

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成27年5月14日(2015.5.14)

【公表番号】特表2014-513068(P2014-513068A)

【公表日】平成26年5月29日(2014.5.29)

【年通号数】公開・登録公報2014-028

【出願番号】特願2014-502848(P2014-502848)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
G 0 1 N	33/48	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/536	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	E
G 0 1 N	33/574	A
G 0 1 N	33/48	P
G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/536	C
G 0 1 N	33/53	U
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	49/00	A
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	C
C 1 2 Q	1/68	Z N A A
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成27年3月27日(2015.3.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象におけるがん治療のための組成物であって、前記組成物は、抗葉酸受容体1(FOLR1)抗体または抗FOLR1免疫複合体を含み、前記対象からの腫瘍試料は、一つまたは複数の参照試料における染色強度または染色均一性と比較して、FOLR1を発現するがん試料における染色強度または染色均一性を識別する検出法を用いてFOLR1の発現増加を示す、上記組成物。

【請求項2】

前記検出法が、参照試料と比較して、FOLR1を発現するがん試料における染色強度および染色均一性を識別する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記検出法が、FOLR1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を用いてFOLR1発現を検出することを含む、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記検出法が、弱いFOLR1発現、中程度のFOLR1発現、または強いFOLR1発現を有する試料に対して、ある範囲の染色強度をもたらす、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記検出法が免疫組織化学(IHC)である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記IHCが、レベルの異なるFOLR1発現を識別することができる較正IHCである、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記がん試料が、IHCによるFOLR1発現について、1またはそれより大きい染色強度スコアを有する、請求項5または6に記載の組成物。

【請求項8】

前記がん試料が、IHCによるFOLR1発現について、2またはそれより大きい染色強度スコアを有する、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記がん試料が、IHCによるFOLR1発現について、2、3、または3+の染色強度スコアを有する、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

前記がん試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋試料である、請求項5～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

前記IHCが手動でまたは自動化された系を用いて行われる、請求項5～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記がん試料が、不均一または均一である染色均一性を有する、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記がん試料が、均一である染色均一性を有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

前記参照試料が陽性参照試料または陰性参照試料である、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記参照試料が細胞、細胞ペレット、または組織を含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項16】

前記検出法が、humov19抗体、Bn3.2抗体、ならびに配列番号3の重鎖可変ドメインおよび配列番号4または5の軽鎖可変ドメインを含む抗体からなる群より選択される検出抗体を用いてFOLR1発現を検出することを含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項17】

前記検出抗体が、酵素、蛍光物質、放射性標識、発光団、ビオチン、ジゴキシゲニン、フルオレセイン、トリチウム、およびローダミンからなる群から選択される検出試薬をさ

らに含む、請求項1_6に記載の組成物。

【請求項1_8】

前記対象が、非小細胞肺がん（N S C L C）、子宮内膜がんおよび卵巣がんからなる群より選択されるがんを有する、請求項1～1_7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項1_9】

前記抗F O L R 1抗体が、配列番号3の重鎖可変ドメインおよび配列番号4または5の軽鎖可変ドメインを含む、請求項1～1_8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項2_0】

前記抗F O L R 1免疫複合体が、式（A）-（L）-（C）を含み、式中、
(A)が、抗体またはその抗原結合断片を含み、
(L)が、リンカーを含み、そして
(C)が、細胞毒を含み、

ここで、前記リンカー（L）が（A）を（C）へと連結している、請求項1～1_8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項2_1】

前記リンカー（L）が、切断可能なリンカー、切断不可能なリンカー、親水性のリンカー、およびジカルボン酸ベースのリンカーからなる群から選択される、請求項2_0に記載の組成物。

【請求項2_2】

前記リンカー（L）が、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ペントノアート（S P P）またはN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホペンタノアート（スルホ-S P P）；N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブタノアート（S P D B）またはN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホブタノアート（スルホ-S P D B）；N-スクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシラート（S M C C）；N-スルホスクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシラート（スルホ-S M C C）；N-スクシンイミジル-4-(ヨードアセチル)-アミノベンゾアート（S I A B）；およびN-スクシンイミジル-[（N-マレイミドプロピオンアミド）-テトラエチレングリコール]エステル（N H S - P E G 4 - マレイミド）からなる群から選択される、請求項2_1に記載の組成物。

【請求項2_3】

前記リンカーが、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホブタノアート（スルホ-S P D B）である、請求項2_2に記載の組成物。

【請求項2_4】

前記細胞毒が、メイタンシノイド、メイタンシノイド類似体、ベンゾジアゼピン、タキソイド、C C - 1 0 6 5、C C - 1 0 6 5類似体、デュオカルマイシン、デュオカルマイシン類似体、カリケアマイシン、ドラスタチン、ドラスタチン類似体、アウリストチン、トマイマイシン誘導体、およびレプトマイシン誘導体またはその薬剤のプロドラッグからなる群から選択される、請求項2_0～2_3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項2_5】

前記細胞毒がメイタンシノイドである、請求項2_4に記載の組成物。

【請求項2_6】

前記細胞毒が、N(2')-デアセチル-N(2')-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-メイタンシン（D M 1）またはN(2')-デアセチル-N(2')-(4-メルカプト-4-メチル-1-オキソペンチル)-メイタンシン（D M 4）である、請求項2_5に記載の組成物。

【請求項2_7】

(A)が、配列番号3の重鎖可変ドメインおよび配列番号4または5の軽鎖可変ドメインを含む抗体またはその抗原結合断片を含む、請求項2_0～2_6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

(A) が、配列番号3の重鎖可変ドメインおよび配列番号4または5の軽鎖可変ドメインを含む抗体またはその抗原結合断片を含み、

(L) が、リンカーであるN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホブタノアート(スルホ-SPDB)を含み、そして

(C) が、細胞毒であるN(2')-デアセチル-N(2')-(4-メルカプト-4-メチル-1-オキソペンチル)-メイタンシン(DM4)を含む、請求項20に記載の組成物。

【請求項 29】

抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体、容器、およびIHCにより測定された1またはそれより高いレベルでのFOLR1の発現によって特徴付けられるがんを治療するのに前記抗体または前記免疫複合体を使用することができることを示す添付文書またはラベル、を含む製品。

【請求項 30】

診断用で使用するための抗FOLR1抗体、および治療で使用するためのヒト化抗FOLR1抗体またはヒト化抗FOLR1抗体を含んでなる抗FOLR1免疫複合体を含む、診断用および医薬品を組み合わせたキット。

【請求項 31】

診断用キットであって、FOLR1に特異的に結合する抗FOLR1抗体、免疫組織化学のための試薬、および参照のための一つまたは複数の標準対照を含み、前記標準対照が、細胞、細胞ペレット、またはホルマリン固定パラフィン包埋組織試料を含み、前記一つまたは複数の標準対照が、FOLR1非発現、FOLR1弱発現、またはFOLR1強発現の細胞、細胞ペレット、または組織から得られる、上記診断用キット。

【請求項 32】

前記FOLR1を低発現する対照が、唾液腺組織、肺組織、OVCAR3細胞、およびT47D細胞からなる群から選択される、請求項31に記載のキット。

【請求項 33】

前記FOLR1を強発現する対照が、膵臓組織、KB細胞、IGROV1細胞、葉酸受容体1を安定にまたは一過性に形質移入された細胞株、および300.19/FR1からなる群から選択される、請求項31に記載のキット。

【請求項 34】

生物試料のスコアと参照試料のスコアとの間の比較を、あるがんが抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体に応答する可能性が高いことの指標とする方法であって、前記方法は、

(a) 前記がんからとられた前記生物試料を、FOLR1と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片と接触させることと、

(b) 検出法を用いてステップ(a)の前記生物試料のFOLR1と特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片の結合を検出することと、

(c) ステップ(b)の前記結合に前記スコアを割り当てることであって、前記スコアは一つまたは複数の参照試料との比較に基づいて割り当てられる、前記スコアを割り当てることと

(d) ステップ(c)における前記スコアを、参照の組織または細胞のスコアと比較すること、とを含み、

FOLR1を低発現する参照試料に対するスコアよりも大きな、前記がんのFOLR1レベルに対するスコア、またはFOLR1を高発現する参照試料に対するスコアと等しいもしくはそれより大きな、前記がんのFOLR1レベルに対するスコアによって、前記がんが、前記抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体に応答する可能性が高いと特定される、上記方法。

【請求項 35】

腫瘍試料のFOLR1染色強度スコアと参照値との比較を、ある腫瘍が、抗FOL

R 1 抗体または抗 F O L R 1 免疫複合体を用いる治療に対して感受性であることの指標とする方法であって、前記方法は、

(a) 前記腫瘍からとられた腫瘍試料における F O L R 1 発現レベルを測定することであって、前記測定が、一つまたは複数の参考試料における染色強度または染色均一性と比較して、F O L R 1 を発現するがん試料における染色強度または染色均一性を識別する検出法の使用を含む、測定することと、

(b) 前記腫瘍試料の前記 F O L R 1 染色強度スコアを決定することと、

(c) ステップ(b)で決定された前記 F O L R 1 染色強度スコアを、少なくとも 1 つの参考試料における F O L R 1 タンパク質発現を測定することによって決定された前記参考値と比較すること、とを含み、前記少なくとも 1 つの参考試料は、前記抗 F O L R 1 抗体または抗 F O L R 1 免疫複合体を用いる治療に対し感受性ではない組織、細胞、または細胞ペレット試料であり、前記参考値よりも高い、ステップ(b)で決定された前記試料の前記 F O L R 1 染色強度スコアによって、前記腫瘍が、前記抗 F O L R 1 抗体または抗 F O L R 1 免疫複合体を用いる治療に対し感受性であることが確認される、上記方法。

【請求項 3 6】

腫瘍試料の染色スコアを、あるがんが抗 F O L R 1 抗体または抗 F O L R 1 免疫複合体へと応答する可能性が高いことの指標とする方法であって、前記方法は、

(a) 前記対象からとられた前記腫瘍試料を、F O L R 1 と特異的に結合する抗体と接触させることと、

(b) 一つまたは複数の参考試料における染色強度または染色均一性と比較して、F O L R 1 を発現するがん試料における染色強度または染色均一性を識別することができる検出法を用いて、(a)における前記抗体の、前記試料における F O L R 1 に対する結合を測定すること、および前記試料に対して前記染色スコアを割り当てることと、

(c) F O L R 1 を低発現する参考試料のスコアと等しいもしくはそれより大きな、ステップ(b)におけるスコアによって、前記がんが、前記抗 F O L R 1 抗体または抗 F O L R 1 免疫複合体に応答する可能性が高いと特定されること、とを含む、上記方法。

【請求項 3 7】

対象から得られた腫瘍試料における F O L R 1 の発現を検出する方法であって、前記方法は、

(a) 前記腫瘍試料を、F O L R 1 と特異的に結合する抗体と接触させることであって、前記腫瘍試料が、ホルマリン固定してパラフィン包埋されている、ことと、

(b) 一つまたは複数の参考試料における染色強度または染色均一性と比較して、F O L R 1 を発現するがん試料における染色強度または染色均一性を識別することができる検出法を用いて、(b)における前記抗体の、前記腫瘍試料における F O L R 1 に対する結合を測定することと、

(c) 前記腫瘍試料における F O L R 1 の染色強度または染色均一性のレベルを、一つまたは複数の参考試料に対して比較した後に、前記腫瘍試料に対して F O L R 1 発現スコアを割り当てること、とを含む、上記方法。

【請求項 3 8】

生物試料のスコアと参考組織または細胞のスコアとの比較を、がんを有する対象が、抗 F O L R 1 抗体または抗 F O L R 1 免疫複合体による治療計画に応答する可能性が高いことの指標とする方法であって、前記方法は、

(a) 前記がんからの細胞を含む、対象からとられた前記生物試料を、F O L R 1 と特異的に結合する薬剤と接触させることと、

(b) 検出法を用いて(a)の前記生物試料に対する、前記薬剤の結合を検出することと、

(c) ステップ(b)の前記結合に対して前記スコアを割り当てることであって、前記スコアは一つまたは複数の参考試料に対する比較に基づいて割り当てられる、前記スコアを割り当てることと、

(d) ステップ(c)における前記スコアを、参考の組織または細胞のスコアと比較す

ること、とを含み、

FOLR1を低発現する参照試料に対するスコアよりも大きな、前記がんのFOLR1レベルに対するスコア、または、FOLR1を高発現する参照試料に対するスコアと等しいもしくはそれよりも大きな、前記がんのFOLR1レベルに対するスコアによって、前記がんが、前記抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体に応答する可能性が高いと確認される、上記方法。

【請求項39】

前記がんまたは腫瘍が卵巣がんもしくは卵巣腫瘍、子宮内膜がんもしくは子宮内膜腫瘍、または小細胞肺がんもしくは小細胞肺腫瘍である、請求項34～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

前記検出法が手動でまたは自動化された系を使用して行われる、請求項34～39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項41】

前記検出法がIHCである、請求項34～40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項42】

前記IHCが、レベルの異なるFOLR1発現を識別することができる較正IHCである、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

前記検出法が、弱いFOLR1発現、中程度のFOLR1発現、または強いFOLR1発現を有する試料に対して、ある範囲の染色強度をもたらす、請求項34～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

前記検出法が、参照試料と比較して、FOLR1を発現する生物試料または腫瘍試料における染色強度および染色均一性を識別する、請求項34～43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項45】

前記生物試料または腫瘍試料が、IHCによるFOLR1発現について、1またはそれより大きい染色強度スコアを有する、請求項34～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項46】

前記腫瘍試料が、IHCによるFOLR1発現について、2またはそれより大きい染色強度スコアを有する、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

前記腫瘍試料が、IHCによるFOLR1発現について、2、3、または3+の染色強度スコアを有する、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

FOLR1発現の前記レベルが、humov19抗体、Bn3.2抗体、ならびに配列番号3の重鎖可変ドメインおよび配列番号4または5の軽鎖可変ドメインを含む抗体からなる群より選択される検出抗体を用いて測定される、請求項34～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

前記検出抗体が、酵素、蛍光物質、放射性標識、発光団、ビオチン、ジゴキシゲニン、フルオレセイン、トリチウム、およびローダミンからなる群から選択される検出試薬をさらに含む、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

前記参照試料が、陽性参照試料または陰性参照試料である、請求項34～49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

前記参照試料が細胞、細胞ペレット、または組織を含む、請求項34～50のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正2】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0023****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0023】**

本発明は、低用量の抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体を用いる治療計画に応答する可能性が高い、肺がんまたは卵巣がんを有する対象を特定する方法をも対象とし、上記方法は、(a) 上記卵巣がんまたは肺がんから得た細胞を含む生物試料を、細胞表面のFOLR1タンパク質と結合する薬剤と接触させることと、(b) (a)の上記生物試料に対する上記薬剤の結合を検出することと、(c) ステップ(b)の上記結合に対してスコアを割り当てることであって、上記スコアは一つまたは複数の参照試料との比較に基づいて割り当てられる、スコアを割り当てることと(d) ステップ(c)における上記スコアを、参照の組織または細胞のスコアと比較すること、とを含み、FOLR1を正常発現もしくは低発現する参照試料のスコアよりもより大きな、上記卵巣がんもしくは肺がんのFOLR1レベルのスコア、またはFOLR1を高発現する参照試料のスコアと等しいもしくはそれより大きな、上記卵巣がんもしくは肺がんのFOLR1レベルのスコアによって、上記卵巣がんまたは肺がんは、低用量の抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体に応答する可能性が高いと見なされる。ある実施形態では、本方法はさらに、治療有効量の、ヒト化した、抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体を、上記対象に投与することを含む。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

抗葉酸受容体1(FOLR1)抗体または抗FOLR1免疫複合体を用いるがん治療の有効性を増加させるための方法であって、前記方法は、がんを有する対象に、抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体を投与することを含み、前記対象から得られたがん試料におけるFOLR1遺伝子またはタンパク質の発現増加が、一つまたは複数の参照試料における染色強度または染色均一性と比較して、FOLR1を発現するがん試料における染色強度または染色均一性を識別する検出法を用いて検出されている、上記方法。

(項目2)

前記検出法が免疫組織化学(IHC)である、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記IHCが、レベルの異なるFOLR1発現を識別することができる較正IHCである、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記検出法が、低いFOLR1細胞表面発現、中間のFOLR1細胞表面発現、または高いFOLR1細胞表面発現を有する試料に対して、ある範囲の染色強度をもたらす、項目1～3のいずれかに記載の方法。

(項目5)

前記検出法が、参照試料と比較して、FOLR1を発現するがん試料における染色強度および染色均一性を識別する、項目1～4のいずれかに記載の方法。

(項目6)

前記がん試料が、免疫組織化学によるFOLR1発現について、1より大きい染色強度スコアを有する、項目1～5のいずれかに記載の方法。

(項目7)

前記がん試料が、免疫組織化学によるFOLR1発現について、2、3、または3+の染色強度スコアを有する、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記がん試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋試料に対する免疫組織化学によるFOLR1発現について、2、3、または3+の染色強度スコアを有する、項目7に記載の方

法。

(項目9)

前記がん試料が、均一であるFOLR1発現について、ある染色均一性を有する、項目6～8のいずれかに記載の方法。

(項目10)

前記がん試料が、FOLR1について、2、3、または3+の染色強度スコアを有し、不均一または均一である染色均一性を有する、項目6～8に記載の方法。

(項目11)

前記免疫組織化学が手動で行われる、項目2～10のいずれかに記載の方法。

(項目12)

前記免疫組織化学が自動化された系を用いて行われる、項目2～10のいずれかに記載の方法。

(項目13)

前記参照試料が陽性参照試料または陰性参照試料である、項目1～12のいずれかに記載の方法。

(項目14)

参照試料が細胞、細胞ペレット、または組織を含む、項目1～13のいずれかに記載の方法。

(項目15)

前記検出法が、細胞表面FOLR1と特異的に結合する抗体を用いてFOLR1発現を検出することを含む、項目1～14のいずれかに記載の方法。

(項目16)

前記抗体がhuMoV19抗体(M9346A)である、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記抗体が、酵素、蛍光物質、放射性標識、および発光団からなる群から選択される検出試薬をさらに含む、項目15または16に記載の方法。

(項目18)

前記検出試薬が、ビオチン、ジゴキシゲニン、フルオレセイン、トリチウム、およびローダミンからなる群から選択される、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記抗体の濃度が約0.9～約3.8μg/mlである、項目15～18のいずれかに記載の方法。

(項目20)

抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体、容器、およびIHCにより測定された2、3、または3+のレベルでのFOLR1の発現によって特徴付けられるがんを治療するのに前記抗体または前記免疫複合体を使用することができます添付文書またはラベル、を含む製品。

(項目21)

前記IHCが、レベルが異なるFOLR1発現を識別することができる較正IHCである、項目20に記載の製品。

(項目22)

前記がんから得られるがん試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋試料に対する免疫組織化学によるFOLR1発現について、2、3、または3+の染色強度スコアを有する、項目20または21に記載の製品。

(項目23)

前記がんから得られるがん試料が、FOLR1について2、3、または3+の染色強度スコアを有し、不均一または均一である染色均一性を有する、項目20～22のいずれかに記載の製品。

(項目24)

免疫組織化学が手動で行われる、項目20～23のいずれかに記載の製品。

(項目25)

前記免疫組織化学が自動化された系を使用して行われる、項目20～23のいずれかに記載の製品。

(項目26)

前記FOLR1免疫複合体が抗FOLR1抗体、リンカー、および細胞毒を含む、項目20～25のいずれかに記載の製品。

(項目27)

前記抗FOLR1抗体がhumov19(M9346A)である、項目26に記載の製品。

(項目28)

前記リンカーが、切断可能なリンカー、切断不可能なリンカー、親水性のリンカー、およびジカルボン酸ベースのリンカーからなる群から選択される、項目26または27に記載の製品。

(項目29)

前記リンカーが、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ペントノアート(SPP)またはN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホペントノアート(スルホ-SPP); N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブタノアート(SPDB)またはN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホブタノアート(スルホ-SPDB); N-スクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシラート(SMCC); N-スルホスクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシラート(スルホSMCC); N-スクシンイミジル-4-(ヨードアセチル)-アミノベンゾアート(SIAB); およびN-スクシンイミジル-[N-マレイミドプロピオンアミド]-テトラエチレングリコール]エステル(NHS-P EG4-マレイミド)からなる群から選択される、項目28に記載の製品。

(項目30)

前記リンカーが、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホブタノアート(スルホ-SPDB)である、項目29に記載の製品。

(項目31)

前記細胞毒が、メイタンシノイド、メイタンシノイド類似体、ベンゾジアゼピン、タキソイド、CC-1065、CC-1065類似体、デュオカルマイシン、デュオカルマイシン類似体、カリケアマイシン、ドラスタチン、ドラスタチン類似体、アウリストチン、トマイマイシン誘導体、およびレプトマイシン誘導体またはその薬剤のプロドラッグからなる群から選択される、項目26～30のいずれか一項に記載の製品。

(項目32)

前記細胞毒がメイタンシノイドである、項目31に記載の製品。

(項目33)

前記細胞毒が、N(2')-デアセチル-N(2')-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-メイタンシンまたはN(2')-デアセチル-N2-(4-メルカプト-4-メチル-1-オキソペンチル)-メイタンシンである、項目32に記載の製品。

(項目34)

前記細胞毒が、N(2')-デアセチル-N2-(4-メルカプト-4-メチル-1-オキソペンチル)-メイタンシン(DM4)である、項目33に記載の製品。

(項目35)

前記免疫複合体が、humov19抗体(M9346A)、スルホ-SPDB抗体、およびDM4抗体(IMGN853)を含む、項目26～34のいずれかに記載の製品。

(項目36)

診断用のマウス抗FOLR1抗体、および治療用のヒト化抗FOLR1抗体またはヒト化抗FOLR1抗体を含んでなる抗FOLR1免疫複合体を含む、診断および医薬品を組み合わせたキット。

(項目37)

診断用抗体が、IHCによりFOLR1発現を検出することができる、項目36に記載のキット。

(項目38)

前記IHCが、レベルが異なるFOLR1発現を識別することができる較正IHCである、項目37に記載のキット。

(項目39)

前記較正IHCが、低いFOLR1細胞表面発現、中間のFOLR1細胞表面発現、または高いFOLR1細胞表面発現を有する試料に対して、ある範囲の染色強度をもたらす、項目38に記載のキット。

(項目40)

前記較正IHCが、参照試料と比較して、FOLR1を発現するがん試料における染色強度および染色均一性を識別する、項目36～39のいずれかに記載のキット。

(項目41)

一つまたは複数の参照試料をさらに含む、項目36～40のいずれかに記載のキット。

(項目42)

前記参照試料が陽性参照試料または陰性参照試料である、項目41に記載のキット。

(項目43)

前記参照試料が細胞、細胞ペレット、または組織を含む、項目41または42に記載のキット。

(項目44)

前記検出抗体が、酵素、蛍光物質、放射性標識、および発光団からなる群から選択される検出試薬をさらに含む、項目36～43のいずれかに記載のキット。

(項目45)

前記検出試薬が、ビオチン、ジゴキシゲニン、フルオレセイン、トリチウム、およびローダミンからなる群から選択される、項目44に記載のキット。

(項目46)

前記検出抗体の濃度が約0.9～約3.8μg/mlである、項目36～45のいずれかに記載のキット。

(項目47)

前記ヒト化抗FOLR1抗体がhumov19(M9346A)である、項目36～46のいずれかに記載のキット。

(項目48)

前記抗FOLR1免疫複合体が、抗FOLR1抗体、リンカー、および細胞毒を含む、項目36～47のいずれかに記載のキット。

(項目49)

前記抗FOLR1抗体がhumov19(M9346A)である、項目48に記載のキット。

(項目50)

前記リンカーが、切断可能なリンカー、切断不可能なリンカー、親水性のリンカー、およびジカルボン酸ベースのリンカーからなる群から選択される、項目48または49に記載のキット。

(項目51)

前記リンカーが、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ペントノアート(SPP)またはN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホペントノアート(スルホ-SPP); N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブタノアート(SPD)またはN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホブタノアート(スルホ-SPD); N-スクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシラート(SMCC); N-スルホスクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシラート(スルホSMCC); N-スクシンイミジル-4-(ヨードアセチル)-アミノベンゾアート(SIAB); およびN-スクシンイ

ミジル - [(N - マレイミドプロピオンアミド) - テトラエチレングリコール] エステル
(N H S - P E G 4 - マレイミド) からなる群から選択される、項目 5 0 に記載のキット

。

(項目 5 2)

前記リンカーが、N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) - 2 - スルホブタノアート (スルホ - S P D B) である、項目 5 1 に記載のキット。

(項目 5 3)

前記細胞毒が、メイタンシノイド、メイタンシノイド類似体、ベンゾジアゼピン、タキソイド、C C - 1 0 6 5 、 C C - 1 0 6 5 類似体、デュオカルマイシン、デュオカルマイシン類似体、カリチアマイシン、ドラスタチン、ドラスタチン類似体、アウリストチン、トマイマイシン誘導体、およびレプトマイシン誘導体またはその薬剤のプロドラッグからなる群から選択される、項目 4 8 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 5 4)

前記細胞毒がメイタンシノイドである、項目 5 3 に記載のキット。

(項目 5 5)

前記細胞毒が、N (2 ') - デアセチル - N (2 ') - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - メイタンシンまたはN (2 ') - デアセチル - N 2 - (4 - メルカプト - 4 - メチル - 1 - オキソペンチル) - メイタンシンである、項目 5 4 に記載のキット。

(項目 5 6)

前記細胞毒が、N (2 ') - デアセチル - N 2 - (4 - メルカプト - 4 - メチル - 1 - オキソペンチル) - メイタンシン (D M 4) である、項目 5 5 に記載のキット。

(項目 5 7)

前記免疫複合体が、h u M o v 1 9 抗体 (M 9 3 4 6 A) 、スルホ - S P D B 抗体、および D M 4 抗体 (I M G N 8 5 3) を含む、項目 4 8 ~ 5 6 のいずれかに記載のキット。

(項目 5 8)

診断用キットであって、細胞表面 F O L R 1 に特異的に結合する抗 F O L R 1 抗体、免疫組織化学のための試薬、および参照のための一つまたは複数の標準対照を含み、前記標準対照が、細胞、細胞ペレット、またはホルマリン固定パラフィン包埋組織試料を含み、前記一つまたは複数の標準対照が、F O L R 1 非発現、F O L R 1 低発現、または F O L R 1 高発現細胞、細胞ペレット、または組織から得られる、上記診断用キット。

(項目 5 9)

前記 F O L R 1 を低発現する対照が、唾液腺組織、肺組織、O V C A R 3 細胞、および T 4 7 D 細胞からなる群から選択される、項目 5 8 に記載のキット。

(項目 6 0)

前記 F O L R 1 を高発現する対照が、脾臓組織、K B 細胞、I G R O V 1 細胞、および葉酸受容体 1 を安定にまたは一過性に形質移入された細胞株からなる群から選択される、項目 5 8 に記載のキット。

(項目 6 1)

葉酸受容体 1 を安定にまたは一過性に形質移入された前記細胞株が 3 0 0 . 1 9 / F R 1 である、項目 6 0 に記載のキット。

(項目 6 2)

抗 F O L R 1 抗体または抗 F O L R 1 免疫複合体に応答する可能性が高いがんを特定するための方法であって、前記方法は、

(a) 前記がんから得られた細胞を含む生物試料を、細胞表面上の F O L R 1 タンパク質と結合する薬剤と接触させることと、

(b) (a) の前記生物試料の細胞表面上の F O L R 1 タンパク質と結合する前記薬剤の結合を検出することと、

(c) ステップ (b) の前記結合にスコアを割り当てることであって、前記スコアは一つまたは複数の参照試料との比較に基づいて割り当てられる、スコアを割り当てることと

(d) ステップ (c) における前記スコアを、参照の組織または細胞のスコアと比較す

ること、とを含み、

FOLR1を正常発現もしくは低発現する参照試料に対するスコアよりも大きな、前記がんのFOLR1レベルに対するスコア、またはFOLR1を高発現する参照試料に対するスコアと等しいもしくはそれより大きな、前記がんのFOLR1レベルに対するスコアによって、前記がんが、抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体に応答する可能性が高いと特定される、上記方法。

(項目63)

前記がんが卵巣がんまたは肺がんである、項目62に記載の方法。

(項目64)

ある腫瘍が、抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体を用いる治療に対して感受性であることを確認する方法であって、前記方法は、

(a) 前記腫瘍から得られた腫瘍組織試料におけるFOLR1発現レベルを測定することであって、前記測定が、一つまたは複数の参照試料における染色強度または染色均一性と比較して、FOLR1を発現するがん試料における染色強度または染色均一性を識別する検出法の使用を含む、測定することと、

(b) 前記腫瘍組織試料のFOLR1染色強度スコアを決定することと、

(c) ステップ(a)で決定されたFOLR1染色強度スコアを、少なくとも1つの参照試料におけるFOLR1タンパク質発現を測定することによって決定された相対値と比較すること、とを含み、前記少なくとも1つの参照試料は、抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体を用いる治療に対し感受性ではない組織、細胞、または細胞ペレット試料であり、前記相対値よりも高い、ステップ(b)で決定された前記試料のFOLR1染色強度スコアによって、前記腫瘍が、抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体を用いる治療に対し感受性であることが確認される、上記方法。

(項目65)

前記検出法が手動で、または自動化された系を使用して行われる、項目62～64のいずれかに記載の方法。

(項目66)

前記検出法が自動化されている、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記検出法がIHCである、項目62～66のいずれかに記載の方法。

(項目68)

前記IHCが、レベルが異なるFOLR1発現を識別することができる較正IHCである、項目67に記載の方法。

(項目69)

前記検出法が、低いFOLR1細胞表面発現、中間のFOLR1細胞表面発現、または高いFOLR1細胞表面発現を有する試料に対して、ある範囲の染色強度をもたらす、項目62～68のいずれかに記載の方法。

(項目70)

前記検出法が、参照試料と比較して、FOLR1を発現するがん試料における染色強度および染色均一性を識別する、項目62～69のいずれかに記載の方法。

(項目71)

前記試料が、免疫組織化学によるFOLR1発現について、1よりも大きな染色強度スコアを有する、項目62～70のいずれかに記載の方法。

(項目72)

前記試料が、免疫組織化学によるFOLR1発現について、2、3、または3+の染色強度スコアを有する、項目71に記載の方法。

(項目73)

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋試料に対する免疫組織化学によるFOLR1発現について、2、3、または3+の染色強度スコアを有する、項目72に記載の方法。

。

(項目74)

前記試料が、均一であるFOLR1発現の染色均一性を有する、項目62～73のいずれかに記載の方法。

(項目75)

前記試料が、FOLR1について2、3、または3+の染色強度スコアを有し、不均一または均一である染色均一性を有する、項目62～74のいずれかに記載の方法。

(項目76)

FOLR1発現レベルが、細胞表面FOLR1と特異的に結合する抗体を用いて測定される、項目62～75のいずれかに記載の方法。

(項目77)

前記抗体がhuMov19抗体(M9346A)である、項目76に記載の方法。

(項目78)

前記抗体が、酵素、蛍光物質、放射性標識、および発光団からなる群から選択される検出試薬をさらに含む、項目62～77のいずれかに記載の方法。

(項目79)

前記検出試薬が、ビオチン、ジゴキシゲニン、フルオレセイン、トリチウム、およびローダミンからなる群から選択される、項目78に記載の方法。

(項目80)

前記抗体の濃度が約0.9～約3.8μg/mlである、項目62～79のいずれかに記載の方法。

(項目81)

肺がんまたは卵巣がんを有する対象に対する、抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体を用いる最適治療計画を最適化する方法であって、前記方法は、

(a) 前記対象から得られた前記試料を、細胞表面FOLR1と特異的に結合する抗体抗体と接触させること、

(b) 一つまたは複数の参照試料における染色強度または染色均一性と比較して、FOLR1を発現するがん試料における染色強度または染色均一性を識別することができる検出法を用いて、(a)における前記抗体の、前記試料における前記細胞表面FOLR1に対する結合を測定すること、および前記試料に対して染色スコアを割り当てることと、

(c) ステップ(b)におけるスコアが、FOLR1を正常発現もしくは低発現する参照試料のスコア未満もしくはそれに等しい場合は、高用量の抗FOLR1免疫複合体を投与すること、または前記スコアがFOLR1を正常発現または低発現する参照試料のスコアよりも大きな場合、低用量の抗FOLR1免疫複合体を投与すること、とを含む、上記方法。

(項目82)

対象から得られた腫瘍組織試料におけるがん細胞上における細胞表面FOLR1の発現を検出する方法であって、前記方法は、

(a) 腫瘍組織試料を得ることであって、前記がん試料をホルマリン固定してパラフィン包埋する、得ることと、

(b) 前記試料を、細胞表面FOLR1と特異的に結合する抗体と接触させることと、

(c) FOLR1を発現するがん試料における染色強度または染色均一性を識別することができる検出法を使用し、一つまたは複数の参照試料における染色強度または染色均一性と比較して、前記腫瘍組織試料における前記細胞表面FOLR1に対する、(b)における前記抗体の結合を測定することと、

(d) 前記腫瘍組織試料における細胞表面FOLR1の染色強度または染色均一性のレベルを、一つまたは複数の参照試料に対して比較した後に、前記FOLR1に対してFOLR1発現スコアを割り当てること、とを含む、上記方法。

(項目83)

肺がんまたは卵巣がんを有する対象が、低用量の抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体による治療計画に応答する可能性が高いことを確認する方法であって、前記方

法は、

(a) 前記卵巣がんまたは肺がんから得られた細胞を含む生物試料を、細胞表面 F O L R 1 タンパク質と結合する薬剤と接触させることと、

(b) (a) の前記生物試料に対する、前記薬剤の結合を検出することと、

(c) ステップ (b) の前記結合に対してスコアを割り当てることであつて、前記スコアは一つまたは複数の参照試料に対する比較に基づいて割り当てられる、スコアを割り当てるのことと、

(d) ステップ (c) における前記スコアを、参照の組織または細胞のスコアと比較すること、とを含み、

F O L R 1 を正常発現もしくは低発現する参照試料に対するスコアよりも大きな、前記卵巣がんもしくは肺がんの F O L R 1 レベルに対するスコア、または、F O L R 1 を高発現する参照試料に対するスコアと等しいもしくはそれよりも大きな、前記卵巣がんもしくは肺がんの F O L R 1 レベルに対するスコアによって、前記卵巣がんまたは肺がんが、低用量の抗 F O L R 1 抗体または抗 F O L R 1 免疫複合体に応答する可能性が高いと確認される、上記方法。

(項目 8 4)

前記がんが卵巣がんまたは肺がんである、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記検出法が、低い F O L R 1 発現、中間の F O L R 1 発現、または高い F O L R 1 発現を有する試料に対して、ある範囲の染色強度をもたらす、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 8 6)

前記試料が、F O L R 1 発現について、2、3、または 3 + の染色強度スコアを有する、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記試料が、F O L R 1 発現について、均一な染色均一性を有する、項目 8 1 ~ 8 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 8 8)

前記試料が、F O L R 1 について 2、3、または 3 + の染色強度スコアを有し、不均一または均一である染色均一性を有する、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記方法が手動で行われる、項目 8 1 ~ 8 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 9 0)

前記方法が自動化された系を使用して行われる、項目 8 1 ~ 8 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 9 1)

前記参照試料が、陽性参照試料または陰性参照試料である、項目 8 1 ~ 9 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 9 2)

前記参照試料が細胞、細胞ペレット、または組織を含む、項目 8 1 ~ 9 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 9 3)

前記薬剤または抗体が、酵素、蛍光物質、放射性標識、および発光団からなる群から選択される検出試薬をさらに含む、項目 8 1 ~ 9 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 9 4)

前記検出試薬が、ビオチン、ジゴキシゲニン、フルオレセイン、トリチウム、およびローダミンからなる群から選択される、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記薬剤または抗体の濃度が、約 0 . 9 ~ 約 3 . 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度である、項目 8 1 ~ 9 4 のいずれかに記載の方法。

(項目96)

治療有効量のヒト化抗FOLR1抗体または抗FOLR1免疫複合体を、前記対象に投与することをさらに含む、項目81～95のいずれかに記載の方法。