

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6880006号
(P6880006)

(45) 発行日 令和3年6月2日 (2021. 6. 2)

(24) 登録日 令和3年5月7日 (2021. 5. 7)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 Z N A L

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/68 (2017. 01)

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 31/537 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 33/243 (2019. 01)

A 6 1 K 31/537

請求項の数 40 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-514409 (P2018-514409)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月16日 (2016. 9. 16)
 (65) 公表番号 特表2018-527383 (P2018-527383A)
 (43) 公表日 平成30年9月20日 (2018. 9. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/052231
 (87) 国際公開番号 W02017/049149
 (87) 国際公開日 平成29年3月23日 (2017. 3. 23)
 審査請求日 令和1年9月17日 (2019. 9. 17)
 (31) 優先権主張番号 62/220, 028
 (32) 優先日 平成27年9月17日 (2015. 9. 17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/242, 669
 (32) 優先日 平成27年10月16日 (2015. 10. 16)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 512186793
 イミュノジェン, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 4 5 1, ウォルサム, ウィンター ス
 トリート 8 3 0
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗 F O L R 1 免疫複合体を含む治療組み合わせ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌の処置を必要とする患者における癌の処置における使用のための、葉酸受容体 1 (F O L R 1) に結合する免疫複合体を含む組成物であって、

(a) 前記免疫複合体が、(i) 配列番号 9 または 1 9 の重鎖可変領域 (V H) 相補性決定領域 (C D R) 1 配列、配列番号 1 0 または 1 1 の V H C D R 2 配列、及び配列番号 1 2 の V H C D R 3 配列、ならびに配列番号 6 の軽鎖可変領域 (V L) C D R 1 配列、配列番号 7 の V L C D R 2 配列、及び配列番号 8 の V L C D R 3 配列を含む抗体またはその抗原結合断片と、(i i) マイタンシノイドとを含み、前記マイタンシノイドが、スルホー S P D B によって前記抗体またはその抗原結合断片と連結されており、

(b) 前記組成物が、(i) ベバシズマブ、(i i) シスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチンからなる群から選択される白金系薬剤、または (i i i) ドキソルビシンと共に投与される、

前記組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、前記ベバシズマブと併用投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、前記白金系薬剤と併用投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物が、前記ドキソルビシンと併用投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

癌の処置を必要とする患者における癌の処置における使用のための、葉酸受容体 1 (FOLR1) に結合する免疫複合体を含む組成物であって、

(a) 前記免疫複合体が、(i) 配列番号 9 または 19 の重鎖可変領域 (VH) 相補性決定領域 (CDR) 1 配列、配列番号 10 または 11 の VH CDR 2 配列、及び配列番号 12 の VH CDR 3 配列、ならびに配列番号 6 の軽鎖可変領域 (VL) CDR 1 配列、配列番号 7 の VL CDR 2 配列、及び配列番号 8 の VL CDR 3 配列を含む抗体またはその抗原結合断片を含む前記免疫複合体と、(ii) マイタンシノイドとを含み、前記マイタンシノイドが、スルホ-S P D B によって前記抗体またはその抗原結合断片と連結されており、

10

(b) 前記組成物が、

(i) ベバシズマブならびにシスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチンからなる群から選択される白金系薬剤

(ii) ベバシズマブ及びドキシソルビシン、または

(iii) シスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチンからなる群から選択される白金系薬剤及びドキシソルビシン

と共に投与される、

前記組成物。

【請求項 6】

前記白金系薬剤がカルボプラチンである、請求項 1、3、および 5 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 7】

前記ドキシソルビシンがPEG化リポソームドキシソルビシン (PLD) である、請求項 1、4 または 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

FOLR1 に結合する前記免疫複合体が、配列番号 3 の配列を含む VH 及び配列番号 5 の配列を含む VL を含む抗体またはその抗原結合断片を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記免疫複合体が、(i) 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び(ii) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体を含み、前記マイタンシノイドがDM4である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 10】

前記免疫複合体が、(i) PTA-10772 として American Type Culture Collection (ATCC) で寄託されたプラスミドによりコードされる重鎖のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む重鎖、及び(ii) PTA-10774 として ATCC で寄託されたプラスミドによりコードされる軽鎖のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体を含み、前記マイタンシノイドがDM4である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記マイタンシノイドがDM4である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 12】

前記免疫複合体が、6 mg/kg 調整理想体重 (AIBW) の用量で3週間毎に1回投与される請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記免疫複合体が、5 mg/kg AIBW の用量で4週間毎に1回または6 mg/kg AIBW の用量で4週間毎に1回投与される請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記免疫複合体が、5 mg/kg AIBW の用量で3週間毎に1回投与される、請求

50

項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記ペバシズマブが、1 5 m g / k g の用量で 3 週間毎に 1 回投与される、請求項 1、2、5、6、または 8 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記ペバシズマブが、1 0 m g / k g の用量で 4 週間毎に 2 回投与される、請求項 1、2、5、6、または 8 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記カルボプラチンが、5 m g / m l 分または 6 m g / m l 分の曲線下面積 (AUC) を得るような用量で 3 週間毎に 1 回投与される、請求項 6 または 8 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記 PLD が、4 0 m g / m² の用量で 4 週間毎に 1 回または 3 0 m g / m² の用量で 4 週間に 1 回投与される、請求項 7 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記免疫複合体が、抗体 1 個あたり約 1 個のマイタンシノイドから、抗体 1 個あたり約 8 個のマイタンシノイドまで含み、必要に応じて、前記免疫複合体が、抗体 1 個あたり約 3 個のマイタンシノイドから、抗体 1 個あたり約 4 個のマイタンシノイドまで含む、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】

前記組成物がステロイドと併用投与され、前記ステロイドが点眼薬として投与される、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記癌が、卵巣、腹膜、卵管、子宮内膜、または肺の癌である、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記癌が、卵巣癌、腹膜癌または卵管癌であり、必要に応じて、前記卵巣癌が、白金耐性の上皮性卵巣癌である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記癌が、FOLR1 を発現する、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記 FOLR1 発現が、免疫組織化学 (IHC) により測定される、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記患者から得た試料中の細胞の少なくとも 5 0 % が、少なくとも 2 の免疫組織化学 (IHC) スコアを有する、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記患者から得た試料中の細胞の少なくとも 7 5 % が、少なくとも 2 の免疫組織化学 (IHC) スコアを有する、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記患者から得た試料中の細胞の少なくとも 5 0 % が、少なくとも 3 の免疫組織化学 (IHC) スコアを有する、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記患者から得た試料中の細胞の少なくとも 7 5 % が、少なくとも 3 の免疫組織化学 (IHC) スコアを有する、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記免疫複合体及び前記 ペバシズマブ、白金系薬剤、ドキソルビシン、ペバシズマブ および白金系薬剤、ペバシズマブ 及びドキソルビシン、または白金系薬剤及びドキソルビシンが、別々の医薬組成物にて投与される、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

前記癌が再発である、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記癌が、ベバクジマブを用いて以前に処置されている、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記癌が、ベバクジマブを用いて以前に処置されていない、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記癌が、原発性白金難治性である、請求項 1～32 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 34】

前記癌が、白金耐性である、請求項 1～32 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 35】

前記癌が、白金感受性である、請求項 1～32 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記投与が第一選択療法である、請求項 1～29または32～35のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

投与が、第二選択療法、第三選択療法、第四選択療法、または第五選択療法である、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 38】

前記癌が進行性癌である、請求項 1～37 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 39】

前記組成物がアジュバント療法として投与されることを特徴とする、請求項 1～38 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 40】

前記組成物がネオアジュバント療法として投与されることを特徴とする、請求項 1～38 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年9月17日に出願された米国仮特許出願第62/220,028号；2015年10月16日に出願された米国仮特許出願第62/242,669号；及び2015年11月4日に出願された米国仮特許出願第62/250,756号に対する優先権を主張し、これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

E F S－Web を介して電子提出された配列表の参照

電子提出された配列表（名称：2921_077PC03_SL.txt、サイズ：19,451バイト、及び作製日：2016年9月13日）の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0003】

本発明の分野は、概して、抗FOLR1免疫複合体と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせ、ならびに癌、例えば、卵巢癌の処置におけるその組み合わせの使用に関連する。

【背景技術】

【0004】

癌は、先進国における主な死因の1つであり、米国だけで、年間100万人を超える人が癌と診断され、500,000人が死亡している。全体的には、3人に1人より多くがその生涯においてなんらかの形態の癌を発症することになると見積もられている。

50

【0005】

葉酸受容体1 (FOLR1) は、葉酸受容体-アルファ (FR α)、または葉酸結合タンパク質としても知られ、葉酸及び還元型葉酸誘導体に対する強い結合親和性を有するグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) -アンカー型糖タンパク質である。(Leung et al., Clin. Biochem. 46:1462-1468 (2013)) を参照されたい)。FOLR1は、生理学的葉酸である、5-メチルテトラヒドロ葉酸の、細胞の内部への送達を媒介する。正常組織上でのFOLR1の発現は、腎近位尿管、肺の肺胞細胞、膀胱、精巣、脈絡叢、及び甲状腺における、上皮細胞の頂端膜に限定される(Weitman S D, et al., Cancer Res. 52:3396-3401 (1992); Antony A C, Ann. Rev. Nutr. 16:501-521 (1996); Kalli K R, et al., Gynecol. Oncol. 108:619-626 (2008))。FOLR1は、上皮由来腫瘍、例えば、卵巣、子宮、乳房、子宮内膜、膵臓、腎臓、肺、結腸直腸、及び脳腫瘍において過剰発現する。FOLR1のこの発現パターンにより、それはFOLR1指向性癌治療の望ましい標的となる。

10

【0006】

血管内皮成長因子-A (VEGF) は、血管透過性因子 (VPF) としても知られ、タンパク質のVEGFファミリーの原型メンバーであり、血管新生の重要な調節因子である(Hoeben et al. Pharmacol. Rev. 56:549-580 (2004); Ferrara et al., Nat. Med. 9:669-676 (2003))。血管新生は、既存の脈管構造からの新しい血管発生のプロセスであり、少なくとも創傷治癒、臓器再生、及び女性生殖系にとって重要である(Hoeben et al., 上記; Ferrara et al., 上記)。血管新生は、腫瘍発生、成長、及び転移を含む病理過程にとっても重要である(Hoeben et al., 上記; Ferrara et al., 上記)。VEGFは、正常肺、腎臓、心臓、副腎、肝臓、脾臓、及び胃粘膜組織において高度に発現され、多くのヒト腫瘍において高度に発現される、血管新生促進因子である(Hoeben et al., 上記)。VEGFは、腫瘍におけるその上昇または誤発現及び血管新生促進機能により、標的癌療法の望ましい標的となる。

20

【0007】

シスプラチン及びカルボプラチンは、白金類似体及びアルキル化化学療法剤であり、数十年間にわたって種々の固形腫瘍の処置のために単独でまたは他の薬剤と組み合わせて使用されている(Lokich et al., Annals. Of Oncology 9:13-21 (1998))。カルボプラチンは、シスプラチンと比較して胃腸への作用が低下していると報告されている(Lokich et al.)。しかしながら、カルボプラチンは、骨髄を抑制する負の副作用を引き起こす(Lokich et al.)。ゆえに、シスプラチン及びカルボプラチンを用いた処置の有効性及び耐容性の改善が望ましい。

30

【0008】

ドキソルビシンは、アントラサイクリン系抗生物質化学療法剤であり、これも種々の癌の処置として、単独でまたは他の化学療法剤、例えばパクリタキセル (TAXOL (登録商標) (Bristol Myers Squibb)) と称される有糸分裂阻害化学療法剤、Gehl et al., Annals of Oncology, 7:687-639 (1996)) も参照されたい) と組み合わせて使用されている。癌処置としてのドキソルビシンの有用性は、その毒性、特に、ドキソルビシンの心毒性により制限される(Tacar et al., J. of Pharmacy & Pharmacology, 65:157-170 (2013)) を参照されたい)。ゆえに、ドキソルビシンを用いた処置の有効性及び耐容性の改善も望まれる。ドキソルビシンの塩酸 (HCL) 塩のリポソーム封入形態も開発されている。ドキソルビシンHCLのリポソーム送達は、腫瘍への薬物浸透を改善し、薬物クリアランスを低減し、それにより治療薬の効果の持続期間

40

50

を増加させる。ドキソルビシンのリポソーム製剤は、毒性、具体的にはアントラサイクリン抗腫瘍薬で一般に見られる心臓への作用も調節する。

【0009】

米国食品医薬品局（FDA）は、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）（GENENTECH, INC.）と称される抗VEGF抗体）とカルボプラチン及びパクリタキセルの併用処置を、進行性、再発非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）の第一選択処置として承認した（Cohen et al., *Oncologist* 12:713-718（2007）を参照されたい）。カルボプラチン及びパクリタキセルの組み合わせ（CP療法）は、NSCLCの以前の第一選択処置であった（Sandler et al., *N. Engl. J. of Medicine* 355:2542-2550（2006））。しかし、CP療法へのベバシズマブの追加は、患者生存利益を増加させた一方で、この三重組み合わせ（BV/CP）療法は、処置関連死を増加させ、非血液学的及び血液学的両方の有害事象の発生率を高めた（Cohen et al., 上記、表4-5）。より近年では、ベバシズマブは、子宮頸癌、白金耐性再発上皮性卵巢癌、卵管癌、及び原発性腹膜癌の処置に対する化学療法剤との併用においても承認されている。

10

【0010】

癌の処置のためのより有効な治療、例えば、FOLR1発現腫瘍細胞を標的とする併用療法に対する未だ満たされていない医学的必要性が残っている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

20

【0011】

【非特許文献1】Leung et al., *Clin. Biochem.* 46:1462-1468（2013）

【非特許文献2】Weitman S D, et al., *Cancer Res.* 52:3396-3401（1992）

【非特許文献3】Antony A C, *Ann. Rev. Nutr.* 16:501-521（1996）

【非特許文献4】Kalli K R, et al., *Gynecol. Oncol.* 108:619-626（2008）

【非特許文献5】Hoeben et al. *Pharmacol. Rev.* 56:549-580（2004）

30

【非特許文献6】Ferrara et al., *Nat. Med.* 9:669-676（2003）

【非特許文献7】Lokich et al., *Annals. Of Oncology* 9:13-21（1998）

【非特許文献8】Gehl et al., *Annals of Oncology*, 7:687-639（1996）

【非特許文献9】Tacar et al., *J. of Pharmacy & Pharmacology*, 65:157-170（2013）

【非特許文献10】Cohen et al., *Oncologist* 12:713-718（2007）

40

【非特許文献11】Sandler et al., *N. Engl. J. of Medicine* 355:2542-2550（2006）

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせを本明細書に提供する。癌を有する患者をそのような組み合わせを使用して処置する方法も本明細書に提供する。以下により詳述するように、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬

50

剤、及び／またはドキソルビシンの併用は、腫瘍に対して相乗的な有効性をもたらすことができる。例えば、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）の有効性を増強することができる、及び／または抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの有効性を増強することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンを併用することにより、それらの有効性の合計を、より少量及び／または低頻度用量の抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び／または抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／もしくはドキソルビシンを使用する場合でさえも、達成することができる。さらには、組み合わせは、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシン単独、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）単独、及び／または抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンまたは抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）のいずれか以下の毒性を生成することができる。

10

【0013】

一例では、癌を有する患者を処置するための方法は、それを必要とする患者に、FOLR1に結合する免疫複合体であって、配列番号9の重鎖可変領域（VH）相補性決定領域（CDR）1配列、配列番号10のVH CDR2配列、及び配列番号12のVH CDR3配列、ならびに配列番号6の軽鎖可変領域（VL）CDR1配列、配列番号7のVL CDR2配列、及び配列番号8のVL CDR3配列を含む抗体またはその抗原結合断片を含む前記免疫複合体と、抗VEGF剤、白金系薬剤、ドキソルビシン、またはその組み合わせを投与することを含む。

20

【0014】

一例では、癌を有する患者を処置するための方法は、それを必要とする患者に、FOLR1に結合する免疫複合体であって、配列番号19のVH CDR1配列、配列番号11のVH CDR2配列、及び配列番号12のVH CDR3配列、ならびに配列番号6の軽鎖可変領域（VL）CDR1配列、配列番号7のVL CDR2配列、及び配列番号8のVL CDR3配列を含む抗体またはその抗原結合断片を含む前記免疫複合体と、抗VEGF剤、白金系薬剤、ドキソルビシン、またはその組み合わせを投与することを含む。

【0015】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）と併用投与される。一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、白金系薬剤と併用投与される。一例では、免疫複合体は、ドキソルビシンと併用投与される。

30

【0016】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、抗VEGF剤及び白金系薬剤と併用投与される。一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、抗VEGF剤及びドキソルビシンと併用投与される。一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、白金系薬剤及びドキソルビシンと併用投与される。

【0017】

一例では、FOLR1に結合する免疫複合体は、配列番号3の配列を含むVH及び配列番号5の配列を含むVLを含む抗体またはその抗原結合断片を含む。一例では、抗体または抗原結合断片は、huMov19である。

40

【0018】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、細胞毒素を含み、その細胞毒素はマイタンシノイドである。一例では、マイタンシノイドは、DM4である。

【0019】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、リンカーを含み、そのリンカーはスルホ-S-PDBである。

【0020】

一例では、免疫複合体は、IMGN853である。

【0021】

50

一例では、投与は、第一選択療法である。一例では、投与は、第二選択療法である。一例では、投与は、第三選択療法である。

【0022】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、静脈内または腹腔内投与される。

【0023】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、ドキソルビシン、またはその組み合わせの投与は、相乗効果を生成する。

【0024】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）及び抗VEGF剤の投与は、免疫複合体単独または抗VEGF剤単独の投与よりも強い毒性を生成しない。一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）及び白金系薬剤の投与は、免疫複合体単独または白金系薬剤単独の投与よりも強い毒性を生成しない。一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビシンの投与は、免疫複合体単独またはドキソルビシン単独の投与よりも強い毒性を生成しない。一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）、抗VEGF剤、及び白金系薬剤の投与は、taxol、抗VEGF剤、または白金系薬剤の投与よりも強い毒性を生成せず、白金系薬剤は、カルボプラチンまたはシスプラチンである。

【0025】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間に1回または4週間に1回投与される。一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、約4mg/kg調整理想体重（AIBW）の用量で、約5mg/kg AIBWの用量で、または約6mg/kg AIBWの用量で投与される。

【0026】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、週に1回投与される。一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、約1.1mg/kg AIBW、約1.8mg/kg AIBW、約2.0mg/kg AIBW、または約2.5mg/kg AIBWの用量で投与される。

【0027】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、2週間に1回投与される。一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、約2.0mg/kg AIBW、約2.5mg/kg AIBW、約3.0mg/kg AIBW、約3.5mg/kg AIBW、または約4.0mg/kg AIBWの用量で投与される。

【0028】

一例では、抗VEGF剤は、VEGFまたはVEGF受容体に結合する抗体またはその抗原結合断片を含む。一例では、VEGFに結合する抗体またはその抗原結合断片は、ベバシズマブである。一例では、VEGFに結合する抗体またはその抗原結合断片は、ベバシズマブに非常に類似しており、ベバシズマブと比較して、安全性及び有効性に関して臨床的に意味のある差異を有さない（例えば、ABP 215（Amgen）、BCD-021（Biocad））。

【0029】

一例では、抗VEGF剤は、チロシンキナーゼ阻害剤を含む。一例では、チロシンキナーゼ阻害剤は、セジラニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、バタラニブ、セマクサニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ラムシルマブ、及びアフリベルセプトからなる群より選択される。

【0030】

一例では、抗VEGF剤は、可溶型VEGF受容体を含む。一例では、可溶型VEGF受容体は、VEGF-TRAPである。

【0031】

一例では、抗VEGF剤は、3週間に1回または2週間に1回投与される。一例では、

10

20

30

40

50

抗VEGF剤は、約15mg/kg、約10mg/kg、または約7.5mg/kgの用量で投与される。

【0032】

一例では、ベバシズマブは、15mg/kgの用量で3週間に1回投与される。一例では、ベバシズマブは、10mg/kgの用量で2週間に1回投与される。

【0033】

一例では、白金系薬剤は、カルボプラチンである。一例では、カルボプラチンは、3週間に1回投与される。一例では、カルボプラチンは、4mg/ml・分、5mg/ml分、6mg/ml分、または7mg/ml分の曲線下面積(AUC)を得る用量で投与される。

10

【0034】

一例では、白金系薬剤は、シスプラチンである。一例では、シスプラチンは、3週間毎または4週間に1回投与される。一例では、シスプラチンは、約50~70mg/m²、約75~100mg/m²、または約100mg/m²の用量で投与される。

【0035】

一例では、ドキソルビシンは、ペグ化ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、またはペグ化リポソームドキソルビシンである。一例では、ドキソルビシンは、4週間に1回投与される。一例では、ドキソルビシンは、30mg/m²、35mg/m²、40mg/m²、45mg/m²、または50mg/m²の用量で投与される。

【0036】

一例では、抗VEGF剤はベバシズマブであり、ベバシズマブは、15mg/kgの用量で3週間に1回投与され、免疫複合体(例えば、IMGN853)は、4mg/kg AIBWの用量で3週間に1回投与される。一例では、抗VEGF剤はベバシズマブであり、ベバシズマブは、15mg/kgの用量で3週間に1回投与され、免疫複合体(例えば、IMGN853)は、5mg/kg AIBWの用量で3週間に1回投与される。一例では、抗VEGF剤はベバシズマブであり、ベバシズマブは、15mg/kgの用量で3週間に1回投与され、免疫複合体(例えば、IMGN853)は、6mg/kg AIBWの用量で3週間に1回投与される。

20

【0037】

一例では、抗VEGF剤はベバシズマブであり、ベバシズマブは、10mg/kgの用量で2週間に1回投与され、免疫複合体(例えば、IMGN853)は、4mg/kg AIBWの用量で4週間に1回投与される。一例では、抗VEGF剤はベバシズマブであり、ベバシズマブは、10mg/kgの用量で2週間に1回投与され、免疫複合体(例えば、IMGN853)は、5mg/kg AIBWの用量で4週間に1回投与される。一例では、抗VEGF剤はベバシズマブであり、ベバシズマブは、10mg/kgの用量で2週間に1回投与され、免疫複合体(例えば、IMGN853)は、6mg/kg AIBWの用量で4週間に1回投与される。

30

【0038】

一例では、カルボプラチンは、ベバシズマブ(bevacizumab)及び免疫複合体(例えば、IMGN853)と投与される。一例では、カルボプラチンは、3週間に1回投与される。一例では、カルボプラチンは、4mg/ml・分、5mg/ml分、6mg/ml分、または7mg/ml分の曲線下面積(AUC)を得る用量で投与される。

40

【0039】

一例では、白金系薬剤はカルボプラチンであり、カルボプラチンは、4mg/ml・分のAUCを得るように3週間に1回投与され、免疫複合体(例えば、IMGN853)は、4mg/kg AIBWの用量で3週間に1回投与される。

【0040】

一例では、白金系薬剤はカルボプラチンであり、カルボプラチンは、4mg/ml・分のAUCを得るように3週間に1回投与され、免疫複合体(例えば、IMGN853)は、5mg/kg AIBWの用量で3週間に1回投与される。

50

【0041】

一例では、白金系薬剤はカルボプラチンであり、カルボプラチンは、 5 mg/ml ・分のAUCを得るように3週間に1回投与され、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、 5 mg/kg AIBWの用量で3週間に1回投与される。

【0042】

一例では、白金系薬剤はカルボプラチンであり、カルボプラチンは、 5 mg/ml ・分のAUCを得るように3週間に1回投与され、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、 6 mg/kg AIBWの用量で3週間に1回投与される。

【0043】

一例では、ドキソルビシンはペグ化リポソームドキソルビシン（PLD）であり、PLDは、約 30 mg/m^2 の用量で4週間に1回投与され、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、 4 mg/kg AIBWの用量で4週間に1回投与される。

10

【0044】

一例では、ドキソルビシンはPLDであり、PLDは、約 30 mg/m^2 の用量で4週間に1回投与され、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、 5 mg/kg AIBWの用量で4週間に1回投与される。

【0045】

一例では、ドキソルビシンはPLDであり、PLDは、約 40 mg/m^2 の用量で4週間に1回投与され、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、 5 mg/kg AIBWの用量で4週間に1回投与される。

20

【0046】

一例では、ドキソルビシンはPLDであり、PLDは、約 40 mg/m^2 の用量で4週間に1回投与され、免疫複合体（例えば、IMGN853）は、 6 mg/kg AIBWの用量で4週間に1回投与される。

【0047】

一例では、癌は、卵巣、腹膜、卵管、子宮内膜、または肺癌である。

【0048】

一例では、癌は、卵巣癌である。一例では、卵巣癌は、上皮性卵巣癌である。一例では、卵巣癌は、白金耐性、再発、または難治性である。

【0049】

一例では、癌は、白金難治性である。一例では、癌は、原発性白金難治性である。一例では、癌は、白金感受性である。

30

【0050】

一例では、癌は、白金耐性再発上皮性卵巣癌、卵管癌、または原発性腹膜癌である。

【0051】

一例では、癌は卵巣癌であり、投与は、CA125の低減をもたらす。一例では、腹膜癌は、原発性腹膜癌である。一例では、子宮内膜癌は、漿液性子宮内膜癌である。一例では、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、腺癌、及び細気管支肺胞上皮癌からなる群より選択される。

【0052】

一例では、癌は、ベバクジマブ（bevacuzimab）を用いて以前に処置されている。一例では、癌は、ベバクジマブを用いて以前に処置されることがない（すなわち、患者は、「ベバクジマブナティブ」である）。

40

【0053】

一例では、癌は、転移性または進行性である。

【0054】

一例では、癌は、FOLR1を発現する。一例では、FOLR1発現は、免疫組織化学（IHC）により測定される。一例では、IHCは、少なくとも1不均質、少なくとも1均質、少なくとも2不均質、少なくとも2均質、または少なくとも3不均質の染色スコアを有する。一例では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも25%、少なくとも33%

50

、少なくとも50%、少なくとも66%、または少なくとも75%は、少なくとも2（中程度）のIHC染色スコアを有する。一例では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも25%、少なくとも33%、少なくとも50%、少なくとも66%、または少なくとも75%は、少なくとも3のIHC染色スコアを有する。

【0055】

一例では、本方法は、ステロイドを患者に投与することをさらに含む。一例では、ステロイドは、デキサメタゾンである。一例では、ステロイドは、点眼薬にて投与される。一例では、点眼薬は、防腐剤を含まない、潤滑点眼薬である。

【0056】

一例では、免疫複合体（例えば、IMGN853）及び抗VEGF剤、白金系薬剤、ドキソルビシン、またはその組み合わせは、別々の医薬組成物にて投与される。

10

【0057】

キットも本明細書に提供する。一例では、キットは、FOLR1に結合する免疫複合体であって、配列番号9のVH CDR1配列、配列番号10のVH CDR2配列、及び配列番号12のVH CDR3配列、ならびに配列番号6のVL CDR1配列、配列番号7のVL CDR2配列、及び配列番号8のVL CDR3配列を含む抗体またはその抗原結合断片を含む前記免疫複合体；ならびに抗VEGF剤、白金系薬剤、またはドキソルビシン；ならびに免疫複合体を、抗VEGF剤、白金系薬剤、またはドキソルビシンと投与するための使用説明書を含む。一例では、抗VEGF剤は、抗VEGF抗体である。一例では、抗VEGF抗体は、ベバシズマブである。一例では、抗VEGF剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一例では、チロシンキナーゼ阻害剤は、セジラニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、バタラニブ、セマクサニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ラムシルマブ、及びアフリベルセプトからなる群より選択される。一例では、抗VEGF剤は、可溶性VEGF受容体である。一例では、可溶性VEGF受容体は、VEGF-TRAPである。一例では、白金系薬剤は、カルボプラチンまたはシスプラチンである。一例では、ドキソルビシンは、ペグ化リポソームドキソルビシンである。一例では、免疫複合体は、IMGN853である。

20

【0058】

癌を有するヒト対象に使用説明する方法も本明細書に提供する。一例では、本方法は、FOLR1に結合する免疫複合体（例えば、IMGN853）及び抗VEGF剤、白金系薬剤、ドキソルビシン、またはその組み合わせを用いた癌処置を受けるための使用説明を提供することを含む。一例では、抗VEGF剤は、抗VEGF抗体である。一例では、抗VEGF抗体は、ベバシズマブである。一例では、抗VEGF剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一例では、チロシンキナーゼ阻害剤は、セジラニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、バタラニブ、セマクサニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ラムシルマブ、及びアフリベルセプトからなる群より選択される。一例では、抗VEGF剤は、可溶性VEGF受容体である。一例では、可溶性VEGF受容体は、VEGF-TRAPである。一例では、白金系薬剤は、カルボプラチンまたはシスプラチンである。一例では、ドキソルビシンは、ペグ化リポソームドキソルビシンである。一例では、免疫複合体は、IMGN853である。

30

40

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目1）

癌を有する患者を処置するための方法であって、それを必要とする前記患者に、葉酸受容体1（FOLR1）に結合する免疫複合体であって、配列番号9の重鎖可変領域（VH）相補性決定領域（CDR）1配列、配列番号10のVH CDR2配列、及び配列番号12のVH CDR3配列、ならびに配列番号6の軽鎖可変領域（VL）CDR1配列、配列番号7のVL CDR2配列、及び配列番号8のVL CDR3配列を含む抗体またはその抗原結合断片を含む前記免疫複合体と、抗VEGF剤、白金系薬剤、ドキソルビシン、またはその組み合わせを投与することを含む、前記方法。

50

(項目 2)	
前記免疫複合体が、前記抗 V E G F 剤と併用投与される、項目 1 に記載の方法。	
(項目 3)	
前記免疫複合体が、前記白金系薬剤と併用投与される、項目 1 に記載の方法。	
(項目 4)	
前記免疫複合体が、前記ドキソルビシンと併用投与される、項目 1 に記載の方法。	
(項目 5)	
前記免疫複合体が、前記抗 V E G F 剤及び前記白金系薬剤と併用投与される、項目 1 に記載の方法。	
(項目 6)	10
前記免疫複合体が、前記抗 V E G F 剤及び前記ドキソルビシンと併用投与される、項目 1 に記載の方法。	
(項目 7)	
前記免疫複合体が、前記白金系薬剤及び前記ドキソルビシンと併用投与される、項目 1 に記載の方法。	
(項目 8)	
F O L R 1 に結合する前記免疫複合体が、配列番号 3 の配列を含む V H 及び配列番号 5 の配列を含む V L を含む抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 9)	20
前記抗体または抗原結合断片が、h u M o v 1 9 である、項目 8 に記載の方法。	
(項目 1 0)	
前記免疫複合体が、細胞毒素を含み、前記細胞毒素がマイタンシノイドである、項目 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 1 1)	
前記マイタンシノイドが、D M 4 である、項目 1 0 に記載の方法。	
(項目 1 2)	
前記免疫複合体が、リンカーを含み、前記リンカーがスルホー S P D B である、項目 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 1 3)	30
前記免疫複合体が、I M G N 8 5 3 である、項目 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 1 4)	
前記投与が、第一選択療法である、項目 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 1 5)	
前記免疫複合体が、静脈内または腹膜内投与される、項目 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 1 6)	
前記抗 V E G F 剤、前記白金系薬剤、前記ドキソルビシン、またはその組み合わせと前記免疫複合体の投与が、相乗効果を生成する、項目 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。	40
(項目 1 7)	
前記免疫複合体及び前記抗 V E G F 剤の投与が、前記免疫複合体単独または前記抗 V E G F 剤単独の投与よりも強い毒性を生成しない、項目 1、2、5、6、及び 8 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 1 8)	
前記免疫複合体及び前記白金系薬剤の投与が、前記免疫複合体単独または前記白金系薬剤単独の投与よりも強い毒性を生成しない、項目 1、3、5、及び 8 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 1 9)	50

前記免疫複合体及び前記ドキソルビシンの投与が、前記免疫複合体単独または前記ドキソルビシン単独の投与よりも強い毒性を生成しない、項目1、4、及び6～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記免疫複合体、前記抗VEGF剤、及び前記白金系薬剤の投与が、taxol、前記抗VEGF剤、及び／または前記白金系薬剤の投与よりも強い毒性を生成せず、前記白金系薬剤が、カルボプラチンまたはシスプラチンである、項目5及び8～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記免疫複合体が、3週間に1回または4週間に1回投与される、項目1～20のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目22)

前記免疫複合体が、約4mg/kg調整理想体重(AIBW)の用量で、約5mg/kg AIBWの用量で、または約6mg/kg AIBWの用量で投与される、項目1～21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記免疫複合体が、週に1回投与される、項目1～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記免疫複合体が、約1.1mg/kg AIBW、約1.8mg/kg AIBW、約2.0mg/kg AIBW、または約2.5mg/kg AIBWの用量で投与される、項目1～20及び23のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目25)

前記免疫複合体が、2週間に1回投与される、項目1～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記免疫複合体が、約2.0mg/kg AIBW、約2.5mg/kg AIBW、約3.0mg/kg AIBW、約3.5mg/kg AIBW、または約4.0mg/kg AIBWの用量で投与される、項目1～20及び25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記抗VEGF剤が、VEGFまたはVEGF受容体に結合する抗体またはその抗原結合断片を含む、項目1、2、5、6、8～17、及び20～26のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目28)

VEGFに結合する前記抗体またはその抗原結合断片が、ペバシズマブである、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記抗VEGF剤が、チロシンキナーゼ阻害剤を含む、項目1、2、5、6、8～17、及び20～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記チロシンキナーゼ阻害剤が、セジラニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、バタラニブ、セマクサニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ラムシルマブ、及びアフリベルセプトからなる群より選択される、項目29に記載の方法。

40

(項目31)

前記抗VEGF剤が、可溶性VEGF受容体を含む、項目1、2、5、6、8～17、及び20～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

前記可溶性VEGF受容体が、VEGF-TRAPである、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記抗VEGF剤が、3週間に1回または4週間に1回投与される、項目1、2、5、

50

6、8～17、及び20～33のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

前記抗VEGF剤が、約15mg/kg、約10mg/kg、または約7.5mg/kgの用量で投与される、項目1、2、5、6、8～17、及び20～34のいずれか一項に記載の方法。

(項目35)

前記ベバシズマブが、15mg/kgの用量で3週間に1回投与される、項目28に記載の方法。

(項目36)

前記ベバシズマブが、10mg/kgの用量で2週間に1回投与される、項目28に記載の方法。

(項目37)

前記白金系薬剤が、カルボプラチンである、項目1、3、5、7～16、18、及び20～36のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

カルボプラチンが、3週間に1回投与される、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記カルボプラチンが、4mg/ml・分、5mg/ml分、6mg/ml分、または7mg/ml分の曲線下面積(AUC)を得る用量で投与される、項目37または38に記載の方法。

(項目40)

前記白金系薬剤が、シスプラチンである、項目1、3、5、7～16、18、及び20～36のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

シスプラチンが、3週間毎または4週間に1回投与される、項目40に記載の方法。

(項目42)

前記シスプラチンが、約50～70mg/m²、約75～100mg/m²、または約100mg/m²の用量で投与される、項目40または41に記載の方法。

(項目43)

ドキソルビシンが、ペグ化ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、またはペグ化リポソームドキソルビシンである、項目1、4、6～16、19、及び21～42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記ドキソルビシンが、4週間に1回投与される、項目1、4、6～16、19、及び21～43のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

前記ドキソルビシンが、30mg/m²、35mg/m²、40mg/m²、45mg/m²、または50mg/m²の用量で投与される、項目1、4、6～16、19、及び21～44のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

前記抗VEGF剤がベバシズマブであり、前記ベバシズマブが、15mg/kgの用量で3週間に1回投与され、前記免疫複合体が、4mg/kg AIBWの用量で3週間に1回投与される、項目1、2、5、6、及び8～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

前記抗VEGF剤がベバシズマブであり、前記ベバシズマブが、15mg/kgの用量で3週間に1回投与され、前記免疫複合体が、5mg/kg AIBWの用量で3週間に1回投与される、項目1、2、5、6、及び8～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

前記抗VEGF剤がベバシズマブであり、前記ベバシズマブが、15mg/kgの用量で3週間に1回投与され、前記免疫複合体が、6mg/kg AIBWの用量で3週間に

10

20

30

40

50

1回投与される、項目1、2、5、6、及び8～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記抗VEGF剤がペバシズマブであり、前記ペバシズマブが、 10 mg/kg の用量で2週間に1回投与され、前記免疫複合体が、 4 mg/kg AIBW の用量で4週間に1回投与される、項目1、2、5、6、及び8～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

前記抗VEGF剤がペバシズマブであり、前記ペバシズマブが、 10 mg/kg の用量で2週間に1回投与され、前記免疫複合体が、 5 mg/kg AIBW の用量で4週間に1回投与される、項目1、2、5、6、及び8～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

前記抗VEGF剤がペバシズマブであり、前記ペバシズマブが、 10 mg/kg の用量で2週間に1回投与され、前記免疫複合体が、 6 mg/kg AIBW の用量で4週間に1回投与される、項目1、2、5、6、及び8～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

カルボプラチンが投与される、項目46～50のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

カルボプラチンが、3週間に1回投与される、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記カルボプラチンが、 $4\text{ mg/ml}\cdot\text{分}$ 、 5 mg/ml分 、 6 mg/ml分 、または 7 mg/ml分 の曲線下面積(AUC)を得る用量で投与される、項目52または53に記載の方法。

(項目55)

前記白金系薬剤がカルボプラチンであり、前記カルボプラチンが、 $4\text{ mg/ml}\cdot\text{分}$ のAUCを得るように3週間に1回投与され、前記免疫複合体が、 4 mg/kg AIBW の用量で3週間に1回投与される、項目1、3、5、7～16、18、及び20のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

前記白金系薬剤がカルボプラチンであり、前記カルボプラチンが、 $4\text{ mg/ml}\cdot\text{分}$ のAUCを得るように3週間に1回投与され、前記免疫複合体が、 5 mg/kg AIBW の用量で3週間に1回投与される、項目1、3、5、7～16、18、及び20のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

前記白金系薬剤がカルボプラチンであり、前記カルボプラチンが、 $5\text{ mg/ml}\cdot\text{分}$ のAUCを得るように3週間に1回投与され、前記免疫複合体が、 5 mg/kg AIBW の用量で3週間に1回投与される、項目1、3、5、7～16、18、及び20のいずれか一項に記載の方法。

(項目58)

前記白金系薬剤がカルボプラチンであり、前記カルボプラチンが $5\text{ mg/ml}\cdot\text{分}$ のAUCを得るように3週間に1回投与され、前記免疫複合体が、 6 mg/kg AIBW の用量で3週間に1回投与される、項目1、3、5、7～16、18、及び20のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

前記ドキソルビシンがペグ化リポソームドキソルビシン(PLD)であり、前記PLDが、 30 mg/m^2 の用量で4週間に1回投与され、前記免疫複合体が、 4 mg/kg AIBW の用量で4週間に1回投与される、項目1、4、6～16、及び19のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

前記ドキソルビシンがペグ化リポソームドキソルビシン(PLD)であり、前記PLDが、 30 mg/m^2 の用量で4週間に1回投与され、前記免疫複合体が、 5 mg/kg AIBW の用量で4週間に1回投与される、項目1、4、6～16、及び19のいずれ

10

20

30

40

50

か一項に記載の方法。

(項目 6 1)

前記ドキソルビシンがペグ化リポソームドキソルビシン (P L D) であり、前記 P L D が約 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で 4 週間に 1 回投与され、前記免疫複合体が、 $5 \text{ mg} / \text{kg}$ A I B W の用量で 4 週間に 1 回投与される、項目 1、4、6 ~ 1 6、及び 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記ドキソルビシンがペグ化リポソームドキソルビシン (P L D) であり、前記 P L D が、約 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で 4 週間に 1 回投与され、前記免疫複合体が、 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ A I B W の用量で 4 週間に 1 回投与される、項目 1、4、6 ~ 1 6、及び 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 6 3)

前記癌が、卵巣、腹膜、卵管、子宮内膜、または肺の癌である、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記癌が、卵巣癌である、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記卵巣癌が、上皮性卵巣癌である、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記卵巣癌が、白金耐性、再発、または難治性である、項目 6 4 または 6 5 に記載の方法。

20

(項目 6 7)

前記投与が、C A 1 2 5 の低減をもたらす、項目 6 4 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記腹膜癌が、原発性腹膜癌である、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記子宮内膜癌が、漿液性子宮内膜癌である、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記肺癌が、非小細胞肺癌 (N S C L C)、腺癌、及び細気管支肺胞上皮癌からなる群より選択される、項目 6 3 に記載の方法。

30

(項目 7 1)

前記癌が、F O L R 1 を発現する、項目 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 2)

前記 F O L R 1 発現が、免疫組織化学 (I H C) により測定される、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記 I H C が、少なくとも 1 不均質、少なくとも 1 均質、少なくとも 2 不均質、少なくとも 2 均質、または少なくとも 3 不均質の染色スコアを有する、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記患者から得た試料中の細胞の少なくとも 2 5 %、少なくとも 5 0 %、または少なくとも 7 5 % が、少なくとも 2 の免疫組織化学 (I H C) スコアを有する、項目 7 1 に記載の方法。

40

(項目 7 5)

前記患者から得た試料中の細胞の少なくとも 2 5 %、少なくとも 5 0 %、または少なくとも 7 5 % が、少なくとも 3 の免疫組織化学 (I H C) スコアを有する、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 6)

ステロイドを前記患者に投与することをさらに含む、項目 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

50

(項目 77)	
前記ステロイドがデキサメタゾンである、項目 76 に記載の方法。	
(項目 78)	
前記免疫複合体及び前記抗 VEGF 剤、白金系薬剤、ドキソルビシン、またはその組み合わせが、別々の医薬組成物にて投与される、項目 1～77 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 79)	
前記癌が、ペバクジマブを用いて以前に処置されている、項目 1～13 及び 15～78 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 80)	10
前記癌が、ペバクジマブを用いて以前に処置されていない、項目 1～78 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 81)	
前記癌が、原発性白金難治性である、項目 1～80 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 82)	
前記癌が、白金耐性である、項目 1～80 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 83)	
前記癌が、白金感受性である、項目 1～65 及び 67～80 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 84)	20
前記癌が、転移性または進行性である、項目 1～83 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 85)	
投与が、第二選択療法である、項目 1～13 及び 15～84 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 86)	
前記投与が、第三選択療法である、項目 1～13 及び 15～84 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 87)	
前記患者から得た試料中の細胞の少なくとも 33% または少なくとも 66% が、少なくとも 2 の免疫組織化学 (IHC) スコアを有する、項目 71 に記載の方法。	30
(項目 88)	
前記患者から得た試料中の細胞の 33% でまたは少なくとも 66% が、少なくとも 3 の免疫組織化学 (IHC) スコアを有する、項目 71 に記載の方法。	
(項目 89)	
FOLR1 に結合する免疫複合体であって、配列番号 9 の VH CDR1 配列、配列番号 10 の VH CDR2 配列、及び配列番号 12 の VH CDR3 配列、ならびに配列番号 6 の VL CDR1 配列、配列番号 7 の VL CDR2 配列、及び配列番号 8 の VL CDR3 配列を含む抗体またはその抗原結合断片を含む前記免疫複合体；ならびに抗 VEGF 剤、白金系薬剤、またはドキソルビシン；ならびに前記免疫複合体を、前記抗 VEGF 剤、前記白金系薬剤、またはドキソルビシンと投与するための使用説明書を含む、キット。	40
(項目 90)	
癌を有するヒト対象に使用説明する方法であって、FOLR1 に結合する免疫複合体及び抗 VEGF 剤、白金系薬剤、ドキソルビシン、またはその組み合わせを用いた癌処置を受けるための使用説明を提供することを含む、前記方法。	
(項目 91)	
前記抗 VEGF 剤が、抗 VEGF 抗体である、項目 89 または 90 に記載のキットまたは方法。	
(項目 92)	
前記抗 VEGF 抗体が、ペバシズマブである、項目 91 に記載のキットまたは方法。	50

(項目 9 3)

前記抗 V E G F 剤が、チロシンキナーゼ阻害剤である、項目 8 9 または 9 0 に記載のキットまたは方法。

(項目 9 4)

前記チロシンキナーゼ阻害剤が、セジラニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、バタラニブ、セマクサニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ラムシルマブ、及びアフリベルセプトからなる群より選択される、項目 9 3 に記載のキットまたは方法。

(項目 9 5)

前記抗 V E G F 剤が、可溶性 V E G F 受容体である、項目 8 9 または 9 0 に記載のキットまたは方法。

(項目 9 6)

前記可溶性 V E G F 受容体が、V E G F - T R A P である、項目 9 5 に記載のキットまたは方法。

(項目 9 7)

前記白金系薬剤が、カルボプラチンまたはシスプラチンである、項目 8 9 ～ 9 6 のいずれか一項に記載のキットまたは方法。

(項目 9 8)

前記ドキシソルビシンが、ペグ化リポソームドキシソルビシンである、項目 8 9 ～ 9 7 のいずれか一項に記載のキットまたは方法。

(項目 9 9)

前記免疫複合体が、I M G N 8 5 3 である、項目 8 9 ～ 9 8 のいずれか一項に記載のキットまたは方法。

(項目 1 0 0)

前記免疫複合体が I M G N 8 5 3 であり、前記免疫複合体が、 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ A I B W の用量で 3 週間に 1 回投与され、前記抗 V E G F 剤がベバシズマブであり、前記ベバシズマブが、 $15 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で 3 週間に 1 回投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記免疫複合体が I M G N 8 5 3 であり、前記免疫複合体が、 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ A I B W の用量で 3 週間に 1 回投与され、前記抗 V E G F 剤がベバシズマブであり、前記ベバシズマブが、 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で 4 週間に 2 回投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記免疫複合体が I M G N 8 5 3 であり、前記免疫複合体が、 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ A I B W の用量で 3 週間に 1 回投与され、前記白金系薬剤がカルボプラチンであり、前記カルボプラチンが、 $5 \text{ mg} / \text{ml} \cdot \text{分}$ の A U C を得るように 3 週間に 1 回投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記免疫複合体が I M G N 8 5 3 であり、前記免疫複合体が、 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ A I B W の用量で 3 週間に 1 回投与され、前記白金系薬剤がカルボプラチンであり、前記カルボプラチンが、 $6 \text{ mg} / \text{ml} \cdot \text{分}$ の A U C を得るように 3 週間に 1 回投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記免疫複合体が I M G N 8 5 3 であり、前記免疫複合体が、 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ A I B W の用量で 4 週間に 1 回投与され、前記ドキシソルビシンがペグ化リポソームドキシソルビシン (P L D) であり、前記 P L D が、 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で 4 週間に 1 回投与される、項目 1 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】【0059】

【図 1】 I M G N 8 5 3 ($5 \text{ mg} / \text{kg}$)、ペグ化リポソームドキシソルビシン (P L D) ($4 \text{ mg} / \text{kg}$)、及び I M G N 8 5 3 + P L D 併用療法の、上皮性卵巣癌腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を示す。

10

20

30

40

50

【図2A】IMGN853 (5 mg/kg)、ベバシズマブ (5 mg/kg)、及びIMGN853 + ベバシズマブ併用療法の、漿液性卵巣癌腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を示す。

【図2B】IMGN853 (2.5 mg/kg)、ベバシズマブ (5 mg/kg)、及びIMGN853 + ベバシズマブ併用療法の、漿液性卵巣癌腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を示す。

【図3】IMGN853 (1.25 mg/kg)、パクリタキセル (10 mg/kg)、ベバシズマブ (5 mg/kg)、IMGN853 + ベバシズマブ併用療法、及びパクリタキセル + ベバシズマブ併用療法の、漿液性卵巣癌腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を示す。

【図4】IMGN853 (5 mg/kg)、ベバシズマブ (5 mg/kg)、及びIMGN853 + ベバシズマブ併用療法の、上皮性卵巣癌腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を示す。

【図5】IMGN853 (5 mg/kg)、パクリタキセル (10 mg/kg)、ベバシズマブ (5 mg/kg)、パクリタキセル + ベバシズマブ併用療法、及びIMGN853 + ベバシズマブ併用療法の、上皮性卵巣癌腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を示す。

【図6】IMGN853 (3 mg/kg)、IMGN853 (1.5 mg/kg)、ベバシズマブ (5 mg/kg)、IMGN853 (3 mg/kg) + ベバシズマブ併用療法、及びIMGN853 (1.5 mg/kg) + ベバシズマブ併用療法の、非小細胞肺癌腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を示す。

【図7】IMGN853 (5 mg/kg) + カルボプラチン (100 mg/kg) 併用療法、IMGN853 (5 mg/kg) + カルボプラチン (100 mg/kg) + ベバシズマブ (5 mg/kg) 三重併用療法、パクリタキセル (10 mg/kg) + カルボプラチン (100 mg/kg) 併用療法、及びパクリタキセル (100 mg/kg) + カルボプラチン (100 mg/kg) + ベバシズマブ (5 mg/kg) 三重併用療法の、非小細胞肺癌腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を示す。

【図8】IMGN853 (2.5 mg/kg)、セジラニブ (1.5 mg/kg)、及びIMGN853 + セジラニブ併用療法の、漿液性卵巣癌腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性を示す。

【図9A】段階的濃度のIMGN853、カルボプラチン、または両方で処置したIGROV-1細胞及び増殖に与えるその効果を示す。併用係数(CI)は、中央値効果分析 (median effect analysis) を使用して算出した。2つの独立した実験からのデータを示し、薬物濃度の範囲について決定し、効果率(Fa)は0.4~0.7である。点線より下にあるデータ点は、薬物対間の相乗効果を表す。

【図9B】カルボプラチン (20 µM) またはIMGN853 (8 nM) を用いて、単独及び組み合わせの両方で、6時間にわたって処置したIGROV-1細胞を示す。細胞を洗浄し、細胞周期分布を、薬物を含まない培地での24時間の培養後に決定した。

【図9C】カルボプラチン (40 µM) またはIMGN853 (16 nM) に、単独または組み合わせで、6時間曝露され、薬物を含まない培地にてさらに18時間インキュベートしたIGROV-1細胞を示す。細胞の抽出物を、示すようにγH2AXまたはアクチン (負荷対照) に関してイムノプロットした。

【図9D】IMGN853 (2.5 mg/kg) またはカルボプラチン (80 mg/kg) の、単独及び組み合わせ (n=7マウス/群) での、SCIDマウスにて樹立された白金感受性卵巣癌患者由来の異種移植片(PDX)における抗腫瘍活性を示す。データは、平均及び平均の標準誤差(SEM)として、各時点に関して表す。

【図9E】2回の連続した、週に1回用量のビヒクル、カルボプラチン (80 mg/kg、腹腔内) プラスパクリタキセル (10 mg/kg)、カルボプラチンプラスPLD (4 mg/kg)、またはカルボプラチンプラスIMGN853 (5 mg/kg) の、白金感受性PDX腫瘍を有するマウス (n=7マウス/群) における抗腫瘍活性を示す。

【図10A】漸増濃度のIMGN853、ドキソルビシン、または両方で処置したIGROV-1細胞、及び増殖に与えるその効果を示す。併用計数(CI)は、中央値効果分析

10

20

30

40

50

(median effect analysis) を使用して算出した。3つの独立した実験からのデータを示し、点線より下にあるデータ点は、薬物対間の相乗効果を表す。

【図10B】ドキソルビシン(200 nM)またはIMGN853(8 nM)を用いて、単独及び組み合わせの両方で、6時間にわたって処置したIGROV-1細胞を示す。細胞を洗浄し、細胞周期分布を、薬物を含まない培地での24時間の培養後に決定した。

【図10C】2回の連続した、週に1回用量のIMGN853(5 mg/kg)及びPLD(4 mg/kg)単独または組み合わせ(n=8マウス/群)での、SCIDマウスにて樹立された白金耐性卵巣癌PDXにおける抗腫瘍活性を示す。データは、平均及びSEMとして、各時点に関して表す。

【図10D】週に2回測定されるマウスの体重を示す。平均値を、ビヒクル対照に対してプロットする。

10

【図11A】単回5 mg/kg用量、または2回の連続した週に1回用量の2.5 mg/kg(QW×2)として投与される、IMGN853(3 mg/kg)単独またはベバシズマブとの組み合わせの、樹立されたOV-90異種移植片を有するマウス(n=7マウス/群)における抗腫瘍活性を示す。

【図11B】2回の連続した週に1回用量のベバシズマブ(5 mg/kg)を、単独またはパクリタキセル(10 mg/kg)もしくはIMGN853(5 mg/kg)のいずれかと組み合わせて受ける白金耐性卵巣癌PDXを有するマウスにおける試験の終了時に測定した腫瘍体積及び処置群に従ってプロットした個別の腫瘍サイズを示す。腫瘍成長を、102日までモニターした。* P=0.011; ** P<0.018; ns、有意差無し(ウィルコクソン検定、調整無し)。

20

【図12A】単回用量のビヒクル、IMGN853(2.5 mg/kg)、ベバシズマブ(5 mg/kg)、またはIMGN853プラスベバシズマブで処置したOV-90腫瘍を有するマウス、及びその4日後に回収した腫瘍を示す。組織学的染色(H&E)により、併用処置マウスからの腫瘍中の、大きな、中央壊死領域の存在が明らかになった。元の倍率、4倍;スケールバー、2 mm(併用パネルについて、600 µm)。

【図12B】示すようにγH2AXまたはアクチン(負荷対照)に関してイムノプロットした腫瘍抽出物を示す。

【図12C】4日目の腫瘍組織におけるCD31発現(上パネル)及びマイタンシン検出(抗MAY;下パネル)の免疫組織化学評価を示す。各群について、3腫瘍のうち1つから代表的な顕微鏡写真を示す。元の倍率、20倍;スケールバー、200 µm。

30

【発明を実施するための形態】

【0060】

本発明は、抗FOLR1免疫複合体と、抗VEGF剤、白金系薬剤、ドキソルビシン、またはその組み合わせの組み合わせ、及び癌の処置におけるその組み合わせの使用を提供する。

【0061】

I. 定義

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語及び語句を下に定義する。

【0062】

40

本明細書で使用する時、「FOLR1」という用語は、別段の指定がない限り、任意の未変性ヒトFOLR1ポリペプチドを表す。FOLR1は、「ヒト葉酸受容体1」、「葉酸受容体アルファ(FR-α)」、及び「FRα」とも称される。「FOLR1」という用語は、「完全長」のプロセッシングされていないFOLR1ポリペプチド、ならびに細胞内でのプロセッシングからもたらされる任意の形態のFOLR1ポリペプチドを包含する。この用語はまた、FOLR1の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体及び対立遺伝子変異体によりコードされるものを包含する。本明細書に記載のFOLR1ポリペプチドは、ヒト組織型もしくは別の起源など種々の起源から単離するか、または組み換えもしくは合成法によって調製することができる。具体的に示す場合、「FOLR1」は、FOLR1ポリペプチドをコードする核酸を表すために使用することができる。ヒトF

50

OLR1配列は公知であり、例えば、UniProtKBアクセッション番号P15328（イソ型を含む）にて公開されている配列を含む。本明細書で使用するときに、「ヒトFOLR1」という用語は、配列番号1の配列を含むFOLR1を表す。

【0063】

「VEGF」という用語は、本明細書で使用するときに、別段の指定がない限り、任意の未変性ヒトVEGFポリペプチドを表す。VEGFは、血管内皮成長因子-A、VEGF-A、血管透過性因子、及びVPFとも称される。「VEGF」という用語は、「完全長」のプロセシングされていないVEGFポリペプチド、ならびに細胞内でのプロセシングからもたらされる任意の形態のVEGFポリペプチドを包含する。この用語はまた、VEGFの天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体及び対立遺伝子変異体によりコードされるものを包含する。本明細書に記載のVEGFポリペプチドは、ヒト組織型もしくは別の起源など種々の起源から単離するか、または組み換えもしくは合成法によって調製することができる。具体的に示す場合、「VEGF」は、VEGFポリペプチドをコードする核酸を表すために使用することができる。ヒトVEGF配列は公知であり、例えば、UniProtKBアクセッション番号P15692（イソ型を含む）にて公開されている配列を含む。

10

【0064】

「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも1つの抗原認識部位を通して、標的、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、または前述の組み合わせを認識し、それに特異的に結合する、免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用するときに、「抗体」という用語は、インタクテナポリクローナル抗体、インタクテナモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体を含む融合タンパク質、及び抗体が所望の生物学的活性を呈する限り任意の他の修飾された免疫グロブリン分子を包含する。抗体は、任意の5つの主要なクラスの免疫グロブリン：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMのもの、または、それぞれ、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと称される、それらの重鎖定常ドメインの同一性に基づいて、それらのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2）のものであることができる。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なった周知のサブユニット構造及び3次元構成を有する。抗体は、裸であるか、または毒素、放射性同位体等の他の分子にコンジュゲートされることができる。

20

30

【0065】

「抗体断片」という用語は、インタクト抗体の一部分を表す。「抗原結合断片」は、抗原に結合するインタクト抗体の一部分を表す。抗原結合断片は、インタクト抗体の抗原決定可変領域を含有することができる。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片、線状抗体、ならびに一本鎖抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0066】

「遮断」抗体または「拮抗」抗体は、FOLR1またはVEGFなど、それが結合する抗原の生物学的活性を阻害または減少させるものである。いくつかの実施形態では、遮断抗体または拮抗抗体は、抗原の生物学的活性を実質的または完全に阻害する。生物学的活性は、10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%、またさらには100%減少させることができる。

40

【0067】

「抗FOLR1抗体」または「FOLR1に結合する抗体」という用語は、FOLR1を標的とすることにおいて、抗体が診断及び／または治療薬として有用であるように十分な親和性をもって、FOLR1と結合することができる抗体を表す（例えば、huMOV19（M9346A）抗体）。無関係の非FOLR1タンパク質への抗FOLR1抗体の結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定して、FOLR1への抗体の結合の約10%未満であり得る。

50

【0068】

「抗VEGF剤」という用語は、VEGF経路を阻害することができる薬剤を表す。抗VEGF剤は、例えば、抗VEGF抗体（例えば、ベバシズマブ、ABP 215（Amgen）、BCD-021（Biocad）、等）または抗VEGFR抗体（例えば、ラムシルマブ）、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）（例えば、セジラニブもしくはRECENTIN（登録商標）（IPR Pharmaceuticals Inc.）、Nikolinakos et al., J. Thoracic Oncology 3(6) Suppl. 2: S131-S134（2008）を参照されたい）、及び可溶性VEGF受容体（例えば、VEGF-Trap；例えば、Holash et al., PNAS 99(17) 11393-11398（2002）を参照されたい）を含む。

10

【0069】

「抗VEGF抗体」または「VEGFに結合する抗体」という用語は、VEGFを標的とすることにおいて、抗体が治療薬として有用であるように十分な親和性をもって、VEGFと結合することができる抗体を表す（例えば、ベバシズマブ）。無関係の非VEGFタンパク質への抗VEGF抗体の結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定して、VEGFへの抗体の結合の約10%未満であり得る。ある特定の実施形態では、VEGFに結合する抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、または $\leq 0.1 \text{ nM}$ の解離定数（Kd）を有する。ある特定の実施形態では、VEGFに結合する抗体またはその抗原結合断片は、ベバシズマブである。ある特定の実施形態では、VEGFに結合する抗体またはその抗原結合断片は、ベバシズマブに非常に類似しており、ベバシズマブと比較して、安全性及び有効性に関して臨床的に意味のある差異を有さない（例えば、ABP 215（Amgen）、BCD-021（Biocad））。

20

【0070】

「ベバシズマブ」という用語は、特定の抗VEGF抗体を表す。ベバシズマブは、組換えヒト化モノクローナルIgG₁抗体であり、マウス抗VEGFモノクローナル抗体A. 4. 6. 1に由来する抗原結合相補性決定領域を含む（Presta et al., Cancer Res. 57: 4593-4599（1997）；米国特許第6, 054, 297号；米国特許第7, 365, 166号；米国特許第7, 622, 115号；米国特許第8, 778, 340号を参照されたい）。ベバシズマブは、Avastin（登録商標）（Genentech, Inc.）（同書）における有効成分である。

30

【0071】

「パクリタキセル」または「PAC」という用語は、CAS登録番号33069-62-4に関連する化合物を表す。パクリタキセルは、TAXOL（登録商標）（Bristol-Myers Squibb Company）、Onxol、及びABRAXANE（登録商標）（Abraxis Bioscience, LLC）における有効成分である。パクリタキセルは、チューブリンと結合し、微小管の分解を阻害して細胞分裂を防止し、アポトーシスを誘導する、有糸分裂阻害化学療法剤であると考えられている。

【0072】

「白金系薬剤」という用語は、白金をベースとする化学療法剤を表す。白金系薬剤は、シスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチンを含む。

40

【0073】

「シスプラチン」という用語は、CAS登録番号15663-27-1に関連する化合物を表す。シスプラチンは、PLATINOL（登録商標）（Bristol-Myers Company）における有効成分であり、シスプラチンは、「シスプラチナム」とも称される。シスプラチンは、DNA中の求核性基に結合し、鎖内及び鎖間DNA架橋、ならびにDNA-タンパク質架橋を引き起こし、これがアポトーシス及び細胞成長阻害をもたらす、白金を含有するアルキル化化学療法剤であると考えられている。

【0074】

「カルボプラチン」または「カルボ」という用語は、CAS登録番号41575-94

50

ー4に関連する化合物を表す。カルボプラチンは、PARAPLATIN（登録商標）（Bristol-Myers Squibb Co., Corp.）における有効成分である。カルボプラチンは、2つのアンモニア基及びシクロブタジカルボキシル残基と錯体化した白金原子を含有する。この薬剤は細胞内で活性化されて、DNA中のGCリッチ部位などの求核基に結合する反応性白金錯体を形成し、それにより鎖内及び鎖間DNA架橋ならびにDNA-タンパク質架橋を誘導する。これらのカルボプラチン誘導性DNA及びタンパク質作用は、アポトーシス及び細胞成長阻害をもたらす。この薬剤は、その親化合物であるシスプラチンと同様の殺腫瘍活性を有するが、より安定で毒性が低い。

【0075】

「ドキシソルビシン」という用語は、CAS登録番号23214-92-8に関連する化合物を表す。ドキシソルビシンは、「ヒドロキシダウノルビシン」または「塩酸ドキシソルビシン」とも称される。ドキシソルビシンは、「アドリアマイシン」及び「ルベックス」における有効成分である。リポソームドキシソルビシン（すなわち、脂質球またはリポソームに封入されたドキシソルビシン）は、MYOCET（登録商標）（Cephalon UK, Ltd.）における有効成分である。PEG化リポソームドキシソルビシン（PLD）（ポリエチレングリコールポリマーが付着しているリポソームドキシソルビシン）は、DOXIL（登録商標）（Liposom Technology, Inc.）及び「Caelyx（登録商標）（Janssen）」における有効成分である。ドキシソルビシンは、DNAらせん内の塩基対間にインターカレートして、DNA複製を防止するアントラサイクリン系抗生物質化学療法剤であると考えられている。加えて、ドキシソルビシンは、トポイソメラーゼIIを阻害し、これがDNA複製中に増加した及び安定化した切断可能な酵素-DNA結合複合体をもたらす、続いて、二本鎖切断後のヌクレオチド鎖のライゲーションを防止する。ドキシソルビシンは、酸素フリーラジカルも形成し、細胞膜脂質の脂質過酸化に続いて細胞傷害作用を生じる。

【0076】

「処置の選択」または「治療の選択」という用語は、外科手術、放射線療法、化学療法、分化誘導療法、生物学的療法、免疫療法、または1つもしくは複数の抗癌剤（例えば、細胞傷害剤、抗増殖性化合物、及び／または血管新生阻害剤）の投与を含むことができるがこれらに限定されない、治療レジメンを表す。

【0077】

「第一選択処置」、「第一選択療法」、及び「フロントライン治療」という用語は、特定の状態、例えば、所与のタイプ及び段階の癌のための好ましい、標準的な初期処置を表す。これらの処置は、第一選択療法が十分に作用しない場合に試行される、「第二選択」療法とは異なる。「第三選択」療法は、第一選択療法及び第二選択療法が十分に作用しないときに試行される。

【0078】

例えば、本明細書に提供する抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキシソルビシンの組み合わせは、第一選択療法、第二選択療法（例えば、白金感受性または白金耐性の上皮性卵巣癌、卵管癌、または原発性腹膜癌を有する患者において）、または第三選択療法（例えば、白金感受性のまたは白金耐性の上皮性卵巣癌、卵管癌、または原発性腹膜癌を有する患者において）として施すことができる。本明細書に提供するFOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキシソルビシンの組み合わせは、0、1、2、3、4、5、6、またはそれ以上の治療の選択を、本明細書に記載のFOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキシソルビシンの組み合わせを用いた処置の前に受けている患者において、1つの治療の選択として施すことができる。本明細書に提供するFOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキシソルビシンの組み合わせは、少なくとも1、少なくとも2、または少なくとも3つの選択の治療を、本明細書に提供するFOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び

／またはドキソルビシンの組み合わせを用いた処置の前に受けている患者において、1つの治療の選択として施すことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供するFOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、または6以下の治療の選択を受けている患者において、1つの治療の選択として施すことができる。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するFOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、アジュバント療法またはネオアジュバント療法として施すことができる。

【0079】

「アジュバント療法」という用語は、外科手術後に施される全身療法を表す。アジュバント療法は、最も広い意味で、たとえ放射線検査または臨床検査によって癌細胞の拡散を検出することができなくても、拡散している可能性のある任意の癌細胞を死滅するための一次療法に加えて施される処置である。

【0080】

「ネオアジュバント療法」という用語は、外科手術の前に施される全身療法を表す。

【0081】

「IMGN853」という用語は、huMov19（M9346A）抗体、スルホSPDBリンカー、及びDM4マイタンシノイドを含有する本明細書に記載の免疫複合体を表す。huMov19（M9346A）抗体は、可変重鎖配列配列番号3及び可変軽鎖配列配列番号5を含む抗FOLR1抗体である。DM4は、N2'-デアセチル-N2'-（4-メルカプト-4-メチル-1-オキソペンチル）マイタンシンを表す。「スルホSPDB」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）リンカーを表す。

【0082】

「モノクローナル」抗体またはその抗原結合断片は、単一の抗原決定基、つまりエピートプの高度に特異的な認識及び結合に関与する、同種の抗体または抗原結合断片集団を表す。これは、異なる抗原決定基に向けられる異なる抗体を典型的に含む、ポリクローナル抗体とは対照的である。「モノクローナル」抗体またはその抗原結合断片という用語は、両インタクト及び完全長モノクローナル抗体、ならびに抗体断片（例えば、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv）、単鎖（scFv）突然変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む任意の他の修飾された免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル」抗体またはその抗原結合断片は、ハイブリドーマ、ファージ選択、組み換え発現、及びトランスジェニック動物によるものを含むがこれらに限定されない、任意の数の様式で作製された抗体またはその抗原結合断片を表す。

【0083】

「ヒト化」抗体またはその抗原結合断片という用語は、最小非ヒト（例えば、マウス）配列を含有する、特定の免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、またはそれらの断片である、非ヒト（例えば、マウス）抗体またはその抗原結合断片の形態を表す。典型的には、ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、相補性決定領域（CDR）からの残基が、所望の特異性、親和性、及び能力を有する、非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のCDRからの残基で置き換えられた、ヒト免疫グロブリンである（「CDRグラフト」）（Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988)）。いくつかの例では、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）残基は、所望の特異性、親和性、及び能力を有する非ヒト種からの抗体または断片内の対応する残基で置き換えられる。ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、抗体またはその抗原結合断片の特異性、親和性、及び／または能力を精錬及び最適化するために、Fvフレームワーク領域及び／または置き換えられた非ヒト残基内のいずれかにおけるさらなる残基の置換によって、さらに修飾されることができる。一般的に、ヒト化

10

20

30

40

50

抗体またはその抗原結合断片は、非ヒト免疫グロブリンに対応するCDR領域の全てまたは実質的に全てを含有する、少なくとも1つ、典型的には2つまたは3つの可変ドメインのうち、実質的に全てを含むことになるが、一方で、全てまたは実質的に全てのFR領域は、ヒト免疫グロブリンのコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、免疫グロブリン定常領域またはドメイン(Fc)の少なくとも一部分、典型的にはヒト免疫グロブリンのものを含むこともできる。ヒト化抗体を生成するために使用される方法の例は、米国特許第5,225,539号; Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973(1994)、及びRoguska et al., Protein Eng. 9(10):895-904(1996)に記載されている。いくつかの実施形態では、「ヒト化抗体」は、表面再構成(resurfaced)抗体である。

10

【0084】

抗体の「可変領域」は、単独または組み合わせのいずれかの、抗体の軽鎖の可変領域または抗体の重鎖の可変領域を表す。重鎖または軽鎖の可変領域は、各々、超可変領域としても公知の3つの相補性決定領域(CDR)によって接続される、4つのフレームワーク領域(FR)からなる。各鎖内のCDRは、FRによって近接して結合され、もう一方の鎖のCDRとともに、抗体の抗原結合部位の形成に貢献する。CDRを決定するための技法は少なくとも2つあり、それらは：(1)異種間配列変異性に基づく手法(すなわち、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.))、「Kabat」)；及び(2)抗原-抗体複合体の結晶学的研究に基づく手法(Al-lazikani et al., J. Molec. Biol. 273:927-948(1997))である。加えて、CDRを決定するために、これらの2つの手法の組み合わせを当該分野において使用する場合がある。

20

【0085】

Kabatの番号付けシステムは、概して、可変ドメイン(おおよそ軽鎖の残基1~107及び重鎖の残基1~113)内の残基を参照する場合に使用される(例えば、Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)) («Kabat」)。

30

【0086】

Kabatでのアミノ酸位置の番号付けとは、Kabat et al. (Sequences of Immunological Interest, (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.))、「Kabat」)における、抗体の編集の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用される番号付けシステムを表す。この番号付けシステムを使用することにより、実際の直線アミノ酸配列は、可変ドメインのFRもしくはCDRの短縮化、またはそこへの挿入に対応する、少数または追加のアミノ酸を含むことができる。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後ろに単一のアミノ酸挿入物(Kabatによる残基52a)、及び重鎖FR残基82の後ろに挿入された残基(例えば、Kabatによる残基82a、82b、及び82c等)を含むことができる。残基のKabat番号付けは、所与の抗体に対して、抗体の配列の相同性領域における、「標準的な」Kabat番号付け配列とのアライメントによって、決定することができる。Chothiaは、代わりに、構造的ループの位置について言及する(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987))。Kabat番号付け慣例を使用して番号付けした場合、ChothiaのCDR-H1ループの末端は、ループの長さに応じてH32~H34間で変化する(これは、Kabat番号付けスキームが、H35A及びH35Bに挿入を行うためであり；35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終了し；35Aのみが存在する場合、ループは33で終了し；35A及び35B

40

50

の両方が存在する場合、ループは34で終了する)。AbM超可変領域は、KabatのCDRとChothiaの構造的ループとの間の中間を表し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用される。

【表A】

ループ	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat 番号付け)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia 番号付け)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

10

【0087】

20

「ヒト」抗体またはその抗原結合断片という用語は、ヒトによって生成される抗体もしくはその抗原結合断片、または当該分野で公知の任意の方法を使用して製造される、ヒトによって生成される抗体もしくはその抗原結合断片に対応するアミノ酸配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片を意味する。ヒト抗体またはその抗原結合断片のこの定義には、インタクトまたは全長抗体及びその断片が含まれる。

【0088】

「キメラ」抗体またはその抗原結合断片という用語は、そのアミノ酸配列が、2つ以上の種に由来する、抗体またはその抗原結合断片を表す。典型的には、軽鎖及び重鎖の両方の可変領域は、所望の特異性、親和性、及び能力を有する哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ等）の1つの種に由来する抗体またはその抗原結合断片の可変領域に対応し、一方で、定常領域は、その種での免疫反応を誘発することを避けるために、別のもの（通常、ヒト）に由来する抗体またはその抗原結合断片における配列と相同である。

30

【0089】

「エピトープ」または「抗原決定基」という用語は、本明細書で互換可能に使用され、特定の抗体によって認識及び特異的に結合されることができる抗原の部分を表す。抗原がポリペプチドである場合、エピトープは、連続するアミノ酸、及びタンパク質の3次折り畳みによって並置される非連続のアミノ酸の両方から形成され得る。連続するアミノ酸から形成されたエピトープは、典型的に、タンパク質の変性時に保持されるが、一方で3次折り畳みによって形成されたエピトープは、典型的に、タンパク質の変性時に失われる。エピトープは、典型的に、固有の空間配座に、少なくとも3個、より一般的には少なくとも5または8～10個のアミノ酸を含む。

40

【0090】

「結合親和性」とは、概して、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位と、その結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有相互作用の合計の強度を表す。別段の指定がない限り、本明細書において使用するとき、「結合親和性」は、結合ペアのメンバー（例えば、抗体と抗原）間の1:1の相互作用を反映する、内在性の結合親和性を表す。分子Xの、そのパートナーYに対する親和性は、概して、解離定数(Kd)によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載のものを含む、当該分野で公知の一般的な方法によって測定することができる。低親和性抗体は、一般的に、ゆっくりと抗原に結合し、容易に解離する傾向にあるが、一方で、高親和性抗体は、一般的に、より速く抗原に結合し、よ

50

り長く結合された状態に留まる傾向にある。結合親和性を測定する種々の方法が、当該分野で公知であり、そのうちの任意のものを、本発明の目的に使用することができる。特定の例示的な実施形態を、以下に記載する。

【0091】

結合親和性に関して本明細書で使用するときの「またはそれよりも良好である」とは、分子とその結合パートナーとの間のより強い結合を表す。本明細書で使用するときの「またはそれよりも良好である」とは、より小さいK_d数値によって表される、より強い結合を表す。例えば、抗原に対する親和性が、「0.6 nMまたはそれよりも良好である」抗体は、その抗原に対する抗体の親和性が、<0.6 nM、すなわち、0.59 nM、0.58 nM、0.57 nM等、または0.6 nM未満の任意の数値である。

10

【0092】

「特異的に結合する」とは、一般的に、抗体が、その抗原結合ドメインを介してエピトープに結合すること、及びその結合が、抗原結合ドメインとエピトープとの間にいくらかの相補性をもたらすこと、を意味する。この定義に従って、抗体は、それが、その抗原結合ドメインを介して、あるエピトープに、無作為の無関係なエピトープに結合する場合よりも容易に結合する場合、そのエピトープに「特異的に結合する」と言われる。「特異性」という用語は、ある抗体があるエピトープに結合する相対的な親和性を規定するように本明細書にて使用される。例えば、抗体「A」は、所与のエピトープに対して、抗体「B」よりも高い特異性を有すると見なすことができるか、または抗体「A」は、関連するエピトープ「D」に対して有するものよりも、高い特異性でエピトープ「C」に結合すると

20

【0093】

「優先的に結合する」とは、抗体が、関連、類似、相同、または相似エピトープへの結合よりも容易に、あるエピトープに特異的に結合することを意味する。ゆえに、所与のエピトープに「優先的に結合」する抗体は、かかる抗体が関連エピトープと交差反応し得る場合であっても、関連エピトープよりもそのエピトープに結合する可能性が高い。

【0094】

抗体は、それが、エピトープへの参照抗体の結合をある程度妨害する程度まで、そのエピトープまたは重複エピトープに優先的に結合する場合、所与のエピトープへの参照抗体の結合を、「競合的に阻害する」と言われる。競合的阻害は、当該分野で公知の任意の方法、例えば、競合ELISAアッセイによって決定することができる。抗体は、所与のエピトープへの参照抗体の結合を、少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、または少なくとも50%、競合的に阻害すると言われ得る。

30

【0095】

本明細書で使用するとき、「実質的に類似」または「実質的に同じ」という語句は、当業者が、2つの値の間の差異を、前記値（例えば、K_d値）によって測定される生物学的特徴の範囲内に、生物学的及び／または統計学的有意性がほとんどないか、またはないとみなすような、2つの数値（一般的に、一方は本発明の抗体と関連し、他方は参照／比較抗体と関連する）間の十分に高い程度の類似性を意味する。前記2つの値の間の差異は、参照／比較抗体の値の関数として、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、または約10%未満であることができる。

40

【0096】

「単離された」ポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、天然に見られない形態のポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物である。単離されたポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物には、もはや天然に見られる形態ではない程度まで精製されているものが含まれる。いくつかの実施形態では、単離された抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、実質的に純粋である。

【0097】

本明細書で使用するとき、「実質的に純粋」とは、少なくとも50%純粋（すなわち、

50

混入物を含まない)、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも98%純粋、または少なくとも99%純粋な物質を表す。

【0098】

本明細書で使用する時、「免疫複合体」または「複合体」という用語は、細胞結合剤(すなわち、抗FOLR1抗体またはその断片)に連結し、一般式:C-L-Aによって定義され、式中、C=細胞毒素、L=リンカー、及びA=抗体またはその抗原結合断片、例えば、抗FOLR1抗体または抗体断片である、化合物またはその誘導体を表す。免疫複合体は、逆の順序の一般式:A-L-Cによって定義することもできる。

【0099】

「リンカー」は、安定した共有結合方式で、通常は(マイタンシノイドなどの)薬物である化合物を、(抗FOLR1抗体またはその断片などの)細胞結合剤と連結することができる任意の化学部分である。リンカーは、化合物または抗体が、活性に留まる条件下にて、例えば、ジスルフィド結合開裂に感受性であるか、または実質的に抵抗性であることができる。好適なリンカーは、当該分野で周知であり、例えば、ジスルフィド基チオエーテル基を含む。

【0100】

「癌」及び「癌性」という用語は、細胞の集団が、無秩序な細胞成長により特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を表すまたは示す。癌の例としては、癌腫、芽細胞腫、及び肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。かかる癌のより具体的な例としては、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、肺の扁平上皮癌腫、腹膜癌、例えば原発性腹膜癌(PPC)、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌(上皮性卵巣癌(EOC)及び進行性EOCを含む)、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌(または子宮癌腫)、唾液腺癌腫、非淡明腎細胞癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌腫、種々の型の頭頸部癌、骨、脳下垂体、精巣、及び脳の癌が挙げられる(例えば、米国特許第8,709,432号);米国特許第8,834,877号;Zwicke et al., Nano Reviews 3:18496-18506(2012)を参照されたい)。癌は、FOLR1を発現する癌(「FOLR1発現癌」または「FR α 陽性」癌)であることができる。

【0101】

「癌細胞」、「腫瘍細胞」という用語、及び同義語は、腫瘍細胞集団の大部分を構成する非腫瘍原性細胞及び腫瘍原性幹細胞(癌幹細胞)の両方を含む、腫瘍または前癌性病変に由来する細胞の全集団を表す。本明細書で使用する時、「腫瘍細胞」という用語は、単に、再生及び分化する能力を欠くような腫瘍細胞を指している場合、そのような腫瘍細胞を癌幹細胞から区別するために、用語「非腫瘍原性」によって修飾されるだろう。

【0102】

「進行性」癌は、局所浸潤または転移のいずれかにより、起源となる部位または臓器の外側に拡散しているものである。「進行性」癌という用語は、局所的進行性疾患及び転移性疾患の両方を含む。

【0103】

「転移性」癌は、身体の一部から別の部分へと拡散している癌を表す。

【0104】

「難治性」癌は、抗腫瘍処置、例えば、化学療法が癌患者に施されている場合でさえも進行するものである。難治性癌の一例は、白金難治性であるものである。

【0105】

患者が、白金系療法に応答せず、治療の経過中または最後の投薬後4週間以内に進行を示す場合に、患者は「白金難治性」である。「白金耐性」患者は、白金系療法の6カ月以内に進行する。「部分的白金感受性」患者は、白金系療法の6~12カ月の間に進行する。「白金感受性」患者は、12カ月を超える期間内で進行する。

【0106】

「再発」癌は、初期治療への応答後、初期部位または遠隔部位いずれかで、再度成長す

10

20

30

40

50

るものである。

【0107】

「対象」という用語は、特定の処置のレシピエントとなる、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類等を含むがこれらに限定されない、任意の動物（例えば、哺乳動物）を表す。典型的には、「対象」及び「患者」という用語は、ヒト対象に言及する際、本明細書で互換可能に使用される。

【0108】

「再発」患者は、寛解後に癌の兆候または症状を有するものである。任意選択で、患者は、アジュバントまたはネオアジュバント療法後に再発している。

【0109】

1つまたは複数のさらなる治療剤と「組み合わせた」投与には、同時（併用）及び任意の順序での連続投与が含まれる。

【0110】

併用療法は、「相乗効果」を提供し、「相乗的」効果を証明することができる、すなわち、化合物を別々に使用することにより得られる効果の合計よりも、有効成分と一緒に使用するとき達成される効果が大きい。相乗効果は、有効成分が：（1）共製剤化され、統合した単位剤形において同時に投与または送達される；（2）別々の製剤として連続的に、交互に、もしくは並行して送達される；または（3）いくつかの他のレジメンによることに達成することができる。交互療法において送達されるとき、相乗効果は、化合物が、連続的に、例えば、別々のシリンジにて異なる注射により、投与または送達されるときに、達成することができる。

【0111】

「薬学的製剤」という用語は、有効成分の生物学的活性を有効にすることができるような形態にあり、製剤が投与されるだろう対象に対して許容できないほど毒性である追加の構成成分を含有しない、調製物を表す。製剤は滅菌であることができる。

【0112】

本明細書に開示の抗体、免疫複合体、または他の薬物の「有効量」は、具体的に提示される目的を実行するのに十分な量である。「有効量」は、提示される目的に関して、経験に基づいて、通常の方法で、決定することができる。

【0113】

「治療有効量」という用語は、対象または哺乳動物において、疾患または障害を「処置」するのに有効な抗体、免疫複合体、または他の薬物の量を表す。癌の場合、治療有効量の薬物は、癌細胞の数を減少させる、腫瘍サイズもしくは量を減少させる、末梢器官への癌細胞の浸潤を阻害する（すなわち、ある程度遅延させ、ある特定の実施形態では停止させる）、腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度遅延させ、ある特定の実施形態では停止させる）、腫瘍成長をある程度阻害する、癌に関連する症状のうちの1つもしくは複数がある程度緩和する、及び／または、無増悪生存期間（PFS）、無疾患生存期間（DFS）、もしくは全生存期間（OS）の増加、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、または場合によっては、疾患安定（SD）、疾患進行（PD）の減少、無増悪期間（TTP）の短縮、卵巣癌の場合にはCA125の減少、またはこれらの任意の組み合わせなどの好ましい反応をもたらすことができる。「処置すること」の本明細書の定義を参照されたい。薬物が、成長を予防する及び／または既存の癌細胞を死滅させることができる限り、それは、細胞増殖抑制性及び／または細胞傷害性であることができる。「予防的有效量」は、必要な投与量及び期間で、所望の予防的結果を達成するのに有効な量を表す。必ずしもそうではないが、典型的には、予防的投与は、疾患の初期段階の前またはその時点で対象において使用されるため、予防的有效量は、治療有効量を下回ることになる。

【0114】

「好ましく反応する」という用語は、概して、対象において有益な状態を引き起こすことを表す。癌処置に関しては、この用語は、対象に治療効果を提供することを表す。癌における正の治療効果は、いくつかの方法で測定することができる（W. A. Weber,

10

20

30

40

50

J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009) を参照されたい)。例えば、腫瘍成長阻害、分子マーカー発現、血清マーカー発現、及び分子イメージング技法全てが、抗癌治療薬の治療有効性を評価するために使用することができる。Log₁₀ Cell Kill (LCK) を使用して、腫瘍細胞死滅を定量することができる。Log₁₀ Cell Kill (LCK) は、式 $LCK = (T - C) / T_d \times 3.32$ を用いて算出され、式中 (T - C) (つまり腫瘍成長遅延 (TGD)) は、処置群及び対照群の腫瘍が所定サイズに到達するための中央時間値 (日数) である (無腫瘍生存者は除去する)。T_d は、腫瘍倍加時間 (対照腫瘍成長の毎日の中央値の非線形指数曲線フィットから推定される) であり、3.32 は、細胞成長の対数あたりの細胞倍加数である。腫瘍体積を減少させる能力は、例えば、処置対象の腫瘍体積中央値を、対照対象の腫瘍体積中央値で割ったものである、%T/C 値を測定することにより、評価してよい。腫瘍成長阻害に関しては、NCI 基準に従い、42% 以下の T/C が抗腫瘍活性の最低レベルである。10% 未満の T/C は、抗腫瘍活性レベルが高いと考えられ、T/C (%) = 被処置者の腫瘍体積中央値 / 対照の腫瘍体積中央値 × 100 である。好ましい反応は、例えば、増加した無増悪生存期間 (PFS)、無疾患生存期間 (DFS)、もしくは全生存期間 (OS)、完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、または場合によっては、疾患安定 (SD)、疾患進行 (PD) の低減、無増悪期間 (TTP) の短縮、卵巣癌の場合には CA125 の低減、またはこれらの任意の組み合わせによって評価することができる。

10

【0115】

PFS、DFS、及び OS は、国立がん研究所、及び新薬認可のための米国食品医薬品局によって規定された基準によって測定することができる。Johnson et al, J. Clin. Oncol. 21 (7): 1404-1411 (2003) を参照されたい。

20

【0116】

「無増悪生存期間」 (PFS) は、登録から疾患の進行または死亡までの期間を表す。PFS は、概して、カプラン・マイヤー法及び固形腫瘍の治療効果判定 (RECIST) 1.1 基準を使用して測定される。概して、無増悪生存期間は、癌が悪化することなく患者が生存し続ける状況を表す。

【0117】

「無増悪期間」 (TTP) は、登録から疾患の進行までの期間として定義される。TTP は、概して、RECIST 1.1 基準を使用して測定される。

30

【0118】

「完全奏効」または「完全寛解」または「CR」は、処置に応答して腫瘍または癌の全ての兆候が消失することを示す。これは、必ずしも癌が治癒していることを意味するわけではない。

【0119】

「部分奏効」または「PR」は、処置に応答して、1つもしくは複数の腫瘍または病変のサイズもしくは体積、または体内の癌の程度が低減することを表す。

【0120】

「疾患安定」は、進行または再発のない疾患を表す。疾患安定においては、部分奏効とされるのに十分な腫瘍の縮小も、疾患進行とされるのに十分な腫瘍の増加もない。

40

【0121】

「進行性疾患」は、さらに1つの新たな病変もしくは腫瘍、及び／または既存の非標的病変の明白な進行の出現を表す。疾患進行はまた、腫瘍の塊または拡散の増加に起因して、処置開始から20パーセントを超える腫瘍成長を表すこともできる。

【0122】

「無疾患生存期間」 (DFS) は、患者が無疾患のままである、処置中及び処置後の時間の長さを表す。

【0123】

「全生存期間」 (OS) は、患者の登録から、死亡または最後に生存が確認された日で

50

の打ち切りまでの期間を表す。OSは、投薬を受けていないまたは未処置の個体または患者と比較した余命の延長を含む。全生存期間は、患者が、例えば、診断または処置時から、1年、5年等、決められた期間生存し続ける状況を表す。

【0124】

「生存期間延長」または「生存可能性の増加」は、処置された対象におけるPFS及び／またはOSが、未処置対象と比べて、またはあるタイプの癌に関する標準治療において使用されたものなどの対照処置プロトコルと比べて、増加することを意味する。

【0125】

「CA125レベルの低減」は、Gynecologic Cancer Inter group (GCGI) ガイドラインに従って評価することができる。例えば、CA125レベルを処置前に測定して、ベースラインのCA125レベルを確立することができる。CA125レベルは、処置中または処置後に1回または複数回測定することができ、ベースラインレベルと比較したCA125レベルの経時的減少が、CA125レベルの低減とみなされる。

【0126】

特定の腫瘍、組織または細胞試料におけるFOLR1の「発現の増加」または「過剰発現」という用語は、同じタイプまたは起源の健常または非罹患（未変性、野生型）組織または細胞に存在するものより高いレベルで存在するFOLR1（FOLR1ポリペプチドまたはかかるポリペプチドをコードする核酸）を表す。このような発現の増加または過剰発現は、例えば、突然変異、遺伝子増幅、転写の増加、翻訳の増加、またはタンパク質安定性の増加により引き起こされ得る。

【0127】

「処置すること」または「処置」または「処置する」または「軽減すること」または「軽減する」などの用語は、診断される病態もしくは障害の症状を治癒、遅延、緩和する、及び／または進行を停止させる治療手段を表す。ゆえに、処置を必要とする者には、障害を有すると既に診断された者、またはその障害を有する疑いがある者が含まれる。ある特定の実施形態では、対象は、患者が以下：癌細胞の数の減少もしくは完全な不在；腫瘍量の減少；例えば、軟組織及び骨内への癌の拡散を含む癌細胞の末梢器官への浸潤の障害もしくは不在；腫瘍転移の障害もしくは不在；腫瘍成長の障害もしくは不在；特定の癌に関連する1つもしくは複数の症状の緩和；罹患率及び死亡率の減少；生活の質の改善；腫瘍の腫瘍形成能、腫瘍形成頻度、もしくは腫瘍形成能力の減少；腫瘍内の癌幹細胞の数もしくは頻度の減少；腫瘍原性細胞から非腫瘍原性状態への分化；増加した無増悪生存期間（PFS）、無疾患生存期間（DFS）、もしくは全生存期間（OS）、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、疾患安定（SD）、疾患進行（PD）の低減、無増悪期間（TTP）の短縮、卵巣癌の場合にはCA125の低減、またはこれらの任意の組み合わせのうちの1つまたは複数を示す場合、本発明の方法に従う癌の「処置」に成功する。

【0128】

防護的または予防的手段は、標的とする病態または障害の発生を予防及び／または遅延させる手段を表す。ゆえに、防護的または予防的手段を必要とする者には、障害を有する傾向にある者、及び障害が予防されるべきである者が含まれる。

【0129】

「使用説明する」という用語は、適用可能な治療、薬物治療、処置、処置レジメン等についての指示を、任意の手段、例えば、添付文書またはその他の書面の販売促進資料の形式などにて、書面により提供することを意味する。

【0130】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書で互換可能に使用されて、任意の長さのアミノ酸のポリマーを表す。ポリマーは、直鎖または分枝鎖であり得、修飾されたアミノ酸を含むことができ、非アミノ酸によって中断されることができる。この用語は、天然に、または介入；例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識成分とのコンジュゲーションなどの

10

20

30

40

50

任意の他の操作もしくは修飾によって、修飾されているアミノ酸ポリマーも包含する。また、例えば、アミノ酸の1つまたは複数の類似体（例えば、非天然アミノ酸等を含む）、ならびに当該分野で公知の他の修飾を含有する、ポリペプチドもこの定義に含まれる。本発明のポリペプチドは抗体をベースとするため、ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、単鎖または会合した鎖として生じ得ることを理解されたい。

【0131】

2つ以上の核酸またはポリペプチドとの文脈における「同一」またはパーセント「同一性」という用語は、いずれの保存的アミノ酸置換も配列同一性の一部とは見なさずに、最大一致について比較及びアライメント（必要であればギャップを導入する）した際、同じであるか、または特定の割合（%）の同じであるヌクレオチドもしくはアミノ酸残基を有する、2つ以上の配列またはサブ配列を表す。パーセント同一性は、配列比較ソフトウェアもしくはアルゴリズムを使用して、または目視検査によって測定することができる。アミノ酸またはヌクレオチド配列のアライメントを得るために使用可能な様々なアルゴリズム及びソフトウェアが、当該分野で公知である。配列アライメントアルゴリズムのかかる1つの非限定的な例は、Karlin et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 87:2264-2268 (1990)に記載され、Karlin et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 90:5873-5877 (1993)において修正され、NBLAST及びXBLASTプログラム(Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997))に組み込まれるアルゴリズムである。ある特定の実施形態では、Gapped BLASTは、Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997)に記載のように使用することができる。BLAST-2、WU-BLAST-2(Altschul et al., Methods in Enzymology, 266:460-480 (1996))、ALIGN、ALIGN-2(Genentech, South San Francisco, California)、またはMegalign(DNASTAR)は、配列をアライメントするために使用可能である、さらなる公的に利用可能なソフトウェアプログラムである。ある特定の実施形態では、2つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、GCGソフトウェアのGAPプログラムを使用して、決定される（例えば、NWSgapdna.CMPマトリックス、及びギャップ加重40、50、60、70、または90、及び長さ加重1、2、3、4、5、または6を使用する）。ある特定の代替的な実施形態では、Needleman及びWunsch(J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970))のアルゴリズムを組み込むGCGソフトウェアパッケージのGAPプログラムを使用して、2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性を決定することができる（例えば、Blossum 62マトリックスまたはPAM250マトリックス、及びギャップ加重16、14、12、10、8、6、または4、及び長さ加重1、2、3、4、5を使用する）。あるいは、ある特定の実施形態では、ヌクレオチドまたはアミノ酸配列間のパーセント同一性は、Myers及びMiller(CABIOS, 4:11-17 (1989))のアルゴリズムを使用して決定される。例えば、パーセント同一性は、ALIGNプログラム(バージョン2.0)を使用して、ならびに残基表、ギャップ長ペナルティ12、及びギャップペナルティ4でPAM120を使用して、決定することができる。特定のアライメントソフトウェアによる最大アライメントに適切なパラメータは、当業者が決定することができる。ある特定の実施形態では、アライメントソフトウェアの規定パラメータを使用する。ある特定の実施形態では、第1のアミノ酸配列の、第2の配列アミノ酸に対するパーセント同一性「X」は、 $100 \times (Y/Z)$ として計算し、式中、Yは、第1の配列と第2の配列のアライメントにおいて、完全な一致としてスコアされた（目視検査または特定の配列アライメントプログラムによって配列比較した）アミノ酸残基の数であり、Zは、第2の配列の総残基数である。第1の配列の長さが、第2の配列よりも長い場合、第1の配列の第2の配列に対するパーセント同一性は、第2の配列の第1の配列に対するパーセント同一性よりも長くなるだろう。

10

20

30

40

50

【0132】

非限定的な例として、任意の具体的なポリヌクレオチドが、参照配列に対して特定の割合（％）の配列同一性（例えば、少なくとも８０％同一である、少なくとも８５％同一である、少なくとも９０％同一である、及びいくつかの実施形態では、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である）を有するか否かは、ある特定の実施形態では、Best fitプログラム（Wisconsin Sequence Analysis Package, Unix（登録商標）用バージョン8, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711）を使用して、決定することができる。Best fitは、Smith及びWaterman（Advances in Applied Mathematics 2:482-489 (1981)）の局所相同性アルゴリズムを使用して、２つの配列間の最良の相同性セグメントを見出す。Best fitまたは任意の他の配列アライメントプログラムを使用して、特定の配列が、例えば、本発明に従う参照配列に９５％同一であるか否かを決定する場合、パラメータは、同一性の割合（％）が参照ヌクレオチド配列の全長にわたって計算され、相同性におけるギャップが参照配列におけるヌクレオチドの総数の最大５％まで許容されるように、設定する。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、本発明の２つの核酸またはポリペプチドは、実質的に同一である、すなわち、それらは、配列比較アルゴリズムを使用して、または目視検査によって測定して、最大一致について比較及びアライメントした際、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、及びいくつかの実施形態では、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％のヌクレオチドまたはアミノ酸残基同一性を有する。同一性は、少なくとも約１０、約２０、約４０～６０、またはその間の任意の整数値の残基長の配列の領域にわたって存在することができ、６０～８０残基よりも長い領域、例えば、少なくとも約９０～１００残基にわたることもでき、いくつかの実施形態では、配列は、例えば、ヌクレオチド配列のコード領域など、比較される配列の全長にわたって、実質的に同一である。

20

【0134】

「保存的アミノ酸置換」は、１つのアミノ酸残基が、類似の側鎖を有する別のアミノ酸残基で置き換えられるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該分野で定義されており、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分枝側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が含まれる。例えば、チロシンに対するフェニルアラニンの置換は、保存的置換である。いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチド及び抗体の配列における保存的置換は、抗原（複数可）、すなわち、ポリペプチドまたは抗体が結合するFOLR1またはVEGFへの、アミノ酸配列を含有するポリペプチドまたは抗体の結合を無効にするわけではない。抗原結合を排除しないヌクレオチド及びアミノ酸の保存的置換を特定する方法は、当該分野で周知である（例えば、Brummell et al., Biochem. 32:1180-1187 (1993); Kobayashi et al., Protein Eng. 12(10):879-884 (1999); 及びBurks et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417 (1997)）を参照されたい。

30

40

【0135】

本開示及び特許請求の範囲で使用する時、「a」、「an」、及び「the」という単数形には、文脈によりそうでない旨が明確に示されない限り、複数形が含まれる。

50

【0136】

実施形態が「含む」という言葉を伴って本明細書に記載されるいかなる場合も、「からなる」及び／または「から本質的になる」に関して記載される他の類似の実施形態も提供されることを理解されたい。

【0137】

本明細書において「A及び／またはB」などの語句に使用される、「及び／または」という用語は、「A及びB」、「AまたはB」、「A」と「B」の両方を含むと意図される。同様に、「A、B、及び／またはC」などの語句に使用される、「及び／または」という用語は、次の実施形態の各々を包含すると意図される：A、B、及びC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独）；B（単独）；ならびにC（単独）。 10

【0138】

II. 抗FOLR1免疫複合体

FOLR1と特異的に結合する免疫複合体（例えば、IMG N853）を投与する方法を本明細書に記載する。これらの薬剤は、「FOLR1－免疫複合体または抗FOLR1免疫複合体」と本明細書で称する。ヒトFOLR1のアミノ酸及びヌクレオチド配列は、当該分野で公知であり、本明細書にて、それぞれ配列番号1及び配列番号2としても提供する。

配列番号1－ヒト葉酸受容体1

MAQRMTTQLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLNVCMNA
KHHKEKPGPEDKLHEQCRPWRKNACCSNTNSQEAHKDVS
LYRFNWNHCGEMAPACKRHF IQDTCLYECSPNLGPW IQQV
DQSWRKERV LNVPLCKEDCEQWWE DCRTSYTCKSNWHKGW
NWTSGFNKCAVGAACQPFHFYFPTPTVLCNEI WTHSYKVS
NYSRGSGRCIQMWFDP AQGNPNEEV ARFYAAAMSGAGPWA
AWPFLLSLALMLLWLLS 20

配列番号2－ヒト葉酸受容体1核酸配列

a t g g c t c a g c g g a t g a c a a c a c a g c t g c t g c t c c t t c t a g
t g t g g g t g g c t g t a g t a g g g g a g g c t c a g a c a a g g a t t g c
a t g g g c c a g g a c t g a g c t t c t c a a t g t c t g c a t g a a c g c c
a a g c a c c a c a a g g a a a a g c c a g g c c c c g a g g a c a a g t t g c
a t g a g c a g t g t c g a c c c t g g a g g a a g a a t g c c t g c t g t t c
t a c c a a c a c c a g c c a g g a a g c c c a t a a g g a t g t t t c c t a c
c t a t a t a g a t t c a a c t g g a a c c a c t g t g g a g a g a t g g c a c
c t g c c t g c a a a c g g c a t t t c a t c c a g g a c a c c t g c c t c t a
c g a g t g c t c c c c c a a c t t g g g g c c c t g g a t c c a g c a g g t g
g a t c a g a g c t g g c g c a a a g a g c g g g t a c t g a a c g t g c c c c
t g t g c a a a g a g g a c t g t g a g c a a t g g t g g g a a g a t t g t c g
c a c c t c c t a c a c c t g c a a g a g c a a c t g g c a c a a g g g c t g g
a a c t g g a c t t c a g g g t t t a a c a a g t g c g c a g t g g g a g c t g
c c t g c c a a c c t t t c c a t t t c t a c t t c c c c a c a c c c a c t g t
t c t g t g c a a t g a a a t c t g g a c t c a c t c c t a c a a g g t c a g c
a a c t a c a g c c g a g g g a g t g g c c g c t g c a t c c a g a t g t g g t
t c g a c c c a g c c c a g g g c a a c c c c a a t g a g g a g g t g g c g a g
g t t c t a t g c t g c a g c c a t g a g t g g g g c t g g g c c c t g g g c a
g c c t g g c c t t t c c t g c t t a g c c t g g c c c t a a t g c t g c t g t
g g c t g c t c a g c 30
40

【0139】

抗FOLR1免疫複合体は、細胞毒素に連結した細胞結合剤を含有する。細胞結合剤は、抗FOLR1抗体またはその抗原結合断片であることができる。治療上有効な抗FOL 50

R1抗体の例は、米国出願公開番号US2012/0009181に見出すことができ、これは参照により本明細書に組み込まれる。治療上有効な抗FOLR1抗体の例は、huMov19 (M9346A) (配列番号3及び配列番号5の配列を含む) である。配列番号3～5のポリペプチドは、それぞれ、huMov19 (M9346A) の重鎖の可変ドメイン、huMov19の可変ドメイン軽鎖バージョン1.00、及び可変ドメイン軽鎖バージョン1.60を含む。ある特定の実施形態では、huMov19抗FOLR1抗体は、配列番号3により表される可変ドメイン重鎖及び配列番号5により表される可変ドメイン軽鎖 (huMov19のバージョン1.60) で構成される。ある特定の実施形態では、huMov19 (M9346A) 抗体は、ATCC寄託番号PTA-10772及びPTA-10773または10774を有する、ブタペスト条約の条項の下で2010年4月7日に10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110に位置するAmerican Type Culture Collection (ATCC) で寄託されたプラスミドによりコードされる。

【0140】

huMov19のアミノ酸配列を以下の表1～4に提供する：

【表1】

表1：可変重鎖CDRアミノ酸配列

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
huMov19 (M9346A)	Kabat規定： GYFMN (配列番号9)	Kabat規定： RIHPYDGDTF YNQKFQG (配列番号10)	Kabat規定： YDGSRAMDY (配列番号12)
	AbM規定： GYTFTGYFMN (配列番号19)	AbM規定： RIHPYDGDTF (配列番号11)	AbM規定： YDGSRAMDY (配列番号12)
muMOV19		Kabat規定RIHPYDGDTFYNQNFKD (配列番号16)	

【表2】

表2：可変軽鎖CDRアミノ酸配列

抗体	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
huMov19 (M9346A)	KASQSVSFA GTS LMH (配列番号6)	RASNLEA (配列番号7)	QQSREYPYT (配列番号8)

【表 3】

表 3：抗 FOLR1 可変鎖アミノ酸配列

FOLR1 抗体	アミノ酸配列
h u M o v 19-VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFT GYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDIFY NQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSED FAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVTVSS (配 列番号 3)
h u M o v 19-VL バージョン 1.00	DIVLTQSPPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVS FAGTSLMHWHQKPGQQPRLLIYRASNLEA GVPDRFSGSGSKTDFTLTNISPVEAEDAATY YCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR (配列番号 4)
h u M O V 19-VL バージョン 1.60	DIVLTQSPPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVS FAGTSLMHWHQKPGQQPRLLIYRASNLEA GVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATY YCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR (配列番号 5)

【表 4】

表 4：完全長重鎖及び軽鎖アミノ酸配列

抗体	完全長アミノ酸配列
h u M o v 19-重鎖	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTF TGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGD FYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLT SEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVT SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGK (配列番号13)
h u M o v 19-軽鎖 バージョン 1.00	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIIISCKASQSV SFAGTSLMHWHQKPGQQPRLLIYRASNL EAGVPDRFSGSGSKTDFTLNI SPVEAEDA ATYYCQQSREYPYTFGGGKLEIKRTVAA PSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKS FNRGEC (配列番号14)
h u M O V 19-軽鎖 バージョン 1.60	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIIISCKASQSV SFAGTSLMHWHQKPGQQPRLLIYRASNL EAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDA ATYYCQQSREYPYTFGGGKLEIKRTVAA PSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKS FNRGEC (配列番号15)

【0141】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体は、ヒト化抗体またはその抗原結合断片を含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体または断片は、表面再構成抗体またはその抗原結合断片である。他の実施形態では、抗FOLR1免疫複合体は、完全ヒト抗体またはその抗原結合断片を含む。

【0142】

ある特定の実施形態では、抗FOLR1免疫複合体は、以下の作用：腫瘍細胞の増殖の阻害、腫瘍における癌幹細胞の頻度を減少させることによる腫瘍の腫瘍形成能の減少、腫瘍成長の阻害、患者生存率の増加、腫瘍細胞の細胞死の誘発、非腫瘍原性状態への腫瘍原性細胞の分化、または腫瘍細胞の転移の予防もしくは減少のうちの1つまたは複数を有す

る。

【0143】

ある特定の実施形態では、抗FOLR1免疫複合体は、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を有する抗体を含む。

【0144】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体は、腫瘍体積を減少させることができる。抗FOLR1免疫複合体が腫瘍体積を減少させる能力は、例えば、対照対象の腫瘍体積中央値で除した処置対象の腫瘍体積中央値である、T/C%値を測定することによって評価することができる。ある特定の実施形態では、ヒトFOLR1に特異的に結合する免疫複合体または他の薬剤は、細胞傷害剤を介して細胞死を誘発する。例えば、ある特定の実施形態では、ヒトFOLR1抗体に対する抗体は、タンパク質内部移行によってFOLR1を発現している腫瘍細胞において活性化されているマイタンシノイドと複合体化される。ある特定の実施形態では、抗FOLR1免疫複合体は、腫瘍成長を阻害することができる。ある特定の実施形態では、抗FOLR1免疫複合体は、*in vivo*で（例えば、異種移植片マウスモデルにおいて及び／または癌を有するヒトにおいて）腫瘍成長を阻害することができる。ある特定の実施形態では、抗FOLR1免疫複合体は、卵巢癌患者においてCA125を低減させることができる。

10

【0145】

FOLR1結合分子は、CDR一個あたり最大4個（すなわち、0、1、2、3、または4個）の保存的アミノ酸置換を伴うhuMov19（M9346A）のCDRを含むFOLR1に特異的に結合する抗体または抗原結合断片であることができ、例えば、ここで、抗体または断片は、マウスMov19の6個のCDR（すなわち、配列番号6～9、16、及び12）を含まない。ポリペプチドは、本明細書に記載の個々の可変軽鎖または可変重鎖のうちの1つを含むことができる。抗体及びポリペプチドは、可変軽鎖及び可変重鎖の両方を含むこともできる。

20

【0146】

いくつかの実施形態では、FOLR1結合分子は、配列番号6～10の配列及び配列番号12の配列を含む抗体または抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、FOLR1結合分子は、配列番号6～9の配列ならびに配列番号11及び12の配列を含む抗体または抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、FOLR1結合分子は、配列番号6～8、19、11、及び12の配列を含む抗体または抗原結合断片である。

30

【0147】

配列番号3、配列番号4、または配列番号5に対して少なくとも約90%配列同一性を有するポリペプチドを含むポリペプチドも提供する。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号3、配列番号4、または配列番号5に対して少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%配列同一性を有するポリペプチドを含む。ゆえに、ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、（a）配列番号3に対して少なくとも約95%配列同一性を有するポリペプチド、及び／または（b）配列番号4もしくは配列番号5に対して少なくとも約95%配列同一性を有するポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、（a）配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチド、及び／または（b）配列番号4もしくは配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、FOLR1と特異的に結合する抗体及び／またはポリペプチドである。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、FOLR1と特異的に結合する、マウス、キメラ、またはヒト化抗体である。ある特定の実施形態では、配列番号3、配列番号4、または配列番号5に対してある特定の割合（%）の配列同一性を有するポリペプチドは、保存的アミノ酸置換のみにより、配列番号3、配列番号4、または配列番号5とは異なる。

40

【0148】

ポリペプチドは、本明細書に記載の個々の軽鎖または重鎖のうちの1つを含むことができる。抗体及びポリペプチドは、軽鎖及び重鎖の両方を含むこともできる。

50

【0149】

モノクローナル抗体は、Kohler and Milstein (1975) Nature 256:495に記載のものなど、ハイブリドーマ法を使用して調製することができる。ハイブリドーマ法を使用して、マウス、ハムスター、または他の適切な宿主動物に、上述のように免疫付与して、免疫抗原に特異的に結合するだろう抗体のリンパ球による生成を誘発する。リンパ球は、*in vitro*で免疫付与することもできる。免疫付与の後に、リンパ球を単離し、例えば、ポリエチレングリコールを使用して、好適な骨髓腫細胞系と融合してハイブリドーマ細胞を形成し、これは次に未融合のリンパ球及び骨髓腫細胞から選出されることができる。免疫沈降、イムノプロット、または*in vitro*結合アッセイ（例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA））によって決定される、選択された抗原に対して特異的に指向されるモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは、次いで、標準的な方法（Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986）を使用した*in vitro*培養または動物における腹水腫瘍として*in vivo*でのいずれかで、繁殖させることができる。モノクローナル抗体は、次いで、ポリクローナル抗体について上述のように、培養培地または腹水から精製することができる。

10

【0150】

あるいは、モノクローナル抗体はまた、米国特許第4,816,567号に記載のように、組み換えDNA方法を使用して作製することもできる。モノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチドを、成熟B細胞またはハイブリドーマ細胞から、例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子の特異的に増幅する、オリゴヌクレオチドプライマーを使用して、RT-PCRによって単離し、それらの配列を、従来の手順を使用して決定する。重鎖及び軽鎖をコードする単離ポリヌクレオチドを、次に、好適な発現ベクターにクローニングし、それを、そうしなければ免疫グロブリンタンパク質を生成しない、例えば、E. coli細胞、サルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、または骨髓腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトすると、宿主細胞によってモノクローナル抗体が生成される。また、所望の種の組み換えモノクローナル抗体またはその断片は、（McCafferty et al., 1990, Nature, 348:552-554; Clackson et al., 1991, Nature, 352:624-628; 及びMarks et al., 1991, J. Mol. Biol., 222:581-597）に記載のように、所望の種のCDRを発現しているファージディスプレイライブラリーから単離することもできる。

20

30

【0151】

モノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチド（複数可）を、組み換えDNA技術を使用する多数の異なる方法でさらに修飾して、代替の抗体を生成することができる。いくつかの実施形態では、例えば、マウスモノクローナル抗体の軽鎖及び重鎖の定常ドメインは、1）キメラ抗体を生成するために、例えば、ヒト抗体の領域で、または2）融合抗体を生成するために、非免疫グロブリンポリペプチドで、置換することができる。いくつかの実施形態では、定常領域を切断または除去して、モノクローナル抗体の所望の抗体断片を生成する。可変領域の部位特異的または高密度な突然変異誘発を使用して、モノクローナル抗体の特異性、親和性等を最適化することができる。

40

【0152】

いくつかの実施形態では、ヒトFOLR1に対するモノクローナル抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体は、表面再構成抗体である。ある特定の実施形態では、かかる抗体は、ヒト対象に投与するとき、抗原性及びHAMA（ヒト抗マウス抗体）反応を減少させるために、治療的に使用される。ヒト化抗体は、当該分野で公知の種々の技法を使用して製造することができる。ある特定の代替的な実施形態では、FOLR1に対する抗体は、ヒト抗体である。

【0153】

50

ヒト抗体は、当該分野で公知の種々の技法を使用して、直接的に調製することができる。標的抗原に対する抗体を生成する、*in vitro*で免疫付与したか、または免疫付与した個体から単離した不死化ヒトBリンパ球を生成することができる（例えば、Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boemer et al., 1991, *J. Immunol.*, 147 (1): 86-95; 及び米国特許第5, 750, 373号を参照されたい）。また、例えば、Vaughan et al., 1996, *Nat. Biotech.*, 14: 309-314、Sheets et al., 1998, *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 95: 6157-6162、Hoogenboom and Winter, 1991, *J. Mol. Biol.*, 227: 381、及びMarks et al., 1991, *J. Mol. Biol.*, 222: 581) 中に記載されているように、ヒト抗体はファージライブラリーから選択されることができ、その場合そのファージライブラリーはヒト抗体を発現する。抗体ファージライブラリーの生成及び使用の技法はまた、米国特許第5, 969, 108号、同第6, 172, 197号、同第5, 885, 793号、同第6, 521, 404号；同第6, 544, 731号；同第6, 555, 313号；同第6, 582, 915号；同第6, 593, 081号；同第6, 300, 064号；同第6, 653, 068号；同第6, 706, 484号；及び同第7, 264, 963号、ならびにRothe et al., 2007, *J. Mol. Biol.*, doi: 10.1016/j.jmb.2007.12.018（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。親和性成熟戦略及び鎖シャッフリング戦略（Marks et al., 1992, *Bio/Technology* 10: 779-783、その全体が参照により組み込まれる）が、当該分野で公知であり、高親和性ヒト抗体を生成するために採用することができる。

【0154】

ヒト化抗体はまた、内因性免疫グロブリン生成の非存在下において、免疫付与時にヒト抗体のレパートリーを生成することができる、ヒト免疫グロブリンの遺伝子座を含有するトランスジェニックマウスにおいて作製することができる。この手法は、米国特許第5, 545, 807号；同第5, 545, 806号；同第5, 569, 825号；同第5, 625, 126号；同第5, 633, 425号；及び同第5, 661, 016号に記載されている。

【0155】

本発明のポリペプチドは、ヒトFOLR1に対する抗体、またはその断片を含む、組み換えポリペプチド、天然ポリペプチド、または合成ポリペプチドであることができる。

【0156】

ポリペプチド及び類似体をさらに修飾して、通常はタンパク質の一部ではない、追加の化学部分を含有することができる。その誘導体化部分は、タンパク質の可溶性、生物学的半減期、または吸収を改善することができる。この部分はまた、タンパク質等の任意の所望の副作用も減少または排除することができる。この部分についての概要は、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 20th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (2000)に見出すことができる。

【0157】

抗体及び他のタンパク質を精製するための、当該分野で公知の方法には、例えば、米国特許公開第2008/0312425号、同第2008/0177048号、及び同第2009/0187005号に記載されるものも含まれ、その各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0158】

好適な薬物またはプロドラッグは、当該分野で公知である。薬物またはプロドラッグは、細胞傷害剤であることができる。本発明の細胞毒素複合体において使用される細胞傷害

10

20

30

40

50

剤は、細胞死をもたらす、または細胞死を誘発する、または何らかの方法で細胞の生存能を低減させる任意の化合物であることができ、例えば、マイタンシノイド及びマイタンシノイド類似体が含まれる。

【0159】

かかる複合体は、抗体または機能的等価物に薬物またはプロドラッグを連結させるために、連結基を使用することによって調製することができる。好適な連結基は、当該分野で周知であり、例えば、ジスルフィド基、チオエーテル基、酸性不安定性基、光解離性基、ペプチダーゼ不安定性基、及びエステラーゼ不安定性基が含まれる。

【0160】

薬物またはプロドラッグは、例えば、ジスルフィド結合を通して、抗FOLR1抗体またはその断片に連結されることができる。リンカー分子または架橋剤は、抗FOLR1抗体またはその断片と反応することができる反応性化学基を含む。細胞結合剤との反応のための反応性化学基は、N-スクシンイミジルエステル及びN-スルホスクシンイミジルエステルであることができる。加えて、リンカー分子は、反応性化学基を含み、それは、薬物と反応してジスルフィド結合を形成することができるジチオピリジル基であることができる。リンカー分子には、例えば、N-スクシンイミジル3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPD P)(例えば、Carlsson et al., Biochem. J., 173:723-737(1978)を参照されたい)、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)(例えば、米国特許第4,563,304号を参照されたい)、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)(米国公開第20090274713号を参照されたい)、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ペンタノエート(SPP)(例えば、CAS登録番号341498-08-6を参照されたい)、2-イミノチオラン、またはアセチルスクシン無水物が含まれる。例えば、抗体または細胞結合剤は、架橋試薬で修飾することができ、このようにしてもたらされる遊離または保護チオール基を含有する抗体または細胞結合剤は、次に、ジスルフィドまたはチオールを含有するマイタンシノイドと反応して、複合体を生成する。複合体は、HPLC、サイズ排除、吸収、イオン交換及び親和性捕捉を含むがこれらに限定されないクロマトグラフィー、透析、または接線流濾過によって精製することができる。

【0161】

本発明の別の態様では、抗FOLR1抗体は、免疫複合体の効能、可溶性、または有効性を強化する際、ジスルフィド結合及びポリエチレングリコールスパーサーを介して細胞毒素薬物に連結する。かかる開裂可能な親水性リンカーは、WO2009/0134976に記載されている。このリンカー設計の追加の利点は、抗体-薬物複合体の、所望の高モノマー比及び最小凝集である。この態様では、2~8の狭い範囲の薬物負荷で、ポリエチレングリコールスパーサー($(CH_2CH_2O)_n$, $n=1-14$)を有するジスルフィド基(-S-S-)を介して連結した細胞結合剤及び薬物の複合体が具体的に企図され、癌細胞に対して比較的強力な生物学的活性を示し、所望の生化学的特性である、高いコンジュゲーション収率及び高いモノマー比を、最小のタンパク質凝集とともに有することが示される。

【0162】

開裂不可能なリンカーを有する抗体-マイタンシノイド複合体も、調製することができる。かかる架橋剤は、当該分野において記載され(米国公開第20050169933号を参照されたい)、N-スクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサカルボキシレート(SMCC)を含むが、これに限定されない。いくつかの実施形態では、抗体を、文献に記載のように、スクシンイミジル4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサノ-1-カルボキシレート(SMCC)、スルホ-SMCC、マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)、スルホ-MBS、またはスクシンイミジル-γ-オド酢酸などの架橋試薬で修飾して、1~10個の反応基を導入する(Yoshitake et al., Eur. J. Biochem., 101:395-399

(1979); Hashida et al, J. Applied Biochem., 56-63 (1984); 及び Liu et al, Biochem., 18: 690-697 (1979))。修飾された抗体を、次に、チオール含有マイタンシノイド誘導体と反応させて、複合体を生成する。複合体を、Sephadex G25カラムを通したゲル濾過、または透析もしくは接線流濾過によって、精製することができる。修飾された抗体を、チオール含有マイタンシノイド(1~2モル当量/マレイミド基)で処理し、抗体-マイタンシノイド複合体を、Sephadex G-25カラムを通したゲル濾過、セラミックヒドロキシアパタイトカラム上のクロマトグラフィー、透析もしくは接線流濾過、またはこれらの方法の組み合わせによって、精製する。典型的に、平均して抗体一個あたり1~10個のマイタンシノイドが、連結される。1つの方法は、スクシンイミジル4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサノ-1-カルボキシレート(SMCC)で抗体を修飾して、マレイミド基を導入し、続いて、修飾された抗体をチオール含有マイタンシノイドと反応させて、チオエーテル連結複合体を得ることである。再度、抗体分子一個あたり1~10個の薬物分子を有する複合体が生じる。抗体、抗体断片、及び他のタンパク質のマイタンシノイド複合体は、同じ方法で作製される。

10

【0163】

本発明の別の態様では、FOLR1抗体は、PEGスペーサーの仲介を通した開裂不可能な結合を介して、薬物に連結される。薬物と抗FOLR1抗体または断片との間のリンカーを形成する、親水性PEG鎖を含む好適な架橋試薬も、当該分野で周知であるか、または市販されている(例えば、Quanta Biodesign製、Powell, O h i o)。好適なPEG含有架橋剤は、当業者に公知の標準的な合成化学技法を使用して、市販されているPEG自体から合成することもできる。薬物を、二官能性PEG含有架橋剤と反応させて、次の式、 $Z-X_1-(CH_2-CH_2-O)_n-Y_p-D$ の化合物を、米国特許公開第20090274713号及びWO2009/0134976に詳述されている方法によって得ることができ、それを、次に細胞結合剤と反応させて、複合体を提供することができる。あるいは、細胞結合は、二官能性PEG架橋剤で修飾して、チオール反応基(マレイミドまたはハロアセトアミドなど)を導入することができ、それを、次にチオール含有マイタンシノイドで処理して、複合体を提供することができる。別の方法では、細胞結合は、二官能性PEG架橋剤で修飾して、チオール部分を導入することができ、それを、次にチオール反応性マイタンシノイド(マレイミドまたはハロアセトアミドを持つマイタンシノイドなど)で処理して、複合体を提供することができる。

20

30

【0164】

好適なPEG含有リンカーの例としては、抗FOLR1抗体またはその断片との反応のためのN-スクシンイミジルエステルまたはN-スルホスクシンイミジルエステル部分、ならびに化合物との反応のためのマレイミドまたはハロアセチル系部分を有するリンカーが挙げられる。PEGスペーサーは、本明細書に記載の方法によって、当業者に公知の任意の架橋剤に組み込むことができる。

【0165】

いくつかの実施形態では、リンカーは、少なくとも1つの荷電基を含むリンカーであり、これは、例えば、米国特許公開第2012/0282282号に記載されており、その内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、荷電またはプロ荷電(pro-charged)架橋剤は、2~20個の薬物/抗体が連結されたモノクローナル抗体-薬物複合体に対して特に、修飾された細胞結合剤及び細胞結合剤-薬物複合体の可溶性を著しく増加させる、スルホン酸塩、リン酸塩、カルボキシルまたは四級アミン置換基を含有するものである。プロ荷電部分を含有するリンカーから調製された複合体は、複合体が細胞内で代謝された後に、1つまたは複数の荷電部分を生成するだろう。いくつかの実施形態では、リンカーは、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホペンタノエート(スルホ-SPP)、及びN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホブタノエート(スルホ-SPDB)からなる群から選択される。

40

50

【0166】

本明細書に開示のリンカーのうちの多くは、米国特許公開第2005/0169933号、同第2009/0274713号、及び同第2012/0282282号、ならびにWO2009/0134976に詳述されており；その内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0167】

本発明は、約2～約8個の薬物分子（「薬物負荷」）、例えば、マイタンシノイドが、抗FOLR1抗体またはその断片に連結される態様を含む。「薬物負荷」とは、本明細書で使用されるとき、細胞結合剤（例えば、抗FOLR1抗体またはその断片）に付着し得る薬物分子（例えば、マイタンシノイド）の数を表す。一態様では、細胞結合剤に付着し得る薬物分子の数は、平均して約2～約8個（例えば、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1）であることができる。N2'-デアセチル-N2'-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-マイタンシン(DM1)及びN2'-デアセチル-N2'-(4-メルカプト-4-メチル-1-オキソペンチル)マイタンシン(DM4)を使用することができる。

10

20

【0168】

ゆえに、一態様では、免疫複合体は、抗体一個あたり1個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体は、抗体一個あたり2個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体は、抗体一個あたり3個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体は、抗体一個あたり4個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体は、抗体一個あたり5個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体は、抗体一個あたり6個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体は、抗体一個あたり7個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体は、抗体一個あたり8個のマイタンシノイドを含む。

【0169】

一態様では、免疫複合体（例えば、リンカーSPDB及びマイタンシノイドDM4を含む免疫複合体）は、抗体一個あたり約1～約8個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体（例えば、リンカーSPDB及びマイタンシノイドDM4を含む免疫複合体）は、抗体一個あたり約2～約7個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体（例えば、リンカーSPDB及びマイタンシノイドDM4を含む免疫複合体）は、抗体一個あたり約2～約6個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体（例えば、リンカーSPDB及びマイタンシノイドDM4を含む免疫複合体）は、抗体一個あたり約2～約5個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体（例えば、リンカーSPDB及びマイタンシノイドDM4を含む免疫複合体）は、抗体一個あたり約3～約5個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、免疫複合体（例えば、リンカーSPDB及びマイタンシノイドDM4を含む免疫複合体）は、抗体一個あたり約3～約4個のマイタンシノイドを含む。

30

40

【0170】

一態様では、免疫複合体を含む組成物は、平均して、抗体一個あたり約2～約8個（例えば、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7

50

． 8、 7、 9、 8、 0、 8、 1）個の付着した薬物分子（例えば、マイタンシノイド）を有する。一態様では、免疫複合体を含む組成物は、平均して、抗体一個あたり約 1～約 8 個の薬物分子（例えば、マイタンシノイド）を有する。一態様では、免疫複合体を含む組成物は、平均して、抗体一個あたり約 2～約 7 個の薬物分子（例えば、マイタンシノイド）を有する。一態様では、免疫複合体を含む組成物は、平均して、抗体一個あたり約 2～約 6 個の薬物分子（例えば、マイタンシノイド）を有する。一態様では、免疫複合体を含む組成物は、平均して、抗体一個あたり約 2～約 5 個の薬物分子（例えば、マイタンシノイド）を有する。一態様では、免疫複合体を含む組成物は、平均して、抗体一個あたり約 3～約 5 個の薬物分子（例えば、マイタンシノイド）を有する。一態様では、免疫複合体を含む組成物は、平均して、抗体一個あたり約 3～約 4 個の薬物分子（例えば、マイタンシノイド）を有する。

10

【0171】

一態様では、免疫複合体を含む組成物は、平均して、抗体一個あたり、約 2 ± 0.5 、約 3 ± 0.5 、約 4 ± 0.5 、約 5 ± 0.5 、約 6 ± 0.5 、約 7 ± 0.5 、または約 8 ± 0.5 個の付着した薬物分子（例えば、マイタンシノイド）を有する。一態様では、免疫複合体を含む組成物は、平均して、抗体一個あたり、約 3.5 ± 0.5 個の薬物分子（例えば、マイタンシノイド）を有する。

【0172】

抗 FOLR1 抗体またはその断片は、二官能性架橋試薬を抗 FOLR1 抗体またはその断片と反応させ、それによって、リンカー分子の抗 FOLR1 抗体またはその断片への共有結合をもたらすことにより、修飾することができる。本明細書で使用する時、「二官能性架橋試薬」は、細胞結合剤を本明細書に記載の薬物などの薬物に共有的に連結する、任意の化学部分である。別の方法では、連結部分の一部分は、薬物によって提供される。この態様では、薬物は、細胞結合剤を薬物に結合するために使用される、より大きなリンカー分子の一部である、連結部分を含む。例えば、マイタンシノイド DM1 を形成するために、マイタンシンの C-3 ヒドロキシル基の側鎖は、遊離スルフヒドリル基 (SH) を有するように修飾される。マイタンシンのこのチオール化形態は、修飾された細胞結合剤と反応して、複合体を形成することができる。したがって、最後のリンカーは、2つの構成成分から構築され、そのうちの 1つは架橋試薬によって提供され、もう 1つは DM1 からの側鎖によって提供される。

20

30

【0173】

薬物分子は、血清アルブミンなどの中間担体分子を通して、抗体分子に連結されることもできる。

【0174】

本明細書で使用する時、「細胞結合剤に連結した」または「抗 FOLR1 抗体または断片に連結した」という表現は、好適な連結基またはその前駆体を介して、細胞結合剤、抗 FOLR1 抗体または断片に結合した少なくとも 1つの薬物誘導体を含む、複合体分子を表す。例示的な連結基は、SPDB または スルホ SPDB である。

【0175】

ある特定の実施形態では、本発明において有用な細胞傷害剤は、マイタンシノイド及びマイタンシノイド類似体である。好適なマイタンシノイドの例としては、マイタンシノール及びマイタンシノール類似体のエステルが挙げられる。マイタンシノール及びマイタンシノール類似体のように、微小管形成を阻害し、哺乳動物細胞に毒性の高い、あらゆる薬物が含まれる。

40

【0176】

好適なマイタンシノールエステルの例としては、修飾された芳香環を有するもの、及び他の位置に修飾を有するものが挙げられる。かかる好適なマイタンシノイドは、米国特許第 4,424,219 号；同第 4,256,746 号；同第 4,294,757 号；同第 4,307,016 号；同第 4,313,946 号；同第 4,315,929 号；同第 4,331,598 号；同第 4,361,650 号；同第 4,362,663 号；同第 4,

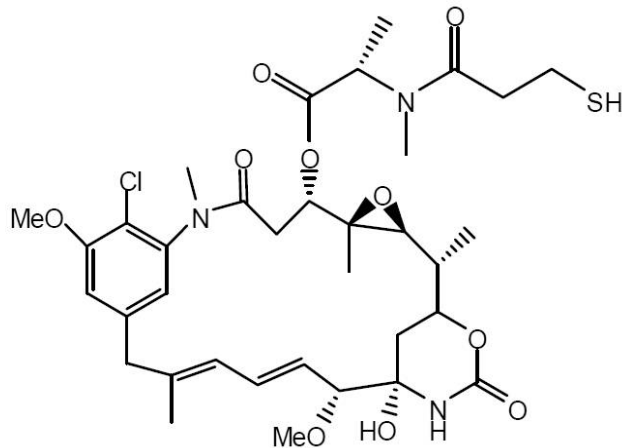
50

364, 866号;同第4, 450, 254号;同第4, 322, 348号;同第4, 371, 533号;同第5, 208, 020号;同第5, 416, 064号;同第5, 475, 092号;同第5, 585, 499号;同第5, 846, 545号;同第6, 333, 410号;同第7, 276, 497号及び同第7, 473, 796号に開示されている。

【0177】

ある特定の実施形態では、本発明の免疫複合体は、チオール含有マイタンシノイド（DM1）、正式名称N²'-デアセチル-N²'-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-マイタンシンを、細胞傷害剤として利用する。DM1は、次の構造式（I）：

【化1】

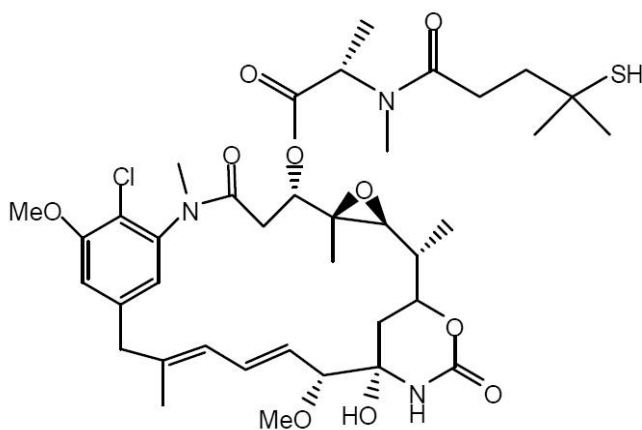


（I）によって表される。

【0178】

別の実施形態では、本発明の複合体は、チオール含有マイタンシノイドN²'-デアセチル-N²'-(4-メチル-4-メルカプト-1-オキソペンチル)-マイタンシン（例えば、DM4）を、細胞傷害剤として利用する。DM4は、次の構造式（II）：

【化2】

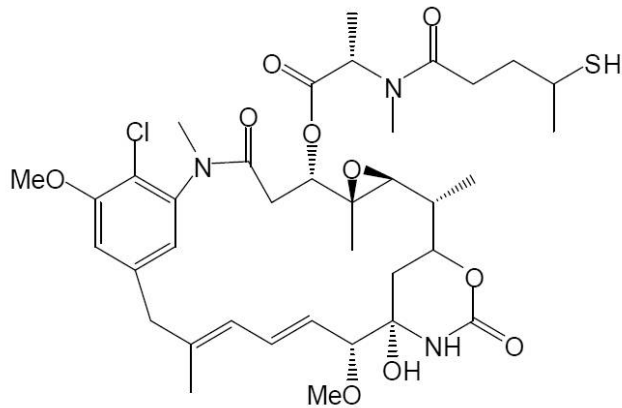


（II）によって表される。

【0179】

立体障害チオール結合を含有する側鎖を含む別のマイタンシノイドは、N²'-デアセチル-N²'-(4-メルカプト-1-オキソペンチル)-マイタンシン（DM3と称される）であり、次の構造式（III）：

【化 3】



10

(I I I) によって表される。

【 0 1 8 0 】

米国特許第 5, 2 0 8, 0 2 0 号及び同第 7, 2 7 6, 4 9 7 号に教示されるマイタンシノイドの各々もまた、本発明の複合体に使用することができる。この点に関して、米国特許第 5, 2 0 8, 0 2 0 号及び同第 7, 2 7 6, 6 9 7 号の全開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 1 8 1 】

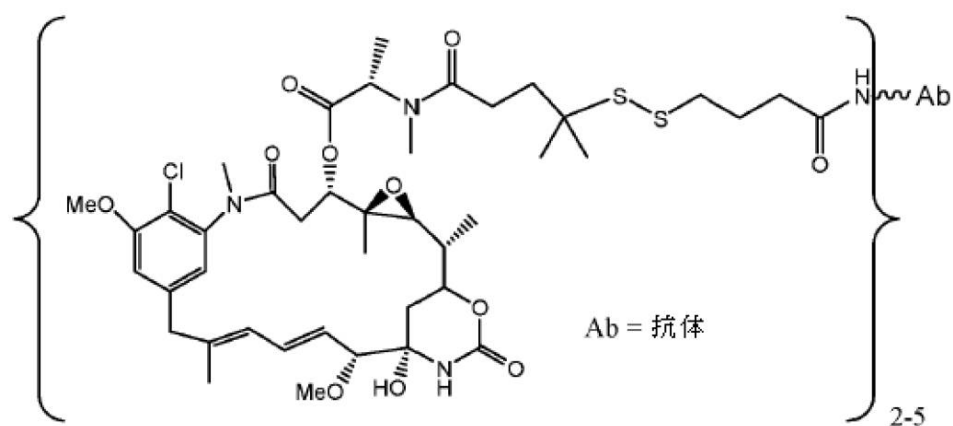
マイタンシノイド上の多くの位置が、連結部分と化学的に連結するための位置として機能することができる。例えば、ヒドロキシル基を有する C-3 位、ヒドロキシメチルで修飾された C-14 位、ヒドロキシで修飾された C-15 位、及びヒドロキシ基を有する C-20 位は、全て有用であることが予想される。いくつかの実施形態では、C-3 位は、連結部分と化学的に連結するための位置として機能し、いくつかの具体的な実施形態では、マイタンシノールの C-3 位は、連結部分と化学的に連結するための位置として機能する。

20

【 0 1 8 2 】

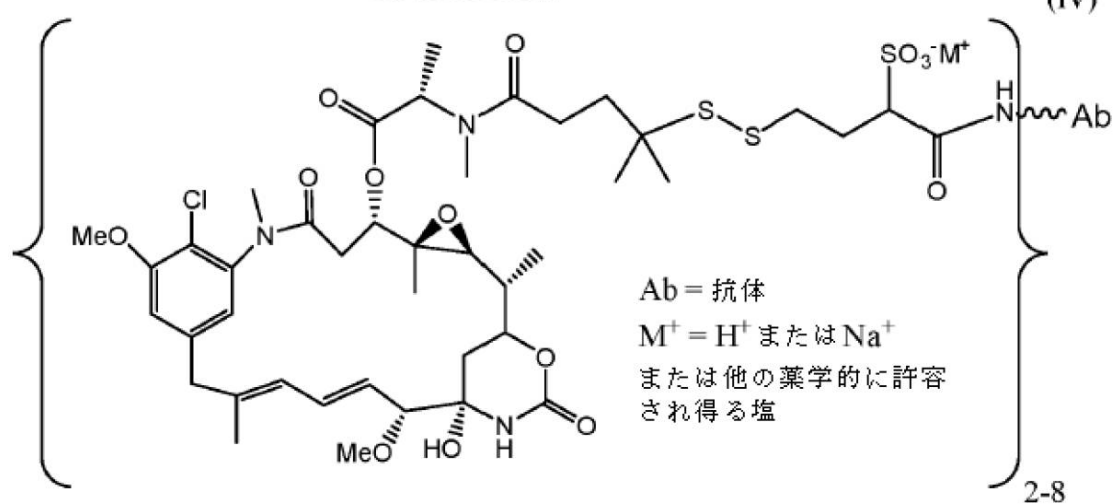
いくつかの複合体の構造的表示を、以下に示す：

【化 4】



Ab-SPDB-DM4

(IV)



Ab- スルホ -SPDB-DM4

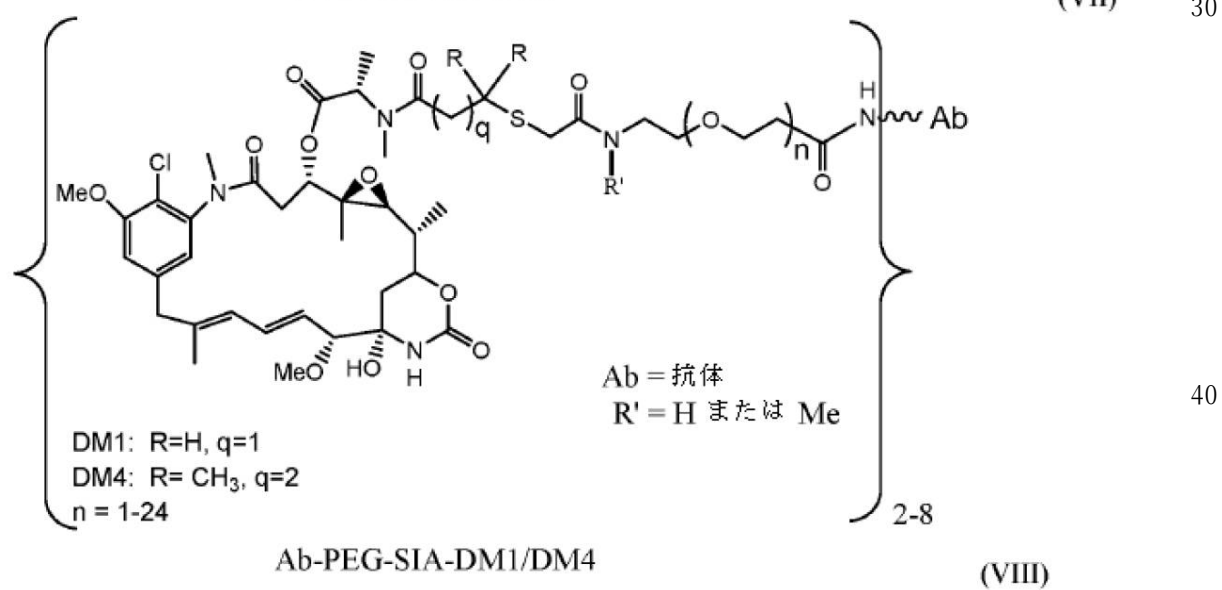
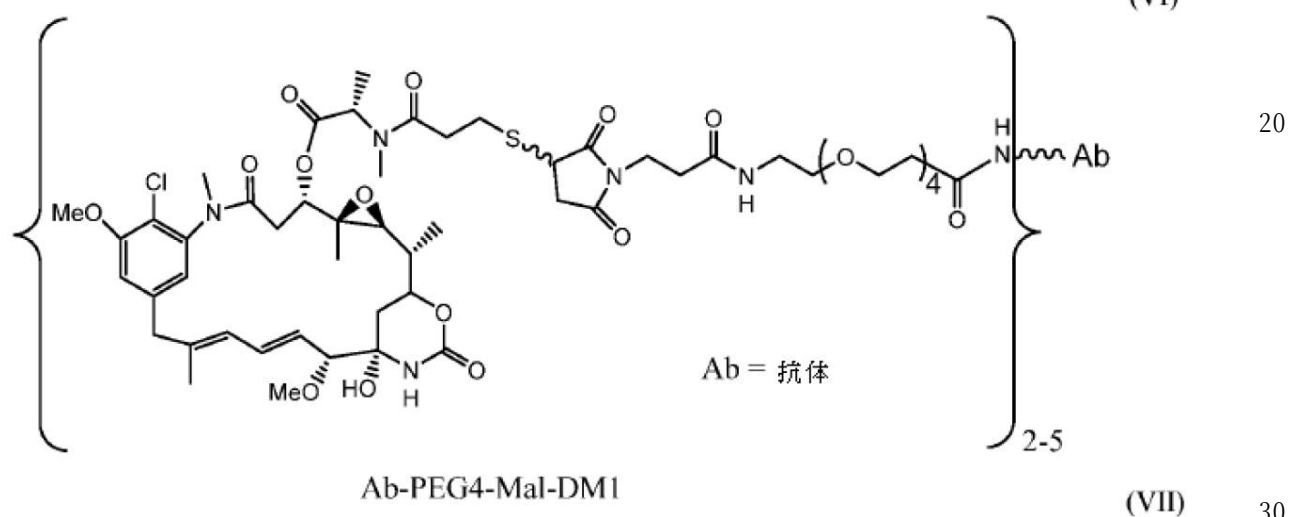
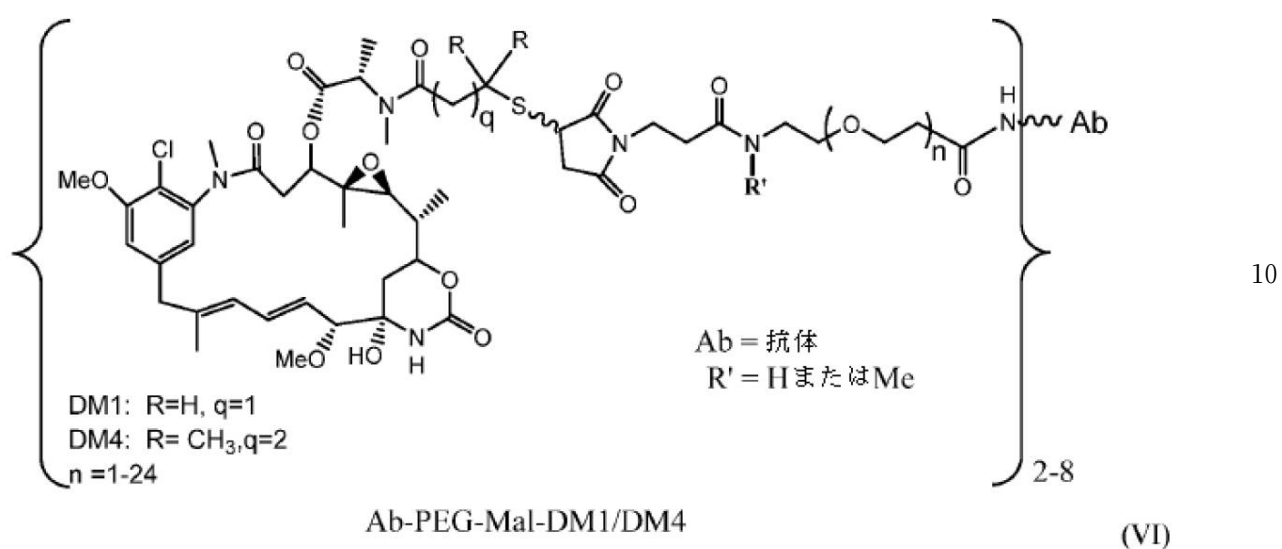
(V)

10

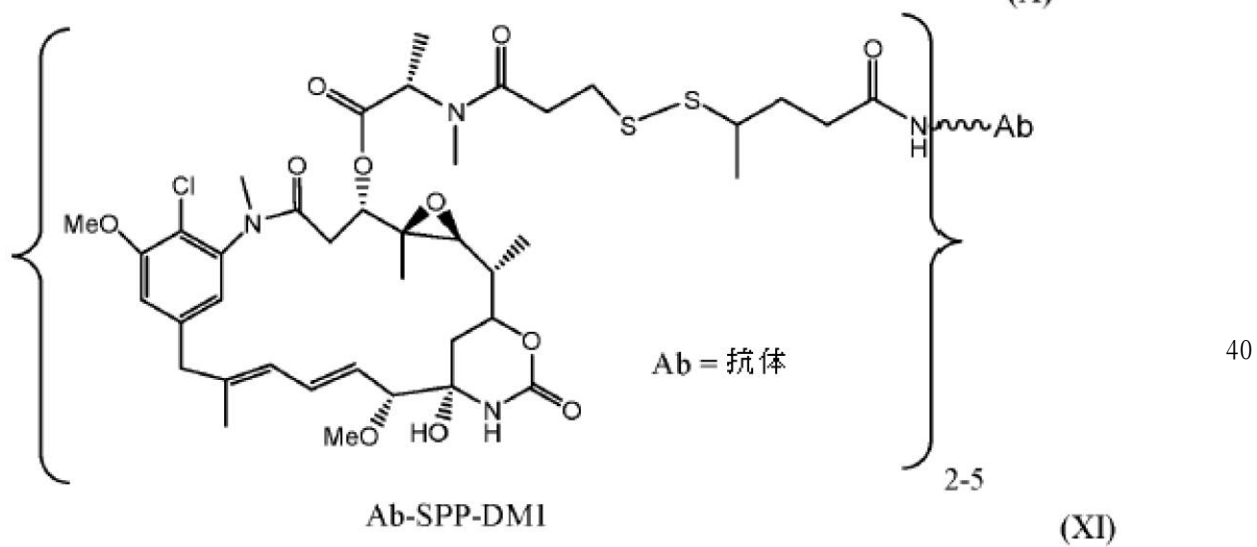
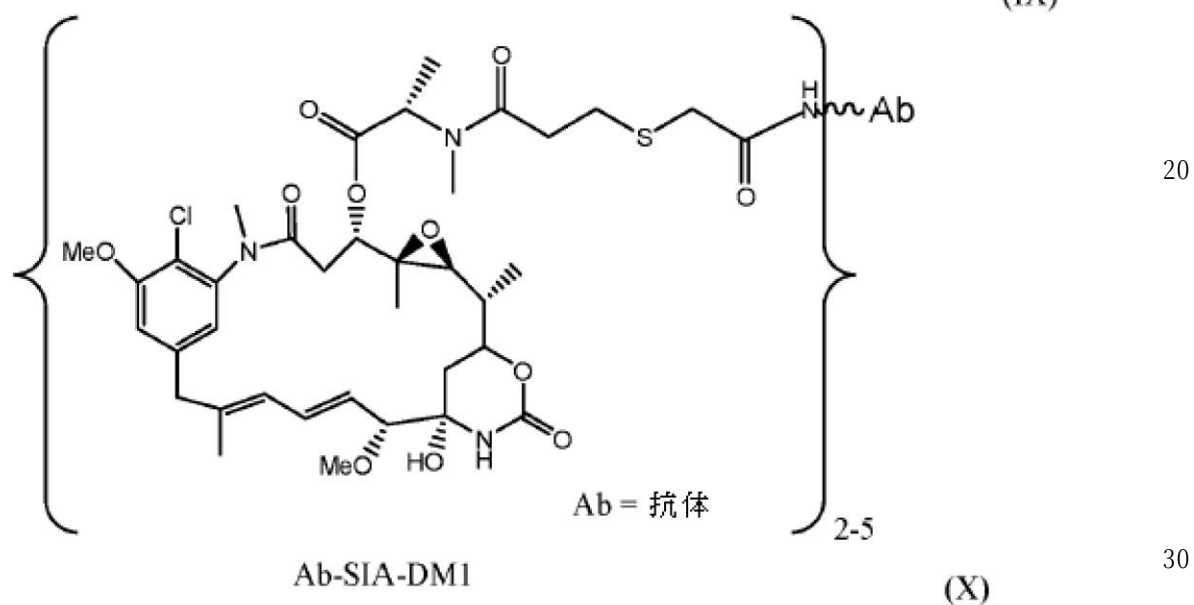
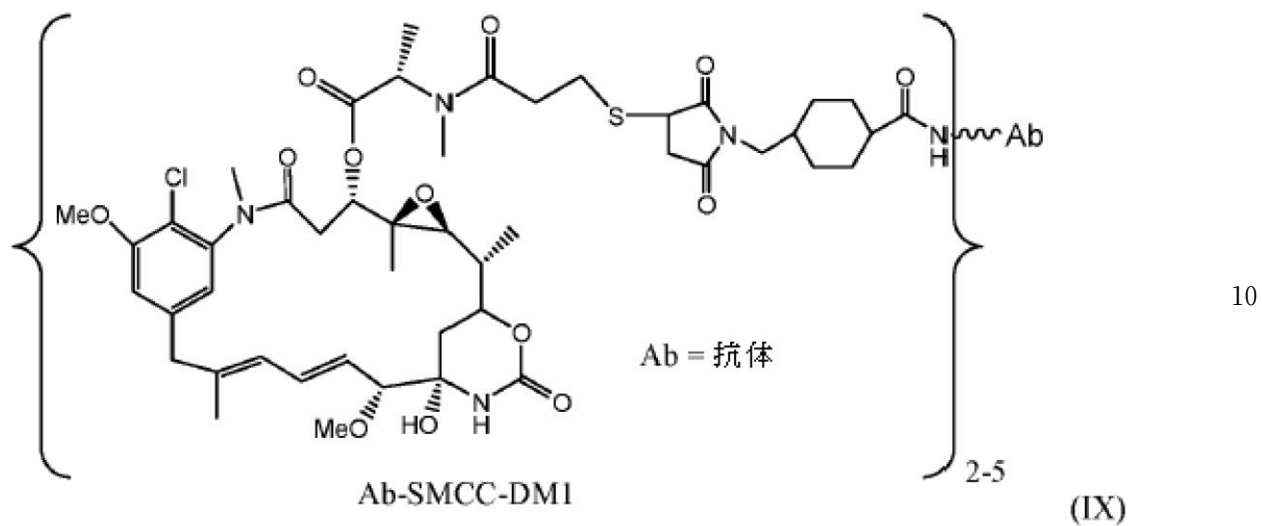
20

30

【化 5】



【化 6】



【0183】

上記の任意の構造式によって示される任意の化合物または複合体のための任意の立体異性体及びそれらの混合物も本発明に含まれる。

【0184】

かかる抗体－マイタンシノイド複合体の生成のための複数の記述が、米国特許第 6, 3 3 3, 4 1 0 号、同第 6, 4 4 1, 1 6 3 号、同第 6, 7 1 6, 8 2 1 号、及び同第 7, 3 6 8, 5 6 5 号に提供され、その各々は、その全体が本明細書に組み込まれる。

【0185】

一般的に、水性緩衝液中の抗体の溶液は、反応性基を保有するジスルフィド部分を有する、モル過剰のマイタンシノイドとインキュベートすることができる。反応混合物を、過剰アミン（例えば、エタノールアミン、タウリン等）の添加によって、クエンチすることができる。マイタンシノイド－抗体複合体は、次に、ゲル濾過によって精製することができる。

【0186】

抗体分子一個あたりの結合したマイタンシノイド分子の数は、252 nm 及び 280 nm にて吸光度比を分光光度的に測定することによって、決定することができる。マイタンシノイド分子／抗体の平均数は、例えば、1～10 または 2～5 であることができる。マイタンシノイド分子／抗体の平均数は、例えば、約 3～約 4 であることができる。マイタンシノイド分子／抗体の平均数は、約 3.5 であることができる。

【0187】

抗体とマイタンシノイドまたは他の薬物との複合体を、*in vitro* で種々の望ましくない細胞株の増殖を抑制するそれらの能力について、評価することができる。例えば、ヒトリンパ腫細胞株 Daudi 及びヒトリンパ腫細胞株 Ramos などの細胞株は、これらの化合物の傷害作用の評価に容易に使用することができる。評価すべき細胞を化合物に 4～5 日間曝露し、細胞の生存率を、公知の方法による直接アッセイで測定することができる。IC₅₀ 値は、次に、アッセイの結果から計算することができる。

【0188】

免疫複合体は、本明細書に記載のいくつかの実施形態に従って、細胞に内部移行することができる。免疫複合体は、したがって、それが FOLR1 発現細胞によって取り込まれるか、または内部移行される際に、治療効果を発揮することができる。いくつかの特定の実施形態では、免疫複合体は、開裂可能リンカーによって細胞傷害剤に連結された、抗体、抗体断片、またはポリペプチドを含み、細胞傷害剤は、抗体、抗体断片、またはポリペプチドから開裂され、ここで、それは FOLR1 発現細胞に内部移行する。

【0189】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、腫瘍体積を減少させることができる。例えば、いくつかの実施形態では、免疫複合体を用いた処置は、約 50% 未満、約 45% 未満、約 40% 未満、約 35% 未満、約 30% 未満、約 25% 未満、約 20% 未満、約 15% 未満、約 10% 未満、または約 5% 未満の T/C% 値をもたらす。いくつかの特定の実施形態では、免疫複合体は、KB、OVCAR-3、IGROV-1、及び／または OV-90 異種移植片モデルにおいて腫瘍サイズを減少させることができる。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、転移を阻害することができる。

【0190】

III. 抗 VEGF 剤

IMGN853 などの抗 FOLR1 免疫複合体を、VEGF と特異的に結合する薬剤（例えば、ベバシズマブ）または VEGF 受容体と特異的に結合する薬剤と組み合わせて投与する方法を本明細書に記載する。抗 VEGF 剤には、例えば、抗 VEGF または抗 VEGFR 抗体（例えば、ベバシズマブ）、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）（例えば、セジラニブ）、及び可溶性 VEGF 受容体（例えば、VEGF-Trap）が含まれる。抗 VEGF 剤は、当該分野で公知であり、ある特定の例が、Meadows and Hurwitz, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2:a006577 (2012) に提供されており、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0191】

ある特定の実施形態では、抗 VEGF 剤は、腫瘍成長を阻害することができる。ある特

10

20

30

40

50

定の実施形態では、抗VEGF剤は、*in vivo*で（例えば、異種移植片マウスモデルにおいて及び／または癌を有するヒトにおいて）腫瘍成長を阻害することができる。ある特定の実施形態では、抗VEGF剤は、血管新生を阻害することができる。

【0192】

ある特定の実施形態では、抗VEGF剤は、抗VEGFもしくは抗VEGFR抗体またはその抗原結合断片である。

【0193】

ヒトVEGF-Aの完全長アミノ酸配列は、UniProtKBアクセッション番号P15692にて、及び本明細書では配列番号17：

【0194】

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEV
VKFMDVYQRSYCHPIETLVDIFQEYYPDEIEYIFKPSCVPL
MRCGGCCNDEGLECVPTTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEM
SFLQHNKKECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRY
KSWSVYVGARCCLMPWSLPGPHPCGPCSERRKHLFVQDPQ
TCKCSCKNNTDSRCKARQLELNERTCRC DKPRR（配列番号17）
として提供され、このシグナル配列は、MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAK
WSQA（配列番号18）である。

【0195】

ゆえに、いくつかの実施形態では、抗VEGF抗体またはその抗原結合断片は、配列番号17のエピトープまたは配列番号17の成熟バージョン（すなわち、シグナル配列を欠く配列番号17）のエピトープに結合する。

【0196】

抗VEGF抗体及びその抗原結合断片は、本明細書に記載の可変軽鎖または可変重鎖を含むポリペプチドを含むことができる。抗VEGF抗体及びポリペプチドは、可変軽鎖及び可変重鎖の両方を含むこともできる。抗VEGF抗体、及びその可変軽鎖及び可変重鎖は、少なくとも米国特許第6,884,879号；米国特許第6,054,297号；米国特許第7,169,901号；米国特許第7,365,166号；米国特許第7,060,269号；米国特許第7,622,115号；米国特許第8,778,340号；及び米国特許第7,297,334号に記載されており、その全ては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0197】

いくつかの実施形態では、抗VEGF抗体は、ベバシズマブ（bevacizumab）、ABP 215（Amgen）、BCD-021（Biocad）、またはラニズマブである。いくつかの実施形態では、抗VEGF抗体は、ベバシズマブ（bevacizumab）、ABP 215（Amgen）またはBCD-021（Biocad）である。いくつかの実施形態では、抗VEGF抗体は、ベバシズマブ（bevacizumab）である。

【0198】

いくつかの実施形態では、抗VEGF受容体抗体またはその抗原結合断片は、VEGFR1、VEGFR2、またはVEGFR3に結合する。いくつかの実施形態では、抗VEGF受容体抗体またはその抗原結合断片は、VEGFR2に結合する。いくつかの実施形態では、抗VEGF受容体抗体は、ラムシルマブである。

【0199】

ある特定の実施形態では、抗VEGF剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。チロシンキナーゼ阻害剤は、例えば、VEGFR1、VEGFR2、及び／またはVEGFR3を阻害することができる。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、セジラニブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、パゾパニブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、アキシチニブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、バタラニブである。いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

チロシンキナーゼ阻害剤は、セマクサニブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、ソラフェニブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、ラムシルマブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、アフリベルセプトである。

【0200】

ある特定の実施形態では、抗VEGF剤は、可溶性VEGF受容体タンパク質である。可溶性VEGF受容体タンパク質は、VEGFR1の細胞外リガンド結合ドメインを含むことができる。可溶性VEGF受容体タンパク質は、VEGFR2の細胞外リガンド結合ドメインを含むことができる。可溶性VEGF受容体タンパク質は、VEGFR1及びVEGFR2の細胞外リガンド結合ドメインを含むことができる。いくつかの実施形態では、可溶性VEGF受容体は、VEGF-Trap（アフリベルセプト）であり、ヒトIgG₁のFc部分をヒトVEGFR1及びVEGFR2の主要細胞外リガンド結合ドメインと組み合わせる融合タンパク質である。

10

【0201】

IV. 白金系薬剤

IMGN853などの抗FOLR1免疫複合体を、白金系薬剤、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、またはオキサリプラチンと組み合わせて投与方法を本明細書に記載する。

【0202】

シスプラチンは、DNA付加体を生成する白金系、アルキル化化学療法剤であり、それゆえ、除去修復が不十分な細胞に対して細胞傷害性である（Huang et al., PNAS 91:10394-10398 (1994) を参照されたい）。シスプラチンは、カルボプラチンの親化合物である。シスプラチン同様、カルボプラチンは、除去修復が不十分な細胞に対して細胞傷害性であるDNA付加体を生成する。例示的なシスプラチンには、Platinol及びPlatinol-AQが含まれる。

20

【0203】

カルボプラチンは、シスプラチンと治療学的に同等である（シスプラチンと比較して同じ及び追加の組織において有効性を示す）と考えられるが、毒性プロファイルが大きく異なる（良好である）（Lokich et al., Annals. Of Oncology 9:13-21 (1998)）。例示的なカルボプラチンには、パラプラチンが含まれる。

30

【0204】

オキサリプラチンは、第三世代の白金薬物である。例示的なオキサリプラチン（oxaplatin）には、Eloxatin（登録商標）が含まれる。

【0205】

抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と組み合わせた白金系薬剤の投与は、同じ有効性を達成するために必要とされる白金系薬剤の量及び／または頻度を低下させることができ、それによって治療の毒性が低下される。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と組み合わせた白金系薬剤の投与は、治療の有効性を増加させることもできる。

40

【0206】

いくつかの実施形態では、白金系薬剤は、シスプラチン、カルボプラチン、またはオキサリプラチンである。いくつかの実施形態では、白金系薬剤は、シスパチン（cispatin）またはカルボプラチンである。いくつかの実施形態では、白金系薬剤は、シスプラチンである。いくつかの実施形態では、白金系薬剤は、カルボプラチンである。

【0207】

V. ドキソルビシン

IMGN853などの抗FOLR1免疫複合体を、ドキソルビシンと組み合わせて投与方法を本明細書に記載する。

50

【0208】

ドキソルビシンは、アントラサイクリン系抗生物質化学療法剤であって、トポイソメラーゼなどのDNA関連酵素と結合し、DNAの塩基対にインターカレートすることができ、それによって、ある範囲の細胞傷害性作用及び最終的な細胞のアポトーシスをもたらす (Tacar et al., J. of Pharmacy & Pharmacology, 65:157-170 (2013))。

【0209】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシンは、ペグ化されている。いくつかの実施形態では、ドキソルビシンは、ペグ化 (pegylated) されていない。

【0210】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシンは、リポソームである。いくつかの実施形態では、ドキソルビシンは、リポソームでない。

【0211】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシンは、ペグ化、リポソームドキソルビシンである。

【0212】

例示的なドキソルビシンには、MYOCET (登録商標) (Cephalon UK, Ltd.)、DOX-NP (Avanti Polar Lipids, Inc.)、CAELYX (登録商標) (Janssen)、及びDOXIL (登録商標) (Liposome Technology, Inc.) が挙げられる。

【0213】

抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) と組み合わせたドキソルビシンの投与は、同じ有効性を達成するために必要とされるドキソルビシンの量及び／または頻度を低下させることができ、それによって治療の毒性が低下される。抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) と組み合わせたドキソルビシンの投与は、治療の有効性を増加させることもできる。

【0214】

VI. 医薬組成物及びキット

本明細書に提供するように、抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) は、癌を処置するために、抗VEGF剤 (例えば、ベバシズマブ)、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンと組み合わせて使用することができる。

【0215】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) 及び抗VEGF剤 (例えば、ベバシズマブ) は、同じ医薬組成物内に含有される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) 及び抗VEGF剤 (例えば、ベバシズマブ) は、単一のキット内の2つの別々の医薬組成物内に含有される。他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) ならびに抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) 及び抗VEGF剤 (例えば、ベバシズマブ) を投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、抗VEGF剤 (例えば、ベバシズマブ) ならびに抗VEGF剤 (例えば、ベバシズマブ) 及び抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) を投与するための使用説明書を含む。

【0216】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) 及び白金系薬剤は、同じ医薬組成物内に含有される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) 及び白金系薬剤は、単一のキット内の2つの別々の医薬組成物内に含有される。他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) ならびに抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) 及び白金系薬剤を投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、白金系薬剤ならびに白金系薬剤及び抗FOLR1免疫複合体 (例えば、IMGN853) を投与するための使用説明書を含む。

【0217】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビシンは、同じ医薬組成物内に含有される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビシンは、単一のキット内の2つの別々の医薬組成物内に含有される。他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）ならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビシンを投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、ドキソルビシンならびに白金系薬剤及び抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）を投与するための使用説明書を含む。

【0218】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、及び白金系薬剤は、同じ医薬組成物内に含有される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、及び白金系薬剤は、単一のキット内の2つまたは3つの別々の医薬組成物内に含有される。

【0219】

他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）ならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、及び白金系薬剤を投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）ならびに抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、及び白金系薬剤を投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、白金系薬剤ならびに白金系薬剤、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、及び抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）を投与するための使用説明書を含む。

【0220】

他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）ならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、及び白金系薬剤を投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び白金系薬剤ならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、白金系薬剤、及び抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）を投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）及び白金系薬剤ならびに抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）を投与するための使用説明書を含む。

【0221】

他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）ならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、及びドキソルビシンを投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）ならびに抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、及びドキソルビシンを投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、ドキソルビシンならびにドキソルビシン、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、及び抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）を投与するための使用説明書を含む。

【0222】

他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）ならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、及びドキソルビシンを投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビシンならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、ドキソルビシン、及び抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）を投与

10

20

30

40

50

するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）及びドキソルビンならびに抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、ドキソルビン、及び抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）を投与するための使用説明書を含む。

【0223】

他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）ならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、白金系薬剤、及びドキソルビンを投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、白金系薬剤ならびに白金系薬剤、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、及びドキソルビンを投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、ドキソルビンならびにドキソルビン、白金系薬剤、及び抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）を投与するための使用説明書を含む。

10

【0224】

他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び白金系薬剤ならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、白金系薬剤、及びドキソルビンを投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビンならびに抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、ドキソルビン、及び白金系薬剤を投与するための使用説明書を含む。他の実施形態では、キットは、白金系薬剤及びドキソルビンならびに白金系薬剤、ドキソルビン、及び抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）を投与するための使用説明書を含む。

20

【0225】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供する医薬組成物は、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビンならびに薬学的に許容され得るビヒクルを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、防腐剤をさらに含む。これらの医薬組成物は、ヒト患者における腫瘍成長の阻害及び癌の処置に使用される。

【0226】

本明細書に記載のような使用のための医薬組成物は、局所または全身処置のいずれかのためのあらゆる手段で投与することができる。投与は、局所、例えば、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、点滴、坐剤、スプレー、液剤及び散剤；経肺（例えば、ネブライザーを含む、散剤または噴霧剤の吸入または吹送による；気管内、鼻腔内、表皮及び経皮）；経口；または非経口、例えば、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射または注入；または頭蓋内（例えば、髄腔内または脳室内）投与を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内（i. v.）投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、腹腔内（i. p.）投与のために製剤化される。

30

【0227】

VII. 使用方法

本明細書で提供するように、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、癌を処置するために、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビンと組み合わせて使用することができる。

40

【0228】

VII. A. 癌選択肢

本方法により処置することができる癌は、新生物、腫瘍、転移、または無秩序な細胞成長を特徴とする任意の疾患または障害を含むが、これらに限定されない。癌は、原発性または転移性癌であることができる。本発明によって包含される方法により処置することができる癌の特定の例としては、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、肺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、肝臓癌、乳癌、脳癌、子宮癌、非淡明腎細胞癌、前立腺癌、胃腸癌、メラノーマ、子宮頸癌、膀胱癌、膠芽腫、子宮内膜癌、及び頭頸部癌が挙げられるが、これらに限定されない

50

。

【0229】

かかる癌のより具体的な例としては、卵巢癌、上皮性卵巢癌、卵巢原発性腹膜癌、または卵巢卵管癌が挙げられる。いくつかの実施形態では、対象は、以前に処置されていない卵巢癌を有する。いくつかの実施形態では、対象は、新しく診断された、以前に処置されていない卵巢癌（例えば、抗VEGF抗体、例えば、ベバシズマブを用いて以前に処置されていない（「ベバシズマブナীব」））を有する。他の実施形態では、対象は、以前に処置された卵巢癌（例えば、抗VEGF抗体、例えば、ベバシズマブを用いて以前に処置された）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、新しく診断された、以前に処置されていない（例えば、抗VEGF抗体、例えば、ベバシズマブを用いて以前に処置されていない（「ベバシズマブナীব」））、ステージIII（準最適に及び巨視最適に（macroscopically optimally）縮小された）及びIVの上皮性卵巢原発性腹膜または卵管癌を有する。他の実施形態では、対象は、以前に処置された（例えば、抗VEGF抗体、例えば、ベバシズマブを用いて以前に処置された）ステージIII（準最適に及び巨視最適に縮小された）及びIVの上皮性卵巢原発性腹膜または卵管癌を有する。いくつかの実施形態では、対象は、白金感受性再発上皮性卵巢、原発性腹膜、または卵管癌を有する。他の実施形態では、対象は、白金耐性再発上皮性卵巢、原発性腹膜、または卵管癌を有する。

10

【0230】

ある特定の実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、卵巢癌、上皮性卵巢癌、卵巢原発性腹膜癌、または卵巢卵管癌を有すると診断されたまたは有する、抗VEGF抗体、例えば、ベバシズマブを用いて以前に処置を受けたことがない（「ベバシズマブナীব」）患者に施される。他の実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、卵巢癌、上皮性卵巢癌、卵巢原発性腹膜癌、または卵巢卵管癌を有すると診断されたまたは有する、抗VEGF抗体、例えば、ベバシズマブを用いた処置を受けたことがある患者に施される。上記実施形態のある特定の態様では、癌は、白金耐性、白金感受性、白金感受性再発、白金耐性再発、白金難治性、原発性白金難治性、または再発である。

20

【0231】

FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、ベバシズマブを用いて以前に処置されたことがある患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、ベバシズマブは、単剤として以前の処置にて投与された。いくつかの実施形態では、ベバクジマブは、併用療法の一部として以前の処置にて投与された。

30

【0232】

FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、ベバシズマブを用いて以前に処置されたことがない患者（すなわち、患者は「ベバシズマブナীব」である）に投与することができる。

40

【0233】

ある特定の実施形態では、癌は、卵巢、腹膜、卵管、子宮内膜、または肺癌である。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、卵巢、腹膜、卵管、子宮内膜、または肺癌に、第一選択療法、第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはそれ以降の選択療法として投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、卵巢、腹膜、卵管、子宮内膜、または肺癌に、アジュバント療法またはネオアジュバント療法として投与することができる。

【0234】

50

ある特定の実施形態では、癌は、卵巣癌である。ある特定の実施形態では、卵巣癌は、上皮性卵巣癌（EOC）である。ある特定の実施形態では、卵巣癌（例えば、EOC）は、白金耐性、再発、または難治性である。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、EOC、例えば、白金耐性、再発、または難治性であるEOCに、第一選択療法、第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはそれ以降の選択療法として投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、EOC、例えば、白金耐性、再発、または難治性であるEOCに、アジュバント療法またはネオアジュバント療法として投与することができる。

10

【0235】

ある特定の実施形態では、癌は、腹膜癌である。ある特定の実施形態では、腹膜癌は、原発性腹膜癌である。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、原発性腹膜癌に、第一選択療法、第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはそれ以降の選択療法として投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、原発性腹膜癌に、アジュバント療法またはネオアジュバント療法として投与することができる。

20

【0236】

ある特定の実施形態では、癌は、子宮内膜癌である。ある特定の実施形態では、子宮内膜癌は、漿液性子宮内膜癌である。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、漿液性子宮内膜癌に、第一選択療法、第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはそれ以降の選択療法として投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、漿液性子宮内膜癌に、アジュバント療法またはネオアジュバント療法として投与することができる。

【0237】

ある特定の実施形態では、癌は、肺癌である。ある特定の実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）である。ある特定の実施形態では、肺癌は、肺癌は、腺癌または細気管支肺胞上皮癌である。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、肺癌、例えば、NSCLC、腺癌、または細気管支肺胞上皮癌に、第一選択療法、第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはそれ以降の選択療法として投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、肺癌、例えば、NSCLC、腺癌、または細気管支肺胞上皮癌に、アジュバント療法またはネオアジュバント療法として投与することができる。

30

【0238】

ある特定の実施形態では、癌は、白金難治性である。ある特定の実施形態では、癌は、原発性白金難治性である。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、白金難治性癌または原発性白金難治性癌に、第一選択療法、第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはそれより後の選択療法として投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、白金難治性癌または原発性白金難治性癌に、アジュバント療法またはネオアジュバント療法として投与することができる。

40

【0239】

50

ある特定の実施形態では、癌は、白金感受性である。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、白金感受性癌に、第一選択療法、第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはそれ以降の選択療法として投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、白金感受性癌に、アジュバント療法またはネオアジュバント療法として投与することができる。

【0240】

ある特定の実施形態では、癌は、転移性または進行性癌である。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、転移性または進行性癌に、第一選択療法、第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはそれより後の選択療法として投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、転移性または進行性癌に、アジュバント療法またはネオアジュバント療法として投与することができる。

10

【0241】

「第二選択」療法としての、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせの投与は、第一選択療法が、例えば、単剤の投与、薬剤の組み合わせの投与、外科手術、放射線、またはその組み合わせであった投与を含む。

20

【0242】

「第三選択」療法としての、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせの投与は、第一選択療法が、例えば、単剤の投与、薬剤の組み合わせの投与、外科手術、放射線、またはその組み合わせであり、第二選択療法が、例えば、単剤の投与、薬剤の組み合わせの投与、外科手術、放射線、またはその組み合わせであった投与を含む。ゆえに、「第三選択」療法としての、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせの投与は、例えば、単剤の投与であった第一選択療法、及び薬剤の組み合わせの投与であった第二選択療法の後の投与を含む。「第三選択」療法としての、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせの投与は、例えば、薬剤の組み合わせの投与であった第一選択療法及び単剤の投与であった第二選択療法の後の投与も含む。「第三選択」療法としての抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせの投与は、例えば、薬剤の組み合わせの投与であった第一選択療法及び薬剤の組み合わせの投与であった第二選択療法の後の投与も含む。「第三選択」療法としての、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせの投与は、例えば、薬剤の組み合わせの投与及び外科手術であった第一選択療法、ならびに薬剤の組み合わせの投与であった第二選択療法の後の投与も含む。

30

40

【0243】

いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1（ポリペプチドまたは核酸）を発現する癌である。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、例えば、その両方ともその全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国公開出願第2012/0282175号または国際公開出願WO2012/135675に記載のように、FOLR1の発現レベルが増加している患者に投与される。FOLR1の検出のための例示的な抗体、アッセイ、及びキットは、WO2014/036495及びWO2015/03

50

1815に提供され、これらは両方ともその全体が参照により本明細書に組み込まれる。ゆえに、いくつかの実施形態では、FOLR1タンパク質発現は、免疫組織化学（IHC）により測定され、染色強度スコア及び／または染色均一性スコアを、規定のスコアを呈する対照（例えば、校正対照）との比較により与えられる（例えば、強度がレベル3校正対照に相当する場合に3の強度スコアが被験試料に与えられ、または強度がレベル2校正対照に相当する場合に2の強度（中程度）が被験試料に与えられる）。「不均質」（すなわち、少なくとも25%及び75%未満の細胞が染色された）または「限局性」（すなわち、0%より多く25%未満の細胞が染色された）の代わりに「均質」（すなわち、少なくとも75%細胞が染色された）染色均一性はまた、FOLR1発現の増加を示す。染色強度及び染色均一性スコアは、単独でまたは組み合わせて（例えば、2均質、2不均質、3均質、3不均質、等）使用することができる。別の例では、FOLR1発現の増加は、対照値（例えば、癌を有さないまたはFOLR1値が上昇していない癌を有する対象からの組織または細胞における発現レベル）と比べて少なくとも2倍、少なくとも3倍、または少なくとも5倍）の増加の検出により決定することができる。いくつかの実施形態では、染色均一性スコアは、染色細胞の割合（%）に基づく。

10

【0244】

いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1を、IHCにより1不均質またはそれより高いレベルで発現する癌である。いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1を、IHCにより2不均質またはそれより高いレベルで発現する癌である。いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1を、IHCにより3不均質またはそれより高いレベルで発現する癌である。いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1を、IHCにより2不均質またはそれより高いレベルで発現する肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1を、IHCにより3不均質またはそれより高いレベルで発現する肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1を、IHCにより2不均質またはそれより高いレベルで発現する卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1を、IHCにより3不均質またはそれより高いレベルで発現する卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1を、IHCにより2不均質またはそれより高いレベルで発現する子宮内膜癌である。いくつかの実施形態では、癌は、FOLR1を、IHCにより1不均質またはそれより高いレベルで発現する類内膜癌である。

20

【0245】

いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の少なくとも1つの細胞は、少なくとも1のFOLR1スコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の少なくとも1つの細胞は、少なくとも2のFOLR1スコアを有する（中程度）。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の少なくとも1つの細胞は、少なくとも3のFOLR1スコアを有する。

30

【0246】

いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも25%は、少なくとも1のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも33%は、少なくとも1のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも50%は、少なくとも1のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも66%は、少なくとも1のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも75%は、少なくとも1のFOLR1 IHCスコアを有する。

40

【0247】

いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも25%は、少なくとも2（中程度）のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも33%は、少なくとも2（中程度）のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の25～75%は、少なくとも2（中程度）のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態

50

では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも50%は、少なくとも2（中程度）のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも66%は、少なくとも2（中程度）のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも75%は、少なくとも2（中程度）のFOLR1 IHCスコアを有する。

【0248】

いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも25%は、少なくとも3のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも33%は、少なくとも3のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも50%は、少なくとも3のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも66%は、少なくとも3のFOLR1 IHCスコアを有する。いくつかの実施形態では、患者から得た試料中の細胞の少なくとも75%は、少なくとも3のFOLR1 IHCスコアを有する。

10

【0249】

一実施形態では、FOLR1の（免疫組織化学による）免疫学的検出は、Hスコアを使用して採点される。Hスコアは、染色強度スコア（例えば、0～3のスコア、ここで0は染色無しを表し、3は強い染色を表す）を、膜染色に関して陽性である細胞の割合（%）（すなわち、均一性）と組み合わせる。Hスコアは以下のように算出できる：

$$Hスコア = [0 * (\text{強度0で染色されている細胞の割合}(\%))] + [1 * (\text{強度1で染色されている細胞の割合}(\%))] + [2 * (\text{強度2で染色されている細胞の割合}(\%))] + [3 * (\text{強度3で染色されている細胞の割合}(\%))]$$
。従って、Hスコアは、0（細胞膜染色無し）から300（全細胞膜が強度3で染色）まで変動することができる。

20

【0250】

VII. B. 投薬

本明細書で提供するように、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、特定の用量及び／または特定の時間間隔で投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）の投与は、例えば、静脈内または腹腔内であることができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）のための投与計画（dosing regimen）は、例えば、WO2014/186403、WO2015/054400、及びWO2015/149018において提供され、その各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0251】

例えば、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、約0.15mg/kg～約7mg/kgの用量で投与されることができ、体重のキログラムは、理想体重（IBW）、除脂肪体重（LBW）、体表面積（BSA）、または調整理想体重（AIBW）に調整される。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、約1mg/kg～約6mg/kg IBW、LBW、BSA、またはAIBWの用量で投与することもできる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、約3mg/kg～約6mg/kg IBW、LBW、BSA、またはAIBWの用量で投与することもできる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、分割投薬を使用して投与することもできる。

40

【0252】

抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、総体重（TBW）に基づいて約0.15mg/kg～約7mg/kgの用量で投与することができる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、約1mg/kg～約6mg/kg TBWの用量で投与することもできる。抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、約3mg/kg～約6mg/kg TBWの用量で投与することもできる。

【0253】

50

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約4mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約5mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約6mg/kg AIBWの用量で投与される。

【0254】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約4mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約5mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約6mg/kg AIBWの用量で投与される。

10

【0255】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、2週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、2週間毎に約2.0mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、2週間毎に約2.5mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、2週間毎に約3mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、2週間毎に約3.5mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、2週間毎に約4mg/kg AIBWの用量で投与される。

20

【0256】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、週に1回投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、毎週約1.1mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、毎週約1.8mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、毎週約2.0mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、毎週約2.5mg/kg AIBWの用量で投与される。

30

【0257】

いくつかの実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間計画で3週間にわたって週1回（例えば、28日サイクルの1、8、及び15日目に）投与される。

【0258】

40

本明細書で提供するように、抗VEGF剤は、特定の用量及び／または特定の時間間隔で投与することができる。抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、分割投薬を使用して投与することもできる。抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）の投与は、例えば、静脈内であることができる。

【0259】

いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）投与される。

【0260】

50

いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、約15mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、約10mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、約7.5mg/kgの用量で投与される。

【0261】

いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与されて約15mg/kg用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約10mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、各回約10mg/kgの用量で4週間に2回投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）2週間毎に投与されて約7.5mg/kgの用量で投与される。

10

【0262】

いくつかの実施形態では、抗VEGF剤は、可溶型VEGF受容体、例えばVEGF-TRAPである。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤、例えばVEGF-TRAPは、2週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤、例えばVEGF-TRAPは、約4mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤、例えばVEGF-TRAPは、2週間毎に約4mg/kgの用量で投与される。

【0263】

いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与されて約15mg/kg用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与されて約15mg/kg用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約4mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与されて約15mg/kg用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約5mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与されて約15mg/kg用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約6mg/kg AIBWの用量で投与される。

20

【0264】

いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約10mg/kgもしくは約7.5mg/kgの用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約10mg/kgの用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約10mg/kgもしくは約7.5mg/kgの用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約10mg/kgの用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約4mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約10mg/kgもしくは約7.5mg/kgの用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約10mg/kgの用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約5mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約10mg/kgもしくは約7.5mg/kgの用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約10mg/kgの用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約6mg/kg AIBWの用量で投与される。

30

40

【0265】

本明細書で提供するように、白金系薬剤は、特定の用量及び／または特定の時間間隔で

50

投与することができる。白金系薬剤の投与は、例えば、静脈内であることができる。白金系薬剤は、例えば、カルボプラチンまたはシスプラチンであることができる。

【0266】

本明細書で提供するように、カルボプラチンは、特定の用量及び／または特定の時間間隔で投与することができる。カルボプラチンの投与は、例えば、静脈内であることができる。

【0267】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、3週間毎に投与される。

【0268】

投与量を算出するための式は、濃度対時間曲線 ($\text{mg/mL} \cdot \text{分}$ 単位の AUC) 下で、患者の糸球体濾過率 (mL/分 単位の GFR) 及びカルボプラチン注射標的面積に基づくものであり、使用することができる：総用量 (mg) = (標的 AUC) $\times$ ($\text{GFR} + 25$)。

10

【0269】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、 $4 \text{ mg/mL} \cdot \text{分}$ の AUC を生成する用量で投与される。いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、 $5 \text{ mg/mL} \cdot \text{分}$ の AUC を生成する用量で投与される。いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、 $6 \text{ mg/mL} \cdot \text{分}$ の AUC を生成する用量で投与される。いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、 $7 \text{ mg/mL} \cdot \text{分}$ の AUC を生成する用量で投与される。

【0270】

20

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、3週間毎に $4 \text{ mg/mL} \cdot \text{分}$ の AUC を生成する用量で投与される。いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、3週間毎に $5 \text{ mg/mL} \cdot \text{分}$ の AUC を生成する用量で投与される。いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、3週間毎に $6 \text{ mg/mL} \cdot \text{分}$ の AUC を生成する用量で投与される。いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、3週間毎に $7 \text{ mg/mL} \cdot \text{分}$ の AUC を生成する用量で投与される。

【0271】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、4週間毎に投与される。

【0272】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、 360 mg/m^2 の用量で投与される。いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、約 300 mg/m^2 の用量で投与される。

30

【0273】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、4週間毎に 360 mg/m^2 の用量で投与される。いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、4週間毎に約 300 mg/m^2 の用量で投与される。

【0274】

本明細書で提供するように、シスプラチンは、特定の用量及び／または特定の時間間隔で投与することができる。シスプラチンの投与は、例えば、静脈内であることができる。

【0275】

いくつかの実施形態では、シスプラチンは、4週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、シスプラチンは、3週間毎に投与される。

40

【0276】

いくつかの実施形態では、シスプラチンは、約 100 mg/m^2 の用量で投与される。いくつかの実施形態では、シスプラチンは、約 $75 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ の用量で投与される。いくつかの実施形態では、シスプラチンは、約 $50 \sim 70 \text{ mg/m}^2$ の用量で投与される。いくつかの実施形態では、シスプラチンは、約 20 mg/m^2 の用量で投与される。

【0277】

いくつかの実施形態では、シスプラチンは、4週間毎に約 100 mg/m^2 の用量で投与される。いくつかの実施形態では、シスプラチンは、4週間毎に約 $75 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ の用量で投与される。

50

【 0 2 7 8 】

【 0 2 7 9 】

10

【 0 2 8 0 】

20

【 0 2 8 1 】

30

【 0 2 8 2 】

40

50

【 0 2 8 3 】

10

20

30

40

50

毎に投与されて 6 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約 6 mg/kg AIBWの用量で投与される。

【0286】

いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与されて約 15 mg/kg 用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて 7 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与されて約 15 mg/kg 用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて 7 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約 4 mg/kg

10

AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与されて約 15 mg/kg 用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて 7 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約 5 mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、3週間毎に投与されて約 15 mg/kg 用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて 7 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、3週間毎に約 6 mg/kg AIBWの用量で投与される。

20

【0287】

いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約 10 mg/kg もしくは約 7.5 mg/kg の用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約 10 mg/kg の用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて 4 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約 10 mg/kg もしくは約 7.5 mg/kg の用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約 10 mg/kg の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 4 mg/kg AIBWの用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて 4 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約 10 mg/kg もしくは約 7.5 mg/kg の用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約 10 mg/kg の用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて 4 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 5 mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約 10 mg/kg もしくは約 7.5 mg/kg の用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約 10 mg/kg の用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて 4 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 6 mg/kg AIBWの用量で投与される。

30

40

【0288】

いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約 10 mg/kg もしくは約 7.5 mg/kg の用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約 10 mg/kg の用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて 5 mg/mL ・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週

50

10

20

30

40

50

て7 mg/mL・分のAUCを生成する用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約10 mg/kgもしくは約7.5 mg/kgの用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約10 mg/kgの用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて7 mg/mL・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMG N 8 5 3）は、4週間毎に約5 mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバシズマブ）は、2週間毎に投与されて約10 mg/kgもしくは約7.5 mg/kgの用量で投与されるまたは4週間に2回（例えば、28日サイクルの1日目及び15日目に）各回約10 mg/kgの用量で投与され、カルボプラチンは、3週間毎に投与されて7 mg/mL・分のAUCを生成する用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMG N 8 5 3）は、4週間毎に約6 mg/kg AIBWの用量で投与される。

10

【0291】

本明細書で提供するように、ドキソルビシンは、特定の用量及び／または特定の時間間隔で投与することができる。ドキソルビシン（例えば、ペグ化リボソームドキソルビシン（PLD））の投与は、例えば、静脈内であることができる。

【0292】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に投与される。

【0293】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、約30 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、約35 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、約40 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、約45 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、約50 mg/m²の用量で投与される。

20

【0294】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約30 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約35 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約40 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約45 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約50 mg/m²の用量で投与される。

30

【0295】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約30 mg/m²の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMG N 8 5 3）は、4週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約30 mg/m²の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMG N 8 5 3）は、4週間毎に約4 mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約30 mg/m²の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMG N 8 5 3）は、4週間毎に約5 mg/kg AIBWの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約30 mg/m²の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMG N 8 5 3）は、4週間毎に約6 mg/kg AIBWの用量で投与される。

40

【0296】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約35 mg/m²の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMG N 8 5 3）は、4

50

週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 35 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 4 mg/kg AIBW の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 35 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 5 mg/kg AIBW の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 35 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 6 mg/kg AIBW の用量で投与される。

【0297】

10

いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 40 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 40 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 4 mg/kg AIBW の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 40 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 5 mg/kg AIBW の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 40 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 6 mg/kg AIBW の用量で投与される。

20

【0298】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 45 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 45 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 4 mg/kg AIBW の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 45 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 5 mg/kg AIBW の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 45 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 6 mg/kg AIBW の用量で投与される。

30

【0299】

いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 50 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 50 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 4 mg/kg AIBW の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 50 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 5 mg/kg AIBW の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ドキソルビシン（例えば、PLD）は、4週間毎に約 50 mg/m^2 の用量で投与され、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）は、4週間毎に約 6 mg/kg AIBW の用量で投与される。

40

【0300】

一例では、FOLR1に結合する免疫複合体（例えば、IMGN853）及び抗VEGF剤は、同時に投与される。一例では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び抗VEGF剤は、別々の医薬組成物にて投与される。一例では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び抗VEGF剤は、同じ医薬組成物にて投与され

50

る。一例では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び抗VEGF剤は、順次投与される。かかる例では、白金系薬剤またはドキソルビシンは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と（同じ医薬組成物または別々の医薬組成物にて）任意選択で同時に投与することができる。白金系薬剤またはドキソルビシンも、抗VEGF剤と（同じ医薬組成物または別々の医薬組成物にて）任意選択で同時に投与することができる。白金系薬剤またはドキソルビシンは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び／または抗VEGF剤と任意の順序にて任意選択で任意の順序で投与することもできる。

【0301】

一例では、FOLR1に結合する免疫複合体（例えば、IMGN853）及び白金系薬剤は、同時に投与される。一例では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び白金系薬剤は、別々の医薬組成物にて投与される。一例では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び白金系薬剤は、同じ医薬組成物にて投与される。一例では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び白金系薬剤は、順次投与される。かかる例では、抗VEGF剤またはドキソルビシンは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と（同じ医薬組成物または別々の医薬組成物にて）任意選択で同時に投与することができる。抗VEGF剤またはドキソルビシンは、白金系薬剤と任意選択で同時に（同じ医薬組成物または別々の医薬組成物にて）投与することもできる。抗VEGF剤またはドキソルビシンは、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び／または白金系薬剤と任意選択で順次投与することもできる。

【0302】

一例では、FOLR1に結合する免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビシンは、同時に投与される。一例では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビシンは、別々の医薬組成物にて投与される。一例では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビシンは、同じ医薬組成物にて投与される。一例では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及びドキソルビシンは、順次投与される。かかる例では、抗VEGF剤または白金系薬剤は、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と（同じ医薬組成物または別々の医薬組成物にて）任意選択で同時に投与することができる。抗VEGF剤または白金系薬剤は、ドキソルビシンと任意選択で同時に（同じ医薬組成物または別々の医薬組成物にて）投与することもできる。抗VEGF剤または白金系薬剤は、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）及び／またはドキソルビシンと任意選択で順次投与することもできる。

【0303】

VII. C. 評価及びモニタリング

ある特定の実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、腫瘍成長の阻害に有用である。ある特定の実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、腫瘍細胞の分化誘導に有用である。ある特定の実施形態では、抗FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、腫瘍体積の減少に有用である。

【0304】

例えば、いくつかの実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせを用いる処置は、約50%未満、約45%未満、約40%未満、約35%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、または約5%未満である%T/C値をもたらす。

【0305】

いくつかの特定の実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、卵巣癌（例

えば、上皮性卵巣癌）及び／または肺癌異種移植片モデルにおける腫瘍サイズを減少させることができる。いくつかの特定の実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、ST088、OV90、及び／またはIGROV-1異種移植片モデルにおける腫瘍サイズを減少させることができる。いくつかの特定の実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、H2110異種移植片モデルにおける腫瘍サイズを減少させることができる。

【0306】

いくつかの実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、転移を阻害することができる。ある特定の実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、腫瘍の腫瘍形成能を減少させることができる。使用方法は、*in vivo*方法であることができる。

【0307】

ある特定の実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせは、相乗効果を生成する。例えば、抗VEGF剤（例えば、ベバクジマブ）及びFOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）の組み合わせは、抗VEGF剤（例えば、ベバクジマブ）がIMGN853腫瘍局在化または活性化を増加または増強させるという事実の結果として、相乗的であることができる。ゆえに、いくつかの実施形態では、抗VEGF剤（例えば、ベバクジマブ）は、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）の投与の前に投与される。

【0308】

ある特定の実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせの投与は、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの投与よりも強い毒性を生成しない。いくつかの実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせの投与は、抗FOLR1免疫複合体の投与よりも強い毒性を生成しない。いくつかの実施形態では、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせの投与は、抗FOLR1免疫複合体または抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンのいずれかの投与よりも強い毒性を生成しない。

【0309】

上記態様のそれぞれは、癌の再発について対象をモニタリングすることをさらに含む。モニタリングは、例えば、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、客観的奏効（ORR）完全奏効（CR）、部分奏効（PR）を評価することにより達成することができる。一実施形態では、PFSは、処置の開始後に評価する。いくつかの実施形態では、PFSは、対照と比較して、約1カ月、1.2カ月、2カ月、2.9カ月、3カ月、3.8カ月、4カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、1年、約2年、約3年等延長される。一実施形態では、PFSは、対照と比較して、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンを組み合わせる処置レジメンで約2.9カ月～3.8カ月延長される。一実施形態では、PFSは、対照と比較して、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンを組み合わせる処置レジメンで少なくとも約3.8カ月延長される。別の実施形態では、PFSは、対照と比較して、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせる処置レジメンで約2.3カ月延長される。一実施形態では、PFSは、対照と比較して、FOLR1免疫複合体（例えば、IMGN853）と、抗VEGF剤、

10

20

30

40

50

白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンを組み合わせる処置レジメンで約6カ月延長される。

【0310】

V I I . D . 追加の治療

ステロイドを、F O L R 1免疫複合体（例えば、I M G N 8 5 3）と、抗V E G F剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせに加えて投与することができる。いくつかの実施形態では、F O L R 1免疫複合体（例えば、I M G N 8 5 3）と、抗V E G F剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせに加えたステロイドの投与は、F O L R 1免疫複合体（例えば、I M G N 8 5 3）と、抗V E G F剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせのみの投与と比較して頭痛の減少をもたらす。

10

【0311】

ステロイドは、免疫複合体と同じ時、免疫複合体の投与の前、及び／または免疫複合体の投与の後に投与することができる。いくつかの実施形態では、ステロイドは、免疫複合体の投与の前、約1週間、約5日、約3日、約2日、または約1日または24時間以内に投与される。いくつかの実施形態では、ステロイドは、免疫複合体の投与の1日以内に投与される。いくつかの実施形態では、ステロイドは、複数回投与される。いくつかの実施形態では、ステロイドは、免疫複合体の投与の約1日前及び免疫複合体の投与と同日に投与される。ステロイドは、例えば、局所、経肺、経口、非経口、または頭蓋内投与を含む、任意の数の方法を介して投与されることができる。いくつかの実施形態では、投与は、経口である。いくつかの実施形態では、投与は、静脈内である。いくつかの実施形態では、投与は、経口及び静脈内の両方である。

20

【0312】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、点眼薬にて投与される。いくつかの実施形態では、点眼薬は、保存剤を含まない、潤滑点眼薬である。

【0313】

頭痛を予防または処置するための別の鎮痛薬または他の医薬品も、F O L R 1免疫複合体（例えば、I M G N 8 5 3）と、抗V E G F剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせに加えて投与することができる。例えば、アセトアミノフィン（a c e t a m i n o p h i n）及び／またはデフェンヒドラミン（d e p h e n h y d r a m i n e）を、F O L R 1免疫複合体（例えば、I M G N 8 5 3）と、抗V E G F剤、白金系薬剤、及び／またはドキソルビシンの組み合わせに加えて投与することができる。鎮痛薬は、免疫複合体の投与の前、同時または後に投与することができ、任意の適切な投与経路を介することができる。いくつかの実施形態では、鎮痛薬は、経口投与される。

30

【0314】

本開示の実施形態は、本開示のある特定の抗体の調製及び本開示の抗体を使用するための方法を詳述する、以下の非限定的な実施例を参照してさらに定義することができる。物質及び方法の両方に対する多くの修正が、本開示の範囲から逸脱することなく実施可能であることは、当業者に明らかだろう。

【実施例】

40

【0315】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は、例示目的のみであること、及びそれを踏まえた様々な修正または変更が当業者に提示され、本出願の趣旨及び範囲内に含まれるであろうことを、理解されたい。

【0316】

実施例1

I M G N 8 5 3 + P L D併用療法は、S T O 8 8上皮性卵巣癌腫瘍モデルにおいて、I M G N 8 5 3単独療法及びP L D単独療法よりも活性である。

I M G N 8 5 3の抗腫瘍活性を、単独療法及びペグ化リポソームドキソルビシン（P L D）との組み合わせとして、S T O 8 8ヒト上皮性卵巣癌患者由来の腫瘍異種移植片を有

50

する雌SCIDマウスにおいて評価した。CB17 SCIDマウスを、群（一群あたり $n = 8$ ）へと腫瘍体積により無作為化し、続けて投薬した。群には、IMGN853製剤緩衝液（ビヒクル）を投薬した対照群（図1の「対照」）、 5 mg/kg で7日（週）に1回、2週間にわたって（ $QW \times 2$ ）投薬したIMGN853単剤群（図1の「IMGN853」）、 4 mg/kg $QW \times 2$ で投薬したPLD単剤群（図1の「PLD」）、及び 5 mg/kg $QW \times 2$ 用量のIMGN853を 4 mg/kg $QW \times 2$ 用量のPLDと組み合わせて投薬したIMGN853+PLD併用群（図1の「IMGN853+PLD」）が含まれる。

【0317】

腫瘍体積を、週に2回、3次元でキャリパーを使用して測定した。体重は、一週あたり2回、試験薬の毒性の指標として測定した。活性は、Bissery et al., Cancer Res. 51:4845-4852 (1991)に記載の通りに評価した。図1は、結果を示す。

【0318】

5 mg/kg $QW \times 2$ で投薬したIMGN853は、単独療法として活性であった（ $T/C 31\%$ 、 $0/8$ 部分奏効（PR）、及び $0/8$ 完全奏効（CR））。さらに、IMGN853単独療法は、十分に耐容性を示し、顕著な体重減少は観察されなかった。 4 mg/kg $QW \times 2$ で投薬したPLDも、単独療法として活性であった（ $T/C 21\%$ 、 $0/8$ PR、及び $0/8$ CR）。PLD単独療法は、 19% の体重減少（BWL）中央値を最下点（投薬後15日目）でもたらした。IMGN853+PLD組み合わせは、高度に活性であり、IMGN853及びPLD単独療法よりも活性であった（ $T/C 10\%$ 、 $0/8$ PR、及び $0/8$ CR）。IMGN853及びPLDを用いた併用療法は、PLD単独療法に相当する体重減少をもたらした（最下点で 16% ）。図1を参照されたい。ゆえに、IMGN853及びPLDを用いた併用療法は、毒性を増加させずに有効性を増加させた。

【0319】

実施例2

IMGN853（ 5 mg/kg ）+ベバシズマブ併用療法は、OV90卵巣癌腫瘍モデルにおいて、IMGN853単独療法及び抗ベバシズマブ単独療法よりも活性である。

IMGN853の抗腫瘍活性を、単独療法及び抗VEGF抗体ベバシズマブとの組み合わせとして、OV90漿液性卵巣腫瘍異種移植片を有する雌SCIDマウスにおいて評価した。マウスを、群（一群あたり $n = 6$ ）へと腫瘍体積により無作為化し、その後、接種後14日目に投薬した。群には、単回用量（1X）のIMGN853製剤緩衝液を受けた対照群（図2Aの「ビヒクル」）、 5 mg/kg 1Xで投薬したIMGN853単剤群（図2Aの「IMGN853」）、 5 mg/kg 1Xで投薬したベバシズマブ単剤群（図2Aの「ベバシズマブ」）、及び 5 mg/kg 1X用量のIMGN853を 5 mg/kg 1Xベバシズマブと組み合わせて投薬したIMGN853+ベバシズマブ併用群（図2Aの「IMGN853+ベバシズマブ」）が含まれる。

【0320】

腫瘍体積を、週に1回から2回、3次元でキャリパーを使用して測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を使用して mm^3 単位で表した（Tomayko and Reynolds, Cancer Chemother. Pharmacol. 24:148-54 (1989)）。体重は、一週あたり2回、毒性の指標として測定した。活性は、Bissery et al. (1991)に記載の通りに評価した。図2Aは、結果を示す。

【0321】

5 mg/kg にて、単回用量IMGN853は、単独療法として活性であった（ $T/C 36\%$ 、 $1/5$ CR、及び $0/5$ 無腫瘍生存（TFS））。 5 mg/kg にて、単回用量ベバシズマブも、単独療法として活性であった（ $T/C 37\%$ 、 $0/6$ CR、及び $0/6$ TFS）。IMGN853+ベバシズマブ組み合わせ（それぞれ 5 mg/kg ）は高度に

活性であり、IMGN853単独療法及びベバシズマブ単独療法の両方よりも活性であった（T/C9%、6/6CR 1/6TFS）。図2Aを参照されたい。全ての処置は、十分に耐用性を示し、いずれの処置群においても顕著な体重減少は観察されなかった。ゆえに、IMGN853及びベバシズマブを用いた併用療法は、毒性を増加させずに有効性を増加させた。

【0322】

実施例3

IMGN853（2.5mg/kg）＋ベバシズマブ併用療法は、OV90卵巣癌腫瘍モデルにおいて、IMGN853単独療法及びベバシズマブ単独療法よりも活性である。

IMGN853の抗腫瘍活性を、単独療法及び抗VEGF抗体ベバシズマブとの組み合わせとして、OV90漿液性卵巣腫瘍異種移植片を有する雌SCIDマウスにおいて評価した。マウスを、群（一群あたりn=6）へと腫瘍体積により無作為化し、その後、接種後14日目に投薬した。群には、単回用量（1X）のIMGN853製剤緩衝液を受けた対照群（図2Bの「ビヒクル」）、2.5mg/kg 1Xで投薬したIMGN853単剤群（図2Bの「IMGN853」）、5mg/kg 1Xで投薬したベバシズマブ単剤群（図2Bの「ベバシズマブ」）、及び2.5mg/kg 1X用量のIMGN853を5mg/kg 1Xベバシズマブと組み合わせて受けたIMGN853＋ベバシズマブ併用群（図2Bの「IMGN853＋ベバシズマブ」）が含まれる。

【0323】

腫瘍体積を、週に1回から2回、3次元でキャリパーを使用して測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を使用して mm^3 単位で表した（Tomayko 1989）。体重は、一週あたり2回、毒性の指標として測定した。活性は、Bissery et al.（1991）に記載の通りに評価した。図2Bは、結果を示す。

【0324】

2.5mg/kgにて、単回用量IMGN853は、単独療法として活性であった（T/C36%、0/6CR、及び0/6TFS）。5.0mg/kgにて、単回用量ベバシズマブは、活性であった（T/C31%、0/6CR、及び0/6TFS）。単独療法として、ベバシズマブは、IMGN853と比べてこれらの用量レベルで匹敵する抗腫瘍活性を呈した；しかしながらいずれの薬剤も持続的な腫瘍成長阻害または腫瘍退縮を誘導しなかった。全く対照的に、IMGN853プラスベバシズマブの組み合わせは、全ての動物において強い腫瘍退縮をもたらした（図2B）。IMGN853＋ベバシズマブ組み合わせ（2.5mg/kg IMGN853＋5mg/kgのベバシズマブ）は、IMGN853単独療法及びベバシズマブ単独療法の両方よりも活性であった（T/C17%、6/6CR、及び0/6TFS）。図2Bを参照されたい。IMGN853の用量を1.25mg/kgまでさらに減少させたとき、同様の組み合わせ利益が達成されたことに留意されたい（図3）。全ての処置は、十分に耐用性を示し、いずれの処置群においても顕著な体重減少は観察されなかった。ゆえに、IMGN853及びベバシズマブを用いた併用療法は、毒性を増加させずに有効性を増加させた。

【0325】

次に、分割したベバシズマブ投薬の効果を検査し、そのために、動物にベバシズマブを、単回5mg/kg用量または2回2.5mg/kg用量（QW×2）のいずれかとして、単独療法及び3mg/kg IMGN853との組み合わせの両方として投与した（図11A）。分割投薬は、ベバシズマブ有効性に影響を与えず、同様（中程度）の成長抑制効果が、単剤IMGN853を用いた処置の後に見られた。両方の組み合わせレジメンへの曝露は、迅速な腫瘍安定化及び劇的な退縮（処置の10日以内に最大で38%まで）を、特にIMGN853プラス5mg/kgベバシズマブコホートにおいてもたらし、ここで二重療法は、全7動物に対して治療的であった（図11A）。再度、IMGN853及びベバシズマブ併用処置は、十分に耐受性を示した。

【0326】

最後に、IMGN853の有効性を、ベバシズマブと組み合わせて同じ白金耐性PDX

10

20

30

40

50

モデルにおいて評価し、これを図11Bに示す。IMGN853単独療法で見られた中程度の活性とは異なり、単剤ベバシズマブ曝露（5mg/kg、QW×2で投薬）は、これらの侵攻性腫瘍の成長制御を延長させた（データは示さず）が、102日間の試験経過にわたってCRは観察されなかった。OV-90結果と一致して、IMGN853及びベバシズマブの組み合わせ（両方とも5mg/kg、QW×2）は、いずれの単剤治療法よりも優れ、全てのマウスにおいて腫瘍退縮を誘導した。CRは、7/8動物で見られた。実際、試験終了時腫瘍体積の分析により、ベバシズマブ処置動物単独と比較して併用処置群において腫瘍量の有意な減少が明らかになった（図11B）。さらには、この効果は、ベバシズマブ及びパクリタキセル（10mg/kg）の組み合わせを用いて処置された動物においては再現されず、このことは、抗血管新生薬へのIMGN853の追加により与えられる治療的利益は、ADC分子に対して機能的に特異的であることを示す。

10

【0327】

実施例4

IMGN853（1.25mg/kg）＋ベバシズマブ併用療法は、OV90卵巣癌腫瘍モデルにおいて、IMGN853単独療法、ベバシズマブ単独療法、及びベバシズマブ＋パクリタキセル併用療法よりも活性である。

IMGN853の抗腫瘍活性を、ベバシズマブと組み合わせて、OV90漿液性卵巣腫瘍異種移植片を有する雌SCIDマウスにおいて評価した。マウスを、群（一群あたりn＝8）へと腫瘍体積により無作為化し、その後、接種後14日目に投薬した。全ての処置は、単回用量（1X）からなった。群には、IMGN853製剤緩衝液で投薬した対照群（図3の「ビヒクル」）、1.25mg/kg 1Xで投薬したIMGN853単剤群（図3の「IMGN853-1.25」）、10mg/kg 1Xで投薬したパクリタキセル単剤群（図3の「パクリタキセル-10」）、5mg/kg 1Xで投薬したベバシズマブ単剤群（図3の「ベバシズマブ-5」）、それぞれ1.25mg/kg 1X及び5mg/kg 1Xで投薬したIMGN853＋ベバシズマブ併用群（図3の「IMGN853＋BEV」）、ならびにそれぞれ10mg/kg 1X及び5mg/kg 1Xで投薬したパクリタキセル＋ベバシズマブ併用群（図3の「PAC＋BEV」）が含まれた。

20

【0328】

腫瘍体積を、週に1回から2回、3次元でキャリパーを使用して測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を使用してmm³単位で表した（Tomayko 1989）。体重は、一週あたり2回、毒性の指標として測定した。活性は、Bissery et al.（1991）に記載の通りに評価した。図3は、結果を示す。

30

【0329】

1.25mg/kgにて、単回用量IMGN853は、単独療法として活性であった（T/C37%、0/7CR、及び0/7TFS）。パクリタキセル単剤は、不活性であった（T/C94%、0/6CR、及び0/6TFS）。単回用量のベバシズマブは活性であった（T/C22%、0/8CR、及び0/8TFS）。パクリタキセル＋ベバシズマブ組み合わせは、活性であった（T/C12%、0/8CR、及び0/8TFS）。IMGN853＋ベバシズマブ組み合わせは高度に活性であり、全ての単剤処置ならびにパクリタキセル＋ベバシズマブ併用処置よりも活性であった（T/C5%、5/8CR、及び0/8TFS）。図3を参照されたい。全ての処置は、十分に耐受性を示した。ゆえに、ベバシズマブとIMGN853の組み合わせは、ベバシズマブと別の治療の組み合わせよりも有効であった。

40

【0330】

実施例5

IMGN853＋ベバシズマブ併用療法は、IGROV-1上皮性卵巣腫瘍モデルにおいて、IMGN853単独療法及びベバシズマブ単独療法よりも活性である。

IMGN853の抗腫瘍活性を、単独療法及びベバシズマブとの組み合わせとして、IGROV-1卵巣腫瘍異種移植片を有する雌SCIDマウスにおいて評価した。マウスを、群（一群あたりn＝6）へと腫瘍体積により無作為化し、その後、接種後14日目に投

50

薬した。全ての処置は、単回用量（1 X）からなった。群には、IMGN853 製剤緩衝液で投薬した対照群（図4の「ビヒクル」）、5 mg / kg 1 Xで投薬したIMGN853 単剤群（図4の「IMGN853-5」）、5 mg / kg 1 Xで投薬したベバシズマブ単剤群（図4の「ベバシズマブ-5」）、ならびに5 mg / kg のIMGN853 及び5 mg / kg のベバシズマブで投薬したIMGN853 +ベバシズマブ併用群（図4の「IMGN853 +BEV」）が含まれた。

【0331】

腫瘍体積を、週に1回から2回、3次元でキャリパーを使用して測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2 \times 1/2$ を使用して mm^3 単位で表した（Tomayko 1989）。体重は、一週あたり2回、毒性の指標として測定した。活性は、Bissery et al.（1991）に記載の通りに評価した。図4は、結果を示す。

10

【0332】

IMGN853は、単独療法として活性であった（T/C 20%、0/4 CR、及び0/4 TFS）。ベバシズマブは、単独療法として不活性であった（T/C 51%、0/4 CR、及び0/4 TFS）。IMGN853 +ベバシズマブ併用療法は高度に活性であり、IMGN853 及びベバシズマブ単独療法よりも活性であった（T/C 5%、3/6 CR、及び0/6 TFS）。図4を参照されたい。全ての処置は、十分に耐用性を示し、いずれの処置群においても顕著な体重減少は観察されなかった。ゆえに、IMGN853 及びベバシズマブを用いた併用療法は、毒性を増加させずに有効性を増加させた。

20

【0333】

実施例6

IMGN853 +ベバシズマブ併用療法は、ST088 上皮性卵巢癌腫瘍モデルにおいて、IMGN853 単独療法、ベバシズマブ単独療法、及びパクリタキセル +ベバシズマブ併用療法よりも活性である。

IMGN853の抗腫瘍活性を、単独療法及びベバシズマブとの組み合わせとして、ST088 ヒト上皮性卵巢癌（EOC）患者由来の腫瘍異種移植片を有する雌SCIDマウスにおいて評価した。CB17 SCIDマウスを、群（一群あたり $n=8$ ）へと腫瘍体積により無作為化し、その後投薬した。群には、IMGN853 製剤緩衝液で投薬した対照群（ビヒクル）（図5の「対照」）、5 mg / kg QW×2で投薬したIMGN853 単剤群（図5の「IMGN853」）、5 mg / kg QW×2で投薬したベバシズマブ単剤群（図5の「Bev」）、ならびに5 mg / kg QW×2のIMGN853 及び5 mg / kg QW×2のベバシズマブで投薬したIMGN853 +ベバシズマブ併用群（図5の「IMGN853 +Bev」）が含まれた。

30

【0334】

比較のために、別の群のマウスにパクリタキセルを10 mg / kg QW×2で投薬し、追加の群のマウスにパクリタキセル10 mg / kg QW×2と5 mg / kg QW×2でのベバシズマブを組み合わせで投薬した。

【0335】

腫瘍体積は、週に2回、3次元でキャリパーを使用して測定した。体重は、一週あたり2回、毒性の指標として測定した。活性は、Bissery et al.（1991）に記載の通りに評価した。図5は、結果を示す。

40

【0336】

5 mg / kg QW×2で投薬したIMGN853は、単独療法として活性であり（T/C 31%）、退縮はなかった（0/8 PR及び0/8 CR）。5 mg / kg QW×2で投薬したベバシズマブは、単独療法として高度に活性であった（T/C 6%）；しかしながら、退縮はなかった（0/8 PR及び0/8 CR）。10 mg / kg QW×2で投薬したパクリタキセルは、不活性であった（T/C 71%、0/8 PR、及び0/8 CR）。パクリタキセル +ベバシズマブの併用療法は、高度に活性であった（T/C 6%、6/8 PR、及び0/8 CR）。IMGN853 +ベバシズマブの併用療法も、高度に活性であった（T/C 3%、7/8 PR、及び0/8 CR）。IMGN853 +ベバシズマブ

50

の組み合わせで処置した群の腫瘍体積中央値は、試験の最終日にて、パクリタキセル＋ベバシズマブの組み合わせで処置した群の腫瘍体積中央値よりも小さかった（投薬後109日目で、それぞれ、37対463mm³）。図5を参照されたい。全ての処置は、十分に耐用性を示し、いずれの処置群においても顕著な体重減少は観察されなかった。

【0337】

実施例7

IMGN853＋ベバシズマブ併用療法は、H2110非小細胞肺癌腫瘍モデルにおいてIMGN853単独療法及びベバシズマブ単独療法よりも活性である。

IMGN853の抗腫瘍活性を、単独療法及びベバシズマブとの組み合わせとして、H2110非小細胞肺癌（NSCLC）腫瘍異種移植片を有する雌SCIDマウスにおいて評価した。マウスを、群（一群あたりn＝6～10）へと腫瘍体積により無作為化し、その後、接種後7日目に投薬した。全ての処置は、単回用量（1X）からなった。群には、IMGN853製剤緩衝液で投薬した対照群（図6の「ビヒクル」）、3mg/kgで投薬したIMGN853単剤群（図6の「IMGN853 3mg/kg」）、1.5mg/kgで投薬したIMGN853単剤群（図6の「IMGN853 1.5mg/kg」）、5mg/kgで投薬したベバシズマブ単剤群（図6の「ベバシズマブ5mg/kg」）、5mg/kgのベバシズマブ及び3mg/kgのIMGN853で投薬したIMGN853＋ベバシズマブ併用群（図6の「IMGN853 3mg/kg＋Bev 5mg/kg」）、ならびに5mg/kgのベバシズマブ及び1.5mg/kgのIMGN853で投薬したIMGN853＋ベバシズマブ併用群（図6の「IMGN853 1.5mg/kg＋Bev 5mg/kg」）が含まれた。

【0338】

腫瘍体積を、週に1回から2回、3次元でキャリパーを使用して測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を使用してmm³単位で表した（Tomayko 1989）。体重は、一週あたり2回、試験薬の毒性の指標として測定した。活性は、Bissery et al.（1991）に記載の通りに評価した。図6は、結果を示す。

【0339】

IMGN853は、3mg/kg 1Xで単独療法として活性であった（T/C25%、2/6PR、0/6CR、及び0/6TFS）が、1.5mg/kg 1Xでは不活性であった（T/C64%、1/6PR、0/6CR、及び0/6TFS）。5mg/kg 1Xでの単回用量ベバシズマブも、単独療法として活性であった（T/C22%、0/6PR、0/6CR、及び0/6TFS）。3mg/kg 1XでのIMGN853＋5mg/kg 1Xでのベバシズマブの組み合わせは、高度に活性であった（T/C0%、10/10PR、6/10CR、及び4/10TFS）。1.5mg/kg 1XでのIMGN853＋5mg/kg 1Xでのベバシズマブの組み合わせも高度に活性であった（T/C9%、3/10PR、1/10CR、及び0/10TFS）。顕著な体重減少が観察された。ビヒクル処置群がベースライン体重からの11%低下を接種後25日目までに経験したため、体重減少は、疾患に関連していると考えられる。IMGN853 3mg/kg単独療法群は、接種後42日目に9%体重減少を経験し、IMGN853 1.5mg/kg単独療法群は、接種後25日目に8%体重減少を経験した。ベバシズマブ単独療法群は、接種後49日目に9%体重減少を有した。図6を参照されたい。IMGN853＋ベバシズマブ併用療法は、十分に耐受性を示し、顕著な体重減少は観察されなかった。ゆえに、IMGN853及びベバシズマブを用いた併用療法は、毒性を低減しつつ、有効性を増加させた。

【0340】

実施例8

IMGN853＋カルボプラチン併用療法は、OV90卵巣癌腫瘍モデルにおいて、パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法よりも活性である。

IMGN853の抗腫瘍活性を、カルボプラチンとの併用療法ならびにカルボプラチン及びベバシズマブの両方との三重併用療法として、OV90卵巣腫瘍異種移植片を有する

雌SCIDマウスにおいて評価した。マウスを、群（一群あたり $n=6$ ）へと腫瘍体積により無作為化し、その後、接種後14日目に投薬した。全ての処置は、単回用量（1X）からなった。群には、IMGN853製剤緩衝液で投薬した対照群（図7の「ビヒクル」）、それぞれ 5mg/kg 1X及び 100mg/kg 1Xで投薬したIMGN853+カルボプラチン併用群（図7の「CARBO+IMGN853」）、それぞれ 5mg/kg 1X、 100mg/kg 1X、及び 5mg/kg 1Xで投薬したIMGN853+カルボプラチン+ベバシズマブ三重併用群（図7の「CARBO+IMGN853+Bev」）、それぞれ 10mg/kg 1X及び 100mg/kg 1Xで投薬したパクリタキセル+カルボプラチン併用群（図7の「CARBO+PAC」）、ならびにそれぞれ 10mg/kg 1X、 100mg/kg 1X、及び 5mg/kg 1Xで投薬した

10

【0341】

腫瘍体積を、週に1回から2回、3次元でキャリパーを使用して測定した。腫瘍体積は、式 $V=\text{長さ}\times\text{幅}\times\text{高さ}\times 1/2$ を使用して mm^3 単位で表した（Tomayko 1989）。体重は、一週あたり2回、毒性の指標として測定した。活性は、Bissery et al.（1991）に記載の通りに評価した。図7は、結果を示す。

【0342】

IMGN853+カルボプラチンの組み合わせは、高度に活性であった（T/C10%、3/6CR、及び0/6TFS）。パクリタキセル+カルボプラチンの組み合わせは、不活性であった（45%T/C、0/6CR、及び0/6TFS）。IMGN853+カルボプラチン+ベバシズマブの三重組み合わせは、高度に活性であった（5%T/C、6/6CR、及び0/6TFS）。パクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブの三重併用療法は、活性であった（16%T/C、1/6CR、及び0/6TFS）。IMGN853+カルボプラチンの併用療法及びIMGN853+カルボプラチン+ベバシズマブの三重組み合わせは、等量の組み合わせレジメンを含有するそのパクリタキセルよりも活性であった（すなわち、パクリタキセル+カルボプラチン及びパクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブよりも活性であった）。図7を参照されたい。

20

【0343】

パクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブの三重組み合わせは、IMGN853+カルボプラチン+ベバシズマブの三重組み合わせ（2.9% BWL）と比較して、最下点にて明らかに多くの体重減少（BWL）をもたらした（6.9%）。IMGN853+カルボプラチン組み合わせの最下点でのBWL（12.9%）は、パクリタキセル+カルボプラチン処置の最下点でのBWLに匹敵した（11.1%）。ゆえに、IMGN853、カルボプラチン及びベバシズマブを用いた三重併用療法は、パクリタキセル、カルボプラチン及びベバシズマブを用いた三重併用療法と比較して、有効性を増加させつつ、毒性を低減した。

30

【0344】

実施例9

IMGN853+セジラニブ併用療法は、OV90卵巢腫瘍モデルにおいて、IMGN853単独療法及びセジラニブ単独療法よりも活性である。

40

IMGN853の抗腫瘍活性を、抗VEGF剤セジラニブとの組み合わせにて、OV90漿液性卵巢腫瘍異種移植片を有する雌SCIDマウスにおいて評価した。マウスを、群（一群あたり $n=6$ ）へと腫瘍体積により無作為化し、その後、接種後14日目に投薬した。群には、IMGN853製剤緩衝液で投薬した対照群（図8の「ビヒクル」）、 2.5mg/kg 1xで投薬したIMGN853単剤群（図8の「IMGN853 2.5mg/kg」）、 1.5mg/kg を1日1回5日間（qd×5）投薬したセジラニブ単剤群（図8の「セジラニブ1.5mg/kg qd×5」）、ならびに 2.5mg/kg 1x IMGN853及び 1.5mg/kg qd×5セジラニブで投薬したIMGN853+セジラニブ併用療法群（図8の「IMGN853+セジラニブ」）が含まれた。

50

【0345】

腫瘍体積を、週に1回から2回、3次元でキャリパーを使用して測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を使用して mm^3 単位で表した(Tomayko 1989)。体重は、一週あたり2回、試験薬の毒性の指標として測定した。活性は、Bissery et al. (1991)に記載の通りに評価した。図8は、結果を示す。

【0346】

IMGN853単独療法は、活性であった(T/C31%、T-C13日、LCK0.5、及び0/6PR)。セジラニブ単独療法は、不活性であった(T/C80%、T-C4日、LCK0.1、及び0/6PR)。IMGN853+セジラニブの組み合わせは、活性であった(T/C13%で1/6PR)が、T-C(47)及びLCK(1.7)は、IMGN853またはセジラニブ単独療法のいずれよりも多かった。図8を参照されたい。全ての治療は、十分に耐用性を示し、観察された体重減少は最小であった。

【0347】

実施例10

IMGN853と、ベバシズマブ、カルボプラチン、及び/またはドキソルビシンの組み合わせを評価する臨床試験。

上記の卵巣癌異種移植片モデルにおける、単剤としてのIMGN853の活性及びベバシズマブ、カルボプラチン、またはPLDと組み合わせたIMGN853の活性を評価する前臨床試験からの結果は、ベバシズマブ、カルボプラチン、及び/またはPLDと組み合わせたIMGN853が、再発及びアップフロント設定の両方にて、上皮性卵巣癌(EOC)の臨床試験において評価するための有望なレジメンであることを示した。

IMGN853と、ベバシズマブ、カルボプラチン、及び/またはPLDの二重組み合わせをFRα-陽性卵巣癌を有する患者において評価する第Ib相臨床試験を実施する。本試験は、2つの構成要素を含む：IMGN853+ベバシズマブ、IMGN853+カルボプラチン、及びIMGN853+PLDの組み合わせに関する最大耐量(MTD)及び推奨用量を決定するための用量設定構成要素；ならびに用量拡大構成要素。用量拡大構成要素では、2つの拡大コホートを評価する：(1)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがない(「ベバシズマブナティブ」)患者におけるIMGN853+ベバシズマブの組み合わせ及び(2)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがある患者におけるIMGN853+ベバシズマブの組み合わせ。さらなる潜在的なコホートには：(1)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがない(「ベバシズマブナティブ」)患者におけるIMGN853+カルボプラチンの組み合わせ、(2)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがない(「ベバシズマブナティブ」)患者におけるIMGN853+PLDの組み合わせ、(3)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがない(「ベバシズマブナティブ」)患者におけるIMGN853+ベバシズマブ+PLDの3つ組み合わせ、または(4)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがない(「ベバシズマブナティブ」)患者におけるIMGN853+ベバシズマブ+カルボプラチンの3つ組み合わせ；(5)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがある患者におけるIMGN853+カルボプラチンの組み合わせ、(6)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがある患者におけるIMGN853+PLDの組み合わせ、(7)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがある患者におけるIMGN853+ベバシズマブ+PLDの3つ組み合わせ、または(8)ベバシズマブを用いた処置を以前に受けたことがある患者におけるIMGN853+ベバシズマブ+カルボプラチンの3つ組み合わせ；(9)IMGN853+ベバシズマブ+カルボプラチンの3つ組み合わせ；及び/または(10)IMGN853+ベバシズマブ+PLDの3つ組み合わせが含まれる。併用療法に対する応答は、(適切な場合)RECIST及びGynecologic Cancer InterGroup(GCIG)基準を使用して評価する。

【0348】

実施例11

IMGN853とカルボプラチンの組み合わせは、*in vitro*での相乗的成長阻害

効果及び細胞周期攪乱を促進し、IMGN853は、*in vivo*でのカルボプラチンの抗腫瘍活性を増強する。

パクリタキセルと組み合わせたカルボプラチンは、第一選択アジュバント設定においてEOC患者に対する化学療法標準治療を代表する。IMGN853共処置がEOCにおけるカルボプラチンの活性を改善することができるかどうかを検査するために、白金感受性卵巣癌腫細胞株IGROV-1の成長の阻害におけるIMGN853及びカルボプラチン曝露の組み合わせ効果を評価した。IGROV-1細胞を、*in vitro*で漸増濃度のIMGN853、カルボプラチン、または両方を用いて処置し、組み合わせ活性を、中央値効果分析を使用して評価した(図9A)。組み合わせは相乗的であり、IMGN853が、白金化合物の効果をこれらの卵巣腫瘍細胞において増大させたことを示す。

10

【0349】

細胞周期分析により、カルボプラチン曝露が、IGROV-1細胞の蓄積をS及びG2/M期の両方においてもたらしたことが明らかになり(図9B)、この効果は、卵巣株においてこの薬剤により誘導される細胞死に先行すると以前に報告された。IMGN853単独での処置は、マイタンシノイドの十分に確立された抗有糸分裂活性に従って、G2/Mにおける細胞の富化をもたらした。これらの結果と一致して、両薬剤を用いた共処置は、生存可能な細胞のほぼ半分がG2/Mに蓄積する結果をもたらした。アルキル化剤に応じてまたは分裂期細胞死の結果として生じるDNA損傷の感受性指標である、ヒストンH2AXのリン酸化形態(γ H2AX)における発現変化も検査した。単剤IMGN853処置は、 γ H2AX発現をIGROV-1細胞において、カルボプラチン曝露単独後にみられるものより高いレベルで誘導した。併用処置は、 γ H2AX上方制御の程度を増大させ、これは、増強されたDNA損傷を示し、破壊的な表現型と一致する(図9C)。

20

【0350】

これらの*in vitro*での細胞の効果が*in vivo*での改善された有効性に変換されるか否かを検査するために、EOCを有する個体から得られた患者由来の異種移植片(PDX)を有するマウスを、IMGN853及びカルボプラチンを用いて、単剤及び組み合わせの両方として処置した(図9D)。IMGN853が、強い単剤活性をこの白金感受性PDXモデルにおいて呈したことは以前に決定された(データは示さず)；それゆえ、準最適用量のIMGN853を、有効性における潜在的な組み合わせ改善の評価を可能にするために選択した。動物は、単回投与のIMGN853(2.5mg/kg)またはカルボプラチン(80mg/kg)を受け、各レジメンは、腫瘍成長を単独療法として阻害した(39日目でそれぞれ43%及び20%のT/C値)。上記の*in vitro*所見と一致して、両薬剤を用いた同時処置は、抗腫瘍活性の実質的な向上をもたらし、同じ時点で腫瘍成長を97%阻害した(すなわち、T/C値3%)。重要なことに、IMGN853と白金系療法の組み合わせは、十分に耐用性を示し、試験の経過にわたって毒性または体重の減少は見られなかった。

30

【0351】

IMGN853/カルボプラチン処置により与えられた組み合わせ利益を、臨床的に明らかな化学療法組み合わせと、同じPDXモデルにおいて比較した。腫瘍を有する動物に、2連続の、週に1回用量(QW $\times$ 2)のカルボプラチン(80mg/kg、腹腔内)を、静脈内パクリタキセル(10mg/kg)、PLD(4mg/kg)、またはIMGN853(5mg/kg)と組み合わせで与えた。予想通り、カルボプラチン-パクリタキセル二重での処置は、白金感受性のこのモデルにおいて有効であった(図9E)。カルボプラチン及びPLD併用処置は、一般的に白金感受性再発設定で示され、これも腫瘍成長の抑制において活性であった。とりわけ、IMGN853プラスカルボプラチン併用療法は、最大程度の腫瘍成長阻害を誘導し、それには、7匹の腫瘍を有するマウス中6匹での完全退縮(CR)が含まれた。対照的に、カルボプラチン/PLD組み合わせで見られたCRは2例のみであり、カルボプラチン/パクリタキセル処置群では見られなかった。カルボプラチン-パクリタキセル二重は、このモデルにおいて十分に耐用性を示したが、いくらかの遅延毒性が、PLD/カルボプラチン及びIMGN853/カルボプラチン処置

40

50

群からの動物において観察された（データは示さず）。CRの発生率が高いことは、組み合わせについて応答の持続性が優れていることを強く示し、全体として、データは、EOCにおける白金療法に対する応答の改善に関してIMGN853とカルボプラチンの組み合わせをさらに支持する。

【0352】

実施例12

IMGN853及びPLD併用処置は、白金耐性PDX腫瘍において、より優れた治療活性をもたらす。

臨床診療では、PLDは、再発及び／または白金耐性EOCに対して広く使用される第二選択処置であり、この処置は、ドキソルビシンよりも優れた耐容性を示す。カルボプラチンで観察されたものと同様、IMGN853及びドキソルビシンの組み合わせは、IGROV-1細胞株における*in vitro*抗増殖活性に関して相乗的であり（図10A）、より顕著なSプラスG2/M細胞周期遅延をもたらした（図10B）。

【0353】

*in vitro*観察を拡張するために、IMGN853及びPLDの組み合わせを、白金耐性EOC PDXモデルにおいて検査した（図10C）。ビヒクル処置動物は、迅速に進行し、腫瘍が1500～2000mm³間の体積に達したときに、試験から除去した。QW×2投薬のIMGN853（5mg/kg）は、49日目で腫瘍成長を81%阻害し、同様の程度の阻害（83%）が、PLD（4mg/kg）が同じ計画で投与された際に見られた。これらの有効用量レベルであっても、併用処置は、改善された持続的な抗腫瘍応答、腫瘍成長の完全な抑止をEOCのこの侵攻モデルにおいてもたらした。重要なことに、全てのレジメンは、十分に耐用性を示し、IMGN853のPLDへの追加は、PLD処置単独と比較して、さらなる毒性または体重の変化を与えなかった（図10D）。ゆえに、白金耐性疾患に関しては、IMGN853とPLDの組み合わせは、いずれかの化合物単独の単剤活性と比較しても、より優れた、持続的な有効性をもたらした。

【0354】

この試験は、*in vitro*でIMGN853/PLD組み合わせで見られる抗腫瘍活性における相乗的改善が、白金耐性PDXモデルにおいてそれぞれの単剤処置に対して改善された持続的な有効性へと変換され、重要なことに、良好な耐容性を呈するという知見をさらに支持する。前臨床EOCモデルにおいて、別のFR α 標的化合物であるビンタフォリドとPLDに関する組み合わせ利益が以前に報告されており、後の第II相及び第III相ヒト治験におけるその組み合わせの後期臨床評価を促した。理論に拘泥するものではないが、IMGN853は、ビンタフォリドと比べてより広範なスペクトルの生活性を有し、それには、より強力なペイロード、より長い循環時間、及び「バイスタンダー細胞傷害性」すなわち、隣接するFR α 陰性または低発現腫瘍細胞を根絶する能力が含まれ、ゆえに、該知見は、再発疾患を有するEOC患者におけるIMGN853及びPLDの組み合わせに関する理論的根拠を提供する。

【0355】

実施例13

IMGN853ーベバシズマブ組み合わせは、迅速な微小血管破壊及び広範な壊死損傷をOV-90異種移植片において誘導する

*in vivo*でベバシズマブの存在下にてIMGN853で見られたより優れた有効性の機構の理解を進めるために、動物からのOV-90腫瘍を、IMGN853（2.5mg/kg）、ベバシズマブ（5mg/kg）、または組み合わせのいずれかで処置し、投薬4日後に回収し、検査した（図12A～12C）。腫瘍体積における変化により測定して、併用療法が腫瘍成長をこの早期時点で完全に停止させたことは注目すべきであり、対照的に対応する単剤投薬では遅延のみが見られた（例えば、図2Bを参照されたい）。組織学的（H&E）染色により、併用処置マウスからの腫瘍が、構造的に、周辺部にて生存細胞のより小さな縁で囲まれた大きな壊死コアを含むことが明らかになった（図12A）。この程度の細胞破壊は、他の処置群のいずれにおいても観察されず、これは投薬レジ

メンにより与えられた迅速な腫瘍安定化と一致する。次に、薬力学的読み出しとして、腫瘍 γ H 2 A X レベルを、免疫プロット法により測定した (図 1 2 B)。予想通り、 γ H 2 A X 発現は、ビヒクル処置マウスからの腫瘍においてはごくわずかであったが、単剤 I M G N 8 5 3 処置後には強く誘導された。抗腫瘍活性における改善の観察と一致して、ペバシズマブの I M G N 8 5 3 への追加が、I M G N 8 5 3 単独療法でみられるものと比べて γ H 2 A X レベルのさらなる上昇をもたらした。

【0356】

興味深いことに、 γ H 2 A X 上方制御は、I M G N 8 5 3 よりは低い程度であったが、ペバシズマブ曝露単独後の腫瘍においても観察された (図 1 2 B)。遺伝子毒性の傷害が γ H 2 A X の主な誘導因子であるが、このタンパク質の蓄積は、低酸素症に応答しても生じ得る。この結果は、それゆえ、ペバシズマブ誘導性血管破壊から生じる低酸素状態の増加が、増幅した DNA 損傷プロファイルに寄与したことを示した。微小血管に対する処置関連効果を検査するために、免疫組織化学染色を、内皮細胞マーカー CD 3 1 を用いて行った (図 1 2 C、上パネル)。対照及び I M G N 8 5 3 処置マウスからの腫瘍は、多数の大きな血管を有し、これらは、ペバシズマブ処置の後、サイズが低減し、管腔完全性の喪失を示した。とりわけ、I M G N 8 5 3 及びペバシズマブ二重投与は、腫瘍の微小血管系において著しい変化をもたらした。これらは、大きな分枝血管構造の数の明確な減少を含み、より小さな CD 3 1 染色領域は明確な管腔を欠き、主に周辺リム領域に局在していた。対応する組織試料の抗マイタンシン抗体を用いたさらなる染色は、ADC 含有レジメンで処置したマウスにおける I M G N 8 5 3 の腫瘍特異的送達を確認した (図 1 2 C、下パネル)

【0357】

理論に拘泥するものではないが、ペバシズマブの存在が、より良好な腫瘍浸透及び ADC への曝露を促進し、腫瘍細胞のより効果的な根絶をもたらす可能性がある。これに関して、ペバシズマブ処置が、腫瘍脈管構造の正常化を誘導することができることが十分に確立されており、これにより間質圧の低下及び薬物送達の改善がもたらされると示されている。しかしながら、抗血管新生療法後の化学療法剤及び抗体の両方の腫瘍取り込みの減少という前臨床及び臨床観察が存在する。

【0358】

発明の概要及び要約ではなく、発明を実施するための形態の節は、特許請求の範囲を解釈するために使用することが意図されると理解されたい。発明の概要及び要約の節は、発明者 (複数可) によって企図される本発明の例示的な実施形態を全てではないが 1 つまたは複数示すものであり、ゆえに、いかようにも本発明及び添付の特許請求の範囲を限定すると意図されない。

【0359】

本発明は、特定の機能及びその関係の実装を例示する機能的な構成要素を活用して上に記載されてきた。これらの機能的構成要素の境界は、説明の都合上、恣意的に本明細書で定義された。特定の機能及びその関係が適切に実施される限り、代替的な境界が定義され得る。

【0360】

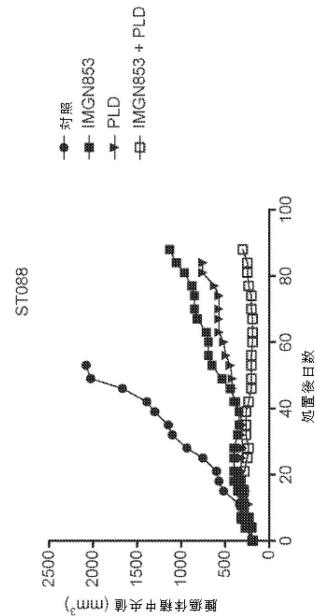
特定の実施形態の前述の説明は、本発明の一般的性質を十分に明らかにするため、当業者の範囲内の知識を適用することによって、必要以上の実験を伴わずに、様々な適用のためにかかる特定の実施形態を、本発明の一般概念を逸脱することなく、容易に修正及び/または適合することができるであろう。したがって、かかる適合及び修正は、本明細書に提示される教示及び指導に基づき、開示される実施形態の等価物の意義及び範囲の中に含まれることが意図される。本明細書における表現または用語は、限定ではなく説明を目的とするものであり、したがって、本明細書の用語または表現は、当業者によって、教示及び指導を考慮して解釈されることを理解されたい。

【0361】

本発明の幅及び範囲は、上述の例示的な実施形態のいずれによっても制限されるべきではなく、以下の特許請求の範囲及びそれらの等価物によってのみ定義されるものとする。

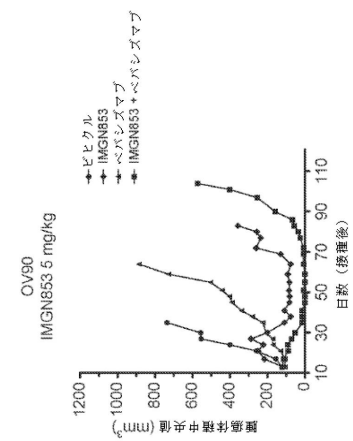
【図 1】

【図 1】



【図 2 A】

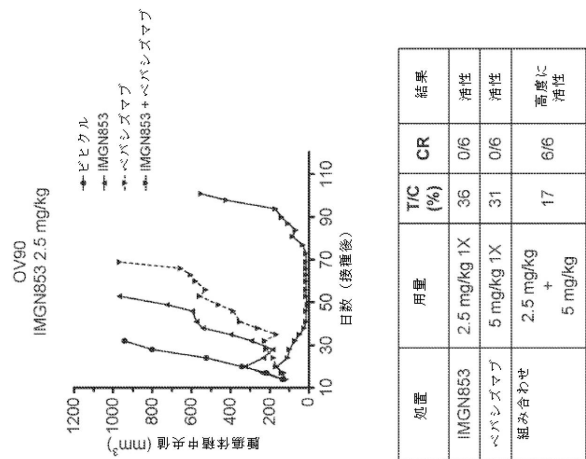
【図 2 A】



処置	用量	T/C (%)	結果
IMGN853	5 mg/kg 1X	36	1/5 消性
pegademine	5 mg/kg 1X	37	0/6 消性
組合わせ	5 mg/kg + 5 mg/kg	9	6/6 高度に消性

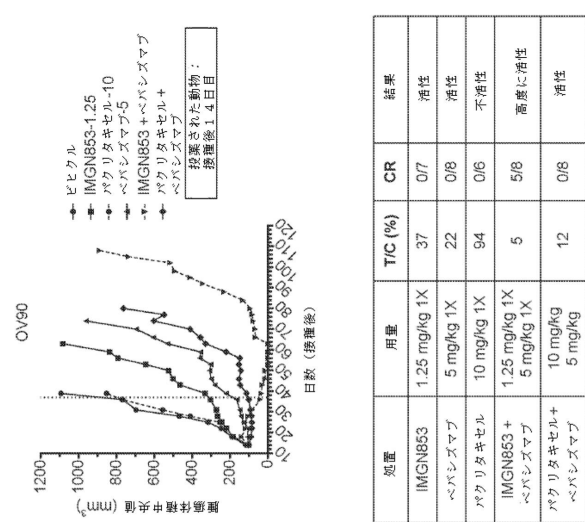
【図 2 B】

【図 2 B】



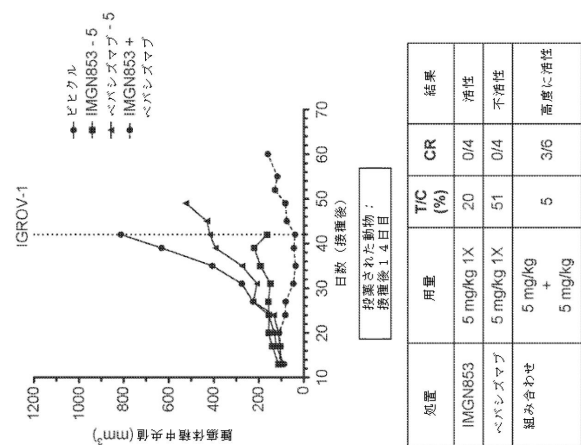
【図 3】

【図 3】



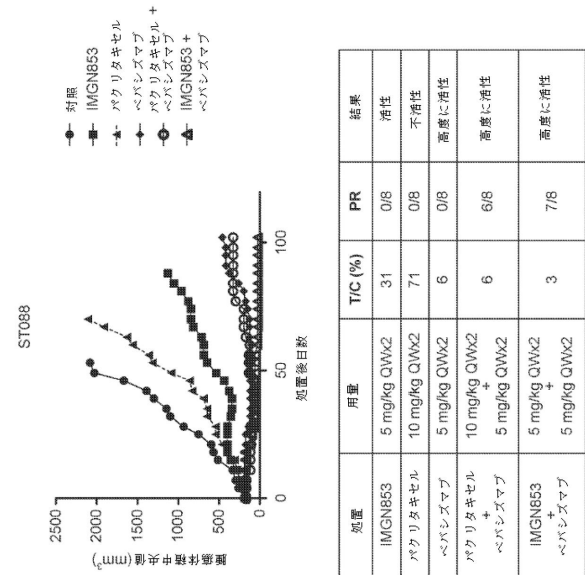
【図 4】

【図 4】



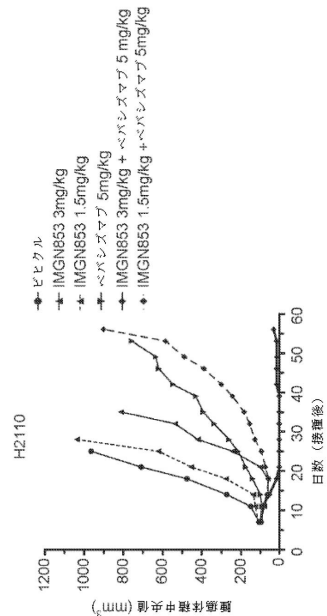
【図 5】

【図 5】



【図 6】

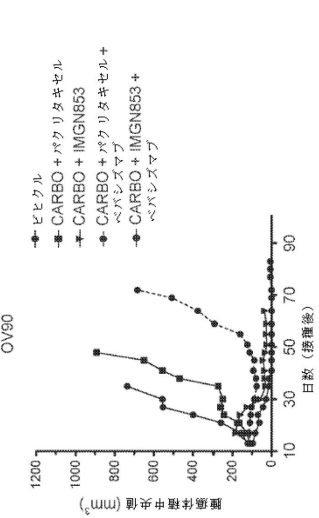
【図 6】



処置	用量 (mg/kg)	(%) T/C	PR	CR	結果
ビヒクル	-	-	-	-	-
IMG853	3	25	2/6	0/6	消性
IMG853	1.5	64	1/6	0/6	不消性
pegaspargase	5	22	0/6	0/6	消性
IMG853 + pegaspargase	3 + 5	0	10/10	6/10	高度に消性
IMG853 + pegaspargase	1.5 + 5	9	3/10	1/10	高度に消性

【図 7】

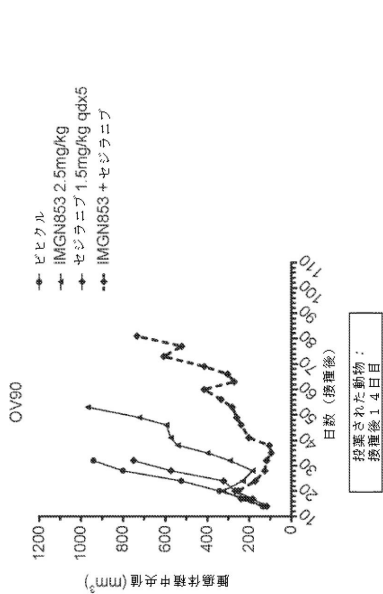
【図 7】



処置	用量	T/C (%)	CR	結果
カルボプラチン + パクリタキセル	100 mg/kg 1X 10 mg/kg 1X	45	0/6	不消性
カルボプラチン + IMG853	100 mg/kg 1X 5 mg/kg 1X	10	3/6	高度に消性
カルボプラチン + パクリタキセル + pegaspargase	100 mg/kg 1X 10 mg/kg 1X 5 mg/kg 1X	16	1/6	消性
カルボプラチン + IMG853 + pegaspargase	100 mg/kg 1X 5 mg/kg 1X 5 mg/kg 1X	5	6/6	高度に消性

【図 8】

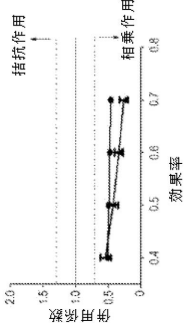
【図 8】



処置	用量	T/C (%)	LCK	PR	結果
IMG853	2.5 mg/kg 1X	31	0.5	0/6	消性
pegaspargase	1.5 mg/kg qdx5	80	0.1	0/6	不消性
IMG853 + pegaspargase	2.5 mg/kg + 1.5 mg/kg qdx5	13	1.7	1/6	消性

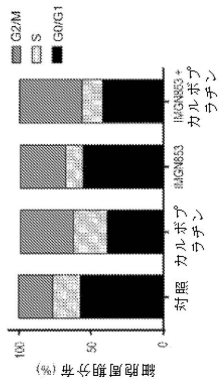
【図 9 A】

【図 9 A】



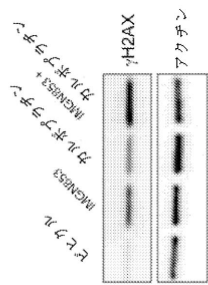
【図 9 B】

【図 9 B】



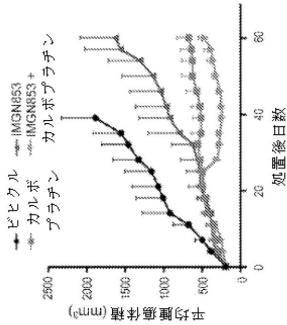
【図 9 C】

【図 9 C】



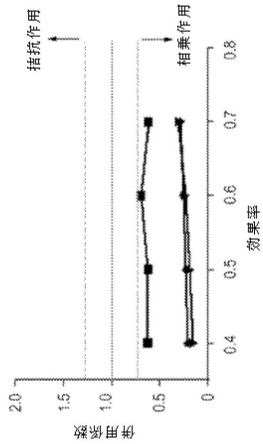
【図 9 D】

【図 9 D】



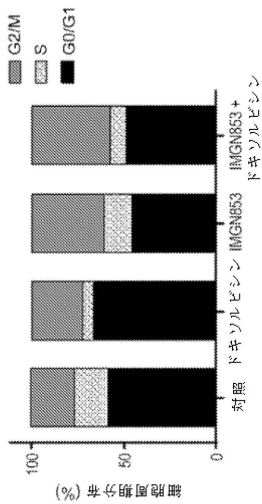
【図 10 A】

【図 10 A】



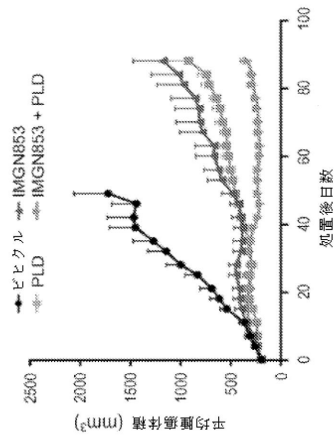
【図 10 B】

【図 10 B】



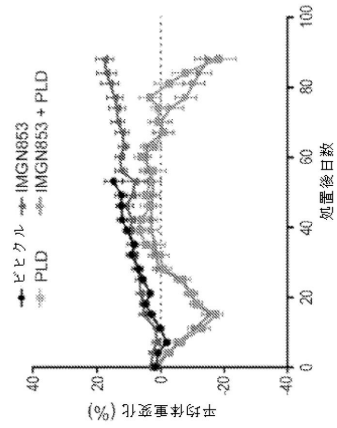
【図 10 C】

【図 10 C】



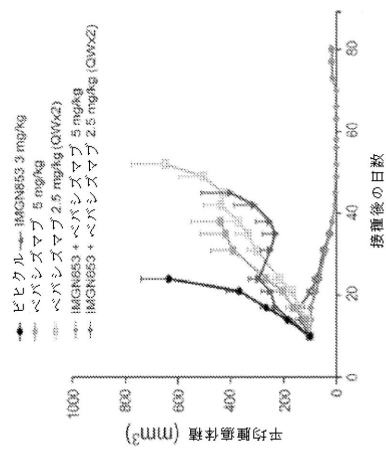
【図 10 D】

【図 10 D】



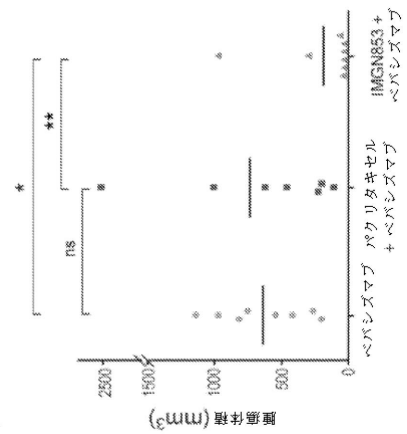
【図 11 A】

【図 11 A】



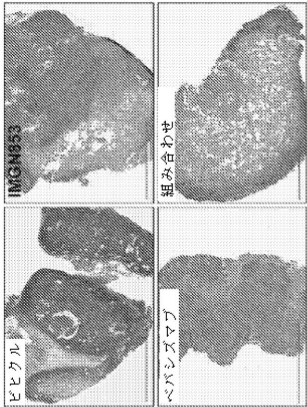
【図 11 B】

【図 11 B】



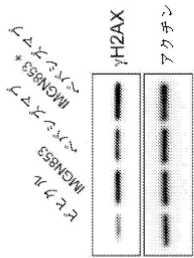
【図 1 2 A】

【図 1 2 A】



【図 1 2 B】

【図 1 2 B】

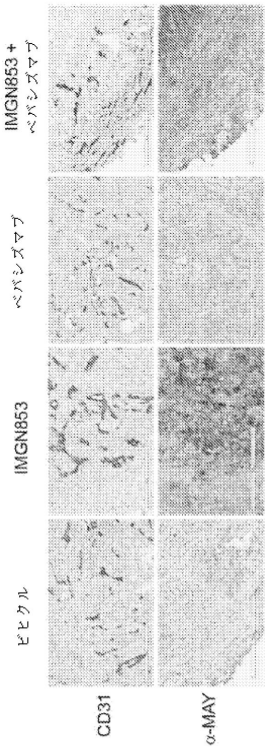


【配列表】

0006880006000001.app

【図 1 2 C】

【図 1 2 C】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/704 (2006.01) A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 K 33/243
A 6 1 K 31/704
A 6 1 P 43/00 1 2 1

(31)優先権主張番号 62/250,756

(32)優先日 平成27年11月4日(2015.11.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

微生物の受託番号 ATCC PTA-10772

微生物の受託番号 ATCC PTA-10774

(72)発明者 ポンテ, ホセ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02188, ウェイマス, コテージ レーン 83

(72)発明者 ピンカス, ジャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02478, ベルモント, プレザント ストリート 3
97

(72)発明者 ルイスーソト, ロドリゴ アール.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02118, ボストン, セント ジョージ ストリート
1, アpartment 4エー

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献 国際公開第2015/054400 (WO, A1)
米国特許出願公開第2014/0023665 (US, A1)
特表2015-522562 (JP, A)
特表2013-520442 (JP, A)
特表2013-518053 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 39/00-39/44
A 6 1 K 31/00-31/327
A 6 1 K 31/33-33/44
A 6 1 K 47/00-47/69
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)
UniProt/GeneSeq