



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0136468
(43) 공개일자 2022년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6803 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2022-7033036(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년10월08일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7029508
원출원일자(국제) 2014년10월08일
심사청구일자 2021년10월12일
(85) 번역문제출일자 2022년09월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/059716
(87) 국제공개번호 WO 2015/054400
국제공개일자 2015년04월16일
(30) 우선권주장
61/888,337 2013년10월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
이뮤노젠 아이엔씨
미국 02451-1477 메사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 830
(72) 발명자
루츠 로버트 제이
미국 01778 매사추세츠주 웨일랜드 올드 코네티컷 페이스 218
폰데 호세
미국 02188 매사추세츠주 웨이마우스 코티지 레인 83
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 132 항

(54) 발명의 명칭 항-FOLR1 면역접합체 투여 레지멘

(57) 요약

FOLR1에 결합하는 면역접합체의 투여 방법이 제공된다. 상기 방법은 항-FOLR1 면역접합체를 그것이 필요한 사람, 예를 들면 암 환자에게, 최소 역효과를 일으키는 치료적으로 유효한 투여 레지멘으로 투여하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/6851 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/888,365	2013년10월08일	미국(US)
61/948,363	2014년03월05일	미국(US)
62/004,815	2014년05월29일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

FOLR1-발현 암을 갖는 인간 환자의 치료 방법으로서, 상기 환자에게 FOLR1 폴리펩타이드에 결합하는 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 면역접합체가 환자 체중 킬로그램(kg) 당 약 3.0 내지 약 7 밀리그램(mg) 용량으로 투여되고, 상기 환자의 체중 킬로그램이 조정된 이상 체중(AIBW)으로 조정되는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 투여가 약 90 내지 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 투여가 약 90 내지 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 2700 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 곡선하 면적(AUC_{0-24})을 일으키는, 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 약 5.0 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 약 6.0 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 약 6.5 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 3 주 1 회 투여되는, 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 1 주 1 회 투여되는, 방법.

청구항 10

FOLR1-발현 암을 갖는 인간 환자의 치료 방법으로서, 상기 환자에게 FOLR1 폴리펩타이드에 결합하는 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 면역접합체가 환자 체중 킬로그램(kg) 당 약 3.0 내지 약 7 밀리그램(mg) 용량으로 투여되고, 상기 투여가 약 110 내지 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 투여가 약 110 내지 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 12

FOLR1-발현 암을 갖는 인간 환자의 치료 방법으로서, 상기 환자에게 FOLR1 폴리펩타이드에 결합하는 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 면역접합체가 환자 체중 킬로그램(kg) 당 약 3.0 내지 약 7 밀리그램(mg) 용량으로 투여되고, 상기 투여가 2700 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는, 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 서열식별번호: 6 내지 9, 11, 및 12의 CDR을 포함하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 항체가 huMov19인, 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 메이탄시노이드를 포함하는, 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 메이탄시노이드가 DM4인, 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 링커 설포-SPDB를 포함하는, 방법.

청구항 18

청구항 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 IMG853인, 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 암이 난소암, 뇌암, 유방암, 자궁암, 자궁내막암, 췌장암, 신장암, 및 폐암으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 폐암이 비소세포 폐암인, 방법.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 비소세포 폐암이 선암종인, 방법.

청구항 23

청구항 20에 있어서, 상기 난소암이 상피성 난소암인, 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 난소암이 백금 내성, 재발, 또는 난치성인, 방법.

청구항 25

청구항 20에 있어서, 상기 암이 자궁내막암인, 방법.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자로부터 수득된 샘플이 면역조직화학(IHC)에 의해 측정되는 FOLR1 발현을 나타내는, 방법.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 샘플이 적어도 2 헤테로의 염색 세기(staining intensity)를 갖는, 방법.

청구항 28

청구항 26에 있어서, 상기 샘플이 적어도 2 호모의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 29

청구항 26에 있어서, 상기 샘플이 적어도 3 헤테로의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 30

청구항 26에 있어서, 상기 샘플이 적어도 3 호모의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 31

청구항 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 스테로이드를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 스테로이드가 텍사메타존인, 방법.

청구항 33

청구항 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 종양 크기 감소를 일으키는, 방법.

청구항 34

청구항 1 내지 20, 23, 24 및 26 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 상기 암이 난소암이고, 상기 투여가 CA125 감소를 일으키는, 방법.

청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 독성 감소를 일으키는, 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 독성이 안구 독성인, 방법.

청구항 37

청구항 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 항암 특성을 갖는 제2 화합물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 38

청구항 1 내지 3, 5 내지 11, 및 13 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 $2785 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는, 방법.

청구항 39

청구항 1 내지 3, 5 내지 11, 및 13 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 $2741 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는, 방법.

청구항 40

FOLR1-발현 암을 갖는 인간 환자의 치료 방법으로서,

상기 환자에게 FOLR1 폴리펩타이드에 결합하는 유효 용량의 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하며,

상기 투여가 $2741 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는, 방법.

청구항 41

청구항 40에 있어서, 상기 투여가 $160 \mu\text{g/mL}$ 이하의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 투여가 150 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 43

청구항 40 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 면역접합체가 서열식별번호: 6 내지 9, 11, 및 12의 CDR을 포함하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 항체가 huMov19인, 방법.

청구항 45

청구항 40 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 메이탄시노이드를 포함하는, 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 메이탄시노이드가 DM4인, 방법.

청구항 47

청구항 40 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 링커 세포-SPDB를 포함하는, 방법.

청구항 48

청구항 40 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 IMG853인, 방법.

청구항 49

청구항 40 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 50

청구항 40 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 암이 난소암, 뇌암, 유방암, 자궁암, 자궁내막암, 췌장암, 신장암, 및 폐암으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 상기 폐암이 비소세포 폐암인, 방법.

청구항 52

청구항 51에 있어서, 상기 비소세포 폐암이 선암종인, 방법.

청구항 53

청구항 50에 있어서, 상기 난소암이 상피성 난소암인, 방법.

청구항 54

청구항 53에 있어서, 상기 난소암이 백금 내성, 재발, 또는 난치성인, 방법.

청구항 55

청구항 50에 있어서, 상기 암이 자궁내막암인, 방법.

청구항 56

청구항 40 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자로부터 수득된 샘플이 면역조직화학(IHC)에 의해 측정되는 FOLR1 발현을 나타내는, 방법.

청구항 57

청구항 56에 있어서, 상기 샘플이 적어도 2 헤테로의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 58

청구항 56에 있어서, 상기 샘플이 적어도 2 호모의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 59

청구항 56에 있어서, 상기 샘플이 적어도 3 헤테로의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 60

청구항 56에 있어서, 상기 샘플이 적어도 3 호모의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 61

청구항 40 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 스테로이드를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 62

청구항 61에 있어서, 상기 스테로이드가 텍사메타존인, 방법.

청구항 63

청구항 40 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 종양 크기 감소를 일으키는, 방법.

청구항 64

청구항 40 내지 50, 53, 54 및 56 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 암이 난소암이고, 상기 투여가 CA125 감소를 일으키는, 방법.

청구항 65

청구항 40 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 독성 감소를 일으키는, 방법.

청구항 66

청구항 65에 있어서, 상기 독성이 안구 독성인, 방법.

청구항 67

청구항 40 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 항암 특성을 갖는 제2 화합물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 68

FOLR1-발현 암을 갖는 인간 환자의 치료 방법으로서, 상기 환자에게 FOLR1 폴리펩타이드에 결합하는 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 면역접합체가 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 투여되는, 방법.

청구항 69

청구항 68에 있어서, 상기 면역접합체가 4-주 일정의 1, 8, 및 15 일에 투여되는, 방법.

청구항 70

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 투여가 약 90 내지 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 71

청구항 70에 있어서, 상기 투여가 약 90 내지 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 72

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 투여가 약 110 내지 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 73

청구항 72에 있어서, 상기 투여가 약 110 내지 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 74

청구항 68 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 2700 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는, 방법.

청구항 75

청구항 68 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 약 1.5 내지 약 6 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 76

청구항 75에 있어서, 상기 면역접합체가 약 1.5, 2.0, 2.5, 3, 3.3, 4.0, 4.1, 4.2, 5.0, 5.5, 또는 6.0 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 77

청구항 68 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 서열식별번호: 6 내지 9, 11, 및 12의 CDR을 포함하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 78

청구항 77에 있어서, 상기 항체가 huMov19인, 방법.

청구항 79

청구항 68 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 메이탄시노이드를 포함하는, 방법.

청구항 80

청구항 79에 있어서, 상기 메이탄시노이드가 DM4인, 방법.

청구항 81

청구항 68 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 링커 세포-SPDB를 포함하는, 방법.

청구항 82

청구항 68 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 IMG853인, 방법.

청구항 83

청구항 68 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 84

청구항 68 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 암이 난소암, 뇌암, 유방암, 자궁암, 자궁내막암, 췌장암, 신장암, 및 폐암으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 85

청구항 68 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 스테로이드를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 86

청구항 85에 있어서, 상기 스테로이드가 텍사메타존인, 방법.

청구항 87

청구항 68 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 종양 크기 감소를 일으키는, 방법.

청구항 88

청구항 68 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 상기 암이 난소암이고 상기 투여가 CA125 감소를 일으키는, 방법.

청구항 89

청구항 68 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 독성 감소를 일으키는, 방법.

청구항 90

청구항 89에 있어서, 상기 독성이 안구 독성인, 방법.

청구항 91

청구항 68 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 항암 특성을 갖는 제2 화합물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 92

FOLR1-발현 암을 갖는 인간 환자의 치료 방법으로서, 상기 환자에게 FOLR1 폴리펩타이드에 결합하는 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 면역접합체가 환자 체중 킬로그램(kg) 당 약 1 내지 약 7 밀리그램(mg) 용량으로 투여되고, 상기 환자의 체중 킬로그램이 조정된 이상 체중으로 조정되고, 상기 면역접합체가 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 투여되는, 방법.

청구항 93

청구항 92에 있어서, 상기 면역접합체가 4-주 일정의 1, 8, 및 15 일에 투여되는, 방법.

청구항 94

청구항 92 또는 93에 있어서, 상기 면역접합체가 약 1.1 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 95

청구항 92 또는 93에 있어서, 상기 면역접합체가 약 1.8 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 96

청구항 92 또는 93에 있어서, 상기 면역접합체가 약 2.5 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 97

청구항 92 또는 93에 있어서, 상기 면역접합체가 약 3.3 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 98

청구항 92 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 약 90 내지 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 99

청구항 98에 있어서, 상기 투여가 약 90 내지 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 100

청구항 92 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 약 110 내지 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 101

청구항 100에 있어서, 상기 투여가 약 110 내지 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 일으키는, 방법.

청구항 102

청구항 92 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 2700 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는, 방법.

청구항 103

청구항 92 내지 102 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 서열식별번호: 6 내지 9, 11, 및 12의 CDR을 포함하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 104

청구항 103에 있어서, 상기 항체가 huMov19인, 방법.

청구항 105

청구항 92 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 메이탄시노이드를 포함하는, 방법.

청구항 106

청구항 105에 있어서, 상기 메이탄시노이드가 DM4인, 방법.

청구항 107

청구항 92 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 링커 설포-SPDB를 포함하는, 방법.

청구항 108

청구항 92 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 IMG853인, 방법.

청구항 109

청구항 92 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 110

청구항 92 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 상기 암이 난소암, 뇌암, 유방암, 자궁암, 자궁내막암, 췌장암, 신장암, 및 폐암으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 111

청구항 110에 있어서, 상기 폐암이 비소세포 폐암인, 방법.

청구항 112

청구항 111에 있어서, 상기 비소세포 폐암이 선암종인, 방법.

청구항 113

청구항 110에 있어서, 상기 난소암이 상피성 난소암인, 방법.

청구항 114

청구항 113에 있어서, 상기 상피성 난소암이 백금 내성, 재발, 또는 난치성인, 방법.

청구항 115

청구항 110에 있어서, 상기 암이 자궁내막암인, 방법.

청구항 116

청구항 92 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자로 부터 수득된 샘플이 면역조직화학(IHC)에 의해 측정되

는 FOLR1 발현을 나타내는, 방법.

청구항 117

청구항 116에 있어서, 상기 샘플이 적어도 2 헤테로의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 118

청구항 116에 있어서, 상기 샘플이 적어도 2 호모의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 119

청구항 116에 있어서, 상기 샘플이 적어도 3 헤테로의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 120

청구항 116에 있어서, 상기 샘플이 적어도 3 호모의 염색 세기를 갖는, 방법.

청구항 121

청구항 92 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 스테로이드를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 122

청구항 121에 있어서, 상기 스테로이드가 텍사메타존인, 방법.

청구항 123

청구항 92 내지 122 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 종양 크기의 감소를 일으키는, 방법.

청구항 124

청구항 92 내지 110, 113, 114 및 116 내지 123에 있어서, 상기 암이 난소암이고 상기 투여가 CA125 감소를 일으키는, 방법.

청구항 125

청구항 92 내지 124 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 독성 감소를 일으키는, 방법.

청구항 126

청구항 125에 있어서, 상기 독성이 안구 독성인, 방법.

청구항 127

청구항 92 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 항암 특성을 갖는 제2 화합물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 128

청구항 92, 93 및 98 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 약 2.8 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 129

청구항 92, 93 및 98 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 약 3.0 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 130

청구항 92, 93 및 98 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역접합체가 약 3.75 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 131

청구항 92 내지 101 및 103 내지 130 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 $2785 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는, 방법.

청구항 132

청구항 92 내지 101 및 103 내지 130 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 $2741 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 분야는 일반적으로 질환, 예컨대 암의 치료를 위한 항-FOLR1 면역접합체의 투여 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 원치 않는 부작용을 최소화하는 투여 레지멘을 제공한다.

배경 기술

[0002] 암은 선진국에서 주요 사망 원인 중 하나로, 미국에서만 매년 백만 명을 넘는 개인이 암으로 진단되며 500,000 명이 사망한다. 전반적으로, 3 명 중 1 명을 넘는 개인에서 그 수명 동안 일부 형태의 암이 발생할 것으로 추정된다. 200개를 초과하는 상이한 암 유형이 존재하며, 그 중 4개-유방, 폐, 결장직장 및 전립선-가 모든 신규 사례의 절반을 넘게 차지한다(Jemal 등, 2003, *Cancer J. Clin.* 53:5-26).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 엽산 수용체-알파 또는 폴레이트 결합 단백질로도 공지된 엽산 수용체 1(FOLR1)은 세포의 원형질막 상에 발현된 N-당화된 단백질이다. FOLR1은 엽산 및 몇몇 환원된 엽산 유도체에 대해 높은 친화도를 갖는다. FOLR1은 세포 내부로의 생리적 폴레이트, 5-메틸테트라하이드로폴레이트의 전달을 매개한다.

[0004] FOLR1은 대다수의 난소암뿐만 아니라 많은 자궁암, 자궁내막암, 췌장암, 신장암, 폐암, 및 유방암에서 과발현되는 반면, 정상 조직에서 FOLR1의 발현은 신장 근위 세관 내 상피 세포의 정단막, 폐의 폐포 폐 세포, 방광, 고환, 맥락막종, 및 갑상샘으로 제한된다(Weitman SD 등, *Cancer Res* 52: 3396-3401(1992); Antony AC, *Annu Rev Nutr* 16: 501-521(1996); Kalli KR 등, *Gynecol Oncol* 108: 619-626(2008)). FOLR1의 상기 발현 패턴은 이것이 FOLR1-항 암 요법에 대해 바람직한 표적이 되도록 한다.

[0005] 난소암은 진행된 상태 전까지는 전형적으로 무증상이므로, 종종 후기 단계에 진단되며 현재 이용가능한 기술, 전형적으로 수술적 감량 후 화학치료 약물을 이용하여 치료되는 경우 불량한 예후를 갖는다(von Gruenigen V 등, *Cancer* 112: 2221-2227(2008); Ayhan A 등, *Am J Obstet Gynecol* 196: 81 e81-86(2007); Harry VN 등, *Obstet Gynecol Surv* 64: 548-560(2009)). 따라서, 난소암에 대해 더 효과적인 치료제에 대해 충족되지 않은 의학적 요구가 명확히 존재한다.

[0006] 항체는 그와 같은 암을 치료하기 위해 유망한 방법으로 부각 중이다. 또한, 또 하나의 화합물, 예를 들면 세포 독소에 접합된 항체를 포함하는 면역접합체도 잠재적 치료제로 연구되고 있다. 특히, 식물 유래 항진균 및 항종양 제제인 메이탄시노이드를 포함하는 면역접합체는 일부 유익한 활성을 갖는 것으로 나타났다. 메이테너스 오바투스(*Maytenus ovatus*) 및 메이테너스 부찬나니(*Maytenus buchananii*)의 에탄올계 추출물로부터의 3 안사 매크롤라이드의 단리는 [S. M. Kupchan 등]에 의해 최초 보고되었고, 마이크로그램/kg 용량 범위로 쥐와 모델에서 그것의 항백혈병 효과를 나타내는, 미국 특허 번호 3,896,111의 주제이다. 그러나 메이탄시노이드는 중추 및 말초 신경병증 모두 그리고 부작용을 유도하는 허용될 수 없는 독성: 특히 메스꺼움, 구토, 설사, 간 기능 시험에서의 상승, 및 덜 통상적으로는 약화 및 무기력을 갖는다. 이러한 전반적인 독성은 항체 접합체가 항원-양성 세포에 비해 항원-음성 세포에 몇 자리수가 더 낮은 독성을 가지므로, 항체에 대한 메이탄시노이드의 접합에 의해 얼마간 감소된다. 그러나 인간에서 치료적으로 유효하지만 역효과를 배제하는 항-FOLR1 면역접합체의 특정한 투여 레지멘을 확인할 필요성이 여전히 존재한다.

과제의 해결 수단

- [0007] 본 발명의 간단한 개요
- [0008] 원치 않는 부작용을 최소화하는 치료적으로 유효한 투여 레지멘으로의 항-FOLR1 면역접합체의 투여 방법이 본원에 제공된다. 이하에서 더 상세히 기재된 바와 같이, 상이한 환자에 대한 동일한 용량의 항-FOLR1 면역접합체의 투여는 면역접합체의 약동학(예를 들면, C_{max} 및 AUC)에 실질적인 변화를 일으킨다. 본 발명자들은 안구 독성이 높은 C_{max} 및 높은 초기 AUC 값에 연관됨을 발견하고, 본원에서 제공된 실험으로 나타낸다. 그러나 높은 C_{max} 및 초기 AUC 값이 효능을 위해 필요한 것은 아니다. 따라서, FOLR1에 결합하는 유효 용량의 면역접합체를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자의 치료 방법이 본원에 기재되며, 여기서 면역접합체는 약 3.0 mg/kg 내지 약 7.0 mg/kg 용량으로 투여되고, 체중 킬로그램은 이상 체중(IBW), 제지방 체중(LBW), 또는 조정된 이상 체중(ADJ 또는 AIBW)으로 조정된다. 약어 "ADJ" 및 "AIBW"는 상호교환적으로 사용되어 조정된 이상 체중을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 킬로그램은 AIBW(ADJ)로 조정된다. 또한, FOLR1에 결합하는 유효 용량의 면역접합체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자의 치료 방법이 본원에 기재되며, 여기서 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회(예를 들면, 4-주 일정의 1, 8, 및 15 일에) 투여된다. 또한, FOLR1에 결합하는 유효 용량의 면역접합체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자의 치료 방법이 본원에 기재되며, 여기서 면역접합체는 약 1 내지 약 7 mg/kg 용량으로 투여되고, 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정되고, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회(예를 들면, 4-주 일정의 1, 8, 및 15 일에) 투여된다. 본원에 기재된 방법은 독성, 예를 들면 안구 독성의 감소를 일으킬 수 있다.
- [0009] 또한, FOLR1에 결합하는 유효 용량의 면역접합체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자의 치료 방법이 본원에 기재되며, 여기서 독성을 일으키는 C_{max} 및 초기 AUC 값이 초과되지 않는다. 예를 들면, 일부 구현예에서 투여는 약 90-160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성하며, 일부 구현예에서, 투여는 약 110-160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 2785 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 2741 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 2700 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 160 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 150 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 C_{max} 를 생성한다.
- [0010] 일부 구현예에서, 투여는 약 1000-3500 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1000-3000 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1000-2785 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1000-2741 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1000-2700 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1000-2500 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-3500 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-3000 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-2785 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-2741 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-2700 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1500-2500 hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 생성한다.
- [0011] 일부 구현예에서, 투여는 110-160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 110-150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 110-140 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 120-160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 120-150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 120-140 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 90-160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 90-150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 90-140 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 100-160 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 100-150 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다. 일부 구현예에서, 투여는 약 100-140 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 생성한다.
- [0012] 항-FOLR1 면역접합체는 하전된 링커를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 항체 huMov19, 링커 설프-SPDB, 및 메탄탄시노이드 DM4를 포함한다.
- [0013] 일부 구현예에서, 면역접합체는 서열식별번호: 3 및 서열식별번호: 5의 가변 영역 서열을 갖는 항체의 FOLR1에 대한 결합을 경쟁적으로 억제하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 단편은 huMOV19의 CDR(즉, 서열식별번호: 6-10 및 12 또는 서열식별번호: 6-9, 11, 및 12)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 huMOV19의 가변 영역 서열(즉, 서열식별번호: 3 및 5)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 단편은 쥐과 Mov19의 6개 CDR(즉, 서열식별번호: 6-9, 16, 및 12)을 포

함하지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 huMov19이다. 일부 구현예에서, 면역접합체는 메이탄시노이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 메이탄시노이드는 DM4이다. 일부 구현예에서, 면역접합체는 세포-SPDB인 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역접합체는 IMG853(huMov19-세포-SPDB-DM4)이다.

[0014]

일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 1 내지 7 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 1.0 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 1.1 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 1.5 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 1.8 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 2.0 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 2.5 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 2.8 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 3.0 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 3.3 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 3.75 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 4.0 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 4.1 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 4.2 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 5 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 5.5 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 5.6 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 6 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 6.5 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 7 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 체중 킬로그램은 AIBW(ADJ)로 조정된다.

[0015]

본원에 기재된 방법에 따르면, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 4 주 1 회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 3 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 2 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-세포-SPDB-DM4)는 약 1 주 1 회 투여된다.

[0016]

일부 구현예에서, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1 내지 7 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.5, 2.0, 2.5, 3, 3.75, 4.0, 4.1, 4.2, 5.0, 5.5, 또는 6.0 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.1, 1.8, 2.5, 3.3, 또는 4.2 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.0 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.1 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.5 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.8 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 2 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1

면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 2.5 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 2.8 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.0 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.3 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.75 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 4.0 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 4.1 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 4.2 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 5 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 5.5 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 5.6 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 6 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 6.5 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 7 mg/kg 용량으로 투여된다.

[illegible]

AIBW(ADJ)로 조정되고, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, huMov19-설폰-SPDB-DM4)는 약 5.6 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정되고, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, huMov19-설폰-SPDB-DM4)는 약 6 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정되고, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, huMov19-설폰-SPDB-DM4)는 약 6.5 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정되고, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, huMov19-설폰-SPDB-DM4)는 약 7 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 킬로그램은 IBW, LBW, BSA, 또는 AIBW(ADJ)로 조정되고, 면역접합체는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 킬로그램은 AIBW(ADJ)로 조정된다.

[0018] 일부 구현예에서, FOLR1-결합체는 실시예 1-6에서 획득되고 도 1-2 및 7-12에 나타난 AUC를 획득하기 위해 투여된다.

[0019] 일부 구현예에서, FOLR1-결합체는 실시예 1-6에서 획득되고 도 1-6 및 9-12에 나타난 Cmax를 획득하기 위해 투여된다.

[0020] 일부 구현예에서, 항-FOLR1 결합제(예를 들면, huMov19-설폰-SPDB-DM4)는 정맥내 투여된다.

[0021] 본원에 기재된 방법은 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 난소암, 뇌암, 유방암, 자궁암, 자궁내막암, 췌장암, 신장암(예를 들면, 신장 세포 암종), 및 폐암(예를 들면, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 또는 세기관지폐포 암종(BAC))으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 난소암 또는 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 상피성 난소암이다.

[0022] 일부 구현예에서, 암은 FOLR1 폴리펩타이드 또는 핵산을 발현한다. 일부 구현예에서, 암은 면역조직화학(IHC)으로 측정되는 FOLR1 폴리펩타이드의 증가된 발현 수준을 갖는다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 1 헤테로 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 1 호모 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 2 헤테로 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 2 호모 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 3 헤테로 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 3 호모 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 2 헤테로 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 3 헤테로 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 2 헤테로 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 상피성 난소암(예를 들면, 백금 내성 또는 재발 또는 난치성)이다. 일부 구현예에서, 암은 3 헤테로 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 상피성 난소암(예를 들면, 백금 내성 또는 재발 또는 난치성)이다. 일부 구현예에서, 암은 1 헤테로 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 자궁내막모양 암이다. 일부 구현예에서, 2 헤테로 이상 수준으로 FOLR1 폴리펩타이드를 발현하는 자궁내막모양 암이다.

[0023] 일부 구현예에서, 상기 방법은 환자에게 스테로이드를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 스테로이드는 전처리로, 즉 항-FOLR1 결합제의 투여 전에 투여될 수 있다. 스테로이드는 텍사메타존일 수 있다.

발명의 효과

[0024] 본원에 기재된 방법은 종양 크기 감소를 일으킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 난소암 환자에서 CA125 수준 감소를 일으킬 수 있다. 일 예에서, CA125 수준이 치료 전, 그리고 이어서 치료 후 1 회 이상 난소암 환자로부터의 샘플에서 측정되고, CA125 수준의 경시적 감소는 치료 효능을 시사한다. 본원에 기재된 방법은 암 치료 간 시간 증가를 일으킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 증가된 무진행 생존(PFS)을 일으킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 증가된 무질환 생존(DFS)을 일으킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 증가된 전체 생존율(OS)을 일으킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 증가된 전체 반응(CR)을 일으킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 증가된 부분 반응(PR)을 일으킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 증가된 안정한 질환(SD)을 일으킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 진행성 질환(PD)의 감소를 증가시킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 진행까지의 시간(TTP)을 감소시킬 수 있다.

[0025] 특히, 본원에 제공된 투여 레지멘은, 예를 들면 실시예 1-4 및 도 1-7에서 실증된 바와 같이 효능(PR) 및 감소

된 독성 간 최적 밸런스를 달성한다.

도면의 간단한 설명

[0026]

도 1a 및 b는 실시예 1 에 기재된 바와 같이, IMG853의 투여(0.15 mg/kg 내지 7.0 mg/kg)로 생성되는 약동학 데이터를 제공한다. 도 1b는 도 1a로부터의 데이터 및 추가 환자로부터 취득된 추가 데이터를 포함하는 약동학 데이터의 후속 요약을 제공한다.

도 2 [A-C]는 환자에서 안구 독성 발생 및 반응을 C_{max} 및 AUC_{0-24} 및 AUC_{0-168} 값 범위와 함께 나타낸다.

도 3은 다양한 용량에서 측정된 C_{max} 값 범위를 나타낸다.

도 4는 환자 체중에 대한 C_{max} 의 의존도를 나타낸다.

도 5는 대안적인 투여 접근법과 관련된 C_{max} 및 AUC_{0-24} 에서의 변화량을 나타낸다.

도 6은 대안적인 투여 접근법을 이용하여 체중에 대한 C_{max} 의 예상 의존도를 나타낸다.

도 7은 총 체중에 기반하여 3.3, 5, 또는 7 mg/kg IMG853을 수여받은 24 명의 환자에서 관찰된 AUC_{0-24} 값(실제)의 그래프(실제)를 나타낸다. 이들 값을 모든 환자가 총 체중에 기반하여 5 mg/kg으로 치료받은 경우의 예상 값(TBW 5 mg/kg) 및 모든 환자가 조정된 이상 체중에 기반하여 5, 5.4, 또는 6 mg/kg으로 투여된 경우의 예상 값(ADJ 5, 5.4 또는 6)과 비교한다. 조정된 이상 체중 별로 5 mg/kg으로 치료받은 7 명의 환자의 실제 데이터(5 ADJ 실제)도 나타낸다. 안구 독성 역치를 초과하는 AUC 값을 갖거나 가질 것으로 예상되는 환자의 백분율을 그래프 아래 표에 나타낸다.

도 8은 3.3 - 7.0 mg/kg에서 모든 환자에 대한 AUC_{0-24} 값을 나타낸다. TBW 집단을 이용해서 명시된 용량 수준에서의 예상 AUC_{0-24} 값을 계산하였다. 현재까지 5.0 및 6.0 조정된 이상 체중(AIBW) 집단에서 투여된 환자를 포함하여, 명시된 용량에 대한 실제 환자 AUC_{0-24} 데이터도 그래프화한다.

도 9는 단회 용량의 2.8 mg/kg, 5.6 mg/kg, 또는 8.5 mg/kg의 면역접합체로 치료한 마우스에서 IMG853의 항종양 활성, 예상 혈장 농도, 및 다른 약동학 파라미터를 나타낸다.

도 10은 단회 용량의 8.5 mg/kg, 1 일 3 회 용량의 2.8 mg/kg 또는 3 일 3 회 용량의 2.8 mg/kg으로 치료받은 마우스에서 IMG853의 항종양 활성, 예상 혈장 농도, 및 다른 약동학 파라미터를 나타낸다.

도 11은 단회 용량의 5.6 mg/kg 또는 3 일 동안 매일 1.4 mg/kg으로 치료받은 마우스에서 IMG853의 항종양 활성, 예상 혈장 농도, 및 다른 약동학 파라미터를 나타낸다.

도 12는 단회 용량의 8.5 mg/kg 또는 3 주 동안 매주 2.8 mg/kg으로 치료받은 마우스에서 IMG853의 항종양 활성, 예상 혈장 농도, 및 다른 약동학 파라미터를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027]

본 발명은 FOLR1 결합 면역접합체에 대한 새로운 투여 레지멘을 제공한다.

[0028]

I. 정의

[0029]

본 발명의 이해를 촉진하기 위해, 여러 용어 및 어구가 아래에서 정의된다.

[0030]

용어들 "인간 엽산 수용체 1", "FOLR1", 또는 "엽산 수용체 알파(FR- α)"는 본원에서 사용된 바와 같이, 다르게 지칭되지 않으면 임의의 원상태 인간 FOLR1을 나타낸다. 따라서, 이들 용어들은 모두 본원에 명시된 단백질 또는 핵산 서열을 나타낼 수 있다. 용어 "FOLR1"은 "전장", 가공되지 않은 FOLR1뿐만 아니라 세포 내 가공에서 야기되는 임의 형태의 FOLR1을 포괄한다. 용어는 또한 FOLR1의 천연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체, 대립유전자 변이체 및 아이소형을 포괄한다. 본원에 기재된 FOLR1 폴리펩타이드는 다양한 공급원, 예컨대 인간 조직 유형 또는 또 다른 공급원으로부터 분리되거나, 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. FOLR1 서열의 예에는 비제한적으로 NCBI 참조 번호 P15328, NP_001092242.1, AAX29268.1, AAX37119.1, NP_057937.1, 및 NP_057936.1이 포함된다.

[0031]

용어 "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역 내에서 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 표적, 예컨대 단백

질, 폴리펩타이드, 펩타이드, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 또는 상기의 조합을 인식하고 이에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 온전한 다클론성 항체, 온전한 단클론성 항체, 항체 단편(예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편), 단일 사슬 Fv(scFv) 변종, 다중특이적 항체, 예컨대 적어도 2개의 온전한 항체로부터 산출된 이중특이적 항체, 키메라성 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체의 항원 결정부를 포함하는 융합 단백질 및 항체가 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 개질된 면역글로불린 분자를 포괄한다. 항체는 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로 불리는 이들의 중쇄 불변 도메인의 동일성에 기반하여, 면역글로불린의 5 가지 주 클래스: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 또는 이들의 서브클래스(아이소타입)(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 중 임의의 것일 수 있다. 상이한 클래스의 면역글로불린은 상이하고 잘 알려진 서브유닛 구조 및 3차원 입체배치를 갖는다. 항체는 네이키드 항체이거나 다른 분자, 예컨대 독소, 방사선동위원소 등에 접합될 수 있다.

[0032] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 이것이 결합하는 항원, 예컨대 FOLR1의 생물학적 활성을 억제하거나 감소시키는 것이다. 일부 구현예에서, 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다. 바람직하게는, 생물학적 활성은 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 심지어 100% 감소될 수 있다.

[0033] 용어 "항-FOLR1 항체" 또는 "FOLR1에 결합하는 항체"는 항체가 FOLR1의 표적화에서 진단제 및/또는 치료제로 유용하도록 충분한 친화도로 FOLR1에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 관련 없는, 비-FOLR1 단백질에 대한 항-FOLR1 항체의 결합 정도는, 예를 들면 방사선면역분석(RIA)에 의해 측정되는 항체의 FOLR1에 대한 결합의 약 10% 미만일 수 있다. 어떤 구현예에서, FOLR1에 결합하는 항체의 해리 상수(K_d)는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 이다.

[0034] 용어 "항체 단편"은 온전한 항체의 일부를 나타내며, 온전한 항체의 항원 결정 가변 영역을 나타낸다. 항체 단편의 예에는 비제한적으로, Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 선형 항체, 단일 사슬 항체, 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체가 포함된다.

[0035] "단클론성 항체"는 단일 항원 결정기, 또는 에피토프의 매우 특이적인 인식 및 결합에 관여된 동종성 항체 집단을 나타낸다. 이것은 전형적으로 상이한 항원 결정기에 대해 유도된 상이한 항체가 포함되는 다클론성 항체와 대비된다. 용어 "단클론성 항체"는 온전한 및 전장 단클론성 항체 둘 다 뿐만 아니라 항체 단편(예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일 사슬(scFv) 변종, 항체부를 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 개질된 면역글로불린 분자를 포괄한다. 더욱이, "단클론성 항체"는 비제한적으로 하이브리도마, 파아지 선택, 재조합 발현, 및 트랜스제닉 동물에 의한 것을 포함하는 임의의 수의 방식으로 제조된 그와 같은 항체를 나타낸다.

[0036] 용어 "인간화 항체"는 최소 비-인간(예를 들면, 쥐과) 서열을 함유하는 특이적 면역글로불린 사슬, 키메라성 면역글로불린, 또는 그것의 단편인 비-인간(예를 들면, 쥐과) 항체 형태를 나타낸다. 전형적으로, 인간화 항체는 상보적 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도, 및 능력을 갖는 비-인간 중(예를 들면, 마우스, 래트, 토끼, 햄스터)의 CDR로부터의 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린이다(Jones 등, 1986, *Nature*, 321:522-525; Riechmann 등, 1988, *Nature*, 332:323-327; Verhoeyen 등, 1988, *Science*, 239:1534-1536). 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 원하는 특이성, 친화도, 및 능력을 갖는 비-인간 중으로부터의 항체에서 대응하는 잔기로 대체된다. 인간화 항체는 항체 특이성, 친화도, 및/또는 능력을 정련하고 최적화하기 위해 Fv 프레임워크 영역에서 및/또는 대체된 비-인간 잔기 내에서 추가 잔기의 치환에 의해 추가 개질될 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 비-인간 면역글로불린에 대응하는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역을 함유하는 적어도 1개, 전형적으로 2개 또는 3개의 가변 도메인의 실질적으로 전부를 포함할 것인 반면, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 공통 서열의 것이다. 인간화 항체는 또한 전형적으로 인간 면역글로불린의 것인 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인(Fc)의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 인간화 항체를 산출하기 위해 사용된 방법의 예는 미국 특허 5,225,539에 기재된다. 일부 구현예에서, "인간화 항체"는 재표면화된 항체이다.

[0037] 항체의 "가변 영역"은 단독으로 또는 조합되어 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 나타낸다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역으로도 공지된 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 프레임워크 영역(FR)으로 구성된다. 각 사슬 내의 CDR은 FR에 의해 가까운 인근에 함께 보유되며, 다른 사슬로부터의 CDR과 함께 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위해 적어도 2개의 기술이 존재

한다: (1) 교차중 서열 가변성에 기반한 접근법(즉, Kabat 등, Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.)); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구에 기반한 접근법(Al-lazikani 등(1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948)). 또한, 이들 두 접근법의 조합은 때때로 CDR을 결정하기 위해 당해분야에서 사용된다.

[0038] Kabat 넘버링 시스템은 가변 도메인 내 잔기(대략 경쇄의 잔기 1-107 및 중쇄의 잔기 1-113)에 대해 언급할 때 일반적으로 사용된다(예를 들면, Kabat 등, Sequences of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1991)).

[0039] Kabat에서와 같은 아미노산 위치 넘버링은 [Kabat 등, Sequences of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1991)]에서의 항체 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 대해 사용된 넘버링 시스템을 나타낸다. 상기 넘버링 시스템을 이용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 내부 삽입에 대응하는 더 적거나 더 많은 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인에는 H2의 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입(Kabat에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FR 잔기 82 뒤에 삽입된 잔기(예를 들면, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c 등)가 포함될 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 "표준" Kabat 넘버링된 서열을 갖는 항체 서열의 상동성 서열에서의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. Chothia는 대신에 구조적 루프의 위치를 나타낸다(Chothia and Lesk J. *Mol. Biol.* 196:901-917(1987)). Chothia CDR-H1 루프의 말단은 Kabat 넘버링 관례를 이용해서 넘버링되는 경우, 루프의 길이에 따라 H32 및 H34 사이에서 변한다(이것은 Kabat 넘버링 방식이 H35A 및 H35B에 삽입을 배치하기 때문이다; 35A도 35B도 존재하지 않는 경우, 루프는 32에서 끝난다; 35A만 존재하는 경우, 루프는 33에서 끝난다; 35A 및 35B가 둘 다 존재하는 경우, 루프는 34에서 끝난다). AbM 초가변 영역은 Kabat CDR 및 Chothia 구조적 루프 간 절충을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다.

루프	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	H26-H32..34
		(Kabat 넘버링)	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		(Chothia 넘버링)	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0040]

[0041] 용어 "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체 또는 당해분야에 공지된 임의의 기술을 이용해서 제조된 인간에 의해 생산된 항체에 대응하는 아미노산 서열을 갖는 항체를 의미한다. 인간 항체의 상기 정의에는 온전한 또는 전장 항체, 그것의 단편, 및/또는 적어도 하나의 인간 중쇄 및/또는 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항체, 예컨대 쥐과 경쇄 및 인간 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항체가 포함된다.

[0042] 용어 "키메라성 항체"는 번역글로불린 분자의 아미노산 서열이 2 이상의 종으로부터 유도되는 항체를 나타낸다. 전형적으로, 경쇄 및 중쇄 둘 다의 가변 영역이 원하는 특이성, 친화도, 및 능력을 갖는 포유동물의 한 종(예를 들면, 마우스, 래트, 토끼 등)으로부터 유도된 항체의 가변 영역에 대응하는 반면, 불변 영역은 그 종에서 면역 반응의 생성을 배제하기 위해 또 다른 종(보통 인간)으로부터 유도된 항체 내 서열과 상동성이다.

[0043] 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 특정한 항체에 의해 인식되고 특이적으로 결합될 수 있는 항원 부분을 나타낸다. 항원이 폴리펩타이드인 경우, 에피토프는 단백질의 3차 폴딩에 의해 나란히 놓인 인접 아미노산 및 비인접 아미노산 둘 다로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성 시 유지되는 반면, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성 시 소실된다. 에피토프에는 전형적으로 독특한 공간 입체형태 내에 적어도 3개, 보다 일반적으로는 적어도 5개 또는 8-10개 아미노산이 포함된다.

[0044] "결합 친화도"는 일반적으로 분자(예를 들면, 항체)의 단일 결합 부위 및 그것의 결합 파트너(예를 들면, 항원) 간 비공유 상호작용의 총합 강도를 나타낸다. 다르게 지시되지 않으면, 본원에서 사용된 바와 같이 "결합 친화도"는 결합 쌍 멤버(예를 들면, 항체 및 항원) 간 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 나타낸다. 분자

X의 그 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수(Kd)로 나타낼 수 있다. 친화도는 본원에서 기재된 것을 포함하는 당해분야에서 공지된 일반적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 저-친화도 항체는 일반적으로 항원에 서서히 결합하고 쉽게 해리하는 경향이 있는 반면, 고-친화도 항체는 일반적으로 항원에 더 빨리 결합하고 더 오래 결합된 채 유지되는 경향이 있다. 결합 친화도를 측정하는 다양한 방법은 당해분야에 공지되어 있고, 이들 중 임의의 것이 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 구체적인 예시적 구현예가 하기에 기재되어 있다.

[0045] 결합 친화도를 나타내기 위해 본원에서 사용되는 경우 "또는 그보다 우수한"은 분자 및 그것의 결합 파트너 간에 더 강한 결합을 나타낸다. 본원에서 사용되는 경우 "또는 그보다 우수한"은 더 작은 수치적 Kd 값으로 나타내는, 더 강한 결합을 나타낸다. 예를 들면, "0.6 nM 또는 그보다 우수한" 항원에 대한 친화도를 갖는 항체에 있어서, 항원에 대한 항체의 친화도는 0.6 nM 미만, 즉, 0.59 nM, 0.58 nM, 0.57 nM 등이거나 0.6 nM 미만의 임의의 값이다.

[0046] "특이적으로 결합하는"이란 일반적으로 항체가 그 항원 결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하며, 결합에 항원 결합 도메인 및 에피토프 간 일부 상보성이 수반됨을 의미한다. 상기 정의에 따르면, 항체는 그 항원 결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하는 경우, 이것이 무작위, 관련 없는 에피토프에 결합할 것보다 더 쉽게 에피토프에 "특이적으로 결합하는" 것으로 불린다. 용어 "특이성"은 본원에서 어떤 항체가 어떤 에피토프에 결합하는 상대 친화도를 정량하기 위해 사용된다. 예를 들면, 항체 "A"는 항체 "B"에 비해 주어진 에피토프에 대해 더 높은 특이성을 갖는 것으로 간주될 수도 있고, 또는 항체 "A"는 이것이 관련된 에피토프 "D"에 대해 갖는 것보다 더 높은 특이성으로 에피토프 "C"에 결합하는 것으로 불릴 수도 있다.

[0047] "우선적으로 결합하는"이란, 항체가 관련된, 유사한, 상동성, 또는 비슷한 에피토프에 결합할 것보다 더 쉽게 에피토프에 특이적으로 결합함을 의미한다. 따라서, 주어진 에피토프에 "우선적으로 결합하는" 항체는 그와 같은 항체가 관련된 에피토프와 교차-반응할 수 있더라도, 관련된 에피토프에 비해 해당 에피토프에 더 잘 결합할 수 있을 것이다.

[0048] 항체는 이것이 에피토프에 대한 참조 항체의 결합을 어느 정도 차단하는 범위까지 해당 에피토프에 우선적으로 결합하는 경우, 주어진 에피토프에 대한 참조 항체의 결합을 "경쟁적으로 억제하는" 것으로 불린다. 경쟁적 억제는 당해분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들면 경쟁 ELISA 분석에 의해 결정될 수 있다. 항체는 주어진 에피토프에 대한 참조 항체의 결합을 적어도 90%, 적어도 80%, 적어도 70%, 적어도 60%, 또는 적어도 50% 경쟁적으로 억제하는 것으로 불릴 수 있다.

[0049] 어구 "실질적으로 유사한", 또는 "실질적으로 동일한"은 본원에서 사용된 바와 같이, 당해분야의 숙련가가 두 값 간 차이를 상기 값(예를 들면, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락에서 생물학적 및/또는 통계적 유의성이 거의 또는 전혀 없는 것으로 고려하도록 하는, 두 수치 값(일반적으로 본 발명의 항체와 관련된 것 및 참조/대조 항체와 관련된 다른 것) 간 충분히 높은 정도의 유사성을 나타낸다. 상기 두 값 간 차이는 참조/대조 항체에 대한 값의 함수로서 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 또는 약 10% 미만일 수 있다.

[0050] "단리된" 폴리펩타이드, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포, 또는 조성물은 자연에서 발견되지 않는 형태의 폴리펩타이드, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포, 또는 조성물이다. 단리된 폴리펩타이드, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물에는 더 이상 자연에서 발견되는 형태가 아닌 정도로 정제된 것들이 포함된다. 일부 구현예에서, 단리된 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포, 또는 조성물은 실질적으로 순수하다.

[0051] 본원에서 사용된 바와 같이, "실질적으로 순수한"은 적어도 50% 순수한(즉, 오염물질이 없는), 적어도 90% 순수한, 적어도 95% 순수한, 적어도 98% 순수한, 또는 적어도 99% 순수한 물질을 나타낸다.

[0052] 용어 "면역접합체" 또는 "접합체"는 본원에서 사용된 바와 같이 세포 결합체(즉, 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편)에 연결되는 화합물 또는 그것의 유도체를 나타내며, 일반식: C-L-A에 의해 정의된다(여기서, C = 세포독소, L = 링커, 및 A = 항-FOLR1 항체 또는 항체 단편임). 면역접합체는 또한 역순의 일반식: A-L-C에 의해서도 정의될 수 있다.

[0053] 용어 "IMG853"은 huMov19 항체, 세포SPDB 링커, 및 DM4 메이탄시노이드를 함유하는 본원에 기재된 면역접합체를 나타낸다. huMov19 항체는 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 함유한다.

[0054] "링커"는 화합물, 보통 약물, 예컨대 메이탄시노이드를 안정한 공유 방식으로 세포-결합체, 예컨대 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편에 연결할 수 있는 임의의 화학적 모이어티이다. 링커는 화합물 또는 항체가 활성을 유지하

는 조건 하에 산-유도된 절단, 광-유도된 절단, 펩티다제-유도된 절단, 에스테라제-유도된 절단, 및 디설파이드 결합 절단에 민감할 수도 있고 또는 실질적으로 내성이 있을 수도 있다. 적합한 링커는 당해분야에서 잘 알려져 있고, 예를 들면, 디설파이드 그룹, 티오에테르 그룹, 산 불안정한 그룹, 광 불안정한 그룹, 펩티다제 불안정한 그룹 및 에스테라제 불안정한 그룹이 포함된다. 링커에는 또한 본원에 기재되고 당해분야에 공지된 하전된 링커, 및 그의 친수성 형태가 포함된다.

[0055] 용어들 "암" 및 "암성"은 세포 집단이 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리적 병태를 나타내거나 설명한다. 암의 예에는 비제한적으로, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병이 포함된다. 그와 같은 암의 보다 구체적인 예에는 편평상피세포 암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평상피암종, 복막암, 간세포암, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장암, 간암, 전립선암, 외음부암, 갑상샘암, 간 암종 및 다양한 유형의 두경부암이 포함된다. 암은 FOLR1을 발현하는 암일 수 있다.

[0056] "종양" 및 "신생물"은 전-암성 병변을 포함하는 양성(비암성) 또는 악성(암성)의 과도한 세포 성장 또는 증식으로 야기되는 임의의 조직 물질을 나타낸다.

[0057] 용어들 "암 세포", "종양 세포", 및 문법적 동등물은 다량의 종양 세포 집단을 포함하는 비-종양유발성 세포 및 종양유발성 줄기 세포(암 줄기 세포)를 둘 다 포함하는 전암성 병변 또는 종양에서 유도된 전체 세포 집단을 나타낸다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "종양 세포"는 종양 세포를 암 줄기 세포로부터 구별하기 위해 재생하고 분화하는 능력이 없는 종양 세포만을 나타내는 경우, 용어 "비-종양유발성"으로 수식될 것이다.

[0058] 용어 "대상체"는 비제한적으로 인간, 비-인간 영장류, 설치류 등이 포함되는, 특정 치료의 수령체가 될 임의의 동물(예를 들면, 포유동물)을 나타낸다. 전형적으로, 용어들 "대상체" 및 "환자"는 인간 대상체에 대해 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0059] 용어 "이상 체중"(IBW)은 총 체중과 관련 없는 크기 서술자를 나타낸다. IBW는 성별 및 키, 그리고 임의로 골격 크기에 대해 수정된 체중 추산치이다. IBW는, 예를 들면 식 $IBW = 0.9H - 88$ (남성) 및 $IBW = 0.9H - 92$ (여성)를 이용하여 계산될 수 있고, 식 중 H =키(cm)이다.

[0060] 용어 "제지방 체중"(LBW)은 지방량 분획(FM_{frac})을 나타낼 수 있는 크기 서술자를 나타낸다. LBW는 총 체중 빼기 FM_{frac} 및 체중의 곱과 같다. LBW는, 예를 들면 식 $LBW = 1.10 \times \text{체중(kg)} - 128([\text{체중(kg)}]^2 / [100 \times \text{키(m)}]^2)$ (남성) 및 $LBW = 1.07 \times \text{체중(kg)} - 148([\text{체중(kg)}]^2 / [100 \times \text{키(m)}]^2)$ (여성)을 이용해서 계산될 수 있다.

[0061] 용어 "조정된 이상 체중"(AIBW) 또는 "조정된 체중"(ADJ)은 성별, 총 체중, 및 키를 나타내는 크기 서술자를 나타낸다. AIBW 및 ADJ는 명세서에 걸쳐 상호교환적으로 사용된다. AIBW(ADJ)는, 예를 들면 식 $ADJ = IBW + 0.4(\text{체중(kg)} - IBW)$ 을 이용해서 계산될 수 있다.

[0062] IBW, LBW, 및 AIBW(ADJ)는 [Green and Duffull, *British Journal of Clinical Pharmacology* 58: 119-133(2004)]에서 더 상세히 논의되며, 본원에 그 전문이 참조로 편입된다.

[0063] 하나 이상의 추가 치료제"와 조합된" 투여에는 동시의(동시) 및 임의 순서의 연속적 투여가 포함된다.

[0064] 용어 "약제학적 제형"은 활성 성분의 생물학적 활성이 유효하도록 허용하는 형태이고, 제형이 투여될 대상체에 허용 불가능하게 독성이 있는 추가 성분을 함유하지 않는 제조물을 나타낸다. 그와 같은 제형은 멸균성일 수 있다.

[0065] "유효량"의 항체 또는 면역접합체는 본원에서 개시된 바와 같이 구체적으로 언급된 목적을 수행하기 충분한 양이다. "유효량"은 언급된 목적에 관해 일상적인 방식으로 그리고 실험적으로 결정될 수 있다.

[0066] 용어 "치료적 유효량"은 대상체 또는 포유동물에서 질환 또는 장애를 "치료"하기 위해 유효한 항체 또는 다른 약물의 양을 나타낸다. 암의 경우, 약물의 치료적 유효량은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키고; 말초 기관 내로의 암 세포 침윤은 억제하고(즉 얼마간 완화시키고, 어떤 구현예에서는 중지시키고); 종양 전이를 억제하고(즉 얼마간 완화시키고, 어떤 구현예에서는 중지시키고); 얼마간 종양 성장을 억제하고; 암과 관련된 하나 이상의 증상을 얼마간 경감시키고; 및/또는 우호 반응, 예컨대 증가된 무진행 생존(PFS), 무질환 생존(DFS), 또는 전체 생존(OS), 완전 반응(CR), 부분 반응(PR), 또는 일부 경우에서, 안정한 질환(SD), 진행성 질환(PD) 감소, 진행까지의 시간(TTP) 감소, 난소암의 경우 CA125의 감소, 또는 그의 임의의 조합을 일으킬 수

있다.

- [0067] 본원에서 "치료"의 정의를 참고하라. 약물이 현존하는 암 세포의 성장을 예방하고/하거나 사멸시킬 수 있는 범위까지, 이는 세포증식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 어떤 구현예에서, 증가된 FOLR1 수준의 확인은 더 높은 투여량으로 보여지는 것과 동일한 치료 효과를 달성하기 위해, 감소된 양의 FOLR1-표적화 치료제의 투여를 허용한다. "예방적 유효량"은 원하는 예방 결과를 달성하기 위해 필요한 기간 동안 그러한 투여량에서, 유효한 양을 나타낸다. 반드시 는 아니지만 전형적으로, 질환 전 또는 초기 단계에 대상체에서 예방적 용량이 사용되므로, 예방적 유효량은 치료적 유효량 미만일 것이다.
- [0068] 용어 "유리하게 반응한다"는 일반적으로 대상체에서 유익한 상태를 유도하는 것을 나타낸다. 암 치료에 관해, 상기 용어는 대상체에서 치료 효과를 제공하는 것을 나타낸다. 암에서의 양의 치료 효과는 여러 방식으로 측정될 수 있다(W.A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S(2009) 참고). 예를 들면, 종양 성장 억제, 분자 마커 발현, 혈청 마커 발현, 및 분자 조영 기술이 모두 항암 치료제의 치료적 효능을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 종양 성장 억제에 관해, NCI 표준에 따르면 $T/C \leq 42\%$ 이 항종양 활성의 최소 수준이다. $T/C < 10\%$ 는 높은 항종양 활성 수준으로 간주되며, $T/C(\%) = \text{치료된 중위 종양 부피} / \text{대조군의 중위 종양 부피} \times 100$ 이다. 우호 반응은, 예를 들면 증가된 무진행 생존(PFS), 무질환 생존(DFS), 또는 전체 생존(OS), 완전 반응(CR), 부분 반응(PR), 또는 일부 경우에서, 안정한 질환(SD), 진행성 질환(PD) 감소, 진행까지의 시간(TTP) 감소, 난소암의 경우 CA125의 감소 또는 이들의 임의의 조합에 의해 평가될 수 있다.
- [0069] PFS, DFS, 및 OS는 신규 약물의 승인에 대한 국립 암 협회 및 미국 식품의약품안전청에서 설정한 표준에 의해 측정될 수 있다. [Johnson 등, (2003) J. Clin. Oncol. 21(7):1404-1411]을 참고하라.
- [0070] "무진행 생존"(PFS)은 등록부터 질환 진행 또는 사망까지의 시간을 나타낸다. PFS는 일반적으로 고형 종양(RECIST) 1.1 표준의 카플란-마이어 방법 및 반응 평가 기준을 이용하여 측정된다. 일반적으로, 무진행 생존은 암이 악화되지 않고 환자가 생존을 유지하는 상황을 나타낸다.
- [0071] "종양 진행까지의 시간"(TTP)은 등록부터 질환 진행까지의 시간으로 정의된다. TTP는 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 이용하여 측정된다.
- [0072] "완전 반응" 또는 "완전 차도" 또는 "CR"은 치료에 반응한 종양 또는 암의 모든 징후 소실을 시사한다. 이것이 항상 암이 치유되었음을 의미하지는 않는다.
- [0073] "부분 반응" 또는 "PR"은 치료에 반응하여, 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기 또는 부피, 또는 체내에서의 암 범위의 감소를 나타낸다.
- [0074] "안정한 질환"은 진행 또는 재발이 없는 질환을 나타낸다. 안정한 질환에서는 부분 반응으로 평가하기 위한 충분한 종양 수축도 진행성 질환으로 평가하기 충분한 종양 증가도 없다.
- [0075] "진행성 질환"은 하나 이상의 신규 병변 또는 종양의 출현 및/또는 현존하는 비-표적 병변의 명백한 진행을 나타낸다. 진행성 질환은 또한 질량 증가 또는 종양 확산으로 인한, 치료 시작 후 20 퍼센트를 초과하는 종양 성장을 나타낼 수 있다.
- [0076] "무질환 생존"(DFS)은 환자가 질환 없이 유지되는 치료 동안 및 이후의 시간 길이를 나타낸다.
- [0077] "전체 생존"(OS)은 환자 등록부터 사망까지 또는 생존한 것으로 알려진 마지막 검열 시까지의 시간을 나타낸다. OS에는 나이브(naive) 또는 미치료 개인 또는 환자 대비 기대 수명의 연장이 포함된다. 전체 생존은 환자가 규정된 시기 동안, 예컨대 진단 또는 치료 시부터 1 년, 5 년 등, 생존을 유지하는 상황을 나타낸다.
- [0078] "CA125 수준 감소"는 부인과 암 인터그룹(GCIG) 지침에 따라 평가될 수 있다. 예를 들면, CA125 수준은 기준선 CA125 수준을 구축하기 위해 치료 전에 측정될 수 있다. CA125 수준은 치료 동안 또는 이후 1 회 이상 측정될 수 있고, 기준선 수준 대비 경시적인 CA125 수준 감소는 CA125 수준 감소로 간주된다.
- [0079] 용어들, 예컨대 "치료하는" 또는 "치료" 또는 "치료하기 위한" 또는 "경감하는" 또는 "경감하기 위한"은 진단된 병리적 병태 또는 장애의 증상을 치유하고, 완화시키고, 줄이고 및/또는 진행을 정지시키는 치료 조치를 나타낸다. 따라서, 치료를 필요로 하는 대상에는 장애를 갖는 것으로 이미 진단되거나 의심되는 대상이 포함된다. 어떤 구현예에서, 대상체는 환자가 하기 중 하나 이상을 나타내는 경우, 본 발명의 방법에 따라 암에 대해 성공적으로 "치료된다": 암 세포의 수 감소 또는 완전 부재; 종양 크기 감소; 예를 들면 연조직 및 골 내로의 암 확산을 포함하는, 말초 기관 내로의 암 세포 침윤의 억제 또는 부재; 종양 전이의 억제 또는 부재; 종양 성장의

억제 또는 부재; 특정 암과 관련된 하나 이상의 증상 완화; 감소된 이환율 및 사망률; 삶의 질 향상; 종양의 종양유발성, 종양유발 빈도, 또는 종양유발능 감소; 종양 내 암 줄기 세포의 수 또는 빈도 감소; 종양유발성 세포의 비-종양유발성 상태로의 분화; 증가된 무진행 생존(PFS), 무질환 생존(DFS), 또는 전체 생존(OS), 완전 반응(CR), 부분 반응(PR), 안정한 질환(SD), 진행성 질환(PD) 감소, 진행까지의 시간(TTP) 감소, 난소암의 경우 CA125 감소, 또는 이들의 임의의 조합.

[0080] 예방 또는 방지 조치는 표적화된 병리적 병태 또는 장애의 발생을 예방하고/하거나 완화시키는 치료 조치를 나타낸다. 따라서, 예방 또는 방지 조치를 필요로 하는 대상에는 장애를 갖기 쉬운 대상 및 장애가 예방되어야 하는 대상이 포함된다.

[0081] 용어들 "사전-치료하는" 및 "사전-치료"는 항-FOLR1 치료제의 투여 전에 일어나는 치료 조치를 나타낸다. 예를 들면, 본원에 더 상세히 기재된 바와 같이, 예방제, 예컨대 스테로이드는 항-FOLR1 치료제의 투여 전 약 1 주, 약 5 일, 약 3 일, 약 2 일 또는 약 1 일 또는 24 시간 내에 투여될 수 있다. 예방제는 또한 항-FOLR1 치료제와 동일한 날에 항-FOLR1 치료제 전에 투여될 수 있다.

[0082] 용어 "최대 농도"(Cmax)는 약물 투여 후 측정되는 혈중 최고 약물 농도를 나타낸다.

[0083] 용어 "곡선하 면적"(AUC)은 약물 투여 후 혈류 중 전체 약물 양을 나타낸다. AUC는 특정한 기간에 걸쳐 정의될 수 있다. 따라서, 예를 들면 $AUC_{0-\infty}$ 은 약물 투여 후 무한한 시간 동안 혈류 중 전체 약물 양을 나타낸다. 또 하나의 예에서, AUC_{0-24} 는 약물 투여 후 24 시간의 기간 동안 혈류 중 전체 약물 양을 나타낸다. 또 하나의 예에서, AUC_{0-168} 는 약물 투여 후 168 시간(또는 1 주)의 기간 동안 혈류 중 전체 약물 양을 나타낸다.

[0084] "정상 상태에서 겔보기 분포 부피"(V_{ss})는 체내 약물 총량 대 혈장 중 약물 농도 또는 전신 내 약물이 혈장 중에서도 동일한 농도인 경우, 전체 약물 양을 포함하기 위해 필요한 "겔보기" 부피의 비를 나타낸다.

[0085] "화학치료제"는 작용 기전과 무관하게, 암 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제에는, 예를 들면 CD20의 길항제, 예컨대 리톡시맙 및 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레디니손, 플루다라빈, 에토포사이드, 메토트렉세이트, 레날리도마이드, 클로람부실, 벤타무스틴 및/또는 그와 같은 화학치료제의 개질된 버전이 포함된다.

[0086] 용어들 "폴리펩타이드", "펩타이드", 및 "단백질"은 임의 길이의 아미노산 폴리머를 나타내기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 폴리머는 선형 또는 분지형일 수 있고, 개질된 아미노산을 포함할 수 있고, 비-아미노산에 의해 방해될 수 있다. 용어들은 또한 천연 또는 중재; 예를 들면, 디설파이드 결합 형성, 당화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 개질, 예컨대 표지 성분을 이용한 접합에 의해 개질된 아미노산 폴리머를 포괄한다. 또한 정의 내에는, 예를 들면 아미노산의 하나 이상의 유사체(예를 들면, 비천연 아미노산 등 포함)뿐만 아니라 당해분야에서 공지된 다른 변형을 함유하는 폴리펩타이드가 포함된다. 본 발명의 폴리펩타이드는 항체에 기반하므로, 어떤 구현예에서, 폴리펩타이드는 단일 사슬 또는 관련된 사슬로 발생할 수 있음이 이해된다.

[0087] 용어들 "동일한" 또는 "동일성" 퍼센트는 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드의 맥락에서, 서열 동일성의 일환으로 임의의 보존적 아미노산 치환을 고려하지 않고, 최대 관련성에 대해 비교되고 정렬되는 경우(필요하면 갭을 도입), 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기의 명시된 백분율을 갖거나 동일한 2개 이상의 서열 또는 하위서열을 나타낸다. 동일성 퍼센트는 서열 비교 소프트웨어 또는 알고리즘을 이용하거나 시각 검사에 의해 측정될 수 있다. 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열의 정렬을 수득하기 위해 사용될 수 있는 다양한 알고리즘 및 소프트웨어는 당해분야에 공지되어 있다. 서열 정렬 알고리즘의 그와 같은 비-제한적인 하나의 예는 [Karlin 등, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87:2264-2268]에 기재되고, [Karlin 등, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90:5873-5877]에서 변경되고, NBLAST 및 XBLAST 프로그램(Altschul 등, 1991, *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402) 내로 편입된 알고리즘이다. 어떤 구현예에서, 갭핑된 BLAST가 [Altschul 등, 1997, *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402]에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. BLAST-2, WU-BLAST-2(Altschul 등, 1996, *Methods in Enzymology*, 266:460-480), ALIGN, ALIGN-2(Genentech, South San Francisco, California) 또는 Megalign(DNASTAR)은 서열을 정렬하기 위해 사용될 수 있는 공개적으로 이용가능한 추가 소프트웨어 프로그램이다. 어떤 구현예에서, 두 뉴클레오타이드 서열 간 동일성 퍼센트는 GCG 소프트웨어에서 GAP 프로그램을 이용해서 결정된다(예를 들면, NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 갭 가중치 40, 50, 60, 70, 또는 90 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6을 이용). 어떤 대안적인 구현예에서, Needleman 및 Wunsch의 알고리즘(*J. Mol.*

Biol.(48):444-453(1970))을 편입하는 GCG 소프트웨어 패키지 내의 GAP 프로그램이 두 아미노산 서열 간 동일성 퍼센트를 결정하기 위해 사용될 수 있다(예를 들면, Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5를 이용). 대안적으로, 어떤 구현예에서, 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 간의 동일성 퍼센트는 Myers 및 Miller의 알고리즘(CABIOS, 4:11-17(1989))을 이용해서 결정된다. 예를 들면, 동일성 퍼센트는 ALIGN 프로그램(버전 2.0)을 이용하고, 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4로 PAM120을 이용하여 결정될 수 있다. 특정한 정렬 소프트웨어에 의해 최대 정렬을 위해 적절한 파라미터는 당해분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 어떤 구현예에서, 정렬 소프트웨어의 디폴트 파라미터가 사용된다. 어떤 구현예에서, 제1 아미노산 서열의 제2 서열 아미노산에 대한 동일성 백분율 "X"는 $100 \times (Y/Z)$ 로 계산되며, 식 중 Y는 제1 및 제2 서열의 정렬에서(시각 검사 또는 특정한 서열 정렬 프로그램에 의해 정렬됨) 동일한 매치로 스코어링된 아미노산 잔기의 수이며, Z는 제2 서열에서 잔기의 총 수이다. 제1 서열의 길이가 제2 서열보다 긴 경우, 제1 서열의 제2 서열에 대한 동일성 퍼센트는 제2 서열의 제1 서열에 대한 동일성 퍼센트보다 더 길 것이다.

[0088] 비제한적인 예로서, 임의의 특정한 폴리뉴클레오타이드가 참조 서열에 대해 어떤 서열 동일성(예를 들면, 적어도 80% 동일한, 적어도 85% 동일한, 적어도 90% 동일한, 그리고 일부 구현예에서, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한) 백분율을 갖는지 여부는, 어떤 구현예에서 Bestfit 프로그램(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711)을 이용해서 결정될 수 있다. Bestfit은 두 서열 간 최고 상동성 세그먼트를 찾기 위해, [Smith and Waterman, *Advances in Applied Mathematics* 2: 482-489(1981)]의 국소 상동성 알고리즘을 이용한다. 특정한 서열이, 예를 들면 본 발명에 따른 참조 서열과 95% 동일한지 여부를 결정하기 위해 Bestfit 또는 임의의 다른 서열 정렬 프로그램을 이용하는 경우, 파라미터는 동일성 백분율이 전장 참조 뉴클레오타이드 서열에 걸쳐 계산되고 참조 서열 내 뉴클레오타이드 총 수의 최대 5%의 상동성 내 갭이 허용되도록 설정된다.

[0089] 일부 구현예에서, 본 발명의 2개의 핵산 또는 폴리펩타이드는 실질적으로 동일하다, 즉 이들은 서열 비교 알고리즘 또는 시각 검사를 이용해서 측정되는 최대 관련성에 대해 비교되고 정렬되는 경우, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 그리고 일부 구현예에서 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기 동일성을 가짐을 의미한다. 어떤 구현예에서, 동일성은 적어도 약 10개, 약 20개, 약 40-60개 잔기 길이 또는 이들 사이의 임의의 적분 값인 서열 영역에 걸쳐 존재하고 60-80개 잔기, 예를 들어 적어도 약 90-100개 잔기보다 긴 영역에 걸쳐 있을 수 있고, 서열은 비교되는 전장 서열, 예컨대 뉴클레오타이드 서열의 코딩 영역에 걸쳐 실질적으로 동일하다.

[0090] "보존적 아미노산 치환"은 하나의 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 또 다른 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 염기성 측쇄(예를 들면, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들면, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들면, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들면, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들면, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들면, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하는 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 패밀리는 당해분야에 정의되어 있다. 예를 들면, 페닐알라닌의 티로신에 대한 치환은 보존적 치환이다. 어떤 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및 항체 서열 내의 보존적 치환은 아미노산 서열을 함유하는 폴리펩타이드 또는 항체의 항원(들), 즉 폴리펩타이드 또는 항체가 결합하는 FOLR1에 대한 결합을 폐지하지 않는다. 항원-결합을 제거하지 않는 뉴클레오타이드 및 아미노산의 보존적 치환의 확인 방법은 당해분야에 잘 공지되어 있다(예를 들면, Brummell 등, *Biochem.* 32: 1180-1187(1993); Kobayashi 등, *Protein Eng.* 12(10):879-884(1999); 및 Burks 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417(1997) 참고).

[0091] 본 개시내용 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태에는 맥락 상 명확히 다르게 나타내지 않는 한 복수 형태가 포함된다.

[0092] 구현예가 본원에서 언어 "포함하는"과 함께 기재되는 곳에서는 "구성된" 및/또는 "본질적으로 구성된"의 측면에서 기재된 다르게 유사한 구현예가 또한 제공됨이 이해된다.

[0093] 본원에서 어구, 예컨대 "A 및/또는 B"에서 사용되는 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A", 및 "B"를 모두 포함하려는 것이다. 마찬가지로, 어구, 예컨대 "A, B, 및/또는 C"에서 사용되는 용어 "및/또는"은 각각의 하기 구현예를 포괄하려는 것이다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0094] II. FOLR1 결합제

[0095] 본원에 기재된 방법은 FOLR1에 특이적으로 결합하는 제제(예를 들면, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편 또는 폴리펩타이드) ("FOLR1 결합제")의 투여 방법을 제공한다. 어떤 구현예에서, FOLR1 결합제는 항체, 면역접합체 또는 폴리펩타이드이다. 인간 FOLR1에 대한 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 당해분야에 공지되어 있고 또한 본원에서 서열식별번호: 1 및 서열식별번호: 2로 나타내는 바와 같이 제공된다. 따라서 일부 구현예에서, FOLR1 결합제는 서열식별번호: 1 내에서 확인된 에피토프에 결합할 수 있다.

[0096] 치료적으로 유효한 항-FOLR1 항체의 예는 본원에 참조로 편입된 미국 출원 공개 번호 US 2012/0009181에서 확인될 수 있다. 치료적으로 유효한 항-FOLR1 항체의 예는 huMov19(M9346A)이다. 서열식별번호: 3-5의 폴리펩타이드는 huMov19(M9346A) 중쇄의 가변 도메인 및 huMov19의 가변 도메인 경쇄 버전 1.00, 가변 도메인 경쇄 버전 1.60을 각각 포함한다. 어떤 구현예에서, huMov19 항-FOLR1 항체는 서열식별번호: 3으로 나타낸 가변 도메인 중쇄 및 서열식별번호: 5로 나타낸 가변 도메인 경쇄(huMov19의 버전 1.60)로 이루어진다. 어떤 구현예에서, huMov19(M9346A) 항체는 부다페스트 조약 조항 하에 2010. 4. 7.에 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110에 위치한 미국 종균 협회(ATCC)에 수탁되고 ATCC 수탁 번호 PTA-10772 및 PTA-10773 또는 10774를 갖는 플라스미드에 의해 인코딩된다. 본 발명의 치료 방법에서 유용한 FOLR1 면역접합체의 예가 아래에 제공된다.

[0097] 일부 구현예에서, FOLR1 결합제는 인간화 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 인간화 항체 또는 단편은 재표면화 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이다. 다른 구현예에서, FOLR1 결합제는 완전 인간 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이다.

[0098] 어떤 구현예에서, FOLR1-결합제는 하기 효과 중 하나 이상을 갖는다: 안정한 질환을 유도함, 종양 세포의 증식을 억제함, 종양 내 암 줄기 세포의 빈도를 감소시켜 종양의 종양유발성을 감소시킴, 종양 성장을 억제함, 생존을 증가시킴, 종양 세포의 세포사를 유발함, 종양유발성 세포를 비-종양유발성 상태로 분화시킴, 또는 종양 세포의 전이를 방지함.

[0099] 어떤 구현예에서, FOLR1-결합제는 항체-의존적 세포성 세포독성(ADCC) 활성을 갖는 항체이다.

[0100] 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 종양 부피를 감소시킬 수 있다. FOLR1-결합제가 종양 부피를 감소시키는 능력은, 예를 들면 대조군 대상체의 중위 종양 부피로 나눈 치료 대상체의 중위 종양 부피인 T/C% 값을 측정하여 평가될 수 있다. 어떤 구현예에서, 인간 FOLR1에 특이적으로 결합하는 면역접합체 또는 다른 제제는 세포독성제를 통한 세포사를 유발한다. 예를 들면, 어떤 구현예에서 인간 FOLR1 항체에 대한 항체는 단백질 내재화에 의해 FOLR1을 발현하는 종양 세포에서 활성화되는 메이탄시노이드에 접합된다. 어떤 구현예에서, FOLR1-결합제는 종양 성장을 억제할 수 있다. 어떤 구현예에서, FOLR1-결합제는 생체내 종양 성장을 억제할 수 있다(예를 들면, 이종이식 마우스 모델에서 및/또는 암을 갖는 인간에서).

[0101] FOLR1 결합 분자는 CDR 당 최대 4개(즉 0, 1, 2, 3, 또는 4개)의 보존적 아미노산 치환을 갖는 huMov19(M9346A)의 CDR을 포함하는 FOLR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편일 수 있고, 예를 들면 상기 항체 또는 단편은 쥐과 Mov19의 6개 CDR(즉, 서열식별번호: 6-9, 16, 및 12)을 포함하지 않는다. 폴리펩타이드는 본원에 기재된 개별 가변 경쇄 또는 가변 중쇄 중 하나를 포함할 수 있다. 항체 및 폴리펩타이드는 또한 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 모두 포함할 수 있다.

[0102] 일부 구현예에서, FOLR1 결합 분자는 서열식별번호: 6-10의 서열 및 서열식별번호: 12의 서열을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, FOLR1 결합 분자는 서열식별번호: 6-9의 서열 및 서열식별번호: 11 및 12의 서열을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편이다.

[0103] 서열식별번호: 3, 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 5에 대해 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드가 또한 제공된다. 어떤 구현예에서, 폴리펩타이드는 서열식별번호: 3, 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 5에 대해 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 따라서, 어떤 구현예에서 폴리펩타이드는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 3에 대해 적어도 약 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 및/또는 (b) 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 5에 대해 적어도 약 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드. 어떤 구현예에서, 폴리펩타이드는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 및/또는 (b) 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드. 어떤 구현예에서, 폴리펩타이드는 FOLR1에 특이적으로 결합하는 항체 및/또는 폴리펩타이드이다. 어떤 구현예에서, 폴리펩타이드는 FOLR1에 특이적으로 결합하는 쥐과, 키메라성, 또는 인간화 항체이다. 어떤 구현예에서, 서열식별번호: 3, 서열식별번호: 4 또는 서열식별

번호: 5에 대해 특정 백분율의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드는 보존적 아미노산 치환에 의해서만 서열식별 번호: 3, 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 5와 상이하다.

[0104] 폴리펩타이드는 본원에 기재된 개별 경쇄 또는 중쇄 중 하나를 포함할 수 있다. 항체 및 폴리펩타이드는 또한 경쇄 및 중쇄를 둘 다 포함할 수 있다.

[0105] 단클론성 항체는 하이브리도마 방법, 예컨대 [Kohler and Milstein(1975) Nature 256:495]에 기재된 것들을 이용하여 제조될 수 있다. 하이브리도마 방법을 이용하여, 마우스, 햄스터, 또는 다른 적절한 숙주 동물이 면역화 항원에 특이적으로 결합할 항체의 림프구에 의한 생산을 야기하기 위해 상술된 바와 같이 면역화된다. 림프구는 또한 *시험관내* 면역화될 수 있다. 면역화 후, 림프구가 단리되고, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 적합한 골수종 세포주와 융합되어 비융합된 림프구 및 골수종 세포에서 선택될 수 있는 하이브리도마 세포를 형성한다. 이어서 면역침강, 면역블로팅, 또는 *시험관내* 결합 분석(예를 들면 방사선면역분석(RIA); 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA))에 의해 결정되는 선택된 항원에 대해 특이적으로 유도된 단클론성 항체를 생산하는 하이브리도마가 표준 방법을 이용한 *시험관내* 배양(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986) 또는 동물에서 복수 종양으로 *생체내* 증식될 수 있다. 그 뒤 단클론성 항체는 상기 다클론성 항체에 대해 기재된 바와 같이 배양 배지 또는 복수 유체로부터 정제될 수 있다.

[0106] 대안적으로 단클론성 항체는 또한 미국 특허 4,816,567에 기재된 바와 같은 재조합 DNA 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 단클론성 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 성숙한 B-세포 또는 하이브리도마 세포로부터, 예컨대 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자를 특이적으로 증폭하는 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 이용해서 RT-PCR에 의해 단리되며, 그것의 서열은 종래의 절차를 이용해서 결정된다. 이어서 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드가 적합한 발현 벡터 내로 클로닝되고, 다르게 면역글로불린 단백질을 생성하지 않는 숙주 세포, 예컨대 E. 콜라이 세포, 유인원 COS 세포, 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포, 또는 골수종 세포 내로 전달감염되는 경우, 단클론성 항체가 숙주 세포에 의해 산출된다. 또한, 원하는 종의 재조합 단클론성 항체 또는 그것의 단편이 기재된 바와 같이 원하는 종의 CDR을 발현하는 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 단리될 수 있다(McCafferty 등, 1990, Nature, 348:552-554; Clackson 등, 1991, Nature, 352:624-628; 및 Marks 등, 1991, J. Mol. Biol., 222:581-597).

[0107] 단클론성 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드(들)는 재조합 DNA 기술을 이용해서 여러 상이한 방식으로 추가 개질되어 대안적인 항체를 산출할 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들면 마우스 단클론성 항체의 경쇄 및 중쇄의 불변 도메인은 하기에 대해 치환될 수 있다: 1) 예를 들면, 키메라성 항체를 산출하기 위한 인간 항체의 영역 또는 2) 융합 항체를 산출하기 위한 비-면역글로불린 폴리펩타이드. 일부 구현예에서, 불변 영역은 끝이 잘리거나 제거되어 단클론성 항체의 원하는 항체 단편을 산출한다. 가변 영역의 부위 지향적 또는 고-밀도 돌연변이 유발이 단클론성 항체의 특이성, 친화도 등을 최적화하기 위해 사용될 수 있다.

[0108] 일부 구현예에서, 인간 FOLR1에 대한 단클론성 항체는 인간화 항체이다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 재표면화된 항체이다. 어떤 구현예에서, 그와 같은 항체는 인간 대상체에 투여되는 경우 항원성 및 HAMA(인간 항-마우스 항체) 반응을 감소시키기 위해 치료적으로 사용된다. 인간화 항체는 당해분야에서 공지된 다양한 기술을 이용해서 생산될 수 있다. 어떤 대안적 구현예에서, FOLR1에 대한 항체는 인간 항체이다.

[0109] 인간 항체는 당해분야에서 공지된 다양한 기술을 이용해서 직접 생산될 수 있다. 표적 항원에 대해 유도된 항체를 생산하는 면역화된 개체로부터 단리되거나 *시험관내* 면역화된 불멸화된 인간 B 림프구가 산출될 수 있다(예를 들면, Cole 등, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77(1985); Boemer 등, 1991, J. Immunol., 147(1):86-95; 및 미국 특허 5,750,373 참고). 또한, 파아지 라이브러리가, 예를 들면 [Vaughan 등, 1996, Nat. Biotech., 14:309-314, Sheets 등, 1998, Proc. Nat'l. Acad. Sci., 95:6157-6162, Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol., 227:381, 및 Marks 등, 1991, J. Mol. Biol., 222:581]에 기재된 바와 같이 인간 항체를 발현하는 경우, 인간 항체는 파아지 라이브러리로부터 선택될 수 있다. 항체 파아지 라이브러리의 생성 및 이용 기술은 또한 [미국 특허 번호 5,969,108, 6,172,197, 5,885,793, 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915; 6,593,081; 6,300,064; 6,653,068; 6,706,484; 및 7,264,963; 및 Rothe 등, 2007, J. Mol. Bio., doi:10.1016/j.jmb.2007.12.018(이들 각각은 그 전문이 참조로 편입됨)]에 기재된다. 친화도 성숙 전략 및 사슬 서플링 전략(Marks 등, 1992, Bio/Technology 10:779-783, 그 전문이 참조로 편입됨)은 당해분야에 공지되어 있고 높은 친화도의 인간 항체를 산출하기 위해 이용될 수 있다.

[0110] 인간화 항체는 또한 내인성 면역글로불린 생산의 부재 하에 면역화 시 인간 항체의 전체 레퍼토리를 생성할 수 있는 인간 면역글로불린 유전자위를 포함하는 트랜스제닉 마우스에서 제조될 수 있다. 상기 접근법은 미국 특허

들 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016에 기재된다.

[0111] 본 발명은 또한 FOLR1을 특이적으로 인식하는 이중특이적 항체를 포괄한다. 이중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 에피토프를 특이적으로 인식하고 결합할 수 있는 항체이다. 상이한 에피토프는 항체가 FOLR1뿐만 아니라, 예를 들면 1) 백혈구 상의 효과기 분자, 예컨대 T-세포 수용체(예를 들면 CD3) 또는 Fc 수용체(예를 들면 CD64, CD32, 또는 CD16) 또는 2) 아래에 상세히 기재된 바와 같은 세포독성제를 특이적으로 인식하고 결합할 수 있도록 동일한 분자(예를 들면 동일한 FOLR1) 내 또는 상이한 분자 상에 있을 수 있다.

[0112] 본 발명의 폴리펩타이드는 인간 FOLR1에 대한 항체, 또는 그것의 단편을 포함하는 재조합 폴리펩타이드, 천연 폴리펩타이드, 또는 합성 폴리펩타이드일 수 있다.

[0113] 폴리펩타이드 및 유사체는 추가 개질되어 정상적으로 단백질의 일부가 아닌 추가의 화학적 모이어티를 포함할 수 있다. 이들 유도체화된 모이어티는 단백질의 용해도, 생물학적 반감기 또는 흡수를 향상시킬 수 있다. 모이어티는 또한 단백질 등의 임의의 바람직한 부작용을 감소시키거나 제거할 수 있다. 이들 모이어티에 대한 개요는 [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 20th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA(2000)]에서 확인될 수 있다.

[0114] 항체 및 다른 단백질을 정제하기 위해 당해분야에서 공지된 방법에는 또한, 예를 들면 미국 특허 공개 번호 2008/0312425, 2008/0177048, 및 2009/0187005에 기재된 것들이 포함되며, 이들 각각은 본원에 그 전문이 참조로 편입된다.

[0115] III. 면역접합체

[0116] 약물 또는 전구약물에 연결되거나 접합된 본원에서 개시된 바와 같은 항-FOLR1 항체, 항체 단편, 및 그것의 기능적 동등물을 포함하는 접합체(본원에서 면역접합체로도 불림)의 투여 방법이 또한 본원에 기재된다. 적합한 약물 또는 전구약물은 당해분야에 공지되어 있다. 약물 또는 전구약물은 세포독성제일 수 있다. 본 발명의 세포독성 접합체에서 사용된 세포독성제는 세포사를 일으키거나 세포사를 유도하거나 또는 일부 방식으로 세포 생존력을 감소시키는 임의의 화합물일 수 있으며, 예를 들면 메이탄시노이드 및 메이탄시노이드 유사체가 포함된다. 다른 적합한 세포독성제는, 예를 들면 벤조디아제핀, 탁소이드, CC-1065 및 CC-1065 유사체, 듀오카르마이신 및 듀오카르마이신 유사체, 엔디인, 예컨대 칼리키아마인, 돌라스타틴 및 돌라스타틴 유사체, 예컨대 아우리스타틴, 토마이마이신 유도체, 랩토마이신 유도체, 메토크세이트, 시스플라틴, 카보플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 벨팔란, 미토마이신 C, 클로람부실 및 모르폴리노 독소루비신이다.

[0117] 그와 같은 접합체는 항체 또는 기능적 동등물에 약물 또는 전구약물을 연결하기 위해 연결 그룹을 이용해서 제조될 수 있다. 적합한 연결 그룹은 당해분야에서 잘 알려져 있고, 예를 들면, 디설파이드 그룹, 티오에테르 그룹, 산 불안정한 그룹, 광 불안정한 그룹, 펩티다제 불안정한 그룹 및 에스테라제 불안정한 그룹이 포함된다.

[0118] 약물 또는 전구약물은, 예를 들면 디설파이드 결합을 통해 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편에 연결될 수 있다. 링커 분자 또는 가교결합제는 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편과 반응할 수 있는 반응성 화학 그룹을 포함한다. 세포-결합제와 반응하기 위한 반응성 화학 그룹은 *N*-석신이미딜 에스테르 및 *N*-설포석신이미딜 에스테르일 수 있다. 추가로 링커 분자는 반응성 화학 그룹을 포함하며, 이는 약물과 반응하여 디설파이드 결합을 형성할 수 있는 디티오피리딜 그룹일 수 있다. 링커 분자에는, 예를 들면 *N*-석신이미딜 3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(SPDP)(예를 들면, [Carlsson 등, *Biochem. J.*, 173: 723-737(1978)] 참고), *N*-석신이미딜 4-(2-피리딜디티오)부타노에이트(SPDB)(예를 들면, 미국 특허 번호 4,563,304 참고), *N*-석신이미딜 4-(2-피리딜디티오)2-설포부타노에이트(설포-SPDB)(미국 공개 번호 20090274713 참고), *N*-석신이미딜 4-(2-피리딜디티오)펜타노에이트(SPP)(예를 들면, CAS 등록번호 341498-08-6 참고), 2-이미노티올란, 또는 아세틸석신산 무수물이 포함된다. 예를 들면, 항체 또는 세포 결합제는 가교결합 시약으로 개질될 수 있고, 이에 따라 유도된 자유 또는 보호된 티올 그룹을 함유하는 항체 또는 세포 결합제를 디설파이드- 또는 티올-함유 메이탄시노이드와 반응시켜 접합체를 생성한다. 접합체는 비제한적으로 HPLC, 크기-배제, 흡착, 이온 교환 및 친화도 포획, 투석 또는 점선류 여과를 포함하는 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다.

[0119] 본 발명의 또 하나의 측면에서, 항-FOLR1 항체는 디설파이드 결합 및 폴리에틸렌 글리콜 스페이서를 통해 세포독성 약물에 연결되어 면역접합체의 효력, 용해도 또는 효능을 증대시킨다. 그와 같은 절단가능 친수성 링커는 W02009/0134976에 기재된다. 상기 링커 설계의 추가 이점은 원하는 높은 모노머 비와 항체-약물 접합체의 최소 응집이다. 이 측면에서 폴리에틸렌 글리콜 스페이서((CH₂CH₂O)_{n=1-14})를 보유하는 디설파이드 그룹(-S-S-)을 통해 연결된 세포-결합제 및 약물의 접합체가 구체적으로 고려되며, 2-8의 좁은 약물 부하 범위가 암 세포에 대해 상

대적으로 높은 강력한 생물학적 활성을 나타내고 높은 접합 수용의 원하는 생화학적 특성 및 높은 모노머 비율 최소 단백질 응집과 함께 갖는 것으로 기재된다.

[0120] 절단불가능 링커를 갖는 항체-메이탄시노이드 접합체도 제조될 수 있다. 그와 같은 가교결합체는 당해분야에 기재되며(미국 공개 번호 20050169933 참고) 비제한적으로 *N*-석신이미딜 4-(말레이미도메틸) 사이클로헥산카복실레이트(SMCC)가 포함된다. 일부 구현예에서, 항체는 가교결합 시약, 예컨대 문헌에 기재된 바와 같이 석신이미딜 4-(*N*-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 설포-SMCC, 말레이미도벤조일-*N*-하이드록시석신이미드 에스테르(MBS), 설포-MBS 또는 석신이미딜-아이오도아세테이트로 개질되어 1-10개의 반응성 그룹을 도입한다(Yoshitake 등, Eur. J. Biochem., 101:395-399(1979); Hashida 등, J. Applied Biochem., 56-63(1984); 및 Liu 등, Biochem., 18:690-697(1979)). 이어서 개질된 항체가 티올-함유 메이탄시노이드 유도체와 반응하여 접합체를 생성한다. 접합체는 Sephadex G25 칼럼을 통한 겔 여과에 의해 또는 투석 또는 접선류 여과에 의해 정제될 수 있다. 개질된 항체를 티올-함유 메이탄시노이드(1 내지 2 몰 당량/말레이미도 그룹)로 처리하고 항체-메이탄시노이드 접합체를 Sephadex G-25 칼럼을 통한 겔 여과, 세라믹 수산화인회석 칼럼 상의 크로마토그래피, 투석 또는 접선류 여과 또는 이들 방법의 조합에 의해 정제한다. 전형적으로, 항체 당 평균 1-10개의 메이탄시노이드가 연결된다. 하나의 방법은 항체를 석신이미딜 4-(*N*-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC)로 개질하여 말레이미도 그룹을 도입한 다음 개질된 항체를 티올-함유 메이탄시노이드와 반응시켜 티오에테르-연결된 접합체를 제공하는 것이다. 다시, 항체 분자 당 1 내지 10개 약물 분자를 갖는 접합체가 얻어진다. 항체, 항체 단편, 및 다른 단백질의 메이탄시노이드 접합체가 동일한 방식으로 제조된다.

[0121] 본 발명의 또 하나의 측면에서, FOLR1 항체는 PEG 스페이서의 매개를 통해 절단불가능 결합을 통해 약물로 연결된다. 약물 및 항-FOLR1 항체 또는 단편 간에 링커를 형성하는 친수성 PEG 사슬을 포함하는 적합한 가교결합 시약이 또한 당해분야에서 잘 알려져 있거나, 상업적으로 이용가능하다(예를 들면 Quanta Biodesign, Powell, Ohio에서 입수 가능). 적합한 PEG-함유 가교결합체는 또한 당해분야의 숙련가에게 공지된 표준 합성 화학 기술을 이용해서 상업적으로 이용가능한 PEG 자체로부터 합성될 수 있다. 약물은 미국 특허 공개 20090274713 및 WO2009/0134976에 상세히 기재된 방법에 의해 이작용성 PEG-함유 가교결합체와 반응하여 하기 화학식: $Z-X_1-(CH_2-CH_2-O)_n-Y_p-D$ 의 화합물을 제공할 수 있고, 이어서 세포 결합체와 반응하여 접합체를 제공할 수 있다. 대안적으로, 세포 결합이 이작용성 PEG 가교결합체로 개질되어 티올-반응성 그룹(예컨대 말레이미드 또는 할로아세트아미드)을 도입한 뒤 티올-함유 메이탄시노이드로 처리되어 접합체를 제공할 수 있다. 또 하나의 방법에서, 세포 결합이 이작용성 PEG 가교결합체로 개질되어 티올 모이어티를 도입한 뒤 티올-반응성 메이탄시노이드(예컨대 말레이미드 또는 할로아세트아미드 보유 메이탄시노이드)로 처리되어 접합체를 제공할 수 있다.

[0122] 적합한 PEG-함유 링커의 예에는 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편과의 반응을 위한 *N*-석신이미딜 에스테르 또는 *N*-설포석신이미딜 에스테르 모이어티뿐만 아니라 화합물과의 반응을 위한 말레이미도- 또는 할로아세틸-기반 모이어티를 갖는 링커가 포함된다. PEG 스페이서는 본원에 기재된 방법에 의해 당해분야에서 공지된 임의의 가교결합체 내로 편입될 수 있다.

[0123] 일부 구현예에서, 링커는, 예를 들면 미국 특허 공개 번호 2012/0282282에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 하전 그룹을 함유하는 링커이며, 이들의 내용은 전문이 본원에 참조로 편입된다. 일부 구현예에서, 하전된 또는 사전-하전된 가교결합체는 개질된 세포-결합체 및 세포-결합체-약물 접합체의, 특히 2 내지 20개의 약물/항체가 연결된 단클론성 항체-약물 접합체에 대한 용해도를 유의미하게 증가시키는 설포네이트, 포스페이트, 카복실 또는 사차 아민 치환체를 함유하는 것들이다. 사전-하전된 모이어티를 함유하는 링커로 제조된 접합체는 접합체가 세포에서 대사된 후 하나 이상의 하전된 모이어티를 생성할 것이다. 일부 구현예에서, 링커는 *N*-석신이미딜 4-(2-피리딜디티오)-2-설포펜타노에이트(설포-SPP) 및 *N*-석신이미딜 4-(2-피리딜디티오)-2-설포부타노에이트(설포-SPDB)로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0124] 본원에 개시된 많은 링커는 미국 특허 공개 번호 2005/0169933, 2009/0274713, 및 2012/0282282, 및 WO2009/0134976에 상세히 기재된다; 이들의 내용은 전문이 본원에 참조로 편입된다.

[0125] 본 발명에는 약 2 내지 약 8개의 약물 분자("약물 부하"), 예를 들면 메이탄시노이드가 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편에 연결되는 측면이 포함된다. 본원에서 사용된 바와 같은 "약물 부하"는 세포 결합체(예를 들면, 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편)에 부착될 수 있는 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)의 수를 나타낸다. 일 측면에서, 세포 결합체에 부착될 수 있는 약물 분자의 수는 평균 약 2 내지 약 8(예를 들면, 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)개 일 수 있다. N2'-데아세틸-N2'-(3-머캅토-1-옥소프로필)-메이탄신(DM1) 및 N2'-데아세틸-N2'-(4-머캅토-4-메틸-1-옥소펜틸) 메이탄신(DM4)이 사용될 수 있다.

[0126] 따라서 일 측면에서, 면역접합체는 항체 당 1개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 2개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 3개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 4개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 5개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 6개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 7개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 8개의 메이탄시노이드를 포함한다.

[0127] 일 측면에서, 면역접합체는 항체 당 약 1 내지 약 8개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 약 2 내지 약 7개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 약 2 내지 약 6개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 약 2 내지 약 5개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 약 3 내지 약 5개의 메이탄시노이드를 포함한다. 또 하나의 측면에서, 면역접합체는 항체 당 약 3 내지 약 4개의 메이탄시노이드를 포함한다.

[0128] 일 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 당 부착된 평균 약 2 내지 약 8(예를 들면, 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)개의 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)를 갖는다. 일 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 당 평균 약 1 내지 약 8개의 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)를 갖는다. 일 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 당 평균 약 2 내지 약 7개의 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)를 갖는다. 일 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 당 평균 약 2 내지 약 6개의 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)를 갖는다. 일 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 당 평균 약 2 내지 약 5개의 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)를 갖는다. 일 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 당 평균 약 3 내지 약 5개의 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)를 갖는다. 일 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 당 평균 약 3 내지 약 4개의 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)를 갖는다.

[0129] 일 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 당 부착된 평균 약 2 ± 0.5 , 약 3 ± 0.5 , 약 4 ± 0.5 , 약 5 ± 0.5 , 약 6 ± 0.5 , 약 7 ± 0.5 , 또는 약 8 ± 0.5 개의 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)를 갖는다. 일 측면에서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 당 평균 약 3.5 ± 0.5 개의 약물 분자(예를 들면, 메이탄시노이드)를 갖는다.

[0130] 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편은 이작용성 가교결합 시약과 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편을 반응시킴으로써 항-FOLR1 항체 또는 그것의 단편에 링커 분자의 공유 결합을 일으켜서 개질될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "이작용성 가교결합 시약"은 약물, 예컨대 본원에 기재된 약물에 대해 세포-결합체를 공유 연결하는 임의의 화학적 모이어티이다. 또 하나의 방법에서, 연결 모이어티의 일부가 약물에 의해 제공된다. 이런 점에서, 약물은 약물에 세포-결합체를 결합시키기 위해 사용되는 더 큰 링커 분자의 일부인 연결 모이어티를 포함한다. 예를 들면, 메이탄시노이드 DM1을 형성하기 위해, 메이탄신의 C-3 하이드록실 그룹에서의 측쇄가 자유 설프하이드릴 그룹(SH)을 갖도록 개질된다. 메이탄신의 상기 티올화 형태는 개질된 세포-결합체와 반응하여 접합체를 형성할 수 있다. 따라서, 최종 링커가 두 성분으로부터 어셈블리되며, 이들 중 하나는 가교결합 시약에 의해 제공되는 반면, 다른 하나는 DM1로부터의 측쇄에 의해 제공된다.

[0131] 약물 분자는 또한 매개 캐리어 분자, 예컨대 혈청 알부민을 통해 항체 분자에 연결될 수 있다.

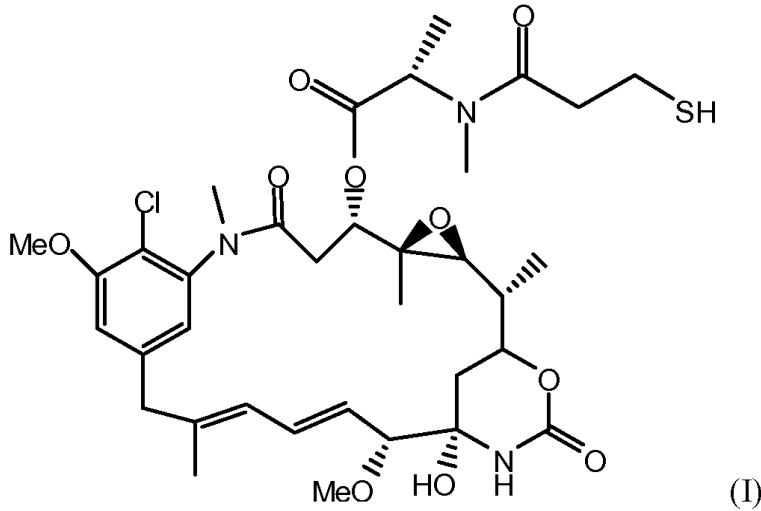
[0132] 본원에서 사용된 바와 같이, 표현 "세포-결합체에 연결된" 또는 "항-FOLR1 항체 또는 단편에 연결된"은 적합한 연결 그룹 또는 이들의 전구체를 통해 세포-결합체 항-FOLR1 항체 또는 단편에 결합된 적어도 하나의 약물 유도체를 포함하는 접합체 분자를 나타낸다. 예시적인 연결 그룹은 SPDB 또는 설프-SPDB이다.

[0133] 어떤 구현예에서, 본 발명에서 유용한 세포독성체는 메이탄시노이드 및 메이탄시노이드 유사체이다. 적합한 메이탄시노이드의 예에는 메이탄시놀 및 메이탄시놀 유사체의 에스테르가 포함된다. 메이탄시놀 및 메이탄시놀 유사체와 마찬가지로, 포유동물 세포에 크게 독성이고 미세소관 형성을 억제하는 임의의 약물이 포함된다.

[0134] 적합한 메이탄시놀 에스테르의 예에는 다른 위치에 개질을 갖는 것들 및 개질된 방향족 고리를 갖는 것들이 포

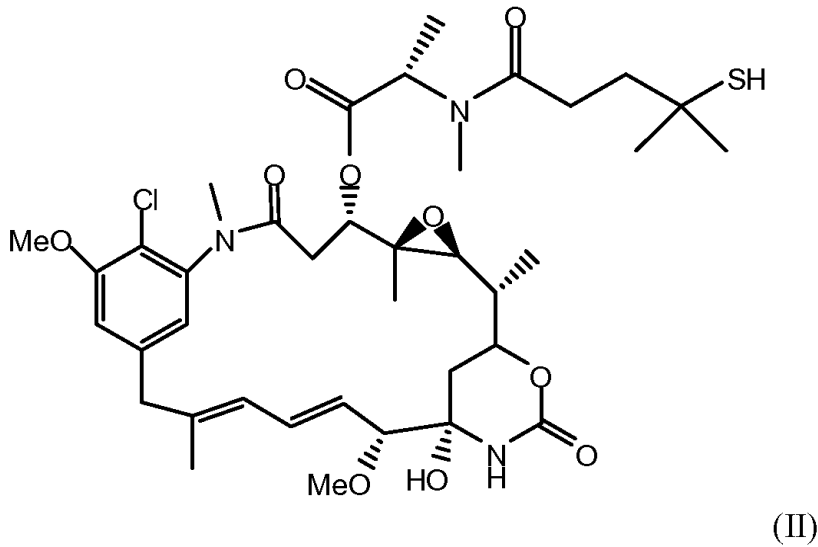
함된다. 그와 같은 적합한 메이탄시노이드는 미국 특허 번호 4,424,219; 4,256,746; 4,294,757; 4,307,016; 4,313,946; 4,315,929; 4,331,598; 4,361,650; 4,362,663; 4,364,866; 4,450,254; 4,322,348; 4,371,533; 5,208,020; 5,416,064; 5,475,092; 5,585,499; 5,846,545; 6,333,410; 7,276,497 및 7,473,796에 개시된다.

[0135] 어떤 구현예에서, 본 발명의 면역접합체는 세포독성제로서 이전에 N' -테아세틸- N'' -(3-머캅토-1-옥소프로필)-메이탄신으로 명명된 티올-함유 메이탄시노이드(DM1)를 이용한다. DM1은 하기 구조식 (I)로 나타낸다:



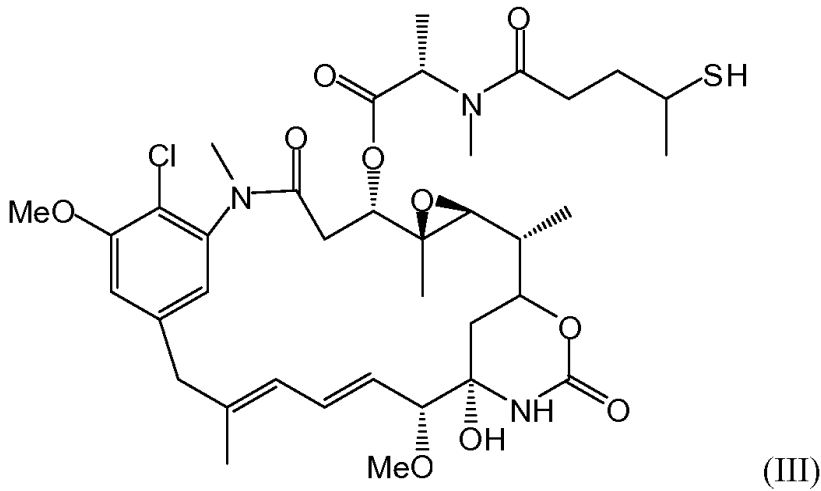
[0136]

[0137] 또 하나의 구현예에서, 본 발명의 접합체는 세포독성제로서 티올-함유 메이탄시노이드 N' -테아세틸- N'' -(4-메틸-4-머캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신(예를 들면, DM4)을 이용한다. DM4는 하기 구조식 (II)로 나타낸다:



[0138]

[0139] 입체 장애 티올 결합을 함유하는 측쇄를 포함하는 또 하나의 메이탄시노이드는 하기 구조식 (III)으로 나타내는 N' -테아세틸- N'' -(4-머캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신(DM3으로 명명됨)이다:



[0140]

[0141]

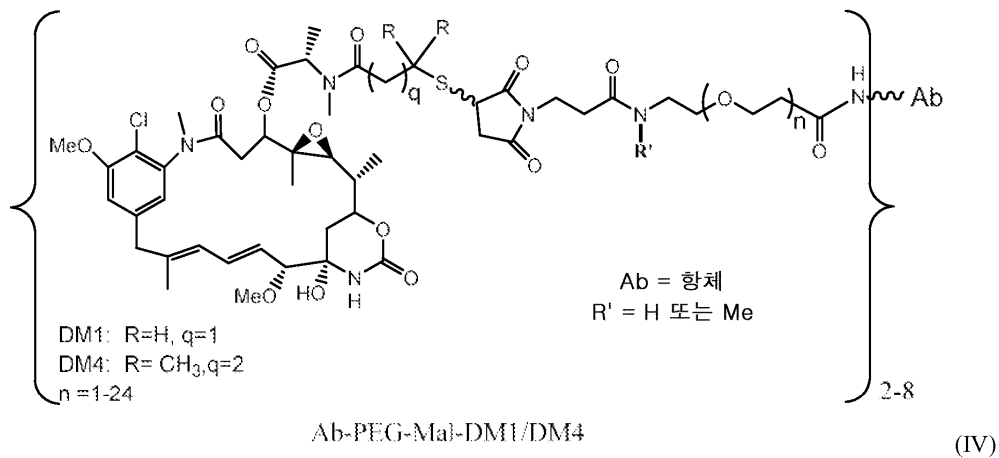
미국 특허 번호 5,208,020 및 7,276,497에서 교시된 각각의 메이탄시노이드도 본 발명의 접합체에서 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 5,208,020 및 7,276,697의 전체 개시내용이 본원에 참조로 편입된다.

[0142]

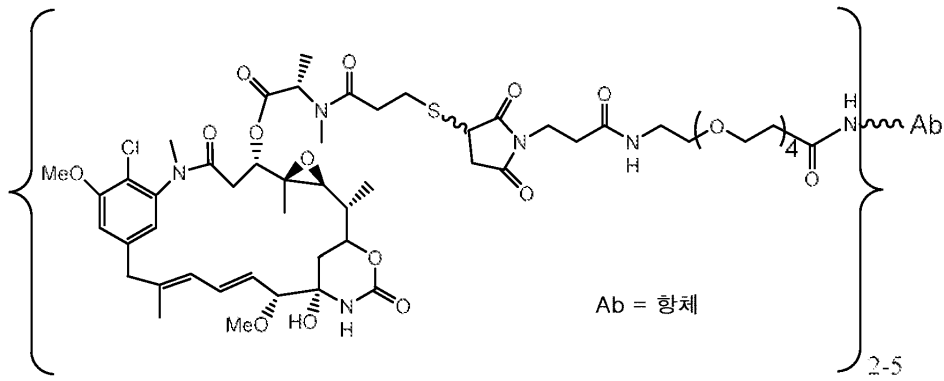
메이탄시노이드 상의 많은 위치가 연결 모이어티를 화학적으로 연결하기 위한 위치로 작용할 수 있다. 예를 들면, 하이드록실 그룹을 갖는 C-3 위치, 하이드록시메틸로 개질된 C-14 위치, 하이드록시로 개질된 C-15 위치 및 하이드록시 그룹을 갖는 C-20 위치 모두 유용할 것으로 예상된다. 일부 구현예에서, C-3 위치는 연결 모이어티를 화학적으로 연결하기 위한 위치로 작용하며, 일부 특정 구현예에서, 메이탄시놀의 C-3 위치는 연결 모이어티를 화학적으로 연결하기 위한 위치로 작용한다.

[0143]

일부 접합체의 구조적 표시를 아래에 나타낸다:

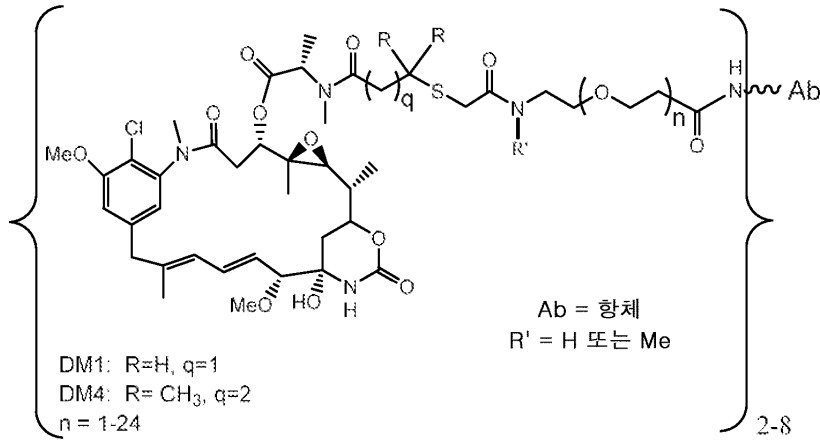


[0144]



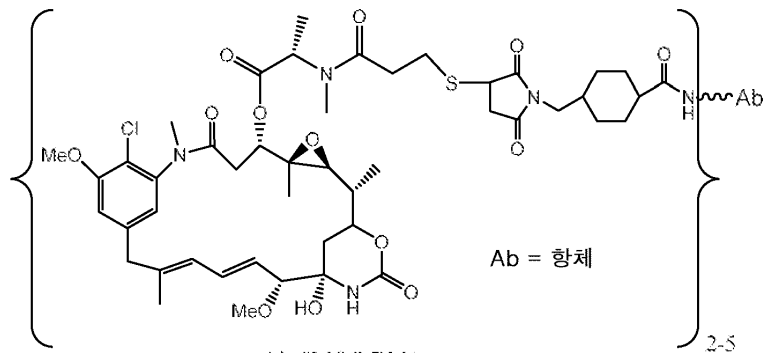
Ab-PEG4-Mal-DM1

(V)



Ab-PEG-SIA-DM1/DM4

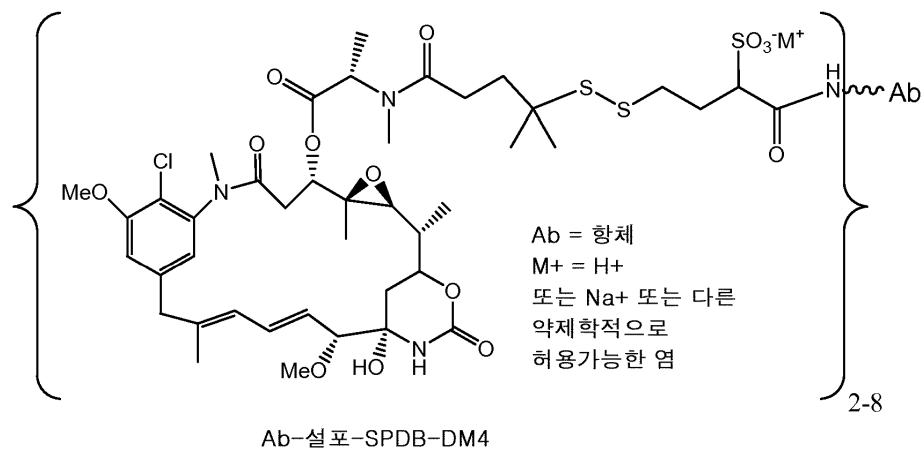
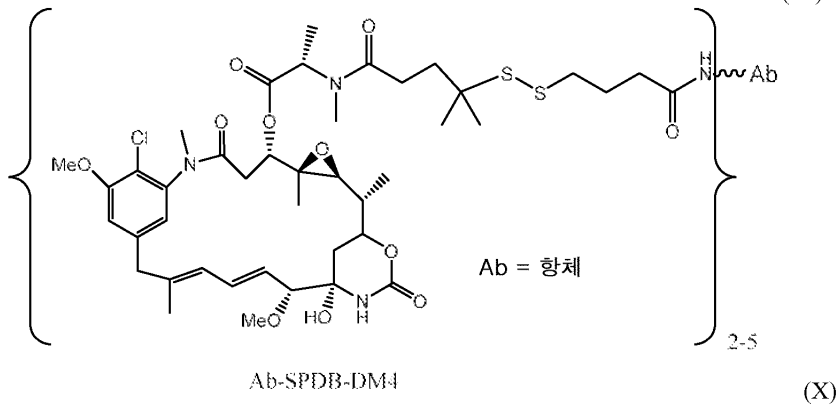
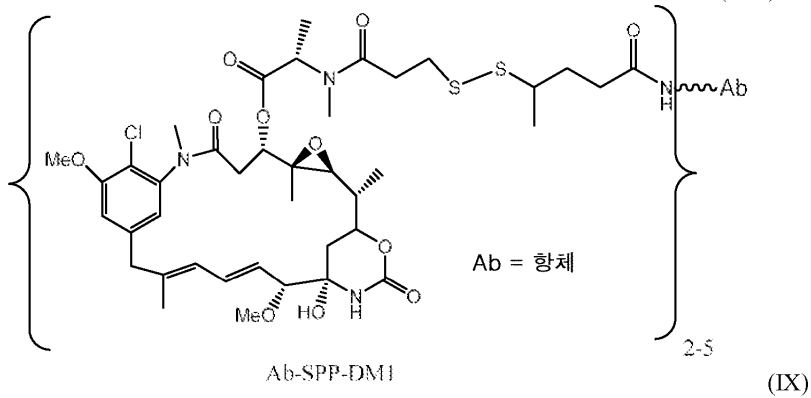
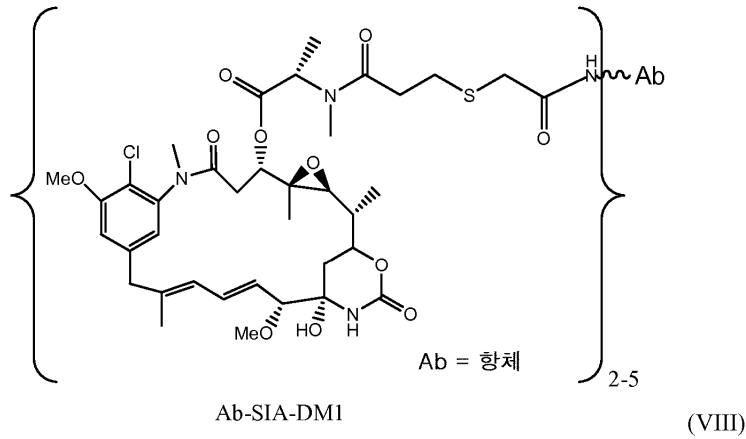
(VI)



Ab-SMCC-DM1

(VII)

[0145]



[0146]

[0147]

[0148]

[0149]

또한 본 발명에는 임의의 상기 구조에 의해 묘사된 임의의 화합물 또는 집합체에 대한 임의의 입체이성질체 및 그것의 혼합물이 포함된다.

그와 같은 항체-메이탄시노이드 집합체를 생산하기 위한 몇몇 설명이 미국 특허 번호 6,333,410, 6,441,163,

6,716,821, 및 7,368,565에 제공되며, 이들 각각은 본원에 그 전문이 편입된다.

- [0150] 일반적으로, 수성 버퍼 중의 항체 용액을 반응성 그룹을 보유하는 디설파이드 모이어티를 갖는 몰 과잉의 메이탄시노이드와 인큐베이션할 수 있다. 반응 혼합물을 과잉의 아민(예컨대 에탄올아민, 타우린 등)의 첨가로 켄칭할 수 있다. 이어서 메이탄시노이드-항체 접합체를 겔 여과에 의해 정제할 수 있다.
- [0151] 항체 분자 당 결합된 메이탄시노이드 분자의 수는 흡광도 252 nm 및 280 nm에서의 비를 분광광도법적으로 측정하여 결정할 수 있다. 메이탄시노이드 분자/항체의 평균 수는, 예를 들면, 1-10 또는 2-5일 수 있다. 메이탄시노이드 분자/항체의 평균 수는, 예를 들면 약 3 내지 약 4일 수 있다. 메이탄시노이드 분자/항체의 평균 수는 약 3.5일 수 있다.
- [0152] 항체와 메이탄시노이드 또는 다른 약물의 접합체를 *시험관내*에서 다양한 원치 않는 세포주의 증식을 저해하는 그것의 능력에 대해 평가할 수 있다. 예를 들면, 세포주, 예컨대 인간 림프종 세포주 Daudi 및 인간 림프종 세포주 Ramos를 이들 화합물의 세포독성 평가를 위해 쉽게 사용할 수 있다. 평가될 세포를 4 내지 5 일 동안 화합물에 노출시키고, 세포의 생존 분획을 공지된 방법에 의해 직접적인 분석으로 측정할 수 있다. 이어서 분석 결과로부터 IC₅₀ 값을 계산할 수 있다.
- [0153] 면역접합체는, 본원에 기재된 일부 구현예에 따르면 세포 내로 내재화될 수 있다. 따라서 면역접합체는 FOLR1-발현 세포에 의해 섭취되거나 내재화되는 경우 치료 효과를 발휘할 수 있다. 일부 특정 구현예에서, 면역접합체는 절단가능 링커에 의해 세포독성제에 연결된 항체, 항체 단편, 또는 폴리펩타이드를 포함하며, 세포독성제는 항체, 항체 단편, 또는 폴리펩타이드로부터 절단되고, FOLR1-발현 세포에 의해 내재화된다.
- [0154] 일부 구현예에서, 면역접합체는 종양 부피를 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 면역접합체 처리는 약 50% 미만, 약 45% 미만, 약 40% 미만, 약 35% 미만, 약 30% 미만, 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 또는 약 5% 미만인 T/C% 값을 생성한다. 일부 특정 구현예에서, 면역접합체는 KB, OVCAR-3, IGROV-1, 및/또는 OV-90 이중이식편 모델에서 종양 크기를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 면역접합체는 전이를 억제할 수 있다.
- [0155] **III. FOLR1-결합제의 투여 방법**
- [0156] 본 발명의 FOLR1-결합제(항체, 면역접합체, 및 폴리펩타이드 포함)는 비제한적으로, 치료적 처치 방법, 예컨대 암 치료를 포함하는 다양한 적용에서 유용하다. 어떤 구현예에서, 제제는 종양 성장 억제, 분화 유도, 전이 억제, 종양 부피 감소, 및/또는 종양의 종양유발성 감소에 유용하다. 사용 방법은 *생체내* 방법일 수 있다.
- [0157] 본원에 기재된 방법에 따르면, FOLR1-결합제는 특정한 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들면, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 0.15 mg/kg 내지 약 7 mg/kg 용량으로 투여될 수 있고, 여기서 체중 킬로그램이 이상 체중(IBW), 체지방 체중(LBW), 또는 조정된 이상 체중(AIBW 또는 ADJ)으로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 3.0 mg/kg 내지 약 6.0 mg/kg 용량으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 3.3 mg/kg 내지 약 6.0 mg/kg 용량으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 0.15 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 0.5 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 1.0 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 1.1 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 1.5 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 1.8 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 2.0 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 2.5 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 2.8 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 3.0 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 3.3 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서,

FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 3.75 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 4.2 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 4.5 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 4.8 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 5.0 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 5.5 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 5.6 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.0 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.1 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.2 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.3 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.4 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.5 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.6 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.7 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.8 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 6.9 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 약 7.0 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, 체중 킬로그램은 AIBW(ADJ)로 조정된다.

[0158] 또한, FOLR1-결합제는 특정한 투여 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들면, FOLR1-결합제는 약 1 주 4 회 내지 약 4 주 1 회 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 3 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 2.5 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 2 주 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 10 일 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 1 주 1 회 투여된다.

[0159] FOLR1-결합제는 또한 약 3-주(즉 약 21-일) 사이클로 투여될 수 있다. 예를 들면, FOLR1-결합제는 약 3 주 2 회 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 21-일 주기의 약 1 및 8 일에 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 3 주 3 회 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 21-일 주기의 약 1, 8, 및 15 일에 투여될 수 있다.

[0160] FOLR1-결합제는 또한 약 4-주(즉 약 28-일) 사이클로 투여될 수 있다. 예를 들면, FOLR1-결합제는 약 4 주 3 회 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 28-일 주기의 약 1, 8, 및 15 일에 투여될 수 있다.

[0161] 본원에 기재된 방법에 따르면, FOLR1-결합제는 특정한 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들면, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 0.15 mg/kg 내지 약 7 mg/kg 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.0 mg/kg 내지 약 6.0 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.3 mg/kg 내지 약 6.0 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 0.15 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 0.5 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.0 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.1 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.5 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.8 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 2.0 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면,

[illegible]

[0162] 본원에 기재된 방법에 따르면, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 0.15 mg/kg 내지 약 7 mg/kg 용량으로 투여될 수 있고, 여기서 체중 킬로그램은 이상 체중(IBW), 체지방 체중(LBW), 또는 조정된 이상 체중(AIBW 또는 ADJ)으로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.0 mg/kg 내지 약 6.0 mg/kg 용량으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.3 mg/kg 내지 약 6.0 mg/kg 용량으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 0.15 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 0.5 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.0 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.1 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.5 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 1.8 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 2.0 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 2.5 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 2.8 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.0 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.3 mg/kg으로 투여되며, 여기서 체중 킬로그램은 IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ)로 조정된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제(예를 들면, IMG853)는 4-주 일정으로 3 주 동안 1 주 1 회 약 3.75 mg/kg

[illegible]

[0163] 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 특정한 Cmax를 일으키는 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 110 내지 약 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 110 내지 약 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 110 내지 약 140 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 120 내지 약 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 120 내지 약 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 120 내지 약 140 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 90 내지 약 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 90 내지 약 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 90 내지 약 140 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 100 내지 약 160 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 100 내지 약 150 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는 약 100 내지 약 140 $\mu\text{g/mL}$ 의 Cmax를 일으키는 용량으로 투여된다.

[0164] 어떤 구현예에서, FOLR1-결합제는 특정한 AUC를 일으키는 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 어떤 구현예에서, FOLR1-결합제는 $2785 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는 용량으로 투여된다. 어떤 구현예에서, FOLR1-결합제는 $2741 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는 용량으로 투여된다. 어떤 구현예에서, FOLR1-결합제는 $2700 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으키는 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 투여는 약 $1000\text{--}3500 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 약 $1000\text{--}3000 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 약 $1000\text{--}2785 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 약 $1000\text{--}2741 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 약 $1000\text{--}2700 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 일으킨다.

$_{24}$ 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1000-2700 hr · $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1000-2500 hr · $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-3500 hr · $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-3000 hr · $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-2785 hr · $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-2741 hr · $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 1500-2700 hr · $\mu\text{g/mL}$ 이하의 AUC_{0-24} 를 일으킨다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1500-2500 hr · $\mu\text{g/mL}$ 의 AUC_{0-24} 를 일으킨다.

[0165] 어떤 구현예에서, FOLR1-결합제 또는 길항제(예를 들면, 항-FOLR1 항체)로 치료되는 질환은 암이다. 어떤 구현예에서, 암은 여기에 FOLR1-결합제(예를 들면, 항체)가 결합하는 FOLR1 발현 세포를 특징으로 한다. 어떤 구현예에서, 종양은 인간 FOLR1을 과발현한다.

[0166] 본 발명은 치료적 유효량의 FOLR1-결합제를 대상체(예를 들면, 치료를 필요로 하는 대상체)에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공한다. 본 발명에 의해 포괄된 방법에 의해 치료될 수 있는 암에는 비제한적으로, 신생물, 종양, 전이, 또는 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 임의의 질환 또는 장애가 포함된다. 암은 일차 또는 전이 암일 수 있다. 본 발명에 의해 포괄된 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 구체적인 예에는 비제한적으로 난소암, 폐암, 결장직장암, 췌장암, 간암, 유방암, 뇌암, 신장암, 전립선암, 위장암, 흑색종, 자궁경부암, 방광암, 교모세포종, 자궁내막암, 및 두경부암이 포함된다. 어떤 구현예에서, 암은 난소암이다. 어떤 구현예에서, 암은 자궁내막암이다. 어떤 구현예에서, 암은 폐암이다. 어떤 구현예에서, 폐암은 비소세포 폐암이다. 어떤 구현예에서, 비-소세포 폐암은 폐의 선암종이다.

[0167] 일부 구현예에서, 암은 FOLR1(폴리펩타이드 또는 핵산)을 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, FOLR1-결합제는, 예를 들면 미국 공개 출원 번호 2012/0282175 또는 국제 공개 출원 번호 WO 2012/135675에 기재된 바와 같이 FOLR1의 증가된 발현 수준을 갖는 환자에게 투여되며, 이 둘 모두는 본원에 그 전문이 참조로 편입된다. 따라서 일부 구현예에서, FOLR1 발현은 면역조직화학(IHC)에 의해 측정되며 정의된 스코어를 나타내는 대조군(예를 들면 보정된 대조군)과의 비교에 의해 염색 세기 스코어 및/또는 염색 균일성 스코어로 주어진다(예를 들면 그 세기가 수준 3의 보정된 대조군과 필적하는 경우 시험 샘플에 세기 스코어 3이 주어지고, 또는 그 세기가 수준 2의 보정된 대조군과 필적하는 경우 시험 샘플에 세기 2가 주어짐). 이종성 또는 동종성인 염색 균일성도 증가된 FOLR1 발현을 시사한다. 염색 세기 및 염색 균일성 스코어는 단독으로 또는 조합되어(예를 들면, 2 호모, 2 헤테로, 3 호모, 3 헤테로 등) 사용될 수 있다. 또 하나의 예에서, FOLR1 발현 증가는 대조군 값(예를 들면, 암이 없거나 상승된 FOLR1 값을 갖지 않는 암이 있는 대상체로부터의 조직 또는 세포에서의 발현 수준) 대비 적어도 2배, 적어도 3배, 또는 적어도 5배 증가의 검출에 의해 결정할 수 있다.

[0168] 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 1 헤테로 이상의 수준으로 FOLR1을 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 2 헤테로 이상의 수준으로 FOLR1을 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 3 헤테로 이상의 수준으로 FOLR1을 발현하는 암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 2 헤테로 이상의 수준으로 FOLR1을 발현하는 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 3 헤테로 이상의 수준으로 FOLR1을 발현하는 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 2 헤테로 이상의 수준으로 FOLR1을 발현하는 난소암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 3 헤테로 이상의 수준으로 FOLR1을 발현하는 난소암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 1 헤테로 이상의 수준으로 FOLR1을 발현하는 자궁내막암이다. 일부 구현예에서, 암은 IHC에 의해 2 헤테로 이상의 수준으로 FOLR1을 발현하는 자궁내막모양 암이다.

[0169] 어떤 구현예에서, 종양 성장의 억제 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 FOLR1-결합제를 투여하는 단계를 포함한다. 어떤 구현예에서, 대상체는 인간이다. 어떤 구현예에서, 대상체는 종양을 갖거나 종양이 제거된 바 있다.

[0170] 또한, 본 발명은 치료적 유효량의 FOLR1-결합제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양의 종양 유발성 감소 방법을 제공한다. 어떤 구현예에서, 종양은 암 줄기 세포를 포함한다. 어떤 구현예에서, 종양 내 암 줄기 세포의 빈도는 제제의 투여에 의해 감소된다.

[0171] 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 하나 이상의 FOLR1-결합제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 비히클을 추가로 포함한다. 이들 약제학적 조성물은 인간 환자에서 종양 성장의 억제 및 암 치료에서의 용도를 구한다.

[0172] 어떤 구현예에서, 정제된 항체 또는 본 발명의 제제와 약제학적으로 허용가능한 비히클(예를 들면 캐리어, 부형제)을 조합하여 보관 및 사용을 위한 제형을 제조한다(Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th

Edition Mack Publishing, 2000). 적합한 약제학적으로 허용가능한 비히클에는 비제한적으로 비독성 버퍼, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 염, 예컨대 염화나트륨; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 및 메티오닌; 보존제(예를 들면 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥사놀; 3-펜타놀; 및 m-크레졸); 저분자량 폴리펩타이드(예를 들면 약 10 아미노산 잔기 미만); 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 탄수화물, 예컨대 모노사카라이드, 디사카라이드, 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당류, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 짝이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(예를 들면 Zn-단백질 복합체); 및 비-이온성 계면활성제, 예컨대 TWEEN 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 포함된다.

[0173] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 국소 또는 전신 치료를 위한 임의의 수의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 국소(예컨대 질 및 직장 전달을 포함하는 점막으로), 예컨대 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 액적, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말; 폐(예를 들면, 흡입으로 또는 분무기에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 취입; 기관내, 비강내, 표피 및 경피); 경구; 또는 비경구, 예컨대 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입; 또는 두개내(예를 들면, 수막내 또는 뇌실내) 투여될 수 있다. 일부 특정 구현예에서, 투여는 정맥내이다.

[0174] 항체 또는 면역접합체는 약제학적 조합 제형으로 조합될 수도 있고, 또는 제2 화합물을 이용한 병용 요법으로서의 투여 레지멘일 수도 있다. 일부 구현예에서, 제2 화합물은 스테로이드이다. 일부 구현예에서, 방법은 면역접합체 단독 투여에 비해 두통 감소를 일으키는 스테로이드 및 면역접합체의 투여를 포괄한다.

[0175] 스테로이드는 면역접합체와 동시에, 면역접합체 투여 전 및/또는 면역접합체 투여 후 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 스테로이드는 면역접합체 투여 전 약 1 주, 약 5 일, 약 3 일, 약 2 일 또는 약 1 일 또는 24 시간 내에 투여된다. 일부 구현예에서, 스테로이드는 면역접합체 투여 1 일 내에 투여된다. 일부 구현예에서, 스테로이드는 여러 번 투여된다. 일부 구현예에서, 스테로이드는 면역접합체 투여 전 약 1 일에 그리고 면역접합체 투여와 동일한 날에 투여된다. 스테로이드는, 예를 들면 국소, 폐, 경구, 비경구, 또는 두개내 투여를 포함하는 임의의 수의 방식을 통해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 경구이다. 일부 구현예에서, 투여는 정맥내이다. 일부 구현예에서, 투여는 경구 및 정맥내 둘 다이다.

[0176] 항체 또는 면역접합체는 또한 진통제 또는 두통을 방지하거나 치료하는 다른 약물치료와 함께 병용 요법으로서의 투여 레지멘 또는 약제학적 조합 제형으로 조합될 수 있다. 예를 들면, 아세트아미노핀 및/또는 디펜히드라민이 항체 또는 면역접합체의 투여에 부가하여 투여될 수 있다. 진통제는 면역접합체 투여 전에, 동시에 또는 후에 투여될 수 있고, 임의의 적절한 투여 경로를 통할 수 있다. 일부 구현예에서, 진통제는 경구로 투여된다.

[0177] 일부 구현예에서, 방법은 항체 또는 면역접합체인 제1 화합물, 스테로이드인 제2 화합물, 및 진통제인 제3 화합물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 IMG388인 제1 화합물, 텍사메타존인 제2 화합물, 및 아세트아미노핀 및/또는 디펜히드라민인 제3 화합물의 투여를 포함한다.

[0178] 항체 또는 면역접합체는 항암 특성을 갖는 제2 화합물과 병용 요법으로서의 투여 레지멘 또는 약제학적 조합 제형으로 조합될 수 있다. 약제학적 조합 제형 또는 투여 레지멘의 제2 화합물은 이들이 서로 부정적으로 영향을 미치지 않도록 조합의 ADC에 대한 상보적 활성을 가질 수 있다. FOLR1-결합제 및 제2 항암제를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.

[0179] * * *

[0180] 본 개시내용의 구현예는 본 개시내용의 어떤 항체의 상세한 제조 및 본 개시내용의 항체의 이용 방법을 설명하는 하기 비-제한적인 예를 참조하여 추가 정의될 수 있다. 물질 및 방법 모두에 대한 많은 개질이 본 개시내용의 범위에서 벗어나지 않고 실시될 수 있음이 당해분야의 숙련자에게 자명할 것이다.

[0181] 실시예

[0182] 본원에 기재된 실시예 및 구현예는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 이의 견지에서 다양한 개질 또는 변화가 당해분야의 숙련자에게 제시될 것이며 본원의 사상 및 영역 내에 포함될 것임이 이해된다.

[0183] 실시예 1

[0184] 인간 암 환자에서 IMGN853 투여 시험

[0185] IMGN853은 엽산 수용체 1(FOLR1)-결합 항체 및 강력한 메이탄시노이드, DM4를 포함하는 항체-약물 접합체(ADC)이다. IMGN853은 국제 공개 출원 번호 WO 2011/106528, WO 2012/135675, 및 WO 2012/138749, 및 미국 공개 출원 번호 2012/0009181, 2012/0282175, 및 2012/0282282에 이전에 기재되었고, 이들 각각은 본원에 그 전문이 참조로 편입된다. IMGN853은 huMov19-sSPDB-DM4이고, huMov19 항체는 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 함유한다. FOLR1 단백질은 많은 고형 종양, 특히 상피성 난소암(EOC), 자궁내막암, 비-소세포 폐암(NSCLC), 및 투명-세포 신장 세포암 상에서 상승된 수준으로 발현된다.

[0186] IMGN853의 최대 관용 용량(MTD) 및 권고된 2상 용량(RP2D)을 결정하는 것 뿐만 아니라 안전성, 약동학(PK), 약력학(PD), 및 효능을 평가하기 위한 연구가 개시되었다. 이 연구에는 하기 2 성분이 포함된다: IMGN853 면역접합체가 상피성 난소암(EOC) 및 다른 FOLR1-양성 고형 종양을 포함하는 임의 유형의 FOLR1-발현 난치성 고형 종양을 갖는 환자에게 투여되는 가속화된 용량 적정 성분, 및 용량 확대 성분.

[0187] 연구의 가속화된 적정 부분에 있어서, IMGN853을 각각 21 일(3 주) 사이클의 1일에 정맥내(IV) 제공하였다. 29 명의 환자가 임상시험의 가속화된 부분에서 0.15 내지 7.0 mg/kg IMGN853 범위의 7개 용량 수준에 걸쳐 등록하였고, 23 명의 환자에 대한 안전성 데이터가 현재 이용가능하다. 첫 번째 4 용량 집단에서 치료받은 환자에서는 임의 등급의 연구 약물-관련 AE가 보고되지 않았다. 최대 5.0 mg/kg 용량에서, IMGN853 관련 AE는 경도 내지 중간 정도였다. 5.0 및 7.0 mg/kg 용량 수준에서, 4/10 및 5/5 명의 환자가 각각 안구 독성을 보고하였다.

[0188] 표 1: 종양 유형 별 등록

종양 유형 별 등록 및 FOLR1 발현 N=29						
진단	FOLR1 발현 수준					
	2 헤테로	2 호모	3 헤테로	3 호모	기타	총
난소암	2	2	7	4	1	16
장액	1 ¹		6 ¹	3		10
이행 세포			1 ²			1
투명 세포	1	1		1		3

[0189]

암육종		1			1 ⁴	1
자궁내막	2	0	5	1	0	8
장액			3 ³	1		4
자궁내막모양	2					2
선편평세포			1			1
혼합			1			1
NSCLC	1					1
선암종						
신장 세포	0	2			2 ⁵	4
투명 세포		2			2 ⁵	4
¹ 3.3 mg/kg, 5.0 mg/kg, 및 7.0 mg/kg에서 각각 1 환자에서의 CA125 반응 ² 확인된 부분 반응 ³ 5.0 mg/kg에서 1 환자에서의 확인되지 않은 부분 반응 및 확인된 CA125 반응 ⁴ 국소 ⁵ 음성						

[0190]

[0191] 약물 노출을 23 명의 환자에서 측정하고, 일반적으로 선형으로 증가하는 것을 확인하였고, 용량 ≥ 2.0 mg/kg에

서의 반감기는 대략 5 일이었다. 장액 자궁내막암을 갖는 한 명의 환자도 5 mg/kg에서 CA125 반응 및 확인되지 않은 부분 반응을 가졌다. 난소암을 갖는 3 명의 환자가 확인된 CA125 반응을 보고하였다(각각 7 mg/kg, 5 mg/kg에서 한 명씩 그리고 3.3 mg/kg에서 한 명). 5.0 mg/kg 이상 용량으로 IMG853을 수여받는 환자는 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, IMG853) 투여 전 30 내지 60 분에 텍사메타존, 10 mg IV(또는 유사한 스테로이드 동등물)를 수여받았다.

[0192] 약동학(PK) 파라미터가 IMG853 1 상 시험의 사이클 1(각각의 환자에 대한 제1 투여 사이클만)에 대해 보고된다(도 1a 및 b). IMG853의 청소능은 저용량에서 신속한 것으로 나타나며($CL = 1.1 \text{ mL/hr/kg}$) 반감기는 대략 35.4 시간 또는 1.5 일이다. 더 높은 용량에서는 청소능이 감소하고($CL = 0.4 \text{ mL/hr/kg}$), 용량 $\geq 2.0 \text{ mg/kg}$ 에서는 반감기가 약 4 일 또는 약 5 일로 증가한다. 노출(AUC) 및 C_{max} 는 더 높은 용량에서도 일반적으로 증가하는 것으로 나타난다.

[0193] 7.0 mg/kg 용량에서, 5 명 환자가 모두 안구 독성을 경험하였다. 1 명의 환자는 연구 치료에 확실히 관련된 것으로 간주된 3 등급, 용량-제한 점상 각막염 및 2 등급 혼탁 시야를 갖는 것으로 보고되었다. 추가로, 각각 3 등급, 2 등급, 및 1 등급 혼탁 시야를 갖는 1 명의 환자가 있었다; 모든 사건은 IMG853 치료에 관련될 수 있거나 확실하게 관련된 것으로 간주되었다. 그 결과, 상기 투여 일정(즉 3 주 1 회) 상의 최대 관용 용량을 7.0 mg/kg 용량 수준에서 초과한 것으로 간주되었고, 7.0 mg/kg 용량 수준에서 유지된 모든 환자는 이전의 용량 수준(5.0 mg/kg)으로 용량이 감소되었으며, 7 명의 추가 환자가 5 mg/kg 용량에서 평가되었다. 이전에 치료받은 3 명의 환자의 함께, 10 명의 환자를 5 mg/kg 용량으로 치료하였다. 5 mg/kg 수준에서 총 10 명의 환자 중 3 등급 혼탁 시야를 갖는 1 명의 환자 및 각막 변화를 가진 2 명의 환자를 포함하는 3 명이 혼탁 시야를 가졌다. 기타 관련된 3 등급 이상 반응에는 상승된 알칼리성 포스파타제 및 3 등급 저인산염혈증이 포함되었다. 본래 상기 용량에 배정된 3 명의 환자로 나타난 안전성 프로파일을 확인하고 추가 탐색하기 위해 추가 환자가 3.3 mg/kg 용량 수준으로 등록되었다. 현재 3.3 mg/kg으로 치료받고 있는 추가 6 명의 환자의 안전성 검토가 진행 중이며 IMG853은 잘 관용되고 있다. 현재까지, 3.3 mg/kg 용량 수준으로 치료된 9 명의 환자 중 2 등급 말초 신경병증(1 명의 환자), 2 등급 메스꺼움, 피로 및 AST 상승(1 명의 환자), 및 2 등급 구토를 갖는 1 명의 환자를 포함하는 3 명이 IMG853-관련 AE를 보고하였다.

[0194] MTD가 정의되면, 연구를 용량 확대기로 진행할 것이다. 3개의 확대 집단을 하기에 대해 FOLR1 단백질 양성 환자를 평가할 것이다: (1) 백금 내성 상피성 난소암; (2) 재발된 또는 난치성 상피성 난소암, 및 (3) 재발된 또는 난치성 비소세포 폐암(NSCLC). 집단 2 및 3은 각각 투여-전 및 -후 중앙 생검 및/또는 FLT-PET 영상화에 의한 IMG853 PD 평가를 거칠 것이다. IMG853은 적어도 3.3 mg/kg 용량으로 투여될 것이고, 5.0 mg/kg 또는 6.0 mg/kg이나 7.0 mg/kg 만큼 높은 용량이 포함될 수 있다. 초기에 IMG853은 1 mg/분의 속도로 투여되어야 한다; 30 분 후, 잘 관용되면 상기 속도는 3 mg/분으로 증가될 수 있다. 30 분 후 3 mg/분에서 잘 관용되면, 상기 속도는 5 mg/분으로 증가될 수 있다. 후속 주입은 관용된 속도로 전달될 수 있다.

[0195] 3.3 mg/kg 이상의 모든 IMG853 투여에서, 예방적 스테로이드 치료가 실시예 2에 기재된 프로토콜을 이용해서 포함될 것이다(예를 들면, 스테로이드 치료는 IMG853 투여가 요구되기 전 30 내지 60 분에 10 mg 텍사메타존 IV(또는 유사한 스테로이드 동등물)가 포함되며, 예방적 디펜히드라민 HCl 및 아세트아미노펜이 IMG853 투여 전에 권고됨). 사이클은 하기 전까지 반복된다: (i) 환자의 질환이 악화됨, (ii) 환자가 허용될 수 없는 독성을 경험함, (iii) 환자가 동의를 철회함, (iv) 환자에서 추가 연구 치료를 배제할 동반이환 상태가 발생함, 또는 (v) 환자가 비-순응 또는 행정적 이유로 인해 중단됨.

[0196] 반응은 RECIST 및 부인과 암 그룹간(GCIG) 기준(적절한 바에 따라)을 이용해서 평가된다.

[0197] 실시예 2

[0198] 주입 반응에 대한 IMG853 스테로이드-기반 예방

[0199] 주입 반응의 가능성을 감소시키기 위해, 임의의 하기 스테로이드-기반 예방 프로토콜이 사용될 수 있다.

[0200] (1) 환자가 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, IMG853) 투여 전 30 내지 60 분에 텍사메타존, 10 mg IV(또는 유사한 스테로이드 동등물)를 수여받는다.

[0201] (2) 환자가 아세트아미노펜(325-650 mg IV 또는 PO)과 함께 또는 이를 포함하지 않고, 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, IMG853) 투여 전 30 내지 60 분에 텍사메타존, 10 mg IV(또는 유사한 스테로이드 동등물) 및 디펜히드라민 HCl(25-50 mg IV 또는 PO)을 수여받는다. 상기 예방적 프로토콜이 권고되며, 각 조사자의 재량에

의한다.

[0202] (3) 환자가 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, IMG853) 투여 전날 경구 BID에 의해 텍사메타존 8 mg(또는 유사한 스테로이드 동등물)을 수여받는다. 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, IMG853)의 투여일에, 항-FOLR1 면역접합체(예를 들면, IMG853) 투여 전 30-60 분에, 환자가 아세트아미노펜(325-650 mg IV 또는 PO)과 함께 또는 이를 포함하지 않고, 텍사메타존, 10 mg IV(또는 유사한 스테로이드 동등물), 디펜히드라민 HCl(25-50 mg IV 또는 PO)을 수여받는다.

[0203] (4) 주입 전 24 시간 내에 스테로이드(예를 들면, 텍사메타존)가 경구 투여된다.

[0204] 실시예 3

[0205] 안구 독성과 IMG853 노출의 관계

[0206] 실시예 1 및 2에 기재된 IMG853 프로토콜로 치료된 각각의 환자에 대해, IMG853의 혈장 농도를 주입 말기에 시작해서 21 일까지 계속 각 사이클에 걸쳐 다양한 시점에 측정하였다. 약동학(PK) 파라미터 분석으로 C_{max} 및 각막 침착 및 시력 상실을 특징으로 하는 안구 독성의 발생 간 명백한 연관성을 확인하였다. 첫 번째 24 시간에서의 곡선하 면적(AUC_{0-24})에 의해 측정되는 초기 노출 수준과의 통계적으로 유의미한 상관관계가 또한 관찰되었다(도 2a-2c 참고).

[0207] 3.3 내지 7.0 mg/kg 집단에서, 도 2a에서 점선으로 나타낸 147.7 $\mu\text{g/ml}$ 이상에서 C_{max} 값을 갖는 9/10 명의 환자에서 안구 독성이 관찰되었다. 147.7 $\mu\text{g/ml}$ 미만의 C_{max} 값을 갖는 환자에서는 안구 독성이 발생하지 않았다. 도 2b에서 점선으로 나타낸 2785 hr $\cdot \mu\text{g/ml}$ 이상의 AUC_{0-24} 를 갖는 모든(9/9) 환자에서 안구 독성이 발생한 반면, 그 미만에서는 어떠한 안구 독성도 없었다. 효능 신호는 용량 ≥ 3.3 mg/kg에서 관찰되었고, 안구 독성 보고에 연관되지 않았다. 활성 신호를 가진 환자에서의 최저 C_{max} 값은 91.25 $\mu\text{g/ml}$ 였다.

[0208] 24 명의 환자를 3.3 mg/kg, 5.0 mg/kg, 또는 7.0 mg/kg IMG853으로 치료한 후, 역치 초과 C_{max} 값은 Fischer exact 시험, $p = 0.00004$ 를 이용해서 (가역적) 안구 독성에 연관되었다. 2,741 hr $\cdot \mu\text{g/ml}$ 의 역치 수준을 초과하는 AUC_{0-24} 값도 Fischer exact 시험, $p = 0.00001$ 을 이용해서 (가역적) 안구 독성에 연관되었다. 명목 시간 및 농도 값을 이용한 이들 결과 및 계산에 기반하여, 약 150 $\mu\text{g/ml}$ 초과 C_{max} 또는 2785 hr $\cdot \mu\text{g/ml}$ 초과 AUC_{0-24} 값을 갖는 환자가 증가된 안구 독성 비율을 가질 가능성이 가장 컸고, 활성 신호를 갖는 환자는 적어도 약 90 $\mu\text{g/ml}$ 의 C_{max} 수준을 가진 것으로 결정되었다. 각각의 용량 수준 내에 나타난 변동성을 감소시키고 각 환자 체중에서 최적 효능 및 최소 독성을 위한 C_{max} 수준을 달성하기 위해 투여를 변경하기 위한 전략을 개발하였다.

[0209] 실시예 4

[0210] IMG853 대안적 투여 접근법

[0211] 상기 실시예 3에 기재된 바와 같이, 150 $\mu\text{g/ml}$ 초과 C_{max} 값 또는 2785 hr $\cdot \mu\text{g/ml}$ 초과 AUC_{0-24} 값 및 안구 독성의 발생률 간 상관관계가 모든 용량 수준에 걸쳐 관찰되었다. 또한, C_{max} 는 IMG853 용량과 비례적으로 증가하였지만, 용량 수준 내에서 C_{max} , AUC_{0-24} 및 분포 부피에 유의미한 변화가 있었음이 초기 PK 파라미터 분석으로 실증되었다(도 3).

[0212] C_{max} 에서의 변화는 PK가 10 명의 환자에서 분석된 5 mg/kg 집단에서 특히 놀라웠다. 사이클에 걸쳐 명백한 환자 내 C_{max} 가변성은 존재하지 않았고, 주입 시간은 환자 간에 유사하였고, C_{max} 변화와 관련되지 않았다. 공변량 분석은 체중 및 C_{max} 간 상관관계를 실증하였다. (도 4).

[0213] 분포 부피(V_{ss})는 생물학적 제제에 대한 혈장 부피를 시사하며, 체중과 함께 선형으로 증가하지 않는다. C_{max} 값이 V_{ss} 에 의해 정규화되었을 때, 변화가 감소되었다. 이들 데이터는 총 체중에 기반한 것 이외의 대안적 투여 접근법 탐색이 집단에 걸쳐 보다 균일한 투여를 일으킬 수 있음을 제시한다. 이를 위해, 3.3(n=3), 5.0(n=10), 및 7 mg/kg(n=5) 용량 그룹에서 치료된 모든 환자에 대해 대안적인 투여 계산을 이용하여 C_{max} 값을 추정하였다. 계산된 C_{max} 값을 5 mg/kg 용량 수준에 대해 정규화하고, 총 체중(TBW) 투여에 대해 관찰된 C_{max} 값과 비교하였다. 체표면적(BSA)도 고려하였다; 그러나, BSA 투여에 기반한 C_{max} 값이 C_{max} 를 감소시켰지만, 가변성에는 최소 영향만을 미쳤고, 체중 및 C_{max} 간 양의 상관관계가 더 적은 정도기는 해도 여전히 관찰되었다. 3개의 추가의 대안적 공식을 평가하였다: (1) 이상 체중(IBW), 제지방 체중(LBW), 및 조정된 체중(ADJ). 각각의

IBW, LBW, ADJ, 및 BSA에 대한 공식이 아래에 제공된다:

- [0214] 이상 체중(*IBW*)
- [0215] $IBW(\text{남성}) = 0.9H - 88$
- [0216] $IBW(\text{여성}) = 0.9H - 92$
- [0217] (여기서 $H = \text{키}(\text{cm})$)
- [0218] 체지방 체중(*LBW*)
- [0219] $\text{남성} = 1.10 \times \text{체중}(\text{kg}) - 128([\text{체중}(\text{kg})]^2 / [100 \times \text{키}(\text{m})]^2)$
- [0220] $\text{여성} = 1.07 \times \text{체중}(\text{kg}) - 148([\text{체중}(\text{kg})]^2 / [100 \times \text{키}(\text{m})]^2)$
- [0221] 조정된 이상 체중(*AIBW* 또는 *ADJ*)
- [0222] $IBW + 0.4(\text{실제 체중}(\text{kg}) - IBW)$
- [0223] 체표면적(*BSA*) - *Mosteller* 공식
- [0224] $BSA(\text{m}^2) = (\text{키}(\text{cm}) \times \text{체중}(\text{kg}) / 3600)^{1/2}$
- [0225] 체표면적(*BSA*) - *Boyd* 공식
- [0226] $BSA(\text{m}^2) = (0.0003207 \times \text{키}(\text{cm})^{0.3} \times \text{체중}(\text{그램})^{(0.7285 - (0.0188 \times \text{LOG}(\text{그램}))})]$
- [0227] 각각 IBW, LBW, AIBW(ADJ) 및 TBW에 대한 평균 C_{max} 값은 93.06, 82.72, 110.77 및 137.46 $\mu\text{g/ml}$ 였다. 추가로, 모든 3 대안적 메트릭스가 C_{max} 에서 표준 편차를 감소시켰다(21.7, 20.5, 22.9 대 TBW에 대해 33.7 $\mu\text{g/ml}$) (도 5 참고).
- [0228] 상기에서 언급된 바와 같이, TBW 대 C_{max} 에 대해 양의 상관관계가 관찰되었다. IBW 및 LBW 대 체중 그래프의 상관관계 분석은 체중 대비 음의 상관관계를 실증하였다. AIBW(ADJ) 체중 별 투여는 BSA와 유사하지만 더 작은 PK 가변성을 가지며, 최저 체중 의존도를 가졌다(도 6 참고).
- [0229] IBW, LBW, 또는 AIBW(ADJ) 별 투여는 TBW 투여에 비해 더 적은 체중 의존도로 이어진다. 현재 데이터에 기반하여, AIBW(ADJ) 체중 별 투여는 C_{max} 에서 최저 변화량으로 이어진다.
- [0230] AUC_{0-24} 값을 총 체중에 기반하여 3.3, 5, 또는 7 mg/kg의 IMG853을 수여받은 24 명의 환자에서 관찰하였다(도 7 "실제 TBW" 참고). 또한, AUC_{0-24} 값을 또한 조정된 이상 체중에 기반하여 5 mg/kg의 IMG853을 수여받은 7 명의 환자에서 관찰하였다(도 7 "실제 5 ADJ" 참고). 24 명의 환자로 수득된 이들 실제 값을 이들이 모두 총 체중에 기반하여 5 mg/kg으로 치료된 경우(도 7 "TBW 5 mg/kg") 또는 이들이 모두 조정된 이상 체중에 기반하여 5, 5.4, 또는 6 mg/kg으로 치료받은 경우(도 7 "ADJ 5 mg/kg", "ADJ 5.4 mg/kg" 및 "ADJ 6 mg/kg")와 동일한 환자로 수득되었을 예상 값과 비교하였다. 도 7에서 표에 나타난 바와 같이, AIBW(ADJ)에 기반한 5 mg/kg IMG853의 투여는 안구 독성과 관련된 AUC_{0-24} 2741 hr · $\mu\text{g/ml}$ 의 역치 수준을 초과하는 것으로 예상되는 환자의 수를 최소화한다. 또한, AIBW(ADJ)에 기반하여 5 mg/kg IMG853을 수여받은 7 명의 환자 중 14%만 2741 hr · $\mu\text{g/ml}$ 초과 AUC_{0-24} 수준에 도달한 반면, TBW에 기반하여 3.3, 5, 또는 7 mg/kg의 IMG853을 수여받은 환자의 38%가 상기 수준을 초과하였다. AUC_{0-24} 의 최초 분석을 명목 시간 및 농도 값을 이용해서 계산하였고, 2785 hr · $\mu\text{g/ml}$ 값을 수득하였다. 실제 시간을 이용해서 재계산한 경우, 결과는 AUC_{0-24} 값에 대해 약간 변형되었고, 역치 값은 2741 hr · $\mu\text{g/ml}$ 로 결정되었다.
- [0231] 이어서 환자를 조정된 이상 체중에 기반하여 5 mg/kg, 조정된 이상 체중에 기반하여 6 mg/kg, 총 체중에 기반하여 5 mg/kg, 또는 총 체중에 기반하여 7 mg/kg으로 치료하였다. 이들 환자에서 관찰된 AUC_{0-24} 값을 도 8에 나타내고("실제"), 이들 값을 모든 환자가 조정된 이상 체중에 기반하여 5 mg/kg, 조정된 이상 체중에 기반하여 6 mg/kg, 총 체중에 기반하여 5 mg/kg, 또는 총 체중에 기반하여 7 mg/kg으로 치료받은 경우 수득되었을 예상 값("Proj")과 비교한다. 조정된 이상 체중에 기반한 투여는 초기 노출 수준에서 가변성을 감소시켰고, 아래 표 2에 나타난 안구 이상 반응을 감소시켰다. 특히, 조정된 이상 체중에 기반하여 5 mg/kg을 수여받는 한 명의 환자

만 1 등급 시각 장애를 경험하였고, 조정된 이상 체중에 기반하여 6 mg/kg을 수여받는 3 명의 환자가 1-2 등급 안구 독성을 경험하였다. 그에 반해서, 총 체중에 기반하여 5 mg/kg 이상의 용량은 안구 이상 반응을 가지며 3 등급 안구 이상 반응이 발생한 더 많은 환자와 관련되었다.

표 2: 조정된 이상 체중에 기반한 투여로 보고된 안구 이상 반응(OAE)(모두 가역적)

IMGN853 (mg/조정된 이상 체중kg)	집단 크기	임의 등급의 OAE를 갖는 환자	OAEs		DLTs
			1-2 등급	3 등급 ¹	
5.0	7	1	1 ²	0	0
6.0	7	3	5 ³	0	0

¹ 4 등급 이상 반응 없었음.

² 1 명의 환자가 시각 장애를 보고함.

³ 1 명의 환자에서 2 등급 혼탁 시야 및 점상 각막염; 1 명의 환자에서 2 등급 망막병증; 및 1 명의 환자에서 1 등급 혼탁 시야 및 부유물.

실시예 5

IMGN853의 대안적 일정

Q3W 투여(증량 용량) 후 IMGN853의 풍부 및 회박(피크 및 전체) 농도-시간 프로파일에 기반한 모집단 PK 모델을 개발하였다. 상기에서 언급된 바와 같은 IMGN853의 PK는 연구된 용량 범위에 걸쳐 선형으로 나타난다.

상기 모델을 사용하여 하기 후보 레지멘에 대한 IMGN853으로의 정상-상태 노출을 시뮬레이션하였다:

1 내지 2.5 mg/kg QW(0.15 mg/kg 증분의 10개 용량 수준)

2 내지 5 mg/kg Q2W(0.3 mg/kg 증분의 10개 용량 수준)

1 내지 2.5 mg/kg QWx4에 이어 Q2Wx4(0.15 mg/kg 증분의 10개 용량 수준)

1 내지 2.5 mg/kg QWx3, 4W(0.15 mg/kg 증분의 10개 용량 수준)

QWx4에 이어 Q2Wx4 투여 레지멘으로 경시적으로 최소 축적(즉, 축적 지수 1)이 야기된 반면, QW 투여 레지멘은 최고 축적(즉, 축적 지수 1.97)이 야기되었다. QWx3, 4W는 최대 ~3-배의 전반적인 노출 증가를 허용한 반면, 안구 독성이 관찰된 수준 미만으로 C_{max}를 제한하였다(표 3).

표 3

일정	용량 (mg/kg)	C _{max} (μg/ml)	C _{min} (μg/ml)	C _{avg} (μg/ml)	AUC _{12W} (h*mg/ml)
Q3W	4.2	112	7.8	30	32
Q2W	4.1	119	18	44	84
4W내의 QWx3	3.3	119	20	52	105

모집단 PK 모델을 또한 사용하여 Monte Carlo 재샘플링을 통해 500 명 환자의 가상 모집단을 시뮬레이션하였다. IMGN853의 안전성 프로파일을 최적화하기 위한 C_{max} < 150 μg/ml인 대상체 백분율로 투여 레지멘을 결정하기 위해 서술 통계를 유도하였다. QWx3, 4W 레지멘에 있어서, 1.5, 2.0 및 2.5 mg/kg 용량 수준으로 C_{max} < 150 μg/ml인 모집단을 각각 99%, 95% 및 90% 생성하였다.

실시예 6

다회-용량 IMGN853의 생체내 항종양 활성 및 예상 약동학

- [0251] 암컷 CD-1 마우스에서 10 mg/kg 용량으로 정맥내 투여된 온전한 IMGN853 접합체의 혈장 농도를 주사 후 다양한 시점에 ELISA로 결정하였다. 비-구획화 약동학 분석 프로그램(201), WinNonlin, Professional 버전 6.1(Pharsight, Mountain View, CA)의 표준 알고리즘을 이용해서 약동학(PK) 분석을 수행하였다. 최대 농도(C_{max}), 농도-시간 곡선 하 총 면적($AUC_{0-\infty}$), 말단 제거기에서의 반감기($t_{1/2}$), 총 혈액 청소능(CL) 및 정상-상태에서의 분포 부피(V_{ss})를 추정하였다. 투여 후 1 내지 28 일의 농도 데이터를 이용해서 접합체 $t_{1/2}$ 을 결정하기 위한 1차 속도 상수 값을 평가하였다. 투여 후 1 내지 28 일의 농도 데이터를 이용해서 항체 $t_{1/2}$ 을 결정하기 위한 1차 속도 상수 값을 평가하였다. 10 mg/kg 용량에서 산출된 측정 값에 기반하여, 단회 및 다회 용량 일정으로 모두 다양한 용량 수준을 이용해서 WinNonlin으로 PK 시뮬레이션을 수행하였다. 생성 파라미터를 암컷 SCID 마우스에서의 NCI-H2110(비-소세포 폐암, NSCLC) 이종이식편에서 다양한 용량 수준 및 일정으로 IMGN853의 항종양 활성에 대비하여 평가하였다.
- [0252] IMGN853이 단회 주사로 투여되는 경우, 용량-의존적 항종양 활성이 NCI-H2110 모델에서 관찰되었다. 모든 용량 수준(2.8, 5.6, 및 8.5 mg/kg)은 T/C 값 <10%로 고효성이었지만, 증가된 IMGN853 용량으로 완전 종양 퇴행(CR)의 수가 증가하였다. 예상 혈장 PK 파라미터는 또한 C_{max} (최대 혈장 농도), C_{avg} (평균 혈장 농도), 및 노출(AUC_{0-540} 시간)에서 용량-의존적 증가를 나타내었다. 따라서, 단회 용량의 IMGN853의 활성은 도 9에 나타낸 바와 같이 용량 의존적이며, 혈장 PK 파라미터에 기반하여 예측 가능한 것으로 나타났다.
- [0253] 단회-용량 활성과는 대조적으로, IMGN853의 다회-용량 일정은 활성이 C_{max} 에 의존하지 않음을 나타낸다(도 10). 매일 또는 3 일 마다의 일정으로 2.8 mg/kg x 3 용량으로 투여된 IMGN853(총 용량 8.4 mg/kg)은 8.5 mg/kg의 단회-용량 IMGN853과 유사한 활성을 가졌다. 흥미롭게도, 접합체의 총 노출(AUC) 및 평균 혈장 농도(C_{avg})는 치료군 간에 필적하였던 반면, C_{max} 는 8.5 mg/kg 단회-용량군에서 가장 높았다. 다회-용량 일정으로 관찰된 활성은 상기 투여 방법이 연구 말기에 유지되는 무종양 동물이 존재했던 것과 같이, 단회 고용량군에서의 무종양 동물 대비 더 큰 활성을 가짐을 제시한다.
- [0254] 추가의 IMGN853 용량 수준 및 일정을 NCI-H2110 이종이식편에 대한 활성에 대해 평가하였고, 결과는 일관되게 다회-용량 투여가 단회-용량 IMGN853과 동일한 활성을 갖거나 더 나은 활성을 가짐을 나타낸다. 단회-용량의 5.6 mg/kg IMGN853으로 투여된 IMGN853의 예상 평균 혈장 농도는 3 일 동안 매일 1.4 mg/kg 투여에서와 필적하였다. 더 낮은 총 용량(4.2 mg/kg) C_{max} 및 노출(AUC_{0-540})을 가짐에도 불구하고, 1.4 mg/kg qd x 3은 생체내 필적하는 항종양 활성을 가졌다(도 11). 이들 결과는 어떤 최소 혈장 농도의 유지가 활성을 위해 중요함을 제시한다.
- [0255] 단회 고용량의 IMGN853에 대해 매칭된 총 용량을 갖는 매주 일정의 IMGN853도 생체내 필적하는 활성을 갖는 것으로 나타났다(도 12). 또한, 최소 역치를 초과하는 평균 혈장 농도의 유지가 활성을 위해 필요하였고, 단회-용량 IMGN853(8.5 mg/kg)은 약간 더 높은 C_{avg} 및 AUC , 그러나 필적하는 전반적 활성을 일으켰다. 단회 대 다회 용량 일정을 이용한 예상 약동학 파라미터에서의 주요 차이는 C_{max} 에서의 극적인 감소이다. 매주 투여의 C_{max} 는 단회-용량 IMGN853의 C_{max} 보다 거의 60% 더 낮은 것으로 예상된다. 더 높은 C_{max} 에 도달하는 명백한 활성 이점이 존재하지 않으므로, 높은 혈장 농도의 회피가 독성 감소에서 유익할 수 있다.
- [0256] *****
- [0257] 요약 및 초록 섹션이 아닌 상세한 설명 섹션이 청구범위를 해석하기 위해 사용되려는 것임이 이해되어야 한다. 요약 및 초록 섹션은 발명자(들)에 의해 고려되는 본 발명의 하나 이상의, 그러나 전부가 아닌 예시적인 구현예를 나타내며, 따라서 어떤 식으로든 본 발명 및 첨부된 청구범위를 제한하려는 것이 아니다.
- [0258] 본 발명은 명시된 기능의 실행 및 그것의 관계를 예시하는 기능적 구성 블록의 도움을 받아 상술되었다. 이들 기능적 구성 블록의 경계는 본원에서 설명의 편의를 위해 임의로 정의되었다. 명시된 기능 및 그것의 관계가 적절하게 수행되는 한, 대안적 경계가 정의될 수 있다.
- [0259] 특정 구현예의 이전의 설명은 당분야의 통상적 기술 범위 내의 지식을 적용하여 다른 당업자가 과도한 실험과정 없이 본 발명의 일반적인 개념에서 벗어나지 않고 그와 같은 특정 구현예의 다양한 적용을 위해 쉽게 개질하고/하거나 채택할 수 있는 본 발명의 일반적인 성질을 완전히 드러낼 것이다. 따라서, 그와 같은 채택 및 개질이 본원에 제시된 교시 및 안내에 기반하여 개시된 구현예의 의미 및 동등 범위 내인 것으로 의도된다. 본원에서의 어법 또는 용어는 제한을 위한 것이 아니라 설명의 목적을 위한 것이며, 이로써 본 명세서의 용어 및 어법이 교시 및 안내의 견지에서 숙련가에 의해 해석될 것임이 이해되어야 한다.

[0260] 본 발명의 폭과 범위는 임의의 상술된 예시적인 구현예에 의해 제한되어서는 안 되며, 하기 청구범위 및 그것의 동등 범위에 따라서만 정의되어야 한다.

[0261] 서열

서열 번호:1 - 인간 엽산 수용체 1

MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLNVCMNAKHHKEKPGPEDKLHEQ
CRPWRKNACCSTNTSQAHKDVSYLRFNWNHCGEMAPACKRHFQDTCLYECSPNLG
PWIQQVDQSWRKERVNLVPLCKEDCEQWWEDCRTSYTCKSNWHKGWNWTSGFNKCA
VGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHSYKVSNSYRSGSGRCIQMWFDPAQGNPNEEVARFY
AAAMSGAGPWAAWPFLSLALMLLWLLS

서열 번호:2 - 인간 엽산 수용체 1 핵산 서열

atggctcagcgatgacaacacagctgctgctccttagtggtggctgtagtagggaggctcagacaaggattgcatgggccagga
ctgagcttctcaatgtctgcatgaacgccaagcaccacaaggaaaagccaggccccaggacaagttgcatgagcagtgctgaccctgga
ggaagaatgcctgctgttctaccaacaccagccagggaagcccataaggatgttctctacctatagattcaactggaaccactgtggagag
atggcacctgcctgcaaacggcatttcatccaggacacctgctctacgagtgtctcccaactggggccctggatccagcaggtggatc
agagctggcgcaagagcgggtactgaacgtgccctgtgcaagaggactgtgagcaatgggtgggaagattgtcgacctctacacct
gcaagagcaactggcacaagggtggaactggactcagggttaacaagtgcgcagtgaggagctgcctgccaaccttccatttctactc
cccaccccactgttctgtgcaatgaaatctggactcactctacaaggtcagcaactacagccgagggaagtggccgctgcatccagatgtg
gttcgaccagcccagggaacccaatgaggaggtggcgagggttctatgtgcagccatgagtggggctgggccctgggcagcctggc
cttctctgcttagcctggccctaagtctgctgtggctgctcagc

서열 번호:3 - huMov19 vHC

QVQLVQSGAEVVKPGASVKISKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGD
TFYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGT
TVTVSS

서열 번호:4 - huMov19 vLCv1.00

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQPQGQPRLLIYRAS
NLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLNISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGKLEIKR

서열 번호:5 - huMov19 vLCv1.60

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQPQGQPRLLIYRAS
NLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGKLEIKR

서열 번호:6 - huMov19 vLC CDR1

KASQSVSFAGTSLMH

서열 번호:7 - huMov19 vLC CDR2

RASNLEA

서열 번호:8 - huMov19 vLC CDR3

QQSREYPYT

서열 번호:9 - huMov19 vHC CDR1

GYFMN

서열 번호:10 - huMov19 vHC CDR2 - Kabat 정의된

RIHPYDGDTFYNQKFQG

[0262]

서열 번호:11 - huMov19 vHC CDR2 - Abm 정의된
RIHPYDGDTF

서열 번호:12 - huMov19 vHC CDR3
YDGSRAMDY

서열 번호:13 - huMov19 HC 아미노산 서열
QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGD
FYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

서열 번호:14 - huMov19 LCv1.00
DIVLTQSPSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQKPGQQRLLIYRASNLEA
GVPDRFSGSGSKTDFTLNISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

서열 번호:15 - huMov19 LCv1.60
DIVLTQSPSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQKPGQQRLLIYRASNLEA
GVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

서열 번호:16 - muMov19 vHC CDR2 - Kabat 정의된
RIHPYDGDTFYNQNFKD

[0263]

도면

도면1a

IMGN853 약동학 결과

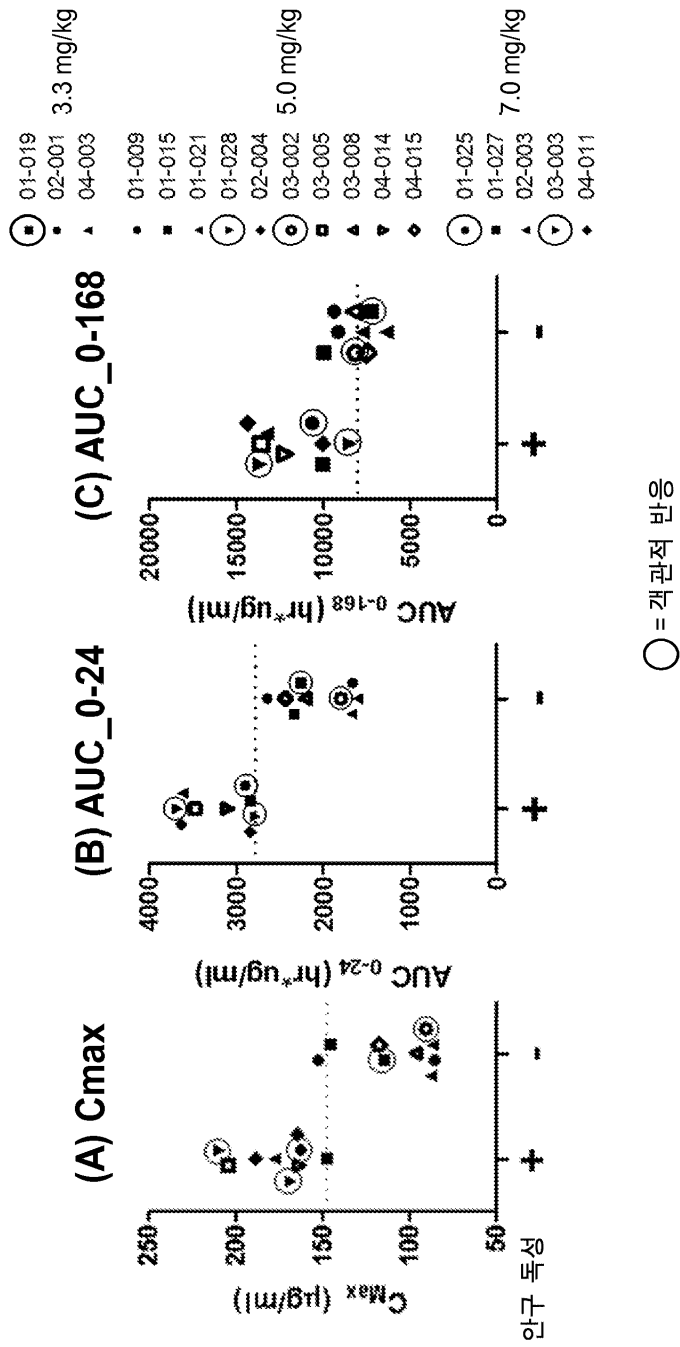
용량 (mg/kg)	0.15 (n=2)	0.5 (n=1)	1.0 (n=1)	2.0 (n=1)	3.3 (n=3)	5.0 (n=3)	7.0 (n=4)
C _{max} (ug/mL)	2.9	10.5	22.1	65.7	96.6 (16.4)	108 (32.7)	179 (21.8)
반감기 (hr)	35.4	41.2	70.1	69.9	99.5 (15.7)	105 (4.4)	87.6 (11.5)
반감기 (d)	1.5	1.7	2.9	2.9	4.1 (0.65)	4.4 (1.0)	3.6 (0.5)
AUC _(0-inf) (hr*ug/mL)	150.9	596.6	1779	6505	12188 (2581)	12708(2112)	17559(2850)
AUC ₍₀₋₁₆₈₎ (hr*ug/mL)	104.6	496.6	1678	5330	8178 (1129)	8254 (1771)	12177(1621)
CL (mL/hr/kg)	1.1	0.8	0.6	0.3	0.3 (0.06)	0.4 (0.07)	0.4 (0.06)
V _{ss} (mL/kg)	51.8	46.7	54.9	28.2	38.6 (5.2)	61.2 (16.1)	52.8 (8.3)

도면1b

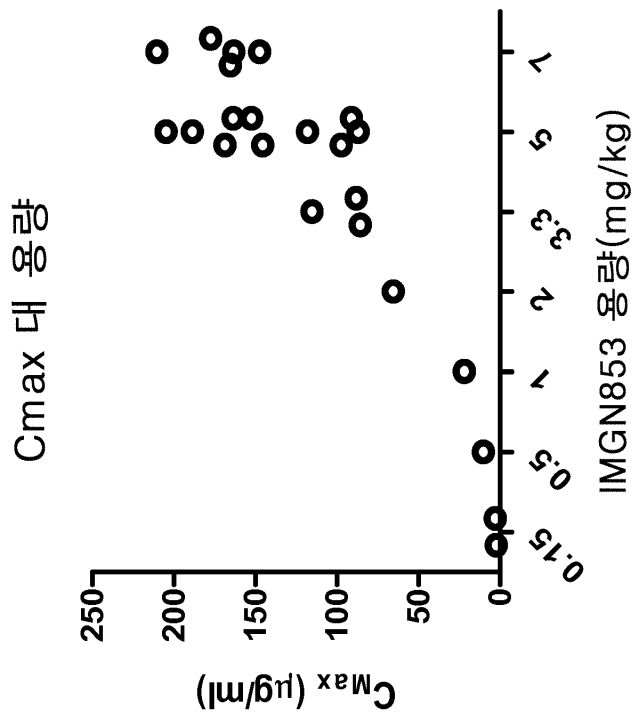
IMGN853 약동학 결과

집단 용량 (mg/kg)	N	C _{Max} (µg/ml)	T _{1/2} (일)	CI (ml/hr/kg)	V _{ss} (ml/kg)	AUC _{0-∞} (hr*µg/ml)
0.15	2	2.90 (± 0.47)	1.5 (± 0.2)	1.08 (± 0.38)	53.2 (± 11.2)	149 (± 52)
0.5	1	10.55	3.2	0.58	59.2	865
1	1	22.09	3.4	0.56	57.0	1,777
2	1	65.73	5.0	0.30	32.4	6,757
3.3	3	96.64 (± 16.39)	4.7 (± 0.3)	0.26 (± 0.05)	36.82 (± 5.7)	12,915 (± 2,056)
5	10	141.90 (± 41.63)	4.9 (± 1.2)	0.35 (± 0.08)	51.9 (± 17.0)	15,079 (± 3,740)
7	5	172.98 (± 23.58)	6.2 (± 1.3)	0.36 (± 0.08)	65.7 (± 8.9)	20,146 (± 4,099)

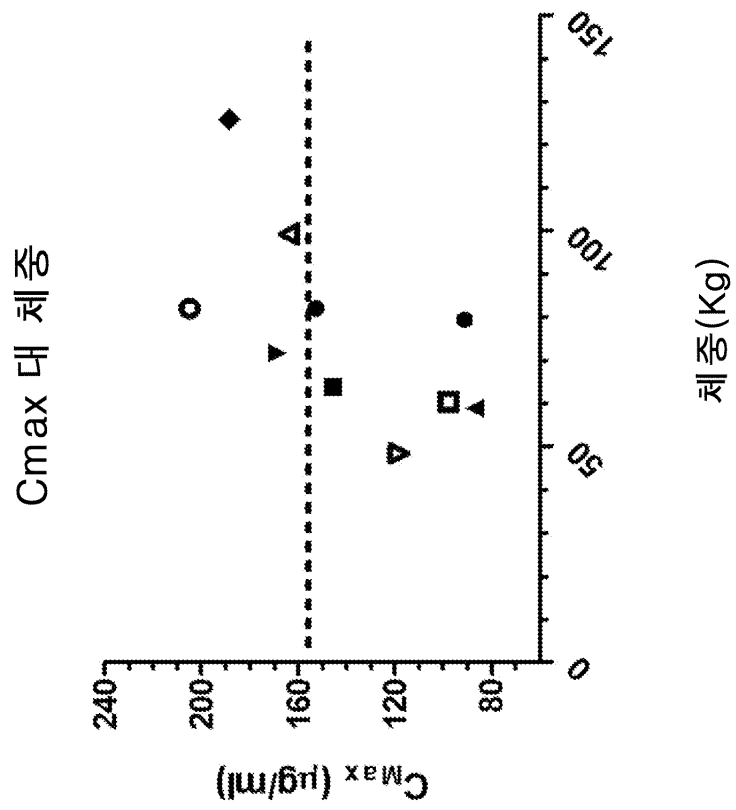
도면2



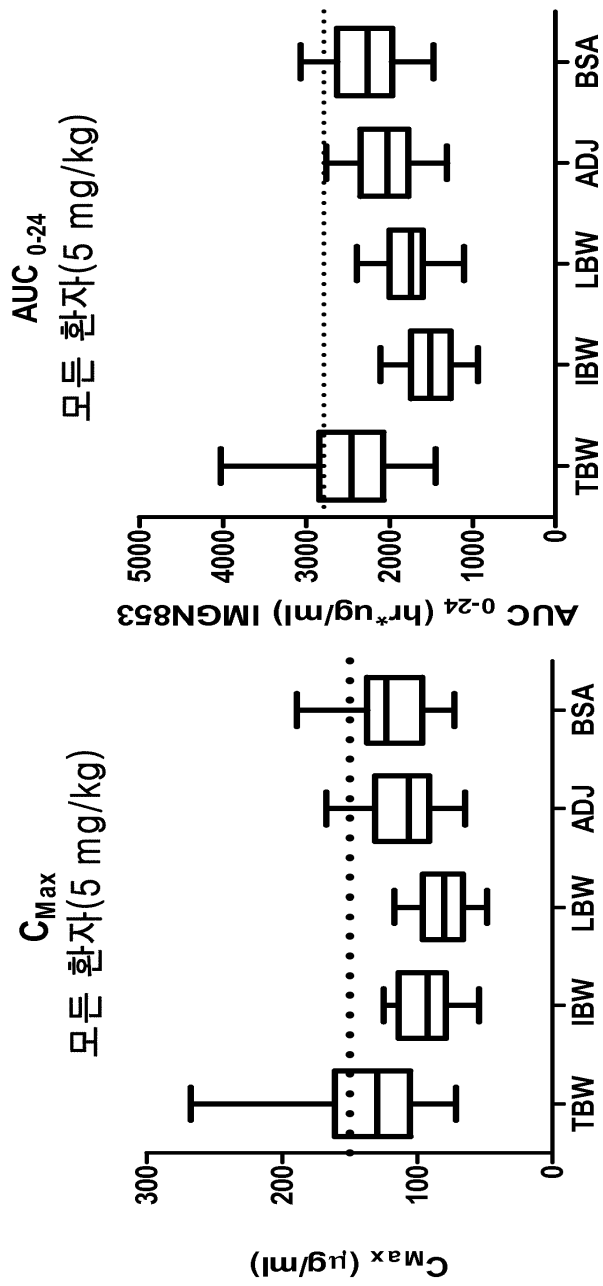
도면3



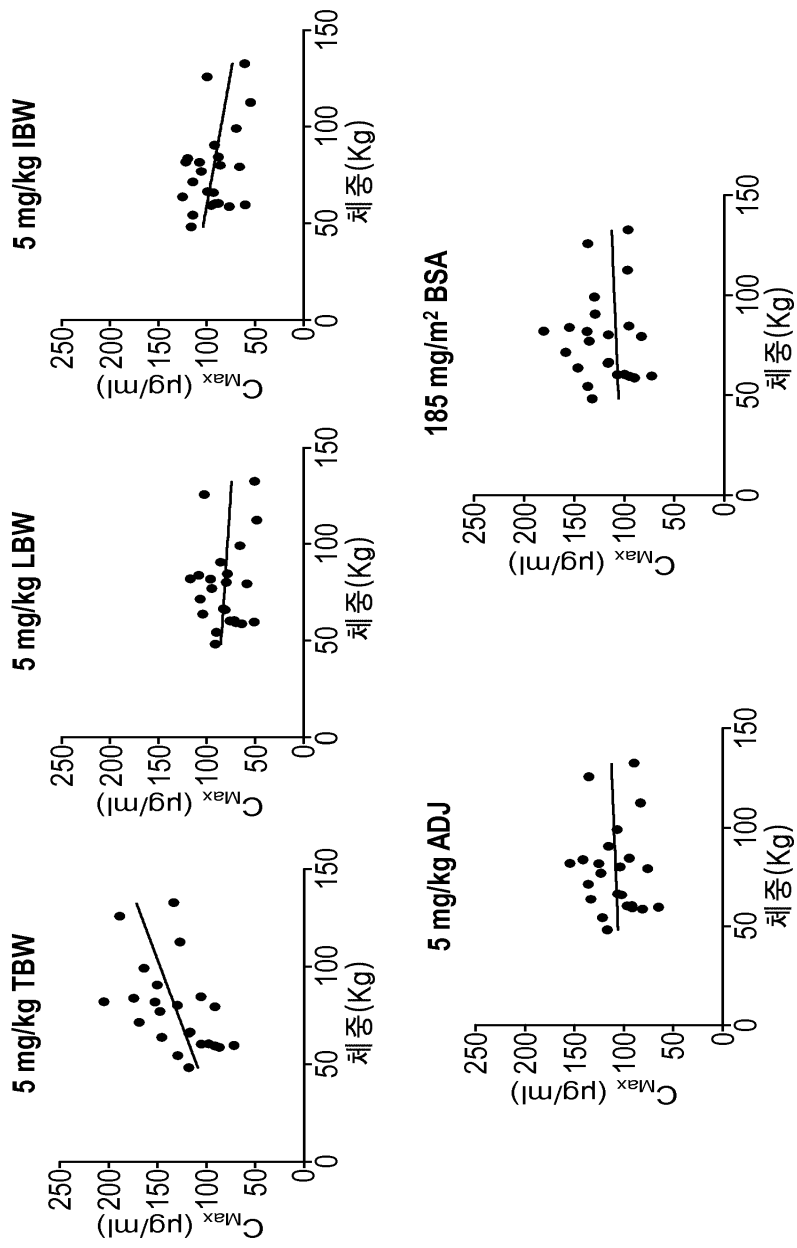
도면4



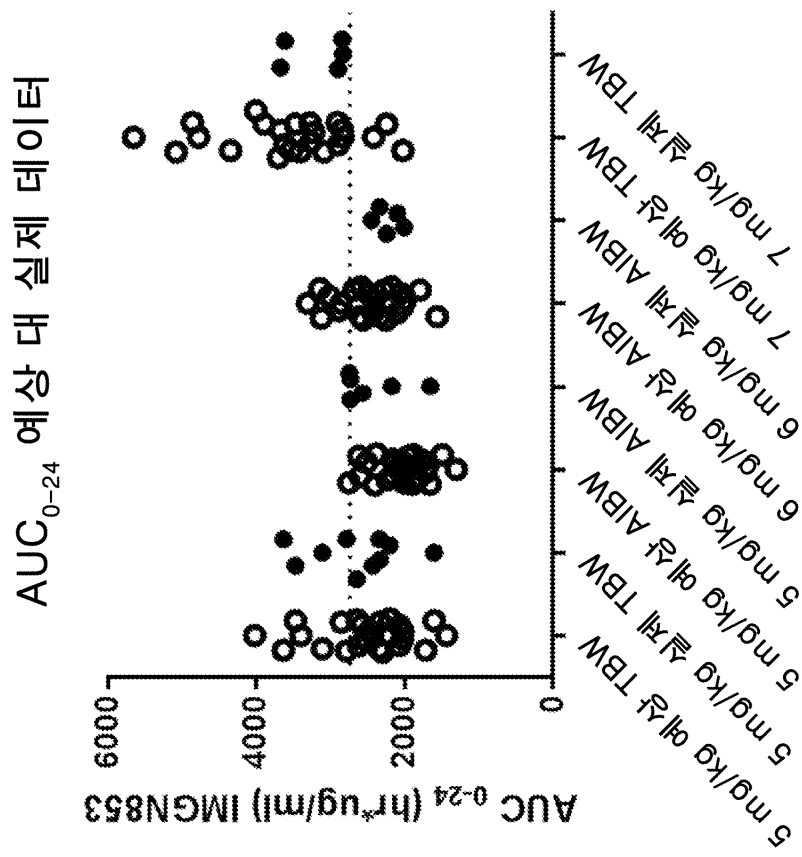
도면5



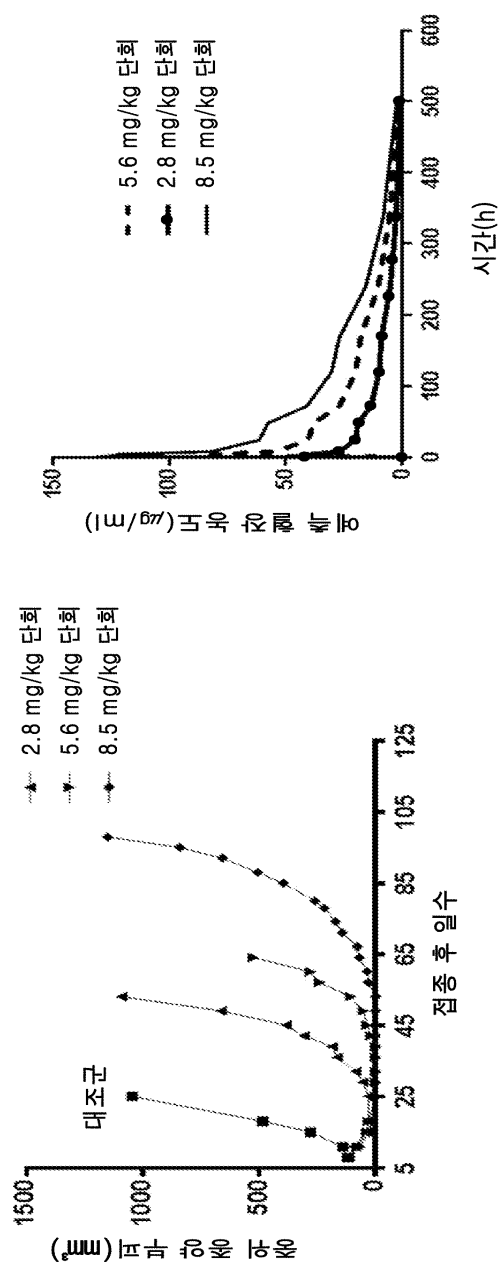
도면6



도면8

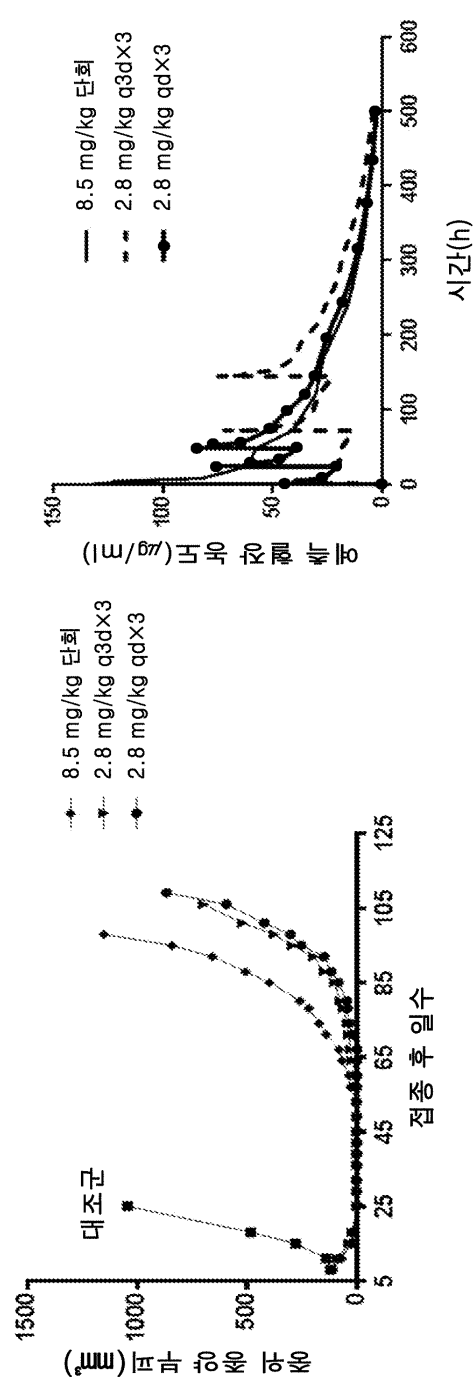


도면9



용량 (mg/kg)	일정	T/C (%)	Log 세포 사멸	CR	Cmax (μg/ml)	Cavg (μg/ml)	AUC 0-540 (hr*μg/ml)
2.8	단회	3	1.5	2/6	43	7	3740
5.6	단회	0	2.7	4/6	86	15	7481
8.5	단회	0	3.9	6/6	131	23	11354

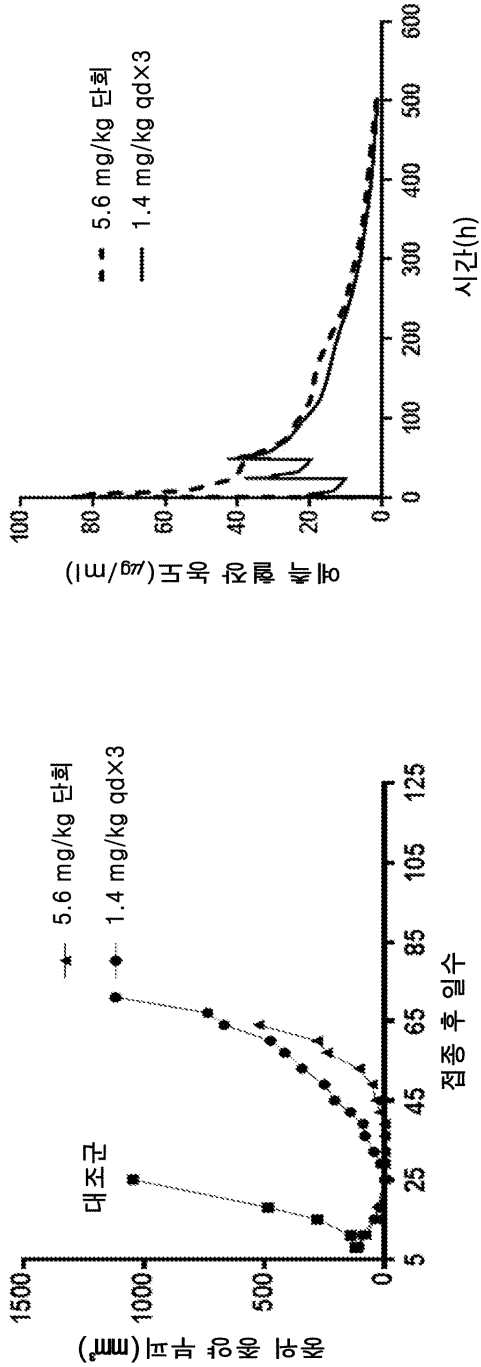
도면10



용량 (mg/kg)	일정	총 용량 (mg/kg)	T/C (%)	Log 세포 사멸	CR	무종양 (120 일)	C _{max} (μg/ml)	C _{avg} (μg/ml)	AUC 0-540 (hr*μg/ml)
8.5	단회	8.5	0	3.9	6/6	0/6	131	23	11354
2.8	qd x 3	8.4	0	4.6	6/6	1/6	85	28	10961
2.8	q3d x 3	8.4	0	4.1	6/6	2/6	75	21	10762

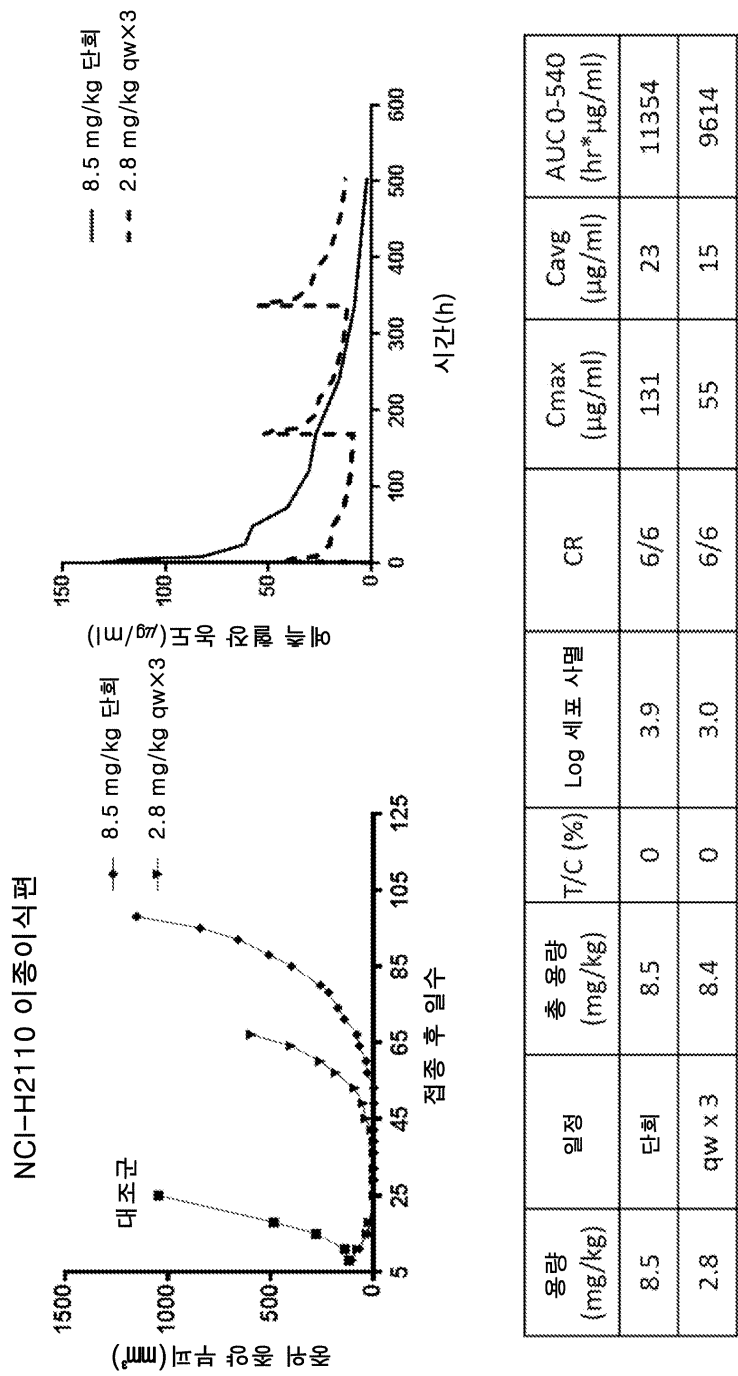
도면11

NCI-H2110 이종이식편



용량 (mg/kg)	일정	총 용량 (mg/kg)	T/C (%)	Log 세포 사멸	CR	Cmax (μg/ml)	Cavg (μg/ml)	AUC 0-540 (hr*μg/ml)
5.6	단회	5.6	0	2.7	4/6	86	15	7481
1.4	qd x 3	4.2	0	2.5	4/6	43	14	5480

도면12



서열 목록

<110> IMMUNOGEN, INC.
LUTZ, ROBERT J
PONTE, JOSE

<120> ANTI-FOLR1 IMMUNOCONJUGATE DOSING REGIMENS

<130> 2921.055PC04/EKS/CLD

<150> 61/888,365

<151> 2013-10-08

<150> 61/888,337
 <151> 2013-10-08
 <150> 61/948,363
 <151> 2014-03-05
 <150> 62/004,815
 <151> 2014-05-29
 <160> 16
 <170> KopatentIn 3.0
 <210> 1
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

Met Ala Gln Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu Leu Leu Val Trp Val

1 5 10 15
 Ala Val Val Gly Glu Ala Gln Thr Arg Ile Ala Trp Ala Arg Thr Glu
 20 25 30
 Leu Leu Asn Val Cys Met Asn Ala Lys His His Lys Glu Lys Pro Gly
 35 40 45
 Pro Glu Asp Lys Leu His Glu Gln Cys Arg Pro Trp Arg Lys Asn Ala
 50 55 60
 Cys Cys Ser Thr Asn Thr Ser Gln Glu Ala His Lys Asp Val Ser Tyr
 65 70 75 80

Leu Tyr Arg Phe Asn Trp Asn His Cys Gly Glu Met Ala Pro Ala Cys
 85 90 95
 Lys Arg His Phe Ile Gln Asp Thr Cys Leu Tyr Glu Cys Ser Pro Asn
 100 105 110
 Leu Gly Pro Trp Ile Gln Gln Val Asp Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg
 115 120 125
 Val Leu Asn Val Pro Leu Cys Lys Glu Asp Cys Glu Gln Trp Trp Glu
 130 135 140
 Asp Cys Arg Thr Ser Tyr Thr Cys Lys Ser Asn Trp His Lys Gly Trp

145 150 155 160
 Asn Trp Thr Ser Gly Phe Asn Lys Cys Ala Val Gly Ala Ala Cys Gln
 165 170 175
 Pro Phe His Phe Tyr Phe Pro Thr Pro Thr Val Leu Cys Asn Glu Ile
 180 185 190
 Trp Thr His Ser Tyr Lys Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg
 195 200 205
 Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu
 210 215 220

 Val Ala Arg Phe Tyr Ala Ala Ala Met Ser Gly Ala Gly Pro Trp Ala
 225 230 235 240
 Ala Trp Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Met Leu Leu Trp Leu Leu
 245 250 255
 Ser

<210> 2

<211> 771

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

atggctcagc ggatgacaac acagctgctg ctcttcttag tgtgggtggc tgtagtaggg	60
gaggctcaga caaggattgc atgggccagg actgagcttc tcaatgtctg catgaacgcc	120
aagcaccaca aggaaaagcc aggccccgag gacaagttgc atgagcagtg tcgaccctgg	180
aggaagaatg cctgctgttc taccaacacc agccaggaag ccataagga tgtttctac	240
ctatatagat tcaactggaa ccaactgtga gagatggcac ctgcctgcaa acggcatttc	300
atccaggaca cctgcctcta cgagtgtcc ccacttgg ggccctggat ccagcaggtg	360
gatcagagct ggcgcaaaga gcggtactg aacgtgcccc tgtgcaaaga ggactgtgag	420
caatggtggg aagattgtcg cacctcctac acctgcaaga gcaactggca caagggtgg	480
aactggactt cagggtttaa caagtgcgca gtgggagctg cctgccaacc tttccatttc	540
tacttccca caccactgt tctgtgcaat gaaatctgga ctactccta caagtcagc	600
aactacagcc gagggagtgg ccgctgcac cagatgtggt tcgaccagc ccagggaac	660
cccaatgagg aggtggcgag gttctatgct gcagccatga gtggggtgg gcctgggca	720

gcctggcctt tctgcttag cctggcccta atgctgctgt ggctgctcag c

771

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 vHC

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Phe Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala His

65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Tyr Asp Gly Ser Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 4

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 vLCv1.00

<400> 4

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Lys Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Ser

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 5

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 vLCv1.60

<400> 5

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Lys Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 vLC CDR1

<400> 6

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala Gly Thr Ser Leu Met His

1 5 10 15

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 vLC CDR2

<400> 7

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 vLC CDR3

<400> 8

Gln Gln Ser Arg Glu Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 vHC CDR1

<400> 9

Gly Tyr Phe Met Asn

1 5

<210> 10

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huMov19 vHC CDR2 - Kabat Defined
 <400> 10
 Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huMov19 vHC CDR2 - Abm Defined
 <400> 11
 Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe
 1 5 10

<210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huMov19 vHC CDR3
 <400> 12

Tyr Asp Gly Ser Arg Ala Met Asp Tyr
 1 5

<210> 13
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huMov19 HC

<400> 13
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Phe Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala His
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Tyr Asp Gly Ser Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 14

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 LCv1.00

<400> 14

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Lys Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Ser

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 15

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huMov19 LCv1.60

<400> 15

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Lys Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> muMov19 vHC CDR2 - Kabat Defined

<400> 16

Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Asn Phe Lys

1

5

10

15

Asp