



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월20일
(11) 등록번호 10-2666781
(24) 등록일자 2024년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/17 (2015.01) A61K 35/15 (2015.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/17 (2023.05)
A61K 35/15 (2023.05)
(21) 출원번호 10-2017-7034692
(22) 출원일자(국제) 2016년05월11일
심사청구일자 2021년05월10일
(85) 번역문제출일자 2017년11월30일
(65) 공개번호 10-2018-0003575
(43) 공개일자 2018년01월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/031784
(87) 국제공개번호 WO 2016/183153
국제공개일자 2016년11월17일
(30) 우선권주장
62/160,549 2015년05월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
M. K. Gandhi et al., Immunity, Homing and Efficacy of Allogeneic Adoptive Immunotherapy for Posttransplant Lymphoproliferative Disorders, American Journal of Transplantation 2007, 7, 1293-1299*
Tanzina Haque et al., THE LANCET, Vol. 360, August 10, 2002*
Rajiv Khanna et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 10391-10396, August 1999
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
메모리얼 슬로안 케터링 캔서 센터
미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 예비뉴 1275
(72) 발명자
오'레일리, 리차드, 존
미국 코네티컷주 06783 록스베리 루컴 로드 34
프록코프, 수잔 엘리자베스
미국 뉴욕주 10011 뉴욕 웨스트 17 스트리트 121
아파트 6 에이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 윤미란

(54) 발명의 명칭 T 세포 요법에 의한 엡스타인-바 바이러스 관련 림프증식성 장애의 치료 방법

(57) 요약

본원에는 EBV-LPD(엡스타인-바 바이러스 관련 림프증식성 장애)를 치료하기 위한 병용 화학요법 및 또는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 실패한 인간 환자의 EBV-LPD의 치료 방법으로서, 인간 환자에게 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함하는 방법이 개시된다.

(72) 발명자

하산, 아이샤 나스린

미국 뉴욕주 10065 뉴욕 이스트 63 스트리트 504
#11알

더브로비나, 에카테리나

미국 뉴욕주 10471 브롱스 스펜서 테라스 6219

명세서

청구범위

청구항 1

EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 포함하는, 인간 환자의 EBV-LPD(Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders; 엡스타인-바 바이러스 관련 림프증식성 장애)를 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한 약학 조성물로서, EBV-LPD가 B 세포 계열의 세포 장애이고, EBV-LPD가 (a) EBV-LPD를 치료하기 위한 병용 화학요법, (b) EBV-LPD를 치료하기 위한 항-CD20 단일클론 항체 요법, 및 (c) EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 내성이고, 동종이계 T 세포 집단이 EBV-LPD의 세포와 공유된 인간 백혈구 항원(HLA) 대립유전자에 의해 제한되는, 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 EBV-LPD가 EBV-LPD를 치료하기 위한 다수의 상이한 병용 화학요법에 내성인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 항-CD20 단일클론 항체가 리투시맵(rituximab)인 약학 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 EBV-LPD가 EBV-양성 림프종인 약학 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 EBV-LPD가 미만성 대세포형 B-세포 림프종인 약학 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 EBV-LPD가 인간 환자의 중추 신경계에 존재하는 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 EBV-LPD가 인간 환자의 뇌에 존재하는 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 환자가 이식 기증자로부터 고행 장기 이식의 수혜자인 약학 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 환자가 이식 기증자로부터 조혈 줄기세포 이식의 수혜자인 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 동종이계 T 세포 집단이 이식 기증자 이외의 기증자로부터 유래된 약학 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 동종이계 T 세포 집단이 이식 기증자 이외의 기증자로부터 유래된 약학 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 환자가 HIV에 감염된 약학 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료가, 인간 환자에게 동종이계 T 세포 집단을 투여한 이후에, 인간 환자에게 EBV-특이 T 세포를 포함하는 제2 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함하며; 상기 제2 동종이계 T 세포 집단이 EBV-LPD 세포와 공유된 상이한 HLA 대립유전자에 의해 제한되는, 약학 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] **연관 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 발명은 2015년 05월 12일에 출원된 미국 가특허출원 제62/160,549호의 우선권의 이익을 주장하며, 이들 각각의 내용 전체가 본 명세서에 참고로서 포함된다.

[0003] **정부 권리 진술**

[0004] 본 발명은 국립보건원에 의해 제공된 R01 CA 55349 하의 정부지원으로 실시되었다. 정부는 본 발명에 특정 권리를 가질 수 있다.

[0005] **1. 분야**

[0006] 본원에는 EBV-LPD(Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders; 엡스타인-바 바이러스 관련 림프증식성 장애)를 치료하기 위한 병용 화학요법 및/또는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 실패한 인간 환자에게 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함하는 상기 인간 환자에서 EBV-LPD의 치료 방법이 개시된다.

배경 기술

[0007] **2. 배경**

[0008] 엡스타인-바 바이러스 관련 림프증식성 장애(EBV-LPD)는 고형(solid) 장기 이식의 수혜자, 조혈 줄기세포 이식의 수혜자, 및 다른 면역손상(immunocompromised) 환자의 이병률(morbidity) 및 사망의 중요한 원인이다. 화학요법, 병용 화학요법, 방사선 요법, 리투시맙 요법(항-CD20 단일클론 항체), 및 세포 면역요법과 같은, EBV-LPD 치료를 위한 다양한 치료법이 개발되어왔다 (예를 들어, Elstrom et al., 2006, Am J Transplant 6:569-576; Haque et al., 2001, Transplantation 72:1399-1402; Haque et al., 2002, Lancet 360:435-442; Gandhi et al., 2007, American Journal of Transplantation 7:1293-1299; 및 Doubrovina, E., et al., Blood, 2012, 119:2644-2656 참조). 1차 치료가 실패한 상황에서, 후속 치료가 종종 시도된다. 예를 들어, 많은 SOT 수혜자, 특히 낮은 등급 질병의 환자에게는, 1차 치료는 환자에게 주어진 면역억제제의 투여량을 감소시키는 것이다. 몇몇 연구자는 면역억제제 감소에 반응하지 않은 환자에서 단일 약물 리투시맙의 효과를 보고했다 (예를 들어, Webber et al, 2004, Blood 104: Abstract 746; and Messahel et al, 2006, Leuk Lymphoma 47:2584-2589 참조). 환자가 리투시맙에 반응한 후에 재발하거나 또는 리투시맙에 반응하지 않은 경우, 리투시맙 단독약물에 의한 재-치료가 가치 있는지에 대한 합의가 없으며, 많은 센터는 병용 화학요법으로 진행할 것이다. 더 칠드런스 온콜로지(The Children's Oncology) 그룹은 최근 저용량 시클로포스파미드, 스테로이드 및 리투시맙의 시험으로 2년간 71%의 EFS(무 이상사례 생존률) 및 83%의 OS(전체 생존률)을 달성했다(Gross et al., 2012, Am J Transplant 12:3069-3075). 성인 환자 치료는 보다 다양하고 R-CHOP(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손 및 리투시맙을 이용한 치료법) 또는 DA-EPOCH(에토포시드, 프레드니손, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 및 독소루비신을 이용한 치료법인 용량 조절된 EPOCH)를 포함한다. EBV-LPD의 CNS(중추신경계) 관련 환자에서, 치료법은 척추 강내의 리투시맙, CNS 질병만에 대한 방사선 또는 고용량 메토티렉세이트 단독, 또는 전신 및 CNS 질병에 대한 병용을 포함한다.

[0009] 임상적으로 유효한 이전의 치료(예를 들어, 병용 화학요법, 방사선 요법, 또는 리투시맙 요법)에 내성인 EBV-LPD는 치료가 더욱 어렵다. 이전 치료가 임상적으로 입증된 효과 정도가 클수록, 환자가 실패한 치료가 더 많을수록, 후속 치료에 의한 성공적인 치료 달성이 어려울 것으로 예상된다. 이전 요법에 내성이 있는 EBV-LPD는 일반적으로 더 공격적이다. 이것은 이전 요법이 화학요법 또는 방사선 요법인 경우에 특히 그러하며, 이는 흔히 돌연변이 종양 세포를 초래하거나 또는 선택하여 훨씬 더 공격적인 질병을 야기한다. 1차 치료는 일반적으로 안전성과 유효성의 바람직한 조합에 따라 선택되는 반면에, 후속 치료는 일반적으로 그것의 안전성 및/또는 유효성 프로파일 측면에서 덜 바람직한 것으로 간주된다. 따라서, 병용 화학요법 및/또는 방사선 요법에 실패한 환자에서 바람직한 안전성 및 유효성 프로파일을 갖는 EBV-LPD 치료법이 요청되고 있다.

[0010] 본원에서 참조문헌의 인용이 그 참조문헌이 본 발명의 선행기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

발명의 내용

[0011] **3. 발명의 요약**

- [0012] 본 발명은 EBV-LPD(엡스타인-바 바이러스 관련 림프증식성 장애)를 치료하기 위한 병용 화학요법 및/또는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 실패한 인간 환자의 EBV-LPD의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0013] 일 측면에서, 본 발명은 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자의 EBV-LPD를 치료하는 방법으로서, 상기 인간 환자가 EBV-LPD를 치료하기 위한 병용 화학요법에 실패하였고, 동종이계 T 세포 집단이 EBV-LPD의 세포와 공유된 인간 백혈구 항원(HLA) 대립유전자에 의해 제한되는 방법을 제공한다(상기 동종이계 T 세포 집단은 인간이다). 몇몇 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 병용 화학요법에 내성이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 인간 환자는 병용 화학요법의 과민증으로 인하여 병용 화학요법이 중단되었다. 구체적 실시양태에서, 인간 환자가 실패한 상기 병용 화학요법은 시클로포스파미드(cyclophosphamide) 및 프레드니손(prednisone) 요법을 포함한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 저용량 시클로포스파미드 및 프레드니손 요법을 포함한다. 다른 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 시클로포스파미드 및 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 요법을 포함한다. 다른 추가의 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 저용량 시클로포스파미드 및 메틸프레드니솔론 요법을 포함한다.
- [0014] 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 또한 EBV-LPD를 치료하기 위한 다수의 상이한 병용 화학요법에 실패했다. 특정 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 다수의 상이한 병용 화학요법에 내성이다. 다른 특정 실시양태에서, 상기 인간 환자는 다수의 상이한 병용 화학요법의 과민증으로 인하여 다수의 상이한 병용 화학요법이 중단되었다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 적어도 하나의 다수의 상이한 병용 화학요법은 시클로포스파미드 및 프레드니손 요법을 포함한다. 다른 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 적어도 하나의 다수의 상이한 병용 화학요법은 저용량 시클로포스파미드 및 프레드니손 요법을 포함한다. 다른 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 적어도 하나의 다수의 상이한 병용 화학요법은 시클로포스파미드 및 메틸프레드니솔론 요법을 포함한다. 다른 추가의 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 적어도 하나의 다수의 상이한 병용 화학요법은 저용량 시클로포스파미드 및 메틸프레드니솔론 요법을 포함한다.
- [0015] 구체적 실시양태에서, 상기 EBV-LPD를 치료하기 위한 병용 화학요법(또는 다수의 상이한 병용 화학요법)에 실패한 인간 환자는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에도 실패했다. 특정 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 내성이다. 다른 특정 실시양태에서, 상기 인간 환자는 방사선 요법의 과민증으로 인하여 방사선 요법이 중단되었다.
- [0016] 다른 측면에서, 본 발명은 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자의 EBV-LPD를 치료하는 방법으로서, 상기 인간 환자가 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 실패하였고, 상기 동종이계 T 세포 집단이 EBV-LPD의 세포와 공유된 HLA 대립유전자에 의해 제한되는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 내성이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 인간 환자는 방사선 요법의 과민증으로 인하여 방사선 요법이 중단되었다.
- [0017] 다양한 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 B 세포 계열의 세포 장애이며, 상기 인간 환자는 상기와 같이 병용 화학요법(또는 다수의 상이한 병용 화학요법) 및/또는 방사선 요법에 실패했을 뿐만 아니라, EBV-LPD를 치료하기 위한 항-CD20 단일클론 항체 요법에도 실패했다. 몇몇 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 항-CD20 단일클론 항체 요법에 내성이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 인간 환자는 항-CD20 단일클론 항체 요법의 과민증으로 인하여 항-CD20 단일클론 항체 요법이 중단되었다. 구체적 실시양태에서, 상기 항-CD20 단일클론 항체는 리투시맵(rituximab)이다.
- [0018] 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포 집단은 EBV-LPD와 공유된 HLA 대립유전자에 의해 제한되는 이외에, EB-특이 T 세포를 포함하는, 8개의 HLA 대립유전자 중 적어도 2개를 EBV-LPD 세포와 공유한다. 구체적 실시양태에서, 상기 8개의 HLA 대립유전자는 2개의 HLA-A 대립유전자, 2개의 HLA-B 대립유전자, 2개의 HLA-C 대립유전자, 및 2개의 HLA-DR 대립유전자이다.
- [0019] 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 상기 투여 단계 전에, 고해상도 타이핑(high-resolution typing)에 의해 EBV-LPD의 세포 중 적어도 하나의 HLA 대립유전자를 확인하는 단계를 더 포함한다.
- [0020] 다양한 실시양태에서, 상기 EBV-LPD를 치료하는 방법은 상기 투여 단계 전에, 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 단계를 더 포함한다.
- [0021] 구체적 실시양태에서, 상기 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 단계는 동종이계 T 세포를 1종 이상의 EBV 항원에 대해 감작시키는 것을 포함한다.

- [0022] 몇몇 실시양태에서, 상기 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 단계는 동종이계 T 세포를 EBV-형질전환 B 세포를 이용하여 감작시키는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 단계는 동종이계 T 세포를 EBV 주(strain) B95.8-형질전환 B 세포를 이용하여 감작시키는 것을 포함한다.
- [0023] 몇몇 실시양태에서, 상기 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 단계는 동종이계 T 세포를 수지상 세포(dendritic cell), 사이토카인 활성화 단핵구, 또는 말초혈액 단핵 세포를 이용하여 감작시키는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포를 수지상 세포, 사이토카인 활성화 단핵구, 및 말초혈액 단핵 세포를 이용하여 감작시키는 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 적어도 1종의 면역원성 펩티드를 수지상 세포, 사이토카인 활성화 단핵구, 또는 말초혈액 단핵 세포에 로딩하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포를 수지상 세포, 사이토카인 활성화 단핵구, 및 말초혈액 단핵 세포를 이용하여 감작시키는 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 중첩 펩티드의 풀(pool)을 수지상 세포, 사이토카인 활성화 단핵구, 또는 말초혈액 단핵 세포에 로딩하는 것을 포함한다.
- [0024] 몇몇 실시양태에서, 상기 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 단계는 동종이계 T 세포를 인공 항원 제시 세포(Artificial antigen-presenting cells; AAPC)를 이용하여 감작시키는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 AAPC를 이용하여 감작시키는 상기 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 적어도 1종의 면역원성 펩티드를 AAPC에 로딩하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 AAPC를 이용하여 감작시키는 상기 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 중첩 펩티드 풀을 AAPC에 로딩하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 AAPC를 이용하여 감작시키는 상기 단계는 AAPC에서 적어도 1종의 면역원성 EBV 펩티드 또는 단백질을 발현하도록 AAPC를 조작하는 것을 포함한다.
- [0025] 구체적 실시양태에서, 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 상기 단계는 감작 이후 동종이계 T 세포를 냉동저장(cryopreserving) 하는 것을 더 포함한다.
- [0026] 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 상기 투여 단계 전에, 냉동저장된 EBV 항원 감작 동종이계 T 세포를 해동하고, 상기 동종이계 T 세포를 시험관내에서 증식시켜 동종이계 T 세포 집단을 생산하는 단계를 더 포함한다.
- [0027] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 상기 투여 단계 전에, 동종이계 T 세포 집단의 냉동저장된 형태를 해동하는 단계를 더 포함한다.
- [0028] 다양한 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포 집단은 하나의 T 세포주로부터 유래된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 투여 단계 전에, 복수의 냉동저장된 T 세포주의 은행으로부터 T 세포주를 선택하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 상기 투여 단계 전에, T 세포주의 냉동저장된 형태를 해동하는 단계를 더 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 상기 투여 단계 전에, 시험관내에서 T 세포주를 증식시키는 단계를 더 포함한다.
- [0029] 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 EBV-특이 T 세포가 EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, LMP1 또는 LMP2인 EBV 항원을 인식한다.
- [0030] 몇몇 실시양태에서, 상기 투여는 동종이계 T 세포 집단을 주입하는 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 주입은 볼루스(bolus) 정맥 주입이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 투여는 적어도 약 1×10^5 의 동종이계 T 세포 집단의 T 세포/kg/용량/주를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 투여는 약 1×10^6 내지 약 2×10^6 의 동종이계 T 세포 집단의 T 세포/kg/용량/주를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 투여는 약 1×10^6 의 동종이계 T 세포 집단의 T 세포/kg/용량/주를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체적 실시양태에서, 상기 투여는 약 2×10^6 의 동종이계 T 세포 집단의 T 세포/kg/용량/주를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0031] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 적어도 2회 용량의 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 2, 3, 4, 5, 또는 6회 용량의 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0032] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 3주 연속으로 주당 1회 용량의 제1 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투여한 후 동종이계 T 세포 집단을 투여하지 않는 휴약(washout) 기간 이후 3주 연속으로

상기 주당 1회 용량의 제2 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 3주 연속으로 주당 1회 용량의 제2, 3, 4, 5, 및 6 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함하고, 각각의 주기는 동종이계 T 세포 집단을 투여하지 않는 휴약 기간에 의해 분리된다. 구체적 실시양태에서, 상기 휴약 기간은 약 3주이다.

[0033] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여한 이후에, EBV-특이 T 세포를 포함하는 제2 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여하는 것을 더 포함하며; 상기 제2 동종이계 T 세포 집단은 EBV-LPD의 세포와 공유된 상이한 HLA 대립유전자에 의해 제한된다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD를 치료하는 방법은 3주 연속으로 주당 1회 용량의 제1 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투여한 다음, 동종이계 T 세포 집단을 투여하지 않는 휴약 기간 이후, 3주 연속으로 주당 1회 용량의 제2 주기의 제2 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 상기 휴약 기간은 약 3주이다.

[0034] 몇몇 실시양태에서, 상기 인간 환자는 동종이계 T 세포를 투여한 이후 및 제2 동종이계 T 세포를 투여하기 전에, 무반응, 불완전 반응, 또는 준최적(suboptimal) 반응을 나타낸다.

[0035] 상기 인간 환자는 EBV-LPD에 걸려있고 EBV-LPD를 치료하기 위한 병용 화학요법(일부 실시양태에서, 항-CD20 단일클론 항체 요법에도 실패) 및/또는 방사선 요법(일부 실시양태에서, 항-CD20 단일클론 항체 요법에도 실패)에 실패한 환자일 수 있다.

[0036] 구체적 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-양성 림프종이다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료된 EBV-LPD는 인간 환자의 중추 신경계에 존재한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료된 EBV-LPD는 인간 환자의 뇌에 존재한다.

[0037] 일부 실시양태에서, 상기 인간 환자는 이식 기증자로부터 고행 장기 이식의 수혜자였다. 일부 실시양태에서, 상기 인간 환자는 이식 기증자로부터 다양한 장기 이식(예를 들어, 심장 및 폐 이식, 또는 신장 및 췌장 이식)의 수혜자였다. 상기 고행 장기 이식은 신장 이식, 간 이식, 심장 이식, 장 이식, 췌장 이식, 폐 이식, 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적 실시양태에서, 상기 고행 장기 이식은 신장 이식이다. 다른 구체적 실시양태에서, 상기 고행 장기 이식은 간 이식이다. 일부 실시양태에서, 상기 인간 환자는 이식 기증자로부터 조혈 줄기세포 이식(HSCT)의 수혜자였다. 상기 HSCT는 골수 이식, 말초혈액 줄기세포 이식, 또는 제대혈 이식이다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포 집단은 이식 기증자 이외의 기증자로부터 유래된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 4. 상세한 설명

[0039] 본 발명은 EBV-LPD(엡스타인-바 바이러스 관련 림프증식성 장애)를 치료하기 위한 병용 화학요법 및/또는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 실패한 인간 환자의 EBV-LPD의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 병용 화학요법 또는 방사선 요법에 내성인 EBV-LPD의 치료에 효과적인 T 세포 요법을 제공하며, 따라서 독성이 낮은 후속 치료법으로서 사용될 수 있다.

[0040] 일 측면에서, 본 발명은 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자의 EBV-LPD를 치료하는 방법으로서; 상기 인간 환자가 EBV-LPD를 치료하기 위한 병용 화학요법에 실패하였고, 동종이계 T 세포 집단이 EBV-LPD의 세포와 공유된 인간 백혈구 항원(HLA) 대립유전자에 의해 제한되는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 병용 화학요법에 내성이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 인간 환자는 병용 화학요법의 과민증으로 인하여 병용 화학요법이 중단되었다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 EBV-LPD를 치료하기 위한 다수의 상이한 병용 화학요법에 실패했다. 특정 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 다수의 상이한 병용 화학요법에 내성이다. 다른 특정 실시양태에서, 상기 인간 환자는 다수의 상이한 병용 화학요법의 과민증으로 인하여 방사선 요법이 중단되었다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에도 실패했다. 특정 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 내성이다. 다른 특정 실시양태에서, 상기 인간 환자는 방사선 요법의 과민증으로 인하여 방사선 요법이 중단되었다.

[0041] 다른 측면에서, 본 발명은 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자의 EBV-LPD를 치료하는 방법으로서; 상기 인간 환자가 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법

에 실패하였고, 상기 동종이계 T 세포 집단이 EBV-LPD의 세포와 공유된 HLA 대립유전자에 의해 제한되는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 방사선 요법에 내성이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 인간 환자는 방사선 요법의 과민증으로 인하여 방사선 요법이 중단되었다.

[0042] 다양한 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 B 세포 계열의 세포 장애이며, 상기 인간 환자는 상기와 같이 병용 화학 요법(또는 다수의 상이한 병용 화학요법) 및/또는 방사선 요법에 실패했을 뿐만 아니라, EBV-LPD를 치료하기 위한 항-CD20 단일클론 항체(예를 들어, 리툽시맵) 요법에도 실패했다. 몇몇 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-LPD를 치료하기 위한 항-CD20 단일클론 항체 요법에 내성이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 인간 환자는 항-CD20 단일클론 항체 요법의 과민증으로 인하여 항-CD20 단일클론 항체 요법이 중단되었다.

[0043] EBV-LPD는 치료(예를 들어, 병용 화학요법, 방사선 요법 및/또는 항-CD20 단일클론 항체 요법)에 내성이 있거나 및/또는 인간 환자가 치료의 과민증(예를 들어, 환자의 연령 또는 상태를 고려한 치료의 독성 때문에)으로 인하여 치료를 중단하면 인간 환자는 치료에 실패한 것으로 간주된다. EBV-LPD가 치료(예를 들어, 병용 화학요법, 방사선 요법, 또는 항-CD20 단일클론 항체 요법)에 반응하지 않거나, 또는 불완전 반응(완전 완화(complete remission)보다 적은 반응)하거나, 또는 진행되거나, 또는 재발할 경우, 치료에 내성인 것으로 간주된다. 완전 완화는 질병의 모든 임상적 및 방사선학적 증거가 완전히 해결되는 것으로, 감염된 조직의 생체 검사에 의해 선택적으로 확인되며, 적어도 3주 동안 지속된다.

[0044] **4.1 병용 화학요법, 방사선 요법, 및 항-CD20 항체**

[0045] 병용 화학요법은 암을 치료하기 위한 2종류 이상의 서로 다른 화학요법제를 동일한 치료 기간 동안 치료용으로 사용하는 것을 포함한다. 화학요법제는 항암 세포독성의 화학 약물, 일반적으로 소분자, 합성 유기 화합물이며, 바이오폴리머 및 세포와 같은 다른 유형의 항암제와 구분된다. 따라서, 화학요법제는 핵산, 단백질(예를 들어, 항체), 또는 면역 세포(예를 들어, T 세포)가 아니다. 병용 화학요법은 종종 치료에 대한 암(예를 들어, EBV-LPD)의 잠재적 내성을 최소화하기 위해 시도된다. 이것은 암세포가 돌연변이를 일으켜 단일 화학요법제에 내성으로 될 수 있지만, 다른 화학요법제를 사용함으로써 암이 병용요법에 대해 내성을 나타내도록 돌연변이 되기 어렵기 때문이다. 그러므로, 병용 화학요법-내성 EBV-LPD는 단일 제제-내성 EBV-LPD 보다 치료하기 어렵다.

[0046] 본 발명은 EBV-LPD를 치료하기 위한 병용 화학요법에 실패한 EBV-LPD 인간 환자의 치료를 제공한다. 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 LPD(림프증식성 장애)의 치료를 위한 당해 기술분야에 공지된 것일 수 있다. 예시적인 병용 화학요법은 괄호 안에 있는 화학요법제의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 7+3(7일간의 시타라빈 + 3일간의 안트라클린 항생제(다우노루비신 또는 이다루비신)), ABVD(독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카바진), BACOD(블레오마이신, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 텍사메타손), BEACOPP(블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손), 용량 증가된 BEACOPP, CBV(시클로포스파미드, 카르무스틴, 에토포시드), COP(시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손 또는 프레드니솔론), CHOEP(시클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드, 빈크리스틴, 프레드니손), CEOP(시클로포스파미드, 에토포시드, 빈크리스틴, 프레드니손), CEPP(시클로포스파미드, 에토포시드, 프로카바진, 프레드니손), Ch1VPP(클로람부실, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 에토포시드, 빈블라스틴, 독소루비신), CHOP(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손), DCEP(텍사메타손, 시클로포스파미드, 에토포시드, 백금제), DHAP(텍사메타손, 시타라빈, 백금제), DICE(텍사메타손, 이포스파미드, 시스플라틴, 에토포시드), DT-PACE(텍사메타손, 탈리도미드, 백금제, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드), EPOCH(에토포시드, 프레드니손, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신), DA-EPOCH(용량 조절된 EPOCH), ESHAP(에토포시드, 메틸프레드니솔론, 시타라빈, 시스플라틴), FCM(플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론), FM(플루다라빈, 미톡산트론), FLAG(플루다라빈, 시타라빈, G-CSF), FLAG-IDA(플루다라빈, 시타라빈, 이다루비신, G-CSF), FLAG-MITO(미톡산트론, 플루다라빈, 시타라빈, G-CSF), FLAMSA(플루다라빈, 시타라빈, 암사크린), FLAMSA-BU(플루다라빈, 시타라빈, 암사크린, 부술판), FLAMSA-MEL(플루다라빈, 시타라빈, 암사크린, 멜팔란), GVD(젬시타빈, 비노렐빈, 폐경화 리포조말 독소루비신), GEMOX(젬시타빈, 옥살리플라틴), IAC(이다루비신 x 3 일 + 시타라빈 x 7 일), ICE(이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드), IVAC(에토포시드, 시타라빈, 이포스파미드), m-BACOD(메토티렉세이트, 블레오마이신, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 텍사메타손), MACOP-B(메토티렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손, 블레오마이신), MINE(메스나, 이포스파미드, 노반트론, 에토포시드), MOPP(메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손), MVP(미토마이신, 빈테신, 시스플라틴), PACE(백금제, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드), PEB(시스플라틴, 에토포시드, 블레오마이신), POMP(6-머캅토포린, 빈크리스틴, 메토티렉세이트, 프레드니손), ProMACE-MOPP(메토티렉세이트, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드, 메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카

바진, 프레드니손), ProMACE-CytaBOM(프레드니손, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드, 시타라빈, 블레오마이신, 빈크리스틴, 메토티렉세이트, 류코보린), RVD(레날리도미드, 보르테조밋, 텍사메타손), Stanford V(독소루비신, 메클로레타민, 블레오마이신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 에토포시드, 프레드니손), Thal/Dex(탈리도미드, 텍사메타손), VAD(빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손), VAMP(빈크리스틴, 아메토프테린, 6-머캅토피린 및 프레드니손, 또는 빈크리스틴, 독소루비신, 메토티렉세이트 및 프레드니손, 또는 빈크리스틴, 독소루비신 및 메틸프레드니솔론), VAPEC-B(빈크리스틴, 독소루비신, 프레드니손, 에토포시드, 시클로포스파미드, 블레오마이신), VD-PACE(보르테조밋, 텍사메타손, 백금제, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드), 및 VTD-PACE(보르테조밋, 탈리도미드, 텍사메타손, 백금제, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드).

[0047] 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 시클로포스파미드 및 프레드니손 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 저용량 시클로포스파미드 및 프레드니손 요법이다. 저용량 시클로포스파미드 및 프레드니손 요법은 약 900 mg/m^2 /용량/일 미만의 시클로포스파미드 정맥 주사가 8회 미만으로 투여되고, 용량당 2 mg/kg 미만의 경우 프레드니손이 1일 2회 투여되는 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 병용 화학요법은 후술하는 바와 같이, Gross et al., 2012, Am J Transplant 12:3069-3075에 기재된 저용량 시클로포스파미드 및 프레드니손 요법이다: 총 6주기의 치료가 주어지고, 상기 주기는 매 3주 실시되고; 각 주기의 1일에 600 mg/m^2 시클로포스파미드 정맥 주사가 투여되고, 각 주기의 1 내지 5일에 1일 2회 1 mg/kg 경우 프레드니손이 투여된다.

[0048] 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 시클로포스파미드 및 메틸프레드니솔론 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 저용량 시클로포스파미드 및 메틸프레드니솔론 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 병용 화학요법은 후술하는 바와 같이, Gross et al., 2012, Am J Transplant 12:3069-3075에 기재된 저용량 시클로포스파미드 및 메틸프레드니솔론 요법이다: 총 6주기의 치료가 주어지고, 상기 주기는 매 3주 실시되고; 각 주기의 1일에 600 mg/m^2 시클로포스파미드 정맥 주사가 투여되고, 각 주기의 1 내지 5일에 12시간 마다 0.8 mg/kg 메틸프레드니솔론 정맥 주사가 투여된다.

[0049] 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 시클로포스파미드, 프레드니손 및 메틸프레드니솔론 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 겐시타빈(gemcitabine) 및 비노렐빈(vinorelbine) 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 메토티렉세이트 및 테모졸로미드 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 메토티렉세이트, 테모졸로미드 및 시타라빈 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 프레드니손 및 시클로포스파미드 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 빈크리스틴 및 시클로포스파미드 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 및 메토티렉세이트 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 빈블라스틴, 로무스틴, 및 시타라빈 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 COP이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 BEACOPP이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 CHOP이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 시타라빈, 메토티렉세이트, 및 텍사메타손 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 IVAC이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 ESHAP이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 멜팔란 및 텍사메타손 요법이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 ProMACE-CytaBOM 이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 CHOP이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 DA-EPOCH 이다.

[0050] 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 상기에 기재된 화학요법제 또는 화학요법의 임의의 조합을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 실패한 병용 화학요법은 본질적으로 상기에 기재된 화학요법제 또는 화학요법의 임의의 조합으로 이루어진다.

[0051] 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 EBV-LPD를 치료하기 위한 다수의 상이한 병용 화학요법에 실패했을 경우, 다수의 상이한 병용 화학요법 중 적어도 하나는 상기에 기재된 화학요법제 또는 화학요법의 임의의 조합이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 EBV-LPD를 치료하기 위한 다수의 상이한 병용 화학요법에 실패했을 경우, 다수의 상이한 병용 화학요법 중 적어도 하나는 상기에 기재된 화학요법제 또는 화학요법의 임의의 조합을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자가 EBV-LPD를 치료하기 위한 다수의 상이한 병용 화학요법에 실패했을 경우, 다수의 상이한 병용 화학요법 중 적어도 하나는 상기에 기재된 화학요법제 또는 화학요법의 임

의의 조합으로 이루어진다.

[0052] 방사선 요법은 DNA를 손상시키는 것에 의해 암 세포를 죽이기 위해 고 에너지 방사선을 사용한다. 본 발명에 따르면, 인간 환자가 실패한 방사선 요법은 LPD의 치료를 위해 당해 기술분야에 공지된 것일 수 있다. 예시적인 방사선 요법은 전통적인 외부 빔 방사선 요법, 입체적 방사선 요법, 강도 변조 방사선 요법, 체적 변조 아크 방사선 요법, 입자 요법, 오거 요법, 근접 요법, 및 방사선 동위원소 요법을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0053] 다양한 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 B 세포 계열의 세포 장애이며, 상기 인간 환자는 상기에 기재된 병용 화학요법 및/또는 방사선 요법에 실패했을 뿐만 아니라, EBV-LPD를 치료하기 위한 항-CD20 단일클론 항체 요법 (EBV-LPD를 치료하기 위한 다른 요법의 조합)에도 실패했다. 상기 항-CD20 단일클론 항체는 당해 기술분야에 공지된 것일 수 있다. 구체적 실시양태에서, 상기 항-CD20 단일클론 항체는 키메라 항체 또는 인간화 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 항-CD20 단일클론 항체는 1가의 항체 또는 다가(예를 들어, 2가)의 항체이다. 구체적 실시양태에서, 상기 항-CD20 단일클론 항체는 단일 특이적 항체 또는 다중 특이적 항체이다. 구체적 실시양태에서, 상기 항-CD20 단일클론 항체는 세포독성제와 접합(conjugated)되거나; 다르게는, 항-CD20 단일클론 항체는 비접합될 수 있다. 예시적인 항-CD20 단일클론 항체는 리툽시맙, 오비누투주맙, 오클레리주맙, 오파투무맙, 이브리투모맙 티우세탄, 토시투모맙, 및 벨투주맙을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적 실시양태에서, 상기 항-CD20 단일클론 항체는 리툽시맙이다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 R-CEOP(시클로포스파미드, 에토포시드, 빈크리스틴, 프레드니손 및 리툽시맙 요법)에 실패했다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 R- R-GEMOX (겜시타빈, 옥살리플라틴, 및 리툽시맙 요법)에 실패했다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 R-COP(시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손/프레드니솔론, 및 리툽시맙 치료법)에 실패했다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 R-CHOP(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 및 리툽시맙 요법)에 실패했다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 리툽시맙, 시클로포스파미드 및 프레드니손 요법에 실패했다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 리툽시맙, 시클로포스파미드 및 메틸프레드니손 요법에 실패했다. 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 Gross et al., 2012, Am J Transplant 12:3069-3075에 기재된 치료법에 실패했다: 총 6주기의 치료가 주어지고, 상기 주기는 매 3주 실시되며; 각 주기의 1일에 600 mg/m² 시클로포스파미드 정맥 주사가 6 주기 동안 투여되고, 1 mg/kg경구 프레드니손(또는 12시간 마다 0.8 mg/kg 메틸프레드니손 정맥 주사)이 6 주기 동안 각 주기의 1 내지 5일에 1일 2회로 투여되며, 375 mg/m² 메틸프레드니솔론 정맥 주사가 첫 2 주기 동안 각 주기의 1, 8, 및 15일에 투여된다.

[0054] 전술한 내용으로부터 명백하듯이, 인간 환자가 EBV-LPD 치료를 위한 병용 화학요법 및 EBV-LPD 치료를 위한 항-CD20 단일클론 항체 요법에 실패한 경우, 병용 화학요법 및 항-CD20 단일클론 항체 요법은 단일 치료법으로 조합될 수 있거나, 또는 다른 시간 동안 인간 환자에게 투여된 별개의 치료법일 수 있다.

[0055] **4.2 EBV-LPD와 공유된 HLA 대립유전자에 의해 제한된 동종이계 T 세포 집단**

[0056] 본 발명에 따르면, EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단이 인간 환자에게 투여된다. 상기 인간 환자에게 투여된 동종이계 T 세포 집단은 EBV-LPD의 세포와 공유된 HLA 대립유전자에 의해 제한된다. 일부 실시양태에서, 이 HLA 대립유전자 제한은 EBV-LPD의 세포의 HLA 지정(assignment)을 확인하고, 이러한 세포의 HLA 대립유전자에 의해 제한된 EBV-특이 T 세포(또는 동종이계 T 세포 집단을 유도하기 위한 T 세포주)를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 선택함으로써 확실하게 된다. 다른 실시양태에서, EBV-LPD 세포의 HLA 지정 확인이 가능하지 않고 인간 환자가 이식의 수혜자가 아닌 경우, 이 HLA 대립유전자 제한은 인간 환자의 HLA 지정을 확인(즉, 비-LPD 세포 또는 인간 환자에서 유래된 조직의 사용에 의해)하고, 인간 환자의 HLA 대립유전자에 의해 제한된 EBV-특이 T 세포(또는 동종이계 T 세포 집단을 유도하기 위한 T 세포주)를 포함하는 T 세포 집단을 선택함으로써 확실하게 된다. 다른 실시양태에서, EBV-LPD 세포의 HLA 지정 확인이 가능하지 않고 인간 환자가 이식의 수혜자인 경우, 이 HLA 대립유전자 제한은 EBV-LPD의 기원(예를 들어, 이식 기증자 또는 수혜자(인간 환자)여부)의 HLA 지정을 확인하고, EBV-LPD의 기원의 HLA 대립유전자에 의해 제한된 EBV-특이 T 세포(또는 동종이계 T 세포 집단을 유도하기 위한 T 세포주)를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 선택함으로써 확실하게 된다. 이러한 실시양태에서 EBV-LPD 기원을 결정하는 것이 가능하지 않은 경우, 이 HLA 대립유전자 제한은 인간 환자 및 장기 기증자 양쪽의 HLA 지정을 확인하고, 인간 환자 및 장기 기증자 양쪽에 의해 공유된 HLA 대립유전자에 의해 제한된 EBV-특이 T 세포(또는 동종이계 T 세포 집단을 유도하기 위한 T 세포주)를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 선택함으로써 확실하게 된다.

[0057] 상기 EBV-LPD 기원은 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 이식의 수혜자 및 기증자를 구별하기 위

해 상이한 사람의 작은 DNA 서열의 독특한 DNA 서명을 이용하는 방법인 가변 직렬 반복체(VTR)를 분석하는 것에 의해; 또는 이식의 기증자 및 수혜자가 성별이 다른 경우에 세포유전학 또는 FISH(fluorescence in situ hybridization)에 의해 실시되는 Y 염색체의 존재 또는 부재를 찾는 것에 의해 결정될 수 있다.

- [0058] HLA 지정을 확인하는 일부 실시양태에서, 적어도 4개의 HLA 유전자 좌위 (바람직하게는, HLA-A, HLA-B, HLA-C, 및 HLA-DR)가 타이핑된다. HLA 지정을 확인하는 일부 실시양태에서, 4개의 HLA 유전자 좌위 (바람직하게는, HLA-A, HLA-B, HLA-C, 및 HLA-DR)가 타이핑된다. HLA 지정을 확인하는 일부 실시양태에서, 6개의 HLA 유전자 좌위가 타이핑된다. HLA 지정을 확인하는 일부 실시양태에서, 8개의 HLA 유전자 좌위가 타이핑된다.
- [0059] 구체적 실시양태에서, EBV-LPD와 공유되는 HLA 대립유전자에 의해 제한될 뿐만 아니라, EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단은 8개의 HLA 대립유전자(예를 들어, 2개의 HLA-A 대립유전자, 2개의 HLA-B 대립유전자, 2개의 HLA-C 대립유전자, 및 2개의 HLA-DR 대립유전자) 중 적어도 2개를 EBV-LPD 세포와 공유한다. 일부 실시양태에서, 상기 공유는 EBV-LPD 세포의 HLA 지정을 확인하고, 이러한 세포와 8개의 HLA 대립유전자 중 적어도 2개를 공유하는 EBV-특이 T 세포(또는 동종이계 T 세포 집단을 유도하기 위한 T 세포주)를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 선택함으로써 확실하게 된다. 다른 실시양태에서, EBV-LPD 세포의 HLA 지정 확인이 가능하지 않고 인간 환자가 이식의 수혜자가 아닌 경우, 상기 공유는 인간 환자의 HLA 지정을 확인(예를 들어, 비-LPD 세포 또는 인간 환자에서 유래된 조직의 사용에 의해)하고, 8개의 HLA 대립유전자 중 적어도 2개를 인간 환자와 공유하는 EBV-특이 T 세포(또는 동종이계 T 세포 집단을 유도하기 위한 T 세포주)를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 선택함으로써 확실하게 된다. 다른 실시양태에서, EBV-LPD 세포의 HLA 지정 확인이 가능하지 않고 인간 환자가 이식의 수혜자인 경우, 상기 공유는 EBV-LPD의 기원(예를 들어, 이식 기증자 또는 수혜자(인간 환자)여부)을 결정하고, EBV-LPD의 기원(경우에 따라 이식 기증자 또는 인간 환자)의 HLA 지정을 확인하고, 8개의 HLA 대립유전자 중 적어도 2개를 EBV-LPD의 기원과 공유하는 EBV-특이 T 세포(또는 동종이계 T 세포 집단을 유도하기 위한 T 세포주)를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 선택함으로써 확실하게 된다. 이러한 실시양태에서 EBV-LPD 기원을 결정하는 것이 가능하지 않은 경우, 이것은 인간 환자 및 장기 기증자 양쪽의 HLA 지정을 확인하고, 인간 환자 및 장기 기증자와 8개의 HLA 대립유전자 중 적어도 2개를 공유하는 EBV-특이 T 세포(또는 동종이계 T 세포 집단을 유도하기 위한 T 세포주)를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 선택함으로써 확실하게 된다.
- [0060] HLA 지정(즉, HLA 좌위 타입(type))은 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 확인(타이핑)될 수 있다. HLA 지정을 확인하기 위한 비제한적인 예시적 방법은 ASHI Laboratory Manual, Edition 4.2 (2003), American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; ASHI Laboratory Manual, Supplements 1 (2006) and 2 (2007), American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; Hurley, "DNA-based typing of HLA for transplantation." in Leffell et al., eds., 1997, Handbook of Human Immunology, Boca Raton: CRC Press; Dunn, 2011, Int J Immunogenet 38:463-473; Erlich, 2012, Tissue Antigens, 80:1-11; Bontadini, 2012, Methods, 56:471-476; 및 Lange et al., 2014, BMC Genomics 15: 63에서 찾을 수 있다.
- [0061] 일반적으로, 고해상도 타이핑이 HLA 타이핑(typing)에 바람직하다. 고해상도 타이핑은 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어, ASHI Laboratory Manual, Edition 4.2 (2003), American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; ASHI Laboratory Manual, Supplements 1 (2006) and 2 (2007), American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; Flomenberg et al., Blood, 104:1923-1930; Koegler et al., 2005, Bone Marrow Transplant, 36:1033-1041; Lee et al., 2007, Blood 110:4576-4583; Erlich, 2012, Tissue Antigens, 80:1-11; Lank et al., 2012, BMC Genomics 13:378; 또는 Gabriel et al., 2014, Tissue Antigens, 83:65-75에 기재된 방법에 의해 수행될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 EBV-LPD를 치료하는 방법은, 투여 단계 전에, 고해상도 타이핑에 의해 EBV-LPD의 세포 중 적어도 하나의 HLA 대립유전자를 확인하는 단계를 더 포함한다.
- [0062] 동종이계 T 세포 집단이 제한되는 HLA 대립유전자는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어, Trivedi et al., 2005, Blood 105:2793-2801; Barker et al., 2010, Blood 116:5045-5049; Hasan et al., 2009, J Immunol, 183:2837-2850; 또는 Doubrovina et al., 2012, Blood 120:1633-1646에 기재된 방법으로 결정될 수 있다.
- [0063] 바람직하게는, 동종이계 T 세포 집단이 제한되고 EBV-LPD의 세포와 공유된 HLA 대립유전자는 고해상도 타이핑에 의해 정의된다. 바람직하게는, 동종이계 T 세포 집단과 EBV-LPD의 세포 사이에서 공유되는 HLA 대립유전자는 고해상도 타이핑으로 정의된다. 가장 바람직하게는, 동종이계 T 세포 집단이 제한되고 EBV-LPD의 세포와 공유된 HLA 대립유전자 및 동종이계 T 세포 집단과 EBV-LPD의 세포 사이에서 공유되는 HLA 대립유전자는 모두 고해상도

타이핑에 의해 정의된다.

[0064] **4.3 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단의 획득 또는 생성**

[0065] 상기 인간 환자에게 투여되는 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단은 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생성될 수 있거나, 또는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생성된 냉동저장된 T 세포주(EBV-특이 T 세포를 포함하는 각 T 세포주)의 기존 은행(컬렉션)으로부터 선택되어 해동되고 바람직하게는 투여 이전에 증식된다. 바람직하게는, 은행 내의 각각의 T 세포주에 대한 고유 식별자는 대응되는 T 세포주가 어떤 HLA 대립유전자(들)에 제한되는지에 대한 정보 및 선택적으로, 각 T 세포주의 HLA 지정에 관한 정보에 관련된다. 상기 은행 내의 동종이계 T 세포 집단 및 T 세포주는 바람직하게는 후술하는 방법에 의해 얻거나 또는 생성된다.

[0066] 다양한 실시양태에서, EBV-LPD 치료 방법은, 투여 단계 전에, 동종이계 T 세포 집단을 얻는 단계를 더 포함한다.

[0067] 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포 집단을 얻는 상기 단계는 혈액 세포 집단으로부터 EBV-양성 T 세포에 대한 형광 활성화 세포 선별하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 혈액 세포 집단은 인간 기증자로부터 얻은 혈액 샘플(들)로부터 분리된 말초혈액 단핵 세포(PBMC)이다. 상기 형광 활성화 세포 선별은 전형적으로 선별 단계 전에, 적어도 하나의 EBV 항원을 인식하는 항체로 혈액 세포 집단을 염색하는 것을 포함하는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법으로 수행될 수 있다.

[0068] 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포 집단을 얻는 상기 단계는 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 단계를 더 포함한다. 동종이계 T 세포 집단은 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 시험관내에서 생성될 수 있다. 동종이계 T 세포 집단을 생성하기 위한 비제한적인 예시적 방법은 Koehne et al., 2000, Blood 96:109-117; Koehne, et al., 2002, Blood 99:1730-1740; O'Reilly et al., 2007, Immunol Res 38:237-250; Barker et al., 2010, Blood 116:5045-5049; O' Reilly et al., 2011, Best Practice & Research Clinical Haematology 24:381-391; 및 Doubrovina et al., 2012, Blood 119:2644-2656에서 찾을 수 있다.

[0069] 몇몇 실시양태에서, 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 상기 단계는 EBV-특이 T 세포를 생성하기 위해서 동종이계 T 세포를 1종 이상의 EBV 항원에 감작(즉, 자극)시키는 것을 포함한다. 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는데 사용되는 동종이계 T 세포는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어, Koehne, et al., 2002, Blood 99:1730-1740; O'Reilly et al., 2007, Immunol Res. 38:237-250; 또는 Barker et al., 2010, Blood 116:5045-5049에 기재된 방법에 의해 동종이계 T 세포의 기증자로부터 분리될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포는 동종이계 T 세포의 기증자의 PBMC로부터 분리된 말초혈액 림프구로부터 농축된다. 추가의 구체적 실시양태에서, T 세포는 착생 단핵구의 고갈에 이어, 천연 킬러 세포(natural killer cell)의 고갈에 의해 동종이계 T 세포의 기증자의 PBMC로부터 분리된 말초혈액 림프구로부터 농축된다. 다양한 실시양태에서, 동종이계 T 세포는 보관을 위해 냉동저장된다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포가 냉동저장되면, 냉동저장된 동종이계 T 세포는 감작 이전에 시험관내에서 해동 및 증식된다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포가 냉동저장되면, 냉동저장된 동종이계 T 세포는 감작 이전에 시험관내에서 해동된 다음 감작되지만, 감작 이전에는 시험관내에서 증식되지 않고, 이후 선택적으로 증식된다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포는 감작(감작은 EBV-특이 T 세포를 생산한다)된 후에 냉동저장된다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포가 감작된 후에 냉동저장되면, 냉동저장된 동종이계 T 세포는 시험관내에서 해동되고 증식되어 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단을 생산한다. 다른 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포가 감작된 후에 냉동저장되면, 냉동저장된 동종이계 T 세포는 시험관내에서 해동되지만 증식되지 않고 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포를 생산한다. 다른 다양한 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포는 냉동저장되지 않는다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포가 냉동저장되지 않은 경우, 동종이계 T 세포는 감작되기 전에 시험관내에서 증식된다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포가 냉동저장되지 않은 경우, 동종이계 T 세포는 감작되기 전에 시험관내에서 증식되지 않는다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포 집단을 시험관내에서 생성하는 단계는, 감작된 이후, 동종이계 T 세포를 냉동저장하는 단계를 더 포함한다.

[0070] 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 EBV-LPD 치료 방법은, 투여 단계 전에, 냉동저장된 EBV 항원 감작 동종이계 T 세포를 해동하고, 동종이계 T 세포를 시험관내에서 증식시켜 동종이계 T 세포 집단을 생산하는 단계를 더 포함한다.

- [0071] 몇몇 실시양태에서, 동종이계 T 세포 집단을 시험관내에서 생성하는 상기 단계는 동종이계 T 세포를 EBV 형질전환 B 세포를 이용하여 감작시키는 것(즉, 동종이계 T 세포를 EBV-형질전환 B 세포와 접촉시키는 것)을 포함한다. EBV 주 B95.8에 의해 형질전환된 B 세포가, 예를 들어, 상기 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0072] 몇몇 실시양태에서, 동종이계 T 세포 집단을 시험관내에서 생성하는 상기 단계는 동종이계 T 세포를 수지상 세포(바람직하게는, 수지상 세포는 동종이계 T 세포의 기증자로부터 유래된다)를 이용하여 감작시키는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 수지상 세포를 이용하여 감작시키는 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 적어도 1종의 면역원성 펩티드를 수지상 세포에 로딩하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 수지상 세포를 이용하여 감작시키는 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 중첩 펩티드의 풀을 수지상 세포에 로딩하는 것을 포함한다.
- [0073] 몇몇 실시양태에서, 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 상기 단계는 동종이계 T 세포를 사이토카인 활성화 단핵구(바람직하게는, 사이토카인 활성화 단핵구는 동종이계 T 세포의 기증자로부터 유래된다)를 이용하여 감작시키는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포를 사이토카인 활성화 단핵구를 이용하여 감작시키는 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 적어도 1종의 면역원성 펩티드를 사이토카인 활성화 단핵구에 로딩하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포를 사이토카인 활성화 단핵구를 이용하여 감작시키는 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 중첩 펩티드의 풀을 사이토카인 활성화 단핵구에 로딩하는 것을 포함한다.
- [0074] 몇몇 실시양태에서, 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 상기 단계는 동종이계 T 세포를 말초혈액 단핵 세포(바람직하게는, 말초혈액 단핵 세포는 동종이계 T 세포의 기증자로부터 유래된다)를 이용하여 감작시키는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 말초혈액 단핵 세포를 이용하여 감작시키는 상기 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 적어도 1종의 면역원성 펩티드를 말초혈액 단핵 세포에 로딩하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 말초혈액 단핵 세포를 이용하여 감작시키는 상기 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 중첩 펩티드의 풀을 말초혈액 단핵 세포에 로딩하는 것을 포함한다.
- [0075] 몇몇 실시양태에서, 시험관내에서 동종이계 T 세포 집단을 생성하는 상기 단계는 동종이계 T 세포를 인공 항원 제시 세포(AAPC)를 이용하여 감작시키는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 AAPC를 이용하여 감작시키는 상기 단계는 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 적어도 1종의 면역원성 펩티드를 AAPC에 로딩하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 AAPC를 이용하여 감작시키는 상기 단계는 적어도 1종 이상의 EBV 항원으로부터 유래된 중첩 펩티드의 풀을 AAPC에 로딩하는 것을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 동종이계 T 세포를 AAPC를 이용하여 감작시키는 상기 단계는 적어도 1종의 면역원성 EBV 펩티드 또는 단백질질을 AAPC에서 발현하도록 AAPC를 조작(engineering)하는 것을 포함한다.
- [0076] 다양한 실시양태에서, 상기 펩티드 풀은 EBV 항원에 걸친 중첩 펩티드 풀이다. 다양한 실시양태에서, 상기 펩티드 풀은 EBV의 하나 이상의 항원에 걸친 중첩 펩티드 풀이다. 구체적 실시양태에서, 상기 펩티드 풀은 중첩 펜타데카펩티드 풀이다.
- [0077] 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포 집단은 투여 전에 보관을 위해 냉동저장되었다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포 집단은 투여 전에 보관을 위해 냉동저장되지 않았다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 EBV-LPD를 치료하는 방법은, 투여 단계 전에, 동종이계 T 세포 집단의 냉동저장된 형태를 해동하는 단계를 더 포함한다.
- [0078] 다양한 실시양태에서, 동종이계 T 세포 집단은 T 세포주로부터 유래된다. 구체적 실시양태에서, T 세포주는 투여 전에 보관을 위해 냉동저장되었다. 구체적 실시양태에서, T 세포주는 투여 전에 보관을 위해 냉동저장되지 않았다. 일부 실시양태에서, 상기 T 세포주는 동종이계 T 세포 집단을 얻기 위하여 시험관내에서 증식되었다. 다른 실시양태에서, 상기 T 세포주는 동종이계 T 세포 집단을 얻기 위하여 시험관내에서 증식되지 않았다. T 세포주는 냉동저장 이전 또는 이후(T 세포주가 냉동저장된 경우), 및 시험관내에서 증식되기 이전 또는 이후(T 세포주가 시험관내에서 증식된 경우)에 1종 이상의 EBV 항원을 이용하여 감작(예를 들어, 상기에 기재된 감작 단계에 의해 EBV-특이 T 세포를 생산하기 위해)될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명에 기재된 EBV-LPD 치료 방법은 투여 단계 전에, 복수의 냉동저장된 T 세포주(바람직하게는 EBV-특이 T 세포를 각각 포함하는)의 은행으로부터 T 세포주를 선택하는 단계를 더 포함한다. 바람직하게는, 은행 내의 각각의 T 세포주에 대한 고유 식별자는 대응되는 T 세포주가 어떤 HLA 대립유전자(들)에 제한되는지에 대한 정보, 및 선택적으로, 각 T 세포주의 HLA 지점에 관한 정보에도 관련된다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명에 기재된 EBV-LPD 치료 방법은 투여 단계 전에, T 세포주의 냉동저장된 형태를 해동하는 단계를 더 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본 발명에 기재된 EBV-

LPD 치료 방법은 투여 단계 전에, 시험관내에서 T 세포주를 증식시키는 단계(예를 들어, T 세포주의 냉동저장된 형태를 해동한 이후)를 더 포함한다. 상기 T 세포주 및 복수의 냉동저장된 T 세포주는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어, Koehne, et al., 2002, Blood 99:1730-1740; O'Reilly et al., 2007, Immunol Res. 38:237-250; Barker et al., 2010, Blood 116:5045-5049 또는 시험관내에서 동종이계 T 세포를 생성하기 위한 상기에 기재된 방법으로 생성될 수 있다.

[0079] 인간 환자에게 투여되는 EBV-특이 T 세포를 포함하는 상기 동종이계 T 세포 집단은 CD8+ T 세포를 포함하고, 구체적인 실시양태에서 CD4+ T 세포 또한 포함한다.

[0080] 본 발명에 기재된 방법에 따라 투여된 EBV-특이 T 세포는 적어도 하나의 EBV 항원을 인식한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 방법에 따라 투여된 EBV-특이 T 세포는 EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, LMP1 또는 LMP2인 EBV 항원을 인식한다.

[0081] **4.4 투여 및 투여량**

[0082] 상기 동종이계 T 세포 집단의 투여 경로 및 인간 환자에 대한 투여량은 인간 환자의 상태와 의사의 지식을 기초로 결정될 수 있다. 일반적으로, 투여는 정맥 투여이다.

[0083] 몇몇 실시양태에서, 상기 투여는 동종이계 T 세포 집단을 주입하는 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 주입은 볼루스(bolus) 정맥 주입이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 투여는 적어도 약 1×10^5 의 동종이계 T 세포 집단의 T 세포/kg/용량/주를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 투여는 약 1×10^6 내지 약 2×10^6 의 동종이계 T 세포 집단의 T 세포/kg/용량/주를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 상기 투여는 약 1×10^6 의 동종이계 T 세포 집단의 T 세포/kg/용량/주를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 상기 투여는 약 2×10^6 의 동종이계 T 세포 집단의 T 세포/kg/용량/주를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0084] 몇몇 실시양태에서, 본 발명에 기재된 EBV-LPD 치료 방법은 적어도 2회 용량의 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 EBV-LPD 치료 방법은 2, 3, 4, 5, 또는 6회 용량의 동종이계 T 세포 집단을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0085] 몇몇 실시양태에서, 본 발명에 기재된 EBV-LPD 치료 방법은 3주 연속으로 주당 1회 용량의 제1 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투여한 후 동종이계 T 세포 집단을 투여하지 않는 휴약 기간 이후 3주 연속으로 상기 주당 1회 용량의 제2 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명에 기재된 EBV-LPD 치료 방법은 3주 연속으로 주당 1회 용량의 적어도 제2 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함하고, 각각의 주기는 동종이계 T 세포 집단을 투여하지 않는 휴약 기간에 의해 분리된다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 EBV-LPD 치료 방법은 3주 연속으로 주당 1회 용량의 제2, 3, 4, 5, 및 6 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함하고, 각각의 주기가 동종이계 T 세포 집단을 투여하지 않는 휴약 기간에 의해 분리된다. 구체적인 실시양태에서, 상기 휴약 기간은 3주이다. 바람직하게는, 이전의 주기가 독성을 나타내지 않았을 경우(예를 들어, NCI CTCAE 4.0에 따라 등급이 매겨진 3 내지 5 등급의 심각한 이상 반응이 없음)에만 추가 주기가 투여된다.

[0086] 몇몇 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 제1 투여 요법은 제1 기간 동안 실시되고, 이어서 본 발명에 기재된 제2 기간 동안 실시된 제2의 다른 투여 요법이 실시되며, 여기서 상기 제1 기간 및 제2 기간은 임의의 휴약 기간(예를 들어, 약 3주)에 의해 분리된다. 바람직하게는, 상기 제2 기간은 제1 투여 요법이 독성을 나타내지 않을 경우(예를 들어, NCI CTCAE 4.0에 따라 등급이 매겨진 3 내지 5등급의 심각한 이상 반응이 없음)에만 실시된다.

[0087] 상기 용어 "약"은 일반적인 변화를 허용하도록 해석되어야 한다.

[0088] **4.5 다른 T 세포 집단에 의한 연속 치료**

[0089] 몇몇 실시양태에서, EBV-LPD 치료 방법은 인간 환자에게 동종이계 T 세포 집단을 투여한 이후에, 인간 환자에게 EBV-특이 T 세포를 포함하는 제2 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 더 포함하며; 상기 제2 동종이계 T 세포 집단은 EBV-LPD의 세포와 공유된 다른 HLA 대립유전자에 의해 제한된다. 제2 동종이계 T 세포 집단은 섹션 4.4에 기재된 임의의 경로 및 임의의 투약/용법 용량(administration regimen)에 의해 투여될 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 상기 EBV-LPD 치료 방법은 3주 연속으로 주당 1회 용량의 제1 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투

여한 다음, 동종이계 T 세포 집단을 투여하지 않는 휴약 기간 이후, 3주 연속으로 상기 주당 1회 용량의 제2 주기의 동종이계 T 세포 집단을 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체적 실시양태에서, 상기 휴약 기간은 약 3주이다.

[0090] 몇몇 실시양태에서, 상기 인간 환자는 동종이계 T 세포 집단을 투여한 이후 및 제2 동종이계 T 세포 집단을 투여하기 전에, 무반응, 불완전 반응, 또는 준최적 반응을 나타낸다(즉, 상기 인간 환자는 여전히 지속적인 치료의 실질적인 이익을 가질 수 있지만, 최적의 예후는 감소된다).

[0091] 구체적 실시양태에서, EBV-LPD 세포와 공유된 다른 HLA 대립유전자에 의해 각각 제한되는 동종이계 EBV-특이 T 세포 집단의 2개를 연속적으로 투여한다. 구체적 실시양태에서, EBV-LPD 세포와 공유된 다른 HLA 대립유전자에 의해 각각 제한되는 동종이계 EBV-특이 T 세포 집단 3개를 연속적으로 투여한다. 구체적 실시양태에서, EBV-LPD 세포와 공유된 다른 HLA 대립유전자에 의해 각각 제한되는 동종이계 EBV-특이 T 세포 집단 4개를 연속적으로 투여한다. 구체적 실시양태에서, EBV-LPD 세포와 공유된 다른 HLA 대립유전자에 의해 각각 제한되는 동종이계 EBV-특이 T 세포 집단 4개 이상을 연속적으로 투여한다.

[0092] **4.6 환자**

[0093] 상기 인간 환자는 EBV-LPD에 걸렸고 EBV-LPD를 치료하기 위한 병용 화학요법(일부 실시양태에서, 항-CD20 단일클론 항체 요법에도 실패) 및/또는 방사선 요법(일부 실시양태에서, 항-CD20 단일클론 항체 요법에도 실패)에 실패한 환자일 수 있다.

[0094] LPD는 림프구가 과도하게 증식하고 있으며, 면역손상이 있는(immunocompromised) 환자에서 발생할 수 있다. 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 수 있는 EBV-LPD는 B-세포 과형성, B-세포 림프종(예를 들어, 미만성 대세포형 B-세포 림프종), T-세포 림프종, 다형성 또는 단형성 EBV-LPD, EBV-양성 호지킨 림프종, 버킷 림프종, 자가면역 림프증식 증후군, 및 혼합된 PTL(이식후 림프증식성 장애)를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적 실시양태에서, 상기 EBV-LPD는 EBV-양성 림프종(예를 들어, EBV-양성 B-세포 림프종)이다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료된 EBV-LPD는 인간 환자의 중추 신경계에 존재한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료된 EBV-LPD는 인간 환자의 뇌에 존재한다.

[0095] 다양한 실시양태에서, 상기 인간 환자는 면역손상이 있었다. 다양한 실시양태에서, 상기 인간 환자는 장기 이식의 수혜자이다. 일부 실시양태에서, 상기 인간 환자는 이식 기증자로부터 고행 장기 이식의 수혜자이다. 일부 실시양태에서, 상기 인간 환자는 다양한 장기(예를 들어, 심장 및 폐이식, 또는 신장 및 췌장이식) 이식의 수혜자이다. 고행 장기 이식은 신장 이식, 간 이식, 심장 이식, 장 이식, 췌장 이식, 폐 이식 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 구체적 실시양태에서, 상기 고행 장기 이식은 신장 이식이다. 다른 실시양태에서, 상기 장기 이식은 간 이식이다. 일부 실시양태에서, 상기 인간 환자는 장기 기증자로부터 조혈 줄기세포 이식(HSCT)의 수혜자이다. HSCT는 골수 이식, 말초혈액 줄기세포 이식, 또는 체대혈 이식일 수 있다. 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포 집단은 이식 기증자 이외에 기증자로부터 유래된다. 다른 구체적 실시양태에서, 상기 동종이계 T 세포 집단은 이식 기증자로부터 유래된다. 다양한 실시양태에서, 상기 인간 환자는 이식의 수혜자가 아니다.

[0096] 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 HIV에 감염된 환자이다.

[0097] 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 면역억제제 요법을 받았다(예를 들어, 고행 장기 이식후). 이러한 구체적 실시 양태의 특정 측면에서, 상기 인간 환자에게 주어진 면역억제제의 투여량은 감소되어 왔고, 상기 인간 환자는 면역억제제 투여량을 감소시키기 위한 EBV-LPD의 치료에 실패한 상태였다.

[0098] 구체적 실시양태에서, 상기 인간 환자는 원발성 면역결핍(예를 들어, 면역결핍을 유발하는 유전적 장애)을 갖는다.

[0099] 다른 실시양태에서, 상기 인간 환자는 면역손상 상태가 아니었다.

[0100] **5. 실시예**

[0101] 본원에서 제공되는 몇몇 실시 양태는 하기 비-제한적인 실시예로 설명되며, 본 발명에 따른 EBV-특이 T 세포를 포함하는 동종이계 T 세포 집단 치료가 병용 화학요법 또는 방사선 요법에 내성이며 리톡시맙 요법에도 내성인 EBV-LPD를 치료하는데 독성이 낮은 후속 치료로서 효과적임을 입증한다.

[0102] **5.1. 실시예**

- [0103] 이전의 전신 화학요법 이후 림프종 형태의 EBV-LPD 치료를 위해 11명의 고행 장기 이식(SOT)의 수혜자를 메모리얼 슬로안 케터링 암 센터(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)에 의뢰하였다. 모든 환자는 이전에 리튬시럽 및 적어도 2가지의 사전 병용 화학요법을 받았다. 9명은 병용 화학요법 처방을 받는 동안 불완전 반응(3명) 또는 병의 진행(6명)을 나타낸 경우로 의뢰되었고, 2명은 사전 병용 화학요법 이후 재발된 경우로 의뢰되었다. 따라서, 11명의 환자는 모두 EBV-LPD를 위한 병용 화학요법에 실패하였다.
- [0104] 가능하다면 림프종의 기원(SOT 기증자 대 숙주)에 대해 평가되었다. 이것이 가능하지 않다면, 숙주 및 고행 장기 기증자 모두의 HLA 대립유전자에 의해 제한된 계통을 찾을 목적으로 적어도 하나의 대립유전자에 대해 SOT 기증자 조직의 고행상도 HLA 시험을 실시하였다.
- [0105] T 세포주는 림프종에 의해 발현되는 것으로 공지된 대립유전자를 통하여 또는 숙주 및 고행 장기 기증자 조직 양쪽에 의해 발현되는 대립유전자에 의해 EBV 인식이 제한된 HLA 및 환자와 고행상도에서 8개의 HLA 대립유전자(A, B, C 및 DR) 중 적어도 2개를 공유하는 동종이계 T 세포주(각각 EBV-특이 T 세포 포함)의 은행으로부터 선택된다.
- [0106] 환자는 2×10^6 T 세포/kg/용량을 3주간 투여 받았다. 환자는 치료를 시작한지 5주 후에 T 세포 요법과 관련된 독성이 없으면(NCI CTCAE 4.0에 따라 등급이 부여된 3-5등급의 심각한 이상 반응이 없음) 추가적인 주기의 세포를 투여 받을 수 있었다. 환자는 바람직하게는 다른 HLA 대립유전자에 의해 제한된 다른 동종이계 T 세포주로부터 얻은 세포를 후속 주기로 투여 받을 수 있었다.
- [0107] 일부 환자는 추가적인 주기의 T 세포를 투여 받았고, 일부는 다른 HLA 대립유전자에 의해 제한된 적어도 하나의 다른 동종이계 T 세포주로부터 얻은 추가적인 주기의 T 세포를 투여 받았다.
- [0108] 11명의 환자중 7명이 치료에 반응했다. 반응한 1명은 자신이 완전히 반응하지 않았던 저 등급 질병의 재발에 대해 후속 전신 화학요법 치료를 받았고 후속 T 세포 요법 이후에 다시 부분적인 차도를 보였다. 반응한 7명중 2명은 후속적인 리튬시럽 요법 및 EBV-특이 T 세포로 재-치료를 받았다. 완전한 반응을 보인 1명의 환자는 이전의 세포 요법을 받은 장기 이식의 실패로 사망했다. 3명의 환자는 치료 시작시에 급속하게 진행성이었고 T 세포 요법의 제1 주기 동안 진단되는 고 발병률을 나타내었고, 이들 환자는 후속 주기의 T 세포 요법을 받지 않았다.
- [0109] 또한, EBV-LPD의 CNS(중추 신경계) 관련이 있는 1명의 환자는 리튬시럽 및 방사선 요법 단독에 대해서 불완전 반응으로 치료되었다. 이 환자는 리튬시럽 치료를 계속 받았고 그의 EBV-특이 T 세포 요법의 제1 주기와 동시에 방사선 치료를 시작했다. 뇌에 존재하는 EBV-LPD(즉, 뇌 관련)는 화학요법 및 방사선 요법으로 치료하기가 특히 어려운데, 이는 다수의 화학요법제가 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못하거나, 방사선 요법이 보통은 뇌에 손상을 유발하기 때문이다; 그러나 뇌 관련 환자에서 부분적인 차도는 달성되었다. T 세포 요법의 제1 주기는 NE 등급(평가할 수 없음)이었고, 마지막에 약간의 반응을 보였다. 후속 주기 이후 상기 환자는 EBV-LPD에 대한 유일한 치료법으로서 EBV-특이 T 세포를 투여 받는 동안 거의 해결되었다.
- [0110] T 세포 요법은 낮은 독성을 나타내었다.
- [0111] 본 발명에 기재된 방법이 고행 장기 이식의 수혜자인 환자에서 EBV-LPD를 효과적으로 치료할 수 있다는 사실은 투여된 동종이계 T 세포가 환자의 상대적으로 손상되지 않은 면역 체계(HSCT의 수혜자인 환자와 대비하여)에 의한 거부로 인하여 일반적으로 투여되는 동종이계 T 세포 집단이 짧은 기간 동안(일반적으로 조혈 줄기세포 이식(HSCT) 수혜자에서보다 짧은)만 유지될 수 있다는 점을 고려하면, 아주 경이로운 것이다.
- [0112] 환자가 받은 요법의 일부를 하기 표 1에 열거했다.

표 1
치료법

[0113]

1. 6 주기 ANHL0221 (시클로포스파미드, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 + 리튬시럽);
2. 6 주기 겐시타빈/비노렐빈
1.5 주기 R-CEOP 2. R-GEMOX 3. 리튬시럽 + 보르테조미
HD 메토티렉세이트 및 테모졸로미드w/리튬시럽; 시타라빈
1. 리튬시럽/프레드니손/시클로포스파미드 2. 빈크리스틴/리튬시럽/시클로포스파미드
1. ANHL0131(독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, IT 메토티렉세이트) 2. 빈블라스틴, CCNU, 및 ARA-C 3. ANHL01P1 (COP-R) 4. BEACOPP
1. 시클로포스파미드, 프레드니손, 리튬시럽/ ANHL0221

6 주기 R-CHOP; IT 시타라빈; 5일 과정 IT 메토티렉세이트; ara-C, 텍사메타손 3 주기 IVAC 시작
1. 편도선 절제술/아데노이드 절제술 2. ANHL 0221(시클로포스파미드/프레드니손/리툽시맙) + 간시클로비르 및 사이토감 3. ANHL 01P1 그룹 B w/리툽시맙 + 간시클로비르 및 사이토감 4. 발간시클로비르 외래 환자 5. 간시클로비르 및 사이토감 6. 세포 중 -4 주기 겐시타빈 + 비노렐빈
1 멜팔란-텍사메타손 2. promace-cytabom x 6 3. HLA 동일 시스터로부터 Kenneth Lucas에 의해 생성된 EBV-특이 T 세포의 주입 4. -2 코스 CHOP
1. 3 주기 시클로포스파미드 w/리툽시맙; 2. 높은 용량의 메토티렉세이트의 2회 용량 + 류코보린 구조 요법에 의한 리툽시맙 3. 데모졸로미드

[0114] 3. 참고문헌의 통합

[0115] 다양한 간행물이 본원에 인용되는데, 이들의 개시 내용은 그 전체가 본원에 참고문헌으로 통합된다.