

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2022-0005075
(43) 공개일자 2022년01월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/00 (2006.01) **A61K 31/675** (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) **C07K 16/06** (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01) **C07K 16/28** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/001112 (2018.08)
A61K 31/675 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7039585
(22) 출원일자(국제) 2020년05월03일
심사청구일자 2021년12월21일
(85) 번역문제출일자 2021년12월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/031231
(87) 국제공개번호 WO 2020/227177
국제공개일자 2020년11월12일
- (30) 우선권주장
62/843,190 2019년05월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
카이트 파마 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 90404, 산타모니카, 2400 브로드웨이
- (72) 발명자
자인, 라줄
미국 90403 캘리포니아주 산타 모니카 월셔 블러바드 2708
베잔, 레무스
미국 94507 캘리포니아주 알라모 로얄 오크스 드라이브 2550
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 키메라 항원 수용체 면역요법의 투여 방법**(57) 요약**

본 발명은, 예를 들어, 2개 이상의 전신 요법 라인 후에, 달리 특정되지 않은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 및 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 포함하는 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 위한 CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 포함하는 세포를 제공한다. 본 발명의 일부 태양은 본 명세서에 제공된 T 세포 요법의 주입 후의 치료 및 모니터링 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/7076 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
C07K 16/06 (2013.01)
C07K 16/248 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2866 (2013.01)
C07K 16/2887 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/855,828	2019년05월31일	미국(US)
62/868,262	2019년06월28일	미국(US)
62/931,669	2019년11월06일	미국(US)
62/944,903	2019년12월06일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 B 세포 림프종 또는 ALL의 치료를 필요로 하는 대상에서 재발성 또는 불응성 B 세포 림프종 또는 ALL을 치료하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

주입 후에 유해 반응의 징후 및 증상 및/또는 안전성에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

유해 반응이 사이토카인 방출 증후군(CRS), 신경학적 독성, 과민성 반응, 심각한 감염, 혈구감소증, 및 저감마글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

유해 반응의 징후 및 증상이 발열, 저혈압, 빈맥, 저산소증, 및 오한으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 심장 부정맥(심방 세동 및 심실 빈맥을 포함함), 심장 마비, 심부전, 신부전증, 모세관 누출 증후군, 저혈압, 저산소증, 기관 독성, 혈구탐식성 림프조직구증/대식세포 활성화 증후군(HLH/MAS), 발작, 뇌병증, 두통, 진전, 현기증, 실어증, 섬망, 불면 불안, 아나필락시스, 발열성 호중구감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증, 및 빈혈을 포함하는, 방법.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

유해 반응이 (1) 신경학적 독성 - 선택적으로, 신경학적 독성의 증상은 뇌병증, 두통, 진전, 현기증, 실어증, 섬망, 불면, 및/또는 불안임 -, 및/또는 (2) 혈구감소증인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제, 또는 억제제들의 조합의 유효량을 투여하여 유해 반응의 증상을 치료하는 단계;

(ii) T 림프구를 고갈시키는 면역억제제, 예컨대 항-흉선세포 글로블린(ATG)의 유효량을 투여하는 단계 - 바람직하게는 유해 반응은 뇌부종임 -;

(iii) 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드) 및/또는 토실리주맙의 유효량을 투여하여 유해 반응의 증상을 치료하는 단계;

(iv) 발작 예방을 위해 비-진정성, 항-발작 의약품을 투여하는 단계;

(v) 에리트로포이에틴, 다르베포에틴 알파, 혈소판 수혈, 필그라스티뮴, 또는 페그필그라스티뮴 중 하나 이상을 투여하고/하거나; 토실리주맙을 투여하는 단계;

(vi) 항-흉선세포 글로블린을 투여하는 단계; 및/또는

(vii) 리툭시맙을 투여하는 단계

를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

(i) GM-CSF 억제제가 렌질루맙; 나틸루맙(AMG203); GSK3196165/MOR103/ 오티리맙(GSK/MorphoSys); KB002 및 KB003(KaloBios); MT203(Micromet 및 Nycomed); MORAb-022/김실루맙(Morphotek); 또는 이들 중 어느 하나의 바이오시밀러(biosimilar); E21R; 및 소분자로부터 선택되고/되거나;

(ii) CSF1 억제제가 RG7155, PD-0360324, MCS110/라크노투주맙), 또는 이들 중 어느 하나의 바이오시밀러 버전; 및 소분자로부터 선택되고/되거나;

(iii) GM-CSFR 억제제 및 CSF1R 억제제가 마브틸리루맙(구 CAM-3001; MedImmune, Inc.); 카비탈리루맙(Five Prime Therapeutics); LY3022855(IMC-CS4)(Eli Lilly), RG7155 또는 RO5509554로도 알려진 에막투주맙; FPA008(Five Prime/BMS); AMG820(Amgen); ARRY-382(Array Biopharma); MCS110(Novartis); PLX3397(Plexxikon); ELB041/AFS98/TG3003(ElsaLys Bio, Transgene), SNDX-6352(Syndax); 이들 중 어느 하나의 바이오시밀러 버전; 및 소분자로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제 중 하나 이상, 또는 억제제들의 조합이 CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법과 동일한 날에 투여되는, 방법.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제 중 하나 이상, 또는 억제제들의 조합이 CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법의 투여 후에 1회 초과로 투여되는, 방법.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제 중 하나 이상, 또는 억제제들의 조합이 CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법의 투여 전 1 내지 12 시간에, 임의로, 동시에 투여되는, 방법.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제 중 하나 이상, 또는 억제제들의 조합이 CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법의 투여 후에 1회 초과로 투여되는, 방법.

청구항 12

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

억제제, 또는 억제제들의 조합이 렌질루맙 및 마브틸리루맙으로부터 선택되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법이 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포/kg(최대 허용 용량: 2×10^8 개의 세포)의 표적 용량으로 제0일에 단일 IV 주입으로서 투여되고, 마브틸리루맙이 3 mg/kg 체중으로 제0일에 피하, OP/IP, 또는 IV로 1회 투여되는, 방법.

청구항 14

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,
유해 반응이 사이토카인 방출 증후군(CRS)인, 방법.

청구항 15

제2항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 및 증상에 대해, 임의로 주입 후 약 7 일 동안 일일 1회 이상 모니터링하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 16

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 등급 2 초과인 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하며;

(ii) (b)에서 관찰된 CRS 증상이 (c)의 24 시간 후에 개선되지 않는 경우, 메틸프레드니솔론 약 1 mg/kg IV를 일일 2회 투여하거나 등가의 텍사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하며;

(iii) CRS 등급 3이 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 메틸프레드니솔론 1 mg/kg IV를 일일 2회 투여하거나 등가의 텍사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하며;

(iv) CRS 등급 4가 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 1 일당 약 1,000 mg IV 메틸프레드니솔론을 3 일 동안 투여하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

투여 중 하나 이상의 전 및/또는 후에 사이토카인 및 케모카인 수준을 측정하는 단계 - 임의로, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40/p70, IL-15, IL-17a, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, 및 sIL2R α 중 하나 이상의 수준이 측정됨 - 를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

유해 반응이 (1) 신경학적 독성 - 선택적으로, 신경학적 독성의 증상은 뇌병증, 두통, 진전, 현기증, 실어증, 섬망, 불면, 및/또는 불안임 -, 및/또는 (2) 혈구감소증인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

발작 예방을 위해 비-진정성, 항-발작 의약품을 투여하는 단계; 에리트로포이에틴, 다르베포에틴 알파, 혈소판 수혈, 필그라스티뮴, 또는 페그필그라스티뮴 중 하나 이상을 투여하고/하거나; 토실리주맙을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

제2항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성이 관찰되는 경우, 표 1, 표 2, 실시예 2, 및/또는 실시예

3에 따라 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성을 관리하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법 주입 후에 28 일 간격으로 5회의 추가 용량에 대해 리툭시맵을 추가로 받는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

환자가 제-5일에 리툭시맵 375 mg/m², 및 제-5일, 제-4일, 및 제-3일에 플루다라빈 30 mg/m² 및 사이클로포스파미드 500 mg/m²를 이용한 조건화 화학요법(conditioning chemotherapy)을 받고; 제-2일 및 제-1일에 2 일의 휴약(rest)이 이어지고; 항-CD19 T 세포 면역요법의 투여가 이어지는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 항-CD19 T 세포 면역요법 후에 28 일 간격으로(21 치료/28 일) 5회의 추가 주기에 대해 레날리도미드 20 mg을 추가로 받는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

환자가 백혈구성분채집술 후 7 일에 시작하여 항-CD19 T 세포 면역요법 후 제3일까지 계속되는 레날리도미드 일일 10 mg을 받고, 제-5일, 제-4일, 및 제-3일에 플루다라빈 30 mg/m² 및 사이클로포스파미드 500 mg/m²를 이용한 조건화 화학요법이 이어지고; 제-2일 및 제-1일에 2 일의 휴약이 이어지고; 제0일에 2 x 10⁶개의 항-CD19 CAR T 세포/kg의 표적 용량으로 투여되는 항-CD19 T 세포 면역요법이 이어지는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 메스나를 추가로 받는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법이 항-CD19 키메라 항원 수용체(항-CD19 CAR T 세포)를 발현하도록 유전자 조작된 T 세포의 투여를 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서,

T 세포가 CD28 및 CD3-제타 공동-자극 도메인에 연결된 항-CD19 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 레트로바이러스 형질도입에 의해 생체외에서 유전자 변형되는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법이 CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법을 포함하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

CD19-지향된 유전자 변형된 T 세포 면역요법이 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포/kg(최대 허용 용량: 2×10^8 개의 세포)의 표적 용량으로 제0일에 단일 IV 주입으로서 투여되고/되거나, 마브틸리무맙이 1 mg/kg 체중, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 또는 30 mg/kg으로 제0일에 피하, OP/IP, 또는 IV로 1회 투여되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

30 mg/m²/일의 플루다라빈 및 500 mg/m²/일의 사이클로포스파미드를 포함하는 조건화 화학요법을 제-5일 내지 제-3일에 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 제1 요법 라인에 대해 불응성이고, 제2 이상의 요법 라인에 대해 불응성이며, 자가조직 줄기 세포 이식 후에 불응성인, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 이전에 항-CD20 mAb 및 안트라사이클린-함유 화학요법 계획을 받은, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종이 달리 특정되지 않은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 중격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 형질전환된 여포성 림프종, 외부 세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 미만성 거대 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 65세 초과인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 12월 6일자로 출원된 미국 가출원 제62/944,903호; 2019년 11월 6일자로 출원된 미국 가출원 제62/931,669호; 2019년 6월 28일자로 출원된 미국 가출원 제62/868,262호; 2019년 5월 31일자로 출원된 미국 가출원 제62/855,828호; 및 2019년 5월 3일자로 출원된 미국 가출원 제62/843,190호에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 T 세포 요법에 관한 것이며, 더욱 특이적으로는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 인간 암은 그들의 성질에 의해, 비정상적인 암 세포가 되는 유전적 또는 후성적 전환을 겪은 정상 세포로 구성된다. 그렇게 함에 있어서, 암 세포는 정상 세포에 의해 발견되는 것들과는 구별되는 단백질 및 다른 항원을

발현하기 시작한다. 이들 비정상적인 종양 항원은 암 세포를 특이적으로 표적화하고 살해하기 위해 신체의 선천적 면역계에 의해 사용될 수 있다. 그러나, 암 세포는 T 및 B 림프구와 같은 면역 세포가 암 세포를 성공적으로 표적화하는 것을 방지하기 위한 다양한 기전을 사용한다.

[0006] 특정 종양 항원과 상호작용할 수 있는 결합 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)는 T 세포가 특정 종양 항원을 발현하는 암 세포를 표적화하고 살해하는 것을 가능하게 한다.

발명의 내용

[0007] 하기 상세하게 기재된 바와 같이, 본 발명은 본 명세서에 개시된 투여 방법이 CAR T-세포 면역요법의 유해 부작용 및 안전성을 확인 및 관리한다는 의외의 발견에 부분적으로 기초한다. 또한, 본 발명은 면역요법 또는 T 세포 요법 및 치료 결과 및/또는 반응을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

[0008] 본 명세서에 기재된 임의의 태양 또는 실시 형태는 본 명세서에 개시된 바와 같은 임의의 다른 태양 또는 실시 형태와 조합될 수 있다. 본 발명이 이의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 전술한 설명은 예시하도록 의도되며, 첨부된 청구범위의 범주에 의해 한정되는 본 발명의 범주를 제한하지 않는다. 다른 태양, 이점, 및 변형은 하기 실시 형태/청구범위의 범주 내에 있다.

[0009] 일 태양에서 본 발명은, 달리 특정되지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL의 치료를 필요로 하는 환자에게 악시킵타진 실로류셀 현탁액을 체중 kg당 약 1×10^6 내지 약 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포의 용량 내지 약 1×10^8 개의 CAR-양성 생존 T 세포의 최대 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여하는 단계 - 악시킵타진 실로류셀은 CD28 및 CD3-제타 공동-자극 도메인에 연결된 항-CD19 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 레트로바이러스 형질도입에 의해 생체외에서 수확되고 유전자 변형된 환자 자신의 T 세포를 포함하는, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법임 - 를 포함하는, 환자에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 달리 특정되지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 치료하는 방법을 제공한다.

[0010] 다른 태양에서 본 발명은, 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종(PMBCL)의 치료를 필요로 하는 환자에게 악시킵타진 실로류셀 현탁액을 약 0.4×10^8 내지 약 2×10^8 개의 CAR-양성 생존 T 세포의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여하는 단계 - 악시킵타진 실로류셀은 CD28 및 CD3-제타 공동-자극 도메인에 연결된 항-CD19 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 레트로바이러스 형질도입에 의해 생체외에서 수확되고 유전자 변형된 환자 자신의 T 세포를 포함하는, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법임 - 를 포함하는, 환자에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종(PMBCL)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0011] 일부 실시 형태에서, 정맥내 주입 시간은 15 내지 120 분이다. 일부 실시 형태에서, 정맥내 주입 시간은 최대 30 분이다. 일부 실시 형태에서, 주입 부피는 50 내지 100 mL이다. 일부 실시 형태에서, 주입 부피는 약 68 mL이다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 주입 백으로부터 주입된다. 일부 실시 형태에서, 주입 백은 주입 중에 교반된다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 해동 후 3 시간 이내에 투여된다.

[0012] 일부 실시 형태에서, 현탁액은 알부민을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 알부민은 약 2 내지 3%(v/v)의 양으로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 알부민은 약 2.5%(v/v)의 양으로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 알부민은 인간 알부민이다. 일부 실시 형태에서, 현탁액은 DMSO를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, DMSO는 약 4 내지 6%(v/v)의 양으로 존재한다. 일부 실시 형태에서, DMSO는 약 5%(v/v)의 양으로 존재한다.

[0013] 일 태양에서 본 발명은, (a) 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 환자에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 투여하는 단계; 및 (b) 주입 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함하는, 환자에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종은 달리 특정되지 않은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL이다.

- [0014] 일부 실시 형태에서, 유해 반응은 사이토카인 방출 증후군(CRS), 신경학적 독성, 과민성 반응, 심각한 감염, 혈구감소증, 및 저감마글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 유해 반응의 징후 및 증상은 발열, 저혈압, 빈맥, 저산소증, 및 오한으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 심장 부정맥(심방 세동 및 심실 빈맥을 포함함), 심장 마비, 심부전, 신부전증, 모세관 누출 증후군, 저혈압, 저산소증, 기관 독성, 혈구탐식성 림프조직구증/대식세포 활성화 증후군(HLH/MAS), 발작, 뇌병증, 두통, 진전, 현기증, 실어증, 섬망, 불면 불안, 아나필락시스, 발열성 호중구감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증, 및 빈혈을 포함한다.
- [0015] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 IL-6 수용체 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 유해 반응의 증상을 치료하기 위한 토실리주맙의 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 토실리주맙은 약 8 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 실시 형태에서, 토실리주맙은 약 1 시간에 걸쳐 정맥내 투여된다. 일부 실시 형태에서, 토실리주맙은 약 8 시간마다 투여된다. 일부 실시 형태에서, 토실리주맙은 약 24 시간 이하 동안 투여된다.
- [0016] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 스테로이드(예를 들어, 유해 반응의 증상을 치료하기 위한 코르티코스테로이드)를 투여하거나 안전성을 개선하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 메틸프레드니손 또는 텍사메타손 중 하나 이상이다.
- [0017] 일부 실시 형태에서, 메틸프레드니손은 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메틸프레드니손은 일일 2회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메틸프레드니손은 1 일당 약 1,000 mg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메틸프레드니손은 약 3 일 동안 정맥내 투여된다. 일부 실시 형태에서, 텍사메타손은 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 텍사메타손은 약 6 시간마다 정맥내 투여된다.
- [0018] 일부 실시 형태에서, 유해 반응은 사이토카인 방출 증후군(CRS)이다. 일부 실시 형태에서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 및 증상에 대한 모니터링은 주입 후 약 7 일 동안 일일 1회 이상이다. 일부 실시 형태에서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 및 증상에 대한 모니터링은 주입 후 약 8 일, 약 9 일, 또는 약 10 일 동안 일일 1회 이상이다. 일부 실시 형태에서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 및 증상에 대한 모니터링은 주입 후 약 10 일 동안 일일 1회 이상이다. 일부 실시 형태에서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 및 증상에 대한 모니터링은 주입 후 약 4 주 동안이다.
- [0019] 일부 실시 형태에서, 유해 반응은 신경학적 독성이다. 일부 실시 형태에서, 신경학적 독성의 징후 및 증상에 대한 모니터링은 주입 후 약 8 주까지이다.
- [0020] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 발작 예방을 위해 비-진정성, 항-발작 의약품을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 비-진정성, 항-발작 의약품은 레벤티라세탐이다.
- [0021] 일부 실시 형태에서, 유해 반응은 혈구감소증이다. 일부 실시 형태에서, 혈구감소증은 혈소판감소증, 호중구감소증, 및/또는 빈혈이다.
- [0022] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 에리트로포이에틴, 다르베포에틴 알파, 혈소판 수혈, 콜로니-자극 인자(CSF), 과립구 콜로니-자극 인자, 필그라스티프, 페그필그라스티프, 또는 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자 중 하나 이상을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0023] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 사이토카인 및 케모카인 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서는, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ , 및 sIL2R α 중 하나 이상의 수준이 측정된다.
- [0024] 일 태양에서, 본 발명은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포, 약 5%의 다이메틸설폭사이드(DMSO), 및 약 2.5%의 인간 알부민(v/v)의 현탁액을 포함하는 용기를 제공한다. 다른 태양에서, 용기는 약 0.4×10^8 내지 2×10^8 개의 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포(CAR-양성 생존 T 세포)의 현탁액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 용기는 멸균 주입 백이다. 일부 실시 형태에서, 주입 백 부피는 약 100 mL, 250 mL, 500 mL, 750 mL, 1000 mL, 1500 mL, 2000 mL, 또는 3000 mL이다.
- [0025] 일 태양에서 본 발명은, (a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계; (b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및 (c) 등급 2 초과 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하는 단계; (d) (b)에서 관찰된 CRS 증상이 (c)의 24 시간 후에 개선되지 않는 경우, 메틸프레드

니솔론 약 1 mg/kg IV를 일일 2회 투여하거나 등가의 텍사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하는 단계; (e) CRS 등급 3이 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 메틸프레드니솔론 1 mg/kg IV를 일일 2회 투여하거나 등가의 텍사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하는 단계; 및 (f) CRS 등급 4가 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 1 일당 약 1,000 mg IV 메틸프레드니솔론을 3 일 동안 투여하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 인간에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가 조식 T 세포 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는 방법을 제공한다.

[0026] 일 태양에서 본 발명은, (a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계; (b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및 (c) 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성이 관찰되는 경우, 표 1 및/또는 표 2에 따라 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성을 관리하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 환자에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조식 T 세포 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는 방법을 제공한다.

[0027] 개시된 방법은 하기 넘버링된 비제한적인 실시 형태에 의해 추가로 예시된다.

[0028] 1. 달리 특정되지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL의 치료를 필요로 하는 환자에게 악시캡타진 실로류셀 현탁액을 체중 kg당 약 1×10^6 내지 약 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포의 용량 내지 약 1×10^8 개의 CAR-양성 생존 T 세포의 최대 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여하는 단계

[0029] - 악시캡타진 실로류셀은 CD28 및 CD3-제타 공동-자극 도메인에 연결된 항-CD19 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 레트로바이러스 형질도입에 의해 생체외에서 수확되고 유전자 변형된 환자 자신의 T 세포를 포함하는, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조식 T 세포 면역요법 - 를 포함하는, 환자에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 달리 특정되지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 치료하는, 방법.

[0030] 2. 실시 형태 1에 있어서,

[0031] 정맥내 주입 시간이 15 내지 120 분, 또는 최대 30 분이고/이거나;

[0032] 주입 부피가 50 내지 100 mL, 또는 약 68 mL이고/이거나;

[0033] 면역요법이 주입 백으로부터 주입되며, 임의로, 주입 백은 주입 중에 교반되고; 임의로,

[0034] 면역요법은 해동 후 3 시간 이내에 투여되는, 방법.

[0035] 3. 실시 형태 1 또는 실시 형태 2에 있어서, 현탁액이

[0036] 알부민을 추가로 포함하며, 임의로, 알부민은 약 2 내지 3%(v/v)의 양으로, 또는 약 2.5%(v/v)의 양으로 존재하고; 임의로 알부민은 인간 알부민이고/이거나; DMSO를 추가로 포함하는, 방법.

[0037] 4. (a) 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 환자에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조식 T 세포 면역요법, 바람직하게는 악시캡타진 실로류셀을 투여하는 단계; 및

[0038] (b) 주입 후에 유해 반응의 징후 및 증상 및/또는 안전성에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함하는, 환자에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는, 방법.

[0039] 5. 실시 형태 4에 있어서, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종이 달리 특정되지 않은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL인, 방법.

- [0040] 6. 실시 형태 4 또는 실시 형태 5에 있어서, 유해 반응이 사이토카인 방출 증후군(CRS), 신경학적 독성, 과민성 반응, 심각한 감염, 혈구감소증, 및 저감마글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0041] 7. 실시 형태 6에 있어서, 유해 반응의 징후 및 증상이 발열, 저혈압, 빈맥, 저산소증, 및 오한으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 심장 부정맥(심방 세동 및 심실 빈맥을 포함함), 심장 마비, 심부전, 신부전증, 모세관 누출 증후군, 저혈압, 저산소증, 기관 독성, 혈구탐식성 림프조직구증/대식세포 활성화 증후군(HLH/MAS), 발작, 뇌병증, 두통, 진전, 현기증, 실어증, 섬망, 불면 불안, 아나필락시스, 발열성 호중구감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증, 및 빈혈을 포함하는, 방법.
- [0042] 8. 실시 형태 1 내지 실시 형태 7 중 어느 한 실시 형태에 있어서, GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제, 또는 억제제들의 조합의 유효량을 투여하여 유해 반응의 증상을 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0043] 9. 실시 형태 8에 있어서,
- [0044] (i) GM-CSF 억제제가 렌질루맙; 나밀루맙(AMG203); GSK3196165/MOR103/ 오티리맙(GSK/MorphoSys); KB002 및 KB003(KaloBios); MT203(Micromet 및 Nycomed); MORAb-022/김실루맙(Morphotek); 또는 이들 중 어느 하나의 바이오시밀러(biosimilar); E21R; 및 소분자로부터 선택되고/되거나;
- [0045] (ii) CSF1 억제제가 RG7155, PD-0360324, MCS110/라크노투주맙, 또는 이들 중 어느 하나의 바이오시밀러 버전; 및 소분자로부터 선택되고/되거나;
- [0046] (iii) GM-CSFR 억제제 및 CSF1R 억제제가 마브릴리루맙(구 CAM-3001; MedImmune, Inc.); 카비탈리주맙(Five Prime Therapeutics); LY3022855(IMC-CS4)(Eli Lilly), RG7155 또는 R05509554로도 알려진 에막투주맙; FPA008(Five Prime/BMS); AMG820(Amgen); ARRY-382(Array Biopharma); MCS110(Novartis); PLX3397(Plexxikon); ELB041/AFS98/TG3003(ElsaLys Bio, Transgene), SNDX-6352(Syndax); 이들 중 어느 하나의 바이오시밀러 버전; 및 소분자로부터 선택되는, 방법.
- [0047] 10. 실시 형태 8 또는 실시 형태 9에 있어서, 억제제, 또는 억제제들의 조합이 렌질루맙 및 마브릴리루맙으로부터 선택되며; 임의로, 렌질루맙 또는 마브릴리루맙이 각각 10 mg/kg(최대 600 mg), 20 mg/kg(최대 1200 mg), 또는 30 mg/kg(최대 1800 mg)으로 IP 주입을 통해 투여되거나; 100 mg 또는 150 mg으로 피하 투여되는, 방법.
- [0048] 11. 실시 형태 8 또는 실시 형태 9에 있어서, GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제 중 하나 이상, 또는 억제제들의 조합이 악시캅타진 실로류셀과 동일한 날에 투여되는, 방법.
- [0049] 12. 실시 형태 8 내지 실시 형태 11 중 어느 한 실시 형태에 있어서, GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제 중 하나 이상, 또는 억제제들의 조합이 악시캅타진 실로류셀의 투여 전 1 내지 12 시간에, 임의로, 동시에 투여되는, 방법.
- [0050] 13. 실시 형태 8 내지 실시 형태 12 중 어느 한 실시 형태에 있어서, GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제 중 하나 이상, 또는 억제제들의 조합이 악시캅타진 실로류셀의 투여 후에 1회 초과로 투여되는, 방법.
- [0051] 14. 실시 형태 8 내지 실시 형태 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 악시캅타진 실로류셀이 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포/kg(최대 허용 용량: 2×10^8 개의 세포)의 표적 용량으로 단일 IV 주입으로서 투여되고, 렌질루맙 또는 마브릴리루맙이 각각 10 mg/kg(최대 600 mg), 20 mg/kg(최대 1200 mg), 또는 30 mg/kg(최대 1800 mg)으로 IP 주입을 통해 투여되거나; 100 mg 또는 150 mg으로 피하 투여되는, 방법.
- [0052] 15. 실시 형태 8 내지 실시 형태 14 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드)를 투여하여 유해 반응의 증상을 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0053] 16. 실시 형태 4 내지 실시 형태 15 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유해 반응이 사이토카인 방출 증후군(CRS)인, 방법.
- [0054] 17. 실시 형태 4 내지 실시 형태 16 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 및 증상에 대해, 임의로 주입 후 약 7 일 동안 일일 1회 이상 모니터링하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0055] 18. 실시 형태 4 내지 실시 형태 17 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유해 반응이 (1) 신경학적 독성 - 선택적으로, 신경학적 독성의 증상은 뇌병증, 두통, 진전, 현기증, 실어증, 섬망, 불면, 및/또는 불안임 -, 및/또는 (2) 혈구감소증인, 방법.

- [0056] 19. 실시 형태 1 내지 실시 형태 18 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 발작 예방을 위해 비-진정성, 항-발작의 약품을 투여하는 단계; 에리트로포이에틴, 다르베포에틴 알파, 혈소판 수혈, 필그라스티م, 또는 페그필그라스티م 중 하나 이상을 투여하고/하거나; 토실리주맙을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0057] 20. 실시 형태 1 내지 실시 형태 19 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 중 하나 이상의 전 및/또는 후에 사이토카인 및 케모카인 수준을 측정하는 단계 - 임의로, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40/p70, IL-15, IL-17a, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, 및 sIL2R α 중 하나 이상의 수준이 측정됨 - 를 추가로 포함하는, 방법.
- [0058] 21. 실시 형태 1 내지 실시 형태 20 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 코르티코스테로이드 및/또는 토실리주맙의 유효량을 투여하여 유해 반응의 증상을 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0059] 22. 실시 형태 8 내지 실시 형태 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 악시캅타진 실로류셀이 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포/kg(최대 허용 용량: 2×10^8 개의 세포)의 표적 용량으로 제0일에 단일 IV 주입으로서 투여되고/되거나, 마브틸리주맙이 3 mg/kg으로 제0일에 피하, OP/IP, 또는 IV로 1회 투여되는, 방법.
- [0060] 23. 실시 형태 8 내지 실시 형태 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 악시캅타진 실로류셀이 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포/kg(최대 허용 용량: 2×10^8 개의 세포)의 표적 용량으로 제0일에 단일 IV 주입으로서 투여되고/되거나, 마브틸리주맙이 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 또는 30 mg/kg으로 제0일에 피하, OP/IP, 또는 IV로 1회 투여되는, 방법.
- [0061] 24. 실시 형태 22 또는 실시 형태 23에 있어서, 30 mg/m^2 /일의 플루다라빈 및 500 mg/m^2 /일의 사이클로포스파미드를 포함하는 조건화 화학요법(conditioning chemotherapy)을 제-5일 내지 제-3일에 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0062] 25. (a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계;
- [0063] (b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및
- [0064] (c) 등급 2 초과와 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하는 단계;
- [0065] (d) (b)에서 관찰된 CRS 증상이 (c)의 24 시간 후에 개선되지 않는 경우, 메틸프레드니솔론 약 1 mg/kg IV를 일일 2회 투여하거나 등가의 텍사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하는 단계;
- [0066] (e) CRS 등급 3이 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 메틸프레드니솔론 1 mg/kg IV를 일일 2회 투여하거나 등가의 텍사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하는 단계; 및
- [0067] (f) CRS 등급 4가 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 1 일당 약 1,000 mg IV 메틸프레드니솔론을 3 일 동안 투여하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 인간에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는, 방법.
- [0068] 26. (a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계;
- [0069] (b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및
- [0070] (c) 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성이 관찰되는 경우, 표 1, 표 2, 실시예 2, 및/또는 실시예 3에 따라 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성을 관리하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 환자에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요

법을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는, 방법.

- [0071] 27. (a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계;
- [0072] (b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및
- [0073] (c) 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성이 관찰되는 경우, 표 1, 표 2, 실시예 2, 및/또는 실시예 3에 따라 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성을 관리하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 ALL의 치료를 필요로 하는 환자에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 재발성 또는 불응성 거대 ALL을 치료하는, 방법.
- [0074] 28. 달리 특정되지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL의 치료를 필요로 하는 환자에게 리톡시맙과 조합하여 악시캅타진 실로류셀 현탁액을 체중 kg당 약 1×10^6 내지 약 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포의 용량 내지 약 1×10^8 개의 CAR-양성 생존 T 세포의 최대 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여하는 단계
- [0075] - 악시캅타진 실로류셀은 CD28 및 CD3-제타 공동-자극 도메인에 연결된 항-CD19 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 레트로바이러스 형질도입에 의해 생체외에서 수확되고 유전자 변형된 환자 자신의 T 세포를 포함하는, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 - 를 포함하는, 달리 특정되지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL의 치료를 필요로 하는 환자에서 달리 특정되지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 또는 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 치료하는, 방법.
- [0076] 29. 실시 형태 28에 있어서, 환자가 제-5일에 리톡시맙 375 mg/m^2 , 및 제-5일, 제-4일, 및 제-3일에 플루다라빈 30 mg/m^2 및 사이클로포스파미드 500 mg/m^2 를 이용한 조건화 화학요법을 받고; 제-2일 및 제-1일에 2 일의 휴약(rest)이 이어지고; 제0일에 2×10^6 개의 항-CD19 CAR T 세포/kg의 표적 용량으로 투여되는 악시캅타진 실로류셀을 이용한 투여가 이어지는, 방법.
- [0077] 30. 실시 형태 28에 있어서, 환자가 백혈구성분채집술 후 7 일에 시작하여 악시캅타진 실로류셀 주입 후 제3일 까지 계속되는 레날리도미드 일일 10 mg 을 받고, 제-5일, 제-4일, 및 제-3일에 플루다라빈 30 mg/m^2 및 사이클로포스파미드 500 mg/m^2 를 이용한 조건화 화학요법이 이어지고; 제-2일 및 제-1일에 2 일의 휴약이 이어지고; 제0일에 2×10^6 개의 항-CD19 CAR T 세포/kg의 표적 용량으로 투여되는 악시캅타진 실로류셀이 이어지는, 방법.
- [0078] 31. 실시 형태 28에 있어서, 환자가 제1 요법 라인에 대해 불응성이고, 제2 이상의 요법 라인에 대해 불응성이며, 자가조직 줄기 세포 이식 후에 불응성인, 방법.
- [0079] 32. 실시 형태 28 내지 실시 형태 31 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 환자가 이전에 항-CD20 mAb 및 안트라사이클린-함유 화학요법 계획을 받은, 방법.
- [0080] 33. 실시 형태 28 내지 실시 형태 32 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 환자가 악시캅타진 실로류셀 주입 후에 28 일 간격으로 5회의 추가 용량에 대해 리톡시맙을 추가로 받는, 방법.
- [0081] 34. 실시 형태 28 내지 실시 형태 33 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 환자가 악시캅타진 실로류셀 주입 후에 28 일 간격으로(21 치료/28 일) 5회의 추가 주기에 대해 레날리도미드 20 mg 을 추가로 받는, 방법.
- [0082] 35. 실시 형태 28 내지 실시 형태 34 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 환자가 메스나를 추가로 받는, 방법.
- [0083] 36. 실시 형태 8 내지 실시 형태 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 악시캅타진 실로류셀이 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포/kg(최대 허용 용량: 2×10^8 개의 세포)의 표적 용량으로 제0일에 단일 IV 주입으로서 투여되고, 마브릴리무맙이 3 mg/kg 체중으로 제0일에 피하, OP/IP, 또는 IV로 1회 투여되는, 방법.
- [0084] 37. 실시 형태 8 내지 실시 형태 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 악시캅타진 실로류셀이 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포/kg(최대 허용 용량: 2×10^8 개의 세포)의 표적 용량으로 제0일에 단일 IV 주입으로서 투여되

고/되거나, 마브릴리무맙이 1 mg/kg 체중, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 또는 30 mg/kg으로 제0일에 피하, OP/IP, 또는 IV로 1회 투여되는, 방법.

[0085] 38. 실시 형태 36에 있어서, 30 mg/m²/일의 플루다라빈 및 500 mg/m²/일의 사이클로포스파미드를 포함하는 조건화 화학요법을 제-5일 내지 제-3일에 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0086] 일 태양에서 본 발명은, (a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계; (b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및 (c) 등급 2 초과 사이트카인 방출 증후군(CRS)이 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하는 단계; (d) (b)에서 관찰된 CRS 증상이 (c)의 24 시간 후에 개선되지 않는 경우, 메틸프레드니솔론 약 1 mg/kg IV를 일일 2회 투여하거나 등가의 텍사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하는 단계; (e) CRS 등급 3이 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 메틸프레드니솔론 1 mg/kg IV를 일일 2회 투여하거나 등가의 텍사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하는 단계; 및 (f) CRS 등급 4가 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 1 일당 약 1,000 mg IV 메틸프레드니솔론을 3 일 동안 투여하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 인간에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0087] 일 태양에서 본 발명은, (a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계; (b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및 (c) 사이트카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성이 관찰되는 경우, 표 1, 표 2, 표 3, 및/또는 표 4에 따라 사이트카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성을 관리하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 환자에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0088] 일 태양에서 본 발명은, (a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계; (b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및 (c) 사이트카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성이 관찰되는 경우, 표 1, 표 2, 실시예 2, 및/또는 실시예 3에 따라 사이트카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성을 관리하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 ALL의 치료를 필요로 하는 환자에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 재발성 또는 불응성 거대 ALL을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0089] 본 발명의 다른 특징 및 이점은, 실시예를 포함하는 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0090] 정의

[0091] 본 발명이 더 용이하게 이해되도록 하기 위해, 먼저 소정의 용어들이 하기 한정된다. 하기 용어들 및 다른 용어들에 대한 추가의 한정이 명세서 전체에 걸쳐 기술된다.

[0092] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 단수 형태("a", "an", 및 "the")는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다.

[0093] 특이적으로 언급되거나 문맥으로부터 명확하지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "또는"은 포괄적이며 "또는" 및 "및" 둘 모두를 커버하는 것으로 이해된다.

[0094] 본 명세서에 사용되는 경우에 용어 "및/또는"은 다른 것의 존재 또는 부재 하의 2개의 특정된 특징 또는 구성요소 각각의 특이적 개시로서 이해되어야 한다. 따라서, 본 명세서에서 "A 및/또는 B"와 같은 구문에 사용되는

바와 같이 용어 "및/또는"은 A 및 B; A 또는 B; A(단독); 및 B(단독)를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 구문에 사용되는 바와 같이 용어 "및/또는"은 하기 태양 각각을 포함하도록 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0095] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "예를 들어," 및 "즉"은 단지 예로서, 의도된 제한 없이 사용되며, 본 명세서에 명시적으로 열거된 항목만을 지칭하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0096] 용어 "~ 이상", "적어도", "~ 초과" 등, 예를 들어, "하나 이상"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149 또는 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 이상 또는 언급된 값 초과를 포함하지만 이로 제한되지 않는 것으로 이해된다. 그 사이의 임의의 더 큰 수 또는 분수가 또한 포함된다.

[0097] 역으로, 용어 "~ 이하"는 언급된 값 미만의 각각의 값을 포함한다. 예를 들어, "100개 이하의 뉴클레오티드"는 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 및 0개의 뉴클레오티드를 포함한다. 그 사이의 임의의 더 작은 수 또는 분수가 또한 포함된다.

[0098] 용어 "복수", "2개 이상", "둘 이상", "제2 이상" 등은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149 또는 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 이상 또는 그 초과를 포함하지만 이로 제한되지 않는 것으로 이해된다. 그 사이의 임의의 더 큰 수 또는 분수가 또한 포함된다.

[0099] 명세서 전체에 걸쳐, 단어 "포함하는", 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 언급된 요소, 정수, 또는 단계, 또는 요소들, 정수들, 또는 단계들의 군의 포함을 시사하지만, 임의의 다른 요소, 정수, 또는 단계, 또는 요소들, 정수들, 또는 단계들의 군의 배제를 시사하지 않는 것으로 이해될 것이다. 표현 "포함하는"으로 태양이 본 명세서에 기재되어 있는 경우에는 항상, "~로 이루어진" 및/또는 "~로 본질적으로 이루어진"의 용어로 기재된 그 밖의 유사한 태양이 또한 제공되는 것으로 이해된다.

[0100] 문맥으로부터 특이적으로 언급되거나 명백하지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 당업자에 의해 결정되는 바와 같은 특정 값 또는 조성에 대한 허용가능한 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 값 또는 조성이 측정 또는 결정되는 방법, 즉, 측정 시스템의 제한에 부분적으로 좌우될 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "대략"은 당업계의 실무에 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. "약" 또는 "대략"은 최대 10%의 범위(즉, $\pm 10\%$)를 의미할 수 있다. 따라서, "약"은 언급된 값보다 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 0.01%, 또는 0.001% 이내로 더 크거나 작은 것으로 이해될 수 있다. 예를 들어, 약 5 mg은 4.5 mg 내지 5.5 mg의 임의의 양을 포함할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 과정에 관련하여, 이 용어는 최대 한 자릿수 또는 최대 5-배의 값을 의미할 수 있다. 특정 값 또는 조성이 본 발명에서 제공될 경우, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "대략"의 의미는 그 특정 값 또는 조성에 대한 허용가능한 오차 범위 이내에 있는 것으로 가정되어야 한다.

[0101] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위, 또는 정수 범위는, 달리 지시되지 않는 한, 언급된 범위 이내의 임의의 정수, 및 적절한 경우에 그의 분수(예컨대 정수의 1/10 및 1/100)의 값을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

- [0102] 본 명세서에 사용되는 단위, 접두어, 및 기호는 이들의 국제 단위 체계(SI: *Système International de Unites*) 허용 형태를 사용하여 제공된다. 수치 범위는 범위를 한정하는 수를 포함한다.
- [0103] 달리 한정되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 관련된 기술분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌[Juo, "The Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology", 2nd ed., (2001), CRC Press]; 문헌["The Dictionary of Cell & Molecular Biology", 5th ed., (2013), Academic Press]; 및 문헌["The Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology", Cammack et al. eds., 2nd ed, (2006), Oxford University Press]은 본 발명에 사용되는 용어 중 다수에 대한 일반 사전을 당업자에게 제공한다.
- [0104] "투여"는 당업자에게 알려진 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하는, 대상에 대한 제제의 물리적 도입을 지칭한다. 본 명세서에 개시된 제형에 대한 예시적인 투여 경로는, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한, 정맥내, 근육내, 피하(SQ), 복강내, 척추, 또는 다른 장관의 투여 경로를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 구문 "장관의 투여"는 일반적으로 주사에 의한, 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내(IV), 근육내, 동맥내, 척추강내, 림프관내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내(IP), 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외, 및 흉골내 주사 및 주입뿐만 아니라 생체내 전기천공을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제형은 비-장관의 경로를 통해, 예를 들어, 경구로 투여된다. 다른 비-장관의 경로는 국소, 상피, 또는 점막 투여 경로, 예를 들어, 비강내, 질, 직장, 설하, 또는 국소를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어, 1회, 복수회, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다. 하나 이상의 치료제가 투여되는 경우, 투여는 동시에 또는 순차적으로 실행될 수 있다. 순차적 투여는 하나의 제제를 다른 제제 또는 제제들의 투여가 완료된 후에만 투여하는 것을 포함한다.
- [0105] 용어 "항체"(Ab)는 항원에 특이적으로 결합하는 당단백질 면역글로불린을 제한 없이 포함한다. 일반적으로, 항체는 이항화를 결합에 의해 상호연결된 2개 이상의 중쇄(H) 및 2개 이상의 경쇄(L), 또는 이들의 항원-결합 분자를 포함할 수 있다. 각각의 H 사슬은 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 VH로 약칭함) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 불변 도메인, CH1, CH2, 및 CH3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 VL로 약칭함) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 불변 도메인, CL을 포함한다. VH 및 VL 영역은, 프레임워크 영역(FR)으로 지칭되는 더 보존된 영역들이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 지칭되는 과변이의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 하기 순서로 아미노 말단으로부터 카르복시 말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. Ab의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 고전적인 보체 시스템의 제1 구성요소(C1q)를 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.
- [0106] 항체는, 예를 들어, 단클론 항체, 재조합적으로 생성된 항체, 단일특이성 항체, 다중특이성 항체(이중특이성 항체를 포함함), 인간 항체, 조각된 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 면역글로불린, 합성 항체, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄 분자를 포함하는 사량체 항체, 항체 경쇄 단량체, 항체 중쇄 단량체, 항체 경쇄 이량체, 항체 중쇄 이량체, 항체 경쇄-항체 중쇄 쌍, 인트라바디(intrabody), 항체 융합체(간혹 본 명세서에서 "항체 접합체"로 지칭됨), 이중접합체 항체, 단일 도메인 항체, 1가 항체, 단일쇄 항체 또는 단일쇄 Fv(scFv), 카멜화 항체, 아피바디(affybody), Fab 단편, F(ab')₂ 단편, 이항화물-연결된 Fv(sdFv), 이중(ScFv)₂-Fab, 항-개별특이형(항-Id) 항체(예를 들어, 항-항-Id 항체를 포함함), 미니바디(minibody), 도메인 항체, 합성 항체(간혹 본 명세서에서 "항체 모방체"로 지칭됨), 다이아바디(diabody), IgG 융합체(예를 들어, 이중 가변 도메인(DVD)-Ig), Fc 융합체(예를 들어, ScFv/Fc 융합체, 면역 이동 mTCR, 및 상기 중 임의의 것의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 항체는 다클론 항체 집단을 지칭한다.
- [0107] "항원 결합 분자", "항원 결합 부분", 또는 "항체 단편"은 분자가 유래되는 항체의 항원 결합 부분(예를 들어, CDR)을 포함하는 임의의 분자를 지칭한다. 항원 결합 분자는 항원 상보성 결정 영역(CDR)을 포함할 수 있다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, dAb, 선형 항체, scFv 항체, 및 항원 결합 분자로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 펩티바디(peptibody)(즉, 펩티드 결합 도메인을 포함하는 Fc 융합 분자)는 적합한 항원 결합 분자의 다른 예이다. 일부 실시 형태에서, 항원 결합 분자는 중앙 세포 상의 항원에 결합한다. 일부 실시 형태에서, 항원 결합 분자는 과다증식성 질환에 관여하는 세포 상의 항원 또는 바이러스 또는 박테리아 항원에 결합한다. 일부 실시 형태에서, 항원 결합 분자는 CD19에 결합한다. 추가의 실시 형태에서, 항원 결합 분자는 이의 상보성 결정 영역(CDR) 중 하나 이상을 포함하는, 항원에 특이적

으로 결합하는 항체 단편이다. 추가의 실시 형태에서, 항원 결합 분자는 단일쇄 가변 단편(scFv)이다. 일부 실시 형태에서, 항원 결합 분자는 아비머를 포함하거나 이로 이루어진다.

- [0108] "항원"은 면역 반응을 유발하거나 항체 또는 항원 결합 분자에 의해 결합될 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 면역 반응은 항체 생성, 또는 특이적 면역-격격 세포의 활성화, 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로서의 역할을 할 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 항원은 내인성으로 발현될 수 있거나, 즉, 게놈 DNA에 의해 발현될 수 있거나, 재조합적으로 발현될 수 있다. 항원은 암 세포와 같은 소정의 조직에 특이적일 수 있거나, 그것은 광범위하게 발현될 수 있다. 또한, 더 큰 분자의 단편이 항원으로서 작용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항원은 종양 항원이다.
- [0109] "CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법"은 키메라 항원 수용체(CAR)-양성 T 세포의 현탁액을 지칭한다. 그러한 면역요법의 예는 Kite Pharmaceuticals, Inc.에 의해 개발된 악시캡타진 실로류셀(Axi-cel™), YESCARTA®로도 알려짐)이다. 다른 비제한적인 예는 JCAR017, JCAR015, JCAR014, Kymriah(티사젠렉류셀), Uppsala U. 항-CD19 CAR(NCT02132624), 및 UCART19(셀렉티스)를 포함한다.
- [0110] 용어 "중화"는 리간드에 결합하고 그 리간드의 생물학적 효과를 방지하거나 감소시키는 항원 결합 분자, scFv, 항체, 또는 이들의 단편을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 항원 결합 분자, scFv, 항체, 또는 이들의 단편은 리간드 상의 결합 부위를 직접 차단하거나, 간접 수단(예컨대 리간드 내의 구조적 변경 또는 에너지 변경)을 통해 리간드의 결합하는 능력을 달리 변경한다. 일부 실시 형태에서, 항원 결합 분자, scFv, 항체, 또는 이들의 단편은 그것이 결합된 단백질이 생물학적 기능을 수행하는 것을 방지한다.
- [0111] 용어 "자가조직"은 그것이 이후에 재도입될 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조작된 자가조직 세포 요법(eACT™) 방법은 환자로부터의 림프구의 수집을 포함하며, 이는 이어서, 예를 들어, CAR 작제물을 발현하도록 조작된 후, 동일한 환자에게 다시 투여된다.
- [0112] 용어 "동종이계"는 하나의 개체로부터 유래되고, 이어서 동일한 종의 다른 개체에 도입되는 임의의 물질, 예를 들어, 동종이계 T 세포 이식을 지칭한다.
- [0113] 용어 "형질도입" 및 "형질도입된"은 외래 DNA가 바이러스 벡터를 통해 세포 내로 도입되는 과정을 지칭한다(문헌[Jones et al., "Genetics: principles and analysis," Boston: Jones & Bartlett Publ. (1998)] 참조). 일부 실시 형태에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 배콜로바이러스 벡터, 엡스타인 바 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 헤르페스 심플렉스 바이러스 벡터, 아데노바이러스 관련 벡터, 렌티바이러스 벡터, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0114] "암"은 신체 내 비정상 세포의 제어되지 않은 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 넓은 군을 지칭한다. 조절되지 않은 세포 분열 및 성장은 인접 조직에 침입하는 악성종양의 형성을 유발하며, 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 먼 부분으로 전이될 수 있다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 림프종, 백혈병, 골수종, 및 다른 백혈구 악성종양을 포함하는 면역계의 암을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은, 예를 들어, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부의 암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 다발성 골수종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종(NHL), 원발성 중격동 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 형질전환된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도의 암, 소장의 암, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도의 암, 음경의 암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL을 포함함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소아의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광의 암, 신장 또는 요관의 암, 신우의 암종, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 유상피암, 편평세포암, T 세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 포함하는 환경적으로 유도된 암, 다른 B 세포 악성종양, 및 상기 암의 조합으로부터 유래된 종양의 종양 크기를 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 암은 다발성 골수종이다. 특정 암은 화학 요법 또는 방사선 요법에 반응성일 수 있거나, 암은 불응성일 수 있다. 불응성 암은 외과적 개입에 순응하지 않는 암을 지칭하며, 암은 초기에 화학 요법 또는 방사선 요법에 비반응성이거나, 암은 시간 경과에 따라 비반응성으로 된다.
- [0115] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "항-종양 효과"는 종양 부피의 감소, 종양 세포의 수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 전이의 수의 감소, 전체 또는 무진행 생존의 증가, 기대 수명의 증가, 또는 종양과 관련된 다양한 생

리학적 증상의 개선으로서 존재할 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. 항-종양 효과는 또한 종양의 발생의 예방, 예를 들어, 백신을 지칭할 수 있다.

[0116] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이토카인"은 특이적 항원과의 접촉에 반응하여 하나의 세포에 의해 방출되는 비-항체 단백질을 지칭하며, 사이토카인은 제2 세포와 상호작용하여 제2 세포에서의 반응을 매개한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 "사이토카인"은 하나의 세포 집단에 의해 방출되어 세포간 매개체로서 다른 세포에 작용하는 단백질을 지칭하고자 하는 것이다. 사이토카인은 세포에 의해 내인성으로 발현되거나 대상에게 투여될 수 있다. 사이토카인은 면역 반응을 전파하기 위해 대식세포, B 세포, T 세포, 및 비만 세포를 포함하는 면역 세포에 의해 방출될 수 있다. 사이토카인은 수용자 세포에서 다양한 반응을 유도할 수 있다. 사이토카인은 항상성 사이토카인, 케모카인, 전염증성 사이토카인, 이펙터, 및 급성기(acute-phase) 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 인터류킨(IL) 7 및 IL-15를 포함하는 항상성 사이토카인은 면역 세포 생존 및 증식을 촉진하고, 전염증성 사이토카인은 염증 반응을 촉진할 수 있다. 항상성 사이토카인의 예는 IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15, 및 인터페론(IFN) 감마를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 전염증성 사이토카인의 예는 IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-13, IL-17a, 종양 괴사 인자(TNF)-알파, TNF-베타, 섬유아세포 성장 인자(FGF) 2, 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF), 가용성 세포간 부착 분자 1(sICAM-1), 가용성 혈관 부착 분자 1(sVCAM-1), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), VEGF-C, VEGF-D, 및 태반 성장 인자(PLGF)를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 이펙터의 예는, 그랜자임 A, 그랜자임 B, 가용성 Fas 리간드(sFasL), 및 퍼포린을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 급성기-단백질의 예는 C-반응성 단백질(CRP) 및 혈청 아밀로이드 A(SAA)를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0117] "케모카인"은 세포 주화성 또는 방향성 운동을 매개하는 사이토카인의 유형이다. 케모카인의 예는 IL-8, IL-16, 에오탁신, 에오탁신-3, 대식세포-유래 케모카인(MDC 또는 CCL22), 단백질 주화성 단백질 1(MCP-1 또는 CCL2), MCP-4, 대식세포 염증 단백질 1a(MIP-1a, MIP-1a), MIP-1β(MIP-1b), 감마-유도 단백질 10(IP-10), 및 흉선 및 활성화 조절된 케모카인(TARC 또는 CCL17)을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0118] 치료제, 예를 들어, 조작된 CAR T 세포의 "치료적 유효량", "유효 용량", "유효량", 또는 "치료적 유효 투여량"은, 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 경우, 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 증상이 없는 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 예방에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하거나 질환의 발병에 대해 대상을 보호하는 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 당업자에게 알려진 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 중에 인간 대상에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 제제의 활성을 검정함으로써 평가할 수 있다. 유해 반응(예를 들어, 신경독성)의 하나 이상의 증상(예를 들어, 뇌병증, 두통, 진전, 현기증, 실어증, 섬망, 불면, 및/또는 불안)을 치료하기 위해 투여되는 제제(예를 들어, GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제, 또는 억제제들의 조합)의 "유효량"은 이들 증상 중 하나 이상의 중증도를 감소시키고/시키거나 무증상 기간의 빈도 및 지속기간을 증가시키는 임의의 양이다. 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 적절한 경우, 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0119] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "림프구"는 자연 살해(NK) 세포, T 세포, 또는 B 세포를 포함한다. NK 세포는 선천성 면역계의 주요 구성요소를 대표하는 세포독성(세포 독성) 림프구의 일 유형이다. NK 세포는 종양, 및 바이러스에 의해 감염된 세포를 폐기한다. 이는 세포자멸 또는 세포 예정사의 과정을 통해 작용한다. 이들은 세포를 살해하기 위해 활성화를 필요로 하지 않기 때문에, 이들은 "자연 살해"로 지칭되었다. T 세포는 세포-매개-면역에서 주요 역할을 한다(항체 관여가 없음). 그의 T 세포 수용체(TCR)는 다른 림프구 유형으로부터 이들 자신을 구별되게 한다. 면역계의 특화된 기관인 흉선은 주로 T 세포의 성숙을 담당한다. 6개 유형의 T 세포, 즉: 헬퍼 T 세포(예를 들어, CD4+ 세포), 세포독성 T 세포(TC, 세포독성 T 림프구, CTL, T-살해 세포, 세포용해성 T 세포, CD8+ T 세포, 또는 살해 T 세포로도 알려짐), 기억 T 세포((i) 무경험 세포와 같은 줄기 기억 TSCM 세포는 CD45RO-, CCR7+, CD45RA+, CD62L+(L-셀렉틴), CD27+, CD28+, 및 IL-7Rα+이지만, 이들은 또한 다량의 CD95, IL-2Rβ, CXCR3, 및 LFA-1을 발현하며, 기억 세포에 특징적인 다수의 기능적 속성을 나타내고; (ii) 중심 기억 TCM 세포는 L-셀렉틴 및 CCR7을 발현하고, 이들은 IL-2를 분비하지만, IFNγ 또는 IL-4는 분비하지 않으며, (iii) 이펙터 기억 TEM 세포는, 그러나, L-셀렉틴 또는 CCR7을 발현하지 않지만 IFNγ 및 IL-4와 같은 이펙터 사이토카인을 생성함), 조절 T 세포(Treg, 억제자 T 세포, 또는 CD4+CD25+ 조절 T 세포), 자연 살해 T 세포(NKT), 및 감마 델타 T 세포가 존재한다. 한편, B-세포는 체액성 면역에서 주요 역할을 한다(항체 관여가 있음). 그것은 항체 및 항원을 만들고 항원-제시 세포(APC)의 역할을 수행하며 항원 상호작용에 의한 활성화 후에 기억 B-세포로 전환된다. 포유류에서, 미성숙 B-세포는 골수 내에서 형성되며, 이로부터 그의 명칭

이 유래된다.

- [0120] 용어 "유전자 조작된" 또는 "조작된"은 코딩 또는 비-코딩 영역 또는 이들의 일부를 결실시키거나 코딩 영역 또는 이의 일부를 삽입하는 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는 세포의 게놈을 변형시키는 방법을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 변형되는 세포는 림프구, 예를 들어 T 세포이며, 이는 환자 또는 공여자로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 T 세포 수용체(TCR)와 같은 외인성 작제물을 발현하도록 세포가 변형될 수 있으며, 이는 세포의 게놈 내로 혼입된다.
- [0121] "면역 반응"은 면역계의 세포(예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포, 및 호중구) 및 이들 세포 또는 간 중 임의의 것에 의해 생성되는 가용성 거대분자(Ab, 사이토카인, 및 보체를 포함함)의 작용을 지칭하며, 이는 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 다른 비정상 세포, 또는, 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우, 정상 인간 세포 또는 조직의 선택적 표적화, 이들에 대한 결합, 이들에 대한 손상, 이들의 파괴, 및/또는 척추동물의 신체로부터의 이들의 제거를 유발한다.
- [0122] 용어 "면역요법"은, 면역 반응을 유도하거나, 향상시키거나, 억제하거나, 달리 변형시키는 단계를 포함하는 방법에 의한, 질환으로 고통을 받거나, 질환이 발병하거나 질환의 재발을 겪을 위험이 있는 대상의 치료를 지칭한다. 면역요법의 예는 T 세포 요법을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. T 세포 요법은 입양 T 세포 요법, 종양-침윤 림프구(TIL) 면역요법, 자가조직 세포 요법, 조작된 자가조직 세포 요법(eACT™), 및 동종이계 T 세포 이식을 포함할 수 있다. 그러나, 당업자는 본 명세서에 개시된 조건화 방법이 임의의 이식된 T 세포 요법의 유효성을 향상시킬 것임을 인식할 것이다. T 세포 요법의 예는 미국 특허 출원 공개 제2014/0154228호 및 제2002/0006409호, 미국 특허 제7,741,465호, 미국 특허 제6,319,494호, 미국 특허 제5,728,388호, 및 국제 출원 공개 제WO 2008/081035호에 기재되어 있다.
- [0123] 면역요법의 T 세포는 당업계에 알려진 임의의 공급원으로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 조혈 줄기 세포 집단으로부터 시험관내에서 분화될 수 있거나, T 세포는 대상으로부터 얻어질 수 있다. T 세포는, 예를 들어, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 골수, 림프절 조직, 체대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출물, 비장 조직, 및 종양으로부터 얻어질 수 있다. 또한, T 세포는 당업계에서 이용가능한 하나 이상의 T 세포주로부터 유래될 수 있다. T 세포는 또한, FICOLL™ 분리 및/또는 성분채집술과 같은 당업자에게 알려진 다수의 기술을 사용하여 대상으로부터 수집된 혈액의 단위로부터 얻어질 수 있다. T 세포 요법을 위해 T 세포를 분리하는 추가의 방법이 미국 특허 출원 공개 제2013/0287748호에 개시되어 있으며, 이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0124] "eACT™"으로 약칭될 수 있으며, 또한 입양 세포 전달로도 알려진 용어 "조작된 자가조직 세포 요법"은, 하나 이상의 특이적 종양 세포 또는 악성종양의 세포 표면 상에서 발현되는 하나 이상의 항원을 인식하고 표적화하기 위해 환자 자신의 T 세포가 수집되고 후속적으로 유전자 변경되는 과정이다. 예를 들어, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 T 세포가 조작될 수 있다. CAR 양성(+) T 세포는, 하나 이상의 공동자극 도메인 및 하나 이상의 활성화 도메인을 포함하는 세포내 신호전달부에 연결된 특정 종양 항원에 대한 특이성을 갖는 세포의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 발현하도록 조작된다. CAR scFv는, 예를 들어, 달리 특정되지 않은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 및 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL, NHL, CLL, 및 비-T 세포 ALL을 포함하지만 이로 제한되지 않는, 모든 정상 B 세포 및 B 세포 악성 종양을 포함하는, B 세포 계통 내의 세포에 의해 발현되는 막관통 단백질인 CD19를 표적화하도록 설계될 수 있다. 예시적인 CAR T 세포 요법 및 작제물이 미국 특허 출원 공개 제2013/0287748호, 제2014/0227237호, 제2014/0099309호, 및 제2014/0050708호에 기재되어 있으며, 이들 참고 문헌은 전체적으로 참고로 포함된다.
- [0125] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "환자"는 암(예를 들어, 림프종 또는 백혈병)으로 고통 받는 임의의 인간을 포함한다. 용어 "대상" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0126] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "시험관내 세포"는 생체외에서 배양되는 임의의 세포를 지칭한다. 특히, 시험관내 세포는 T 세포를 포함할 수 있다.
- [0127] 용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 상호교환가능하게 사용되며, 펩티드 결합에 의해 공유적으로 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 2개 이상의 아미노산을 함유하며, 단백질 또는 펩티드의 서열을 구성할 수 있는 아미노산의 최대 수에 제한이 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 결합된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 이 용어는, 예를 들어, 당업계에서 일반적으로 펩티드, 올리고펩티드, 및 올리고머로도 지칭되는

짧은 사슬, 및 당업계에서 다수의 유형이 존재하는 단백질로 일반적으로 지칭되는 더 긴 사슬 둘 모두를 지칭한다. "폴리펩티드"는, 예를 들어, 특히 생물학적으로 활성인 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 합성 펩티드, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0128] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "자극"은 자극 분자와 그의 동족 리간드의 결합에 의해 유도되는 1차 반응 - 결합은 신호 전달 사건을 매개함 - 을 지칭한다. "자극 분자"는 항원 제시 세포 상에 존재하는 동족 자극 리간드와 특이적으로 결합하는 T 세포 상의 분자, 예를 들어, T 세포 수용체(TCR)/CD3 복합체이다. "자극 리간드"는 항원 제시 세포(예를 들어, APC, 수지상 세포, B-세포 등) 상에 존재할 경우에 T 세포 상의 자극 분자와 특이적으로 결합할 수 있는 리간드이며, 이에 의해 활성화, 면역 반응의 개시, 증식 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는 T 세포에 의한 1차 반응을 매개한다. 자극 리간드는 항-CD3 항체, 펩티드가 로딩된 MHC 클래스 I 분자, 초작용제 항-CD2 항체, 및 초작용제 항-CD28 항체를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0129] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "공동자극 신호"는 TCR/CD3 라이게이션과 같은 1차 신호와 조합하여 T 세포 반응, 비제한적인 예를 들어, 증식 및/또는 핵심 분자의 상향조절 또는 하향 조절로 이어지는 신호를 지칭한다.

[0130] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "공동자극 리간드"는 T 세포 상의 동족 공동-자극 분자에 특이적으로 결합하는 항원 제시 세포 상의 분자를 포함한다. 공동자극 리간드의 결합은 증식, 활성화, 분화 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공한다. 공동자극 리간드는, 예를 들어, 펩티드가 로딩된 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자와 T 세포 수용체(TCR)/CD3 복합체의 결합에 의해, 자극 분자에 의해 제공되는 1차 신호에 추가되는 신호를 유도한다. 공동-자극 리간드는 3/TR6, 4-1BB 리간드, Toll 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체, B7-1(CD80), B7-2(CD86), CD30 리간드, CD40, CD7, CD70, CD83, 헤르페스 바이러스 진입 매개체(HVEM: herpes virus entry mediator), 인간 백혈구 항원 G(HLA-G), ILT4, 면역글로불린-유사 전사체(ILT) 3, 유도성 공동자극 리간드(ICOS-L), 세포간 부착 분자(ICAM), B7-H3과 특이적으로 결합하는 리간드, 림프톡신 베타 수용체, MHC 클래스 I 사슬-관련 단백질 A(MICA), MHC 클래스 I 사슬-관련 단백질 B(MICB), OX40 리간드, PD-L2, 또는 예정사(PD) L1을 포함할 수 있지만 이로 제한되지 않는다. 공동-자극 리간드는, T 세포 상에 존재하는 공동-자극 분자, 비제한적인 예를 들어 4-1BB, B7-H3, CD2, CD27, CD28, CD30, CD40, CD7, ICOS와 특이적으로 결합하는 항체, CD83, 림프구 기능-관련 항원-1(LFA-1), 자연 살해 세포 수용체 C(NKG2C), OX40, PD-1, 또는 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14(TNFSF14 또는 LIGHT)와 특이적으로 결합하는 리간드를 제한 없이 포함한다.

[0131] "공동자극 분자"는 공동자극 리간드와 특이적으로 결합함으로써 T 세포에 의한 공동자극 반응, 비제한적인 예를 들어 증식을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너이다. 공동자극 분자는, 공동자극 리간드와 특이적으로 결합함으로써 T 세포에 의한 공동자극 반응, 비제한적인 예를 들어 증식을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너인 "공동자극 분자"를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 공동자극 분자는 4-1BB/CD137, B7-H3, BAFRR, BLAME(SLAMF8), BTLA, CD 33, CD 45, CD100(SEMA4D), CD103, CD134, CD137, CD154, CD16, CD160(BY55), CD18, CD19, CD19a, CD2, CD22, CD247, CD27, CD276(B7-H3), CD28, CD29, CD3(알파; 베타; 델타; 엡실론; 감마; 제타), CD30, CD37, CD4, CD4, CD40, CD49a, CD49D, CD49f, CD5, CD64, CD69, CD7, CD80, CD83 리간드, CD84, CD86, CD8알파, CD8베타, CD9, CD96(축각), CD1-1a, CD1-1b, CD1-1c, CD1-1d, CDS, CEACAM1, CRT AM, DAP-10, DNAM1(CD226), Fc 감마 수용체, GADS, GITR, HVEM(LIGHT), IA4, ICAM-1, ICAM-1, ICOS, Ig 알파(CD79a), IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, 인테그린, ITGA4, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB2, ITGB7, ITGB1, KIRDS2, LAT, LFA-1, LFA-1, LIGHT, LIGHT(종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14; TNFSF14), LTBR, Ly9(CD229), 림프구 기능-관련 항원-1(LFA-1(CD1 1a/CD18)), MHC 클래스 I 분자, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80(KLRF1), OX40, PAG/Cbp, PD-1, PSGL1, SELPLG(CD162), 신호전달 림프구 활성화 분자, SLAM(SLAMF1; CD150; IPO-3), SLAMF4(CD244; 2B4), SLAMF6(NTB-A; Ly108), SLAMF7, SLP-76, TNF, TNFr, TNFR2, Toll 리간드 수용체, TRANCE/RANKL, VLA1, 또는 VLA-6, 또는 이들의 단편, 절단체(truncation), 또는 조합을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0132] 용어 "감소시키는" 및 "감소하는"은 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용되며, 원래보다 더 작은 임의의 변화를 나타낸다. "감소시키는" 및 "감소하는"은 측정 전과 측정 후 사이의 비교를 필요로 하는 상대적인 용어이다. "감소시키는" 및 "감소하는"은 완전한 고갈을 포함한다.

[0133] 대상의 "치료" 또는 "치료하는"은 질환과 관련된 증상, 합병증 또는 병태, 또는 생화학적 지표의 발병, 진행, 발생, 중증도, 또는 재발의 역전, 경감, 개선, 억제, 지연, 또는 예방의 목적으로 대상에 대해 수행되는 임의의

유형의 개입 또는 과정, 또는 활성 제제의 투여를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 부분 관해를 포함한다. 다른 실시 형태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 완전 관해를 포함한다.

- [0134] 본 발명의 다양한 태양이 하기 서브섹션에 추가로 상세하게 기재된다.
- [0135] 키메라 항원 수용체(CAR)
- [0136] 본 발명의 키메라 항원 수용체(CAR 또는 CAR-T) 및 T 세포 수용체(TCR)는 유전자 조작된 수용체이다. 이들 조작된 수용체는 당업계에 알려진 기술에 따라 T 세포를 포함하는 면역 세포 내로 용이하게 삽입되고 이에 의해 발현될 수 있다. CAR을 이용하여, 특이적 항원을 인식함과 더불어, 그 항원에 결합될 경우, 면역 세포를 활성화하여 그 항원을 보유하거나 발현하는 세포를 공격하거나 파괴하도록 단일 수용체를 프로그래밍할 수 있다. 이들 항원이 종양 세포 상에 존재하는 경우, CAR을 발현하는 면역 세포는 종양 세포를 표적화하고 살해할 수 있다.
- [0137] 본 발명의 일 태양은 (i) 항원 결합 분자, (ii) 공동자극 도메인, 및 (iii) 활성화 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 T 세포 수용체이다. 공동자극 도메인은 세포외 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포외 도메인은 힌지, 또는 절단된 힌지 도메인을 포함한다.
- [0138] 일부 실시 형태에서, 항원-결합 분자는 분자가 유래되는 항체의 항원 결합 부분(예를 들어, CDR)을 포함하는 분자이다. 항원 결합 분자는 항원 상보성 결정 영역(CDR)을 포함할 수 있다. 항원-결합 분자의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, dAb, 선형 항체, scFv 항체, 및 항원 결합 분자로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 펩티바디(peptibody)(즉, 펩티드 결합 도메인을 포함하는 Fc 융합 분자)는 적합한 항원 결합 분자의 다른 예이다. 일 실시 형태에서, CD19 CAR 작제물은 항-CD19 단일쇄 Fv를 포함한다. "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 결합 단편은 항체의 가변 중쇄(V_H) 및 가변 경쇄(V_L) 도메인을 포함하며, 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 사슬 내에 존재한다. 일반적으로, Fv 폴리펩티드는 V_H와 V_L 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함하며, 이는 scFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성할 수 있게 한다. 본 명세서에 사용되는 모든 항체-관련 용어는 당업계에서의 통상적인 의미를 가지며, 당업자에 의해 잘 이해된다.
- [0139] 일부 실시 형태에서, CAR은 하나 이상의 공동자극 도메인을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공동자극은 CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 예정사-1(PD-1), 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS), 림프구 기능-관련 항원-1(LFA-1(CD11a/CD18)), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD247, CD276(B7-H3), LIGHT(종양 괴사 인자 수퍼패밀리 구성원 14; TNFSF14), NKG2C, Ig 알파(CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 클래스 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, To11 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8 베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(촉각), CEACAM1, CRT AM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 이들의 임의의 조합의 신호전달 영역이다.
- [0140] 일부 실시 형태에서, 세포내 도메인은 4-1BB/CD137, 활성화 NK 세포 수용체, B7-H3, BAFFR, BLAME(SLAMF8), BTLA, CD100(SEMA4D), CD103, CD160(BY55), CD18, CD19, CD19a, CD2, CD247, CD27, CD276(B7-H3), CD29, CD3 델타, CD3 엡실론, CD3 감마, CD30, CD4, CD40, CD49a, CD49D, CD49f, CD69, CD7, CD84, CD8알파, CD8베타, CD96(촉각), CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDS, CEACAM1, CRT AM, 사이토카인 수용체, DAP-10, DNAM1(CD226), Fc 감마 수용체, GADS, GITR, HVEM(LIGHTR), IA4, ICAM-1, ICAM-1, Ig 알파(CD79a), IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, 면역글로불린-유사 단백질, 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS), 인테그린, ITGA4, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB2, ITGB7, ITGB1, KIRDS2, LAT, LFA-1, LFA-1, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, LIGHT, LIGHT(종양 괴사 인자 수퍼패밀리 구성원 14; TNFSF14), LTBR, Ly9(CD229), 림프구 기능-관련 항원-1(LFA-1(CD11a/CD18)), MHC 클래스 I 분자, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80(KLRF1), OX-40, PAG/Cbp, 예정사-1(PD-1), PSGL1, SELPLG(CD162), 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질), SLAM(SLAMF1; CD150; IPO-3), SLAMF4(CD244; 2B4), SLAMF6(NTB-A; Ly108), SLAMF7, SLP-76, TNF 수용체 단백질, TNFR2, To11 리간드 수용체, TRANCE/RANKL, VLA1, 또는 VLA-6, 또는 이들의 조합의 신호전달 영역

을 포함한다.

[0141] 일부 실시 형태에서, CAR은 막관통 도메인과 결합 분자 사이에 힌지 영역을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 힌지 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM, CD28, 또는 CD8 알파의 힌지 영역이다. 일부 실시 형태에서, 막관통 도메인은 CD28, 4-1BB/CD137, T 세포 수용체의 알파 사슬, T 세포 수용체의 베타 사슬, CD3 엠실론, CD4, CD5, CD8 알파, CD9, CD16, CD19, CD22, CD33, CD37, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, 또는 T 세포 수용체의 제타 사슬, 또는 이들의 임의의 조합의 막관통 도메인이다. 일부 실시 형태에서, 활성화 도메인은, 예를 들어 임의의 형태의 CD3-제타로부터 유래될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성화 도메인은 DAP10, DAP12, 또는 다른 TCR-유형 활성화 신호전달 분자로부터 유래된다.

[0142] 일 태양에서, 본 출원은 CD19 CAR T 세포 요법에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, CD19 CAR 작제물은 항-CD19 scFv 도메인, 세포내 도메인, 막관통 도메인, 하나 이상의 공동자극 도메인, 및 활성화 도메인을 포함한다. 일 실시 형태에서, 막관통 도메인은 CD28, 4-1BB/CD137, CD8 알파, 또는 이들의 임의의 조합의 막관통 도메인으로부터 유래된다. 일 실시 형태에서, 공동자극 도메인은 CD8, CD28 OX40, 4-1BB/CD137, 또는 이들의 조합으로부터 유도된다. 일 실시 형태에서, 활성화 도메인은 CD3제타로부터 유래된다. 일 실시 형태에서, CD19 CAR 작제물은 4-1BB 공동자극 도메인을 포함한다. 일 실시 형태에서, CD19 CAR 작제물은 CD28 공동자극 도메인을 포함한다. 일 실시 형태에서, CD19 CAR 작제물은 항-CD19 scFv, CD28로부터의 힌지/막관통 및 공동자극 도메인, 및 CD3제타로부터의 활성화 도메인을 포함한다. 일 실시 형태에서, CAR은 약시캡타진 실로류셀에서 발현되는 것이다. 일 실시 형태에서, CAR은 Kymriah™에서 발현되는 것이다. 본 발명의 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 CD19 지향된 CAR은 JCAR017, JCAR015, JCAR014, Uppsala U. 항-CD19 CAR(NCT02132624), 및 UCART19 (Celectis)를 포함하지만 이로 제한되지 않으며, 문헌[Sadelain et al. Nature Rev. Cancer Vol. 3 (2003)], 문헌[Ruella et al., Curr Hematol Malig Rep., Springer, NY (2016)], 및 문헌[Sadelain et al. Cancer Discovery (Apr 2013)]을 참조한다.

[0143] 조작된 T 세포 및 용도

[0144] 면역요법의 T 세포는 상기 기재된 CAR 또는 다른 CAR 중 임의의 것을 발현하도록 조작될 수 있으며, CAR-T 세포로 지칭된다. CAR-T 세포는 다른 분자를 발현하도록 조작될 수 있으며, 하기 예시적인 유형 또는 당업계에서 이용가능한 다른 것들 중 어느 하나일 수 있다: 제1, 제2, 제3, 제4, 제5(등) CAR-T 세포; 강화 CAR-T 세포 (Armored CAR-T cell), 운동성 CAR-T 세포(Motile CAR-T cell), TRUCK T-세포, 스위치 수용체 CAR-T 세포; 유전자 편집된 CAR T-세포; 이중 수용체 CAR T-세포; 자살 CAR T-세포, 약물-유도성 CAR-T 세포, 신노치 유도성 CAR T-세포(synNotch inducible CAR T-cell); 및 억제성 CAR T-세포. 일 실시 형태에서, T 세포는 자가조직 T-세포이다. 일 실시 형태에서, T 세포는 자가조직 줄기 세포(자가조직 줄기 세포 요법 또는 ASCT의 경우)이다. 일 실시 형태에서, T 세포는 비-자가조직 T-세포이다.

[0145] 본 발명의 T 세포는 당업계에 알려진 임의의 공급원으로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 조혈 줄기 세포 집단으로부터 시험관내에서 분화될 수 있거나, T 세포는 대상으로부터 얻어질 수 있다. T 세포는, 예를 들어, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 골수, 림프절 조직, 체대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출물, 비장 조직, 및 종양으로부터 얻어질 수 있다. 또한, T 세포는 당업계에서 이용가능한 하나 이상의 T 세포주로부터 유래될 수 있다. T 세포는 또한, FICOLL™ 분리 및/또는 성분채집술과 같은 당업자에게 알려진 다수의 기술을 사용하여 대상으로부터 수집된 혈액의 단위로부터 얻어질 수 있다. T 세포 요법을 위해 T 세포를 단리하는 추가의 방법이 미국 특허 출원 공개 제2013/0287748호, 국제 출원 제PCT/US2015/014520호(제W02015/120096호로서 공개됨) 및 국제 출원 제PCT/US2016/057983호(제W02017/070395호로서 공개됨)에 개시되어 있으며, 이들 모두는 이들 방법을 기재하는 목적으로 총체적으로 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0146] CD19 CAR-T 세포는, 국제 출원 제PCT/US2015/014520호(제W02015/120096호로서 공개됨) 및 국제 출원 제PCT/US2016/057983호(제W02017/070395호로서 공개됨)에 기재된 것들 - 이들 둘 모두는 이들 방법을 기재하는 목적으로 총체적으로 본 명세서에 참고로 포함됨 - 을 제한 없이 포함하는, 면역요법을 위해 T 세포를 제조하는 임의의 제조 방법; 약시캡타진 실로류셀 또는 Yescarta®의 제조에 사용되는 임의의 그리고 모든 방법; 티사젠 렉류셀/Kymriah™의 제조에 사용되는 임의의 그리고 모든 방법; 면역요법을 위한 "기성(off-the-shelf)" T 세포의 제조에 사용되는 임의의 그리고 모든 방법; 및 인간에게 투여하기 위한 림프구를 제조하는 임의의 다른 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제조 과정은 환자로 부터 얻어진 세포로부터 순환 종양 세포를 특이적으로 제거하도록 조정된다.

[0147] 본 발명의 세포는 대상으로부터 얻어진 T 세포를 통해 얻어질 수 있다. 일 실시 형태에서, T 세포는, 예를 들어, 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출물, 비장 조직, 및 종양으로부터 얻어질 수 있다. 또한, T 세포는 당업계에서 이용가능한 하나 이상의 T 세포주로부터 유래될 수 있다. T 세포는 또한, FICOLL™ 분리 및/또는 성분채집술과 같은 당업자에게 알려진 다수의 기술을 사용하여 대상으로부터 수집된 혈액의 단위로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시 형태에서는, 성분채집술에 의해 수집된 세포를 세척하여 혈장 분획을 제거하고 후속 처리를 위해 적절한 완충제 또는 배지에 넣는다. 일부 실시 형태에서는, 세포를 PBS로 세척한다. 인정될 바와 같이, 원심분리기, 예를 들어, Cobe™ 2991 세포 처리기, Baxter CytoMate™ 등을 통한 반자동화 유동을 사용하는 단계에 의한 것과 같은 세척 단계를 사용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세척된 세포는 하나 이상의 생체적합성 완충제, 또는 완충제가 존재하거나 부재하는 다른 식염수 용액에 재현탁된다. 일부 실시 형태에서, 성분채집술 샘플의 원치 않는 구성요소가 제거된다. T 세포 요법을 위해 T 세포를 분리하는 추가의 방법이 미국 특허 출원 공개 제2013/0287748호에 개시되어 있으며, 이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0148] 일부 실시 형태에서는, 적혈구를 용해시키고, 예를 들어, PERCOLL™ 구배를 통한 원심분리를 사용하는 단계에 의해 단핵구를 고갈시킴으로써 PBMC로부터 T 세포를 분리한다. 일부 실시 형태에서, T 세포의 특이적 하위집단, 예컨대 CD4+, CD8+, CD28+, CD45RA+, 및 CD45RO+ T 세포는 당업계에 알려진 양성 또는 음성 선택 기술에 의해 추가로 분리된다. 예를 들어, 음성으로 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대해 지향된 항체의 조합으로 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 풍부화를 달성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 음성으로 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대해 지향된 단클론 항체의 콕테일(cocktail)을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유세포 분석법을 통한 세포 분류 및/또는 선택이 사용될 수 있다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 풍부화하기 위해, 단클론 항체 콕테일은 전형적으로 CD8, CD11b, CD14, CD16, CD20, 및 HLA-DR에 대한 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서는, 유세포 분석법 및 세포 분류를 사용하여 본 발명에 사용하기 위한 관심 세포 집단을 분리한다.

[0149] 일부 실시 형태에서는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법을 사용하는 면역 세포(예컨대 CAR)에 의한 유전자 변형을 위해 PBMC가 직접 사용된다. 일부 실시 형태에서는, PBMC를 분리한 후, T 림프구를 추가로 분리하고, 유전자 변형 및/또는 확장 전 또는 후에 세포독성 및 헬퍼 T 림프구 둘 모두를 무경험 세포, 기억 세포, 및 이펙터 T 세포 하위집단으로 분류한다. 일부 실시 형태에서는, CD8+ 세포의 이들 유형 각각과 관련된 세포 표면 항원을 동정함으로써 CD8+ 세포를 무경험 세포, 중심 기억 세포, 및 이펙터 세포로 추가로 분류한다. 일부 실시 형태에서, 중심 기억 T 세포의 표현형 마커의 발현은 CCR7, CD3, CD28, CD45RO, CD62L, 및 CD127을 포함하고, 그랜자임 B에 대해 음성이다. 일부 실시 형태에서, 중심 기억 T 세포는 CD8+, CD45RO+, 및 CD62L+ T 세포이다. 일부 실시 형태에서, 이펙터 T 세포는 CCR7, CD28, CD62L, 및 CD127에 대해 음성이고, 그랜자임 B 및 퍼포린에 대해 양성이다. 일부 실시 형태에서, CD4+ T 세포는 추가로 하위집단으로 분류된다. 예를 들어, 세포 표면 항원을 갖는 세포 집단을 동정함으로써 CD4+ T 헬퍼 세포를 무경험 세포, 중심 기억 세포, 및 이펙터 세포로 분류할 수 있다.

[0150] 일부 실시 형태에서, 면역 세포, 예를 들어, T 세포는 알려진 방법을 사용하여 분리 후에 유전자 변형되거나, 면역세포는 유전자 변형되기 전에 시험관내에서 활성화 및 확장된다(또는 선조세포의 경우에 분화됨). 다른 실시 형태에서, 면역 세포, 예를 들어, T 세포는 본 명세서에 기재된 키메라 항원 수용체로 유전자 변형되고(예를 들어, CAR을 인코딩하는 하나 이상의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 바이러스 벡터로 형질도입됨), 이어서 시험관내에서 활성화 및/또는 확장된다. T 세포를 활성화 및 확장시키는 방법은 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, 미국 특허 제6,905,874호; 제6,867,041호; 및 제6,797,514호; 및 PCT 출원 공개 제WO 2012/079000호에 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다. 일반적으로, 그러한 방법은 IL-2와 같은 적절한 사이토카인을 갖는 배양 배지 중에, 일반적으로 비드 또는 다른 표면에 부착된, 자극제 및 공동자극제, 예컨대 항-CD3 및 항-CD28 항체와 PBMC 또는 분리된 T 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 동일한 비드에 부착된 항-CD3 및 항-CD28 항체는 "대용" 항원 제시 세포(APC)로서의 역할을 한다. 일례는 인간 T 세포의 생리학적 활성화를 위한 CD3/CD28 활성화제/자극제 시스템인 Dynabeads® 시스템이다. 다른 실시 형태에서는, 미국 특허 제6,040,177호 및 제5,827,642호 및 PCT 출원 공개 제WO 2012/129514호에 기재된 것들과 같은 방법을 사용하여 지지 세포 및 적절한 항체 및 사이토카인으로 T 세포를 활성화하고 자극하여 증식시키며, 이들의 내용은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0151] 일부 실시 형태에서, T 세포는 공여자 대상으로부터 얻어진다. 일부 실시 형태에서, 공여자 대상은 암 또는 종양으로 고통 받는 인간 환자이다. 일부 실시 형태에서, 공여자 대상은 암 또는 종양으로 고통 받고 있지 않은

인간 환자이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 가용화제, 유화제, 보존제, 및/또는 보조제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 부형제를 포함한다.

[0152] 일부 실시 형태에서, 조성물은 장관의 전달, 흡입, 또는 경구 전달과 같은 소화관을 통한 전달을 위해 선택된다. 그러한 약제학적으로 허용가능한 조성물의 제조는 당업자의 능력 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 완충제는 생리학적 pH에서, 또는 약간 더 낮은 pH에서, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위 이내에서 조성물을 유지하기 위해 사용된다. 일부 실시 형태에서, 장관의 투여가 고려되는 경우, 조성물은 약제학적으로 허용가능한 비히클 중에, 추가의 치료제의 존재 또는 부재 하에, 본 명세서에 기재된 조성물을 포함하는 발열성 물질이 없는 장관외로 허용가능한 수용액의 형태이다. 일부 실시 형태에서, 장관의 주사를 위한 비히클은 멸균 증류수이며, 그 안에 본 명세서에 기재된 조성물이 하나 이상의 추가의 치료제의 존재 또는 부재 하에 적절하게 보존된 멸균 등장성 용액으로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 제제는 생성물의 제어 방출 또는 지속 방출을 제공하는, 중합체성 화합물(예컨대 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드, 또는 리포솜을 갖는 원하는 분자의 제형을 포함하며, 이는 이어서 데포 주사(depot injection)를 통해 전달된다. 일부 실시 형태에서는, 이식 가능한 약물 전달 장치를 사용하여 원하는 분자를 도입한다.

[0153] 일부 실시 형태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하는 방법은 T 세포 요법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 T 세포 요법은 조작된 자가조직 세포 요법(eACT™)이다. 이러한 실시 형태에 따라, 본 방법은 환자로부터 혈구를 수집하는 단계를 포함할 수 있다. 이어서, 단리된 혈구(예를 들어, T 세포)는 본 명세서에 개시된 CAR 또는 TCR을 발현하도록 조작될 수 있다. 특정 실시 형태에서, CAR T 세포 또는 TCR T 세포는 환자에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, CAR T 세포 또는 TCR T 세포는 환자에서 종양 또는 암을 치료한다. 일부 실시 형태에서, CAR T 세포 또는 TCR T 세포는 종양 또는 암의 크기를 감소시킨다.

[0154] 일부 실시 형태에서, T 세포 요법에서 사용하기 위한 공여자 T 세포는 환자로부터 얻어진다(예를 들어, 자가조직 T 세포 요법의 경우). 다른 실시 형태에서, T 세포 요법에서 사용하기 위한 공여자 T 세포는 환자가 아닌 대상으로부터 얻어진다. T 세포는 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, T 세포의 치료적 유효량은 약 10^4 개 이상의 세포, 약 10^5 개 이상의 세포, 약 10^6 개 이상의 세포, 약 10^7 개 이상의 세포, 약 10^8 개 이상의 세포, 약 10^9 개 이상, 또는 약 10^{10} 개 이상일 수 있다. 다른 실시 형태에서, T 세포의 치료적 유효량은 약 10^4 개의 세포, 약 10^5 개의 세포, 약 10^6 개의 세포, 약 10^7 개의 세포, 또는 약 10^8 개의 세포이다. 일부 실시 형태에서, CAR T 세포의 치료적 유효량은 약 2×10^6 개의 세포/kg, 약 3×10^6 개의 세포/kg, 약 4×10^6 개의 세포/kg, 약 5×10^6 개의 세포/kg, 약 6×10^6 개의 세포/kg, 약 7×10^6 개의 세포/kg, 약 8×10^6 개의 세포/kg, 약 9×10^6 개의 세포/kg, 약 1×10^7 개의 세포/kg, 약 2×10^7 개의 세포/kg, 약 3×10^7 개의 세포/kg, 약 4×10^7 개의 세포/kg, 약 5×10^7 개의 세포/kg, 약 6×10^7 개의 세포/kg, 약 7×10^7 개의 세포/kg, 약 8×10^7 개의 세포/kg, 또는 약 9×10^7 개의 세포/kg이다. 일부 실시 형태에서, CAR-양성 생존 T 세포의 치료적 유효량은 체중 kg 당 약 1×10^6 내지 약 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포 내지 약 1×10^8 개의 CAR-양성 생존 T 세포의 최대 용량이다. 일부 실시 형태에서, CAR-양성 생존 T 세포의 치료적 유효량은 약 0.4×10^8 내지 약 2×10^8 개의 CAR-양성 생존 T 세포이다. 일부 실시 형태에서, CAR-양성 생존 T 세포의 치료적 유효량은 약 0.4×10^8 , 약 0.5×10^8 , 약 0.6×10^8 , 약 0.7×10^8 , 약 0.8×10^8 , 약 0.9×10^8 , 약 1.0×10^8 , 약 1.1×10^8 , 약 1.2×10^8 , 약 1.3×10^8 , 약 1.4×10^8 , 약 1.5×10^8 , 약 1.6×10^8 , 약 1.7×10^8 , 약 1.8×10^8 , 약 1.9×10^8 , 또는 약 2.0×10^8 개의 CAR-양성 생존 T 세포이다.

[0155] 치료 방법

[0156] 본 명세서에 개시된 방법은 대상에서 암을 치료하거나, 종양의 크기를 감소시키거나, 종양 세포를 살해하거나, 종양 세포 증식을 예방하거나, 종양의 성장을 예방하거나, 환자로부터 종양을 제거하거나, 종양의 재발을 예방하거나, 종양 전이를 예방하거나, 환자에서 관해를 유도하기 위해, 또는 이들의 임의의 조합을 위해 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 완전 반응을 유도한다. 다른 실시 형태에서, 본 방법은 부분 반응을 유발한다.

[0157] 치료될 수 있는 암은 혈관이 발달하지 않거나, 아직 실질적으로 혈관이 발달하지 않거나, 혈관이 발달한 종양을

포함한다. 암은 또한 고형 또는 비-고형 종양을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 암은 혈액학적 암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 백혈구의 암이다. 다른 실시 형태에서, 암은 형질 세포의 암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 백혈병, 림프종, 또는 골수종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 급성 림프아구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL을 포함함), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 및 혈구탐식성 림프조직구증(HLH), B 세포 전림프구성 백혈병, B-세포 급성 림프구성 백혈병("BALL"), 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수구성 백혈병(CML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 또는 급성 육아종성 질환, 만성 또는 급성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 여포성 림프종(FL), 모발상 세포 백혈병, 혈구탐식 증후군(대식세포 활성화 증후군(MAS)), 호지킨병, 거대 세포 육아종, 백혈구 부착 결핍증, 악성 림프증식성 병태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 미결정 유의성 단클론 감마병증(MGUS), 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군(MDS), 골수성 질환, 비제한적인 예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML), 비-호지킨 림프종(NHL), 형질 세포 증식성 장애(예를 들어, 무증상 골수종(무증상 다발성 골수종(smoldering multiple myeloma) 또는 무통성 골수종(indolent myeloma)), 형질도세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 형질세포종(예를 들어, 형질 세포 질환; 고립성 골수종; 고립성 형질세포종; 골수의 형질세포종; 및 다발성 형질세포종), POEMS 증후군(크로우-후카세 증후군(Crow-Fukase syndrome); 타카츠키병; PEP 증후군), 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBC), 소세포-또는 거대 세포-여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 전신성 아밀로이드 경쇄 아밀로이드증, T 세포 급성 림프구성 백혈병("TALL"), T 세포 림프종, 형질전환된 여포성 림프종, 발텐스트롬 거대글로불린혈증, 또는 이들의 조합이다.

[0158] 일부 실시 형태에서, 암은 골수종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시 형태에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은, 달리 특정되지 않은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 및 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 포함하는 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 갖는 환자의 치료를 위해, 제1 요법 라인으로서, 1개의 요법 라인 후에, 또는 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 지시된다. 일부 실시 형태에서, 암은 CLL이다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 악시캡타진 실로류셀(Axi-cel™, YESCARTA®)이다.

[0159] 사전 요법 라인은 브루톤 타이로신 키나제 억제제(BTKi), 체크-포인트 억제제(예를 들어, 항-PD1 항체, 켈트루 리주맵(Keytruda), 세미플리맵(Libtayo), 니볼루맵(Opdivo); 항-PD-L1 항체, 아테졸리주맵(Tecentriq), 아벨루 맵(Bavencio), 두르발루맵(Imfinzi); 항-CTLA-4 항체, 이필리무맵(Yervoy)), 항-CD19 항체(예를 들어, 블리나 투모맵), 항-CD52 항체(예를 들어, 알렌투주맵); 동종이계 줄기 세포 이식, 항-CD20 항체(예를 들어, 리툽시 맵), 전신 화학요법, 리툽시맵, 안트라사이클린, 오파투무맵, 및 이들의 조합을 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 사전 항암 요법일 수 있다. 사전 요법은 또한 본 발명의 CD19 CAR T 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 적격성 환자는 가장 최근의 요법에 대한 불응성 질환 또는 자가조직 조혈 줄기 세포 이식(HSCT/ASCT) 후 1년 이내의 재발을 가질 수 있다.

[0160] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 선택된 화학요법제는 림프구 제거(사전조건화) 화학요법제이다. 상관적인 유의한 바이오마커와 함께, 유의한 사전조건화 치료 계획이 미국 특허 출원 제62/262,143호 및 제62/167,750호에 기재되어 있으며, 이들은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 이들은, 예를 들어, 사이클로포스파미드의 특정된 유의한 용량(200 mg/m²/일 내지 2000 mg/m²/일) 및 플루다라빈의 특정된 용량(20 mg/m²/일 내지 900 mg/m²/일)을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, T 세포 요법을 필요로 하는 환자를 조건화하는 방법을 기재한다. 그러한 일 용량 계획은, 조작된 T 세포의 치료적 유효량을 환자에 투여하기 전에 3 일 동안 약 500 mg/m²/일의 사이클로포스파미드 및 약 60 mg/m²/일의 플루다라빈을 환자에게 일일 투여하는 단계를 포함하는, 환자를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 조건화 계획은 3 일 동안의 사이클로포스파미드 500 mg/m² + 플루다라빈 30 mg/m²를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이들은 제-4일, 제-3일, 및 제-2일에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이들은 제-5일, 제-4일, 및 제-3일에 투여된다. 일 실시 형태에서, 조건화 계획은 제-2일에 900 mg/m² 및 제-4일, 제-3일, 제-2일에 플루다라빈 25 mg/m²를 포함한다(제0일은 세포의 투여일임). 일부 실시 형태에서, 조건화 계획은 2 일 동안의 사이클로포스파미드 일일 500 mg/m² 및 4 일 동안의 플루다라빈 30 mg/m²를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항원 결합 분자, 형질도입된(또는 달리 조작된) 세포(예컨대 CAR), 및 화학요법제는 각각 대상에서 질환 또는 병태를 치료

하기 위한 유효량으로, 단독으로 또는 본 명세서에 기재된 다른 제제 및 치료와 조합하여 투여된다.

[0161] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 CAR-발현 면역 이펙터 세포를 포함하는 조성물은 다수의 화학요법제와 함께 투여될 수 있다. 화학요법제의 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로포스파미드(CYTOXAN™); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판, 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드, 및 트라이메틸올로멜라민 재개를 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리키아마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질, 예컨대 메토틱세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토틱세이트, 프테로프테린, 트라이메톱세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루타라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항아드레날, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세클라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미딘; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK®; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아아지쿠온; 2, 2', 2''-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라블; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀(TAXOL™, Bristol-Myers Squibb) 및 독세탁셀(TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer); 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토틱세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포아이스머라제 억제제 RFS2000; 다이플루오로메틸오미딘(DMFO); 레틴산 유도체, 예컨대 Targretin™(백사로텐), Panretin™, (알리트레티노인); ONTAK™(테니류킨 디프티톡스); 에스페라미신; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산, 또는 유도체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 CAR- 및/또는 TCR-발현 면역 이펙터 세포를 포함하는 조성물은, 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예컨대, 예를 들어 타목시펜, 말록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 키옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜(파레스톤)을 포함하는 항-에스트로겐; 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산, 또는 유도체와 함께 투여될 수 있다. 화학요법제의 조합이 또한 적절한 경우에 투여되며, 이는 CHOP, 즉, 사이클로포스파미드(Cytosan®), 독소루비신(하이드록시독소루비신), 빈크리스틴(Oncovin®), 및 프레드니손을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0162] 일부 실시 형태에서, 화학요법제는 조작된 세포 또는 핵산의 투여 후 1 주 이내에 또는 동시에 투여된다. 다른 실시 형태에서, 화학요법제는 조작된 세포 또는 핵산의 투여 후 1 내지 4 주 또는 1 주 내지 1 개월, 1 주 내지 2 개월, 1 주 내지 3 개월, 1 주 내지 6 개월, 1 주 내지 9 개월, 또는 1 주 내지 12 개월에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화학요법제는 세포 또는 핵산을 투여하기 1 개월 이상 전에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 2개 이상의 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0163] 다양한 추가의 치료제가 본 명세서에 기재된 조성물 또는 제제/치료와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 잠재적으로 유용한 추가의 치료제는 PD-1 억제제, 예컨대 니볼루맵(OPDIVO®), 캄브롤리주맵(KEYTRUDA®), 캄브롤리주맵, 피딜리주맵(CureTech), 및 아테졸리주맵(Roche)을 포함한다. 본 명세서에 개시된 조성물 또는 제제/치료 및 방법과 조합하여 사용하기에 적합한 추가의 치료제는 이브루티닙(IMBRUVICA®), 오파투무맵(ARZERRA®), 리

특시맵(RITUXAN®), 베바시주맵(AVASTIN®), 트라스투주맵(HERCEPTIN®), 트라스투주맵 엠탄신(KADCYLA®), 이마티닙(GLEEVEC®), 세특시맵(ERBITUX®), 과니투무맵(VECTIBIX®), 카투막소맵, 이브리투모맵, 오파투무맵, 토시투모맵, 브렌특시맵, 알렘투주맵, 쟈투주맵, 에를로티닙, 게피티닙, 반데타닙, 아파티닙, 라파티닙, 네라티닙, 악시티닙, 마시티닙, 파조파닙, 서니티닙, 소라페닙, 토실리주맵, 토세라닙, 레스타우르티닙, 악시티닙, 세디라닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 파조파닙, 레고라페닙, 세막사닙, 소라페닙, 서니티닙, 티보자닙, 토세라닙, 반데타닙, 엔트렉티닙, 카보잔티닙, 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 라도티닙, 보수티닙, 레스타우르티닙, 록솔리티닙, 파크리티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 트라메티닙, 비니메티닙, 알렉티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 아플리베르셉트, 아디포티드, 데니류킨 디프티톡스, mTOR 억제제, 예컨대 에베롤리무스 및 템시롤리무스, 헤지호그 억제제(hedgehog inhibitor), 예컨대 소니데길 및 비스모데길, CDK 억제제, 예컨대 CDK 억제제(팔보시클립)를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0164] 일부 실시 형태에서, CAR 면역 세포를 포함하는 조성물 또는 제제/치료는 항염증제와 함께 투여된다. 항염증제 또는 약물은 스테로이드 및 글루코코르티코이드(베타메타손, 부데소니드, 텍사메타손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론을 포함함), 비스테로이드 항염증 약물(NSAIDS), 예를 들어 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 메토티렉세이트, 설과살라진, 레플루노미드, 항-TNF 약물, 사이클로포스파미드, 및 마이코페놀레이트를 포함할 수 있지만 이로 제한되지 않는다. 예시적인 NSAID는 이부프로펜, 나프록센, 나프록센 소듐, Cox-2 억제제, 및 시알릴레이트를 포함한다. 예시적인 진통제는 아세트아미노펜, 옥시코돈, 프로포프시펜 하이드로클로라이드의 트라마돌을 포함한다. 예시적인 글루코코르티코이드는 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 또는 프레드니손을 포함한다. 예시적인 생물학적 반응 조절제는 세포 표면 마커(예를 들어, CD4, CD5 등)에 대해 지향된 분자, 사이토카인 억제제, 예컨대 TNF 길항제, (예를 들어, 에타네르셉트(ENBREL®), 아달리우맵(HUMIRA®), 및 인플릭시맵(REMICADE®), 케모카인 억제제, 및 부착 분자 억제제를 포함한다. 생물학적 반응 조절제는 단클론 항체뿐만 아니라 분자의 재조합 형태를 포함한다. 예시적인 DMARD는 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 메토티렉세이트, 페니실라민, 레플루노미드, 설과살라진, 하이드록시클로로퀸, 금(경구(아우라노핀) 및 근육내), 및 미노사이클린을 포함한다.

[0165] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 또는 제제/치료는 사이토카인과 함께 투여된다. 사이토카인의 예는 림포카인, 모노카인, 및 전통적인 폴리펩티드 호르몬이다. 사이토카인들 중에는 성장 호르몬, 예컨대 인간 성장 호르몬, N-메티오닐 인간 성장 호르몬, 및 소 성장 호르몬; 부갑상선 호르몬; 티록신; 인슐린; 프로인슐린; 릴렉신; 프로릴렉신; 당단백질 호르몬, 예컨대 여포 자극 호르몬(FSH), 갑상선 자극 호르몬(TSH), 및 황체형성 호르몬(LH); 간 성장 인자(HGF); 섬유아세포 성장 인자(FGF); 프로락틴; 태반 락토젠; 물리관-억제 물질; 마우스 고나도트로핀-관련 펩티드; 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자; 인테그린; 트롬보포이에틴(TPO); 신경 성장 인자(NGF), 예컨대 NGF-베타; 혈소판-성장 인자; 형질전환 성장 인자(TGF), 예컨대 TGF-알파 및 TGF-베타; 인슐린-유사 성장 인자-I 및 -II; 에리트로포이에틴(EPO, Epogen®, Procrit®); 골유도 인자; 인터페론, 예컨대 인터페론-알파, 베타, 및 -감마; 콜로니 자극 인자(CSF), 예컨대 대식세포-CSF(M-CSF); 과립구-대식세포-CSF(GM-CSF); 및 과립구-CSF(G-CSF); 인터류킨(IL), 예컨대 IL-1, IL-1알파, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, 종양 괴사 인자, 예컨대 TNF-알파 또는 TNF-베타; 및 LIF 및 kit 리간드(KL)를 포함하는 다른 폴리펩티드 인자가 포함된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 사이토카인은 천연 공급원으로부터의 단백질 또는 재조합 세포 배양으로부터의 단백질, 및 천연 서열 사이토카인의 생물학적으로 활성인 등가물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 스테로이드와 함께 투여된다.

[0166] CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 투여

[0167] 적응증 및 용법

[0168] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은, 달리 특정되지 않은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 중격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 및 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 포함하는 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 갖는 성인 환자의 치료를 위해, 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 지시된다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 원발성 중추 신경계 림프종을 갖는 환자의 치료를 위해 지시되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 ALL 또는 CLL의 치료를 위해 지시된다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 제1 요법 라인으로서 지시된다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 1개의 요법 라인 후의 투여를 위해 지시된다. 다른 적응증이 본 발명 전체에 걸쳐

확인될 수 있다.

- [0169] 투여량 및 투여
- [0170] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 주입 백은 대략 68 mL의 키메라 항원 수용체(CAR)-양성 T 세포의 현탁액을 포함한다. 표적 용량은 체중 kg당 약 1×10^6 내지 약 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포일 수 있으며, 최대값은 2×10^8 개의 CAR-양성 생존 T 세포이다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 Axi-cel™(YESCARTA®, 약시캡타진 실로류셀)이다. 이들 방법의 범주 내에 속하는 CAR T 세포의 양, 투여량 계획, 투여 방법, 대상, 암은, 단독으로 또는 다른 화학요법제와 조합하여, 사전조건화의 존재 또는 부재 하에, 그리고 본 발명의 다른 곳에 기재된 환자 중 임의의 환자에 대해, 본 발명의 다른 곳에 기재되어 있다.
- [0171] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 자가조직 사용을 위한 것이다. 환자의 신원은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 카세트 및 주입 백 상의 환자 식별자와 일치해야 한다. 환자-특이적 표지 상의 정보가 의도된 환자와 일치하지 않는 경우, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 투여될 수 없다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 이용가능성은 림프구 제거 계획을 시작하기 전에 확인되어야 한다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 동종이계 "기성" 림프구에 의해 실행된다.
- [0172] 일부 실시 형태에서, 환자는 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 전에 림프구 제거 화학요법의 투여로 전처리된다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 주입 전 5 일, 4 일, 3 일째에 사이클로포스파미드 500 mg/m^2 IV 및 플루다라빈 30 mg/m^2 IV의 림프구 제거 화학요법 계획이 투여된다. 다른 유익한 사전조건화 치료 계획은, 상관적인 유익한 바이오마커와 함께, 미국 특허 출원 제62/262,143호 및 제62/167,750호에 기재된 것들을 포함하며, 이들은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 이들은, 예를 들어, 사이클로포스파미드의 특정된 유익한 용량($200 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2000 \text{ mg/m}^2/\text{일}$) 및 플루다라빈의 특정된 용량($20 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $900 \text{ mg/m}^2/\text{일}$)을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, T 세포 요법을 필요로 하는 환자를 조건화하는 방법을 기재한다. 그러한 일 용량 계획은, 조작된 T 세포의 치료적 유효량을 환자에게 투여하기 전에 3 일 동안 약 $500 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 사이클로포스파미드 및 약 $60 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 플루다라빈을 환자에게 일일 투여하는 단계를 포함하는, 환자를 치료하는 단계를 포함한다. 그러한 계획의 다른 예는, 예를 들어, 미국 특허 제9,855,298호에서 확인할 수 있다.
- [0173] 일부 실시 형태에서, 환자는 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 전에 약 500 내지 1000 mg, 약 600 내지 1000 mg, 약 700 내지 1000 mg, 약 800 내지 1000 mg, 약 900 내지 1000 mg, 약 500 내지 900 mg, 약 500 내지 800 mg, 약 500 내지 700 mg, 약 500 내지 600 mg, 약 600 내지 900 mg, 약 600 내지 800 mg, 약 600 내지 700 mg, 약 700 내지 900 mg, 약 700 내지 800 mg, 또는 약 800 내지 900 mg의 용량으로 아세트아미노펜의 경구 투여에 의해 예비투약된다. 일부 실시 형태에서, 환자는 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 전에 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg, 약 900 mg, 약 925 mg, 약 950 mg, 약 975 mg, 또는 약 1000 mg의 용량으로 아세트아미노펜의 경구 투여에 의해 예비투약된다. 일부 실시 형태에서, 환자는 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 전에 경구 아세트아미노펜 650 mg 및 정맥내 또는 경구 다이펜하이드라민 12.5 mg의 투여에 의해 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 전 대략 1 시간에 예비투약된다. 일부 실시 형태에서, 전신 스테로이드의 예방적 사용은, 그것이 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 활성을 방해할 수 있으므로 회피된다.
- [0174] 주입을 위한 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 준비
- [0175] CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 해동 및 주입의 타이밍은 조율된다. 일부 실시 형태에서, 주입 시간이 사전에 확인되고, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 해동의 시작 시간은 환자가 준비될 때 주입을 위해 그것이 이용가능하도록 조정된다.
- [0176] 일부 실시 형태에서, 환자 신원은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 해동 전에 확인된다. CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 준비 전에, 환자의 신원은 CD19-지향된 유전자 변형된 자

가조직 T 세포 면역요법 카세트 상의 환자 식별자와 일치된다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 생성물 백은 환자-특이적 표지 상의 정보가 의도된 환자와 일치하지 않는 경우에 카세트로부터 제거되지 않는다.

[0177] 일부 실시 형태에서, 일단 환자 신원이 확인되면, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 생성물 백을 카세트로부터 제거하고, 카세트 표지 상의 환자 정보가 백 표지와 일치하는 것을 확인한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 해동 전에 파손 또는 균열과 같은 용기 무결성의 임의의 훼손에 대해 생성물 백을 검사하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 현지 지침에 따라 제2 멸균 백 내부에 주입 백을 위치시킨다.

[0178] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 대략 37°C에서 수조 또는 건조 해동 방법을 사용하여 주입 백 내에 가시적인 얼음이 없을 때까지 해동시키는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 백의 내용물을 혼합 또는 교반하여 세포 물질의 응괴를 분산시키는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백의 내용물은 부드럽게 혼합되거나 교반된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 잔류하는 가시적인 세포 응괴의 존재에 대해 백을 검사하고 혼합 또는 교반을 계속하는 단계를 포함한다. 세포 물질의 작은 응괴는 부드러운 수동 혼합으로 분산되어야 한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 전에 새로운 배지 중의 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 세척, 스핀 다운, 및/또는 재현탁을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 일단 해동되면, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 최대 3 시간 동안 실온(20°C 내지 25°C)에서 저장될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 즉시 투여된다.

[0179] 투여

[0180] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 현재 개시된 투여 방법은 하기 중 하나 이상을 단계 또는 고려사항으로서 포함한다:

[0181] • 토실리주맙 및 비상 장비가 주입 전에 그리고 회복 기간 중에 이용가능함을 보장한다.

[0182] • 백혈구 제거 필터를 사용하지 않는다.

[0183] • CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 주입을 위해 중심 정맥 접근이 추천된다.

[0184] • 환자의 신원이 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 생성물 백 상의 환자 식별자와 일치함을 확인한다.

[0185] • 주입 전에 튜빙을 생리 식염수로 프라이밍한다.

[0186] • CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 백의 전체 내용물을 중력 또는 연동 펌프에 의해 30 분 이내에 주입한다. CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 해동 후 최대 3 시간 동안 실온에서 안정하다.

[0187] • CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 중에 생성물 백을 부드럽게 교반하여 세포 응괴를 방지한다.

[0188] • 생성물 백의 전체 내용물을 주입한 후에, 모든 생성물이 전달되는 것을 보장하기 위해 동일한 주입 속도로 튜빙을 생리 식염수로 행군다.

[0189] • CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 복제 불능 레트로바이러스 벡터로 유전자 변형된 인간 혈구를 함유한다. 감염성 질환의 잠재적인 전염을 회피하기 위해 취급 및 처분에 대한 일반 예방 지침 및 현지 생물안전성 지침을 따른다.

[0190] 모니터링

[0191] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 투여는 공인 의료 시설에서 발생한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 7 일 동안 일일 1회 이상 CRS 및 신경학적 독성의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 10 일 동안 일일 1회 이상 CRS 및 신경학적 독성의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환자는 주입 후 4 주 이상

동안 공인 의료 시설 인근에 잔류하도록 지시받는다.

[0192] 중증 유해 반응의 관리

[0193] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 유해 반응의 관리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 유해 반응은 사이토카인 방출 증후군(CRS), 신경학적 독성, 과민성 반응, 심각한 감염, 혈구감소증, 및 저감마글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서는, 유해 반응의 예방 또는 치료에 CSF/CSFR1 축(CSF/CSFR1 Axis)의 중화 또는 감소를 단독으로 또는 다른 치료와 조합하여 사용한다. 일부 실시 형태에서, 유해 반응 및 이들의 증후군에 대한 예방 및/또는 치료는 토실리주맙(또는 다른 항-IL6/IL6R 제제/길항제) 및/또는 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드)와 같은 제제로 실행된다.

[0194] 일부 실시 형태에서, 제제는 TL-6 또는 IL-6 수용체(TL-6R)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 제제는 TL-6 활성을 중화시키는 항체, 예컨대 TL-6 또는 IL-6R에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편이다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제제는 토실리주맙(아틀리주맙) 또는 사릴루맙, 항-IL-6R 항체이거나 이들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제제는 미국 특허 제8,562,991호에 기재된 항-IL-6R 항체이다. 일부 경우에, IL-6을 표적화하는 제제는 항-TL-6 항체, 예컨대 실톡시맙, 엘실리모맙, ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX 109, FE301, FM101, 또는 올로키주맙(CDP6038)이다. 일부 실시 형태에서, 제제는 리간드-수용체 상호작용을 억제함으로써 IL-6 활성을 중화시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, IL-6/IL-6R 길항제 또는 억제제는 미국 특허 제5591827호에 기재된 것과 같은 IL-6 뮤데인이다. 일부 실시 형태에서, IL-6/IL-6R의 길항제 또는 억제제인 제제는 소분자, 단백질 또는 펩티드, 또는 핵산이다.

[0195] 일부 실시 형태에서, 유해 반응 및 이들의 증상을 관리하기 위해 사용될 수 있는 다른 제제는 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제 또는 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이토카인 또는 수용체는 IL-10, TL-6, TL-6 수용체, IFN γ , IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP13, CCR5, TNF알파, TNFR1, 예컨대 TL-6 수용체(IL-6R), IL-2 수용체(IL-2R/CD25), MCP-1(CCL2) 수용체(CCR2 또는 CCR4), TGF-베타 수용체(TGF-베타 I, II, 또는 III), IFN-감마 수용체(IFNGR), MIP1P 수용체(예를 들어, CCR5), TNF 알파 수용체(예를 들어, TNFR1), IL-1 수용체(IL1-Ra/IL-1RP), 또는 IL-10 수용체(IL-10R), IL-1, 및 IL-1R알파/IL-1베타이다. 일부 실시 형태에서, 제제는 시톡시맙, 사릴루맙, 올로키주맙(CDP6038), 엘실리모맙, ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX 109, FE301, 또는 FM101을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제제는 사이토카인의 길항제 또는 억제제, 예컨대 형질전환 성장 인자 베타(TGF-베타), 인터류킨 6(IL-6), 인터류킨 10(IL-10), IL-2, MIP13(CCL4), TNF 알파, IL-1, 인터페론 감마(IFN-감마), 또는 단백질 화학유인 단백질-I(MCP-1)이다. 일부 실시 형태에서, 이는 사이토카인 수용체, 예컨대 TL-6 수용체(IL-6R), IL-2 수용체(IL-2R/CD25), MCP-1(CCL2) 수용체(CCR2 또는 CCR4), TGF-베타 수용체(TGF-베타 I, II, 또는 III), IFN-감마 수용체(IFNGR), MIP1P 수용체(예를 들어, CCR5), TNF 알파 수용체(예를 들어, TNFR1), IL-1 수용체(IL1-Ra/IL-1RP), 또는 IL-10 수용체(IL-10R)를 표적화하는(예를 들어, 억제하거나 이의 길항제임) 것이다.

[0196] 일부 실시 형태에서, 토실리주맙은 약 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(각각 중점을 포함함)의 투여량으로 투여되거나, 토실리주맙은 적어도 또는 적어도 약 또는 약 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 또는 8 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 토실리주맙은 약 1 mg/kg 내지 12 mg/kg, 예컨대 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 토실리주맙은 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0197] 일부 실시 형태에서, 유해 반응의 징후 및 증상은 발열, 저혈압, 빈맥, 저산소증, 및 오한으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 심장 부정맥(심방 세동 및 심실 빈맥을 포함함), 심장 마비, 심부전, 신부전증, 모세관 누출 증후군, 저혈압, 저산소증, 기관 독성, 혈구탐식성 림프조직구증/대식세포 활성화 증후군(HLH/MAS), 발작, 뇌병증, 두통, 진전, 현기증, 실어증, 섬망, 불면 불안, 아나필락시스, 발열성 호흡기감소증, 혈소판감소증, 호흡기감소증, 및 빈혈로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0198] 사이토카인 방출 증후군

[0199] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 임상 표현에 기초하여 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 동정하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 발열, 저산소증, 및 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료하는 단계를 포함한다. CRS가 관찰되거나 의심되는 경우, 그것은 표 1의 권고에 따라 관리될 수 있으며, 이는 또한 CSF/CSFR1 축의 중화 또는 감소를 포함하는 본 발명의 다른 치료와 조합하여 사용될 수 있다. 등급 2 이상의 CRS를 경험하는 환자(예를 들어, 유액에 반응하지 않는 저혈압, 또는 보충 산소 공급을 필요로 하는 저산소증)는 연속 심

장 텔레메트리 및 맥박 산소 측정법으로 모니터링되어야 한다. 일부 실시 형태에서, 중증의 CRS를 경험하는 환자의 경우, 심장 기능을 평가하기 위해 심장 초음파 검사를 수행하는 것을 고려한다. 중증 또는 생명을 위협하는 CRS의 경우, 집중 치료 지지 요법이 고려될 수 있다. 일부 실시 형태에서는, 토실리주맙 대신에 토실리주맙의 바이오시밀러 또는 등가물이 본 명세서에 개시된 방법에서 사용될 수 있다. 다른 실시 형태에서는, 토실리주맙 대신에 다른 항-IL6R이 사용될 수 있다.

[표 1]

CRS 등급 및 관리 지침		
CRS 등급(a)	토실리주맙	코르티코스테로이드
등급 1 증상이 단지 대증 치료를 필요로 한다 (예를 들어, 발열, 오심, 피로, 두통, 근육통, 권태).	N/A	N/A
등급 2 증상이 중증도의 개입을 필요로 하고 이에 반응한다. 40% FIO ₂ 미만의 산소 요구량 또는 유액 또는 저용량의 1 개의 수압제에 반응하는 저혈압 또는 등급 2 기관 독성(b).	토실리주맙(c) 8 mg/kg IV 를 1 시간에 걸쳐 투여한다 (800 mg 을 초과하지 않음). IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에는 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복한다. 24-시간 기간 내의 최대 3 회 용량. CRS 의 징후 및 증상의 임상적 개선이 없는 경우에는 최대 총 4 회 용량으로 제한한다.	토실리주맙을 시작한 후 24 시간 이내에 개선이 없는 경우에는 등급 3 에 따라 관리한다.
등급 3 증상이 적극적인 개입을 필요로 하고 이에 반응한다. 40% FIO ₂ 이상의 산소 요구량 또는 고용량 또는 다량의 수압제를 필요로 하는 저혈압 또는 등급 3 기관 독성 또는 등급 4 트랜스아미나제 증가증(transaminitis).	등급 2 에 따른다.	메틸프레드니솔론 1 mg/kg IV 일일 2 회 또는 등가의 맥사메타손 (예를 들어, 6 시간마다 10 mg IV)을 투여한다. 사건이 등급 1 이하가 될 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼된다. 개선되지 않는 경우, 등급 4 로서 관리한다.
등급 4 생명을 위협하는 증상. 호흡기 지지, 연속 정맥-정맥 혈액투석(CVVHD)에 대한 필요성 또는 등급 4 기관 독성(트랜스아미나제 증가증 제외).	등급 2 에 따른다.	1 일당 메틸프레드니솔론 1000 mg IV 를 3 일 동안 투여하고, 개선된다면, 삼기와 같이 관리한다. 개선이 없거나 병태가 악화되는 경우, 대안적인 면역억제제를 고려한다.

[0201]

(a) 문헌[Lee DW et al., (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014 Jul 10; 124(2): 188-195].

(b) 신경학적 독성의 관리에 대해서는 표 2를 참조한다.

(c) 세부 사항에 대해서는 ACEMTRA®(토실리주맙) 처방 정보, https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf(최종 접근 2017년 10월 18일)를 참조한다. 초기 미국 승인은 2010년인 것으로 표시되어 있다.

[0205] 신경학적 독성

[0206] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 신경학적 독성의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다(표 2). 일부 실시 형태에서, 본 방법은 신경학적 증상의 다른 원인을 배제하는 단계를 포함한다. 등급 2 이상의 신경학적 독성을 경험하는 환자는 연속 심장 텔레메트리 및 맥박 산소 측정법으로 모니터링되어야 한다. 중증 또는 생명을 위협하는 신경학적 독성에 대해서는 집중 치료 지지 요법을 제공한다. 임의의 등급 2 이상의 신경학적 독성의 경우에 발작 예방을 위한 비-진정성, 항-발작 의약품(예를 들어, 레베티라세탐)을 고려한다. CSF/CSFR1 축의 중화 또는 감소를 포함하는 본 발명의 다른 치료와 조합하여 하기 치료가 사용될 수 있다.

[0207] [표 2]

신경학적 독성 등급 및 관리 지침

등급 평가	동시 CRS	동시 CRS 없음
등급 2	등급 2 CRS 의 관리를 위해 표 1 에 따라 토실리주맙을 투여한다. 토실리주맙을 시작한 후 24 시간 이내에 개선이 없는 경우, 다른 스테로이드를 이미 취하지 않는다면 6 시간마다 덱사메타손 10 mg IV 를 투여한다. 사건이 등급 1 이 이하가 될 때까지 덱사메타손 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링한다.	덱사메타손 10 mg IV 를 6 시간마다 투여한다. 사건이 등급 1 이 이하가 될 때까지 덱사메타손 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링한다.
	발작 예방을 위한 비-진정성, 항-발작 의약품(예를 들어, 레벤티라세탐)을 고려한다.	
등급 3	등급 2 CRS 의 관리를 위해 표 1 에 따라 토실리주맙을 투여한다. 또한, 덱사메타손 10 mg IV 를 토실리주맙의 제 1 용량과 함께 투여하고 6 시간마다 용량을 반복한다. 사건이 등급 1 이 이하가 될 때까지 덱사메타손 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링한다.	덱사메타손 10 mg IV 를 6 시간마다 투여한다. 사건이 등급 1 이 이하가 될 때까지 덱사메타손 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링한다.
	발작 예방을 위한 비-진정성, 항-발작 의약품(예를 들어, 레벤티라세탐)을 고려한다.	
등급 4	등급 2 CRS 의 관리를 위해 표 1 에 따라 토실리주맙을 투여한다. 1 일당 메틸프레드니솔론 1000 mg IV 를 토실리주맙의 제 1 용량과 함께 투여하고, 1 일당 메틸프레드니솔론 1000 mg IV 를 추가로 2 일 동안 계속하고; 개선된다면, 상기와 같이 관리한다.	1 일당 메틸프레드니솔론 1000 mg IV 을 3 일 동안 1 일 동안 투여하고; 개선된다면, 상기와 같이 관리한다.
	발작 예방을 위한 비-진정성, 항-발작 의약품(예를 들어, 레벤티라세탐)을 고려한다.	

[0208]

일 실시 형태에서 본 발명은,

[0209]

(a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계;

[0210]

(b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및

[0211]

(c) 등급 2 초과 의 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV 의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하는 단계;

[0212]

(d) (b)에서 관찰된 CRS 증상이 (c)의 24 시간 후에 개선되지 않는 경우, 메틸프레드니솔론 약 1 mg/kg IV 를 일일 2회 투여하거나 등가의 덱사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하는 단계;

[0213]

(e) CRS 등급 3이 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 8 mg/kg IV 의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 메틸프레드니솔론 1 mg/kg IV 를 일일 2회 투여하거나 등가의 덱사메타손 용량을 투여하고 사건이 등급 1 이하일 때까지 코르티코스테로이드 사용을 계속한 후, 3 일에 걸쳐 테이퍼링하는 단계; 및

[0214]

(f) CRS 등급 4가 (b)에서 관찰되는 경우, 1 시간에 걸쳐 약 8 mg/kg IV 의 용량으로 토실리주맙을 투여하고, IV 유액 또는 증가하는 보충 산소에 반응하지 않는 경우에 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복하고 1 일당 약 1,000 mg IV 메틸프레드니솔론을 3 일 동안 투여하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 인간에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는 방법을 제공한다.

[0215]

다른 실시 형태에서 본 발명은,

[0216]

(a) CD19-지향된 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계;

[0217]

- [0218] (b) 투여 후에 유해 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계; 및
- [0219] (c) 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성이 관찰되는 경우, 표 1 및/또는 표 2에 따라 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 신경학적 독성을 관리하는 단계를 포함하는, 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종의 치료를 필요로 하는 환자에게 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 2개 이상의 전신 요법 라인 후에 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0220] 코르티코스테로이드를 이용한 추가의 안전성 관리 전략
- [0221] 등급 1에서의 코르티코스테로이드 및/또는 토실리주맙의 투여는 예방적인 것으로 간주될 수 있다. 모든 CRS 및 NE 중증도 등급에서 모든 프로토콜에 지지 치료가 제공될 수 있다.
- [0222] CRS에 관련된 유해 사건의 관리를 위한 프로토콜의 일 실시 형태에서, 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드는 하기와 같이 투여된다: 등급 1 CRS: 토실리주맙 없음; 코르티코스테로이드 없음; 등급 2 CRS: 토실리주맙(동반이환 또는 고령의 경우에만); 및/또는 코르티코스테로이드(동반이환 또는 고령의 경우에만); 등급 3 CRS: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드; 등급 4 CRS: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드. CRS에 관련된 유해 사건의 관리를 위한 프로토콜의 다른 실시 형태에서, 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드는 하기와 같이 투여된다: 등급 1 CRS: 토실리주맙(3 일 후에 개선이 없는 경우); 및/또는 코르티코스테로이드(3 일 후에 개선이 없는 경우); 등급 2 CRS: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드; 등급 3 CRS: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드; 등급 4 CRS: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드, 고용량.
- [0223] NE에 관련된 유해 사건의 관리를 위한 프로토콜의 일 실시 형태에서, 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드는 하기와 같이 투여된다: 등급 1 NE: 토실리주맙 없음; 코르티코스테로이드 없음;
- [0224] 등급 2 NE: 토실리주맙 없음; 코르티코스테로이드 없음; 등급 3 NE: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드(토실리주맙에 대한 개선이 없는 경우에만, 표준 용량); 등급 4 NE: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드.
- [0225] NE에 관련된 유해 사건의 관리를 위한 프로토콜의 다른 실시 형태에서, 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드는 하기와 같이 투여된다: 등급 1 NE: 토실리주맙 없음; 및/또는 코르티코스테로이드; 등급 2 NE: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드; 등급 3 NE: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드, 고용량; 등급 4 NE: 토실리주맙; 및/또는 코르티코스테로이드, 고용량.
- [0226] 일 실시 형태에서, 코르티코스테로이드 치료는 CRS 등급 2 이상에서 개시되고, 토실리주맙은 CRS 등급 2 이상에서 개시된다. 일 실시 형태에서, 코르티코스테로이드 치료는 CRS 등급 1 이상에서 개시되고, 토실리주맙은 CRS 등급 1 이상에서 개시된다. 일 실시 형태에서, 코르티코스테로이드 치료는 NE 등급 3 이상에서 개시되고, 토실리주맙은 CRS 등급 3 이상에서 개시된다. 일 실시 형태에서, 코르티코스테로이드 치료는 CRS 등급 1 이상에서 개시되고, 토실리주맙은 CRS 등급 2 이상에서 개시된다. 일부 실시 형태에서, 제2일에 투여된 토실리주맙의 예방적 사용은 등급 3 이상의 CRS의 비율을 감소시킬 수 있다.
- [0227] 임의의 코르티코스테로이드가 이러한 용도에 적절할 수 있다. 일 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손이다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론이다. 일부 실시 형태에서는, 2개가 조합되어 투여된다. 일부 실시 형태에서, 글루코코르티코이드는 합성 및 비-합성 글루코코르티코이드를 포함한다. 예시적인 글루코코르티코이드는 알클로메타손, 알제스톤, 베클로메타손(예를 들어, 베클로메타손 다이프로피오네이트), 베타메타손(예를 들어, 베타메타손 17 발레레이트, 베타메타손 소듐 아세테이트, 베타메타손 소듐 포스페이트, 베타메타손 발레레이트), 부데소니드, 클로베타솔(예를 들어, 클로베타솔 프로피오네이트), 클로베타손, 클로코르톨론(예를 들어, 클로코르톨론 피발레이트), 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손 및 하이드로코르티손(예를 들어, 하이드로코르티손 아세테이트), 코르티바졸, 데플라자코르트, 데소니드, 데속시메타손, 텍사메타손(예를 들어, 텍사메타손 21-포스페이트, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 소듐 포스페이트), 디플로라손(예를 들어, 디플로라손 다이아세테이트), 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 에녹솔론, 플루아자코르트, 플루클로로니드, 플루드로코르티손(예를 들어, 플루드로코르티손 아세테이트), 플루메타손(예를 들어, 플루메타손 피발레이트), 플루니솔리드, 플루오시놀론(예를 들어, 플루오시놀론 아세토나이드), 플루오시노니드, 플루오코르틴, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론(예를 들어, 플루오로메톨론 아세테이트), 플루페롤론(예를 들어, 플루페롤론 아세테이트), 플루프레드니덴, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손(예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트), 포르모코르탈, 할시노니드, 할로베타솔, 할로메타손, 할로프레돈, 하이드로코르타메이트, 하이드로코르티손(예를 들어, 하이드로코르티손 21-부티레이트, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로

코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 사이피오네이트, 하이드로코르티손 헤미석시네이트, 하이드로코르티손 프로부테이트, 하이드로코르티손 소듐 포스페이트, 하이드로코르티손 소듐 석시네이트, 하이드로코르티손 발레레이트), 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론(메틸프레드니솔론 아세포네이트, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 헤미석시네이트, 메틸프레드니솔론 소듐 석시네이트), 모메타손(예를 들어, 모메타손 푸로에이트), 파라메타손(예를 들어, 파라메타손 아세테이트), 프레드니카르베이트, 프레드니솔론(예를 들어, 프레드니솔론 25-다이에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 프레드니솔론 21-헤미석시네이트, 프레드니솔론 아세테이트; 프레드니솔론 파르네실레이트, 프레드니솔론 헤미석시네이트, 프레드니솔론-21(베타-D-글루쿠로나이드), 프레드니솔론 메타설포벤조에이트, 프레드니솔론 스테아글레이트, 프레드니솔론 테부테이트, 프레드니솔론 테트라하이드로프탈레이트), 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리텐, 리맥솔론, 텍소코르톨, 트리암시놀론(예를 들어, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 베네토나이드, 트리암시놀론 헥사세토나이드, 트리암시놀론 아세토나이드 21 팔미테이트, 트리암시놀론 다이아세테이트)을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 이들 글루코코르티코이드 및 이들의 염은, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed. 1980)] 및 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2013)] 및 임의의 다른 에디션에 상세하게 논의되어 있으며, 이들은 본 명세서에 참고로 포함된다. 일부 실시 형태에서, 글루코코르티코이드는 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 및 프레드니손 중에서 선택된다. 일 실시 형태에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다. 다른 실시 형태에서, 스테로이드는 미네랄코르티코이드이다. 임의의 다른 스테로이드가 본 명세서에 제공된 방법에 사용될 수 있다.

[0228] 하나 이상의 코르티코스테로이드가 임의의 용량 및 투여 빈도로 투여될 수 있으며, 이는 유해 사건(예를 들어, CRS 및 NE)의 중증도/등급에 대해 조정될 수 있다. 표 1 및 표 2는 각각 CRS 및 NE의 관리를 위한 투여 계획의 예를 제공한다. 다른 실시 형태에서, 코르티코스테로이드 투여는 1 일당 1 내지 4회의 경구 또는 IV 텍사메타손 10 mg을 포함한다. 간혹 "고용량" 코르티코스테로이드로 지칭되는 다른 실시 형태는 1 일당 IV 메틸프레드니손 1 g의 단독 투여 또는 텍사메타손과의 조합 투여를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 코르티코스테로이드는 1 일당 1 내지 2 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0229] 코르티코스테로이드는 유해 사건, 예컨대 CRS 또는 신경독성과 관련된 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 효과적인 임의의 양으로 투여될 수 있다. 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코이드는, 예를 들어, 용량당 약 0.1 내지 100 mg, 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, 70 kg의 성인 인간 대상에게 투여될 수 있다. 전형적으로, 코르티코스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드는 용량당 약 0.4 내지 20 mg, 예를 들어, 약 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 mg의 양으로 평균 성인 인간 대상에게 투여된다.

[0230] 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는, 예를 들어, 약 0.001 mg/kg(대상의), 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/kg의 투여량으로, 전형적으로 체중이 약 70 kg 내지 75 kg인 평균 성인 인간 대상에게 투여될 수 있다.

[0231] 일반적으로, 상이한 코르티코스테로이드들 사이에 효능의 차이가 존재하므로, 투여되는 코르티코스테로이드의 용량은 특이적 코르티코스테로이드에 의존한다. 약물은 효능이 다르고, 따라서 등가의 효과를 얻기 위하여 용량이 다를 수 있음이 전형적으로 이해된다. 다양한 글루코코르티코이드 및 투여 경로에 대한 효능의 관점에서 의 등가성은 잘 알려져 있다. 등가의 스테로이드 투여(비-시간요법 방식으로)에 관련된 정보는 문헌[British National Formulary (BNF) 37, March 1999]에서 확인할 수 있다.

- [0232] 일부 실시 형태에서, 이들 실시 형태 중 임의의 것은, AKT 억제제의 존재 또는 부재 하에 국제 출원 제 PCT/US2016/057983호에 기재된 것에 의해 제조된 악시캅타진 실로류셀로 실행되는 자가조직 항-CD19 CAR T 세포 요법과 함께 실시된다. 일부 실시 형태에서, 이러한 요법은 ALL을 갖는 환자를 치료하기 위해 사용된다. 다른 실시 형태에서, 이러한 요법은 본 명세서의 다른 곳에 기술된 바와 같이 임의의 다른 암을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시 형태에서, 환자는 재발성/불응성 급성 림프아구성 백혈병(ALL)을 갖는 성인 환자이다. 일부 실시 형태에서, 환자는 조건화 요법을 받았다. 일부 실시 형태에서, 조건화 요법은 치료(D0)의 제-4일, 제-3일, 제-2일에 3 일 동안 사이클로포스파미드 500 mg/m² 및 플루다라빈 30 mg/m² 둘 모두를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이들 환자는 0.5 × 10⁶, 1 × 10⁶, 또는 2 × 10⁶개의 CAR+ 세포/kg으로 악시캅타진 실로류셀을 투여 받는다.
- [0233] 이들 및 다른 실시 형태 중 일부에서, 환자는 NE에 대한 등급 2에서 스테로이드를 투여 받는다. 일부 실시 형태에서 환자는 NE에 대한 등급 3에서 스테로이드를 투여 받는다. 이들 실시 형태 중 일부에서, 환자는 CRS와 관련하여 토실리주맙을 단독으로 또는 스테로이드와 조합하여 투여 받는다. 일부 다른 실시 형태에서는, 환자에게 항-IL6 항체(예를 들어, 실톡시맙)를 투여하여 CRS를 관리한다. 일부 다른 실시 형태에서는, 환자에게 항-IL6 항체(예를 들어, 실톡시맙)를 투여하여 신경독성(예를 들어, 신경독성 사건)을 관리한다. 일부 실시 형태에서, 환자는 항-IL6 치료에 대해 불응성이다. 일부 실시 형태에서, 환자는 토실리주맙 및 코르티코스테로이드 요법 둘 모두의 실패 후에 CRS에 대한 제3 치료 라인으로서 실톡시맙을 받는다.
- [0234] CSF/CSFR1 축의 중화 또는 감소에 의한 유해 효과, 안전성, 및 신경독성의 관리
- [0235] 일부 실시 형태에서, 악시캅타진 실로류셀 치료는 유해 효과, 안전성, 및/또는 신경독성의 관리를 위해 콜로니-자극 인자(CSF) 단백질 패밀리의 구성원 또는 이들의 수용체(예를 들어, CSF1R, CSF2R)의 억제제 또는 길항제와 조합된다. 이들 치료는 예방적인 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 환경에서 사용될 수 있다. 이들은 또한 스테로이드와 조합하여 사용될 수 있다. 조합 치료에 사용되는 억제제 또는 길항제는, 제한 없이, 항체, CAR-T 세포에서 발현되는 중화제, 소분자, 및 다른 제제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 다른 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법(예를 들어, 악시캅타진 실로류셀; 그러한 면역요법의 다른 예는 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있음)을 이용한 치료는 콜로니-자극 인자(CSF) 단백질 패밀리의 구성원 또는 이들의 수용체(예를 들어, CSF1R, CSF2R)의 억제제 또는 길항제와 조합된다.
- [0236] 일 실시 형태에서, CSF 패밀리 구성원은 GM-CSF(과립구-대식세포 콜로니-자극 인자, CSF2로도 알려짐)이다. GM-CSF는 자극 시에 다수의 조혈 및 비조혈 세포 유형에 의해 생성될 수 있으며, 그것은 골수성 집단을 활성화/ '프라이밍'하여 염증 매개체, 예컨대 TNF 및 인터류킨 1β(IL1β)를 생성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, GM-CSF 억제제는 순환 GM-CSF에 결합하고 이를 중화시키는 항체이다. 일부 실시 형태에서, 항체는 렌질루맙; 나틸루맙(AMG203); GSK3196165/MOR103/ 오티리맙(GSK/MorphoSys), KB002 및 KB003(KaloBios), MT203(Micromet 및 Nycomed), 및 MORAb-022/김실루맙(Morphotek)으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항체는 그의 바이오시밀러이다. 일부 실시 형태에서, 길항제는 GM-CSF의 기능을 길항하는 GM-CSF의 변형된 형태인 E21R이다. 일부 실시 형태에서, 억제제/길항제는 소분자이다.
- [0237] 일 실시 형태에서, CSF 패밀리 구성원은 M-CSF(대식세포 콜로니-자극 인자 또는 CSF1로도 알려짐)이다. CSF1을 억제하거나 길항하는 제제의 비제한적인 예는 소분자, 항체, 키메라 항원 수용체, 융합 단백질, 및 다른 제제를 포함한다. 일 실시 형태에서, CSF1 억제제 또는 길항제는 항-CSF1 항체이다. 일 실시 형태에서, 항-CSF1 항체는 Roche(예를 들어, RG7155), Pfizer(PD-0360324), Novartis(MCS110/라크노투주맙)에 의해 제조된 것들, 또는 이들 중 어느 하나의 바이오시밀러 버전으로부터 선택된다.
- [0238] 일부 실시 형태에서, 억제제 또는 길항제는 GM-CSF-R-알파(CSF2R 로도 알려짐) 또는 CSF1R 수용체의 활성을 비활성화시킨다. 일부 실시 형태에서, 억제제는 마브릴리루맙(구 CAM-3001), MedImmune, Inc.에 의해 현재 개발되고 있는 완전 인간 GM-CSF 수용체 α 단클론 항체; 카비랄리루맙(Five Prime Therapeutics); LY3022855(IMC-CS4)(Eli Lilly), RG7155 또는 R05509554로도 알려진 에막투주맙; FPA008, 인간화 mAb(Five Prime/BMS); AMG820(Amgen); ARRY-382(Array Biopharma); MCS110(Novartis); PLX3397(Plexxikon); ELB041/AFS98/TG3003(ElsaLys Bio, Transgene), SNDX-6352(Syndax)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 억제제 또는 길항제는 CAR-T 세포에서 발현된다. 일부 실시 형태에서, 억제제는 소분자(예를 들어, 헤테로아릴 아미드, 퀴놀리논 시리즈, 피리도-피리미드(pyrido-pyrimide) 시리즈); BLZ945(Novartis), PLX7486, ARRY-382, 펙시드르티닙(Pexidrtinib)(PLX3397로도 알려짐), 또는 5-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메

틸)-N-06-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피리딘-2-아민; GW 2580(CAS 870483-87-7), KI20227(CAS 623142-96-1), Ambit Siosciences에 의한 AC708, 또는 문헌[Cannarile et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017) 5:53] 및 제US20180371093호 - 이들이 개시하는 억제제에 대해 본 명세서에 참고로 포함됨 - 에 열거된 임의의 CSF1R 억제제이다. GM-CSF 또는 그의 수용체에 대한 추가의 중화 항체는, 예를 들어, 문헌["GM-CSF as a target in inflammatory/autoimmune disease: current evidence and future therapeutic potential" Hamilton, J. A. Expert Rev. Clin. Immunol., 2015]; 및 문헌["Targeting GM-CSF in inflammatory diseases" Wicks, I. P., Roberts, A. W. Nat. Rev. Rheumatol., 2016]을 포함하여, 당업계에 기재되어 있다.

[0239] GM-CSF, CSF1, GM-CSFR, 또는 CSF1R의 억제제, 또는 억제제들의 조합은 상이한 투여량으로 투여될 수 있다. 당업자는 이들의 유효량 및 투여 타이밍을 일상적으로 결정할 수 있다. 일 실시 형태에서, 마브릴리무맙 및/또는 렌질루맙은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 이용한 치료와 조합하여 사용될 수 있으며, 이는 일례에서 악시캅타진 실로류셀일 수 있다. 그러한 면역요법의 다른 예가 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다.

[0240] 일 실시 형태에서, 마브릴리무맙은 CAR-T 세포 치료의 D0에 SQ, IV, 또는 OP/IP로 투여된다. 일 실시 형태에서, 100 mg 또는 150 mg의 단일 용량이 SQ 또는 IP로 투여된다. 마브릴리무맙은 악시캅타진 실로류셀의 투여 전에, 투여와 동시에, 또는 투여 후에 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 둘 모두의 약물은 CAR-T 세포를 이용한 치료의 제0일(D0)에 투여된다. 일 실시 형태에서, 마브릴리무맙은 30 mg의 단일 용량으로 투여된다. 일 실시 형태에서, 마브릴리무맙은 50 mg의 단일 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 마브릴리무맙은 10 내지 500 mg, 100 내지 200 mg, 30 내지 100 mg, 또는 30 내지 150 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시 형태에서, 마브릴리무맙은 1 mg/kg 체중, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 또는 30 mg/kg으로 1회, 피하, OP/IP, 또는 IV로, 바람직하게는 제0일에 투여된다. 일 실시 형태에서, 마브릴리무맙은 3 mg/kg 체중으로 1회 투여되며, 바람직하게는 제0일에 마브릴리무맙이 단일 용량으로서 또는 다회 용량(예를 들어, 매주, 격주)으로 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 마브릴리무맙은 0.01 내지 10.0 mg/kg의 단일 용량으로서, SQ, IV, 또는 IP로 투여된다.

[0241] 일 실시 형태에서, 렌질루맙은 10 mg/kg(최대 600 mg), 20 mg/kg(최대 1200 mg), 또는 30 mg/kg(최대 1800 mg)으로 IP 주입을 통해 투여된다. 렌질루맙은 악시캅타진 실로류셀의 투여 전에, 투여와 동시에, 또는 투여 후에 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서는, 둘 모두의 약물이 D0에 투여된다. 일 실시 형태에서, 렌질루맙은 0.01 내지 50.0 mg/kg의 단일 용량으로서 투여된다. 일 실시 형태에서, 단일 용량은 1, 3, 10, 50, 또는 100 mg/kg이다. 일 실시 형태에서, 단일 용량은 200 mg, 400 mg, 또는 600 mg이다. 일 실시 형태에서, 렌질루맙은 10, 50, 또는 100 mg/kg의 매주 용량으로 투여된다.

[0242] 일 실시 형태에서, GM-CSF, M-CSF, GM-CSF-R-알파(CSF2R로도 알려짐), 또는 CSF1R 수용체의 억제제 또는 길항제(예를 들어, 마브릴리무맙 또는 렌질루맙)는 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 이용한 치료의 시작(D0)에 대해 제-5일과 제5일 사이의 임의의 날에 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 억제제는 제-2일과 제10일 사이의 임의의 날에 1회 이상의 일일 용량으로 투여된다. 일 실시 형태에서, 억제제는 면역요법이 시작된 후(D0) 1 주 이상에 투여된다.

[0243] 임의의 이론에 구애됨이 없이, GM-CSF 수용체(예컨대 마브릴리무맙) 또는 BM-CSF(예컨대 렌질루맙)의 억제는 골수성 세포 또는 구획으로부터의 일부 사이토카인의 합성을 중화시킴으로써 신경염증의 정도를 감소시킬 수 있음이 가정된다. 그러한 시나리오 하에서, 등급 1, 2, 3, 또는 그 이상의 신경학적 사건 또는 유해 사건의 발생률이 감소될 수 있다. 이는 몇몇 파라미터, 예컨대 GM-CSF 저해 또는 억제제의 수준, CAR T 세포의 수준, 및 혈중 사이토카인의 수준에 의해 관찰되거나 결정될 수 있다.

[0244] 일부 실시 형태에서, 악시캅타진 실로류셀 치료는 항-CD20 제제를 이용한 치료와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 제제는 리툽시맙이다. 일부 실시 형태에서, 제제는 아르제라, 가지바, 이브리투모맙 티옥세탄, 오비누투주맙, 오파투주맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 리툽산 하이셀라, 리툽산, 백사르, 제발린, 및 그의 바이오시밀러로부터 선택된 항체이다. 이들 항체는 문헌[J.M.L. Casan, J. Wong, M.J. Northcott, and S. Opat (2018) Anti-CD20 monoclonal antibodies: reviewing a revolution, Hum Vaccin Immunother. 2018; 14(12): 2820-2841] 및 문헌[F.H. Du, E.A. Mills, Y. Mao-Draayer (2017) Next-generation anti-CD20 monoclonal

antibodies in autoimmune disease treatment. Autoimmun Highlights. 2017; 8:1-12. Doi:10.1007/s13317-017-0100-y]에 기재되어 있으며, 이들 둘 모두는 특히 본 발명의 범주 내의 예시적인 투여 계획 및 암에 대해 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0245] 투여 형태 및 강도

[0246] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 주입을 위한 세포 현탁액으로서 이용가능하다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 단일 용량은 주입 백 내의 대략 68 mL의 현탁액 내에 체중 kg당 약 1×10^6 내지 약 2×10^6 개의 CAR-양성 생존 T 세포(또는 100 kg 이상의 환자에 대해 최대 2×10^8 개의 CAR-양성 생존 T 세포)의 표적 용량을 포함한다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 악시캡타진 실로류셀(YESCARTA[®])이다. 일부 실시 형태에서는, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 단일 용량이 용기 내에 존재한다. 그러한 용기는 멸균될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 용기는 주입 백이다. 일부 실시 형태에서, 주입 백 부피는 약 100 mL, 150 mL, 200 mL, 250 mL, 300 mL, 500 mL, 750 mL, 1,000 mL, 1,500 mL, 2,000 mL, 또는 3,000 mL이다.

[0247] 위험 평가 및 완화 전략(REMS)

[0248] CRS 및 신경학적 독성의 위험으로 인해, 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 위험 평가 및 완화 전략(REMS) 하에 제한된 프로그램을 통해 이용가능하다. REMS의 전형적인 구성요소는 하기와 같다:

[0249] • CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 분배 및 투여하는 의료 시설은 등록되고 REMS 요건을 준수해야 한다.

[0250] • 공인 의료 시설은 토실리주맵에 대한 현장의 즉각적인 접근을 가져야 하고, CRS의 치료를 위해 필요한 경우, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 후 2 시간 이내의 주입을 위해 각각의 환자에 대해 최소 2회 용량의 토실리주맵이 이용가능함을 보장해야 한다.

[0251] • 공인 의료 시설은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 처방하거나, 분배하거나, 투여하는 의료진이 CRS 및 신경학적 독성의 관리에 대해 훈련됨을 보장해야 한다.

[0252] 사이토카인 방출 증후군(CRS)

[0253] 일부 실시 형태에서, 의료 시설은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 주입 전에 2회 용량의 토실리주맵이 이용가능함을 보장한다. 일부 실시 형태에서, 의료 시설은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 주입 전에 4회 용량의 토실리주맵이 이용가능함을 보장한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 7 일 동안 일일 1회 이상 CRS의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 7 내지 10 일 동안 일일 1회 이상 CRS의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 8 일 동안 일일 1회 이상 CRS의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 9 일 동안 일일 1회 이상 CRS의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 10 일 동안 일일 1회 이상 CRS의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후 4 주 동안 CRS의 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 CRS의 징후 또는 증상이 임의의 시간에 발생하더라도 즉각적인 의학적 주의를 추구하기 위해 환자를 상담하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 CRS의 제1 징후에서 지시되는 바와 같이, 지지 치료, 토실리주맵, 또는 토실리주맵 및 코르티코스테로이드를 이용한 치료를 도입하는 단계를 포함한다. 지지 치료의 예는, 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된 하기 참고문헌에 요약된 것들을 포함하여, 당업자에 의해 확인될 수 있다: 문헌[Jennifer N. Brudno and James N. Kochenderfer (2016), Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management, Blood 2016 127:3321-3330]; 문헌[Lara L Riegler, Gavin P Jones, and Daniel W Lee (2019) Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy, Ther Clin Risk Manag. 2019; 15: 323-335]; 및 문헌[Bradley D Hunter Caron A Jacobson (2019) CAR T-Cell

Associated Neurotoxicity: Mechanisms, Clinicopathologic Correlates, and Future Directions, JNCI: Journal of the National Cancer Institute].

- [0254] 신경학적 독성
- [0255] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 7 일 동안 일일 1회 이상 신경학적 독성의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 7 내지 10 일 동안 일일 1회 이상 CRS의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후에 공인 의료 시설에서 10 일 동안 일일 1회 이상 CRS의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 주입 후 4 주 동안 신경학적 독성의 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링하고 즉시 치료하는 단계를 포함한다.
- [0256] 과민성 반응
- [0257] CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법의 주입에 의해 알레르기 반응이 발생할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아나필락시스를 포함하는 심각한 과민성 반응은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 내의 다이메틸 설펍사이드(DMSO) 또는 잔류 겐타마이신으로 인한 것일 수 있다.
- [0258] 바이러스 재활성화
- [0259] 일부 실시 형태에서는, B 세포에 대해 지향된 약물로 치료된 환자에서, 일부 경우에 전격성 간염, 간부전, 및 사망을 유발하는 B 형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 발생할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 제조를 위한 세포의 수집 전에 임상 지침에 따라 HBV, HCV, 및 HIV에 대한 스크리닝을 수행하는 단계를 포함한다.
- [0260] 장기적인 혈구감소증
- [0261] 일부 실시 형태에서, 환자는 림프구 제거 화학요법 및 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 후 수주 동안 혈구감소증을 나타낼 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 후에 혈구 계산을 모니터링하는 단계를 포함한다.
- [0262] 저감마글로불린혈증
- [0263] 일부 실시 형태에서는, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법으로 치료를 받는 환자에서 B-세포 무형성 및 저감마글로불린혈증이 발생할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 이용한 치료 후에 면역글로불린 수준을 모니터링하는 단계, 및 감염 예방, 항생제 예방, 및 면역글로불린 대체를 사용하여 관리하는 단계를 포함한다.
- [0264] 일부 실시 형태에서, 림프구 제거 화학요법의 시작 전 6 주 이상 동안, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 치료 중에, 그리고 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법에 의한 치료 후 면역 회복까지, 생백신을 이용한 백신접종은 권장되지 않는다.
- [0265] 2차 악성종양
- [0266] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법으로 치료된 환자는 2차 악성종양이 발생할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 2차 악성종양에 대해 평생 모니터링하는 단계를 포함한다.
- [0267] 종양 용해 증후군(TLS)
- [0268] CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법으로 치료된 환자는 TLS가 발생할 수 있으며, 이는 중증일 수 있다. TLS의 위험을 최소화하기 위해, 일부 실시 형태에서 본 방법은, 악시캡타진 실로류셀 주입 전에, 상승된 요산 또는 높은 종양 부담에 대해 환자를 평가하는 단계 및 알로퓨리놀 또는 대안적인 예방을 투여하는 단계를 포함한다. TLS의 징후 및 증상을 모니터링하고 표준 지침에 따라 사건을 관리해야 한다.
- [0269] 기계를 운전하고 사용하는 능력에 대한 효과
- [0270] 변경된 정신적 상태 또는 발작을 포함하는 신경학적 사건에 대한 가능성으로 인해, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법을 받는 환자는 CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 후 8 주 내에 변경되거나 감소된 의식 또는 협응에 대한 위험이 있다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 이러한 초기 기간 중에 운전 및 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계를 작동시키는 것과 같은 위험한 직업 또는 활동에 관여하는 것을 자제하도록 환자에게 권고하는 단계를 포함한다.

- [0271] 저장 및 취급
- [0272] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 5% DMSO 및 2.5% 알부민(인간) 중의 유전자 변형된 자가조직 T 세포의 동결 현탁액 대략 68 mL를 함유하는 주입 백 내에 공급된다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 5% DMSO 및 2.5% 알부민(인간) 중의 유전자 변형된 자가조직 T 세포의 동결 현탁액 대략 68 mL를 함유하는 주입 백 내에 공급된다(NDC 71287-119-01). 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 Cryostor CS10을 포함한다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 주입당 300 mg의 소듐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 5% DMSO 및 2.5% 알부민(인간) 중의 유전자 변형된 자가조직 T 세포의 현탁액 대략 50 내지 100 mL, 50 내지 90 mL, 50 내지 80 mL, 50 내지 70 mL, 60 내지 70 mL, 60 내지 75 mL, 또는 65 내지 75 mL를 함유하는 주입 백 내에 공급된다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 5% DMSO 및 2.5% 알부민(인간) 중의 유전자 변형된 자가조직 T 세포의 현탁액 100 mL 미만, 90 mL 미만, 80 mL 미만, 70 mL 미만, 70 mL 미만, 72 mL 미만, 또는 75 mL 미만을 함유하는 주입 백 내에 공급된다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 5% DMSO 및 2.5% 알부민(인간) 중의 유전자 변형된 자가조직 T 세포의 현탁액 50 mL 초과, 60 mL 초과, 65 mL 초과, 66 mL 초과, 67 mL 초과, 또는 68 mL 초과를 함유하는 주입 백 내에 공급된다. 일부 실시 형태에서, 현탁액은 동결된다.
- [0273] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 백은 대략 68 mL의 세포 분산 물을 함유하는, 밀봉된 첨가 튜브 및 2개의 이용가능한 스프라이크 포트를 갖는 에틸렌-비닐 아세테이트 저온저장 백 내에 공급된다.
- [0274] 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 백은 금속 카세트 내에 개별적으로 패키징된다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 백은 금속 카세트 내에 개별적으로 패키징된다(NDC 71287-119-02). 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 백은 액체 질소의 증기상 내에 저장된다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법 주입 백은 액체 질소 건조 쉬퍼(liquid nitrogen dry shipper) 내에 공급된다.
- [0275] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 수령 시에 환자의 신원을 카세트 및 주입 백 상의 환자 식별자와 일치시키는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 액체 질소의 증기상(-150°C 이하) 내에 동결되어 저장된다. 일부 실시 형태에서, CD19-지향된 유전자 변형된 자가조직 T 세포 면역요법은 사용 전에 해동된다.
- [0276] CAR-T 세포 치료는 다양한 유해 사건과 관련될 수 있으며, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 CD19 CAR-T를 이용한 치료에서 뇌부종이 검출될 수 있다. 일 태양에서, 본 출원은 T 림프구를 고갈시키는 면역억제제, 예컨대 항-흉선세포 글로불린(ATG)을 투여하는 단계를 포함하는 CD19 CAR-T 치료 후에 뇌부종으로부터 회복하는 방법을 제공한다. 일 실시 형태에서, ATG는 2 mg/kg/일, IV로 투여된다. 일 실시 형태에서, ATG는 전신 사이토카인 폭풍을 감소시키기 위해 메틸프레드니솔론 및/또는 토실리주맙과 함께 투여된다. 일 실시 형태에서, ATG는 토끼 ATG 또는 말 ATG이다. 다른 실시 형태에서, ATG는 하나 이상의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0277] 하기 비제한적인 실시예 및 데이터는 본 발명의 세포 및 요법의 방법 및 용도에 관련된 다양한 태양 및 특징을 예시한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법 및 화합물의 용도는 의외이며, 예상 밖이며, 이에 상반되는 결과 및 데이터를 제공한다. 본 발명의 방법의 유용성이 그와 함께 사용될 수 있는 몇몇 세포 또는 화합물의 용도를 통해 예시되지만, 본 발명의 범주에 상응하는 다양한 다른 세포 또는 화합물을 이용하여 유사한 결과가 얻어질 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 이들 예와 관련하여, ASCT는 자가 줄기 세포 이식을 의미하고; DLBCL은 미만성 거대 B 세포 림프종을 의미하며; ECOG는 동부 종양학 협력 그룹 수행 상태(Eastern Cooperative Oncology Group performance status)를 의미하고; IPI는 국제 예후 지수(International Prognostic Index)를 의미하며; PD는 진행성 질환을 의미하고; PMBCL은 원발성 증격동 B 세포 림프종을 의미하며; SPD는 생성물 직경의 합을 의미하고; TFL은 형질전환된 여포성 림프종을 의미한다.
- [0278] 실시예
- [0279] 실시예 1
- [0280] 백혈구성분채집술은 말초 혈액 단핵(PBMC)을 수집하기 위한 절차이다. 본 실시예에서, 재발성 또는 불응성 공격성 B-세포 비-호지킨 림프종을 갖는 대상 또는 환자는 악시캅타진 실로류셀을 생성하기 위한 T 세포를 얻기

위해 백혈구성분채집술을 받는다. 적격성 환자는 가장 최근의 요법에 대한 불응성 질환 또는 자가조직 조혈 줄기 세포 이식(HSCT) 후 1년 이내의 재발을 가질 수 있다.

- [0281] 백혈구성분채집술 후에, 환자는 림프구 제거 계획을 받으며, 이는 사이클로포스파미드 500 mg/m² IV 및 플루다라빈 30 mg/m² IV를 포함할 수 있고, 둘 모두는 2 × 10⁶개의 CAR-양성 생존 T 세포/kg의 용량(최대 허용 용량: 2 × 10⁸개의 세포)으로 IV 주입을 통해 악시캅타진 실로류셀을 받기(제0일) 전 5 일, 4 일, 및 3 일째에 제공된다. 또한, 대상은 마브릴리무맙 또는 렌질루맙을 받을 수 있다. 마브릴리무맙은 100 mg 또는 150 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 마브릴리무맙은 제0일에 SQ, OP/IP, 또는 IV로 3 mg/kg 체중으로 1회 투여될 수 있다. 렌질루맙은 10 mg/kg(최대 600 mg), 20 mg/kg(최대 1200 mg), 또는 30 mg/kg(최대 1800 mg)의 용량으로 투여될 수 있다. 마브릴리무맙 및 렌질루맙은 제0일에 악시캅타진 실로류셀을 받기 전에, 받음과 동시에, 또는 받은 후에 투여될 수 있다.
- [0282] 신경학적 평가는 제0일에, 제1일에, 그리고 7일일 것인 관찰 기간 중에 격일로 수행될 수 있다. 일반적인 신경학적 독성은 뇌병증, 두통, 진전, 현기증, 실어증, 섬망, 불면, 및 불안을 포함할 수 있다.
- [0283] 등급 척도는 NCI 유해 사건에 대한 공통 용어 표준(CTCAE) 버전 5.0 또는 다른 지침일 수 있다. 대상이 감소되거나 조절된 신경학적 사건을 나타내는지 여부를 평가하기 위해, 사이토카인의 수준, GS-CSF, CD19 CAR-T 세포, 항-종양 효과, 및/또는 사이토카인/케모카인 환경을 포함하는 몇몇 파라미터를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 년 이상 동안 상이한 시간, 예를 들어 28 일에, 또는 매달 결정할 수 있다.
- [0284] 임의의 이론에 구애됨이 없이, GM-CSF 수용체(예컨대 마브릴리무맙으로) 또는 BM-CSF(예컨대 렌질루맙으로)의 억제제는 골수성 세포 또는 구획으로부터의 일부 사이토카인의 합성을 중화시킴으로써 신경염증의 정도를 감소시킬 수 있음이 가정된다. 그러한 시나리오 하에서, 등급 1, 2, 3, 또는 그 이상의 신경학적 사건 또는 유해 사건의 발생률이 감소될 수 있다. 이는 몇몇 파라미터, 예컨대 GM-CSF 저해 또는 억제제의 수준, CAR T 세포의 수준, 및 혈중 사이토카인의 수준에 의해 관찰되거나 결정될 수 있다.
- [0285] 또한, 악시캅타진 실로류셀의 효능 및 안전성에 대한 잠재적인 예측 마커로서 혈액(항CD19 CAR T 세포의 수준) 또는 혈청(사이토카인)에 대해 PK 및 PD 분석을 수행할 수 있다. 사이토카인 및 케모카인은 항상성, 전염증성, 및 면역 조절 사이토카인 IL-2, IL-6, IL-10, IL-12p40/p70, IL-15, IL-17a, TNF-α, IFN-γ, 및 GM-CSF; CRP와 같은 급성기 반응물; 케모카인 IL-8, MCP-1 및 MIP-1α 및 IP-10; 및 HLH-관련 마커, 예컨대 페리틴 및 IL-2Rα를 포함할 수 있다.
- [0286] 독립적인 검토 위원회에 의해 결정되는 바와 같이, 완전 관해(CR)율 및 반응 지속시간(DOR)에 기초하여 효능이 확립된다. - 객관적 반응률(ORR), 완전 관해율, 부분 관해율, 및/또는 반응 지속기간과 같은 파라미터를 사용하여 효능을 결정하거나 측정할 수 있다. 독립적인 검토 위원회에 의해 평가되는 바와 같이, 2007 개정된 국제 작업 그룹 기준 또는 다른 유사한 지침에 의해 ORR이 결정될 수 있다. 반응 파라미터의 지속기간은 반응자의 수, DOR(개월)(중위값, 95% CI, 범위), 최상의 반응이 CR인 경우에 DOR 및 최상의 반응이 PR인 경우에 DOR(개월; 중위값, 95% CI, 범위); 및 DOR에 대한 추적 관찰 중위값(개월)을 포함할 수 있다. CR은 완전 관해이고; DOR은 반응 지속 시간이며; NE는 추정가능하지 않음이고; PR은 부분 관해이다. 모든 반응자들 중에서 DOR은 최초 객관적 반응의 날짜로부터 진행 또는 재발 또는 독성으로 인한 사망의 날짜까지 측정된다. 환자 선택 파라미터 중 일부는 하기를 포함한다:
- [0287] 1. 달리 특정되지 않은 조직학적으로 확인된 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 중격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 및 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 포함하는, 2개 이상의 전신 요법 라인 후의 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종.
- [0288] 2. 대상은 최소한 하기를 포함하는 적절한 사전 요법을 받았어야 한다:
- [0289] • 종양이 CD20 음성인 것으로 연구자가 결정하지 않는 한 항-CD20 단클론 항체, 및
- [0290] • 안트라사이클린 함유 화학요법 계획;
- [0291] 3. 악성 림프종에 대한 루가노 반응 기준(문헌[Cheson et al, 2014])에 따른 1개 이상의 측정가능한 병변.
- [0292] 4. 림프종에 의한 중추 신경계 침범의 알려진 이력 또는 의심이 없음

- [0293] 5. 0 또는 1의 ECOG 수행 상태
- [0294] 6. 하기에 의해 입증되는 바와 같은 적절한 골수 기능:
 - [0295] • 1000/uL 이상의 ANC
 - [0296] • 75,000/uL 이상의 혈소판
 - [0297] • 100/uL 이상의 절대 림프구 계수
- [0298] 7. 하기에 의해 입증되는 바와 같은 적절한 신장, 간, 심장, 및 폐 기능:
 - [0299] • 60 mL/min 이상의 크레아티닌 청소율(콕크로프트 굴트(Cockcroft Gault))
 - [0300] • 2.5 ULN 이하의 혈청 ALT/AST
 - [0301] • 길버트 증후군을 갖는 대상을 제외하고는, 1.5 mg/dL 이하의 총 빌리루빈
 - [0302] • ECHO에 의해 결정되는 바와 같이 임상적으로 유의한 심낭 삼출물의 증거가 없고 임상적으로 유의한 ECG 소견이 없이, 50% 이상의 심박출물
 - [0303] • 임상적으로 유의한 흉막 삼출물이 없음
 - [0304] • 실내 공기 상에서 92% 초과와 기준선 산소 포화도
- [0305] 실시예 2
- [0306] 본 연구는 2회 초과와 사전 요법으로 치료된 R/R LBCL(DLBCL, PMBCL, TFL, 및 고등급 B 세포 림프종을 포함함)을 갖는 환자를 포함하였다. 최소 사전 요법은 항-CD20 항체 또는 안트라사이클린 함유 화학요법을 포함하였다. 환자들은 백혈구성분채집술을 받았고, 조건화 화학요법 사이클로포스파미드 500 mg/m² 및 플루다라빈 30 mg/m²를 둘 모두 제-4일, 제-3일, 및 제-2일에 받은 후에 2 × 10⁶개의 항-CD19 CAR T 세포/kg을 제0일에 받았다. 스크리닝 또는 기준선에서 높은 질환 부담을 갖는 환자는 가교 요법을 받았으며(백혈구성분채집술과 조건화 화학요법 사이에), 이는 텍사메타손(1 내지 4 일 동안 20 내지 40 mg/일 또는 등가물) 또는 메틸프레드니솔론(1 내지 3 일 동안 1 g/m²)과 조합된 리톡시맵(3 주 동안 매주 375 mg/m²) 또는 리톡시맵(1 일 동안 375 mg/m²)과 조합된 벤다무스틴(2 일 동안 90 mg/m²)을 포함할 수 있고, 벤다무스틴 및 리톡시맵 둘 모두는 동일한 날에 시작되었다. 본 연구는 개정된 유해 사건 관리(또는 개정된 AE 관리)를 적용하였으며, 등급 1 이상의 CRS(사이토카인 방출 증후군)를 나타내는 환자는 토실리주맵 또는 코르티코스테로이드를 받았고; 등급 1 이상의 NE(신경학적 사건)를 나타내는 환자는 코르티코스테로이드를 받았으며; 등급 2 이상의 NE(신경학적 사건)를 나타내는 환자는 토실리주맵 또는 코르티코스테로이드를 받았다. 코르티코스테로이드는 1 일당 1 내지 4회의 경구 또는 IV 텍사메타손 10 mg, 또는 1 일당 IV 메틸프레드니솔론 1 g을 포함하였다. 토실리주맵은 예방적으로 투여되지 않았다. 1차 중점은 CRS 및 NE의 발생률 및 중증도였다. 더 낮은 중증도 등급(예컨대 등급 1 CRS 또는 NE)에서의 코르티코스테로이드 등의 조기 사용 또는 개입이 중증의 CRS 및 NE의 관리를 용이하게 하여, 반응률에 영향을 주지 않으면서 그러한 발생률을 잠재적으로 감소시킬 수 있음이 가정되었다. 환자의 67%가 가교 요법(백혈구성분채집술과 조건화 화학요법 사이의 요법)을 받았다. 모든 환자는 가교 요법 후에 기준선 양성자-방출 단층촬영/컴퓨터 단층촬영 스캔(PET-CT)에 의해 문서화된 질환의 증거를 가졌다. 환자의 86%는 DLBCL(미만성 거대 B 세포 림프종)을 가졌고 14%는 TFL(형질전환된 여포성 림프종)을 가졌다. 중위 연령은 63세(y)(범위, 36 내지 73)였고, 67%가 남성이었다. 81%는 질환 단계 III 내지 IV를 가졌다. 76%는 제2 이상의 요법 라인에 대해 R/R이었고, 10%는 자가조직 줄기 세포 이식 후에 재발되었다. 67%는 3회 이상의 사전 요법을 가졌다. 생성물 직경의 합, SPD(범위)에 의한 중앙 부담은 1915(360 내지 11,487)였다. 등급 3 이상의 AE가 환자의 95%에서 관찰되었다. 가장 빈번한 등급 3 이상의 AE는 감소된 호중구 계수(33%), 빈혈(29%), 호중구감소증(29%), 및 신열(pyrexia)(24%)이었다. 등급 1 또는 2의 NE가 환자의 48%에서 관찰되었으며; 등급 3 이상의 NE가 환자의 10%에서 관찰되었다. 등급 3 이상의 NE 증상은 과다수면(10%), 혼란 상태(10%), 뇌병증(5%), 및 실어증(5%)이었다. 등급 4 이상의 NE는 관찰되지 않았다. 등급 1 CRS가 환자의 33%에서 관찰되었고, 등급 2

CRS가 환자의 67%에서 관찰되었다. 등급 3 이상의 CRS를 가진 환자는 없었다. 중위값 7.7 개월의 추적 관찰에서, ORR은 81%였고, CR은 62%였으며, 부분 반응(PR)은 19%였다. 환자의 5%는 안정적인 질환(SD)을 가졌고, 14%는 진행성 질환(PD)을 가졌다. 사전 연구에서, 환자는 동일한 치료 및 상이한 AE 관리를 받았으며, 등급 2 이상의 CRS를 나타내는 환자 및 등급 2 이상의 NE를 나타내는 환자는 토실리주맙 또는 코르티코스테로이드를 받았다(환자의 26%는 스테로이드를 받았고, 43%는 토실리주맙을 받았음). 2년의 추적 관찰 결과, 객관적 반응률(ORR)은 83%였고, 완전 반응(CR)률은 58%였으며, 환자의 11%는 등급 3 이상의 CRS를 나타냈고, 환자의 32%는 NE를 나타냈다. 종합하면, 결과는 코르티코스테로이드의 조기 사용이 치료 반응에 영향을 주지 않았고 중증의 CRS 및/또는 NE의 발생률을 감소시켰음을 시사하였다.

[0307] 실시예 3

[0308] 본 연구에서, R/R B 세포 ALL, 5% 초과 BM(골수) 모구, 및 ECOG 0 내지 1을 갖는 환자는 조건화 화학 요법(사이클로포스파미드: 900 mg/m²; 플루다라빈: 25 mg/m² 제-4일, 제-3일, 제-2일) 후에 2 × 10⁶, 1 × 10⁶, 또는 0.5 × 10⁶개의 CD19 CAR T 세포/kg을 받았으며, 악시캅타진 실로류셀과 동일한 CAR 작제물을 갖는 자가조직 항-CD19 CAR T 세포는 국제 특허 출원 제PCT/US2016/057983호에 기재된 과정에 의해 제조되었다. 이 과정은 순환 종양 세포를 제거할 것이다.

[0309] 개정된 유해 사건 관리(또는 개정된 AE 관리)를 1 × 10⁶ 용량 코호트 내의 환자에 대해 시행하였다: 코르티코스테로이드는 등급 2 이상의 NE(등급 3 이상 대신에)의 발병에 사용되었고 토실리주맙은 활성 독성에 대해서만 사용되었다. 일차 중점은 용량-제한 독성(DLT) 비율이었다. 100 일 초과 사전 동종이계 SCT 및/또는 사전 블리나투모맙을 갖는 환자가 포함되었다. 중위 연령은 46 세(범위, 18 내지 77)였으며; 30 명의 환자(66%)가 3 개 이상의 사전 요법을 가졌고, 중위 사전조건화 BM 모구는 70%(범위, 0 내지 97)였다. 6 명, 23 명, 및 16 명의 환자가 각각 2, 1, 및 0.5 × 10⁶개의 세포/kg을 받았다. DLT-평가가능한 환자에서는 DLT가 없었다. 가장 일반적인 등급 3 이상의 AE는 저혈압(38%), 신열(38%), 및 혈소판감소증(31%)이었다. 41 명의 환자 중에서, 68%는 CR/CRi를 가졌고 73%는 검출 불가능한 MRD를 가졌다. 1 × 10⁶개의 세포/kg으로 치료된 19 명의 환자 중에서, 16 명(84%)은 CR/CRi(불완전한 혈액학적 회복을 동반하는 CR)를 가졌고 중위 무사건 생존은 15 개월이었다. 1 × 10⁶개의 세포/kg 및 개정된 AE 관리로 치료된 9 명의 환자 중에서, 2 명(22%)이 등급 3 CRS를 가졌고 1 명(11%)이 등급 3 NE를 가졌다. 개정된 AE 관리에 의해 등급 4 이상의 CRS 또는 NE는 관찰되지 않았다. 또한, 이들 환자는 NE의 감소된 중위 지속기간, 등급 3/4 NE, 등급 3 이상의 TEAE(치료로 인한 유해 사건), CD19 CAR T 세포 투여-관련 TEAE, 및 CRS의 감소된 비율을 나타냈다.

[0310] 1 × 10⁶개의 CD19 CAR-T 세포/kg으로 치료된 환자에서; CR 또는 CRi를 가진 84%는 MRD 음성이었다. ORR은 불응성 하위군 및 사전 이식을 포함하는 주요 공변량에 걸쳐 일관되었다. 신경독성에 대한 더 조기의 스테로이드 개입 및 단지 CRS와 관련된 토실리주맙의 사용을 필요로 하는 개정된 AE 관리 지침은 CRS 및 NE의 더 낮은 발생률 및 중증도를 유발하였고 NE의 지속기간을 감소시켰다.

[0311] [표 3]

치료로 인한 CRS- 및 NE-특이적 증상의 발생률

사건, %	2x10 ⁶		1x10 ⁶		0.5x10 ⁶		전체	
	(n=6)		(n=23)		(n=16)		(n=45)	
	임의의 등급	등급 ≥3	임의의 등급	등급 ≥3	임의의 등급	등급 ≥3	임의의 등급	등급 ≥3
임의의 CRS ^{a,b}	100	50	100	26	81	25	93	29
신열	100	50	87	39	64	51	80	38
저혈압	67	50	74	39	50	19	64	33
동성 빈맥	33	0	43	4	13	0	31	2
오한	17	0	39	0	13	0	27	0
임의의 NE ^b	85	50	87	43	63	25	78	38
뇌병증	67	33	48	26	13	13	38	22
혼란 상태	33	17	39	4	31	13	38	22
진전	17	0	35	0	25	0	29	0

^aCRS는 문헌[Lee DW, et al. *Blood*. 2014;124:188-195]에 의해 제안된 변형된 등급화 시스템에 따라 등급화하였다.

^bCRS 및 NE의 개별적인 증상은 국립 암 연구소의 유해 사건에 대한 공통 용어 표준 v 4.03에 따라 등급화하였다.

CRS, 사이토카인 방출 증후군; NE, 신경학적 사건.

[0312]

[0313] 실시예 4

[0314]

본 연구에서, R/R LBCL(DLBCL, PMBCL, TFL, 및 고등급 B 세포 림프종을 포함함)을 갖는 환자는 다른 치료제와 조합된 악시캅타진 실로류셀의 안전성 및 효능을 평가하는 개방 표지 연구에 등록된다. 코호트 1에서: 환자는 제-5일에 리툽시맵(RITUXAN®) 375 mg/m²(정맥내), 및 제-5일, 제-4일, 및 제-3일에 플루다라빈 30 mg/m² 및 사이클로포스파미드 500 mg/m²를 이용한 조건화 화학요법(condition chemotherapy)을 받는다. 환자는 제0일에 2 x 10⁶개의 항-CD19 CAR T 세포/kg의 표적 용량으로 악시캅타진 실로류셀을 받는다. 환자는 또한 CAR T 세포 주입 후에 28 일 간격으로 5회의 추가 용량에 대한 리툽시맵을 받는다. 코호트 2에서: 환자는 백혈구성분채집술 후 7 일에 시작하여 악시캅타진 실로류셀 주입 후 제3일까지 계속되는 레날리도미드 일일 10 mg(REVLIMID®)을 받는다. 플루다라빈 30 mg/m² 및 사이클로포스파미드 500 mg/m²를 이용한 조건화 화학요법은 제-5일, 제-4일, 및 제-3일에 투여된다. 환자는 제0일에 2 x 10⁶개의 항-CD19 CAR T 세포/kg의 표적 용량으로 악시캅타진 실로류셀을 받는다. 환자는 또한 CAR T 세포 주입 후에 28 일 간격으로(21 치료/28 일) 5회의 추가 주기에 대한 레날리도미드 20 mg을 받는다. 둘 모두의 코호트에서, 일부 환자는 연구소 지침에 따라, 그리고 패키지 안내문에 따라 투여되는 메스나(Mesnex) 투여를 받을 수 있다.

[0315]

1차 결과 척도는 완전 반응(CR)률이며, CR 비율은 루가노 분류에 따른 CR의 발생률로서 한정된다. 2차 결과 척도는 하기를 포함하지만 이로 제한되지 않는다: 유해 사건을 경험하는 참여자의 백분율; 안전성 실험실 값의 임상적으로 유의한 변화를 경험하는 참여자의 백분율; 루가노 분류에 따른 CR 또는 부분 반응(PR)의 발생률로서의, 객관적 반응률(ORR); 객관적 반응을 경험하는 참여자에 대해, 루가노 분류에 따른 최초 객관적 반응으로부터 질환 진행까지의 시간인, 반응의 지속기간(DOR); 루가노 분류에 따른 주입 날짜로부터 질환 진행의 날짜까지의 시간으로서의, 무진행 생존(PFS); 주입으로부터 사망의 날짜까지의 시간으로서의, 전체 생존(OS); 혈중 악시캅타진 실로류셀의 수준.

[0316]

환자 선택 파라미터 중 일부는 하기를 포함한다: 조직학적으로 입증된 거대 B-세포 림프종(달리 특정되지 않은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL, 및 고등급 B-세포 림프종을 포함함); 화학요법-불응성 질환(제1 요법 라인에 대한 무반응(1차 불응성 질환)을 포함함, 제1 요법 라인 화학요법에 대해 불내성인 개체는 배제됨, 제1 요법 라인에 대한 최상의 반응으로서의 진행성 질환(PD), 요법의 마지막 용량으로부터 6 개월 이하의 안정적인 질환(SD) 지속기간을 갖는, 4 주기 이상의 제1 요법 라인(예를 들어, 4 주기의 RCHOP) 후의 최상의 반응으로서의 SD), 제2 이상의 요법 라인에 대한 무반응(가장 최근의 요법 계획에 대한 최상의 반응으로서의 PD, 요법의 마지막 용량으로부터 6 개월 이하의 SD 지속기간을 갖는, 마지막 요법 라인의 2 주기 이상 후의 최상의 반응으로서의 SD를 포함함); 자가조직 줄기 세포 이식(ASCT) 후에 불응성임(ASCT 후 12 개월 이하의 질환 진행 또는 재발을 포함함(재발된 개체에서 생검-입증된 재발, ASCT 후에 구제 요법이 제공된 경우, 개체는 마지막 요법 라인 후에 반응이 없거나 재발됨)); 루

가노 분류에 따른 1개 이상의 측정가능한 병변(이전에 조사된 병변은 방사선 요법의 완료 후에 진행이 문서화된 경우에만 측정가능한 것으로 간주될 것임); 개체는 최소 항-CD20 mAb 및/또는 안트라사이클린-함유 화학요법 계획을 포함하는 적절한 사전 요법을 받았어야 함; 림프종의 중추 신경계(CNS) 침범 또는 검출가능한 뇌척수액 악성 세포 또는 뇌 전이의 증거, 의심, 및/또는 이력이 없음; 개체가 백혈구성분채집술을 받을 계획인 시점에 임의의 사전 전신 요법 이후로 2 주 이상 또는 5회 반감기 중 더 짧은 기간이 경과해야 함; 사전 요법으로 인한 독성은 안정적이어야 하며 등급 1 이하로 회복되어야 함(임상적으로 유의하지 않은 독성, 예컨대 탈모증은 제외함); 0 또는 1의 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 상태; 1500/ μ L 이상의 절대 호중구 계수(ANC). 스크리닝 7 일 전의 성장 인자는 ANC 적격성 기준을 충족시키도록 허용되지 않음; 100,000/ μ L 이상의 혈소판 계수. 스크리닝 7 일 전의 수혈은 혈소판 적격성 기준을 충족시키도록 허용되지 않음; 100/ μ L 이상의 절대 림프구 계수; 60 mL/min 이상의 크레아티닌 청소율(코크로프트 굴트에 의해 추정되는 바와 같음), 정상 상한(ULN)의 2.5배 이하인 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)/아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 길버트 증후군을 갖는 개체를 제외하고는, 1.5 mg/dL 이하의 총 빌리루빈, 50% 이상의 심박출률 및 심낭 삼출물의 증거 없음, 임상적으로 유의한 흉막 삼출물 없음, 실내 공기 상에서 92% 초과 기준선 산소 포화도로서 한정되는 적절한 신장, 간, 폐, 및 심장 기능; 개체는 REVLIMID REMS®의 요건들을 준수할 수 있어야 함.

[0317] 환자 배제 기준 중 일부는 하기를 포함한다: 알려진 CD19 음성 또는 CD20 음성 종양; 만성 림프구성 백혈병 (CLL)의 리히터 형질전환의 이력; 사전 레날리도미드 또는 다른 면역조절 이미드 약물(IMiD) 치료; 사전 CAR 요법 또는 다른 유전자 변형된 T-세포 요법; 리톡시맙에 대한 과민증; 아미노글리코사이드에 기인하는 중증의 즉시형 과민성 반응의 이력; 제어되지 않거나 관리를 위해 IV 항균제를 필요로 하는 진균, 박테리아, 바이러스, 또는 다른 감염의 존재 또는 의심, 단순 요로 감염(UTI) 및 합병증이 없는 세균성 인두염은 적극적 치료에 반응하는 경우에 스폰서의 의학적 모니터와의 협의 후에 허용됨; 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 또는 급성 또는 만성 B 형 간염 또는 C 형 간염 감염의 이력. 감염 감염의 이력을 갖는 개체는 현재 미국 감염병 학회(IDSA) 지침 또는 적용가능한 국가 지침에 따라 표준 혈청학적 검사 및 유전자 검사에 의해 결정되는 바와 같이 이들의 감염을 제거해야 함; 3 년 이상 동안 무질환이 아닌 한, 상피내 비흑색종 피부암 이외의 악성종양(예를 들어, 자궁경부, 방광, 유방) 또는 저등급(6 이하의 글리슨) 전립선암 또는 임의의 치료 계획이 없는 감시의 이력; 계획된 등록의 6 주 이내의 자가조직 SCT; 사전 동종이체 줄기 세포 이식(SCT)을 포함하는 사전 기관 이식; 사전 CD19 표적화 요법; 연구자의 판단으로, 개체가 모든 프로토콜-요구 연구 방문 또는 절차를 완료할 가능성이 없음.

[0318] 실시예 5

[0319] CD19 CAR-T에 사용된 항-CD19 CAR T-세포 생성물은 백혈구성분채집술 생성물로부터 백혈구를 얻고 CD4+/CD8+ T 세포에 대한 선택에 의해 풍부화하고, 항-CD3 및 항-CD28 항체와 함께 배양함으로써 활성화하고, 항-CD19 CAR 유전자를 함유하는 레트로바이러스 벡터로 형질도입함으로써 제조하였다.

[0320] 본 연구는 단계 IV 재발성/불응성 다형성 외투 세포 림프종(MCL)(이브루티닙-불응성)을 갖는 대상의 치료를 기재하였다. 대상은 유지 리톡시맙(진행)을 갖는 리톡시맙 + 벤다무스틴(부분 관해)에 이어서, 3회 용량의 유지 리톡시맙을 갖는 2 주기의 리톡시맙 + 벤다무스틴(혼합 반응), 대략 17 주기의 아칼라브루티닙(완전 반응 후에 진행), 및 1 주기의 이브루티닙(진행)으로 이전에 치료되었으며, 이는 백혈구성분채집술 3 주 전에 종료되었다. 사전 신경학적 질환의 이력은 없었다. CD19 CAR-T 주입 전에, 환자는 0의 ECOG 수행 상태 점수, 비-벌키 질환(non-bulky disease), 및 80% 내지 90%의 Ki-67 증식 지수를 가졌다. 백혈구성분채집술 후에, 환자는 조건화 화학요법에 이어서 CD19 CAR-T 주입을 받았다. 주입 전에, 예방적 레베티라세탐을 개시하였으며, 발열 또는 감염의 증거가 없었다.

[0321] CD19 CAR-T 주입 후 24 시간에, 등급 1 CRS가 관찰되었으며, 토실리주맙(8 mg/kg 정맥내(IV))으로 치료하였다. 반코마이신 및 아스트레오남(각각 일일 2회 1 gm IV)을 투여하였고 등급 2 뇌병증이 관찰되었다. 제3일까지, 대상은 백혈구 계수가 3.7 K/uL(정상 절대 호중구 계수)인 백혈구감소증을 가졌다. 제4일에 실톡시맙(11 mg/kg IV)을 사용하여 등급 2 CRS를 치료하였다. 일일 2회 메틸프레드니솔론 500 mg IV를 개시하였다. 일부 임상적 개선이 관찰되었지만, 대상의 병태는 악화되었고, 토실리주맙의 제2 용량을 투여하였다. 등급 4 뇌병증이 관찰되었다. 6 시간마다 만니톨 20%(0.25 mg/kg)을 스테로이드와 함께 개시하였고 뇌부종 관리 지침에 따랐다. 제5일에, 등급 3 트랜스아미나제 증가증이 관찰되었다. 20 cm H₂O로 증가된 개방 압력, 상승된 뇌척수액(CSF) 단백질(600 mg/dL) 및 글루코스(106 mg/dL), 및 증가된 백혈구(24개의 세포/ μ L) 및 조직구 및 호중구와 혼합된 비정형 및 활성화된 림프구(주로 T 세포)(78%)를 나타내는 세포학과 함께, CSF는 투명했다. 악화되는 신경학적

증상으로 인해 척추강내 하이드로코르티손 및 ara-C를 투여하였다. 제6일에, EEG는 양측반구 피질 기능이상 (bihemispheric cortical dysfunction)을 나타냈고, MRI는 뇌부종 및 뇌고랑 고신호강도(sulcal hyperintensity)를 나타냈다. 신경수술이 뇌부종을 치료하기 위한 뇌실외 배액을 설치하였다. 감염의 위험을 완화시키기 위해 예방적 아시클로비어를 개시하였다.

[0322] 증가된 메틸프레드니솔론(일일 2회 1 g) 및 토실리주맙의 제3 용량과 함께 ATG(2 mg/kg/d IV)를 투여하여 전신 사이토카인 폭풍을 감쇠시켰다. 제7일에, MRI는 안정적인 변화를 나타냈고, ATG의 제2 용량이 제공되었다. 트랜스아미나제 증가증의 개선이 주목되었다. ATG의 제3 용량이 제8일에 제공되었으며, 그 후에 트랜스아미나제 증가증이 해소되었다. 다음 11 일에 걸쳐, 그는 임상 개선을 갖는 메틸프레드니솔론의 테이퍼링 용량을 받았다. 제14일에 뇌실 배액을 제거하였고 뇌병증이 해소되었다. 제20일에 MRI는 지속적이지만 유의하게 개선된 뇌실주위 백질 T2 고신호강도 및 등쪽 뇌간/시상 내의 비정상적인 신호의 해소를 나타냈다. 환자는 경구 스테로이드의 테이퍼링 용량과 함께 재활 시설로 퇴원하였다. CD19 CAR-T 후 2 개월에, 뇌 MRI 소견은 완전히 해소되었다. 환자는 연구 상에 잔류하며, 24 개월의 추적 관찰 후에, 지속적인 신경학적 또는 인지적 결함 없이 완전 관해 중이다.

[0323] 활성화된 CAR T 세포에 의해 생성된 항상성 사이토카인인 IL-2가 제3일에 혈청에서 16.7 pg/mL로 측정되었으며, 이는 CAR T 세포 확장과 관련될 수 있다. 더 넓은 코호트 내에서 이러한 동일한 시점에서의 중위값은 4.7 pg/mL(IQR, 2.2 내지 10.0)였고, 이는 3.6-배 증가를 나타낸다. ATG 후에(제7일), IL-2가 억제되었으며(사용된 검정에서 검출 한계 미만임), 이는 항-CD19 CAR T-세포 활성화에 대한 ATG의 잠재적 영향을 나타낸다. CD19 CAR-T 후의 추가의 혈청 바이오마커 분석은 증가된 CAR T 세포 및 골수 관련 활성을 나타냈으며, 이는 제어되었다. 더 넓은 집단에 관련하여, 혈청 인터페론(INF)- γ 에서 제3일(CD19 CAR-T 후) 내지 제7일(ATG 후)의 감소가 관찰되었다. Th1 사이토카인이며 CAR T-세포 활성화의 홀마크인 혈청 INF- γ 는 제3일에 584.4 pg/mL였고, ATG 투여 후 제7일에 7.5 pg/mL(검출의 하한)로 감소하였다. 대조적으로, 더 넓은 코호트 내의 중위 INF- γ 는 제3일에 97.8 pg/mL(IQR, 24.4 내지 262.4) 및 제7일에 187.7 pg/mL(IQR, 20 내지 1243.6)였다.

[0324] CD19-지향된 CAR T-세포 독성과 관련된 골수-관련 활성의 마커인 단핵구 화학유인 단백질(MCP-1; CCL2)은 제3일에 1500 pg/ml였으며(정량화 한계 초과)(코호트 중위값, 712.3 pg/ml[IQR, 517.6 내지 1142.4]), 이는 기여인자로서의 주입 후 과다 골수 활성의 가능성을 나타낸다. 제7일에, 혈청 MCP-1은 96.9 pg/mL(코호트 중위값, 463.8[IQR, 271.4 내지 954.1])로 감소되었으며, 이는 골수-관련 염증을 억제함에 있어서 ATG의 영향을 추가로 입증한다.

[0325] 제8일에 취한 CSF 중의 사이토카인의 분석은, 제7일에 혈청에서 측정된 것들과 비교하여 IFN γ -유도 단백질 10(CXCL10) 및 MCP-1의 상승된 수준뿐만 아니라, 상승된 세포간 부착 분자 1, IL-1 수용체 길항제, 및 IL-2 수용체 알파를 입증했다(표 S1). CSF 중의 이들 사이토카인의 상승된 수준은 중추 신경계(CNS)로의 CAR T 세포 및 골수성 수송과 일치하며, NE에 기여했을 수 있다.

[0326] 대상은 신경학적 결함이 없는 완전 회복을 경험하였으며, 강한 지속성 반응을 달성하였다. ATG의 투여 후에 뇌부종의 개선이 관찰되었으며, 이는 개선된 트랜스아미나제 증가증과 상관되었다. 약동학 및 약력학 결과는 코르티코스테로이드, 실투시맙 또는 토실리주맙을 이용한 IL-6 또는 IL-6 수용체 차단, 및 뇌실천자술을 포함하는 다른 조치와 함께 ATG가 뇌부종의 해소에 기여했을 수 있음을 나타냈다. 결과는 NE 및 CRSS에 대한 유해 사건 관리 지침에서의 개정으로 이어질 수 있다.

[0327] 실시예 6

[0328] 불응성 LBCL을 갖는 환자에서의 악시킵타진 실로류셀 연구의 코호트 1+2(C1+2)에서, 등급 3 이상의 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 신경학적 사건(NE)이 각각 환자의 11% 및 32%에서 발생했다. 환자는 제-5일, 제-4일, 및 제-3일에 플루다라빈 30 mg/m² 및 사이클로포스파미드 500 mg/m²를 이용한 조건화 화학요법 및 제0일에 2 x 10⁶ 개의 항-CD19 CAR T 세포/kg의 표적 용량으로 악시킵타진 실로류셀을 받았다. C1+2에서, 객관적 반응률(ORR)은 83%였고, 완전 반응(CR)률은 58%였다. CRS 및 NE의 비율에 대한 더 조기의 스테로이드 사용의 효과를 평가하기 위해, 무작위배정되지 않은 안전성 확장 코호트를 첨가하였다(코호트 4[C4]). 초기 결과는 스테로이드의 조기 사용이 반응률 또는 CAR T 세포 확장에 영향을 주지 않으면서 중증의 CRS 및 NE의 발생률을 감소시키는 것을 도울 수 있음을 시사하였다.

[0329] 적격성 환자는 백혈구성분체집술을 받았고, 임의의 가교 화학요법을 받았을 수 있으며(C1+2에서는 허용되지 않음), 2 x 10⁶ 개의 항-CD19 CAR T 세포/kg의 표적 용량으로 악시킵타진 실로류셀 주입 전에 조건화 화학요법(플

루다라빈 및 사이클로포스파미드)을 받았다. C4 내의 환자는 3 일의 지지 치료 후에 개선이 관찰되지 않을 경우에 등급 1 NE 및 등급 1 CRS에서 시작하는 조기 스테로이드 개입을 받았다. 1차 증점은 CRS 및 NE의 발생률 및 중증도였다. 추가의 증점은 혈중 CAR T 세포 및 염증성 마커의 수준을 포함하는 효능 결과 및 바이오마커 분석이었다. C1+2 및 4에서의 ORR 및 CAR T 세포 수준을 중앙 부담의 사분위에 걸쳐 비교하였으며, 이의 값은 C1+2에 의해 결정되었다.

[0330] 41 명의 환자가 치료를 받았으며, 추적 관찰 중위값은 8.7 개월이었다(범위, 2.9 내지 13.9 개월). 1차 분석 트리거 후에 투여의 지연으로 인해 단지 1 명의 환자가 6 개월 이상의 추적 관찰에 도달하지 않았다. 치료 전에 가교 요법을 받은 환자(68%)는 모두 가교 후에 질환의 증거를 가졌으며, 이는 새로운 기준선 PET/CT 스캔에 의해 문서화되었다. 질환 유형은 다양하고 DLBCL(63%), TFL(24%), PMBCL(5%), HGBCL(7%)을 포함하였다. 모든 환자의 거의 절반(49%)이 ECOG 1을 가졌고, 70%가 질환 단계 III/IV를 가졌으며, 68%가 2차 이상의 요법 라인에 대해 불응성이었고, 12%가 2차 이상의 요법 라인에 대해 재발되었고, 63%가 3개 이상의 사전 요법 라인을 가졌고, 20%가 ASCT 후에 재발되었다. 전체적으로, C4에 등록된 환자는 C1+2에 비교하여 생성물 직경의 합(SPD; C4: 2100 mm³; C1+2: 3723 mm³)에 의한 더 낮은 중위 중앙 부담 및 더 낮은 Tx 전 혈청 LDH 수준을 가졌다.

[0331] C1+2에 대비하여 C4 내에서 더 큰 비율의 환자가 스테로이드 및 토실리주맙을 받았다(27% 및 43% 대 73% 및 76%)을 받았다. 더 조기의 스테로이드 사용은 중증의 CRS 또는 NE를 갖는 환자의 백분율에 영향을 주는 것으로 나타났으며; C4에서는, C1+2에서 이전에 관찰된 것보다 더 적은 환자가 등급 3 이상의 CRS(2%) 및 NE(17%)를 경험하였다. C4에서 ORR은 73% 였으며, CR 비율은 51%였다. C1+2의 1차 분석에서의 44%의 지속적 반응률(또한 6 개월 이상의 추적 관찰)에 비교하여, 환자의 54%가 6 개월 이상의 추적 관찰을 갖는 지속적 반응에 잔류하였다. C4 내의 환자는 일반적으로 C1+2 내의 환자들보다 더 낮은 SPD를 가졌지만, 중앙 부담에 의해 평가될 경우에 반응은 코호트 사이에 유사하였다. 중위 DOR은 8.9 개월이었으며, 이는 코호트 1+2의 1차 분석에서 관찰된 것(8.1 개월; Locke, AACR 2017)과 일치하였다. 중위 PFS는 11.7 개월이었고, 중위 OS는 도달하지 않았다. CAR T 세포 확장은 C1+2와 4 사이에 유사하였다: C4에서의 59개의 세포/μL에 대비하여 C1+2에서는 42개의 세포/μL 혈액의 CAR 피크 수준이었고, C4에서의 512개의 세포/μL에 대비하여 C1+2는 462개의 세포/μL × 일의 중위 CAR AUC를 가졌다. 또한, 중앙 부담에 의해 조정될 경우에 CAR T 세포 확장은 코호트 사이에 유사하였다. 주목할 점으로서, 1+2에 대비하여 C4에서, 페리틴(Tx 전 및 Tx 후) 및 IL-2(Tx 후)를 포함하는, 중증의 NE와 관련된 핵심 바이오마커의 수준이 더 낮은 것으로 나타났다. 더 조기의 스테로이드 사용은, 8.7 개월의 추적 관찰 중위값에서, 임상적으로 유의미한 효능에 대한 영향 없이, C1+2와 비교하여 C4에서의 CAR T 세포 치료-관련 CRS 및 NE의 비율을 감소시키는 것으로 나타난다.

[0332] 실시예 7

[0333] 악시캅타진 실로류셀 치료의 추적 관찰 중위값은 이전 연구에서 27.1 개월이었으며, 전체 반응률은 83%였고, 치료된 환자의 39%가 지속적 반응을 가졌다. 세포 요법 전에, 그리고 재발에서 얻어진 중앙 생검물을 분석하였다.

[0334] 상기 기재된 동일한 연구의 코호트 1 및 2의 환자로부터의 중앙 조직 샘플을 다중 면역조직화학(IHC)에 의해 B 세포 계통 마커(CD19, CD20, PAX5, CD79a, 및 CD22)의 단백질 발현에 대해 분석한 후에, 대표적인 경우에 다중 면역형광(IF) 염색 및 공초점 현미경법에 의해 분석하였다. 치료 전 조직 샘플은 96 명의 환자로부터 이용가능하였으며, 21 명은 재발 후 이용가능하였다. 쌍을 이룬 치료 전 및 재발 후 샘플은 16 명의 환자에 대해 이용가능하였다. CD19 및 CD20 H-점수는 항원 발현의 비율 및 강도에 기초하여 유도되었다. 0 내지 5의 점수는 음성으로 간주되었고, 6 내지 300의 점수는 양성으로 간주되었다. CD19 스플라이스 변이체를 RNA 서열분석에 의해 평가하였다.

[0335] 이용가능한 재발 후 샘플을 갖는 모든 환자 중에서, 7/21(33%)은 CD19 발현의 손실을 나타냈다. 16개의 쌍을 이룬 치료 전 샘플 및 치료 후 샘플의 분석은, 악시캅타진 실로류셀 후에 재발된 4 명의 환자(25%)에서 CD19 발현의 손실을 나타냈다. CD19 발현의 손실 또는 실질적인 감소를 갖는 샘플을 포함하여, 19개의 재발 후 중앙 샘플은 다른 B 세포 계통 마커에 대해 평가가능하였으며, CD20, CD22 및 CD79a, 및 B 세포 계통 전사 인자 PAX5의 보존을 나타냈다. 다중 IF는 CD19 및 CD20이 세포막 상에서 발현되었음을 나타냈고, 분석은 제공된 생검물 내의 이들 2개의 항원의 상이한 상대적 발현 수준을 갖는 악성 세포의 존재를 규명했다. 96개의 치료 전 중앙 샘플 중에서, IHC 분석은, 리톡시맙-기반 계획을 받은 후에 이전에 재발된 모든 환자들에게도 불구하고 CD19와 함께 거의 모든 샘플에서 CD20이 발현되었음을 나타냈다. 세포 요법 전에 얻어진 이들 중앙 생검물에서의 CD19 및 CD20 발현 수준은 서로 상관되지 않았다.

- [0336] B 세포 급성 림프아구성 백혈병에서 이전에 기재된 것과 유사하게, RNA 서열분석은 기준선 및/또는 재발에서의 미만성 거대 B 세포 림프종 종양에서 엑손 2 및/또는 엑손 5/6의 손실을 갖는 CD19의 대안적인 스플라이싱을 나타냈다. 또한, 몇몇 신규 스플라이스 접합부가 동정되었다. H-점수 및 CD19 스플라이스 형태와 반응 및 무진행 생존을 포함하는 임상 결과 사이의 상관관계를 분석하였다. 악시캡타진 실로류셀 후에 재발되는 환자의 이러한 코호트에서, CD19 발현의 손실은 치료 전에 비교하여 IHC에 의해 일반적이었으며, 이는 표적 에피토프가 없는 변이체의 선택 및 대안적인 스플라이싱에 관련될 수 있다. 또한, 데이터는 대안적인 B 세포 계통 항원의 발현이 보존되었음을 나타냈다. 사전 리튬시삽-기반 치료에도 불구하고 대부분의 종양에서 CD20 세포 표면 발현이 증가되었다.
- [0337] 실시예 8
- [0338] 이는 악시캡타진 실로류셀의 승인 후 평가의 연구였고 확립된 세포 요법 등록을 통해 15 년 동안 환자를 추적하는 연구였다.
- [0339] 전체 중위 연령은 61세였으며, 101 명(34%)의 환자가 65세 이상이었고, 197 명(67%)의 환자가 남성이었다. 기준선 임상 특징은 치료 전에 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 점수 0 내지 1(77%), 형질전환된 림프종(27%), 이중-히트 림프종(36%), 사전 자가조직 이식(34%), 및 화학요법-내성 질환(66%)을 포함하였다. 진단으로부터 주입까지의 중위 시간은 18 개월이었다(범위 2 내지 274 개월). 전체 반응률(ORR)은 70%였다(완전 반응[CR] 52% 및 부분 반응[PR] 18%). 65세 이상의 환자는 65세 미만의 환자에 대비하여 일반적으로 유사했으며, CR 비율은 약간 더 양호했지만(62% 대 46%, $p=0.03$) 전체 반응률(CR+PR, 75% 대 67%, $p=0.26$)은 유사하였다. 임의의 등급의 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 환자의 83%에서 보고되었다. 문헌[Lee et al 2014]에 따른 등급 3 이상의 CRS의 발생률은 11%였고, 미국 이식 및 세포 요법 학회(ASTCT) 공통 등급에 따르면 14%였다. 임의의 등급의 CRS까지의 중위 시간은 3 일(범위, 1 내지 17 일)이었고, CRS 사례의 94%는 7 일의 중위 지속기간(범위, 1 내지 121 일)으로 해소되었다. CRS를 갖는 환자들 중에서, 토실리주맙, 코르티코스테로이드, 및 실투시삽이 각각 사례의 70%, 26%, 및 1%에 사용되었다. 악시캡타진 실로류셀 주입 후에 발생하는 임의의 등급의 신경학적 유해 사건(AE)이 181 명(61%)의 환자에서 보고되었다. 1 명의 환자가 뇌부종으로 인해 사망한 것으로 보고되었다. 임의의 등급의 신경학적 AE의 발병까지의 중위 시간은 6 일(범위, 1 내지 82 일)이었고, 8 일의 중위 지속기간(범위, 1 내지 105 일)을 갖는 데이터 제출 시간까지 88%가 해소되었다. 환자의 56%에서 치료를 위해 코르티코스테로이드를 사용하였다. 65세 이상의 환자는 65세 미만의 환자에 대비하여 유사한 CRS(85% 대 82%, $p=0.62$), 등급 3 이상의 CRS(13% 대 9%, $p=0.62$), 및 신경학적 AE(68% 대 58%, $p=0.13$)를 가졌다. 악시캡타진 실로류셀의 투여 후 30 일 이내에 회복할 수 없음에 의해 한정되는 바와 같은 장기적인 혈구감소증(혈소판감소증 및 호중구감소증)이 환자의 7%에서 발생하였다. 예비 데이터는 6 명의 환자(2%)가 후속 신생물을 보고하였음을 나타낸다: 골수이형성증($n=3$), 폐암($n=1$), 신경내분비 종양($n=1$), 및 피부 편평 세포 암종($n=1$).
- [0340] 실시예 9
- [0341] 이는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 B-세포 림프종(PMBCL), 또는 형질전환된 여포성 림프종(TFL)을 갖는 성인에서의 단일-아암, 1/2 상 연구였다. 불응성 질환은 마지막 화학요법에 대한 무반응, 또는 자가조직 줄기 세포 요법(ASCT) 후 12 개월 이하의 재발로서 한정되었다. 환자는 또한 0 또는 1의 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 상태를 갖고 항-CD20 단클론 항체 및 안트라사이클린-함유 계획 둘 모두를 이용한 사전 치료를 받았을 것이 요구되었다. 3 일 동안의 사이클로포스파미드($500 \text{ mg/m}^2/\text{일}$) 및 플루다라빈($30 \text{ mg/m}^2/\text{일}$)의 조건화 계획 후에, 환자는 악시캡타진 실로류셀(axi-cel)의 1회 용량(2×10^6 개의 CAR T 세포/kg)을 받았다. 악시캡타진 실로류셀 주입으로부터 최소 24 개월 동안 환자를 추적하였다(추적 관찰 중위값은 27.1 개월이었음). 안전성 평가는 1 상 및 2 상에 등록된 모든 치료된 환자를 포함하였다(65세 이상, $n=27$; 65세 미만, $n=81$). 효능 평가는 2 상 내의 치료된 환자만 포함하였다(65세 이상, $n=24$; 65세 미만, $n=77$).
- [0342] 기준선 특징은 65세 이상의 환자와 65세 미만의 환자 사이에서 대체로 유사하였으며, 일부 예외가 있었다(표 4). 가장 현저하게는, 65세 미만의 연령군에서보다 65세 이상의 연령군에서 환자의 수치적으로 더 큰 비율이 3 내지 4의 국제 예후 지수(IPI) 점수를 가졌으며, 이는 60세 초과의 연령이 IPI 채점의 구성요소임에 기인할 수 있다(문헌[Shipp MA, H. et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-994]). 65세 미만의 환자의 더 큰 비율이 ASCT를 받았으며, 이는 65세 이상의 환자가 ASCT에 대해 고려될 가능성이 더 적기 때문이다. 생체내 CAR T 세포 확장은 65세 이상의 환자 및 65세 미만의 환자에 대해 유사하였다

(중위 피크 확장, 각각 43.0 및 35.3 CAR T 세포/ μ L 혈액; $P = 0.769$; 중위 곡선하 면적, 각각 562.0 및 448.4 CAR T 세포/ μ L, 제0일 내지 제28일; $P = 0.983$).

[0343] [표 4]

환자 특징, 효능, 및 안전성

특징	65세 이상(n=27)	65세 미만(n=81)
중위 연령(범위), y	69(65 – 76)	55(23 – 64)
남성, n(%)	22(81)	51(63)
ECOG 수행 상태 1, n(%)	16(59)	46(57)
질환 단계 III/IV, n(%)	22(81)	68(84)
IPI 점수 3 내지 4, n(%)	19(70)	29(36)
3개 이상의 사전 요법, n(%)	18(67)	58(72)
SPD에 의한 중위 종양 부담(범위), mm ²	3790 (600 – 16764)	3574 (171 – 23297)
질환 유형, n(%)		
DLBCL	20(74)	64(79)
PMBCL	0	8(10)
TFL	7(26)	9(11)
사전 ASCT, n(%)	5(19)	24(30)
등록 전의 불응성 하위군, n(%)		
1차 불응성	1(4)	2(2)
제2-또는 이후-요법 라인에 대한 불응성	21(78)	59(73)
ASCT 후의 재발	5(19)	20(25)
등급 3 이상의 AE*		
임의의 등급 3 이상의 AE, n(%)	27(100)	79(98)
호중구감소증 ^a	20(74)	66(81)
빈혈	13(48)	36(44)
혈소판감소증 [†]	12(44)	31(38)
감소된 백혈구 계수	9(33)	22(27)
뇌병증	8(30)	17(21)
감소된 림프구 계수	8(30)	14(17)
등급 3 이상의 감염		
감염, n(%)	5(19)	25(31)
등급 3 이상의 CRS [‡]		
임의의 등급 3 이상의 CRS, n(%)	2(7)	10(12)
신열	3(12)	9(12)
저혈압	2(8)	8(11)
저산소증	3(12)	6(7)
등급 3 이상의 NE [§]		
임의의 등급 3 이상의 NE, n(%)	12(44)	23(28)
뇌병증	8(30)	17(21)
혼란 상태	2(7)	8(10)
실어증	0	8(10)
불안증	3(11)	2(2)
실망	3(11)	0

[0344]

[0345]

AE, 유해 사건; CRS, 사이토카인 방출 증후군; SPD, 생성물 직경의 합; *어느 하나의 연령군의 25% 이상에서 발생한 가장 일반적인 등급 3 이상의 AE를 나타낸다. †호중구감소증은 용어 호중구감소증, 발열성 호중구감소증, 및 호중구 계수 감소를 포함하였다. ‡혈소판감소증은 용어 혈소판감소증 및 감소된 혈소판 계수를 포함하였다. §나타낸 증상은 어느 하나의 연령군 내의 환자의 10% 이상에서 발생한 것들이다. || 데이터 컷오프 현재 반응 중인 환자. 효능 결과를 분석하였다. 이러한 분석을 위해, 총 24 명의 65세 이상의 환자 및 77 명의 65세 미만의 환자가 있었다. 연구자-평가된 객관적 반응률(ORR)은 유사하였다(각각 92% 대 81%). 65세 미만보다 65세 이상의 환자의 수치적으로 더 큰 비율이 최상의 반응으로서의 완전 반응(CR)(각각 53% 대 75%) 및 데이터 컷오프에서의 지속적 반응(각각 38% 대 42%)을 가졌다. 부분 반응(PR)에 대한 분포는 각각 27% 대 17%였고, 24 개월 전체 생존율은 각각 49% 대 54%였다.

[0346]

65세 이상 대 65세 미만인 환자들 사이의 조직학적 아형에 의해 반응률을 평가했을 경우에 유사한 경향이 관찰되었다. 객관적 반응률은 모든 LBCL에 대해 각각 92% 대 81%였고; DLBCL에 대해 각각 88% 대 82%였으며; TFL 환자에 대해 각각 100% 대 78%였다. 완전 반응률은 모든 LBCL에 대해 각각 75% 대 53%였고; DLBCL에 대해 각각 65% 대 50%였으며; TFL 환자에 대해 각각 100% 대 56%였고; 65세 미만의 PMBCL 환자에 대해 75%였다.

[0347]

반응의 중위 지속기간은 65세 이상 대 65세 미만에 대해 각각 12.0 개월 대 8.1 개월이었다. 중위 무진행 생존(95% CI)은 각각 13.2 개월 대 5.6 개월이었다. 둘 모두의 연령군 내의 환자의 대략 50%는 치료 후 24 개월에 살아 있었다(각각 54% 대 49%). 이러한 시험(ZUMA-1)에서의 효능 결과는, 화학요법에 대해 내성이거나 ASCT의 12 개월 이내에 재발된 636 명의 DLBCL 환자의 풀링된(pooled) 후향적 분석(retrospective analysis)인 2017 SCHOLAR-1 연구에 보고된 것들에 비해 우수하였다. (문헌[Crump M, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808]). 65세 이상 및 65세 미만의 환자에서, CAR T 세포 전의 시기에서 이용가능한 요법은 각각 단지 19% 및 27%의 ORR, 및 각각 19% 및 20%의 2년 생존율을 유발하였다.

[0348]

유해 사건(AE)은 표 4에 요약되어 있다. 가장 일반적인 등급 3 이상의 AE는 혈구감소증이었으며, 이는 65세 이상 및 65세 미만의 치료된 환자에서 유사한 비율로 발생하였다. 치료 후 제93일 이후에 존재하는 가장 일반적인 등급 3 이상의 혈구감소증은 호중구감소증이었으며, 이는 각각 65세 이상 및 65세 미만의 환자의 15% 및 10%로 보고되었다. 등급 3 이상의 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 비율은 각각 7% 대 12%였다. 등급 3 이상의 신

경학적 사건은 각각 44% 대 28%에서 관찰되었다. 등급 3 이상의 섬망 및 뇌병증을 포함하는 일부 신경학적 사건-관련 증상의 수치적으로 더 높은 비율이 65세 미만의 환자보다 65세 이상의 환자에서 관찰되었으며, 이는 고령과 일치할 수 있다. 등급 3 이상의 감염은 각각 19% 대 31%로 보고되었다. 각각 총 26% 대 32%가 연구자의 재량으로 정맥내 면역글로불린 요법을 받았다. 이전에 보고된 바와 같이, 등급 5 AE는 총 4 명의 환자(각각의 연령군의 4%)에서 관찰되었다. 문헌[Locke FL, *et al.* Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42]; 문헌[Neelapu SS, *et al.* Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531-2544]; 문헌[Locke FL, *et al.* Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther.* 2017;25(1):285-295].

[0349] 이들 안전성 소견은 65세 이상 및 65세 미만의 환자에서 등급 3 이상의 CRS의 유사한 비율을 보고한 티사젠렉류셀 및 악시캡타진 실로류셀의 임상 시험에 등록된 거대 B-세포 림프종을 갖는 214 명의 환자의 풀링된 분석의 것들과 일치한다. 문헌[Sharma P, *et al.* A U.S. Food and Drug Administration age based pooled analysis of cytokine release syndrome and neurotoxicity in subjects with relapsed/refractory lymphoma treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):4201-4201]. ZUMA-1의 이러한 분석과 비교하여, 65세 이상 대 65세 미만의 환자에서, 표준 치료 환경에서 악시캡타진 실로류셀로 치료된 300 명의 환자의 하위군 분석은 ORR 및 CRS의 유사한 비율을 나타냈지만, 보통으로 더 높은 완전 반응을 및 모든 등급의 신경학적 사건을 나타냈다. (문헌[Sano D., *et al.* Safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in older patients: Results from the US Lymphoma CAR-T Consortium. *Hematological Oncology.* 2019;37(S2):304-305]).

[0350] ZUMA-1의 2 년 추적 관찰의 이러한 하위군 분석에서, 악시캡타진 실로류셀은 연령과는 무관하게 관리가능한 안전성 프로파일과 함께 지속성 반응의 높은 비율을 유도하였다. 효능, 약동학적 프로파일, 또는 안전성에 있어서의 연령-관련 차이는 관찰되지 않았으며, 이는 연령이 단독으로 악시캡타진 실로류셀 사용을 제한하지 않을 수 있음을 시사한다. 전체적으로, 치료 옵션이 제한되는 집단인 불응성 거대 B-세포 림프종을 갖는 고령의 환자에 대해 악시캡타진 실로류셀은 실질적인 임상 이익을 나타냈다. (문헌[Nastoupil LJ, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):abstract 91]).