(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0118556
(43) 공개일자 2023년08월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/464417 (2023.05)
A61K 39/4611 (2023.05)
(21) 출원번호 10-2023-7018245
(22) 출원일자(국제) 2021년12월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년05월30일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2021/135295
(87) 국제공개번호 WO 2022/117068
국제공개일자 2022년06월09일
(30) 우선권주장
PCT/CN2020/133598 2020년12월03일 중국(CN)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호샴 릿지뷰 드라이브 800/850
난징 레전드 바이오테크 씨오., 엘티디.
중국 211100 지앙수 난징 지앙닝 디스트릭트 롱미안 애비뉴 넘버 568 빌딩 오브 난징 라이프 사이언스 타운 넘버 6
(72) 발명자
쉑터, 조던 마크
미국 뉴저지 08869 라리탄 202 알티 920
판, 샤오후
캐나다 앨버타 티6더블유 0케이3 에드먼턴 아미티지 크레센트 에스더블유 1067
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

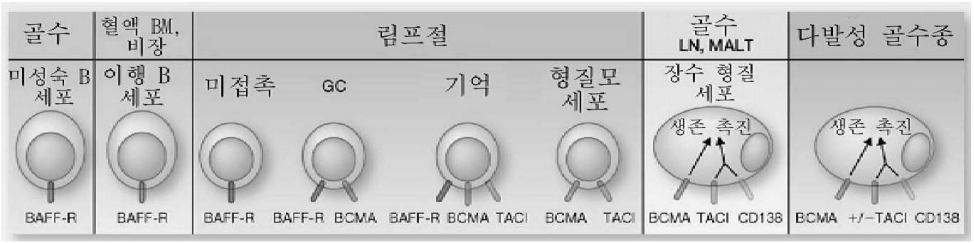
전체 청구항 수 : 총 127 항

(54) 발명의 명칭 **다발성 골수종을 위한 BCMA를 표적으로 하는 CAR-T 세포 요법**

(57) 요 약

본 출원은 다발성 골수종 대상체의 치료 방법을 제공한다. 폴리펩티드 함유 항-BCMA CAR을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)-T 세포의 단일 주입에 의해 상기 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 대상체에게 투여되는 CAR-T 세포의 용량은 1.0×10^5 내지 5.0×10^6개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량이다. 상기 치료 방법은 미세 잔존 질환 음성 상태 및 효능 및 안전성과 관련된 다른 유익한 임상 결과를 효과적으로 획득하고 유지한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 39/4631 (2023.05)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/705 (2013.01)
C07K 14/70578 (2013.01)
A61K 2239/11 (2023.05)
A61K 2239/21 (2023.05)
A61K 2239/22 (2023.05)
A61K 2239/31 (2023.05)
A61K 2239/38 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

다발성 골수종 대상체의 치료 방법으로서, 상기 방법은

a) 제1 항-BCMA 결합 부분 및 제2 BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인;

b) 막관통 도메인; 및

c) 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 T 세포를 포함하는 조성물을 단일 정맥내 주입을 통해 상기 대상체에게 투여하여,

상기 대상체에게 특정 용량의 CAR-발현 T 세포(CAR-T 세포)를 전달하는 단계를 포함하되,

상기 제1 BCMA 결합 부분은 서열번호 2로 표시되는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 BCMA 결합 부분은 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 용량은 1.0×10^5 내지 5.0×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 용량은 5.0×10^5 내지 1.0×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 용량은 약 0.75×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 용량은 대상체당 1.0×10^8개 미만의 상기 CAR-T 세포를 포함하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 단일 정맥내 주입은 단일 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여되는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 단일 백의 상기 CAR-T 세포의 상기 투여는 상기 단일 백의 CAR-T 세포가 해동된 후 3시간 이내에 완료되는, 방법.

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 단일 정맥내 주입은 두 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 두 백의 상기 CAR-T 세포 중 각 백의 상기 투여는 상기 두 백의 CAR-T 세포 중 상기 각 백이 해동된 후 3시간 이내에 완료되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 MRD 음성 상태는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 28일 내지 약 179일 사이의 1차 추적조사 시간에 획득되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포의 주입 전에 수행되는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 림프구 고갈 방안은,

(a) 시클로포스파미드의 투여; 또는

(b) 플루다라빈의 투여를 포함하는, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 림프구 고갈 방안은 정맥내 투여로 수행되는, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 주입 5일 내지 7일 전에 수행되는, 방법.

청구항 16

제12항에 있어서,

상기 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 주입 5일 내지 7일 전에 시클로포스파미드 및 플루다라빈의 정맥내 투여를 포함하는, 방법.

청구항 17

제13항에 있어서,

상기 시클로포스파미드는 300 mg/m^2로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 18

제13항에 있어서,

상기 플루다라빈은 30 mg/m^2로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 주입 후 CAR-T 세포의 체내 증폭을 유의하게 감소시키지 않으면서 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 CRS의 치료는 상기 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 IL-6R 억제제는 항체인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 항체는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제하는, 방법.

청구항 23

제20항에 있어서,

상기 IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지하는, 방법.

청구항 24

제20항에 있어서,

상기 IL-6R 억제제는 토실리주맙인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

CAR-T 세포를 포함하는 주입 최대 1시간 전에 해열제 및 항히스타민제를 포함하는 주입 전 약물로 상기 대상체를 치료하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함하는, 방법.

청구항 27

제25항에 있어서,

상기 해열제는 경구 또는 정맥내로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 28

제25항에 있어서,

상기 해열제는 650 mg 내지 1000 mg 사이의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 29

제25항에 있어서,

상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함하는, 방법.

청구항 30

제25항에 있어서,

상기 항히스타민제는 경구 또는 정맥내로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 31

제25항에 있어서,

상기 항히스타민제는 25 mg 내지 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제9항에 있어서,

상기 CAR-T 세포를 포함하는 주입은 디메틸술폭시드 또는 덱스트란-40으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 적어도 3개의 사전 치료 라인을 포함하는 사전 치료를 받는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서,

상기 적어도 3개의 사전 치료 라인은 적어도 1개의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 1개의 약물은

(a) PI;

(b) IMiD; 또는

(c) 항-CD38 항체 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서,

상기 대상체는 상기 적어도 3개의 사전 치료 라인 후에 재발되는, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서,

상기 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 치료 라인 후에 적어도 2개의 약물로 치유되기 어려운, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서,

상기 대상체가 치유되기 어려운 상기 적어도 2개의 약물은 PI 및 IMiD를 포함하는, 방법.

청구항 38

제36항에 있어서,

상기 대상체는 적어도 3개의 약물로 치유되기 어려운, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서,

상기 대상체는 적어도 4개의 약물로 치유되기 어려운, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 대상체는 적어도 5개의 약물로 치유되기 어려운, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 91% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

상기 방법은 93% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서,

상기 방법은 95% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서,

상기 방법은 97% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서,

상기 방법은 99% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 46

제40항에 있어서,

상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 적어도 12개월의 중앙 추적조사 시간에 상기 전체 반응률을 평가하는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 1.15개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서,

상기 방법은 1.10개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서,

상기 방법은 1.05개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서,

상기 방법은 1.00개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서,

상기 방법은 0.95개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 2.96개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서,

상기 방법은 2.86개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서,

상기 방법은 2.76개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서,

상기 방법은 2.66개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서,

상기 방법은 2.56개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 28일 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지하는, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 BCMA 결합 부분 및/또는 상기 제2 BCMA 결합 부분은 항-BCMA VHH인, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서,

상기 제1 BCMA 결합 부분은 제1 항-BCMA VHH이고, 상기 제2 BCMA 결합 부분은 제2 항-BCMA VHH인, 방법.

청구항 61

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 BCMA 결합 부분은 서열번호 10의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제2 BCMA 결합 부분은 서열번호 12의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 BCMA 결합 부분과 상기 제2 BCMA 결합 부분은 펩티드 링커를 통해 서로 연결되는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서,

상기 펩티드 링커는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서,

상기 펩티드 링커는 서열번호 11의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CAR 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드의 N 말단에 위치한 신호 펩티드를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서,

상기 신호 펩티드는 CD8α에서 유래되는, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서,

상기 신호 펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서,

상기 신호 펩티드는 서열번호 9의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 70

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 막관통 도메인은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 71

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 막관통 도메인은 서열번호 14의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 72

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포내 신호 전달 도메인은 면역 이펙터 세포의 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 73

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포내 신호 전달 도메인은 CD3ζ에서 유래되는, 방법.

청구항 74

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포내 신호 전달 도메인은 하나 이상의 공동자극 신호 전달 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서,

상기 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 76

제74항에 있어서,

상기 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 16의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 77

제74항에 있어서,

상기 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 78

제74항에 있어서,

상기 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 15의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 79

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CAR 폴리펩티드는 상기 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 상기 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서,

상기 힌지 도메인은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 81

제79항에 있어서,

상기 힌지 도메인은 서열번호 13의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 82

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T 세포는 자가 T 세포인, 방법.

청구항 83

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T 세포는 동종이계 T 세포인, 방법.

청구항 84

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 85

적어도 3개의 사전 치료 라인을 받은 다발성 골수종 대상체의 치료 방법으로서, 상기 방법은 단일 정맥내 주입을 통해 상기 대상체에게 T 세포를 포함하는 조성물을 투여하여 상기 대상체에게 약 0.75×10^6개의 CAR-발현 T 세포(CAR-T 세포)/kg 상기 대상체 질량의 용량을 전달하고, 상기 T 세포는 서열번호 17의 아미노산 서열 함유 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 단계를 포함하되,

상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 28일 이상의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 86

제10항에 있어서, 상기 방법은,

(i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 44% 내지 약 65% 사이의 비율;

(ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율;

(iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 47% 내지 약 68% 사이의 비율; 또는

(iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 29% 내지 약 50% 사이의 비율로 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 87

제10항에 있어서, 상기 방법은,

(i) 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 55%의 비율;

(ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 67%의 비율;

(iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 58%의 비율; 또는

(iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 39%의 비율로 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 88

제10항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 83% 내지 약 98% 사이의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약

18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 82% 내지 약 97% 사이의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 89

제10항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 93%의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 92%의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 90

제1항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 대상체에서 적어도 하나의 반응을 효과적으로 획득하되, 상기 적어도 하나의 반응은 양호한 것에서 열등한 것의 순서로,

(i) 엄격한 완전 반응;

(ii) 완전 반응;

(iii) 매우 양호한 부분 반응;

(iv) 부분 반응; 또는

(v) 최소 반응을 포함하는, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 321일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 92

제91항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 89일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 93

제91항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 42일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 94

제91항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 29일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 95

제90항에 있어서,

상기 방법은 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 97

제95항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98%의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 98

제90항에 있어서,

상기 방법은 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 99

제98항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 100

제98항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 101

제90항에 있어서,

상기 방법은 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 102

제101항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 86% 내지 약 97% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 88% 내지 약 98% 사이의 비율로 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 103

제101항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 93%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 95%의 비율로 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄

격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 104

제90항에 있어서,

상기 방법은 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 105

제104항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 106

제104항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 107

제90항에 있어서,

상기 방법은 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 108

제107항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 109

제107항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 110

제1항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체의 무진행 생존을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 111

제110항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과

(v) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 209일;

(vi) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 386일;

(vii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 632일; 또는

(viii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 684일 사이의 시간에 상기 대상체의 상기 무진행 생존을 효과적으로

획득하는, 방법.

청구항 112

제110항에 있어서,

상기 방법은,

(i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 79% 내지 약 93% 사이의 비율;

(ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 내지 약 84% 사이의 비율;

(iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율;

(iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율; 또는

(v) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 49% 내지 약 70% 사이의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 113

제110항에 있어서,

상기 방법은,

(i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 88%의 비율;

(ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76%의 비율;

(iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율;

(iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율; 또는

(v) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 61%의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 114

제1항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군을 약 1일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서,

상기 방법은 상기 사이토카인 방출 증후군이 최초로 관찰된 후 약 1, 3, 4, 6, 16 또는 97일의 시간에 상기 사이토카인 방출 증후군의 약 1% 내지 약 99% 사이의 회복률을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 116

제1항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 117

제116항에 있어서,

상기 방법은 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성이 최초로 관찰된 후 약 1, 4, 5, 8, 12 또는 16일의 시간에 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성의 약 1% 내지 약 17% 사이의 회복률을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 118

제95항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 534일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 119

제95항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 293일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 120

제95항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 153일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 121

제95항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 78일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 122

제90항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 최초 반응의 시간과

(v) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 180일;

(vi) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 357일;

(vii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 606일; 또는

(viii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 654일 사이의 팔로우업 시간에 상기 대상체의 반응을 효과적으로 유지하는, 방법.

청구항 123

제90항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은,

(vi) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 77% 내지 약 91% 사이의 비율;

(vii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 63% 내지 약 81% 사이의 비율;

(viii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 56% 내지 약 75% 사이의 비율;

(ix) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 52% 내지 약 72% 사이의 비율; 또는

(x) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 48% 내지 약 70% 사이의 비율로 반응을 효과적으로 유지하는, 방법.

청구항 124

제90항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은,

(vi) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 85%의 비율;

(vii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 74%의 비율;

(viii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율;

(ix) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 63%의 비율; 또는

(x) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 60%의 비율로 반응을 효과적으로 유지하는, 방법.

청구항 125

제104항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

또한 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 3개월 사이에, 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 126

제125항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 25% 내지 약 44% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 33% 내지 약 54% 사이의 비율로 MRD 음성 완전 반응 또는 MRD 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

청구항 127

제125항에 있어서,

상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 34%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 43%의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 관련 출원의 상호참조

[0002] 본 출원은 2020년 12월 3일자로 제출한 국제특허출원번호 PCT/CN2020/133598의 우선권 권리를 주장하는 바, 그 전체 내용은 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0003] 배경기술

[0004] 다발성 골수종은 침습성 형질 세포 종양이다. 다발성 골수종은 골수에서 통제할 수 없이 증식되는 B 세포 종양으로 간주된다. 증상에는 고칼슘혈증, 신기능 부전, 빈혈, 골 병변, 세균 감염, 과다점성증후군 및 아밀로이드증 중 하나 이상이 포함된다. 프로테아좀 억제제, 면역 조절 약물 및 단일클론 항체를 비롯한 사용 가능한 신규 요법은 환자의 결과를 크게 개선하지만, 다발성 골수종은 여전히 치유될 수 없는 질환으로 간주된다. 대부분의 환자가 재발하거나 치유가 어렵기 때문에 다발성 골수종을 위한 신규 요법이 지속적으로 필요하다.

발명의 내용

[0005] 일 양태에서, 다발성 골수종 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은

[0006] a) 제1 항-BCMA 결합 부분 및 제2 BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인;

[0007] b) 막관통 도메인; 및

[0008] c) 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 T 세포를 포함하는 조성물을 단일 정맥내 주입을 통해 상기 대상체에게 투여하여,

[0009] 상기 대상체에게 특정 용량의 CAR-발현 T 세포(CAR-T 세포)를 전달하는 단계를 포함하되,

[0010] 상기 제1 BCMA 결합 부분은 서열번호 2로 표시되는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 BCMA 결합 부분은 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0011] 일부 실시예에서, 상기 용량은 1.0×10^5 내지 5.0×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용량은 5.0×10^5 내지 1.0×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용량은 약 0.75×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용량은 대상체당 1.0×10^8개 미만의 상기 CAR-T 세포를 포함한다.

[0012] 일부 실시예에서, 상기 단일 정맥내 주입은 단일 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 단일 백의 상기 CAR-T 세포의 상기 투여는 상기 단일 백의 CAR-T 세포가 해동된 후 3시간 이내에 완료된다.

[0013] 일부 실시예에서, 상기 단일 정맥내 주입은 두 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 두 백의 상기 CAR-T 세포 중 각 백의 상기 투여는 상기 두 백의 CAR-T 세포 중 상기 각 백이 해동된 후 3시간 이내에 완료된다.

[0014] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 MRD 음성 상태는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 28일 내지 약 179일 사이의 1차 추적조사 시간에 획득된다.

[0015] 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포의 주입 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 상기 림프구 고갈 방안은 시클로포스파미드의 투여 또는 플루다라빈의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 정맥내 투여로 수행된다. 일부 실시예에서, 상기 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 주입 5일 내지 7일 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 상기 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 주입 5일 내지 7일 전에 시클로포스파미드 및 플루다라빈의 정맥내 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 시클로포스파미드는 300 mg/m^2로 정맥내 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 플루다라빈은 30 mg/m^2로 정맥내 투여된다.

[0016] 일부 실시예에서, 상기 방법은 주입 후 CAR-T 세포의 체내 증폭을 유의하게 감소시키지 않으면서 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 CRS의 치료는 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 IL-6R 억제제는 항체이다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제한다. 일부 실시예에서, 상기 IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 토실리주맙이다.

[0017] 일부 실시예에서, CAR-T 세포를 포함하는 주입 최대 1시간 전에 해열제 및 항히스타민제를 포함하는 주입 전 약물로 대상체를 치료한다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 경구 또는 정맥내로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 650 mg 내지 1000 mg 사이의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 경구 또는 정맥내로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 25 mg 내지 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 투여된다.

[0018] 일부 실시예에서, CAR-T 세포를 포함하는 주입은 디메틸술폭시드 또는 덱스트란-40으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함한다.

[0019] 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 3개의 사전 치료 라인을 포함하는 사전 치료를 받는다. 일부 실시예에서, 상기 적어도 3개의 사전 치료 라인은 적어도 1개의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 1개의 약물은 PI, IMiD 또는 항-CD38 항체 중 적어도 하나를 포함한다.

[0020] 일부 실시예에서, 대상체는 상기 적어도 3개의 사전 치료 라인 후에 재발된다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 치료 라인 후에 적어도 2개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 대상체가 치유되기 어려운 상기 적어도 2개의 약물은 PI 및 IMiD를 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 3개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 4개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 5개의 약물로 치유되기 어렵다.

[0021] 일부 실시예에서, 상기 방법은 91% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 93% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 95% 초과의 전체 반응률을 효과

적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 97% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 99% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 적어도 12개월의 중앙 추적조사 시간에 전체 반응률을 평가한다.

[0022] 일부 실시예에서, 상기 방법은 1.15개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 1.10개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 1.05개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 1.00개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 0.95개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0023] 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.96개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.86개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.76개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.66개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.56개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0024] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 28일 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0025] 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분 및/또는 제2 BCMA 결합 부분은 항-BCMA VHH이다. 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분은 제1 항-BCMA VHH이고, 제2 BCMA 결합 부분은 제2 항-BCMA VHH이다. 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분은 서열번호 10의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 제2 BCMA 결합 부분은 서열번호 12의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분과 제2 BCMA 결합 부분은 펩티드 링커를 통해 서로 연결된다.

[0026] 일부 실시예에서, 펩티드 링커는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커는 서열번호 11의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0027] 일부 실시예에서, CAR 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드 N 말단에 위치한 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 CD8α에서 유래된다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 서열번호 9의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0028] 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 서열번호 14의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0029] 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 면역 이펙터 세포의 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3ζ에서 유래된다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 하나 이상의 공동자극 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 16의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 15의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0030] 일부 실시예에서, CAR 폴리펩티드는 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 힌지 도메인은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 힌지 도메인은 서열번호 13의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0031] 일부 실시예에서, T 세포는 자가 T 세포이다. 일부 실시예에서, T 세포는 동종이계 T 세포이다.

[0032] 일부 실시예에서, 대상체는 인간이다.

[0033] 일 양태에서, 적어도 3개의 사전 치료 라인을 받은 다발성 골수종 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 단일 정맥내 주입을 통해 상기 대상체에게 T 세포를 포함하는 조성물을 투여하여 상기 대상체에게 약 0.75×10^6개의 CAR-발현 T 세포(CAR-T 세포)/kg 상기 대상체 질량의 용량을 전달하고, 상기 T 세포는 서열번호 17의 아미노산 서열 함유 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기

CAR-T 세포의 상기 주입 후 28일 이상의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0034] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 44% 내지 약 65% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 47% 내지 약 68% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 29% 내지 약 50% 사이의 비율로 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0035] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 55%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 58%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 39%의 비율로 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0036] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 83% 내지 약 98% 사이의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 82% 내지 약 97% 사이의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0037] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 93%의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 92%의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0038] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 대상체에서 적어도 하나의 반응을 효과적으로 획득하되, 상기 적어도 하나의 반응은 양호한 것에서 열등한 것의 순서로 엄격한 완전 반응, 완전 반응, 매우 양호한 부분 반응, 부분 반응 또는 최소 반응을 포함한다.

[0039] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 321일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 89일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 42일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 29일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다.

[0040] 일부 실시예에서, 상기 방법은 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98%의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0041] 일부 실시예에서, 상기 방법은 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입

후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0042] 일부 실시예에서, 상기 방법은 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 86% 내지 약 97% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 88% 내지 약 98% 사이의 비율로 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 93%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 95%의 비율로 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0043] 일부 실시예에서, 상기 방법은 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0044] 일부 실시예에서, 상기 방법은 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0045] 일부 실시예에서, 상기 방법은 대상체의 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 209일, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 386일, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 632일 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 684일 사이의 시간에 대상체의 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0046] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 79% 내지 약 93% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 내지 약 84% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 49% 내지 약 70% 사이의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0047] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 88%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 61%의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0048] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군을 약 1일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 사이토카인 방출 증후군이 최초로 관찰된 후 약 1, 3, 4, 6, 16 또는 97일의 시간에 상기 사이토카인 방출 증후군의 약 1% 내지 약 99% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0049] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성이 최초로 관찰된 후 약 1, 4, 5, 8, 12 또는 16일의 시간에 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성의 약 1% 내지 약 17% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0050] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 534일 사이의 시간 전에 상기

최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 293일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 153일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 78일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0051] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 180일, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 357일, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 606일 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 654일 사이의 추적조사 시간에 대상체의 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 77% 내지 약 91% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 63% 내지 약 81% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 56% 내지 약 75% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 52% 내지 약 72% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 48% 내지 약 70% 사이의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 85%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 74%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 63%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 60%의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다.

[0052] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 3개월 사이에, 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 25% 내지 약 44% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 33% 내지 약 54% 사이의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 34%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 43%의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다.

도면의 간단한 설명

[0053] **도 1**은 림프절 중의 GC, 기억 및 형질모세포 표면, 골수 LN 및 MALT 중의 장수명 형질 세포 표면 및 다발성 골수종 세포에서 BCMA(청색) 항원의 발현을 보여준다. BAFF-R 항원(적색)은 형질모세포, 장수명 형질 세포 또는 다발성 골수종 세포에서 발현되지 않는다. TACI는 기억 및 형질모세포, 장수명 형질 세포 및 다발성 골수종 세포에서 발현된다. CD138(주황색)은 장수명 형질 세포 및 다발성 골수종 세포에서만 발현된다.

도 2는 실타캡타진 오토류셀(ciltacabtagene autoleucel) CAR의 설계를 보여준다. 실타캡타진 오토류셀은 다양한 기타 CAR에서 발견된 단일 VL 도메인 및 단일 VH 도메인과 상이한 2개의 VHH 도메인을 포함한다. 실타캡타진 오토류셀은 세포내 CD137 및 인간 CD3ζ 도메인을 포함한다.

도 3은 실타캡타진 오토류셀 CAR을 코딩하는 바이러스를 제조하고 바이러스를 환자로부터의 T 세포에 형질도입한 다음 실타캡타진 오토류셀을 발현하는 CAR T 세포를 제조하는 모식도를 보여준다.

도 4는 실타캡타진 오토류셀 CAR T 세포의 연구 설계 모식도를 보여준다. 환자 집단에는 재발성 또는 난치성의 다발성 골수종 환자, 3개의 사전 라인 또는 이중 PI/IMiD로 치유되기 어려운 환자, 및 PI, IMiD, 항-CD38에 사전 노출된 환자가 포함된다. 부작용의 발생률 및 중증도(1b상) 연구와 같은 안전성 및 RP2D의 구축을 주요 목표로 한다. IMWG에서 정의된 바와 같이(2상) ORR-PR 또는 그 이상의 효능을 다른 주요 목표로 한다다. 부작용의 발생률 및 중증도(2상) 및 임의의 추가적인 효능 특성화를 2차 목표로 한다.

도 5a는 12.4개월의 중앙 추적조사 시간에 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트에서 가장 많이 추적조사된 반응자 50명의 반응 및 반응 지속 시간(DOR)을 종축을 따라 반응자의 추적조사 지속 시간 길이 순으로 배열한 것을 보여준다. **도 5b**는 12.4개월의 중앙 추적조사 시간에 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트에서 가장 적게 추적조사된 반응자 44명의 반응 및 반응 지속 시간(DOR)을 종축을 따라 반응자의 추적조사 지속 시간 길이 순으로 배열한 것을 보여준다.

도 6은 독립평가위원회(IRC)를 기반으로 모든 치료 분석 세트에서 12.4개월의 중앙 추적조사 시간에 평가된 반응자의 반응 지속 시간(DOR)에 대한 Kaplan-Meier 플롯을 보여주고, 반응자가 9개월 및 12개월에 반응을 유지할

확률은 각각 약 80.2% 및 68.2%임을 보여준다.

도 7은 12.4개월의 중앙 추적조사 시간에 모든 치료 분석 세트에서 모든 대상체의 전체 생존(OS)에 대한 Kaplan-Meier 플롯을 보여주고, 9개월 및 12개월 생존율은 각각 약 90.7% 및 88.5%임을 보여준다.

도 8 내지 15는 본 명세서에 따른 1b-2상 임상 시험에서 12.4개월의 중앙 추적조사 시간에 획득된 방안 및 데이터의 설명을 보여주고, 여기서 실타캡타진 오토류셀로 재발성, 난치성의 다발성 골수종 환자를 치료한다.

도 16 내지 19는 본 명세서에 따른 1b-2상 임상 시험에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)의감정 및 평가의 설명을 보여주고, 여기서 실타캡타진 오토류셀로 재발성, 난치성의 다발성 골수종 환자를 치료한다.

도 20은 18개월의 중앙 추적조사 시간에 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트의 반응자의 반응 및 반응 지속 시간(DOR)을 보여준다.

도 21은 18개월의 중앙 추적조사 시간에 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트의 반응자의 반응 지속 시간(DOR)에 대한 Kaplan-Meier 플롯을 보여준다.

도 22는 18개월의 중앙 추적조사 시간에 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트의 반응자의 무진행 생존(PFS)에 대한 Kaplan-Meier 플롯을 보여준다.

도 23은 18개월의 중앙 추적조사 시간에 모든 치료 분석 세트의 모든 대상체의 전체 생존(OS)에 대한 Kaplan-Meier 플롯을 보여준다.

도 24a-c는 18개월의 중앙 추적조사 시간에 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트의 전체 반응률(ORR)의 서브그룹 분석에 대한 포레스트 플롯을 보여준다.

도 25a-c는 18개월의 중앙 추적조사 시간에 독립평가위원회(IRC) 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트의 반응 지속 시간(DOR)의 서브그룹 분석에 대한 포레스트 플롯을 보여준다.

도 26a-c는 18개월의 중앙 추적조사 시간에 모든 치료 분석 세트의 골수에서 10^{-5}에서의 전체 MRD 음성률의 서브그룹 분석에 대한 포레스트 플롯을 보여준다.

도 27a-c는 18개월의 중앙 추적조사 시간에 모든 치료 분석 세트의 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체의 골수에서 10^{-5}에서의 전체 MRD 음성률의 서브그룹 분석에 대한 포레스트 플롯을 보여준다.

도 28은 간접 치료 비교(ITC) 분석을 위한 비교군의 선택을 요약한 것이다.

도 29a-b는 모든 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀로 치료된 환자 및 의사의 치료 선택으로 치료된 환자의 전체 생존에 대해 메타 분석 비교를 수행한 것을 보여준다.

도 30은 모든 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀로 치료된 환자 및 의사의 치료 선택으로 치료된 환자의 무진행 생존에 대해 메타 분석 비교를 수행한 것을 보여준다.

도 31은 제1 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀로 치료된 환자 및 의사의 치료 선택으로 치료된 환자의 전체 생존에 대해 메타 분석 비교를 수행한 것을 보여준다.

도 32는 제1 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀로 치료된 환자 및 의사의 치료 선택으로 치료된 환자의 무진행 생존에 대해 메타 분석 비교를 수행한 것을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 본 개시는 또한 관련 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포 집단, 항체 또는 이의 항원 결합 부분 및 본 발명의 면역 세포 및 CAR-발현 T 세포에 관련된 약학적 조성물을 제공한다. 또한 CAR-T 세포 치료를 사용하는 투여 방안과 제형 및 방법을 제공한다.

[0055] 아래 단지 설명을 위한 구현예를 참조하여 본 발명의 여러 양태를 설명한다. 이해해야 할 것은, 본 발명에 대한 전면적인 이해를 제공하기 위해 많은 구체적인 세부사항, 관계 및 방법을 설명한다. 그러나, 당업자는 하나 이상의 구체적인 세부사항 없이 본 발명을 실시하거나 다른 방법, 방안, 시약, 세포주 및 동물로 본 발명을 실시할 수 있음을 쉽게 인식할 수 있다. 일부 동작은 상이한 순서로 발생하거나 및/또는 다른 동작 또는 이벤트와 동시에 발생할 수 있으므로 본 발명은 명시된 동작 또는 이벤트의 순서에 한정되지 않는다. 이 밖에, 명시된 동

작, 단계 또는 이벤트 모두는 본 발명에 따른 방법을 실시하기 위해 필수적인 것이 아니다.

[0056] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 용어, 부호 및 다른 과학적 용어 또는 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 일부 경우에, 명료성 및/또는 참조 용이성을 위해 본 명세서에서는 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 용어를 정의하고, 본 명세서에 이러한 정의가 포함되는 것이 반드시 본 기술분야에서 통상적으로 이해되는 의미와 현저한 차이를 나타내는 것으로 해석되어서는 아니 된다. 추가로 이해할 것은, 용어(예를 들어 흔히 사용되는 사전에 정의된 용어)는 관련 분야의 컨텍스트 중의 의미와 일치한 의미 및/또는 본 명세서에 달리 정의된 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다.

[0057] **정의**

[0058] 용어 "약"("about" 또는 "approximately")은 통계학적으로 유의미한 값 범위 내에 포함된다. 이러한 범위는 주어진 값 또는 범위의 자릿수 내, 바람직하게는 50% 내, 보다 바람직하게는 20% 내, 보다 더 바람직하게는 10% 내, 가장 바람직하게는 5% 내일 수 있다. 용어 "약"("about" 또는 "approximately")에 포함된 허용 가능한 변화는 연구된 특정 시스템에 따라 다르고, 당업자에 의해 쉽게 이해될 수 있다.

[0059] 용어 "항체"는 단일클론 항체(면역글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 4-사슬 항체 또는 단독 전장 중쇄 항체 포함), 폴리에피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 다중 특이성 항체(예를 들어 이중 특이성 항체, 디아바디 및 단일 사슬 분자), 및 항체 단편(예를 들어 Fab, F(ab')2 및 Fv)을 포함한다. 용어 "면역글로불린"(Ig)과 "항체"는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다. 본 명세서에서 고려되는 항체는 단일 도메인 항체, 예를 들어 단독 중쇄 항체를 포함한다.

[0060] 용어 "단독 중쇄 항체" 또는 "HCAb"는 중쇄를 포함하지만 4-사슬 항체에서 통상적으로 발견되는 경쇄가 결핍한 기능성 항체를 의미한다. 낙타과 동물(예를 들어 낙타, 라마 또는 알파카)은 HCAb를 생성하는 것으로 알려져 있다.

[0061] 용어 "단일 도메인 항체" 또는 "sdAb"는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 갖는 단일 항원 결합 폴리펩티드를 의미한다. sdAb 단독은 상응하는 CDR 함유 폴리펩티드와 페어링 없이 항원과 결합할 수 있다. 일부 경우에, 단일 도메인 항체는 낙타과 HCAb로부터 조작되고, 중쇄 가변 도메인은 본 명세서에서 "VHH"로 지칭된다. 일부 VHH는 "나노바디"로 지칭될 수도 있다. 낙타과 sdAb는 알려진 가장 작은 항원 결합 항체 단편 중 하나이다(예를 들어, Hamers-Casterman 등, Nature 363:446-8 (1993); Greenberg 등, Nature 374:168-73 (1995); Hassanzadeh-Ghassabeh 등, Nanomedicine (Lond), 8:1013-26 (2013) 참조). 기본적인 VHH는 N 말단에서 C 말단까지 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4의 구조를 가지며, 여기서 FR1 내지 FR4는 각각 프레임워크 영역 1 내지 4를 의미하고, 여기서 CDR1 내지 CDR3은 상보성 결정 영역 1 내지 3을 의미한다.

[0062] 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 상기 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노 말단 도메인을 의미한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 "VH" 및 "VL"로 지칭될 수 있다. 이러한 도메인은 통상적으로 항체의 가장 가변적인 부분(동일한 부류의 다른 항체에 비해)이고, 항원 결합 부위를 포함한다. 낙타과 종으로부터의 단독 중쇄 항체는 "VHH"로 지칭되는 단일 중쇄 가변 영역을 갖는다. 따라서 VHH는 특수한 유형의 VH이다.

[0063] 용어 "가변"은 항체 사이에서 가변 도메인의 일부 세그먼트의 서열 차이가 크다는 사실을 의미한다. V 도메인(즉, 가변 도메인)은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나, 가변성은 가변 도메인의 전체 스팬에 걸쳐 균일하게 분포되지 않는다. 반대로, 이는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인에서 초가변 영역(HVR)이라고 하는 3개의 세그먼트에 집중된다. 가변 도메인의 보다 보존된 부분은 프레임워크 영역(FR)으로 지칭된다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 주로 β 시트 배열을 사용한 4개의 FR 영역을 포함하고, 이는 3개의 HVR에 의해 연결되며, 이 3개의 HVR에 의한 연결은 β 시트 구조를 연결하는 루프를 형성하고, 일부 경우에 β 시트 구조의 일부를 형성한다. 각 사슬의 HVR은 FR 영역에 의해 긴밀하게 유지되고, 항체의 항원 결합 부위 형성에 도움이 된다(항체가 sdAb 또는 HCAb가 아닌 경우, 다른 사슬로부터의 HVR와 함께)(Kabat 등, Sequences of Immunological Interest, 제5판, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991) 참조). 불변 도메인은 항체와 항원의 결합에 직접 관여하지 않지만, 항체 의존성 세포 독성에서의 항체의 관여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

[0064] 용어 "항체의 단편", "항체 단편", "항체의 기능 단편" 및 "항원 결합 부분"은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 하나 이상의 단편 또는 부분을 의미하기 위해 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다(일반적으로 Holliger 등, Nat. Biotech., 23(9): 1 126-1129 (2005) 참조). 본 명세서에 개시된 핵산 서열에 의해 코딩된 CAR의 항원 인식 부분은 임의의 BCMA 결합 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체 단편은 바람직

하게는 예를 들어 하나 이상의 CDR, 가변 영역(또는 이의 일부), 불변 영역(또는 이의 일부) 또는 이들의 조합을 포함한다. 항체 단편의 구현예는 (i) VL, VH, CL 및 CHI 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역의 이황화 결합에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편; (iii) 항체의 단일 암의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편; (iv) 2개의 도메인이 단일 폴리펩트드 사슬로 합성될 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 연결된 Fv 단편의 2개의 도메인(즉, VL 및 VH)으로 구성된 1가 분자인 단일 사슬 Fv(scFv)(예를 들어 Bird 등, Science, 242: 423-426 (1988); Huston 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988); 및 Osbourn 등, Nat. Biotechnol, 16: 778 (1998) 참조) 및 (v) 폴리펩티드 사슬의 이량체인 디아바디로서, 각각의 폴리펩티드 사슬은 펩티드 링커에 의해 VL에 연결되는 VH를 포함하고, 상기 펩티드 링커는 너무 짧아 동일한 펩티드 사슬 상의 VH와 VL 사이의 페어링을 허용하지 않으므로, 상이한 VH-VL 폴리펩티드 사슬 상의 상보적 도메인 사이의 페어링을 구동하여 2개의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 이량체 분자를 생성하는 디아바디를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 항체 단편은 본 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2009/0093024 A1호에 보다 상세하게 설명되어 있다.

[0065] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "특이적 결합", "특이적 인식" 또는 "...에 특이적인"은 표적과 항원 결합 단백질(예를 들어 CAR 또는 VHH) 사이의 결합과 같은 측정 가능하고 재현 가능한 상호작용을 의미하고, 이는 생물학적 분자를 포함하는 분자의 이종 집단이 존재할 때 표적의 존재를 결정한다.

[0066] 용어 "특이성"은 항원 특정 에피토프에 대한 항원 결합 단백질(예를 들어 CAR 또는 VHH)의 선택적인 인식을 의미한다. 예를 들어, 천연 항체는 단일 특이적이다.

[0067] "키메라 항원 수용체" 또는 "CAR"는 T 세포 신호 전달 도메인에 연결된 항체(또는 항체 단편)의 항원 결합 도메인을 포함하는 인공적으로 구축된 하이브리드 단백질 또는 폴리펩티드이다. CAR의 특징에는 비 MHC 제한 방식으로 T 세포 특이성 및 반응성을 선택된 표적으로 재지정하는 능력이 포함될 수 있다(단일클론 항체의 항원 결합 특성을 이용함). 비 MHC 제한 항원 인식은 CAR-발현 T 세포에 항원 인식 능력(항원 가공에 의존하지 않음)을 부여하여 종양 탈출의 주요 메커니즘을 우회한다. 이 밖에, T 세포에서 발현될 때, CAR은 유리하게는 내인성 T 세포 수용체(TCR) α 및 β 사슬과 이량체화되지 않는다. CAR-발현 T 세포는 본 명세서에서 CAR T 세포, CAR-T 세포 또는 CAR에 의해 변형된 T 세포로 지칭되고, 이러한 용어는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다. 상기 세포는 유전적으로 변형되어 표면에서 항체 결합 도메인을 안정적으로 발현하여 MHC에 의존하지 않는 신규 항원 특이성을 부여할 수 있다. "BCMA CAR"은 BCMA에 특이적이 세포외 결합 도메인을 갖는 CAR을 의미한다. "이중 에피토프 CAR"은 BCMA의 2개의 상이한 에피토프에 특이적인 세포외 결합 도메인을 갖는 CAR을 의미한다.

[0068] "실타캡타진 오토류셀"("cilta-cel")은 BCMA에 대한 친화력을 부여하도록 설계된 2개의 B 세포 성숙 항원(BCMA) 표적화 VHH 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법이다. Cilta-cel은 실타캡타진 오토류셀 CAR(렌티바이러스 벡터에 의해 코딩된 CAR)에 의해 형질도입된 T 림프구를 포함할 수 있다. 상기 CAR은 인간 B 세포 성숙 항원(항-BCMA CAR)을 표적화한다. **도 2**에서 cilta-cel CAR을 코딩하는 렌티바이러스 벡터의 모식도를 제공한다. cilta-cel CAR의 아미노산 서열은 서열번호 17의 아미노산 서열이다.

[0069] 용어 "발현(express 및 expression)"은 유전자 또는 DNA 서열 중의 정보 생성을 허용하거나 유발함을 의미한다. 예를 들어, 발현은 상응한 유전자 또는 DNA 서열의 전사 및 번역에 관여하는 세포 기능을 활성화하여 단백질을 생성하는 형태를 채택할 수 있다. DNA 서열은 단백질과 같은 "발현 생성물"을 형성하기 위해 세포에서 또는 세포에 의해 발현된다. 발현 생성물 자체, 예를 들어 획득된 단백질은 또한 세포에 의해 "발현된" 것이라 할 수 있다. 발현 생성물은 세포내, 세포외 또는 막관통으로 특성화될 수 있다.

[0070] 용어 "치료(treat 또는 treatment)"는 원하지 않는 생리적 변화 또는 질환을 둔화하거나 경감하고, 또는 치료 기간에 유익하거나 원하는 임상 결과를 제공하는 것을 목적으로 하는 치료적 치료를 의미한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는 검출 가능하든 검출 가능하지 않든 관계없이 증상의 경감, 질환 정도의 감소, 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음), 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및/또는 완화(부분적 완화든 완전 완화든 관계없이)를 포함한다. "치료"는 또한 치료를 받지 않은 대상체의 예상 생존에 비해 생존이 연장됨을 의미한다. 치료가 필요한 대상체는 원하지 않는 생리적 변화 또는 질환을 앓고 있는 대상체 및 생리적 변화 또는 질환에 걸리기 쉬운 대상체를 포함한다. 치료는 치료제에 관련될 수 있고, 본 명세서에서 "약물(medicament 또는 medication)"로 지칭될 수도 있으며, 이는 작용에 의해 관심 있는 유익하거나 원하는 임상 결과를 구현하는 데 도움이 되도록 의도될 수 있다. 치료제 또는 약물은 많은 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있고, 적어도 정맥내 또는 경구 경로를 포함한다. 치료제 또는 약물의 투여와 관련된 용어 "정맥내"는 하

나 이상의 정맥 내에 상기 치료제 또는 약물이 투여됨을 의미한다. 치료제 또는 약물의 투여와 관련된 용어 “경구”는 입과 같은 구강 채널을 통해 상기 치료제 또는 약물이 투여됨을 의미한다.

[0071] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “대상체”는 동물을 의미한다. 용어 “대상체” 및 “환자”는 본 명세서에서 대상체가 언급될 때 호환 가능하게 사용된다. 따라서, “대상체”는 환자로서 질환을 치료하고 있거나 질환을 예방하는 인간을 포함한다. 본 명세서에 따른 방법은 임의의 분류에 속하는 동물 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 동물의 구현예는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 마우스 및 햄스터와 같은 설치목(order Rodentia) 포유동물, 및 토끼와 같은 토끼목(order Logomorpha) 포유동물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 포유동물은 고양이과 동물(고양이) 및 개과 동물(개)을 포함하는 식육목일 수 있다. 포유동물은 소과 동물(소) 및 돼지과 동물(돼지)을 포함하는 우제목(order Artiodactyla), 또는 말과 동물(말)을 포함하는 페르소닥틸라목(order Perssodactyla)일 수 있다. 포유동물은 영장목(order Primate), 세보이드목(order Ceboid) 또는 시모이드목(order Simoid)(원숭이) 또는 유인원목(order Anthropoid)(인간 및 유인원)일 수 있다. 일부 실시예에서, 포유동물은 인간이다.

[0072] 용량 또는 양에 적용되는 용어 “유효”는 필요한 대상체에게 투여한 후 원하는 활성을 생성하기에 충분한 화합물 또는 약학적 조성물의 양을 의미한다. 유의해야 할 점은, 활성 성분의 조합이 투여되는 경우, 상기 조합의 유효량은 단독으로 투여될 경우 각 성분의 유효량을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 요구되는 정확한 양은 대상체에 따라 다르고, 대상체의 종, 연령 및 일반 상황, 치료되는 병증의 중증도, 사용되는 하나 이상의 특정 약물, 투여 모드 등에 의해 결정된다.

[0073] 본 명세서에 따른 조성물과 결합하여 사용되는 문구 “약학적으로 허용 가능한”은 이러한 조성물의 분자 실체 및 기타 성분을 의미하고, 이들은 생리학적으로 허용 가능하고 포유동물(예를 들어 인간)에 투여될 때 전형적으로 부작용을 일으키지 않는다. 바람직하게는, 용어 “약학적으로 허용 가능한”은 포유동물, 특히 인간에 사용되기 위해 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전에 나열된 것을 의미한다.

[0074] 본 명세서의 치료 방법과 결합하여 사용되는 용어 “요법 라인”은 계획된 치료 절차의 하나 이상의 주기를 의미하고, 이는 단일 약제 요법 또는 조합 요법의 하나 이상의 계획 주기 및 계획된 방식으로 투여되는 치료 순서로 구성될 수 있다. 예를 들어, 유도 요법에 이어 자가 줄기 세포 이식에 이어 유지 관리의 계획 치료 방법은 1개의 요법 라인이다. 질환 진행, 재발 또는 독성으로 인해 계획된 치료 과정이 다른 치료제 또는 약물(단독 또는 조합)을 포함하도록 수정되는 경우, 새로운 요법 라인이 시작된 것으로 간주된다. 계획된 요법 후 질환에 대한 추가 치료의 필요성으로 인해 관찰 기간이 중단되는 경우, 새로운 요법 라인이 시작된 것으로 간주된다.

[0075] 본 명세서에서 특정 치료제 또는 약물 치료와 결합하여 사용되는 용어 “치유되기 어려운”은 상기 치료제 또는 약물에 반응이 없는 질환 또는 질환 대상체를 의미한다. 문구 “치유되기 어려운 골수종”은 주요 또는 구제 요법 시 반응이 없거나 마지막 요법의 60일 이내에 진행되는 질환을 의미한다.

[0076] 문구 “무반응성 질환”은 요법에서 최소 반응을 달성하지 못하거나 진행성 질환으로 발달함을 의미한다.

[0077] 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 실시예를 설명하기 위한 것으로 한정하려는 의도가 아니다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 부정관사 “1개/1가지(a/an)” 및 “당해/상기”는 컨텍스트에서 달리 명시되지 않는 한 복수 인용을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0078] 전체 개시에서, 본 개시의 각 양태는 범위 형태로 제시될 수 있다. 이해해야 할 것은, 범위 형태의 설명은 단지 편의와 간결함을 위한 것이고, 본 개시 범위에 대한 원활하지 않은 한정으로 해석되어서는 아니 된다. 따라서, 범위의 설명은 정확하게 개시된 모든 가능한 하위 범위 및 상기 범위 내의 단독 수치를 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 정확하게 개시된 하위 범위, 예를 들어 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 및 상기 범위 내의 단독 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 다른 구현예로서, 95%-99% 동일성과 같은 범위는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 것을 포함하고, 또한 96%-99%, 96%-98%, 96%-97%, 97%-99%, 97%-98% 및 98%-99% 동일성과 같은 하위 범위를 포함한다. 범위의 폭과 관계없이 모두 적용된다.

[0079] **벡터**

[0080] 표준 재조합 기술을 사용하여 본 출원에 기술된 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 획득할 수 있다. 하이브리도마 세포와 같은 항체 생성 세포에서 원하는 폴리뉴클레오티드 서열을 분리하고 시퀀싱할 수 있다. 대안적

으로, 뉴클레오티드 합성기 또는 PCR 기술을 사용하여 폴리뉴클레오티드를 합성할 수 있다.

[0081] 본 개시는 또한 본 명세서에 개시된 CAR을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 벡터는 예를 들어 플라스미드, 코스미드, 바이러스 벡터(예를 들어 레트로바이러스 또는 아데노바이러스) 또는 파지일 수 있다. 적합한 벡터 및 벡터의 제조 방법은 본 기술분야에 잘 알려져 있다(예를 들어, Sambrook 등 및 Ausubel 등 참조).

[0082] 본 명세서에 개시된 CAR을 코딩하는 핵산 서열 외에도, 벡터는 바람직하게는 숙주 세포에서 핵산 서열의 발현을 제공하는 발현 제어 서열, 예를 들어 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화 신호, 전사 종결자, 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 등을 포함한다. 예시적인 발현 제어 서열은 본 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, 제185권, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)에 기술되어 있다.

[0083] 일부 실시예에서, 벡터는 프로모터를 포함한다. 다양한 잠재적 숙주 세포에 의해 인식된 대량의 프로모터는 잘 알려져 있다. 선택된 프로모터는 제한 효소 소화를 통해 소스 DNA로부터 프로모터를 제거하고 단리된 프로모터 서열을 본 출원의 벡터에 삽입함으로써 본 명세서에 개시된 CAR을 코딩하는 시스트론 DNA에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 구성적, 유도성 및 억제성 프로모터를 비롯한 다양한 공급원으로부터의 대량의 프로모터는 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 프로모터의 대표적인 공급원은 예를 들어 바이러스, 포유동물, 곤충, 식물, 효모 및 박테리아를 포함하고, 이러한 공급원으로부터의 적합한 프로모터는 용이하게 획득될 수 있거나, 또는 예를 들어 ATCC와 같은 보존 센터 및 기타 상업적 또는 단독적 공급원으로부터의 공개적으로 획득 가능한 서열에 기반하여 합성적으로 제조될 수 있다. 프로모터는 단방향(즉, 한 방향으로 전사 개시) 또는 양방향(즉, 3' 또는 5' 방향으로 전사 개시)일 수 있다. 프로모터의 비제한적인 구현예는 예를 들어 T7 박테리아 발현 시스템, pBAD(araA) 박테리아 발현 시스템, 거대세포 바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터 및 RSV 프로모터를 포함한다. 유도성 프로모터는 예를 들어 Tet 시스템(미국 특허 5,464,758 및 5,814,618), 엑디손 유도성 시스템(No 등, Proc. Natl. Acad. Sci., 93: 3346-3351 (1996)), T-REX™ 시스템(Invitrogen, Carlsbad, CA), LACSWITCH™ 시스템(Stratagene, San Diego, CA) 및 Cre-ERT 타목시펜 유도성 재조합 효소 시스템(Indra 등, Nuc. Acid. Res., 27: 4324- 4327 (1999); Nuc. Acid. Res., 28: e99 (2000); 미국 특허 제7,112,715호; 및 Kramer 및 Fussenegger, Methods Mol. Biol, 308: 123-144 (2005))을 포함한다.

[0084] 일부 실시예에서, 벡터는 “인핸서”를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “인핸서”는 예를 들어 이에 작동 가능하게 연결된 핵산 서열의 전사를 증가시키는 DNA 서열을 의미한다. 인핸서는 핵산 서열의 코딩 영역에서 수 킬로베이스 떨어져 위치할 수 있고, 조절 인자의 결합, DNA 메틸화 패턴 또는 DNA 구조의 변화를 매개할 수 있다. 다양한 공급원으로부터의 대량의 인핸서는 본 기술분야에 잘 알려져 있고, 클로닝된 폴리뉴클레오티드로서 또는 클로닝된 폴리뉴클레오티드 내에서 획득될 수 있다(예를 들어, ATCC와 같은 보존 센터 및 기타 상업적 공급원 또는 단독적 공급원으로부터). 프로모터(예를 들어 일반적으로 사용되는 CMV 프로모터)를 포함하는 많은 폴리뉴클레오티드는 또한 인핸서 서열을 포함한다. 인핸서는 코딩 서열의 업스트림, 내부 또는 다운스트림에 위치할 수 있다. 용어 “Ig 인핸서”는 인핸서 영역에서 유래된 인핸서 요소를 의미하고, 상기 인핸서 영역은 면역글로불린(Ig) 유전자좌 내에 맵핑된다. 이러한 Ig 인핸서는 예를 들어 중쇄(μ) 5' 인핸서, 경쇄(κ) 5' 인핸서, κ 및 μ 인트론 인핸서, 및 3' 인핸서를 포함한다(일반적으로 Paul W.E.(편집), Fundamental Immunology, 제3판, Raven Press, New York(1993), 제353-363페이지; 및 미국 특허 제5,885,827호 참조).

[0085] 일부 실시예에서, 벡터는 “선택적 마커 유전자”를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “선택적 마커 유전자”는 핵산 서열을 발현하는 세포가 상응한 선택제의 존재 하에 특이적으로 선택되거나 표적화되도록 하는 핵산 서열을 의미한다. 적합한 선택적 마커 유전자는 본 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 제WO 1992/08796호 및 WO 1994/28143; Wigler 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3567 (1980); O'Hare 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1527 (1981); Mulligan 및 Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 2072 (1981); Colberre-Garapin 등, J. Mol. Biol., 150: 1 (1981); Santerre 등, Gene, 30: 147 (1984); Kent 등, Science, 237: 901-903 (1987); Wigler 등, Cell, IP. 223 (1977); Szybalska 및 Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026 (1962); Lowy 등, Cell, 22: 817 (1980); 및 미국 특허 제5,122,464호 및 제5,770,359호에 기술되어 있다.

[0086] 일부 실시예에서, 벡터는 “에피소말 발현 벡터” 또는 “에피솜”이며, 이는 숙주 세포에서 복제할 수 있고, 적절한 선택압의 존재 하에 숙주 세포 내의 DNA의 염색체 외 세그먼트로서 지속적으로 존재한다(예를 들어 Conese 등, Gene Therapy, 11: 1735-1742 (2004) 참조). 상업적으로 획득 가능한 대표적인 에피소말 발현 벡터

는 엡스타인-바 핵 항원 1(EBNA1) 및 엡스타인-바 바이러스(EBV) 복제 기점(oriP)을 이용한 에피소말 플라스미드를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. Invitrogen(Carlsbad, CA)의 벡터 pREP4, pCEP4, pREP7, pcDNA3.1 및 Stratagene(La Jolla, CA)의 pB-CMV는 T 항원 및 SV40 복제 기점으로 EBNA1 및 oriP를 대체하는 에피소말 벡터의 비제한적인 구현예를 나타낸다.

[0087] 일부 실시예에서, 벡터는 숙주 세포의 DNA에 무작위로 통합될 수 있거나 발현 벡터와 숙주 세포의 염색체 DNA 중의 특정 부위 사이의 재조합을 가능하게 하는 재조합 부위를 포함할 수 있는 "통합 발현 벡터"이다. 이러한 통합 발현 벡터는 숙주 세포 염색체의 내인성 발현 제어 서열을 이용하여 원하는 단백질의 발현을 구현할 수 있다. 부위 특이적 방식으로 통합된 벡터의 구현예는 예를 들어 Invitrogen(Carlsbad, CA)의 플립-인(flp-in) 시스템의 구성요소(예를 들어, pcDNA™5/FRT), 또는 Stratagene(La Jolla, CA)의 pExchange-6 코어 벡터에서 찾을 수 있는 것과 같은 cre-lox 시스템을 포함한다. 숙주 세포 염색체에 무작위로 통합되는 벡터의 구현예는 예를 들어 Invitrogen(Carlsbad, CA)의 pcDNA3.1(T 항원 없이 도입된 경우), 및 Promega(Madison, WI)의 pCI 또는 pFNI OA(ACT) FLEXI™를 포함한다.

[0088] 일부 실시예에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 대표적인 바이러스 발현 벡터는 아데노바이러스 기반 벡터(예를 들어, Crucell, Inc.(Leiden, The Netherlands)에서 획득될 수 있는 아데노바이러스 기반 Per.C6 시스템), 렌티바이러스 기반 벡터(예를 들어, Life Technologies(Carlsbad, CA) 유래 렌티바이러스 기반 pLP1) 및 레트로바이러스 벡터(예를 들어, Stratagene(La Jolla, CA)의 pFB-ERV + pCFB-EGSH)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 실시예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다.

[0089] CAR을 코딩하는 본 발명의 핵산을 포함하는 벡터는, 이에 의해 코딩되어 CAR을 발현할 수 있는 임의의 적합한 원핵 세포 또는 진핵 세포를 포함하는 숙주 세포에 도입될 수 있다. 바람직한 숙주 세포는 용이하고 신뢰성있게 성장할 수 있고, 합리적으로 빠른 성장 속도를 가지며, 잘 특성화된 발현 시스템을 갖고, 용이하고 효율적으로 형질전환 또는 형질감염될 수 있는 숙주 세포이다.

[0090] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 발현 벡터를 포함할 수 있는 임의의 유형의 세포를 의미한다. 숙주 세포는 식물, 동물, 진균 또는 조류와 같은 진핵 세포, 박테리아 또는 원생 동물과 같은 원핵 세포일 수 있다. 숙주 세포는 배양된 세포 또는 1차 세포, 즉 유기체, 예를 들어 인간으로부터 직접 단리된 것일 수 있다. 숙주 세포는 부착 세포 또는 현탁 세포, 즉 현탁액에서 성장한 세포일 수 있다. 적합한 숙주 세포는 본 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 DH5α 대장균 세포, 중국 햄스터 난소 세포, 원숭이 VERO 세포, COS 세포, HEK 293 세포 등을 포함한다. 바람직한 실시예에서, 숙주 세포는 HEK 293세포이다. 일부 실시예에서, HEK 293 세포는 ATCC SD-3515 세포주에서 유래된다. 일부 실시예에서, HEK 293 세포는 IU-VPF MCB 세포주에서 유래된다. 일부 실시예에서, HEK 293 세포는 IU-VPF MWCB 세포주에서 유래된다. 일부 실시예에서, 숙주 세포는 말초 혈액 림프구(PBL), 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 자연 살해 세포(NK)일 수 있다. 바람직하게는, 숙주 세포는 자연 살해(NK) 세포이다. 보다 바람직하게는, 숙주 세포는 T 세포이다.

[0091] 재조합 발현 벡터의 증폭 또는 복제를 위해, 숙주 세포는 원핵 세포, 예를 들어 DH5α 세포일 수 있다. 바이러스 발현 벡터로부터 바이러스를 생성하기 위해, 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 HEK 293 세포일 수 있다. 재조합 CAR을 생성하기 위해, 숙주 세포는 포유동물 세포일 수 있다. 숙주 세포는 바람직하게는 인간 세포이다. 숙주 세포는 임의의 세포 유형일 수 있고, 임의의 유형의 조직에서 유래될 수 있으며, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다. 적합한 포유동물 숙주 세포의 선택을 위한 방법 및 세포의 형질전환, 배양, 증폭, 스크리닝 및 정제를 위한 방법은 본 기술분야에 공지되어 있다.

[0092] 일부 실시예에서, 본 개시는 본 명세서에 따른 CAR을 코딩하는 핵산 서열을 발현하는 단리된 숙주 세포를 제공한다.

[0093] 일부 실시예에서, 숙주 세포는 T 세포이다. 본 개시의 T 세포는 임의의 T 세포, 예를 들어 배양된 T 세포, 예를 들어 1차 T 세포, 또는 배양된 T 세포주로부터의 T 세포, 또는 포유동물에서 획득된 T 세포일 수 있다. 포유동물에서 획득되는 경우, T 세포는 혈액, 골수, 림프절, 흉선 또는 기타 조직 또는 유체를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 공급원에서 획득될 수 있다. T 세포는 또한 풍부화되거나 정제될 수 있다. T 세포는 바람직하게는 인간 T 세포(예를 들어 인간으로부터 단리)이다. T 세포는 CD4+/CD8+이중 양성 T 세포, CD4+보조 T 세포, 예를 들어 Th 및 Th2 세포, CD8+T 세포(예를 들어 세포 독성 T 세포), 종양 침윤 세포, 기억 T 세포, 미접촉 T 세포 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 발달 단계의 것일 수 있다. 일 실시예에서, T 세포는 CD8+T 세포 또는 CD4+T 세포이다. T 세포주는 예를 들어 미국 전형 배양물 보존 센터(ATCC, Manassas, VA) 및 독일 미생물 및 세포배양물 보존 센터(DSMZ)에서 획득될 수 있고, 예를 들어 Jurkat 세포(ATCC TIB-152), Sup-T1 세포

(ATCC CRL-1942), RPMI 8402 세포(DSMZ ACC-290), Karpas 45 세포(DSMZ ACC-545) 및 이들의 유도체 를 포함한다.

[0094] 일부 실시예에서, 숙주 세포는 자연 살해(NK) 세포이다. NK 세포는 선천성 면역 시스템에서 작용하는 세포 독성 림프구이다. NK 세포는 대과립 림프구로 정의되고 림프구성 공통전구세포로부터 분화된 제3 부류의 세포를 구성하며, 상기 림프구성 공통전구세포는 또한 B 림프구 및 T 림프구를 생성한다(예를 들어, Immunobiology, 제5판, Janeway 등, 편집, Garland Publishing, New York, NY (2001) 참조). NK 세포는 골수, 림프절, 비장, 편도선 및 흉선에서 분화되고 성숙된다. 성숙 후, NK 세포는 독특한 세포 독성 과립을 갖는 큰 림프구로서 순환 내로 들어간다. NK 세포는 일부 종양 세포 및 바이러스에 감염된 세포와 같은 일부 비정상 세포를 인식하고 살상할 수 있으며, 세포내 병원체에 대한 선천 면역 방어에 중요한 것으로 간주된다. T 세포에 대해 위에서 기재된 바와 같이, NK 세포는 임의의 NK 세포, 예를 들어 배양된 NK 세포, 예를 들어 1차 NK 세포, 또는 배양된 NK 세포주로부터의 NK 세포, 또는 포유동물에서 획득된 NK 세포일 수 있다. 포유동물에서 획득되는 경우, NK 세포는 혈액, 골수, 림프절, 흉선 또는 기타 조직 또는 유체를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 공급원에서 획득될 수 있다. NK 세포는 또한 풍부화되거나 정제될 수 있다. NK 세포는 바람직하게는 인간 NK 세포(예를 들어 인간으로부터 단리)이다. NK 세포주는 예를 들어 미국 전형 배양물 보존 (ATCC, Manassas, VA)에서 획득될 수 있고, 예를 들어 NK-92 세포(ATCC CRL-2407), NK92MI 세포(ATCC CRL-2408) 및 이들의 유도체를 포함한다.

[0095] 일부 실시예에서, CAR을 코딩하는 핵산 서열은 “형질감염”, “형질전환” 또는 “형질도입”을 통해 세포에 도입될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, “형질감염”, “형질전환” 또는 “형질도입”은 물리적 또는 화학적 방법을 사용하여 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포에 도입함을 의미한다.

[0096] 많은 형질감염 기술은 본 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 인산칼슘 DNA 공침전(예를 들어 Murray E.J.(편집), Methods in Molecular Biology, 제7권, Gene Transfer and Expression Protocols, Humana Press (1991) 참조); DEAE-덱스트란; 전기천공; 양이온성 리포좀-매개 형질감염; 텅스텐 입자-촉진 미세입자 충돌(Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); 및 인산스트론튬 DNA 공침전(Brash 등, Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987))을 포함한다. 파지 또는 바이러스 벡터는 적합한 패키징 세포에서 감염성 입자의 성장 후 숙주 세포에 도입될 수 있고, 여기서 많은 패키징 세포는 상업적으로 획득될 수 있다.

[0097] **키메라 항원 수용체**

[0098] 국제 특허 공개번호 제WO 2018/028647호는 전체적으로 참조로서 본 명세서에 포함된다. 미국 특허 공개번호 제2018/0230225호는 전체적으로 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0099] 본 개시는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. CAR은 하나 이상의 단일 도메인 항체를 함유하는 세포외 항원 결합 도메인을 포함한다. 다양한 실시예에서, BCMA를 표적화하는 CAR(본 명세서에서 “BCMA CAR”라고도 함)을 제공하고, 이는 폴리펩티드를 포함하며, 상기 폴리펩티드는 (a) 항-BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인; (b) 막관통 도메인; 및 (c) 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 항-BCMA 결합 부분은 낙타과, 키메라, 인간 또는 인간화이다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포)의 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 1차 세포내 신호 전달 도메인은 CD4에서 유래된다. 일부 실시예에서, 1차 세포내 신호 전달 도메인은 CD3ζ에서 유래된다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 공동 자극 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 공동 자극 신호 전달 도메인은 CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83의 리간드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 공동 자극 분자에서 유래된다. 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 CD137에서 유래된다.

[0100] 일부 실시예에서, BCMA CAR은 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인(예를 들어 CD8α 힌지 도메인)을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, BCMA CAR은 폴리펩티드의 N 말단에 위치한 신호 펩티드(예를 들어 CD8α 신호 펩티드)를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 폴리펩티드는 N 말단에서 C 말단까지 CD8α 신호 펩티드, 세포외 항원 결합 도메인, CD8α 힌지 도메인, CD28 막관통 도메인, CD28에서 유래된 제1 공동 자극 신호 전달 도메인, CD137에서 유래된 제2 공동 자극 신호 전달 도메인 및 CD4에서 유래된 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 폴리펩티드는 N 말단에서 C 말단까지 CD8α 신호 펩티드, 세포외 항원 결합 도메인, CD8α 힌지 도메인, CD8α 막관통 도메인, CD137에서 유래된 제2 공동 자극 신호 전달 도메인 및 CD3ζ에서 유래된 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, BCMA CAR은 단일 특이적이다. 일부 실시예에서, BCMA CAR은 1가이다.

[0101] 본 출원은 또한 BCMA와 같은 항원에 특이적으로 결합하는 2개 이상(2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상 중 어느 하나를 포함하지만 이에 한정되지 않음)의 결합 부분을 갖는 CAR을 제공한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 결합 부분은 항원 결합 단편이다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 결합 부분은 단일 도메인 항체를 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 결합 부분은 VHH를 포함한다.

[0102] 일부 실시예에서, CAR은 폴리펩티드를 포함하는 다가(예를 들어 2가, 3가 또는 더 높은 원자가) CAR이고, 상기 폴리펩티드는 (a) 항원(예를 들어 종양 항원)에 특이적으로 결합하는 다수(예를 들어 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상 중 어느 하나)의 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인; (b) 막관통 도메인; 및 (c) 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다.

[0103] 일부 실시예에서, VHH(다수의 VHH, 또는 제1 VHH 및/또는 제2 VHH 포함)와 같은 결합 부분은 낙타과, 키메라, 인간 또는 인간화이다. 일부 실시예에서, 결합 부분 또는 VHH는 펩티드 결합 또는 펩티드 링커를 통해 서로 연결된다. 일부 실시예에서, 각각의 펩티드 링커 길이는 약 50(예를 들어 약 35, 25, 20, 15, 10 또는 5 중 어느 하나를 초과하지 않음)개의 아미노산을 초과하지 않는다.

[0104] 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분 및/또는 제2 BCMA 결합 부분은 항-BCMA VHH이다. 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분은 제1 항-BCMA VHH이고, 제2 BCMA 결합 부분은 제2 항-BCMA VHH이다.

[0105] 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분과 제2 BCMA 결합 부분은 펩티드 링커를 통해 서로 연결된다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커는 서열번호 11의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0106] 일부 실시예에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인(예를 들어 CD8α 힌지 도메인)을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, CAR은 폴리펩티드의 N 말단에 위치한 신호 펩티드(예를 들어 CD8α 신호 펩티드)를 추가로 포함한다.

[0107] 이론적으로 구속됨이 없이, 다가의 CAR 또는 제1 BCMA 결합 부분 및 제2 BCMA 결합 부분을 함유하는 세포외 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR은 특히 상이한 항원 결합 부위의 상승적 결합을 통해 다량체 항원을 표적화하는 데 적합하거나, 항원에 대한 결합 친화력 또는 친화력을 향상시키는 데 적합하다. 개선된 친화력은 예를 들어 범위가 4.0×10^4 내지 1.0×10^6개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량이거나, 또는 3.0×10^6 내지 1.0×10^8개의 총 CAR-T 발현 세포의 용량과 같은 치료 효과를 구현하는 데 필요한 CAR-T 세포의 용량의 현저한 감소를 허용할 수 있다. bb2121과 같은 1가 CAR은 상당한 효과를 구현하기 위해 이러한 양의 5배 내지 10배를 투여해야 할 수 있다. 다양한 실시예에서, 감소된 용량 범위는 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 CAR-T 요법의 다른 잠재적으로 위험한 부작용의 현저한 감소를 제공할 수 있다.

[0108] 본 명세서에 따른 CAR 중의 다양한 결합 부분(예를 들어, 제1 BCMA 결합 부분 및 제2 BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인)은 펩티드 링커를 통해 서로 연결될 수 있다. 상이한 결합 부분(예를 들어 VHH)을 연결하는 펩티드 링커는 동일하거나 상이할 수 있다. CAR의 상이한 도메인은 또한 펩티드 링커를 통해 서로 연결될 수 있다. 일부 실시예에서, 결합 부분(예를 들어 VHH)은 임의의 펩티드 링커 없이 서로 직접 연결된다.

[0109] 본 명세서에 따른 CAR 중의 펩티드 링커는 임의의 적합한 길이를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커의 길이는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 75, 100개 또는 그 이상의 아미노산 중 어느 하나이다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커의 길이는 약 100, 75, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5개 또는 그 이하의 아미노산 중 어느 하나를 초과하지 않는다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커의 길이는 약 1개의 아미노산 내지 약 10개의 아미노산, 약 1개의 아미노산 내지 약 20개의 아미노산, 약 1개의 아미노산 내지 약 30개의 아미노산, 약 5개의 아미노산 내지 약 15개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산, 약 5개의 아미노산 내지 약 30개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 30개의 아미노산, 약 30개의 아미노산 내지 약 50개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 100개의 아미노산 또는 약 1개의 아미노산 내지 약 100개의 아미노산 중 어느 하나이다.

[0110] 본 출원의 CAR은 세포외 항원 결합 도메인에 직접 또는 간접적으로 연결될 수 있는 막관통 도메인을 포함한다.

[0111] CAR은 T 세포 활성 부분을 포함할 수 있다. T 세포 활성 부분은 임의의 적합한 분자의 임의의 적합한 부분에서 유래되거나 획득될 수 있다. 일 실시예에서, 예를 들어, T 세포 활성 부분은 막관통 도메인을 포함한다. 막관통 도메인은 본 기술분야에 공지된 임의의 분자의 임의의 막관통 도메인에서 유래되거나 획득될 수 있다. 예를 들

어, 막관통 도메인은 CD8a 분자 또는 CD28 분자에서 획득되거나 유래될 수 있다. 이론적으로 구속됨이 없이, CD8은 T 세포 수용체(TCR)의 공동 수용체로서 세포 독성 T 세포의 표면에서 발현되는 막관통 당단백질이다. CD8의 가장 흔한 형태는 CD8α 및 CD8β 사슬로 구성된 이량체로 존재한다. CD28은 T 세포에서 발현되어 T 세포 활성화에 필요한 공동 자극 신호를 제공한다. CD28은 CD80(B7.1) 및 CD86(B7.2)의 수용체이다. 바람직한 실시예에서, CD8α 및 CD28은 인간 유래이다.

[0112] 막관통 도메인 외에도, T 세포 활성 부분은 세포내(intracellular, 즉 cytoplasmic) T 세포 신호 전달 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 세포간 T 세포 신호 전달 도메인은 CD28 분자, CD3ζ 분자 또는 이들의 변형된 형태, 인간 Fc 수용체 γ(FcRγ) 사슬, CD27 분자, OX40 분자, 4-1BB 분자 또는 본 기술분야에 공지된 다른 세포내 신호 전달 분자에서 획득되거나 유래될 수 있다. 이론적으로 구속됨이 없이, (1) CD28은 T 세포 공동 자극에 중요한 T 세포 마커이고; (2) CD3ζ는 TCR과 결합하여 신호를 생성하고, 면역 수용체 티로신 기반의 활성화 모티프(ITAM)를 포함하며; 및 (3) CD137로도 알려진 4-1BB는 강력한 공동 자극 신호를 T 세포에 전달하여, T 림프구의 분화를 촉진하고 T 림프구의 장기 생존을 향상시킨다. 바람직한 실시예에서, CD28, CD3ζ, 4-IBB, OX40 및 CD27은 인간 유래이다.

[0113] 본 명세서에 개시된 핵산 서열에 의해 코딩된 CAR의 T 세포 활성화 도메인은 임의의 조합으로 어느 하나의 전술한 막관통 도메인 및 어느 하나 이상의 전술한 세포간 T 세포 신호 전달 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 핵산 서열은 CD28 막관통 도메인과 CD28 및 CD3ζ의 세포내 T 세포 신호 전달 도메인을 포함하는 CAR을 코딩할 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 핵산 서열은 CD8α막관통 도메인 및 CD28, CD3ζ, Fc 수용체 γ(FcRγ) 사슬 및/또는 4-1BB의 세포내 T 세포 신호 전달 도메인을 포함하는 CAR을 코딩할 수 있다.

[0114] 일부 실시예에서, CAR 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드 N 말단에 위치한 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 CD8α에서 유래된다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 서열번호 9의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0115] 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 서열번호 14의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0116] 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 면역 이펙터 세포의 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3ζ에서 유래된다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 적어도 하나의 공동 자극 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 16의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 15의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0117] 일부 실시예에서, CAR 폴리펩티드는 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 힌지 도메인은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 힌지 도메인은 서열번호 13의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0118] 일부 실시예에서, CAR은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다. 일 실시예에서, CAR은 서열번호 17을 포함한다. 일부 실시예에서, CAR은 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15 및 서열번호 16 중 하나 이상 또는 전부의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0119] **면역 이펙터 세포 조성물**

[0120] "면역 이펙터 세포"는 면역 이펙터 기능을 발휘할 수 있는 면역 세포를 의미한다. 일부 실시예에서, 면역 이펙터 세포는 적어도 FcγRIII를 발현하고, ADCC 이펙터 기능을 발휘한다. ADCC를 매개하는 면역 이펙터 세포의 구현예는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 자연 살해(NK) 세포, 단핵구, 세포 독성 T 세포, 호중구, 및 호산구를 포함한다. 일부 실시예에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일부 실시예에서, T 세포는 자가 T 세포이다. 일부 실시예에서, T 세포는 동종이계 T 세포이다. 일부 실시예에서, T 세포는 CD4+/CD8-, CD4-/CD8+, CD4+/CD8+, CD4-/CD8-, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시예에서, T 세포는 CAR을 발현하고 표적 세포(예를 들어 CD20+ 또는 CD19+ 종양 세포)와 결합한 후 IL-2, TFN 및/또는 TNF를 생성한다. 일부 실시예에서, CD8+ T 세포는 CAR을 발현하고 표적 세포와 결합한 후 항원 특이성 표적 세포를 용해한다.

[0121] 벡터를 면역 이펙터 세포에 도입하는 생물학적 방법에는 DNA 및 RNA 벡터의 사용이 포함된다. 바이러스 벡터는 유전자를 인간 세포와 같은 포유동물에 삽입하기 위한 가장 널리 사용되는 방법이 되었다. 벡터를 면역 이펙터 세포에 도입하기 위한 화학적 방법은 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로스피어, 비드 및 수중유 에멀젼, 미셀, 혼합 미셀 및 리포좀을 포함하는 지질 기반 시스템과 같은 콜로이드 분산 시스템을 포함한다. 시험관내 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적인 콜로이드 시스템은 리포좀(예를 들어, 인공 막 소포)이다.

[0122] 본 명세서는 3.0×10^7 내지 1.0×10^8개의 CAR-T 세포를 포함하는 제형을 제공하고, 이러한 CAR-T 세포는 폴리펩티드 함유 CAR을 포함하고, 상기 폴리펩티드는 (a) BCMA의 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 제1 BCMA 결합 부분 및 BCMA의 제2 에피토프에 특이적으로 결합하는 제2 BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인; (b) 막관통 도메인; 및 (c) 제1 에피토프와 제2 에피토프가 상이한 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 3.0×10^7 내지 4.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 3.5×10^7 내지 4.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 4.0×10^7 내지 5.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 4.5×10^7 내지 5.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 5.0×10^7 내지 6.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 5.5×10^7 내지 6.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 6.0×10^7 내지 7.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 6.5×10^7 내지 7.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 7.0×10^7 내지 8.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 7.5×10^7 내지 8.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 8.0×10^7 내지 9.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 8.5×10^7 내지 9.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 9.0×10^7 내지 1.0×10^8개의 CAR-T 세포를 포함한다.

[0123] 일부 실시예에서, 3.0×10^7 내지 1.0×10^8개의 조작된 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포)를 포함하는 제형을 제공하고, 이러한 조작된 면역 이펙터 세포는 폴리펩티드 함유 CAR을 포함하고, 상기 폴리펩티드는 (a) BCMA의 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 제1 항-BCMA VHH, 및 BCMA의 제2 에피토프에 특이적으로 결합하는 제2 항-BCMA VHH를 포함하는 세포외 항원 결합 도메인; (b) 막관통 도메인; 및 (c) 제1 에피토프와 제2 에피토프가 상이한 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 3.0×10^7 내지 4.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 3.5×10^7 내지 4.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 4.0×10^7 내지 5.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 4.5×10^7 내지 5.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 5.0×10^7 내지 6.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 5.5×10^7 내지 6.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 6.0×10^7 내지 7.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 6.5×10^7 내지 7.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 7.0×10^7 내지 8.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 7.5×10^7 내지 8.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 8.0×10^7 내지 9.0×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 8.5×10^7 내지 9.5×10^7개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 9.0×10^7 내지 1.0×10^8개의 CAR-T 세포를 포함한다.

[0124] 일부 실시예에서, 본 명세서에 따른 CAR-T 제형의 세포 집단은 예를 들어 상이한 분화 단계에서 T 세포 또는 T 세포 집단을 포함한다. T 세포 분화의 단계는 가장 낮은 분화 정도에서 가장 높은 분화 정도 순으로 미접촉 T 세포, 줄기 중앙 기억 T 세포, 중앙 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포 및 최종 이펙터 T 세포를 포함한다. 항원에 노출된 후, 미접촉 T 세포는 증식하여 기억 T 세포, 예를 들어 줄기 중앙 기억 T 세포 및 중앙 기억 T 세포로 분화한 다음, 이펙터 기억 T 세포로 분화한다. 적절한 T 세포 수용체, 공동 자극 신호 및 염증 신호를 수신한 후, 기억 T 세포는 최종 이펙터 T 세포로 추가로 분화한다. 예를 들어, Restifo. Blood. 124.4(2014):476-77; 및 Joshi 등 J. Immunol. 180.3(2008):1309-15를 참조한다.

[0125] 미접촉 T 세포는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7+, CD62L+, CD45RO-, CD95-를 가질 수 있다. 줄기 중앙 기억 T 세포(Tscm)는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7+, CD62L+ , CD45RO-, CD95+를 가질 수 있다. 중앙 기억 T 세포(Tcm)는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7+, CD62L+, CD45RO+, CD95+를 가질 수 있다. 이펙터 기억 T 세포(Tem)는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7-, CD62L-, CD45RO+, CD95+를 가질 수 있다. 최종 이펙터 T 세포(Teff)는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7-, CD62L-, CD45RO-, CD95+를 가질 수 있다. 예를 들어, Gattinoni 등 Nat. Med. 17(2011):1290-7; 및 Flynn 등 Clin. Translat. Immunol. 3(2014):e20을 참조한다.

[0126] **약학적 조성물 및 제제**

[0127] 본 출원은 추가로 본 개시의 어느 하나의 항-BCMA 항체, 본 명세서에 따른 어느 하나의 CAR(예를 들어 BCMA CAR)을 포함하는 어느 하나의 조작된 면역 이펙터 세포, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 약학적 조성물은 본 명세서에 따른 원하는 순도를 갖는 임의의 면역 이펙터 세포와 선택적인 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제(Remington's Pharmaceutical Sciences 제16판, Osol, A. 편집(1980))를 혼합하여 동결건조 제제 또는 수용액 형태로 제조할 수 있다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포의 약학적 조성물은 디메틸술폭시드 또는 덱스트란-40으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함한다.

[0128] 본 명세서에 따른 조성물은 하나 이상의 담체를 포함하는 약학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 담체의 선택은 본 명세서에 개시된 CAR을 발현하는 특정 핵산 서열, 벡터 또는 숙주 세포, 및 본 명세서에 개시된 CAR을 발현하는 핵산 서열, 벡터 또는 숙주 세포를 투여하기 위한 특정 방법에 의해 결정된다. 따라서, 본 개시의 약학적 조성물의 다양한 적합한 제제가 존재한다.

[0129] 예를 들어, 약학적 조성물은 방부제를 포함할 수 있다. 적합한 방부제는 예를 들어 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨 및 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 2개 이상의 방부제의 혼합물을 선택적으로 사용할 수 있다. 방부제 또는 이의 혼합물은 전형적으로 전체 조성물의 중량을 기준으로 약 0.0001% 내지 약 2%의 양으로 존재한다.

[0130] 또한, 조성물에 완충제를 사용할 수 있다. 적합한 완충제는 예를 들어 시트르산, 시트르산나트륨, 인산, 인산칼륨 및 다양한 기타 산 및 염을 포함한다. 2개 이상의 완충제의 혼합물을 선택적으로 사용할 수 있다. 완충제 또는 이의 혼합물은 전형적으로 전체 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001% 내지 약 4%의 양으로 존재한다.

[0131] 본 명세서에 개시된 CAR을 코딩하는 핵산 서열 또는 본 명세서에 개시된 CAR을 발현하는 숙주 세포를 포함하는 조성물은 시클로덱스트린 포접 복합체와 같은 포접 복합체 또는 리포좀으로 조제될 수 있다. 리포좀은 숙주 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 또는 본 명세서에 개시된 핵산 서열을 특정 조직에 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 리포좀은 또한 본 명세서에 개시된 핵산 서열의 반감기를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 많은 방법이 리포좀의 제조에 사용될 수 있고, 예를 들어 Szoka 등, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980), 및 미국 특허 제4,235,871호; 제4,501,728호; 제4,837,028호; 및 제5,019,369호에 기술되어 있다. 조성물은 본 명세서에 개시된 조성물의 전달이 치료할 부위의 감작화를 유발하기에 충분한 시간 전에 발생하도록 정시 방출 전달 시스템, 지연 방출 전달 시스템 및 지속 방출 전달 시스템을 사용할 수 있다. 많은 유형의 방출 전달 시스템은 사용 가능하고 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 시스템은 조성물의 반복 투여를 방지할 수 있어 대상체 및 의사의 편의성을 증가시키고 본 개시의 일부 조성물 실시예에 특히 적합할 수 있다.

[0132] 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 1.0×10^5 내지 2.0×10^5개의 세포/kg, 1.5×10^5 내지 2.5×10^5개의 세포/kg, 2.0×10^5 내지 3.0×10^5개의 세포/kg, 2.5×10^5 내지 3.5×10^5개의 세포/kg, 3.0×10^5 내지 4.0×10^5개의 세포/kg, 3.5×10^5 내지 4.5×10^5개의 세포/kg, 4.0×10^5 내지 5.0×10^5개의 세포/kg, 4.5×10^5 내지 5.5×10^5개의 세포/kg, 5.0×10^5 내지 6.0×10^5개의 세포/kg, 5.5×10^5 내지 6.5×10^5개의 세포/kg, 6.0×10^5 내지 7.0×10^5개의 세포/kg, 6.5×10^5 내지 7.5×10^5개의 세포/kg, 7.0×10^5 내지 8.0×10^5개의 세포/kg, 7.5×10^5 내지 8.5×10^5개의 세포/kg, 8.0×10^5 내지 9.0×10^5개의 세포/kg, 8.5×10^5 내지 9.5×10^5개의 세포/kg, 9.0×10^5 내지 1.0×10^6개의 세포/kg의 용량으로 조제된다. 바람직한 실시예에서, 용량은 약 0.75×10^6개의 세포/kg으로 조제된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 1.0×10^8개의 세포/대상체 미만의 용량으로 조제된다.

[0133] **치료 방법**

[0134] 본 출원은 추가로 세포 면역 요법에 사용하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 세포 면역 요법은 혈액 악성 종양 및 고형 종양을 포함하지만 이에 한정되지 않는 대상체의 암을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시예에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시예에서, 방법은 모든 연령 서브집합을 포함하는 성인 및 소아 집단의 치료에 적합하고, 1차 라인 또는 후속 라인을 포함하는 임의의 치료 라인으로 사용할 수 있다.

[0135] 본 명세서에 따른 임의의 항-BCMA VHH, CAR 및 조작된 면역 이펙터 세포(예를 들어 CAR-T 세포)는 암의 치료 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 면역 이펙터 세포는 자가이다. 일부 실시예에서, 면역 이펙터 세포는 동종이계이다.

[0136] 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 1.0×10^5 내지 2.0×10^5개의 세포/kg, 1.5×10^5 내지 2.5×10^5개의 세포/kg, 2.0×10^5 내지 3.0×10^5개의 세포/kg, 2.5×10^5 내지 3.5×10^5개의 세포/kg, 3.0×10^5 내지 4.0×10^5개의 세포/kg, 3.5×10^5 내지 4.5×10^5개의 세포/kg, 4.0×10^5 내지 5.0×10^5개의 세포/kg, 4.5×10^5 내지 5.5×10^5개의 세포/kg, 5.0×10^5 내지 6.0×10^5개의 세포/kg, 5.5×10^5 내지 6.5×10^5개의 세포/kg, 6.0×10^5 내지 7.0×10^5개의 세포/kg, 6.5×10^5 내지 7.5×10^5개의 세포/kg, 7.0×10^5 내지 8.0×10^5개의 세포/kg, 7.5×10^5 내지 8.5×10^5개의 세포/kg, 8.0×10^5 내지 9.0×10^5개의 세포/kg, 8.5×10^5 내지 9.5×10^5개의 세포/kg, 9.0×10^5 내지 1.0×10^6개의 세포/kg, 1.0×10^6 내지 2.0×10^6개의 세포/kg, 1.5×10^6 내지 2.5×10^6개의 세포/kg, 2.0×10^6 내지 3.0×10^6개의 세포/kg, 2.5×10^6 내지 3.5×10^6개의 세포/kg, 3.0×10^6 내지 4.0×10^6개의 세포/kg, 3.5×10^6 내지 4.5×10^6개의 세포/kg, 4.0×10^6 내지 5.0×10^6개의 세포/kg, 4.5×10^6 내지 5.5×10^6개의 세포/kg 또는 5.0×10^6 내지 6.0×10^6개의 세포/kg의 용량으로 투여된다. 바람직한 실시예에서, 용량은 약 0.75×10^6개의 세포/kg을 포함한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 1.0×10^8개의 세포/대상체의 용량으로 투여된다.

[0137] 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 1.0×10^8개의 세포/대상체 미만의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 3.0 내지4.0×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 3.5 내지 4.5×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 4.0 내지5.0×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 4.5 내지5.5×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 5.0 내지6.0×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 5.5 내지6.5×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 6.0 내지7.0×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 6.5 내지7.5×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 7.0 내지8.0×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 7.5 내지8.5×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 8.0 내지9.0×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 8.5 내지9.5×10^7개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 9.0×10^7 내지 1.0×10^8개의 세포의 용량으로 투여된다.

[0138] 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.693×10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.52×10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.94×10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.709×10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.51×10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.95×10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 외래 진료 환경에서 투여된다.

[0139] 일부 실시예에서, 대상체에 투여된 CAR-T 세포를 포함하는 조성물은 디메틸술폭시드 또는 덱스트란-40으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함한다.

[0140] 일부 실시예에서, CAR-T 세포(예를 들어, 임의의 전술한 용량)는 1회 이상의 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여는 단일 정맥내 주입을 통해 이루어진다. 일부 실시예에서, 단일 정맥내 주입은 단일 백의 CAR-T 세포를 사용하여 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 단일 백의 상기 CAR-T 세포의 상기 투여는 상기 단일 백의 CAR-T 세포가 해동된 시간과 상기 단일 백의 CAR-T 세포가 해동된 후 3시간 사이에 완료된다. 일부 실시예에서, 단일 정맥내 투여는 두 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 두 백의 상기 CAR-T 세포 중 각 백의 상기 투여는 상기 두 백의 CAR-T 세포 중 첫 번째 백이 해동된 시간과 상기 첫 번째 백의 CAR-T 세포가 해동된 후 3시간 사이에 완료된다.

[0141] 일부 실시예에서, 초기 성분채집술에서 CAR-T 세포 투여까지의 시간은 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117, 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 또는 167일 미만이다. 일부 실시예에서, 초기 성분채집술에서 CAR-T 세포 투여까지의 시간은 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117, 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 또는 167일을 초과한다.

[0142] 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포의 투여 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 시클로포스파미드의 투여 및/또는 플루다라빈의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 정맥내 투여로 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포 투여 5일 내지 7일 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포 투여 5일 내지 7일 전에 시클로포스파미드 및 플루다라빈의 정맥내 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 300 mg/m^2의 시클로포스파미드 정맥내 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 30 mg/m^2의 플루다라빈 정맥내 투여를 포함한다.

[0143] 일부 실시예에서, CAR-T 세포로 치료하는 방법은 CAR-T 세포 투여 3일 이내에 CAR-T 세포의 체내 증폭을 유의하게 감소시키지 않으면서 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 항체이다. 일부 실시예에서, IL-6 억제제는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 토실리주맙이다.

[0144] 일부 실시예에서, CAR-T 세포로 치료하는 방법은 CAR-T 세포 투여 최대 1시간 전에 해열제 및 항히스타민제를 포함하는 주입 전 약물로 대상체를 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함한다. 일부 실시예에서, 해열제는 경구 또는 정맥내로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 해열제는 650 mg 내지 1000 mg 사이의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함한다. 일부 실시예에서, 항히스타민제는 경구 또는 정맥내로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 항히스타민제는 25 mg 내지 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 투여된다. 표준 투여 기술을 사용하여 포유동물에게 조성물을 투여할 수 있고, 상기 조성물은 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 발현하는 숙주 세포 또는 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하며, 상기 표준 투여 기술은 경구, 정맥내, 복막내, 피하, 폐, 경피, 근육내, 비강내, 협측, 설하 또는 좌제 투여를 포함한다. 조성물은 바람직하게는 비경구 투여에 적합하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “비경구”는 정맥내, 근육내, 피하, 직장, 질 및 복막내 투여를 포함한다. 보다 바람직하게는, 조성물은 정맥내, 복막내 또는 피하 주사를 통해 말초 전신 전달로 포유동물에게 투여된다. 가장 바람직하게는, 조성물은 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[0145] 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 발현하는 숙주 세포 또는 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하는 조성물은 하나 이상의 다른 치료제와 함께 투여될 수 있고, 상기 치료제는 포유동물에게 공동 투여될 수 있다. “공동 투여”는 하나 이상의 다른 치료제 및 본 명세서에 개시된 숙주 세포 또는 본 명세서에 개시된 벡터를 포함하는 조성물을 본 명세서에 개시된 CAR이 하나 이상의 다른 치료제의 효과를 향상시킬 수 있도록 충분히 가까운 시간에 투여하는 것을 의미하거나, 그 반대로 마찬가지이다. 이러한 측면에서, 본 명세서에 개시된 숙주 세포 또는 본 명세서에 개시된 벡터를 포함하는 조성물을 먼저 투여할 수 있고, 하나 이상의 다른 치료제를 다음으로 투여할 수 있거나, 그 반대로 마찬가지이다.

[0146] 본 명세서에 따른 CAR-발현 세포 및 적어도 하나의 다른 치료제를 동시(동일하거나 분리된 조성물)에 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 순차적 투여의 경우, 본 명세서에 따른 CAR-발현 세포를 먼저 투여할 수 있고 다른 약제를 다음으로 투여할 수 있거나, 또는 투여 순서를 바꿀 수 있다.

[0147] 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포의 투여 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 투여 약 5일 내지 약 7일 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 정맥내 투여로 수행된다. 일부 실시예에서, 상기 림프구 고갈 방안은 시클로포스파미드의 투여 또는 플루다라빈의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 시클로포스파미드는 300 mg/m^2로 정맥내 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 플루다라빈은 30 mg/m^2로 정맥내 투여된다. 일부 실시예에서, 300 mg/m^2의 시클로포스파미드 정맥내 투여 및 30 mg/m^2의 플루다라빈 정맥내 투여를 포함하는 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 투여 약 5일 내지 약 7일 전에 수행된다.

[0148] 일부 실시예에서, 대상체는 가교 요법을 추가로 받고, 여기서 상기 가교 요법은 성분채집술과 상기 림프구 고갈 방안 사이에 적어도 하나의 가교 약물을 사용한 단기 치료를 포함하고, 여기서 상기 적어도 하나의 가교 약물은 사전에 대상체의 안정성 질환, 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 결과를 획득하였다. 일부 실시예에서, 상기 가교 요법을 수행하였으나 대상체의 종양 부하는 증가하였다. 일부 실시예에서, 상기 가교 요법을 수행하였으나 대상체의 종양 부하는 약 25% 또는 그 이상 증가하였다.

[0149] 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 최대 약 1시간 전에, 해열제 및 항히스타민제를 포함하는 투여 전 약물로 대상체를 치료한다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 경구 또는 정맥내로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 650 mg 내지 1000 mg 사이의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 경구 또는 정맥내로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 25 mg 내지 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함하고, 상기 해열제는 650 mg과 1000 mg 사이의 용량으로 경구 또는 정맥내로 대상체에게 투여되며, 여기서 상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함하고, 상기 항히스타민제는 25 mg과 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 경구 또는 정맥내로 대상체에게 투여된다.

[0150] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 진단하는 단계를 추가로 포함한다. 바람직한 실시예에서, 이전에 미국 혈액 및 골수 이식 학회(ASBMT) 합의 등급이었던 미국 이식 및 세포 요법 학회(ASTCT)에 따라 진단된다. **표 13**에서 CRS 진단을 위한 ASTCT 합의 등급의 비제한적 요약을 제공한다. 일부 실시예에서, IL-6, IL-10, IFN-γ, C 반응성 단백질(CRP) 및 페리틴 중 하나 이상 또는 전부의 수준을 평가하여 CRS를 평가한다.

[0151] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 해열제로 CRS를 치료한다. 일부 구현예에서, 항사이토카인 요법으로 CRS를 치료한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 주입 후 약 3일 초과하여 발생한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 CAR-T 세포의 체내 증폭을 유의하게 감소시키지 않고 발생한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 상기 CAR-T 세포의 체내 증폭을 유의하게 감소시키지 않으면서 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 항체이다. 일부 실시예에서, 항체는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 토실리주맙이다. 일부 실시예에서, 항사이토카인 요법은 토실리주맙의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 항사이토카인 요법은 스테로이드의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 토실리주맙 이외의 단일클론 항체를 사용한 치료를 포함한다. 일부 실시예에서, 토실리주맙 이외의 항체는 사이토카인을 표적화한다. 일부 실시예에서, 토실리주맙 이외의 항체에 의해 표적화된 사이토카인은 IL-1이다. 일부 실시예에서, IL-1을 표적화하는 항체는 아나킨라이다. 일부 실시예에서, 토실리주맙 이외의 항체에 의해 표적화된 사이토카인은 TNFα이다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 혈관수축제를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 삽관 또는 기계적 환기를 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 시클로포스파미드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 에타너셉트를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 레베티라세탐을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 지지 요법을 포함한다.

[0152] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 면역 세포 이펙터 관련 신경 독성(ICANS)을 진단하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 미국 국립암연구소 이상반응표준용어기준(NCI CTCAE)에 따라 진단하였다. 일부

실시예에서, NCI CTCAE 기준 버전 5.0에 따라 진단하였다. 일부 실시예에서, 미국 이식 및 세포 요법 학회(ASTCT) 합의 등급 시스템에 따라 진단하였다. 일부 실시예에서, 실시예는 ICAN과 일치한 신경 독성을 갖는다. 표 14에서 ICANS 진단을 위한 ASTCT 합의 등급 시스템의 비제한적 요약을 제공한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 항체이다. 일부 실시예에서, 항체는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 토실리주맙이다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 IL-1 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, IL-1 억제제는 항체이다. 바람직한 실시예에서, IL-1 억제 항체는 아나킨라이다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 레베티라세탐을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 덱사메타손을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 메틸프레드니손 나트륨 숙시네이트를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 페티딘을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 토실리주맙, 아나킨라, 코르티코스테로이드, 레베티라세탐, 덱사메타손, 메틸프레드니손 나트륨 숙시네이트 또는 페티딘 중 하나 이상 또는 전부를 투여하는 것을 포함한다.

[0153] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 혈구감소증을 진단하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 혈구감소증은 림프구감소증, 호중구감소증 및 혈소판감소증 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다. 이론적으로 구속됨이 없이, 2등급 또는 그 이하가 아닌 3등급 또는 4등급의 림프구감소증은 0.5 × 10^9개의 세포/L 대상체 혈액 샘플 미만의 림프구 수를 특징으로 하고, 2등급 또는 그 이하가 아닌 3등급 또는 4등급의 호중구감소증은 1000개의 세포/μL 대상체 혈액 샘플 미만의 호중구 수를 특징으로 하며, 2등급 또는 그 이하가 아닌 3등급 또는 4등급의 혈소판감소증은 50,000개의 세포/μL 대상체 혈액 샘플 미만의 혈소판 수를 특징으로 한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 75% 초과의 3등급 또는 4등급 림프구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 80% 초과의 3등급 또는 4등급 림프구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 85% 초과의 3등급 또는 4등급 림프구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 90% 초과의 3등급 또는 4등급 림프구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 70% 초과의 3등급 또는 4등급 호중구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 75% 초과의 3등급 또는 4등급 호중구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 80% 초과의 3등급 또는 4등급 호중구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 85% 초과의 3등급 또는 4등급 호중구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 30% 초과의 3등급 또는 4등급 혈소판감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 34% 초과의 3등급 또는 4등급 혈소판감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 38% 초과의 3등급 또는 4등급 혈소판감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 42% 초과의 3등급 또는 4등급 혈소판감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판감소증으로 회복된다.

[0154] 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 발현하는 숙주 세포 또는 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하는 조성물을 포유동물(예를 들어 인간)에게 투여하면, 본 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 통해 CAR의 생물학적 활성을 측정할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, CAR은 다발성 골수종 세포 상의 BCMA와 결합하고, 이러한 다발성 골수종 세포는 파괴된다. CAR와 다발성 골수종 세포 표면 상의 BCMA의 결합은 예를 들어 ELISA 및 유세포 분석법을 비롯한 본 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 다발성 골수종 세포를 파괴하는 CAR의 능력은 예를 들어 Kochenderfer 등, J. Immunotherapy, 32(7):689-702 (2009) 및 Herman 등 J. Immunological Methods, 285(1):25-40 (2004)에 기재된 세포 독성 측정 방법과 같은 본 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 측정할 수 있다. CAR의 생물학적 활성은 또한 CD 107a, IFNɣ, IL-2 및 TNF와 같은 일부 사이토카인의 발현을 통해 측정할 수 있다.

[0155] 본 명세서에 따른 방법은 고형암 및 액상암을 비롯한 다양한 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예

에서, 이러한 방법은 다발성 골수종의 치료에 사용된다. 본 명세서에 따른 방법은 보조 치료 또는 선행 보조 치료에서 1차 요법, 2차 요법, 3차 요법 또는 본 기술분야에 공지된 다른 유형의 암 요법(예를 들어, 화학 요법, 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역 요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 표적화 요법, 냉동 요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 고주파 소작술 등)과의 조합 요법으로서 사용될 수 있다.

[0156] 일부 실시예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 듀리-새먼(Durie-Salmon) 병기 분류 시스템 기반의 I기, II기 또는 III기, 및/또는 A기 또는 B기 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 국제골수종작업그룹(IMWG)에서 발표한 국제 병기 분류 시스템 기반의 I기, II기 또는 III기 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 진행성이다.

[0157] 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 3개의 사전 요법 라인을 포함하는 사전 치료를 받는다. 일부 실시예에서, 사전 요법 라인의 중앙수는 6이다. 일부 실시예에서, 사전 요법 라인은 수술, 방사선 요법, 또는 자가 이식 또는 동종이계 이식, 또는 이러한 치료의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제(PI)인 약물을 사용한 치료를 포함한다. PI의 비제한적인 구현예는 보르테조밉, 카르필조밉 및 익사조밉을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 면역 조절 약물(IMiD)인 약물을 사용한 치료를 포함한다. IMiD의 비제한적인 구현예는 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 탈리도마이드를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 코르티코스테로이드인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 코르티코스테로이드의 비제한적인 구현예는 덱사메타손 및 프레드니손을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 알킬화제인 약물을 사용한 치료을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 안트라사이클린인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 항-CD38 항체인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 항-CD38 항체의 비제한적인 구현예는 다라투무맙, 이사툭시맙 및 연구 항체 TAK-079를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 엘로투주맙인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 파노비노스타트인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 적어도 1개의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 1개의 약물은 PI, IMiD 및 항-CD38 항체 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3개의 사전 요법 라인은 적어도 1개의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 1개의 약물은 PI, IMiD 및 알킬화제 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 재발된다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 탈리도마이드, 덱사메타손, 프레드니손, 알킬화제, 다라투무맙, 이사툭시맙, TAK-079, 엘로투주맙 및 파노비노스타트 중 하나 이상 또는 전부로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 적어도 2개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종이 치유되기 어려운 적어도 2개의 약물은 PI 및 IMiD를 포함한다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 적어도 3개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 적어도 4개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 적어도 4개의 사전 요법 라인은 적어도 1개의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 1개의 약물은 PI, IMiD, 항-CD38 항체 및 알킬화제 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 적어도 5개의 약물로 치유되기 어렵다.

[0158] 일부 실시예에서, 대상체는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 전에 약 10% 내지 약 30% 사이의 골수 형질 세포를 갖는다.

[0159] 일부 실시예에서, 임상 평가를 위해 골수 흡인 또는 생검을 수행할 수 있거나, 바이오마커 평가를 위해 골수 흡인을 수행할 수 있다. 일부 실시예에서, 임상 병기 분류(형태학, 세포유전학 및 면역조직화학 또는 면역 형광 또는 유세포 분석법)를 수행할 수 있다. 일부 실시예에서, 골수 흡인물의 일부에 대해 면역 표현형 분석을 수행하고 BCMA, CD138 양성 다발성 골수종 세포 중의 체크포인트 리간드 발현 및 T 세포 상의 체크포인트 발현을 모니터링할 수 있다. 일부 실시예에서, 골수 흡인물 DNA의 차세대 시퀀싱(NGS)을 사용하여 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD)을 모니터링할 수 있다. 골수 흡인물 DNA의 NGS는 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시예에서, NGS는 clonoSeq를 통해 수행된다. 일부 실시예에서, 기준선 골수 흡인물을 사용하여 골수종 클론을 정의할 수 있고, 치료 후 샘플을 사용하여 MRD 음성을 평가할 수 있다. 일부 실시예에서, MRD 음성 상태는 평가 가능한 샘플을 기반으로 할 수 있다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 샘플은 보정, 품질 관리 및 특정 감도 수준에서 평가 가능한 세포 충분성 중 하나 이상 또는 전부를 통과한 샘플이다. 일부 실시예에서, 감도 수준은 10^{-6}이다. 일부 실시예에서, 감도 수준은 10^{-6}이고, 감도 수준은 10^{-5}이다. 일부 실시예에서, 감도 수준은 10^{-4}이다. 일부

실시예에서, 감도 수준은 10^{-3}이다.

[0160] 일부 실시예에서, 국제골수종작업그룹(IMWG) 기반의 반응 기준을 사용하여 치료 방법에 대한 대상체의 반응을 평가하고, 상기 반응 기준은 **표 6**에 요약되어 있다. 일부 실시예에서, 반응을 엄격한 완전 반응(sCR)으로 분류할 수 있다. 일부 실시예에서, 반응을 완전 반응(CR)으로 분류할 수 있고, 이는 엄격한 완전 반응(sCR)보다 더 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 매우 양호한 부분 반응(VGPR)으로 분류할 수 있고, 이는 완전 반응(CR)보다 더 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 부분 반응(PR)으로 분류할 수 있고, 이는 매우 양호한 부분 반응(VGPR)보다 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 최소 반응(MR)으로 분류할 수 있고, 이는 부분 반응(PR)보다 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 안정성 질환(SD)으로 분류할 수 있고, 이는 최소 반응(MR)보다 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 진행성 질환(PD)으로 분류할 수 있고, 이는 안정성 질환보다 더 나쁘다.

[0161] 일부 실시예에서, 국제골수종연구그룹(IMWG) 기반의 반응 기준을 평가하기 위한 테스트는 혈청 및 뇨액 중의 골수종 단백질(M-단백질) 측정, 알부민에 대해 보정된 혈청 칼슘, 골수 검사, 골격 조사 및 골수외 형질세포종의 문서화이다.

[0162] 혈액 및 뇨액의 M-단백질 측정을 위한 테스트의 비제한적인 구현예는 당업자에게 공지되어 있고, 혈청 정량 Ig, 혈청 단백질 전기영동(SPEP), 혈청 면역고정 전기영동, 혈청 FLC 측정, 전기영동에 의한 24시간 뇨액 M-단백질 정량(UPEP), 뇨액 면역고정 전기영동 및 혈청 β2-마이크로글로불린을 포함한다.

[0163] 고칼슘혈증의 검출을 위해 혈액 샘플에서 알부민에 대해 보정된 혈청 칼슘을 계산하는 것은 당업자에게 공지되어 있다. 이론적으로 구속됨이 없이, 칼슘은 알부민과 결합하고 결합되지 않은(유리) 칼슘만이 생물학적 활성을 갖는다. 따라서, 비정상적인 알부민 수준에 맞게 혈청 칼슘 수준을 조절(“보정된 혈청 칼슘)해야 한다.

[0164] 일부 실시예에서, 두개골, 전체 척추, 골반, 흉부, 상완골, 대퇴골 및 임의의 다른 골격 중 어느 하나 또는 전부에 대한 골격 조사를 수행할 수 있고, IV 조영을 사용하지 않고 X선 촬영(“X선”) 또는 저선량 컴퓨터 단층 촬영(CT) 진단 품질 스캔을 통해 평가할 수 있으며, 이 양자는 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시예에서, T 세포 투여 후 및 질환 진행 확인 전에 증상 기반의 임상적 지시의 유무와 관계없이 X선 또는 CT 스캔을 부분적으로 수행하여 반응 또는 진행을 기록할 수 있다. 일부 실시예에서, 자기 공명 영상(MRI)은 뼈 질환을 평가하기 위해 사용될 수 있지만 골격 조사를 대체하지는 않는다. MRI는 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시예에서, 완전한 골격 조사 외에도 스크리닝 시 방사선 핵종 뼈 스캔을 사용하는 경우 두 가지 방법을 사용하여 질환 상태를 기록할 수 있다. 방사성 핵종 뼈 스캔은 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시예에서, 방사성 핵종 뼈 스캔 및 완전한 골격 조사는 동시에 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 방사성 핵종 뼈 스캔은 완전한 골격 조사를 대체하지 못할 수 있다. 일부 실시예에서, 대상체가 뼈 변화로 인한 통증 증상으로 나타나는 질환 진행을 보이는 경우, 대상체가 경험하는 증상에 따라 골격 조사 또는 기타 방사선 사진을 통해 질환 진행을 기록할 수 있다.

[0165] 일부 실시예에서, 임상 검사 또는 MRI를 통해 골수외 형질세포종을 기록할 수 있다. 일부 실시예에서, IV 조영 사용에 대한 금기사항이 없는 경우 CT 스캔을 통해 골수외 형질세포종을 기록할 수 있다. 일부 실시예에서, CT 부분이 충분한 진단 품질을 가지면, 양전자 방출 단층 촬영(PET) 스캔 및 CT 스캔의 융합을 통해 골수외 형질세포종을 기록할 수 있다. 일부 실시예에서, 확진된 CR 또는 확진된 질환 진행이 발생할 때까지 대상체에 대해 4주마다 척수외 질환의 측정 가능한 부위의 부분적 평가, 측정 또는 감정을 수행할 수 있다. 일부 실시예에서, 12주마다 골수외 형질세포종의 평가를 수행할 수 있다.

[0166] 일부 실시예에서, VGPR 또는 PR 또는 MR에 부합되기 위해, 기존 골수외 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 각각 90% 이상 또는 최소 50% 감소할 수 있다. 일부 실시예에서, 질환 진행에 부합되기 위해, 기존 골수외 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 반드시 적어도 50% 증가해야 하거나, 단축 > 1 cm의 이전 병변의 최장 직경은 반드시 적어도 50% 증가해야 하거나, 반드시 새로운 형질세포종이 발생해야 한다. 일부 실시예에서, 존재하는 모든 골수외 형질세포종이 보고되지 않은 경우, 질환 진행에 부합되기 위해 보고된 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 적어도 50% 증가하였다. 일부 실시예에서, 연구 치료가 면역고정 측정을 간섭하는 경우, CR은 면역고정 시 다발성 골수종과 관련된 원시 M-단백질의 소실로 정의될 수 있다.

[0167] 일부 실시예에서, 질환 부하 또는 종양 부하의 변화에 따라 치료 방법에 대한 대상체의 반응을 평가한다. 질환 부하 또는 종양 부하는 대상체의 측정 가능한 질환의 유형을 나타낸다. 일부 실시예에서, 치료 후 파라단백질 수준의 변화에 따라 종양 부하의 변화를 평가할 수 있다. 일부 실시예에서, 파라단백질은 혈청 중의 M-단백질이다. 일부 실시예에서, 파라단백질은 혈청 중의 M-단백질이다. 일부 실시예에서, 관련된 유리 경쇄와 관련되지

않은 유리 경쇄(dFLC) 간의 차이에 따라 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, 기준선으로부터(즉, CAR-T 세포 투여 전으로부터)의 최대 파라단백질에 따라 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 28일 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다.

[0168] 일부 실시예에서, 두 번째 용량의 CAR-T 세포의 두 번째 정맥내 주입에 의한 투여를 통해 대상체를 재치료한다. 일부 실시예에서, 재치료 용량은 1.0×10^5 내지 5.0×10^6개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 재치료 용량은 약 0.75×10^5개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 CAR-T 세포의 최초 주입 후 최소 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응 후 진행성 질환을 보일 때 재치료한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포의 최초 주입과 진행성 질환의 검출 사이의 시간은 적어도 6개월을 포함한다.

[0169] 일 양태에서, 다발성 골수종 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 단일 정맥내 주입을 통해 상기 대상체에게 치료 유효량의 키메라 항원 수용체(CAR) 함유 T 세포를 포함하는 조성물을 투여하여, 상기 대상체에게 특정 용량의 CAR-발현 T 세포(CAR-T 세포)를 전달하는 단계를 포함한다.

[0170] 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 3개의 사전 요법 라인을 포함하는 사전 치료를 받는다. 일부 실시예에서, 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인은 적어도 1개의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 1개의 약물은 PI, IMiD 및 항-CD38 항체 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 재발된다.

[0171] 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 적어도 2개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 대상체가 치유되기 어려운 상기 적어도 2개의 약물은 PI 및 IMiD를 포함한다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 적어도 3개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 적어도 4개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 요법 라인 후에 적어도 5개의 약물로 치유되기 어렵다.

[0172] 일부 실시예에서, 대상체의 연령은 65세보다 많다. 일부 실시예에서, 대상체는 흑인 또는 아프리카계 미국인이다. 일부 실시예에서, 대상체는 3개의 사전 요법 라인을 받는다. 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 4개의 사전 요법 라인을 받는다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종 또는 대상체는 3부류의 약물로 치류되기 어렵고, 즉 다발성 골수종 또는 대상체는 삼중 클래스로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종 또는 대상체는 5개의 약물(medicaments 또는 drugs)로 치유되기 어렵고, 즉 다발성 골수종 또는 대상체는 5개의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 대상체는 표준 위험 세포유전학을 가지고 있다. 일부 실시예에서, 대상체는 고위험 세포유전학을 가지고 있다. 일부 실시예에서, 대상체 또는 다발성 골수종은 국제 병기 분류 시스템에 따른 III기로 특성화되었다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 전에 약 10% 내지 약 30% 사이의 골수 형질 세포를 갖는다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 전에 약 31% 내지 약 59% 사이의 골수 형질 세포를 갖는다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 전에 약 60% 내지 약 100% 사이의 골수 형질 세포를 갖는다. 일부 실시예에서, 대상체는 다발성 골수종 환자 집단 또는 무작위로 선택된 임의의 집단에서의 중앙값보다 낮은 종양에서의 BCMA 발현을 갖는다. 일부 실시예에서, 대상체는 다발성 골수종 환자 집단 또는 무작위로 선택된 임의의 집단에서의 중앙값보다 크거나 같은 종양에서의 BCMA 발현을 갖는다. 일부 실시예에서, 형질세포종은 대상체에 존재한다. 일부 실시예에서, 형질세포종은 뼈 기반이다. 일부 실시예에서, 형질세포종은 골수외이다. 일부 실시예에서, 형질세포종은 뼈 및 골수외 기반이다.

[0173] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 100% 사이, 약 60% 내지 약 100% 사이, 약 65% 내지 약 100% 사이, 약 70% 내지 약 100% 사이, 약 75% 내지 약 100% 사이, 약 80% 내지 약 100% 사이, 약 85% 내지 약 100% 사이, 약 90% 내지 약 100% 사이, 약 92% 내지 약 100% 사이, 약 95% 내지 약 100% 사이, 약 96% 내지 약 100% 사이, 약 97% 내지 약 100% 사이, 약 98% 내지 약 100% 사이, 또는 약 99% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 100% 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일

부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 100% 사이의 비율에서 약 1% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 100% 사이의 비율에서 약 60% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 92% 사이의 비율에서 약 65% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 88% 사이의 비율에서 약 70% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 88% 사이의 비율에서 약 90% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 88% 사이의 비율에서 약 95% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 88% 사이의 비율에서 약 99% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 83% 사이의 비율에서 약 100% 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다.

[0174] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 획득하거나 상기 미세 잔존 질환(MRD) 상태를 유지하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-6}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-5}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-4}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-3}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 골수에서 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 DNA를 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 28일 또는 더 긴 시간, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 2개월 또는 더 긴 시간, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 3개월 또는 더 긴 시간, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 6개월 또는 더 긴 시간, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 9개월 또는 더 긴 시간, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 28일 내지 약 179일 사이의 1차 추적조사 시간에 획득된다.

[0175] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 최초로 획득된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10^{-5}의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-6}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10^{-4}의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10^{-3}의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 DNA를 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 359일 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 9개월 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 6개월 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 3개월 사이, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 2개월 사이의 제2 추적조사 시간에 골수에서 평가된 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 180일 내지 약 359일 사이의 제2 추적조사 시간에 골수에서 평가된 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 360일 내지 약 539일 사이의 제2 추적조사 시간에 골수에서 평가된 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다.

[0176] 일부 실시예에서, MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-6}의 감도 수준에서 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-5}의 감도 수준에서 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-4}의 감도 수준에서 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효

능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-3}의 감도 수준에서 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 359일 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 9개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 6개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 3개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 2개월 사이, 또는 CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 29일 사이의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 44% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 55%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 65% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 76% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 47% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 58%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 68% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 29% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 39%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 50% 또는 더 낮은 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 44% 내지 약 65% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 47% 내지 약 68% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 29% 내지 약 50% 사이의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 55%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 58%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 39%의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0177] 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-6}의 감도 수준에서 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-5}의 감도 수준에서 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-4}의 감도 수준에서 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-3}의 감도 수준에서 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 359일 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 9개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 6개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 3개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 2개월 사이, 또는 CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 29일 사이의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기

주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 83% 또는 더 낮은 비율로, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 93%의 비율로, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체엣 약 98% 또는 더 낮은 비율로, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 82% 또는 더 낮은 비율로, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 92%의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 97% 또는 더 낮은 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 83% 내지 약 98% 사이의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 82% 내지 약 97% 사이의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 93%의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 92%의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0178] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 대상체에서 적어도 하나의 반응을 효과적으로 획득하되, 상기 적어도 하나의 반응은 양호한 것에서 열등한 것의 순서로 엄격한 완전 반응, 완전 반응, 매우 양호한 부분 반응, 부분 반응 또는 최소 반응을 포함한다.

[0179] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 또는 더 긴 시간, 약 29일 또는 더 긴 시간, 약 42일 또는 더 긴 시간, 약 89일 또는 더 긴 시간, 또는 약 321일 또는 더 긴 시간 이내에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 321일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 89일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 42일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 29일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다.

[0180] 일부 실시예에서, 엄격한 완전 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 완전 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 최소 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다.

[0181] 일부 실시예에서, 상기 방법은 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응, 즉 최소 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법이 최소 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 획득하는 데 효과적인 비율을 임상적 이득률이라고 한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 99% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 100% 또는 더 낮은 비율로 최소 반응 또는 더 나은 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응

중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98%의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0182] 일부 실시예에서, 상기 방법은 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응, 즉 부분 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법이 부분 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 획득하는 데 효과적인 비율을 전체 생존율 또는 전체 반응률이라고 한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 99% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 97% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 100% 또는 더 낮은 비율로 부분 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0183] 일부 실시예에서, 상기 방법은 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응, 즉 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 86% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 93% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 88% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 95% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98% 또는 더 낮은 비율로 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 86% 내지 약 97% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 88% 내지 약 98% 사이의 비율로 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 93%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 95%의 비율로 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0184] 일부 실시예에서, 상기 방법은 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 최상의 반응, 즉 완전 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 89% 또는 더 낮은 비율로 완전 반응 또는 더 나은 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0185] 일부 실시예에서, 상기 방법은 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기

방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 89% 또는 더 낮은 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0186] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 또는 더 긴 시간, 78일 또는 더 긴 시간, 153일 또는 더 긴 시간, 293일 또는 더 긴 시간, 또는 약 534일 또는 더 긴 시간 이내에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 534일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 293일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 153일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 78일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0187] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 180일 사이, 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 357일 사이, 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 606일 사이, 또는 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 654일 사이의 추적조사 시간에 대상체의 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 77% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 85% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 91% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 63% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 74% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 81% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 56% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 75% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 52% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 63% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 72% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 48% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 60% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 70% 또는 더 낮은 비율로 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 77% 내지 약 91% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 63% 내지 약 81% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 56% 내지 약 75% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 52% 내지 약 72% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 48% 내지 약 70% 사이의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 85%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 74%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 63%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 60%의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다.

[0188] 일부 실시예에서, 여기서 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 3개월 사이에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 25% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 34% 또는 더

낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 44% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 33% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 43% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 54% 또는 더 낮은 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 25% 내지 약 44% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 33% 내지 약 54% 사이의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 34%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 43%의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다.

[0189] 일부 실시예에서, 상기 방법은 대상체의 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 209일 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 386일 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 632일 사이 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 684일 사이의 시간에 대상체의 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 79% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 88% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 93% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 84% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 75% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 75% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 49% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 61% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 70% 또는 더 낮은 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 79% 내지 약 93% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 내지 약 84% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 49% 내지 약 70% 사이의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 88%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 61%의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0190] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군을 약 1일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 사이토카인 방출 증후군이 최초로 관찰된 후 약 1, 3, 4, 6, 16 또는 97일의 시간에 상기 사이토카인 방출 증후군의 약 1% 내지 약 99% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0191] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성이 최초로 관찰된 후 약 1, 4, 5, 8, 12 또는 16일의 시간에 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성의 약 1% 내지 약 17% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0192] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 90% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 91% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 92% 초과의 대상체에서

감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 93% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 94% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 95% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 96% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 97% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 98% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 99% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 100%의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다.

[0193] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 획득하거나 상기 미세 잔존 질환(MRD) 상태를 유지하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-6}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-5}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-4}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-3}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 골수에서 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 DNA를 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 28일 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0194] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 최초로 획득된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10^{-5}의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10^{-6}의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10^{-4}의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10^{-3}의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 DNA를 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다.

[0195] 일부 실시예에서, MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-6}의 감도 수준에서 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-5}의 감도 수준에서 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-4}의 감도 수준에서 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-3}의 감도 수준에서 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 28일 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상

태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다.

[0196] 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-6}의 감도 수준에서 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-5}의 감도 수준에서 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-4}의 감도 수준에서 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10^{-3}의 감도 수준에서 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 28일 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다.

[0197] 일부 실시예에서, 엄격한 완전 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 완전 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 전체 반응률을 사용하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 전체 반응률은 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율이다.

[0198] 일부 실시예에서, 상기 방법은 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 39% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 44% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 49% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 54% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 59% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 64% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 69% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 74% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 70% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능한 골수에서 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 75% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능한 골수에서 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 80% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능한 골수에서 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 85% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을

효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능한 골수에서 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 90% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능한 골수에서 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 95% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능한 골수에서 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 100% 초과의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다.

[0199] 일부 실시예에서, 치료 방법은 90% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 91% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 93% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 95% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 97% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 99% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 100%의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 적어도 6개월의 중앙 추적조사 시간에 전체 반응률을 평가한다. 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 적어도 12개월의 중앙 추적조사 시간에 전체 반응률을 평가한다.

[0200] 일부 실시예에서, 70%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 72%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 74%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 76%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 80%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 82%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 84%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 86%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다.

[0201] 일부 실시예에서, 54%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 58%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 62%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 66%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 70%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 74%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 78%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다.

[0202] 일부 실시예에서, 치료 방법은 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월 또는 15개월 초과의 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 12.4개월 초과의 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 15.9개월 초과의 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다.

[0203] 일부 실시예에서, 치료 방법은 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월 또는 15개월 초과의 중앙 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 12.4개월 초과의 중앙 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 15.9개월 초과의 중앙 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다.

[0204] 일부 실시예에서, 치료 방법은 60% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 61% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 62% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 63% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 64% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 65% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 66% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 67% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 15개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다.

일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 15개월 후에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다.

[0205] 일부 실시예에서, 치료 방법은 85% 초과의 대상체에서 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 86% 초과의 대상체에서 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 87% 초과의 대상체에서 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 88% 초과의 대상체에서 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 89% 초과의 대상체에서 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 90% 초과의 대상체에서 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 91% 초과의 대상체에서 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 92% 초과의 대상체에서 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 내에 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 내에 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 내에 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 내에 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 내에 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 15개월 내에 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 15개월 후에 매우 양호한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다.

[0206] 일부 실시예에서, 치료 방법은 1.15개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 1.10개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 1.05개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 1.00개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 0.95개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0207] 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.96개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.86개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.76개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.66개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.56개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0208] 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 82% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 82% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 85% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 87% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 90% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 92% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 95% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다

[0209] 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 80% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 83% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 86% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 89% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 92% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 93% 초과의 전체 생존율을 효과적으로 획득한다

[0210] 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 70% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 72% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 75% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 77% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 80% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 82% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 85% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 87% 이상의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.

[0211] 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 66% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 69% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 72% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 76% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 80% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 84% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.

[0212] 일부 실시예에서, 치료 방법은 86% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 88% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 90% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 92% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 94% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 96% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 98% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 99% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 100%의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다.

[0213] 일부 실시예에서, 치료 방법은 90% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 92% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 94% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 96% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 98% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 100%의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다.

[0214] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 혈구감소증을 진단하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 혈구감소증은 림프구감소증, 호중구감소증 및 혈소판감소증 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다. 이론적으로 구속됨이 없이, 2등급 또는 그 이하가 아닌 3등급 또는 4등급의 림프구감소증은 0.5×10^9개의 세포/L 대상체 혈액 샘플 미만의 림프구 수를 특징으로 하고, 2등급 또는 그 이하가 아닌 3등급 또는 4등급의 호중구감소증은 1000개의 세포/μL 대상체 혈액 샘플 미만의 호중구 수를 특징으로 하며, 2등급 또는 그 이하가 아닌 3등급 또는 4등급의 혈소판감소증은 50,000개의 세포/μL 대상체 혈액 샘플 미만의 혈소판 수를 특징으로 한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 75% 초과의 3등급 또는 4등급 림프구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 80% 초과의 3등급 또는 4등급 림프구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 85% 초과의 3등급 또는 4등급 림프구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 90% 초과의 3등급 또는 4등급 림프구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 70% 초과의 3등급 또는 4등급 호중구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 75% 초과의 3등급 또는 4등급 호중구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 80% 초과의 3등급 또는 4등급 호중구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 85% 초과의 3등급 또는 4등급 호중구감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 30% 초과의 3등급 또는 4등급 혈소판감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 34% 초과의 3등급 또는 4등급 혈소판감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 38% 초과의 3등급 또는 4등급 혈소판감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 42% 초과의 3등급 또는 4등급 혈소판감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판감소증으로 회복된다.

[0215] 일부 실시예에서, 두 번째 용량의 CAR-T 세포의 두 번째 정맥내 주입에 의한 투여를 통해 대상체를 재치료한다. 일부 실시예에서, 재치료 용량은 1.0×10^5 내지 5.0×10^6개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 재치료 용량은 약 0.75×10^5개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 CAR-T 세포의 최초 주입 후 최소 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응 후 진행성 질환을 보일 때 재치료한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포의 최초 주입과 진행성 질환의 검출 사이의 시간은 적어도 6개월을 포함한다.

[0216] **키트 및 제품**

[0217] 본 명세서에 따른 임의의 조성물은 키트에 포함될 수 있다. 일부 실시예에서, 키트에 조작된 불멸화 CAR-T 세포가 제공되고, 상기 키트는 또한 배지와 같은 세포 증폭에 적합한 시약을 포함할 수 있다.

[0218] 비제한적인 구현예에서, 키메라 수용체 발현 구축물, 키메라 수용체 발현 구축물의 생성을 위한 하나 이상의 시약, 발현 구축물의 형질감염을 위한 세포, 및/또는 발현 구축물의 형질감염을 위한 불멸화 T 세포를 획득하기 위한 하나 이상의 기기(이러한 기기는 주사기, 피펫, 포셉 및/또는 임의의 이러한 의학적으로 승인된 장치일 수 있음).

[0219] 일부 양태에서, 키트는 세포의 전기천공을 위한 시약 또는 장치를 포함한다.

[0220] 일부 실시예에서, 키트는 인공 항원 제시 세포를 포함한다.

[0221] 키트는 하나 이상의 적절하게 분취된 본 발명의 조성물 또는 본 개시의 조성물의 생성을 위한 시약을 포함할 수 있다. 키트의 성분은 수성 매체 또는 동결건조 형태로 패키징될 수 있다. 키트의 용기 장치는 적어도 하나의 바이알, 시험관, 플라스크, 보틀, 주사기 또는 다른 용기 장치(성분이 배치될 수 있고 바람직하게는 그 중에 적절하게 분취될 수 있음)를 포함할 수 있다. 키트에 하나 이상의 성분이 있는 경우, 키트는 통상적으로 제2, 제3 또는 기타 다른 용기를 더 포함하고, 다른 성분은 단독적으로 그 중에 배치될 수 있다. 그러나, 성분의 다양한 조합은 바이알에 포함될 수 있다. 본 발명의 키트는 전형적으로 키메라 수용체 구축물의 수용을 위한 장치 및 상업적 판매를 위해 긴밀히 밀폐된 임의의 기타 시약 용기를 더 포함한다. 이러한 용기는 예를 들어 그 중에 원하는 바이알이 유지되는 주사 또는 블로우 성형 플라스틱 용기를 포함할 수 있다.

[0222] **특정 실시예**

[0223] 본 발명의 특정 실시예는 하기 번호의 단락에서 기술된다.

[0224] 1. 다발성 골수종 대상체의 치료 방법으로서, 상기 방법은

[0225] a) 제1 항-BCMA 결합 부분 및 제2 BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인;

[0226] b) 막관통 도메인; 및

[0227] c) 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 T 세포를 포함하는 조성물을 단일 정맥내 주입을 통해 상기 대상체에게 투여하여,

[0228] 상기 대상체에게 특정 용량의 CAR-발현 T 세포(CAR-T 세포)를 전달하는 단계를 포함하되,

[0229] 상기 제1 BCMA 결합 부분은 서열번호 2로 표시되는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 BCMA 결합 부분은 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0230] 2. 단락 1에 따른 방법에 있어서, 상기 용량은 1.0×10^5 내지 5.0×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함한다.

[0231] 3. 단락 1 또는 단락 2에 따른 방법에 있어서, 상기 용량은 5.0×10^5 내지 1.0×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함한다.

[0232] 4. 단락 1 내지 단락 3 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 용량은 약 0.75×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함한다.

[0233] 5. 단락 1 내지 단락 4 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 용량은 대상체당 1.0×10^8개 미만의 상기 CAR-T 세포를 포함한다.

[0234] 6. 단락 1 내지 단락 5 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 단일 정맥내 주입은 단일 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여된다.

[0235] 7. 단락 6에 따른 방법에 있어서, 상기 단일 백의 상기 CAR-T 세포의 상기 투여는 상기 단일 백의 CAR-T 세포가 해동된 후 3시간 이내에 완료된다.

[0236] 8. 단락 1 내지 단락 5 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 단일 정맥내 주입은 두 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여된다.

[0237] 9. 단락 8에 따른 방법에 있어서, 상기 두 백의 상기 CAR-T 세포 중 각 백의 상기 투여는 상기 두 백의 CAR-T 세포 중 상기 각 백이 해동된 후 3시간 이내에 완료된다.

[0238] 10. 단락 1 내지 단락 9 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0239] 11. 단락 10에 따른 방법에 있어서, 상기 MRD 음성 상태는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 28일 내지 약 179일 사이의 1차 추적조사 시간에 획득된다.

[0240] 12. 단락 1 내지 단락 11 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포의 주입 전에 수행된다.

[0241] 13. 단락 12에 따른 방법에 있어서, 상기 림프구 고갈 방안은,

[0242] (a) 시클로포스파미드의 투여; 또는

[0243] (b) 플루다라빈의 투여를 포함한다.

[0244] 14. 단락 12 또는 단락 13에 따른 방법에 있어서, 상기 림프구 고갈 방안은 정맥내 투여로 수행된다.

[0245] 15. 단락 12 내지 단락 14 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 주입 5일 내지 7일 전에 수행된다.

[0246] 16. 단락 12 내지 단락 15 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 주입 5일 내지 7일 전에 시클로포스파미드 및 플루다라빈의 정맥내 투여를 포함한다.

[0247] 17. 단락 13 내지 단락 16 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 시클로포스파미드는 300 mg/m^2로 정맥내 투여된다.

[0248] 18. 단락 13 내지 단락 17 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 플루다라빈은 30 mg/m^2로 정맥내 투여된다.

[0249] 19. 단락 1 내지 단락 18 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 주입 후 CAR-T 세포의 체내 증폭을 유의하게 감소시키지 않으면서 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다.

[0250] 20. 단락 19에 따른 방법에 있어서, 상기 CRS의 치료는 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0251] 21. 단락 19 또는 단락 20에 따른 방법에 있어서, 상기 IL-6R 억제제는 항체이다.

[0252] 22. 단락 19 내지 단락 21 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 항체는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제한다.

[0253] 23. 단락 19 내지 단락 22 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지한다.

[0254] 24. 단락 19 내지 단락 23 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 IL-6R 억제제는 토실리주맙이다.

[0255] 25. 단락 1 내지 단락 24 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, CAR-T 세포를 포함하는 주입 최대 1시간 전에 해열제 및 항히스타민제를 포함하는 주입 전 약물로 상기 대상체를 치료한다.

[0256] 26. 단락 25에 따른 방법에 있어서, 상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함한다.

[0257] 27. 단락 25 또는 단락 26에 따른 방법에 있어서, 상기 해열제는 경구 또는 정맥내로 상기 대상체에게

투여된다.

[0258] 28. 단락 25 내지 단락 27 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 해열제는 650 mg 내지 1000 mg 사이의 용량으로 상기 대상체에게 투여된다.

[0259] 29. 단락 25 내지 단락 28 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함한다.

[0260] 30. 단락 25 내지 단락 29 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 항히스타민제는 경구 또는 정맥내로 상기 대상체에게 투여된다.

[0261] 31. 단락 25 내지 단락 31 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 항히스타민제는 25 mg 내지 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 투여된다.

[0262] 32. 단락 25 내지 단락 31 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 CAR-T 세포를 포함하는 주입은 디메틸술폭시드 또는 덱스트란-40으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함한다.

[0263] 33. 단락 1 내지 단락 32 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체는 적어도 3개의 사전 치료 라인을 포함하는 사전 치료를 받는다.

[0264] 34. 단락 33에 따른 방법에 있어서, 상기 적어도 3개의 사전 치료 라인은 적어도 1개의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 1개의 약물은

[0265] (a) PI;

[0266] (b) IMiD; 및

[0267] (c) 항-CD38 항체 중 적어도 하나를 포함한다.

[0268] 35. 단락 33 또는 단락 34에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체는 상기 적어도 3개의 사전 치료 라인 후에 재발된다.

[0269] 36. 단락 33 내지 단락 35 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 다발성 골수종은 상기 적어도 3개의 사전 치료 라인 후에 적어도 2개의 약물로 치유되기 어렵다.

[0270] 37. 단락 36에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체가 치유되기 어려운 상기 적어도 2개의 약물은 PI 및 IMiD를 포함한다.

[0271] 38. 단락 33 내지 단락 37 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체는 적어도 3개의 약물로 치유되기 어렵다.

[0272] 39. 단락 33 내지 단락 38 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체는 적어도 4개의 약물로 치유되기 어렵다.

[0273] 40. 단락 33 내지 단락 39 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체는 적어도 5개의 약물로 치유되기 어렵다.

[0274] 41. 단락 1 내지 단락 40 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 91% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다.

[0275] 42. 단락 1 내지 단락 41 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 93% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다.

[0276] 43. 단락 1 내지 단락 42 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 95% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다.

[0277] 44. 단락 1 내지 단락 43 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 97% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다.

[0278] 45. 단락 1 내지 단락 44 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 99% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다.

[0279] 46. 단락 41 내지 단락 45 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 적어도 12개

월의 중앙 추적조사 시간에 전체 반응률을 평가한다.

[0280] 47. 단락 1 내지 단락 46 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 1.15개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0281] 48. 단락 47에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 1.10개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0282] 49. 단락 47 또는 단락 48에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 1.05개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0283] 50. 단락 47 내지 단락 49 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 1.00개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0284] 51. 단락 47 내지 단락 50 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 0.95개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0285] 52. 단락 1 내지 단락 51 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 2.96개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0286] 53. 단락 52에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 2.86개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0287] 54. 단락 52 또는 단락 53에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 2.76개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0288] 55. 단락 52 내지 단락 54 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 2.66개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0289] 56. 단락 52 내지 단락 55 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 2.56개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0290] 57. 단락 1 내지 단락 56 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 28일 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0291] 58 단락 57에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다.

[0292] 59. 단락 1 내지 단락 58 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 제1 BCMA 결합 부분 및/또는 상기 제2 BCMA 결합 부분은 항-BCMA VHH이다.

[0293] 60. 단락 1 내지 단락 59 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 제1 BCMA 결합 부분은 제1 항-BCMA VHH이고, 상기 제2 BCMA 결합 부분은 제2 항-BCMA VHH이다.

[0294] 61. 단락 1 내지 단락 60 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 제1 BCMA 결합 부분은 서열번호 10의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0295] 62. 단락 1 내지 단락 61 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 제2 BCMA 결합 부분은 서열번호 12의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0296] 63. 단락 1 내지 단락 62 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 제1 BCMA 결합 부분과 상기 제2 BCMA 결합 부분은 펩티드 링커를 통해 서로 연결된다.

[0297] 64. 단락 63에 따른 방법에 있어서, 상기 펩티드 링커는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함한다.

[0298] 65. 단락 63 또는 단락 64에 따른 방법에 있어서, 상기 펩티드 링커는 서열번호 11의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0299] 66. 단락 1 내지 단락 65 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 CAR 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드의 N 말단에 위치한 신호 펩티드를 추가로 포함한다.

[0300] 67. 단락 66에 따른 방법에 있어서, 상기 신호 펩티드는 CD8α에서 유래된다.

[0301] 68. 단락 66 또는 단락 67에 따른 방법에 있어서, 상기 신호 펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다.

[0302] 69. 단락 66 내지 단락 68 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 신호 펩티드는 서열번호 9의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0303] 70. 단락 1 내지 단락 69 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 막관통 도메인은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함한다.

[0304] 71. 단락 1 내지 단락 70 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 막관통 도메인은 서열번호 14의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0305] 72. 단락 1 내지 단락 71 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 세포내 신호 전달 도메인은 면역 이펙터 세포의 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다.

[0306] 73. 단락 1 내지 단락 72 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 세포내 신호 전달 도메인은 CD3ζ에서 유래된다.

[0307] 74. 단락 1 내지 단락 73 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 세포내 신호 전달 도메인은 하나 이상의 공동 자극 신호 전달 도메인을 포함한다.

[0308] 75. 단락 1 내지 단락 74 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다.

[0309] 76. 단락 1 내지 단락 75 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 16의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0310] 77. 단락 1 내지 단락 76 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함한다.

[0311] 78. 단락 1 내지 단락 77 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 15의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0312] 79. 단락 1 내지 단락 78 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 CAR 폴리펩티드는 상기 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 상기 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인을 추가로 포함한다.

[0313] 80. 단락 79에 따른 방법에 있어서, 상기 힌지 도메인은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함한다.

[0314] 81. 단락 79 또는 단락 80에 따른 방법에 있어서, 상기 힌지 도메인은 서열번호 13의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0315] 82. 단락 1 내지 단락 81 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 T 세포는 자가 T 세포이다.

[0316] 83. 단락 1 내지 단락 82 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 T 세포는 동종이계 T 세포이다.

[0317] 84. 단락 1 내지 단락 83 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체는 인간이다.

[0318] 85. 적어도 3개의 사전 치료 라인을 받은 다발성 골수종 대상체의 치료 방법으로서, 상기 방법은 단일 정맥내 주입을 통해 상기 대상체에게 T 세포를 포함하는 조성물을 투여하여 상기 대상체에게 약 0.75×10^{6}개의 CAR-발현 T 세포(CAR-T 세포)/kg 상기 대상체 질량의 용량을 전달하고, 상기 T 세포는 서열번호 17의 아미노산 서열 함유 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 단계를 포함하되,

[0319] 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 28일 이상의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0320] 86. 단락 10 내지 단락 85에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은,

[0321] (i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 44% 내지 약 65% 사이의 비율;

[0322] (ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율;

[0323] (iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 47% 내지 약 68% 사이의 비율; 또는

[0324] (iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 29% 내지 약 50% 사이의 비율로 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0325] 87. 단락 10 내지 단락 86에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은,

[0326] (i) 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 55%의 비율;

[0327] (ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 67%의 비율;

[0328] (iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 58%의 비율; 또는

[0329] (iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 39%의 비율로 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0330] 88. 단락 10 내지 단락 87에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 83% 내지 약 98% 사이의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 82% 내지 약 97% 사이의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0331] 89. 단락 10 내지 단락 88에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 93%의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 92%의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0332] 90. 단락 1 내지 단락 89에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 대상체에서 적어도 하나의 반응을 효과적으로 획득하되, 상기 적어도 하나의 반응은 양호한 것에서 열등한 것의 순서로

[0333] (i) 엄격한 완전 반응;

[0334] (ii) 완전 반응;

[0335] (iii) 매우 양호한 부분 반응;

[0336] (iv) 부분 반응; 또는

[0337] (v) 최소 반응을 포함한다.

[0338] 91. 단락 90에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 321일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다.

[0339] 92. 단락 90 또는 단락 91에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 89일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다.

[0340] 93. 단락 90 내지 단락 92 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 42일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다.

[0341] 94. 단락 90 내지 단락 93 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 29일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다.

[0342] 95. 단락 90 내지 단락 94 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0343] 96. 단락 95에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에

약 91% 내지 약 99% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0344] 97. 단락 95 또는 단락 96에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98%의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0345] 98. 단락 90 내지 단락 97 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0346] 99. 단락 98에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0347] 100. 단락 98 또는 단락 99에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0348] 101. 단락 90 내지 단락 100 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0349] 102. 단락 101에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 86% 내지 약 97% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 88% 내지 약 98% 사이의 비율로 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0350] 103. 단락 101 또는 단락 102에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 93%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 95%의 비율로 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0351] 104. 단락 90 내지 단락 103 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0352] 105. 단락 104에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0353] 106. 단락 104 또는 단락 105에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0354] 107. 단락 90 내지 단락 106 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0355] 108. 단락 107에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0356] 109. 단락 107 또는 단락 108에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0357] 110. 단락 1 내지 단락 109 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0358] 111. 단락 110에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과

[0359] (i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 209일;

[0360] (ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 386일;

[0361] (iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 632일; 또는

[0362] (iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 684일 사이의 시간에 상기 대상체의 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0363] 112. 단락 110 또는 단락 111에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은,

[0364] (i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 79% 내지 약 93% 사이의 비율;

[0365] (ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 내지 약 84% 사이의 비율;

[0366] (iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율;

[0367] (iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율; 또는

[0368] (v) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 49% 내지 약 70% 사이의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0369] 113. 단락 110 내지 단락 112 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은,

[0370] (i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 88%의 비율;

[0371] (ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76%의 비율;

[0372] (iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율;

[0373] (iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율; 또는

[0374] (v) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 61%의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0375] 114. 단락 1 내지 단락 113 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군을 약 1일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다.

[0376] 115. 단락 114에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 사이토카인 방출 증후군이 최초로 관찰된 후 약 1, 3, 4, 6, 16 또는 97일의 시간에 상기 사이토카인 방출 증후군의 약 1% 내지 약 99% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0377] 116. 단락 1 내지 단락 115 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다.

[0378] 117. 단락 116에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성이 최초로 관찰된 후 약 1, 4, 5, 8, 12 또는 16일의 시간에 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성의 약 1% 내지 약 17% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0379] 118. 단락 95 내지 단락 117 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 534일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0380] 119. 단락 95 내지 단락 118 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 293일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0381] 120. 단락 95 내지 단락 119 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 153일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0382] 121. 단락 95 내지 단락 120 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 78일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0383] 122. 단락 90 내지 단락 121 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 최초 반응의 시간과

[0384] (i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 180일;

[0385] (ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 357일;

[0386] (iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 606일; 또는

[0387] (iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 654일 사이의 팔로우업 시간에 상기 대상체의 반응을 효과적으로 유지한다.

[0388] 123. 단락 90 내지 122 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은,

[0389] (i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 77% 내지 약 91% 사이의 비율;

[0390] (ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 63% 내지 약 81% 사이의 비율;

[0391] (iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 56% 내지 약 75% 사이의 비율;

[0392] (iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 52% 내지 약 72% 사이의 비율; 또는

[0393] (v) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 48% 내지 약 70% 사이의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다.

[0394] 124. 단락 90 내지 단락 123 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은,

[0395] (i) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 85%의 비율;

[0396] (ii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 74%의 비율;

[0397] (iii) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율;

[0398] (iv) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 63%의 비율; 또는

[0399] (v) 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 60%의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다.

[0400] 125. 단락 104 내지 단락 109 중 어느 한 항에 따른 방법에 있어서, 또한 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 3개월 사이에, 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0401] 126. 단락 125에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 25% 내지 약 44% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 33% 내지 약 54% 사이의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다.

[0402] 127. 단락 125 또는 126에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 34%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 43%의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다.

[0403] **구현예**

[0404] 본 명세서에 개시된 일부 실시예를 추가로 설명하기 위해 하기 구현예를 제공한다. 구현예는 개시된 실시예를 설명하기 위한 것일 뿐 한정하기 위한 것이 아니다.

[0405] **구현예 1: 실타캡타진 오토류셀**

[0406] B 세포 성숙 항원(BCMA, CD269 및 TNFRSF17이라고도 함)은 20킬로달톤의 III형 막 단백질로 종양 괴사 수용체 슈퍼패밀리의 일부이다. BCMA는 주로 B 계통 세포에서 높은 수준으로 발현되는 세포 표면 항원이다. **도 1**은 다양한 면역 유래 세포에서 BCMA의 발현을 보여준다. 비교 연구에 따르면, 대부분의 정상 조직에는 BCMA가 결핍되고 CD34 양성 조혈 줄기 세포에서 발현되지 않는다. BCMA는 B 세포 증식을 유도하는 2가지 리간드에 결합하고, B 세포 성숙 및 추후 형질 세포로의 분화에 핵심 작용을 한다. 선택적 발현 및 골수종 세포의 증식 및 생존에 대한 생물학적 중요성은 BCMA가 CAR-T 기반 면역 요법(실타캡타진 오토류셀)의 유망한 표적으로 되도록 한다.

[0407] 실타캡타진 오토류셀은 BCMA를 표적화하는 자가 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법이다. 실타캡타진 오토

류셀 키메라 항원 수용체(CAR)는 친화력을 부여하도록 설계된 B 세포 성숙 항원(BCMA)을 표적화하는 2개의 VHH 도메인을 포함한다. **도 2**는 구축물의 맵을 설명한다. 실타캡타진 오토류셀은 서열번호 2로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 VHH 도메인 및 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 VHH 도메인을 포함한다.

[0408] **구현예 2: 실타캡타진 오토류셀 치료 방법**

[0409] 본 명세서에서, 재발성 또는 난치성의 다발성 골수종을 앓고 있는 성인 대상체에서 실타캡타진 오토류셀의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 수행한 1b-2상, 오픈 라벨, 다기관 연구를 설명한다. 연구의 1b상 부분에서, 실타캡타진 오토류셀의 권장 2상 용량(RP2D)이 확인되었다. 2상에서, 1b상에서 구축된 RP2D로 대상체를 치료하였다. 연구의 2상 부분의 목적은 실타캡타진 오토류셀의 안전성 및 요능을 추가로 구축하는 것이다. **도 3**은 실타캡타진 오토류셀 주입 전의 림프구 고갈 방안으로 구성된 연구 흐름도의 예시적인 개요를 설명한다.

[0410] 1차 분석은 마지막 대상체가 초기 용량의 실타캡타진 오토류셀을 받은 6개월 후에 수행되었다. 본 보고는 방안에서 지정된 1차 분석에 의해 생성되었다. **표 1**은 연구에 등록된 대상체의 요약을 나타내고, 여기서 모든 등록된 분석 세트의 대상체 수를 분모로 하여 백분율을 계산하였다. 미국에서 총 113명의 대상체(1b상: 35명; 2상: 78명)가 등록(성분채집술)되었으며, 여기서 101명의 대상체(1b상: 30명; 2상: 71명)가 조건화 요법을 받았고, 97명의 대상체(1b상: 29명; 2상: 68명)가 실타캡타진 오토류셀 주입을 받았으며, 타깃화된 RP2D에서 상기 주입을 받았다. 이 97명의 대상체는 아래에서 제시된 모든 효능 및 안전성 분석의 기초가 되는 모든 치료 분석 세트를 구성하였다. 임상 컷오프 시, Kaplan-Meier 제품 한계 추정치를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트의 중앙 추적조사 지속 시간은 12.4개월이었다. **표 2**는 연구의 추적조사 지속 시간 요약을 나타내고, 이는 초기 실타캡타진 오토류셀 주입 날짜(1일차)에 대한 추적조사 지속 시간을 나열하였다.

[0411] 환자 집단은 재발성 또는 난치성의 다발성 골수종 환자를 포함하도록 스크리닝되었고, 이러한 환자는 3개의 사전 라인 또는 이중 PI/IMiD로 치유되기 어렵고 PI, IMiD, 항-CD38에 사전에 노출되었으며, 여기서 PI는 프로테아좀 억제제이고, IMiD는 면역 조절 약물이다. 다른 가능한 약물은 알킬화제(ALKY)이다. 조건에 부합되는 환자의 연령은 ≥ 18세이고, 국제골수종연구그룹(IMWG) 진단 기준에 따라 MM으로 진단되며, 기준선에서 측정 가능한 질환을 가지고, 동부종양협력그룹(ECOG) 행동 상태 평점은 0, 1 또는 2였다. 연구 1b상 부분에서 환자 집단의 인구 통계학 및 질환 특징은 **도 8**에 나타내어 있다.

[0412] 조건에 부합되는 대상체는 성분채집술을 통해 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 수집하였다. 연구 등록은 성분채집술 당일로 정의되었다. 실타캡타진 오토류셀 약물 제품(DP)은 성분채집술에서 선택된 T 세포에 의해 생성되었다. 성분채집술 또는 생성에 실패한 대상체는 성분채집술을 다시 시도하도록 허용되었다.

[0413] 임상적으로 지시되는 경우(즉, 실타캡타진 오토류셀의 제조를 기다리는 동안 질환 안정성을 유지하기 위해), 가교 요법(성분채집술과 제1 용량 조건화 요법 사이의 항-형질 세포 유도 치료)이 허용되었다. 대상체의 임상 상태 및 CAR-T 제품의 사용 가능한 시간에 기반하여 추가 주기의 가교 요법을 고려하였다. 가교 요법은 사전에 대상체에 대해 적어도 안정적인 질환 반응을 생성한 단기 치료로 정의되었다.

[0414] 치료를 위한 안전 기준을 충족한 후, 대상체의 림프구 고갈을 구현하고 CAR-T 세포 증폭을 촉진하는 데 도움이 되기 위해 대상체에게 조건화 요법을 투여하였다. 림프구 고갈 방안은 3일 동안 매일 시클로포스파미드 300 mg/m^2 및 플루다라빈 30 mg/m^2의 정맥내 투여(IV)를 포함한다. 실타캡타진 오토류셀 주입 전의 시클로포스파미드 300 mg/m^2 및 플루다라빈 30 mg/m^2는 시판 중인 CAR-T 제품 Kymriah 및 Yescarta에서 사용되는 림프구 고갈 방안과 일치하다.

[0415] 조건화 요법 시작 5일 내지 7일 후, 1일차로 정의된 당일에 **도 4**에 도시된 바와 같이 바이러스 형질도입을 통해 성분채집술 물질로부터 제조된 실타캡타진 오토류셀을 투여하였다. 실타캡타진 오토류셀 주입 약 1시간 전에, 대상체는 사전 투약을 받았다. 사전 주입 동안 코르티코스테로이드를 사용하지 않았다. 사전 주입 약물은 **표 5**에 나열되어 있다. 사전 주입 약물 치료 후, 0.75 × 10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg(범위: 0.5-1.0 × 10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg)의 총 타깃 용량으로 단일 주입에서 실타캡타진 오토류셀을 투여하고, 최대 총 용량은 1.0 × 10^8개의 CAR 양성 생존 T 세포였다.

[0416] 1개 또는 2개의 냉동 보존된 환자 지정 주입 백에 특정 용량의 실타캡타진 오토류셀이 포함된다. 실타캡타진 오토류셀의 해동 시간은 주입 시간과 조정되었다. 주입 시간을 사전에 확인하고 해동 시작 시간을 조정하여 환자가 준비되었을 때 주입을 위한 실타캡타진 오토류셀을 획득할 수 있다 치료 주입을 위해 하나 이상의 백을 받는 경우, 한 번에 하나의 백을 해동하였다. 다음 백의 해동/주입은 이전 백이 안전하게 투여된 것으로 결정될 때까

지 기다렸다.

[0417] 주입 후 기간은 1일차에 실타캡타진 오토류셀 주입 완료 후 시작하여 100일차까지 지속되었다. 101일차에 치료 후 기간을 시작하여 연구가 완료될 때까지 지속되었다(마지막 대상체가 초기 용량의 실타캡타진 오토류셀을 투여받은 후 2년으로 정의됨). 혈액 농도에 의해 측정된 실타캡타진 오토류셀의 증폭 및 지속성은 **도 14**에 요약되어 있다.

[0418] **구현예 3: 실타캡타진 오토류셀 치료 방법의 효능 평가**

[0419] **표 6**에 요약된 IMWG 기반 반응 기준을 사용하고, 상기 연구는 반응을 양호한 것에서 열등한 것의 순서로 엄격한 완전 반응(sCR), 완전 반응(CR), 매우 양호한 부분 반응(VGPR), 부분 반응(PR), 최소 반응(MR), 안정성 질환 또는 진행성 질환으로 분류하였다. 임상 연구 사이트 전체에서 질환 진행을 일관되게 기록하였다. IMWG 기반 반응 기준을 평가하기 위해 수행된 테스트는 하기와 같다.

[0420] · 혈청 및 뇨액 중의 골수종 단백질 측정: 혈액 및 24시간 뇨액 샘플에서 다음 테스트를 사용한 골수종 단백질(M-단백질)의 측정: 혈청 정량 Ig, 혈청 단백질 전기영동(SPEP), 혈청 면역고정 전기영동, 혈청 FLC 측정(CR/sCR가 의심되는 대상체 및 혈청 FLC 질환만 앓고 있는 대상체에 대한 각각의 질환 평가), 전기영동에 의한 24시간 뇨액 M-단백질 정량(UPEP), 뇨액 면역고정 전기영동, 혈청 β2-마이크로글로불린. 적어도 한 번의 반복 연구를 통해 실험실 테스트 중 하나에 기반한 질환 진행을 입증하였다. 질환 진행이 확인될 때까지 CR로부터 재발을 넘어 질환 평가를 계속하였다. 스크리닝 시 그리고 그 후 CR가 의심될 때(혈청 또는 24시간 뇨액 M-단백질 전기영동[SPEP 또는 UPEP를 통해]이 0이거나 또는 정량화할 수 없는 경우) 혈청 및 뇨액 면역고정과 혈청 유리 경쇄(FLC) 측정이 수행되었다. 경쇄 다발성 골수종 대상체의 경우, 혈청 및 뇨액 면역고정 시험을 일상적으로 수행하였다.

[0421] · 알부민에 대해 보정된 혈청 칼슘: 입증된 질환 진행이 발생할 때까지 알부민에 대해 보정된 혈청 칼슘의 계산을 위한 혈액 샘플을 수집하고 분석하며; 임의의 다른 원인에 기인하지 않는 경우, 고칼슘혈증(보정된 혈청 칼슘 > 11.5 mg/dL[> 2.9 mmol/L])의 발생은 질환 진행 또는 재발을 나타낼 수 있다. 칼슘은 알부민에 결합하고, 결합되지 않은(유리) 칼슘만이 생물학적 활성을 가지며; 따라서, 비정상적인 알부민 수준에 맞게 혈청 칼슘 수준을 조절(“보정된 혈청 칼슘)해야 한다.

[0422] · 골수 검사: 임상 평가를 위해 골수 흡인 또는 생검을 수행하였다. 바이오마커 평가를 위해 골수 흡인을 수행하였다. 임상 병기 분류(형태학, 세포유전학 및 면역조직화학 또는 면역 형광 또는 유세포 분석법)를 수행하였다. 골수 흡인물의 일부에 대해 면역 표현형 분석을 수행하고 BCMA, CD138 양성 다발성 골수종 세포 중의 체크포인트 리간드 발현 및 T 세포 상의 체크포인트 발현을 모니터링하였다. 가능한 경우, CR 및 sCR와 질환 진행을 확인하기 위해 골수 흡인도 수행하였다. 이 밖에, 미세 잔존 질환(MRD) 음성이 다발성 골수종 치료에서 PFS 및 OS의 잠재적 대체물로 평가되기 때문에, 골수 흡인물 DNA에 대해 차세대 시퀀싱(NGS)을 사용하여 대상체의 MRD를 모니터링하였다. 기준선 골수 흡인물을 사용하여 골수종 클론을 정의하고, 치료 후 샘플을 사용하여 MRD 음성을 평가하였다. 제1 용량의 조건화 요법 전(≤ 7일)에 신선한 골수 흡인물을 수집하였다.

[0423] · 골격 조사: 스크리닝 단계 중에 골격 조사(두개골, 전체 척추, 골반, 흉부, 상완골, 대퇴골 및 연구자에 의해 질환과 관련된 것으로 의심되는 임의의 다른 골격 포함)를 수행하고, IV 조영을 사용하지 않고 X선 활영(“X선”) 또는 저선량 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캔을 통해 평가하였다. CT 스캔을 사용하는 경우, 진단 품질을 갖는다. 실타캡타진 오토류셀 주입 후 및 질환 진행이 확인되기 전에, 증상 기반의 임상적 지시의 유무와 관계없이 X선 또는 CT 스캔을 부분적으로 수행하여 반응 또는 진행을 기록하였다. 자기 공명 영상(MRI)은 뼈 질환 평가에 허용 가능한 방법이고, 적절한 경우 포함되며; 그러나, 골격 조사를 대체하지 않았다. 완전한 골격 조사 외에도 스크리닝 시 방사선 핵종 뼈 스캔을 사용하는 경우 두 가지 방법을 사용하여 질환 상태를 기록하였다. 이러한 테스트는 동시에 수행되었다. 방사성 핵종 뼈 스캔은 완전한 골격 조사를 대체하지 못할 수 있다. 대상체가 뼈 변화로 인한 통증 증상으로 나타나는 질환 진행을 보이는 경우, 대상체가 경험하는 증상에 따라 골격 조사 또는 기타 방사선 사진을 통해 질환 진행을 기록하였다. 방사선학적 조사에서 질환 진행에 대한 명확한 진단이 나온 경우, 반복적인 확증 X 선을 반드시 수행할 필요가 없는 것으로 간주된다. 변화가 명확하지 않은 경우, 1주 내지 3주 이내에 반복적인 X선을 수행하였다.

[0424] · 골수외 형질세포종의 문서화: 제1 용량의 조건화 요법 전에 ≤ 14일에 공지된 골수외 형질세포종의 부위를 기록하였다. 임상 검사 또는 MRI를 사용하여 질환의 골수외 부위를 기록하였다. IV 조영 사용에 대한 금기사항이 없는 경우 CT 스캔 평가는 허용 가능한 대체 방안으로 간주된다. 골수외 형질세포종의 크기를 기록하기 위한

양전자 방출 단층 촬영 스캔 또는 초음파 테스트는 허용되지 않았다. 그러나, PET/CT 융합 스캔의 CT 부분이 충분한 진단 품질을 갖는 경우, PET/CT 융합 스캔은 골수외 형질세포종의 기록에 선택적으로 사용되었다. 형질세포종 병력이 있는 모든 대상체의 경우, 또는 제1 용량의 조건화 요법 전 ≤ 14일에 임상적으로 지시된 경우, 임상 검사 또는 방사선학적 영상을 통해 골수외 형질세포종을 평가하였다. 형질세포종 병력이 있는 대상체 또는 치료 기간에 임상적으로 지시된 다른 대상체에 대해, 확진된 CR 또는 확진된 질환 진행이 발생할 때까지 4주마다(신체 검사를 위한) 골수외 질환의 측정 가능한 부위의 부분적 평가, 측정 또는 감정을 수행하였다. 방사선학적 평가만 수행하는 경우, 12주마다 골수외 형질세포종의 평가를 수행하였다. 조사되거나 절제된 병변은 측정할 수 없는 것으로 간주되고 질환 진행에 대해서만 모니터링하였다. VGPR 또는 PR/최소 반응(MR)에 부합되기 위해, 기존 골수외 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 반드시 각각 90% 이상 또는 적어도 50% 감소해야 하고, 반드시 새로운 형질세포종이 발생하지 말아야 한다. 질환 진행에 부합되기 위해, 기존 골수외 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 반드시 적어도 50% 증가해야 하거나, 단축 > 1 cm의 이전 병변의 최장 직경은 반드시 적어도 50% 증가해야 하거나, 반드시 새로운 형질세포종이 발생해야 한다. 존재하는 모든 골수외 형질세포종이 보고되지 않았지만 보고된 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합이 적어도 50% 증가한 경우, 질환 진행 기준에 부합된다.

[0425] 연구 치료가 면역고정 측정을 간섭하는 것으로 결정되는 경우, CR은 면역고정 시 다발성 골수종과 관련된 원시 M-단백질의 소실로 정의되고, CR의 측정은 연구 치료에 부차적인 관련 없는 M-단백질의 영향을 받지 않는다.

[0426] 연구 종점(예를 들어 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가)은 하기와 같다.

[0427] · 차세대 시퀀싱(clonoSEQ 버전 2.0)(Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA, USA)을 사용하여, 기준선, 28일차, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월 추적조사에서 완전 반응이 의심되는 환자에서 MRD를 평가한 다음, 연구에 남아 있는 환자의 질환 진행까지 12개월마다 평가하였다. 하기 샘플에서 MRD 음성을 평가하고, 이러한 샘플은 보정 또는 품질 관리를 통과하며, 10^{-5}의 테스트 임계값으로 평가하기에 충분한 세포를 포함한다. 6개월 12개월 추적조사 시 MRD 음성률을 추정하여 MRD 음성 상태의 지속성을 평가하였다.

[0428] · 임상적 이득률(CBR)은 IMWG 기준에 따라 MR 또는 더 나은 반응(sCR+CR+VGPR+PR+MR)을 달성한 대상체 비율로 정의된다.

[0429] · 전체 반응률(ORR)은 IMWG 기준에 따라 PR 또는 더 나은 반응(sCR+CR+VGPR+PR)을 달성한 대상체 비율로 정의된다.

[0430] · VGPR 또는 더 나은 반응의 반응률은 IMWG 기준에 따라 VGPR 또는 더 나은 반응(sCR+CR+VGPR)을 달성한 대상체 비율로 정의된다.

[0431] · 반응 지속 시간(DOR)은 반응자(PR 또는 더 나은 반응을 가짐)에서 반응(PR 또는 더 나은 반응)의 초기 기록 날짜부터 진행성 질환(예를 들어 IMWG 기준에서 정의된)에 대한 첫 번째 기록 증거가 있는 날짜까지 계산되었다. 양성 면역고정 또는 미량 M-단백질에 의한 CR로부터의 재발은 질환 진행으로 간주되지 않는다. 질환 진행이 확인될 때까지 CR로부터 재발을 넘어 질환 평가를 계속하였다.

[0432] · 반응 시간(TTR)은 실타캡타진 오토류셀의 초기 주입 날짜와 대상체가 PR 또는 더 나은 반응의 모든 기준을 충족한 최초 효능 평가 사이의 시간으로 정의된다.

[0433] · 무진행 생존(PFS)은 실타캡타진 오토류셀의 초기 주입 날짜부터 질환 진행(예를 들어 IMWG 기준에서 정의된)의 최초 기록 날짜, 또는 임의의 원인으로 인한 사망 날짜(먼저 발생한 날짜를 기준으로)까지의 시간으로 정의된다.

[0434] · 전체 생존(OS)은 실타캡타진 오토류셀의 초기 주입 날짜부터 대상체의 사망 날짜까지 측정되었다.

[0435] ORR의 경우, 반응률 및 이의 95% 정확한 신뢰 구간(CI)은 이항분포에 기반하여 계산되었고, 신뢰 구간의 하한이 30%를 초과하면 귀무 가설을 기각하였다. VGPR 또는 더 나은 반응의 반응률, DOR, PFS 및 OS의 분석은 ORR와 동일한 컷오프에서 수행되었다. Kaplan-Meier 방법을 사용하여 이벤트 발생 시간의 효능 종점(DOR, PFS 및 OS)을 추정하였다. DOR의 분포(중앙값 및 Kaplan-Meier 곡선)는 Kaplan-Meier 추정치를 사용하여 제공되었다. OS, PFS 및 TTR에 대해 유사한 분석을 수행하였다.

[0436] **구현예 4: 실타캡타진 오토류셀 치료 방법의 안전성 평가**

[0437] CRS 및 CAR-T 세포 관련 신경 독성(예를 들어 ICANS)을 제외하고 미국 국립암연구소 이상반응표준용어기준(NCI-CTCAE 버전 5.0)에 따라 부작용을 추적조사, 보고 및 등급화하였다. **표 7**에 요약된 ASTCT 합의 등급에 따라 CRS

를 평가하였다. 첫 번째 CRS 징후(예를 들어 발열)가 나타났을 때, 대상체는 평가를 위해 즉시 입원하였다. 다른 발열 원인이 제거되었을 때, 토실리주맙 개입은 발열 증상이 나타난 대상체를 치료하는 데 적절하게 사용되었다. 토실리주맙은 중증 CRS 고위험의 대상체의 조기 치료(예를 들어, 높은 기준선 종양 부하, 조기 발열 시작 또는 대증 치료 24시간 후 지속 발열)에 적절하게 사용되었다. 사이토카인을 표적화하는 다른 단일클론 항체(예를 들어, 항-IL1 및/또는 항-TNFα)는 특히 토실리주맙에 반응하지 않는 CRS의 경우에 선택적으로 사용되었다.

[0438] CAR-T 세포 관련 신경 독성(예를 들어, ICANS)은 **표 8**에 요약된 ASTCT 합의 등급을 사용하여 등급화하였다. 이 밖에, CRS(예를 들어 발열, 저혈압) 및 ICANS(예를 들어 의식 수준 저하, 간질)의 모든 개체 증상은 개체 부작용으로 획득되고, CTCAE 기준에 따라 등급화하였다. CRS와 일시적으로 연관되지 않은 신경 독성, 또는 ICANS에 부합되지 않은 임의의 다른 신경계 부작용은 CTCAE 기준에 따라 등급화하였다. NCI CTCAE 버전 5.0에 나열되지 않은 임의의 부작용 또는 심각한 부작용은 연구자의 임상 판단에 따라 하기와 같은 기준 등급을 사용하여 등급화하였다.

[0439] · 1등급: 경증; 무증상 또는 경미한 증상; 임상적 또는 진단적 관찰만; 개입이 지시되지 않는다.

[0440] · 2등급: 중등도; 최소, 국소 또는 비침습적 개입이 지시되고; 연령에 적합한 일상 생활의 도구 활동을 제한한다.

[0441] · 3등급: 중증 또는 의학적으로 유의하지만 즉시 생명을 위협하지 않고; 입원 또는 입원 시간 연장이 지시되며; 장애이고; 자가 관리의 일상 생활 활동을 제한한다.

[0442] · 4등급: 생명을 위협하는 결과; 긴급 개입이 지시된다.

[0443] · 5등급: 부작용과 관련된 사망.

[0444] **도 5**는 독립평가위원회(IRC) 평가에 기반하여, 12.4개월의 중앙 추적조사 시간에 모든 치료 분석 세트의 반응자의 반응 및 반응 지속 시간을 보여준다. **표 9**에는 모든 치료 분석 세트의 대상체의 전체 최상의 반응이 요약되어 있다. 모든 치료 분석 세트에서, IRC 평가에 기반하여, 94명의 대상체(96.9%)가 PR 또는 더 나은 반응의 반응을 달성하고, 65명의 대상체(67.0%)가 완전 반응(CR) 또는 더 나은 반응을 달성하며, CBR은 96.9%였다. 다음 실타캡타진 오토류셀에 의해 유도된 심층적이고 지속적인 반응을 보여준다: VGPR 또는 더 나은 반응의 비율은 92.8%이고 CR 또는 더 나은 반응의 비율은 67.0%이며, 임상 컷오프 시간의 중앙 추적조사 시간 12.4개월에 중앙 DOR에 도달하지 못하였다. 하기 요약은 실타캡타진 오토류셀 효능의 지표를 평가하기 위해 사용된다.

[0445] · 종양 부하 감소: 100%의 대상체는 종양 부하가 감소되었다. **도 10**은 1b-2상 연구에서 환자의 종양 부하 감소를 보여준다.

[0446] · 전체 반응률(ORR): 96.9%의 대상체는 전체 반응을 갖고, 95% 정확한 CI(91.2%, 99.4%)를 갖는다. **도 11**은 1b-2상 연구에서 환자의 ORR 요약을 보여준다.

[0447] · VGPR 또는 더 나은 반응: 90명의 대상체(92.8%의 대상체)는 VGPR(매우 양호한 부분 반응) 또는 더 나은 반응을 달성하였다.

[0448] · 반응 지속 시간(DOR): 95% CI(15.9, NE) 월수로 중앙 DOR에 도달하지 못하고; 9개월 및 12개월에 반응자가 반응을 유지할 확률은 각각 80.2%(95% CI: 70.4%, 87.0%) 및 68.2%(95% CI: 54.4%, 78.6%)였다. **도 6**은 모든 치료 분석 세트에서 모든 반응자의 DOR의 Kaplan-Meier 플롯을 보여주고, **도 10**에는 모든 치료 분석 세트에서 모든 반응자의 DOR가 요약되어 있다. **도 13**은 1b-2상 연구에서 환자의 DOR 그래프를 보여준다.

[0449] · 반응 시간(TTR): 최초 반응(PR 또는 더 나은 반응)의 중앙 시간 및 최상의 반응의 중앙 시간은 각각 0.95 및 2.56개월이었다.

[0450] · 무진행 생존(PFS): 95% CI(16.79, NE) 월수로 중앙 PFS에 도달하지 못하고; 9개월 및 12개월 PFS율(95% CI)은 각각 80.3%(70.9%, 87.0%) 및 76.6%(66.0%, 84.3%)였다. **표 11**에는 모든 치료 분석 세트 중의 PFS 요약이 나타내어 있다.

[0451] · 전체 생존(OS): 임상 컷오프 시간에 14명의 대상체(14.4%)가 사망하였다. 9개월 및 12개월 전체 생존율(95% CI)은 각각 90.7%(82.8%, 95.0%) 및 88.5%(80.2%, 93.5%)였다. **도 7**은 모든 치료 분석 세트 기반의 OS의 Kaplan-Meier 플롯을 보여주고, **표 12**에는 모든 치료 분석 세트 기반의 OS가 요약되어 있다.

[0452] · 평균 잔존 질환(MRD) 음성률(10^{-5}의 감도 수준에서): MRD 음성률은 54.6%(95% CI: 44.2%, 64.8%)이고, 33

명(34.0%)의 대상체는 MRD 음성 CR/sCR을 달성하였다. **표 13**은 모든 치료 분석 세트의 모든 대상체의 골수에서 10^{-5}에서의 전체 MDR 음성률 요약을 나타내고, **표 14**는 모든 치료 분석 세트에서 10^{-5}에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체의 전체 MDR 음성률 요약을 나타낸다. 평가 가능한 샘플은 보정 및 품질 관리를 통과한 샘플이고, 각 테스트 임계값에서 평가하기 위한 충분한 세포를 포함한다. **도 12** 및 **도 15**는 1b-2상 연구에서 환자의 MRD 요약을 보여준다.

[0453] 실타캡타진 오토류셀은 CAR-T 요법의 작용 메커니즘과 일치한 안전성 특징을 갖는 것으로 결정된다. **도 9**는 1b-2상 시험에서 부작용의 요약을 보여준다.

[0454] · CRS: CRS의 CAR-T 세포 관련 부작용은 흔하지만(94.8%), 대부분은 낮은 등급이다. ASTCT 합의 등급 시스템을 통해 평가되고, 모든 등급의 CRS는 92명의 대상체(94.8%)에 대해 보고되었다. CRS 지속 시간 97일의 대상체로부터 발생한 1건(1.1%)의 치명적인 이벤트를 제외하고 모든 CRS 이벤트는 회복되었다. **표 15** 및 **도 16**은 모든 치료 분석 세트 중의 치료-긴급 CRS 이벤트 요약을 나타낸다. **도 17-19**는 모든 환자에서 관찰된 다양한 CRS 단백질 마커의 그래프 및 요약을 보여준다.

[0455] · 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(ICANS): ASTCT 합의 등급 시스템을 통해 평가되고, 모든 등급의 ICANS는 16명(16.5%)의 대상체에 대해 보고되었다. 모든 이벤트는 회복되었다. **표 16**은 모든 치료 분석 세트에서 실타캡타진 오토류셀 주입 후 발병한 ICANS의 요약을 나타낸다.

[0456] · 혈구감소증: 림프구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증을 포함한 3등급 또는 4등급 혈구감소증은 주입 후 기간에 흔하지만, 이러한 이벤트의 대부분은 60일차에 회복되었다. 실타캡타진 오토류셀 주입 후 첫 100일 동안 96명(99.0%), 95명(97.9%) 및 60명(61.9%)의 대상체는 각각 3등급 또는 4등급 림프구감소증, 호중구감소증 및 혈소판감소증을 앓았다. 60일차에, 88명(90.7%), 85명(87.6%) 및 41명(42.3%)의 대상체는 각각 림프구감소증, 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 초기 3등급 또는 4등급 이벤트에서 2등급 또는 그 이하로 회복되었다. **표 17**은 모든 치료 분석 세트에서 실타캡타진 오토류셀로 치료한 후의 혈구감소증의 요약을 나타낸다.

[0457] 결론적으로, 실타캡타진 오토류셀의 단일 약제 및 1회 주입은 96.9%의 ORR 및 1개월 미만의 빠른 개시 반응을 포함하여 사전 치료된 대량의 환자 집단에서 전례 없는 임상 활성을 입증하였다.

[0458] **구현예 6: 중앙 추적조사 시간 18개월의 실타캡타진 오토류셀 치료 방법의 평가 결과**

[0459] 본 분석에서, 97명의 환자는 실타캡타진 오토류셀 주입(중앙 투여 용량0.71 × 10^6을 받았고; 범위는 0.51 × 10^6-0.95 × 10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg)였다. 기준선 세포유전학적 데이터를 갖는 91명의 환자 집단에서, 23명의 환자(23.7%)는 del17p(19.6%), t(4;14)(3.1%) 및/또는 t(14;16)(2.1%)을 포함하여 적어도 하나의 염색체 이상이 존재하는 고위험 세포유전학적 특징을 갖는다. 평가 가능한 골수 생검 및/또는 흡인 샘플을 갖는 96명의 환자에서, 절반을 초과하는 환자(60.4%)는 낮은 질환 부하(≤ 30개의 형질 세포)를 갖고, 21.9% 환자는 높은 질환 부하(≥ 60개의 형질 세포)를 가지며, 17.7% 환자는 중간 질환 부하(> 30 내지 < 60개의 형질 세포)를 갖는다. 19.6% 환자는 스크리닝 시 형질세포종이 검출되었다.

[0460] **표 18-26** 및 **도 20-23**은 중앙 추적조사 시간 18개월 시 다양한 안전성/효능 파라미터를 상세하게 설명하고, 요약은 하기와 같다.

[0461] ***효능***

[0462] · 18개월의 중앙 추적조사 시, ORR은 97.9%(95% CI, 92.7-99.7)이고, sCR률은 80.4%이며, VGPR률은 14.4%이고, PR률은 3.1%였다(표 1).

[0463] · 최초 반응의 중앙 시간은 1개월(범위, 0.9-10.7)이고, 최상의 반응의 중앙 시간은 2.6개월(범위, 0.9-15.2)이며, CR 또는 더 나은 반응의 중앙 시간은 2.6개월(범위, 0.9-15.2)이었다.

[0464] · 전체 집단의 중앙 DOR은 21.8개월(95% CI, 21.8-추정 불가능)이고, sCR 환자에서 도달하지 못하였다.

[0465] · 모든 환자의 중앙 PFS는 22.8개월(95% CI, 22.8-추정 불가능)이고, sCR환자 집단에서 도달하지 못하였다(도 2A). 모든 환자 및 sCR환자의 18개월 PFS율은 각각 66.0%(95% CI, 54.9-75.0) 및 75.9%(95% CI, 63.6-84.5)였다.

[0466] · 모든 환자의 18개월 OS율은 80.9%(95% CI, 71.4-87.6)였다(도 2B).

[0467] · MRD를 평가할 수 있는 61명의 환자에서, 91.8%는 10^{-5} 임계값에서 MRD 음성 상태를 달성하였다. 44.3%(27/61) 환자의 MRD 음성은 ≥ 6개월 지속되고, 18%(11/61) 환자는 ≥ 12개월 지속되었다.

[0468] o MRD ≥ 6개월 및 ≥ 12개월 지속된 환자의 18개월 PFS율은 각각 96.3%(95% CI, 76.5-99.5) 및 100%였다.

[0469] · 3개의 사전 요법 라인으로 치료된 환자(100%[95% CI, 80.5-100]), 고위험 세포유전학적 특징을 갖는 환자(100%[95% CI, 85.2-100]), 높은 질환 부하의 환자(≥ 60% 골수 형질 세포; 95.2% [95% CI, 76.2-99.9]) 및 형질세포종 환자(100.0%[95% CI, 82.4-100])를 포함한 모든 서브그룹에서 ORR은 일관되게 높았다(범위, 95.1%-100%)(표 2). MRD를 평가할 수 있는 모든 환자 서브그룹의 MRD 음성률(임계값, 10^{-5})은 80%-100%였다.

[0470] · ORR 및 MRD 음성의 일관된 이점에도 불구하고, 특정 서브그룹에 다른 효능 결과가 유지되지 않았다.

[0471] · ISS III기 환자는 낮은 중앙 DOR(13.8개월[95% CI, 5.1-추정 불가능]), 18개월 PFS율(34.3%[95% CI, 9.4-61.6]) 및 18개월 OS율(48.2%[95% CI, 20.8-71.2])을 갖고, 기준선에서 형질세포종을 갖는 환자는 낮은 중앙 DOR(6.8개월[4.0-추정 불가능]), 18개월 PFS율(46.8%[95% CI, 23.7-67.0]) 및 18개월 OS율(64.5%[95% CI, 35.6-83.0])을 갖는다.

[0472] · 높은 종양 부하(≥ 60% 골수 형질 세포)의 환자는 낮은 18개월 PFS율(50.6%[95% CI, 27.5-69.9]) 및 18개월 OS율(71.4%[95% CI, 47.2-86.0])을 갖는다.

[0473] ***안전성***

[0474] · 실타캡타진 오토류셀로 치료된 환자에서 긴 추적조사 지속 시간에서 새로운 안전성 신호가 관찰되지 않았다.

[0475] · 가장 흔한(≥ 25%) 3/4등급 치료-긴급 AE(TEAE)는 호중구감소증(94.8%), 빈혈(68.0%), 백혈구감소증(60.8%), 혈소판감소증(59.8%) 및 림프구감소증(49.5%)이다(표 3).

[0476] · 가장 흔한 3/4등급 비혈액학적 TEAE는 저인산혈증(7.2%), 피로(5.2%) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 증가(5.2%)이다(표 3).

[0477] · 94.8%(n = 92)의 환자(94.6%는 1/2등급)에서 CRS가 보고되고, 중앙 발병 시간은 7일(범위: 1-12이며), 중앙 지속 시간은 4일(범위: 1-97)이었다. 92명의 환자 중 91명이 CRS가 14일 이내에 완화되고; 5등급 CRS 및 혈구탐식성 림프조직구증가증이 있는 한 환자는 연장된 4등급 CRS의 후유증 후 99일차에 사망하였다.

[0478] · 1차 분석과 비교하여, 연장된 추적조사에서 새로운 신경 독성 이벤트가 보고되지 않았고, 새로운 신경 인지 TEAE 사례도 확인되지 않았다.

[0479] · 1명의 진행성 질환 환자는 실타캡타진 오토류셀로 재치료하고; 환자는 재치료 후 질환이 안정적(컴퓨터 알고리즘에 따라)이며, 치료와 관련된 신경 독성이 발생하지 않았다.

[0480] 본 명세서에 설명된 실타캡타진 오토류셀 시험의 이러한 연장된 추적조사은 실타캡타진 오토류셀이 RRMM 환자에서 6개의 사전 요법의 중앙값으로 18개월 동안 임상적 이점을 유지하고, 이러한 환자는 새로운 안전성 신호 없이 관리 가능한 부작용 특징을 경험했음을 나타낸다. 추가적인 6개월의 추적조사 기간에 높은 ORR(97.9%)를 유지하였다. 심층적이고 지속적인 반응이 관찰되었고, 여기서 80.4% 환자는 sCR을 보였다. 91.8%의 평가 가능한 환자에서도 MRD 음성이 유지되었고, 6-12개월 동안 지속되었다. 여러 사전 요법 라인에 노출된 환자를 포함하여 MRD 음성이 다양한 질환 배경에 걸쳐 장기 생존 결과를 개선하는 데 예후 가치가 있다는 증거를 감안할 때 MRD 음성 상태의 지속성 평가는 특히 중요하다.

[0481] 실타캡타진 오토류셀을 18개월 동안 추적조사한 결과 새로운 안전성 신호가 발견되지 않았다. 가장 자주 보고된 TEAE는 1차 분석에서 보고된 실타캡타진 오토류셀의 부작용 특징과 일치하였다. 새로운 신경 독성 이벤트가 보고되지 않았고, 새로운 운동 및 신경 인지 TEAE 사례가 관찰되지 않았다.

[0482] 결론적으로, 본 명세서에 설명된 긴 추적조사를 가진 실타캡타진 오토류셀 시험의 데이터는 RRMM을 앓고 있는 삼중 클래스 노출 환자에서 실타캡타진 오토류셀의 실질적인 임상적 이점을 입증하였다.

[0483] **구현예 7: 환자 서브그룹에서 실타캡타진 오토류셀 치료 방법의 평가 결과**

[0484] 다음으로, 1b-2상 실타캡타진 오토류셀 임상 시험에서 상이한 환자 서브그룹에서 실타캡타진 오토류셀의 효능 및 안전성을 평가하였다. 조건에 부합되는 환자는 다발성 골수종(MM)이 있고 적어도 3개의 사전 방안을 받았거

나 프로테아좀 억제제(PI) 및 면역 조절 약물(IMiD) 이중으로 치유되기 어려우며, PI, IMiD 및 항-CD38 항체를 받았다. 성분채집술 후, 가교 요법이 허용되었다. 환자는 림프구 고갈(300 mg/m2 시클로포스파미드, 30 mg/m2 플루다라빈, 매일, 총 3일) 5-7일 후 단일 실타캡타진 오토류셀 주입(타깃 용량: 0.75 × 106개의 CAR+생존 T 세포/kg; 범위 0.5-1.0 × 106)을 받았다. 주요 목적은 실타캡타진 오토류셀의 안전성을 특성화하여 권장된 2상 용량(1b상)을 확인하고 효능(2상)을 평가하는 것이다. Lee 등(Blood 2014)은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 등급화하고, 이상반응표준용어기준(CTCAE) v5.0(1b상)에 따라 신경 독성을 등급화하였다. CRS 및 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(ICANS)은 미국 이식 및 세포 요법 학회(ASTCT) 기준에 따라 등급화(2상)되었다. 본 명세서에서, Lee 등 및 CTCAE v5.0은 CRS 및 ICANS의 ASTCT에 각각 매핑되었다. 기준선(BL) 특징에 따른 하기 서브그룹에서의 효능 및 안전성 평가: 연령 ≥ 65세, 흑인/아프리카계 미국인, 3개의 사전 요법 라인(LOT), ≥ 4개의 사전 LOT, 삼중 클래스로 치유되기 어려움, 5개의 약물로 치유되기 어려움, 표준 위험 및 고위험 세포유전학, 국제 병기 분류 시스템 III기, 골수 형질 세포(≤ 30%, > 30 내지 < 60%, 및 ≥ 60%), BCMA 종양 발현(<중앙값, ≥중앙값) 및 형질세포종의 존재(뼈 및 골수외 기반).

[0485] **표 28-32** 및 **도 24-27**은 18개월의 중앙 추적조사 시간에 분석된 각 서브그룹의 다양한 안전성/효능 파라미터를 상세하게 설명한다. 이러한 파라미터도 아래에 요약되어 있다.

[0486] 상기 서브그룹 분석에서, 18개월의 중앙 추적조사 시간에, 전체 집단 중의 97명의 환자(58.8% 남성; 중앙 연령, 61세[범위 43-78]; 진단부터 등록까지의 중앙 시간은 5.9년[1.6-18.2])는 실타캡타진 오토류셀을 받았다. 효능 결과는 전체 집단과 상당하고, 모든 평가된 서브그룹에서 ORR은 일관되게 높으며(범위 95.1%-100%; 표), 고위험 세포유전학, ISS III기 MM, BL 골수세포 ≥ 60% 및 BL 형질세포종을 가진 서브그룹을 포함한다. 중앙 DOR 및 중앙 PFS는 전체 집단과 일치하거나 대부분의 서브그룹이 도달하지 못하였고, ISS III기 및 BL 형질세포종 등 고위험 질환 환자 집단에서 더 낮았다(표). 모든 서브그룹에서, 10-5 임계값에서 MRD를 평가할 수 있는 대부분의 환자(80%-100%)는 MRD 음성을 구현하였다. 18개월 PFS 및 OS율은 대부분의 서브그룹 중의 전체 집단과 일치하였다. 이러한 개선은 발생률이 낮음에도 불구하고 고위험 질환 환자에서 구현되었다(표). 상이한 서브그룹의 CRS, ICANS 및 기타 CAR T 세포 신경 독성(ICANS로 보고되지 않은 이벤트[즉, CRS 및 ICANS에서 일정 기간 동안 회복된 후 발병])의 발생률은 전체 집단과 일치하고, 새로운 안전성 신호가 없었다.

[0487] 18개월의 중앙 추적조사에서, 실타캡타진 오토류셀의 단일 주입은 본 명세서에 따른 모든 평가된 예후가 좋지 않은 고위험 환자 서브그룹에서 심층적이고 지속적인 반응을 생성하였다. 상이한 서브그룹에 걸쳐, 고위험 세포유전학, ISS III기 MM, BL 골수세포≥ 60% 및 BL 형질세포종 환자를 포함하여 90%-100%의 환자는 ORR을 구현하였다. 서브그룹에 걸친 실타캡타진 오토류셀의 안전성 특징은 전체 집단과 일치하고, 새로운 안전성 신호가 없었다.

[0488] **구현예 8: 실타캡타진 오토류셀 치료 방법과 의사의 선택 치료의 비교**

[0489] 구현예 2-4(위와 같음)에 설명된 바와 같이, 실타캡타진 오토류셀은 재발성 또는 난치성의 다발성 골수종(“RRMM”) 환자에서 유효하고 안전하며, 이러한 환자는 삼중 클래스에 노출되었다(면역 조절 약물, 프로테아좀 억제제 및 항-CD38단일클론 항체에 노출됨). 상기 적응증에 대한 명확한 관리 기준이 없고 실타캡타진 오토류셀 및 기타 관련 치료를 평가하는 직접 대면 시험이 없기 때문에, 실타캡타진 오토류셀과 현재 임상 관행에서 사용되는 치료(즉 의사의 치료 선택(“PCT”)) 사이에서 간접 치료 비교(ITC)를 수행하였다. 간단히 말해서, ITC를 병합하여 삼중 클래스 노출 RRMM 환자에서 실타캡타진 오토류셀과 PCT를 평가하여 전체 생존(“OS”) 및 무진행 생존(“PFS”)의 단일 요약 효과 추정치를 획득하는 메타 분석을 수행하였다.

[0490] OS 및 PFS에 대한 실타캡타진 오토류셀과 PCT의 비교 유효성을 검사하는 ITC가 포함되었다. **도 28**에는 ITC 분석을 위한 비교군의 선택이 요약되어 있다. PCT에 관한 데이터는 (i) Flatiron 데이터베이스, 주로 미국 커뮤니티 기반 다발성 골수종 레지스트리, (ii) 3개 글로벌 RRMM 다라투무맙 무작위 임상 시험(POLLUX [NCT02076009], CASTOR [NCT02136134] 및 EQUULEUS [NCT01998971])의 장기 추적조사 결과, (iii) 미국 기반 회고적 MAMMOTH 연구, (iv) OncologyInformationService(OIs)에 의해 유지되는 대표적인 독일 환자 레지스트리, 및 (v) LocoMMotion 연구 [NCT04035226], 적어도 3개의 사전 요법 라인(적어도 하나의 PI, IMiD 및 항-CD38 항체 포함)을 받은 RRMM환자 집단의 실제 생활 관리 표준의 효능 및 안전성에 대한 전향적, 비개입적, 다국적 연구에서 유래된다. 각각의 ITC에서, PCT 그룹은 구현예 2-4에 설명된 실타캡타진 오토류셀의 1b-2상 임상 시험(“실타캡타진 오토류셀 시험”)의 핵심 적격 기준을 충족하는 환자로 구성되고, 역확률 치료 가중치를 사용하여 실타캡타진 오토류셀 시험과 상당하도록 하였다. 따라서, ITC는 메타 분석에 적합한 것으로 간주된다. 메타 분석은 강력한 분산 추정기를 사용하여 각 쌍의 ITC에서 실타캡타진 오토류셀 시험의 사용을 설명하였다.

[0491] 2개의 집단을 사용한 메타 분석: (1) 실타캡타진 오토류셀 연구의 모든 등록(성분채집술) 참여자 및 PCT 그룹의 조건에 부합되는 모든 환자를 포함하는 “ITT”(치료 의향) 집단; 및 (2) 실타캡타진 오토류셀 연구에서 실타캡타진 오토류셀을 주입한 모든 참여자, 및 PCT 그룹에서 치료 시작 후 47일 이내(OIs 및 LocoMMotion은 52일임)에 진행되지 않거나 사망된 조건에 부합되는 모든 환자를 포함하는 “mITT”(수정된 치료 의향) 집단; 실타캡타진 오토류셀 연구에서 성분채집술과 주입 사이의 중앙(평균) 시간. 메타 분석은 두 가지 형태로 수행된다:

[0492] 1. 주요 메타 분석은 수정된 치료 의향(“mITT”) 및 치료 의향(“ITT”) 집단의 모든 색인 날짜를 사용하여 PCT와 비교하여 실타캡타진 오토류셀 시험에서 실타캡타진 오토류셀 치료를 사용한 모든 참여자를 고려하였다. 이러한 메타 분석의 경우, 각 적격 LOT의 시작은 색인 날짜로 사용되었다. 각 LOT 시작 시 여전히 조건에 부합되는 경우, 여러 후속 요법을 받은 PCT 그룹에서 조건에 부합되는 환자는 분석에 다수의 LOT(독립적 관찰 결과로서)를 기여하였다. 모든 색인 날짜가 있는 ITC는 MAMMOTH 및 LocoMMotion에 사용될 수 없다.

[0493] 2. mITT 및 ITT 집단의 최초 색인 날짜를 사용하여 ITC에 대해 추가 분석을 수행하였다. 이러한 메타 분석의 경우, 조건에 부합되는 첫 번째 LOT의 시작은 색인 날짜로 사용되고, PCT 그룹 중의 각 환자는 조건에 부합되는 첫 번째 LOT만 분석에 기여하였다.

[0494] 감도 분석은 실타캡타진 오토류셀 시험의 모든 등록 참여자를 기반으로 한 ITC 효과 추정치를 고려하였다. 합동 요약 효과 추정치는 위험 비율(HR)과 상응한 95% 신뢰 구간(CI)으로 제시된다.

[0495] 데이터 가용성에 기반하여, 주요 메타 분석은 OS를 위한 4개의 ITC 및 PFS를 위한 3개의 ITC를 포함한다. 모든 등록 참여자를 포함한 감도 분석은 주요 메타 분석의 결과를 입증하였다. **도 29-32**는 모든 색인 날짜 또는 첫 번째 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀 시험의 등록/치료된 환자 및 의사의 선택 치료로 치료된 환자의 전체 생존(OS) 또는 무진행 생존(PFS)에 대해 수행한 메타 분석 비교를 보여준다.

[0496] OS, PFS, TTNT 및 ORR 측면에서, 실타캡타진 오토류셀은 PCT보다 양호한 이점을 보였고, 삼중 클래스 노출 RRMM 환자에게 효과적인 요법으로서의 잠재력을 강조하였다. 결론은 집단(mITT와 ITT)과 사용 가능한 색인 날짜에 걸쳐 일치하였다.

[0497] 결론적으로, 메타 분석은 실타캡타진 오토류셀이 OS 및 PFS 측면에서 PCT와 비교하여 유의한 이점을 가지고, 삼중 클래스 노출 RRMM 환자에게 효과적인 요법으로서의 잠재력을 강조함을 나타낸다. 실타캡타진 오토류셀과 실제 임상 관행에서 사용되는 치료에 대한 대면 비교가 없는 경우, ITC에 대한 메타 분석은 삼중 클래스 노출 RRMM 환자의 경우 실타캡타진 오토류셀에 의해 제공된 임상적 이점이 PCT보다 훨씬 큼을 나타낸다.

[0498] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 공개된 출원 및 참고문헌의 교시 내용은 모두 참조로서 인용된다.

[0499] 예시적인 실시예를 구체적으로 명시하고 설명하였지만, 당업자는 첨부된 청구항에 포함된 실시예의 범위를 벗어나지 않고 형태 및 세부사항에서 다양한 변경을 이룰 수 있음을 이해해야 한다.

[0500] 표

표 1: 대상체 치료 개요 요약; 등록된 모든 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 등록됨	35	78	113
성분채집술을 받은 대상체	35(100.0%)	78(100.0%)	113(100.0%)
조건화 요법을 받은 대상체	30(85.7%)	71(91.0%)	101(89.4%)
실타캡타진 오토류셀 주입을 받은 대상체	29(82.9%)	68(87.2%)	97(85.8%)
조건화 요법을 받았지만, 실타캡타진 오토류셀 주입을 받지 않은 대상체	1(2.9%)	3(3.8%)	4(3.5%)

[0501]

원인			
부작용	1(2.9%)	0	1(0.9%)
추가 연구 치료를 거부한 대상체	0	2(2.6%)	2(1.8%)
사망	0	1(1.3%)	1(0.9%)

[0502]

표 2: 추적조사 지속 시간 연구 요약; 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
추적조사 지속 시간(월수)			
N	29	68	97
평균값(SD)	16.67(3.815)	10.79(2.597)	12.55(4.033)
중앙값	16.04	11.27	12.42
범위	(3.3+; 24.9)	(1.5+; 14.8)	(1.5+; 24.9)

+ 사망 대상체를 나타냄.

[0503]

표 3: 다발성 골수종에 대한 사전 요법의 요약; 모든 치료 분석 세트

[0504]

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
다발성 골수종에 대한 사전 요법 라인 수			
N	29	68	97
카테고리, n(%)			
3	7(24.1%)	10(14.7%)	17(17.5%)
4	3(10.3%)	13(19.1%)	16(16.5%)
5	6(20.7%)	9(13.2%)	15(15.5%)
> 5	13(44.8%)	36(52.9%)	49(50.5%)
평균값(SD)	6.1(3.37)	6.4(3.19)	6.3(3.23)
중앙값	5.0	6.0	6.0
범위	(3; 18)	(3; 18)	(3; 18)
사전 이식	26(89.7%)	61(89.7%)	87(89.7%)
자가	26(89.7%)	61(89.7%)	87(89.7%)
1	19(65.5%)	51(75.0%)	70(72.2%)
2	7(24.1%)	10(14.7%)	17(17.5%)
동종이계	0	8(11.8%)	8(8.2%)
사전 방사선 요법	7(24.1%)	40(58.8%)	47(48.5%)
사전 암 관련 수술/절차	2(6.9%)	22(32.4%)	24(24.7%)
사전 PI	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
보르테조밉	25(86.2%)	67(98.5%)	92(94.8%)

[0505]

카르필조밉	26(89.7%)	57(83.8%)	83(85.6%)
익사조밉	9(31.0%)	20(29.4%)	29(29.9%)
사전 IMiD	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
레날리도마이드	29(100.0%)	67(98.5%)	96(99.0%)
포말리도마이드	26(89.7%)	63(92.6%)	89(91.8%)
탈리도마이드	6(20.7%)	15(22.1%)	21(21.6%)
사전 PI 및 사전 IMiD	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
사전 코르티코스테로이드	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
덱사메타손	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
프레드니손	3(10.3%)	6(8.8%)	9(9.3%)
사전 알킬화제	28(96.6%)	66(97.1%)	94(96.9%)
사전 안트라사이클린	9(31.0%)	18(26.5%)	27(27.8%)
사전 항-CD38 항체	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
다라투무맙	27(93.1%)	67(98.5%)	94(96.9%)
이사툭시맙	2(6.9%)	6(8.8%)	8(8.2%)
TAK-079	1(3.4%)	0	1(1.0%)

사전 엘로투주맙	4(13.8%)	19(27.9%)	23(23.7%)
사전 파노비노스타트	5(17.2%)	6(8.8%)	11(11.3%)
사전 PI+IMiD+ALKY	28(96.6%)	66(97.1%)	94(96.9%)

[0506]

사전 PI+IMiD+항-CD38 항체	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
사전 PI+IMiD+항-CD38 항체+ALKY	28(96.6%)	66(97.1%)	94(96.9%)
사전 5 개의 노출(적어도 2 개의 PI+적어도 2 개의 IMiD+1 개의 항-CD38 항체)	22(75.9%)	59(86.8%)	81(83.5%)

[0507]

표 4: 사전 다발성 골수종 요법에 대한 치유되기 어려운 상태 요약; 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
임의의 시점에서 사전 요법으로 치유되기 어려움	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
치유되기 어려운 상태			
PI+IMiD+항-CD38 항체	25(86.2%)	60(88.2%)	85(87.6%)
임의의 PI	25(86.2%)	62(91.2%)	87(89.7%)
임의의 IMiD	28(96.6%)	67(98.5%)	95(97.9%)
임의의 항-CD38 항체	29(100.0%)	67(98.5%)	96(99.0%)
적어도 2 개의 PI+적어도 2 개의 IMiD+1 개의 항-CD38 항체	9(31.0%)	32(47.1%)	41(42.3%)
마지막 사전 요법 라인으로 치유되기 어려움	28(96.6%)	68(100.0%)	96(99.0%)

[0508]

이하로 치유되기 어려움			
보르테조밉	15(51.7%)	51(75.0%)	66(68.0%)
카르필조밉	21(72.4%)	42(61.8%)	63(64.9%)
익사조밉	7(24.1%)	20(29.4%)	27(27.8%)
레날리도마이드	22(75.9%)	57(83.8%)	79(81.4%)
포말리도마이드	22(75.9%)	59(86.8%)	81(83.5%)
탈리도마이드	1(3.4%)	7(10.3%)	8(8.2%)
다라투무맙	27(93.1%)	67(98.5%)	94(96.9%)a
이사툭시맙	2(6.9%)	5(7.4%)	7(7.2%)
TAK-079	1(3.4%)	0	1(1.0%)
엘로투주맙	1(3.4%)	18(26.5%)	19(19.6%)
파노비노스타트	3(10.3%)	5(7.4%)	8(8.2%)

[a] 다른 2 명의 대상체는 기타 항-CD38 항체로 치유되기 어려움

[0509]

표 5: 사전 주입 약물

약물	용량	투여
항히스타민제	디펜히드라민(50 mg) 또는 등가물	경구-실타캡타진 오토류셀 주입 1 시간(± 15 분) 전에 투여

[0510]

		또는 IV-실타캡타진 오토류셀 주입 30 분(± 15 분) 전에 주입 시작
해열제	아세트아미노펜(650 mg 내지 1,000 mg) 또는 등가물	경구 또는 IV-실타캡타진 오토류셀 주입 30 분(± 15 분) 전에 투여

[0511]

표 6: 다발성 골수종 치료에 대한 반응 기준

반응	반응 기준
엄격한 완전 반응 (sCR)	• 하기에서 정의된 CR, 플러스 • 정상 FLC 비율, 및 • 클론 형질 세포(PC)(면역조직화학 또는 2 내지 4 색 유세포 분석법에 의한)의 부재
완전 반응 (CR)[a]	• 혈청 및 뇨액의 음성 면역고정, 및 • 임의의 연조직 형질세포종의 소실, 및 • 골수 내 < 5% PC • 혈청 및 뇨액 면역고정은 하나 이상의 초기 단클론 단백질 이소형의 증거가 없음. b
매우	• 면역고정에 의해 검출될 수 있지만 전기영동에

[0512]

양호한 부분 반응 (VGPR)[a]	의해 검출될 수 없는 혈청 및 뇨액 M 성분, 또는 • 혈청 M 성분 ≥ 90% 감소에 더하여 뇨액 M 성분< 100 mg/24 시간
부분 반응 (PR)	• 혈청 M-단백질 ≥ 50% 감소 및 24 시간 뇨액 M-단백질 ≥ 90% 감소 또는 < 200 mg/24 시간 감소 • 혈청 및 뇨액 M-단백질을 측정할 수 없는 경우, 관련된 FLC 수준과 관련되지 않은 FLC 수준의 차이가 ≥ 50% 감소해야 만이 M-단백질 기준을 대체할 수 있음 • 혈청 및 뇨액 M-단백질을 측정할 수 없고, 혈청 FLC 측정도 측정할 수 없는 경우, 골수 PC 가 ≥ 50% 감소해야 만이 M-단백질을 대체할 수 있으며, 조건은 기준선 백분율 ≥ 30%여야 함. • 상기 기준 외에도, 기준선에서 존재하는 경우 연조직 형질세포종의 크기는 또한 ≥ 50% 감소해야 함.
최소 반응 (MR)	• 혈청 M-단백질 ≥ 25% 그러나 ≤ 49% 감소, 24 시간 뇨액 M-단백질 50% 내지 89% 감소 • 상기 기준 외에도, 기준선에서 존재하는 경우 연조직 형질세포종의 크기는 또한 ≥ 50% 감소해야

[0513]

	함.
안정성 질환	• sCR, CR, VGPR, PR, MR 또는 진행성 질환의 기준을 충족하지 않음
진행성 질환[c]	하기 기준 중 하나 이상: • 최저 반응값에 비해 하기 중 어느 하나는 25% 증가함: - 혈청 M 성분(절대 증가는 ≥ 0.5 g/dL 이어야 함), 및/또는 - 뇨액 M 성분(절대 증가는 ≥ 200 mg/24 시간이어야 함), 및/또는 - 측정 가능한 혈청 및 뇨액 M-단백질 수준이 없는 대상체에 한해: 관련된 FLC 수준과 관련되지 않은 FLC 수준의 차이(절대 증가는 > 10 mg/dL 이어야 함) - 측정 가능한 혈청 및 뇨액 M-단백질 수준이 없고 FLC 수준으로 측정 가능한 질환이 없는 대상체에 한해, 골수 PC 백분율(절대 증가는 ≥ 10%이어야 함). • 하나 이상의 새로운 병변의 외관, > 1 개의 병변의 측정된 병변의 최대 수직 직경의 곱의 합이 최저값에 비해 ≥ 50% 증가하거나, 또는 단축 > 1 cm 의 사전

[0514]

	병변의 최장 직경이 ≥ 50% 증가함 • 새로운 뼈 병변의 유의한 발달 또는 기존 뼈 병변 크기의 유의한 증가 • ≥ 50% 증가된 순환 형질 세포(최저 200 개의 세포/μL), 이것이 유일한 질병의 척도인 경우

[a] 질환에 대해 혈청 FLC 수준으로만 측정 가능한 대상체의 CR 및 VGPR 코딩 기준 설명: 위에서 나열된 CR 기준 외에도, 이러한 대상체의 CR 은 0.26 내지 1.65 의 정상 FLC 비율을 나타낸다. 이러한 대상체의 VGPR 은 관련된 FLC 수준과 관련되지 않은 FLC 수준의 차이가 ≥ 90% 감소해야 한다. 기타 기준을 통해 매우 양호한 부분 반응을 획득한 환자의 경우, 연조직 형질세포종의 최대 수직 직경의 합(SPD)은 기준선에 비해 반드시 90% 이상 감소해야 한다.

[b] 일부 경우에, 가능하게는, 면역고정은 여전히 원시 M-단백질 경쇄 이소형을 검출하였지만, 수반되는 중쇄 성분은 소실되고; 중쇄 성분이 검출되지 않더라도 이는 CR 로 간주되지 않고, 그 이유는 클론이 경쇄만 분비하는 클론으로 진화했을 수 있기 때문이다. 따라서, 환자가 IgA λ 골수종을 갖는 경우, CR 의 조건에 부합되려면 혈청 또는 뇨액 면역고정에서 IgA 가

[0515]

검출되지 않아야 하고; IgA 가 없는 상태에서 유리 λ가 검출되면, 상이한 중쇄 이소형(IgG, IgM 등)이 수반되어야 한다.

c. 진행성 질환 코딩 기준에 대한 설명: 진행성 질환의 골수 기준은 질환이 M-단백질 및 FLC 수준에 의해 측정될 수 없는 대상체에게만 사용되고; "25% 증가"는 뼈 병변 또는 연조직 형질세포종이 아닌 M-단백질 및 FLC 를 의미하고, "최저 반응값"은 확정값일 필요가 없다.

참고: 임의의 새로운 요법을 구축하기 전의 임의의 시간에, 모든 반응 카테고리(CR, sCR, VGPR, PR, MR 및 진행성 질환)는 2 회 연속 평가를 수행해야 하고; 방사선학적 연구를 수행하는 경우, CR, sCR, VGPR, PR, MR 및 안정성 질환 카테고리는 또한 진행성 또는 새로운 뼈 병변의 공지된 증거가 없어야 한다. 기준선에서 질환이 혈청, 뇨액, 양자에 의해 측정 가능한지 여부에 관계없이 VGPR 및 CR 카테고리는 혈청 및 뇨액 연구가 필요하다.

이러한 반응 요구사항을 충족하기 위해 방사선학적 연구가 필요하지 않다. 골수 평가는 확인할 필요가 없다. 진행성 질환의 경우, 최저 M 성분≥ 5 g/dL 이면, ≥ 1 g/dL 의 혈청 M 성분의 증가는 재발을 정의하기에 충분하다.

[0516]

표 7: 사이토카인 방출 증후군 ASTCT 합의 등급 시스템

등급	독성
1 등급	발열[a](온도 ≥ 38°)
2 등급	발열[a](온도 ≥ 38°) 및 다음 중 어느 하나: • 저혈압, 혈관수축제를 필요로 하지 않음 • 및/또는 [c] 저산소증, 저유량 비강 캐뉼라 [b] 또는 블로우바이가 필요함.
3 등급	발열[a](온도 ≥ 38°) 및 다음 중 어느 하나: • 저혈압, 바소프레신이 있거나 없는 혈관수축제를 필요로 함, • 및/또는 [c] 저산소증, 고유량 비강 캐뉼라 [b], 안면 마스크, 비재호흡성 마스크 또는 벤츄리 마스크를 필요로 함.
4 등급	발열[a](온도 ≥ 38°) 및 다음 중 어느 하나: • 저혈압, 다양한 혈관수축제(바소프레신 불포함)를 필요로 함, • 및/또는 [c] 저산소증, 양압(예를 들어, CPAP, BiPAP, 삽관 및 기계적 환기)을 필요로 함.
5 등급	사망

[a] 임의의 다른 원인에 기인할 수 없는 발열. CRS 를 앓고 있고

[0517]

해열제 또는 항사이토카인 요법, 예를 들어 토실리주맙 또는 스테로이드를 받은 환자에서, 더 이상 발열로 추후 CRS 중증도를 등급화할 필요가 없다. 이 경우에, CRS 등급화는 저혈압 및/또는 저산소증에 의해 결정된다.

[b] 저유량 비강 캐뉼라는 ≤ 6 L/분으로 전달되는 산소 또는 블로우바이 산소 전달로 정의된다. 고유량 비강 캐뉼라는 > 6 L/분으로 전달되는 산소로 정의된다.

[c] CRS 등급은 보다 심각한 이벤트에 의해 결정됨: 임의의 다른 원인에 기인할 수 없는 저혈압 또는 저산소증.

참고: CRS 와 관련된 장기 독성은 CTCAE v5.0 에 따라 등급화될 수 있지만, CRS 등급화에 영향을 미치지 않는다.

[0518]

표 8: 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)ASTCT 합의 등급 시스템 [a,b]

신경 독성 영역	1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
ICE 점수	7-9	3-6	0-2	0(환자를 깨울 수 없고, ICE 를 수행할 수 없음).
의식 수준 감소	자발적으로 깨어남.	소리에 깨어남.	촉각 자극에만	환자를 깨울 수 없거나 또는

[0519]

			깨어남.	강력하거나 반복적인 촉각 자극으로 깨울 수 있음. 혼미 또는 혼수.
간질	N/A	N/A	임의의 임상 간질, 국소적이든 전신적이든, 빠르게 완화됨; 또는 EEG 상의 비경련성 간질, 간섭을 통해 완화됨.	생명을 위협하는 장시간 간질(> 5분); 또는 반복적인 임상 또는 전기 간질, 중간에 기준선으로 회복되지 않음.
운동 소견	N/A	N/A	N/A	심부 초점 운동 약화, 예를 들어

[0520]

				편마비 또는 하반신 마비.
두개내압 상승/뇌부종	N/A	N/A	신경 영상 상의 국소/부분 부종.	신경 영상 상의 미만성 뇌부종; 또는 제뇌 또는 제피질 자세 제어; 또는 VI 번 뇌신경 마비; 또는 시각신경유두부종; 또는 쿠싱 트라이어드.

a: Lee 등 2019에 따른 독성 등급화

b: ICANS 등급은 임의의 다른 원인에 기인할 수 없는 가장 심각한 이벤트(ICE 점수, 의식 수준, 간질, 운동 소견, ICP 상승/뇌부종)에 의해 결정된다.

참고: 2 상 연구 동안 모든 다른 신경계 부작용(ICANS 와 무관함)은 CTCAE 버전 5.0을 사용하여 계속 등급화해야 한다.

[0521]

표 9: 국제골수종연구그룹(IMWG) 합의 기준 기반의 전체 최상의 반응(예를 들어 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가됨); 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상		2 상		1b 상+2 상	
	n(%)	%에 대한 95% 정확한 CI	n(%)	%에 대한 95% 정확한 CI	n(%)	%에 대한 95% 정확한 CI
분석 세트: 모두 치료됨	29		68		97	
최상의 반응						
엄격한 완전 반응(sCR)	25(86.2%)	(68.3%, 96.1%)	40(58.8%)	(46.2%, 70.6%)	65(67.0%)	(56.7%, 76.2%)
완전 반응(CR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
MRD 음성 CR/sCR [a]	14(48.3%)	(29.4%, 67.5%)	19(27.9%)	(17.7%, 40.1%)	33(34.0%)	(24.7%, 44.3%)
매우 양호한 부분 반응(VGPR)	3(10.3%)	(2.2%, 27.4%)	22(32.4%)	(21.5%, 44.8%)	25(25.8%)	(17.4%, 35.7%)
부분 반응(PR)	1(3.4%)	(0.1%, 17.8%)	3(4.4%)	(0.9%, 12.4%)	4(4.1%)	(1.1%, 10.2%)
최소 반응(MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
안정성 질환(SD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)

[0522]

진행성 질환(PD)	0	(NE, NE)	1(1.5%)	(0.0%, 7.9%)	1(1.0%)	(0.0%, 5.6%)
평가 불가능(NE)	0	(NE, NE)	2(2.9%)	(0.4%, 10.2%)	2(2.1%)	(0.3%, 7.3%)
전체 반응(sCR + CR + VGPR + PR)	29(100.0%)	(88.1%, 100.0%)	65(95.6%)	(87.6%, 99.1%)	94(96.9%)	(91.2%, 99.4%)
P 값(전체 반응률≤ 30%의 귀무 가설에 대한 단측 정확한 이항 검정)					<0.0001	
임상적 이점(전체 반응+MR)	29(100.0%)	(88.1%, 100.0%)	65(95.6%)	(87.6%, 99.1%)	94(96.9%)	(91.2%, 99.4%)
VGPR 또는 더 나은 반응(sCR + CR + VGPR)	28(96.6%)	(82.2%, 99.9%)	62(91.2%)	(81.8%, 96.7%)	90(92.8%)	(85.7%, 97.0%)
CR 또는 더 나은 반응(sCR + CR)	25(86.2%)	(68.3%, 96.1%)	40(58.8%)	(46.2%, 70.6%)	65(67.0%)	(56.7%, 76.2%)

키워드: CI = 신뢰 구간.

[a] MRD 음성 CR/sCR. 사망/진행/후속 요법(전용)까지 CR/sCR 에 도달한 3 개월 이내에 MRD 평가(10^{-5} 테스트 임계값)를 수행하는 것만 고려한다.

[0523]

표 10: 독립평가위원회(IRC) 평가 기반의 반응 지속 시간;

중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트 중의 반응자

[0524]

	1b 상	2 상	1b 상 + 2 상

분석 세트: 모든 치료의29		65	94
반응자			
반응 지속 시간			
이벤트 수(%)	9(31.0%)	15(23.1%)	24(25.5%)
검열 수(%)	20(69.0%)	50(76.9%)	70(74.5%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	12.0(6.0, NE)	10.3(4.5, NE)	11.1(6.0, NE)
중앙값(95% CI)	NE(15.9, NE)	NE(NE, NE)	NE(15.9, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 무이벤트율%(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	80.7(68.5, 88.5)	84.6(75.4, 90.6)
9 개월 무이벤트율%(95% CI)	86.2(67.3, 94.6)	77.4(64.8, 85.9)	80.2(70.4, 87.0)
12 개월 무이벤트율% (95% CI)	72.1(51.8, 85.0)	71.9(54.8, 83.4)	68.2(54.4, 78.6)

키워드: CI = 신뢰 구간, NE = 추정 불가능.

[0525]

표 11: 독립평가위원회(IRC) 평가 기반의 무진행 생존; 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상 + 2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97

[0526]

무진행 생존			
이벤트 수(%)	9(31.0%)	16(23.5%)	25(25.8%)
검열 수(%)	20(69.0%)	52(76.5%)	72(74.2%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	13.73(6.93, NE)	11.17(5.42, NE)	12.02(6.97, NE)
중앙값(95% CI)	NE(16.79, NE)	NE(NE, NE)	NE(16.79, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	85.3(74.4, 91.8)	87.6(79.2, 92.8)
9 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	86.2(67.3, 94.6)	77.8(65.9, 86.0)	80.3(70.9, 87.0)
12 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	82.8(63.4, 92.4)	72.6(56.5, 83.6)	76.6(66.0, 84.3)
18 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	57.7(25.9, 79.9)	NE(NE, NE)	54.2(26.4, 75.4)

키워드: CI = 신뢰 구간.

[0527]

표 12: 전체 생존; 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상 + 2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
전체 생존			
이벤트 수(%)	5(17.2%)	9(13.2%)	14(14.4%)
검열 수(%)	24(82.8%)	59(86.8%)	83(85.6%)

[0528]

Kaplan-Meier 추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	19.12(13.73, NE)	NE(NE, NE)	19.12(19.12, NE)
중앙값(95% CI)	22.80(19.12, NE)	NE(NE, NE)	22.80(19.12, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(22.80, NE)	NE(NE, NE)	NE(22.80, NE)
6 개월 전체 생존율 %(95% CI)	96.6(77.9, 99.5)	92.6(83.2, 96.9)	93.8(86.7, 97.2)
9 개월 전체 생존율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	89.7(79.5, 94.9)	90.7(82.8, 95.0)
12 개월 전체 생존율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	86.5(75.7, 92.7)	88.5(80.2, 93.5)
18 개월 전체 생존율 %(95% CI)	89.7(71.3, 96.5)	NE(NE, NE)	85.8(75.4, 92.1)

키워드: CI = 신뢰 구간.

[0529]

표 13: 차세대 시퀀싱(NGS) 기반의 골수에서 10^{-5} 에서의 전체 미세 잔존 질환(MRD) 음성률의 요약; 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

[0530]

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
MRD 음성률(10^{-5})	18(62.1%)	35(51.5%)	53(54.6%)
MRD 음성률의 95% 정확한 CI	(42.3%, 79.3%)	(39.0%, 63.8%)	(44.2%, 64.8%)

키워드: CI = 신뢰 구간.

[0531]

표 14: 차세대 시퀀싱 기반의 골수에서 10^{-5} 에서의 전체 미세 잔존 질환(MRD) 음성률의 요약; 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트에서 10^{-5} 에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모든 치료에서 10^{-5} 에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체	18	39	57
MRD 음성률(10^{-5})	18(100.0%)	35(89.7%)	53(93.0%)
MRD 음성률의 95% 정확한 CI	(81.5%, 100.0%)	(75.8%, 97.1%)	(83.0%, 98.1%)

[0532]

키워드: CI = 신뢰 구간.

[0533]

표 15: 치료-긴급 사이토카인 방출 증후군(CRS) 이벤트의 요약; 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
CRS 대상체 수	27(93.1%)	65(95.6%)	92(94.8%)
최대 독성 등급			
1 등급	14(48.3%)	35(51.5%)	49(50.5%)
2 등급	10(34.5%)	28(41.2%)	38(39.2%)
3 등급	1(3.4%)	2(2.9%)	3(3.1%)
4 등급	1(3.4%)	0	1(1.0%)
5 등급	1(3.4%)	0	1(1.0%)
CAR-T 세포의 초기			

[0534]

주입부터 CRS 최초 발병까지의 시간(일수)			
N	27	65	92
평균값(SD)	7.0(2.01)	6.4(2.28)	6.6(2.21)
중앙값	7.0	7.0	7.0
범위	(2; 12)	(1; 10)	(1; 12)
CRS 지속 시간(일수)			
N	27	65	92
평균값(SD)	7.0(18.04)	5.2(2.68)	5.7(9.94)
중앙값	3.0	4.0	4.0
범위	(2; 97)	(1; 14)	(1; 97)
사분위수 범위	(2.0; 4.0)	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)
CRS 치료를 위해 지지 조치를 사용한 대상체 수[a]	26(89.7%)	62(91.2%)	88(90.7%)
항-IL6 수용체 토실리주맙	23(79.3%)	44(64.7%)	67(69.1%)

[0535]

IL-1 수용체 길항제 아나킨라	6(20.7%)	12(17.6%)	18(18.6%)
코르티코스테로이드	6(20.7%)	15(22.1%)	21(21.6%)
혈관수축제 사용	2(6.9%)	2(2.9%)	4(4.1%)
산소 사용	1(3.4%)	5(7.4%)	6(6.2%)
블로우바이	0	0	0
비강 캐뉼라 저유량(≤ 6 L/min)	1(3.4%)	5(7.4%)	6(6.2%)
비강 캐뉼라 고유량(> 6 L/min)	0	1(1.5%)	1(1.0%)
안면 마스크	0	0	0
비재호흡성 마스크	0	0	0
벤츄리 마스크	0	0	0
기타	0	0	0
양압	1(3.4%)	0	1(1.0%)
이중형 양압기	1(3.4%)	0	1(1.0%)
삽관/기계적 환기	1(3.4%)	0	1(1.0%)
기타	24(82.8%)	57(83.8%)	81(83.5%)
CRS 결과			
N	27	65	92

[0536]

회복 또는 완화	26(96.3%)	65(100.0%)	91(98.9%)
미회복 또는 미완화	0	0	0
후유증과 함께 회복 또는 완화	0	0	0
회복 또는 완화 중 치명적	0	0	0
미지	1(3.7%)	0	1(1.1%)
	0	0	0

[0537]

표 16: 실타캡타진 오토류셀 주입 후 발병한 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(ICANS)의 요약; 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
ICANS 대상체 수	3(10.3%)[a]	13(19.1%)	16(16.5%)
최대 독성 등급			
1 등급	2(6.9%)	8(11.8%)	10(10.3%)
2 등급	0	4(5.9%)	4(4.1%)
3 등급	1(3.4%)	0	1(1.0%)
4 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)

[0538]

5등급	0	0	0
실타캡타진			
오토류셀의	초기		
주입부터 ICANS 최초			
발병까지의 시간			
N	3	13	16
평균값(SD)	6.3(2.89)	7.5(2.22)	7.3(2.29)
중앙값	8.0	8.0	8.0
범위	(3; 8)	(4; 12)	(3; 12)
ICANS	지속		
시간(일수)			
N	3	13	16
평균값(SD)	3.7(2.08)	5.2(3.09)	4.9(2.93)
중앙값	3.0	4.0	4.0
범위	(2; 6)	(1; 12)	(1; 12)
ICANS 를	치료한3(10.3%)	13(19.1%)	16(16.5%)
대상체 수			
IL-1 수용체	길항제0	3(4.4%)	3(3.1%)
아나킨라			
항-IL6	수용체1(3.4%)	2(2.9%)	3(3.1%)

[0539]

토실리주맙			
코르티코스테로이드	1(3.4%)	8(11.8%)	9(9.3%)
레베티라세탐	0	1(1.5%)	1(1.0%)
덱사메타손	1(3.4%)	8(11.8%)	9(9.3%)
메틸프레드니손	0	1(1.5%)	1(1.0%)
나트륨 숙시네이트			
페티딘	0	1(1.5%)	1(1.0%)
ICANS 결과			
N	3	13	16
회복 또는 완화	3(100.0%)	13(100.0%)	16(100.0%)

[0540]

표 17: 실타캡타진 오토류셀로 치료한 후 혈구감소증의 요약; 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상 + 2 상(N = 97)	
	1 일차 투여 후 3/4 등급(%)	초기 3/4 등급(%)부터 30 일차까지 <=2 로
		초기 3/4 등급(%)부터 60 일차까지 <=2 로
		회복됨
혈소판감소증	60(61.9%)	23(23.7%)
호중구감소증	95(97.9%)	67(69.1%)
림프구감소증	96(99.0%)	84(86.6%)

	회복됨
혈소판감소증	41(42.3%)
호중구감소증	85(87.6%)
림프구감소증	88(90.7%)

[0541]

[0542]

표 18: 국제골수종연구그룹(IMWG) 합의 기준 기반의 전체 최상의 반응(예를 들어 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가됨); 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상		2 상		1b 상+2 상	
	n(%)	%에 대한 95% CI	n(%)	%에 대한 95% CI	n(%)	%에 대한 95% CI
분석 세트: 모두 치료됨	29		68		97	
최상의 반응						
엄격한 완전 반응(sCR)	28(96.6%)	(82.2%, 99.9%)	52(76.5%)	(64.6%, 85.9%)	80(82.5%)	(73.4%, 89.4%)
완전 반응(CR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
MRD 음성 CR/sCR [a]	16(55.2%)	(35.7%, 73.6%)	26(38.2%)	(26.7%, 50.8%)	42(43.3%)	(33.3%, 53.7%)

[0543]

매우 양호한 부분 반응(VGPR)	0	(NE, NE)	12(17.6%)	(9.5%, 28.8%)	12(12.4%)	(6.6%, 20.6%)
부분 반응(PR)	1(3.4%)	(0.1%, 17.8%)	2(2.9%)	(0.4%, 10.2%)	3(3.1%)	(0.6%, 8.8%)
최소 반응(MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
안정성 질환(SD)	0(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	
진행성 질환(PD)	0	(NE, NE)	1(1.5%)	(0.0%, 7.9%)	1(1.0%)	(0.0%, 5.6%)
평가 불가능(NE)	0	(NE, NE)	1(1.5%)	(0.0%, 7.9%)	1(1.0%)	(0.0%, 5.6%)
전체 반응(sCR + CR + VGPR + PR) P 값	29(100.0%)	(88.1%, 100.0%)	66(97.1%)	(89.8%, 99.6%)	95(97.9%) <0.0001	(92.7%.99.7%)
임상적 이점(전체 반응+MR)	29(100.0%)	(88.1%.100.0%)	66(97.1%)	(89.8%, 99.6%)	95(97.9%)	(92.7%.99.7%)
VGPR 또는 더 나은 반응(sCR + CR + VGPR)	28(96.6%)	(82.2%, 99.9%)	64(94.1%)	(85.6%, 98.4%)	92(94.8%)	(88.4%, 98.3%)
CR 또는 더 나은 반응(sCR + CR)	28(96.6%)	(82.2%.99.9%)	52(76.5%)	(64.6%.85.9%)	80(82.5%)	(73.4%.89.4%)

키워드: CI = 신뢰 구간; NE = 추정 불가능.

[a] MRD 음성 CR/sCR. 사망/진행/후속 치료(전용)까지 CR/sCR 에 도달한 3 개월 이내에 MRD 평가(10^{-5} 테스트 임계값)를 수행하는 것만 고려한다.

참고: 국제골수종연구그룹(IMWG) 합의 기준(2016)에 기반하여, 독립평가위원회(IRC)에 의해 반응을 평가한다.

참고: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중의 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.

[0544]

참고: 정확한 95% 신뢰 구간을 제공한다.

참고: 전체 반응률 < 30%의 귀무 가설에 대한 정확한 이항 검정의 단측 p 값을 제공한다.

[0545]

표 19: 독립평가위원회(IRC) 평가 기반의 반응 지속 시간; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트 중의 반응자

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모든 치료의 반응자	29	66	95
반응 지속 시간			
이벤트 수(%)	12(41.4%)	23(34.8%)	35(36.8%)
검열 수(%)	17(58.6%)	43(65.2%)	60(63.2%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	12.0(6.0, 24.3)	10.3(5.1, 20.2)	11.9(6.0, 20.2)
중앙값(95% CI)	NE(15.9, NE)	NE(20.2, NE)	NE(21.8, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 무이벤트율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	81.8(70.2, 89.2)	85.3(76.4, 91.0)
12 개월 무이벤트율 %(95% CI)	72.4(52.3, 85.1)	74.2(61.9, 83.1)	73.5(63.3, 81.2)
18 개월 무이벤트율 %(95% CI)	60.0(48.8, 82.5)	65.8(52.8, 76.0)	66.7(56.1, 75.3)

[0546]

21 개월 무이벤트율 %(95% CI)	65.5(45.4, 79.7)	61.4(46.3, 73.4)	62.9(51.5, 72.3)
24 개월 무이벤트율 %(95% CI)	61.7(41.5, 76.7)	NE(NE, NE)	60.2(48.0, 70.3)

키워드: CI = 신뢰 구간; NE = 추정 불가능.

[0547]

표 20: 독립평가위원회(IRC)평가 기반의 무진행 생존; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
무진행 생존			
이벤트 수(%)	12(41.4%)	24(35.3%)	36(37.1%)
검열 수(%)	17(58.6%)	44(64.7%)	61(62.9%)
Kaplan-Meier			
추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	13.73(6.93, 25.23)	11.01(5.42, 21.09)	12.85(6.97, 21.09)
중앙값(95% CI)	NE(16.79, NE)	NE(21.09, NE)	NE(22.80, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	85.3(74.4, 91.8)	87.6(79.2, 92.8)
12 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	82.8(63.4, 92.4)	73.5(61.3, 82.4)	76.3(66.5, 83.6)
18 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	69.0(48.8, 82.5)	66.0(53.4, 75.9)	66.9(56.5, 75.3)
21 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	69.0(48.8, 82.5)	66.0(53.4, 75.9)	66.9(56.5, 75.3)
24 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	61.9(41.8, 76.8)	61.9(47.3, 73.5)	60.5(48.5, 70.4)

키워드: CI = 신뢰 구간; NE = 추정 불가능.

[0548]

[0549]

표 21: 전체 생존; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
모든 치료 분석 세트	29	68	97
전체 생존			
이벤트 수(%)	7(24.1%)	16(23.5%)	23(23.7%)
검열 수(%)	22(75.9%)	52(76.5%)	74(76.3%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	27.24(13.73, NE)	NE(11.01, NE)	23.59(14.62, NE)
중앙값(95% CI)	NE(27.24, NE)	NE(NE, NE)	NE(27.24, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 전체 생존율 %(95% CI)	96.6(77.9, 99.5)	92.6(83.2, 96.9)	93.8(86.7, 97.2)
12 개월 전체 생존율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	85.3(74.4, 91.8)	87.6(79.2,92.8)
18 개월 전체 생존율 %(95% CI)	89.7(71.3, 96.5)	77.9(66.1, 86.0)	81.4(72.2, 87.9)
21 개월 전체 생존율 %(95% CI)	86.2(67.3, 94.6)	76.2(64.1, 84.7)	79.2(69.6, 86.1)
24 개월 전체 생존율 %(95% CI)	78.7(58.5, 89.8)	76.2(64.1, 84.7)	74.0(61.9, 82.7)

키워드: CI = 신뢰 구간; NE = 추정 불가능.

[0550]

[0551]

표 22: 골수의 전체 MRD 음성률 요약; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
MRD 음성률(10^{-4})	23(79.3%)	42(61.8%)	65(67.0%)

[0552]

MRD 음성률의 95% CI[a]	(60.3%, 92.0%)	(49.2%, 73.3%)	(56.7%, 76.2%)
MRD 음성률(10^{-5})	10(65.5%)	37(54.4%)	56(57.7%)
MRD 음성률의 95% CI[a]	(45.7%, 82.1%)	(41.9%, 66.5%)	(47.3%, 67.7%)
MRD 음성률(10^{-6})	17(58.6%)	21(30.9%)	38(39.2%)
MRD 음성률의 95% CI[a]	(38.9%, 76.5%)	(20.2%, 43.3%)	(29.4%, 49.6%)

키워드: CI = 신뢰 구간.

[a]정확한 95% 신뢰 구간.

참고: 차세대 시퀀싱(NGS) 기반의 MRD 상태 결과.

[0553]

표 23: 골수의 10-5 에서의 전체 MRD 음성률의 요약; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트에서 10^{-5} 에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
모든 치료에서 10^{-5} 에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 분석 세트 대상체	19	42	61
MRD 음성률(10^{-5})	19(100.0%)	37(88.1%)	56(91.8%)
MRD 음성률의 95% CI[a]	(82.4%, 100.0%)	(74.4%, 96.0%)	(81.9%, 97.3%)

키워드: CI = 신뢰 구간, MRD=미세 잔존 질환.

[a]정확한 95% 신뢰 구간.

[0554]

참고: 평가 가능한 샘플은 보정 및 QC 를 통과한 샘플이고, 각 테스트 임계값에서 평가하기 위한 충분한 세포를 포함한다.

참고: 차세대 시퀀싱(NGS) 기반의 MRD 상태 결과.

[0555]

표 24: 정성적 인터뷰 참여 상태(예/아니오)를 통한 치료-긴급 사이토카인 방출 증후군(CRS) 이벤트의 요약; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상+2 상		
	예	아니오	합계
분석 세트: 모두 치료됨	30	67	97
CRS 대상체 수	29(96.7%)	63(94.0%)	92(94.8%)
최대 독성 등급			
1 등급	18(60.0%)	31(46.3%)	49(50.5%)
2 등급	9(30.0%)	29(43.3%)	38(39.2%)
3 등급	2(6.7%)	1(1.5%)	3(3.1%)
4 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)
5 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)
CAR-T 세포의 초기 주입부터 CRS 최초			

[0556]

발병까지의 시간 (일수)			
N	29	63	92
평균값(SD)	6.8(2.22)	6.4(2.20)	6.6(2.21)
중앙값	7.0	7.0	7.0
범위	(2; 10)	(1; 12)	(1; 12)
CRS 지속 시간(일수)			
N	29	63	92
평균값(SD)	4.6(2.76)	6.2(11.86)	5.7(9.94)
중앙값	4.0	4.0	4.0
범위	(1; 12)	(2; 97)	(1; 97)
사분위수 범위	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)
<=7 일	24(82.8%)	57(90.5%)	81(88.0%)
CRS 치료를 위해 지지 조치를 사용한 대상체 수[a]	26(86.7%)	62(92.5%)	88(90.7%)
항-IL6 수용체 토실리주맙	16(53.3%)	52(77.6%)	68(70.1%)
IL-1 수용체 길항제 아나킨라	3(10.0%)	15(22.4%)	18(18.6%)

[0557]

코르티코스테로이드	5(16.7%)	16(23.9%)	21(21.6%)
정맥 수액	9(30.0%)	20(29.9%)	29(29.9%)
혈관수축제 사용	2(6.7%)	2(3.0%)	4(4.1%)
산소 사용	2(6.7%)	4(6.0%)	6(6.2%)
블로우바이	0	0	0
비강 캐뉼라 저유량(≤ 6 L/min)	2(6.7%)	4(6.0%)	6(6.2%)
비강 캐뉼라 고유량(> 6L min)	1(3.3%)	0	1(1.0%)
안면 마스크	0	0	0
비재호흡성 마스크	0	0	0
벤츄리 마스크	0	0	0
기타	0	0	0
양압	0	1(1.5%)	1(1.0%)
이중형 양압기	0	1(1.5%)	1(1.0%)
삽관/기계적 환기	0	1(1.5%)	1(1.0%)
기타	0	0	0
진통제/항염제	21(70.0%)	51(76. 1%)	72(74.2%)
항감염제	15(50.0%)	33(49.3%)	48(49.5%)
항간질제	0	1(1.5%)	1(1.0%)

[0558]

기타	1(3.3%)	9(13.4%)	10(10.3%)
CRS 결과			
N	29	63	92
회복 또는 완화	29(100.0%)	62(98.4%)	91(98.9%)
치명적	0	1(1.6%)	1(1.1%)

키워드: CRS = 사이토카인 방출 증후군.

[a] CRS 및 CRS 증상을 치료하는 지지 조치를 포함한다.

참고: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중의 대상체 수를 분모로 하여 계산되고, CRS 의 결과 및 CRS 의 지속 시간을 제외하고 백분율은 모든 치료 분석 세트 중의 CRS 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.

참고: CRS 는 최초로 1b 상에서 Lee 기준(Lee 등 2014)에 의해 등급화되고, 2 상에서 ASTCT 합의 등급 시스템(Lee 등 2019)에 의해 등급화되며, eCRF 중의 데이터에 기반하여 1b 상의 등급을 ASTCT 로 전환한다. 본 표에서는 1b 상 및 2 상의 ASTCT 독성 등급을 나타낸다.

참고: CAR-T 세포의 초기 주입부터 CRS 최초 발병까지의 시간은 CRS 최초 발병 날짜-CAR-T 세포의 초기 주입 날짜+1 로 계산된다.

[0559]

표 25: 정성적 인터뷰 참여 상태(예/아니오)를 통한 실타캡타진 오토류셀 주입 후 발병한 면역 이펙터 세포 관련 신경독성(ICANS)의 요약; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료

[0560]

분석 세트

		1b 상+2 상	
	예	아니오	합계
모든 치료 분석 세트	30	67	97
ICANS 대상체 수	7(23.3%)	9(13.4%)	16(16.5%)
최대 독성 등급			
1 등급	6(20.0%)	4(6.0%)	10(10.3%)
2 등급	1(3.3%)	3(4.5%)	4(4.1%)
3 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)
4 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)
5 등급	0	0	0
JNJ-68284528 의 초기 주입부터 ICANS 최초 발병까지의 시간			
N	7	9	16
평균값(SD)	8.0(2.52)	6.7(2.06)	7.3(2.20)
중앙값	8.0	8.0	8.0
범위	(4; 12)	(3; 9)	(3; 12)
ICANS 지속 시간(일수)			

[0561]

N	7	9	16
평균값(SD)	3.6(2.23)	6.0(3.08)	4.9(2.93)
중앙값	3.0	6.0	4.0
범위	(1; 8)	(2; 12)	(1; 12)
ICANS 를 치료한 대상체 수	4(13.3%)	6(9.0%)	10(10.3%)
IL-1 수용체 길항제 아나킨라	0	3(4.5%)	3(3.1%)
항-IL6 수용체 토실리주맙	1(3.3%)	3(4.5%)	4(4.1%)
코르티코스테로이드	3(10.0%)	6(9.0%)	9(9.3%)
덱사메타손	3(10.0%)	6(9.0%)	9(9.3%)
메틸프레드니손	0	1(1.5%)	1(1.0%)
나트륨 숙시네이트 레베티라세탐	1(3.3%)	1(1.5%)	2(2.1%)
페티딘	1(3.3%)	0	1(1.0%)
ICANS 결과			
회복 또는 완화	7(23.3%)	9(13.4%)	16(16.5%)
CRS 동시 발생			
예	6(85.7%)	9(100.0%)	15(93.8%)

[0562]

아니오	1(14.3%)	0	1(6.3%)
CRS 전에 ICANS	0	0	0
CRS 후에 ICANS	1(3.3%)	0	1(1.0%)

키워드: CRS = 사이토카인 방출 증후군, ICANS = 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성.

[a] 1b 상의 2 명의 대상체의 경우, 보고된 용어는 CAR-T 세포 관련 뇌병증 증후군(CRES)이다. 이러한 이벤트는 ASTCT 합의 등급 시스템이 공개되기 전에 보고되고, NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따라 등급화된다. NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따르면, 이 2 명의 대상체의 최대 독성 등급은 각각 1등급 및 3등급이다.

참고: ASTCT 합의 등급 시스템(Lee 등 2019) 또는 NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따라 ICANS 를 평가한다.

참고: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중의 대상체 수를 분모로 하여 계산되고, CRS 동시 발생을 제외하고 백분율은 모든 치료 분석 세트 중의 ICANS 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.

참고: ICANS 치료는 ICANS 및 ICANS 증상에 투여되는 치료를 포함한다.

참고: 이러한 이러한 각각의 이벤트의 지속 시간이 겹치는 경우, ICANS 및 CRS 는 동시 발생으로 간주된다.

[0563]

표 26: 실타캡타진 오토류셀 치료 후 연장된 혈구감소증의 발생률; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상 + 2 상(N=97)			
	1 일차 투여 후 3/4 등급(%)	초기 3/4 등급(%)부터 30 일차까지 [a]<=2 등급으로 회복되지 않음	초기 3/4 등급(%)부터 60 일차까지 [a]<=2 등급으로 회복되지 않음	>60 일차에 3/4 등급 발생률(%)(3/4 등급 초기 회복 후 [a])
혈소판감소증	60(61.9%)	40(41.2%)	25(25.8%)	6(6.2%)
호중구감소증	95(97.9%)	29(29.9%)	10(10.3%)	12(12.4%)
림프구감소증	96(99.0%)	12(12.4%)	8(8.2%)	30(30.9%)
빈혈	68(70.1%)	1(1.0%)	1(1.0%)	10(10.3%)

[a] 최악의 독성 등급을 가진 실험실 결과는 역일에 사용된다. 회복 정의: 회복 기간이 <=10 일인 경우, 별도의 며칠 동안 2 개의 연속 등급<=2 의 결과가 있어야 한다.

참고: 1 일차부터 100 일차까지 평가된 실험실 결과는 분석에 포함된다.

참고: 혈소판감소증: 3/4 등급-혈소판 계수 < 50.000 개의 세포/μL.

참고: 호중구감소증: 3/4 등급-호중구 계수 < 1000 개의 세포/μL.

참고: 림프구감소증: 3/4 등급-림프구 계수 < 0.5 × 10^9/L.

참고: 빈혈: 3 등급-헤모글로빈 < 8 g/dL. NCI-CTCAE v5 에 따르면, 4 등급은 실험실

[0564]

계수에 의해 정의되지 않는다.

참고: 백분율은 치료된 대상체의 수를 기반으로 한다.

[0565]

표 27: 인구 통계학 및 기준선 질환 특징 선택; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	>-65 세	흑인/아프리카계 미국인	3 개의 사전 요법 라인	>=4 개의 사전 요법 라인	삼중 클래스로 치유되기 어려운 것	5 개의 약물로 치유되기 어려운 것	세포유전학적 고위험	세포유전학적 표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨	35	17	17	80	85	41	23	68
연령, 세								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
카테고리, n(%)								
<65	0	11(64.7%)	13(76.5%)	49(61.3%)	55(64.7%)	26(63.4%)	16(69.6%)	43(63.2%)
65 - 75	27(77.1%)	4(23.5%)	3(17.6%)	24(30.0%)	23(27. 1%)	10(24.4%)	7(30.4%)	18(26.5%)
> 75	8(22.9%)	2(11.8%)	1(5.9%)	7(8.8%)	7(8.2%)	5(12.2%)	0	7(10.3%)
평균값(SD)	71.2(4.14)	60.9(9.56)	60.9(7.59)	62.2(8.56)	61.7(8.33)	61.4(8.92)	61.1(7.67)	62.1(8.46)

[0566]

중앙값	70.0	61.0	50.0	62.0	60.0	60.0	61.0	60.5
범위	(65: 78)	(46: 78)	(49: 76)	(43: 78)	(43: 78)	(43: 77)	(49: 75)	(43: 78)
최초 MM 이후 시간: 진단에서 등록까지. 년								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
평균값(SD)	7.62(3.619)	6.38(4.195)	4.72(2.003)	7.27(3.732)	6.77(3.705)	7.16(3.849)	7.18(3.873)	6.64(3.502)
중앙값	6.77	5.33	4.57	6.71	5.88	6.64	6.31	5.91
범위	(2.4: 18.2)	(2.0: 18.2)	(1.6: 8.4)	(1.6: 18.2)	(1.6: 18.2)	(1.7: 15.0)	(2.5: 16.3)	(1.6: 18.2)
다발성 골수종에 대한 사전 요법 라인 수								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
평균값(SD)	6.7(3.36)	5.4(2.18)	3.0(0.00)	7.1(3.12)	6.4(3.22)	7.2(2.85)	6.1(3.40)	6.5(3.21)
중앙값	6.0	6.0	3.0	6.0	6.0	7.0	5.0	6.0
범위	(3: 18)	(3: 11)	(3: 3)	(4: 18)	(3: 18)	(3: 14)	(3: 18)	(3: 18)

[0567]

키워드: BM = 골수: PC = 형질 세포.

[0568]

표 28: 상이한 환자 서브그룹의 효능 결과; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

환자, n(%)	ORR % (95% CI)	중앙 DOR 월수 (95% CI)	MRD 음성 * 10^{-5} n (%)	중앙 PFS 월수(95% CI)	18 개월 PFS % (95% CI)	18 개월 OS % (95% CI)
전체, 97(100%)	**97.9%(92.7-99.7)**	**21.8** **(21.8-NE)**	**56** **(91.8)**	**22.8** **(22.8-NE)**	**66** **(54.9-75.0)**	**80.9** **(71.4-87.6)**
≥65 세, 35(36%)	97.1 (85.1-99.9)	NE	21 (91.3)	NR	72.7 (53.6-84.9)	82.9 (65.8-91.9)
흑인/아프리카계 미국인, 17(18%)	100.0 (80.5-100)	NE (6.8-NE)	10 (83.3)	NR	56.6 (29.3-76.8)	80.9 (51.3-93.5)
3 개의 사전 LOT, 17(18%)	100.0 (80.5-100)	21.8 (12.9-NE)	8 (80.0)	22.8 (13.8-NE)	75.6 (47.3-90.1)	88.2 (60.6-96.9)
≥ 4 개의 사전 LOT, 80(82%)	97.5 (91.3-99.7)	NE (15.9-NE)	48 (94.1)	NR	63.6 (50.9-73.9)	79.4 (68.4-86.9)
삼중 클래스로 치유되기	97.6	NE	50	NR	64.6	79.4

[0569]

어려운 것, 85(88%)	(91.8-99.7)		(92.6)		(52.4-74.4)	(68.8-86.7)
5 개의 약물로 치유되기 어려운 것, 41(42%)	95.1 (83.5-99.4)	NE (14.4-NE)	17 (85.0)	NR	66.7 (49.4-79.3)	74.7 (57.9-85.6)
세포유전학적 위험						
표준 위험, 68(70%)	97.1 (89.8-99.6)	21.8 (21.8-NE)	40 (95.2)	22.8 (22.8-NE)	69.5 (55.7-79.7)	81.8 (70.0-89.3)
고위험, 23(24%)	100.0 (85.2-100)	NE	14 (82.4)	NR	56.5 (34.3-73.8)	78.0 (55.5-90.2)
ISS III기, 14(14%)	100.0 (76.8-100)	13.8 (5.1-NE)	6 (100.0)	14.6 (6.1-NE)	34.3 (9.4-61.6)	48.2 (20.8-71.2)
골수 형질 세포						
≤ 30%, 58(60%)	98.3 (90.8-100)	21.8 (21.8-NE)	28 (96.6)	22.8 (22.8-NE)	69.6 (55.5-80.0)	82.6 (70.0-90.2)
> 30% 내지 < 60%, 17(18%)	100.0 (80.5-100)	NE (15.9-NE)	14 (87.5)	NR	75.6 (37.8-92.3)	91.7 (53.9-98.8)
≥ 60%, 21(22%)	95.2 (76.2-99.9)	NE (5.5-NE)	14 (87.5)	NR	50.6 (27.5-69.9)	71.4 (47.2-86.0)
기준선 BCMA 종양 발현						
≥중앙값, 31(32%)	96.8 (83.3-99.9)	21.8 (15.9-NE)	16(94.1)	22.8 (22.8-NE)	71.8 (50.4-85.2)	86.8 (68.6-94.9)

[0570]

<중앙값, 31(32%)	100.0 (88.8-100)	NE	22(95.7)	NR	70.8 (51.4-83.6)	79.2 (59.0-90.2)
기준선 형질세포종† 19(20%)	100.0 (82.4-100)	6.8 (4.0-NE)	10(90.9)	13.8(5.3-NE)	46.8 (23.7-67.0)	64.5 (35.6-83.0)

*MRD 평가 가능한 환자 집단에서: 혈액 또는 뇨액에서 측정된 질환 상태에 관계없이 28일차 및 6, 12, 18, 24개월에 차세대 시퀀싱(clonoSEQ, Adaptive Biotechnologies)을 통해 모든 치료 환자에서 10^{-5} 임계값에서의 평가 가능한 샘플에서 MRD 를 평가한다. † 뼈 기반 및 골수외 형질세포종을 포함한다.

DOR, 반응 지속 시간; LOT, 요법 라인, MRD, 미세 잔존 질환; NE, 추정 불가능; NR, 미도달; ORR, 전체 반응률; OS, 전체 생존; PFS, 무진행 생존.

[0571]

표 29A: 전체 생존; 중앙 추적조사 시간이 18개월인 모든 치료 분석 세트; 서브그룹 분석(A 부분)

	>=65 세	흑인/아프리카계 미국인	3 개의 사전 요법 라인	>=4 개의 사전 요법 라인	삼중 클래스로 치유되기 어려운 것	5 개의 약물로 치유되기 어려운 것	세포유전학적 고위험	세포유전학적 표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨	35	17	17	80	85	41	23	68
전체 생존								
이벤트 수(%)	8(2 2.9%)	5(29.4%)	4(23.5%)	19(23.8%)	20(23.5%)	11(26.8%)	6(26.1%)	16(23.5%)

[0572]

검열 수(%)	27(77.1%)	12(70.6%)	13(76.5%)	61(76.3%)	65(76.5%)	30(73.2%)	17(73.9%)	52(76.5%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)								
25% 분위수(95% CI)	22.80(9.26, NE)	23.59(3.25, NE)	27.24(8.11, NE)	23.59(13.73, NE)	23.59(13.73, NE)	23.59(8.11, NE)	19.12(3.25, NE)	23.59(12.48, NE)
중앙값(95% CI)	NE(22.80, NE)	NE(19.91, NE)	27.24(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(23.59, NE)	NE(NE, NE)	NE(27.24, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(23.59, NE)	27.24(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 전체 생존율 %(95% CI)	94.3(79.0, 98.5)	88.2(60.6, 96.9)	100.0(100.0, 100.0)	92.5(84.1, 96.6)	94.1(86.4, 97.5)	90.2(76.1, 96.2)	91.3(69.5, 97.8)	95.6(86.9, 98.6)
12 개월 전체 생존율 %(95% CI)	85. 7(69.0, 93.8)	88.2(60.6, 96.9)	88.2(60.6, 96.9)	87.5(78.0, 93.1)	87.1(77.9, 92.6)	87.8(73.2, 94.7)	87.0(64.8, 95.6)	88.2(77.8, 93.9)
18 개월 전체 생존율 %(95% CI)	82.9(65.8, 91.9)	82.4(54.7, 93.9)	88.2(60.6, 96.9)	80.0(69.4, 87.2)	80.0(69.8, 87.0)	75.5(59.3, 86.0)	78.3(55.4, 90.3)	82.3(71.0, 89.6)
21 개월 전체 생존율 %(95% CI)	79.8(62.2, 89.8)	76.0(48.0, 90.3)	81.4(52.6, 93.6)	78.7(68.0, 86.2)	78.6(68.3, 86.0)	75.5(59.3, 86.0)	73.7(50.5, 87.2)	80.7(69.0, 88.3)
24 개월 전체 생존율 %(95% CI)	70.9(45.4, 86.1)	57.0(18.0, 83.2)	81.4(52.6, 93.6)	71.9(57.7, 82.1)	72.7(59.4, 82.2)	68.0(45.9, 82.6)	73.7(50.5 87.2)	73.6(58.2, 84.0)

키워드: CI = 신뢰 구간; NE = 추정 불가능; BM = 골수; PC = 형질 세포.

[0573]

[0574]

표 29B: 전체 생존; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트; 서브그룹 분석(B 부분)

	ISS III 기	기준선 BM PC <= 30%	기준선 BM PC >30 내지 < 60%	기준선 BM PC >= 60%	기준선 종양 BCMA 발현<중앙값	기준선 종양 BCMA 발현>=중앙값	기준선 형질세포종의 존재
분석 세트:							
모두 치료됨	14	58	17	21	31	31	19
전체 생존							
이벤트 수(%)	7(50.0%)	13(22.4%)	1(5.9%)	8(38.1%)	8(25.8%)	6(19.4%)	8(42. 1%)
검열 수(%)	7(50.0%)	45(77.6%)	16(94.1%)	13(61.9%)	23(74.2%)	25(80.6%)	11(57.9%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)							
25% 분위수(95% CI)	9.26(3.98, 14.62)	27.24(13, 73, NE)	NE(16.62, NE)	12.48(3.25, NE)	22.80(10.02, NE)	27.24(9.26, NE)	12.25(3.91, 23.59)
중앙값(95% CI)	NE(8.31, NE)	NE(27.24, NE)	NE(NE, NE)	NE(12.48, NE)	NE(22.80, NE)	NE(27.24, NE)	23.59(12.25, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(14.62, NE)	NE(27.24, NE)	NE(NE, NE)	NE(22.80, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(23.59, NE)
6 개월 전체 생존율 %(95% CI)	92.9(59.1, 99.0)	96.6(86.9, 99.1)	100.0(100.0, 100.0)	85.7(62.0, 952)	93.5(76.6, 98.3)	96.8(79.2, 99.5)	89.5(64.1, 97.3)
12 개월 전체 생존율 %(95% CI)	64.3(34.3, 83.3)	89.7(78.4, 95.2)	100.0(100.0, 100.0)	76.2(5 1.9, 89.3)	90.3(72.9, 96.8)	90.3(72.9, 96.8)	78.9(53.2, 91.5)
18 개월 전체 생존율 %(95% CI)	50.0(22.9, 72.2)	82.8(70.3, 90.3)	94.1(65.0, 99.1)	71.4(47.2, 86.0)	80.6(61.9, 90.8)	87.1(69.2, 95.0)	68.0(42.1, 84.2)
21 개월 전체 생존율 %(95% CI)	50.0(22.9, 72.2)	81.0(68.3, 89.0)	94.1(65.0, 99.1)	65.5(40.6, 82.0)	77.3(58.2, 88.5)	87.1(69.2, 95.0)	61.8(36.0, 79.8)
24 개월 전체	NE(NE, NE)	75.9(59.1,	94.1(65.0,	52.4(12.4,	67.6(40.8, 84.3)	80.9(58.2, 92.0)	46.4(15.8,

[0575]

[0576]

생존율 %(95% CI)	86.5)	99.1)	75.6)	72.6)

키워드: CI = 신뢰 구간: NE = 추정 불가능: BM = 골수: PC = 형질 세포.

[0577]

표 30A: 무진행 생존: 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트: 서브그룹 분석(A 부분)

	>=65 세	흑인/아프리카계 미국인	3 개의 사전 요법 라인	>=4 개의 사전 요법 라인	삼중 클래스로 치유되기 어려운 것	5 개의 약물로 치유되기 어려운 것	세포유전학적 고위험	세포유전학적 표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨	35	17	17	80	85	41	23	68
무진행 생존								
이벤트 수(%)	10(28.6%)	7(41.2%)	5(29.4%)	31(38.8%)	31(36.5%)	13(31.7%)	11(47.8%)	23(33.8%)
검열 수(%)	25(71.4%)	10(58.8%)	12(70.6%)	49(61.3%)	54(63.5%)	28(68.3%)	12(52.2%)	45(66.2%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)								
25% 분위수(95% CI)	15.28(4.99, NE)	10.35(32.5, NE)	22.80(4.21, NE)	11.01(6.51, 16.79)	12.85(6.97, 16.79)	13.73(3.98, NE)	10.35(3.25, 13.80)	14.62(6.97, 25.23)
중앙값(95%	NE(25.23,	NE(7.69, NE)	NE(13.80,	NE(21.45,	NE(25.23,	NE(NE, NE)	21.09(10.84,	NE(22.80,

[0578]

CI) NE) NE) NE) NE) NE) NE)

75%

분위수(95% NE(25.23,

CI) NE) NE(NE, NE) NE(NE, NE) NE(NE, NE) NE(NE, NE) NE(NE, NE) NE(NE, NE) NE(NE, NE)

6 개월

무진행

생존율%(95% 85.7(69.0, 94.1(85.0, 86.3(76.5, 88.2(79.2, 87.8(732, 82.6(60.1, 91.2(81.4,

CI) 93.8) 88.2(60.6, 96.9) 99.1) 92.1) 93.5) 94.7) 93.1) 95.9)

12 개월

무진행

생존율%(95% 82.9(65.8, 85.2(60.6, 73.8(62.6, 76.5(65.9, 75.6(59.4, 69.6(46.6, 79.4(67.7,

CI) 91.9) 64.7(37.7, 82.3) 96.9) 82.0) 84.1) 86.1) 84.2) 87.3)

18 개월

무진행

생존율 %(95% 74.0(55.9, 75.6(47.3, 65.0(53.4, 65.7(54.5, 68.3(51.7, 56.5(34.3, 70.4(57.9,

CI) 85.5) 58.2(31.7, 77.5) 90.1) 74.3) 74.7) 80.2) 73.8) 79.8)

21 개월 74.0(55.9, 58.2(31.7, 77.5) 75.6(47.3, 65.0(53.4, 65.7(54.5, 68.3(51.7, 56.5(34.3, 70.4(57.9,

무진행 85.5) 90.1) 74.3) 74.7) 80.2) 73.8) 79.8)

생존율 %(95%

CI)

[0579]

24 개월 74.0(55.9, 58.2(31.7, 77.5) 66.2(35.5, 60.2(47.7, 63.5(51.8, 68.3(51.7, 48.4(25.1, 64.1(49.5,

무진행 85.5) 84.8) 70.7) 73.1) 80.2) 68.4) 75.5)

생존율 %(95%

CI)

키워드: CI = 신뢰 구간; NE = 추정 불가능; BM = 골수; PC = 형질 세포.

[0580]

표 30B: 무진행 생존; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트; 서브그룹 분석(B 부분)

		기준선	기준선 BM	기준선	기준선 종양	기준선 종양	기준선
	ISS	BM PC <=	PC >30	BM PC >=	BCMA	BCMA	형질세포종의
	III 기	30%	내지 < 60%	60%	발현<중앙값	발현>=중앙값	존재
분석 세트:							
모두 치료됨	14	58	17	21	31	31	19
무진행 생존							
이벤트 수(%)	8(57.1%)	19(32.8%)	6(35.3%)	10(47.6%)	11(35.5%)	9(29.0%)	10(52.6%)
검열 수(%)	6(42.9%)	39(67.2%)	11(64.7%)	11(52.4%)	20(64.5%)	22(71.0%)	9(47.4%)
Kaplan-Meier							
추정치(월수)							
25%	6.51(3.9,	13.80(6.93,	21.09(6.97,	6.51(0.95,	13.80(5.42,	16.79(4.99, NE)	5.32(3.25,
분위수(95%	8, 14.62)	25.23)	NE)	12.85)	25.23)		7.69)
CI)							

[0581]

중앙값(95% CI)	14.95(6.08, NE)	NE(25.23, NE)	NE(16 79, NE)	NE(6.61, NE)	NE(21.45, NE)	NE(22.80, NE)	13.80(5.32, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(14.62, NE)	NE(NE, NE)	NE(21.45, NE)	NE(NE, NE)	NE(25.23, NE)	NE(NE, NE)	NE(13.80, NE)
6 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	85.7(53.9, 96.2)	87.9(76.3, 94.1)	100.0(100.0, 100.0)	81.0(56.9, 92.4)	90.3(72.9, 96.8)	90.3(729, 96.8)	73.7(47.9, 88.1)
12 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	57.1(28.4, 78.0)	77.6(64.6, 86.3)	88.2(60.6, 96.9)	66.7(42.5, 82.5)	80.6(61.9, 90.8)	80.6(61.9, 90.8)	52.6(28.7, 71.9)
18 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	42.9(17.7, 66.0)	70.7(57.2, 80.6)	76.5(48.8, 90.4)	51.6(28.7, 70.4)	71.0(51.6, 83.7)	74.1(54.7, 86.1)	47.4(24.4, 67.3)
21 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	42.9(17.7, 66.0)	70.7(57.2, 80.6)	76.5(48.8, 90.4)	51.6(28.7, 70.4)	71.0(51.6, 83.7)	74.1(54.7, 86.1)	47.4(24.4, 67.3)

[0582]

24 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	NE(NE, NE)	66.5(51.1, 78.1)	54.6(23.0, 78.0)	51.6(28.7, 70.4)	63.9(41.2, 79.7).	67.3(44.8, 82.3)	47.4(24.4, 67.3)

키워드: CI = 신뢰 구간: NE = 추정 불가능: BM = 골수: PC = 형질 세포.

[0583]

표 31: 치료-긴급 사이토카인 방출 증후군(CRS) 이벤트의 요약; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트; 서브그룹 분석

	>=65 세	흑인/아프리카계 미국인	3 개의 사전 요법 라인	>=4 개의 사전 요법 라인	삼중 클래스로 치유되기 어려운 것	5 개의 약물로 치유되기 어려운 것	세포유전학적 고위험	세포유전학적 표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨	35	17	17	80	85	41	23	68
CRS 대상체 수	34(97.1%)	16(94.1%)	17(100.0%)	75(93.8%)	81(95.3%)	40(97.6%)	22(95.7%)	64(94.1%)
최대 독성 등급								
1 등급	16(45.7%)	11(64.7%)	9(52.9%)	40(50.0%)	42(49.4%)	21(51.2%)	12(52.2%)	34(50.0%)
2 등급	16(45.7%)	3(17.6%)	6(35.3%)	32(40.0%)	34(40.0%)	18(43.9%)	8(34.8%)	27(39.7%)
3 등급	0	1(5.9%)	2(11.8%)	1(1.3%)	3(3.5%)	0	1(4.3%)	2(2.9%)

[0584]

4 등급	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	0	0	01(1.5%)
5 등급	1(2.9%)	1(5.9%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1(4.3%)	0
CAR-T 세포의 초기 주입부터 CRS 최초 발병까지의 시간(일수)								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
평균값(SD)	6.4(2.24)	6.0(2.28)	6.9(2.01)	6.5(2.25)	6.5(2.19)	6.6(2.00)	6.0(2.42)	6.8(2.04)
중앙값	6.5	6.5	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
범위	(2: 12)	(2: 10)	(2: 10)	(1: 12)	(1: 12)	(2: 10)	(2: 10)	(1: 12)
CRS 지속 시간(일수)								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
평균값(SD)	7.5(16.03)	10.3(23.22)	4.5(2.27)	6.0(10.95)	5.9(10.57)	7.2(14.79)	9.0(19.17)	4.6(2.55)
중앙값	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
범위	(1: 97)	(2: 97)	(2: 10)	(1: 97)	(1: 97)	(1: 97)	(2: 97)	(1: 14)
사분위수 범위	(3.0: 6.0)	(3.0: 6.5)	(3.0: 5.0)	(3.0: 6.0)	(3.0: 6.0)	(3.0: 6.0)	(4.0: 6.0)	(3.0: 5.5)
<=7 일	30(88.2%)	13(81.3%)	15(88.2%)	66(88.0%)	70(86.4%)	35(87.5%)	18(81.8%)	58(90.6%)
CRS 치료를 위해 지지 조치를 사용한	33(94 .3%)	15(88.2%)	17(100.0%)	71(88.8%)	77(90.6%)	38(92.7%)	22(95.7%)	62(91.2%)

[0585]

대상체 수								
항-IL6 수용체	20(82.9%)	7(41.2%)	12(70.6%)	56(70.0%)	58(68.2%)	31(75.6%)	17(73.9%)	48(70.6%)
토실리주맙								
IL-1 수용체 길항제	5(14.3%)	4(23.5%)	1(5.9%)	17(21.3%)	16(18.8%)	6(14.6%)	7(30.4%)	10(14.7%)
아나킨라								
코르티코스테로이드	8(22.90/4)	3(17.6%)	1(5.90/4)	20(25.0%)	18(21.2%)	9(22.0%)	10(43.5%)	10(14.7%)
정맥 수액	10(28.6%)	2(11.8%)	3(17.6%)	26(32.5%)	26(30.6%)	14(34.1%)	6(26.1%)	21(30.90%)
혈관수축제 사용	1(2.90/4)	1(5.90/4)	2(11.8%)	2(2.5%)	4(4.7%)	0	1(4.3%)	3(4.4%)
산소 사용	4(11.4%)	2(11.8%)	1(5.90/4)	5(6. 3%)	6 (7.1%)	3(7.3%)	2(8.7%)	4(5.9%)
블로우바이	0	0	0	0	0	0	0	0
비강 캐뉼라	4(11.4%)	2(11.8%)	1(5.90/4)	5(6.3%)	6(7.1%)	3(7.3%)	2(8.7%)	4(5.9%)
저유량(≤6 L/min)								
비강 캐뉼라	0	1(5.90/4)	1(5.90/4)	0	1(1.2%)	0	1(4.3%)	0
저유량(>6 L/min)								
안면 마스크	0	0	0	0	0	0	0	0
비재호흡성 마스크	0	0	0	0	0	0	0	0
밴츄리 마스크	0	0	0	0	0	0	0	0
기타	0	0	0	0	0	0	0	0
양압	1(2.9%)	1(5.9%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1(4.3%)	0
이중형 양압기	1(2.9%)	1(5.9%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1(4.3%)	0

[0586]

삽관/기계적 환기	1(2.9%)	1(5.9%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1 4.3%)	0
기타	0	0	0	0	0	0	0	0
진통제/항염제	27(77.1%)	13(76.5%)	14(82.4%)	58(72.5%)	62(72.9%)	32(78.0%)	18(78.3%)	50(73.5%)
항감염제	18(51.4%)	8(47.1%)	10(58.8%)	38(47.5%)	41(48.2%)	21(51.2%)	14(60.9%)	30(44.1%)
항간질제	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1(4.3%)	0
기타	6(17.1%)	3(17.6%)	1(5.9%)	9(11.3%)	9(10.6%)	5(12.2%)	4(17.4%)	4(5.9%)
NRS 결과								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
회복 또는 완화	33(97.1%)	15(93.8%)	17(100.0%)	74(98.7%)	80(98.8%)	39(97.5%)	21(95.5%)	64(100.0%)
치명적	1(2.9%)	1(6.3%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.5%)	1(4.5%)	0

키워드: BM = 골수; CRS = 사이토카인 방출 증후군; PC = 형질 세포

[a] CRS 및 CRS 증상을 치료하는 지지 조치를 포함한다.

참고: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중의 대상체 수를 분모로 하여 계산되고, CRS 의 결과 및 CRS 의 지속 시간을 제외하고 백분율은 모든 치료 분석 세트 중의 CRS 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.

참고: CRS 는 최초로 1b 상에서 Lee 기준(Lee 등 2014)에 의해 등급화되고, 2 상에서 ASTCT 합의 등급 시스템(Lee 등 2019)에 의해 등급화되며, eCRF 중의 데이터에 기반하여 1b 상의 등급을 ASTCT 로 전환한다. 본 표에서는 1b 상 및 2 상의 ASTCT 독성 등급을 나타낸다.

참고: CAR-T 세포의 초기 주입부터 CRS 최초 발병까지의 시간은 CRS 최초 발병 날짜-CAR-T 세포의 초기 주입 날짜+1 로 계산된다.

[0587]

표 32: 실타겔타진 오토류셀 주입 후 발병한 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(ICANS)의 요약; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트; 서브그룹 분석

[0588]

	>=65 세	흑인/아프리카계 미국인	3 개의 사전 요법 라인	>=4 개의 사전 요법 라인	삼중 클래스로 치유되기 어려운 것	5 개의 약물로 치유되기 어려운 것	세포유전학적 고위험	세포유전학적 표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨	35	17	17	80	85	41	23	68
ICANS 대상체 수	10(28.6%)	0	2(11.8%)	14(17.5%)	15(17.6%)	8(19.5%)	2(8.7%)	12(17.6%)
최대 독성 등급								
1 등급	6(17.1%)	0	2(11.8%)	8(10.0%)	9(10.6%)	5(12.2%)	1(4.3%)	8(11.8%)
2 등급	2(5.7%)	0	0	4(5.0%)	4(4.7%)	2(4.9%)	1(4.3%)	3(4.4%)
3 등급	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	0	0	1(1.5%)
4 등급	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	0	0
5 등급	0	0	0	0	0	0	0	0
JNJ-68284528 의 초기 주입부터 ICANS 최초 발병까지의 시간								
N	10	0	2	14	15	8	2	12
평균값(SD)	7.3(2.36)	-	6.0(2.83)	7.4(2.28)	7.2(2.37)	7.79(1.25)	6.0(2.83)	7.8(2.17)

[0589]

중앙값	7.5	-	6.0	8.0	8.0	8.0	6.0	8.0
범위	(4; 12)	-	(4; 8)	(3; 12)	(3; 12)	(6; 10)	(4; 8)	(3; 12)
ICANS 지속 시간(일수)								
N	10	0	2	14	15	8	2	12
평균값(SD)	4.5(2.80)	-	6.0(2.83)	4.8(3.02)	5.1(2.92)	4.5(2.33)	5.0(2.83)	4.3(2.87)
중앙값	3.5	-	6.0	4.0	4.0	4.0	5.0	4.0
범위	(1; 9)	-	(4; 8)	(1; 12)	(1; 12)	(1; 9)	(3; 7)	(1; 12)
ICANS 를 치료한 대상체 수	6(17.1%)	0	0	10(12.5%)	10(11.8%)	7(17.1%)	2(8.7%)	7(10.3%)
IL-1 수용체 길항제 아나킨라	2(5.7%)	0	0	3(3.8%)	3(3.5%)	2(4.9%	1(4.3%)	1(1.5%)
항-IL6 수용체 토실리주맙	2(5.7%)	0	0	4(5.0%)	4(4.7%)	3(7.3%)	1(4.3%)	2(2.9%)
코르티코스테로이드	6(17.1%)	0	0	9(11.3%)	9(10.6%)	6(14.6%)	2(8.7%)	6(8.8%)
덱사메타손	6(17.1%)	0	0	9(11.3%)	9(10.6%)	6(14.6%)	2(8.7%)	6(8.8%)
메틸프레드니손								
나트륨 숙시네이트	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	0	0
레베티라세탐	1(2.9%)	0	0	2(2.5%)	2(2.4%)	2(4.9%)	1(4.3%)	0
페티딘	0	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	0	1(1.5%)

[0590]

ICANS 결과								
회복 또는 완화	10(28.6%)	0	2(11.8%)	14(17.5%)	15(17.6%)	8(19.5%)	2(8.7%)	12(17.6%)
CRS 동시 발생								
예	9(25.7%)	0	2(11.8%)	13(16.3%)	14(16.5%)	8(19.5%)	2(8.7%)	11(16.2%)
아니오	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	0	0	1(1.5%)
CRS 전에 ICANS	0	0	0	0	0	0	0	0
CRS 후에 ICANS	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	0	0	1(1.5%)

키워드: BM = 골수; CRS = 사이토카인 방출 증후군; ICANS = 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성; PC = 형질 세포, TE = 치료-긴급

참고: ASTCT 합의 등급 시스템(Lee 등 2019) 또는 NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따라 ICANS 를 평가한다. 1b 상의 2 명의 대상체의 경우, 보고된 용어 CAR-T 세포 관련 뇌병증 증후군(CRES). 이러한 이벤트는 ASTCT 합의 등급 시스템이 공개되기 전에 보고되고, NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따라 등급화된다. NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따르면, 이 2 명의 대상체의 최대 독성 등급은 각각 1 등급 및 3 등급이다.

참고: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중의 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.

참고: ICANS 치료는 ICANS 및 ICANS 증상에 투여되는 치료를 포함한다.

참고: 이러한 이러한 각각의 이벤트의 지속 시간이 겹치는 경우, ICANS 및 CRS 는 동시 발생으로 간주된다.

[0591]

[0592] 서열

[0593] *서열번호 1 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 신호 펩티드, CD8α SP 아미노산 서열*

[0594] MALPVTALLLPLALLLHAARP

[0595] *서열번호 2 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, VHH1 아미노산 서열*

[0596] QVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRID AADFDSWGQGTQVTVSS

[0597] *서열번호 3 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, G4S 링커 아미노산 서열*

[0598] GGGGS

[0599] *서열번호 4 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, VHH2 아미노산 서열*

[0600] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMS IRPDYWGQGTQVTVSS

[0601] *서열번호 5 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 힌지 아미노산 서열*

[0602] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

[0603] *서열번호 6 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 막관통 아미노산 서열*

[0604] IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

[0605] *서열번호 7 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD137 세포내 아미노산 서열*

[0606] KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[0607] *서열번호 8 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD3z 세포내 아미노산 서열*

[0608] RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR

[0609] *서열번호 9 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 신호 펩티드 CD8α SP 핵산 서열*

[0610] ATGGCTCTGCCCGTCACCGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCACGCTGCTCGCCCT

[0611] *서열번호 10 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, VHH1 핵산 서열*

[0612] CAGGTCAAACTGGAAGAATCTGGCGGAGGCCTGGTGCAGGCAGGACGGAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCAGCATCCGAGCACACCTTCAGCTCCCACGTGATG
GGCTGGTTTCGGCAGGCCCCAGGCAAGGAGAGAGAGAGCGTGGCCGTGATCGGCTGGAGGGACATCTCCACATCTTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAAGACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCAGCAAGGAGAATCGAC
GCAGCAGACTTTGATTCCTGGGGCCAGGGCA CCCAGGTGACAGTGTCTAGC

[0613] *서열번호 11 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, G4S 링커(서열번호 3) 핵산 서열*

[0614] GGAGGAGGAGGATCT

[0615] *서열번호 12 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, VHH2 핵산 서열*

[0616] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGCGGCCTGGTGCAGGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCAGCATCCGGAAGAACCTTCACAATGGGCTGGTTT
AGGCAGGCAC CAGGAAAGGAGAGGGAGTTCGTGGCAGCAATCAGCCTGTCCCCTACCCTGGCCTAC
TATGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCGCGATAACGCCAAGAATAC
AGTGGTGCTGCAGATGAACTCCCTGAAACCTGAGGACACAGCCCTGTACTATTGTGCCGCCGATCGGAAGAGCGTGATGAGCATTAGACCAGACTATTGGGG
GCAGGGAACACAGGTGACCGTGAGCAGC

[0617] *서열번호 13 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 힌지 핵산 서열*

[0618] ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCA
GTGCACACGA GGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT

[0619] *서열번호 14 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 막관통 핵산 서열*

[0620] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC

[0621] *서열번호 15 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD137 세포내 핵산 서열*

[0622] AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGT
ACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG

[0623] *서열번호 16 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD3z 세포내 핵산 서열*

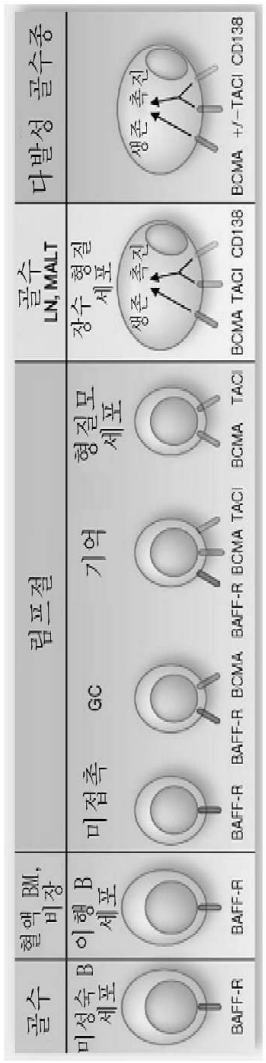
[0624] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTT
TTGGACAAG
AGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTAC
AGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCAC
ATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA

[0625] *서열번호 17 - 실타캡타진 오토류셀 CAR 아미노산 서열*

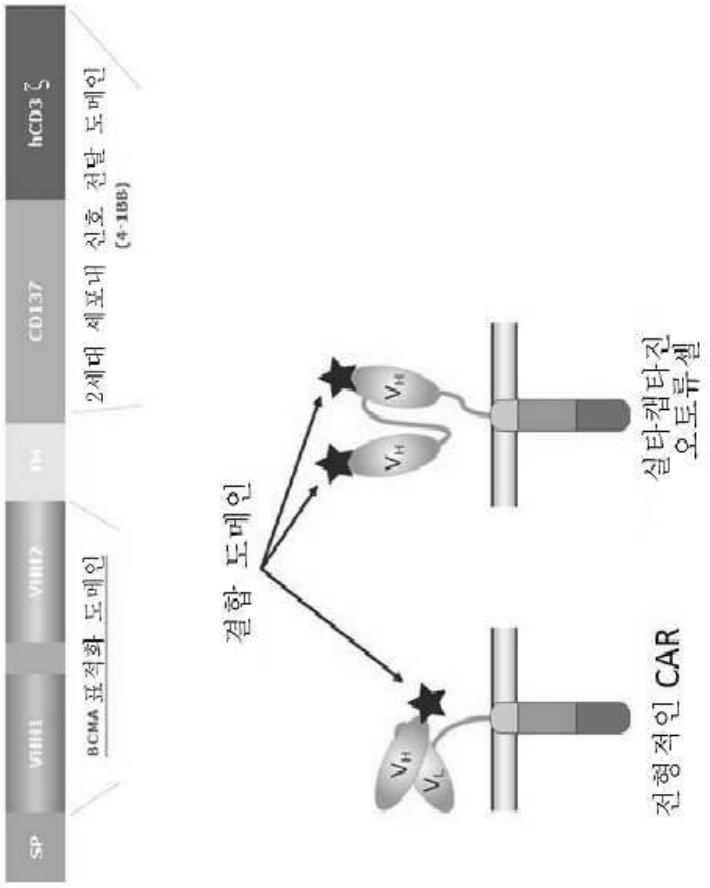
[0626] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYL
QMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQGTQVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQVTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD
FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

도면

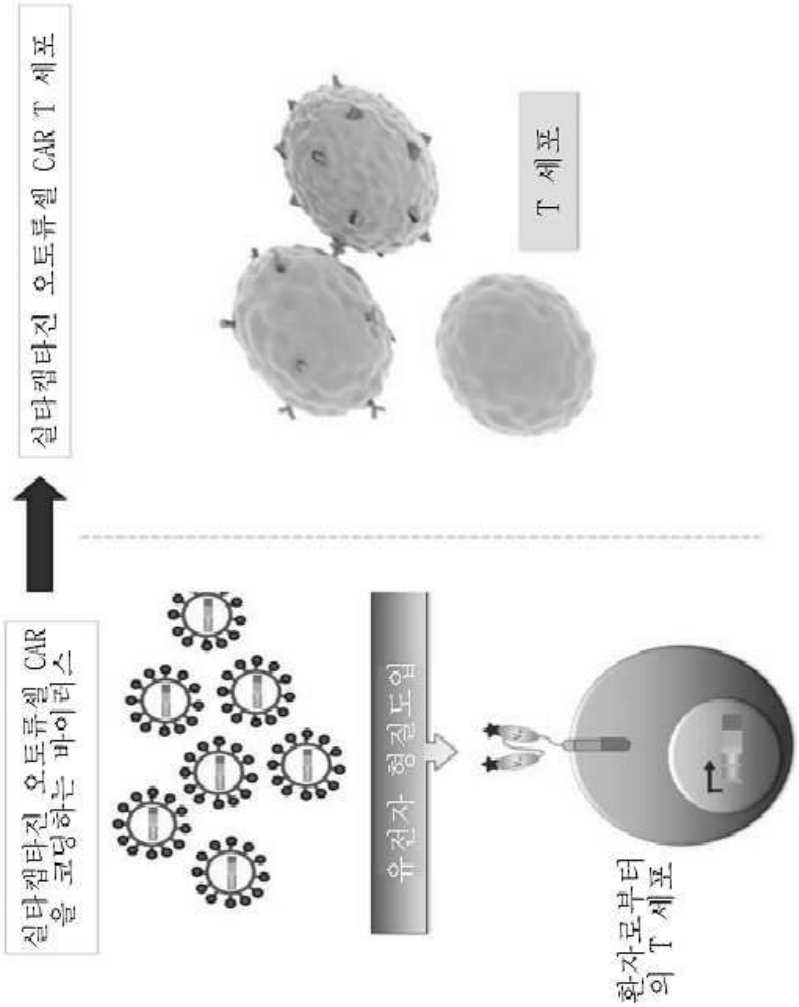
도면1


골수
혈액 BM, 비장
림프절
골수 LN, MALT
다발성 골수종
미성숙 B 세포
이행 B 세포
미접촉
GC
기억
형질모 세포
장수 형질 세포
생존 촉진
생존 촉진
BAFF-R
BAFF-R
BAFF-R BCMA
BAFF-R BCMA TACI
BCMA TACI
BCMA TACI CD138
BCMA +/−TACI CD138

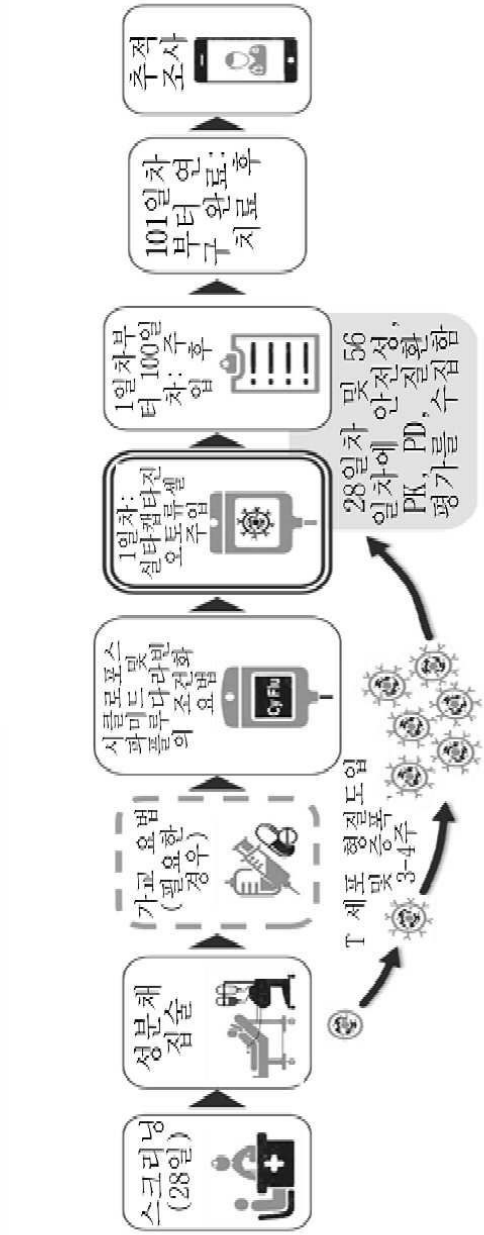
도면2


SP
VHH1
VHH2
TM
CD137
hCD3 ζ
BCMA 표적화 도메인
2세대 세포내 신호 전달 도메인
(4-1BB)
결합 도메인
V_H
V_L
V_H
V_H
전형적인 CAR
실타켑타진
오토류셀

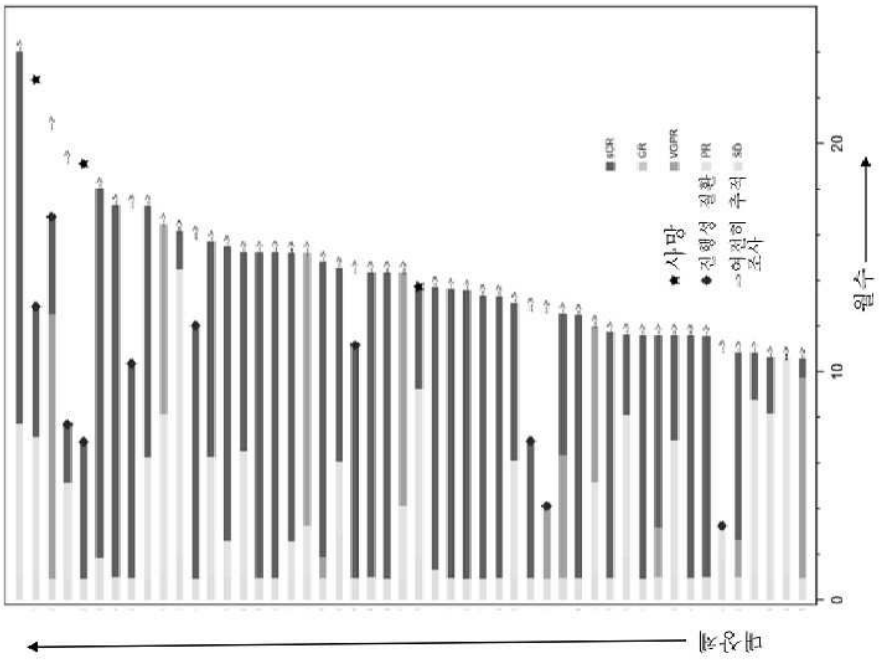
도면3


실타켑타진 오토류셀 CAR T 세포
T 세포
실타켑타진 오토류셀 CAR
을 코딩하는 바이러스
유전자 형질도입
환자로부터
의 T 세포

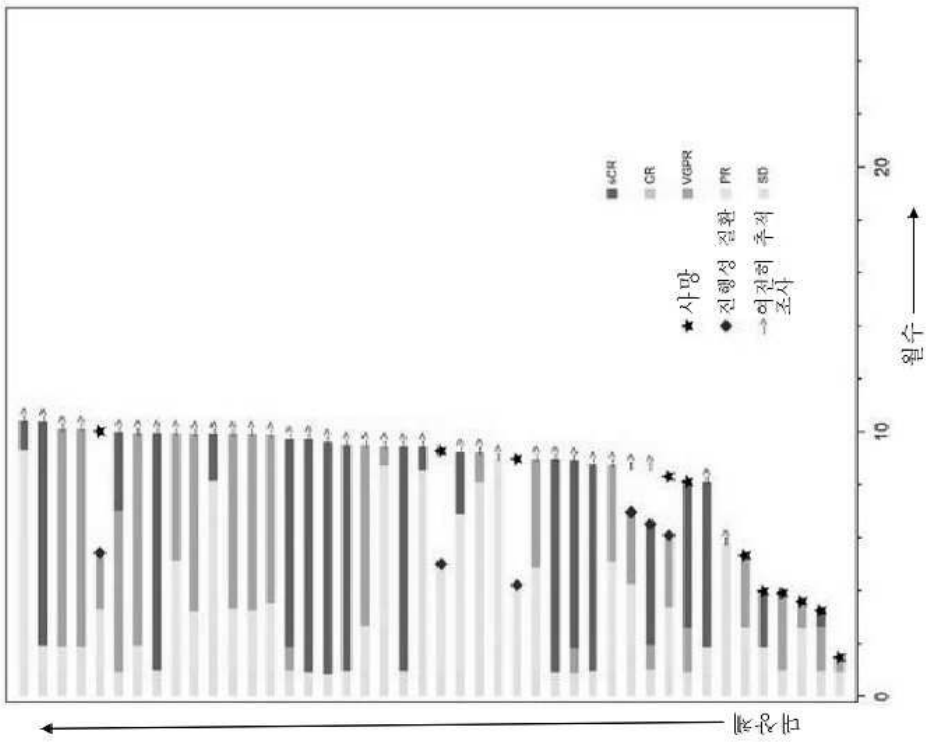
도면4


스크리닝 (28일)
성분채 집술
가교 요법 (필요한 경우)
사클로포스 파미드 및 플루다라빈의 조합 요법
CyFlu
1일차: 실타겔타진 오토류셀 주입
1일차부터 100일차: 주입 후
101일차부터 연구 완료: 치료 후
추적 조사
T 세포 형질도입 및 증폭, 3-4주
28일차 및 56일차에 안전성, PK, PD, 질환 평가를 수집함

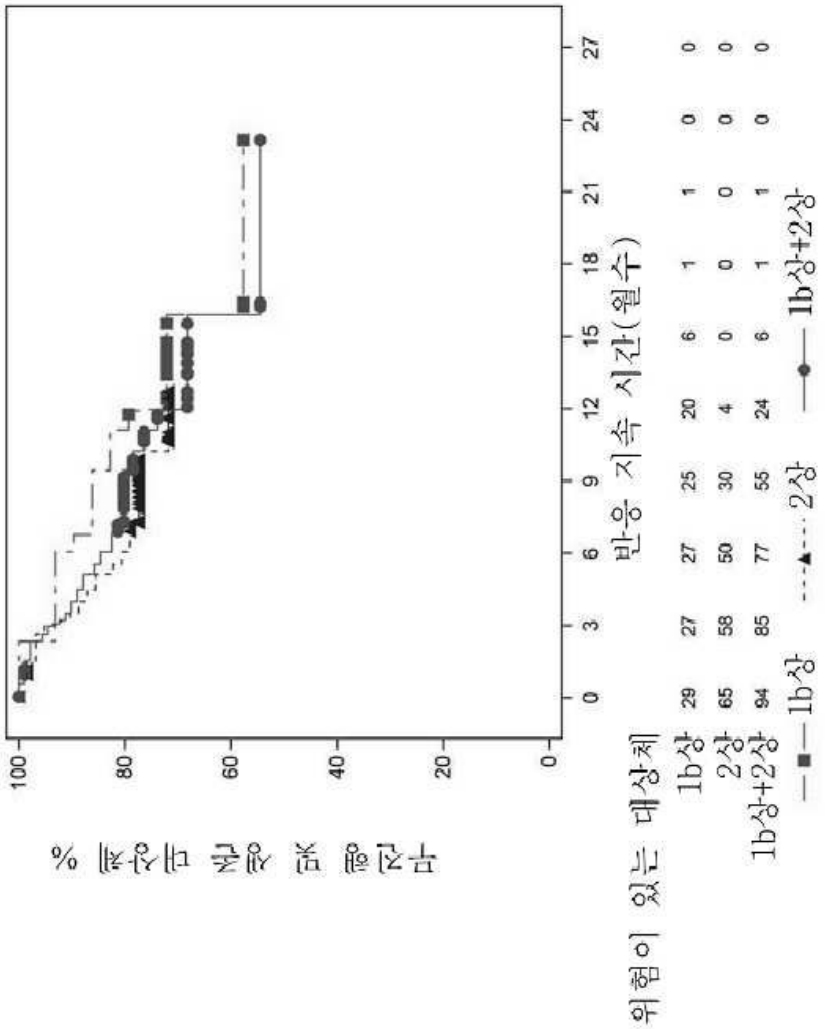
도면5a


환자 수준
월수
0
10
20
sCR
CR
VGPR
PR
SD
사망
진행성 질환
→여전히 추적 조사

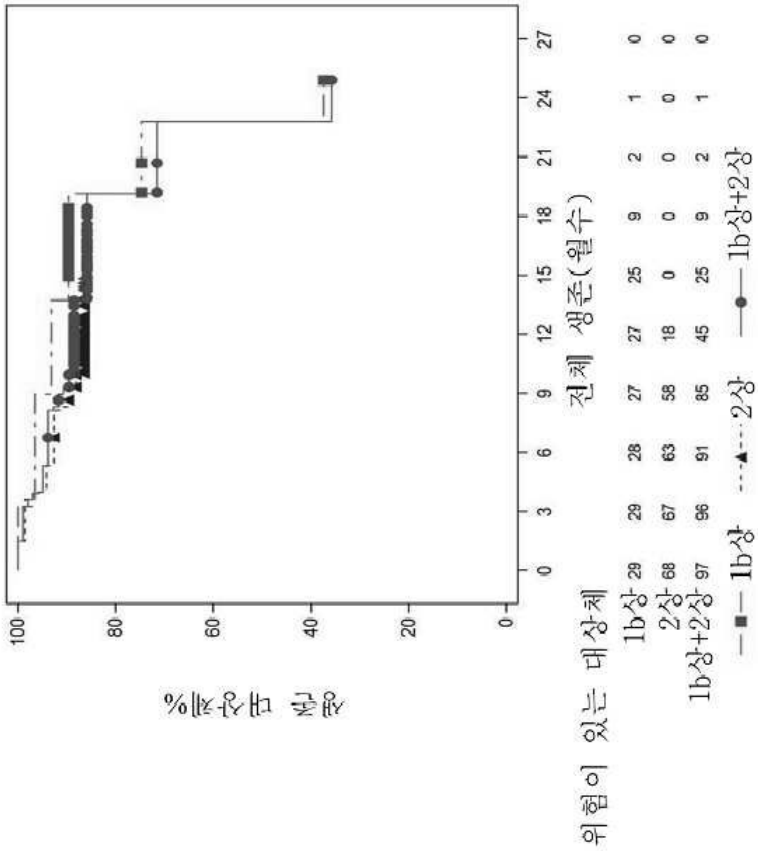
도면5b


환자 수준
월수
0
10
20
sCR
CR
VGPR
PR
SD
사망
진행성 질환
→여전히 추적 조사

도면6


무진행 생존 대상체 %
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
반응 지속 시간(월수)
위험이 있는 대상체
1b상 29 27 27 25 20 6 1 1 0 0
2상 65 58 50 30 4 0 0 0 0 0
1b상+2상 94 85 77 55 24 6 1 1 0 0
1b상
2상
1b상+2상

도면7


생존 대상체%
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
전체 생존(월수)
위험이 있는 대상체
1b상 29 29 28 27 27 25 9 2 1 0
2상 68 67 63 58 18 0 0 0 0 0
1b상+2상 97 96 91 85 45 25 9 2 1 0
1b상
2상
1b상+2상

도면8

	합계(N = 29)
중앙 연령, (범위)	60 (50 – 75)
여성, n (%)	15 (52)
골수의 형질세포종 ≥1, n (%)	4 (14)
골수 형질 세포 ≥60%, n (%)	7 (24)
진단 후 중앙 년수(범위)	6 (2 – 16)
고위험 세포유전학 특징, [a] n (%)	7 (25)
del17p	4 (14)
t(14;16)	2 (7)
t(4;14)	1 (4)
중앙 사전 요법 라인, n(범위)	5 (3 – 18)
받은 가교 요법, n (%)	24 (83)

	합계 (N = 29)
골수종 유형, [b] n (%)	
IgG	15 (52)
IgA	1 (3)
IgM	1 (3)
IgD	1 (3)
이중 클론	1 (3)
경쇄	10 (35)
사전 자가 이식, n (%)	25 (86)
3개 노출, [c] n (%)	29 (100)
3개의 치유되기 어려운 것	25 (86)
5개 노출, [d] n (%)	21 (72)
5개의 치유되기 어려운 것	9 (31)

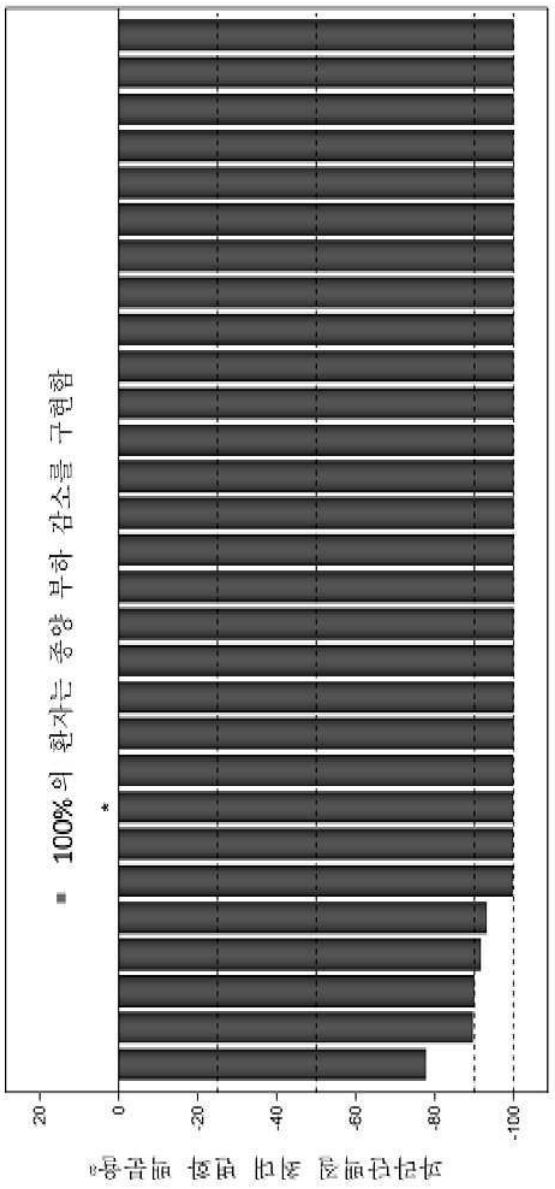
[a]중앙 FISH를 통해, [b]면역고정을 통해, [c]PI, IMiD 및 항-CD38, [d]≥2개의 PI, ≥2개의 IMiD 및 항-CD38

도면9

혈액학적 AE (≥25% 모든 등급)	N = 29	
	모든 등급	등급 ≥3
호중구감소증	27 (93)	27 (93)
빈혈	25 (86)	16 (55)
혈소판감소증	25 (86)	20 (69)
백혈구감소증	15 (52)	15 (52)
림프구감소증	13 (45)	9 (31)
비혈액학적 AE (≥25% 모든 등급)		
AST 증가	9 (31)	2 (7)
ALT 증가	8 (28)	1 (3)
설사	8 (28)	1 (3)
상기도감염	8 (28)	0

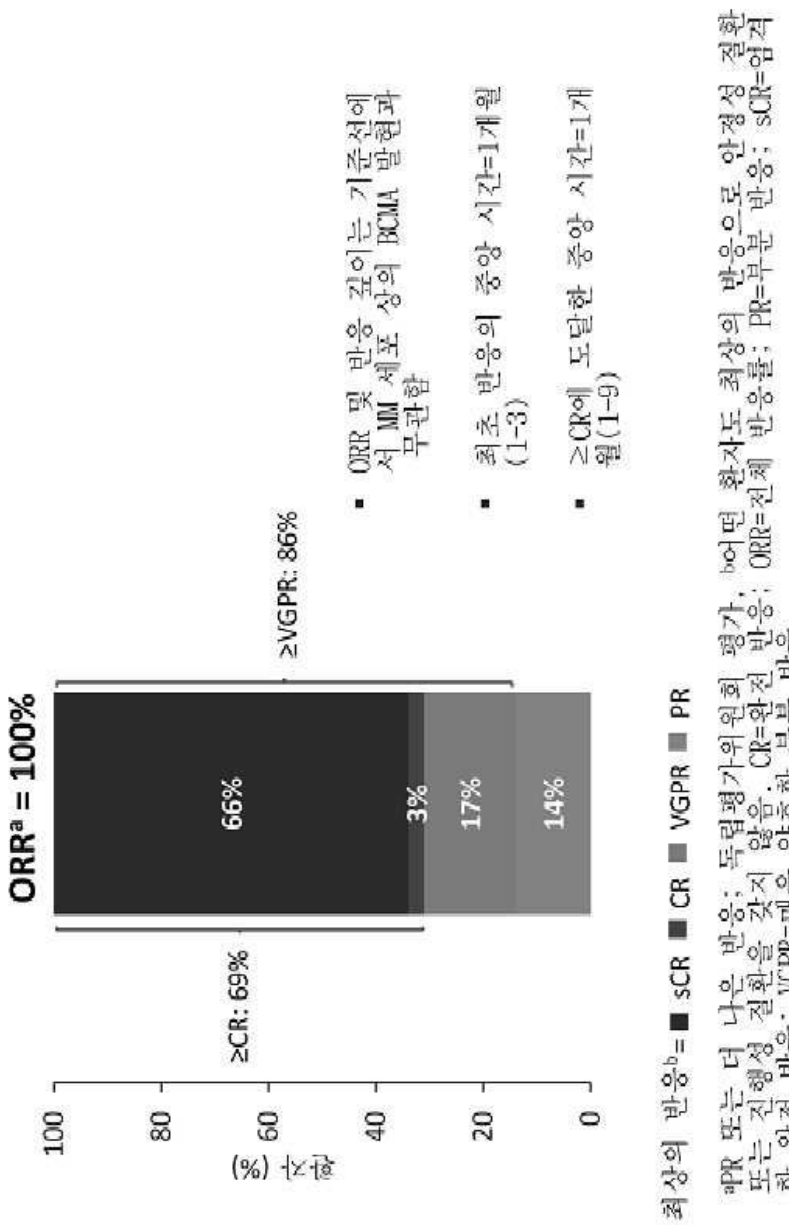
aLee 등 *Blood* 2014;124:188 에 따라 등급화. b연장된 4등급 CRS의 DLT를 갖는 등일한 환자.
AE=부작용; ALT=알라닌 아미노전이효소; AST=아스파르트산 아미노전이효소;CRS=사이토카인 방출 증후군

도면10



a혈청 M-단백질, 뇨액 M-단백질 또는 관련된 유리 경쇄와 관련되지 않은 유리 경쇄의 차이(dFLC).
*기준선에서 Bence-Jones 단백뇨, 가교 요법 동안 일시적인 반응 출현; 출력은 dFLC값을 나타냄

도면11

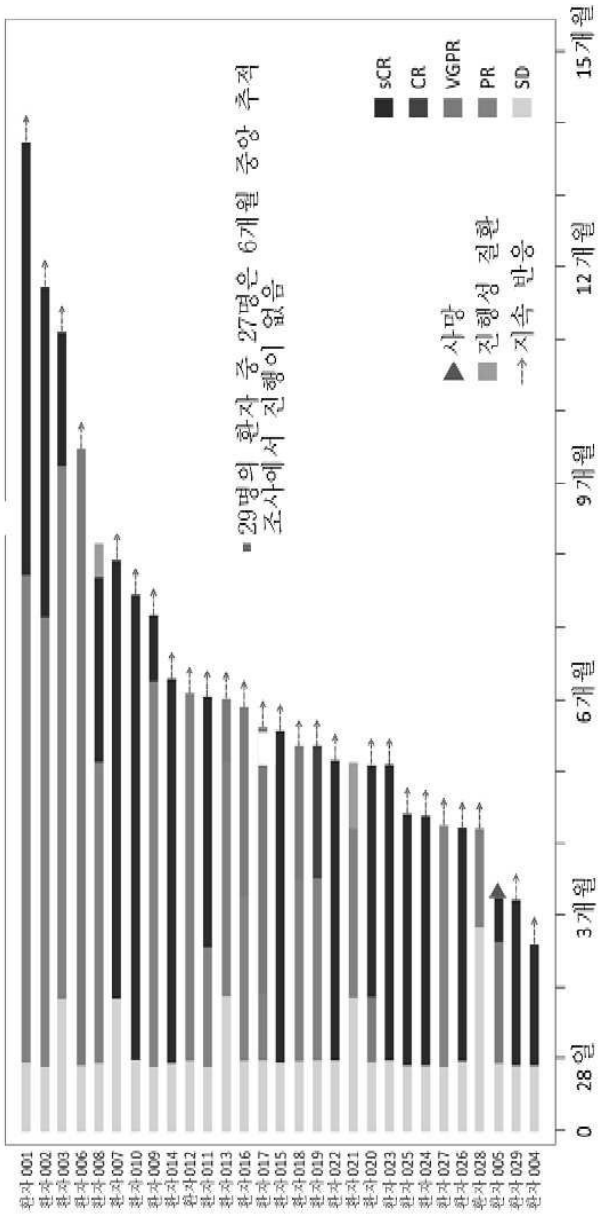


[a]PR 또는 더 나은 반응; 독립평가위원회 평가, [b]어떤 환자도 최상의 반응으로 안정성 질환 또는 진행성 질환을 갖지 않음. CR=완전 반응; ORR=전체 반응률; PR=부분 반응; sCR=엄격한 완전 반응; VGPR=매우 양호한 부분 반응

도면12


D28
D184
D365
환자 001
환자 002
환자 003
환자 006
환자 008
환자 007
환자 010
환자 009
환자 014
환자 012
환자 011
환자 013
환자 016
환자 017
환자 015
환자 018
환자 019
환자 022
환자 021
환자 020
환자 023
환자 025
환자 024
환자 027
환자 026
환자 028
환자 005
환자 029
환자 004
■ 23명의 환자는 NGS(clonoSeq)에 의한 MRD 평가에 사용할 수 있는 기준선 및 적어도 하나의 기준선 후 골수 샘플을 가짐
■ 10-5 감도 수준에서 평가 가능한 모든 15명의 환자(100%)는 최소 기준선 샘플에서 MRD 음성임
■ 불충분한 세포 계수로 인해, 3명의 환자는 10-5에서 불명확하지만, 10-4의 감도 임계값에서 MRD 음성임
■ 5명의 환자 기준선 클론 동정 실패
7 물질 부족(예를 들어, 국소적으로 유동되지만NGS 샘플 부족)
5 기준선 클론 없음
1 MRD 는 10-6에서 양성, 10-5에서 음성
3 MRD 는 10-4에서 음성, 10-5 및 10-6에서 불확정
4 MRD 는 10-5에서 음성, 10-6에서 불확정
9 MRD 는 10-6에서 음성
D=일; MRD=미세 잔존 질환; NGS=차세대 시퀀싱

도면13


0
28 일
3개월
6개월
9개월
12개월
15개월
sCR
CR
VGPR
PR
SD
사망
진행성 질환
지속 반응
29명의 환자 중 27명은 6개월 중앙 추적 조사에서 진행이 없음
환자 001
환자 002
환자 003
환자 006
환자 008
환자 007
환자 010
환자 009
환자 014
환자 012
환자 011
환자 013
환자 016
환자 017
환자 015
환자 018
환자 019
환자 022
환자 021
환자 020
환자 023
환자 025
환자 024
환자 027
환자 026
환자 028
환자 005
환자 029
환자 004

도면14

PK 파라미터	평균 CAR 전이유전자 수준 (SD)
C_{max}	35,596 (17972)
$AUC_{[0-28d]}$	343,146 (195765)

C_{max} 단위: 카피/μg gDNA; AUC 단위: 카피/μg gDNA × 일 (Pm1b, N = 29)

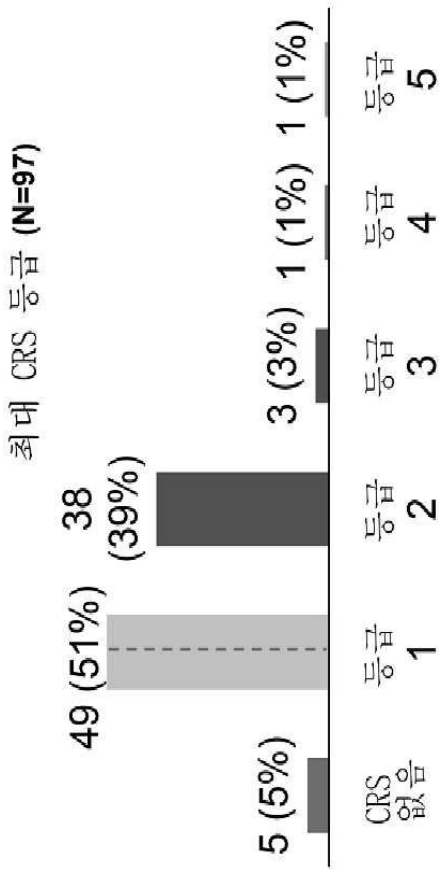
[a]PK 샘플 수집 >90일의 환자(n=25); LLOQ=정량 하한

도면15

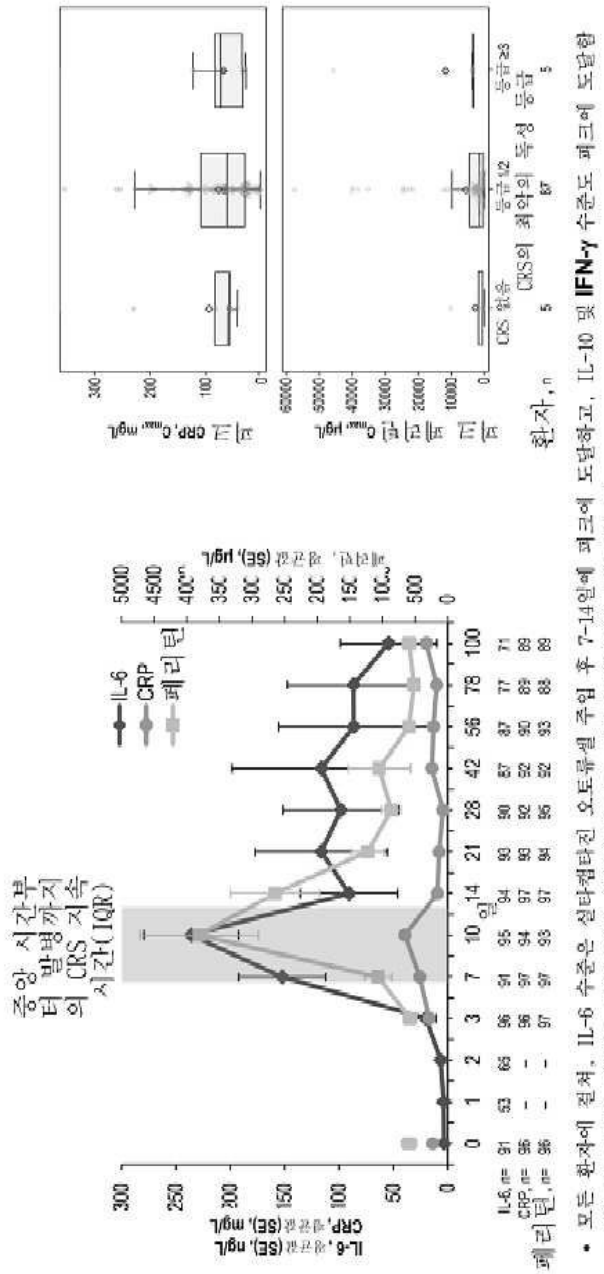
골수, n (%)	감도 임계값 (NGS)		
	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
28일차			
MRD 평가 가능[a]	15	12	8
MRD 음성	15 (100)	12 (100)	7 (88)
6개월차			
MRD 평가 가능	5	5	3
MRD 음성	5 (100)	5 (100)	3 (100)
12개월차			
MRD 평가 가능	1	1	1
MRD 음성	1 (100)	1 (100)	1 (100)

[a]평가 가능한 샘플은 보정을 통과하고 각 테스트 임계값에서 평가하기 위한 충분한 세포를 갖는 샘플이다.
MRD=미세 잔존 질환; NGS=차세대 시퀀싱

도면16



도면17



- 모든 환자에 걸쳐, IL-6 수준은 실타렘타진 오토류셀 주입 후 7-14일에 피크에 도달하고, IL-10 및 **IFN-γ** 수준도 피크에 도달함
- CRP 및 페리틴 추세는 사이토카인 수준을 따르고, CRS 모니터링에 사용 가능함
- CRS 중증도와 기준선[a] 또는 CRP 또는 페리틴피크 수준 사이는 연관이 없음

[a]데이터가 표시되지 않음.
BL, 기준선; C_{max}, 최대 농도; CRP, C 반응성 단백질; CRS, 사이토카인 방출 증후군; IL, 인터루킨; IQR, 사분위수 범위; SE, 표준 오차.

도면18

CRS 중증도 및 지지 조치는 IL-6 피크 수준과 IL-10 및 **IFN-γ** 피크 수준과 관련이 있음[b]

[a]추가 용량의 토실리주맙, 스테로이드 및/또는 아나킨라; [b]데이터가 표시되지 않음

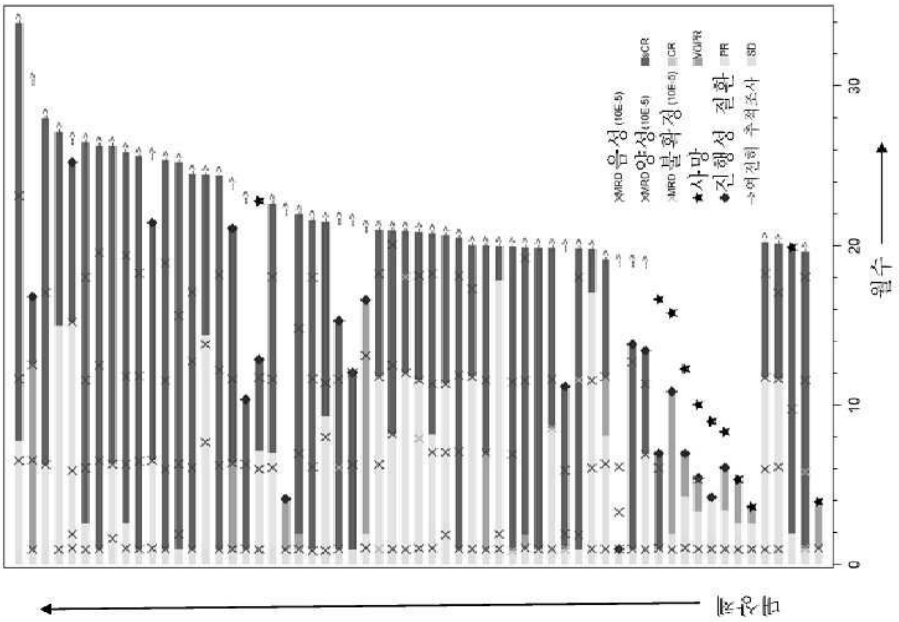
C_{max}, 최대 농도; CRS, 사이토카인 방출 증후군; IL, 인터루킨.

도면19

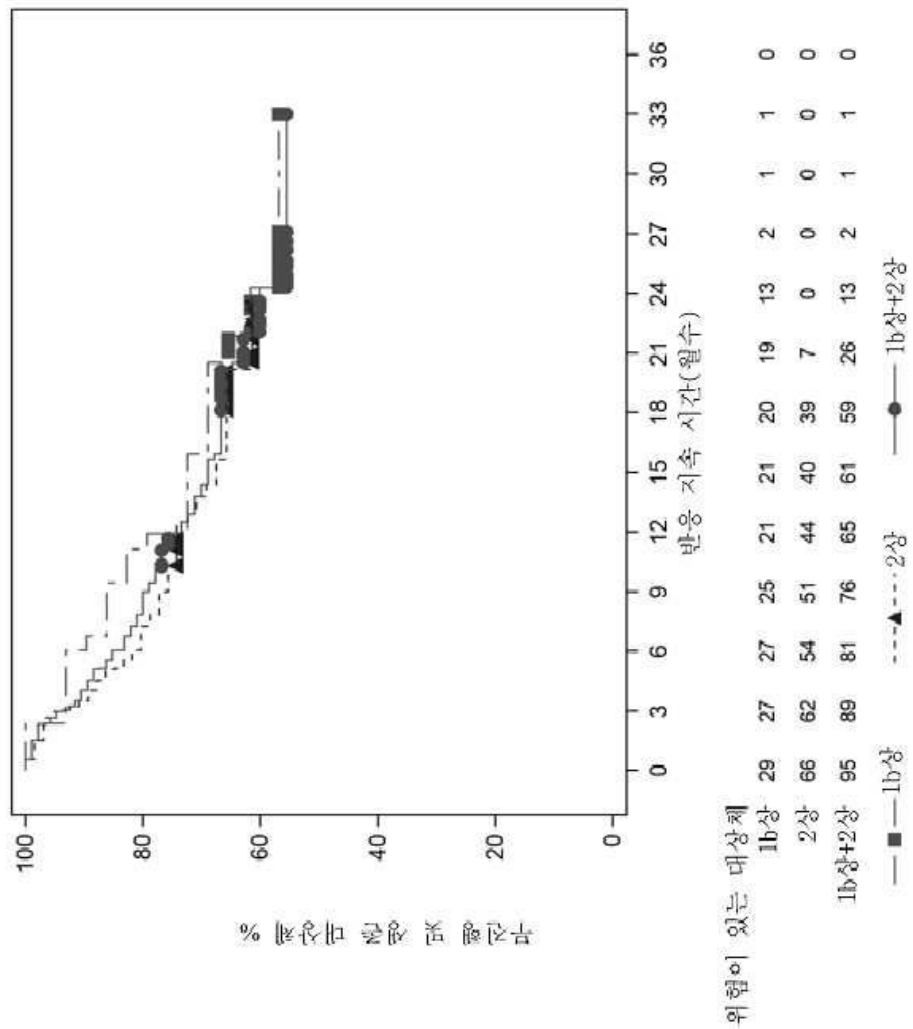
CRS 중증도는 IL-10 및 IFN-γ 피크 수준과 관련이 있음. IL-2, IL-8, 가용성 IL-2Rα 및 TNFα[a]를 포함하는 다른 사이토카인의 결과는 유사함

[a]데이터가 표시되지 않음.
C_{max}, 최대 농도; CRS, 사이토카인 방출 증후군; IFN, 인터페론; IL, 인터루킨; TNF, 종양 괴사 인자.

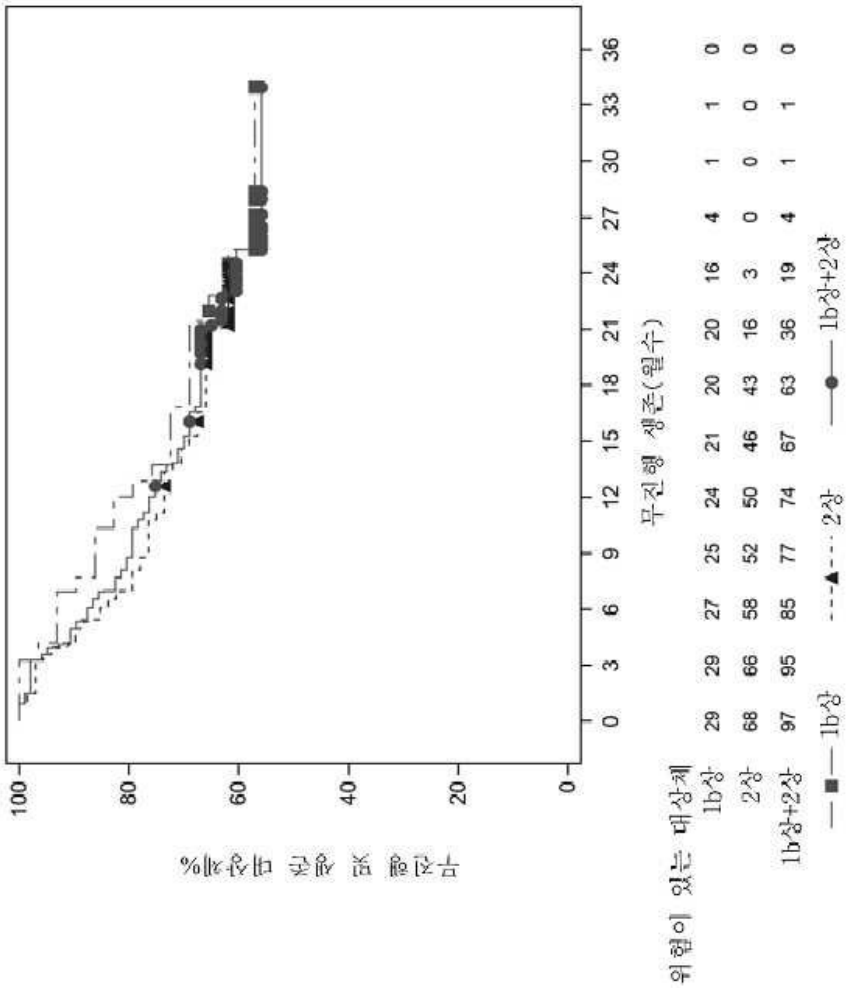
도면20


음성 (10E-5)
양성(10E-5)
불확정 (10E-5)
사망
진행성 질환
여전히 추적조사
CR
CR
PR
SD
0
10
20
30
원수
대상체

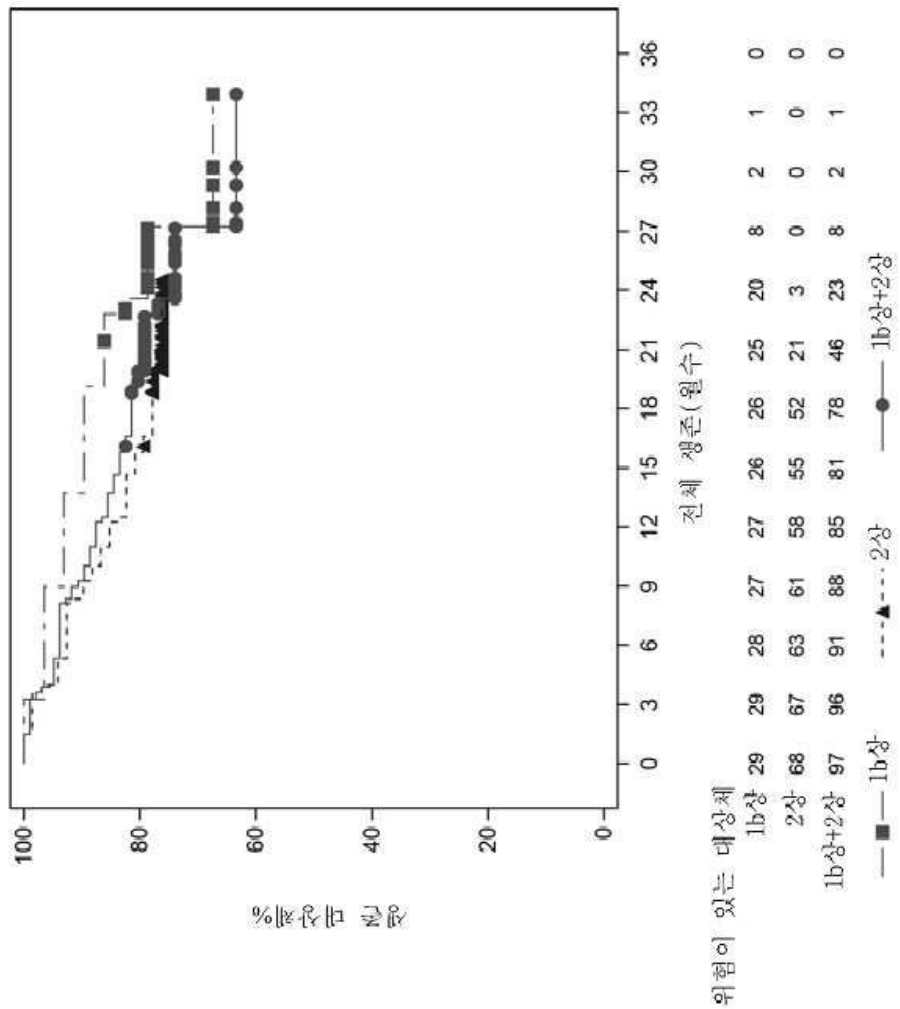
도면21


무진행 및 생존 대상체 %
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
반응 지속 시간(월수)
위험이 있는 대상체
1b상 29 27 27 25 21 21 20 19 13 2 1 1 0
2상 66 62 54 51 44 40 39 7 0 0 0 0 0
1b상+2상 95 89 81 76 65 61 59 26 13 2 1 1 0
1b상
2상
1b상+2상

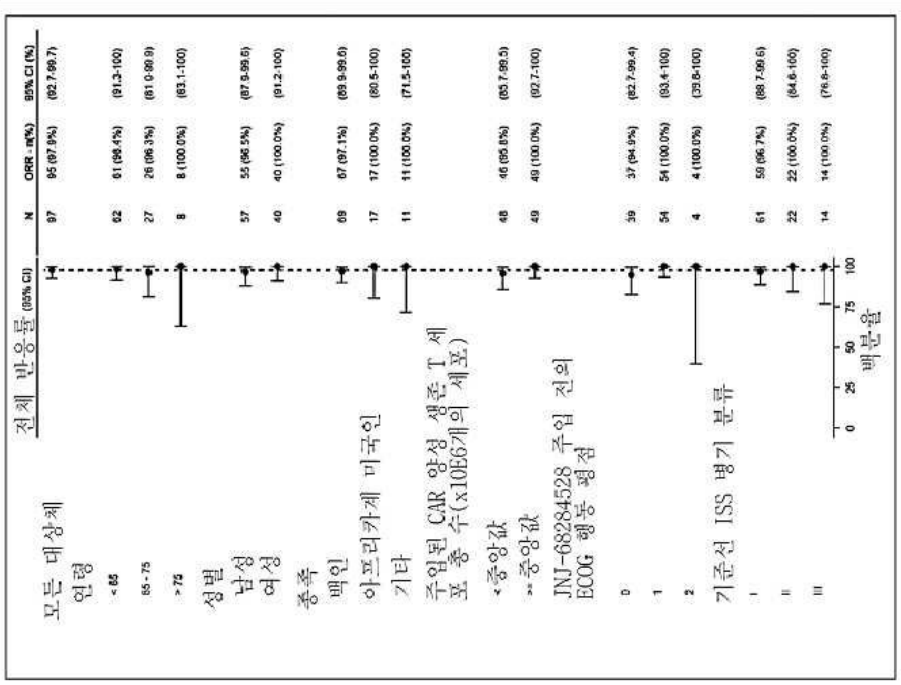
도면22


무진행 생존율%
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
무진행 생존(월수)
위험이 있는 대상체
1b상 29 29 27 25 24 21 20 20 16 4 1 1 0
2상 68 66 58 52 50 46 43 16 3 0 0 0 0
1b상+2상 97 95 85 77 74 67 63 36 19 4 1 1 0
1b상
2상
1b상+2상

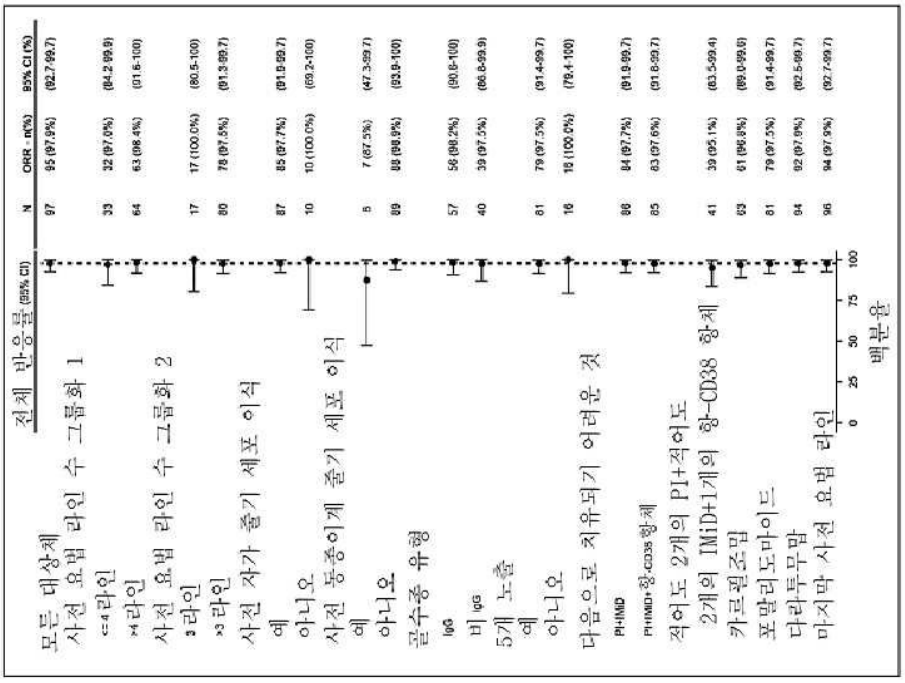
도면23


생존 확률%
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
전체 생존(월수)
위험이 있는 대상체
1b상 29 29 28 27 27 26 26 25 20 8 2 1 0
2상 68 67 63 61 58 55 52 21 3 0 0 0 0
1b상+2상 97 96 91 88 85 81 78 46 23 8 2 1 0
1b상
2상
1b상+2상

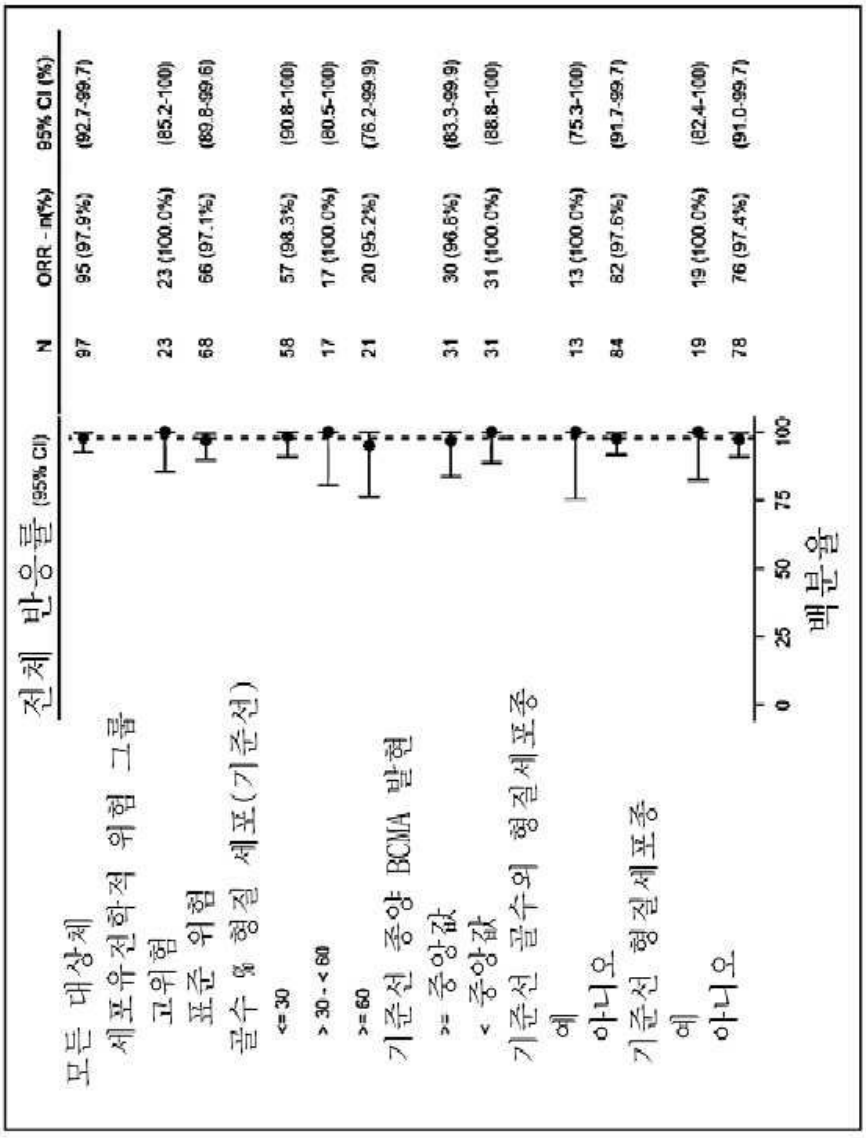
도면24a


전체 반응률 (95% CI)
N
ORR - n(%)
95% CI (%)
모든 대상체
97
95 (97.9%)
(92.7-99.7)
연령
< 65
62
61 (98.4%)
(91.3-100)
65 - 75
27
26 (96.3%)
(81.0-99.9)
> 75
8
8 (100.0%)
(63.1-100)
성별
남성
57
55 (96.5%)
(87.9-99.6)
여성
40
40 (100.0%)
(91.2-100)
종족
백인
69
67 (97.1%)
(89.9-99.6)
아프리카계 미국인
17
17 (100.0%)
(80.5-100)
기타
11
11 (100.0%)
(71.5-100)
주입된 CAR 양성 생존 T 세포 총 수(x10E6개의 세포)
< 중앙값
48
46 (95.8%)
(85.7-99.5)
>= 중앙값
49
49 (100.0%)
(92.7-100)
JNJ-68284528 주입 전의 ECOG 행동 평점
0
39
37 (94.9%)
(82.7-99.4)
1
54
54 (100.0%)
(93.4-100)
2
4
4 (100.0%)
(39.8-100)
기준선 ISS 병기 분류
I
61
59 (96.7%)
(88.7-99.6)
II
22
22 (100.0%)
(84.6-100)
III
14
14 (100.0%)
(76.8-100)
0
25
50
75
100
백분율

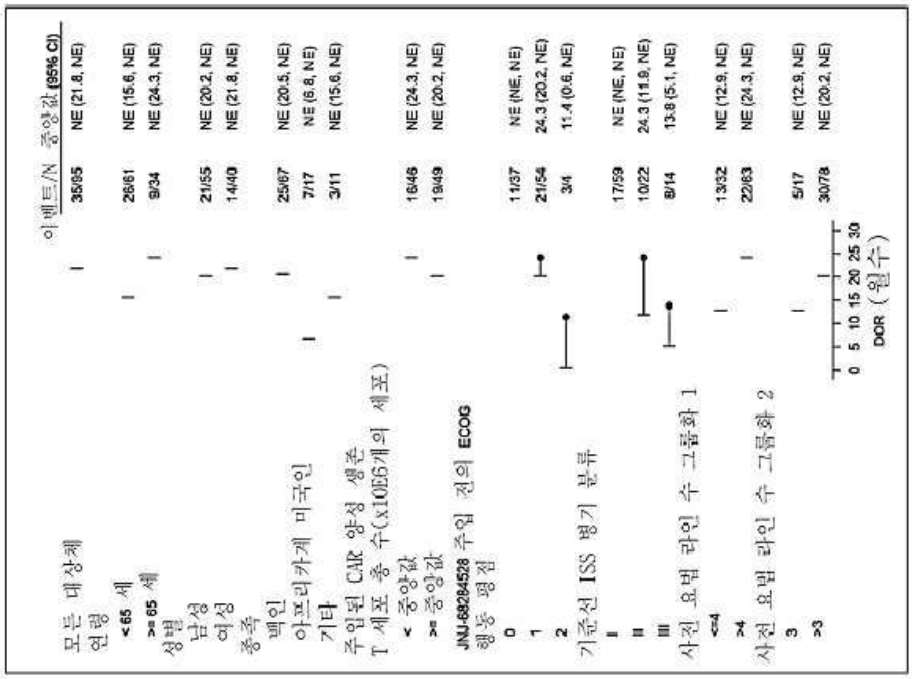
도면24b


전체 반응률 (95% CI)
N
ORR - n(%)
95% CI (%)
모든 대상체
97
95 (97.9%)
(92.7-99.7)
사전 요법 라인 수 그룹화 1
<=4 라인
33
32 (97.0%)
(84.2-99.9)
>4 라인
64
63 (98.4%)
(91.6-100)
사전 요법 라인 수 그룹화 2
3 라인
17
17 (100.0%)
(80.5-100)
>3 라인
80
78 (97.5%)
(91.3-99.7)
사전 자가 줄기 세포 이식
예
87
85 (97.7%)
(91.8-99.7)
아니오
10
10 (100.0%)
(69.2-100)
사전 동종이계 줄기 세포 이식
예
5
7 (87.5%)
(47.3-99.7)
아니오
89
88 (98.9%)
(93.8-100)
골수종 유형
IgG
57
56 (98.2%)
(90.6-100)
비 IgG
40
39 (97.5%)
(86.8-99.9)
5개 노출
예
81
79 (97.5%)
(91.4-99.7)
아니오
16
16 (100.0%)
(79.4-100)
다음으로 치유되기 어려운 것
PI+IMID
88
84 (97.7%)
(91.9-99.7)
PI+IMID+항-CD38 항체
85
83 (97.6%)
(91.6-99.7)
적어도 2개의 PI+적어도
2개의 IMiD+1개의 항-CD38 항체
41
39 (95.1%)
(83.5-99.4)
카르필조밉
63
61 (96.8%)
(89.0-99.6)
포말리도마이드
81
79 (97.5%)
(91.4-99.7)
다ratumumab
94
92 (97.9%)
(92.5-99.7)
마지막 사전 요법 라인
96
94 (97.9%)
(92.7-99.7)
0
25
50
75
100
백분율

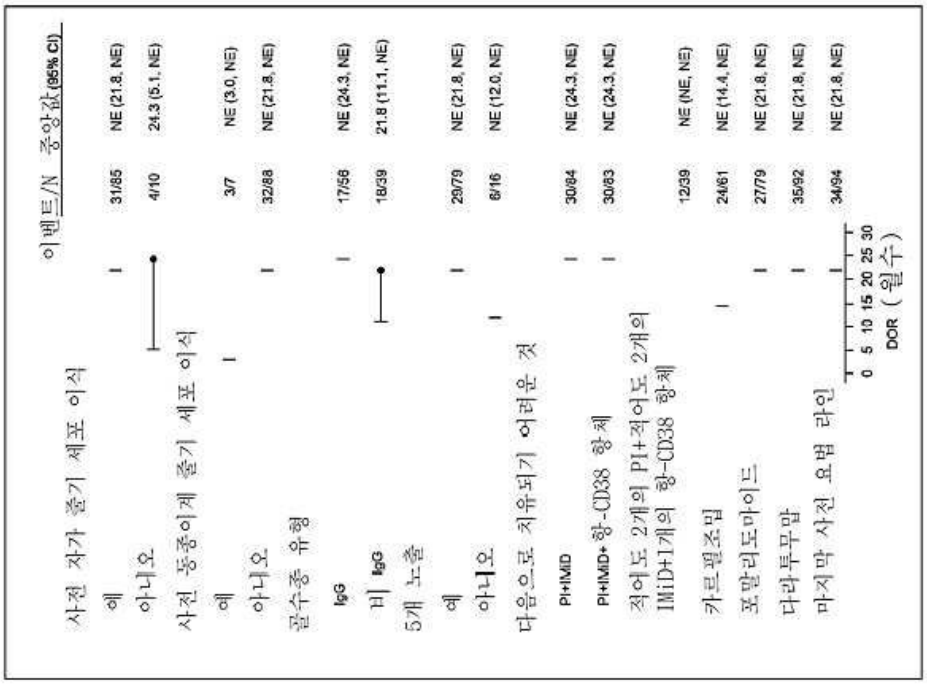
도면24c


전체 반응률 (95% CI)
N
ORR - n(%)
95% CI (%)
모든 대상체
97
95 (97.9%)
(92.7-99.7)
세포유전학적 위험 그룹
고위험
23
23 (100.0%)
(85.2-100)
표준 위험
68
66 (97.1%)
(89.8-99.6)
골수 % 형질 세포(기준선)
<= 30
58
57 (98.3%)
(90.8-100)
> 30 - < 60
17
17 (100.0%)
(80.5-100)
>= 60
21
20 (95.2%)
(76.2-99.9)
기준선 종양 BCMA 발현
>= 중앙값
31
30 (96.8%)
(83.3-99.9)
< 중앙값
31
31 (100.0%)
(88.8-100)
기준선 골수외 형질세포종
예
13
13 (100.0%)
(75.3-100)
아니오
84
82 (97.6%)
(91.7-99.7)
기준선 형질세포종
예
19
19 (100.0%)
(82.4-100)
아니오
78
76 (97.4%)
(91.0-99.7)
0
25
50
75
100
백분율

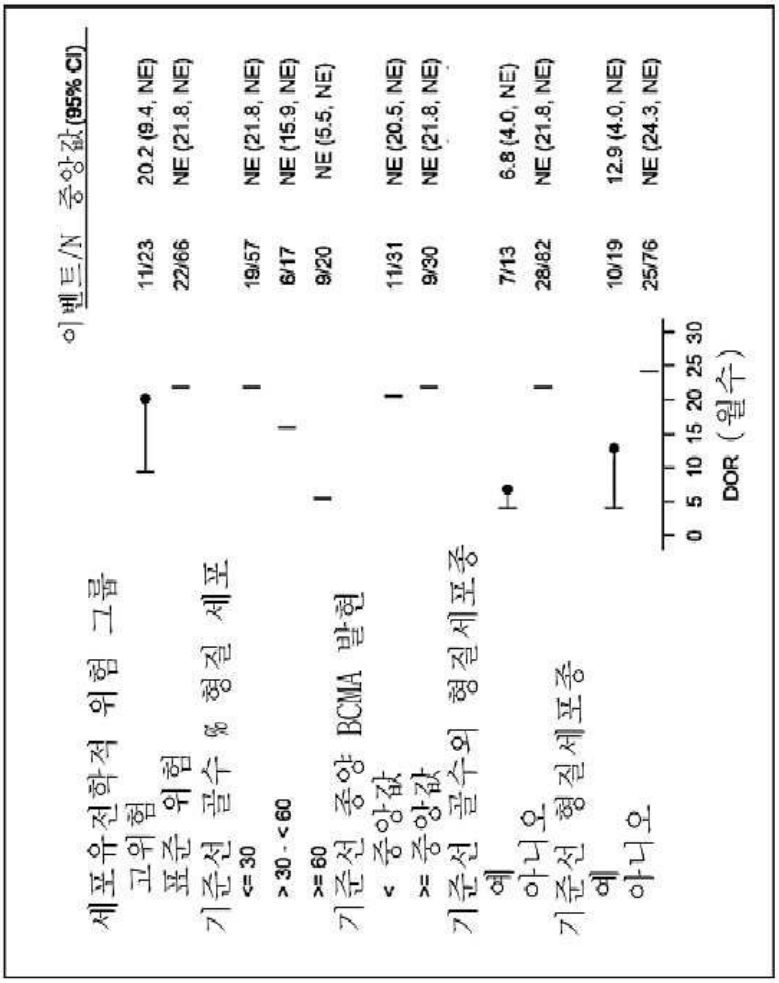
도면25a


하위그룹
이벤트/N
중앙값 (95% CI)
모든 대상체
35/65
NE (21.8, NE)
연령
< 65 세
26/61
NE (15.6, NE)
>= 65 세
9/34
NE (24.3, NE)
성별
남성
21/55
NE (20.2, NE)
여성
14/40
NE (21.8, NE)
종족
백인
25/67
NE (20.5, NE)
아프리카계 미국인
7/17
NE (6.8, NE)
기타
3/11
NE (15.6, NE)
주입된 CAR 양성 생존 T 세포 총 수(x10E6개의 세포)
< 중앙값
16/46
NE (24.3, NE)
>= 중앙값
19/49
NE (20.2, NE)
JNJ-68284528 주입 전의 ECOG 행동 평점
0
11/37
NE (NE, NE)
1
21/54
24.3 (20.2, NE)
2
3/4
11.4 (0.6, NE)
기준선 ISS 병기 분류
I
17/59
NE (NE, NE)
II
10/22
24.3 (11.9, NE)
III
8/14
13.8 (5.1, NE)
사전 요법 라인 수 그룹화 1
<=4
13/32
NE (12.9, NE)
>4
22/33
NE (24.3, NE)
사전 요법 라인 수 그룹화 2
3
5/17
NE (12.9, NE)
>3
30/78
NE (20.2, NE)
0 5 10 15 20 25 30
DOR (월수)

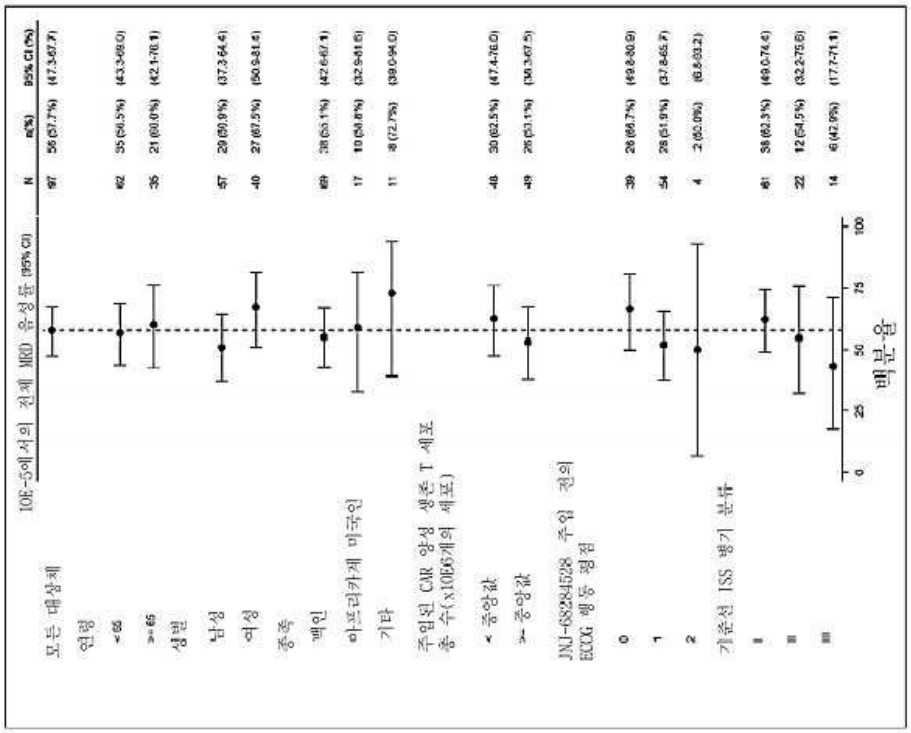
도면25b


이벤트/N 중앙값(95% CI)
사전 자가 줄기 세포 이식
예 31/85 NE (21.8, NE)
아니오 4/10 24.3 (5.1, NE)
사전 동종이계 줄기 세포 이식
예 3/7 NE (3.0, NE)
아니오 32/88 NE (21.8, NE)
골수종 유형
IgG 17/56 NE (24.3, NE)
비 IgG 18/39 21.8 (11.1, NE)
5개 노출
예 29/79 NE (21.8, NE)
아니오 6/16 NE (12.0, NE)
다음으로 치유되기 어려운 것
PI+IMiD 30/84 NE (24.3, NE)
PI+IMiD+ 항-CD38 항체 30/83 NE (24.3, NE)
적어도 2개의 PI+적어도 2개의 IMiD+1개의 항-CD38 항체 12/39 NE (NE, NE)
카르필조밉 24/61 NE (14.4, NE)
포말리도마이드 27/79 NE (21.8, NE)
다라투무맙 35/92 NE (21.8, NE)
마지막 사전 요법 라인 34/94 NE (21.8, NE)
0 5 10 15 20 25 30
DOR (월수)

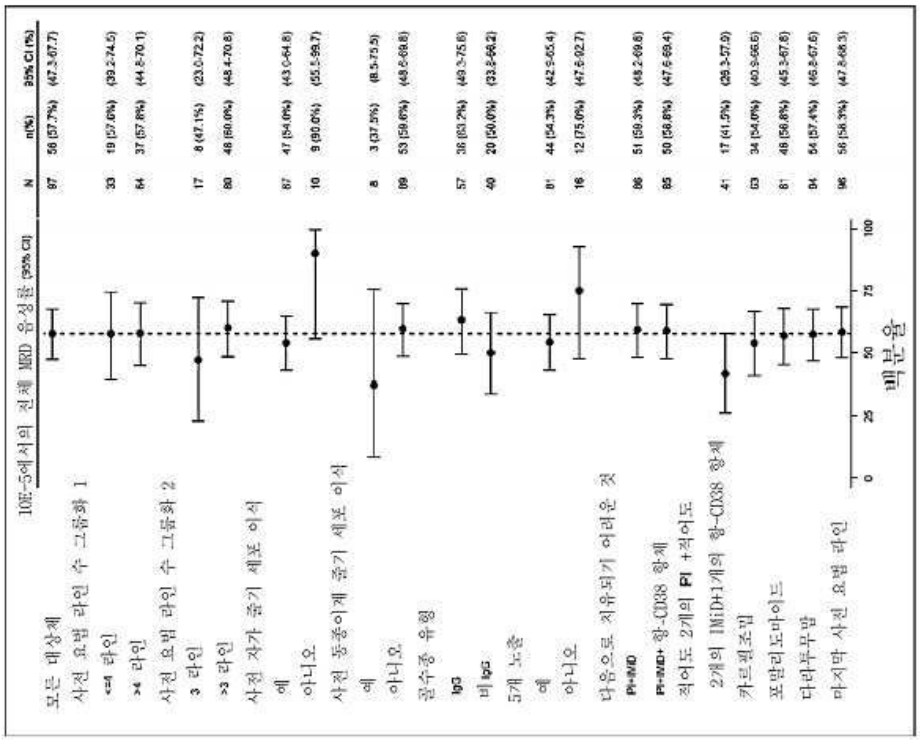
도면25c


이벤트/N 중앙값(95% CI)
세포유전학적 위험 그룹
고위험 11/23 20.2 (9.4, NE)
표준 위험 22/66 NE (21.8, NE)
기준선 골수 % 형질 세포
<= 30 19/57 NE (21.8, NE)
> 30 - < 60 6/17 NE (15.9, NE)
>= 60 9/20 NE (5.5, NE)
기준선 중앙 BCMA 발현
< 중앙값 11/31 NE (20.5, NE)
>= 중앙값 9/30 NE (21.8, NE)
기준선 골수외 형질세포종
예 7/13 6.8 (4.0, NE)
아니오 28/82 NE (21.8, NE)
기준선 형질세포종
예 10/19 12.9 (4.0, NE)
아니오 25/76 NE (24.3, NE)
0 5 10 15 20 25 30
DOR (월수)

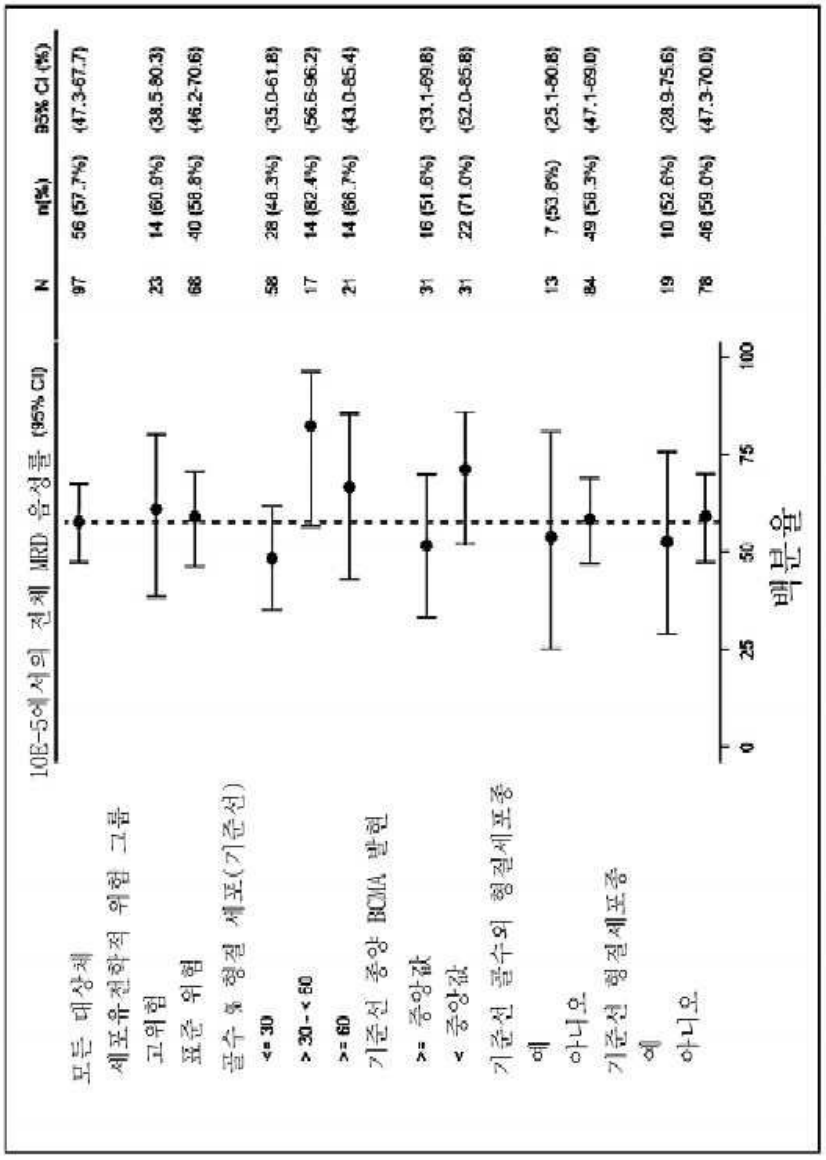
도면26a


IOR-5에서의 전체 MRD 음성률 (95% CI)
N
n(%)
95% CI (%)
모든 대상체
97
56 (57.7%)
(47.3-67.7)
연령
< 65
62
35 (56.5%)
(43.3-68.0)
>= 65
35
21 (60.0%)
(42.1-76.1)
생별
남성
57
29 (50.9%)
(37.3-64.4)
여성
40
27 (67.5%)
(50.9-81.4)
종족
백인
69
38 (55.1%)
(42.6-67.1)
아프리카계 미국인
17
10 (58.8%)
(32.9-81.6)
기타
11
8 (72.7%)
(39.0-94.0)
주입된 CAR 양성 생존 T 세포
총 수(x10E6개의 세포)
< 중앙값
48
30 (62.5%)
(47.4-76.0)
>= 중앙값
49
26 (53.1%)
(38.3-67.5)
JNJ-68284528 주입 전의
ECOG 행동 평점
0
39
26 (66.7%)
(49.8-80.9)
1
54
28 (51.9%)
(37.8-65.7)
2
4
2 (50.0%)
(6.8-93.2)
개훈선 ISS 병기 분류
I
61
38 (62.3%)
(49.0-74.4)
II
22
12 (54.5%)
(32.2-75.6)
III
14
6 (42.9%)
(17.7-71.1)
0
25
50
75
100
백분율

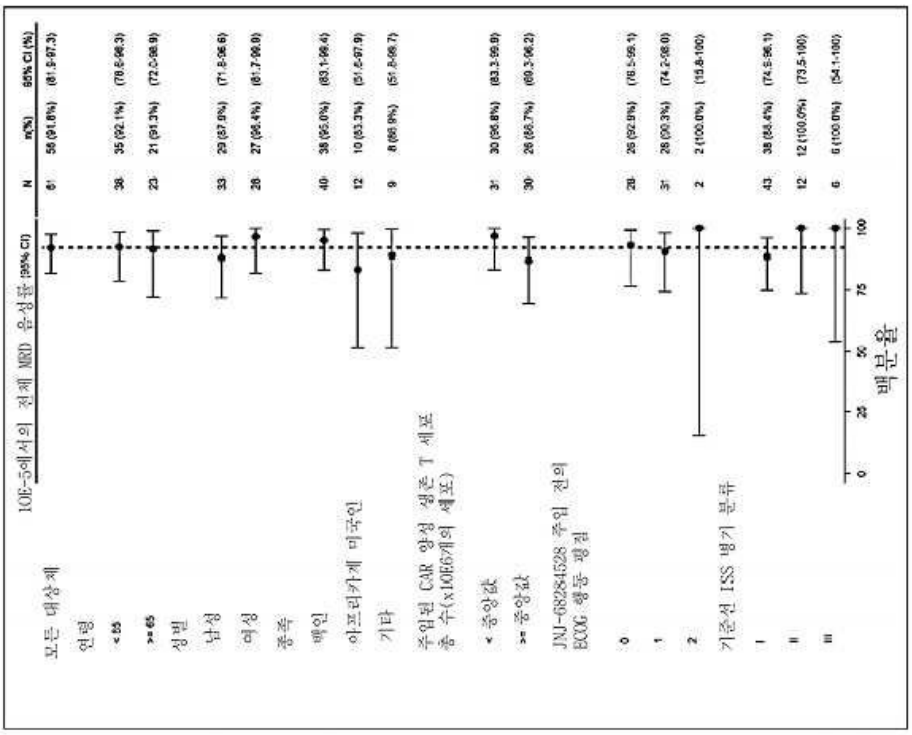
도면26b


10E-5에서의 전체 MRD 음성률 (95% CI)
N
n(%)
95% CI (%)
모든 대상체 97 56 (57.7%) (47.3-67.7)
사전 요법 라인 수 그룹화 1
<=4 라인 33 19 (57.6%) (39.2-74.5)
>4 라인 64 37 (57.8%) (44.5-70.1)
사전 요법 라인 수 그룹화 2
3 라인 17 8 (47.1%) (23.0-72.2)
>3 라인 80 48 (60.0%) (48.4-70.8)
사전 자가 줄기 세포 이식
예 67 47 (54.0%) (43.0-64.8)
아니오 10 9 (90.0%) (55.5-99.7)
사전 동종이계 줄기 세포 이식
예 8 3 (37.5%) (8.5-75.5)
아니오 89 53 (59.6%) (48.6-69.8)
골수종 유형
IgG 57 36 (63.2%) (49.3-75.6)
비 IgG 40 20 (50.0%) (33.8-66.2)
5개 노출
예 81 44 (54.3%) (42.5-65.4)
아니오 16 12 (75.0%) (47.6-92.7)
다음으로 치유되기 어려운 것
PI+IMID 86 51 (59.3%) (48.2-69.8)
PI+IMID+ 항-CD38 항체 85 50 (58.8%) (47.6-69.4)
직어도 2개의 PI +직어도
2개의 IMiD+1개의 항-CD38 항체 41 17 (41.5%) (26.3-57.9)
카르필조밉 83 34 (54.0%) (40.9-66.6)
포말리도마이드 81 46 (56.8%) (45.3-67.6)
다라무맙 94 54 (57.4%) (46.8-67.6)
마지막 사전 요법 라인 96 56 (58.3%) (47.8-68.3)
0
25
50
75
100
백분율

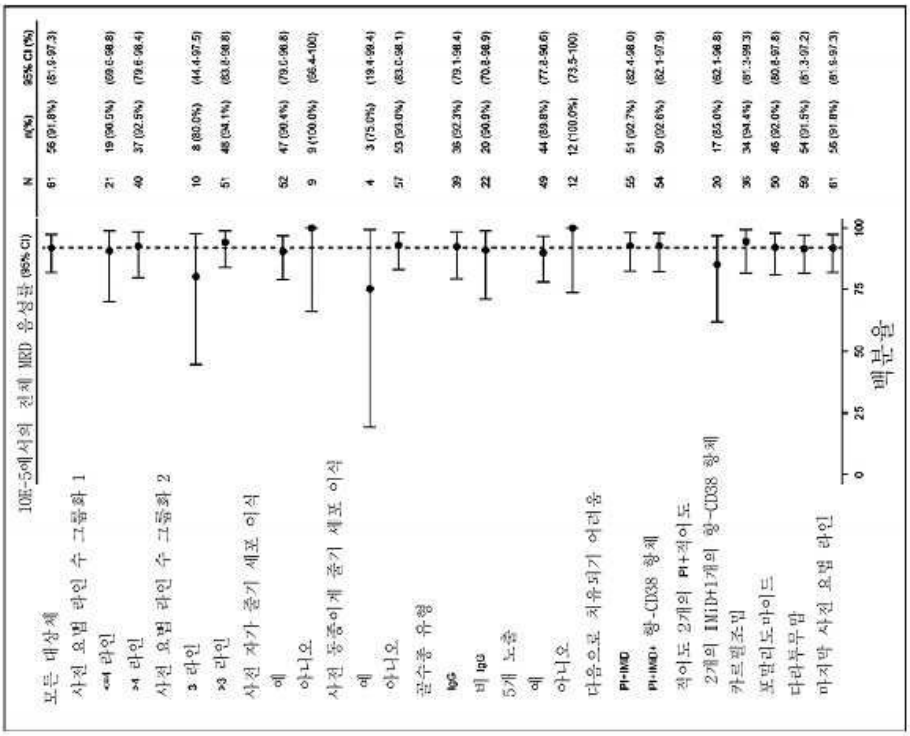
도면26c


IOE-5에서의 전체 MRD 음성률 (95% CI)
N
n(%)
95% CI (%)
모든 대상체
97
56 (57.7%)
(47.3-67.7)
세포유전학적 위험 그룹
고위험
23
14 (60.9%)
(38.5-80.3)
표준 위험
68
40 (58.8%)
(46.2-70.6)
골수 blast 세포(기준선)
<= 30
58
28 (48.3%)
(35.0-61.8)
> 30 - < 60
17
14 (82.4%)
(56.6-96.2)
>= 60
21
14 (66.7%)
(43.0-85.4)
기준선 중앙 BCMA 발현
>= 중앙값
31
16 (51.6%)
(33.1-69.8)
< 중앙값
31
22 (71.0%)
(52.0-85.8)
기준선 골수외 형질세포종
예
13
7 (53.8%)
(25.1-80.8)
아니오
84
49 (58.3%)
(47.1-69.0)
기준선 형질세포종
예
19
10 (52.6%)
(28.9-75.6)
아니오
78
46 (59.0%)
(47.3-70.0)
0
25
50
75
100
백분율

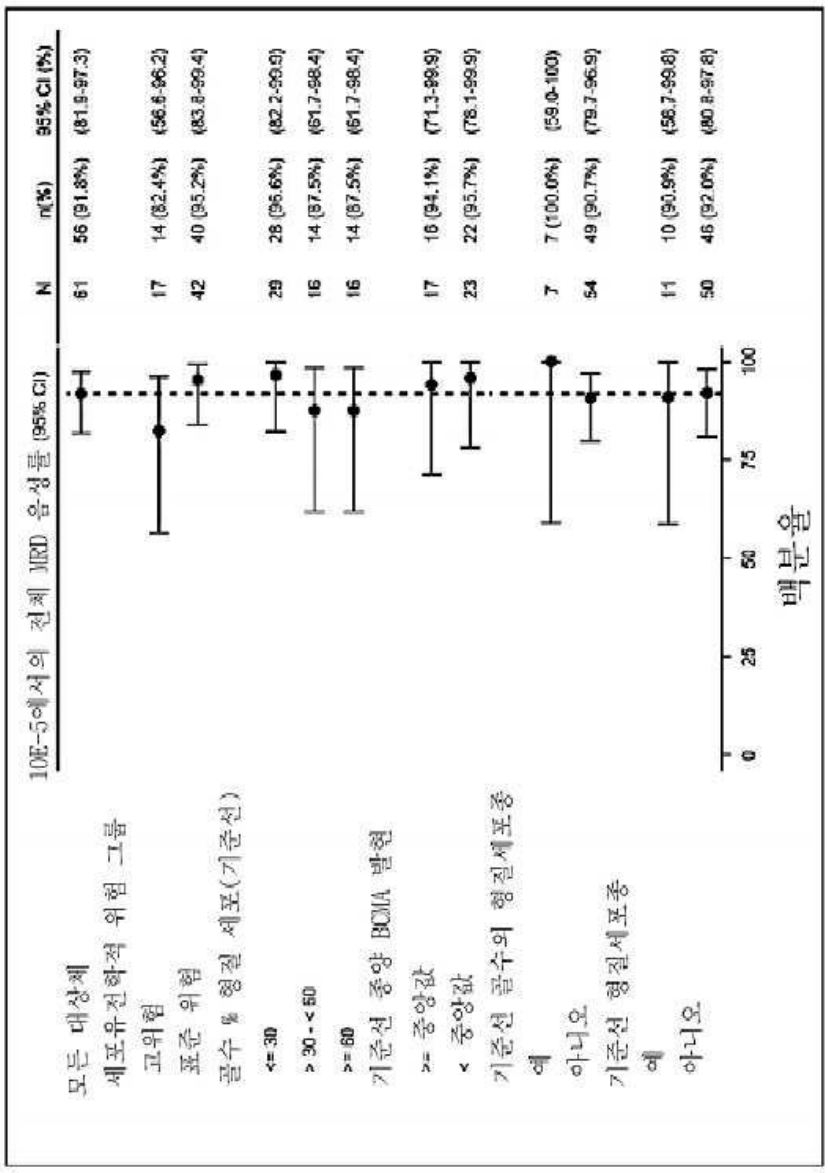
도면27a


IOE-5에서의 전체 MRD 음성률 (95% CI)
N
n(%)
95% CI (%)
모든 대상체
61
56 (91.8%)
(81.5-97.3)
연령
< 65
38
35 (92.1%)
(78.6-98.3)
>= 65
23
21 (91.3%)
(72.0-98.9)
성별
남성
33
29 (87.9%)
(71.8-96.6)
여성
28
27 (96.4%)
(81.7-99.9)
종족
백인
40
38 (95.0%)
(83.1-99.4)
아프리카계 미국인
12
10 (83.3%)
(51.6-97.9)
기타
9
8 (88.9%)
(51.8-99.7)
주입된 CAR 양성 생존 T 세포
총 수(x10E6개의 세포)
< 중앙값
31
30 (96.8%)
(83.3-99.9)
>= 중앙값
30
28 (93.7%)
(69.3-96.2)
JNJ-68284528 주입 전의
ECOG 행동 평점
0
29
26 (92.9%)
(76.5-99.1)
1
31
28 (90.3%)
(74.2-98.0)
2
2
2 (100.0%)
(15.8-100)
기준선 ISS 병기 분류
I
43
38 (88.4%)
(74.9-96.1)
II
12
12 (100.0%)
(73.5-100)
III
6
6 (100.0%)
(54.1-100)
0
25
50
75
100
백분율

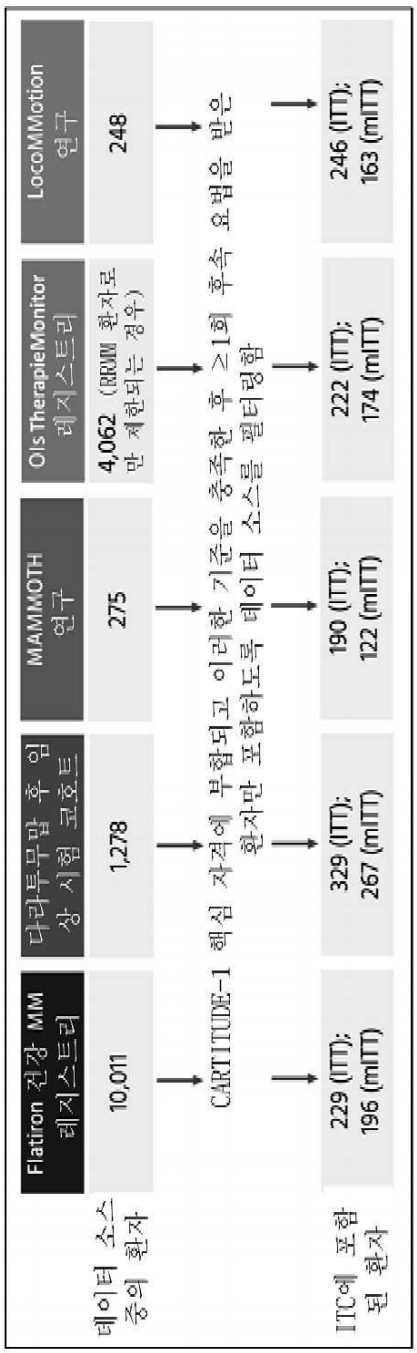
도면27b


10E-5에서의 전체 MRD 음성률 (95% CI)
N
n(%)
95% CI (%)
모든 대상체
61
56 (91.8%)
(81.9-97.3)
사전 요법 라인 수 그룹화 1
<=4 라인
21
19 (90.5%)
(69.6-98.8)
>4 라인
40
37 (92.5%)
(79.6-98.4)
사전 요법 라인 수 그룹화 2
3 라인
10
8 (80.0%)
(44.4-97.5)
>3 라인
51
48 (94.1%)
(83.8-98.8)
사전 자가 줄기 세포 이식
예
52
47 (90.4%)
(79.0-96.8)
아니오
9
9 (100.0%)
(66.4-100)
사전 동종이계 줄기 세포 이식
예
4
3 (75.0%)
(19.4-99.4)
아니오
57
53 (93.0%)
(83.0-98.1)
골수종 유형
IgG
39
36 (92.3%)
(79.1-98.4)
비 IgG
22
20 (90.9%)
(70.8-98.9)
5개 노출
예
49
44 (89.8%)
(77.8-96.6)
아니오
12
12 (100.0%)
(73.5-100)
다음으로 치유되기 어려움
PI-MM
55
51 (92.7%)
(82.4-98.0)
PI-MM1+ 항-CD38 항체
54
50 (92.6%)
(82.1-97.9)
적어도 2개의 PI+적어도
2개의 IMiD+1개의 항-CD38 항체
20
17 (85.0%)
(62.1-96.8)
카르필조밉
36
34 (94.4%)
(81.3-99.3)
포말리도마이드
50
46 (92.0%)
(80.8-97.8)
다라투무맙
59
54 (91.5%)
(81.3-97.2)
마지막 사전 요법 라인
61
56 (91.8%)
(81.9-97.3)
0
25
50
75
100
백분율

도면27c


10E-5에서의 전체 MRD 음성률 (95% CI)
N
n(%)
95% CI (%)
모든 대상체
61
56 (91.8%)
(81.9-97.3)
세포유전학적 위험 그룹
고위험
17
14 (82.4%)
(56.6-96.2)
표준 위험
42
40 (95.2%)
(83.8-99.4)
골수 % 형질 세포(기준선)
<= 30
29
28 (96.6%)
(82.2-99.9)
> 30 - < 60
16
14 (87.5%)
(61.7-98.4)
>= 60
16
14 (87.5%)
(61.7-98.4)
기준선 종양 BCMA 발현
>= 중앙값
17
16 (94.1%)
(71.3-99.9)
< 중앙값
23
22 (95.7%)
(78.1-99.9)
기준선 골수의 형질세포종
예
7
7 (100.0%)
(59.0-100)
아니오
54
49 (90.7%)
(79.7-96.9)
기준선 형질세포종
예
11
10 (90.9%)
(58.7-99.8)
아니오
50
46 (92.0%)
(80.8-97.8)
0
25
50
75
100
백분율

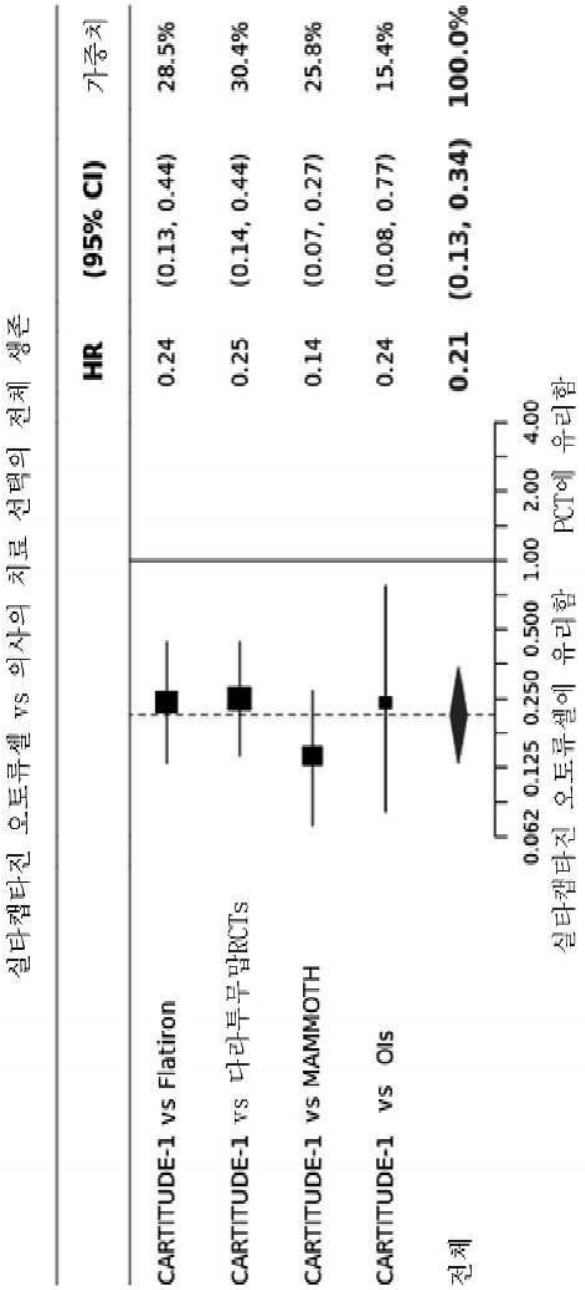
도면28


Flatiron 건강 MM 레지스트리
다라투무맙 후 임상 시험 코호트
MAMMOTH 연구
Oi's TherapieMonitor 레지스트리
LocoMMotion 연구
데이터 소스 중의 환자
10,011
1,278
275
4,062 (RRMM 환자로 만 제한되는 경우)
248
CARTITUDE-1 핵심 자격에 부합되고 이러한 기준을 충족한 후 ≥1회 후속 요법을 받은 환자만 포함하도록 데이터 소스를 필터링함
ITC에 포함된 환자
229 (ITT); 196 (mITT)
329 (ITT); 267 (mITT)
190 (ITT); 122 (mITT)
222 (ITT); 174 (mITT)
246 (ITT); 163 (mITT)

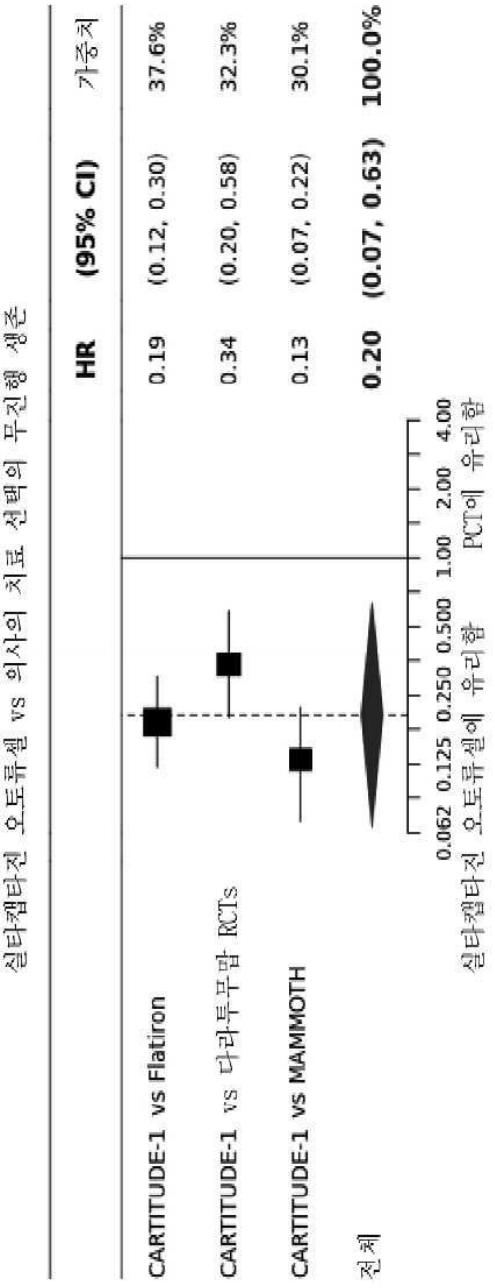
도면29a

OS, 모든 색인 날짜
mITT
HR (95% CI)
가중치
ITT
HR (95% CI)
가중치
CARTITUDE-1 VS
— Flatiron
0.24 (0.13, 0.44)
41.3%
0.31 (0.20, 0.50)
38.4%
— 다라투무맙 후
0.25 (0.14, 0.44)
46.8%
0.27 (0.17, 0.41)
41.6%
— Ols
0.24 (0.08, 0.77)
12.0%
0.14 (0.07, 0.25)
19.9%
전체
0.24 (0.22, 0.27)
100.0%
0.24 (0.10, 0.60)
100.0%
0.062 0.177 0.500 1.00 2.00
실타켑타진 오토류셀에 유리함 PCI에 유리함
이질성 : mITT: I^2=0%, τ^2=0; ITT: I^2=52%, τ^2=0.0707

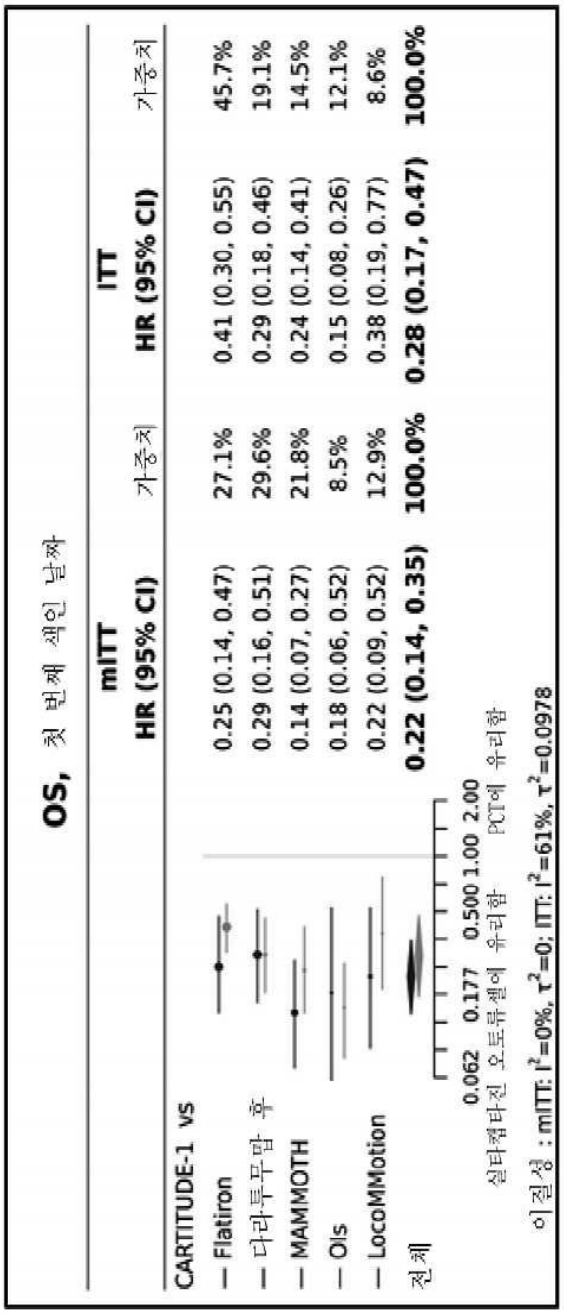
도면29b


실타켑타진 오토류셀 vs 의사의 치료 선택의 전체 생존
HR
(95% CI)
가중치
CARTITUDE-1 vs Flatiron
0.24
(0.13, 0.44)
28.5%
CARTITUDE-1 vs 다라투무맙RCTs
0.25
(0.14, 0.44)
30.4%
CARTITUDE-1 vs MAMMOTH
0.14
(0.07, 0.27)
25.8%
CARTITUDE-1 vs OIs
0.24
(0.08, 0.77)
15.4%
전체
0.21
(0.13, 0.34)
100.0%
0.062 0.125 0.250 0.500 1.00 2.00 4.00
실타켑타진 오토류셀에 유리함
PCT에 유리함

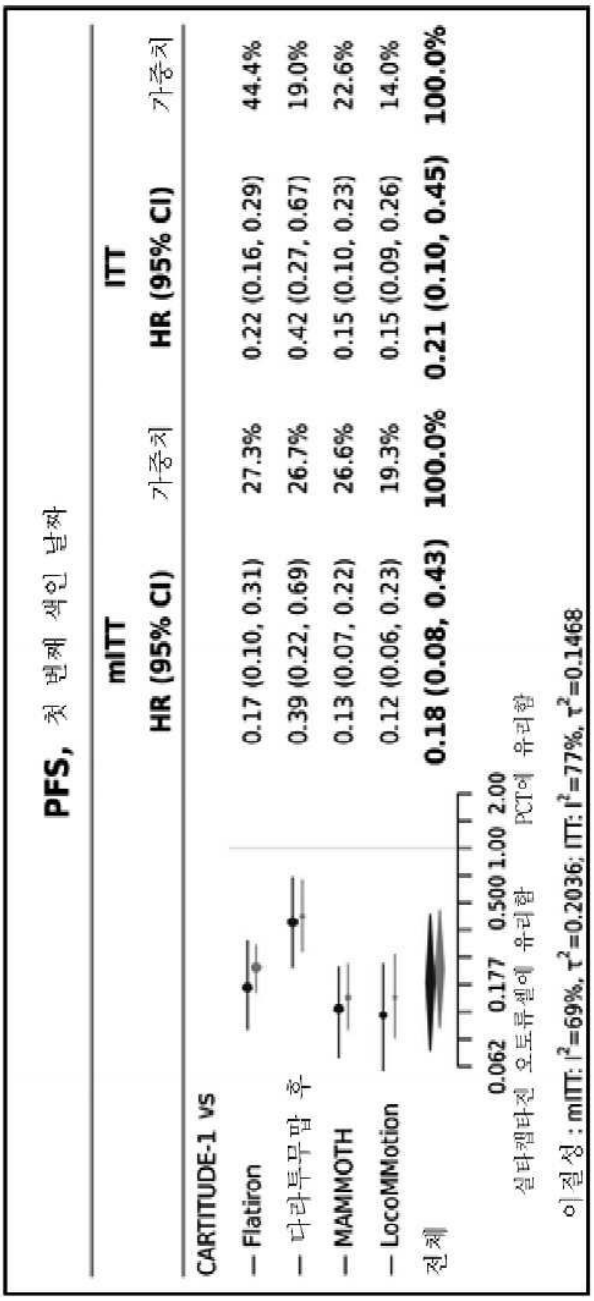
도면30


실타켑타진 오토류셀 vs 의사의 치료 선택의 무진행 생존
HR (95% CI) 가중치
CARTITUDE-1 vs Flatiron 0.19 (0.12, 0.30) 37.6%
CARTITUDE-1 vs 다라투무맙 RCTs 0.34 (0.20, 0.58) 32.3%
CARTITUDE-1 vs MAMMOTH 0.13 (0.07, 0.22) 30.1%
전체 0.20 (0.07, 0.63) 100.0%
0.062 0.125 0.250 0.500 1.00 2.00 4.00
실타켑타진 오토류셀에 유리함
PCT에 유리함

도면31


OS, 첫 번째 색인 날짜
mITT
ITT
HR (95% CI)
가중치
HR (95% CI)
가중치
CARTITUDE-1 vs
— Flatiron
0.25 (0.14, 0.47)
27.1%
0.41 (0.30, 0.55)
45.7%
— 다라투무맙 후
0.29 (0.16, 0.51)
29.6%
0.29 (0.18, 0.46)
19.1%
— MAMMOTH
0.14 (0.07, 0.27)
21.8%
0.24 (0.14, 0.41)
14.5%
— Ols
0.18 (0.06, 0.52)
8.5%
0.15 (0.08, 0.26)
12.1%
— LocoMMotion
0.22 (0.09, 0.52)
12.9%
0.38 (0.19, 0.77)
8.6%
전체
0.22 (0.14, 0.35)
100.0%
0.28 (0.17, 0.47)
100.0%
0.062 0.177 0.500 1.00 2.00
실타젭타진 오토류셀에 유리함
PD에 유리함
이질성 : mITT: I²=0%, τ²=0; ITT: I²=61%, τ²=0.0978

도면32



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> JANSSEN BIOTECH, INC.

NANJING LEGEND BIOTECH CO., LTD.

<120> BCMA-TARGETED CAR-T CELL THERAPY FOR MULTIPLE MYELOMA

<130> JBI6424WOPCT1(generic)

<140><141><150> PCT/CN2020/133598

<151> 2020-12-03

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu His Thr Phe Ser Ser His
20 25 30
Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val

35 40 45
Ala Val Ile Gly Trp Arg Asp Ile Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Arg Ile Asp Ala Ala Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 4

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 4

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met Gly

20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile

35 40 45

Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg

50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln Met

65 70 75 80

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp

85 90 95

Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 45
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 5
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 6
<211> 24
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 6
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 7
<211> 42
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 7

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 8

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 9

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 9

atggctctgc ccgtcaccgc tctgctgctg cctctggctc tgctgctgca cgctgctcgc 60

cct 63

<210> 10

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 10

caggtcaaac tggaagaatc tggcggaggc ctggtgcagg caggacggag cctgcgcctg 60

agctgcgcag catccgagca caccttcagc tcccacgtga tgggctggtt tcggcaggcc 120

ccaggcaagg agagagagag cgtggccgtg atcggctgga gggacatctc cacatcttac 180

gccgattccg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa gacactgtat 240

ctgcagatga acagcctgaa gcccgaggac accgccgtgt actattgcgc agcaaggaga 300

atcgacgcag cagactttga ttcctggggc cagggcaccc aggtgacagt gtctagc 357

<210> 11

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 11

ggaggaggag gatct 15

<210> 12

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 12

gaggtgcagc tggtggagag cggaggcggc ctggtgcagg ccggaggctc tctgaggctg 60

agctgtgcag catccggaag aaccttcaca atgggctggt ttaggcaggc accaggaaag 120

gagagggagt tcgtggcagc aatcagcctg tcccctaccc tggcctacta tgccgagagc 180

gtgaagggca ggtttaccat ctcccgcgat aacgccaaga atacagtggt gctgcagatg 240

aactccctga aacctgagga cacagccctg tactattgtg ccgccgatcg gaagagcgtg 300

atgagcatta gaccagacta ttgggggcag ggaacacagg tgaccgtgag cagc 354

<210> 13

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 13

accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggggcg cagtgcacac gaggggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 14

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 14

atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc 60

acccttttact gc 72

<210> 15

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 15

aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 16

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 16

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgctaa 339

<210> 17

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 17

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu His
35 40 45

Thr Phe Ser Ser His Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Ser Val Ala Val Ile Gly Trp Arg Asp Ile Ser Thr Ser
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95
Lys Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Arg Ile Asp Ala Ala Asp Phe Asp
115 120 125

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
145 150 155 160
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met
165 170 175
Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
195 200 205
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln
210 215 220
Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
225 230 235 240
Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485