(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0131365
(43) 공개일자 2021년11월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *C07K 14/725* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 39/001112 (2018.08)
(21) 출원번호 10-2021-7029189
(22) 출원일자(국제) 2020년02월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년09월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/018127
(87) 국제공개번호 WO 2020/168090
국제공개일자 2020년08월20일
(30) 우선권주장
62/805,052 2019년02월13일 미국(US)

(71) 출원인
코이뮨, 인크.
미국 노스 캐롤라이나 (우편번호 27704) 더럼 테크놀로지 드라이브 4233
폰다치오네 마틸데 테타만티 에 메노티 데 마르키 온루스
이탈리아 이-20052 몬차 비아 페르골레시 33
(72) 발명자
제를린그스, 마우리츠, 더블유.
미국 19312 펜실베니아주 버윈 웨스트레이크스 드라이브 1055 3층
비온디, 안드레아
이탈리아 20900 몬차 (므브) 페르골레시 33
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **키메라 항원 수용체를 발현하는 세포와 모노클로날 항체의 조합물을 사용하는 암 면역요법**

(57) 요 약

악성 B 세포를 표적화하는 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체, 항체-약물 접합체)와 조합하여 악성 B 세포를 표적화하는 키메라 항원 수용체 (CAR(들))를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)를 사용하는 CAR B 세포 악성종양 치료 요법의 효능을 증가 또는 증진시키는 방법이 제공된다. 또한, 대상체에게 CAR B 세포 악성종양 치료 요법 및 악성 B 세포를 표적화하는 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 B 세포 악성종양을 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/02 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/5156 (2013.01)
A61K 2039/804 (2018.08)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C12N 2510/00 (2013.01)
(72) 발명자
람발디, 알레산드로
이탈리아 24127 베르가모 피아차 옴스 1
다스톨리, 주세페
이탈리아 20900 몬차 (므브) 페르골레시 33

명 세 서

청구범위

청구항 1

악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 암 치료의 효능의 증가 또는 증진을 필요로 하는 대상체에게 악성 B 세포를 표적화하는 항체를 CAR 면역요법과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 암 치료의 효능을 증가 또는 증진시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 암이 혈액암인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, CAR 면역요법이 BCA CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 면역 이펙터 세포가 CD19를 표적화하는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, B 세포를 표적화하는 항체가 인간화 또는 인간 모노클로날 항체인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 항체가 이노투주맙 오조가미신인 방법.

청구항 7

악성 B 세포를 표적화하는 항체를 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 암 치료와 조합하여 B 세포 악성종양의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 B 세포 악성종양을 치료하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 암이 혈액암인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, CAR 면역요법이 BCA CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포)를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 면역 이펙터 세포가 CD19를 표적화하는 것인 방법.

청구항 11

제7항에 있어서, B 세포를 표적화하는 항체가 인간화 또는 인간 모노클로날 항체인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 항체가 이노투주맙 오조가미신인 방법.

청구항 13

제1항 또는 제7항에 있어서, 암이 백혈병 및 림프종으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, CAR 면역요법 암 치료가 대상체에게 임의의 임상 이익을 제공할 것으로 예상되지 않는 면역 이펙터 세포의 단일, 저용량의 투여를 포함하고, 항체가 투여 시에 높은 종양 부담 및/또는 대상체의 불량한 신체 상태로 인해 암의 완전 관해 (CR)를 발생시킬 것으로 예상되지 않는 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 백혈병이 B-세포 급성 림프성 백혈병 ("B-ALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("T-ALL"), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 만성 림프성 백혈병 (CLL)으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 림프종이 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 거대 B-세포 림프종 (LBCL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종 및 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, CAR 면역요법 암 치료가 대상체에게 임의의 임상 이익을 제공할 것으로 예상되지 않는 면역 이펙터 세포의 단일, 저용량의 투여를 포함하고, 항체가 투여 시에 높은 종양 부담 및/또는 대상체의 불량한 신체 상태로 인해 암의 완전 관해 (CR)를 발생시킬 것으로 예상되지 않는 용량으로 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원 참조

[0002] 본 출원은 2019년 2월 13일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/805,052 (발명의 명칭: "Cancer Immunotherapy Using Combinations of Cells Expressing Chimeric Antigen Receptors and Monoclonal Antibodies")를 우선권 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 악성 B 세포를 표적화하는 키메라 항원 수용체 (CAR(들))를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)를, 악성 B 세포를 표적화하는 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체, 항체-약물 접합체)와 조합하여 사용하여 B 세포 악성종양을 치료하는 것에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 면역요법은 암의 치료를 위한 유망한 접근법이다. 종양에 의해 발현된 항원을 표적화하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포를 사용한 면역요법은 암에 대한 신속하고 지속적인 면역 반응을 야기할 수 있는 표적화 요법의 이점을 갖는다. CAR 요법은 일부 혈액암, 예컨대 B 세포 악성종양을 치료하는데 있어서 임상에서 유망한 결과를 나타낸 바 있다 (예를 들어, 전문이 본원에 참조로 포함된 FDA 승인된 제품 킴리아 (Kymriah)™ 및 예스카르타 (Yescarta)™에 대한 노파르티스 (Novartis) (2017) 처방 정보 참조). CAR 구축물, CAR 요법 및 CAR 독성의 개관에 대해서는, 문헌 [X. Han, et al., Chronic Diseases and Translational Medicine 4 (2018) 225-243]; 및 문헌 [Tariq S, Haider S Ali, Hasan M, et al. (October 23, 2018) Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Beacon of Hope in the Fight Against Cancer. Cureus 10(10)]을 참조한다. CAR-T 세포와 세포독성 T-림프구-연관 항원 4 (CTLA-4) 또는 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체 또는 PD-L1 리간드를 차단하는 항체의 조합은 고형 종양의 부위에서 CAR-T 세포의 이펙터 기능을 연장시키는 것으로 제안되었다 (문헌 [Gianpietro Dotti, Stephen Gottschalk, Barbara Savoldo and Malcolm K, Brenner Immunol Rev. 2014 January; 257 (1); 및 XU, et al., Oncology Letters 16: 2063-2070, 2018]).

[0005] 그러나, 이는 CAR 요법을 받는 환자 중 상당수가 이러한 요법 후에 재발되거나 또는 불응성으로 남아있기 때문에, CAR 요법의 효능을 증진시키고/시키거나 B 세포 악성종양을 치료하기 위한 요법에 대한 요구가 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 각각 독특한 작용 메카니즘을 갖는 2종의 치료 약물의 연속 투여로부터 생성된 예상외의 놀라운 임상 결과를 기반으로 한다. 제1 약물은 키메라 항원 수용체-변형된 T 세포 면역요법으로 간주되었다. 제2 약물은 재발성 또는 불응성 B-세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병을 치료하는데 사용되는 항체-약물 접합체로 간주되었다 (추가의 세부사항에 대해서는 실시예 섹션 참조).

[0007] 따라서, 본 발명은 적어도 부분적으로 대상체에게 CAR 면역요법 및 항체, 예를 들어 항체-약물 접합체의 조합물을 투여함으로써 대상체에서 종양 항원의 발현과 연관된 질환, 예를 들어 B 세포 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0008] 한 측면에서, 본 발명은 대상체에게 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 및 악성 B 세포를 표적화하는 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 CAR B 세포 악성종양 치료 요법의 효능을 증가 또는 증진시키는 방법을 포함한다.

[0009] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에게 CAR B 세포 악성종양 치료 요법 및 악성 B 세포를 표적화하는 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 B 세포 악성종양을 치료하는 방법을 포함한다.

[0010] 본원에 기재된 임의의 방법의 다른 실시양태에서, CAR 분자의 항원 결합 도메인은 B 세포 악성종양과 연관된, 예를 들어 악성 B 세포에 의해 발현된 종양 항원을 표적화한다 (예를 들어, 그에 결합한다). 일부 실시양태에서, 종양 항원은 백혈병 또는 림프종으로부터 선택된 질환에 존재한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] **정의**

[0012] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 전문 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기 기재되어 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 그 전문이 명백히 참조로 포함된다. 충돌이 있는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 본원에 설명되는 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적이고, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0013] 본원에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하고, "항체"에 대한 언급은 복수의 이러한 항체를 포함한다.

[0014] 용어 "B 세포 항원"은 그에 결합하는 작용제로 표적화될 수 있는 B 세포의 표면 상에 우선적으로 발현되는 분자를 지칭한다. 특히 관심있는 B 세포 항원은 포유동물의 다른 비-악성 B 세포 또는 비-B 세포에 비해 악성 B 세포 상에서 우선적으로 발현된다. B 세포 항원의 예는 CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD34, CD37, CD38, CD53, CD72, CD73, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD123, CD179b, ROR1, BCMA, 및 FLT3을 포함한다.

[0015] 본원에 사용된 "B 세포 악성종양"은 고형 종양 및 혈액암을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 포유동물에서 발견되고 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 B 세포 악성종양을 지칭한다.

[0016] 본원에 사용된 "혈액암"은 백혈병 및 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 포유동물에서 발견되는 모든 유형의 혈액암 및 조혈 종양, 신생물 또는 악성 종양을 지칭한다. 예는 호지킨병, 비-호지킨 림프종, B-세포 급성 림프성 백혈병 ("B-ALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("T-ALL"), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 예를 들어 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 림프성 백혈병 (CLL) 또는 다른 혈액 악성종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 만성 백혈병을 포함한다.

[0017] 본원에 사용된 "조합하여" 투여되는 것은 대상체가 장애를 앓는 과정 동안 2종 (또는 그 초과)의 상이한 치료가 대상체에게 투여되는 것을 의미하며, 예를 들어 2종 이상의 치료는 대상체가 장애를 앓는 것으로 진단된 후 및 장애가 치유 또는 제거되거나 또는 치료가 다른 이유로 중지되기 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 1종의 치료의 투여는 제2의 투여가 시작될 때 여전히 일어나며, 따라서 투여의 관점에서 중첩된다. 이는 때때로 본원에

서 "동시" 또는 "공동" 투여로 지칭된다. 다른 실시양태에서, 1종의 치료의 투여는 다른 치료의 투여가 시작되기 전에 종료된다. 어느 한 경우의 일부 실시양태에서, 치료는 조합 투여로 인해 보다 효과적이고, 개별 치료로 수득된 효과와 비교하여 예상외로 우수한 효과를 초래한다. 예를 들어, 제1 또는 제2 치료가 보다 효과적이며, 예를 들어 제2 치료 후에 제1 치료의 증가 또는 증진된 효과가 나타나거나, 또는 제1 치료가 제2 치료의 부재 하에 투여된 경우에 나타나는 것보다 더 적은 제1 치료에서 동등한 효과가 나타나거나, 또는 제2 치료에서 유사한 상황이 나타난다. 일부 실시양태에서, 투여는 증상, 또는 장애와 관련된 다른 파라미터의 감소가 다른 치료의 부재 하에 투여된 1종의 치료에 의해 관찰되는 것보다 더 크도록 한다. 2종 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 전체적으로 상가적이거나, 또는 상가적인 것보다 더 클 수 있다 (즉, 상승효과적). 투여는 투여된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 투여될 때 여전히 검출가능하도록 이루어질 수 있다.

[0018] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR(들)"은 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인 (본원에서 "세포내 신호전달 도메인", "세포질 신호전달 도메인" 또는 "자극 분자"로도 지칭됨)을 포함하는 재조합 폴리펩티드 구축물을 지칭한다. 용어 "키메라 항원 수용체" 및 "CAR"은 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 CAR을 포함한다 (예를 들어, 그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Shi et al., Molecular Cancer 2014, 13:219] 참조).

[0019] 세포질 신호전달 도메인은 1차 신호전달 도메인 (예를 들어, CD3-제타의 1차 신호전달 도메인)을 포함할 수 있다. 세포질 신호전달 도메인은 적어도 1개의 공동자극 분자로부터 유래된 1개 이상의 기능적 신호전달 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 공동자극 분자는 4-1BB (즉, CD137), CD27, ICOS 및/또는 CD28로부터 선택된다.

[0020] 특이적 항원 X, 예컨대 본원에 기재된 것을 표적화하는, 예를 들어 그에 결합하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, 모노클로날 항체의 단일 쇄 가변 단편 ("scFv"))을 포함하는 CAR은 또한 X CAR로 지칭된다. 예를 들어, CD19를 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR은 CD19CAR로 지칭된다. 특이적 종양 항원 (TA)을 표적화하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, scFv)을 포함하는 CAR은 또한 TA CAR로 지칭된다. 특이적 B 세포 항원 (BCA)을 표적화하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, scFv)을 포함하는 CAR은 또한 BCA CAR로 지칭된다.

[0021] 용어 "악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 암 치료" 및 "CAR B 세포 악성종양 치료 요법" 등은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 유전자 조작되고 악성 B 세포의 1종 이상의 종양-특이적 수용체를 특이적으로 표적화하는 면역 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)를 사용한 대상체의 치료를 지칭한다. CAR 면역요법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Shi et al., Molecular Cancer 2014, 13:219] 참조).

[0022] CAR 구축물은 관련 기술분야에 공지된 바이러스 또는 비-바이러스 기술을 사용하여 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포) 내로 도입될 수 있다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자로부터 유래된 단백질 또는 폴리펩티드 서열을 지칭한다. 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날, 다수의 또는 단일 쇄, 또는 무손상 면역글로불린일 수 있고, 천연 공급원으로부터 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 항체는 면역글로불린 분자의 사량체일 수 있다. 용어 "항체"는 기능적 항체 단편, 예를 들어 Fab', F(ab')2, Fab, Fv 및 scFv 단편을 포함한다. 항체는 인간화, 인간 및/또는 항체 약물-접합체일 수 있다. 용어 "항체"는 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 항체를 포함한다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "유효량", "안전하고 유효한 양" 또는 "치료 유효량" 등은 본 발명의 방식으로 사용되는 경우에 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 과도한 유해 부작용 (예컨대 독성, 자극 또는 알레르기 반응) 없이 목적하는 치료 반응을 생성하기에 충분한 성분의 양을 지칭한다. 예를 들어, 치료 효능을 증가 또는 증진시키거나, 암의 성장을 지연시키거나, 또는 암이 말초 혈액, 골수 및/또는 다른 기관에서 악성 세포 카운트를 축소 또는 감소시키게 하는데 유효한 양. 구체적인 안전하고 유효한 양 또는 치료 유효량은 치료할 특정한 상태, 환자의 신체 상태, 치료할 포유동물 또는 동물의 유형, 치료 지속기간, 공동 요법 (존재하는 경우)의 성질, 및 사용되는 구체적인 제제 및 화합물 (즉, 면역 이펙터 세포 및/또는 항체)의 구조와 같은 인자에 따라 달라질 것이다.

[0025] 본원에 사용된 용어 "효과를 증진시키는" 또는 "효과를 증가시키는"은 암 세포의 집단을 감소시키는 것을 지칭한다. 암 세포의 수량, 수, 양 또는 백분율은 음성 대조군에 비해 적어도 25 %, 적어도 30 %, 적어도 40 %, 적어도 50 %, 적어도 65 %, 적어도 75 %, 적어도 85 %, 적어도 95 %, 또는 적어도 99 % 감소될 수 있다.

[0026] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 1종 이상의 요법 (예를 들어, 1종 이상의 치료제, 예

컨대 CAR 및 본 발명의 항체)의 투여로부터 초래된 암 또는 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 호전, 또는 암 또는 증식성 장애의 1종 이상의 증상 (바람직하게는, 1종 이상의 식별가능한 증상)의 호전을 지칭한다. 구체적 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자에 의해 반드시 식별가능하지 않을 수 있는 증식성 장애의 적어도 1종의 측정가능한 물리적 파라미터, 예컨대 종양의 성장의 호전을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 물리적으로, 예를 들어 식별가능한 증상의 안정화에 의해, 생리학적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해, 또는 둘 다에 의한 암 또는 증식성 장애의 진행의 억제를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암성 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0027] 따라서, 치료는 효능의 증진 또는 증가, 저해, 억제, 예방, 치료, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 치료는 특히 질환 진행까지의 시간의 증가, 관해의 촉진, 관해의 유도, 관해의 증대, 회복의 가속화, 대안적 치료제의 효능의 증가 또는 그에 대한 내성의 감소, 또는 그의 조합을 지칭한다. "저해하는" 또는 "억제하는"은 특히 종양 연관 증상의 발병을 지연시키는 것, 질환에 대한 재발을 방지하는 것, 재발 에피소드의 수 또는 빈도를 감소시키는 것, 증후성 에피소드 사이의 잠복기를 증가시키는 것, 증상의 중증도를 감소시키는 것, 급성 에피소드의 중증도를 감소시키는 것, 증상의 수를 감소시키는 것, 질환-관련 증상의 발생률을 감소시키는 것, 증상의 잠복기를 감소시키는 것, 증상을 호전시키는 것, 속발성 증상을 감소시키는 것, 환자 생존을 연장시키는 것, 또는 그의 조합을 지칭한다. 증상은 원발성 또는 속발성일 수 있다. "원발성"은 증식성 장애 (예를 들어, 암)의 직접적인 결과인 증상을 지칭하는 한편, 속발성은 원발성 원인으로부터 유래되거나 이에 기인하는 증상을 지칭한다.

[0028] 용어 "대상체"는 살아있는 유기체 (예를 들어, 포유동물, 인간)를 포함하는 것으로 의도된다.

[0029] 본원에 사용된 "재발성" 또는 "재발"은 개선 또는 반응의 기간 후, 예를 들어 요법, 예를 들어 암 요법의 선행 치료 후 질환 (예를 들어, 암) 또는 질환, 예컨대 암의 징후 및 증상의 복귀 또는 재출현을 지칭한다. 반응의 초기 기간은 특정 역치 미만, 예를 들어 20 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % 또는 1 % 미만으로 떨어진 암 세포의 수준을 수반할 수 있다. 재출현은 특정 역치 초과, 예를 들어 20 %, 1 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % 또는 1 % 초과로 상승한 암 세포의 수준을 수반할 수 있다. 예를 들어, ALL과 관련하여, 재출현은 완전 반응 후, 예를 들어 혈액, 골수 (>5 %), 또는 임의의 골수외 부위에서의 모세포의 재출현을 수반할 수 있다. 이와 관련하여, 완전 반응은 <5 % 골수 모세포를 수반할 수 있다. 보다 일반적으로, 한 실시양태에서, 반응 (예를 들어, 완전 반응 또는 부분 반응)은 검출가능한 MRD (최소 잔류 질환)의 부재를 수반할 수 있다. 한 실시양태에서, 초기 반응성 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 일; 적어도 1, 2, 3, 또는 4 주; 적어도 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 또는 12 개월; 또는 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 년 지속된다.

[0030] **설명**

[0031] 본 발명은 부분적으로 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 암 치료 요법이 B 세포를 표적화하는 항체의 투여와 조합되어 CAR 치료 단독의 사용과 비교하여 더 큰 치료 효과를 발생시킨다는 놀라운 발견에 기초한다.

[0032] 따라서, 본 발명은 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 암 치료의 효능의 증가 또는 증진을 필요로 하는 대상체에게 악성 B 세포를 표적화하는 항체를 CAR 면역요법과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 암 치료의 효능을 증가 또는 증진시키는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 암은 B 세포 악성종양이다. 보다 바람직하게는, B 세포 악성종양은 혈액암이다. 바람직하게는, CAR 면역요법은 TA CAR 또는 BCA CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)를 포함한다. 바람직하게는, 면역 이펙터 세포는 CD19 종양 항원을 표적화한다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 인간화 또는 인간 모노클로날 항체이다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 CD22 종양 항원을 표적화하는 인간화 또는 인간 모노클로날 항체이다.

[0033] 추가로, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 악성 B 세포를 표적화하는 항체를 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 암 치료와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법을 포함한다. 바람직하게는, 암은 B 세포 악성종양이다. 보다 바람직하게는, B 세포 악성종양은 혈액암이다. 바람직하게는, CAR 면역요법은 TA CAR 또는 BCA CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)를 포함한다. 바람직하게는, 면역 이펙터 세포는 CD19 종양 항원을 표적화한다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 인간화 또는 인간 모노클로날 항체이다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 CD22 종양 항원을 표적화하는 인간화 또는 인간 모노클로날 항체이다.

[0034] 본 발명은 또한 악성 B 세포를 표적화하는 항체를 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 면역요법 암 치료와 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 기존 종양 부담의 감소 또는 제거, 종양 부피의 감소, 종양 퇴행의 촉진, 재발의 예방 또는 전체 생존의 증가를 필요로 하는 대상체에서, 기존 종양 부담의 감소 또는 제거, 종양 부피의 감소, 종양 퇴행의 촉진, 재발의 예방 또는 전체 생존의 증가 방법을 제공한다.

[0035] 면역 이펙터 세포가 악성 B 세포를 표적화하는 항체와 조합되어 대상체에게 투여되는 실시양태에서, 대상체는 하기 중 1종 이상을 달성할 수 있다: 1) 면역 이펙터 세포에 대한 증가된 내성; 2) 면역 이펙터 세포의 증가된 효능; 3) 면역 이펙터 세포의 거부 가능성의 감소; 및/또는 4) 면역 이펙터 세포에 의해 유발될 수 있는 유해 반응의 증가 또는 감소. 따라서, 본원에 제공된 방법은 종양 항원의 발현과 연관된 질환, 예를 들어 본원에 기재된 암을 치료하기 위한 면역 이펙터 세포 요법 및/또는 항체 요법의 치료 효능을 증가 또는 증진시키는 방법을 특색으로 한다.

[0036] **면역 이펙터 세포**

[0037] 한 실시양태에서, 본 발명은 면역 이펙터 세포를 악성 B 세포로 지시하는 1종 이상의 CAR을 함유하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)를 제공한다. 이는 악성 B 세포 항원에 특이적인 CAR 상의 항원 결합 도메인을 통해 달성된다.

[0038] 한 실시양태에서, B 세포 항원은 악성 B 세포의 표면 상에 발현되는 항원이다. 항원은 하기 유형의 B 세포 중 어느 하나의 표면 상에 발현될 수 있다: 전구 B 세포 (예를 들어, 프리-B 세포 또는 프로-B 세포), 초기 프로-B 세포, 후기 프로-B 세포, 거대 프리-B 세포, 소형 프리-B 세포, 미성숙 B 세포, 예를 들어 나이브 B 세포, 성숙 B 세포, 형질 B 세포, 형질모세포, 기억 B 세포, B-1 세포, B-2 세포, 변연부 B 세포, 여포성 B 세포, 배 중심 B 세포, 또는 조절 B 세포 (Breg).

[0039] 본 발명은 CAR, 예를 들어 종양 항원에 결합하는 CAR 분자 (예를 들어, TA CAR) 또는 악성 B 세포 항원에 결합하는 CAR 분자 (예를 들어, BCA CAR)를 코딩하는 서열을 포함하는 재조합 핵산 구축물을 포함하는 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)를 포괄하며, 여기서 CAR은 종양 항원 또는 악성 B 세포 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, 항체 또는 항체 단편)을 포함한다.

[0040] 바람직하게는, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포, NK 세포, CIK 세포 또는 대식세포에 의해 발현된 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 B 세포 악성종양과 연관된, 예를 들어 B 세포 악성종양, 바람직하게는 혈액암에 의해 발현된 종양 항원을 표적화한다 (예를 들어, 그에 결합한다).

[0041] 바람직한 실시양태에서, 면역 이펙터 세포에 의해 표적화되는 종양 항원은 백혈병 또는 림프종으로부터 선택된 혈액암에 존재한다. 바람직하게는, 백혈병은 예를 들어 B-세포 급성 림프성 백혈병 ("B-ALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("T-ALL"), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 만성 림프성 백혈병 (CLL)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 백혈병은 재발성 또는 불응성 B-세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병이다. 바람직하게는, 림프종은 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 거대 B-세포 림프종 (LBCL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종 및 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 림프종은 재발성 또는 불응성 B-세포 림프종이다.

[0042] 본 발명은 CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD34, CD37, CD38, CD53, CD72, CD73, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD123, CD179b, ROR1, BCMA, 및 FLT3을 포함하나 이에 제한되지는 않는 상기 예시적인 B 세포 항원을 표적화할 수 있는 CAR을 제공한다.

[0043] 바람직한 실시양태에서, CAR은 CD19를 표적화한다 (예를 들어, 그에 결합한다). 보다 바람직하게는, 면역 이펙터 세포를 악성 B 세포로 지시하는 1종 이상의 CAR을 함유하도록 조작된 면역 이펙터 세포는 CD19-지정 유전자 변형된 자가 T-세포 (예를 들어, 티사젠렉류셀, 악시캅타젠 실로류셀) 또는 CIK 세포이다.

[0044] **악성 B 세포를 표적화하는 항체**

[0045] 악성 B 세포를 표적화하는 (예를 들어, 결합하는) 항체는 예를 들어 B 세포 악성종양, 바람직하게는 혈액암에 의해 발현되는, B 세포 악성종양과 연관된 종양 항원을 표적화한다.

[0046] 바람직한 실시양태에서, 항체에 의해 표적화되는 종양 항원은 백혈병 또는 림프종으로부터 선택된 혈액암에 존재한다. 바람직하게는, 백혈병은 예를 들어 B-세포 급성 림프성 백혈병 ("B-ALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("T-ALL"), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 만성 림프성 백혈병 (CLL)을 포함하

나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 백혈병은 재발성 또는 불응성 B-세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병이다. 바람직하게는, 림프종은 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 거대 B-세포 림프종 (LBCL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종 및 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 림프종은 재발성 또는 불응성 B-세포 림프종이다.

[0047] 바람직한 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 CD19, CD20, CD22, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79a, CD79b, CD179b, CD10, 또는 CD34를 포함하나 이에 제한되지는 않는 본원에 기재된 B 세포 항원을 표적화한다.

[0048] 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 예는 악성 B 세포 상에 발현된 항원, 예를 들어 본원에 기재된 악성 B 세포 항원, 예를 들어 CD19, CD20, CD22, CD52, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79a, CD79b, CD179b, CD10 또는 CD34를 표적화하는 모노클로날, 폴리클로날, 이중특이적 항체, 항체 접합체 (예를 들어, 항체-약물 접합체) 또는 그의 단편을 포함한다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 블리나투모맙, 리툭시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 오비누투주맙, 목세투모맙 파수도톡스, TRU-015, AME133V, Pro131921이브리투모맙 티욱세탄, 토시투무맙을 포함한다.

[0049] 바람직한 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 CD22를 표적화한다 (예를 들어, 그에 결합한다). 예를 들어, 한 실시양태에서 CD22를 표적화하는 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 항-CD22 모노클로날 항체-MMAE 접합체 (예를 들어, DCDT2980S); 항-CD22 항체의 scFv, 예를 들어 항체 RFB4의 scFv; 슈도모나스 외독소-A의 모두 또는 단편에 융합된 항-CD22 항체의 scFv (예를 들어, BL22); 인간화 항-CD22 모노클로날 항체 (예를 들어, 에프라투주맙); 슈도모나스 외독소-A의 모두 또는 단편 (예를 들어, 38 KDa 단편)에 임의로 공유 융합된 항-CD22 항체의 Fv 부분 (예를 들어, 목세투모맙 파수도톡스); 또는 탈글리코실화 리신 A 쇄와 같은 독소에 임의로 접합되거나 연결된 항-CD19/CD22 이중특이적 항체를 포함한다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 세포독성제 또는 화학요법제에 접합되거나 또는 달리 결합된다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 세포독성제 (예를 들어, 칼리케아미신, 오조가미신)에 접합되거나 또는 달리 결합된다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 인간 CD22에 특이적인 재조합 인간화 면역글로불린 항체 (예를 들어, 이노투주맙), 칼리케아미신 및 칼리케아미신을 이노투주맙에 부착시키는 링커를 포함하는 CD22-지정 항체-약물 접합체이다. 가장 바람직하게는 악성 B 세포를 표적화하는 CD22-지정 항체-약물 접합체는 목세투모맙 파수독스 (루목시티 (Lumoxiti)®) 및 이노투주맙 오조가미신 (예를 들어, 주사용 베스폰사 (BESPONSA)® (이노투주맙 오조가미신))이다.

[0050] **항암 요법**

[0051] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 CAR 면역요법은 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여 전에, 그 동안에, 그와 동시에 또는 그 후에 대상체에게 투여된다. 바람직하게는, CAR 면역요법은 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여 전 또는 후에 대상체에게 투여된다. 가장 바람직하게는, CAR 면역요법은 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여 전에 대상체에게 투여된다.

[0052] 악성 B 세포를 표적화하는 항체 및/또는 악성 B 세포를 표적화하는 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 대상체에게 투여된다. 바람직하게는, 면역 이펙터 세포 및/또는 항체는 비경구로, 예를 들어 피하로, 복강내로, 근육내로 또는 정맥내로 투여된다.

[0053] 일부 바람직한 실시양태에서, 대상체는 악성 B 세포를 표적화하는 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)의 투여 전에 아세트아미노펜 및 H-1 항히스타민제로 사전-투약된다.

[0054] 일부 바람직한 실시양태에서, 대상체는 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여 전에 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제로 사전-투약된다.

[0055] 일부 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)는 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입으로서 투여된다. 예를 들어, 각각의 주입은 약 104 내지 109개 세포/kg 체중, 일부 경우에 105 내지 106개 세포/kg 체중 (이들 범위 내의 모든 정수 값 포함)을 제공한다. 면역 이펙터 세포 조성물은 또한 이들 투여량으로 다수회 투여될 수 있다.

[0056] 일부 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입으로서 투여된다. 예를 들어, 각각의 주입은 악성 B 세포를 표적화하는 약 0.1-2000 mg의 항체 (이 범위 내의 모든 정수 값 포함)를 제

공한다. 일부 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 0.01 mg/m^2 내지 750 mg/m^2 (이 범위 내의 모든 정수 값 포함)의 용량으로 투여된다. 바람직하게는, 각각의 주입은 약 0.5-1 mg/m^2, 0.8-10 mg/m^2, 10-100 mg/m^2, 150-175 mg/m^2, 175-200 mg/m^2, 200-225 mg/m^2, 225-250 mg/m^2, 250-300 mg/m^2, 300-325 mg/m^2, 325-350 mg/m^2, 350-375 mg/m^2, 375-400 mg/m^2, 400-425 mg/m^2, 425-450 mg/m^2, 450-475 mg/m^2, 475-500 mg/m^2, 500-525 mg/m^2, 525-550 mg/m^2, 550-575 mg/m^2, 575-600 mg/m^2, 600-625 mg/m^2, 625-650 mg/m^2, 650-675 mg/m^2, 또는 675-700 mg/m^{2}를 제공하고, 여기서 m^{2}는 대상체의 체표면적을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 적어도 4 일, 예를 들어 4, 7, 14, 21, 28, 35 일 또는 그 초과의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 적어도 0.5 주, 예를 들어, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주, 또는 그 초과의 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 일정 기간, 예를 들어 적어도 2 주, 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 주 또는 그 초과 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 치료 사이클당 총 적어도 2회 용량 (예를 들어, 치료 사이클당 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16회 또는 그 초과의 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 치료에 대한 반응에 따라 사이클 1 및 후속 사이클 동안 하기 투여 요법에 따라 투여되는 이노투주맙 오조가미신이다:

	제 1 일	제 8 일	제 15 일
사이클 1 에 대한 투여 요법			
모든 환자:			
용량	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
사이클 길이	21 일		
치료에 대한 반응에 따라 후속 사이클을 위한 투여 요법			
CR 또는 CRi 를 달성한 환자:			
용량	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
사이클 길이	28 일		
CR 또는 CRi 를 달성하지 않은 환자:			
용량	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
사이클 길이	28 일		

[a] CR 또는 CRi 를 달성하고/하거나 독성으로부터 회복을 허용하는 환자의 경우, 사이클 길이는 28 일까지 연장될 수 있다 (즉, 제 21 일에 시작하는 7-일 무치료 간격).

[0057]

[0058] 악성 B 세포를 표적화하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포는 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여 전에 (즉, 사전에), 동안 (즉, 동시에) 또는 후에 (즉, 후속으로) 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포는 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여 전에 투여된다. 한 바람직한 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포는 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여 5 분, 10 분, 20 분, 30 분, 40 분, 50 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 16 시간, 18 시간, 20 시간, 24 시간, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 14 일 28 일 또는 그 초과 전에 투여된다. 가장 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포는 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여 28 일 전에 투여된다.

[0059] 악성 B 세포를 표적화하는 항체 및/또는 악성 B 세포를 표적화하는 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)의 용량은 1회, 또는 1회 초과로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 1회 (즉, 단일 투여로서) 투여되고, 항체는 미리 결정된 기간 동안 1 주 1회, 1 주 2회, 1 주 3회, 1 주 4회, 1 주 5회, 1 주 6회 또는 1 주 7회 투여되는 것이 바람직하다. 미리 결정된 기간은 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월,

9 개월, 10 개월, 11 개월, 또는 최대 1 년 또는 그 초과일 수 있다.

[0060] 한 실시양태에서, CAR 면역요법의 효능을 증가 또는 증진시키는 방법 또는 암 (예를 들어, B 세포 악성종양)을 치료하는 방법은 본원에 기재된 종양 항원-발현 암 세포 집단 (예를 들어, B 세포 악성종양)을 본원에 기재된 종양 항원-발현 B 세포에 결합하는 항체와 함께 악성 B 세포를 표적화하는 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)와 접촉시키는 것을 포함하는, 본원에 기재된 종양 항원을 발현하는 암 세포의 증식을 억제하거나 집단을 감소시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 연관된 암을 갖는 대상체에서 음성 대조군에 비해 세포 및/또는 암 세포의 수량, 수, 양 또는 백분율을 적어도 25 %, 적어도 30 %, 적어도 40 %, 적어도 50 %, 적어도 65 %, 적어도 75 %, 적어도 85 %, 적어도 95 % 또는 적어도 99 % 감소시킨다. 한 측면에서, 암은 B 세포 악성종양, 예를 들어 혈액암이다.

[0061] 바람직한 실시양태에서, 치료될 혈액암은 백혈병 또는 림프종으로부터 선택된다. 바람직하게는, 백혈병은 예를 들어 B-세포 급성 림프성 백혈병 ("B-ALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("T-ALL"), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 만성 림프성 백혈병 (CLL)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 백혈병은 재발성 또는 불응성 B-세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병이다. 바람직하게는, 림프종은 거대 B-세포 림프종 (LBCL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고등급 B-세포 림프종 및 여포성 림프종으로부터 발생하는 DLBCL을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 림프종은 재발성 또는 불응성 B-세포 림프종이다.

[0062] 한 실시양태에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 분자를 발현하는 세포는 대상체에게 임의의 임상 이익을 제공할 것으로 예상되지 않는 단일, 저용량으로서 투여되고, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 투여 시에 높은 종양 부담 및/또는 대상체의 불량한 신체 상태로 인해 암의 완전 관해 (CR)를 유발할 것으로 예상되지 않는 용량으로 투여된다.

[0063] 악성 B 세포를 표적화하는 항체 및 B 세포를 표적화하는 CAR 분자를 발현하는 면역 이펙터 세포는 본원에 기재된 동일한 B 세포 항원을 표적화할 수 있거나, 또는 조합되어 사용되는 경우에 본원에 기재된 상이한 B 세포 항원을 표적화할 수 있다. 예를 들어, CD19 악성 B 세포 항원을 표적화하는 CAR 분자를 발현하는 면역 이펙터 세포는 CD19 악성 B 세포 항원을 표적화하는 항체 또는 CD22 악성 B 세포 항원을 표적화하는 항체와 조합되어 사용될 수 있다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여는, 예를 들어 비-치료된 대상체와 비교하여 대상체에서 CAR-발현 세포의 증가된 또는 연장된 증식을 초래한다. 실시양태에서, 증가된 증식은 CAR-발현 세포의 수의 증가와 연관된다. 또 다른 실시양태에서, 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 투여는, 예를 들어 비-치료된 대상체와 비교하여 대상체에서 CAR-발현 세포에 의한 암 세포 (예를 들어, 악성 B 세포)의 증가된 사멸을 초래한다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 이식, 예를 들어 세포의 동종 줄기 세포 이식 전에 CAR-발현 세포 및 본원에 기재된 악성 B 세포를 표적화하는 항체의 주입을 받는다.

[0066] 환자에게 투여될 상기 치료의 투여량 및 치료 스케줄은 치료될 상태의 정확한 성질 및 치료의 수용자에 따라 달라질 것이다. 인간 투여를 위한 투여량의 용량조정 (scaling)은 관련 기술분야에서 인정되는 실무에 따라 수행할 수 있다.

[0067] **조합 요법**

[0068] 본원에 기재된 악성 B 세포를 표적화하는 항체와 조합하여 악성 B 세포를 표적화하는 CAR-발현 세포는 다른 공지된 작용제 및 요법과 추가로 조합되어 사용될 수 있다.

[0069] 본원에 기재된 조합 요법은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 악성 B 세포에 결합하는 항체와 함께 본원에 기재된 바와 같은 악성 B 세포를 표적화하는 1종 이상의 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, CIK 세포, 대식세포)는 적어도 1종의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 치료제는 본원에 기재된 조합 요법 전에, 그와 동시에 또는 그 후에, 동일한 또는 개별 조성물로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여를 위해, 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및/또는 B 세포를 표적화하는 항체가 먼저 투여될 수 있고, 추가의 치료제가 두 번째로 투여될 수 있거나, 또는 투여 순서가 역전될 수 있다.

[0070] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 바와 같은 악성 B 세포를 표적화하는 CAR-발현 세포 및 악성 B 세포를 표적화하는 항체 중 1종 이상을 포함하는 키트가 제공되며, 여기서 이러한 키트는 투여 지침서를 포함한 패키지 삽입물 또는 다른 라벨링을 포함할 수 있다.

[0071] **제약 조성물**

[0072] 본 발명의 제약 조성물은 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 악성 B 세포를 표적화하는 복수의 CAR-발현 세포, 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 악성 B 세포를 표적화하는 항체를 1종 이상의 제약상 또는 생리학상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 완충제, 예컨대 중성 완충 염수, 포스페이트 완충 염수 등; 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스, 덱스트로스 또는 덱스트란, 만니톨; 단백질; 폴리펩티드 또는 아미노산, 예컨대 글리신; 항산화제; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA 또는 글루타티온; 아주반트 (예를 들어, 수산화알루미늄); 인간 혈청 알부민, 전해질 (예를 들어, 플라스마-라이트 A); 및 보존제 (예를 들어, 크리오서브 (Cryoserv)® 디메틸술폭시드)를 포함한다. 본 발명의 조성물은 한 측면에서 정맥내 투여를 위해 제제화된다. 바람직하게는, 악성 B 세포를 표적화하는 CAR 발현 세포는 환자-특이적 주입 백 내에 현탁되고, 악성 B 세포를 표적화하는 항체는 재구성을 위한 동결건조된 분말의 형태이다.

[0073] 실시예

[0074] 본 발명은 하기 실험 실시예를 참조하여 추가로 상세히 기재된다. 본 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 달리 명시되지 않는 한 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 어떠한 방식으로도 하기 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 및 모든 변형을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0075] 실시예 1:

[0076] 예상치 못한 임상 결과는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)으로 진단된 27세의 남성 성인 환자에 관한 것이며, 이는 환자가 재발한 10 라운드의 표준 치료 요법을 받았다. 이 환자는 후속적으로 ALL 세포 및 다른 B 세포 악성 종양 상에서 과다발현되는 CD19 항원을 표적화하도록 설계된 CAR-변형된 T 세포의 단일 용량의 안전성 및 효능을 연구하는 실험적 임상 1/2a상 용량-증량 시험에의 등록에 적격이었다. 본 임상 시험에 사용된 CAR-변형된 T 세포의 특정 집단은 또한 이들 T 세포의 하위집단에서 CD56의 공동 발현에 의해 규정되는 바와 같이 시토카인 유도된 킬러 (CIK) 세포의 집단으로 알려져 있다.

[0077] 이 환자에게 kg 체중당 1백만개의 CAR-발현 T 세포를 투여하였으며, 이는 규제 승인에 따라 이 최초 임상 시험에서 최저 용량을 구성한다. 이 용량은 환자에게 임의의 임상적 이익을 제공할 것으로 예상되지 않았으나, 인간에서 제1 안전성 신호를 확립할 것이다. CAR-변형된 T 세포를 투여할 때, 환자의 골수는 60 % 모세포로 이루어졌고, 이는 CAR-발현 T 세포의 투여된 용량에 비해 높은 양의 종양 부담으로 간주된다.

[0078] 환자의 말초 혈액 내의 CAR-변형된 T 세포의 존재를 표준 PCR 방법을 사용하여 벡터 카피수 (VCN)의 측정을 통해 모니터링하였다. 전형적으로, CAR-변형된 T 세포의 치료 활성은 환자의 말초 혈액에서의 이들 T 세포의 증식 및 확장에 상응하며, 이는 증가하는 VCN 수준과 일치한다. CAR-변형된 T 세포의 주입 후 제14 일에, 이 환자에서의 VCN 카운트는 제0일에 비해 4645 카피/mcg 배수 증가로 피크에 도달하였다. 제21 일 및 제28 일에, VCN 카운트는 각각 221 카피/mcg 및 정량화 수준 미만으로 감소하였고, 제28 일에 골수에서의 환자의 모세포 카운트는 90 %로 증가하였다. 이들 관찰을 고려하여, CAR-변형된 T 세포의 용량은 이 환자에게 임의의 임상 이익을 제공한 것으로 간주되지 않았다. 이 환자의 종양 부담이 계속 확장됨에 따라, 그는 제28 일에 0.8 mg/m^2 이노투주맙의 단일 투여를 받았으며, 이는 종양 성장의 속도를 제어하려는 의도이다.

[0079] 이노투주맙의 치료 작용 메카니즘은 종양 세포 사멸을 용이하게 할 수 있다. 그러나, 투여된 용량은 투여 시점에서의 높은 종양 부담 및 환자의 불량한 신체 상태 때문에 완전 관해 (CR)를 유발할 것으로 예상되지 않았으며, 이는 이노투주맙의 치료 효능에 부정적 영향을 갖는 것으로 여겨진다. 이노투주맙 투여 후 제+1 일에, 이 환자는 중환자실 (ICU)에의 입원을 필요로 하는 유의한 시토카인 방출 증후군 (CRS)을 앓았다.

[0080] CRS는 독립형 이노투주맙 요법을 받는 환자에서 전형적으로 관찰되지 않는다 (이노투주맙 패키지 삽입물 참조). 대신에, CRS는, 특히 높은 종양 부담을 보유하는 환자에서 CAR-변형된 T 세포 요법과 상관되어 관찰되는 임상 이상 반응이다. 따라서, CAR-변형된 T 세포의 주입 후 처음 28 일 동안 VCN에 의해 및 확장성 종양 부담에 의해 측정된 바와 같이, CAR-변형된 T 세포의 인지된 치료량 미만의 선행 용량 및 이들 세포의 관찰된 치료 효과의 부재 때문에, 이러한 환자에서의 생명을 위협하는 CRS는 예상치 못한 중증 이상 반응 (SAE)였다.

[0081] 제+35 일에, 이 환자는 분자적인 CR에 있는 것으로 간주되었고, 치료 잠재력을 갖는 동종 골수 이식을 받을 때까지 후속 56 일 동안 이 조건에서 안정하게 유지되었다. 주입 후 제9 개월 및 HSCT 후 제5 개월에, 환자는 여전히 분자적인 CR에 있었다. 관찰된 CRS와 유사하게, 분자적인 CR의 임상 결과는 예상치 못한 것이었다. 다른 한편으로는, 분자적인 CR은 독립 요법으로서, 예컨대 티사젠렉류셀로서 CAR-변형된 T 세포로 치료된 환자에서 종종 나타나고, 전형적으로 CRS의 발생과 함께 또는 그 후에 관찰되며, 여기서 CRS의 강도는 환자의 ICU 입원을 요구한다.

[0082] 상기 기재된 예상치 못한 결과는 이노투주맙과 CAR-변형된 T 세포 사이의 상승작용적 효과의 가설을 지지하며, 이는 이들 세포가 환자의 말초 혈액에서 최대 70 일 또는 그 초과 동안 지속되는 능력을 나타내었기 때문이다. 이 환자에서, 이노투주맙은 CAR-변형된 T 세포의 주입 후 제28 일에 투여되었으며, 이는 이들 세포가 이노투주맙의 투여에 의해 영향을 받을 수 있고, 그에 의해 이들이 종양 세포에 대해 치료 활성이 되게 한다는 것을 의미한다.

[0083] 본 발명은 코어가 트랜스포손, 트랜스포사제, 및/또는 트랜스포손 및/또는 트랜스포사제를 포함하는 플라스미드 및 미니서클에 결합하도록 설계되고 쉘이 페이로드를 보호하고, 나노담체를 안정화시키고, 시스템에 생체적합성을 제공하고, 특정 세포 및 조직에 대한 표적화를 가능하게 하고 나노담체로부터 페이로드의 효율적인 세포내 방출을 촉진하도록 설계된 중합체성 하이브리드 코어-쉘 나노담체의 설계 및 제조에 관한 것이다.