



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I883067 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：109137982

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61K35/17 (2025.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/31

歐洲專利局

19206479.8

(71)申請人：美商英塞特公司(美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：恩德爾 珍 ENDELL, JAN (DE)；博克斯哈默 雷納 BOXHAMMER, RAINER (DE)；普雷切爾 多明尼克 PRETSCHER, DOMINIK (DE)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

(56)參考文獻：

期刊 Xu, Y., Yang, Z., Horan, L. H., Zhang, P., Liu, L., Zimdahl, B., ... & Liu, C. A novel antibody-TCR (AbTCR) platform combines Fab-based antigen recognition with gamma/delta-TCR signaling to facilitate T-cell cytotoxicity with low cytokine release. Cell discovery 4, 62 2018 1-13

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：4 共 66 頁

(54)名稱

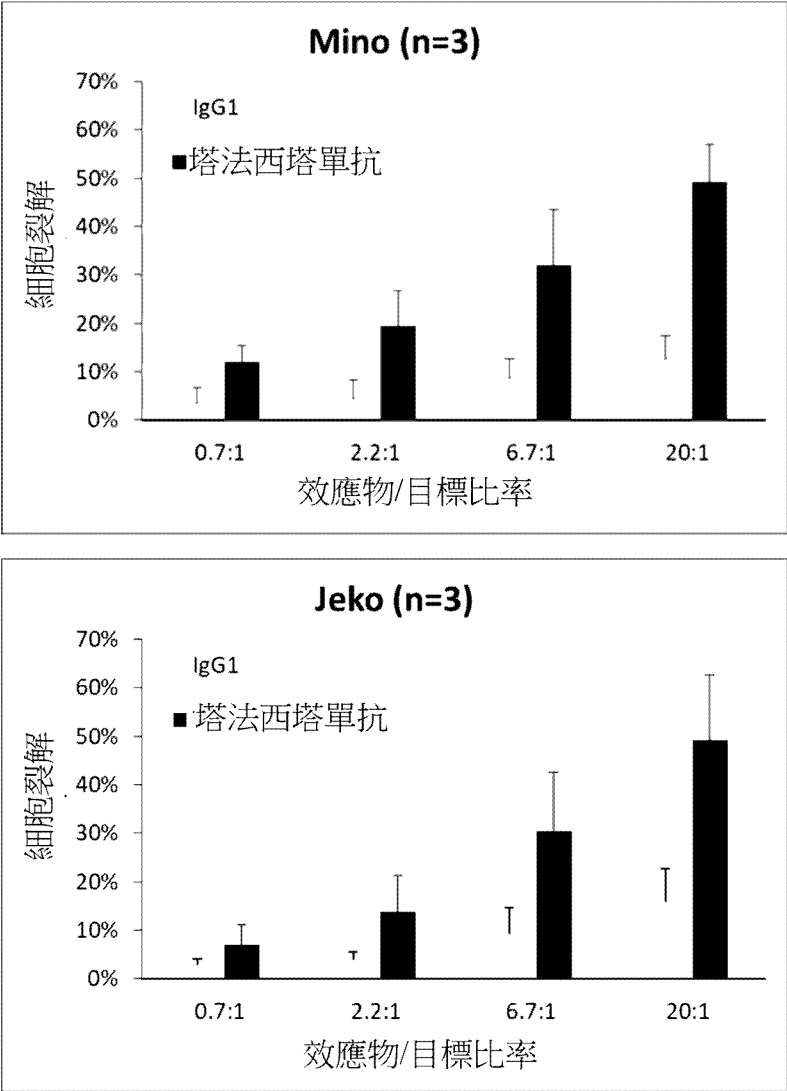
包含抗 CD19 抗體及 $\gamma\delta$ T 細胞之抗腫瘤組合療法

(57)摘要

本發明係關於一種包含抗 CD19 抗體或其抗體片段及 $\gamma\delta$ T 細胞(gamma delta T-cell/ $\gamma\delta$ T-cell)之組合療法，其用於治療白血病或淋巴瘤。

The present disclosure is directed to a combination therapy comprising an anti-CD19 antibody or antibody fragment thereof and gamma delta T-cells ($\gamma\delta$ T-cells) for use in the treatment of leukemia or lymphoma.

指定代表圖：



【圖1】



I883067

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含抗CD19抗體及 $\gamma\delta$ T細胞之抗腫瘤組合療法

【英文發明名稱】

ANTI-TUMOR COMBINATION THERAPY COMPRISING ANTI-CD19 ANTIBODY AND GAMMA DELTA T-CELLS

【中文】

本發明係關於一種包含抗CD19抗體或其抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞(gamma delta T-cell/ $\gamma\delta$ T-cell)之組合療法，其用於治療白血病或淋巴瘤。

【英文】

The present disclosure is directed to a combination therapy comprising an anti-CD19 antibody or antibody fragment thereof and gamma delta T-cells ($\gamma\delta$ T-cells) for use in the treatment of leukemia or lymphoma.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含抗CD19抗體及 $\gamma\delta$ T細胞之抗腫瘤組合療法

【英文發明名稱】

ANTI-TUMOR COMBINATION THERAPY COMPRISING ANTI-CD19 ANTIBODY AND GAMMA DELTA T-CELLS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種包含抗CD19抗體或其抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞(gamma delta T-cell/ $\gamma\delta$ T-cell)之組合療法，其用於治療白血病或淋巴瘤。

【先前技術】

【0002】 CD19為含有兩個胞外免疫球蛋白樣域及外延細胞質尾區之免疫球蛋白超家族中之95 kDa跨膜糖蛋白。蛋白質為pan-B淋巴球表面受體且自前B細胞發育之最早階段開始廣泛表現直至其在最後分化成漿細胞期間下調。其為B淋巴球譜系特異性的且並不表現於除一些濾泡性樹突狀細胞以外之造血幹細胞及其他免疫細胞上。CD19充當B細胞受體(BCR)信號傳導之正調控劑且對B細胞活化及增殖以及產生體液免疫反應非常重要。其結合CD21及CD81充當共刺激分子且對於B細胞對T細胞依賴性抗原的反應至關重要。CD19之細胞質尾區與經由蛋白質酪胺酸激酶src家族觸發下游信號傳導路徑之酪胺酸激酶家族實體上相關聯。CD19由於其高度表現於幾乎所有慢性淋巴球性白血病(CLL)及非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas ; NHL)以及許多其他不同類型之白血病(包括急性淋巴球性白血病(ALL)及毛細胞白血病(HCL))中而為淋巴源癌症之有吸引

力的目標。

【0003】 塔法西塔單抗(Tafasitamab) (先前名稱：MOR00208及XmAb®5574)為靶向抗原CD19 (參與B細胞受體信號傳導之跨膜蛋白)之人類化單株抗體。塔法西塔單抗在IgG Fc區中經工程改造以增強抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)，因此改善用於腫瘤細胞殺滅之關鍵機制且提供相較於習知抗體(亦即，非增強型抗體)之增強功效的潛能。已在或當前正在若干臨床試驗，諸如CLL、ALL及NHL中研究塔法西塔單抗。在彼等試驗中的一些中，塔法西塔單抗與艾德昔布(Idelalisib)、來那度胺(Lenalidomide)或維納妥拉(Venetoclax)組合使用。

【0004】 不管若干抗癌劑之近期發現及研發如何，由於多種類型之癌症(包括表現CD19之腫瘤)之不良預後，因此仍需要用於治療此等類型之癌症的改良方法或治療劑。因此，本發明人已證實 $\gamma\delta$ T細胞及對CD19具有特異性之抗體或抗體片段的組合投藥對治療B細胞源之惡性淋巴瘤具有優異效果，且已完成本發明。

【發明內容】

【0005】 本發明提供一種用於治療癌症之新穎組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞。

【0006】 由於其在20世紀80年代之發現，因此同時確認了 $\gamma\delta$ T細胞在感染以及惡性腫瘤(諸如癌症)中起重要作用。活化之 $\gamma\delta$ T細胞具有獨立於其目標細胞上所存在之主要組織相容複合體(major histocompatibility complex；MHC)分子之強大細胞毒性及廣泛的腫瘤識別能力。另外， $\gamma\delta$ T細胞展示為抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)之有效介體。迄今為止，其展示可藉由抗CD20抗體來實質上加強 $\gamma\delta$ T細胞之抗腫瘤效果

(Tokuyama等人，2008；Hoeres等人，2018)。此外，相較於非Fc增強型抗體(如利妥昔單抗(Rituximab))，Fc增強型抗CD20抗體奧比珠單抗(Obinutuzumab)在與 $\gamma\delta$ T細胞組合時展示增強的腫瘤細胞殺滅。

【0007】 然而，尚未評估在 $\gamma\delta$ T細胞存在下對除CD20外之其他表面抗原具有特異性之抗體的腫瘤細胞殺滅活性。因此，本發明之目標為提供一種包含抗體及 $\gamma\delta$ T細胞之替代性組合療法。

【0008】 為了達成上文目標，本發明提供一種用於治療癌症之組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞。

【0009】 在本發明中，本發明人已將 $\gamma\delta$ T細胞與靶向CD19之抗體塔法西塔單抗(Fc增強型)及Xmab5603 (非Fc增強型)組合，且在ADCC 分析中評估其在患者衍生之CLL、MCL及B-ALL樣本以及各種淋巴瘤及白血病細胞株中之抗腫瘤活性。總而言之，與非Fc增強型Xmab5603或陰性對照IgG1抗體相比，當 $\gamma\delta$ T細胞與Fc增強型抗CD19抗體塔法西塔單抗組合時，觀測到細胞裂解率增大。

【0010】 綜上所述，展示 $\gamma\delta$ T細胞為基於抗體之腫瘤療法中之潛在效應細胞群，如此研究中之Fc增強型靶向CD19之抗體塔法西塔單抗所表明。塔法西塔單抗顯示針對若干淋巴瘤及白血病細胞株以及原發性患者衍生之CLL、MCL及BALL細胞的藉由 $\gamma\delta$ T細胞介導之強抗腫瘤活性，且可保持用於淋巴瘤及白血病療法之有前景方法。

【0011】 $\gamma\delta$ T細胞可衍生自任何適合之自體或同種異體的 $\gamma\delta$ T細胞或其群體。在一些實施例中，適用作當前描述之 $\gamma\delta$ T細胞之來源的 $\gamma\delta$ T細胞包括V δ 1細胞、V δ 2細胞、V δ 3細胞、V δ 5細胞及V δ 8細胞。舉例而言，本文提供用於自非造血組織，諸如皮膚或腸分離且擴增V δ 1細胞之方法。

舉例而言，V δ 1細胞可如US2018/0312808中所描述自人類皮膚活檢體分離，該申請案特此以全文引用之方式併入且尤其針對自組織分離V δ 1細胞之方法。

【0012】 在其他實施例中，適合之 $\gamma\delta$ T細胞可衍生自血液(例如，周邊血液)。自血液分離且擴增V δ 1細胞之方法包括描述於例如美國專利案第9,499,788號及國際專利公開案第WO2016/198480號中之彼等方法，該等專利案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。同樣，V γ 9V δ 2 T細胞可自周邊血液分離且進一步進行離體培育。可在IL-2及唑來膦酸(ZOL)之存在下最佳化V γ 9V δ 2 T細胞之培育。自血液分離且擴增V γ 9V δ 2 T細胞之方法包括描述於例如Hoeres等人，2018中之彼等方法。

【0013】 在一些實施例中，適合之 $\gamma\delta$ T細胞可衍生自腫瘤組織(例如，腫瘤浸潤性 $\gamma\delta$ T細胞)。替代地，根據下文所描述之方法，可經工程改造以表現異源靶向構築體之適合 $\gamma\delta$ T細胞可衍生自非造血組織。此等細胞可在氣體可穿透之生物反應袋中在一或多種因素(例如，TCR促效劑、共受體促效劑及/或細胞介素，例如IL-4、IL-15及/或IFN- γ)的存在下培育至多21天或更久。此方法之變體及獲得V δ 1 T細胞之其他方法適用作本發明之一部分。舉例而言，血液衍生之V δ 1 T細胞可替代地使用例如國際專利公開案WO2017/197347及WO2016/081518(美國公開案第2016/0175338號)中所描述之方法獲得，該等公開案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0014】 本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞。

【0015】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組

合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞，其中用於治療癌症之抗體包含重鏈可變區，其包含：包含序列SYVMH (SEQ ID NO: 1)之HCDR1區、包含序列NPYNDG (SEQ ID NO: 2)之HCDR2區及包含序列GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3)之HCDR3區；及輕鏈可變區，其包含：包含序列RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4)之LCDR1區、包含序列RMSNLNS (SEQ ID NO: 5)之LCDR2區及包含序列MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6)之LCDR3區。

【0016】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞，其中用於治療癌症之抗體包含重鏈可變區，其包含：SYVMH (SEQ ID NO: 1)之HCDR1區、NPYNDG (SEQ ID NO: 2)之HCDR2區及GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3)之HCDR3區；及輕鏈可變區，其包含：RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4)之LCDR1區、RMSNLNS (SEQ ID NO: 5)之LCDR2區及MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6)之LCDR3區。

【0017】 在另一態樣中，對CD19具有特異性之抗體或抗體片段包含以下之重鏈可變區：

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKY
NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYYGTRVFDYWGGQTLTVSS
(SEQ ID NO: 7)

及以下之輕鏈可變區：

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS
GVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 8) 。

【0018】 在另一態樣中，對CD19具有特異性之抗體或抗體片段具有有效應功能。在另一態樣中，對CD19具有特異性之抗體或抗體片段具有增強型效應功能。在一個實施例中，效應功能係ADCC。在一個實施例

中，對CD19具有特異性之抗體或抗體片段具有增強的ADCC活性。在另一實施例中，對CD19具有特異性之抗體或抗體片段包含Fc域，其包含位置S239及/或I332處之胺基酸取代，其中編號係根據如同Kabat之EU索引。

【0019】 在又一態樣中，對CD19具有特異性之抗體或抗體片段包含以下之重鏈恆定區：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9) 。

【0020】 在另一態樣中，對CD19具有特異性之抗體包含以下之輕鏈恆定區：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 10) 。

【0021】 在又一態樣中，對CD19具有特異性之抗體包含以下之重鏈恆定區：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9)以及以下之輕鏈恆定區：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 10)。

【0022】在又一態樣中，對CD19具有特異性之抗體包含以下之重鏈區：

EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSCAASGYTFSTSYVMHWVRQAPG
KGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSED
TAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) 以
及以下之輕鏈區：

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQK
PGQSPQLLIYRMSNLNSGVLPDRFSGSGSGTEFTLTISSLPEDFAVYYC
MQHLEYPIITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPPREAAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKA
DYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)。

【0023】在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中 $\gamma\delta$ T細胞包含富

集 $\gamma\delta$ T細胞群。在一個實施例中，富集 $\gamma\delta$ T細胞群包含未經工程改造或經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞及/或其摻合物。在另一實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及富集 $\gamma\delta$ T細胞群。

【0024】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中 $\gamma\delta$ T細胞包含未經工程改造或經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞及/或其摻合物。在另一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為未經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞群。在又一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞群。

【0025】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中 $\gamma\delta$ T細胞自周邊血液、腫瘤組織或非造血組織分離。在一個實施例中， $\gamma\delta$ T細胞自周邊血液分離。在另一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為自周邊血液分離之 $\gamma\delta$ T細胞群。在另一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為自周邊血液分離之V γ 9V δ 2 T細胞群。在另一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為自周邊血液分離之V γ 9V δ 2 T細胞群，其中V γ 9V δ 2 T細胞在IL-1及唑來膦酸(ZOL)之存在下進行離體培育。

【0026】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中癌症為血液癌。在一個實施例中，血液癌為慢性淋巴球性白血病(CLL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)或急性淋巴母細胞白血病(ALL)。在另一實施例中，血液癌為非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在另一實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤係選自由以下組成之群：濾泡性淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織、邊緣區淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、伯基特

氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)及套細胞淋巴瘤。

【0027】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞係以個別方式投與。

【0028】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞係以同步方式投與。

【0029】 在一個態樣中，本發明提供用於治療癌症之套組，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞。

【圖式簡單說明】

【0030】

圖1：在逐漸增大效應物:目標細胞(E:T)比率時MOR00208的代表性ADCC分析。針對三種目標細胞株 Mino、Daudi 及 Jeko，描繪由 MOR00208 (黑色)或IgG1陰性對照(白色)及來自健康供體之 $\gamma\delta$ T細胞介導的表示為死亡目標細胞%之特定細胞殺滅結果。測試0.7:1與20:1之間的四種不同的E:T比率。

圖2：在逐漸增大效應物:目標細胞(E:T)比率時MOR00208的代表性ADCC分析。針對三種目標細胞株 U2932、REH 及 Daudi，描繪由 MOR00208 (黑色)或IgG1陰性對照(白色)及來自健康供體之 $\gamma\delta$ T細胞介導的表示為死亡目標細胞%之特定細胞殺滅結果。測試0.7:1與20:1之間的四種不同的E:T比率。

圖3：使用來自兩名CLL患者及一名B-ALL患者之原發腫瘤細胞作為目標細胞，在逐漸增大效應物:目標細胞(E:T)比率時MOR00208的代表

性ADCC分析。針對使用原發腫瘤細胞作為目標細胞之三個實驗，描繪由MOR00208 (黑色)或IgG1對照(白色)及來自健康供體之 $\gamma\delta$ T細胞介導的表示為死亡目標細胞%之特定細胞殺滅結果。測試0.7:1與20:1之間的四種不同的E:T比率。

圖4：使用來自兩名MCL患者之原發腫瘤細胞作為目標細胞，在逐漸增大效應物:目標細胞(E:T)比率時MOR00208的代表性ADCC分析。針對使用原發腫瘤細胞作為目標細胞之三個實驗，描繪由MOR00208 (黑色)或IgG1對照(白色)及來自健康供體之 $\gamma\delta$ T細胞介導的表示為死亡目標細胞%之特定細胞殺滅結果。測試0.7:1與20:1之間的四種不同的E:T比率。

【實施方式】

【0031】

定義

術語「**CD19**」係指稱為CD19之蛋白質，其具有以下同義詞：B4、B淋巴球抗原CD19、B淋巴球表面抗原B4、CVID3、分化抗原CD19、MGC12802及T細胞表面抗原Leu-12。

【0032】 人類CD19具有以下胺基酸序列：

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
LKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELF
RWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLN
QSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLI
FCLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTDPTTRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLG
RAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPEEEEEGEGYEEDSEEDSEFY
ENDSNLGQDQLSQDGSQYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENEDEELTQPVARTMDFLSP
HGSAWDPSREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPNHEEDADSYENMDNPDGP
DPAWGGGGGRMGTWSTR (SEQ ID NO: 13)

【0033】 根據表1，「**MOR00208**」及「**XmAb 5574**」以及「塔法

西塔單抗」用作抗CD19抗體之同義詞。表1提供MOR00208/塔法西塔單抗之胺基酸序列。MOR00208抗體描述於美國專利申請案系列編號12/377,251中，其以全文引用的方式併入。美國專利申請案系列編號12/377,251描述了名為4G7 H1.52雜合S239D/I332E/4G7 L1.155之抗體(隨後名為MOR00208及塔法西塔單抗)。

【0034】如本文中所使用之術語「**抗體**」係指包含由二硫鍵互連之至少兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈的蛋白質，其與抗原相互作用。各重鏈由重鏈可變區(在本文中縮寫為VH)及重鏈恆定區組成。重鏈恆定區由以下三個域組成：CH1、CH2及CH3。各輕鏈由輕鏈可變區(在本文中縮寫為VL)及輕鏈恆定區組成。輕鏈恆定區由一個域CL組成。VH區及VL區可進一步細分成高變區(稱為互補決定區(CDR))，其穿插有稱為構架區(FR)之較保守區域。各VH及VL由按以下次序自胺基端排列至羧基端之三個CDR及四個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。術語「抗體」包括例如單株抗體、人類抗體、人類化抗體、駱駝化抗體及嵌合抗體。抗體可具有任何同種型(例如，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。將輕鏈及重鏈兩者劃分成結構及功能同源性區域。

【0035】如本文中所使用，片語「**抗體片段**」係指抗體之一或多個部分，其保持與抗原特異性相互作用(例如，藉由結合、位阻、使空間分佈穩定)之能力。結合片段之實例包括(但不限於)：Fab片段，由VL域、VH域、CL域及CH1域組成之單價片段；F(ab)2片段，包含兩個由鉸鏈區處之二硫橋鍵連接的Fab片段之二價片段；Fd片段，其由VH域及CH1域

組成；Fv片段，其由抗體單臂的VL域及VH域組成；dAb片段(Ward等人, (1989) *Nature* 341:544-546)，其由VH域組成；及經分離之互補決定區(CDR)。此外，儘管Fv片段之兩個域VL及VH係由個別基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，該合成連接子使其能夠製成其中VL及VH區配對形成單價分子之單一蛋白質鏈(稱為單鏈Fv (scFv)；參見例如Bird等人, (1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883)。此等單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語「抗體片段」內。使用熟習此項技術者已知之習知技術獲得此等抗體片段，且以與完整抗體相同之方式來篩選供使用的片段。抗體片段亦可併入至單域抗體、最大抗體、微型抗體、胞內抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、v-NAR及雙-scFv中(參見例如Hollinger及Hudson, (2005) *Nature Biotechnology* 23:1126-1136)。抗體片段可移植至基於多肽(諸如纖維結合蛋白III型(Fn3))之骨架中(參見美國專利第6,703,199號，其描述纖維結合蛋白多肽單功能抗體)。抗體片段可併入至包含一對串聯Fv區段(VH-CH1-VH-CH1)之單鏈分子中，該等串聯Fv區段與互補輕鏈多肽一起形成一對抗原結合位點(Zapata等人, (1995) *Protein Eng.* 8:1057-1062；及美國專利第5,641,870號)。

【0036】「投與」或「投藥」包括(但不限於)藉由可注射形式，諸如(例如)靜脈內、肌肉內、皮內或皮下途徑或經黏膜途徑，例如以用於吸入之鼻用噴霧或氣溶膠形式或以可攝取的溶液、膠囊或錠劑形式來遞送藥物。較佳地，投藥係藉由可注射形式。

【0037】術語「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區的彼等生物活性，其隨抗體同種型而變化。抗體效應功能之非限制性實例包括：C1q結

合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合及抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)及/或抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；及B細胞活化。

【0038】「**抗體依賴性細胞介導的細胞毒性**」或「**ADCC**」係指細胞毒性形式，其中結合至存在於某些細胞毒性細胞(例如，NK細胞、嗜中性球及巨噬細胞)上之Fc受體(FcR)上的抗體使得此等細胞毒性效應細胞能夠特異性地結合至攜帶抗原之目標細胞，且隨後利用細胞毒素殺死目標細胞。用於介導ADCC之初級細胞(NK細胞)僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。

【0039】「**補體依賴性細胞毒性**」或「**CDC**」係指在補體存在下目標細胞之裂解。藉由補體系統(C1q)之第一組分與本發明之(適當子類之)抗體的結合來引發典型補體路徑之活化，該等抗體結合至其同源抗原。

【0040】「**抗體依賴性細胞吞噬作用**」或「**ADCP**」係指藉由吞噬細胞，諸如巨噬細胞或樹突狀細胞之內化來消除包覆抗體之目標細胞的機制。

【0041】術語「**血液癌**」包括涉及造血源組織中之異常細胞生長及/或增殖的血源性腫瘤及疾病或病症，諸如淋巴瘤、白血病及骨髓瘤。

【0042】非霍奇金氏淋巴瘤(「**NHL**」)為源自淋巴球之異質惡性腫瘤。在美國(U.S.)，據估計發病率為每年65,000人，其中死亡率為約20,000人(美國癌症協會(American Cancer Society)，2006；及SEER Cancer Statistics Review)。疾病可在所有年齡段中出現，常見發作開始於超過40歲之成年人，其中發病率隨著年齡增長而增加。NHL之特徵在於積聚於淋巴結、血液、骨髓及脾中之淋巴球的純系增殖，但可能涉及任

何主要器官。病理學家及臨床醫師所使用之當前分類系統為世界衛生組織 (World Health Organization ; WHO) 腫瘤分類，其將NHL組織成前驅體及成熟B細胞或T細胞腫瘤。對於進入臨床試驗，PDQ當前將NHL劃分為惰性的或攻擊性的。惰性NHL群主要由以下組成：濾泡性亞型、小淋巴球性淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(mucosa-associated lymphoid tissue ; MALT) 及邊緣區淋巴瘤；惰性涵蓋約50%之新近診斷的B細胞NHL患者。攻擊性NHL包括組織學診斷具有以下之患者：原發性彌漫性大B細胞(DLBL、「**DLBCL**」或DLCL) (40%的所有新近診斷患者具有彌漫性大細胞)、伯基特氏(Burkitt's)及套細胞(「**MCL**」)。NHL之臨床病程為高度可變的。臨床病程之主要決定子為組織學亞型。大部分惰性類型的NHL被視為不可治癒的疾病。患者最初對化學療法或抗體療法有反應且大部分將會復發。迄今為止，研究尚未證實在早期干預之情況下存活期的改善。在無症狀患者中，可接受「觀察且等待」直至患者變為有症狀的或疾病步調似乎在加速。隨著時間推移，疾病可轉化成更具攻擊性之組織學。中值存活期為8至10年，且惰性患者在其疾病之治療階段期間通常接受3種或更多種治療。有症狀的惰性NHL患者之初始治療在歷史上為組合化學療法。最常用藥劑包括環磷醯胺、長春新鹼(vincristine)及普賴松(prednisone) (CVP)；或環磷醯胺、阿德力黴素(adriamycin)、長春新鹼、普賴松(CHOP)。約70%至80%之患者將對其初始化學療法有反應，緩解持續時間持續約2至3年。最終，大部分患者會復發。抗CD20抗體(利妥昔單抗)之發現及臨床使用在反應及存活率上提供了顯著改善。對於大部分患者之當前護理標準為利妥昔單抗+ CHOP (R-CHOP)或利妥昔單抗+ CVP (R-CVP)。利妥昔單抗療法展示在若干類型之NHL中有效，且當前批准為用於惰性(濾泡性

淋巴瘤)及攻擊性NHL (彌漫性大B細胞淋巴瘤)兩者之第一線治療。然而，存在抗CD20單株抗體(mAb)之顯著限制，包括原發性耐藥(在復發性惰性患者中為50%反應)、獲得性耐藥(在再治療之後為50%反應率)、罕見完全反應(在復發性群體中為2%完全反應率)及持續復發模式。最後，許多B細胞並不表現CD20，且因此許多B細胞病症不可使用抗CD20抗體療法治療。

【0043】除NHL之外，存在若干類型之由B細胞之調節異常引起的白血病。慢性淋巴球性白血病(亦稱為「慢性淋巴白血病」或「CLL」)為由B淋巴球之異常積聚所引起之成年人白血病類型。在CLL中，惡性淋巴球可能看似正常且成熟，但其不能夠有效地應對感染。CLL為成年人中最常見之白血病形式。男性罹患CLL之機率為女性的兩倍。然而，關鍵風險因素係年齡。超過75%之新病例係在超過50歲之患者中診斷出。每年診斷出超過10,000例病例且死亡率為每年近似5,000人(美國癌症協會，2006；及SEER Cancer Statistics Review)。CLL為不可治癒的疾病，但在大多數情況下進展緩慢。許多患有CLL之人多年來過著正常且積極之生活。由於其發作緩慢，因此早期CLL通常不進行治療，此係因為咸信早期CLL干預不會改善存活時間或生活品質。替代地，隨著時間推移監測病狀。初始CLL治療視疾病之確切診斷及進展而變化。存在幾十種用於CLL療法之藥劑。諸如FCR (氟達拉賓(fludarabine)、環磷醯胺及利妥昔單抗)及BR (依魯替尼(Ibrutinib)及利妥昔單抗)之組合化學療法方案有效用於新近診斷CLL及復發性CLL兩者。同種異體骨髓(幹細胞)移植由於其風險而很少用作CLL之第一線治療。

【0044】另一類型之白血病係視為CLL變異體之小淋巴球性淋巴瘤

(「**SLL**」)，其缺乏**CLL**診斷所需之純系淋巴細胞增多，但另外共有病理及免疫表型特徵(Campo等人, 2011)。**SLL**之界定需要存在淋巴結病及/或脾腫大。此外，**B**淋巴球在周邊血液中之數目不應超出 $5 \times 10^9/L$ 。在**SLL**中，只要可能，應藉由淋巴結切片之組織病理學評估來證實診斷(Hallek等人, 2008)。在美國，**SLL**之發病率佔**CLL**的約25% (Dores等人, 2007)。

【0045】 另一類型之白血病為急性淋巴母細胞白血病(**ALL**)，亦稱為急性淋巴球性白血病。**ALL**之特徵在於骨髓中惡性且不成熟的白血球(亦稱為淋巴母細胞)之過度產生及不斷增殖。『急性』係指循環淋巴球(「母細胞」)之未分化、不成熟狀態，且若保持不治療，則疾病進展迅速且預期壽命為數週至數月。**ALL**在兒童期為最常見的，其中在4至5歲之發病率為峰值。12至16歲兒童比其他人更容易死於**ALL**。當前，至少80%之兒童**ALL**被視為可治癒的。每年診斷出少於4,000例病例且死亡率為每年近似1,500人(美國癌症協會，2006；及SEER Cancer Statistics Review)。

【0046】 如此上下文中所使用，「**個體**」或「**患者**」係指任何哺乳動物，包括嚙齒動物，諸如小鼠或大鼠；及靈長類動物，諸如食蟹獼猴(長尾獼猴(*Macaca fascicularis*))、恆河猴(恆河獼猴(*Macaca mulatta*))或人類(智人(*Homo sapiens*))。較佳地，個體或患者為靈長類動物，最佳為人類患者，甚至更佳為成年人類患者。

【0047】 如本文中所使用之術語「**經工程改造**」或「**經修飾**」包括藉由合成方式(例如，藉由重組技術、活體外肽合成、藉由酶促或化學偶合肽或此等技術之某一組合)來操縱核酸或多肽。較佳地，根據本發明之抗體或抗體片段經工程改造或經修飾以改善一或多個特性，諸如抗原結

合、穩定性、半衰期、效應功能、免疫原性、安全性及其類似者。較佳地，根據本發明之抗體或抗體片段經工程改造或經修飾以改善效應功能，諸如ADCC。

【0048】「**Fc區**」用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區。免疫球蛋白之Fc區通常包含兩個恆定域：CH2域及CH3域。除非本文中另外指定，否則Fc區中之胺基酸殘基之編號係根據EU編號系統(亦稱為EU索引)，如Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所描述。

【0049】以治療有效量向患者投與根據本發明投與之抗體。「**治療有效量**」係指足以提供給定疾病或病症之臨床表現之某一改善的量。對特定治療目的有效之量將視疾病或損傷之嚴重程度以及個體之體重及一般狀態而定。應理解，測定適當劑量可使用常規實驗藉由建構值之矩陣且測試矩陣中之不同點來達成，其均在經培訓醫師或科學家之一般技能內。

【0050】術語「**組合**」或「**醫藥組合**」係指投與一種療法外加另一療法。同樣地，「與...組合」包括以任何次序同步(例如，同時)且連續投藥。藉助於非限制性實例，可在向患者投與第二療法(例如醫藥劑，諸如 $\gamma\delta$ T細胞)之前(例如，1分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週)、與其同時或之後(例如，1分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3

週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週或更長)投與第一療法(例如藥劑，諸如抗CD19抗體)。

【0051】如本文中所使用之術語「 **$\gamma\delta$ T細胞**(**$\gamma\delta$ T-cell/gamma delta T-cell**)」係指在其表面上表現由一種 γ 鏈及一種 δ 鏈構成之獨特T細胞受體(TCR) $\gamma\delta$ TCR之T細胞子集。術語「 **$\gamma\delta$ T細胞**」特定包括 $\gamma\delta$ T細胞之所有子集，包括(但不限於) $v\delta 1$ 、 $v\delta 2$ 、 $v\delta 3$ 及V $\gamma 9$ V $\delta 2$ T細胞以及初始、效應記憶體、中樞記憶體及末端分化之 $\gamma\delta$ T細胞。作為另一實例，術語「 **$\gamma\delta$ T細胞**」包括 $v\delta 4$ 、 $v\delta 5$ 、 $v\delta 7$ 及 $v\delta 8$ T細胞。

【0052】如本文中所使用，術語「**T淋巴球**」或「**T細胞**」係指表現CD3 (CD3+)及T細胞受體(TCR+)之免疫細胞。T細胞在細胞介導之免疫性中起重要作用。

【0053】如本文中所使用，術語「**TCR**」或「**T細胞受體**」係指形成 α - β 或 γ - δ 受體之二聚異源細胞表面信號傳導蛋白質。 $\alpha\beta$ TCR識別由MHC分子呈現之抗原，而 $\gamma\delta$ TCR識別獨立於MHC呈現之抗原。

【0054】如本文中所使用，術語「**細胞群**」係指多種細胞。細胞群可為例如衍生自周邊血液樣本、臍帶血樣本、腫瘤、幹細胞前驅體、腫瘤切片、組織、淋巴，或衍生自個體直接接觸外部背景之上皮部位或衍生自幹前驅體細胞之混合細胞群。替代地，混合細胞群可衍生自哺乳動物細胞之活體外培養物，由周邊血液樣本、臍帶血樣本、腫瘤、幹細胞前驅體、腫瘤切片、組織、淋巴或由個體直接接觸外部背景之上皮部位形成或衍生自幹前驅體細胞。

【0055】「**富集**」細胞群或製劑係指衍生自起始混合細胞群之細胞群，其含有比起始群體中彼細胞類型的百分比更大的特定細胞類型百分

比。舉例而言，起始混合細胞群可經富集以用於特定 $\gamma\delta$ T細胞群。在所有實施例中，富集 $\gamma\delta$ T細胞群含有較低百分比之 $\alpha\beta$ T細胞群。

【0056】 如本文中所使用之「**擴增**」意謂富集製劑中之所需或目標細胞類型(例如， $\delta 1$ 、 $\delta 2$ T細胞及/或 $V\gamma 9V\delta 2$ T細胞)的數目高於初始或起始細胞群中之數目。

【0057】

抗CD19抗體

CD19抗體在非特異性B細胞淋巴瘤中之用途論述於WO2007076950 (US2007154473)中，其皆以引用之方式併入。CD19抗體在CLL、NHL及ALL中之用途描述於Scheuermann等人, CD19 Antigen in Leukemia and Lymphoma Diagnosis and Immunotherapy, Leukemia and Lymphoma, 第18卷, 385-397 (1995)中，其以全文引用之方式併入。

【0058】 對CD19具有特異性之額外抗體描述於WO2005012493 (US7109304)、WO2010053716 (US12/266,999) (Immunomedics)；WO2007002223 (US US8097703) (Medarex)；WO2008022152 (12/377,251) 及 WO2008150494 (Xencor)、WO2008031056 (US11/852,106) (Medimmune)；WO 2007076950 (US 11/648,505) (Merck Patent GmbH)；WO 2009/052431 (US12/253,895) (Seattle Genetics)；以及 WO2010095031 (12/710,442) (Glenmark Pharmaceuticals)、WO2012010562 及 WO2012010561 (International Drug Development)、WO2011147834 (Roche Glycart)及WO2012156455 (Sanofi)中，該等申請案全部以全文引用之方式併入。

【0059】 醫藥組合物包括活性劑，例如用於人體之治療用途的抗

體。醫藥組合物可額外包括醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0060】 向患者投與的包含於根據本發明之醫藥組合物中之抗體或抗體片段的劑量可視患者之年齡及身材、症狀、病狀、投藥途徑及其類似者而變化。劑量通常根據體重，或體表面積、年齡或根據個體來進行計算。視病狀之嚴重程度而定，可調節治療之頻率及持續時間。用於投與包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段之醫藥組合物的有效劑量及排程可憑經驗確定；舉例而言，可藉由週期性評定來監測患者進展，且相應地調節劑量。此外，可使用此項技術中熟知之方法執行劑量之種間調整(例如Mordenti等人, 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351)。

【0061】 醫藥組合物可包括用於靜脈內、皮下、皮內及肌肉內注射等之劑型。可藉由已知方法製備此等可注射製劑。舉例而言，可例如藉由將上文所描述之抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化於習知用於注射之無菌水性介質或油性介質中來製備可注射製劑。包含可用於本發明之上下文中的對CD19具有特異性之抗體或抗體片段的例示性醫藥組合物揭示於例如WO2008/022152或WO2018/002031中。

【0062】 在某些投藥方式(例如靜脈內投藥)中，較佳為視患者之體重而定來投與藥物。在其他投藥方式(例如皮下投藥)中，較佳為以平坦固定之劑量來投與藥物。熟習此項技術者知道一種投藥方式之何種劑量等效於另一投藥方式之另一劑量。推論決策中通常考慮特定藥物之藥力學來以所需形式及以所需有效劑量投與藥物。

【0063】 以治療有效量向患者投與根據本發明投與之抗體。「治療有效量」係指足以治癒、減輕或部分地遏制給定疾病或病症(亦即NHL)及其併發症之臨床表現的量。在某些實施例中，以9 mg/kg投與本發明之抗

體。在替代實施例中，以12 mg/kg投與本發明之抗體。在又其他實施例中，以15 mg/kg或更大投與本發明之抗體。

【0064】 本發明之抗體可在不同時間點投與，且治療週期可具有不同的長度。可每日、隔日、一週三次、每週一次或兩週一次投與抗體。亦可投與抗體歷時至少四週、歷時至少五週、歷時至少六週、歷時至少七週、歷時至少八週、歷時至少九週、歷時至少十週、歷時至少十一週或歷時至少十二週。在本發明之某些實施例中，至少每週一次投與抗體，歷時至少八週。

【0065】

自血液分離且擴增 $\gamma\delta$ T細胞

在一些實施例中，本發明之 $\gamma\delta$ T細胞衍生自個體之血液(例如，周邊血液)。舉例而言， $\gamma\delta$ T細胞可衍生自血液衍生之V δ 2細胞或血液衍生之V δ 1細胞。在另一實例中， $\gamma\delta$ T細胞可衍生自血液衍生之V γ 9V δ 2 T細胞。V γ 9V δ 2 T細胞可自周邊血液分離且進一步進行離體培育。可在IL-2及唑來膦酸(ZOL)之存在下最佳化V γ 9V δ 2 T細胞之培育。自血液分離且擴增V γ 9V δ 2 T細胞之方法包括描述於例如Hoeres等人，2018中之彼等方法或以下程序：

衍生自周邊血液之V γ 9V δ 2 T細胞的離體擴增：

自供體收集周邊血液。緊接著根據製造商說明書，使用Lymphoprep™ (Axis Shield, Norway)經由密度梯度離心來分離PBMC。將PBMC在補充有OpTmizer™ T細胞擴增補充物(1:38稀釋)(Life Technologies, Australia)、10%熱滅活FBS (HI-FBS)、100 IU/mL青黴素、100 μ g/mL鏈黴素、2 mmol L- 麩醯胺酸(Life Technologies,

Australia)、25 mM HEPES、0.1% β -巰基乙醇(Sigma-Aldrich, USA)、100 IU/mL重組人類介白素2 (rhIL-2) (BD Pharmingen, USA)且藉由5 μ M ZOL活化的CTS™ OpTmizer™ T細胞擴增SFM (Life Technologies, Australia)中再懸浮至 1×10^6 /mL，且接種至6孔盤中。將細胞培養物密度維持在1至 2×10^6 個細胞/毫升且每2至3天補給僅含100 IU/mL rhIL-2 (而無ZOL)之新製培養基。在7至8天培養之後，收集細胞且如下文所描述進行富集。

V γ 9V δ 2 T細胞之富集：

利用TCR γ/δ + T細胞分離套組(人類) (Miltenyi Biotec, Germany)使用陰性選擇MACS富集離體擴增之V γ 9V δ 2 T細胞。使用錐蟲藍排除(trypan blue exclusion)評定富集之後的細胞存活率及總細胞數。藉由流式細胞術，使用結合PeCy5之抗CD3 (純系UCHT1) (eBioscience, San Diego, CA, USA)及來自BD Biosciences (San Jose, CA, USA)的結合FITC之抗V γ 9 TCR測定V γ 9V δ 2 T細胞百分比。藉由使用正向散射/側面散射對淋巴球群體選通(gating)，接著對V γ 9+ CD3+雙陽性細胞選通來鑑定V γ 9V δ 2 T細胞之百分比。

【0066】 在一些實施例中，可根據此項技術中已知的任何適合方法自個體獲得周邊血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell；PBMC)。PBMC可在胺基雙磷酸鹽(例如，唑來膦酸)、合成磷質抗原(例如焦磷酸溴代醇(bromohydrin pyrophosphate；BrHPP))、2M3B1PP或2-甲基-3-丁烯基-1-焦磷酸之存在下，在IL-2存在下培養一至兩週以產生富集V δ 2細胞群。替代地，固定化抗TCR $\gamma\delta$ (例如，pan TCR $\gamma\delta$)可在IL-2存在下誘導來自PBMC群之V δ 2細胞的較佳擴增，例如持續約14天。在一

些實施例中，來自PBMC之V δ 2細胞的較佳擴增可在IL-2及IL-4之存在下在培養固定化抗CD3抗體(例如，OKT3)時達成。在一些實施例中，在可溶性抗CD3、IL-2及IL-4中進行繼代培養之前，將上述培養維持約七天。替代地，人工抗原呈現細胞可用於促進 $\gamma\delta$ T細胞，諸如V δ 2細胞之較佳擴增。舉例而言，在經輻射aAPC、IL-2及/或IL-21之存在下培養的PBMC衍生之 $\gamma\delta$ T細胞可擴增以產生 $\gamma\delta$ T細胞群，包括大比例之V δ 2細胞、中等比例之V δ 1細胞及一些雙陰性細胞。在上述方法之一些實施例中，PBMC可為富集前或富集後的(例如，經由TCR $\gamma\delta$ 特異性藥劑之陽性選擇或TCR α 特異性藥劑之陰性選擇)。用於擴增 $\gamma\delta$ T細胞，諸如V δ 2細胞之此等方法及其他適合方法由Deniger等人, *Frontiers in Immunology* 2014, 5, 636: 1 -10 詳細描述，其以全文引用之方式併入本文中。此外，Almeida等人 (*Clinical Cancer Research* 2016, 22, 23; 5795-5805) (以全文引用之方式併入本文中)提供獲得V δ 1 T細胞群之適合方法，該等V δ 1 T細胞可經工程改造以表現本文中所描述之異源靶向構築體。舉例而言，在一些實施例中，PBMC使用磁珠分類進行預富集，此可得到超過90%之 $\gamma\delta$ T細胞。

【0067】

自非造血組織分離且擴增非造血組織駐存 $\gamma\delta$ T細胞

如本文中所描述獲得的非造血組織駐存 $\gamma\delta$ T細胞展現良好的腫瘤穿透及滯留能力。用於分離且擴增非造血組織駐存 $\gamma\delta$ T細胞之更詳細方法可見於例如GB申請案第1707048.3號(WO2018/202808)及國際專利公開案第WO 2017/072367號(美國公開案第2018/0312808號)中，該等公開案中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

【0068】 可以自可自患者移除之任何人類或非人類動物非造血組織

分離非造血組織駐存 $\gamma\delta$ T細胞(例如，皮膚衍生之 $\gamma\delta$ T細胞及/或非V δ 2 T細胞，例如V δ 1 T細胞及/或DN T細胞)，以獲得適合於根據本發明之方法進行工程改造的細胞。在一些實施例中，衍生 $\gamma\delta$ T細胞且使其擴增之非造血組織為皮膚(例如，人類皮膚)，其可藉由此項技術中已知之方法獲得。在一些實施例中，藉由鑽取活組織檢查(punch biopsy)獲得皮膚。替代地，本文中所提供之分離且擴增 $\gamma\delta$ T細胞之方法可應用於胃腸道(例如，結腸)、乳腺、肺、前列腺、肝、脾及胰臟。 $\gamma\delta$ T細胞亦可駐存於人類癌症組織，例如乳房或前列腺腫瘤中。在一些實施例中， $\gamma\delta$ T細胞可來自人類癌症組織(例如，實體腫瘤組織)。在其他實施例中， $\gamma\delta$ T細胞可來自除人類癌症組織以外之非造血組織(例如，不具有大量腫瘤細胞之組織)。舉例而言， $\gamma\delta$ T細胞可來自與附近或鄰接癌症組織分離之皮膚區域(例如，健康皮膚)。

【0069】 在血液中占主導地位之 $\gamma\delta$ T細胞主要為V δ 2 T細胞，而在非造血組織中占主導地位之 $\gamma\delta$ T細胞主要為V δ 1 T細胞，使得V δ 1 T細胞佔非造血組織駐存 $\gamma\delta$ T細胞群之約70至80%。然而，亦在非造血組織中，例如在腸中發現一些V δ 2 T細胞，其中其可佔 $\gamma\delta$ T細胞之約10至20%。駐存於非造血組織中的一些 $\gamma\delta$ T細胞既不表現V δ 1 TCR亦不表現V δ 2 TCR且吾人將其命名為雙陰性(double negative ; DN) $\gamma\delta$ T細胞。此等DN $\gamma\delta$ T細胞有可能大部分為表現V δ 3之T細胞且少數為表現V δ 5之T細胞。因此，通常駐存於非造血組織且藉由本發明之方法擴增的 $\gamma\delta$ T細胞較佳為非V δ 2 T細胞(例如V δ 1 T細胞)，包括較少量之DN $\gamma\delta$ T細胞。

【0070】 一般而言，非造血組織駐存 $\gamma\delta$ T細胞能夠在移除與基質細胞(例如，皮膚纖維母細胞)之實體接觸後自發地擴增。因此，上文所描述

的基於架構之培養方法可用於誘導此類分離，從而使得 $\gamma\delta$ T細胞解除壓製，以觸發擴增。因此，在一些實施例中，在擴增步驟期間不存在顯著的TCR路徑活化(例如，在培養物中不包括外源性TCR路徑活化劑)。此外，本發明提供擴增非造血組織駐存 $\gamma\delta$ T細胞之方法，其中該等方法並不涉及與飼養細胞、腫瘤細胞及/或抗原呈現細胞接觸。

【0071】

治療方法

如本文中所描述的含有未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物之醫藥組合物可經投與以供防治性及/或治療性治療。在治療應用中，可以足以治癒或至少部分地遏制疾病或病狀之症狀的量向已罹患疾病或病狀之個體投與組合物。未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物亦可經投與以降低產生、感染或加重病狀之可能性。用於治療用途的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物之群體的有效量可基於疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、個體之健康狀況、體重及/或對藥物之反應及/或治療醫師之判斷而改變。

【0072】 本發明的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物可用於治療需要治療病狀之個體。

【0073】 用本發明的富集 $\gamma\delta$ T細胞群及對CD19具有特異性之抗體或抗體片段治療個體之病狀的方法可包含向該個體投與治療有效量的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物。可以各種方案(例如，治療之間的時序、濃度、劑量、間隔及/或調配物)投與本發明之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物。個體亦可在接受本發明

之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物之前，利用例如化學療法、輻射或兩者之組合進行預處理。對於治療之部分，可以第一方案向個體投與未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物，且可監測個體以確定第一方案之治療是否符合給定水準之治療功效。

【0074】 本發明之富集 $\gamma\delta$ T細胞群(亦即，未經工程改造或經工程改造)及/或其摻合物可用於治療各種病狀。在一些情況下，本發明的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物可用於治療癌症，包括實體腫瘤及血液癌。

【0075】

投藥方法

可以任何次序或同時向個體投與本發明的一或多個未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物。若同時投與，則本發明的多個未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物可以單個統一形式，諸如靜脈內注射；或以多個形式，例如呈多個靜脈內輸注、皮下注射(s.c,注射)或丸劑形式提供。本發明的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物可一起封裝或個別封裝於單一包裝中或複數個包裝中。本發明的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物中之一種或全部可以多次劑量形式給出。若並非同時投與，則多次劑量之間的時序可能改變至高達約一週、一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月或約一年。在一些情況下，在向個體投藥之後，本發明的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物可在個體之身體內(活體內)擴增。未經工程改造之

富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物可經冷凍以向利用相同細胞製劑進行之多個治療提供細胞。本發明的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物，及包含其之醫藥組合物可以套組形式封裝。套組可包括關於使用未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物的說明書(例如，書面說明書)，及包含其之組合物。

【0076】 在一些情況下，治療癌症之方法包含向個體投與治療有效量的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物，其中該投藥治療癌症。在一些實施例中，投與治療有效量的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物，持續至少約10秒、30秒、1分鐘、10分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、12小時、24小時、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月或1年。在一些實施例中，投與治療有效量的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物，持續至少一週。在一些實施例中，投與治療有效量的未經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群、經工程改造之富集 $\gamma\delta$ T細胞群及/或其摻合物，持續至少兩週。

【0077】

實施例

本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞。

【0078】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中 $\gamma\delta$ T細胞包含富

集 $\gamma\delta$ T細胞群。在一個實施例中，富集 $\gamma\delta$ T細胞群包含未經工程改造或經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞及/或其摻合物。在另一實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及富集 $\gamma\delta$ T細胞群。

【0079】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中 $\gamma\delta$ T細胞包含未經工程改造或經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞及/或其摻合物。在另一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為未經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞群。在又一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞群。

【0080】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中 $\gamma\delta$ T細胞自周邊血液、腫瘤組織或非造血組織分離。在一個實施例中， $\gamma\delta$ T細胞自周邊血液分離。在另一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為自周邊血液分離之 $\gamma\delta$ T細胞群。

【0081】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞，其中癌症為血液癌。在一個實施例中，血液癌為慢性淋巴球性白血病(CLL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)或急性淋巴母細胞白血病(ALL)。在另一實施例中，血液癌為非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在另一實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤係選自由以下組成之群：濾泡性淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織、邊緣區淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤及套細胞淋巴瘤。

【0082】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞，其中以9

mg/kg 投與對CD19具有特異性之該抗體或抗體片段。在替代實施例中，以12 mg/kg 投與對CD19具有特異性之抗體或抗體片段。在又其他實施例中，以15 mg/kg或更大投與。

【0083】 在實施例中，對CD19具有特異性之抗體或抗體片段具有細胞毒性活性。在實施例中，對CD19具有特異性之抗體或抗體片段包含具有ADCC誘導活性的恆定區。在實施例中，對CD19具有特異性之抗體誘導ADCC。

【0084】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞，其中個別投與該組合中之組分：對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞。在一實施例中，在投與對CD19具有特異性之抗體或抗體片段之前投與 $\gamma\delta$ T細胞。在一實施例中，在投與 $\gamma\delta$ T細胞之前投與對CD19具有特異性之抗體或抗體片段。在實施例中，一次性投與該組合之組分，其中兩種組分(藥物)同時在患者體內為活性的。藉由「協同效應」暗示兩種藥物同時在患者體內為活性的。在實施例中，物理上或在時間上一起、同時、個別地或相繼地投與該組合之組分。在實施例中，同時投與該組合之組分。

【0085】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞，其中每週一次、每兩週一次或每月一次投與抗CD19抗體。

【0086】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞，其中以12 mg/kg之濃度投與對CD19具有特異性之該抗體或抗體片段。

【0087】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組

合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞，其中在第1天第一次投藥之後每週一次、每兩週一次或每月一次投與對CD19具有特異性之該抗體或抗體片段，且其中在第8天第一次投與BCL-2抑制劑。在另一實施例中，在第1天第一次投藥之後，在前3個月每週一次且至少在隨後3個月每兩週一次投與抗CD19抗體或其抗體片段。

【0088】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療血液癌患者之抗CD19抗體或其抗體片段，其中該血液癌患者患有非霍奇金氏淋巴瘤且其中該抗CD19抗體或其抗體片段係與 $\gamma\delta$ T細胞組合投與。

【0089】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療血液癌患者之抗CD19抗體或其抗體片段，其中該血液癌患者患有非霍奇金氏淋巴瘤且其中該抗CD19抗體或其抗體片段係與 $\gamma\delta$ T細胞組合投與。在一個實施例中，血液癌患者患有非霍奇金氏淋巴瘤，其中該非霍奇金氏淋巴瘤係選自由以下組成之群：濾泡性淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織、邊緣區淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤及套細胞淋巴瘤。

【0090】 在一實施例中，用於與 $\gamma\delta$ T細胞組合來治療血液癌患者之抗CD19抗體或其抗體片段包含：包含序列SYVMH (SEQ ID NO: 1)之HCDR1區、包含序列NPYNDG (SEQ ID NO: 2)之HCDR2區、包含序列GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3)之HCDR3區、包含序列RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4)之LCDR1區、包含序列RMSNLNS (SEQ ID NO: 5)之LCDR2區及包含序列MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6)之LCDR3區。

【0091】 在另一實施例中，用於與 $\gamma\delta$ T細胞組合來治療血液癌患者

之抗CD19抗體或其抗體片段包含以下序列之可變重鏈：

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 7)

及以下序列之可變輕鏈：

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
SNLNSGVDPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

(SEQ ID NO: 8)。

【0092】 在本發明之另一實施例中，抗CD19抗體或其抗體片段為人類、人類化或嵌合抗體或抗體片段。在本發明之另一實施例中，抗CD19抗體或其抗體片段屬於IgG同種型。在另一實施例中，抗體或抗體片段為IgG1、IgG2或IgG1/IgG2嵌合。在本發明之另一實施例中，抗CD19抗體之同種型經工程改造以增強抗體依賴性細胞介導的細胞毒性。在另一實施例中，抗CD19抗體之重鏈恆定區包含胺基酸239D及332E，其中Fc編號係根據如同Kabat之EU索引。在另一實施例中，抗體為IgG1、IgG2或IgG1/IgG2且抗CD19抗體之嵌合重鏈恆定區包含胺基酸239D及332E，其中Fc編號係根據如同Kabat之EU索引。

【0093】 在另一實施例中，用於與 $\gamma\delta$ T細胞組合來治療血液癌患者之抗CD19抗體包含具有以下序列之重鏈：

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
EEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO: 11)

及具有以下序列之輕鏈：

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTSSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 12)

【0094】 在一實施例中，用於與 $\gamma\delta$ T細胞組合來治療血液癌患者之
抗CD19抗體或其抗體片段包含以下序列之可變重鏈：
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 7)

及以下序列之可變輕鏈：
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTSSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK
(SEQ ID NO: 8)

或與SEQ ID NO: 7之可變重鏈及SEQ ID NO: 8之可變輕鏈具有至少
80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%
一致性的可變重鏈及可變輕鏈。

【0095】 在一實施例中，用於與 $\gamma\delta$ T細胞組合來治療血液癌患者之
抗CD19抗體或其抗體片段包含以下序列之可變重鏈：
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 7)

及以下序列之可變輕鏈：
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTSSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK
(SEQ ID NO: 8)

或與SEQ ID NO: 7之可變重鏈及SEQ ID NO: 8之可變輕鏈具有至少
80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%
一致性的可變重鏈及可變輕鏈，其中抗CD19抗體包含：包含序列
SYVMH (SEQ ID NO: 1)之HCDR1區、包含序列NPYNDG (SEQ ID NO:

2)之HCDR2區、包含序列GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3)之HCDR3區、包含序列RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4)之LCDR1區、包含序列RMSNLNS (SEQ ID NO: 5)之LCDR2區及包含序列MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6)之LCDR3區。在另一實施例中，抗CD19抗體之重鏈區包含胺基酸239D及332E，其中Fc編號係根據如同Kabat之EU索引。

【0096】 在另一實施例中，用於與 $\gamma\delta$ T細胞組合來治療血液癌患者之抗CD19抗體或其抗體片段包含具有以下序列之重鏈：

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
EEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO: 11)

及具有以下序列之輕鏈：

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 12)

或與SEQ ID NO: 7之重鏈及SEQ ID NO: 8之輕鏈具有至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的重鏈及輕鏈。

【0097】 在另一實施例中，用於與 $\gamma\delta$ T細胞組合來治療血液癌患者之抗CD19抗體或其抗體片段包含具有以下序列之重鏈：

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
EEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO: 11)

及具有以下序列之輕鏈：

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKIDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 12)

或與SEQ ID NO: 7之重鏈及SEQ ID NO: 8之輕鏈具有至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的重鏈及輕鏈，且其中抗CD19抗體包含：包含序列SYVMH (SEQ ID NO: 1)之HCDR1區、包含序列NPYNDG (SEQ ID NO: 2)之HCDR2區、包含序列 GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3) 之 HCDR3 區、包含序列 RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4) 之 LCDR1 區、包含序列 RMSNLNS (SEQ ID NO: 5)之LCDR2區及包含序列MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6)之LCDR3區。在另一實施例中，抗CD19抗體之重鏈區包含胺基酸239D及332E，其中Fc編號係根據如同Kabat之EU索引。

【0098】 在一個實施例中，本發明提供一種抗CD19抗體或其抗體片段，其中以12 mg/kg之濃度投與該抗CD19抗體或其抗體片段。

【0099】 在另一實施例中，每週一次、每兩週一次或每月一次投與抗CD19抗體或其抗體片段。在另一實施例中，在前3個月每週一次且至少

在隨後3個月每兩週一次投與抗CD19抗體或其抗體片段。在另一實施例中，在前3個月每週一次投與抗CD19抗體或其抗體片段。在另一實施例中，在前3個月每週一次且至少在隨後3個月每兩週一次投與抗CD19抗體或其抗體片段。在另一實施例中，在前3個月每週一次，在隨後3個月每兩週一次且此後每月一次投與抗CD19抗體或其抗體片段。在又一實施例中，在前3個月每週一次，在隨後3個月每兩週一次且此後每月一次投與抗CD19抗體或其抗體片段。

【0100】 本發明提供一種用於治療癌症的對CD19具有特異性之抗體或抗體片段，其中對CD19具有特異性之該抗體或抗體片段係與 $\gamma\delta$ T細胞組合投與。在一個實施例中， $\gamma\delta$ T細胞自周邊血液、腫瘤組織或非造血組織分離。在一個實施例中， $\gamma\delta$ T細胞自周邊血液分離。在另一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為自周邊血液分離之 $\gamma\delta$ T細胞群。在另一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為自周邊血液分離且在IL-2及ZOL的存在下培育之 $\gamma\delta$ T細胞群。在另一實施例中， $\gamma\delta$ T細胞為血液衍生之V γ 9V δ 2 T細胞群。

【0101】 本發明提供一種用於治療癌症的對CD19具有特異性之抗體或抗體片段，其中對CD19具有特異性之該抗體或抗體片段係與 $\gamma\delta$ T細胞組合投與，其中投與步驟係藉由同步地、按次序或以倒序方式組合地投與對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞進行。

【0102】 在另一實施例中，本發明提供一種包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞之醫藥組合的用途，其用於製備用於治療癌症之藥劑。

【0103】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之方法，其包含向個體組合地投與對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞的步驟。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之方法，其包含向個體組合地投與對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞的步驟，其中投與步驟係藉由同步地、按次序或以倒序方式組合地投與對CD19具有特異性之抗體及 $\gamma\delta$ T細胞進行。

【0104】 本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含對CD19具有特異性之抗體或抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞，其中以治療有效量投與 $\gamma\delta$ T細胞。在一些實施例中，可以治療有效量向個體投與治療有效量之藉由上文所描述之方法中之任一者獲得的淋巴球(例如， $\gamma\delta$ T細胞)(例如，用於治療癌症，諸如血液癌)。在一些情況下，治療有效量之淋巴球(例如， $\gamma\delta$ T細胞)為每劑量小於 10×10^{12} 個細胞(例如，每劑量小於 9×10^{12} 個細胞、每劑量小於 8×10^{12} 個細胞、每劑量小於 7×10^{12} 個細胞、每劑量小於 6×10^{12} 個細胞、每劑量小於 5×10^{12} 個細胞、每劑量小於 4×10^{12} 個細胞、每劑量小於 3×10^{12} 個細胞、每劑量小於 2×10^{12} 個細胞、每劑量小於 1×10^{12} 個細胞、每劑量小於 9×10^{11} 個細胞、每劑量小於 8×10^{11} 個細胞、每劑量小於 7×10^{11} 個細胞、每劑量小於 6×10^{11} 個細胞、每劑量小於 5×10^{11} 個細胞、每劑量小於 4×10^{11} 個細胞、每劑量小於 3×10^{11} 個細胞、每劑量小於 2×10^{11} 個細胞、每劑量小於 1×10^{11} 個細胞、每劑量小於 9×10^{10} 個細胞、每劑量小於 7.5×10^{10} 個細胞、每劑量小於 5×10^{10} 個細胞、每劑量小於 2.5×10^{10} 個細胞、每劑量小於 1×10^{10} 個細胞、每劑量小於 7.5×10^9 個細胞、每劑量小於 5×10^9 個細胞、每劑量小於 2.5×10^9 個細胞、每劑量小於 1×10^9 個細胞、每劑量小於 7.5×10^8 個細胞、每劑量小於 5×10^8 個細胞、每劑量小於 2.5×10^8 個細胞、每劑量小於 1×10^8 個細胞、每劑量小於 7.5×10^7 個細胞、每劑量小於 5×10^7 個細胞、每劑量

小於 2.5×10^7 個細胞、每劑量小於 1×10^7 個細胞、每劑量小於 7.5×10^6 個細胞、每劑量小於 5×10^6 個細胞、每劑量小於 2.5×10^6 個細胞、每劑量小於 1×10^6 個細胞、每劑量小於 7.5×10^5 個細胞、每劑量小於 5×10^5 個細胞、每劑量小於 2.5×10^5 個細胞或每劑量小於 1×10^5 個細胞)。

【0105】 在一些實施例中，治療有效量之 $\gamma\delta$ T細胞(例如，皮膚衍生之 $\gamma\delta$ T細胞、血液衍生之 $\gamma\delta$ T細胞)在整個治療過程中小於 10×10^{12} 個細胞(例如，在整個治療過程中小於 9×10^{12} 個細胞、小於 8×10^{12} 個細胞、小於 7×10^{12} 個細胞、小於 6×10^{12} 個細胞、小於 5×10^{12} 個細胞、小於 4×10^{12} 個細胞、小於 3×10^{12} 個細胞、小於 2×10^{12} 個細胞、小於 1×10^{12} 個細胞、小於 9×10^{11} 個細胞、小於 8×10^{11} 個細胞、小於 7×10^{11} 個細胞、小於 6×10^{11} 個細胞、小於 5×10^{11} 個細胞、小於 4×10^{11} 個細胞、小於 3×10^{11} 個細胞、小於 2×10^{11} 個細胞、小於 1×10^{11} 個細胞、小於 9×10^{10} 個細胞、小於 7.5×10^{10} 個細胞、小於 5×10^{10} 個細胞、小於 2.5×10^{10} 個細胞、小於 1×10^{10} 個細胞、小於 7.5×10^9 個細胞、小於 5×10^9 個細胞、小於 2.5×10^9 個細胞、小於 1×10^9 個細胞、小於 7.5×10^8 個細胞、小於 5×10^8 個細胞、小於 2.5×10^8 個細胞、小於 1×10^8 個細胞、小於 7.5×10^7 個細胞、小於 5×10^7 個細胞、小於 2.5×10^7 個細胞、小於 1×10^7 個細胞、小於 7.5×10^6 個細胞、小於 5×10^6 個細胞、小於 2.5×10^6 個細胞、小於 1×10^6 個細胞、小於 7.5×10^5 個細胞、小於 5×10^5 個細胞、小於 2.5×10^5 個細胞或小於 1×10^5 個細胞)。

【0106】 在一些實施例中，如本文中所描述之 $\gamma\delta$ T細胞之劑量包括約 1×10^6 、 1.1×10^6 、 2×10^6 、 3.6×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 1.8×10^7 、 2×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 或 5×10^8 個細胞/公斤。在一些

實施例中，如本文中所描述之 $\gamma\delta$ T細胞之劑量包括至少 1×10^6 、 1.1×10^6 、 2×10^6 、 3.6×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 1.8×10^7 、 2×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 或 5×10^8 個細胞/公斤。在一些實施例中，如本文中所描述之 $\gamma\delta$ T細胞之劑量包括至多 1×10^6 、 1.1×10^6 、 2×10^6 、 3.6×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 1.8×10^7 、 2×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 或 5×10^8 個細胞/公斤。

【0107】

組合

本發明提供一種用於治療血液癌之抗CD19抗體或其抗體片段與 $\gamma\delta$ T細胞的組合，其中該抗CD19抗體或其抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞係與一或多種醫藥劑組合投與。在本發明之一個實施例中，該抗CD19抗體或其抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞係與醫藥劑組合投與。在本發明之另一實施例中，該抗CD19抗體或其抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞係與一或多種額外醫藥劑組合投與。在一個態樣中，該醫藥劑為額外醫藥劑。在本發明之一個實施例中，該醫藥劑為生物或化學治療劑。在本發明之另一實施例中，該醫藥劑為治療性抗體或抗體片段、氮芥(nitrogen mustard)、嘌呤類似物、沙立度胺(thalidomide)類似物、磷酸肌醇3-激酶抑制劑、BCL-2抑制劑或布魯頓氏酪氨酸激酶(bruton's tyrosine kinase；BTK)抑制劑。在另一實施例中，該醫藥劑為利妥昔單抗、R-CHOP、環磷醯胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、烏拉莫司汀(uramustine)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯達莫司汀(bendamustine)、巯基嘌呤、硫唑嘌呤(azathioprine)、硫鳥嘌呤、氟達拉賓(fludarabine)、沙立度胺、來那度胺、泊利度胺(pomalidomide)、艾德昔布(idelalisib)、杜韋力西布

(duvelisib)、考班昔布(copanlisib)、依魯替尼(ibrutinib)或維納妥拉(venetoclax)。

【0108】 在另一實施例中，本發明提供用於治療血液癌之抗CD19抗體或其抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞，其中該抗CD19抗體或其抗體片段及 $\gamma\delta$ T細胞係與利妥昔單抗、R-CHOP、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、烏拉莫司汀、異環磷醯胺、美法侖、苯達莫司汀、巯基嘌呤、硫唑嘌呤、硫鳥嘌呤、氟達拉賓、沙立度胺、來那度胺、泊利度胺、艾德昔布、杜韋力西布、考班昔布、依魯替尼或維納妥拉組合投與。

【0109】

抗體序列

表1：

	SEQ ID NO:	胺基酸
HCDR1	SEQ ID NO: 1	SYVMH
HCDR2	SEQ ID NO: 2	NPYNDG
HCDR3	SEQ ID NO: 3	GTYYYGTRVFDY
LCDR1	SEQ ID NO: 4	RSSKSLQNVNGNTYLY
LCDR2	SEQ ID NO: 5	RMSNLNS
LCDR3	SEQ ID NO: 6	MQHLEYPIT
VH	SEQ ID NO: 7	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGY TFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP YNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYM ELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVF DYWG QGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO: 8	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSL QNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLE PEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

	SEQ ID NO:	胺基酸
重鏈恆定域	SEQ ID NO: 9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPPDVFLLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSIVLTIVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTIISKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈恆定域	SEQ ID NO: 10	RTVAAPSVMFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDISTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
完整重鏈	SEQ ID NO: 11	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFSTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYVCARGTYYYGTRVFDYWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPPDVFLLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSIVLTIVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTIISKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK
完整輕鏈	SEQ ID NO: 12	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVMFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDISTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【0110】

工作實例

【0111】

實例1：經測試細胞株上之CD19及CD20表現之特徵

執行此研究，以評估由來自不同供體的 $\gamma\delta$ T細胞介導之Fc增強型抗CD19抗體塔法西塔單抗(MOR00208)在淋巴瘤及白血病細胞株以及來自CLL (慢性淋巴球性白血病)、MCL (套細胞淋巴瘤)及B-ALL (急性淋巴母細胞白血病)的原發性患者衍生之腫瘤材料上之細胞毒性活性。此外，評估塔法西塔單抗在 $\gamma\delta$ T細胞存在下之抗體依賴性細胞介導的細胞毒性活性。

【0112】 在具有各種濃度之塔法西塔單抗及IgG1陰性對照抗體之抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)分析中，評估不同淋巴瘤及白血病細胞株以及來自淋巴瘤及白血病患者患者衍生之原發腫瘤細胞。 $\gamma\delta$ T細胞自七個不同供體分離且以不同的效應物:目標細胞比率(E:T比率0.7:1、2.2:1、6.7:1及20:1)用作效應細胞。

【0113】

材料、方法及資料分析

$\gamma\delta$ T細胞：

$\gamma\delta$ T細胞表現V γ 及V δ 可變鏈作為T細胞受體(TCR)複合體之一部分，該T細胞受體複合體與結合 $\alpha\beta$ T細胞之TCR的主要組織相容複合體(MHC)在結構上及功能上不同。儘管組合多樣性未受限制且較高，但V δ 2鏈較佳與V γ 9鏈進行配對。V γ 9V δ 2 T細胞佔周邊血液T細胞之約5%，從而表示此隔室中之主導 $\gamma\delta$ T細胞子群。來自7個不同供體之 $\gamma\delta$ T細胞如下文中所列進行分離、刺激及應用：

供體	特性	分析
1	用唑來膦酸鹽 /IL2 刺激後之 d10， TCR $\gamma\delta$ pos/CD3+ : 36.5%， TCR $\gamma\delta$ neg/CD3+ : 57.0%，CD56+/CD3- : 0.5%	劑量滴定Jeko細胞

2	用唑來膦酸鹽 /IL2 刺激後之 d10 : TCR$\gamma\delta$pos/CD3+ : 84.8% , TCR $\gamma\delta$ neg/CD3+ : 11.7% , CD56+/CD3- : 1.2%	劑量滴定U2932細胞
3	用唑來膦酸鹽 /IL2 刺激後之 d9 , TCR$\gamma\delta$pos/CD3+ : 46.0% , TCR $\gamma\delta$ neg/CD3+ : 47.0% , CD56+/CD3- : 1.75%	劑量滴定Jeko細胞
4	用唑來膦酸鹽 /IL2 刺激後之 d9 , TCR$\gamma\delta$pos/CD3+ : 60.8% , TCR $\gamma\delta$ neg/CD3+ : 12.6% , CD56+/CD3- : 1.4%	細胞毒性細胞株
5	用唑來膦酸鹽 /IL2 刺激後之 d9 , TCR$\gamma\delta$pos/CD3+ : 69.5% , TCR $\gamma\delta$ neg/CD3+ : 23.2% , CD56+/CD3- : 2.6%	細胞毒性細胞株
6	用唑來膦酸鹽 /IL2 刺激後之 d9 , TCR$\gamma\delta$pos/CD3+ : 84.8% , TCR $\gamma\delta$ neg/CD3+ : 11.7% , CD56+/CD3- : 1.2%	細胞毒性細胞株
7	用唑來膦酸鹽 /IL2 刺激後之 d9 , TCR$\gamma\delta$pos/CD3+ : 67.3% , TCR $\gamma\delta$ neg/CD3+ : 24.4% , CD56+/CD3- : 3.6%	細胞毒性患者細胞

【0114】 如表中所列，用於所描述實驗之經刺激細胞群由三個主要群體組成。僅存在極小部分之CD56+/CD3-NK效應細胞(<5%)，但在一些情況下，TCR $\gamma\delta$ neg/CD3+細胞表示更大群體，但此等細胞並不觸發目標細胞裂解。因此，大部分 $\gamma\delta$ T細胞負責抗體介導之細胞殺滅。

【0115】

細胞株及患者樣本

細胞株(自DSMZ獲得)：Mino (套細胞淋巴瘤)、Daudi (伯基特氏淋巴瘤)、Jeko-1 (套細胞淋巴瘤)、U2932 (DLBCL)、REH (B-ALL)

【0116】 患者樣本(周邊血液)：2× CLL (慢性淋巴球性白血病)、2× MCL (套細胞淋巴瘤)、1× B-ALL (急性淋巴母細胞白血病)

【0117】

結果

劑量滴定淋巴瘤細胞株

用於獲得有效分析裝配之初始劑量滴定實驗係在 $\gamma\delta$ T細胞之四種E:T比率(0.7:1、2.2:1、6.7:1及20:1)存在下利用濃度在0.001與10 $\mu\text{g/ml}$ 之間的MOR00208執行，且觀測到所裂解Jeko及U2932目標細胞之百分比呈劑量依賴性增大。如所預期，經測試抗體之殺滅活性隨著E:T比率升高而增大，且在6.7:1及20:1之最高測試E:T比率下觀測到最明顯的效果。在兩種經測試細胞株中，在0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、1 $\mu\text{g/ml}$ 及10 $\mu\text{g/ml}$ MOR00208之濃度下達到細胞裂解之最大功效。細胞裂解顯示 $\gamma\delta$ T細胞依賴性供體變化，其中最大裂解分別為介於34.0%與49.3%之間(對於Jeko)及22.5% (對於U2932細胞)。選擇1 $\mu\text{g/ml}$ 濃度之MOR00208 (Fc增強型)作為最佳濃度，以用於進一步綜合分析藉由 $\gamma\delta$ T細胞針對白血病及淋巴瘤細胞株及患者衍生之腫瘤細胞進行的抗體介導之細胞殺滅的Fc依賴性效果。

【0118】

利用淋巴瘤/白血病細胞株進行之細胞毒性分析

為判定 $\gamma\delta$ T細胞與CD19抗體之組合的腫瘤細胞殺滅潛能，利用Mino、Daudi、Jeko、U2932及REH細胞作為目標細胞以1 $\mu\text{g/ml}$ 測試塔法西塔單抗(圖1及圖2)。如前所述，測試0.7:1與20:1之間的四種不同的E:T比率。且對於所有細胞株，MOR00208與 $\gamma\delta$ T細胞組合的效果優於IgG1對照(MOR00208>IgG1對照)與 $\gamma\delta$ T細胞組合的效果。如劑量滴定實驗期間所觀測，增大經測試抗體之殺滅活性且在6.7:1及20:1之最高測試E:T比率下發現最明顯的效果。特定言之，在具有最低非特異性殺滅之兩種細胞株(Mino及Jeko)中，觀測到抗體對細胞殺滅活性之最高特異性貢

獻。在兩種細胞株中，MOR00208活性與IgG1對照在統計上顯著不同(圖1)。在具有較高非特異性殺滅之三種細胞株中，活性曲線係類似的(MOR00208>IgG1對照)，但特定效果為有限的(圖2)。

【0119】

利用原發性患者細胞進行之細胞毒性分析

如藉由細胞株所執行，來自兩名CLL、兩名MCL及一名B-ALL患者之原發腫瘤細胞經分離且與單個供體的不同E:T比率之 $\gamma\delta$ T細胞(0.7:1至20:1)以及1 $\mu\text{g/ml}$ 之CD19靶向抗體一起培育(圖3及圖4)。與細胞株上之觀測一致，MOR00208對 $\gamma\delta$ T細胞之殺滅活性顯示出明顯之特異性貢獻。此貢獻在所有原發細胞上隨著E:T比率而增加，且在最高測試E:T比率20:1下最明顯。僅在單一實驗中測試原發性患者細胞。

【0120】

結論

綜上所述，如此研究中針對Fc增強型CD19靶向抗體MOR00208所表明， $\gamma\delta$ T細胞在基於抗體之腫瘤療法中證明係潛在的效應細胞群。MOR00208顯示針對若干淋巴瘤及白血病細胞株以及原發性患者衍生之CLL、MCL及B-ALL細胞的藉由 $\gamma\delta$ T細胞之存在介導的強抗腫瘤活性，且向將MOR00208及 $\gamma\delta$ T細胞組合作為用於淋巴瘤及白血病療法的有前景方法提供合理依據。

【序列表】

<110> 德商莫菲西斯公司(MORPHOSYS AG)

<120> 包含抗CD19抗體及 γ δ T細胞之抗腫瘤組合療法

<140> TW 109137982

<141> 2020-10-30

<160> 13

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1

Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 2

Asn Pro Tyr Asn Asp Gly

1 5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 3
Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 4
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 5
Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 6
Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 7
<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 8

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 9
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 9
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
50					55					60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70				75					80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90						95	
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
		100						105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Asp	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
	115					120					125				
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
130					135					140					
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp
145					150				155					160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			165					170						175	
Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val
		180						185				190			
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
	195					200					205				
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly
	210				215					220					
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225				230					235					240	
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245					250					255		

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 10
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 11
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 11
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 12
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 12
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Gln	Asn	Val	
			20					25					30			
Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	
	35						40					45				
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Met	Ser	Asn	Leu	Asn	Ser	Gly	Val	Pro	
	50					55					60					
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	
65				70						75					80	
Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	His	
			85						90					95		
Leu	Glu	Tyr	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
		100						105					110			
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
		115						120				125				
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
	130						135				140					
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
145					150					155				160		
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
			165						170					175		
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
		180						185						190		
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
		195						200				205				
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
	210					215										

<210> 13
<211> 556
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13
Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met
1 5 10 15

Glu Val Arg Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp
20 25 30

Asn Ala Val Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln
35 40 45

Gln Leu Thr Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu
50 55 60

Ser Leu Gly Leu Pro Gly Leu Gly Ile His Met Arg Pro Leu Ala Ile
65 70 75 80

Trp Leu Phe Ile Phe Asn Val Ser Gln Gln Met Gly Gly Phe Tyr Leu
85 90 95

Cys Gln Pro Gly Pro Pro Ser Glu Lys Ala Trp Gln Pro Gly Trp Thr
100 105 110

Val Asn Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp Asn Val Ser Asp
115 120 125

Leu Gly Gly Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro
130 135 140

Ser Ser Pro Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala
145 150 155 160

Lys Asp Arg Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro
165 170 175

Arg Asp Ser Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro
180 185 190

Gly Ser Thr Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser
195 200 205

Arg Gly Pro Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser
210 215 220

Leu Leu Ser Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp
225 230 235 240

Val Met Glu Thr Gly Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ala Gln Asp Ala
245 250 255

Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu
260 265 270

Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly
275 280 285

Gly Trp Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu
290 295 300

Cys Ser Leu Val Gly Ile Leu His Leu Gln Arg Ala Leu Val Leu Arg
305 310 315 320

Arg Lys Arg Lys Arg Met Thr Asp Pro Thr Arg Arg Phe Phe Lys Val
325 330 335

Thr Pro Pro Pro Gly Ser Gly Pro Gln Asn Gln Tyr Gly Asn Val Leu
340 345 350

Ser Leu Pro Thr Pro Thr Ser Gly Leu Gly Arg Ala Gln Arg Trp Ala
355 360 365

Ala	Gly	Leu	Gly	Gly	Thr	Ala	Pro	Ser	Tyr	Gly	Asn	Pro	Ser	Ser	Asp
370			375			380									
Val	Gln	Ala	Asp	Gly	Ala	Leu	Gly	Ser	Arg	Ser	Pro	Pro	Gly	Val	Gly
385			390			395			400						
Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Glu	Gly	Tyr	Glu	Glu	Pro	Asp	Ser	Glu	Glu
405			410			415									
Asp	Ser	Glu	Phe	Tyr	Glu	Asn	Asp	Ser	Asn	Leu	Gly	Gln	Asp	Gln	Leu
420			425			430									
Ser	Gln	Asp	Gly	Ser	Gly	Tyr	Glu	Asn	Pro	Glu	Asp	Glu	Pro	Leu	Gly
435			440			445									
Pro	Glu	Asp	Glu	Asp	Ser	Phe	Ser	Asn	Ala	Glu	Ser	Tyr	Glu	Asn	Glu
450			455			460									
Asp	Glu	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Val	Ala	Arg	Thr	Met	Asp	Phe	Leu	Ser
465			470			475			480						
Pro	His	Gly	Ser	Ala	Trp	Asp	Pro	Ser	Arg	Glu	Ala	Thr	Ser	Leu	Gly
485			490			495									
Ser	Gln	Ser	Tyr	Glu	Asp	Met	Arg	Gly	Ile	Leu	Tyr	Ala	Ala	Pro	Gln
500			505			510									
Leu	Arg	Ser	Ile	Arg	Gly	Gln	Pro	Gly	Pro	Asn	His	Glu	Glu	Asp	Ala
515			520			525									
Asp	Ser	Tyr	Glu	Asn	Met	Asp	Asn	Pro	Asp	Gly	Pro	Asp	Pro	Ala	Trp
530			535			540									
Gly	Gly	Gly	Gly	Arg	Met	Gly	Thr	Trp	Ser	Thr	Arg				
545			550			555									

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗CD19抗體之用途，其係用於製備治療血液癌之藥物，其中該抗CD19抗體係與 $\gamma\delta$ T細胞組合投與，其中該抗CD19抗體由兩個重鏈及兩個輕鏈組成，其中各重鏈包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：包含序列SYVMH (SEQ ID NO: 1)之HCDR1區、包含序列NPYNDG (SEQ ID NO: 2)之HCDR2區及包含序列GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3)之HCDR3區，且各輕鏈包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：包含序列RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4)之LCDR1區、包含序列RMSNLNS (SEQ ID NO: 5)之LCDR2區及包含序列MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6)之LCDR3區。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該等 $\gamma\delta$ T細胞包含富集 $\gamma\delta$ T細胞群。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該等 $\gamma\delta$ T細胞包含未經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該等 $\gamma\delta$ T細胞包含經工程改造之 $\gamma\delta$ T細胞。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該等 $\gamma\delta$ T細胞自周邊血液分離。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中該等 $\gamma\delta$ T細胞自腫瘤組織分離。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中該等 $\gamma\delta$ T細胞自非造血組織分離。

【請求項8】

如請求項1之用途，其中該等 $\gamma\delta$ T細胞自周邊血液分離且在IL-2及唑來膦酸(ZOL)存在下進行培育。

【請求項9】

如請求項1之用途，其中該等 $\gamma\delta$ T細胞為血液衍生之 $V\gamma9V\delta2$ T細胞。

【請求項10】

如請求項1之用途，其中該抗CD19抗體具有增強之抗體依賴性細胞介導的細胞毒性活性。

【請求項11】

如請求項1之用途，其中該抗CD19抗體包含Fc域，該Fc域包含位置S239及/或I332處之胺基酸取代，其中編號係根據如同Kabat之EU索引。

【請求項12】

如請求項1之用途，其中該抗CD19抗體之重鏈恆定區包含胺基酸239D及332E，其中Fc編號係根據如同Kabat之EU索引。

【請求項13】

如請求項1之用途，其中每一該重鏈可變區之胺基酸序列係闡述於SEQ ID NO: 7，且每一該輕鏈可變區之胺基酸序列係闡述於SEQ ID NO: 8。

【請求項14】

如請求項1之用途，其中每一該重鏈之胺基酸序列係闡述於SEQ ID NO: 11。

【請求項15】

如請求項1之用途，其中每一該重鏈之胺基酸序列係闡述於SEQ ID NO: 11，且每一該輕鏈之胺基酸序列係闡述於SEQ ID NO: 12。

【請求項16】

如請求項1之用途，其中對CD19具有特異性之該抗體及該等 $\gamma\delta$ T細胞係以個別方式投與。

【請求項17】

如請求項1之用途，其中對CD19具有特異性之該抗體及該等 $\gamma\delta$ T細胞係以同步方式投與。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該血液癌為非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas)。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為瘤濾泡性淋巴瘤。

【請求項20】

如請求項18之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為小淋巴球性淋巴瘤。

【請求項21】

如請求項18之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為黏膜相關淋巴組織淋巴瘤。

【請求項22】

如請求項18之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為邊緣區淋巴瘤。

【請求項23】

如請求項18之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為彌漫性大B細胞淋巴瘤。

【請求項24】

如請求項18之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)。

【請求項25】

如請求項18之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為套細胞淋巴瘤。

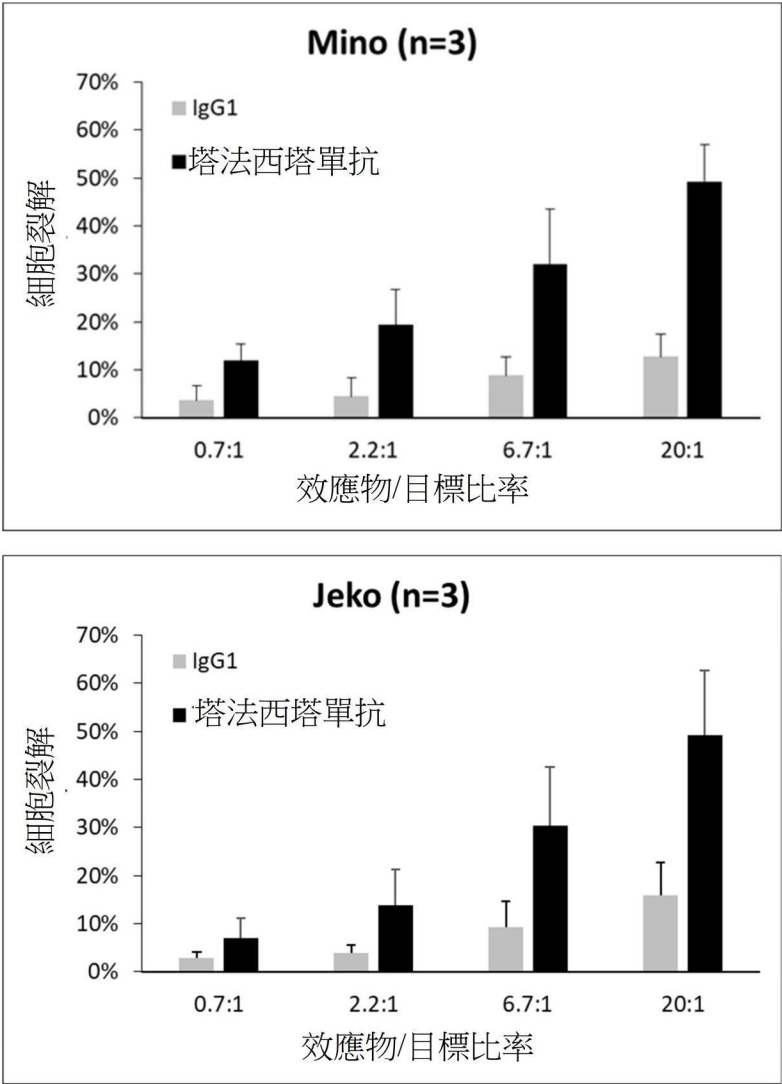
【請求項26】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該血液癌為慢性淋巴球性白血病。

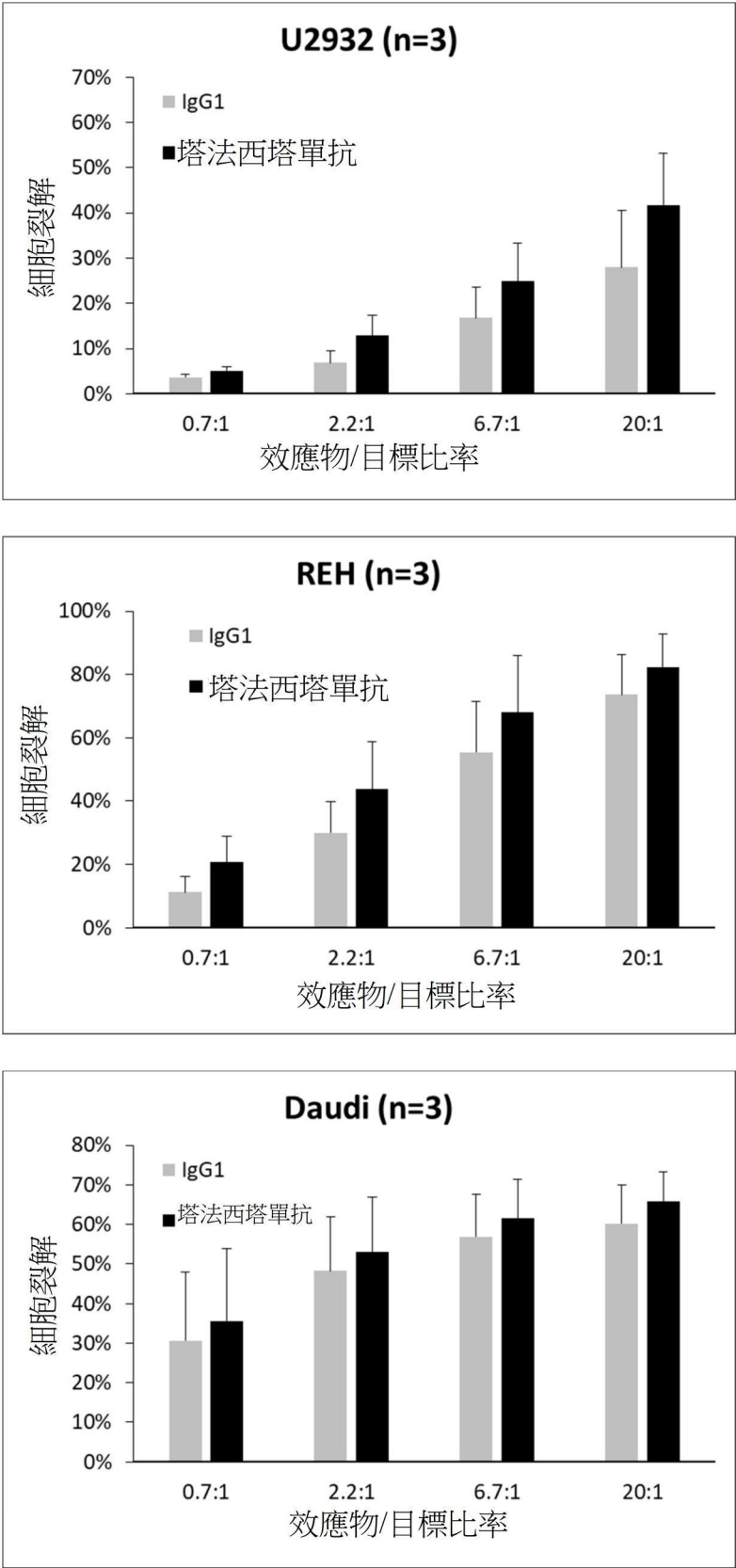
【請求項27】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該血液癌為急性淋巴母細胞白血病。

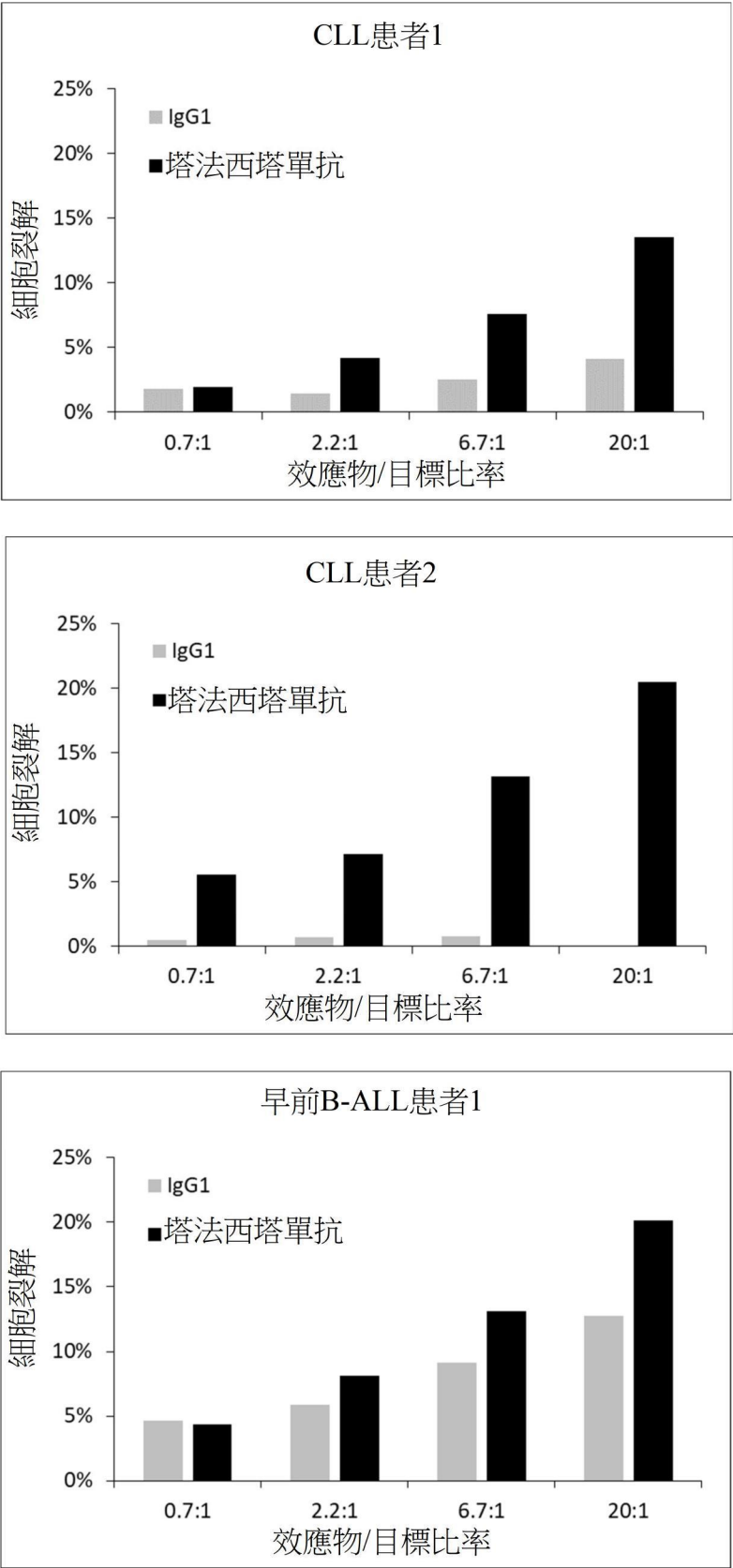
【發明圖式】



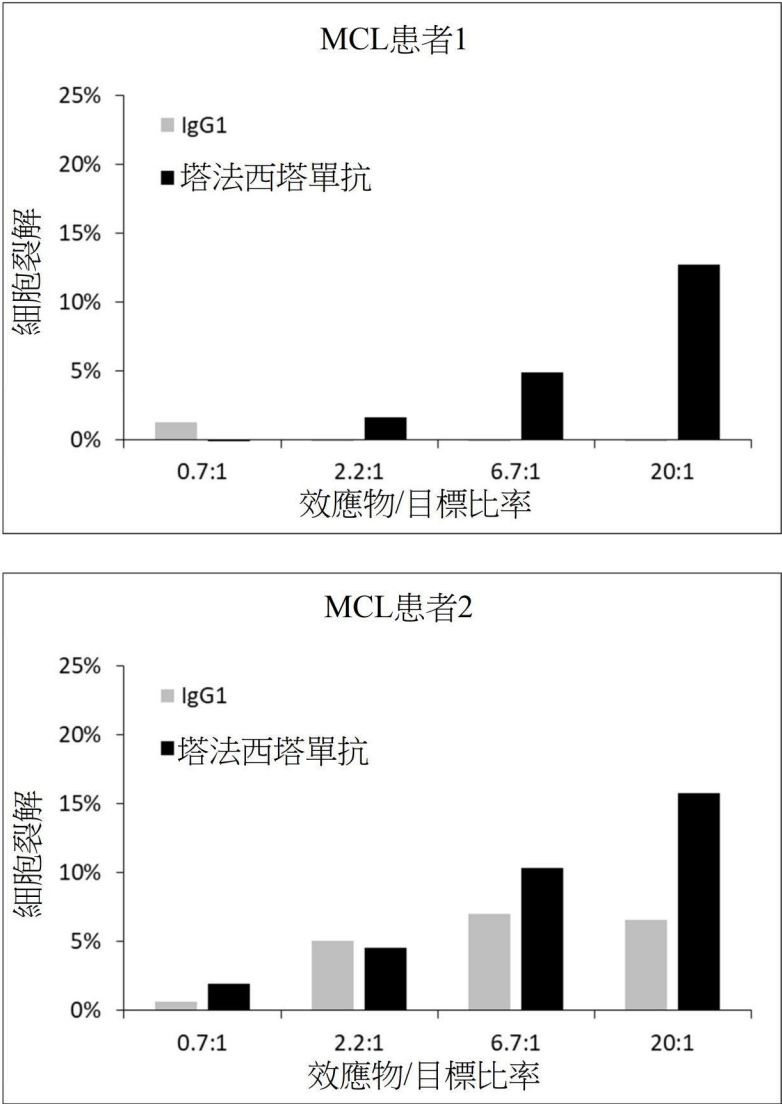
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】