



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0054160  
(43) 공개일자 2020년05월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 35/17 (2014.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07K 16/24 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)  
G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 35/17 (2013.01)  
A61K 39/001129 (2018.08)
- (21) 출원번호 10-2020-7000096
- (22) 출원일자(국제) 2018년06월01일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년01월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/035755
- (87) 국제공개번호 WO 2018/223101  
국제공개일자 2018년12월06일
- (30) 우선권주장  
62/514,774 2017년06월02일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
주노 세리퓨티크스 인코퍼레이티드  
미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400
- (72) 발명자  
길버트, 마크 제이.  
미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400  
리, 헤  
미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
박장원

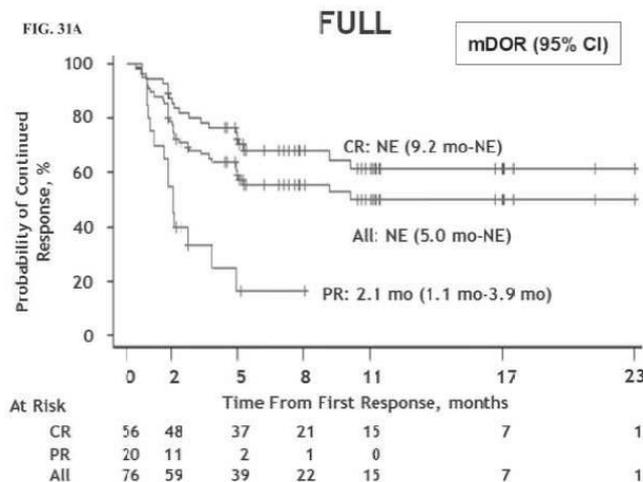
전체 청구항 수 : 총 158 항

(54) 발명의 명칭 **입양 세포 요법을 사용한 치료를 위한 물품 제조 및 방법**

(57) 요약

특정 B 세포 악성 종양을 비롯한 질병 및 병태를 치료하기 위한 세포의 복용량의 투여를 포함하는 입양 세포 요법 방법이 제공된다. 세포는 일반적으로 제조항 수용체 예컨대 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체를 치료하기 위한 방법이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 재발성 또는 불응성 NHL를 가지는 대상체를 치료하기 위한 방법이다. 입양 요법 방법과 관련한 제조 물품 및 예방적 치료가 또한 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07K 16/248* (2013.01)  
*C07K 16/2866* (2013.01)  
*G01N 33/6863* (2013.01)  
*A61K 2039/5158* (2013.01)  
*A61K 2039/54* (2013.01)  
*A61K 2039/545* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**알버슨, 티나**

미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400

**웨버, 클린턴**

미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400

**램스보그, 크리스토퍼 글렌**

미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400

**크리스틴, 브라이언**

미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400

**가르시아, 제이콥 랜돌프**

미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400

**서덜랜드, 클레어 엘.**

미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400

**요스트, 레이첼 케이.**

미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애  
비뉴 노스 400

(30) 우선권주장

62/515,530	2017년06월05일	미국(US)
62/521,366	2017년06월16일	미국(US)
62/527,000	2017년06월29일	미국(US)
62/549,938	2017년08월24일	미국(US)
62/580,425	2017년11월01일	미국(US)
62/593,871	2017년12월01일	미국(US)
62/596,764	2017년12월08일	미국(US)
62/614,957	2018년01월08일	미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포의 복용량을 투여하는 단계를 포함하며,  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포 각각은, 개별적으로, 질병 또는 병태에 의해 발현되는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 및/또는 질병 또는 병태와 연관된 수용체를 포함하고, 이러한 투여는 복수의 개별 조성물을 투여하는 것을 포함하는데, 상기 복수의 개별 조성물은  $CD4^+$  T 세포 및  $CD8^+$  T 세포 중 하나를 포함하는 제1 조성물을 포함하고,  $CD4^+$  T 세포 및  $CD8^+$  T 세포 중 다른 하나를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서,  $CD4^+$  T 세포에 의해 포함된 수용체 및/또는  $CD8^+$  T 세포에 의해 포함된 수용체는 동일한 재조합 수용체를 포함하고 및/또는 여기서  $CD4^+$  T 세포 및/또는  $CD8^+$  T 세포는 유전적으로 조작되어 동일한 재조합 수용체를 발현하는 것인 방법.

#### 청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

제1 조성물의 투여 및 제2 조성물의 투여는 동일한 날에 수행되며, 약 0 내지 약 12 시간 간격, 약 0 내지 약 6 시간 간격 또는 약 0 내지 2 시간 간격으로 수행되거나; 또는

제1 조성물 투여의 개시 및 제2 조성물 투여의 개시는 약 1 분 내지 약 1 시간 간격 또는 약 5 분 내지 약 30 분 간격으로 수행되는 것인 방법.

#### 청구항 4

청구항 1-3 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 5

청구항 1-4 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 6

청구항 1-5 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 7

청구항 1-6 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물 투여의 개시는 제2 조성물 투여의 개시 이전에 수행되는 것인 방법.

#### 청구항 8

청구항 1-7 중 어느 한 항에 있어서,

$CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포의 복용량은 재조합 수용체를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 재조합 수용체를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포를 정해진 비율로 포함하며, 이는 (대략) 1:1 이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이고; 및/또는

제1 및 제2 조성물 중 하나에서 수용체를 포함하는  $CD4^+$  T 세포 및 제1 및 제2 조성물 중 다른 하나에서 수용체를 포함하는  $CD8^+$  T 세포는 정해진 비율로 존재하며, 이는 (대략) 1:1 이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이고; 및/또는

제1 및 제2 조성물로 투여되는 수용체를 포함하는  $CD4^+$  T 세포 및 수용체를 포함하는  $CD8^+$  T 세포는 정해진 비율로 존재하며, 이러한 비율은 (대략) 1:1 이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것인 방법.

**청구항 9**

청구항 8에 있어서, 정해진 비율은 (대략) 1:1인 것인 방법.

**청구항 10**

청구항 1-14 중 어느 한 항에 있어서,  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포의 복용량은

(약)  $5 \times 10^7$  내지 (약)  $1 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포;

(약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $2 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포;

(약)  $5 \times 10^7$  내지 (약)  $1.5 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포;

(약)  $5 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포; 또는

(약)  $1 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포; 또는

(약)  $1.5 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하는 것인 방법.

**청구항 11**

청구항 1-10 중 어느 한 항에 있어서,  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포의 복용량은

(약)  $5 \times 10^6$  내지 (약)  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포;

(약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $0.75 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포;

(약)  $2.5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포;

(약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포; 또는

(약)  $0.75 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 것인 방법.

**청구항 12**

청구항 1-11 중 어느 한 항에 있어서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병변 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 것인 방법.

**청구항 13**

청구항 1-12 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 병태는 암인 것인 방법.

**청구항 14**

청구항 1-13 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종인 것인 방법.

**청구항 15**

청구항 1-14 중 어느 한 항에 있어서, 항원은 CD19인 것인 방법.

**청구항 16**

청구항 1-15 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 것인 방법.

**청구항 17**

청구항 1-16 중 어느 한 항에 있어서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)인 것인 방법.

**청구항 18**

청구항 17에 있어서, CAR은 항원에 특이적으로 결합하는 세포 외 항원-인식 도메인 및 CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬을 포함하는 세포 내 신호전달 도메인 및 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인인 공동자극 신호전달 영역을 포함하는 것인 방법.

**청구항 19**

청구항 1-18 중 어느 한 항에 있어서, T 세포는 대상체로부터 획득된 1차 T 세포인 것인 방법.

**청구항 20**

청구항 1-19 중 어느 한 항에 있어서, T 세포는 대상체에 대해 자가조직인 것인 방법.

**청구항 21**

다음은 제조 물품으로서, (1) 재조합 수용체를 발현하는 복수의 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 포함하는 바이알, 및 (2) 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게,

조성물의 세포의 단위 복용량을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 상기 단위 복용량은 복수의 CD4<sup>+</sup> T 세포의 전체 또는 일부, 및 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물의 단위 복용량을 포함하고, 여기서 바이알은 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물의 단위 복용량을 포함하지 않는 것인 제조 물품.

**청구항 22**

다음은 제조 물품으로서, (1) 재조합 수용체를 발현하는 복수의 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 포함하는 바이알, 및 (2) 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게,

조성물의 세포의 단위 복용량을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 상기 단위 복용량은 복수의 CD8<sup>+</sup> T 세포의 전체 또는 일부, 및 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물의 단위 복용량을 포함하고, 여기서 바이알은 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물의 단위 복용량을 포함하지 않는 것인 제조 물품.

**청구항 23**

청구항 21 또는 청구항 22에 있어서,

CD4<sup>+</sup> 세포에 의해 발현되는 재조합 수용체 및 CD8<sup>+</sup> 세포에 의해 발현되는 재조합 수용체는 동일하거나;

CD4<sup>+</sup> 세포에 의해 발현되는 재조합 수용체 및 CD8<sup>+</sup> 세포에 의해 발현되는 재조합 수용체는 상이하거나; 또는

CD4<sup>+</sup> 세포에 의해 발현되는 재조합 수용체 및 CD8<sup>+</sup> T 세포에 의해 발현되는 재조합 수용체는 동일한 항원에 결합하고, 이러한 항원은 질병 또는 병태 또는 이의 세포 또는 조직에 의해 발현되거나, 또는 이와 연관된 것인 제조 물품.

**청구항 24**

청구항 21-23 중 어느 한 항에 있어서, 바이알은 (약)  $10 \times 10^6$  초과의 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $15 \times 10^6$  초과의 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $25 \times 10^6$  초과의 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하는 것인 제조 물품.

**청구항 25**

청구항 21-24 중 어느 한 항에 있어서, 바이알은 mL 당 약 1 천만 세포 내지 mL 당 약 7 천만 세포, mL 당 약 1 천만 세포 내지 mL 당 약 5 천만 세포, mL 당 약 1 천만 세포 내지 mL 당 약 2천 5백만 세포, mL 당 약 1 천만 세포 내지 mL 당 약 1천 5백만 세포 mL 당, 1천 5백만 세포 내지 mL 당 약 7 천만 세포, mL 당 약 1천 5백만 세포 내지 mL 당 약 5 천만 세포, mL 당 약 1천 5백만 세포 내지 mL 당 약 2천 5백만 세포, mL 당 약 2천 5백만 세포 내지 mL 당 약 7 천만 세포, mL 당 약 2천 5백만 세포 내지 mL 당 약 5 천만 세포 mL 당, 및 mL 당 약 5 천만 세포 내지 mL 당 약 7 천만 세포를 포함하는 것인 제조 물품.

**청구항 26**

청구항 21-25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 동결보호제를 추가로 포함하고 및/또는 상기 물품은 상기 조성물을 대상체에게 투여하기 전에 해동시키기 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.

**청구항 27**

청구항 21-26 중 어느 한 항에 있어서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체인 것인 제조 물품.

**청구항 28**

비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 가지는 것으로 의심되는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 NHL에 의해 발현되는 표적 항원에 대해 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

T 세포의 복용량은 (약)  $2.5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지  $2 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포를 포함하고;

NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 포함하고, 여기서 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group에서의 전신 상태 (ECOG) 점수가 0 또는 1인 것으로 식별되거나, 또는 식별되었던 것인 방법.

**청구항 29**

청구항 28에 있어서, T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 CAR를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포를 정해진 비율로 포함하며, 이러한 비율은 대략 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것인 방법.

**청구항 30**

비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 NHL에 의해 발현되는 표적 항원에 대해 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 CAR를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포를 정해진 비율로 포함하며, 이러한 비율은 (대략) 1:1이고, 여기서 NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 포함하는 것인 방법.

**청구항 31**

청구항 30에 있어서, 대상체는 ECOG 점수가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 것인 방법.

**청구항 32**

청구항 28-31 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 반응 (CR)을 달성하고;

CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 지속적인 CR 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속적인 CR을 나타내고; 및/또는

1 개월까지 및/또는 3개월까지 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 CR을 달성한 대상체는 CR을 달성한 이후 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 반응을 유지하고, CR을 유지하고, 및/또는 생존 또는 진행 없이 생존하고; 및/또는

상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응 (OR)을 달성하고;

OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 지속적인 OR 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속적인 CR을 나타내고; 및/또는

OR을 달성한 대상체의 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%는 OR을 달성한 이후 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 반응을 유지하거나 또는 생존하고; 및/또는

세포의 복용량의 투여시 또는 투여 이전에, 이중/삼중 유전자이상(double/triple hit) 림프종 또는 재발을 가지는 것으로 식별되거나 식별되었던 대상체의 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%는, 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)의 투여 이후, OR 또는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 지속되는 OR을 달성한 것인 방법.

### 청구항 33

청구항 28-32 중 어느 한 항에 있어서, T 세포는 대상체에 대해 자가조직이며,

성분채집술에 대한 최소 절대 림프구 수 (ALC)가 요구되지 않고 및/또는 요법의 제조를 위해 명시되지 않고; 및/또는

세포는, 선별된 대상체 집단 중 질병 또는 병태 또는 가지는 대상체의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%가, 상기 방법에 따른 투여를 위한 세포 생성물을 생성할 수 있는 공정에 의해 제조되는 것인 방법.

### 청구항 34

청구항 28-33 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 (약) 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80% 초과는 등급 3 이상의 사이토카인 방출 증후군 (CRS)을 나타내지 않고 및/또는 등급 3 이상의 신경독성을 나타내지 않고 및/또는 40% 또는 50% 또는 55% 초과는 임의의 신경독성 또는 CRS을 나타내지 않는 것인 방법.

### 청구항 35

비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 NHL에 의해 발현되는 표적 항원에 대해 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

T 세포의 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하고, 상기 복용량은 재조합 수용체를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 재조합 수용체를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포를 정해진 비율로 포함하고, 이러한 비율은 (대략) 1:1이고;

상기 방법은 (1) 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%에서 완전 반응 (CR) 및/또는 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%에서 객관적 반응 (OR)을 야기하고 (2) 대상체의 50% 이하에서 등급 2 이상의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 및/또는 등급 2 이상의 신경독성을 나타내는 것인 방법.

### 청구항 36

청구항 35에 있어서, 세포의 복용량의 투여시 또는 투여 이전에, 이중/삼중 유전자이상(double/triple hit) 림프종 또는 재발을 가지는 것으로 식별되거나 식별되었던 대상체의 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어

도 70%는, 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)의 투여 이후, OR 또는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 지속되는 OR을 달성한 것인 방법.

**청구항 37**

청구항 35 또는 청구항 36에 있어서,

CR 또는 OR는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 지속적이고; 및/또는

상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 지속적인 CR을 달성하고; 및/또는

상기 방법에 따라 치료되며 CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 또는 (약) 9 개월 이상 CR을 유지하거나 또는 반응을 유지하거나 또는 생존을 유지하고; 및/또는

상기 방법으로 치료되며 CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 1 개월까지 및/또는 3 개월까지 반응을 유지, CR을 유지하고, 및/또는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 생존하거나 또는 진행 없이 생존하고; 및/또는

상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응 (OR)을 달성하고; OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속적인 OR을 달성하고; 및/또는

상기 방법으로 치료되며 OR을 달성한 대상체의 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 반응을 유지하거나 또는 생존하는 것인 방법.

**청구항 38**

청구항 28-37 중 어느 한 항에 있어서,

세포의 복용량의 투여 시 또는 투여 이전에, 대상체는 중추신경계 (CNS) 침범과 관련된 또는 이를 포함하는 림프종을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었고; 및/또는

상기 방법에 따라 치료되며, 세포의 복용량 투여 시 또는 투여 이전에 CNS 침범을 가지는 림프종을 나타냈거나 또는 나타내는 것으로 식별된 대상체의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%는 CNS 질병의 소산을 달성하는 것인 방법.

**청구항 39**

대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 림프종을 가지는 대상체에게, 림프종에 의해 발현된 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)을 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 투여하는 단계로서, 대상체의 림프종은 중추신경계 (CNS) 침범과 관련되거나, 이를 포함하는 단계를 포함하는 것인 방법.

**청구항 40**

청구항 38 또는 청구항 39에 있어서, 세포의 복용량의 투여 시점에 또는 이전에, 대상체는 뇌 병변, 선택적으로 측두엽 뇌 병변을 포함하는 것인 방법.

**청구항 41**

청구항 39 또는 청구항 40에 있어서, 림프종은 B 세포 악성 종양인 것인 방법.

**청구항 42**

청구항 39-41 중 어느 한 항에 있어서, 림프종은 비-호지킨 림프종 (NHL)인 것인 방법.

**청구항 43**

청구항 38-42 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 반응 (CR) 또는 CNS 질

병의 완화를 달성하고;

CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 CR을 유지하고; 및/또는

1 개월까지 및/또는 3개월까지 CR 또는 CNS 질병의 완화를 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 반응을 유지, CR을 유지, 및/또는 생존 또는 진행 없이 생존하고; 및/또는

상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응 (OR) 또는 CNS 질병의 완화를 달성하고;

OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안; 및/또는

OR 또는 CNS 질병의 완화를 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 반응을 유지하거나 또는 생존하고; 및/또는

뇌 병변은 크기 또는 부피가, (약) 25%, 50%, 75% 이상 감소되고; 및/또는

CNS 질병의 감소 또는 완화 또는 제거는 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%에서 달성되는 것인 방법.

#### 청구항 44

청구항 28-43 중 어느 한 항에 있어서,

(약) 30%, 35%, 40%, 또는 50% 이상의 방법에 따라 치료되는 대상체는 임의의 등급의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 신경독성을 나타내지 않고; 및/또는

상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 (약) 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%는 투여 개시 후 3 일 이전에 CRS의 발병을 나타내지 않고 및/또는 5 일 투여 개시 후 5일 이전에 신경독성의 발병을 나타내지 않고; 및/또는

상기 방법에 따라 치료되는 대상체 중 신경독성의 중간 발병은 상기 방법에 따라 치료되는 대상체에서 CRS 소산의 중간 피크 또는 소산에 대한 중간 시간이거나 이후이고 및/또는 상기 방법에 따라 치료되는 대상체 가운데 신경독성의 중간 발병은 (약) 8, 9, 10, 또는 11 일 이상인 것인 방법.

#### 청구항 45

청구항 28-44 중 어느 한 항에 있어서, 세포의 복용량의 투여 개시 이전에, 대상체는 세포의 복용량의 투여 이후 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여받지 않는 것인 방법.

#### 청구항 46

청구항 45에 있어서, 시제 항-IL-6 항체, 항-IL-6R 항체 또는 스테로이드이거나, 또는 이를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 47

청구항 45 또는 청구항 46에 있어서, 시제는 토실리주맙, 실투시맙 또는 텍사메타손이거나, 또는 이를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 48

청구항 28-47 중 어느 한 항에 있어서,

투여 및 임의의 후속 조치는는 외래 환자 기준으로 및/또는 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고 수행되며; 및

대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 日以上 감소되지 않거나 감소되지 않았거나, 감소된 바가 없는 발열을 나타내는 경우, 대상체는 병원에 입원되거나 또는 병원에 하룻밤 체류하거나 및/또는 신경독성 및/

또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여되는 것인 방법.

**청구항 49**

청구항 28-38 및 42-48 중 어느 한 항에 있어서, NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 50**

청구항 28-38 및 42-49 중 어느 한 항에 있어서, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 포함하는 것인 방법.

**청구항 51**

청구항 28-38 및 42-50 중 어느 한 항에 있어서, NHL은 DLBCL을 포함하는 것인 방법.

**청구항 52**

청구항 51에 있어서, DLBCL은 MZL 및 CLL (Richter's)으로부터 형질전환된 DLBCL를 포함하지 않고 및/또는 세포의 복용량이 투여된 대상체는 무통성으로부터 신생이거나 또는 형질전환된 것을 특징으로 하는 DLBCL을 가지고 및/또는 MZL 및 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL을 포함하지 않는 것인 방법.

**청구항 53**

청구항 28-38 및 42-52 중 어느 한 항에 있어서, NHL은 PMBCL를 포함하지 않고 및/또는 세포의 복용량이 투여된 대상체는 PMBCL을 포함하지 않는 것인 방법.

**청구항 54**

청구항 35-53 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 0, 1 또는 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 것인 방법.

**청구항 55**

청구항 28-54 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 ECOG 점수가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 것인 방법.

**청구항 56**

청구항 28-55 중 어느 한 항에 있어서, 세포의 복용량의 투여 시점에 또는 그 직전에, 대상체는 NHL에 대한 하나 이상의 선행 요법, 선택적으로 CAR를 발현하는 또 다른 복용량의 세포 이외에 1, 2 또는 3가지의 선행 요법으로 치료한 후 완화 이후 재발하거나, 이에 대해 불응성이 된 것인 방법.

**청구항 57**

청구항 28-56 중 어느 한 항에 있어서, 세포의 복용량 투여 시 또는 투여 이전에:

대상체는 이중/삼중 유전자이상 림프종을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었고; 및/또는

대상체는 화학요법-불응성 림프종, 선택적으로 화학요법-불응성 DLBCL을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었고; 및/또는

대상체는 선행 요법에 대한 반응으로 완전 완화 (CR)를 달성하지 않았고; 및/또는

대상체는 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받은 지 1년 이내 또는 1년 미만에 재발하였던 것인 방법.

**청구항 58**

청구항 28-57 중 어느 한 항에 있어서, 세포의 복용량의 투여 이전에, 세포의 복용량 투여를 위해,

이중/삼중 유전자이상 림프종;

화학요법-불응성 림프종, 선택적으로 화학요법-불응성 DLBCL을 가지고;

악성종양, 선택적으로 NHL을 치료하기 위한 선행 요법에 대한 반응으로 완전 완화 (CR)를 달성하지 않았고; 및/또는

자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받은 지 1년 이내 또는 1년 미만에 재발하였고; 및/또는

중추신경계 (CNS) 침범과 관련된 또는 이를 포함하는 림프종을 가지는 대상체를 식별 또는 선별하는 단계를 포함하는 것인 방법.

**청구항 59**

청구항 28-58 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로 세포 요법 이외의, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> T 세포 요법 이외의, 추가적인 치료제 또는 치료요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 60**

청구항 28-59 중 어느 한 항에 있어서,

CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인이거나, 이를 포함)을 포함하며, 선택적으로 막횡단 도메인과 scFv 사이의 스페이서를 추가로 포함하거나;

CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인)을 포함하거나; 또는

CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 스페이서, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인이거나, 이를 포함)을 포함하고; 여기서:

스페이서는 (a) 면역글로불린 힌지 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, (b) 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4 힌지, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되고 및/또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (c) (약) 12 아미노산 길이이고 및/또는 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서; 또는 (d) 서열 번호 1의 서열, 서열 번호 2, 서열 번호 30, 서열 번호 31, 서열 번호 32, 서열 번호 33, 서열 번호 34에 의해 코딩된 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 임의의 전술한 변형체를 가지거나 또는 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (e) 화학식 X<sub>1</sub>PPX<sub>2</sub>P (여기서 X<sub>1</sub>은 글리신, 시스테인 또는 아르기닌이고 X<sub>2</sub>는 시스테인 또는 트레오닌)을 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서이고; 및/또는

공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는

1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13 또는 14 또는 15 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는

scFv는 RASQDISKYLN의 CDRL1 서열 (서열 번호 35), SRLHSGV의 CDRL2 서열 (서열 번호 36), 및/또는 GNTLPYTFG의 CDRL3 서열 (서열 번호 37) 및/또는 DYGVS의 CDRH1 서열 (서열 번호 38), VIWGSETTYNSALKS의 CDRH2 서열 (서열 번호 39), 및/또는 YAMDYWG의 CDRH3 서열 (서열 번호 40)을 포함하거나 또는 scFv는 FMC63의 가변 중쇄 영역 및 FMC63의 가변 중쇄 영역 및/또는 FMC63의 CDRL1 서열, FMC63의 CDRL2 서열, FMC63의 CDRL3 서열, FMC63의 CDRH1 서열, FMC63의 CDRH2 서열, 및 FMC63의 CDRH3 서열을 포함하거나 또는 임의의 전술한 것과 동일

한 에피토프에 결합하거나 이에 대해 경쟁하며, 선택적으로 scFv는, 순서대로,  $V_H$ , 선택적으로 서열 번호 24를 포함하는 링커, 및  $V_L$ 를 포함하고, 및/또는 scFv는 유연한 링커를 포함하고 및/또는 서열 번호 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

**청구항 61**

청구항 28-60 중 어느 한 항에 있어서, 항원은 B 세포 항원이며, 선택적으로 CD19인 것인 방법.

**청구항 62**

청구항 1-20 및 28-61 중 어느 한 항에 있어서, 투여 이전에, 대상체는 플루다라빈(fludarabine) 및/또는 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)의 투여를 포함하는 림프구고갈 요법(lymphodepleting therapy)으로 전처치(precondition) 된 것인 방법.

**청구항 63**

청구항 1-20 및 28-62 중 어느 한 항에 있어서, 투여 직전에, 대상체에게 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파마이드의 투여를 포함하는 림프구고갈 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 64**

청구항 63에 있어서,

세포 복용량 및/또는 림프구고갈 요법의 투여는 외래 환자 전달을 통해 수행되고;

대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나, 감소된 바가 없는 발열을 나타내는 경우, 대상체는 병원에 입원되거나 또는 병원에 하룻밤 체류하거나 및/또는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여되는 것인 방법.

**청구항 65**

청구항 28-64 중 어느 한 항에 있어서, 세포의 복용량은 비경구, 선택적으로 정맥 내로 투여되는 것인 방법.

**청구항 66**

청구항 28-65 중 어느 한 항에 있어서, T 세포는 대상체로부터 획득된 1차 T 세포인 것인 방법.

**청구항 67**

청구항 28-66 중 어느 한 항에 있어서, T 세포는 대상체에 대해 자가조직인 것인 방법.

**청구항 68**

청구항 28-67 중 어느 한 항에 있어서, T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는  $CD4^+$  T 세포 및 CAR를 발현하는  $CD8^+$  T 세포를 포함하고, 투여는  $CD4^+$  T 세포 및  $CD8^+$  T 세포 중 하나를 포함하는 제1 조성물 및  $CD4^+$  T 세포 또는  $CD8^+$  T 세포 중 다른 하나를 포함하는 제2 조성물을 개별적으로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 69**

청구항 68에 있어서,

제1 조성물 및 제2 조성물은 0 내지 12 시간 간격, 0 내지 6 시간 간격 또는 0 내지 2 시간 간격으로 투여되거나, 또는 제1 조성물의 투여 및 제2 조성물의 투여는 동일한 날에 수행되며, 약 0 내지 약 12 시간 간격, 약 0 내지 약 6 시간 간격 또는 약 0 내지 2 시간 간격으로 수행되거나; 및/또는

제1 조성물 투여의 개시 및 제2 조성물 투여의 개시는 약 1 분 내지 약 1 시간 간격 또는 약 5 분 내지 약 30 분 간격으로 수행되는 것인 방법.

**청구항 70**

청구항 67 또는 청구항 68에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 71**

청구항 67-70 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 것인 방법.

**청구항 72**

청구항 67-71 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 것인 방법.

**청구항 73**

청구항 67-72 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물은 제2 조성물 이전에 투여되는 것인 방법.

**청구항 74**

다음의 단계를 포함하는, 세포 요법에 대한 반응의 가능성을 평가하는 방법:

(a) 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되고, 여기서:

생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및

생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

(b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 반응을 달성할 대상체의 가능성을 결정하는 단계.

**청구항 75**

청구항 74에 있어서, 대상체가 반응을 달성할 가능성이 있는 경우 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 76**

다음의 단계를 포함하는, 치료하기 위한 대상체를 선별하는 방법:

(a) 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되고, 여기서:

생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및

생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

(b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 반응할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계.

**청구항 77**

청구항 76에 있어서, 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 78**

다음의 단계를 포함하는, 치료 방법:

(a) 대상체가 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써 치료에 대해 반응 할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되며, 여기서:

생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및

생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

(b) 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계.

#### 청구항 79

청구항 74-78 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 반응을 달성할 가능성이 있고, 지속 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 반응을 달성하지 못할 가능성이 있는 것인 방법.

#### 청구항 80

청구항 74-79 중 어느 한 항에 있어서, 역치 수준은 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있거나, 또는 (약) 중간값이거나, 또는 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 획득된 생물학적 샘플에서 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도 중 어느 하나에 있어서, 그룹의 대상체 각각 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 반응을 달성하는 것인 방법.

#### 청구항 81

청구항 74-79 중 어느 한 항에 있어서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 획득된 생물학적 샘플 중 분석물의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 안정적 질병 (SD) 및/또는 진행적 질병 (PD)을 나타낸 것인 방법.

#### 청구항 82

청구항 74-81 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 객관적 반응을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 83

청구항 82에 있어서, 객관적 반응은 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 84

다음의 단계를 포함하는, 세포 요법에 대한 지속 반응의 가능성을 평가하는 방법:

(a) 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되고, 여기서:

생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및

생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

(b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 지속 반응을 달성할 대상체의 가능성을 결정하는 단계.

**청구항 85**

청구항 84에 있어서, 대상체가 반응을 달성할 가능성이 있는 경우 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 86**

다음의 단계를 포함하는, 치료하기 위한 대상체를 선별하는 방법:

(a) 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되고, 여기서:

생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및

생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

(b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 지속 반응할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계.

**청구항 87**

청구항 86에 있어서, 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 88**

다음의 단계를 포함하는, 치료 방법:

(a) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 대상체가 세포 요법에 대한 지속 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 대해 반응 할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되고, 여기서:

생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및

생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

(b) 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계.

**청구항 89**

청구항 85-88 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 지속 반응을 달성할 가능성이 있고, 지속 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 지속 반응을 달성하지 못할 가능성이 있는 것인 방법.

**청구항 90**

청구항 85-88 중 어느 한 항에 있어서, 역치 수준은 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있거나, 또는 (약) 중간값이거나, 또는 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 획득된 생물학적 샘플에서 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도 중 어느 하나에 있어서, 그룹의 대상체 각각 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 반응을 달성하는 것인 방법.

**청구항 91**

청구항 85-88 중 어느 한 항에 있어서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 수득된 생물학적 샘플 중 분석물의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 11% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하지 않는 것인 방법.

**청구항 92**

청구항 85-91 중 어느 한 항에 있어서, 지속 반응은 (약) 3 개월, 4 개월, 5 개월, 또는 6 개월 이상 지속적인 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 포함하는 것인 방법.

**청구항 93**

청구항 85-92 중 어느 한 항에 있어서, 지속 반응은 적어도 3 개월 동안 지속적인 CR 또는 PR을 포함하는 것인 방법.

**청구항 94**

다음의 단계를 포함하는, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 평가하는 방법:

(a) 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하거나 또는 대상체에서 종양 부담의 부피 측정을 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되고, 여기서:

대상체는 세포 요법으로의 치료에 대한 후보이며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고;

생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 수득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

(b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정을 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 결정하는 단계.

**청구항 95**

다음의 단계를 포함하는, 대상체를 식별하는 방법:

(a) 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하거나 또는 대상체에서 종양 부담의 부피 측정을 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되고, 여기서:

대상체는 세포 요법으로의 치료에 대한 후보이며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고;

생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 수득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

(b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정을 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 가지는 대상체를 식별하는 단계.

**청구항 96**

다음의 단계를 포함하는, 치료 방법:

(a) 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하거나 또는 대상체에서 종양 부담의 부피 측정을 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되고, 여기서:

대상체는 세포 요법으로의 치료에 대한 후보이며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전

자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고;

생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

(b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정을 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 결정하는 단계; 및

(c) 이러한 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 대상체에게 세포 요법, 및, 선택적으로, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계.

#### 청구항 97

청구항 94-96 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플은 혈액 또는 혈장 샘플인 것인 방법.

#### 청구항 98

청구항 94-97 중 어느 한 항에 있어서, 종양 부담의 부피 측정은 생성물 크기의 합 (SPD)이거나, 또는 CT 및/또는 MRI 영상화 또는 기타 신체 영상화에 기초한 부피 측정인 것인 방법.

#### 청구항 99

청구항 98에 있어서, 종양 부담의 부피 측정은 치료 이전에, 성분채집술 이전에, 또는 세포 생성물 제조 이전에 수행되는 것인 방법.

#### 청구항 100

청구항 94-99 중 어느 한 항에 있어서, 또한 대상체에 세포 요법이 투여되고 독성 발생 위험을 가지는 것으로 식별되는 경우, 독성 증상에 대해 대상체를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 101

청구항 94-100 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정이 역치 수준 이상인 경우, 대상체는 독성 발생 위험을 가지고, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정이 역치 수준 미만인 경우, 대상체는 낮은 독성 발생 위험을 가지는 것인 방법.

#### 청구항 102

청구항 94-101 중 어느 한 항에 있어서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 이전 대상체 군으로부터 획득된 생물학적 샘플 중 분석물 또는 종양 부담의 부피 측정의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도, 또는 (약) 중간값이거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 임의의 독성을 발생시키지 않은 것인 방법.

#### 청구항 103

청구항 94-102 중 어느 한 항에 있어서, 역치 수준은 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값이거나, 또는 대상체 군으로부터 획득된 생물학적 샘플 세포 요법을 받기 전에 분석물 또는 종양 부담의 부피 측정의 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시킨 것인 방법.

#### 청구항 104

청구항 94-103 중 어느 한 항에 있어서, 독성은 신경독성 또는 CRS인 것인 방법.

#### 청구항 105

청구항 94-104 중 어느 한 항에 있어서, 독성은 등급 1 이상의 신경독성 또는 CRS인 것인 방법.

**청구항 106**

청구항 94-105 중 어느 한 항에 있어서,

독성은 중증 신경독성이거나, 또는 등급 2 이상의 신경독성, 등급 3 이상의 신경독성, 적어도 장기적 등급 3 신경독성이거나, 또는 등급 4 이상 또는 등급 5 신경독성이거나; 또는

독성은 중증 CRS은 등급 2 이상의 또는 등급 3 이상의 CRS을 포함하는 것인 방법.

**청구항 107**

청구항 94-106 중 어느 한 항에 있어서, 독성은 신경독성이고, 종양 부담의 부피 측정 SPD이고, 하나 이상의 분석물은 LDH, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 108**

청구항 94-106 중 어느 한 항에 있어서, 독성은 신경독성이고, 하나 이상의 분석물이 평가되며, 상기 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 109**

청구항 94-106 중 어느 한 항에 있어서, 독성은 신경독성이고, 하나 이상의 분석물이 평가되고 분석물은 IL-8, IL-10 및 CXCL10으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 110**

청구항 109에 있어서, 신경독성은 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성인 것인 방법.

**청구항 111**

청구항 94-106 중 어느 한 항에 있어서, 독성은 CRS이고, 하나 이상의 분석물 또는 종양 부담의 부피 측정은 LDH, SPD, CRP, d-이합체, IL-6, IL-15, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\alpha$ 으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 112**

청구항 111에 있어서, CRS은 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS인 것인 방법.

**청구항 113**

청구항 94-112 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 독성 발생 위험을 가지는 것으로 식별된 경우, 대상체에게:

(a) (1) 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료 및 (2) 세포 요법을 투여하는데, 이러한 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후에 투여되고; 및/또는

(b) 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로 세포 요법을 투여하고; 및/또는

(c) 대상체에게 세포 요법을 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 투여하는데, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되는 것인 방법.

**청구항 114**

청구항 113에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 항-IL-6 항체 또는 항-IL6 수용체 항체인 것인 방법.

**청구항 115**

청구항 114에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙(tocilizumab), 실톡시맙(siltuximab), 클라자키주맙(clazakizumab), 사릴루맙(sarilumab), 올로키주맙 (olokizumab, CDP6038), 엘실리모맙(elsilimomab), ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙 (sirukumab, CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 가운데 선택된 시

제이거나, 이를 포함하는 것인 방법.

**청구항 116**

청구항 113에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이거나, 이를 포함하는 것인 방법.

**청구항 117**

청구항 94-107 및 113-116 중 어느 한 항에 있어서, 부피 측정이 평가되며, 부피 측정은 SPD이고, 역치 수준은 (약) 30 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 40 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 50 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 60 cm<sup>2</sup>, 또는 (약) 70 cm<sup>2</sup>이인 것인 방법.

**청구항 118**

청구항 117에 있어서, 부피 측정은 SPD이고, 역치 수준은 (약) 50 cm<sup>2</sup>인 것인 방법.

**청구항 119**

청구항 94-116 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 분석물은 LDH이거나, 이를 포함하고, 역치 수준은 (약) 리터당 300 유닛이거나, (약) 리터당 400 유닛이거나, (약) 리터당 500 유닛 또는 (약) 리터당 600 유닛인 것인 방법.

**청구항 120**

청구항 119에 있어서, 분석물은 LDH이고, 역치 수준은 (약) 리터당 500 유닛인 것인 방법.

**청구항 121**

청구항 74-120 중 어느 한 항에 있어서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병변 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 것인 방법.

**청구항 122**

청구항 74-121 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 병태는 암인 것인 방법.

**청구항 123**

청구항 74-122 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종인 것인 방법.

**청구항 124**

청구항 74-123 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 것인 방법.

**청구항 125**

청구항 74-124 중 어느 한 항에 있어서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)인 것인 방법.

**청구항 126**

청구항 74-125 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 세포는 T 세포, 선택적으로 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup>를 포함하는 것인 방법.

**청구항 127**

청구항 126에 있어서, T 세포는 대상체로부터 획득되거나 대상체에 대해 자가조직인 1차 T 세포인 것인 방법.

**청구항 128**

하나 이상의 세포 요법의 복용량을 포함하는 제조 물품으로서, 각각의 복용량은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발

현하는 세포, 및 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 여기서 설명서는 다음을 명시하는 것인 제조 물품:

세포의 복용량은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 또는 가지는 것으로 식별된 대상체에게 투여되고, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B으로부터 선택되며, 여기서 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 상태가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었고;

설명서는 T 세포의 수의 명시하거나, 또는 상기 특정 세포 수에 상응하는 또는 이를 포함하는 하나 이상의 제제의 양 또는 부피를 투여하는 것을 명시하며, 이러한 명시된 세포의 수는 (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지 (약)  $1.5 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포, (약)  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포, 또는 (약)  $1.5 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포, (약)  $2.5 \times 10^7$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포 내지 (약)  $5 \times 10^7$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포, (약)  $2.5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지 (약)  $0.75 \times 10^8$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포, 또는 (약)  $2.5 \times 10^7$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포, 또는 (약)  $0.75 \times 10^8$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포, 또는 임의의 전술한 가변적 집단을 포함하는 것인 제조 물품.

**청구항 129**

청구항 128에 있어서, 설명서는 세포 요법을 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 정해진 비율로 투여함을 명시하는 것인 제조 물품.

**청구항 130**

세포 요법, 또는 세포 요법의 복수의 조성물 중 하나를 포함하는 제조 물품으로서, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 포함하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물, 및 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 여기서 설명서는 다음을 명시하는 것인 제조 물품:

T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CAR를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 정해진 비율로 투여되어야 하며, 이러한 비율은 (대략) 1:1이고;

세포의 복용량은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 또는 가지는 것으로 식별된 대상체에게 투여되며, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B으로부터 선택되는 것인 제조 물품.

**청구항 131**

세포 요법, 또는 세포 요법의 복수의 조성물 중 하나를 포함하는 제조 물품으로서, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 포함하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물, 및 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 여기서 설명서는 다음을 명시하는 것인 제조 물품:

세포의 복용량은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 또는 가지는 것으로 식별된 대상체에게 투여되며, 선택적으로 NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)로부터 선택되고;

투여될 T 세포의 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포를 포함하고;

T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CAR를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 정해진 비율로 투여되어야 하며, 이러한 비율은 (대략) 1:1인 것인 제조 물품.

**청구항 132**

청구항 130 또는 청구항 131에 있어서, 설명서는 세포 요법은 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 0, 1 또는 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 및/또는 ECOG 점수가 0 또는 1인 것으로 식별

되거나 또는 식별되었 대상체에게 투여되는 것을 추가로 명시하는 것인 제조 물품.

**청구항 133**

청구항 128-132 중 어느 하나에 있어서,

설명서는 세포 복용량의 투여가 외래 환자 기준으로 및/또는 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고 수행될 수 있음을 명시하는 것인 제조 물품.

**청구항 134**

청구항 133에 있어서, 설명서는, 투여 이후 세포 복용량 외래 환자 기준으로 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고, 대상체는 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 일 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나, 감소된 바가 없는 발열을 나타내는 경우, 대상체는 병원에 입원되거나 또는 병원에 하룻밤 체류하거나 및/또는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위협의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여되는 것을 추가로 명시하는 제조 물품.

**청구항 135**

청구항 133 또는 청구항 134에 있어서, 시제는 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실투시맙, 및/또는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이거나, 또는 이를 포함하는 것인 제조 물품.

**청구항 136**

청구항 128-135 중 어느 한 항에 있어서, 림프구고갈 요법과 함께, 그 이후에 또는 이와 관련하여 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함하며, 상기 림프구고갈 요법은 선택적으로 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파마이드를 포함하는 것인 제조 물품.

**청구항 137**

청구항 128-136 중 어느 한 항에 있어서, 제조 물품은 세포 요법의 복수의 조성물 중 하나를 포함하고, 상기 복수의 조성물은 CD4<sup>+</sup> T 세포 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 유전자 조작 세포의 제1 조성물을 포함하고, 여기서 설명서는 제1 조성물이 다른 하나의 CD4<sup>+</sup> T 세포 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 제2 조성물과 함께 사용되기 위한 것임을 명시하고, 여기서 선택적으로 제1 조성물의 세포 및 동일한 조성물의 세포는 동일한 대상체로부터 유래되는 것인 제조 물품.

**청구항 138**

청구항 137에 있어서, 설명서는, 제1 조성물 및 제2 조성물이 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 정해진 비율로 투여되어야 하고, 이러한 비율은 선택적으로 대략 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것을 명시하는 것인 제조 물품.

**청구항 139**

하나 이상의 분석물을 검출할 수 있는 하나 이상의 시약, 및 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 생물학적 샘플을 분석하기 위해 상기 시약을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 제조 물품으로서, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하며, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신 (에오타신), G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 썬포린, 및 D-이합체 (피브리린 분해 생성물)으로부터 선택되는 것인 제조 물품.

**청구항 140**

다음을 포함하는, 제조 물품:

세포 요법으로서, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하는 세포 요법, 및

생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 수준, 또는 양 또는 농도의 생물학적 샘플에서의, 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 수득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않고, 여기서 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되는 것인 제조물품.

**청구항 141**

청구항 139 또는 청구항 140에 있어서, 설명서는 하나 이상의 분석물 각각에 대한 역치 수준의 정보를 개별적으로 제공하며, 이는 세포 요법으로의 치료에 대한 반응을 나타낼 가능성이 있는지 여부를 나타내는 것인 제조물품.

**청구항 142**

하나 이상의 분석물을 검출할 수 있는 하나 이상의 시약, 및 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 생물학적 샘플을 분석하기 위해 상기 시약을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 제조물품으로서, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하며, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되는 것인 제조물품.

**청구항 143**

다음을 포함하는, 제조물품:

세포 요법으로서, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하는 세포 요법, 및

생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 수준, 또는 양 또는 농도의 생물학적 샘플에서의, 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 수득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않고, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되는 것인 제조물품.

**청구항 144**

청구항 142 또는 청구항 143에 있어서, 설명서는 하나 이상의 분석물 각각에 대한 역치 수준의 정보를 개별적으로 제공하며, 이는 세포 요법의 투여 이후 지속 반응을 나타낼 가능성이 있는지 여부를 나타내는 것인 제조물품.

**청구항 145**

하나 이상의 분석물을 검출할 수 있는 하나 이상의 시약, 및 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 생물학적 샘플을 분석하기 위해 상기 시약을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 제조물품으로서, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하며, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되는 것인 제조물품.

**청구항 146**

다음을 포함하는, 제조물품:

세포 요법으로서, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하는 세포 요법, 및

생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 수준, 또는 양 또는 농도의 생물학적 샘플에서의, 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 수득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않고, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성

물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되는 것인 제조 물품.

**청구항 147**

청구항 145 또는 청구항 146에 있어서, 설명서는 하나 이상의 분석물 각각에 대한 역치 수준의 정보를 개별적으로 제공하며, 이는 세포 요법의 투여 이후 독성을 나타낼 가능성이 있는지 여부를 나타내는 것인 제조 물품.

**청구항 148**

청구항 139-147 중 어느 한 항에 있어서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병변 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 것인 방법.

**청구항 149**

청구항 139-148 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 병태는 암인 것인 제조 물품.

**청구항 150**

청구항 139-149 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종인 것인 제조 물품.

**청구항 151**

청구항 139-150 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 것인 제조 물품.

**청구항 152**

청구항 302-305 중 어느 한 항에 있어서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산 무수화효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 간염 B 표면 항원, 항-엽산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), EPHA2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB 이합체, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐과 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양 태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, Wilms 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), 또는 병원체-특이 항원인 것인 제조 물품.

**청구항 153**

청구항 138-152 중 어느 한 항에 있어서, 재조합 수용체는 T 세포 수용체 또는 기능적 비-T 세포 수용체인 것인 제조 물품.

**청구항 154**

청구항 138-153 중 어느 한 항에 있어서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)인 것인 제조 물품.

**청구항 155**

청구항 128-154 중 어느 하나에 있어서,

CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인이거나, 이를 포함)을 포함하며, 선택적으로 막횡단 도메인과 scFv 사이의

스페이서를 추가로 포함하거나;

CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인)을 포함하거나; 또는

CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 스페이서, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인이거나, 이를 포함)을 포함하고; 여기서:

스페이서는 (a) 면역글로불린 힌지 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, (b) 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4 힌지, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되고 및/또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (c) (약) 12 아미노산 길이이고 및/또는 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서; 또는 (d) 서열 번호 1의 서열, 서열 번호 2, 서열 번호 30, 서열 번호 31, 서열 번호 32, 서열 번호 33, 서열 번호 34에 의해 코딩된 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 임의의 전술한 변형체를 가지거나 또는 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (e) 화학식  $X_1PPX_2P$  (여기서  $X_1$ 은 글리신, 시스테인 또는 아르기닌이고  $X_2$ 는 시스테인 또는 트레오닌)을 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서이고; 및/또는

공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는

1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13 또는 14 또는 15 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는

scFv는 RASQDISKYLN의 CDRL1 서열 (서열 번호 35), SRLHSGV의 CDRL2 서열 (서열 번호 36), 및/또는 GNTLPYTFG의 CDRL3 서열 (서열 번호 37) 및/또는 DYGVSV의 CDRH1 서열 (서열 번호 38), VIWGSETTYNSALKS의 CDRH2 서열 (서열 번호 39), 및/또는 YAMDYWG의 CDRH3 서열 (서열 번호 40)을 포함하거나 또는 scFv는 FMC63의 가변 중쇄 영역 및 FMC63의 가변 중쇄 영역 및/또는 FMC63의 CDRL1 서열, FMC63의 CDRL2 서열, FMC63의 CDRL3 서열, FMC63의 CDRH1 서열, FMC63의 CDRH2 서열, 및 FMC63의 CDRH3 서열을 포함하거나 또는 임의의 전술한 것과 동일한 에피토프에 결합하거나 이에 대해 경쟁하며, 선택적으로 scFv는, 순서대로,  $V_H$ , 선택적으로 서열 번호 24를 포함하는 링커, 및  $V_L$ 를 포함하고, 및/또는 scFv는 유연한 링커를 포함하고 및/또는 서열 번호 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

#### 청구항 156

청구항 156에 있어서, 항원은 B 세포 항원이며, 선택적으로 CD19인 것인 제조 물품.

#### 청구항 157

청구항 128-156 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 세포는 T 세포, 선택적으로  $CD4^+$  및/또는  $CD8^+$ 를 포함하는 것인 제조 물품.

#### 청구항 158

청구항 157에 있어서, T 세포는 대상체로부터 수득된 1차 T 세포인 것인 제조 물품.

### 발명의 설명

### 기술 분야

관련 출원의 상호 참조

본 출원은 2017년 6월 2일 자, 발명의 명칭이 “ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING

ADOPTIVE CELL THERAPY” 인 미국 가출원 62/514,774, 2017년 6월 5일 자, 발명의 명칭이 “ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY” 인 미국 가출원 62/515,530, 2017년 6월 16일 자, 발명의 명칭이 “ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY” 인 미국 가출원 62/521,366, 2017년 6월 29일 자, 발명의 명칭이 “ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY” 인 미국 가출원 62/527,000, 2017년 8월 24일 자, 발명의 명칭이 “ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY” 인 미국 가출원 62/549,938, 2017년 11월 1일 자, 발명의 명칭이 “ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY” 인 미국 가출원 62/580,425, 2017년 12월 1일 자, 발명의 명칭이 “ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY” 인 미국 가출원 62/593,871, 2017년 12월 8일 자, 발명의 명칭이 “ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY” 인 미국 가출원 62/596,764, 및 2018년 1월 8일 자, 발명의 명칭이 “ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY” 인 미국 가출원 62/614,957의 우선권을 주장하며, 상기 특허는 그 전체가 본 명세서에 참조 문헌으로 포함된다.

[0003] 서열 목록의 참조에 의한 포함

[0004] 이 출원은 전자적 형식의 서열 목록과 함께 출원된다. 상기 서열 목록은 2018년 6월 1일에 작성된 735042012140SeqList.txt라는 표제의 파일로서 제공되며, 그 크기는 35,306 byte이다. 상기 서열 목록 전자적 형식 내의 정보는 그 전체가 참조로서 포함된다.

[0005] 기술 분야

[0006] 본 발명은 일부 양태에서 특정 B 세포 악성 종양과 같은 질병 및 병태를 가지는 대상체를 치료하기 위한 세포 용량의 투여를 포함하는 입양 세포 요법, 및 관련 방법, 조성물, 용도 및 제조 물품에 관한 것이다. 세포는 일반적으로 재조합 수용체 예컨대 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현한다. 일부 구현예에서, 이러한 질병 또는 병태는 비-호지킨 림프종 (NHL), 예컨대 재발성 또는 불응성 NHL 또는 특이적 NHL 서브유형이며; 일부 구현예에서, 대상체는 NHL 대상체의 특정 그룹 또는 서브 세트, 예컨대 반복적으로 치료된(heavily pretreated) 또는 예후가 나쁜 (poor-prognosis) 대상체이다.

### 배경 기술

[0007] 다양한 면역요법 및/또는 세포 요법 방법이 질병 및 병태의 치료를 위해 이용 가능하다. 예를 들어, 입양 세포 요법 (예를 들어, 관심의 질병 또는 장애에 특이적인 키메라 수용체, 예컨대 키메라 항원 수용체 (CAR) 및/또는 다른 재조합 항원 수용체를 발현하는 세포 투여를 포함하는 방법, 뿐만 아니라 다른 입양 면역 세포 및 입양 T 세포 요법)은 암 또는 다른 질병 또는 장애의 치료에 유리할 수 있다. 개선된 접근법이 필요하다. 이러한 요구를 충족하는 방법 및 용도가 제공된다.

### 발명의 내용

[0008] 본 명세서에는 암 또는 종양, 선택적으로 B 세포 악성 종양, 예컨대 NHL 또는 ALL 또는 CLL 또는 이의 서브유형과 같은 질병 또는 병태를 가지거나, 가지는 것으로 의심되는 대상체를 치료하기 위한 방법, 용도, 조성물, 제제 및 제조 물품이 제공된다. 상기 방법 및 기타 구현예는 일반적으로 T 세포, 일반적으로 조작된 T 세포, 예컨대 재조합 수용체, 예컨대 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 TCR를 발현 또는 함유하는 T 세포를 대상체에 투여하는 것에 관한 것이다.

[0009] 일부 구현예에서, 제공된 방법, 조성물, 제조 물품 및 용도의 임의의 구현예와 관련하여 투여되는 세포의 복용량 또는 세포는, CD4<sup>+</sup> T 세포 또는 이의 서브유형 또는 표현형 (예컨대 조작된 또는 재조합 수용체-발현 CD4<sup>+</sup> T 세포) 및/또는 CD8<sup>+</sup> T 세포 또는 이의 서브유형 (예컨대 조작된 또는 재조합 수용체-발현 CD4<sup>+</sup> 세포)를 포함한다. 일부 구현예에서, CD8<sup>+</sup> 세포 또는 서브유형 또는 표현형은 특정 용량 또는 양 또는 개수로 존재하고; 일부 구현예에서 CD4<sup>+</sup> 세포 또는 서브유형 또는 표현형은 특정 용량 또는 양 또는 개수로 존재한다. 일부 구현예에서, CD8<sup>+</sup> 세포 또는 이의 서브유형 또는 표현형 및 CD4<sup>+</sup> 세포 또는 이의 서브유형 또는 표현형은, 물품 또는 조성물 또는 조합물 내에 존재하거나, 또는 상기 방법에서, (약) 1:1, 또는 (약) 1:3 내지 (약) 3:1과 같이 정해진 비율로 투여된다. 일부 구현예에서, 복용량 또는 투여는 특정 양 또는 개수의 세포 하나의 집단이거나, 이

를 포함하고, 비율은 정해진 비율이거나 또는 자연 발생 비율, 예컨대 세포가 유래된 대상체의 혈액에서의 비율, 또는 특정 비율로 선별 또는 제어하지 않고 발생하는 비율이다.

- [0010] 일부 구현예에서,  $CD4^+$  T 세포 (또는 이의 서브세트) 및  $CD8^+$  T 세포 (또는 이의 서브세트)는, 개별적으로, 질병 또는 병태에 의해 발현되는 표적 항원, 또는 이의 세포 또는 조직에 특이적으로 결합하고, 및/또는 질병 또는 병태와 연관된 수용체를 포함한다.
- [0011] 일부 구현예에서,  $CD4^+$  및  $CD8^+$  세포는, 예를 들어, 단일 제제로 및/또는 단일 용기에서, 함께 투여 및/또는 제제화된다.
- [0012] 일부 구현예에서, 개별 투여는 복용량으로  $CD4^+$  및  $CD8^+$  세포로부터 수행되고 및/또는  $CD4^+$  세포 또는  $CD4^+$  조작된 세포 (예컨대 적어도 특정 백분율의, 예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 이상의,  $CD4^+$  세포를 함유하는 및/또는 10% 초과 또는 5% 초과  $CD8^+$  T 세포는 포함하지 않는 제제) 및  $CD8^+$  세포 또는  $CD8^+$  조작된 세포 (예컨대 적어도 특정 백분율의, 예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 이상의,  $CD8^+$  세포를 포함하는 및/또는 10% 초과 또는 5% 초과  $CD4^+$  T 세포를 포함하지 않는 제제)에 대해 각각 개별적으로 농축된 개별 제제 또는 용기가 포함된다.
- [0013] 일부 양태에서, 투여는 복수의 개별 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 복수의 개별 조성물은  $CD4^+$  T 세포 및  $CD8^+$  T 세포 중 하나를 포함하는 제1 조성물 및  $CD4^+$  T 세포 및  $CD8^+$  T 세포 중 다른 하나를 포함하는 제2 조성물을 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서,  $CD4^+$  T 세포에 의해 포함된 수용체 및/또는  $CD8^+$  T 세포에 의해 포함된 수용체는 T 세포 재조합 수용체를 포함하며, 및/또는  $CD4^+$  T 세포 및/또는  $CD8^+$  T 세포는 유전적으로 조작되어 수용체를 발현한다.
- [0014] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 제1 조성물의 투여 및 제2 조성물의 투여는 동일한 날에 수행되며, 약 0 내지 약 12 시간 간격, 약 0 내지 약 6 시간 간격 또는 약 0 내지 2 시간 간격으로 수행되고; 및/또는 제1 조성물 투여의 개시 및 제2 조성물 투여의 개시는 약 1 분 내지 약 1 시간 간격 또는 약 5 분 내지 약 30 분 간격으로 수행된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 투여된다.
- [0015] 제공된 임의의 구현예 중 특정 구현예에서, 제1 조성물은  $CD4^+$  T 세포를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 제1 조성물은  $CD8^+$  T 세포를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 제1 조성물 투여의 개시는 제2 조성물 투여의 개시 이전에 수행된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 세포의 복용량은 재조합 수용체를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 재조합 수용체를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포를 정해진 비율로 포함하며, 이러한 비율은 선택적으로 (대략) 1:1 이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이고; 및/또는 제1 및 제2 조성물 중 하나에서 수용체를 포함하는  $CD4^+$  T 세포 및 제1 및 제2 조성물 중 다른 하나에서 수용체를 포함하는  $CD8^+$  T 세포는 정해진 비율로 존재하며, 이러한 비율은 선택적으로 (대략) 1:1 이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이고; 및/또는 제1 및 제2 조성물로 투여되는 수용체를 포함하는  $CD4^+$  T 세포 및 수용체를 포함하는  $CD8^+$  T 세포는 정해진 비율로 존재하며, 이러한 비율은 선택적으로 (대략) 1:1 이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 정해진 비율은 (대략) 1:1이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, T 세포의 복용량은 단일 복용량으로서 대상체에게 투여되거나, 또는 2 주, 1 개월, 3 개월, 6 개월, 1 년 이상의 기간 내에 한 번만 투여된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, T 세포의 복용량은 제1 T세포의 복용량 및 T세포의 연속 복용량을 포함하는 이중 복용량으로서 투여되고, 여기서 제1 복용량 및 제2 복용량 중 하나 또는 둘 모두 복수의 T 세포 조성물의 투여를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 연속 복용량은 제1 복용량의 세포의 투여 개시 이후 (약) 7 일 또는 14 일 초과 이후 및 약 28 일 미만에 투여된다.
- [0016] 제공된 임의의 방법 또는 구현예 중 특정 구현예에서, 세포의 복용량은 (약)  $1 \times 10^5$  내지 (약)  $5 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T 세포, (약)  $1 \times 10^5$  내지 (약)  $1 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포

또는 전체 T 세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지 (약)  $1 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T 세포, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T 세포를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, T 세포의 복용량은  $1 \times 10^8$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서 제공된 임의의 방법의, T 세포의 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포를 포함한다.

[0017] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병변 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 질병 또는 병태는 암이다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산 무수화효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 간염 B 표면 항원, 항-염산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), EPHA2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB 이합체, EGFR vIII, 염산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 염산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐파 CMV, 뮤신1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, Wilms 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), 또는 병원체-특이 항원이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 항원은 CD19이다.

[0018] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 질병 또는 병태는 NHL이고, NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (상세불명, not otherwise specified) (신생(de novo) 및 무통성으로부터 형질전환), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), T 세포/조직구-풍부형 거대 B 세포 림프종 (TCHRBCL), 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0019] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 항원-결합 도메인을 포함하는 세포 외 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 항체 또는 이의 항체 단편이거나, 또는 이를 포함하고, 상기 단편은 선택적으로 단일 사슬 단편이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 단편은 유연한 링커에 의해 연결된 항체 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 단편은 scFv를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 또한 스페이서 및/또는 힌지 영역을 포함한다.

[0020] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 세포 내 신호전달 영역을 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 영역은 세포 내 신호전달 도메인을 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 영역은 1차 신호전달 도메인, T 세포에서 1차 활성화 신호를 유도할 수 있는 신호전달 도메인, T 세포 수용체 (TCR) 요소의 신호전달 도메인 및/또는 면역수용체 타이로신-계 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 신호전달 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 도메인은 CD3 사슬, 선택적으로 CD3-제타 (CD3ζ 사슬의 세포 내 신호전달 도메인, 또는 이의 신호전달 부분이거나, 또는 이를 포함한다.

[0021] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 또한 세포 외 도메인과 세포 내 신호전달 영역 사이에 배치된 막횡단 도메인을 포함한다.

[0022] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 영역은 또한 공동자극 신호전달 영역을 포함한다. 일

부 구현예에서, 공동자극 신호전달 영역은 T 세포 공동자극 분자의 세포 내 신호전달 도메인 또는 이의 신호전달 부분을 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 공동자극 신호전달 영역은 CD28, 4-1BB 또는 ICOS의 세포 내 신호전달 도메인 또는 이의 신호전달 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 공동자극 신호전달 영역은 막횡단 도메인과 세포 내 신호전달 영역 사이에 있다.

[0023] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이고, 선택적으로 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이며, 선택적으로 CAR은 항원에 특이적으로 결합하는 세포 외 항원-인식 도메인 및 ITAM을 포함하는 세포 내 신호전달 도메인을 포함하며, 선택적으로, 세포 내 신호전달 도메인은 CD3-제타 (CD3 ζ 사슬의 세포 내 도메인을 포함하고; 및/또는 CAR는 선택적으로 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 공동자극 신호전달 영역을 추가로 포함한다.

[0024] 일부 구현예에서, 제조 물품은 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 포함하는 바이알과 같은 용기, 및, 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게, CD4<sup>+</sup> T 세포의 조성물을 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물과 복수의 조성물로서, 또는 복수의 CD4<sup>+</sup> T 세포의 전체 또는 일부 및 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 포함하는 세포의 단위 복용량로서 투여하는 것에 대한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 제조 물품은 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 포함하는 바이알과 같은 용기, 및, 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게, CD8<sup>+</sup> T 세포의 조성물을 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물과 복수의 조성물로서, 또는 복수의 CD4<sup>+</sup> T 세포의 전체 또는 일부 및 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 포함하는 세포의 단위 복용량로서 투여하는 것에 대한 설명서를 포함한다.

[0025] 임의의 일부 구현예에서, CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인이거나, 이를 포함)을 포함하며, 선택적으로 막횡단 도메인과 scFv 사이의 스페이서를 추가로 포함한다.

[0026] 임의의 일부 구현예에서, CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인)을 포함한다.

[0027] 임의의 일부 구현예에서, CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 스페이서, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인), 및 선택적으로 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (CD3제타 신호전달 도메인이거나 이를 포함)을 포함하거나, 이로 구성된다.

[0028] 일부 양태에서, 스페이서는 (a) 면역글로불린 힌지 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, (b) 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4 힌지, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되고 및/또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (c) (약) 12 아미노산 길이고 및/또는 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서; 또는 (d) 서열 번호 1의 서열, 서열 번호 2, 서열 번호 30, 서열 번호 31, 서열 번호 32, 서열 번호 33, 서열 번호 34에 의해 코딩된 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 임의의 전술한 변형체를 가지거나 또는 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (e) 화학식 X<sub>1</sub>PPX<sub>2</sub>P (여기서 X<sub>1</sub>은 글리신, 시스테인 또는 아르기닌이고 X<sub>2</sub>는 시스테인 또는 트레오닌)을 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서이고; 및/또는 공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는 1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13 또는 14 또는 15 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는 scFv는 RASQDISKYLN의 CDRL1 서열 (서열 번호 35), SRLHSGV의 CDRL2 서열 (서열 번호 36), 및/또는 GNTLPYTFG의 CDRL3 서열 (서열 번호 37)

및/또는 DYGVSV의 CDRH1 서열 (서열 번호 38), VIWGSETTYNSALKS의 CDRH2 서열 (서열 번호 39), 및/또는 YAMDYWG의 CDRH3 서열 (서열 번호 40)을 포함하거나 또는 scFv는 FMC63의 가변 중쇄 영역 및 FMC63의 가변 중쇄 영역 및/또는 FMC63의 CDRL1 서열, FMC63의 CDRL2 서열, FMC63의 CDRL3 서열, FMC63의 CDRH1 서열, FMC63의 CDRH2 서열, 및 FMC63의 CDRH3 서열을 포함하거나 또는 임의의 전술한 것과 동일한 에피토프에 결합하거나 이에 대해 경쟁하며, 선택적으로 scFv는, 순서대로,  $V_H$ , 선택적으로 서열 번호 24를 포함하는 링커, 및  $V_L$ 를 포함하고, 및/또는 scFv는 유연한 링커를 포함하고 및/또는 서열 번호 24에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 1을 포함하거나 이로 구성되고, 공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, 막횡단 도메인은 CD28이거나 또는 서열 번호 9 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, scFv는 FMC63의  $V_H$  및  $V_L$ 의 결합 도메인 또는 CDR을 포함하고, 1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13, 14, 또는 15, 및/또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함한다.

[0030] 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 30을 포함하거나 이로 구성되고, 공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, 막횡단 도메인은 CD28이거나 또는 서열 번호 9 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, scFv는  $V_H$  및  $V_L$ 의 결합 도메인 또는 CDR을 포함하고, 1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13, 14, 또는 15, 및/또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함한다.

[0031] 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 31을 포함하거나 이로 구성되고, 공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, 막횡단 도메인은 CD28이거나 또는 서열 번호 9 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, scFv는 FMC63의  $V_H$  및  $V_L$ 의 결합 도메인 또는 CDR을 포함하고, 1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13, 14, 또는 15, 및/또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함한다.

[0032] 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 33을 포함하거나 이로 구성되고, 공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, 막횡단 도메인은 CD28이거나 또는 서열 번호 9 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, scFv는 FMC63의  $V_H$  및  $V_L$ 의 결합 도메인 또는 CDR을 포함하고, 1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13, 14, 또는 15, 및/또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함한다.

[0033] 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 34을 포함하거나 이로 구성되고, 공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, 막횡단 도메인은 CD28이거나 또는 서열 번호 9 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고, scFv는 FMC63의  $V_H$  및  $V_L$ 의 결합 도메인 또는 CDR을 포함하고, 1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13, 14, 또는 15, 및/또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함한다.

[0034] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서,  $CD4^+$  세포에 의해 발현된 재조합 수용체 및  $CD8^+$  T 세포에 의해 발현된 재조합 수용체는 동일하거나 또는 상이하다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 바이알은 (약)  $10 \times 10^6$  초과의 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $15 \times 10^6$  초과의 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $25 \times 10^6$  초과의 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함한다.

- [0035] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 바이알은 ml 당 약 1 천만 세포 내지 ml 당 약 7 천만 세포, ml 당 약 1 천만 세포 내지 ml 당 약 5 천만 세포, ml 당 약 1 천만 세포 내지 ml 당 약 2천 5백만 세포, ml 당 약 1 천만 세포 내지 ml 당 약 1천 5백만 세포 ml 당, 1천 5백만 세포 내지 ml 당 약 7 천만 세포, ml 당 약 1천 5백만 세포 내지 ml 당 약 5 천만 세포, ml 당 약 1천 5백만 세포 내지 ml 당 약 2천 5백만 세포, ml 당 약 2천 5백만 세포 내지 ml 당 약 7 천만 세포, ml 당 약 2천 5백만 세포 내지 ml 당 약 5 천만 세포 ml 당, 및 ml 당 약 5 천만 세포 내지 ml 당 약 7 천만 세포를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 조성물은 동결보호제를 추가로 포함하고 및/또는 물품은 대상체에게 투여하기 전에 조성물을 해동시키기 위한 설명서를 추가로 포함한다.
- [0036] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 조성물 또는 복수의 조성물은 (약)  $2 \times 10^7$  내지 약  $4 \times 10^7$   $CD8^+$  세포, 예컨대 약  $2 \times 10^7$ ,  $2.5 \times 10^7$ ,  $3 \times 10^7$ ,  $3.5 \times 10^7$ , 또는  $4 \times 10^7$   $CD8^+$  세포, 및 (약)  $2 \times 10^7$  내지 약  $4 \times 10^7$   $CD4^+$  세포, 예컨대 약  $2 \times 10^7$ ,  $2.5 \times 10^7$ ,  $3 \times 10^7$ ,  $3.5 \times 10^7$ , 또는  $4 \times 10^7$   $CD4^+$  세포를 포함하는 세포의 복용량을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물 또는 복수의 조성물은 대략  $3 \times 10^7$   $CD8^+$  세포 및  $3.5 \times 10^7$   $CD4^+$  세포를 포함하는 세포의 복용량을 포함한다.
- [0037] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 복수의 세포 조성물은 재조합 수용체를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 재조합 수용체를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포를 정해진 비율로 포함하며, 이러한 비율은 선택적으로 대략 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 정해진 비율은 (대략) 1:1이다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 복수의 조성물은, 집합적으로, (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포를 포함하는 세포의 복용량을 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 복수의 조성물은, 집합적으로,  $1 \times 10^8$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포를 포함하는 세포의 복용량을 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 복수의 조성물은, 집합적으로, (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하는 세포의 복용량을 포함한다.
- [0038] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 조성물 및  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 0 내지 12 시간 간격, 0 내지 6 시간 간격 또는 0 내지 2 시간 간격으로 투여하는 것을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 조성물 및  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 조성물을 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 투여하는 것을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 조성물을  $CD8^+$  세포를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 투여하는 것을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 조성물을  $CD4^+$  세포를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 투여하는 것을 명시한다.
- [0039] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병원 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 질병 또는 병태는 암이다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종이다.
- [0040] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산 무수화효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 간

염 B 표면 항원, 항-엽산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), EPHA2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB 이합체, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐과 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양 태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, Wilms 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), 또는 병원체-특이 항원이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 항원은 CD19이다.

- [0041] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고, 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 질병 또는 병태는 NHL이고, NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 및 무통성으로부터 형질전환), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), T 세포/조직구-풍부형 거대 B 세포 림프종 (TCHRBCL), 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0042] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 획득된 1차 T 세포이다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, T 세포는 대상체에 대해 자가조직(autologous)이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, T 세포는 대상체에 대해 동종이계(allogeneic)이다.
- [0043] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 기능적 비-TCR 항원 수용체 또는 TCR 또는 이의 항원-결합 단편이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이다.
- [0044] 특정 구현예에서 제공된 임의의 제조 물품, 재조합 수용체는 항원-결합 도메인을 포함하는 세포 외 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 항체 또는 이의 항체 단편이거나, 또는 이를 포함하고, 상기 단편은 선택적으로 단일 사슬 단편이다. 일부 구현예에서, 단편은 유연한 링커에 의해 연결된 항체 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 단편은 scFv를 포함한다.
- [0045] 제공된 임의의 제조 물품 또는 방법의 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 또한 스페이서 및/또는 힌지 영역을 포함한다.
- [0046] 특정 구현예에서 제공된 임의의 제조 물품 또는 방법, 재조합 수용체는 세포 내 신호전달 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 영역은 세포 내 신호전달 도메인을 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 영역은 1차 신호전달 도메인, T 세포에서 1차 활성화 신호를 유도할 수 있는 신호전달 도메인, T 세포 수용체 (TCR) 요소의 신호전달 도메인 및/또는 면역수용체 타이로신-계 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 신호전달 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 도메인은 CD3 사슬, 선택적으로 CD3-제타 (CD3 ζ 사슬의 세포 내 신호전달 도메인, 또는 이의 신호전달 부분이거나, 또는 이를 포함한다.
- [0047] 제공된 임의의 제조 물품 또는 방법의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 또한 세포 외 도메인과 세포 내 신호전달 영역 사이에 배치된 막횡단 도메인을 포함한다.
- [0048] 제공된 임의의 제조 물품 또는 방법의 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 영역은 또한 공동자극 신호전달 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 공동자극 신호전달 영역은 T 세포 공동자극 분자의 세포 내 신호전달 도메인 또는 이의 신호전달 부분을 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 공동자극 신호전달 영역은 CD28, 4-1BB 또는 ICOS의 세포 내 신호전달 도메인 또는 이의 신호전달 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 공동자극 신호전달 영역은 막횡단 도메인과 세포 내 신호전달 영역 사이에 있다.
- [0049] 일부 구현예에서, 방법 및 물품은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체를 치료하기 위한 또는 치료할 수 있는 것이다. 일부 양태에서, 방법은 복용량 또는 복수의 T 세포를 대상체에게 투여하는 제제를 포함하고, 및/또는 제조 물품은 이러한 투여를 할 수 있는 제제를 명시 또는 포함한다. 일부 양태에서, CD8<sup>+</sup> T 세포 및/또는

CD4<sup>+</sup> T 세포와 같은 T 세포를 포함하는 T 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하며 NHL에 의해 발현된 표적 항원에 특이적으로 결합한다.

- [0050] 일부 구현예에서, T 세포의 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포를 포함하고; NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 포함하고, 여기서 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group에서의 전신 상태 (ECOG) 점수가 0 또는 1이거나, 이러한 점수를 가진다.
- [0051] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 방법은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 가지는 ECOG 점수가 0 또는 1인 대상체의 치료를 명시하는 정보를 식별하는 단계를 추가로 포함하거나, 또는 제조 물품은 이러한 정보를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, T 세포의 복용량 및/또는 투여되는 세포는 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CAR를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포를 정해진 비율로 포함하고, 이러한 비율은 선택적으로 대략 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이다.
- [0052] 일부 양태에서, 상기 구현예는 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체를 치료하기 위한 것이며, NHL에 의해 발현되는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포를 포함하는 T세포의 복용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CAR를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포를 정해진 비율로 포함하고, 이러한 비율은 일부 양태에서 (대략) 1:1이다. 일부 양태에서, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (상세불명) (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 포함한다.
- [0053] 제공된 임의의 구현예 중 특정 구현예에서, 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 0, 1 또는 2인 것으로 식별되거나 식별 되었거나, 또는 가지는 것으로 특정된다. 제공된 임의의 구현예 중 특정 구현예에서, 대상체는 ECOG 점수가 0 또는 1로 식별되거나, 또는 이러한 점수를 가지는 것으로 특정된다.
- [0054] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 방법 및/또는 용도 및/또는 제조 물품에 따른 세포의 투여는, 예를 들어, 방법에 따라 또는 제조 물품에 제공된 정보에 따라 치료되는 대상체의 집단에서, 특정한 결과를 달성하고 및/또는 특정한 독성의 위험 감소와 관련이 있다. 일부 양태에서, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 반응 (complete response, CR) 및/또는 지속적 CR을 달성하고; 및/또는 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응 (objective response, OR) 및/또는 지속적 OR을 달성한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 반응은 3 개월 초과 또는 6 개월 이상 지속 가능하다. 일부 구현예에서, 세포의 복용량의 투여시 또는 투여 이전에, 이중/삼중 유전자 이상(double/triple hit) 림프종 또는 재발, 선택적으로 12 개월 이내의 재발을 가지는 것으로 식별되거나 식별되었던 대상체의 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%는, 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)의 투여 이후, OR을 달성했거나, 선택적으로 OR이 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 지속된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 방법에 따라 치료되는 대상체의 (약) 50% 이상은 등급 3 이상의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 등급 3 이상의 신경독성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 이러한 대상체는 조기 발병 CRS 및/또는 신경독성을 나타내지 않는다.
- [0055] 본 명세서에는 세포 요법에 대한 반응의 가능성을 평가하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되고, 여기서: 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및 샘플 내 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 대상체가 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 대상체가 반응을 달성할 가능성이 있는 경우 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0056] 본 명세서에는 치료를 위한 대상체를 선별하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 생물학

적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되고, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 대상체가 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 대해 반응 할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계. 일부 구현예에서, 방법은 또한 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0057] 본 명세서에는 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 대상체가 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 대해 반응 할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되고, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계.

[0058] 일부 구현예에서, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 반응을 달성할 가능성이 있고, 지속 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 반응을 달성하지 못할 가능성이 있다.

[0059] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 획득된 생물학적 샘플 중 중 분석물의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있거나, 또는 (약) 중간값이거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 반응을 달성하였다.

[0060] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 획득된 생물학적 샘플 중 중 분석물의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 안정적 질병 (stable disease, SD) 및/또는 진행적 질병 (progressive disease, PD)을 나타냈다.

[0061] 일부 구현예에서, 반응은 객관적 반응을 포함한다. 일부 구현예에서, 객관적 반응은 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 포함한다.

[0062] 본 명세서에는 세포 요법에 대한 지속 반응의 가능성을 평가하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되고, 여기서: 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및 샘플 내 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 대상체가 세포 요법에 대한 지속 반응을 달성할 가능성을 결정하는 단계.

[0063] 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 대상체가 반응을 달성할 가능성이 있는 경우 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0064] 본 명세서에는 치료를 위한 대상체를 선별하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되고, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기

조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 대상체가 세포 요법에 대한 지속 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 대해 반응할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계. 일부 구현예에서, 방법은 또한 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0065] 본 명세서에는 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 대상체가 세포 요법에 대한 지속 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 대해 반응할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되고, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계.

[0066] 일부 구현예에서, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 지속 반응을 달성할 가능성이 있고, 지속 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 지속 반응을 달성하지 못할 가능성이 있다.

[0067] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 획득된 생물학적 샘플 중 분석물의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있거나, 또는 (약) 중간값이거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하였다.

[0068] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 획득된 생물학적 샘플 중 분석물의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 11% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하지 않았다.

[0069] 일부 구현예에서, 지속 반응은 (약) 3 개월, 4 개월, 5 개월, 또는 6 개월 이상 지속적인 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 포함한다.

[0070] 일부 구현예에서, 지속 반응은 적어도 3 개월 동안 지속적인 CR 또는 PR을 포함한다.

[0071] 본 명세서에는 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 평가하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하거나 또는 대상체에서 중앙 부담의 부피 측정을 평가하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되고, 여기서 대상체는 세포 요법으로의 치료에 대한 후보이며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 중앙 부담의 부피 측정을 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 결정하는 단계.

[0072] 본 명세서에는 대상체를 식별하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하거나 또는 대상체에서 중앙 부담의 부피 측정을 평가하는 단계, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되고, 여기서 대상체는 세포 요법으로의 치료에 대한 후보이며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 중앙 부담의 부피 측정을 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 가지는 대상체를 식별하는 단계.

[0073] 본 명세서에는 치료 방법이 제공되며, 다음의 단계를 포함한다: 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하거나 또는 대상체에서 중앙 부담의 부피 측정을 평가하는 단계로서, 하나

이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되고, 여기서 대상체는 세포 요법으로의 치료에 대한 후보이며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및; 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정을 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 결정하는 단계; 및 이러한 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 대상체에게 세포 요법, 및, 선택적으로, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계.

- [0074] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액 또는 혈장 샘플이다.
- [0075] 일부 구현예에서, 종양 부담의 부피 측정은 생성물 크기의 합 (SPD)이거나, 또는 CT 및/또는 MRI 영상화 또는 기타 신체 영상화에 기초한 부피 측정이다. 일부 구현예에서, 종양 부담의 부피 측정은 치료 이전에, 성분채집술 이전에, 또는 세포 생성물 제조 이전에 수행된다.
- [0076] 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 대상체에 세포 요법이 투여되고 독성 발생 위험을 가지는 것으로 식별되는 경우, 독성 증상에 대해 대상체를 모니터링하는 단계를 포함한다
- [0077] 일부 구현예에서, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정이 역치 수준 이상인 경우, 대상체는 독성 발생 위험을 가지고, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정이 역치 수준 미만인 경우, 대상체는 낮은 독성 발생 위험을 가진다.
- [0078] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 이전 대상체 군으로부터 획득된 생물학적 샘플 중 분석물 또는 종양 부담의 부피 측정의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도, 또는 (약) 중간값이거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 임의의 독성을 발생시키지 않았다.
- [0079] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 이전 대상체 군으로부터 획득된 생물학적 샘플 중 분석물 또는 종양 부담의 부피 측정의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값이거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다.
- [0080] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성 또는 CRS이다.
- [0081] 일부 구현예에서, 독성은 등급 1 이상의 신경독성 또는 CRS이다.
- [0082] 일부 구현예에서, 독성은 중증 신경독성이거나, 또는 등급 2 이상의 신경독성, 등급 3 이상의 신경독성, 적어도 장기적 등급 3의 신경독성이거나, 또는 등급 4 또는 등급 5 이상의 신경독성이거나; 또는 독성은 중증 CRS이거나 또는 등급 2 이상의 또는 등급 3 이상의 CRS를 포함한다.
- [0083] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이고, 종양 부담의 부피 측정 SPD이고, 하나 이상의 분석물은 LDH, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택된다.
- [0084] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이고, 하나 이상의 분석물이 평가되며, 상기 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택된다 .
- [0085] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이고, 하나 이상의 분석물이 평가되고 상기 분석물은 IL-8, IL-10 및 CXCL10으로부터 선택된다.
- [0086] 일부 구현예에서, 신경독성은 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성이다.
- [0087] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이고, 하나 이상의 분석물 또는 종양 부담의 부피 측정은 LDH, SPD, CRP, d-이합체, IL-6, IL-15, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\alpha$ 으로부터 선택된다.
- [0088] 일부 구현예에서, CRS은 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS이다.
- [0089] 일부 구현예에서, 대상체가 독성 발생 위험을 가지는 것으로 식별되는 경우, 대상체에게, (1) 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료 및 (2) 세포 요법을 투

여하고, 여기서 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후 투여되고; 및/또는 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로 세포 요법을 투여하고, 및/또는 대상체에게 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 투여하며, 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 한다.

- [0090] 일부 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 항-IL-6 항체 또는 항-IL6 수용체 항체이다.
- [0091] 일부 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙(tocilizumab), 실톡시맙(siltuximab), 클라자키주맙(clazakizumab), 사릴루맙(sarilumab), 올로키주맙 (olokizumab, CDP6038), 엘실리모맙(elsilimomab), ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙 (sirukumab, CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 가운데 선택된 시제이거나, 이를 포함한다.
- [0092] 일부 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이거나, 이를 포함한다.
- [0093] 일부 구현예에서, 부피 측정이 평가되며, 부피 측정은 SPD이고, 역치 수준은 (약) 30 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 40 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 50 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 60 cm<sup>2</sup>, 또는 (약) 70 cm<sup>2</sup>이다. 일부 구현예에서, 부피 측정은 SPD이고, 역치 수준은 (약) 50 cm<sup>2</sup>이다.
- [0094] 일부 구현예에서, 하나 이상의 분석물은 LDH이거나, 이를 포함하고, 역치 수준은 (약) 리터당 300 유닛이거나, (약) 리터당 400 유닛이거나, (약) 리터당 500 유닛 또는 (약) 리터당 600 유닛이다. 일부 구현예에서, 분석물은 LDH이고, 역치 수준은 (약) 리터당 500 유닛이다.
- [0095] 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병변 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 암이다. 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종이다. 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다.
- [0096] 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이다. 일부 구현예에서, 조작된 세포는 T 세포, 선택적으로 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup>를 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 획득되거나 대상체에 대해 자가조직인 1차 T 세포이다.
- [0097] 본 명세서에는 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 NHL에 의해 발현되는 표적 항원에 대해 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 T 세포의 복용량은 (약) 5 x 10<sup>7</sup> 재조합 수용체-발현 T 세포 내지 1 x 10<sup>8</sup> 개의 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하고, 상기 복용량은 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포를 정해진 비율로 포함하고, 이러한 비율은 (대략) 1:1이고; 상기 방법은 (1) 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%에서 완전 반응 (CR) 및/또는 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%에서 객관적 반응 (OR)을 야기하고 (2) 대상체의 50% 이하에서 등급 2 이상의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 및/또는 등급 2 이상의 신경독성을 나타낸다.
- [0098] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 세포의 복용량 투여 시 또는 투여 이전에, 이중/삼중 유전자이상 림프종 (또는 DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는 고급 B-세포 림프종 (이중/삼중 유전자 이상)) 또는 재발을 가지는 것으로 식별되거나 식별되었던 대상체의 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%는, 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT) 이후, OR를 달성하였고, 선택적으로 OR은 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 지속된다.
- [0099] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, CR 또는 OR은 3 개월 또는 6 개월 이상 동안 지속된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체 (약) 50% 초과는 임의의 등급의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 신경독성을 나타내지 않는다.

- [0100] 일부 구현예에서, CR 또는 OR은 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속되고; 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 지속적인 CR을 달성하고; 상기 방법으로 치료되며 CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는, 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 또는 (약) 9 개월 이상 동안 CR을 유지하거나 또는 반응을 유지하거나 또는 생존을 유지하고; 및/또는 상기 방법으로 치료되며 1 개월까지 및/또는 3 개월까지 CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 반응을 유지하고, CR을 유지하고, 및/또는 생존 또는 진행없이 생존하고; 및/또는 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응 (OR)을 달성하며, 선택적으로 OR은 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속되거나, 또는 OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%에서 지속되고; 및/또는 상기 방법으로 치료되며 OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 동안 반응을 유지하거나 또는 생존한다.
- [0101] 일부 구현예에서, 세포의 복용량의 투여 시 또는 투여 이전에, 중추신경계 (CNS) 침범과 관련되거나 이를 포함하는 림프종을 가지는 것으로 식별되거나 식별되었던 대상체; 및/또는 세포의 복용량 투여 시 또는 투여 이전에 CNS 침범을 가지는 림프종을 나타냈거나 또는 나타내는 것으로 식별되어, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%는 CNS 질병의 소산(resolution)을 달성하였다.
- [0102] 본 명세서에는 대상체를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 림프종을 가지는 대상체에게, 림프종에 의해 발현된 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)을 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 투여하는 단계로서, 대상체의 림프종은 중추신경계 (CNS) 침범과 관련되거나, 이를 포함하는 단계. 일부 양태에서, 세포의 복용량의 투여 시점에 또는 이전에, 대상체는 뇌 병변, 선택적으로 측두엽 뇌 병변을 포함한다. 일부 예시에서, 림프종은 B 세포 악성 종양이다. 일부 구현예에서, 림프종은 비-호지킨 림프종 (NHL)이다.
- [0103] 임의의 이러한 일부 구현예에서, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 반응 (CR) 또는 CNS 질병의 완화를 달성하고 및/또는 CNS 질병의 감소 또는 제거를 달성하고, 선택적으로 CR 또는 CNS 질병의 완화 또는 감소 또는 제거는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속되거나, 또는 CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%에서 지속되고; 및/또는 1 개월까지 및/또는 3개월까지 CR 또는 CNS 질병의 완화 또는 다른 감소를 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 반응을 유지하고, 완화를 유지하거나 (예를 들어, CR), 또는 감소 또는 완화의 징후를 나타내며 유지하고, 및/또는 생존 또는 진행 없이 생존하고; 및/또는 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응 (OR) 또는 CNS 질병의 완화를 달성하며 선택적으로 OR 또는 CNS 질병의 완화 지속되거나, 또는 OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%에서, 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 동안 지속되고; 및/또는 OR 또는 CNS 질병의 완화를 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 반응을 유지하거나 또는 생존을 유지하고; 및/또는 뇌 병변은 크기 또는 부피가, 선택적으로 (약) 25%, 50%, 75% 이상 감소된다. 일부 양태에서, CNS 질병의 감소 또는 완화 또는 제거는 독성, 예컨대 신경독성 예컨대 중증 신경독성, 예를 들어, 등급 2 초과 또는 등급 3 초과와 신경독성의 실질적인 징후 또는 증상의 유무에 관계없이, 및/또는 대상체의 뇌에서 세포 요법 세포의 활성화 또는 존재에 의해 야기되는 독성 없이 달성되고, 및/또는 CNS 질병이 남아있고 및/또는 요법으로 치료되었지만 CNS 질병을 나타내지 않는 대상체와 비교하여, 독성 수준의 증가 없이 달성된다.
- [0104] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, (약) 30%, 35%, 40%, 또는 50% 이상의 방법에 따라 치료되는 대상체는 임의의 등급의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 신경독성을 나타내지 않는다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 (약) 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%는 조기 발병 CRS 또는 신경독성을 나타내지 않고 및/또는 투여 개시 후 3 일 이전에 CRS의 발병을 나타내지 않고 및/또는 투여 개시 후 5일 이전에 신경독성의 발병을 나타내지 않고 및/또는 여기서 상기 방법에 따라 치료되는 대상체 중 신경독성의 중간 발병은 상기 방법에 따라 치료되는 대상체에서 CRS 소산의 중간 피크 또는 소산에 대한 중간 시간이거나 이후이고 및/또는 상기 방법에 따라 치료되는 대상체 가운데 신경독성의 중간 발병은 (약) 8, 9, 10, 또는 11 일 이상이다.
- [0105] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 세포의 복용량의 투여 개시 이전에, 대상체는 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여받지 않았다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 대상체는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방

또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가, 복용량의 투여 이후 일정 기간 내에 투여되지 않으며, 상기 일정 기간은 선택적으로 (약) 1, 2, 3, 4, 5 일이거나 또는 선택적으로 (약) 6, 7, 8, 9, 10, 11 일이거나 또는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4 주이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 복용량의 투여 이후, 대상체가 독성의 징후 또는 증상을 나타내기 전 또는 나타내지 않는 한 및/또는 대상체가 발열 이외의 독성의 징후 또는 증상을 나타내기 전 또는 나타내지 않는 한, 대상체는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여되지 않고, 선택적으로 이러한 발열은 지속되는 발열이 아니거나 또는 발열은 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되거나 또는 감소되었거나, 또는 감소된 바가 있다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 투여 및 임의의 후속 조치는, 외래 환자 기준으로 및/또는 대상체를 병원에 입원시키지 않고 및/또는 병원에서 하룻밤 체류하지 않고 및/또는 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고, 선택적으로 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나 또는 감소된 바가 없는 발열을 나타내지 않는 한 또는 나타낼 때까지 수행된다.

[0106] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 세포의 복용량의 투여 개시 이전에, 대상체는 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실투시맙이 투여되지 않았고, 및/또는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이 투여되지 않았다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 대상체는 복용량의 투여 이후 일정 기간 내에 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실투시맙이 투여되지 않고, 및/또는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이 투여되지 않았으며, 상기 일정 기간은 선택적으로 (약) 1, 2, 3, 4, 5 일이거나 또는 선택적으로 (약) 6, 7, 8, 9, 10, 11 일이거나 또는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4 주이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 대상체는 세포의 복용량의 투여 이후, 대상체가 독성, 선택적으로 신경독성 또는 CRS의 징후 또는 증상을 나타내기 전 또는 나타내지 않는 한, 및/또는 대상체가 독성, 선택적으로 발열 이외의, 신경독성 또는 CRS의 징후 또는 증상을 나타내기 전 또는 나타내지 않는 한, 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실투시맙이 투여되지 않고, 및/또는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이 투여되지 않았으며, 여기서 선택적으로 이러한 발열은 지속되는 발열이 아니거나 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되거나 또는 감소되었거나, 또는 감소된 바가 있다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 투여 및 임의의 후속 조치는, 외래 환자 기준으로 및/또는 대상체를 병원에 입원시키지 않고 및/또는 병원에서 하룻밤 체류하지 않고 및/또는 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고, 선택적으로 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나 또는 감소된 바가 없는 발열을 나타내지 않는 한 또는 나타낼 때까지 수행된다.

[0107] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 투여는 외래 환자 기준으로 및/또는 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고 수행된다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 외래 환자 기준으로 치료되거나 치료되었던 대상체가, 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나, 감소된 바가 없는 발열을 나타내는 경우, 대상체는 병원에 입원되거나 또는 병원에 하룻밤 체류하거나 및/또는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여된다.

[0108] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 포함한다. 일부 예시에서, NHL은 DLBCL을 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, DLBCL은 신생이거나 또는 여포성 림프종 (FL)으로부터 형질전환되고 및/또는 MZL 및 CLL (Richter's)으로부터 형질전환된 DLBCL을 포함하지 않는다.

[0109] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 0, 1 또는 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 대상체는 ECOG 점수가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 세포의 복용량의 투여 시점에 또는 그 직전에, 대상체는 NHL에 대한 하나 이상의 선행 요법, 선택적으로 CAR를 발현하는 또 다른 복용량의 세포 이외에 1, 2 또는 3가지의 선행 요법으로 치료한 후 완화 이후 재발하거나, 이에 대해 불응성이 되었다.

[0110] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 세포의 복용량의 투여 시 또는 투여 이전에, 대상체는 중추신경계 (CNS) 침범과 관련된 또는 이를 포함하는 림프종을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었다. 제공된 임의의

방법의 일부 구현예에서, 상기 방법에 따라 치료되며, 세포의 복용량 투여 시 또는 투여 이전에 CNS 침범을 가지는 림프종을 나타냈거나 또는 나타내는 것으로 식별된 대상체의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%는 CNS 질병의 소산을 달성하였다.

[0111] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 세포의 복용량 투여 시 또는 투여 이전에, 대상체는 이중/삼중 유전자 이상 림프종 (또는 DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는 고급 B-세포 림프종 (이중/삼중 유전자이상))을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었고; 대상체는 화학요법-불응성 림프종, 선택적으로 화학요법-불응성 DLBCL을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었고; 대상체는 선행 요법에 대한 반응으로 완전 완화 (CR)를 달성하지 못했고; 및/또는 대상체는 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받은 지 1년 이내 또는 1년 미만에 재발하였다.

[0112] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 세포의 복용량의 투여 이전에, 세포의 복용량의 투여를 위한 대상체를 식별 또는 선별하는 단계로서, 상기 대상체는 이중/삼중 유전자이상 림프종 (또는 DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는 고급 B-세포 림프종 (이중/삼중 유전자이상)), 화학요법-불응성(chemorefractory) 림프종, 선택적으로 화학요법-불응성 DLBCL을 가지며, 악성종양, 선택적으로 NHL을 치료하는 선행 요법에 대한 반응으로 완전 완화 (CR)를 달성하지 못했고; 및/또는 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받은 지 1년 이내 또는 1년 미만에 재발하였고; 및/또는 중추신경계 (CNS) 침범과 관련된 또는 이를 포함하는 림프종을 가지고 있는 단계.

[0113] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가적인 치료제 또는 치료요법, 선택적으로 세포 요법 이외의, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> T 세포 요법 이외의 요법의 투여를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은 NHL 또는 악성종양을 치료하기 위한 것이고 및/또는 세포의 복용량의 지속성, 활성 및/또는 효능을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은 대상체가 세포의 복용량 투여 이후 1개월 이내, 2개월 이내 또는 3개월 이내에 세포 요법에 대한 반응을 나타내지 않는 경우, 선택적으로 CR 또는 OR을 나타내지 않는 경우 투여된다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은 다음의 대상체에게 투여된다: 선행 요법, 선택적으로 화학요법제를 사용한 선행 요법으로의 치료 이후 안정적 또는 진행적 질병 (SD/PD)을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체, Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체, 형질전환된 여포성 림프종 (tFL)을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체 및/또는 MZL 및 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체. 일부 구현예에서, 세포의 복용량 또는 추가적인 치료제 또는 치료요법의 투여 이전에, 상기 방법은 세포의 복용량 투여를 위한 대상체를 식별 또는 선별하는 단계로서, 상기 대상체는 선행 요법, 선택적으로 화학요법제를 사용한 선행 요법으로의 치료 이후, 안정적 또는 진행적 질병 (SD/PD)을 가지고, Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 2이고, 형질전환된 여포성 림프종 (tFL)을 가지고 및/또는 MZL 및 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL을 가지는 것인 단계를 포함한다. 임의의 이러한 일부 구현예에서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은 세포의 복용량의 투여 개시 이전에, 개시와 함께 또는 동시에 및/또는 개시 이후에 투여된다.

[0114] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, CAR은 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타)를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 항원 is a B 세포 항원, which 선택적으로 is CD19.

[0115] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 투여 이전에, 대상체는 플루다라빈(fludarabine) 및/또는 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)의 투여를 포함하는 림프구고갈 요법(lymphodepleting therapy)으로 전처치(precondition)되었다. 임의의 제공된 방법의 특정 구현예는, 투여 직전에, 대상체에게 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파마이드의 투여를 포함하는 림프구고갈 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 림프구고갈 요법은, 2-4 일 동안, 선택적으로 3 일 동안, 매일 약 200-400 mg/m<sup>2</sup>, 선택적으로 (약) 300 mg/m<sup>2</sup>의 사이클로포스파마이드, 및/또는 약 20-40 mg/m<sup>2</sup>, 선택적으로 30 mg/m<sup>2</sup>의 플루다라빈의 투여를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 림프구고갈 요법은, 3 일 동안, 매일 (약) 300 mg/m<sup>2</sup>의 사이클로포스파마이드 및 약 30 mg/m<sup>2</sup>의 플루다라빈의 투여를 포함한다.

[0116] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 세포 복용량 및/또는 림프구고갈 요법의 투여는 외래 환자 전달을 통해 수행된다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 세포의 복용량은 비경구로, 선택적으로 정맥 내로

투여된다.

- [0117] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 완화 (CR)를 달성하고, (약) 3 개월, 6 개월 또는 12 개월 이상의 무진행 생존 (PFS) 및/또는 전체 생존 (OS)을 나타내고; 평균적으로, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체는 (약) 6 개월, 12 개월, 또는 18 개월 이상의 중간 PFS 또는 OS를 나타내고; 및/또는 대상체는 요법 이후 적어도 (약) 6, 12, 18 개월 이상 동안 PFS 또는 OS를 나타낸다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 세포의 복용량의 투여 개시 이후 (약) 14 또는 28 일 에, 대상체의 혈액에서, 또는 상기 방법에 의해 치료되는 대부분의 대상체에서 감지될 수 있는, CAR<sup>+</sup> T 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 세포 및/또는 CAR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 세포의 수는,  $\mu\text{L}$  당 1 세포 초과,  $\mu\text{L}$  당 5 세포 초과 또는  $\mu\text{L}$  당 10 세포 초과이다.
- [0118] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 수득된 1차 T 세포이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, T 세포는 대상체에 대해 자가조직이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, T 세포는 대상체에 대해 동종이계이다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, T 세포는 복수의 조성물로서 투여되는 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하며, 상기 복수의 조성물은 CD4<sup>+</sup> T 세포 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 제1 조성물의 투여 및 다른 하나의 CD4<sup>+</sup> T 세포 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 제2 조성물의 투여를 포함한다.
- [0119] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 0 내지 12 시간 간격, 0 내지 6 시간 간격 또는 0 내지 2 시간 간격으로 투여된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 투여된다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 제1 조성물은 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 제1 조성물은 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 제1 조성물은 제2 조성물 이전에 투여된다.
- [0120] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, T 세포의 복용량은 단일 복용량으로서 대상체에게 투여되거나 또는 2 주, 1 개월, 3 개월, 6 개월, 1 년 이상의 기간 내에 한 번만 투여된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, T 세포의 복용량은 제1 T세포의 복용량 및 T세포의 연속 복용량을 포함하는 이중 복용량으로서 투여되고, 여기서 제1 복용량 및 제2 복용량 중 하나 또는 둘 모두 복수의 T 세포 조성물의 투여를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 연속 복용량은 제1 복용량의 세포의 투여 개시 이후 (약) 7 일 또는 14 일 초과 이후 및 약 28 일 미만에 투여된다.
- [0121] 본 명세서에는 제조 물품이 제공되며, 이러한 제조 물품은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하는 세포 요법, 및 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하고, 설명서는 다음을 명시한다: 세포의 복용량은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 또는 가지는 것으로 식별된 대상체에 투여되어야 하며, 상기 NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B로부터 선택되고, 여기서 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었고; 투여되는 T 세포의 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는 T 세포의 복용량이 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CAR를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포를 정해진 비율로 투여하는 것을 명시하며, 이러한 비율은 선택적으로 대략 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이다.
- [0122] 본 명세서에는 제조 물품이 제공되며, 이러한 제조 물품은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하는 세포 요법, 및 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하고, 설명서는 다음을 명시한다: T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CAR를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포가 정해진 비율로 투여되어야 하며, 이러한 비율은 선택적으로 대략 1:1이고; 세포의 복용량은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 또는 가지는 것으로 식별된 대상체에 투여되어야 하고, 상기 NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B로부터 선택된다.

- [0123] 본 명세서에는 제조 물품이 제공되며, 이러한 제조 물품은 카메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하는 세포 요법, 및 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하고, 설명서는 다음을 명시한다: 세포의 복용량은 비-호지킨 림프종 (NHL), 선택적으로 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)으로부터 선택되는 NHL을 가지거나 또는 가지는 것으로 식별된 대상체에게 투여되어야 하고, 투여되어야 하는 T 세포의 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포를 포함하고; T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 CAR를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포가 정해진 비율로 투여되어야 하고, 이러한 비율은 (대략) 1:1이다.
- [0124] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는 세포의 복용량이 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 0, 1 또는 2, 선택적으로 ECOG 점수가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체에게 투여될 것을 추가로 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는, 세포의 복용량 투여 직전에 또는 세포의 복용량의 1 개월 이내에, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 받지 않은 대상체에게 투여됨을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 시제는 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실투시맙, 및/또는 아스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이거나 또는 이를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는 세포의 복용량이 MZL 및 CLL (Richter's)으로부터형질전환된 DLBCL을 가지는 대상체에게 투여하기 위한 것이 아니며 및/또는 신생이거나 또는 무통성 질병으로부터 형질전환된 DLBCL을 가지는 대상체를 위한 것임을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는 대상체가 MZL 및 CLL (Richter's)으로부터형질전환된 DLBCL을 가지지 않음을 명시한다.
- [0125] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는 세포 요법의 투여가 이중/삼중 유전자이상 림프종 (또는 DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는 고급 B-세포 림프종 (이중/삼중 유전자이상))을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체, 화학요법-불응성 림프종, 선택적으로 화학요법-불응성 DLBCL을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체; 및/또는 선행 요법에 대한 반응으로 완전 완화 (CR)를 달성하지 않은 대상체에게 대한 것임을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, CAR은 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타)를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 항원은 B 세포 항원이고, 이는 선택적으로 CD19이다.
- [0126] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예는 림프구고갈 요법과 함께, 그 이후에 또는 이와 관련하여 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함하며, 상기 림프구고갈 요법은 선택적으로 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파마이드를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 림프구고갈 요법은, 2-4 일 동안, 선택적으로 3 일 동안, 매일 약  $200-400 \text{ mg/m}^2$ , 선택적으로 (약)  $300 \text{ mg/m}^2$ 의 사이클로포스파마이드, 및/또는 약  $20-40 \text{ mg/m}^2$ , 선택적으로  $30 \text{ mg/m}^2$ 의 플루다라빈의 투여를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 림프구고갈 요법은, 3 일 동안, 매일 (약)  $300 \text{ mg/m}^2$ 의 사이클로포스파마이드 및 약  $30 \text{ mg/m}^2$ 의 플루다라빈의 투여를 포함한다.
- [0127] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는 세포 요법의 투여가 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나 투여될 수 있고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 투여됨을 추가로 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는 세포 요법이 비경구 투여, 선택적으로 정맥내 투여용임을 추가로 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 세포 요법은 대상체로부터 수득된 1차 T 세포를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, T 세포는 대상체에 대해 자가조직이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, T 세포는 대상체에 대해 동종이계이다.
- [0128] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 제조 물품은 세포 요법의 복수의 조성물을 포함하고, 상기 복수의 조성물은  $CD4^+$  T 세포 또는  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 유전자 조작 세포의 제1 조성물을 포함하고, 여기서 설명서는 제1 조성물이 다른 하나의  $CD4^+$  T 세포 또는  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 제2 조성물과 함께 사용되기 위한 것임을 명시하고, 여기서 선택적으로 제1 조성물의 세포 및 동일한 조성물의 세포는 동일한 대상체로부터 유래된다.

- [0129] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는, 제1 조성물 및 제2 조성물이 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 정해진 비율로 투여되어야 하고, 이러한 비율은 선택적으로 대략 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 정해진 비율은 (대략) 1:1이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 조성물은 동결보호제를 추가로 포함하고 및/또는 물품은 대상체에게 투여하기 전에 조성물을 해동시키기 위한 설명서를 추가로 포함한다.
- [0130] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물 및 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 0 내지 12 시간 간격, 0 내지 6 시간 간격 또는 0 내지 2 시간 간격으로 투여하는 것을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물 및 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하 간격으로 투여하는 것을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는 CD8<sup>+</sup> 세포를 포함하는 조성물을 투여하기 전, CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 CD4<sup>+</sup> 세포를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 투여하는 것을 명시한다.
- [0131] 본 명세서에는 하나 이상의 분석물을 검출할 수 있는 하나 이상의 시약, 및 치료, 선택적으로 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 생물학적 샘플을 분석하기 위해 상기 시약을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 제조 물품이 제공되며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하며, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신(에오타신), G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택된다.
- [0132] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예는 세포 요법을 추가로 포함하고 및/또는 세포 요법으로의 치료 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예는 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료 및/또는 대상체에서 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료의 투여를 위한 설명서를 추가로 포함한다.
- [0133] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 분석물에 대한 역치 수준이거나 이상인 경우, 다음을 추가로 명시한다: 대상체에게 세포 요법 투여 개시 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후, 대상체에게 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계; 및/또는 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로 세포 요법을 대상체에게 투여하는 단계; 및/또는 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 한다.
- [0134] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는, 분석물의 수준, 양 또는 농도가 분석물에 대한 역치 수준 미만인 경우, 대상체에게 세포 요법을, 선택적으로 비감소된 복용량으로, 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여하는 단계를 추가로 명시한다.
- [0135] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 명시하며, 설명서는, 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우, 다음을 추가로 명시한다: 세포 요법의 투여는, 세포 요법 투여 이전 또는 동시에 및/또는 발열 이외의 독성 증상 또는 징후 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여하는 것을 포함하지 않고; 및/또는 세포 요법의 투여는 대상체에게 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 투여되어야 하거나 투여될 수 있다.
- [0136] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 역치 수준은 재조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기

이전, 대상체 군으로부터 수득된 생물학적 샘플 중 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도의 표준 편차 이내이며, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다. 본 명세서에는 세포 요법을 포함하는 제조 물품이 제공되며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물, 및 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 수준, 또는 양 또는 농도의 생물학적 샘플에서의, 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 수득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않고, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택된다.

[0137] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 상기 평가는 선택적으로 분석물을 직접적으로 또는 간접적으로 검출할 수 있는 시약을 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계 및 생물학적 샘플 중 분석물의 수준, 양 또는 농도를 결정하는 단계를 포함하는 검출을 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예는 시약을 추가로 포함하고 및/또는 분석물을 검출하기 위한 시약 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예는 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료 및/또는 대상체에서 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료의 투여를 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0138] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 경우, 다음을 명시한다: 치료적 세포 조성물 또는 유전자 조작 세포의 투여의 개시 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후, 대상체 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계; 및/또는 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로 세포 요법을 투여하는 단계; 및/또는 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 한다.

[0139] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 세포 요법의 투여를 위한 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우, 대상체에게 세포 요법을, 선택적으로 비감소된 복용량으로, 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여하는 단계를 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 명시하며, 설명서는, 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우, 다음을 추가로 명시한다: 세포 요법의 투여는, 세포 요법 투여 이전 또는 동시에 및/또는 발열 이외의 독성 증상 또는 징후 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여하는 것을 포함하지 않고; 및/또는 세포 요법의 투여는 대상체에게 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 투여되어야 하거나 투여될 수 있다.

[0140] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 역치 수준은 재조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전 대상체 군으로부터 수득된 생물학적 샘플 중 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도의 표준 편차 이내이며, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다.

[0141] 본 명세서에는 제조 물품이 제공되며, 이는 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제, 및 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 수준, 또는 양 또는 농도의 생물학적 샘플에서의 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 시제를 투여하기 위한 설명서를 포함하고, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택된다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 상기 평가는 선택적으로 분석물을 직접적으로 또는 간접적으로 검출할 수 있는 시약을 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계 및 생물학적 샘플 중 분석물의 수준, 양 또는 농도를 결

정하는 단계를 포함하는 검출을 포함한다.

- [0142] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 설명서는 시체가 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후 투여되어야 하고, 및/또는 세포 요법으로의 치료 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 상기 생물학적 샘플은 시체 또는 세포 요법을 투여하기 이전에 대상체로부터 수득된다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 시약은 골수 세포 집단의 마커 또는 세포에 특이적으로 결합하는 결합 분자이다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 시약은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플이거나, 이로부터 수득된다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 분석물을 검출하기 위한 시약을 포함하고 및/또는 분석물을 검출하기 위한 시약 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예는 세포 요법을 추가로 포함하고 및/또는 세포 요법으로의 치료 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.
- [0143] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 시체를 투여하기 위한 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 경우 시체를 대상체에게 투여하는 단계를 명시한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 설명서는 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추라고 명시하며, 여기서 시체의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후, 수행되어야 한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 시체를 투여하기 위한 설명서는, 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 명시하며, 여기서, 선택적으로 설명서는 세포 요법이 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나 투여될 수 있는 것을 명시한다.
- [0144] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 역치 수준은 제조함 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전 대상체 군으로부터 수득된 생물학적 샘플 중 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도의 표준 편차 이내이며, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 제조함-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 분석물에 대한 분석 또는 평가는 면역분석에 의해 이루어진다.
- [0145] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 독성은 신경독성 또는 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 선택적으로 등급 1 이상의 신경독성 또는 CRS을 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 독성은 중증 신경독성을 포함하고 및/또는 등급 2 이상의 신경독성, 등급 3 이상의 신경독성, 적어도 장기적 등급 3 신경독성을 포함하고 또는 등급 4 이상 또는 등급 5 신경독성이거나; 및/또는 독성은 중증 CRS을 포함하고 및/또는 등급 2 이상 또는 등급 3 이상 CRS을 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 독성은 뇌 부종과 관련이 있다.
- [0146] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 다음 중 하나 이상이거나, 이를 포함한다: 스테로이드; IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용체, IFN $\gamma$  IFN $\gamma$  R, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$  알파, TNFR1, IL-1, 및 IL-1R알파/IL-1베타로부터 선택되는 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제 또는 억제제; 또는 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 길항제 또는 억제제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩타이드 및 핵산 중으로부터 선택되는 시제이거나, 또는 이를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 항-IL-6 항체 또는 항-IL6 수용체 항체이다.
- [0147] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙, 실투시맙, 클라자키주맙, 사릴루맙, 올로키주맙 (CDP6038), 엘실리모맙, ALD518/BMS-945429, 시투쿠맙 (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 가운데서 선택된 시제이거나, 이를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙이거나, 이를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 실투시맙이거나, 이를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 스테로이드는 텍사메타손이거나, 이를 포함한다.
- [0148] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제는 항-염증제, NADPH 산화효소 억제제 (NOX2), 칼슘 채널 차단제, 소듐 채널 차단제로부터 선택되며, GM-

CSF를 억제하고, CSF1R를 억제하고, CSF-1에 특이적으로 결합하고, IL-34에 특이적으로 결합하고, 핵 인자 카파 B (NF- $\kappa$ 의 활성을 억제하고, CB<sub>2</sub> 수용체를 활성화하고 및/또는 CB<sub>2</sub> 작용제,  $\alpha$  포스포다이에스터라제 억제제, microRNA-155 (miR-155)를 억제하거나 또는 microRNA-124 (miR-124)를 상향조절한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시체는 소분자, 펩타이드, 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 모방체, 앵타머, 또는 핵산 분자이다.

[0149] 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 시체는 미노사이클린(minocycline), 날록손(naloxone), 니모디핀(nimodipine), 리루졸(Riluzole), MOR103, 레날리도마이드(lenalidomide), 카나비노이드(cannabinoid, 선택적으로 WIN55 또는 212-2), 정맥내 면역글로불린(IVIg), 이부딜라스트(ibudilast)핵산, 항-miR-155 잠금 핵산(locked nucleic acid, LNA), MCS110, PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-다이아민(GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, 에막투주맙(emactuzumab), IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003으로부터 선택된다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 시체는 콜로니 자극 인자 1 수용체(CSF1R)의 억제제이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 억제제는 PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-다이아민(GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945 또는  $\alpha$ 의 억제학적 염 또는 프로드럭; 에막투주맙, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003으로부터 선택되거나, 또는 이의 항원-결합 단편; 또는 전술한 임의의 억제제의 조합물이다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 억제제는 PLX-3397이다.

[0150] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 질병 또는 병태는 암이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종이다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고, 및/또는 급성 림프구성 백혈병(ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다.

[0151] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원(BCMA), 탄산 무수화효소 9(CAIX), tEGFR, Her2/neu(수용체 타이로신 키나제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 간염 B 표면 항원, 항-엽산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백 2(EPG-2), 상피 당단백 40(EPG-40), EPHA2, erbB2, erbB3, erbB4, erbB 이합체, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질(FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나제 삽입 도메인 수용체(kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원(PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2(IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐과 CMV, 뮤신 1(MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양 태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원(CEA), Her2/neu, 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2(OGD2), CE7, Wilms 종양 1(WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, G 단백질 연결 수용체 5D(GPCR5D), 또는 병원체-특이 항원이다.

[0152] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 T 세포 수용체 또는 기능적 비-T 세포 수용체이다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체(CAR)이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, CAR은 항원에 특이적으로 결합하는 세포 외 항원-인식 도메인 및 ITAM을 포함하는 세포 내 신호전달 도메인을 포함하며, 여기서 선택적으로, 세포 내 신호전달 도메인은 CD3-제타(CD3 $\zeta$  사슬의 세포 내 도메인을 포함하고; 및/또는 CAR은 공동자극 신호전달 영역을 추가로 포함하며, 이는 선택적으로 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함한다.

[0153] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 조작된 세포는 T 세포, 선택적으로 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup>를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 획득된 1차 T 세포이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없는 복용량은 약  $5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC), 예컨대 약  $2.5 \times 10^7$  이하, 약  $1.0 \times 10^7$  이하, 약  $5.0 \times 10^6$  이하, 약  $1.0 \times 10^6$  이하, 약  $5.0 \times 10^5$  이하, 또는 약  $1 \times 10^5$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)이거나, 또는 이를 포함한다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 독성 또는 중증

독성의 발생 위험과 관련이 없는 복용량은 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$  전체 제조합 수용체-발현 세포, 선택적으로  $CAR^+$  세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), 예컨대  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^5$ ,  $5.0 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $5.0 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^6$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1.0 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^7$  또는  $2.5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$  전체 제조합 수용체-발현 세포, 선택적으로  $CAR^+$  세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)이거나, 또는 이를 포함한다.

[0154] 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 시약은 검출가능하게 표시되고, 선택적으로 형광 표시된다. 제공된 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-알파, IFN-알파2, MCP-1 및 MCP-1베타이다. 제공된 임의의 제조 물품의 특정 구현예에서, 하나 이상의 분석물은 LDH이거나, 또는 이를 포함한다.

[0155] 본 명세서에는 치료를 위한 대상체를 선별하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: (a) 생물학적 샘플을 하나 이상의 분석물을 감지할 수 있거나 이에 대해 특이적인 하나 이상의 시약과 접촉시키는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택되고, 여기서 상기 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하고, 상기 세포 요법은 선택적으로 제조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하는 단계; 및 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 제조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및 (b) 대상체를 선별하는 단계로서, (i) 샘플 내 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상임에 따라, 세포 요법에 대해 독성 발생의 위험에 있는 대상체를 식별하는 단계; 또는 (ii) 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 단계.

[0156] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서: (a) (i)의 대상체는, 대상체에게 (1) 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료 및 (2) 세포 요법을 투여하도록 선별되며, 여기서 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후에 두어되어야 하며; 및/또는 (c) (i)의 대상체는 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로, 대상체에게 세포 요법을 투여하기 위해 선별되고; 및/또는 (b) (i)의 대상체는 대상체에게 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 투여하기 위해 선별되며, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 한다.

[0157] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, (i)의 대상체가 선별되며, 상기 방법은 다음의 단계를 추가로 포함한다: (a) 대상체에게 (1) 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료 및 (2) 세포 요법을 투여하는 단계로서, 여기서 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후 수행되는 단계; 및/또는 (b) 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로, 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계; 및/또는 (c) 대상체에게 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없는, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 세포 요법 또는 세포 요법의 유전자 조작 세포의 복용량을 투여하는 단계; 및/또는 (d) 대상체에게 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 투여하는 단계, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 한다.

- [0158] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서: (a) (ii)의 대상체는 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고, 선택적으로 비감소된 복용량으로, 세포 요법을 대상체에게 투여하기 위해 선별되고; (b) (ii)의 대상체는 세포 요법을 대상체에게 투여하기 위해 선별되며, 여기서 상기 세포 요법은, 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여하는 것을 포함하지 않고; 및/또는 (ii)의 대상체는 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 세포 요법을 투여하기 위해 선별된다.
- [0159] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, (ii)의 대상체가 선별되며, 상기 방법은, 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고, 선택적으로 비감소된 복용량으로, 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, (ii)의 대상체가 선별되고, 상기 방법은 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 세포 요법의 투여는 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여하는 것을 포함하지 않고; 및/또는 세포 요법의 투여는 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나, 또는 투여될 수 있다.
- [0160] 본 명세서에는 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: (a) 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도에 대해 생물학적 샘플을 분석하는 단계로서, 여기서 생물학적 샘플은 치료, 선택적으로 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하고, 상기 세포 요법은 선택적으로 질병 또는 병태를 치료하기 위해 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택되는 단계; 및 (b) 분석의 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 대상체에게 세포 요법, 및, 선택적으로, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계.
- [0161] 본 명세서에는 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은, 대상체로부터의 생물학적 샘플을, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도에 대하여 분석한 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 대상체에게 (i) 질병 또는 병태를 치료하기 위해 재조합 수용체를 발현하는 유전적으로 조작된 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하는 세포 요법, 및, 선택적으로, (ii) 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하고, 여기서 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고; 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택된다.
- [0162] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 상기 분석은 선택적으로 분석물을 직접적으로 또는 간접적으로 검출할 수 있는 시약을 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계 및 생물학적 샘플 중 분석물의 수준, 양 또는 농도를 결정하는 단계를 포함하는 검출을 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 경우: 대상체에게 시제 또는 다른 치료 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후 투여하고; 및/또는 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로 세포 요법을 대상체에게 투여하고; 및/또는 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 대상체에게 세포 요법을 투여하며, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 한다.
- [0163] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 경우, 세포 요법의 투여는 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료의 투여를 포함하지 않고; 및/또는 세포 요법의 투여는 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나 또는 투여될 수 있다.
- [0164] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 대상체에게, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소

또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하며, 여기서 상기 대상체는 치료, 선택적으로 세포 요법으로의 치료를 위한 후보이고, 상기 세포 요법 선택적으로 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하며; 상기 대상체는, 대상체로부터의 생물학적 샘플의, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도에 대한 분석의 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 독성 발생의 위험이 있는 것으로 식별되었으며, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않으며, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택된다.

[0165] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 상기 분석은 선택적으로 분석물을 직접적으로 또는 간접적으로 검출할 수 있는 시약을 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계 및 생물학적 샘플 중 분석물의 수준, 양 또는 농도를 결정하는 단계를 포함하는 검출을 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 시제는 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 경우, 대상체에 투여된다.

[0166] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 시제는 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후, 대상체에게 투여된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 역치 수준은 재조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전, 대상체 군으로부터 취득된 생물학적 샘플에서 골수 마커에 대해 양성인 세포 표면의 평균 퍼센트 또는 개수의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 퍼센트 또는 개수의 표준 편차 이내이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다.

[0167] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 역치 수준은 재조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전 대상체 군으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도의 표준 편차 이내이며, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 시약은 골수 세포 집단의 마커 또는 세포에 특이적으로 결합하는 결합 분자이다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 시약은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플이거나 이로부터 취득된다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 세포 분석물을 분석 또는 평가하는 단계는 면역분석을 포함한다.

[0168] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 독성은 신경독성 또는 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 선택적으로 등급 1 이상의 신경독성 또는 CRS를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 독성은 중증 신경독성을 포함하고 및/또는 등급 2 이상의 신경독성, 등급 3 이상의 신경독성, 적어도 장기적 등급 3 신경독성을 포함하고 또는 등급 4 이상 또는 등급 5 신경독성이거나; 및/또는 독성은 중증 CRS를 포함하고 및/또는 등급 2 이상의 또는 등급 3 이상의 CRS를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 독성은 뇌 부종과 관련이 있다.

[0169] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 다음 중 하나 이상이거나, 이를 포함한다: 스테로이드; IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용체, IFN $\gamma$  IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ 알파, TNFR1, IL-1, 및 IL-1R알파/IL-1베타로부터 선택되는 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제 또는 억제제; 또는 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 길항제 또는 억제제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩타이드 및 핵산 중으로부터 선택되는 시제이거나, 또는 이를 포함한다.

[0170] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 항-IL-6 항체 또는 항-IL6 수용체 항체이다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙, 실투시맙, 클라라키주맙, 사틸루맙, 울로키주맙 (CDP6038), 엘실리모맙, ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙 (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 가운데서 선택된 시제이거나, 이를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙이거나, 이를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 시제 또는 다른 치료는 실투시맙이거나, 이를 포함한다.

[0171] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 스테로이드는 텍사메타손이거나, 이를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제는 항-염증제, NADPH 산화효소 억제제 (NOX2), 칼슘 채널 차단제, 소듐 채널 차단제로부터 선택되며, GM-CSF를 억제하고, CSF1R를 억

제하고, CSF-1에 특이적으로 결합하고, IL-34에 특이적으로 결합하고, 핵 인자 카파 B (NF- $\kappa$ 의 활성을 억제하고, CB<sub>2</sub> 수용체를 활성화하고 및/또는 CB<sub>2</sub> 작용제, a 포스포다이에스터라제 억제제, microRNA-155 (miR-155)를 억제하거나 또는 microRNA-124 (miR-124)를 상향조절한다.

[0172] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시체는 소분자, 펩타이드, 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 모방체, 앵타머, 또는 핵산 분자이다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 시체는 미노사이클린(minocycline), 날록손(naloxone), 니모디핀(nimodipine), 리루졸(Riluzole), MOR103, 레날리도마이드(lenalidomide), 카나비노이드(cannabinoid, 선택적으로 WIN55 또는 212-2), 정맥내 면역글로불린 (IVIg), 이부딜라스트(ibudilast)핵산, 항-miR-155 잠금 핵산(locked nucleic acid, LNA), MCS110, PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-다이아민 (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, 에막투주맙(emactuzumab), IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003으로부터 선택된다.

[0173] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 시체는 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)의 억제제이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 억제제는 PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-다이아민 (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945 또는 a 이의 약제학적 염 또는 프로드럭; 에막투주맙, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003으로부터 선택되거나, 또는 이의 항원-결합 단편; 또는 전술한 임의의 억제제의 조합물이다.

[0174] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 억제제는 PLX-3397이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병변 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 질병 또는 병태는 암이다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다.

[0175] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산 무수화효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 간염 B 표면 항원, 항-엽산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), EPHA2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB 이합체, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐과 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, Wilms 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), 또는 병원체-특이 항원이다.

[0176] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 T 세포 수용체 또는 기능적 비-T 세포 수용체이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, CAR은 항원에 특이적으로 결합하는 세포 외 항원-인식 도메인 및 ITAM을 포함하는 세포 내 신호전달 도메인을 포함하며, 여기서 선택적으로, 세포 내 신호전달 도메인은 CD3-제타 (CD3 $\zeta$  사슬의 세포 내 도메인을 포함하고; 및/또는 CAR은 공동자극 신호전달 영역을 추가로 포함하며, 이는 선택적으로 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함한다.

[0177] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 조작된 세포는 T 세포, 선택적으로 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup>를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 획득된 1차 T 세포이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 세포 요법은 (약) 1 x 10<sup>5</sup> 내지 1 x 10<sup>8</sup> 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), (약) 5 x 10<sup>5</sup> 내지 1 x 10<sup>7</sup> 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또

는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T 세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)의 투여를 포함한다.

[0178] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 세포 요법은  $1 \times 10^8$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC),  $1 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC),  $0.5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC),  $1 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC),  $0.5 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)의 투여를 포함한다.

[0179] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없는 복용량은 약  $5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), 예컨대 약  $2.5 \times 10^7$  이하, 약  $1.0 \times 10^7$  이하, 약  $5.0 \times 10^6$  이하, 약  $1.0 \times 10^6$  이하, 약  $5.0 \times 10^5$  이하, 또는 약  $1 \times 10^5$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)이거나, 또는 이를 포함한다.

[0180] 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없는 복용량은 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), 예컨대  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^5$ ,  $5.0 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $5.0 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^6$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1.0 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^7$  또는  $2.5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)이거나, 또는 이를 포함한다. 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 조작된 세포는 대상체에 대해 자가조직이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 조작된 세포는 대상체에 대해 동종이계이다. 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, 시약은 검출가능하게 표지되고, 선택적으로 형광 표지된다.

[0181] 일부 구현예에서, 설명서는 하나 이상의 분석물 각각에 대한 역치 수준의 정보를 개별적으로 제공하며, 이는 세포 요법으로의 치료에 대한 반응을 나타낼 가능성이 있는지 여부를 나타낸다. 일부 구현예에서, 설명서는 하나 이상의 분석물 각각에 대한 역치 수준의 정보를 개별적으로 제공하며, 이는 세포 요법에 대한 투여에 따라 지속 반응을 나타낼 가능성이 있는지 여부를 나타낸다. 일부 구현예에서, 설명서는 하나 이상의 분석물 각각에 대한 역치 수준의 정보를 개별적으로 제공하며, 이는 세포 요법에 대한 투여에 따라 독성을 나타낼 가능성이 있는지 여부를 나타낸다.

**도면의 간단한 설명**

[0182] **도 1**은 대상체의  $\geq 20\%$ 에서 발생한 실험실 이상 및 치료-응급 부작용 사례 (TEAE)를 경험한 대상체의 백분율을 보여준다. 연구 치료와 무관하고 림프종의 진행으로 인한 다-기관 부전의 등급 5AE; 점진적 호흡 부전에 대한 기계 호흡을 거부하였지만 성장 인자 및 광범위한 항생제 및 항진균제에 대하여 호중구 감소적 (neutropenic)인 대상체에서 23일에 발생한, 조사자가 플루타라빈, 사이클로 포스파마이드 및 CAR T 세포 요법과 관련되었다고 평가한, 미만성 폐포 손상의 등급 5 AE.

**도 2**는 CRS 및 신경 독성의 발병까지 관측된 시간을 보여주는 카플란 마이어 곡선 (Kaplan meier curve)이다.

**도 3A 및 도 3B**는 치료되는 대상체의 서브그룹 중의 3 개월 객관적 반응 비율 (ORR)을 도시한다.

**도 4a 및 도 4b**는, 전체 및 핵심 코호트에서의 반응 지속 기간 (CR/PR, CR 또는 PR) 및 전체 생존율을 보여준다.

도 5a는 상이한 투여 수준의 치료-후 다양한 시점에서 말초 혈액 중의 CAR<sup>+</sup>T 세포의 약물동력학을 보여준다. 도 5b는 반응체와 비반응체 간의 치료-후 다양한 시점에서 말초 혈액중의 CAR<sup>+</sup>T 세포의 약물동력학을 보여준다. 도 5c는 임의의 신경 독성이 발생하거나 발생하지 않은 대상체에서 치료-후 다양한 시점에서 말초 혈액 중의 CAR<sup>+</sup>T 세포의 약물동력학을 보여준다.

도 6A는 특정 시점에 측정된 화학요법-불응성 형질전환된 DLBCL을 가지는 대상체의 말초 혈액에서 CD3<sup>+</sup>/CAR<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CAR<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>/CAR<sup>+</sup> T 세포 수를 나타낸다. 도 6B는 우측 중간 두개골 포스에서의 두개 내 이상 및 우측 후이 귀 영역의 피하 조직에서의 광범위한 이상을 나타내는 전처리 축 PET-CT 이미지를 도시한다. 도 6C항 -CD19 CAR<sup>+</sup>T 세포로 처리한 후의 도 2B에서의 이상의 소산을 나타내는 후 처리 PET-CT 이미지이다. 도 6D는 오른쪽 중간 두개와에서 균일하게 증가하는 질량을 보여주는 전처리 뇌 MRI (조영제 사용된 고해상도 T<sub>1</sub>-강조 이미지, 축상도)이다. 도 6E는 증가하는 덩어리의 거의-완전한 (near-complete) 소산을 보여주는 치료 후 MRI 이미지이다. 도 6F는 <sup>18</sup>F-플루오로디옥시글리코오스(화살표)의 다량 섭취와 관련된 오른쪽 후부 이종양 (posterior auricular tumor) 재발을 보여주는 축상 PET-CT 이미지이다. 도 6G는 절개 생검 및 CAR<sup>+</sup>T 세포의 재-증식 후 후부 이종양의 해소를 보여주는 PET-CT 이미지이다.

도 7은 CAR<sup>+</sup>T 세포의 투여 전에 대상체의 혈청 내에서 측정된 분석물 수준과 신경 독성 발생에 대한 상관관계를 보여준다.

도 8은, CAR-T-발현 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포를 함유하는 항-CD19 세포 요법으로 치료된 NHL 대상체들의 전체 코호트 및 코어 코호트 내의 개별적인 대상체들에서, 무-진행 시간 (개월)을 플롯팅하고 전체 최고 반응 및 반응 지속, 및 기간에 걸쳐 관찰된 개별적인 임상 결과를 나타낸 그래프를 보여준다. a: 별도로 명시된 경우를 제외하고, 1 개월에 BOR 획득한 환자들; b: 2 명의 환자에서 관찰된 림프종에 의한 CNS 관여에 대한 완전한 해소; c: 질병 진행에 따라 생검 후 재-확장된 1명의 환자.

도 9A는 항-CD19 CAR-발현 세포를 투여받은 적이 있는 87명의 대상체로부터 수득한 샘플에서, 절단된 수용체에 특이적인 항체를 사용하여 유동 세포 측정법으로 평가한, CAR-발현 CD3<sup>+</sup> 세포/ $\mu$ L 혈액의 중앙값 ( $\pm 4$ 분위수) (CD3, 동그라미; N = 87); 또는 CAR을 인코딩하는 벡터 내에 존재하는 마멋 간염 바이러스(woodchuck hepatitis virus) 전사-후 조절 요소 (WPRE)에 대하여 특이적인 프라이머를 사용하는 정량적인 중합효소 연쇄 반응 (qPCR)에 의해 평가한, 통합된 CAR 전이유전자(transgene)/ $\mu$ g 게놈 DNADML 복제 수의 중앙값 ( $\pm 4$ 분위수) (qPCR, 네모; N = 85)을 도시한다. 유세포 분석법에서 CAR<sup>+</sup> 세포 검출을 위한 컷오프는 CAR<sup>+</sup> 게이트에서 25건 이상으로 설정되었고, qPCR에 대한 검출 한계는 게놈 DNA  $\mu$ g 당 CAR 전이유전자의 12.5 복제본 이상이였다.

도 9B는 11일  $\pm$  3일에 항-CD19 CAR-발현 세포를 투여받은 적이 있는 67명의 대상체로부터 수득한 혈액 및 골수 샘플에서 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 세포/ $\mu$ L의 상대적인 수를 도시한다. 선은 단일 선을 나타내며 회귀 선이 아니다.

도 10A 및 10B는 DL1에서 CAR-발현 T 세포를 투여받고, 미만성 거대 B-세포 림프종 신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환 (DLBCL, NOS; N=27), 형질전환된 여포성 림프종 (tFL; N=10), 변연부 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병으로부터 형질전환된 DLBCL (tMZL/tCLL; N=4), 또는 외투 세포 림프종 (MCL; N=5)을 가지는 대상체 서브그룹에서 제1일 내지 제18일의 곡선 아래 면적 (AUC<sub>0-28</sub>; 도 10A) 및 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포의 최대 혈청 농도 (C<sub>max</sub>; CAR<sup>+</sup> 세포/ $\mu$ L 혈액; 도 10B)의 중간값 ( $\pm$ 사분위수)을 도시한다.

도 11A 및 11B는DL1 또는 DL2에 CAR<sup>+</sup> 세포를 받은 대상체에서 제0일 내지 제28일의 곡선 아래 면적 (AUC<sub>0-28</sub>; 도 11A) 및 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포의 최대 혈청 농도 (C<sub>max</sub>; CAR<sup>+</sup> 세포/ $\mu$ L 혈액; 도 11B)의 중간값 ( $\pm$ 사분위수)을 도시한다.

도 12A-12D는 CRS가 발병하지 않은 (CRS 없음) 대상체들과 비교하여 사이토카인 방출 증후군 (임의의 CRS)가 발

병한 대상체들에서 (CD4<sup>+</sup>: 도 12A; CD8<sup>+</sup>: 도 12B), 또는 NT가 발병하지 않은 (NT 없음) 대상체들과 비교하여 신경 독성 (임의의 NT)가 발병한 대상체들에서 (CD4<sup>+</sup>: 도 12C; CD8<sup>+</sup>: 도 12D), 시간의 경과에 따른 CAR-발현 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포/ $\mu$ L 혈액의 중앙값 ( $\pm$ 사분위수)를 도시한다.

도 13A 및 13B는 CR, PR 및 PDD의 최고의 전체적인 반응 (BOR), 또는 CR, PR 또는 PD의 3-개월 (M3) 지속 반응 갖는 대상체에 의해 그룹화된 대상체에서 피크 CD3<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포/ $\mu$ L (CD3<sup>+</sup> C<sub>max</sub>) 수를 도시한다.

도 14A는 높은 CAR<sup>+</sup> 세포 확장 (CD3<sup>+</sup> C<sub>max</sub> > 500)을 나타내는 대상체 및 낮은 CAR<sup>+</sup> 세포 확장 (CD3<sup>+</sup> C<sub>max</sub> < 500)을 나타내는 대상체로부터 수득한 혈청 샘플에서 전-림프구고갈 혈액 분석물 레벨을 도시한다.

도 14B는 높은 CAR<sup>+</sup> 세포 확장 (CD3<sup>+</sup> C<sub>max</sub> > 500)을 나타내는 대상체 및 낮은 CAR<sup>+</sup> 세포 확장 (CD3<sup>+</sup> C<sub>max</sub> < 500)을 나타내는 대상체로부터 수득한 혈청 샘플에서 피크 혈액 분석물 수준을 도시한다.

도 15는 CAR<sup>+</sup> 세포의 DL1 또는 DL2를 투여받은 개별적인 대상체에 대한, CD3<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포의 AUC<sub>0-28</sub> (세포\* 일/ $\mu$ L)에 대한 전-림프구 고갈 SPD (cm<sup>2</sup>)을 도시하는 도표를 도시한다.

도 16A 및 16B CRS가 발병하지 않은 (0등급의 CRS) 대상체들과 비교하여 사이토카인 방출 증후군이 발병된 (1-4 등급의 CRS) 대상체들 (도 16A)에서 또는 NT가 발병하지 않은 (0등급의 NT) 대상체들과 비교하여 신경독성이 발병된 (1-4 등급의 NT) 대상체 (도 16B)로부터 수득한 혈청 샘플에서 전-림프구 고갈 혈액 분석물 수준을 도시한다. 단위는 다음과 같다: 페리틴 및 D-이합체 ( $\mu$ g/L); CRP (mg/L) and 사이토카인 (pg/mL).

도 17은 대상체들에서 또는 NT가 발병하지 않은 (0등급의 NT) 대상체들과 비교하여 신경 독성이 발병된 (1-4 등급의 NT) 대상체들에서, 중앙 부담을 나타내는, 생성물 치수의 합 (SPD; cm<sup>2</sup>)과 락테이트 디하이드로게나제 (LDH; U/L) 수준인 전-림프구 고갈 환자 파라미터의 평가를 도시한다.

도 18A는 신경 독성 (1-4등급의 NT)가 발병한 대상체 또는 NT가 발병하지 않은 대상체 (0등급의 NT) (좌측 패널)에서, 및 CRS (1-4등급의 CRS)가 발병한 대상체 또는 CRS가 발병하지 않은 대상체 (0등급의 CRS) (우측 패널)에서 전-림프구 고갈 LDH (U/L) 수준에 대하여 전 림프구 고갈 SPD (cm<sup>2</sup>)을 도시하는 도표이다. 점선은 더 높은 비율의 CRS 또는 NT와 관련된 SPD (50cm<sup>2</sup> 이상) 또는 LDH (500U / L 이상) 수준을 나타낸다. 도 18B는 95% 신뢰 구간 (CI)로 SPD (50 cm<sup>2</sup> 이상) 또는 NT (500 U/L 이상)의 레벨에 기초하여 CRS 또는 NT가 발병할 승산비 추정치를 도시한다. 도 18C는 95 % 신뢰 구간 (CI)을 갖는 임계 값보다 낮은 값에 대한 승산비 추정치를 포함하여 SPD 또는 LDH의 레벨에 기초하여 CRS 또는 NT가 발병할 승산비 추정치를 도시한다.

도 19는 3개월에 반응을 가지지 않는 대상체에 대하여 3개월에 지속적인 반응을 가지는 대상체에서 전-림프구고갈 중앙 부담 파라미터 (SPD) 및 혈액 분석물 수준을 도시한다. 단위는 다음과 같다: 페리틴 및 D-이합체 ( $\mu$ g/L); CRP 및 SAA-1 (mg/L) 및 사이토카인 (pg/mL).

도 20A 및 20B는 CRS가 발병하지 않은 (CRS 없음) 대상체들과 비교하여 사이토카인 방출 증후군 (임의의 CRS)가 발병한 대상체들에서 (도 20A), 또는 NT가 발병하지 않은 (NT 없음) 대상체들과 비교하여 신경 독성 (임의의 NT)가 발병한 대상체들 (도 20B)로부터 수득한 혈청 샘플에서 피크 혈액 분석물 수준을 도시한다. 단위는 다음과 같다: CRP (mg/L), SAA-1 (mg/L) 및 사이토카인 (pg/mL).

도 21A는 안정한 질병 (SD) 또는 진행성 질병 (PD)을 갖는 대상체들 (N=17)과 비교하여 완전한 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)의 최고의 전체적인 반응 (BOR)을 갖는 대상체들 (N=57)로부터 수득한 혈청 샘플에서 피크 혈액 분석물 수준을 도시한다. 도 21B는 3-개월에 CR/PR을 나타내는 대상체들 (N=35)과 비교하여, SD/PD의 3-개월 반응을 갖는 대상체들 (N=31)로부터 수득한 혈청 샘플에서 피크 혈액 분석물 레벨을 도시한다. 단위는 다음과 같다: CRP (mg/L), SAA-1 (mg/L) 및 사이토카인 (pg/mL).

도 22는 95% 신뢰 구간으로 치료되는 대상체의 서브그룹 가운데 3개월 객관적 반응률 (ORR)을 도시한다.

도 23A 및 23B는 CR, PR를 달성한 대상체, 반응, 비-반응을 나타내는 모든 대상체, 및 모든 치료되는 대상체에 대해, 전체 코호트 (도 23A) 및 코어 코호트 (도 23B)에 대한 반응의 지속 (DOR)을 도시하고, 도 23C 및 23D는

전체 코호트 (도 23C) 및 코어 코호트 (도 23D)에 대한 전체 생존률을 도시한다. 반응 기간 동안 평균 F/U는 6.3 개월이었다.

도 24는  $\geq 20\%$  환자에서 발생한 전체 DLBCL 코호트 내 치료-응급 부작용 사례를 경험한 대상체의 백분율을 도시한다. 적어도 28 일의 후속 조치를 통해 DL1에 순응 제품으로 치려되는 MCL을 가지는 5명의 환자에 대한 데이터는 포함되지 않았다. <sup>b</sup> : CAR<sup>+</sup> T 세포 투여와 무관한 혈성 쇼크의 1 등급 5 AE. <sup>c</sup> : 점진적 호흡 부전에 대한 기계 호흡을 거부하였지만 성장 인자 및 광범위한 항생제 및 항진균제에 대하여 호중구 감소적 (neutropenic)인 환자에게서 23일에 발생한, 조사자가 플루다라빈, 사이클로 포스파마이드 및 CAR T 세포 요법과 관련되었다고 평가한, 미만성 폐포 손상의 등급 5 AE. <sup>d</sup> : 실험실 이상.

도 25는 전체 코호트에서 시간에 따라 CRS 또는 신경 독성을 발생시킨 대상체의 백분율을 도시한다.

도 26은 실시예 8에 기재된 CAR T 세포를 함유하는 조작된 세포 조성물을 생성하는 공정의 상이한 단계에서 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 세포를 위해 농축된 T 세포 조성물의 T 세포 순도를 나타내는 박스 플롯을 도시한다. 조성물 내 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 세포의 빈도 (% 전체 백혈구)가 도시되어 있다.

도 27A-27C 는 고함량 또는 저함량 제제의 치료적 세포 조성물에서 카스파제-3 음성 (도 27C) CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포의 농도 (도 27A), 생존력 (도 27B), 및 빈도를 도시하는 박스 플롯을 나타낸다.

도 28A는 DL1 및 DL2로 투여하기 위한 CAR T 세포 조성물에 존재하는 CD3<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포 수를 나타낸다. 도 28B 은 DL1 및 DL2로 투여하기 위한 CAR T 세포 조성물에 존재하는 CD4<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포, 및 CD4<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> TNF- $\alpha$ <sup>+</sup> 세포 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> TNF- $\alpha$ <sup>+</sup> 세포 수를 나타낸다.

도 29는 실시예 6에 기재된 연구 시점에  $\geq 20\%$  대상체에서 발생한 전체 DLBCL 코호트 내 치료-응급 부작용 사례를 경험한 대상체의 백분율을 도시한다. 적어도 28 일의 후속 조치를 통해 DL1에 순응 제품으로 치려되는 MCL을 가지는 6명의 환자에 대한 데이터는 포함되지 않았다. <sup>b</sup> : 질병 진행 환경에서 발생한 CAR<sup>+</sup> T 세포 투여와 무관한 혈성 쇼크의 1 등급 5 AE. <sup>c</sup> : 점진적 호흡 부전에 대한 기계 호흡을 거부하였지만 성장 인자 및 광범위한 항생제 및 항진균제에 대하여 호중구 감소적 (neutropenic)인 환자에게서 23일에 발생한, 조사자가 플루다라빈, 사이클로 포스파마이드 및 CAR T 세포 요법과 관련되었다고 평가한, 미만성 폐포 손상의 등급 5 AE. 실험실 이상.

도 30는 95% 신뢰 구간으로 치료되는 대상체의 서브그룹 가운데 6개월 객관적 반응률 (ORR)을 도시한다. <sup>a</sup> 코어 코호트 내 모든 투여량 수준으로 모든 DLBCL 치료되는 대상체를 포함한다.

도 31A 및 31B는 CR, PR를 달성한 대상체, 반응, 비-반응을 나타내는 모든 대상체, 및 모든 치료되는 대상체에 대해, 전체 코호트 (도 31A) 및 코어 코호트 (도 31B)에 대한 반응의 지속 (DOR)을 도시하고, 도 31C 및 31D는 전체 코호트 (도 31C) 및 코어 코호트 (도 31D)에 대한 전체 생존률을 도시한다. NE, 추정 불가(not estimable)

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0183] I. 유전자 조작 세포를 사용한 세포 요법의 방법 및 용도

[0184] 일반적으로 암 또는 종양, 예컨대 백혈병 또는 림프종, 특히 구체적으로 비-호지킨 림프종 (NHL)을 이거나, 또는 이를 포함하는 질병 또는 병태를 가지는 대상체의 치료를 위한 조작된 세포 (예를 들어, T 세포) 및/또는 이의 조성물의 방법 및 용도가 제공된다. 일부 양태에서, 상기 방법 및 용도는 특정 대안의 방법과 비교하여, 예를 들어, 치료되는 특정 대상체 그룹에서, 반응의 개선 및/또는 더욱 지속적인 반응 또는 효능 및/또는 독성의 위험 또는 다른 부작용의 감소를 제공하거나, 또는 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 특정 개수의 또는 상대적인 개수의 조작된 세포 투여, 특정 유형의 세포의 정해진 비율로의 투여, 특정 환자 집단, 예컨대 특정 위험 프로파일, 병기결정(staging), 및/또는 선행 치료 이력을 가지는 환자 집단의 치료, 및/또는 이의 조합에 의해 유리하다. 또한 특정 파라미터, 예를 들어, 독성의 발생과 관련될 수 있는 특정 바이오마커 또는 분석물의 발현을 평가하는 단계를 포함하는 방법, 및 독성을 예방 및/또는 완화하기 위한 치료 방법, 예를 들어, 중재 요법이 제공된다. 또한, 면역요법 및/또는 세포 요법의 투여 이후, 결과, 예컨대 치료 결과, 예컨대 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR), 선택적으로 지속 반응, 예컨대 적어도 3 개월, 6 개월 이상 지속되는 반응을 비롯한

반응; 또는 안정성 결과, 예컨대 독성의 발생, 예를 들어, 신경독성 또는 CRS와 관련될 수 있는 특정 파라미터, 예를 들어, 특정 바이오마커 또는 분석물의 발현을 평가하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 또한 파라미터, 예컨대 바이오마커 또는 분석물의 발현의 평가에 기초하여, 반응의 가능성 및/또는 독성 위험의 가능성을 평가하는 방법이 제공된다. 또한 세포 요법에 사용하기 위한 조성물이 제공된다. 또한, 예를 들어, 본 명세서에 제공되는 방법에 사용하기 위한 제조 물품 및 키트가 제공된다. 일부 구현예에서, 제조 물품 및 키트는 본 명세서에 제공되는 방법에 따라, 사용하기 위한 설명서를 선택적으로 포함한다.

[0185] 일부 구현예에서, 상기 방법 및 용도는 대상체에게 입양 세포 요법에서 일반적으로 키메라 수용체 예컨대 키메라 항원 수용체 (CAR)와 같은 유전적으로 조작된 (재조합) 세포 표면 수용체를 발현하는 세포를 투여하고, 백혈병 또는 림프종 및/또는 유래되는 세포 유형에 의해 발현되고, 관련되고 및/또는 특이적인 항원을 인식하는 것을 포함한다. 세포는 일반적으로 투여를 위해 제제화된 조성물로 투여되며; 상기 방법은 일반적으로 대상체에 하나 이상의 세포의 복용량을 투여하는 것을 포함하고, 이러한 복용량(들)은 특정 개수 또는 상대적인 개수의 세포 또는 조작된 세포, 및/또는 조성물 내 둘 이상의 서브유형, 예컨대 CD4 대 CD8 T 세포의 정해진 비율 또는 조성물을 포함할 수 있다.

[0186] 일부 구현예에서, 세포, 집단 및 조성물은 치료될 특정 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게, 예컨대 입양 T 세포 요법과 같은 입양 세포 요법을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 림프종 또는 백혈병, 예컨대 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체를 항원 수용체-발현 세포 (예를 들어 CAR-발현 세포)의 복용량으로 치료하는 것을 포함한다.

[0187] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 대상체, 예를 들어, 고위험성 질병, 예를 들어, 고위험성 NHL을 가지는 것으로 식별된 대상체의 특정 그룹 또는 서브세트를 치료하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 방법은 공격형 및/또는 예후가 나쁜 B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL), 예컨대 표준 요법에 대해 재발성을 가지거나 또는 불응성 (R/R)이거나 예후가 나쁜 NHL의 형태를 가지는 대상체를 치료한다. 일부 경우에, 요법이 지시되는 질병 및/또는 환자 집단에 대한 이용가능한 요법, 주의 기준, 또는 기준 요법에 대한 전체 반응률 (ORR; 또한 일부 경우에 객관적 반응률로서 알려짐)이 40% 미만이고, 및/또는 완전 반응 (CR; 또한 일부 경우에 완전 완화로서 알려짐)이 20% 미만이다. 일부 구현예에서, 화학요법-불응성 DLBCL에서, 기준 또는 이용가능한 치료 또는 주의 기준 (standard-of-care) 요법으로의 ORR은 약 26%이고 CR 비율은 약 8%이다 (Crump *et al.* Outcomes in Outcomes in refractory aggressive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results from the international SCHOLAR study. ASCO 2016 [Abstract 7516]). 일부 양태에서, 제공된 방법, 조성물, 용도 및 제조 물품은 이용가능한 요법에 대해 개선된 및 우수한 반응을 달성한다.

[0188] 일부 구현예에서, 상기 방법, 용도 및 제조 물품은 예를 들어, 특정 유형의 질병, 진단 기준, 선행 치료 및/또는 선행 치료에 대한 반응에 기초하여, 대상체의 특정 그룹 또는 서브세트를 포함, 선별 또는 식별하는 단계를 대상체의 치료에 포함하거나, 이를 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하나 이상의 선행 요법으로의 치료 이후 완화에 뒤이어 재발성을 가지거나, 이에 불응성이 되는 대상체; 또는 하나 이상의 선행 요법, 예를 들어, 1차 이상의 표준 요법에 재발성을 가지거나 불응성 (R/R)인 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 상세불명 (NOS; 신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 중격동성 B-세포 림프종 (PMBCL) 또는 여포성 림프종, 예컨대 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)를 가지는 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG)가 0-1 또는 0-2인 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 예후가 나쁜 집단 또는 일반적으로 요법 또는 특정 기준 요법에 대해 저조하게 반응하는 이의 DLBCL 환자 또는 대상체, 예컨대 하나 이상의, 예컨대 2 또는 3개의, 염색체 전좌를 가지는 대상체 (예컨대, 소위 “이중-유전자이상” 또는 “삼중-유전자이상” 림프종으로; 일반적으로 t(14; 18) (q32; q21) bcl-2 유전자 또는/및 BCL6/3q27 염색체 전좌와의 조합물로 MYC/8q24 전좌를 가짐; 예를 들어, Xu *et al.* (2013) *Int J Clin Exp Pathol.* 6(4): 788-794 참조), 및/또는 재발성, 선택적으로 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT) 이후 12 개월 이내에 재발성을 가지는 대상체, 및/또는 화학요법-불응성인 것으로 간주되었던 대상체를 치료한다.

[0189] 일부 양태에서, 제공된 구현예는 세포 요법에 이용가능한 특정 방법과 비교하여, 제공된 방법이 독성의 위험이 증가하지 않고, 높은 지속성으로 높은 반응률을 달성할 수 있다는 관찰에 기초한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 세포 요법을 위해 전달된 입양 세포의 지속성을 연장시키고, 및/또는 대상체에서 낮은 비율의 독성 발생을 허용한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포 요법으로의 치료를 위해 요법에 대해 반응할 가능성이 있거나, 더욱 높은 가능성이 있는 대상체를 선별하도록 및/또는 독성 위험을 최소화하면서 더욱 높은 반응률 및/또는 더욱 지속적인 반응을 위해 적절한 복용량 또는 투여 요법을 결정하도록 사용될 수 있다. 이러한 방법은 입

양 세포 요법, 예컨대 CAR-T 세포 요법이 안전하고 효과적인 임상 적용을 용이하게 하는 합리적인 전략을 알릴 수 있다.

- [0190] 일부 구현예에서, 항원 수용체 (예를 들어 CAR)는 표적 질병 또는 병태와 연관된 항원, 예컨대 NHL와 연관된 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30로부터 선택되는 질병 또는 장애와 연관이 있다.
- [0191] 일부 구현예에서, 상기 방법은 질병, 병태 또는 장애를 가지거나 가질 위험이 있거나, 또는 가지는 것으로 의심을 받는 대상체, 조직 또는 세포에, 세포 또는 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 성인이다. 일부 구현예에서, 대상체는 (약) 30, 40, 50, 60, 또는 70 세 이상이다.
- [0192] 일부 구현예에서, 상기 방법은 NHL의 특정 예후 또는 위험을 가지는 것으로 선별 또는 식별된 대상체에게 세포를 투여하는 것을 포함한다. 비-호지킨 림프종 (NHL)은 변화할 수 있는 질병일 수 있다. NHL을 가지는 일부 대상체는 치료하지 않고 생존할 수 있는 반면에, 다른 대상체는 즉각적인 중재가 필요할 수 있다. 일부 경우에, NHL을 가지는 대상체는 질병 예후 및/또는 권장 치료 전략을 알려주는 그룹으로 분류될 수 있다. 일부 경우에, 이러한 그룹은 “낮은 위험”, “중간 위험”, “높은 위험” 및/또는 “매우 높은 위험”일 수 있고, 환자는 유전적 이상 및/또는 형태학적 또는 물리적 특성을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다수의 요인에 따라 분류될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법에 따라, 및/또는 제조 물품 또는 조성물로 치료되는 대상체는 NHL의 위험을 기준으로 분류 또는 식별된다. 일부 구현예에서, 대상체는 고위험성 NHL을 가지는 대상체이다.
- [0193] 일부 구현예에서, 대상체는 재조합 수용체를 발현하는 세포의 투여 이전, 질병 또는 병태, 예를 들어, NHL를 표적화하는 요법 또는 치료제로 미리 치료된 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT), 예를 들어, 동종이계 HSCT 또는 자가 HSCT으로 미리 치료된 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 표준 요법으로 치료한 후 예후가 나빴고 및/또는 1차 이상의 선행 요법에 실패하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 NHL의 치료를 위해 림프구고갈 요법 및/또는 항원 수용체를 발현하는 세포의 복용량이 아닌 적어도 (약) 1, 2, 3, 또는 4 종의 다른 요법으로 치료되거나 이전에 투여된 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학요법 또는 방사선 요법으로 미리 치료된 적이 있다. 일부 양태에서, 대상체는 다른 하나의 요법 또는 치료제에 불응성 또는 비-반응성이다. 일부 구현예에서, 대상체는, 예를 들어, 화학요법 또는 방사선 요법을 포함한 또 다른 요법 또는 치료적 중재로 치료한 후에, 지속성 또는 재발성 질병을 가진다.
- [0194] 일부 구현예에서, 대상체는 이식할 수 있는 대상체, 예컨대 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT), 예를 들어, 동종이계 HSCT를 할 수 있는 대상체이다. 이러한 일부 구현예에서, 대상체는 본 명세서에 제공된 바와 같이 대상체에게 조작된 세포 (예를 들어 CAR-T 세포) 또는 세포를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 이식이 가능함에도 불구하고 사전에 이식을 받지 않았다.
- [0195] 일부 구현예에서, 대상체는 이식할 수 없는 대상체, 예컨대 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT), 예를 들어, 동종이계 HSCT를 할 수 없는 대상체이다. 일부 구현예에서, 이러한 대상체는 본 명세서에 제공된 구현예에 따라 조작된 세포 (예를 들어 CAR-T 세포) 또는 상기 세포를 포함하는 조성물이 투여된다.
- [0196] 일부 구현예에서, 상기 방법은 고위험성 NHL을 가지는 선별된 또는 가지는 것으로 식별된 대상체에게 상기 세포를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 고위험성 NHL과 관련된 것과 같은 하나 이상의 세포유전학적 이상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), T 세포/조직구-풍부형 거대 B 세포 림프종 (TCHRBCL), 버킷 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL)인 것을 특징으로 하거나 또는 이로 결정된 질병 또는 병태를 가지는 것에 기초하여 선별 또는 식별된다. 특히 구현예, 본 명세서에 제공되는 방법을 사용하여 치료되어야 하는 대상체로는, 공격형 NHL을 가지는, 특히, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 상세불명 (NOS; 신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 중격동성 B-세포 림프종 (PMBCL) 또는 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)을 가지는 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 열악한 전신 상태를 가진다. 일부 양태에서, 치료될 집단은 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG)가 0-2인 대상체를 포함한다. 임의의 구현예의 다른 양태에서, 치료될 대상체는 ECOG 0-1를 포함하거나 또는 ECOG 2의 대상체를 포함하지 않는다. 임의의 구현예의 일부 양태에서, 치료될 대상체는 둘 이상의 선행 요법에 실패한 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 변연부 림프종 (MZL) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL; Richter's)으로부터 형질 전환된 DLBCL을 가지지 않는다. 일부 구현예에서, CLL을 가지는 대상체는 CLL가 공격형 림프종, 가장 일반적으로 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)으로 형질전환 된 것으로 정의된 Richter's 증후군 (RS)을 나타낼 수 있다 (예를 들어, Parikh et al. Blood 2014 123:1647-1657 참조). 일부 구현예에서, 대상체는 외투 세포 림프종 (MCL)을 가진다. 일부 구

현예에서, 대상체는 열악한 전체 생존과 연관된 특징을 가진다. 일부 구현예에서, 대상체는 완전 반응 (CR)을 달성하지 못하고, 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받은 적이 없으며, 1차 또는 2차 이상의 요법에 불응성이고, 1차 불응성 질병을 가지고, 및/또는 ECOG 성능 점수가 2이다.

[0197] 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 2차 요법에 실패한 이후 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환 (NOS), 원발 중격동성 거대 b-세포 림프종 (PMBCL), 및 여포성 림프종 등급 3b (FL3B)를 가지며, ECOG 점수가 0-2인 대상체 그룹을 포함하며, 이러한 대상체는 선택적으로 동종이계 줄기 세포 이식 (SCT)으로 미리 치료받았을 수도 있다. 일부 구현예에서, 이러한 대상체 그룹은 “전체 코호트”로서 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 대상체가 상기 기준을 충족시키는 경우, 입양 세포 요법으로의 치료에 선별된다. 일부 구현예에서, 상기 그룹 (“전체 코호트”) 내에서, 대상체가 열악한 전신 상태 (예를 들어 ECOG 2)를 가지고 및/또는 변연부 림프종 (MZL) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL, Richter's)로부터 형질전환된 DLBCL을 가지는 경우, 대상체는 치료를 위해 선별되지 않거나 치료로부터 배제된다. 이에 따라, 일부 구현예에서, 대상체가 2차 요법의 실패 이후 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환 (NOS), 원발 중격동성 거대 b-세포 림프종 (PMBCL), 및 여포성 림프종 등급 3b (FL3B)를 가지고, ECOG 점수가 0 또는 1인 경우, 치료에 선별되고, 이러한 대상체는 선택적으로 동종이계 줄기 세포 이식 (SCT)으로 미리 치료받았을 수도 있지만, 변연부 림프종 (MZL) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL, Richter's)으로부터 형질전환된 DLBCL은 가지지 않는다. 일부 구현예에서, 이러한 대상체 그룹은 “코어 코호트”로서 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 “코어 코호트”의 대상체이다.

[0198] 일부 양태에서, 제공된 구현예는, 세포 요법의 특정 복용량을 수여받은 적이 있는 특정 대상체 집단, 예를 들어, “코어 코호트” 대상체가, 높은 지속성으로, 55% 초과와 완전 반응 (CR)과, 80% 초과와 전체 반응률 (ORR)을 나타내고, 예를 들어, 장기간 유지되는 반응, 예를 들어, 3 개월 이상 유지되는, 65% 이상이 3 개월의 ORR, 및 대략 50%가 3 개월 CR 비율을 가지는 관찰에 기초한다. 특히, 제공된 관찰은, 2 또는 3개의 염색체 전좌를 가지고 (“이중-유전자이상” 또는 “삼중-유전자이상” 림프종; 대개 t(14; 18) (q32; q21) bcl-2 유전자 또는/및 BCL6/3q27 염색체 전좌와 함께 MYC/8q24 전좌를 가짐; 예를 들어, Xu et al. (2013) Int J Clin Exp Pathol. 6(4): 788-794 참조), 1차-불응성 림프종, 화학요법-불응성 DLBCL을 가지는 대상체, 및 이전에 CR을 달성해 본 적이 없는 대상체에서 높았음을 나타냈다.

[0199] 일부 양태에서, 높은 반응률 및/또는 높은 반응 지속성, 및 낮은 독성 수준 및/또는 발병률과 관련된, 특정 복용량의, 세포 요법의 정의된 조성물을 수여하기 위한 조성물, 방법 및 용도가 제공된다. 일부 구현예에서, 수여되는 조성물 또는 복용량은 특정 표현형을 가지는 세포 및/또는 하나 이상의 세포의, 일정 및/또는 고정 복용량, 예컨대 정확한 일정 복용량, 예컨대 특정 개수의 이러한 세포 또는 표적 수와 비교하여 특정 범위 및/또는 변동성 또는 변동량 정도 내에 있는 개수이다. 일부 구현예에서, 수여되는 조성물 또는 복용량은 정해진 비율의 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 세포 (예를 들어, 1:1 비율의 CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포)를 포함하고 및/또는 이러한 비율로부터 특정한 정도의, 예컨대 <sup>+</sup> 10% 이하, 예컨대 <sup>+</sup> 8% 이하의 변동성 이내, 예컨대 <sup>+</sup> 10% 이하, 예컨대 <sup>+</sup> 8% 이하의 변동성 또는 변동량 정도와 같은 비율을 포함한다. 일부 구현예에서, CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 세포는 개별적으로 제제화 및 수여된다. 일부 구현예에서, 수여되는 세포는 일관된 활성 및/또는 기능, 예를 들어, 사이토카인 제조, 세포 사멸 및/또는 팽창을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 세포 사이에서, 또는 제조물 사이에서, 예를 들어, 조성물 내 세포 수, 세포 기능 및/또는 세포 활성의 관점에서, 높은 일관성 및 정의된 활성, 및 낮은 변동성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 활성 및/또는 기능의 일관성, 예를 들어, 조성물의 제조물 사이 낮은 변동성은, 효능 및/또는 안전성을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 정의된 조성물의 수여는 높은 이질성을 가지는 세포 조성물의 수여와 비교하여, 낮은 제품 변동성 및 낮은 독성, 예를 들어, CRS 또는 신경독성을 초래했다. 일부 구현예에서, 정의된, 일관된 조성물은 또한 일관된 세포 팽창을 나타낸다. 이러한 일관성은 안전성 또는 독성 결과와 관련될 수 있는 복용량의 식별, 치료 범위, 복용량 반응 평가 및 대상체의 인자 식별을 용이하게 할 수 있다.

[0200] 일부 구현예에서, 특정 복용량 수준의 단일 주입을 받는 대상체의 특정 코호트에서, 60% 초과와 6 개월 이후 지속 반응률이 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 일부 코호트의 대상체는 80% 초과와 전체 반응률 (ORR, 일부 경우에 객관적 반응률로도 알려짐), 60% 초과와 완전 반응 (CR) 비율 및/또는 6 개월에서의 높은 지속적 CR 비율을 달성할 수 있다. 일부 구현예에서, 정의된 복용량을 수여받는 대상체는 개선된 안전성 결과를 나타내며, 예를 들어, 대상체 중 3분의 2 초과가 임의의 CRS 또는 NT를 나타내지 않는다. 일부 양태에서, 중증 CRS 또는 중증 NT의 비율은 낮다. 일부 구현예에서, 특정 정의된 복용량으로 관찰된 더 높은 노출 (예를 들어, C<sub>max</sub> 및

AUC<sub>0-28</sub>)은 증가된 독성, 예를 들어, CRS 또는 NT와 관련이 없다. 일부 구현예에서, 대상체의 특정 인자, 예를 들어, 특정 바이오마커는 독성의 위험을 예측하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 구현예는 낮은 독성의 위험으로 높은 반응률을 달성하는데 사용될 수 있다.

[0201] 일부 구현예에서, 제공된 조성물, 제조 물품, 키트, 방법 및 용도를 사용하는 치료되는 대상체의 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하 또는 5% 이하는 are 세포 요법의 투여 이전에 또는 이후에 독성의 완화, 치료 또는 예방을 위해 시제 (예를 들어 토실리주맙 및/또는 텍사메타손)가 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 조작된 세포 (예를 들어 CAR-T 세포)를 투여받기 전에 임의의 예방 치료를 투여받지 않는다.

[0202] 일부 구현예에서, 제공된 구현예는, 예를 들어, 외래 환자 기준으로 세포 요법의 투여를 허용하는 이점을 제공한다. 일부 구현예에서, 세포 요법의 투여, 예를 들어 제공된 구현예에 따른 T세포의 복용량은 외래 환자 기준으로 수행될 수 있거나, 또는 대상체가 병원에서의 입원, 예컨대 하룻밤 체류를 필요로 하는 병원에서의 입원을 필요로 하지 않는다. 일부 구현예에서, 이러한 외래 환자 투여는 접근성을 증가시키고 비용을 감소시키면서, 낮은 독성으로 높은, 지속 반응률을 유지할 수 있다. 일부 양태에서, 외래 환자 치료는 선행 치료에 의해, 예를 들어 림프구고갈-후, 이미 면역저하(immunocompromised)되고, 병원 체류 또는 입원 환자 환경에서의 노출에 대한 더 큰 위험에 있는 환자에 대해 유리할 수 있다. 일부 양태에서, 외래 환자 치료는 또한 입원 환자, 병원 환경, 또는 이식 센터에 접근할 수 없는 대상체에 대한 치료 옵션을 증가시켜, 치료에 대한 접근성을 확장시킨다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물, 제조 물품, 키트, 방법 및 용도를 사용하여 외래 환자 기준으로 치료되는 대상체는 적어도 3 일 동안 외래 환자로 남아있거나, 또는 이와 가티 치료된 특정 백분율의 대상체, 예를 들어 대상체의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95%는 적어도 3 일 동안 외래 환자로 남아있다. 일부 양태에서, 대상체는 적어도 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일 이상 외래 환자로 남아있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물, 제조 물품, 키트, 방법 및 용도를 사용하여 치료되는 대상체는 다른 조성물, 제조 물품, 키트, 방법 및 용도로 치료되는 대상체와 비교하여, 병원 체류 기간이, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35% 또는 적어도 40% 감소하는 것을 나타낸다.

[0203] 일부 구현예에서, 상기 방법, 세포 및 조성물은 환자 특성 및/또는 종양 부담의 범위에 걸쳐 대상체에게 높은 비율의 지속 반응을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법, 세포 및 조성물은 예후가 나쁜 고위험성 환자에게 감소된 악영향 또는 독성의 위험과 함께, 높은 비율의 지속 반응을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법 및 용도는 높은 반응률 및/또는 더욱 지속적인 반응 또는 효능 및/또는 세포 요법, 예컨대 신경독성 (NT) 또는 사이토카인 방출 증후군 (CRS)과 관련될 수 있는 독성 위험 또는 다른 부작용의 감소를 제공하거나 또는 이를 달성한다. 일부 양태에서, 제공된 관찰은 낮은 비율의 중증 NT (sNT) 또는 중증 CRS (sCRS)의 비율이 낮고, 및 임의의 독성, 예를 들어, NT 또는 CRS이 없는 환자의 비율이 높은 것을 나타낸다.

[0204] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물로 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 또는 적어도 75% 이상은 완전 반응 (CR)을 달성한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물로 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%는 객관적 반응 (OR)을 달성한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물로 치료되는 대상체의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상은 1 개월, 2 개월 또는 3 개월에 CR 또는 OR을 달성한다.

[0205] 일부 구현예에서, 세포 요법의 투여 개시 이후 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월 이상에, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물로 치료되는 대상체의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상은 반응을 유지, 예컨대 CR 또는 OR을 유지한다. 일부 구현예에서, 이러한 반응, 예컨대 CR 또는 OR은, 예컨대 제공된 방법에 따라 치료되는 대상체 또는 1 개월 또는 3 개월에 CR을 달성한 대상체의 (약) 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상에서 적어도 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월 또는 9 개월 동안 지속적이다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물로 치료되는 대상체, 또는 1 개월 또는 3 개월에 CR을 달성한 이러한 대상체의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상은, (약) 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월 또는 9 개월 이상 생존하거나 또는 진행 없이 생존한다.

[0206] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따른, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따른 치료에 의해, 이러한 대상체에서 관찰된 결과적인 반응은, 치료되는 대부분의 대상체에서 임의의 독성의 위험이 낮거나 또는 중증 독성

의 위험이 낮은 것과 관련이 있거나, 이러한 결과를 야기한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물로 치료되는 대상체의 (약) 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60% 이상은 임의의 등급의 CRS 또는 임의의 등급의 신경독성 (NT)을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물로 치료되는 대상체의 (약) 50%, 60%, 70%, 80% 이상은 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS를 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물로 치료되는 대상체의 (약) 50%, 60%, 70%, 80% 이상은 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성, 예컨대 등급 4 또는 5의 신경독성을 나타내지 않는다.

[0207] 일부 구현예에서, 상기 방법에 따라 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물로 치료되는 대상체의 적어도 (약) 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%는 투여 개시 후 1 일, 2 일, 3 일 또는 4 일 이전에 조기 발병 CRS 또는 신경독성을 나타내지 않고 및/또는 CRS의 발병을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 방법에 따라 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물로 치료되는 대상체의 적어도 (약) 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%는, 투여 개시 후 3 일, 4 일, 5 일, 6 일 또는 7 일 전에 신경독성의 발병을 나타내지 않는다. 일부 양태에서, 상기 방법에 따라 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물로 치료되는 대상체 중 신경독성의 중간 발병은, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체에서, CRS의 소산 시, 또는 이의 중간 피크 이후, 또는 중간 시간이다. 일부 경우에, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체 중 신경독성의 중간 발병은 (약) 8, 9, 10, 또는 11 일 초과이다.

[0208] 일부 구현예에서, 이러한 결과는 (약)  $5 \times 10^7$  내지  $1.5 \times 10^8$ , 예컨대  $5 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^8$  전체 재조합 수용체-발현 T 세포의 투여 이후, 예컨대  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 T세포의 복용량이 본 명세서에 기재된 정해진 비율로, 예를 들어 (약) 1:1 비율, 및/또는 정확한 또는 일정한 또는 고정된 수의  $CAR^+$  T 세포, 또는 정확한 또는 일정한 또는 고정된 수의 특정 유형의  $CAR^+$  T 세포 예컨대  $CD4^+CAR^+$  T 세포 및/또는  $CD8^+CAR^+$  T 세포, 및/또는 이러한 정확한 또는 일정한 또는 고정된 수와 비교하여 특정 변동량 정도 내의, 예컨대 이하,  $+$  또는  $-$  (플러스 또는 마이너스, 일부 경우에 소로서 나타냄), 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15% 이내의 이러한 세포의 임의의 수로 투여된 이후 관찰된다. 일부 구현예에서, 이러한 세포의 일정 또는 고정 개수는, 예를 들어, 전체  $CAR^+$  T 세포 또는  $CD8^+$  및/또는  $CD4^+CAR^+$  T 세포의 (약)  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $10 \times 10^7$ ,  $15 \times 10^7$  또는  $20 \times 10^7$ 이다. 일부 구현예에서, 복용량 내 세포 수는  $5 \times 10^7$   $CD4^+CAR^+$  T 세포 (선택적으로  $2.5 \times 10^7$   $CD4^+CAR^+$  T 세포 및  $2.5 \times 10^7$   $CD8^+CAR^+$  T 세포)를 포함하거나 또는 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성되고; 일부 구현예에서,  $10 \times 10^7$   $CAR^+$  T 세포 (선택적으로  $5 \times 10^7$   $CD4^+CAR^+$  T 세포 및  $5 \times 10^7$   $CD8^+CAR^+$  T 세포)를 포함하거나 또는 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성된다. 일부 양태에서, 투여되는 세포 수는, 상기 언급된 구현예에서 세포의 수와 비교하여 상기 수의 특정 변동량 정도 이내, 예컨대 플러스 또는 마이너스 ( $\pm$ ) 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10% 이내, 예컨대 플러스 또는 마이너스 8% 이내이다. 일부 양태에서, 이러한 복용량은 상기 세포의 (예를 들어, 전체  $CAR^+$  T 세포의, 또는  $CD8^+$  및/또는  $CD4^+CAR^+$  T 세포의) 수와, 치료적 반응, 또는 이의 지속 (예를 들어, 완화 달성 가능성, 완전 완화, 및/또는 완화의 특정 지속) 및/또는 임의의 전술한 지속을 나타내는 하나 이상의 결과 사이에 상관관계 (선택적으로 선형 관계)가 관찰되는 범위 내에 있다. 일부 양태에서, 투여되는 높은 복용량의 세포는 대상체에서 독성 (예를 들어 CRS 또는 신경독성)의 발생 또는 위험, 또는 독성, 예를 들어 중증 CRS 또는 중증 신경독성의 발생 또는 위험의 정도에 영향 또는 영향력을 미치지 않거나, 실질적으로 미치지 않으면서, 더 큰 반응을 야기할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0209] 일부 양태에서, 제공된 방법은 반응의 높은 또는 특정 비율 (예컨대 투여 후 특정 기간, 예컨대 3 개월 또는 6 개월 후 평가된 집단 가운데 반응 비율), 예를 들어, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 또는 80% 또는 81%, 82%, 83%, 84% 또는 85% 이상의 ORR (예컨대 6-개월 또는 3-개월 ORR) 및 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 71%, 72%, 73% 이상 또는 대략 75% 이상의 CR 비율 (예컨대 a 6-개월 또는 3-개월 CR 비율)을 달성할 수 있으며, 이는 또한 예컨대 특정 기간 또는 적어도 특정 기간 동안 지속적이고, 예를 들어, 요법의 개시 이후 1, 3 또는 6 개월 이상 또는 9 개월 이상 유지된다. 일부 구현예에서, 이러한 반응 비율 및 지속성은 상기 요법의 단일 투여 또는 복용량이 투여된 후에만 제공된다. 이러한 대상체를 제공된 방법에 의해, 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물을 사용하여 치료하면, 일부 구현예에서, 또한 대상체에서 높은 반응 비율을 달성하지만, 더 높은 세포 복용량에서, 독성, 예컨대 신경독성 또는 CRS이 발생하는 발생률이 더 높아지는 것을 나타내지 않는다. 일부 구

현예에서, 이러한 반응을 달형한 대상체의 약 50%, 55% 또는 60% 초과는 임의의 등급의 독성, 예컨대 임의의 등급의 CRS 및/또는 신경독성이 발생하지 않는다.

[0210] 이에 따라, 일부 구현예에서, 제공된 방법, 제조 물질 및/또는 조성물은 치료에 대해, 예컨대 입양 세포 요법에 대해 이용가능한 방법 또는 해결책 또는 접근법보다 이점을 제공할 수 있다. 특히, 제공된 구현예 가운데, 독성 또는 부작용의 발생률은 감소시키면서 높은 비율로 지속 반응을 달성하여, 고위험성 NHL을 가지는 대상체에게 이점을 제공하는 구현예가 존재한다.

[0211] **A. 치료 방법**

[0212] 본 명세서에는 조작된 세포, 또는 조작된 세포, 예컨대 조작된 T 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 제공된다. 또한 조작된 세포 (예를 들어, T 세포) 및/또는 이의 조성물의 방법 및 용도가 제공되며, 조작된 세포 및/또는 이의 조성물의 투여를 포함하는 질병 또는 병태, 예컨대 백혈병 또는 림프종, 예를 들어, 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체의 치료를 위한 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법 및 용도는 특정 대안의 방법과 비교하여, 예를 들어, 치료되는 특정 대상체 그룹에서, 반응의 개선 및/또는 더욱 지속적인 반응 또는 효능 및/또는 독성의 위험 또는 다른 부작용의 감소를 달성할 수 있다. 일부 양태에서, 또한 조작된 세포 또는 조작된 세포, 예컨대 조작된 T 세포를 포함하는 조성물을, 대상체, 예컨대 질병 또는 장애를 가지는 대상체에게 투여하는 방법이 제공된다. 일부 양태에서, 또한 질병 또는 장애의 치료를 위한 조작된 세포 또는 조작된 세포, 예컨대 조작된 T 세포를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다. 일부 양태에서, 또한 질병 또는 장애의 치료에 대한 의약 제조를 위해 조작된 세포 또는 조작된 세포, 예컨대 조작된 T 세포를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다. 일부 양태에서, 또한 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위해, 또는 질병 또는 장애를 가지는 대상체에게 투여하기 위해, 조작된 세포 또는 조작된 세포, 예컨대 조작된 T 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 방법이 제공된다. 일부 양태에서, 조작된 세포 또는 조작된 세포, 예컨대 조작된 T 세포를 포함하는 조성물의 용도는 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 따른다.

[0213] 일반적인 입양 세포 요법을 위한 세포의 투여 방법은 공지되어 있으며, 제공되는 방법 및 조성물과 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 입양 T 세포 요법 방법은, 예를 들어 Gruenberg 등의 미국 특허 출원 공개 2003/0170238; Rosenberg 등의 미국 특허 4,690,915; 문헌 [Rosenberg(2011) Nat Rev Clin Oncol. 8(10):577-85]에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Themeli et al.(2013) Nat Biotechnol 31(10): 928-933]; [Tsukahara et al.(2013) Biochem Biophys Res Commun 438(1): 84-9]; [Davila et al.(2013) PLoS ONE 8(4): e61338]을 참조한다.

[0214] 치료되는 질병 또는 질병 상태는, 항원의 발현이 질병, 질병 상태 또는 장애의 병인학과 관련되고 및/또는 수반되는, 예컨대, 이러한 질병, 질병 상태 또는 장애의 원인이 되거나, 이를 악화시키거나 또는 달리 이와 관련된 임의의 것일 수 있다. 예시적인 질병 및 질병 상태는, 세포의 악성 또는 형질 전환 (예를 들어, 암), 자가면역 또는 염증성 질병, 또는 예컨대 박테리아, 바이러스 또는 기타 병원체에 의하여 야기되는 감염성 질병과 관련되는 질병 또는 질병 상태를 포함할 수 있다. 치료될 수 있는 다양한 질병 및 질병 상태와 관련된 항원을 포함하는, 예시적인 항원은 상기 기재되어 있다. 특정 구현예에 있어서, 키메라 항원 수용체 또는 트랜스제닉 TCR은 상기 질병 또는 질병 상태와 관련된 항원에 특이적으로 결합한다.

[0215] 질병, 병태, 및 장애 중에는, 고형 종양, 혈액 악성 종양, 및 흑색종을 비롯한 종양, 및 국소적 및 전이성 종양을 비롯한 종양, 감염성 질병, 예컨대 바이러스 또는 다른 병원체에 의한 감염, 예를 들어, HIV, HCV, HBV, CMV, HPV, 및 기생충 질병, 및 자가면역 및 염증성 질병이 있다. 일부 구현예에서, 질병, 장애 또는 병태는 종양, 암, 악성종양, 신생종(neoplasm), 또는 다른 증식성 질병 또는 장애이다. 이러한 질병으로는 백혈병, 림프종, 예를 들어, 급성 골수 (또는 골수성) 백혈병 (AML), 만성 골수 (또는 골수성) 백혈병 (CML), 급성 림프구성 (또는 림프아구성) 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 모세포 백혈병 (HCL), 소림프구성 림프종 (SLL), 외투 세포 림프종 (MCL), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 역형성 거대 세포 림프종 (ALCL), 여포성 림프종, 불응성 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 다중 골수종 (MM)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 중에서 선택된 B 세포 악성 종양이다. 일부 구현예에서, 질병 또는 병태는 NHL이며, NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), T 세포/조직구-풍부형 거대 B 세포 림프종 (TCHRBCL), 버킷 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)으로 구성된 군으로부터 선택

된다.

[0216] 일부 구현예에서, NHL은 Lugano 분류법에 따라 단계화될 수 있다 (예를 들어, Cheson et al., (2014) JCO 32(27):3059-3067; Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4(1):5 참조). 일부 경우에, 단계는 로마 숫자 I 내지 IV (1-4)으로 기재되며, 림프계 외부의 장기 (결절외 장기)에 영향을 미치는 제한된 단계 (I 또는 II) 림프종은 E로 나타낸다. 단계 I은 하나의 결절 또는 인접한 결절의 그룹의 침범, 또는 결절 침범 (IE) 없는 단일 결절외 병변을 나타낸다. 단계 2는 횡격막의 동일한 측면에서 둘 이상의 결절 그룹의 침범 또는 제한적인 인접 결절외 침범 (IIE)을 가지는 결절 정도에 의한 단계 I 또는 II를 나타낸다. 단계 III은 횡격막 양쪽 결절 또는 비장 침범을 가지는 횡격막 위의 결절의 침범을 나타낸다. 단계 IV는 추가의 비연속적인 림프절외 침범의 침범을 나타낸다. 또한, “거대 질병(bulky disease)”은 특히 단계 II에서 흉부의 거대 종양을 나타내는데 사용될 수 있다. 질병의 정도는 친화성 림프종에 대한 양전자 방출 단층촬영 (PET)-컴퓨터 단층촬영 (CT), 및 비-친화성(non-avid) 조직학에 대한 CT에 의해 결정된다.

[0217] 일부 구현예에서, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 전신 상태 지표는 치료를 위한 대상체, 예를 들어, 선행 요법으로부터 열악한 신체를 가지는 대상체를 평가 또는 선별하기 위해 사용될 수 있다 (예를 들어, Oken et al. (1982) Am J Clin Oncol. 5:649-655 참조). 전신 상태의 ECOG 등급은 환자 자신의 치료 능력, 일상 활동, 및 신체 능력 (예를 들어, 걷기, 일, 등)에 대한 측면에서 환자의 기능 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, ECOG 전신 상태 0은 대상체가 일반적인 활동을 수행할 수 있음을 나타낸다. 일부 양태에서, ECOG 전신 상태가 1인 대상체는 신체적 활동에 일부 제한을 나타내지만 대상체는 충분히 보행가능(fully ambulatory)하다. 일부 양태에서, ECOG 전신 상태가 2인 환자는 50% 초과가 보행가능하다. 일부 경우에, ECOG 전신 상태가 2인 대상체는 또한 자기관리(selfcare)를 할 수 있으며; 예를 들어, Sørensen et al., (1993) Br J Cancer 67(4) 773-775를 참조한다. ECOG 전신 상태를 반영하는 기준은 하기 표 1에 기재되어 있다:

등급	ECOG 전신 상태
0	충분히 활동적, 제한 없이 모든 질병-전 활동 수행 가능
1	신체적으로 힘든 활동에 제한되지만, 보행가능하며 가벼운 또는 좌식의 작업, 예를 들어, 가벼운 집안일, 사무적 업무를 수행할 수 있음
2	보행이 가능하며 모든 자기관리가 가능하지만, 임의의 업무 활동을 수행할 수 없고; 깨어있는 시간의 약 50% 이상 기립함
3	오직 제한된 자기 관리만 가능하고; 깨어있는 시간의 50% 이상을 침대 또는 의자에 한정
4	완전히 비활성화; 임의의 자기 관리를 수행할 수 없고; 침대 또는 의자에 전적으로 한정
5	사망

[0218]

[0219] 일부 구현예에서, 대상체는 이중/삼중 유전자이상 림프종 또는 이중/삼중 유전자이상 분자 서브유형의 림프종을 가지거나 또는 가지는 것으로 식별되었다. 일부 구현예에서, 림프종은 MYC (골수세포종 종양유전자), BCL2 (B-세포 림프종 2), 및/또는 BCL6 (B-ce11 림프종 6) 유전자 재배열 (예를 들어, 전좌)의 존재를 특징으로 하는 이중 유전자이상 림프종이다. 일부 구현예에서, 유전자 재배열은 또 다른 유전자 재배열과 조합으로 MYC/8q24 전좌에 영향을 미친다. 예를 들어, 다른 하나의 유전자 재배열은 BCL2를 수반하는 t(14;18)(q32;q21)이다. 일부 구현예에서, 유전자 재배열은 BCL6/3q27와 조합으로 MYC/8q24 전좌에 영향을 미친다. 일부 구현예에서, 림프종은 MYC, BCL2, 및 BCL6 유전자 재배열의 존재를 특징으로 하는 삼중 유전자이상 림프종이며; 예를 들어, Aukema et al., (2011) Blood 117:2319-2331를 참조한다. 이러한 구현예의 일부 양태에서, 대상체는 ECOG 0-1 이거나, 또는 MZL 또는 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL를 가지지 않거나, 가지는 것으로 의심되지 않거나, 또는 이를 특징으로 하지 않는다. 이러한 양태에서, 요법은 이러한 대상체에 대해 지시되고 및/또는 설명서는 이러한 집단 내의 대상체에게 투여를 지시한다. 일부 구현예에서, 2016 WHO 기준에 따라 (Swerdlow et al., (2016) Blood 127(20):2375-2390), 이중/삼중 유전자이상 림프종은, DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는 (이중/삼중 유전자이상) 고급 B-세포 림프종으로 간주될 수 있다.

[0220] 일부 구현예에서, 질병 또는 질병 상태는 감염성 질병 또는 질병 상태, 예컨대, 바이러스, 레트로바이러스, 박

테리아, 및 원충 감염, 면역결핍, 사이토메갈로바이러스 (CMV), 엡스타인-바르 바이러스 (Epstein-Barr virus)(EBV), 아데노바이러스, BK 폴리오마바이러스 (polyomavirus)이나, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 질병 또는 질병 상태는 자가면역 또는 염증성 질병 또는 질병 상태, 예컨대 관절염, 예를 들어 류머티즘성 관절염 (RA), I형 당뇨병, 전신 홍반성 낭창 (SLE), 염증성 장 질병, 건선, 경피증, 자가면역 갑상선 질병, 그레이브스병 (Grave's disease), 크론병 (Crohn's disease) 다발성 경화증, 천식, 및/또는 이식 관련 질병 또는 질병 상태이다.

[0221] 일부 구현예에서, 질병 또는 장애와 관련된 항원은  $\alpha\beta$ 인테그린 (avb6 인테그린), B 세포 성숙화 항원 (BCMA), B7-H3, B7-H6, 탄산 무수화효소 9 (CA9, 또한 CAIX 또는 G250로도 알려짐), 암-고환 항원, 암/고환 항원 1B (CTAG, 또한 NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 알려짐), 암배아 항원 (CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 1 (CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸 4 (CSPG4), 표피 성장 인자 단백질 (EGFR), III형 표피 성장 인자 수용체 돌연변이 (EGFR vIII), 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), 에프린B2, 에프린 수용체 A2 (EPHa2), 에스트로젠 수용체, Fc 수용체 유사 5 (FCRL5; 또한 Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 알려짐), 태아 아세틸콜린 수용체 (fetal AchR), 엽산 결합 단백질 (FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, 0-아세틸화 GD2 (OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백 100 (gp100), 글리코판-3 (GPC3), G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erb-B2), Her3 (erb-B3), Her4 (erb-B4), erbB 이합체, 인간 고분자량-흑색종-관련 항원 (HMW-MAA), 간염 B 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1 (HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2 (HLA-A2), IL-22 수용체 알파(IL-22R $\alpha$ ), IL-13 수용체 알파 2 (IL-13R $\alpha$ 2), 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, L1 세포 접합 분자 (L1-CAM), L1-CAM의 CE7 에피토프, 류신 풍부 반복 함유 8 패밀리 구성원 A (LRRC8A), Lewis Y, 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린 (MSLN), c-Met, 쥐과 거대세포바이러스 (CMV), 뮤신 1 (MUC1), MUC16, 자연 살해 그룹 2 구성원 D (NKG2D) 리간드, 멜란 A (MART-1), 천연 세포 접합 분자 (NCAM), 종양태아성 항원, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이 항원, 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA), 전립선 특이적 멤브레인 항원 (PSMA), 수용체 타이로신 키나제 유사 고아 수용체 1 (ROR1), 서바이빈, 영양막 당단백 (TPBG 또한 5T4로도 알려짐), 종양-관련 당단백 72 (TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1 (TRP1, 또한 TYRP1 또는 gp75로도 알려짐), 티로시나아제 관련 단백질 2 (TRP2, 또한 도파크롬 토토퍼라제, 도파크롬 델타-아이소머라제 또는 DCT로도 알려짐), 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (VEGFR2), Wilms 종양 1 (WT-1), 병원체-특이 또는 병원체-발현 항원, 또는 보편적인 표지와 관련된 항원, 및/또는 비오틴화 분자, 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현되는 분자 가운데서 선택된다. 일부 구현예에서, 수용체에 의해 표적화된 항원은 B 세포 악성종양과 관련된 항원을 포함하는데, 예컨대 다수의 공지된 B 세포 마커 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이거나, 또는 이를 포함한다.

[0222] 일부 구현예에서, 항원은 병원체-특이적 또는 병원체-발현된 항원이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항원은 바이러스 항원 (예컨대, HIV, HCV, HBV 등으로부터의 바이러스 항원), 박테리아 항원 및/또는 기생충 항원이다.

[0223] 일부 구현예에서, 세포 요법, 예를 들어, 입양 T 세포 요법은 자가조직 전달 (autologous transfer)에 의하여 수행되는데, 자가조직 전달에서 세포는 상기 세포 요법을 받는 대상체로부터 또는 그러한 대상체로부터 유래한 샘플로부터 단리 및/또는 달리는 제조된다. 따라서, 일부 측면에서, 세포는 대상체, 예컨대 치료를 필요로 하는 환자로부터 유래하고, 상기 세포는, 단리 및 가공 다음에 동일한 대상체에게 투여된다.

[0224] 일부 구현예에서, 세포 요법, 예를 들어, 입양 T 세포 요법은 동종이계 전달 (allogeneic transfer)에 의해 수행되는데, 동종이계 전달에서 세포는 상기 세포 요법을 받거나 궁극적으로 받는 대상체, 예컨대 제1 대상체 이외의 대상체로부터 단리 및/또는 달리는 제조된다. 그러한 구현예에 있어서, 세포는 그 후 동일한 종의 상이한 대상체, 예를 들어, 제2 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 대상체는 유전적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 대상체는 유전적으로 유사하다. 일부 구현예에서, 제2 대상체는 제1 대상체와 동일한 HLA 클래스 또는 수퍼타입을 발현한다.

[0225] 예를 들어, 세포는 볼루스 주입, 주사, 예를 들어 정맥내 또는 피하 주사, 안내 주사, 눈 주위 주사, 망막하 주사, 유리체내 주사, 경 중격 주사, 공막하 주사, 맥락막내 주사, 전방내 주사, 결막하 주사 (subconjunctival injection), 결막하 주사 (subconjunctival injection), 안각건하 주사, 안구후 주사, 안구 주위 주사 또는 후방 공막 부근 전달에 의한 임의의 적절한 수단에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 이들은 비경구, 폐내

및 비내, 및 국소 치료가 필요한 경우, 병변내 투여에 의해 투여된다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 단일 볼루스 투여에 의해 소정의 투여량이 투여된다. 일부 구현예에서, 이는, 예를 들어 3 일 이하의 기간에 걸쳐, 세포의 다회의 볼루스 투여 또는 세포의 연속 주입 투여에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 세포 복용량의 투여 또는 임의의 추가적인 요법, 예를 들어, 림프구고갈 요법, 중재 요법 및/또는 병용 요법은 외래 환자 전달을 통해 수행된다.

[0226] 질병의 예방 또는 치료를 위해, 적절한 투여량은 치료될 질병의 유형, 세포 또는 제조합 수용체의 유형, 질병의 중증도 및 경과, 세포가 예방적 또는 치료적 목적으로 투여되는지 여부, 이전의 치료, 대상체의 임상 기록 및 세포에 대한 반응, 주치의의 재량에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물 및 세포는 한 번에 또는 일련의 치료를 통해 적절하게 대상체에게 투여된다.

[0227] 일부 구현예에서, 세포는 항체 또는 조작된 세포 또는 수용체, 세포 독성 또는 치료제와 같은 제제와 같은 또 다른 또는 추가의 치료적 중재와의 병용 치료의 일부로서, 예컨대 이와 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 또는 또 다른 치료적 중재와 관련하여, 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 본 명세서에 기재된 임의의 중재 또는 시제, 예컨대 본 명세서에, 예를 들어, 섹션 II에 기재된 독성 증상을 완화시킬 수 있는 것으로 기재된 임의의 중재 또는 시제이다. 일부 상황에서, 세포 집단이 하나 이상의 추가 치료제의 효과를 향상시키거나, 그 반대의 경우도 그러하도록, 충분히 근접한 시간에 또 다른 치료와 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 추가 치료제 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 추가적인 치료제 후에 투여된다. 하나 이상의 추가 제제는, 예를 들어 지속성을 향상시키기 위해, IL-2와 같은 사이토카인을 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 방법은 화학요법 제제의 투여를 포함한다.

[0228] 일부 구현예에서, 상기 방법은, 예컨대 투여 전에 종양 부담을 감소시키기 위하여 화학요법 제제, 예를 들어 컨디셔닝 화학요법 제제의 투여를 포함한다.

[0229] 일부 측면에서, 면역고갈 (immunodepleting) (예컨대, 림프구고갈) 요법을 하는 전처치 (preconditioning) 대상체는 입양 세포 요법 (ACT)의 효과를 향상시킬 수 있다.

[0230] 따라서, 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포 요법의 개시 전에 대상체에게 전처치 시제를 투여하는 것을 포함하는데, 예컨대 림프구고갈 또는 화학치료 시제, 예컨대 사이클로포스파마이드, 플루다라빈 또는 이의 조합이다. 예를 들어, 상기 대상체는 세포 요법의 개시보다 적어도 2 일 전에, 예를 들어 적어도 3, 4, 5, 6, 또는 7 일 이전에 전처치 제제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 세포 요법의 개시보다 최대 7 일 전에, 예를 들어 최대 6, 5, 4, 3 또는 2 일 이전에 전처치 제제를 투여받는다.

[0231] 일부 구현예에서, 대상체는 20 mg/kg 내지 100mg/kg 사이, 또는 40 mg/kg 내지 80 mg/kg 사이 또는 약 그 정도의 투여량으로 사이클로포스파마이드를 이용하여 전처치된다. 일부 측면에서, 상기 대상체는 60 mg/kg의 또는 약 그 정도의 사이클로포스파마이드로 전처치된다. 일부 구현예에서, 사이클로포스파마이드는 단일 투여로 투여되거나 또는 복수 회 투여로, 예컨대 매일, 격일로 또는 매 3일에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로포스파마이드는 하루 또는 이틀간 1 일 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 림프구고갈 시제가 사이클로포스파마이드를 포함하는 경우, 대상체는 사이클로포스파마이드가 복용량 (약) 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 500 mg/m<sup>2</sup>, 예컨대 (약) 200 mg/m<sup>2</sup> 내지 400 mg/m<sup>2</sup>, 또는 250 mg/m<sup>2</sup> 내지 350 mg/m<sup>2</sup>의 복용량으로 투여된다. 일부 예시에서, 대상체는 약 300 mg/m<sup>2</sup>의 사이클로포스파마이드가 투여된다. 일부 구현예에서, 사이클로포스파마이드는 단일 투여로 투여되거나 또는 복수 회 투여로, 예컨대 매일, 격일로 또는 매 3일에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로포스파마이드는 예컨대 1-5 일간, 예컨대 3 내지 5 일간 매일 투여된다. 일부 예시에서, 대상체는 세포 요법의 개시 이전에, 3 일 간 매일, 약 300 mg/m<sup>2</sup> of 사이클로포스파마이드가 투여된다.

[0232] 일부 구현예에서, 림프구고갈 시제가 플루다라빈을 포함하는 경우, 대상체는 플루다라빈이 (약) 1 mg/m<sup>2</sup> 내지 100 mg/m<sup>2</sup>, 예컨대 (약) 10 mg/m<sup>2</sup> 내지 75 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup> 내지 50 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup> 내지 40 mg/m<sup>2</sup>, 또는 24 mg/m<sup>2</sup> 내지 35 mg/m<sup>2</sup>의 복용량으로 투여된다. 일부 예시에서, 대상체는 약 30 mg/m<sup>2</sup>의 플루다라빈이 투여된다. 일부 구현예에서, 플루다라빈은 단일 투여로 투여되거나 또는 복수 회 투여로, 예컨대 매일, 격일로 또는 매 3일에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 플루다라빈은 예컨대 1-5 일간, 예컨대 3 내지 5 일간 매일 투여된다. 일부 예시에서, 대상체는 세포 요법의 개시 이전에, 3 일 간 매일, 약 30 mg/m<sup>2</sup> of 플루다라빈이 투여된다.

- [0233] 일부 구현예에 있어서, 림프고갈 제제는 제제들의 조합, 예컨대 사이클로포스파마이드 및 플루다라빈의 조합을 포함한다. 따라서, 상기 제제의 조합물은 임의의 투여량 또는 투여 스케줄로 사이클로포스파마이드를 포함할 수 있는데, 예컨대 전술한 바와 같고, 상기 조합물은 임의의 투여량 또는 투여 스케줄로 플루다라빈을 포함할 수 있는데, 예컨대 전술한 바와 같다. 예를 들어, 일부 측면에서, 제1 투여 또는 후속 투여 전에 60 mg/kg (~ 2 g/m<sup>2</sup>)의 사이클로포스파마이드 및 3 내지 5 투여량의 25 mg/m<sup>2</sup> 플루다라빈을 투여받는다.
- [0234] 세포의 투여 다음에, 일부 구현예에서, 조작된 세포 집단의 생물학적 활성을, 예를 들어 다수의 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 측정한다. 생체내의 경우, 예를 들어 영상화에 의해, 또는 생체외의 경우, 예를 들어 ELISA 또는 유동 세포 측정법에 의해 평가할 매개변수는 조작되거나, 천연의 T 세포 또는 다른 면역 세포의 항원에 대한 특이적 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 조작된 세포가 표적 세포를 붕괴시키는 능력은, 예를 들어 문헌 [Kochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009)], 및 [Herman et al. J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004)]에 기재된 세포독성 분석과 같이, 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법을 사용하여, 측정할 수 있다. 특정 구현예에서, 세포의 생물학적 활성은 CD 107a, IFN  $\gamma$  IL-2 및 TNF와 같은 하나 이상의 사이토카인의 발현 및/또는 분비를 분석함으로써 측정한다. 일부 측면에서, 생물학적 활성은 종양 부담 또는 부하의 감소와 같은 임상 결과를 평가함으로써 측정한다.
- [0235] 특정 구현예에서, 조작된 세포는 치료적 또는 예방법적 효능을 증가시키는 임의의 많은 방법으로 추가로 변형된다. 예를 들어, 집단에 의해 발현된 조작된 CAR 또는 TCR은 직접적으로 또는 링커를 통해 간접적으로 표적화 모이어티에 접합될 수 있다. 화합물, 예를 들어 CAR 또는 TCR을 표적화 모이어티에 접합시키는 실시법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Wadwa et al, J. Drug Targeting 3: 1 1 1(1995)] 및 미국 특허 5,087,616를 참조한다. 일부 구현예에서, 세포는 항체 또는 조작된 세포 또는 수용체 또는 시제 (예컨대, 세포 독성제 또는 치료제) 등의 또 다른 치료적 중재와 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 조합 치료의 일부로서 투여된다. 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 또는 또 다른 치료적 중재와 관련하여, 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 공동 투여된다. 일부 상황에서, 세포 집단이 하나 이상의 추가 치료제의 효과를 향상시키거나, 그 반대의 경우도 그러하도록, 충분히 근접한 시간에 또 다른 치료와 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 추가 치료제 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 추가적인 치료제 후에 투여된다. 하나 이상의 추가 제제는, 예를 들어 지속성을 향상시키기 위해, IL-2와 같은 사이토카인을 포함한다.
- [0236] **B. 투약(dosing)**
- [0237] 일부 구현예에서, 세포의 복용량은 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 복용량의 크기 또는 시점은 대상체의 특정 질병 또는 질병 상태의 함수로서 결정된다. 일부 경우에, 특정 질병에 대한 투여량의 크기 또는 투여 시기는 제공된 설명에 비추어 경험적으로 결정될 수 있다.
- [0238] 일부 구현예에서, 세포의 복용량은 (약)  $2 \times 10^5$  세포/kg 내지 (약)  $2 \times 10^6$  세포/kg, 예컨대 (약)  $4 \times 10^5$  세포/kg 내지 (약)  $1 \times 10^6$  세포/kg 또는 (약)  $6 \times 10^5$  세포/kg 내지 (약)  $8 \times 10^5$  of 세포/kg를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 복용량은 대상체의 체중 킬로그램 당  $2 \times 10^5$  이하의 세포 (예를 들어 항원-발현, 예컨대 CAR-발현 세포) (세포/kg), 예컨대 이하 (약)  $3 \times 10^5$  세포/kg, 이하 (약)  $4 \times 10^5$  세포/kg, 이하 (약)  $5 \times 10^5$  세포/kg, 이하 (약)  $6 \times 10^5$  세포/kg, 이하 (약)  $7 \times 10^5$  세포/kg, 이하 (약)  $8 \times 10^5$  세포/kg, 이하 (약)  $9 \times 10^5$  세포/kg, 이하 (약)  $1 \times 10^6$  세포/kg, 또는 이하 (약)  $2 \times 10^6$  세포/kg를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 복용량은 대상체의 체중 킬로그램 당 적어도 (약)  $2 \times 10^5$ 의 세포 (예를 들어, 항원-발현, 예컨대 CAR-발현 세포) (세포/kg), 예컨대 적어도 (약)  $3 \times 10^5$  세포/kg, 적어도 (약)  $4 \times 10^5$  세포/kg, 적어도 (약)  $5 \times 10^5$  세포/kg, 적어도 (약)  $6 \times 10^5$  세포/kg, 적어도 (약)  $7 \times 10^5$  세포/kg, 적어도 (약)  $8 \times 10^5$  세포/kg, 적어도 (약)  $9 \times 10^5$  세포/kg, 적어도 (약)  $1 \times 10^6$  세포/kg, 또는 적어도 (약)  $2 \times 10^6$  세포/kg를 포함한다.
- [0239] 특정 구현예에서, 세포, 또는 세포 서브 유형의 개별 집단은 대상체에게, 약 100만 내지 약 1000억개의 세포 범위 및/또는 체중 kg당 세포의 양으로, 예컨대 약 100만 내지 약 500억개의 세포 (예컨대, 약 500만개의 세포, 약 2500만 개의 세포, 약 5억 개의 세포, 약 10억 개의 세포, 약 50억 개의 세포, 약 200억 개의 세포, 약 300억 개의 세포, 약 400억 개의 세포 또는 값 중 임의의 두 값으로 한정된 범위), 예컨대 약 1000만 내지 약 1000

억개의 세포 (예컨대, 약 2000만 개의 세포, 약 3000만 개의 세포, 약 4000만 개의 세포, 약 6000만 개의 세포, 약 7000만 개의 세포, 약 8000만 개의 세포, 약 9000만 개의 세포, 약 100억 개의 세포, 약 250억 개의 세포, 약 500억 개의 세포, 약 750억 개의 세포, 약 900억 개의 세포 또는 값 중 임의의 두 값으로 한정된 범위), 및 경우에 따라 약 1억 내지 약 500억 개의 세포 (예컨대, 약 1억 2000만 개의 세포, 약 2억 5000만 개의 세포, 약 3억 5000만 개의 세포, 약 4억 5000만 개의 세포, 약 6억 5000만 개의 세포, 약 8억개의 세포, 약 9억개의 세포, 약 30억 개의 세포, 약 300억 개의 세포, 약 450억 개의 세포) 또는 이러한 범위 사이의 임의의 값 및/또는 체중 kg당 값으로 투여된다. 투여량은 질병 또는 장애 및/또는 환자 및/또는 다른 치료에 대한 특정 속성에 따라 달라질 수 있다.

[0240] 일부 구현예에서, 세포의 복용량이 대상체의 신체 표면적 또는 체중에 결속되거나 이를 기초로 하지 않도록, 세포의 복용량은 세포의 일정 복용량 또는 세포의 고정 복용량이다.

[0241] 일부 구현예에서, 복용량의 유전자 조작 세포의 복용량은 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^8$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^8$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포, 또는  $2.5 \times 10^8$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포를 포함한다.

[0242] 일부 구현예에서, 유전자 조작 세포의 복용량은 적어도 (약)  $1 \times 10^5$  CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $2.5 \times 10^5$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $5 \times 10^5$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $1 \times 10^6$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $2.5 \times 10^6$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $5 \times 10^6$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $1 \times 10^7$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $2.5 \times 10^7$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $5 \times 10^7$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $1 \times 10^8$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $2.5 \times 10^8$  개의 CAR-발현 세포, 또는 적어도 (약)  $5 \times 10^8$  개의 CAR-발현 세포를 포함한다.

[0243] 일부 구현예에서, 세포 요법은 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T 세포,

또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 수, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T 세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 수, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T 세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 수를 포함하는 투여량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 세포 요법은 적어도 (약)  $1 \times 10^5$  개의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T 세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 수를 포함하는 세포 투여량의 투여를 포함하는데, 예컨대 적어도 (약)  $1 \times 10^6$  개, 적어도 (약)  $1 \times 10^7$  개, 적어도 (약)  $1 \times 10^8$  개의 그러한 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 수는  $CD3^+$  또는  $CD8^+$ 의 전체 수에 관한 것이며, 일부 경우, 재조합 수용체-발현 (예컨대,  $CAR^+$ ) 세포에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 세포 요법은 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  전체 T 세포 또는  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  재조합 수용체-발현 세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  전체 T 세포 또는  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  재조합 수용체-발현 세포, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  전체 T 세포 또는  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  재조합 수용체-발현 세포 수를 포함하는 투여량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 세포 요법은, (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체  $CD3^+/CAR^+$  또는  $CD8^+/CAR^+$  세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체  $CD3^+/CAR^+$  또는  $CD8^+/CAR^+$  세포 수를 포함하는 투여량의 투여를 포함한다.

[0244] 일부 구현예에서, T 세포의 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현 T 세포 또는 (약)  $2.5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포의 복용량은 (약)  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포 또는 (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포의 복용량은 (약)  $1.5 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포 또는 (약)  $0.75 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함한다.

[0245] 일부 구현예에서, 복용량의 T 세포는  $CD4^+$  T 세포,  $CD8^+$  T 세포 또는  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포를 포함한다.

[0246] 일부 구현예에서, 예를 들어, 대상체가 인간인 경우,  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 복용량을 포함하는, 복용량의  $CD8^+$  T 세포는, 약  $1 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-발현  $CD8^+$  세포, 예를 들어, 약  $5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개의 이러한 세포의 범위를 포함하고, 이러한 세포는  $1 \times 10^7$ ,  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $7.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$ , 또는  $5 \times 10^8$  개의 전체 이러한 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 둘 사이의 범위를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 다회 투여량을 투여받고, 투여량 각각 또는 전체 투여량은 전술한 수치들 중 어느 하나 이내일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 세포 투여량은 (약)  $1 \times 10^7$  내지  $0.75 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포, (약)  $1 \times 10^7$  내지  $0.75 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 복용량은 약  $1 \times 10^7$ ,  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $7.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$ , 또는  $5 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포의 투여를 포함한다.

[0247] 일부 구현예에서, 예를 들어, 대상체가 인간인 경우, 복용량은 약  $2 \times 10^8$   $1 \times 10^8$  미만의 전체 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-발현 세포, T 세포, 또는 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), 예를 들어, 약  $1 \times 10^6$  내지  $2 \times 10^8$  또는  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개 범위의 이러한 세포, 예컨대  $2 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$  또는  $1.5 \times 10^8$  개의 전체 이러한 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 둘 사이의 범위를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체가 인간인 경우, 복용량은 약  $1 \times 10^6$  내지  $3 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-발현 세포, 예를 들어, 약  $1 \times 10^7$  내지  $2 \times 10^8$  개 범위의 이러한 세포, 예컨대  $1 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$  또는  $1.5 \times 10^8$  개의 전체 이러한 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 둘 사이의 범위를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 다회 투여량을 투여받고, 투여량 각각 또는 전체 투여량은 전술한 수치들 중 어느 하나 이내일 수 있다. 일부

구현예에서, 세포의 복용량은 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1.5 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포의 투여를 포함한다.

[0248] 일부 구현예에서, 복용량의 T 세포는  $CD4^+$  T 세포,  $CD8^+$  T 세포 또는  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포를 포함한다.

[0249] 일부 구현예에서, 예를 들어, 대상체가 인간인 경우,  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 복용량을 포함하는, 복용량의  $CD8^+$  T 세포는, 약  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-발현  $CD8^+$  세포, 예를 들어, 약  $5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개의 이러한 세포의 범위를 포함하고, 이러한 세포는  $1 \times 10^7$ ,  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $7.5 \times 10^7$ , 또는  $1 \times 10^8$  개의 전체 이러한 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 둘 사이의 범위를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 다회 투여량을 투여받고, 투여량 각각 또는 전체 투여량은 전술한 수치들 중 어느 하나 이내일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 세포 투여량은 (약)  $1 \times 10^7$  내지  $0.75 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포, (약)  $1 \times 10^7$  내지  $0.75 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 복용량은 약  $1 \times 10^7$ ,  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $7.5 \times 10^7$ , 또는  $1 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포의 투여를 포함한다.

[0250] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어, 재조합 수용체-발현 T 세포의 복용량은, 단일 용량으로서 대상체에게 투여되거나, 또는 2 주, 1 개월, 3 개월, 6 개월, 1 년 이상의 기간 내에 한 번만 투여된다.

[0251] 임상 세포 치료의 관점에 있어서, 주어진 "투여량(dose)"의 투여는 단일 조성물로서의 주어진 양 또는 수의 세포의 투여 및/또는 단일의 연속된 투여, 예컨대 단일 주사 또는 연속 주입으로서의 투여를 포함하며, 또한, 3일 이하의 특정 시간 동안 다수의 개별 조성물 또는 주입에 제공되는 분할 투여량으로서의 주어진 양 또는 세포 수의 투여를 포함한다. 따라서, 일부 상황에서, 투여량은 특정한 단일 시점에서 개시되거나 주어진 특정 수의 세포의 단일 또는 연속 투여이다. 그러나 일부 상황에서는, 투여량은 3 일 이하의 기간에 걸쳐 다회의 주사 또는 주입으로 투여되는데, 예컨대 3 일 또는 2 일 동안 1 회 또는 하루에 걸친 다중 주입에 의한다.

[0252] 이에 따라, 일부 양태에서, 복용량의 세포는 단일 약제학적 조성물로 투여된다. 일부 구현예에서, 복용량의 세포는 집합적으로 복용량의 세포를 포함하는 복수의 조성물로 투여된다.

[0253] 일부 구현예에서, "분할 투여량"이란 용어는 분할되어 하루 이상에 걸쳐 투여되는 투여량을 말한다. 이러한 유형의 투여는 본 발명의 방법에 포함되며 단일 투여량으로 간주된다.

[0254] 이에 따라, 세포의 복용량은 분할 복용량, 예를 들어, 시간에 따라 투여되는 분할 복용량으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여량은 2 일 이상 또는 3 일 이상에 걸쳐 대상체에게 투여될 수 있다. 투여량을 분할하는 예시적인 방법은 제1 일에 투여량의 25%를 투여하고 제2 일에 투여량의 나머지 75%를 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 제1 투여량의 33%는 제1 일에 투여되고 나머지 67%는 제2 일에 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 투여량의 10%는 제1 일에 투여되고, 투여량의 30%는 제2 일에 투여되고, 투여량의 60%는 제3 일에 투여된다. 일부 구현예에서, 분할 투여량은 3 일 이상에 걸쳐 이루어지지 않는다.

[0255] 일부 구현예에서, 투여량의 세포는 각각 투여량 중 일부의 세포를 함유하는 복수 개의 조성물 또는 용액의 투여에 의하여 투여될 수 있는데, 예컨대 제1 및 제2 조성물 또는 용액, 필요에 따라 더 다수의 조성물 또는 용액의 투여에 의하는 것이다. 일부 측면에서, 각각 상이한 세포 집단 및/또는 서브-유형을 함유하는 복수 개의 조성물은, 필요에 따라 특정 기간 내에 개별적이거나 독립적으로 투여된다. 예를 들어, 세포의 집단 또는 서브-유형은, 각각  $CD8^+$  및  $CD4^+$  T 세포 및/또는 각각  $CD8^+$ -농축된 및  $CD4^+$ -농축된 집단, 예를 들어 각각 재조합 수용체를 발현하도록 유전자 조작 세포들을 각기 포함하는  $CD4^+$  및/또는  $CD8^+$  T 세포를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량의 투여는  $CD8^+$  T 세포의 투여량 또는  $CD4^+$  T 세포의 투여량을 포함하는 제1 조성물의 투여, 및

CD4<sup>+</sup> T 세포 및 CD8<sup>+</sup> T 세포의 다른 투여량을 포함하는 제2 조성물의 투여를 포함한다.

- [0256] 일부 구현예에서, 조성물 또는 투여량의 투여, 예를 들어, 복수 개의 세포 조성물의 투여는 세포 조성물을 개별적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 개별적인 투여는 동시에 또는 어느 순서로든 순차적으로, 수행된다. 일부 구현예에서, 투여량은 제1 조성물 및 제2 조성물을 포함하고, 제1 조성물 및 제2 조성물은 0 내지 12 시간 간격으로, 0 내지 6 시간 간격으로 또는 0 내지 2 시간 간격으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 조성물의 투여 개시 및 제2 조성물의 투여 개시는 2 시간 이하의 간격으로, 1 시간 이하의 또는 30 분 이하의, 15 분 이하의, 10 분 이하의 또는 5 분 이하의 간격으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 조성물의 투여 개시 및/또는 완료 및 제2 조성물의 투여의 완료 및/또는 개시는 2 시간 이하, 1 시간 이하, 또는 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 수행된다.
- [0257] 일부 조성물에서, 제1 조성물, 예를 들어 투여량 중 제1 조성물은 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함한다. 일부 조성물에서, 제1 조성물, 예를 들어 투여량 중 제1 조성물은 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 조성물은 제2 조성물 이전에 투여된다.
- [0258] 일부 구현예에서, 세포의 투여량 또는 조성물은 정의된 비율 또는 표적 비율의 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포에 대한 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포, 및/또는 CD8<sup>+</sup> 세포에 대한 CD4<sup>+</sup> 세포를 포함하는데, 여기의 비율은 선택적으로 대략 1:1 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1 사이로, 예컨대 대략 1:1이다. 일부 측면에서, 표적 비율 또는 원하는 비율의 상이한 세포 집단 (예컨대 CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> 비율 또는 CAR<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>:CAR<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 비율, 예컨대 1:1)을 갖는 조성물 또는 투여량의 투여는 상기 집단 중 하나를 함유하는 세포 조성물을 투여한 후 상기 집단 중 다른 것을 포함하는 개별적인 세포 조성물을 투여하는 것을 포함하는데, 여기서 투여는 상기 표적 비율 또는 원하는 비율로 또는 대략 그러한 비로 이루어진다. 일부 양태에서, 세포의 복용량 또는 조성물을 정해진 비율로 투여하면 T 세포 요법의 팽창, 지속성 및/또는 항종양 활성을 개선시킨다.
- [0259] 일부 구현예에서, 대상체 세포의 다중 복용량, 예를 들어, 2회 이상 복용량 또는 다중 연속 복용량을 받는다. 일부 구현예에서, 2회 복용량이 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 연속 복용량을 받으며, 예를 들어, 제2 복용량은 제1 복용량 이후 대략 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21 일에 투여된다. 일부 구현예에서, 다중 연속 복용량은, 추가의 복용량 또는 복용량들이 연속 복용량 투여 이후 투여되도록, 제1 복용량 이후 투여된다. 일부 양태에서, 추가적인 복용량으로 대상체에 투여되는 세포의 수는 제1 복용량 및/또는 연속 복용량과 동일하거나 이와 유사하다. 일부 구현예에서, 추가적인 복용량 또는 복용량은 이전의 복용량보다 더 크다.
- [0260] 일부 측면에서, 제1 및/또는 연속 복용량의 크기는 하나 이상의 기준에 기초하여 결정되는데, 예컨대 화학요법과 같은 선행 치료에 대한 환자의 반응, 대상체의 질병 부담, 예컨대 종양 부하, 벌크, 크기 또는 정도, 세기, 또는 전이 유형, 단계 및/또는 독성 결과, 예컨대 CRS, 대식세포 활성화 증후군, 종양 용해 증후군, 신경독성, 및/또는 투여되는 세포 및/또는 재조합 수용체에 대한 숙주 면역 반응을 발생할 가능성 또는 이환률에 기초한다.
- [0261] 일부 양태에서, 제1 복용량의 투여와 연속 복용량의 투여 사이의 시간은 약 9 내지 약 35 일, 약 14 내지 약 28 일, 또는 15 내지 27 일이다. 일부 구현예에서, 연속 복용량의 투여는 제1 복용량의 투여 이후 약 14 일 초과 및 약 28 일 미만의 시점이다. 일부 양태에서, 제1 및 연속 복용량 사이의 시간은 약 21 일이다. 일부 구현예에서, 추가의 복용량 또는 복용량들, 예를 들어 연속 복용량은 연속 복용량 투여 이후 투여된다. 일부 양태에서, 추가적인 연속 복용량 또는 복용량은 이전 복용량의 투여 이후 적어도 약 14 일 및 약 28 일 미만에 투여된다. 일부 구현예에서, 추가적인 복용량은 이전 복용량 이후 약 14일 미만, 예를 들어, 이전 복용량의 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13 일에 투여된다. 일부 구현예에서, 복용량은 이전 복용량 이후 약 14 일 미만으로 투여되지 않고 및/또는 복용량은 이전 복용량 이후 약 28 일 초과로 투여되지 않는다.
- [0262] 일부 구현예에서, 세포의 복용량, 예를 들어, 재조합 수용체-발현 세포는 T세포의 제1 복용량 및 T세포의 연속 복용량을 포함하는 2 가지 복용량 (예를 들어, 이중 복용량)을 포함하고, 이러한 제1 복용량 및 제2 복용량 중 하나 또는 둘 모두는 T세포의 분할 복용량의 투여를 포함한다.
- [0263] 일부 구현예에서, 세포의 복용량은 일반적으로 질병 부담을 감소시키는데 효과적인 정도로 충분히 크다.
- [0264] 일부 구현예에서, 세포는 원하는 투여량으로 투여되는데, 이는 일부 측면에 있어서 원하는 투여량 또는 세포 수

또는 세포 유형(들) 및/또는 원하는 세포 유형의 비율을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 상기 세포의 투여량은 전체 세포 수 (또는 체중 kg당 세포 수) 및 개개의 서브-유형 집단의 원하는 비율, 예컨대 CD4<sup>+</sup> 대 CD8<sup>+</sup> 비율에 기초한다. 일부 구현예에서, 상기 세포의 투여량은 개개 집단에서 세포의, 또는 개개의 세포 유형의 원하는 전체 세포 수 (또는 체중 kg 당 세포 수)에 기초한다. 일부 구현예에서, 상기 투여량은 이러한 특징의 조합에 기초하는데, 예컨대 원하는 전체 세포 수, 원하는 비율, 및 개개 집단에서 원하는 전체 세포 수와 같은 특징이다.

[0265] 일부 구현예에서, 세포 집단 또는 서브-유형, 예컨대 CD8<sup>+</sup> 및 CD4<sup>+</sup> T 세포는 원하는 전체 세포의 투여량, 예컨대 원하는 T 세포의 투여량의 용인되는 차이로, 또는 차이 이내로 투여된다. 일부 측면에서, 원하는 투여량은 원하는 세포의 수 또는 세포가 투여되는 대상체의 체중 단위 당 원하는 세포의 수로서, 예컨대 세포/kg이다. 일부 측면에서, 원하는 투여량은 최소한의 세포 수 또는 체중 단위당 최소한의 세포 수이거나, 또는 그보다 많다. 일부 측면에서, 원하는 투여량으로 투여된 전체 세포 중에서, 각 집단 또는 서브-유형은 원하는 결과 비율로 (예컨대 CD4<sup>+</sup> 대 CD8<sup>+</sup> 비율), 또는 그 근처에 존재하는데, 예컨대 그러한 비율의 특정 용인 차이 내이거나 오류 내이다.

[0266] 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 각 세포 집단 또는 서브-유형의 원하는 투여량, 예컨대 CD4<sup>+</sup> 세포의 원하는 투여량 및/또는 CD8<sup>+</sup> 세포의 원하는 투여량의 용인되는 차이로 또는 그 이내로 투여된다. 일부 측면에서, 원하는 투여량은 상기 서브-유형 또는 집단의 원하는 세포 수, 또는 상기 세포가 투여되는 대상체의 체중 단위 당 원하는 그러한 세포의 수, 예컨대 세포/kg이다. 일부 측면에서, 원하는 투여량은 최소한의 세포 수 또는 체중 단위당 최소한의 세포 수이거나, 또는 그보다 많다.

[0267] 따라서, 일부 구현예에서, 투여량은 전체 세포의 원하는 고정 투여량 및 원하는 비율에 기초하고, 및/또는 하나 이상의, 예를 들어 각각 개별적인 서브-유형 또는 서브-집단의 원하는 고정 투여량에 기초한다. 따라서, 일부 구현예에서, 투여량은 T 세포의 원하는 고정 또는 최소 투여량 및 원하는 CD4<sup>+</sup> 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 비에 기초하고 및/또는 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup> 세포의 원하는 고정 또는 최소 투여량에 기초한다.

[0268] 일부 구현예에서, 세포는 다수의 세포 집단 또는 서브-유형, 예컨대 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 세포 또는 서브 유형의 원하는 결과 비의 용인 범위에서 또는 그 이내에서 투여된다. 일부 측면에서, 원하는 비는 특정 비율일 수 있고 또는 비율의 범위일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 원하는 비율 (예컨대 CD4<sup>+</sup> 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 비율)은 (약) 1:5 내지 (약) 5:1 (또는 약 1:5보다 크고, 약 5:1보다 작음), 또는 (약) 1:3 내지 (약) 3:1 (또는 약 1:3보다 크고, 약 3:1보다 작음), 예컨대 (약) 2:1 내지 (약) 1:5 (또는 약 1:5보다 크고, 약 2:1보다 작음)이고, 예컨대 (약) 5:1, 4.5:1, 4:1, 3.5:1, 3:1, 2.5:1, 2:1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9: 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5, 또는 1:5이다. 일부 측면에서, 상기 용인되는 차이는 상기 원하는 비의 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4% 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 및 이들 범위 사이의 임의의 수치를 포함하여 그 이내이다.

[0269] 특정 구현예에 있어서, 세포의 수 및/또는 농도는 제조합 수용체 (예를 들어, CAR)-발현 세포의 수를 지칭한다. 다른 구현예에 있어서, 상기 세포의 수 및/또는 농도는 투여된 모든 세포, T 세포 또는 말초 혈액 단핵구 (PBMC)의 수 또는 농도를 말한다.

[0270] 일부 측면에서, 투여량의 크기는 하나 이상의 기준에 기초하여 결정되는데, 예컨대 화학요법과 같은 선행 치료에 대한 환자의 반응, 대상체의 질병 부담, 예컨대 종양 부하, 별크, 크기 또는 정도, 세기, 또는 전이 유형, 단계 및/또는 독성 결과, 예컨대 CRS, 대식세포 활성화 증후군, 종양 용해 증후군, 신경독성, 및/또는 투여되는 세포 및/또는 제조합 수용체에 대한 숙주 면역 반응을 발생할 가능성 또는 이환률에 기초한다.

[0271] 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 하나 이상의 추가적인 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포 복용량 및/또는 림프구교갈 요법을 투여하는 단계를 포함하거나, 및/또는 상기 방법의 하나 이상의 단계가 반복된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 복용량은 초기 복용량과 동일하다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 복용량은 초기 복용량과 상이하며, 예를 들어, 초기 복용량보다, 예컨대 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 또는 10배 이상 높거나, 또는 예컨대, 초기 복용량보다 예컨대 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 또는 10배 이상 낮다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 복용량의 투여는 초기 치료 또는 임의의 선

행 치료에 대한 대상체의 반응, 대상체에서의 질병 부담, 예컨대 종양 부하, 벌크, 크기 또는 정도, 세기, 또는 전이 유형, 단계 및/또는 독성 결과, 예컨대 CRS, 대식세포 활성화 증후군, 종양 용해 증후군, 신경독성, 및/또는 투여되는 세포 및/또는 제조합 수용체에 대한 숙주 면역 반응을 발생할 가능성 또는 이환률에 기초하여 결정된다.

[0272] **C. 반응, 효능 및 생존**

[0273] 일부 구현예에서, 투여는 대상체가 또 다른 요법에 내성을 가지게 됨에도 불구하고, 대상체를 효과적으로 치료한다. 일부 구현예에서, 적어도 30%, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 완화 (CR)를 달성하고; 및/또는 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60% 또는 적어도 약 70%는 객관적 반응 (OR)을 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 (약) 적어도 50%, 대상체의 (약) 적어도 60%, 대상체의 (약) 적어도 70%, 대상체의 (약) 적어도 80% 또는 대상체의 (약) 적어도 90%는 CR을 달성하고 및/또는 객관적 반응 (OR)을 달성한다. 일부 구현예에서, 효과적인 치료를 위해 평가되는 기준은 전체 반응률 (ORR; 또한 일부 경우에 객관적 반응률로도 알려짐), 완전 반응 (CR; 또한 일부 경우에 완전 반응으로도 알려짐), 반응의 지속 (DOR) 무진행 생존 (PFS), 및/또는 전체 생존 (OS)을 포함한다.

[0274] 일부 구현예에서, 제공되는 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 완화 (CR; 또한 일부 경우에 완전 반응으로도 알려짐)를 달성하고, (약) 3 개월, 6 개월 또는 12 개월 또는 13개월 이상 또는 대략 14개월 이상의 무진행 생존 (PFS) 및/또는 전체 생존 (OS)을 나타내고; 평균적으로, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체는 (약) 6 개월, 12 개월, 또는 18개월의 중간 PFS 또는 OS를 나타내고; 및/또는 대상체는 요법 이후 적어도 (약) 6, 12, 18 개월 이상 동안 PFS 또는 OS를 나타낸다.

[0275] 일부 양태에서, 대상체, 예컨대 NHL을 가지는 대상체에서의 반응률은 Lugano 기준에 기초한다. (Cheson et al., (2014) JCO 32(27):3059-3067; Johnson et al., (2015) Radiology 2:323-338; Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4(1):5). 일부 양태에서, 반응 평가는 임상, 혈액, 및/또는 분자 방법 중 임의의 방법을 이용한다. 일부 측면에서 Lugano 기준을 사용하여 평가된 반응은 양전자 방출 단층 촬영 (PET)-컴퓨터 단층 촬영 (CT) 및/또는 CT를 적절하게 사용하는 것을 포함한다. PET-CT 평가는 FDG-친화성 림프종 (FDG-avid lymphoma)에 대한 플루오로디옥시글루코스 (FDG)의 사용을 더 포함할 수 있다. PET-CT가 FDG-친화성 조직학에서의 반응을 평가하는 데 사용되는 일부 측면에서, 5-점 스케일이 사용될 수 있다. 어떤 면에서, 상기 5-점 스케일은 다음 기준을 포함한다: 1, 백그라운드를 넘는 어떠한 흡수도 없음; 2, 흡수 ≤ 종격 (mediastinum); 3, 흡수 > 종격, 그러나 ≤ 간; 중등도의 흡수 > 간 ; 5, 간 및/또는 새로운 병변보다 매우 높은 흡수; X, 림프종과 관련된 것 같지 않은 새로운 흡수 영역.

[0276] 일부 측면에서, Lugano 기준을 사용하여 기술되는 것과 같은 완전 반응은 다양한 측정 가능한 위치에서의 완전한 대사 반응 및 완전한 방사선학적 반응을 포함한다. 일부 측면에서, 이들 위치는 림프절 및 림프의 위치를 포함하며, 여기서 CR은 PET-CT가 사용될 때, 5-점 스케일 상 잔류 매쓰를 포함하거나 포함하지 않고 1, 2 또는 3의 점수로 기술된다. 일부 측면에서, 생리학적 흡수가 높거나 비장 또는 골수 내에서 활성화된 (예를 들어, 화학요법 또는 골수 콜로니-자극 인자를 갖는) Waldeyer 고리 또는 결절외 위치에서, 흡수는 정상 종격 및/또는 간보다 클 수 있다. 이 상황에서, 조직이 높은 생리적 흡수량을 가진다 하더라도, 초기 침범 위치에서의 흡수가 주변의 정상 조직보다 크지 않으면 완전한 대사 반응이 추론될 수 있다. 어떤 측면에서 반응은 CT를 사용하여 림프절로 평가되는데, 여기서 CR은 질병의 림프의 위치가 없고 표적 결절/결절 매쓰가 병변의 가장 긴 횡직경 (LDi)에서 ≤1.5 cm로 퇴행하여야 하는 것으로 기술된다. 추가적인 평가 위치는 골수를 포함하는데 여기서 PET-CT-기반 평가는 골수에서 FDG-친화성 질병의 증거가 부족함을 나타내야 하고, CT-기반 평가는, 확실한 경우 IHC 음성인 것인, 정상 형태를 나타내야 한다. 추가적인 위치는 정상으로 퇴행되어야 할 기관 확대에 대한 평가를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 측정되지 않은 병변 및 새로운 병변이 평가되며, 이는 CR의 경우에 존재하지 않아야 한다 (Cheson et al., (2014) JCO 32(27):3059-3067; Johnson et al., (2015) Radiology 2:323-338; Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4(1):5).

[0277] 일부 측면에서, Lugano 기준을 사용하여 기술되는 부분 반응 (PR; 또한 일부 경우에 부분 완화로도 알려짐)은 다양한 측정 가능한 위치에서 부분적인 대사 반응 및/또는 방사선학적 반응을 포함한다. 일부 측면에서, 이들 위치는 림프절 및 림프의 위치를 포함하며, 여기서 PR은 PET-CT가 사용되는 경우, 기준치 및 임의의 크기의 잔류 매쓰와 비교하여 감소 된 흡수를 갖는 4 또는 5의 점수로 기재된다. 중반에, 그러한 발견은 질병에 반응하는 것을 나타낸다. 치료의 종결시, 그러한 결과는 질병 잔류를 나타낼 수 있다. 일부 측면에서, 반응은 CT를 사

용하여 림프절에서 평가되며, 여기서 PR은 최대 6 개의 표적 측정 가능 결절 및 결절외 위치의 SPD가  $\geq 50\%$  감소하는 것으로 기술된다. 병변이 너무 작아서 CT로 측정할 수 없으면 기본 값으로  $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 가 할당되고; 병변이 더 이상 보이지 않으면 그 값은  $0\text{mm} \times 0\text{mm}$ 이며;  $>5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 이지만 정상보다 작은 결절의 경우에는, 실측이 계산에 사용된다. 추가적인 평가 위치는 골수를 포함하는데, 여기서 PET-CT 기반 평가는 정상 골수에서의 흡수보다 높지만 기준치와 비교하여 감소된 잔류 흡수를 나타내야 한다 (화학요법으로부터의 반응 변화와 일치하는 확산 흡수는 허용됨). 일부 측면에서, 결절 반응의 맥락에서 골수에 지속적인 국소적 변화가 있다면, MRI 또는 생검, 또는 인터벌 스캔을 이용한 추가적인 평가가 고려되어야 한다. 일부 측면에서, 추가적인 위치는 비대 기관의 평가를 포함할 수 있는데, 여기서 비장은 길이에 있어서  $>50\%$  정상 이상으로 퇴행되어야 한다. 일부 측면에서, 비측정 병변 및 새로운 병변이 평가되는데, PR의 경우라면 이는 부재/정상, 퇴행되어야 하고, 증가는 없어야 한다. 무반응/안정적 질병 (SD) 또는 진행성 질병 (PD) 또한 PET-CT 및/또는 CT 기반 평가를 이용하여 측정될 수 있다. ([Cheson et al., (2014) JCO 32(27):3059-3067]; [Johnson et al., (2015) Radiology 2:323-338]; [Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4(1):5]).

[0278] 일부 측면에서, 무-진행 생존 (PFS)은 질병, 예컨대 암의 치료 중 또는 그 후에, 대상체가 그 질병을 앓고 있거나 더 악화되지는 않는 시간의 길이로서 설명된다. 일부 측면에서 객관적 반응 (OR)은 측정 가능한 반응으로 설명된다. 일부 양태에서, 객관적 반응률 (ORR; 또한 일부 경우에 전체 반응률로도 알려짐)은 CR 또는 PR을 달성한 환자의 비율로서 설명된다. 일부 측면에서 전체 생존율 (OS)은, 진단 날짜나 질병, 예컨대 암에 대한 치료 개시 중 어느 하나로부터 상기 질병으로 진단된 대상체가 여전히 생존하는 시간의 길이로서 설명된다. 일부 측면에서, 무-사건 생존 (EFS)은 암 치료가 종료된 후, 대상체가, 상기 치료가 방해되거나 지체되거나 하였던 사건 또는 특정 합병증 없이 남아있는 시간의 길이로서 설명된다. 이러한 사건은 암이 회귀하거나 특정한 증상이 개시되는 것을 포함할 수 있는데, 예컨대 뼈까지 퍼진 암으로부터의 뼈 통증이나 사망이다.

[0279] 일부 구현예에서, 반응의 지속 (DOR) 시간 측정은 종양 반응의 기록부터 질병 진행까지의 시간을 포함한다. 일부 구현예에서, 반응을 평가하는 파라미터는 지속 반응, 예를 들어, 요법의 개시로부터 일정 기간 이후 지속되는 반응을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 지속 반응은 요법의 개시 이후 대략 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 또는 24 개월에서의 반응률에 의해 지시된다. 일부 구현예에서, 반응은 3 개월 초과 또는 6 개월 초과 동안 지속된다.

[0280] 일부 측면에서, RECIST 기준은 객관적 종양 반응을 결정하는데 사용되며; 일부 측면에서, 고형 종양에서의 반응 결정에 사용된다. (Eisenhauer et al., European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247) 일부 측면에서, RECIST 기준은 표적 병변에 대한 객관적 종양 반응을 결정하는데 사용된다. 어떤 면에서는, RECIST 기준을 사용하여 결정된 완전 반응은 모든 표적 병변의 소실로 설명되며 병리학적 림프절 (표적이든 비-표적이든)은 짧은 축에서  $<10\text{mm}$ 로 감소해야 한다. 다른 측면에서, RECIST 기준을 사용하여 결정된 부분 반응은, 기준값 직경들의 합계를 레퍼런스로 하여, 표적 병변 직경들의 합계가 적어도  $30\%$  감소하는 것으로 설명된다. 다른 측면에서, 진행성 질병 (PD)은 연구중인 최소 합계 (이는, 그것이 연구중인 가장 작은 것이라면 기준값 합계를 포함한다)를 레퍼런스로 하여, 표적 병변 직경들의 합계가 적어도  $20\%$  증가하는 것으로 설명된다.  $20\%$ 의 상대적 증가에 더하여, 그 합계는 적어도  $5\text{mm}$ 의 절대적 증가를 입증해야 한다 (일부 측면에서, 하나 이상의 새로운 병변의 출현 또한 진행으로 간주된다). 다른 측면에서, 안정한 질병 (SD)은, 연구 중인 직경들의 가장 작은 합계를 레퍼런스로 하여, PR로 평가될 만큼 충분히 수축하지도, PD로 평가될 만큼 충분히 증가하지도 않은 것으로 설명된다.

[0281] 일부 양태에서, 제공된 방법에 따른, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따른 투여는, 일반적으로 대상체에서 질병 또는 병태의 팽창 또는 부담을 감소 또는 예방한다. 예를 들어, 질병 또는 질병 상태가 종양인 경우, 상기 방법은 일반적으로 종양 크기, 벌크, 전이, 골수나 분자적으로 검출 가능한 암에서의 아세포의 백분율을 감소시키고 및/또는 예후 또는 생존 또는 종양 부담과 관련된 다른 증상을 개선시킨다.

[0282] 질병 부담은 대상체에서, 또는 대상체의 기관 또는 조직 또는 체액, 예컨대 종양 기관 또는 조직 또는 예컨대 전이를 나타내는 다른 부분에서 질병 세포의 전체 수를 포함할 수 있다. 예를 들어, 종양 세포는 특정 혈액학적 악성종양의 맥락에서 혈액 또는 골수에서 검출 및/또는 정량화될 수 있다. 질병 부담은 일부 구현예에서, 종양의 매쓰, 전이의 수 또는 정도 및/또는 골수에 존재하는 아세포의 백분율을 포함할 수 있다.

[0283] 일부 구현예에서, 대상체는 백혈병을 앓는다. 질병 부담의 정도는 혈액 또는 골수에 남아있는 백혈병을 평가하여 결정할 수 있다.

[0284] 일부 양태에서, 예컨대 CLL을 앓고 있는 대상체와 같은 대상체의 반응률은 만성 림프성 백혈병에 대한 국제 위크샵 (IWCLL) 반응 기준에 기초한다 (Hallek, et al., 혈액 2008, Jun 15; 111 (12): 5446-5456). 일부 양태에

서, 이러한 기준은 다음과 같이 기술된다: 완전 완화 (CR; 또한 일부 경우에 완전 반응으로도 알려짐), 이는 일부 측면에서 면역표현형 검사에 의한 말초 혈액 클론 림프구의 부재, 림프선염의 부재, 간 비대증 또는 비장 비대증의 부재, 구성적 증상의 부재 및 만족스러운 혈구 수를 요구하고; 불완전 골수 회복을 동반하는 완전 완화 (CRi), 이는 일부 측면에서 상기 CR과 같이 설명되지만 정상적인 혈구 수를 갖지 못하며; 부분 관해 (PR; 또한 일부 경우에 부분 반응으로 알려짐), 이는 일부 측면에서 말초 혈액 수에서의 개선과 함께, 림프구 수  $\geq 50\%$  이하, 림프선염  $\geq 50\%$  감소 또는 간이나 비장에서  $\geq 50\%$  크기 감소로서 설명되고; 진행적 질병 (PD), 이는 일부 측면에서  $> 5 \times 10^9/L$ 로 림프구 수  $\geq 50\%$  증가, 림프선염의  $\geq 50\%$  증가, 간 또는 비장 크기, 리히터 변이 또는 CLL에서 기인한 새로운 혈구감소증의  $\geq 50\%$  증가로서 설명되고; 안정 질병, 이는 일부 측면에서 CR, CRi, PR 또는 PD에 대한 기준을 충족시키지 못하는 것으로 설명된다.

- [0285] 일부 구현예에서, 대상체가, 세포의 복용량의 투여 1 개월 이내에, CR 또는 OR를 나타내는 경우, 대상체의 림프절은 크기가 (약) 20 mm 미만, 크기가 (약) 10 mm 미만 또는 크기가 (약) 10 mm 미만이다.
- [0286] 일부 구현예에서, CLL의 지표 클론 (index clone)은 상기 방법에 따라 치료된 대상체의 골수에서 (또는 대상체들 중 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 또는 그 이상의 골수에서) 검출되지 않는다. 일부 구현예에서, CLL의 지표 클론은 IgH 딥 시퀀싱에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 지표 클론은, 세포를 투여한 다음 (약) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18 또는 24 개월의 시점에 또는 적어도 (약) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18 또는 24 개월의 시점에 검출되지 않는다.
- [0287] 일부 구현예에서, 대상체는, 예를 들어 광학 현미경에 의해 검출되는 바, 골수에 5% 이상의 아세포가 존재하는 경우 형태학적 질병을 나타내는데, 예컨대 골수에 10% 이상, 골수에 20% 이상, 골수에 30% 이상, 골수에 40% 이상 또는 골수에 50% 이상의 아세포가 존재하는 경우이다. 일부 구현예에서, 골수에 5% 미만의 아세포가 존재한다면, 대상체는 완전한 또는 임상적 관해를 나타낸다.
- [0288] 일부 구현예에서, 대상체는 백혈병을 앓는다. 질병 부담의 정도는 혈액 또는 골수에 남아있는 백혈병을 평가하여 결정할 수 있다.
- [0289] 일부 구현예에서, 대상체는, 예를 들어 광학 현미경에 의해 검출되는 바, 골수에 5% 이상의 아세포가 존재하는 경우 형태학적 질병을 나타내는데, 예컨대 골수에 10% 이상, 골수에 20% 이상, 골수에 30% 이상, 골수에 40% 이상 또는 골수에 50% 이상의 아세포가 존재하는 경우이다. 일부 구현예에서, 골수에 5% 미만의 아세포가 존재한다면, 대상체는 완전한 또는 임상적 관해를 나타낸다.
- [0290] 일부 구현예에서, 대상체는 완전한 관해를 나타낼 수 있지만, (광학 현미경 기법에 의하여) 형태학적으로 검출할 수 없는 적은 분량의 잔류 백혈병 세포가 존재한다. 대상체가 골수에서 5% 미만의 아세포를 나타내고 분자적으로 검출 가능한 암을 나타내는 경우 대상체는 최소 잔류 질병 (MRD)을 나타내는 것이라고 일컬어진다. 일부 구현예에서, 분자적으로 검출 가능한 암은 소수의 세포를 민감하게 검출하게 하는 다양한 분자적 기법 중 임의의 것을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 측면에서, 그러한 기법은 독특한 Ig/T-세포 수용체 유전자 재배열 또는 염색체 전위에 의해 생성된 융합 된 전사체를 결정할 수 있는 PCR 분석을 포함한다. 일부 구현예에서, 유동 세포 측정법은 백혈병-특이적 면역 표현형에 기초하여 암 세포를 동정하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 암의 분자적 검출은 100,000 개의 정상 세포 중에서 1 개만큼 적은 백혈병 세포를 검출할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는, 예컨대 PCR이나 유동 세포 측정법에 의하여 100,000 개 세포 중 적어도 1 개 또는 그 보다 많은 백혈병 세포가 검출된다면 분자적으로 검출 가능한 MRD를 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체의 질병 부담은 분자적으로 검출할 수 없거나 MRD-인데, 그렇게, 일부 경우, 어떠한 백혈병 세포도 PCR 또는 유세포 분석 기법을 이용하여 대상체에서 검출될 수 없다.
- [0291] 일부 구현예에서, CLL의 지표 클론 (index clone)은 상기 방법에 따라 치료된 대상체의 골수에서 (또는 대상체들 중 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 또는 그 이상의 골수에서) 검출되지 않는다. 일부 구현예에서, CLL의 지표 클론은 IgH 딥 시퀀싱에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 지표 클론은, 세포를 투여한 다음 (약) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18 또는 24 개월의 시점에 또는 적어도 (약) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18 또는 24 개월의 시점에 검출되지 않는다.
- [0292] 일부 양태에서 MRD는 유동 세포 측정법에 의해 검출된다. 유동 세포 측정법은 암 세포에 대한 골수 및 말초 혈액 샘플을 모니터링할 수 있다. 특히 양태, 유동 세포 측정법은 골수에서 암 세포의 존재를 검출 또는 모니터링하도록 사용된다. 일부 양태에서, 유동 세포 측정법에 의한 다중파라미터 면역학적 검출은 암 세포를 검출하도록 사용된다 (예를 들어, Coustan-Smith et al., (1998) *Lancet* 351:550-554 참조). 일부 양태에서, 질량 세포

측정법에 의한 다중파라미터 면역학적 검출은 암 세포를 검출하도록 사용된다. 일부 예시에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개의 파라미터가 암 세포를 검출하도록 사용될 수 있다. 검출을 위해 사용되는 항원은 검출되는 암에 기초하여 선택된다 (Foon and Todd (1986) *Blood* 68:1-31).

[0293] 일부 예시에서, 골수는 골수 흡인물 또는 골수 생검에 의해 수확되고, 림프구는 분석을 위해 단리된다. 형광색소 (예를 들어, 플루오로레세인 아이소싸이오시아네이트 (fluorescein isothiocyanate, FITC), 피코에리트린 (phycoerythrin), 페리딘인 클로로필 단백질(peridinin chlorophyll protein), 또는 비오틴)에 컨쥬게이션된 단일클론 및/또는 다중클론 항체가 단리된 림프구 상의, 에피토프, 예컨대 말단 디옥시뉴클레오타이드 트랜스퍼라제 (TdT), CD3, CD10, CD11c, CD13, CD14, CD33, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD34, CD45, CD56, CD79b, IgM, 및/또는 KORS3544를 검출하도록 사용될 수 있다. 이후 유동 세포 측정법, 예컨대 다중파라미터 유동 세포 측정법, 또는 질량 세포 측정법을 사용하여 표지된 세포가 검출되어, 다중 에피토프를 검출할 수 있다.

[0294] 림프구 세포는 광산란 도트 플롯에 기초하여 식별 및 게이팅된 후, 관심 면역 표현형 특징을 발현하는 세포 집단을 식별하기 위해 2차로 게이팅될 수 있다. 예시적인 에피토프가 하기 표 2에 제시된다. 백혈병 및 림프종의 다른 면역학적 분류는 Foon 및 Todd (*Blood* (1986) 68(1): 1-31)에 의해 제공된다. 일부 양태에서, MRD의 유동 세포 분석 평가법은 하나 이상의 CLL 면역표현형 (예를 들어, 낮은 전방/측면 산란; CD3<sup>neg</sup>; CD5<sup>+</sup>; CD14<sup>neg</sup>; CD19<sup>+</sup>; CD23<sup>+</sup>; CD45<sup>+</sup>; CD56<sup>neg</sup>)을 보유하는 살아있는 림프구를 정량함으로써 달성될 수 있다.

표 2. 예시적인 면역표현형 및 세포유전학 특성		
질병	면역표현형	세포유전학
만성 림프구성 백혈병 (CLL)	Pan-B <sup>+</sup> ; CD5 <sup>+</sup> ; CD23 <sup>+</sup> ; CD79b/CD22 약함; FMC7 <sup>-</sup> ; sIg 약함	Trisomy12 del(13)(q14.3) del 11q22-q23 del 17p13 (p53) t(11;14)(q13;q32) BCL1/IgH 재배열 t(14;19)(q32;q13) IgH 고갈 (14q32) del(6q) +8q24 +3 +18 del 6q21
소림프구성 림프종 (SLL)	Pan-B <sup>+</sup> ; CD5 <sup>+</sup> ; CD23 <sup>+</sup> ; CD10 <sup>-</sup> ; sIgM <sup>+</sup> 희미함	del(6)(q21-23)
림프형질세포성 림프종	Pan-B <sup>+</sup> ; CD5 <sup>-</sup> ; CD10 <sup>-</sup> ; cyIgM <sup>+</sup>	t(9;14)(p13;q32) PAX5/IgH
소포 중심 세포 림프종	Pan-B <sup>+</sup> ; CD10 <sup>+</sup> /-; CD5 <sup>-</sup> ; sIg <sup>+</sup>	t(14;18)(q32;q21) / BCL2 재배열
미만성 거대 세포 림프종	CD19 <sup>+</sup> ; CD22 <sup>+</sup> ; CD10 <sup>-</sup> /+; SIg <sup>+</sup>	t(14;18) 및 p53 돌연변이 t(3;V)(q27;V)/ BCL6 재배열 변형체 c-MYC 재배열
Burkitt's 림프종	Pan-B <sup>+</sup> ; TdT <sup>-</sup> ; CD10 <sup>+</sup> ; CD5 <sup>-</sup> ; sIgM <sup>+</sup>	t(8;14)(q24;q32) 또는 변형체 / c-MYC 재배열

[0295]

표 2. 예시적인 면역표현형 및 세포유전학 특성		
질병	면역표현형	세포유전학
버킷-유사 림프종	Pan-B <sup>+</sup> ; TdT <sup>-</sup> ; CD10 <sup>-/+</sup> CD5 <sup>-</sup> ; sIg <sup>+</sup>	t(8;14) 또는 변형체 t(8;14) <sup>+</sup> t(14;18)
외투 세포 림프종	Pan-B <sup>+</sup> ; CD5 <sup>+</sup> ; CD23 <sup>-</sup> ; CD10 <sup>-/+</sup> ; sIgM <sup>+</sup> 밝음	t(11;14)(q13;q32) / BCL1 재배열
변연부 B-세포 림프종 (MZBCL)	pan-B <sup>+</sup> ; CD5 <sup>-/+</sup> ; CD10 <sup>-</sup> ; CD23 <sup>-</sup> ; CD11c <sup>+/-</sup> ; cyIg <sup>+</sup> (세포의 40%), sIgM <sup>+</sup> 밝음; sIgD <sup>-</sup>	t(11;18)(q21;q21) / PI2 / MLT 돌연변이: 결절-외 저급 MALT 림프종; 무통성 질병 t(1;14)(p21;q32): 결절-외 MALT 림프종 del(7)(q22-31): 비장 MZBCL /+ 3q: 결절, 결절-외 및 비장 MZBCL
+: >90%의 경우 양성 +/-: 50% 초과인 경우 양성 -/+ : 50% 미만인 경우 양성 -: <10% 미만인 경우 양성 Pan-B 마커: 예를 들어, CD19, CD20, CD79a sIG: 표면 면역글로불린 cyIg: 세포질 면역글로불린		

[0296]

[0297]

일부 양태에서, 수확된 B 세포의 면역글로불린 중쇄 (IGH) 전좌의 딥 시퀀싱을 사용하여 최소 잔류 질병 (MRD) 을 검출할 수 있다. 특정 IgG 재배치의 클론 존재는 CLL 또는 NHL과 같은 B 세포 악성 종양의 잔존 여부 및/또는 그의 악성 세포의 잔존 여부를 검출하는 마커를 제공할 수 있다. 일부 양태에서 B 세포를 함유하거나 포함하는 것으로 의심되는 집단과 같은 세포가 혈액으로부터 수확되어 분리된다. 일부 양태에서, 세포는 골수로부터 예컨대 골수 흡인 또는 골수 생검에 의해 수확되거나 및/또는 다른 생물학적 샘플로부터 분리된다. 일부 양태에서, 상보성 결정 영역 3 (CDR3)의 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 증폭은 유전자좌의 V 및 J 영역 내의 고도로 보존된 서열에 대한 프라이머를 사용하여 달성되며, 이는 최소한의 잔류 질병을 평가할 목적에서 세포의 클론 집단을 동정하는데 사용될 수 있다. 특정 계통의 세포 수에 관한 정보를 제공하는 것 및/또는 클론 집단과 같은 중쇄 가변 또는 이의 결합 부위 등 특정 가변 사슬을 발현하는 것을 포함하는 단일 세포 시퀀싱 접근법과 같은 클론 집단을 검출하는 다른 방법이 사용될 수 있다. 일부 양태에서, IGH DNA는 IGH 서열의 컨센서스 V 및 축퇴 컨센서스 J 영역을 인식하는 것과 같은 상이한 세포 클론들 간에 공유된 가변 사슬의 영역들을 인식하는 축퇴 프라이머 또는 프라이머를 사용하여 증폭시킨다. V 영역의 예시적인 서열은 ACACGGCTCGTGTATTACTGT (서열 번호 57)이다. J 영역의 예시적인 축퇴 컨센서스 서열은 ACCTGAGGAGACGGTGACC (서열 번호 58)이다.

[0298]

일부 측면에서의 PCR 산물 또는 시퀀싱 결과는 재배열된 대립형질(allele)에 특이적이고 MRD 검출을 위한 클론 마커로서 작용한다. CDR3 영역의 PCR 증폭 후, PCR 산물을 시퀀싱하여 CAR-T 세포 요법, 예컨대 CD19 CAR-T 세포 요법으로 B 세포 악성종양을 치료한 후 MRD의 민감한 검출을 위한 대립형질-특이적 PCR을 위한 프로브로서 구축된 환자-특이적 올리고뉴클레오타이드를 수득할 수 있다. PCR 산물이 컨센서스 프라이머를 사용하여 생성되지 않는 예에서는, 프레임 워크 영역 1에 대한 V 영역 패밀리-특이적 프라이머가 대신 사용될 수 있다.

[0299]

일부 측면에서, 치료 후 악성 또는 클론성 IGH 서열에 상응하는 검출 가능한 IGH 서열과 같은, NHL 또는 CLL 등의 B 세포 악성 종양의 세포와 같은 PCR-검출가능한 종양 세포의 지속은 증가된 재발 위험과 연관이 있다. 일부 측면에서, 치료 후 악성 IGH 서열에 음성인 환자들 (일부 측면에서, 심지어 진행성 질환 또는 단지 부분 반응, 예컨대 확대된 림프절의 지속을 나타내는 다른 기준 또는 어떤 맥락에서 질병 또는 완전 반응의 결여와 관련될 수 있는 다른 기준의 맥락에서도)은, 지속적인 악성 IGH 서열을 갖는 환자들에 비해, PFS의 가능성이 증가되었거나 CR 또는 내구력있는 CR 또는 연장된 생존에 진입한 것으로 간주될 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 예

후 및 병기 결정은, 악성 세포의 제거가, 예를 들어 림프절 크기 또는 다른 병기 기준과와 비교하여 요법의 투여 후 단기간 이내에 관찰되는 치료와 특히 관련이 있다. 예를 들어, 이러한 일부 양태에서, 골수와 같은 샘플에서 검출 가능한 IGH 또는 최소 잔여 질환의 부재는 다른 이용 가능한 스테이징 또는 예후 접근법과 비교하여 응답 또는 반응 가능성 또는 우월 가능성에 대한 바람직한 판독 값일 수 있다. 일부 양태에서, rMRD로부터의 결과, 예를 들어, IGH 덩 시퀀싱 정보는 추가 개재 또는 이의 결여를 알려주는 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 맥락에서 상기 방법 및 제공된 다른 구체예는 악성 IGH에 대해 음성인 것으로 여겨지는 대상자가, 일부 측면에서, 제공된 투여량으로 추가 치료되지 않거나 추가 투여되지 않거나, 또는 그 대상자를 감소된 또는 더 낮은 투여량으로 치료하는 것을 제공한다. 반대로, IGH 덩 시퀀싱을 통해 MRD를 나타내는 대상자를 예를 들어 유사하거나 더 높은 투여량으로 초기 치료하거나 또는 추가 치료하는 방안이 제공되거나 특정될 수도 있다. 일부 양태에서, 질병 또는 병태는 제1 복용량의 투여이후 지속되고 및/또는 제1 복용량의 투여가 대상체에서 질병 또는 병태를 근절하기에 충분하지 않다.

[0300] 일부 구현예에서, 상기 방법은 질병 또는 질병 상태의 부담, 예를 들어, 종양 세포의 수, 종양의 크기, 환자 생존 기간 또는 무-사건 생존을 대안의 투여 요법을 사용하는 비교 가능한 방법으로 관찰될 감소에 비하여, 보다 큰 정도로 및/또는 더 긴 기간 동안 감소시키는데, 상기 대안의 투여 요법은 예를 들어 대상체가 하나 이상의 대안적 치료제를 투여받는 요법, 및/또는 제공된 방법, 및/또는 제공되는 제조 물질 또는 조성물에 따라 세포의 투여량 및/또는 림프구고갈제를 받지 않는 요법이다. 일부 구현예에서, 대상체에서의 질병 또는 질병 상태의 부담은 검출, 평가 또는 측정된다. 질병 부담은 일부 측면에서, 대상체에서 또는 대상체의 기관, 조직 또는 체액, 예컨대 혈액 또는 혈청에서 질병 또는 질병-관련 세포의 전체 수를 검출함으로써 검출될 수 있다. 일부 측면에서, 대상체의 생존, 특정 기간 내의 생존율, 생존 범위, 무-사건 또는 무-증상 생존 또는 무-재발 생존의 존재 또는 기간이 평가된다. 일부 구현예에서, 질병 또는 질병 상태의 임의의 증상이 평가된다. 일부 구현예에서, 질병 또는 질병 상태의 임의의 증상이 평가된다. 일부 구현예에서, 질병 또는 질병 상태 부담의 척도가 특정된다.

[0301] 일부 구현예에서, 대상체의 무-사건 생존률 또는 전체 생존률은, 다른 방법, 예를 들어, 대상체가 하나 이상의 대안적 치료제를 투여받는 방법, 및/또는 제공된 방법, 및/또는 제공되는 제조 물질 또는 조성물에 따라 세포의 투여량 및/또는 림프구고갈제를 받지 않는 방법과 비교하여, 상기 방법에 의해 개선된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 투여 다음 6 개월에 상기 방법으로 치료된 대상체들에 대한 무-사건 생존율 또는 확률은 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상이다. 일부 측면에서, 전체 생존율은 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상이다. 일부 구현예에서, 상기 방법으로 치료된 대상체는 무-사건 생존, 무-재발 생존, 또는 6 개월 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 년 이상까지 생존을 나타낸다. 일부 구현예에서, 진행까지의 시간이 향상되는데, 예컨대 진행까지의 시간은 (약) 6 개월 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 년 이상이다.

[0302] 일부 구현예에서, 상기 방법에 의한 치료 이후, 재발 가능성은, 다른 방법, 예를 들어, 대상체가 하나 이상의 대안적 치료제를 투여받는 방법, 및/또는 제공된 방법, 및/또는 제공되는 제조 물질 또는 조성물에 따라 세포의 투여량 및/또는 림프구고갈제를 받지 않는 방법과 비교하여, 감소된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제1 투여 다음 6 개월에 재발 가능성은 약 80% 미만, 약 70% 미만, 약 60% 미만, 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만 또는 약 10% 미만이다.

[0303] 일부 경우에, 투여되는 세포, 예를 들어, 입양 전달된 세포의 약물동력학은 투여되는 세포의 이용률, 예를 들어 생체이용률을 평가하기 위해 결정된다. 입양 전달된 세포의 약물동력학 결정 방법은 조작된 세포가 투여된 대상체로부터 말초 혈액을 채취하는 단계, 및 말초 혈액 내 조작된 세포의 수 또는 비율을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 세포를 선택 및/또는 단리하는 접근법은 키메라 항원 수용체 (CAR)-특이적 항체의 사용 (예컨대, [Brentjens et al., Sci. Transl. Med. 2013 Mar; 5(177): 177ra38]), 단백질 L (Zheng et al., J. Transl. Med. 2012 Feb; 10:29), 에피토프 태그, 예컨대 CAR 내 특정 위치로 직접 도입된 Strep-Tag 서열의 사용으로, 이에 의하여 Strep-Tag에 대한 결합 시약이 CAR을 직접 평가하는데 이용되고 ([Liu et al. (2016) Nature Biotechnology, 34:430]; 국제 특허 출원 공개 WO2015095895) 및 CAR 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체의 사용 (예컨대 국제 특허 출원 공개 WO2014190273 참조)을 들 수 있다. 일부 경우, 외인성 마커 유전자가 조작된 세포 요법과 관련하여 이용되어 세포의 검출 또는 선택을 가능케 하고, 일부 경우에 또한 세포의 자살을 촉진할 수 있다. 일부 경우에, 절단된 표피 성장 인자 수용체 (EGFRt)는 형질도입된 세포에서 대상 전이유전자 (CAR 또는 TCR)와 함께 공-발현될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 8,802,374 참조). EGFRt는 항체

세톡시맵 (Erbitux®) 또는 다른 치료용 항-EGFL 항체 또는 결합 분자에 의해 인식되는 에피토프를 포함할 수 있는데, 이는 EGFRt 컨스트럭트 및 다른 재조합 수용체, 예를 들어 키메라 항원 수용체 (CAR)로 조작된 세포를 동정하거나 선택, 및/또는 상기 수용체를 발현하는 세포를 제거하거나 분리시키는데 사용될 수 있다. 미국 특허 8,802,374 및 [Liu et al., Nature Biotech. 2016 April; 34(4): 430-434] 참조.

[0304] 일부 구현예에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈액 내 CAR<sup>+</sup> T 세포의 수는, 세포 요법의 투여 이후 결정되어, 예를 들어, 세포의 약물동력학을 결정할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체의 혈액에서, 또는 상기 방법에 의해 치료되는 대부분의 대상체에서 감지될 수 있는, CAR<sup>+</sup> T 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 세포 및/또는 CAR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 세포의 수는,  $\mu\text{L}$  당 1 세포 초과,  $\mu\text{L}$  당 5 세포 초과 또는  $\mu\text{L}$  당 10 세포 초과이다.

[0305] **D. 독성**

[0306] 일부 구현예에서, 제공된 방법은, 예를 들어, 대안의 세포 요법의 투여와 비교하여, 예컨대 대안의 CAR<sup>+</sup> T 세포 조성물 및/또는 대안의 세포의 복용량, 예를 들어 정해진 비율로 투여되지 않는 세포의 복용량과 비교하여, 낮은 독성 비율 및/또는 낮은 독성 수준, 독성 결과 또는 증상, 독성-촉진 프로파일, 요인, 또는 성질, 예컨대 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 신경독성과 관련되거나 이를 나타내는 증상 또는 결과를 야기하는 특징으로 설계되거나, 이를 포함한다.

[0307] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 예컨대 특정 다른 세포 요법과 비교하여, 신경독성 (NT), 사이토카인 방출 증후군 (CRS)과 같은 독성 또는 독성 결과의 높은 비율 또는 가능성을 초래하지 않거나, 또는 독성 또는 독성 결과의 비율 또는 가능성을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 중증 NT (sNT), 중증 CRS (sCRS), 대식세포 활성화 증후군, 종양 용해 증후군, 3일 이상의 적어도 (약) 섭씨 38 도의 발열 및 적어도 (약) 20 mg/dL의 CRP 혈장 수준의 위험을 야기하지 않거나, 증가시키지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라 치료되는 대상체의 (약) 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60% 이상은 임의의 등급의 CRS 또는 임의의 등급의 신경독성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 치료되는 대상체의 적어도 50% (예를 들어, 치료되는 대상체의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상)은 등급 2 이상의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 및/또는 등급 2 이상의 신경독성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50% (예를 들어, 치료되는 대상체의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상)은 중증 독성 결과 (예를 들어 중증 CRS 또는 중증 신경독성)을 나타내지 않거나, 예컨대 등급 3 이상의 신경독성을 나타내지 않고 및/또는 중증 CRS를 나타내지 않거나, 또는 치료 후 특정 기간 내에, 예컨대 세포의 투여 후 1 주, 2 주, 또는 1 개월 이내에 이러한 독성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 특정 독성을 결정하기 위해 평가되는 파라미터로는 부작용 (AE), 복용량-제한 독성 (DLT), CRS 및 NT를 포함한다.

[0308] 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포를 이용한 치료와 같은 입양 T 세포 요법제의 투여는 사이토카인 방출 증후군 및 신경독성과 같은 독성 효과 또는 결과를 유도할 수 있다. 일부 예시에서, 이러한 효과 또는 결과는 관찰된 독성의 기초가 되는 순환하는 사이토카인의 높은 수준과 유사하다.

[0309] 일부 양태에서, 독성 결과는 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 중증 CRS (sCRS)와 연관되거나 또는 이를 나타낸다. CRS, 예를 들어, sCRS는 입양 T 세포 요법 이후 및 다른 생물학적 제품을 대상자에게 투여한 이후 발생할 수 있다. Davila et al., Sci Transl Med 6, 224ra25 (2014); Brentjens et al., Sci. Transl. Med. 5, 177ra38 (2013); Grupp et al., N. Engl. J. Med. 368, 1509-1518 (2013); 및 Kochenderfer et al., Blood 119, 2709-2720 (2012); Xu et al., Cancer Letters 343 (2014) 172-78를 참조한다.

[0310] 일반적으로, CRS는 예를 들어 T 세포, B 세포, NK 세포, 단구 및/또는 대식세포에 의해 매개되는 과장된 전신 면역 반응에 의해 유발된다. 이러한 세포는 사이토카인 및 케모카인과 같은 많은 양의 염증성 매개체를 방출할 수 있다. 사이토카인은 급성 염증 반응을 유발하거나 내피 기관 손상을 유도하여 미세 혈관 누출, 심부전 또는 사망을 초래할 수 있다. 중증의, 생명을 위협하는 CRS는 폐 침윤 및 폐 손상, 신부전 또는 과중된 혈관내 응고를 유발할 수 있다. 다른 중증의 생명을 위협하는 독성에는 심장 독성, 호흡 곤란, 신경독성 및/또는 간부전이 포함될 수 있다.

[0311] CRS는 항-염증성 요법 예컨대 항-IL-6 요법, 예를 들어, 항-IL-6 항체, 예를 들어, 토실리주맵, 또는 항생제 또는 기재된 다른 시제를 사용하여 치료될 수 있다. CRS의 결과, 징후 및 증상은 공지되어 있으며, 본 명세서에 설명된 증상을 포함한다. 일부 구현예에서, 특정 투여량 요법 또는 투여가 주어진 CRS-관련 결과, 증상 또는 증상에 영향을 미치지 않거나 영향을 미치는 경우, 특정 결과, 징후 및 증상 및/또는 양 또는 정도가 특정될 수

있다.

- [0312] CAR- 발현 세포를 투여하는 맥락에서, CRS는 CAR을 발현하는 세포를 주입한 후 전형적으로 6-20 일에 나타난다. Xu et al., Cancer Letters 343 (2014) 172-78를 참조한다. 일부 경우에, CRS는 CAR T 세포 주입 후 6 일 미만 또는 20 일 이후에 발생한다. CRS 발병률 및 시기는 주입시의 베이스라인 사이토카인 수준 또는 중앙 부하량과 관련될 수 있다. 일반적으로, CRS는 인터페론 (IFN)- $\gamma$  중양 피사 인자 (TNF)- $\alpha$  및/또는 인터루킨 (IL)-2의 혈청 농도 상승을 포함한다. CRS에서 신속하게 유도될 수 있는 다른 사이토카인은 IL-1 $\beta$  IL-6, IL-8 및 IL-10이다.
- [0313] CRS와 관련된 예시적인 결과는 발발열, 경직, 오한, 저혈압, 호흡 곤란, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 뇌병변 증, ALT/AST 상승, 신부전, 심장 질환, 저산소증, 신경 장애 및 사망을 포함한다. 신경학적 합병증으로는 섬망, 발작-유사 행동, 혼동, 단어 찾기 어려움, 실어증, 및/또는 둔감(obtunded)하게 된다. 다른 CRS 관련 결과에는 피로, 메스꺼움, 두통, 발작, 빈맥, 근육통, 발진, 급성 혈관 누출 증후군, 간 기능 장애 및 신부전이 포함된다. 일부 양태에서, CRS는 혈청 페리틴, d-이합체, 아미노트랜스퍼라제, 락테이트 디하이드로게나제 및 트리글리세라이드와 같은 하나 이상의 요인의 증가, 또는 저섬유소원혈증(hypofibrinogenemia)또는 간비장비대(hepatosplenomegaly)와 관련이 있다. CRS와 관련된 다른 예시적인 징후 또는 증상으로는 혈액학적 불안정성(hemodynamic instability), 열성 호중구 감소증(febrile neutropenia), 혈청 C-반응성 단백질 (CRP) 증가, 응고 파라미터의 변화 (예를 들어, 국제 표준화 비율 (INR), 프로트롬빈 시간 (PTI) 및/또는 피브리노겐), 심장 및 다른 장기 기능, 및/또는 절대 호중구 수 (ANC)의 변화를 포함한다.
- [0314] 일부 구현예에서, CRS와 관련된 결과는 다음 중 하나 이상을 포함한다: 지속적인 발열, 2일 이상, 예컨대 3일 이상, 예컨대 4일 이상, 또는 적어도 3일 연속 특정 온도의 발열, 예컨대 섭씨 약 38도 이상의 발열; 약 38도 이상의 발열; 적어도 2가지 사이토카인 (예컨대, 인터페론 감마 (IFN  $\gamma$  GM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프랙탈카인, 및 IL-5, 및/또는 중양 피사인자 알파 (TNF  $\alpha$ )로 이루어진 군 중 적어도 2 가지)의 전처리 수준에 비교시, 사이토카인의 상승, 예컨대 적어도 약 75배와 같은 최대 배수 변화, 또는 이러한 사이토카인 중 적어도 한 가지의 적어도 또는 적어도 약 250배와 같은 최대 배수 변화; 및/또는 독성의 적어도 하나의 임상 징후, 예컨대 저혈압 (예를 들어, 적어도 하나의 정맥내 혈관활성 송압제에 의해 측정); 저산소증 (예를 들어, 약 90 % 미만의 혈장 산소 (PO<sub>2</sub>) 수준); 및/또는 하나 이상의 신경 장애 (정신 상태 변화, 혼란 및 발작 포함).
- [0315] 예시적인 CRS-관련 결과는 사이토카인 및 케모카인 및 CRS와 관련된 다른 인자를 포함하는 하나 이상의 인자의 증가된 또는 높은 혈청 수준을 포함한다. 예시적인 결과는 하나 이상의 그러한 인자의 합성 또는 분비의 증가를 추가로 포함한다. 이러한 합성 또는 분비는 T 세포 또는 선천성 면역 세포 또는 B 세포와 같은, T 세포와 상호 작용하는 세포에 의한 것일 수 있다.
- [0316] 일부 구현예에서, CRS-관련 혈청 인자 또는 CRS-관련 결과는 인터페론 감마 (IFN- $\gamma$  TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, sIL-2Ra, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF), 대식세포 염증성 단백질 (MIP)-1, 중양 피사인자 알파 (TNF  $\alpha$ ), IL-6, 및 IL-10을 포함하는 염증성 사이토카인 및/또는 케모카인, IL-1 $\beta$  IL-8, IL-2, MIP-1, Flt-3L, 프랙탈카인, 및/또는 IL-5를 포함한다. 일부 구현예에서, 인자 또는 결과는 C 반응성 단백질 (CRP)을 포함한다. CRS에 대해 초기 및 쉽게 측정가능한 위험 인자가 되는 것 외에도 CRP는 세포 팽창에 대한 마커이다. 일부 구현예에서, 15 mg/dL 이상과 같이 높은 CRP 수치를 갖는 것으로 측정된 대상자들은 CRS를 가진다. 일부 구현예에서, 높은 수준의 CRP를 갖는 것으로 측정된 대상자들은 CRS를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, CRS의 척도는 CRP의 척도 및 CRS를 가리키는 다른 인자를 포함한다.
- [0317] 일부 구현예에서, 하나 이상의 염증성 사이토카인 또는 케모카인이 CAR 치료 전, 동안 또는 후에 모니터링된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 사이토카인 또는 케모카인은 IFN- $\gamma$  TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-1 $\beta$  IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, sIL-2R  $\alpha$ , 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF), 또는 대식세포 염증성 단백질 (MIP)을 포함한다. 일부 구현예에서, IFN- $\gamma$  TNF- $\alpha$ , 및 IL-6가 모니터링된다.
- [0318] sCRS 발병 위험이 더 높은 환자를 예측하기 위해 CRS 발병과 관련이 있는 것으로 나타난 CRS 기준이 개발되었다 (Davilla et al. Science translational medicine. 2014;6(224):224ra25 참조). 인자로는 발발열, 저산소증, 저혈압, 신경학적 변화, 염증성 사이토카인, 예컨대 7종의 사이토카인(IFN  $\gamma$  IL-5, IL-6, IL-10, Flt-3L, 프랙탈카인, 및 GM-CSF)의 혈청 수준 상승)과 같이 이의 치료-유도된 상승이 예비치료 중앙 부담 및 sCRS 증상 모두와 잘 연관될 수 있는 것을 포함한다. CRS의 진단 및 관리에 관한 다른 지침이 알려져 있다 (예를 들어, Lee et al, Blood. 2014;124(2):188-95 참조). 일부 구현예에서, CRS 등급을 반영하는 기준은 하기 표 3 에 기재된 기

준이다.

표 3. CRS 에 대한 예시적인 등급 기준	
등급	증상의 설명
1 경미	생명을 위협하지 않으며, 오직 해열제 및 구토 방지제와 같은 증상적 치료만 필요 (예를 들어, 발열, 메스꺼움, 피로, 두통, 근육통, 불쾌감)
2 중등도	중등도의 중재를 필요로 하며 이에 반응함: 산소 요구량 < 40%, 또는 체액 또는 단일 승압제(vasopressor)의 낮은 투약에 반응하는 저혈압, 또는 등급 2의 장기 독성 (CTCAE v4.0)
3 중증	공격형 중재를 필요로 하며 이에 반응함: 산소 요구량 ≥ 40%, 또는 단일 승압제의 높은 복용량을 필요로 하는 저혈압 (예를 들어, 노르에피네프린 ≥ 20 µg/kg/분, 도파민 ≥ 10 µg/kg/분, 페닐에프린 ≥ 200 µg/kg/분, 또는 에피네프린 ≥ 10 µg/kg/분), 또는 다중 승압제를 필요로 하는 저혈압 (예를 들어, 바소프레신 * 상기 시제 중 하나, 또는 ≥ 20 µg/kg/분 노르에피네프린에 상당하는 조합 승압제), 또는 등급 3 장기 독성 또는 등급 4 아미노기전이변증(transaminitis) (CTCAE v4.0)
4 생명 위협	생명-위협: 인공호흡기 지원 요구, 또는 등급 4의 장기 독성 (아미노기전이변증 제외)
5 치명적	사망

[0319]

[0320]

일부 구현예에서, 대상체는 세포 치료제 또는 세포 복용량의 투여 후 다음을 나타내면, 세포 요법 또는 세포 투여량의 투여에 반응하여, 또는 이에 2차적으로 "중증 CRS"("sCRS")가 발병된 것으로 간주된다: (1) 적어도 3 일간 적어도 섭씨 38 도의 발열; (2) 다음 중 하나를 포함하는 사이토카인 상승 (a) 투여 직후 수준과 비교하여 다음의 7개의 사이토카인의 그룹 중 적어도 2 개에 대한 적어도 75배의 최대 배수 변화: 인터페론 감마 (IFN $\gamma$  GM-CSF, IL-6, IL-10, F1t-3L, 프랙탈카인, 및 IL-5 및/또는 (b) 투여 직후 수준과 비교하여 다음의 7 개의 사이토카인의 그룹 중 적어도 1 개에 대한 적어도 250배의 최대 배수 변화: 인터페론 감마 (IFN $\gamma$  GM-CSF, IL-6, IL-10, F1t-3L, 프랙탈카인, 및 IL-5; 및 (c) 적어도 하나의 독성의 임상 징후, 예컨대 저혈압 (적어도 하나의 정맥내 혈관활성 승압제 필요) 또는 저산소증 (PO $_2$  < 90%) 또는 하나 이상의 신경 장애 (정신 상태 변화, 혼란 및 발작 포함). 일부 구현예에서, 중증 CRS는 예컨대 표 3에 제시된 등급 3 이상의 CRS를 포함한다.

[0321]

일부 구현예에서, 중증 CRS 또는 등급 3 이상의, 예컨대 등급 4 이상의 CRS와 관련된 결과는 다음 중 하나 이상을 포함한다: 지속적인 발열, 2일 이상, 예컨대 3일 이상, 예컨대 4일 이상, 또는 적어도 3일 연속 특정 온도의 발열, 예컨대 섭씨 약 38도 이상의 발열; 약 38도 이상의 발열; 적어도 2가지 사이토카인 (예컨대, 인터페론 감마 (IFN $\gamma$  GM-CSF, IL-6, IL-10, F1t-3L, 프랙탈카인, 및 IL-5, 및/또는 중양 괴사인자 알파 (TNF $\alpha$ )로 이루어진 군 중 적어도 2 가지)의 전처리 수준에 비교시, 사이토카인의 상승, 예컨대 적어도 약 75배와 같은 최대 배수 변화, 또는 이러한 사이토카인 중 적어도 한 가지의 적어도 또는 적어도 약 250배와 같은 최대 배수 변화; 및/또는 독성의 적어도 하나의 임상 징후, 예컨대 저혈압 (예를 들어, 적어도 하나의 정맥내 혈관활성 승압제에 의해 측정); 저산소증 (예를 들어, 약 90 % 미만의 혈장 산소 (PO $_2$ ) 수준); 및/또는 하나 이상의 신경 장애 (정신 상태 변화, 혼란 및 발작 포함). 일부 구현예에서, 중증 CRS는 집중 치료실 (ICU)에서의 관리 또는 치료를 필요로 하는 CRS를 포함한다.

[0322]

일부 구현예에서, CRS, 예컨대 중증 CRS는 (1) 지속적인 발열 (적어도 3 일간 적어도 섭씨 38도의 발열) 및 (2)

적어도 (약) 20 mg/dL의 CRP 혈청 수준의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, CRS는 둘 이상의 승압제를 필요로 하는 저혈압 또는 기계적 호흡을 필요로 하는 호흡 부전을 포함한다. 일부 구현예에서, 승압제의 복용량은 제2 또는 후속 투여에서 증가된다.

[0323] 일부 구현예에서, 중증 CRS 또는 등급 3의 CRS는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 증가, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제의 증가, 오한, 열성 호중구 감소증, 두통, 좌심실 기능 장애, 뇌병증, 뇌수종, 및/또는 떨림을 포함한다.

[0324] 다양한 결과를 측정 또는 검출하는 방법이 특정될 수 있다.

[0325] 일부 양태에서, 독성 결과는 신경독성이거나, 이와 관련이 있다. 일부 구현예에서, 신경독성의 임상 위험과 관련된 증상으로는 혼동, 섬망, 실어증, 표현형 실어증, 둔화, 근육간대경련, 무기력, 의식 변화, 경련, 발작-유사 활동, 발작 (선택적으로 뇌파도[EEG]에 의해 확인), 베타 아밀로이드 (Aβ 수준 증가, 글루타메이트 수준 증가, 및 산소 라디칼 수준 증가를 포함한다. 일부 구현예에서, 신경독성은 중증도에 기초하여 (예를 들어, 1-5 등급을 사용하여) 등급이 매겨진다 (예를 들어, Guido Cavaletti & Paola Marmiroli *Nature Reviews Neurology* 6, 657-666 (December 2010); National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03) 참조.

[0326] 일부 예시에서, 신경 증상은 sCRS의 가장 초기 증상일 수 있다. 일부 구현예에서, 신경 증상은 세포 요법 주입 이후 5 내지 7일에 시작되는 것으로 보인다. 일부 구현예에서, 신경 변화의 지속 기간은 3 내지 19 일 범위일 수 있다. 일부 경우에, 신경 변화의 회복은 sCRS의 다른 증상이 소산된 이후 일어난다. 일부 구현예에서, 신경 변화의 소산 시간 또는 정도는 항-IL-6 및/또는 스테로이드(들)을 사용한 치료에 의해 재촉되지 않는다.

[0327] 일부 구현예에서, 대상체가 투여 이후, 다음의 증상 중 하나로부터 자가-관리 (예를 들어 목욕, 착의 및 탈의, 섭식, 화장실 사용, 의약 복용)를 제한하는 증상을 나타내면, 대상체는 세포 요법 또는 이의 세포 복용량의 투여에 대해 반응하여, 또는 이에 2차적으로, “중증 신경독성” 이 발병된 것으로 간주한다: 1) 말초 운동 신경의 염증 또는 퇴행을 포함한, 말초 운동 신경병증의 증상; 2) 말초 감각 신경의 염증 또는 퇴행을 포함하는 말초 감각 신경병증의 증상, 비정상 및 불쾌한 감각을 유발하는 감각 지각의 왜곡과 같은 감각 장애 (dysesthesia), 신경 또는 신경 그룹을 따라 강렬한 통증 감각과 같은 신경통(neuralgia), 및/또는 자극이 없을 때, 따끔거림, 마비, 압력, 추위 및 따뜻함의 비정상적인 피부 감각을 유발하는 감각 뉴런의 기능 장애와 같은 지각 이상(paresthesia). 일부 구현예에서, 중증 신경독성은 예컨대 표 4에 제시된 등급 3 이상의 신경 독성을 포함한다.

표 4: 신경독성에 대한 예시적인 등급 기준	
등급	증상의 설명
1 무증상 또는 경미함	경미하거나 또는 무증상의 증상
2 중등도	식사 준비, 식료품 또는 의류 쇼핑, 전화 사용, 돈 관리와 같은 도구를 사용하는 일상 생활 활동 (ADL)을 제한하는 증상의 존재
3 중증	목욕, 착의 및 탈의, 자가 섭식, 화장실 사용, 의약 복용과 같은 자가-관리 ADL을 제한하는 증상의 존재
4 생명 위협	생명을 위협하고, 긴급한 중재를 필요로 하는 증상
5 치명적	사망

[0328]

[0329] 일부 구현예에서, 상기 방법은 다른 방법과 비교하여 CRS 또는 신경독성과 관련된 증상을 감소시킨다. 일부 양태에서, 제공된 방법은 다른 방법과 비교하여, 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS와 관련된 증상, 결과 또는 인자를 포함하는 CRS와 관련된 증상, 결과 또는 인자를 감소시킨다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체는 검출가능한 CRS, 예를 들어 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS의 증상, 결과 또는 인자, 예컨대 표 3에 제시된 임의의 증상, 결과 또는 인자를 가지지 않을 수 있고 및/또는 이러한 증상, 결과 또는 인자가 감소될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체는, 다른 방법에 의해 치료되는 대상체와 비교

하여, 신경독성의 증상, 예컨대 사지 허약감 또는 둔함, 기억력, 시력, 및/또는 지적 능력의 상실, 통제불가능한 강박관념 및/또는 강박 행동, 망상, 두통, 및 운동 제어 상실, 인지 기능저하, 및 자율 신경계 기능 장애, 및 성기능 장애를 포함하는 인지 및 행동 문제가 감소될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체는 말초 운동 신경병증, 말초 감각 신경병증, 감각 장애, 신경통 또는 지각 이상과 관련된 증상이 감소될 수 있다.

[0330] 일부 구현예에서, 상기 방법은 신경계 및/또는 뇌의 손상, 예컨대 뉴런의 사망을 포함하는 신경독성과 관련된 결과를 감소시킨다. 일부 양태에서, 상기 방법은 신경독성과 관련된 인자, 예컨대 베타 아밀로이드 (Aβ 글루타메이트, 및 산소 라디칼)의 수준을 감소시킨다.

[0331] 일부 구현예에서, 독성 결과는 복용량-제한 독성 (DLT)이다. 일부 구현예에서, 독성 결과는 복용량-제한 독성이다. 일부 구현예에서, 독성 결과는 복용량-제한 독성을 가지지 않는다. 일부 구현예에서, 복용량-제한 독성 (DLT)은, 특정 독성을 평가하기 위해 임의의 공지된 또는 발행된 가이드라인, 예컨대 임의의 상기 기재된 가이드라인 및 미국 국립 암 연구소 (NCI)의 부작용에 대한 표준 용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.0을 포함하는 가이드라인에 의해 평가된 임의의 등급 3 이상의 독성으로 정의된다.

[0332] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물에 따라 T세포의 복용량을 투여하여 관찰된, 독성, 예를 들어 CRS 또는 신경독성 또는 중증 CRS 또는 신경독성, 예를 들어 등급 3 이상의 CRS 또는 신경독성의 낮은 발생 비율, 위험 또는 가능성은, 외래 환자 기준으로 세포 요법을 투여할 수 있게 한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따른, 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물에 따른 세포 요법, 예를 들어 T세포의 복용량 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)의 투여는, 외래 환자 기준으로 수행되거나 또는 대상체가 병원에서의 입원, 예컨대 하룻밤 체류를 필요로 하는 병원에서의 입원을 필요로 하지 않는다.

[0333] 일부 양태에서, 외래 환자 기준으로 치료되는 대상체를 비롯하여, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물에 따라, 세포 요법, 예를 들어 T세포의 복용량 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)가 투여된 대상체는, 대상체가 독성의 징후 또는 증상, 예컨대 신경독성 또는 CRS의 징후 또는 증상을 나타내지 않는 한, 또한 나타낼 때까지, 세포 복용량의 투여 이전에 또는 투여와 함께 임의의 독성을 치료하기 위한 중재가 투여되지 않는다. 독성의 치료, 지연, 약화 또는 개선을 위한 예시적인 시제는 섹션 II에 기재되어 있다.

[0334] 일부 구현예에서, 외래 환자 기준으로 치료되는 대상체를 비롯하여, 세포 요법, 예를 들어 T세포의 복용량 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)이 투여되는 대상체가 발열을 나타내는 경우, 대상체는 발열을 감소시키기 위한 치료를 받거나, 또는 받도록 또는 투여되도록 지시받는다. 일부 구현예에서, 대상체에서의 발열은 대상체의 체온이 특정 임계 온도 또는 수준 이상인 (또는 측정된) 것을 특징으로 한다. 일부 양태에서, 임계 온도는 적어도 낮은 등급의 발열, 적어도 적당한 발열, 및/또는 적어도 높은 등급의 발열과 관련된 온도이다. 일부 구현예에서, 임계 온도는 특정 온도 또는 범위이다. 예를 들어, 임계 온도는 (약) 또는 적어도 (약) 섭씨 38, 39, 40, 41, 또는 42 도일 수 있고, 및/또는 (약) 섭씨 38 도 내지 (약) 섭씨 39 도의 범위, (약) 섭씨 39 도 내지 (약) 섭씨 40 도의 범위, (약) 섭씨 40 도 내지 (약) 섭씨 41 도의 범위, 또는 (약) 섭씨 41 도 내지 (약) 섭씨 42 도의 범위일 수 있다.

[0335] 일부 구현예에서, 발열을 감소시키기 위해 설계된 치료는 해열제를 사용한 치료를 포함한다. 해열제로는 발열을 감소시키는 임의의 시제, 예를 들어, 화합물, 조성물, 또는 성분, 예컨대 해열 효과를 가지는 것으로 공지된 시제의 임의의 개수 중 하나, 예컨대 NSAID (예컨대 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 및 니메술라이드), 살리실레이트, 예컨대 아스피린, 콜린 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 및 소듐 살리실레이트, 파라세타몰, 아세트아미노펜, 메타미졸, 나부메톤, 페나존, 안티피린, 해열제(febrifuge)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 해열제는 아세트아미노펜이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜은 최대 매 4 시간 마다 경구 또는 정맥 내로 12.5 mg/kg의 복용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 이부프로펜 또는 아스피린이거나, 또는 이를 포함한다.

[0336] 일부 구현예에서, 발열이 지속되는 발열인 경우, 대상체는 독성을 치료하기 위한 대안의 치료, 예컨대 하기 섹션 II에 기재된 임의의 치료가 투여된다. 외래 환자 기준으로 치료되는 대상체에 있어서, 대상체는 대상체가 지속되는 발열을 가지고 및/또는 가지는 것으로 결정되거나, 간주되는 경우 병원으로 돌아오도록 지시받는다. 일부 구현예에서, 대상체가 관련 임계 온도 이상의 발열을 나타내고, 구체적인 치료 이후, 예컨대 발열을 감소시키도록 설계된 치료, 예컨대 해열제로의 치료, 예를 들어 NSAID 또는 살리실레이트, 예를 들어 이부프로펜,

아세트아미노펜 또는 아스피린으로의 치료 이후 대상체의 발열 또는 체온이 감소되지 않거나, 또는 특정 양 이상으로 감소되지 않는 경우 (예를 들어, 1 ° C 초과, 및 일반적으로 약, 0.5 ° C, 0.4 ° C, 0.3 ° C, 또는 0.2 ° C 이상 변동하지 않는다), 대상체는 지속되는 발열을 가지고, 및/또는 가지는 것으로 결정되거나 또는 간주된다. 예를 들어, 대상체가 적어도 (약) 섭씨 38 또는 39 도의 발열을 나타내거나 나타내는 것으로 결정되어, 아세트아미노펜과 같은 해열제로의 치료 이후에도 6 시간 이상, 8 시간 이상, 또는 12 시간 이상, 또는 24 시간 이상 동안, (약) 0.5 ° C, 0.4 ° C, 0.3 ° C, 또는 0.2 ° C 이상, 또는 (약) 1%, 2%, 3%, 4%, 또는 5% 감소되지 않거나, 그 이상 감소되지 않는 경우, 대상체는 지속되는 발열을 가지는 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 해열제의 복용량은 발열 또는 특정 유형의 발열, 예컨대 박테리아 또는 바이러스 감염, 예를 들어, 국소 또는 전신 감염과 관련된 발열을 감소시키는 대상체에서 일반적으로 효과적인 복용량이다.

[0337] 일부 구현예에서, 대상체가 관련 임계 온도 이상에서 발열을 나타내고, 대상체의 발열 또는 체온이 약 1 ° C 이상 변동하지 않고, 일반적으로 약, 0.5 ° C, 0.4 ° C, 0.3 ° C, 또는 0.2 ° C 이상 변동하지 않는 경우, 대상체는 지속되는 발열을 가지고, 및/또는 가지는 것으로 결정되거나, 가지는 것으로 간주된다. 특정 양 이상의 변동의 부재는 일반적으로 주어진 일정 시간 동안 측정된다 (예컨대 24-시간, 12-시간, 8-시간, 6-시간, 3-시간, 또는 1-시간 이상, 발열의 제1 징후 또는 지시된 임계를 초과하는 제1 온도로부터 측정될 수 있다). 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상체가 적어도 (약) 섭씨 38 또는 39 도의 발열을 나타내고, 6 시간 이상, 8 시간 이상, 또는 12 시간 이상, 또는 24 시간 이상 온도가 (약) 0.5 ° C, 0.4 ° C, 0.3 ° C, 또는 0.2 ° C 이상 변동하지 않는 경우, 대상체는 지속되는 발열을 나타내는 것으로 간주되거나, 또는 결정된다.

[0338] 일부 구현예에서, 발열은 지속되는 발열이고; 일부 양태에서, 대상체는 독성을 유도할 가능성이 있는 초기 요법 이후, 예컨대 세포 요법 이후, 예컨대 T세포, 예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포의 복용량 이후, 지속적인 열을 가지는 것으로 결정된 시간, 예컨대 이러한 결정의 1, 2, 3, 4, 5, 6 시간 이하 내에 또는 첫 번째 이러한 결정과 같은 시간에 치료된다.

[0339] 일부 구현예에서, 독성을 치료하기 위한 하나 이상의 중재 또는 시제, 예컨대 독성-표적 요법은, 예를 들어, 상기 언급된 임의의 구현예에 따라 측정된 바와 같이, 대상체가 지속되는 발열을 나타내는 것으로 결정되거나 또는 확정 (예컨대 먼저 결정되거나 확정)될 때 또는 그 직후에 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 독성-표적 요법은 이러한 확정 또는 결정의 특정 기간 이내에, 예컨대 이의 30 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 6 시간, 또는 8 시간 이내에 투여된다.

[0340] **E. 바이오마커, 분석물 또는 파라미터**

[0341] 제공된 방법 중에는 대상체에서 세포 요법과 관련된 독성 발생 위험을 평가하는 방법이 있으며, 이러한 방법은 독성, 예를 들어, 신경독성, 예컨대 중증 신경독성, 및/또는 CRS, 예컨대 중증 CRS과 관계된 바이오마커 (예를 들어, 분석물) 또는 파라미터를 평가 또는 검출하는 단계를 포함한다. 또한 제공된 방법 중에는 대상체에서 세포 요법에 대한 반응 가능성을 평가하는 방법이 있으며, 상기 방법은 반응 결과, 예컨대 완전 반응 (CR) 및 부분 반응 (PR)을 포함하는 객관적 반응 (OR)와 관련된 바이오마커 (예를 들어, 분석물) 또는 파라미터를 평가 또는 검출하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 관련 반응 결과는 지속 반응, 예컨대 초기 반응 이후 3 개월, 6 개월, 9 개월 12 개월 이상 지속적인 반응을 포함한다.

[0342] 일부 구현예에서, 상기 방법은 하나의 바이오마커 또는 바이오마커 패널 (예를 들어 분석물) 및/또는 하나의 바이오마커 또는 바이오마커 패널의 (예를 들어 분석물)과 관련된 파라미터 (예를 들어 농도, 양, 수준 또는 활성)의 존재 또는 부재를 평가 또는 검출하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 하나 이상의 파라미터를 특정 기준값, 예컨대 역치 수준 (본 명세서에서 “임계값”으로도 지칭), 예를 들어, 독성 발생 위험과 관련된 역치 수준, 또는 특정 반응, 예컨대 또는, CR 또는 PR, 또는 지속 반응, 예컨대 초기 반응 이후 3 개월, 6 개월, 9 개월 12 개월 이상, 지속적인 반응과 관련된 역치 수준을 비교하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 바이오마커의 존재 여부에 대한 평가 및/또는 바이오마커의 기준값 또는 역치 수준에 대한 바이오마커의 비교에 기초하여 세포 요법으로의 치료를 위한 대상체를 선별하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 예를 들어, 바이오마커의 존재 여부에 대한 평가 및/또는 바이오마커의 기준값 또는 역치 수준에 대한 바이오마커의 비교에 기초하여, 독성의 발생을 치료, 예방, 지연 및/또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0343] 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포 요법의 투여 이후 대상체의 반응 가능성 또는 독성 발생 위험을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터

유래하며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고; 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는다. 일부 양태에서, 상기 방법은 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 이러한 비교는 세포 요법의 투여 이후 대상체의 반응 가능성 또는 독성 발생 위험을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0344] 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 바이오마커의 존재 여부에 대한 평가 및/또는 바이오마커의 기준값 또는 역치 수준에 대한 바이오마커의 비교에 기초하여, 세포 요법, 예컨대 특정 복용량의 세포 요법 예컨대 본 명세서에 기재된 세포 요법, 예를 들어, 섹션 I.A 및 I.B에 기재된 세포 요법의 투여를 포함한 특정 복용량의 세포 요법으로의 치료를 위해 대상체를 선별하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 바이오마커의 존재 여부에 대한 평가 및/또는 바이오마커의 기준값 또는 역치 수준에 대한 바이오마커의 비교에 기초하여, 추가적인 시제로의 치료, 예컨대 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 위한 대상체를 선별하는 단계를 포함한다.

[0345] 일부 구현예에서, 파라미터는 환자의 속성, 요인, 특성 및/또는 질병 또는 병태이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 파라미터는 종양 부담과 관련된 파라미터, 예를 들어, 종양 부담의 측정과 관련된 파라미터이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 또한 바이오마커의 존재 여부에 대한 평가 및/또는 바이오마커의 기준값 또는 역치 수준에 대한 바이오마커의 비교에 의해 결정된 독성 위험에 기초하여 가능한 독성 증상에 대하여 대상체를 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 대상체로부터의 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플 또는 조직 샘플은, 바이오마커 (예를 들어, 분석물)의 존재 여부를 검출하기 위해, 예컨대 바이오마커의 파라미터 (예를 들어, 농도, 양, 수준 또는 활성) 검출 또는 측정하기 위해 및/또는 특정 결과 및/또는 독성의 분석, 상관관계 및/또는 검출을 위해 바이오마커의 존재를 평가하기 위해 획득될 수 있다. 일부 구현예에서, 바이오마커의 발현 및/또는 임상 및 실험실 파라미터를 포함한, 바이오마커와 관련된 특정 생리적 또는 생물학적 파라미터는 세포 요법의 투여 이전 또는 이후, 생물학적 샘플, 예를 들어, 대상체로부터의 혈액으로부터 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 바이오마커 또는 분석물의 발현 및/또는 임상 및 실험실 파라미터는 세포 요법의 투여 이전, 생물학적 샘플, 예를 들어, 대상체로부터의 혈액으로부터 평가될 수 있다 (치료-전). 일부 구현예에서, 바이오마커 또는 분석물의 발현 및/또는 임상 및 실험실 파라미터는 세포 요법의 투여 이후, 생물학적 샘플, 예를 들어, 대상체로부터의 혈액으로부터 평가될 수 있다 (치료-후). 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어, 분석물) 및/또는 임상 및 실험실 파라미터의 농도, 양, 수준 또는 활성은 세포 요법의 투여 이전 또는 이후 하나 이상의 시점에서 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 지정된 기간 동안 바이오마커 (예를 들어, 분석물) 및/또는 임상 및 실험실 파라미터의 피크 농도, 양, 수준 또는 활성이 또한 결정될 수 있다.

[0346] 일부 구현예에서, 바이오마커 또는 분석물은 세포를 비롯하여 생물학적 샘플에 의해 또는 샘플에서 발현되는 객관적으로 측정가능한 특성 또는 분자로서, 이는 특정 상태 또는 현상, 예컨대 생물학적 과정, 치료적 결과, 세포 표현형 또는 질병 상태를 나타내거나, 또는 이와 관련된 것이다. 일부 양태에서, 바이오마커, 또는 분석물, 또는 바이오마커 또는 분석물과 관련된 파라미터가 측정 또는 검출될 수 있다. 예를 들어, 바이오마커 또는 분석물의 발현의 존재 여부가 검출될 수 있다. 일부 양태에서, 바이오마커 또는 분석물의 파라미터 예컨대 농도, 양, 수준 또는 활성이 측정 또는 검출될 수 있다. 일부 구현예에서, 바이오마커의 존재, 부재, 발현, 농도, 양, 수준 및/또는 활성은 특정 상태, 예컨대 특정 치료적 결과 또는 대상체의 상태와 관련이 있고, 상관 관계가 있고 및/또는 예측할 수 있다. 일부 양태에서, 바이오마커 또는 분석물, 예컨대 본 명세서에 기재된 임의의 바이오마커 또는 분석물의 존재, 부재, 발현, 농도, 양, 수준 및/또는 활성은, 반응 결과 또는 독성 결과를 비롯한 특정 결과 또는 상태, 예컨대 특정 치료적 결과의 가능성을 평가하도록 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 예시적인 바이오마커로는 사이토카인, 세포 표면 분자, 케모카인, 수용체, 가용성 수용체, 가용성 혈청 단백질 및/또는 분해 산물을 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 또는 분석물은 또한 환자의 속성, 요인, 특성 및/또는 질병 또는 병태, 또는 환자의 상태 및/또는 환자의 질병 또는 병태 (질병 부담 포함), 및/또는 임상 또는 실험실 파라미터를 나타내는 요인을 포함할 수 있다.

[0347] 일부 구현예에서, 바이오마커는 단독으로 또는 다른 바이오마커와 조합으로, 예컨대 바이오마커 패널에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 특정 바이오마커의 발현은 특정 결과 또는 독성, 예를 들어, 신경독성 발생과 상관 관계가 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 평가될 수 있는 바이오마커 (예를 들어 분석물)을 비롯한 임의의 파라미터로는 락테이트 디하이드로게나제 (LDH), 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), 인터루킨-6 (IL-6), IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, 종양 괴사 인자 알파 (TNF- $\alpha$ ), 인터페론 알파 2 (IFN- $\alpha$ 2), 단핵구 화학유인 단백질

-1 (MCP-1), 대식세포 염증성 단백질 1 알파 (MIP-1 $\alpha$ ), 대식세포 염증성 단백질 1 베타 (MIP-1 $\beta$ 에오탁신, 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF), IL-1 수용체 알파 (IL-1R $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  IFN- $\gamma$  유도성 단백질 10 (IP-10), 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어 분석물)을 비롯한 이의 파라미터는 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어 분석물)을 비롯한 이의 파라미터는 페리틴, CRP, D-이합체, IL-6, IL-15, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\alpha$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어 분석물)을 비롯한 이의 파라미터는 페리틴, CRP, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , 또는 MIP-1 $\beta$ 를 포함한다.

[0348] 일부 구현예에서, 상기 방법은 하나 이상의 바이오마커, 예컨대 하나 이상의 바이오마커와 관련된 파라미터 (예를 들어 농도, 양, 수준 또는 활성)의 존재 여부를 검출하는 단계를 포함하며, 이러한 하나 이상의 바이오마커는 락테이트 디하이드로게나제 (LDH), 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), 인터루킨-6 (IL-6), IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, 종양 괴사 인자 알파 (TNF- $\alpha$ ), 인터페론 알파 2 (IFN- $\alpha$ 2), 단핵구 화학유인 단백질-1 (MCP-1), 대식세포 염증성 단백질 1 알파 (MIP-1 $\alpha$ ), 대식세포 염증성 단백질 1 베타 (MIP-1 $\beta$ 에오탁신, 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF), IL-1 수용체 알파 (IL-1R $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  IFN- $\gamma$  유도성 단백질 10 (IP-10), 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물) 중에서 선택된다.

[0349] 일부 구현예에서, 평가되는 파라미터는 환자의 속성, 요인, 특성 및/또는 질병 또는 병태, 및/또는 바이오마커의 발현이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 파라미터는 환자의 상태 및/또는 환자의 질병 또는 병태를 나타내는 하나 이상의 인자이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 파라미터는 종양 부담을 나타낸다. 일부 구현예에서, 종양 부담을 나타내는 요인은 종양(들)의 부피 측정이다. 일부 구현예에서, 부피 측정은 병변(들), 예컨대 종양 크기, 종양 직경, 종양 부피, 종양 덩어리, 종양 부하 또는 벌크, 종양-관련 부종, 종양-관련 괴사, 및/또는 전이의 개수 또는 정도의 측정치이다. 일부 구현예에서, 종양의 부피 측정은 이차원적 측정치이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 병변(들)의 면적은 측정가능한 모든 종양의 가장 긴 직경과 가장 긴 수직 직경의 곱으로서 계산된다. 일부 구현예에서, 종양의 부피 측정은 일차원적 측정치이다. 일부 경우에, 측정가능한 병변의 크기는 가장 긴 직경으로서 평가된다. 일부 구현예에서, 직경의 곱의 합 (the sum of the products of diameters, SPD), 가장 긴 종양 직경 (longest tumor diameters, LD), 가장 긴 종양 직경의 합 (sum of longest tumor diameters, SLD), 괴사, 종양 부피, 괴사 부피, 괴사-종양 비율 (NTR), 종양부근 부종 (PTE), 및 부종-종양 비율 (ETR)이 측정된다.

[0350] 종양 부담을 측정 및 평가하는 예시적인 방법으로는, 예를 들어, 문헌 [Carceller et al., *Pediatr Blood Cancer*. (2016) 63(8):1400-1406 및 Eisenhauer et al., *Eur J Cancer*. (2009) 45(2):228-247]에 기재된 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 부피측정은 측정가능한 모든 종양의 최대 수직 직경의 곱의 합을 결정함으로써 측정되는 직경의 곱의 합 (SPD)이다. 일부 양태에서, 종양 또는 병변은 가장 긴 직경 (LD)을 가지는 일차원으로 및/또는 측정가능한 모든 병변의 가장 긴 종양 직경 (SLD)의 합을 결정함으로써 측정된다. 일부 구현예에서, 종양의 부피 측정은 종양 괴사의 부피 정량, 예컨대 괴사 부피 및/또는 괴사-종양 비율 (NTR)이며, Monsky et al., *Anticancer Res*. (2012) 32(11): 4951-4961를 참조한다. 일부 양태에서, 종양의 부피 측정은 종양-관련 부종의 부피 정량, 예컨대 종양부근 부종 (PTE) 및/또는 부종-종양 비율 (ETR)이다. 일부 구현예에서, 측정은 영상화 기법 예컨대 대상체의 컴퓨터 단층촬영 (CT), 양전자 방출 단층촬영 (PET), 및/또는 자기 공명 영상화 (MRI)을 사용하여 수행된다.

[0351] 일부 구현예에서, 종양의 부피 측정은 대상체의 병태 또는 질병을 확정 및/또는 식별하기 위해 일상적인 평가 또는 혈액 채취와 같은 스크리닝 세션에서 결정된다.

[0352] 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 (예를 들어 분석물)의 존재 여부 및/또는 파라미터는 생물학적 샘플로부터 평가된다. 일부 양태에서, 생물학적 샘플은 체액 또는 조직이다. 이러한 일부 구현예에서, 생물학적 샘플, 예를 들어, 체액은 전혈, 혈청 또는 혈장이거나, 또는 이를 포함한다.

[0353] 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 (예를 들어 분석물)의 존재 여부 및/또는 파라미터는 세포 요법의 투여 이전 (예를 들어, 주입-전), 예를 들어, 조작된 세포 투여 개시 이전 최대 2 일, 최대 7 일, 최대 14 일, 최대 21 일, 최대 28 일, 최대 35 일 또는 최대 40 일에 취득된 것으로 평가된다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 세포 요법의 투여 이전 (예를 들어, 주입-전), 예를 들어, 조작된 세포 투여 개시 이전 최대 2 일, 최대 7 일, 최대 14 일, 최대 21 일, 최대 28 일, 최대 35 일 또는 최대 40 일에 대상체로부터 취득된다.

[0354] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 성분채집술 또는 백혈구성분채집술(leukaphresis) 샘플이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 (예를 들어 분석물)의 존재 여부 및/또는 파라미터는 세포 요법의 투여 이후 평가

되거나 또는 생물학적 샘플이 수득된다. 일부 구현예에서, 시약은 세포 요법의 투여 이전 또는 세포 요법의 투여 이후, 진단 목적을 위해, 대상체를 식별하고 및/또는 치료 결과 및/또는 독성을 평가하도록 사용될 수 있다.

[0355] 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 값의 측정 또는 시험관 내 분석을 수행하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 시험관 내 분석은 면역분석, 앵타머-기반 분석, 조직학적 또는 세포학적 분석, 또는 mRNA 발현 수준 분석이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 값은 효소-결합 면역흡착 분석 (ELISA), 면역 블로팅, 면역 침전법, 방사 면역 분석법 (RIA), 면역 염색법, 유동 세포 측정 분석법, 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 화학발광 분석, 측면 흐름 면역분석, 억제 분석 또는 열성 분석에 의해 측정된다. 일부 경우에, 하나 이상의 바이오마커 중 적어도 하나의 값은 적어도 하나의 바이오마커에 특이적으로 결합하는 결합 시약을 사용하여 결정된다. 일부 양태에서, 결합 시약은 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머 또는 핵산 프로브이다.

[0356] 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 (예를 들어, 분석물) 값을 측정하는 것은 생물학적 샘플과 분석물을 직접적으로 또는 간접적으로 검출할 수 있고 생물학적 샘플 내 분석물의 존재 여부, 수준, 양 또는 농도를 측정할 수 있는 시약과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 (예를 들어 분석물)는 락테이트 디하이드로게나제 (LDH), 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 (예를 들어 분석물)는 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-알파, IFN-알파2, MCP-1 및 MIP-1베타이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 (예를 들어 분석물)는 LDH이거나, 또는 이를 포함한다.

[0357] 일부 양태에서, 시약은 분석물에 특이적으로 결합하는 결합 분자이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 시약은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 시약은 분석물의 기질 또는 결합 파트너이거나, 또는 이를 포함한다.

[0358] 일부 구현예에서, LDH의 존재 여부 또는 파라미터 (예를 들어 수준, 양, 농도 및/또는 다른 측정치)는 샘플에서 검출 또는 결정된다. LDH를 검출 또는 결정하는 다양한 방법이 공지되어 있다. 예를 들어, 락테이트가 피루베이트에서 NADH으로의  $NAD^+$  환원을 통한 LDH의 전환을 측정하는 분석은 샘플에서 LDH를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 락테이트 존재하에 보조효소 NAD와 접촉되고, 이는 샘플에서의 LDH의 측정치로서, NADH를 야기하며, 이는 전자 이동체의 존재하에 이후 산화된다. 일부 구현예에서, NADH는 가시광선 범위에서 흡광도를 측정함으로써 검출 가능한 프로브 또는 염료 전구물질과 상호작용한다. 일부 예시에서, 다이아포라제(diaphorase)는 NADH를 사용하여 테트라졸륨 염 (INT)을 적색 포마잔 생성물로 환원시키고, 이러한 생성물이 측정된다. 그러므로, 일부 구현예에서, 형성된 착색된 생성물의 양이 샘플 내 LDH 활성에 정비례한다.

[0359] 일부 구현예에서, 상기 방법은 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 결정하거나, 또는 세포 요법에 대한 반응을 달성할 대상체의 가능성을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 예시적인 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 군으로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 분석물의 수준, 양 또는 농도의 평균 OR 중앙값 및 평균 OR 중앙값의 범위 또는 표준 편차 이내에 기초하여 결정될 수 있고, 여기서 그룹의 대상체 각각은 특정 결과, 예컨대 특정 치료적 결과를 나타냈으며, 이러한 결과로는 반응을 나타내거나 또는 반응을 나타내지 않거나; 또는 독성을 발생시키거나 또는 독성을 발생시키지 않는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 임계값을 결정하는 특정 양태는 하기 섹션 I.E.1 및 I.E.2에 기재되어 있는 임계값 결정을 포함한다.

[0360] **1. 반응 결과와 관련된 예시적인 바이오마커, 분석물 또는 파라미터**

[0361] 일부 구현예에서, 분석물 또는 바이오마커는 특정 결과와 관련이 있고, 이와 상관 관계가 있고, 이를 나타내고 및/또는 이를 예측하며, 이러한 결과로는 예컨대 특정 반응 결과, 예컨대 객관적 반응 (OR) 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR), 또는 지속 반응, 예컨대 3, 6, 9 개월 이상 지속적인 OR 또는 CR 또는 PR이 있다. 일부 구현예에서, 예컨대 기준값 또는 역치 수준과 비교하여, 이러한 바이오마커 (예컨대, 분석물)의 하나 이상의 낮은 또는 감소된 수준 또는 증가된 수준은 반응, 예컨대 OR, CR 또는 PR, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 반응 결과, 예를 들어, 섹션 I.C에 기재된 반응 결과, 선택적으로 지속 반응, 예컨대 적어도 3 개월, 6 개월 이상 지속적인 반응과 관련이 있을 수 있다.

[0362] 일부 구현예에서, 분석물 또는 바이오마커는 예컨대 유전자 조작 세포를 포함하는 조성물로의 세포 요법이 투여된 대상체에서, 특정 반응 또는 지속 반응 결과와 같은 특정 결과와 관련이 있고, 이와 상관 관계가 있고, 이를

나타내고 및/또는 이를 예측한다. 일부 구현예에서, 세포 요법의 투여 이전에 대상체로부터 취득된 생물학적 샘플 내 하나 이상의 분석물의 존재, 발현, 수준, 양 또는 농도는, 특정 결과, 예컨대 특정 반응 또는 지속 반응 결과와 관련이 있을 수 있고, 이와 상관 관계가 있을 수 있고, 이를 나타낼 수 있고 및/또는 이를 예측할 수 있다. 일부 구현예에서, 특정 바이오마커의 존재, 발현, 수준, 양 또는 농도는 특정 반응 또는 지속 반응 결과와 상관 관계가 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 반응 결과는 본 명세서에 기재된 임의의 반응 결과, 예를 들어, 섹션 I.C에 기재된 반응 결과일 수 있다.

[0363] 일부 구현예에서, 상기 방법은 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 반응을 달성할 대상체의 가능성을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 반응할 가능성이 있는 대상체를 서별하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체가 반응 또는 지속 반응을 달성할 가능성이 없는 것으로 결정되는 경우, 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가적으로 포함한다.

[0364] 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어, 분석물)은 반응 결과, 및/또는 지속 반응과 관련된 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어 분석물)을 비롯한 이의 파라미터는 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, 혈청 아밀로이드 A1 (SAA-1), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  MIP-1 $\alpha$  및 C-X-C 모티프 케모카인 10 (CXCL10)를 포함한다.

[0365] 일부 양태에서, 세포 요법의 투여 이후 반응의 가능성 평가와 관련하여 평가 또는 분석될 수 있는 예시적인 분석물 또는 바이오마커로는 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택된 하나 이상의 분석물을 포함한다. 일부 구현예에서, 임의의 전술한 분석물 또는 바이오마커에 대하여, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 반응을 달성할 가능성이 있고, 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 지속 반응을 달성하지 못할 가능성이 있다. 일부 구현예에서, 반응은 객관적 반응이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 객관적 반응은 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 양태에서, 세포 요법 투여 이전 (치료-전) 대상체로부터 취득된 생물학적 샘플에서 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10의 수준이 감소하는 것은, 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 비롯한 객관적 반응을 달성하는 것과 관련이 있을 수 있다.

[0366] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 군으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 또는 IL-10의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 미만의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 그룹의 대상체 각각 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 반응을 달성하였다. 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 또는 IL-10의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 안정적 질병 (SD) 및/또는 진행적 질병 (PD)을 나타냈다.

[0367] 이일부 양태에서, 세포 요법의 투여 이후 지속 반응의 가능성 평가와 관련하여 평가 또는 분석될 수 있는 예시적인 분석물 또는 바이오마커는 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 로부터 선택된 하나 이상의 분석물을 포함한다. 일부 구현예에서, 임의의 전술한 분석물 또는 바이오마커에 대하여, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 지속 반응을 달성할 가능성이 있고, 지속 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 지속 반응을 달성하지 못할 가능성이 있다. 일부 구현예에서, 지속 반응은 완전 반응 (CR) 또는 (약) 3 개월, 4 개월, 5 개월, 또는 6 개월 이상 지속적인 부분 반응 (PR)이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 지속 반응은 CR 또는 적어도 3 개월간 지속되는 PR이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 양태에서, 세포 요법 투여 이전 (치료-전) 대상체로부터 취득된 생물학적 샘플에서 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 의 수준이 감소하는 것은 지속 반응, 예컨대 CR 또는 적어도 3 개월간 지속되는 PR을 달성하는 것과 관련이 있을 수 있다.

[0368] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 LDH, 페리

틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 또는 MIP-1 $\beta$ 의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 11% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이하의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하였다.

- [0369] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 또는 MIP-1 $\beta$ 의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 11% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하지 못했다.
- [0370] 일부 구현예에서, 반응은 지속 반응, 예컨대 CR 또는 적어도 3 개월간 지속되는 PR이다.
- [0371] 일부 구현예에서, LDH에 대한 역치 수준은 (약) 600 U/L, 500 U/L, 400 U/L, 300 U/L 또는 200 U/L 이하이다.
- [0372] 일부 구현예에서, 페리틴에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 1000  $\mu$ g/L, 900  $\mu$ g/L, 800  $\mu$ g/L, 700  $\mu$ g/L, 600  $\mu$ g/L, 500  $\mu$ g/L, 400  $\mu$ g/L, 300  $\mu$ g/L 또는 200  $\mu$ g/L 이하이다.
- [0373] 일부 구현예에서, CRP에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 20 mg/L, 19 mg/L, 18 mg/L, 17 mg/L, 16 mg/L, 15 mg/L, 14 mg/L, 13 mg/L, 12 mg/L, 11 mg/L, 10 mg/L, 9 mg/L, 8 mg/L, 7 mg/L, 6 mg/L 또는 5 mg/L 이하이다.
- [0374] 일부 구현예에서, D-이합체에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 1000  $\mu$ g/L, 900  $\mu$ g/L, 800  $\mu$ g/L, 700  $\mu$ g/L, 600  $\mu$ g/L, 500  $\mu$ g/L, 400  $\mu$ g/L, 300  $\mu$ g/L 또는 200  $\mu$ g/L 이하이다.
- [0375] 일부 구현예에서, SAA-1에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 100 mg/L, 90 mg/L, 80 mg/L, 70 mg/L, 60 mg/L, 50 mg/L, 40 mg/L, 30 mg/L 또는 20 mg/L 이하이다.
- [0376] 일부 구현예에서, IL-6에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 6 pg/mL, 5 pg/mL, 4 pg/mL, 3 pg/mL 또는 2 pg/mL 이하이다.
- [0377] 일부 구현예에서, IL-10에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 2 pg/mL, 1 pg/mL, 0.9 pg/mL, 0.8 pg/mL, 0.7 pg/mL, 0.6 pg/mL 또는 0.5 pg/mL 이하이다.
- [0378] 일부 구현예에서, IL-15에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 7 pg/mL, 6 pg/mL, 5 pg/mL, 4 pg/mL 또는 3 pg/mL 이하이다.
- [0379] 일부 구현예에서, IL-16에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 1000 pg/mL, 900 pg/mL, 800 pg/mL, 700 pg/mL 또는 600 pg/mL 이하이다.
- [0380] 일부 구현예에서, TNF- $\alpha$ 에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 10 pg/mL, 9 pg/mL, 8 pg/mL, 7 pg/mL 또는 6 pg/mL 이하이다.
- [0381] 일부 구현예에서, IFN- $\gamma$ 에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 30 pg/mL, 20 pg/mL, 10 pg/mL, 9 pg/mL, 8 pg/mL 또는 7 pg/mL 이하이고;
- [0382] 일부 구현예에서, MIP-1 $\alpha$ 에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 40 pg/mL, 30 pg/mL 또는 20 pg/mL 이하이고; 및/또는
- [0383] 일부 구현예에서, CXCL-10에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 1500 pg/mL, 1000 pg/mL, 900 pg/mL, 800 pg/mL, 700 pg/mL, 600 pg/mL 또는 500 pg/mL 이하이다.
- [0384] 일부 양태에서, 세포 요법의 투여 이후 지속 반응의 가능성 평가와 관련하여 평가 또는 분석될 수 있는 예시적인 분석물 또는 바이오마커로는 페리틴, CRP, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1 $\beta$  및 TNF- $\alpha$ 으로부터 선택된 하나 이상의 분석물을 포함한다. 일부 구현예에서, 임의의 전술한 분석물 또는 바이오마커에 대하여, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 지속 반응을 달성할 가능성이 있고, 지속 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 지속 반응을 달성하지 못할 가능성이 있다. 일부 구현예에서, 지속 반응은 완전 반응 (CR) 또는 (약) 3 개월, 4 개월, 5 개월, 또는 6 개월 이상 지속적인 부분 반응 (PR)이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 지속 반응은 CR 또는 적어도 3 개월간 지속되는 PR이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 양태에서, 세포 요법 투여 이전 (치료-전) 대

상체로부터 취득된 생물학적 샘플에서 페리틴, CRP, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1 $\beta$  및 TNF- $\alpha$ 의 수준이 감소하는 것은, 지속 반응, 예컨대 CR 또는 적어도 3 개월간 지속되는 PR을 달성하는 것과 관련이 있을 수 있다.

[0385] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 페리틴, CRP, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1 $\beta$  또는 TNF- $\alpha$ 의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 11% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이하의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하였다.

[0386] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 페리틴, CRP, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1 $\beta$  또는 TNF- $\alpha$ 의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 11% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하지 않았다.

[0387] 일부 양태에서, 세포 요법의 투여 이후 지속 반응의 가능성 평가와 관련하여 평가 또는 분석될 수 있는 예시적인 분석물 또는 바이오마커로는 헤모글로빈 및 알부민으로부터 선택된 하나 이상의 분석물을 포함한다. 일부 구현예에서, 임의의 진술한 분석물 또는 바이오마커에 대하여, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 지속 반응을 달성할 가능성이 있고, 지속 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 지속 반응을 달성하지 못할 가능성이 있다. 일부 구현예에서, 지속 반응은 완전 반응 (CR) 또는 (약) 3 개월, 4 개월, 5 개월, 또는 6 개월 이상 지속적인 부분 반응 (PR)이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 지속 반응은 CR 또는 적어도 3 개월간 지속되는 PR이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 양태에서, 세포 요법 투여 이전 (치료-전) 대상체로부터 취득된 생물학적 샘플에서 헤모글로빈 및 알부민의 수준이 증가하는 것은, 지속 반응, 예컨대 CR 또는 적어도 3 개월간 지속되는 PR을 달성하는 것과 관련이 있을 수 있다.

[0388] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 헤모글로빈 또는 알부민의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 11% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하였다.

[0389] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 헤모글로빈 또는 알부민의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 11% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이하의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하지 않았다.

[0390] **2. 독성 결과와 관련된 예시적인 바이오마커, 분석물 또는 파라미터**

[0391] 일부 구현예에서, 분석물 또는 바이오마커는 세포 요법, 예컨대 유전자 조작 세포를 포함하는 조성물로의 요법이 투여된 대상체에서 특정 결과, 예컨대 독성 발생과 관련이 있고, 이와 상관 관계가 있고, 이를 나타내고 및/또는 이를 예측한다. 일부 구현예에서, 세포 요법의 투여 이전에 대상체로부터 취득된 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 존재, 발현, 수준, 양 또는 농도는, 특정 결과, 예컨대 독성 발생, 예컨대 본 명세서에 기재된 임의의 독성 결과, 예를 들어, 섹션 I.D에 기재된 임의의 독성 결과와 관련이 있을 수 있고, 이와 상관 관계가 있을 수 있고, 이를 나타낼 수 있고 및/또는 이를 예측할 수 있다. 일부 구현예에서, 특정 바이오마커의 존재, 발현, 수준, 양 또는 농도는 특정 결과 또는 독성, 예를 들어, NT 또는 CRS의 발생과 상관 관계가 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 독성은 세포 요법, 예컨대 본 명세서에 기재된 임의의 요법, 예를 들어, 섹션 I.D에 기재된 요법과 잠재적으로 관련된 독성이다. 일부 구현예에서, 독성은 신경독성 (NT) 또는 사이토카인 방출 증후군 (CRS)이다. 일부 구현예에서, 독성은 중증 NT 또는 중증 CRS이다. 일부 구현예에서, 독성은 등급 2 이상의 NT 또는 등급 2 이상의 CRS이다. 일부 구현예에서, 독성은 등급 3 이상의 NT 또는 등급 3 이상의 CRS이다.

[0392] 일부 구현예에서, 상기 방법은 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 개별적으로 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성

발생 위험을 가지는 대상체를 식별하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 이러한 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 대상체에게 세포 요법, 및, 선택적으로, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 대상체에게 세포 요법이 투여되고 독성 발생 위험을 가지는 것으로 식별되는 경우, 독성 증상에 대해 대상체를 모니터링하는 단계를 포함한다.

[0393] 일부 구현예에서, 대상체가 독성 발생 위험을 가지는 것으로 식별된 경우, 다음 중 하나 이상의 단계가 수행되어 대상체에게 투여될 수 있다: (a) (1) 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료 및 (2) 세포 요법, 여기서 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후 투여되어야 하고; 및/또는 (b) 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로, 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계; 및/또는 (c) 대상체에게 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 투여하는 단계, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 한다.

[0394] 일부 구현예에서, 평가될 수 있는 바이오마커 또는 분석물을 비롯한 이의 파라미터로는 락테이트 디하이드로게나제 (LDH), 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), 인터루킨-6 (IL-6), IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, 종양 괴사 인자 알파 (TNF- $\alpha$ ), 인터페론 알파 2 (IFN- $\alpha$ 2), 단핵구 화학유인 단백질-1 (MCP-1), 대식세포 염증성 단백질 1 알파 (MIP-1 $\alpha$ ), 대식세포 염증성 단백질 1 베타 (MIP-1 $\beta$  에오타신, 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF), IL-1 수용체 알파 (IL-1R $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  IFN- $\gamma$  유도성 단백질 10 (IP-10), 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어 분석물)을 비롯한 이의 파라미터는 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어 분석물)을 비롯한 이의 파라미터는 페리틴, CRP, D-이합체, IL-6, IL-15, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\alpha$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어 분석물)을 비롯한 이의 파라미터는 페리틴, CRP, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , 또는 MIP-1 $\beta$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 이러한 바이오마커 (예컨대, 바이오마커)의 수준이 예컨대 기준값 또는 역치 수준과 비교하여증가 하는 것은, 신경독성, 예를 들어 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 또는 등급 4 또는 5의 신경독성의 발생과 관련이 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 이러한 바이오마커 (예컨대, 분석물)의 수준이 예컨대 기준값 또는 역치 수준과 비교하여증가 하는 것은, 신경독성, 예를 들어 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 또는 등급 4 또는 5의 신경독성의 발생과 관련이 있을 수 있다.

[0395] 일부 양태에서, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험의 평가와 관련하여 평가 또는 분석될 수 있는 예시적인 분석물 또는 바이오마커로는 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택된 하나 이상의 분석물을 포함한다. 일부 구현예에서, 임의의 선술한 분석물 또는 바이오마커에 대하여, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 독성 발생 위험을 가지며, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 낮은 독성 발생 위험을 가진다. 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이다. 일부 양태에서, 세포 요법 투여 이전 (치료-전) 대상체로부터 취득된 생물학적 샘플에서 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 의 수준이 증가하는 것은, 신경독성 발생의 위험이 높아지는 것과 관련이 있을 수 있다.

[0396] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 군으로부터 취득된 생물학적 샘플에서 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 또는 MIP-1 $\beta$ 의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 30% 또는 5% 이내 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 이상의 표준 편차 내에 있고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다.

[0397] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 군으로부터 취득된 생물학적 샘플에서 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 또는 MIP-1 $\beta$ 이 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 30% 또는 5% 이내 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다.

- [0398] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이다.
- [0399] 일부 구현예에서, LDH에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 300 U/L, 400 U/L, 500 U/L, 600 U/L 또는 700 U/L 이상이다.
- [0400] 일부 구현예에서, 페리틴에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 500 ng/mL, 600 ng/mL, 700 ng/mL, 800 ng/mL, 900 ng/mL, 1000 ng/mL 또는 1500 ng/mL 이상이다.
- [0401] 일부 구현예에서, CRP에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 20 mg/L, 30 mg/L, 40 mg/L, 50 mg/L, 60 mg/L, 70 mg/L 또는 80 mg/L 이상이다.
- [0402] 일부 구현예에서, IL-6에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 5 pg/mL, 6 pg/mL, 7 pg/mL, 8 pg/mL, 9 pg/mL, 10 pg/mL, 20 pg/mL 또는 30 pg/mL 이상이다.
- [0403] 일부 구현예에서, IL-8에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 8 pg/mL, 9 pg/mL, 10 pg/mL, 20 pg/mL 또는 30 pg/mL 이상이다.
- [0404] 일부 구현예에서, IL-10에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 20 pg/mL, 30 pg/mL, 40 pg/mL, 50 pg/mL, 60 pg/mL 또는 70 pg/mL 이상이다.
- [0405] 일부 구현예에서, TNF- $\alpha$ 에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 20 pg/mL 또는 30 pg/mL 이상이다.
- [0406] 일부 구현예에서, IFN- $\alpha$ 2에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 40 pg/mL, 50 pg/mL, 60 pg/mL, 70 pg/mL 또는 80 pg/mL 이상이다.
- [0407] 일부 구현예에서, MCP-1; 및/또는에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 200 pg/mL 또는 300 pg/mL 이상이다.
- [0408] 일부 구현예에서, MIP-1 $\beta$ 에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 40 pg/mL, 50 pg/mL, 60 pg/mL, 70 pg/mL 또는 80 pg/mL 이상이다.
- [0409] 일부 양태에서, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험의 평가와 관련하여 평가 또는 분석될 수 있는 예시적인 분석물 또는 바이오마커로는 IL-8, IL-10 및 CXCL10으로부터 선택된 하나 이상의 분석물을 포함한다. 일부 구현예에서, 임의의 전술한 분석물 또는 바이오마커에 대하여, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 독성 발생 위험을 가지며, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 낮은 독성 발생 위험을 가진다. 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이다. 일부 구현예에서, 독성은 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성이다. 일부 양태에서, 세포 요법 투여 이전 (치료-전) 대상체로부터 취득된 생물학적 샘플에서 IL-8, IL-10 및 CXCL10의 수준이 증가하는 것은, 신경독성, 또는 중증 신경독성 또는 a 등급 3 이상의 신경독성의 발생 위험이 높아지는 것과 관련이 있다.
- [0410] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 군으로부터 취득된 생물학적 샘플에서 IL-8, IL-10 또는 CXCL10의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 30% 또는 5% 이내 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 이상의 표준 편차 내에 있고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 제조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 어떠한 독성도 발생시키지 않았다.
- [0411] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 군으로부터 취득된 생물학적 샘플에서 IL-8, IL-10 또는 CXCL10의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 30% 또는 5% 이내 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 제조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다.
- [0412] 일부 양태에서, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험의 평가와 관련하여 평가 또는 분석될 수 있는 예시적인 분석물 또는 바이오마커 또는 종양 부담의 부피 측정으로는 직경의 곱의 합 (SPD), LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택된 하나 이상의 분석물 또는 종양 부담의 부피 측정을 포함한다. 일부 구현예에서, 임의의 전술한 분석물 또는 바이오마커 또는 종양 부담의 부피 측정에 대하여, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정이 역치 수준 이상인 경우, 대상체는 독성 발생 위험을 가지고, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정이 역치 수준 미만인 경우, 대상체는 낮은 독성 발생 위험을 가진다. 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이다. 일부 양태에서, 세포 요법 투여 이전 (치료-전) 대상체로부터 취득된 생물학적 샘플에서 직경의 곱의 합 (SPD), LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 의 수준 또는 측정치가 증가하는 것은, 신경

독성 (NT) 또는 사이토카인 방출 증후군 (CRS)의 발생 위험이 높아지는 것과 관련이 있을 수 있다.

- [0413] 일부 구현예에서, 하나 이상의 분석물 또는 중양 부담의 부피 측정은 LDH, SPD, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되며, 독성은 신경독성이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 분석물 또는 중양 부담의 부피 측정은 LDH, SPD, CRP, d-이합체, IL-6, IL-15, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\alpha$  으로부터 선택되며, 독성은 CRS이다. 일부 양태에서, 세포 요법 투여 이전 (치료-전) 대상체로부터 획득된 생물학적 샘플에서 LDH, SPD, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  의 수준 또는 측정치가 증가하는 것은, 신경독성 (NT)의 발생 위험이 높아지는 것과 관련이 있을 수 있다. 일부 양태에서, 세포 요법 투여 이전 (치료-전) 대상체로부터 획득된 생물학적 샘플에서 LDH, SPD, CRP, d-이합체, IL-6, IL-15, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\alpha$  의 수준 또는 측정치가 증가하는 것은, 사이토카인 방출 증후군 (CRS)의 발생 위험이 높아지는 것과 관련이 있을 수 있다.
- [0414] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 군으로부터 획득된 생물학적 샘플의 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  또는 MIP-1 $\beta$  의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 32% 또는 5% 이내 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도, 또는 직경의 굵의 합 (SPD)의 중양 부담의 중간 또는 평균 부피 측정이고, 여기서 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여 받은 후 어떠한 독성도 발생시키지 않았다.
- [0415] 일부 구현예에서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 군으로부터 획득된 생물학적 샘플의 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  또는 MIP-1 $\beta$  의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 32% 또는 5% 이내 및/또는 중간값 미만의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도, 또는 직경의 굵의 합 (SPD)의 중양 부담의 중간 또는 평균 부피 측정이고, 여기서 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여 받은 후 독성을 발생시켰다.
- [0416] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이며, LDH에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 300 U/L, 400 U/L, 500 U/L 또는 600 U/L 이상이다.
- [0417] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이며, SPD에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 30 cm<sup>2</sup>, 40 cm<sup>2</sup>, 50 cm<sup>2</sup>, 60 cm<sup>2</sup>, 70 cm<sup>2</sup>, 80 cm<sup>2</sup> 또는 90cm<sup>2</sup> 이상이다.
- [0418] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이며, IL-10에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 0.8 pg/mL, 0.9 pg/mL, 1 pg/mL, 2 pg/mL, 3 pg/mL 또는 4 pg/mL 이상이다.
- [0419] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이며, IL-15에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 3 pg/mL, 4 pg/mL, 5 pg/mL, 6 pg/mL 또는 7 pg/mL 이상이다.
- [0420] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이며, IL-16에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 600 pg/mL, 700 pg/mL, 800 pg/mL, 900 pg/mL 또는 1000 pg/mL 이상이다.
- [0421] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이며, TNF- $\alpha$  에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 6 pg/mL, 7 pg/mL, 8 pg/mL, 9 pg/mL 또는 10 pg/mL 이상이다.
- [0422] 일부 구현예에서, 독성은 신경독성이며, MIP-1 $\beta$  에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 70 pg/mL, 80 pg/mL, 90 pg/mL 또는 100 pg/mL 이상이다.
- [0423] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이며, LDH에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 300 U/L, 400 U/L, 500 U/L 또는 600 U/L 이상이다.
- [0424] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이며, SPD에 대한 역치 수준은 (약) 20 cm<sup>2</sup>, 30 cm<sup>2</sup>, 40 cm<sup>2</sup> 또는 50 cm<sup>2</sup> 이상이다.
- [0425] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이며, 페리틴에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 300 ng/mL, 400 ng/mL, 500 ng/mL, 600 ng/mL, 700 ng/mL, 800 ng/mL, 900 ng/mL 또는 1000 ng/mL 이상이다.
- [0426] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이며, CRP에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 20 mg/L, 30 mg/L 또는 40 mg/L 이상이다.
- [0427] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이며, d-이합체에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 300 pg/mL, 400 pg/mL, 500

pg/mL, 600 pg/mL, 700 pg/mL, 800 pg/mL, 900 pg/mL 또는 1000 pg/mL 이상이다.

- [0428] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이며, IL-6에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 2 pg/mL, 3 pg/mL, 4 pg/mL, 5 pg/mL, 6 pg/mL, 7 pg/mL, 8 pg/mL 또는 9 pg/mL 이상이다.
- [0429] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이며, IL-15에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 3 pg/mL, 4 pg/mL, 5 pg/mL, 6 pg/mL, 7 pg/mL, 8 pg/mL, 9 pg/mL 또는 10 pg/mL 이상이다.
- [0430] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이며, TNF- $\alpha$ 에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 7 pg/mL, 8 pg/mL, 9 pg/mL, 10 pg/mL 또는 15 pg/mL 이상이다.
- [0431] 일부 구현예에서, 독성은 CRS이며, MIP-1 $\alpha$ 에 대한 예시적인 역치 수준은 (약) 20 pg/mL, 30 pg/mL 또는 40 pg/mL 이상이다.
- [0432] 일부 구현예에서, 바이오마커는 LDH이며 일부 경우에, 독성, 예를 들어, CRS 또는 NT의 발생은, 임계값 이상인 LDH 값과 상관관계가 있다. 일부 구현예에서, 염증성 마커는 LDH이고, 임계값은 (약) 리터당 300 유닛이거나, (약) 리터당 400 유닛이거나, (약) 리터당 500 유닛이거나 또는 (약) 리터당 600 리터당 유닛이다.
- [0433] 일부 구현예에서, 샘플 내 바이오마커 (예를 들어, 분석물)의 수준, 양 또는 농도가 분석물의 역치 수준 이상인 경우, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료는, 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 이전, 1, 2, 또는 3일 이내, 동시에 및/또는 제1 발열 이후, 대상체에게 투여된다. 독성 발생의 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위해 제공된 방법과 관련하여 사용하기 위한 예시적인 시제 또는 중재는 섹션 II에 기재되어 있다.
- [0434] 일부 경우에, 샘플 내 바이오마커의 수준, 양 또는 농도가 분석물의 역치 수준 이상인 경우, 세포 요법은 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 샘플 내 바이오마커의 수준, 양 또는 농도가 분석물의 역치 수준 이상인 경우, 세포 요법은 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 대상체에게 투여되며, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 한다.
- [0435] 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어, 분석물)의 수준, 양 또는 농도가 분석물에 대한 역치 수준 미만이 경우, 세포 요법은 대상체에게, 선택적으로 비감소된 복용량으로 투여된다. 일부 경우에, 세포 요법은 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여된다. 일부 구현예에서, 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우, 세포 요법의 투여는 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료의 투여를 포함하지 않고; 및/또는 세포 요법의 투여는 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나 또는 투여될 수 있다.
- [0436] 제공된 방법의 일부 양태에서, 대상체는 바이오마커 (예를 들어 분석물)의 파라미터 (예를 들어 농도, 양, 수준 또는 활성)를, 또는, 개별적으로, 바이오마커 (예를 들어 분석물) 각각을 바이오마커 또는 각각의 바이오마커에 대해 반응하는 파라미터의 기준값, 예컨대 역치 수준과 비교함으로써, 독성 (예를 들어, 신경독성, 예컨대 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성, 예를 들어 등급 4 또는 5의 신경독성 및/또는 CRS, 예컨대 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS)의 발생 위험에 있는 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 이러한 비교는 대상체가 독성, 예를 들어, 신경독성 예컨대 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성, 예를 들어 등급 4 또는 5의 신경독성 및/또는 CRS, 예컨대 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS의 발생 위험에 있는지 여부를 나타내며, 및/또는 상기 독성 발생 위험의 정도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 기준값은 이러한 독성이 단독으로 또는 패널에서 하나 이상의 바이오마커와 조합으로 발생하거나 또는 발생할 가능성이 있는 양호한 예측값 (예를 들어 정확성, 감도 및/또는 특이성)이 존재하는 역치 수준 또는 절단값(cut-off)이다. 일부 경우에, 이러한 기준값, 예를 들어 역치 수준은, 세포 요법으로 이전에 치료되고, 독성 결과의 존재 (예를 들어 신경독성의 존재, 예컨대 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성, 예를 들어 등급 4 또는 5의 신경독성 및/또는 CRS, 예컨대 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS)에 대한 바이오마커의 파라미터 또는, 패널에서 바이오마커 각각 개별적으로 상관관계에 대해 평가되는 복수의 대상체로부터 방법을 수행하기 이전에 사전 결정 또는 공지될 수 있거나, 사전 결정 또는 공지되어 있다.

- [0437] 일부 구현예에서, 상응하는 파라미터의 기준값, 예를 들어 역치 수준 이상의, 바이오마커의 파라미터 (예를 들어 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ )는 독성 위험의 긍정적 예측과 (단독으로 또는 패널에서 또 다른 바이오마커의 평가와 함께) 관련이 있다. 일부 구현예에서, 상응하는 파라미터의 기준값 이하의, 예를 들어 역치 수준 이하의 바이오마커의 파라미터는 독성 위험의 부정적 예측과 (단독으로 또는 패널에서 또 다른 바이오마커의 평가와 함께) 관련이 있다.
- [0438] 일부 구현예에서, 역치 수준은 바이오마커에 대해 양성인 샘플에서 바이오마커 (예를 들어 분석물)의 수준, 양, 농도 또는 다른 측정치를 기준으로 결정된다. 일부 양태에서, 역치 수준은 재조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전 대상체 군으로부터 수득된 생물학적 샘플의 분석물 또는 파라미터의 평균 수준, 양 또는 농도 또는 측정치의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도 또는 측정치의 표준 편차 이내이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은, 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 이후 독성, 예를 들어 신경독성 예컨대 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성, 예를 들어 등급 4 또는 5의 신경독성 및/또는 CRS, 예컨대 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS를 발생시켰다.
- [0439] 제공된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어 분석물)은 중증 신경독성, 예컨대 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성, 예를 들어 등급 4 또는 5의 신경독성 및/또는 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS의 발생 위험과 상관관계가 있고, 및/또는 이를 예측한다. 일부 구체예에서, 역치 수준은 재조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전 대상체 군으로부터 수득된 생물학적 샘플의 분석물 또는 파라미터의 평균 수준, 양 또는 농도 또는 측정치의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도 또는 측정치의 표준 편차 이내이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은, 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 이후 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성, 예를 들어 등급 4 또는 5의 신경독성 및/또는 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS를 발생시켰다.
- [0440] 일부 구현예에서, 부피 측정은 SPD이며, 일부 경우에, 독성, 예를 들어, CRS 또는 NT의 발생은 임계값 이상인 SPD 값과 상관관계가 있다. 일부 구현예에서, 부피 측정은 SPD이며, 임계값은 (약) 30 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 40 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 50 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 60 cm<sup>2</sup>이거나, 또는 (약) 70 cm<sup>2</sup>이다. 일부 구현예에서, 부피 측정은 SPD이며, 임계값은 (약) 30 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 40 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 50 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 60 cm<sup>2</sup>이거나, 또는 (약) 70 cm<sup>2</sup>이다.
- [0441] 일부 구현예에서, 부피 중앙 측정을 포함하는 파라미터는 세포 요법, 및/또는 독성, 예를 들어, CRS 또는 신경독성 (NT)의 발생 위험에 대한 반응과 관련이 있다.
- [0442] 일부 구현예에서, 부피 측정은 SPD이며, 역치 수준은 (약) 30 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 40 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 50 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 60 cm<sup>2</sup>이거나, 또는 (약) 70 cm<sup>2</sup>이다. 일부 구현예에서, 부피 측정은 SPD이며 역치 수준은 (약) 50 cm<sup>2</sup>이다.
- [0443] 일부 구현예에서, 분석물은 LDH이며, 역치 수준은 (약) 리터당 300 유닛 (U/L)이거나, (약) 400 U/L이거나, (약) 500 U/L이거나 또는 (약) 600 U/L이다. 일부 구현예에서, 분석물은 LDH이며 역치 수준은 (약) 500 U/L이다.
- [0444] 일부 구현예에서, 파라미터 또는 바이오마커는 LDH이다. 일부 구현예에서, 바이오마커는 LDH이며 임계값은 500 U/L 이상이다. 일부 구현예에서, 파라미터 또는 바이오마커는 SPD이다. 일부 구현예에서, 파라미터는 SPD이며, 임계값은 (약) 50 cm<sup>2</sup> 이상이다. 일부 구현예에서, 바이오마커 또는 파라미터는 SPD 및 LDH이며, 임계값은 SPD가 50 cm<sup>2</sup> 이상 및 LDH가 500 U/L 이상이다. 일부 구현예에서, 바이오마커 또는 파라미터는 CRS 또는 NT 발생 위험이 증가하는 것과 관련이 있다.
- [0445] 일부 구현예에서, 임계값 이상인, 예를 들어, SPD가 50 cm<sup>2</sup> 이상 및 LDH가 500 U/L 이상인, 파라미터 또는 마커의 측정은 CRS 또는 NT, 예컨대 임의의 등급 CRS 또는 NT 발생 위험이 대략 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10배 이상 증가하는 것과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 임계값 미만인, 예를 들어, SPD가 500 cm<sup>2</sup> 미만 및 LDH가 500 U/L 미만인, 파라미터 또는 마커의 측정은 CRS 또는 NT, 예컨대 임의의 등급 CRS 또는 NT 발생 위험

이 대략 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10배 이상 감소하는 것과 관련이 있다.

- [0446] 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어, 분석물)은, 세포의 약물동력학 (PK) 파라미터 증가, 예를 들어, 세포의 최대 혈청 농도 ( $C_{max}$ ) 증가 또는 노출 (예를 들어, 곡선 아래 면적 (AUC)) 증가와 관련된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 (예를 들어 분석물)을 비롯한 이의 파라미터는 IL-7, IL-15, MIP-1 $\alpha$  및 TNF- $\alpha$ 를 포함한다.
- [0447] 일부 구현예에서, 파라미터는 중앙 부담과 관련된 파라미터, 예를 들어, 중앙 부담의 측정과 관련된 파라미터이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 또한 바이오마커의 존재 여부에 대한 평가 및/또는 바이오마커의 기준값 또는 역치 수준에 대한 바이오마커의 비교에 의해 결정된 독성 위험에 기초하여 가능한 독성 증상에 대하여 대상체를 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0448] **II. 독성 증상을 치료 또는 완화하는 중재 (INTERVENTION) 또는 시제 (agent)**
- [0449] 일부 구현예에서, 제공된 방법 및 제조 물품은 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시키는 하나 이상의 시제 또는 치료와 함께 사용될 수 있거나, 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 예시에서, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료는 유전자 조작 세포를 포함하는 치료적 세포 조성물의 투여 이전에 및/또는 이와 동시에 투여된다.
- [0450] 일부 구현예에서, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제, 예를 들어, 독성-표적화제, 또는 치료는 스테로이드이거나, 사이토카인 수용체의 길항제 또는 억제제, 예컨대 IL-6 수용체, CD122 수용체 (IL-2R $\beta$  수용체), 또는 CCR2이거나, 또는 사이토카인의 억제제, 예컨대 IL-6, MCP-1, IL-10, IFN- $\gamma$  IL-8, 또는 IL-18이다. 일부 구현예에서, 시제는 사이토카인 수용체 및/또는 사이토카인의 작용제, 예컨대 TGF- $\beta$ 이다. 일부 구현예에서, 시제, 예를 들어, 작용제, 길항제 또는 억제제는, 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩타이드, 또는 핵산이다.
- [0451] 일부 구현예에서, 유체 볼루스는 중재로서, 예컨대 CRS와 관련된 저혈압을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 헤마토크리트(hematocrit) 수준은 >24%이다. 일부 구현예에서, 중재는 혈액 또는 혈장 여과와 함께 흡수성 수지 기술의 사용을 포함한다. 일부 경우에, 중재는 투석, 혈장성분채집술, 또는 유사한 기술을 포함한다. 일부 구현예에서, 승압제 또는 아세트아미노펜이 사용될 수 있다.
- [0452] 일부 구현예에서, 시제는 요법과 동일한 조성물, 예컨대 입양 세포 요법을 위한 세포와 순차적으로, 간헐적으로, 또는 동시에 투여될 수 있다. 예를 들어, 시제는 면역요법 및/또는 세포 요법 투여 이전에, 투여 동안, 투여와 동시에, 또는 투여 이후에 투여될 수 있다.
- [0453] 일부 구현예에서, 시제는 본 명세서에 기재된 시간에, 및 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 독성-표적화제는 면역요법 및/또는 세포 요법의 개시 이후, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 일 이내, 예컨대 미만의 시간에 투여된다. 일부 구현예에서, 독성-표적화제는 면역요법 및/또는 세포 요법의 투여 개시 이후 (약) 1 일, 2 일 또는 3 일 이내에 투여된다.
- [0454] 일부 구현예에서, 시제, 예를 들어, 독성-표적화제는, 면역요법 및/또는 세포 요법의 투여 개시 이후 대상체가 등급 2 이상의 CRS 또는 등급 2 이상의 신경독성을 나타내지 않는 시점에 대상체에게 투여된다. 일부 양태에서, 독성-표적화제는 면역요법 및/또는 세포 요법의 투여 개시 이후 대상체가 중증 CRS 또는 중증 신경독성을 나타내지 않는 시점에 투여된다. 이에 따라, 면역요법 및/또는 세포 요법의 투여 개시와 독성-표적화제 사이에, 대상체는 등급 2 이상의 CRS, 예컨대 중증 CRS를 나타내지 않고, 및/또는 등급 2 이상의 신경독성, 예컨대 중증 신경독성을 나타내지 않는다.
- [0455] 독성, 예컨대 중증 CRS (sCRS)를 치료 또는 완화시키기 위한 중재의 비제한적 예시가, 표 5에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 중재는 토실리주맙 또는 기재된 다른 독성-표적화제를 포함하며, 이는 대상체에서 약 38 ° C 이상 또는 (약) 39 ° C 이상의 지속적인 또는 지속성 발열이 있는 시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 발열은 중재 이전에 대상체에서 10 시간 이상, 12 시간 이상, 16 시간 이상, 또는 24 시간 이상 지속된다.

표 5. 예시적인 중재.	
CRS 와 관련된 증상	제안되는 중재
≥ 38.3 °C 의 발열	최대 4 시간 마다 아세트아미노펜 (12.5 mg/kg) PO/IV
아세트아미노펜에 반응하지 않는 10 시간 동안 ≥ 39 °C 의 지속성 발열	토실리주맙 (8-12 mg/kg) IV
토실리주맙 이후 ≥ 39 °C 의 지속성 발열	계속된 발열과 함께 최대 6-12 시간 마다 텍사메타손 5-10 mg IV/PO
초기 복용량의 토실리주맙 이후 48 시간에 증상의 재발	토실리주맙 (8-12 mg/kg) IV
저혈압	유체 볼루스, 표적 헤마토크리트 >24%
초기 유체 볼루스 이후 (6 시간 이내) 저혈압 지속/재발	토실리주맙 (8-12 mg/kg) IV
12 시간 이상 저혈압을 위한 저용량이 승압제 사용	계속된 승압제의 사용과 함께 최대 6 시간 마다 텍사메타손 5-10 mg IV/PO
저혈압을 위한 높은 복용량의 승압제 개시 또는 제 2 승압제 첨가	계속된 승압제의 사용과 함께 최대 6 시간 마다 텍사메타손 5-10 mg IV/PO
산소 보충 개시	토실리주맙 (8-12 mg/kg) IV
삽입관 압박에 대한 우려로 호흡기 지원 증가	계속된 승압제의 사용과 함께 최대 6 시간 마다 텍사메타손 5-10 mg IV/PO
초기 복용량이 투여된 이후 토실리주맙이 ≥ 48 시간 주어진 동안 증상의 재발/지속	토실리주맙 (8-12 mg/kg) IV

[0456]

[0457]

일부 경우에, 시제 또는 요법 또는 중재, 예를 들어, 독성-표적화제는 단독으로 투여되거나, 또는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제와 같은 조성물 또는 제제의 일부로서 투여된다. 이에 따라, 시제 단독 또는 약제학적 조성물의 일부는 정맥 내로 또는 경구로, 또는 임의의 다른 허용가능한 공지된 투여 경로 또는 본 명세서에 기재된 경로로 투여될 수 있다.

[0458]

일부 구현예에서, 투여 요법에서 시제의 투여량 또는 시제의 투여 빈도는, 대상체가 등급 2 이상의 CRS 또는 신경독성, 예컨대 중증의, 예를 들어, 등급 3 이상, CRS, 또는 중증의, 예를 들어, 등급 3 이상의 신경독성이 발생 또는 진단된 이후 (예를 들어 등급 3 이상의 CRS 또는 신경독성의 물리적 징후 또는 증상이 나타난 후) 시제로 치료된 방법에서의 시제의 투여량 또는 이의 빈도와 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 투여 요법에서 시제의 복용량 또는 시제의 투여 빈도는, 대상체가 면역요법 및/또는 세포 요법 투여 이후 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 1 주, 2 주, 3 주, 이상 CRS 또는 신경독성을 위해 치료된 방법에서의 시제의 복용량 또는 이의 빈도와 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 복용량은 (약) 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 감소된다. 일부 구현예에서, 복용량은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 이상 감소된다. 일부 구현예에서, 투여 빈도는 감소되는데, 예컨대 일일 투여 횟수가 감소되거나 또는 투여 일수가 감소된다.

[0459]

**A. 스테로이드**

[0460]

일부 구현예에서, 면역요법 및/또는 세포 요법에 대한 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료 및/또는 예방, 지연, 또는 약화시키는 시제, 예를 들어, 독성-표적화제는 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드이다. 코르티코스테로이드는 일반적으로 당질코르티코이드 및 무기질코르티코이드를 포함한다.

[0461]

임의의 코르티코스테로이드, 예를 들어, 당질코르티코이드는 본 명세서에 제공되는 방법에 사용될 수 있다. 일

부 구현예에서, 당질코르티코이드는 합성 및 비-합성 당질코르티코이드를 포함한다. 예시적인 당질코르티코이드로는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 알클로메타손(alclomethasone), 알게스톤(algestone), 베클로메타손(beclomethasone) (예를 들어 베클로메타손 다이프로피오네이트(beclomethasone dipropionate)), 베타메타손(betamethasone) (예를 들어 베타메타손 17-발레레이트(betamethasone 17-valerate), 베타메타손 소듐 아세테이트(betamethasone sodium acetate), 베타메타손 소듐 포스페이트(betamethasone sodium phosphate), 베타메타손 발레레이트(betamethasone valerate)), 부데소이드(budesonide), 클로베타솔(clobetasols) (예를 들어 클로베타솔 프로피오네이트(clobetasol propionate)), 클로베타손(clobetasone), 클로코르톨론(clocortolone) (예를 들어 클로코르톨론 피발레이트(clocortolone pivalate)), 클로프레드놀(cloprednol), 코르티코스테론(corticosterone), 코티손(cortisone) 및 하이드로코티손(hydrocortisone) (예를 들어 하이드로코티손 아세테이트(hydrocortisone acetate)), 코르티바졸(cortivazol), 데프라자코르트(deflazacort), 데소나이드(desonide), 데소시메타손(desoximethasone), 텍사메타손(dexamethasone) (예를 들어 텍사메타손 21-포스페이트(dexamethasone 21-phosphate), 텍사메타손 아세테이트(dexamethasone acetate), 텍사메타손 소듐 포스페이트(dexamethasone sodium phosphate)), 다이플로라손(diflorasone) (예를 들어 다이플로라손 다이아세테이트(diflorasone diacetate)), 다이플루코르톨론(diflucortolone), 다이플루프레드네이트(difluprednate), 에녹솔론(enoxolone), 플루아자코르트(fluzacort), 플루클로로나이드(fluclosonide), 플루드로코티손(fludrocortisone) (예를 들어, 플루드로코티손 아세테이트(fludrocortisone acetate)), 플루메타손(flumethasone) (예를 들어 플루메타손 피발레이트(flumethasone pivalate)), 플루니솔라이드(flunisolide), 플루오시놀론(flucinolone) (예를 들어 플루오시놀론 아세토나이드(flucinolone acetonide)), 플루오시노나이드(flucinonide), 플루오코르틴(flucortin), 플루오코르톨론(flucortolone), 플루오로메톨론(flucrometholon) (예를 들어 플루오로메톨론 아세테이트(flucrometholon acetate)), 플루페롤론(fluperolone) (예를 들어, 플루페롤론 아세테이트(fluperolone acetate)), 플루프레드니텐(fluprednidene), 플루프레드니솔론(fluprednisolone), 플루란드레놀라이드(flurandrenolide), 플루티카손(fluticasone) (예를 들어 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propionate), 포르모코르탈(formocortal), 할시노나이드(halcinonide), 할로베타솔(halobetasol), 할로메타손(halometasone), 할로프레돈(halopredone), 하이드로코르타메이트(hydrocortamate), 하이드로코티손(hydrocortisone) (예를 들어 하이드로코티손 21-뷰티레이트(hydrocortisone 21-butyrate), 하이드로코티손 아세포네이트(hydrocortisone aceponate), 하이드로코티손 아세테이트(hydrocortisone acetate), 하이드로코티손 뷰테프레이트(hydrocortisone buteptrate), 하이드로코티손 뷰티레이트(hydrocortisone butyrate), 하이드로코티손 사이피오네이트(hydrocortisone cypionate), 하이드로코티손 헤미석시네이트(hydrocortisone hemisuccinate), 하이드로코티손 프로뷰테이트(hydrocortisone probutate), 하이드로코티손 소듐 포스페이트(hydrocortisone sodium phosphate), 하이드로코티손 소듐 석시네이트(hydrocortisone sodium succinate), 하이드로코티손 발레레이트(hydrocortisone valerate), 로테프레드놀 에타보네이트(losteprednol etabonate), 마지프레돈(mazipredone), 메드리손(medrysone), 메프레드니손(meprednisone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) (메틸프레드니솔론 아세포네이트(methylprednisolone aceponate), 메틸프레드니솔론 아세테이트(methylprednisolone acetate), 메틸프레드니솔론 헤미석시네이트(methylprednisolone hemisuccinate), 메틸프레드니솔론 소듐 석시네이트(methylprednisolone sodium succinate), 모메타손(mometasone) (예를 들어, 모메타손 퓨로에이트(mometasone furoate)), 파라메타손(paramethasone) (예를 들어, 파라메타손 아세테이트(paramethasone acetate)), 프레드니카베이트(prednicarbate), 프레드니솔론(prednisolone) (예를 들어 프레드니솔론 25-다이에틸아미노아세테이트(prednisolone 25-diethylaminoacetate), 프레드니솔론 소듐 포스페이트(prednisolone sodium phosphate), 프레드니솔론 21-헤미석시네이트(prednisolone 21-hemisuccinate), 프레드니솔론 아세테이트(prednisolone acetate); 프레드니솔론 파르네실레이트(prednisolone farnesylate), 프레드니솔론 헤미석시네이트(prednisolone hemisuccinate), 프레드니솔론 -21 (베타-D-글루코로나이드)(prednisolone-21 (beta-D-glucuronide)), 프레드니솔론 메타설포벤조에이트(prednisolone metasulphobenzoate), 프레드니솔론 스테아글레이트(prednisolone steaglate), 프레드니솔론 테부테이트(prednisolone tebutate), 프레드니솔론 테트라하이드로프탈레이트(prednisolone tetrahydrophthalate), 프레드니손(prednisone), 프레드니발(prednival), 프레드닐리덴(prednylidene), 리멕솔론(rimexolone), 티소코르톨(tixocortol), 트라이암시놀론(triamcinolone) (예를 들어 트라이암시놀론 아세토나이드(triamcinolone acetonide), 트라이암시놀론 베네토나이드(triamcinolone benetonide), 트라이암시놀론 헥사아세토나이드(triamcinolone hexacetoneide), 트라이암시놀론 아세토나이드 21-팔미테이트(triamcinolone acetonide 21-palmitate), 트라이암시놀론 다이아세테이트(triamcinolone diacetate). 상기 당질코르티코이드 및 이의 염은, 예를 들어, [Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed. 1980)]에 상세히 논의된다.

- [0462] 일부 예시에서, 당질코르티코이드는 코티손, 텍사메타손, 하이드로코티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 프레드니손 중에서 선택된다. 특정 실시예에서, 당질코르티코이드는 텍사메타손이다.
- [0463] 일부 구현예에서, 시제는 코르티코스테로이드이며, 면역요법 및/또는 세포 요법에 대한 독성, 예컨대 CRS 또는 신경독성의 하나 이상의 증상을 치료, 완화 또는 감소시키기 위해 치료학적으로 효과적인 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 개선 또는 성공적인 치료의 지표는 독성 등급 척도 (예를 들어 CRS 또는 신경독성 등급 척도)에서 관련 점수를, 예컨대 3 미만의 점수를 나타내지 못했거나, 또는 본 명세서에 논의된 등급 척도에서 등급 또는 중증도의 변화, 예컨대 4 점에서 3 점으로의 변화, 또는 4 점에서 2, 1 또는 0 점으로의 변화를 나타내지 못하는 결정을 포함한다.
- [0464] 일부 양태에서, 코르티코스테로이드는 치료학적으로 효과적인 복용량으로 제공된다. 치료학적으로 효과적인 농도는 공지되어 있는 시험관 내 또는 생체 내 (예를 들어 동물 모델) 시스템에서 시험함으로써 경험적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 면역요법 및/또는 세포 요법에 대한 독성, 예컨대 CRS 또는 신경독성의 증상 또는 악영향을 완화시키기 위해 투여되는 선택된 코르티코스테로이드의 양은 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 또한, 동물 모델은 최적의 복용량 범위를 식별하는데 도움이 되도록 사용될 수 있다. 경험적으로 결정될 수 있는 정확한 복용량은, 특정 치료 제형, 요법 및 투여 스케줄, 투여 경로 및 질병의 심각성에 따라 달라질 수 있다.
- [0465] 코르티코스테로이드는 독성과 관련된, 예컨대 CRS 또는 신경독성과 관련된 하나 이상의 증상을 완화시키는데 효과적인 임의의 양으로 투여될 수 있다. 코르티코스테로이드, 예를 들어, 당질코르티코이드는, 예를 들어, 70 kg 성인 인간 대상체에게, 복용량 당 (약) 0.1 내지 100 mg, 0.1 내지 80 mg, 0.1 내지 60 mg, 0.1 내지 40 mg, 0.1 내지 30 mg, 0.1 내지 20 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 5 mg, 0.2 내지 40 mg, 0.2 내지 30 mg, 0.2 내지 20 mg, 0.2 내지 15 mg, 0.2 내지 10 mg, 0.2 내지 5 mg, 0.4 내지 40 mg, 0.4 내지 30 mg, 0.4 내지 20 mg, 0.4 내지 15 mg, 0.4 내지 10 mg, 0.4 내지 5 mg, 0.4 내지 4 mg, 1 내지 20 mg, 1 내지 15 mg 또는 1 내지 10 mg의 양으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 코르티코스테로이드, 예컨대 당질코르티코이드는 평균 성인 인간 대상체에게, 복용량 당, (약) 0.4 내지 20 mg의 양으로, 예를 들어, (약) 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg 또는 20 mg의 양으로 투여된다.
- [0466] 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는, 예를 들어, 일반적으로 체중이 약 70 kg 내지 75 kg인 평균 성인 인간 대상체에게, (약) 0.001 mg/kg (대상체의 kg), 0.002 mg/kg, 0.003 mg/kg, 0.004 mg/kg, 0.005 mg/kg, 0.006 mg/kg, 0.007 mg/kg, 0.008 mg/kg, 0.009 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.015 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.025 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.035 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.055 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.065 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.085 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.095 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.30 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.40 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.50 mg/kg, 0.55 mg/kg, 0.60 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.70 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.80 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.90 mg/kg, 0.95 mg/kg, 1 mg/kg, 1.05 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.15 mg/kg, 1.20 mg/kg, 1.25 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.35 mg/kg 또는 1.4 mg/kg의 복용량으로 투여될 수 있다.
- [0467] 코르티코스테로이드, 또는 당질코르티코이드, 예를 들어 텍사메타손은 경구로 (정제, 액체 또는 액체 농축물), PO, 정맥 내로 (IV), 근육 내로 또는 임의의 공지된 다른 경로로 또는 본 명세서에 기재된 경로로 (예를 들어, 약제학적 제제와 관련) 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 코르티코스테로이드는 볼루스로서 투여되고, 다른 양태에서 일정 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.
- [0468] 일부 양태에서, 당질코르티코이드는 1일 이상, 예컨대 2 일 이상, 3 일 이상, 또는 4 일 이상의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 하루에 1 번, 하루에 2 번, 또는 하루에 3 번 이상 투여될 수 있다. 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 텍사메타손은, 일부 예시에서 3 일 동안 매일 2회 10 mg (또는 등가량)으로 IV 투여될 수 있다.
- [0469] 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 당질코르티코이드의 투여량은 치료 당 더 낮은 투여량으로 연속적으로 투여된다. 따라서, 일부 이러한 치료 요법에서, 코르티코스테로이드의 투여량은 줄어든다. 예를 들어, 코르티코스테로이드는 4 mg의 초기 복용량 (또는 등가의 복용량, 예컨대 텍사메타손에 대하여)으로 투여될 수 있고, 각각의 연속 투여 시, 투여량이 다음 투여에 대해 3 mg, 다음 투여에 대해 2 mg, 및 다음 투여에 대해 1 mg이 되도록 투여량이 낮아질 수 있다.
- [0470] 일반적으로, 투여되는 코르티코스테로이드의 투여량은 상이한 코르티코스테로이드간의 효능의 차이가 존재하기

때문에 특정 코르티코스테로이드에 의존적이다. 약물은 효능이 다양하므로, 일반적으로 동등한 효과를 얻기 위해 용량이 달라질 수 있음이 이해된다. 표 6은 다양한 당질코르티코이드 및 투여 경로에 대한 효능의 측면에서 동등성을 나타낸다. 임상 투여에서 동등한 효능은 잘 알려져 있다. (비-변시치료적 방식의) 등가의 스테로이드 투여에 대한 정보는 [British National Formulary (BNF) 37, March 1999]에서 확인할 수 있다.

당질코르티코이드 (경로)	동등한 효능
하이드로코티손 (IV 또는 PO)	20
프레드니손	5
프레드니솔론 (IV 또는 PO)	5
메틸프레드니솔론 소듐 석시네이트 (IV)	4
텍사메타손 (IV 또는 PO)	0.5-0.75

[0471]

[0472]

이에 따라, 일부 구현예에서, 스테로이드는 하루 (약) 1.0 mg 내지 20 mg 텍사메타손의 등가 투여량으로, 예컨대 하루 1.0 mg 내지 15 mg 텍사메타손, 하루 1.0 mg 내지 10 mg 텍사메타손, 하루 2.0 mg 내지 8 mg 텍사메타손, 또는 하루 2.0 mg 내지 6.0 mg 텍사메타손으로 투여된다. 일부 경우에, 스테로이드는 하루 (약) 4 mg 또는 (약) 8 mg 텍사메타손의 등가 투여량으로 투여된다.

[0473]

일부 구현예에서, 스테로이드는 토실리주맙으로의 치료 이후 발열이 지속되는 경우 투여된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 텍사메타손은 지속되는 발열이 있는 상태에서 최대 6-12 시간 마다 5-10 mg의 투여량으로 경구 또는 정맥 내로 투여된다. 일부 구현예에서, 토실리주맙은 산소 보충과 동시에 또는 이후에 투여된다.

[0474]

**B. 미세교세포 억제제**

[0475]

일부 구현예에서, 병용 요법에서의 억제제는 미세교세포 활성의 억제제이다. 일부 구현예에서, 억제제의 투여는 미세교세포의 활성을 조절한다. 일부 구현예에서, 억제제는 미세교세포에서 신호전달 경로의 활성을 억제하는 길항제이다. 일부 구현예에서, 미세교세포 억제제는 미세교세포 항상성, 생존, 및/또는 증식에 영향을 미친다. 일부 구현예에서, 억제제는 CSF1R 신호전달 경로를 표적화한다. 일부 구현예에서, 억제제는 CSF1R의 억제제이다. 일부 구현예에서, 억제제는 소분자이다. 일부 경우에, 억제제는 항체이다.

[0476]

일부 양태에서, 억제제를 투여하면 미세교세포의 항상성 및 생존력의 변경, 미세교세포 증식의 감소 또는 차단, 미세교세포의 세포의 감소 또는 제거, 미세교세포의 활성 감소, 미세교세포로부터 일산화 질소 제조 감소, 미세교세포의 일산화 질소 합성효소 활성 감소, 또는 미세교세포의 활성에 의해 영향을 받는 운동 뉴런이 보호로부터 선택되는 하나 이상의 효과를 야기한다. 일부 구현예에서, 시제는 억제제의 투여 개시 직전의 시점과 비교하여, CSF1R 억제의 혈청 또는 혈액 바이오마커 수준을 변경시키거나, 또는 요로 콜라겐 1형 가교된 N-텔로펩타이드 (NTX)의 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 시제의 투여는 미세교세포 활성의 활성을 일시적으로 억제하며 및/또는 미세교세포 활성의 억제는 영구적인 것이 아니다. 일부 구현예에서, 시제의 투여는 일시적으로 CSF1R의 활성을 억제하며 및/또는 CSF1R 활성의 억제는 영구적인 것이 아니다.

[0477]

일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 소분자, 펩타이드, 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 모방체, 앵타머, 또는 핵산 분자인. 일부 구현예에서, 상기 방법은 미세교세포 활성의 억제제의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 시제는 미세교세포에서 신호전달 경로의 활성을 억제하는 길항제이다. 일부 구현예에서, 시제는 미세교세포의 항상성, 생존, 및/또는 증식에 영향을 미치는 미세교세포 활성을 감소시킨다.

[0478]

일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 항-염증제, NADPH 산화효소 억제제 (NOX2), 칼슘 채널 차단제, 소듐 채널 차단제로부터 선택되며, GM-CSF를 억제하고, CSF1R를 억제하고, CSF-1에 특이적으로 결합하고, IL-34에 특이적으로 결합하고, 핵 인자 카파 B (NF-κ의 활성을 억제하고, CB<sub>2</sub> 수용체를 활성화하고 및/또는 CB<sub>2</sub> 작용제, 포스포다이에스터라제 억제제, microRNA-155 (miR-155)를 억제하거나, microRNA-124 (miR-124)를 상향조절하거나, 미세교세포에서 일산화 질소 제조를 억제하거나, 일산화 질소 합성효소를 억제하거나, 또는 전사인자 NRF2 (또한 핵 인자 (적혈구-유래 2)-유사 2, 또는 NFE2L2로도 지칭)를 활성화한다.

[0479]

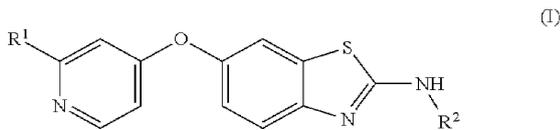
일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 CSF1 (또한 대식세포 콜로니-자극 인자 MCSF로도 지칭)를 표적화한다. 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 M-CSF 수용체의 MCSF-자극된 인산

화에 영향을 미친다 (Pryer et al. *Proc Am Assoc Cancer Res*, AACR Abstract nr DDT02-2 (2009)). 일부 경우에, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 MCS110이다 (국제 특허 출원 공보 WO2014001802; 임상 시험 연구 기록 번호:A1 NCT00757757; NCT02807844; NCT02435680; NCT01643850).

[0480] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 CSF1 경로를 표적화하는 소분자이다. 일부 구현예에서, 시제는 CSF1R에 결합하는 소분자이다. 일부 구현예에서, 시제는 CSF1R 키나제에 결합하는 ATP와 경쟁하여 CSF1R 키나제 활성을 억제하는 소분자이다. 일부 구현예에서, 시제는 CSF1R 수용체의 활성을 억제하는 소분자이다. 일부 경우에, CSF1R에 대한 CSF-1 리간드의 결합이 억제된다. 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 미국 특허 출원 공보 US20160032248에 기재된 임의의 억제제이다.

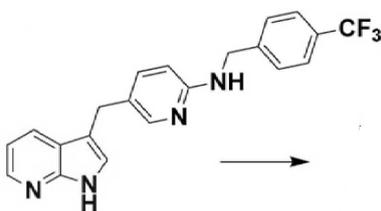
[0481] 일부 구현예에서, 시제는 PLX-3397, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, PLX73086 (AC-708), DCC-3014, AZD6495, GW2580, Ki20227, BLZ945, PLX647, PLX5622로부터 선택된 소분자 억제제이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 문헌에 기재된 억제제 중 임의의 억제제이다: Conway et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(44):16078-83 (2005); Dagher et al., *Journal of Neuroinflammation*, 12:139 (2015); Ohno et al., *Mol Cancer Ther.* 5(11):2634-43 (2006); von Tresckow et al. *Clin Cancer Res.*,21(8) (2015); Manthey et al. *Mol Cancer Ther.* (8(11):3151-61 (2009); Pyonteck et al., *Nat Med.* 19(10): 1264-1272 (2013); Haegel et al., *Cancer Res* AACR Abstract nr 288 (2015); Smith et al., *Cancer Res* AACR Abstract nr 4889 (2016); 임상 시험 연구 기록 번호: NCT01525602; NCT02734433; NCT02777710; NCT01804530; NCT01597739; NCT01572519; NCT01054014; NCT01316822; NCT02880371; NCT02673736; 국제 특허 출원 공보 WO200806388A2, WO2006009755A2, 미국 특허 출원 공보 US20110044998, US 2014/0065141, 및 US 2015/0119267.

[0482] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 4-((2-(((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)벤조[d]싸이아졸-6-일)옥시)-N-메틸피롤린아마이드 (BLZ945) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:

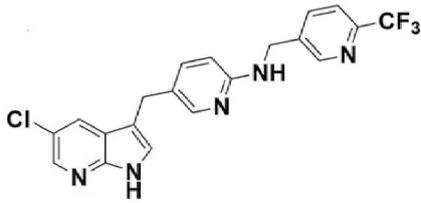


[0483] 여기서 R1은 알킬 피라졸 또는 알킬 카복시아마이드이고, R2는 하이드록시사이클로알킬이고  
 [0484] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.  
 [0485]

[0486] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 5-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸)-N-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피리딘-2-아민, N-[5-[(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸]-2-피리딘yl]-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딘메탄아민 (PLX 3397) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-N-[[4-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸]-2-피리딘아민 다이하이드로클로라이드 (PLX647) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 다음의 화합물:



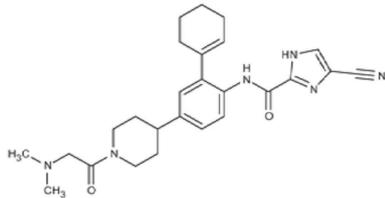
[0487] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 다음의 화합물:  
 [0488]



[0489]

[0490] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 시제는 미국 특허 US7893075에 기재된 임의의 억제제이다.

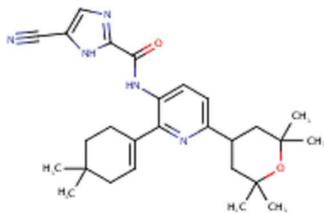
[0491] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 4-사이아노-N-[2-(1-사이클로헥센-1-일)-4-[1-[(다이메틸아미노)acetyl]-4-피페리딘일]페닐]-1H-이미다졸-2-카복스아마이드 모노하이드로클로라이드 (JNJ28312141) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:



[0492]

[0493] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 시제는 미국 특허 US7645755에 기재된 임의의 억제제이다.

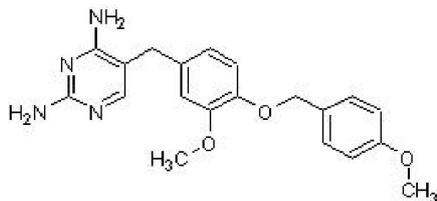
[0494] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 1H-이미다졸-2-카복스아마이드, 5-사이아노-N-(2-(4,4-다이메틸-1-사이클로헥센-1-일)-6-(테트라하이드로-2,2,6,6-테트라메틸-2H-피란-4-일)-3-피리딘일)-, 4-사이아노-1H-이미다졸-2-카복실 산 N-(2-(4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔일)-6-(2,2,6,6-테트라메틸테트라하이드로피란-4-일)피리딘-3-일)아마이드, 4-사이아노-N-(2-(4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-6-(2,2,6,6-테트라메틸-테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-카복스아마이드 (JNJ-40346527) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:



[0495]

[0496] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0497] 또 다른 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-다이아민 (GW2580) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:

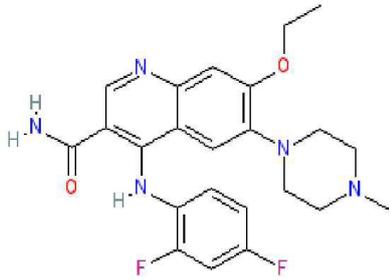


[0498]

[0499] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 (국제 특허 출원 공보 W02009099553)이다.

[0500] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 4-(2,4-다이플루오로아닐리노)-7-에톡시-6-(4-메틸피페

라진-1-일)퀴놀린-3-카복스아마이드 (AZD6495) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:



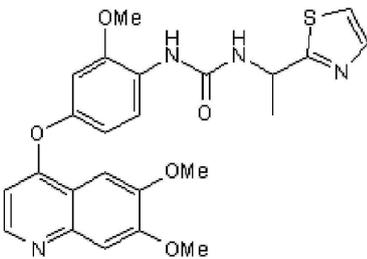
[0501]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0502]

일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 N-{4-[(6,7-다이메톡시-4-퀴놀릴)옥시]-2-메톡시페닐}-NO-[1-(1,3-싸이아졸-2-일)에틸]우레아 (Ki20227) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:

[0503]



[0504]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0505]

일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 CSF1 경로를 표적화하는 항체이다. 일부 구현예에서, 시제는 CSF1R에 결합하는 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1R 이합체화를 차단한다. 일부 구현예에서, 항-CSF1R 항체는 도메인 D4 및 D5에 의해 형성된 CSF1R 이합체화 계면을 차단한다 (Ries et al. *Cancer Cell* 25(6):846-59 (2014)). 일부 경우에, 시제는 에막투주맙 (RG7155; R05509554), 카비탈리주맙 (FPA-008), LY-3022855 (IMC-CS4), AMG-820, TG-3003, MCS110, H27K15, 12-2D6, 2-4A5 (Rovida and Sbarba, *J Clin Cell Immunol.*6:6 (2015); 임상 시험 연구 기록 번호: NCT02760797; NCT01494688; NCT02323191; NCT01962337; NCT02471716; NCT02526017; NCT01346358; NCT02265536; NCT01444404; NCT02713529, NCT00757757; NCT02807844; NCT02435680; NCT01643850)으로부터 선택된다.

[0506]

일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 테트라사이클린 항생제이다. 예를 들어, 시제는 미세교세포의 IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$ , 또는 iNOS 농도에 영향을 미친다 (Yrjanheikki et al. *PNAS* 95(26): 15769-15774 (1998); 임상 시험 연구 기록 번호: NCT01120899). 일부 구현예에서, 시제는 오피오이드 길항제이다 (Younger et al. *Pain Med.* 10(4):663-672 (2009.)) 일부 구현예에서, 시제는 글루타메이트성 신경전달을 감소시킨다 (미국 특허 5,527,814). 일부 구현예에서, 시제는 NFkB 신호전달을 조절한다 (Valera et al *J. Neuroinflammation* 12:93 (2015); 임상 시험 연구 기록 번호: NCT00231140). 일부 구현예에서, 시제는 카나비노이드 수용체를 표적화한다 (Ramirez et al. *J. Neurosci* 25(8):1904-13(2005)). 일부 구현예에서, 시제는 미노사이클린, 날록손, 리루졸, 레날리도마이드, 및 카나비노이드 (선택적으로 WIN55 또는 212-2)로부터 선택된다.

[0507]

미세교세포로부터의 일산화 질소 제조는, 일부 경우에, 신경독성을 야기하거나 또는 증가시키는 것으로 여겨진다. 일부 구현예에서, 시제는 미세교세포로부터의 일산화 질소 제조를 조절 또는 억제한다. 일부 구현예에서, 시제는 일산화 질소 합성효소 (NOS)를 억제한다. 일부 구현예에서, NOS 억제제는 로노프테린(Ronopterin) (VAS-203)이며, 또한 4-아미노-테트라하이드로바이오프테린 (4-ABH4)으로 공지되어 있다. 일부 구현예에서,

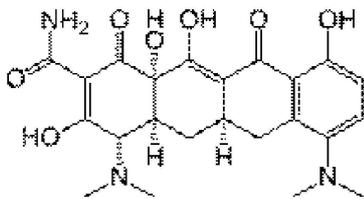
[0508]

NOS 억제제는 신두니스타트(cindunistat), A-84643, ONO-1714, L-NOARG, NCX-456, VAS-2381, GW-273629, NXN-462, CKD-712, KD-7040, 또는 구아니디노에틸다이설파이드이다. 일부 구현예에서, 시제는 [Höing et al., Cell Stem Cell. 2012 Nov 2;11(5):620-32]에 기재된 임의의 억제제이다.

[0509] 일부 구현예에서, 시제는 중추신경계와 같은 T 세포 이동(trafficking)을 차단한다. 일부 구현예에서, T 세포 이동을 차단하면 면역 세포가 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 것을 포함하며, 혈관 벽을 통과하여 중추신경계로 가로지르는 것을 감소 또는 예방할 수 있다. 일부 경우에, 활성화된 항원-특이적 T 세포는 IFN- $\gamma$  및 TNF를 비롯한 전염증성 사이토카인을 생성하여, CNS에서의 재활성화 시에 상주 세포 예컨대 미세교세포 및 신경교세포의 활성화를 초래한다. [Kivisäkk et al., Neurology. 2009 Jun 2; 72(22): 1922-1930]을 참조한다. 이에 따라, 일부 구현예에서, 예컨대 미세교세포의 세포로부터 활성화된 T 세포의 이동을 차단함으로써 및/또는 이러한 세포가 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 능력을 억제함으로써, 미세교세포의 세포로부터 활성화된 T 세포를 격리시키는 것은 미세교세포의 활성화를 감소 또는 제거할 수 있다. 일부 구현예에서, 시제는 T 세포를 포함하는 면역 세포 상의 흡착 분자를 억제한다. 일부 구현예에서, 시제는 인테그린을 억제한다. 일부 구현예에서, 인테그린은 알파-4 인테그린이다. 일부 구현예에서, 시제는 나탈리주맙 (Tysabri®)이다. 일부 구현예에서, 시제는 세포 표면 수용체를 조절한다. 일부 구현예에서, 시제는 스펅고신-1-포스페이트 (S1P) 수용체, 예컨대 S1PR1 또는 S1PR5를 조절한다. 일부 구현예에서, 시제는 세포 수용체, 예컨대 스펅고신-1-포스페이트 (S1P) 수용체, 예컨대 S1PR1 또는 S1PR5의 내재화를 야기한다. 일부 구현예에서, 시제는 팅글리모드 (Gilenya®) 또는 오자니모드 (RPC-1063)이다.

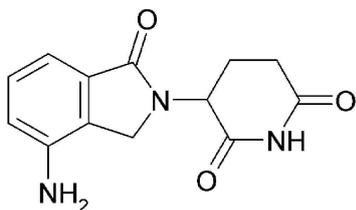
[0510] 전사 인자 NRF2는, 예를 들어, 프롬프트 영역에서 시스-작용 요소를 포함하는 유전자를 활성화(turn on)으로써 항-산화 반응을 조절하는 것으로 여겨진다. 이러한 요소의 예로는 산화 방지제 반응 요소 (ARE)를 포함한다. 일부 구현예에서, 시제는 NRF2를 활성화한다. 일부 구현예에서, 미세교세포의 세포에서 NRF2를 활성화하면 IFN 및 LPS에 대한 미세교세포의 반응성을 감소시킨다. 일부 구현예에서, NRF2를 활성화하면 탈수초화, 축삭돌기 손실, 뉴런 사멸, 및/또는 희돌기교세포 사멸을 억제, 둔화, 또는 감소시킨다. 일부 구현예에서, 시제는 NRF2에 의해 조절되는 세포성 세포보호 경로를 상향조절한다. 일부 구현예에서, NRF2를 활성화하는 시제는 다이메틸 푸마레이트 (Tecfidera®)이다. 일부 구현예에서, 시제는 미국 특허 8,399,514에 기재된 임의의 억제제이다. 일부 구현예에서, 시제는 [Höing et al., Cell Stem Cell. 2012 Nov 2;11(5):620-32]에 기재된 임의의 억제제이다.

[0511] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복사마이드 (미노사이클린) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체. 일부 구현예에서, 시제는 미국 특허 출원 공보 US20100190755에 기재된 임의의 화합물이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:



[0512] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

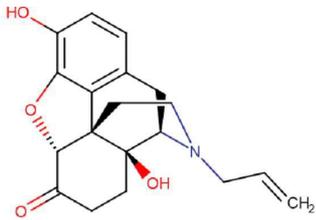
[0514] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 3-(7-아미노-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온 (레날리도마이드) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:



[0515]

[0516] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

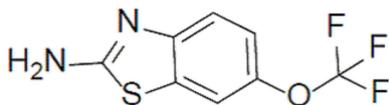
[0517] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-다이하이드록시-3-프로프-2-엔 일-2,4,5,6,7a,13-hexa하이드로-1H-4,12-메타노벤조퓨로[3,2-e]아이소퀴놀린-7-온 (날록손) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 미국 특허 US8247425에 기재된 임의의 화합물이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:



[0518]

[0519] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0520] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 미국 특허 US5527814에 기재된 2-아미노-6-(트라이플루오로메톡시)벤조싸이아졸, 6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]사이아졸-2-아민, 또는 6-(트라이플루오로메톡시)-1,3-벤조싸이아졸-2-아민 (리루졸) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:

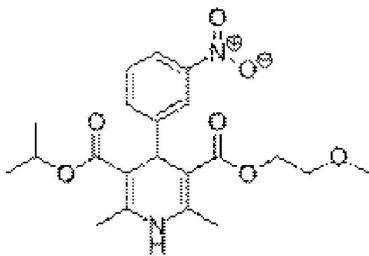


[0521]

[0522] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0523] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 미세교세포에서 신호전달 경로의 조절제이다. 일부 경우에, 시제는 미세교세포 신호를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 시제는 GM-CSF (CSF2) 억제제이다. 다른 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 이온 채널 차단제이다. 일부 구체적인 구현예에서, 시제는 칼슘 채널 차단제이다. 예를 들어, 일부 구체적인 예시에서, 시제는 다이하이드로피리딘 칼슘 채널 차단제이다. 일부 구현예에서, 시제는 microRNA 억제제이다. 예를 들어, 시제는 miR-155를 표적화한다. 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 MOR103, 니모디핀, IVIg, 및 LNA-항-miR-155으로부터 선택된다 (Butoxsky et al. *Ann Neurol.*, 77(1):75-99 (2015) and Sanz et al., *Br J Pharmacol.* 167(8): 1702-1711 (2012); Winter et al., *Ann Clin and Transl Neurol.* 2328-9503 (2016); 임상 시험 연구 기록 번호: NCT01517282, NCT00750867).

[0524] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 3-(2-메톡시에틸) 5-프로판-2-일 2,6-다이메틸-4-(3-나이트로페닐)-1,4-다이하이드로피리딘-3,5-다이카복실레이트 (니모디핀) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 시제는 미국 특허 US3799934에 기재된 임의의 억제제이다. 일부 구현예에서, 시제는 다음의 화합물:



[0525]

[0526] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0527] 일부 경우에, 미세교세포 활성을 감소시키는 시제는 중추신경계에만 영향을 미치는 및/또는 중앙-관련 대식세포에는 영향을 미치지 않는 형식으로 투여된다. 일부 구현예에서, 시제는 미세교세포 정지를 촉진하지만, 미세교세포의 수를 제거 또는 감소시키지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 [Ponomarev et al., *Nature Medicine*, (1):64-70 (2011)]에 기재된 바와 같이 뇌에서 특이적으로 미세교세포 활성을 억제하는 것을 포함한다.

[0528] 미세교세포 활성화를 감소시키는 예시적인 시제, 및 이러한 시제의 투여를 위한 예시적인 투약 요법이 하기 표 7에 제시되어 있다.

표 7. 예시적인 미세교세포 억제제 및 투여 요법			
예시적인 억제제	분자 유형	분자 표적(들)	예시적인 투약 요법(들)
펙시다티닙 (PLX 3397)	소분자	CSF1R; c-Kit; FLT3	200 mg의 정제, 28 일 간 하루 2 회; 분할 투여량 요법으로서 매일 투여, 복용량 증가 부분에서 5가지 용량-수준 가능: 400 mg의 5 일 투약, 2 일 휴약 (간헐적 스케줄), 400 mg, 600 mg, 800 mg 또는 1 000 mg; 2 주간 1000 mg/일 이후 22주 간 800 mg/일
에막투주맙 (RG1 755; RO550955 4)	단일클론 항체	CSF1R	2 주마다 1회 100-3000 mg
카비랄리주맙 (F PA-008)	항체	CSF1R	2 주마다 30 분에 걸쳐 정맥내 주입
LY-3022855 (IMC-CS4)	단일클론 항체	CSF1R	6 주간 2 주마다 1.25 mg/kg 정맥내 전달
JNJ-40346527	소분자	CSF1R	12 주간 하루 100 mg 2회; 하루 100-1000 mg 캡슐
MCS110	항체	MCSF (CSF1)	제1일에 시작하여 4 주마다 1 회씩 최대 4 회 용량의 10 mg/kg MCS 110을 정맥 내로 투여
MOR103	항체	GM-CSF	70 일에 걸쳐 6회 용량의 0.5-2.0 mg/kg
IVIg	면역글로불린	알려지지 않음	6 개월간 매일 0.4 g/kg 정맥내 주입
미노사이클린	소분자	광범위한 항생제: IL-1b; IL-6, TNF-a; iNOS	24 개월간 하루 2회 100 mg의 미노사이클린 경구 복용

[0529]

[0530] **C. 다른 시제 (예를 들어 사이토카인 표적화제)**

[0531] 일부 구현예에서, 면역요법 및/또는 세포 요법의 독성, 예컨대 CRS 또는 신경독성의 증상을 치료 또는 개선하는 시제, 예를 들어 독성-표적화제는, 사이토카인을 표적화하는 시제, 예를 들어, 사이토카인의 길항제 또는 억제제, 예컨대 형질전환 성장 인자 베타 (TGF-베타), 인터루킨 6 (IL-6), 인터루킨 10 (IL-10), IL-2, MIP1β (CCL4), TNF 알파, IL-1, 인터페론 감마 (IFN-감마), 또는 단핵구 화학유인 단백질-1 (MCP-1)이다. 일부 구현예에서, 면역요법 및/또는 세포 요법, 예컨대 CRS 또는 신경독성의 독성 증상을 치료 또는 개선하는 시제는, 사

이토카인 수용체를 표적화하는 (예를 들어 억제하거나, 또는 이의 길항제인) 시제, 예컨대 IL-6 수용체 (IL-6R), IL-2 수용체 (IL-2R/CD25), MCP-1 (CCL2) 수용체 (CCR2 또는 CCR4), TGF-베타 수용체 (TGF-베타 I, II, 또는 III), IFN-감마 수용체 (IFNGR), MIP1 $\beta$  수용체 (예를 들어, CCR5), TNF 알파 수용체 (예를 들어, TNFR1), IL-1 수용체 (IL1-R $\alpha$ /IL-1R $\beta$  또는 IL-10 수용체 (IL-10R)이다.

- [0532] 면역요법 및/또는 세포 요법, 예컨대 CRS 또는 신경독성에 대한 독성의 증상 또는 악영향을 개선하기 위해 투여되는 면역요법 및/또는 세포 요법, 예컨대 CRS 또는 신경독성의 독성 증상을 치료 또는 개선하는 선택된 시제의 양은, 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 예시적인 부작용으로는, 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 증가, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제의 증가, 오한, 열성 호중구 감소증, 두통, 저혈압, 좌심실 기능 장애, 뇌병증, 뇌수종, 발작, 및/또는 떨림을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0533] 일부 구현예에서, 시제는 (약) 30 mg 내지 5000 mg, 예컨대 50 mg 내지 1000 mg, 50 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 200 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 1000 mg, 100 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 200 mg, 200 mg 내지 1000 mg, 200 mg 내지 500 mg 또는 500 mg 내지 1000 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0534] 일부 구현예에서, 시제는 (약) 0.5 mg/kg 내지 100 mg/kg, 예컨대 (약) 1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 25 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 5 mg/kg 내지 100 mg/kg, 5 mg/kg 내지 50 mg/kg, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 10 mg/kg 내지 100 mg/kg, 10 mg/kg 내지 50 mg/kg, 10 mg/kg 내지 25 mg/kg, 25 mg/kg 내지 100 mg/kg, 25 mg/kg 내지 50 mg/kg 내지 50 mg/kg 내지 100 mg/kg로 투여된다. 일부 구현예에서, 시제는 (약) 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 2 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 6 mg/kg 내지 8 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 양태에서, 시제는 적어도 (약) 또는 약 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg 이상의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 시제는 4 mg/kg 또는 8 mg/kg의 투여량으로 투여된다.
- [0535] 일부 구현예에서, 시제는 주사, 예를 들어 정맥내 또는 피하 주사, 안내 주사, 눈 주위 주사, 망막하 주사, 유리체내 주사, 경 중격 주사, 공막하 주사, 맥락막내 주사, 전방내 주사, 결막하 주사 (subconjunctival injection), 결막하 주사 (subconjunctival injection), 안각건하 주사, 안구후 주사, 안구 주위 주사 또는 후방 공막 부근 전달에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 이들은 비경구, 폐내 및 비내, 및 국소 치료가 필요한 경우, 병변내 투여에 의해 투여된다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.
- [0536] 일부 구현예에서, 시제의 투여량은 약 또는 대략 매일 1회, 매일, 격일, 주 3회, 매주, 격주 또는 매달 1회 투여된다.
- [0537] 일부 구현예에서, 시제는 조성물 또는 제제, 예컨대 하기 기재된 약제학적 조성물 또는 제제의 일부로서 투여된다. 이에 따라, 일부 경우에, 시제를 포함하는 조성물은 하기와 같이 투여된다. 다른 양태에서, 시제는 단독으로 투여되고, 임의의 공지된 허용가능한 투여 경로에 의해 또는 본 명세서에 기재된, 예컨대 조성물 및 약제학적 제제와 관련하여 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0538] 일부 구현예에서, 면역요법 및/또는 세포 요법, 예컨대 CRS 또는 신경독성의 독성 증상을 치료 또는 개선하는 시제는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 일부 구현예에서, 시제는 토실리주맙, 실톡시맙, 사릴루맙, 올로키주맙 (CDP6038), 엘실리모맙, ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙 (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301, 또는 FM101이다.
- [0539] 일부 구현예에서, 시제는 IL-6 또는 IL-6 수용체 (IL-6R)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에서, 시제는 IL-6 활성을 중화시키는 항체, 예컨대 IL-6 또는 IL-6R에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 시제는 토실리주맙 (atlizumab) 또는 사릴루맙, 항-IL-6R 항체이거나, 또는 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 시제는 미국 특허 8,562,991에 기재된 항-IL-6R 항체이다. 일부 경우에, IL-6를 표적화하는 시제는 항-IL-6 항체, 예컨대 실톡시맙, 엘실리모맙, ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙 (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301, FM101, 또는 올로키주맙 (CDP6038)이다. 일부 양태에서, 시제는 리간드-수용체 상호작용을 억제함으로써 IL-6 활성을 중성화할 수 있다. 이러한 일반적인 유형의 접근법의 타당성은 인터루킨-1에 대한 자연 발생 수용체 길항제로 입증되었다. [Harmurn, C. H. et al., Nature (1990) 343:336-340]를 참조한다. 일부 양태에서, IL-6/IL-6R 길항제 또는 억제제는 IL-6 뮤테인, 예컨대 미국 특허 5591827에 기재된 뮤테인이다. 일부 구현예에서, IL-6/IL-6R의 길항제 또는 억제제인 시제는 소분자, 단백질 또는 펩타이드, 또는 핵산이다.

- [0540] 일부 구현예에서, 시제는 토실리주맙이다. 일부 구현예에서, 토실리주맙은 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라, 초기 증재로서, (약) 1 mg/kg 내지 12 mg/kg, 예컨대 (약) 4 mg/kg, 8 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 토실리주맙은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 토실리주맙은 아세트아미노펜에 대해 반응하지 않는 10 시간 지속의 39 ° C 이상의 지속성 발열을 위해 투여된다. 일부 구현예에서, 초기 투약의 48 시간 이후 증상이 재발하는 경우 토실리주맙의 제2 투여가 제공된다.
- [0541] 일부 구현예에서, 시제는 TGF-β 또는 TGF-β 수용체 (예를 들어, TGF-β 수용체 I, II, 또는 III)의 작용제 또는 자극제이다. 일부 양태에서, 시제는 TGF-β 활성을 증가시키는 항체, 예컨대 TGF-β 또는 이의 수용체 중 하나에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, TGF-β 및/또는 이의 수용체의 작용제 또는 자극제인 시제는 소분자, 단백질 또는 펩타이드, 또는 핵산이다.
- [0542] 일부 구현예에서, 시제는 MCP-1 (CCL2) 또는 MCP-1 수용체 (예를 들어, MCP-1 수용체 CCR2 또는 CCR4)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에서, 시제는 MCP-1 활성을 중화시키는 항체, 예컨대 MCP-1 또는 이의 수용체 중 하나 (CCR2 또는 CCR4)에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, MCP-1 길항제 또는 억제제는 [Gong et al. J Exp Med. 1997 Jul 7; 186(1): 131-137 또는 Shahrara et al. J Immunol 2008; 180:3447-3456]에 기재된 임의의 길항제 또는 억제제이다. 일부 구현예에서, MCP-1 및/또는 이의 수용체 (CCR2 또는 CCR4)의 길항제 또는 억제제인 시제는 소분자, 단백질 또는 펩타이드, 또는 핵산이다.
- [0543] 일부 구현예에서, 시제는 IFN-γ 또는 IFN-γ 수용체 (IFNGR)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에서, 시제는 IFN-γ 활성을 중화시키는 항체, 예컨대 IFN-γ 또는 이의 수용체 (IFNGR)에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편이다. 일부 양태에서, IFN-γ 감마 중화 항체는 [Dobber et al. Cell Immunol. 1995 Feb;160(2):185-92 또는 Ozmen et al. J Immunol. 1993 Apr 1;150(7):2698-705]에 기재된 임의의 항체이다. 일부 구현예에서, IFN-γ의 길항제 또는 억제제인 시제는 소분자, 단백질 또는 펩타이드, 또는 핵산이다.
- [0544] 일부 구현예에서, 시제는 IL-10 또는 IL-10 수용체 (IL-10R)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에서, 시제는 IL-10 활성을 중화시키는 항체, 예컨대 IL-10 또는 IL-10R에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편이다. 일부 양태에서, IL-10 중화 항체는 [Dobber et al. Cell Immunol. 1995 Feb;160(2):185-92 또는 Hunter et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):7368-75]에 기재된 임의의 항체이다. 일부 구현예에서, IL-10/IL-10R의 길항제 또는 억제제인 시제는 소분자, 단백질 또는 펩타이드, 또는 핵산이다.
- [0545] 일부 구현예에서, 시제는 IL-1 또는 IL-1 수용체 (IL-1R)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에서, 시제는 IL-1R의 형태로 변형된, IL-1 수용체 길항제, 예컨대 아나킨라이다 (예를 들어, Fleischmann et al., (2006) Annals of the rheumatic diseases. 65(8):1006-12 참조). 일부 양태에서, 시제는 IL-1 활성을 중화시키는 항체, 예컨대 IL-1 또는 IL-1R에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편, 예컨대 카나키누맙이다 (또한 EP 2277543 참조). 일부 구현예에서, IL-1/IL-1R의 길항제 또는 억제제인 시제는 소분자, 단백질 또는 펩타이드, 또는 핵산이다.
- [0546] 일부 구현예에서, 시제는 종양 괴사 인자 (TNF) 또는 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR)의 길항제 또는 억제제이다. 일부 양태에서, 시제는 TNF 활성을 차단하는 항체, 예컨대 TNF, 또는 이의 수용체 (TNFR, 예를 들어, TNFRp55 또는 TNFRp75)에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편, 예컨대 TNF α이다. 일부 양태에서, 시제는 인플릭시맙, 아달리무맙, 세르틀리주맙페골, 골리무맙 및 에타네르셉트 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, TNF/TNFR의 길항제 또는 억제제인 시제는 소분자, 단백질 또는 펩타이드, 또는 핵산이다. 일부 구현예에서, 시제는 TNF에 영향을 미치는 소분자, 예컨대 레날리도마이드이다 (예를 들어, Muller et al. (1999) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 9 (11):1625 참조).
- [0547] 일부 구현예에서, 시제는 야누스 키나제 (JAK) 및 2 개의 신호 변환기 및 전사 활성화제 (STAT) 신호전달 캐스케이드를 통한 신호전달의 길항제 또는 억제제이다. JAK/STAT 단백질은 사이토카인 및 사이토카인 수용체 신호전달의 공통 성분이다. 일부 구현예에서, JAK/STAT의 길항제 또는 억제제인 시제, 예컨대 록소리티닙 (예를 들어, Mesa et al. (2012) Nature Reviews Drug Discovery 11(2):103-104 참조), 토포시티닙 (또한 젤잔즈 (Xeljanz), 작바이러스 타노시티닙 및 CP-690550으로 공지됨), 바리시티닙 (또한 LY-3009104, INCB-28050으로 공지됨), 필고티닙 (G-146034, GLPG-0634), 간도티닙 (LY-2784544), 레스타우티닙 (CEP-701), 모델로티닙 (GS-0387, CYT-387), 파크리티닙 (SB1518), 및 유파다시티닙 (ABT-494)이다. 일부 구현예에서, 시제는 소분자, 단백질 또는 펩타이드, 또는 핵산이다.

- [0548] 일부 구현예에서, 시제는 키나제 억제제이다. 일부 구현예에서, 시제는 브루톤 타이로신 키나제 (BTK)의 억제제이다. 일부 구현예에서, 억제제 이브루티닙 또는 아칼라브루티닙이거나, 또는 이를 포함한다 (예를 들어, Barrett et al., ASH 58<sup>th</sup> Annual Meeting San Diego, CA December 3-6, 2016, Abstract 654; Ruella et al., ASH 58<sup>th</sup> Annual Meeting San Diego, CA December 3-6, 2016, Abstract 2159 참조). 일부 구현예에서, 시제는 미국 특허 7,514,444; 8,008,309; 8,476,284; 8,497,277; 8,697,711; 8,703,780; 8,735,403; 8,754,090; 8,754,091; 8,957,079; 8,999,999; 9,125,889; 9,181,257; 또는 9,296,753에 기재된 억제제이다.
- [0549] 일부 구현예에서, 혈액 또는 혈장 여과를 가지는 흡수성 수지 기술과 같은 장치가 사이토카인 수준을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 사이토카인 수준을 감소시키기 위해 사용되는 장치는 물리적 사이토카인 흡수제, 예컨대 체외 사이토카인 흡수제이다. 일부 구현예에서, 물리적 사이토카인 흡수제는 생체 외에서, 체외 방식으로 혈류로부터 사이토카인을 제거하도록 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 시제는 다공성 중합체이다. 일부 구현예에서, 시제는 CytoSorb이다 (예를 들어, Basu et al. Indian J Crit Care Med. (2014) 18(12): 822-824 참조).
- [0550] **III. 세포에 의해 발현된 재조합 항원 수용체**
- [0551] 일부 구현예에서, 제공된 방법과 관련된 사용을 위한 또는 이와 관련하여 투여되는 세포는 조작된 수용체, 예를 들어, 조작된 항원 수용체, 예컨대 키메라 항원 수용체 (CAR), 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 포함하거나, 이를 포함하도록 조작된다. 또한 이러한 세포의 집단, 이러한 세포를 포함 및/또는 이러한 세포가 풍부한 조성물, 예컨대 T 세포, 또는 CD8<sup>+</sup> 또는 CD4<sup>+</sup> 세포와 같은 특정 유형의 세포가 농축 또는 선택된 조성물이 제공된다. 조성물 중에는 입양 세포 요법과 같은 투여용 약제학적 조성물 및 제제가 있다. 또한, 대상체, 예컨대 환자에게 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물질 또는 조성물에 따라 세포 및 조성물을 투여하는 치료 방법이 제공된다.
- [0552] 일부 구현예에서, 세포는 유전 공학을 통해 도입되는 하나 이상의 핵산을 포함하고, 이에 의해 그러한 핵산의 재조합 또는 유전적으로 조작된 생성물을 발현한다. 일부 구현예에서, 유전자 전달은 우선 세포를 자극시킴으로써, 예컨대, 사이토카인 또는 활성화 마커의 발현에 의해 측정되는 바 증식, 생존 및/또는 활성화와 같은 반응을 유도하는 자극과 세포를 조합시킨 후, 활성화된 세포를 형질도입시키고, 임상 적용에 충분한 수로 배양 증식시킴으로써 달성된다.
- [0553] 세포는 일반적으로 재조합 수용체, 예컨대 항원 수용체, 예컨대 기능적 비-TCR 항원 수용체, 예컨대 키메라 항원 수용체 (CAR) 및 다른 항원-결합 수용체, 예컨대 트랜스제닉 T 세포 수용체 (TCR)를 발현한다. 수용체 중에는 또한 기타 키메라 수용체도 있다.
- [0554] **A. 키메라 항원 수용체 (CAR)**
- [0555] 제공된 방법 및 용도의 일부 구현예에서, 키메라 수용체, 예컨대 키메라 항원 수용체는, 바람직한 항원 (예를 들어, 종양 항원)에 특이성을 제공하는 리간드-결합 도메인 (예를 들어 항체 또는 항체 단편)과 세포 내 신호전달 도메인을 조합한 하나 이상의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 도메인은 1차 활성화 신호 또는 1차 신호를 제공하는, 자극 또는 활성화 세포 내 도메인 부분, 예컨대 T 세포 자극 또는 활성화 도메인이다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 도메인은 이펙터 기능을 용이하게 하기 위해 공동자극 신호전달 도메인을 포함하거나 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 면역 세포로 유전적으로 조작될 때 T 세포 활성을 조절할 수 있고, 일부 경우에, T 세포 분화 또는 항상성을 조절할 수 있어, 예컨대 입양 세포 요법 방법에 사용하기 위해, 생체 내 수명, 생존 및/또는 지속성이 개선된 유전자 조작 세포를 생성할 수 있다.
- [0556] CAR을 포함하는 예시적인 항원 수용체 및 이러한 수용체를 조작하고 세포 내로 도입시키는 방법은, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061, 미국 특허 출원 공개 번호 US2002131960, US2013287748, US20130149337, 미국 특허 번호: 6,451,995, 7,446,190, 8,252,592, , 8,339,645, 8,398,282, 7,446,179, 6,410,319, 7,070,995, 7,265,209, 7,354,762, 7,446,191, 8,324,353, 및 8,479,118, 및 유럽 특허 출원 번호 EP2537416에 개시된 것들 및/또는 [Sadelain et al., Cancer Discov. 2013 April; 3(4): 388-398]; [Davila et al. (2013) PLoS ONE 8(4): e61338]; [Turtle et al., Curr. Opin. Immunol., 2012 October; 24(5): 633-39]; [Wu et al., Cancer, 2012 March 18(2): 160-75]에 개시된 것들을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 수용체로는 미국 특허 7,446,190에 개시된 CAR, 및 국제 특허 출원 공보 WO/2014055668 A1에 개시된 수용체를 포함한다. CAR의 예로

는 전술한 공보, 예컨대 WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, 미국 특허 7,446,190, 미국 특허 8,389,282, Kochenderfer et al., 2013, Nature Reviews Clinical Oncology, 10, 267-276 (2013); Wang et al. (2012) J. Immunother. 35(9): 689-701; and Brentjens et al., Sci Transl Med. 2013 5(177) 중 어느 하나에 개시된 CAR를 포함한다. 또한 WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, 미국 특허 7,446,190, 및 미국 특허 8,389,282를 참조한다.

[0557] CAR과 같은 키메라 수용체는 일반적으로 세포 외 항원 결합 도메인, 예컨대 항체 분자의 일부분, 일반적으로 항체의 가변 중쇄 (VH) 영역 및/또는 가변 경쇄 (VL) 영역, 예컨대 scFv 항체 단편을 포함한다.

[0558] 일부 구현예에서, 수용체에 의해 표적화되는 항원은 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 이는 탄수화물 또는 다른 분자이다. 일부 구현예에서, 항원은, 정상 세포 또는 비-표적화된 세포 또는 조직과 비교하여, 질병 또는 질병 상태의 세포, 예를 들어, 종양 또는 병원성 세포 상에서 선택적으로 발현되거나 과발현된다. 다른 구현예에 있어서, 항원은 정상 세포 상에서 발현되고 및/또는 조작된 세포 상에서 발현된다.

[0559] 일부 구현예에서, 수용체에 의해 표적화되는 항원은  $\alpha v\beta$  인테그린 ( $\alpha v\beta 6$  인테그린), B 세포 성숙화 항원 (BCMA), B7-H3, B7-H6, 탄산 무수화효소 9 (CA9, 또한 CAIX 또는 G250로도 알려짐), 암-고환 항원, 암/고환 항원 1B (CTAG, 또한 NY-ESO-1 및 LAGE-2로도 알려짐), 암배아 항원 (CEA), 사이클린, 사이클린 A2, C-C 모티프 케모카인 리간드 1 (CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸 4 (CSPG4), 표피 성장 인자 단백질 (EGFR), III형 표피 성장 인자 수용체 돌연변이 (EGFR vIII), 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), 에프린B2, 에프린 수용체 A2 (EPHa2), 에스트로젠 수용체, Fc 수용체 유사 5 (FCRL5; 또한 Fc 수용체 동족체 5 또는 FCRH5로도 알려짐), 태아 아세틸콜린 수용체 (fetal AchR), 엽산 결합 단백질 (FBP), 엽산 수용체 알파, 강글리오사이드 GD2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), 강글리오사이드 GD3, 당단백 100 (gp100), 글리코판-3 (GPC3), G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erb-B2), Her3 (erb-B3), Her4 (erb-B4), erbB 이합체, 인간 고분자량-흑색종-관련 항원 (HMW-MAA), 간염 B 표면 항원, 인간 백혈구 항원 A1 (HLA-A1), 인간 백혈구 항원 A2 (HLA-A2), IL-22 수용체 알파 (IL-22R $\alpha$ ), IL-13 수용체 알파 2 (IL-13R $\alpha 2$ ), 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, L1 세포 접합 분자 (L1-CAM), L1-CAM의 CE7 에피토프, 류신 풍부 반복 함유 8 패밀리를 구성원 A (LRRRC8A), Lewis Y, 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, 메소텔린 (MSLN), c-Met, 쥐과 거대세포바이러스 (CMV), 뮤신 1 (MUC1), MUC16, 자연 살해 그룹 2 구성원 D (NKG2D) 리간드, 멜란 A (MART-1), 천연 세포 접합 분자 (NCAM), 종양태아성 항원, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 프로게스테론 수용체, 전립선 특이 항원, 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA), 전립선 특이적 멤브레인 항원 (PSMA), 수용체 타이로신 키나제 유사 고아 수용체 1 (ROR1), 서바이빈, 영양막 당단백 (TPBG 또한 5T4로도 알려짐), 종양-관련 당단백 72 (TAG72), 티로시나아제 관련 단백질 1 (TRP1, 또한 TYRP1 또는 gp75로도 알려짐), 티로시나아제 관련 단백질 2 (TRP2, 또한 도파크롬 토토퍼라제, 도파크롬 델타-아이스머라제 또는 DCT로도 알려짐), 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (VEGFR2), Wilms 종양 1 (WT-1), 병원체-특이 또는 병원체-발현 항원, 또는 보편적인 표지와 관련된 항원, 및/또는 비오틴화 분자, 및/또는 HIV, HCV, HBV 또는 다른 병원체에 의해 발현되는 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 수용체에 의해 표적화된 항원은 B 세포 악성종양과 관련된 항원을 포함하는데, 예컨대 다수의 공지된 B 세포 마커 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 수용체에 의해 표적화되는 항원은 CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Ig카파, Ig람다, CD79a, CD79b 또는 CD30이다.

[0560] 일부 구현예에서 scFv 및/또는 V<sub>H</sub> 도메인은 FMC63으로부터 유래한다. FMC63은 일반적으로 인간 기원의 CD19를 발현하는 Na1m-1 및 -16 세포에 대하여 만들어진 마우스 단일클론 IgG1 항체를 지칭한다 (Ling, N. R., et al. (1987). *Leucocyte typing III*. 302). FMC63 항체는 comprises 각각, 서열 번호 38, 39로 제시된 CDRH1 및 H2 및 서열 번호 40 또는 54로 제시된 CDRH3 및 서열 번호 35로 제시된 CDRL1 및 36 또는 55로 제시된 CDR L2 및 서열 37 또는 56로 제시된 CDR L3을 포함한다. FMC63 항체는 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub>)을 포함한다. 일부 구현예에서, svFv는 서열 번호 35의 CDRL1 서열, 서열 번호 36의 CDRL2 서열, 및 서열 번호 37의 CDRL3 서열을 포함하는 가변 경쇄 및/또는 서열 번호 38의 CDRH1 서열, 서열 번호 39의 CDRH2 서열 및 서열 번호 40의 CDRH3 서열을 포함하는 가변 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호 41에 기재된 FMC63의 가변 중쇄 영역 및 서열 번호 42에 기재된 FMC63의 가변 경쇄 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 링커는 서열 번호 24에 기재된다. 일부 구현예에서, scFv는, 순서

대로,  $V_H$ , 링커, 및  $V_L$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는, 순서대로,  $V_L$ , 링커, 및  $V_H$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, svFc는 서열 번호 25에 기재된 뉴클레오타이드 서열 또는 서열 번호 25와 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 서열에 의해 코딩된다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열 또는 서열 번호 43와 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 서열을 포함한다.

[0561] 일부 구현예에서, scFv는 SJ25C1로부터 유래한다. SJ25C1은 인간 기원의 CD19를 발현하는 Nalm-1 및 -16 세포에 대하여 만들어진 마우스 단일클론 IgG1 항체이다 (Ling, N. R., et al. (1987). *Leucocyte typing III*. 302). SJ25C1 항체는 서열 번호 47-49로 각각 제시되는 CDRH1, H2 및 H3, 서열 번호 44-46으로 각각 제시되는 CDRL1, L2 및 L3를 포함한다. SJ25C1 항체는 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ) 및 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ )을 포함한다. 일부 구현예에서, svFv는 서열 번호 44의 CDRL1 서열, 서열 번호 45의 CDRL2 서열, 및 서열 번호 46의 CDRL3 서열을 포함하는 가변 경쇄 및/또는 서열 번호 47의 CDRH1 서열, 서열 번호 48의 CDRH2 서열 및 서열 번호 49의 CDRH3 서열을 포함하는 가변 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호 50에 기재된 SJ25C1의 가변 중쇄 영역 및 서열 번호 51에 기재된 SJ25C1의 가변 경쇄 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 링커는 서열 번호 52에 기재된다. 일부 구현예에서, scFv는, 순서대로,  $V_H$ , 링커, 및  $V_L$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는, 순서대로,  $V_L$ , 링커, 및  $V_H$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 서열 번호 53에 기재된 아미노산 서열 또는 서열 번호 53와 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 서열을 포함한다.

[0562] 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 항체 또는 항체 단편을 포함하는 세포 외 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 키메라 항원 수용체는 항체 또는 단편 및 세포 내 신호 전달 도메인을 포함하는 세포 외 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 단편은 scFv를 포함한다.

[0563] 일부 구현예에서, 재조합 수용체 (예컨대, CAR)의 항체 부분은 면역 글로블린 불변 영역, 예컨대 힌지 영역 (예컨대, IgG4 힌지 영역) 및/또는 CH1/CL 및/또는 Fc 영역의 적어도 일부를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 불변 영역 또는 일부분은 인간 IgG의 것, 예컨대 IgG4 또는 IgG1의 것이다. 일부 양태에서, 불변 영역의 일부는 항원-인식 성분, 예컨대 scFv와 막횡단 도메인 사이의 스페이서 영역으로서 작용한다. 스페이서는 스페이서가 없는 경우와 비교하여, 항원 결합 후 세포의 증가된 반응성을 제공하는 길이의 것일 수 있다. 예시적인 스페이서로는, 문헌 Hudecek et al. (2013) *Clin. Cancer Res.*, 19:3153, 국제 특허 출원 공보 WO2014031687, 미국 특허 8,822,647 또는 공개된 특허 US2014/0271635에 기재된 스페이서를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0564] 일부 구현예에서, 불변 영역 또는 일부분은 인간 IgG의 것, 예컨대 IgG4 또는 IgG1의 것이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 ESKYGPPCPPCP (서열 번호 1에 기재)를 갖고, 서열 번호 2에 기재된 서열에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 3에 기재된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 4에 기재된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 불변 영역 또는 일부분은 IgD의 것이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 5에 기재된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 1, 3, 4 또는 5 중 임의의 서열에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 가진다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 26-34에 기재된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열 번호 26-34 중 임의의 서열에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 가진다.

[0565] 일부 구현예에서, 항원 수용체는 세포 외 도메인에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 세포 내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 세포 외 도메인과 세포 내 신호전달 도메인을 연결하는 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 도메인은 ITAM을 포함한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 항원 인식 도메인 (예를 들어 세포 외 도메인) 항원 인식 도메인은 일반적으로 하나 이상의 세포 내 신호전달 성분, 예컨대 CAR의 경우 TCR 복합체 등의 항원 수용체 복합체 및/또는 다른 세포 표면 수용체를 통한 신호를 통한 활성화를 모방하는 신호 전달 성분에 연결된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 세포 외 도메인 (예를 들어 scFv)과 세포 내 신호전달 도메인 사이에 연결 또는 접합된 막횡단 도메인을 포함한다. 이에 따라, 일부 구현예에서, 항원-결합 성분 (예컨대, 항체)은 하나 이상의 막횡단 도메인 및 세포 내 신호 전달 도메인에

연결된다.

- [0566] 한 구현예에 있어서, 수용체, 예를 들어 CAR의 도메인들 중 하나와 자연적으로 결합된 막횡단 도메인이 사용된다. 일부 경우에, 막횡단 도메인은 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호 작용을 최소화하기 위해, 동일하거나 또는 상이하다 표면 막 단백질의 막횡단 도메인에 이러한 도메인이 결합하는 것을 회피하도록 선택되거나, 아미노산 치환에 의하여 변형된다.
- [0567] 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 천연원 또는 합성원으로부터 유도된다. 상기 유도원이 천연인 경우, 일부 측면에 있어서 상기 도메인은 임의의 막-결합 또는 막횡단 단백질로부터 유도된다. 막횡단 영역은 T 세포 수용체, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154 및 CD16의 알파, 베타 또는 제타 사슬로부터 유래된 영역을 포함한다 (즉, 적어도 그의 막횡단 영역을 포함한다). 택일적으로, 일부 구현예에서 막횡단 도메인은 합성인 것이다. 일부 측면에서, 합성 막횡단 도메인은 주로 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 포함한다. 일부 측면에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중체가 합성 막횡단 도메인의 각 말단에서 발견될 것이다. 일부 구현예에서, 결합은 링커, 스페이서 및/또는 막횡단 도메인(들)에 의한다. 일부 양태에서, 막횡단 도메인은 CD28의 막횡단 부분을 포함한다.
- [0568] 일부 구현예에서, 세포 외 도메인과 막횡단 도메인은 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포 외 도메인과 막횡단 도메인은 스페이서, 예컨대 본 명세서에 기재된 임의의 스페이서에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 수용체는 막횡단 도메인으로부터 유래하는 분자의 세포 외 부분, 예컨대 CD28 세포 외 부분을 포함한다.
- [0569] 세포 내 신호 전달 도메인 중에는 천연 항원 수용체를 통한 신호, 공동 자극 수용체와 조합하여 그러한 수용체를 통한 신호 및/또는 공동 자극 수용체만을 통한 신호를 모방하거나 이와 비슷한 것들이 있다. 일부 구현예에서, 짧은 올리고- 또는 폴리펩타이드 링커, 예컨대 글리신 및 세린 (예컨대, 이중 글리신-세린)을 포함하는 것과 같은 길이가 2 내지 10개 사이의 아미노산인 링커가 존재하며, 이는 막횡단 도메인과 CAR의 세포질 신호 전달 도메인 사이의 결합을 형성한다.
- [0570] 일부 측면에서, T 세포 활성화는 2 부류의 세포질 신호전달 서열에 의하여 매개되는 것으로 기술된다: TCR을 통해 항원-의존성 1차 활성화를 개시하는 것들 (1차 세포질 신호전달 서열), 및 항원-비의존성 방식으로 작용하여 2차 또는 공-자극 신호를 제공하는 것들 (2차 세포질 신호전달 서열). 일부 측면에서, CAR은 그러한 신호전달 요소들 중 하나 또는 양자 모두를 포함한다.
- [0571] 수용체, 예를 들어, CAR은 일반적으로 적어도 하나의 세포 내 신호 전달 성분 또는 성분들을 포함한다. 일부 측면에서, CAR은 TCR 복합체의 1차 활성화를 조절하는 1차 세포질 신호전달 서열을 포함한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호전달 서열은 면역수용체 타이로신-계 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR의 세포질 신호 전달 분자(들)은 세포질 신호 전달 도메인, 이의 일부분, 또는 CD3 제타로부터 유래된 서열을 포함한다.
- [0572] 일부 구현예에서, 수용체는 T-세포 활성화 및 세포 독성을 매개하는 TCR CD3 사슬과 같은 TCR 복합체의 세포 내 요소, 예컨대 CD3 제타 사슬을 포함한다. 따라서, 일부 측면에서, 항원-결합 부분은 하나 이상의 세포 신호전달 모듈에 연결된다. 일부 구현예에서, 세포 신호전달 모듈은 CD3 막횡단 도메인, CD3 세포 내 신호전달 도메인 및/또는 다른 CD 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 수용체, 예를 들어, CAR은 Fc 수용체  $\gamma$  CD8, CD4, CD25 또는 CD16과 같은 하나 이상의 추가 분자의 일부분을 더 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, CAR 또는 다른 키메라 수용체는, CD3-제타 (CD3- $\zeta$  또는 Fc 수용체  $\gamma$  와, CD8, CD4, CD25 또는 CD16 사이의 키메라 분자를 포함한다.
- [0573] 일부 구현예에서, CAR 또는 기타 키메라 수용체의 연결시, 수용체의 세포질 도메인 또는 세포 내 신호 전달 도메인은 정상 이펙터 기능 또는 면역 세포, 예를 들어 CAR을 발현하도록 조작된 T 세포의 반응 중 적어도 하나를 활성화시킨다. 예를 들어, 일부 관점에서는, CAR은 T 세포의 기능, 예컨대 세포 용해 활성 또는 T-헬퍼 활성, 예컨대 사이토카인 또는 다른 인자의 분비를 유도한다. 일부 구현예에서, 항원 수용체 성분 또는 공동 자극 분자의 세포 내 신호 전달 도메인의 절두된 부분은, 예컨대 이펙터 기능 신호를 전달하는 경우에 손상되지 않은 면역 자극 사슬 대신에 사용된다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호 전달 도메인 또는 도메인들은 T 세포 수용체 (TCR)의 세포질 서열을 포함하고, 일부 양태에서, 항원 수용체 결합 이후 신호 전달을 개시하기 위하여 자연적인 상황에서 그러한 수용체와 협력하여 작용하는 공동 수용체의 서열도 또한 포함한다.
- [0574] 천연 TCR의 관점에서, 완전한 활성화는 일반적으로 TCR을 통한 신호 전달뿐만 아니라 공동자극 신호를

요구한다. 따라서, 일부 구현예에서, 완전한 활성화를 촉진시키기 위해, 2차 또는 공-자극 신호를 발생시키는 위한 요소가 또한 CAR에 포함된다. 다른 구현예에 있어서, CAR은 공동자극 신호를 생성하기 위한 요소를 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 추가적인 CAR은 동일한 세포에서 발현되며, 2차 또는 공동자극 신호를 생성하기 위한 요소를 제공한다.

[0575] 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 T 세포 공동자극 분자의 세포 내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 및 ICOS와 같은 공동자극 수용체의 신호 전달 도메인 및/또는 막 횡단 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 동일한 CAR은 활성화 및 공동자극 성분을 모두 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는, 예컨대 막횡단 도메인 및 세포 내 신호전달 도메인 사이에, T 세포 공동자극 분자로부터 유래되는 세포 내 도메인 또는 이의 기능적 변이체를 함유한다. 일부 측면에서, 상기 T 세포 공동자극 분자는 CD28 또는 41BB이다.

[0576] 일부 구현예에서, 활성화 도메인은 하나의 CAR 내에 포함되는 반면, 공동자극 요소는 또 다른 항원을 인식하는 다른 CAR에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, CAR은, 양자가 동일한 세포 상에서 발현되는, 활성화 또는 자극 CAR, 공동자극 CAR을 포함한다 (WO2014/055668 참조). 일부 측면에서, 세포는 하나 이상의 자극 또는 활성화 CAR 및/또는 공동자극 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 억제성 CAR을 더 포함하는데 (iCAR, [Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (December, 2013)] 참조), 예컨대 그에 의하여 질병-표적 CAR을 통하여 전달된 활성화 신호가 상기 억제성 CAR의 그의 리간드와의 결합에 의하여 감소되거나 억제되어, 예컨대 오프-타겟 효과를 감소시키게 되는, 상기 질병 또는 질병 상태와 관련되고 및/또는 그에 특이적인 것 이외의 항원을 인식하는 CAR이다.

[0577] 특정 구현예에 있어서, 세포 내 신호전달 도메인은 CD3 (예컨대, CD3-제타) 세포 내 도메인에 연결되는 CD28 막 횡단 및 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 세포 내 신호전달 도메인은 CD3 제타 세포 내 도메인에 연결되는, 키메라 CD28 및 CD137 (4-1BB, TNFRSF9) 공-자극 도메인을 포함한다.

[0578] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의, 예컨대 2개 이상의 공동자극 도메인 및 활성화 도메인, 예컨대 1차 활성화 도메인을 세포질 부분에 포함한다. 예시적인 CAR은 CD3-제타, CD28 및 4-1BB의 세포 내 성분을 포함한다.

[0579] 일부 구현예에서, 항원 수용체는 CAR를 발현하는 마커 및/또는 세포를 추가로 포함하고 또는 다른 항원 수용체는 대리 마커, 예컨대 수용체를 발현하기 위한 세포의 형질도입 또는 조작을 확인하기 위해 사용될 수 있는 세포 표면 마커를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 마커는 CD34, NGFR, 또는 표피 성장 인자 수용체의 전체 또는 일부(예를 들어, 절단형), 예컨대 이러한 세포 표면 수용체의 절단형 (예를 들어, tEGFR)을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 마커를 인코딩하는 핵산은 링커 서열, 예컨대 절단 가능한 링커 서열, 예를 들어 T2A를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 마커, 및 선택적으로 링커 서열은, 국제 공개 특허 WO2014031687에 기재된 임의의 마커일 수 있다. 예를 들어, 상기 마커는 필요에 따라 T2A 절단 가능한 링커 서열과 같은 링커 서열에 연결된, 절단된 EGFR (tEGFR)일 수 있다.

[0580] 절단형 EGFR (예를 들어 tEGFR)에 대한 예시적인 폴리펩타이드는 서열 번호 7 또는 16에 기재된 tEGFR 서열, 또는 서열 번호 7 또는 16과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 T2A 링커 서열은 서열 번호 6 또는 17에 기재된 아미노산 서열, 또는 서열 번호 6 또는 17과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0581] 일부 구현예에서, 마커는, T 세포 상에서 자연적으로 발견되지 않거나 또는 T 세포의 표면 상에서 자연적으로 발견되지 않는 분자, 예를 들어 세포 표면 단백질 또는 그의 일부분이다. 일부 구현예에서, 상기 분자는 비-자기 분자 (non-self molecule), 예를 들어 비-자기 단백질로서, 즉 그 세포가 입양되어 전이될 숙주의 면역계에 의해 "자기"로 인식되지 않는 것이다.

[0582] 일부 구현예에서, 마커는, 어떠한 치료적 기능을 제공하지 않으며 및/또는 예를 들어, 조작된 세포를 성공적으로 선별하기 위한 유전자 조작의 마커로서 사용되는 것 이외의 어떠한 효과를 발생시키지 않는다. 다른 구현예에 있어서, 마커는, 입양 전이 및 리간드와 접하였을 때 세포의 반응을 강화 및/또는 완충시키기 위한 공동자극 또는 면역 체크 포인트 분자와 같이, 치료적 분자 또는 어떤 원하는 효과를 달리 작용하는 분자, 예컨대 생체 내에서 마주치게 될 세포에 대한 리간드일 수 있다.

[0583] 일부 경우, CAR은 제1, 제2 및/또는 제3 세대 CAR로 지칭된다. 일부 측면에서, 제1 세대 CAR은 항원 결합시 CD3-사슬 유도 신호를 단독으로 제공하는 것이고; 일부 측면에서, 제2-세대 CAR은 그러한 신호 및 공동자극 신

호를 제공하는 것으로서, 예컨대 CD28 또는 CD137과 같은 하나의 공동자극 수용체로부터의 세포 내 신호전달 도메인을 포함하는 것이고; 일부 측면에서, 제3 세대 CAR은 상이한 공동자극 수용체들의 복수의 공동자극 도메인을 포함하는 것이다.

[0584] 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR은 항체, 예를 들어, 항체 단편, CD28 또는 이의 기능적 변이체의 막횡단 부분이거나 이를 함유하는 막횡단 도메인, 및 CD28의 신호전달 부분 또는 이의 기능적 변이체 및 CD3 제타의 신호전달 부분 또는 이의 기능적 변이체를 함유하는 세포 내 신호전달 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, CAR은 항체, 예를 들어, 항체 단편, CD28 또는 이의 기능적 변이체의 막횡단 부분이거나 이를 함유하는 막횡단 도메인, 및 4-1BB의 신호전달 부분 또는 이의 기능적 변이체 및 CD3 제타의 신호전달 부분 또는 이의 기능적 변이체를 함유하는 세포 내 신호전달 도메인을 함유한다. 이러한 일부 구현예에서, 수용체는 인간 Ig 분자와 같은 Ig 분자의 일부분, 예를 들어 Ig 힌지, 예컨대 IgG4 힌지를 함유하는 스페이서를 더 포함하고, 예컨대 힌지-온리 (힌지-only) 스페이서이다.

[0585] 일부 구현예에서, 재조합 수용체, 예를 들어, CAR의 막횡단 도메인은 인간 CD28의 막횡단 도메인 (예를 들어 기탁 번호 P01747.1) 또는 이의 변형체, 예컨대 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열 또는 서열 번호 8과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 막횡단 도메인이거나, 또는 이를 포함하고; 일부 구현예에서, 재조합 수용체의 일부를 포함하는 막횡단-도메인은 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 (약) 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

[0586] 일부 구현예에서, 재조합 수용체, 예를 들어 CAR의 세포 내 신호전달 성분(들)은 인간 CD28의 세포 내 공동자극 신호전달 도메인 또는 이의 기능적 변형체 또는 일부, 예컨대 천연 CD28 단백질의 186-187 위치에서 LL이 GG으로 치환된 도메인을 포함한다. 예를 들어, 세포 내 신호전달 도메인은 서열 번호 10 또는 11에 기재된 아미노산 서열, 또는 서열 번호 10 또는 11과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 내 도메인은 4-1BB의 세포 내 공동자극 신호전달 도메인 (예를 들어 (기탁 번호 Q07011.1) 또는 이의 기능적 변형체 또는 일부, 예컨대 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열 또는 서열 번호 12에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0587] 일부 구현예에서, 재조합 수용체, 예를 들어 CAR의 세포 내 신호전달 도메인은, 인간 CD3 제타 자극 신호전달 도메인 또는 이의 기능적 변형체, 예컨대 인간 CD3 $\zeta$ 의 동형 3의 112 AA 세포질 도메인 (기탁 번호: P20963.2) 또는 미국 특허 7,446,190 또는 미국 특허 8,911,993에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 도메인은 서열 번호 13, 14 또는 15에 기재된 아미노산 서열, 또는 서열 번호 13, 14 또는 15와 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0588] 일부 측면에서, 스페이서는 오로지 IgG의 힌지 영역만을 함유하는데, 예컨대 IgG4 또는 IgG1의 힌지 영역만, 예컨대 서열 번호 1에 기재된 힌지 온리 스페이서이다. 다른 구현예에 있어서, 상기 Ig 힌지이거나 이를 함유하는데, 예컨대, 필요에 따라 CH2 및/또는 CH3 도메인과 연결된 IgG4-유래 힌지이다. 일부 구현예에서, 상기 스페이서는 Ig 힌지인데, 예컨대, 서열 번호 4에 기재된 것과 같은 CH2 및 CH3 도메인과 연결된 IgG4 힌지이다. 일부 구현예에서, 상기 스페이서는 Ig 힌지인데, 예컨대 서열 번호 3에 기재된 것과 같은 CH3 도메인과만 연결된 IgG4 힌지이다. 일부 구현예에서, 상기 스페이서는 글리신-세린 풍부 서열 또는 유연 링커로 알려진 것과 같은 기타 유연 링커이거나 이를 포함한다.

[0589] 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR은 항체, 예컨대 항체 단편, 예컨대 scFv, 스페이서, 예컨대 면역글로불린 분자의 일부분을 함유하는 스페이서, 예컨대 힌지 영역 및/또는 중쇄 분자의 하나 이상의 불변 영역, 예컨대 Ig-힌지 함유 스페이서, CD28-유래 막횡단 도메인의 전부 또는 일부분을 함유하는 막횡단 도메인, CD28-유래 세포 내 신호전달 도메인 및 CD3 제타 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 항체 또는 단편, 예컨대 scFv, 스페이서, 예컨대 Ig-힌지 함유 스페이서 중 어느 하나, CD28-유래 막횡단 도메인, 4-1BB-유래 세포 내 신호전달 도메인, 및 CD3 제타-유래 신호전달 도메인을 포함한다.

[0590] 일부 구현예에서, 그러한 CAR 컨스트럭트를 인코딩하는 핵산 분자는 T2A 리보솜 스킵 요소를 인코딩하는 서열 및/또는 tEGFR 서열, 예를 들어 CAR을 인코딩하는 서열의 하류 서열을 더 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 서열은 서열 번호 6 또는 17로 제시되는 T2A 리보솜 스킵 요소 또는 서열 번호 6 또는 17과 적어도 85%, 86%,

87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 나타내는 아미노산 서열을 인코딩한다. 일부 구현예에서, 항원 수용체를 발현하는 T 세포 (예컨대, CAR)는 또한 비-면역원성 선별 에피토프로서 절단된 EGFR (EGFRt)를 발현하도록 생성될 수 있는데 (예를 들어, 동일한 컨스트럭트로부터 2 가지 단백질을 발현하기 위하여 T2A 리보솜 스위치에 의하여 분리되는 CAR 및 EGFRt를 인코딩하는 컨스트럭트를 도입함으로써), 이는 그 후 그러한 세포를 검출하는 마커로서 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 8,802,374 참조). 일부 구현예에서, 상기 서열은 서열 번호 7 또는 16으로 제시되는 tEGFR 서열, 또는 서열 번호 7 또는 16과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 나타내는 아미노산 서열을 인코딩한다. 일부 경우에, T2A와 같은 펩타이드는 리보솜으로 하여금 2A 요소의 C-말단에서 펩타이드 결합의 건너뛰기 (리보솜 스킵핑)를 일으켜, 2A 서열의 말단과 다음 펩타이드 하류 사이의 분리를 유도할 수 있다 (예를 들어, [de Felipe. *Genetic Vaccines and Ther.* 2:13 (2004)] 및 [de Felipe et al. *Traffic* 5:616-626 (2004)] 참조). 다수의 2A 요소가 알려져 있다. 본 발명에 개시되는 방법 및 핵산에 사용될 수 있는 2A 서열의 예시는, 제한없이, 미국 특허 공개 번호 20070116690에 기재된 것과 같은 구체적 바이러스 (F2A, 예를 들어, 서열 번호 21), 마(馬) 비염 A 바이러스 (equine rhinitis A virus)(E2A, 예컨대 서열 번호 20), 토시아 어시그나 바이러스 (Thosea asigna virus)(T2A, 예컨대 서열 번호 6 또는 17) 및 돼지 테스코 바이러스-1 (P2A, 예를 들어 서열 번호 18 또는 19) 이다.

[0591] 대상체에 투여된 세포에 의해 발현되는 CAR과 같은 재조합 수용체는 일반적으로, 치료되는 질병 또는 질병 상태 또는 그의 세포에서 발현되고, 그와 관련되고, 및/또는 그에 특이적인 분자를 인식하거나 또는 그에 특이적으로 결합한다. 분자, 예를 들어 항원에 특이적으로 결합하면, 수용체는 일반적으로 ITAM-도입 신호와 같은 면역 자극 신호를 세포 내로 전달하여, 그로 인하여 질병 또는 질병 상태를 표적하는 면역 반응을 촉진시킨다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 세포는 질병 또는 질병 상태의, 또는 질병 또는 질병 상태와 관련된 세포 또는 조직에 의해 발현되는 항원에 특이적으로 결합하는 CAR을 발현한다.

[0592] **B. T 세포 수용체 (TCR)**

[0593] 일부 구현예에서, 제공된 방법, 용도, 제조 물질 또는 조성물과 관련하여 사용되는 조작된 세포, 예컨대 T 세포는 표적 폴리펩타이드, 예컨대 종양, 바이러스 또는 자가면역 단백질의 항원의 펩타이드 에피토프 또는 T 세포 에피토프를 인식하는 T 세포 수용체 (TCR) 또는 이의 항원-결합 일부를 발현하는 세포이다.

[0594] 일부 구현예에 있어서, "T 세포 수용체" 또는 "TCR"은 가변  $\alpha$  및  $\beta$ 쇄 (각각, TCR  $\alpha$  및 TCR  $\beta$ 로도 알려짐) 또는 가변  $\gamma$  및  $\delta$ 쇄 (또한, 각각 TCR  $\alpha$  및 TCR  $\beta$ 로도 알려짐), 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하고, MHC 분자에 결합된 펩타이드에 특이적으로 결합할 수 있는 분자이다. 일부 구현예에서, TCR은  $\alpha\beta$  형태이다. 통상,  $\alpha\beta$ 와  $\gamma\delta$  형태로 존재하는 TCR은 일반적으로 구조적으로 유사하지만, 이들을 발현하는 T 세포는 별개의 해부학적 위치 또는 기능을 가질 수 있다. TCR은 세포 표면상에서 또는 가용성 형태로 발견된다. 일반적으로, TCR은, 일반적으로 구조적 적합성 복합체 (MHC) 분자에 결합된 항원을 인식하는 역할을 하는 T 세포 (또는 T 림프구)의 표면에서 발견된다.

[0595] 달리 언급하지 않는 한, 용어 "TCR"은 완전 TCR 뿐만 아니라 그의 항원-결합 부분 또는 항원-결합 단편을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 구현예에서, TCR은 온전한 또는 전장 TCR이고, 예컨대  $\alpha\beta$  형태 또는  $\gamma\delta$  형태의 TCR이다. 일부 구현예에서, TCR은 전장 TCR 보다 짧지만 MHC 분자에서 결합된 특정 펩타이드에 결합하는 항원-결합 부분이고, 예컨대 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 일부 경우, TCR의 항원-결합 부분 또는 단편은 전장 또는 온전한 TCR의 구조적 도메인의 일부분만을 함유하지만, 여전히 상기 전장 TCR이 결합하는 MHC-펩타이드 복합체와 같은 펩타이드 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 경우, 항원-결합 부분은 특정 MHC-펩타이드 복합체에 결합하기 위한 결합 위치를 형성하기에 충분한, TCR의 가변 도메인, 예컨대 가변  $\alpha$  사슬 및 가변  $\beta$  사슬을 포함한다. 일반적으로, TCR의 가변 사슬들은 펩타이드, MHC 및/또는 MHC-펩타이드 복합체의 인식에 관여하는 상보성 결정 영역을 포함한다.

[0596] 일부 구현예에서, TCR의 가변 도메인은 추가 변 루프 또는 상보성 결정 영역 (CDR)을 함유하는데, 이것이 일반적으로 항원 인식 및 결합 능력 및 특이성에 주로 기여한다. 일부 구현예에서, TCR의 CDR 또는 그들의 조합은 주어진 TCR 분자의 항원-결합 위치의 전부 또는 실질적으로 전부를 형성한다. TCR 사슬의 가변 영역 내 다양한 CDR은 일반적으로 구조 영역 (FR)에 의해 분리되는데, 이는 CDR과 비교하여 TCR 분자 중에서 일반적으로 가변성이 덜 나타난다 (예를 들어, [Jores et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.* 87:9138, 1990]; [Chothia et al., *EMBO J.* 7:3745, 1988] 참조; 또한 [Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.* 27:55, 2003] 참조). 일부 구현예에서, CDR3이 항원 결합 또는 특이성을 책임지는 주 CDR이거나, 또는 항원 인식을 위해 및/또는 펩타이드

-MHC 복합체의 가공된 펩타이드 부분과 상호 작용하기 위하여 주어진 TCR 가변 영역상의 3 개의 CDR 중에서 가장 중요하다. 일부 상황에서, 알파 사슬의 CDR1은 특정 항원 펩타이드의 N-말단 부분과 상호 작용할 수 있다. 일부 상황에서, 베타 사슬의 CDR1은 펩타이드의 C-말단 부분과 상호 작용할 수 있다. 일부 상황에서, CDR2는 MHC-펩타이드 복합체의 MHC 부분과의 상호 작용 또는 그의 인식을 책임지는 주 CDR에 가장 크게 기여하거나 그러한 CDR이다. 일부 구현예에서,  $\beta$  사슬의 가변 영역은 추가적인 초변이 영역을 함유할 수 있는데 (CDR4 또는 HVR4), 이는 일반적으로 항원 인식이 아닌 초항원 (superantigen) 결합과 관련된다 (Kotb (1995) *Clinical Microbiology Reviews*, 8:411-426).

[0597] 일부 구현예에서, TCR은 또한 불변 도메인, 막횡단 도메인 및/또는 짧은 세포질 꼬리를 함유 할 수 있다 (예컨대, [Janeway et al., *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 3rd Ed., Current Biology Publications, p. 4:33, 1997] 참조). 일부 측면에서, TCR의 각 사슬은 하나의 N-말단 면역글로불린 가변 도메인, 하나의 면역글로불린 불변 도메인, 막횡단 영역 및 C-말단에서 짧은 세포질 꼬리를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 신호 전달을 매개하는 것과 관련된 CD3 복합체의 불변 단백질들과 관련된다.

[0598] 일부 구현예에서, TCR 사슬은 하나 이상의 불변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 주어진 TCR 사슬 (예컨대,  $\alpha$ -사슬 또는  $\beta$ -사슬)의 세포 외 부분은 세포 막에 인접하여 2 개의 면역글로불린-유사 도메인을 함유할 수 있는데, 예컨대 가변 도메인 (예컨대,  $V\alpha$  또는  $V\beta$ ; 통상 카바트 (Kabat) 번호매김에 기초하여 아미노산 1 내지 116, [Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5th ed.] 및 불변 도메인 (예컨대,  $\alpha$ -사슬 불변 도메인 또는  $C\alpha$ , 통상 카바트 번호매김에 기초하여 사슬 중 117 내지 259 위치 또는  $\beta$  사슬 불변 도메인 또는  $C\beta$ , 통상 카바트에 기초하여 사슬 중 117 내지 295 위치)이다. 예를 들어, 일부 경우, 2 개의 사슬에 의해 형성된 TCR의 세포 외 부분은 2 개의 막-근위 불변 도메인 및 2 개의 막-말단 가변 도메인을 포함하는데, 가변 도메인 각각은 CDR을 포함한다. TCR의 불변 도메인은, 시스테인 잔기가 이황화 결합을 형성하여 이에 의해 TCR의 두 사슬을 연결하는 짧은 연결 서열을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은  $\alpha$  및  $\beta$  사슬 각각에 추가의 시스테인 잔기를 가질 수 있어서, TCR은 불변 도메인에서 2 개의 이황화 결합을 포함한다.

[0599] 일부 구현예에서, TCR 사슬은 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서 막횡단 도메인은 양전하를 띤다. 일부 경우에는, TCR 사슬은 세포질 꼬리를 포함한다. 일부 경우, 상기 구조는 TCR이 CD3 및 그의 서브 유닛과 같은 다른 분자와 결합하는 것을 허용한다. 예를 들어, 막횡단 영역을 갖는 불변 도메인을 함유하는 TCR은 세포막 내의 단백질을 고정시키고 CD3 신호전달 장치 또는 복합체의 불변 서브 유닛과 결합 할 수 있다. CD3 신호전달 서브 유닛 (예를 들어,  $CD3\gamma$   $CD3\delta$   $\epsilon$  및  $CD3\zeta$  사슬)의 세포 내 꼬리는 TCR 복합체의 신호전달 능력에 관계된 하나 이상의 면역수용체 타이로신-계 활성화 모티프 또는 ITAM을 포함한다.

[0600] 일부 구현예에서, TCR은 2 개의 사슬  $\alpha$  및  $\beta$  (또는 필요에 따라,  $\gamma$  및  $\delta$ 의 이종이량체이거나 단일 사슬 TCR 컨스트럭트일 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 이황화 결합 또는 이황화 결합들에 의해 연결된 2 개의 분리된 사슬 ( $\alpha$  및  $\beta$  사슬 또는  $\gamma$  및  $\delta$  사슬)를 함유하는 이종이량체이다.

[0601] 일부 구현예에서, TCR은  $V\alpha$ ,  $\beta$  사슬의 서열과 같은 공지된 TCR 서열(들)로부터 생성될 수 있는데, 이들에 대하여 실질적으로 전장 코딩 서열이 용이하게 이용 가능하다. 세포 공급원으로부터  $V$  사슬 서열을 포함하는 전장 TCR 서열을 얻는 방법은 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, TCR을 인코딩하는 핵산은 다양한 원으로부터 얻어질 수 있는데, 예컨대 주어진 세포 또는 세포들 내에서 또는 그로부터 분리된 TCR-인코딩 핵산의 중합 효소 연사슬 반응 (PCR) 증폭에 의하여 또는 공개적으로 입수 가능한 TCR DAN 서열을 합성함에 의하여 얻어질 수 있다.

[0602] 일부 구현예에서, TCR은 생물학적 원으로부터 얻어지는데, 예컨대 세포로부터, 예컨대 T 세포 (예를 들어, 세포 독성 T 세포), T 세포 하이브리도마 또는 다른 공개적으로 입수 가능한 원으로부터 얻어진다. 일부 구현예에서, T 세포는 생체 내 분리된 세포로부터 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 흉선학적으로 (thymically) 선택된 TCR이다. 일부 구현예에서, TCR은 신에피토프-제한 (neoepitope-restricted) TCR이다. 일부 구현예에서, T-세포는 배양된 T-세포 하이브리도마 또는 클론일 수 있다. 일부 구현예에서, TCR 또는 이의 항원-결합 부분 또는 이의 항원-결합 단편은 TCR의 서열의 지식으로부터 합성으로 생성될 수 있다.

[0603] 일부 구현예에서, TCR은 표적 폴리펩타이드 항원 또는 그의 표적 T 세포 에피토프에 대한 후보 TCR 라이브러리의 스크리닝하는 것으로부터 선택되거나 또는 동정된 TCR로부터 생성된다. TCR 라이브러리는 PBMC, 비장 또는 다른 림프 기관에 존재하는 세포를 포함하여 대상체로부터 분리된 T 세포로부터  $V\alpha$  및  $V\beta$  레파토리를 증폭함으로써 생성될 수 있다. 일부 경우에, T 세포는 중앙-침윤 림프구 (TIL)로부터 증폭될 수 있다. 일부 구현예에

서, TCR 라이브리리는  $CD4^+$  또는  $CD8^+$  세포로부터 생성될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 건강한 대상체의 정상 T 세포원, 즉 정상 TCR 라이브리리로부터 증폭될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 질병이 있는 대상체의 T 세포원, 즉 질병이 있는 TCR 라이브리리로부터 증폭될 수 있다. 일부 구현예에서, 축퇴 (degenerate) 프라이머는 인간으로부터 수득된 T 세포와 같은 샘플에서 예컨대 RT-PCR에 의하여  $V\alpha$  및  $V\beta$ 의 유전자 레퍼토리를 증폭시키는데 사용된다. 일부 구현예에서, scTv 라이브리리는 증폭된 산물이 클로닝되거나 어셈블리 되어 링커에 의해 분리되는 나이브  $V\alpha$  및  $V\beta$  라이브리리로부터 어셈블리 될 수 있다. 대상체 및 세포의 공급원에 따라 라이브리리는 HLA 대립형질-특이적일 수 있다. 택일적으로, 일부 구현예에서, TCR 라이브리리는 모체 또는 스캐폴드 TCR 분자의 돌연변이화 또는 다양화에 의해 생성될 수 있다. 일부 양태에서, TCR은 예를 들어  $\alpha$  또는  $\beta$  사슬의 돌연변이화에 의하여 설명서된 진화 (directed evolution)의 대상이 된다. 일부 구현예에서, TCR의 CDR 내의 특정 잔기가 변경된다. 일부 구현예에서, 선택된 TCR은 진화적 성숙에 의해 변형될 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 특이적 T 세포는, 예컨대 펩타이드에 대한 CTL 활성을 평가하기 위한 스크리닝에 의하여 선택될 수 있다. 일부 측면에서, TCR, 예를 들어 항원-특이적 T 세포 상에서 존재하는 TCR은, 예컨대 결합 활성에 의하여, 예컨대 상기 항원에 대한 특정 친화도 또는 결합력 (avidity)에 의하여 선택될 수 있다.

[0604] 일부 구현예에서, TCR 또는 그의 항원-결합 부분은 변형되거나 조작된 것이다. 일부 구현예에서, 설명서된 진화 방법이 이용되어, 특정 MHC-펩타이드 복합체에 대한 보다 높은 친화성을 갖는 것과 같은 변화된 특성을 갖는 TCR을 생성시킨다. 일부 구현예에서, 설명서된 진화는 디스플레이 방법, 예컨대 비한정적인 예로서 효모 디스플레이 (Holler et al. (2003) *Nat Immunol*, 4, 55-62; Holler et al. (2000) *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 5387-92), 파지 디스플레이 (Li et al. (2005) *Nat Biotechnol*, 23, 349-54) 또는 T 세포 디스플레이 (Chervin et al. (2008) *J Immunol* 방법, 339, 175-84)에 의하여 달성된다. 일부 구현예에서, 디스플레이 접근법은 공지된, 모체 또는 레퍼런스 TCR을 조작하는 것 또는 변형하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, 야생형 TCR은, 그 TCR에서 CDR의 하나 이상의 잔기가 돌연변이되는 돌연변이화된 TCR을 생성하기 위한 주형으로서 사용될 수 있고, 원하는 변경된 성질을 갖는 돌연변이체, 예를 들어 원하는 표적 항원에 대한 더 높은 친화도의 돌연변이체가 선택된다.

[0605] 일부 구현예에서, 대상 TCR을 생산하거나 생성시키는 데 사용하기 위한 표적 폴리펩타이드의 펩타이드는 공지되어 있거나 당업자에 의하여 쉽게 확인될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR 또는 항원-결합 부분을 생성시키는 데 사용하기에 적합한 펩타이드는 대상 표적 폴리펩타이드, 예를 들어 하기 기술되는 표적 폴리펩타이드에서 HLA-제한 모티프의 존재에 기초하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 펩타이드는 이용가능한 컴퓨터 예측 모델을 사용하여 식별된다. 일부 구현예에서, MHC 클래스 I 결합 위치를 예측하기 위한 모델로서, ProPred1 (Singh and Raghava (2001) *Bioinformatics* 17(12):1236-1237), 및 SYFPEITHI ([Schuler et al. (2007) *Immunoinformatics* 방법 in *Molecular Biology*, 409(1): 75-93 2007] 참조)를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, MHC-제한된 에피토프는 HLA-A0201인데, 이는 전체 코카시언의 대략 39-46%에서 발현되며, 따라서 TCR 또는 기타 MHC-펩타이드 결합 분자를 제조하는데 사용하기 위한 MHC 항원의 적절한 선택을 대표한다.

[0606] 컴퓨터 예측 모델을 이용하여 HLA-A0201-결합 모티프 및 프로테아좀 및 면역-프로테아좀의 절단 위치는 당업자에게 공지되어 있다. MHC 클래스 I 결합 위치를 예측하기 위한 그러한 모델은 ProPred1 ([Singh and Raghava, ProPred: prediction of HLA-DR binding sites. *BIOINFORMATICS* 17(12):1236-1237 2001]에 보다 자세히 기술됨), 및 SYFPEITHI ([Schuler et al. SYFPEITHI, Database for Searching and T-Cell 에피토프 Prediction. in *Immunoinformatics* 방법 in *Molecular Biology*, vol 409(1): 75-93 2007] 참조)를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0607] 일부 구현예에서, TCR 또는 그의 항원 결합 부분은 결합 특성과 같은 하나 이상의 특성이 변경된, 재조합적으로 생산된 천연 단백질 또는 그들의 돌연변이된 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 인간, 마우스, 래트 또는 다른 포유 동물과 같은 다양한 동물 중 하나로부터 유래될 수 있다. TCR은 세포-결합된 것 또는 가용성 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 제공되는 방법의 목적상, TCR은 세포 표면 상에 발현된 세포-결합된 형태이다.

[0608] 일부 구현예에서, TCR은 전장 TCR이다. 일부 구현예에서, TCR은 항원-결합 부분이다. 일부 구현예에서, TCR은 이량체 TCR (dTCR)이다. 일부 구현예에서, TCR은 단일-사슬 TCR (sc-TCR)이다. 일부 구현예에서, dTCR 또는 scTCR은 WO 03/020763, WO 04/033685, WO2011/044186에 기재된 바와 같은 구조를 갖는다.

[0609] 일부 구현예에서, TCR은 막횡단 서열에 상응하는 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, TCR은 세포질 서열에 상응

하는 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, TCR은 CD3과 함께 TCR 복합체를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, dTCR 또는 scTCR을 포함하는 임의의 TCR은 T 세포의 표면 상에 활성화 TCR을 생성하는 신호전달 도메인에 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 세포 표면에서 발현된다.

- [0610] 일부 구현예에서, dTCR은, TCR  $\alpha$  사슬 가변 영역 서열에 상응하는 서열이 TCR  $\alpha$  사슬 불변 영역 세포 외 서열에 상응하는 서열의 N 말단에 융합된 제1 폴리펩타이드, 및 TCR  $\beta$  사슬 가변 영역 서열에 상응하는 서열이 TCR  $\beta$  사슬 불변 영역 세포 외 서열에 상응하는 서열의 N 말단에 융합된 제2 폴리펩타이드를 함유하는데, 상기 제1 및 제2 폴리펩타이드는 이황화 결합에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 상기 결합은 본래의 이량체  $\alpha\beta$  TCR에 존재하는 본래의 내부-사슬 이황화 결합에 해당할 수 있다. 일부 구현예에서, 사슬간 이황화 결합은 천연 TCR에는 존재하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, dTCR 폴리펩타이드 쌍의 불변 영역 세포 외 서열에 하나 이상의 시스테인이 혼입될 수 있다. 일부 경우에, 천연 및 비-천연 이황화 결합이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 막에 결합하기 위해 막횡단 서열을 함유한다.
- [0611] 일부 구현예에서, dTCR은, 가변  $\alpha$  도메인, 불변  $\alpha$  도메인 및 상기 불변  $\alpha$  도메인의 C-말단에 부착된 제1 이합체화 모티프를 함유하는 TCR  $\alpha$  사슬, 및 가변  $\beta$  도메인, 불변  $\beta$  도메인 및 상기 불변  $\beta$  도메인의 C-말단에 부착된 제2 이합체화 모티프를 포함하는 TCR  $\beta$  사슬을 함유하고, 상기 제1 및 제2 이합체화 모티프는 쉽게 상호작용하여 상기 제1 이합체화 모티프의 아미노산과 상기 제2 이합체화 모티프의 아미노산 간 공유 결합을 형성하여, TCR  $\alpha$  사슬과 TCR  $\beta$  사슬을 함께 연결한다.
- [0612] 일부 구현예에서, TCR은 scTCR이다. 통상, scTCR은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다 (예를 들어, [Soo Hoo, W. F. et al. PNAS (USA) 89, 4759 (1992)]; [Wulfing, C. and Pluckthun, A., J. Mol. Biol. 242, 655 (1994)]; [Kurucz, I. et al. PNAS (USA) 90 3830 (1993)]; 국제 공개 PCT Nos. WO 96/13593, WO 96/18105, WO99/60120, WO99/18129, WO 03/020763, WO2011/044186; 및 [Schlueter, C. J. et al. J. Mol. Biol. 256, 859 (1996)] 참조). 일부 구현예에서, scTCR은 도입된 비-천연 (non-naive) 이황화 사슬간 결합을 함유하여 TCR 사슬들의 결합을 촉진시킨다 (예를 들어, 국제 공개 PCT WO 03/020763 참조). 일부 구현예에서, scTCR은, 그의 C-말단에 융합된 이종의 류신 지퍼가 사슬 결합을 용이하게 하는 비-이황화 결합된 절단된 TCR이다 (예를 들어, 국제 공개 PCT WO 99/60120 참조). 일부 구현예에서, scTCR은 펩타이드 링커를 통해 TCR $\beta$  가변 도메인에 공유 결합된 TCR  $\alpha$  가변 도메인을 함유한다 (국제 공개 PCT No. WO99/18129 참조).
- [0613] 일부 구현예에서, scTCR은, TCR  $\alpha$  사슬 가변 영역에 상응하는 아미노산 서열로 구성되는 제1 분절, TCR  $\beta$  사슬 불변 도메인 세포 외 서열에 상응하는 아미노산 서열의 N 말단에 융합된 TCR  $\beta$  사슬 가변 영역 서열에 상응하는 아미노산 서열로 구성되는 제2 분절, 및 상기 제1 분절의 C 말단을 상기 제2 분절의 N 말단에 연결하는 링커 서열을 포함한다.
- [0614] 일부 구현예에서, scTCR은,  $\alpha$  사슬 세포 외 불변 도메인 서열의 N 말단에 융합된  $\alpha$  사슬 가변 영역 서열로 구성되는 제1 분절, 및  $\beta$  사슬 세포 외 불변 서열의 N 말단에 융합된  $\beta$  사슬 가변 영역 서열 및 막횡단 서열로 구성되는 제2 분절, 및, 필요에 따라 상기 제1 분절의 C 말단을 상기 제2 분절의 N 말단에 연결하는 링커 서열을 포함한다.
- [0615] 일부 구현예에서, scTCR은,  $\beta$  사슬 세포 외 불변 도메인 서열의 N 말단에 융합된 TCR  $\beta$  사슬 가변 영역 서열로 구성되는 제1 분절, 및  $\alpha$  사슬 세포 외 불변 서열의 N 말단에 융합된  $\alpha$  사슬 가변 영역 서열 및 막횡단 서열로 구성되는 제2 분절, 및, 필요에 따라 상기 제1 분절의 C 말단을 상기 제2 분절의 N 말단에 연결하는 링커 서열을 포함한다.
- [0616] 일부 구현예에서, 제1 및 제2 TCR 분절을 연결시키는 scTCR의 링커는 TCR 결합 특이성을 유지하면서 단일 폴리펩타이드 가닥을 형성할 수 있는 임의의 링커일 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 서열은 예를 들어 식 -P-AA-P-를 가질 수 있는데, 여기서 P는 프롤린이고 AA는 그 아미노산이 글리신 및 세린 인 아미노산 서열을 나타낸다. 일부 구현예에서, 상기 제1 및 제2 분절은 그들의 가변 영역 서열이 그러한 결합을 위해 배향되도록 쌍을 이룬다. 따라서 일부 경우에, 상기 링커는 상기 제1 분절의 C 말단과 상기 제2 분절의 N 말단 간의 거리를 아우르는 충분한 길이를 가지거나 그 역도 마찬가지이지만, scTCR의 그 표적 리간드로의 결합을 차단하거나 감소시킬 만큼 너무 길지는 않다. 일부 구현예에서, 상기 링커는 10 내지 45 개 아미노산, 예컨대 10 내지 30 개 아미노산, 또는 26 내지 41 개 아미노산 잔기, 예컨대 29, 30, 31 또는 32 개의 아미노산, 또는 약 그 정도의 아미노산을 함유 할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 링커는 식 -PGGG-(SGGG)5-P-를 갖는데, 여기서 P는 프롤린, G는 글리신 및 S는 세린이다 (서열 번호 28). 일부 구현예에서, 상기 링커는 서열 GSADDAKKDAKKDGKS (서열 번호 29)을 갖는다.

- [0617] 일부 구현예에서, scTCR은  $\alpha$  사슬의 불변 도메인의 면역글로불린 영역의 잔기를,  $\beta$  사슬의 불변 도메인의 면역글로불린 영역의 잔기에 연결하는 공유 이황화 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, 천연 TCR에서 사슬간(interchain) 이황화 결합은 존재하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, scTCR 폴리펩타이드의 제1 및 제2 분절의 불변 영역 세포 외 서열 내로 하나 이상의 시스테인이 혼입될 수 있다. 일부 경우에, 천연 및 비-천연 이황화 결합 양자 모두가 바람직할 수 있다.
- [0618] 도입된 사슬간 이황화 결합을 함유하는 dTCR 또는 scTCR의 일부 구현예에서, 천연의 이황화 결합은 존재하지 않는다. 일부 구현예에서, 천연의 사슬간 이황화 결합을 형성하는 하나 이상의 천연 시스테인은 세린 또는 알라닌과 같은 다른 잔기로 치환된다. 일부 구현예에서, 도입된 이황화 결합은 상기 제1 및 제2 분절 상의 비-시스테인 잔기를 시스테인으로 돌연변이 시킴으로써 형성될 수 있다. TCR의 예시적인 비-천연 이황화 결합은 국제 공개 PCT 번호 WO2006/000830에 기술되어 있다.
- [0619] 일부 구현예에서, TCR 또는 이의 항원-결합 단편은, 10-5 내지 10-12 M과 그 안의 모든 개별 값 및 범위 또는 약 그 정도의 표적 항원에 대한 평형 결합 상수를 갖는 친화도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 MHC-펩타이드 복합체 또는 리간드이다.
- [0620] 일부 구현예에서,  $\alpha$  사슬 및  $\beta$  사슬과 같은 TCR을 인코딩하는 핵산 또는 핵산들은 PCR, 클로닝 또는 다른 적절한 수단에 의해 증폭될 수 있고, 적합한 발현 벡터 또는 벡터들 내에 클로닝 될 수 있다. 발현 벡터는 임의의 적합한 재조합 발현 벡터일 수 있으며, 임의의 적합한 숙주를 형성 전환 또는 형질 감염 시키는데 사용될 수 있다. 적합한 벡터는 전파 및 증식을 위해 또는 발현을 위해, 또는 양자 모두를 위해 설계된 것들을 포함하며, 예컨대 플라스미드 및 바이러스이다.
- [0621] 일부 구현예에서, 벡터는 pUC 시리즈 (Fermentas Life Sciences), pBluescript 시리즈 (Stratagene, 미국 캘리포니아주 라호야 소재), pET 시리즈 (Novagen, 미국 위스콘신주 매디슨 소재), pGEX 시리즈 (Pharmacia Biotech, 스웨덴 옘살라 소재), 또는 pEX 시리즈 (Clontech, 미국 캘리포니아주 팔로앨토 소재)의 벡터일 수 있다. 일부 경우에서, 박테리오파지 벡터, 예컨대  $\lambda$   $\lambda$   $\lambda$  (Stratagene),  $\lambda$  및  $\lambda$  가 또한 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 식물 발현 벡터가 사용될 수 있으며, 이는 pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19 (Clontech)를 포함한다. 일부 구현예에서, 동물 발현 벡터는 pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo (Clontech)를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터, 예컨대 레트로바이러스 벡터가 사용된다.
- [0622] 일부 구현예에서, 재조합 발현 벡터는 표준 재조합 DNA 기법을 사용하여 제조할 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는, 벡터가 DNA- 또는 RNA-기반인지를 고려하여, 적절한 경우, 벡터가 도입될 숙주의 유형 (예를 들어, 박테리아, 균류, 식물 또는 동물)에 특이적인 조절 서열, 예컨대 전사 및 번역 개시 및 종결 코돈을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는 TCR 또는 항원-결합 부분 (또는 기타 MHC-펩타이드 결합 분자)를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 작동 가능하게 연결된 비천연 프로모터를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 프로모터는 비-바이러스 프로모터 또는 바이러스 프로모터, 예컨대 사이토메갈로바이러스 (CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터, 및 무린 줄기세포 바이러스의 긴 말단 반복부에서 발견되는 프로모터일 수 있다. 다른 공지된 프로모터도 또한 고려된다.
- [0623] 일부 구현예에서, TCR을 인코딩하는 벡터를 생성하기 위해, 대상 TCR을 발현하는 T 세포 클론으로부터 단리된 전체 cDNA로부터  $\alpha$  및  $\beta$  사슬을 PCR 증폭하고 발현 벡터에 클로닝한다. 일부 구현예에서,  $\alpha$  및  $\beta$  사슬은 동일한 벡터 내로 클로닝된다. 일부 구현예에서,  $\alpha$  및  $\beta$  사슬은 상이한 벡터로 클로닝된다. 일부 구현예에서, 생성된  $\alpha$  및  $\beta$  사슬은 레트로바이러스 벡터, 예를 들어, 렌티바이러스 벡터 내로 혼입된다.
- [0624] 유전자 조작 세포 및 세포 생산 방법
- [0625] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게 재조합 항원 수용체를 발현하는 세포를 투여하는 것을 포함한다. 유전자 조작된 성분, 예컨대 재조합 수용체 (예컨대, CAR 또는 TCR)의 도입을 위한 다양한 방법이 공지되어 있으며, 제공된 방법 및 조성물과 함께 사용될 수 있다. 예시적인 방법은 상기 수용체를 인코딩하는 핵산을 전달하기 위한 것들을 포함하는데, 예컨대 바이러스를 통하여, 예컨대 레트로바이러스 또는 렌티바이러스를 통하여, 형질 도입, 트랜스포존 및 전기천공을 통하여 등이다.
- [0626] 수용체를 발현하며 상기 제공되는 방법으로 투여되는 세포 중에는 조작된 세포가 있다. 유전자 조작은 일반적으로 예컨대 레트로바이러스 형질 도입, 형질 감염 또는 형질 전환에 의해, 세포를 함유하는 조성물 내로 재조합 또는 조작된 요소를 인코딩하는 핵산을 도입하는 것을 수반한다.

[0627] **C. 키메라 자가-항체 수용체 (CAAR)**

[0628] 일부 구현예에서, 조작된 세포에 의해 발현된 재조합 수용체 가운데 제공된 방법, 용도, 제조 물품 및 조성물과 관련하여 사용되는 수용체는 키메라 자가항체 수용체 (CAAR)이다. 일부 구현예에서, CAAR은 자가항체에 특이적이다. 일부 구현예에서, CAAR을 발현하는 세포, 예컨대 CAR을 발현하도록 조작된 T 세포는 자가항체-발현 세포에 특이적으로 결합하고 이를 죽이는 데 사용될 수 있지만, 정상 항체 발현 세포에는 그러하지 아니다. 일부 구현예에서, CAAR-발현 세포는 자가면역 질병과 같은 자기-항원의 발현과 관련된 자가면역 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, CAAR-발현 세포는 궁극적으로 자가항체를 생산하고 그의 세포 표면 상에 자가항체를 표시하는 B 세포를 표적화 할 수 있고, 이들 B 세포를 치료적 중재를 위한 질병-특이적 표적으로 표시할 수 있다. 일부 구현예에서, CAAR-발현 세포는 항원-특이적 키메라 자가항체 수용체를 사용하여 질병-유발 B 세포를 표적화함으로써 자가면역 질병에서 병원성 B 세포를 효율적으로 표적화하고 사멸시키는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체는 CAAR, 예컨대 미국 특허 출원 공보 2017/0051035에 개시된 임의의 수용체이다.

[0629] 일부 구현예에서, CAAR은 자가항체 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포 내 신호전달 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 영역은 세포 내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 영역은 1차 신호전달 도메인, T 세포에서 1차 활성화 신호를 유도할 수 있는 신호전달 도메인, T 세포 수용체 (TCR) 요소의 신호전달 도메인 및/또는 면역수용체 타이로신-계 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 신호전달 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 내 신호전달 영역은 2차 또는 공동자극 신호전달 영역 (2차 세포 내 신호전달 영역)을 포함한다.

[0630] 일부 구현예에서, 자가항체 결합 도메인은 자가항원 또는 그의 단편을 포함한다. 자가항원의 선택은 표적화 될 자가항체의 유형에 달려 있다. 예를 들어, 자가항원은, 그것이 특정 질병 상태, 예컨대 자기면역 질병, 예컨대 자가항체-매개 자가면역 질병과 관련된, B 세포와 같은 표적 세포상의 자가항체를 인식하기 때문에 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 자가면역 질병은 심상성 천포창 (pemphigus vulgaris, PV)을 포함한다. 예시적인 자가항원은 데스모글레인 1 (Dsg1) 및 Dsg3을 포함한다.

[0631] **D. 다중-표적화**

[0632] 일부 구현예에서, 제공된 방법, 용도, 제조 물품 및 조성물과 관련하여 사용되는 세포는, 세포 상에 2개 이상의 유전자 조작된 수용체의 발현과 같은 다중 표적화 전략을 포함하며, 각각은 상이한 항원의 동일한 것을 인식하고 전형적으로 각각은 상이한 세포 내 신호 전달 성분을 포함한다. 이러한 다중 표적화 전략은 예컨대, 국제 특허 출원 공보 WO 2014055668 A1 (예컨대, 오프-표적 (예컨대, 정상 세포)상에 개별적으로 존재하지만 치료하고자 하는 질환 또는 증상 세포에서만 함께 존재하는, 2개의 상이한 항원을 표적으로 하는 활성화 및 공동자극 CAR의 조합을 기술함) 및 문헌 Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (2013) (활성화 및 억제 CAR을 발현하는 세포들, 예컨대 활성화 CAR은 정상 또는 비-질환성 세포 및 치료될 질환 또는 증상 세포 모두에서 발현되는 하나의 항원에 결합하고, 억제 CAR은 정상 세포 또는 치료를 원하지 않는 세포상에서만 발현되는 또 다른 항원에 결합하는 것인 세포들을 기술함)에 기술되어 있다.

[0633] 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포는 일반적으로 제1 수용체에 의해 인식되는 항원 (예컨대, 제1 항원)에 특이적으로 결합시, 세포에 활성화 또는 자극 신호를 유도할 수 있는 제1 유전자 조작된 항원 수용체 (예컨대, CAR 또는 TCR)를 발현하는 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 일반적으로 제2 수용체에 의하여 인식되는 제2 항원에 특이적 결합시, 면역 세포에 대한 공동자극 신호를 유도할 수 있는, 유전적으로 조작된 제2 항원 수용체 (예컨대 CAR 또는 TCR), 예컨대 키메라 공동자극 수용체를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제1 항원 및 제2 항원은 동일하다. 일부 구현예에서, 상기 제1 항원 및 제2 항원은 상이하다.

[0634] 일부 구현예에서, 상기 제1 및/또는 제2의 유전적으로 조작된 항원 수용체 (예를 들어, CAR 또는 TCR)은 세포에 활성화 신호를 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 수용체는 ITAM 또는 ITAM-유사 모티프를 함유하는 세포 내 신호전달 요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 수용체에 의해 유도된 활성화는 신호 전달 또는 세포에서 단백질 발현의 변화를 수반하는데, 그 결과 면역 반응의 개시, 예컨대 ITAM 인산화 및/또는 ITAM-매개 신호 전달 캐스케이드의 개시, 면역학적 시냅스의 형성 및/또는 결합된 수용체 근처에서 분자들의 클러스터링 (예컨대, CD4 또는 CD8 등), 하나 이상의 전사 인자의 활성화, 예컨대 NF- $\kappa$  및/또는 AP-1, 및/또는 예컨대 사이토카인과 같은 인자들의 유전자 발현, 증식, 및/또는 생존의 유도가 일어난다.

[0635] 일부 구현예에서, 상기 제1 및/또는 제2 수용체는 CD28, CD137 (4-1BB), OX40 및/또는 ICOS와 같은 공동자극

수용체의 세포 내 신호전달 도메인 또는 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제1 및 제2 수용체는 상이한 공동자극 수용체의 세포 내 신호전달 도메인을 포함한다. 하나의 구현예에 있어서, 상기 제1 수용체는 CD28 공동자극 신호전달 영역을 함유하고, 제2 수용체는 4-1BB 공-자극 신호전달 영역을 함유하며, 또는 그 역도 마찬가지이다.

[0636] 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 수용체는 ITAM 또는 ITAM-유사 모티프를 함유하는 세포 내 신호전달 도메인 및 공동자극 수용체의 세포 내 신호전달 도메인 양자를 모두 포함한다.

[0637] 일부 구현예에서, 제1 수용체는 ITAM 또는 ITAM-유사 모티프를 포함하는 세포 내 신호 전달 도메인을 포함하고, 제2 수용체는 공동자극 수용체의 세포 내 신호 전달 도메인을 포함한다. 동일한 세포에서 유도된 활성화 신호와 조합된 공동자극 신호는 면역 반응을 결과하는 것이고, 예컨대 견고하고 지속적인 면역 반응, 예컨대 유전자 발현 증가, 사이토카인 및 다른 인자의 분비, 및 T 세포 매개 된 효과자 기능, 예컨대 세포 살상이다.

[0638] 일부 구현예에서, 제1 수용체만의 결합 또는 제2 수용체만의 결합은 강력한 면역 반응을 유도하지 않는다. 일부 측면에서, 단지 하나의 수용체가 결합된다면, 세포는 내성이 되거나 항원에 반응하지 않거나, 억제되거나, 및/또는 인자들을 증식하거나 분비하도록 유도되지 않거나 효과자 기능을 수행하지 않는다. 그러나, 일부 이러한 구현예에서, 제1 및 제2 항원을 발현하는 세포와 맞닥뜨리는 것과 같이 복수 개의 수용체가 결합될 때, 원하는 반응은 달성되는데, 예를 들어, 하나 이상의 사이토카인의 분비에 의하여 표시되는 바와 같은 완전한 면역 활성화 또는 자극, 표적 세포의 세포독성 살해와 같은 면역 효과자 기능의 증식, 지속 및/또는 수행이다.

[0639] 일부 구현예에서, 두 수용체는 각각 세포에 활성화 및 억제성 신호를 유도하고, 그로써 상기 수용체 중 하나에 의한 그의 항원에 대한 결합은 상기 세포를 활성화시키거나 반응을 유도하지만, 상기 제2 억제성 수용체의 그의 항원에 대한 결합은 그 반응을 억제하거나 완충하는 신호를 유도한다. 예시로는 활성화 CAR 및 억제 CAR나 iCAR의 조합이 있다. 예를 들어, 활성화 CAR이 질병 또는 질병 상태에서 발현되지만 정상 세포 상에서도 발현되는 항원에 결합하고, 억제성 수용체가 정상 세포에서 발현되지만 질병이나 질병 상태의 세포에서는 발현되지 않는 별개의 항원에 결합하는, 그러한 전략이 이용될 수 있다.

[0640] 일부 구현예에서, 다중-표적화 전략은 특정 질병 또는 질병 상태와 관련된 항원이 일시적으로 (예를 들어, 유전자 조작 관련 자극시) 또는 영구적으로 비-질병 세포 상에서 발현 및/또는 조작된 세포 자체 상에서 발현되는 경우에 이용된다. 이러한 경우에, 2 개의 독립적이고 각각 특이적인 항원 수용체의 결합을 요구함으로써, 특이성, 선택성 및/또는 효능이 개선될 수 있다.

[0641] 일부 구현예에서, 복수 개의 항원, 예를 들어, 제1 및 제2 항원은 표적화될 세포, 조직 또는 질병 또는 질병 상태에서 발현되는데, 예컨대 암 세포 상에서이다. 일부 측면에서, 상기 세포, 조직, 질병 또는 질병 상태는 다발성 골수종 또는 다발성 골수종 세포이다. 일부 구현예에서, 복수 개의 항원 중 하나 이상은 또한 일반적으로 세포 요법으로 표적화되기를 원치 않는 세포, 예컨대 정상 또는 비-질병 세포나 조직, 및/또는 조작된 세포 그 자체 상에서 발현된다. 이러한 구현예에 있어서, 세포의 반응을 달성하기 위하여 다수의 수용체의 결합을 요구함으로써, 특이성 및/또는 효능이 달성된다.

[0642] **E. 유전자 조작을 위한 벡터 및 방법**

[0643] 일부 구현예에서, 제공된 방법, 용도, 제조 물질 또는 조성물과 관련하여 사용되는 조작된 세포, 예컨대 T 세포는 재조합 수용체, 예를 들어, CAR 또는 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하도록 유전적으로 조작된 세포이다. 일부 구현예에서, 이러한 세포는 재조합 수용체 및/또는 다른 분자를 인코딩하는 핵산 서열의 도입, 전달 또는 전달에 의해 조작된다.

[0644] 일부 구현예에서, 재조합 핵산은, 예를 들어 유인원 바이러스 40 (SV40), 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스 (AAV)로부터 유래한 벡터와 같은 재조합 감염성 바이러스 입자를 사용하여, 세포 내로 전달된다. 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 재조합 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터, 예컨대 감마-레트로바이러스 벡터를 사용하여, T 세포 내로 전달된다 (예를 들어, 문헌 [Koste et al.(2014) Gene Therapy 2014 Apr 3. doi: 10.1038/gt.2014.25]; [Carlens et al.(2000) Exp Hematol 28(10): 1137-46]; [Alonso-C아미노 et al.(2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93]; [Park et al, Trends Biotechnol. 2011 November 29(11): 550-557] 참조).

[0645] 일부 구현예에서, 레트로바이러스 벡터는 긴 말단 반복부 서열 (LTR), 예를 들어 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스 (MoMLV), 골수 증식성 육종 바이러스 (MPSV), 뮤린 배아 줄기세포 바이러스 (MESV), 뮤린 줄기세포 바이러스 (MSCV), 비장 병소 형성 바이러스 (SFFV), 또는 아데노-연관 바이러스 (AAV)로부터 유래한 레트로바이러스 벡터를 가질 수 있다. 대부분의 레트로바이러스 벡터는 뮤린 레트로바이러스로부터 유래한다. 일부 구현예에서, 레

트로바이러스는 임의의 조류 또는 포유류 세포 공급원으로부터 유래한 것을 포함한다. 레트로바이러스는 전형적으로 양친매성이며, 이는 인간을 비롯한 여러 종의 숙주 세포를 감염시킬 수 있음을 의미한다. 한 구현예에서, 발현될 유전자는 레트로바이러스 gag, pol 및/또는 env 서열을 대체한다. 다수의 예시적 레트로바이러스 시스템이 기재된 바 있다 (예를 들어, 미국 특허 5,219,740; 6,207,453; 5,219,740; 문헌 [Miller and Rosman(1989) *BioTechniques* 7:980-990]; [Miller, A. D.(1990) *Human Gene Therapy* 1:5-14]; [Scarpa et al.(1991) *Virology* 180:849-852]; [Burns et al.(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:8033-8037]; 및 [Boris-Lawrie and Temin(1993) *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3:102-109]).

[0646] 렌티바이러스 형질 도입 방법은 공지되어 있다. 예시적인 방법은, 예를 들어, Wang et al. (2012) *J. Immunother.* 35(9): 689-701; Cooper et al. (2003) *Blood.* 101:1637-1644; Verhoeven et al. (2009) *Methods Mol Biol.* 506: 97-114; and Cavalieri et al. (2003) *Blood.* 102(2): 497-505에 기재되어 있다.

[0647] 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 일렉트로포레이션을 통해 T 세포에 전달된다 (예를 들어, Chicaybam et al, (2013) *PLoS ONE* 8(3): e60298 및 Van Tedeloo et al. (2000) *Gene Therapy* 7(16): 1431-1437 참조). 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 전위를 통해 T 세포에 전달된다 (예를 들어, Manuri et al. (2010) *Hum Gene Ther* 21(4): 427-437; Sharma et al. (2013) *Molec Ther Nucl Acids* 2, e74; 및 Huang et al. (2009) *Methods Mol Biol* 506: 115-126 참조). 면역 세포에서 유전 물질을 도입하고 발현시키는 기타 방법들은 칼슘 포스페이트 트랜스펙션 (예컨대, 문헌 *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y.에 기재된 트랜스펙션), 원형질 융합, 양이온성 리포솜 매개 트랜스펙션; 텅스텐 입자-촉진 미세 입자 충격 (Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990)); 및 스트론튬 포스페이트 DNA 공동 침전 (Brash et al., *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987))을 포함한다.

[0648] 재조합 산물을 코딩하는 핵산의 전달을 위한 기타 접근법 및 벡터는, 예를 들어, 국제 특허 출원 공보 W02014055668, 및 미국 특허 7,446,190에 기재되어 있다.

[0649] 일부 구현예에서, 세포, 예컨대 T 세포는 팽창 도중 또는 팽창 후에 T 세포 수용체 (TCR) 또는 키메라 항원 수용체 (CAR)로 트랜스펙션될 수 있다. 원하는 수용체 유전자의 도입을 위한 이러한 트랜스펙션은, 예컨대 임의의 적합한 레트로바이러스 벡터로 수행될 수 있다. 유전자 조작된 세포 집단은 초기 자극 (예컨대, CD3/CD28 자극)으로부터 유래된 후, 이어서 제2 유형의 자극, 예컨대 새로 (de novo) 도입된 수용체를 통한 자극으로 자극될 수 있다. 이러한 제2 유형의 자극은 펩타이드/MHC 분자, 유전적으로 도입된 수용체의 동족 (교차 결합) 리간드 (예컨대, CAR의 천연 리간드) 또는 새로운 수용체의 골격 내에서 (예컨대, 수용체 내의 불변 영역을 인식함으로써) 직접 결합하는 임의의 리간드 (예컨대, 항체) 형태의 항원 자극을 포함할 수 있다. 예를 들어, “antigen receptors for T-cell based therapy” *Cancer Annual Review of Medicine* Vol. 65: 333-347 (2014)를 참조한다.

[0650] 일부 경우에서, 세포, 예컨대 T 세포가 활성화될 것을 필요로 하지 않는 벡터가 사용될 수 있다. 이러한 일부 경우에서, 세포는 활성화 전에 선택 및/또는 형질 도입될 수 있다. 이에 따라, 세포는 본 명세서에 기술된 바와 같은 세포의 배양 단계에 선행하여, 또는 배양 단계 후에, 경우에 따라 배양 단계와 동시에 또는 배양 단계의 적어도 일부 기간 동안에 조작될 수 있다.

[0651] 추가적인 핵산, 예컨대 도입 유전자 중에는 전달된 세포의 생존력 및/또는 기능을 촉진시킴으로써 치료의 효능을 개선시키는 것; 생체 내 생존 또는 국소화를 평가하는 것과 같은 세포의 선택 및/또는 평가를 위한 유전자 마커를 제공하는 유전자; 문헌 Lupton S. D. et al., *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991); 및 Riddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992)에 기재된 바와 같이 세포가 생체 내 음성 선별에 민감성을 갖도록 함으로써 안정성을 개선시키는 유전자가 있으며, 예컨대 음성 양성 선택 마커와 음성 선별 마커를 융합시킴으로써 유래된 이작용성 선택 융합 유전자의 용도를 기술하고 있는 Lupton 등의 공보 PCT/US91/08442 및 PCT/US94/05601도 참조한다. 예를 들어, Riddell et al의 미국 특허 6,040,177 중 14-17 열을 참조한다.

[0652] **F. 유전자 조작을 위한 세포 및 세포 조제**

[0653] 일부 구현예에서, 제공된 방법, 용도, 제조 물질 또는 조성물과 관련하여 사용되는 세포, 예컨대 T 세포는 재조합 수용체, 예를 들어, CAR 또는 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하도록 유전적으로 조작된 세포이다. 일부 구현예에서, 조작된 세포는 세포 요법, 예를 들어, 입양 세포 요법의 맥락에서 사용된다. 일부 구현예에서, 조작된 세포는 면역 세포이다. 일부 구현예에서, 조작된 세포는 T 세포, 예컨대 CD4<sup>+</sup> 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포이다.

[0654] 일부 구현예에서, 핵산, 예컨대 재조합 수용체를 인코딩하는 핵산은 이중성이며, 즉 통상적으로 세포 또는 세포

로부터 수득한 샘플, 예컨대 조작된 세포 및/또는 그러한 세포가 유래된 유기체에서 일반적으로 발견되지 않는 기타 유기체 또는 세포로부터 수득한 샘플에 존재하지 않는다. 일부 구현예에서, 핵산은 자연적으로 발생하지 않으며, 예컨대 자연에서 발견되지 않는 핵산은 여러 상이한 세포 유형으로부터의 다양한 도메인을 코딩하는 핵산의 키메라 조합물을 포함한다.

[0655] 세포는 일반적으로 진핵 세포, 예컨대 포유류 세포이며, 통상 인간 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 혈액, 골수, 림프 또는 림프성 기관으로부터 유래된 것으로, 면역계, 예컨대 선천성 면역 또는 적응 면역의 세포들이고, 예를 들어 골수 또는 림프성 세포, 예컨대 림프구, 통상 T 세포 및/또는 NK 세포이다. 다른 예시적인 세포는 줄기 세포를 포함하는데, 예컨대 다능성 및 전능성 줄기 세포, 예컨대 유도된 전능성 줄기 세포 (iPSC)이다. 세포는 통상 대상체로부터 직접적으로 단리된 및/또는 대상체로부터 단리되고 동결된 것과 같은 1차 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 T 세포 또는 기타 세포 유형의 하나 이상의 서브셋을 포함하는데, 예컨대 전체 T 세포 집단, CD4<sup>+</sup> 세포, CD8<sup>+</sup> 세포 및 이들의 서브집단으로, 예컨대 기능, 활성화 상태, 성숙도, 분화 잠재력, 증식, 재순환, 위치화, 및/또는 지속 능력, 항원-특이성, 항원 수용체의 유형, 특정 기관 또는 구획 내 존재 여부, 마커 또는 사이토카인 분비 프로파일, 및/또는 분화 정도에 의해 정의되는 것들이다. 치료될 대상체와 관련하여, 상기 세포는 동종이계 및/또는 자가조직될 수 있다. 상기 방법들 중에는 기성 방법이 포함된다. 일부 측면에서, 예컨대 기존의 기술에 대하여, 세포는 전능성 및/또는 다능성이고, 예컨대 줄기 세포이며, 예컨대 유도된 전능성 줄기 세포 (iPSCs)이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 동결 보존 전 또는 후에, 대상체로부터 세포를 단리하는 것, 이들을 제조, 가공, 배양, 및/또는 조작하는 것, 및 이들을 상기 동일한 대상체에게 재-도입하는 것을 포함한다.

[0656] T 세포의, 및/또는 CD4<sup>+</sup>의, 및/또는 CD8<sup>+</sup> T 세포의 서브-유형 및 서브집단 중에는, 나이브 T 세포 (TN), 효과자 T 세포 (TEFF), 기억 T 세포 및 이들의 서브-유형이 있는데, 예컨대 줄기 세포 기억 T 세포 (TSCM), 중추 기억 T 세포 (TCM), 효과자 기억 T 세포 (TEM), 또는 최종 분화된 기억 T 세포, 종양-침윤 림프구 (TIL), 미성숙 T 세포, 성숙 T 세포, 헬퍼 T 세포, 세포독성 T 세포, 점막-관련 불변 T 세포 (MAIT), 자연 발생 및 적응 조절 T 세포 (Treg), 헬퍼 T 세포, 예컨대 TH1 세포, TH2 세포, TH3 세포, TH17 세포, TH9 세포, TH22 세포, 소낭 헬퍼 T 세포, 알파/베타 T 세포, 및 델타/감마 T 세포이다.

[0657] 일부 구현예에서, 세포는 자연 살해 (NK) 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 세포는 단핵구 또는 과립구, 예컨대 골수 세포, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구 및/또는 호염기구이다.

[0658] 일부 구현예에서, 세포는 유전 공학을 통해 도입되는 하나 이상의 핵산을 포함하고, 이에 의해 그러한 핵산의 재조합 또는 유전적으로 조작된 생성물을 발현한다. 일부 구현예에서, 핵산은 이중성이며, 즉 통상적으로 세포 또는 세포로부터 수득한 샘플, 예컨대 조작된 세포 및/또는 그러한 세포가 유래된 유기체에서 일반적으로 발견되지 않는 기타 유기체 또는 세포로부터 수득한 샘플에 존재하지 않는다. 일부 구현예에서, 핵산은 자연적으로 발생하지 않으며, 예컨대 자연에서 발견되지 않는 핵산은 여러 상이한 세포 유형으로부터의 다양한 도메인을 코딩하는 핵산의 키메라 조합물을 포함한다.

[0659] 일부 구현예에서, 조작된 세포의 제조는 하나 이상의 배양 단계 및/또는 제조 단계를 포함한다. CAR과 같은 트랜스제닉 수용체를 인코딩하는 핵산의 도입을 위한 세포는 샘플, 예컨대 생물학적 샘플, 예를 들어 대상체로부터 얻거나 유래된 것으로부터 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포가 단리된 대상체는 세포 요법을 필요로 하는 질병 또는 질병 상태를 지니거나 또는 세포 요법이 가해질 대상체이다. 일부 구현예에서, 대상체는 특정 치료적 중재, 예컨대 세포가 단리, 가공 및/또는 조작되는 입양 세포 요법을 필요로 하는 인간이다.

[0660] 따라서, 일부 구현예에서 세포는 1차 세포, 예컨대 1차 인간 세포이다. 샘플은 조직, 유체 및 상기 대상으로부터 직접 채취한 기타 샘플뿐만 아니라 하나 이상의 가공 단계, 예컨대 분리, 원심 분리, 유전자 조작 (예컨대, 바이러스 벡터를 이용한 형질 도입), 세척 및/또는 배양 단계에서 초래된 샘플을 포함한다. 생물학적 샘플은 생물학적 공급원 또는 가공된 샘플에서 직접 수득한 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 혈액, 혈장, 혈청, 뇌척수액, 활액, 소변 및 땀 등의 체액, 이로부터 유래된 가공 샘플을 비롯한 조직 및 기관 샘플을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0661] 일부 양태에서, 세포가 유래되거나 단리되는 샘플은 혈액 또는 혈액 유래 샘플이거나, 또는 성분채집술 (apheresis) 또는 백혈구성분채집술 (leukapheresis) 산물이거나 이로부터 유래된다. 예시적인 샘플은 전혈, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), 백혈구, 골수, 흉선, 조직 생검, 종양, 백혈병, 림프종, 림프절, 장 관련 림프 조직, 점막 관련 림프 조직, 비장, 기타 림프 조직, 간, 폐, 위, 장, 결장, 신장, 췌장, 유방, 뼈, 전립선, 자궁

경부, 고환, 난소, 편도선 또는 기타 기관 및/또는 이로부터 유래된 세포를 포함한다. 샘플은 세포 요법, 예컨대, 입양 세포 요법의 맥락에서, 자가조직 및 동종이계 공급원으로부터 유래된 샘플을 포함한다.

- [0662] 일부 구현예에서, 세포는 세포주 (예컨대, T 세포주)로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 세포는 이종 공급원, 예컨대 마우스, 래트, 비인간 영장류 및 돼지로부터 획득된다.
- [0663] 일부 구현예에서, 세포의 단리는 하나 이상의 제조 및/또는 비친화성에 기초한 세포 분리 단계를 포함한다. 일부 예시에서, 세포는 세척되고, 원심 분리되며 및/또는 하나 이상의 시약 존재하에서, 예컨대 원치 않는 성분을 제거하고 원하는 성분을 풍부하게 하고, 특정 시약에 민감한 세포를 용해 또는 제거하기 위하여 인큐베이션된다. 일부 예시에서, 세포는 하나 이상의 성질, 예컨대 밀도, 부착 성질, 크기, 민감성 및/또는 특정 성분에 대한 내성에 기초하여 분리된다.
- [0664] 일부 예시에서, 환자의 순환 혈액의 세포는, 예컨대 성분채집술 또는 백혈구성분채집술에 의해 획득된다. 일부 양태에서, 샘플은 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 기타 유핵 백혈구, 적혈구 및/또는 혈소판을 비롯한 림프구를 포함하고, 일부 양태에서 적혈구 및 혈소관 이외의 세포를 함유한다.
- [0665] 일부 구현예에서, 상기 대상체로부터 채취된 혈액 세포는, 예컨대 혈장 부분을 제거하고 세포를 후속 공정 단계를 위해 적절한 완충액 또는 배지에 위치시키기 위하여 세척된다. 일부 구현예에서, 세포는 인산 완충 식염수 (PBS)로 세척된다. 일부 구현예에서, 상기 세척 용액은 칼슘 및/또는 마그네슘 및/또는 다수의 또는 모든 2가 양이온을 가지지 않는다. 일부 양태에서, 세척 단계는 반-자동 "플로우-스루" 원심 분리기 (예컨대, Cobe 2991 세포 프로세서, Baxter)를 제조사의 지침에 따라 수행된다. 일부 양태에서, 세척 단계는 상기 제조사의 지침에 따른 접선 유동 여과 (tangential flow filtration; TFF)에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 세포는 세척 후 다양한 생체 적합성 완충액, 예를 들어  $Ca^{++}/Mg^{++}$  없는 PBS에 재현탁된다. 특정 구현예에서, 혈액 세포 샘플의 성분은 제거되고 세포는 배양 배지에 직접 재현탁된다.
- [0666] 일부 구현예에서, 상기 방법은 적혈구를 용해시켜 퍼콜 (Percoll) 또는 피콜 (Ficoll) 구배를 통해 원심 분리하여 말초 혈액으로부터 백혈구를 제조하는 것과 같은 밀도-기반 세포 분리 방법을 포함한다.
- [0667] 일부 구현예에서, 단리 방법은 표면 마커, 예컨대 표면 단백질, 세포 내 마커 또는 핵산과 같은 하나 이상의 특정 분자의 세포에서의 발현 또는 존재에 기초한 상이한 세포 유형의 분리를 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 마커에 기초한 임의의 공지된 분리 방법이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 분리는 친화성- 또는 면역친화성- 기반 분리이다. 예를 들어, 일부 양태에서, 상기 단리는 세포의 발현 또는 하나 이상의 마커, 전형적으로 세포 표면 마커의 발현 수준에 기초한 세포 및 세포 집단의 분리를 포함하며, 예컨대 상기 분리는 이러한 마커에 특이적으로 결합하는 항체 또는 결합 파트너와의 배양에 의해 이루어지고, 뒤이어 일반적으로 세척 단계 및 상기 항체 또는 결합 파트너에 결합된 세포를 상기 항체 또는 결합 파트너에 결합되지 않은 세포로부터 분리하는 단계를 거친다.
- [0668] 이러한 분리 단계는 시약에 결합된 세포가 추가적인 사용을 위해 유지된 양성 선별, 및/또는 항체 또는 결합 파트너에 결합되지 않은 세포가 유지된 음성 선별에 기초할 수 있다. 일부 예시에서, 두 분획은 모두 추가적인 사용을 위해 유지된다. 일부 양태에서, 음성 선택은 이종 집단에서 세포 유형을 특이적으로 식별하는 이용 가능한 항체가 없는 경우에 특히 유용하여, 분리는 원하는 집단 이외의 세포에 의해 발현되는 마커에 기초하여 수행되는 것이 가장 바람직하다.
- [0669] 분리는 특정 마커를 발현하는 특정 세포 집단 또는 세포의 100% 농축 또는 제거를 초래할 필요는 없다. 예를 들어, 마커를 발현하는 세포와 같은 특정 유형의 세포에 대한 양성 선별 또는 농축은, 이러한 세포의 수 또는 퍼센트를 증가시키는 것을 의미하지만, 마커를 발현하지 않는 세포의 완전한 부재를 초래할 필요는 없다. 마찬가지로, 마커를 발현하는 세포와 같은 특정 유형의 세포의 음성 선별, 제거 또는 고갈은, 이러한 세포의 수 또는 퍼센트를 감소시키는 것을 의미하지만, 이러한 모든 세포의 완전한 제거를 초래할 필요는 없다.
- [0670] 일부 예시에서, 하나의 단계로부터 양성 또는 음성으로 선택된 분획이 연속된 양성 선별 또는 음성선택과 같은 또 다른 분리 단계를 거치는 분리 단계의 다중 라운드가 수행된다. 일부 예시에서, 단일 분리 단계는 예컨대 세포를 다수의 항체 또는 결합 파트너와 함께 배양함으로써 다중 마커를 동시에 발현하는 세포를 고갈시킬 수 있으며, 각각은 음성선택에 대해 표적화된 마커에 특이적이다. 마찬가지로, 여러 세포 유형은, 세포를 다양한 세포 유형에서 발현되는 다수의 항체 또는 결합 파트너와 함께 배양함으로써 동시에 양성 선택될 수 있다.
- [0671] 예를 들어, 일부 양태에서, 하나 이상의 표면 마커, 예를 들어,  $CD28^{+}$ ,  $CD62L^{+}$ ,  $CCR7^{+}$ ,  $CD27^{+}$ ,  $CD127^{+}$ ,  $CD4^{+}$ ,

CD8<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, 및/또는 CD45RO<sup>+</sup> T 세포의 높은 수준을 발현하는 세포 또는 양성 세포와 같은 T 세포의 특정 서브 집단은 양성 선별 또는 음성선택 기술에 의해 단리된다.

- [0672] 예를 들어, CD3<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup> T 세포는 항-CD3/항-CD28 컨주게이션 자성 비드 (예를 들어, DYNABEADS®M-450 CD3/CD28 T Cell Expander)를 사용하여 양성 선별될 수 있다.
- [0673] 일부 구현예에서, 단리는 양성 선별에 의한 특정 세포 집단의 농축, 또는 음성선택에 의한 특정 세포 집단의 고갈에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 양성 선별 또는 음성선택은 세포를 각각 양성 또는 음성으로 선택된 세포상에 발현 (marker<sup>+</sup>) 또는 상대적으로 높은 수준으로 발현 (marker<sup>high</sup>)된 하나 이상의 표면 마커와 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체 또는 기타 결합제와 함께 배양함으로써 수행된다.
- [0674] 일부 구현예에서, T 세포는 비-T 세포, 예컨대 B 세포, 단핵구 또는 CD14 등의 기타 백혈구에서 발현된 마커의 음성선택에 의해 PBMC 샘플로부터 분리된다. 일부 양태에서, CD4<sup>+</sup> 또는 CD8<sup>+</sup> 선별 단계는 CD4<sup>+</sup> 헬퍼 및 CD8<sup>+</sup> 세포독성 T 세포를 분리하도록 사용된다. 이러한 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 집단은 하나 이상의 나이브, 기억 및/또는 이펙터 T 세포 서브 집단에서 발현 또는 상대적으로 높은 정도로 발현된 마커에 대한 양성 선별 또는 음성선택에 의해 서브 집단으로 추가로 분류될 수 있다.
- [0675] 일부 구현예에서, 세포는 예컨대 상기 각각의 서브 집단과 관련된 표면 항원에 기초한 양성 선별 또는 음성 선택에 의하여, 나이브, 중심 기억, 이펙터 기억 및/또는 중추 기억 줄기 세포가 더욱 풍부해지거나 고갈된다. 일부 구현예에서, 중심 기억 T (T<sub>CM</sub>) 세포의 농축은 예컨대 투여 이후의 장기 생존, 팽창 및/또는 생착을 개선시키기 위한 효능을 증가시키기 위해 수행되며, 이는 일부 양태에서 이러한 서브 집단에서 특히 강력하다. Terakura et al. (2012) *Blood*.1:72-82; Wang et al. (2012) *J Immunother*. 35(9):689-701를 참조한다. 일부 구현예에서, T<sub>CM</sub>-농축 CD8<sup>+</sup> T 세포 및 CD4<sup>+</sup> T 세포의 결합은 효능을 더욱 증강시킨다.
- [0676] 구현예에서, 기억 T 세포는 CD8<sup>+</sup> 말초 혈액 림프구의 CD62L<sup>+</sup> 및 CD62L<sup>-</sup> 서브세트 모두에 존재한다. PBMC는 예컨대 항-CD8 및 항-CD62L 항체를 사용하여, CD62L<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> 및/또는 CD62L<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>가 풍부해지거나 고갈될 수 있다.
- [0677] 일부 구현예에서, 중심 기억 T (TCM) 세포의 농축은 CD127의 양성 또는 높은 표면 발현에 기초하고; 일부 양태에서, 이는 CD45RA 및/또는 그랜자임 B를 발현 또는 고도로 발현하는 세포에 대한 음성 선별에 기초한다. 일부 양태에서, T<sub>CM</sub> 세포가 풍부한 CD8<sup>+</sup> 집단의 단리는 CD4, CD14, CD45RA를 발현하는 세포의 고갈에 의해, 및 CD62L을 발현하는 세포에 대한 양성 선별 또는 농축에 의해 수행된다. 하나의 양태에서, CD14 및 CD45RA의 발현에 기초한 음성 선별 및 CD62L에 기초한 양성 선별을 받는, CD4 발현에 기초하여 선택된 세포의 음성 분획으로 시작하여 중심 기억 T (T<sub>CM</sub>) 세포의 농축이 수행된다. 이러한 선별은, 일부 양태에서는 동시에 수행되며, 또 다른 양태에서는 어떠한 순서로든 순차적으로 수행된다. 일부 양태에서, CD8<sup>+</sup> 세포 집단 또는 부분 집단을 제조하는데 사용된 동일한 CD4 발현-기반의 선택 단계는 또한 CD4<sup>+</sup> 세포 집단 또는 서브 집단을 생성하는데에도 사용되어, CD4-기반 분리로부터의 양성 및 음성 분획은 모두 경우에 따라 하나 이상의 추가적인 양성 또는 음성 선별 단계에 이어서, 상기 방법의 후속 단계에서 유지되고 사용된다.
- [0678] 특정 예시에서, PBMC 샘플 또는 다른 백혈구 샘플에는 CD4<sup>+</sup> 세포의 선택이 이루어지는데, 여기서는 음성 및 양성 분획 모두가 보유된다. 그 후, 음성 분획은 CD14 및 CD45RA 또는 CD19의 발현에 기초한 음성 선택, 및 CD62L 또는 CCR7과 같은 중추 기억 T 세포의 마커 특징에 기초한 양성 선택을 받는데, 여기서 상기 양성 및 음성 선택은 어떤 순서로도 수행된다.
- [0679] CD4<sup>+</sup> 보조 T 세포는 세포 표면 항원을 가지는 세포 집단을 동정함으로써 나이브, 중심 기억 및 이펙터 세포로 분류된다. CD4<sup>+</sup> 림프구는 표준 방법으로 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 나이브 CD4<sup>+</sup> T 림프구는 CD45RO<sup>-</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> T 세포이다. 일부 구현예에서, 중심 기억 CD4<sup>+</sup> 세포는 CD62L<sup>+</sup> 및 CD45RO<sup>+</sup>이다. 일부 구현예에서, 이펙터 CD4<sup>+</sup> 세포는 CD62L<sup>-</sup> 및 CD45RO<sup>-</sup>이다.
- [0680] 하나의 실시예에서, 음성 선별에 의해 CD4<sup>+</sup> 세포들을 농축시키기 위하여, 단일클론성 항체 각테일은 통상적으로

CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 결합 파트너는 양성 및/또는 음성 선별을 위한 세포의 분리를 허용하기 위해, 자성 비드 또는 상자성 비드와 같은 고체 지지체 또는 매트릭스에 결합된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포 및 세포 집단은 면역 자기성 (또는 친화성 자기성) 분리 기법 (reviewed in *Methods in Molecular Medicine*, vol. 58: *Metastasis Research Protocols*, Vol. 2: *Cell Behavior In Vitro and In Vivo*, p 17-25 Edited by: S. A. Brooks and U. Schumacher ©Humana Press Inc., Totowa, NJ에서 검토됨)을 사용하여 분리 또는 단리된다.

- [0681] 일부 양태에서, 분리될 세포의 샘플 또는 조성물은 상자성 비드 (예컨대, Dynalbeads 또는 MACS 비드)와 같은 자기적 반응 입자 또는 미세 입자 등의 작고 자화가능하거나 자기적 반응 물질과 함께 배양된다. 자기적 반응 물질, 예컨대 입자는 일반적으로 세포, 세포들 또는 세포 집단상에 존재하는 분자, 예컨대 표면 마커에 특이적으로 결합하는 결합 파트너, 예컨대 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되고, 이는 분리, 예컨대 음성적으로 또는 양성적으로 선택하는 것이 바람직하다.
- [0682] 일부 구현예에서, 자성 입자 또는 비드는 특이적 결합 구성원, 예컨대 항체 또는 기타 결합 파트너에 결합된 자기적 반응 물질을 포함한다. 자성 분리 방법에서 사용되는 공지된 자기적 반응 물질들이 많이 있다. 적합한 자성 입자는 Molday의 미국 특허 4,452,773, 및 유럽 특허 EP 452342B에 기술된 입자를 포함하며, 상기 특허는 본 명세서에 참조로 포함된다. Owen의 미국 특허 4,795,698 및 Liberti et al.의 미국 특허 5,200,084에 기술된 입자와 같은 콜로이드 크기의 입자가 기타 예시이다.
- [0683] 인큐베이션 단계는 일반적으로, 항체 또는 결합 파트너, 또는 자성 입자 또는 비드에 부착된 그러한 항체 또는 결합 파트너에 특이적으로 결합하는 2차 항체 또는 기타 시약 등의 분자가, 샘플 내 세포에 존재한다면 세포 표면 분자에 특이적으로 결합하는 조건하에서 수행된다.
- [0684] 일부 양태에서, 샘플은 자기장 내에 배치되고, 자기적 반응 또는 자화 가능 입자들이 부착된 세포는 자석에 끌려서 표지되지 않은 세포들부터 분리될 것이다. 양성 선별의 경우, 자석에 끌리는 세포들이 유지되고; 음성 선별의 경우, 끌리지 않는 세포들 (표지되지 않은 세포)이 유지된다. 일부 양태에서, 양성 선별 및 음성 선별의 조합은 양성 및 음성 분획이 유지되고 추가로 가공되거나 추가적인 분리 단계에 종속되는 동일한 선택 단계 중에 수행된다.
- [0685] 특정 구현예에서, 자기적 반응 입자들은 1차 항체 또는 기타 결합 파트너, 2차 항체, 렉틴, 효소 또는 스트랩타비딘에서 코팅된다. 특정 구현예에서, 자성 입자들은 하나 이상의 마커에 특이적인 1차 항체의 코팅을 통해 세포들에 부착된다. 특정 구현예에서, 비드보다는 세포가 1차 항체 또는 결합 파트너로 표지되고, 이어서 세포-유형 특이적 2차 항체- 또는 기타 결합 파트너 (예컨대, 스트랩타비딘)-코팅된 자성 입자가 첨가된다. 특정 구현예에서, 스트랩타비딘-코팅된 자성 입자는 비오틴화된 1차 또는 2차 항체와 함께 사용된다.
- [0686] 일부 구현예에서, 자기적 반응 입자들은 후속적으로 배양 및/또는 조작되는 세포들에 부착된 채로 남고; 일부 양태에서, 입자들은 환자에게 투여되기 위해 세포에 부착된 채로 남는다. 일부 구현예에서, 자화 가능 또는 자기적 반응 입자들은 세포들로부터 제거된다. 세포로부터 자화 가능한 입자들을 제거하는 방법은 공지되어 있으며, 예컨대 경쟁적 비표지된 항체, 및 자화 가능한 입자 또는 절단 가능한 링커에 킨주게이션된 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, 자화 가능한 입자들은 생분해성이다.
- [0687] 일부 구현예에서, 친화성-기반의 선별은 자성-활성화된 세포 분류 (MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, CA)를 통해 이루어진다. Magnetic Activated Cell Sorting (MACS) 시스템은 자성 입자가 부착된 세포들을 고순도로 선별할 수 있다. 특정 구현예에서, MACS는 비-표적 종 및 표적 종이 외부 자기장의 적용 이후 순차적으로 용출되는 모드로 작동한다. 즉, 자화된 입자들에 부착된 세포들은 부착되지 않은 종들이 용출되는 동안 제 위치에 유지된다. 이어서, 이 제1 용출 단계가 완료된 이후, 자기장에 포획되어 용출되는 것이 방지된 종은 용출 및 회수할 수 있는 어떤 방법으로 유리된다. 특정 구현예에서, 비-표적 세포는 표지되고 세포의 이중 집단으로부터 고갈된다.
- [0688] 특정 구현예에서, 단리 또는 분리는 단리, 세포 제조, 분리, 가공, 인큐베이션, 배양 및/또는 체제화 단계 중 하나 이상을 수행하는 시스템, 기구 또는 장치를 사용하여 수행된다. 일부 양태에서, 시스템은 밀폐되거나 멸균 환경에서 이러한 각 단계를 수행하기 위해, 예컨대 에어, 사용자 처리 및/또는 오염을 최소화하기 위해 사용된다. 한 예시에서, 한 예에서, 시스템은 국제 특허 출원 W02009/072003 또는 US 20110003380 A1에 기술된 시스템이다.
- [0689] 일부 구현예에서, 시스템 또는 장치는 통합 또는 자체 내장 시스템에서, 및/또는 자동화되거나 프로그램 가능한

방식으로, 예컨대 모든 분리, 가공, 조작 및 제제화 단계중 하나 이상을 수행한다. 일부 양태에서, 시스템 또는 장치는 사용자가 가공, 단리, 조작 및 제제화 단계의 결과를 프로그램, 제어, 평가하고, 및/또는 다양한 양상들을 조정할 수 있도록 하는 시스템 또는 장치와 통신하는 컴퓨터 및/또는 컴퓨터 프로그램을 포함한다.

[0690] 일부 양태에서, 분리 및/또는 기타 단계는 CliniMACS 시스템 (Miltenyi Biotec)을 사용하여 수행되고, 예컨대 닫힌 무균 시스템에서 임상 규모 수준의 세포의 자동 분리를 위해 수행된다. 구성 요소들은 통합 마이크로컴퓨터, 자기 분리 유닛, 연동 펌프 및 다양한 핀치 밸브를 포함할 수 있다. 통합 컴퓨터는 일부 양태에서 기구의 모든 구성 요소를 제어하고, 표준화된 순서로 반복적인 절차를 수행하도록 시스템에 지시한다. 자기 분리 유닛은 일부 양태에서 이동 가능한 영구 자석 및 선택 칼럼을 위한 홀더를 포함한다. 연동 펌프는 튜빙 세트 전체의 유속을 제어하며, 핀치 밸브와 함께 시스템을 통한 완충액의 제어된 흐름 및 세포의 지속적인 서스펜션을 보장한다.

[0691] CliniMACS 시스템은 일부 양태에서 멸균된 비-발열성 용액으로 공급되는 항체 결합 자화 가능 입자를 사용한다. 일부 구현예에서, 자성 입자로 세포를 표지한 이후 세포를 세척하여 과량의 입자를 제거한다. 세포 제조 백은 이후 튜빙 세트에 연결되고, 완충액과 세포 채취 백에 차례로 연결된다. 튜빙 세트는 예비-칼럼과 분리 칼럼을 포함하여 미리 조립된 무균 튜빙으로 구성되어 있으며 일회용으로만 사용된다. 분리 프로그램의 개시 후, 시스템은 자동으로 세포 샘플을 분리 칼럼에 도포시킨다. 표지된 세포들은 칼럼 내에 유지되는 반면, 표지되지 않은 세포들은 일련의 세척 단계에 의해 제거된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포 집단은 표지되지 않고 칼럼에 유지되지 않는다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포 집단은 표지되고 칼럼에 유지된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포 집단은 자기장의 제거 이후 칼럼으로부터 용출되어 세포 채취 백 내에 수집된다.

[0692] 특정 구현예에서, 분리 및/또는 기타 단계는 CliniMACS Prodigy 시스템 (Miltenyi Biotec)을 사용하여 수행된다. CliniMACS Prodigy 시스템은 일부 양태에서 원심 분리에 의한 세포의 자동화된 세척 및 분류를 가능하게 하는 세포 처리 일체로 장착되어 있다. CliniMACS Prodigy 시스템은 또한 공급원 세포 생성물의 육안으로 보이는 층을 식별함으로써 최적의 세포 분획 종점을 결정하는 내장 카메라 및 이미지 인식 소프트웨어를 포함할 수 있다. 예를 들어, 말초 혈액은 적혈구, 백혈구 및 혈장 층으로 자동 분리된다. CliniMACS Prodigy 시스템은 또한, 예컨대 세포 분화 및 팽창, 항원 로딩 및 수명이 긴 세포 배양 등의 세포 배양 프로토콜을 수행하는 통합 세포 배양 챔버를 포함할 수 있다. 입력 포트는 멸균 제거 및 배지의 보충을 허용할 수 있으며 통합 현미경을 사용하여 세포를 모니터할 수 있다. 예를 들어, Klebanoff et al. (2012) *J Immunother.* 35(9): 651-660, Terakura et al. (2012) *Blood*.1:72-82, and Wang et al. (2012) *J Immunother.* 35(9):689-701를 참조한다.

[0693] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 세포 집단은 유동 세포 분석법을 통해 채취 및 농축 (또는 고갈)되고, 여기서 여러 세포 표면 마커에 대해 염색된 세포는 유체 줄기로 운반된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 세포 집단은 예비 크기 (FACS) 분리를 통해 채취 및 농축 (또는 고갈)된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 세포 집단은 FACS-기반 검출 시스템과 함께 마이크로 전기 기계 시스템 (MEMS) 칩의 사용에 의해 채취 및 농축 (또는 고갈)된다 (예컨대, 문헌 WO 2010/033140, Cho et al. (2010) *Lab Chip* 10, 1567-1573; 및 Godin et al. (2008) *J Biophoton.* 1(5):355-376 참조). 두 경우 모두 세포를 여러 마커로 표지할 수 있어 명확한 T 세포는 고순도로 단리된다.

[0694] 일부 구현예에서, 항체 또는 결합 파트너는 하나 이상의 검출 가능한 마커로 표지되어, 양성 및/또는 음성 선별을 위한 분리를 용이하게 한다. 예를 들어, 분리는 형광 표지된 항체와의 결합에 기초할 수 있다. 일부 예시에서, 하나 이상의 세포 표면 마커에 특이적인 항체 또는 기타 결합 파트너의 결합에 기초한 세포의 분리는 유체 줄기에서, 예컨대 예비 크기 (FACS) 및/또는 마이크로 전기 기계 시스템 (MEMS) 칩을 포함하는 형광 활성화 세포 분류 (FACS)를, 유동 세포 검출 시스템과 함께 조합하여 수행될 수 있다. 이러한 방법은 동시에 여러 마커에 기초한 양성 선별 및 음성 선별을 허용한다.

[0695] 일부 구현예에서, 제조 방법은 단리, 인큐베이션, 배양 및/또는 조작 전 또는 후에, 세포를 동결, 예컨대 동결 보존하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 동결 및 후속 해동 단계는 과립구 및 어느 정도는 세포 집단 내의 단핵구를 제거한다. 일부 구현예에서, 예컨대, 혈장 및 혈소판을 제거하기 위한 세척 단계 후에, 세포는 동결 용액에서 현탁된다. 임의의 다양한 공지된 동결 용액 및 파라미터가 경우에 따라 사용될 수 있다. 한 예시로는 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민 (HSA) 또는 기타 적합한 세포 동결 배지를 포함하는 PBS를 사용하는 것을 포함한다. 그런 다음 DMSO와 HSA의 최종 농도가 각각 10%와 4%가 되도록 배지와 1:1로 희석된다. 이어서, 세포는 일반적으로 분당 1°의 속도에서 -80 ° C로 동결되고 액체 질소 저장 탱크의 증기상에 저장된다.

- [0696] 일부 구현예에서, 세포는 유전자 조작에 선행하여 또는 이와 관련하여 인큐베이션 및/또는 인큐베이션된다. 인큐베이션 단계는 배양, 구축, 자극, 활성화 및/또는 증식을 포함할 수 있다. 배양 및/또는 조작은, 배양물 또는 배양 세포용의 배양 용기, 예컨대 유닛, 챔버, 웰, 컬럼, 튜브, 튜브 세트, 밸브, 바이알, 배양 디쉬, 백 또는 기타 컨테이너에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물 또는 세포는 자극 조건 또는 자극제의 존재 하에서 인큐베이션된다. 이러한 조건은 집단에서 세포의 증식, 팽창, 활성화 및/또는 생존을 유도하고, 항원 노출을 모방하며, 및/또는 재조합 항원 수용체의 도입과 같은 유전자 조작을 위해 세포를 준비하도록 고안된 것들을 포함한다.
- [0697] 조건은 하나 이상의 특정 배지, 온도, 산소 함량, 이산화탄소 함량, 시간, 시제 (예컨대, 영양제, 아미노산, 항생제, 이온 및/또는 자극 인자 (예컨대, 사이토카인, 케모카인, 항원, 결합 파트너, 융합 단백질, 재조합 가용성 수용체 및 세포를 활성화하도록 고안된 임의의 기타 시제))를 포함할 수 있다.
- [0698] 일부 구현예에서, 자극 조건 또는 시제는 TCR 복합체의 세포 내 신호 전달 도메인을 활성화시킬 수 있는 하나 이상의 시제, 예컨대 리간드를 포함한다. 일부 양태에서, 시제는 T 세포에서 TCR/CD3 세포 내 신호 전달 캐스케이드를 작동시키거나 개시한다. 이러한 시제는 항체, 예컨대 TCR에 대하여 특이적인 항체, 예컨대, 항-CD3를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 자극 조건은 공동자극 수용체를 자극할 수 있는 하나 이상의 약제, 예를 들어 리간드를 포함하며, 예컨대 항-CD28이다. 일부 구현예에서, 이러한 제제 및/또는 리간드는 고체 지지체에 결합될 수 있는데, 예컨대 비드이고 및/또는 하나 이상의 사이토카인에 결합될 수 있다. 필요에 따라, 상기 증식 방법은 항-CD3 및/또는 항CD28 항체를 배양 배지에 (예를 들어, 적어도 약 0.5 ng/ml의 농도로) 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 자극 제제는 IL-2, IL-15 및/또는 IL-7을 포함한다. 일부 측면에서, IL-2 농도는 적어도 약 10 유닛/mL이다.
- [0699] 일부 양태에서, 인큐베이션 단계는 Riddell et al의 미국 특허 6,040,177, Klebanoff et al.(2012) J Immunother. 35(9): 651-660, Terakura et al. (2012) Blood.1:72-82, 및/또는 Wang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701에 기재된 기법에 따라 수행된다.
- [0700] 일부 구현예에서, T-세포는, 배양-개시 조성물에 피더 세포, 예컨대 비-분할 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 첨가하고 (예컨대 그로써 결과물인 세포 집단은 증식될 최초 집단에서의 각 T 림프구에 대하여 약 5, 10, 20, 또는 40 또는 그 이상의 PBMC 피더 세포를 함유한다); 배양물을 배양함으로써 (예컨대, T t세포의 수가 증식하기에 충분한 시간 동안) 증식된다. 일부 양태에서, 비-분할 피더 세포는 감마선 조사된 PBMC 피더 세포를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PBMC는 세포 분열을 방지하기 위해 약 3000 내지 3600 rads 범위의 감마선으로 조사된다. 일부 양태에서, 피더 세포는 T 세포 집단의 첨가에 선행하여 배양 배지에 첨가된다.
- [0701] 일부 구현예에서, 자극 조건은 인간 T 림프구의 성장에 적합한 온도, 예컨대, 적어도 약 25 ° C, 일반적으로 약 30 ° C, 및 일반적으로 약 37 ° C를 포함한다. 선택적으로, 인큐베이션 단계는 피더 세포로서 비-분할 EBV-형질 전환 림프아구 세포 (LCL)를 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. LCL은 약 6000 내지 10,000 rads 범위의 감마선으로 조사될 수 있다. LCL 피더 세포는 일부 양태에서 임의의 적합한 양으로, 예컨대 초기 T 림프구에 대한 LCL 피더 세포의 비율이 적어도 약 10:1인 양으로 제공된다.
- [0702] 구현예에서, 항원 특이적 T 세포, 예컨대 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup> T 세포는 나이브 또는 항원 특이적 T 림프구를 항원으로 자극함으로써 획득된다. 예를 들어, 항원 특이적 T 세포주 또는 클론은 T 세포를 감염된 대상체로부터 분리하고 시험관 내에서 동일한 항원으로 세포를 자극함으로써, 사이토메갈로바이러스 항원에 생성될 수 있다.
- [0703] **IV. 조성물 및 제제**
- [0704] 일부 구현예에서, 재조합 항원 수용체, 예를 들어 CAR 또는 TCR로 조작된 세포를 포함하는 세포의 복용량은, 조성물 또는 제제, 예컨대 약제학적 조성물 또는 제제로서 제공된다. 이러한 조성물은 제공된 방법 또는 용도에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라, 예컨대 질병, 조건, 및 장애의 예방 또는 치료에서, 또는 검출, 진단, 및 예후 방법에서 사용될 수 있다.
- [0705] 용어 “약제학적 제제(pharmaceutical formulation)” 이란 이러한 조성물 안에 포함된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과가 있도록 하기 위한 형태의 조제물을 지칭하며, 제제가 투여되는 대상에게 수용 불가능한 독성을 주는 추가 성분은 포함하지 않는다.
- [0706] “약제학적 수용가능한 운반체(pharmaceutically acceptable carrier)” 란, 대상에게 비독성이며, 활성 성분 이외의 약학 제제에 포함된 성분을 지칭한다. 약제학적으로 수용가능한 운반체는 완충액, 부형제, 안정화제,

또는 보존제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

- [0707] 일부 양태에서, 담체의 선택은 부분적으로 특정 세포 또는 투여 방법에 의해 결정된다. 따라서, 다양한 적합한 제제가 존재한다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제로는, 예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨 및 벤즈알코늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 둘 이상의 보존제의 혼합물이 사용된다. 보존제 또는 이의 혼합물은 전형적으로 전체 조성물 중량의 약 0.0001% 내지 약 2%의 양으로 존재한다. 담체는 예를 들어, 문헌 Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)에 기재되어 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 일반적으로 사용된 복용량 및 농도에서 수 용자에게 무독성이며, 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 포스페이트, 시트르산 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르빈산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제 (예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 뷰틸 또는 벤질 알콜, 메틸 또는 프로필 파라벤 등의 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레 졸); 저 분자량의 (약 10개 잔기 미만) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역 글로불린 등의 단백질; 폴리비닐피롤리돈 등의 친수성 폴리머; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신 등의 아미노산; 단당류, 이당류 및 포도당, 만노오스 또는 텍스트린을 비롯한 기타 탄수화물; EDTA 등의 킬레이트화제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨 등의 슈가; 나트륨 등의 염-형성 반대 이온; 금속 복합체 (예컨대, Zn-단백질 복합체); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 등의 비이온성 계면 활성제.
- [0708] 일부 양태에서 완충제가 조성물에 포함된다. 적합한 완충제로는 예를 들어, 시트르산, 시트르산 나트륨, 인산, 인산 칼륨 및 다양한 기타 산 및 염을 포함한다. 일부 양태에서, 둘 이상의 완충제의 혼합물이 사용된다. 완충제 또는 이의 혼합물은 전형적으로 전체 조성물 중량의 약 0.001% 내지 약 4%의 양으로 존재한다. 투여 가능한 약제학적 조성물의 제조 방법은 공지되어 있다. 예시적인 방법은 예컨대, 문헌 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)에 더욱 상세히 기재되어 있다.
- [0709] 제제 또는 조성물은 또한, 세포 또는 시제로 예방 또는 치료되는 특정 징후, 질병 또는 병태에 유용한 하나 이상의 활성 성분을 가질 수 있으며, 여기서 각각의 활성은 서로 악영향을 미치지 않는다. 이러한 활성 성분은 의도된 목적에 유효한 양으로 조합하여 적절하게 존재한다. 따라서, 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 기타 약제학적으로 활성인 시제 또는 약물, 예컨대 화학요법 시제, 예컨대 아스파라기나제, 부술판, 카보플라틴, 시스플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 플루오로우라실, 겐시타빈, 히드록시우레아, 메토틱세이트, 파클리탁셀, 리투시맵, 빈블라스틴 등을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 시제 또는 세포는 염의 형태로, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 투여된다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 산 첨가제 염에는 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산 등의 무기산, 및 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 젖산, 푸마르산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 석신산 및 아틸솔폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산 등의 유기산으로부터 유래된 것들을 포함한다.
- [0710] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 질병 또는 증상을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양, 예컨대 치료적 유효량 또는 예방적 유효량의 시제 또는 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료적 또는 예방적 효능은 치료된 대상체의 주기적인 평가에 의해 모니터링된다. 조건에 따른 며칠 또는 며칠 이상에 걸친 반복된 투여의 경우, 치료는 질병 증상이 바람직하게 억제될 때까지 반복된다. 그러나, 기타 복용량 요법이 유용할 수 있으며 결정될 수 있다. 원하는 복용량은 조성물의 단일 볼루스 투여, 조성물의 다중 볼루스 투여 또는 조성물의 지속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.
- [0711] 시제, 또는 세포는 예를 들어, 볼루스 주입, 주사, 예를 들어 정맥내 또는 피하 주사, 안내 주사, 눈 주위 주사, 망막하 주사, 유리체내 주사, 경 중격 주사, 공막하 주사, 맥락막내 주사, 전방내 주사, 결막하 주사 (subconjunctival injection), 결막하 주사 (subconjunctival injection), 안각건하 주사, 안구후 주사, 안구 주위 주사 또는 후방 공막 부근 전달에 의한 임의의 적절한 수단에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 이들은 비경구, 폐내 및 비내, 및 국소 치료가 필요한 경우, 병변내 투여에 의해 투여된다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 또는 시제의 단일 볼루스 투여에 의해 소정의 투여량이 투여된다. 일부 구현예에서, 이는, 예를 들어 3 일 이하의 기간에 걸쳐, 세포 또는 시제의 다회의 볼루스 투여 또는 세포 또는 시제의 연속 주입 투여에 의해 투여된다.
- [0712] 질병의 예방 또는 치료를 위해, 적절한 투여량은 치료될 질병의 유형, 시제의 유형, 세포 또는 재조합 수용체의 유형, 질병의 중증도 및 경과, 세포가 예방적 또는 치료적 목적으로 투여되는지 여부, 이전의 치료, 대상체의

임상 기록 및 시제 또는 세포에 대한 반응, 주치의의 재량에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 한 번에 또는 일련의 치료를 통해 적절하게 대상체에게 투여된다.

[0713] 세포 또는 시제는 표준 투여 기법, 제제 및/또는 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 조성물의 저장 및 투여를 위한 주사기 및 바이알과 같은 제제 및 장치가 제공된다. 세포와 관련하여, 투여는 자가조직 또는 이종조직일 수 있다. 예를 들어, 면역 반응 세포 또는 전구 세포는 한 대상체로부터 수득될 수 있으며, 동일한 대상체 또는 상이한, 호환이 되는 대상체에 투여될 수 있다. 말초 혈액 유래의 면역 반응 세포 또는 그 후대 (예컨대, 생체 내, 생체 외 또는 시험관 내에서 유래됨)은 카테터 투여, 전신 주사, 국소 주사, 정맥 내 주사 또는 비경구 투여를 비롯한 국소 주사를 통해 투여될 수 있다. 치료적 조성물 (예컨대, 유전자 조작된 면역 반응 세포 또는 신경독성의 증상을 치료 또는 개선하는 시제를 포함하는 약제학적 조성물)을 투여하는 경우, 이는 일반적으로 단위 복용량 주사 가능한 형태 (용액, 현탁액, 에멀전)로 제형화될 것이다.

[0714] 제제는 경구, 정맥 내, 복강 내, 피하, 폐, 경피, 근육 내, 비강 내, 협측, 설하 또는 좌약 투여를 위한 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 시제 또는 세포 집단은 비경구적으로 투여된다. 용어 “비경구”는, 본 명세서에서 사용 시, 정맥 내, 근육 내, 피하, 직장, 질 및 복강 내 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 시제 또는 세포 집단은 정맥 내, 복강 내 또는 피하 주사에 의한 말초 전신 전달을 사용하여 대상체에게 투여된다.

[0715] 일부 구현예에서 조성물은, 일부 양태에서 선택된 pH로 완충될 수 있는 멸균 액체 제조물, 예컨대 등장성 수용액, 현탁액, 에멀전, 분산액 또는 점성 조성물로서 제공된다. 액체 제조물은 일반적으로 겔, 기타 점성 조성물 및 고체 조성물보다 제조하기 용이하다. 또한, 액체 제조물은 특히 주사에 의해 투여하기에 더욱 편리하다. 한편, 점성 조성물은 특정 조직과의 연장된 접촉 시간을 제공하기 위해 적합한 점도 범위 내에서 제형화될 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은 예컨대 물, 식염수, 인산 완충 식염수, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜) 및 이의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있는 담체를 포함할 수 있다.

[0716] 멸균 주사 가능한 용액은 시제 또는 세포를 적합한 담체, 희석제, 또는 멸균수, 생리식염수, 글루코스, 텍스트로스 등과 같은 부형제와 혼합한 것과 같은 용매에 포함시킴으로써 제조될 수 있다.

[0717] 생체 내 투여에 사용되는 제제는 일반적으로 무균성이다. 무균성은, 예컨대 무균성 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0718] **V. 병용 요법**

[0719] 방법, 제조 물품, 용도 또는 조성물의 일부 구현예에서, 세포 요법, 예를 들어 T세포의 복용량 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)은, 일반적으로 세포 요법 이외의 또는 또 다른 세포 요법, 예컨대 CAR<sup>+</sup> T 세포 요법 이외의, 추가적인 치료제 또는 치료요법과 조합으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 세포 요법, 예를 들어 유전적으로 조작된 T 세포, 예컨대 CAR<sup>+</sup> T 세포의 복용량은, 제공된 방법 또는 용도에서, 및/또는 제조 물품 또는 조성물과 함께, 병용 치료 또는 병용 요법의 일부로서, 예컨대 하나 이상의 추가적인 치료적 중재와 동시에, 임의의 순서로 순차적으로 또는 간헐적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 치료적 중재는 B 세포 악성 종양과 같은 질병 또는 병태, 예를 들어 NHL을 치료 또는 예방하기 위한 임의의 시제 또는 치료, 및/또는 조작된 세포 요법의 효능, 지속성, 및/또는 활성을 증가시키기 위한 임의의 시제 또는 치료를 포함한다.

[0720] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은 세포 요법, 예를 들어 T세포 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)의 복용량으로의 치료에 대해 저반응군(poor responder)이거나, 이의 가능성이 있거나 또는 이로 예상되는 대상체, 및/또는 특정 시간 내에 및/또는 어느 정도로 반응하지 않거나, 반응하지 않을 가능성이 있는 및/또는 반응하지 않을 것으로 예상되거나, 반응하지 않는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 세포 요법의 투여 개시 이후 예컨대 1 개월 이내, 2 개월 이내 또는 3 개월 이내에, 완전 반응 또는 전체 반응을 나타내지 않거나 또는 나타낼 가능성이 없거나, 또는 나타낼 것으로 예상되지 않는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 세포 요법의 투여 이후 예컨대 1 개월, 2 개월 또는 3 개월 이내에 진행적 질병(PD)을 나타내거나, 또는 나타낼 가능성이 있거나, 또는 나타낼 것으로 예상되는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포 요법으로 치료되거나 또는 이전에 치료된 복수의 유사하게 위치한 대상체에 기초하여 반응 또는 특정 반응을 나타내지 않을 가능성이 있거나, 예측된다.

[0721] 일부 구현예에서, 세포 요법, 예를 들어 T세포 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)의 복용량에 대해 저반응을 나타낼 수

있거나, 나타낼 가능성이 있는 대상체는, 선행 요법, 선택적으로 화학요법제를 사용한 선행 요법으로의 치료 이후 안정적 또는 진행적 질병 (SD/PD)을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 NHL을 가지는 대상체, Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체, 형질전환된 여포성 림프종 (tFL)을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체 및/또는 MZL 및 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 세포 요법이 단독으로 투여될 때 세포요법에 대한 저조한 반응을 나타내거나 나타낼 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계, 및 추가적인 시제 또는 요법, 예컨대 임의의 기재된 시제 또는 요법과 조합으로 세포 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 병용 요법 방법에서 치료를 위한 대상체는, B 세포 악성 종양, 예컨대 NHL을 가지며, 선행 요법, 선택적으로 화학요법제를 사용한 선행 요법으로의 치료 이후 안정적 또는 진행적 질병 (SD/PD)을 가지며, Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 2이고, 형질전환된 여포성 림프종 (tFL)을 가지거나, 또는 MZL 및 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL을 가지는 것으로 선별된 대상체이다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제 또는 요법은 세포 요법, 예를 들어 T세포 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)의 복용량의 투여 개시 이전에, 이와 동시에 및/또는 이후에 투여될 수 있다.

[0722] 특정 구현예에서, 세포 요법이 투여 이후 대상체의 혈액에서 세포 요법의 약물동력학 (PK)는 세포 요법에 대해 반응한 (예를 들어 CR 또는 OR를 나타내는) 대상체 대 반응하지 않는 (예를 들어 PD를 나타내는) 대상체 사이에 유사하거나 실질적으로 상이하지 않은 것이 밝혀졌다. 일부 구현예에서, 이러한 관찰은 대상체에서 세포 요법이 증폭했거나 증폭하고 있지만, 최적의 효능은 나타내지 않을 수 있음을 나타낸다.

[0723] 일부 상황에서, 세포 요법의 최적 효능은 표적, 예컨대, 표적 항원을 인식하고 이를 표적하는, 대상체 내의 적절한 위치, 종양, 및 이의 환경으로 이동하고, 그곳으로 위치하고 성공적으로 진입하는 상기 투여된 세포의 능력에 달려있을 수 있다. 일부 상황에서, 최적의 효능은, 활성화되는, 증폭하는, 예컨대 세포독성 살상 및 사이토카인과 같은 다양한 인자들의 분비를 포함하는 다양한 효과기 기능을 작용, 지속, 예컨대 장기간 지속, 분화, 진이 또는 특정 표현형적 상태로의 재프로그래밍에 관여 (예컨대, 장기 기억, 덜 분화된, 및 효과기 상태), 질병의 국소적 미세환경에서 면역 억제 상태를 회피하거나 저감, 청소 (clearance) 다음에 효과적이고 강인한 재반응 (recall response) 및 표적 리간드 또는 항체에 대한 재노출을 제공, 및 고갈, 아네르기, 말초 내성, 말단 분화 및/또는 억제 상태로의 분화를 회피하거나 감소시키는 상기 투여된 세포의 능력에 달려있을 수 있다.

[0724] 일부 측면에서, 면역 요법, 예를 들어, T 세포 요법의 효능은 질병 또는 장애의 국소적 미세환경, 예를 들어 TME에 존재하는 면역 억제 활성 또는 인자에 의해 제한될 수 있다. 일부 측면에서, TME는 T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포의 활성, 기능, 증식, 생존 및/또는 지속을 억제할 수 있는 인자 또는 조건을 포함하거나 또는 생성한다.

[0725] 일부 구현예에서, 세포 요법, 예를 들어 T세포 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)의 복용량의 투여 개시 이전에, 이와 동시에 및/또는 이후에 추가적인 시제 또는 요법의 투여는 세포 요법의 활성, 효능 및/또는 지속성을 개선시키고 및/또는 치료되는 대상체의 반응을 개선시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 병용 치료 또는 병용 요법을 위한 추가적인 시제는 세포 요법, 예를 들어 조작된 T 세포 요법, 예컨대 CAR<sup>+</sup> T 세포의 치료적 효과의 효능 및/또는 안전성을 향상, 증진 및/또는 촉진한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 투여된 세포, 예를 들어, 제조합 수용체, 예를 들어 CAR를 발현하는 세포의 효능, 생존 또는 지속성을 향상 또는 개선시킨다.

[0726] 일부 구현예에서, 요법의 추가적인 시제는 항체 또는 세포독성 또는 치료제, 예를 들어, 화학요법제이다. 일부 구현예에서, 치료 또는 요법에 대한 하나 이상의 추가적인 시제는 면역조절제, 면역 체크포인트 억제제, 아데노신 경로 또는 아데노신 수용체 길항제 또는 작용제 및 키나제 억제제이다. 일부 구현예에서, 병용 치료 또는 병용 요법은 추가적인 치료, 예컨대 외과적 치료, 이식, 및/또는 방사선 요법을 포함한다.

[0727] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 단백질 포스포타제 억제제, 키나제 억제제, 사이토카인, 면역조절제, 또는 조절 T (Treg) 세포의 수준 또는 활성을 감소시키는 시제 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 투여되는 세포 요법의 악영향을 감소 또는 개선시킴으로써 안정성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 동일한 질병, 병태 또는 동반 질병을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포의 투여와 관련된 하나 이상의 독성, 악영향 또는 부작용을 개선, 감소 또는 제거할 수 있다.

[0728] 일부 구현예에서, 추가적인 요법, 치료 또는 시제로는 화학요법, 방사선 요법, 수술, 이식, 입양 세포 요법, 항체, 세포독성제, 화학요법제, 사이토카인, 성장 억제제, 항-호르몬제, 키나제 억제제, 항-혈관 형성제, 심장보

호제, 면역 자극제, 면역 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 항생제, 혈관신생 억제제, 대사 조절제 또는 다른 치료제 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 단백질, 펩타이드, 핵산, 소분자 시제, 세포, 독소, 지질, 탄수화물 또는 이의 조합, 또는 임의의 다른 유형의 치료제, 예를 들어 방사선이다. 일부 구현예에서, 추가적인 요법, 시제 또는 치료로는 수술, 화학요법, 방사선 요법, 이식, 재조합 수용체, 예를 들어, CAR를 발현하는 세포의 투여, 키나제 억제제, 면역 체크포인트 억제제, mTOR 경로 억제제, 면역 억제제, 면역 조절제, 항체, 면역 절제제(immunoablative agent), 항체 및/또는 이의 항원 결합 단편, 항체 콘주게이트, 다른 항체 요법, 세포독성, 스테로이드, 사이토카인, 펩타이드 백신, 호르몬 요법, 항대사물질, 대사 조절제, 칼슘 의존성 포스포타제 칼시뉴린 또는 p70S6 키나제 FK506를 억제하거나, 또는 p70S6 키나제를 억제하는 약물, 알킬화제, 안트라사이클린, 유사분열 억제제(vinca alkaloid), 프로테아좀 억제제, G1TR 작용제, 단백질 타이로신 포스포타제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 항암 바이러스, 및/또는 다른 유형의 면역요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제 또는 치료는 골수 이식, 플루다라빈과 같은 화학요법제를 사용한 T 세포 절제 요법, 외부-빔 방사선 요법 (XRT), 사이클로포스파마이드, 및/또는 항체 요법이다.

[0729] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 키나제 억제제, 예를 들어, 브루톤 타이로신 키나제 (Btk)의 억제제, 예를 들어, 이브루티닙이다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 아데노신 경로 또는 아데노신 수용체 길항제 또는 작용제이다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 면역조절제 예컨대 탈리도마이드 또는 탈리도마이드 유도체 (예를 들어, 레날리도마이드)이다. 일부 구현예에서, 추가적인 요법, 시제 또는 치료는 세포독성 또는 화학요법제, 생물학적 요법 (예를 들어, 항체, 예를 들어, 단일클론 항체, 또는 세포 요법), 또는 억제제 (예를 들어, 키나제 억제제)이다.

[0730] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 화학요법제이다. 예시적인 화학요법제로는 안트라사이클린 (예를 들어, 독소루비신, 예컨대 리포소말 독소루비신(liposomal doxorubicin)); 유사분열 억제제 (예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈); 알킬화제 (예를 들어, 사이클로포스파마이드, 다카바진, 멜팔란, 이포스파마이드, 테모졸로마이드); 면역 세포 항체 (예를 들어, 알렘투주맙(alemtuzamab), 겐투주맙(gemtuzumab), 리툽시맙(rituximab), 토시투모맙(tositumomab)); 항대사물질 (including, 예를 들어, 엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 탈아미노효소 억제제 예컨대 플루다라빈); TNFR 당질코르티코이드 유도 TNFR 관련 단백질 (G1TR) 작용제; 프로테아좀 억제제 (예를 들어, 아클라시노마이신 A, 글리오톡신 또는 보르테조미브(bortezomib)); 면역조절제 예컨대 탈리도마이드 또는 탈리도마이드 유도체 (예를 들어, 레날리도마이드)를 포함한다.

[0731] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 면역조절제이다. 일부 구현예에서, 병용 요법은 예컨대 면역억제 신호전달을 억제 또는 면역조절 신호전달을 향상시킴으로써 투여되는 조작된 세포로부터 항-종양 면역 반응, 예를 들어 항-종양 면역 반응을 자극, 증폭 및/또는 향상시킬 수 있는 면역 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 펩타이드, 단백질이거나 또는 소분자이다. 일부 구현예에서, 단백질은 융합 단백질 또는 재조합 단백질일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 면역학적 표적, 예컨대 면역 세포, 예컨대 T 세포, B 세포 또는 항원-제시 세포에서 발현되는 세포 표면 수용체에 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 면역조절제는 항체 또는 항원-결합 항체 단편, 융합 단백질, 소분자 또는 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 결합 분자, 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물은 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대 단일클론 항체인 추가적인 시제와 함께 조합하여 투여된다.

[0732] 일부 구현예에서, 면역조절제는 면역 체크포인트 경로의 요소를 차단, 억제 또는 중화한다. 면역계는 자기-내성을 유지하고 면역 반응을 조절하는 데 관련된 다수의 억제 경로를 갖는다. 종양은 특정한 면역-체크포인트 경로를 면역 저항의 주요 메커니즘으로 사용할 수 있는데, 특히 종양 항원에 특이적인 T 세포에 대하여 (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12: 252-264), 예컨대 CAR-발현 세포와 같은 조작된 세포이다. 많은 그러한 면역 체크포인트는 리간드-수용체 상호 작용에 의해 시작되기 때문에, 그 리간드 및/또는 그들의 수용체에 대한 항체에 의해 쉽게 차단될 수 있다. 대부분의 항암제와 달리, 체크 포인트 억제제는 반드시 종양 세포를 직접 표적으로 삼지는 않지만, 면역계의 내인성 항종양 활성을 증가시키기 위해 림프구 수용체 또는 이들의 리간드를 오히려 표적으로 삼는다.

[0733] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 길항제 분자인 면역 조절제이거나 또는 면역 체크포인트 분자를 포함하여 분자, 또는 신호전달 경로의 기능을 억제 또는 차단할 수 있는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자 또는 경로는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG-3, TIM3, VISTA, 아데노신 2A 수용체(A2AR), 또는 아데노신 또는 임의의 전술한 경로를 포함하는 경로이다. 특정 구현예에서, 면역 체크포인트 경로를 차단하는 길항제성 분자, 예컨대 소분자, 핵산 억제제 (예를 들어, RNAi) 또는 항체 분자는, 암 및 다른 질환

병에 대한 유망한 면역요법 수단이 되고 있다.

- [0734] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 하나 이상의 체크포인트 단백질을 전부 또는 부분적으로 감소, 억제, 방해 또는 조절하는 분자이다. 체크포인트 단백질은 T-세포 활성화 또는 기능을 조절한다. 이러한 단백질은 T-세포 반응의 공동자극 또는 억제 상호작용을 담당한다. 면역 체크포인트 단백질은 생체 면역 반응의 자기-내성과 기간 및 크기를 조절하고 유지한다.
- [0735] 면역 체크포인트 억제제로는 면역계의 억제 경로를 통계적으로 유의한 방식으로 차단 또는 억제하는 임의의 시제를 포함한다. 이러한 억제제는 면역 체크포인트 수용체, 리간드 및/또는 수용체-리간드 상호 작용에 결합 및 그를 방해 또는 억제하는, 작은 분자 억제제나 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 특정 수용체의 조절, 강화 및/또는 자극은 면역 체크포인트 경로 요소를 극복할 수 있다. 방해, 억제, 조절, 강화 및/또는 자극을 위하여 표적화될 수 있는 예시적인 면역 체크포인트 분자는 PD-1 (CD279), PD-L1 (CD274, B7-H1), PDL2 (CD273, B7-DC), CTLA-4, LAG-3 (CD223), TIM-3, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GITR (TNFRSF18, AITR), CD40, OX40 (CD134, TNFRSF4), CXCR2, 종양 관련 항원 (TAA), B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4 (CD2 패밀리를 포함하는 분자에 속하고, 모든 NK,  $\gamma$   $\delta$  및 기억 CD8<sup>+</sup> ( $\alpha$   $\beta$  T 세포 상에서 발현된다), CD160 (BY55라고도 불림), CGEN-15049, CEACAM (예컨대, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GAL9, 아데노신, 및 전환 성장 인자 수용체 (TGFR; 예컨대, TGFR 베타)를 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 면역 체크포인트 억제제는 상기 분자들 중 임의의 것 하나 이상의 활성화에 결합 및 그를 차단 또는 억제 및/또는 증가 또는 자극하는 항체, 또는 그의 항원 결합 단편, 또는 기타 결합 단백질을 포함한다.
- [0736] 예시적인 면역 체크포인트 억제제는 트레멜리루마브 (CTLA-4 차단 항체, 티실리루마브로도 알려짐, CP-675,206), 항-OX40, PD-L1 단일클론 항체 (항-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (PD-1 블로커), 니볼루마브 (항-PD-L1 항체), CT-011 (항-PD-1 항체), BY55 단일클론 항체, AMP224 (항-PD-L1 항체), BMS-936559 (항-PD-L1 항체), MPLDL3280A (항-PD-L1 항체), MSB0010718C (항-PD-L1 항체) 및 이필리루마브 (항-CTLA-4 항체, Yervoy®로도 알려짐, MDX-010 및 MDX-101)을 포함한다. 면역조절 항체의 예시는 다클리주마브 (Zenapax), 베바시주마브 (Avastin® 바실릭 시마브, 이플리루마브, 니볼루마브, 캄브롤리주마브, MPDL3280A, 피딜리주마브 (CT-011), MK-3475, BMS-936559, MPDL3280A (아케졸리주마브), tremelimumab, IMP321, BMS-986016, LAG525, 우렐루마브, PF-05082566, TRX518, MK-4166, 다세투주마브 (SGN-40), 루카투무마브 (HCD122), SEA-CD40, CP-870, CP-893, MEDI6469, MEDI6383, MOXR0916, AMP-224, MSB0010718C (아벨루마브), MEDI4736, PDR001, rHiGM12B7, 울로코프루마브, BKT140, 발리루마브 (CDX-1127), ARGX-110, MGA271, 릴릴루마브 (BMS-986015, IPH2101), IPH2201, ARGX-115, 예막투주마브, CC-90002 및 MNRP1685A 또는 그 항체-결합 단편을 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 예시적인 면역조절제는, 예컨대 아푸투주마브 (Roche®에서 구득가능); 페그필그라스티프 (Neulasta® 레날리도마이드 (CC-5013, Revlimid® 탈리도마이드 (Thalomid®) 악티미드 (CC4047); 및 IRX-2 (IRX Therapeutics로부터 구득가능한, 인간 사이토카인, 예컨대 인터루킨 1, 인터루킨 2 및 인터페론 감마, CAS 951209-71-5의 혼합물)을 들 수 있다.
- [0737] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 세포 예정사 1 (PD-1)에 결합 및/또는 이를 억제하는 시제이다. PD-1은 B 세포, NK 세포 및 T 세포에서 발현되는 면역 체크포인트 단백질이다 (Shinohara et al., 1995, Genomics 23:704-6; Blank et al., 2007, Cancer Immunol Immunother 56:739-45; Finger et al., 1997, Gene 197:177-87; Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264). PD-1의 주요 역할은 자가 면역을 제한 할 뿐만 아니라, 감염에 반응하는 염증화 중에 말초 조직에서 T 세포의 활성을 제한하는 것이다. PD-1 발현은 활성화된 T 세포에서 유도되고, PD-1의 그의 내인성 리간드 중 하나에 대한 결합은 자극성 키나아제를 억제함으로써 T-세포 활성화를 억제하는 작용을 한다. 또한, PD-1은 TCR "정지 신호"를 억제하는 작용을 한다. PD-1은 Treg 세포 상에서 높게 발현되며 리간드의 존재하에서 그들의 증식을 증가시킬 수 있다 (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12: 252-264). 항-PD 1 항체는 흑색 종, 비소세포 폐암, 방광암, 전립선암, 대장암, 두경부암, 삼중-음성 유방암, 백혈병, 림프종 및 신세포 암의 치료에 사용되어 왔다 (Topalian et al., 2012, N Engl J Med 366:2443-54; Lipson et al., 2013, Clin Cancer Res 19:462-8; Berger et al., 2008, Clin Cancer Res 14:3044-51; Gildener-Leapman et al., 2013, Oral Oncol 49:1089-96; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85). 예시적인 항-PD-1 항체는 니볼루마브 (Opdivo, BMS), 캄브롤리주마브 (Keytruda, Merck), 피딜리주마브 (CT-011, Cure Tech), 람브롤리주마브 (MK-3475, Merck), 및 AMP-224 (Merck)를 포함하고, 니볼루마브 (Opdivo로도 칭함, BMS-936558 또는 MDX1106;

Bristol-Myers Squibb)은 PD-1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 단일클론 항체이다. 니볼루맵 (클론 5C4) 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 기타 인간 단일클론 항체는 US 8,008,449 및 WO 2006/0121168에 기재되어 있다. 피딜리주맵 (CT-011, Cure Tech)는 PD-1에 결합하는 인간화 IgG1k 단일클론 항체이다. 피딜리주맵 및 기타 인간화 항-PD-1 단일클론 항체가 WO2009/101611에 기재되어 있다. 캄브롤리주맵 (이전에는 램브롤리주맵으로 알려졌으며, Keytruda, MK03475; MERCK,라고도 불림)은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG4 단일클론 항체이다. 캄브롤리주맵 및 기타 인간화 항-PD-1 항체는 US 8,354,509 및 국제 특허 출원 공개 WO2009/114335에 기재되어 있다. 다른 항-PD-1 항체는, 다른 것 중에서도, AMP 514 (Amplimmune)를 포함하며, 예를 들어 US 8,609,089, US 2010028330, US 20120114649 및/또는 US 20150210769에 기재된 항 PD-1 항체이다. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; 예를 들어 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기재되어 있음)는 PD-1 및 B7-H1 사이의 상호 작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 용해성 수용체이다.

[0738] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 PD-L1 (CD274 및 B7-H1로도 알려짐) 및/또는 PD-L2 (CD273 및 B7-DC로도 알려짐)에 결합 및/또는 이를 억제하는 시제이다. PD-L1 및 PD-L2는, 활성화된 T 세포, B 세포, 골수 세포, 대식세포 및 일부 유형의 종양 세포에서 발견되는, PD-1의 리간드이다. 항-종양 요법은 항-PD-L1 항체에 초점을 맞춘다. PD-1과 PD-L1의 복합체는 CD8<sup>+</sup> T 세포의 증식을 억제하고 면역 반응을 감소시킨다 (Topalian et al., 2012, N Engl J Med 366:2443-54; Brahmer et al., 2012, N Eng J Med 366:2455-65). 항-PD-L1 항체는 비소세포 폐암, 흑색종, 대장암, 신세포암, 췌장암, 위암, 난소암, 유방암 및 혈액학적 악성 종양의 치료에 사용되어 왔다 (Brahmer et al., 2012, N Eng J Med 366:2455-65; Ott et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5300-9; Radvanyi et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5541; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85; Berger et al., 2008, Clin Cancer Res 14:13044-51). 예시적인 항-PD-L1 항체는 MDX-1105 (Medarex), MEDI4736 (Medimmune), MPDL3280A (Genentech), BMS-935559 (Bristol-Myers Squibb) 및 MSB0010718C를 포함한다. MEDI4736 (Medimmune)은 PD-L1에 결합하고, PD-1와 리간드의 상호작용을 억제하는 인간 단일클론 항체이다. MDPL3280A (Genentech/Roche)는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 단일클론 항체이다. PD-L1에 대한 MDPL3280A 및 다른 인간 단일클론 항체는 미국 특허 7,943,743 및 미국 공개 특허 공보 20120039906에 기재되어 있다. 다른 항-PD-L1 결합 제제는 YW243.55.S70 (WO2010/077634 참조), 및 MDX-1105 (BMS-936559로도 칭해지고, 예컨대 WO2007/005874에 기재되는 항-PD-L1 결합 제제)를 포함한다.

[0739] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는, CD152로도 알려진 세포독성 T-림프구-관련 항원 (CTLA-4)의 억제제이거나, 또는 CTLA-4에 결합하는 시제이다. CTLA-4는 T-세포 활성화를 조절하는 기능을 하는 공동 억제 분자이다. CTLA-4는 T-세포 상에서만 배타적으로 발현되는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이다. CTLA-4는 T-세포 활성화를 억제하는 작용을 하며, 헬퍼 T-세포 활성을 억제하고 조절 T-세포 면역 억제 활성을 증가시키는 것으로 보고된다. CTLA-4의 정확한 작용 메커니즘은 연구 중에 있지만, 이것은 CD80 및 CD86에 결합함에 있어서 CD28을 압도할 뿐 아니라, T 세포에 억제 신호를 적극적으로 전달함으로써 T 세포 활성화를 억제한다는 것이 제안되었다 (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264). 항-CTLA-4 항체는 흑색종, 전립선암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암의 치료에 대한 임상 시험에서 사용되어 왔다 (Robert & Ghiringhelli, 2009, Oncologist 14:848-61; Ott et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5300; Weber, 2007, Oncologist 12:864-72; Wada et al., 2013, J Transl Med 11:89). 항-CTLA-4의 중요한 특징은 항-종양 효과의 동력학으로서, 생리학적 반응에 필요한 초기 치료 후 최대 6 개월의 지체 기간을 갖는다. 어떤 경우에는, 치료 시작 후, 감소가 보이기 전에 종양은 실제로 크기가 증가 할 수 있다 (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264). 예시적인 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵 (Bristol-Myers Squibb) 및 트레멜리무맵 (Pfizer)을 포함한다. 이필리무맵은 전이성 흑색종 치료에 대하여 최근 FDA 승인을 받았다 (Wada et al., 2013, J Transl Med 11:89).

[0740] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 CD223로도 알려진, 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3)에 결합 및/또는 이를 억제하는 시제이다. LAG-3는 다른 면역 체크포인트 단백질이다. LAG-3은 림프구 활성의 저해와 관련되고 경우에 따라 림프구 아네르기의 유도과 관련된다. LAG-3는 B 세포, NK 세포 및 수지상 세포를 비롯한 면역계의 다양한 세포 상에서 발현된다. LAG-3는 MHC 클래스 II 수용체에 대한 천연 리간드인데, 이는 강력한 면역-억제 활성을 지닌 것들을 비롯하여 흑색종-침윤 T 세포 상에서 실질적으로 발현된다. 예시적인 항-LAG-3 항체는 LAG-3를 표적으로 하는 단일클론 항체인 BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)을 포함한다. IMP701 (Immutep)은 길항제 LAG-3 항체이며 IMP731 (Immutep 및 GlaxoSmithKline)은 고갈성 (depleting) LAG-3 항체이다. 다른 LAG-3 억제제는 MHC 클래스 II 분자에 결합

하고 항원 제시 세포 (APC)를 활성화시키는, LAG-3의 가용성 부분 및 Ig의 재조합 융합 단백질인 IMP321 (Immutep)을 포함한다. 다른 항체는 예를 들어 WO2010/019570 및 US 2015/0259420에 기재되어 있다.

[0741] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인-3 (TIM-3)에 결합 및/또는 이를 억제하는 시제이다. 활성화된 Th1 세포에서 최초로 확인된 TIM-3은 면역 반응의 음성 조절자인 것으로 나타났다. TIM-3의 차단은 T-세포 매개 항-종양 면역을 촉진하고 다양한 범주의 마우스 종양 모델에서 항-종양 활성을 갖는다. TIM-3 차단과, TSR-042, 항-CD137 항체 및 기타와 같은 다른 면역치료 제제의 조합은 항-종양 효과를 증가시키는데 있어서 부가적 또는 시너지적일 수 있다. TIM-3 발현은 흑색종, NSCLC 및 신장암을 비롯한 다수의 상이한 종양 유형과 관련되어 있으며, 더하여, 종양 내 TIM-3의 발현은 NSCLC, 자궁 경부암, 및 위암을 비롯한 광범위한 종양 유형에 걸쳐 열악한 예후와 관련된 것으로 나타났다. TIM-3의 차단은 또한 많은 만성 바이러스성 질병에 대한 면역 증진을 촉진하는데도 중요하다. TIM-3는 또한, 존재한다면, 이들 중 어느 것이 항-종양 반응의 조절과 관련이 있는지는 현재 명확하지 않지만, 갈렉틴-9, 포스파티딜세린 및 HMGB1을 포함하는 다수의 리간드와 상호 작용하는 것으로 나타났다. 일부 구현예에서, TIM-3를 표적으로 하는 항체, 항체 단편, 소분자 또는 펩타이드 억제제는 TIM-3의 IgV 도메인에 결합하여 그의 리간드와의 상호 작용을 억제할 수 있다. TIM-3를 억제하는 예시적인 항체 및 펩타이드는 US 2015/0218274, WO2013/006490 및 US 2010/0247521에 기재되어 있다. 다른 항-TIM-3 항체는 인간화된 버전의 RMT3-23 (Ngiow et al., 2011, Cancer Res, 71: 3540-3551) 및 클론 8B.2C12 (Monney et al., 2002, Nature, 415: 536 -541)을 포함한다. TIM-3 및 PD-1을 억제하는 이중-특이적 항체는 US 2013/0156774에 기재되어 있다.

[0742] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 CEACAM 억제제 (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5 억제제)인 시제이다. 일부 구현예에서, CEACAM의 억제제는 항-CEACAM 항체 분자이다. 예시적인 항-CEACAM-1 항체는 WO 2010/125571, WO 2013/082366 WO 2014/059251 및 WO 2014/022332에 기재되어 있는데, 예를 들어, US 2004/0047858, US 7,132,255 및 WO 99/052552에 기재되는 바, 예컨대 단일클론 항체 34B1, 26H7 및 5F4; 또는 그들의 재조합 형태이다. 일부 구현예에서, 항-CEACAM 항체는 예를 들어 문헌 [Zheng et al. PLoS One. (2011) 6(6): e21146)]에 기재된 바와 같이 CEACAM-5와 결합하거나, 예컨대 WO 2013/054331 및 US 2014/0271618에 기재된 바와 같이 CEACAM-1 및 CEACAM-5와 교차 반응한다.

[0743] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 CD137로도 알려진, 4-1BB에 결합 및/또는 이를 억제하는 시제이다. 4-1BB는 TNFR 슈퍼패밀리에 속하는 막횡단 당단백질이다. 4-1BB 수용체는 활성화된 T 세포 및 B 세포 및 단핵구 상에 존재한다. 예시적인 항-4-1BB 항체는 잠재적 면역 자극 및 항신생물 활성을 갖는 우렐루맵 (BMS-663513)이다.

[0744] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 OX40 및 CD134로도 알려진, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 일원 4 (TNFRSF4)에 결합 및/또는 이를 억제하는 시제이다. TNFRSF4는 TNFR 슈퍼패밀리의 또 다른 일원이다. OX40는 휴지 나이브 T 세포에서 구성적으로 발현되지 않으며 2차 공동자극 면역 체크포인트 분자로서 작용한다. 예시적인 항-OX40 항체는 MEDI6469 및 MOXR0916이다 (RG7888, Genentech).

[0745] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 조절 T 세포 (Treg) 집단을 감소시키는 시제 또는 분자이다. Treg 세포의 수를 감소 (예를 들어, 고갈) 시키는 방법은 기술 분야 내에 공지되어 있으며, 예를 들어, CD25 고갈, 사이클로포스파마이드 투여, 및 당질코르티코이드-유도 TNFR 패밀리 관련 유전자 (GITR) 기능 조절을 포함한다. GITR은 활성화된 T 세포에서 상호조절되어 면역계를 강화시키는 TNFR 슈퍼패밀리의 일원이다. 성분채집술 이전에 또는 조작된 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포의 투여 이전에 대상체에서 Treg 세포의 수를 감소시키면, 종양 미세환경에서 원하지 않는 면역 세포 (예를 들어, Treg)의 수를 감소시키고, 대상체의 재발 위험을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 GITR를 표적화하는 및/또는 GITR 기능을 조절하는 분자, GITR 작용제 및/또는 예컨대 조절 T 세포 (Treg)를 고갈시키는 GITR 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 사이클로포스파마이드를 포함한다. 일부 구현예에서, GITR 결합 분자 및/또는 GITR 기능 조절 분자 (예를 들어, GITR 작용제 및/또는 Treg 고갈 GITR 항체)는 조작된 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포 이전에 투여된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, GITR 작용제는 세포의 성분채집술 이전에 투여된다. 일부 구현예에서, 사이클로포스파마이드는 대상체에게 조작된 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포의 투여 (예를 들어, 주입 또는 재주입) 이전, 또는 세포의 성분채집술 이전에 투여된다. 일부 구현예에서, 사이클로포스파마이드 및 항-GITR 항체는 대상체에게 조작된 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포

의 투여 (예를 들어, 주입 또는 재주입) 이전, 또는 세포의 성분채집술 이전에 투여된다.

- [0746] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 G1TR 작용제인 시제이다. 예시적인 G1TR 작용제로는, 예를 들어, G1TR 융합 단백질 및 항-G1TR 항체 (예를 들어, 이가 항-G1TR 항체), 예를 들어, 미국 특허 6,111,090, 유럽 특허 090505B 1, 미국 특허 8,586,023, PCT 공보: WO 2010/003118 및 2011/090754에 기재된 G1TR 융합 단백질, 또는 예를 들어, 미국 특허 7,025,962, 유럽 특허 1947183B 1, 미국 특허 7,812,135, 미국 특허 8,388,967, 미국 특허 8,591,886, 유럽 특허 EP 1866339, PCT 공보 WO 2011/028683, PCT 공보 WO 2013/039954, PCT 공보 WO2005/007190, PCT 공개특허출원 WO 2007/133822, PCT 공개특허출원 WO2005/055808, PCT 공개특허출원 WO 99/40196, PCT 공개특허출원 WO 2001/03720, PCT 공개특허출원 WO99/20758, PCT 공개특허출원 WO2006/083289, PCT 공개특허출원 WO 2005/115451, 미국 특허 7,618,632, 및 PCT 공개특허출원 WO 2011/051726에 기재된 항-G1TR 항체를 포함한다. 예시적인 항-G1TR 항체는 TRX518이다.
- [0747] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 투여되는 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포의 종양 침윤 또는 전이를 향상시킨다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 CD40, 예컨대 CD40L, 예를 들어, 재조합 인간 CD40L를 자극한다. 분화 클러스터 40 (CD40)은 또한 TNFR 슈퍼패밀리의 일원이다. CD40은 항원-제시 세포에서 발견되는 공동자극 단백질이며 광범위한 면역 및 염증성 반응을 매개한다. CD40은 또한 일부 악성 종양에서 발현되어, 증식을 촉진한다. 예시적인 항-CD40 항체는 다세투주맵 (SGN-40), 루카투무맵 (Novartis, 길항제), SEA-CD40 (Seattle Genetics), 및 CP-870,893이다. 일부 구현예에서, 종양 침윤을 향상시키는 추가적인 시제로는 타이로신 키나제 억제제 수니티닙, 헤파라나제(heparanase), 및/또는 케모카인 수용체 예컨대 CCR2, CCR4, 및 CCR7을 포함한다.
- [0748] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제인 면역조절제이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 세레블론 (CRBN)에 결합한다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합한다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 CRBN 및 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합한다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 CRBN의 단백질 또는 유전자 발현을 상향 조절한다. 일부 측면에서, CRBN은 CRL4<sup>CRBN</sup> E3 유비퀴틴 리가아제의 기질 아답터이며, 효소의 특이성을 조절한다. 일부 구현예에서, CRB 또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체에의 결합은 E3 유비퀴틴 리가아제 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 IKZF1 (Ikaros) 및 IKZF3 (Aiolos)의 유비퀴틴화를 유도하고 및/또는 IKZF1 (Ikaros) 및 IKZF3 (Aiolos)의 분해를 유도한다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 CRL4<sup>CRBN</sup> E3 유비퀴틴 리가아제에 의한 카제인 키나아제 1A1 (CK1a)의 유비퀴틴화를 유도한다. 일부 구현예에서, CK1a의 유비퀴틴화는 CK1a 분해를 결과한다.
- [0749] 일부 구현예에서, 면역조절제는 Ikaros (IKZF1) 전사 인자의 억제제이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 Ikaros의 유비퀴틴화를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 Ikaros의 분해를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 Ikaros의 단백질 또는 유전자 발현을 하향 조절한다. 일부 구현예에서, 면역조절제의 투여는 Ikaros 단백질 수준의 감소를 일으킨다.
- [0750] 일부 구현예에서, 면역조절제는 Aiolos (IKZF3) 전사 인자의 억제제이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 Aiolos의 유비퀴틴화를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 Aiolos의 분해를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 Aiolos의 단백질 또는 유전자 발현을 하향 조절한다. 일부 구현예에서, 면역조절제의 투여는 Aiolos 단백질 수준의 감소를 일으킨다.
- [0751] 일부 구현예에서, 면역조절제는 Ikaros (IKZF1) 및 Aiolos (IKZF3) 전사 인자 양자 모두의 억제제이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 Ikaros 및 Aiolos 양자 모두의 유비퀴틴화를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 Ikaros 및 Aiolos 양자 모두의 분해를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 Ikaros 및 Aiolos 양자 모두의 단백질 또는 유전자 발현을 하향 조절한다. 일부 구현예에서, 면역조절제의 투여는 Ikaros의 단백질 수준 및 Aiolos의 단백질 수준 양자 모두의 감소를 일으킨다.
- [0752] 일부 구현예에서, 면역조절제는 선택적 사이토카인 억제 약물 (SelCID)이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 포스포다이에스테라제-4 (PDE4)의 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 CDC25 포스파타제의 효소 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 CDC25 포스파타제의 세포 내 이동을 변경시킨다.
- [0753] 일부 구현예에서, 면역조절제는 탈리도마이드 (2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1H-아이소인돌-1,3(2H)-디온) 또



소(3-피페리딜))-아이소인돌린-1,3-디온; N-(2-(2,6-다이옥소-피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-4-일메틸)-아세트아마이드; N-((2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)메틸)사이클로프로필-카복사마이드; 2-클로로-N-((2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)메틸)아세트아마이드; N-(2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)-3-피리딜카복사마이드; 3-(1-옥소-4-(벤질아미노)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온; 2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-4-(벤질아미노)아이소인돌린-1,3-디온; N-((2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)메틸)프로판아마이드; N-((2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)메틸)-3-피리딜카복사마이드; N-((2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)메틸)헵탄아마이드; N-((2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)메틸)-2-푸릴카복사마이드; {N-(2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)카바모일}메틸 아세테이트; N-(2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)헵탄아마이드; N-(2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)-2-티에닐카복사마이드; N-([2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일]메틸)(뷰틸아미노)카복사마이드; N-([2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일]메틸)(옥틸아미노)카복사마이드; 또는 N-([2-(2,6-다이옥소(3-피페리딜))-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일]메틸)(벤질아미노)카복사마이드이다.

[0769] 일부 구현예에서, 면역조절제는 각각이 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 출원 공개 2002/0045643, 국제 공개 WO 98/54170, 및 미국 특허 6,395,754에 개시되는 아이소인돌-면역조절 화합물 부류에 속하는 화합물이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 5,798,368에 개시되는 테트라 치환된 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 6,403,613에 개시되는 1-옥소 및 1,3-다이옥소-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일) 아이소인돌린이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 양자 모두 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 6,380,239 및 미국 특허 7,244,759에 기재되는 바와 같이 인돌린 고리의 4- 또는 5-위치에서 치환된 1-옥소 또는 1,3-다이옥소아이소인돌린이다.

[0770] 일부 구현예에서, 면역조절제는 2-(4-아미노-1-옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일)-4-카바모일-뷰티르산 또는 4-(4-아미노-1-옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일)-4-카바모일-뷰티르산이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 4-카바모일-4-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일}-뷰티르산, 4-카바모일-2-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일}-뷰티르산, 2-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일}-4-페닐카바모일-뷰티르산, 또는 2-{4-[(퓨란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일}-글루타르산이다.

[0771] 일부 구현예에서, 면역조절제는 참조로서 본 발명에 포함되는 미국 특허 6,458,810에 기재되는 바와 같은 2-위치에서 2,6-다이옥소-3-하이드록시피페리딘-5-일로 치환되는 아이소인돌린-1-온 또는 아이소인돌린-1,3-디온이다. 일부 구현예에서, 면역조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온, 또는 그의 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정체, 클라스레이트 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역조절 화합물은 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온이다.

[0772] 일부 구현예에서, 면역조절제는 [Oshima, K. et al., Nihon Rinsho., 72(6):1130-5 (2014)]; [Millrine, D. et al., Trends Mol Med., 23(4):348-364 (2017)]; 및 [Collins, et al., Biochem J., 474(7):1127-1147 (2017)]에 기재되는 바와 같다.

[0773] 일부 구현예에서, 면역조절제는 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드의 입체 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정체, 클라스레이트 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드, 레날리도마이드의 입체 이성질체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정체, 클라스레이트 또는 다형체이다. 일부 구현예에서, 면역조절 화합물은 레날리도마이드 또는 ((RS)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-다이하이드로-2H-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온)이다.

[0774] 일부 구현예에서, 추가적인 시제로는 탈리도마이드 약물 또는 이의 유사체 및/또는 이의 유도체, 예컨대 레날리도마이드, 포말리도마이드 또는 아프레밀라스트(apremilast)를 포함한다. 예를 들어, [Bertilaccio et al., Blood (2013) 122:4171, Otahal et al., Oncoimmunology (2016) 5(4):e1115940; Fecteau et al., Blood (2014) 124(10):1637-1644 및 Kuramitsu et al., Cancer Gene Therapy (2015) 22:487-495)]를 참조한다. 레날리도마이드 ((RS)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-다이하이드로-2H-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온; Revlimid

로도 알려짐)는 탈리도마이드의 합성 유도체이며, T 세포와 항원 제시 세포 (APC) 사이에 면역 스냅스 형성의 시행을 포함하여 다중 면역조절 효과를 가진다. 예를 들어, 일부 경우에는, 레날리도마이드가 T 세포 반응을 조절하여 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포에서 인터루킨 (IL)-2 생산을 증가시키고, Th2에서 Th1 로의 T 헬퍼 (Th) 반응의 이동을 유도하고, T 세포의 조절 하위세트 (Tregs)의 증폭을 억제하고, 여포성 림프종 및 만성 림프성 백혈병 (CLL)에서 면역학적 시냅스의 기능을 개선시킨다 (Otahal et al., *Oncoimmunology* (2016) 5(4):e1115940). 레날리도마이드는 또한 다발성 골수종 (MM) 환자에서 직접 종양세포파괴성 (tumoricidal)을 갖고 지지 세포, 예컨대 림프성 조직의 미세환경에서 발견되는 간호-유사 세포 (nurse-like cell)에 영향을 주어 CLL 종양 세포의 생존을 직접 및 간접적으로 조절한다. 레날리도마이드는 또한, CD3 결합 또는 수지상 세포-매개 활성화를 통해 T 세포의 활성화에 반응하여 T-세포 증식 및 인터페론- $\gamma$  생산을 증가시킬 수 있다. 레날리도마이드는 또한 악성 B 세포가 CD80, CD86, HLA-DR, CD95 및 CD40과 같은 면역자극 분자를 높은 수준으로 발현하도록 유도할 수 있다 (Fecteau et al., *혈액* (2014) 124(10):1637-1644). 일부 구현예에서, 레날리도마이드는 하루에 약 1 mg 내지 약 20 mg, 예를 들어, 하루에 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg, 약 5 mg 내지 약 15 mg, 예컨대 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 20 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 레날리도마이드는 약 10  $\mu$ g/kg 내지 5 mg/kg, 예를 들면 약 100  $\mu$ g/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 200  $\mu$ g/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 400  $\mu$ g/kg 내지 약 600  $\mu$ g/kg, 예컨대 500  $\mu$ g/kg의 투여량으로 투여된다.

[0775] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 B-세포 억제제이다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3, 또는 ROR1의 억제제, 또는 이의 조합 중에서 선택된 하나 이상의 B-세포 억제제이다. 일부 구현예에서, B-세포 억제제는 항체 (예를 들어, 단일 또는 이중특이성 항체) 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 표적 B-세포 표적, 예를 들어, CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3, 또는 ROR1을 표적화하는 제조합 수용체를 발현하는 조작된 세포이다.

[0776] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 CD20 억제제, 예를 들어, 항-CD20 항체 (예를 들어, 항-CD20 단일- 또는 이중-특이성 항체) 또는 이의 단편이다. 예시적인 항-CD20 항체로는 리툽시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙 (GA101 또는 RO5072759으로도 알려짐), 벨투주맙, 오비누투주맙, TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals), 오카라투주맙 (AME-133v 또는 ocaratuzumab로도 알려짐), 및 Pro131921 (Genentech)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, [Lim et al. *Haematologica*. (2010) 95(1):135-43]를 참조한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 리툽시맙을 포함한다. 리툽시맙은 CD20에 결합하여, CD20 발현 세포의 세포 분해를 유발하는 키메라 마우스/인간 단일클론 항체 IgG1 카파이다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 리툽시맙을 포함한다. 일부 구현예에서, CD20 억제제는 소분자이다.

[0777] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 CD22 억제제, 예를 들어, 항-CD22 항체 (예를 들어, 항-CD22 단일- 또는 이중-특이성 항체) 또는 이의 단편이다. 예시적인 항-CD22 항체는 에프라투주맙 및 RFB4를 포함한다. 일부 구현예에서, CD22 억제제는 소분자이다. 일부 구현예에서, 항체는 선택적으로 제2 시제에, 예컨대 화학요법에 컨주게이션된, 단일특이적 항체이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항체는 항-CD22 단일클론 항체-MMAE 콘주게이트 (예를 들어, DCDT2980S)이다. 일부 구현예에서, 항체는 항-CD22 항체의 scFv, 예를 들어, 항체 RFB4의 scFv이다. 일부 구현예에서, scFv는 슈도모나스 외독소-A의 전체 또는 단편에 접합된다 (예를 들어, BL22). 일부 구현예에서, scFv는 슈도모나스 외독소-A의 단편 (예를 들어, 38 kDa 단편) 또는 전체에 접합된다 (예를 들어, 목세투모맙 파수도독소). 일부 구현예에서, 항-CD22 항체는 선택적으로 독소에 콘주게이션된, 항-CD19/CD22 이중특이성 항체이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항-CD22 항체는, 선택적으로 디프테리아 독소 (DT)의 전체 또는 일부에 연결된, 예를 들어, 디프테리아 독소 (DT)의 처음 389개의 아미노산, DT 390, 예를 들어, DT2219ARL와 같은 리간드-지향 독소) 항-CD19/CD22 이중특이성 부분 (예를 들어, 인간 CD19 및 CD22를 인식하는 2 개의 scFv 리간드)을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이성 부분 (예를 들어, 항-CD 19/항-CD22)은 독소 예컨대 탈당화된 리신 A 사슬 (예를 들어, Combotox)에 연결된다.

[0778] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 사이토카인이거나 또는 종양 미세환경에서 사이토카인의 증가된 발현을 유도하는 시제이다. 사이토카인은 T 세포 팽창, 분화, 생존, 및 항상성에 관련된 중요한 기능을 갖는다. 제공된 방법 또는 용도에서 병용 요법을 받는 대상체에게 투여되는 사이토카인, 본 명세서에 제공된 제조합 수용체, 세포 및/또는 조성물은 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-18, 및 IL-21 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여되는 사이토카인은 IL-

7, IL-15, 또는 IL-21, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 조작된 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포의 투여에 대해 차선의 반응을 가지는 대상체에게 사이토카인을 투여하면, 투여되는 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포의 효능 및/또는 항-종양 활성을 개선시킨다.

[0779] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 사이토카인, 예컨대 또 다른 세포에 세포 간 매개체로서 작용하는 단백질이다. 이러한 사이토카인의 예로는 림포카인, 모노카인, 및 통상의 폴리펩티드 호르몬이다. 사이토카인 중에서도, 성장 호르몬, 예컨대, 인간 성장 호르몬, N-메티오닐 인간 성장 호르몬, 및 소 성장 호르몬; 부갑상선 호르몬; 티록신; 인슐린; 프로인슐린; 릴락신; 프로릴락신; 당단백질 호르몬, 예컨대, 난포 자극 호르몬 (FSH), 갑상샘 자극 호르몬 (TSH), 및 황체 호르몬 (LH); 간 성장 인자; 섬유모세포 성장 인자; 프로락틴; 태반 젖샘자극호르몬; 종양 괴사 인자-알파 및 -베타; 물리관-억제 물질; 마우스 생식샘자극호르몬-연관 펩티드; 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자; 인테그린; 트롬보포이에틴 (TPO); 신경 성장 인자 (NGF), 예컨대, NGF-베타; 혈소관-성장 인자; 전환 성장 인자 (TGF), 예컨대, TGF-알파 및 TGF-베타; 인슐린-유사 성장 인자-I 및 -II; 에리트로포이에틴 (EPO); 골유도 인자; 인터페론, 예컨대, 인터페론-알파, 베타, 및 -감마; 집락 자극 인자 (CSF), 예컨대, 대식세포-CSF (M-CSF); 과립구-대식세포-CSF (GM-CSF); 및 과립구-CSF (G-CSF); 인터루킨 (ILs), 예컨대, IL-1, IL-1알파, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, 종양 괴사 인자, 예컨대, TNF-알파 또는 TNF-베타; 및 LIF 및 키트 리간드 (KL)를 포함하는 다른 폴리펩티드 인자들이 포함된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 사이토카인은 천연 원료 또는 재조합 세포 배양물로부터 얻은 단백질, 그리고 고유 서열 사이토카인들의 생물학적 활성 균등물을 포함한다. 예를 들어, 면역조절제는 사이토카인이며, 사이토카인은 IL-4, TNF- $\alpha$ , GM-CSF 또는 IL-2이다.

[0780] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 인터루킨-15 (IL-15) 폴리펩타이드, 인터루킨-15 수용체 알파 (IL-15R $\alpha$ ) 폴리펩타이드, 또는 이의 조합, 예를 들어, hetIL-15 (Admune Therapeutics, LLC)를 포함한다. hetIL-15는 IL-15 및 IL-15R $\alpha$ 의 이종이합체성 비공유 복합체이다. hetIL-15는, 예를 들어, U.S. 8,124,084, U.S. 2012/0177598, U.S. 2009/0082299, U.S. 2012/0141413, 및 U.S. 2011/0081311에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 하나 이상의 사이토카인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 인터루킨은 천연 사이토카인의 조합물인 림프구 인터루킨 주사 (Multikine)를 포함할 수 있다.

[0781] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 아데노신 수준 및/또는 아데노신 경로 성분의 조절제이다. 아데노신은 신체의 면역조절제로서 기능할 수 있다. 예를 들어, 아데노신 수용체 서브타입을 비-선택적으로 활성화시키는 아데노신 및 일부 아데노신 유사체는 염증성 산화 생성물의 호중구 생성을 감소시킨다 (Cronstein et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 451:291, 1985; Roberts et al., Biochem. J., 227:669, 1985; Schrier et al., J. Immunol. 137:3284, 1986; Cronstein et al., Clinical Immunol. Immunopath. 42:76, 1987). 일부 경우, 세포 외 아데노신 또는 아데노신 유사체의 농도는 특정 환경, 예를 들어, 종양 미세환경 (TME)에서 증가할 수 있다. 일부 경우, 아데노신 또는 아데노신 유사체 신호전달은 저산소증 또는 저산소증이나 그 조절에 관련된 인자, 예를 들어 저산소증 유도성 인자 (HIF)에 의존한다. 일부 구현예에서, 아데노신 신호전달의 증가는 전-염증성 사이토카인 생산의 억제를 결과하는 세포 내 cAMP 및 cAMP-의존성 단백질 키나아제에서 증가할 수 있고, 면역억제 분자의 합성 및 Tregs의 발달을 유도할 수 있다 (Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res (2014) 2(7):598-605). 일부 구현예에서, 추가적인 제제는 아데노신, 아데노신 유사체 및/또는 아데노신 신호전달의 면역억제 효과를 감소 시키거나 역전시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 제제는 저산소증-유발된 A2-아데노신성 T 세포 면역억제를 감소시키거나 역전시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 제제는 아데노신 수용체의 길항제, 세포 외 아데노신-분해 제제, CD39/CD73 외효소에 의한 아데노신 생성 억제제 및 저산소증-HIF-1 $\alpha$  신호전달 억제제 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, 추가 제제는 아데노신 수용체 길항제 또는 작용제이다.

[0782] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 아데노신 수용체의 활성 및/또는 양을 억제하는 시제이다. 특정 구현예는 세포 외 아데노신의 억제제 (예컨대, 세포 외 아데노신의 형성, 분해, 비활성화, 및/또는 세포 외 아데노신 감소를 방해하는 시제) 및/또는 아데노신 수용체 억제제 (예컨대, 아데노신 수용체 길항제)에 기한 세포 외 아데노신 또는 아데노신 수용체의 억제 또는 감소가 면역 반응, 예컨대 대식세포, 호중구, 과립구, 수지상 세포, T- 및/또는 B 세포 매개 반응을 증진시킬 수 있다는 것을 고려한다. 또한, Gs 단백질 매개 cAMP 의존성 세포 내 경로의 억제제 및 아데노신 수용체-촉발 Gi 단백질 매개 세포 내 경로의 억제제 역시 급성 및 만성 염증을 증가시킬 수 있다.

- [0783] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 아데노신 수용체 길항제 또는 작용제, 예를 들어, 아데노신 수용체 A2a, A2b, A1, 및 A3 중 하나 이상의 길항제 또는 작용제이다. 각각, A1 및 A3는, 아데닐산 사이클라제 활성을 억제하고, A2a 및 A2b는 이를 자극한다. 특정 아데노신 수용체, 예컨대 A2a, A2b, 및 A3는 염증 동안 면역 반응을 억제 또는 감소시킬 수 있다. 이에 따라, 길항성 면역억제 아데노신 수용체는 면역 반응, 예를 들어, 투여된 세포, 예를 들어, CAR-발현 T 세포로부터의 면역 반응을 증강, 증진 또는 향상시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 세포 외 아데노신 제조 및 아데노신 수용체를 통한 아데노신-유발 신호전달을 억제한다. 예를 들어, 면역 반응, 국소 조직 염증, 및 표적화된 조직 파괴의 향상은, 아데노신-생성 국소 조직 저산소증을 억제 또는 감소시킴으로써; (또는 rendering inactive) 축적된 세포 외 아데노신을 분해 (또는 불활성화)함으로써; 면역 세포에서 아데노신 수용체의 발현을 방지 또는 감소시킴으로써; 및/또는 아데노신 수용체를 통한 아데노신 리간드에 의한 신호전달을 억제/길항함으로써 향상될 수 있다.
- [0784] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 아데노신 수용체 길항제이다. 일부 구현예에서, 길항제는 아데노신 수용체, 예컨대 A2a, A2b, 또는 A3 수용체의 소분자 또는 화학적 화합물이다. 일부 구현예에서, 길항제는 아데노신 수용체에는 결합하지만 Gi 단백질 의존성 세포 내 경로를 유발하지 않는 펩타이드이거나, 또는 펩티도미메틱(pepidomimetic)이다. 이러한 길항제의 예는 미국 특허 5,565,566; 5,545,627, 5,981,524; 5,861,405; 6,066,642; 6,326,390; 5,670,501; 6,117,998; 6,232,297; 5,786,360; 5,424,297; 6,313,131, 5,504,090; 및 6,322,771에 기술되어 있다.
- [0785] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 A2 수용체 (A2R) 길항제, 예컨대 A2a 길항제이다. 예시적인 A2R 길항제는 KW6002 (이스트라데필린), SCH58261, 카페인, 파라잔틴, 3,7-디메틸-1-프로파길잔틴 (DMPX), 8-(m-클로로스티릴) 카페인 (CSC), MSX-2, MSX-3, MSX-4, CGS-15943, ZM-241385, SCH-442416, 프릴라테난트, 비파테난트 (BII014), V2006, ST-1535, SYN-115, PSB-1115, ZM241365, FSPTP, 및 A2R 발현을 표적하는 억제성 핵산, 예컨대 siRNA 또는 shRNA, 또는 A2R을 표적하는 임의의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 추가의 제제는 예를 들어, [Ohta et al., Proc Natl Acad Sci U S A (2006) 103:13132-13137]; [Jin et al., Cancer Res. (2010) 70(6):2245-2255]; [Leone et al., Computational and Structural Biotechnology Journal (2015) 13:265-272]; [Beavis et al., Proc Natl Acad Sci U S A (2013) 110:14711-14716]; 및 [Pinna, A., Expert Opin Investig Drugs (2009) 18:1619-1631]; [Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res (2014) 2(7):598-605]; US 8,080,554; US 8,716,301; US 20140056922; WO2008/147482; US 8,883,500; US 20140377240; WO02/055083; US 7,141,575; US 7,405,219; US 8,883,500; US 8,450,329 및 US 8,987,279에 기재되어 있는 A2R 길항제이다.
- [0786] 특정 구현예에서, 아데노신 수용체 길항제는 안티센스 분자, 억제성 핵산 분자 (예를 들어, 소형 억제성 RNA (siRNA)) 또는 촉매성 핵산 분자 (예를 들어, 리보자임)이며, 아데노신 수용체를 인코딩하는 mRNA에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 안티센스 분자, 억제성 핵산 분자 또는 촉매 핵산 분자는 A2a, A2b 또는 A3를 인코딩하는 핵산에 결합한다. 일부 구현예에서, 안티센스 분자, 억제성 핵산 분자 또는 촉매 핵산은 아데노신 수용체 하류의 생화학적 경로를 표적한다. 예를 들어, 안티센스 분자 또는 촉매 핵산은 Gs 단백질- 또는 Gi 단백질-의존성 세포 내 경로에 관여하는 효소를 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 추가의 제제는 A2a, A2b 또는 A3과 같은 아데노신 수용체의 우성 음성 (dominant negative) 변이체 형태를 포함한다.
- [0787] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 세포 외 아데노신을 억제하는 시제이다. 세포 외 아데노신을 억제하는 시제 include 세포 외 아데노신을 비-기능적으로 만드는 (또는 이러한 기능을 감소시키는) 작용제, 예컨대 아데노신의 구조를 변형시켜 아데노신 수용체를 통한 아데노신의 신호전달 능력을 억제하는 물질을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 세포 외 아데노신-생성 또는 아데노신-분해 효소, 이의 이의 개질된 형태 또는 이의 조절제이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 아데노신에 선택적으로 결합하고 파괴하여, 내인성으로 형성된 아데노신의 아데노신 수용체를 통한 신호전달 능력을 폐지하거나 현저히 감소시키고 염증을 종결시키는 효소 (예를 들어 아데노신 탈아미노효소) 또는 또 다른 촉매 분자이다.
- [0788] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 아데노신 탈아미노효소 (ADA) 또는 이의 개질된 형태, 예를 들어, 세포 외 아데노신의 국소 조직 축적을 억제할 수 있는 재조합 ADA 및/또는 폴리에틸렌 글리콜-개질된 ADA (ADA-PEG)이다. ADA-PEG는 ADA SCID를 가지는 환자의 치료에 사용되어 왔다 (Hershfield (1995) Hum Mutat. 5:107). 일부 구현예에서, 세포 외 아데노신을 억제하는 시제는 세포 외 아데노신의 형성을 방지 또는 감소, 및/또는 세포 외 아데노신의 축적을 방지 또는 감소시켜, 아데노신의 면역억제 효과를 폐지, 또는 실질적으로 감

소시키는 시제를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 핵 전사 인자의 조절제를 포함하여 전-염증성 분자의 합성 및/또는 분비 조절에 포함되는 효소 및 단백질을 특이적으로 억제한다. 아데노신 수용체 발현 또는 Gs 단백질- 또는 Gi 단백질-의존성 세포 내 경로, 또는 cAMP 의존성 세포 내 경로의 억제는, 면역 반응을 증가/향상시킬 수 있다.

[0789] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 세포 외 아데노신을 생성 또는 생산하는 엑토엔자임을 표적화할 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 세포 외 아데노신을 생성하기 위해 기능하는 CD39 및 CD73 엑토엔자임을 표적화한다. CD39 (엑토뉴클레오사이드 트리포스페이트 디포스포하이드롤라아제라고도 불림)는 세포의 ATP (또는 ADP)를 5'AMP로 전환한다. 이어서, CD73 (5' 뉴클레오타다아제라고도 불림)은 5'AIMP를 아데노신으로 전환한다. CD39의 활성은 NDP 키나아제 및 아데닐레이트 키나아제의 작용에 의해 가역적인 반면, CD73의 활성은 비가역적이다. CD39 및 CD73은 내피 세포 및 Tregs를 비롯한 종양 간질 세포 및 많은 암세포에서 발현된다. 예를 들어, 내피 세포에서의 CD39 및 CD73의 발현은 종양 미세환경의 저산소성 상태 하에서 증가된다. 종양의 저산소증은 불충분한 혈액 공급 및 종양 혈관 조직의 파괴로부터 결과되며, 산소 전달을 손상시킨다 (Carroll and Ashcroft (2005), *Expert. Rev. Mol. Med.* 7 (6):1-16). 저산소증은 또한 아데노신을 AMP로 전환시켜 세포 외 아데노신 농도를 매우 높게 만드는 아데닐레이트 키나아제 (AK)를 억제한다 따라서, 아데노신은 고품 종양 내 또는 그 주위의 종양 미세환경 (TME)에서 빈번하게 발생하는 조건인 저산소증에 반응하여 고농도로 방출된다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 단편 중 하나 이상, 예를 들어 MEDI9447 또는 TY/23, α-β 메틸렌-아데노신 디포스페이트 (ADP), ARL 67156, POM-3, IPH52이다 (예컨대, [Allard et al. *Clin Cancer Res* (2013) 19(20):5626-5635]; [Hausler et al., *Am J Transl Res* (2014) 6(2):129-139]; [Zhang, B., *Cancer Res.* (2010) 70(16):6407-6411] 참조).

[0790] 일부 구현예에서, 제공된 방법에 따라, 및/또는 제공된 제조 물품 또는 조성물에 따라 투여되는 추가적인 시제는 화학요법제 (종종 세포독성제로서 지칭)이다. 특정 구현예에 있어서, 화학요법 제제는 암과 같은 과증식성 장애의 치료, 예방 또는 개선에 효과적인 것으로 당업자에게 공지된 임의의 제제이다. 화학요법 시제는 소분자, 합성 약물, 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 핵산 (예를 들어, DNA 및 RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 안티센스 뉴클레오타이드 서열, 삼중 나선, 생물학적으로 활성인 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하나, 이에 한정되지는 않음), 항체, 합성 또는 천연 무기 분자, 모방 제제 및 합성 또는 천연 유기 분자를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 특정 구현예에 있어서, 화학요법 약물은 알킬화제, 안트라사이클린, 세포 골격 파괴 물질 (탁산), 에포틸론, 히스톤 디아세틸라아제 억제제, 토포아 이소머라아제 억제제, 토포아 이소머라아제 II 억제제, 키나아제 억제제, 뉴클레오타이드 유사체 및 전구체 유사체, 펩타이드 항생제, 백금-계 제제 및 빈카 알칼로이드 및 유도체를 포함한다.

[0791] 화학요법 시제는 아바렐릭스, 알데스루킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 아미포스틴, 아나스트로졸, 삼산화비소, 아스파라기나아제, BCG 라이브, 베바시주맙, 백사로틴, 블레오마이신, 보르테조미, 부술판, 칼루스테론, 캄프토테신, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, 셀레코시브, 세특시맙, 클로람부실, 시나 칼세트, 시스플라틴, 클라드리빈, 사이클로포스파마이드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 달베포에틴 알파, 다우노루비신, 데닐루킨 디프티톡스, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론, 엘리엇 B 솔루션, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 이그제미스탄, 필그라스티, 플로스유리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 폴브스트란트, 켈시타빈, 켈투주맙 오조가마이신, 제피티닙, 고세렐린, 하이드록시우레아, 이브리투모맙 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 이니로테칸, 레트로졸, 류코보린, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메제스트롤, 멜팔란, 머갑토포린, 메스나, 메토타렉세이트, 메톡살렌, 메틸프레드니솔론, 미토마이신 C, 미토탄, 미토산트론, 난드롤론, 노펙투모맙, 오블리머센, 오프렐브킨, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 페가데마아제, 페가스파르가아제, 페그필그라스티, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피포브로만, 폴리카마이신, 폴리페프로산, 포르피머, 프로카바진, 퀴나크린, 라스부리카아제, 리툽시맙, 사그라모스틴, 스트렙토조신, 탈크, 타모시펜, 탈세바, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테스토라톤, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 우라실 무스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈 및 졸레드로네이트를 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0792] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 저산소증 유도성 인자 1 알파 (HIF-1α) 신호전달의 억제제이다. 예시적인 HIF-1α의 억제제로는 다이곡신, 아크리플라빈, 시르투인-7 및 가네테스핀(ganetespib)을 포함한다.

[0793] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 단백질 타이로신 포스파타제 억제제, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 단백질 타이로신 포스파타제 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질 타이로신 포스파타제 억제제는 SHP-1

억제제, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 SHP-1 억제제, 예를 들어, 소듐 스티보글루코네이트이다. 일부 구현예에서, 단백질 타이로신 포스파타제 억제제는 SHP-2 억제제, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 SHP-2 억제제이다.

[0794] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 키나제 억제제이다. 키나제 억제제, 예컨대 CDK4 키나제 억제제, BTK 키나제 억제제, MNK 키나제 억제제, 또는 DGK 키나제 억제제는, 종양 세포에 존재하는 구성적으로 활성인 생존 경로를 조절 및/또는 면역 세포의 기능을 조절할 수 있다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 브루톤 타이로신 키나제 (BTK) 억제제, 예를 들어, 이브루티닙이다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 (PI3K) 억제제이다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어, CDK4/6 억제제이다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신, 라파마이신 유사체, OSI-027이다. mTOR 억제제는, 예를 들어, mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제, 예를 들어, mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제일 수 있다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 MNK 억제제, 또는 이중 PI3K/mTOR 억제제이다. 일부 구현예에서, 다른 예시적인 키나제 억제제로는 AKT 억제제 페리포신, mTOR 억제제 탬시롤리무스, Src 키나제 억제제 디사티닙 및 포스타마티닙, JAK2 억제제 파크리티닙 및 록소리티닙, PKC $\beta$  억제제 엔자스타우린 및 브리오스타틴, 및 AAK 억제제 알리세르티를 포함한다.

[0795] 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 이브루티닙 (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된 BTK 억제제이다. 일부 구현예에서, BTK 억제제는 인터루킨-2-유도성 키나제 (ITK)의 키나제 활성을 감소 또는 억제하지 않으며, GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13로부터 선택된다.

[0796] 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어, 이브루티닙 (1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온; PCI-32765로도 알려짐)이다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어, 이브루티닙 (PCI-32765)이며, 이브루티닙은 일정 기간 동안 매일, 예를 들어, 21 일 주기로 매일, 또는 28 일 주기로 매일, 약 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, 600 mg (예를 들어, 250 mg, 420 mg 또는 560 mg)의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 주기 이상 이브루티닙이 투여된다. 일부 구현예에서, BTK 억제제는 국제 출원 WO 2015/079417에 기재된 BTK 억제제이다.

[0797] 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 PI3K 억제제이다. PI3K는 세포 주기 조절 및 림프종 생존에 관련된 PI3K/Akt/mTOR 경로의 중심이다. 예시적인 PI3K 억제제는 이델랄리십 (PI3K  $\delta$  억제제)를 유도한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 이델랄리십 및 리톡시맙이다.

[0798] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 라파마이신의 표유동물 표적의 억제제 (mTOR)이다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 탬시롤리무스; 리다포롤리무스 (AP23573 및 MK8669로도 알려짐); 에버롤리무스 (RAD001); 라파마이신 (AY22989); 세마피모드; AZD8055; PF04691502; SF1126; 및 XL765로부터 선택된 mTOR 억제제이다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MAPK)의 억제제, 예컨대 베루라페닙, 다브라페닙, 및 트라메티닙이다.

[0799] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 전- 또는 항-세포사멸 단백질을 조절하는 시제이다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 B-세포 림프종 2 (BCL-2) 억제제 (예를 들어, 베네토클락스, 또한 ABT-199 또는 GDC-0199; 또는 ABT-737으로 지칭)를 포함한다. 베네토클락스(venetoclax)는 항-세포사멸 단백질, BCL-2을 억제하는 소분자 (4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-다이메틸-1-사이클로헥센-1-일]메틸)-1-피페라진yl)-N-(3-나이트로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐}설폰일)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일옥시)벤즈아마이드)이다. 전- 또는 항-세포사멸 단백질을 조절하는 다른 시제로는 BCL-2 억제제 ABT-737, 나비토클락스 (ABT-263); 최대 효능을 위한 Mcl-1 siRNA 또는 Mcl-1 억제제 레티노이드 N-(4-하이드록시페닐) 레티나마이드 (4-HPR)를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 전-세포사멸 자극, 예컨대 재조합 종양 괴사 인자-관련 세포 사멸-유도 리간드 (TRAIL)를 제공하며, 이는 TRAIL 사멸 수용체 DR-4 및 DR-5를 종양 세포 표면, 또는 TRAIL-R2 작용제 항체에 결합시킴으로써 세포 사멸 경로를 활성화할 수 있다.

[0800] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 세포독성제, 예를 들어, CPX-351 (Celator Pharmaceuticals), 사이타라빈, 다우노루비신, 보사록신 (Sunesis Pharmaceuticals), 사파시타빈 (Cyclacel Pharmaceuticals), 이다루비신, 또는 미톡산트론을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제로는 메틸화 억제제(hypomethylating agent), 예를 들어, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어, 아자시티딘 또는 데시타빈을 포함한다.

[0801] 또 다른 구현예에서, 추가적인 요법은 장기이식, 예를 들어, 동종이계 줄기 세포 이식이다.

- [0802] 일부 구현예에서, 추가적인 요법은 림프구교갈 요법이다. 일부 구현예에서, 림프구교갈은, 예를 들어, 조작된 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포를 투여하기 전에, 대상체에서 수행된다. 일부 구현예에서, 림프구교갈은 벨팔란, 사이토산, 사이클로포스파마이드, 및 플루다라빈 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 림프구교갈 화학요법은 조작된 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포의 투여 (예를 들어, 주입) 이전에, 동시에 또는 이후에 대상체에게 투여된다. 예로서, 림프구교갈 화학요법은 조작된 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포의 투여 이전에 대상체에게 투여된다.
- [0803] 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 항암 바이러스이다. 일부 구현예에서, 항암 바이러스는 암 세포의 사멸 또는 성장을 선택적으로 복제하고 유발할 수 있다. 일부 경우에, 항암 바이러스는 비-암 세포에는 효과가 없거나 최소한의 효과를 가진다. 항암 바이러스로는, 항암 아데노바이러스, 항암 단순포진 바이러스, 항암 레트로바이러스, 항암 파코바이러스, 항암 천연두 바이러스, 항암 신드비스 바이러스, 항암 인플루엔자 바이러스, 또는 항암 RNA 바이러스 (예를 들어, 항암 레오바이러스, 항암 뉴캐슬병 바이러스 (NDV), 항암 홍역 바이러스, 또는 항암 구내염 바이러스 (VSV))를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0804] 다른 예시적인 병용 요법, 치료 및/또는 시제로는 항-알러지제, 항-구토제, 진통제 및 보조 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제로는 세포보호제, 예컨대 신경보호제, 자유-라디칼 제거제, 심장보호제, 안트라사이클린 일일 중화제 (anthracycline extravasation neutralizer) 및 영양소를 포함한다.
- [0805] 일부 구현예에서, 추가적인 시제로서 사용되는 항체는 치료제에 콘주게이션 또는 결합되는데, 이러한 치료제로는, 예를 들어, 화학요법제 (예를 들어, 사이토산, 플루다라빈, 히스톤 탈아세틸효소 억제제, 탈메틸화제, 펩타이드 백신, 항-종양 항생제, 타이로신 키나제 억제제, 알킬화제, 항-미세소관 또는 항-유사분열제), 항-알러지제, 항-구역제 (또는 항-구토제), 진통제, 또는 본 명세서에 기재된 세포보호제가 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 항체-약물 콘주게이트가 있다.
- [0806] 본 명세서에 기재된 임의의 추가적인 시제는 제공된 방법, 용도, 제조 물품 또는 조성물에 기재된 병용 요법으로서, 예컨대 in 병용 요법의 하나 이상의 시제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 예컨대 본 명세서에 기재된 임의의 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제조 및 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 방법, 용도, 제조 물품 또는 조성물의 병용 요법은 추가적인 시제, 요법 또는 치료와, 동시에, 또는 임의의 순서로, 순차적으로 투여될 수 있고, 이러한 투여는 대상체의 신체에 시제 각각에게 치료학적으로 효과적인 수준을 제공한다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 제공된 방법, 용도, 제조 물품 또는 조성물에서 병용 요법으로, 예를 들어, 동일한 약제학적 조성물의 일부로서 또는 동일한 전달 방법을 사용하여 공동 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 세포 요법과 함께, 예를 들어 조작된 T 세포 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)의 복용량과 함께, 그러나 개별 조성물로 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 조작된 세포, 예를 들어, CAR-발현 세포의 투여 이전에, 세포와 함께 인큐베이션된다.
- [0807] 일부 예시에서, 하나 이상의 추가적인 시제는 선택된 기간에 의해 분리되어 세포 요법, 예를 들어 조작된 T 세포 (예를 들어 CAR<sup>+</sup> T 세포)의 복용량의 투여 이후 또는 이전에 투여된다. 일부 예시에서, 기간은 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월이다. 일부 예시에서, 하나 이상의 추가적인 시제는 여러 번 투여된다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 제공된 방법, 용도, 제조 물품 또는 조성물의 세포 요법, 예를 들어 조작된 T 세포 (CAR<sup>+</sup> T 세포)의 복용량 이전에, 예를 들어, 투여하기 2 주, 12 일, 10 일, 8 일, 1 주, 6 일, 5 일, 4 일, 3 일, 2 일 또는 1 일에 투여 된다. 일부 구현예에서, 추가적인 시제는 제공된 방법, 용도, 제조 물품 또는 조성물의 세포 요법, 예를 들어 조작된 T 세포 (CAR<sup>+</sup> T 세포)의 복용량 이후, 예를 들어, 투여 이후 2 주, 12 일, 10 일, 8 일, 1 주, 6 일, 5 일, 4 일, 3 일, 2 일 또는 1 일에 투여 된다.
- [0808] 추가적인 시제의 투여량은 임의의 치료학적 유효량, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 투여량일 수 있고, 적절한 추가적인 시제의 투여량은 치료되는 질병의 유형, 투여되어 결합하는 분자, 제조할 수용체, 세포 및/또는 조성물의 유형, 복용량 및/또는 빈도, 질병의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 임상 이력 및 세포 요법, 예를 들어 조작된 T 세포 (CAR<sup>+</sup> T 세포)의 복용량에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 수 있다.
- [0809] **VI. 제조 물품 및 키트**

- [0810] 또한 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포 또는 이의 조성물, 및 선택적으로 사용 설명서, 예를 들어, 제공된 방법에 따른 투여 설명서를 포함하는 제조 물품 및 키트가 제공된다.
- [0811] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 임의의 조작된 세포의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물, 및 질병 또는 병태를 치료하기 위해 대상체에게 투여하기 위한 설명서를 포함하는 제조 물품 및/또는 키트가 제공된다. 일부 구현예에서, 설명서는 본 명세서에 제공되는 방법의 요소의 일부 또는 전체를 명시한다. 일부 구현예에서, 설명서는 세포 요법을 위해 세포 투여에 대한 특정 설명서, 예를 들어, 투여에 대한 복용량, 시간, 대상체의 선별 및/또는 식별 및 투여 조건을 명시한다. 일부 구현예에서, 제조 물품 및/또는 키트는 요법, 예를 들어, 림프구 고갈 요법 및/또는 병용 요법, 예컨대 본 명세서에 임의의 기재된 요법을 위한 하나 이상의 추가적인 시제를 추가로 포함하며, 선택적으로 요법을 위한 추가적인 시제에 대한 투여 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제조 물품 및/또는 키트는 림프구고갈 요법을 위한 세지를 추가로 포함하며, 선택적으로 림프구고갈 요법을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 설명서는 투여를 위한 조성물을 수반하는 라벨 또는 패키지 삽입물로서 포함될 수 있다.
- [0812] 일부 구현예에서, 설명서는 요법을 위한 대상체의 선별 또는 식별에 대한 기준을 명시한다. 일부 구현예에서, 이러한 기준은 NHL 또는 이의 서브 유형 및/또는 고위험성 NHL을 가지는 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 설명서는 치료될 대상체는 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), T 세포/조직구-풍부형 거대 B 세포 림프종 (TCHRBCL), 버킷 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL)인 것으로 특징으로 하거나 또는 이로 결정된 질병 또는 병태를 가지는 대상체를 포함하는 것을 명시한다. 특정 구현예에서, 치료될 대상체는 공격형 NHL을 가지는, 특히, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 상세불명 (NOS) 및 일부 양태에서 신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환을 포함)을 가지는 대상체를 포함한다. 일부 양태에서, 치료될 대상체 또는 집단은 원발 중격동성 B-세포 림프종 (PMBCL) 또는 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)을 가지는 대상체를 포함할 수 있고 및/또는 이를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 치료될 대상체 또는 집단은 열악한 전신 상태를 가지는 대상체를 포함한다. 일부 양태에서, 치료될 집단은, 예를 들어, Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG)가 0-2인 대상체를 포함한다. 임의의 구현예의 다른 양태에서, 치료될 대상체는 ECOG 0-1를 포함하거나 또는 ECOG 2의 대상체를 포함하지 않는다. 일부 임의의 구현예에서, 치료될 대상체는 둘 이상의 선행 요법에 실패한 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 변연부 림프종 (MZL) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL; Richter's)으로부터 형질전환된 DLBCL 및/또는 무통성 질병으로부터 신생이거나 또는 형질전환된 것을 특징으로 하는 DLBCL을 가지지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 외투 세포 림프종 (MCL)을 가진다. 일부 구현예에서, 설명서는 세포 요법의 투여가 이중/삼중 유전자이상 림프종 (또는 DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는 고급 B-세포 림프종 (이중/삼중 유전자이상))을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체, 화학요법-불응성 림프종, (예를 들어, 화학요법-불응성 DLBCL)을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체; 및/또는 선행 요법에 대한 반응으로 완전 완화 (CR)를 달성하지 않은 대상체에 대한 것임을 명시한다.
- [0813] 일부 구현예에서, 설명서는 투여될 세포의 복용량을 명시한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 설명서에 명시된 복용량은 약  $1 \times 10^6$  내지  $3 \times 10^8$ 개의 전체 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-발현 세포, 예를 들어, 약  $1 \times 10^7$  내지  $2 \times 10^8$ 개의 이러한 세포 범위, 예컨대  $1 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$  또는  $1.5 \times 10^8$ 개의 전체 이러한 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 둘 사이의 범위를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 다회 투여량을 투여받고, 투여량 각각 또는 전체 투여량은 전술한 수치들 중 어느 하나 이내일 수 있다.
- [0814] 일부 구현예에서, 제조 물품 또는 키트는 용기, 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 바이알, 및 용기, 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 바이알을 포함한다. 일부 구현예에서, 제조 물품 또는 키트는 용기, 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 바이알을 포함하며, 동일한 용기에, 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD8^+$  T 세포를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 동결보호제는 세포와 함께 포함된다. 일부 양태에서, 용기는 백(bag)이다.
- [0815] 일부 구현예에서, 용기, 예컨대 바이알은 (약)  $10 \times 10^6$  초과 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $15 \times 10^6$  초과 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $25 \times 10^6$  초과 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함한다. 일부 양태에서, 바이알은 바이알은 ml 당 약 1 천만 세포 내지 ml 당 약 7 천만 세포, ml 당 약 1 천만 세포 내지 ml 당 약 5 천만 세포, ml 당 약 1 천만 세포 내지 ml 당 약 2천 5백만 세포, ml 당

약 1 천만 세포 내지 ml 당 약 1천 5백만 세포 ml 당, 1천 5백만 세포 내지 ml 당 약 7 천만 세포, ml 당 약 1 천 5백만 세포 내지 ml 당 약 5 천만 세포, ml 당 약 1천 5백만 세포 내지 ml 당 약 2천 5백만 세포, ml 당 약 2천 5백만 세포 내지 ml 당 약 7 천만 세포, ml 당 약 2천 5백만 세포 내지 ml 당 약 5 천만 세포 ml 당, 및 ml 당 약 5 천만 세포 내지 ml 당 약 7 천만 세포를 포함한다.

[0816] 일부 구현예에서, 투여용으로 명시된 복수의 바이알 또는 복수의 세포 또는 세포의 단위 복용량은, 집합적으로, (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포를 포함하는 세포의 복용량을 포함한다. 일부 양태에서, 물품은 하나 이상의  $CD4^+$  및  $CD8^+$  세포 또는  $CD4^+$ 수용체<sup>+</sup> 세포 및  $CD8^+$ 수용체<sup>+</sup> 세포의 복용량을 포함하며, 여기서 단위 복용량은 (약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $2 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  내지 (약)  $1.5 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $1 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포, 또는 (약)  $1.5 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하고, 선택적으로 물품 내 정보는 하나 또는 복수의 단위 복용량 및/또는 이러한 하나 또는 복수의 단위 복용량에 해당하는 부피의 투여를 명시한다. 일부 경우에, 물품은 하나 이상의  $CD8^+$  세포 단위 복용량을 포함하며, 이러한 복용량은 (약)  $5 \times 10^6$  내지 (약)  $1 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하고, 상기 복용량은 (약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $0.75 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하며, 상기 복용량은 (약)  $2.5 \times 10^7$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하거나, 또는 상기 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하거나, 또는 상기 복용량은 (약)  $0.75 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하고, 선택적으로 여기서 물품 내 정보는 하나 또는 복수의 단위 복용량 및/또는 이러한 하나 또는 복수의 단위 복용량에 해당하는 부피의 투여를 명시한다. 일부 구현예에서, 물품 내 세포는, 집합적으로,  $1 \times 10^8$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포를 포함하는 세포의 복용량을 포함한다.

[0817] 일부 구현예에서, 투여용으로 명시된 각각의 바이알 또는 복수의 바이알 또는 복수의 세포 또는 세포의 단위 복용량은, 세포의 복용량이 대상체의 신체 표면적 또는 체중에 결속되거나 이를 기초로 하지 않아도 되도록, 집합적으로, 일정한 세포 복용량 또는 고정된 세포 복용량을 포함한다.

[0818] 일부 구현예에서, 세포의 단위 복용량은 단일 복용량으로 대상체 또는 환자에게 투여될 수 있는 세포, 예컨대 조작된 T 세포의 개수 또는 양이거나, 또는 이를 포함한다.

[0819] 일부 구현예에서, 투여용으로 명시된 각각의 바이알 또는 복수의 바이알 또는 복수의 세포 또는 세포의 단위 복용량은, 집합적으로, 약  $5 \times 10^8$  이하의 전체 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-발현 세포, T 세포, 또는 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)를 포함하는 복용량, 예를 들어, 약  $1 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^8$  개 범위의 이러한 세포, 예컨대  $2 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$ , 또는  $5 \times 10^8$  개의 전체 이러한 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 둘 사이의 범위의 복용량을 포함한다.

[0820] 일부 구현예에서, 투여용으로 명시된 각각의 바이알 또는 복수의 바이알 또는 복수의 세포 또는 세포의 단위 복용량은, 집합적으로, (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5$

$1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^6$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $2.5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $5 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^8$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포,  $1 \times 10^8$  내지  $2.5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포, 또는  $2.5 \times 10^8$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포의 유전자 조작 세포이 복용량을 포함한다.

[0821] 일부 구현예에서, 투여용으로 명시된 각각의 바이알 또는 복수의 바이알 또는 복수의 세포 또는 세포의 단위 복용량은, 집합적으로, 적어도 (약)  $1 \times 10^5$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $2.5 \times 10^5$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $5 \times 10^5$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $1 \times 10^6$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $2.5 \times 10^6$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $5 \times 10^6$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $1 \times 10^7$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $2.5 \times 10^7$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $5 \times 10^7$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $1 \times 10^8$  개의 CAR-발현 세포, 적어도 (약)  $2.5 \times 10^8$  개의 CAR-발현 세포, 또는 적어도 (약)  $5 \times 10^8$  CAR-발현 세포를 포함하는 유전자 조작 세포를 포함한다.

[0822] 일부 구현예에서, 조작된 세포의 투여량의 투여를 위한 설명서는 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T 세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 수, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T 세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 수, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T 세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 수를 포함하는 투여량의 투여를 명시한다. 일부 구현예에서, 상기 세포 요법은 적어도 (약)  $1 \times 10^5$  개의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T 세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 수를 포함하는 세포 투여량의 투여를 포함하는데, 예컨대 적어도 (약)  $1 \times 10^6$  개, 적어도 (약)  $1 \times 10^7$  개, 적어도 (약)  $1 \times 10^8$  개의 그러한 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 수는  $CD3^+$  또는  $CD8^+$ 의 전체 수에 관한 것이며, 일부 경우, 재조합 수용체-발현 (예컨대,  $CAR^+$ ) 세포에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 세포 요법은 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  전체 T 세포 또는  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  재조합 수용체-발현 세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  전체 T 세포 또는  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  재조합 수용체-발현 세포, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  전체 T 세포 또는  $CD3^+$  또는  $CD8^+$  재조합 수용체-발현 세포 수를 포함하는 투여량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 세포 요법은, (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^8$  개의 전체  $CD3^+/CAR^+$  또는  $CD8^+/CAR^+$

세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체  $CD3^+/CAR^+$  또는  $CD8^+/CAR^+$  세포, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체  $CD3^+/CAR^+$  또는  $CD8^+/CAR^+$  세포 수를 포함하는 투여량의 투여를 포함한다.

[0823] 일부 구현예에서, 설명서는 투여 요법 및 투여 시기를 명시할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 설명서는 대상체에게 세포의 다회 복용량, 예를 들어, 2회 이상 복용량을 투여하는 것을 명시할 수 있다. 일부 구현예에서, 설명서는 다회 복용량의 시기를 명시하며, 예를 들어, 제2 복용량은 제1 복용량; 및/또는 각 투여의 복용량 이후 대략 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21 일에 투여된다.

[0824] 일부 구현예에서, 제조 물품 또는 키트는 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD4^+$  T 세포와, 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게 복수의  $CD4^+$  T 세포의 전체 또는 일부를 투여하고, 및 재조합 수용체를 발현하는  $CD8^+$  T 세포를 추가로 투여하는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 설명서는  $CD8^+$  세포 이전에  $CD4^+$  T 세포를 투여하는 것을 명시한다. 일부 경우에, 설명서는  $CD4^+$  세포 이전에  $CD8^+$  T 세포를 투여하는 것을 명시한다. 일부 구현예에서, 제조 물품 또는 키트는 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD8^+$  T 세포와, 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게 복수의  $CD8^+$  T 세포의 전체 또는 일부, 및 재조합 수용체를 발현하는  $CD4^+$  T 세포를 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 설명서는 투여 요법 및 세포의 투여 시기를 명시한다.

[0825] 일부 양태에서, 설명서는  $CD4^+$  T 세포의 전체 또는 일부 및  $CD8^+$  T 세포의 전체 또는 일부를, 0 내지 12 시간 간격, 0 내지 6 시간 간격 또는 0 내지 2 시간 간격으로 투여하는 것을 명시한다. 일부 경우에, 설명서는  $CD4^+$  T 세포 및  $CD8^+$  T 세포를, 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 투여하는 것을 명시한다.

[0826] 일부 구현예에서, 설명서는 세포 또는 세포 유형(들)의 복용량 또는 수 및/또는 세포 유형, 예를 들어, 개별 집단 또는 서브-유형의 비율, 예컨대  $CD4^+$  대  $CD8^+$  비율을 명시한다. 일부 구현예에서, 세포 집단 또는 서브-유형, 예컨대  $CD8^+$  및  $CD4^+$  T 세포이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 설명서는 세포가 다중 세포 집단 또는 서브-유형, 예컨대  $CD4^+$  및  $CD8^+$  세포 또는 서브-유형의 출력 비율의 허용 범위로, 또는 범위 내에서, (약) 5:1 내지 (약) 5:1 (또는 약 1:5 초과 및 약 5:1 미만), 또는 (약) 1:3 내지 (약) 3:1 (또는 약 1:3 초과 및 약 3:1 미만), 예컨대 (약) 2:1 내지 (약) 1:5 (또는 약 1:5 초과 및 약 2:1 미만, 예컨대 (약) 5:1, 4.5:1, 4:1, 3.5:1, 3:1, 2.5:1, 2:1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9: 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5, 또는 1:5로 투여되는 것을 명시한다. 일부 측면에서, 상기 용인되는 차이는 상기 원하는 비의 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4% 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 및 이들 범위 사이의 임의의 수치를 포함하여 그 이내이다.

[0827] 일부 구현예에서, 제조 물품 및/또는 키트는 요법, 예를 들어, 림프구고갈 요법 및/또는 병용 요법, 예컨대 본 명세서에 기재된 요법을 위한 하나 이상의 추가적인 시제, 및 선택적으로 추가적인 시제에 대한 투여 설명서를 포함한다. 일부 예시에서, 제조 물품은 하나 이상의 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료제는 면역조절제, 세포독성제, 항암제 또는 방사선치료제이다.

[0828] 일부 구현예에서, 제조 물품 및/또는 키트는 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료 및/또는 대상체에서 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료의 투여를 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 시제는 항-IL-6 항체 또는 항-IL-6 수용체 항체이거나, 또는 이를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 시제 또는 치료는 토실리주맙, 실투시맙, 클라사키주맙, 사틸루맙, 올로키주맙 (CDP6038), 엘실리모맙, ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙 (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 중에서 선택된 시제이거나, 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 시제 또는 치료는 다음 중 하나 이상이거나, 이를 포함한다: 스테로이드; IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용체, IFN $\gamma$  IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$  알파, TNFR1, IL-1, 및 IL-1R알파/IL-1베타로부터 선택되는 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제 또는 억제제; 또는 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제.

[0829] 일부 구현예에서, 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제는 항-염증제, NADPH 산

화효소 억제제 (NOX2), 칼슘 채널 차단제, 소듐 채널 차단제로부터 선택되며, GM-CSF를 억제하고, CSF1R를 억제하고, CSF-1에 특이적으로 결합하고, IL-3에 특이적으로 결합하고, 핵 인자 카파 B (NF- $\kappa$ 의 활성을 억제하고, CB<sub>2</sub> 수용체를 활성화하고 및/또는 CB<sub>2</sub> 작용제, 포스포다이에스테라제 억제제, microRNA-155 (miR-155)를 억제하거나 또는 microRNA-124 (miR-124)를 상향조절한다. 일부 경우에, 시제는 미노사이클린, 날록손, 니모디핀, 리루졸, MOR103, 레날리도마이드, 카나비노이드 (선택적으로 WIN55 또는 212-2), 정맥내 면역글로불린 (IVIg), 이부딜라스트, 항-miR-155 잠금 핵산 (LNA), MCS110, PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질) 피리미딘-2,4-다이아민 (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, 에막투주맙, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, 시제는 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)의 억제제이다. 예를 들어, 시제는 PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-다이아민 (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945 또는 이의 약제학적 염 또는 프로드럭; 에막투주맙, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003이거나 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 임의의 전술한 것의 조합물이다.

[0830] 일부 구현예에서, 제조 물품 및/또는 키트는 생물학적 샘플, 예를 들어, 투여를 위한 후보인 대상체 또는 요법이 투여된 적이 있는 대상체로부터의 생물학적 샘플을 분석하기 위한 하나 이상의 시약, 및 선택적으로 이러한 시약 또는 분석의 사용에 대한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플이거나, 이로부터 수득된다. 일부 구현예에서, 시약은 세포 요법의 투여 이전 또는 세포 요법의 투여 이후, 진단 목적을 위해, 대상체를 식별하고 및/또는 치료 결과 및/또는 독성을 평가하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제조 물품 및/또는 키트는 특정 바이오마커, 예를 들어, 사이토카인 또는 분석물의 독성과 관련된 수준을 분석하기 위한 시약, 및 측정을 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 시약은 바이오마커 (예를 들어 분석물), 예컨대 면역분석, 앵타머-기반 분석, 조직학적 또는 세포학적 분석, 또는 mRNA 발현 수준 분석을 측정하기 위한 시험관 내 분석을 수행하는 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 시험관 내 분석은 효소 결합 면역흡착 분석 (ELISA), 면역 블로팅, 면역 침전법, 방사 면역 분석법 (RIA), 면역 염색법, 유동 세포 측정 분석법, 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 화학발광 분석, 측면 흐름 면역분석, 억제 분석 또는 열성 분석으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 시약은 바이오마커 (예를 들어 분석물)에 특이적으로 결합하는 시약이다. 일부 경우에, 결합 시약은 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머 또는 핵산 프로브이다.

[0831] 일부 구현예에서, 제조 물품 및/또는 키트는 하나 이상의 분석물을 검출할 수 있는 하나 이상의 시약, 및 치료를 위한 후보인 대상체로부터 생물학적 샘플을 분석하기 위해 상기 시약을 사용하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신(에오타신), G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 대상체에서 분석물의 존재 여부, 수준, 양, 또는 농도를 분석물의 역치 수준에 대해 분석하는 설명서가 또한 포함된다.

[0832] 일부 구현예에서, 포함되는 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 분석물에 대한 역치 수준이거나 이상인 경우, 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후, 대상체에게 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 것을 명시한다. 일부 경우에, 설명서는 샘플 내 분석물의 수준, 양 또는 농도가 분석물의 역치 수준 이상인 경우, 세포 요법은 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로 대상체에게 투여되는 것을 명시한다. 일부 경우에, 설명서는 샘플 내 분석물 내 수준, 양 또는 농도가 분석물의 역치 수준 이상인 경우, 세포 요법은 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 투여되며, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 한다.

[0833] 일부 구현예에서, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우, 대상체에게 세포 요법, 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고, 선택적으로 비감소된 복용량으로 투여하는 것을 명시한다. 일부 구현예에서, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우, 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료가 대상체에게 투여되지 않는 것을 명시한다. 일부 양태에서, 세포 요법을 투여하기 위한 설명

서는 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우, 세포 요법의 투여가 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 is 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나, 또는 투여될 수 있음을 명시한다.

[0834] 제조 물질 및/또는 키트는 세포 요법을 추가로 포함할 수 있고 및/또는 세포 요법으로의 치료 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 설명서는 시제를 투여하기 위해 포함되며, 이러한 설명서는 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 경우 대상체에게 시제를 투여하는 것을 명시한다. 일부 양태에서, 설명서는 대상체에 세포 요법을 투여하는 것을 추가로 명시하며, 여기서 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후, 수행되어야 한다.

[0835] 제조 물질 및/또는 키트는 용기 및 용기와 관련된 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 적합한 용기로는, 예를 들어, 병, 바이알, 실린지, IV 수액 백, 등을 포함한다. 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 일부 구현예에서 용기는 그 자체로, 또는 병태를 치료, 예방 및/또는 진단하는데 효과적인 또 다른 조성물과 조합된 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 용기는 멸균 접근 포트를 가진다. 예시적인 용기는 주사용 바늘이 뚫을 수 있는 스탬퍼를 가지는 백을 포함하는 정맥 내 수액 백, 바이알, 또는 경구 투여되는 제제를 위한 병 또는 바이알을 포함한다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 질병 또는 병태를 치료하기 위하여 사용된다는 것을 명시할 수 있다. 제조 물질은 (a) 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포를 포함하는 조성물이 포함된 제1 용기, 및 (b) 제2 시제를 포함하는 조성물이 포함된 제2 용기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제조 물질은 (a) 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포의 서브유형을 포함하는 조성물이 포함된 제1 용기, 및 (b) 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포의 상이한 서브유형을 포함하는 조성물이 포함된 제2 용기를 포함할 수 있다. 제조 물질은 조성물이 특정 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있음을 나타내는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 택일적으로, 또는 추가적으로, 제조 물질은 약제학적으로-허용되는 완충액을 포함하는 또 다른 또는 동일한 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 다른 물질, 예컨대 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘, 및/또는 실린지를 추가로 포함할 수 있다.

[0836] **VII. 예시적인 구현예**

[0837] 제공되는 구현예는 다음과 같다:

[0838] 1. 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포의 복용량을 투여하는 단계를 포함하며,  $CD4^+$  및  $CD8^+$  T 세포 각각은, 개별적으로, 질병 또는 병태에 의해 발현되는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 및/또는 질병 또는 병태와 연관된 수용체를 포함하고, 이러한 투여는 복수의 개별 조성물을 투여하는 것을 포함하는데, 상기 복수의 개별 조성물은  $CD4^+$  T 세포 및  $CD8^+$  T 세포 중 하나를 포함하는 제1 조성물을 포함하고,  $CD4^+$  T 세포 및  $CD8^+$  T 세포 중 다른 하나를 포함하는 제2 조성물의 투여를 포함하는 것인 방법.

[0839] 2. 구현예 1에 있어서,  $CD4^+$  T 세포에 의해 포함된 수용체 및/또는  $CD8^+$  T 세포에 의해 포함된 수용체는 재조합 수용체를 포함하고 및/또는 여기서  $CD4^+$  T 세포 및/또는  $CD8^+$  T 세포는 유전적으로 조작되어 수용체를 발현하는 것인 방법.

[0840] 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서,

[0841] 제1 조성물의 투여 및 제2 조성물의 투여는 동일한 날에 수행되며, 약 0 내지 약 12 시간 간격, 약 0 내지 약 6 시간 간격 또는 약 0 내지 2 시간 간격으로 수행되거나; 또는

[0842] 제1 조성물 투여의 개시 및 제2 조성물 투여의 개시는 약 1 분 내지 약 1 시간 간격 또는 약 5 분 내지 약 30 분 간격으로 수행되는 것인 방법.

[0843] 4. 구현예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 투여되는 것인 방법.

[0844] 5. 구현예 1-4 중 어느 하나에 있어서, 제1 조성물은  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 것인 방법.

[0845] 6. 구현예 1-5 중 어느 하나에 있어서, 제1 조성물은  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 것인 방법.

- [0846] 7. 구현예 1-6 중 어느 하나에 있어서, 제1 조성물 투여의 개시는 제2 조성물 투여의 개시 이전에 수행되는 것인 방법.
- [0847] 8. 구현예 1-7 중 어느 하나에 있어서,
- [0848] 세포의 복용량은 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포를 정해진 비율로 포함하며, 이러한 비율은 선택적으로 (대략) 1:1 이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이고; 및/또는
- [0849] 제1 및 제2 조성물 중 하나에서 수용체를 포함하는 CD4<sup>+</sup> T 세포 및 제1 및 제2 조성물 중 다른 하나에서 수용체를 포함하는 CD8<sup>+</sup> T 세포는 정해진 비율로 존재하며, 이러한 비율은 선택적으로 (대략) 1:1 이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1이고; 및/또는
- [0850] 제1 및 제2 조성물로 투여되는 수용체를 포함하는 CD4<sup>+</sup> T 세포 및 수용체를 포함하는 CD8<sup>+</sup> T 세포는 정해진 비율로 존재하며, 이러한 비율은 선택적으로 (대략) 1:1 이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것인 방법.
- [0851] 9. 구현예 8에 있어서, 정해진 비율은 (대략) 1:1인 것인 방법.
- [0852] 10. 구현예 1-9 중 어느 하나에 있어서, T 세포의 복용량은 단일 복용량으로서 대상체에게 투여되거나 또는 2 주, 1 개월, 3 개월, 6 개월, 1 년 이상의 기간 내에 한 번만 투여되는 것인 방법.
- [0853] 11. 구현예 1-9 중 어느 하나에 있어서, T 세포의 복용량은 제1 T세포의 복용량 및 T세포의 연속 복용량을 포함하는 이중 복용량으로서 투여되고, 여기서 제1 복용량 및 제2 복용량 중 하나 또는 둘 모두 복수의 T 세포 조성물의 투여를 포함하는 것인 방법.
- [0854] 12. 구현예 11에 있어서, 연속 복용량은 제1 복용량의 세포의 투여 개시 이후 (약) 7 일 또는 14 일 초과 이후 및 약 28 일 미만에 투여되는 것인 방법.
- [0855] 13. 구현예 1-12 중 어느 하나에 있어서,
- [0856] 세포의 복용량은 (약)  $1 \times 10^5$  내지 (약)  $5 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T 세포, (약)  $1 \times 10^5$  내지 (약)  $1 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T 세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지 (약)  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T 세포, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지 (약)  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0857] 14. 구현예 1-13 중 어느 하나에 있어서, 제공된 임의의 방법의 특정 구현예에서, T 세포의 복용량은  $1 \times 10^8$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포의 투여를 포함하는 것인 방법.
- [0858] 15. 구현예 1-14 중 어느 하나에 있어서, CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포의 복용량은
- [0859] (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현 T 세포 내지 (약)  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포;
- [0860] (약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $2 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포;
- [0861] (약)  $5 \times 10^7$  내지 (약)  $1.5 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포
- [0862] (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현 T 세포; 또는
- [0863] (약)  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하거나; 또는
- [0864] 상기 복용량은 (약)  $1.5 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포;

- [0865] (약)  $5 \times 10^6$  내지 (약)  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포;
- [0866] (약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $0.75 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포;
- [0867] (약)  $2.5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포;
- [0868] (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포; 및/또는
- [0869] (약)  $0.75 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0870] 16. 구현에 1-15 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병변 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 것인 방법.
- [0871] 17. 구현에 1-16 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 암인 것인 방법.
- [0872] 18. 구현에 1-17 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종인 것인 방법.
- [0873] 19. 구현에 1-18 중 어느 하나에 있어서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산 무수화효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 간염 B 표면 항원, 항-염산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), EPHA2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB 이합체, EGFR vIII, 염산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 염산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐과 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양 태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, Wilms 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), 또는 병원체-특이 항원인 것인 방법.
- [0874] 20. 구현에 1-19 중 어느 하나에 있어서, 항원은 CD19인 것인 방법.
- [0875] 21. 구현에 1-20 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 것인 방법.
- [0876] 22. 구현에 1-21 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 NHL이고, NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 증격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), T 세포/조직구-푸부형 거대 B 세포 림프종 (TCHRBCL), 버킷 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0877] 23. 구현에 1-22에 있어서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이고, 선택적으로 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이며, 선택적으로 CAR는 항원에 특이적으로 결합하는 세포 외 항원-인식 도메인 및 ITAM을 포함하는 세포 내 신호전달 도메인을 포함하며, 선택적으로, 세포 내 신호전달 도메인은 CD3-제타 (CD3ζ) 사슬의 세포 내 도메인을 포함하고; 및/또는 CAR는 선택적으로 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 공동자극 신호전달 영역을 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0878] 24. 다음을 제조 물품으로서, (1) 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 조성물을 포함하는 바이알, 및 (2) 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게,
- [0879] 조성물의 세포의 단위 복용량을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 상기 단위 복용량은 복수의  $CD4^+$  T 세포의 전체 또는 일부, 및 재조합 수용체를 발현하는  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 조성물의 단위 복용량을 포함하고, 여기서 바이알은 재조합 수용체를 발현하는  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 조성물의 단위 복용량을 포함하지 않는 것인 제조 물품.

- [0880] 25. 다음을 제조 물질로서, (1) 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD8^+$  T 세포를 포함하는 조성물을 포함하는 바이알, 및 (2) 질병 또는 병태를 가지는 대상체에게,
- [0881] 조성물의 세포의 단위 복용량을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 상기 단위 복용량은 복수의  $CD8^+$  T 세포의 전체 또는 일부, 및 재조합 수용체를 발현하는  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 조성물의 단위 복용량을 포함하고, 여기서 바이알은 재조합 수용체를 발현하는  $CD4^+$  T 세포를 포함하는 조성물의 단위 복용량을 포함하지 않는 것인 제조 물질.
- [0882] 26. 구현예 24 또는 구현예 25에 있어서,
- [0883]  $CD4^+$  세포에 의해 발현되는 재조합 수용체 및  $CD8^+$  세포에 의해 발현되는 재조합 수용체는 동일하거나;
- [0884]  $CD4^+$  세포에 의해 발현되는 재조합 수용체 및  $CD8^+$  세포에 의해 발현되는 재조합 수용체는 상이하거나; 또는
- [0885]  $CD4^+$  세포에 의해 발현되는 재조합 수용체 및  $CD8^+$  T 세포에 의해 발현되는 재조합 수용체는 동일한 항원에 결합하고, 이러한 항원은 질병 또는 병태 또는 이의 세포 또는 조직에 의해 발현되거나, 또는 이와 연관된 것인 제조 물질.
- [0886] 27. 구현예 24-26 중 어느 하나에 있어서, 바이알은 (약)  $10 \times 10^6$  초과의 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $15 \times 10^6$  초과의 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $25 \times 10^6$  초과의 T 세포 또는 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하는 것인 제조 물질.
- [0887] 28. 구현예 24-27 중 어느 하나에 있어서, 바이알은 mL 당 약 1 천만 세포 내지 mL 당 약 7 천만 세포, mL 당 약 1 천만 세포 내지 mL 당 약 5 천만 세포, mL 당 약 1 천만 세포 내지 mL 당 약 2천 5백만 세포, mL 당 약 1 천만 세포 내지 mL 당 약 1천 5백만 세포 mL 당, 1천 5백만 세포 내지 mL 당 약 7 천만 세포, mL 당 약 1천 5백만 세포 내지 mL 당 약 5 천만 세포, mL 당 약 1천 5백만 세포 내지 mL 당 약 2천 5백만 세포, mL 당 약 2천 5백만 세포 내지 mL 당 약 7 천만 세포, mL 당 약 2천 5백만 세포 내지 mL 당 약 5 천만 세포 mL 당, 및 mL 당 약 5 천만 세포 내지 mL 당 약 7 천만 세포를 포함하는 것인 제조 물질.
- [0888] 29. 구현예 24-28 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 동결보호제를 추가로 포함하고 및/또는 상기 물질은 상기 조성물을 대상체에게 투여하기 전에 해동시키기 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물질.
- [0889] 30. 구현예 24-29 중 어느 하나에 있어서,
- [0890] 물질 내 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD4^+$  세포 및 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD8^+$  세포, 및/또는 바이알 내  $CD4^+$  세포 및  $CD8^+$  세포는, 정해진 비율로 존재하며, 이러한 비율은 선택적으로 (대략) 1:1 또는 is 대략 1:3 내지 대략 3:1이고; 및/또는
- [0891] 물질은 복수의 세포의 투여가, 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD4^+$  세포 중의 세포 및 재조합 수용체를 발현하는 복수의  $CD8^+$  세포 중의 세포, 및/또는  $CD4^+$  세포 및  $CD8^+$  세포의 정해진 비율이며, 이러한 비율은 선택적으로 (대략) 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것을 명시하는 정보 또는 설명서를 추가로 포함하고; 및/또는
- [0892] 물질은 바이알 내 제제의 투여가 한정된 부피 또는 중량-기반의 비율이며, 이러한 비율은 선택적으로 부피 또는 중량으로 (약) 1:1 및/또는 (약) 3:1 내지 (약) 1:3이고, 및/또는 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 재조합 수용체를 발현하는  $CD8^+$  세포, 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포의 비율에 해당하고, 이러한 비율은 선택적으로 (대략) 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것을 명시하는 정보 또는 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물질.
- [0893] 31. 구현예 30에 있어서, 정해진 비율은 (대략) 1:1인 것인 제조 물질.
- [0894] 32. 구현예 24-31 중 어느 하나에 있어서,
- [0895] 투여용으로 명시된 복수의 바이알 또는 복수의 세포 또는 세포의 단위 복용량은, 집합적으로, (약)  $1 \times 10^5$  내

지  $5 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^8$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포, (약)  $5 \times 10^5$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포, 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  개의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포를 포함하는 세포의 복용량을 포함하고;

[0896] 물품은 하나 이상의  $CD4^+$  및  $CD8^+$  세포 또는  $CD4^+$ 수용체 $^+$  세포 및  $CD8^+$ 수용체 $^+$  세포의 복용량을 포함하며, 여기서 단위 복용량은 (약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $2 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  내지 (약)  $1.5 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포, (약)  $1 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포, 또는 (약)  $1.5 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하고, 선택적으로 물품 내 정보는 하나 또는 복수의 단위 복용량 및/또는 이러한 하나 또는 복수의 단위 복용량에 해당하는 부피의 투여를 명시하고;

[0897] 물품은 하나 이상의  $CD8^+$  세포 단위 복용량을 포함하며, 이러한 복용량은 (약)  $5 \times 10^6$  내지 (약)  $1 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하고, 상기 복용량은 (약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $0.75 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하며, 상기 복용량은 (약)  $2.5 \times 10^7$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하거나, 또는 상기 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하거나, 또는 상기 복용량은 (약)  $0.75 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포를 포함하고, 선택적으로 여기서 물품 내 정보는 하나 또는 복수의 단위 복용량 및/또는 이러한 하나 또는 복수의 단위 복용량에 해당하는 부피의 투여를 명시하는 것인 제조 물품.

[0898] 33. 구현예 24-32 중 어느 하나에 있어서, 물품 내 세포는, 집합적으로,  $1 \times 10^8$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $1 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포,  $0.5 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 T 세포 또는 전체 T세포를 포함하는 세포의 복용량을 포함하는 것인 제조 물품.

[0899] 34. 구현예 24-33 중 어느 하나에 있어서, 복수의 용기는, 집합적으로, 다음을 포함하는 세포의 복용량을 포함하는 것인 제조 물품:

[0900] (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포;

[0901] (약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $2 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포;

[0902] (약)  $5 \times 10^7$  내지 (약)  $1.5 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포;

[0903] (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현 T 세포;

[0904] (약)  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포;

[0905] (약)  $1.5 \times 10^8$  재조합 수용체-발현 T 세포;

[0906] (약)  $5 \times 10^6$  내지 (약)  $1 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포;

[0907] (약)  $1 \times 10^7$  내지 (약)  $0.75 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포;

[0908] (약)  $2.5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포;

[0909] (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포; 또는

- [0910] (약)  $0.75 \times 10^8$  재조합 수용체-발현  $CD8^+$  T 세포.
- [0911] 35. 구현예 24-34 중 어느 하나에 있어서, 설명서는  $CD4^+$  T 세포의 전체 또는 일부 및  $CD8^+$  T 세포의 전체 또는 일부를, 0 내지 12 시간 간격, 0 내지 6 시간 간격 또는 0 내지 2 시간 간격으로 투여하는 것을 명시하는 것인 제조 물품.
- [0912] 36. 구현예 24-34 중 어느 하나에 있어서, 설명서는  $CD4^+$  T 세포 및  $CD8^+$  T 세포를, 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 투여하는 것을 명시하는 것인 제조 물품.
- [0913] 37. 구현예 24-36 중 어느 하나에 있어서, 설명서는  $CD8^+$  세포 이전에  $CD4^+$  T 세포를 투여하는 것을 명시하는 것인 제조 물품.
- [0914] 38. 구현예 24-36 중 어느 하나에 있어서, 설명서는  $CD8^+$  세포 이전에  $CD4^+$  T 세포를 투여하는 것을 명시하는 것인 제조 물품.
- [0915] 39. 구현예 24-38 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병원 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 것인 제조 물품.
- [0916] 40. 구현예 24-39 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 암인 것인 제조 물품.
- [0917] 41. 구현예 24-40 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종인 것인 제조 물품.
- [0918] 42. 구현예 24-41 중 어느 하나에 있어서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산 무수화효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 간염 B 표면 항원, 항-엽산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), EPHA2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB 이합체, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐과 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양 태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, Wilms 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), 또는 병원체-특이 항원인 것인 제조 물품.
- [0919] 43. 구현예 24-42 중 어느 하나에 있어서, 항원은 CD19인 것인 제조 물품.
- [0920] 44. 구현예 24-43 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 것인 제조 물품.
- [0921] 45. 구현예 24-44 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 NHL이고, NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 증격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), T 세포/조직구-풍부형 거대 B 세포 림프종 (TCHRBCL), 버킷 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 제조 물품.
- [0922] 46. 구현예 24-45 중 어느 하나에 있어서, T 세포는 대상체로부터 획득된 1차 T 세포인 것인 제조 물품.
- [0923] 47. 구현예 24-46 중 어느 하나에 있어서, T 세포는 대상체에 대해 자가조직인 것인 제조 물품.
- [0924] 48. 구현예 24-46 중 어느 하나에 있어서, T 세포는 대상체에 대해 동종이계인 것인 제조 물품.
- [0925] 49. B 세포 악성 종양, 선택적으로 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 가지는 것으로 의심되는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 NHL에 의해 발현되는 표적 항원에 대해 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

- [0926] T 세포의 복용량은 (약)  $2.5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지  $2 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포, 선택적으로 (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지 (약)  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포를 포함하고;
- [0927] 악성종양, 선택적으로 NHL은, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 포함하고, 여기서 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 상태가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었고, 선택적으로 상기 방법은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 가지는 ECOG 점수가 0 또는 1인 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0928] 50. 구현예 49에 있어서, T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 CAR를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포를 정해진 비율로 포함하며, 이러한 비율은 선택적으로 대략 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것인 방법.
- [0929] 51. 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 NHL에 의해 발현되는 표적 항원에 대해 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 CAR를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포를 a 정해진 비율로 포함하며, 이러한 비율은 (대략) 1:1이고, 여기서 NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 포함하는 것인 방법.
- [0930] 52. 구현예 51에 있어서, 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 0, 1 또는 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 것인 방법.
- [0931] 53. 구현예 51 또는 구현예 52에 있어서, 대상체는 ECOG 점수가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 것인 방법.
- [0932] 54. 구현예 49-53 중 어느 하나에 있어서,
- [0933] 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 반응 (CR)을 달성하고, 선택적으로 CR은 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속적이거나, 또는 CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%에서 지속적이고; 및/또는
- [0934] 1 개월까지 및/또는 3개월까지 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 CR을 달성한 대상체는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 반응을 유지하고, CR을 유지하고, 및/또는 생존 또는 진행 없이 생존하고; 및/또는
- [0935] 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응 (OR)을 달성하며, 선택적으로 여기서 OR은 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속적이거나, 또는 OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%에서 지속적이고; 및/또는
- [0936] OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 동안 반응을 유지하거나 또는 생존하고; 및/또는
- [0937] 세포의 복용량의 투여시 또는 투여 이전에, 이중/삼중 유전자이상(double/triple hit) 림프종 또는 재발, 선택적으로 12 개월 이내의 재발을 가지는 것으로 식별되거나 식별되었던 대상체의 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%는, 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)의 투여 이후, OR을 달성했거나, 선택적으로 OR이 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 지속되는 것인 방법.
- [0938] 55. 구현예 49-54 중 어느 하나에 있어서,
- [0939] 세포는 대상체에 대한 자가조직이며 성분채집술에 대한 최소 절대 림프구 수 (ALC)가 요구되지 않고 및/또는 요법의 제조를 위해 명시되지 않고; 및/또는
- [0940] 세포는, 선별된 대상체 집단 중 질병 또는 병태 또는 가지는 대상체의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%가, 상기 방법에 따른 투여 및 결과를 위한 세포 생성물을 생성할 수 있는 공정

에 의해 제조되는 것인 방법.

- [0941] 56. 구현예 49-55 중 어느 하나에 있어서,
- [0942] 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 (약) 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80% 초과는 등급 3 이상의 사이토카인 방출 증후군 (CRS)을 나타내지 않고 및/또는 등급 3 이상의 신경독성을 나타내지 않고 및/또는 40% 또는 50% 또는 55% 초과는 임의의 신경독성 또는 CRS을 나타내지 않는 것인 방법.
- [0943] 57. 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 NHL에 의해 발현되는 표적 항원에 대해 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [0944] T 세포의 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  재조합 수용체-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  개의 재조합 수용체-발현 T 세포를 포함하고, 상기 복용량은 재조합 수용체를 발현하는  $CD4^+$  세포 대 재조합 수용체를 발현하는  $CD8^+$  세포 및/또는  $CD4^+$  세포 대  $CD8^+$  세포를 정해진 비율로 포함하고, 이러한 비율은 (대략) 1:1이고;
- [0945] 상기 방법은 (1) 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%에서 완전 반응 (CR) 및/또는 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%에서 객관적 반응 (OR)을 야기하고 (2) 대상체의 50% 이하에서 등급 2 이상의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 및/또는 등급 2 이상의 신경독성을 나타내는 것인 방법.
- [0946] 58. 구현예 57에 있어서, 세포의 복용량의 투여시 또는 투여 이전에, 이중/삼중 유전자이상(double/triple hit) 림프종 또는 재발을 가지는 것으로 식별되거나 식별되었던 대상체의 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%는, 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)의 투여 이후, OR을 달성했거나, 선택적으로 OR이 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 지속되는 것인 방법.
- [0947] 59. 구현예 57에 있어서,
- [0948] CR 또는 OR는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 지속적이고; 및/또는
- [0949] 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 지속적인 CR을 달성하고; 및/또는
- [0950] 상기 방법에 따라 치료되며 CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 또는 (약) 9 개월 이상 CR을 유지하거나 또는 반응을 유지하거나 또는 생존을 유지하고; 및/또는
- [0951] 상기 방법으로 치료되며 CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 1 개월까지 및/또는 3개월까지 반응을 유지, CR을 유지하고, 및/또는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 생존하거나 또는 진행 없이 생존하고; 및/또는
- [0952] 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응 (OR)을 달성하며, 선택적으로 여기서 OR은 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속적이거나, 또는 OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%에서 지속적이고; 및/또는
- [0953] 상기 방법으로 치료되며 OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 동안 반응을 유지하거나 또는 생존하는 것인 방법.
- [0954] 60. 구현예 49-59 중 어느 하나에 있어서,
- [0955] 세포의 복용량의 투여 시 또는 투여 이전에, 대상체는 중추신경계 (CNS) 침범과 관련된 또는 이를 포함하는 림프종을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었고; 및/또는
- [0956] 상기 방법에 따라 치료되며, 세포의 복용량 투여 시 또는 투여 이전에 CNS 침범을 가지는 림프종을 나타냈거나 또는 나타내는 것으로 식별된 대상체의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%는 CNS 질병의 소산을 달성하는 것인 방법.
- [0957] 61. 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 림프종을 가지는 대상체에게, 림프종에 의해 발현된 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)을 발현하는 T 세포를 포함하는 T 세포의 복용량을 투여하는 단계로서, 대상체의 림프종은 중추신경계 (CNS) 침범과 관련되거나, 이를 포함하는 단계를 포함하는 것인 방법.

- [0958] 62. 구현예 60 또는 구현예 61에 있어서, 세포의 복용량의 투여 시점에 또는 이전에, 대상체는 뇌 병변, 선택적으로 측두엽 뇌 병변을 포함하는 것인 방법.
- [0959] 63. 구현예 62에 있어서, 림프종은 B 세포 악성 종양인 것인 방법.
- [0960] 64. 구현예 61 또는 구현예 62에 있어서, 림프종은 비-호지킨 림프종 (NHL)인 것인 방법.
- [0961] 65. 구현예 60-64 중 어느 하나에 있어서,
- [0962] 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 반응 (CR) 또는 CNS 질병의 완화를 달성하고, 선택적으로 여기서 CR 또는 CNS 질병의 완화는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속적이거나, 또는 CR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%에서 지속적이고; 및/또는
- [0963] 1 개월까지 및/또는 3개월까지 CR 또는 CNS 질병의 완화를 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 및/또는 9개월 이상 동안 반응을 유지, CR을 유지, 및/또는 생존 또는 진행 없이 생존하고; 및/또는
- [0964] 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 객관적 반응 (OR) 또는 CNS 질병의 완화를 달성하며, 선택적으로 여기서 OR 또는 CNS 질병의 완화는 3 개월 이상 또는 6 개월 이상 동안 지속적이거나, 또는 OR을 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%에서 지속적이고; 및/또는
- [0965] OR 또는 CNS 질병의 완화를 달성한 대상체의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 (약) 3 개월 이상 및/또는 (약) 6 개월 이상 동안 반응을 유지하거나 또는 생존하고; 및/또는
- [0966] 뇌 병변은 크기 또는 부피가, 선택적으로 (약) 25%, 50%, 75% 이상 감소되고; 및/또는
- [0967] CNS 질병의 감소 또는 완화 또는 제거가 달성되며, 선택적으로 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 35%, 적어도 40% 또는 적어도 50%에서 달성되는 것인 방법.
- [0968] 66. 구현예 49-65 중 어느 하나에 있어서,
- [0969] (약) 30%, 35%, 40%, 또는 50% 이상의 방법에 따라 치료되는 대상체는 임의의 등급의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 신경독성을 나타내지 않고; 및/또는
- [0970] 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 (약) 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%는 조기 발병 CRS 또는 신경독성을 나타내지 않고 및/또는 투여 개시 후 3 일 이전에 CRS의 발병을 나타내지 않고 및/또는 투여 개시 후 5일 이전에 신경독성의 발병을 나타내지 않고 및/또는 여기서 상기 방법에 따라 치료되는 대상체 중 신경독성의 중간 발병은 상기 방법에 따라 치료되는 대상체에서 CRS 소산의 중간 피크 또는 소산에 대한 중간 시간이거나 이후이고 및/또는 상기 방법에 따라 치료되는 대상체 가운데 신경독성의 중간 발병은 (약) 8, 9, 10, 또는 11 일 이상인 것인 방법.
- [0971] 67. 구현예 49-66 중 어느 하나에 있어서,
- [0972] 세포의 복용량의 투여 개시 이전에, 대상체는 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여받지 않았고; 및/또는
- [0973] 대상체는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가, 복용량의 투여 이후 일정 기간 내에 투여되지 않으며, 상기 일정 기간은 선택적으로 (약) 1, 2, 3, 4, 5 일이거나 또는 선택적으로 (약) 6, 7, 8, 9, 10, 11 일이거나 또는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4 주이고; 및/또는
- [0974] 복용량의 투여 이후, 대상체가 독성의 징후 또는 증상을 나타내기 전 또는 나타내지 않는 한 및/또는 대상체가 발열 이외의 독성의 징후 또는 증상을 나타내기 전 또는 나타내지 않는 한, 대상체는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여되지 않고, 선택적으로 이러한 발열은 지속되는 발열이 아니거나 또는 발열은 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되거나 또는 감소되었거나, 또는 감소된 바가 있고; 및/또는
- [0975] 투여 및 임의의 후속 조치는, 외래 환자 기준으로 및/또는 대상체를 병원에 입원시키지 않고 및/또는 병원에서 하룻밤 체류하지 않고 및/또는 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고, 선택적으로 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나 또는 감소된 바가 없는 발열을

나타내지 않는 한 또는 나타낼 때까지 수행되는 것인 방법.

- [0976] 68. 구현에 49-67 중 어느 하나에 있어서,
- [0977] 세포의 복용량의 투여 개시 이전에, 대상체는 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실특시맙이 투여되지 않았고, 및/또는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이 투여되지 않았고; 및/또는
- [0978] 대상체는 복용량의 투여 이후 일정 기간 내에 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실특시맙이 투여되지 않았고, 및/또는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이 투여되지 않았으며, 상기 일정 기간은 선택적으로 (약) 1, 2, 3, 4, 5 일이거나 또는 선택적으로 (약) 6, 7, 8, 9, 10, 11 일이거나 또는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4 주이고; 및/또는
- [0979] 대상체는 세포의 복용량의 투여 이후, 대상체가 독성, 선택적으로 신경독성 또는 CRS의 징후 또는 증상을 나타내기 전 또는 나타내지 않는 한, 및/또는 대상체가 독성, 선택적으로 발열 이외의, 신경독성 또는 CRS의 징후 또는 증상을 나타내기 전 또는 나타내지 않는 한, 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실특시맙이 투여되지 않았고, 및/또는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이 투여되지 않았으며, 여기서 선택적으로 이러한 발열은 지속되는 발열이 아니거나 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되거나 또는 감소되었거나, 또는 감소된 바가 있고; 및/또는
- [0980] 투여 및 임의의 후속 조치는, 외래 환자 기준으로 및/또는 대상체를 병원에 입원시키지 않고 및/또는 병원에서 하룻밤 체류하지 않고 및/또는 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고, 선택적으로 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나 또는 감소된 바가 없는 발열을 나타내지 않는 한 또는 나타낼 때까지 수행되는 것인 방법.
- [0981] 69. 구현에 49-67 중 어느 하나에 있어서,
- [0982] 투여는 외래 환자 기준으로 및/또는 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고 수행되며; 및
- [0983] 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나, 감소된 바가 없는 발열을 나타내는 경우, 대상체는 병원에 입원되거나 또는 병원에 하룻밤 체류하거나 및/또는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여되는 것인 방법.
- [0984] 70. 구현에 49-60 및 64-69 중 어느 하나에 있어서, NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0985] 71. 구현에 49-60 및 64-70 중 어느 하나에 있어서, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 종격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B를 포함하는 것인 방법.
- [0986] 72. 구현에 49-60 및 64-71 중 어느 하나에 있어서, NHL는 DLBCL을 포함하는 것인 방법.
- [0987] 73. 구현에 49-60 및 70-72 중 어느 하나에 있어서, DLBCL는 MZL 및 CLL (Richter's)으로부터 형질전환된 DLBCL를 포함하지 않고 및/또는 세포의 복용량이 투여된 대상체는 무통성으로부터 신생이거나 또는 형질전환된 것을 특징으로 하는 DLBCL을 가지고 및/또는 MZL 및 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL을 포함하지 않는 것인 방법.
- [0988] 74. 구현에 49-60 및 64-73 중 어느 하나에 있어서, NHL은 PMBCL를 포함하지 않고 및/또는 세포의 복용량이 투여된 대상체는 PMBCL을 포함하지 않는 것인 방법.
- [0989] 75. 구현에 57-73 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 0, 1 또는 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 것인 방법.
- [0990] 76. 구현에 49-75 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 ECOG 점수가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 것인 방법.
- [0991] 77. 구현에 49-76 중 어느 하나에 있어서, 세포의 복용량의 투여 시점에 또는 그 직전에, 대상체는 NHL에 대한 하나 이상의 선행 요법, 선택적으로 CAR를 발현하는 또 다른 복용량의 세포 이외에 1, 2 또는 3가지의 선행 요법으로 치료한 후 완화 이후 재발하거나, 이에 대해 불응성이 된 것인 방법.

- [0992] 78. 구현예 49-77 중 어느 하나에 있어서, 세포의 복용량 투여 시 또는 투여 이전에:
- [0993] 대상체는 이중/삼중 유전자이상 림프종을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었고; 및/또는
- [0994] 대상체는 화학요법-불응성 림프종, 선택적으로 화학요법-불응성 DLBCL을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었고; 및/또는
- [0995] 대상체는 선행 요법에 대한 반응으로 완전 완화 (CR)를 달성하지 않았고; 및/또는
- [0996] 대상체는 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받은 지 1년 이내 또는 1년 미만에 재발하였던 것인 방법.
- [0997] 79. 구현예 49-78에 있어서, 세포의 복용량의 투여 이전에, 세포의 복용량 투여를 위해,
- [0998] 이중/삼중 유전자이상 림프종;
- [0999] 화학요법-불응성 림프종, 선택적으로 화학요법-불응성 DLBCL을 가지고;
- [1000] 악성종양, 선택적으로 NHL을 치료하기 위한 선행 요법에 대한 반응으로 완전 완화 (CR)를 달성하지 않았고; 및/또는
- [1001] 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받은 지 1년 이내 또는 1년 미만에 재발하였고; 및/또는
- [1002] 중추신경계 (CNS) 침범과 관련된 또는 이를 포함하는 림프종을 가지는 대상체를 식별 또는 선별하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [1003] 80. 구현예 49-79에 있어서, 선택적으로 세포 요법 이외의, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> T 세포 요법 이외의, 추가적인 치료제 또는 치료요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [1004] 81. 구현예 80에 있어서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은 NHL 또는 악성종양을 치료하기 위한 것이고 및/또는 세포의 복용량의 지속성, 활성 및/또는 효능을 증가시키는 것인 방법.
- [1005] 82. 구현예 80 또는 구현예 81에 있어서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은 대상체가 세포의 복용량 투여 이후 1개월 이내, 2개월 이내 또는 3개월 이내에 세포 요법에 대한 반응을 나타내지 않는 경우, 선택적으로 CR 또는 OR을 나타내지 않는 경우 투여되는 것인 방법.
- [1006] 83. 구현예 80 또는 구현예 81에 있어서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은
- [1007] 선행 요법, 선택적으로 화학요법제를 사용한 선행 요법으로의 치료 이후 안정적 또는 진행적 질병 (SD/PD)을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었거나;
- [1008] Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었거나;
- [1009] 형질전환된 여포성 림프종 (tFL)을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었거나; 또는
- [1010] MZL 및 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL을 식별되거나 또는 식별되었던 대상체에게 투여되는 것인 방법.
- [1011] 84. 구현예 80-83 중 어느 하나에 있어서, 세포의 복용량 또는 추가적인 치료제 또는 치료요법을 투여하기 이전에, 세포의 복용량 투여를 위해,
- [1012] 선행 요법, 선택적으로 화학요법제를 사용한 선행 요법으로의 치료 이후 안정적 또는 진행적 질병 (SD/PD)을 가지거나;
- [1013] Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 2이거나;
- [1014] 형질전환된 여포성 림프종 (tFL)을 가지거나; 또는
- [1015] MZL 및 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL을 가지는 대상체를 식별 또는 선별하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [1016] 85. 구현예 80-84 중 어느 하나에 있어서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은 세포의 복용량의 투여 개시 이전에, 개시와 함께 또는 동시에 및/또는 개시 이후에 투여되는 것인 방법.
- [1017] 86. 구현예 49-85 중 어느 하나에 있어서,
- [1018] CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인

(선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인이거나, 이를 포함)을 포함하며, 선택적으로 막횡단 도메인과 scFv 사이의 스페이서를 추가로 포함하거나;

- [1019] CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인)을 포함하거나; 또는
- [1020] CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 스페이서, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인이거나, 이를 포함)을 포함하고; 여기서:
- [1021] 스페이서는 선택적으로 (a) 면역글로불린 힌지 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, (b) 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4 힌지, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되고 및/또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (c) (약) 12 아미노산 길이고 및/또는 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서; 또는 (d) 서열 번호 1의 서열, 서열 번호 2, 서열 번호 30, 서열 번호 31, 서열 번호 32, 서열 번호 33, 서열 번호 34에 의해 코딩된 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 임의의 전술한 변형체를 가지거나 또는 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (e) 화학식  $X_1PPX_2P$  (여기서  $X_1$ 은 글리신, 시스테인 또는 아르기닌이고  $X_2$ 은 시스테인 또는 트레오닌)을 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서이고; 및/또는
- [1022] 공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는
- [1023] 1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13 또는 14 또는 15 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는
- [1024] scFv는 RASQDISKYLN의 CDRL1 서열 (서열 번호 35), SRLHSGV의 CDRL2 서열 (서열 번호 36), 및/또는 GNTLPYTFG의 CDRL3 서열 (서열 번호 37) 및/또는 DYGVS의 CDRH1 서열 (서열 번호 38), VIWGSETTYNSALKS의 CDRH2 서열 (서열 번호 39), 및/또는 YAMDYWG의 CDRH3 서열 (서열 번호 40)을 포함하거나 또는 scFv는 FMC63의 가변 중쇄 영역 및 FMC63의 가변 중쇄 영역 및/또는 FMC63의 CDRL1 서열, FMC63의 CDRL2 서열, FMC63의 CDRL3 서열, FMC63의 CDRH1 서열, FMC63의 CDRH2 서열, 및 FMC63의 CDRH3 서열을 포함하거나 또는 임의의 전술한 것과 동일한 에피토프에 결합하거나 이에 대해 경쟁하며, 선택적으로 scFv는, 순서대로,  $V_H$ , 선택적으로 서열 번호 24를 포함하는 링커, 및  $V_L$ 를 포함하고, 및/또는 scFv는 유연한 링커를 포함하고 및/또는 서열 번호 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.
- [1025] 87. 구현예 49-86 중 어느 하나에 있어서, 항원은 B 세포 항원이며, 선택적으로 CD19인 것인 방법.
- [1026] 88. 구현예 1-23 및 49-87 중 어느 하나에 있어서, 투여 이전에, 대상체는 플루다라빈(fludarabine) 및/또는 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)의 투여를 포함하는 림프구고갈 요법(lymphodepleting therapy)으로 전 처치(precondition) 된 것인 방법.
- [1027] 89. 구현예 1-23 및 49-88 중 어느 하나에 있어서, 투여 직전에, 대상체에게 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파마이드의 투여를 포함하는 림프구고갈 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [1028] 90. 구현예 88 또는 구현예 89에 있어서, 림프구고갈 요법은 2-4 일 동안, 선택적으로 3 일간, 매일, 약 200-400 mg/m<sup>2</sup>, 선택적으로 (약) 300 mg/m<sup>2</sup>의 사이클로포스파마이드 및/또는 약 20-40 mg/m<sup>2</sup>, 선택적으로 30 mg/m<sup>2</sup>의 플루다라빈을 투여하는 것을 포함하거나, 또는 림프구고갈 요법은 약 500 mg/m<sup>2</sup>의 사이클로포스파마이드를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [1029] 91. 구현예 88 또는 구현예 89에 있어서,
- [1030] 림프구고갈 요법은, 3 일 동안, 매일 (약) 300 mg/m<sup>2</sup>의 사이클로포스파마이드 및 약 30 mg/m<sup>2</sup>의 플루다라빈의 투여를 포함하고; 및/또는

- [1031] 림프구고갈 요법은, 3 일 동안, 매일 (약) 500 mg/m<sup>2</sup>의 사이클로포스파마이드 및 약 30 mg/m<sup>2</sup>의 플루다라빈의 투여를 포함하는 것인 방법.
- [1032] 92. 구현예 49-91 중 어느 하나에 있어서, 세포 복용량 및/또는 림프구고갈 요법의 투여는 외래 환자 전달을 통해, 선택적으로 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 °이상 감소되지 않거나 또는 감소되지 않았던 발열을 나타내지 않는 한, 또는 나타낼 때까지 수행되는 것인 방법.
- [1033] 93. 구현예 92에 있어서, 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 °이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나, 감소된 바가 없는 발열을 나타내는 경우, 대상체는 병원에 입원되거나 또는 병원에 하룻밤 체류하거나 및/또는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여되는 것인 방법.
- [1034] 94. 구현예 49-92 중 어느 하나에 있어서, 세포의 복용량은 비경구, 선택적으로 정맥 내로 투여되는 것인 방법.
- [1035] 95. 구현예 49-94 중 어느 하나에 있어서,
- [1036] 상기 방법에 따라 치료되는 대상체의 적어도 40% 또는 적어도 50%는 완전 완화 (CR)를 달성하며, (약) 3 개월, 6 개월 또는 12 개월 이상 무진행 생존 (PFS) 및/또는 전체 생존 (OS)을 나타내고;
- [1037] 평균적으로, 상기 방법에 따라 치료되는 대상체는 (약) 6 개월, 12 개월, 또는 18 개월 이상 평균 PFS 또는 OS를 나타내고; 및/또는
- [1038] 대상체는 요법 이후 적어도 (약) 6, 12, 18 개월 이상 동안 PFS 또는 OS를 나타내는 것인 방법.
- [1039] 96. 구현예 1-23 및 49-95 중 어느 하나에 있어서, 세포의 복용량의 투여 개시 이후 (약) 14 또는 28 일에, 대상체의 혈액에서, 또는 상기 방법에 의해 치료되는 대부분의 대상체에서 감지될 수 있는, CAR<sup>+</sup> T 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 세포 및/또는 CAR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 세포의 수는, μL 당 1 세포 초과, μL 당 5 세포 초과 또는 μL 당 10 세포 초과인 것인 방법.
- [1040] 97. 구현예 1-23 및 49-96 중 어느 하나에 있어서, T 세포는 대상체로부터 획득된 1차 T 세포인 것인 방법.
- [1041] 98. 구현예 1-23 및 49-97 중 어느 하나에 있어서, T 세포는 대상체에 대해 자가조직인 것인 방법.
- [1042] 99. 구현예 1-23 및 49-97 중 어느 하나에 있어서, T 세포는 대상체에 대해 동종이계인 것인 방법.
- [1043] 100. 구현예 49-99 중 어느 하나에 있어서, T 세포는 CAR을 발현하는 CD4<sup>+</sup> T 세포 및 CAR을 발현하는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하고, 투여는 복수의 개별 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 복수의 개별 조성물은 CD4<sup>+</sup> T 세포 및 CD8<sup>+</sup> T 세포 중 하나를 포함하는 제1 조성물 및 CD4<sup>+</sup> T 세포 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포 중 다른 하나를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 것인 방법.
- [1044] 101. 구현예 100에 있어서,
- [1045] 제1 조성물 및 제2 조성물은 0 내지 12 시간 간격, 0 내지 6 시간 간격 또는 0 내지 2 시간 간격으로 투여되거나, 또는 제1 조성물의 투여 및 제2 조성물의 투여는 동일한 날에 수행되며, 약 0 내지 약 12 시간 간격, 약 0 내지 약 6 시간 간격 또는 약 0 내지 2 시간 간격으로 수행되거나; 및/또는
- [1046] 제1 조성물 투여의 개시 및 제2 조성물 투여의 개시는 약 1 분 내지 약 1 시간 간격 또는 약 5 분 내지 약 30 분 간격으로 수행되는 것인 방법.
- [1047] 102. 구현예 100 또는 구현예 101에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하 간격으로 투여되는 것인 방법.
- [1048] 103. 구현예 100-102 중 어느 하나에 있어서, 제1 조성물은 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 것인 방법.
- [1049] 104. 구현예 100-102 중 어느 하나에 있어서, 제1 조성물은 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 것인 방법.
- [1050] 105. 구현예 100-104 중 어느 하나에 있어서, 제1 조성물은 제2 조성물 이전에 투여되는 것인 방법.
- [1051] 106. 구현예 49-105 중 어느 하나에 있어서, T 세포의 복용량은 단일 복용량으로서 대상체에게 투여되거나 또는

2 주, 1 개월, 3 개월, 6 개월, 1 년 이상의 기간 내에 한 번만 투여되는 것인 방법.

- [1052] 107. 구현예 49-106 중 어느 하나에 있어서, T 세포의 복용량은 제1 T세포의 복용량 및 T세포의 연속 복용량을 포함하는 이중 복용량으로서 투여되고, 여기서 제1 복용량 및 제2 복용량 중 하나 또는 둘 모두 복수의 T 세포 조성물의 투여를 포함하는 것인 방법.
- [1053] 108. 구현예 107에 있어서, 연속 복용량은 제1 복용량의 세포의 투여 개시 이후 (약) 7 일 또는 14 일 초과 이후 및 약 28 일 미만에 투여되는 것인 방법.
- [1054] 109. 다음의 단계를 포함하는, 세포 요법에 대한 반응의 가능성을 평가하는 방법:
- [1055] (a) 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되고, 여기서:
- [1056] 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및
- [1057] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및
- [1058] (b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 반응을 달성할 대상체의 가능성을 결정하는 단계.
- [1059] 110. 구현예 109에 있어서, 대상체가 반응을 달성할 가능성이 있는 경우 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [1060] 111. 다음의 단계를 포함하는, 치료하기 위한 대상체를 선별하는 방법:
- [1061] (a) 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되고, 여기서:
- [1062] 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및
- [1063] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및
- [1064] (b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 반응할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계.
- [1065] 112. 구현예 111에 있어서, 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [1066] 113. 다음의 단계를 포함하는, 치료 방법:
- [1067] (a) 대상체가 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써 치료에 대해 반응 할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10으로부터 선택되며, 여기서:
- [1068] 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및
- [1069] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및
- [1070] (b) 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계.
- [1071] 114. 구현예 109-113 중 어느 하나에 있어서,
- [1072] 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 반응을 달성할 가능성이 있고, 지속 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 반응을 달성하지 못할 가능성이 있는 것인 방법.
- [1073] 115. 구현예 109-114 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이

고 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있거나, 또는 (약) 중간값이거나, 또는 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플에서 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도 중 어느 하나에 있어서, 그룹의 대상체 각각 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 반응을 달성하는 것인 방법.

- [1074] 116. 구현예 109-114 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 중 분석물의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 안정적 질병 (SD) 및/또는 진행적 질병 (PD)을 나타낸 것인 방법.
- [1075] 117. 구현예 109-116 중 어느 하나에 있어서, 반응은 객관적 반응을 포함하는 것인 방법.
- [1076] 118. 구현예 117에 있어서, 객관적 반응은 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 포함하는 것인 방법.
- [1077] 119. 다음의 단계를 포함하는, 세포 요법에 대한 지속 반응의 가능성을 평가하는 방법:
- [1078] (a) 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되고, 여기서:
- [1079] 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및
- [1080] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및
- [1081] (b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 지속 반응을 달성할 대상체의 가능성을 결정하는 단계.
- [1082] 120. 구현예 119에 있어서, 대상체가 반응을 달성할 가능성이 있는 경우 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [1083] 121. 다음의 단계를 포함하는, 치료하기 위한 대상체를 선별하는 방법:
- [1084] (a) 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되고, 여기서:
- [1085] 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및
- [1086] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및
- [1087] (b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법에 대한 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 지속 반응할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계.
- [1088] 122. 구현예 121에 있어서, 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [1089] 123. 다음의 단계를 포함하는, 치료 방법:
- [1090] (a) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도를 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 대상체가 세포 요법에 대한 지속 반응을 달성할 가능성을 결정한 결과에 기초하여 치료에 대해 반응 할 가능성이 있는 대상체를 선별하는 단계로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ MIP-1 $\alpha$ , CXCL-10, IL-8, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되고, 여기서:
- [1091] 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량을 포함하고; 및
- [1092] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용

체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

[1093] (b) 세포 요법을 치료를 위해 선별된 대상체에게 투여하는 단계.

[1094] 124. 구현예 120-123 중 어느 하나에 있어서,

[1095] 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체는 지속 반응을 달성할 가능성이 있고, 지속 반응 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 이상인 경우 대상체는 지속 반응을 달성하지 못할 가능성이 있는 것인 방법.

[1096] 125. 구현예 120-124 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 또는 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있거나, 또는 (약) 중간값이거나, 또는 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플에서 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도 중 어느 하나에 있어서, 그룹의 대상체 각각 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하는 것인 방법.

[1097] 126. 구현예 120-124 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 전에 대상체 그룹으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 분석물의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 11% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물의 투여 이후 지속 반응을 달성하지 않는 것인 방법.

[1098] 127. 구현예 120-126 중 어느 하나에 있어서, 지속 반응은 (약) 3 개월, 4 개월, 5 개월, 또는 6 개월 이상 지속적인 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 포함하는 것인 방법.

[1099] 128. 구현예 120-127 중 어느 하나에 있어서, 지속 반응은 적어도 3 개월 동안 지속적인 CR 또는 PR을 포함하는 것인 방법.

[1100] 129. 다음의 단계를 포함하는, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 평가하는 방법:

[1101] (a) 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하거나 또는 대상체에서 종양 부담의 부피 측정을 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 로부터 선택되고, 여기서:

[1102] 대상체는 세포 요법으로의 치료에 대한 후보이며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고;

[1103] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

[1104] (b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정을 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 결정하는 단계.

[1105] 130. 다음의 단계를 포함하는, 대상체를 식별하는 방법:

[1106] (a) 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하거나 또는 대상체에서 종양 부담의 부피 측정을 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 로부터 선택되고, 여기서:

[1107] 대상체는 세포 요법으로의 치료에 대한 후보이며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고;

[1108] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및

[1109] (b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정을 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 가지는 대상체를 식별하는 단계.

[1110] 131 다음의 단계를 포함하는, 치료 방법:

- [1111] (a) 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도를 평가하거나 또는 대상체에서 종양 부담의 부피 측정을 평가하는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 생성물), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되고, 여기서:
- [1112] 대상체는 세포 요법으로의 치료에 대한 후보이며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고;
- [1113] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및
- [1114] (b) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정을 역치 수준과 개별적으로 비교함으로써, 세포 요법의 투여 이후 독성 발생 위험을 결정하는 단계; 및
- [1115] (c) 이러한 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 대상체에게 세포 요법, 및, 선택적으로, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계.
- [1116] 132. 구현예 129-131 중 어느 하나에 있어서, 생물학적 샘플은 혈액 또는 혈장 샘플인 것인 방법.
- [1117] 133. 구현예 129-132 중 어느 하나에 있어서, 종양 부담의 부피 측정은 생성물 크기의 합 (SPD)이거나, 또는 CT 및/또는 MRI 영상화 또는 기타 신체 영상화에 기초한 부피 측정인 것인 방법.
- [1118] 134. 구현예 133에 있어서, 종양 부담의 부피 측정은 치료 이전에, 성분채집술 이전에, 또는 세포 생성물 제조 이전에 수행되는 것인 방법.
- [1119] 135. 구현예 129-134 중 어느 하나에 있어서, 또한 대상체에 세포 요법이 투여되고 독성 발생 위험을 가지는 것으로 식별되는 경우, 독성 증상에 대해 대상체를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [1120] 136. 구현예 129-135 중 어느 하나에 있어서,
- [1121] 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정이 역치 수준 이상인 경우, 대상체는 독성 발생 위험을 가지고, 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 또는 종양 부담의 부피 측정이 역치 수준 미만인 경우, 대상체는 낮은 독성 발생 위험을 가지는 것인 방법.
- [1122] 137. 구현예 129-136 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 세포 요법을 받기 이전 대상체 군으로부터 획득된 생물학적 샘플 중 분석물 또는 종양 부담의 부피 측정의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값 이상의 표준 편차 내에 있거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도, 또는 (약) 중간값이거나, 또는 평균 수준, 양 또는 농도이고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 임의의 독성을 발생시키지 않은 것인 방법.
- [1123] 138. 구현예 129-137 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고 및/또는 중간값이거나, 또는 대상체 군으로부터 획득된 생물학적 샘플 세포 요법을 받기 전에 분석물 또는 종양 부담의 부피 측정의 평균 수준, 양 또는 농도 미만의 표준 편차 내에 있고, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시킨 것인 방법.
- [1124] 139. 구현예 129-138 중 어느 하나에 있어서, 독성은 신경독성 또는 CRS인 것인 방법.
- [1125] 140. 구현예 129-139 중 어느 하나에 있어서, 독성은 등급 1 이상의 신경독성 또는 CRS인 것인 방법.
- [1126] 141. 구현예 129-140 중 어느 하나에 있어서,
- [1127] 독성은 중증 신경독성이거나, 또는 등급 2 이상의 신경독성, 등급 3 이상의 신경독성, 적어도 장기적 등급 3 신경독성이거나, 또는 등급 4 이상 또는 등급 5 신경독성이거나; 또는
- [1128] 독성은 중증 CRS은 등급 2 이상의 또는 등급 3 이상의 CRS을 포함하는 것인 방법.
- [1129] 142. 구현예 129-141 중 어느 하나에 있어서, 독성은 신경독성이고, 종양 부담의 부피 측정 SPD이고, 하나 이상의 분석물은 LDH, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1130] 143. 구현예 129-141 중 어느 하나에 있어서, 독성은 신경독성이고, 하나 이상의 분석물이 평가되며, 상기 분석

물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 으로부터 선택되는 것인 방법.

- [1131] 144. 구현예 129-141 중 어느 하나에 있어서, 독성은 신경독성이고, 하나 이상의 분석물이 평가되고 분석물은 IL-8, IL-10 및 CXCL10으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1132] 145. 구현예 144에 있어서, 신경독성은 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성인 것인 방법.
- [1133] 146. 구현예 129-141 중 어느 하나에 있어서, 독성은 CRS이고, 하나 이상의 분석물 또는 중앙 부담의 부피 측정은 LDH, SPD, CRP, d-이합체, IL-6, IL-15, TNF- $\alpha$  및 MIP-1 $\alpha$ 으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1134] 147. 구현예 146에 있어서, CRS은 중증 CRS 또는 등급 3 이상의 CRS인 것인 방법.
- [1135] 148. 구현예 129-147 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 독성 발생 위험을 가지는 것으로 식별된 경우, 대상체에 계:
  - [1136] (a) (1) 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료 및 (2) 세포 요법을 투여하는데, 이러한 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후에 투여되고; 및/또는
  - [1137] (b) 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로 세포 요법을 투여하고; 및/또는
  - [1138] (c) 대상체에게 세포 요법을 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 투여하는데, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되는 것인 방법.
- [1139] 149. 구현예 148에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 항-IL-6 항체 또는 항-IL6 수용체 항체인 것인 방법.
- [1140] 150. 구현예 149에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙(tocilizumab), 실룩시맙(siltuximab), 클라자키주맙(clazakizumab), 사릴루맙(sarilumab), 올로키주맙 (olokizumab, CDP6038), 엘실리모맙(elsilimomab), ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙 (sirukumab, CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 가운데 선택된 시제이거나, 이를 포함하는 것인 방법.
- [1141] 151. 구현예 148에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이거나, 이를 포함하는 것인 방법.
- [1142] 152. 구현예 129-142 및 148-151 중 어느 하나에 있어서, 부피 측정이 평가되며, 부피 측정은 SPD이고, 역치 수준은 (약) 30 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 40 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 50 cm<sup>2</sup>이거나, (약) 60 cm<sup>2</sup>, 또는 (약) 70 cm<sup>2</sup>이인 것인 방법.
- [1143] 153. 구현예 152에 있어서, 부피 측정은 SPD이고, 역치 수준은 (약) 50 cm<sup>2</sup>인 것인 방법.
- [1144] 154. 구현예 129-151 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 분석물은 LDH이거나, 이를 포함하고, 역치 수준은 (약) 리터당 300 유닛이거나, (약) 리터당 400 유닛이거나, (약) 리터당 500 유닛 또는 (약) 리터당 600 유닛인 것인 방법.
- [1145] 155. 구현예 154 중 어느 하나에 있어서, 분석물은 LDH이고, 역치 수준은 (약) 리터당 500 유닛인 것인 방법.
- [1146] 156. 구현예 109-155 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병변 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 것인 방법.
- [1147] 157. 구현예 109-156 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 암인 것인 방법.
- [1148] 158. 구현예 109-157 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종인 것인 방법.
- [1149] 159. 구현예 109-158 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 것인 방법.
- [1150] 160. 구현예 109-159 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)인 것인 방법.

- [1151] 161. 구현예 109-160 중 어느 하나에 있어서, 조작된 세포는 T 세포, 선택적으로 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup>를 포함하는 것인 방법.
- [1152] 162. 구현예 161에 있어서, T 세포는 대상체로부터 획득되거나 대상체에 대해 자가조직인 1차 T 세포인 것인 방법.
- [1153] 163. 다음의 단계를 포함하는, 치료하기 위한 대상체를 선별하는 방법:
- [1154] (a) 하나 이상의 분석물을 검출할 수 있거나, 또는 이에 대해 특이적인 하나 이상의 시약과 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계로서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택되고,
- [1155] 여기서:
- [1156] 생물학적 샘플은 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하며, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고;
- [1157] 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 획득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않는 단계; 및
- [1158] (b) 대상체를 선별하는 단계로서, 여기서:
- [1159] (i) 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 대상체를 선별함으로써, 세포 요법에 대해 독성 발생 위험이 있는 대상체를 식별하는 단계; 또는
- [1160] (ii) 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 대상체를 선별하는 단계.
- [1161] 164. 구현예 163에 있어서,
- [1162] (a) (i)의 대상체는, (1) 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료 및 (2) 세포 요법을 대상체에게 투여하도록 선별되는데, 이러한 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후에 투여되고; 및/또는
- [1163] (b) (i)의 대상체는, 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로, 대상체에게 세포 요법을 투여하기 위해 선별되고; 및/또는
- [1164] (c) (i)의 대상체는 세포 요법을 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 투여하는데, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 대상체에게 투여하기 위해 선별되는 것인 방법.
- [1165] 165 구현예 163 또는 구현예 164에 있어서, (i)의 대상체가 선별되며, 상기 방법은 다음을 추가로 포함하는 것인 방법:
- [1166] (a) (1) 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료 및 (2) 세포 요법을 투여하는 단계로서, 이러한 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후에 수행되는 것인 단계; 및/또는
- [1167] (b) 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로, 대상체에게 세포 요법을 투여하는 것인 단계; 및/또는
- [1168] (c) 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없는, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로, 세포 요법 또는 세포 요법의 유전자 조작 세포의 복용량을 대상체에게 투여하는 단계; 및/또는

- [1169] (d) 대상체에게 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 투여하는 단계, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되는 단계.
- [1170] 166. 구현예 163 또는 구현예 164에 있어서,
- [1171] (a) (ii)의 대상체는 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고, 선택적으로 비감소된 복용량으로, 세포 요법을 대상체에게 투여하기 위해 선별되고;
- [1172] (b) (ii)의 대상체는, 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여하는 것을 포함하지 않는 세포 요법을 대상체에게 투여하기 위해 선별되고; 및/또는
- [1173] (c) (ii)의 대상체는 세포 요법을 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 투여하기 위해 선별되는 것인 방법.
- [1174] 167. 구현예 163, 164 또는 166에 있어서, (ii)의 대상체가 선별되며, 상기 방법은, 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고, 선택적으로 비감소된 복용량으로, 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [1175] 168. 구현예 163, 164, 166 및 167 중 어느 하나에 있어서, (ii)의 대상체가 선별되며, 상기 방법은 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서:
- [1176] 세포 요법의 투여는, 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여하는 단계를 포함하지 않고; 및/또는
- [1177] 세포 요법의 투여가 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나 투여될 수 있고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 투여되는 것인 방법.
- [1178] 169. 다음의 단계를 포함하는, 치료 방법:
- [1179] (a) 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도에 대해 생물학적 샘플을 분석하는 단계로서, 여기서 생물학적 샘플은 치료, 선택적으로 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 유래하고, 상기 세포 요법은 선택적으로 질병 또는 병태를 치료하기 위해 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브리노 분해 생성물)으로부터 선택되는 단계; 및
- [1180] (b) 분석의 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 대상체에게 세포 요법, 및, 선택적으로, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계.
- [1181] 170. 다음의 단계를 포함하는, 질병 또는 병태를 가지거나 가지는 것으로 의심되는 대상체의 치료 방법:
- [1182] (1) 질병 또는 병태 치료하기 위해 또는 이를 특이적으로 인식하기 위해, 재조합 수용체를 발현하는 유전적으로 조작된 복용량 또는 조성물을 포함하는 세포 요법을 대상체에게 투여하는 단계, 및, 선택적으로, (2) 대상체 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 추가로 투여하는 단계, 여기서:
- [1183] 투여는 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가 이후에 수행되거나, 또는 평가 결과에 기초하는 방식으로 수행되고, 여기서:
- [1184] (a) 하나 이상의 치료-전 파라미터는 대상체에서 질병 또는 병태의 부담과 연관된 또는 상관관계가 있는, 또는 이의 대리인 파라미터를 포함하며, 이러한 파라미터는 선택적으로 하나 이상의 분석물 및/또는 하나 이상의 부피 또는 다른 신체 측정을 포함하고,
- [1185] (b) 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가는 대상체로부터 취득된 샘플이거나, 이로부터 유래한 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도의 양 또는 수준의 평가를 포함하며, 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되며, 여기서 샘플은 세포 요법을 투여하기 이전에 및, 선택적으로, 성분채집술 이전에 또는 투여를 위한 세포의 제조 이전에 대상체로부터 취득되고, 및/또는 하나 이상의 분석물은

질병 부담과 관련이 있고 및/또는 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택되고; 및/또는

- [1186] (c) 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가는 선택적으로 대상체의 질병 또는 병태의 부피 측정의 평가를 포함하며, 이는 선택적으로 치료 이전에 및 선택적으로 성분채집술 또는 세포의 제조 이전에 수행된, CT 및/또는 MRI 영상화 또는 다른 신체 영상화에 기초하여, 선택적으로 영상화, 선택적으로 생성물 크기의 합 (SPD) 결과, 또는 다른 부피 측정(들)에 의해 수득된 것인 방법.
- [1187] 171. 구현예 170에 있어서, 상기 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가는 검출을 포함하는 하나 이상의 분석물의 분석을 포함하며, 이는 선택적으로 분석물(들)을 직접적으로 검출할 수 있거나 또는 간접적으로 검출할 수 있는 시약과 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계 및 생물학적 샘플에서 분석물(들)의 수준, 양 또는 농도를 결정하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [1188] 172. 구현예 170 또는 구현예 171에 있어서, 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가는 (A) 치료 이전에 및/또는 성분채집술 또는 세포 가공 이전에 대상체로부터 수득된 샘플이거나, 이로부터유래한 샘플인 생물학적 샘플에서, 선택적으로 질병 부담과 관련된 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 평가 및 (B) 질병 부담의 부피 측정 평가를 포함하며, 여기서 질병 부담의 측정은 선택적으로 CT 및/또는 MRI 영상화 또는 다른 신체 영상화에 기초하여 선택적으로 생성물 크기의 합 (SPD) 결과, 또는 다른 부피 측정(들)이고 및/또는 치료 이전에, 성분채집술 이전에, 또는 세포 생성물 제조 이전에 수행되는 것인 방법.
- [1189] 173. 구현예 169-172 중 어느 하나에 있어서, 치료-전 평가를 통해 생성된 또는 수득된 수준, 양 또는 농도 및/또는 측정치, 또는 이의 조합은 역치 수준 이상인 경우:
- [1190] 투여는 대상체에게 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 것을 추가로 포함하며, 선택적으로 상기 추가 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, 또는 4, 5 또는 6일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후에 수행되고; 및/또는
- [1191] 대상체에게 투여되는 세포 요법은 (A) 수준, 양 또는 농도 및/또는 측정치, 또는 이의 조합이 역치 수준 미만인 경우와 비교하여 감소된 복용량으로, 또는 (B) 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로, 또는 (C) 질병 또는 병태를 가지는 대상체에서 사용하기 위한 또는 질병 또는 병태를 치료를 위한 최대 허용 복용량 또는 승인 용량 또는 최대 승인 용량과 비교하여 감소된 복용량으로 투여되며; 및/또는
- [1192] 대상체에 대한 세포 요법의 투여는 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 수행되거나 또는 수행 되도록 명시되고, 선택적으로 여기서 세포 요법은 수준, 양, 농도, 측정치 또는 조합물이 역치 미만이거나 또는 평가되지 않는 경우, 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않은 대상체 또는 밤새 투여되는 것인 방법.
- [1193] 174. 구현예 169-173 중 어느 하나에 있어서, 치료-전 평가를 통해 생성된 또는 수득된 수준, 양 또는 농도 및/또는 측정치, 또는 이의 조합은 역치 수준 미만인 경우:
- [1194] 세포 요법의 투여는, 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여하는 단계를 포함하지 않고; 및/또는
- [1195] 세포 요법의 투여가 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나 투여될 수 있고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 투여되고; 및/또는
- [1196] 대상체에게 투여되는 세포 요법은 (A) 복용량, 선택적으로 T 세포 또는 조작된 T 세포 또는 특정 표현형의 T 세포의 양, 수준, 양 또는 농도 및/또는 측정치, 또는 이의 조합이 역치 수준 이상인 경우 투여되는 것 보다 높은 복용량, 또는 (B) 복용량, 선택적으로 T 세포 또는 조작된 T 세포 또는 특정 표현형의 T 세포의 양, (약) 최대 허용 복용량 또는 질병 또는 병태를 가지는 대상체 치료를 위한 사용으로 승인된 최대 복용량인 복용량으로 투여되는 것인 방법.

- [1197] 175. 예방적 치료 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서:
- [1198] 대상체는 치료, 선택적으로 세포 요법으로의 치료를 위한 후보이고, 상기 세포 요법은 선택적으로 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하고;
- [1199] 대상체는 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가 이후 또는 이에 기초하여 독성 발생 위험에 있는 것으로 식별되었으며, 여기서:
- [1200] (a) 하나 이상의 치료-전 파라미터는 대상체에서 질병 또는 병태의 부담과 연관된 또는 상관관계가 있는, 또는 이의 대리인 파라미터를 포함하며, 이러한 파라미터는 선택적으로 하나 이상의 분석물 및/또는 하나 이상의 부피 또는 다른 신체 측정을 포함하거나, 또는
- [1201] (b) 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가는 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도에 대해, 대상체로부터 취득된 샘플이거나, 이로부터 유래한 생물학적 샘플에서 양 또는 수준, 대상체로부터 유래한 또는 대상체로부터의 샘플로부터 취득된 생물학적 샘플 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도의 평가를 포함하며, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않고, 여기서:
- [1202] (i) 하나 이상의 치료-전 파라미터는 대상체에서 질병 또는 병태의 부담과 연관된 또는 상관관계가 있는, 또는 이의 대리인 파라미터를 포함하며, 이러한 파라미터는 선택적으로 하나 이상의 분석물 및/또는 하나 이상의 부피 또는 다른 신체 측정을 포함하고,
- [1203] (ii) 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가는 대상체로부터 취득된 샘플이거나, 이로부터 유래한 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도의 양 또는 수준의 평가를 포함하며, 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되며, 여기서 샘플은 세포 요법을 투여하기 이전에 및, 선택적으로, 성분채집술 이전에 또는 투여를 위한 세포의 제조 이전에 대상체로부터 취득되고, 및/또는 하나 이상의 분석물은 질병 부담과 관련이 있고 및/또는 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택되고; 및/또는
- [1204] (ii) 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가는 선택적으로 대상체의 질병 또는 병태의 부피 측정의 평가를 포함하며, 이는 선택적으로 치료 이전에 및 선택적으로 성분채집술 또는 세포의 제조 이전에 수행된, CT 및/또는 MRI 영상화 또는 다른 신체 영상화에 기초하여, 선택적으로 영상화, 선택적으로 생성물 크기의 합 (SPD) 결과, 또는 다른 부피 측정(들)에 의해 취득되거나; 또는
- [1205] 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1206] 176. 구현예 175에 있어서, 상기 분석은 검출을 포함하며, 선택적으로 분석물을 직접적으로 또는 간접적으로 검출할 수 있는 시약과 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계 및 생물학적 샘플 중 분석물의 수준, 양 또는 농도를 결정하는 단계를 포함하고, 및/또는 여기서 시제는 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 경우 대상체에게 투여되며 선택적으로 시제는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후, 투여되는 것인 방법.
- [1207] 177. 구현예 175 또는 구현예 176에 있어서, 하나 이상의 치료-전 파라미터의 평가는 (A) 치료 이전에 및/또는 성분채집술 또는 세포 가공 이전에 대상체로부터 취득된 샘플이거나, 이로부터 유래한 샘플인 생물학적 샘플에서, 선택적으로 질병 부담과 관련된 하나 이상의 분석물의 수준, 양 또는 농도 평가 및 (B) 질병 부담의 부피 측정 평가를 포함하며, 여기서 질병 부담의 측정은 선택적으로 CT 및/또는 MRI 영상화 또는 다른 신체 영상화에 기초하여 선택적으로 생성물 크기의 합 (SPD) 결과, 또는 다른 부피 측정(들)이고 및/또는 치료 이전에, 성분채집술 이전에, 또는 세포 생성물 제조 이전에 수행되는 것인 방법.
- [1208] 178. 구현예 169-177 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 재조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전 대상체 군으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 분석물 또는 파라미터의 평균 수준, 양 또는 농도 또는 측정치의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도 또는 측정치의 표준 편차 이내이며, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체

-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시켰다.

- [1209] 179. 구현예 169-178 중 어느 하나에 있어서, 시약은 분석물에 특이적으로 결합하는 결합 분자인 것인 방법.
- [1210] 180. 구현예 169-179 중 어느 하나에 있어서, 시약은 항체 또는 이의 항원-결합 단편인 것인 방법.
- [1211] 181. 구현예 169-180 중 어느 하나에 있어서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플이거나, 이로부터 수득되는 것인 방법.
- [1212] 182. 구현예 169-181 중 어느 하나에 있어서, 세포 분석물의 분석 또는 평가는 면역분석을 포함하는 것인 방법.
- [1213] 183. 구현예 169-182 중 어느 하나에 있어서, 독성은 신경독성 또는 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 선택적으로 등급 1 이상의 신경독성 또는 CRS을 포함하는 것인 방법.
- [1214] 184. 구현예 169-183 중 어느 하나에 있어서,
- [1215] 독성은 중증 신경독성을 포함하고 및/또는 등급 2 이상의 신경독성, 등급 3 이상의 신경독성, 적어도 장기적 등급 3 신경독성을 포함하거나 또는 등급 4 이상 또는 등급 5 신경독성이고; 및/또는
- [1216] 독성은 중증 CRS을 포함하고 및/또는 등급 2 이상의 또는 등급 3 이상의 CRS을 포함하는 것인 방법.
- [1217] 185. 구현예 169-184 중 어느 하나에 있어서, 독성은 뇌 부종과 관련이 있는 것인 방법.
- [1218] 186. 구현예 169-185 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 하나 이상의 스테로이드; IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용체, IFN  $\gamma$  IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ 알파, TNFR1, IL-1, 및 IL-1R알파/IL-1베타로부터 선택되는 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제 또는 억제제; 또는 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제이거나, 이를 포함하는 것인 방법.
- [1219] 187. 구현예 186에 있어서, 길항제 또는 억제제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩타이드 및 핵산 중으로부터 선택되는 시제이거나, 또는 이를 포함하는 것인 방법.
- [1220] 188. 구현예 169-187 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 항-IL-6 항체 또는 항-IL6 수용체 항체인 것인 방법.
- [1221] 189. 구현예 169-188 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙(tocilizumab), 실룩시맙(siltuximab), 클라자키주맙(clazakizumab), 사릴루맙(sarilumab), 올로키주맙(olokizumab, CDP6038), 엘실리모맙(elsilimomab), ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙 (sirukumab, CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 가운데 선택된 시제이거나, 이를 포함하는 것인 방법.
- [1222] 190. 구현예 169-189 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙이거나, 이를 포함하는 것인 방법.
- [1223] 191. 구현예 169-190 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 실룩시맙이거나, 이를 포함하는 것인 방법.
- [1224] 192. 구현예 186에 있어서, 스테로이드는 텍사메타손이거나, 이를 포함하는 것인 방법.
- [1225] 193. 구현예 186에 있어서, 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제는 항-염증제, NADPH 산화효소 억제제 (NOX2), 칼슘 채널 차단제, 소듐 채널 차단제로부터 선택되며, GM-CSF를 억제하고, CSF1R를 억제하고, CSF-1에 특이적으로 결합하고, IL-34에 특이적으로 결합하고, 핵 인자 카파 B (NF- $\kappa$ 의 활성을 억제하고, CB<sub>2</sub> 수용체를 활성화하고 및/또는 CB<sub>2</sub> 작용제,  $\alpha$  포스포다이에스테라제 억제제, microRNA-155 (miR-155)를 억제하거나 또는 microRNA-124 (miR-124)를 상향조절하는 것인 방법.
- [1226] 194. 구현예 193에 있어서, 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제는 소분자, 펩타이드, 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 모방체, 앵타머, 또는 핵산 분자인 것인 방법.
- [1227] 195. 구현예 193 또는 구현예 194에 있어서, 시제는 미노사이클린, 날록손, 니모디핀, 리루졸, MOR103, 레날리도마이드,  $\alpha$  카나비노이드 (선택적으로 WIN55 또는 212-2), 정맥내 면역글로불린 (IVIg), 이부딜라스트, 항-miR-155 잠금 핵산 (LNA), MCS110, PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-다이아민 (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, 에막투주맙, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003으로부터 선택되는

것인 방법.

- [1228] 196. 구현예 193-195 중 어느 하나에 있어서, 시체는 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)의 억제제인 것인 방법.
- [1229] 197. 구현예 193-196 중 어느 하나에 있어서, 시체는 다음으로부터 선택되는 것인 방법:
- [1230] PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-다이아민 (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945 또는 a 이의 약제학적 염 또는 프로드럭;
- [1231] 에막투주맙, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003 또는 이의 항원-결합 단편; 또는 임의의 전술한 시체의 조합물.
- [1232] 198. 구현예 193-197 중 어느 하나에 있어서, 억제제는 PLX-3397인 것인 방법.
- [1233] 199. 구현예 1-23 및 109-198 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병원 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 것인 방법.
- [1234] 200. 구현예 1-23 및 109-199 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 암인 것인 방법.
- [1235] 201. 구현예 1-23 및 109-200 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종인 것인 방법.
- [1236] 202. 구현예 1-23 및 109-201 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 것인 방법.
- [1237] 203. 구현예 1-23 및 109-202 중 어느 하나에 있어서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산 무수화효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 간염 B 표면 항원, 항-엽산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), EPHA2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB 이합체, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐과 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양 태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, Wilms 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), 또는 병원체-특이 항원인 것인 방법.
- [1238] 204. 구현예 1-23 및 109-203 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 T 세포 수용체 또는 기능적 비-T 세포 수용체인 것인 방법.
- [1239] 205. 구현예 1-23 및 109-204 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)인 것인 방법.
- [1240] 206. 구현예 205에 있어서, CAR은 항원에 특이적으로 결합하는 세포 외 항원-인식 도메인 및 ITAM을 포함하는 세포 내 신호전달 도메인을 포함하며, 여기서 선택적으로, 세포 내 신호전달 도메인은 CD3-제타 (CD3 ζ 사슬의 세포 내 도메인을 포함하고; 및/또는 CAR은 공동자극 신호전달 영역을 추가로 포함하며, 이는 선택적으로 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 것인 방법.
- [1241] 207. 구현예 1-23 및 109-206 중 어느 하나에 있어서, 조작된 세포는 T 세포, 선택적으로 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup>를 포함하는 것인 방법.
- [1242] 208. 구현예 207에 있어서, T 세포는 대상체로부터 획득된 1차 T 세포인 것인 방법.
- [1243] 209. 구현예 1-23 및 109-208 중 어느 하나에 있어서, 세포 요법은 (약) 1 x 10<sup>5</sup> 내지 1 x 10<sup>8</sup> 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), (약) 5 x 10<sup>5</sup> 내지 1 x 10<sup>7</sup> 전체 재조

합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC) 또는 (약)  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)의 투여를 포함하는 것인 방법.

[1244] 210. 구현예 1-23 및 109-209 중 어느 하나에 있어서, 세포 요법은  $1 \times 10^8$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC),  $1 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC),  $0.5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC),  $1 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC),  $0.5 \times 10^6$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)의 투여를 포함하는 것인 방법.

[1245] 210. 구현예 1-23 및 109-209 중 어느 하나에 있어서, 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없는 복용량은 약  $5 \times 10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), 예컨대 약  $2.5 \times 10^7$  이하, 약  $1.0 \times 10^7$  이하, 약  $5.0 \times 10^6$  이하, 약  $1.0 \times 10^6$  이하, 약  $5.0 \times 10^5$  이하, 또는 약  $1 \times 10^5$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)이거나, 또는 이를 포함하는 것인 방법.

[1246] 212. 구현예 109-211 중 어느 하나에 있어서, 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없는 복용량은 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), 예컨대  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^5$ ,  $5.0 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $5.0 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^6$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1.0 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^7$  또는  $2.5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> 세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)이거나, 또는 이를 포함하는 것인 방법.

[1247] 213. 구현예 109-212 중 어느 하나에 있어서, 조작된 세포는 대상체에 대해 자가조직인 것인 방법.

[1248] 214. 구현예 109-213 중 어느 하나에 있어서, 조작된 세포는 대상체에 대해 동종이계인 것인 방법.

[1249] 215. 구현예 109-214 중 어느 하나에 있어서, 시약은 검출가능하게 표지되고, 선택적으로 형광 표지되는 것인 방법.

[1250] 216. 구현예 163-215 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-알파, IFN-알파2, MCP-1 및 MCP-1베타인 것인 방법.

[1251] 217. 구현예 163-215 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , MCP-1 및 MIP-1베타로부터 선택되고, 독성은 신경독성인 것인 방법.

[1252] 218. 구현예 163-215 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 분석물은 IL-8 및 IL-10으로부터 선택되고 독성은 신경독성, 선택적으로 중증 신경독성 또는 등급 3 이상의 신경독성인 것인 방법.

[1253] 219. 구현예 163-215 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브리린 분해 생성물), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  중에서 선택되고, 독성은 CRS 또는 신경독성인 것인 방법.

[1254] 220. 구현예 109-219 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 분석물은 LDH이거나, 또는 이를 포함하는 것인 방법.

[1255] 221. 하나 이상의 세포 요법의 복용량을 포함하는 제조 물품으로서, 각각의 복용량은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포, 및 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 여기서 설명서는 다음을 명시하는 것인 제조 물품:

- [1256] 세포의 복용량은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 또는 가지는 것으로 식별된 대상체에게 투여되고, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B로부터 선택되며, 여기서 대상체는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 상태가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었고;
- [1257] 설명서는 T 세포의 또는 특정 표현형의 세포의 수의 명시하거나, 또는 상기 특정 세포 수에 상응하는 또는 이를 포함하는 하나 이상의 제제의 양 또는 부피를 투여하는 것을 명시하며, 이러한 명시된 세포의 수는 (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지 (약)  $1.5 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포, (약)  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포, 또는 (약)  $1.5 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포, (약)  $2.5 \times 10^7$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포 내지 (약)  $5 \times 10^7$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포, (약)  $2.5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지 (약)  $0.75 \times 10^8$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포, 또는 (약)  $2.5 \times 10^7$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포, (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포, 또는 (약)  $0.75 \times 10^8$  CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포, 또는 임의의 전술한 가변적 집단을 포함하는 것인 제조 물품.
- [1258] 222. 구현예 221에 있어서, 설명서는 세포 요법을 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 정해진 비율로 투여하는 것을 명시하거나, 또는 상기 정해진 비율에 상응하는 제제(들)의 부피의 양을 투여하는 것을 명시하거나, 또는 이러한 비율의 세포를 가지는 제제를 포함하거나 또는 CAR를 발현하는 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 상기 비율로 포함하는데, 이러한 비율은 선택적으로 대략 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것인 제조 물품.
- [1259] 223. 세포 요법, 또는 세포 요법의 복수의 조성물 중 하나를 포함하는 제조 물품으로서, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 포함하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물, 및 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 여기서 설명서는 다음을 명시하는 것인 제조 물품:
- [1260] T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CAR를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 정해진 비율로 투여되어야 하며, 이러한 비율은 (대략) 1:1이고;
- [1261] 세포의 복용량은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 가지는 것으로 식별된 대상체에게 투여되며, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 또는 여포성 림프종 등급 3B로부터 선택되는 것인 제조 물품.
- [1262] 224. 세포 요법, 또는 세포 요법의 복수의 조성물 중 하나를 포함하는 제조 물품으로서, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 포함하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물, 및 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 여기서 설명서는 다음을 명시하는 것인 제조 물품:
- [1263] 세포의 복용량은 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지거나 또는 가지는 것으로 식별된 대상체에게 투여되며, 선택적으로 NHL은 공격형 NHL, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), NOS (신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환), 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 및/또는 여포성 림프종 (FL), 선택적으로 여포성 림프종 등급 3B (FL3B)로부터 선택되고;
- [1264] 투여될 T 세포의 복용량은 (약)  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포 내지  $1 \times 10^8$  CAR-발현 T 세포를 포함하고;
- [1265] T 세포의 복용량은 CAR를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CAR를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 정해진 비율로 투여되어야 하며, 이러한 비율은 (대략) 1:1인 것인 제조 물품.
- [1266] 225. 구현예 222 또는 구현예 223에 있어서, 설명서는 세포 요법은 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 0, 1 또는 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 및/또는 ECOG 점수가 0 또는 1인 것으로 식별되거나 또는 식별되었 대상체에게 투여되는 것을 추가로 명시하는 것인 제조 물품.
- [1267] 226. 구현예 221-225 중 어느 하나에 있어서,
- [1268] 설명서는, 세포의 복용량 투여 직전에 또는 세포의 복용량의 1 개월 이내에, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 받지 않은 대상체에게 투여됨을 명시하고; 및/또는

- [1269] 설명서는 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실특시맙이 투여되었고, 및/또는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이 투여되지 않은 대상체에게 투여되는 것을 명시하지 않고; 및/또는
- [1270] 설명서는 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실특시맙, 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손인 시제, 및/또는 CRS 또는 신경독성의 위험을 예방학적으로 감소시키거나 이를 치료하기 위한 목적의 시제를 투여하는 것을 명시하지 않으며, 및/또는 세포의 복용량 투여 이후 상기 시제를 일정 시간 이내에 투여하며, 이러한 일정 시간은 선택적으로 (약) 1, 2, 3, 4, 5 일이거나, 또는 선택적으로 (약) 6, 7, 8, 9, 10, 11 일이거나, 또는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4 주인 것을 명시하지 않으며, 및/또는 신경독성 및/또는 CRS의 선택적으로 발열 이외의 징후 또는 증상을 나타내기 전, 또는 대상체가 이를 나타내지 않는 한 상기 시제를 투여하는 것을 명시하지 않으며, 선택적으로 이러한 발열은 지속되는 발열이 아니거나 또는 발열은 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되었거나 또는 감소된 바가 있고; 및/또는
- [1271] 설명서는 외래 환자 기준으로 및/또는 대상체를 병원에 입원시키지 않고 및/또는 병원에서 하룻밤 체류하지 않고 및/또는 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고, 선택적으로 대상체 또는 대상체의 세포에 특정한 위험 인자가 물품 내 설명서 또는 정보에서 식별되지 않는 경우, 또는 선택적으로 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나 또는 감소된 바가 없는 발열을 나타내지 않는 한 또는 나타낼 때까지 세포 복용량을 투여하는 것을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1272] 227. 구현예 226에 있어서, 설명서는, 투여 이후 세포 복용량 외래 환자 기준으로 병원에 입원 또는 하룻밤 체류를 필요로 하지 않고, 대상체는 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나, 감소된 바가 없는 발열을 나타내는 경우, 대상체는 병원에 입원되거나 또는 병원에 하룻밤 체류하거나 및/또는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여되는 것을 추가로 명시하는 제조 물품.
- [1273] 228. 구현예 226 또는 구현예 227에 있어서, 시제는 항-IL-6 또는 항-IL-6R 항체, 선택적으로 토실리주맙 또는 실특시맙, 및/또는 스테로이드, 선택적으로 텍사메타손이거나, 또는 이를 포함하는 것인 제조 물품.
- [1274] 229. 구현예 221-228 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 대상체가 신생이거나 또는 무통성 질병으로부터 형질전환된 것을 특징으로 하는 DLBCL을 가지고 및/또는 MZL 및 CLL (Richter's)으로부터 형질전환된 DLBCL을 가지지 않음을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1275] 230. 구현예 221-229 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 대상체는 원발 중격동성 거대 B 세포 림프종 (PMBCL)을 가지지 않음을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1276] 231. 구현예 221-230 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 세포의 투여가 중추신경계 (CNS) 침범과 관련된 또는 이를 포함하는 림프종을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체에서 수반됨을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1277] 232. 구현예 221-231 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 세포 요법의 투여가 이중/삼중 유전자이상 림프종가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었거나, 화학요법-불응성 림프종, 선택적으로 화학요법-불응성 DLBCL을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었던 대상체; 선행 요법에 대한 반응으로 완전 완화 (CR)를 달성하지 않은 대상체; 및/또는 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받은 지 1 년 이내 또는 1년 미만에 재발한 대상체에 대한 것임을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1278] 233. 구현예 221-232 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 대상체에게 추가적인 치료제 또는 치료요법, 선택적으로 세포 요법 이외의, 선택적으로 CAR<sup>+</sup> T 세포 요법 이외의 치료제 또는 치료요법을 추가로 투여함을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1279] 234. 구현예 233에 있어서, 추가적인 치료제 또는 치료요법은 NHL 또는 악성종양을 치료하기 위한 및/또는 세포의 복용량의 지속성, 활성 및/또는 효능을 증가시키기 위한 시제인 것인 제조 물품.
- [1280] 235. 구현예 233 또는 구현예 234에 있어서, 설명서는 추가적인 치료제 또는 치료요법의 투여가 세포의 복용량 투여 이후 1 개월 이내, 2 개월 이내 또는 3 개월 이내에 세포 요법에 대한 반응을 나타내지 않는, 선택적으로 CR 또는 OR을 나타내지 않는 대상체에서 수반됨을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1281] 236. 구현예 233-235 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 추가적인 치료제 또는 치료요법의 투여가,
- [1282] 선행 요법, 선택적으로 화학요법제를 사용한 선행 요법으로의 치료 이후 안정적 또는 진행적 질병 (SD/PD)을 가

지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었거나;

- [1283] Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG) 점수가 2인 것으로 식별되거나 또는 식별되었거나;
- [1284] 형질전환된 여포성 림프종 (tFL)을 가지는 것으로 식별되거나 또는 식별되었거나; 또는
- [1285] MZL 및 CLL으로부터 형질전환된 DLBCL을 식별되거나 또는 식별되었던 대상체에게 투여된 대상체에서 수반됨을 명시하는 것인 제조 물질.
- [1286] 237. 구현예 233-236 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 추가적인 치료제 또는 치료요법이 세포의 복용량의 투여 개시 이전에, 개시와 함께 또는 동시에 및/또는 개시 이후에 투여됨을 명시하는 것인 제조 물질.
- [1287] 238. 구현예 221-237 중 어느 하나에 있어서, CAR은 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타)를 포함하는 것인 제조 물질.
- [1288] 239. 구현예 221-238 중 어느 하나에 있어서, 항원은 B 세포 항원이며, 선택적으로 CD19인 것인 제조 물질.
- [1289] 240. 구현예 221-239에 있어서, 림프구고갈 요법과 함께, 그 이후에 또는 이와 관련하여 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함하며, 상기 림프구고갈 요법은 선택적으로 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파마이드를 포함하는 것인 제조 물질.
- [1290] 241. 구현예 240에 있어서, 림프구고갈 요법은, 2-4 일 동안, 선택적으로 3 일 동안, 매일 약 200-400 mg/m<sup>2</sup>, 선택적으로 (약) 300 mg/m<sup>2</sup>의 사이클로포스파마이드, 및/또는 약 20-40 mg/m<sup>2</sup>, 선택적으로 30 mg/m<sup>2</sup>의 플루다라빈의 투여를 포함하는 것인 제조 물질.
- [1291] 242. 구현예 240 또는 구현예 241에 있어서, 림프구고갈 요법은, 3 일 동안, 매일 (약) 300 mg/m<sup>2</sup>의 사이클로포스파마이드 및 약 30 mg/m<sup>2</sup>의 플루다라빈의 투여를 포함하는 것인 제조 물질.
- [1292] 243. 구현예 221-242 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 세포 요법의 투여가 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되거나 또는 투여될 수 있고, 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고, 선택적으로 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나 또는 감소된 바가 없는 발열을 나타내지 않는 한 또는 나타낼 때까지 투여됨을 추가로 명시하는 것인 제조 물질.
- [1293] 244. 구현예 243에 있어서, 대상체가 지속되는 발열 또는 해열제로 치료한 후 1 ° 이상 감소되지 않거나 감소되지 않았거나, 감소된 바가 없는 발열을 나타내는 경우, 설명서는 대상체가 병원에 입원되거나 또는 병원에 하룻밤 체류하거나 및/또는 신경독성 및/또는 사이토카인 방출 증후군 또는 이의 위험의 치료 또는 예방 또는 감소 또는 약화시키기 위한 시제 또는 치료가 투여됨을 명시하는 것인 제조 물질.
- [1294] 245. 구현예 221-244 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 세포 요법이 비경구 투여, 선택적으로 정맥내 투여용임을 추가로 명시하는 것인 제조 물질.
- [1295] 246. 구현예 221-245 중 어느 하나에 있어서, 세포 요법은 대상체로부터 수득된 1차 T 세포를 포함하는 것인 제조 물질.
- [1296] 247. 구현예 221-246 중 어느 하나에 있어서, T 세포는 대상체에 대해 자가조직인 것인 제조 물질.
- [1297] 248. 구현예 221-246 중 어느 하나에 있어서, T 세포는 대상체에 대해 동종이계인 것인 제조 물질.
- [1298] 249. 구현예 221-248 중 어느 하나에 있어서, 제조 물질은 세포 요법의 복수의 조성물 중 하나를 포함하고, 상기 복수의 조성물은 CD4<sup>+</sup> T 세포 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 유전자 조작 세포의 제1 조성물을 포함하고, 여기서 설명서는 제1 조성물이 다른 하나의 CD4<sup>+</sup> T 세포 또는 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 제2 조성물과 함께 사용되기 위한 것임을 명시하고, 여기서 선택적으로 제1 조성물의 세포 및 동일한 조성물의 세포는 동일한 대상체로부터 유래되는 것인 제조 물질.
- [1299] 250. 구현예 249에 있어서, 설명서는, 제1 조성물 및 제2 조성물이 재조합 수용체를 발현하는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 재조합 수용체를 발현하는 CD8<sup>+</sup> 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> 세포 대 CD8<sup>+</sup> 세포의 정해진 비율로 투여되어야 하고, 이러한

비율은 선택적으로 대략 1:1이거나 또는 대략 1:3 내지 대략 3:1인 것을 명시하는 것인 제조 물품.

- [1300] 251. 구현예 250에 있어서, 정해진 비율은 (대략) 1:1인 것인 제조 물품.
- [1301] 252. 구현예 221-251 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 동결보호제를 추가로 포함하고 및/또는 상기 물품은 상기 조성물을 대상체에게 투여하기 전에 해동시키기 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [1302] 253. 구현예 249-252 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물 및 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 0 내지 12 시간 간격, 0 내지 6 시간 간격 또는 0 내지 2 시간 간격으로 투여함을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1303] 254. 구현예 249-253 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물 및 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을, 2 시간 이하, 1 시간 이하, 30 분 이하, 15 분 이하, 10 분 이하 또는 5 분 이하의 간격으로 투여함을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1304] 255. 구현예 249-254 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 CD8<sup>+</sup> 세포를 포함하는 조성물 이전에 CD4<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 투여함을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1305] 256. 구현예 249-254 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 CD4<sup>+</sup> 세포를 포함하는 조성물 이전에 CD8<sup>+</sup> T 세포를 포함하는 조성물을 투여함을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1306] 하나 이상의 분석물을 검출할 수 있는 하나 이상의 시약, 및 치료, 선택적으로 세포 요법으로의 치료를 위한 후보인 대상체로부터 생물학적 샘플을 분석하기 위해 상기 시약을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 제조 물품으로서, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하며, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신(에오타신), G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택되는 것인 제조 물품.
- [1307] 258. 구현예 257에 있어서, 세포 요법을 추가로 포함하고 및/또는 세포 요법으로의 치료 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [1308] 259. 구현예 257 또는 구현예 258에 있어서, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료, 및/또는 대상체에서 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료의 투여를 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [1309] 260. 구현예 257-259 중 어느 하나에 있어서, 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 분석물에 대한 역치 수준이거나 이상인 경우:
- [1310] 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후, 대상체에게 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 투여하는 단계; 및/또는
- [1311] 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로, 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계; 및/또는
- [1312] 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계로서, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 하는 단계를 추가로 명시하는 것인 제조 물품.
- [1313] 261. 구현예 257-259 중 어느 하나에 있어서, 설명서는, 분석물의 수준, 양 또는 농도가 분석물에 대한 역치 수준 미만인 경우, 대상체에게 세포 요법을, 선택적으로 비감소된 복용량으로, 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여하는 단계를 추가로 명시하는 제조 물품.
- [1314] 262. 구현예 257-261 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 세포 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 명시하며, 여기서 설명서는, 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우:

- [1315] 세포 요법의 투여가, 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여하는 단계를 포함하지 않고; 및/또는
- [1316] 세포 요법의 투여가 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나 투여될 수 있고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 투여됨을 추가로 명시하는 것인 제조 물품.
- [1317] 263. 구현예 257-262 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 재조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전, 대상체 군으로부터 취득된 생물학적 샘플 중 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도의 표준 편차 이내이며, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시키는 것인 제조 물품.
- [1318] 264. 다음을 포함하는, 제조 물품:
- [1319] 세포 요법으로서, 상기 세포 요법은 선택적으로 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작 세포의 복용량 또는 조성물을 포함하는 세포 요법, 및
- [1320] 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 수준, 또는 양 또는 농도의 생물학적 샘플에서의, 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서를 포함하며, 상기 생물학적 샘플은 세포 요법을 투여하기 전에 대상체로부터 취득되고 및/또는 상기 생물학적 샘플은 재조합 수용체 및/또는 상기 조작된 세포를 포함하지 않고, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브리린 분해 생성물)으로부터 선택되는 것인 제조 물품.
- [1321] 265. 구현예 264에 있어서, 상기 평가는 선택적으로 분석물을 직접적으로 또는 간접적으로 검출할 수 있는 시약을 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계 및 생물학적 샘플 중 분석물의 수준, 양 또는 농도를 결정하는 단계를 포함하는 검출을 포함하는 것인 제조 물품.
- [1322] 266. 구현예 265에 있어서, 시약을 추가로 포함하고 및/또는 분석물을 검출하기 위한 시약 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [1323] 267. 구현예 264-266에 있어서, 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료, 및/또는 대상체에서 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시키기 위한 하나 이상의 시제 또는 치료의 투여를 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [1324] 268. 구현예 264-267 중 어느 하나에 있어서, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 경우:
- [1325] 대상체에게 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 다른 치료를 치료적 세포 조성물 또는 유전자 조작 세포의 투여 개시 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후에 대상체에게 투여하는 단계; 및/또는
- [1326] 세포 요법의 투여 후, 대부분의 대상체에서 및/또는 대상체가 대부분의 질병 또는 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 대부분의 대상체에서, 감소된 복용량 또는 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없거나, 또는 독성 또는 중증 독성 발생 위험과 관련이 없는 복용량으로, 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계; 및/또는
- [1327] 입원 환자 환경으로 및/또는 병원에 1일 이상 입원하여 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계로서, 여기서 선택적으로 세포 요법은 대상체에게 다른 점에서 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고 투여되어야 하는 단계를 추가로 명시하는 것인 제조 물품.
- [1328] 269. 구현예 264-268 중 어느 하나에 있어서, 세포 요법을 투여하기 위한 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우, 대상체에게 세포 요법, 선택적으로 외래 환자 기준으로 또는 병원에 1일 이상 입원하지 않고, 선택적으로 비감소된 복용량으로 투여함을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1329] 270. 구현예 264-269 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 세포 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 명시하

며, 여기서 설명서는, 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우:

- [1330] 세포 요법의 투여 이전에 또는 동시에 및/또는 발열 이외에 독성의 징후 또는 증상의 발생 이전에, 독성 발생을 치료, 예방, 지연, 또는 약화시킬 수 있는 시제 또는 치료를 투여하지 않고; 및/또는
- [1331] 세포 요법의 투여가 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나 투여될 수 있고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 투여됨을 명시하는 것인 제조 물품.
- [1332] 271. 구현예 264-270 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 제조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전, 대상체 군으로부터 수득된 생물학적 샘플 중 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도의 표준 편차 이내이며, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 제조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시키는 것인 제조 물품.
- [1333] 272. 독성 발생 또는 독성 발생 위험을 치료, 예방, 지연, 감소 또는 약화시킬 수 있는 시제, 및 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분석물의 수준, 또는 양 또는 농도의 생물학적 샘플에서의 평가 결과에 따라 또는 이에 기초하여, 시제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 제조 물품으로서, 여기서 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-알파, IFN-감마, MCP-1, MIP-1베타, 에오타신, G-CSF, IL-1R알파, IL-1R베타, IP-10, 퍼포린, 및 D-이합체 (피브린 분해 생성물)으로부터 선택되는 것인 제조 물품.
- [1334] 273. 구현예 272에 있어서, 상기 평가는 선택적으로 분석물을 직접적으로 또는 간접적으로 검출할 수 있는 시약을 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계 및 생물학적 샘플 중 분석물의 수준, 양 또는 농도를 결정하는 단계를 포함하는 검출을 포함하는 것인 제조 물품.
- [1335] 274. 구현예 272 또는 구현예 273에 있어서, 설명서는 시제가 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후 투여되어야 함을 명시하고, 및/또는 세포 요법으로의 치료 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [1336] 275. 구현예 272-274 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 시제 또는 세포 요법을 투여하기 이전에 대상체로부터 수득되는 것인 제조 물품.
- [1337] 276. 구현예 257-275 중 어느 하나에 있어서, 시약은 분석물에 특이적으로 결합하는 결합 분자인 것인 제조 물품.
- [1338] 277. 구현예 257-276 중 어느 하나에 있어서, 시약은 항체 또는 이의 항원-결합 단편인 것인 제조 물품.
- [1339] 278. 구현예 257-277 중 어느 하나에 있어서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플이거나, 이로부터 수득되는 것인 제조 물품.
- [1340] 279. 구현예 272-278 중 어느 하나에 있어서, 분석물을 검출하기 위한 시약을 추가로 포함하고 및/또는 분석물을 검출하기 위한 시약 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [1341] 280. 구현예 272-279 중 어느 하나에 있어서, 세포 요법을 추가로 포함하고 및/또는 세포 요법으로의 치료 이전에 및/또는 이와 관련하여 함께 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [1342] 281. 구현예 272-280 중 어느 하나에 있어서, 시제를 투여하기 위한 설명서는, 샘플에서 분석물의 수준, 양 또는 농도가 역치 수준이거나 이상인 경우 대상체에게 시제를 투여하는 것인 제조 물품.
- [1343] 282. 구현예 281에 있어서, 설명서는 대상체에 세포 요법을 투여하는 것을 추가로 명시하며, 여기서 시제의 투여는 대상체에게 세포 요법 투여를 개시하기 (i) 이전, (ii) 1, 2, 또는 3일 이내, (iii) 동시에 및/또는 (iv) 제1 발열 이후, 수행되는 것인 제조 물품.
- [1344] 283. 구현예 272-282 중 어느 하나에 있어서, 시제를 투여하기 위한 설명서는, 수준, 양 또는 농도가 역치 수준 미만인 경우 대상체에게 세포 요법을 투여하는 단계를 명시하며, 여기서, 선택적으로 설명서는 세포 요법이 외래 환자 환경에서 및/또는 대상체를 하룻밤 또는 1일 이상 연속으로 병원에 입원시키지 않고 및/또는 대상체를 1일 이상 병원에 입원시키지 않고 대상체에게 투여되어야 하거나 투여될 수 있는 것을 명시하는 것인 제조 물품.

- [1345] 284. 구현예 272-283 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 재조합 수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받기 이전, 대상체 군으로부터 수득된 생물학적 샘플 중 분석물의 평균 수준, 양 또는 농도의 25% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 또는 5% 이내이고, 및/또는 평균 수준, 양 또는 농도의 표준 편차 이내이며, 여기서 상기 그룹의 대상체 각각은 동일한 질병 또는 병태를 치료하기 위한 재조합-수용체-발현 치료적 세포 조성물을 투여받은 후 독성을 발생시키는 것인 제조 물품.
- [1346] 285. 구현예 257-284 중 어느 하나에 있어서, 분석물에 대한 세포 분석 또는 평가는 면역분석에 의해 이루어 지는 것인 제조 물품.
- [1347] 286. 구현예 257-285 중 어느 하나에 있어서, 독성은 신경독성 또는 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 선택적으로 등급 1 이상의 신경독성 또는 CRS을 포함하는 것인 제조 물품.
- [1348] 287. 구현예 257-286 중 어느 하나에 있어서,
- [1349] 독성은 중증 신경독성을 포함하고 및/또는 등급 2 이상의 신경독성, 등급 3 이상의 신경독성, 적어도 장기적 등급 3 신경독성을 포함하거나 또는 등급 4 이상 또는 등급 5 신경독성이고; 및/또는
- [1350] 독성은 중증 CRS을 포함하고 및/또는 등급 2 이상의 또는 등급 3 이상의 CRS을 포함하는 것인 제조 물품.
- [1351] 288. 구현예 257-287 중 어느 하나에 있어서, 독성은 뇌 부종과 관련이 있는 것인 제조 물품.
- [1352] 289. 구현예 257-288 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 하나 이상의 스테로이드; IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용체, IFN $\gamma$  IFN $\gamma$ R, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 $\beta$ CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1, 및 IL-1R알파/IL-1베타로부터 선택되는 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제 또는 억제제; 또는 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제이거나, 이를 포함하는 것인 제조 물품.
- [1353] 290. 구현예 289에 있어서, 길항제 또는 억제제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩타이드 및 핵산 중으로부터 선택되는 시제이거나, 또는 이를 포함하는 것인 제조 물품.
- [1354] 291. 구현예 257-290 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 항-IL-6 항체 또는 항-IL6 수용체 항체인 것인 제조 물품.
- [1355] 292. 구현예 257-291 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙(tocilizumab), 실투시맙 (siltuximab), 클라자키주맙(clazakizumab), 사릴루맙(sarilumab), 올로키주맙 (olokizumab, CDP6038), 엘실리 모맙(elsilimomab), ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙 (sirukumab, CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 및 FM101 가운데 선택된 시제이거나, 이를 포함하는 것인 제조 물품.
- [1356] 293. 구현예 257-292 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 토실리주맙이거나, 이를 포함하는 것인 제조 물품.
- [1357] 294. 구현예 257-293 중 어느 하나에 있어서, 시제 또는 다른 치료는 실투시맙이거나, 이를 포함하는 것인 제조 물품.
- [1358] 295. 구현예 289에 있어서, 스테로이드는 텍사메타손이거나, 이를 포함하는 것인 제조 물품.
- [1359] 296. 구현예 289에 있어서, 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제는 항-염증제, NADPH 산화효소 억제제 (NOX2), 칼슘 채널 차단제, 소듐 채널 차단제로부터 선택되며, GM-CSF를 억제하고, CSF1R를 억제하고, CSF-1에 특이적으로 결합하고, IL-34에 특이적으로 결합하고, 핵 인자 카파 B (NF- $\kappa$ 의 활성을 억제하고, CB<sub>2</sub> 수용체를 활성화하고 및/또는 CB<sub>2</sub> 작용제, 포스포다이에스테라제 억제제, microRNA-155 (miR-155)를 억제하거나 또는 microRNA-124 (miR-124)를 상향조절하는 것인 제조 물품.
- [1360] 297. 구현예 296에 있어서, 미세교세포 활성화 또는 기능을 방지, 차단 또는 감소시킬 수 있는 시제는 소분자, 펩타이드, 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 모방체, 앵타머, 또는 핵산 분자인 것인 제조 물품.
- [1361] 298. 구현예 296 또는 구현예 297에 있어서, 시제는 미노사이클린, 날록손, 니모디핀, 리루졸, MOR103, 레날리도마이드, a 카나비노이드 (선택적으로 WIN55 또는 212-2), 정맥내 면역글로불린 (IVIg), 이부딜라스트, 항-miR-155 잠금 핵산 (LNA), MCS110, PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-디아민 (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, 에막투주맙, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003으로부터 선택되는

것인 제조 물품.

- [1362] 299. 구현예 296-298 중 어느 하나에 있어서, 시체는 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)의 억제제인 것인 제조 물품.
- [1363] 300. 구현예 296-299 중 어느 하나에 있어서, 억제제는
- [1364] PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)벤질)피리미딘-2,4-다이아민 (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945 또는 a 이의 약제학적 염 또는 프로드럭;
- [1365] 에막투주맙, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 및 TG-3003 또는 이의 항원-결합 단편; 또는 임의의 전술한 시체의 조합물로부터 선택되는 것인 제조 물품.
- [1366] 301. 구현예 296-300 중 어느 하나에 있어서, 억제제는 PLX-3397인 것인 제조 물품.
- [1367] 302. 구현예 24-48 및 257-301 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 질병 또는 병태와 연관된 또는 질병 또는 병태와 연관된 병변 환경의 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 것인 제조 물품.
- [1368] 303. 구현예 24-48 및 257-302 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 암인 것인 제조 물품.
- [1369] 304. 구현예 24-48 및 257-303 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 골수종, 백혈병 또는 림프종인 것인 제조 물품.
- [1370] 305. 구현예 24-48 및 257-304 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 병태는 B 세포 악성 종양이고 및/또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 성인 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 것인 제조 물품.
- [1371] 306. 구현예 302-305 중 어느 하나에 있어서, 항원은 ROR1, B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 탄산 무수화효소 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (수용체 타이로신 키나제 erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, 메소텔린, CEA, 및 간염 B 표면 항원, 항-엽산 수용체, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, 상피 당단백 2 (EPG-2), 상피 당단백 40 (EPG-40), EPHA2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB 이합체, EGFR vIII, 엽산 결합 단백질 (FBP), FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, 키나제 삽입 도메인 수용체 (kdr), 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자, (L1-CAM), 흑색종-관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (PRAME), 서바이빈, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 알파 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, 이중 항원, 암-고환 항원, 메소텔린, 쥐과 CMV, 뮤신 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양 태아성 항원, ROR1, TAG72, VEGF-R2, 암배아 항원 (CEA), Her2/neu, 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체, 에프린B2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, Wilms 종양 1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, CD138, G 단백질 연결 수용체 5D (GPCR5D), 또는 병원체-특이 항원인 것인 제조 물품.
- [1372] 307. 구현예 24-48 및 257-306 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 T 세포 수용체 또는 기능적 비-T 세포 수용체인 것인 제조 물품.
- [1373] 308. 구현예 24-48 및 257-307 중 어느 하나에 있어서, 재조합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)인 것인 제조 물품.
- [1374] 309. 구현예 308에 있어서, CAR은 항원에 특이적으로 결합하는 세포 외 항원-인식 도메인 및 ITAM을 포함하는 세포 내 신호전달 도메인을 포함하며, 여기서 선택적으로, 세포 내 신호전달 도메인은 CD3-제타 (CD3ζ 사슬의 세포 내 도메인을 포함하고; 및/또는 CAR은 공동자극 신호전달 영역을 추가로 포함하며, 이는 선택적으로 CD28 또는 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 것인 제조 물품.
- [1375] 310. 구현예 24-48 및 257-309 중 어느 하나에 있어서, 조작된 세포는 T 세포, 선택적으로 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup>를 포함하는 것인 제조 물품.
- [1376] 311. 구현예 310에 있어서, T 세포는 대상체로부터 획득된 1차 T 세포인 것인 제조 물품.
- [1377] 210. 구현예 257-311 중 어느 하나에 있어서, 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없는 복용량은 약 5 x

$10^7$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로  $CAR^+$  세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), 예컨대 약  $2.5 \times 10^7$  이하, 약  $1.0 \times 10^7$  이하, 약  $5.0 \times 10^6$  이하, 약  $1.0 \times 10^6$  이하, 약  $5.0 \times 10^5$  이하, 또는 약  $1 \times 10^5$  이하의 전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로  $CAR^+$  세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)이거나, 또는 이를 포함하는 것인 제조 물품.

[1378] 313. 구현예 257-312 중 어느 하나에 있어서, 독성 또는 중증 독성의 발생 위험과 관련이 없는 복용량은 (약)  $1 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로  $CAR^+$  세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC), 예컨대  $1 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^5$ ,  $5.0 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^5$  내지  $1.0 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^6$  내지  $5.0 \times 10^6$ ,  $5.0 \times 10^6$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^6$  내지  $2.5 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^6$  내지  $1.0 \times 10^7$ ,  $1.0 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^7$  내지  $2.5 \times 10^7$  또는  $2.5 \times 10^7$  내지  $5 \times 10^7$  전체 재조합 수용체-발현 세포, 선택적으로  $CAR^+$  세포, 전체 T세포, 또는 전체 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)이거나, 또는 이를 포함하는 것인 제조 물품.

[1379] 314. 구현예 257-313 중 어느 하나에 있어서, 시약은 검출가능하게 표지되고, 선택적으로 형광 표지되는 것인 제조 물품.

[1380] 315. 구현예 257-314 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 분석물은 LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-알파, IFN-알파2, MCP-1 및 MCP-1베타인 것인 제조 물품.

[1381] 316. 구현예 257-315 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 분석물은 LDH이거나, 또는 이를 포함하는 것인 제조 물품.

[1382] 317. 구현예 221-316 중 어느 하나에 있어서,

[1383] CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인이거나, 이를 포함)을 포함하며, 선택적으로 막횡단 도메인과 scFv 사이의 스페이서를 추가로 포함하거나;

[1384] CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인)을 포함하거나; 또는

[1385] CAR은, 순서대로, 항원에 특이적인 scFv, 스페이서, 막횡단 도메인, 공동자극 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 4-1BB 신호전달 도메인이거나 이를 포함), 및 1차 신호전달 ITAM-함유 분자로부터 유도된 세포질 신호전달 도메인 (선택적으로 CD3제타 신호전달 도메인이거나, 이를 포함)을 포함하고; 여기서:

[1386] 스페이서는 선택적으로 (a) 면역글로불린 힌지 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, (b) 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4 힌지, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되고 및/또는 약 15개 이하의 아미노산을 포함하고, CD28 세포 외 영역 또는 CD8 세포 외 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (c) (약) 12 아미노산 길이이고 및/또는 면역글로불린 힌지, 선택적으로 IgG4, 또는 이의 개질된 버전의 전체 또는 일부를 포함하거나, 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서; 또는 (d) 서열 번호 1의 서열, 서열 번호 2, 서열 번호 30, 서열 번호 31, 서열 번호 32, 서열 번호 33, 서열 번호 34에 의해 코딩된 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 임의의 전술한 변형체를 가지거나 또는 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서, 또는 (e) 화학식  $X_1PPX_2P$  (여기서  $X_1$ 은 글리신, 시스테인 또는 아르기닌이고  $X_2$ 는 시스테인 또는 트레오닌)을 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드 스페이서이고; 및/또는

[1387] 공동자극 도메인은 서열 번호 12 또는 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는

- [1388] 1차 신호전달 도메인은 서열 번호 13 또는 14 또는 15 이에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 동일성을 가지는 이의 변형체를 포함하고; 및/또는
- [1389] scFv는 RASQDISKYLN의 CDRL1 서열 (서열 번호 35), SRLHSGV의 CDRL2 서열 (서열 번호 36), 및/또는 GNTLPYTFG의 CDRL3 서열 (서열 번호 37) 및/또는 DYGVS의 CDRH1 서열 (서열 번호 38), VIWGSETTYNSALKS의 CDRH2 서열 (서열 번호 39), 및/또는 YAMDYWG의 CDRH3 서열 (서열 번호 40)을 포함하거나 또는 scFv는 FMC63의 가변 중쇄 영역 및 FMC63의 가변 중쇄 영역 및/또는 FMC63의 CDRL1 서열, FMC63의 CDRL2 서열, FMC63의 CDRL3 서열, FMC63의 CDRH1 서열, FMC63의 CDRH2 서열, 및 FMC63의 CDRH3 서열을 포함하거나 또는 임의의 전술한 것과 동일한 에피토프에 결합하거나 이에 대해 경쟁하며, 선택적으로 scFv는, 순서대로, V<sub>H</sub>, 선택적으로 서열 번호 24를 포함하는 링커, 및 V<sub>L</sub>를 포함하고, 및/또는 scFv는 유연한 링커를 포함하고 및/또는 서열 번호 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [1390] 318. 구현예 221-317 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 하나 이상의 분석물 각각에 대한 역치 수준의 정보를 개별적으로 제공하며, 이는 세포 요법으로의 치료에 대한 반응을 나타낼 가능성이 있는지 여부를 나타내는 것인 제조 물품.
- [1391] 319. 구현예 221-317 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 하나 이상의 분석물 각각에 대한 역치 수준의 정보를 개별적으로 제공하며, 이는 세포 요법에 대한 투여에 따라 지속 반응을 나타낼 가능성이 있는지 여부를 나타내는 것인 제조 물품.
- [1392] 320. 구현예 221-317 중 어느 하나에 있어서, 설명서는 하나 이상의 분석물 각각에 대한 역치 수준의 정보를 개별적으로 제공하며, 이는 세포 요법에 대한 투여에 따라 독성을 나타낼 가능성이 있는지 여부를 나타내는 것인 제조 물품.
- [1393] **VIII. 정의**
- [1394] 용어 "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 폴리머를 지칭하기 위해 상호 교환 적으로 사용되며, 최소 길이로 제한되지 않는다. 제공된 수용체 및 기타 폴리펩타이드 (예컨대, 링커 또는 펩타이드)를 비롯한 폴리펩타이드는, 천연 및/또는 비-천연 아미노산 잔기를 비롯한 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 용어는 또한 폴리펩타이드의 발현 후 변형, 예컨대 글리코실화, 시알릴화, 아세틸화 및 인산화를 포함한다. 일부 양태에서, 폴리펩타이드는 단백질이 원하는 활성을 유지하는 한, 나이브 또는 천연 서열에 대한 조작을 포함할 수 있다. 이러한 조작은 부위 특이적 돌연변이 유도를 통한 것과 같이 의도적일 수 있고, 또는 단백질을 생산하는 숙주의 돌연변이나 PCR 증폭으로 인한 오류를 통한 것과 같이 우연적일 수 있다.
- [1395] 본 발명에서 사용되는 바, "대상체"는 인간 또는 다른 동물과 같은 포유류이고, 통상 인간이다. 일부 구현예에서, 시체 또는 시체들 또는 구성물이 투여되는 대상체, 예컨대 환자는 포유류, 전형적으로는 인간과 같은 영장류이다. 일부 구현예에서, 영장류는 원숭이 또는 유인원이다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있으며, 유아, 어린이, 청소년, 성인 및 노인 대상체를 포함하여 임의의 적합한 연령일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 설치류와 같은 영장류가 아닌 포유류이다.
- [1396] 본 명세서에서 사용 시, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료" (및 "치료하다" 또는 "치료의"와 같은 문법적인 변형)는 질병 또는 병태 또는 장애, 또는 징후, 부작용 또는 결과, 또는 이러한과 관련된 표현형의 완전한 또는 부분적인 개선 또는 감소를 의미한다. 치료의 바람직한 효과에는 질병의 발생 또는 재발 방지, 증상의 완화, 상기 질병의 임의의 직접 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이 방지, 질병 진행 속도 감소, 상기 질병 상태의 개선 또는 경감, 그리고 차도 또는 개선된 예후가 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 용어는 질병의 완치, 또는 모든 징후나 결과에 대한 임의의 징후나 효과(들)의 완전한 제거를 의미하지는 않는다.
- [1397] 본 명세서에서 사용 시, "질병 발달 지연"은 질병 (예컨대, 암)의 발달을 연기, 저해, 둔화, 지체, 안정화, 억제 및/또는 미루는 것을 의미한다. 지연은 치료될 질병 및/또는 개인의 병력에 좌우하여 다양한 길이의 시간이 될 수 있다. 일부 구현예에서 충분한 또는 현저한 지연은 사실상 개인이 질병을 발달시키지 않는다는 점에서 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 말기 암, 예컨대 전이의 발달은 지연될 수 있다.
- [1398] 본 명세서에서 사용 시, "예방"은 질병에 걸리기 쉽지만 아직 질병을 진단받지 않은 대상체에서, 질병의 발병 또는 재발과 관련된 예방을 제공하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 세포 및 구성물은 질병의 발달

을 지연시키거나 질병의 진행을 둔화시키는데 사용된다.

- [1399] 본 명세서에서 사용 시, 기능 또는 활성을 "억제"하는 것은 관심있는 조건 또는 파라미터를 제외한 다른 동일한 조건과 비교하였을 때, 또는 또 다른 조건과 비교하여, 기능 또는 활성을 감소시키는 것이다. 예를 들어, 종양 성장을 억제하는 세포는, 세포가 없는 경우에서의 종양의 성장 속도와 비교하여 종양의 성장 속도를 감소시킨다.
- [1400] 투여의 맥락에서, 약제학적 제제, 세포 또는 조성물의 "유효량"은, 필요한 시간 동안 복용량/투여량으로 치료적 또는 예방적 결과 등의 원하는 결과를 효과적으로 달성하기 위한 양을 의미한다.
- [1401] 시제, 예컨대 약제학적 제제 또는 세포의 "치료적 유효량"은, 필요한 시간 동안 복용량으로 원하는 치료적 결과, 예컨대 질병, 병태 또는 장애의 치료, 및/또는 치료의 약동학 또는 약역학 효과를 효과적으로 달성하기 위한 양을 의미한다. 치료적 유효량은 대상체의 질병 상태, 연령, 성별 및 체중과 투여되는 세포 집단 등의 인자에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 세포 및/또는 조성물을 유효량으로, 예컨대 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [1402] "예방적 유효량"은, 필요한 시간 동안 복용량으로 원하는 예방적 결과를 효과적으로 달성하기 위한 양을 의미한다. 그러나, 전형적으로 반드시 그런 것은 아니지만, 예방적 투여량(복용량)은 질병 전 또는 초기 단계에 이용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 것이다. 낮은 종양 부담과 관련하여, 일부 양태에서, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 더 클 것이다.
- [1403] 본 발명에서 사용되는 "약"이라는 용어는 이 기술 분야의 숙련자에게 용이하게 공지된 각각의 값에 대한 통상적인 오차 범위를 나타낸다. 본 명세서의 값 또는 매개변수에 대한 "약(about)"의 언급은 그 값 또는 매개변수 그 자체(per se)를 나타내는 구현예를 포함 (및 설명)한다.
- [1404] 본 명세서에서 사용 시, 단수 용어("a" "an," 및 "the"는 문맥이 명백하게 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 예를 들어, "a" 또는 "an"은 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다.
- [1405] 본 명세서 전반에 걸쳐, 청구되는 발명의 다양한 양태가 범위 포맷으로 제공될 수 있다. 범위 포맷의 설명은 단지 편의 및 간결화를 위한 것이며, 청구되는 발명의 범위에 대한 변경할 수 없는 제한으로 해석되어서는 안됨을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 기재는 그러한 범위에 속하는 개별적인 수치, 뿐만 아니라 모든 가능한 하위범위가 명시적으로 개시된 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 값의 범위가 제공되는 경우, 그 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 개체된 값 및 언급된 범위 내의 임의의 기타 언급되거나 개체된 값이 청구된 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있으며, 또한 언급된 범위에서 임의의 특별히 배제된 한계값에 따라 청구된 발명 범위에 포함될 수도 있다. 언급된 범위가 한계값의 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 포함된 하나 또는 두 한계값을 제외한 범위 또한 청구된 발명 범위에 포함된다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.
- [1406] 본 명세서에서 사용 시, 조성물은 세포를 포함하는 둘 이상의 산물, 물질 또는 화합물의 임의의 혼합물을 의미한다. 이는 용액, 현탁액, 액체, 분말, 페이스트, 수성, 비수성 또는 이러한의 임의의 조합일 수 있다.
- [1407] 본 명세서에 사용 시, 하나 이상의 특정 세포 유형 또는 세포 집단을 언급 할 때 "풍부하게"한다는 것은, 조성물의 전체 세포수 또는 체적과 비교하여, 또는 집단 또는 세포에 의해 발현된 마커에 기초한 양성 선별에 의하거나, 소진될 세포 집단 또는 세포상에 존재하지 않는 마커에 기초한 음성 선별에 의한 것과 같이 기타 세포 유형과 관련하여, 세포 유형 또는 집단의 수 또는 백분율을 증가시키는 것을 의미한다. 이러한 용어는 조성물로부터 기타 세포, 세포 유형 또는 집단의 완전한 제거를 필요로 하지 않으며, 농축된 세포가 농축된 조성물에서 100% 또는 그 근처로 존재할 것을 필요로 하지 않는다.
- [1408] 본 명세서에 사용 시, 세포 또는 세포 집단이 특정 마커에 대해 "양성"이라는 설명은, 특정 마커, 전형적으로 표면 마커가 세포 상의 또는 세포 내의 검출 가능하도록 존재하는 것을 의미한다. 표면 마커를 지칭할 때, 용어는 예컨대, 마커에 특이적으로 결합하는 항체로 염색하고 항체를 검출함으로써, 유동 세포 측정법에 의해 검출된 표면 발현의 존재를 지칭하며, 여기서 염색은 동일한 조건하에서 이소타입-매치된 대조군을 사용한 동일한 절차를 수행하여 검출된 염색보다 실질적으로 높은 수준에서, 및/또는 마커에 대해 양성인 것으로 알려진 세포에 대한 것과 실질적으로 유사한 수준에서, 및/또는 마커에 대해 음성인 것으로 알려진 세포보다 실질적으로 높은 수준에서 유동 세포 측정 분석에 의해 검출 가능하다.
- [1409] 본 명세서에 사용 시, 세포 또는 세포 집단이 특정 마커에 대해 "음성"이라는 설명은, 특정 마커, 전형적으로

표면 마커의 세포 상의 또는 세포 내의 실질적으로 검출 가능한 존재가 없다는 것을 의미한다. 표면 마커를 지칭할 때, 용어는 예컨대, 마커에 특이적으로 결합하는 항체로 염색하고 항체를 검출함으로써, 유동 세포 측정법에 의해 검출되는 표면 발현이 없음을 의미하며, 여기서 염색은 동일한 조건하에서 이소타입-매치된 대조군을 사용한 동일한 절차를 수행하여 검출된 염색보다 실질적으로 높은 수준에서, 및/또는 마커에 대해 양성인 것으로 알려진 세포보다 현저히 낮은 수준에서, 및/또는 마커에 대해 음성인 것으로 알려진 세포에 대한 것과 실질적으로 유사한 수준에서 유동 세포 측정 분석에 의해 검출되지 않는다.

[1410] 본 발명에 사용되는바, 용어 "백터"는 그것이 연결된 다른 핵산을 전파시킬 수 있는 핵산 분자를 말한다. 상기 용어는 그것이 도입된 숙주 세포의 게놈에 혼입된 백터뿐만 아니라 자기 복제 핵산 구조로서의 백터를 포함한다. 특정 백터는 그들이 작동적으로 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 백터를 본 발명에서는 "발현 백터"라 지칭한다.

[1411] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 기술 및 과학 용어 또는 전문 용어는, 청구되는 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 가지는 용어는 명확성 및/또는 즉답형 참조를 위해 본 발명에 정의되며, 본 명세서에 이러한 정의를 포함한다고 해서 해당 기술 분야에서 일반적으로 이해되는 바와 실질적인 차이를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[1412] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 예를 들어 특허 문서, 과학 논문 및 데이터베이스는 각각의 개별 간행물이 개별적으로 참조 문헌으로서 포함된 것과 마찬가지로, 동일하게 그 전체가 모든 목적을 위해 참조로 포함된다. 본 명세서에 기재된 정의가 본 명세서에 참조 문헌으로 포함된 특허, 출원, 공개된 출원 및 다른 출원에 기재된 정의와 상반되거나 일치하지 않는 경우, 본 명세서에 기재된 정의는 본 명세서에 참조 문헌으로 포함된 정의보다 우선한다.

[1413] 본 출원에서 사용되는 구획 제목은 단지 구조화를 위한 것이며 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[1414] **IX. 실시예**

[1415] 다음의 실시예는 오직 설명의 목적으로 제공되는 것이며 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[1416] **실시예 1: 재발성 및 불응성 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체에게 항-CD19 CAR-발현 세포 투여**

[1417] *A. 대상체 및 치료*

[1418] CD19에 특이적인 키메라 항원-수용체 (CAR)를 발현하는 자가조각이식 T 세포를 함유하는 치료적 CAR<sup>+</sup> T 세포 조성물을 B 세포 악성 종양 대상체에게 투여하였다.

[1419] **실시예 1.A.1**

[1420] B 세포 악성 종양 환자에게 그러한 치료법을 투여하는 진행중인 임상 연구에서 특정 시점을 통하여 평가한 결과가 이 실시예 1.A.1에 기재되어 있다. 구체적으로, 성인 인간 대상체 (이 시점에서, 55명)의 코호트 (전체 코호트는 2차 요법의 실패 이후 재발성 또는 불응성 (R/R) 공격형 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체로서, 이러한 림프종은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 신생 또는 무통성 림프종으로부터 형질전환 (NOS), 고급 B-세포 림프종, DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는 (이중/삼중 유전자이상), 만성 림프구성 백혈병 (CLL)로부터 형질전환된 DLBCL 또는 변연부 림프종 (MZL), 원발 중격동성 거대 b-세포 림프종 (PMBCL), 및 여포성 림프종 등급 3b (FL3B)을 포함한다. 치료된 대상체들 중에는 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 점수가 0과 2 사이인 대상체들이 있었다 (추적 중앙값 3.2 개월). 전체 코호트에는 외투 세포 림프종 (MCL) 대상체는 포함되지 않았다. 이전의 동종이체 줄기 세포 이식 (SCT) 2 차 중추 신경계 (CNS) 관련 또는 ECOG 점수 2에 근거하여 제외된 대상체는 없었고, 성분채집술이 필요한 최소 림프구 절대 수 (ALC)도 없었다.

[1421] 전체 코호트 내의 대상체의 코어 서브세트에 대한 결과를 개별적으로 평가하였다 (열악한 전신 상태 (ECOG 2), 변연부 림프종 (MZL)으로부터 형질전환된 DLBCL 및/또는 만성 림프구성 백혈병 (CLL, Richter's)를 가지는 대상체, 및 원발 중격동성 거대 b-세포 림프종 (PMBCL), 및 여포성 림프종 등급 3b (FL3B)을 가지는 대상체 (코어 코호트)를 제외한 전체 코호트 내 대상체). 코어 코호트는 DLBCL, NOS 및 형질전환된 여포성 림프종 (tFL) 또는 고급 B-세포 림프종 (이중/삼중 유전자이상) 또는 DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는

(이중/삼중 유전자이상) 고급 B-세포 림프종을 가지는 대상체, 및 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG PS)가 0 또는 1인 대상체를 포함한다. 실시예 1.A.1에서의 이 시점에, 상기 코어 코호트 내 44명 대상체에 대한 결과를 평가하였다.

[1422] 실시예 1.A.1의 시점에서 전체 및 코어 코호트 대상체의 통계 및 기저 특성이 표 E1에 제시된다.

표 E1. 통계 및 기저 특성		
특성	전체 N=55	코어 N=44
평균 연령, 세(범위)	61 (29-82)	61 (29-82)
≥ 65 세, n (%)	22 (40)	17 (39)
남성/여성, n (%)	38/17 (69/31)	28/16 (64/36)
진단으로부터 개월 수, 중앙값 (범위)	17 (3-259)	20 (8-259)
B-NHL 서브유형, n (%)		
DLBCL, NOS	40 (73)	35 (80)
형질전환된 DLBCL	14 (26)	8 (18)
여포성, 등급 3B	1 (2)	1 (2)
분자 서브유형, n (%)		
이중/삼중 유전자이상	15 (27)	12 (27)
이중 발현자	6 (11)	4 (9)
환자 특성, n (%)		
화학요법-불응성 <sup>†</sup>	42 (76)	34 (77)
ECOG 0-1	48 (87)	44 (100)
ECOG 2	7 (13)	0
1차 요법, 중앙값 (범위)	3 (1-11)	3 (1-8)
< 5차 요법	44 (50)	37 (84)
임의의 HSCT	27 (49)	22 (50)
동종이계	4 (7)	3 (7)

[1423]

[1424] 투여되는 치료적 T 세포 조성물은 치료되는 개별 대상체로부터 백혈구성분채집술 샘플로부터의 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 세포의 면역친화성-기반 (예를 들어, 면역자성 선별) 농축을 포함하는 공정에 의해 생성되었다. 단리된 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포는 개별적으로 활성화시키고, 항-CD19 CAR를 인코딩하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 렌티바이러스 벡터)로 독립적으로 형질도입한 다음, 소량으로 조작된 세포 집단을 개별적으로 증식 및 냉동 보존하였다. CAR은 쥐과 항체로부터 유래된 항-CD19 scFv (FMC63으로부터 유래한 가변 영역, V<sub>L</sub>-링커-V<sub>H</sub> 배향), 면역글로불린-유래 스페이스, CD28 유래 막횡단 도메인, 4-1BB 유래 공동자극 영역, 및 CD3-제타 세포 내 신호전달 도메인을 포함하였다. 바이러스 벡터는 절단된 수용체를 코딩하는 서열을 추가로 포함하였으며, 이는 CAR 발현에 대한 대리 마커로서 기능하고; T2A 리보솜 스킵 서열에 의해 CAR 서열로부터 분리된다.

[1425] 동결 보존된 세포 조성물을 정맥 내 투여하기 전에 해동시켰다. 치료적 T 세포 복용량은 대략 1:1의 표적 비율로 투여된 체제화된 CD4<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포 집단 및 체제화된 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 집단을 투여함으로써 특정된 세포 조성물로서 투여되었다. 대상체들은 다음과 같은 단일 투여량 또는 2회 투여량의 CAR-발현 T 세포를 투여받았다 (각각의 단일 투여량은 CD4<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포 및 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포를 분리 주입함에 의함): 5 x 10<sup>7</sup> 전체 CAR-발현 T 세포를 함유하는 단일 투여량의 투여량 수준 1 (DL-1) (실시에 1.A.1에서 평가되는 대상체들에 대하여 n=30), 각 투여량이 대략 14 일 파트로 투여되는 이중 투여량의 DL1 (실시에 1.A.1에서 평가된 대상체들에 대하여 n=6, 투여량 오류로 인하여 실수로 2-투여량 일정을 통하여 DL2 투여량을 2 번 받은 1 명의 대상체를 포함함), 또는 1 x 10<sup>8</sup> (DL-2) 총 CAR-발현 T 세포를 함유하는 단일 투여량의 투여량 수준 2 (DL-2) (실시에 1.A.1에서 평가된 대상체들에 대하여 n=18). 표적 복용량 수준 및 투여되는 조성물에 대한 T 세포 서브세트의 수가 표 E2에 제시된다.

표 E1. 통계 및 기저 특성		
특성	전체 N=55	코어 N=44
자가조직	24 (44)	20 (45)

[1426] \*마지막 화학-함유 요법까지 SD 또는 PD 또는 자가조직 SCT 이후 <12 개월 재발

[1427] CAR<sup>+</sup> T 세포 주입 전에 시작하여, 대상체는 3 일간 플루다라빈 (flu, 30 mg/m<sup>2</sup>)과 사이클로포스파마이드 (Cy, 300 mg/m<sup>2</sup>)를 이용한 림프고갈 화학요법을 받았다. 대상체는 림프구고갈 2-7 일 후 CAR-발현 T 세포를 투여받았다.

[1428] **실시에 1.A.2**

[1429] 실시예 1.A.2에서는, 상기 이 실시예 1에 기재되는 임상 연구의 후속 시점에서, 결과를 분석하였다. 실시예 1.A.2에서의 이 분석 시점에서, 74 명의 환자가 치료받았다 (남성 51 명, 여성 23 명). 대상체들은, 전체 DLBCL 코호트에 69 명의 대상체들 (67 명 DLBCL NOS (45 명 신생, 14 명은 FL로부터 형질전환, 8 명은 CLL 또는 MZL로부터 형질전환), 1 명 FL 등급 3B, 및 1 명 PMBCL을 포함함); 및 MCL 코호트에 5 명의 대상체들을 포함하였다. 전체 (DLBCL) 코호트의 대상체들 중 중앙값 연령은 61 세 (범위 26, 82)였고, 이전의 치료법 중앙값은 3 회 (범위 1, 12)이었고, 46 명 (67%)은 화학적 난치, 32 명 (46%)은 이전에 장기이식을 받았고, 최소 16 명 (23%)의 환자는 더블/트리플 히트 림프종이었다. 코어 코호트에서 49 명의 대상체들이 1.A.2의 이 시점에서 평가되었다.

[1430] **B. 안전성**

[1431] CAR-T 세포 요법의 투여 다음에 치료-응급 부작용 사건 (TEAE)의 존재 또는 부재를 평가하였다. 국립 암 연구소 (National Cancer Institute)-공통 독성 기준 (CTCAE), 버전 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)에 따라 1-5 점 스케일로 등급화하여, 대상체들을 또한 신경독성 (혼란, 실어증, 뇌증, 근경련 발작, 경련, 무기력 및/또는 정신 상태 변화를 포함하는 신경학적 합병증)에 대하여 평가하고 모니터링하였다. [Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) Version 4, U.S. Department of Health and Human Services, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)]; 및 [Guido Cavaletti & Paola Marmiroli *Nature Reviews Neurology* 6, 657-666 (December 2010)]를 참조한다. 사이토카인 분비 증후군 (CRS) 역시 중증도에 기초하여 등급화되었다. [Lee et al, *Blood*. 2014;124(2):188-95]를 참조한다. 일부 경우에, 림프구고갈에서 시작하여 CAR<sup>+</sup> T 세포 투여 후 90 일까지 유해 사례 데이터가 보고되고 수집되었다.

[1432] **실시에 1.B.1**

[1433] 실시예 1.B.1은 실시예 1.A.1의 분석 시점에 기초한 결과를 기술한다.

[1434] 도 1은 대상체의 ≥20%에서 발생하는, 실험실 이상 및 TEAE를 경험한 것으로 관찰된 대상체들의 백분율을 도시한다. 도 1에 도시된 TEAE에 더하여, 다음의 사건들이 환자의 ≥5%에서 등급 3-4로 관찰되었다: 백혈구 수 감소 (13.6%), 뇌증 (12%), 고혈압 (7%). 관찰된 독성 정도는 투여량 수준 1과 2 사이에서 일관되었다.

[1435] 실시예 1.B.1 분석의 전체 코호트 대상체 중 84%에서 중증 (3 등급 이상) 사이토카인 분비 증후군 (CRS) 및 심한 신경 독성은 관찰되지 않았다. 또한 전체 코호트 대상체 중 60%가 어떠한 등급의 CRS 또는 신경독성도 나타내지 않았다. 투여량 수준 간에, 어떠한 CRS, 신경독성 (NT), sCRS 또는 중증 신경독성 (sNT)의 발생률 차이는 없었다. 표 E3은 CAR-T 세포의 최소 1 투여량 28 일 후의 환자에서의 사이토카인 분비 증후군 (CRS) 및 신경독성 부작용 사건의 발생률을 요약하고 있다. 표 E3에서 볼 수 있듯이, 단일 투여량의 DL2 또는 2회 투여량의 DL1을 투여받은 어떤 대상체에서도 sCRS (3-4 등급)이 관찰되지 않았다. 중증 신경독성 또는 중증 CRS (등급 3-4)가 대상체 전체 코호트의 16% (9/55)에서 관찰되었고, 코어 서브세트의 대상체의 18% (8/44)에서 관찰되었다. 대상체들 중 11% (n = 6)가 토실리주맙을, 대상체들 중 24% (n = 13)가 텍사메타손을 투여받았다. 전체 코호트 내 ECOG2 대상체들 중에서, 관찰된 CRS 및 신경독성률은 각각 71%와 29%였다.

표 E3: 실시예 1.B.1 에서 CRS 및 신경독성 부작용 사건의 존재 또는 부재 평가					
	전체				코어
	모든 투여량 수준	DL1S	DL2S	DL1D <sup>†</sup>	
안전성, N	55	30	19	6	44
sCRS 또는 sNT, n (%)	9 (16)	6 (20)	2 (11)	1 (17)	8 (18)
CRS 또는 NT, n (%)	22 (40)	12 (40)	7 (37)	3 (50)	15 (34)
CRS					
등급 1-2, n (%)	18 (33)	10 (33)	5 (26)	3 (50)	12 (27)
등급 3-4, n (%)	1 (2)	1 (3)	0	0	1 (2)
신경독성					
등급 1-2, n (%)	3 (6)	1 (3)	2 (11)	0	2 (5)
등급 3-4, n (%)	9 (16)	6 (20)	2 (11)	1 (17)	8 (18)

[1436] † 오류로 인하여 DL2 2-투여량 일정으로 치료받은 1명의 환자를 포함함

[1437] 도 2는 1.B.1에서의 분석에 대한 CRS 및/또는 신경독성의 발병까지 관찰된 시간을 도시한 Kaplan Meier 곡선을 보여준다. 보여지는 바와 같이, CRS 발병 및 신경독성 발병까지의 시간의 중앙값은 각각 5 일 및 11 일이었으며, 세포 요법의 투여 개시 후 72 시간 이내에 CRS 발병을 경험한 환자는 11%에 불과했다. 등급 1로 CRS 및 신경독성이 해소되기까지의 시간 중앙값은 각각 5 일과 7 일이었다. CRS 및 신경독성의 완전한 해소까지의 시간 중앙값은 각각 5 일과 11 일이었다. 그 결과는 대상체들에서 CRS 또는 신경독성의 조기 발병율이 낮았다는 결론과 일치했다.

[1438] **실시예 1.B.2**

[1439] 실시예 1.B.2는 실시예 1.B.2의 시점에서의 평가를 기술한다. 이 시점까지, 부작용 사건 (AE) 데이터는 CAR-발현 T 세포의 투여 후 90 일까지 림프구고갈 (LD)로부터 수집되었다. 두 번째 시점에서, DLBCL 코호트 (전체 코호트)의 69 명의 대상체들은 안전성을 평가받았고, 그 중 38 명은 DL1 단일 투여량을 받았고, 25 명은 DL2 단일 투여량을 받았고, 6 명은 DL1 2회 투여량 일정을 투여받았다. 호중구 감소증 (41%, 28/69), 피로감 (30%, 21/69), 혈소판 감소증 (30%, 21/69) 및 빈혈 (26%, 18/69)이 CRS 또는 NT 이외의 가장 흔한 TEAE로 포함되었다. 확산성 폐포 손상 등급 5가 1 명 관찰되었다.

[1440] 어떠한 급성 주입 독성은 관찰되지 않았으며, 전체 코호트에서 대다수의 대상체들, 64% (44/69)는 어떠한 CRS 또는 NT를 나타내지 않는 것으로 관찰되었고, CAR-발현 T 세포의 외래환자 전달이 가능할 수 있음을 나타냈다.

CRS와 NT를 포함하는 CAR T 세포-관련 독성의 비율은 투여량 수준에 따라 차이가 없었다. 안전성 프로파일은 코호트들 및 투여량 수준들에 걸쳐 유사한 것으로 관찰되었다. CRS 또는 NT를 경험한 전체 코호트 내 25 명 대상체들 (36%) 중, CRS가 21 명 (30 %), NT가 14 명 (20%)이었다. 등급 3 CRS 였던 대상체는 없었으며 등급 4 CRS 였던 대상체가 1 명 (1/69)이었고 ICU 치료를 요하였으며; 다른 29% (20/69)는 1-2 등급 CRS였다. NT인 20%의 대상체들 중, 6% (4/69)는 등급 1-2였고, 14% (10/69)는 3-4 등급이었으며; 2 명 (3 %)은 발작을 일으켰다. 어떠한 등급 5 CRS 또는 등급 5 NT도 관찰되지 않았다. 뇌 부종의 발생은 관찰되지 않았다. 모든 CRS와 NT 사건은, 분석 당시 진행중이었던 등급 1의 진전 (tremor) 사례 하나를 제외하고는 모두 해소되었다. 첫 번째 CRS와 NT의 발병까지의 시간 중앙값은 각각 5 일 (범위 2, 12)과 10 일 (범위 5, 23)이었다. 주입 후 처음 72 시간에, 어떠한 대상체도 NT인 것으로 관찰되지 않았고, 오로지 10% (7/69) 만이 CRS인 것으로 관찰되었으며 (모두 등급 1); NT 대상체의  $\geq 70\%$ 서 CRS가 선행되었다. 전체적으로, 13 명의 대상체들 (19%)가 항-사이토카인 요법 (토실리주맙 단독 1 명 (1%), 텍사메타손 단독 6 명 (9%), 또는 두 약제 모두 6 명 (9%))으로 CRS나 NT에 대한 중재를 요하였으며, 오로지 1 명이 임의의 승압제의 지원을 요하였다. 토실리주맙 및 텍사메타손 투여량의 중앙값은 각각 1과 6이었다. CRS와 NT의 투여기간 중앙값은 각각 5 일과 11 일이었다. 코어 코호트 (n = 49)의 분석도 유사한 CRS와 NT 비율을 보였다.

[1441] 이 평가에서, CRS 및/또는 NT의 낮은 발병 및 늦은 개시가 두 투여량 수준 모두에서 관찰되었는데, 발발열의 첫 징후시 또는 특정 시간에 걸쳐 지속되는 발열시 병원 입원하는 것과 같은, 외래 환자 주입의 가능성을 뒷받침했다. 5 등급 CRS 또는 5 등급 NT는 관찰되지 않았고 모든 중증 CRS 및 중증 NT는 해소되었다. 또한 3 명의 환자 중 대략 2 명이 CRS 또는 NT가 아니었고, 이는 세포가 외래 환자에게 투여될 수 있음을 뒷받침하였다. 1.B.2의 평가 당시, 4 명의 대상체는 외래로 치료를 받았었다. DL1 또는 DL2를 투여받은 환자에서 독성의 의미있는 차이는 관찰되지 않았으며 이는 독성의 위험 또는 안전성에 대한 우려를 증가시키지 않으면서 더 높은 반응률을 달성함을 나타낸다.

[1442] *C. 치료 다음의 반응 결과*

[1443] 예컨대, CAR<sup>+</sup> T 세포 투여 후 1, 3, 6, 7, 12, 18 및 24 개월에 중앙 부담을 평가함에 의하여, 반응에 대하여 대상체들을 모니터링 하였다.

[1444] **실시예 1.C.1**

[1445] 실시예 1.C.1은 실시예 1.A.1 및 1.B.1의 분석 시점에 기초한 결과를 기술한다.

[1446] 반응률이 표 E4에 열거되어 있다. 높은 지속적 반응률은, 강도높게 전처리된 대상체들 또는 불량한 예후 및/또는 재발성 또는 불응성 질병이 있는 대상체들을 포함하였던 코호트에서 관찰되었다. 코어 (n = 44) 코호트의 모든 투여량들에 걸친 대상체들에 대하여, 관찰된 전체 반응률 (ORR)은 86%였고 관찰된 완전 반응률 (CR)은 59%였다. 코어 코호트에서 3 개월에, 전체 반응률 (ORR)은 66%였고; 그 코어 코호트 중에서 3-개월 CR률은 50%였다. 상기 코어 코호트에서, 3 개월 ORR은 투여량 수준 1에서 58% (11/19)였고 투여량 수준 2에서 78%였으며; 3 개월 CR률은 투여량 수준 1에서 42% (8/19), 투여량 수준 2에서 56% (5/9)이었고, 이는 치료 결과에 대해 시사된 투여량 반응 효과와 일치하였다. 또한, 상기 결과는 투여량과 반응 지속성 간의 관계와 일치한다.

표 E4: 반응								
	전체				코어			
	모든 투여량 수준	DL1S	DL2S	DL1D <sup>c</sup>	모든 투여량 수준	DL1S	DL2S	DL1D <sup>a</sup>
최고 전체 반응, N <sup>a</sup>	54	30	18	6	44	25	15	4
ORR,% (95%CI)	76 (62, 87)	80 (62, 92)	72 (47, 90)	67 (23, 96)	86 (73, 95)	84 (64, 95)	87 (60, 98)	100 (40, 100)
CR,% (95%CI)	52 (38, 66)	53 (34, 72)	50 (26, 74)	50 (12, 88)	59 (43, 74)	56 (35, 76)	60 (32, 84)	75 (19, 99)
≥3 개월 f/u, n <sup>b</sup>	41	24	11	6	32	19	9	4
3 개월 ORR, % (95%CI)	51 (35, 67)	46 (26, 67)	64 (31, 89)	50 (12, 88)	66 (47, 81)	58 (32, 80)	78 (40, 97)	75 (19, 99)
3 개월 CR,% (95%CI)	39 (24, 56)	33 (16, 55)	46 (17, 77)	50 (12, 88)	50 (32, 68)	42 (20, 67)	56 (21, 86)	75 (19, 99)

DL1S: DL1 1-투여량 일정; DL2S: DL2 1-투여량 일정; DL2S: DL1 2-투여량 일정;

<sup>a</sup>PD, 사망 또는 28일 리스테이징 스캔 사건이 있는 환자들을 포함하였다. 데이터 스냅샷 이전 < 28일에 치료된 환자들은 제외되었다.

<sup>b</sup>분모는 3개월에 효능 평가를 통하여 데이터 스냅샷 이전 또는 PD 또는 사망의 ≥ 3개월 전 CAR T-제던 환자 수이다.

[1447]

[1448]

[1449]

[1450]

[1451]

<sup>c</sup>투여량 오류로 인하여 DL2 2-투여량 일정으로 치료받은 1명의 환자를 포함함

전체 코호트 및 코어 코호트에서 대상체들의 다양한 서브그룹 중에서의 전체 반응률을 각각 도 3A 및 3B에 도시하였다. 저-위험 DLBCL 서브그룹에서는, 일반적으로 반응률이 높았다. 원발성 난치성의 또는 화학적 난치성 DLBCL이었거나 또는 이전에 전혀 CR을 달성한 적이 없었던, 더블/트리플 히트 분자 서브유형의 환자들에서 3개월에 50%를 넘는 ORR이 관찰되었다. 2 명의 환자에서, 림프종에 의한 CNS 침범의 완전한 해소가 관찰되었다.

평가의 특정 시점 이전에 6 개월 이상 치료된 대상체들 중, 3 개월에 반응을 보인 10 명의 환자 중 9 명 (90%)이 6 개월에도 반응을 보였다. 평가 시점에서, 반응한 코어 서브세트의 97% 대상체들은 생존해 있었고 추적 관찰에서 추적 관찰 기간의 중앙값은 3.2 개월이었다.

대상체들의 전체 및 코어 코호트에 대한 반응 및 전체 생존의 기간에 대한 결과 (최고 전체 반응 (무-반응자, CR/PR, CR 및/또는 PR)에 의해 그룹화됨)를 도 4A 및 4B에 각각 나타내었다. 나타난 바와 같이, CR인 대상체들에서 반응의 지속성 증가를 나타내면서 생존의 연장이 반응자들에게서 관찰되었다. 열악한 결과 상태인 대상체들 5/6 명이 종료되었지만 (ECOG 2), 3 개월에 반응한 모든 환자는 평가 시점에 생존해 있었다.

- [1452] 도 8는 전체 및 코어 코호트 내의 개별 대상체들에 대한, 무-진행 시간 (개월)을 플로팅한 그래프를 도시한다. 각 막대는 1명 환자를 나타낸다. 음영은 최고 전체 반응을 나타내고 (각 경우에, 달리 명시되지 않은 한, 1개월에 달성됨); 텍스처는 투여량을 나타낸다 (무지 = 투여량 수준 1, 단일 투여량; 사선 빗금 = 투여량 수준 2, 단일 투여량; 수직 빗금 = 투여량 수준 1, 2 투여량). 수평 화살표는 진행 중 반응을 나타낸다. 특정한 개별 대상체들은 처음에는 안정한 질병 (SD) 또는 부분적 반응 (PR)을 나타내는 것으로 평가되었고 (예를 들어, 1개월에), 나중에 PR (예를 들어, SD에서 PR로 전환) 또는 CR을 달성한 것으로 관찰되었다. 이러한 경우에, 각 환자 막대의 음영은, 밝힌 바와 같이, 최고 전체 반응을 나타내고, 각 대상체 막대와 함께 점무늬 (달성된 반응에 대하여 동일한 음영 일치도)는 각 SD, PR 및/또는 CR이 언제 그 대상체에서 발생하였는지를 나타낸다.
- [1453] 2명의 환자에서, 림프종에 의한 CNS 침범의 완전한 해소가 관찰되었다. 1명의 대상체에서, CAR<sup>+</sup> 세포가 재발 후 생검 다음에 증식한 것으로 관찰되었다. 생검 이후 증식을 나타낸 대상체는 화학요법-불응성 형질전환된 DLBCL (BCL2 재배열 및 다수의 카피의 MYC 및 BCL6을 가지는 생식세포 중심 서브유형)을 가졌다. 대상체는 DL-1에 CAR<sup>+</sup> T 세포가 투여되었고, 특정 시점에서 측정된, 말초 혈액에서 CD3<sup>+</sup>/CAR<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CAR<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>/CAR<sup>+</sup> T 세포의 수를 도 6A에 도시하였다. 대상체는 투여량-조정 에토포사이드, 독소루비신 및 사이클로포스파마이드 병용 빈크리스틴 및 프레드니손 플러스 리툭시맵 (DA-EPOCH-R) 및 8/8 HLA-매치 무관 증여자로부터 중간-강도 동종이계 줄기-세포 이식 (intermediate-intensity allogenic stem-cell transplantation)을 포함하는 5차 선행 요법으로 치료 받았었고 그에 불응성이었다. 동종이계 줄기 세포 이식 다음 CAR<sup>+</sup> T 세포를 투여받기 전, 상기 대상체는 모든 혈액 계통에서 100% 증여자 키메라즘을 보였고, 면역억제 요법을 중단했었으며, 이식편대숙주 질병 (GVHD)을 갖지 않았다. CAR<sup>+</sup> T 세포의 투여 전에, 상기 대상체는 양전자 방출 단층 촬영 및 컴퓨터 단층 촬영 (PET-CT)에 의하여 관찰되고 (도 6B) 자기 공명 영상 (MRI)로 확인된 (도 6D1) 귀주위부 매쓰 (periauricular mass) 및 우-측두엽 뇌 병변을 가지고 있었다.
- [1454] 항-CD19 CAR-T 세포 치료를 받은 후, 상기 대상체는, 주입-후 28일에, PET-CT (도 6C) 및 뇌 MRI (도 6E)로 도시되는 바와 같이, 어떠한 신경독성이나 CRS의 징후가 관찰되지 않고 CR을 달성하였다. CAR-T 세포 주입-후 3개월에, 이 대상체에서 귀주위 매쓰의 재발이 발견되었고 (도 6F) 절개 생검이 수행되었다. 도 6A에 도시되는 바와 같이, 생검 다음에, 가시적인 종양은 추가적인 치료없이 회피해졌다. 약물동태학 분석은 말초 혈액에서 CAR<sup>+</sup> T 세포의 현저한 재-증식을 보여주었는데 (최초 관찰된 증식보다 더 높은 수준으로, 주입-후 약 113일에 피크 수준 관찰됨), 이는 종양 퇴행과 일치하였다. 그 후, 대상체는 생검 다음 1개월에 리스테이징 PET-CT (restaging PET-CT)에 의하여 확인되었듯이 (도 6G) 제2 CR을 계속하여 달성하였고, CAR-T 세포 주입 후 6개월에 CR을 유지하였다. 상기 대상체에 대한 추가적인 평가는 CNS 반응이 지속 가능한 것이었고 상기 대상체는 12개월에 CR을 유지하였음을 보여주었다.
- [1455] 관찰된 CAR<sup>+</sup> T 세포의 재-증식에 이어 생검을 받은 대상체에서의 결과는 CAR<sup>+</sup> T 세포의 재-증식 및 활성화가, 기능적 또는 활성인 CAR<sup>+</sup> T 세포의 감소 또는 소실 후에 및/또는 CAR-T 세포 요법에 대한 항-종양 반응 다음의 재발 후에 생체 내에서 개시될 수 있다는 결론과 일치한다. 또한, 초기 CAR<sup>+</sup> T 세포 주입 후 생체 내에서의 늦은 재-증식 후에, CAR<sup>+</sup> T 세포는 항-종양 활성을 다시 나타낼 수 있다. 이 결과는 CAR<sup>+</sup> T 세포 재-증식 및 활성화가 생체 내에서 촉발될 수 있으며, CAR<sup>+</sup> T 세포를 재활성화시키는 방법이 그들의 효능을 추가로 증가시킬 수 있다는 것을 뒷받침한다.
- [1456] CNS 침범을 가지는 2개의 DLBCL 대상체에서의 완전 반응은 임의의 등급의 신경 독성의 발달없이 관찰되었다. 이러한 결과는 본 명세서에 제공된 구현예의 CAR<sup>+</sup> T 세포가 CNS에 쉽게 접근할 수 있고, 신경 독성과 같은 독성 위험을 증가시키거나 증가시키지 않으면서 CNS 종양을 감소시키거나 제거하는 이펙터 기능을 발휘할 수 있다는 관찰과 일치한다. 다른 연구에서, 항-CD19 CAR T 세포로 치료된 ALL을 가지는 대상체 가운데, 신경독성의 발생과 (이러한 CAR T 세포 요법에 대한 반응으로 관찰되는) 뇌에서의 CNS 백혈병의 존재 사이의 어떠한 상관관계도 발견되지 않았다. 이에 따라, 신경독성이 CAR-T 요법으로의 치료 이후에 일부 맥락에서 발생할 수 있는 반면, 이러한 신경독성은 뇌에서의 표적 발현 또는 CNS에서의 CAR T 세포의 활성의 결과일 필요는 없으며, CAR<sup>+</sup> T 세포에 의한 “표적에서의(on-target)” 독성에 기인하지 않을 수 있다.
- [1457] 실시예 1.C.2

- [1458] 실시예 1.C.2은 실시예 1.A.2 및 1.B.2의 분석 시점에 기초한 결과를 기술한다.
- [1459] 실시예 1.C.2의 시점까지, 전체 DLBCL 코호트 중 68 명의 대상체들을 그들의 반응에 대해 평가하였다. 총 또는 객관적 반응 (OR), 3 개월 및 6 개월 객관적 반응률은 각각 75% (51/68), 49% (27/55) 및 40% (14/35)였다. 완전 반응률 (CR) 3 개월 CR률, 6 개월 CR률은 각각 56% (38/68), 40% (22/55), 37% (13/35)였다. DL1에 비해, DL2로 치료된 대상체들에서 3 개월에 개선된 반응률 경향이 관찰되었다:  $p = 0.148$ 로 ORR에 대하여 63% (12/19; 95% CI 38, 84) 대 40% (12/30; 95% CI 23, 59),  $p = 0.0385$ 로 CR에 대하여 58% (11/19; 95% CI 34, 80) 대 27% (8/30; 95% CI: 12, 46). 16 명의 더블/트리플 히트 림프종 대상체들 중에서 ORR은 81%였고, 3 개월 CR률은 60%였다.
- [1460] 코어 코호트 (실시예 1.C.2의 시점에서  $n = 49$ )에서, OR, 3 개월 및 6 개월 OR률은 각각 84% (41/49), 65% (26/40), 57% (13/23)이었다. CR률, 3 개월 CR률, 6 개월 CR률은 각각 61% (30/49), 53% (21/40), 52% (12/23)였다. 더 높은 투여량에서 3 개월에 지속적인 ORR 및 CR 향상의 유사한 경향이 관찰되었다. 구체적으로, DL1 투여된 코어 코호트 대상체들에서의 52% (11/21, 95% CI 30, 74) 및 33% (7/21, 95% CI 15, 57)의 3-개월 ORR 및 CR률과 비교하여, DL2 투여된 코어 코호트의 환자들에 대하여 각각  $p = 0.159$  및  $p = 0.0409$ 로 3-개월 ORR은 80% (12/15, 95% CI 52, 96)였고 3-개월 CR은 73% (11/15, 95% CI 45, 92)였다. DL2를 투여받고 3-개월 추적한 코어 코호트의 대상체들 중에서 ( $n = 15$ ), 3-개월 ORR은 80%였고 3-개월 CR은 73%였다.
- [1461] 1.C.2의 이 시점에서 전체 코호트 및 코어 코호트에서의 DOR의 중앙값은 각각 5.0 및 9.2 개월이었고; CR의 지속기간 중앙값은 전체 코호트에서 9.2 개월이었다. 코어 코호트에서 CR의 지속기간 중앙값은 도달되지 못했다. 총 생존 (OS)의 중앙값은 전체 코호트에서 13.7 개월이었고 코어 코호트에서는 도달되지 못했다. 추적 기간의 중앙값 5.8 개월로, 6-개월 OS는 전체 코호트에서 75%였다. 추적 기간의 중앙값 5.6 개월로 6-개월 OS는 핵심 코호트에서 88%였다.
- [1462] D. 혈액에서  $CAR^+$  T 세포의 평가
- [1463] 실시예 1.A.1, 1.B.1 및 1.C.1에 기재된 시점으로부터의 데이터에 근거하여, 약물동태학적 분석을 수행하여, 말초 혈액에서의  $CAR^+$  T 세포의 수를 치료-후 다양한 시점에서 평가 하였다. DLBCL 코호트에서 실시예 1.A.1의 시점에서 평가된 55 명의 대상체들 및 하기 실시예 2에서 기재되는 외투 세포 림프종 (MCL) 코호트에서의 4 명의 대상체들 (동일한 시점에서 평가)로부터의 결과를 분석하였다. 검증된 유동 세포 측정법을 사용하여 CAR 컨스트럭트에서 발현되는 마커를 검출하고, CAR 컨스트럭트의 통합을 검출하기 위한 정량적 PCR-기반의 분석법을 사용하여 약물동태학 (PK) 측정을 수행하였다. B 세포 무형성증은 항-CD19 항체를 사용한 유동 세포 측정법으로 평가되었다. 도 5A에 도시된 바와 같이, 로그 스케일로 플로팅된 세포수/혈액  $\mu$ l로 측정된 (중앙값  $\pm$  사분위수)  $CD4^+$  및  $CD8^+$   $CAR$ -발현 세포는 투여된 두 투여량 수준 모두에서 평가 과정을 통하여 검출되었다. DL1과 비교하여, DL2를 투여받은 대상체들이 말초 혈액에서  $CD3^+/CAR^+$ ,  $CD4^+/CAR^+$ , 및  $CD8^+/CAR^+$  T 세포 서브세트에 대해 더 높은 중앙값  $C_{max}$  및 중앙값  $AUC_{0-28}$ 을 가졌다 ( $AUC_{0-28}$ :  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ , 및  $CD8^+$ 에 대하여 DL2 대 DL1은 각각 1836 대 461, 350 대 182, 및 1628 대 114;  $CD8^+$ 에 대하여  $p < 0.05$ ;  $C_{max}$ : DL2 대 DL1은 각각 99.8 대 27.9, 15.1 대 5.2, 및 73.1 대 5.5 세포/ $\mu$ L였다). 최대  $CD3^+$   $CAR^+$  T 세포 증식까지의 시간 중앙값은 15 일 (8-29 범위)이었고 투여량 수준간에 차이가 없었다.  $CD4^+$  및  $CD8^+$   $CAR$ -발현 T 세포는 비교적 유사한 수준으로 골수에 위치 (home)하였다.
- [1464] 낮은 투여량 수준과 비교하여, 더 높은 투여량 수준을 투여받은 대상체들에서, 독성의 증가가 관찰되지 않고 곡선하면적 (AUC)(혈액 내에서 시간 경과에 따른  $CD8^+$   $CAR^+$  T 세포 수)의 중앙값 증가가 관찰되었다. 비반응자 (PD)에서보다 반응자(CR/PR)에서 더 높은 피크의  $CD8^+/CAR^+$  T 세포 노출이 관찰되었고; 질병이 진행된 대상체에서도 3 개월 및 6 개월까지를 포함하여 평가 시간에 걸쳐 세포의 지속성이 관찰되었다 (도 5B).  $CD8^+$   $CAR^+$  T 세포의 중앙값  $C_{max}$ 와 중앙값  $AUC_{0-28}$ 은 반응 대상체들에서 더 높았으며, 3 개월에 지속적 반응을 나타내었다 (3 개월에 CR/PR 대 3 개월에 PD에서,  $CD8^+$   $C_{max}$  중앙값 = 20.8 대 5.5;  $CD8^+$   $AUC_{0-28}$  중앙값 = 235 대 55). CAR T 세포 지속성에 대해 평가된 대상체들 중, 29 명 대상체들의 각각 90% 및 93%가 3 개월에 검출 가능한  $CD8^+$  및

CD4<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포를 가졌고; 19 명의 대상체들의 각각 63%와 58%가 6 개월에 검출 가능한 CD8<sup>+</sup> 및 CD4<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포를 가졌다. 3 개월과 6 개월에, 지속적 반응 또는 재발 대상체들 간에 CAR<sup>+</sup> T 세포의 지속성에 있어서 어떠한 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 3 개월에 거의 모든 대상체들 97% (34/35), 및 6 개월에 100% (24/24) 대상체들에서 B 세포 무형성증이 증명되었음에도 (< 세포/ $\mu$ l), PK로는 11 명의 대상체들 중 89%에서 재발의 시점에 CAR<sup>+</sup> T 세포가 검출 가능하였다.

[1465] DL1과 비교하여, DL2에서 더 높은 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>0-28</sub>은 CRS 또는 NT의 증가와 관련이 없는 것으로 관찰되었다. 임의의 NT 또는 >2 등급 CRS에 대하여, CD4<sup>+</sup>/CAR<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup>/CAR<sup>+</sup> T 세포의 AUC 중앙값은, DL2에 대한 AUC보다 각각 5 배 내지 10 배, 및 3 배 내지 5 배 더 높았다. 염증성 사이토카인의 더 높은 질병 부담 및 기저 수준은 CAR<sup>+</sup> T 세포의 더 높은 피크 수준, 더 높은 사이토카인 피크 수준 및 CRS 및 NT의 높은 발병률과 관련되는 것으로 관찰되었다. 이 결과는 DL2에서의 C<sub>max</sub> 및 중앙값 AUC<sub>0-28</sub>이 CRS 또는 NT를 증가시키지 않았다는 결론과 일치하였다.

[1466] 상기 결과는 열악한 반응의 대상체들에서도, 치료가, 조작된 세포의 장기 노출 및 지속성이라는 결과를 낳는다는 결론과 일치했다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 재발 또는 질병 진행 다음에, 예컨대 말초 혈액에서의 세포 수준으로 측정되는 바 대상체에서 조작된 세포가 지속되는 시점에 면역 체크포인트 조절자 또는 기타 면역 조절제의 투여와 같은 조합 접근이 사용된다. 일부 측면에서, 장기간 지속된 세포는, 다른 제제 또는 치료의 투여 다음에 재-증식 또는 활성화되고 및/또는 항-종양 기능을 나타낸다. 신경독성이 나타난 대상체의 혈액에서 더 높은 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포 수의 중앙값이 시간 경과에 따라 일반적으로 관찰되었다 (도 5C). 결과는, CAR<sup>+</sup> T 세포가, 독성의 증가 없이, 증식 및 지속, 3 개월에 더 높은 투여량 수준으로 증가된 반응 지속성을 나타내었음을 보여주었다. 혈액에서 높은 피크 수준의 CAR<sup>+</sup> T 세포 및 사이토카인이 NT 및 CRS와 연관될 수 있으며 대상체의 기저 인자에 의해 영향을 받을 수 있다는 시사와 일치하는 결과가 관찰되었다. CAR<sup>+</sup> T 세포가 재발 시점에 존재한다는 것이 관찰되었는데, 이는 조합 또는 재치료 접근법이 특정한 이점을 제공할 수 있음을 나타낸다.

[1467] E. 혈액 분석물 및 신경독성, CRS 및 반응

[1468] CAR<sup>+</sup> T 세포의 투여 전에, 대상체의 혈액에서 측정된 다양한 전-처리 혈액 분석물, 예컨대 사이토카인을 측정하였다 (실시에 1.A.1의 시점에서 평가된 것). 사이토카인은 멀티플렉스 사이토카인 분석을 이용하여 측정하였다. 단변량 논파라메트릭 검정에 근거한 통계학적 분석을 이용하여 신경독성 발생 위험에 대한 잠재적인 상관 관계를 평가하였다.

[1469] 도 7은 CAR<sup>+</sup> T 세포 요법 다음에 신경독성을 발생하지 않았던 대상체들 대 신경독성을 발생한 대상체들에서, 평가된 분석물의 중앙값 수준을 단위로 (LDH, U/L; 페리틴, ng/mL; CRP, mg/L; 사이토카인, pg/mL) 보여준다. LDH, 페리틴, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 및 MIP-1 $\beta$ 를 포함한 특정 혈액 분석물의 수준은 신경독성의 발생 위험 수준과 관련된 것으로 관찰되었다 (다중도 조정없이, Wilcoxon p 값 < 0.05). 특히, 상기 결과는, 일부 구현예에서 질병 부담에 대한 대리자인 LDH의 전-처리 수준이 잠재적인 신경독성 위험 평가 및/또는 위험-적응 투여량 또는 특정 대상체의 치료 조정에 유용할 수 있다는 결론과 일치하였다. 또한, CAR-T 세포 조성물 투여 전의 중앙 부담은 신경독성의 발생 위험과 상관 관계가 있었다 (Spearman p 값 < 0.05). 일부 측면에서, LDH 수준은, 단독으로 및/또는 다른 전-처리 파라미터와 조합하여 평가될 수 있는데, 예컨대 질병 부담에 대한 다른 척도 또는 지표, 예컨대 치수 곱의 합 (생성물 크기의 합, SPD)과 같은 체적 중앙 측정 또는 다른 CT-계 또는 MRI-계 질병 부담의 체적 측정이다. 일부 측면에서, 질병 부담을 나타내는 하나 이상의 파라미터가 평가되고, 일부 상황에서는 상기 T 세포 요법 다음에 신경독성의 발생 위험의 존재, 부재 또는 정도를 나타낼 수 있다. 일부 측면에서, 상기 하나 이상의 파라미터는 LDH 및/또는 체적 측정 중앙 측정을 포함한다.

[1470] 추가적인 분석에서, 실시에 1.A.1의 시점에서의 DLBCL 코호트의 55 명 대상체들, 및 하기 실시에 2에 기재된 외 투 세포 림프종 (MCL) 대상체 4 명이 안전성 평가와의 상관 관계 분석에 포함되었다. 안전성을 평가된 59 명의 대상체들에서, CRS는 32% (30% 등급 1-2, 0% 등급 3, 2% 등급 4)로 관찰되었고; NT는 20% (5% 등급 1-2, 10% 등급 3, 5% 등급 4)로 관찰되었다. 투여량 수준은 CRS 또는 NT와 상관 관계가 없었다 (각각 p = 0.565 및 p = 1.00). 임의 등급의 CRS 및 NT와 상관 관계가 있는 대상체 인자는 열악한 기능 상태 (예컨대, ECOG 상태 2)(p = 0.03) 및 이미징 결과에 기초한 직경 곱의 합 (SPD)에 의하여 측정했을 때 더 높은 질병 부담 (p < 0.05)이었다. 임의 등급의 NT 발생과 관련된 것으로 관찰된 투여전-CAR<sup>+</sup> T 세포 주입 (pre-CAR<sup>+</sup> T cell infusion) 임상 실험

실 파라미터와 투여전-CAR<sup>+</sup> T 세포 주입에 대한 사이토카인 측정치는 더 높은 혈청 LDH, 페리틴 및 CRP, 더 높은 혈장 IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, 및 MIP-1 $\beta$ (각각에 대하여 p<0.05)를 포함하였다. IL-8, IL-10, 및 CXCL10의 더 높은 투여전-CAR<sup>+</sup> T 세포 주입 혈장 수준 또한 등급 3-4 NT와 관련이 있었다(각각에 대하여 p <0.05).

[1471] 반응에 대하여 평가된 DLBCL 코호트의 54 명 대상체들 중, 더 높은 ECOG 점수 또는 CLL 또는 MZL로부터 형질전환된 DLBCL이 3 개월에 더 낮은 지속적 반응과 상관되어 있었다(양자 모두에 대하여 p = 0.02). 최고 ORR과 관련된 사전-CAR<sup>+</sup> T 세포 주입 파라미터는 낮은 수치의 페리틴, LDH, CXCL10, G-CSF, 및 IL-10을 포함하였고, 3 개월에 지속적 반응과 관련된 것들은 낮은 페리틴, CRP, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1 $\beta$  TNF- $\alpha$  및 더 높은 사전-CAR<sup>+</sup> T 주입 헤모글로빈 및 알부민을 포함하였다(각각에 대하여 p <0.05).

[1472] 일부 경우, 성분채집 샘플과 투여용 CAR<sup>+</sup> T 세포 조성물을 평가하고 임상 결과와 상관시켰다. 결과는 T 세포 기억 서브세트와 T 세포 기능성이 특정 임상 결과와 상관되어 있을 수 있음을 보여주었다.

[1473] 상기 결과는, 치료 전 염증 상태 및 높은 종양 부담을 포함하는 특정한 기저 환자 특징이, CAR-발현 T 세포의 투여 다음에 독성 증가의 위험이 있는 환자의 동정에 유용할 수 있음을 보여 주었다. 낮은 종양 부담 및 낮은 염증 상태는 개선된 독성 프로파일 및 더 우수한 반응 지속성과 관련되는 것으로 관찰되었다. 상기 결과는 요법 과정에서 초기에 대상체를 치료하고 및/또는 잠재적인 초기 중재를 위하여 대상체들을 위험 계층화할 임상적 및 실험실 바이오마커 패널을 평가하는 것이 독성 위험을 완화시키고 반응 지속성을 개선시킬 수 있다는 것을 뒷받침한다.

[1474] **실시예 2: 외투 세포 림프종 (MCL)을 앓는 대상체로의 항-CD19 CAR-발현 세포의 투여**

[1475] 실시예 1에 기재된 바와 같이 생성시킨, CD19에 특이적인 키메라 항원-수용체 (CAR)를 발현하는 자가조직 T 세포를 함유하는 치료적 CAR<sup>+</sup> T 세포 조성물을 한 가지 라인의 요법에 실패한 외투 세포 림프종 (MCL) 인간 대상체 4 명에게 투여하였다. 동결 보존된 세포 조성물을 정맥 내 투여하기 전에 해동시켰다. 치료용 T 세포 조성물을, 대략 1:1의 표적 비율로 투여되는 동일한 대상체 유래 CAR<sup>+</sup> 조작된 T 세포의 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 체형화 집단으로 특정된 조성물 세포 생성물로서 투여하였다. 대상체들은  $5 \times 10^7$  CAR-발현 T 세포를 함유하는 투여량 수준 1 (DL1)의 단일 투여량으로 CAR-발현 T 세포의 투여량을 투여받았다(CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 T 세포의 분할 투여량으로서). CAR<sup>+</sup> T 세포 주입 3 일 전에 시작하여, 대상체는 3 일간 플루다라빈 (flu, 30 mg/m<sup>2</sup>)과 사이클로포스파마이드 (Cy, 300 mg/m<sup>2</sup>)를 이용한 림프고갈 화학요법을 받았다.

[1476] 실시예 1에 기재된 바와 같이, 대상체들을 반응 및 독성에 대하여 모니터링하였다. 어떠한 대상체에서도 CRS 또는 신경독성이 관찰되지 않았다. 치료받은 4 명의 대상체들 중, 2 명의 대상체가 PR (지속성 없음)을 달성하였고 2 명의 환자는 진행성 질병이었다.

[1477] **실시예 3: 항-CD19 CAR-발현 세포의 투여 이후 재발성 및 불응성 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체에서 반응, 안전성, 약물동력학, 약물력학 및 혈액 분석물의 추가적인 평가**

[1478] 상기 실시예 1에 기재된 임상 연구의 후속 시점에 환자에서 반응 결과, 안전성 결과, 약물동력학 및 약물력학 파라미터, 및 혈액 분석물을 평가하였다.

[1479] **A. 대상체 및 치료**

[1480] 본 실시예에 제시된 시점에서의 분석은 반응에 대해 평가된 전체 DLBCL 코호트 (88 (코어 코호트로부터 65) 중 전체 91명의 대상체 및 항-CD19 CAR-발현 세포가 투여된 안전성에 대해 평가된 91 (코어 코호트로부터 67)의 평가를 기초한다. 전체 코호트는 DLBCL, 신생 및 임의의 무통성 림프종으로부터 형질전환된 NOS, ECOG 0-2를 포함하였으며; 분석을 위한 코어 코호트는 DLBCL, NOS 및 형질전환된 여포성 림프종 (tFL) 또는 고급 B-세포 림프종을 가지며 and with Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG PS)가 0 또는 1인 대상체를 포함하였다. 코어 코호트 중 치료되는 환자의 대략 90%는 3-6 개월의 짧은 평균 전체 생존률(OS)을 예측하는 적어도 하나의 열악한-위험 질병 특징, 예컨대 이중/삼중 유전자이상 발현자, 1차 불응성 질병, 2차 이상의 요법에 대해 불응성, CR 달성 한 적 없음, 또는 자가조직 줄기 세포 이식 (ASCT) 받은 적 없음을 가졌다. 일부 구현예에서, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 상세포불명 (NOS; 신생 또는 형질전환된 여포성 림프종 tFL)) 또

는 고급 B-세포 림프종, DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는 대상체의 코호트는, ECOG 점수가 2인 대상체 또는 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)을 이전에 받은 대상체를 제외하고, 본 명세서에 제공된 CAR-T 조성물이 투여된다. 일부 구현예에서, 코어 코호트의 대상체는 항-CD19 CAR<sup>+</sup> T 세포가 DL2의 단일 복용량 ( $1 \times 10^8$  개의 전체 CAR-발현 T 세포)로 투여된다.

[1481] 이 시점에서 전체 140 명의 대상체는 백혈구성분채집되었으며, 그 중 10 명은 제조된 조성물을 기다리고 있었으며 2 명은 제조 전에 퇴원했으며, 2 명은 사용할 수 없는 조성물을 가졌다. 제품을 사용할 수 있는 또 다른 18 명의 대상체 중 4 명은 치료를 기다리고 있었으며 4 명은 퇴원했으며 10 명은 진행성 질환이 발생했거나 사망했다. 전체 108 명의 대상체에게 항-CD19 CAR-발현 세포가 투여되었고, 그 중 6 명은 평가할 수 없었고 11 명은 비-순응 항-CD19 CAR- 발현 세포 (특정 사양을 반드시 충족할 필요는 없지만 투여에 안전한 것으로 간주되는 조성물)를 받았다. 대상체는 DL1 (n=45), 2회 복용량의 DL1 (n=6) 또는 DL2 (n=40)를 투여받았다. 외부 세포 림프종 (MCL)을 갖는 6 명의 대상체에게 DL1 (5 명은 순응 제품으로 처리하고, 1 명은 비순응 제품으로 처리)에서 CAR<sup>+</sup> 세포를 투여하였고, 5 명은 28 일의 추적 관찰을 완료하였다. 한 명의 MCL 대상체는 CRS를 발생시켰으며, 토실리주맙 또는 텍사메타손을 받은 사람은 없었다. 제품은 DLBCL 코호트에서 채집된 대상체 (126/128)의 98 %가 이용할 수 있었다.

[1482] 이 시점의 대상체는 외래 환자 환경에서 치료받은 5 명의 환자를 포함하였다 (DL1로 치료된 4 명의 대상체, DL2로 치료된 1 명의 대상체; 4 명은 코어 코호트에 포함된 대상체 포함). 외래 환자 환경에서 치료되는 대상체에 있어서, 평균 연령은 57 세 (26-61세 범위)이었고, 3명은 DLBCL, NOS를 가지며, 1명은 tFL를 가지고, 1명은 PMBCL를 가졌다. 모든 5명의 대상체는 ECOG 점수가 0 또는 1이었다. 외래 환자 결과에 대한 데이터에는 외래 환자 환경에서 치료를 받았으며 (총 8 명) 총 3 명의 추가 대상에 대한 결과가 포함되었으며, 이 데이터는 본 실시예에서 분석 시점 이후에 사용 가능하였다.

[1483] 전체 및 코어 코호트 대상체의 통계 및 기저 특성이 표 E5에 제시된다.

표 E5. 환자 특성: DLBCL 코호트		
특성	전체 (n = 91)	코어 (n = 67)
평균 연령, 세(범위)	61 (20-82)	60 (20-82)
≥ 65 세, n (%)	34 (37)	24 (36)
남성/여성, n (%)	61/30 (67/33)	46/21 (69/31)
<b>B-NHL 서브유형, n (%)</b>		
DLBCL, NOS 신생	59 (65)	51 (76)
FL로부터 형질전환 (tFL)	19 (21)	16 (24)
MZL로부터 형질전환 (tMZL) /CLL (tCLL)	6 (7) / 4 (4)	0
여포성, 등급 3B/PMBCL	1 (1) / 2 (2)	0
<b>분자 서브유형, n (%)</b>		
이중/삼중 유전자이상 [고급 B-세포 림프종] <sup>a</sup>	18 (20)	16 (24)
<b>환자 특성, n (%)</b>		
화학요법-불응성 <sup>b</sup>	61 (67)	44 (66)
ECOG PS 0-1 / 2 (LD-전)	81 (89) / 10 (11)	67 (100) / 0
IPI 3-5 / 질병 단계 3-4	38 (42) / 70 (77)	24 (36) / 49 (73)
CNS 침범	2 (2)	2 (3)
1차 요법, 중앙값 (범위)	3 (1-12)	3 (1-8)
CR 달성한 적 없음	47 (63,83)	34 (51)
임의의 HSCT	39 (43)	28 (42)
자가조직 이전	36 (40)	28 (42)
동종이계 이전	5 (5)	0

HSCT, 조혈 줄기 세포 이식; LD, 림프구고갈.

<sup>a</sup> 시험 개시 시, DLBCL이 포함된, NOS 조직학은; 최신 WHO 기준에 따라 (Swerdlow et al., (2016) Blood 127(20):2375-2390), “DLBCL 조직학으로 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열을 가지는 (이중/삼중 유전자이상)고급 B-세포 림프종으로 간주된다.

<sup>b</sup>마지막 화학-함유 요법까지 SD 또는 PD 또는 자가조직 SCT 이후 <12 개월 재발

[1484]

[1485]

**B. 치료 이후 안전성 및 반응 결과**

[1486]

표 E6에 도시된 바와 같이, 객관적 반응률 (ORR)은 완전 반응 (CR)을 나타내는 52 % 대상체를 포함하여 74 %이었다. 임의의 등급의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 발생은 35%이었고, 1%는 중증 CRS이었고; 임의의 등급의 신경독성 (NT) 발생은 19%이었고, 1%는 중증 NT이었다.

	전체		코어	
	모든 투여량 수준	모든 투여량 수준 <sup>a</sup>	DL1S	DL2S
최고 전체 반응 (BOR), N <sup>b</sup>	88	65	34	27
ORR,% (95%CI)	74 (63,83)	80(68, 89)	77 (59,89)	82 (62, 94)
CR,% (95% CI)	52 (41,63)	55(43,68)	47 (30, 65)	63 (42, 81)
안전성, N <sup>c</sup>	91	67	34	29
임의의 CRS,% (95%CI)	35 (25, 46)	36 (24, 48)	41 (25, 59)	24 (10, 44)
sCRTS(등급 3-4),% (95%CI)	1 (0, 6)	1 (0, 8)	38 (0, 15)	0
임의의 NT,% (95%CI)	19 (11,28)	21 (12, 33)	24 (11, 41)	17 (6, 36)
sNT(등급 3-4),% (95%CI)	12 (6 21)	15 (7, 26)	21 (9, 38)	7 (1, 23)

<sup>a</sup> DL1D (투여량 수준 1, 2-투여량 일정)로 치료된 4명의 환자가 유사한 결과를 나타냄.

<sup>b</sup> PD, 사망, 또는 28-일 리스테이징 스캔 사건의 환자들을 포함. 1명의 환자는 리스테이징 스캔하지 않았다.

<sup>c</sup> 데이터 스냅샷 28일 전에 순응 CAR-발현 세포 생성물을 적어도 1 투여량 투여 받았거나 또는 사망한 모든 대상체들을 포함.

[1487]

[1488]

표 E7에 도시된 바와 같이, 높은 반응률 및 낮은 중증 독성이 전체 DLBCL 집단에서 관찰되었다.

	전체	진단			
		DLBCL, NOS	tFL	tCLL/MZL	FL3B/PMBCL
BOR, n <sup>a</sup>	88	57	19	10	2
ORR,% (95%CI)	74 (63,83)	74 (60, 85)	84 (60, 97)	50 (19, 81)	100 (16, 100)
CR,% (95% CI)	52 (41,63)	51 (37, 64)	63 (38, 84)	30 (7, 65)	100 (16, 100)
안전성, n <sup>b</sup>	91	59	19	10	3
임의의 CRS,% (95%CI)	35 (25, 46)	34 (22, 47)	42 (20, 67)	20 (3, 56)	67 (9, 99)
sCRS (등급 3-4),% (95% CI)	1 (0, 6)	2 (0, 9)	0	0	0
임의의 NT,% (95%CI)	19 (11,28)	20 (11, 33)	21 (6, 46)	10 (0, 45)	0
sNT(등급 3-4),% (95%CI)	12 (6 21)	14 (6, 25)	11 (1, 33)	10 (0, 45)	0

<sup>a</sup> PD, 사망, 또는 28-일 리스테이징 스캔 사건의 환자들을 포함. 1명의 환자는 리스테이징 스캔하지 않았다.

<sup>b</sup> 데이터 스냅샷 28일 전에 순응 CAR-발현 세포를 적어도 1 투여량 투여 받았거나 또는 사망한 모든 대상체들을 포함.

[1489]

[1490] 표 E8에 도시된 바와 같이, 높은 반응을 및 투여-의존성 반응이 전체 DLBCL 집단에서 관찰되었다.

표 E8. CAR <sup>+</sup> 세포 투여 이후 지속 반응			
	복용량 수준 <sup>a</sup>	DL1S	DL2S
BOR, n <sup>b</sup>	65	34	27
ORR (95% CI),%	80(68, 89)	77 (59,89)	82 (62, 94)
CR (95% CI),%	55(43,68)	47 (30, 65)	63 (42, 81)
≥ 3개월 f/u, n <sup>c</sup>	52	29	19
3개월 ORR (95% CI),%	65 (51,78)	59 (39, 77)	74 (49, 91)
3개월 CR (95% CI),%	54(40, 68)	41 (24,61)	68 (43, 87)
≥ 6개월 f/u, n <sup>d</sup>	38	20	14
6개월 ORR (95% CI),%	47(31, 64)	40 (19, 64)	50 (23, 77)
6개월 CR (95% CI),%	42 (26, 59)	30 (12, 54)	50 (23, 77)

<sup>a</sup> DL1D 로 치료된 4 명의 환자(코어)가 유사한 결과를 나타냄.

<sup>b</sup> PD, 사망, 또는 28-일 리스테이징 스캔 사건의 환자들을 포함. 1 명의 환자는 리스테이징 스캔하지 않았다.

<sup>c</sup> 분모는 3 개월에 효능 평가를 통하여 데이터 스냅샷 이전 또는 PD 또는 사망의 ≥ 3 개월 전 CAR T-세포를 받았던 환자 수이다.

<sup>d</sup> 분모는 6 개월에 효능 평가를 통하여 데이터 스냅샷 이전 또는 PD 또는 사망의 ≥ 6 개월 전 CAR T-세포를 받았던 환자 수이다.

[1491]

[1492]

코어 코호트에서 모든 복용량 수준으로 치료된 모든 DLBCL 환자를 포함하는, 위험이 적은 DLBCL 서브그룹 내 대상체의 다양한 서브그룹 중 3 개월 객관적 반응률 (ORR)이 도 22에 도시되어 있다. 결과는 위험이 적은 DLBCL 서브그룹에서 높은 지속적 ORR을 나타냈다.

[1493]

대상체들의 전체 및 코어 코호트에 대한 반응 기간 (DOR) 및 전체 생존의 기간에 대한 결과 (최고 전체 반응 (무-반응자, CR/PR, CR 및/또는 PR)에 의해 그룹화됨)를 도 23A-23D에 나타내었다. 결과는 또한 showed 3 개월에 CR인 대상체의 80% (16/20)가 6 개월에 CR에 머무르고, 6 개월에 반응 (CR 또는 PR)인 대상체의 92% (11/12)는 더 오랜 기간 반응을 지속한다.

[1494]

도 24는 이 시점에서 실험실 이상 및 치료-응급 부작용 사례(TEAE)를 경험한 것으로 관찰된 대상체의 백분율을 도시한 것이다 (적어도 28 일의 추적 조사를 통해 DL1에서 순응 제품으로 치료된 MCL 환자 5 명에 대한 데이터는 포함되지 않음). 도 24에 도시된 TEAE에 더하여, 다음의 사건들이 환자의 ≥5%에서 등급 3-4로 관찰되었다: 뇌병증 (8%), 범혈구감소증 (5%) 및 열성 호중구감소증 (7%). 8명의 환자 (9%)는 CAR<sup>+</sup> 세포 투여와 관련된 투여 일에 AE로서 정의되는 주입성 독성을 가지며, 홍조, 두통, 열, 발열, 오한, 떨림, 구토, 발진, 두드러기, 소양증, 저혈압, 천명, 기관지 경련, 호흡 곤란, 오심, 구토, 요통, 기침, 및 주입-관련 반응을 포함한다. 사례에는 오한 (2), 발열 (5), 홍조 (1), 두통 (1), 저혈압 (1), 주입 관련 반응 (1), 발 및 진 (1), 소양증 (1), 및 구토 (1)가 포함되며, 6건의 등급 1 발생, 1건의 등급 2 (오한), 및 1 건의 등급 3 (저혈압) 발생을 포함한다. 코어 코호트에서의 TEAE는 전체 코호트에서의 TEAE와 실질적으로 다르지 않았다. 외래 환자 환경 그룹에서 치료된 대상에서 가장 흔한 관련 TEAE는 CRS, 저혈압, 구토, 빈혈 및 호흡 곤란이었다.

[1495]

표 E9는 DL1S 및 DL2S를 받은 대상체에 대해 전체 또는 코어 코호트에서 25 % 이상의 대상체에서 발생한 TEAE 및 신경 독성을 제시한다. DLBCL 집단에서 명백한 복용량-독성 관계는 관찰되지 않았다.

**표 E9. 전체 코호트, 코어 코호트, 및 복용량 수준에 따른 코어 코호트에서 ≥25% TE AEs**

용어, n (%)	전체 (N = 91)	코어 <sup>a</sup> (n = 67)	코어 DL1S (n = 34)	코어 DL2S (n = 29)
	85 (93)	63 (94)	33 (97)	26 (90)
빈혈 <sup>b</sup>	64 (50)	48 (72)	28 (82)	19 (66)
혈소판감소증 <sup>b</sup>	48 (50)	41 (61)	20 (59)	19 (66)
피로	34 (37)	25 (37)	11 (32)	12 (41)
CRS	32 (35)	24 (36)	14 (41)	7 (24)
오심	25 (27)	19 (28)	12 (35)	5 (17)
설사	23 (25)	16 (24)	7 (21)	7 (24)

<sup>a</sup> 투여량 수준 1, 2-투여량 일정으로 치료된 4 명의 환자 포함.

<sup>b</sup> 실험실 이상.

[1496]

[1497]

**도 25**는 CAR<sup>+</sup> 세포 투여 이후 다양한 시점에 CRS 및/또는 NT를 가지는 것으로 관찰된 대상체의 수 및 백분율을 도시한다. 이러한 평가에서, CRS 또는 NT 사건의 첫 발병 중앙값은 각각 5 일 (1-14 일 범위) 또는 10 일 (3-23일 범위) 인 것으로 관찰되었다. CAR<sup>+</sup> 세포 투여 후 처음 72시간 내에, 1명의 환자는 NT (등급 1)를 가졌고, 오직 14% (91명 중 13명)이 CRS (7명 등급 1; 6명 등급 2)을 가졌다. CRS 또는 NT의 중앙값 지속 기간 (Q1, Q3)은 각각 5 (4, 8) 또는 10.5 (7, 19) 일이었다. NT는 17 건 중 12 건 (71 %)에서 CRS에 선행했다. 1 명의 등급 1의 떨림 및 2 명의 환자가 진행중인 NT로 진행성 질환으로 사망한 것을 제외하고, 모든 평가 가능한 NT 사건은 분석 시점에서 해결되었다 (본 실시예에 기재된 분석 시점 이후 분석된 추가 대상을 포함하는 보고된 사건의 안전성 데이터베이스에 기초 함).

[1498]

전체 코호트 (n=91)에서, CRS 또는 NT의 발병을 가지는 선별된 대상체에 다음과 같이 토실리주맙 및/또는 텍사메타손을 사용한 항-사이토카인 요법이 투여되었다: 토실리주맙 단독, 4% (n = 4); 텍사메타손 단독, 9% (n = 8); 토실리주맙 및 텍사메타손, 8% (n = 7). 텍사메타손 복용량 중앙값은 6 (범위, 2-99)이고; 토실리주맙 복용량의 중간값은 1 (범위, 1-3)이었다.

[1499]

**표 E10**은 DL1 또는 DL2으로 단일 복용량을 받은 코어 코호트 내 대상체에서의 독성 결과를 나타낸다. CRS 또는 NT로부터 사망은 발생하지 않았다. CRS의 발병까지 시간 중앙값은 5 일 (범위, 2 -14) 및 NT의 발병까지 시간 중앙값은 11.5 일 (범위, 5 -23)이었다. 코어 코호트에서, 개선 독성을 개선하기 위해 13% (n = 9)는 토실리주맙이 투여되었고, 18% (n = 12)는 텍사메타손이 투여되었다. 대상체의 18 % (12/67)는 뇌병증 (13 %), 6 % (4/67)에서 실어증, 3 % (2/67)에서 발작을 포함하여, 뇌병증과 일치하는 신경 독성 용어를 나타냈다. **표 E10**에서, 지시된 독성 결과를 나타내는 대상체의 수 또는 전체 대상체 (괄호)의 %는 모든 용량 수준에서 또는 구체적으로 DL1 또는 DL2가 투여된 대상체에서 도시된다. 대괄호 안에는 상한 및 하한 95 % 신뢰 구간이 또한 표시된다.

표 E10. 상이한 복용량 수준을 받은 코어 코호트에서의 독성.			
	모든 투여량 수준 <sup>a</sup> n=67	DL1S n=34	DL2S n=29
<b>CRS, n (%) [95%CI]</b>			
임의의 등급	24 (36) [24, 48]	14 (41) [25, 59]	7 (24) [10, 44]
등급 1/2	23 (34) [23, 47]	13 (38) [22,56]	7 (24) [10, 44]
등급 3/4 (sCRS)	1 (1) [0, 8]	1 (3) [0, 15]	0
<b>신경독성<sup>b</sup>, n (%) [95% CI]</b>			
임의의 등급	14 (21) [12, 33]	8 (24) [11, 41]	5 (17) [6, 36]
등급 1/2	4 (6) [2, 15]	1 (3) [0, 15]	3 (10) [2, 27]
등급 3/4 (sNT)	10 (15) [7, 26]	7 (21) [9, 38]	2 (7) [1, 23]
<b>임의의, n (%) [95%CI]</b>			
CRS 또는 NT, n (%)	28 (42) [30, 54]	15 (44) [27, 62]	10 (34) [18, 54]
sCRS 또는 sNT, n (%)	10 (15) [7, 26]	7 (21) [9, 38]	2 (7) [1, 23]

<sup>a</sup> DL1D 로 치료된 4 명의 환자가 유사한 결과를 나타냄.

<sup>b</sup> 혼란 상태, 뇌병증, 실어증, 운동실조증, 소뇌 증후군, 섬망, 우울한 의식 수준, 현기증, 무감각, 눈과 손의 협응 장애, 기억 장애, 떨림, 동요, 주의 방해, 구음 장애, 정신 상태 변화, 근력 약화, 발작, 졸음, 및 요실금 포함함.

[1500]

비-순응 제품을 받는 12 명 (DL1에서 10 명, DL2에서 2 명) 가운데, 모두 28 일의 추적 관찰이 있었다. CRS는 대상체의 33 %에서 관찰되었고 (4/12), NT는 대상체에서 관찰되지 않았다. 2 명의 대상체는 토실리주맙을, 3 명의 대상체는 텍사메타손을 받았다. 독성 비율은 순응 제품을 투여한 대상체의 더 큰 집단에서 관찰된 것과 유사하였다. 비순응 제품을 받는 대상체에서, CRS/NT를 가지는 대상체, 높은 종양 부담 또는 LDH 수준을 갖는 대상체에서 약물동학적 (PK) 확장이 더 높았다.

[1501]

C. 외래 환자 투여의 평가

[1502]

전체 8 명의 대상체에 대한 데이터는, 여러 임상 부위에서 외래 환자 환경에서 (평균 나이 58.5세 및 ECOG는 0 또는 1) 치료된 이 시점에서 평가되었으며, 본 실시예의 목적을 위해 분석된 시점 이후로 입수 가능한 3 명의 대상체의 데이터를 포함한다. 입원의 평균 기간은 입원 환자 환경 (SD 9.6, n = 86)에서 치료받은 대상체의 경우 15.6 일, 외래 환자 환경 (SD 11.9, n = 8)에서 치료된 대상체의 경우 9.3 일이었다. 외래 환자 환경에서 치료받은 대상체의 입원 기간이 40 % 감소했다. 외래 환자 CAR<sup>+</sup> T 세포 투여 후 입원 전의 중앙값 일수는 5 일 (범위 : 4-22일)이었다. 외래 환자 투여 이후 집중 치료실 (ICU)에 입원할 필요는 없었다.

[1503]

투여 후 28 일 초과 후속 조치를 통해, 외래 환자 환경에서 치료된 8 명의 대상체 중 1 명은 복용량-제한 독성 기간 동안 외래 환자 상태로 유지되었다. 7 명의 환자가 열병으로 입원하였고 (제4일에 1명, 나머지 일 ≥5명), 6 명의 환자는 CRS (4명의 등급 1, 2명의 등급 2) 및 등급 1의 NT를 가지는 2 명의 환자 입원했다. 중증 CRS 또는 NT를 경험한 환자는 없었다. 1 명의 환자는 CRS에 대해 텍사메타손 없이 토실리주맙으로 치료되었고 (등급 2), CRS 또는 NT에 대해 텍사메타손으로 치료된 환자는 없었다. CAR<sup>+</sup> T 세포 투여 후 3일에 1 명의 환자는 입원하였다.

[1504]

입원 및 외래 환자 환경에서 치료되는 91 명의 대상체 가운데, 11명의 대상체 (12%)는 독성 관리를 위해 ICU 입원이 필요했고; 8명의 대상체 (9%)는 CRS 또는 NT 관리를 위해 ICU 입원이 필요했고; 2명의 대상체 (2%)는 급성 호흡기 사례 관리를 위해 ICU 입원이 필요했다 (1명은 CAR<sup>+</sup> T 세포 투여와 관련이 있고, 1명은 관련 없음). 6 명의 대상체 (6%)는 삽관되었고 (본 실시예에 기재된 분석 시점 이후 분석된 추가적인 대상체 포함하여 기록된 사건의 안전성 데이터베이스에 근거; n=94); 7명의 대상체 (7%)는 승압제를 받았고 (TEAE 평가에서 CAR<sup>+</sup> T 세포 투여 이후 처음 28일에 저혈압을 나타낸 것으로 보고된 사건의 안전성 데이터베이스에 근거); 및 2명의 대상체 (2%)는 혈액여과를 받았다 (보고된 사건의 안전성 데이터베이스에 근거). 결과는 ICU 수준의 치료와 관련 절차가 필요한 환자가 거의 없음을 나타낸다. 결과는 외래 환자 환경에서의 적절한 독성 관리, 적절한 교육 및 의

[1505]

래 환자 모니터링을 통해 외래 환자 관리의 가능성을 뒷받침하였다.

- [1506] 외래 환자 투여 평가는 안전한 외래 환자 투여 가능성을 뒷받침하였다. 30%의 대상체가 재입원하지 않았다.
- [1507] *D. 약물동력학 평가*
- [1508] 평가 가능한 PK를 가지는 DLBCL 코호트에서 87명의 대상체의 투여 전의 시점 (전-처리 또는 전-림프구 고갈 화학요법 (LDC)) 및 처리-후 다양한 시점 (1일과 같은 투여의 날로)에서 말초 혈액 및 골수에서 CAR<sup>+</sup> T 세포의 수를, 대리 마커로서 사용되는 절단된 수용체에 대하여 특이적인 항체를 사용하는 유세포 분석기, 및 키메라 항원 수용체 (CAR)을 인코딩하는 벡터 내에 존재하는 마멋 간염 바이러스(woodchuck hepatitis virus) 전사-후 조절 요소 (WPRE)에 대하여 특이적인 프라이머를 사용하는 정량적인 중합효소 연쇄 반응 (qPCR)에 의해 측정하였다. 제0일 내지 제28일에 지시된 CAR<sup>+</sup> 세포 집단에 대한 마이크로리터 당 플로팅 수 곡선 아래의 면적 (AUC<sub>0-28</sub>) 및 CAR<sup>+</sup> 세포의 최대 또는 피크 혈액 농도 (C<sub>max</sub>; CAR<sup>+</sup> 세포/ $\mu$ L 혈액)를 평가하였다. B 세포 무형성은 말초 혈액에서 CD19로 염색하여, 유동 세포 측정법으로 평가하였다. 사이토카인은 멀티플렉스 사이토카인 분석을 이용하여 측정하였다. 안전성 분석을 위해, 서로 다른 수준의 투여량을 받는 모든 대상체의 데이터를 수집하였다. 반응 분석을 위해, 데이터는 투여량 수준에 의해 계층화되었다. 통계 분석은 다중성 조정이 없는 양면성이었다.
- [1509] **도 9A**는 qPCR 또는 유동 세포 측정법에 의해 평가된, 다양한 지시된 시점에서의 혈액의 마이크로리터 당 검출된 CAR T 세포의 수를 나타낸다. **도 9B**는 제11일  $\pm$  3일에 골수의 마이크로리터 대 혈액의 마이크로리터 당 CAR<sup>+</sup> 세포를 나타낸다. **도 9A**에 도시된 바와 같이, 대상체로부터 수득한 샘플에서 CAR-발현 세포의 수준이 유동 세포 측정법-기반 분석 및 qPCR-분석에 의해 관찰되었다. **도 9B**에 도시된 바와 같이, PK 결과를 평가한 모든 대상체 (각각 유동 세포 측정법 및 qPCR의 경우 각각, n=86 및 85, 1명은 이용가능한 유동 세포 측정법 결과를 갖지 못했고, 2명의 환자는 이용 가능한 qPCR 결과를 갖지 못하여 제외)는 혈액 및 골수에서 검출 가능한 수의 CAR-발현 세포를 나타내었다. 결과는 CAR<sup>+</sup> T 세포가 골수 및 혈액에 대하여 유사하게 이동한다는 관찰과 일치하였다.
- [1510] CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR 발현 세포의 시간에 따른 수준 (AUC<sub>0-28</sub> 및 C<sub>max</sub>에 의해 평가)을 다음과 같은 상이한 환자 서브 그룹에서 비교하였다: DL1에서 CAR-발현 T 세포를 받은, 미만성 거대 B 세포 림프종 신생 (DLBCL, NOS), 또는 형질진환된 여포성 림프종 (tFL) (코어; N=32), 변연부 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병으로부터 형질진환된 DLBCL (tMZL/tCLL; N=4), 또는 외투 세포 림프종 (MCL; N=5). **도 10A** 및 **10B**에 나타난 바와 같이, AUC<sub>0-28</sub> 및 C<sub>max</sub>는 비-코어 서브세트에서 낮은 경향이 있는 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 세포 확장을 가지는, 상이한 질병 서브그룹에서의 대상체 가운데서 다양하였다. 제한된 환자 수로 인해 PMBCL (n = 2) 및 FL3B (n = 1)는 나타내지 않았다. DL2를 받는 대상체에서의 확장은 DL1을 받는 대상체와 유사하였다.
- [1511] *E. 투여량 수준에 의한 약물동력학 평가*
- [1512] CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 세포에 대한 AUC<sub>0-28</sub> 및 C<sub>max</sub>를 또한 투여량 수준 1 (DL1) 및 투여량 수준 2 (DL2)를 받은 적이 있는 대상체에 대하여 핵심 코호트에서 비교하였다 (코어 코호트 (DLBCL, NOS 또는 고급 B-세포 림프종 (이중/삼중 유전자이상)을 가지는 대상체; N = 59). **도 11A** 및 **11B** 및 **표 E11**에 나타난 바와 같이, DL1을 받은 대상체와 비교하여, DL2를 받은 대상체에서 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 세포에 대한 높은 중앙값 AUC<sub>0-28</sub>가 관찰되었다. 유사하게, DL2를 받은 대상체들에서 높은 확장의 경향이 전체 DLBCL 코호트에서 관찰되었다. 3개월에 높은 반응의 지속성 (DOR) 또한 DL1을 받은 대상체들과 비교하여, DL2를 받은 대상체들에서 독성의 증가 없이, 관찰되었다. CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포에 대해서, C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>)에 대한 중간값 시간은 DL1 및 DL2를 받은 대상체 사이에서 유사하였다.
- [1513] 증가된 CAR<sup>+</sup> T 세포 노출은 DL2 대 DL1에서 관찰되었으며, 이는 DL2 대상체에서 증가된 독성 없이 반응 지속성이 증가한 것과 일치한다.

표 E11. 코어 코호트에서 투여량 수준에 의해 그룹화된 대상체에서의 약물동력학			
	DL1S (n = 32)	DL2S (n = 27)	전체, DL1S 및 DL2S (n = 59)
<b>CD3<sup>+</sup></b>			
C <sub>max</sub> , 중앙값 (세포/μL)	48.2	96.2	65.8
Q1, Q3	15.6, 151.3	30.2, 219.5	19.0, 204.2
최소, 최대	0.1, 7726.3	1.1, 1280.9	0.1, 7726.3
T <sub>max</sub> , 중앙값 (일)	14.5	15.0	15.0
Q1, Q3	11, 15	11, 15	11, 15
최소, 최대	9, 24	8, 31	8, 31
AUC <sub>0-28</sub> , 중앙값 (세포*일수/μL)	477.7	823.1	542.4
Q1, Q3	165.9, 999.3	155.8, 3628.3	155.8, 3381.9
최소, 최대	1.8, 142816.7	16.5, 16087.8	1.8, 142816.7
<b>CD4<sup>+</sup></b>			
C <sub>max</sub> , 중앙값 (세포/μL)	7.0	14.9	7.7
Q1, Q3	2.6, 46.0	2.0, 46.8	2.5, 46.8
최소, 최대	0.1, 3039.9	0.2, 169.4	0.1, 3039.9
T <sub>max</sub> , 중앙값 (일)	14.0	15.0	15.0
Q1, Q3	11, 15	11, 15	11, 15
최소, 최대	8, 24	8, 31	8, 31
AUC <sub>0-28</sub> , 중앙값 (세포*일수/μL)	71.1	166.1	91.5
Q1, Q3	26.4, 274.7	18.1, 679.0	23.9, 368.8
최소, 최대	1.2, 68990.3	2.9, 4266.8	1.2, 68990.3
<b>CD8<sup>+</sup></b>			
C <sub>max</sub> , 중앙값 (세포/μL)	26.1	62.8	43.6
Q1, Q3	3.7, 111.2	26.2, 171.7	9.1, 151.6
최소, 최대	0.0, 5237.6	0.7, 1261.8	0.0, 5237.6
T <sub>max</sub> , 중앙값 (일)	15.0	15.0	15.0
Q1, Q3	11, 16	11, 17	11, 16
최소, 최대	4, 28	8, 31	4, 31

[1514]

표 E11. 코어 코호트에서 투여량 수준에 의해 그룹화된 대상체에서의 약물동력학			
	DL1S (n = 32)	DL2S (n = 27)	전체, DL1S 및 DL2S (n = 59)
AUC <sub>0-28</sub> , 중앙값 (세포*일수/μL)	347.2	606.6	412.2
Q1, Q3	52.1, 871.4	155.7, 2463.4	72.1, 1852.5
최소, 최대	0.3, 81865.9	4.7, 15570.0	0.3, 81865.9

[1515]

[1516]

F. 지속성

[1517]

각각, 검출 가능한 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 또는 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 세포 수준 및 혈액에서 검출되는 CD19<sup>+</sup> B-세포 수준에 기초하여, CAR<sup>+</sup> T 세포를 투여받았던 DLBCL 평가 대상체들에서 다양한 시점에 CAR-발현 세포 및 CD19<sup>+</sup> B-세포 무형성 증 (CD19<sup>+</sup> B 세포의 부재 또는 낮은 숫자)의 지속을 평가하였다. 결과가 표 E12에 제시된다. 진행시 평가된 대상체 (n=37) 중에서, 중앙값 0.17 세포/μL의 CD4<sup>+</sup> CAR-발현 세포 (범위, 0-65.5 세포/μL) 및 중앙값 0.15 세

포/μL의 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 세포 (범위, 0-131.8 세포/μL)가 관찰되었다. 재발 시 (CR을 달성한 후 진행 시) 평가 된 대상체들 (n=12) 중에서, 중앙값 0.17 세포/μL의 CD4<sup>+</sup> CAR-발현 세포 (범위 0-35.1 세포/μL) 및 중앙값 0.20 세포/μL의 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 세포 (범위, 0-131.8 세포/μL)가 관찰되었다. 12개월에 DLBCL인 평가 가능한 대상체의 75%에서 CAR-발현 세포의 장기 지속성이 관찰되었다. B 세포 무형성증의 장기 지속성 또한 12 개월에 대상체의 75%에서, 그리고 재발 상태와 무관하게 대상체에서 관찰되었다. 그 결과는 항-CD19 CAR-발현 세포가 대부분의 대상체들에서 장기간의 지속성을 나타내었다는 결론과 일치하고, 심지어 재발 환자에서도 계속되는 낮은-수준의 질병 조절에 대한 가능성을 제시한다.

[1518] 재발한 대상체들 중에서, 91.7% (11/12)는 재발 당시 혈액에서 CAR-발현 세포가 검출 가능하였다. 이러한 결과는, 조합 요법 또는 일부 구현예에서의 다른 중재가, 소진될 수 있는 등의 CAR-발현 세포를 강화 및/또는 부양 하는데 사용될 수 있다는 결론과 일치한다.

	3 개월	6 개월	9 개월	12 개월	진행 시	재발 시
평가 가능한 환자에서 CAR T 지속성, n	50	30	18	12	37	12
CD3 <sup>+</sup> ,%	100	80.0	77.8	75.0	91.9	91.7
CD4 <sup>+</sup> ,%	88.0	63.3	50.0	41.7	83.8	83.3
CD8 <sup>+</sup> ,%	90.0	70.0	55.6	50.0	83.8	75.0
CD19 <sup>+</sup> B-세포 무형성증 (< 1 세포/μL),%	96.0	93.3	77.8	75.0	97.3	100

[1519]

[1520] *G. 약물동력학 평가 및 독성*

[1521] CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 세포에 대한 AUC<sub>0-28</sub> 및 C<sub>max</sub>를 또한 임의의 등급 (이 평가에서는 임의의 1-4등급; 5등급 CRS 또는 NT는 관찰되지 않음)의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 신경 독성 (NT)을 갖는 대상체들을 임의의 등급의 CRS 또는 NT를 나타내는 것으로 평가되지 않는 대상체들과 비교하였다. CD4<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> AUC<sub>0-28</sub> (Q1, Q3) 중앙값은 CRS (등급 0)가 없는 것에 대하여 59 (18, 210), 및 임의의 CRS (등급 1-4)에 대하여 267 (91, 1510) (p = 0.001); CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> AUC<sub>0-28</sub> (Q1, Q3) 중앙값은 CRS (등급 0)가 없는 것에 대하여 310 (36, 900), 및 임의의 CRS (등급 1-4)에 대하여 605 (174, 5619) (p = 0.021); CD4<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> AUC<sub>0-28</sub> (Q1, Q3) 중앙값은 NT (등급 0)가 없는 것에 대하여 71 (23, 244), 및 임의의 NT (등급 1-4)에 대하여 1269 (184, 3057) (p = 0.003); CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> AUC<sub>0-28</sub> (Q1, Q3) 중앙값은 NT (등급 0)가 없는 것에 대하여 304 (43, 799), 및 임의의 NT (등급 1-4)에 대하여 2463 (607, 7691)(p = 0.004)이었다. 상기 기재되며 도 12A-12D에 나타난 바와 같이, 시간에 따른 높은 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR-발현 세포 수준은 CRS 및 NT와 관련이 있다.

[1522] *H. 약물동력학 평가 및 반응*

[1523] 피크 CD3<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포/μL (CD3<sup>+</sup> C<sub>max</sub>) 수를 CR, PR 및 PD의 최고의 전체적인 반응 (BOR)을 갖는 대상체에서 시간의 경과에 따라 평가하였다. 도 13A 및 13B에 나타난 바와 같이, 보다 큰 BOR로의 경향은, 대상체들 사이의 가변성을 갖는, 보다 큰 확장을 갖는 대상체에서 관찰되었다.

[1524] *I. 혈액 분석물 및 환자 파라미터에 의한 약물동력학 평가*

[1525] 인터루킨-7 (IL-7), IL-15, 대식세포 염증 단백질 (MIP-1α)을 포함하는, 전-CAR<sup>+</sup> T 세포 처리 (전-림프구 고갈 화학요법) 혈장 사이토카인 수준을 CAR<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> 혈액 C<sub>max</sub> < 500 (N=7)을 나타내는 대상체와 비교하여, CAR<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> 혈액 C<sub>max</sub> > 500 (N=55)을 나타내는 대상체에서 평가하였다. 도 14A에 도시된 바와 같이, 높은 전-CAR<sup>+</sup> T 세포 치료 사이토카인 혈장 수준은 CAR<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> C<sub>max</sub> > 500 CAR<sup>+</sup> T 세포/μL와 관련이 있는 것으로 관찰되었다 (다중도 조정

없이, Wilcoxon  $p$  값  $< 0.05$ ); IL-7  $p = 0.07$ 를 제외)

[1526] 다양한 혈장 사이토카인 (IL-6, IL-10, IL-16, 인터페론 감마 (IFN- $\gamma$  중양 괴사 인자 알파 (TNF- $\alpha$ ), MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  단백질 화합유인 단백질-1 (MCP-1), 및 C-X-C 모티프 케모카인 10 (CXCL10)) 의 피크 수준을 CAR<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> 혈액 C<sub>max</sub>  $< 500$  CAR<sup>+</sup> T 세포/ $\mu$ L; N=9)를 나타낸 대상체와 비교하여 CAR<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> 혈액 C<sub>max</sub>  $> 500$  CAR<sup>+</sup> T 세포/ $\mu$ L (N=68)를 나타낸 대상체에서 평가하였다. 도 14B에 도시된 바와 같이, 높은 피크 사이토카인 수준은 CAR<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> C<sub>max</sub>  $> 500$  CAR<sup>+</sup> T 세포/ $\mu$ L와 관련이 있는 것으로 관찰되었다 (다중도 조정없이, Wilcoxon  $p$  값  $< 0.05$ ).

[1527] 종양 존재량의 지표로서, 전-CAR<sup>+</sup> T 세포 처리 (전-립프구 고갈 화학요법 (LCD) 체적 종양 측정 결과물 치수의 합 (SPD)과 시간의 경과에 따른 CAR<sup>+</sup> T 노출을 나타내는, CD3<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포의 AUC<sub>0-28</sub> 사이의 상관관계를 평가하였다. 도 15에 도시된 바와 같이, 0.32의 Spearman 상관과  $p = 0.019$ 를 가지는 기준치 SPD와 CD3<sup>+</sup> AUC<sub>0-28</sub>, 사이에 양의 상관관계가 관찰되었다.

[1528] J. 치료-전 환자 파라미터 및 반응 및 독성 결과

[1529] 사이토카인과 페리틴, C-반응성 단백질 (CRP), D-이합체 (피브린 분해 산물), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF  $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ 와 같은 염증 마커를 포함하는, 전-CAR<sup>+</sup> T 세포 처리 (전-LDC) 분석물 수준을 임의의 등급 (여기서, 등급 1-4) 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 신경 독성 (NT)를 가지는 대상체들을 임의의 CRS 또는 NT를 갖지 않는 (등급 0) 대상체와 비교하였다. 이 코호트에서, 등급 1-4의 CRS를 갖는 대상체들 사이에서, 하나의 CRS 이벤트를 제외한 모든 것이 등급 1 또는 등급 2으로 결정되었다. 도 16A (CRS) 및 도 16B (NT)에 도시된 바와 같이, 높은 피크 혈장 사이토카인 수준 및 염증 마커 수준은 일변량 분석에 기초하여, CRT 및 NT와 연관되어 있는 것으로 관찰되었다 (CRS ( $p = 0.14$ )에 대한 페리틴과 CRS ( $p = 0.09$ )에 대한 CRP를 제외한 모든 분석물에 대한 Wilcoxon  $P$  값  $< 0.05$ ). CRS의 경우, 다변수 분석에서 종양 부담을 조정한 후, MIP-1 $\beta$  IL-10 및 TNF는  $p < 0.05$ ; NT의 경우, IL-15, IL-6, MIP-1 $\alpha$  및 TNF는  $p < 0.05$ 였다.

[1530] 젓산 탈수소효소 (LDH) 수준과 종양 존재량의 지표인, 결과물 치수의 합 (SPD)과 같은 체적 종양 측정과 같은, 전-처리 (전-LDC) 환자 파라미터를 CRS 또는 NT를 발병하는 것으로 관찰되지 않은 대상체들과 CRS 또는 NT를 발병하는 것으로 관찰된 대상체들 사이에서 비교하였다. 도 17에 나타난 바와 같이, CRS 또는 NT를 가지는 대상체들은 SPD ( $\text{cm}^2$ ) 및 LDH (U/L) 수준과 같은 전-처리 환자 파라미터의 높은 수준을 나타내고; 이러한 수준은 일변량 통계 분석으로, CRT 또는 NT와 연관되어 있는 것으로 관찰되었다. CRS 및 NT와 연관된 것으로 관찰된 다른 환자 파라미터에는 진단 이후에 짧은 시간이 포함된다 (CRS 및 NT에 대하여 각각,  $p = 0.05$ 와  $p = 0.09$ ). CRS 또는 NT와 관련이 없는 것으로 관찰된 환자 파라미터에는 나이 (각각,  $p = 0.19$  및  $p = 0.54$ )와 이전 치료 횟수 (각각,  $p = 0.67$  및  $p = 0.59$ )와 환자 체중 (각각,  $p = 0.35$  및  $p = 0.44$ )를 포함하였다.

[1531] 도 18A는 개별적인 환자들 사이의 전처리 SPD 및 LDH 레벨을 나타내며 (점들; 개개의 점들의 음영은 개별 환자가 어떠한 등급의 신경 독성 (좌측 패널)을 나타내거나 나타내지 않았는지 또는 어떤 등급의 CRS (우측 패널)를 나타내거나 나타내지 않았는지 여부를 나타냄) 도 18A에서, y축과 x축 상의 점선은 SPD  $\geq 50 \text{ cm}^2$  과 LDH  $\geq 500$ 을 각각 나타낸다. 도 18A에 도시된 바와 같이, 대략  $50 \text{ cm}^2$  이상의 SPD, 및/또는 대략 500 U/L 이상의 LDH는 NT 및 CRS의 위험과 연관되어 있는 것으로 관찰되었다. 도 18A에서 점선으로 표시된 SPD 및 LDH 수준보다 높거나 낮은 대상체에서 95% 신뢰 구간 (CI)로, CRS 또는 NT가 발병되는 것에 대하여 계산된 승산비 (odds ratio) 추정치는 도 18B 및 18C에 도시되어 있다. 1을 넘는 오즈비는 CRS 또는 NT가 발병될 증가된 확률 및 가능성을 나타낸다. 나타난 바와 같이,  $50 \text{ cm}^2$  이상의 SPD, 및 500 이상의 LDH는 CRS 또는 NT가 발병될 증가된 위험과 연관되어 있는 것으로 관찰되었다.  $50 \text{ cm}^2$  이상의 SPD, 및 500 U/L 이상의 LDH는 임의의 등급의 CRS 및 NT가 발병할 위험이 대략 8배 증가된 것과 연관되어 있는 것으로 관찰되었고, SPD가  $50 \text{ cm}^2$  미만 및 LDH가 500 U/L 미만은 임의의 CRS 및 NT 등급의 위험이 감소된 것을 나타낸다. 결과는 CAR<sup>+</sup> T 세포 확장 및 증가된 CRS 및 신경독성들과 함께 높은 종양 부담 및 염증성 바이오 마커를 포함한 기준선 환자 파라미터의 연관성과 일치하였다.

[1532] LDH, 페리틴, CRP, D-이합체, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  및 MIP-1 $\alpha$ 를 포함하는, 중앙 부담 (SPD), 염증 사이토카인 및 다른 혈액 분석물과 연관된 마커들을 포함하는, 다양한 전-처리 (전-LDC) 환자 파라미터를 일변량 통계 분석으로, 3개월에 지속적인 반응이 있거나 없는 대상체들과 비교하였다. 도 190에 나타나 바와 같이, 어떠한 중앙 존재량의 마커, 염증 또는 염증 사이토카인의 마커는 지속적인 반응을 나타내는 대상체들에서 낮은 것으로 관찰되었다 (SPD를 제외한 모든 파라미터에 대하여  $p$ 값 < 0.05 ( $p = 0.1274$ )). 단독으로 분석 할 때 DL2를 받는 대상체에서 유사한 결과가 관찰되었다. 높은 중앙 부담 및 염증성 바이오 마커를 포함한 기준선 환자 파라미터의 내구성있는 반응과 역의 연관성이 관찰되었다. 일부 양태에서, 이러한 역 연관은 CAR<sup>+</sup> T 세포의 더 높은 팽창 및 소진에 기인할 수 있다.

[1533] 일변량 비모수적 테스트에 기초한 통계 분석을 사용하여 환자 인자, 임상적 상관 관계 및 혈액 분석물과 CRS 및 NT의 발달 정도의 관계를 평가하였다. 표 E13에 일변량 분석의 결과가 나열된다. 이러한 평가에서, 연령 < 40 세 및 선행 HSCT 없음이 CRS 또는 NT의 발생과 상관 관계가 있었다. <40 세 대상체는 노인 환자와 통계적으로 상이한 중앙 부담률이있는 것으로 관찰되지 않았다. ECOG 점수가 2 인 대상체는 ECOG 점수가 0-1 인 대상체와 비교하여 더 높은 중앙 부담률을 통계적으로 상이하지 않았다. 이전의 HSCT 없는 또는 이중/삼중 유전자이상 또는 이중 발현자가 없는 대상체들은 CRS 또는 NT와 관련이 없었다.

가변, n (%)	CRS			NT		
	임의의 등급	등급 1/2	등급 3/4	임의의 등급	등급 1/2	등급 3/4
전체 집단 (N = 91)						
연령						
< 40 세 (n = 8)	5 (63)	4 (50)	1 (13)	3 (38)	0	3 (38)
40-64 세 (n = 49)	19 (39)	19 (39)	0	9 (18)	5 (10)	4 (8)
≥ 65 세 (n = 34)	8 (24)	8 (24)	0	5 (15)	1 (3)	4 (12)
Pre-LD ECOG PS						
0-1 (n = 81)	28 (35)	27 (33)	1 (1)	15 (19)	4 (5)	11 (14)
2 (n = 10)	4 (40)	4 (40)	0	2 (20)	2 (20)	0
이중/삼중 유전자이상 또는 이중 발현자						
Yes (n = 30)	12 (40)	12 (40)	0	6 (20)	3 (10)	3 (10)
No (n = 22)	6 (27)	6 (27)	0	4 (18)	2 (9)	2 (9)
사전 HSCT						
Yes (n = 39)	10 (26)	10 (26)	0	5 (13)	4 (10)	1 (3)
No (n = 52)	22 (42)	21 (40)	1 (2)	12 (23)	2 (4)	10 (19)

[1534]

[1535] K. 피크 혈액 분석물, 반응 및 독성

[1536] 사이토카인과 CRP, 혈청 아밀로이드 A1 (SAA-1), IL-2, IL-6, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , MCP1, CXCL10 및 C-C 모터프 케모카인 리간드 13 (CCL13)와 같은 염증 마커를 포함하는, 혈액 분석물의 피크 처리후 혈장 수준을 등급 1-4의 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 또는 신경 독성 (NT)를 가지는 대상체들과 임의의 CRT 또는 NT를 가지는 것으로 관찰되지 않는 대상체들과 비교하였다. 도 20A (CRS; CRS 등급 0, n=51; CRS 등급 1-4, n=28) 및 도 20B (NT; NT 등급 0, n=63; NT 등급 1-4, n=16), 높은 피크 혈장 사이토카인 레벨 및 염증 마커 레벨은 CRS 및 NT와 연관되어 있는 것으로 관찰되었다 (IL-15를 제외하고, CRS가 없는 vs. 임의의 CRS에 대하여 및 NT가 없는 vs. 임의의 NT에 대하여, Wilcoxon P 값 < 0.001 (각각, P= 0.05 및 0.006)).

[1537] 사이토카인과 CRP, SAA-1, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, 림프톡신-알파(Lymphotoxin-alpha) (LT- $\alpha$ ), TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  MCP-1, CXCL10, 및 변환 성장 인자 베타 (TGF- $\beta$ 와 같은 염증 마커를 포함하는, 혈액 분석물의 피크 혈장 수준을 안정한 질병 (SD) 또는 진행성 질병 (PD)을 갖는 대상체들과 (N=17) 비교하여, 완전한 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)의 최고의 전체적인 반응 (BOR)을 갖는 대상체들 (N=57)에 대하여; 또는 3-개월에 CR/PR을 나타내는 대상체들 (N=35)과 비교하여, SD 또는 PD (SD/PD)를 갖는 대상체들 (N=31)에 대하여 평가하였다. 도 21A (최고의 전체적인 반응 (BOR)) 및 도 21B (3개월 반응)에 나타난 바와 같이, 낮은

피크 혈장 사이토카인 수준 및 염증 마커 수준은 더 좋은 BOR 및 3개월에서의 반응과 연관되어 있는 것으로 관찰되었다 (다중도 조정없이, Wilcoxon p 값 < 0.05).

[1538] 이 연구에서, 항-CD19 CAR<sup>+</sup> 세포 조성물의 투여는 위험이 낮은 질환 특징을 갖는 재발성/불응성 공격성 비호지킨 림프종 (NHL)을 갖는 대상체에게 투여되었다. 지속 반응을 포함하는 반응은, DL2에서 81% ORR, 63% CR를 포함하여, 3 개월 쯤 CR 환자의 80 %가 모든 투여량 수준에서 6 개월 쯤 CR에 남아 있었으며, 모든 투여량 수준에서 치료되는 대상체의 중앙값 DOR은 9.2 개월인 것이 관찰되었고, 본 실시예에서 CR의 중앙 기간은 분석 시점에 도달하지 않았다. 결과는 또한 관리 가능한 독성 수준 및 일부 실시 양태에서 외래 환자 투여와 일치 할 수 있는 유리한 안전성 프로파일과 일치하였다. 낮은 72 %의 중증 CRS (1 %) 및 중증 신경독성 (12 %)이 관찰되었으며, 처음 72 시간 동안 거의 발생하지 않았다. 결과는 외래 환자 투여의 가능성과 일치했다.

[1539] 약물동학적 평가는 CAR<sup>+</sup> T 세포의 더 높은 확장이 일반적으로 증가된 비율의 CRS 및 NT와 관련이 있음을 나타냈다. DL2를 받는 대상체는 DL2를 받는 대상체에 비해 CAR T 노출이 더 높았으며, 이는 일반적으로 독성의 발생률을 증가시키지 않으면서 반응의 지속성을 증가시키는 것에 해당한다. 일부 측면에서, 전-LDC와 같은 전처리 는 항상성 및 염증성 사이토카인 및 중앙 부담을 포함하는 환자 인자가 매우 높은 팽창 및 독성과 관련 및/또는 이를 유발하는 것으로 관찰되었다. 투여된 CAR<sup>+</sup> T 세포는 모든 환자의 혈액 및 골수에서 확장되는 것으로 나타났다. 대상체 사이 및 질병 유형 사이에는 가변성이 있다. 투여 된 CAR<sup>+</sup> T 세포는 또한 12 개월에 검출 가능한 CAR T 세포를 갖는 평가 가능한 환자의 75 % (9/12)와 함께 장기간 지속성을 나타냈다. CAR T 세포 및 B 세포 무형성증은 재발 시점에 여전히 존재하는 것으로 관찰되었고 (각각, 11/12 및 12/12 환자), 중앙이 CAR T 세포 작용을 회피 할 수 있고 조합 전략이 재발 또는 소진된 CAR T 세포를 증강, 증폭 또는 강화시킨다. 일반적으로, 환자들 사이의 가변성과 함께, 더 높은 팽창으로 더 높은 반응의 경향이 관찰되었으며, 다른 환자 인자 및/또는 질병 특성, 예를 들어, 중앙 부담이 반응을 결정하는데 기여할 수 있음을 뒷받침한다.

[1540] **실시예 4: 투여를 위한 치료적 T 세포 조성물의 속성 및 조성물 생성을 위한 공정**

[1541] 실시예 1 및 2에서 투여에 사용된, CD19에 특이적인 키메라 항원-수용체 (CAR)를 발현하는 자가 T 세포를 포함하는 예시적인 치료용 T 세포 조성물을 사용하여, 유동 세포 측정법 및 시험관내 분석에 의해 백개 이상의 표현형, 기능성 및 세포 건강 관련 속성에 대해 평가하였다. 치료용 세포 조성물들은 재발성/난치성 B-세포 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 항-CD19 CAR-T 세포 요법을 평가하는 임상 연구에 등록된 대상체로부터 유래되었다 (N =63; 코어 코호트). 조작 전후에 다양한 속성에 대해 세포를 평가하였다. 예시적인 평가된 속성이 표 E14에 제시되어 있다. 세포 건강과 관련된 표현형 마커 및 세포 생성물의 기억 및 다른 표현형들을 유동 세포 측정법을 이용하여 검사하였다. T 세포 기능성을 시험관내 항원-특이적 생검법을 이용하여 평가하였다. 특징화 및 방출 테스트는 투여된 세포 조성물의 사이클에 상응하는 대표적인 수의 동결-해동 사이클을 거친 치료용 T 세포 조성물에 대해 수행되었다.

표 E14: 항-CD19 CAR T 세포를 포함하는 치료적 세포 조성물에서 측정된 대표적인 특징분석 속성	
세포 조성물 특징분석 클래스	대표적인 속성
세포 건강	생존력 활성 세포 내 카스파제-3 아넥신 V
기억 표현형	CCR7 (C-C 케모카인 수용체 유형 7)
세포 기능	염증성 사이토카인 예컨대 TNF-α (중앙 피사 인자 α)

[1542] 투여용 세포 조성물의 생성을 위해, 백혈구구성분채집술을 통해 자가 세포를 대상체로부터 단리하였다. 백혈구성분채집술 샘플을 CAR-발현 세포의 생성 공정에 적용하였다. 이 공정은 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포의 정제를 위한 자동 세척 및 면역친화성 기반 선택을 이용하는 세포 세척을 포함하며, 2 가지 조성물, 즉 CD8<sup>+</sup>가 농축강화된 조성물(99% 중앙값, 세포의 Inter Quartile Range (IQR) 98-100%가 CD8<sup>+</sup>) 및 CD4<sup>+</sup>가 농축강화된 조성물 (99% 중

양값, 세포의 Inter Quartile Range (IQR) 98-100%가 CD4<sup>+</sup>)이 각각 얻어졌다.

[1544] 농축된 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 조성물의 세포를 41BB 공동자극 도메인을 갖는 항-CD19 CAR을 코딩하는 벡터를 사용하여 렌티바이러스 형질도입에 개별적으로 적용 하였다. 이어서, 형질도입된 집단을 세포 확장을 위한 자극 시약의 존재하에 별도로 인큐베이션하였다. 확장된 CD8<sup>+</sup> 및 CD4<sup>+</sup> 세포는 별도로 제제화 및 동결 보존되고 투여 전에 저장되었다. 세포 건강을 나타내는 파라미터에서, 상이한 환자 특성을 갖는 것과 같은 상이한 환자로부터 유래된 세포 조성물 및/또는 세포 조성물 사이의 변화를 최소화하기 위해, 세포를 로트에 걸쳐 일정한 부피로 유지시켰다. 세포 생성물은 좁은 범위의 생존 세포 농도를 나타냈다 (대상체 중 하나의 그룹에 대한 세포 조성물의 평균에 근거, CD8<sup>+</sup>: 중앙값 31 x 10<sup>6</sup> 세포/mL, IQR 28-40 x 10<sup>6</sup> 세포/mL, N=38; CD4<sup>+</sup>: 중앙값 35 x 10<sup>6</sup> 세포/mL, IQR 31-40 x 10<sup>6</sup>, N=36)..

[1545] 도 26에 도시되며 표 E15에 요약된 바와 같이, 자동화된 T 세포 정제는 순수한 CD8<sup>+</sup> 및 CD4<sup>+</sup> T 세포 집단을 초래하였다. 이러한 전략은 비-T 세포를 형질도입시킬 확률을 감소 했고, 확장 기간과 무관하게 치료 세포 조성물에서 높은 T 세포 순도를 초래하였다.

**표 E15: 공정 단계에 따른 T 세포 순도 (% 전체 백혈구)**

		백혈구성분채집술	정제-후	중간-공정	약물 조성물
CD4 <sup>+</sup> T 세포 빈도	중앙값	17.6	95.3	98.9	99.2
	IQR	11.7-24.7	92.1-98.5	98.1-99.2	98.7-99.6
CD8 <sup>+</sup> T 세포 빈도	중앙값	19.2	96.0	98.9	99.3
	IQR	13.2-30.9	93.4-98.6	98.0-99.2	98.4-99.7

[1546] 투여 부위에서, 세포 조성물은 적절한 복용량의 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> 및 CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> 세포 세포의 수에 상응하는 각 조성물의 표적 부위에 따라 세포를 해동 및 투여하였다 (예컨대 DL1에 있어서, 5 x 10<sup>7</sup> 개의 전체 CAR-발현 T 세포 포함 (CAR-발현 CD4<sup>+</sup> 및 CAR-발현 CD8<sup>+</sup> 세포 각각 2.5 x 10<sup>7</sup>), 또는 DL2에 있어서, 1 x 10<sup>8</sup> 개의 전체 CAR-발현 T 세포 포함 (CAR-발현 CD4<sup>+</sup> 및 CAR-발현 CD8<sup>+</sup> 세포 각각 5 x 10<sup>7</sup>)).

[1548] 임상 시험 동안, 고용량 제제에서 저용량 제제로의 공정 변화가 있었다. 변화후 치료용 세포 조성물은 견고하게 조절된 생존가능 세포 농도 범위로 일정하게 저용량으로 제제화되었다. 일부 경우에, 고용량 제제 대신 저용량 제제가 사용되었다. 예컨대 고용량으로 제형화된 활성 세포내 카스파제 3 세포 조성물의 수준, 해동 후, 생존력, 및 표면 아넥신 V 발현을 측정함으로써, 투여를 위한 조성물에서 CAR-발현 T 세포의 건강을 나타내는 파라미터를 평가하고 이를 저용량으로 제제화된 것들과 비교하였다.

[1549] 고용량 제제에서 저용량 제제로의 공정 변화는 공정 견고성을 증가시키고 세포 건강 속성의 가변성을 감소시켰다. 개별 세포 조성물로부터의 생존 세포의 농도, 백분율 및 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포 중 활성 카스파제-3 음성 세포의 백분율에 관한 값이 도 27A-27C에 도시되며 표 E16.에 요약된다. 아넥신 V-발현 세포의 중간값 백분율은 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포의 11% (IQR 9-18%; N=33)이었고 CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포의 10% (IQR 8-17%; N=31)이었다. 카스파제 3 발현은 아넥신 V 발현과 유사한 것으로 관찰되었다. 저용량 제제로의 이동은 공정의 견고성을 증가시키고 세포 건강 속성의 가변성을 감소시켰다.

표 E16: 세포 건강 속성					
		CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>	
		고용량 제제	저용량 제제	고용량 제제	저용량 제제
세포 농도 x10 <sup>6</sup> 세포/mL	중앙값	17.1	37.2	12.1	30.8
	IQR	15.9-19.3	31.7-40.4	10.9-15.3	28.5-38.0
세포 생존력%	중앙값	82.8	82.5	72.0	80.3
	IQR	79.5-84.7	80.4-84.3	69.3-76.6	76.4-83.3
% 카스파제-3 음성 세포	중앙값		82.8		82.5
	IQR		79.5-84.7		80.4-84.3

[1550]

[1551]

투여용 조성물에서 CAR<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 및 CAR<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 세포의 양은 정확하게 제어되었다. 예시적인 대상체 세트에 실제로 투여된 세포의 수는 주어진 용량에 대한 목표 세포 수의 8% 이하인 것으로 관찰되었다:

[1552]

· DL1 (n=48)로 투여되는 대상체에 대해 2.4-2.7 x 10<sup>7</sup> (표적 ±8%) CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포 및 2.4-2.7 x 10<sup>7</sup> (표적 ±8%) CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포

[1553]

· DL2 (n=20)로 투여되는 대상체에 대해 4.6-5.1 x 10<sup>7</sup> (표적 ±8%) CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포 또는 4.6-5.1 x 10<sup>7</sup> (표적 ±8%) CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포

[1554]

투여된 용량의 범위는 여러가지 상이한 대상체의 예시 세트에서 낮은 변동성을 갖는 것으로 밝혀졌다:

[1555]

· DL1(n =34)에서 48-52 ×10<sup>6</sup> CD3<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포

[1556]

· DL2(n = 29)에서 96-101×10<sup>6</sup> CD3<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포

[1557]

· DL1(n = 34)에서 24-27 x 10<sup>6</sup> CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> 또는 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포

[1558]

· DL2(n = 29)에서 46-51 x 10<sup>6</sup> CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> 또는 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포.

[1559]

도 28A에 도시된 바와 같이, 대상체에게 투여된 CAR-발현 T 세포 조성물은 로트 간에 높은 T 세포 순도 및 낮은 분산을 나타내는 것으로 관찰되었다. 예를 들어, 공정 및 생성물 제어의 관점에서, CAR T 세포를 포함하는 치료 적 세포 조성물은 세포-특이적 T 세포 기능에서 로트-대-로트 변동성이 낮은 것으로 관찰되었다.

[1560]

시험관내 항원-특이적 사이토카인 측정 및 세포내 사이토카인 염색 (ICS)은 다수의 사이토카인 (IL-2, TNF-α 및 IFN-γ)에 대한 사이토카인 생산에 있어, 로트간에 유사하게 낮은 분산을 나타내었다. 예시적인 ICS 실험에서, 조성물로부터의 세포를 CD19로 자극하고, TNF-α을 비롯한 사이토카인 및 기억 표현형 마커로서 C-C 케모카인 수용체 유형 7 (CCR7)을 포함하는 표면 단백질에 대해 염색한 다음 유세포 분석하였다. 투여용 조성물 중 사이토카인 또는 표면 단백질에 대해 양성인 세포의 수를 측정하였다. 도 28B은 DL1 및 DL2로 투여하기 위한 CAR T 세포 조성물에 존재하는, CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> 세포, CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>TNF-α<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>TNF-α<sup>+</sup> 세포, CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> 수를 나타낸다. 이러한 결과가 표 E17에 요약된다. 결과는 CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> 세포, CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>TNF-α<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>TNF-α<sup>+</sup> 세포, CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> 세포의 수에서 낮은 변동성을 나타낸다. 예를 들어, 생성에 양성인 세포의 수에 대해 좁은 범위가 관찰되었다 (n = 61).

**표 E17: 제어된 투여량, T 세포 표현형, 및 세포 특이적 기능 (x 10<sup>6</sup> 세포)**

	CD4 <sup>+</sup> CAR <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup> CAR <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup> CAR <sup>+</sup> TNF-α <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup> CAR <sup>+</sup> TNF-α <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup> CAR <sup>+</sup> + CCR7 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup> CAR <sup>+</sup> + CCR7 <sup>+</sup>	
	DL1	DL2	DL1	DL2	DL1	DL2	DL1	DL2	DL1	DL2	DL1	DL2
<b>중앙값</b>	25.1	50.1	25.0	50.0	23.0	47.4	19.9	41.7	11.1	15.8	8.9	15.0
<b>IQR</b>	24.7 -	49.6 -	24.8 -	49.6 -	21.3 -	46.6 -	18.3 -	39.9 -	5.5 -	11.0 -	3.0 -	8.6 -
	25.3	50.0	25.2	50.4	23.5	48.5	21.8	46.0	14.1	26.0	14.8	25.3

[1561]

[1562]

CD19로 자극한 후 중앙 피사 인자 알파 (TNF α)의 CAR<sup>+</sup> 세포에 의한 생산을 나타내는 파라미터는 상이한 로트 간 좁은 범위를 나타내었는데, 상대 표준 편차 (RSD)가, CD4<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포 (N=59)에 대해 37%, CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup> T 세포 (N=61)에 대해 51%였다.

[1563]

이러한 결과는, CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR T 세포를 정확하고 일관된 용량으로 함유하는 조성물, CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포 배양 조건의 제어 및 최적화, 사이토카인 생성의 낮은 변동성 및/또는 투여용 조성물의 일정한 제형 및 용량이 조성물 내 세포 건강을 일정하게 해준다는 관찰과 일치하였다. 제공된 구현예에서, 이러한 제조 및 제어 공정 측면은 다수의 상이한 대상체로부터의 세포를 사용하여 조작되고 그에 대한 투여를 위해 생성된 이러한 세포 조성물의 속성의 낮은 가변성에 기여한다. 이러한 일부 양태에서, 대상체에 대한 정확하고 일정한 고정 (flat) 용량의 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 세포 투여; 이를테면 상이한 대상체들 간에, 표현형(예컨대, CCR7) 및 시험관내 기능(예컨대, 항원 자극 후 IL-2, TNF-α 및 IFN-감마 생성)의 낮은 약물 제품 로트간 변동성을 결과시키는 것과 같은, CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포 배양 조건의 제어 및 최적화; 및 세포 건강을 나타내는 속성 측면에서 상기 방법에 의해 생성된 치료용 세포 조성물 간에 일관성을 야기하거나 이에 기여할 수 있는, 일정한 제형 및 약물 제품의 사용이 포함된다.

[1564]

**실시예 5: 항-CD19 CAR-발현 세포에 대한, 재발성 및 난치성 비-호지킨 림프종 (NHL) 대상체로부터의 투여전- 및 투여후- 중앙 생검에서의 바이오마커 평가**

[1565]

CAR-발현 세포의 투여 전 및/또는 투여 후에 대상체들로부터 수집한 중앙 생검에서 몇 가지 바이오마커의 발현을 평가하였다.

[1566]

**A. 중앙 생검 샘플**

[1567]

중앙 생검은, 실시예 1.A.2에서의 평가 시점에 기초하여, 상기 실시예 1 및 2에서 전술된, CD19에 특이적인 키메라 항원-수용체 (CAR)를 발현하는 자가조직성 T 세포를 함유하는 치료적 CAR<sup>+</sup> T 세포 조성물로 치료받은 재발성 또는 난치성 (R/R) 미만성 대형 B-세포 림프종 (DLBCL) 또는 외투 세포 림프종 (MCL)의 선택된 대상체들로부터 수집되었다. 중앙 생검은, CAR<sup>+</sup> T 세포 투여 전 (치료-전) 및 투여 후 7 내지 20 일에 (치료-후) 얻어졌다. 진행중인 연구에서 실시예 1.A.2의 시점을 통한 평가 결과가 이 실시예에서 기술된다. 총 28 명의 대상체들 (DLBCL 25 명과 MCL 3 명)로부터의 43 건의 생검 (26 건의 치료-전; 17 건의 치료-후 및 15 건의 매치된 쌍) 결과가 조사되었다.

[1568]

**B. 바이오 마커, 반응 및 안전성 결과의 평가**

[1569]

중앙 생검에서 CAR<sup>+</sup> T 세포의 침윤을 항-CD19 CAR을 인코딩하는 mRNA에 특이적인 인 시투 혼성화 (ISH) 프로브를 사용하여 정량하였다. CAR-발현 세포에 대한 세포 표면 대리자 마커, CD4, CD8, CD19, CD20, CD73, FOXP3, CD163, IDO 및 PD-L1를 검출하는 다중 면역형광 (IF) 분석을 사용하여 CAR<sup>+</sup> T 세포, 비-CAR T 세포 및 B 세포를 계수하였다. 중앙 생검 절편을 헤마톡실린과 에오신 (H&E)으로 염색하고 조직의 질과 중앙의 존재를 평가하였다. 면역형광 이미지는 이미지 분석 소프트웨어를 사용하여 분석되었다. 반응 결과에 대한 잠재적인 상관 관계는 단변량 t-검정에 기초한 통계 분석을 사용하여 평가되었으며, p-값은 다중성 조정없이 2-면이었다.

- [1570] CAR<sup>+</sup> T 세포의 투여 후 다양한 시점에서, 예컨대 투여 후 3 개월에 종양 부담을 평가하고, 대상체가 진행성 질병 (PD), 안정한 질병 (SD), 부분적 반응 (PR), 또는 완전 반응 (CR)인를 결정하는 것에 의함을 포함하여, 반응 및 안정성 결과에 대하여 대상체들을 평가하였다. 평가된 안전성 결과는, 국립 암 연구소 (National Cancer Institute)-공통 독성 기준 (CTCAE), 버전 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)에 따라, 1-5 점 스케일로 등급화된, 신경독성 (혼란, 실어증, 뇌증, 근경련 발작, 경련, 무기력 및/또는 정신 상태 변화를 포함하는 신경학적 합병증)을 포함하였다.
- [1571] C. 결과
- [1572] 관찰된 객관적 반응률 (ORR; CR 및 PR 포함)은 생검이 평가된 대상체들에서 71% (20/28)였다. 생검 평가된 대상체들 중에서 등급 1, 2 CRS는 36% (10/28; 등급 1, 2)에서 관찰되었으며, 생검 평가된 대상체들의 18% (5/28)에서 등급 2-4 NT가 관찰되었다.
- [1573] 치료-전 종양 생검은 각양 각색의 세포 조성을 함유하는 것으로 관찰되었다: 종양 세포 (중양값 77%, 범위 5-96%), CD4<sup>+</sup> 세포 (0.90%, 0.02-15%) 및 CD8<sup>+</sup> 세포 (1.5%; 0-23%). 그 결과는, CAR<sup>+</sup> T 세포 투여 후 3 개월에 CR 또는 PR인 대상체가, PD인 대상체와 비교하여 치료-전 종양에서의 내인성 CD4<sup>+</sup> 세포의 백분율이 더 높다는 것을 보여주었다 (CR, PR 중양값: 7.9%, PD 중양값: 0.38%; p < 0.0001). 치료-전 종양에서 CD8<sup>+</sup> 세포의 백분율은 3 개월 반응 그룹들 간에 차이가 없었다 (CR, PR 중양값: 1.9%, PD 중양값: 0.47%; p = 0.6496).
- [1574] 치료-후 생검에서는, CAR<sup>+</sup> T 세포가 종양에 침투한 것으로 관찰되었고, 생검 샘플에서 최대 22%의 세포를 구성하였다. 치료-후 샘플에서 (투여 후 7-20 일) 종양 침윤 수준은, SD 또는 PD (중양값: 0.51%)의 최고 전체 반응 (BOR)을 계속하여 달성하였던 대상체들과 비교하여 CR (중양값: 3.9%) 또는 PR (중양값: 1.1%)을 계속하여 달성하였던 대상체들에서 더 높은 것으로 관찰되었다. 치료-후 시점 (투여 후 7 내지 20 일)에 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포 양자 모두가 종양 부위를 침윤한 것으로 관찰되었지만, 계속하여 CR을 달성하였던 대상체들은, 계속하여 SD 또는 PD의 BOR을 달성하였던 대상체들과 비교하여, 이 치료-후 시점에, 더 높은 CD4<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포에 대한 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포의 비를 갖는 것으로 관찰되었다. 위해 진행된 피험자는 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T의 비율이 더 높은 것으로 관찰되었다 (CR 중양값: 0.83; SD, PD 중양값: 0.14; p = 0.0097).
- [1575] 각 대상체들로부터 매치되는 치료-전 및 치료-후 생검을 비교하였을 때, 결과는, 결국 SD 또는 PD의 BOR을 달성하는 대상체들과 비교하여 결국 CR 또는 PR의 BOR을 달성하는 대상체들이, 치료-후 종양에서 더 큰 CD8<sup>+</sup> 세포 (CAR<sup>+</sup> T 및 비-CAR<sup>+</sup> T) 증가를 나타냄에 대한 경향성을 보여주었다 (CR, PR 중양값 변화: +5.3%; SD, PD 중양값 변화: +0.06%; p = 0.1225).
- [1576] CD73, FOXP3, CD163, IDO 및 PD-L1을 포함하는 면역억제 인자들의 발현은, 치료-전에 (CD73 (중양값: 1.5%; 범위 0-42%), FOXP3 (0.10%; 0-1.5%), IDO (0.06%; 0-11%), CD163 (1.2%; 0-24%) 및 PD-L1 (0.16%; 0-56%)) 및 치료-후에 (CD73 (1.6%; 0-53%), FOXP3 (0.09%; 0-4.3%), IDO (0.28%; 0-15%), CD163 (3.6%; 0-22%) 및 PD-L1 (3.3%; 0-65%))로 대상체들에서 다양하였다. 매치된 생검에서 CD8<sup>+</sup> 세포의 치료-후 증가는 IDO (R<sup>2</sup> = 0.64) 및 PD-L1 (R<sup>2</sup> = 0.61) 발현의 치료-후 증가와 관련이 있는 것으로 관찰되었다. 이 결과는, 평가된 시간에, CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> 세포의 침윤이, 달성되는 반응의 정도 또는 반응의 지속 기간의 잠재적 가능성을 나타낼 수 있으며, 그러한 세포의 존재 및/또는 활성이 TME 인자의 상향 조절을 결과할 수 있다는 결론과 일치한다.
- [1577] D. 결론
- [1578] CAR<sup>+</sup> T 세포 투여 후 3 개월에 지속적인 반응은, 치료-전 종양에서의 높은 CD4<sup>+</sup> 세포 수준과 관련되는 것으로 관찰되었다. 치료-후 종양 세포에서, CAR<sup>+</sup> T 세포 (CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> 양자 모두)는 종양 및 인접 조직에 침투하는 것으로 관찰되었다. ORR은 종양 생검에서 CAR<sup>+</sup> T 세포의 증가와 관련이 있었다. 치료-전 종양 생검에서의 CD8<sup>+</sup> 수준과 비교하여, 치료-후 종양 생검에서의 CD8<sup>+</sup> 수준 증가는 IDO 및 PD-L1 발현 증가와 관련되어 있었다. 일부 구현예에서, CAR-T 세포의 투여시에 또는 투여 후에 투여되는 것들과 같은 이들 경로를 표적으로 하는 요법은,

CAR<sup>+</sup> T 세포 투여 다음의 하나 이상의 치료 결과 또는 그의 지속 기간을 향상시킬 수 있다.

- [1579] **실시예 6: 항-CD19 CAR-발현 세포 투여 이후 재발성 및 불응성 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지는 대상체에서 추가적인 반응의 평가 및 안정성 결과**
- [1580] 상기 실시예 1 및 3에 기재된 임상 연구에서 후속 시점에 환자에서 반응 및 안전성 결과를 평가하였다.
- [1581] *A. 대상체 및 치료*
- [1582] 본 실시예에서 제시된 시점에서의 분석은 항-CD19 CAR- 발현 세포가 투여된 총 102 명의 전체 코호트 (73명의 코어 코호트) 대상체의 평가에 기초한다. 전체 코호트는 DLBCL (DLBCL, NOS 신생 및 형질전환된 여포성 림프종; 고급 B-세포 림프종 (이중/삼중 유전자이상); CLL 또는 MZL로부터 형질전환된 DLBCL; PMBCL; 및 FL3B, 2차 요법 이후 ECOG 0-2인 대상체를 포함하며; 분석을 위한 코어 코호트는 DLBCL, NOS 및 형질전환된 여포성 림프종 (tFL) 또는 고급 B-세포 림프종 (이중/삼중 유전자이상)를 가지며 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 상태 (ECOG PS)가 0 또는 1인 대상체를 포함하였다. 전체 및 코어 코호트 중 치료되는 환자의 대략 90%는 3-6 개월의 짧은 평균 전체 생존률(OS)을 예측하는 적어도 하나의 열악한-위험 질병 특징([Crump et al., Blood (2017) 130:1800-1808 and Van de Neste et al., Bone Marrow Transplant. (2016) 51(1):51-7] 참조), 예컨대 이중/삼중 유전자이상 발현자, 1차 불응성 질병, 2차 이상의 요법에 대해 불응성, CR 달성 한 적 없음, 자가조 직 줄기 세포 이식 (ASCT) 받은 적 없음 또는 ECOG PS가 2인 특징을 가졌다.
- [1583] 이 시점에서 전체 134 명의 대상체가 백혈구성분체집되었으며, 이 중 2 명은 사용할 수 없다. 제품은 DLBCL 코 호트에서 채집된 대상체 (132/134)의 99 %가 이용할 수 있었다. 제품을 사용할 수 있는 또 다른 18 명의 대상 체 중 5 명은 퇴원했으며 13 명은 진행성 질환이 발생했거나 사망했다. 전체 114 명의 대상체에게 항-CD19 CAR-발현 세포가 투여되었고, 그 중 12 명은 명은 비-순응 항-CD19 CAR- 발현 세포 (특정 사양을 반드시 충족할 필요는 없지만 투여에 안전한 것으로 간주되는 조성물)를 받았다. 대상체는 DL1 (n=45), 2회 복용량의 DL1 (n=6) 또는 DL2 (n=51)를 투여받았다. 외부 세포 림프종 (MCL)을 갖는 7 명의 대상체에게 DL1에서 CAR<sup>+</sup> 세포를 투여하였다. 이 시점에서, 8 명의 대상체는 외래 환자 환경에서 치료되었다.

[1584] 전체 및 코어 코호트 대상체의 통계 및 기저 특성이 표 E18에 제시된다.

표 E18. 환자 특성: DLBCL 코호트		
특성	전체 (n = 102)	코어 (n = 73)
평균 나이 (범위), 세	61 (20-82)	60 (20-82)
≥0 (20-82) (범위)	37 (36)	24 (33)
<b>B-NHL 서브유형, n (%)</b>		
DLBCL, NOS 신생	63 (62)	53 (73)
FL로부터 형질전환 (tFL)	23 (23)	20 (27)
MZL로부터 형질전환 (tMZL) /CLL (tCLL)	6 (6)/6 (6)	0
여포성, 등급 3B/PMBCL	1 (1)/3 (3)	0
<b>분자 서브유형, n (%)</b>		
이중/삼중 유전자이상 <sup>a</sup>	19 (19)	16 (22)
<b>환자 특성, n (%)L</b>		
ECOG PS 0-1	93 (91)	73 (100)
IPI 3-5	43 (42)	26 (36)
CNS 침범	2 (2)	1 (1)
화학요법-불응성 <sup>b</sup>	71 (70)	49 (67)
1차 요법, 중앙값 (범위)	3 (1-8)	3 (2-8)
CR 달성한 적 없음	49 (48)	36 (49)
임의의 HSCT	41 (40)	28 (38)
자가조직 이전	38 (37)	28 (38)
동종이계 이전	5 (5)	0

HSCT, 조혈 줄기 세포 이식. IPI, 국제 예후 지수; SD, 안정적 질병; WHO, 세계 보건 기구.

<sup>a</sup> 시험 개시 시, DLBCL 이 포함된, NOS 조직학은; 최신 WHO 기준에 따라 (Swerdlow et al., (2016) Blood 127(20):2375-2390), "DLBCL 조직학으로 *myc* 및 *bcl2* 및/또는 *bcl6* 재배열을 가지는 (이중/삼중 유전자이상)고급 B-세포 림프종으로 간주된다.

<sup>b</sup> 마지막 화학-함유 요법까지 SD 또는 PD 또는 자가조직 SCT 이후 <12 개월 재발.

[1585]

B. 치료 후 안정성 및 반응 결과

[1586]

[1587]

표 E19는 전체 및 코어 코호트의 안전성 결과를 나타낸다. 나타난 바와 같이, CRS 또는 NT로부터 사망은 관찰되지 않았다. 전체 코호트에서, CRS 발병의 평균 시간은 5 일 (범위, 2-12 일)이고 NT는 10 일 (범위, 3-23 일)이었다. 전체 코호트에서, 독성 중재로서 17% (n = 17)는 토실리주맙을 받고 21% (n = 21)는 코르티코스테로이드를 받았다. 코어 코호트에서, DL1과 비교하여 DL2에서 CRS 또는 NT의 증가가 관찰되지 않았다.

	전체	코어		
	모든 투여량 수준 n = 102	모든 투여량 수준 <sup>a</sup> n = 7 3	DL1S n = 33	DL2S n = 37
CRS, n (%)				
임의의 등급	38 (37)	27 (37)	14 (42)	11 (30)
등급 1/2	37 (36)	26 (36)	13 (39)	11 (30)
등급 3/4 (sCRS)	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0
신경독성, n (%)				
임의의 등급	23 (23)	18 (25)	8 (24)	9 (24)
등급 1/2	10 (10)	7 (10)	1 (3)	6 (16)
등급 3/4 (sNT)	13 (13)	11 (15)	7 (21)	3 (8)
임의의, n (%)				
CRS 또는 NT	44 (43)	32 (44)	15 (45)	15 (41)
sCRS 또는 sNT	13 (13)	11 (15)	7 (21)	3 (8)

<sup>a</sup> DL1D (투여량 수준 1, 2-투여량 일정)로 치료된 3명의 환자가 유사한 결과를 나타냄.

[1588]

[1589]

도 29는 이 시점에서 실험실 이상 및 치료-응급 부작용 사례(TEAE)를 경험한 것으로 관찰된 전체 코호트 내 대상체(n = 102)의 백분율을 도시한 것이다 (적어도 28 일의 추적 조사를 통해 DL1에서 순응 제품으로 치료된 MCL 환자 6 명에 대한 데이터는 포함되지 않음; 대상체 중 20% 이상에서 TEAE 및 실험실 이상 나타남).

[1590]

표 E20에 나타난 바와 같이, 재발성 또는 불응성 (R/R) DLBCL을 가지는 대상체에서 높은 반응률이 관찰되었다. 결과는 코어 코호트에서의 치료 결과에 대한 용량 반응 효과와 일치한다. 임계치 이상의 종양 부담을 가진 대상체 (50 cm<sup>2</sup> 초과)의 생성물 치수의 합 (SPD)의 부피 종양 측정에 의해 표시)는 DL1 및 DL2를 받는 대상체 사이에 유사하게 분포되었다 (각 그룹에서 대상체의 대략 1/3).

	전체	코어		
	모든 투여량 수준 (n=102)	모든 투여량 수준 <sup>a</sup> (n=73)	DL1S (n=33)	DL2S (n=37)
ORR (95% CI), %	75 (65-83)	80 (68-88)	79 (61-91)	78 (62-90)
CR (95% CI), %	55 (45-65)	59 (47-70)	55 (36-72)	62 (45-78)
3개월 ORR (95% CI), %	51 (41-61)	59 (47-70)	52 (34-69)	65 (48-80)
3개월 CR (95% CI), %	38 (29-48)	45 (34-57)	36 (20-55)	51 (34-68)
6개월 ORR (95% CI), %	40 (31-50)	47 (35-59)	42 (26-61)	49 (32-66)
6개월 CR (95% CI), %	34 (25-44)	41 (30-53)	33 (18-52)	46 (30-63)

<sup>a</sup> DL1D (투여량 수준 1, 2-투여량 일정)로 치료된 3명의 환자가 유사한 결과를 나타냄.

[1591]

[1592]

코어 코호트에서 모든 복용량 수준으로 치료된 모든 DLBCL 환자를 포함하는, 위험이 적은 DLBCL 서브그룹 내 대상체의 다양한 서브그룹 중 63 개월 객관적 반응률 (ORR)이 도 30에 도시되어 있다. 결과는 항-CD19 CAR<sup>+</sup> T 세포 투여에 대한 위험이 적은 DLBCL 서브그룹에서 높은 지속적 ORR을 나타냈다.

[1593]

대상체들의 전체 및 코어 코호트에 대한 반응 기간 (DOR, 8개월의 중앙값 후속 조치) 및 전체 생존의 기간에 대

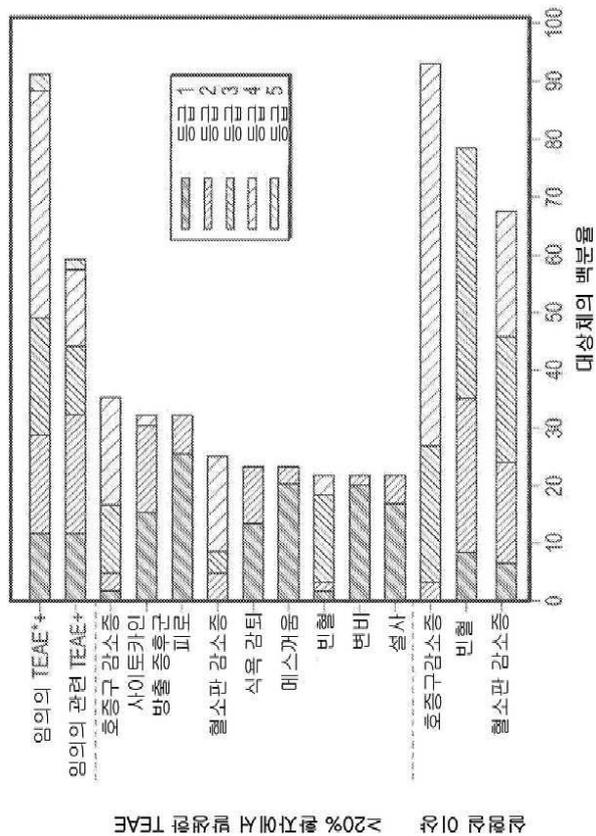
한 결과 (최고 전체 반응 (무-반응자, CR/PR, CR 및/또는 PR)에 의해 그룹화됨, 12 개월의 중앙값 후속 조치)를 도 31A-31D에 나타내었다. 결과는 코어 코호트에서 3 개월에 CR을 가진 대상체의 88 %가 6 개월에 CR을 계속 나타내었고, 6 개월에 CR을 나타낸 대상체의 93 %가 더 장기적으로 반응을 보였다는 것을 나타냈다.

[1594] 결과는 정확하고 일관된 용량의 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> T 세포를 함유하는 항-CD19 CAR<sup>+</sup> 세포 조성물의 투여가 예후가 나쁜 및/또는 반복된 치료와, R/R 공격적인 NHL을 갖는 대상체에서 지속적인 반응을 초래한다는 관찰과 일치하였다. 결과는 6 개월 째에 49 %의 ORR 및 46 %의 CR 비율을 갖는 CORE 코호트에서 양호한 내구성 반응률을 나타내었고, 6 개월 째의 CR에서 대상체의 93 % (모든 투여량 수준에서)는 이 시점에서 반응을 유지하였다. 결과는 또한 관리 가능한 독성 및 낮은 중증 CRS (1%) 및 중증 신경독성 (13%)을 포함하는 유리한 안전성 프로파일과 일치하였으며, 이는 일부 측면에서 외래 환자 투여를 뒷받침한다.

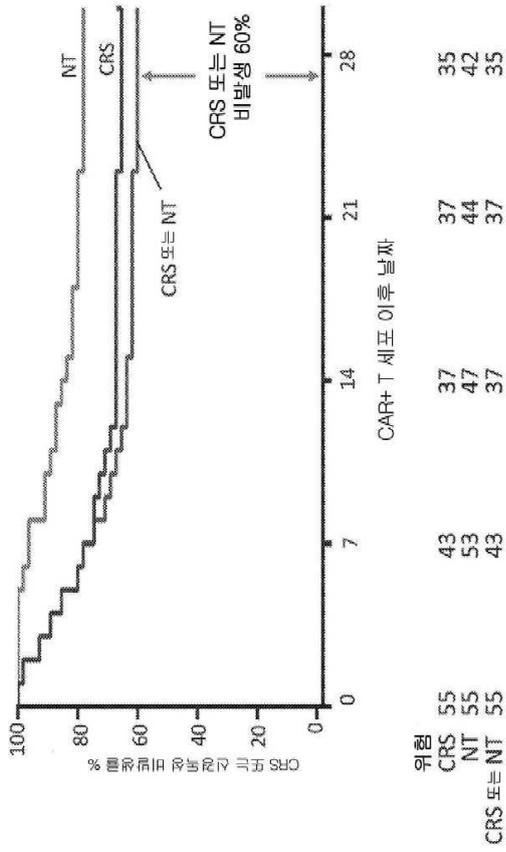
[1595] 본 발명은, 예를 들어 본 발명의 다양한 측면을 예시하기 위해 제공되는 특정의 개시된 구현예에 대한 범위 내로 제한하려는 의도는 아니다. 기재된 조성물 및 방법에 대한 다양한 변형은 본 명세서의 설명 및 교시로부터 명백해질 것이다. 이러한 변형은 본 개시의 진정한 범위 및 사상을 벗어나지 않고 실시될 수 있으며 본 개시의 범위 내에 속하도록 의도된 것이다.

도면

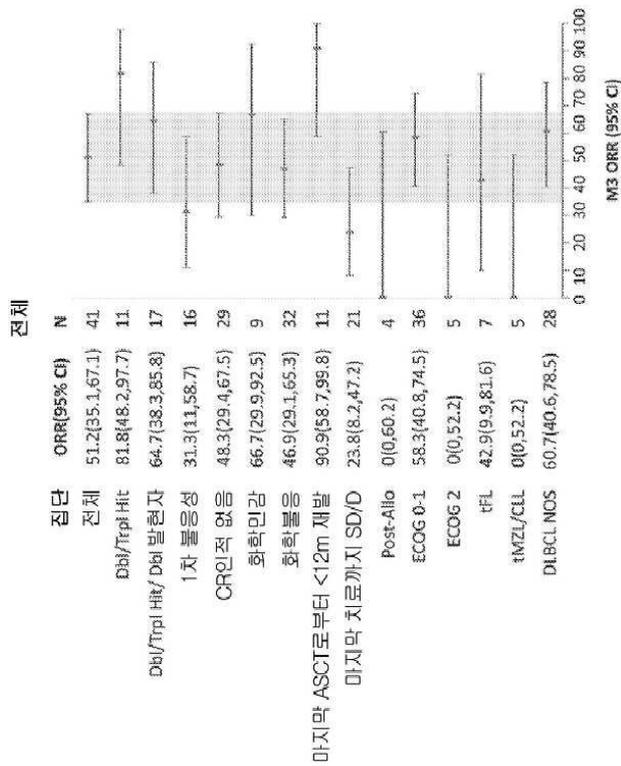
도면1



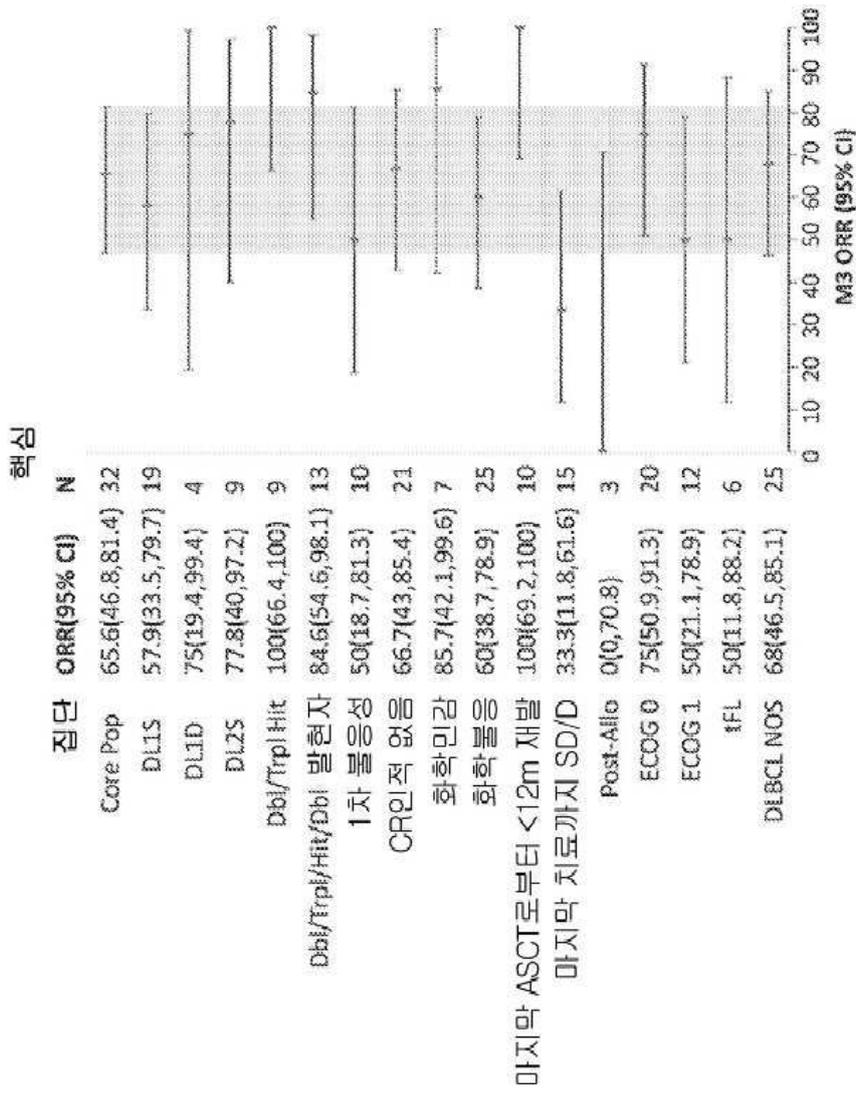
도면2



도면3a

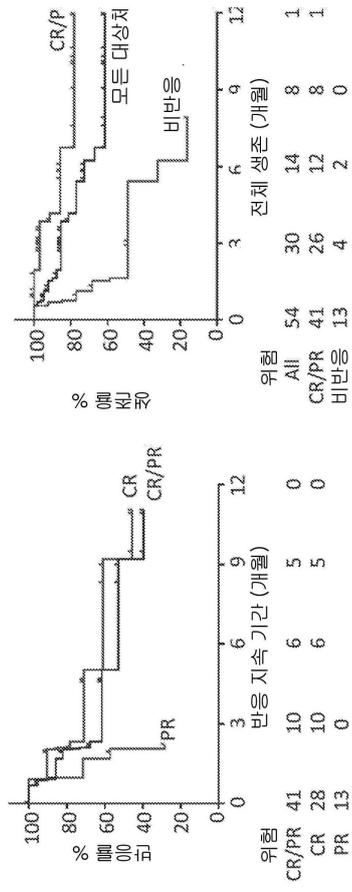


도면3b



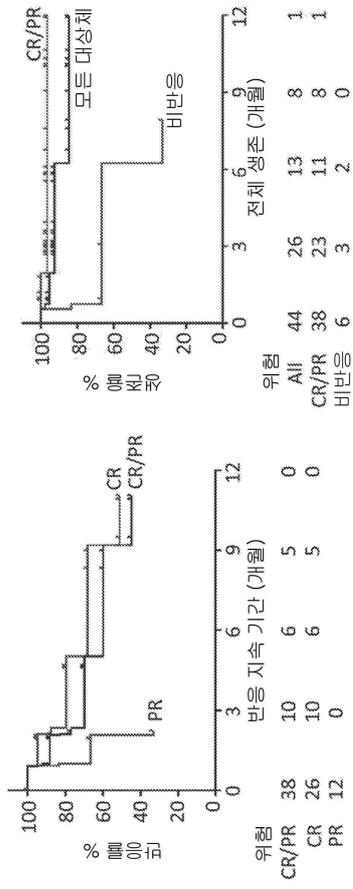
도면4a

전체

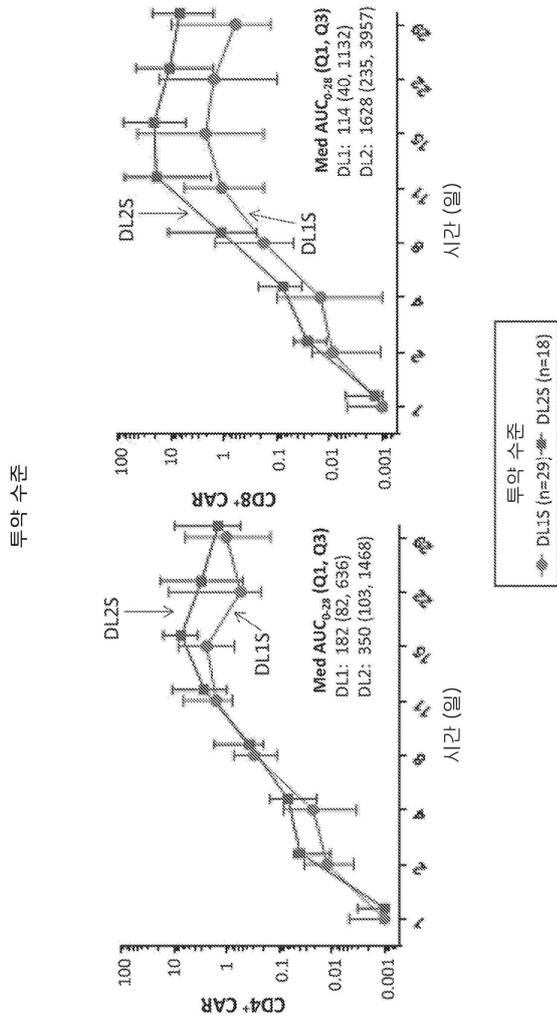


도면4b

항상

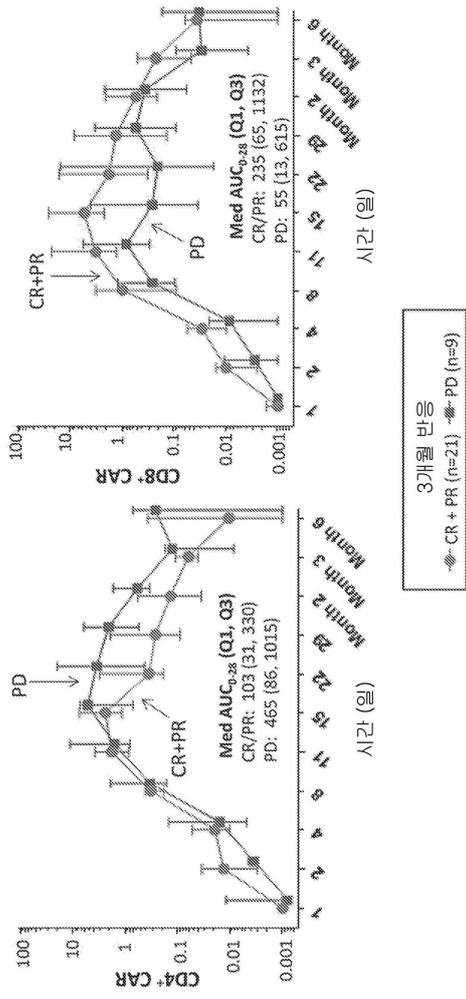


도면5a



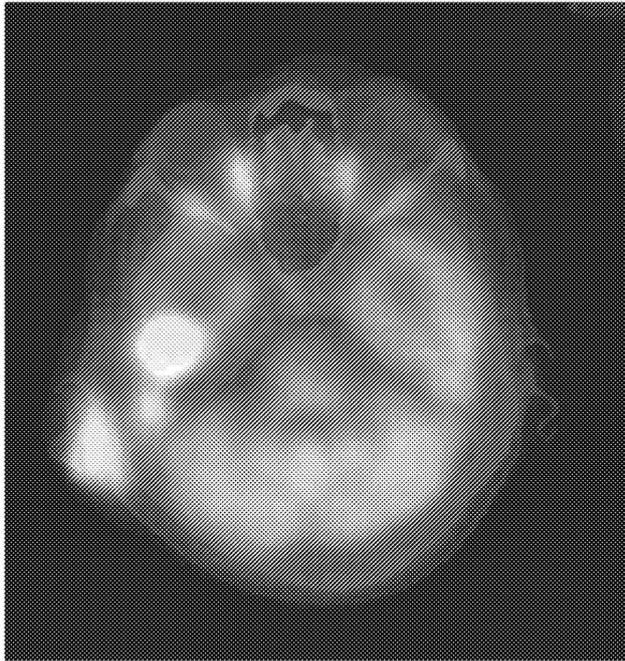
도면5b

3개월 반응





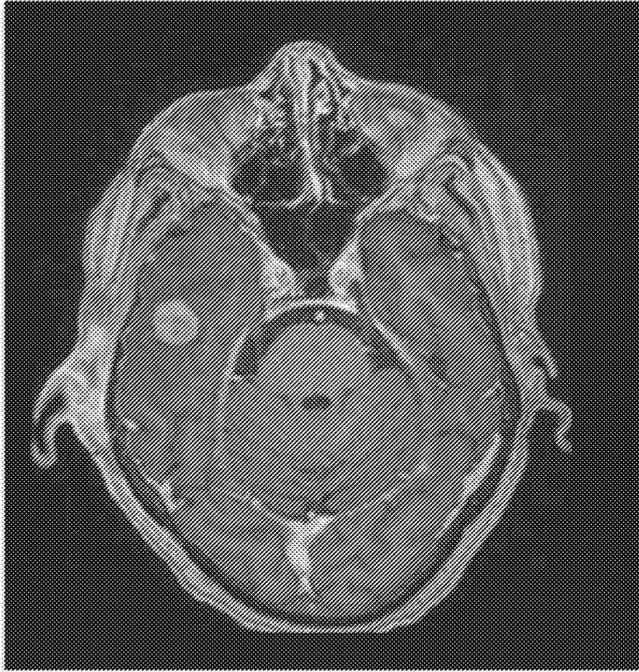
도면6b



도면6c



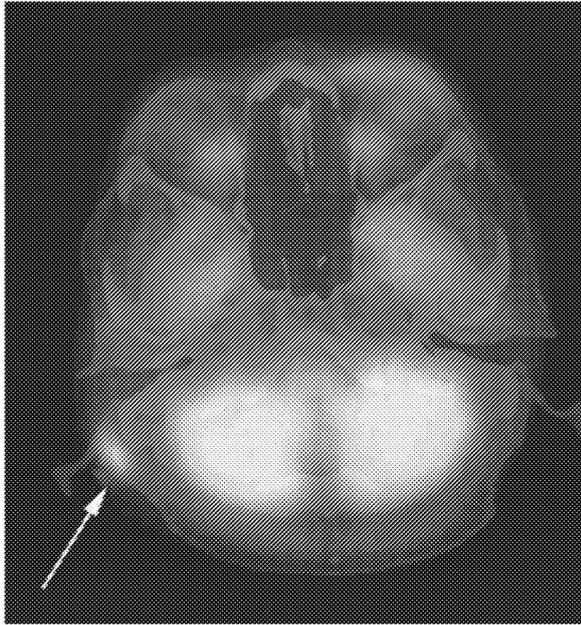
도면6d



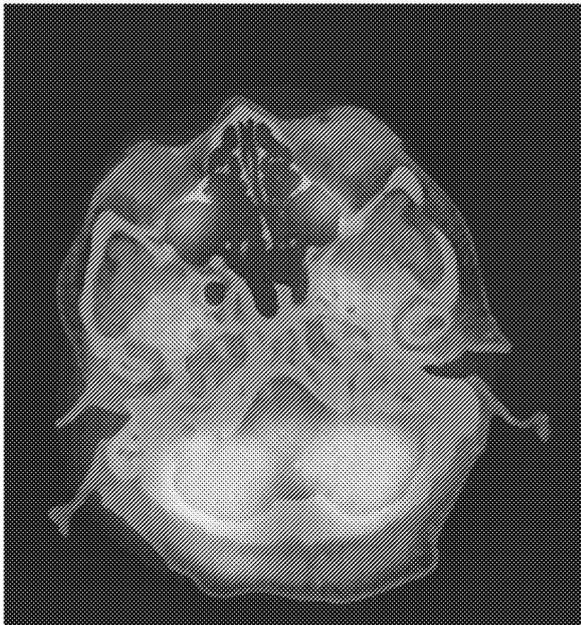
도면6e



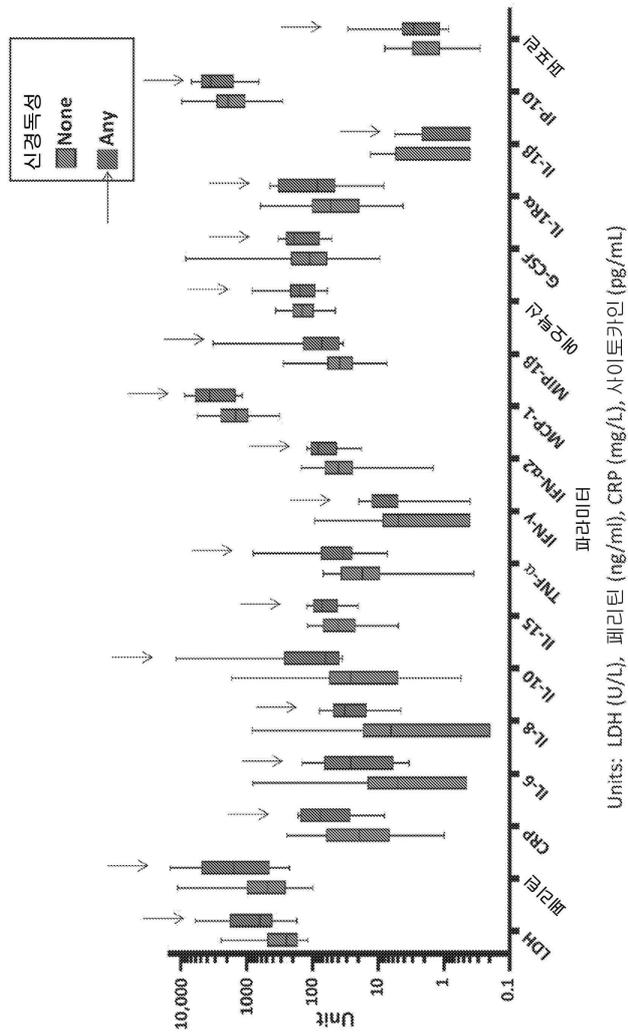
도면6f



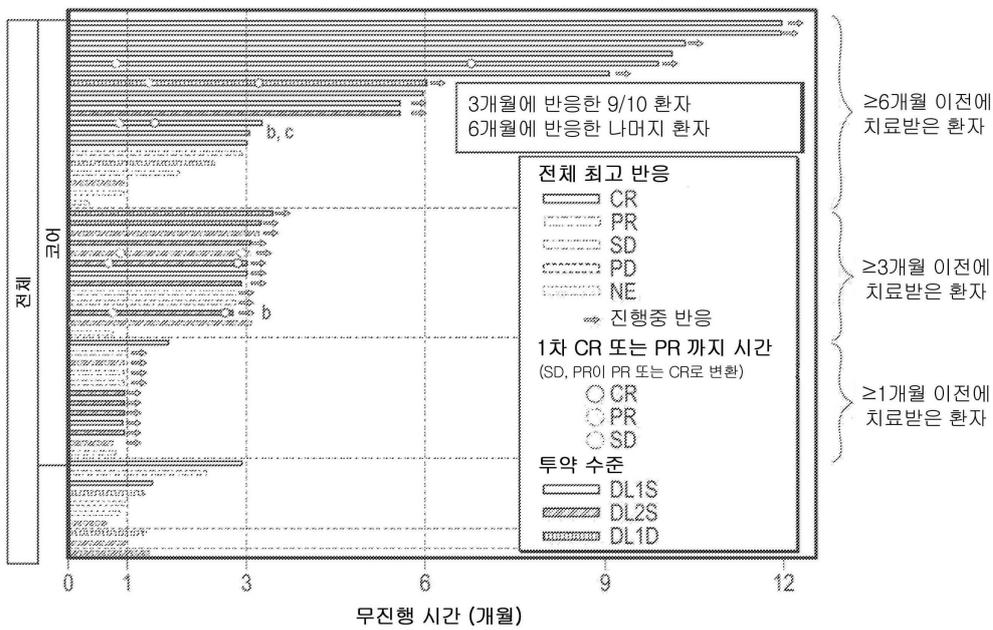
도면6g



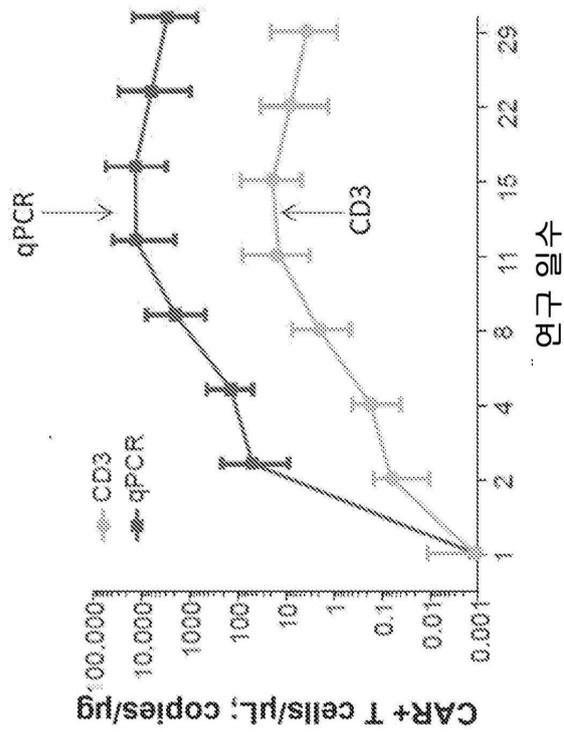
도면7



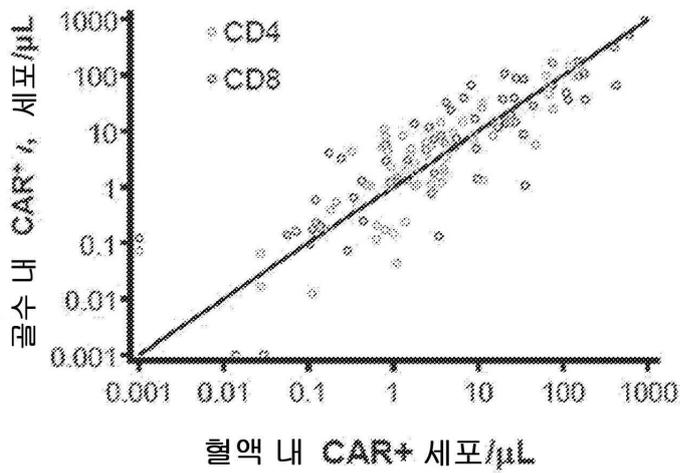
도면8



도면9a

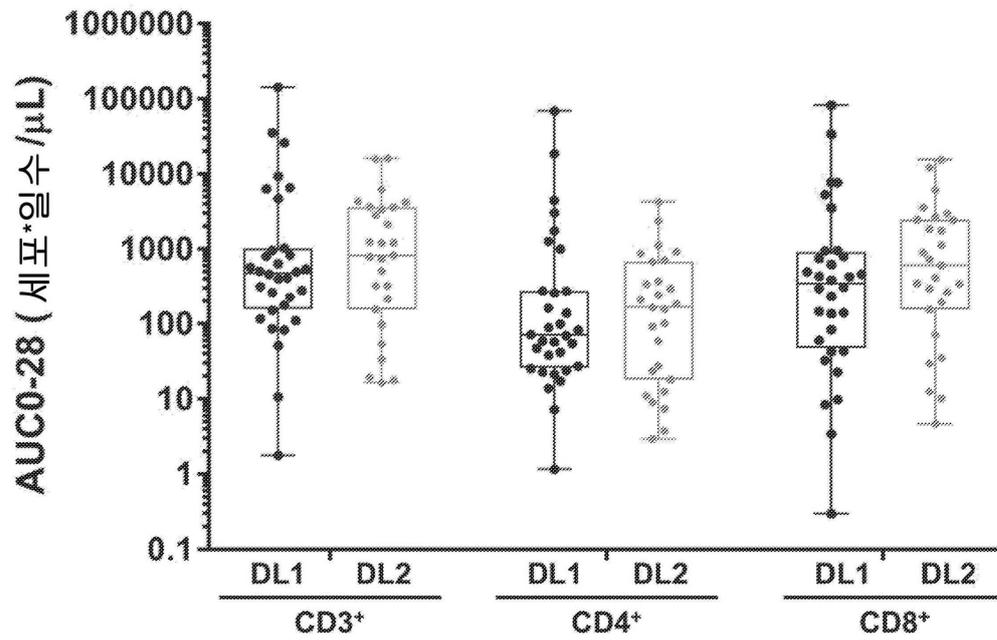


도면9b

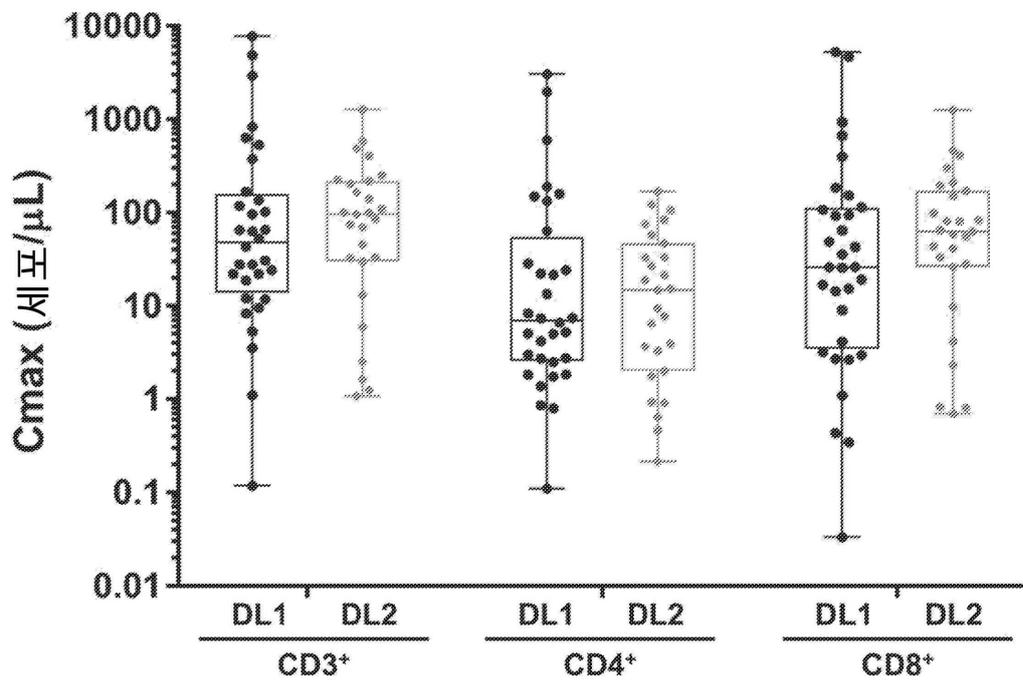




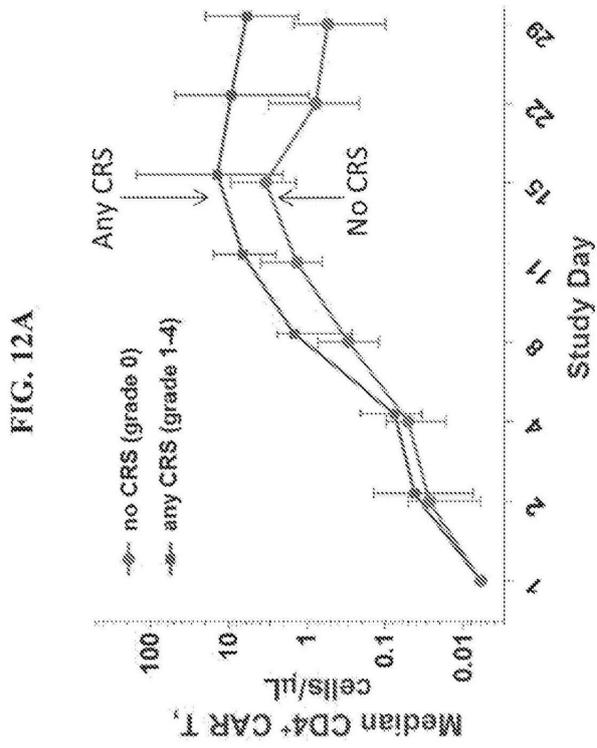
도면11a



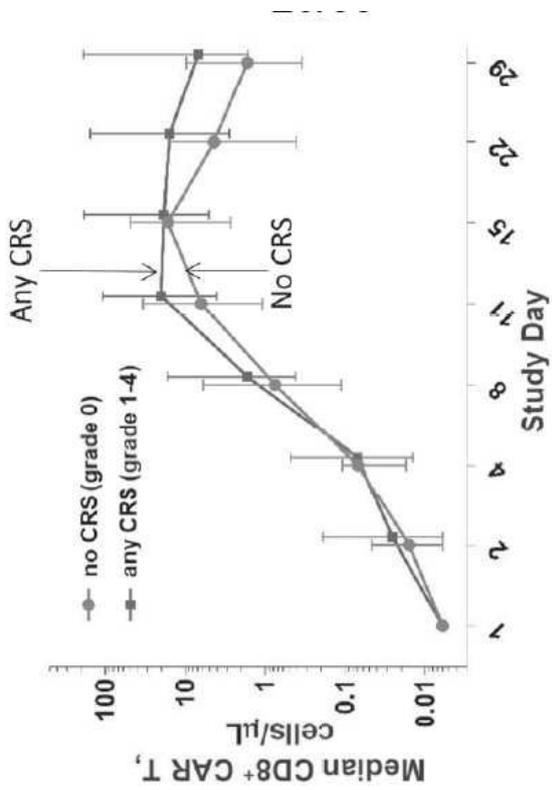
도면11b



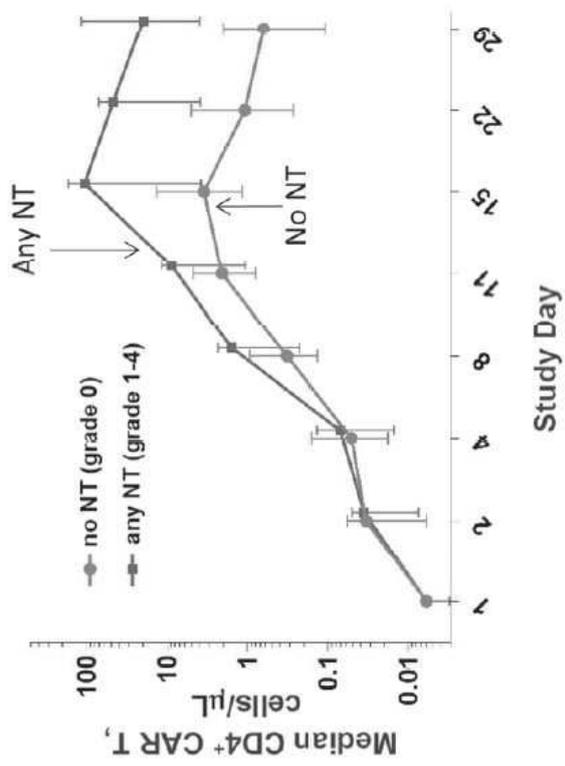
도면12a



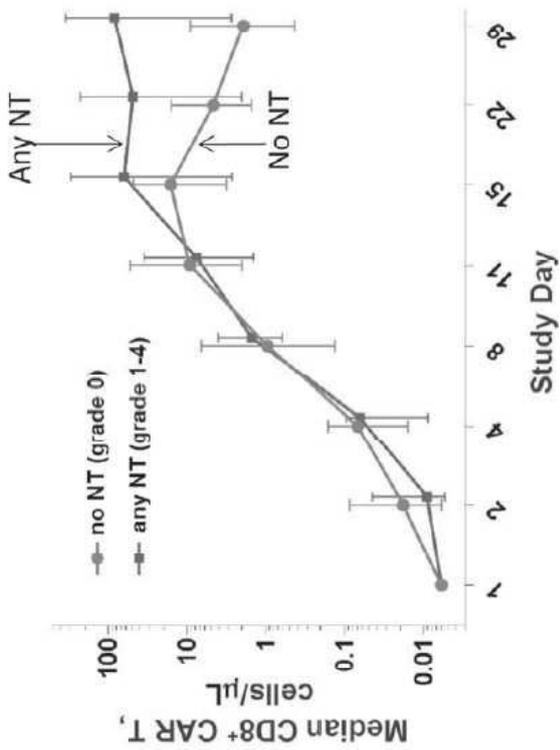
도면12b



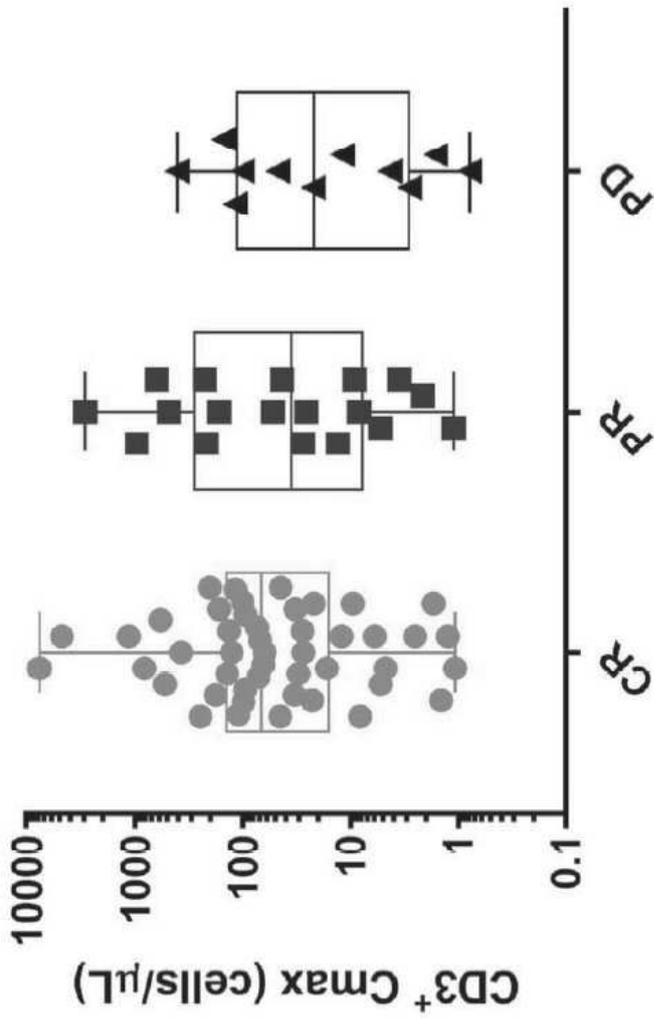
도면12c



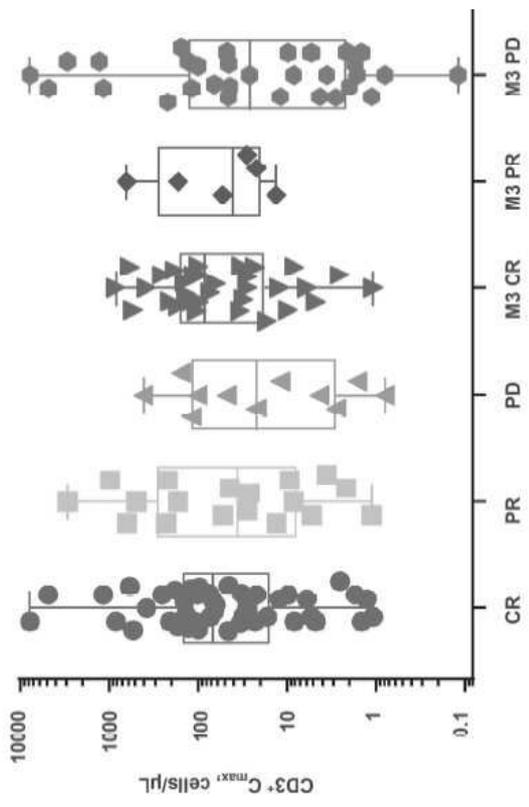
도면12d



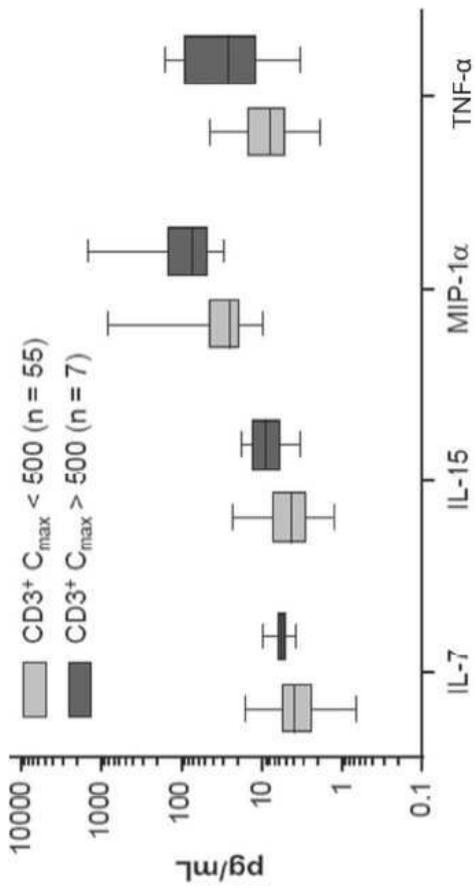
도면13a



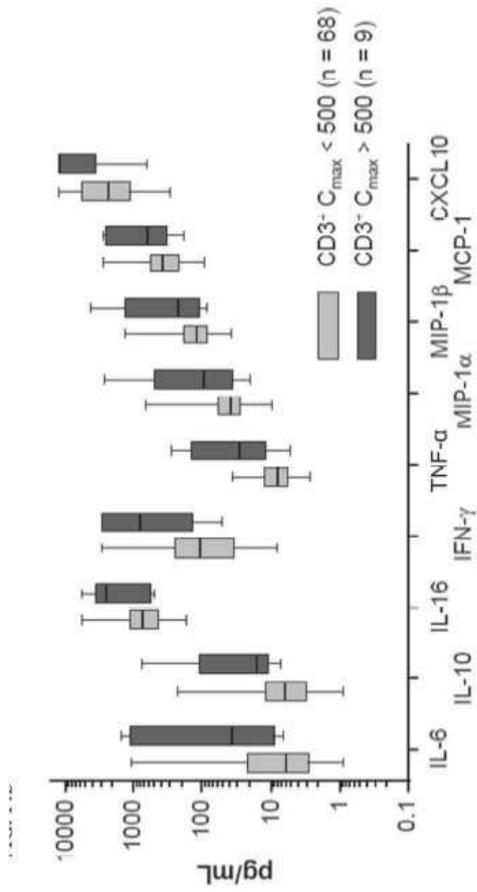
도면13b



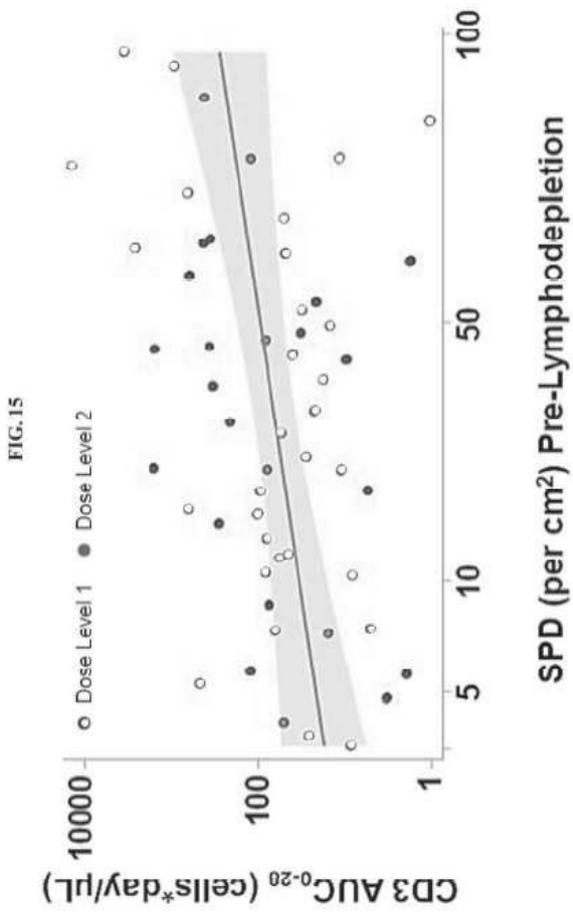
도면14a



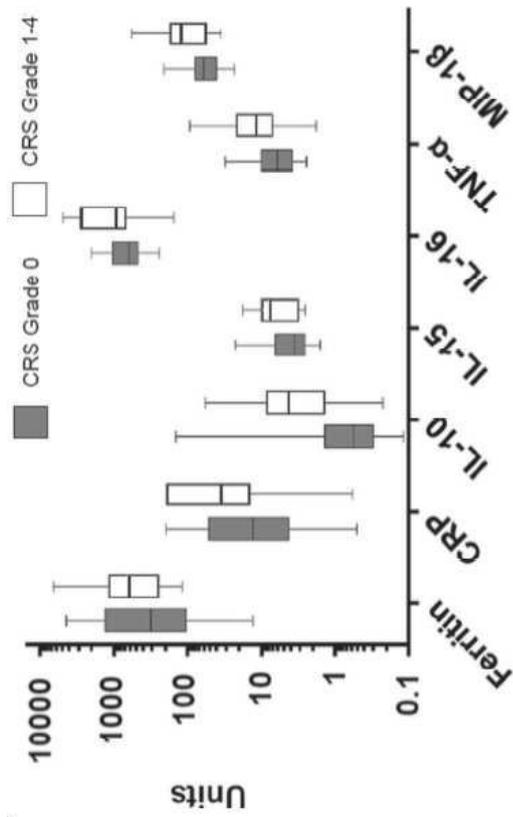
도면14b



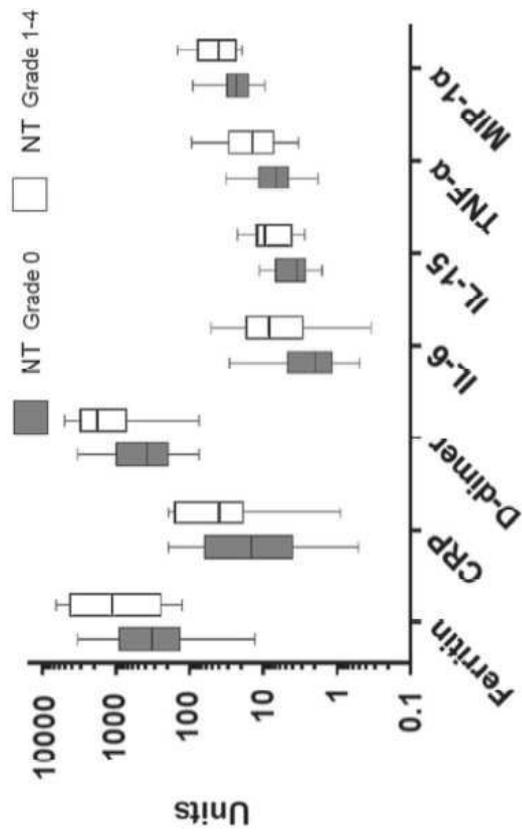
도면15



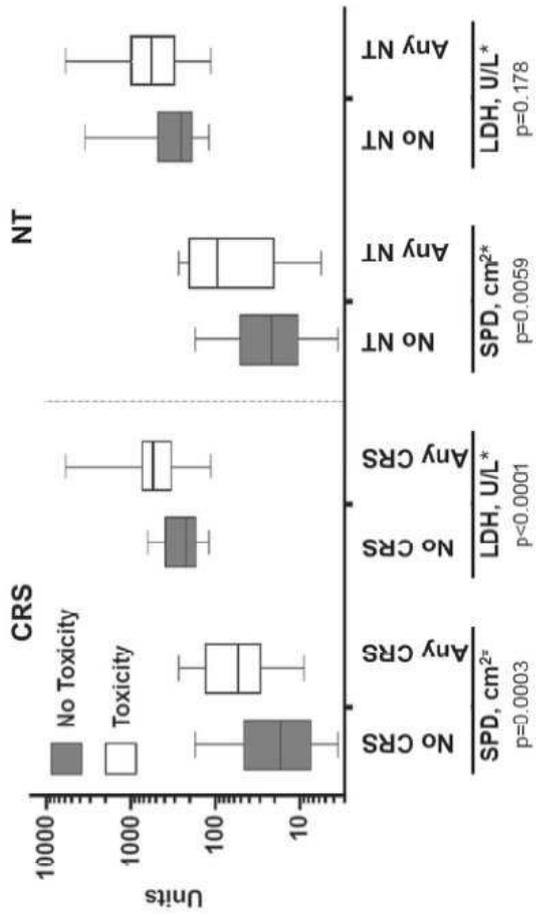
도면16a



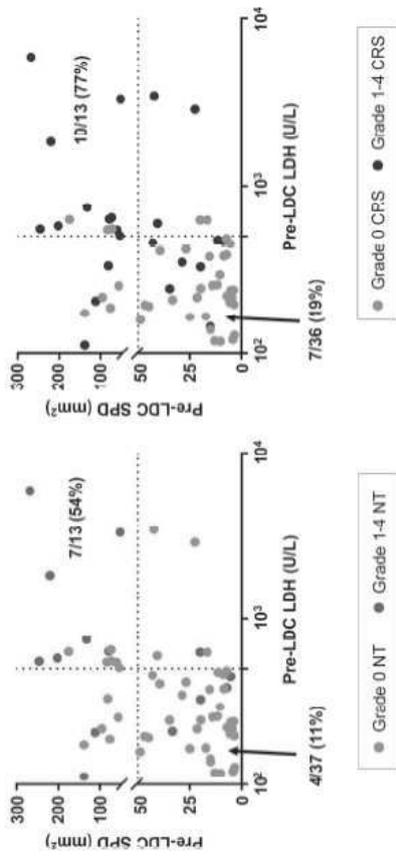
도면16b



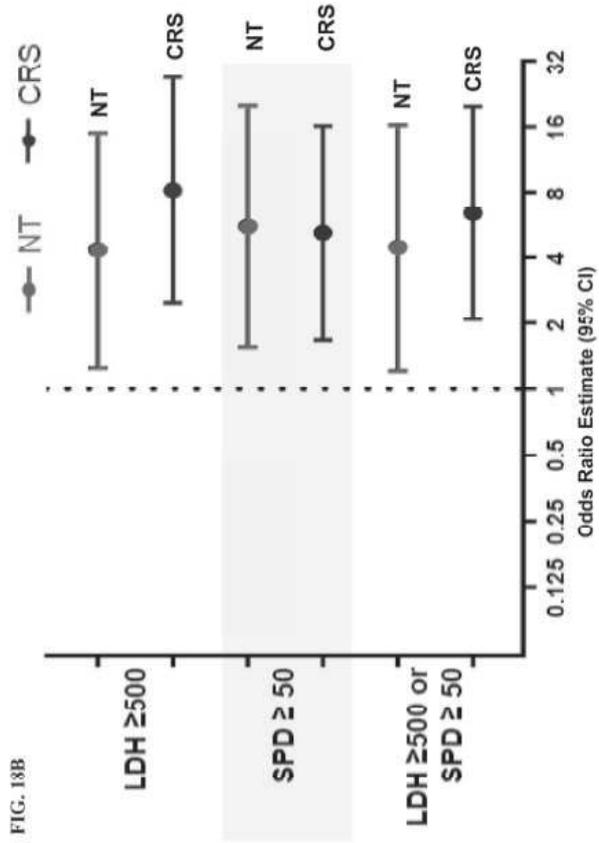
도면17



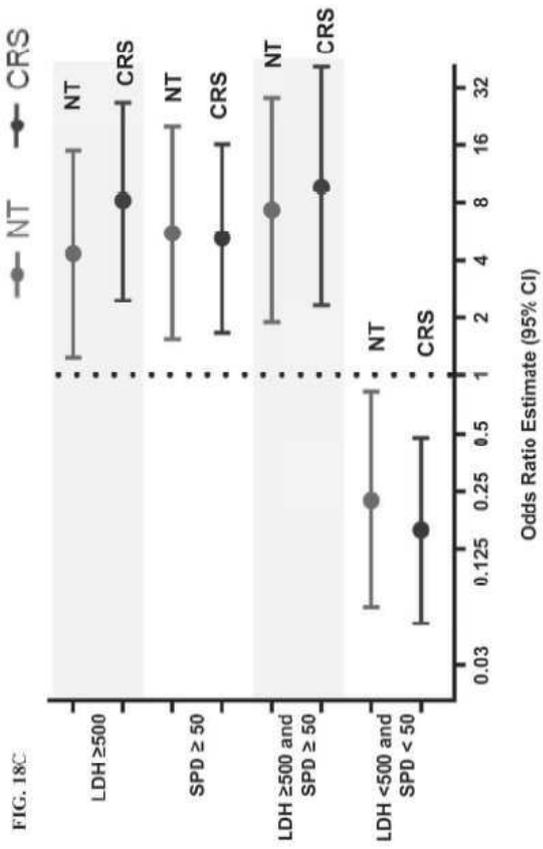
도면18a



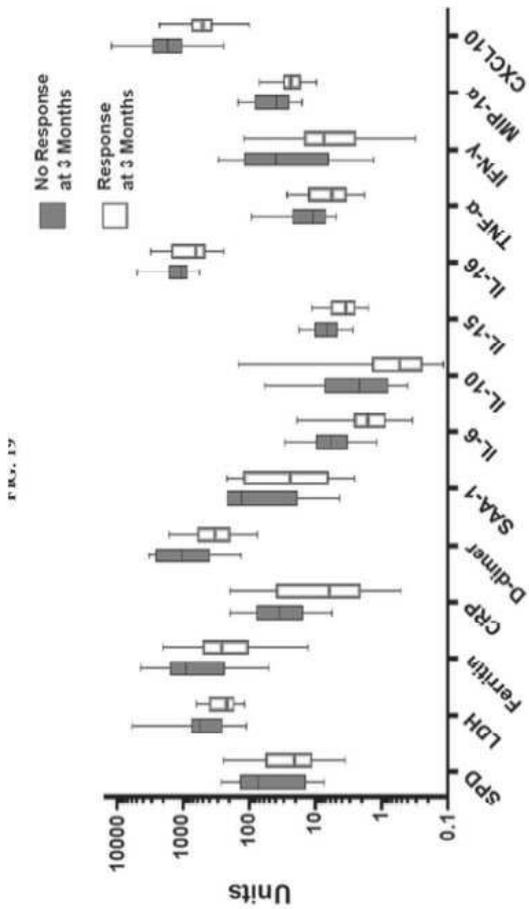
도면18b



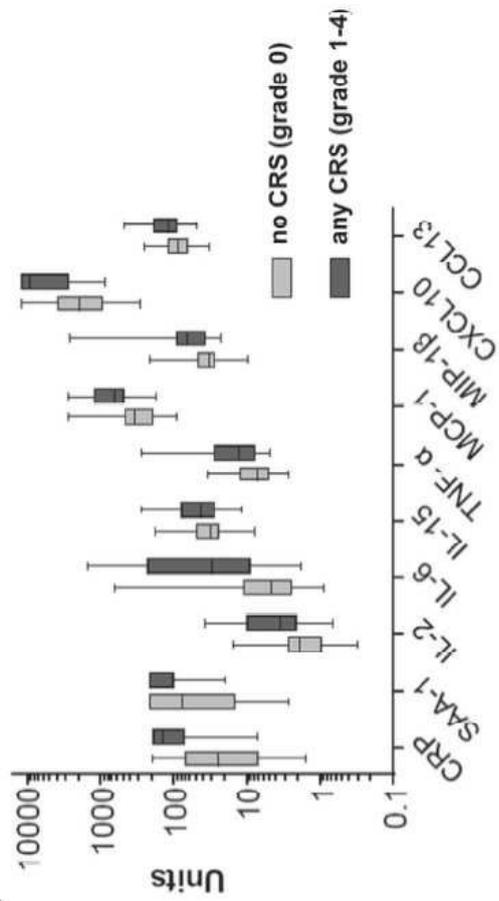
도면18c



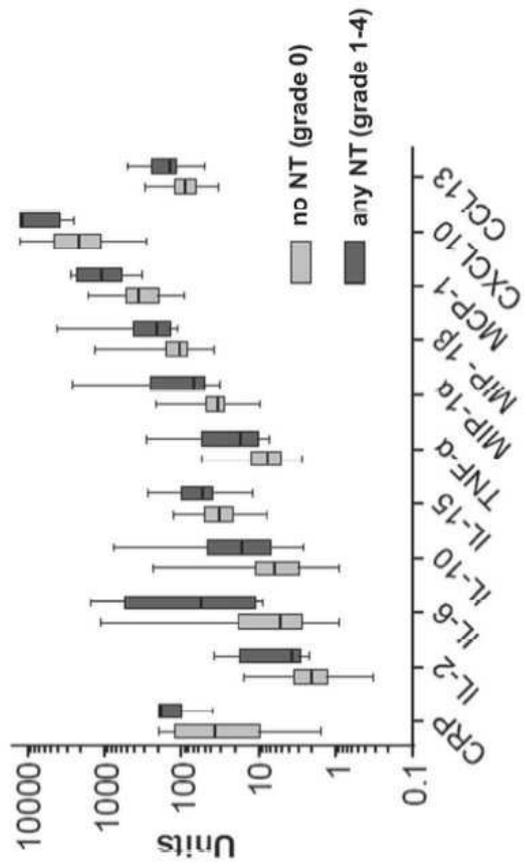
도면19



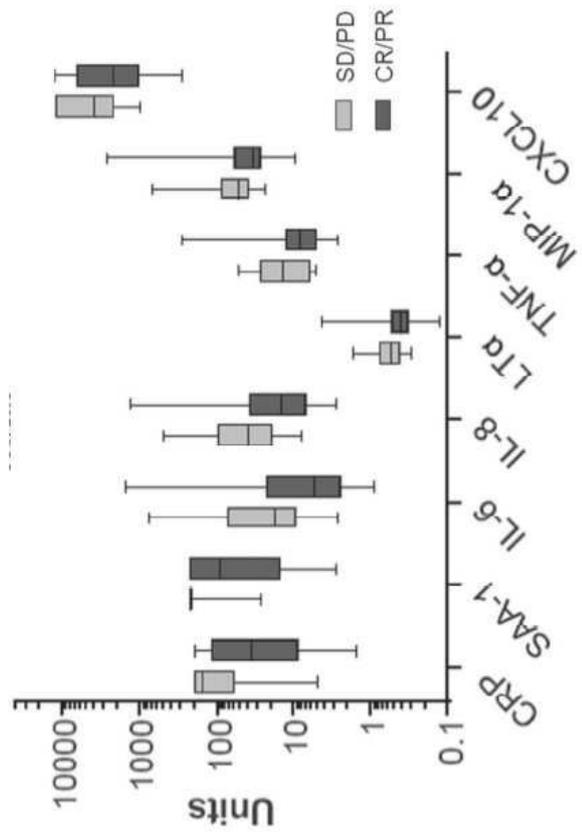
도면20a



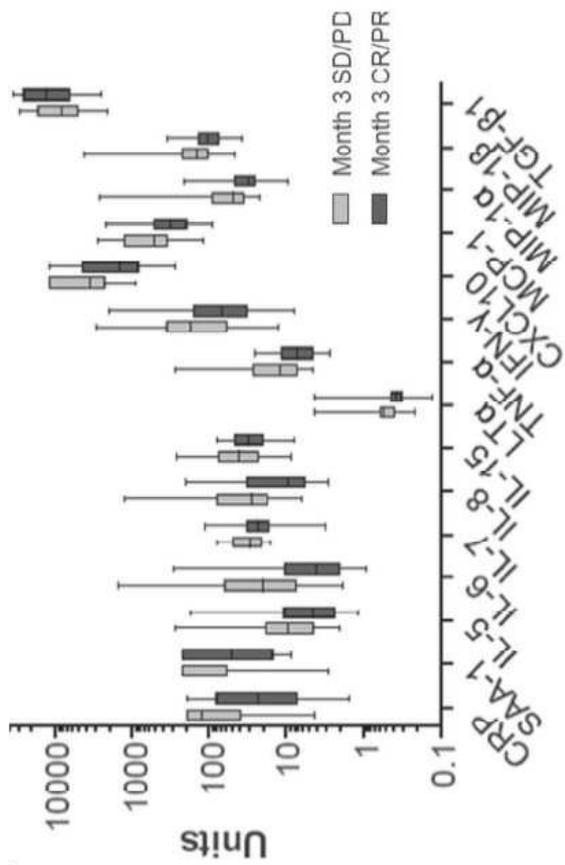
도면20b



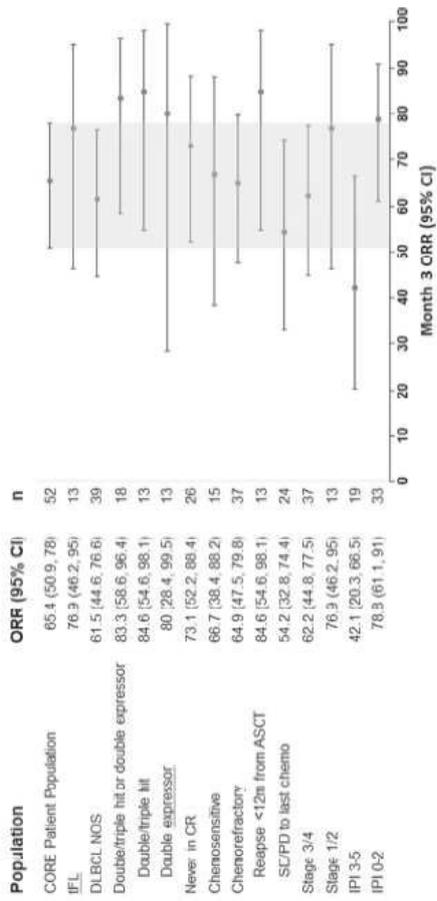
도면21a



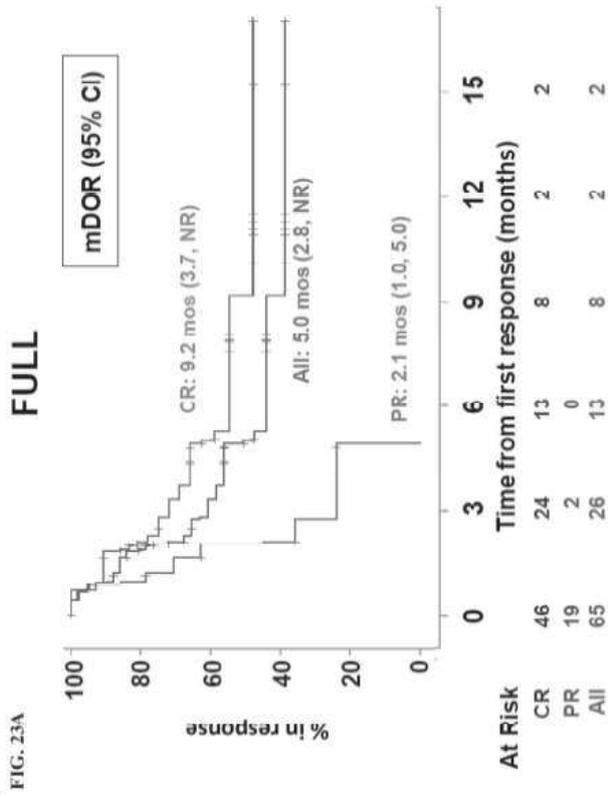
도면21b



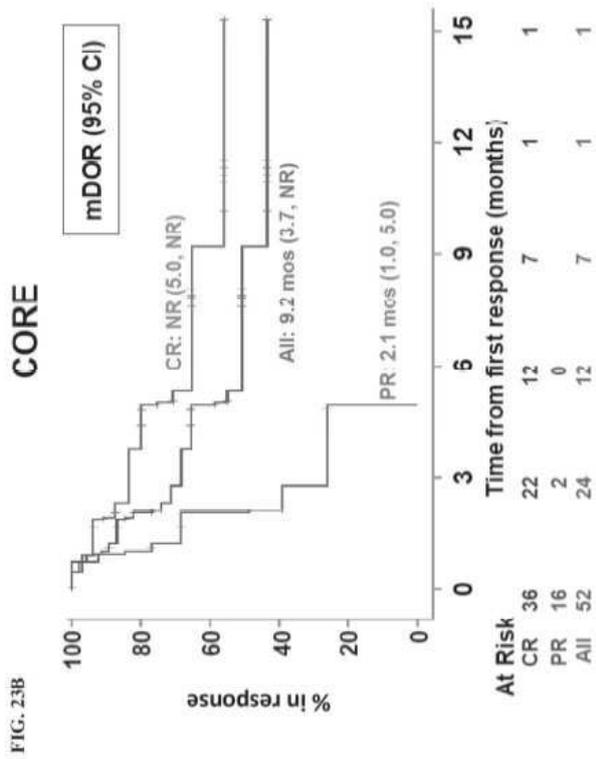
도면22



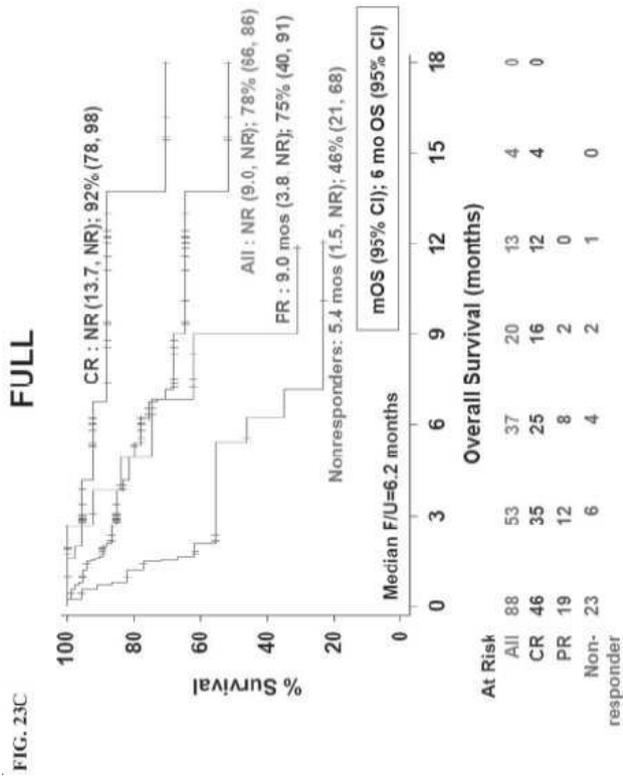
도면23a



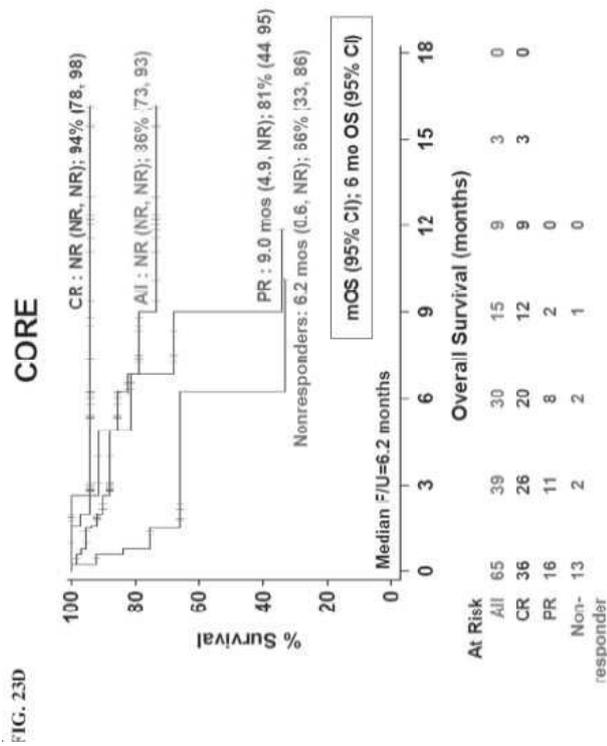
도면23b



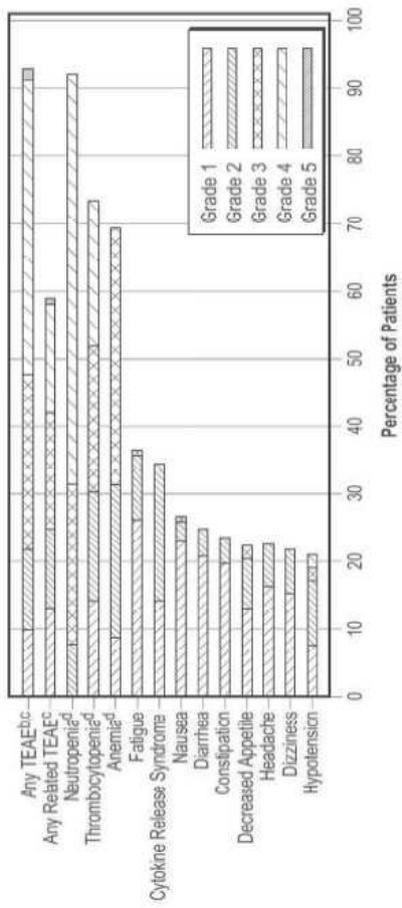
도면23c



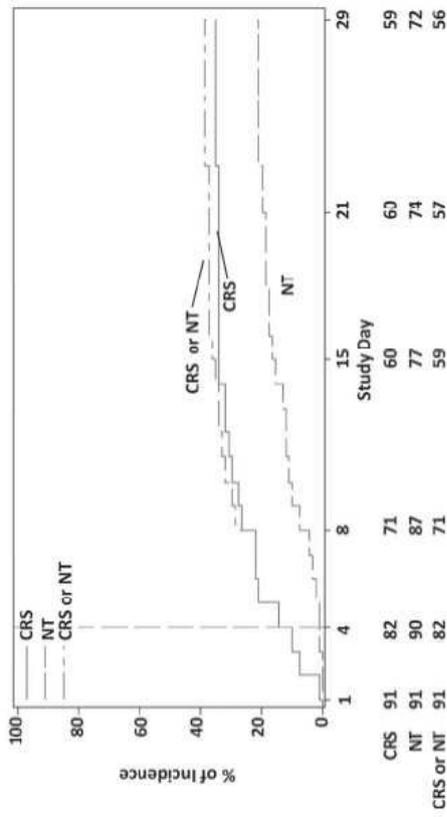
도면23d



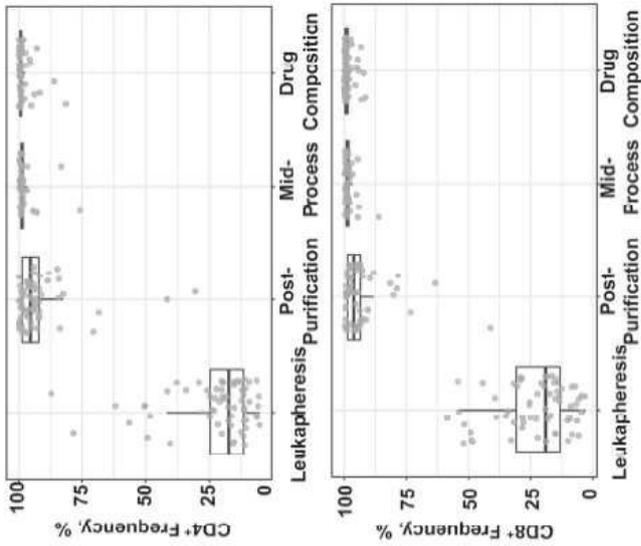
도면24



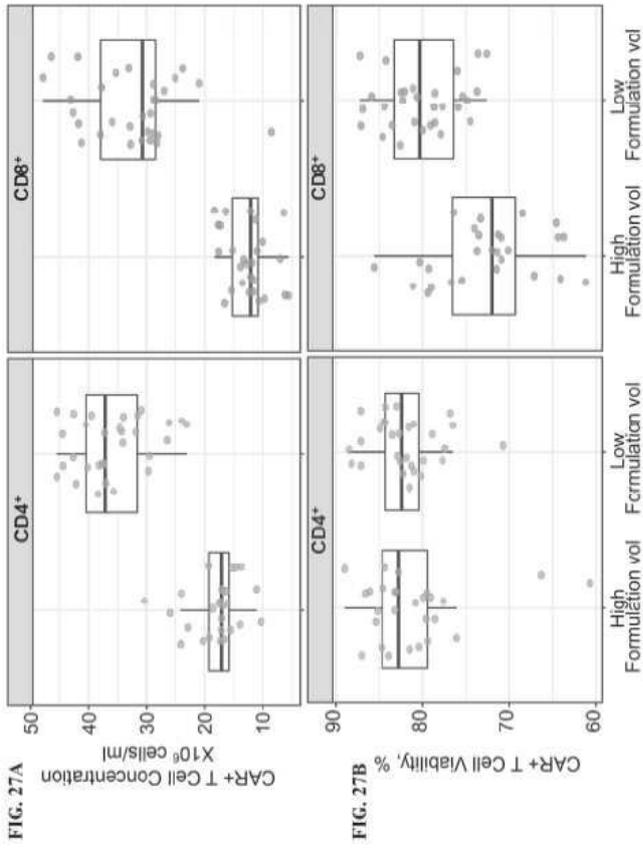
도면25



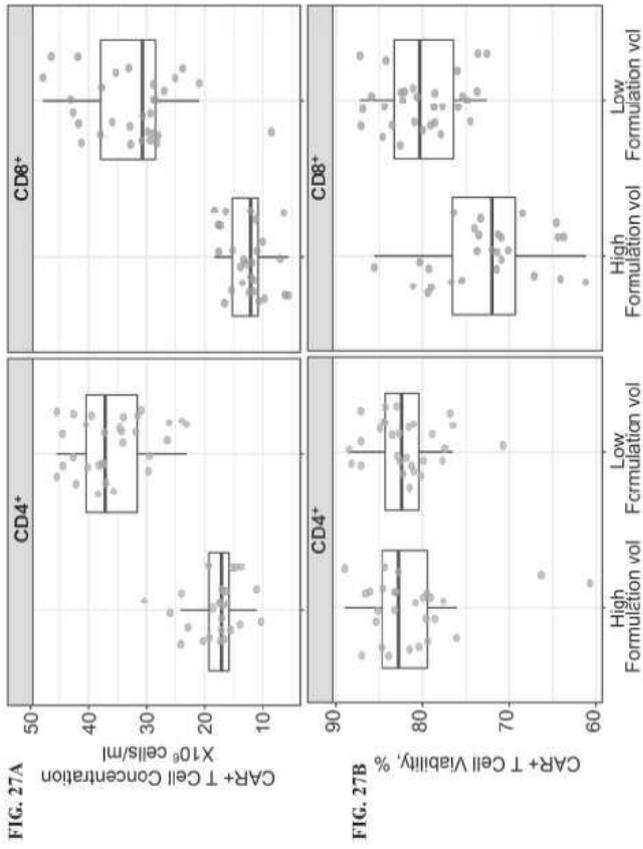
도면26



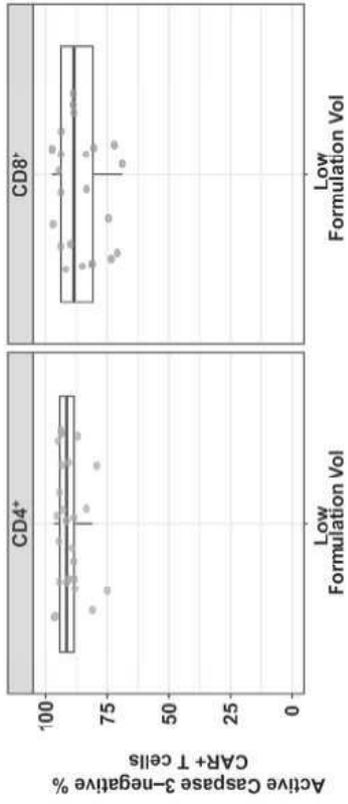
도면27a



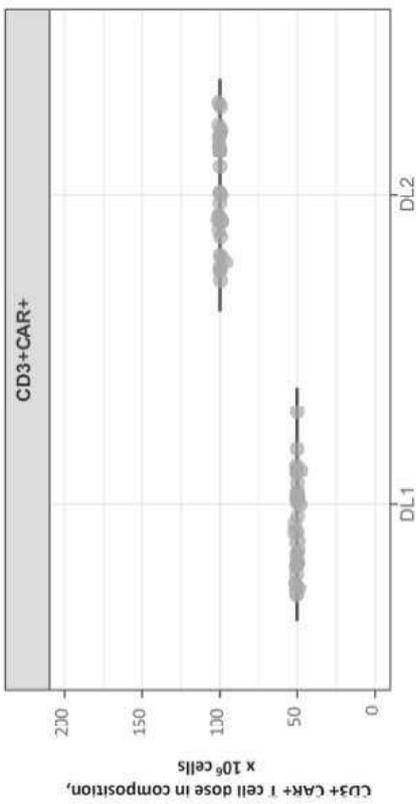
도면27b



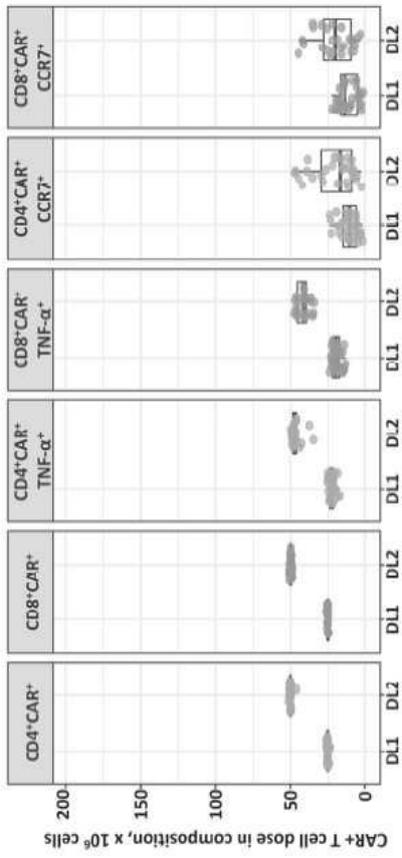
도면27c



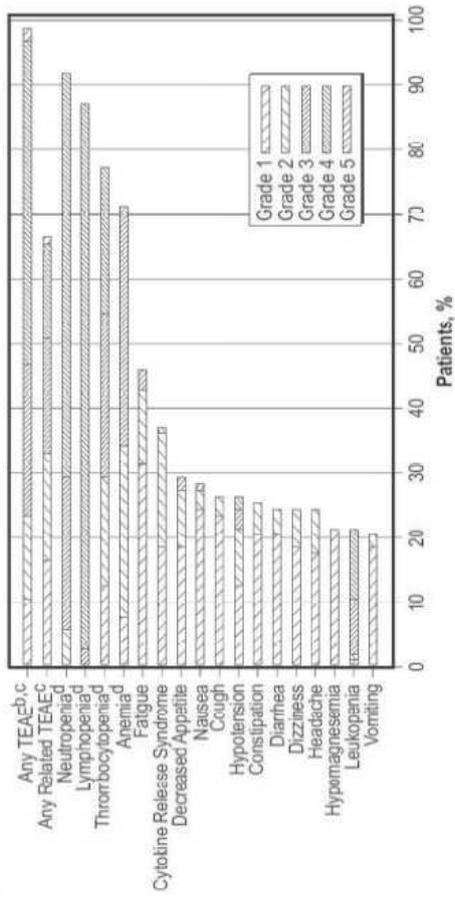
도면28a



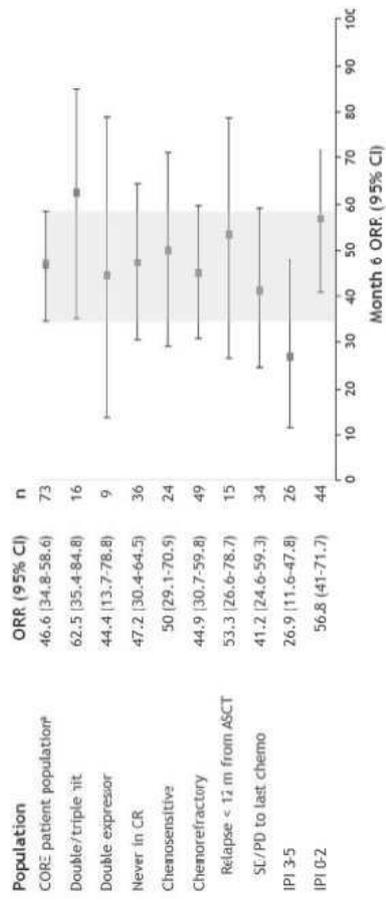
도면28b



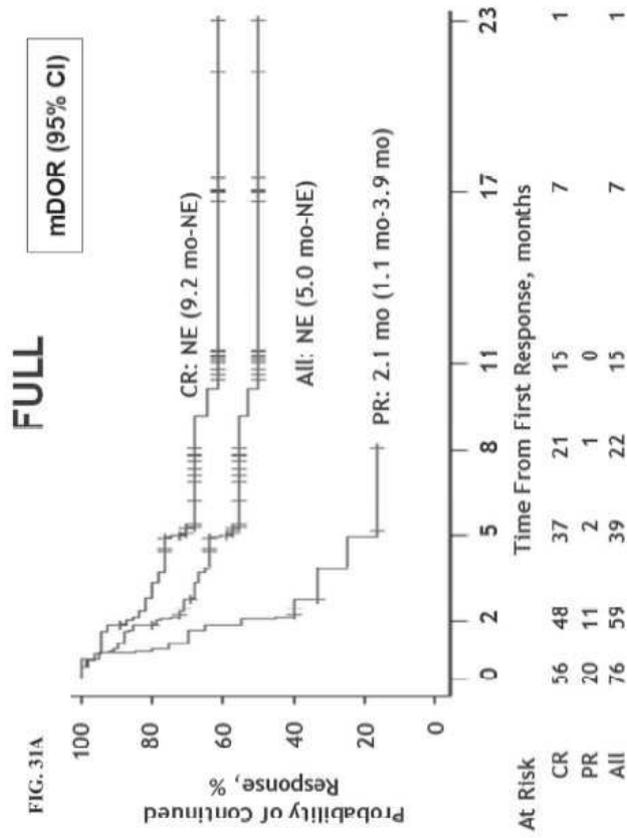
도면29



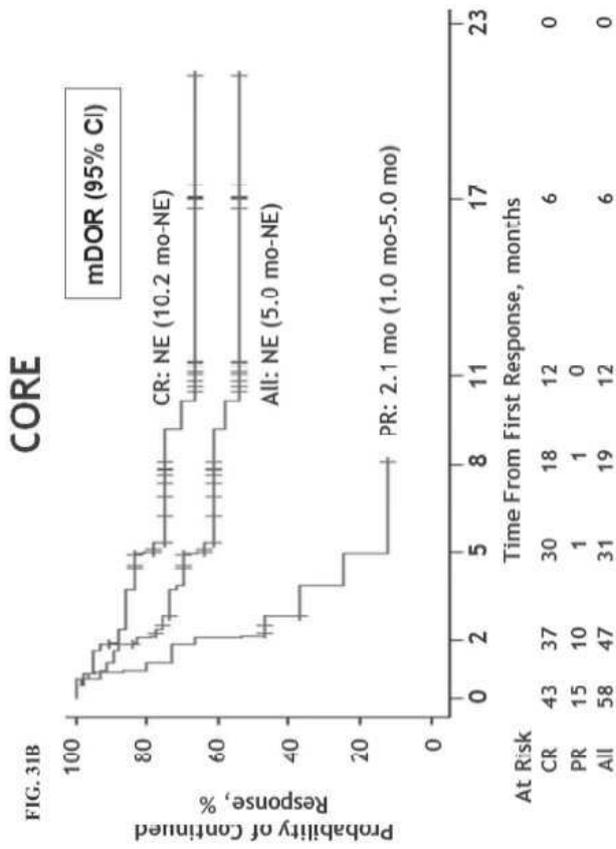
도면30



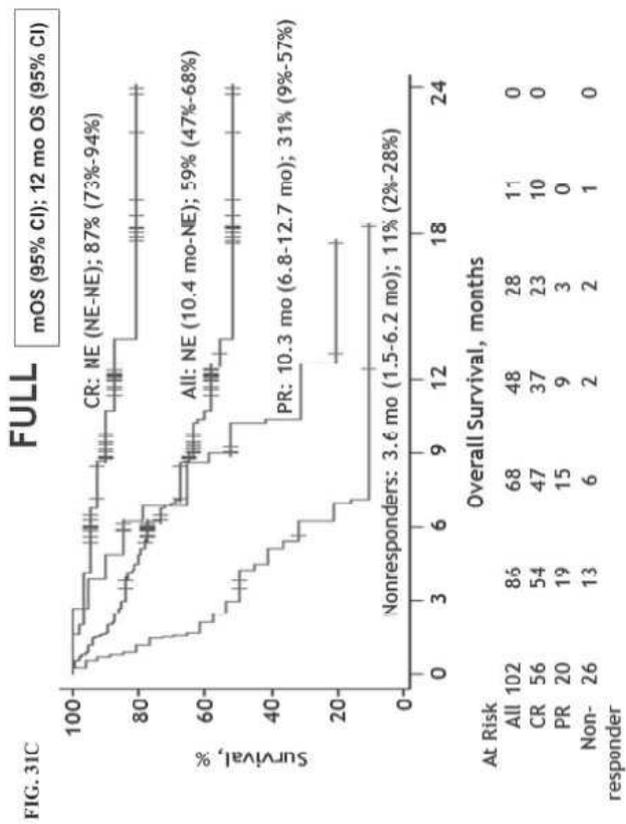
도면31a



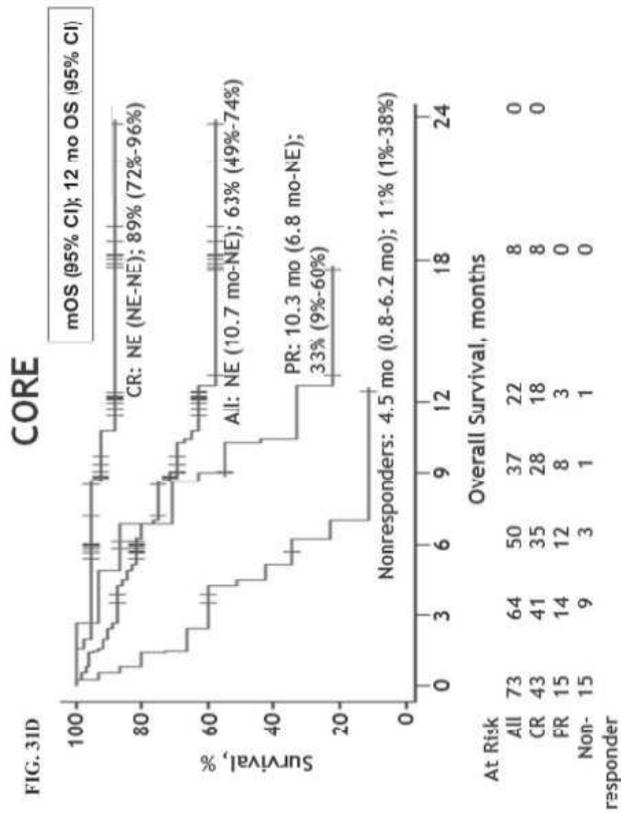
도면31b



도면31c



도면31d



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> JUNO THERAPEUTICS, INC.

ALBERTSON, Tina

<120> ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR  
TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY

<130> 735042012140

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> 62/514,774

<151> 2017-06-02

<150> 62/515,530

<151> 2017-06-05

<150> 62/521,366

<151> 2017-06-16

<150> 62/527,000

<151> 2017-06-29

<150> 62/549,938

<151> 2017-08-24

<150> 62/580,425

<151> 2017-11-01

<150> 62/593,871

<151> 2017-12-01

<150> 62/596,764

<151> 2017-12-08

<150> 62/614,957

<151> 2018-01-08

<160> 58

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Spacer (IgG4hinge)

<400> 1

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

1                    5                    10

<210> 2

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Spacer (IgG4hinge)

<400> 2

gaatctaagt acggaccgcc ctgccccct tgcct

36

<210> 3

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Hinge-CH3 spacer

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

115

<210> 4

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Hinge-CH2-CH3 spacer

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 50 55 60  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser  
 65 70 75 80  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 85 90 95  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser  
 100 105 110  
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 115 120 125  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  
 130 135 140  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 145 150 155 160  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 165 170 175  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu  
 180 185 190  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 195 200 205  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 210 215 220  
 Leu Ser Leu Gly Lys  
 225  
 <210  
 > 5  
 <211> 282  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <223> IgD-hinge-Fc  
 <400> 5  
 Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala

1                    5                    10                    15  
 Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala  
                          20                    25                    30  
 Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys  
                          35                    40                    45  
 Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro  
  
                          50                    55                    60  
 Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln  
 65                                    70                    75                    80  
 Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly  
    85                    90                    95  
 Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val  
    100                    105                    110  
 Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly  
  
                          115                    120                    125  
 Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn  
                          130                    135                    140  
 Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro  
 145                                    150                    155                    160  
 Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys  
    165                    170                    175  
 Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser  
  
                          180                    185                    190  
 Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu  
                          195                    200                    205  
 Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro  
                          210                    215                    220  
 Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser  
 225                                    230                    235                    240  
 Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr  
  
                          245                    250                    255

Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg  
 260 265 270

Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His  
 275 280

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> T2A

<400> 6

Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp  
 1 5 10 15

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg

20

<210> 7

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> tEGFR

<400> 7

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro  
 1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly  
 20 25 30

Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe  
 35 40 45

Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala  
 50 55 60

Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu  
 65 70 75 80

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

85 90 95  
 Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu  
 100 105 110

Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala  
 115 120 125

Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu  
 130 135 140

Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr  
 145 150 155 160

Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys  
 165 170 175

Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly  
 180 185 190

Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu  
 195 200 205

Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys  
 210 215 220

Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu  
 225 230 235 240

Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met  
 245 250 255

Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala  
 260 265 270

His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val  
 275 280 285

Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His  
 290 295 300

Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro  
 305 310 315 320

Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala  
 325 330 335

Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly  
 340 345 350

Ile Gly Leu Phe Met  
 355

<210> 8

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD28

<300>

<308> UniProt P10747

<309> 1989-07-01

<400> 8

Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu  
 1 5 10 15

Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val  
 20 25

<210> 9

<211> 66

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD28

<300>

<308> UniProt P10747

<309> 1989-07-01

<400> 9

Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn  
 1 5 10 15

Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu  
 20 25 30

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

35 40 45  
 Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe  
 50 55 60

Trp Val  
 65  
 <210> 10  
 <211> 41  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <223> CD28  
 <300>  
 <308> UniProt P10747

<309> 1989-07-01  
 <400> 10  
 Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr  
 1 5 10 15  
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro  
 20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser  
 35 40  
 <210> 11  
 <211> 41  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <223> CD28  
 <400> 11

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr  
 1 5 10 15  
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro  
 20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 12

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 4-1BB

<300>

<308> UniProt Q07011.1

<309> 1995-02-01

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 13

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD3 zeta

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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



<400> 15

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr  
                   20                    25                    30  
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys  
                   35                    40                    45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys  
                   50                    55                    60  
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg  
 65                    70                    75                    80  
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala  
                   85                    90                    95  
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
                   100                    105                    110

<210> 16

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> tEGFR

<400> 16

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile  
                   20                    25                    30  
 Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe  
                   35                    40                    45  
 Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr  
                   50                    55                    60  
 Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn  
 65                    70                    75                    80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg  
                   85                  90                  95  
 Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile  
                   100                  105                  110  
 Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val  
                   115                  120                  125  
 Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp  
                   130                  135                  140  
 Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn  
                   145                  150                  155                  160  
 Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu  
                   165                  170                  175  
 Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser  
                   180                  185                  190  
 Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu  
                   195                  200                  205  
 Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln  
                   210                  215                  220  
 Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly  
                   225                  230                  235                  240  
 Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro  
                   245                  250                  255  
 His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr  
                   260                  265                  270  
 Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His  
                   275                  280                  285  
 Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro  
                   290                  295                  300  
 Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala  
                   305                  310                  315                  320  
 Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met

325

330

335

<210> 17

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> T2A

<400> 17

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro

1                    5                    10                    15

Gly Pro

<210> 18

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> P2A

<400> 18

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1                    5                    10                    15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 19

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> P2A

<400> 19

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn

1                    5                    10                    15

Pro Gly Pro

<210> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> E2A

<400> 20

Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser

1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro

20

<210> 21

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> F2A

<400> 21

Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<220>

<221> REPEAT

<222> (5)...(9)

<223> SGGGG is repeated 5 times

<400> 22

Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<400> 23

Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 24

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<400> 24

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 25

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> scFv

<400> 25

gacatccaga tgaccagac cacctccagc ctgagcgcca gcctgggcca cgggtgacc 60

atcagctgcc gggccagcca ggacatcagc aagtacctga actggtatca gcagaagccc 120

gacggcaccg tcaagctgct gatctaccac accagcggc tgcacagcgg cgtgccccagc 180

cggttttagcg gcagcggctc cggcaccgac tacagcctga ccatctccaa cctggaacag 240

gaagatatcg ccacctactt ttgccagcag ggcaacacac tgcctacac ctttggcggc 300

ggaacaaage tggaaatcac cggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360

ggcagcacca agggcgaggt gaagctgcag gaaagcggcc ctggcctggt ggcccccagc 420

cagagcctga gcgtgacctg caccgtgagc ggctgagcc tgcccacta cggcgtgagc 480

tggatccggc agccccccag gaagggcctg gaatggctgg gcgtgatctg gggcagcgag 540

accacctact acaacagcgc cctgaagagc cggctgacca tcatcaagga caacagcaag 600

agccaggtgt tctgaagat gaacagcctg cagaccgagc acaccgcat ctactactgc 660

gccaagcact actactacgg cggcagctac gccatggact actggggcca gggcaccagc 720

gtgaccgtga gcagc 735

<210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(1)

<223> Xaa1 = glycine, cysteine or arginine

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)...(4)

<223> Xaa4 = cysteine or threonine

<400> 26

Xaa Pro Pro Xaa Pro

1 5

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge

<400> 27

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10                    15

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge

<400> 28

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10

<210> 29

<211> 61

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge

<400> 29

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro

1                    5                    10                    15

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

20                    25                    30

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro

35                    40                    45

Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

50                    55                    60

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge

<400> 30

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

1 5 10

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge

<400> 31

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

1 5 10

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge

<400> 32

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge

<400> 33

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge

<400> 34

Glu Val Val Val Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1                    5                    10

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR L1

<400> 35

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR L2

<400> 36

Ser Arg Leu His Ser Gly Val

1                    5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR L3

<400> 37

Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly

1                    5

<210> 38

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR H1

<400> 38

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR H2

<400> 39

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR H3

<400> 40

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

1 5

<210> 41

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 VH

<400> 41

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

                  20                    25                    30  
 Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu

                  35                    40                    45  
 Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

                  50                    55                    60  
 Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65                    70                    75                    80  
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

                  85                    90                    95  
 Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

                  100                    105                    110  
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

                  115                    120

<210> 42  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> FMC63 VL  
 <400> 42

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

                  20                    25                    30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

                  35                    40                    45  
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65                    70                    75                    80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr  
 100 105  
 <210> 43  
 <211> 245  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> FMC63 scFv  
 <400> 43  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly  
 100 105 110  
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys  
 115 120 125  
 Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser  
 130 135 140  
 Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser  
 145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile  
 165 170 175  
 Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu  
 180 185 190  
 Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn  
 195 200 205  
 Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr  
 210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 225 230 235 240  
 Val Thr Val Ser Ser  
 245

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SJ25C1 CDR L1

<400> 44

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala  
 1 5 10

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SJ25C1 CDR L2

<400> 45

Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser  
 1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SJ25C1 CDR L3

<400> 46

Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr

1                    5

<210> 47

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SJ25C1 CDR H1

<400> 47

Ser Tyr Trp Met Asn

1                    5

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SJ25C1 CDR H2

<400> 48

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SJ25C1 CDR H3

<400> 49

Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10  
 <210> 50  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> SJ25C1 VH  
 <400> 50  
 Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr  
  
                   20                    25                    30  
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
                   35                    40                    45  
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp  
                   100                    105                    110  
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120  
 <210> 51  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> SJ25C1 VL  
 <400> 51  
 Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

                  20                    25                    30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile

                  35                    40                    45

Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser

65                    70                    75                    80

Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr

                  85                    90                    95

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

                  100                    105

<210> 52

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<400> 52

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1                    5                    10                    15

<210> 53

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SJ25C1 scFv

<400> 53

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr



<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR H3

<400> 54

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR L2

<400> 55

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1                    5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> FMC63 CDR L3

<400> 56

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1                    5

<210> 57

<211> 22

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> IGH primer

<400> 57

acacggcctc gtgtattact gt

<210> 58

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IGH primer

<400> 58

acctgaggag acggtgacc

19