンおよびエレクトロポレーションによる方法を含めて、受容体をコードする核酸を移入するための様々な方法が含まれる。

40

#### 【0427】

いくつかの態様において、遺伝子移入が、最初に細胞を刺激することによって、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応答（例えば、増殖、生存および/または活性化など）を誘発する刺激と一緒にし、続いて、活性化された細胞への形質導入を行い、そして、培養での拡大を臨床適用のために十分な数にまで行うことなどによって達成される。

#### 【0428】

50

いくつかの態様において、遺伝子移入の前または期間中に、細胞は、本明細書において記載されるような調節剤をどのようなものであっても含めて、TECファミリーキナーゼの阻害剤、例えばBtk阻害剤の存在下でインキュベーションされ、または培養される。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼ阻害剤が、細胞製造プロセスの期間中に、例えば、CAR-T細胞を操作する期間中に加えられる。いくつかの局面において、阻害剤の存在は、産生される細胞の集団の特性を改善することができる。いくつかの局面において、TECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、Btk阻害剤）は細胞の増殖または拡大を増大させる場合があり、あるいは、1つまたは複数のシグナル伝達経路を変化させ、それにより、実質的な拡大および/またはエフェクター機能を示すにもかかわらず、あまり分化していない、またはあまり活性化されていない表面表現型を有する細胞をもたらす場合がある。

10

#### 【0429】

いくつかの状況において、刺激性因子（例えば、リンホカインまたはサイトカイン）の過剰発現は対象にとって毒性である場合がある。したがって、いくつかの状況において、操作された細胞は、細胞をインビボにおいて（例えば、養子免疫療法において投与されたときなどに）陰性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、細胞は、該細胞が投与される患者のインビボ条件における変化の結果として排除され得るように操作される。陰性選択可能な表現型が、投与された作用物質（例えば、化合物）に対する感受性を付与する遺伝子の挿入から生じる場合がある。陰性選択可能な遺伝子には、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1型チミジンキナーゼ（HSV-1 TK）遺伝子（Wigler et al., Cell 2: 223, 1977）；細胞のヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）遺伝子、細胞のアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（APRT）遺伝子、細菌の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。

20

#### 【0430】

いくつかの態様において、組換え核酸が、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、アデノ関連ウイルス（AAV）に由来するベクターなど）を使用して細胞に移入される。いくつかの態様において、組換え核酸が、組換えのレンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクター（例えば、ガンマ-レトロウイルスベクターなど）を使用して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を参照のこと）。

30

#### 【0431】

いくつかの態様において、レトロウイルスベクターは長末端反復配列（LTR）を有する（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）、脾臓フォーカス形成ウイルス（SFFV）またはアデノ関連ウイルス（AAV）に由来するレトロウイルスベクター）。ほとんどのレトロウイルスベクターが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は両向性であり、このことは、レトロウイルスは、ヒトを含めて数種の生物種の宿主細胞に感染することができることを意味している。1つの態様において、発現されることになる遺伝子が、レトロウイルスのgag配列、pol配列および/またはenv配列に取って代わる。いくつかの例示的なレトロウイルスシステムが記載されている（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 T emin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop. 3:102-109）。

40

#### 【0432】

50

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

#### 【0433】

いくつかの態様において、組換え核酸がエレクトロポレーションにより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 Tedeloo et al. (2000) *Gene Therapy* 7 (16) :1431-1437 を参照のこと）。いくつかの態様において、組換え核酸が転位によりT細胞に移入される（例えば、Manuri 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 を参照のこと）。遺伝物質を免疫細胞において導入し、発現させる他の方法には、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.) に記載されるようなリン酸カルシウムトランスフェクション）、プロトプラスト融合、カチオン性リポソーム媒介の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微小粒子照射 (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。

#### 【0434】

組換え産物をコードする核酸を移入するための他の取り組みおよびベクターが、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号に記載される取り組みおよびベクターである。

#### 【0435】

いくつかの態様において、細胞、例えば、T細胞は、拡大期間中または拡大後のどちらかで、例えば、T細胞受容体 (TCR) またはキメラ抗原受容体 (CAR) によるトランスフェクションが行われる場合がある。所望の受容体の遺伝子を導入するためのこのトランスフェクションを、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。遺伝子改変された細胞集団はその後、最初の刺激（例えば、CD3/CD28刺激）から解放し、続いて、第2のタイプの刺激により、例えば、新たに導入された受容体を介して刺激することができる。この第2のタイプの刺激には、ペプチド/MHC分子、遺伝子導入された受容体の同族（架橋性）リガンド（例えば、CARの天然リガンド）、または（例えば、受容体内の定常領域を認識することによって）新しい受容体のフレームワークの内部に直接に結合する任意のリガンド（例えば、抗体など）の形態での抗原性刺激が含まれる場合がある。例えば、Cheadle et al., "Chimeric antigen receptors for T-cell based therapy" *Methods Mol Biol.* 2012;907:645-666、または Barrett et al., *Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer Annual Review of Medicine Vol.65:333-347* (2014) を参照のこと。

#### 【0436】

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ることがある。いくつかのそのような例において、細胞は、選択および/または形質導入が活性化に先立って行われることがある。したがって、細胞は、該細胞を培養する前に、または培養した後で、そのうえ、いくつかの場合には該培養の少なくとも一部と同時に、またはその期間中に操作されることがある。

#### 【0437】

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、導入のための遺伝子には、治療の有効性を、例えば、移入された細胞の生存性および/または機能を促進することなどによって改善するための核酸; 細胞の選択および/または評価のための遺伝子マーカーを提供するための遺伝子、例えば、インビボでの生存または局在化を評価するためなどの遺伝子; 安全性を、例えば、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) によって記載されるように細胞をインビボで

の陰性選択に対して感受性にすることによって改善するための遺伝子が挙げられる。また、優勢な陽性選択マーカーを陰性選択マーカーと融合することから得られる二官能性の選択可能な融合遺伝子の使用を記載する、LuptonらによるPCT/US91/08442およびPCT/US94/05601の公開公報もまた参照のこと。例えば、Riddellら、米国特許第6,040,177号、第14欄～第17欄を参照のこと。

【0438】

IV. 例示的な処置成績およびその評価方法

本明細書において提供される方法、組成物、組み合わせ、キットおよび使用のいくつかの態様において、提供された併用療法は、下記において記載されるような1つまたは複数の処置成績（例えば、治療または処置に伴うパラメーターのいずれか1つまたは複数に関連する特徴など）を提供する。いくつかの態様において、併用療法は、対象を併用療法による処置のために、および/または併用療法を継続するために特定するための1つまたは複数のスクリーニング工程、ならびに/あるいは処置成績の評価および/または処置成績のモニタリングのための工程をさらに含むことができる。いくつかの態様において、処置成績を評価するための工程は、処置を評価および/またはモニターするための工程、ならびに/あるいは対象を治療のさらなる工程もしくは残りの工程の投与のためにおよび/または反復治療のために特定するための工程を含むことができる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および/または処置成績の評価は、本明細書において提供される併用療法の用量、頻度、継続期間、時期および/または順序を決定するために使用することができる。

【0439】

いくつかの態様において、本明細書において記載されるスクリーニング工程および/または成果の処置の評価のいずれもが、提供された併用療法の1つまたは複数の工程の投与に先立って、投与の期間中に、投与の経過期間中に、または投与に引き続いて、例えば、免疫療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法など）および/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与に先立って、投与の期間中に、投与の経過期間中に、または投与に引き続いて使用することが可能である。いくつかの態様において、評価が、提供された方法または使用のいずれかを実施するのに先立って、実施している期間中に、実施している経過期間中に、または実施した後で行われる。いくつかの態様において、評価が、方法を実施するかあるいは製造品または組成物を投与または使用するのに先立って行われる。いくつかの態様において、評価が、方法の1つまたは複数の工程を実施した後で行われる。いくつかの態様において、評価が、例えば、併用療法を受けるために適するかつ/または受けやすい患者をスクリーニングおよび特定するために、提供された併用療法の1つまたは複数の工程の投与の投与に先立って実施される。いくつかの態様において、評価が、例えば、中間または最終的な処置成績を評価して、例えば、処置の効力を判定するために、かつ/または処置を継続するかもしくは反復するかどうかを判定するために、かつ/または併用療法の残りの工程を投与するかどうかを判定するために、提供された併用療法の1つまたは複数の工程の投与の期間中に、投与の経過期間中に、または投与に引き続いて実施される。

【0440】

いくつかの態様において、成果の処置には、改善された免疫機能、例えば、細胞に基づく治療のために投与されるT細胞の免疫機能、および/または体内における内因性T細胞の免疫機能が含まれる。いくつかの態様において、例示的な処置成績には、増強されたT細胞増殖、増強されたT細胞機能的活性、免疫細胞表現型マーカー発現における変化が含まれるが、これらに限定されず、例えば、そのような特徴は、対象に投与される操作されたT細胞（例えば、CAR-T細胞）に関連するなどする。いくつかの態様において、例示的な処置成績には、軽減された疾患負荷（例えば、腫瘍負荷量）、改善された臨床成績および/または増強された治療効力が含まれる。

【0441】

いくつかの態様において、スクリーニング工程および/または成果の処置の評価では、

細胞に基づく治療のために投与されるT細胞の生存および/または機能を評価することが含まれる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および/または成果の処置の評価では、サイトカインまたは増殖因子のレベルを評価することが含まれる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および/または成果の処置の評価では、疾患負荷および/または疾患改善を評価すること、例えば、腫瘍負荷量および/または臨床成績を評価することが含まれる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および/または成果の処置の評価のどちらもが、本明細書において記載されるおよび/または当技術分野において公知である評価方法および/またはアッセイのいずれかを含むことができ、そして、例えば、併用療法の1つまたは複数の工程の投与に先立って、投与の期間中に、投与の経過期間中に、または投与に引き続いて1回または複数回、実施され得る。提供された方法、組成物および製造品のいくつかの態様において評価され得る、処置成績に関連するパラメータの例示的な様々な一組には、末梢血免疫細胞集団プロフィールおよび/または腫瘍負荷量が含まれる。

10

20

30

40

50

#### 【0442】

いくつかの態様において、方法または使用または組成物または製造品は、対象における細胞療法の効力に影響を与える。いくつかの態様において、細胞の用量を阻害剤とともに方法において投与した後での対象における組換え受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞）の持続性、拡大および/または存在が、阻害剤の投与を伴わない方法により達成される持続性、拡大および/または存在と比較してより大きい。免疫療法方法または取り組みまたは治療（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法など）のいくつかの態様において、パラメータの評価では、免疫療法（例えば、T細胞療法）のための投与されたT細胞の対象における拡大および/または持続性を、免疫療法がTECファミリーキナーゼの阻害剤の非存在下で対象に投与される方法と比較して評価することが含まれる。いくつかの態様において、方法は、投与されたT細胞が、T細胞療法が阻害剤の非存在下で対象に投与される方法と比較して、対象における増大したまたは長期にわたる拡大および/または持続性を示すことをもたらす。

#### 【0443】

いくつかの態様において、TECキナーゼの阻害剤の投与は、組換え受容体を発現する細胞の用量が阻害剤の非存在下で対象に投与される方法と比較して、対象における疾患負荷（例えば、腫瘍負荷量）を低下させる。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与は、組換え受容体を発現する細胞の用量が阻害剤の非存在下で対象に投与される方法と比較して、対象における芽球髄（blast marrow）を低下させる。いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与は、組換え受容体を発現する細胞の用量が阻害剤の非存在下で対象に投与される方法と比較して、改善された臨床成績（例えば、客観的奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS））をもたらす。

#### 【0444】

いくつかの態様において、対象は、併用療法の1つまたは複数の工程の投与に先立ってスクリーニングすることができる。例えば、対象は、併用療法を投与することに対する適合性、応答性および/または感受性を判定するために、併用療法の投与に先立って、疾患および/または疾患負荷（例えば、腫瘍負荷量）の特徴についてスクリーニングすることができる。いくつかの態様において、スクリーニング工程および/または処置成績の評価は、本明細書において提供される併用療法の用量、頻度、継続期間、時期および/または順序を決定するために使用することができる。

#### 【0445】

いくつかの態様において、対象は、併用療法の残りの工程を受けるための対象を判定および特定するために、かつ/または治療の効力をモニターするために、併用療法の工程の1つを投与した後でスクリーニングすることができる。いくつかの態様において、投与されたT細胞の数、レベルまたは量、ならびに/あるいは投与されたT細胞の増殖および/または活性が、阻害剤の投与前および/または投与後に評価される。

## 【0446】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤は、対象の血液における操作細胞の濃度もしくは数が、(i)1マイクロリットルあたり少なくとも10個もしくは少なくとも約10個の操作細胞となるまで、(ii)末梢血単核細胞(PBMC)の総数の少なくとも20%、30%、40%もしくは50%となるまで、(iii)少なくとも $1 \times 10^5$ 個もしくは少なくとも約 $1 \times 10^5$ 個の操作細胞となるまで、または(iv)1マイクログラムのDNAあたり少なくとも5,000コピーの組換え受容体コードDNAとなるまで、ならびに/あるいは、(a)における投与を開始した後の90日目において、CAR発現細胞が対象の血液または血清において検出可能になるまで、ならびに/あるいは、(a)における投与を開始した後の90日目において、対象の血液が、少なくとも20%のCAR発現細胞、1マイクロリットルあたり少なくとも10個のCAR発現細胞、または少なくとも $1 \times 10^4$ 個のCAR発現細胞を含有するまで投与される。

10

## 【0447】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤は、処置に対する臨床上の利益が認められるまで、例えば、総腫瘍体積における少なくとも50%または50%超の減少、検出可能な腫瘍が消失している完全奏効(CR)、6ヶ月超もしくは1年超またはそれ以上にわたる無増悪生存期間または無病生存期間などが認められるまで投与される。

## 【0448】

いくつかの態様においては、パラメーターまたは成績のレベル、値または測定値における、異なる評価時点、異なる条件、参照点および/または異なる対象での同じパラメーターまたは成績のレベル、値または測定値と比較しての変化および/または変動(例えば、増大、上昇、低下または減少)が求められるかまたは評価される。例えば、いくつかの態様において、特定のパラメーター(例えば、試料における操作T細胞の数)における、異なる条件での(例えば、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与前または投与後での)同じパラメーターと比較しての変化倍数(例えば、増大または低下)を求めることができる。いくつかの態様において、2つ以上のパラメーターのレベル、値または測定値が求められ、相対的レベルが比較される。いくつかの態様において、パラメーターの求められたレベル、値または測定値は、対照試料または未処理試料からのレベル、値または測定値と比較される。いくつかの態様において、パラメーターの求められたレベル、値、または測定値は、異なる時点においてであることを除いて同じ対象から得られる試料からのレベルと比較される。個々のパラメーターの定量化において得られる値は、例えば、算術演算または論理演算を、マルチパラメトリック分析を使用することにより、様々なパラメーターのレベル、値または測定値に対して組み立てることによって疾患評価という目的のために組み合わせることができる。いくつかの態様において、2つ以上の特定のパラメーターの比率を計算することができる。

20

30

## 【0449】

## A. T細胞の曝露、持続性および増殖

いくつかの態様において、スクリーニング工程ならびに/あるいは成績の処置の評価および/または処置成績のモニタリングのために評価され得るパラメーターを含む、治療または処置成績に関連するパラメーターには、T細胞、例えばT細胞に基づく治療のために投与されるT細胞の曝露、持続性および増殖があるかあるいは含まれる。いくつかの態様において、提供された方法、組成物、または製造品における細胞、例えば免疫療法、例えばT細胞療法のために投与される細胞の、増大した曝露、または長期にわたる拡大および/もしくは持続性、ならびに/あるいはそれらの細胞の細胞表現型または機能的活性における変化を、T細胞の特徴をインピトロまたはエクスピボで評価することによって測定することができる。いくつかの態様において、そのようなアッセイは、本明細書において提供される併用療法の1つまたは複数の工程を投与する前または投与した後において、免疫療法、例えばT細胞療法のために使用されるT細胞の機能を判定または確認するために使用することができる。

40

## 【0450】

50

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与は、細胞、例えばT細胞に基づく治療のために投与されるT細胞などに対する対象の曝露を、例えば、その拡大および/または持続性を経時的に促進させるなどすることによって促進させるために設計される。いくつかの態様において、T細胞療法は、TECファミリーキナーゼの阻害剤、例えばイブルチニブの非存在下でT細胞療法が対象に投与される方法と比較して、対象における増大したまたは長期にわたる拡大および/または持続性を示す。

#### 【0451】

いくつかの態様において、提供された方法は、投与された細胞に対する対象の曝露を増大させ（例えば、時間とともに増大した数の細胞または継続期間）、ならびに/あるいは免疫療法（例えば、T細胞療法）の効力および処置成績を改善する。いくつかの局面において、方法は、組換え受容体を発現する細胞（例えば、CAR発現細胞）に対する曝露の程度がより大きくかつ/またはより長いことにより、他の方法と比較した場合、処置成績が改善されるという点で好都合である。そのような成績には、重篤な腫瘍負荷量を有する個体においてでさえ、患者の生存および寛解が含まれ得る。

10

#### 【0452】

いくつかの態様において、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与は、阻害剤の非存在下でのT細胞の単独での投与と比較した場合、対象における細胞（例えば、T細胞に基づく治療のために投与されるT細胞）に対する曝露の最大量、総量および/または継続期間を増大させることができる。いくつかの局面において、大きい疾患負荷（したがって、より多い量の抗原）および/またはより侵襲性もしくは抵抗性の癌の状況におけるTECファミリーキナーゼの阻害剤（例えば、Btk阻害剤、例えば、イブルチニブなど）の投与は、同じ状況における阻害剤の非存在下でのT細胞の単独での投与（この場合、細胞の拡大および/または持続性を妨げ得る免疫抑制、アレルギーおよび/または消耗が生じることがある）と比較して、効力を高める。

20

#### 【0453】

いくつかの態様において、T細胞投与後、ならびにTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与前、投与期間中および/または投与後での対象における、組換え受容体を発現する細胞（例えば、T細胞に基づく治療のために投与されるCAR発現細胞）の存在および/または量が検出される。いくつかの場合において、投与された細胞（例えば、養子移入された細胞）の薬物動態学が、投与された細胞の利用可能性、例えば、その生物学的利用能を評価するために求められる。養子移入された細胞の薬物動態学を求めるための方法は、操作された細胞が投与されたことがある対象から末梢血を採血し、該末梢血における操作された細胞の数または比率を求めることを含む場合がある。

30

#### 【0454】

いくつかの局面において、定量的PCR（qPCR）が、組換え受容体を発現する細胞（例えば、T細胞に基づく治療のために投与されるCAR発現細胞）の量を対象の血液試料または血清試料または器官試料または組織試料（例えば、疾患部位、例えば、腫瘍試料）において評価するために使用される。いくつかの局面において、持続性が、1マイクログラムのDNAあたりの、受容体（例えば、CAR）をコードするDNAまたはプラスミドのコピー数として、あるいは、1マイクロリットルの試料（例えば、血液または血清）あたりの、または、1マイクロリットルの試料につき末梢血単核細胞（PBMC）もしくは白血球もしくはT細胞の総数あたりの、受容体発現細胞（例えば、CAR発現細胞）の数として定量化される。

40

#### 【0455】

いくつかの局面において、組換え受容体を発現する試料中の細胞（例えば、CAR発現細胞）の百分率または割合を評価またはモニターすることができる。細胞を選択および/または単離するための取り組みには、下記のものを使用することが含まれる場合がある；キメラ抗原受容体（CAR）特異的な抗体（例えば、Brentjens et al., *Sci. Transl. Med.* 2013 Mar; 5(177): 177ra38)、タンパク質L (Zheng et al., *J. Transl. Med.* 2012 Feb; 10:29)、エピトープタグ、例えば、Strep-Tag配列（これは、CARにおいて特異的部位に直接に導入され、それにより、Strep-Tagについての結合試薬が、CARを直接に評価する

50

ために使用される) (Liu et al. (2016) Nature Biotechnology, 34:430; 国際特許出願公開番号WO2015095895) など、およびCARポリペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体 (国際特許出願公開番号WO2014190273を参照のこと)。外因性のマーカー遺伝子が、場合によっては細胞の検出または選択を可能にするために、場合によっては細胞自殺を促進させるためにもまた、操作細胞療法に関連して利用され得る。切断型上皮増殖因子受容体受容体 (EGFRt) をいくつかの場合には、形質導入された細胞において、対象とする導入遺伝子 (CARまたはTCR) と共発現させることができる (例えば、米国特許第8,802,374号を参照のこと)。EGFRtは、抗体セツキシマブ (Erbix (登録商標)) または他の治療用の抗EGFR抗体もしくは結合分子によって認識されるエピトープを含有する場合があります、このエピトープを使用して、EGFRt構築物および別の組換え受容体 (例えば、キメラ抗原受容体 (CAR) など) により操作された細胞の特定または選択を行うことができるか、かつ/あるいは該受容体を発現する細胞の排除または分離を行うことができる。米国特許第8,802,374号、およびLiu et al., Nature Biotech.2016 April; 34 (4) :430-434を参照のこと。

10

20

30

40

50

**【0456】**

いくつかの態様では、細胞は、T細胞、例えばCAR発現T細胞の投与の4、14、15、27、もしくは28日後に、または少なくとも前記日数後に対象において検出される。いくつかの局面では、細胞は、T細胞、例えばCAR発現T細胞および/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の2、4、もしくは6週間後、または3、6、12、18、24、30、もしくは36ヶ月後、または1、2、3、4、5年もしくはそれ以上の年数後に、または少なくとも前記期間後に検出される。

**【0457】**

いくつかの態様では、T細胞、例えばCAR発現T細胞ならびに/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与後の、本発明の方法による対象における受容体発現細胞 (例えばCAR発現細胞) の持続性は、免疫療法単独の投与、例えば該阻害剤の非存在下でのT細胞、例えばCAR発現T細胞の投与を含む方法などの代替方法によって達成されるものと比較してより大きい。

**【0458】**

増殖および/または持続性を示す、曝露、例えば細胞数、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の数は、対象が曝露される細胞の最大数、検出可能な細胞または一定の数もしくは割合を超える細胞の持続期間、経時的な細胞数についての曲線下面積、および/またはそれらの組み合わせならびにそれらの指標によって表され得る。そのようなアウトカムは、腫瘍試料などの特定の試料中、例えば血液、血清、血漿または組織中の核酸またはDNAの総量と比較して、組換え受容体をコードする核酸のコピー数を検出するためのqPCR、および/または一般に受容体に特異的な抗体を使用して受容体を発現する細胞を検出するフローサイトメトリーアッセイなどの公知の方法を用いて評価し得る。細胞ベースのアッセイはまた、疾患もしくは状態の細胞または受容体によって認識される抗原を発現する細胞に対する、結合するおよび/または中和するおよび/または応答、例えば細胞毒性応答を誘導することができる細胞などの機能的細胞の数または割合を検出するためにも使用し得る。

**【0459】**

いくつかの局面では、細胞への対象の曝露の増加は、細胞の増殖の増加を含む。いくつかの態様では、受容体発現細胞、例えばCAR発現細胞は、T細胞、例えばCAR発現T細胞の投与後、および/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与後に対象において増殖する。いくつかの局面では、本発明の方法は、該阻害剤の投与の非存在下でのT細胞、例えばCAR発現T細胞の投与を含むものなどの他の方法と比較して、細胞のより大きな増殖をもたらす。

**【0460】**

いくつかの局面では、この方法は、例えばフローサイトメトリーによって測定されるように、投与された細胞の高いインビボ増殖をもたらす。いくつかの局面では、高いピーク

割合の細胞が検出される。例えば、いくつかの態様では、T細胞、例えばCAR発現T細胞ならびに/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与後のピークまたは最大レベルにおいて、対象の血液もしくは疾患部位またはその白血球画分、例えばPBMC画分もしくはT細胞画分中で、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%の細胞が組換え受容体、例えばCARを発現する。

#### 【0461】

いくつかの態様では、この方法は、対象の血液または血清または他の体液または臓器または組織において、DNA 1マイクログラム当たり少なくとも100、500、1000、1500、2000、5000、10,000もしくは15,000コピーの受容体、例えばCARをコードする核酸、または末梢血単核細胞 (PBMC) の総数、単核細胞の総数、T細胞の総数、もしくはマイクロリットルの総数当たり少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、もしくは0.9個の受容体発現、例えばCAR発現細胞の最大濃度をもたらす。いくつかの態様では、受容体を発現する細胞は、対象の血液中の全PBMCの少なくとも10、20、30、40、50、もしくは60%として、ならびに/またはT細胞、例えばCAR発現T細胞および/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤に続く少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、もしくは52週間、またはそのような投与後1、2、3、4、もしくは5年間もしくはそれ以上の年数にわたってそのようなレベルで検出される。

10

#### 【0462】

いくつかの局面では、方法は、例えば対象の血清、血漿、血液または組織中、例えば腫瘍試料中のDNA 1マイクログラム当たり、組換え受容体、例えばCARをコードする核酸のコピー数の少なくとも2倍、少なくとも4倍、少なくとも10倍、または少なくとも20倍の増加をもたらす。

20

#### 【0463】

いくつかの態様では、受容体を発現する細胞は、対象の血清、血漿、血液または組織中、例えば腫瘍試料中で、例えばqPCRまたはフローサイトメトリーに基づく検出方法などの特定の方法によって、T細胞、例えばCAR発現T細胞の投与、またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の少なくとも20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、もしくは60日後もしくはそれ以上の日数後に、T細胞、例えばCAR発現T細胞、ならびに/またはTECファミリーキナーゼ阻害剤の投与後少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24週間、もしくはそれ以上、または少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24週間、もしくはそれ以上にわたって検出可能である。

30

#### 【0464】

いくつかの局面では、少なくとも約 $1 \times 10^2$ 、少なくとも約 $1 \times 10^3$ 、少なくとも約 $1 \times 10^4$ 、少なくとも約 $1 \times 10^5$ 、少なくとも約 $1 \times 10^6$ 、少なくとも約 $5 \times 10^6$ 、少なくとも約 $1 \times 10^7$ 、少なくとも約 $5 \times 10^7$ 、もしくは少なくとも約 $1 \times 10^8$ 個の組換え受容体発現細胞、例えばCAR発現細胞、および/または1マイクロリットル当たり少なくとも10、25、50、100、200、300、400、もしくは500、もしくは1000個の受容体発現細胞、例えば1マイクロリットル当たり少なくとも10個の細胞が、対象またはその体液、血漿、血清、組織、もしくは区画において、例えば末梢血などの血液で、または腫瘍などのその疾患部位において、検出可能であるかまたは存在する。いくつかの態様では、そのような数または濃度の細胞は、T細胞、例えばCAR発現T細胞の投与後、ならびに/またはTECファミリーキナーゼ阻害剤の投与後、少なくとも約20日間、少なくとも約40日間、もしくは少なくとも約60日間、または少なくとも約3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月間、または少なくとも2もしくは3年間、対象において検出可能である。そのような細胞数は、フローサイトメトリーに基づく方法または定量的PCRに基づく方法および公知の方法を用いた総細胞数への外挿によって検出される通りであり得る。例えばBrentjens et al., Sci Transl Med. 2013 5

40

50

(177), Park et al, Molecular Therapy 15 (4) :825-833 (2007), Savoldo et al., JCI 121 (5) :1822-1826 (2011), Davila et al., (2013) PLoS ONE 8 (4) :e61338, Davila et al., Oncoimmunology 1 (9) :1577-1583 (2012), Lamers, Blood 2011 117:72-82, Jensen et al., Biol Blood Marrow Transplant 2010 September; 16 (9) :1245-1256, Brentjens et al., Blood 2011 118 (18) :4817-4828参照。

【0465】

いくつかの局面では、免疫組織化学、PCR、および/またはフローサイトメトリーによって測定される、例えば末梢血または骨髄または他の区画における100細胞当たりの組換え受容体をコードする核酸のコピー数、例えばベクターコピー数は、細胞、例えばCAR発現T細胞、ならびに/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の少なくとも約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、もしくは少なくとも約6週間後、または少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月後、または少なくとも2もしくは3年後に、少なくとも0.01、少なくとも0.1、少なくとも1、または少なくとも10である。いくつかの態様では、ゲノムDNA 1マイクログラム当たりの、受容体、例えばCARを発現するベクターのコピー数は、T細胞、例えばCAR発現T細胞、またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の約1週間、約2週間、約3週間、もしくは少なくとも約4週間後の時点、またはそのような投与の少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月後、または少なくとも2もしくは3年後の時点で、少なくとも100、少なくとも1000、少なくとも5000、少なくとも10,000、少なくとも15,000または少なくとも20,000である。

【0466】

いくつかの局面では、細胞によって発現される受容体、例えばCARは、細胞の投与後、例えばT細胞、例えばCAR発現T細胞の投与開始後、ならびに/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与後少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、または3年を超える時点で、対象、その血漿、血清、血液、組織および/または疾患部位、例えば腫瘍部位において、定量的PCR (qPCR) またはフローサイトメトリーによって検出可能である。

【0467】

いくつかの態様では、T細胞、例えばCAR発現T細胞の投与後、ならびに/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与後の経時的な対象の体液、血漿、血清、血液、組織、臓器および/または疾患部位、例えば腫瘍部位における受容体 (例えばCAR) 発現細胞の濃度についての曲線下面積 (AUC) は、対象が、該阻害剤の非存在下でT細胞、例えばCAR発現T細胞を投与される代替投与レジメンによって達成されるものと比較してより大きい。

【0468】

いくつかの局面では、この方法は、例えばフローサイトメトリーによって測定されるように、投与された細胞の高いインビボ増殖をもたらす。いくつかの局面では、高いピーク割合の細胞が検出される。例えば、いくつかの態様では、T細胞、例えばCAR発現T細胞ならびに/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与後のピークまたは最大レベルにおいて、対象の血液、血漿、血清、組織もしくは疾患部位またはその白血球画分、例えばPBMC画分もしくはT細胞画分中で、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%の細胞が組換え受容体、例えばCARを発現する。

【0469】

いくつかの局面では、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与された対象における細胞用量の増大したまたは長期間の増殖および/または持続性は、対象の腫瘍関連アウトカムにおける利益に関連する。いくつかの態様では、腫瘍関連アウトカムは、対象における腫瘍量の減少または骨髄芽球の減少を含む。いくつかの態様では、腫瘍量は、本発明の方法の投与後に10、20、30、40、50、60、70、80、90、もしくは100パーセント、または少なくとも前記割合だけでもしくは少なくともおよそ前記割合だけ減少する。いくつかの態様では、疾患負荷、腫瘍サイズ、腫瘍体積、腫瘍質量、および/または腫瘍負荷もしくは高は、細胞の投与後に、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与を含まない方法で治療された

対象と比較して、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、もしくはそれ以上、または少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、もしくはそれ以上減少する。

【0470】

B. T細胞の機能的活性

いくつかの態様では、スクリーニング工程および/または治療アウトカムの評価および/または治療アウトカムのモニタリングのために評価することができるパラメーターを含む、療法または治療アウトカムに関連するパラメーターは、T細胞の活性、表現型、増殖または機能の1つまたは複数を含む。いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の活性、表現型、増殖および/または機能を評価するための当技術分野で公知のアッセイのいずれかを使用することができる。細胞ならびに/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の前および/または後に、いくつかの態様では、操作された細胞集団の生物学的活性が、例えば多く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ーには、インピボで、例えばイメージングによって、またはエクスピボで、例えばELISAもしくはフローサイトメトリーによって、操作されたもしくは天然のT細胞または他の免疫細胞の抗原への特異的結合が含まれる。特定の態様では、操作された細胞が標的細胞を破壊する能力は、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)に記載されている細胞毒性アッセイなどの、当技術分野で公知の任意の適切な方法を用いて測定することができる。特定の態様では、細胞の生物学的活性は、CD107a、IFN、IL-2、GM-CSFおよびTNFなどの1つもしくは複数のサイトカインの発現および/もしくは分泌を検定することによって、ならびに/または細胞溶解活性を評価することによって測定される。

10

20

【0471】

いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の活性、表現型、増殖および/または機能についてのアッセイとしては、ELISPOT、ELISA、細胞増殖、細胞傷害性リンパ球(CTL)アッセイ、T細胞エピトープ、抗原もしくはリガンドへの結合、または細胞内サイトカイン染色、増殖アッセイ、リンホカイン分泌アッセイ、直接細胞毒性アッセイ、および限界希釈アッセイが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。いくつかの態様では、T細胞の増殖応答は、カルボキシフルオレセインジアセテートスクシンイミジルエステル(CFSE)、CellTrace Violet、または膜染料PKH26などの染料を用いて、例えば<sup>3</sup>H-チミジン、BrdU(5-プロモ-2'-デオキシウリジン)または2'-デオキシ-5-エチニルウリジン(EdU)のそれらのDNAへの組み込みまたは染料希釈アッセイによって測定することができる。

30

【0472】

いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の活性、表現型、増殖および/または機能を評価することは、T細胞からのサイトカイン産生を測定すること、および/または対象由来の生物学的試料、例えば血漿、血清、血液、および/または組織試料、例えば腫瘍試料におけるサイトカイン産生を測定することを含む。いくつかの場合には、そのような測定されるサイトカインには、限定されることなく、インターロイキン2(IL-2)、インターフェロン-ガンマ(IFN)、インターロイキン4(IL-4)、TNF-アルファ(TNF)、インターロイキン6(IL-6)、インターロイキン10(IL-10)、インターロイキン12(IL-12)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、CD107a、および/またはTGF-ベータ(TGF)が含まれ得る。サイトカインを測定するためのアッセイは当技術分野において周知であり、ELISA、細胞内サイトカイン染色、サイトメトリビーズアレイ、RT-PCR、ELISPOT、フローサイトメトリー、および関連サイトカインに応答性の細胞を試験試料の存在下で応答性(例えば増殖)について試験するバイオアッセイが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

40

【0473】

いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞の活性、表現型、増殖および/または機能を評価することは、細胞表現型、例えば特定の細胞表面マ-

50

カーの発現を評価することを含む。いくつかの態様では、T細胞、例えばT細胞療法のために投与されるT細胞は、T細胞活性化マーカー、T細胞枯渇マーカー、および/またはT細胞分化マーカーの発現について評価される。いくつかの態様では、細胞表現型は投与前に評価される。いくつかの態様では、細胞表現型は投与後に評価される。評価のためのT細胞活性化マーカー、T細胞枯渇マーカー、および/またはT細胞分化マーカーには、T細胞の特定のサブセットについての当技術分野で公知の任意のマーカー、例えばCD25、CD38、ヒト白血球抗原-DR (HLA-DR)、CD69、CD44、CD137、KLRG1、CD62L<sup>low</sup>、CCR7<sup>low</sup>、CD71、CD2、CD54、CD58、CD244、CD160、プログラム細胞死タンパク質1 (PD-1)、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質 (LAG-3)、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメインタンパク質3 (TIM-3)、細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (CTLA-4)、バンドTリンパ球アテニューエータ (BTLA) および/またはT細胞免疫グロブリンおよび免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフドメイン (TIGIT) が含まれる (例えばLiu et al., Cell Death and Disease (2015) 6, e1792参照)。いくつかの態様では、評価される細胞表面マーカーはCD25、PD-1および/またはTIM-3である。いくつかの態様では、評価される細胞表面マーカーはCD25である。

#### 【0474】

いくつかの局面では、発現レベルを検出することは、インビトロアッセイを実施することを含む。いくつかの態様では、インビトロアッセイは、イムノアッセイ、アプタマーベースのアッセイ、組織学的もしくは細胞学的アッセイ、またはmRNA発現レベルアッセイである。いくつかの態様では、1つまたは複数の因子、エフェクター、酵素および/または表面マーカーのそれぞれの1つまたは複数についての1つまたは複数のパラメーターは、酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA)、免疫プロット法、免疫沈降法、ラジオイムノアッセイ (RIA)、免疫染色、フローサイトメトリーアッセイ、表面プラズモン共鳴 (SPR)、化学発光アッセイ、ラテラルフローイムノアッセイ、阻害アッセイまたはアビディティ活性アッセイによって検出される。いくつかの態様では、サイトカインおよび/または表面マーカーの検出は、少なくとも1つのバイオマーカーに特異的に結合する結合試薬を用いて決定される。いくつかの場合には、結合試薬は抗体もしくはその抗原結合断片、アプタマーまたは核酸プローブである。

#### 【0475】

いくつかの態様において、阻害剤の投与は循環CAR T細胞のレベルを増大させる。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤による処置はT細胞の発達をTh1免疫表現型に向かわせる。いくつかの態様において、イブルチニブまたは式 (II) の化合物による処置は、CAR T細胞を、増大したCAR Tインビポ持続性が伴っているよりメモリー様の表現型に向かわせる場合がある (Busch, D.H., et al. (2016) Semin Immunol, 28 (1) :28-34)。

#### 【0476】

### C. 疾患負荷、応答、効力および生存

いくつかの態様において、スクリーニング工程ならびに/あるいは成績の処置の評価および/または処置成績のモニタリングのために評価され得るパラメーターを含む、治療または処置成績に関連するパラメーターには、腫瘍負荷または疾患負荷が含まれる。免疫療法 (例えば、T細胞療法 (例えば、CAR発現T細胞) またはT細胞結合療法など) および/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与は、対象における疾患または状態の拡大または負荷を軽減させるかまたは防止することができる。例えば、疾患または状態が腫瘍である場合、方法は一般には、腫瘍の大きさ、嵩、転移、骨髄における芽球の割合、または分子的に検出可能な癌を減少させるか、かつ/あるいは予後もしくは生存または腫瘍負荷量に関連する他の症状を改善する。

#### 【0477】

いくつかの態様において、提供された方法は、免疫療法 (例えば、T細胞療法 (例えば、CAR発現T細胞) またはT細胞結合療法など) がTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与を伴うことなく与えられる代替方法と比較して、低下した腫瘍負荷量を処置された対象においてもたらす。腫瘍負荷量が、併用療法を受けるすべての対象において実際に軽減される

10

20

30

40

50

ことは必要ではなく、しかし、腫瘍負荷量は、例えば、そのような併用療法により処置される対象の大多数が腫瘍負荷量の減少を示す（例えば、併用療法により処置される対象の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%またはそれ以上などが腫瘍負荷量の減少を示す）臨床データに基づくなどして、処置された対象において平均して軽減されることが必要である。

【0478】

疾患負荷は、対象におけるかあるいは対象の器官、組織または体液、例えば、腫瘍場所または別の場所（例えば、転移を示しているであろう場所）の器官または組織などにおける疾患の総細胞数を包含し得る。例えば、腫瘍細胞が、ある特定の血液学的悪性腫瘍の状況では、血液、リンパ液または骨髄において検出および/または定量化される場合がある。疾患負荷はいくつかの態様において、腫瘍の塊、転移の数または範囲および/または骨髄に存在する芽細胞の割合を含むことができる。

10

【0479】

いくつかの態様において、対象は、骨髄腫、リンパ腫または白血病を有する。いくつかの態様において、対象は、非ホジキンリンパ腫（NHL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）または骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））を有する。いくつかの態様において、対象はMMまたはDB CBLを有する。

【0480】

いくつかの態様において、対象は固形腫瘍を有する。

20

【0481】

MMの場合、疾患負荷の程度を評価するための例示的なパラメーターには、クローン形質細胞の数（例えば、骨髄生検で10%超、または他の組織からの生検物における任意の量で；形質細胞腫）、血清または尿のどちらかにおけるモノクローナルタンパク質（パラプロテイン）の存在、形質細胞障害に関連づけられると思われる末端器官障害（例えば、高カルシウム血症（2.75 mmol/l超の補正カルシウム）、骨髄腫に起因すると考えられる腎機能不全、貧血（10 g/dl未満のヘモグロビン）、および/または骨病変（圧迫骨折を伴う溶解性病変または骨粗鬆症））の証拠のようなパラメーターが含まれる。

【0482】

DLBCLの場合、疾患負荷の程度を評価するための例示的なパラメーターには、細胞形態学（例えば、中心芽球性細胞、免疫芽球性細胞および未分化細胞）、遺伝子発現、miRNA発現およびタンパク質発現（例えば、BCL2、BCL6、MUM1、LMO2、MYCおよびp21の発現）のようなパラメーターが含まれる。

30

【0483】

白血病の場合、疾患負荷の程度を血液または骨髄における残存白血病の評価によって判定することができる。いくつかの態様において、例えば、光学顕微鏡法によって検出されるように、5%以上の芽球が骨髄において認められるならば、対象は形態学的疾患を示す。いくつかの態様において、5%未満の芽球が骨髄において認められるならば、対象は完全寛解または臨床的寛解を示す。いくつかの態様において、白血病については、対象は完全寛解を示す場合があり、しかし、少ない割合の（光学顕微鏡法技術によって）形態学的に検出不能な残存白血病細胞が存在する。

40

【0484】

いくつかの態様において、方法、ならびに/あるいは免疫療法（例えば、T細胞療法（例えば、CAR発現T細胞）またはT細胞結合療法など）および/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与は、免疫療法（例えば、T細胞療法）および/または阻害剤の投与の直前の時点における疾患負荷と比較して、疾患負荷を軽減させる。

【0485】

いくつかの局面において、免疫療法（例えば、T細胞療法）および/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与は、疾患負荷における増大を防止する場合があり、このことが、疾患負荷における変化がないことによって立証され得る場合がある。

50

## 【0486】

いくつかの態様において、方法は、疾患または状態の負荷、例えば、腫瘍細胞の数、腫瘍の大きさ、患者の生存または無事象生存の継続期間を、代替療法を使用する同等の方法（例えば、対象が免疫療法（例えば、単独でのT細胞療法）をTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の非存在下で受ける療法など）により認められるであろう軽減と比較して、より大きい程度におよび/またはより長い期間にわたって低下させる。いくつかの態様において、疾患負荷が、免疫療法（例えば、T細胞療法）およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の併用療法の後では、これらの作用因のそれぞれを単独で投与する、例えば、免疫療法（例えば、T細胞療法）を受けたことがない対象に阻害剤を投与するか、または阻害剤を受けたことがない対象に免疫療法（例えば、T細胞療法）を投与することによって達成されるであろう軽減と比較して、より大きい程度にまたはより大きい継続期間にわたって軽減される。

10

## 【0487】

いくつかの態様において、対象における疾患または状態の負荷が検出され、評価され、または測定される。疾患負荷が、対象におけるかあるいは対象の器官、組織または体液（例えば、血液または血清など）における疾患細胞または疾患関連細胞（例えば、腫瘍細胞）の総数を検出することによっていくつかの局面では検出される場合がある。いくつかの態様において、疾患負荷（例えば、腫瘍負荷量）が、固形腫瘍の塊および/または転移の数もしくは程度を測定することによって評価される。いくつかの局面において、対象の生存、一定期間内の生存、生存の程度、無事象生存もしくは無症状生存または無再発生存の存在または継続期間が評価される。いくつかの態様において、疾患または状態の任意の症状が評価される。いくつかの態様において、疾患または状態の負荷の測定基準が規定される。いくつかの態様において、判定のための例示的なパラメーターには、疾患または状態（例えば、腫瘍）における回復または改善を示す特定の臨床成績が含まれる。そのようなパラメーターには、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）または安定疾患（SD）（例えば、固形癌効果判定基準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors）（RECIST）ガイドラインを参照のこと）を含めて、疾患抑制の継続期間、客観的奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）が含まれる。これらのパラメーターについての具体的な閾値を、本明細書において提供される併用療法の方法の効力を判定するために設定することができる。

20

30

## 【0488】

いくつかの局面において、対象（例えば、ある特定のリンパ腫を有する対象など）における奏効率はLugano基準に基づく（Cheson et al., (2014) JCO 32 (27):3059-3067; Johnson et al., (2015) Radiology 2:323-338; Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4 (1):5）。いくつかの局面において、応答評価では、臨床的方法、血液学的方法および/または分子的方法のいずれもが利用される。いくつかの局面において、Lugano基準を使用して評価される応答は、陽電子放射断層撮影法（PET）-コンピュータ断層撮影法（CT）および/またはCTを必要に応じて使用することを伴う。PET-CT評価は、フルオロデオキシグルコース（FDG）をFDG親和性リンパ腫のために使用することをさらに含む場合がある。いくつかの局面において、PET-CTが、応答をFDG親和性組織学において評価するために使用されるであろう場合には、5段階尺度が使用され得る。いくつかの点で、5段階尺度は下記の評価基準を含む;1、バックグラウンドを超える取り込みが認められない;2、縦隔以下である取り込み;3、縦隔を超えるが、肝臓以下である取り込み;4、肝臓を穏やかに超える取り込み;5、肝臓および/または新病変よりも著しく高い取り込み;X、リンパ腫に関連づけられるとは思われない新しい取り込み領域。

40

## 【0489】

いくつかの局面において、Lugano基準を使用して記載されるような完全奏効は、様々な測定可能な部位における完全な代謝的応答および完全な放射線学的応答を伴う。いくつかの局面において、これらの部位には、リンパ節およびリンパ節外部位が含まれ、この場合、CRが、PET-CTが使用されるときには5段階尺度で、残留塊の有無にかかわらず、1、2ま

50

たは3のスコアとして記載される。いくつかの局面において、生理学的取り込みが高いかまたは脾臓内もしくは骨髄内での活性化（例えば、化学療法または骨髄性コロニー刺激因子による）を伴うワルダイエル輪部位またはリンパ節外部位では、取り込みが、正常な縦隔および/または肝臓を超えている場合がある。この状況では、最初の関与の部位における取り込みが周囲の正常な組織と同じくらいであるならば、たとえ組織が高い生理学的取り込みを有しているとしても、完全な代謝的応答が推測され得る。いくつかの局面において、応答が、CTを使用してリンパ節において評価され、この場合、CRが、疾患のリンパ節外部位がないとして記載され、標的リンパ節/結節性塊が、病変の最長横径（LDi）において1.5 cm以下にまで退行しなければならない。評価のさらなる部位には、骨髄が含まれ、この場合、PET-CTに基づく評価は、骨髄におけるFDG親和性疾患の証拠が不足していることを示さなければならず、CTに基づく評価は正常な形態学を示さなければならず、この場合は、不確定であるならば、IHC陰性でなければならない。さらなる部位には、正常にまで退行しなければならないが、器官拡張の評価が含まれる場合がある。いくつかの局面において、非測定病変および新病変が評価され、これらは、CRの場合には非存在でなければならない（Cheson et al., (2014) JCO 32 (27) :3059-3067; Johnson et al., (2015) Radiology 2:323-338; Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4 (1) :5）。

10

#### 【0490】

いくつかの局面において、Lugano基準を使用して記載されるような部分奏効（PR）は、様々な測定可能な部位における部分的な代謝的応答および/または放射線学的応答を伴う。いくつかの局面において、これらの部位には、リンパ節およびリンパ節外部位が含まれ、この場合、PRが、PET-CTが使用されるときには、ベースラインおよび任意のサイズの残留塊と比較して、低下した取り込みとともに4または5のスコアとして記載される。暫定的に、そのような所見は応答性疾患を示す可能性がある。処置終了時に、そのような所見は残存疾患を示す可能性がある。いくつかの局面において、応答が、CTを使用してリンパ節において評価され、この場合、PRが、標的となる6つまでの測定可能なリンパ節およびリンパ節外部位のSPDにおける50%以上の減少として記載される。病変が小さすぎて、CTで測定できないならば、5 mm × 5 mmがデフォルト値として割り当てられ、病変がもはや視認されないならば、値は0 mm × 0 mmであり、5 mm × 5 mmを超えるが、正常よりも小さいリンパ節については、実測値が計算のために使用される。評価のさらなる部位には、骨髄が含まれ、この場合、PET-CTに基づく評価は、正常な骨髄における取り込みよりも大きい、ベースラインと比較して低下した残留取り込み（許容される化学療法からの反応性変化と矛盾しない広がった取り込み）を示さなければならない。いくつかの局面において、永続的な限局性変化がリンパ節応答の状況での骨髄において認められるならば、MRIまたは生検によるさらなる評価、あるいは合間でのスキャンが検討されなければならない。いくつかの局面において、さらなる部位には、器官拡張の評価が含まれてもよく、この場合、脾臓が、正常を超えての長さでの50%超の退行を有したにちがいない。いくつかの局面において、非測定病変および新病変が評価され、これらは、PRの場合には非存在/正常でなければならない、退行しなければならない、しかし、増大があってはならない。無反応/安定疾患（SD）または進行性疾患（PD）もまた、PET-CTおよび/またはCTに基づく評価を使用して測定することができる。（Cheson et al., (2014) JCO 32 (27) :3059-3067; Johnson et al., (2015) Radiology 2:323-338; Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4 (1) :5）。

20

30

40

#### 【0491】

いくつかの点で、無増悪生存期間（PFS）が、疾患（例えば、癌など）の処置期間中および処置後における期間の長さであって、対象が該疾患を伴って生存するが、該疾患が悪化しない期間の長さとして記載される。いくつかの局面において、客観的応答（OR）が、測定可能な応答として記載される。いくつかの局面において、客観的奏効率（ORR）が、CRまたはPRを達成した患者の割合として記載される。いくつかの局面において、全生存期間（OS）が、疾患（例えば、癌など）についての診断日または処置開始日のどちらかからの期間の長さであって、該疾患と診断された対象が依然として生存している期間の長さとして

50

して記載される。いくつかの局面において、無事象生存期間（EFS）が、癌のための処置が終了した後の期間の長さであって、対象が、処置が防止または遅延のために意図されたある特定の合併症または事象を有しないままである期間の長さとして記載される。これらの事象には、癌の再発またはある特定の症状の発症（例えば、骨に拡大した癌からの骨痛など）あるいは死亡が含まれる場合がある。

#### 【0492】

いくつかの態様において、奏効期間（duration of response）（DOR）の測定尺度には、腫瘍応答の文書化から疾患進行までの時間が含まれる。いくつかの態様において、応答を評価するためのパラメーターには、持続的応答、例えば、治療開始からの一定期間の後で持続する応答を含むことができる。いくつかの態様において、持続的応答が、治療開始後およそ1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、18ヶ月または24ヶ月での奏効率によって示される。いくつかの態様において、応答は3ヶ月超または6ヶ月超にわたって持続的である。

10

#### 【0493】

いくつかの局面において、RECIST基準が、客観的腫瘍応答を判定するために使用され、いくつかの局面においては、固形腫瘍における客観的腫瘍応答を判定するために使用される（Eisenhauer et al., *European Journal of Cancer* 45 (2009) 228-247）。いくつかの局面において、RECIST基準が、客観的腫瘍応答を標的病変について判定するために使用される。いくつかの点で、RECIST基準を使用して判定される完全奏効が、すべての標的病変の消失として記載され、病理学的リンパ節はどれも（標的であろうと、または非標的であろうと）、10 mm未満への短軸における低下を有しなければならない。他の局面において、RECIST基準を使用して判定されるような部分奏効が、ベースライン直径和を参照として採用して、標的病変の直径の和における少なくとも30%の減少として記載される。他の局面において、進行性疾患（PD）が、調べたときの最小和を参照として採用して、標的病変の直径の和における少なくとも20%の増大として記載される（直径が、調べたときの最小値であるならば、最小和はベースライン和を含む）。20%の相対的増大に加えて、和はまた、少なくとも5 mmの絶対的増大を明らかにしなければならない（いくつかの局面においては、1つまたは複数の新病変の出現もまた、進行とみなされる）。他の局面において、安定疾患（SD）が、調べている最中の最小直径和を参照として採用して、PRについて適格とするための十分な収縮、またはPDについて適格とするための十分な増大のどちらもがないとして記載される。

20

30

#### 【0494】

いくつかの局面において、対象（例えば、CLLを有する対象など）における奏効率は、慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ（International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia）（IWCLL）の応答基準に基づく（Hallek, et al., *Blood* 2008, Jun 15; 111 (12) :5446-5456）。いくつかの局面において、これらの基準は下記のように記載される：完全寛解（CR）、これはいくつかの局面においては、免疫表現型決定による末梢血クロン性リンパ球の非存在、リンパ節症の非存在、肝腫大または脾腫の非存在、全身症状の非存在、および満足できる血球数を必要とする；不完全な骨髄回復を伴う完全寛解（CRi）、これはいくつかの局面においては、正常な血球数を有しないことを除いて、上記のCRとして記載される；部分寛解（PR）、これはいくつかの局面においては、末梢血球数における改善と一緒に、リンパ球数における50%以上の低下、リンパ節症における50%以上の低下、または肝臓もしくは脾臓における50%以上の縮小として記載される；進行性疾患（PD）、これはいくつかの局面においては、 $5 \times 10^9/L$ 超に至るリンパ球数における50%以上の上昇、リンパ節症における50%以上の増大、肝臓もしくは脾臓のサイズにおける50%以上の増大、リヒター形質転換、またはCLLに起因する新しい血球減少症として記載される；および安定疾患、これはいくつかの局面においては、CR、CRi、PRまたはPDについての基準を満たさないとして記載される。

40

#### 【0495】

いくつかの態様において、細胞の用量の投与を開始した1ヶ月以内に、対象におけるリ

50

ンパ節がサイズにおいて20 mm未満もしくは約20 mm未満である、サイズにおいて10 mm未満もしくは約10 mm未満である、またはサイズにおいて10 mm未満もしくは約10 mm未満であるならば、対象はCRまたはORを示す。

【0496】

いくつかの態様において、CLLの指標クローン (index clone) が、対象の骨髄において (または方法に従って処置される対象の50%超、60%超、70%超、80%超、90%超、またはそれ以上の骨髄において) 検出されない。いくつかの態様において、CLLの指標クローンは、IgHディープシーケンシング (deep sequencing) によって評価される。いくつかの態様において、指標クローンが、細胞投与後1ヶ月もしくは約1ヶ月もしくは少なくとも1ヶ月もしくは約1ヶ月、2ヶ月もしくは約2ヶ月もしくは少なくとも2ヶ月もしくは約2ヶ月、3ヶ月もしくは約3ヶ月もしくは少なくとも3ヶ月もしくは約3ヶ月、4ヶ月もしくは約4ヶ月もしくは少なくとも4ヶ月もしくは約4ヶ月、5ヶ月もしくは約5ヶ月もしくは少なくとも5ヶ月もしくは約5ヶ月、6ヶ月もしくは約6ヶ月もしくは少なくとも6ヶ月もしくは約6ヶ月、12ヶ月もしくは約12ヶ月もしくは少なくとも12ヶ月もしくは約12ヶ月、18ヶ月もしくは約18ヶ月もしくは少なくとも18ヶ月もしくは約18ヶ月、または24ヶ月もしくは約24ヶ月もしくは少なくとも24ヶ月もしくは約24ヶ月である時点において検出されない。

10

【0497】

いくつかの態様において、例えば、光学顕微鏡法によって検出されるように、骨髄における5%以上の芽球、例えば、骨髄における10%以上の芽球、骨髄における20%以上の芽球、骨髄における30%以上の芽球、骨髄における40%以上の芽球、または骨髄における50%以上の芽球などが認められるならば、対象は形態学的疾患を示す。いくつかの態様において、5%未満の芽球が骨髄において認められるならば、対象は完全寛解または臨床的寛解を示す。

20

【0498】

いくつかの態様において、対象は完全寛解を示す場合があり、しかし、少ない割合の (光学顕微鏡法技術によって) 形態学的に検出不能な残存白血病細胞が存在する。対象が5%未満の芽球を骨髄において示し、かつ、分子的に検出可能な癌を示すならば、対象は、微小残存病変 (minimum residual disease) (MRD) を示すと言われる。いくつかの態様において、分子的に検出可能な癌を、少数の細胞の高感度検出を可能にする様々な分子的技術のいずれかを使用して評価することができる。いくつかの局面において、MRDが、IgH Vディープシーケンシングならびに末梢血および骨髄のフローサイトメトリーにより測定される場合がある。いくつかの局面において、そのような技術には、PCRアッセイが含まれ、これは、染色体転座によって生じる特異なIg/T細胞受容体遺伝子再構成または融合転写物を決定することができる。いくつかの態様において、フローサイトメトリーを、白血病特異的な免疫表現型に基づく癌細胞を特定するために使用することができる。いくつかの態様において、癌の分子的検出では、100,000個の正常な細胞においてわずか1個の白血病細胞を検出することができる。いくつかの態様において、100,000個の細胞における少なくとも1個または少なくとも1個超の白血病細胞が、例えば、PCRまたはフローサイトメトリーなどによって検出されるならば、対象は、分子的に検出可能であるMRDを示す。いくつかの態様において、いくつかの場合には、白血病細胞を、PCR技術またはフローサイトメトリー技術を使用して対象において検出することができないように、対象の疾患負荷は分子的に検出不能であるかまたはMRD<sup>-</sup>である。

30

40

【0499】

いくつかの局面において、提供された方法に従う、および/または提供された製造品もしくは組成物に従う投与は一般には、対象における疾患または状態の拡大または負荷を軽減させるかまたは防止する。例えば、疾患または状態が腫瘍である場合、方法は一般には、腫瘍の大きさ、嵩、転移、骨髄における芽球の割合、または分子的に検出可能な癌を減少させるか、かつ/あるいは予後もしくは生存または腫瘍負荷量に関連する他の症状を改善する。

【0500】

50

疾患負荷は、対象におけるかあるいは対象の器官、組織または体液、例えば、腫瘍場所または別の場所（例えば、転移を示しているであろう場所）の器官または組織などにおける疾患の総細胞数を包含し得る。例えば、腫瘍細胞が、ある特定の血液学的悪性腫瘍の状況では、血液または骨髄において検出および/または定量化される場合がある。疾患負荷はいくつかの態様において、腫瘍の塊、転移の数または範囲および/または骨髄に存在する芽細胞の割合を含むことができる。

【0501】

いくつかの態様において、対象は白血病を有する。疾患負荷の程度を血液または骨髄における残存白血病の評価によって判定することができる。

【0502】

いくつかの局面では、疾患負荷は、免疫療法、例えばT細胞療法の投与前に、免疫療法、例えばT細胞療法の投与後であるがTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与前に、TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与後であるが免疫療法、例えばT細胞療法の投与前に、ならびに/または免疫療法、例えばT細胞療法ならびに阻害剤の両方の投与後に、測定または検出される。併用療法の1つまたは複数の工程の複数回投与の状況では、いくつかの態様における疾患負荷は、任意の工程、用量および/もしくは投与サイクルの投与の前もしくは後に、または任意の工程、用量および/もしくは投与サイクルの投与の間の時点で測定され得る。

【0503】

いくつかの態様では、負荷は、提供される方法によって、TECキナーゼ阻害剤および免疫療法、例えばT細胞療法の投与直前と比較して、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、もしくは100パーセント、または少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80、90、または100パーセント減少する。いくつかの態様では、疾患負荷、腫瘍サイズ、腫瘍体積、腫瘍質量、および/または腫瘍負荷もしくは嵩は、免疫療法、例えばT細胞療法ならびに/またはTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与後に、免疫療法、例えばT細胞療法および/または該阻害剤の投与の直前のものと比較して、少なくとも0、20、30、40、50、60、70、80、90%、もしくはそれ以上、または少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80、90%、もしくはそれ以上低減される。

【0504】

いくつかの態様では、本発明の方法による疾患負荷の低減は、例えば併用療法の投与、例えば開始後、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、または3ヶ月を超えて評価される、形態学的完全寛解の誘導を含む。

【0505】

いくつかの局面では、例えばマルチパラメーターフローサイトメトリーによって測定されるような、最小残存疾患についてのアッセイは陰性であるか、または最小残存疾患のレベルは約0.3%未満、約0.2%未満、約0.1%未満、または約0.05%未満である。

【0506】

いくつかの態様では、対象の無事象生存率または全生存率は、他の方法と比較して、本発明の方法によって改善される。例えば、いくつかの態様では、本明細書で提供される併用療法の方法の6ヶ月後に、本発明の方法によって治療された対象の無事象生存率または確率は、約40%超、約50%超、約60%超、約70%超、約80%超、約90%超、または約95%超である。いくつかの態様では、全生存率は、約40%超、約50%超、約60%超、約70%超、約80%超、約90%超、または約95%超である。いくつかの態様では、本発明の方法で治療された対象は、無事象生存、無再発生存、または少なくとも6ヶ月まで、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年までの生存を示す。いくつかの態様では、進行までの時間は、例えば6ヶ月超もしくは約6ヶ月超、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年を超える、進行までの時間のよう、改善される。

【0507】

いくつかの態様では、本発明の方法による治療後、他の方法と比較して再発の可能性が低下する。例えば、いくつかの態様では、併用療法の方法の6ヶ月後の再発の可能性は、

10

20

30

40

50

約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、または約10%未満である。

【0508】

V. 製造品およびキット

TECファミリーキナーゼの阻害剤、例えばBtk阻害剤、例えばイブルチニブと、免疫療法のための構成成分（例えば、抗体またはその抗原結合フラグメント）またはT細胞療法（例えば、操作された細胞）ならびに/あるいはその組成物とを含有する製造品もまた提供される。製造品は、容器と、容器表面の、または容器に付随するラベルまたは添付文書とを含む場合がある。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、IV溶液バッグなどが含まれる。容器は様々な材料（例えば、ガラスまたはプラスチックなど）から形成されてもよい。容器はいくつかの態様において、単独での組成物、あるいは前記状態の治療、防止および/または診断のために効果的な別の組成物と組み合わせられる組成物を保持する。いくつかの態様において、容器は無菌アクセスポートを有する。例示的な容器には、注射用ニードルによって突き刺すことができる栓を有するものを含めて、静脈内溶液バッグ、バイアル、あるいは、経口投与剤のためのボトルまたはバイアルが含まれる。ラベルまたは添付文書は、組成物を、疾患または状態を治療するために使用することを示す場合がある。

10

【0509】

製造品は、(a)免疫療法（例えば、T細胞療法）のために使用される抗体または操作された細胞を含む組成物が含有される第1の容器と、(b)第2の作用物質（例えば、TECファミリーキナーゼの阻害剤）などを含む組成物が含有される第2の容器とを含む場合がある。製造品はさらに、組成物が、特定の状態を治療するために使用され得ることを示す添付文書を含む場合がある。代替において、または加えて、製造品はさらに、薬学的に許容され得る緩衝液を含む別の容器または同じ容器を含む場合がある。製造品はさらに、他の材料、例えば、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、ニードルおよび/またはシリンジなどを含む場合がある。

20

【0510】

VI. 定義

別途定義される場合を除き、本明細書において使用するすべての専門用語、表記法、ならびに他の技術用語および科学用語または用語法は、請求項に記載された主題が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有することが意図される。いくつかの場合には、一般に理解されている意味を有する用語が、明快さのために、かつ/または即座の参照のために本明細書において定義されており、そして、そのような定義が本明細書に含まれることは、当技術分野において一般に理解されていることを超える実質的な違いを表すように必ずしも解釈されなければならないことはない。

30

【0511】

本明細書において使用する場合、「対象」は、哺乳動物、例えば、ヒトまたは他の動物などであり、典型的にはヒトである。いくつかの態様において、免疫調節剤ポリペプチド、操作された細胞、または組成物が投与される対象（例えば、患者）は哺乳動物であり、典型的には霊長類であり、例えば、ヒトなどである。いくつかの態様において、霊長類はサルまたは類人猿である。対象は雄性または雌性であることが可能であり、乳幼児期、若年期、青年期、成体期および老齢期の対象を含めて任意の好適な年齢であることが可能である。いくつかの態様において、対象は霊長類以外の哺乳動物であり、例えば、齧歯類などである。

40

【0512】

本明細書において使用する場合、「治療」（およびその文法上の変形、例えば、「治療する（treat）」または「治療する（treating）」など）は、疾患もしくは状態もしくは障害、あるいはそれに伴う症状、有害な影響もしくは結果、または表現型の完全または部分的な改善または軽減を示す。治療の望ましい影響には、疾患の発生または再発を防止すること、症状の軽減、疾患の任意の直接的または間接的な病理学的結果を軽減すること、

50

転移を防止すること、疾患進行の速度を低下させること、疾患状態の改善または緩和、ならびに寛解または改善された予後が含まれるが、これらに限定されない。これらの用語は、疾患を完全に治癒させること、あるいは、任意の症状、またはすべての症状もしくは結果に対する影響を完全に排除することを暗示していない。

【0513】

本明細書において使用する場合、「疾患の発症を遅らせる」とは、疾患（例えば、癌）の発症を先延ばしすること、妨げること、遅くすること、遅延させること、安定させること、抑制すること、および/または延期させることを意味する。この遅れは、疾患歴および/または治療されている個体に依存して、様々な長さの期間であることが可能である。当業者には明白であるように、十分な遅れまたは著しい遅れは、個体が疾患を発症させないという点で、実際には防止を包含し得る。例えば、後期段階の癌（例えば、転移の発生など）が遅らされる場合がある。

10

【0514】

「防止する」は、本明細書において使用する場合、疾患に対する素因を有するかもしれないが、該疾患が未だ診断されていない対象における該疾患の発生または再発に関して予防を提供することを包含する。いくつかの態様において、提供された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使用される。

【0515】

本明細書において使用する場合、機能または活性を「抑制する」ことは、対象となる条件またはパラメータを除いて他の点では同じ条件と比較したとき、あるいは代替では別の条件と比較して、この機能または活性を低下させることである。例えば、腫瘍成長を抑制する細胞は、該細胞の非存在下での腫瘍の成長速度と比較して腫瘍の成長速度を低下させる。

20

【0516】

作用物質（例えば、薬学的製剤、細胞または組成物）の「有効量」は投与との関連において、所望された結果（例えば、治療結果または予防結果など）を達成するために、そのような達成のために必要な投薬量/量において、かつ必要な期間にわたって効果的な量を示す。

【0517】

作用物質（例えば、薬学的製剤または操作された細胞）の「治療有効量」は、所望の治療結果、例えば、疾患、状態または障害の処置などについて所望の治療結果、および/または処置の薬物動態学的もしくは薬力学的な効果を達成するために、そのような達成のために必要な投薬量において、かつ必要な期間にわたって効果的である量を示す。治療有効量は、様々な因子、例えば、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免疫調節ポリペプチドまたは操作された細胞などに応じて変動する場合がある。いくつかの態様において、提供された方法は、免疫調節ポリペプチド、操作された細胞、または組成物を有効量で、例えば、治療有効量で投与することを伴う。

30

【0518】

「予防有効量」は、所望の予防的結果を達成するために、そのような達成のために必要な投薬量において、かつ必要な期間にわたって効果的である量を示す。典型的には、しかし、必ずしもそうであるとは限らないが、予防的用量が、疾患に先立って、または疾患のより初期の段階で対象において使用されるので、予防有効量は治療有効量より少ないであろう。

40

【0519】

用語「薬学的製剤」は、調製物であって、該調製物に含有される有効成分の生物学的活性が効果的であることを可能にするような形態であり、かつ、製剤が投与されるであろう対象に対して許容できないほどに毒性であるさらなる成分を何ら含有しない調製物を示す。

【0520】

「薬学的に許容される担体」は、対象にとって非毒性である、有効成分以外の薬学的製

50

剤における成分を示す。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、それらに限定されない。

#### 【0521】

本明細書において使用する場合、ヌクレオチド位置またはアミノ酸位置が、開示された配列（例えば、配列表に示される配列など）におけるヌクレオチド位置またはアミノ酸位置「に対応する」という言及は、標準的なアライメントアルゴリズム（例えば、GAPアルゴリズムなど）を使用して同一性を最大とするように、開示された配列とアラインメントしたときに特定されるヌクレオチド位置またはアミノ酸位置を示す。配列をアライメントすることにより、当業者は、例えば、保存されたアミノ酸残基および同一のアミノ酸残基をガイドとして使用して、対応する残基を特定することができる。通常は、対応する位置を特定するために、アミノ酸の配列は、最も高水準の一致が得られるようにアライメントされる（例えば、Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M. and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; および Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; Carrillo et al. (1988) SIAM J Applied Math 48:1073を参照のこと）。

10

#### 【0522】

用語「ベクター」は、本明細書において使用する場合、連結される別の核酸を増やすことができる核酸分子を示す。この用語には、自己複製する核酸構造物としてのベクター、同様にまた、導入されている宿主細胞のゲノムに組み込まれるベクターが含まれる。ある種のベクターは、機能的に連結される核酸の発現を導くことができる。そのようなベクターは本明細書において「発現ベクター」として示される。ベクターには、ウイルスベクター、例えば、レトロウイルスベクター（例えば、ガンマレトロウイルスベクターおよびレンチウイルスベクター）などが挙げられる。

20

#### 【0523】

用語「宿主細胞」、用語「宿主細胞株」および用語「宿主細胞培養物」は交換可能に使用され、外因性核酸が導入されている細胞を、そのような細胞の子孫を含めて示す。宿主細胞には、「形質転換体」および「形質転換（された）細胞」が含まれ、これらには、初代形質転換細胞、および、継代数に関係なく、初代形質転換細胞に由来する子孫が含まれる。子孫は、核酸の内容において親細胞と完全に同一でなくてもよく、変異を含有する場合がある。最初に形質転換された細胞においてスクリーニングされた、または選択されたのと同じ機能または生物学的活性を有する変異子孫が本明細書において含まれる。

30

#### 【0524】

本明細書において使用する場合、細胞または細胞の集団が特定のマーカーについて「陽性」と述べられることは、特定のマーカー（典型的には表面マーカー）が細胞表面または細胞において検出可能に存在していることを示す。表面マーカーが言及されるとき、この用語は、フローサイトメトリーによって、例えば、マーカーに特異的に結合する抗体を用いて染色し、前記抗体を検出することによって検出されるような表面発現の存在を示し、この場合、染色が、イソタイプの一致する対照を、それ以外の点では同一の条件のもとで用いる、同じ手順を行って検出される染色を実質的に超えるレベルでフローサイトメトリーによって検出可能であり、かつ/またはマーカーについて陽性であることが知られている細胞についてのレベルと実質的に類似するレベルであり、かつ/またはマーカーについて陰性であることが知られている細胞についてのレベルよりも実質的に高いレベルである。

40

#### 【0525】

本明細書において使用する場合、細胞または細胞の集団が特定のマーカーについて「陰性」と述べられることは、特定のマーカー（典型的には表面マーカー）が細胞表面

50

または細胞において実質的に検出可能に存在していることが認められないことを示す。表面マーカーが言及されるとき、この用語は、フローサイトメトリーによって、例えば、マーカーに特異的に結合する抗体を用いて染色し、前記抗体を検出することによって検出されるような表面発現の非存在を示し、この場合、染色が、イソタイプの一致する対照を、それ以外の点では同一の条件のもとで用いる、同じ手順を行って検出される染色を実質的に超えるレベルでフローサイトメトリーによって検出されず、かつ/またはマーカーについて陽性であることが知られている細胞についてのレベルよりも実質的に低いレベルであり、かつ/またはマーカーについて陰性であることが知られている細胞についてのレベルと比較して実質的に類似するレベルである。

**【0526】**

本明細書において使用する場合、「アミノ酸配列同一性パーセント(%)」および「同一性パーセント」は、アミノ酸配列(参照ポリペプチド配列)に関して使用する際には、最大の配列同一性パーセントを達成するように配列をアライメントし、必要ならば、ギャップを導入した後、かつ、どのような保存的置換も配列同一性の一部として考慮せずに、参照ポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である候補配列(例えば、対象となる抗体またはフラグメント)におけるアミノ酸残基の百分率として定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定するためのアライメントを、当技術分野における技量の範囲内にある様々な方法で、例えば、公開されているコンピュータソフトウェア(例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign(DNASTAR)のソフトウェアなど)を使用して達成することができる。当業者は、最大のアライメントを比較されている配列の全長にわたって達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含めて、配列をアライメントするための適切なパラメーターを決定することができる。

**【0527】**

本明細書において使用する場合、単数形である「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈がそうでないことを明確に示す場合を除き、複数形の言及物を包含する。例えば、「1つの(a)」または「1つの(an)」は、「少なくとも1つ」または「1つまたは複数」を意味する。本明細書において記載される様々な局面および変形は、様々な局面および変形「からなる」こと、ならびに/あるいは様々な局面および変形「から本質的になる」ことを包含することが理解される。

**【0528】**

本開示の全体を通して、請求項に記載される主題の様々な局面が範囲形式で示される。範囲形式での記載は単に便宜および簡潔性のためであり、請求項に記載される主題の範囲に関して柔軟性のない限定として解釈してはならないことを理解しなければならない。したがって、範囲の記載は、可能な部分範囲、同様にまた、その範囲に含まれる個々の数値をすべて具体的に開示していると思われなければならない。例えば、値の範囲が与えられる場合、その範囲の上限と、下限との間におけるそれぞれの中間の値、およびその指定された範囲における任意の他の指定された値または中間の値が、請求項に記載される主題の範囲内に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限がこれらのより小さい範囲に独立して含まれてもよく、これらもまた、指定された範囲における任意の具体的に除外された限界点に従うことを条件にして、請求項に記載される主題の範囲内に包含される。指定された範囲が限界点の一方または両方を含む場合、そのような含まれた限界点のどちらかまたは両方を除外する範囲もまた、請求項に記載される主題の範囲内に含まれる。このことは、範囲の広さにかかわらず、当てはまる。

**【0529】**

用語「約」は、本明細書において使用する場合、この技術分野における当業者には容易に理解されるそれぞれの値についての通常の誤差範囲を示す。「約」を伴って値またはパラメーターが本明細書において示される場合、その値またはパラメーターそのものに向けられる態様が含まれる(記載される)。例えば、「約X」が示される記載では、「X」の記載が含まれる。

**【0530】**

本明細書において使用する場合、組成物は、細胞を含めて、2つ以上の製造物、物質または化合物の混合物をどのようなものであっても示す。組成物は、溶液、懸濁物、液体、粉末、ペースト、水性、非水性、またはそれらの任意の組合せであり得る。

### 【0531】

#### VII. 例示的な態様

以下の態様が提供される。

1.

(1) 癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグに特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程、および

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるか、または固形腫瘍であり、かつ/あるいは

抗原がB細胞抗原でなく、かつ/あるいは

抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でない、処置方法。

2.

癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグに特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程

を含む、処置方法であって、

該対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがあり、

癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるか、または固形腫瘍であり、かつ/あるいは

抗原がB細胞抗原でなく、かつ/あるいは

抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でない、処置方法。

3.

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

該対象が、疾患もしくは状態に関連する抗原、または疾患もしくは状態の細胞上に発現される抗原、または疾患もしくは状態の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグに特異的に結合するT細胞を投与されたことがあり、

癌がB細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病もしくはリンパ腫でなく、非血液癌であるか、または固形腫瘍であり、かつ/あるいは

抗原がB細胞抗原でなく、かつ/あるいは

抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でない、処置方法。

4.

抗原が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原でなく、かつ/または

癌が、CD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原ならびに/あるいはカップ軽鎖を発現しない、態様1~3のいずれかの方法。

5.

癌がCD19を発現せず、細胞によって特異的に認識されるかまたは標的とされる抗原がCD

10

20

30

40

50

19でなく、かつ/あるいは、T細胞が、CD19に特異的に結合する組換え受容体を含まず、かつ/または、T細胞が、抗CD19抗原結合ドメインを含まないキメラ抗原受容体（CAR）を含む、態様1~4のいずれかの方法。

6 .

細胞によって特異的に認識されるかまたは標的とされる抗原が、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D（GPCR5D）、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される、態様1~5のいずれかの方法。

10

7 .

（1）癌に関連する抗原を特異的に認識するかまたは該抗原と特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程であって、該抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カッパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D（GPCR5D）、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異的抗原、PSMA、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、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される、工程、および

20

30

（2）該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む、処置方法。

8 .

癌に関連する抗原を特異的に認識するかまたは該抗原と特異的に結合するT細胞を、癌を有する対象に投与する工程であって、該抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カッパ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリ

40

50

ン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される、工程を含み、該対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがある、処置方法。

9 .

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

該対象が、癌に関連する抗原を特異的に認識するかまたは該抗原と特異的に結合するT細胞を投与されたことがあり、

該抗原が、B細胞成熟抗原 (BCMA)、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、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、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子 (L1-CAM)、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2 (IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択される、処置方法。

10 .

前記抗原が、ウイルス抗原、細菌抗原、または寄生虫抗原である病原体特異的抗原である、態様6~9のいずれかの方法。

11 .

(1) 癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合するT細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程、および

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

(i) 該対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

(ii) 該対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 該対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

(iv) (1) における投与開始時および (2) における投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対

10

20

30

40

50

して難治性であるとみなされている、

(v) (1)における投与開始時および(2)における投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で該対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

(vi) (1)における投与開始時および(2)における投与開始時において、該対象は、完全奏功(CR)に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、  
処置方法。

12.

10

癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合するT細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程を含む、処置方法であって、

該対象が、T細胞を含む組成物の投与との併用療法における使用のために、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがあり、

(i) 該対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

20

(ii) 該対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 該対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2(PLCガンマ2)をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

(iv) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、

30

(v) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で該対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、該対象は、完全奏功(CR)に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、  
処置方法。

13.

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であって、

40

該対象が、癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ該対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合するT細胞を含む組成物を投与されたことがあり、

(i) 該対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

(ii) 該対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変

50

異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 該対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

(iv) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、

(v) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、該対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で該対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

(vi) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、該対象は、完全奏功 (CR) に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、  
処置方法。

14.

細胞の集団が、B細胞の集団であるかもしくはB細胞の集団を含み、かつ/またはT細胞を含まない、態様11~13のいずれかの方法。

15.

T細胞が、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) を含むか、または抗原に特異的に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞を含む、態様1~14のいずれかの方法。

16.

T細胞が、抗原に特異的に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞を含み、そのような受容体が任意でキメラ抗原受容体である、態様15の方法。

17.

(1) 対象に対して自家であり、かつ

癌に関連する抗原に、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに、特異的に結合する組換え受容体を発現する

T細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程、および

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程

を含む処置方法であって、

複数回の抗原特異的刺激の後でのインビトロアッセイにおいて、組換え受容体を発現するように操作されていない対象由来のT細胞および/または自家T細胞が、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベルと比較して、T細胞の機能、健康状態、もしくは活性を示す因子の低下したレベルを示すかまたは示すことが認められている、  
処置方法。

18.

対象に対して自家であり、かつ

癌に関連する抗原に、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに、特異的に結合する組換え受容体を発現する

T細胞を含む組成物を、癌を有する対象に投与する工程を含む、処置方法であって、

該対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがあり、

複数回の抗原特異的刺激の後でのインビトロアッセイにおいて、組換え受容体を発現するように操作されていない対象由来のT細胞および/または自家T細胞が、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベルと比較して、T細胞の機能、健康状態、もしくは活性を示す因子の低下したレベルを示すかまたは示すことが認められている、

10

20

30

40

50

処置方法。

19 .

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法であつて、

該対象が、

該対象に対して自家であり、かつ

癌に関連する抗原に、および/または、癌を特異的に標的としかつ該対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに、特異的に結合する組換え受容体を発現する

T細胞を、投与されたことがあり、

複数回の抗原特異的刺激の後でのインビトロアッセイにおいて、組換え受容体を発現するように操作されていない対象由来のT細胞および/または自家T細胞が、T細胞の参照集団または参照レベルもしくは閾値レベルと比較して、T細胞の機能、健康状態、もしくは活性を示す因子の低下したレベルを示すかまたは示すことが認められている、

処置方法。

20 .

T細胞の参照集団が、癌を有しないまたは癌を有することが疑われない対象の血液由来のT細胞の集団であり、

参照値または閾値が、同じインビトロアッセイで測定されるような、癌を有しないまたは癌を有することが疑われない対象の血液由来のT細胞の集団について認められる平均値であるか、あるいは、

参照値または閾値は、同じインビトロアッセイで測定されるような、癌を有する他の対象の血液由来のT細胞の集団について認められる平均値である、  
態様17~19のいずれかの方法。

21 .

前記因子が、細胞増殖、細胞生存、抗原特異的細胞傷害性、および/もしくはサイトカイン分泌の程度であるか、またはそれらを含む、態様17~20のいずれかの方法。

22 .

前記因子のレベルが、ただ1回の刺激および/または前記複数よりも少ない回数 of 刺激の後で評価されたとき、同じアッセイにおいて、参照集団または参照レベルと比較して低下していない、態様17~21のいずれかの方法。

23 .

複数回の刺激が、少なくとも3回、4回、もしくは5回を含み、かつ/または、少なくとも10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、もしくは25日の期間にわたって行われる、態様17~22のいずれかの方法。

24 .

組換え受容体が、トランスジェニックT細胞受容体(TCR)または機能的な非T細胞受容体である、態様16~23のいずれかの方法。

25 .

組換え受容体が、任意でキメラ抗原受容体(CAR)であるキメラ受容体である、態様16~24のいずれかの方法。

26 .

(1) 癌を有する対象に、任意でキメラ抗原受容体(CAR)であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与する工程であつて、該受容体が、CD19、CD20、CD22もしくはROR1でない癌に関連する抗原に特異的に結合し、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合する、工程、および

(2) 該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む処置方法。

27 .

10

20

30

40

50

癌を有する対象に、任意でキメラ抗原受容体（CAR）であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与する工程を含む、処置方法であって、

該受容体が、CD19、CD20、CD22もしくはROR1でない癌に関連する抗原に特異的に結合し、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合し、

該対象が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがある、  
処置方法。

28.

癌を有する対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む、処置方法であって、

該対象が、任意でキメラ抗原受容体（CAR）であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与されたことがあり、

該受容体が、CD19、CD20、CD22もしくはROR1でない癌に関連する抗原に特異的に結合し、および/または癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグに特異的に結合する、

処置方法。

29.

キメラ抗原受容体（CAR）が、前記抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内のシグナル伝達ドメインとを含む、態様26~29のいずれかの方法。

30.

細胞内の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29の方法。

31.

キメラ抗原受容体（CAR）が共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、態様29または態様30の方法。

32.

共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、態様31の方法。

33.

共刺激性ドメインがCD28のドメインである、態様31または態様32の方法。

34.

（1）癌を有する対象に、任意でキメラ抗原受容体であるキメラ受容体を発現する細胞を含む組成物を投与する工程であって、キメラ受容体が、抗体またはその抗原結合フラグメントを含む細胞外ドメイン；ヒトCD28の膜貫通部分であるかまたはそれを含有する膜貫通ドメイン；およびヒト4-1BBまたはヒトCD28のシグナル伝達ドメインとヒトCD3ゼータのシグナル伝達ドメインとを含む細胞内のシグナル伝達ドメインを含む、工程、および

（2）該対象にTECファミリーキナーゼの阻害剤を投与する工程を含む、癌を処置する方法。

35.

癌がB細胞悪性腫瘍である、態様7~34のいずれかの方法。

36.

B細胞悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫または骨髄腫である、態様35の方法。

37.

B細胞悪性腫瘍が、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病（CLL）、小リンパ球性白血病（SLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、または急性骨髄性白血病（AML）である、態様35または態様36の方法。

38.

B細胞悪性腫瘍がCLLまたはSLLである、態様35~37のいずれかの方法。

39.

10

20

30

40

50

T細胞を含む組成物の投与の開始時または開始前、およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の開始時または開始前において、前記対象が、

(i) 任意で少なくとも1つの細胞遺伝学的異常が17p欠失である、1つまたは複数の細胞遺伝学的異常、任意で少なくとも2つまたは3つの細胞遺伝学的異常、

(ii) TP53変異、および/または

(iii) 変異していない免疫グロブリン重鎖可変領域 (IGHV)

を有するB細胞悪性腫瘍を有するかあるいは有するとして特定される、態様35~37のいずれかの方法。

40.

T細胞を含む組成物の投与の開始時または開始前、およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与の開始時または開始前において、前記対象が、B細胞悪性腫瘍を処置するための1つまたは複数の先行療法、任意で組換え受容体を発現する細胞の別の用量とは異なる1つ、2つ、または3つの先行療法による処置に失敗しているか、あるいはそのような先行療法による処置後の寛解の後で再発しているか、あるいはそのような先行療法に対して難治性になっており、任意で少なくとも1つの先行療法が、該阻害剤またはBTK阻害剤療法による以前の処置であった、態様35~39のいずれかの方法。

41.

以前の処置がイブルチニブによる以前の処置であった、態様11~40のいずれかの方法。

42.

癌が、B細胞抗原を発現する癌でなく、非血液癌であり、B細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病でなく、または固形腫瘍である、態様7~34のいずれかの方法。

43.

癌が、肉腫、癌腫、リンパ腫、白血病、または骨髄腫であり、任意で癌が、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、CLL、SLL、ALL、またはAMLである、態様1~34および42のいずれかの方法。

44.

癌が、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である、態様1~34、42および43のいずれかの方法。

45.

(i) 対象および/または癌が、(a) プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

(ii) 対象および/または癌が、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 対象および/または癌が、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

(iv) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象が、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、

(v) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象が、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象が、完全奏功 (CR) に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もし

10

20

30

40

50

くはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、  
態様1~10および17~44のいずれかの方法。

46.

細胞の集団が、B細胞の集団であるかもしくはB細胞の集団を含み、かつ/またはT細胞を  
含まない、態様45の方法。

47.

BTKをコードする核酸における変異が、位置C481における置換、任意でC481SまたはC481  
R、および/または位置T474における置換、任意でT474IまたはT474Mを含む、態様11~14お  
よび態様45~46のいずれかの方法。

48.

T細胞が、ROR1、B細胞成熟抗原 (BCMA)、tEGFR、Her2、L1-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、CD  
38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、F  
BP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ  
、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子 (L1-CAM)、メラノ  
ーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原 (PRAME)、  
サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2 (IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-  
MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44  
v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガ  
ンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテ  
リン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役  
受容体5D (GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (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、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1  
)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原から選択され  
る抗原を認識するかまたは標的とする、態様11~47のいずれかの方法。

49.

前記阻害剤が1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれ  
ぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、  
肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナー  
ゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、R  
LK) からなる群より選択される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナ  
ーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対する  
チロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リン  
パ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼ  
を含む、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼがBtkであるかまたはBtkを含む、  
態様1~48のいずれかの方法。

50.

前記阻害剤が、ITKを阻害するか、あるいは1000 nM未満もしくは約1000 nM未満、900 n  
M未満もしくは約900 nM未満、800 nM未満もしくは約800 nM未満、600 nM未満もしくは約6  
00 nM未満、500 nM未満もしくは約500 nM未満、400 nM未満もしくは約400 nM未満、300 n  
M未満もしくは約300 nM未満、200 nM未満もしくは約200 nM未満、100 nM未満もしくは約1  
00 nM未満、またはそれ以下の半数阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) でITKを阻害する、態様1~49のい  
ずれかの方法。

51.

TECファミリーキナーゼが癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細  
胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは  
癌が前記阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは

10

20

30

40

50

少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼがT細胞において発現される、ならびに/あるいはTECファミリーキナーゼが通常の場合、T細胞において発現されない、態様1~50のいずれかの方法。

5 2 .

前記阻害剤が、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である、態様1~51のいずれかの方法。

5 3 .

前記阻害剤が、チロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含むチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する、態様49~52のいずれかの方法。

10

5 4 .

前記阻害剤がイブルチニブである、態様1~53のいずれかの方法。

5 5 .

前記阻害剤が、T細胞を含む組成物の投与開始と同時にまたは投与開始に続いて投与される、態様1~54のいずれかの方法。

5 6 .

前記阻害剤がT細胞の投与開始に続いて投与される、態様1~55のいずれかの方法。

5 7 .

前記阻害剤が、T細胞の投与開始の1時間以内もしくは約1時間以内に、2時間以内もしくは約2時間以内に、6時間以内もしくは約6時間以内に、12時間以内もしくは約12時間以内に、24時間以内もしくは約24時間以内に、48時間以内もしくは約48時間以内に、72時間以内もしくは約72時間以内に、96時間以内もしくは約96時間以内に、または1週間以内もしくは約1週間以内に投与される、態様55または態様56の方法。

20

5 8 .

前記阻害剤が、

対象由来の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与を開始した後の先行する時点での対象における場合と比較して低下している時点、

血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与の投与開始の後で対象の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞のピーク数または最大数の1.5倍未満もしくは約1.5倍未満、2倍未満もしくは約2倍未満、3倍未満もしくは約3倍未満、4倍未満もしくは約4倍未満、5倍未満もしくは約5倍未満、10倍未満もしくは約10倍未満、50倍未満もしくは約50倍未満、100倍未満もしくは約100倍未満、またはそれ以下である時点、ならびに/あるいは

30

T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となった後の時点で、対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞(PBMC)の10%未満、5%未満、1%未満または0.1%未満よりも少ない時点

で投与される、態様55~57のいずれかの方法。

5 9 .

増大または低下が、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である、態様58の方法。

40

6 0 .

前記阻害剤が、T細胞の投与の投与開始の2日後までに、7日後までに、14日後までに、21日後までに、30日後もしくは1ヶ月後までに、60日後もしくは2ヶ月後までに、90日後もしくは3ヶ月後までに、6ヶ月後までに、または1年後までに、ある期間にわたって投与される、態様1~59のいずれかの方法。

6 1 .

前記阻害剤が、T細胞の投与開始の3ヶ月後までにまたは90日後までに投与される、態様

50

1～60のいずれかの方法。

6 2 .

前記阻害剤の投与が、少なくともT細胞の投与の開始後から、

対象由来の血液中の検出可能な投与されたT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、前記阻害剤の投与直前の先行する時点での対象における場合と比較してまたはT細胞療法を投与した後での先行する時点と比較して、増大するまで、

血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、T細胞の投与の開始後に対象の血液中で認められるピーク数もしくは最大数の2倍以内もしくは1/2倍以内であるまで、

対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞（P BMC）の10%超もしくは約10%超、15%超もしくは約15%超、20%超もしくは約20%超、30%超もしくは約30%超、40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または60%超もしくは約60%超となるまで、ならびに/あるいは

T細胞を投与する直前の時点または阻害剤を投与する直前の時点での腫瘍負荷量と比較して、対象が腫瘍負荷量における低下を示すまで、ならびに/あるいは

対象が完全寛解または臨床的寛解を示すまで

継続される、態様1～61のいずれかの方法。

6 3 .

前記阻害剤が、経口投与、皮下投与、または静脈内投与される、態様1～62のいずれかの方法。

6 4 .

前記阻害剤が経口投与される、態様63の方法。

6 5 .

前記阻害剤が1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、週に3回、または少なくとも週に1回、投与される、態様1～64のいずれかの方法。

6 6 .

前記阻害剤が、1日に1回または1日に2回、投与される、態様65の方法。

6 7 .

前記阻害剤が、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも280 mg/日もしくは少なくとも約280 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少なくとも約400 mg/日、少なくとも420 mg/日もしくは少なくとも約420 mg/日、少なくとも450 mg/日もしくは少なくとも約450 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日、少なくとも700 mg/日もしくは少なくとも約700 mg/日、少なくとも800 mg/日もしくは少なくとも約800 mg/日、またはそれ以上の一日総投薬量で投与される、態様1～66のいずれかの方法。

6 8 .

前記阻害剤が、少なくとも420 mg/日または少なくとも約420 mg/日または約420 mg/日または420 mg/日の一日総投薬量で投与される、態様67の方法。

6 9 .

前記阻害剤が1日あたり420 mg未満または約420 mg未満または約420 mgまたは420 mgの量で、任意で1日あたり少なくとも280 mgまたは少なくとも約280 mgである量で投与される、態様1～67のいずれかの方法。

7 0 .

T細胞療法が、CD4+またはCD8+であるT細胞を含む、態様1～69のいずれかの方法。

7 1 .

10

20

30

40

50

T細胞療法が、対象に対して自家である細胞を含む、態様1~70のいずれかの方法。

72 .

T細胞療法が、対象に対して同種であるT細胞を含む、態様1~71のいずれかの方法。

73 .

T細胞療法が、それぞれが両端の値を含む $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ~  $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ~  $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、または $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間での細胞数を含む用量の投与を含む、態様1~72のいずれかの方法。

10

74 .

T細胞療法が、 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個もしくは $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例えば、 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個もしくは $5 \times 10^7$ 個、 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは $2.5 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個もしくは $1.0 \times 10^7$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個もしくは $5.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個もしくは $1.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個もしくは $5.0 \times 10^5$ 個、または $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個もしくは $1 \times 10^5$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC) を含む細胞の用量の投与を含む、態様1~72のいずれかの方法。

20

30

75 .

T細胞療法が、両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個 ~  $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例えば、それぞれが両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $1 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^5$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $5 \times 10^5$ 個 ~  $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個 ~  $5.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個 ~  $1.0 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^7$ 個 ~  $2.5 \times 10^7$ 個、または $2.5 \times 10^7$ 個 ~  $5 \times 10^7$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC) を含む細胞の用量の投与を含む、態様1~72および74のいずれかの方法。

40

76 .

細胞の用量は、組換え受容体を発現する $CD4^+$ 細胞の、組換え受容体を発現する $CD8^+$ 細胞に対する定義された比率、および/または、 $CD4^+$ 細胞の、 $CD8^+$ 細胞に対する定義された比率を含み、そのような比率は任意でおおよそ1:1であるかまたはおおよそ1:3~おおよそ3:1の間である、態様1~75のいずれかの方法。

77 .

50

投与される細胞の用量が、T細胞療法が阻害剤の投与を伴うことなく投与される方法における用量よりも少ない、態様1～76のいずれかの方法。

78 .

前記用量が、少なくとも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍または10倍少ない、態様77の方法。

79 .

T細胞が、任意で細胞を含む単一の薬学的組成物である単一用量で投与される、態様1～78のいずれかの方法。

80 .

T細胞が分割用量として投与され、単一用量の細胞が、最大でも3日の期間にわたって、合計して前記用量の細胞を含む複数の組成物で投与され、かつ/または、

前記方法が、T細胞の1つまたは複数のさらなる用量を投与する工程をさらに含む、態様1～79のいずれかの方法。

81 .

T細胞の投与に先立ってリンパ球枯渇化学療法を投与する工程をさらに含み、かつ/または

T細胞の投与に先立って対象がリンパ球枯渇化学療法を受けたことがある、態様1～80のいずれかの方法。

82 .

リンパ球枯渇化学療法が、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドを対象に投与することを含む、態様81の方法。

83 .

リンパ球枯渇療法が、両端の値を含む約200 mg/m<sup>2</sup>～400 mg/m<sup>2</sup>、任意で300 mg/m<sup>2</sup>もしくは約300 mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを、および/または約20 mg/m<sup>2</sup>～40 mg/m<sup>2</sup>、任意で30 mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを、それぞれが2日間～4日間、任意で3日間にわたって毎日、投与することを含む、態様82の方法。

84 .

リンパ球枯渇療法が、300 mg/m<sup>2</sup>もしくは約300 mg/m<sup>2</sup>でシクロホスファミドを、約30 mg/m<sup>2</sup>でフルダラビンを、3日間にわたってそれぞれ毎日、投与することを含む、態様82または態様83の方法。

85 .

免疫調節剤を対象に投与する工程をさらに含み、

細胞の投与および免疫調節剤の投与が、同時に、別々に、もしくは単一の組成物において、または、どちらの順序であれ逐次的に行われる、態様1～84のいずれかの方法。

86 .

免疫調節剤が、分子の機能または分子を伴うシグナル伝達経路を阻害またはブロックすることができ、該分子が免疫阻害性分子であり、かつ/または該分子が免疫チェックポイント分子である、態様85の方法。

87 .

免疫チェックポイント分子または経路が、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIM3、VISTA、アデノシン2A受容体(A2AR)もしくはアデノシン、または前述のいずれかを伴う経路からなる群より選択される、態様86の方法。

88 .

免疫調節剤が、任意で抗体フラグメント、単鎖抗体、多重特異性抗体、もしくは免疫コンジュゲートである抗体であるか、または該抗体を含む、態様85～87のいずれかの方法。

89 .

前記抗体が、免疫チェックポイント分子またはそのリガンドもしくは受容体に特異的に結合する、ならびに/あるいは

前記抗体が、免疫チェックポイント分子とそのリガンドまたは受容体との間の相互作用

10

20

30

40

50

をブロックするかまたは損なうことができる、態様88の方法。

90 .

阻害剤の非存在下でT細胞療法が対象に投与される方法と比較して、T細胞療法が、対象における増大したまたは長期にわたる増殖および/または持続性を示す、態様1~89のいずれかの方法。

91 .

阻害剤の非存在下でT細胞療法が対象に投与される同等の方法により認められるであろう低下と比較して、腫瘍負荷量をより大きい程度におよび/またはより長期間にわたって低下させる、態様1~89のいずれかの方法。

92 .

B細胞抗原以外の抗原、またはCD19、CD20、CD22およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原以外の抗原に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作されたT細胞と、

TECファミリーキナーゼの阻害剤とを含む、組み合わせ。

93 .

前記抗原が、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、メラノーマ関連抗原(MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原(PRAME)、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原(CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2(OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1(WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される、態様92の組み合わせ。

94 .

前記抗原が、ウイルス抗原、細菌抗原、または寄生虫抗原である病原体特異的抗原である、態様92または態様93の組み合わせ。

95 .

組換え受容体が、トランスジェニックT細胞受容体(TCR)または機能的な非T細胞受容体である、態様92~94のいずれかの組み合わせ。

96 .

組換え受容体が、任意でキメラ抗原受容体(CAR)であるキメラ受容体である、態様92~95のいずれかの組み合わせ。

97 .

組換え受容体が、前記抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内のシグナル伝達ドメインとを含む、態様92~96のいずれかの組み合わせ。

98 .

細胞内の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97の組み合わせ。

99 .

組換え受容体が共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、態様97または態様98の組み合わせ。

100 .

共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、態様99の組み合わせ。

10

20

30

40

50

101.

共刺激性ドメインがCD28のドメインである、態様99または態様100の組み合わせ。

102.

前記阻害剤が1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいは

10

TECファミリーキナーゼがBtkであるかまたはBtkを含む、態様79~88のいずれかの組み合わせ。

103.

TECファミリーキナーゼが癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは癌が前記阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは

少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいは

20

TECファミリーキナーゼがT細胞において発現される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが通常の場合、T細胞において発現されない、

態様92~102のいずれかの組み合わせ。

104.

前記阻害剤が、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である、態様92~103のいずれかの組み合わせ。

105.

前記阻害剤が、チロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含むチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する、態様92~104のいずれかの組み合わせ。

30

106.

前記阻害剤がイブルチニブである、態様92~105のいずれかの組み合わせ。

107.

同じ組成物において製剤化される、態様92~106のいずれかの組み合わせ。

108.

別々の組成物において製剤化される、態様92~107のいずれかの組み合わせ。

109.

態様92~108のいずれかの組み合わせと、

40

遺伝子操作細胞および阻害剤またはTECファミリーキナーゼを、癌を処置するための対象に投与するための説明書とを含む、キット。

110.

B細胞抗原以外の抗原、またはCD19、CD20、CD22、およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原以外の抗原に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作T細胞の治療有効量を含む組成物と、

TECファミリーキナーゼの阻害剤を用いた併用治療において、遺伝子操作細胞を、癌を処置するための対象に投与するための説明書と

50

を含む、キット。

1 1 1 .

TECファミリーキナーゼの阻害剤の治療有効量を含む組成物と、

B細胞抗原以外の抗原、またはCD19、CD20、CD22、およびROR1からなる群より選択されるB細胞抗原以外の抗原に結合する組換え受容体を発現する遺伝子操作T細胞を用いた併用治療において、TECファミリーキナーゼの阻害剤を、癌を処置するための対象に投与するための説明書と

を含む、キット。

1 1 2 .

癌が、B細胞抗原を発現する癌でなく、非血液癌であり、B細胞悪性腫瘍でなく、B細胞白血病でなく、または固形腫瘍である、態様109~111のいずれかのキット。

10

1 1 3 .

癌が、肉腫、癌腫、リンパ腫、白血病、または骨髄腫であり、任意で癌が、非ホジキンリンパ腫(NHL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、CLL、SLL、ALL、またはAMLである、態様109~112のいずれかのキット。

1 1 4 .

癌が、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌、子宮癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍、骨癌、または軟部組織肉腫である、態様109~113のいずれかのキット。

20

1 1 5 .

説明書が、投与が対象に対するものであることを規定し、この場合、

(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または(b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含む、

(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sである、

(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2(PLCガンマ2)をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fである、

30

(iv) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされている、

(v) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示した、ならびに/あるいは

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏功(CR)に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示した、態様109~114のいずれかのキット。

40

1 1 6 .

TECファミリーキナーゼの阻害剤の治療有効量を含む組成物と、

癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合する遺伝子操作T細胞を用いた併用治療において、TECファミリーキナーゼの阻害剤を、癌を処置するための対象に投与するための説明書と

50

を含むキットであって、説明書が、

(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含むこと、

(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sであること、

(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fであること、

(iv) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされていること、

(v) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示したこと、ならびに/あるいは

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏功 (CR) に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示したことを規定する、キット。

117.

癌に関連する抗原、もしくは癌の細胞上に発現される抗原、もしくは癌の細胞上に存在する抗原、および/または、癌を特異的に標的としかつ対象に投与されたことがあるもしくは投与されることになる治療剤に含まれるタグを特異的に認識するかあるいは該抗原または該タグと特異的に結合する遺伝子操作T細胞の治療有効量を含む組成物と、

TECファミリーキナーゼの阻害剤を用いた併用治療において、該遺伝子操作細胞を、癌を処置するための対象に投与するための説明書とを含むキットであって、説明書が、

(i) 対象および/または癌は、(a) プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害に対して抵抗性であり、かつ/または (b) 該阻害剤による阻害に対して抵抗性である細胞の集団を含むこと、

(ii) 対象および/または癌は、BTKをコードする核酸における変異を含み、任意で変異は、該阻害剤によるおよび/またはイブルチニブによるBTKの阻害を低減させるかまたは防止することができ、任意で変異はC481Sであること、

(iii) 対象および/または癌は、ホスホリパーゼCガンマ2 (PLCガンマ2) をコードする核酸における変異を含み、任意で変異は構成的なシグナル伝達活性を生じさせ、任意で変異はR665WまたはL845Fであること、

(iv) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後での寛解の後で再発しており、または、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置に対して難治性であるとみなされていること、

(v) T細胞を含む組成物の投与開始時およびTECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時において、対象は、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による以前の処置の後で進行しており、任意で対象は、以前の処置に対する最良の応答として進行性疾患を、または以前の処置に対する以前の応答の後で進行を示したこと、ならびに/あるいは

(vi) TECファミリーキナーゼの阻害剤の投与開始時およびT細胞を含む組成物の投与開始時において、対象は、完全奏功 (CR) に達しない応答を、該阻害剤によるおよび/もしくはBTK阻害剤療法による少なくとも6ヶ月にわたる以前の処置の後で示したこと

10

20

30

40

50

を規定する、キット。

1 1 8 .

細胞の集団が、B細胞の集団であるかもしくはB細胞の集団を含み、かつ/またはT細胞を含まない、態様115～117のいずれかのキット。

1 1 9 .

癌がB細胞悪性腫瘍である、態様116～118のいずれかのキット。

1 2 0 .

B細胞悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫、または骨髄腫である、態様119の方法。

1 2 1 .

B細胞悪性腫瘍が、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、成人ALL、慢性リンパ芽球性白血病（CLL）、小リンパ球性白血病（SLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、または急性骨髄性白血病（AML）である、態様119または態様120の方法。

10

1 2 2 .

B細胞悪性腫瘍がCLLまたはSLLである、態様119～121のいずれかの方法。

1 2 3 .

T細胞が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、およびROR1から選択される抗原を認識するかまたは標的とする、態様116～122のいずれかの方法。

1 2 4 .

説明書が、投与することを、

20

(i) 任意で少なくとも1つの細胞遺伝学的異常が17p欠失である、1つまたは複数の細胞遺伝学的異常、任意で少なくとも2つまたは3つの細胞遺伝学的異常、

(ii) TP53変異、および/または

(iii) 変異していない免疫グロブリン重鎖可変領域（IGHV）

であるかあるいはこれらを有するとして特定されるB細胞悪性腫瘍を有する対象のためのものであると規定する、態様116～123のいずれかの方法。

1 2 5 .

説明書が、投与することを、

B細胞悪性腫瘍を処置するための1つまたは複数の先行療法による処置、任意で組換え受容体を発現する細胞の別の用量とは異なる1つ、2つ、または3つの先行療法による処置に失敗しているか、あるいはそのような先行療法による処置の後での寛解の後で再発しているか、あるいはそのような先行療法に対して難治性になっている対象のためのものであると規定し、

30

任意で少なくとも1つの先行療法が、前記阻害剤またはBTK阻害剤療法による以前の処置であった、

態様116～124のいずれかの方法。

1 2 6 .

以前の処置がイブルチニブによる以前の処置であった、態様116～125のいずれかの方法

。

1 2 7 .

BTKをコードする核酸における変異が、位置C481における置換、任意でC481SまたはC481R、および/または位置T474における置換、任意でT474IまたはT474Mを含む、態様115または態様118のキット。

40

1 2 8 .

前記抗原が、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD38、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、3もしくは4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGEMAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマの優先的発現抗原（PRAME）、サバイピン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2（IL-13Ra2）、CA9、GD3、HMW-MA

50

A、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AchR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原、癌精巢抗原、メソテリン、MUC1、MUC16、PSCA、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、MART-1、gp100、Gタンパク質共役受容体5D (GPCR5D)、腫瘍胎児性抗原、TAG72、VEGF-R2、癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異的抗原、PSMA、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 O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、ならびに病原体特異的抗原の中から選択される、態様110~127のいずれかのキット。

129.

10

前記抗原が、ウイルス抗原、細菌抗原、または寄生虫抗原である病原体特異的抗原である、態様110~128のいずれかのキット。

130.

組換え受容体が、トランスジェニックT細胞受容体 (TCR) または機能的な非T細胞受容体である、態様110~129のいずれかのキット。

131.

組換え受容体が、任意でキメラ抗原受容体 (CAR) であるキメラ受容体である、態様110~130のいずれかのキット。

132.

組換え受容体が、前記抗原に特異的に結合する細胞外の抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内のシグナル伝達ドメインとを含む、態様110~131のいずれかのキット。

20

133.

細胞内の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132のキット。

134.

組換え受容体が共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、態様132または態様133のキット。

135.

共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、態様134のキット。

30

136.

共刺激性ドメインがCD28のドメインである、態様134または態様135のキット。

137.

前記阻害剤が1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいは

40

TECファミリーキナーゼがBtkであるかまたはBtkを含む、態様110~136のいずれかのキット。

138.

TECファミリーキナーゼが癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは癌が前記阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは

少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいは

50

TECファミリーキナーゼがT細胞において発現される、ならびに/あるいは  
TECファミリーキナーゼが通常の場合、T細胞において発現されない、  
態様110~137のいずれかのキット。

139.

前記阻害剤が、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である、態様110~138のいずれかのキット。

140.

前記阻害剤が、チロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含むチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する、態様110~139のいずれかのキット。

10

141.

前記阻害剤がイブルチニブである、態様110~140のいずれかのキット。

142.

説明書が、T細胞を含む組成物の投与開始と同時にまたは投与開始に続いて、前記阻害剤を投与することを規定する、態様110~141のいずれかのキット。

143.

説明書が、T細胞の投与開始に続いて前記阻害剤を投与することを規定する、態様110~142のいずれかのキット。

20

144.

説明書が、

T細胞の投与開始の1時間以内もしくは約1時間以内に、2時間以内もしくは約2時間以内に、6時間以内もしくは約6時間以内に、12時間以内もしくは約12時間以内に、24時間以内もしくは約24時間以内に、48時間以内もしくは約48時間以内に、72時間以内もしくは約72時間以内に、96時間以内もしくは約96時間以内に、または1週間以内もしくは約1週間以内に、前記阻害剤を投与することを規定する、態様142または態様143のキット。

145.

説明書が、

対象由来の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与を開始した後の先行する時点での対象における場合と比較して低下している時点、

30

血液中の検出可能なT細胞療法の細胞数が、T細胞の投与の投与開始の後で対象の血液中の検出可能なT細胞療法の細胞のピーク数または最大数の1.5倍未満もしくは約1.5倍未満、2倍未満もしくは約2倍未満、3倍未満もしくは約3倍未満、4倍未満もしくは約4倍未満、5倍未満もしくは約5倍未満、10倍未満もしくは約10倍未満、50倍未満もしくは約50倍未満、100倍未満もしくは約100倍未満、またはそれ以下である時点、ならびに/あるいは

T細胞療法の細胞のピークレベルまたは最大レベルが対象の血液中で検出可能となった後の時点で、対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞(PBMC)の10%未満、5%未満、1%未満または0.1%未満よりも少ない時点

40

で阻害剤を投与することを規定する、態様142~144のいずれかのキット。

146.

増大または低下が、1.2倍超もしくは約1.2倍超、1.5倍超もしくは約1.5倍超、2倍超もしくは約2倍超、3倍超もしくは約3倍超、4倍超もしくは約4倍超、5倍超もしくは約5倍超、10倍超もしくは約10倍超、またはそれ以上である、態様145のキット。

147.

説明書が、

T細胞の投与の投与開始の2日後までに、7日後までに、14日後までに、21日後までに、1ヶ月後もしくは30日後までに、2ヶ月後もしくは60日後までに、3ヶ月後もしくは90日後ま

50

で、6ヶ月後までに、または1年後までに、ある期間にわたって前記阻害剤を投与するためのものである、態様109～146のいずれかのキット。

148.

説明書が、T細胞の投与開始の少なくとも3ヶ月もしくは90日後までにまたは少なくとも3ヶ月間もしくは90日間にわたって、前記阻害剤を投与することを規定する、態様109～147のいずれかのキット。

149.

説明書が、少なくともT細胞の投与の開始後から、

対象由来の血液中の検出可能な投与されたT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、前記阻害剤の投与直前の先行する時点での対象における場合と比較してまたはT細胞療法を投与した後での先行する時点と比較して、増大するまで、

10

血液中の検出可能なT細胞の細胞数もしくは該T細胞に由来する細胞数が、T細胞の投与の開始後に対象の血液中で認められるピーク数もしくは最大数の2倍以内もしくは1/2倍以内であるまで、

対象由来の血液中の検出可能なT細胞の細胞数が、対象の血液中の総末梢血単核細胞（P BMC）の10%超もしくは約10%超、15%超もしくは約15%超、20%超もしくは約20%超、30%超もしくは約30%超、40%超もしくは約40%超、50%超もしくは約50%超、または60%超もしくは約60%超となるまで、ならびに/あるいは

T細胞を投与する直前の時点または阻害剤を投与する直前の時点での腫瘍負荷量と比較して、対象が腫瘍負荷量における低下を示すまで、ならびに/あるいは

20

対象が完全寛解または臨床的寛解を示すまで

前記阻害剤を投与することを規定する、態様109～148のいずれかのキット。

150.

説明書が、前記阻害剤を経口投与、皮下投与、または静脈内投与することを規定する、態様109～149のいずれかのキット。

151.

説明書が、前記阻害剤を経口投与することを規定する、態様150のキット。

152.

説明書が、1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、週に3回、または少なくとも週に1回、前記阻害剤を投与することを規定する、態様109～151のいずれかのキット。

30

153.

説明書が、1日に1回または1日に2回、前記阻害剤を投与することを規定する、態様152のキット。

154.

説明書が、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも280 mg/日もしくは少なくとも約280 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少なくとも約400 mg/日、少なくとも420 mg/日もしくは少なくとも約420 mg/日、少なくとも450 mg/日もしくは少なくとも約450 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日、少なくとも700 mg/日もしくは少なくとも約700 mg/日、少なくとも800 mg/日もしくは少なくとも約800 mg/日、またはそれ以上の一日総投薬量で阻害剤を投与することを規定する、態様109～153のいずれかのキット。

40

155.

説明書が、少なくとも420 mg/日または約少なくとも420 mg/日または約420 mg/日または420 mg/日の一日投薬量で前記阻害剤を投与することを規定する、態様109～153のいずれ

50

れかのキット。

156.

説明書が、1日あたり420 mg未満または約420 mg未満または約420 mgまたは420 mgの量で、任意で1日あたり少なくとも280 mgまたは少なくとも約280 mgまたは約280 mgまたは280 mgである量で前記阻害剤を投与することを規定する、態様109～154のいずれかのキット。

157.

遺伝子操作T細胞が、CD4+またはCD8+であるT細胞を含む、態様109～156のいずれかのキット。

158.

遺伝子操作T細胞が、対象に対して自家である細胞を含む、態様109～157のいずれかのキット。

159.

遺伝子操作T細胞が、対象に対して同種であるT細胞を含む、態様109～158のいずれかのキット。

160.

説明書が、

それぞれが両端の値を含む $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ~  $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $5 \times 10^5$ 細胞/kg (対象体重) ~  $1 \times 10^7$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $0.5 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $1 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $1.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $2 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間、 $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $2.0 \times 10^6$ 細胞/kg ~  $3 \times 10^6$ 細胞/kgの間、または $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間もしくはおおよそ $3.0 \times 10^6$ 細胞/kg (対象体重) ~  $5 \times 10^6$ 細胞/kgの間での細胞数を含む用量で、遺伝子操作T細胞を投与すること

を規定する、態様109～159のいずれかのキット。

161.

説明書が、

$1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^8$ 個もしくは $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC)、例えば、 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $5 \times 10^7$ 個もしくは $5 \times 10^7$ 個、 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $2.5 \times 10^7$ 個もしくは $2.5 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^7$ 個もしくは $1.0 \times 10^7$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^6$ 個もしくは $5.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個未満もしくは約 $1.0 \times 10^6$ 個もしくは $1.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $5.0 \times 10^5$ 個もしくは $5.0 \times 10^5$ 個、または $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個未満もしくは約 $1 \times 10^5$ 個もしくは $1 \times 10^5$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞 (PBMC) を含む用量で、遺伝子操作T細胞を投与すること

を規定する、態様109～159のいずれかのキット。

162.

説明書が、

両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個 ~  $1 \times 10^8$ 個の総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総

10

20

30

40

50

T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）、例えば、それぞれが両端の値を含む $1 \times 10^5$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個～ $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^5$ 個～ $5.0 \times 10^6$ 個、 $1 \times 10^5$ 個～ $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^5$ 個～ $5.0 \times 10^5$ 個、 $5.0 \times 10^5$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個～ $1.0 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^5$ 個～ $5.0 \times 10^6$ 個、 $5 \times 10^5$ 個～ $1.0 \times 10^6$ 個、 $1.0 \times 10^6$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個～ $1.0 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^6$ 個～ $5.0 \times 10^6$ 個、 $5.0 \times 10^6$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、 $5 \times 10^6$ 個～ $1.0 \times 10^7$ 個、 $1.0 \times 10^7$ 個～ $5 \times 10^7$ 個、 $1 \times 10^7$ 個～ $2.5 \times 10^7$ 個、または $2.5 \times 10^7$ 個～ $5 \times 10^7$ 個などの総組換え受容体発現細胞、任意でCAR+細胞、総T細胞もしくは総末梢血単核細胞（PBMC）を含む用量で、遺伝子操作T細胞を投与することを規定する、態様109～159および161のいずれかのキット。

10

163.

説明書が、

細胞の用量は、組換え受容体を発現する $CD4^+$ 細胞の、組換え受容体を発現する $CD8^+$ 細胞に対する定義された比率、および/または、 $CD4^+$ 細胞の、 $CD8^+$ 細胞に対する定義された比率を含み、そのような比率は任意でおよそ1:1であるかまたはおよそ1:3～およそ3:1の間であることを規定する、態様109～162のいずれかのキット。

164.

説明書が、T細胞療法が阻害剤の投与を伴うことなく投与される場合の用量よりも少ない用量の細胞を投与することを規定する、態様109～163のいずれかのキット。

20

165.

用量が、少なくとも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍または10倍少ない、態様164のキット。

166.

説明書が、任意で細胞を含む単一の薬学的組成物である単一用量でT細胞を投与することを規定する、態様109～165のいずれかのキット。

167.

説明書が、T細胞を分割用量として投与することを規定し、この場合、単一用量の細胞が、最大でも3日の期間にわたって、合計して前記用量の細胞を含む複数の組成物で投与され、かつ/または、

説明書が、T細胞の1つまたは複数のさらなる用量を投与することをさらに規定する、態様109～166のいずれかのキット。

30

168.

説明書が、

リンパ球枯渇化学療法をT細胞の投与に先立って投与することをさらに規定し、かつ/または

投与が、リンパ球枯渇化学療法をT細胞の投与に先立って受けたことがある対象への投与であることを規定する、態様109～167のいずれかのキット。

169.

リンパ球枯渇化学療法が、フルダラビンおよび/またはシクロホスファミドを対象に投与することを含む、態様168のキット。

40

170.

リンパ球枯渇療法が、両端の値を含む約 $200 \text{ mg/m}^2$ ～ $400 \text{ mg/m}^2$ 、任意で $300 \text{ mg/m}^2$ もしくは約 $300 \text{ mg/m}^2$ でシクロホスファミドを、および/または約 $20 \text{ mg/m}^2$ ～ $40 \text{ mg/m}^2$ 、任意で $30 \text{ mg/m}^2$ でフルダラビンを、それぞれが2日間～4日間、任意で3日間にわたって毎日、投与することを含む、態様168または態様169のキット。

171.

リンパ球枯渇療法が、 $300 \text{ mg/m}^2$ もしくは約 $300 \text{ mg/m}^2$ でシクロホスファミドを、および約 $30 \text{ mg/m}^2$ でフルダラビンを、それぞれ3日間にわたって毎日、投与することを含む、態様168～170のいずれかのキット。

50

172 .

説明書が、免疫調節剤を対象に投与することをさらに規定し、細胞の投与および免疫調節剤の投与が、同時に、別々に、もしくは単一の組成物において、またはどちらの順序であれ逐次的に行われる、態様109～171のいずれかのキット。

173 .

免疫調節剤が、分子の機能または分子を伴うシグナル伝達経路を阻害またはブロックすることができ、該分子が免疫阻害性分子であり、かつ/または該分子が免疫チェックポイント分子である、態様172のキット。

174 .

免疫チェックポイント分子または経路が、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIM3、VISTA、アデノシン2A受容体（A2AR）もしくはアデノシン、または前述のいずれかを伴う経路からなる群より選択される、態様173のキット。

10

175 .

免疫調節剤が、任意で抗体フラグメント、単鎖抗体、多重特異性抗体、もしくは免疫コンジュゲートである抗体であるか、または該抗体を含む、態様172～174のいずれかのキット。

176 .

前記抗体が、免疫チェックポイント分子またはそのリガンドもしくは受容体に特異的に結合する、ならびに/あるいは

前記抗体が、免疫チェックポイント分子とそのリガンドまたは受容体との間の相互作用をブロックするかまたは損なうことができる、態様175のキット。

20

177 .

組成物が単回投薬のために製剤化される、態様176のキット。

178 .

組成物が多回投薬のために製剤化される、態様176のキット。

179 .

T細胞を含む細胞の集団をTECファミリーキナーゼの阻害剤と接触させる工程、および組換え受容体をコードする核酸を、組換え受容体が発現されるような条件のもとでT細胞の集団に導入する工程

を含む、組換え受容体を発現する免疫細胞を操作する方法。

30

180 .

組換え受容体が、リガンドに、任意で抗原またはユニバーサルタグに結合する、態様179の方法。

181 .

組換え受容体がT細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）である、態様179または態様180の方法。

182 .

細胞の集団が末梢血単核細胞であるかまたは末梢血単核細胞を含む、態様179～181のいずれかの方法。

183 .

細胞の集団がT細胞であるかまたはT細胞を含む、態様179～182のいずれかの方法。

40

184 .

T細胞がCD4+および/またはCD8+である、態様183の方法。

185 .

細胞の集団が、対象、任意でヒト対象から単離される、態様179～184のいずれかの方法。

186 .

接触させる工程が、導入する工程の前におよび/または導入する工程の間に行われる、態様179～185のいずれかの方法。

187 .

50

組換え受容体をコードする核酸分子を初代T細胞に導入する工程を含み、

該T細胞が、TECファミリーキナーゼの阻害剤を投与されたことがある対象に由来する、遺伝子操作されたT細胞を作製する方法。

188.

前記対象が、核酸分子を導入する最大でも30日前に、20日前に、10日前に、9日前に、8日前に、7日前に、6日前に、5日前に、4日前に、3日前に、2日前に、または1日前に、前記阻害剤を投与されている、態様187の方法。

189.

前記阻害剤が1つまたは複数のチロシンキナーゼを阻害し、該チロシンキナーゼのそれぞれが個々に、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、IL2誘導性T細胞キナーゼ (ITK)、肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ (TEC)、染色体Xに対するチロシンキナーゼ骨髄キナーゼ (BMX)、およびT細胞X染色体キナーゼ (TXK; 休止期リンパ球キナーゼ、RLK) からなる群より選択される1つまたは複数のTECファミリーキナーゼを含む、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼがBtkであるかまたはBtkを含む、態様187または188の方法。

190.

TECファミリーキナーゼが癌の細胞によって発現されず、通常の場合、癌が由来する細胞において発現されないかまたは発現されることが疑われない、ならびに/あるいは

癌が前記阻害剤に対して感受性でない、ならびに/あるいは

少なくとも複数のT細胞がTECファミリーキナーゼを発現する、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼがT細胞において発現される、ならびに/あるいは

TECファミリーキナーゼが通常の場合、T細胞において発現されない、

態様187~189のいずれかの方法。

191.

前記阻害剤が、小分子、ペプチド、タンパク質、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、抗体模倣物、アプタマー、または核酸分子である、態様187~190のいずれかの方法。

192.

前記阻害剤が、チロシンキナーゼの活性化を不可逆的に低減させるかまたは排除し、SEQ ID NO:18に示される配列における残基C481に対応するアミノ酸残基を含むチロシンキナーゼの活性部位において結合部位に特異的に結合し、かつ/あるいはチロシンキナーゼの自己リン酸化活性を低減させるかまたは排除する、態様187~191のいずれかの方法。

193.

前記阻害剤がイブルチニブである、態様187~192のいずれかの方法。

194.

前記阻害剤が、経口投与、皮下投与、または静脈内投与される、態様187~193のいずれかの方法。

195.

前記阻害剤が経口投与される、態様194の方法。

196.

前記阻害剤が1日に6回、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきに、週に3回、または少なくとも週に1回、投与される、態様187~195のいずれかの方法。

197.

前記阻害剤が、1日に1回または1日に2回、投与される、態様196の方法。

198.

10

20

30

40

50

前記阻害剤が、少なくとも50 mg/日もしくは少なくとも約50 mg/日、少なくとも100 mg/日もしくは少なくとも約100 mg/日、少なくとも150 mg/日もしくは少なくとも約150 mg/日、少なくとも175 mg/日もしくは少なくとも約175 mg/日、少なくとも200 mg/日もしくは少なくとも約200 mg/日、少なくとも250 mg/日もしくは少なくとも約250 mg/日、少なくとも280 mg/日もしくは少なくとも約280 mg/日、少なくとも300 mg/日もしくは少なくとも約300 mg/日、少なくとも350 mg/日もしくは少なくとも約350 mg/日、少なくとも400 mg/日もしくは少なくとも約400 mg/日、少なくとも420 mg/日もしくは少なくとも約420 mg/日、少なくとも450 mg/日もしくは少なくとも約450 mg/日、少なくとも500 mg/日もしくは少なくとも約500 mg/日、少なくとも600 mg/日もしくは少なくとも約600 mg/日、少なくとも700 mg/日もしくは少なくとも約700 mg/日、少なくとも800 mg/日もしくは少なくとも約800 mg/日、またはそれ以上の一日総投薬量で投与される、態様187~197のいずれかの方法。

10

199.

前記阻害剤が1日あたり420 mg未満または約420 mg未満または約420 mgまたは420 mgの量で投与される、態様187~198のいずれかの方法。

200.

T細胞がCD4+またはCD8+細胞を含む、態様187~199のいずれかの方法。

【実施例】

【0532】

## VIII. 実施例

20

以下の実施例は例示目的のためだけに含まれ、本発明の範囲を限定するためには意図されない。

【0533】

実施例1: イブルチニブの存在下におけるCAR発現T細胞の表現型および機能の評価

Btk阻害剤(イブルチニブ)の存在下におけるCAR発現T細胞の性質をインビトロ研究において評価した。

【0534】

CAR発現T細胞を作製するために、T細胞を3名の健常者ドナー対象から免疫親和性に基づく富化によって単離し、それぞれのドナーからの細胞を活性化し、抗CD19 CARをコードするウイルスベクターによる形質導入に供した。CARは、抗CD19 scFv、Ig由来のスペーサー、ヒトCD28由来の膜貫通ドメイン、ヒト4-1BB由来の細胞内のシグナル伝達ドメイン、およびヒトCD3ゼータ由来のシグナル伝達ドメインを含有した。CARをコードする核酸構築物にはまた、自己切断性T2A配列によってCAR配列から隔てられる、形質導入マーカーとしての使用のための切断型EGFR(tEGFR)配列が含まれた。

30

【0535】

CARを発現するCD4+細胞およびCD8+細胞をそれぞれのドナーについて個々に1:1で混合し、それぞれのドナーについてのプールされた細胞を様々な条件のもとでのインビトロで評価した。

【0536】

## A. 細胞溶解活性

40

上記のように作製されるCAR T細胞をポリD-リジンプレートに三連でプレーティングし、その後、イブルチニブ抵抗性のCD19発現標的細胞(CD19を発現するように形質導入されたK562細胞、K562-CD19)と、2.5:1のエフェクター:標的(E:T)比で共培養した。標的細胞を、顕微鏡法による標的細胞の追跡を可能にするために、NucLight Red(NLR)により標識した。イブルチニブを、5000 nM、500 nM、50 nM、5 nMおよび0.5 nMの濃度で培養物に加えた(これらは、超生理学的であることが認められる用量(500 nM)、およびCmaxであることが認められる用量(227 nM)を含む投薬量範囲を反映する)。イブルチニブの非存在下において標的細胞の存在下でインキュベーションされるCAR-T細胞を「非処理」対照として使用した。細胞溶解活性を、(Incucyte(登録商標)生細胞分析システム(Essen Bioscience)を使用して)赤色蛍光シグナルによって求められるように、生存標的細胞

50

の喪失を4日の期間にわたって測定することによって評価した。標的殺傷の割合(%)を、正規化された標的細胞数についての曲線下面積(AUC)を経時的に測定し、逆数AUC(1/AUC)値を、0%値(標的細胞単独)および100%値(ビヒクル対照において標的細胞と共培養されるCAR+T細胞)を定義することにより正規化することによって評価した。

#### 【0537】

顕微鏡法によって示されるように、標的細胞成長の初期期間の後において、すべてのドナーからの抗CD19 CAR T細胞が、標的細胞数を4日の期間にわたって減少させることが認められ、したがって、このことから、アッセイにおける効果的な殺傷が明らかにされた(図1A)。CAR T細胞と共培養される標的細胞の、細胞傷害性アッセイの開始時および終了時における代表的な画像を図1Bに示す。図1Cに示されるように、イブルチニブにより処理されるCAR-T細胞による標的細胞殺傷を、曲線下面積(AUC)計算を使用して、非処理対照に対して正規化することにより、イブルチニブは、濃度が超生理学的レベル(500 nM)にまで増大させられたときでさえ、2名のドナーについてはこのアッセイにおいて抗CD19 CAR発現T細胞の細胞溶解活性に有意に影響しなかったことが示された。イブルチニブの添加は、共培養期間中に試験されるすべての濃度において、抗CD19 CAR T細胞の細胞溶解機能を阻害しなかった。しかしながら、ほどほどに増大した標的細胞殺傷が、イブルチニブにより処置される1名のドナーについて認められた( $P < 0.0001$ ) (図1C)。

#### 【0538】

### B. CAR-T細胞表面マーカーの発現

イブルチニブの存在下で培養される抗CD19 CAR T細胞の様々な表現型マーカーを評価するために、(3名のドナーからの)CAR+のCD4+細胞およびCD8+細胞での一連の活性化マーカーを、CD19を発現する放射線照射されたK562標的細胞による刺激の後で4日にわたって追跡した。上記のように作製されるCAR-T細胞を96ウエルのポリD-リジン被覆プレートに100,000細胞/ウエルでプレーティングした。放射線照射K562-CD19標的細胞を2.5:1のエフェクター対標的比で加えた。細胞を培養の継続期間にわたって、5000 nM、500 nM、50 nM、5 nMおよび0.5 nMの濃度で、イブルチニブの非存在下または存在下において4日までにわたって培養した。細胞を、1日、2日、3日および4日で採取し、T細胞の活性化および分化の表面マーカー(CD69、CD107a、PD-1、CD25、CD38、CD39、CD95、CD62L、CCR7、CD45RO)について、加えて切断型EGFR(CAR形質導入細胞のための代用マーカー)についてフローサイトメトリーによって分析した。

#### 【0539】

3名の異なる抗CD19 CAR T細胞ドナーにわたって、5000 nM、500 nM、50 nM、5 nMおよび0.5 nMの濃度でのイブルチニブは有意な影響を切断型EGFR代用マーカーの発現に対して、CD25、CD38、CD39、CD95およびCD62Lの活性化マーカーのいずれに対しても、または、本研究において評価されるT細胞表現型マーカー(CCR7、CD62LおよびCD45RO)のいずれに対しても有しておらず、このことは、イブルチニブがこのアッセイにおいてT細胞の活性化状態および/または分化/サブタイプに有意に影響しなかったという結論と一致していた。図2Aは例示的マーカーについての結果を表す。図2Bにおける結果は、イブルチニブによる処理が、CCR7およびCD45RAの発現によって評価されるようなセントラルメモリーサブセット(TCM)またはエフェクターメモリーサブセット(TEM)としての細胞の表現型に影響しなかったことを示す。図2Cおよび図2Dに示されるように、CD4+細胞またはCD8+細胞がイブルチニブの存在下でそれぞれ培養されたときには、CD69、CD107aまたはPD-1の発現レベルにおけるかすかな低下があった。そのようなマーカーを発現する抗CD19 CAR T細胞の割合におけるかすかな低下が、試験された阻害剤の最大の(超生理学的)濃度で認められた。

#### 【0540】

### C. サイトカイン産生

イブルチニブの存在下または非存在下で培養される抗CD19 CAR T細胞によるサイトカインの産生を、CAR-T細胞および放射線照射K562-CD19標的細胞の共培養物の上清におけるサイトカインレベルを評価することによって評価した。上記のように作製されるCAR-T細胞

を、放射線照射された標的細胞 (K562-CD19) が2.5:1のエフェクター対標的比で加えられる96ウエルのポリD-リジン被覆プレートに100,000細胞/ウエルでプレATINGした。細胞を、4日までの培養の継続期間にわたってイブルチニブの非存在下、または0.5 nM、5 nM、50 nMもしくは500 nMのイブルチニブの存在下において4日までにわたって培養した。培養上清を、1日目、2日目、3日目および4日目に24時間毎に採取し、IFN $\gamma$ 、IL-2、TNF $\alpha$ 、IL-4およびIL-10を、Meso Scale Discovery (MSD) から得られるサイトカインキットを使用して培養上清から測定した。

#### 【0541】

図3Aは、ドナー2から作製されるCAR-T細胞からの4日にわたるサイトカイン産生の動態学の代表的なプロットを示す。図3Bは、2回の独立した実験における2日間の刺激の後にけるサイトカイン産生における絶対的变化を示す。図3Aおよび図3Bに示されるように、イブルチニブの生理学的濃度はサイトカイン濃度を有意に低下させなかった。50 nMのイブルチニブに対する応答において、IFN $\gamma$  およびIL-2におけるいくらかの増大が認められた。50nMでのイブルチニブはサイトカイン産生を一部のドナーにおいてはほどほどに増大させ、IL-2における19.6%の平均低下、すなわち、1200 pg/mLが、500 nMのイブルチニブに関して認められた ( $P < 0.05$ ) (図3B)。

#### 【0542】

### D. 連続再刺激

いくつかの局面において細胞が反復刺激後にエクスピボで増殖する能力は、CAR-T細胞が (例えば、初期活性化後に) 持続することができることを示す可能性があり、かつ/あるいは、インビボでの機能および/または適合性を示す (Zhao et al. (2015) Cancer Cell, 28:415-28)。上記のように作製される抗CD19 CAR+T細胞を、三連で96ウエルのポリD-リジン被覆プレートに100,000細胞/ウエルでプレATINGし、放射線照射された標的細胞 (K562-CD19) を、2.5:1のエフェクター対標的比で加えた。細胞を500 nMおよび50 nMのイブルチニブの存在下で刺激し、3日毎~4日毎に採取し、計数し、その後、細胞数を各回について初期播種密度に再設定した後で、同じ培養条件および添加された濃度のイブルチニブを使用して新しい標的細胞による再刺激のために培養した。25日の培養期間の期間中における合計で7回の刺激を行った。

#### 【0543】

各回の刺激について、細胞数 (図4A) および倍加数 (図4B) における変化倍数を求めた。図4Aおよび図4Bに示されるように、イブルチニブの存在は、細胞数または集団倍加数における変化倍数において認められるように、抗CD19 CAR T細胞の初期成長に影響しなかった (例えば、阻害しなかった)。しかしながら、図4Bに示されるように、刺激の18日目までに、多数回の再刺激の後では、評価された両方の濃度でのイブルチニブは、評価される3名のドナーのうちの2名に由来するT細胞を操作することによって作製される抗CD19 CAR T細胞の高まった細胞数および集団倍加をもたらすことが認められた。これら2名のドナーに由来する細胞は概して、残るドナーに由来する細胞と比較して、イブルチニブの非存在下での連続再刺激アッセイにおいてそれほど良くない成績をもたらした。図4Cには、刺激をイブルチニブの存在下でこれら3名のドナーについて行った後の4日目 (1回または再刺激) および18日目 (5回の再刺激) での培養における細胞数の結果がまとめられる。示されるように、18日間の連続刺激アッセイの後での細胞数における統計学的に有意な増大が認められた。具体的には、5回の刺激の後 (18日目)、最大濃度でのイブルチニブにより処理されるドナー2由来のCAR T細胞は、対照細胞に対して、有意に ( $P < 0.05$ ) 増大した細胞数を有した。有意ではないが、増大した細胞数もまた、ドナー3については、試験された最大濃度でのイブルチニブ処理に関して認められた。これに関連して、増大した細胞数は、優れた増殖能または生存を示す可能性があり、区別されなかった。細胞数を対照条件全体にわたって評価したとき、ドナー2およびドナー3に由来する細胞は、このアッセイではドナー1由来の細胞よりも劣った成績を示した。また、これらの違いが認められるこれら2名のドナーに由来する細胞は概して、残るドナーに由来する細胞と比較して、イブルチニブの非存在下での連続再刺激アッセイにおいてそれほど良くない成績をもたらした

。注目すべきことに、劣った成績を有するこれらのドナーは、このアッセイにおいてイブ  
ルチニブによる処理から利益を得た。結果は、生存および/または増殖能の指標となる、  
あるいは生存および/または増殖能のために重要である1つまたは複数の因子が損なわれて  
いるT細胞については、TECファミリーキナーゼ阻害剤（例えば、イブ ルチニブなど）との  
組み合わせから利益を受け得ることを示している。例えば、そのようなT細胞のキナーゼ  
阻害剤（例えば、イブ ルチニブなど）との組み合わせにより、T細胞の機能および/または  
持続性が抗原遭遇後に改善され得る。

【0544】

#### E. TH1表現型

イブ ルチニブの存在下で培養されるとき、抗CD19 CAR T細胞はTH1表現型に向けられる  
ことを実証するアッセイを行った。イブ ルチニブは、ITKの阻害を介して $T_H2$  CD4 T細胞の  
活性化および増殖を制限することが認められている（Honda, F., et al. (2012) Nat Immunol, 13 (4) :369-78）。連続再刺激アッセイを上記のように行い、細胞を様々な時点で  
採取し、フローサイトメトリーによって分析して、TH1表現型のT細胞（これはCD4 + CXCR3  
+ CRTH2-として評価される）またはTH2表現型（これはCD4 + CXCR3-CRTH2+として評価さ  
れる）の割合を評価した。示された濃度のイブ ルチニブを伴っておよび伴うことなくそれ  
ぞれ培養された細胞についての代表的なプロットが図5Aに示され、連続再刺激の経過にわた  
る培養および様々な濃度のイブ ルチニブのもとでの培養の後のTH1細胞の割合が、それ  
ぞれ図5Bおよび図5Cに示される。

【0545】

このアッセイにおけるイブ ルチニブの存在は、TH1表現型を示すことが認められるCAR +  
T細胞の割合を連続刺激後に増大させることが認められ、その影響は、イブ ルチニブの濃  
度が増大するにつれて大きくなることが認められた。18日間の連続刺激期間の間、CAR T  
TH1細胞の割合が、3名の異なるドナーのそれぞれに由来する細胞からは増大した（図5B）  
。500 nMのイブ ルチニブはTH1細胞の割合をさらに高めた（ $P < 0.01$ ）（図5C）。

【0546】

さらなるCAR T活性化マーカーまたはメモリーマーカーに対するイブ ルチニブの有意な  
影響が、連続刺激アッセイから単離されるCAR T細胞において何ら認められなかった（図5  
Dおよび図5E）。

【0547】

#### F. 遺伝子発現分析

様々な遺伝子の発現を、上記のような18日間の連続刺激の期間中に、イブ ルチニブ（50  
nMまたは500 nM）の存在下または非存在下で培養される抗CD19 CAR T細胞において評価  
した。連続刺激後18日目に、RNAを抗CD19 CAR T細胞から単離し、Nanostring Immune V2  
パネル試験を594個の遺伝子にわたって実施した。各遺伝子の $\log_2$ （変化倍数）を、デー  
タを処置対対照について計数するために正規化される非スケール化（unscaled）ハウスキ  
ーピング遺伝子のANOVA検定から導かれる $-\log_{10}$ （未処理p値）に対してプロットした。結  
果は、連続再刺激の期間中におけるイブ ルチニブによる処理が遺伝子発現を有意に変化さ  
せないことを示した。

【0548】

#### 実施例2: プルトン型チロシンキナーゼ阻害剤の存在下におけるCAR発現T細胞の抗腫瘍活 性の増強

播種性腫瘍異種移植マウスモデルを、BTK阻害に対して抵抗性であることが確認されるC  
D19 + NaIm-6播種性腫瘍株の細胞をNOD/Scid/gc-/-（NSG）マウスに注射することによって  
作製した。

【0549】

0日目に、NSGマウスに、ホタルルシフェラーゼを発現する $5 \times 10^5$ 個のNaIm-6細胞を静  
脈内注射した。4日目から始めて、研究の継続期間にわたって毎日、マウスをビヒクル対  
照により処置したか、またはイブ ルチニブにより処置した（それぞれの場合において、25  
mg/kg qdでの毎日の経口胃管法（P.O.）によって）。阻害剤との併用療法の影響の評価

10

20

30

40

50

を可能にするために、2名の異なるドナーからの抗CD19 CAR T細胞（これは、本質的には上記に記載されるように、ヒトドナーの試料に由来する細胞への形質導入によって作製される）の最適以下の用量を5日目に、マウスあたり $5 \times 10^5$ 個のCAR+T細胞の濃度でそれぞれのマウスにi.v.注射した。対照群におけるマウスにはビヒクル対照またはイブルチニブを投与し、しかし、CAR-T細胞は投与しなかった。群あたり8匹（N=8）のマウスをモニターした。

#### 【0550】

上記のような処置の後、経時的な腫瘍成長を生物発光イメージングによって測定し、平均放射輝度（p/s/cm<sup>2</sup>/sr）を測定した。処置マウスの生存もまた、経時的に評価した。

#### 【0551】

結果が、イブルチニブおよびCAR T細胞により処置されるマウスからの経時的な腫瘍成長について図6Aに示される。2名の異なるドナーからの、腫瘍注射後のより大きい時点での腫瘍成長をモニターする同じ研究からの結果の分析が図6Bに示される。示すように、イブルチニブ処置は単独では、ビヒクル処置と比較して、このイブルチニブ抵抗性モデルにおいて腫瘍負荷量に対する影響を何ら有していなかった。対照的に、CAR-T細胞およびイブルチニブが投与されるマウスは、CAR-T細胞により処置されるマウスおよびビヒクル対照と比較して、有意に低下した腫瘍成長を示した（ $p < 0.001$ 、\*\*\*;  $p < 0.0001$ 、\*\*\*）。

#### 【0552】

CAR Tおよびイブルチニブの組み合わせは、イブルチニブおよびCAR T細胞により処置される腫瘍保有マウスの生存を示す Kaplan-Meier 曲線によって示されるように、腫瘍保有マウスの生存期間を増大させた。図6Cに示されるように、代表的な結果から、CAR-T細胞およびイブルチニブにより処置されるマウスは、最適以下の抗CD19 CAR T細胞用量 + ビヒクルを受ける群と比較して、増大したメジアン生存期間を示すことが示された。類似する影響が、他のドナー対象の血液から単離されるT細胞への形質導入によって作製される抗CD19 CAR T細胞を使用する再現研究において見られた。2名の異なるドナーからの、腫瘍注射後のより大きい時点での生存をモニターする同じ研究からの結果の分析が図6Dに示されており、これから、CAR Tおよびイブルチニブの併用投与もまた、CAR Tおよびビヒクルの条件と比較して、有意に増大した生存期間をもたらすことが認められることが示された（ $p < 0.001$ 、\*\*\*）。

#### 【0553】

実施例3: TECファミリーキナーゼの阻害剤の存在下におけるインビボでのCAR発現T細胞の表現型、機能および抗腫瘍活性の評価

実施例2に記載されるNSGマウスに、ホタルルシフェラーゼを発現する $5 \times 10^5$ 個のNaIm-6細胞を0日目に静脈内注射した。4日目から始めて、研究の継続期間にわたって毎日、マウスをビヒクル対照により処置したか、または飲料水（D.W.）において25 mg/kg/日でイブルチニブにより毎日処置した。橋渡し実験により、飲料水によるイブルチニブの投与が経口胃管法による投与と同等であることが確認された（データは示されず）。阻害剤との併用療法の影響の評価を可能にするために、抗CD19 CAR T細胞の最適以下の用量を、5日目に $5 \times 10^5$ 個/マウスにi.v.注射した。対照として、CAR-T細胞または阻害剤の投与を伴わずに、マウスにビヒクル対照を投与した。

#### 【0554】

上記のような処置の後、処置されたマウスの腫瘍成長および生存率を求めた。図7Aに示されるように、抗CD19 CAR-T細胞およびイブルチニブにより処置されるマウスは、最適以下の抗CD19 CAR T細胞用量 + ビヒクルを受ける群と比較して、増大したメジアン生存期間を示した（ $p < 0.001$ ）。CAR Tとの組み合わせで投与されるイブルチニブもまた、ビヒクルのみと投与されるCAR Tと比較して、腫瘍成長を有意に（ $P < 0.001$ ）低下させた（図7B）。これらの結果は、2名の異なるドナーに由来するT細胞を操作することによって作製される抗CD19 CAR-T細胞を使用しても同様であった。

#### 【0555】

1名のドナーに由来する細胞からの抗CD19 CAR+T細胞を受けたことがあり、そしてビヒ

10

20

30

40

50

クルまたはイブルチニブにより処置されたマウスから得られる血液、骨髄、および脾臓において、CAR+T細胞の薬物動態学的分析を分析した（群あたり3匹のマウス）。CAR+T細胞移入後7日目、12日目、19日目、および26日目におけるCAR T細胞（抗EGFR抗体を使用して代用マーカーの発現に基づく）および/または腫瘍細胞の存在およびレベルを評価するために、試料を分析した。図7Cに示すように、循環CAR+T細胞における有意な増大が、CAR+T細胞およびビヒクルにより処置されるマウスと比較して、イブルチニブにより処置されるマウスにおいて認められ、このことは、血液におけるCAR-T細胞の拡大がイブルチニブの存在下ではより大きいことと一致していた。CAR-T細胞移入後19日目に、血中の細胞数における有意な増大が、イブルチニブによる処置の後で認められた（図7D: \* $p < 0.05$ ）。図7Eに示されるように、有意に少なくなっている腫瘍細胞が、ビヒクル単独と比較して、CAR+細胞処置がイブルチニブによる処置と組み合わせられるマウスにおける血液、骨髄または脾臓において検出された。

10

#### 【0556】

CAR+T細胞を受けたマウス、およびビヒクルまたはイブルチニブにより処置されたマウスから、CAR T投与後12日目に採取される血液、骨髄および脾臓細胞に対して、エクスピボ免疫表現型決定もまた行った（ $n = 3$ マウス/群）。細胞をフローサイトメトリーによって、CD44、CD45RA、CD62L、CD154、CXCR3、CXCR4、およびPD-1の表面マーカーについて評価し、T分布型確率的近傍埋込み（t-SNE）高次元分析を、FlowJoソフトウェアを使用して行った。図8Aに示すように、ベクター単独（対照）の場合と比較して、CAR-T細胞をイブルチニブとの組み合わせで受ける動物の骨髄から単離されるCAR+T細胞において、表現型の変化が認められた。群あたり3匹のマウスからのプールされた分析に基づく多変量t-SNE FACS分析を使用して、4つの異なる集団クラスターが特定された（図8B）。総集団の発現（陰影付き）に重ね合わされる、図8Bにおける4ゲートt-SNEからの、CD4、CD8、CD62L、CD45RA、CD44、およびCXCR3の個々の発現プロファイルを示すFACSヒストグラムを図8Cに示す。

20

#### 【0557】

対照マウスまたはイブルチニブ処置マウスにおけるそれぞれのt-SNE集団の割合および変化倍数が図8Dに示される。統計学的に有意に異なることが、 $P < 0.95$  (\*）、 $P < 0.01$  (\*\*）、 $P < 0.001$  (\*\*\*)、 $P < 0.0001$  (\*\*\*\*)として示されている。

30

#### 【0558】

CD8+CD44<sup>hi</sup>CXCR3<sup>hi</sup>CD45RA<sup>lo</sup>CD62L<sup>hi</sup>（集団2）およびCD4+CD44<sup>hi</sup>CXCR3<sup>int</sup>CD45RA<sup>hi</sup>CD62L<sup>hi</sup>（集団4）における増大が、CAR T移入後12日目において、対照マウスと比較して、イブルチニブもまた投与されるCAR T処置マウスの骨髄において認められた（図8A～図8C）。集団4のより大きい増強がイブルチニブ処置動物において認められた（4.4%のCAR-T細胞と比較して15.2%）（図8C）。

#### 【0559】

実施例4: プルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者から製造されるCAR発現T細胞の細胞溶解機能を増強する

抗CD19 CAR-T細胞を、T細胞がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を有する2名の異なるヒト対象から単離されたことを除いて、実質的には実施例1に記載されるように作製した。細胞を、CAR-T細胞を500 nMおよび50 nMのイブルチニブの存在下、2.5:1のエフェクター対標的比でK562-CD19標的細胞と共培養し、細胞を3日毎～4日毎に採取し、再刺激を細胞数の再設定後、同じ条件のもとで行うことによって、実施例1.Dに記載するように連続再刺激に供した。細胞を21日の培養期間にわたって連続再刺激に供し、細胞拡大および細胞傷害活性についてモニターした。図9Aに示すように、細胞倍加数によって求められるような細胞拡大を、それぞれの個々の対象に由来する細胞について21日の培養期間中に観察した。イブルチニブは、どちらの患者についても患者由来のCAR T細胞の増殖を阻害しなかった（図9A）。これは、健常者ドナー由来のCAR T細胞から得られた以前のデータと一致する観察結果である。図9Bに示すように、それぞれの個々の対象に由来する細胞から製造されるCAR-T細胞は、16日間の連続刺激の後で、500 nMのイブルチニブの

40

50

存在下での細胞溶解機能における増大を示した(図9B)。1名の患者に由来する細胞では、16日間の連続刺激の後での細胞溶解活性における増大が、50 nMのイブルチニブに関して認められた( $P < 0.01$ ) (図9B)。細胞溶解活性におけるこの増大は健常者ドナー細胞からの結果と一致している(図1C、図1D)。

【0560】

#### 実施例5: イブルチニブにより処理されるCAR発現T細胞のRNA-Seqによる分子的シグナチャーの評価

イブルチニブ(50 nM、500 nM)または対照(0 nM)の存在下での連続刺激アッセイで18日間処置された、3名の異なるドナーに由来する個々のCAR発現細胞から、RNAを単離した。RNA単離は、RNEasy Micro Kit (Qiagen)を使用して行った。試料を配列決定し、RNASeq qリードをヒトゲノム(GRCh38)に対してマッピングし、GENCODE(リリース24)遺伝子モデルにアラインメントした。RNAseq品質マトリックスを、試料間の一貫性を確認するために作製し、評価した。示差的に発現した遺伝子を、0.5の $\log_2$ 変化倍数カットオフおよび0.05のBenjamini-Hochberg調整偽陽性発見率(FDR)カットオフを課すことによって特定した。

【0561】

図10Aにおいてボルケーノプロットで示されるように、500 nMのイブルチニブは、23個のタンパク質コード遺伝子の発現を有意に変化させた( $FDR < 0.05$ 、 $\text{absLog}_2FC > 0.5$ )。図10Bは、図10Aにおいて特定される23個の遺伝子についての遺伝子発現変化のヒートマップを示す。有意ではないが、類似する傾向が、50 nMに関して見られた(図10Cおよび図10D)。異なる濃度の阻害剤(50 nMまたは500 nM)または対照による処理の後での例示的な遺伝子についての遺伝子発現のボックスプロットを、図11A~図11Eに示す。示差的に発現した遺伝子の中で、グランザイムA(図11A)およびCD38(図11C)などの遺伝子における低下、そしてSELL/CD62Lにおける増大(図11A)は、メモリー発達に関連する遺伝子を增強しながら、終末エフェクター様遺伝子(terminal-effector-like gene)を抑制するイブルチニブの影響と一致している。さらに、RNA-Seqにより、TH1分化を促進させることに関連する遺伝子が、TH2プログラミングを抑制することが知られているMSCのアップレギュレーション(Wu, C., et al. (2017) Nat Immunol, 18(3):344-353)、ならびに、TH1発達を阻害することが確認されるATRA/レチノイン酸シグナル伝達経路に関連するHES6、HIC1、LZTFL1、NRIP1、CD38およびRARRES3のダウンレギュレーション(Britschgi, C., et al. (2008) Br J Haematol, 141(2):179-87; Jiang, H., et al. (2016) J Immunol, 196(3):1081-90; Heim, K.C., et al. (2007) Mol Cancer, 6:57; Nijhof, I.S., et al. (2015) Leukemia, 29(10):2039-49; Zirn, B., et al. (2005) Oncogene, 24(33):5246-51)を含めて、イブルチニブによって変化させられることが明らかにされた(図11E-B-D)。RNA-Seqの結果を支持して、CD62L発現における有意な増大が、ドナー2およびドナー3において18日間の連続刺激の後でフローサイトメトリーによって認められた(図12Aおよび図12B)。まとめると、これらの結果は、長期間のイブルチニブ処置が、CAR Tにおける増大したTH1かつメモリー様の表現型もたらし得ることを裏づけている。

【0562】

本発明は、例えば、本発明の様々な局面を例示するために提供される特定の開示された態様に範囲が限定されることは意図されない。記載される組成物および方法に対する様々な改変が本明細書における説明および教示から明らかになるであろう。そのような変形は、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てよく、本開示の範囲内に含まれることが意図される。

【0563】

配列

SEQ ID NO.	配列	説明
1	ESKYGPPCPPCP	スパーサー (IgG4ヒンジ) (aa) ヒト
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCTTGCCCT	スパーサー (IgG4ヒンジ) (nt) ヒト
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLK	ヒンジ-CH3スパーサー ヒト
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	ヒンジ-CH2-CH3 スパーサー ヒト
5	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKE KEEQEERETKTPECP SHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSD LKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQS QHSRLTLPRSL WNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAPVKLSLNLASDPPEAA SWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAW VLRVPAPPSPQATYTCVVS HEDSRTLLNASRSLEVS YVTDH	IgD-ヒンジ-Fc ヒト
6	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A 人工
7	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSIGDLHILPVAFRGDSFT HTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRK QHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDV IISGNKNLCYANTINWKKL FGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNV SRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDN CIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYG CTGPGLEGCP TNGPKIPSIATGMV GALLLLL VVALGIGLFM	tEGFR 人工
8	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセシオン番号 P10747のアミノ酸 153~179) ヒト
9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCP SLPFGPSKP FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセシオン番号 P10747のアミノ酸 114~179) ヒト
10	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (P10747のアミノ酸 180~220) ヒト
11	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (LL → GG) ヒト

10

20

30

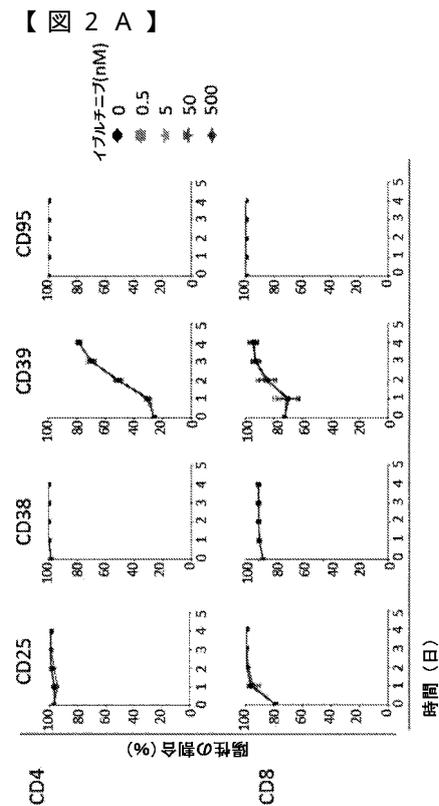
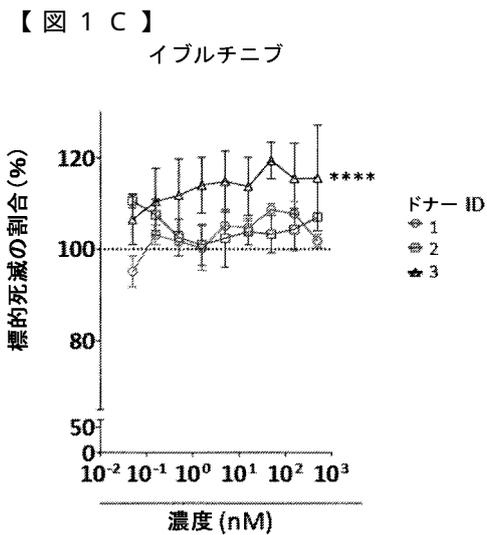
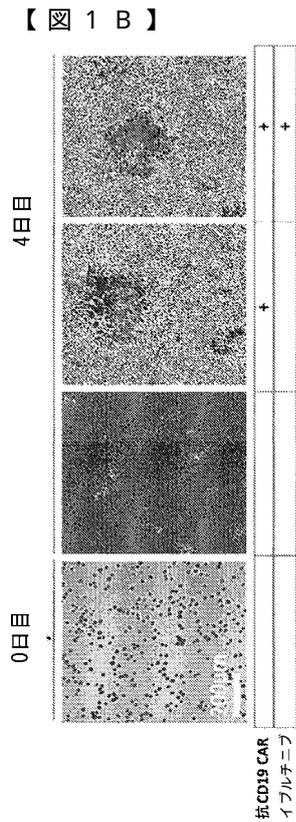
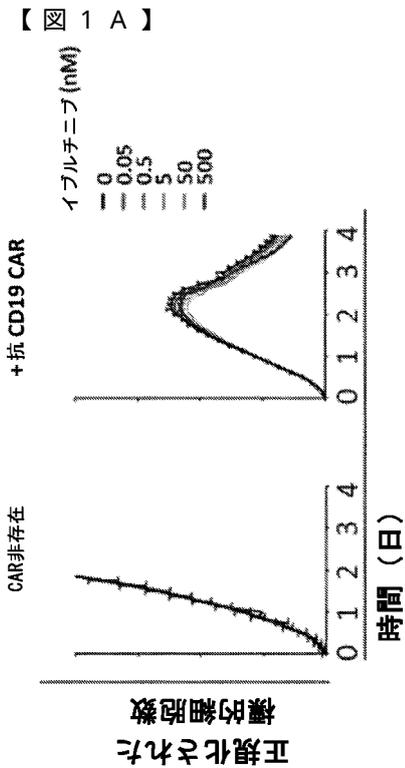
40

12	KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB (Q07011.1の アミノ酸214~255) ヒト	
13	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 ゼータ ヒト	
14	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 ゼータ ヒト	
15	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 ゼータ ヒト	10
16	PGGG-(SGGG)5-P- 式中、Pはプロリンであり、Gはグリシンであり、 Sはセリンである。	リンカー	
17	GSADDAKKDAAKKGKS	リンカー	
18	MAAVILESIFLKRSQQKKKTSPLNFKKRLFLLVHKLSSYYEYDFERGRRGSKKG SIDVEKITCVETVVPEKNPPPERQIPRRGEESSEMEQISIIERFPYPFQVVYDE GPLYVFSPTBELRKRWIHQKLVIRYNSDLVQKYHPCFWIDGQYLCCSQAKNA MGCQILENRNGLKPGSSHRKTKKPLPPTPEEDQILKKPLPPEPAAAPVSTSEL KKVVALYDYPMNANDLQLRKGDYFIELESNLPWWRARDKNGQEGYIPSNYVT EAEDSIEMYEWSKHMTRSQAELKQEGKEGGFIVRDSKAGKYTVSVFAKST GDPQGVIRHYVVCSTPQSQYLAEKHLFSTIPELINYHQHNSAGLISRLKYPVS QQKNAPSTAGLGYGSWEIDPKDLTLKELGTGQFGVVYKWKWRGQYDVAIKMI KEGSMSEDEFIEEAKVMMNLSHEKLVQLYGVCTKQRFIFIITEYMANGCLLNYL REMRHRFQTQQLLEMCKDVCEAMEYLESKQFLHRDLAARNCLVNDQGVVKVSDF GLSRYVLDDEYTSVSGSKFPVRWSPPEVLMYSKFSKSDIWAFGVLMWEIYSLG KMPYERFTNSETAEHIAQGLRLYRPHLASEKVYTIMYSCWHEKADERPTFKILL SNILDVMDEES	チロシン-プロテイン キナーゼ BTK ヒト	20
19	AAC TGAGTGGCTGTGAAAGGGTGGGGTTTGCTCAGACTGTCCTTCCTCTCTGGA CTGTAAGAATATGCTCCAGGGCCAGTGTCTGCTGCGATCGAGTCCCACCTTCC AAGTCTGGCATCTCAATGCATCTGGGAAGCTACCTGCATTAAGTCAGGACTGA GCACACAGGTGAACTCCAGAAAAGAAGCTATGGCCGCAGTGATTCTGGAGAG CATCTTTCTGAAGCGATCCCAACAGAAAAAGAAAACATCACCTCTAAACTTCAA GAAGCGCTGTTTCTCTTGACCGTGCACAACTCTCCTACTATGAGTATGACTT TGAACGTGGGAGAAGAGGCAGTAAGAAGGGTTCAATAGATGTTGAGAAGATCAC TTGTGTTGAAACAGTGGTTCCTGAAAAAATCCTCCTCCAGAAAGACAGATTCC GAGAAGAGGTGAAGAGTCCAGTGAATGGAGCAAATTTCAATCATTGAAAGGTT CCCTTATCCCTTCCAGGTTGTATATGATGAAGGGCCTCTCTACGTCTTCTCCCC AACTGAAGAACTAAGGAAGCGGTGGATTACCAGCTCAAAAACGTAATCCGGTA CAACAGTGATCTGGTTCAGAAATATCACCTTGCTTCTGGATCGATGGGCAGTA TCTCTGCTGCTCTCAGACAGCCAAAAATGCTATGGGCTGCCAAATTTTGAGAA CAGGAATGGAAGCTTAAAACCTGGGAGTTCTCACCGGAAGACAAAAAGCCTCT TCCCCAACCGCTGAGGAGGACCAGATCTTGA AAAAGCCACTACCGCCTGAGCC AGCAGCAGCACCAGTCTCCACAAGTGAGCTGAAAAAGGTTGTGGCCCTTTATGA TTACATGCCAATGAATGCAAATGATCTACAGCTGCGGAAGGGTGATGAATATTT TATCTTGGAGGAAAGCAACTTACCATGGTGGAGAGCACGAGATAAAAAATGGGCA GGAAGGCTACATTCCTAGTAACTATGTCACTGAAGCAGAAGACTCCATAGAAAT GTATGAGTGGTATTCCAAACACATGACTCGGAGTCAGGCTGAGCAACTGCTAAA GCAAGAGGGGAAAAGAAGGAGGTTTCATTGTGAGAGACTCCAGCAAAGCTGGCAA ATATACAGTGTCTGTGTTTGGCTAAATCCACAGGGGACCCCAAGGGGTGATACG TCATTATGTTGTGTTCCACACCTCAGAGCCAGTATTACCTGGCTGAGAAGCA CCTTTTCAGCACCATCCCTGAGCTCATTAACCTACCATCAGCACAACCTCTGCAGG	チロシン-プロテイン キナーゼ BTK ヒト	30  40

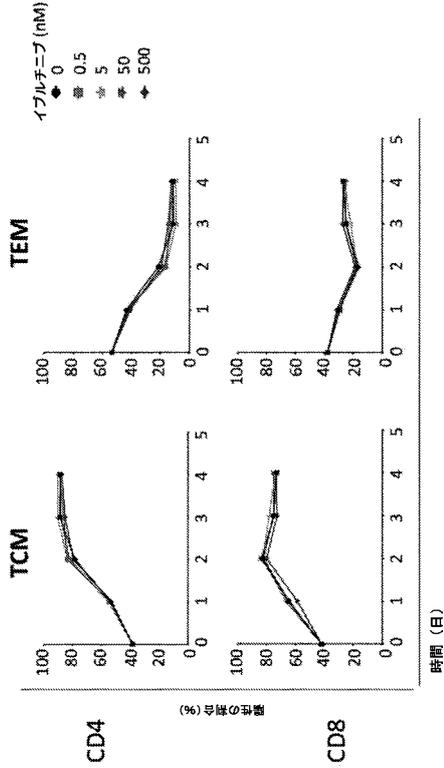
	<p>ACTCATATCCAGGCTCAAATATCCAGTGTCTCAACAAAACAAGAATGCACCTTC        CACTGCAGGCCTGGGATACGGATCATGGGAAATTGATCCAAAGGACCTGACCTT        CTTGAAGGAGCTGGGGACTGGACAATTTGGGGTAGTGAAGTATGGGAAATGGAG        AGGCCAGTACGACGTGGCCATCAAGATGATCAAAGAAGGCTCCATGTCTGAAGA        TGAATTCATTGAAGAAGCCAAAGTCATGATGAATCTTTCCCATGAGAAGCTGGT        GCAGTTGTATGGCGTCTGCACCAAGCAGCGCCCCATCTTCATCATCACTGAGTA        CATGGCCAATGGCTGCCTCCTGAACTACCTGAGGGAGATGCGCCACCGCTTCCA        GACTCAGCAGCTGCTAGAGATGTGCAAGGATGTCTGTGAAGCCATGGAATACCT        GGAGTCAAAGCAGTTCTTCACCGAGACCTGGCAGCTCGAAACTGTTTGGTAAA        CGATCAAGGAGTTGTTAAAGTATCTGATTTCCGGCCTGTCCAGGTATGTCCTGGA        TGATGAATACACAAGCTCAGTAGGCTCCAAATTTCCAGTCCGGTGGTCCCCACC        GGAAGTCTGTATAGCAAGTTCAGCAGCAAATCTGACATTTGGGCTTTTGG        GGTTTTGTATGGGAAATTTACTCCCTGGGGAAGATGCCATATGAGAGATTTAC        TAACAGTGAGACTGTGAACACATTGCCCAAGGCCTACGTCTCTACAGGCCTCA        TCTGGCTTCAGAGAAGGTATATACCATCATGTACAGTTGCTGGCATGAGAAAGC        AGATGAGCGTCCCCTTTCAAATTTCTTCTGAGCAATATTCTAGATGTCATGGA        TGAAGAATCCTGAGCTCGCCAATAAGCTTCTTGGTTCTACTTCTCTTCTCCACA        AGCCCCAATTTCACTTTCTCAGAGGAAATCCCAAGCTTAGGAGCCCTGGAGCCT        TTGTGCTCCCCTCAATACAAAAAGGCCCTCTCTACATCTGGGAATGCACCTC        TTCTTTGATTCCCTGGGATAGTGGCTTCTGAGCAAAGGCCAAGAAATTATTGTG        CCTGAAATTTCCCGAGAGAATTAAGACAGACTGAATTTGCGATGAAAATATTTT        TTAGGAGGGAGGATGTAAATAGCCGCACAAAGGGGTCCAACAGCTCTTTGAGTA        GGCATTTGGTAGAGCTTGGGGTGTGTGTGTGGGGTGGACCGAATTTGGCAAG        AATGAAATGGTGTATAAAGATGGGAGGGGAGGGTGTGTTTATAAAATAAAATT        ACTAGAAAGCTTGAAAAGTC</p>	
<b>20</b>	<b>EGRGSLLTCGDVEENPGP</b>	<b>T2A</b>
<b>21</b>	<b>GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP</b>	<b>P2A</b>
<b>22</b>	<b>ATNFSLLKQAGDVEENPGP</b>	<b>P2A</b>
<b>23</b>	<b>QCTNYALLKLAGDVESNPGP</b>	<b>E2A</b>
<b>24</b>	<b>VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP</b>	<b>F2A</b>

10

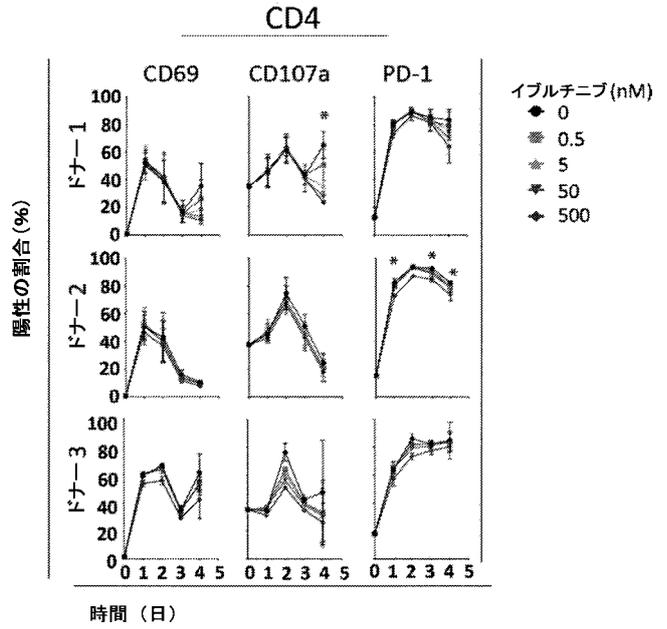
20



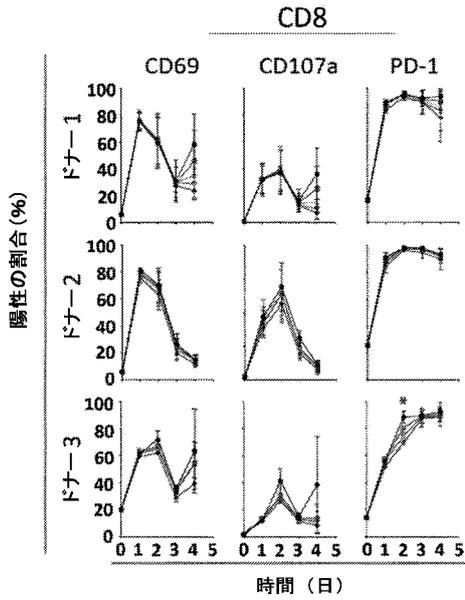
【図 2 B】



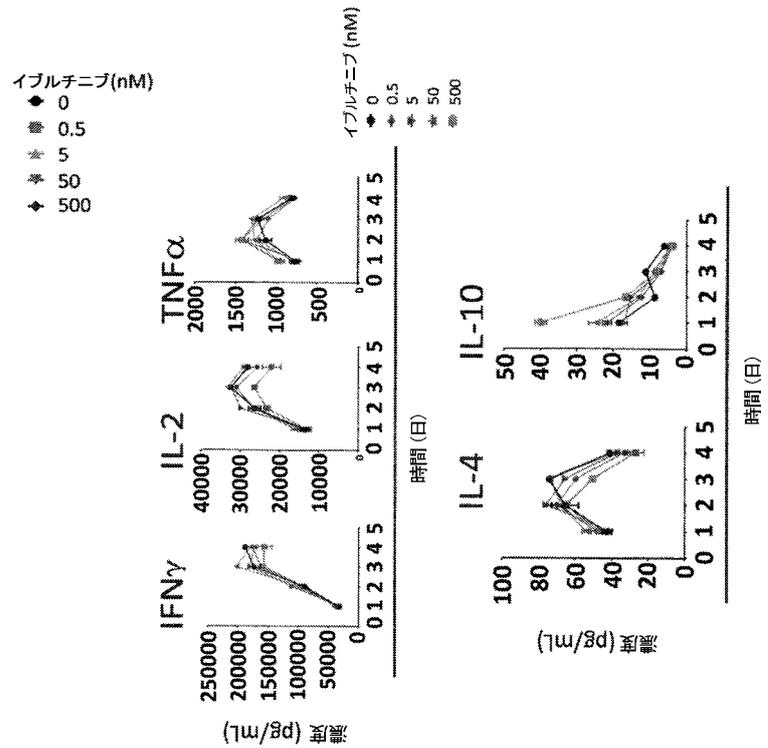
【図 2 C】



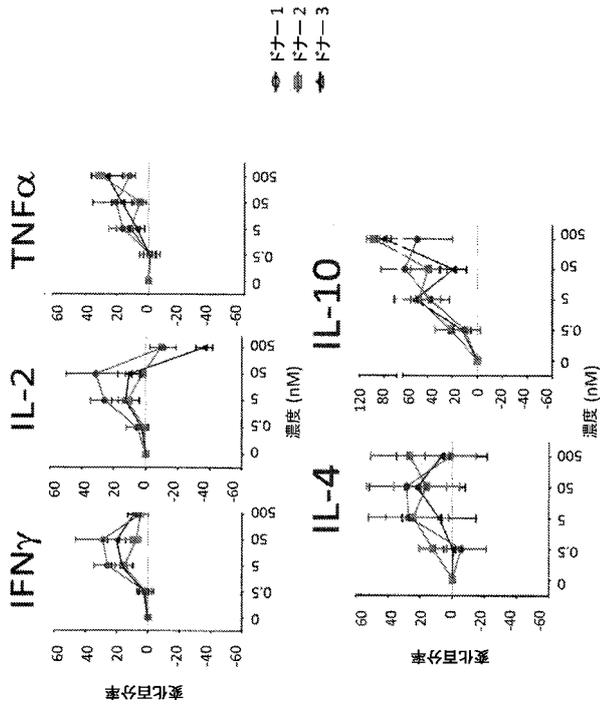
【図 2 D】



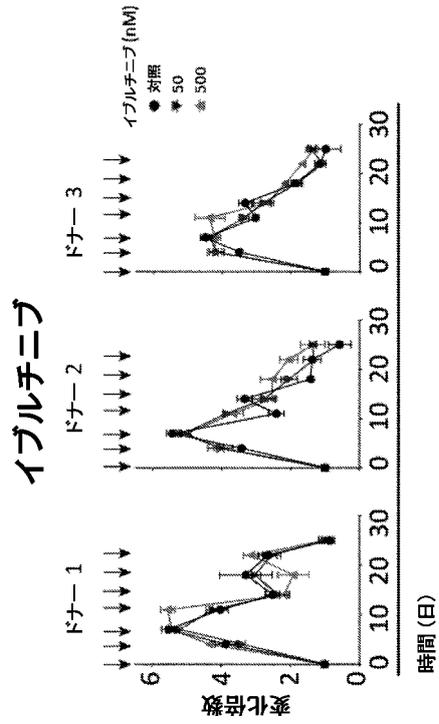
【図 3 A】



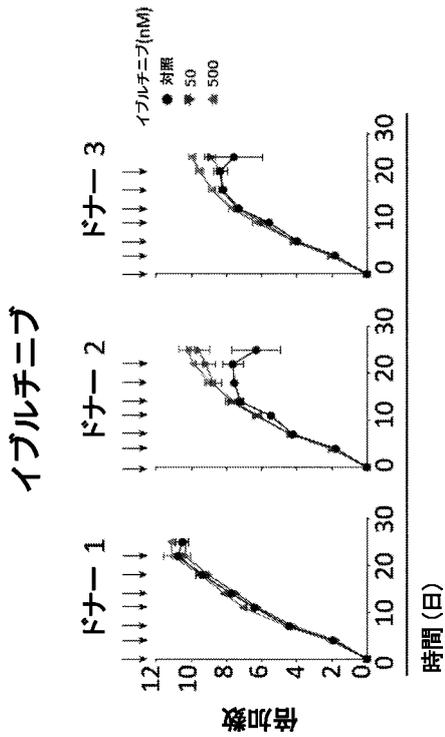
【 図 3 B 】



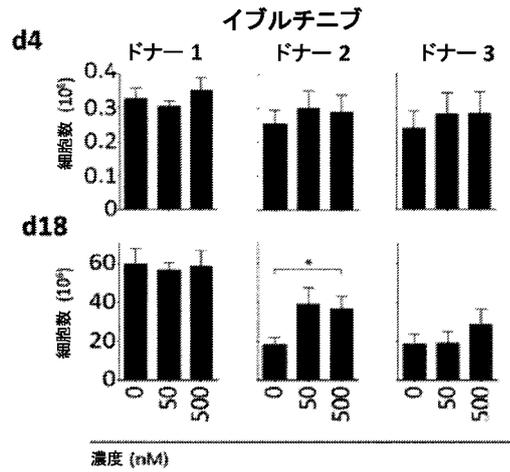
【 図 4 A 】



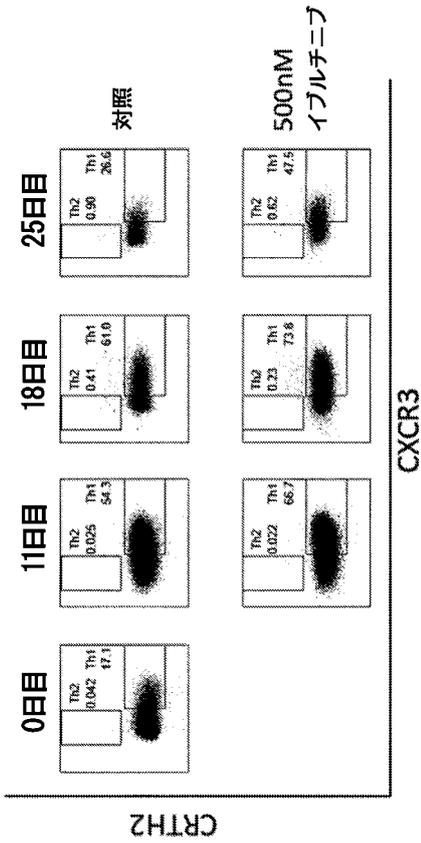
【 図 4 B 】



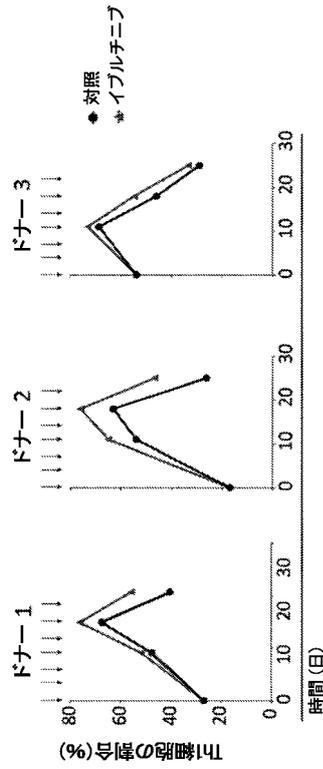
【 図 4 C 】



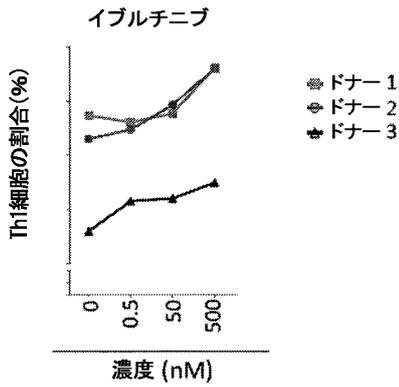
【図 5 A】



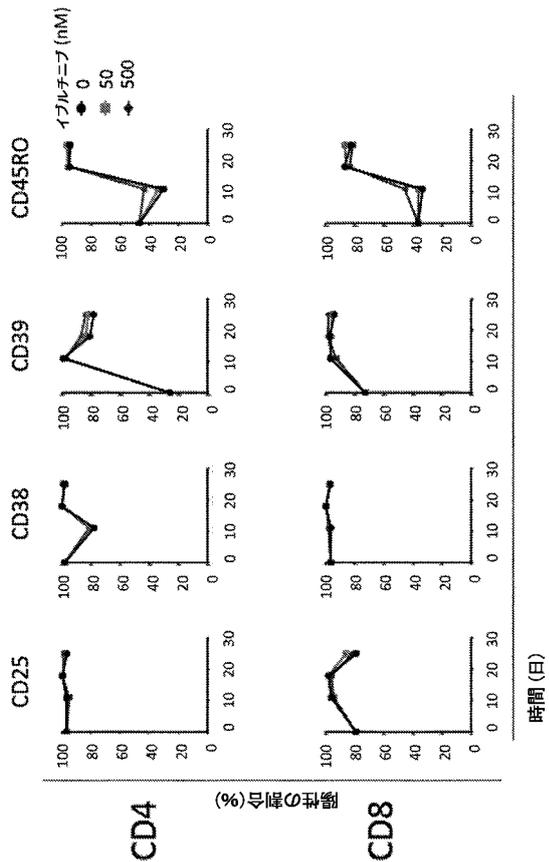
【図 5 B】



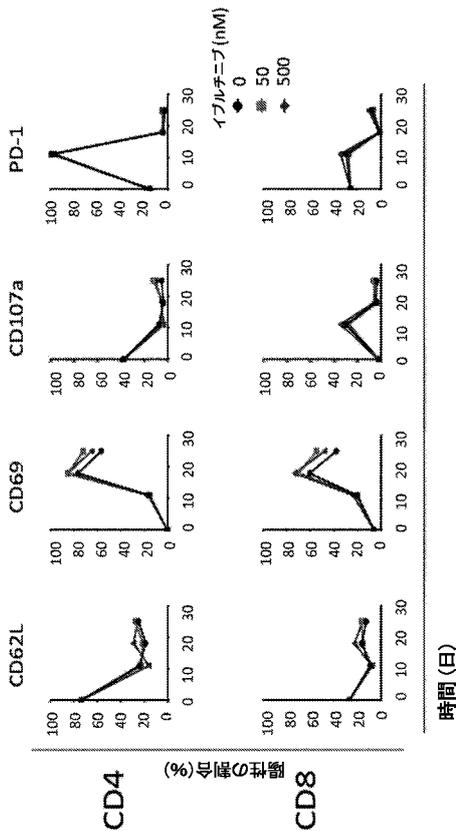
【図 5 C】



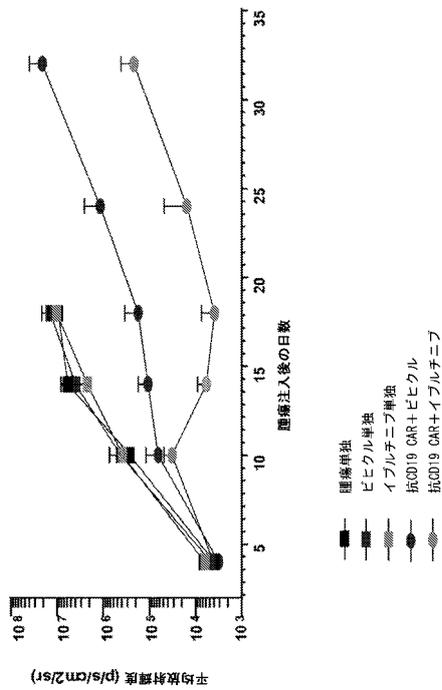
【図 5 D】



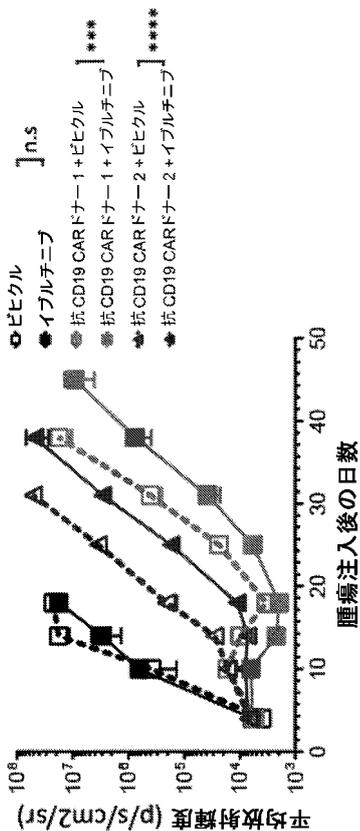
【 図 5 E 】



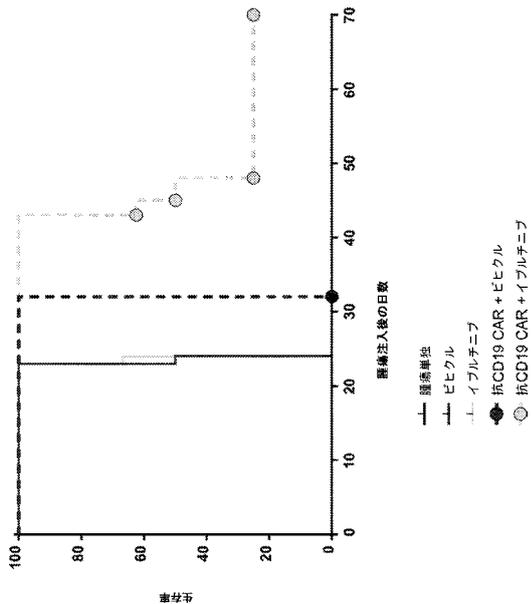
【 図 6 A 】



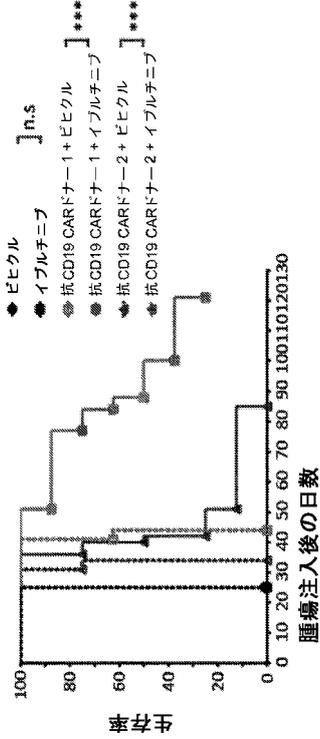
【 図 6 B 】



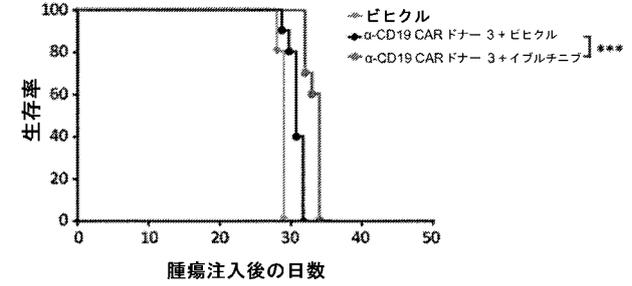
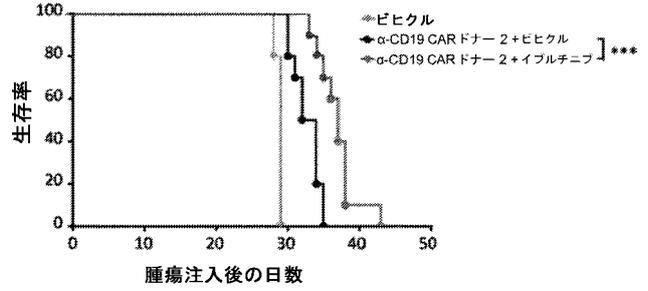
【 図 6 C 】



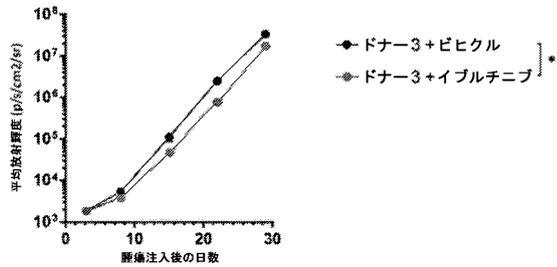
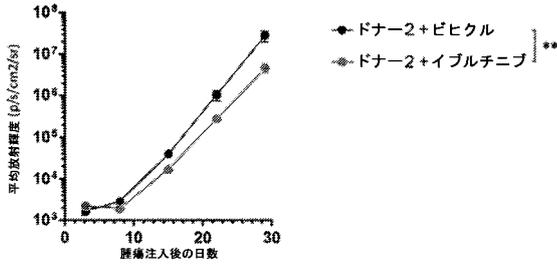
【 図 6 D 】



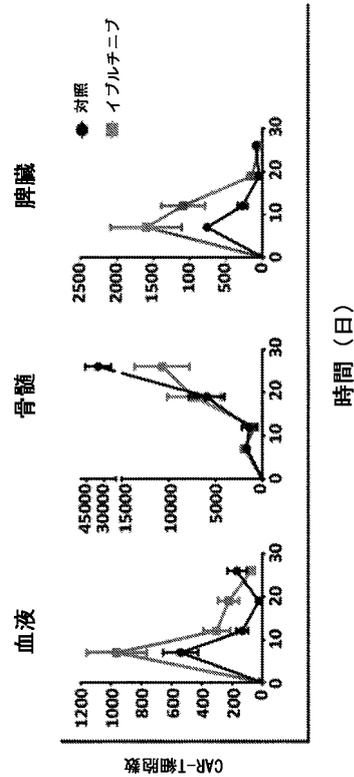
【 図 7 A 】



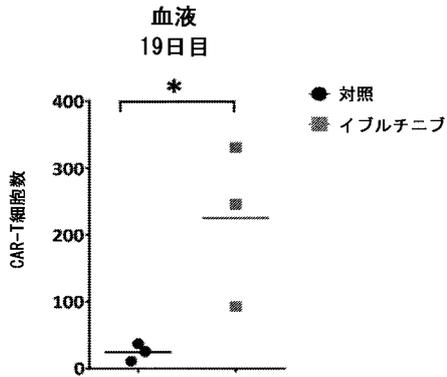
【 図 7 B 】



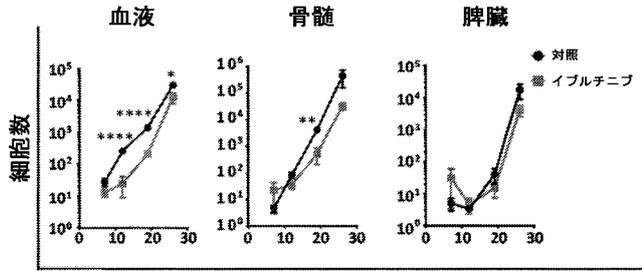
【 図 7 C 】



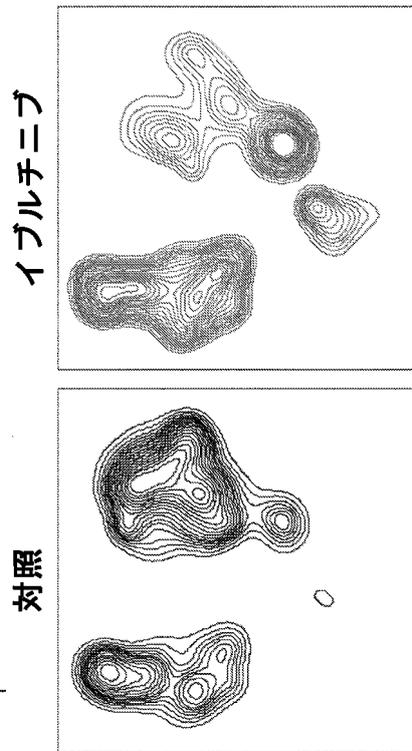
【 図 7 D 】



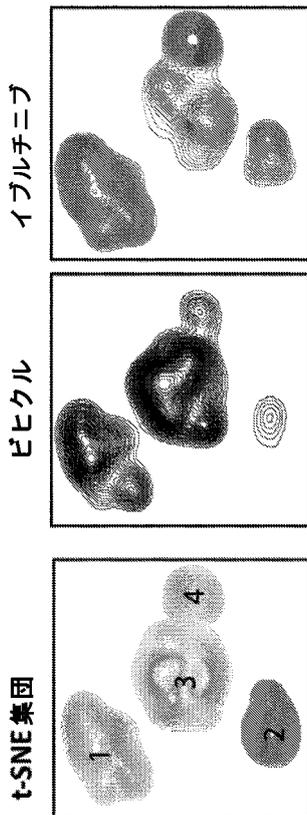
【 図 7 E 】



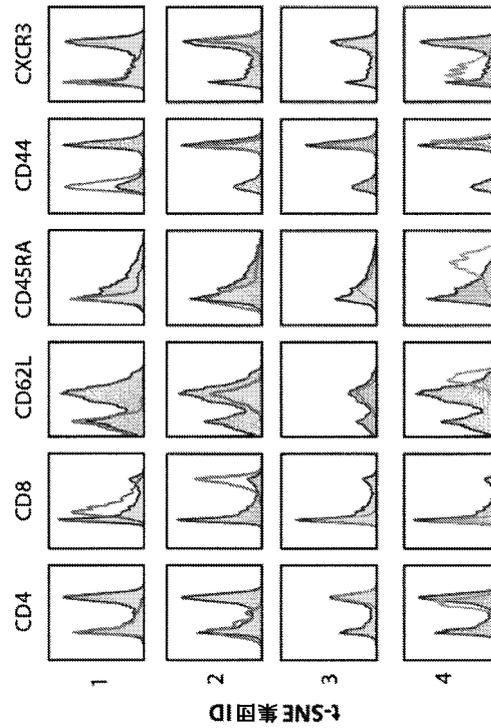
【 図 8 A 】



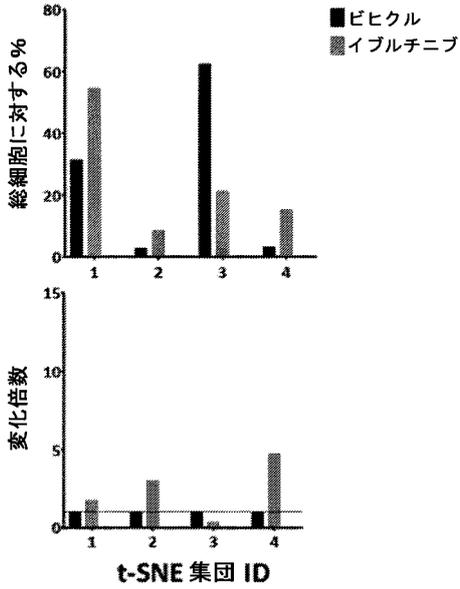
【 図 8 B 】



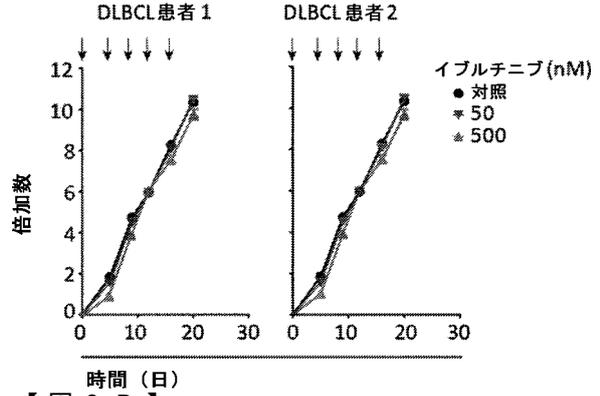
【 図 8 C 】



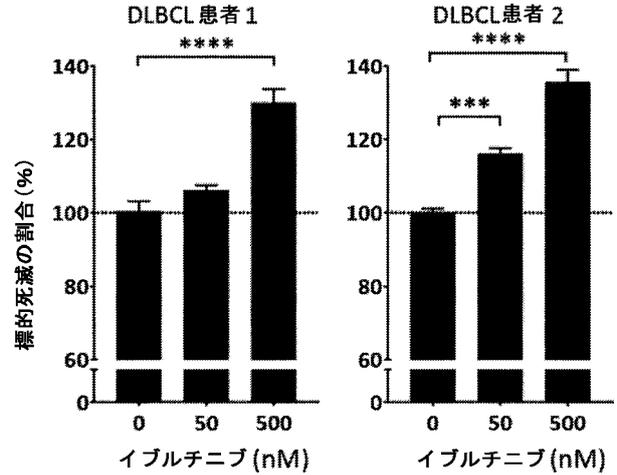
【図 8 D】



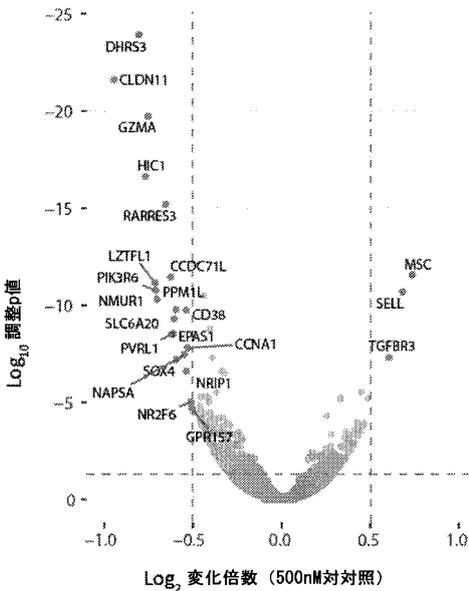
【図 9 A】



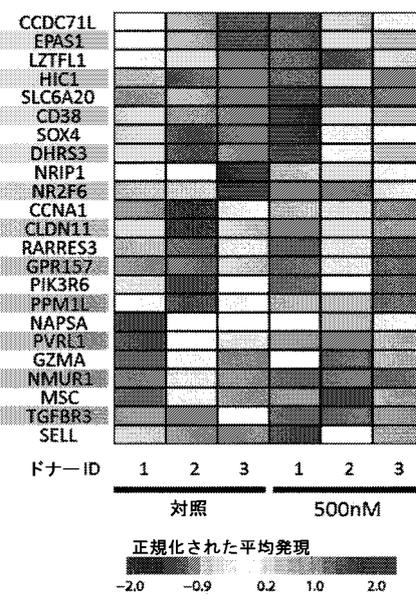
【図 9 B】



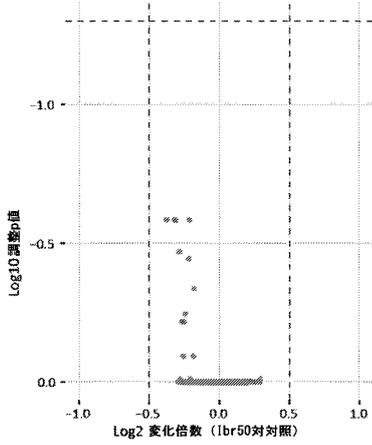
【図 10 A】



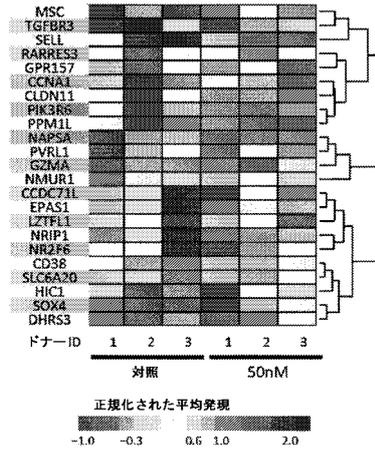
【図 10 B】



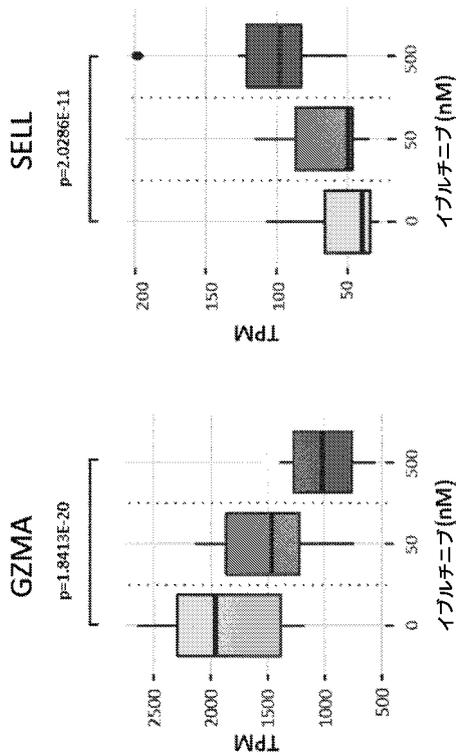
【図 10 C】



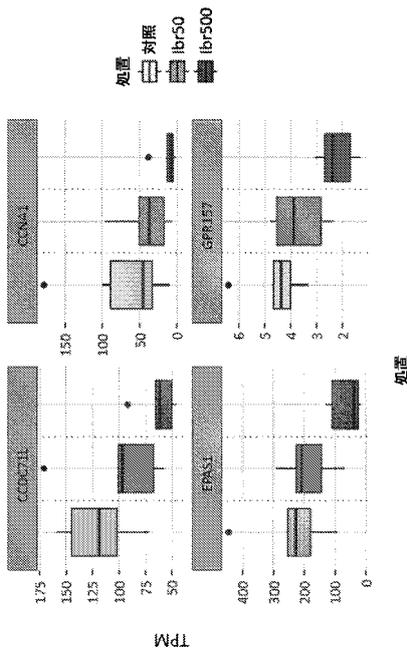
【図 10 D】



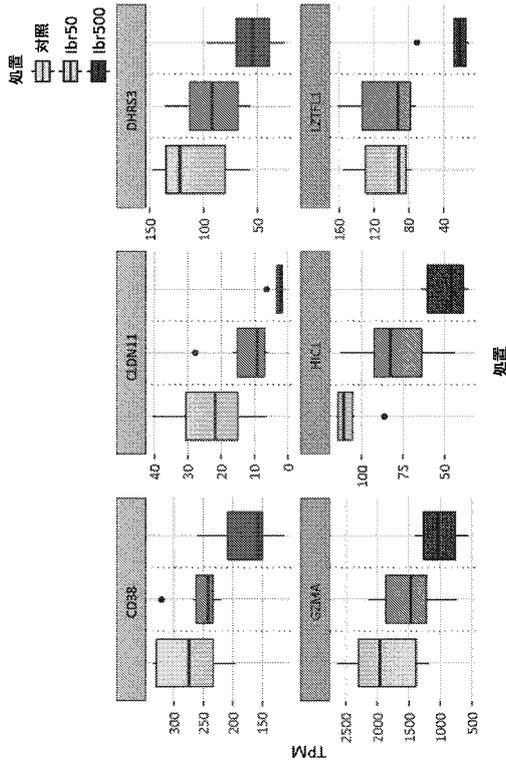
【図 11 A】



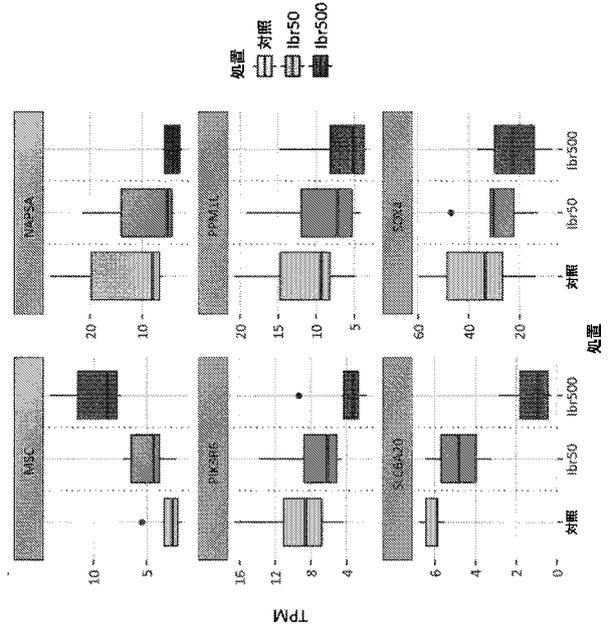
【図 11 B】



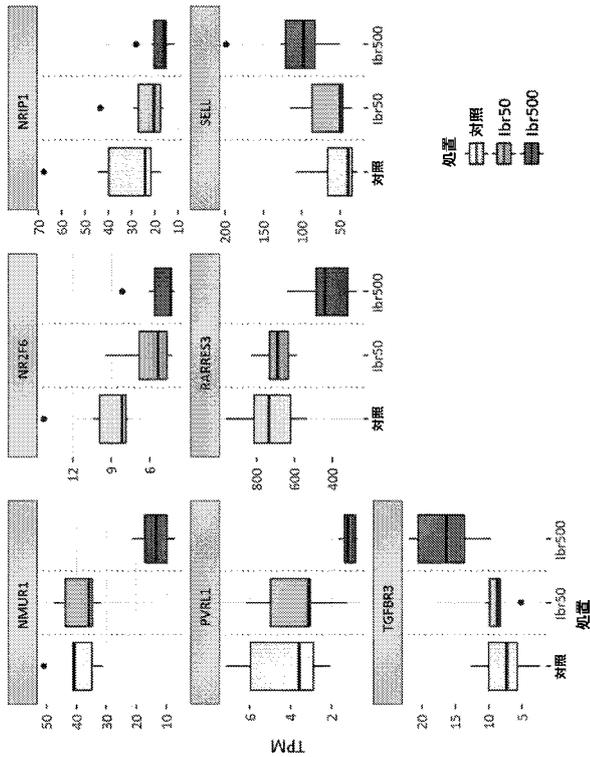
【図 1 1 C】



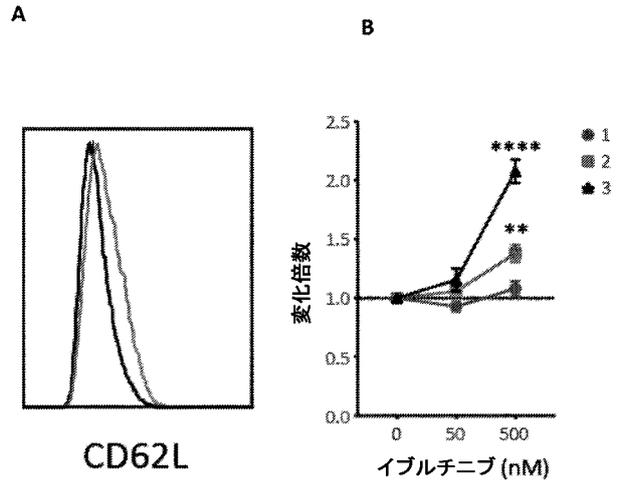
【図 1 1 D】



【図 1 1 E】



【図 1 2】



【配列表】

2019532997000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/060060
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K39/00 A61K31/00 A61K35/17 C12N5/0783 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Joseph A Fraietta ET AL: "Regular Article IMMUNOBIOLOGY Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia", Blood, 1 January 2016 (2016-01-01), XP055446210, DOI: 10.1182/blood-2015-11- Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/127/9/1117.full.pdf">http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/127/9/1117.full.pdf</a>	11-16, 41-75, 77-91, 116-178
Y A	the whole document ----- -/--	76 1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 May 2018		08/06/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Manu, Dominique

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/060060

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>RUELLA M ET AL: "The Addition of the BTK Inhibitor Ibrutinib to Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART19) Improves Responses against Mantle Cell Lymphoma", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 22, no. 11, 1 June 2016 (2016-06-01), pages 2684-2696, XP002764049, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1527 [retrieved on 2016-01-27] the whole document</p> <p>-----</p>	1-6
X	<p>WO 2015/157252 A1 (BROGDON JENNIFER [US]; BYRD JOHN [US]; DUBOVSKY JASON [US]; FRAIETTA J) 15 October 2015 (2015-10-15)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	11-16, 41-75, 77-91, 116-178 76 1-6
Y		
A		
X	<p>M. MAMONKIN ET AL: "A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies", BLOOD, vol. 126, no. 8, 20 August 2015 (2015-08-20), pages 983-992, XP055325148, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2015-02-629527 the whole document</p> <p>-----</p>	1-6, 43-91
X	<p>NABIL AHMED ET AL: "Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 33, no. 15, 20 May 2015 (2015-05-20), pages 1688-1696, XP055448271, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0225 the whole document</p> <p>-----</p>	1-6, 43-91
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/066060

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAVID L PORTER ET AL: "Randomized, Phase II Dose Optimization Study of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells Directed Against CD19 (CTL019) in Patients with Relapsed, Refractory CLL", BLOOD, vol. 124, no. 21, 6 December 2014 (2014-12-06), pages 1982-1982, XP055476042, US ISSN: 0006-4971	12, 14-16, 41-75, 77-91, 116-178
Y	abstract	76
Y	----- CAMERON J. TURTLE ET AL: "CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 126, no. 6, 1 June 2016 (2016-06-01), pages 2123-2138, XP055402477, US ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JC185309 the whole document	76
E	----- WO 2017/214207 A2 (JUNO THERAPEUTICS INC [US]; FRED HUTCHINSON CANCER RES CENTER [US]) 14 December 2017 (2017-12-14)  the whole document	12, 14-16, 41,43, 45,46, 48-54, 70,71, 73,75, 77-79, 81,90, 91, 116-127, 130-178
X,P	----- CAMERON J. TURTLE ET AL: "Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 17 July 2017 (2017-07-17), XP055402565, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8519  the whole document	12, 14-16, 41,43, 45,46, 48-54, 70,71, 73,75, 77-79, 81,90, 91, 116-127, 130-178
	----- -/--	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/US2017/066060

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. A. WOYACH ET AL: "Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management", BLOOD, vol. 126, no. 4, 23 July 2015 (2015-07-23) , pages 471-477, XP055475725, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2015-03-585075 the whole document -----	11-16, 41-91, 116-178

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/US2017/060060**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

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

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

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

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
1-6, 11-16, 116, 117(completely); 41-91, 118-178(partially)
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/US2017/060060

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6, 43-91(all partially)

method of treatment of a subject having cancer comprising administering T cells recognizing or binding a cancer antigen or a tag targeting the cancer and administering to the subject an inhibitor of a TEC family kinase, or comprising administering T cells recognizing or binding a cancer antigen or a tag targeting the cancer, said subject having been administered an inhibitor of a TEC family kinase, or administering an inhibitor of a TEC family kinase, said subject having been administered T cells recognizing or binding a cancer antigen or a tag targeting the cancer, wherein the cancer is not a B cell malignancy, is not a B cell leukemia or lymphoma, is a non-hematologic cancer or is a solid tumor

---

2. claims: 7-10, 26-33, 92-115(completely); 1-6, 42-91, 118-178(partially)

method of treatment of a subject having cancer comprising administering T cells recognizing or binding a cancer antigen or a tag targeting the cancer and administering to the subject an inhibitor of a TEC family kinase, or comprising administering T cells recognizing or binding a cancer antigen or a tag targeting the cancer, said subject having been administered an inhibitor of a TEC family kinase, or comprising administering an inhibitor of a TEC family kinase, said subject having been administered T cells recognizing or binding a cancer antigen or a tag targeting the cancer, wherein the antigen is not a B cell antigen; and/or the antigen is not a B cell antigen selected from the group consisting of CD 19, CD20, CD22, and ROR1 or wherein the antigen specifically recognized by or targeted by the cells is selected from among Her2(...) and a pathogen-specific antigen. Method of treatment comprising administering to a subject having a cancer a composition comprising cells expressing a chimeric receptor that specifically binds to an antigen that is not CD19, CD20, CD22 or ROR1 or a tag that specifically targets the cancer and administering an inhibitor of a TEC family kinase, or administering to a subject having a cancer a composition comprising cells expressing a chimeric receptor that specifically binds to an antigen that is not CD19, CD20, CD22 or ROR1 or a tag that specifically targets the cancer, said subject having been administered an inhibitor of a TEC family kinase, or administering, to a subject having a cancer, an inhibitor of a TEC family kinase, said subject having been administered a composition comprising cells expressing a chimeric receptor that specifically binds to an antigen that is not CD19, CD20, CD22 or ROR1 or specifically binds a tag that specifically targets the cancer. A

International Application No. PCT/US2017/060060

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

combination, comprising: genetically engineered T cells expressing a recombinant receptor that binds to an antigen other than a B cell antigen or other than a B cell antigen selected from the group consisting of CD19, CD20, CD22 and ROR1, and an inhibitor of a TEC family kinases. A kit comprising said combination. A kit comprising a composition comprising genetically engineered T cells expressing a recombinant receptor that binds to an antigen other than a B cell antigen or other than a B cell antigen selected from the group consisting of CD 19, CD20, CD22 and ROR1. A kit comprising a composition comprising an inhibitor of a TEC family kinase.

---

3. claims: 11-16, 116, 117(completely); 41-91, 118-178(partially)

A method of treatment of a subject having a cancer comprising administering T cells that specifically target cancer antigen or a tag that specifically targets the cancer; and an inhibitor of a TEC family kinase, or comprising administering T cells that specifically target a cancer antigen or a tag that specifically targets the cancer said subject having been administered an inhibitor of a TEC family kinase, or administering, an inhibitor of a TEC family kinase, said subject having been administered T cells that specifically target a cancer antigen or a tag that specifically targets the cancer and has been or is to be administered to the subject wherein: (i) the subject and/or the cancer (a) is resistant to inhibition of Bruton's tyrosine kinase (BTK) and/or (b) comprises a population of cells that are resistant to inhibition by the inhibitor; (ii) the subject and/or the cancer comprises a mutation in a nucleic acid encoding a BTK, optionally wherein the mutation is capable of reducing or preventing inhibition of the BTK by the inhibitor and/or by ibrutinib, optionally wherein the mutation is C481S; (iii) the subject and/or the cancer comprises a mutation in a nucleic acid encoding phospholipase C gamma 2 (PLCgamma2), optionally wherein the mutation results in constitutive signaling activity, optionally wherein the mutation is R665W or L845F; (iv) at the time of the initiation of administration in (1) and at the time of the initiation of administration in (2) the subject has relapsed following remission after a previous treatment with, or been deemed refractory to a previous treatment with, the inhibitor and/or with a BTK inhibitor therapy; (v) at the time of the initiation of administration in (1) and at the time of the initiation of administration in (2) the subject has progressed following a previous treatment with the inhibitor and/or with a BTK inhibitor therapy, optionally wherein the subject exhibited progressive disease as the best response to the previous treatment or progression after previous response to the previous treatment; and/or (vi) at the time of the initiation of administration in (1) and at the time of the initiation of administration in (2) the subject exhibited a

International Application No. PCT/US2017/060060

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

response less than a complete response (CR) following a previous treatment for at least 6 months with the inhibitor and/or with a BTK inhibitor therapy

---

**4. claims: 17-25(completely); 41-91(partially)**

A method of treatment comprising administering, to a subject having a cancer, a composition comprising T cells that are autologous to the subject and express a recombinant receptor that specifically binds to an antigen associated with the cancer or a tag that specifically targets the cancer and administering to the subject an inhibitor of a TEC family kinase, or administering, to a subject having a cancer, a composition comprising T cells that are autologous to the subject and express a recombinant receptor that specifically binds to an antigen associated with the cancer or a tag that specifically targets the cancer, said subject having been administered an inhibitor of a TEC family kinase, or administering, to a subject having a cancer, an inhibitor of a TEC family kinase, said subject having been administered T cells that are autologous to the subject and express a recombinant receptor that specifically binds to an antigen associated with the cancer or a tag that specifically targets the cancer wherein, in an in vitro assay following a plurality of rounds of antigen-specific stimulation, the T cells or autologous T cells from the subject not engineered to express the recombinant receptor display or have been observed to display a decreased level of a factor indicative of T cell function, health, or activity, as compared to a reference population of T cells or a reference or threshold level

---

**5. claims: 34-40, 179-200(completely); 41-91(partially)**

A method of treating a cancer comprising administering, to a subject having a cancer, a composition comprising cells expressing a chimeric receptor, wherein the chimeric receptor comprises an extracellular domain comprising an antibody or antigen-binding fragment thereof, a transmembrane domain that is or contains a transmembrane portion of human CD28 and an intracellular signaling domain comprising a signaling domain of human 4-1BB or human CD28 and a signaling domain of human CD3 zeta; and administering to the subject an inhibitor of a TEC family kinase. A method of engineering immune cells expressing a recombinant receptor, comprising: contacting a population of cells comprising T cells with an inhibitor of a TEC family kinase; and introducing a nucleic acid encoding a recombinant receptor into the population of T cells under conditions such that the recombinant receptor is expressed. A method of producing genetically engineered T cells, comprising introducing a nucleic acid molecule encoding a recombinant receptor into a primary T cell, wherein the T cells is from

International Application No. PCT/US2017/060060

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

a subject having been administered an inhibitor of a TEC  
family kinase

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/060060

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015157252 A1	15-10-2015	AU 2015244039 A1	15-09-2016
		CA 2940671 A1	15-10-2015
		CN 107075482 A	18-08-2017
		EP 3129470 A1	15-02-2017
		JP 2017517488 A	29-06-2017
		KR 20160135233 A	25-11-2016
		SG 11201606909R A	28-10-2016
		TW 201600092 A	01-01-2016
		US 2015283178 A1	08-10-2015
		WO 2015157252 A1	15-10-2015
		-----	-----
WO 2017214207 A2	14-12-2017	NONE	
-----	-----	-----	-----

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 38/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 38/02	
C 1 2 N 5/0783 (2010.01)	A 6 1 K 31/519	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 31/675	
	C 1 2 N 5/0783	Z N A
	C 1 2 N 5/10	
	A 6 1 K 35/17	Z

(31)優先権主張番号 62/574,706

(32)優先日 平成29年10月19日(2017.10.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

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

(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 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ポーツ マイケル

アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0  
0 スイート 1 2 0 0

(72)発明者 サーモン ルース アマンダ

アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0

0 スイート 1 2 0 0  
 (72)発明者 チン ジム  
 アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0  
 0 スイート 1 2 0 0  
 (72)発明者 バトゥレビッチ オレクサンドル  
 アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0  
 0 スイート 1 2 0 0  
 (72)発明者 ギレンウォーター ハイジ  
 アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0  
 0 スイート 1 2 0 0  
 F ターム(参考) 4B065 AA94X AB01 AC14 BA02 CA24 CA25 CA44  
 4C084 AA02 AA19 AA22 AA23 BA44 DC32 MA02 MA52 MA66 NA05  
 ZB072 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC202 ZC751  
 4C085 AA03 AA13 AA14 BB01 BB31 CC03 CC22 CC23 DD62 EE03  
 GG02 GG03 GG04 GG06 GG08  
 4C086 AA01 AA02 CB06 DA38 EA18 GA16 MA02 MA03 MA04 MA52  
 MA66 NA05 ZB26 ZB27 ZC75  
 4C087 AA01 AA02 BB37 BB64 BB65 CA04 MA02 MA52 MA66 NA05  
 ZB26 ZB27 ZC75

【要約の続き】

