



多発性骨髄腫に対するCAR-T細胞療法の現状と開発動向

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 科学評論社 公開日: 2024-07-30 キーワード (Ja): キーワード (En): CAR-T, idecabtagene vicleucel, ciltacabtagene autoleucel, BCMA 作成者: 永田, 泰之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000199

特集

血液疾患における抗体医薬と免疫細胞療法の新たな展開

多発性骨髄腫に対する
CAR-T細胞療法の現状と
開発動向*

永田 泰之**

Key Words: CAR-T, idecabtagene vicleucel, ciltacabtagene autoleucel, BCMA

はじめに

プロテアソーム阻害薬(proteasome inhibitor; PI), 免疫調節薬(immunomodulatory drugs; IMiDs)に加え, 抗CD38抗体薬の登場で多発性骨髄腫(multiple myeloma; MM)の予後は格段に改善した。しかしながら, MMはなお治癒が期待できず, PIs, IMiDs, 抗CD38抗体薬に対して3剤, 4剤に抵抗性の患者では, 全生存率(overall survival; OS)がそれぞれ9.2か月, 5.6か月と予後不良であり¹⁾, このような患者に対する新規治療薬の開発が求められている。本稿では最近注目されているキメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor; CAR)-T細胞療法について, MMにおける現状と開発動向について紹介する。

CAR-T細胞療法とは

CARは, 腫瘍抗原に結合するモノクローナル抗体の可変部領域を一本鎖抗体(single chain variable fragment; scFv)の形で細胞外ドメインとして利用し, T細胞シグナル伝達分子であるCD3 ζ 分子の細胞内ドメインと人工的につなげたキメラ分子である。T細胞の活性化にはT細胞受容体から入るシグナル1のほか, CD28や4-1BBなどの共刺激分子から入るシグナル2が必要であり,

CD3 ζ 鎖と共刺激分子を結合させた第2世代CARが臨床応用されている(図1)。このCAR遺伝子を導入した細胞がCAR-T細胞である。標的抗原を認識すると, CARのCD3 ζ ドメインおよび共刺激分子の刺激により細胞内シグナル伝達が惹起され, CAR-T細胞自身が活性化して増殖し, サイトカイン放出が亢進して腫瘍細胞を傷害する。患者リンパ球にCAR遺伝子を導入したCAR-T細胞を体外で増幅させてから患者に投与する免疫細胞療法がCAR-T細胞療法である。輸注されたCAR-T細胞の一部は体内に長期に残存し, 腫瘍の再発を防ぐ免疫監視の役割を担う²⁾。

多発性骨髄腫における
CAR-T細胞療法の現状

CAR-T細胞療法では, 標的抗原が陽性であればすべての細胞を標的としてしまうため, 腫瘍細胞に特異的に発現し, 正常細胞では発現していない分子が標的として理想である。成熟B細胞の分化抗原であるBCMA(B-cell maturation antigen)は, TNF受容体スーパーファミリーであり³⁾, MM細胞では増殖と生存にかかわる。形質細胞や成熟B細胞に発現しているが, 造血幹細胞, 前駆細胞, 非造血器臓器での発現は非常に低い⁴⁾。このため, MMの免疫細胞療法における標的分子として注目されており, BCMAを標的としたCAR-T細胞療法の開発が最も進んでいる。

* Current state and development trends of CAR-T cells in multiple myeloma.

** Yasuyuki NAGATA, M.D., Ph.D.: 浜松医科大学血液内科[〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1]; Division of Hematology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, JAPAN

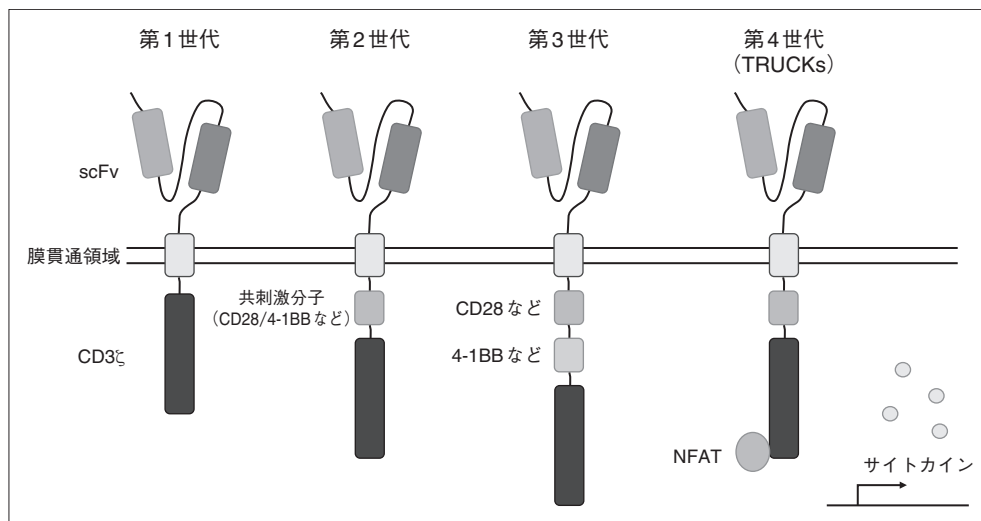


図1 キメラ抗原受容体(CAR)の基本構造

scFv, single chain fragment variable ; NFAT, nuclear factor of activated T cell ; TRUCK, T cells redirected for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing

1. Idecabtagene vicleucel

Idecabtagene vicleucel (ide-cel : 開発コード bb2121) は、抗 BCMA-CAR をレンチウイルスベクターにより導入した CAR-T 細胞である。国際共同第 II 相試験 (KarMMa 試験) では 128 例に ide-cel が投与された⁵⁾。前治療数が多く、3 剤抵抗性の患者が 84% 含まれていたが、全奏効率は 73%、完全奏効 (complete response ; CR) 以上が 33%、微小残存病変 (minimal residual disease ; MRD) 陰性化が 28% で得られた。観察期間中央値 24.8 か月での無増悪生存期間 (progression free survival ; PFS) 中央値は 8.6 か月、OS は 24.8 か月であった⁶⁾。有害事象としてサイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome ; CRS) が全 grade で 84% にみられたが、grade 3 (G3) 以上は 6% のみであった。免疫エフェクター細胞関連神経症候群 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome ; ICANS) は全 grade で 18%、G3 以上は 4% であった (表 1)。本試験には日本人患者 9 人が登録されており、この結果をもって 2022 年 1 月に本邦初の MM に対する CAR-T 細胞療法として製造販売承認を取得した。

2. Ciltacabtagene autoleucel

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) は、

BCMA 上の異なる 2 つのエピトープを認識するラマ由来の抗体を用いたのが特徴である。第 Ib/II 相臨床試験 (CARTITUDE-1 試験) では、97 例が cilta-cel の投与を受けた⁷⁾。前治療数が多く、3 剤・4 剤に抵抗性の患者が多く含まれる中で全奏効率は 98%、stringent CR (sCR) 以上の奏効が 83% で得られ、MRD 陰性化率も 92% と高かった⁸⁾。観察期間 2 年での 2 年 PFS は 60.5% (sCR 患者では 71.0%)、2 年 OS は 74.0% であった。MRD 陰性を 6 か月以上、12 か月以上持続した患者では、2 年 PFS が 91%、100% であり、MRD 陰性持続による生存期間延長が示唆された (図 2)。CRS は全 grade で 95%、G3 以上は 5%、ICANS は全 grade で 17%、G3 以上は 2% であった。

CARTITUDE-2 試験は、さまざまな臨床背景を有する MM 患者に対する cilta-cel の安全性と有効性を複数コホートで評価する第 II 相試験である。PI, IMiDs を含む 1~3 ラインの治療後に病勢進行したレナリドミド抵抗性 MM 患者を対象としたコホート A では、早期ラインの患者において、全奏効率は 95%、CR 以上が 85%、MRD 陰性化が 92% で得られた⁹⁾。観察期間中央値 14.3 か月で、12 か月 PFS は 84% であり、早期治療ラインにおいて cilta-cel の単回投与は早期に深い

表 1 多発性骨髄腫に対する CAR-T 細胞療法

	Ide-cel	Cilta-cel	Cilta-cel	Cilta-cel	bb21217	Orva-cel	CT053	P-BCMA-101	GPRC5D	ALLO-715
	KarMMa	CARTITUDE-1	CARTITUDE-2 コホート A	CARTITUDE-2 コホート B	CRB-402	EVOLVE	LUMMICAR-2	PRIME	MCARH109	UNIVERSAL
	(n=128)	(n=97)	(n=20)	(n=19)	(n=69)	(n=44)	(n=20)	(n=55)	(n=17)	(n=31)
試験フェーズ	第 II 相	第 Ib/II 相	第 II 相	第 II 相	第 I 相	第 Ib/II 相	第 Ib/II 相	第 I/II 相	第 I 相	第 I 相
標的抗原	BCMA	BCMA	BCMA	BCMA	BCMA	BCMA	BCMA	BCMA	GPRC5D	BCMA
共刺激分子	4-1BB	4-1BB	4-1BB	4-1BB	4-1BB	4-1BB	4-1BB	4-1BB	4-1BB	4-1BB
scFv	マウス	ラマ	ラマ	ラマ	マウス	ヒト	ヒト	マウス	ヒト	ヒト
T 細胞ソース	自己	自己	自己	自己	自己	自己	自己	自己	自己	同種
製造過程での操作					PI3K 阻害薬			Transposon		CD52 & TCR KOs
輸注 CAR-T 細胞量	150~450×10 ⁶	0.71×10 ⁶ /kg	0.75×10 ⁶ /kg	0.75×10 ⁶ /kg	150~450×10 ⁶	50~450×10 ⁶	150~300×10 ⁶	51~1,178×10 ⁶	25~450×10 ⁶	40~480×10 ⁶
年齢, 中央値 (幅)	61 (33~78)	61 (43~78)	60 (38~75)	58 (44~67)	62 (33~76)	61 (33~77)	59 (42~73)	60 (42~74)	60 (38~76)	65 (46~76)
高リスク染色体異常割合	35%	24%	35%	16%	33%	41%	64%	NA	76%	48%
髄外病変割合	39%	13%	15%	11%	NA	23%	36%	NA	41%	23%
前治療数, 中央値 (幅)	6 (3~16)	6 (3~18)	2 (1~3)	1 (1~1)	6 (3~17)	6 (3~18)	6 (3~11)	8 (2~18)	6 (4~14)	5 (3~11)
3 剤抵抗性の割合	84%	88%	40%	16%	64%	94%	93%	60%	94%	NA
4 剤抵抗性の割合	26%	42%	5%	0%	NA	48%	64%	NA	NA	NA
観察期間中央値	24.8 か月	~2 年	14.3 か月	10.6 か月	6 か月	NA	4.5 か月	120~508 日	11.9~34.6 か月	3.2 か月
全奏効率	73%	98%	95%	95%	68%	92%	100%	67%	69%	60%
≥CR	33%	83%	85%	79%	29%	36%	40%	NA	25%	NA
≥VGPR	53%	95%	90%	90%	54%	68%	50%	50%	44%	40%
MRD 陰性化	26%	92%	92%	92%	≥PR 89% ≥CR 100%	84%	92%	NA	50%	≥VGPR 83%
無増悪生存期間	8.6 か月	60.5% @ 2Y	84% @ 12M	84% @ 12M	NA	NA	NA	NA	NA	NA
全生存期間	24.8 か月	74.0% @ 2Y	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CRS, 全 grade, ≥grade 3	84%, 6%	95%, 5%	95%, 10%	84%, 5%	70%, 4%	89%, 3%	86%, 0%	17%, 0%	88%, 6%	45%, 0%
トシリズマブ使用率	52%	69%	70%	63%	45%	76%	21%	7%	50%	19%
ICANS, 全 grade, ≥grade 3	18%, 4%	17%, 2%	15%, 0%	5%, 0%	16%, 4%	13%, 3%	5%, 0%	4%, 4%	6%, 6%	0%, 0%
文献	5) 6)	7) 8)	9)	10)	21)	24)	25)	26)	13)	27)

scFv, single chain variable fragment ; KO, knock out ; CAR, chimeric antigen receptor ; CR, complete response ; VGPR, very good partial response ; MRD, minimal residual disease ; CRS, cytokine release syndrome ; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome ; NA, not available

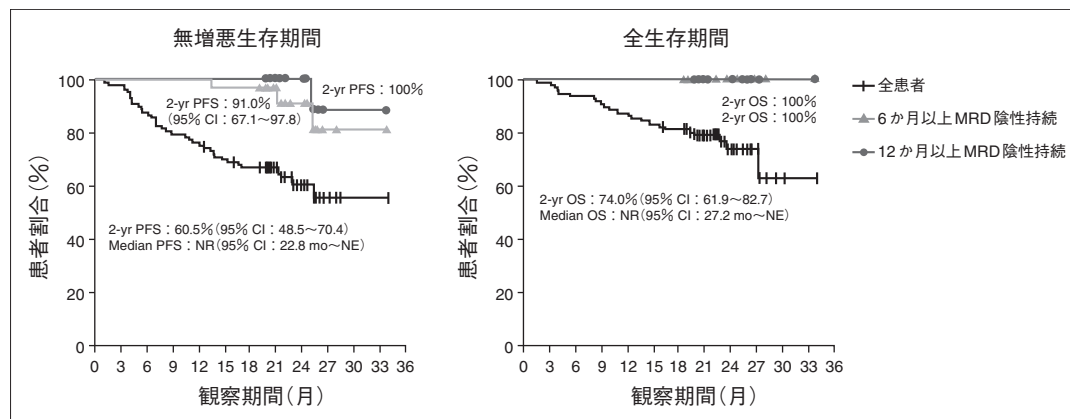


図2 CARTITUDE-1 試験；微小残存病変 (MRD) の状態別にみた無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS)
(Martin. ASH 2021. Abstr 549 より引用改変)

奏効を得られる可能性が示唆された。また、PIとIMiDsを含む初回治療後の早期再発例を対象としたコホートBでは、自家末梢血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation ; ASCT) 後、または移植非適応患者では初回治療開始から12か月以内に再発した患者が cilta-cel の投与を受けた¹⁰⁾。ASCTを受けた患者は79%であった。これらの患者においても、全奏効率は95%、CR以上が79%、MRD陰性化が92%で得られた。観察期間中央値10.6か月において、12か月PFSは84%であった。以上より、初回治療後の早期再発症例においても cilta-cel の有効性が示された。

CAR-T細胞療法の課題と開発動向

多剤抵抗性のMM患者においてもCAR-T細胞療法によりMRD陰性化を含む深い治療効果が得られている。しかしながら、多くの患者がCAR-T細胞療法後に再発しており、生存曲線はプラトーにならない。CAR-T細胞療法抵抗性の機序として、標的抗原に関する問題 (標的抗原のエスケープ) やT細胞における問題 (T細胞の疲弊や体内での早期消失など) が挙げられる。また、患者自身のリンパ球を用いたCAR-T細胞療法では、リンパ球アフェレーシスからCAR-T細胞の投与までに時間を要することも問題である。これらの課題を克服するべく、新たなCAR-T細胞の開発が進められている。

1. 標的抗原のエスケープ

単一の抗原を標的にする場合、その抗原性が喪失されればCAR-T細胞の効果は期待できなくなる¹¹⁾。これを克服するため、新規標的分子の探索や2つの抗原を標的とするCAR-T細胞などの開発が進められている。

Sloan Kettering のグループは、GPC5D (G-protein-coupled receptor family C group 5 member D) の発現がMMに特異的であることを発見した¹²⁾。第I相試験 (MCARH109試験) では、BCMA-CAR-T治療後を含む前治療レジメンが3レジメン以上の患者17人に対し、GPC5D-CAR-T細胞を投与した¹³⁾。高リスク染色体異常を有する患者が76%、3剤抵抗性が94%、BCMA標的治療後の患者が59%、CAR-T細胞治療後の患者が47%含まれていたが、全奏効率は69%、CR以上が25%、MRD陰性化率が50%と良好な結果が報告された。大阪大学の保仙らのグループは、MM細胞には結合するが正常血液細胞には結合しない抗体として、MMG49を同定した。MMG49は活性型立体構造をとるインテグリンβ7のみに結合する。ほとんどの正常血液細胞ではインテグリンβ7は不活性型構造で存在するのに対し、MM細胞では多くのインテグリンβ7が恒常的に活性型構造の状態にある。また、インテグリンβ7は血液細胞以外の組織では発現がみられない。マウスを用いた実験では、MMG49由来CAR-T細胞は正常細胞を傷害せずに、MM

細胞のみを特異的に排除することを示し、新たな標的分子として開発が進められている¹⁴⁾。

腫瘍抗原のエスケープ対策として、異なる2つの抗原と結合可能なCARの開発が進められている。2つの抗原のいずれかに結合することでCAR-T細胞が活性化されることから、1つの抗原性が喪失してもCAR-T細胞が機能できる。異なる2つの標的特異的CARを発現させた“dual CAR”¹⁵⁾や2つの異なる標的分子に対するscFvを1つのベクターに組み込んだ“tandem CAR”¹⁶⁾と呼ばれる新規CARの開発が試みられている。

2. T細胞の疲弊

T細胞は慢性的な抗原曝露や炎症により活性化され続けると、エフェクター活性を機能的に発現できなくなり、これをT細胞の疲弊と呼ぶ¹⁷⁾。疲弊状態に陥ったT細胞は、増殖能力や腫瘍を攻撃する能力が弱く、高い治療効果が期待できない。T細胞疲弊に関与するTox¹⁸⁾やNR4a¹⁹⁾をゲノム編集技術により制御することでCAR-T細胞の疲弊を回避する方法が試みられている。また、作製したCAR-T細胞をIL-7, CXCL12, IGF-I, NOTCHリガンドの4因子と培養することで、疲弊した状態からステムセルメモリー様T細胞へ転換する方法が研究されている²⁰⁾。

3. CAR-T細胞の体内持続性の喪失

体内でのCAR-T細胞の持続性を向上するため、CAR-T細胞の製造過程での工夫が試みられている。bb21217はide-cel(bb2121)と同じCARを使用し、CAR-T細胞を増幅させる段階でPI3K阻害薬と一緒に培養することで、メモリー細胞様フェノタイプのT細胞を増加させて体内での持続性を高めたものである。第I相試験(CRB-402試験)では、全奏効率68%、奏効期間中央値は17.0か月であった²¹⁾。CAR-T細胞は、投与後24か月時点で8人中6人において持続的に検出されており、bb21217-CAR-T細胞の持続的存続を示唆している。

ヒト以外に由来するscFvを用いたCARでは、scFv内のエピトープに対する内因性免疫応答により抗CAR抗体が産生され、CAR-T細胞の早期消失に関与する可能性がある²²⁾。LCAR-B38Mで治療された17人の報告では、7人で高レベルの抗CAR抗体が検出された²³⁾。そのうちの6人

の患者が投与後6か月以内に再発または進行した。このため、scFvをヒト化したBCMA-CAR-T細胞の開発が進められている。Orva-cel²⁴⁾は完全ヒト化されたscFv、CT053²⁵⁾はヒト型scFvを持つCAR-T細胞であり、それぞれ第Ib/II相試験での有効性が報告されている。また、免疫原性を低下させる試みとして、ウイルスベクターよりも免疫原性が低いとされるトランスポゾンシステムを使用して作製されたものがP-BMCA-101であり、第I/II相試験の結果が報告されている²⁶⁾。

4. “off-the-shelf” 製剤の開発

患者自身のリンパ球を用いるCAR-T細胞療法では、リンパ球アフェレーシス、CAR-T細胞作製、体外増幅に時間を要する。この問題を解決するために同種CAR-T細胞の開発が進められている。ALLO-715は、ヒトscFvと4-1BBを備えた同種BCMA-CAR-T細胞である。同種CAR-T細胞における課題は移植片対宿主病(graft-versus-host disease; GVHD)のリスクと体内での持続性が短いことである。ALLO-715では、GVHDリスクを最小限に抑えるために、T細胞受容体 α 鎖定常領域をゲノム編集技術によりknock out(KO)している。また、CAR-T細胞の生着を担保するために抗CD52抗体を併用して患者体内のT細胞を枯渇させる必要があり、CAR-T細胞のCD52もKOしている。第I相試験(UNIVERSAL試験)では、フルダラビン、シクロホスファミド、抗CD52抗体によるリンパ球除去治療後10人の患者に投与し、全奏効率60%であった一方で、GVHDは認めなかった²⁷⁾。CAR-T細胞のピークは7日で観察され、高用量では最大120日まで持続した。

5. 第4世代CAR

次世代CARとして注目されているのが、第4世代CARである。CARシグナル伝達時に遺伝子導入されたサイトカインを分泌するように設計されたもので、腫瘍局所でのサイトカイン調節によりCAR-T治療効果を高める試みがなされている(図1)。IL-12分泌TRUCK(T cells redirected for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing)は、CAR-T細胞が腫瘍に結合して活性化するとIL-12を分泌する²⁸⁾。IL-12は強力な炎症性サイトカインであり、エフェクター細胞を誘導する能

力があるため、腫瘍に対する内因性免疫応答を増強することができる。そのほか、IL-18やIL-15などサイトカインは、CAR-T細胞の機能亢進が報告されている²⁹⁾³⁰⁾。

おわりに

PI, IMiDsや抗CD38抗体薬に抵抗性となった患者においてもCAR-T細胞療法は有効性が期待できる。CARTITUDE-2試験の結果からは、早い段階でのCAR-T細胞療法の有用性も示されてきており、CAR-T細胞療法を導入する最適なタイミングについても臨床試験の結果が待たれる。また、新しい世代のCAR-T細胞の開発も進んでおり、将来的にMMの治癒につながることを期待する。

文 献

- 1) Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019 ; 33 : 2266.
- 2) Scholler J, Brady TL, Binder-Scholl G, et al. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. *Sci Transl Med* 2012 ; 4 : 132ra53.
- 3) Sanchez E, Li M, Kitto A, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *Br J Haematol* 2012 ; 158 : 727.
- 4) Novak AJ, Darce JR, Arendt BK, et al. Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma : a mechanism for growth and survival. *Blood* 2004 ; 103 : 689.
- 5) Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 705.
- 6) Anderson LD Jr, Munshi NC, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma : Updated KarMMA results. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39(15_suppl) : Abstract No. 8016.
- 7) Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1) : a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021 ; 398 : 314.
- 8) Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Updated Results from CARTITUDE-1 : Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2021 ; 138 : Abstract No. 549.
- 9) Cohen YC, Cohen AD, Delforge M, et al. Efficacy and Safety of Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy, in Lenalidomide-Refractory Patients with Progressive Multiple Myeloma after 1-3 Prior Lines of Therapy : Updated Results from CARTITUDE-2. *Blood* 2021 ; 138(Suppl 1) : Abstract No. 3866.
- 10) Van de Donk NWCJ, Delforge M, Agha M, et al. CARTITUDE-2 : Efficacy and Safety of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, in Patients with Multiple Myeloma and Early Relapse after Initial Therapy. *Blood* 2021 ; 138 : Abstract No. 2910.
- 11) Samur MK, Fulciniti M, Aktas Samur A, et al. Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 868.
- 12) Smith EL, Harrington K, Staehr M, et al. GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells. *Sci Transl Med* 2019 ; 11(485).
- 13) Mailankody S, Diamonte C, Fitzgerald L, et al. Phase I First-in-Class Trial of MCARH109, a G Protein Coupled Receptor Class C Group 5 Member D (GPRC5D) Targeted CAR T Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2021 ; 138(Suppl 1) : Abstract No. 827.
- 14) Hosen N, Matsunaga Y, Hasegawa K, et al. The

- activated conformation of integrin $\beta(7)$ is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. *Nat Med* 2017 ; 23 : 1436.
- 15) Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 3814.
 - 16) Schneider D, Xiong Y, Wu D, et al. A tandem CD19/CD20 CAR lentiviral vector drives on-target and off-target antigen modulation in leukemia cell lines. *J Immunother Cancer* 2017 ; 5 : 42.
 - 17) Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 492.
 - 18) Khan O, Giles JR, McDonald S, et al. TOX transcriptionally and epigenetically programs CD8(+) T cell exhaustion. *Nature* 2019 ; 571 : 211.
 - 19) Chen J, López-Moyado IF, Seo H, et al. NR4A transcription factors limit CAR T cell function in solid tumours. *Nature* 2019 ; 567 : 530.
 - 20) Ando M, Kondo T, Tomisato W, et al. Rejuvenating Effector/Exhausted CAR T Cells to Stem Cell Memory-Like CAR T Cells By Resting Them in the Presence of CXCL12 and the NOTCH Ligand. *Cancer Research Communications* 2021 ; 1 : 41.
 - 21) Alsina M, Shah N, Raje NS, et al. Updated Results from the Phase I CRB-402 Study of Anti-Bcma CAR-T Cell Therapy bb21217 in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma : Correlation of Expansion and Duration of Response with T Cell Phenotypes. *Blood* 2020 ; 136 : Abstract No. 130.
 - 22) Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+ : CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 2123.
 - 23) Xu J, Chen LJ, Yang SS, et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019 ; 116 : 9543.
 - 24) Mailankody S, Jakubowiak AJ, Htut M, et al. Orvacabtagene autoleucel (orva-cel), a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): update of the phase 1/2 EVOLVE study (NCT03430011). *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (15_suppl) : Abstract No. 8504.
 - 25) Kumar SK, Baz RC, Orlowski RZ, et al. Results from Lummicar-2 : A Phase 1b/2 Study of Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells (CT053) in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2020 ; 136 (Suppl 1) : 28.
 - 26) Costello CL, Cohen AD, Patel KK, et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Response of P-BCMA-101 CAR-T Cells in Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Multiple Myeloma (MM) (PRIME) with Novel Therapeutic Strategies. *Blood* 2020 ; 136 (Suppl 1) : Abstract No. 134.
 - 27) Mailankody S, Matous JV, Liedtke M, et al. Universal : An Allogeneic First-in-Human Study of the Anti-Bcma ALLO-715 and the Anti-CD52 ALLO-647 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2020 ; 136 : Abstract No. 129.
 - 28) Chmielewski M, Abken H. TRUCKs : the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther* 2015 ; 15 : 1145.
 - 29) Hu B, Ren J, Luo Y, et al. Augmentation of Antitumor Immunity by Human and Mouse CAR T Cells Secreting IL-18. *Cell Rep* 2017 ; 20 : 3025.
 - 30) Lanitis E, Rota G, Kosti P, et al. Optimized gene engineering of murine CAR-T cells reveals the beneficial effects of IL-15 coexpression. *J Exp Med* 2021 ; 218 (2).

* * *