



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0021200  
(43) 공개일자 2019년03월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인
<i>C07K 16/28</i> (2006.01) <i>A61K 31/56</i> (2006.01)	시애틀 철드런즈 호스피탈 디/비/에이 시애틀 철
<i>A61K 31/675</i> (2006.01) <i>A61K 31/7076</i> (2006.01)	드런즈 리서치 인스티튜트
<i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)	미국 98101 워싱턴 시애틀 엠/에스 씨9에스-10 나
(52) CPC특허분류	인스 애브뉴 1900
<i>C07K 16/2866</i> (2013.01)	(72) 발명자
<i>A61K 31/56</i> (2013.01)	젠센, 마이클
(21) 출원번호 10-2018-7030514	미국 98101 워싱턴 시애틀 나인스 애브뉴 1900 시
(22) 출원일자(국제) 2017년03월22일	애틀 철드런즈 호스피탈 내
심사청구일자 없음	가드너, 레베카
(85) 번역문제출일자 2018년10월22일	미국 98101 워싱턴 시애틀 나인스 애브뉴 1900 시
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/023676	애틀 철드런즈 호스피탈 내
(87) 국제공개번호 WO 2017/165571	(74) 대리인
국제공개일자 2017년09월28일	박장원
(30) 우선권주장	
62/311,906 2016년03월22일 미국(US)	
(뒷면에 계속)	

전체 청구항 수 : 총 123 항

(54) 발명의 명칭 독성을 예방 또는 경감시키기 위한 조기 개재 방법

### (57) 요 약

선제 또는 조기 독성-표적화제(들)의 적용에 의하여 면역치료 또는 세포치료 등과 같이 치료에 의해 야기되거나 이로 인한 독성을 방지하거나 개선하기 위한 방법이 제공된다. 일부 구체예에 있어서, 치료는 세포가 일반적으로 키메라 수용기, 예를 들어, 키메라 항원 수용기(CAR) 등과 같은 재조합 수용기 또는 T 세포 수용기(TCR) 등과 같은 다른 형질전환 수용기를 발현하는 세포치료이다.

독성에 대한 약제 또는 처치의 적용의 타이밍을 포함하여 방법의 특징은 보다 낮은 독성 등과 같은 여려 이점을 제공하는 한편으로 적용된 세포의 지속성 및 효능을 유지한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/675* (2013.01)  
*A61K 31/7076* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)  
*C07K 2319/03* (2013.01)

---

(30) 우선권주장

62/417,287 2016년11월03일 미국(US)  
62/429,722 2016년12월02일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

대상체에 독성의 발달을 치치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 치치를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 상기 적용의 시점에서, 대상체가 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 앞서 적용되고, 여기에서:

(a) 약제 또는 다른 치치의 적용이: (i) 대상체가 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나;

(b) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 치치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는

치료의 방법.

#### 청구항 2

(a) 질병 또는 질환을 앓는 대상체에 면역치료 또는 세포치료를 포함하는 치료를 적용하고;

(b) 대상체에 독성의 발달을 치치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 치치를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서:

(i) 약제 또는 다른 치치의 적용이 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점이고/이거나;

(ii) 약제 또는 다른 치치의 적용이 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점이고/이거나;

(iii) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 치치의 적용의 시점 사이에서, 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나;

(iv) 약제 또는 다른 치치의 적용이 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점이고/이거나;

(v) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 치치의 적용의 시점 사이에서, 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는

치료의 방법.

#### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약제 또는 다른 치치가 대상체가 CRS의 징후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 치료의 적용의 개시 후 대상체가 등급 1 CRS의 첫 번째 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 방법.

#### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중의 어느 한 항에 있어서,

등급 1 CRS의 징후 또는 증후군이 발열이고/이거나;

약제 또는 다른 치치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 방법.

#### 청구항 5

면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료가 이전에 적용된 대상체에 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 포함하고, 여기에서 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용되는 처치의 방법.

#### 청구항 6

제 1 항 또는 제 5 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용 이전에, 대상체에 질병 또는 질환을 처치하기 위한 치료를 적용시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 7

- (a) 질병 또는 질환을 앓는 대상체에 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료를 적용하고;
- (b) 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내의 시점에서 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 대상체에 적용시키는 것을 포함하는 처치의 방법.

#### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 2시간 이내 또는 약 1시간 이내에 적용되는 방법.

#### 청구항 9

제 4 항 내지 제 8 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 지속열인 방법.

#### 청구항 10

제 4 항 내지 제 9 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 해열제로의 처치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않고/않거나 발열이 대상체의 해열제로의 처치 후 1°C 이상 감소되지 않는 방법.

#### 청구항 11

제 4 항 내지 제 10 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 적어도 또는 적어도 약 38°C의 온도를 포함하는 방법.

#### 청구항 12

제 4 항 내지 제 11 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 각각 포괄적으로 38.0°C 내지 42.0°C, 38.0°C 내지 39.0°C, 39.0°C 내지 40.0°C 또는 40.0°C 내지 42.0°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함하거나 발열이 38.5°C, 39.0°C, 39.5°C, 40.0°C, 41.0°C, 42.0°C 또는 대략 그 정도의 또는 그 이상인 온도를 포함하는 방법.

#### 청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 5일 이내에, 치료의 적용의 개시 후 4일 이내에 또는 치료의 적용의 개시 후 3일 이내에 적용되는 방법.

#### 청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 세포치료이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서, 세포치료가 입양 세포치료이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 종양 침윤 림프구성(TIL) 치료, 형질전환 TCR 치료

또는 선택적으로 T 세포치료인 재조합 수용기-발현 세포치료이거나 이를 포함하고, 이는 선택적으로 키메라 항원 수용기(CAR)-발현 세포치료인 방법.

#### 청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 스테로이드, 또는 IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용기, IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ R, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1 및 IL-1R알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인 또는 사이토카인 수용기의 길항제 또는 억제제이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 18

제 17 항에 있어서, 길항제 또는 억제제가 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 캡티드 및 핵산 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 19

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서, 약제 또는 처치가 토실리주마브, 시툭시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 토실리주마브이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 21

제 20 항에 있어서, 토실리주마브가 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되거나 토실리주마브가 적어도 또는 적어도 대략 또는 대략 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 적용되는 방법.

#### 청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 선택적으로 스테로이드인 제2 약제를 대상체에 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 스테로이드가:

- (i) 치료의 적용의 개시 후 7일, 8일 또는 9일 이내인 시점에서;
  - (ii) 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내인 시점에서;
  - (iii) 대상체가 등급 2 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 CRS의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서; 및/또는
  - (iv) 대상체가 등급 2 신경독성을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 신경독성의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서
- 적용되는 방법.

#### 청구항 23

면역치료 및/또는 세포치료인 치료로 적용된 대상체에 스테로이드를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 스테로이드의 적용이:

- (i) 치료의 적용의 개시 후 7일, 8일 또는 9일 이내인 시점에서;
- (ii) 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내인 시점에서;
- (iii) 대상체가 등급 2 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 CRS의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서; 및/또는

(iv) 대상체가 등급 2 신경독성을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 신경독성의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서  
개시되는 처치의 방법.

#### 청구항 24

제 23 항에 있어서, 스테로이드의 적용 이전에, 방법이 대상체에 질병 또는 질환을 치료하기 위한 치료를 적용하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 25

(a) 질병 또는 질환을 앓는 대상체에 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료를 적용하고;  
(b) 대상체에 스테로이드를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 스테로이드의 적용이:  
(i) 치료의 적용의 개시 후 7일, 8일 또는 9일 이내인 시점에서,  
(ii) 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내인 시점에서;  
(iii) 대상체가 등급 2 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 CRS의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서; 및/또는  
(iv) 대상체가 등급 2 신경독성을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 신경독성의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서

개시되는 처치의 방법.

#### 청구항 26

제 22 항 내지 제 25 항 중의 어느 한 항에 있어서, 스테로이드의 적용의 시점에서, 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않거나, 등급 3 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않거나, 중증 신경독성을 나타내지 않거나 등급 3 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 방법.

#### 청구항 27

제 22 항 내지 제 26 항 중의 어느 한 항에 있어서, 스테로이드가 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내 또는 이와 동시에 적용되는 방법.

#### 청구항 28

제 22 항 내지 제 27 항 중의 어느 한 항에 있어서, 스테로이드가 승압제 치료의 개시와 동시에 적용되는 방법.

#### 청구항 29

제 22 항 내지 제 28 항 중의 어느 한 항에 있어서, 저혈압증이 90 mm Hg, 80 mm Hg 또는 70 mm Hg 이하 또는 대략 그 정도의 수축기 혈압; 또는

60 mm Hg, 50 mm Hg 또는 40 mm Hg 이하 또는 대략 그 정도의 이완기 혈압을 포함하는 방법.

#### 청구항 30

제 1 항 내지 제 17 항 및 제 22 항 내지 제 29 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제가 스테로이드이거나 이를 포함하거나 선택적으로 글루코코르티코이드인 코르티코스테로이드이거나 선택적으로 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 31

제 30 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손 또는 프레드니손이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 32

제 17 항 또는 제 22 항 내지 제 31 항 중의 어느 한 항에 있어서, 스테로이드가 각각 포괄적으로 1일 당 1.0

mg 내지 20 mg 텍사메타손, 1일 당 1.0 mg 내지 10 mg 텍사메타손 또는 1일 당 2.0 mg 내지 6.0 mg 텍사메타손 또는 대략 그와 동가의 투여량으로 적용되는 방법.

### 청구항 33

제 17 항 또는 제 22 항 내지 제 32 항 중의 어느 한 항에 있어서, 스테로이드가 정맥내 또는 경구로 투여되는 방법.

### 청구항 34

제 23 항 내지 제 33 항 중의 어느 한 항에 있어서, 스테로이드의 적용 이전에, 방법이 연관된 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서:

- (i) 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 미만 또는 이하의 시점에서 적용되고/되거나;
- (ii) 약제 또는 다른 처치가 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보단 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나;
- (iii) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나;
- (iv) 약제 또는 다른 처치가 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않고/않거나;
- (v) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는

방법.

### 청구항 35

제 34 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 대상체가 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 방법.

### 청구항 36

제 34 항 또는 제 35 항에 있어서,

등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군이 발열이거나;

약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 방법.

### 청구항 37

제 23 항 내지 제 36 항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로, 스테로이드의 적용 이전에, 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 지연시키거나, 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 방법.

### 청구항 38

제 36 항 또는 제 37 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 2시간 이내 또는 약 1시간 이내에 적용되는 방법.

### 청구항 39

제 36 항 내지 제 38 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 지속열인 방법.

### 청구항 40

제 36 항 내지 제 39 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 해열제로의 처치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소

되지 않는 발열이고/하거나 발열이 해열제로의 대상체의 처치 후 1°C 이상 감소되지 않는 발열인 방법.

#### 청구항 41

제 36 항 내지 제 40 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 적어도 또는 적어도 약 38.0°C의 온도를 포함하는 방법.

#### 청구항 42

제 36 항 내지 제 41 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 각각 포괄적으로 38.0°C 내지 42.0°C, 38.0°C 내지 39.0°C, 39.0°C 내지 40.0°C 또는 40.0°C 내지 42.0°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함하거나,

발열이 38.5°C, 39.0°C, 39.5°C, 40.0°C, 41.0°C, 42.0°C 또는 대략 그 정도의 또는 그 이상인 온도를 포함하는 방법.

#### 청구항 43

제 34 항 내지 제 42 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 5일 이내, 치료의 적용의 개시 후 4일 이내 또는 치료의 적용의 개시 후 3일 이내에 적용되는 방법.

#### 청구항 44

제 23 항 내지 제 43 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 세포치료인 방법.

#### 청구항 45

제 44 항에 있어서, 세포치료가 입양 세포치료인 방법.

#### 청구항 46

제 23 항 내지 제 45 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 종양 침윤 램프구성(TIL) 치료, 형질전환 TCR 치료 또는 선택적으로 T 세포치료인 재조합 수용기-발현 세포치료이고 치료가 선택적으로 키메라 항원 수용기(CAR)-발현 세포치료인 방법.

#### 청구항 47

제 34 항 내지 제 46 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용기, IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ R, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1 및 IL-1R 알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인 또는 사이토카인 수용기의 길항체 또는 억제제인 방법.

#### 청구항 48

제 47 항에 있어서, 길항체 또는 억제제가 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질, 웹티드 및 핵산 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 49

제 47 항 또는 제 48 항에 있어서, 약제 또는 처치가 토실리주마브, 시툭시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 50

제 34 항 내지 제 49 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 토실리주마브이거나 이를 포함하는 방법.

#### 청구항 51

제 50 항에 있어서, 토실리주마브가 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되거나 토실리주마브가 적어도 또는 적어도 대략 또는 대략 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 적

용되는 방법.

### 청구항 52

제 1 항 내지 제 51 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 세포치료이거나 이를 포함하고 적용되는 세포의 수가 각각 포괄적으로 대략  $0.25 \times 10^6$ 개의 세포/kg 대상체의 체중 내지  $5 \times 10^6$ 개의 세포/kg,  $0.5 \times 10^6$ 개의 세포/kg 대상체의 체중 내지  $3 \times 10^6$ 개의 세포/kg, 대략  $0.75 \times 10^6$ 개의 세포/kg 내지  $2.5 \times 10^6$ 개의 세포/kg 또는 대략  $1 \times 10^6$ 개의 세포/kg 및  $2 \times 10^6$ 개의 세포/kg인 방법.

### 청구항 53

제 1 항 내지 제 52 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 세포치료이거나 이를 포함하고 세포가 세포를 포함하는 단일의 약제학적 조성물로 적용되는 방법.

### 청구항 54

제 1 항 내지 제 52 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 세포치료이거나 이를 포함하고 세포의 투여가 분할 투여이고, 여기에서 투여량의 세포가 집단적으로 투여량의 세포를 포함하는 복수의 조성물로 3일 이하의 기간에 걸쳐 적용되는 방법.

### 청구항 55

제 1 항 내지 제 54 항 중의 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 질환이 종양 또는 암인 방법.

### 청구항 56

제 1 항 내지 제 55 항 중의 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 질환이 백혈병 또는 림프종인 방법.

### 청구항 57

제 1 항 내지 제 56 항 중의 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 질환이 비-호지킨 림프종(NHL) 또는 급성 림프아구성 백혈병(ALL)인 방법.

### 청구항 58

제 1 항 내지 제 57 항 중의 어느 한 항에 있어서,

치료가 재조합 수용기를 발현하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료이고, 여기에서:

재조합 수용기가 질병 또는 질환과 연관되는 항원에 결합하거나, 이를 인식하거나 표적하고/하거나;

재조합 수용기가 T 세포 수용기 또는 관능성 비-T 세포 수용기이고/하거나;

재조합 수용기가 키메라 항원 수용기(CAR)인

방법.

### 청구항 59

제 58 항에 있어서, CAR이 항원 및 ITAM을 포함하는 세포내 신호전달 도메인에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-인식 도메인을 포함하는 방법.

### 청구항 60

제 59 항에 있어서, 항원이 CD19인 방법.

### 청구항 61

제 60 항에 있어서, 세포내 신호전달 도메인이 CD3-제타 (CD3  $\zeta$ ) 쇄의 세포내 도메인을 포함하는 방법.

### 청구항 62

제 60 항 또는 제 61 항에 있어서, CAR이 추가로 공조자극 신호전달 영역을 포함하는 방법.

#### 청구항 63

제 62 항에 있어서, 공조자극 신호전달 도메인이 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 방법.

#### 청구항 64

제 1 항 내지 제 63 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 T 세포를 포함하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료인 방법.

#### 청구항 65

제 64 항에 있어서, T 세포가 CD4+ 또는 CD8+인 방법.

#### 청구항 66

제 64 항 또는 제 65 항 중의 어느 한 항에 있어서, T 세포가 대상체에 대하여 자가유래인 방법.

#### 청구항 67

제 1 항 내지 제 66 항 중의 어느 한 항에 있어서, 방법이 추가로 치료의 적용 이전에 화학요법제를 포함하고/하거나 대상체가 치료의 적용의 개시 이전에 앞서 화학요법제로 처치되는 방법.

#### 청구항 68

제 67 항에 있어서, 화학요법제가 시클로포스파미드, 플루다라빈 및/또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약제를 포함하는 방법.

#### 청구항 69

제 67 항 또는 제 68 항에 있어서, 화학요법제가 치료의 적용의 개시 이전 2 내지 5일에 적용되는 방법.

#### 청구항 70

제 67 항 내지 제 69 항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학요법제가  $1 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$  또는  $24 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $26 \text{ mg}/\text{m}^2$  또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되는 플루다라빈이고/이거나;

화학요법제가  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  내지  $100 \text{ mg}/\text{kg}$ ,  $40 \text{ mg}/\text{kg}$  내지  $80 \text{ mg}/\text{kg}$  또는  $30 \text{ mg}/\text{kg}$  내지  $60 \text{ mg}/\text{kg}$  또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되는 시클로포스파미드인 방법.

#### 청구항 71

제 1 항 내지 제 70 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료의 적용 후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일까지 또는 대략 그 정도의 날짜까지 대상체에서의 독성 영향이 대상체가 중증 CRS가 발달한 후 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS가 발달한 후 약제 또는 다른 처치가 적용되는 대안의 처치 요법을 포함하는 방법에 비하여 검출불가능하거나 감소되는 방법.

#### 청구항 72

제 71 항에 있어서, 독성 영향이 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소되는 방법.

#### 청구항 73

제 71 항 또는 제 72 항에 있어서, 독성 영향이 등급 3 또는 보다 높은 신경독성과 연관되는 증후군이거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS와 연관되는 증후군인 방법.

#### 청구항 74

제 71 항 내지 제 73 항 중의 어느 한 항에 있어서, 독성 영향이 혼돈, 섬망, 표현실어증, 둔감, 근간대 경련, 기면, 정신 상태 변화, 경련, 발작-유사 활성 및 발작 중에서 선택되는 하나 이상의 증후군을 포함하는 등급 3

또는 보다 높은 신경독성인 방법.

### 청구항 75

제 71 항 내지 제 73 항 중의 어느 한 항에 있어서, 독성 영향이 적어도 3 연속일 동안 38°C 또는 대략 그 이상의 지속적인 발열; 높은 투여량 혈관수축제 또는 다중 혈관수축제를 요구하는 저혈압증; 선택적으로 90% 이하 또는 대략 그 정도의 혈장 산소( $PO_2$ ) 수준을 포함하는 저산소증 및 기계통기를 요구하는 호흡 부전 중에서 선택되는 하나 이상의 증후군을 포함하는 등급 3 또는 보다 높은 CRS인 방법.

### 청구항 76

제 1 항 내지 제 75 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 세포의 투여를 포함하는 세포치료이고 세포가 대안의 처치 요법을 사용하는 세포치료의 대상체에 또는 대안의 집단 또는 처치군 중의 대응하는 대상체에서의 적용에 비하여 대상체에서 증가되거나 연장된 확장 및/또는 지속성을 나타내고,

여기에서 상기 대안의 처치 요법이 세포치료를 적용하고 후속적으로 중증 CRS가 발달된 후 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS가 발달된 후 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함하고, 선택적으로 여기에서 상기 대안의 처치 요법에서의 대상체가 상기 약제가 적용되지 않고, 선택적으로 세포의 적용 후 상기 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 중증 CRS의 발달 이전에 CRS 또는 신경독성을 처치하도록 디자인된 임의의 다른 처치가 적용되지 않는 방법.

### 청구항 77

제 76 항에 있어서, 확장 및/또는 지속성의 연장이 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 6-배, 7-배, 8-배, 9-배 또는 10-배인 방법.

### 청구항 78

제 1 항 내지 제 77 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 조작되고/되거나 CAR-발현 세포를 포함하는 세포치료이고;

치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서 대상체의 혈액 중의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포의 농도 또는 수가 마이크로리터( $\mu l$ ) 당 적어도 또는 대략 10개의 조작된 또는 CAR-발현 세포이고/이거나, 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 총 수의 적어도 50%이거나, 적어도 또는 적어도 약  $1 \times 10^5$  개의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포이고/이거나 DNA 1 마이크로그램( $\mu g$ ) 당 CAR-인코딩 또는 조작된 수용기-인코딩 DNA의 적어도 5,000개의 사본이고/이거나;

치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, CAR-발현 및/또는 조작된 세포가 대상체의 혈액 또는 혈청 중에서 검출가능하고/하거나;

치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체의 혈액이 적어도 20% CAR-발현 세포, 마이크로리터 당 적어도 10개의 CAR-발현 세포 또는 적어도  $1 \times 10^4$  개의 CAR-발현 세포를 포함하고;

치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체의 혈액이 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%의 생물학적으로 유효한 세포의 투여를 포함하고;

치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체의 혈액이 적어도 20% 조작되고/되거나 CAR-발현 세포, 적어도 마이크로리터 당 적어도 10개의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포 및/또는 적어도  $1 \times 10^4$  개의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포를 포함하고;

치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체가 치료 적용 후 또는 유효한 투여와 연관되는 50, 60, 70 또는 80% 폐크 감소하거나 대략 그 정도의 또는 적어도 그의 또는 대략 그 정도의 질병 또는 질환의 부담에서의 감소 또는 지속되는 감소를 나타내는 방법.

### 청구항 79

제 1 항 내지 제 78 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체가 중증 신경독성, 중증 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 신경독성이지 않고/않거나 나타

내지 않고/않거나 발작 또는 다른 CNS 영향을 나타내지 않고나;

치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 그렇게 처치된 대상체의 25% 이하 또는 대략 그 이하, 20% 이하 또는 대략 그 이하, 15% 이하 또는 대략 그 이하 또는 10% 이하 또는 대략 그 이하가 중증 신경독성, 중증 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 신경독성이지 않고/않거나 나타내지 않고/않거나 발작 또는 다른 CNS 영향을 나타내지 않는 방법.

#### 청구항 80

제 1 항 내지 제 79 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 조작되고/되거나 CAR-발현 세포를 포함하는 세포치료이고;

치료의 적용 후 시간에 걸친 조작되고/되거나 CAR-발현 세포의 혈액 농도에 대한 곡선하면적(AUC)이 대상체가 치료에 적용되고 대상체가 중증 또는 등급 2 또는 보다 높은 또는 등급 3 또는 보다 높은 CRS 또는 신경독성을 나타내는 시점에서 약제 또는 다른 처치가 적용되는 것과 같은 대안의 투여 요법을 포함하는 방법을 통하여 달성된 것과 비교하여 보다 큰 방법.

#### 청구항 81

(a) 약제 또는 다른 처치가 대상체에: (i) 대상체가 치료에 적용된 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나;

(b) 대상체가 치료에 적용된 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는

면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료가 앞서 적용된 대상체에서의 독성의 발달의 처치, 방지, 자연 또는 약화에 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치.

#### 청구항 82

제 81 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 대상체가 CRS의 징후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되고/되거나 치료의 적용 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 약제 또는 다른 처치.

#### 청구항 83

제 81 항 또는 제 82 항에 있어서, 등급 1 CRS의 징후 또는 증후군이 발열이고/이거나;

약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 약제 또는 다른 처치.

#### 청구항 84

약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용되는 앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달의 처치, 방지, 자연 또는 약화에 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치.

#### 청구항 85

(a) 약제 또는 다른 처치가 대상체에: (i) 대상체가 치료에 적용된 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나;

(b) 대상체가 치료에 적용된 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증

CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는

앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키는 약물로서 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치.

#### 청구항 86

제 85 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 대상체가 CRS의 징후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 치료의 적용 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 약제 또는 다른 처치.

#### 청구항 87

제 85 항 또는 제 86 항에 있어서, 등급 1 CRS의 징후 또는 증후군이 발열이고/이거나;

약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 약제 또는 다른 처치.

#### 청구항 88

약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용되는, 앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키는 약물로서 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치.

#### 청구항 89

(a) 약제 또는 다른 처치가 대상체에: (i) 대상체가 치료에 적용된 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나;

(b) 대상체가 치료에 적용된 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는

앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키는 약물의 제조를 위한 약제 또는 다른 처치의 용도.

#### 청구항 90

제 89 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 대상체가 CRS의 징후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 치료의 적용 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 용도.

#### 청구항 91

제 89 항 또는 제 90 항에 있어서, 등급 1 CRS의 징후 또는 증후군이 발열이고/이거나;

약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 용도.

#### 청구항 92

약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용되는, 앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에의 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키기 위한 약물의 제조를 위한 약제 또는 다른 처치의 용도.

#### 청구항 93

제 81 항 내지 제 88 항 중의 어느 한 항 또는 제 89 항 내지 제 92 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는

다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후 후 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 2시간 이내 또는 약 1시간 이내에 적용되는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 94

제 83 항, 제 84 항, 제 87 항, 제 88 항 및 제 91 항 내지 제 93 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 지속열인 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 95

제 83 항, 제 84 항, 제 87 항, 제 88 항 및 제 91 항 내지 제 94 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 해열제로의 처치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않고/않거나 발열이 대상체의 해열제로의 처치 후 1°C 이상 감소되지 않는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 96

제 83 항, 제 84 항, 제 87 항, 제 88 항 및 제 91 항 내지 제 95 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 적어도 또는 적어도 약 38.0°C의 온도를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 97

제 83 항, 제 84 항, 제 87 항, 제 88 항 및 제 91 항 내지 제 96 항 중의 어느 한 항에 있어서, 발열이 각각 포괄적으로 38.0°C 내지 42.0°C, 38.0°C 내지 39.0°C, 39.0°C 내지 40.0°C 또는 40.0°C 내지 42.0°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함하거나,

발열이 38.5°C, 39.0°C, 39.5°C, 40.0°C, 41.0°C, 42.0°C 또는 대략 그 정도의 또는 그 이상인 온도를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 98

제 81 항 내지 제 97 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 스테로이드, 또는 IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용기, IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ R, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1 및 IL-1R알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인 또는 사이토카인 수용기의 길항제 또는 억제제이거나 이를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 99

제 98 항에 있어서, 길항제 또는 억제제가 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 웹티드 및 핵산 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 100

제 98 항 또는 제 99 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 토실리주마브, 시툭시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 101

제 81 항 내지 제 100 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 다른 처치가 토실리주마브이거나 이를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 102

제 101 항에 있어서, 토실리주마브가 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되거나 토실리주마브가 적어도 또는 적어도 대략 또는 대략 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 적용되는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 103

제 81 항 내지 제 98 항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제가 스테로이드이거나 이를 포함하거나 선택적으로 글루코코르티코이드인 코르티코스테로이드이거나 선택적으로 이를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 104

제 103 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손 또는 프레드니손이거나 이를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 105

제 81 항 내지 제 98항, 제 103 항 및 제 104 항 중의 어느 한 항에 있어서, 스테로이드가 각각 포괄적으로 1일 당 1.0 mg 내지 20 mg 텍사메타손, 1일 당 1.0 mg 내지 10 mg 텍사메타손 또는 1일 당 2.0 mg 내지 6.0 mg 텍사메타손 또는 대략 그와 동가의 투여량으로 적용되는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 106

제 81 항 내지 제 98항, 제 103 항 내지 제 105 항 중의 어느 한 항에 있어서, 스테로이드가 정맥내 또는 경구 적용을 위하여 제형화된 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 107

제 81 항 내지 제 106 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 세포치료이거나 이를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 108

제 107 항에 있어서, 세포치료가 입양 세포치료이거나 이를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 109

제 81 항 내지 제 108 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 종양 침윤 램프구성(TIL) 치료, 형질전환 TCR 치료 또는 선택적으로 T 세포치료인 재조합 수용기-발현 세포치료이거나 이를 포함하고, 이는 선택적으로 키메라 항원 수용기(CAR)-발현 세포치료인 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 110

제 81 항 내지 제 109 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 재조합 수용기를 발현하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료이고, 여기에서:

재조합 수용기가 질병 또는 질환과 연관되는 항원에 결합하거나, 이를 인식하거나 표적하고/하거나;

재조합 수용기가 T 세포 수용기 또는 관능성 비-T 세포 수용기이고/이거나;

재조합 수용기가 키메라 항원 수용기(CAR)인

약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 111

제 109 항 또는 제 110 항에 있어서, CAR이 항원 및 ITAM을 포함하는 세포내 신호전달 도메인에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-인식 도메인을 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 112

제 111 항에 있어서, 항원이 CD19인 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 113

제 111 항에 있어서, 세포내 신호전달 도메인이 CD3-제타(CD3 $\zeta$ )의 세포내 도메인을 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

#### 청구항 114

제 109 항 내지 제 113 항 중의 어느 한 항에 있어서, CAR이 추가로 공조자극 신호전달 영역을 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

### 청구항 115

제 114 항에 있어서, 공조자극 신호전달 도메인이 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

### 청구항 116

제 81 항 내지 제 115 항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료가 T 세포를 포함하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료인 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

### 청구항 117

제 116 항에 있어서, T 세포가 CD4+ 또는 CD8+인 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

### 청구항 118

제 116 항 또는 제 117 항에 있어서, T 세포가 대상체에 대하여 자가유래인 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

### 청구항 119

제 110 항 내지 제 118 항 중의 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 질환이 종양 또는 암인 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

### 청구항 120

제 110 항 내지 제 119 항 중의 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 질환이 백혈병 또는 림프종인 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

### 청구항 121

제 110 항 내지 제 120 항 중의 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 질환이 비-호지킨 림프종(NHL) 또는 급성 림프아구성 백혈병(ALL)인 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

### 청구항 122

제 81 항 내지 제 121 항 중의 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료의 적용의 개시 이전에 앞서 화학요법제로 처치되는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

### 청구항 123

제 122 항에 있어서, 화학요법제가 시클로포스파미드, 플루다라빈 및/또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약제를 포함하는 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

## 발명의 설명

### 기술 분야

#### 연관된 출원의 교차 참조

[0001] 본원은 그 각각의 내용이 그의 전체로 참조로 포함되는 2016년 3월 22일자 출원된 "독성을 방지하거나 개선하기 위한 조기 개입 방법" 명칭의 미국 가출원 제62/311,906호, 2016년 11월 3일자 출원된 "독성을 방지하거나 개선하기 위한 조기 개입 방법" 명칭의 미국 가출원 제62/417,287호 및 2016년 12월 2일자 출원된 "독성을 방지하거나 개선하기 위한 조기 개입 방법" 명칭의 미국 가출원 제62/429,722호의 우선권을 주장한다.

#### 시퀀스 리스트의 참조로의 포함

[0004] 본원은 전자 형식으로 시퀀스 리스트를 함께 제출한다. 시퀀스 리스트는 2017년 3월 22일 생성된 735042005140seqlist.txt 명칭의 파일로 제공되고, 이는 17.6 킬로바이트의 크기이다. 시퀀스 리스트의 전자 형

식의 정보는 그의 전체로 참조로 포함된다.

#### [0005] 분야

#### [0006] [3]

본 상세한 설명은 선제 또는 조기 독성-표적화제(들)의 적용에 의하여 면역치료 또는 세포치료 등과 같이 치료에 의해 야기되거나 이로 인한 독성을 방지하거나 개선하기 위한 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에 있어서, 치료는 세포가 일반적으로 키메라 수용기, 예를 들어, 키메라 항원 수용기(CAR) 등과 같은 재조합 수용기 또는 T 세포 수용기(TCR) 등과 같은 다른 형질전환 수용기를 발현하는 세포치료이다. 독성에 대한 약제 또는 처치의 적용의 타이밍을 포함하여 방법의 특징은 보다 낮은 독성 등과 같은 여러 이점을 제공하는 한편으로 적용된 세포의 지속성 및 효능을 유지한다.

### 배경 기술

#### [0007] [4]

여러 면역치료 및/또는 세포치료법이 질병 및 질환에 이용가능하다. 예를 들어 이러한 방법의 독성의 위험을 감소시키기 위한 개선된 방법이 요구되고 있다. 예를 들어, 세포치료에 대한 독성의 위험을 감소시키는 한편으로, 예를 들어, 적용된 세포의 확장 및/또는 지속성으로 인한, 적용된 세포에 대한 대상체의 노출을 유지하기 위한 개선된 방법이 요구된다. 이러한 요구를 만족하는 방법 및 용도가 제공된다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

### 과제의 해결 수단

#### [0008] [5]

일부 양태에 있어서 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 대상체에 적용하는 것을 포함하는 처치의 방법이 제공된다. 일부 경우에 있어서, 상기 적용의 시점에서, 대상체가 이전에 면역치료 및/또는 세포치료 등과 같은 치료에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용은 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 미만 또는 이하의 시점에서이다. 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서이다. 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서이다. 일부 양태에 있어서, 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서이다. 일부 양태에 있어서, 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는다.

#### [0009] [6]

일부 구체예에 있어서 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 면역치료 및/또는 세포치료 등과 같은 치료가 적용된 대상체에 적용하는 것을 포함하는 처치의 방법이 제공된다. 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용은 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 미만 또는 이하의 시점에서이다. 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서이다. 일부 양태에 있어서, 세포치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체는 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서이다. 일부 양태에 있어서, 세포치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체는 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는다.

#### [0010] [7]

일부 양태에 있어서, 면역치료 또는 세포치료를 질병 또는 질환을 앓는 대상체에 적용하는 것을 포함하는 처치의 방법이 제공된다. 일부 경우에 있어서, 방법은 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 대상체에 적용하는 것을 포함한다. 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용은 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 미만 또는 이하의 시점에서이다. 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는

증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서이다. 일부 구체예에 있어서, 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체는 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는다. 일부 양태에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용은 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서이다. 일부 경우에 있어서, 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체는 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 치료는 재조합 수용기를 발현하는 세포의 투여를 포함한다.

[0011] [8] 임의의 이러한 구체예의 일부에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 대상체가 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용된다. 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 대상체가 CRS의 징후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용된다. 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용된다.

[0012] [9] 일부 구체예에 있어서, 등급 1 CRS의 징후 또는 증후군은 발열이다. 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용된다.

[0013] [10] 일부 양태에 있어서 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 이전의 면역치료 및/또는 세포치료 등과 같은 치료로 적용된 대상체에 적용하는 것을 포함하는 처치의 방법이 제공된다. 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용된다.

[0014] [11] 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치의 적용 이전에, 방법은 질병 또는 질환을 처치하기 위한 치료를 대상체에 적용하는 것을 포함한다.

[0015] [12] 일부 구체예에 있어서 면역치료 및/또는 세포치료를 질병 또는 질환을 앓는 대상체에 적용시키는 것을 포함하는 처치의 방법이 제공된다. 일부 경우에 있어서, 방법은 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내의 시점에서 적용된 면역치료 및/또는 세포치료에 대한 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 치료를 대상체에 적용시키는 것을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 2시간 이내 또는 약 1시간 이내에 약제 또는 다른 처치가 적용된다.

[0016] [13] 일부 구체예에 있어서, 발열은 지속열이다. 일부 경우에 있어서, 발열은 해열제로의 처치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않는다. 일부 양태에 있어서, 발열은 해열제로의 처치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않는 발열이다. 일부 경우에 있어서, 발열은 해열제로의 대상체의 처치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않는다.

[0017] [14] 일부 구체예에 있어서, 발열은 적어도 또는 적어도 약 38.0°C의 온도를 포함한다. 일부 양태에 있어서, 발열은 각각 포괄적으로 38.0°C 내지 42.0°C, 38.0°C 내지 39.0°C, 39.0°C 내지 40.0°C 또는 40.0°C 내지 42.0°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 발열은 38.5°C, 39.0°C, 39.5°C, 40.0°C, 41.0°C, 42.0°C 또는 대략 그 정도의 또는 그 이상인 온도를 포함한다.

[0018] [15] 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용의 개시 후 5일 이내에 적용되거나, 치료의 적용의 개시 후 4일 이내에 적용되거나, 치료의 적용의 개시 후 3일 이내에 적용된다.

[0019] [16] 일부 구체예에 있어서, 치료는 세포치료이거나 이를 포함한다. 일부 경우에 있어서, 세포치료는 입양 세포치료(adoptive cell therapy)이거나 이를 포함한다. 일부 양태에 있어서, 치료는 종양 침윤 림프구성(TIL) 치료, 형질전환 TCR 치료 또는 선택적으로 T 세포치료인 재조합 수용기-발현 세포치료이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 치료는 키메라 항원 수용기(CAR)-발현 T 세포치료이다.

[0020] [17] 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 스테로이드, 또는 IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용기, IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ R, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1 및 IL-1R알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인 또는 사이토카인 수용기의 길항제 또는 억제제이거나 이를 포함한다.

[0021] [18] 일부 양태에 있어서, 길항제 또는 억제제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 웨티드 및 핵산 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함한다. 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 토실리주마브, 시톡시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136),

CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함한다.

[0022] [19] 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 쳐치는 토실리주마브이거나 이를 포함한다. 일부 이러한 구체예에 있어서, 토실리주마브는 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되거나 토실리주마브는 적어도 또는 적어도 대략 또는 대략 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 적용된다.

[0023] [20] 일부 양태에 있어서, 방법은 추가로 스테로이드를 대상체에 적용하는 것을 포함한다. 이러한 양태의 일부에 있어서, 스테로이드는 치료의 적용 후 7일, 8일 또는 9일 이내인 시점에서 적용된다. 일부 경우에 있어서, 스테로이드는 치료의 적용 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내인 시점에서 적용된다. 일부 경우에 있어서, 스테로이드는 대상체가 등급 2 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타내거나 대상체가 치료의 적용 후 등급 2 CRS의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 스테로이드는 대상체가 등급 2 신경독성을 나타내거나 대상체가 치료의 적용 후 등급 2 신경독성의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서 적용된다.

[0024] [21] 일부 구체예에 있어서 면역치료 및/또는 세포치료 등과 같은 치료에 적용된 대상체에 스테로이드를 적용시키는 것을 포함하는 처치의 방법이 제공된다. 일부 구체예에 있어서, 스테로이드의 적용은 치료의 적용의 개시 후 7일, 8일 또는 9일 이내인 시점에서 개시된다. 일부 구체예에 있어서, 스테로이드의 적용은 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내인 시점에서 개시된다. 일부 구체예에 있어서, 스테로이드의 적용은 대상체가 등급 2 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 CRS의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서 개시된다. 일부 구체예에 있어서, 스테로이드의 적용은 대상체가 등급 2 신경독성을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 신경독성의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서 개시된다.

[0025] [22] 일부 경우에 있어서, 스테로이드의 적용 이전에 방법은 질병 또는 질환을 치료하기 위한 치료를 대상체에 적용시키는 것을 포함한다.

[0026] [23] 일부 양태에 있어서 면역치료 및/또는 세포치료 등과 같은 치료를 질병 또는 질환을 앓는 대상체에 적용하는 것을 포함하는 처치의 방법이 제공된다. 일부 경우에 있어서, 방법은 추가로 스테로이드를 대상체에 적용하는 것을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 스테로이드의 적용은 치료의 적용의 개시 후 7일, 8일 또는 9일 이내인 시점에서 개시된다. 일부 양태에 있어서, 스테로이드의 적용은 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내인 시점에서 개시된다. 일부 양태에 있어서, 스테로이드의 적용은 대상체가 등급 2 또는 보다 높은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 또는 보다 높은 CRS의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서 개시된다. 일부 양태에 있어서, 스테로이드의 적용은 대상체가 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 또는 보다 높은 신경독성의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서 개시된다.

[0027] [24] 일부 구체예에 있어서, 스테로이드의 적용의 시점에서, 대상체는 중증 CRS를 나타내지 않거나, 등급 3 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않거나, 중증 신경독성을 나타내지 않거나 등급 3 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는다.

[0028] [25] 일부 양태에 있어서, 스테로이드는 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내 또는 동시에 적용된다. 일부 경우에 있어서, 스테로이드는 승압제 치료의 개시와 동시에 적용된다. 일부 경우에 있어서, 저혈압증은 90 mm Hg, 80 mm Hg 또는 70 mm Hg 이하 또는 대략 그 정도의 수축기 혈압을 포함한다. 일부 경우에 있어서, 저혈압증은 60 mm Hg, 50 mm Hg 또는 40 mm Hg 이하 또는 대략 그 정도의 이완기 혈압을 포함한다.

[0029] [26] 일부 구체예에 있어서, 약제는 코르티코스테로이드이거나 이를 포함하는 스테로이드이거나 이를 포함한다. 일부 양태에 있어서, 약제는 글루코코르티코이드이거나 이를 포함하는 스테로이드이다. 일부 경우에 있어서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손 또는 프레드니손이거나 이를 포함한다. 일부 경우에 있어서, 스테로이드는 정맥내로 또는 경구로 적용된다.

[0030] [27] 일부 경우에 있어서, 스테로이드는 각각 포괄적으로 1일 당 1.0 mg 내지 20 mg 텍사메타손, 1일 당 1.0 mg 내지 10 mg 텍사메타손 또는 1일 당 2.0 mg 내지 6.0 mg 텍사메타손 또는 대략 그와 등가의 투여량으로 적용된다.

[0031] [28] 일부 구체예에 있어서, 스테로이드의 적용 이전에, 방법은 독성의 발달을 치료하거나 방지하거나 지연시키

거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치에 적용하는 것을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이내인 시점에서 적용된다. 일부 양태에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서 적용된다. 일부 양태에 있어서, 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체는 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는다. 일부 양태에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체는 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는다.

[0032] [29] 일부 구체예에 있어서, 치료는 제조합 수용기를 발현하는 세포의 투여를 포함한다.

[0033] [30] 일부 양태에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 대상체가 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 등급 1 CRS의 징후 또는 증후군은 발열이다. 일부 구체예에 있어서, CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군은 발열이다. 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용된다.

[0034] [31] 일부 양태에 있어서, 스테로이드의 적용 이전에, 방법은 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 자연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함한다. 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용된다. 일부 양태에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 2시간 이내 또는 약 1시간 이내에 적용된다.

[0035] [32] 일부 구체예에 있어서, 발열은 지속열이다. 일부 경우에 있어서, 발열은 해열제로의 처치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 발열은 해열제로의 처치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않는 별열이다. 일부 경우에 있어서, 발열은 해열제로의 대상체의 처치 후 1°C 이상 감소되지 않는다.

[0036] [33] 일부 경우에 있어서, 발열은 적어도 또는 적어도 약 38.0°C의 온도를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 발열은 각각 포괄적으로 38.0°C 내지 42.0°C, 38.0°C 내지 39.0°C, 39.0°C 내지 40.0°C 또는 40.0°C 내지 42.0°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함한다. 일부 양태에 있어서, 발열은 38.5°C, 39.0°C, 39.5°C, 40.0°C, 41.0°C, 42.0°C 또는 대략 그 정도의 또는 그 이상인 온도를 포함한다.

[0037] [34] 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용의 개시 후 5일 이내, 치료의 적용의 개시 후 4일 이내 또는 치료의 적용의 개시 후 3일 이내에 적용된다.

[0038] [35] 임의의 상기 구체예의 일부 경우에 있어서, 치료는 세포치료이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 세포치료는 입양 세포치료이거나 이를 포함한다. 일부 경우에 있어서, 치료는 종양 침윤 램프구성(TIL) 치료, 형질전환 TCR 치료 또는 선택적으로 T 세포치료인 제조합 수용기-발현 세포치료이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 치료는 키메라 항원 수용기(CAR)-발현 T 세포치료이거나 이를 포함한다.

[0039] [36] 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 사이토카인 수용기 또는 IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용기, IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ R, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1 및 IL-1R알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인의 길항제 또는 억제제이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 길항제 또는 억제제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩티드 및 핵산 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함한다.

[0040] [37] 일부 경우에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 토실리주마브, 시특시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함한다.

[0041] [38] 일부 양태에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 토실리주마브이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 토실리주마브는 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되거나, 토실리주마브는 적어도 또는 적어도 대략 또는 대략 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 적용된다.

[0042] [39] 임의의 상기 구체예의 일부에 있어서, 치료는 세포치료이거나 이를 포함하고 적용되는 세포의 수는 각각

포괄적으로 대략  $0.25 \times 10^6$ 개의 세포/kg 대상체의 체중 내지  $5 \times 10^6$ 개의 세포/kg,  $0.5 \times 10^6$ 개의 세포/kg 대상체의 체중 내지  $3 \times 10^6$ 개의 세포/kg, 대략  $0.75 \times 10^6$ 개의 세포/kg 내지  $2.5 \times 10^6$ 개의 세포/kg 또는 대략  $1 \times 10^6$ 개의 세포/kg 및  $2 \times 10^6$ 개의 세포/kg이다.

[0043] [40] 일부 구체예에 있어서, 치료는 세포치료이거나 이를 포함하고 세포를 포함하는 단일의 약제학적 조성물로 적용된다. 일부 경우에 있어서, 치료는 세포치료이거나 이를 포함하고 세포의 투여는 분할 투여이고, 여기에서 세포의 투여는 3일 이하의 기간에 걸쳐 집단적으로 세포의 투여를 포함하는 복수의 조성물로 적용된다.

[0044] [41] 일부 구체예에 있어서, 질병 또는 질환은 종양 또는 암이거나 이를 포함한다. 일부 경우에 있어서, 질병 또는 질환은 백혈병 또는 림프종이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 질병 또는 질환은 B 세포 악성종양이거나 혈액학적 질병 또는 질환이다. 일부 양태에 있어서, 질병 또는 질환은 비-호지킨 림프종(NHL) 또는 급성 림프아구성 백혈병(ALL)이거나 이를 포함한다.

[0045] [42] 일부 구체예에 있어서, 치료는 재조합 수용기를 발현하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료이다. 일부 양태에 있어서, 재조합 수용기는 질병 또는 질환과 연관되는 항원에 결합하거나, 이를 인식하거나 이를 표적한다. 일부 경우에 있어서, 재조합 수용기는 T 세포 수용기 또는 관능성 비-T 세포 수용기이다. 일부 경우에 있어서, 재조합 수용기는 키메라 항원 수용기(CAR)이다.

[0046] [43] 일부 구체예에 있어서, CAR은 항원 및 ITAM을 포함하는 세포내 신호전달 도메인에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-인식 도메인을 포함한다. 일부 경우에 있어서, 항원은 CD19이다. 일부 구체예에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타(CD3 ζ) 쇄의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, CAR은 추가로 공조자극 신호전달 영역을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 공조자극 신호전달 도메인은 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함한다.

[0047] [44] 일부 구체예에 있어서, 치료는 T 세포를 포함하는 세포의 투여를 포함하는 치료이거나 이를 포함한다. 일부 경우에 있어서, T 세포는 CD4+ 또는 CD8+이다. 일부 구체예에 있어서, T 세포는 대상체에 대하여 자가유래이다.

[0048] [45] 일부 구체예에 있어서, 방법은 추가로 치료의 적용 이전에 화학요법제를 적용하는 것을 포함한다. 일부 경우에 있어서, 대상체는 치료의 적용의 개시 이전에 앞서 화학요법제로 처치된다. 일부 양태에 있어서, 화학요법제는 시클로포스파미드, 플루다라빈 및/또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약제를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 화학요법제는 치료의 적용의 개시 이전 2 내지 5일에 적용된다. 일부 경우에 있어서, 화학요법제는 대상체의 대략  $1 \text{ g/m}^2$  내지 대상체의 대략  $3 \text{ g/m}^2$ 의 투여로 적용된다.

[0049] [46] 일부 구체예에 있어서, 독성은 신경독성이다. 일부 구체예에 있어서, 치료의 적용 후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일까지 또는 대략 그 정도의 날짜까지 대상체에서의 CNS-연관 영향은 대상체가 중증 CRS 또는 신경독성이 발달한 후 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 신경독성이 발달한 후 약제 또는 다른 처치가 적용되는 대안의 처치 요법을 포함하는 방법에 비하여 검출불가능하거나 감소된다. 일부 구체예에 있어서, 독성 영향은 등급 3 또는 보다 높은 신경독성과 연관되는 중후군이거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS와 연관되는 중후군이다. 일부 구체예에 있어서, 독성 영향은 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 또는 그 이상으로 감소된다. 일부 경우에 있어서, 독성 영향은 등급 3 또는 보다 높은 신경독성과 연관되는 중후군이다. 일부 구체예에 있어서, 독성 영향은 혼돈, 혼란, 표현실어증, 둔감, 근간대 경련, 기면, 정신 상태 변화, 경련, 발작-유사 활성 및 발작을 포함하는 등급 3 또는 보다 높은 신경독성 중에서 선택된다.

[0050] [47] 일부 양태에 있어서, 치료는 세포치료이고 세포는 대상체가 중증 CRS 또는 신경독성이 발달한 후 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 신경독성이 발달한 후 약제 또는 다른 처치가 적용되는 대안의 처치 요법을 포함하는 방법으로 적용된 세포에 비하여 대상체에서 증가되거나 보다 긴 확장 및/또는 지속성을 나타낸다. 일부 경우에 있어서, 확장 및/또는 지속성은 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 6-배, 7-배, 8-배, 9-배 또는 10-배 증가된다.

[0051] [48] 일부 구체예에 있어서, 독성 영향은 적어도 3 연속일 동안  $38^{\circ}\text{C}$  또는 대략 그 이상의 지속적인 발열; 높은 투여량 혈관수축제 또는 다중 혈관수축제를 요구하는 저혈압증; 선택적으로(예를 들어, 90% 이하 또는 대략 그 정도의 혈장 산소(P02) 수준을 포함하는 저산소증 및 기계통기를 요구하는 호흡 부전 중에서 선택되는 하나 이상의 중후군을 포함하는 등급 3 또는 보다 높은 CRS이다. 일부 구체예에 있어서, 치료는 세포의 투여를 포함하는 세포치료이고 세포는 대안의 처치 요법을 사용하는 세포치료(대상체에서 또는 대안의 집단 또는 처치군 중의 대응하는 대상체에서)의 적용에 비하여 대상체에서 증가되거나 연장된 확장 및/또는 지속성을 나타내고, 여기에

서 상기 대안의 처치 요법은 세포치료를 적용하고 후속적으로 중증 CRS가 발달된 후 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS가 발달된 후 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함하고, 선택적으로 여기에서 상기 대안의 처치 요법에서의 대상체는 상기 약제가 적용되지 않고, 선택적으로 세포의 적용 후 상기 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 중증 CRS의 발달 이전에 CRS 또는 신경독성을 처치하도록 디자인된 임의의 다른 처치가 적용되지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 확장 및/또는 지속성에서 또는 연장에서의 증가는 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 6-배, 7-배, 8-배, 9-배 또는 10-배이다.

[0052] [49] 일부 구체예에 있어서, 치료는 세포의 투여를 포함하는 세포치료이고 세포는 대안의 처치 요법을 사용하는 세포치료(대상체에서 또는 대안의 집단 또는 처치군 중의 대응하는 대상체에서)의 적용에 비하여 대상체에서의 증가되거나 연장된 확장 및/또는 지속성을 나타낸다. 일부 경우에 있어서, 상기 대안의 처치 요법은 세포치료의 적용 및 후속적으로 중증 CRS 또는 신경독성이 발달하거나 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 신경독성이 발달한 후 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함한다. 일부 경우에 있어서, 상기 대안의 처치 요법에서의 대상체는 상기 약제가 적용되지 않는다. 일부 경우에 있어서, 상기 대안의 처치 요법에서의 대상체는 세포의 적용 후 상기 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 등급 2 또는 중증 신경독성의 발달 이전에 CRS 또는 신경독성을 처치하도록 디자인된 임의의 다른 처치가 적용되지 않는다.

[0053] [50] 일부 구체예에 있어서, 확장 및/또는 지속성에서 또는 연장에서의 증가는 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 6-배, 7-배, 8-배, 9-배 또는 10-배이다.

[0054] [51] 일부 구체예에 있어서, 세포는 대상체가 세포치료에 적용되나 약제 또는 다른 처치가 미존재하는 대안의 처치 요법을 포함하는 방법으로 적용된 세포에 비하여 대상체에서 동일하거나 유사한 확장 및/또는 지속성을 나타낸다. 일부 구체예에 있어서, 확장 및/또는 지속성은 대상체가 세포치료에 적용되나 약제 또는 다른 처치가 미존재하는 대안의 처치 요법을 포함하는 방법에 비하여 단지 2-배 더 낫다.

[0055] [52] 일부 구체예에 있어서, 치료는 조작되고/되거나 CAR-발현 세포를 포함하는 세포치료이다. 일부 경우에 있어서, 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서 대상체의 혈액 중의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포의 농도 또는 수는 마이크로리터( $\mu\text{l}$ ) 당 적어도 또는 대략 10개의 조작된 또는 CAR-발현 세포이고/이거나, 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 총 수의 적어도 50%이고/이거나, 적어도 또는 적어도 약  $1 \times 10^5$  개의 조작되거나 CAR-발현 세포이고/이거나 DNA 1 마이크로그램( $\mu\text{g}$ ) 당 CAR-인코딩 또는 조작된 수용기-인코딩 DNA의 적어도 5,000개의 사본이다. 일부 구체예에 있어서, 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, CAR-발현 및/또는 조작된 세포는 대상체의 혈액 또는 혈청 중에서 검출가능하다. 일부 경우에 있어서, 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체의 혈액은 적어도 20% CAR-발현 세포, 마이크로리터 당 적어도 10개의 CAR-발현 세포 또는 적어도  $1 \times 10^4$  개의 CAR-발현 세포를 포함한다. 일부 경우에 있어서, 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체의 혈액은 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%의 생물학적으로 유효한 세포의 투여를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체의 혈액은 적어도 20% 조작되고/되거나 CAR-발현 세포, 적어도 마이크로리터 당 적어도 10개의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포 및/또는 적어도  $1 \times 10^4$  개의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포를 포함한다. 일부 경우에 있어서, 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체는 질병 또는 질환의 부담에서의 감소 또는 지속되는 감소를 나타낸다. 일부 경우에 있어서, 질병 또는 질환의 부담에서의 감소 또는 지속되는 감소는 치료 적용 후 또는 유효한 투여와 연관되는 50, 60, 70 또는 80% 피크 감소이거나 대략 그 정도의 또는 적어도 그의 또는 대략 그 정도이다.

[0056] [53] 일부 구체예에 있어서, 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체는, 세포치료 처치 후, 중증 신경독성, 중증 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 신경독성이지 않고/않거나 나타내지 않고/않거나 발작 또는 다른 CNS 영향을 나타내지 않거나; 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 그렇게 처치된 대상체의 25% 이하 또는 대략 그 이하, 20% 이하 또는 대략 그 이하, 15% 이하 또는 대략 그 이하 또는 10% 이하 또는 대략 그 이하가, 세포치료 후, 중증 신경독성, 중증 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 신경독성이지 않고/않거나 나타내지 않고/않거나 발작 또는 다른 CNS 영향을 나타내지 않는다.

[0057] [54] 일부 구체예에 있어서, 치료는 조작되고/되거나 CAR-발현 세포를 포함하는 세포치료이고; 치료의 적용 후 시간에 걸친 조작되고/되거나 CAR-발현 세포의 혈액 농도에 대한 곡선면적(AUC)은 대상체가 치료에 적용되고 대상체가 중증 또는 등급 2 또는 보다 높은 또는 등급 3 또는 보다 높은 CRS 또는 신경독성을 나타내는 시점에서 약제 또는 다른 처치가 적용되는 것과 같은 대안의 투여 요법을 포함하는 방법을 통하여 달성된 것과 비교하

여 보다 크다.

- [0058] [55] 일부 구체예에 있어서, 또한 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료가 앞서 적용된 대상체에서의 독성의 발달의 처치, 방지, 지연 또는 약화에 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치가 제공된다. 일부 구체예에 있어서, (a) 약제 또는 다른 처치가 대상체에: (i) 대상체가 치료에 적용된 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 정후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 정후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나; (b) 대상체가 치료에 적용된 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는다.
- [0059] [56] 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 대상체가 CRS의 정후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 치료의 적용 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 정후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 등급 1 CRS의 정후 또는 증후군은 발열이고/이거나; 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 정후 후 24시간 이내에 적용된다.
- [0060] [57] 일부 구체예에 있어서, 또한 앞서 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달의 처치, 방지, 지연 또는 약화에서 사용되는 약제 또는 다른 처치가 제공되고, 치료는 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하고, 여기에서 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 정후의 24시간 이내에 적용된다.
- [0061] [58] 일부 구체예에 있어서, 또한 앞서 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키는 약물로서 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치가 제공되고, 치료는 면역치료 및/또는 세포치료를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, (a) 약제 또는 다른 처치가 대상체에: (i) 대상체가 치료에 적용된 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 정후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 정후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나; (b) 대상체가 치료에 적용된 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는다.
- [0062] [59] 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 대상체가 CRS의 정후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 치료의 적용 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 정후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 등급 1 CRS의 정후 또는 증후군은 발열이고/이거나; 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 정후 후 24시간 이내에 적용된다.
- [0063] [60] 일부 구체예에 있어서, 또한 앞서 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키는 약물로서 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치가 제공되고, 치료는 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하고, 여기에서 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 정후의 24시간 이내에 적용된다.
- [0064] [61] 일부 구체예에 있어서, 또한 앞서 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키기 위한 약물의 제조를 위한 약제 또는 다른 처치의 용도가 제공되고, 치료는 면역치료 및/또는 세포치료를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, (a) 약제 또는 다른 처치가 대상체에: (i) 대상체가 치료에 적용된 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 정후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 정후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나; (b) 대상체가 치료에 적용된 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 처치는 대상체가 CRS의 정후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 치료의 적용 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 정후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 등급 1 CRS의 정후 또는 증후군은 발열이고/이거나; 약제 또는 다른 처치는 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 정후 후 24시간 이내에 적

용된다.

- [0065] [62] 일부 구체예에 있어서, 또한 앞서 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 저연시키거나 약화시키기 위한 약물의 제조를 위한 약제 또는 다른 쳐치의 용도가 제공되고, 치료는 면역치료 및/ 또는 세포치료를 포함하고, 여기에서 약제 또는 다른 쳐치는 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용된다.
- [0066] [63] 여기에서 제공되는 약제 또는 다른 쳐치 또는 그의 용도의 구체예의 일부에 있어서, 약제 또는 다른 쳐치는 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후 후 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 2시간 이내 또는 약 1시간 이내에 적용된다.
- [0067] [64] 일부 구체예에 있어서, 발열은 지속열이다. 일부 구체예에 있어서, 발열은 해열제로의 쳐치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않는 발열이고/하거나 여기에서 발열은 대상체의 해열제로의 쳐치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 발열은 적어도 또는 적어도 약 38.0°C의 온도를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 발열은 각각 포괄적으로 38.0°C 내지 42.0°C, 38.0°C 내지 39.0°C, 39.0°C 내지 40.0°C 또는 40.0°C 내지 42.0°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함하거나; 발열은 38.5°C, 39.0°C, 39.5°C, 40.0°C, 41.0°C, 42.0°C 또는 대략 그 정도의 또는 그 이상인 온도를 포함한다.
- [0068] [65] 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 쳐치는 스테로이드, 또는 사이토카인 수용기 또는 IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용기, IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ R, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1 및 IL-1R알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인의 길항제 또는 억제제이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 길항제 또는 억제제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩티드 및 핵산 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함한다.
- [0069] [66] 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 쳐치는 토실리주마브, 시툭시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 약제 또는 다른 쳐치는 토실리주마브이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 토실리주마브는 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg의 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용하기 위한 것이거나, 토실리주마브는 적어도 또는 적어도 대략 또는 대략 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 적용된다.
- [0070] [67] 일부 구체예에 있어서, 약제는 선택적으로 코르티코스테로이드이거나 이를 포함하는 스테로이드이거나 이를 포함하고, 이는 선택적으로 글루코코르티코이드이다. 일부 구체예에 있어서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손 또는 프레드니손이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 스테로이드는 각각 포괄적으로 1일 당 1.0 mg 내지 20 mg 텍사메타손, 1일 당 1.0 mg 내지 10 mg 텍사메타손 또는 1일 당 2.0 mg 내지 6.0 mg 텍사메타손 또는 대략 그와 동가의 투여량으로 적용되기 위한 것이다. 일부 구체예에 있어서, 스테로이드는 정맥내 또는 경구 적용을 위한 것으로 제형화된다.
- [0071] [68] 여기에서 제공되는 약제 또는 다른 쳐치 또는 그의 용도의 구체예의 일부에 있어서, 치료는 세포치료이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 세포치료는 입양 세포치료이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 치료는 종양 침윤 림프구성(TIL) 치료, 형질전환 TCR 치료 또는 선택적으로 T 세포치료인 재조합-수용기 발현 세포치료이거나 이를 포함하고, 이는 선택적으로 키메라 항원 수용기(CAR)-발현 세포치료이다. 일부 구체예에 있어서, 치료는 재조합 수용기를 발현하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료이고, 여기에서 재조합 수용기는 질병 또는 질환과 연관되는 항원에 결합하거나, 이를 인식하거나 이를 표적하고/하거나; 재조합 수용기는 T 세포 수용기 또는 관능성 비-T 세포 수용기이고/하거나; 재조합 수용기는 키메라 항원 수용기(CAR)이다.
- [0072] [69] 일부 구체예에 있어서, CAR은 항원 및 ITAM을 포함하는 세포내 신호전달 도메인에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-인식 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 항원은 CD19이다. 일부 구체예에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타(CD3 $\zeta$ ) 쇄의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, CAR은 추가로 공조자극 신호전달 영역을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 공조자극 신호전달 도메인은 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0073] [70] 일부 구체예에 있어서, 치료는 T 세포를 포함하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료이다. 일부 구체예에 있어서, T 세포는 CD4+ 또는 CD8+이다. 일부 구체예에 있어서, T 세포는 대상체에 대하여 자가유래이다. 일부 구체예에 있어서, 질병 또는 질환은 종양 또는 암이다. 일부 구체예에 있어서, 질병 또는 질환은 백혈병 또는 림

프종이다. 일부 구체예에 있어서, 질병 또는 질환은 비-호지킨 림프종(NHL) 또는 급성 림프아구성 백혈병(ALL)이다.

[0074] [71] 일부 구체예에 있어서, 대상체는 앞서 치료의 적용 이전에 화학요법제로 처치된다. 일부 구체예에 있어서, 화학요법제는 시클로포스파미드, 플루다라빈 및/또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약제를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0075] [72] 도 1a 및 도 1b는 CAR 발현 T 세포로 처치된 예시적인 대상체의 독성 프로파일을 나타낸다. 도 1a는 독성의 개입이 채용되지 않은 CAR-발현 T 세포로의 처치 후 경증의 독성 부작용을 나타내는 대상체의 독성 프로파일을 나타낸다. 도 1b는 개입 방법이 CRS 증후군이 중증인 시점에서 토실리주마브(toci)를, 저혈압증이 발달된 시점에서 승압제 치료를 그리고 승압제 치료에 후속하는 시점에서 텍사메타손을 채용하는 중증의 부작용을 나타내는 대상체의 독성 프로파일을 나타낸다. CNS 독성이 존재하는 기간이 묘사되었다.

[73] 도 2a, 2b, 2c 및 2d는 CAR+ T 세포의 투입 후 28일에서 중증 CRS를 수반하거나(yes) 수반하지 않는(no) 대상체에서 IL-6, IFN- $\gamma$ , 그랜자임 B 및 IL-2 각각에 대한 피크 사이토카인 수준의 상관관계를 나타낸다. p-값은 중증 CRS를 수반하고 수반하지 않는 동일한 집단 내에서의 대상체들 간의 통계학적으로 유의미한 차이를 나타낸다.

[74] 도 3은 중증 독성을 처치하기 위하여 텍사메타손(Dex), 토실리주마브(toci) 또는 프레드니손 + 재조합 IL-1 수용기 길항제 anakinra(pred+ anakinra)로의 개입을 수령한 후 CAR+ T 세포가 적용된 투입-후 수 일에서 대상체의 혈액 중의 총 T 세포 중 CAR+ T 세포의 백분율을 묘사한다. 중증 CRS(sCRS) 및 중증 신경독성(sNTox)의 발병이 묘사되었다. CAR+ T 세포의 피크 확장은 454개의 세포/ $\mu$ l이었다. 팽창은 개입 치료의 적용에 의하여 영향을 받지 않았다.

[75] 도 4a 및 도 4b는 각각 중증 CRS 또는 중증 신경독성을 수반하거나(yes) 수반하지 않는(no) 대상체에서 말초혈액의 마이크로리터 당 CAR T-세포의 피크 수를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0076] [76] 여기에서 대상체에 적용되는 경우 특정한 치료와 연관될 수 있는 잠재적인 독성방지하거나 개선하기 위한 조기 또는 선제 처치를 포함하는 방법이 제공된다.

[0077] [77] 특히 문헌, 과학 기사 및 데이터베이스를 포함하여 모든 본원에서 언급되는 모든 공보들은 각 개별 공보들이 개별적으로 참조로 포함되는 것과 동일한 정도로 모든 목적에 대하여 그들 전체로 참조로 포함된다. 여기에서 제시되는 정의가 여기에 참조로 포함된 특허, 특허출원, 특허공개 및 다른 공보에서 제시되는 정의에 반하거나 달리 불일치하는 경우, 여기에서 제시되는 정의가 여기에 참조로 포함되는 정의에 우선한다.

[0078] [78] 여기에서 사용된 절의 표제는 단지 구조적인 목적으로 기술된 주제를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

### I. 독성-표적화제로의 선제 개입의 방법

[0080] [79] 세포치료(예를 들어 CAR-T 세포치료) 등과 같은 면역치료의 적용 및 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 신경독성이거나 이를 포함하는 독성 등과 같은 면역치료에 대한 독성의 발달의 또는 발달의 위험의 조기 개입을 위한 독성-표적화제의 적용을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 세포치료 등과 같은 면역치료로 야기되는 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 정후 또는 증후군이 상대적으로 경증이고/이거나 중증이 아닌 경우의 시점에서 독성-표적화제(들)의 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 달리 대상체에서 중등도 내지 중증 CRS 또는 신경독성 부작용을 야기할 수 있는 면역치료 또는 세포치료 등과 같은 질병 또는 장애를 치치하기 위한 치료로 대상체를 치치하는 것을 허용한다. 제공된 방법에 있어서, 독성-표적화제(들)의 조기 개입 또는 선제 치치는 중등도 내지 중증 CRS 또는 신경독성의 위험을 방지하거나 개선하는 한편으로 세포치료의 경우에 대하여 치료의 지속성 등과 같이 치료의 효능을 유지한다.

[0081] [80] 일부 구체예에 있어서, 대상체는 면역치료 또는 세포치료 등과 같이 대상체에서의 질병 또는 질환을 치치하기 위한 치료를 수령하였거나 수령하고 있는 중이다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 세포치료는 키메라 항원 수용기(CAR) 및/또는 다른 재조합 항원 수용기 등과 같이 대상의 질병 또는 장애에 대하여 특이적인 키메라 수용기를 발현하는 세포와 마찬가지로 다른 입양 면역 세포를 포함하는 치료 및 입양 T 세포 치료를 포함하는

입양 세포치료이다. 일부 구체예에 있어서, 입양 세포치료는 CAR 등과 같은 재조합 수용기 또는 다른 재조합 항원 수용기를 발현하는 세포의 투여의 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 키메라 항원 수용기 등과 같은 키메라 수용기는 소정의 항원(예를 들어, 종양 항원)의 세포내 신호전달 도메인에 대한 특이성을 제공하는 리간드-결합 도메인(예를 들어 항체 또는 항체 단편)을 결합하는 하나 이상의 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 활성화 도메인 등과 같은 1차 활성화 신호를 제공하는 활성화 세포내 도메인 부분이다. 일부 구체예에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 효과기 기능을 가능하게 하는 공조자극 신호전달 도메인을 포함하거나 추가로 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 키메라 수용기는 면역세포로 유전적으로 조작된 경우 T 세포 활성을 조절할 수 있고, 일부 경우에 있어서, T 세포 분화 또는 항상성을 조절하여 그에 의하여 입양 세포치료법에서 사용하기 위한 것과 같이 생체 내에서 개선된 수명, 생존 및/또는 지속성을 수반하는 유전적으로 조작된 세포를 야기할 수 있다.

[0082] [81] 입양 세포치료(키메라 항원 수용기(CAR) 및/또는 다른 재조합 항원 수용기 등과 같은 대상의 질병 또는 장애에 대하여 특이적인 키메라 수용기를 발현하는 세포와 마찬가지로 다른 입양 면역 세포의 적용 및 입양 T 세포 치료를 포함하는 것을 포함)는 암 및 다른 질병 및 장애의 처치에서 유효할 수 있다. 특정한 정황에서, 입양 세포치료에 대한 획득가능한 접근법은 항상 전적으로 만족스럽지 않을 수 있다. 일부 정황에 있어서, 최적의 효능은 표적, 예를 들어, 표적 항원을 인식하고 이에 결합하고, 대상체, 종양 및 그의 환경 내 적절한 사이트로 교통하고, 편재하고 그리고 성공적으로 진입하고, 활성화되고, 확장되어 세포독성 사멸 및 사이토카인 등과 같은 여러 인자들의 분비를 포함하여 여러 효능 또는 기능을 발휘하고, 장기간을 포함하여 지속하고, 분화하고 특정한 표현형 상태(효과기, 장기-생존메모리, 불충분-분화(less-differentiated) 및 효과기 상태)로 재프로그래밍화로 전이 또는 개재하고, 효과적이고 왕성한 기왕반응(recall responses) 후 청소 및 표적 리간드 또는 항원에의 재-노출을 제공하고, 고갈, 무력(anergy), 최종 분화 및/또는 억제 상태로의 분화를 회피하거나 감소시키는 적용된 세포의 능력에 의존적일 수 있다.

[0083] [82] 일부 양태에 있어서, 제공된 구체예는 입양 세포치료의 효능이 일부 경우에서 독성이 중증일 수 있는 세포가 적용된 대상체에서의 독성의 발달에 의하여 제한될 수 있다는 관찰에 기반한다. 예를 들어, 일부 경우에 있어서, 재조합 수용기, 예를 들어 CAR을 발현하는 세포의 투여의 적용이 CRS 또는 세포독성 등과 같은 독성 또는 독성의 위험의 결과를 가져올 수 있다. 일부 경우에 있어서, 이러한 세포의 보다 높은 투여가, 예를 들어, 확장 및/또는 지속성을 증진하는 것과 같이 세포에의 노출을 증가시키는 것에 의하여 처치의 효능을 증가시킬 수 있는 반면에, 이들은 또한 심지어 더 큰 독성의 발달 또는 보다 중증의 독성의 위험의 결과를 가져올 수 있다. 또한, 일부 경우에 있어서, 보다 높은 질병 부담을 수반하는 대상체는 또한 독성의 발달 또는 보다 중증의 독성에 대한 더 큰 위험에 있을 수 있다.

[0084] [83] 독성을 처치하거나 개선하기 위한 특정한 획득가능한 방법이 항상 전적으로 만족스럽지 않을 수 있다. 많은 이러한 접근법들이, 예를 들어, 사이토카인 차단 및/또는 또한 적용된 세포의 기능을 제거하거나 손상할 수 있는 고-용량 스테로이드 등과 같은 약제의 전달에 의하는 것과 같이 독성의 하향흐름 효과에 집중하고 있다. 부가로, 이러한 접근법은 종종 오로지 독성의 물리적인 정후 또는 증후군의 검출에 의한 개입 등과 같은 적용을 포함하고, 이는 일반적으로 중등도 또는 중증인 독성(예를 들어 중등도 또는 중증 CRS 또는 중등도 또는 중증 신경독성)의 정후 또는 증후군을 포함한다. 예를 들어, 도 1a 및 1b는 한 대상체(도 1b에 나타낸)가 개입을 필요로 하고 중증의 CRS의 증후군이 존재하는 시점에서 이러한 약제가 적용된 독성 프로파일의 비교를 제공한다. 많은 이러한 다른 접근법들이 또한 입양 세포치료와 연관될 수 있는 신경독성 등과 같은 다른 형태의 독성을 방지할 수 없다.

[0085] [84] 일부 경우에 있어서, 이는 이러한 증후군이 중증인 시점에서이고, 따라서 독성을 개선하거나 처치하기 위하여 심지어 보다 가혹하거나 보다 극단적인 처치(예를 들어 보다 높은 투여량 또는 증가된 적용의 빈도)를 요구할 수 있다.

[0086] [85] 특정한 대안의 접근법의 사용은 이러한 문제에 대하여 만족스러운 해결책을 제공하지 못한다. 일부 경우에 있어서, 이러한 약제 및 치료(예를 들어 스테로이드)는 그 자체로 독성 부작용과 연관된다. 이러한 부작용은 세포치료로부터 야기될 수 있는 독성의 중증도를 처치하거나 개선하기 위하여 약제 또는 치료로 적용되거나 처치되는 것을 필요로 하는 보다 높은 투여량 또는 빈도에서 심지어 보다 커질 수 있다. 부가로, 일부 경우에 있어서, 독성을 처치하기 위한 약제 또는 치료가 세포치료의 일부로 제공된 세포에 의하여 발현된 키메라 수용기(예를 들어 CAR)의 효능 등과 같은 세포치료의 효능을 제한할 수 있다고 여겨진다(Sentman (2013) Immunotherapy, 5:10).

[0087]

[86] 제공된 방법은 획득가능한 접근법에 비하여 이점을 제공한다. 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법은 대상체가 중증 독성의 물리적인 징후 또는 중후군을 나타내기 이전과 같이 경증 이상인 독성의 물리적 징후 또는 중후군을 나타내기 이전에 대상체의 조기 또는 선제 처치를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 처치는 등급 1 CRS 등과 같이 경증 CRS의 물리적인 징후 또는 중후군이 존재하는 시점에서, 그러나 중등도 또는 중증 CRS가 발달하기 이전 또는 등급 2 또는 등급 3 CRS가 발달하기 이전에 발생한다. 일부 구체예에 있어서, 처치는 등급 1 신경 독성 등과 같이 경증 신경독성의 물리적인 징후 또는 중후군이 존재하는 시점에서 그러나 중등도 또는 중증 CRS 신경독성이 발달하기 이전 또는 등급 2 또는 등급 3 신경독성이 발달하기 이전에 발생한다. 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제(들)로의 처치는 신경독성의 물리적인 징후 또는 중후군이 발달하지 않은 시점에서 발생한다. 따라서, 일부 경우에 있어서, 제공된 방법은 원치않는 CNS-연관 영향이 야기되기 이전 조기에 개재할 수 있는 능력을 제공한다. 일부 경우에 있어서, 독성 영향 또는 독성 영향의 잠재성의 처치에서의 조기 개재의 능력은 독성을 처치하거나 개선하기 위한 독성-표적화제의 감소된 투여량이 주어지고/거나 이러한 약제 또는 치료의 감소된 적용의 빈도가 주어질 수 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0088]

[87] 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법은 독성-표적화제를 면역치료(immune-therapy) 또는 세포치료 등과 같은 치료에 적용된 대상체에 적용하는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 대상체에서의 독성을 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제이다. 이러한 독성-표적화제의 예는 하기 예에 기술된다.

[0089]

[88] 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 (i) 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 미만 또는 이하의 시점에서 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 대상체가 중증 사이토카인 방출 중후군(CRS)의 징후 또는 중후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 치료, 예를 들어 세포치료의 적용이 개시의 시점과 독성-표적화제의 적용의 시점 사이에서, 대상체는 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 중후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 치료, 예를 들어 세포치료의 적용의 개시의 시점과 독성-표적화제의 적용의 시점 사이에서, 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는다.

[0090]

[89] 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법은 중증 CRS가 발달된 후 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS가 발달된 후 대상체가 약제 또는 다른 처치에 적용된 시점에서의 치료의 적용에 비하여, 예를 들어, 사이토카인 방출 중후군(CRS) 또는 신경독성과 연관되거나 이를 치료하는 중후군 또는 영향 등과 같은 보다 낮은 독성의 정도, 독성 영향 또는 중후군, 독성-촉진 프로파일, 인자 또는 속성의 결과를 가져오는 특징을 갖도록 디자인되거나 이를 포함한다.

[0091]

[90] 일부 양태에 있어서, 세포치료 등과 같은 치료의 독성 영향은 사이토카인 방출 중후군(CRS) 또는 중증 CRS(sCRS)의 치료하거나 이와 연관된다. CRS, 예를 들어, sCRS,는 일부 경우에서 입양 T 세포치료 및 다른 생물학적 생성물의 대상체에의 적용 후 발생할 수 있다. Davila et al., Sci Transl Med 6, 224ra25 (2014); Brentjens et al., Sci. Transl. Med. 5, 177ra38 (2013); Grupp et al., N. Engl. J. Med. 368, 1509-1518 (2013); 및 Kochenderfer et al., Blood 119, 2709-2720 (2012); Xu et al., Cancer Letters 343 (2014) 172-78 참조.

[0092]

[91] 전형적으로, CRS는, 예를 들어, T 세포, B 세포, NK 세포, 단핵구 및/또는 마크로파지에 의해 매개되는 과도한 전신적 면역 반응에 의하여 야기된다. 이러한 세포는 사이토카인 및 케모카인 등과 같은 염증성 매개자를 대량 방출할 수 있다. 사이토카인은 급성 염증성 반응을 촉발하고/하거나 내피 기관 손상을 유발할 수 있고, 이는 미세혈관 누출, 심부전 또는 사망의 결과를 가져올 수 있다. 중증의, 생명을 위협하는 CRS는 폐침윤 및 폐손상, 신부전 또는 과종성 혈관내 응고를 야기할 수 있다. 다른 중증의, 생명을 위협하는 독성은 심장 독성, 호흡 곤란, 신경독성 및/또는 간부전을 포함할 수 있다.

[0093]

[92] CRS의 영향, 징후 및 중후군은 공지되어 있고 여기에서 기술된 것들을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 특정한 투여 요법 또는 적용이 주어진 CRS-연관 영향, 징후 또는 중후군에 영향을 주거나 주지 않는 경우, 특정한 영향, 징후 및 중후군 및/또는 그의 양 또는 정도가 특정될 수 있다.

[0094]

[93] CAR-발현 세포를 적용하는 정황에 있어서, 중증 CRS 등과 같은 CRS는 전형적으로 CAR를 발현하는 세포의 투입 후 6 내지 20일에 발생한다. Xu et al., Cancer Letters 343 (2014) 172-78 참조. 일부 경우에 있어서, CRS는 CAR T 세포 투입 후 6일 이하 또는 20일 이상에서 일어난다. CRS의 발생 및 타이밍은 투입의 시점에서의

기저선 사이토카인 수준 또는 종양 부담과 연관될 수 있다. 통상적으로, CRS는 인터페론(IFN)- $\gamma$ , 종양피사인자(TNF)- $\alpha$  및/또는 인터류킨(IL)-2의 상승된 혈청 수준을 포함한다. CRS에서 반복적으로 유도될 수 있는 다른 사이토카인은 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 및 IL-10이다.

[0095] [94] 환자가 sCRS로 발달하는 위험이 있을 수 있는지를 예측하기 위한 CRS의 발병과 연관되는 것으로 나타나는 CRS 기준이 개발되었다(Davilla et al. Science translational medicine. 2014;6(224):224ra25 참조). 처치-유도 상승이 처치전 질병 부담, 예를 들어, 종양 부담 및 sCRS 증후군 둘 다와 충분히 연관될 수 있는 인자는 발열, 저산소증, 저혈압증, 신경 변화, 7종의 사이토카인(IFN  $\gamma$ , IL-5, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프렉탈카인 및 GM-CSF)의 세트와 같은 염증성 사이토카인의 증가된 혈청 수준을 포함한다. CRS의 진단 및 관리에 대한 다른 가이드라인이 공지되어 있다(예를 들어, Lee et al, Blood. 2014;124(2):188-95 참조). 일부 구체예에 있어서, CRS 등급을 반영하는 기준이 하기 표 1에 상술되어 있다.

### 표 1

표 1: CRS에 대한 예시적인 등급 기준	
등급	증후군의 설명
1 경증	생명을 위협하지 않는, 단지 해열제 및 항구토제 등과 같은 중상성 처치만을 요구(예를 들어, 발열, 구역, 피로, 두통, 근육통, 실신)
2 중등도	중등의 개재를 요구하고 대응: •산소 요구 < 40%, 또는 •유체 또는 낮은 투여량의 단일의 혈관수축제에 대응하는 저혈압, 또는 •등급 2 기관 독성(by CTCAE v4.0)
3 중증	적극적인 개재를 요구하고 대응: •산소 요구 $\geq$ 40%, 또는 •높은 투여량의 단일의 혈관수축제를 요구하는 저혈압(예를 들어, 노르에피네프린 $\geq$ 20 $\mu$ g/kg/분, 도파민 $\geq$ 10 $\mu$ g/kg/분, 페닐에프린 $\geq$ 200 $\mu$ g/kg/분 또는 에피네프린 $\geq$ 10 $\mu$ g/kg/분), 또는 •다중의 혈관수축제를 요구하는 저혈압(예를 들어, 바소프레신 + 상기 약제 중의 하나, 또는 $\geq$ 20 $\mu$ g/kg/분 노르에피네프린과 등가의 조합 혈관수축제), 또는 •등급 3 기관 독성 또는 등급 4 트랜스아미니티스(by CTCAE v4.0)
4 생명-위협	생명-위협: •기계통기 지원을 요구, 또는 •등급 4 기관 독성(트랜스아미니티스 배제)
5 치사	죽음

[0096]

[95] 일부 구체예에 있어서, 적용 후, 대상체가 (1) 적어도 3일 동안 적어도 38°C의 발열; (2) (a) 적용 직후 수준과 비교하여 하기 7종의 사이토카인의 군 중의 적어도 2종에 대하여 적어도 75의 최대 배량 변화: 감마 인터페론(IFN  $\gamma$ ), GM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프렉탈카인 및 IL-5 및/또는 (b) 적용 직후 수준과 비교하여 하기 7종의 사이토카인의 군 중의 적어도 1종에 대하여 적어도 250의 최대 배량 변화: 감마 인터페론(IFN  $\gamma$ ), GM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프렉탈카인 및 IL-5; 및 (c) 저혈압증(적어도 하나의 혈관작용 승압제를 요구) 또는 저산소증( $PO_2 < 90\%$ ) 또는 하나 이상의 신경 장애(들)(정신 상태 변화, 둔감 및/또는 발작) 등과 같은 독성의 적어도 하나의 임상적 징후를 포함하는 사이토카인 상승을 나타내는 경우, 대상체는 세포치료의 적용 또는 2차로 또는 그의 세포의 투여에 대응하여 "중증 CRS"("sCRS")로 발달할 것으로 간주된다. 일부 구체예에 있어서, 중증 CRS는 표 1에서 제시되는 것과 같이 3 또는 초과의 등급을 갖는 CRS를 포함한다.

[0098]

[96] 일부 구체예에 있어서, 표 1에서 제시되는 것과 같은 중증 CRS 또는 등급 4 또는 초과 등과 같은 등급 3 CRS와 연관되는 영향. 일부 구체예에 있어서, 이들은: 지속성 발열, 예를 들어, 2일 또는 그 이상, 예를 들어, 3일 또는 그 이상, 예를 들어, 4일 또는 그 이상 또는 적어도 3연속일 동안 특정한 온도, 예를 들어 대략 38°C 또는 그 이상의 발열; 대략 38°C 또는 그 이상의 발열; 적어도 2종의 사이토카인(예를 들어, 감마 인터페론(IFN  $\gamma$ ), GM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프렉탈카인 및 IL-5 및/또는 알파종양피사인자 알파(TNF  $\alpha$ )로 이루어지는 군 중의 적어도 2종)의 처치-전 수준과 비교하여 예를 들어, 적어도 또는 대략 75의 최대 배량 변화, 또는 이러한 사이토카인 중의 적어도 1종의 적어도 또는 대략 250의 최대 배량 변화; 및/또는 저혈압증(예를 들어, 적어도 하나의 정맥내 혈관작용 승압제에 의해 측정된 바와 같은) 등과 같은 독성의 적어도 하나의 임상적 징후; 저

산소증(예를 들어, 90% 이하 또는 대략 그 정도의 혈장 산소( $PO_2$ ) 수준); 및/또는 하나 이상의 신경 장애(정신 상태 변화, 둔감 및 발작을 포함) 중의 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 중증 CRS는 집중치료실(ICU) 내에서의 관리 또는 돌봄(care)을 요구하는 CRS를 포함한다.

[0099] [97] 일부 구체예에 있어서, 중증 CRS는 (1) 지속적 발열(적어도 3일 동안 적어도  $38^{\circ}\text{C}$ 의 발열) 및 (2) 적어도 또는 대략  $20 \text{ mg/dl}$ 의 CRP의 혈청 수준의 조합을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 중증 CRS는 2 또는 그 이상의 혈관수축제의 사용을 요구하는 저혈압증 또는 기계통기를 요구하는 호흡 부전을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 혈관수축제의 투여는 2번째 또는 후속의 적용에서 증가된다.

[0100] [98] 일부 구체예에 있어서, 중증 CRS 또는 등급 3 CRS는 알라닌 아미노트랜스퍼라아제에서의 증가, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제에서의 증가, 오한, 발열성 호중구감소증, 두통, 좌심실부전, 뇌증, 수두증 및/또는 진전을 포함한다.

[0101] [99] 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법은 대상체에서의 중증 CRS의 발달 이전 또는 등급 2 또는 등급 3 CRS의 발달 이전의 초기 개입을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, CRS의 물리적인 징후 또는 증후군이 존재하나, 이러한 징후 또는 증후군은 일반적으로 경증이고/하거나 중증이 아닌 것으로 이해된다. 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 대상체가 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 대상체는 첫 번째의 지속열이 발달되는 시점 또는 지속열 등과 같은 발열의 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 12시간, 18시간 또는 24시간 이내인 시점에서 독성-표적화제가 적용된다.

[0102] [100] 일부 구체예에 있어서, 대상체는 발열을 나타내고, 일부 양태에 있어서 대상체가 이러한 발열을 나타내고/거나 특정한 기간 동안 발열을 나타내거나 나타냈던 시점에서 처치된다.

[0103] [101] 일부 구체예에 있어서, 대상체에서의 발열은 특정한 문턱값 온도 또는 수준 또는 초파인(또는 이로 측정되는) 대상체의 체온으로 특정된다. 일부 양태에 있어서, 문턱값 온도는 적어도 저-등급 발열, 적어도 중등도 발열 및/또는 적어도 고-등급 발열과 연관되는 것이다. 일부 구체예에 있어서, 문턱값 온도는 특정한 온도 또는 범위이다. 예를 들어, 문턱값 온도는  $38$ ,  $39$ ,  $40$ ,  $41$  또는  $42^{\circ}\text{C}$  또는 대략 그의 또는 적어도 또는 대략 그 정도의 온도일 수 있고/하거나 대략  $38^{\circ}\text{C}$  내지 대략  $39^{\circ}\text{C}$ 의 범위, 대략  $39^{\circ}\text{C}$  내지 대략  $40^{\circ}\text{C}$ 의 범위, 대략  $40^{\circ}\text{C}$  내지 대략  $41^{\circ}\text{C}$ 의 범위 또는 대략  $41^{\circ}\text{C}$  내지 대략  $42^{\circ}\text{C}$ 의 범위일 수 있다.

[0104] [102] 일부 구체예에 있어서, 발열은 지속열이고; 일부 양태에 있어서, 대상체가 질병-표적화 치료 등과 같은 독성을 유발할 잠재성을 갖는 초기 치료 후 이러한 결정의 또는 첫 번째의 이러한 결정의 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간 6시간 또는 보다 적은 시간 이내와 같이 지속열을 갖는 것으로 결정된 시점에서 대상체가 처치된다.

[0105] [103] 일부 구체예에 있어서, 대상체가 연관 문턱값 온도 또는 그 이상의 발열을 나타내고, 여기에서 대상체의 발열 또는 체온이 대략  $1^{\circ}\text{C}$  또는 대략 그 이상으로 요동하지 않고, 일반적으로 대략  $0.5^{\circ}\text{C}$ ,  $0.4^{\circ}\text{C}$ ,  $0.3^{\circ}\text{C}$  또는  $0.2^{\circ}\text{C}$  또는 대략 그 이상으로 요동하지 않는 경우, 대상체가 지속열을 갖고/갖거나 이로 결정되거나 이를 갖는 것으로 고려된다. 특정한 양 또는 그 초파의 이러한 요동의 미존재는 일반적으로 주어진 기간에 걸쳐(발열의 첫 번째 징후 또는 표시된 문턱값 초파의 첫 번째 온도로부터 측정될 수 있는 24-시간, 12-시간, 8-시간, 6-시간, 3-시간 또는 1-시간에 걸치는 것과 같이) 측정된다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 대상체가 적어도 또는 대략 또는 적어도 대략  $38$  또는  $39^{\circ}\text{C}$ 의 발열을 나타내고, 이는 온도에서 6시간에 걸쳐, 8시간에 걸쳐 또는 12시간에 걸쳐 대략  $0.5^{\circ}\text{C}$ ,  $0.4^{\circ}\text{C}$ ,  $0.3^{\circ}\text{C}$  또는  $0.2^{\circ}\text{C}$  또는 그 이상으로 요동하지 않는 경우, 대상체가 지속열을 나타내는 것으로 고려되거나 이를 나타내는 것으로 결정된다.

[0106] [104] 일부 구체예에 있어서, 대상체가 연관 문턱값 온도 또는 그 초파의 발열을 나타내고, 여기에서 해열제로의 처치 등과 같이 발열을 감소시키도록 디자인된 처치 등과 같은 특정된 처치 후, 대상체의 발열 또는 체온이 감소되지 않거나, 특정한 양으로(예를 들어,  $1^{\circ}\text{C}$  이상으로 그리고 일반적으로  $0.5^{\circ}\text{C}$ ,  $0.4^{\circ}\text{C}$ ,  $0.3^{\circ}\text{C}$  또는  $0.2^{\circ}\text{C}$  또는 그 이상으로 요동하지 않고) 또는 그 이상으로 감소되지 않는 경우, 대상체가 지속열을 갖고/갖거나 이로 결정되거나 이를 갖는 것으로 나타내는 것으로 고려된다. 해열제는 NSAIDs(이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜 및 니메슬피드 등과 같은), 아스피린, 살리실산콜린, 살리실산마그네슘 및 살리실산나트륨 등과 같은 살리실산염, 파라세타몰, 아세트아미노펜, 메타미다졸, 나부메톤, 페낙손, 안티피린, 페브리푸게스(febrifuges) 등과 같이 해열 효과를 갖는 것으로 알려진 임의의 수의 약제 중의 하나 등과 같이 발열을 감소시키는 임의의 약제, 예를 들어, 화합물, 조성물 또는 성분을 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 해열제는 아세트아미노펜이다.

일부 구체예에 있어서, 아세트아미노펜은 12.5 mg/kg의 투여량으로 경구적으로 또는 정맥내로 매 4시간까지 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 이는 이부프로펜 또는 아스피린이거나 이를 포함한다. 예를 들어, 대상체가 적어도 또는 대략 38 또는 39°C의 발열을 나타내거나 이를 나타내는 것으로 결정되고, 이는 아세트아미노펜 등과 같은 해열제로의 처치 후에서조차도 6시간에 걸쳐, 8시간에 걸쳐 또는 12시간에 걸쳐 또는 24시간에 걸쳐 감소되지 않거나 대략 0.5°C, 0.4°C, 0.3°C 또는 0.2°C로 또는 대략 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%로 또는 그 이상으로 감소되지 않는 경우, 대상체가 지속열을 갖는 것으로 고려된다. 일부 구체예에 있어서, 해열제의 투여량은 대상체를 발열 또는 박테리아 또는 바이러스 감염, 예를 들어, 국소화되거나 전신적인 감염과 연관되는 발열 등과 같은 특정한 형태의 발열을 감소시키는 것과 같이 통상적으로 유효한 투여량이다.

[0107] [105] 일부 구체예에 있어서, 하나 이상의 독성-표적화 치료는 대상체가 예를 들어, 앞서 언급된 구체예들 중의 임의의 것에 따라 측정된 바와 같이 지속열을 나타내는 것으로 결정되거나 확정되는(최초로 결정되거나 확정되는 것과 같이) 시점 또는 그 직후에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 하나 이상의 독성-표적화 치료는 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간 또는 8시간 이내 등과 같이 이러한 확정 또는 결정의 특정한 기간 이내에 적용된다.

[0108] [106] 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 신경독성의 물리적인 징후 또는 증후군 이전에 적용된다. 일부 경우에 있어서, 중증 신경독성을 포함하여 신경독성은 세포치료 등과 같은 여러 치료의 적용과 연관될 수 있는 독성 영향이다.

[0109] [107] 일부 구체예에 있어서, 신경독성의 임상적인 위험과 연관되는 증후군은 혼돈, 섬망, 표현실어증, 둔감, 근간대 경련, 기면, 정신 상태 변화, 경련, 발작-유사 활성, 발작(선택적으로 뇌전도[EEG]로 확정되는 것과 같은), 베타 아밀로이드(A $\beta$ )의 상승된 수준, 글루타메이트의 상승된 수준 및 산소라디칼의 상승된 수준을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 신경독성은 중증도에 기반하여(예를 들어, 등급 1 내지 5 척도를 사용하여) 등급된다(예를 들어, Guido Cavaletti & Paola Marmiroli *Nature Reviews Neurology* 6, 657-666 (December 2010); National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria version 4.03(NCI-CTCAE v4.03 참조).

[0110] [108] 일부 경우에 있어서, 신경학적 증후군은 sCRS의 최초기 증후군일 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 신경학적 증후군은 세포치료 투입 후 5 내지 7일에서 개시하는 것으로 나타났다. 일부 구체예에 있어서, 신경학적 변화의 지속기간은 3 내지 19일의 범위일 수 있다. 일부 경우에 있어서, 신경학적 변화의 회복은 sCRS의 다른 증후군이 해소된 후에 발생한다. 일부 구체예에 있어서, 신경학적 변화의 해소의 시간 또는 정도는 항-IL-6 및/또는 스테로이드(들)로의 처치에 의하여 촉진되지 않는다.

[0111] [109] 일부 구체예에 있어서, 적용 후, 대상체가: 1) 염증을 포함하여 말초운동신경세포의 염증 또는 퇴화를 포함하여 말초운동신경증의 증후군; 2) 말초감각신경의 염증 또는 퇴화를 포함하여 말초감각신경증의 증후군, 비정상적이고 불쾌한 감각의 결과를 가져오는 감각 지각의 왜곡 등과 같은 감각장애, 신경 또는 신경 또는 신경의 균을 따른 극심한 고통 감각 등과 같은 신경통 및/또는 자극의 비존재 중에서의 아린감, 둔감, 압박감, 냉감 및 온감의 비정상적인 피부 감각의 결과를 가져오는 감각 신경의 기능적인 장애 등과 같은 지각이상 중에서의 자가-돌봄(self-care)(예를 들어 목욕, 착의 및 탈의, 섭식, 화장실 사용하기, 약물 섭취)을 제한하는 증후군을 나타내는 경우, 대상체는 세포치료의 적용 또는 2차로 또는 그의 세포의 투여에 대응하여 "중증 신경독성"으로 발달할 것으로 간주된다. 일부 구체예에 있어서, 중증 신경독성은 표 2에서 제시되는 것과 같은 3 또는 그 이상의 등급을 갖는 신경독성을 포함한다.

## 표 2

표 2: 신경독성의 예시적인 등급 기준	
등급	증후군의 설명
1 무증상 또는 경증	경증 또는 무증상 증후군
2 중등도	음식 준비, 전화를 사용하는 잡화 또는 피복 장보기, 돈 관리 등과 같은 중요한 일상생활활동(ADL)을 제한하는 증후군의 존재
3 중증	목욕, 착의 및 탈의, 섭식, 화장실 사용하기, 약물 섭취 등과 같은 자가-돌봄 ADL을 제한하는 증후군의 존재
4 생명-위협	긴급 개재를 요구하는 생명을 위협하는 증후군
5 치사	죽음

[0112]

[110] 일부 구체예에 있어서, 방법은 다른 방법에 비하여 중증 CRS 또는 등급 3 또는 보다 높은 CRS와 연관되는 증후군, 영향 또는 인자를 포함하여 CRS와 연관되는 증후군, 영향 또는 인자를 감소시킨다. 예를 들어, 본 방법에 의해 처치된 대상체는 임의의 기술된, 예를 들어 표 1에서 제시된 CRS, 예를 들어 중증 CRS 또는 등급 3 또는 보다 높은 CRS의 검출을 결여하고/하거나 이들이 감소될 수 있다.

[0114]

[111] 일부 구체예에 있어서, 방법은 다른 방법에 비하여 CNS-영향 또는 신경독성과 연관되는 증후군을 감소시킨다. 예를 들어, 추후 그리고 중증 CRS 또는 중증 신경독성 또는 다른 독성 영향이 발달된 후 독성-표적화제의 적용이 적용되는 다른 방법으로 처치된 대상체에 비하여, 본 방법에 따라 처치된 대상체는 사지 약화 또는 둔감, 메모리, 시각 및/또는 지력 상실, 통제불가능한 강박 관념 및/또는 강박 행동, 망상, 두통, 운동 제어의 상실을 포함하여 인지 및 행동 문제, 인지 열화 및 자율신경계 기능장애 및 성기능 장애 등과 같은 신경독성의 증후군의 검출을 결여하고/하거나 이들이 감소될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 본 방법에 따라 처치된 대상체는 말초운동신경병증, 감각장애, 신경통 또는 지각이상과 연관된 증후군이 감소될 수 있다.

[0115]

[112] 일부 구체예에 있어서, 방법은 신경의 사멸 등과 같은 신경계 및/또는 뇌에의 손상을 포함하여 신경독성과 연관된 영향을 감소시킨다. 일부 양태에 있어서, 방법은 베타 아밀로이드(A $\beta$ ), 글루타메이트 및 산소라디칼 등과 같이 신경독성과 연관되는 인자의 수준을 감소시킨다.

[0116]

[113] 일부 구체예에 있어서, 중증 CRS가 발달한 후 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 등급 2 또는 보다 높은 신경독성이 발달한 후 대상체가 약제 또는 다른 처치가 적용된 대안의 처치 요법을 포함하는 방법에 비하여 독성-표적화제로의 조기 개입과 함께 치료가 적용된 대상체는 CRS와 연관되거나 CRS-연관 영향 또는 신경독성(예를 들어 중증 신경독성 또는 등급 3 또는 보다 높은 신경독성)과 연관된 증후군, 영향 또는 인자를 감소시킨다. 일부 구체예에 있어서, CRS(예를 들어 중증 CRS 또는 등급 3 또는 보다 높은 CRS) 또는 CNS-연관 또는 신경독성(예를 들어 중증 신경독성 또는 등급 3 또는 보다 높은 신경독성) 영향이 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상으로 감소된다.

[0117]

[114] 일부 구체예에 있어서, 세포치료의 적용은 하나 이상의 부작용을 야기한다. 일부 구체예에 있어서, 부작용은 알라닌 아미노트랜스퍼라아제에서의 증가, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제에서의 증가, 오한, 발열성 호중구감소증, 두통, 저혈압증, 좌심실부전, 뇌증, 수두증, 발작 및/또는 진전을 포함하나, 이로 제한되지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 여기에서 제공되는 개입 방법은 이러한 부작용을 개선하거나 감소시킨다.

[0118]

[115] 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법은 독성 영향을 개선하기 위한 독성-표적화제(예를 들어 중증 신경독성 또는 중증 CRS 등과 같이 신경독성 또는 CRS를 개선하기 위한 약제)를 대상체에 투여된 이러한 약제의 투여량 보다 감소되거나 보다 적은 투여량으로 중증 CRS 또는 신경독성의 물리적인 정후 또는 증후군이 발달된 시점에서 및/또는 대상체가 등급 2 또는 등급 3 CRS 또는 신경독성을 나타내는 시점에서 및/또는 세포치료의 적용 또는 개시 후 또는 세포치료의 첫 번째의 투여의 적용 또는 개시 후 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일 이상인 시점에서 적용하는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 투여량에서의 감소는 적어도 1.2-배, 1.3-배, 1.4-배, 1.5-배, 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 6-배, 7-배, 8-배, 9-배 또는 10-배이다.

[0119]

[116] 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법은 중증 CRS 또는 신경독성의 물리적인 정후 또는 증후군이 발달된 시

점 및/또는 대상체가 등급 2 또는 등급 3 CRS 또는 신경독성을 나타내는 시점 및/또는 세포치료의 적용 또는 개시 후 또는 세포치료의 첫 번째의 적용 또는 개시 후 3일 이상(예를 들어 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일 이상 등과 같이 3 내지 14일 이상)인 시점에서 개시되는 약제의 투여 사이클 또는 요법에서의 이러한 약제의 적용의 빈도에 비하여 감소된 투여 사이클 또는 요법에서의 빈도로의 독성-표적화제의 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 약제(예를 들어 스테로이드)의 처치의 기준 요법 또는 사이클이 3일 동안의 적용을 포함하는 경우, 적용의 빈도에서의 감소는 1일 동안 또는 2일 동안의 적용일 수 있다.

[0120]

[117] 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법은 세포치료의 적용, 예를 들어 여러 종양을 포함하여 질병 또는 질환의 처치를 위한 것과 같이 입양 세포치료에서의 세포의 적용과 연관된다. 방법은 질병 또는 질환과 연관된 분자를 인식하고/하거나 이에 특이적으로 결합하고 이러한 분자에의 결합에 의하여 이러한 분자에 대한 면역 반응 등과 같은 반응의 결과를 야기하도록 디자인된 재조합 수용기를 발현하는 조작된 세포를 적용하는 것을 포함한다. 수용기는 키메라 수용기, 예를 들어, 키메라 항원 수용기(CRA) 및 형질전환 T 세포 수용기(TCR)를 포함하는 다른 형질전환 항원 수용기를 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법에 후속하여 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 중증 CRS의 징후 또는 증후군 또는 등급 2 또는 보다 높은 신경독성 또는 중증 신경독성의 징후 또는 증후군이 발달되기 이전에 조기 개입이 개시되는 것과 같이 기술된 바와 같은 세포치료의 개시 후 대상체에서의 독성을 처치하기 위한 조기 개입 치료가 따른다.

[0121]

#### A. 세포치료 및 조작된 세포

[0122]

[118] 일부 양태에 있어서, 제공된 치료 방법은 재조합 수용기를 발현하는 세포 및 이의 조성물을 대상체, 예를 들어, 환자에 적용하는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 조작된 수용기, 예를 들어, 키메라 항원 수용기(CAR) 또는 T 세포 수용기(TCR) 등과 같은 조작된 항원 수용기를 포함하거나 이를 포함하도록 조작된 것이다. 세포는 T 세포 또는 CD8+ 또는 CD4+ 세포 등과 같은 특정한 형태의 세포가 풍부화되거나 선택되는 것과 같이 이러한 세포의 개체군, 이러한 세포를 포함하고/하거나 이로 풍부화된 조성물을 포함한다. 조성물 중에서도 입양 세포치료를 위한 것과 같은 약제학적 조성물 및 제형이다.

[0123]

[119] 일부 구체예에 있어서, 세포는 유전적 조작을 통하여 도입된 하나 이상의 핵산을 포함하고 그에 의하여 이러한 핵산의 재조합체 또는 유전적으로 조작된 생성물을 발현한다. 일부 구체예에 있어서, 먼저 세포를 증식, 생존 및/또는 예를 들어 사이토카인 또는 활성화 마커의 발현에 의하여 측정되는 바와 같은 활성화 등과 같은 반응을 유도하는 자극제와 결합시키는 것과 같이 세포를 자극한 후, 활성화된 세포의 형질도입 및 배양으로 임상적 적용에 충분한 수로 확장시키는 것에 의하여 유전자 전달이 수행된다.

[0124]

[120] 유전적으로 조작된 성분, 예를 들어 항원 수용기, 예를 들어, CAR의 도입을 위한 여러 방법이 충분히 공지되어 있고 제공된 방법 및 조성물에 대하여 사용될 수 있다. 예시적인 방법은 바이러스, 예를 들어, 레트로바이러스 또는 렌티바이러스를 통하여 수용기를 인코딩하는 핵산의 전달, 형질도입, 트랜스포손(transposon) 및 전기천공을 위한 것을 포함한다.

[0125]

#### 1. 재조합 수용기

[0126]

[121] 세포는 일반적으로 기능적 비-TCR 항원 수용기, 예를 들어, 키메라 항원 수용기(CAR)를 포함하여 항원 수용기 등과 같은 재조합 수용기 및 형질전환 T 세포 수용기(TCR) 등과 같은 다른 항원-결합 수용기를 발현한다. 또한 수용기 중에서도 다른 키메라 수용기이다.

[0127]

#### a. 키메라 항원 수용기(CAR)

[0128]

[122] CAR을 포함하는 예시적인 항원 수용기 및 이러한 수용기를 세포 내로 조작하고 도입하기 위한 방법은, 예를 들어, 국제특허출원 공개번호 WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061 미국특허출원 공개번호 US2002131960, US2013287748, US20130149337, 미국특허번호: 6,451,995, 7,446,190, 8,252,592, 8,339,645, 8,398,282, 7,446,179, 6,410,319, 7,070,995, 7,265,209, 7,354,762, 7,446,191, 8,324,353 및 8,479,118 및 유럽특허출원번호 EP2537416에 기술된 것들 및/ 또는 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): 160-75에 의해 기술된 것들을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 항원 수용기는 미국특허번호: 7,446,190에 기술된 CAR 및 국제특허출원 공개번호: WO/2014055668 A1에 기술된 것을 포함한다. CAR의 예는 WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, 미국특허번호: 7,446,190, 미국특허번호: 8,389,282, Kochenderfer et al., 2013, Nature Reviews Clinical Oncology, 10, 267-276 (2013); Wang et

al. (2012) *J. Immunother.* 35(9): 689-701; 및 Brentjens et al., *Sci Transl Med.* 2013 5(177) 등과 같이 앞서 언급된 공보 중의 임의의 것에 기술된 것과 같은 CAR을 포함한다. 또한 WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, 미국특허번호: 7,446,190 및 미국특허번호: 8,389,282를 참조. CAR 등과 같은 키메라 수용기는 항체 분자의 일부, 일반적으로 항체의 가변중(VH: variable heavy) 쇄 영역 및/또는 가변경(VL: variable light) 쇄 영역, 예를 들어 scFv 항체 단편 등과 같은 세포외 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0129]

[123] 일부 구체예에 있어서, 수용기로 표적화된 항원은 폴리펩티드이다. 일부 구체예에 있어서, 이는 탄수화물 또는 다른 분자이다. 일부 구체예에 있어서, 항원은 정상 또는 비-표적화된 세포 또는 조직에 비하여 질병 또는 질환의 세포, 예를 들어, 종양 또는 병원성 세포에 대하여 선택적으로 발현되거나 과발현된다. 다른 구체예에 있어서, 항원은 정상 세포에 대하여 발현되고/되거나 조작된 세포에 대하여 발현된다.

[0130]

[124] 일부 구체예에 있어서 수용기에 의해 표적화된 항원은 희귀 티로신 키나아제(orphan tyrosine kinase) 수용기 ROR1, tEGFR, Her2, L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA 및 B형 간염 표면 항원, 항-폴레이트(anti-folate) 수용기, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPhA2, ErbB2, 3 또는 4, FBP, 태아 아세틸콜린(fetal acetylcholine) e 수용기, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, kdr, 카파 경쇄, 루이스 Y(Lewis Y), L1-세포 부착 분자, MAGE-A1, 메소텔린, MUC1, MUC16, PSCA, NKG2D 리간드, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 태아성암항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배항원(CEA: carcinoembryonic antigen), 전립선 특이 항원, PSMA, Her2/neu, 에스트로겐 수용기, ephrinB2, CD123, c-Met, GD-2, 그리고 MAGE A3, CE7, Wilms Tumor 1(WT-1), 시클린 A1(CCNA1) 등과 같은 시클린 및/또는 비오티닐화 분자 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의하여 발현된 분자를 포함한다.

[0131]

[125] 일부 구체예에 있어서, CAR은 병원체-특이적 항원을 결합한다. 일부 구체예에 있어서, CAR은 바이러스 항원(HIV, HCV, HBV 등과 같은), 박테리아 항원 및/또는 기생충 항원에 특이적이다.

[0132]

[126] 일부 구체예에 있어서, 재조합 수용기, 예를 들어 CAR의 항체 부분은 추가로 힌지 영역, 예를 들어, IgG4 힌지 영역 및/또는 CH1/CL 및/또는 Fc 영역 등과 같은 면역글로불린 불변부의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 불변부 또는 일부는 IgG4 또는 IgG1 등과 같은 인간 IgG의 불변부 또는 일부이다. 일부 양태에 있어서, 불변부의 일부는 항원 인식 성분, 예를 들어 scFv와 막관통영역 사이의 스페이서 영역으로서 기능한다. 스페이서는 스페이서의 비존재에서와 비교하여 항원 결합 후 세포의 증가된 민감성을 제공하는 길이일 수 있다. 예시적인 스페이서, 예를 들어, 힌지 영역은 국제특허출원 공개번호 WO2014031687에 기술된 것들을 포함한다. 일부 실시예에 있어서, 스페이서는 12개의 아미노산의 길이 또는 대략 그 정도이거나 12개 이하의 길이이다. 예시적인 스페이서는 적어도 약 10개 내지 229개의 아미노산, 약 10개 내지 200개의 아미노산, 약 10개 내지 175개의 아미노산, 약 10개 내지 150개의 아미노산, 약 10개 내지 125개의 아미노산, 약 10개 내지 100개의 아미노산, 약 10개 내지 75개의 아미노산, 약 10개 내지 50개의 아미노산, 약 10개 내지 40개의 아미노산, 약 10개 내지 30개의 아미노산, 약 10개 내지 20개의 아미노산 또는 약 10개 내지 15개의 아미노산을 갖고 나열된 범위의 임의의 종점들 간의 임의의 정수를 포함하는 것들을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 스페이서 영역은 약 12개의 아미노산 또는 그 이하, 약 119개의 아미노산 또는 그 이하 또는 약 229개의 아미노산 또는 그 이하를 갖는다. 예시적인 스페이서는 IgG4 힌지 단독, CH2 및 CH3 도메인에 연결된 IgG4 힌지 또는 CH3 도메인에 연결된 IgG4 힌지를 포함한다. 예시적인 스페이서는 Hudecek et al. (2013) *Clin. Cancer Res.*, 19:3153, 국제특허출원 공개번호 WO2014031687, 미국특허번호 8,822,647 또는 공개된 출원번호 US2014/0271635에 기술된 것들을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0133]

[127] 일부 구체예에 있어서, 불변부 또는 부분은 IgG4 또는 IgG1 등과 같은 인간 IgG의 불변부 또는 부분이다. 일부 구체예에 있어서, 스페이서는 시퀀스 ESKYGPPCPPCP(시퀀스 동정 번호: 1에서 제시되는)를 갖고, 시퀀스 동정 번호: 2에서 제시되는 시퀀스에 의해 인코딩된다. 일부 구체예에 있어서, 스페이서는 시퀀스 동정 번호: 3에서 제시되는 시퀀스를 갖는다. 일부 구체예에 있어서, 스페이서는 시퀀스 동정 번호: 4에서 제시되는 시퀀스를 갖는다. 일부 구체예에 있어서, 불변부 또는 일부는 IgD의 불변부 또는 일부이다. 일부 구체예에 있어서, 스페이서는 시퀀스 동정 번호: 5에서 제시되는 시퀀스를 갖는다. 일부 구체예에 있어서, 스페이서는 시퀀스 동정 번호: 1, 3, 4 또는 5 중의 임의의 것에 대하여 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 나타내는 아미노산의 시퀀스를 갖는다.

[0134]

[128] 이러한 항원 인식 도메인은 일반적으로 CAR의 경우에서 TCR 복합체 등과 같은 항원 수용기 복합체를 통한 활성화를 모방하고/하거나 다른 세포 표면 수용기를 통하여 신호하는 신호전달 성분 등과 같은 하나 이상의 세포내 신호전달 성분에 연결된다. 따라서, 일부 구체예에 있어서, 항원-결합 성분(예를 들어, 항체)는 하나 이상

의 막관통영역 및 세포내 신호전달 도메인에 연결된다. 일부 구체예에 있어서, 막관통영역은 세포외 도메인에 융합된다. 하나의 구체예에 있어서, 천연적으로 수용기, 예를 들어, CAR 내의 도메인들 중의 하나와 연관되는 막관통영역이 사용된다. 일부 경우에 있어서, 막관통영역은 동일하거나 다른 표면 막 단백질의 막관통영역에의 이러한 도메인의 결합을 회피하고 수용기 복합체의 다른 막과의 상호작용을 최소화하도록 선택되거나 아미노산 치환에 의하여 변성된다.

[0135] [129] 일부 구체예에 있어서 막관통영역은 천연 공급원 또는 합성 공급원에서 파생된다. 공급원이 천연 공급원인 경우, 일부 양태에 있어서 도메인은 임의의 막-결합된 또는 막관통 단백질로부터 파생된다. 막관통영역은 T-세포 수용기의 알파, 베타 또는 제타 쇄, CD28, CD3 입실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154로부터 파생되는 것들이다(즉 이들의 적어도 막관통영역(들)을 포함한다). 일부 구체예에 있어서 달리 막관통영역은 합성이다. 일부 양태에 있어서, 합성 막관통영역은 대개 류신 및 발린 등과 같은 소수성 잔기를 포함한다. 일부 양태에 있어서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼자복합체(triplet)가 합성 막관통영역의 각 말단에서 발견될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 연결은 링커, 스페이서 및/또는 막관통영역(들)이다.

[0136] [130] 세포내 신호전달 도메인 중에서도 천연 항원 수용기를 통한 신호, 공조자극 수용기와의 조합으로 이러한 수용기를 통한 신호 및/또는 공조자극 수용기 단독을 통한 신호를 모방하거나 접근하는 것들이다. 일부 구체예에 있어서, 짧은 올리고펩티드 링커 또는 폴리펩티드 링커, 예를 들어, 글리신 및 세린, 예를 들어, 글리신-세린 이자복합체(doublet)를 포함하는 것과 같은 2 내지 10개의 아미노산의 길이의 링커가 존재하고 막관통영역과 CAR의 세포질 신호전달 도메인 사이의 연결을 형성한다.

[0137] [131] 수용기, 예를 들어, CAR은 일반적으로 적어도 하나의 세포내 신호전달 성분 또는 성분들을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 수용기는 T-세포 활성화 및 세포독성을 매개하는 TCR CD3 쇄, 예를 들어 CD3 제타 쇄 등과 같은 TCR 복합체의 세포내 성분을 포함한다. 따라서, 일부 양태에 있어서, 항원-결합 부분은 하나 이상의 세포 신호전달 모듈에 연결된다. 일부 구체예에 있어서, 세포 신호전달 모듈은 CD3 막관통영역, CD3 세포내 신호전달 도메인 및/또는 다른 CD 막관통영역을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 수용기, 예를 들어, CAR은 추가로 Fc 수용기  $\gamma$ , CD8, CD4, CD25 또는 CD16 등과 같은 하나 이상의 추가 분자의 일부를 포함한다. 예를 들어, 일부 양태에 있어서, CAR 또는 다른 키메라 수용기는 CD3-제타(CD3- $\zeta$ ) 또는 Fc 수용기  $\gamma$ 와 CD8, CD4, CD25 또는 CD16 사이에 키메라 분자를 포함한다.

[0138] [132] 일부 구체예에 있어서, CAR 또는 다른 키메라 수용기의 결합에 의하여, 수용기의 세포질 도메인 또는 세포내 신호전달 도메인은 적어도 하나의 정상 효과기를 활성화하고 면역 세포, 예를 들어, CAR을 발현하도록 조작된 T 세포를 기능하거나 이에 반응한다. 예를 들어, 일부 정황에 있어서, CAR은 세포독성 활성 등과 같은 T 세포의 기능 또는 사이토카인 또는 다른 인자의 분비 등과 같은 T-헬퍼 활성을 유도한다. 일부 구체예에 있어서, 효과기 기능 신호를 전달하는 경우, 항원 수용기 성분 또는 공조자극 분자의 세포내 신호전달 도메인의 절단된 부분이 무손상 면역자극 쇄 대신 사용된다. 일부 구체예에 있어서, 세포내 신호전달 도메인 또는 도메인들은 T 세포 수용기(TCR)의 세포질 시퀀스 및 일부 양태에 있어서 또한 천연의 정황에서 이러한 수용기와 협력하여 작용하여 항원 수용기 결합 후 신호 형질도입을 개시하는 공-수용기의 세포질 시퀀스를 포함한다.

[0139] [133] 천연 TCR의 정황에 있어서, 완전 활성화는 일반적으로 TCR을 통한 신호전달 뿐만 아니라 공조자극 신호를 요구한다. 따라서, 일부 구체예에 있어서, 완전 활성화를 촉진하기 위하여, 2차 또는 공-자극 신호를 생성하기 위한 성분은 또한 CAR 중에 포함된다. 다른 구체예에 있어서, CAR은 공조자극 신호를 생성하기 위한 성분을 포함하지 않는다. 일부 양태에 있어서, 추가의 CAR이 동일한 세포 중에서 발현되고 2차 또는 공조자극 신호를 생성하기 위한 성분을 제공한다.

[0140] [134] 일부 양태에 있어서 T 세포 활성화는 두 부류의 세포질 신호전달 시퀀스: TCR을 통한 항원-의존성 1차 활성화를 개시하는 것(1차 세포질 신호전달 시퀀스) 및 항원-비의존성인 방법으로 작용하여 2차 또는 공-자극 신호를 제공하는 것(2차 세포질 신호전달 시퀀스)로 매개되는 것으로 기술된다. 일부 양태에 있어서, CAR은 이러한 신호전달 성분들 중의 하나 또는 둘 다를 포함한다.

[0141] [135] 일부 양태에 있어서, CAR은 TCR 복합체의 1차 활성화를 조절하는 1차 세포질 신호전달 시퀀스를 포함한다. 촉진성 방법으로 작용하는 1차 세포질 신호전달 시퀀스는 면역수용기 티로신-기반 활성화 모티브 또는 ITAM(immunoreceptor tyrosine-based activation motif)로 알려진 신호전달 모티브를 포함할 수 있다. 1차 세포질 신호전달 시퀀스를 포함하는 ITAM의 예는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 텔타, CD3 입실론, CD8, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d로부터 파생되는 것들을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, CAR 중의 세

포질 신호전달 분자(들)는 CD3 제타로부터 파생되는 세포질 신호 도메인, 그의 일부 또는 시퀀스를 포함한다.

[0142] [136] 일부 구체예에 있어서, CAR은 CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 및 ICOS 등과 같은 공조자극 수용기의 신호 도메인 및/또는 막관통 부분을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 동일한 CAR은 활성화 및 공조자극 성분들 둘 다를 포함한다.

[0143] [137] 일부 구체예에 있어서, 활성화 도메인은 하나의 CAR 내에 포함되는 반면에 공조자극 성분은 다른 항원을 인식하는 다른 CAR에 의해 제공된다. 일부 구체예에 있어서, CAR은 둘 다 동일한 세포에 대하여 발현되는 활성화 또는 자극 CAR, 공조자극 CAR을 포함한다(WO2014/055668 참조). 일부 양태에 있어서, 세포는 하나 이상의 자극 또는 활성화 CAR 및/또는 공조자극 CAR을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 추가로 질병 또는 질환에 연관되고/되거나 이에 특이적인 항원 이외의 항원을 인식하고 그에 의하여 질병-표적화 CAR을 통하여 전달되는 신호를 활성화하는 것이 자극 CAR의 그의 리간드에의 결합에 의하여 감소되거나 억제되는, 예를 들어, 오프-타겟(off-target) 효과를 감소시키는 CAR 등과 같은 자극 CAR(iCAR, Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (December, 2013) 참조)을 포함한다.

[0144] [138] 특정한 구체예에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3(예를 들어, CD3-제타) 세포내 도메인에 연결된 CD28 막관통 도메인 및 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 세포내 도메인에 연결된 키메라 CD28 및 CD137(4-1BB, TNFRSF9) 공-자극 도메인을 포함한다.

[0145] [139] 일부 구체예에 있어서, CAR은 세포질 부분 내에 하나 이상, 예를 들어, 둘 이상의 공조자극 도메인 및 하나의 활성화 도메인, 예를 들어, 1차 활성화 도메인을 포함한다. 예시적인 CAR은 CD3-제타, CD28 및 4-1BB의 세포내 성분을 포함한다.

[0146] [140] 일부 구체예에 있어서, CAR 또는 다른 항원 수용기는 추가로 세포 표면 마커 등과 같은 마커를 포함하고, 이는 세포가 절단된 EGFR(tEGFR) 등과 같은 세포 표면 수용기의 절단된 버전 등과 같은 수용기를 발현하도록 형질도입 또는 조작을 확증하는 데 사용될 수 있다. 일부 양태에 있어서, 마커는 CD34, NGFR 또는 상피세포 성장 인자 수용기(예를 들어, tEGFR)의 전부 또는 일부(예를 들어, 절단된 형태)를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 마커를 인코딩하는 핵산은 개열가능한 링커 시퀀스, 예를 들어, T2A 등과 같은 링커 시퀀스를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된다. 예를 들어, 마커 및 선택적으로 링커 시퀀스는 국제특허출원 공개번호 WO2014031687에서 기술된 바와 같은 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, 마커는 선택적으로 T2A 개열가능한 링커 시퀀스 등과 같은 링커 시퀀스에 연결되는 절단된 EGFR(tEGFR)일 수 있다. 절단된 EGFR(예를 들어 tEGFR)에 대한 예시적인 폴리펩티드는 시퀀스 동정 번호: 7 또는 16에서 제시되는 아미노산의 시퀀스 또는 시퀀스 동정 번호: 7 또는 16에 대하여 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 나타내는 아미노산의 시퀀스를 포함한다. 예시적인 T2A 링커 시퀀스는 시퀀스 동정 번호: 6에서 제시되는 아미노산의 시퀀스 또는 시퀀스 동정 번호: 6에 대하여 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 나타내는 아미노산의 시퀀스를 포함한다.

[0147] [141] 일부 구체예에 있어서, 마커는 하나의 문자, 예를 들어, 천연적으로 T 세포 상에서 발견되지 않거나 천연적으로 T 세포의 표면 상에서 발견되지 않는 세포 표면 단백질 또는 그의 일부이다. 일부 구체예에 있어서, 문자는 비-자기 문자(non-self molecule), 예를 들어, 비-자기 단백질, 즉, 세포가 그 내부로 입양으로 전달될 수 있는 숙주의 면역계에 의하여 "자기(self)"로서 인식되지 않는 문자이다.

[0148] [142] 일부 구체예에 있어서, 마커는 치료 기능을 제공하지 않고/않거나 예를 들어, 성공적으로 조작된 세포를 선택하기 위한 유전적 조작을 위한 마커로서 사용되는 것 이외의 효과를 생성하지 않는다. 다른 구체예에 있어서, 마커는 치료 문자 또는 달리 입양 전달 및 리간드와의 조우에 의한 세포의 반응을 향상시키고/시키거나 약화시키기 위한 공조자극 또는 면역 검사점 문자 등과 같이 생체 내에서 조우되어야 하는 세포에 대한 리간드 등과 같은 일부 소정의 효과를 발휘하는 문자일 수 있다.

[0149] [143] 일부 경우에 있어서, CAR은 1세대, 2세대 및/또는 3세대 CAR로 언급된다. 일부 양태에 있어서, 1세대 CAR은 항원 결합에 의하여 전적으로 CD-3쇄 유도 신호를 제공하는 CAR이고; 일부 양태에 있어서, 2세대 CAR은 그러한 신호 및 CD28 또는 CD137 등과 같은 공조자극 수용기로부터의 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 것과 같은 공조자극 신호를 제공하는 CAR이고; 일부 양태에 있어서, 3세대 CAR은 다른 공조자극 수용기의 다중 공조자극 도메인을 포함하는 CAR이다.

[0150] [144] 일부 구체예에 있어서, 키메라 항원 수용기는 항체 또는 항체 단편을 포함하는 세포외 부분을 포함한다.

일부 양태에 있어서, 키메라 항원 수용기는 항체 또는 단편을 포함하는 세포외 부분 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 항체 또는 단편은 scFv 및 ITAM을 포함하는 세포외 도메인을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 제타 쇄(CD3ζ) 쇄의 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 키메라 항원 수용기는 세포외 도메인과 세포내 신호전달 도메인을 연결하는 막관통영역을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 막관통영역은 CD28의 막관통 부분을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 키메라 항원 수용기는 T 세포 공조자극 분자의 세포내 도메인을 포함한다. 세포외 도메인 및 막관통영역은 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 세포외 도메인과 막관통영역이 여기에서 기술된 임의의 것과 같은 스페이서로 연결된다. 일부 구체예에 있어서, 수용기는 CD28 세포외 부분 등과 같이 막관통영역이 파생되는 분자의 세포외 부분을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 키메라 항원 수용기는 막관통영역과 세포내 신호전달 도메인 사이 등과 같이 T 세포 공조자극 분자 또는 그의 기능적 변종으로부터 파생되는 세포내 도메인을 포함한다. 일부 양태에 있어서, T 세포 공조자극 분자는 CD28 또는 41BB이다.

[0151] [145] 일부 구체예에 있어서, 예를 들어, CAR은 항체, 예를 들어, 항체 단편, CD28의 막관통 부분 또는 그의 기능적 변종이거나 이를 포함하는 막관통영역 및 CD28의 신호전달 부분 또는 그의 기능적 변종과 CD3 제타의 신호전달 부분 또는 그의 기능적 변종을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, CAR은 항체, 예를 들어, 항체 단편, CD28의 막관통 부분 또는 그의 기능적 변종이거나 이를 포함하는 막관통영역 및 4-1BB의 신호전달 부분 또는 그의 기능적 변종과 CD3 제타의 신호전달 부분 또는 그의 기능적 변종을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 이러한 구체예에 있어서, 수용기는 추가로 Ig 힌지, 예를 들어, 힌지-만의 스페이서 등과 같은 IgG4 힌지 등과 같은 인간 Ig 분자 등과 같은 Ig 분자의 일부를 포함하는 스페이서를 포함한다.

[0152] [146] 일부 구체예에 있어서, 재조합 수용기의 막관통영역, 예를 들어, CAR은 시퀀스 동정 번호: 8에서 제시되는 아미노산의 시퀀스 또는 시퀀스 동정 번호: 8에 대하여 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 나타내는 아미노산의 시퀀스를 포함하는 막관통영역 등과 같은 인간 CD28(예를 들어 수탁번호 P01747.1)의 막관통영역 또는 그의 변종이거나 이를 포함하고; 일부 구체예에 있어서, 재조합 수용기의 일부를 포함하는 막관통-도메인은 시퀀스 동정 번호: 9에서 제시되는 아미노산의 시퀀스 또는 그에 대하여 적어도 또는 대략 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 갖는 아미노산의 시퀀스를 포함한다.

[0153] [147] 일부 구체예에 있어서, 재조합 수용기, 예를 들어 CAR의 세포내 신호전달 성분(들)은 천연의 CD28 단백질의 포지션 186-187에서 LL의 GG로의 치환을 수반하는 도메인 등과 같은 인간 CD28의 세포내 공조자극 신호전달 도메인 또는 그의 기능적 변종 또는 일부를 포함한다. 예를 들어, 세포내 신호전달 도메인은 시퀀스 동정 번호: 10 또는 11에서 제시되는 아미노산의 시퀀스 또는 시퀀스 동정 번호: 10 또는 11에 대하여 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 나타내는 아미노산의 시퀀스를 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 세포내 도메인은 시퀀스 동정 번호: 12에서 제시되는 아미노산의 시퀀스 또는 시퀀스 동정 번호: 12에 대하여 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 나타내는 아미노산의 시퀀스 등과 같은 4-1BB(예를 들어 (수탁번호 Q07011.1)의 세포내 공조자극 신호전달 도메인 또는 그의 기능적 변종 또는 일부를 포함한다.

[0154] [148] 일부 구체예에 있어서, 재조합 수용기, 예를 들어 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 인간 CD3ζ의 동형 3의 112 AA 세포질 도메인(수탁번호: P20963.2) 또는 미국특허번호: 7,446,190 또는 미국특허번호 8,911,993에서 기술되는 바와 같은 CD3 제타 신호전달 도메인 등과 같은 인간 CD3 제타 자극 신호전달 도메인 또는 그의 기능적 변종을 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 시퀀스 동정 번호: 13, 14 또는 15에서 제시되는 아미노산의 시퀀스 또는 시퀀스 동정 번호: 13, 14 또는 15에 대하여 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 나타내는 아미노산의 시퀀스를 포함한다.

[0155] [149] 일부 양태에 있어서, 스페이서는 시퀀스 동정 번호: 1에서 제시되는 힌지 만의 스페이서 등과 같이 IgG4 또는 IgG1의 힌지 만과 같은 IgG의 힌지 영역 만을 포함한다. 다른 구체예에 있어서, 스페이서는 Ig 힌지, 예를 들어 선택적으로 CH2 및/또는 CH3 도메인에 연결되는 IgG4-파생 힌지거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 스페이서는 Ig 힌지, 예를 들어, 시퀀스 동정 번호: 4에서 제시되는 것과 같이 CH2 및 CH3에 연결되는 IgG4 힌지이다. 일부 구체예에 있어서, 스페이서는 Ig 힌지, 예를 들어, 시퀀스 동정 번호: 3에서 제시되는 것과 같이 CH3 도메인에만 연결되는 IgG4 힌지이다. 일부 구체예에 있어서, 스페이서는 글리신-세린 풍부 시퀀스 또는

공지된 가요성 링커(flexible linker) 등과 같은 다른 가요성 링커이거나 이를 포함한다.

[0156]

[150] 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, CAR은 csFV를 포함하는 항체 단편 등과 같은 항체, 스페이서를 포함하는 Ig-힌지 등과 같은 면역글로불린 분자의 일부 및/또는 스페이서를 포함하는 Ig-힌지 등과 같은 중쇄 분자의 하나 이상의 불변부 등과 같은 스페이서, CD28-파생 막관통영역의 전부 또는 일부를 포함하는 막관통영역, CD28-파생 신호전달 도메인 및 CD3 제타 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, CAR은 scFv 등과 같은 항체 또는 단편, 스페이서를 포함하는 Ig-힌지 중의 임의의 것과 같은 스페이서, CD28-파생 막관통영역, 4-1BB-파생 세포내 신호전달 도메인 및 CD3 제타-파생 신호전달 도메인을 포함한다.

[0157]

[151] 일부 구체예에 있어서, 이러한 CAR 구조물을 인코딩하는 핵산 분자는 추가로 T2A 리보솜 스kip 성분(T2A ribosomal skip element)을 인코딩하는 시퀀스 및/또는 tEGFR 시퀀스, 예를 들어, CAR을 인코딩하는 시퀀스의 다운스트림을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 시퀀스는 시퀀스 동정 번호: 6에서 제시되는 T2A 리보솜 스kip 성분 또는 시퀀스 동정 번호: 6에 대하여 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 나타내는 아미노산의 시퀀스를 인코딩한다. 일부 구체예에 있어서, 항원 수용기(예를 들어 CAR)를 발현하는 T 세포가 또한 (예를 들어 동일한 구조물로부터 2개의 단백질을 발현하도록 T2A 리보솜 스위치로 분리된 CAR 및 EGFRt를 발현하는 구조물의 도입에 의하여) 비-면역원성 선택 에피토프로서 절단된 EGFR(EGFRt)을 발현하도록 생성될 수 있고, 계속해서 이는 이러한 세포를 검출하기 위한 마커로서 사용될 수 있다(예를 들어 미국특허번호 8,802,374 참조). 일부 구체예에 있어서, 시퀀스는 시퀀스 동정 번호 : 7 또는 16에서 제시되는 tEGFR 시퀀스 또는 시퀀스 동정 번호 : 7 또는 16에 대하여 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 시퀀스 동일성을 나타내는 아미노산의 시퀀스를 인코딩한다.

[0158]

[152] 대상체에 적용된 세포에 의하여 발현된 CAR 등과 같은 재조합 수용기는 일반적으로 처치되는 질병 또는 질환 또는 그의 세포에서 발현되고, 이와 연관되고/되거나 이에 특이적인 분자를 인식하거나 이에 특이적으로 결합한다. 분자, 예를 들어, 항원에의 특이적인 결합에 의하여, 수용기는 일반적으로 ITAM-유도 신호 등과 같은 면역자극 신호를 세포 내로 전달하고, 그에 의하여 질병 또는 질환에 대하여 표적화된 면역 반응을 촉진한다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 세포는 질병 또는 질환의 또는 질병 또는 질환과 연관되는 세포 또는 조직에 의하여 발현된 항원과 특이적으로 결합하는 CAR을 발현한다.

[0159]

### b. TCR

[0160]

[153] 일부 구체예에 있어서, 유전적으로 조작된 항원 수용기는 재조합 T 세포 수용기(TCR) 및/또는 천연적으로 발생하는 T 세포로부터 복제된 TCR을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 표적 항원(예를 들어, 암 항원)에 대한 고-친화성 T 세포 클론이 환자로부터 동정되고, 단리되고 세포 내로 도입된다. 일부 구체예에 있어서, 표적 항원에 대한 TCR 클론이 인간 면역계 유전자(예를 들어, 인간 백혈구 항원 시스템 또는 HLA)로 조작된 형질전환 마우스에서 생성된다. 예를 들어, 종양 항원 참조(예를 들어, Parkhurst et al. (2009) Clin Cancer Res. 15:169-180 및 Cohen et al. (2005) J Immunol. 175:5799-5808 참조. 일부 구체예에 있어서, 표적 항원에 대한 TCR을 단리하는데 과거 디스플레이가 사용된다(예를 들어, Varela-Rohena et al. (2008) Nat Med. 14:1390-1395 및 Li (2005) Nat Biotechnol. 23:349-354 참조.

[0161]

[154] 일부 구체예에 있어서, T-세포 클론이 수득된 후, TCR 알파 및 베타 쇄가 단리되고 유전자 발현 벡터 내로 클로닝된다. 일부 구체예에 있어서, TCR 알파 및 베타 쇄는 피코르나바이러스 2A 리보솜 스kip 웹티드를 통하여 연결되어 두 쇄가 공발현된다. 일부 구체예에 있어서, TCR의 유전적 전달은 레트로바이러스 또는 레트로바이러스 벡터를 통하여나 트랜스포손을 통하여 수행된다(예를 들어, Baum et al. (2006) Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 13:1050-1063; Frecha et al. (2010) Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 18:1748-1757; an Hackett et al. (2010) Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 18:674-683 참조.

[0162]

### c. 다중-표적화

[0163]

[155] 일부 구체예에 있어서, 세포 및 방법은 각각 동일하거나 다른 항원일 인식하고, 전형적으로 각각 다른 세포내 신호전달 성분을 포함하는 세포에 대하여 2 또는 그 이상의 유전적으로 조작된 수용기의 발현 등과 같은 다중-표적화 전략을 포함한다. 이러한 다중-표적화 전략은, 예를 들어, 국제특허출원 공개번호: WO 2014055668 A1(예를 들어, 오프-타겟, 예를 들어, 정상 세포 상에는 개별적으로 존재하나, 처치되어야 하는 질병 또는 질환의 세포 상에서만 함께 존재하는 2개의 다른 항원을 표적하는 활성화 및 공조자극 CAR의 조합을 기술) 및

Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (December, 2013)(활성화 CAR이 정상 또는 비-질병 세포 및 처치되어야 하는 질병 또는 질환의 세포에 대하여 발현되는 하나의 항원에 결합하고 자극 CAR이 정상 세포 또는 처치하기를 원치않는 세포에 대하여만 발현되는 다른 항원에 결합하는 것 등과 같은 활성화 및 자극 CAR을 발현하는 세포를 기술)에서 기술된다.

[0164]

[156] 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 세포는 일반적으로 제1 수용기, 예를 들어, 제1 항원에 의하여 인식되는 항원에 특이적으로 결합하는 것에 의하여 세포에 활성화 신호를 유도할 수 있는 제1의 유전적으로 조작된 항원 수용기(예를 들어, CAR 또는 TCR)를 발현하는 수용기를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 추가로 일반적으로 제2 수용기에 의하여 인식된 제2 항원에 특이적으로 결합하는 것에 의하여 면역 세포에 공조자극 신호를 유도할 수 있는 제2의 유전적으로 조작된 항원 수용기(예를 들어, CAR 또는 TCR), 예를 들어, 키메라 공조자극 수용기를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 제1 항원 및 제2 항원은 동일하다. 일부 구체예에 있어서, 제1 항원과 제2 항원은 다르다.

[0165]

[157] 일부 구체예에 있어서, 제1의 및/또는 제2의 유전적으로 조작된 항원 수용기(예를 들어 CAR 또는 TAR)는 세포에 활성화 신호를 유도할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 수용기는 ITAM 또는 ITAM-형 모티브를 포함하는 세포내 신호전달 성분을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 제1 수용기에 의해 유도된 활성화는 ITAM 인산화 및/또는 ITAM-매개 신호 형질도입 캐스케이드 등과 같은 면역 반응의 개시의 결과를 가져오는 세포 내에서의 단백질 발현에서의 신호 형질도입 또는 변화, 결합된 수용기(예를 들어 CD4 또는 CD8 등) 근처에서의 면역 시냅스의 형성 및/또는 분자의 집단화, NF- $\kappa$ B 및/또는 AP-1 등과 같은 하나 이상의 전사 인자의 활성화 및/또는 사이토카인 등과 같은 인자의 유전자 발현의 유도, 증식 및/또는 생존을 포함한다.

[0166]

[158] 일부 구체예에 있어서, 제1 및/또는 제2 수용기는 CD28, CD137(4-1BB), OX40 및/또는 ICOS 등과 같은 공조자극 수용기의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 제1 및 제2 수용기는 다른 공조자극 수용기의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 하나의 구체예에 있어서, 제1 수용기는 CD28 공조자극 신호전달 영역을 포함하고 제2 수용기는 4-1BB 또는 공-자극 신호전달 영역 또는 그의 역을 포함한다.

[0167]

[159] 일부 구체예에 있어서, 제1 및/또는 제2 수용기는 ITAM 또는 ITAM-형 모티브를 포함하는 세포내 신호전달 도메인 및 공조자극 수용기의 세포내 신호전달 도메인 둘 다를 포함한다.

[0168]

[160] 일부 구체예에 있어서, 제1 수용기는 ITAM 또는 ITAM-형 모티브를 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하고 제2 수용기는 공조자극 수용기의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 동일 세포 내에서 유도된 활성화 신호와 조합하여 공조자극 신호는 증가된 유전자 발현 등과 같이 왕성하고 지속되는 면역 반응 등과 같은 면역 반응, 사이토카인 및 다른 인자의 분비 및 세포 사멸 등과 같은 T 세포 매개 효과기 기능의 결과를 가져오는 것이다.

[0169]

[161] 일부 구체예에 있어서, 제1 수용기 단독의 결찰 뿐만 아니라 제2 수용기 단독의 결찰의 어느 것도 왕성한 면역 반응을 유도하지 않는다. 일부 양태에 있어서, 단지 하나의 수용기가 결찰되는 경우, 세포는 항원에 대하여 내성화되거나 미반응이거나 또는 억제되고/되거나 인자를 증식 또는 분비하는 것을 유도하지 않거나 효과기 기능을 수행하지 않는다. 그러나, 일부 이러한 구체예에 있어서, 제1 및 제2 항원을 발현하는 세포의 조우에 의하는 것과 같이 복수의 수용기가 결찰되는 경우, 예를 들어, 하나 이상의 사이토카인의 분비, 증식, 지속 및/또는 표적 T 세포의 세포독성 사멸 등과 같은 면역 효과기가 기능을 실행하는 것에 의하여 표시되는 바와 같이 완전 면역 활성화 또는 자극 등과 같은 소정의 반응이 달성된다.

[0170]

[162] 일부 구체예에 있어서, 2개의 수용기가 각각 수용기 중의 하나에 의한 그의 항원에의 결합이 세포를 활성화하거나 반응을 유도하나, 제2 자극 수용기에 의한 그의 항원에의 결합이 반응을 억제하거나 약화시키는 신호를 유도하도록 세포 활성화 및 이에의 자극 신호를 유도한다. 활성화 CAR 및 자극 CAR 또는 iCAR의 조합이 그 예이다. 이러한 전략은, 예를 들어, 활성화 CAR이 질병 또는 질환에서 발현된 항원에 결합하나 또한 정상 세포에 대하여 발현되고, 자극 수용기가 정상 세포에 대하여는 발현되나 질병 또는 질환의 세포에 대하여는 발현되지 않는 별도의 항원에 결합하는 데에 사용될 수 있다.

[0171]

[163] 일부 구체예에 있어서, 다중-표적화 전략은 특정한 질병 또는 질환과 연관되는 항원이 비-질병 세포에 대하여 발현되고/되거나 일시적으로(예를 들어, 유전적 조작과 관련한 자극에 의하여) 또는 영구적으로 조작된 세포 자체에 대하여 발현되는 경우에 채용된다. 이러한 경우에서, 2개의 별도의 그리고 독립적으로 특이적인 항원 수용기들의 결찰을 요구하는 것에 의하여, 특이성, 선택성 및/또는 효능이 개선될 수 있다.

[0172]

[164] 일부 구체예에 있어서, 복수의 항원, 예를 들어, 제1 및 제2 항원이 암 세포 등과 같은 표적화되는 세포,

조직 또는 질병 또는 질환에 대하여 발현된다. 일부 양태에 있어서, 세포, 조직, 질병 또는 질환은 다발성 골수종 또는 다발성 골수종 세포이다. 일부 구체예에 있어서, 복수의 항원들 중의 하나 이상이 일반적으로 또한 정상 또는 비-질병 세포 또는 조직 및/또는 그 자체로 조작된 세포 등과 같이 세포치료에 대하여 표적화되는 것이 소망되지 않는 세포에 대하여 발현된다. 이러한 구체예에 있어서, 세포의 반응을 달성하기 위한 다중의 수용기의 결합을 요구하는 것에 의하여, 특이성 및/또는 효능이 달성된다.

## 2. 세포 및 유전적 조작을 위한 세포의 준비

[165] 조작된 세포 중에서도 수용기를 발현하는 세포 및 제공된 방법에서 적용되는 세포이다. 유전적 조작은 일반적으로 재조합 또는 조작된 성분을 인코딩하는 핵산을 레트로바이러스 형질도입, 형질감염 또는 형질전환에 의하는 것과 같이 세포를 포함하는 조성물 내로 도입하는 것을 포함한다.

[166] 일부 구체예에 있어서, 핵산은, 예를 들어, 조작되는 세포 및/또는 이러한 세포가 파생되는 유기체 내에서 통상적으로 발견되지 않는, 다른 유기체 또는 세포로부터 수득되는 것과 같이 대개는 세포 또는 세포로부터 수득되는 샘플 중에서 발견되지 않는 이종이다. 일부 구체예에 있어서, 핵산은 다른 T 세포 형으로부터의 여러 도메인을 인코딩하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함하여 자연에서 발견되지 않는 핵산 등과 같이 천연적으로 발생하지 않는다.

[167] 세포는 일반적으로 포유동물 세포 등과 같은 진핵 세포이고, 전형적으로는 인간 세포이다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 혈액, 골수, 림프 또는 림프계 기관으로부터 파생되고, 선천성 또는 후천성 면역의 세포, 예를 들어, 림프구, 전형적으로 T 세포 및/또는 NK 세포를 포함하여 골수 또는 골수성 세포 등과 같은 면역계의 세포이다. 다른 예시적인 세포는 유도 다능성 줄기 세포(iPSC)를 포함하여 다분화능 및 다능성 줄기 세포 등과 같은 줄기 세포를 포함한다. 세포는 전형적으로 대상체로부터 직접적으로 단회되고/되거나 대상체로부터 단리되고 동결된 것 등과 같은 1차 세포(primary cell)이다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 기능, 활성화 상태, 숙성도, 분화, 확장, 재순환, 편재화 및/또는 지속성 능력에 대한 가능성, 항원-특이성, 항원 수용기의 형태, 특정한 기관 또는 구획 내에서의 존재, 마커 또는 사이토카인 분비 프로파일 및/또는 분화도에 의해 정의되는 것들과 같이 T 세포 또는 전체 T 세포 개체군 등과 같은 다른 세포 형태, CD4+ 세포, CD8+ 세포의 하나 이상의 서브셋 및 이들의 소집단을 포함한다. 처치되어야 하는 대상체에 관하여, 세포는 동종 및/또는 자가유래일 수 있다. 방법 중에서도 기성 방법(off-the-shelf method)이 포함된다. 일부 양태에 있어서, 기성 방법에 대하여서 등과 같이, 세포는 유도 다능성 줄기 세포(iPSC) 등과 같은 줄기 세포 등과 같이 다능성 및/또는 다분화능이다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 대상체로부터 세포를 단리하고, 이들을 준비하고, 가공하고, 배양하고/하거나 조작하고, 이들을 동일한 대상체 내로 재도입하기 전 또는 후에 냉동보존하는 것을 포함한다.

[168] T 세포의 및/또는 CD4+의 및/또는 CD8+ T 세포의 아형 및 소집단은 미순상의 T( $T_N$ ) 세포, 효과기 T 세포( $T_{EFF}$ ), 줄기 세포 메모리 T( $T_{SCM}$ ), 중앙 메모리 T( $T_{CM}$ ), 효과기 메모리 T( $T_{EM}$ ) 또는 말단 분화 효과기 메모리 T 세포 등과 같은 메모리 T 세포 및 이들의 아형, 종양-침윤 림프구(TIL), 미숙성 T 세포, 숙성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 세포독성 T 세포, 점막-연관 불변 T(MAIT) 세포, 천연적으로 발생하고 후천성 조절 T(Treg) 세포, TH1 세포, TH2 세포, TH3 세포, TH17 세포, TH9 세포, TH22 세포, 여포성 헬퍼 T 세포, 알파/베타 T 세포 및 델타/감마 T 세포 등과 같은 헬퍼 T 세포이다.

[169] 일부 구체예에 있어서, 세포는 자연 살해(NK) 세포이다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 단핵구 또는 과립구, 예를 들어, 골수양 세포, 마크로파지, 호중구, 수지상세포, masT 세포, 호산구 및/또는 호염기구이다.

[170] 일부 구체예에 있어서, 세포는 유전적 조작을 통하여 도입된 하나 이상의 핵산을 포함하고, 그에 의하여 그러한 핵산의 재조합 또는 유전적으로 조작된 생성물을 발현한다. 일부 구체예에 있어서, 핵산은 이종, 즉, 예를 들어, 조작되는 세포 및/또는 그러한 세포가 파생되는 유기체 중에서 통상적으로 발견되지 않는 것인 다른 유기체 또는 세포로부터 수득되는 것과 같이 대개는 세포 또는 세포로부터 샘플 중에 존재하지 않는 것이다. 일부 구체예에 있어서, 핵산은 복수의 다른 T 세포 형으로부터의 여러 도메인들을 인코딩하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함하여 자연에서 발견되지 않는 것과 같이 천연적으로 발생하지 않는다.

[171] 일부 구체예에 있어서, 조작된 세포의 준비는 하나 이상의 배양 및/또는 준비 단계를 포함한다. CAR 등과 같은 형질전환 수용기를 인코딩하는 핵산의 도입을 위한 세포는 생물학적 샘플, 예를 들어, 대상체로부터 수득되거나 파생되는 것 등과 같이 샘플로부터 단리될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 세포가 단리되는 대상체는 질병 또는 질환을 앓거나 세포치료를 필요로 하거나 세포치료가 적용될 대상체이다. 일부 구체예에 있어서 대상체는 세포가 단리되고, 가공되고/되거나 조작되는 입양 세포치료 등과 같은 특정한 치료 개입을 필요로 하는 인

간이다.

- [0181] [172] 따라서, 일부 구체예에 있어서 세포는 1차 세포, 예를 들어, 1차 인간 세포이다. 샘플은 대상체로부터 직접적으로 취하여진 조직, 유체 및 다른 샘플과 마찬가지로 분리, 원심분리, 유전적 조작(예를 들어 바이러스 벡터로의 형질도입), 세척 및/또는 인큐베이션(incubation) 등과 같은 하나 이상의 가공 단계로부터 야기되는 샘플을 포함한다. 생물학적 샘플은 생물학적 공급원으로부터 직접적으로 수득되는 샘플 또는 가공된 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 혈액, 혈장, 혈청, 뇌척수액, 활액, 소변 및 땀 등과 같은 체액, 조직 및 기관 샘플을 포함하여 이들로부터 파생된 가공된 샘플을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0182] [173] 일부 양태에 있어서, 세포가 파생되거나 단리되는 샘플은 혈액 또는 혈액-파생 샘플이거나, 분리반출법 또는 백혈구분리반출법 생성물이거나 이로부터 파생된다. 예시적인 샘플은 전혈, 말초혈액 단핵세포(PBMC), 백혈구, 골수, 흉선, 조직 생검, 종양, 백혈병, 림프종, 림프절, 장 연관 림프양 조직, 점막 연관 림프양 조직, 비장, 다른 림프양 조직, 간, 폐, 위장, 창자, 결장, 신장, 췌장, 유방, 골, 전립선, 자궁경부, 고환, 난소, 편도 또는 다른 기관 및/또는 이들로부터 파생되는 세포를 포함한다. 세포치료, 예를 들어, 입양 세포치료의 정황에서, 샘플은 자가유래 및 동종 공급원으로부터의 샘플을 포함한다.
- [0183] [174] 일부 구체예에 있어서, 세포는 세포주, 예를 들어, T 세포주로부터 파생된다. 일부 구체예에 있어서 세포는 이종 공급원으로부터, 예를 들어, 마우스, 랫트, 비-인간 영장류 및 피그로부터 수득된다.
- [0184] [175] 일부 구체예에 있어서, 세포의 단리는 하나 이상의 준비 및/또는 비-친화성 기반 세포 분리 단계를 포함한다. 일부 실시예에 있어서, 세포는 세척되고, 원심분리되고/되거나, 예를 들어, 원치않는 성분을 제거하거나, 소정의 성분을 풍부하게 하거나, 특정한 약품에 대하여 민감한 세포를 용해 또는 제거하기 위한 하나 이상의 약품의 존재 중에서 인큐베이팅된다. 일부 실시예에 있어서, 세포는 밀도, 고유 특성, 크기, 민감성 및/또는 특정한 성분에 대한 저항성 등과 같은 하나 이상의 특성에 기반하여 분리된다.
- [0185] [176] 일부 실시예에 있어서, 대상체의 순환 혈액으로부터의 세포가, 예를 들어, 분리반출법 또는 백혈구분리반출법에 의하여 수득된다. 일부 양태에 있어서, 샘플은 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 다른 유핵 백혈구 세포, 적혈구 및/또는 혈소판을 포함하여 림프구를 포함하고 일부 양태에 있어서 적혈구 및 혈소판 이외의 세포를 포함한다.
- [0186] [177] 일부 구체예에 있어서, 대상체로부터 수집된 혈액 세포가 세척되어, 예를 들어, 혈장 분획을 제거하고 후속의 가공 단계를 위하여 세포를 적절한 완충제 또는 매질 중에 위치시키도록 한다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 인산염 완충 식염수(PBS)로 세척된다. 일부 구체예에 있어서, 세척 용액은 칼슘 및/또는 마그네슘 및/또는 대부분 또는 전체 2가 양이온을 결여한다. 일부 양태에 있어서, 세척 단계는 반-자동화 "병류(flow-through)" 원심분리(예를 들어, Cobe 2991 cell processor, Baxter)로 제조업자의 지시에 따라 수행된다. 일부 양태에 있어서, 세척 단계는 접선 유동 여과(TFF)로 제조업자의 지시에 따라 수행된다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 세척 후, 예를 들어, 무-Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup> PBS 등과 같은 다양한 생체적합성 완충제 중에 재현탁된다. 특정한 구체예에 있어서, 혈액 세포 샘플의 성분이 제거되고 세포는 직접적으로 배양 매질 중에 재현탁된다.
- [0187] [178] 일부 구체예에 있어서, 방법은 적혈구를 용해시키고 Percoll 또는 Ficoll 경사를 통한 원심분리에 의한 말초혈액으로부터 백혈구를 준비하는 것과 같은 밀도-기반 세포 분리법을 포함한다.
- [0188] [179] 일부 구체예에 있어서, 단리 방법은 세포 중에서의 표면 마커, 예를 들어, 표면 단백질, 세포내 마커 또는 핵산 등과 같은 하나 이상의 특정한 분자의 발현 또는 존재에 기반하여 다른 T 세포 형의 분리를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 이러한 마커에 기반하는 분리를 위한 임의의 공지된 방법이 사용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 분리는 친화성- 또는 면역친화성-기반 분리이다. 예를 들어, 단리는, 일부 양태에 있어서, 예를 들어, 항체 또는 마커와 특이적으로 결합하는 결합 파트너와의 인큐베이션 후 일반적으로 세척 단계에 의한 세포의 발현 또는 하나 이상의 마커의 발현 수준에 기반하는 세포 및 세포 개체군의 분리 및 항체 또는 결합 파트너와 결합되지 않은 세포부터의 항체 또는 결합 파트너에 결합된 세포의 분리를 포함한다.
- [0189] [180] 이러한 분리 단계는 약품과 결합된 세포가 추가의 사용을 위하여 보류되는 양성 선택 및/또는 항체 또는 결합 파트너에 결합되지 않은 세포가 보류되는 음성 선택에 기반할 수 있다. 일부 실시예에 있어서, 두 분획들이 추가의 사용을 위하여 보류된다. 일부 양태에 있어서, 분리가 소정의 개체군 이외의 세포에 의하여 발현되는 마커에 기반하여 가장 잘 실행되는 것과 같이 이종 개체군 중에서 세포 형을 특이적으로 동정하는 항체가 획득될 수 없는 경우에 음성 선택이 특히 유용할 수 있다.

- [0190] [181] 분리는 특정한 세포 개체군 또는 특정한 마커를 발현하는 세포의 100% 풍부화 또는 제거의 결과를 요구하지 않는다. 예를 들어, 마커를 발현하는 것과 같은 특정한 형태의 세포에 대한 양성 선택 또는 풍부화는 이러한 세포의 수 또는 백분율을 증가시키나 마커를 발현하지 않는 세포의 완전한 비존재의 결과를 요구하지 않는 것을 의미한다. 유사하게, 마커를 발현하는 것과 같은 특정한 형태의 세포의 음성 선택, 제거 또는 결핍은 이러한 세포의 수 또는 백분율을 감소시키나 이러한 세포 전부의 완전한 제거의 결과를 요구하지 않는 것을 의미한다.
- [0191] [182] 일부 실시예에 있어서, 하나의 단계로부터 양성적으로 또는 음성적으로 선택된 분획이 후속 양성 또는 음성 선택 등과 같은 다른 분리 단계에 적용되는 다중회의 분리 단계가 실행된다. 일부 실시예에 있어서, 단회 분리 단계가 각각 음성 선택을 위하여 표적화된 마커에 대하여 특이적인 복수의 항체 또는 결합 파트너와 함께 세포를 인큐베이팅하는 것에 의하는 것과 같이 복수의 마커를 동시적으로 발현하는 세포를 고갈시킬 수 있다. 유사하게, 여러 세포 형에 대하여 발현되는 복수의 항체 또는 결합 파트와 함께 세포를 인큐베이션시키는 것에 의하여 다중 세포 형이 동시적으로 양성적으로 선택될 수 있다.
- [0192] [183] 예를 들어, 일부 양태에 있어서, 하나 이상의 표면 마커에 양성이거나 이를 높은 수준으로 발현하는 세포, 예를 들어,  $CD28^+$ ,  $CD62L^+$ ,  $CCR7^+$ ,  $CD27^+$ ,  $CD127^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD45RA^+$  및/또는  $CD45RO^+$  T 세포 등과 같은 T 세포의 특이적인 소집단이 양성 또는 음성 선택 기술에 의하여 단리된다.
- [0193] [184] 예를 들어,  $CD3^+$ ,  $CD28^+$  T 세포가 항-CD3/항-CD28 항체 공액화 자석 비드(예를 들어, DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T Cell Expander)를 사용하여 양성적으로 선택될 수 있다.
- [0194] [185] 일부 구체예에 있어서, 양성 선택에 의한 특정한 세포 개체군에 대한 풍부화 또는 음성 선택에 의한 특정한 세포 개체군의 결핍에 의하여 단리가 실행된다. 일부 구체예에 있어서, 각각 양성적으로 또는 음성적으로 선택되는 세포에 대하여 발현되거나( $marker^+$ ) 상대적으로 높은 수준으로 발현되는( $marker^{high}$ ) 하나 이상의 마커에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체 또는 다른 결합체와 함께 세포를 인큐베이팅하는 것에 의하여 양성 또는 음성 선택이 수행된다.
- [0195] [186] 일부 구체예에 있어서, B 세포 등과 같은 비-T 세포, 단핵구 또는 CD14 등과 같은 다른 백혈구에 대하여 발현되는 마커의 음성 선택에 의하여 T 세포가 PBMC 샘플로부터 분리된다. 일부 양태에 있어서,  $CD4^+$  또는  $CD8^+$  선택 단계가  $CD4^+$  헬퍼 및  $CD8^+$  세포독성 T 세포를 분리하는 데 사용된다. 하나 이상의 미손상의 메모리 및/또는 효과기 T 세포 소집단에 대하여 발현되거나 상대적으로 높은 정도로 발현되는 마커에 대한 양성 또는 음성 선택에 의하여 이러한  $CD4^+$  및  $CD8^+$  개체군이 추가로 소집단으로 분류될 수 있다.
- [0196] [187] 일부 구체예에 있어서, 개개 소집단에 연관되는 표면 항원에 기반하는 양성 또는 음성 선택에 의하는 것과 같이  $CD8^+$  세포가 추가로 미손상의, 중심 메모리, 효과기 메모리 및/또는 중심 메모리 줄기 세포에 대하여 풍부화되거나 이에 대하여 결핍된다. 일부 구체예에 있어서, 중심 메모리 T( $T_{CM}$ ) 세포에 대한 풍부화가 실행되어 일부 양태에 있어서 이러한 소집단에서 특히 왕성한 적용 후 장기 생존, 확장 및/또는 접종을 개선하는 것과 같은 효능을 증가시킨다. Terakura et al. (2012) Blood. 1:72-82; Wang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701 참조. 일부 구체예에 있어서,  $T_{CM}$ -풍부화  $CD8^+$  T 세포 및  $CD4^+$  T 세포의 결합이 효능을 향상시킨다.
- [0197] [188] 구체예에 있어서, 메모리 T 세포는  $CD8^+$  말초혈액 림프구의  $CD62L^+$  및  $CD62L^-$  서브셋 둘 다에 존재한다. PBMC는 항-CD8 및 항-CD62L을 사용하는 것과 같이  $CD62L^-CD8^+$  및/또는  $CD62L^+CD8^+$  분획에 대하여 풍부화되거나 이들이 결핍될 수 있다.
- [0198] [189] 일부 구체예에 있어서, 중심 메모리 T( $T_{CM}$ ) 세포에 대한 풍부화는  $CD45RO$ ,  $CD62L$ ,  $CCR7$ ,  $CD28$ ,  $CD3$  및/또는  $CD127$ 의 양성 또는 높은 표면 발현에 기반하고 있고; 일부 양태에 있어서, 이는  $CD45RA$  및/또는 그랜자임 B를 발현 또는 고도로 발현하는 세포에 대한 음성 선택에 기반한다. 일부 양태에 있어서,  $CD4$ ,  $CD14$ ,  $CD45RA$ 를 발현하는 세포의 고갈 및  $CD62L$ 을 발현하는 세포의 양성 선택 또는 풍부화에 의하여  $T_{CM}$  세포에 대하여 풍부화된  $CD8^+$  개체군의 단리가 실행된다. 하나의 양태에 있어서,  $CD14$  및  $CD45RA$ 의 발현에 기반하는 음성 선택 및  $CD62L$ 에 기반하는 양성 선택에 적용되는  $CD4$  발현에 기반하여 선택된 세포의 음성 분획으로 출발하여 중심 메모리 T( $T_{CM}$ ) 세포의 풍부화가 실행된다. 일부 양태에 있어서 이러한 선택은 동시적으로 실행되고 다른 양태에 있어서

두 가지 순서로 순차적으로 실행된다. 일부 양태에 있어서, CD4-기반 분리로부터의 양성 및 음성 분획 둘 모두가 보류되고 선택적으로 하나 이상의 추가의 양성 또는 음성 선택 단계 후, 방법의 후속의 단계에서 사용되도록 CD8<sup>+</sup> 세포 개체군 또는 소집단을 준비하는 데 사용되는 동일한 CD4 발현-기반 선택 단계가 또한 사용되어 CD4<sup>+</sup> 세포 개체군 또는 소집단을 생성한다.

[0199] [190] 특정한 실시예에 있어서, PBMC의 샘플 또는 다른 백혈구 샘플이 음성 및 양성 분획 둘 다 보류되는 CD4<sup>+</sup> 세포의 선택에 적용된다. 계속해서 음성 분획이 CD14 및 CD45RA 또는 CD19의 발현에 기반하는 음성 선택 및 CD62L 또는 CCR7 등과 같은 중심 메모리 T 세포의 특징인 마커에 기반하는 양성 선택에 적용되고, 여기에서 양성 및 음성 선택은 두 가지 순서로 실행된다.

[0200] [191] CD4<sup>+</sup> T 헬퍼 세포는 세포 표면 항원을 갖는 세포 개체군을 동정하는 것에 의하여 미손상의, 중심 메모리 및 효과기 세포로 분류된다. CD4<sup>+</sup> 림프구는 표준 방법에 의하여 수득될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 미손상의 CD4<sup>+</sup> T 림프구는 CD45RO<sup>-</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> T 세포이다. 일부 구체예에 있어서, 중심 메모리 CD4<sup>+</sup> 세포는 CD62L<sup>+</sup> 및 CD45RO<sup>+</sup>이다. 일부 구체예에 있어서, 효과기 CD4<sup>+</sup> 세포는 CD62L<sup>-</sup> 및 CD45RO<sup>-</sup>이다.

[0201] [192] 하나의 실시예에 있어서, 음성 선택에 의하여 CD4<sup>+</sup> 세포를 풍부화하기 위하여, 모노클로날 항체 각테일은 전형적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 항체 또는 결합 파트너는 자석 비드 또는 상자성 비드 등과 같은 고체 지지체 또는 매트릭스에 결합되어 양성 및/또는 음성 선택을 위한 세포의 분리를 허용하도록 한다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 세포 및 세포 개체군은 면역자기(또는 친화성자기)를 사용하여 분리되거나 단리된다(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® Humana Press Inc., Totowa, NJ에서 개관됨).

[0202] [193] 일부 양태에 있어서, 분리되어야 하는 세포의 샘플 또는 조성물은 자기적으로 반응성인 입자 등과 같은 소량의, 자화가능하거나 자기적으로 반응성인 물질 또는 상자성 비드(예를 들어, Dynalbeads 또는 MACS 비드) 등과 같은 마이크로입자와 함께 인큐베이팅된다. 자기적으로 반응성인 물질, 예를 들어, 입자는 일반적으로 분리가 소망되는, 예를 들어, 음성적으로 또는 양성적으로 선택되는 것이 소망되는 문자, 예를 들어, 세포 상에 존재하는 표면 마커, 세포 또는 세포의 개체군에 특이적으로 결합하는 결합 파트너, 예를 들어, 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0203] [194] 일부 구체예에 있어서, 자석 입자 또는 비드는 항체 또는 다른 결합 파트너 등과 같은 특정한 결합 성분에 결합된 자기적으로 반응성인 물질을 포함한다. 자기 분리법에서 사용되는 많은 충분히-공지된 자기적으로 반응성인 물질이 존재한다. 적절한 자기 입자는 여기에 참조로 포함되는 Molday, 미국 특허번호 4,452,773에 그리고 유럽 특허 명세서 EP 452342 B에 기술된 것들을 포함한다. 다른 예는 Owen 미국 특허번호 4,795,698 및 Liberti et al., 미국 특허번호 5,200,084에서 기술된 것 등과 같은 콜로이드 크기의 입자이다.

[0204] [195] 인큐베이션은 일반적으로 조건 하에서 실행되고 그에 의하여 자석 입자 또는 비드에 결합되는 2차 항체 또는 다른 약품 등과 같은 항체 또는 결합 파트너 또는 문자가 샘플 내의 세포 상에 존재하는 경우 세포 표면 문자에 특이적으로 결합한다.

[0205] [196] 일부 양태에 있어서, 샘플이 자기장 내에 위치되고, 자기적으로 반응성인 그러한 입자 또는 그에 부착된 자화가능한 입자가 자석에 이끌릴 수 있고 미표지된 세포로부터 분리될 수 있다. 양성 선택을 위하여는, 자석에 이끌린 세포가 보류되고; 음성 선택을 위하여는 이끌리지 않는 세포(미표지된 세포)가 보류된다. 일부 양태에 있어서, 동일한 선택 단계 동안 양성 및 음성 선택의 조합이 수행되고, 여기에서 양성 및 음성 분획이 보류되고 추가로 가공되거나 추가의 분리 단계에 적용된다.

[0206] [197] 특정한 구체예에 있어서, 자기적으로 반응성인 입자는 1차 항체 또는 다른 결합 파트너, 렉틴, 효소 또는 스트렙타비딘으로 코팅된다. 특정한 구체예에 있어서, 자기 입자는 하나 이상의 마커에 대하여 특이적인 1차 항체의 코팅을 통하여 세포에 부착된다. 특정한 구체예에 있어서, 비드 보다는 오히려 세포가 1차 항체 또는 결합 파트너로 표지되고, 계속해서 세포-형태 특이적인 2차 항체- 또는 다른 결합 파트너(예를 들어, 스트렙타비딘)- 코팅 자석 입자가 첨가된다. 특정한 구체예에 있어서, 스트렙타비딘-코팅 자석 입자가 비오티닐화 1차 또는 2차 항체와 함께 사용된다.

[0207]

[198] 일부 구체예에 있어서, 자기적으로 반응성인 입자는 후속적으로 인큐베이팅되어야 하는 세포에 부착되어 남겨지고, 배양되고/되거나 조작되고; 일부 양태에 있어서, 입자는 환자에의 적용을 위하여 세포에 부착되어 남겨진다. 일부 구체예에 있어서, 자화가능하거나 자기적으로 반응성인 입자는 세포로부터 제거된다. 세포로부터 자화가능한 입자를 제거하기 위한 방법은 공지되어 있고, 예를 들어, 비-표지화된 항체 및 개열가능한 링커에 공액화된 자화가능한 입자 또는 항체를 경쟁시키는 것의 사용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 자화가능한 입자는 생분해가능한 것이다.

[0208]

[199] 일부 구체예에 있어서, 친화성-기반 선택은 자기-활성화 세포 분류(MACS)를 통한다(Miltenyi Biotec, Auburn, CA). 자기 활성화 세포 분류(MACS) 시스템은 그에 부착된 자화된 입자를 갖는 세포의 고-순도 선택할 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, MACS는 외부 자기장의 적용 후 비-표적 및 표적 종이 순차적으로 용리되는 방식으로 작동한다. 즉, 자화된 입자에 부착된 세포가 제자리에 고정되는 한편으로 미부착된 종이 용리된다. 계속해서, 이러한 제1 용리 단계가 수행된 후, 자기장 내에 포획되고 용리되는 것이 방지되었던 종이 이들이 용리되고 회수될 수 있는 것과 같은 일부 방법으로 유리된다. 특정한 구체예에 있어서, 비-표적 세포가 표지되고 세포의 이종 개체군으로부터 결핍된다.

[0209]

[200] 특정한 구체예에 있어서, 하나 이상의 단리, 세포 준비, 분리, 가공, 인큐베이션 및/또는 제형화 단계의 방법이 실행되는 시스템, 기구 또는 장치를 사용하여 단리 또는 분리가 실행된다. 일부 양태에 있어서, 예를 들어, 오차, 사용자 조작 및/또는 오염을 최소화하기 위하여 이들 단계들 각각을 밀폐되고 멸균된 환경 중에서 실행하는 시스템이 사용된다. 하나의 실시예에 있어서, 시스템은 국제특허출원 공개번호 WO2009/072003 또는 미국 특허출원 공개번호 US 20110003380 A1에서 기술된 바와 같은 시스템이다.

[0210]

[201] 일부 구체예에 있어서, 시스템 또는 장치는 집적되거나 자가-포함된 시스템 중에서 및/또는 자동화되거나 프로그램가능한 방식으로 단리, 가공, 조작 및 제형 단계 중의 하나 이상, 예를 들어, 전부가 실행된다. 일부 양태에 있어서, 시스템 또는 장치는 시스템 또는 장치와 통신하는 컴퓨터 및/또는 컴퓨터 프로그램을 포함하고, 이는 사용자가 가공, 단리, 조작 및 제형화 단계의 여러 양태를 프로그램하고, 제어하고, 그의 영향을 평가하고/하거나 조정하는 것을 허용한다.

[0211]

[202] 일부 양태에 있어서, 분리 및/또는 다른 단계는, 예를 들어, 밀폐되고 멸균된 시스템 중에서 임상-규모 수준으로의 세포의 자동화된 분리를 위한 CliniMACS 시스템(Miltenyi Biotec)을 사용하여 실행된다. 구성요소는 집적 마이크로컴퓨터, 자기 분리 유닛, 연동 펌프 및 여러 핀치 밸브를 포함할 수 있다. 일부 양태에 있어서 집적 컴퓨터는 기구의 모든 구성요소를 제어하고 시스템이 표준화된 순서로 반복된 절차를 수행하도록 한다. 일부 양태에 있어서 자기 분리 유닛은 가동 영구 자석 및 선택 컬럼을 위한 홀더를 포함한다. 연동 펌프는 튜브 셋트를 통하여 유속을 제어하고, 핀치 밸브와 함께, 시스템을 통한 완충제의 제어된 흐름 및 세포의 거듭되는 혼탁을 확실하게 한다.

[0212]

[203] 일부 양태에 있어서 CliniMACS 시스템은 멸균의, 비-발열성(non-pyrogenic) 용액 중에 공급되는 항체-결합된 자화가능한 입자를 사용한다. 일부 구체예에 있어서, 세포를 자석 입자로 라벨링한 후 세포가 새척되어 과량의 입자를 제거한다. 계속해서 세포 준비 백이 튜브 셋트에 연결되고, 이는 차례로 완충제를 포함하는 백 및 세포 수집 백에 연결된다. 튜브 셋트는 프리-컬럼(pre-column) 및 분리 컬럼을 포함하여 사전-조립된 멸균 튜브로 이루어지고, 오직 일회용이다. 분리 프로그램의 개수 후, 시스템은 자동적으로 세포 샘플을 분리 컬럼 상으로 적용시킨다. 표지된 세포가 컬럼 내에 보류되는 한편으로 미표지된 세포는 일련의 세척 단계에 의하여 제거된다. 일부 구체예에 있어서, 여기에서 기술된 방법에 대하여 사용하기 위한 세포 개체군이 미표지되고 컬럼 내에 보류되지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 여기에서 기술된 방법에 대하여 사용하기 위한 세포 개체군이 표지되고 컬럼 내에 보류된다. 일부 구체예에 있어서, 여기에서 기술된 방법에 대하여 사용하기 위한 세포 개체군이 자기장의 제거 후 컬럼으로부터 용리되고, 세포 수집 백 내에 수집된다.

[0213]

[204] 특정한 구체예에 있어서, 분리 및/또는 다른 단계가 CliniMACS Prodigy 시스템(Miltenyi Biotec)을 사용하여 실행된다. 일부 양태에 있어서 CliniMACS Prodigy 시스템에는 자동화된 세척 및 원심분리에 의한 세포의 분획화를 허용하는 세포 가공 유니티가 장착된다. CliniMACS Prodigy 시스템은 또한 온보드 카메라 및 소스 세포 생성물의 거시적 층을 분간하는 것에 의하여 최적의 세포 분획화 종말점을 결정하는 영상 인식 소프트웨어를 포함할 수 있다. 예를 들어, 말초혈액이 자동적으로 적혈구, 백혈구 및 혈장 층들로 분리된다. CliniMACS Prodigy 시스템은 또한, 예를 들어, 세포 분화 및 확장, 항원 적재 및 장기 세포 배양 등과 같은 세포 배양 프로토콜을 수행하는 집적 세포 배양실을 포함할 수 있다. 입력 포트는 매질의 멸균 제거 및 보충을 허용할 수 있고 세포는 집적 혼미경을 사용하여 모니터링될 수 있다. 예를 들어, Klebanoff et al. (2012) *J Immunother.*

35(9): 651-660, Terakuraet al. (2012) Blood.1:72-82 및 Wang et al. (2012) *J Immunother.* 35(9):689-701 참조.

[0214]

[205] 일부 구체예에 있어서, 유세포 분석기를 통하여 여기에서 기술된 세포 개체군이 수집되고 풍부화(또는 결핍)되고, 여기에서 다중 세포 표면 마커에 대하여 염색된 세포가 유동 스트림(fluidic stream) 중에서 실행된다. 일부 구체예에 있어서, 제조 규모 (FACS)-분류를 통하여 여기에서 기술된 세포 개체군이 수집되고 풍부화(또는 결핍)된다. 특정한 구체예에 있어서, FACS-기반 검출 시스템과의 조합으로의 미세전자기계 시스템 (MEMS) 칩의 사용에 의하여 여기에서 기술된 세포 개체군이 수집되고 풍부화(또는 결핍)된다(예를 들어, 국제특허출원 공개번호 WO 2010/033140, Cho et al. (2010) *Lab Chip* 10, 1567-1573; 및 Godin et al. (2008) *J Biophoton.* 1(5):355-376 참조. 두 경우들에서, 세포는 다중 마커로 표지되어 충분히-정의된 T 세포 서브셋의 고순도로의 단리를 허용할 수 있다.

[0215]

[206] 일부 구체예에 있어서, 항체 또는 결합 파트너가 하나 이상의 검출가능한 마커로 표지되어 양성 및/또는 음성 선택에 대한 분리를 가능하게 한다. 예를 들어, 분리는 형광으로 표지된 항체에의 결합에 기반할 수 있다. 일부 실시예에 있어서, 하나 이상의 세포 표면 마커에 대하여 특이적인 항체 또는 다른 결합 파트너의 결합에 기반하는 세포의 분리가, 예를 들어, 유세포 검출 시스템과의 조합으로의 제조 규모 (FACS) 및/또는 미세전자기계 시스템(MEMS) 칩을 포함하는 형광-활성화 세포 분류(FACS)에 의하는 것과 같이 유동 스트림 중에서 실행된다. 이러한 방법은 다중 마커에 기반하는 양성 및 음성 선택을 동시적으로 허용한다.

[0216]

[207] 일부 구체예에 있어서, 준비 방법은 단리, 인큐베이션 및/또는 조작 이전 또는 이후에 세포를 동결, 예를 들어, 동결보존하기 위한 단계를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 동결 및 후속하는 해동 단계는 세포 개체군 중의 과립구 및 어느 정도까지는 단핵구를 제거한다. 일부 구체예에 있어서, 세포는, 예를 들어, 혈장 및 혈소판을 제거하기 위한 세척 단계 후, 동결 용액 중에 혼탁된다. 다양한 공지된 동결 용액 및 매개변수들 중 임의의 것이 일부 양태에 있어서 사용될 수 있다. 하나의 예는 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민(HSA)을 포함하는 PBS 또는 다른 적절한 세포 동결 매질의 사용을 포함한다. 계속해서 이는 매질로 1:1로 희석되어 DMSO 및 HSA의 최종 농도가 각각 10% 및 4%가 되도록 한다. 계속해서 세포는 일반적으로 분당 1°C의 속도로 -80°C까지 동결되고 액체 질소 저장 탱크의 기체 상 중에 저장된다.

[0217]

[208] 일부 구체예에 있어서, 세포가 인큐베이팅되고/되거나 배양된 후 또는 함께 유전적으로 조작된다. 인큐베이션 단계는 배양(culture), 배양(cultivation), 자극, 활성화 및/또는 증식을 포함할 수 있다. 배양 및/또는 조작은 유닛, 챔버, 웰, 컬럼, 투브, 투브 세트, 밸브, 바이알, 배양 접시, 백 또는 세포를 배양하거나 배양하기 위한 다른 용기 등과 같은 배양 용기 중에서 실행될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 조성물 또는 세포가 자극 조건 또는 자극제의 존재 중에서 인큐베이팅된다. 이러한 조건은 개체군 중의 세포의 증식, 확장, 활성화 및/또는 생존을 유도하고, 항원 노출을 모방하고/하거나 재조합 항원 수용기의 도입을 위한 것과 같은 유전적 조작에 대하여 세포를 프라이밍하도록 디자인된 것들을 포함한다.

[0218]

[209] 조건은 하나 이상의 특정한 매질, 온도, 산소 함량, 이산화탄소 함량, 시간, 약품, 예를 들어, 영양제, 아미노산, 항생제, 이온 및/또는 사이토카인 등과 같은 자극인자, 케모카인, 항원, 결합, 파트너, 융합 단백질, 재조합 가용성 수용기 및 세포를 활성화하도록 디자인된 임의의 다른 약품을 포함할 수 있다.

[0219]

[210] 일부 구체예에 있어서, 자극 조건 또는 약품은 하나 이상의 약품, 예를 들어, TCR 복합체의 세포내 신호 전달 도메인을 활성화할 수 있는 리간드를 포함한다. 일부 양태에 있어서, 약품은 T 세포에서 TCR/CD3 세포내 신호전달 케스케이드를 턴온시키거나 개시시킨다. 이러한 약품은 TCR, 예를 들어, 항-CD3에 대하여 특이적인 것과 같은 항체를 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 자극 조건은 하나 이상의 약품, 예를 들어, 공조자극 수용기, 예를 들어, 항-CD28을 자극할 수 있는 리간드를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 이러한 약품 및/또는 리간드는 비드 등과 같은 고체 지지체 및/또는 하나 이상의 사이토카인에 결합될 수 있다. 선택적으로, 확장 방법은 추가로 배양 매질에(예를 들어, 적어도 약 0.5 ng/ml의 농도로) 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체를 첨가하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 자극제는 IL-2 및/또는 IL-15, 예를 들어, IL-2를 적어도 약 10 단위/ml의 농도로 포함한다. 일부 양태에 있어서, IL-2 농도는 적어도 약 10 단위/ml이다. 일부 구체예에 있어서, 자극제는 PMA 및 이오노마이신을 포함한다.

[0220]

[211] 일부 양태에 있어서, 인큐베이션이 Riddell과 그의 동료들에의 미국 특허번호 6,040,177, Klebanoff et al. (2012) *J Immunother.* 35(9): 651-660, Terakuraet al. (2012) *Blood.* 1:72-82 및/또는 Wang et al. (2012) *J Immunother.* 35(9):689-701에서 기술된 것과 같은 기술에 따라 실행된다.

[0221]

[212] 일부 구체예에 있어서, (예를 들어, 그 결과의 세포의 개체군이 확장되어야 하는 초기 개체군에서의 각 T 림프구에 대하여 적어도 약 5, 10, 20 또는 40 또는 그 이상의 PBMC 배양보조세포를 포함하도록) 배양-개시 조성물에 미-분열 말초혈액 단핵세포(PBMC) 등과 같은 배양보조세포(feeder cell)을 첨가하고; 배양물을 (예를 들어 T 세포의 수를 확장시키기에 충분한 시간 동안) 인큐베이팅하는 것에 의하여 T 세포가 확장된다. 일부 양태에 있어서, 미-분열 배양보조세포는 감마선-조사 PBMC 배양보조세포를 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, PBMC는 세포 분열을 방지하도록 약 3000 내지 3600 rad의 범위 이내의 감마선으로 조사된다. 일부 양태에 있어서, 배양보조세포는 T 세포의 개체군의 첨가 이전에 배양 매질에 첨가된다.

[0222]

[213] 일부 구체예에 있어서, 자극 조건은 인간 T 림프구의 성장에 적절한 온도, 예를 들어, 적어도 약 25°C, 일반적으로 적어도 약 30°C 그리고 일반적으로 37°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함한다. 선택적으로, 인큐베이션은 추가로 배양보조세포로서 미-분열 EBV-형질전환 림프아구성 세포(LCL)를 첨가하는 것을 포함할 수 있다. LCL은 약 6000 내지 10,000 rad의 범위의 감마선으로 조사될 수 있다. 일부 양태에 있어서 LCL 배양보조세포는 적어도 약 10:1의 LCL 배양보조세포 대 초기 T 림프구의 비율 등과 같은 임의의 적절한 양으로 제공된다.

[0223]

[214] 구체예에 있어서, 미순상 또는 항원 특이적 T 림프구를 항원으로 자극하는 것에 의하여 항원-특이적 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포 등과 같은 항원-특이적 T 세포가 수득된다. 예를 들어, 감염된 대상체로부터 T 세포를 단리하고 세포를 시험관 내에서 동일한 항원으로 자극하는 것에 의하여 거대세포바이러스에 대하여 항원-특이적 T 세포주 또는 클론이 생성될 수 있다.

[0224]

### 3. 유전적 조작을 위한 벡터 및 방법

[0225]

[215] 유전적으로 조작된 성분, 예를 들어, 재조합 수용기, 예를 들어, CAR 또는 TCR의 도입을 위한 여러 방법이 충분히 공지되어 있고 제공된 방법 및 조성물과 함께 사용될 수 있다. 예시적인 방법은 바이러스, 예를 들어, 레트로바이러스 또는 렌티바이러스를 통한, 형질도입, 트랜스포손 및 전기천공을 포함하여 수용기를 인코딩하는 핵산의 전달을 위한 것을 포함한다.

[0226]

[216] 일부 구체예에 있어서, 재조합 핵산이, 예를 들어, 시미안 바이러스 40(SV40), 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스(AAV) 등과 같은 재조합 감염성 바이러스 입자를 사용하여 세포 내로 전달된다. 일부 구체예에 있어서, 재조합 핵산은 재조합 렌틸바이러스 벡터 또는 감마-레트로바이러스 벡터 등과 같은 레트로바이러스 벡터를 사용하여 T 세포 내로 전달된다(예를 들어, 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 참조).

[0227]

[217] 일부 구체예에 있어서, 레트로바이러스 벡터는 긴밀단 반복 시퀀스(LTR)를 갖고, 예를 들어, 레트로바이러스 벡터는 몰로니 뮤린(Moloney murine) 백혈병 바이러스(MoMLV), 골수증식성 육종 바이러스(MPSV), 뮤린 배아 줄기 세포 바이러스(MESV), 뮤린 줄기 세포 바이러스(MSCV), 비장 병소 형성 바이러스(SFFV) 또는 아데노-연관 바이러스(AAV)로부터 파생된다. 대부분의 레트로바이러스 벡터는 뮤린 레트로바이러스로부터 파생된다. 일부 구체예에 있어서, 레트로바이러스는 임의의 조류 또는 포유동물 세포 공급원으로부터 파생되는 것들을 포함한다. 레트로바이러스는 전형적으로 이들이 인간을 포함하여 여러 종의 숙주 세포를 감염시킬 수 있다는 것을 의미하는 암포트로픽(amphotropic)이다. 하나의 구체예에 있어서, 발현되어야 하는 유전자가 레트로바이러스 gag, pol 및/또는 env 시퀀스를 대체한다. 다수의 설명적인 레트로바이러스 시스템이 기술되었다(예를 들어, 미국 특허번호 5,219,740; 6,207,453; 5,219,740; 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; 및 Boris-Lawrie and Temin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop. 3:102-109.

[0228]

[218] 렌티바이러스 형질도입의 방법이 공지되어 있다. 예시적인 방법이, 예를 들어, 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; 및 Cavalieri et al. (2003) Blood. 102(2): 497-505에 기술되었다.

[0229]

[219] 일부 구체예에 있어서, 재조합 핵산이 전기천공을 통하여 T 세포 내로 전달된다(예를 들어, Chicaybam et al, (2013) PLoS ONE 8(3): e60298 및 Van Tedeloo et al. (2000) Gene Therapy 7(16): 1431-1437 참조). 일부 구체예에 있어서, 재조합 핵산이 트랜스포손을 통하여 전달된다(예를 들어, Manuri et al. (2010) Hum Gene Ther 21(4): 427-437; Sharma et al. (2013) Molec Ther Nucl Acids 2, e74; 및 Huang et al. (2009) Methods Mol Biol 506: 115-126 참조). 면역 세포 중에 유전 물질을 도입하거나 이를 발현하는 다른 방법은 인산칼슘 형

질감염(예를 들어, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York. N.Y.에 기술된 바와 같은), 원형질체 융합, 양이온성 리포좀-매개 형질감염; 텅스텐 입자-촉진 미세입자 폭격(tungsten particle-facilitated microparticle bombardment ; Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990)); 및 인산스트론튬 DNA 공-침전(strontium phosphate DNA co-precipitation ; Brash et al., *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987))을 포함한다.

- [0230] [220] 재조합 생성물을 인코딩하는 핵산의 전달을 위한 다른 접근법 및 벡터는, 예를 들어, 국제특허출원 공개 번호: WO2014055668 및 미국특허번호 7,446,190에 기술된 것들이다.
- [0231] [221] 일부 구체예에 있어서, 세포, 예를 들어, T 세포는 확장 동안 또는 그 후 예를 들어 T 세포 수용기(TCR) 또는 키메라 항원 수용기(CAR)로 형질감염될 수 있다. 소정의 수용기의 유전자의 도입을 위한 이러한 형질감염은 예를 들어 임의의 적절한 레트로바이러스 벡터로 실행될 수 있다. 계속해서 유전적으로 변성된 세포 개체군은 초기 자극제(예를 들어, CD3/CD28 자극제)로부터 해방되고 후속하여 예를 들어 신규로 도입된 수용기를 통하여 제2 형태의 자극제로 자극될 수 있다. 이러한 제2 형태의 자극제는 펩티드/MHC 분자, 유전적으로 도입된 수용기의 동족(가교화) 리간드(예를 들어 CAR의 천연 리간드) 또는 (예를 들어 수용기 내의 불변부를 인식하는 것에 의하여) 신규 수용기의 프레임워크 내에 직접적으로 결합하는 임의의 리간드(항체 등과 같은)의 형태의 항원성 자극제를 포함할 수 있다. 예를 들어, Cheadle et al., "Chimeric antigen receptors for T-cell based therapy" *Methods Mol Biol.* 2012; 907:645-66 또는 Barrett et al., Chimeric Antigen receptor Therapy for Cancer *Annual Review of Medicine* Vol. 65: 333-347 (2014) 참조.
- [0232] [222] 일부 경우에 있어서, 세포, 예를 들어, T 세포가 활성화되는 것을 요구하지 않는 벡터가 사용될 수 있다. 일부 이러한 경우에 있어서, 세포는 선택되고/되거나 형질도입된 후 활성화될 수 있다. 따라서, 세포는 세포의 배양 이전에 또는 그 후에 그리고 일부 경우에 있어서 적어도 배양과 동시에 또는 적어도 그의 일부 동안에 조작될 수 있다.
- [0233] [223] 일부 양태에 있어서, 세포는 추가로 사이토카인 또는 다른 인자의 발현을 촉진하도록 조작된다. 추가의 핵산 중에서도, 예를 들어, 전달된 세포의 생존도 및/또는 기능을 촉진하는 것에 의하는 것과 같이 치료의 효능을 개선하기 위한 유전자; 생체 내 생존 또는 편재화를 평가하기 위한 것과 같이 세포의 선택 및/또는 평가를 위한 유전적 마커를 제공하기 위한 유전자; 예를 들어, Lupton S. D. et al., *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991); 및 Riddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992)에 기술된 바와 같은 생체 내 음성 선택에 민감한 세포를 만드는 것에 의하여 안전성을 개선시키기 위한 유전자와 같은 것들이다; 또한 음성 선택가능한 마커를 수반하는 지배적인 양성 선택가능한 마커를 융합하는 것으로부터 파생되는 이관능의 선택가능한 융합 유전자의 사용을 기술하는 Lupton과 그의 동료들에 의한 PCT/US91/08442 및 PCT/US94/05601의 공보들을 참조. 예를 들어, Riddell et al., 미국 특허번호 6,040,177, 14-17란 참조.
- [0234] [224] 일부 정황에 있어서, 자극 인자(예를 들어, 램포카인 또는 사이토카인)의 과발현은 대상체에 대하여 독성일 수 있다. 따라서, 일부 정황에 있어서, 조작된 세포는 세포가 입양 면역치료에서의 적용에 의하는 것과 같이 생체 내에서의 음성 선택에 대하여 민감하게 되도록 하는 유전자 조각을 포함한다. 예를 들어 일부 양태에 있어서, 세포가 조작되어 이들이 적용되는 대상체의 생체 내에서의 질환의 변화의 결고로서 이들이 제거되도록 할 수 있다. 음성 선택가능한 표현형은 적용된 약품, 예를 들어 화합물에 대하여 민감성을 부여하는 유전자의 삽입의 결과일 수 있다. 음성 선택가능한 유전자는 간사이클로비르(ganciclovir sensitivity) 민감성을 부여하는 단순 포진 바이러스 I형 티미딘 키나아제(HSV-I TK) 유전자(Wigler et al., *Cell* 2:223, 1977); 세포상 히포크산틴 포스포리보실트랜스퍼라아제(HPRT) 유전자, 세포상 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라아제(APRT) 유전자, 박테리아 시토신 디아미나아제(Mullen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 89:33 (1992))를 포함한다.
- [0235] **B. 조성물 및 제형**
- [0236] [225] 일부 구체예에 있어서, 면역치료 및/또는 세포치료가 약제학적 조성물 또는 제형 등과 같은 조성물 또는 제형으로서 제공된다. 이러한 조성물은 질병, 질환 및 장애의 방지 또는 치치에서 또는 검출, 진단 및 예후 방법 등과 같은 제공된 방법에 따라 사용될 수 있다.
- [0237] [226] 용어 "약제학적 제형(pharmaceutical formulation)"은 그 안에 포함된 활성 성분의 생물학적 활성이 유효하게 되도록 하고, 제형이 적용될 대상체에 대하여 수용불가능하게 독성인 별도의 성분을 포함하지 않는 것과 같은 형태인 제제를 의미한다.
- [0238] [227] "약제학적으로 수용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 대상체에 대하여 비독성인 활

성 성분 이외의 약제학적 제형 내의 성분을 의미한다. 약제학적으로 수용가능한 담체는 완충제, 첨가제, 안정화제 또는 보존제를 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다.

[0239]

[228] 일부 구체예에 있어서, 조작된 T 세포(예를 들어 CAR T 세포) 등과 같은 T 세포치료는 약제학적으로 수용가능한 담체와 함께 제형화된다. 일부 양태에 있어서, 담체의 선택은 부분적으로는 특정한 세포에 의하고/의하거나 적용의 방법에 의하여 결정된다. 따라서, 다양한 적절한 제형이 존재한다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 보존제를 포함할 수 있다. 적절한 보존제는, 예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소듐벤조에이트 및 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 일부 양태에 있어서, 둘 이상의 보존제의 혼합물이 사용된다. 보존제 또는 그의 혼합물은 전형적으로 전체 조성물의 약 0.0001중량% 내지 약 2중량%의 양으로 존재한다. 담체는, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)로 기술된다. 약제학적으로 수용가능한 담체는 일반적으로 채용된 투여량 및 농도에서 수령인에 대하여 비독성이고, 인산염, 시트르산염 및 다른 유기산 등과 같은 완충제; 아스코르бин산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(옥타데실디메틸벤질암모늄클로라이드; 염화헥사메토늄; 염화벤잘코늄; 염화벤제토늄; 폐놀, 부틸 또는 벤질알코올; 메틸 또는 프로필파라벤 등과 같은 알킬파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올 및 m-크레졸 등과 같은); 저분자량(대략 10개 이하의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린 등과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 친수성 폴리머; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신 등과 같은 아미노산; 글루코스, 만노오스 또는 텍스트린 등과 같은 모노사카라이드, 디사카라이드 및 다른 탄수화물; EDTA 등과 같은 킬레이트화제; 슈크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨 등과 같은 당; 나트륨 등과 같은 염-형성 대-이온; 금속 복합체(예를 들어 아연-단백질 복합체) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(PEG) 등과 같은 비-이온성 계면활성제를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0240]

[229] 일부 양태에 있어서 완충제가 조성물 중에 포함된다. 적절한 완충제는, 예를 들어, 시트르산, 시트르산나트륨, 인산, 인산칼륨 및 여러 다른 산 및 염을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 둘 또는 그 이상의 완충제의 혼합물이 사용된다. 완충제 또는 그의 혼합물은 전형적으로 전체 조성물의 약 0.001중량% 내지 약 4중량%의 양으로 존재한다. 적용가능한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 방법은 공지되어 있다. 예시적인 방법은, 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)에서 보다 상세하게 기술된다.

[0241]

[230] 제형은 수용액을 포함할 수 있다. 제형 또는 조성물은 또한 활성이 세포에 대하여 상호보완적이고/이거나 개별 활성이 다른 하나에 역으로 영향을 주지 않는 하나 이상의 활성 성분을 포함하여 세포로 방지되거나 처치되는 특정한 적응증, 질병 또는 질환에 대하여 유용한 하나 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다. 이러한 활성 성분은 조합하여 의도되는 목적에 대하여 유효한 양으로 적절하게 존재한다. 따라서, 일부 구체예에 있어서, 약제학적 조성물은 추가로 화학요법제, 예를 들어, 아스파라기나아제, 부설판, 카보플라틴, 시스플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 플루오로우라실, 젠시타빈, 히드록시우레아, 메토트렉세이트, 파클리탁셀, 리툭시마브, 빈블라스틴, 빙크리스틴 등과 같은 다른 약제학적으로 활성인 약품 또는 약물을 포함한다.

[0242]

[231] 일부 구체예에 있어서 약제학적 조성물은 치료학적으로 유효하거나 예방의학적으로 유효한 양 등과 같이 질병 또는 질환을 치치하거나 방지하기에 유효한 양을 포함한다. 일부 구체예에 있어서 치료학적 또는 예방의학적 효능은 치치된 대상체의 주기적인 평가에 의하여 모니터링된다. 수 일 또는 보다 긴 시간에 걸친 반복된 적용을 위하여, 질환에 따라, 질병 중후군의 소정의 억제가 발생될 때까지 치치가 반복된다. 그러나, 다른 투여요법이 또한 유용할 수 있고 결정될 수 있다. 소정의 투여량은 조성물의 단일 볼루스(bolus) 적용으로, 조성물의 다중 볼루스 적용으로 또는 조성물의 연속적인 투입 적용으로 전달될 수 있다.

[0243]

[232] 세포는 표준 적용 기술, 제형 및/또는 기구를 사용하여 적용될 수 있다. 조성물의 저장 및 적용을 위하여 주사기 및 바이알 등과 같은 제형 및 기구가 제공된다. 세포에 대하여는, 자가유래 또는 이종이 적용될 수 있다. 예를 들어, 면역반응 세포 또는 전구세포가 하나의 대상체로부터 수득되고, 동일한 대상체 또는 다른 양립할 수 있는 대상체에 적용될 수 있다. 말초혈액 파생 면역반응 세포 또는 이들의 전구세포(예를 들어, 생체내, 생체 외 또는 시험관 내 파생)가 카테터 적용을 포함하는 편재화된 주사, 전신적 주사, 국소화된 주사, 정맥내 주사 또는 비경구 적용을 통하여 적용될 수 있다. 치료학적 조성물(예를 들어, 유전적으로 변성된 면역반응 세포를 포함하는 약제학적 조성물)을 적용하는 경우, 이는 일반적으로 단위 투여량 주사가능한 형태(용액, 혼탁액, 애밀전)으로 제형화될 것이다.

[0244]

[233] 제형은 경구, 정맥 내, 복강 내, 피하, 폐, 경피, 근육내, 비강내, 구강내, 설하 또는 죄약 적용을 위한 것들을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 약품 또는 세포 개체군은 비경구적으로 적용된다. 여기에서 사용되는

바와 같은 용어 "비경구적(parentral)"은 정맥내, 근육내, 피하, 직장내, 질 및 복강내 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 약품 또는 세포 개체군은 정맥내, 복강내 또는 피하 주사에 의한 말초의 전신적인 전달을 사용하여 대상체에 적용된다.

[0245] [234] 일부 구체예에 있어서 조성물은 멸균 액체 제제, 예를 들어, 일부 양태에 있어서 선택된 pH로 완충될 수 있는 등장의 수용액, 혼탁액, 에멀젼, 분산물 또는 점성의 조성물로서 제공된다. 액체 제제는 대개 젤, 다른 점성 조성물 및 고체 조성물에 비하여 보다 제조하기에 용이하다. 게다가, 액체 제제는 특히 주사로 적용하기에 어느 정도 보다 더 편리하다. 점성 조성물은, 다른 한편으로, 특정한 조직에 대하여 보다 긴 접촉 기간을 제공하기에 적절한 점도 내에서 제형화될 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은 담체를 포함할 수 있고, 이는, 예를 들어, 물, 식염수, 인산염 완충 식염수, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 액체 폴리에틸렌글리콜) 및 이들의 적절한 혼합물을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0246] [235] 멸균의 주사가능한 용액은 적절한 담체, 희석제 또는 멸균수, 생리 식염수, 글루코스, 텍스트로스 등과 같은 첨가제와의 혼합물로서와 같은 용매 중에 세포를 포함시키는 것에 의하여 제조될 수 있다. 조성물은 또한 동결 건조될 수 있다. 조성물은 적용의 경로 및 소정의 제제에 따라 적심제, 분산제 또는 에멀젼화제(예를 들어, 메틸셀룰로오스), pH 완충제, 젤화 또는 점도 향상 첨가제, 보존제, 향미제, 착색제 등과 같은 보조 물질을 포함할 수 있다. 일부 양태에 있어서 적절한 제제를 제조하기 위하여 표준 텍스트를 찾아볼 수 있다.

[0247] [236] 항균 보존제, 항산화제, 퀼레이팅제 및 완충제를 포함하여 조성물의 안정성 및 멸균을 향상시키는 여러 첨가제가 첨가될 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 여러 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산 등에 의하여 보증될 수 있다. 주사가능한 약제학적 형태의 증가된 흡수는 흡수를 증가시키는 약품, 예를 들어, 알루미늄모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의하여 초래될 수 있다.

[0248] [237] 생체 내 적용을 위하여 사용되는 제형은 일반적으로 멸균이다. 멸균은, 예를 들어, 멸균여과막을 통한 여과에 의하여 용이하게 달성될 수 있다.

[0249] [238] 질병의 방지 또는 처치를 위하여, 적절한 투여량은 처치되어야 하는 질병의 형태, 약품 또는 약품들의 형태, 세포 또는 재조합 수용기의 형태, 질병의 중증도 및 경과, 약품 또는 세포가 방지 또는 치료학적 목적을 위하여 적용되었는 지의 여부, 이전의 치료, 대상체의 임상 이력 및 약품 또는 세포에 대한 반응 및 담당의의 재량에 의존적일 수 있다. 일부 구체예에 있어서 조성물은 일시에 또는 일련의 처치에 걸쳐 대상체에 적절하게 적용된다.

### C. 처치 및 방법

[0251] [239] 일부 구체예에 있어서, 면역치료 및/또는 세포치료는, 예를 들어, 재조합 수용기를 발현하는 세포의 투여가 대상체에 적용되어 암을 포함하여 질병, 질환 및 장애를 처치하거나 방지하도록 한다. 일부 구체예에 있어서, 면역치료 및/또는 세포치료, 예를 들어, 세포, 개체군 및 조성물이, 예를 들어, 입양 T 세포치료 등과 같은 입양 세포치료를 통하여 처치되어야 하는 특정한 질병 또는 질환을 앓는 대상체 또는 환자에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 인큐베이션 및/또는 다른 가공 단계 후 조작된 조성을 및 생산후(end-of-production) 조성물이 질병 또는 질환을 앓거나 그의 위험이 있는 대상체 등과 같은 대상체에 적용된다. 일부 양태에 있어서, 방법은 그에 의하여 조작된 T 세포에 의하여 인식되는 항원을 발현하는 암에서 종양 부담을 감소시키는 것에 의하는 것과 같이 질병 또는 질환의 하나 이상의 증후군을 처치, 예를 들어, 개선한다. 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법은 면역치료 및/또는 세포치료에 더하여 적용되는 약품 또는 치료 또는 다른 처치의 적용에 의하는 것을 포함하여 조기 또는 선제 개입 또는 개입을 포함한다.

[0252] [240] 입양 세포치료를 위한 세포의 적용을 위한 방법은 공지되어 있고 제공된 방법 ald 조성물과 연관하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 입양 T 세포치료 방법은, 예를 들어, Gruenberg와 그의 동료들에의 미국 특허출원 공개번호 2003/0170238; Rosenberg에의 미국 특허번호 4,690,915; Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8(10):577-85)에 기술되어 있다. 예를 들어, 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 참조.

[0253] [241] 처치되는 질병 또는 질환은 항원의 발현이 질병 질환 또는 장애의 병인과 연관되거나 이에 포함되는, 예를 들어 이러한 질병, 질환 또는 장애를 악화시키거나 이에 포함되는 임의의 것일 수 있다. 예시적인 질병 및 질환은 악성종양 또는 세포의 변형(예를 들어 암), 자가면역 또는 염증성 질병 또는 예를 들어 박테리아, 바이러스 또는 다른 병원체에 의해 야기되는 감염성 질병을 포함할 수 있다. 처치될 수 있는 여러 질병 및 질환과

연관되는 항원을 포함하는 예시적인 항원이 상기 기술되었다. 특별한 구체예에 있어서, 키메라 항원 수용기 또는 형질전환 TCR은 질병 또는 질환과 연관되는 항원에 특이적으로 결합한다.

[0254]

[242] 질병 중에서도 질병, 질환 및 장애는 고형 종양, 혈액 악성종양 및 흑색종을 포함하고, 편재화되고 전이 성인 종양을 포함하여 종양, 바이러스 또는 다른 병원체, 예를 들어, HIV, HCV, HRV, CMV로의 감염 등과 같은 감염성 질병 및 기생충 질병 및 자가면역 및 염증성 질병이다. 일부 구체예에 있어서, 질병 또는 질환은 종양, 암, 악성종양, 신생물 또는 다른 증식성 질병 또는 장애이다. 이러한 질병은 백혈병, 림프종, 예를 들어, 급성 림프구성 백혈병(CLL), 급성-림프아구성 백혈병(ALL), 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 난치의 여포성 림프종, 외투세포 림프종, 저등급(indolent) B 세포 림프종, B 세포 악성종양, 결장암, 폐암, 간암, 유방암, 전립선암, 난소암, 피부암, 흑색종, 골암 및 뇌암, 난소암, 상피세포암, 신세포암종, 혀장 선암종, 호지킨 림프종, 자궁경부암, 대장암, 교모세포종, 신경아세포종, 유잉육종, 수모세포종, 골육종, 유후막점액종 및/또는 악성중피종을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 일부 구체예에 있어서, 대상체는 급성-림프아구성 백혈병(ALL)을 앓는다. 일부 구체예에 있어서, 대상체는 비-호지킨 림프종을 앓는다.

[0255]

[243] 일부 구체예에 있어서, 질병 또는 질환은 바이러스, 레트로바이러스, 박테리아 및 원생동물 감염, 면역결핍, 거대세포바이러스(CMV), 앰스타인-바르 바이러스(EBV), 아데노바이러스, BK 폴리오마바이러스 등과 같으나 이로 제한되지 않는 감염성 질병 또는 질환이다. 일부 구체예에 있어서, 질병 또는 질환은, 관절염, 예를 들어, 류마티스성 관절염(RA), I형 당뇨병, 전신 흥반 루푸스(SLE), 염증성 장 질병, 건선, 피부경화증, 자가면역 갑상샘 질병, 그레이브병, 크론병, 다발성 경화증, 천식 및/또는 이식과 연관된 질병 또는 질환 등과 같은 자가면역 또는 염증성 질병 또는 질환이다.

[0256]

[244] 일부 구체예에 있어서, 질병 또는 장애와 연관되는 항원은 희귀 티로신 키나아제 수용기 ROR1, tEGFR, Her2, L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA 및 B형 간염 표면 항원, 항-플레이트 수용기, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, 3 또는 4, FBP, 태아 아세틸콜린 e 수용기, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, kdr, 카파 경쇄, 루이스 Y, L1-세포 부착 분자, MAGE-A1, 메소텔린, MUC1, MUC16, PSCA, NKG2D 리간드, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배 항원(CEA), 전립선 특이적 항원, PSMA, Her2/neu, 에스트로겐 수용기, 프로게스테론 수용기, 에프린 B2, CD123, CS-1, c-Met, GD-2 및 MAGE A3, CE7, 빌름 종양(Wilms Tumor) 1(WT-1), 사이클린 A1(CCNA1) 등과 같은 사이클린 및/또는 비오티닐화 분자 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현되는 분자로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0257]

[245] 일부 구체예에 있어서, 세포치료, 예를 들어, 입양 T 세포치료는 자가유래 전달에 의하여 실행되고, 여기에서 세포는 세포치료를 받는 대상체로부터 또는 그러한 대상체로부터 파생된 샘플로부터 단리되고/되거나 이로부터 제조된다. 따라서, 일부 양태에 있어서, 세포는 대상체, 예를 들어, 처치가 요구되는 환자로부터 파생되고 세포는 단리 및 가공 후 동일한 대상체에 적용된다.

[0258]

[246] 일부 구체예에 있어서, 세포치료, 예를 들어, 입양 T 세포치료는 동종 전달에 의해 실행되고, 여기에서 세포는 세포치료를 수령하거나 궁극적으로 세포치료를 받는 대상체 이외의 대상체, 예를 들어, 제1 대상체로부터 단리되고/되거나 달리 제조된다. 이러한 구체예에 있어서, 계속해서 세포는 다른 대상체, 예를 들어, 동일한 종의 제2 대상체에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 제1 및 제2 대상체는 유전적으로 동일하다. 일부 구체예에 있어서, 제1 및 제2 대상체는 유전적으로 유사하다. 일부 구체예에 있어서, 제2 대상체는 제1 대상체와 동일한 HLA 류 또는 슈퍼타입(supertype)을 발현한다.

[0259]

[247] 세포는 임의의 적절한 수단, 예를 들어, 구강내 투입에 의하거나, 주사, 예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사, 안내 주사, 안주위 주사, 망막하 주사, 유리체내 주사, 횡중격 주사, 공막하 주사, 맥락막내 주사, 전방내 주사, 결막낭하 주사, 결막하 주사, 테논-하 주사(sub-Tenon's injection), 구후 주사(retrobulbar injection), 안구주위 주사에 의하거나 측공막 후방 전달(posterior juxtascleral delivery)에 의하여 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 이들은 비경구, 폐내 및 비강내로 그리고 원하는 경우 국소 처치, 병소내 적용을 위하여 적용될 수 있다. 비경구 투입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 주어진 투여량이 세포의 단일 볼루스 적용에 의하여 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 이는, 예를 들어, 3일 이하의 기간에 걸친 다중 볼루스 적용에 의하거나 세포의 연속적인 투입 적용에 의하여 적용된다.

[0260]

[248] 질병의 방지 또는 처치를 위하여, 적절한 투여는 처치되어야 하는 질병의 형태, 세포 또는 제조합 수용기의 형태, 질병의 중증도 및 경과, 세포가 방지 또는 치료학적 목적을 위하여 적용되었는 지의 여부, 이전의 치

료, 대상체의 임상 이력 및 세포에 대한 반응 및 담당의의 재량에 의존적일 수 있다. 일부 구체예에 있어서 조성물 및 세포는 일시에 또는 일련의 처치에 걸쳐 대상체에 적절하게 적용된다.

- [0261] [249] 일부 구체예에 있어서, 세포는 세포독성 또는 치료제 등과 같은 항체 또는 조작된 세포 또는 수용기 등과 같은 다른 치료 개입과 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로와 같이 조합 처치의 일부로서 적용된다. 일부 구체예에 있어서 세포는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 하나 이상의 부가의 치료제와 또는 다른 치료 개입과 연계하여 공-적용된다. 이러한 정황에 있어서, 세포는 세포 개체군이 하나 이상의 부가의 치료제의 효과를 향상시키거나 그의 역이 되도록 하기에 충분히 근접한 시간 내에 다른 치료와 공-적용된다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 하나 이상의 부가의 치료제 이전에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 세포는 하나 이상의 부가의 치료제 이후에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 하나 이상의 부가의 약품은, 예를 들어, 지속성을 향상시키기 위하여 IL-2 등과 같은 사이토카인을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 화학요법제의 적용을 포함한다.
- [0262] [250] 일부 구체예에 있어서, 방법은 화학요법제, 예를 들어, 적용 이전의 종양 부담을 감소시키기 위한 조건화화학요법제(conditioning chemotherapeutic agent)의 적용을 포함한다.
- [0263] [251] 일부 양태에 있어서 대상체를 면역고갈(예를 들어, 램프고갈) 치료로 대상체를 사전조건화하는 것이 입양 세포치료(ACT)의 효과를 개선할 수 있다.
- [0264] [252] 따라서, 일부 구체예에 있어서, 방법은 시클로포스파미드, 플루다라빈 또는 이들의 조합 등과 같은 램프고갈제 또는 화학요법제 등과 같은 사전조건화제를 세포치료의 개시 이전에 대상체에 적용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체가 세포치료의 개시 이전 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7일 등과 같이 적어도 2일 이전에 사전조건화제가 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 대상체에 세포치료의 개시 이전 6, 5, 4, 3 또는 2일 이하 등과 같이 7일 이하에서 사전조건화제가 적용된다.
- [0265] [253] 일부 구체예에 있어서, 대상체가 40 mg/kg 내지 80 mg/kg 또는 대략 그와 같이, 20 mg/kg 내지 100 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 시클로포스파미드로 사전조건화된다. 일부 양태에 있어서, 대상체가 60 mg/kg 또는 대략 그 정도의 시클로포스파미드로 사전조건화된다. 일부 구체예에 있어서, 시클로포스파미드는 단일투여량으로 적용될 수 있거나 주어진 매일, 매 격일 또는 매 3일 등과 같이 복수의 투여량으로 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 시클로포스파미드는 1일 또는 2일 동안 1일 1회 적용된다.
- [0266] [254] 일부 구체예에 있어서, 램프고갈제가 플루다라빈을 포함하는 경우, 대상체가 플루다라빈에 10 mg/m<sup>2</sup> 내지 75 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup> 내지 50 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup> 내지 30 mg/m<sup>2</sup> 또는 24 mg/m<sup>2</sup> 내지 26 mg/m<sup>2</sup> 또는 대략 그와 같이 1 mg/m<sup>2</sup> 내지 100 mg/m<sup>2</sup> 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용된다. 일부 경우에 있어서, 대상체가 25 mg/m<sup>2</sup>의 플루다라빈에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 플루다라빈은 단일 투여량으로 적용될 수 있거나 주어진 매일, 매 격일 또는 매 3일 등과 같이 복수의 투여량으로 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 플루다라빈은 1 내지 5일 동안, 예를 들어, 3 내지 5일 동안 매일 적용된다.
- [0267] [255] 일부 구체예에 있어서, 램프고갈제는 시클로포스파미드 및 플루다라빈의 조합 등과 같은 약품들의 조합을 포함한다. 따라서, 약품의 조합은 상기 기술된 바와 같은 임의의 투여량 또는 적용 스케줄의 시클로포스파미드 및 상기 기술된 바와 같은 임의의 투여량 또는 적용 스케줄의 플루다라빈을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에 있어서, 대상체가 60 mg/kg(약 2 g/m<sup>2</sup>)의 시클로포스파미드 및 제1 또는 후속하는 투여 후 3 내지 5 투여량의 25 mg/m<sup>2</sup> 플루다라빈에 적용된다.
- [0268] [256] 일부 구체예에 있어서 세포의 적용 후, 조작된 세포 개체군의 생물학적 활성이, 예를 들어, 다수의 공지된 방법들 중의 임의의 것에 의하여 측정된다. 평가에 대한 매개변수는 생체 내에서, 예를 들어 영상화에 의하거나, 생체 외에서, 예를 들어, ELISA 또는 유세포측정에 의하여 조작되거나 천연의 T 세포 또는 다른 면역 세포의 항원에의 특이적인 결합을 포함한다. 특정한 구체예에 있어서, 표적 세포를 파괴하는 조작된 세포의 능력은, 예를 들어, Kochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009) 및 Herman et al. J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004)에서 기술된 세포독성 분석 등과 같이 당해 기술분야에서 공지된 임의의 적절한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 세포의 생물학적 활성은 CD107a, IFN γ, IL-2 및 TNF 등과 같은 하나 이상의 사이토카인의 발현 및/또는 분비를 평가하는 것에 의하여 측정된다. 일부 양태에 있어서 생물학적 활성은 종양 부담 또는 부하에서의 감소 등과 같은 임상적 영향을 평가하는 것에 의하여 측정된다.
- [0269] [257] 특정한 실시예에 있어서, 조작된 세포는 추가로 치료 또는 예방의학적 효능이 증가되도록 많은 방법으로

변성된다. 예를 들어, 개체군에 의하여 발현된 조작된 CAR 또는 TCR은 링커를 통하여 표적하는 부분에 직접적으로 또는 간접적으로 공액화될 수 있다. 화합물, 예를 들어, CAR 또는 TCR을 표적하는 부분에 공액화하는 실행은 당해 기술분야에서 공지되어 있다. 예를 들어, Wadwa et al., J. Drug Targeting 3: 111 (1995) 및 미국 특허 5,087,616 참조.

## [0270] 1. 투여

[258] 일부 구체예에 있어서 여기에서 제공되는 방법의 약제학적 조성물은 치료학적으로 유효한 양 또는 예방의학적으로 유효한 양 등과 같이 질병 또는 질환을 치치하거나 방지하기에 유효한 양의 세포를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 조성물은 질병 또는 질환의 부담을 감소시키기에 유효한 양의 세포를 포함한다.

[259] 입양 세포치료의 정황에 있어서, 주어진 "투여량(dose)"의 적용은 단일 조성물 및/또는 단일의 연속된 적용으로서, 예를 들어, 단일의 주사 또는 연속적인 투입으로서 다수의 세포의 주어진 양의 적용을 포함하고, 또한 3일 이하인 특정한 기간에 걸쳐 복수의 개별 조성물 또는 투입으로 제공된 분할 투여로서 다수의 세포의 주어진 양의 적용을 포함한다. 따라서, 일부 정황에 있어서, 투여량은 단일의 시점에서 주어지거나 개시된 특정된 수의 세포의 단일 또는 연속적인 적용이다. 그러나, 일부 정황에 있어서, 투여는 3일 동안 또는 4일 동안 1일 1회 등과 같이 3일 이하의 기간에 걸친 복수의 주사 또는 투입으로 또는 단 1일의 기간에 걸친 복수의 투입으로 적용된다.

[260] 따라서, 일부 양태에 있어서, 투여량의 세포는 단일의 약제학적 조성물로 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 투여량의 세포는 집단적으로 제1 투여량의 세포를 포함하는 복수의 조성물로 적용된다.

[261] 용어 "분할 투여(split dose)"는 분할되어 1일 이상 적용되도록 하는 투여를 의미한다. 이러한 형태의 투여는 본 방법에 포함되고 단일 투여량인 것으로 고려된다.

[262] 따라서, 일부 양태에 있어서, 투여는 분할 투여로 적용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 투여는 대상체에 2일 이상 또는 3일 이상 적용될 수 있다. 분할 투여를 위한 예시적인 방법은 1일차에서 투여량의 25%를 적용하고 2일차에서 투여량의 75%를 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에 있어서, 33%의 제1 투여량이 1일차에 적용되고 잔여의 67%가 2일차에 적용될 수 있다. 일부 양태에 있어서, 투여량의 10%가 1일차에 적용되고, 투여량의 30%가 2일차에 적용되고, 투여량의 60%가 3일차에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 분할 투여는 3일 이상에 걸쳐 분산되지는 않는다.

[263] 일부 구체예에 있어서, 세포의 하나 이상의 연속적이거나 후속의 투여가 대상체에 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 세포의 연속적이거나 후속의 투여는 세포의 제1 투여량의 적용의 개시 후 7일, 14일, 21일, 28일 또는 35일 이상 또는 대략 그 이상 적용된다. 세포의 연속적이거나 후속의 투여는 제1 투여량 이상, 대략 그 정도 또는 그 이하일 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 세포의 제1 및/또는 제2 투여의 적용 등과 같은 T 세포치료의 적용이 반복될 수 있다.

[264] 일부 구체예에 있어서, 세포의 투여가 제공된 방법에 따라 대상체에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 투여의 크기 또는 타이밍은 대상체에서의 특정한 질병 또는 질환의 함수로 결정된다. 특정한 질병에 대한 투여의 크기 또는 타이밍을 경험적으로 결정하는 것은 숙련된 자의 수준 이내이다. 투여량은 특히 질병 또는 장애 및/또는 환자 및/또는 다른 치치에 대한 기여에 의존하여 변할 수 있다.

[265] 특정한 구체예에 있어서, 세포 또는 세포의 이러한 아형의 개별 개체군이, 예를 들어, 약 100,000 내지 약 50,000,000,000개의 세포(예를 들어, 약 5,000,000개의 세포, 약 25,000,000개의 세포, 약 500,000,000개의 세포, 약 1,000,000,000개의 세포, 약 5,000,000,000개의 세포, 약 20,000,000,000개의 세포, 약 30,000,000,000개의 세포, 약 40,000,000,000개의 세포 또는 앞서의 값들 중의 임의의 2개로 정의되는 범위), 약 1,000,000 내지 약 50,000,000,000개의 세포(예를 들어, 약 5,000,000개의 세포, 약 25,000,000개의 세포, 약 500,000,000개의 세포, 약 1,000,000,000개의 세포, 약 5,000,000,000개의 세포, 약 20,000,000,000개의 세포, 약 30,000,000,000개의 세포, 약 40,000,000,000개의 세포 또는 앞서의 값들 중의 임의의 2개로 정의되는 범위) 등과 같이, 약 10,000,000 내지 약 100,000,000,000개의 세포(예를 들어, 약 20,000,000개의 세포, 약 30,000,000개의 세포, 약 40,000,000개의 세포, 약 60,000,000개의 세포, 약 70,000,000개의 세포, 약 80,000,000개의 세포, 약 90,000,000개의 세포, 약 10,000,000,000개의 세포, 약 25,000,000,000개의 세포, 약 50,000,000,000개의 세포, 약 75,000,000,000개의 세포, 약 90,000,000,000개의 세포 또는 앞서의 값들 중의 임의의 2개로 정의되는 범위) 그리고 일부 경우에 있어서 약 100,000,000개의 세포 내지 약 50,000,000,000개의 세포(예를 들어, 약 120,000,000개의 세포, 약 250,000,000개의 세포, 약 350,000,000개의 세포, 약

450,000,000개의 세포, 약 650,000,000개의 세포, 약 800,000,000개의 세포, 약 900,000,000개의 세포, 약 3,000,000,000개의 세포, 약 30,000,000,000개의 세포, 약 45,000,000,000개의 세포) 또는 이들 범위들 간의 및/또는 대상체의 체중 킬로그램 당 임의의 값 등과 같이 약 100,000 내지 약 100,000,000,000개의 세포의 양 및/또는 대상체의 체중 킬로그램 당 세포의 양의 범위로 대상체에 적용된다. 투여량은 질병 또는 장애 및/또는 환자 및/또는 다른 치치에 대하여 특정한 속성에 따라 변할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 이러한 값은 재조합 수용기-발현 세포의 수를 의미하고, 다른 구체예에 있어서, 이들은 적용된 T 세포 또는 PBMC 또는 전체 세포의 수를 의미한다.

[0279] [266] 일부 구체예에 있어서, 세포치료는 적어도 또는 적어도 대략 또는  $0.1 \times 10^6$  세포/kg의 대상체의 체중,  $0.2 \times 10^6$  세포/kg,  $0.3 \times 10^6$  세포/kg,  $0.4 \times 10^6$  세포/kg,  $0.5 \times 10^6$  세포/kg,  $1 \times 10^6$  세포/kg,  $2.0 \times 10^6$  세포/kg,  $3 \times 10^6$  세포/kg 또는  $5 \times 10^6$  세포/kg이거나 대략 이들인 세포의 수를 포함하는 투여의 적용을 포함한다.

[0280] [267] 일부 구체예에 있어서, 세포치료는 각각 포괄적으로  $0.1 \times 10^6$  세포/kg의 대상체의 체중 내지  $1.0 \times 10^7$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의,  $0.5 \times 10^6$  세포/kg 내지  $5 \times 10^6$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의,  $0.5 \times 10^6$  세포/kg 내지  $3 \times 10^6$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의,  $0.5 \times 10^6$  세포/kg 내지  $2 \times 10^6$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의,  $0.5 \times 10^6$  세포/kg 내지  $1 \times 10^6$  cell/kg의 또는 대략 그 정도의,  $1.0 \times 10^6$  세포/kg의 대상체의 체중 내지  $5 \times 10^6$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의,  $1.0 \times 10^6$  세포/kg 내지  $3 \times 10^6$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의,  $1.0 \times 10^6$  세포/kg 내지  $2 \times 10^6$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의,  $2.0 \times 10^6$  세포/kg의 대상체의 체중 내지  $5 \times 10^6$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의,  $2.0 \times 10^6$  세포/kg 내지  $3 \times 10^6$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의 또는  $3.0 \times 10^6$  세포/kg의 대상체의 체중 내지  $5 \times 10^6$  세포/kg의 또는 대략 그 정도의 세포의 수를 포함하는 투여의 적용을 포함한다.

[0281] [268] 일부 구체예에 있어서, 세포의 투여는  $4 \times 10^5$ 의 세포/kg 내지  $1 \times 10^6$ 의 세포/kg의 또는 대략 그 정도의,  $6 \times 10^5$ 의 세포/kg 내지  $8 \times 10^5$ 의 세포/kg의 또는 대략 그와 같이  $2 \times 10^5$ 의 세포/kg 내지  $2 \times 10^6$ 의 세포/kg을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 세포의 투여는  $3 \times 10^5$  세포/kg 이하 또는 대략 그 정도의,  $4 \times 10^5$  세포/kg 이하 또는 대략 그 정도의,  $5 \times 10^5$  세포/kg 이하 또는 대략 그 정도의,  $6 \times 10^5$  세포/kg 이하 또는 대략 그 정도의,  $7 \times 10^5$  세포/kg 이하 또는 대략 그 정도의,  $8 \times 10^5$  세포/kg 이하 또는 대략 그 정도의,  $9 \times 10^5$  세포/kg 이하 또는 대략 그 정도의,  $1 \times 10^6$  세포/kg 이하 또는 대략 그 정도의, 또는  $2 \times 10^6$  세포/kg 이하 또는 대략 그와 같이 대상체의 체중 킬로그램 당  $2 \times 10^5$  이하의 세포(예를 들어 CAR-발현 세포 등과 같은 항원-발현 세포)(세포/kg)를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 세포의 투여는 적어도 또는 적어도 대략  $3 \times 10^5$  세포/kg 또는 대략 그 정도의, 적어도 또는 적어도 대략  $4 \times 10^5$  세포/kg 또는 대략 그 정도의, 적어도 또는 적어도 대략  $5 \times 10^5$  세포/kg 또는 대략 그 정도의, 적어도 또는 적어도 대략  $6 \times 10^5$  세포/kg 또는 대략 그 정도의, 적어도 또는 적어도 대략  $7 \times 10^5$  세포/kg 또는 대략 그 정도의, 적어도 또는 적어도 대략  $8 \times 10^5$  세포/kg 또는 대략 그 정도의, 적어도 또는 적어도 대략  $9 \times 10^5$  세포/kg 또는 대략 그 정도의, 적어도 또는 적어도 대략  $1 \times 10^6$  세포/kg 또는 대략 그 정도의 또는 적어도 또는 적어도 대략  $2 \times 10^6$  세포/kg 또는 대략 그와 같이 대상체의 체중 킬로그램 당 적어도 또는 적어도 대략 또는  $2 \times 10^5$ 의 세포(예를 들어, CAR-발현 세포 등과 같은 항원-발현 세포)(세포/kg) 또는 대략 그 정도를 포함한다.

[0282] [269] 일부 구체예에 있어서, 세포는 소정의 투여량으로 적용되고, 이는 일부 양태에 있어서 세포형(들)의 소정의 투여량 또는 수 및/또는 소정의 세포형들의 비율을 포함한다. 따라서, 일부 구체예에 있어서 세포의 투여량은 세포의 총 수(또는 체중 kg 당 수) 및 CD4+ 대 CD8+ 비율 등과 같이 개개 개체군 또는 아형들의 소정의 비율에 기초한다. 일부 구체예에 있어서, 세포의 투여량은 개개 개체군 중의 세포의 또는 개개 세포형의 총 수(또는 체중 kg 당 수)에 기초한다. 일부 구체예에 있어서, 투여량은 총 세포의 소정의 수, 소정의 비율 및 개개 개체

군 중의 세포의 소정의 총 수 등과 같은 이러한 특징들의 조합에 기초한다.

[0283] [270] 일부 구체예에 있어서,  $CD8^+$  및  $CD4^+$  T 세포 등과 같은 세포의 개체군 또는 아형은 T 세포의 소정의 투여량 등과 같은 총 세포의 소정의 투여량의 인용되는 차이 또는 그 이내로 적용된다. 일부 양태에 있어서, 소정의 투여량은 소정의 세포의 수 또는 그에 세포가 적용되는 대상체의 체중의 단위 당 소정의 세포의 수, 예를 들어, 세포/kg이다. 일부 양태에 있어서, 소정의 투여량은 세포의 최소수 또는 체중의 단위 당 세포의 최소수 또는 그 초과이다. 일부 양태에 있어서, 소정의 투여량으로 적용된 총 세포 중에서도, 개개 개체군 또는 아형이 소정의 산출량 비율(output ratio)( $CD4^+$  대  $CD8^+$  비율)로 또는 그 근처로, 예를 들어, 이러한 비율의 특정한 인용되는 차이 또는 오차 이내로 제공된다.

[0284] [271] 일부 구체예에 있어서, 세포는 소정의 투여량의  $CD4^+$  세포 및/또는 소정의 투여량의  $CD8^+$  등과 같이 세포의 하나 이상의 개개 개체군 또는 아형의 소정의 투여량의 인용되는 차이 또는 그 이내로 적용된다. 일부 양태에 있어서, 소정의 투여량은 아형 또는 개체군의 세포의 소정의 수 또는 그에 세포가 적용되는 대상체의 체중 단위 당 이러한 세포의 수, 예를 들어, 세포/kg이다. 일부 양태에 있어서, 소정의 투여량은 개체군 또는 아형의 세포의 최소수 또는 그 이상 또는 체중의 단위 당 개체군 또는 아형의 세포의 최소수이다.

[0285] [272] 따라서, 일부 구체예에 있어서, 투여는 총 세포의 소정의 고정된 투여량 및 소정의 비율에 기반하고/하거나 개개 아형 또는 소집단의 하나 이상, 예를 들어, 각각의 소정의 고정된 투여량에 기반한다. 따라서, 일부 구체예에 있어서, 투여량은 T 세포의 소정의 고정되거나 최소 투여 및  $CD4^+$  대  $CD8^+$  세포의 소정의 비율에 기반하고/하거나  $CD4^+$  및/또는  $CD8^+$  세포의 소정의 고정되거나 최소 투여에 기반한다.

[0286] [273] 일부 구체예에 있어서, 세포는  $CD4^+$  및  $CD8^+$  세포 또는 아형 등과 그 같은 복수의 세포 개체군 또는 아형의 소정의 산출량 비율의 인용되는 범위 또는 그 이내로 적용된다. 일부 양태에 있어서, 소정의 비율은 특정한 비율일 수 있거나 비율들의 범위일 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 소정의 비율(예를 들어,  $CD4^+$  대  $CD8^+$  세포의 비율)은 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 또는 1:5 또는 대략 그와 같이, 2:1 내지 1:5(또는 약 1:5 이상 및 약 2:1 이하 또는 대략 그와 같이, 5:1 내지 5:1(약 1:5 이상 및 약 5:1 이하) 또는 대략 그와 같거나, 1:3 내지 3:1(약 1:3 이상 및 약 3:1 이하) 또는 대략 그 정도이다. 일부 양태에 있어서, 인용되는 차이는 소정의 비율의 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4% 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50% 및 이러한 범위 사이의 임의의 값을 포함하여 이 이내이다.

[0287] [274] 특정한 구체예에 있어서, 세포의 수 및/또는 농도는 재조합 수용기(예를 들어, CAR)-발현 세포의 수를 의미한다. 다른 구체예에 있어서, 세포의 수 및/또는 농도는 적용되는 모든 세포, T 세포 또는 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 수 또는 농도를 의미한다.

[0288] [275] 일부 양태에 있어서, 투여의 크기는 앞서의 처치, 예를 들어 화학요법에 대한 대상체의 반응, 종양 부하 등과 같은 대상체에서의 질병 부담, 전이의 덩어리, 크기 또는 도, 정도 또는 형태, 독성 영향, 예를 들어, CRS 가 발달하는 대상체의 단계 및/또는 경향 또는 발생, 마크로파지 활성화 증후군, 종양 용해 증후군, 신경독성 및/또는 적용되는 세포 및/또는 재조합 수용기에 대한 숙주 면역 반응 등과 같은 하나 이상의 기준에 기반하여 결정된다.

### I. 독성의 증후군을 처치 또는 개선하는 독성-표적화제

[0289] [276] 일부 구체예에 있어서, 방법은 CRS 또는 신경독성, 예를 들어 중증 CRS 또는 중증 신경독성 등과 같은 면역치료 및/또는 세포치료의 독성을 처치하고/하거나 CRS 또는 신경독성, 예를 들어, 중증 CRS 또는 중증 신경독성의 발달 또는 그의 위험을 방지하거나, 지연시키거나 약화시키는 약품 또는 치료 또는 다른 처치의 적용에 의하는 것을 포함하여 조기 또는 선제 개입을 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 약품은 독성-표적화제 또는 처치 또는 개입이다.

[0290] [277] 일부 구체예에 있어서, 약품, 예를 들어, 독성-표적화제는 스테로이드이거나, IL-6 수용기, CD122 수용기 (IL-2R베타 수용기) 또는 CCR2 등과 같은 사이토카인 수용기의 길항제 또는 억제제이거나 IL-6, MCP-1, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-8 또는 IL-18 등과 같은 사이토카인의 억제제이다. 일부 구체예에 있어서, 약품은 사이토카인 수용기 및/또는 TGF- $\beta$  등과 같은 사이토카인의 작용제이다. 일부 구체예에 있어서, 약품, 예를 들어, 작용제, 길항

제 또는 억제제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩티드 또는 핵산이다.

[0292] [278] 일부 구체예에 있어서, 유체 볼루스가 CRS와 연관되는 저혈압증을 처치하기 위한 것과 같은 개입으로서 채용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 표적 적혈구용적 수준은 >24%이다. 일부 구체예에 있어서, 개입은 혈액 또는 혈장 침윤물에 대한 흡수 수지 기술의 사용을 포함한다. 일부 경우에 있어서, 개입은 투석, 혈장교환술 또는 유사한 기술을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 혈관수축제 또는 아세트아미노펜이 채용될 수 있다.

[0293] [279] 일부 구체예에 있어서, 약품은 입양 세포치료를 위한 세포 등과 같이 치료로서 순차적으로, 간헐적으로 또는 동시에 또는 동일한 조성물로 적용될 수 있다. 예를 들어, 약품은 면역치료 및/또는 세포치료 이전, 동안, 동시 또는 이후에 적용될 수 있다.

[0294] [280] 일부 구체예에 있어서, 약품은 여기에서 기술되는 바와 같이 그리고 제공된 방법에 따른 시간에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 면역치료 및/또는 세포치료의 개시 후 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 미만 또는 이하에서와 같이 그 이내의 시점에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 면역치료 및/또는 세포치료의 적용의 개시 후 1일, 2일 또는 3일 이내 또는 대략 그에 적용된다.

[0295] [281] 일부 구체예에 있어서, 약품, 예를 들어, 독성-표적화제는 면역치료 및/또는 세포치료의 적용의 개시 후 대상체가 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 대상체에 적용된다. 일부 양태에 있어서, 독성-표적화제는 면역치료 및/또는 세포치료의 적용의 개시 후 대상체가 중증 CRS 또는 중증 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 대상체에 적용된다. 따라서, 제공된 방법에서, 면역치료 및/또는 세포치료의 적용의 개시와 독성-표적화제 사이에서, 대상체는 중증 CRS 등과 같이 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 중증 신경독성 등과 같이 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 대상체이다.

[0296] [282] 중증 CRS(sCRS) 등과 같은 독성을 처치하거나 개선시키기 위한 개입의 비-제한적인 예를 표 3에 기술하였다. 일부 구체예에 있어서, 개입은 토실리주마브 또는 기술된 바와 같은 다른 독성-표적화제를 포함하고, 이는 대상체에서 38°C 이상 또는 대략 그의 또는 39°C 이상 또는 대략 그 정도의 계속되거나 지속되는 발열이 있는 시점이 될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 발열은 개입 이전에 대상체에서 10시간 이상, 12시간 이상, 16시간 이상 또는 24시간 이상 동안 계속된다.

표 3

CRS 와 연관되는 증후군	제안된 개입
≥ 38.3°C의 열	매 4 시간까지 아세트아미노펜(12.5 mg/kg) PO/IV
아세트아미노펜에 미반응인 10 시간 동안 ≥ 39°C의 지속열	토실리주마브 (8-12 mg/kg) IV
토실리주마브 후 ≥ 39°C의 지속열	지속된 열에 대하여 매 6 내지 12 시간까지 덱사메타손 5-10 mg IV/PO
토실리주마브의 초기 투여 후 48 시간에서의 증후군의 재발	토실리주마브 (8-12 mg/kg) IV
저혈압증	유체 볼루스, 표적 적혈구용적 >24%
초기 유체 볼루스 후(6 시간 이내) 저혈압증의 지속/재발	토실리주마브 (8-12 mg/kg) IV
12 시간 이상 동안의 저혈압증에 대한 저투여량 승압제의 사용	승압제의 지속되는 사용과 함께 매 6 시간까지 덱사메타손 5-10 mg IV/PO
보다 높은 투여량의 승압제의 개시 또는 저혈압증에 대한 제 2 승압제의 추가	승압제의 지속되는 사용과 함께 매 6 시간까지 덱사메타손 5-10 mg IV/PO
산소 보충의 개시	토실리주마브 (8-12 mg/kg) IV
임박한 기관내삽관에 대한 염려로의 호흡 지원의 증가	승압제의 지속되는 사용과 함께 매 6 시간까지 덱사메타손 5-10 mg IV/PO
초기 투여가 적용된 후 ≥ 48 시간에서 토실리주마브가 주어진 것에 대한 증후군의 재발/지속	토실리주마브 (8-12 mg/kg) IV

[0297]

[0298]

[283] 일부 경우에 있어서, 약품 또는 치료 또는 개입, 예를 들어, 독성-표적화제는 단독으로 적용되거나 여기에서 기술되는 바와 같은 약제학적 조성물 또는 제형 등과 같은 조성물 또는 제형의 일부로서 적용된다. 따라서, 단독 또는 약제학적 조성물의 일부로서 약품은 정맥내로 또는 경구로 또는 적용의 임의의 다른 수용 가능한 공지된 경로에 의하거나 여기에서 기술되는 바와 같이 적용될 수 있다.

[0299]

[284] 일부 구체예에 있어서, 투여 요법에서의 약품의 투여량 또는 약품의 적용의 빈도는 대상체가 중증, 예를 들어, 등급 3 또는 보다 높은 CRS 또는 중증, 예를 들어 등급 3 또는 보다 높은 신경독성이 발달하거나 진단된 후 등과 같이(예를 들어, 등급 3 또는 보다 높은 CRS 또는 신경독성의 물리적인 징후 또는 증후군이 나타난 후) 등과 같이 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 신경독성 후 약품으로 처치되는 방법에서의 약품의 투여량 또는 그의 빈도에 비하여 감소된다. 일부 구체예에 있어서, 투여 요법에서의 약품의 투여량 또는 약품의 적용의 빈도는 대상체가 면역치료 및/또는 세포치료의 적용 후 3일, 4일, 5일, 6일, 1주일, 2주일, 3주일 또는 그 이상 CRS 또는 신경독성에 대하여 처치되는 방법에서의 약품의 투여량 또는 그의 빈도에 비하여 감소된다. 일부 구체예에 있어서, 투여량은 1.2-배, 1.5-배, 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 6-배, 7-배, 8-배, 9-배, 10-배 또는 그 이상 또는 대략 그 정도로 감소된다. 일부 구체예에 있어서, 투여량은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 또는 대략 그 정도로 감소된다. 일부 구체예에 있어서, 투여의 빈도는 1일 투여의 수가 감소되거나 투여의 일수가 감소되는 것과 같이 감소된다.

[0300]

#### A. 독성-표적화제

[0301]

##### 1. 스테로이드

[0302]

[285] 일부 구체예에 있어서, 등급 2 또는 보다 높은 또는 중증 CRS 또는 신경독성 등과 같은 면역치료 및/또는 세포치료에 대한 독성 발달에 대한 발달 또는 그의 위험을 처치하고/하거나 방지하거나, 자연시키거나 약화시키

는 약품, 예를 들어, 독성-표적화제는 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드이다. 코르티코스테로이드는 전형적으로 글루코코르티코이드 및 무기질코르티코이드를 포함한다.

[0303]

[286] 임의의 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코이드가 여기에서 제공되는 방법에서 사용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 글루코코르티코이드는 합성 및 비-합성의 글루코코르티코이드를 포함한다. 예시적인 글루코코르티코이드는: 알클로메타손, 알게스톤, 베클로메타손(예를 들어 베클로메타손디프로피오네이트), 베타메타손(예를 들어 베타메타손 17-발러레이트, 베타메타손 소듐아세테이트, 베타메타손 소듐포스페이트, 베타메타손 발러레이트), 부데소니드, 클로베타솔(예를 들어 클로베타솔 프로피오네이트), 클로베타손, 클로코르톨론(예를 들어 클로코르톨론 피발레이트), 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티소 및 하이드로코르티손(예를 들어 하이드로코르티손 아세테이트), 코르티바졸, 테플라자코르트, 테소니드, 테속시메타손, 텍사메타손(예를 들어 텍사메타손 21-포스페이트, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 소듐포스페이트), 디플로라손(예를 들어 디플로라손 디아세테이트), 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 에녹솔론, 플루자코르트, 플루클로로니드, 플루드로코르티손(예를 들어, 플루드로코르티손 아세테이트), 플루메타손(예를 들어 플루메타손 피발레이트), 플루니솔리드, 플루오시놀론(예를 들어 플루오시놀론 아세토니드), 플루오시노니드, 플루오코르틴, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론(예를 들어 플루오로메톨론 아세테이트), 플루페롤론(예를 들어, 플루페롤론 아세테이트), 플루프레드니텐, 플루프레드니솔론, 플루르안드레놀리드, 플루티카손(예를 들어 플루티카손 프로피오네이트), 포르모코르탈, 할시노니드, 할로베타솔, 할로메타손, 할로프레돈, 하이드로코르타메이트, 하이드로코르티손(예를 들어 하이드로코르티손 21-부티레이트, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부테프레이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 사이피오네이트, 하이드로코르티손 헤미숙시네이트, 하이드로코르티손 프로부테이트, 하이드로코르티손 소듐포스페이트, 하이드로코르티손 소듐숙시네이트, 하이드로코르티손 발러레이트), 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론(메틸프레드니솔론 아세포네이트, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 헤미숙시네이트, 메틸프레드니솔론 소듐숙시네이트), 모메타손(예를 들어, 모메타손 푸로에이트), 파라메타손(예를 들어, 파라메타손 아세테이트), 프레드니카르베이트, 프레드니솔론(예를 들어 프레드니솔론 25-디에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론 소듐포스페이트, 프레드니솔론 21-헤미숙시네이트, 프레드니솔론 아세테이트; 프레드니솔론 파르네실레이트, 프레드니솔론 헤미숙시네이트, 프레드니솔론-21(베타-D-글루쿠로니드), 프레드니솔론 메타솔포벤조에이트, 프레드니솔론 스테아글레이트, 프레드니솔론 테부테이트, 프레드니솔론 테트라하이드로프탈레이트), 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리텐, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론(예를 들어 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 베네토니드, 트리암시놀론 헥사아세토니드, 트리암시놀론 아세토니드 21-팔미테이트, 트리암시놀론 디아세테이트)을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 이들 글루코코르티코이드 및 그의 염은, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed. 1980)에서 상세하게 논의되어 있다.

[0304]

[287] 일부 실시예에 있어서, 글루코코르티코이드는 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 프레드니손 중에서 선택된다. 특정한 실시예에 있어서, 글루코코르티코이드 텍사메타손이다.

[0305]

[288] 일부 구체예에 있어서, 약품은 코르티코스테로이드이고 CRS 또는 신경독성 등과 같은 면역치료 및/또는 세포치료에 대한 독성의 하나 이상의 증후군을 치치하거나, 개선하거나 감소시키기에 치료학적으로 유효한 양으로 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 개선 또는 성공적인 치치의 지표는 스코어 4에서 스코어 3으로의 변화 또는 스코어 4에서 스코어 2, 1 또는 0으로의 변화 등과 같이, 3 이하의 스코어 또는 여기에서 논의되는 바와 같은 등급 척도에 대한 등급 또는 중증도에서의 변화 등과 같은 독성 등급 척도(예를 들어 CRS 또는 신경독성 등급 척도)에 대한 연관 스코어를 나타내는 실패의 결정을 포함한다.

[0306]

[289] 일부 양태에 있어서, 코르티코스테로이드는 치료학적으로 유효한 투여양으로 제공된다. 치료학적으로 유효한 농도는 공지의 시험관 내 또는 생체 내(예를 들어 동물 모델) 시스템을 시험하는 것에 의하여 경험적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, CRS 또는 신경독성 등과 같은 면역치료 및/또는 세포치료에 대한 독성의 증후군 또는 부작용을 개선하기 위하여 적용되어야 하는 선택된 코르티코스테로이드의 양은 표준 임상 기술로 결정될 수 있다. 게다가, 동물 모델의 채용이 최적의 투여량 범위를 동정하는 데 도움이 될 수 있다. 경험적으로 결정될 수 있는 정밀한 투여량은 특정한 치료학적 체계, 요법 및 투여 스케줄, 적용의 경로 및 질병의 심각함에 의존적일 수 있다.

[0307]

[290] 코르티코스테로이드는 CRS 또는 신경독성 등과 같은 독성과 연관되는 하나 이상의 증후군을 개선하기에 유효한 임의의 양으로 적용될 수 있다. 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코이드는, 예를 들어, 70

kg의 성인 인간 대상체에 투여 당 0.1 내지 100 mg 또는 대략 그의, 0.1 내지 80 mg, 0.1 내지 60 mg, 0.1 내지 40 mg, 0.1 내지 30 mg, 0.1 내지 20 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 5 mg, 0.2 내지 40 mg, 0.2 내지 30 mg, 0.2 내지 20 mg, 0.2 내지 15 mg, 0.2 내지 10 mg, 0.2 내지 5 mg, 0.4 내지 40 mg, 0.4 내지 30 mg, 0.4 내지 20 mg, 0.4 내지 15 mg, 0.4 내지 10 mg, 0.4 내지 5 mg, 0.4 내지 4 mg, 1 내지 20 mg, 1 내지 15 mg 또는 1 내지 10 mg의 양으로 적용될 수 있다. 전형적으로, 글루코코르티코이드 등과 같은 코르티코스테로이드는 평균 성인 인간 대상체에 투여량 당 0.4 내지 20 mg 또는 대략 그의, 예를 들어, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg 또는 20 mg 또는 대략 그 정도의 양으로 적용된다.

[0308]

[291] 일부 구체예에 있어서, 코르티코스테로이드는 전형적으로 대략 70 kg 내지 75 kg의 중량인 평균 성인 인간 대상체에, 예를 들어, 0.001 mg/kg(대상체의), 0.002 mg/kg, 0.003 mg/kg, 0.004 mg/kg, 0.005 mg/kg, 0.006 mg/kg, 0.007 mg/kg, 0.008 mg/kg, 0.009 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.015 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.025 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.035 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.055 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.065 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.085 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.095 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.30 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.40 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.50 mg/kg, 0.55 mg/kg, 0.60 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.70 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.80 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.90 mg/kg, 0.95 mg/kg, 1 mg/kg, 1.05 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.15 mg/kg, 1.20 mg/kg, 1.25 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.35 mg/kg 또는 1.4 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용될 수 있다.

[0309]

[292] 코르티코스테로이드 또는 글루코코르티코이드, 예를 들어 텍사메타손은 경구(정제, 액체 또는 액체 농축물), PO, 정맥내(IV), 근육내 또는 임의의 다른 공지된 경로 또는 여기에서 기술된 경로(예를 들어, 약제학적 제형에 대하여)로 적용될 수 있다. 일부 양태에 있어서, 코르티코스테로이드는 볼루스로서 적용되고, 다른 양태에 있어서 이는 일정한 기간에 걸쳐 적용될 수 있다.

[0310]

[293] 일부 양태에 있어서, 글루코코르티코이드는 2일 이상, 3일 이상 또는 4일 또는 그 이상 등과 같이 1일 이상의 기간에 걸쳐 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 코르티코스테로이드는 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 또는 그 이상 적용될 수 있다. 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 일부 실시예에 있어서 텍사메타손은 3일 동안 1일 2회 10 mg(또는 등가) IV로 적용될 수 있다.

[0311]

[294] 일부 구체예에 있어서, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코이드의 투여량은 처치 당 보다 낮은 투여량으로 연속적으로 투여된다. 따라서, 일부 이러한 처치 요법에 있어서, 코르티코스테로이드의 투여량은 경사이다(tapered). 예를 들어, 코르티코스테로이드는 4 mg의 초기 투여량(또는 텍사메타손에 대한 것과 같은 등가의 투여량)으로 적용될 수 있고, 각 연속적인 적용에 의하여 투여량이 다음 적용에 대하여 3 mg, 다음 적용에 대하여 2 mg 그리고 다음 적용에 대하여 1 mg이 되도록 투여량이 저감될 수 있다.

[0312]

[295] 일반적으로, 적용되는 코르티코스테로이드의 투여량은 다른 코르티코스테로이드 간에 존재하는 효능에서의 차이와 같이 특정한 코르티코스테로이드에 대하여 의존적이다. 약물이 효능에서 변화하고 따라서 등가의 효과를 얻기 위하여 투여량이 변할 수 있다는 것은 통상적으로 이해된다. 표 4는 여러 글루코코르티코이드 및 적용의 경로에 대한 효능의 관점에서의 등가물을 나타낸다. 임상적인 투여에서의 등가의 효능은 충분히 공지되어 있다. 등가의 스테로이드 투여와 연관되는 정보(비-지속적 치료 방법에서)는 British National Formulary (BNF) 37, March 1999에서 찾을 수 있다.

표 4

표 4: 글루코코르티코이드 적용	
글루코코르티코이드(경로)	등가의 효능
하이드로코르티손(IV 또는 PO)	20
프레드니손	5
프레드니솔론(IV 또는 PO)	5
메틸프레드니솔론 소듐숙시네이트(IV)	4
텍사메타손(IV 또는 PO)	0.5-0.75

[0313]

- [0314] [296] 따라서, 일부 구체예에 있어서, 스테로이드는 각각 포괄적으로 1일 1.0 mg 내지 15 mg 텍사메타손, 1일 1.0 mg 내지 10 mg 텍사메타손, 1일 2.0 mg 내지 8 mg 텍사메타손 또는 1일 2.0 mg 내지 6.0 mg 텍사메타손 등과 같이 1일 1.0 mg 내지 20 mg 텍사메타손 또는 대략 그 정도의 등가의 투여량으로 적용된다. 일부 경우에 있어서, 스테로이드는 1일 4 mg 또는 8 mg 텍사메타손 또는 대략 그 정도와 등가의 투여량으로 적용된다.
- [0315] [297] 일부 구체예에 있어서, 스테로이드는 토실리주마브로의 처치 후 발열이 지속되는 경우에 적용된다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 텍사메타손은 지속된 발열에 대하여 매 6 내지 12시간까지 5 내지 10 mg의 투여량으로 경구로 또는 정맥내로 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 토실리주마브는 산소 보충과 동시적으로 또는 그에 후속하여 적용된다.
- [0316] 1. 다른 약품
- [0317] [298] 일부 구체예에 있어서, CRS 또는 신경독성 등과 같은 면역치료 및/또는 세포치료의 독성의 증후군을 처치하거나 개선하는 약품, 예를 들어 독성-표적화제는 사이토카인을 표적하는 것이고, 예를 들어, 형질전환성장인자 베타(TGF-베타), 인터류킨 6(IL-6), 인터류킨 10(IL-10), IL-2, MIP1 $\beta$  (CCL4), TNF 알파, IL-1, 감마인터페론(IFN-감마) 또는 단핵구화학주성단백-1(MCP-1) 등과 같은 사이토카인의 길항제 또는 억제제이다. 일부 구체예에 있어서, CRS 또는 신경독성 등과 같은 면역치료 및/또는 세포치료의 독성의 증후군을 처치하거나 개선하는 약품은 IL-6 수용기(IL-6R), IL-2 수용기(IL-2R/CD25), MCP-1(CCL2) 수용기(CCR2 또는 CCR4), TGF-베타 수용기(TGF-베타 I, II 또는 III), IFN-감마 수용기(IFN $\gamma$ R), MIP1 $\beta$  수용기(예를 들어, CCR5), TNF 알파 수용기(예를 들어, TNFR1), IL-1 수용기(IL1-R $\alpha$  / IL-1R $\beta$  또는 IL-10 수용기(IL-10R) 등과 같은 사이토카인 수용기를 표적하는(예를 들어 억제하거나 이들의 길항제인) 것이다.
- [0318] [299] CRS 또는 신경독성 등과 같은 면역치료 및/또는 세포치료에 대한 독성의 증후군 또는 부작용을 개선하도록 적용되어야 하는 CRS 또는 신경독성 등과 같은 면역치료 및/또는 세포치료의 독성의 증후군을 처치하거나 개선하는 선택된 약품의 양은 표준 임상 기술로 결정될 수 있다. 예시적인 이상반응은 알라닌 아미노트랜스퍼라아제의 증가, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제의 증가, 오한, 발열성 호중구감소증, 두통, 저혈압증, 좌심실부전, 뇌증, 뇌수종, 발작 및/또는 진전을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0319] [300] 일부 구체예에 있어서, 약품은 50 mg 내지 1000 mg, 50 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 200 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 1000 mg, 100 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 200 mg, 200 mg 내지 1000 mg, 200 mg 내지 500 mg 또는 500 mg 내지 1000 mg 등과 같이 30 mg 내지 5000 mg 또는 대략 그의 투여량으로 적용된다.
- [0320] [301] 일부 구체예에 있어서, 약품은 1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 25 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 5 mg/kg 내지 100 mg/kg, 5 mg/kg 내지 50 mg/kg, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 10 mg/kg 내지 100 mg/kg, 10 mg/kg 내지 50 mg/kg, 10 mg/kg 내지 25 mg/kg, 25 mg/kg 내지 100 mg/kg, 25 mg/kg 내지 50 mg/kg 내지 100 mg/kg 등과 같은 0.5 mg/kg 내지 100 mg/kg 또는 대략 그의 양으로 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 약품은 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg 또는 대략 그의 투여량으로 적용된다. 일부 양태에 있어서, 약품은 적어도 또는 적어도 대략 또는 약 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg 또는 그 이상의 투여량으로 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 약품은 4 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여양으로 적용된다.
- [0321] [302] 일부 구체예에 있어서, 약품은 주사, 예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사, 안내 주사, 안주위 주사, 망막하 주사, 유리체내 주사, 횡중격 주사, 공막하 주사, 맥락막내 주사, 전방내 주사, 결막낭하 주사, 결막하 주사, 테논-하 주사, 구후 주사, 안구주위 주사에 의하거나 측공막 후방 전달에 의하여 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 이들은 비경구, 폐내 및 비강내 그리고 국소 처치가 소망되는 경우, 병소내 적용으로 적용된다. 비경구 투입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 적용을 포함한다.
- [0322] [303] 일부 구체예에 있어서, 약품의 양은 약 또는 대략 1일 2회, 매일, 매 격일, 주 3회, 매주, 매 격주 또는 월 1회 적용된다.
- [0323] [304] 일부 구체예에 있어서, 약품은 하기 기술된 바와 같은 약제학적 조성을 또는 제형 등과 같은 조성을 또는 제형의 일부로서 적용된다. 따라서, 일부 경우에 있어서, 약품을 포함하는 조성을은 하기 기술된 바와 같이 적용된다. 다른 양태에 있어서, 약품은 단독으로 적용되고 조성을 및 약제학적 제형에 대한 것과 같이 임의의 공

지된 수용가능한 적용의 경로로 또는 여기에서 기술되는 경로로 적용될 수 있다.

- [0324] [305] 일부 구체예에 있어서, CRS 또는 신경독성 등과 같은 면역치료 및/또는 세포치료의 독성의 중후군을 처치하거나 개선하는 약품은 항체 또는 항원 결합 단편이다. 일부 구체예에 있어서, 약품은 토실리주마브, 실툭시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 또는 FM101이다.
- [0325] [306] 일부 구체예에 있어서, 약품은 IL-6 또는 IL-6 수용기(IL-6R)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에 있어서, 약품은 IL-6 또는 IL-6R에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편 등과 같은 IL-6 활성을 중화하는 항체이다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 약품은 토실리주마브(아틀리주마브) 또는 사릴루마브, 항-IL-6R 항체이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 약품은 미국 특허번호 8,562,991에서 기술된 항-IL-6R 항체이다. 일부 경우에 있어서, IL-6을 표적하는 약품은 실툭시마브, 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301, FM101 또는 올로키주마브(CDP6038) 등과 같은 항-IL-6 항체이다. 일부 양태에 있어서, 약품은 리간드-수용기 상호작용을 억제하는 것에 의하여 IL-6 활성을 중화할 수 있다. 이러한 종합적인 형태의 접근법의 실현가능성은 인터류킨-1에 대한 자연 발생 수용기 길항제로 입증되었다. Harmurn, C. H. et al., *Nature* (1990) 343:336-340 참조. 일부 양태에 있어서, IL-6/IL-6R 길항제 또는 억제제는 미국특허번호 5591827에서 기술되는 것과 같은 IL-6 뮤테인이다. 일부 구체예에 있어서, IL-6/IL-6R의 길항제 또는 억제제인 약품은 소분자, 단백질 또는 펩티드 또는 핵산이다.
- [0326] [307] 일부 구체예에 있어서, 약품은 토실리주마브이다. 일부 구체예에 있어서, 토실리주마브는 제공된 방법에 따라 조기 개입으로서 4 mg/kg, 8 mg/kg 또는 10 mg/kg 또는 대략 그와 같이 1 mg/kg 내지 12 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량을 적용한다. 일부 구체예에 있어서, 토실리주마브는 정맥내 투입으로 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 토실리주마브는 아세트아민펜에 대하여 미반응인 10시간까지 지속되는 39°C 이상의 지속적인 발열에 대하여 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 초기 투여량의 48시간 이후 중후군이 재발되는 경우, 토실리주마브의 제2 적용이 제공된다.
- [0327] [308] 일부 구체예에 있어서, 약품은 TGF-β 또는 TGF-β 수용기(예를 들어, TGF-β 수용기 I, II 또는 III)의 작용제 또는 자극제이다. 일부 양태에 있어서, 약품은 TGF-β 또는 그의 수용기 중의 하나에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편 등과 같이 TGF-β 활성을 증가시키는 항체이다. 일부 구체예에 있어서, TGF-β 및/또는 그의 수용기의 작용제 또는 자극제인 약품은 소분자, 단백질 또는 펩티드 또는 핵산이다.
- [0328] [309] 일부 구체예에 있어서, 약품은 MCP-1(CCL2) 또는 MCP-1 수용기(예를 들어, MCP-1 수용기 CCR2 또는 CCR4)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에 있어서, 약품은 MCP-1 또는 그의 수용기 중의 하나(CCR2 또는 CCR4)에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편 등과 같이 MCP-1 활성을 중화하는 항체이다. 일부 구체예에 있어서, MCP-1 길항제 또는 억제제는 Gong et al. *J Exp Med.* 1997 Jul 7; 186(1): 131-137 또는 Shahrara et al. *J Immunol* 2008; 180:3447-3456에서 기술되는 임의의 것이다. 일부 구체예에 있어서, MCP-1 및/또는 그의 수용기(CCR2 또는 CCR4)의 길항제 또는 억제제인 약품은 소분자, 단백질 또는 펩티드 또는 핵산이다.
- [0329] [310] 일부 구체예에 있어서, 약품은 IFN-γ 또는 IFN-γ 수용기(IFNγR)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에 있어서, 약품은 IFN-γ 또는 그의 수용기(IFNγR)에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편 등과 같이 IFN-γ 활성을 중화하는 항체이다. 일부 양태에 있어서, 항체를 중화하는 IFN-감마 중화 항체는 Dobber et al. *Cell Immunol.* 1995 Feb;160(2):185-92 또는 Ozmen et al. *J Immunol.* 1993 Apr 1;150(7):2698-705에서 기술되는 임의의 것이다. 일부 구체예에 있어서, IFN-γ/IFNγR의 길항제 또는 억제제인 약품은 소분자, 단백질 또는 펩티드 또는 핵산이다.
- [0330] [311] 일부 구체예에 있어서, 약품은 IL-10 또는 IL-10 수용기(IL-10R)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에 있어서, 약품은 IL-10 또는 IL-10R에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편 등과 같이 IL-10 활성을 중화하는 항체이다. 일부 양태에 있어서, IL-10 중화 항체는 Dobber et al. *Cell Immunol.* 1995 Feb;160(2):185-92 또는 Hunter et al. *J Immunol.* 2005 Jun 1;174(11):7368-75에서 기술되는 임의의 것이다. 일부 구체예에 있어서, IL-10/IL-10R의 길항제 또는 억제제인 약품은 소분자, 단백질 또는 펩티드 또는 핵산이다.
- [0331] A. 조성물 및 제형
- [0332] [312] 일부 구체예에 있어서, 약품, 예를 들어, 독성-표적화제는 약제학적 조성물 또는 제형 등과 같은 조성물 또는 제형으로 제공된다. 이러한 조성물은 대상체에서의 독성의 방지, 처치 또는 개선을 위한 조기 개입에서와 같이 제공된 방법에 따라 사용될 수 있다.

[0333]

[313] 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 약제학적 담체와 함께 제형화된다. 이러한 담체는, 예를 들어, 그와 함께 약품이 적용되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 비히를 등과 같은 담체를 포함할 수 있다. 적절한 약제학적 담체의 예는 E. W. Martin에 의한 "Remington's Pharmaceutical Sciences"에서 기술되어 있다. 이러한 조성물은 환자예의 적절한 적용을 위한 형태를 제공하도록 적절한 양의 담체와 함께 일반적으로 정제된 형태인 치료학적으로 유효한 양의 약품을 포함할 수 있다. 이러한 약제학적 담체는 물 및 땅콩유, 대두유, 광유(mineral oil) 및 참기름 등과 같은 석유, 동물, 식물 또는 합성 유래의 오일을 포함하여 오일 등과 같은 멸균 액체일 수 있다. 식염수 용액 및 텍스트로스 및 글리세롤 수용액이 또한 주사가능한 용액을 위한 액체 담체로서 채용될 수 있다. 약제학적 조성물은 희석제(들), 보조제(들), 항부착제(들), 결합제(들), 코팅제(들), 충진제(들), 방향제(들), 착색제(들), 활제(들), 활택제(들), 보존제(들), 계면활성제(들), 흡수제(들), 에멀젼화제(들), 약제학적 부형제(들), pH 완충제(들) 또는 감미제(들) 및 이들의 조합 중의 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 약제학적 조성물은 액체, 고체, 동결건조된 분말, 젤 형태 및/또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 양태에 있어서, 담체의 선택은 부분적으로는 특정한 약품에 의하고/의하거나 적용의 방법에 의하여 결정된다.

[0334]

[314] 일부 구체예에 있어서, 약제학적 조성물은 보존제를 포함할 수 있다. 적절한 보존제는, 예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소듐벤조에이트 및 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 일부 양태에 있어서, 둘 또는 그 이상의 보존제의 혼합물이 사용된다. 보존제 또는 그의 혼합물은 전형적으로 총 조성물의 약 0.0001중량% 내지 약 2중량%의 양으로 존재한다. 담체는, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)로 기술된다. 약제학적으로 수용가능한 담체는 일반적으로 채용된 투여량 및 농도에서 수령인에 대하여 비독성이고: 인산염, 시트르산염 및 다른 유기산 등과 같은 완충제; 아스코르빈산 및 메티오닌을 포함하여 항산화제; 보존제(옥타데실디메틸벤질암모늄클로라이드; 염화헥사메토늄; 염화벤잘코늄; 염화벤제토늄; 페놀, 부틸 또는 벤질알코올; 메틸 또는 프로필파라벤 등과 같은 알킬파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올 및 m-크레졸 등과 같은); 저분자량(대략 10개 이하의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역 글로불린 등과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 친수성 폴리머; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신 등과 같은 아미노산; 글루코스, 만노오스 또는 텍스트린 등과 같은 모노사카라이드, 디사카라이드 및 다른 탄수화물; EDTA 등과 같은 킬레이트화제; 슈크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨 등과 같은 당; 나트륨 등과 같은 염-형성 대-이온; 금속 복합체(예를 들어 아연-단백질 복합체) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(PEG) 등과 같은 비-이온성 계면활성제를 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0335]

[315] 일부 양태에 있어서 완충제가 조성물 중에 포함된다. 적절한 완충제는, 예를 들어, 시트르산, 시트르산나트륨, 인산, 인산칼륨 및 여러 다른 산 및 염을 포함한다. 일부 양태에 있어서, 둘 이상의 완충제의 혼합물이 사용된다. 완충제 또는 그의 혼합물은 전형적으로 총 조성물의 약 0.001중량% 내지 약 4중량%의 양으로 존재한다. 적용가능한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 방법은 공지되어 있다. 예시적인 방법은, 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)에서 보다 상세하게 기술된다.

[0336]

[316] 일부 구체예에 있어서, 약품은 염, 예를 들어, 약제학적으로 수용가능한 염의 형태로 적용된다. 적절한 약제학적으로 수용가능한 산부가염은 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산 등과 같은 무기산 및 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 젖산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 숙신산 및 아릴술폰산, 예를 들어, p-톨루엔술폰산 등과 같은 유기산으로부터 파생되는 것들을 포함한다.

[0337]

[317] 활성 성분은 마이크로캡슐 내, 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포좀, 알부민 미소구, 마이크로에멀젼, 나노-입자 및 나노캡슐) 내 또는 마크로에멀젼 내에 포함될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 약제학적 조성물은 사이클로텍스트린 포접 복합체 등과 같은 포접 복합체(inclusion complex)로서 또는 리포좀으로서 제형화된다. 리포좀은 약물이 특정한 조직에 표적하도록 기능할 수 있다. 예를 들어, Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980) 및 미국 특허 4,235,871, 4,501,728, 4,837,028 및 5,019,369에서 기술된 것과 같은 리포좀을 제조하기 위한 많은 방법들이 획득가능하다.

[0338]

[318] 일부 양태에 있어서 약제학적 조성물은 조성물의 전달이 처치되어야 하는 자리의 감작화를 야기하기 이전에 또는 그에 충분한 시간에 일어나도록 시간-방출(time-released), 지연 방출 및 지속된 방출 전달 시스템을 채용할 수 있다. 많은 형태의 방출 전달 시스템이 획득가능하고 공지되어 있다. 이러한 시스템은 조성물의 반복되는 적용을 회피하고, 그에 의하여 대상체 및 의사예의 편의성을 증가시킬 수 있다.

[0339]

[319] 일부 구체예에 있어서 약제학적 조성물은 치료학적으로 유효하거나 예방의학적으로 유효한 양 등과 같이

독성을 개선하고/하거나 독성의 발달 또는 그의 위험을 방지하거나 지연시키거나 약화시키기에 유효한 양으로 약품을 포함한다. 일부 구체예에 있어서 치료학적 또는 예방의학적 효능은 처치된 대상체의 주기적인 평가로 모니터링된다. 수일 또는 그 이상에 걸쳐 반복된 적용을 위하여, 질환에 따라, 독성 또는 독성과 연관되는 증후군의 소정의 억제가 일어날 때까지 및/또는 독성을 발달하는 위험이 경과될 때까지 처치가 반복된다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있고 결정될 수 있다. 소정의 투여량은 조성물의 단일 볼루스 적용으로, 조성물의 다중 볼루스 적용으로 또는 조성물의 연속적인 투입 적용으로 전달될 수 있다.

- [0340] [320] 약품은 임의의 적절한 수단, 예를 들어, 볼루스 투입에 의하거나, 주사, 예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사, 안내 주사, 안주위 주사, 망막하 주사, 유리체내 주사, 횡중격 주사, 공막하 주사, 맥락막내 주사, 전방내 주사, 결막낭하 주사, 결막하 주사, 테논-하 주사, 구후 주사, 안구주위 주사 또는 측공막 후방 전달에 의하여 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 이들은 비경구, 폐내 및 비강내 그리고 국소 처치가 소망되는 경우, 병소내 적용으로 적용된다. 비경구 투입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 주어진 투여량은 약품의 단일의 볼루스 적용에 의하여 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 이는 약품의 다중 볼루스 적용에 의하여 적용된다.
- [0341] [321] 독성의 개선을 위하여/위하거나 독성의 위험을 지연시키거나 방지하기 위하여, 적절한 투여량은 처치되어야 하는 독성의 형태, 약품 또는 약품들의 형태, 대상체에 앞서 적용된 세포 또는 재조합 수용기의 형태, 질병의 중증도 및 경과, 약품 또는 세포가 방지 또는 치료학적 목적을 위하여 적용되었는 지의 여부, 이전의 치료, 대상체의 임상 이력 및 약품 또는 세포에 대한 반응 및 담당의의 재량에 의존적일 수 있다. 일부 구체예에 있어서 조성물은 일시에 또는 일련의 처치에 걸쳐 대상체에 적절하게 적용된다.
- [0342] [322] 세포 또는 약품은 표준 적용 기술, 제형 및/또는 기구를 사용하여 적용될 수 있다. 조성물의 저장 및 적용을 위하여 주사기 및 바이알 등과 같은 제형 및 기구가 제공된다. 약제학적 조성물(예를 들어, CRS 또는 신경독성 등과 같은 독성의 증후군을 처치하거나 개선하는 약품을 포함하는 약제학적 조성물)을 적용하는 경우, 이는 일반적으로 단위 투여량 주사가능한 형태(용액, 혼탁액, 에멀젼)로 제형화될 수 있다.
- [0343] [323] 제형은 경구, 정맥내, 복강내, 피하, 폐내, 경피, 근육내, 비강내, 구강내, 설하 또는 죄약 적용을 위한 것들을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 약품은 비경구로 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 약품은 정맥내, 복강내 또는 피하 주사에 의한 말초의 전신적인 전달을 사용하여 대상체에 적용된다.
- [0344] [324] 일부 구체예에 있어서 조성물은 멸균 액체 제제, 예를 들어, 등장의 수용액, 혼탁액, 에멀젼, 분산액 또는 점성 조성물로서 제공되고, 일부 양태에 있어서 이들은 선택된 pH로 완충될 수 있다. 액체 제제는 대개 젤, 다른 점성 조성물 및 고체 조성물에 비하여 제조하기에 용이하다. 게다가, 액체 조성물은 특히 주사에 의하여 적용자에게 어느 정도 보다 편리하다. 반면에, 점성 조성물은 특정한 조직에 대하여 보다 긴 접촉 기간을 제공하기에 적절한 점성 범위 내에서 제형화될 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은 담체를 포함할 수 있고, 이는, 예를 들어, 물, 식염수, 인산염 완충 식염수, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 액체 폴리에틸렌글리콜) 및 이들의 적절한 혼합물을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0345] [325] 멸균의 주사가능한 용액은 멸균수, 생리식염수, 글루코스, 텍스트로스 등과 같은 적절한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물 중에서와 같은 용매 중에 약품을 내포시키는 것에 의하여 제조될 수 있다. 조성물은 또한 동결건조될 수 있다. 조성물은 적용의 경로 및 원하는 제조에 따라 적심제, 또는 에멀젼화제(예를 들어, 메틸셀룰로오스), pH 완충제, 젤화 또는 점도향상첨가제, 보존제, 향미제, 착색제 등과 같은 보조 물질을 포함할 수 있다. 일부 양태에 있어서 적절한 제제를 제조하기 위하여 표준 문헌에서 찾을 수 있다.
- [0346] [326] 항균 보존제, 항산화제, 칼레이트화제 및 완충제를 포함하여 조성물의 안정성 및 멸균을 향상시키는 여러 첨가제가 첨가될 수 있다. 여러 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 폐놀, 소르빈산 등에 의하여 미생물의 작용의 방지가 보증될 수 있다. 흡수를 지연시키는 약품, 예를 들어, 알루미늄모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의하여 주사가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수를 가져올 수 있다.
- [0347] [327] 지연-방출 제제가 제조될 수 있다. 지연-방출 제제의 적절한 예는 항체를 포함하는 고체 소수성 폴리머의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 이 매트릭스는 성형된 물품, 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다.
- [0348] [328] 생체 내 적용에 사용되는 제형은 일반적으로 멸균이다. 멸균은, 예를 들어, 멸균여과막을 통한 여과에 의하여 용이하게 달성될 수 있다.
- [0349] [329] 일부 구체예에 있어서, 독성-표적화제는 전형적으로 제형화되고 단위 투여량 형태 또는 다중 투여량 형태로 적용된다. 각 단위 투여량은 요구되는 약제학적 담체, 비히클 또는 희석제와 함께 소정의 치료학적 효과를

생성하기에 충분한 사전결정된 양의 치료학적으로 활성인 화합물을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 단위 투여량 형태는 조성물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 유도체의 적절한 양을 포함하는 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 멸균의 비경구용 용액 또는 혼탁액 및 경구용 용액 또는 혼탁액 및 오일 물 에멀젼을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 단위 투여량 형태는 앰플 및 주사기 또는 개별적으로 포장된 정제 또는 캡슐에 포함될 수 있다. 단위 투여량 형태는 분획 또는 그의 복수로 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 다중 투여량 형태는 분리된 단위 투여량 형태로 적용되도록 단일 용기 내에 포장된 복수의 동일한 단위 투여량 형태이다. 다중 투여량 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병 또는 파인트 또는 갤론 크기의 병을 포함한다.

## [0350] I. 예시적인 구체예

[0351] [330] 제공된 구체예들 중에서도 다음의 것들이 존재한다:

[0352] 1. 대상체에 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 자연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 상기 적용의 시점에서, 대상체가 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 앞서 적용되고, 여기에서:

[0353] (a) 약제 또는 다른 처치의 적용이: (i) 대상체가 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나;

[0354] (b) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는

[0355] 쳐치의 방법.

[0356] 2. (a) 질병 또는 질환을 앓는 대상체에 면역치료 또는 세포치료를 포함하는 치료를 적용하고;

[0357] (b) 대상체에 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 자연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서:

[0358] (i) 약제 또는 다른 처치의 적용이 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점이고/이거나;

[0359] (ii) 약제 또는 다른 처치의 적용이 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점이고/이거나;

[0360] (iii) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나;

[0361] (iv) 약제 또는 다른 처치의 적용이 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점이고/이거나;

[0362] (v) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는

[0363] 쳐치의 방법.

[0364] 3. 약제 또는 다른 처치가 대상체가 CRS의 징후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 치료의 적용의 개시 후 대상체가 등급 1 CRS의 첫 번째 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 1 또는 구체예 2의 방법.

[0365] 4. 등급 1 CRS의 징후 또는 증후군이 발열이고/이거나;

[0366] 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 1 내지 3 중의 어느 하나의 방법.

[0367] 5. 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료가 이전에 적용된 대상체에 독성의 발달을 쳐치하거나, 방지하거나, 자연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 포함하고, 여기에서 약제 또는 다른 처치가 치료의

적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용되는 처치의 방법.

- [0368] 6. 약제 또는 다른 처치의 적용 이전에, 대상체에 질병 또는 질환을 처치하기 위한 치료를 적용시키는 것을 추가로 포함하는 구체예 1 또는 구체예 5의 방법.
- [0369] 7. (a) 질병 또는 질환을 앓는 대상체에 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료를 적용하고;
- [0370] (b) 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내의 시점에서 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 대상체에 적용시키는 것
- [0371] 을 포함하는 처치의 방법.
- [0372] 8. 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 2시간 이내 또는 약 1시간 이내에 적용되는 구체예 1 내지 7 중의 어느 하나의 방법.
- [0373] 9. 발열이 지속열인 구체예 4 내지 8 중의 어느 하나의 방법.
- [0374] 10. 발열이 해열제로의 처치 후 감소되지 않고거나 1°C 이상 감소되지 않고/않거나 발열이 대상체의 해열제로의 처치 후 1°C 이상 감소되지 않는 구체예 4 내지 9 중의 어느 하나의 방법.
- [0375] 11. 발열이 적어도 또는 적어도 약 38°C의 온도를 포함하는 구체예 4 내지 10 중의 어느 하나의 방법.
- [0376] 12. 발열이 각각 포괄적으로 38.0°C 내지 42.0°C, 38.0°C 내지 39.0°C, 39.0°C 내지 40.0°C 또는 40.0°C 내지 42.0°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함하거나 발열이 38.5°C, 39.0°C, 39.5°C, 40.0°C, 41.0°C, 42.0°C 또는 대략 그 정도의 또는 그 이상인 온도를 포함하는 구체예 4 내지 11 중의 어느 하나의 방법.
- [0377] 13. 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 5일 이내에, 치료의 적용의 개시 후 4일 이내에 또는 치료의 적용의 개시 후 3일 이내에 적용되는 구체예 1 지 12 중의 어느 하나의 방법.
- [0378] 14. 치료가 세포치료이거나 이를 포함하는 구체예 1 내지 13 중의 어느 하나의 방법.
- [0379] 15. 세포치료가 입양 세포치료이거나 이를 포함하는 구체예 14의 방법.
- [0380] 16. 치료가 종양 침윤 림프구성(TIL) 치료, 형질전환 TCR 치료 또는 선택적으로 T 세포치료인 재조합 수용기-발현 세포치료이거나 이를 포함하고, 이는 선택적으로 키메라 항원 수용기(CAR)-발현 세포치료인 구체예 1 내지 15 중의 어느 하나의 방법.
- [0381] 17. 약제 또는 다른 처치가 스테로이드, 또는 IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용기, IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ R, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1 및 IL-1R알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인 또는 사이토카인 수용기의 길항제 또는 억제제이거나 이를 포함하는 구체예 1 내지 16 중의 어느 하나의 방법.
- [0382] 18. 길항제 또는 억제제가 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 웨티드 및 핵산 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 구체예 17의 방법.
- [0383] 19. 약제 또는 처치가 토실리주마브, 시툭시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 구체예 17 또는 구체예 18의 방법.
- [0384] 20. 약제 또는 다른 처치가 토실리주마브이거나 이를 포함하는 구체예 1 내지 19 중의 어느 하나의 방법.
- [0385] 21. 토실리주마브가 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되거나 토실리주마브가 적어도 또는 적어도 대략 또는 대략 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 적용되는 구체예 20의 방법.
- [0386] 22. 추가로 선택적으로 스테로이드인 제2 약제를 대상체에 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 스테로이드가:
- [0387] (i) 치료의 적용의 개시 후 7일, 8일 또는 9일 이내인 시점에서,
- [0388] (ii) 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내인 시점에서;
- [0389] (iii) 대상체가 등급 2 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 CRS

의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서; 및/또는

[0390] (iv) 대상체가 등급 2 신경독성을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 신경독성의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서

[0391] 적용되는 구체예 1 내지 21 중의 어느 하나의 방법.

[0392] 23. 면역치료 및/또는 세포치료인 치료로 적용된 대상체에 스테로이드를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 스테로이드의 적용이:

[0393] (i) 치료의 적용의 개시 후 7일, 8일 또는 9일 이내인 시점에서,

[0394] (ii) 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내인 시점에서;

[0395] (iii) 대상체가 등급 2 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 CRS의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서; 및/또는

[0396] (iv) 대상체가 등급 2 신경독성을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 신경독성의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서

[0397] 개시되는 처치의 방법.

[0398] 24. 스테로이드의 적용 이전에, 방법이 대상체에 질병 또는 질환을 치치하기 위한 치료를 적용하는 것을 포함하는 구체예 23의 방법.

[0399] 25. (a) 질병 또는 질환을 앓는 대상체에 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료를 적용하고;

[0400] (b) 대상체에 스테로이드를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 스테로이드의 적용이:

[0401] (i) 치료의 적용의 개시 후 7일, 8일 또는 9일 이내인 시점에서,

[0402] (ii) 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내인 시점에서;

[0403] (iii) 대상체가 등급 2 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 CRS의 첫 번째의 징후를 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서; 및/또는

[0404] (iv) 대상체가 등급 2 신경독성을 나타내거나 대상체가 치료의 적용의 개시 후 등급 2 신경독성의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내인 시점에서

[0405] 개시되는 처치의 방법.

[0406] 26. 스테로이드의 적용의 시점에서, 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않거나, 등급 3 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않거나, 중증 신경독성을 나타내지 않거나 등급 3 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 구체예 22 내지 25 중의 어느 하나의 처치의 방법.

[0407] 27. 스테로이드가 치료의 적용의 개시 후 저혈압증의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내 또는 이와 동시에 적용되는 구체예 22 내지 26 중의 어느 하나의 방법.

[0408] 28. 스테로이드가 승압제 치료의 개시와 동시에 적용되는 구체예 22 내지 27 중의 어느 하나의 방법.

[0409] 29. 저혈압증이 90 mm Hg, 80 mm Hg 또는 70 mm Hg 이하 또는 대략 그 정도의 수축기 혈압; 또는 60 mm Hg, 50 mm Hg 또는 40 mm Hg 이하 또는 대략 그 정도의 이완기 혈압을 포함하는 구체예 22 내지 28 중의 어느 하나의 방법.

[0410] 30. 약제가 스테로이드이거나 이를 포함하거나 선택적으로 글루코코르티코이드인 코르티코스테로이드이거나 선택적으로 이를 포함하는 구체예 1 내지 17 및 22 내지 29 중의 어느 하나의 방법.

[0411] 31. 코르티코스테로이드가 텍사메타손 또는 프레드니손이거나 이를 포함하는 구체예 30의 방법.

[0412] 32. 스테로이드가 각각 포괄적으로 1일 당 1.0 mg 내지 20 mg 텍사메타손, 1일 당 1.0 mg 내지 10 mg 텍사메타손 또는 1일 당 2.0 mg 내지 6.0 mg 텍사메타손 또는 대략 그와 동가의 투여량으로 적용되는 구체예 17 또는 22 내지 31 중의 어느 하나의 방법.

[0413] 33. 스테로이드가 정맥내 또는 경구로 투여되는 구체예 17 또는 22 내지 32 중의 어느 하나의 방법.

- [0414] 34. 스테로이드의 적용 이전에, 방법이 연관된 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서:
- [0415] (i) 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 미만 또는 이하의 시점에서 적용되고/되거나;
- [0416] (ii) 약제 또는 다른 처치가 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보단 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나;
- [0417] (iii) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나;
- [0418] (iv) 약제 또는 다른 처치가 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않고/않거나;
- [0419] (v) 치료의 적용의 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는
- [0420] 구체예 23 내지 33 중의 어느 하나의 방법.
- [0421] 35. 약제 또는 다른 처치가 대상체가 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 34의 방법.
- [0422] 36. 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군이 발열이거나;
- [0423] 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 34 또는 구체예 35의 방법.
- [0424] 37. 추가로, 스테로이드의 적용 이전에, 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나, 지연시키거나, 약화시킬 수 있는 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 23 내지 36 중의 어느 하나의 방법.
- [0425] 38. 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 발열의 첫 번째의 징후 후 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 2시간 이내 또는 약 1시간 이내에 적용되는 구체예 36 또는 구체예 37의 방법.
- [0426] 39. 발열이 지속열인 구체예 36 내지 38 중의 어느 하나의 방법.
- [0427] 40. 발열이 해열제로의 처치 후 감소되지 않거나 1°C 이상 감소되지 않는 발열이고/이거나 발열이 해열제로의 대상체의 처치 후 1°C 이상 감소되지 않는 발열인 구체예 36 내지 39 중의 어느 하나의 방법.
- [0428] 41. 발열이 적어도 또는 적어도 약 38.0°C의 온도를 포함하는 구체예 36 내지 40 중의 어느 하나의 방법.
- [0429] 42. 발열이 각각 포괄적으로 38.0°C 내지 42.0°C, 38.0°C 내지 39.0°C, 39.0°C 내지 40.0°C 또는 40.0°C 내지 42.0°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함하거나, 발열이 38.5°C, 39.0°C, 39.5°C, 40.0°C, 41.0°C, 42.0°C 또는 대략 그 정도의 또는 그 이상인 온도를 포함하는 구체예 36 내지 41 중의 어느 하나의 방법.
- [0430] 43. 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용의 개시 후 5일 이내, 치료의 적용의 개시 후 4일 이내 또는 치료의 적용의 개시 후 3일 이내에 적용되는 구체예 34 내지 42 중의 어느 하나의 방법.
- [0431] 44. 치료가 세포치료인 구체예 23 내지 43 중의 어느 하나의 방법.
- [0432] 45. 세포치료가 입양 세포치료인 구체예 44의 방법.
- [0433] 46. 치료가 종양 침윤 림프구성(TIL) 치료, 형질전환 TCR 치료 또는 선택적으로 T 세포치료인 재조합 수용기-발현 세포치료이고 치료가 선택적으로 키메라 항원 수용기(CAR)-발현 세포치료인 구체예 23 내지 45 중의 어느 하나의 방법.
- [0434] 47. 약제 또는 다른 처치가 IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용기, IFN $\gamma$ , IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1 및 IL-1R알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인 또는 사이토카인 수용기의 길항체 또는 억제제인 구체예 34 내지 46 중의 어느 하나의 방법.
- [0435] 48. 길항체 또는 억제제가 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질, 펩티드 및 혼산 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 구체예 47의 방법.

- [0436] 49. 약제 또는 처치가 토실리주마브, 시툭시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 구체예 47 또는 구체예 48의 방법.
- [0437] 50. 약제 또는 다른 처치가 토실리주마브이거나 이를 포함하는 구체예 34 내지 49 중의 어느 하나의 방법.
- [0438] 51. 토실리주마브가 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되거나 토실리주마브가 적어도 또는 적어도 대략 또는 대략 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 적용되는 구체예 50의 방법.
- [0439] 52. 치료가 세포치료이거나 이를 포함하고 적용되는 세포의 수가 각각 포괄적으로 대략  $0.25 \times 10^6$ 개의 세포/kg 대상체의 체중 내지  $5 \times 10^6$ 개의 세포/kg,  $0.5 \times 10^6$ 개의 세포/kg 대상체의 체중 내지  $3 \times 10^6$ 개의 세포/kg, 대략  $0.75 \times 10^6$ 개의 세포/kg 내지  $2.5 \times 10^6$ 개의 세포/kg 또는 대략  $1 \times 10^6$ 개의 세포/kg 및  $2 \times 10^6$ 개의 세포/kg 인 구체예 1 내지 51 중의 어느 하나의 방법.
- [0440] 53. 치료가 세포치료이거나 이를 포함하고 세포가 세포를 포함하는 단일의 약제학적 조성물로 적용되는 구체예 1 내지 52 중의 어느 하나의 방법.
- [0441] 54. 치료가 세포치료이거나 이를 포함하고 세포의 투여가 분할 투여이고, 여기에서 투여량의 세포가 집단적으로 투여량의 세포를 포함하는 복수의 조성물로 3일 이하의 기간에 걸쳐 적용되는 구체예 1 내지 52 중의 어느 하나의 방법.
- [0442] 55. 질병 또는 질환이 종양 또는 암인 구체예 1 내지 54 중의 어느 하나의 방법.
- [0443] 56. 질병 또는 질환이 백혈병 또는 림프종인 구체예 1 내지 55 중의 어느 하나의 방법.
- [0444] 57. 질병 또는 질환이 비-호지킨 림프종(NHL) 또는 급성 림프아구성 백혈병(ALL)인 구체예 1 내지 56 중의 어느 하나의 방법.
- [0445] 58. 치료가 재조합 수용기를 발현하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료이고, 여기에서:
- [0446] 재조합 수용기가 질병 또는 질환과 연관되는 항원에 결합하거나, 이를 인식하거나 표적하고/하거나;
- [0447] 재조합 수용기가 T 세포 수용기 또는 관능성 비-T 세포 수용기이고/이거나;
- [0448] 재조합 수용기가 키메라 항원 수용기(CAR)인
- [0449] 구체예 1 내지 57 중의 어느 하나의 방법.
- [0450] 59. CAR이 항원 및 ITAM을 포함하는 세포내 신호전달 도메인에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-인식 도메인을 포함하는 구체예 58의 방법.
- [0451] 60. 항원이 CD19인 구체예 59의 방법.
- [0452] 61. 세포내 신호전달 도메인이 CD3-제타 (CD3 ζ) 쇄의 세포내 도메인을 포함하는 구체예 60의 방법.
- [0453] 62. CAR이 추가로 공조자극 신호전달 영역을 포함하는 구체예 60 또는 구체예 61의 방법.
- [0454] 63. 공조자극 신호전달 도메인이 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 구체예 62의 방법.
- [0455] 64. 치료가 T 세포를 포함하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료인 구체예 1 내지 63 중의 어느 하나의 방법.
- [0456] 65. T 세포가 CD4+ 또는 CD8+인 구체예 64의 방법.
- [0457] 66. T 세포가 대상체에 대하여 자가유래인 구체예 64 또는 구체예 65 중의 어느 하나의 방법.
- [0458] 67. 방법이 추가로 치료의 적용 이전에 화학요법제를 포함하고/하거나 대상체가 치료의 적용의 개시 이전에 앞서 화학요법제로 치치되는 구체예 1 내지 66 중의 어느 하나의 방법.
- [0459] 68. 화학요법제가 시클로포스파미드, 플루다라빈 및/또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약제를 포함하는 구체예 67의 방법.

- [0460] 69. 화학요법제가 치료의 적용의 개시 이전 2 내지 5일에 적용되는 구체예 67 또는 구체예 68의 방법.
- [0461] 70. 화학요법제가  $1 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$  또는  $24 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지  $26 \text{ mg}/\text{m}^2$  또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되는 플루다라빈이고/이거나;
- [0462] 화학요법제가  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  내지  $100 \text{ mg}/\text{kg}$ ,  $40 \text{ mg}/\text{kg}$  내지  $80 \text{ mg}/\text{kg}$  또는  $30 \text{ mg}/\text{kg}$  내지  $60 \text{ mg}/\text{kg}$  또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되는 시클로포스파미드인 구체예 67 내지 69 중의 어느 하나의 방법.
- [0463] 71. 치료의 적용 후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일까지 또는 대략 그 정도의 날짜까지 대상체에서의 독성 영향이 대상체가 종종 CRS가 발달한 후 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS가 발달한 후 약제 또는 다른 처치가 적용되는 대안의 처치 요법을 포함하는 방법에 비하여 검출불가능하거나 감소되는 구체예 1 내지 70 중의 어느 하나의 방법.
- [0464] 72. 독성 영향이 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소되는 구체예 71의 방법.
- [0465] 73. 독성 영향이 등급 3 또는 보다 높은 신경독성과 연관되는 증후군이거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS와 연관되는 증후군인 구체예 71 또는 구체예 72의 방법.
- [0466] 74. 독성 영향이 혼돈, 섬망, 표현실어증, 둔감, 근간대 경련, 기면, 정신 상태 변화, 경련, 발작-유사 활성 및 발작 중에서 선택되는 하나 이상의 증후군을 포함하는 등급 3 또는 보다 높은 신경독성인 구체예 71 내지 73 중의 어느 하나의 방법.
- [0467] 75. 독성 영향이 적어도 3 연속일 동안  $38^\circ\text{C}$  또는 대략 그 이상의 지속적인 발열; 높은 투여량 혈관수축제 또는 다중 혈관수축제를 요구하는 저혈압증; 선택적으로 90% 이하 또는 대략 그 정도의 혈장 산소( $\text{PO}_2$ ) 수준을 포함하는 저산소증 및 기계통기를 요구하는 호흡 부전 중에서 선택되는 하나 이상의 증후군을 포함하는 등급 3 또는 보다 높은 CRS인 구체예 71 내지 73 중의 어느 하나의 방법.
- [0468] 76. 치료가 세포의 투여를 포함하는 세포치료이고 세포가 대안의 처치 요법을 사용하는 세포치료의 대상체에 또는 대안의 집단 또는 처치군 중의 대응하는 대상체에서의 적용에 비하여 대상체에서 증가되거나 연장된 확장 및/또는 지속성을 나타내고,
- [0469] 여기에서 상기 대안의 처치 요법이 세포치료를 적용하고 후속적으로 종종 CRS가 발달된 후 또는 등급 2 또는 보다 높은 CRS가 발달된 후 약제 또는 다른 처치를 적용하는 것을 포함하고, 선택적으로 여기에서 상기 대안의 처치 요법에서의 대상체가 상기 약제가 적용되지 않고, 선택적으로 세포의 적용 후 상기 등급 2 또는 보다 높은 CRS 또는 종종 CRS의 발달 이전에 CRS 또는 신경독성을 처치하도록 디자인된 임의의 다른 처치가 적용되지 않는 구체예 1 내지 75 중의 어느 하나의 방법.
- [0470] 77. 확장 및/또는 지속성의 연장이 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 6-배, 7-배, 8-배, 9-배 또는 10-배인 구체예 76의 방법.
- [0471] 78. 치료가 조작되고/되거나 CAR-발현 세포를 포함하는 세포치료이고;
- [0472] 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서 대상체의 혈액 중의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포의 농도 또는 수가 마이크로리터( $\mu\text{l}$ ) 당 적어도 또는 대략 10개의 조작된 또는 CAR-발현 세포이고/이거나, 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 총 수의 적어도 50%이거나, 적어도 또는 적어도 약  $1 \times 10^5$  개의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포이고/이거나 DNA 1 마이크로그램( $\mu\text{g}$ ) 당 CAR-인코딩 또는 조작된 수용기-인코딩 DNA의 적어도 5,000개의 사본이고/이거나;
- [0473] 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, CAR-발현 및/또는 조작된 세포가 대상체의 혈액 또는 혈청 중에서 검출가능하고/하거나;
- [0474] 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체의 혈액이 적어도 20% CAR-발현 세포, 마이크로리터 당 적어도 10개의 CAR-발현 세포 또는 적어도  $1 \times 10^4$  개의 CAR-발현 세포를 포함하고;
- [0475] 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체의 혈액이 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%의 생물학적으로 유효한 세포의 투여를 포함하고;
- [0476] 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체의 혈액이 적어도 20% 조작되고/되거나 CAR-발현 세포, 적어도 마이크로리터 당 적어도 10개의 조작되고/되거나 CAR-발현 세포 및/또는 적어도  $1 \times 10^4$  개의 조작

되고/되거나 CAR-발현 세포를 포함하고;

- [0477] 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체가 치료 적용 후 또는 유효한 투여와 연관되는 50, 60, 70 또는 80% 폐크 감소이거나 대략 그 정도의 또는 적어도 그의 또는 대략 그 정도의 질병 또는 질환의 부담에서의 감소 또는 지속되는 감소를 나타내는 구체예 1 내지 77 중의 어느 하나의 방법.
- [0478] 79. 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 대상체가 중증 신경독성, 중증 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 신경독성이지 않고/않거나 나타내지 않고/않거나 발작 또는 다른 CNS 영향을 나타내지 않거나;
- [0479] 치료의 적용의 개시 후 30일, 60일 또는 90일에서, 그렇게 처치된 대상체의 25% 이하 또는 대략 그 이하, 20% 이하 또는 대략 그 이하, 15% 이하 또는 대략 그 이하 또는 10% 이하 또는 대략 그 이하가 중증 신경독성, 중증 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 CRS, 등급 2 또는 보다 높은 신경독성이지 않고/않거나 나타내지 않고/않거나 발작 또는 다른 CNS 영향을 나타내지 않는 구체예 1 내지 78중의 어느 하나의 방법.
- [0480] 80. 치료가 조작되고/되거나 CAR-발현 세포를 포함하는 세포치료이고;
- [0481] 치료의 적용 후 시간에 걸친 조작되고/되거나 CAR-발현 세포의 혈액 농도에 대한 곡선하면적(AUC)이 대상체가 치료에 적용되고 대상체가 중증 또는 등급 2 또는 보다 높은 또는 등급 3 또는 보다 높은 CRS 또는 신경독성을 나타내는 시점에서 약제 또는 다른 처치가 적용되는 것과 같은 대안의 투여 요법을 포함하는 방법을 통하여 달성된 것과 비교하여 보다 큰 구체예 1 내지 79 중의 어느 하나의 방법.
- [0482] 81. (a) 약제 또는 다른 처치가 대상체에: (i) 대상체가 치료에 적용된 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나;
- [0483] (b) 대상체가 치료에 적용된 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는
- [0484] 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료가 앞서 적용된 대상체에서의 독성의 발달의 처치, 방지, 자연 또는 약화에 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치.
- [0485] 82. 약제 또는 다른 처치가 대상체가 CRS의 징후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 치료의 적용 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 81의 약제 또는 다른 처치.
- [0486] 83. 등급 1 CRS의 징후 또는 증후군이 발열이고/이거나;
- [0487] 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 81 또는 구체예 82의 약제 또는 다른 처치.
- [0488] 84. 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용되는 앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달의 처치, 방지, 자연 또는 약화에 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치.
- [0489] 85. (a) 약제 또는 다른 처치가 대상체에: (i) 대상체가 치료에 적용된 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나;
- [0490] (b) 대상체가 치료에 적용된 개시의 시점과 약제 또는 다른 처치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는
- [0491] 앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 처치하거나, 방지하거나

나, 지연시키거나 약화시키는 약물로서 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치.

[0492] 86. 약제 또는 다른 처치가 대상체가 CRS의 징후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 치료의 적용 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 85의 약제 또는 다른 처치.

[0493] 87. 등급 1 CRS의 징후 또는 증후군이 발열이고/이거나;

[0494] 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 85 또는 구체예 86의 약제 또는 다른 처치.

[0495] 88. 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용되는, 앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 치치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키는 약물로서 사용하기 위한 약제 또는 다른 처치.

[0496] 89. (a) 약제 또는 다른 처치가 대상체에: (i) 대상체가 치료에 적용된 개시 후 10일, 7일, 6일, 5일, 4일 또는 3일 이하 또는 미만인 시점에서; 및/또는 (ii) 대상체가 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않는 시점에서; 및/또는 (iii) 대상체가 중증 신경독성의 징후 또는 증후군을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는 시점에서 적용되고/되거나;

[0497] (b) 대상체가 치료에 적용된 개시의 시점과 약제 또는 다른 치치의 적용의 시점 사이에서, (i) 대상체가 중증 CRS를 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 CRS를 나타내지 않고/않거나 (ii) 대상체가 중증 신경독성을 나타내지 않고/않거나 등급 2 또는 보다 높은 신경독성을 나타내지 않는

[0498] 앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에서의 독성의 발달을 치치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키는 약물의 제조를 위한 약제 또는 다른 처치의 용도.

[0499] 90. 약제 또는 다른 처치가 대상체가 CRS의 징후 또는 증후군을 나타내고/내거나 등급 1 CRS를 나타내는 시점에서 적용되거나 대상체가 치료의 적용 후 등급 1 CRS의 첫 번째의 징후 또는 증후군을 나타낸 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 89의 용도.

[0500] 91. 등급 1 CRS의 징후 또는 증후군이 발열이고/이거나;

[0501] 약제 또는 다른 처치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후 후 24시간 이내에 적용되는 구체예 89 또는 구체예 90의 용도.

[0502] 92. 약제 또는 다른 치치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후의 24시간 이내에 적용되는, 앞서 면역치료 및/또는 세포치료를 포함하는 치료에 적용된 대상체에의 독성의 발달을 치치하거나, 방지하거나, 지연시키거나 약화시키기 위한 약물의 제조를 위한 약제 또는 다른 치치의 용도.

[0503] 93. 약제 또는 다른 치치가 치료의 적용 후 발열의 첫 번째의 징후 후 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 2시간 이내 또는 약 1시간 이내에 적용되는 구체예 81 내지 88 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 치치 또는 구체예 89 내지 92 중의 어느 하나의 용도.

[0504] 94. 발열이 지속적인 구체예 83, 84, 87, 88 및 91 내지 93 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 치치 또는 용도.

[0505] 95. 발열이 해열제로의 치치 후 감소되지 않고 1°C 이상 감소되지 않고/않거나 발열이 대상체의 해열제로의 치치 후 1°C 이상 감소되지 않는 구체예 83, 84, 87, 88 및 91 내지 94 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 치치 또는 용도.

[0506] 96. 발열이 적어도 또는 적어도 약 38.0°C의 온도를 포함하는 구체예 83, 84, 87, 88 및 91 내지 95의 약제 또는 다른 치치 또는 용도.

[0507] 97. 발열이 각각 포괄적으로 38.0°C 내지 42.0°C, 38.0°C 내지 39.0°C, 39.0°C 내지 40.0°C 또는 40.0°C 내지 42.0°C 또는 대략 그 정도의 온도를 포함하거나,

[0508] 발열이 38.5°C, 39.0°C, 39.5°C, 40.0°C, 41.0°C, 42.0°C 또는 대략 그 정도의 또는 그 이상인 온도를 포함하는

[0509] 구체예 83, 84, 87, 88 및 91 내지 96의 약제 또는 다른 치치 또는 용도.

[0510] 98. 약제 또는 다른 치치가 스테로이드, 또는 IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용기, IFNγ, IFNγR, IL-2, IL-

2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1 및 IL-1R알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인 또는 사이토카인 수용기의 길항체 또는 억제제이거나 이를 포함하는 구체예 81 내지 97 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0511] 99. 길항체 또는 억제제가 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 웨티드 및 핵산 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 구체예 98의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0512] 100. 약제 또는 다른 처치가 토실리주마브, 시툭시마브, 사릴루마브, 올로키주마브(CDP6038), 엘실리모마브, ALD518/BMS-945429, 시루쿠마브(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택되는 약제이거나 이를 포함하는 구체예 98 또는 구체예 99의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0513] 101. 약제 또는 다른 처치가 토실리주마브이거나 이를 포함하는 구체예 81 내지 100 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0514] 102. 토실리주마브가 각각 포괄적으로 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg 또는 대략 그 정도의 투여량으로 적용되거나 토실리주마브가 적어도 또는 적어도 대략 또는 대략 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 적용되는 구체예 101의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0515] 103. 약제가 스테로이드이거나 이를 포함하거나 선택적으로 글루코코르티코이드인 코르티코스테로이드이거나 선택적으로 이를 포함하는 구체예 81 내지 98 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0516] 104. 코르티코스테로이드가 텍사메타손 또는 프레드니손이거나 이를 포함하는 구체예 103의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0517] 105. 스테로이드가 각각 포괄적으로 1일 당 1.0 mg 내지 20 mg 텍사메타손, 1일 당 1.0 mg 내지 10 mg 텍사메타손 또는 1일 당 2.0 mg 내지 6.0 mg 텍사메타손 또는 대략 그와 등가의 투여량으로 적용되는 구체예 81 내지 98, 103 및 104 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0518] 106. 스테로이드가 정맥내 또는 경구 적용을 위하여 제형화된 구체예 81 내지 98 및 103 내지 105 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0519] 107. 치료가 세포치료이거나 이를 포함하는 구체예 81 내지 106 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0520] 108. 세포치료가 입양 세포치료이거나 이를 포함하는 구체예 107의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0521] 109. 치료가 종양 침윤 림프구성(TIL) 치료, 형질전환 TCR 치료 또는 선택적으로 T 세포치료인 재조합 수용기-발현 세포치료이거나 이를 포함하고, 이는 선택적으로 키메라 항원 수용기(CAR)-발현 세포치료인 구체예 81 내지 108 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0522] 110. 치료가 재조합 수용기를 발현하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료이고, 여기에서:

[0523] 재조합 수용기가 질병 또는 질환과 연관되는 항원에 결합하거나, 이를 인식하거나 표적하고/하거나;

[0524] 재조합 수용기가 T 세포 수용기 또는 관능성 비-T 세포 수용기이고/이거나;

[0525] 재조합 수용기가 키메라 항원 수용기(CAR)인

[0526] 구체예 81 내지 109 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0527] 111. CAR이 항원 및 ITAM을 포함하는 세포내 신호전달 도메인에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-인식 도메인을 포함하는 구체예 109 또는 구체예 110의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0528] 112. 항원이 CD19인 구체예 111의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0529] 113. 세포내 신호전달 도메인이 CD3-제타(CD3  $\zeta$ )의 세포내 도메인을 포함하는 구체예 111의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0530] 114. CAR이 추가로 공조자극 신호전달 영역을 포함하는 구체예 109 내지 113 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

[0531] 115. 공조자극 신호전달 도메인이 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 구체예 114의 약제 또는 다른

처치 또는 용도.

- [0532] 116. 치료가 T 세포를 포함하는 세포의 투여를 포함하는 세포치료인 구체예 81 owl 115 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.
- [0533] 117. T 세포가 CD4+ 또는 CD8+인 구체예 116의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.
- [0534] 118. T 세포가 대상체에 대하여 자가유래인 구체예 116 또는 구체예 117의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.
- [0535] 119. 질병 또는 질환이 종양 또는 암인 구체예 110 내지 118 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.
- [0536] 120. 질병 또는 질환이 백혈병 또는 림프종인 구체예 110 내지 119 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.
- [0537] 121. 질병 또는 질환이 비-호지킨 림프종(NHL) 또는 급성 림프아구성 백혈병(ALL)인 구체예 110 내지 120 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.
- [0538] 122. 대상체가 치료의 적용의 개시 이전에 앞서 화학요법제로 처치되는 구체예 81 내지 121 중의 어느 하나의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.
- [0539] 123. 화학요법제가 시클로포스파미드, 플루다라빈 및/또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약제를 포함하는 구체예 122의 약제 또는 다른 처치 또는 용도.

## II. 정의

- [0541] [331] 달리 정의되지 않는 한, 여기에서 사용되는 모든 기술의 용어, 언급 및 다른 기술적이고 과학적인 용어 또는 전문용어는 특허청구된 주제가 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에 있어서, 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 용어가 여기에 명료성을 위하고/위하거나 간편한 참조를 위하여 정의되고, 여기에 이러한 정의를 포함하는 것은 필수적으로 당해 기술분야에서 일반적으로 이해되는 것에 대하여 실질적인 차이를 나타내는 것으로 이해되어서는 안된다.
- [0542] [332] 용어 "폴리펩티드(polypeptide)" 및 "단백질(protein)"은 아미노산 잔기의 폴리머를 의미하도록 상호호환적으로 사용되고, 최소 길이로 제한되지 않는다. 제공된 수용기를 포함하여 폴리펩티드 및 다른 폴리펩티드, 예를 들어, 링커 또는 웨이트는 천연 및/또는 비-천연 아미노산 잔기를 포함하여 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 용어는 또한 폴리펩티드의 발현-후 변성, 예를 들어, 글리코실화, 시알릴화, 아세틸화 및 포스포릴화를 포함한다. 일부 양태에 있어서, 폴리펩티드는 단백질이 소정의 활성을 유지하는 한 자연 또는 천연 시퀀스에 대한 변성들을 포함할 수 있다. 이러한 변성은 위치-지향적 돌연변이(site-directed mutagenesis)를 통하는 것과 같이 의도된 것일 수 있거나, 단백질을 생산하는 숙중의 돌연변이를 통하는 것과 같이 또는 PCR 증폭으로 인한 우연적인 것일 수 있다.
- [0543] [333] 용어 "약제학적 제형(pharmaceutical formulation)"은 그 안에 포함된 활성 성분의 생물학적 활성이 유효하게 되는 것을 허용하도록 하는 형태이고 제형이 적용될 대상체에 대하여 수용불가능하게 독성인 추가의 성분을 포함하지 않는 제제를 의미한다.
- [0544] [334] "약제학적으로 수용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 약제학적 제형에서 대상체에 대하여 비독성인 활성 성분 이외의 성분을 의미한다. 약제학적으로 수용가능한 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0545] [335] 여기에서 사용되는 바와 같이, "대상체(subject)"는 인간 또는 다른 동물 등과 같은 포유동물이고, 전형적으로 인간이다. 일부 구체예에 있어서, 대상체, 예를 들어, 약제 또는 약제들, 세포, 세포 개체군 또는 조성물이 적용되는 환자는 포유동물, 전형적으로 인간 등과 같은 영장류이다. 일부 구체예에 있어서, 영장류는 원숭이 또는 유인원이다. 대상체는 수컷 또는 암컷일 수 있고 유아, 청소년, 청년, 성인 및 노인 대상체를 포함하여 임의의 적절한 연령일 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 대상체는 설치류 등과 같은 비-영장류 포유동물이다.
- [0546] [336] 여기에서 사용되는 바와 같이, "처치(treatment)"(및 "처치하는(treat)" 또는 "처치하기(treating)" 등과 같은 그의 문법적인 축약)는 질병 또는 질환 또는 장애 또는 증후군, 부작용 또는 영향 또는 이들과 연관되는 표현형의 완전하거나 부분적인 개선 또는 감소를 의미한다. 처치의 바람직한 효과는 질병의 발생 또는 재발 방지, 증후군의 완화, 질병의 임의의 직접적이거나 간접적인 병리학적 결과의 축소, 전이 방지, 질병 진전의 속도의 감소, 질병 상태의 개선 또는 경감 및 차도 또는 개선된 진단을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 용

어는 질병의 완전한 치료 또는 모든 증후군 또는 영향에 대한 임의의 증후군 또는 영향(들)의 완전한 제거를 의미하는 것은 아니다.

- [0547] [337] 여기에서 사용되는 바와 같이, "질병의 발달 지연(delaying development of a disease)"은 질병(암 등과 같은)의 발달을 연기하거나, 저해하거나, 늦추거나, 지연시키거나, 안정화하거나, 억제하고/하거나 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지연은 질병 및/또는 처치되는 개체의 이력에 따라 시간의 길이를 변화시키는 것일 수 있다. 당해 기술분야에서 숙련된 자에게는 명백한 바와 같이 충분하거나 유의미한 지연은, 효과에 있어서, 개체가 질병으로 발달하지 않는 방지를 포함할 수 있다. 예를 들어, 전이의 발달 등과 같은 진행된 병기의 암이 지연될 수 있다.
- [0548] [338] 여기에서 사용된 바와 같은 "방지(preventing)"는 질병에 취약하게 될 수 있으나 아직 질병으로 진단되지 않은 대상체에서의 질병의 발생 또는 재발에 대하여 예방을 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 제공된 약제, 세포 및 조성물은 질병의 지연 발달에 또는 질병의 진전을 늦추는 데 사용된다.
- [0549] [339] 여기에서 사용되는 바와 같이, 기능 또는 활성을 "억제하다(suppress)"는 달리 대상의 질환 또는 매개변수를 제외한 동일한 질환과 비교하거나, 달리, 다른 질환과 비교하여 기능 또는 활성을 감소시키는 것이다. 예를 들어, 종양 성장을 억제하는 세포는 세포의 비존재 중에서의 종양의 성장의 속도에 비하여 종양의 성장의 속도를 감소시킨다.
- [0550] [340] 약제, 예를 들어, 적용의 정황에서, 약제학적 제형, 약제, 세포 또는 조성물의 "유효량(effective amount)"은 투여/양에서 그리고 필요한 시간 동안 치료학적 또는 예방의학적 결과 등과 같은 소정의 결과를 달성하기에 유효한 양을 의미한다.
- [0551] [341] 조성물, 예를 들어, 약제 또는 세포를 포함하는 약제학적 제형의 "치료학적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)"은 투여에서 그리고 필요한 시간 동안 질병, 질환 또는 장애의 처치를 위한 것과 같은 소정의 치료학적 결과 및/또는 처치의 약동학적 또는 약력학적 효과를 달성하기에 유효한 양을 의미한다. 치료학적으로 유효한 양은 대상체의 질병 상태, 연령, 성별 및 체중 및 적용되는 약제 또는 세포의 개체군 등과 같은 인자들에 따라 달라질 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 제공된 방법은 약제, 세포 및/또는 조성물을 유효한 양, 예를 들어, 치료학적으로 유효한 양을 적용하는 것을 포함한다.
- [0552] [342] "예방의학적으로 유효한 양(prophylactically effective amount)"은 투여에서 그리고 필요한 시간 동안 소정의 예방의학적 결과를 달성하기에 유효한 양을 의미한다. 전형적으로 그러나 필수적인 것은 아닌, 예방의학적 투여가 대상체에 질병에 앞서 또는 그의 조기 단계에서 사용되기 때문에, 예방의학적으로 유효한 양은 치료학적으로 유효한 양 이하일 수 있다.
- [0553] III. 실시예
- [0554] [343] 하기 실시예는 단지 설명의 목적을 위하여 포함되고 본 발명의 관점을 제한하는 것으로 의도되는 것이 아니다.
- [0555] 실시예 1 CAR-발현 자가유래 T 세포로 쳐치된 암 환자에서의 독성을 방지하거나 감소시키기 위한 조기 개입 방법
- [0556] [344] A cohort of subjects (n=6) with pediatric 소아과 급성 림프아구성 백혈병(ALL)을 앓는 대상체의 집단 (n=6)을 항-CD19 키메라 항원 수용기(CAR)를 발현하는 자가유래 T 세포를 적용시켰다. CAR을 인코딩하는 구조물은 또한 마커로서 사용하기 위하여 절단된 EGFR(EGFRt)을 인코딩하는 핵산을 포함하였다. 세포의 적용에 앞서, 환자는 백혈구분리반출술을 수행하였고 플루다라빈 및 시클로포스파미드를 포함하는 컨디셔닝 화학요법으로 처치되었다. 자가유래 CAR-발현 T 세포를 생성하기 위하여, T 세포를 개개 대상체로부터의 백혈구분리반출술 샘플로부터 면역친화도-기반 풍부화에 의하여 단리하고, 항-CD19 CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터로 활성화하고 형질도입한 후 확장시켰다.
- [0557] [345] CAR-발현 T 세포의 적용 이전에, 대상체를 3일 동안 매일 30 mg/m<sup>2</sup> 플루다라빈 및 3일 동안 매일 300 mg/m<sup>2</sup> 시클로포스파미드로 처치하였다. d=0에서, 계속해서 대상체를 0.5 내지 10 x 10<sup>6</sup> 세포/kg의 CAR-발현 T 세포로 처치하였다.
- [0558] [346] 잠재적인 독성을 방지하거나 개선하기 위한 조기 또는 선제 처치로서, 대상체가 중증 독성의 출현 이전 및/또는 신경독성의 징후 또는 증후군의 징후 이전의 시점에서 이러한 독성을 처치하거나 방지할 수 있는 약제

에 적용되었다. CAR-발현 T 세포의 적용 후 지속열의 첫 번째의 징후에서(예를 들어 해열제의 적용에 의하여 진정되지 않는 발열), 대상체가 항-IL-6 수용기 항체 토실리주마브로 4 mg/kg 또는 8 mg/kg으로 처치되었다. 대상체가 저-용량 승압제 치료로 처치되어야 하는 것으로 나타나는 정도의 저혈압증 등과 같은 저혈압증을 나타내는 대상체에서, 그러한 승압제 치료의 적용의 시점에서와 같은 그러한 저혈압증의 시점에서 시작하여 대상체에 스테로이드 텍사메타손이 적용되었다. 적용 가능한 경우, 이러한 대상체에 텍사메타손이 5 내지 10 mg/일로 2일 동안 적용되었다.

[0559] [347] 처치와 관련한 여러 시점에서, 대상체에서의 종양 부담이 평가되었다. 63+ 일차에서, 집단 중의 대상체가 각각 B-세포 무형성(BCA)의 수준으로 측정된 바와 같이 80% 생물학적 유효 투여량(BED: biologically effective dose) 이상의 CAR-T 지속에 대하여 최소 잔류 질병(MRD: minimum residual disease)-음성 완전 완화(CR: complete remission)를 나타내었다.

[0560] [348] 이 집단 중의 6개체의 대상체 중의 하나가 승압제 치료를 필요로 하는 저혈압증으로 발달하였고, 대상체들 중의 어느 누구도(0/6) 중증 신경독성(CNS-영향)의 징후 또는 증후군으로 발달하지 않았거나 발작을 나타내지 않았다. 결과는 독성-표적화제(들)로의 성공적인 선제 개입이 CAR-T 치료 후(중증 CRS 또는 신경독성 증후군의 발달 이전에) 관측되는 독성의 영향을 표적하는 데 일반적으로 사용되는 약제를 사용하는 조기 개입을 포함하는 요법으로 선제적으로 처치된 대상체가 어떠한 CNS 영향 또는 신경독성의 그리고 중증 CRS의 부존재를 나타내는 한편으로 또한 경시적으로 CAR-T 세포의 지속성 및 지속된 효능을 나타내었다는 것을 입증하고 있다.

[0561] 실시예 2 CAR-발현 자가유래 T 세포로 처치된 암 환자에서의 독성을 방지하거나 감소시키기 위한 조기 개입 방법

[0562] [349] 연구의 연장으로서, 소아 급성 림프아구성 백혈병(ALL)을 앓는 대상체의 집단(총 n=43)을 평가된 실시예 1에서 기술된 바와 같은 자가유래 T 세포 발현 항-CD19 키메라 항원 수용기(CAR)에 적용시켰다.

[0563] [350] 이 평가에 있어서, 제1 집단(n=20) 중의 대상체는, 적용 가능한 경우, CAR-T 세포 융합 후 용량 한정 독성의 증거 또는 징후 후 독성에 대한 처치가 적용되었고 (2) 제2 집단(n=23) 중의 대상체는 용량-한정 독성으로 발달하거나 이를 나타내기 이전에 독성 또는 독성 영향을 개선하거나 방지하기 위한 조기 개입 요법에 적용되었다. 특히, 제1 집단(n=20)에서, 대상체는 용량 한정 독성의 경우에서 스테로이드를 수반하거나 수반하지 않으면서 항-IL-6 수용기 항체 토실리주마브 8mg/kg으로 처리되었다. 제2 집단(n=23) 중의 대상체는, CAR-발현 T 세포의 적용 후, 이들이 10시간 동안의 해열제 투여에도 불구하고 지속적인 발열을 나타내고, 초기 유체 볼루스 및/ 또는 산소 보충의 개시 후 지속되거나 재발하는 저혈압증을 나타내는 경우, 항-IL-6 수용기 항체 토실리주마브 및 선택적으로 텍사메타손의 조기 또는 선제 처치에 적용되었다. 처치와 관련한 여러 시점에서, CAR T 세포의 접종 및 B 세포 무형성이 유세포측정에 의해 결정되었고 종양 부담이 대상체에서 평가되었다. 최소 잔류 질병(MRD)-음성 완전 완화(CR)의 전체 비율이 93%(40/43)이었고 토실리주마브 또는 텍사메타손의 사용에 의해 영향을 받지 않았다. 스테로이드를 수반하지 않는 토실리주마브, 토실리주마브와 스테로이드 또는 스테로이드 단독을 수령하는 환자에서의 MRD-음성 CR의 비율은 유사하였다(각각 89% 대 100% 대 100%). 토실리주마브 및/ 또는 스테로이드를 수령받은 대상체에서 CAR T 세포의 지속되는 말초혈액 확장이 관측되었다. 결과는 토실리주마브 또는 텍사메타손으로의 조기 개입 처치가 CAR T 세포치료의 효능, CAR T 세포의 접종 또는 CAR T 세포의 지속성에 영향을 주지 않았다는 것을 입증하고 있다. 2개의 집단에서 관측된 전체 비율은 각각 91%(21/23) 및 95%(19/20)이었다. 중증 CRS의 비율은 각각 30%(9/23) 및 15%(3/20)이었다, p=0.3. 조기 개입 전략의 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

집단	CR 비율	CRS	sCRS	NTox	sNTox	Toci	스테로이드	B 세포 무형성	1년 무사고 생존
용량 한정 독성	91%	91%	30%	48%	22%	22%	17%	2.1m	52%
조기 개입	95%	95%	15%	50%	25%	50%	30%	3.9m	51%

[0565] [351] 중증 독성에 대한 개입을 수령한 대상체에서 세포 증식이 평가되었다. 도 3에 나타난 바와 같이, 결과는 CAR T 세포의 확장이 토실리주마브의 적용에 의하여 영향받지 않았다는 것을 나타내고 있다. 말초혈액의 마이크로리터 당 CAR T-세포의 피크 수는 약지 않는 환자들에 비하여 중증 CRS(도 4a) 및 중증 신경독성(도 4b)을 앓

는 환자에서 유의미하게 보다 높았다(각각  $p=0.002$  및  $p=0.0015$ ). 결과는 보다 높은 피크 CAR T 세포 수를 갖는 환자가 중증 CRS 및 신경독성에 대하여 증가된 위험을 나타낼 수 있다는 것을 나타내고 있다.

[0566] [352] 각 집단에 대하여 중증 CRS를 수반하거나 수반하지 않는 대상체에서 여러 생체지표가 평가되었다. 도 2a, 2b, 2c 및 2d는 각각 IL-6, IFN- $\gamma$ , 그랜자임 B 및 IL-2에 대한 피크 사이토카인 수준의 상관관계를 나타내고 있다. 일부 생체지표는 중증 CRS를 수반하거나(yes) 수반하지 않는(no) 동일한 집단 내 대상체들 간에서 통계학적으로 유의미한 차이를 나타냈다.

[0567] [353] 표 6은 연구에 거의 연관되거나, 아마도 연관될 수 있거나 확실하게 연관되는 두 집단(N=43) 내 모든 대상체들에 대한 부작용 보고의 데이터를 제공한다.

표 6

부작용 보고	등급 3 (N=43)	등급 4 (N=43)
알라닌 아미노트랜스퍼라아제 증가	3 (7.0%)	0 (0.0%)
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제 증가	1 (2.3%)	0 (0.0%)
오한	1 (2.3%)	0 (0.0%)
사이토카인 방출 증후군	9 (20.9%)	9 (20.9%)
발열성 호중구감소증	2 (4.7%)	0 (0.0%)
두통	1 (2.3%)	0 (0.0%)
저혈압증	0 (0.0%)	1 (2.3%)
좌심실 부전	1 (2.3%)	0 (0.0%)

[0568]

[354] 표 7은 연구에 거의 연관되거나, 아마도 연관될 수 있거나 확실하게 연관되는 두 집단(N=43) 내 모든 대상체들에 대한 신경독성 보고의 데이터를 제공한다.

표 7

부작용 보고	등급 2 (N=43)	등급 3 (N=43)	등급 4 (N=43)
임의의 AE	7 (16.3%)	4 (9.3%)	4 (9.3%)
뇌증	7 (16.3%)	6 (14.0%)	1 (2.3%)
뇌수종	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)
발작	2 (4.7%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)
진전	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)

[0570]

[355] 본 발명은, 예를 들어, 본 발명의 여러 양태를 설명하기 위하여 제공되는 특정한 기술된 구체예로 관점이 제한되는 것으로 의도되는 것은 아니다. 기술된 조성물 및 방법에 대한 여러 변형이 여기에서의 기술 및 교시로부터 명백하게 될 것이다. 이러한 변형은 상세한 설명의 진실한 관점 및 정신으로부터 벗어남이 없이 실행될 수 있고 본 상세한 설명의 관점 내에 속하는 것으로 의도될 수 있다.

[0572]

시퀀스

시퀀스 동정 번호	시퀀스	설명
1	ESKYGPPCPPCP	스페이서 (IgG4 헌지) (aa) 호모 사피엔스
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCTTGCCCT	스페이서 (IgG4 헌지) (nt) 호모 사피엔스
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK	헌지-CH3 스페이서 호모 사피엔스
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL LSLGK	헌지-CH2-CH3 스페이서 호모 사피엔스
5	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTTRNTGRGGEEK KKEKEKEEQQERETKTPECPSSHQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKA TFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVTGGVEEGLLERHSNGSQSQ HSRLTLPRSLWNAGTSVTCLNHPSLPPQRLMALREPAQAPVKL SLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGF APARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTL LNASRSLEVSYVTDH	IgD-헌지-Fc 호모 사피엔스
6	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A 인공
7	MLLLVTSLLLCELPHAFLLIPRKVCNGIGIGEFKDSL SINATNIKHF KNCTSISGDHLILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTKEITGFL QAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSL KEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSC KATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLL GEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGP HCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGP GLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVALGIGLFM	tEGFR 인공
8	FWVLVVVGGVLACYSLLTVAFIIFWV	CD28 (수탁번호 P10747의 아미노산 153- 179) 호모 사피엔스

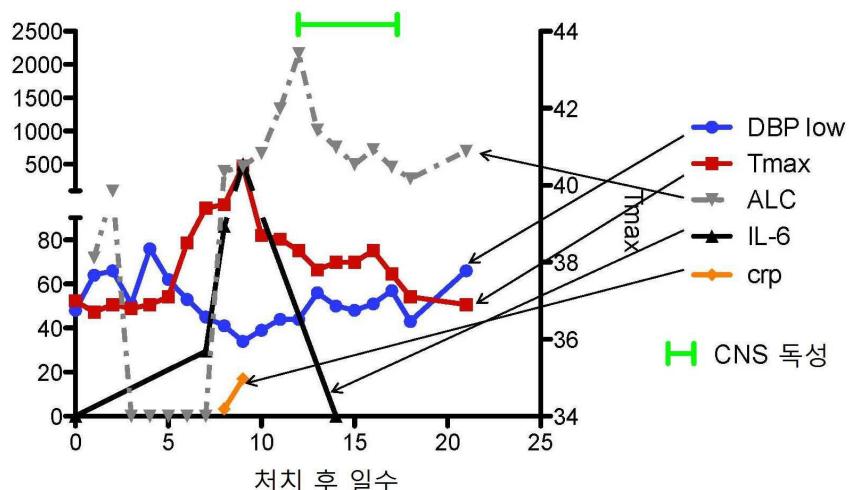
[0573]

9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP FWVLVVVGGVLACYSLVTVAIFIIFWV	CD28 (수탁번호 P10747의 아미노산 114-179) 호모 사피엔스
10	RSKRSRLLHSDYMNMTPRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (P10747의 아미노산 180-220) 호모 사피엔스
11	RSKRSRGHSDYMNMTPRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (LL 내지 GG) 호모 사피엔스
12	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB (Q07011.1의 아미노산 214-255) 호모 사피엔스
13	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGDGLY QGLSTATKDTIYDALHMQALP PR	CD3 제타 호모 사피엔스
14	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGDGLY QGLSTATKDTIYDALHMQALP PR	CD3 제타 호모 사피엔스
15	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGDGLY QGLSTATKDTIYDALHMQALP PR	CD3 제타 호모 사피엔스
16	RKVCNGIGIGEFDLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDS FTIHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIR GRTKQHGQFSLAVVSLNITSGLRSLKEISDGDVIIISGNKNLCYAN TINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGP EPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPEFVENSECIQCHPECLP QAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVW KYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLLEGCPTNGPKIPSIATGMVG ALLLLVVALGIGLFM	teGFR 인공

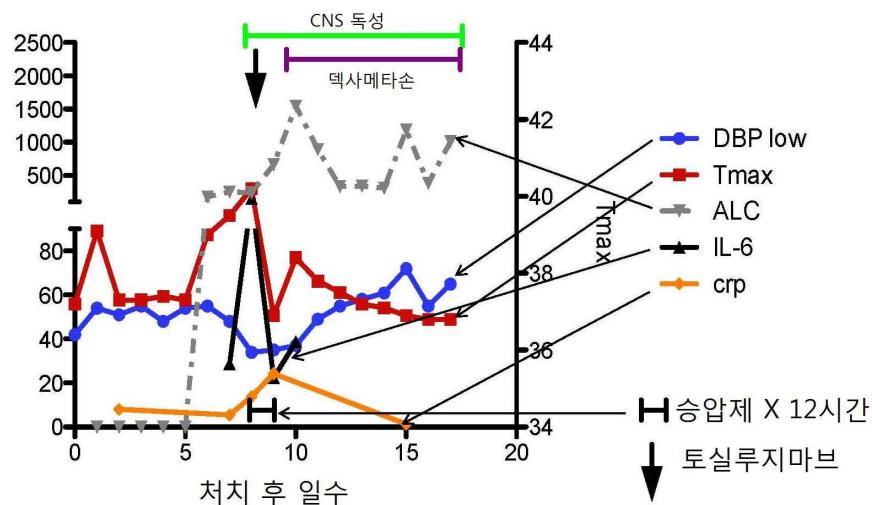
[0574]

## 도면

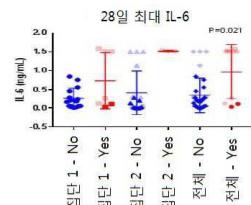
### 도면 1a



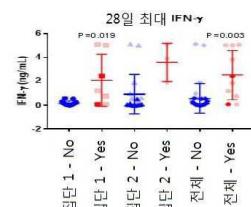
## 도면1b



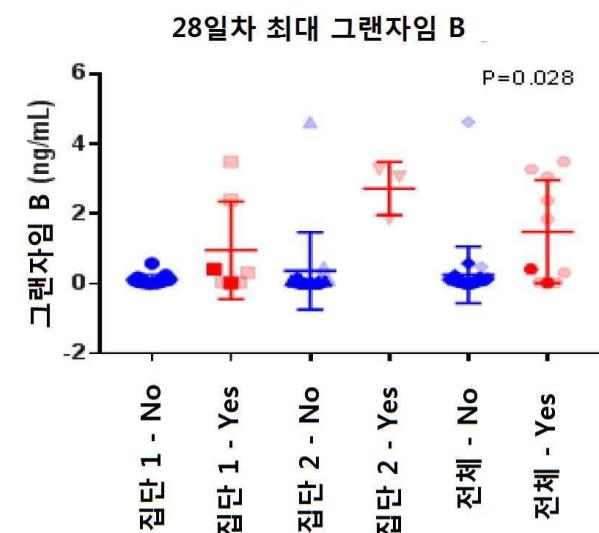
## 도면2a



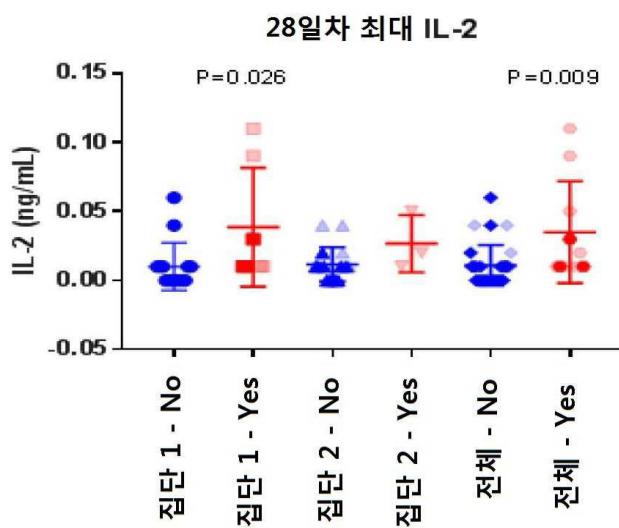
## 도면2b



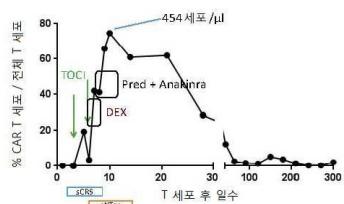
## 도면2c



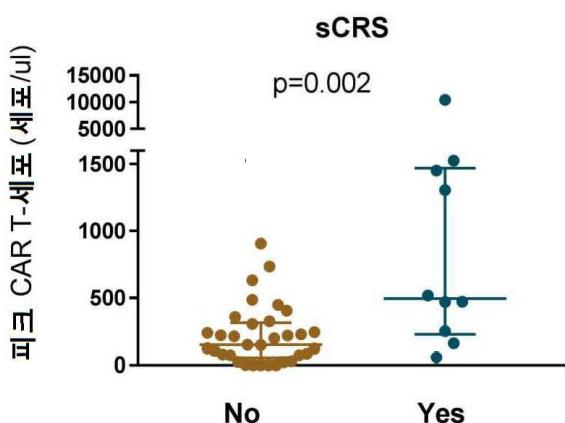
## 도면2d



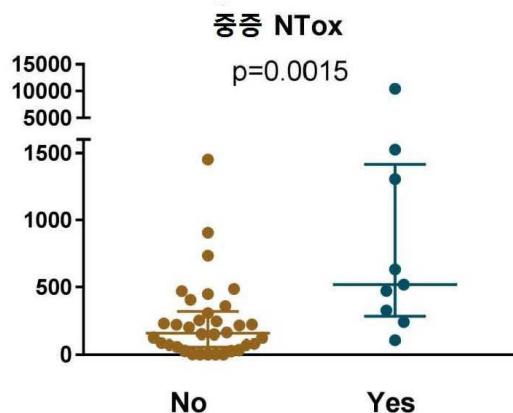
## 도면3



## 도면4a



## 도면4b



## 서 열 목록

## SEQUENCE LISTING

<110> Seattle Children's Research Institute

JENSEN, Michael

GARDNER, Rebecca

<120> EARLY INTERVENTION METHODS TO PREVENT OR

AMELIORATE TOXICITY

<130> 735042005140

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> 62/311,906

<151> 2016-03-22

<150> 62/417,287

<151> 2016-11-03

<150> 62/429,722

<151> 2016-12-02

<160> 16

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211

> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Spacer (IgG4hinge)

&lt;400&gt; 1

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Spacer (IgG4hinge)

&lt;400&gt; 2

gaatctaagt acggaccgcc ctgccccct tgcct 36

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 135

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Hinge-CH3 spacer

&lt;400&gt; 3

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gln Pro Arg

1 5 10 15

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gln Pro Arg

20 25 30

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

35 40 45

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

50 55 60

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

65 70 75 80

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

85 90 95

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

100 105 110

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

115 120 125

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

130 135

<210> 4

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Hinge-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> spacer

<400> 4

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 5

<211> 282

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> IgD-hinge-Fc

<400> 5

Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala

1 5 10 15

Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala

20 25 30

Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys

35 40 45

Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro

50 55 60

Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln

65 70 75 80

Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly

85 90 95

Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val

100 105 110

Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly

115 120 125

Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn

130	135	140
Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro		
145	150	155
Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys		
165	170	175
Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser		
180	185	190
Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu		
195	200	205
Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro		
210	215	220
Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser		
225	230	235
Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr		
245	250	255
Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg		
260	265	270
Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His		
275	280	
<210> 6		
<211> 24		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> T2A		
<400> 6		
Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp		
1	5	10
Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg		
20		
<210> 7		

&lt;211&gt; 357

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; tEGFR

&lt;400&gt; 7

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly

20 25 30

Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe

35 40 45

Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala

50 55 60

Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu

65 70 75 80

Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile

85 90 95

Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu

100 105 110

Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala

115 120 125

Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu

130 135 140

Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr

145 150 155 160

Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys

165 170 175

Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly

180 185 190

Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu

195	200	205	
Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys			
210	215	220	
Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu			
225	230	235	240
Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met			
245	250	255	
Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala			
260	265	270	
His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val			
275	280	285	
Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His			
290	295	300	
Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro			
305	310	315	320
Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala			
325	330	335	
Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly			
340	345	350	
Ile Gly Leu Phe Met			
355			
<210> 8			
<211> 27			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<220>			
<223> CD28 (amino acids 153-179 of Accession No. P10747)			
<400> 8			
Phe Trp Val Leu Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu			
1	5	10	15
Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val			
20	25		

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 66

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CD28 (amino acids 114-179 of Accession No. P10747)

&lt;400&gt; 9

Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn

1 5 10 15

Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu

20 25 30

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly

35 40 45

Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe

50 55 60

Trp Val

65

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CD28 (amino acids 180-220 of P10747)

&lt;400&gt; 10

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CD28 (LL to GG)

&lt;400&gt; 11

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 42

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 4-1BB (amino acids 214-255 of Q07011.1)

&lt;400&gt; 12

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu

35 40

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CD3 zeta

&lt;400&gt; 13

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD3 zeta

<400> 14

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CD3 zeta

&lt;400&gt; 15

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 335

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; tEGFR

&lt;400&gt; 16

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe  
 35 40 45  
 Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr  
 50 55 60  
 Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn  
 65 70 75 80  
  
 Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg  
 85 90 95  
 Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile  
 100 105 110  
 Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val  
 115 120 125  
 Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp  
 130 135 140  
  
 Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu  
 165 170 175  
 Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser  
 180 185 190  
 Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu  
 195 200 205  
  
 Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln  
 210 215 220  
 Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly  
 225 230 235 240  
 Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro  
 245 250 255  
 His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr  
 260 265 270  
  
 Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His

275

280

285

Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro

290

295

300

Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala

305

310

315

320

Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met

325

330

335